

**Entwicklung fluoreszierender Chemosensoren zur
Untersuchung von Adenosintriphosphat auf
Zelloberflächen**

Dissertation

zur Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades

von

Alexander Laubach

vorgelegt dem Fachbereich Chemie
der Universität Hamburg

Hamburg 2021

Die vorliegende Arbeit wurde an der Universität Hamburg im Institut für Organische Chemie am Fachbereich Chemie im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. Chris Meier im Zeitraum von April 2017 bis Januar 2021 angefertigt.

1. Gutachter: Prof. Dr. Chris Meier

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Friedrich Haag

Datum der Disputation: 09.04.2021

Druckfreigabe: 16.04.2021

Für Muddi

*A scientist in his laboratory is not only a technician,
he is also a child placed before natural phenomena which impress him like a fairy tale.*

MARIE CURIE

Inhaltsverzeichnis

I. Zusammenfassung.....	I
II. Abstract	IV
1. Einleitung.....	1
2. Kenntnisstand.....	3
2.1. Das purinerge System.....	3
2.2. Fluoreszierende Chemosensoren.....	9
2.3. Lipophile Verankerung	21
2.4. Kovalente Verankerung.....	24
3. Aufgabenstellung.....	28
4. Resultate und Diskussion	30
4.1. Lipophile Verankerung	30
4.2. Kovalente Verankerung.....	74
4.3. Entwicklung neuer Sensoren.....	98
5. Experimenteller Teil	112
5.1. Allgemeines	112
5.2. Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)	116
5.3. Synthesen	122
5.4 Präparation der Liposome.....	248
5.5. Fluoreszenzmessungen	248
6. Sicherheit und Entsorgung	251
7. Literaturverzeichnis.....	265
8. Danksagung	284
9. Eidesstattliche Versicherung	285

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis

a.u.	<i>arbitrary unit</i>
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
AC	Adenylylcyclase
ADC	<i>antibody-drug conjugates</i>
ADO	Adenosin
ADP	Adenosindiphosphat
AG	Antigen
AIDS	<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
AK	Antikörper
AMP	Adenosinmonophosphat
Äquiv.	Äquivalent
Ar	Aryl
ARDS	<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
ATP	Adenosintri-phosphat
BAM	<i>biocompatible anchor for membrane</i>
ber.	berechnet
BINAP	<i>rac-(±)-2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl</i>
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
bzw.	beziehungsweise
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CD39	<i>Cluster of Differentiation 39</i>
CD73	<i>Cluster of Differentiation 73</i>
Chol	Cholesterol
COPD	<i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>
CuAAC	Kupfer-katalysierte Azid-Alkin Cycloaddition
d	Dublett
DAMP	<i>damage-associated molecular pattern</i>

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

DBCO	Dibenzylcyclooctin
DC	Dünnschichtchromatographie
dd	Dublett von Dublett
ddd	Dublett von Dublett von Dublett
DIAD	Azodicarbonsäurediisopropylester
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DPA	Di-(2-picolyl)amin
DPEA	Di-(2-picolyl)(<i>N</i> -ethyl)amin
dt	Dublett von Triplet
EAE	experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis
EE	Ethylacetat
ESI	Elektrospray-Ionisation
EtOH	Ethanol
EWG	<i>electron withdrawing group</i>
FACS	<i>fluorescence-activated cell sorting</i>
FGE	Formylglycin-generierendes Enzym
GPCR	<i>G protein-coupled receptor</i>
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HBTU	2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HIPS	Hydrazino-Pictet-Spengler
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HOMO	<i>highest occupied molecular orbital</i>
IgG	Immunglobulin G
IL-18	Interleukin-18
IL-1 β	Interleukin-1 β
IPF	idiopathische pulmonale Fibrose

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

<i>J</i>	skalare Kopplungskonstante
JIA	juvenile idiopathische Arthritis
konz.	konzentriert
LP-1	Lymphopoietin 1 (humane Krebszelllinie)
LUMO	<i>lowest unoccupied molecular orbital</i>
LUV	<i>large unilamellar vesicles</i>
m	Multipllett
M	molar [mol/L]
m/z	Masse zu Ladungsverhältnis
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
MLV	<i>multilamellar vesicles</i>
MS	Multiple Sklerose
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NK-Zellen	natürliche Killerzellen
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
NTPDase1	Ectonucleosidtriphosphatdiphosphohydrolase 1
p	Quintett
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0)
PE	Petrolether
PEG	Polyethylenglycol
PET	<i>photoinduced electron transfer</i>
P _i	<i>ortho</i> -Phosphat
PMMA	Polymethylmethacrylat
POPC	1-Palmitoyl-2-oleoylphosphatidylcholin
PP _i	Pyrophosphat
ppm	<i>parts per million</i>
q	Quartett
RA	rheumatoide Arthritis
ReAD Me	<i>Regulatory Adenine Nucleotides at Membranes</i>
R _f	Retentionsfaktor

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

RFU	<i>relative fluorescence unit</i>
Rt	Raumtemperatur
s	Singulett
SG	Schutzgruppe
SPAAC	<i>strain-promoted alkyne-azide cycloaddition</i>
SUV	<i>small unilamellar vesicles</i>
SV	Streptavidin
t	Triplett
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
td	Triplett von Dublett
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyranyl
TICT	<i>twisted internal charge transfer</i>
TM	TokyoMagenta
TMDHS	Tetramethyl-9-dimethyl-10-hydro-9-silylanthracen
Toco	α -Tocopherol
Tregs	regulatorische T-Zellen
UDP	Uridindiphosphat
ULV	<i>unilamellar vesicles</i>
UMP	Uridinmonophosphat
UTP	Uridintriphosphat
vgl	vergleiche
ZNS	zentrales Nervensystem

I. Zusammenfassung

Zellen können mithilfe von Signalmolekülen miteinander kommunizieren. Das purinerge System nutzt Purin- und Pyrimidin-Nucleotide als chemische Transmitter, welche in den extrazellulären Raum freigesetzt werden und dort mit unterschiedlichen purinergen Rezeptoren anderer Zellen interagieren. Gestresste, apoptotische oder nekrotische Zellen erzeugen eine entzündungsfördernde Umgebung im extrazellulären Raum, indem sie Adenosintriphosphat in hohen Konzentrationen freisetzen. Dadurch wird eine Vielzahl entzündlicher Mechanismen initiiert und eine Immunantwort eingeleitet. Durch Ektoenzyme wird die Immunantwort reguliert, indem das freigesetzte ATP zunächst zu Adenosinmonophosphat und anschließend zu Adenosin metabolisiert wird, wodurch eine entzündungshemmende Umgebung erzeugt wird. Das purinerge System ist somit an einer Vielzahl von Prozessen beteiligt. Das komplexe und zugleich sensible System bietet neue Targets für die Entwicklung von Wirkstoffen zur Behandlung verschiedener Krankheiten, wie beispielsweise Autoimmunkrankheiten und Krebs. Um einen gezielten Eingriff in das purinerge System für therapeutische Zwecke zu ermöglichen, ist es wichtig, die zugehörigen Mechanismen auf molekularer Ebene im Detail aufzuklären und vorhandene Wissenslücken zu schließen.

Im Hinblick darauf war das Ziel dieses Projektes, fluoreszierende Chemosensoren zur Detektion von ATP zu entwickeln und so zu modifizieren, dass diese auf der Oberfläche von Zellen befestigt werden können. Dadurch sollen in zukünftigen Studien insbesondere der Ort der Freisetzung, die Metabolisierung und die Einflüsse niedriger oder hoher ATP-Konzentrationen auf das gesamte purinerge System untersucht werden.

Eine Möglichkeit, die Verankerung in der Zellmembran zu realisieren, war die Modifikation von Chemosensoren mit lipophilen Linkern. Ausgehend von der Acridin-DPA-Leitstruktur nach HAMACHI wurden *dual-emission* Chemosensoren dargestellt, in denen die Acridineinheit an Alkoxyphenole mit unterschiedlichen Alkylketten gekuppelt ist. Dafür wurde zunächst der Acridin-basierte Fluorophor mittels BUCHWALD-HARTWIG-Kreuzkupplung dargestellt. An den zentralen Fluorophor wurden mittels SUZUKI-Kreuzkupplung jeweils unterschiedliche lipophile Phenoether gekuppelt und anschließend der Dipicolylamin-Rezeptor durch eine Substitutionsreaktion eingeführt. In den anschließenden Fluoreszenzemissionsstudien wurde die Sensitivität und Selektivität der lipophilen *dual-emission* Chemosensoren gegenüber

ZUSAMMENFASSUNG

unterschiedlichen Nucleotiden und Pyrophosphat untersucht. Dabei zeigte sich eine hohe Sensitivität im niedrigen mikromolaren Bereich, jedoch konnte keine Selektivität gegenüber ATP im Vergleich zu anderen Nucleotidpolyphosphaten beobachtet werden. Der *dual-emission* Chemosensor konnte lediglich zwischen Nucleotidmono- und polyphosphaten unterscheiden.

Ausgehend von diesen Beobachtungen wurde ein DPEA-Naphthalimid-basierter Chemosensor nach der Leitstruktur von MORO entwickelt, der eine verbesserte Selektivität gegenüber ATP aufweisen sollte. Die Synthese startete mit der Einführung eines Ethyldiamin *Spacers* am Naphthalimid-Fluorophor. Anschließend wurden unterschiedliche lipophile Alkylketten mittels Amidsynthese eingeführt. Im letzten Syntheseschritt wurde der zuvor dargestellte Dipicolylethylamin Rezeptor an den Fluorophor gekuppelt und schließlich die lipophilen Chemosensoren hinsichtlich ihrer Fluoreszenzeigenschaften untersucht. Wie bereits bei den zuvor untersuchten *dual-emission* Chemosensoren konnte auch hier eine hohe Sensitivität im niedrigen mikromolaren Bereich beobachtet werden. Darüber hinaus zeigten die Zn-DPEA-Chemosensoren eine erhöhte Selektivität zu ATP gegenüber anderen Phosphaten. Die Untersuchung der Verankerungseigenschaften der verschiedenen lipophilen Linker in Zellmembranen erfolgte in Liposomen und anschließend in Zellen. Bei den durchgeführten Liposomtests konnte beobachtet werden, dass die dargestellten Chemosensoren mit der Lipiddoppelschicht interagierten. Die in den Liposomen dispergierten Sensoren wurden anschließend fluoreszenzspektroskopisch untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass entgegen der erwarteten Fluoreszenzintensitätszunahme die Zugabe von ATP keinen Einfluss auf die Fluoreszenzintensität hatte. Des Weiteren wurden Zelltests in Kooperation mit der Arbeitsgruppe um HAAG am Universitätsklinikum in Hamburg-Eppendorf (UKE) durchgeführt. Dabei wurde festgestellt, dass die lipophilen Chemosensoren durch die Zellmembran penetrierten und im Zellinneren Mitochondrien anfärbten.

Mit dem Ziel, eine Penetration durch die Zellmembran zu verhindern, wurden unterschiedliche Modifikationen vorgenommen. Als zusätzliche *Spacer* wurden PEG-Einheiten eingeführt, die sowohl die räumliche Distanz zwischen Sensor und Linker vergrößern, um den Erhalt der sensorischen Eigenschaften zu gewährleisten, als auch die Polarität des Chemosensors insgesamt erhöhen, wodurch eine bessere Wasserlöslichkeit erzielt werden konnte. Zusätzlich wurden neben den Alkylketten weitere lipophile Linker wie Tocopherol und

ZUSAMMENFASSUNG

Cholesterol eingeführt. Mit den modifizierten Chemosensoren wurden Fluoreszenzemissionsstudien sowie Liposom- und Zelltests durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass eine Kombination aus mehreren PEG-Einheiten als *Spacer* und Cholesterol als lipophilem Linker eine Penetration durch die Membran stark reduzieren konnte. Somit wurden erfolgreich Chemosensoren entwickelt, die durch lipophile Wechselwirkungen auf Zellmembranen verankert wurden.

Eine weitere Möglichkeit, die Membran-Verankerung zu realisieren, ist die Modifikation von Chemosensoren durch kovalent-bindende Linker. Durch die Einführung bioorthogonaler Linker konnte mittels „Click“-Chemie eine kovalente Verankerung der Chemosensoren auf der Zelloberfläche realisiert werden. Zunächst wurden dafür Zn-DPEA-Chemosensoren entwickelt, die durch verschiedene Linker mit einem terminalen Alkin oder Azid sowie Maleimid oder HIPS modifiziert wurden. Nach der erfolgreichen Synthese wurden Fluoreszenzemissionsstudien durchgeführt. Dabei konnte beobachtet werden, dass die Funktionalisierung des Linkers unerwarteterweise einen starken Einfluss auf die Selektivität des Sensors gegenüber unterschiedlichen Nucleotiden hat. So führte beispielsweise die Einführung einer Azidgruppe zu einer erhöhten Selektivität gegenüber Nucleosidmonophosphaten. Diese Eigenschaft wurde bereits für unterschiedliche CD73-Enzyminhibitionsassays genutzt, wobei der Einsatz des modifizierten Chemosensors eine Konzentrationsbestimmung von AMP in Echtzeit ermöglichte. In einem weiteren Experiment konnte die kovalente Verankerung des Azid-modifizierten Chemosensors auf der Zelloberfläche mittels *strain-promoted alkyne-azide cycloaddition* realisiert werden.

Die Erkenntnis, dass sich eine Modifikation des Linkers auf die Selektivität des Chemosensors auswirkt, wurde sich in einem weiteren Ansatz zunutze gemacht. Bei diesem Ansatz wurde der Zn-DPEA-Chemosensor durch einen Alkyllinker mit terminal gebundenem Thymin modifiziert, welches über Wasserstoffbrückenbindungen mit dem Adenin in ATP interagiert. Durch einen mittels molekularer Modellierung optimierten Abstand zwischen dem Rezeptor und der Base Thymin konnte somit ein Chemosensor entwickelt werden, der bei einer hohen Sensitivität im niedrigen mikromolaren Bereich zusätzlich eine hohe Selektivität gegenüber ATP aufwies.

II. Abstract

Cell-to-cell communication is mediated by signaling molecules. In the purinergic system, purine and pyrimidine nucleotides are released into extracellular space, where they act as chemical transmitters. Stressed, apoptotic or necrotic cells induce an inflammatory environment in extracellular space by releasing adenosine triphosphate in high concentrations. This initiates various inflammatory mechanisms and triggers an immune response. Ectoenzymes regulate the immune response by metabolising released ATP first to adenosine monophosphate and subsequently to adenosine, thereby creating an anti-inflammatory environment. Thus, the purinergic system is involved in a variety of processes. The complex and sensitive system provides new targets for the development of drugs for the treatment of several diseases, such as autoimmune diseases and cancer. In order to enable a targeted manipulation of the purinergic system for therapeutic purposes, it is important to elucidate associated molecular mechanisms in detail. The aim of this thesis was to develop fluorescent chemosensors for the investigation of ATP and to modify their structures so that they can be attached to cell surfaces. Thus, the developed sensors are intended to promote future studies that will elucidate the site of release, metabolism and the effects of low or high ATP concentrations on the entire purinergic system. One possibility to realize cell membrane anchoring was to modify the chemosensors by adding lipophilic linkers. Based on the acridine-DPA lead structure discovered by HAMACHI, *dual-emission* chemosensors were synthesized in which the acridine unit is coupled to alkoxyphenols with different alkyl chains. For this purpose, first, the acridine-based fluorophore was synthesized using BUCHWALD-HARTWIG cross-coupling. After coupling different lipophilic phenol ethers to the central fluorophore using SUZUKI cross-coupling, the dipicolylamine receptor was introduced by a substitution reaction. Fluorescence emission studies were performed to investigate the sensitivity and selectivity of the synthesized lipophilic dual emission chemosensors towards different nucleotides and pyrophosphate. The sensors showed high sensitivity in low micromolar range but no selectivity towards ATP compared to other nucleotide polyphosphates. The *dual-emission* chemosensor only was able to differentiate nucleotide mono- and polyphosphates.

Based on these observations, a DPEA naphthalimide-based chemosensor was developed according to the lead structure discovered by MORO that was intended to show an improved selectivity towards ATP. Synthesis started with the introduction of an ethylenediamine spacer

ABSTRACT

at the naphthalimide fluorophore. Subsequently, different lipophilic alkyl chains were introduced by amide syntheses. In the final synthesis step, the previously synthesized dipicolylethylamine receptor was coupled to the fluorophore. Fluorescence emission studies of the lipophilic chemosensors were carried out. Similar to the previously described dual emission chemosensors, a high sensitivity in low micromolar range was observed. Furthermore, the Zn-DPEA chemosensors showed an increased selectivity towards ATP compared with other phosphates. The anchoring qualities of the different lipophilic linkers in cell membranes were investigated in liposomes and cells. Liposome assays revealed that the synthesized chemosensors interacted with lipid bilayers. It was found that an addition of ATP to the coated liposomes did not affect their fluorescence intensities. This observation is contrary to the expected increase in fluorescence intensity. Furthermore, cell tests were performed in cooperation with the research group of HAAG at Universitätsklinikum in Hamburg-Eppendorf (UKE). It was observed that the lipophilic chemosensors penetrated through cell membranes and stained mitochondria inside the cell. Various modifications were made aiming to prevent penetration through cell membranes. PEG units were introduced as additional spacers, which increase the distance between sensor and linker as well as the polarity of the chemosensor, resulting in a higher water solubility.

In addition to the alkyl chains, other lipophilic linkers such as tocopherol and cholesterol were introduced. Fluorescence emission studies as well as liposome and cell tests were performed using the modified chemosensors. It was shown that a combination of several PEG units as spacer and cholesterol as lipophilic linker strongly reduced the sensors' membrane penetration. Thus, chemosensors were developed, synthesized and successfully anchored to cell membranes by lipophilic interactions, enabling future investigations of extracellular ATP.

Another approach to realize membrane anchoring is to modify chemosensors by introducing covalently binding linkers. The introduction of bioorthogonal linkers enabled covalent anchoring of the chemosensors to cell surfaces using click-chemistry. For this purpose, Zn-DPEA chemosensors were developed that exhibit various linkers with terminal alkyne, azide, maleimide or HIPS moiety. After their successful syntheses, fluorescence emission studies were performed. It was observed that functionalization of the linker strongly influenced the sensor's selectivity towards different nucleotides.

ABSTRACT

For example, the introduction of an azide moiety increased the sensor's selectivity towards nucleoside monophosphates. This property has already been successfully applied in different CD73 enzyme inhibition assays, where the functionalized chemosensor enabled real-time determination of AMP concentrations. In another experiment, covalent anchoring of the azide-modified chemosensor on cell surfaces was realized by strain-promoted alkyne-azide cycloaddition.

The discovery that modifying the linker affects the chemosensor's selectivity was used in another approach. In this approach the Zn-DPEA chemosensor was modified by an alkyl linker with terminally bound thymine, which interacts with the adenine in ATP via hydrogen bonds. By optimizing the distance between the receptor and the base thymine using molecular modeling, a chemosensor was developed that showed high sensitivity in low micromolar range and high selectivity towards ATP.

1. Einleitung

Eine konstante Energiezufuhr ist essenziell für alle lebenden Systeme. Die Energie wird innerhalb einer Zelle hauptsächlich für drei Zwecke verwendet: für die Synthese von Makro- und Biomolekülen aus einfachen Bausteinen, für die mechanische Arbeit bei zellulären Bewegungen wie Muskelkontraktionen und für den aktiven Transport von Molekülen und Ionen. Bei der Energieversorgung spielt Adenosintriphosphat **1** (ATP) eine zentrale Schlüsselrolle als universaler Energieträger in biologischen Systemen.^{1,2}

Die Energie wird bei der Hydrolyse der Phosphorsäureanhydridbindungen freigesetzt. Durch Enzyme wird das ATP zu Adenosindiphosphat **2** (ADP) und ortho-phosphat (P_i) oder zu Adenosinmonophosphat **3** (AMP) und Pyrophosphat (PP_i) hydrolysiert. Die bei der Spaltung freigesetzte Energie wird für die Arbeitsleistung in der Zelle verwendet (Abb. 1).^{1,3,4}

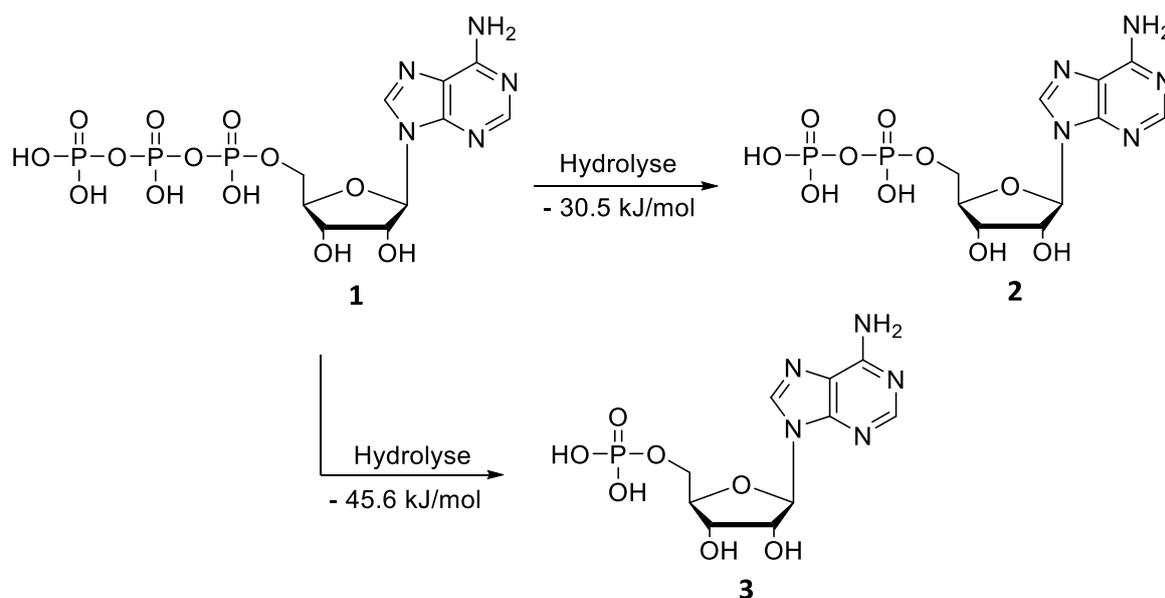


Abb. 1: Hydrolyse von ATP **1** zu ADP **2** bzw. AMP **3** unter Lieferung der entsprechenden Energiebeiträge.

Neben der Energiegewinnung werden die Adenosin-Nucleotide auch für die Zell-Zell-Kommunikation und bei intrazellulären Signaltransduktionen als primäre und sekundäre Botenstoffe benötigt. Daraus resultiert eine zentrale Bedeutung der Adenosin-Nucleotide für alle extrazelluläre und intrazelluläre, biologische Prozesse.⁵

EINLEITUNG

Während die Nutzung dieser Moleküle als Energiequelle seit Jahrzehnten bekannt ist, rückt die Funktion verschiedener Nucleotide – oder deren Vorläuferverbindungen – als Signalmoleküle immer stärker in den Fokus der Wissenschaft.⁶ Ein besonderes Interesse gilt dabei der von extrazellulären Adenosin-Nucleotiden hervorgerufenen pro-inflammatorischen Wirkung und deren Einfluss auf Entzündungsprozesse.⁷ Es soll aufgeklärt werden, inwiefern Ort und Zeit der ATP-Freisetzung sowie die Umwandlung der Nucleotide durch Zellmembran-assoziierte Enzyme entzündungsfördernde Prozesse beeinflussen.⁸

Um diese und weitere Fragen zu klären, wurde ein lokales Netzwerk aus Forschern in Hamburg gegründet. Das *Regulatory Adenine Nucleotides at Membranes* (ReAD Me, SFB 1328) ist ein kollaboratives, wissenschaftliches Zentrum aus internationalen und nationalen Experten, welche durch interdisziplinäre Zusammenarbeit die Bedeutung von Nucleotiden erforschen.^{9–12} Dabei gilt eine besondere Aufmerksamkeit der Erforschung und Entwicklung neuer Diagnosemethoden und Behandlungsstrategien von unterschiedlichen Krankheiten.

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit der Entwicklung, Synthese und Untersuchung von fluoreszierenden Chemosensoren, welche dazu eingesetzt werden sollen, die extrazelluläre ATP-Konzentration lokal zu bestimmen.^{13–16} Durch den Einsatz solcher zellmembranverankerten Sensoren soll die biochemische Bedeutung von ATP bei Signaltransduktionsprozessen aufgeklärt werden.

2. Kenntnisstand

2.1. Das purinerge System

Zellen können durch interzelluläre Kanäle (*Gap Junctions*) oder über die Freisetzung von Signalmolekülen mittels Diffusion oder aktivem Transport in den extrazellulären Raum miteinander kommunizieren. Bei den Signalmolekülen handelt es sich um chemische Transmitter, welche als Botenstoffe zwischen den einzelnen Zellen fungieren. Die Übertragung dieser Moleküle kann durch eine parakrine, autokrine oder endokrine Sekretion stattfinden. Als parakrine Sekretion wird ein Mechanismus bezeichnet, bei dem abgegebene Signalmoleküle einer Zelle auf die unmittelbare Umgebung der Zelle wirken. Die Botenstoffe werden also nicht wie bei der endokrinen Sekretion über das Blut an ihre Zielzelle übertragen, sondern wirken lokal auf die direkten Nachbarzellen. Bei der autokrinen Sekretion setzt die Zelle Botenstoffe frei, die sie auf sich selbst wirken. Wie bei der parakrinen Sekretion findet die Übertragung der Signalmoleküle auch hier nicht über ein Blutgefäß statt (Abb. 2).^{1,2,17}

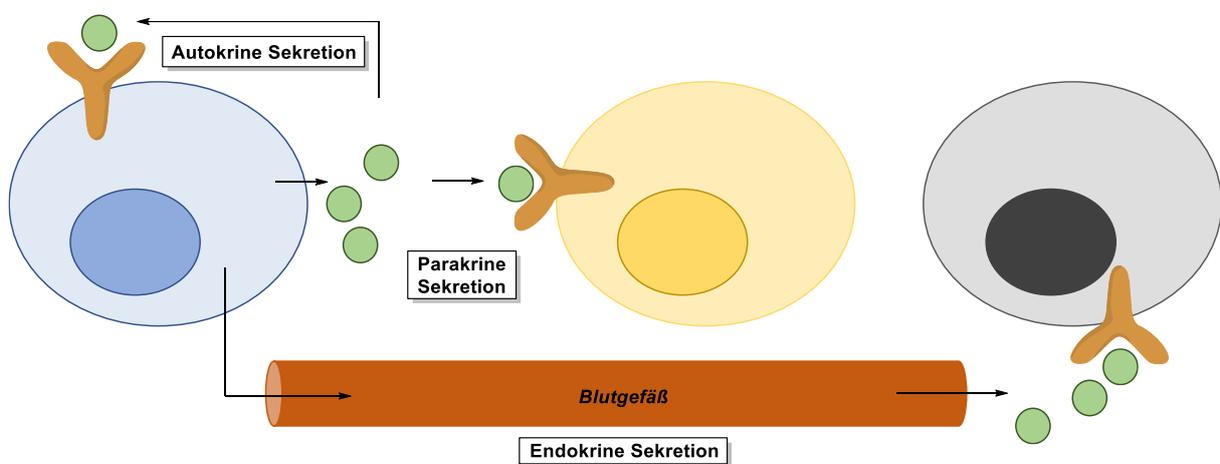


Abb. 2: Schematische Darstellung der Signalübertragung unterschiedlicher Sekretionsmechanismen. Bei der autokrinen Sekretion wirkt ein zuvor von einer Zelle (blau) abgegebener Botenstoff (grün) auf die Zelle selbst. Wirkt der Botenstoff auf eine benachbarte Zelle (gelb), wird der Sekretionsmechanismus als parakrine Sekretion bezeichnet. Gelangt der Botenstoff über ein Blutgefäß an die Zielzelle (grau), wird der Vorgang als endokrine Sekretion bezeichnet.

Das purinerge System nutzt Purin- und Pyrimidin-Nucleotide als chemische Transmitter, welche in den extrazellulären Raum freigesetzt werden und dort über die verschiedenen Sekretionsmechanismen mit unterschiedlichen purinergen Rezeptoren interagieren.¹⁷

KENNTNISSTAND

Während ATP innerhalb der Zelle in millimolaren Konzentrationen vorliegt, ist es unter normalen Bedingungen außerhalb der Zelle nur in nanomolaren Konzentrationen vorzufinden.¹⁸

Die kontrollierte Freisetzung von ATP aus intakten Zellen wurde als erstes bei Neuronen beobachtet.¹⁹ Weiterführende Arbeiten zeigten, dass ähnliche Signalmechanismen auch bei anderen physiologischen Prozessen erfolgen, wie beispielsweise der Aktivierung unterschiedlicher Zellen des Immunsystems.²⁰ Die Aktivierung von T-Zellen des Immunsystems wird durch eine autokrine Freisetzung von ATP durch einen Pannexin-1-Kanal induziert. Darüber hinaus kann ATP auch über andere Zellmembran-Kanäle, einschließlich weiterer Pannexin- und Connexin-Kanäle sowie P2X₇R-Poren, in den extrazellulären Raum gegeben werden.^{21,22} Das freigesetzte ATP interagiert mit auf der Zelloberfläche befindlichen purinergen Rezeptoren, welche in drei Familien unterteilt werden: P2X-, P2Y- und P1-Rezeptoren (Abb. 3).⁷ Die sieben Mitglieder der inotropen P2X-Rezeptoren sind ATP-gesteuerte Kationenkanäle, welche durch die Aktivierung den aktiven Transport von Kationen ermöglichen. Durch diesen Kanal findet ein Austausch von Kationen statt: Natrium- und Calciumkationen gelangen in die Zelle, Kaliumkationen können diese verlassen.²³ Durch den rasanten Anstieg der Ca²⁺-Konzentration innerhalb der Zelle wird eine Vielzahl an pro-inflammatorischen Prozessen eingeleitet.^{24,25} Bei den acht metabotropen P2Y-Rezeptoren handelt es sich um G-Protein gekoppelte Rezeptoren (GPCRs), welche durch ATP aber auch durch andere Nucleotide, wie ADP, Uridintriphosphat (UTP), Uridindiphosphat (UDP) oder UDP-Glucose, aktiviert werden und ebenfalls pro-inflammatorische Prozesse regulieren.²⁶ Die vier Mitglieder der P1-Rezeptoren gehören, wie die P2Y-Rezeptoren, zu den G-Protein gekoppelten Rezeptoren und werden durch Adenosin (ADO) aktiviert.²⁷ Die Aktivierung der P1-Rezeptoren führt zu einer Zunahme von anti-inflammatorischen Vorgängen und reguliert somit die Immunantwort. Die Aktivierung der purinergen Rezeptoren auf Immunzellen kann somit sowohl pro- als auch antiinflammatorische Mechanismen auslösen, welche maßgeblich an der Immunantwort beteiligt sind (Abb. 3).^{28,29}

Gestresste, apoptotische oder nekrotische Zellen erzeugen eine pro-inflammatorische Umgebung im extrazellulären Raum, indem sie ATP in hohen Konzentrationen freisetzen. Dadurch wird eine Vielzahl entzündlicher Mechanismen initiiert und eine Immunantwort eingeleitet.^{30,31} Das so freigesetzte ATP wird vom Immunsystem als *damage-associated*

molecular pattern (DAMP) erkannt und dient infolgedessen als Ortungssignal, durch das Phagozyten zu Entzündungsherden geführt werden und eine Eliminierung der geschädigten bzw. sterbenden Zelle eingeleitet wird.³² Die purinerge Signaltransduktion ist außerdem essentiell für die Aktivierung von Inflammasomen, bei denen es sich um cytosolische Multiproteinkomplexe handelt. Diese Proteinkomplexe sind entscheidend für die Aktivierung von Entzündungsreaktionen, indem sie die pro-inflammatorischen Zytokine Interleukin-1 β (IL-1 β) und Interleukin-18 (IL-18) freisetzen.³³

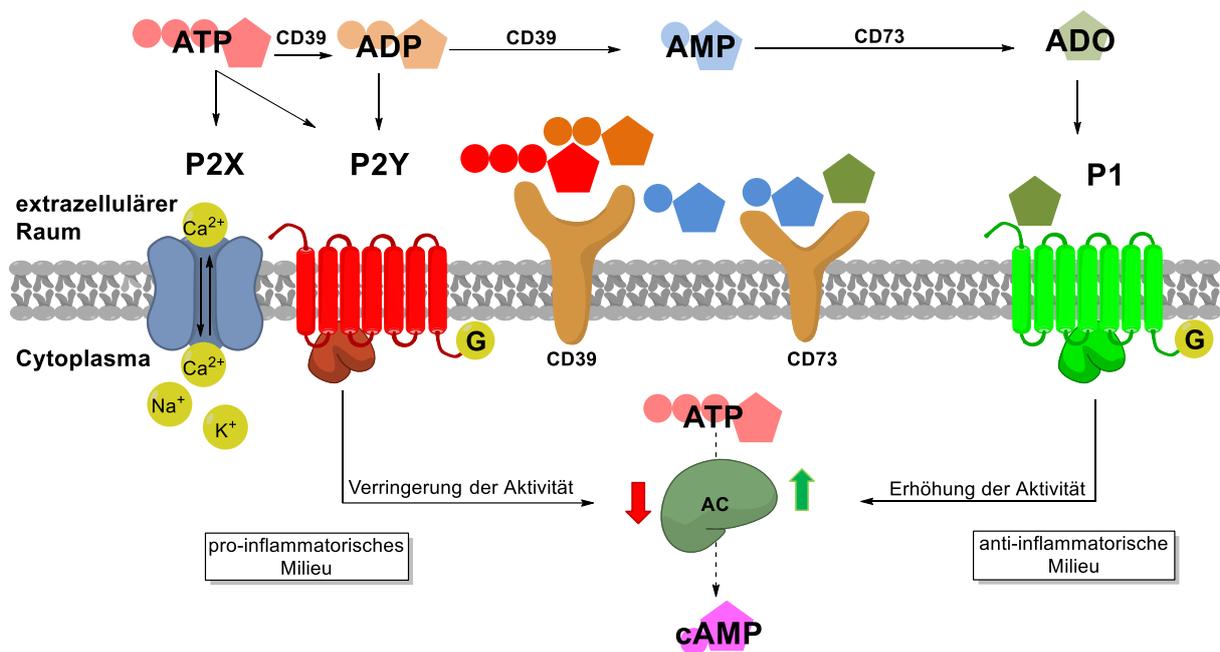


Abb. 3: Schematische Darstellung des purinergen Systems. Durch das Auftreten eines pathologischen Effekts wird eine Entzündungsreaktion in den verschiedenen Zelltypen hervorgerufen. Die gestresste, apoptotische oder nekrotische Zelle setzt über einen autokrinen Vorgang mittels eines Pannexin-1-Kanals die primären Botenstoffe ATP und ADP aus dem Zellinneren in den extrazellulären Raum frei. Das ATP aktiviert P2X- und P2Y-Rezeptoren des purinergen Systems, was ein pro-inflammatorisches Milieu erzeugt. Im extrazellulären Raum werden ATP und ADP rapide über das Ektoenzym Ektonucleosidtriphosphatdiphosphohydrolase 1 (NTPDase1, CD39) zu AMP metabolisiert. In einem zweiten Schritt wird durch die Ekto-5'-Nucleotidase (5'-NT, CD73) das gebildete AMP zu Adenosin hydrolysiert. Das Adenosin interagiert mit den P1-Rezeptoren, was ein anti-inflammatorisches Milieu erzeugt. Durch die Aktivierung der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCRs) wird das entsprechende G-Protein freigesetzt, welches entweder die Aktivität der Adenylcyclase (AC) hemmt (P2Y) oder verstärkt (P1). Die AC katalysiert die Umsetzung von ATP zu cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP), welches als sekundärer Botenstoff ein wichtiger Bestandteil der Signalkaskade ist.

Im extrazellulären Raum wird der primäre Botenstoff ATP zügig zu AMP metabolisiert. Das AMP wird anschließend langsam zu ADO umgesetzt. Dieser Hydrolysevorgang erfolgt über

KENNTNISSTAND

zwei Stufen und wird durch Ektoenzyme auf der Zelloberfläche reguliert.³⁴ Im ersten Schritt werden ATP und ADP durch die Ektonucleosidtriphosphatdiphosphohydrolase 1 (NTPDase1) zu AMP metabolisiert. Die NTPDase1 wird auch als *Cluster of Differentiation 39* (CD39) bezeichnet.³⁵ Im zweiten Schritt wird im extrazellulären Raum durch die Ekto-5'-Nucleotidase (5'-NT), welche auch als *Cluster of Differentiation 73* (CD73) bekannt ist, AMP zu ADO hydrolysiert (Abb. 3).^{10,36,37} Durch die Aktivierung der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren P2Y und P1 wird das entsprechende G-Protein freigesetzt, welches seinerseits die Adenylylcyclase (AC) entweder hemmt (P2Y) oder aktiviert (P1). Die AC katalysiert die Bildung des sekundären Botenstoffs cyclisches Adenosinmonophosphat (cAMP) aus ATP unter der Abspaltung von Pyrophosphat. Das gebildete cAMP ist als sekundärer Botenstoff Teil der Signalkaskade im Zellinneren und interagiert mit anderen Proteinen, wie der Proteinkinase A (PKA) und Cyclonucleotid-regulierten Kationenkanälen, in dem es diese reguliert.³⁸

Bei dem purinergen System handelt es sich somit um ein komplexes System, welches die Immunantwort reguliert. Wird dieses sensible System gestört, kann dies infolgedessen zu verschiedenen Problemen führen, die im folgenden Abschnitt näher betrachtet werden.

Es gibt zunehmend Hinweise dafür, dass Mikroorganismen sich der Kontrolle durch das Immunsystem entziehen können, indem sie Aspekte des purinergen Systems für sich nutzen.³⁹ Pathogene können Ectonucleotidasen auf der Oberfläche der Zelle nutzen, um ein Adenosinreiches Milieu zu erzeugen, wodurch sie sich der Entdeckung durch das Immunsystem entziehen.^{40,41} Es konnte beispielsweise beobachtet werden, dass der *Leishmania* Parasit vermehrt Ectonucleotidasen auf der Wirtszelle exprimiert, wodurch ein anti-inflammatorisches Milieu erzeugt wird. Die hohe Konzentration an Adenosin führt zu einer Beeinträchtigung der Immunantwort.^{41,42} Ein ähnliches Phänomen konnte auch bei Pilzinfektionen durch *Candida parapsilosis* beobachtet werden.⁴³ Das Bakterium *Legionella pneumophila* ist mit einer Ecto-Triphosphat-Diphosphohydrolase ausgestattet, die dem menschlichen CD39 sehr ähnlich ist. Dadurch wird es dem Bakterium erleichtert, in die Makrophagen und Epithelzellen des Wirtes zu gelangen.⁴⁴ Neben Parasiten, Pilzen und Bakterien können auch Viren sich diesen Mechanismus zunutze machen. Patienten die mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) infiziert sind, haben eine verstärkte CD39-Expression auf ihren Lymphozyten.⁴⁵ Die aus der HIV-Infektion resultierende Krankheit *Acquired Immune Deficiency Syndrome* (AIDS) führt zu einer Zerstörung des Immunsystems.⁴⁶

KENNTNISSTAND

Es konnte eine Korrelation zwischen der CD39-Expression auf regulatorischen T-Zellen (Tregs) und dem Krankheitsverlauf nachgewiesen werden.⁴⁷

Aber nicht nur Infektionen, sondern auch körpereigene Funktionen können zu einer Störung der komplexen Mechanismen des purinergen Systems führen. So können Immuntoleranzen gegenüber körpereigenen Antigenen gestört werden, wodurch die Entwicklung verschiedener Autoimmunkrankheiten gefördert wird.⁴⁸ Bei CD73-Knockout-Mäusen mit experimenteller autoimmuner Enzephalomyelitis (EAE) konnte eine Resistenz gegen die Induktion der allergischen Enzephalomyelitis und eine geringere Anzahl von Entzündungszellen im zentralen Nervensystem (ZNS), im Vergleich zum Wildtyp der Mäuse, nachgewiesen werden.⁴⁹ Die EAE ist eine durch Injektion von verschiedenen Proteinen ausgelöste Entzündung des ZNS in Labortieren, welche der menschlichen Multiplen Sklerose (MS) sehr ähnlich ist. In der experimentellen biomedizinischen Forschung wird die EAE als Tiermodell für MS verwendet. Entsprechende Erkenntnisse aus diesen Experimenten können somit Ansätze für neue Behandlungsmethoden von MS fördern.⁵⁰

Eine weitere chronische Entzündungserkrankung ist die rheumatoide Arthritis (RA), bei der eine Entzündung der Gelenke vorliegt. Es konnte eine hohe Expression von CD39 auf CD4⁺ T-Zellen von Patienten mit der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) nachgewiesen werden.⁵¹ Der Wirkstoff Methotrexat wird bei der klinischen Behandlung von Arthritis eingesetzt. Die anti-inflammatorische Wirkung des Wirkstoffs sorgt für eine Abnahme der Entzündungsbeschwerden durch eine erhöhte Freisetzung von Adenosin-Nucleotiden und deren CD73-basierte Metabolisierung zu Adenosin.⁵²

Auch bei dem Auftreten von allergischen Reaktionen innerhalb der Lunge nimmt das CD73 eine zentrale Schlüsselrolle ein: Im Tierversuch zeigten CD73-Knockout-Mäuse eine reduzierte bronchiale Hyperreaktivität gegen Methacholin im Vergleich zu dem Wildtyp der Mäuse.^{53,54} Bei Methacholin handelt es sich um einen Hyperreaktivität-auslösenden Arzneistoff aus der Gruppe der Muskarinrezeptor-Agonisten, welcher in einem Lungen-Provokationstest zum Einsatz kommt.⁵⁵

Die Rolle des purinergen Systems bei Lungenkrankheiten gerät immer weiter in den Fokus der Wissenschaft.⁵⁶ Bei dem *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) kommt es zu einem zumeist lebensbedrohlichen Krankheitsverlauf infolge eines akuten Lungenversagens aufgrund einer nichtkardinalen Ursache.⁵⁷ Charakterisiert wird das ARDS durch eine akute

KENNTNISSTAND

Lungenentzündung, wodurch die Lunge stark beschädigt wird. Es gibt zurzeit keine spezifische Therapie gegen ARDS und die Sterblichkeitsrate der betroffenen Patienten liegt bei 30-40 %.⁵⁸ Das purinerge System steht nicht nur bei diesem akuten Lungenversagen im Fokus der Forschung sondern auch bei chronischen Lungenerkrankungen wie Asthma, *Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (COPD) und idiopathischer pulmonarer Fibrose (IPF).⁵⁹⁻⁶¹ Die Entwicklung neuer Therapieansätze zur Behandlung akuter sowie chronischer Lungenerkrankungen zielt auf Targets innerhalb des purinergen Systems. Die Rolle von ATP bei einem akuten Lungenversagen und bei chronischen Lungenentzündungen wird kontrovers in der Wissenschaft diskutiert und ist noch nicht genau aufgeklärt. Eine Schließung dieser Wissenslücken kann dazu beitragen, verschiedene Lungenerkrankungen besser zu behandeln.^{56,62,63}

Ein weiterer Forschungsschwerpunkt im Zusammenhang mit dem purinergen System richtet sich auf die Entwicklung von neuen Therapien gegen Krebs. Eine große Anzahl an Hinweisen deutet darauf hin, dass die Interaktion zwischen Tumorzellen und ihrem Mikrokosmos essentiell für die Karzinogenese ist.^{64,65} In einem neoplastischen Milieu, in dem neue Tumore gebildet werden, arbeiten Tumorzellen und Zellen des Immunsystems eng zusammen. Durch die Freisetzung von Adenosin wird ein immunsuppressives Milieu erschaffen, wodurch die Tumorenbildung gefördert wird.^{66,67} Durch die Inhibierung von CD39 wird die Adenosinkonzentration verringert, wodurch eine rasche Bildung neuer Tumore unterdrückt wird.⁶⁸ Auf verschiedenen Krebszellen wurden eine hohe Expression und Aktivität von CD39 und CD73 beobachtet, wodurch die Annahme bestätigt wird, dass diese Enzyme eine entscheidende Rolle bei der Bildung neuer Tumore spielen.⁶⁸⁻⁷⁰ Die Ectonucleotidasen CD39 und CD73 sind somit aktuelle Targets bei der Entwicklung neuer antitumoraler Therapeutika.⁷¹

Die diskutierten Beispiele zeigen, dass das purinerge System an einer Vielzahl von Prozessen beteiligt ist. Das komplexe und zugleich sensible System bietet somit neue Targets bei der Entwicklung von Wirkstoffen zur Behandlung verschiedener Krankheiten. Um einen gezielten Eingriff in das purinerge System für therapeutische Zwecke zu ermöglichen, ist es wichtig, die Mechanismen, die zur Freisetzung von ATP führen, im Detail aufzuklären und vorhandene Wissenslücken zu schließen. Insbesondere der Ort der Freisetzung, die Metabolisierung und die Einflüsse niedriger oder hoher ATP-Konzentrationen auf das gesamte System sollen durch den Einsatz fluoreszierender Chemosensoren besser verstanden werden.

2.2. Fluoreszierende Chemosensoren

Fluoreszierende Chemosensoren sind Moleküle abiotischen Ursprungs, die in der Lage sind, an einen bestimmten Analyten selektiv und reversibel zu binden und darauf mit einer Änderung der Fluoreszenzeigenschaften zu reagieren. Es gibt eine große Anzahl an unterschiedlichen Chemosensoren, die ein wichtiges analytisches Werkzeug bei der Untersuchung verschiedener Analyten mit einem breiten Anwendungsgebiet bilden.^{14,16,72} Der Aufbau eines fluoreszierenden Chemosensors folgt dabei einem bestimmten Muster: ein zentraler Chromophor ist über einen *Spacer* mit einem Rezeptor verbunden. Bei dem Chromophor handelt es sich typischerweise um einen aromatischen Fluorophor, welcher als Elektronenakzeptor fungiert. Neben der Fähigkeit des Rezeptors, den Analyten zu binden, erfüllt er auch die Aufgabe eines Elektronendonators oder als *Quencher*. Der aliphatische *Spacer* verbindet die beiden Einheiten. Innerhalb dieses Systems findet ein *photoinduced electron transfer* (PET) vom Rezeptor auf den Fluorophor statt, was zu einer Fluoreszenzlöschung – dem so genannten *Quenching* – führt. Durch die Bindung des Rezeptors an einen Analyten wird dieser Prozess verhindert oder stark reduziert, wodurch der Chemosensor fluoresziert (Abb. 4).^{73,74}

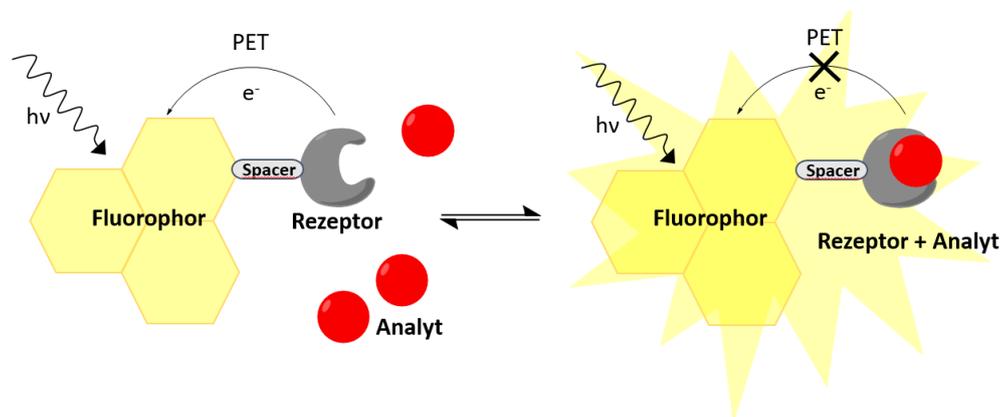


Abb. 4: Schematische Darstellung eines PET-basierten, fluoreszierenden Chemosensors. Der freie Rezeptor (Elektronendonator) überträgt Elektronen auf den Fluorophor (Elektronenakzeptor). Durch die Bindung des Rezeptors an einen Analyten wird der *photoinduced electron transfer* (PET) verhindert oder stark abgeschwächt, wodurch der Sensor fluoresziert.

Der Mechanismus der PET-basierten Chemosensoren kann mit der Molekülorbitaltheorie erklärt werden. Bei der Anregung des Fluorophors durch Licht einer geeigneten Wellenlänge wird ein Elektron aus dem *highest occupied molecular orbital* (HOMO) in das *lowest*

unoccupied molecular orbital (LUMO) transferiert. Der räumlich in der Nähe befindliche Rezeptor überträgt nun ein Elektron aus seinem energetisch höher gelegenen HOMO in das einfach besetzte, energetisch niedriger gelegene HOMO des Fluorophors, wodurch es zu einer Fluoreszenzlöschung kommt. Durch die Bindung eines Analyten an den Rezeptor wird das HOMO des Rezeptors herabgesetzt, wodurch ein Elektronentransfer unterbunden wird. Dadurch wird der PET-Prozess unterbrochen und der Chemosensor fluoresziert (Abb. 5) infolge des Elektronenübergangs aus dem HOMO ins LUMO des Fluorophors.^{74–76}

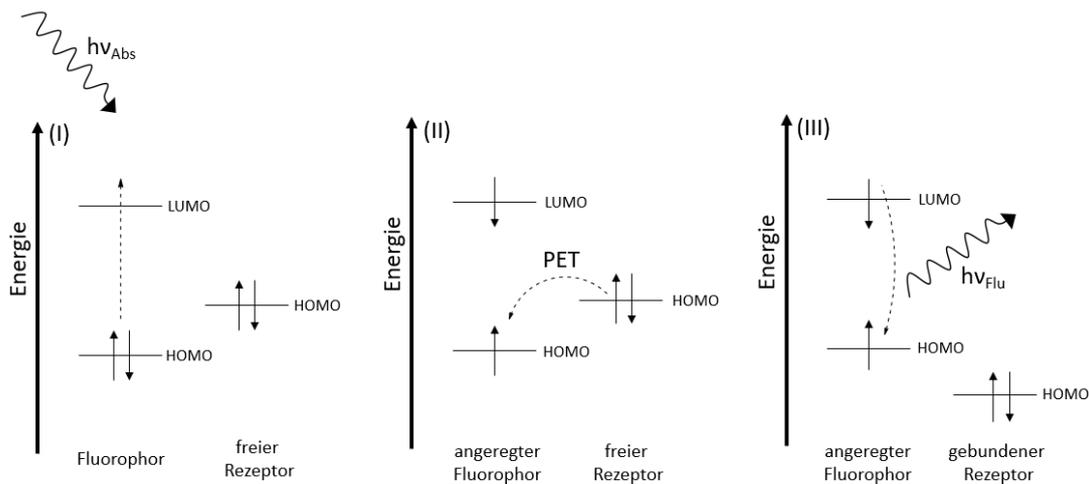


Abb. 5: Molekülorbitalschemata eines PET-basierten Chemosensors. Durch die Einstrahlung von Licht einer geeigneten Wellenlänge erfolgt eine Anregung des Fluorophors (I). Der räumlich benachbarte Rezeptor überträgt aus seinem HOMO ein Elektron in das HOMO des Fluorophors, wodurch es zu einer Fluoreszenzauslöschung kommt (II). Durch die Bindung des Rezeptors an einen Analyten wird das HOMO des Rezeptors abgesenkt, der PET-Prozess wird unterbrochen und der Chemosensor fluoresziert (III).

Bei dem Rezeptor handelt es sich um einen Koordinationskomplex mit einem Kation als Zentralteilchen. Solche Systeme eignen sich für den Einsatz in wässrigen Medien um Anionen als Substrate zu binden.⁷⁷ Ein weitverbreiteter Rezeptor ist das Dipicolylamin **4** (DPA) mit einem Zink(II)-Kation als Zentralteilchen.⁷⁸ Bei DPA handelt es sich um einen dreizähligen Chelatliganden mit drei Stickstoff-Donatoren und einer starken Selektivität gegenüber Zn(II) im Vergleich zu anderen biologisch relevanten Kationen wie Natrium, Kalium, Magnesium oder Calcium.⁷⁹ Zn(II)-DPA-Komplexe sind weitverbreitete Rezeptoren, da sie eine hohe Selektivität gegenüber Phosphaten im Vergleich zu anderen Anionen in wässrigen Medien haben.⁸⁰ HAMACHI leistete Pionierarbeit auf dem Gebiet der fluoreszierenden Zn(II)-DPA-Chemosensoren mit der Synthese der Anthracenderivate **5** und **6**, die jeweils zwei Zn(II)-DPA-Rezeptoren aufweisen.⁸¹

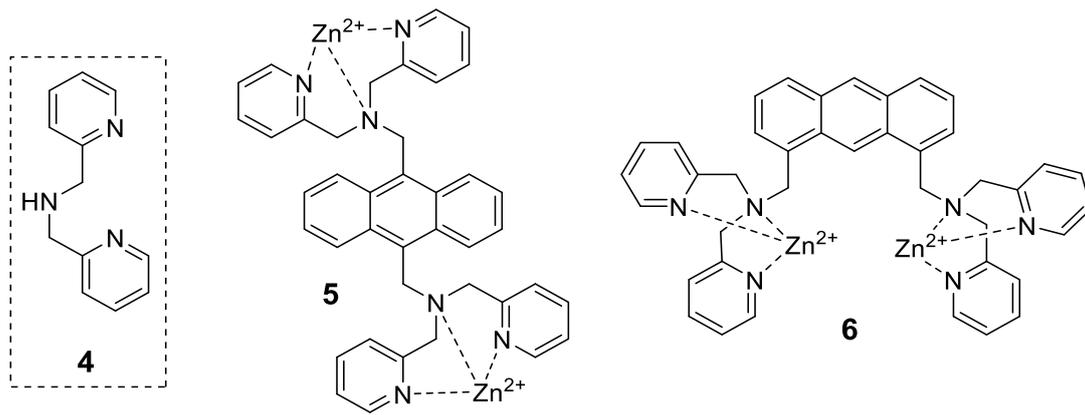


Abb. 6: Strukturformeln von Dipicolylamin **4** und zwei fluoreszierenden Zn(II)-DPA-Chemosensoren **5** und **6** mit Anthracen als Fluorophor von HAMACHI.

Beide fluoreszierenden Chemosensoren **5** und **6** erwiesen sich als gute Sensoren für monophosphorylierte Peptide. Bei den Peptiden, in denen monophosphorylierte Tyrosineinheiten (p-Tyr) eingebaut waren, konnte ein 1:1 Komplex zwischen dem p-Tyr und **5** bzw. **6** mit einer Bindungskonstante von 10^5 bis 10^7 M^{-1} beobachtet werden. Gleichzeitig konnte eine mit der p-Tyr-Bindung einhergehende vier- bis fünffache Zunahme der Fluoreszenzintensität beobachtet werden. Die Bindungskonstante des Rezeptors wurde zusätzlich für weitere Phosphate ermittelt. So konnte für Dihydrogenphosphat, Phenylphosphat, ATP sowie ADP eine Bindungskonstante von 10^5 bis 10^7 M^{-1} beobachtet werden. Ausgehend von diesen Beobachtungen entwickelte die Gruppe um HAMACHI eine zweite Generation von Zn(II)-DPA-Chemosensoren (Abb. 7).⁸²⁻⁸⁴

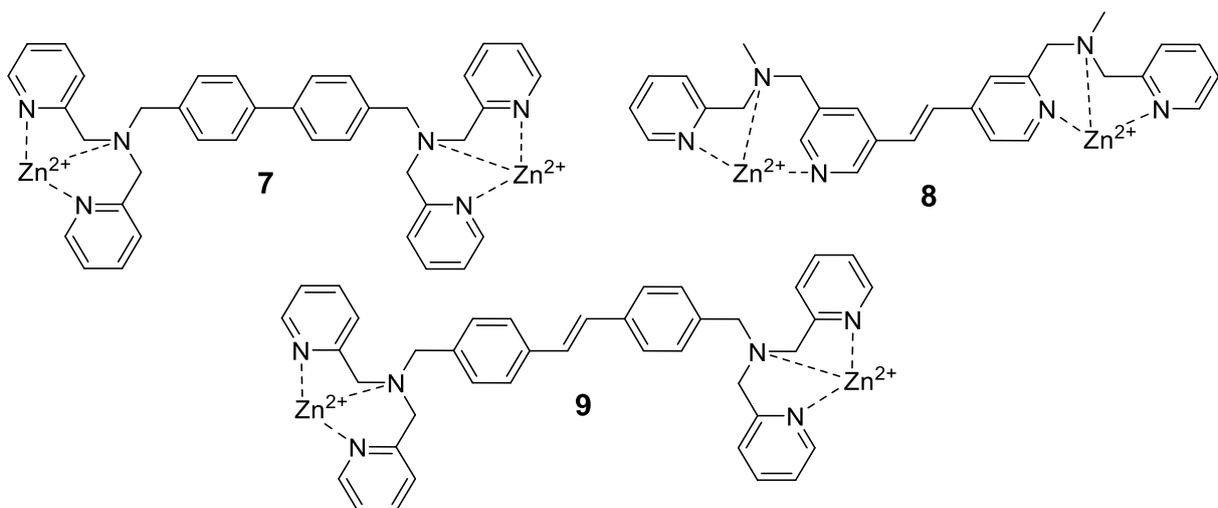


Abb. 7: Strukturformeln von Zn(II)-DPA-Chemosensoren der zweiten Generation von HAMACHI.

KENNTNISSTAND

Es wurde erwartet, dass die Zn(II)-DPA-Chemosensoren der zweiten Generation aufgrund ihrer besonderen Struktur eine Selektivität gegenüber polyphosphorylierten Peptiden aufweisen. Die räumliche Entfernung der zwei Zn(II)-DPA-Zentren in **7** (11.5 Å) ähnelte dem Abstand der Phosphatanionen des zweifach-phosphorylierten Peptids (9.7 Å), wodurch eine hohe Bindungskonstante von $0.7 - 2.0 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$ zwischen diesem Peptid und dem Chemosensoren **7** beobachtet werden konnte. Die Bindungskonstante war zehnfach höher als zu mono-phosphorylierten Peptiden.^{83,84}

Die Herausforderung bei der Entwicklung von ATP-selektiven Chemosensoren liegt in der speziellen Anforderung des Chemosensors, sowohl zwischen Mono- und Polyphosphaten unterscheiden zu können als auch zwischen den unterschiedlichen Nucleosiden bzw. deren Nucleobasen. HAMACHI gelangt es erstmals, einen Chemosensor zu entwickeln, der diesen speziellen Anforderungen gerecht wurde.⁸⁵ Bei dem ATP-selektiven Chemosensor **10** handelt es sich um ein Methylesterderivat der zuvor veröffentlichten Verbindung **5** (Abb. 8). Durch die Zugabe von verschiedenen Phosphaten konnte eine Erhöhung der Fluoreszenzintensität des Sensors **10** beobachtet werden. Bei genauerer Betrachtung stellt sich heraus, dass die Fluoreszenzintensitätszunahme nach Zugabe von ATP 10-fach höher war als nach Zugabe von ADP. Beim Vergleich zwischen ATP und AMP konnte sogar eine 30-fach höhere Intensitätszunahme beobachtet werden. In Anwesenheit von cAMP wurde keine Änderung in der Fluoreszenzintensität beobachtet. Die elektrostatische Interaktion ist ein wichtiger Faktor für die effektive Metall-Liganden-Koordination. Die beobachtete Diskriminierung zwischen den Mono- und Polyphosphaten durch den Sensor **10** kann durch die unterschiedliche Anzahl an negativen Ladungen erklärt werden, da die Polyphosphate bevorzugt an die beiden Zn(II)-DPA-Rezeptoren binden können, während Monophosphate, wie AMP, nur an eine Zn(II)-DPA-Einheit binden können.⁸⁵ Bei einer weiteren Untersuchung zeigte sich, dass der Chemosensor **10** nach Zugabe von ATP eine höhere Zunahme der Fluoreszenzintensität im Vergleich zur Zugabe von CTP oder GTP aufwies. Der Anstieg der Fluoreszenzintensität bei Zugabe von CTP verlief deutlich flacher als bei der Zugabe von ATP. Bei der Zugabe von GTP wurde sogar eine Verringerung der Intensität beobachtet. Letzteres wurde auf einen Elektronentransfer von der Guaningruppe auf den Fluorophor zurückgeführt.⁸⁶ Dieselbe Arbeitsgruppe entwickelte auch den Chemosensor **11** für die Untersuchung von unterschiedlichen Nucleotiden (Abb. 8).⁸⁷

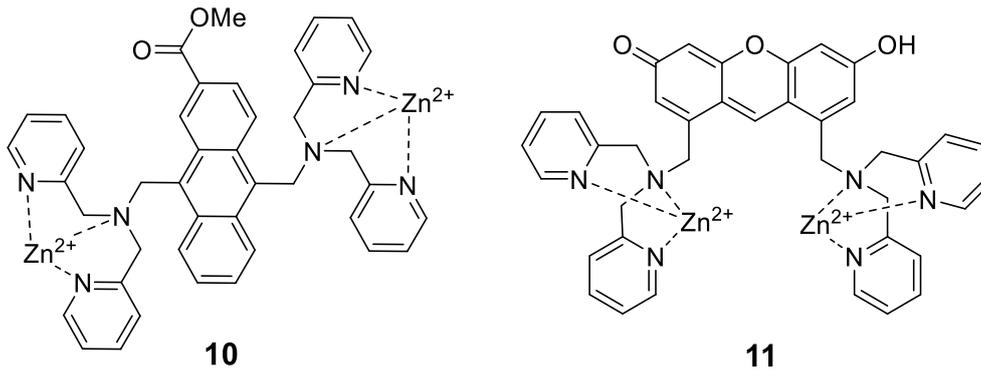


Abb. 8: Strukturformeln von Zn(II)-DPA-Chemosensoren der dritten Generation von HAMACHI.

Entwickelt wurde die Verbindung **11**, um einige Defizite des Anthracen-basierten Chemosensors **10** zu beseitigen. Dazu gehörte die geringe Fluoreszenzintensitätsänderung in Anwesenheit der verschiedenen Analyten. Die Fluoreszenzuntersuchung des Sensors **11** zeigte, dass die zunächst starke Fluoreszenzemission durch die Zugabe von Zn(II)-Kationen nahezu ausgelöscht wird. Eine durchgeführte Röntgenstrukturanalyse zeigte, dass der Fluorophor Xanthen nucleophil durch ein Wassermolekül an der C9-Position angegriffen wurde. Diese Beobachtung war stark pH-Wert abhängig. Bei einem leicht sauren pH-Wert von 4.0 bis 5.0 lag der Chemosensor **11** in seiner ursprünglichen Form vor und zeigte eine starke Fluoreszenzintensität. Stieg der pH-Wert, konnte eine Bindung zwischen dem Sauerstoff des Wassermoleküls und dem C9-Atom des Xanthens beobachtet werden. Dies führte zu einer Auslöschung der Fluoreszenzemission. Durch Zugabe von ATP konnte die ursprüngliche Struktur des Xanthens wiederhergestellt werden, wodurch eine starke Zunahme der Fluoreszenzintensität beobachtet werden konnte. Dieser *Turn-On* Effekt wurde durch die Koordinierung des β - und γ -Phosphats des Analyten an die Zn-DPA-Rezeptoren des Chemosensors **11** erreicht (Abb. 9). Es konnte eine Bindungskonstante zwischen ATP und dem Sensor von $1.3 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$ ermittelt werden. Eine Selektivität gegenüber anderen Tri- und Diphosphaten konnte allerdings nicht beobachtet werden. Nach Zugabe von Pyrophosphat war die Fluoreszenzintensität sogar stärker als nach der Zugabe von ATP. Der Nachteil dieses Sensors **11** liegt somit in einer nicht vorhandenen Selektivität gegenüber ATP.⁸⁷

KENNTNISSTAND

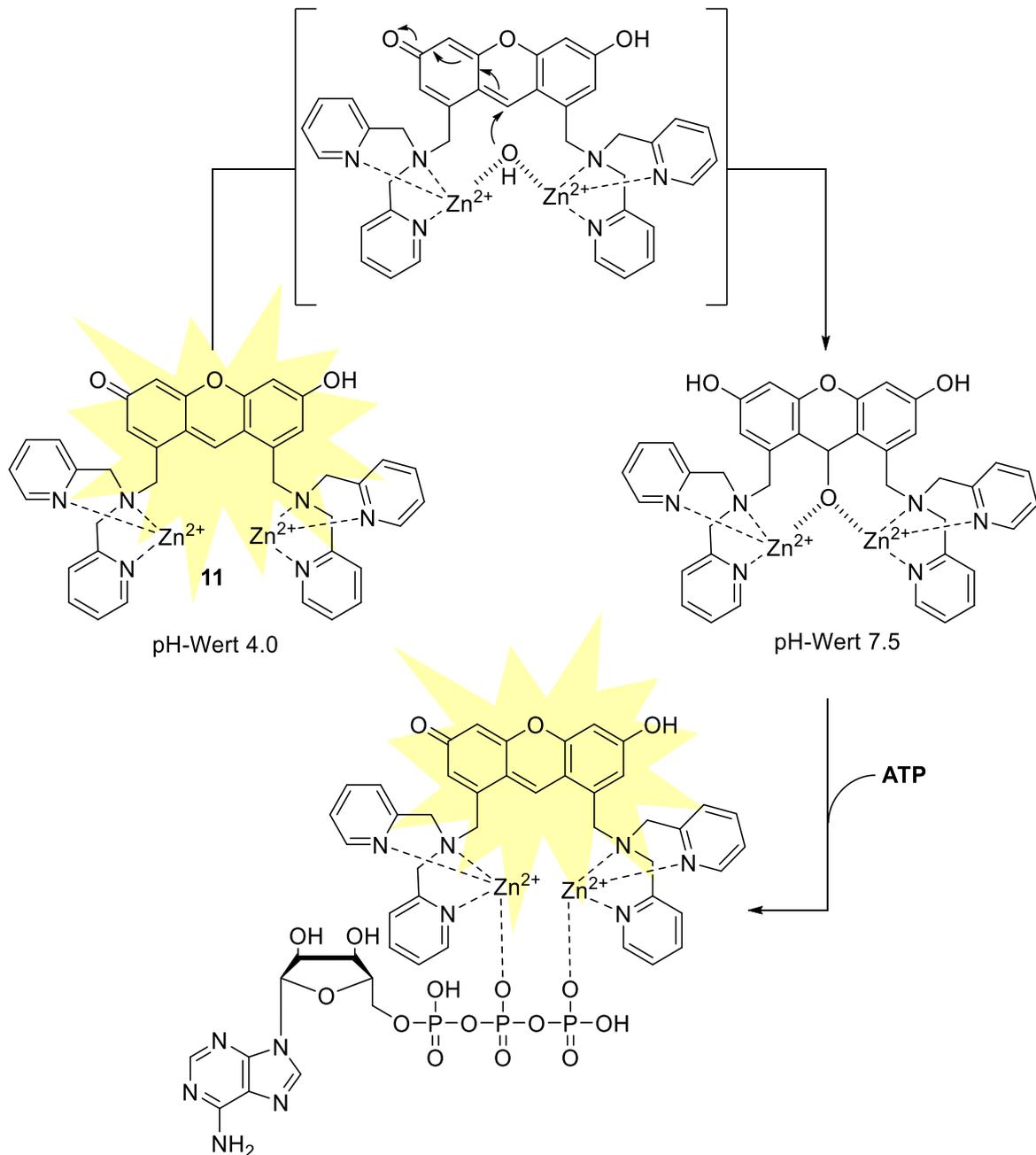


Abb. 9: Strukturen des an $Zn(II)$ -Ionen koordinierten Chemosensors **11** im wässrigen Medium bei den pH-Werten 4.0 und 7.5 sowie schematische Darstellung des *Turn-On* Effekts nach Zugabe von ATP bei einem pH-Wert von 7.5 am Beispiel des Chemosensors **11**.

Chemosensoren, die auf dem *Turn-On* Effekt beruhen, haben den großen Vorteil, dass keine oder nur eine sehr geringe Fluoreszenzintensität beobachtet wird, solange kein Analyt zugegen ist. Solche Sensoren interagieren somit in direkter Abhängigkeit zu den jeweiligen Analyten. Im Bereich der bioanalytischen, ratiometrischen Fluoreszenzmessungen haben sich weitere Sensoren durchgesetzt. Damit ratiometrische Messungen durchgeführt werden können, müssen sich zwei Eigenschaften bei der Fluoreszenzemission oder

KENNTNISSTAND

Fluoreszenzanregung innerhalb eines Moleküls ändern.⁸⁸ Ein solcher Effekt wird als *dual-emission* bezeichnet. In Anwesenheit eines Analyten findet sowohl eine Verschiebung der Emissionswellenlänge des Chemosensors statt als auch eine Veränderung der Fluoreszenzintensität. Die Stärke der Verschiebung ist dabei spezifisch für den zu untersuchenden Analyten, während die Intensitätsänderung eine sensitive Kontrolle ermöglicht, da sie von der Konzentration des Analyten während der Messung abhängt. Werden diese Ergebnisse normiert, so ergibt sich ein ratiometrisches Diagramm.⁸⁹ Acridin-basierte Fluorophore zeigten eine bathochrome Emissionsverschiebung, wenn sie protoniert oder durch Metall-Kationen über das zentrale Stickstoffatom koordiniert wurden.⁹⁰ HAMACHI machte sich diese Erkenntnis zunutze und entwickelte die fluoreszierenden *dual-emission* Chemosensoren **12** und **13** für die ratiometrische Untersuchung von ATP (Abb. 10).⁹¹

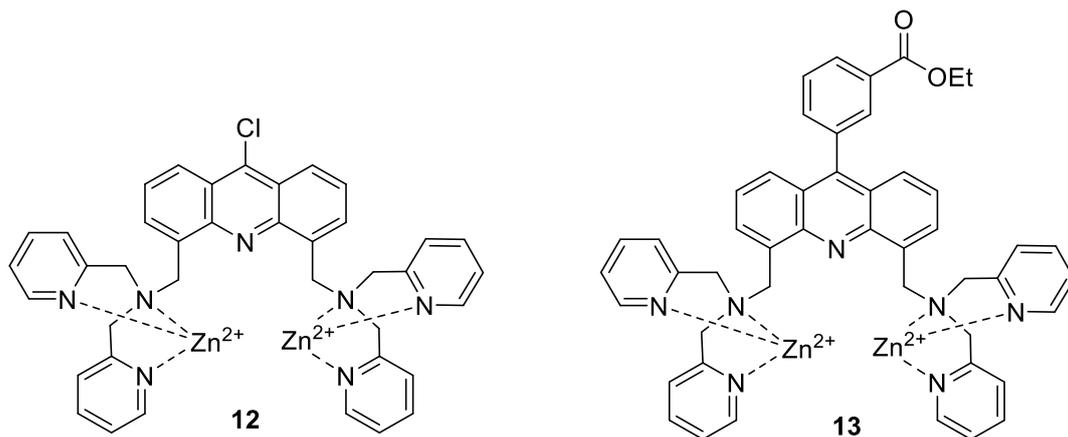


Abb. 10: Strukturformeln der *dual-emission* Chemosensoren **12** und **13** von HAMACHI.

Mittels ratiometrischer Titrationsuntersuchung wurden die Bindungskonstanten der Komplexverbindungen verschiedener Analyten mit **12** untersucht. Dabei konnten hohe Bindungskonstanten für alle untersuchte Di- und Triphosphate im Bereich von 10^6 bis 10^7 M⁻¹ ermittelt werden. Die Bindungskonstanten für die untersuchten Monophosphate waren signifikant schwächer und lagen in einem Bereich von 10^4 M⁻¹. Bei der Anregung des Chemosensors **12** mit einer Wellenlänge von 368 nm konnte ein Emissionsmaximum von 468 nm beobachtet werden. Durch die Zugabe von ATP in unterschiedlichen Konzentrationen verringerte sich die Fluoreszenzintensität am Emissionsmaximum. Allerdings konnte gleichzeitig ein Anstieg der Intensität bei 441 nm beobachtet werden. Diese Beobachtung

konnte auch nach der Zugabe anderer Tri- und Diphosphate festgestellt werden, jedoch nicht nach Zugabe verschiedener Monophosphate.⁹¹

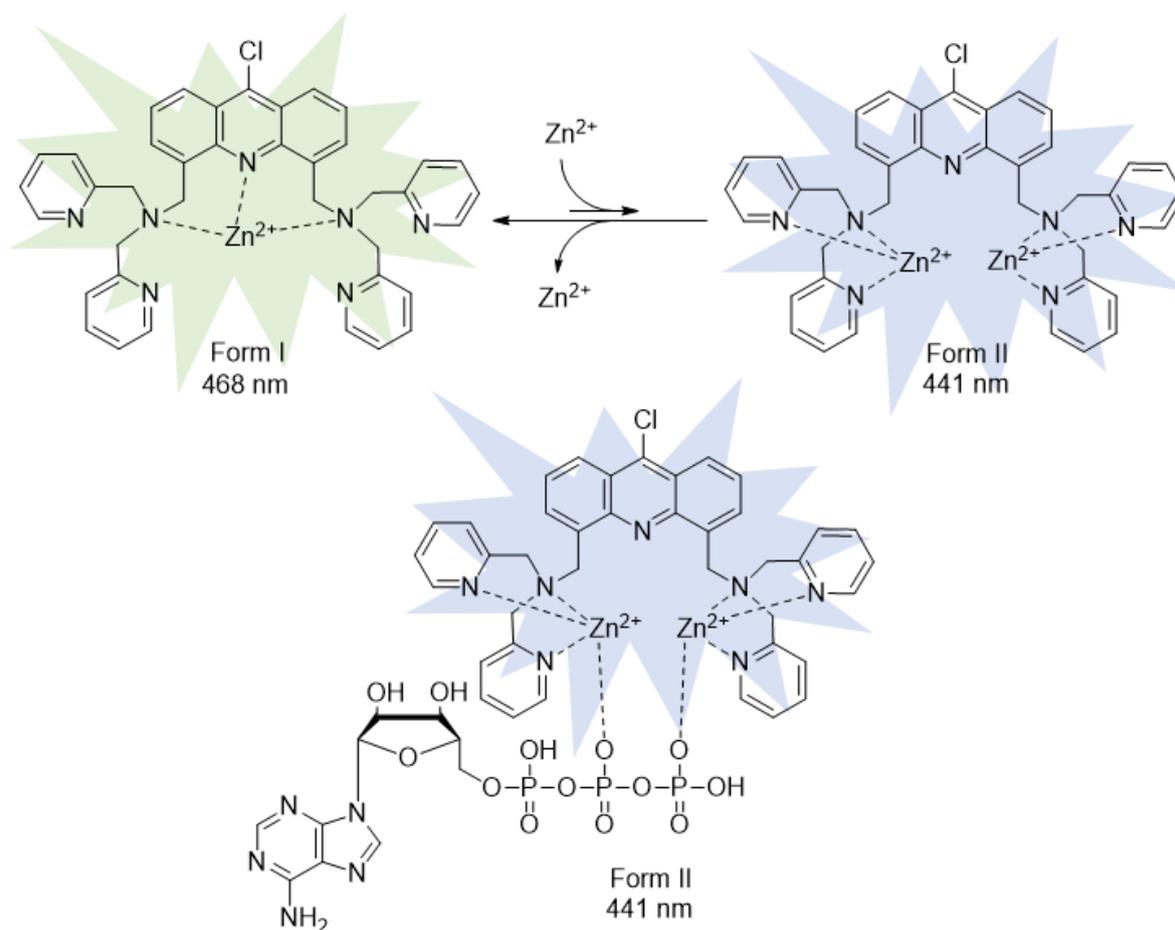


Abb. 11: Schematische Darstellung des *dual-emission* Effekts am Beispiel des Chemosensors **12**. Die bevorzugte Form I weist ein Emissionsmaximum von 468 nm auf. Durch Zugabe von ATP wird das Gleichgewicht zugunsten der Form II mit einem Emissionsmaximum von 441 nm verschoben. Die hypsochrome Verschiebung geht mit einer Fluoreszenzintensitätsabnahme einher.

Die Chemosensoren **12** und **13** können in zwei verschiedenen Formen vorliegen. Bei der bevorzugten Form I komplexiert der Chemosensor **12** lediglich ein einzelnes Zn(II)-Kation über die Stickstoffatome beider DPA-Liganden und das zentrale Stickstoffatom des Acridins (Abb. 11). In der weniger bevorzugten Form II komplexieren beide DPA-Liganden jeweils ein Zn(II)-Kation. Durch Zugabe eines Tri- bzw. Diphosphates wird das Gleichgewicht zugunsten der Form II verschoben. Da beide Formen ein unterschiedliches Emissionsmaximum aufweisen, kommt es infolge der Komplexbildung des Analyten zu einer

KENNTNISSTAND

hypsochromen Verschiebung des Emissionsmaximums und zu einer Veränderung der Fluoreszenzintensität (Abb. 11).⁹¹

Neben HAMACHI haben sich auch weitere Gruppen mit der Entwicklung von ATP-selektiven Zn(II)-DPA-basierten Chemosensoren beschäftigt. MORO gelang es, den fluoreszierenden Chemosensor **14** zu entwickeln, der eine erhöhte Selektivität gegenüber ATP aufwies. Dabei handelt es sich um einen Zn(II)-komplexierten Dipicolylethylamin (DPEA) Rezeptor mit einem Naphthalimid Chromophor (Abb. 12).⁹²

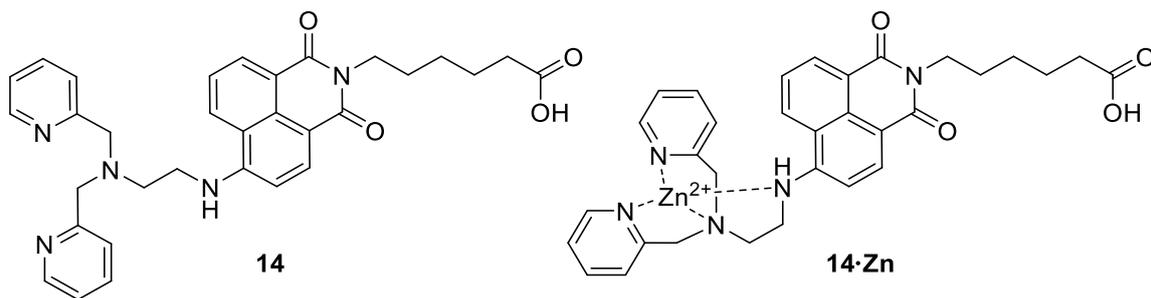


Abb. 12: Strukturformel des fluoreszierenden Chemosensors **14** von MORO mit und ohne Zn(II)-Komplexierung.

Bei der Untersuchung der Fluoreszenzeigenschaften des Chemosensors **14** zeigte sich eine starke Zunahme der Fluoreszenzintensität nach Zugabe von Zn(II)-Ionen. Durch die Komplexierung des Zn(II)-Kations mit den drei Stickstoffen der DPA-Gruppe kam es zu einer Reduktion des PETs. Zusätzlich wurde das Zn(II)-Kation von dem sekundären Amin des Chromophores komplexiert, wodurch der PET noch weiter verringert wurde. Neben der daraus resultierenden Fluoreszenzintensitätszunahme konnte auch eine hypsochrome Verschiebung der Absorptionswellenlänge von 450 nm nach 441 nm beobachtet werden. Diese Beobachtung deckte sich mit den Ergebnissen der Literatur.^{93,94} Es wurden weitere Fluoreszenzmessungen durchgeführt. Dabei konnte eine bis zu 2.3-fach höhere Fluoreszenzintensitätszunahme nach Zugabe von ATP in steigenden Konzentrationen beobachtet werden. Die Bindungskonstante zwischen dem Chemosensor **14·Zn** und ATP lag bei $1.5 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$. Das Emissionsmaximum lag bei 535 nm mit einer Quantenausbeute von 0.57 in Anwesenheit von ATP. Eine Komplexierung des ATPs an den Rezeptor führte zu einer weiteren Reduktion des PETs, wodurch es zu einer starken Zunahme der Fluoreszenzintensität kam. Zusätzlich wurden Selektivitätsstudien durchgeführt, bei denen der Chemosensor **14·Zn** mit einer Vielzahl an anorganischen so wie organischen Phosphaten versetzt wurde. Die

KENNTNISSTAND

meisten der eingesetzten Phosphate führten zu keiner signifikanten Veränderung der Fluoreszenzintensität. Nach der Zugabe von GTP konnte trotz der strukturellen Ähnlichkeit zu ATP sogar eine Fluoreszenzintensitätsverringering beobachtet werden. Ein signifikanter Unterschied zwischen ATP und ADP konnte nicht festgestellt werden, ebenso ist eine abschließende Aussage über die Selektivität des Sensors **14·Zn** nicht möglich, da nur die drei Nucleotide ATP, ADP und GTP eingesetzt wurden.⁹²

Der Chemosensor **14·Zn** wurde anschließend an die Oberfläche von funktionalisierten Nanopartikeln gebunden. Bei durchgeführten Fluoreszenzstudien zeigte sich, dass die Fluoreszenzintensität nach Zugabe von ATP erwartungsgemäß stieg, jedoch deutlich schwächer als bei der Untersuchung des ungebundenen Sensors **14·Zn** in Lösung. Es stellte sich heraus, dass die Bindungskonstante zwischen dem gebundenen **14·Zn** und ATP mit $3.3 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ 50-fach kleiner war als bei dem freien Chemosensor **14·Zn** und ATP. Der Verlust der Fluoreszenzintensität wurde mit dem Interaktionsmechanismus zwischen dem Sensor **14·Zn** und ATP begründet. Es wurde angenommen, dass die Interaktion des ATPs sich nicht nur auf die koordinative Bindung der Phosphate an den Zn(II)-DPEA-Rezeptor beschränkte, sondern zusätzlich Adenosin und der Naphthalimid Fluorophor über eine π - π -Wechselwirkung miteinander interagierten. Die Immobilisierung des Chemosensors **14·Zn** führte durch die damit verbundene sterische Hinderung zu einer Abnahme der π - π -Wechselwirkung.⁹⁵ Anschließende Selektivitätsstudien zeigten, dass die Fluoreszenzintensität in Anwesenheit verschiedener Nucleotide (ATP, ADP, CTP, UTP und GTP) sowie nach Zugabe von Pyrophosphat stieg.⁹⁶ Zwar stieg die Intensität nach Zugabe von ATP am stärksten, jedoch konnte eine signifikante Selektivität gegenüber ATP nicht bestätigt werden. Auch die ursprünglich beobachtete Reduktion der Fluoreszenzintensität nach Zugabe von GTP konnte am Nanopartikel-gebundenen Sensor **14·Zn** nicht beobachtet werden (Abb. 13).^{92,96}

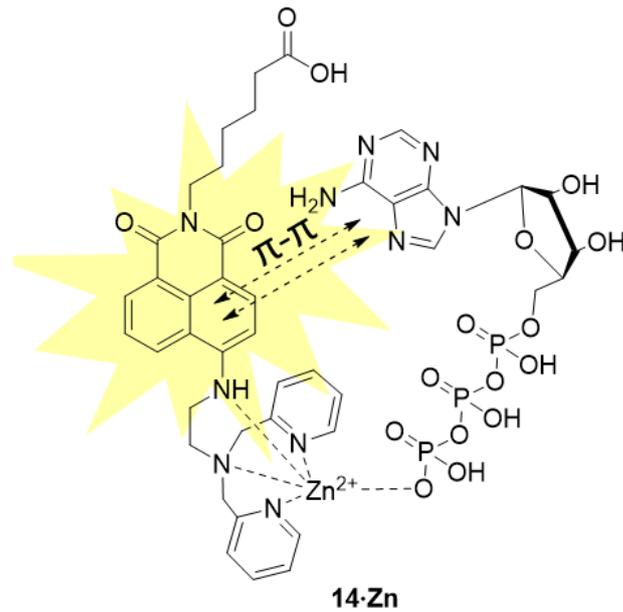


Abb. 13: Schematische Darstellung der Wechselwirkungen zwischen ATP und dem Chemosensor **14·Zn**.

Die π - π -Wechselwirkung zwischen dem Fluorophor und einem Analyten konnte auch bei anderen Sensoren beobachtet werden. Die Verwendung von Xanthen-basierten Chemosensoren zur Detektion von ATP erwies sich als vielversprechende Strategie.¹⁵ Es ist seit Jahrzehnten bekannt, dass Fluorescein **15** in wässriger Lösung in einer stabilen, offenen Form **15a** sowie in einer instabilen Spiro-Lacton-Form **15b** vorliegen kann (Abb. 14).^{97,98}

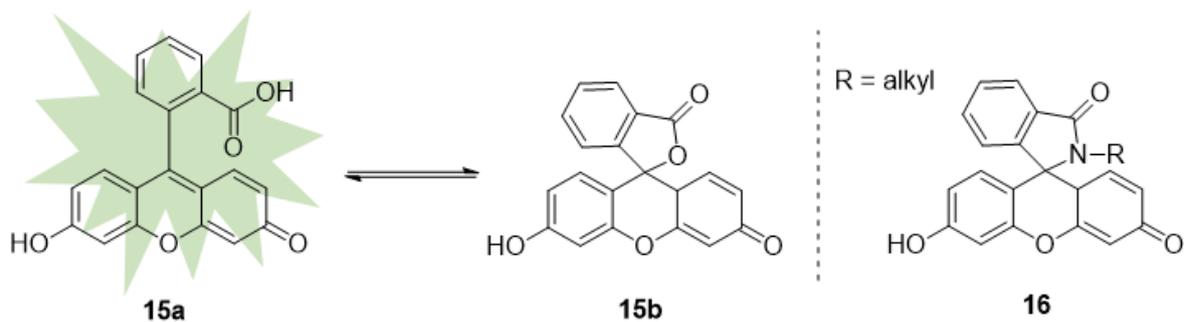


Abb. 14: Strukturformeln von Fluorescein **15** und dem Spiro-Lactam **16**. Die stabilere, geschlossene Form **15a** fluoresziert stark, während die instabile Spiro-Lacton-Form **15b** sowie die stabile Spiro-Lactam-Form **16** nicht fluoreszieren.

Wird Fluorescein **15** mit Licht einer Wellenlänge von 485 nm angeregt, fluoresziert es grün mit einem Emissionsmaximum von 514 nm (pH = 9) und hat eine sehr hohe Quantenausbeute von 0.93. Verschiedene Fluorescein-Derivate wurden bereits als Fluoreszenzmarker bei

KENNTNISSTAND

medizinischen Untersuchungen im zellulären Bereich eingesetzt.⁹⁹ Durch die Addition verschiedener primärer Amine war es möglich, die instabile Spiro-Lacton-Form in eine stabile Spiro-Lactam-Form **16** zu überführen (Abb. 14).^{98,100} Neben Fluorescein **15** wurden auch die Rhodamin-Derivate **17** und **18** entwickelt, die speziell für die Detektion von ATP eingesetzt wurden. ZHU entwickelte den fluoreszierenden Chemosensor **17** mit einem Rhodamin-Fluorophor und Diethylentriamin als Rezeptor. Der Sensor **17** zeigte in Abwesenheit von ATP keine Fluoreszenzeigenschaften, da die geschlossene Spiro-Lactam-Form nicht fluoresziert. In Anwesenheit von ATP wurde der Lactam-Ring geöffnet und das Adenosin ging eine π - π -Wechselwirkung mit dem Rhodamin-Fluorophor ein. Daraus resultierte eine starke Fluoreszenz (Abb. 15).^{101,102}

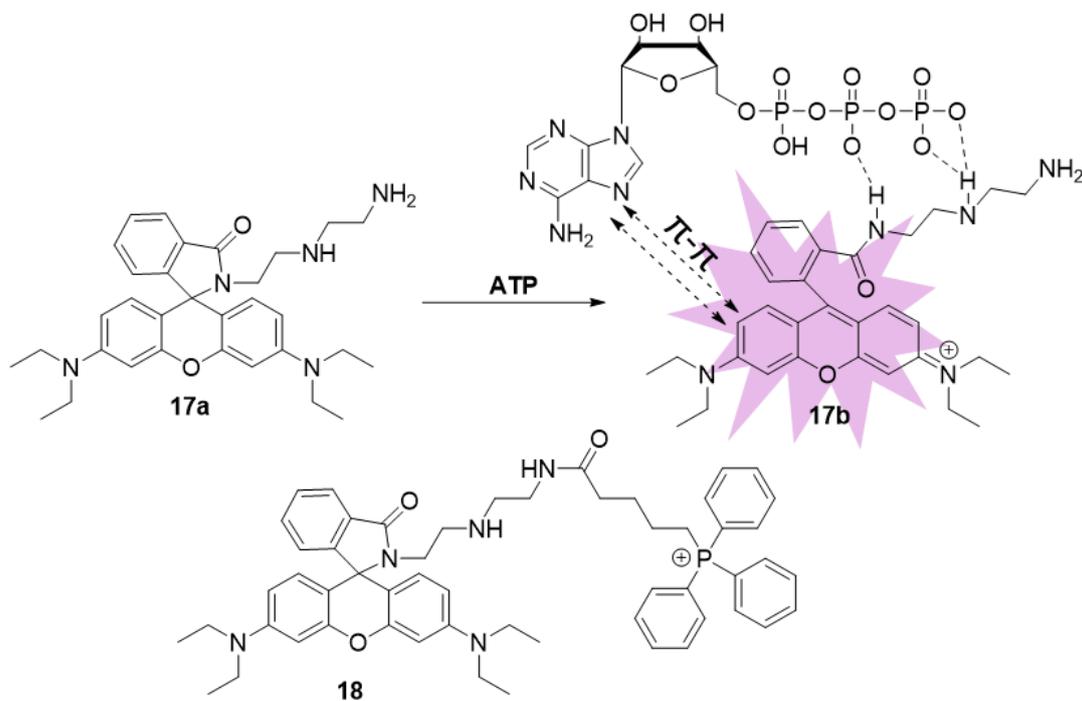


Abb. 15: Strukturformel von **17** und **18**. Die Spiro-Lactam-Form **17a** wird in Anwesenheit von ATP geöffnet und der Chemosensor **17b** fluoresziert. Die Fluoreszenzintensität wird durch eine π - π -Wechselwirkung zwischen dem Fluorophor und dem Adenosin zusätzlich verstärkt.

Das endständige, freie Amin des Chemosensors **17** bot eine geeignete Position für die Einführung funktioneller Gruppen. Li synthetisierte einen Chemosensor **18**, mit dem es möglich war, mitochondriale ATP-Konzentrationen zu bestimmen.¹⁰³ Dazu führte er eine Triphenylphosphingruppe in das Molekül **17** ein und führte verschiedene Fluoreszenzstudien durch. Der Sensor **18** war in der Lage, ATP-Konzentrationen in einem niedrigen millimolaren

Bereich zu detektieren. Bei einer Anregung durch Licht einer Wellenlänge von 520 nm konnte ein Emissionsmaximum bei 583 nm beobachtet werden. Die Fluoreszenzintensität nahm linear mit steigender ATP-Konzentration zu. Selektivitätsstudien zeigten, dass die Fluoreszenzintensität nach Zugabe von ATP am stärksten stieg. In Anwesenheit von ADP konnte lediglich eine leichte Zunahme der Fluoreszenzintensität beobachtet werden. In Anwesenheit von AMP, GTP, CTP, UTP und einem Mix aus verschiedenen anorganischen Phosphaten veränderte sich die Fluoreszenzintensität nicht.¹⁰³

Die hier vorgestellten fluoreszierenden Chemosensoren weisen sowohl Stärken als auch Schwächen auf. Die Stärke der von HAMACHI^{87,91,104} entwickelten Chemosensoren liegt in ihrer hohen Sensitivität im niedrigen mikromolaren Bereich. Ihre größte Schwäche liegt in der nicht vorhandene Selektivität zu ATP im Vergleich zu anderen Nucleotidpolyphosphaten. Bei dem von MORO⁹² entwickelten Chemosensor konnte ebenfalls eine hohe Sensitivität im niedrigen mikromolaren Bereich beobachtet werden. Eine weitere Stärke dieses Chemosensors liegt in seiner erhöhten Selektivität zu ATP und ADP gegenüber GTP. Jedoch ist eine abschließende Aussage über die Selektivität des Sensors nicht möglich, da nur die drei Nucleotide ATP, ADP und GTP untersucht wurden. Die Stärke des von LI¹⁰³ entwickelten Chemosensors liegt in der hohen Selektivität zu ATP im Vergleich zu anderen Nucleotidmono- und polyphosphaten. Er wies außerdem eine zufriedenstellende Sensitivität im mikro- bis millimolaren Bereich auf.

Einige der hier vorgestellten, fluoreszierenden Chemosensoren sollten in dieser Arbeit chemisch modifiziert werden, damit sie auf Zelloberflächen zur Detektion von ATP eingesetzt werden können.

2.3. Lipophile Verankerung

Alle lebenden Zellen trennen das Zellinnere von der Umgebung durch mindestens eine in sich geschlossene Membran. Dadurch gehört die Zellmembran zu den essentiellen Grundstrukturen des Lebens. Eine irreversible Zerstörung der Zellmembran führt in kürzester Zeit zum Zelltod. Darüber hinaus besitzen alle höher entwickelten Zellen intrazelluläre Reaktionsräume (Zellorganellen) welche durch mindestens eine Biomembran begrenzt werden.¹⁰⁵ Die Lipiddoppelschicht bildet dabei die strukturelle Grundlage aller zellulären Membranen und kommt durch die Zusammenlagerung amphiphiler Lipide zustande. Zu den

KENNTNISSTAND

drei wesentlichen Lipiden gehören die Phosphoglyceride, die Sphingolipide und die Sterole (Abb. 16).

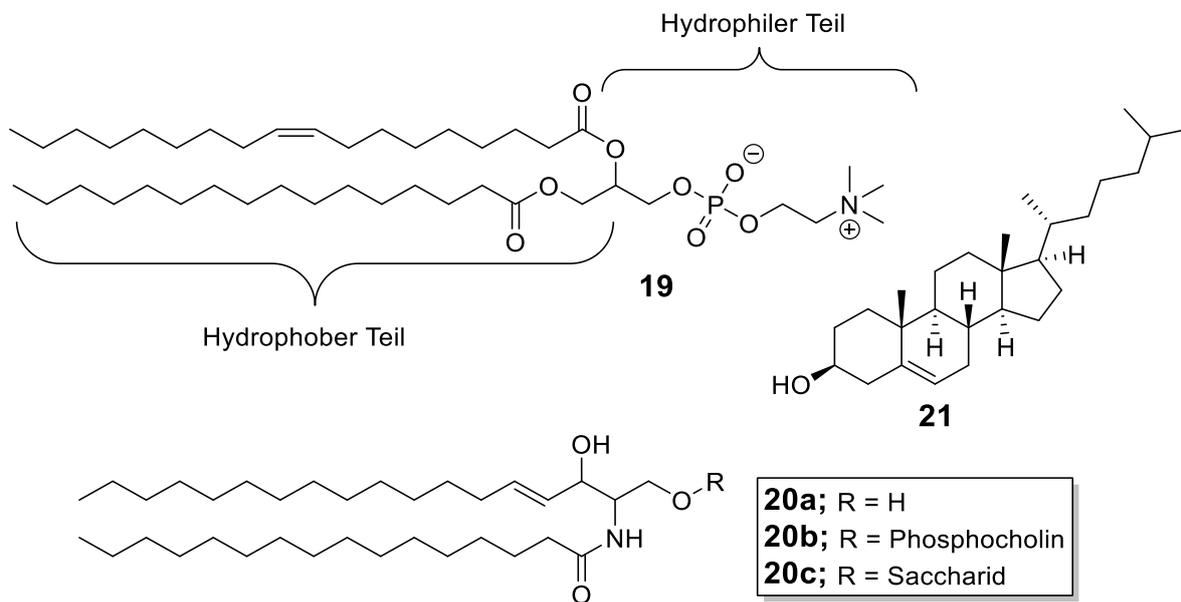


Abb. 16: Strukturformeln verschiedener amphiphiler Lipide: das Phosphoglycerid Lecithin **19**, die Sphingolipide Ceramid **20a**, Sphingomyelin **20b** und Glycosphingolipid **20c**, sowie das Sterol Cholesterin **21**.

Die unterschiedlichen Lipide lagern sich so zusammen, dass eine Doppelschicht entsteht, bei der die lipophilen Ketten nach innen und der hydrophile Teil nach außen zum wässrigen Milieu weisen. Die Verteilung der verschiedenen Lipide ist asymmetrisch und unterscheidet sich zwischen den verschiedenen zellulären Membranen in ihrer Zusammensetzung. Durch die unterschiedliche Zusammensetzung wird die Membranfluidität beeinflusst. Zusätzlich unterscheiden sich die einzelnen Membranen durch die in sie eingelagerten, peripheren Membranproteine. Diese Proteine erfüllen wesentliche Funktionen des aktiven und passiven Transports verschiedener Moleküle durch die Membran.^{105,106}

Für die Konzentrationsbestimmung von ATP im extrazellulären Raum müssen die dafür eingesetzten Chemosensoren auf der Zelloberfläche befestigt werden. Dies kann mit Hilfe von lipophilen Linkern realisiert werden. Dabei kann es sich um langkettige, lipophile Fragmente handeln, welche in die Zellmembran interagiert werden. Typische Linker sind α -Tocopherol, Cholesterol oder Palmitinsäure. Zwischen dem lipophilen Linker und dem Chemosensor können zusätzlich polare *Spacer* integriert werden, welche eine vollständige Passage durch die Membran in das Zellinnere verhindern und die Löslichkeit des Chemosensors in polaren Lösemitteln erhöhen (Abb. 17).¹⁰⁷

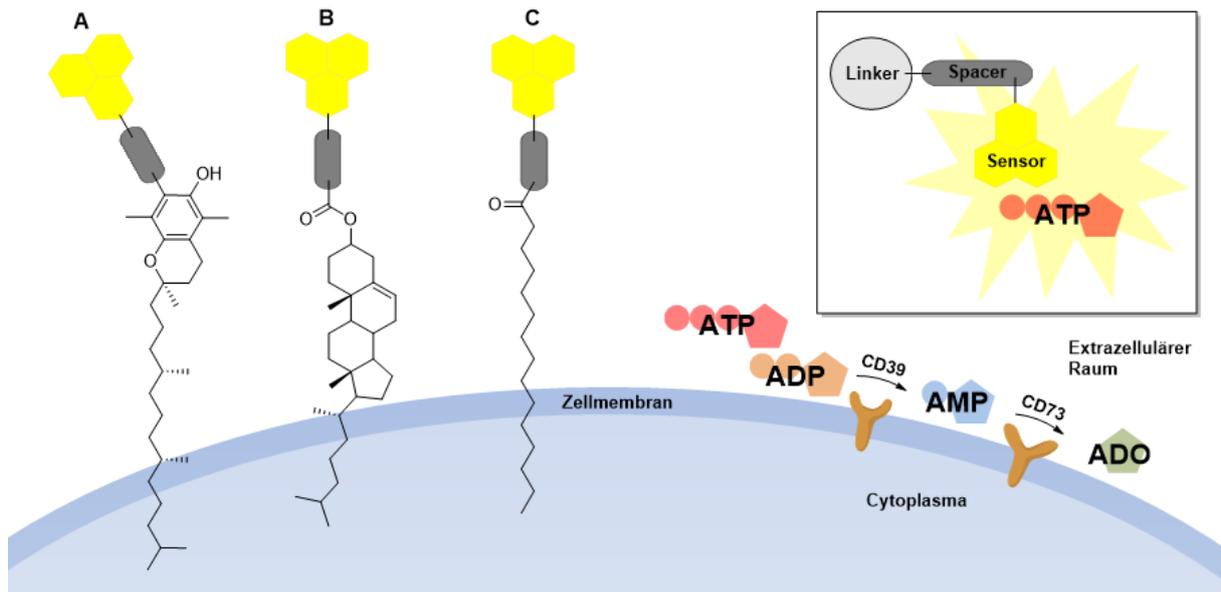


Abb. 17: Schematische Darstellung von Chemosensoren mit unterschiedlichen lipophilen Linkern (A: α -Tocopherol, B: Cholesterol und C: Palmitinsäure) für die Konzentrationsbestimmung von ATP im extrazellulären Raum.

Pionierarbeit auf dem Gebiet membranpenetrierender Linkermoleküle leistete die Gruppe um GRACIAA, indem sie amphiphile Fettalkohole und -säuren auf unterschiedlichen Oberflächen untersucht hat.^{108,109} Dabei konnte beobachtet werden, dass eine tiefere Penetration in die Oberfläche mit steigender Kettenlänge der verwendeten Linker erzielt werden konnte.^{108,110,111}

Die Gruppe um HAMACHI verwendete einen lipophilen Anker, um den Chemosensor **11** auf Zelloberflächen zu befestigen. Dafür wurde der ursprünglich entwickelte Sensor **11** mit einem langkettigen Polyethylenglycol (PEG) *Spacer* modifiziert. Als Linker wurde der Oleylalkohol verwendet (Abb. 18).¹⁰⁴ Diese Methode beruht auf dem *biocompatible anchor for membrane* (BAM) Konzept, welches von NAGAMUNE entwickelt wurde.^{112,113} Durch diese Modifikation war es möglich, den Chemosensor **11a** auf Zelloberflächen einzusetzen, um dort die Konzentration von Nucleosid-polyphosphaten zu bestimmen.¹⁰⁴

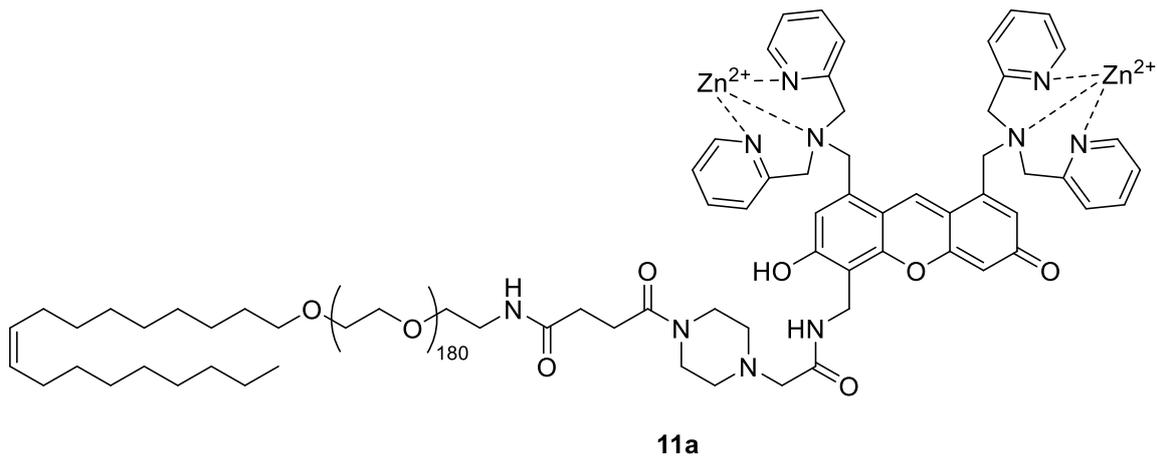


Abb. 18: Strukturformel des Chemosensors **11a** von HAMACHI.

Die Verwendung des von NAGAMUNE entwickelten Konzepts führte zur erfolgreichen lipophilen Verankerung eines Chemosensors auf einer Zellmembran. Durch die Länge des verwendeten Linkermoleküls wird eine gewisse Distanz zwischen Chemosensor und Zelloberfläche erzeugt, wodurch der Nucleotidmetabolismus in unmittelbarer Nähe zur Zelloberfläche möglicherweise nicht akkurat abgebildet werden kann. Um den Sensor dichter an die Zelloberfläche zu bringen, ist es denkbar, die Zahl der PEG-Einheiten zu reduzieren.

Da alle lebenden Zellen über eine Zellmembran verfügen, können mit lipophilen Linkern modifizierte Chemosensoren auf einer Vielzahl verschiedener Zellen eingesetzt werden.

2.4. Kovalente Verankerung

Neben der Möglichkeit der reversiblen Verankerung mittels lipophiler Linker, kann auch eine irreversible Verankerung erfolgen, indem Zielmoleküle mit Hilfe von kovalenten Bindungen an Zelloberflächen befestigt werden. Dabei müssen die eingesetzten Linker verschiedene Anforderungen erfüllen, um als bioorthogonale Moleküle verwendet zu werden. Die Reaktion muss modular und breit anwendbar sein sowie sehr hohe Ausbeuten aber keine störenden Nebenprodukte liefern. Ein weiteres wichtiges Kriterium ist die Regioselektivität. Zusätzlich muss die Reaktion in zellulärer Umgebung durchführbar sein, wodurch sie nicht empfindlich gegenüber Wasser oder Sauerstoff sein darf.

Reaktionen, die diesen Kriterien gerecht werden, wurden von SHARPLESS untersucht und unter dem Begriff „Click“-Chemie zusammengefasst.¹¹⁴ Zu der bekanntesten Reaktion gehört die Cycloaddition ungesättigter Verbindungen, insbesondere die 1,3-dipolare Cycloaddition.¹¹⁵ Eine Variante dieser Reaktionsart ist die *copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition* (CuAAC). Dabei reagiert ein Azid mit einem Alkin in Anwesenheit von Kupfer(I) zu einem 1,2,3-Triazol (Abb. 18).¹¹⁶ Bei Aziden und Alkinen handelt es sich um bioorthogonale Substanzen. Der Begriff Bioorthogonalität wurde von BERTOZZI geprägt und beschreibt Reaktionen, die auf oder in lebenden Zellen stattfinden ohne die zellulären Prozesse dabei zu stören.^{117–119} Aufgrund der Toxizität von Kupfer(I) wurden alternative Cyclisierungsmethoden entwickelt.¹²⁰ Bei der *strain-promoted alkyne-azide cycloaddition* (SPAAC) handelt es sich um eine kupferfreie Methode der „Click-Chemie“, bei der die Ringspannung im Cyclooctin ausgenutzt wird, die durch die Reaktion verringert wird (Abb. 19).¹²¹

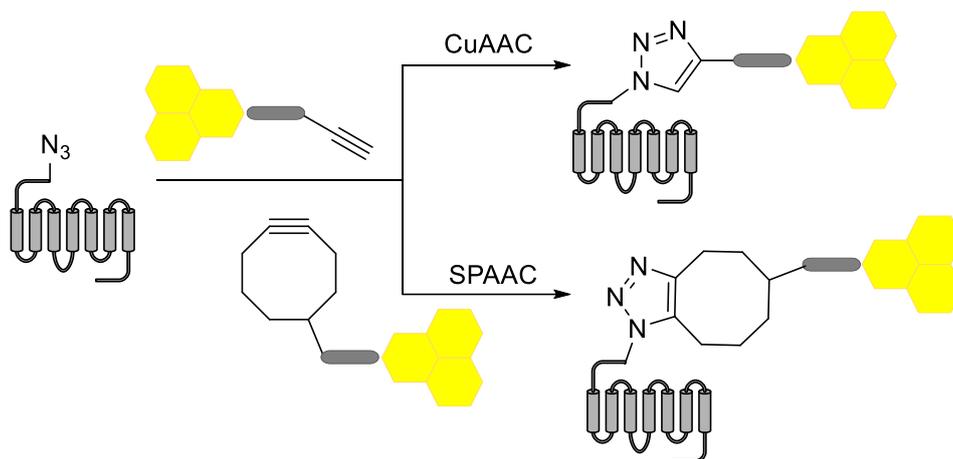


Abb. 19: Schematische Darstellung der bioorthogonalen „Click“-Chemie zwischen einem Azid-modifizierten Zellsubstrat und einem Alkin-modifizierten Chemosensor.

Eine weitere Möglichkeit der kovalenten Verankerung ist die Verwendung von Protein-Tags. Dabei werden rekombinante Proteine chemisch so modifiziert, dass sie eine Aldehydgruppe tragen. Der Aldehyd-Tag wird dabei vor die Protein-codierende DNA-Sequenz innerhalb eines Vektors kloniert. Anschließend wird ein Cystein des Protein-Tags durch das Formylglycin-erzeugende Enzym (FGE) zum Formylglycin umgewandelt. Der Aldehyd reagiert anschließend selektiv mit einer Aminoxy- oder Hydrazingruppe.^{122,123} Die Reaktion zwischen einem Aldehyd und einer Aminoxy- oder Hydrazingruppe verläuft optimal bei einem sauren pH-Wert, welcher zelltoxisch ist.¹²⁴ Die von RABUKA entwickelte Hydrazino-Pictet-Spengler (HIPS)-Ligation hat sich als eine erfolgreiche, biokompatible Methode etabliert, um stabile Proteinkonjugate zu

erzeugen. Die HIPS-Ligation verläuft unter physiologischen Bedingungen bei einem pH-Wert von 6.0 und erzeugt dabei stabile Produkte (Abb. 19, A).¹²⁵ Neben der Ligation von Proteinen können auch *antibody-drug conjugates* (ADC) mit Hilfe von Aldehyd-Tags und HIPS-Ligation synthetisiert werden.¹²⁶ RABUKA nutze diese Methode, um Chemoimmunkonjugate herzustellen. Dabei reagierte eine Aldehydgruppe, welche sich an einem Antikörper befand, mit einem HIPS-Linker, der an einen Wirkstoff gekoppelt war (Abb. 19).¹²⁷ Mit Hilfe von HIPS-Linkern lassen sich somit verschiedene Moleküle an zuvor Aldehyd-modifizierte Oberflächenproteine oder spezifische Antikörper anbringen.¹²⁸

Neben der Möglichkeit, die Thiolgruppe im Cystein durch das Formylglycin-erzeugende Enzym in eine Aldehyd-Funktion zu überführen, kann die Thiolgruppe auch direkt mit einem entsprechenden Linker reagieren (Abb. 19, B). Maleimid-basierte Methoden gehören zu den am häufigsten verwendeten bei der Biokonjugation. Ursprünglich, um Proteine in Zelloberflächen zu verankern, wurden Maleimid Linker entwickelt.¹²⁹ Die C-C-Doppelbindung des Maleimids reagiert dabei mit der Thiolgruppe des Cysteins unter Bildung einer stabilen, kovalenten Kohlenstoff-Schwefel-Verbindung und verankern so das gewünschte Molekül an der Zelloberfläche (Abb. 20).^{130,131}

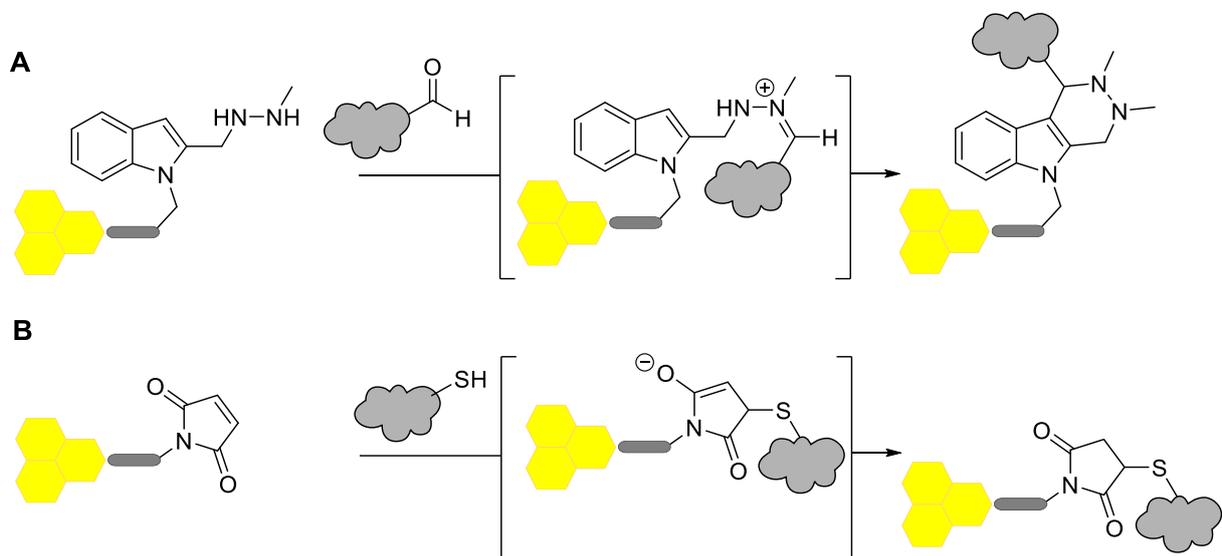


Abb. 20: Schematische Darstellung eines Chemosensors mit HIPS- (A) bzw. Maleimid- (B) Linker für die Konjugation mit einem modifizierten Zellsubstrat.

Die Anwendung von Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten ist im Bereich der Krebsforschung weit verbreitet.¹³¹ Die Übertragung dieses Konzeptes auf Chemosensoren kann vermutlich dabei

KENNTNISSTAND

helfen, eine regioselektive Konzentrationsbestimmung von ATP im extrazellulären Raum zu ermöglichen. Die 1,3-dipolare Cycloaddition zweier bioorthogonaler Substanzen hat sich in der Vergangenheit als wirkungsvolles Werkzeug für die kovalente Bindung zwischen Molekülen im zellulären Anwendungsbereich erwiesen.¹³² Mit der Verwendung der Maleimid-basierten Methode existiert eine weitere Möglichkeit der kovalenten Verankerung von Sensoren auf Zelloberflächen (Abb. 21).^{130,133}

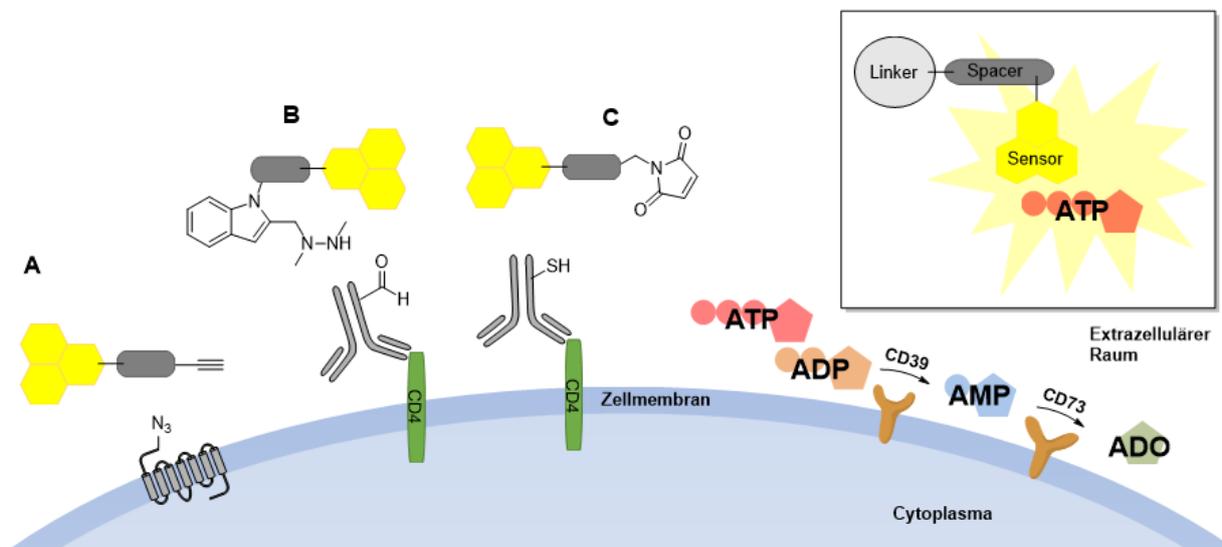


Abb. 21: Schematische Darstellung von Chemosensoren mit möglichen, unterschiedlichen kovalenten Linkern (A: Alkin, B: HIPS und C: Maleimid) für die Konzentrationsbestimmung von ATP im extrazellulären Raum.

Zum heutigen Zeitpunkt sind keine Anwendungsbeispiele bekannt, bei denen ATP-selektive Chemosensoren mit Hilfe von lipophiler oder kovalenter Verankerung an Zelloberflächen befestigt werden. Die Entwicklung von fluoreszierenden Chemosensoren mit entsprechenden Linkern ist deshalb essenziell für die Konzentrationsbestimmung von ATP im extrazellulären Raum. Mit Hilfe solcher Sensoren sollen Mechanismen des purinergen Systems besser verstanden und vorhandene Wissenslücken geschlossen werden.

3. Aufgabenstellung

Die purinerge Signaltransduktion ist eine spezielle Form der extrazellulären Kommunikation zwischen unterschiedlichen Zellen. Dabei nutzt das purinerge System Purin- und Pyrimidin-Nucleotide als chemische Transmitter, welche in den extrazellulären Raum freigesetzt werden und dort mit unterschiedlichen purinergen Rezeptoren auf Zelloberflächen interagieren. Das komplexe und zugleich sensible System bietet somit neue Targets für die Entwicklung von Wirkstoffen zur Behandlung verschiedener Krankheiten. Um einen gezielten Eingriff in das purinerge System für therapeutische Zwecke zu ermöglichen, ist es wichtig, die zugehörigen Mechanismen auf molekularer Ebene im Detail aufzuklären. Insbesondere der Ort der Freisetzung, die Metabolisierung und die Einflüsse niedriger oder hoher ATP-Konzentrationen auf das gesamte System soll durch den Einsatz fluoreszierender Chemosensoren besser verstanden werden.

Im Rahmen dieser Doktorarbeit sollten unterschiedliche Chemosensoren entwickelt werden, mit denen eine Konzentrationsbestimmung von ATP im extrazellulären Raum realisiert werden kann. Die unterschiedlichen Chemosensoren (Abb. 22) sollten durch die Einführung lipophiler und kovalent bindender Linker (Abb. 23) modifiziert werden, um eine Verankerung in Zelloberflächen zu realisieren.

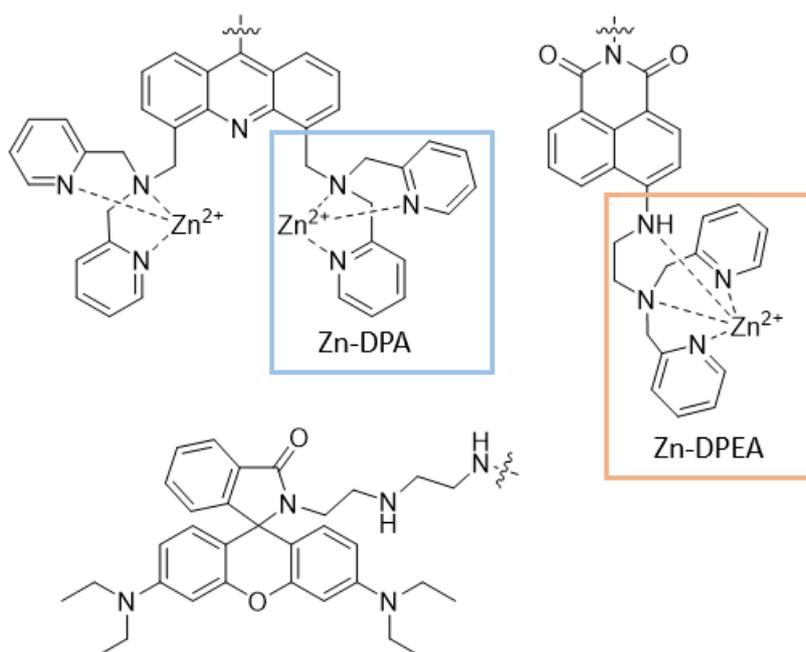


Abb. 22: Leitstrukturen der verschiedenen Chemosensoren.

AUFGABENSTELLUNG

Die Verankerung an der Zelloberfläche sollte durch verschiedene Ankermoleküle erzielt werden. Für die lipophile Verankerung sollten sowohl unterschiedliche Alkylketten als auch Naturstoffe wie Tocopherol und Cholesterol verwendet werden. Die kovalente Verankerung sollte zunächst durch „Click“-Chemie mit Hilfe von Azid- und Alkin-modifizierten Linkern realisiert werden und anschließend um HIPS- und Maleimid-funktionalisierte Linker erweitert werden (Abb. 23).

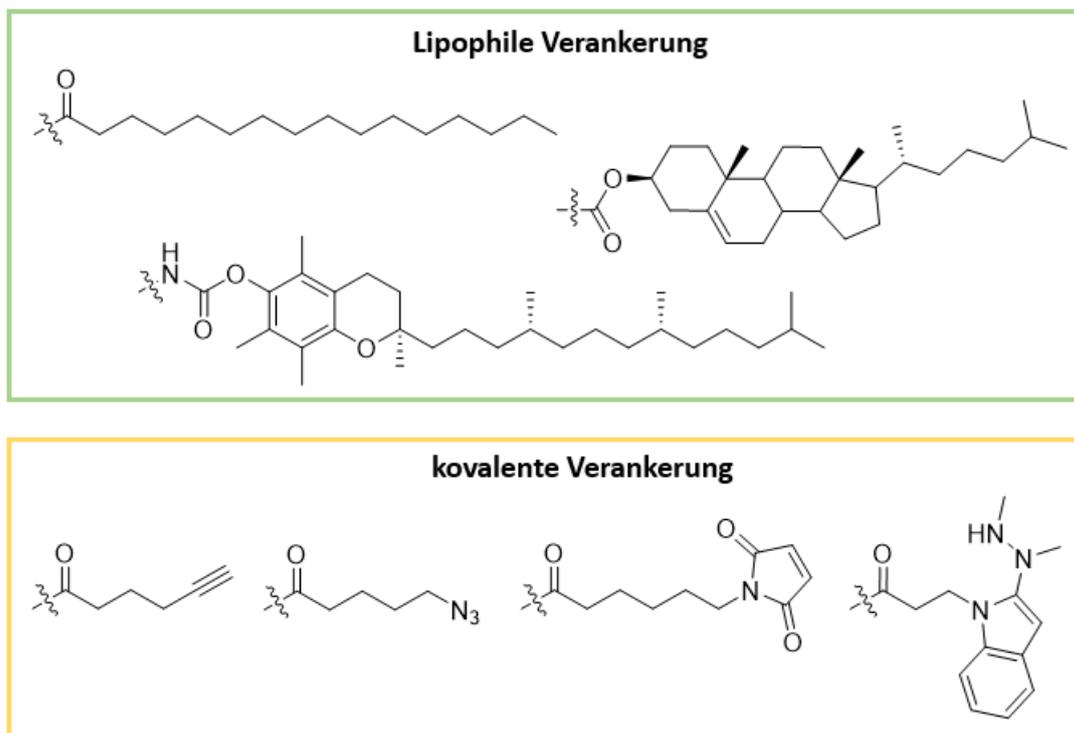


Abb. 23: Chemische Strukturen der lipophil und kovalent bindenden Linker.

Die synthetisierten Chemosensoren sollten anschließend fluoreszenzspektroskopisch hinsichtlich ihrer Sensitivität und Selektivität gegenüber ATP und weiteren Nucleotiden untersucht werden. Durch Liposom- und Zelltests sollte abschließend geklärt werden, ob die entwickelten Chemosensoren tatsächlich in Zellmembranen verankert werden können und für die extrazelluläre Konzentrationsbestimmung von ATP geeignet sind.

4. Resultate und Diskussion

Für die Konzentrationsbestimmung von extrazellulärem ATP wurden fluoreszierende Chemosensoren synthetisiert, die mit Hilfe eines lipophilen oder kovalenten Linkers mit Zelloberflächen interagieren können. Die verwendeten Chemosensoren gehören zu verschiedenen Sensorgruppen, die sich in ihrer chemischen Struktur sowie in ihren Fluoreszenzeigenschaften stark unterscheiden.^{91,92,101,102} Damit die Sensoren auf Zelloberflächen eingesetzt werden können, wurden zusätzlich lipophile bzw. kovalente Linker über einen *Spacer* mit dem Sensor verbunden. Die synthetisierten Chemosensoren wurden anschließend hinsichtlich ihrer Fluoreszenzeigenschaften untersucht. Dabei wurde sowohl die Sensitivität als auch die Selektivität in Anwesenheit verschiedener Analyten untersucht. Zusätzlich wurden Liposom- und Zelltests durchgeführt, um die verschiedenen Linker hinsichtlich ihrer Fähigkeit der Zellverankerung zu untersuchen.

4.1. Lipophile Verankerung

Zunächst wurden Chemosensoren entwickelt, synthetisiert und getestet, die mittels lipophiler Linker (vgl. Kapitel 2.3) in Membranen verankert werden sollten. Dafür wurden Chemosensoren verschiedener Klassen über verschiedene *Spacer* mit verschiedenen aliphatischen Ketten oder anderen lipophilen Linkern verbunden, die ihre Verankerung in Zellmembranen ermöglichen sollten.

4.1.1. *Dual-emission* Zn-DPA-Chemosensoren

Für die Untersuchung von Nucleosid-Polyphosphaten entwickelte HAMACHI einen *dual-emission* Chemosensor.⁹¹ In Anlehnung an diese Vorarbeiten wurden verschiedene Derivate des Zn-DPA-Chemosensors **13** entwickelt, die anstelle der an die Acridineinheit gebundenen Benzoessäure Alkoxyphenole mit unterschiedlichen Alkylketten aufweisen. Die Darstellung der Chemosensoren **22a-d** erfolgte über mehrere Stufen aus verschiedenen Bausteinen. Bei den Bausteinen handelt es sich um den Fluorophor 9-Chlor-4,5-dimethylacridin **23**, den Rezeptor Dipicolylamin **4** sowie die unterschiedlichen aliphatischen Linker **24a-d** (Abb. 24).

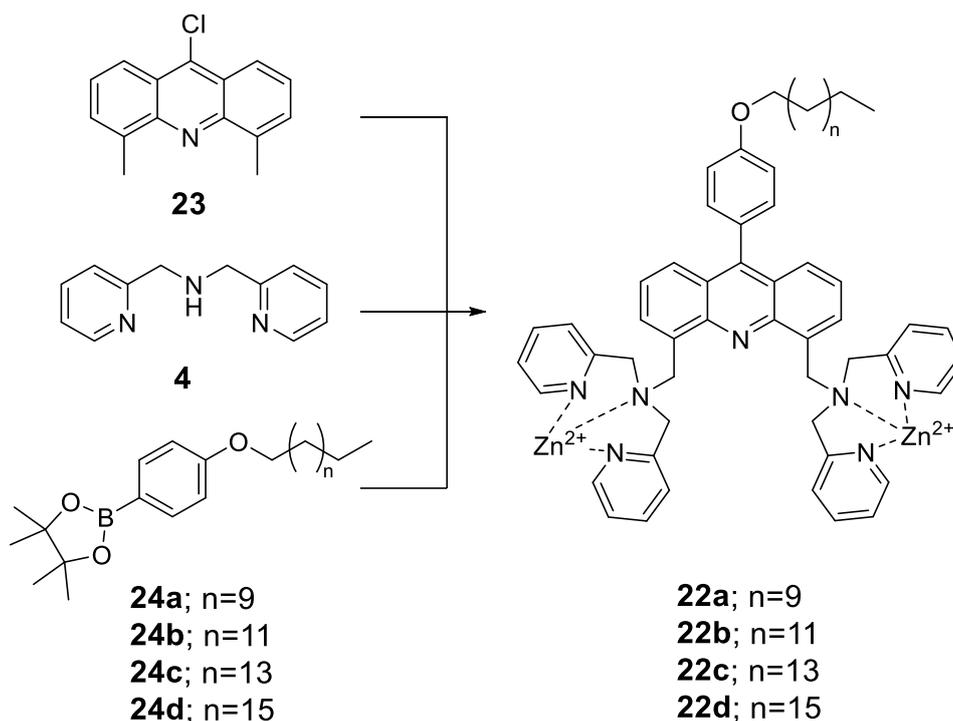


Abb. 24: Rezeptor **4**, Fluorophor **23** und verschiedene Linker **24a-d** als Bausteine für die Synthese der Zn-DPA-Chemosensoren **22a-d**.

Zunächst wurde der zentrale Fluorophor 9-Chlor-4,5-dimethylacridin **23** über vier Stufen mit Hilfe einer intramolekularen Ringschlussreaktion mittels Phosphorylchlorid und vorheriger BUCHWALD-HARTWIG-Kreuzkupplung synthetisiert (Abb. 25).¹³⁴

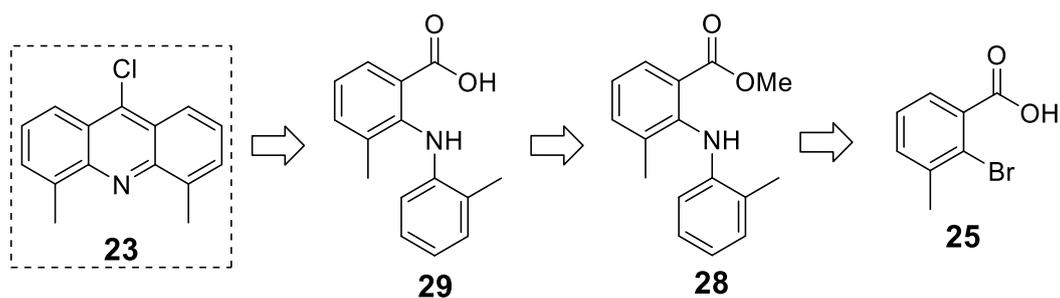


Abb. 25: Retrosyntheseschema zur Darstellung von 9-Chlor-4,5-dimethylacridin **23**.

Für die Durchführung der Buchwald-Hartwig-Kreuzkupplung war es zunächst notwendig, die Carboxylgruppe der 2-Brom-3-methylbenzoesäure **25** zu schützen, da die freie Carbonsäure in der Folgereaktion zu Problemen führen würde. Die Darstellung von 2-Brom-3-methylbenzoesäuremethylester **26** erfolgte über eine Veresterung mit Methanol und katalytischen Mengen an konzentrierter Schwefelsäure nach FISCHER.¹³⁵ Nach wässriger

RESULTATE UND DISKUSSION

Aufarbeitung konnte das Produkt **26** als rötliche Flüssigkeit in einer sehr guten Ausbeute von 97 % isoliert werden. Mittels einer BUCHWALD-HARTWIG-Kreuzkupplung¹³⁴ wurde der erhaltene Methylester **26** mit 2-Aminotoluol **27** zum gewünschten Produkt **28** umgesetzt. Das Arylbromid **26** wurde dafür zusammen mit dem Palladiumkatalysator Pd₂(dba)₃, der Base Kaliumcarbonat und dem Liganden *rac.* BINAP in dem Lösemittel Ethylenglycoldimethylether (DME) vorgelegt und mit dem primären Amin **27** versetzt (Abb. 26).

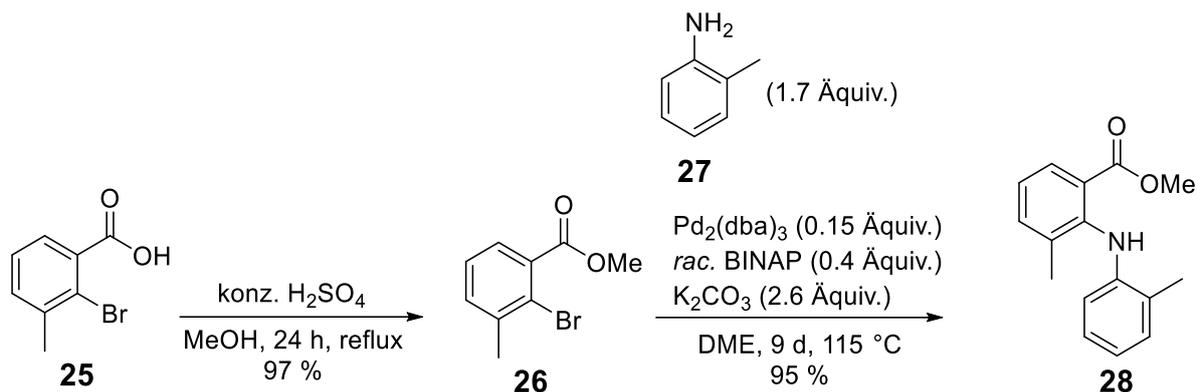


Abb. 26: Synthese von 2-Brom-3-methylbenzoesäuremethylester **26** und 3-Methyl-2-(*o*-tolylamino)-benzoesäuremethylester **28**.

Das Kupplungsprodukt **28** konnte nach 9 Tagen in einer sehr guten Ausbeute von 95 % isoliert werden. Bei der Wahl der Reagenzien, der eingesetzten Äquivalente sowie des Lösemittels wurde auf eine in diesem Arbeitskreis etablierte Methode zurückgegriffen.¹³⁶

Die BUCHWALD-HARTWIG-Kreuzkupplung gehört zu einer Reihe verschiedener Kreuzkupplungsreaktionen. Die Reaktion beschreibt eine palladiumkatalysierte Kupplung eines Amins mit einem Arylhalogenid in Anwesenheit einer Base.^{137,138} In dem von BUCHWALD postulierten Mechanismus reagiert zunächst der eingesetzte Tris(dibenzylidenaceton)-dipalladium(0)-Katalysator mit dem Diphosphinliganden BINAP über zwei Synthesestufen zum (BINAP)Pd(0). Dieser wird während der oxidativen Addition (I) an das Arylhalogenid **26** angelagert und dabei zum Pd(II)-Intermediat oxidiert. Bei der anschließenden Aminierung (II) durch das Arylamin **27** bildet sich ein trigonal-bipyrimidaler Komplex mit Pd(II)-Zentralion. Im Zuge der Deprotonierung (III) wird mit Hilfe der Base Kaliumcarbonat sowohl ein Proton als auch das Halogenid aus dem Reaktionszyklus entfernt, woraufhin das Pd(II) quadratisch-planar koordiniert vorliegt. Beim finalen Schritt der reduktiven Eliminierung (IV) wird sowohl

RESULTATE UND DISKUSSION

der Palladium(0)-Katalysator regeneriert als auch das gewünschte Produkt **28** gebildet (Abb. 27).¹³⁴

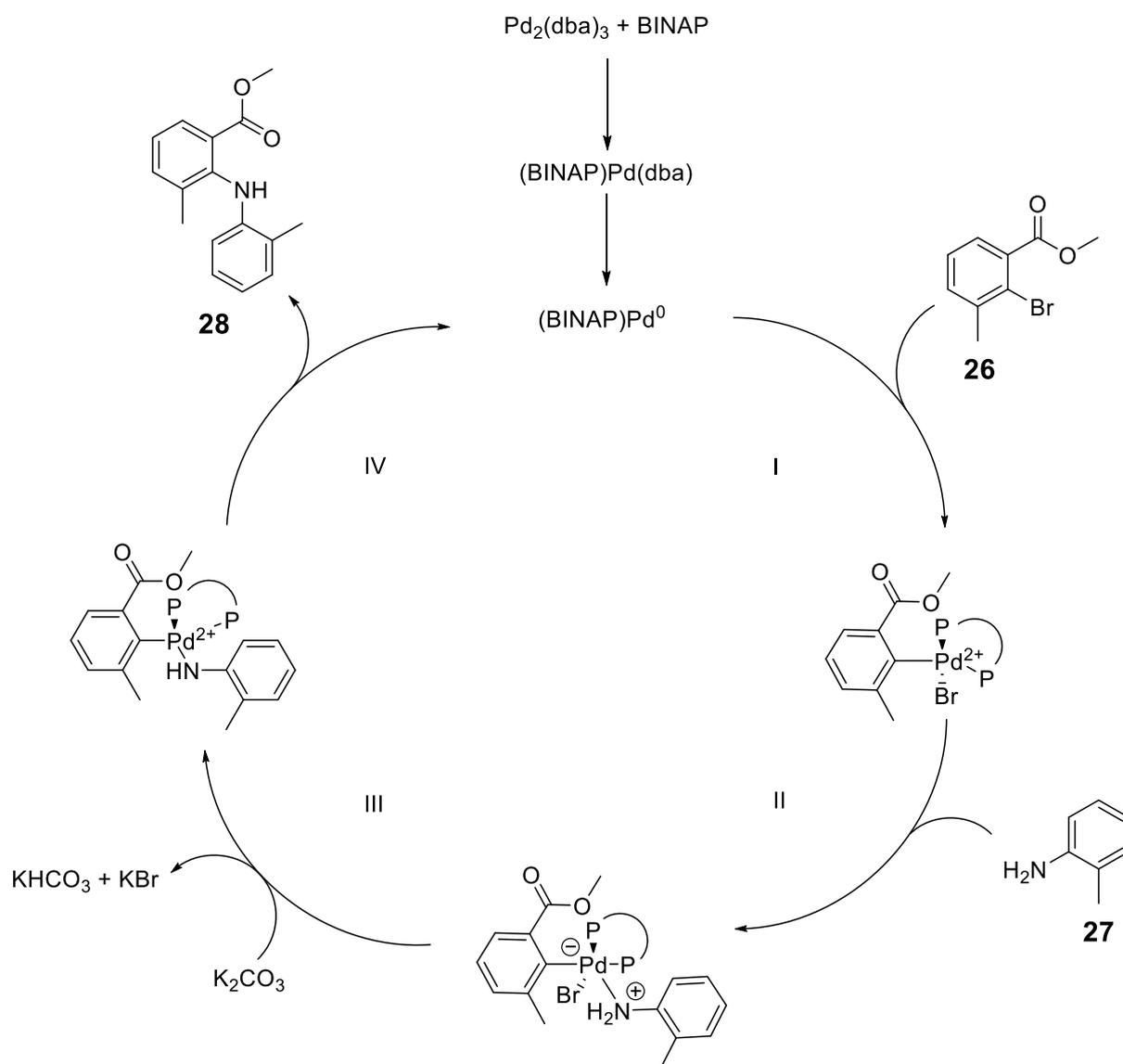


Abb. 27: Mechanismus der Buchwald-Hartwig-Kreuzkupplung.

Die BUCHWALD-HARTWIG-Kreuzkupplung erwies sich als geeignete Methode um größere Mengen des benötigten Intermediats **23** herzustellen. Der synthetisierte Methylester **28** wurde anschließend durch die Zugabe von 1 M Natronlauge verseift. Nach salzsaurer Aufarbeitung konnte das Produkt **29** ohne säulenchromatographische Reinigung in hoher Reinheit nahezu quantitativ isoliert werden. Die Darstellung des Fluorophors **23** erfolgte durch einen intramolekularen Ringschluss von **29** mit Hilfe von Phosphorylchlorid. Die

RESULTATE UND DISKUSSION

Carbonsäure **29** wurde in frisch destilliertem Phosphorylchlorid suspendiert und für zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt (Abb. 28).

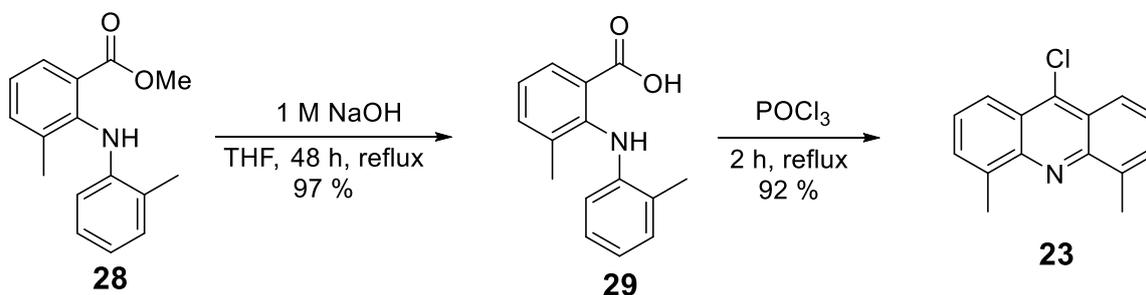


Abb. 28: Synthese von 3-Methyl-2-(*o*-tolylamino)benzoesäure **29** und 9-Chlor-4,5-dimethylacridin **23**.

Nach basischer Aufarbeitung mit 1 M Natronlauge und anschließender säulenchromatographischer Reinigung konnte der Fluorophor **23** in einer sehr guten Ausbeute von 92 % isoliert werden, die deutlich über der literaturbekannten Ausbeute von 53 % liegt.⁹¹ Die Reaktion startet durch einen nucleophilen Angriff des Carbonylsauerstoffs an das Phosphoratom des Phosphorylchlorids, wobei Chlorwasserstoff freigesetzt wird. Das dabei entstehende Anhydrid **30** reagiert unter Freisetzung von Phosphordichlorsäure zum Carbokation **31**. Anschließend wird das Acridon **32** durch einen intramolekularen Ringschluss gebildet, dessen Sauerstoffatom ein weiteres Phosphorylchlorid nucleophil angreift. Das dabei freigesetzte Chlorid greift wiederum das Carbokation **33** an. Im finalen Schritt wird durch Rearomatisierung der Fluorophor **23** gebildet (Abb. 29).¹³⁹

RESULTATE UND DISKUSSION

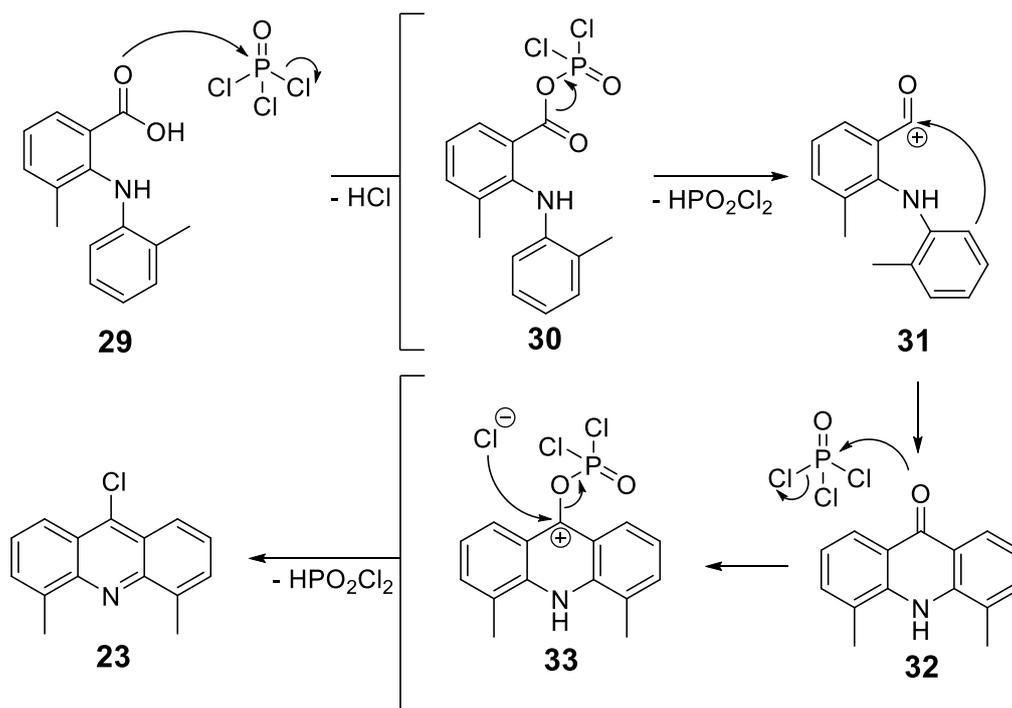


Abb. 29: Reaktionsmechanismus zur Darstellung des Fluorophors **23** mittels Phosphorylchlorid.

Das Acridinderivat **23** konnte über vier Synthesestufen in einer sehr guten Gesamtausbeute von 82 % dargestellt werden.

Für die weitere Synthese der lipophilen Zn-DPA-Chemosensoren **22a-d** wurden zunächst die lipophilen Linkerbausteine **34a-d** dargestellt, die im Anschluss durch eine Suzuki-Kreuzkupplung an den Fluorophor **23** gekuppelt wurden. Bei den Linkern handelt es sich um aliphatische Ketten verschiedener Längen, die vorher an 4-Bromphenol **35** als *Spacer* geknüpft wurden (Abb. 30).

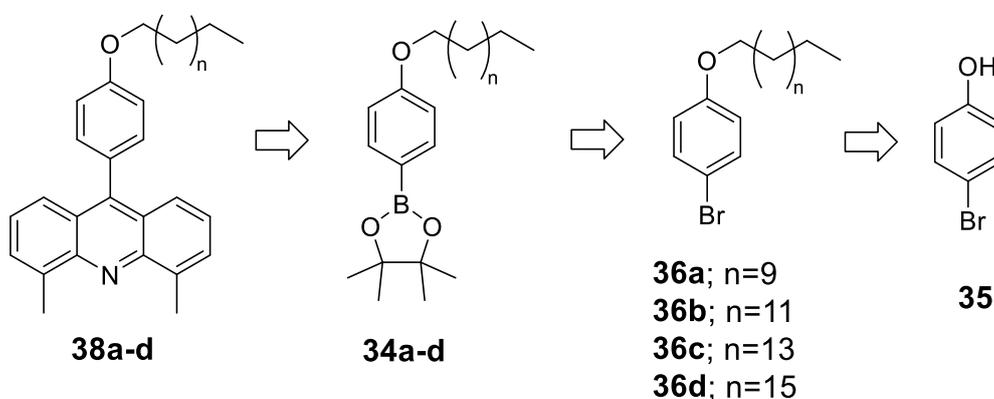


Abb. 30: Retrosyntheseschema zur Darstellung der Acridinderivate **38a-d**.

RESULTATE UND DISKUSSION

Die Synthese der entsprechenden Borolane **34a-d** aus 4-Bromphenol erfolgte nach einer verbreiteten, literaturbekannten Methode.¹⁴⁰ Ausgehend von 4-Bromphenol wurden die Phenoether **36a-d** mit Hilfe einer WILLIAMSON-Ethersynthese synthetisiert. Dafür wurden die jeweiligen Bromalkane **37a-d** zusammen mit 4-Bromphenol in Aceton vorgelegt, mit Kaliumcarbonat versetzt und für 48 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach wässriger Aufarbeitung und einer säulenchromatographischen Reinigung konnten die Phenoether **36a-d** in moderaten Ausbeuten von 40 – 70 % isoliert werden. Die erzielten Ausbeuten lagen im Bereich der literaturbekannten Ausbeuten.^{140,141} Für die Suzuki-Kreuzkupplung wurden die Bromide **36a-d** in die entsprechenden Borolane **34a-d** überführt. Dafür wurden die Phenoether **36a-d** in Toluol gelöst und mit Bis(pinacolato)diboron versetzt. Nach Zugabe des Palladiumkatalysators Pd(dppf)Cl₂ und der Base Kaliumacetat wurde das Reaktionsgemisch unter Rückfluss erhitzt. Nach 16 Stunden konnten die Borolane **34a-d** in moderaten bis guten Ausbeuten von 63 – 83 % erhalten werden (Abb. 31).

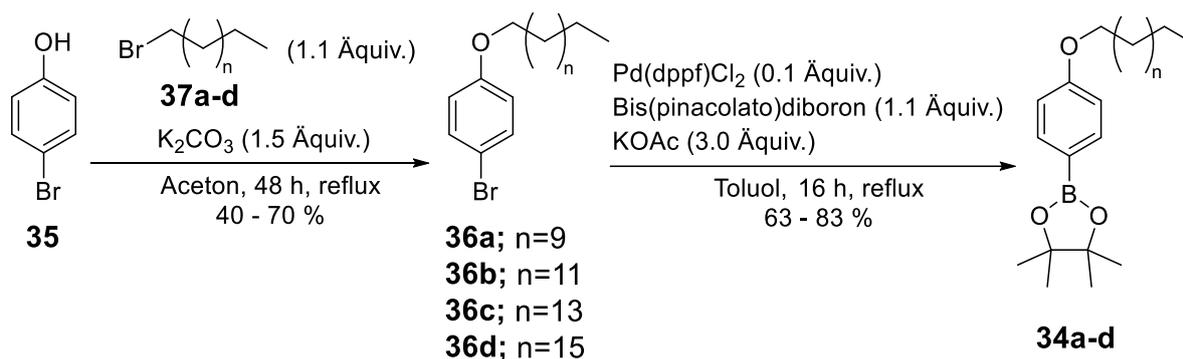


Abb. 31: Synthese der Phenoether **36a-d** und Borolane **34a-d**.

Der Mechanismus der palladiumkatalysierten Borolansynthese umfasst mehrere Schritte. Die aktivierte Palladium(0)-Spezies wird im Zuge der oxidativen Addition an das Halogenderivat **36a-d** angelagert. Bei der Transmetallierung wird die zuvor durch Kaliumacetat aktivierte Borverbindung gegen das Bromid am Palladiumkatalysator substituiert. Dabei fällt das Halogenid als Kaliumbromid aus. Bei der reduktiven Eliminierung wird das gewünschte Borolan **34a-d** freigesetzt und der Katalysator regeneriert (Abb. 32).^{142,143}

RESULTATE UND DISKUSSION

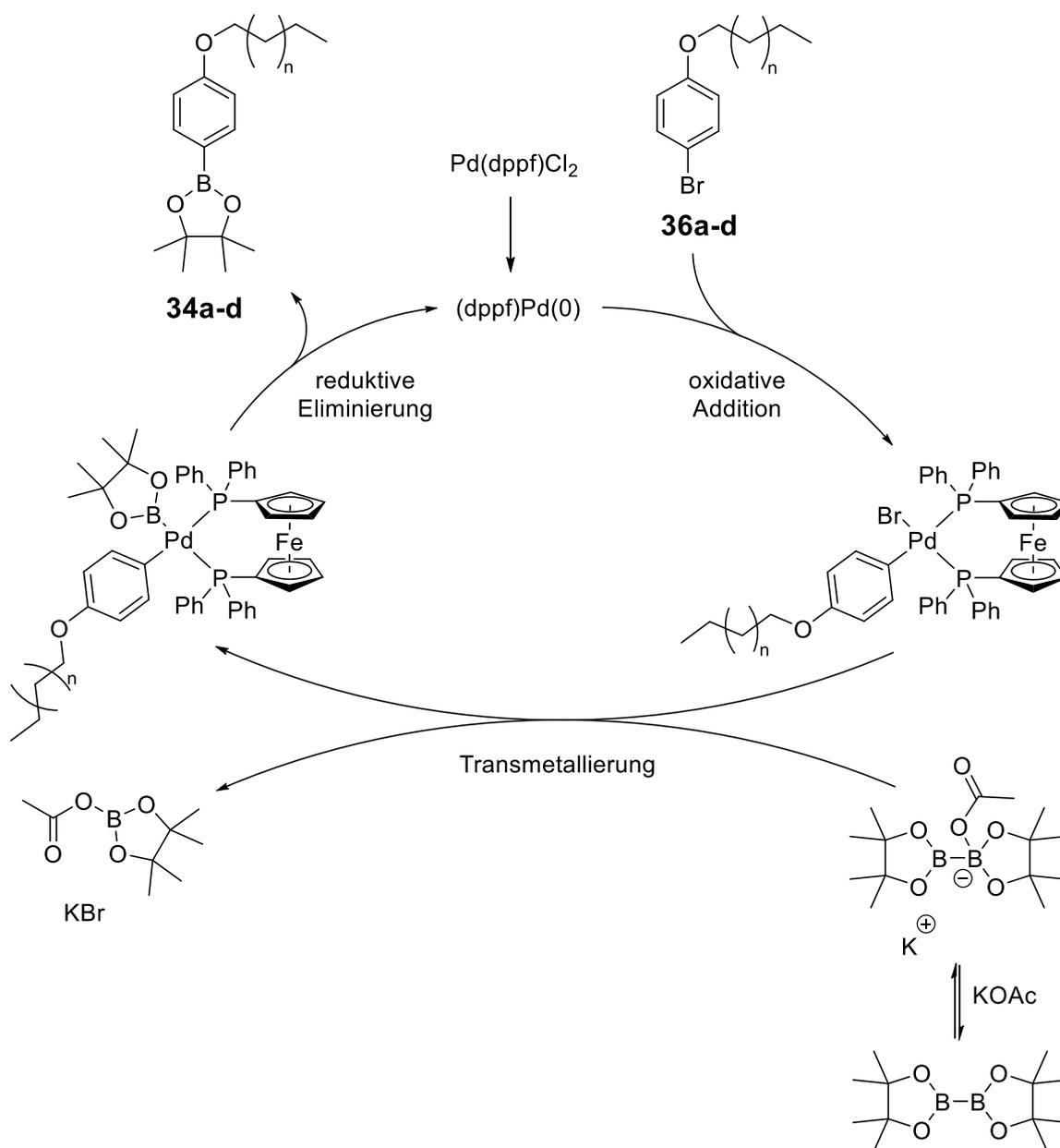


Abb. 32: Schematische Darstellung zur Darstellung der Borolane **34a-d**.

Mittels einer Suzuki-Kreuzkupplung wurden die erhaltenen Borolane **34a-d** in Anlehnung an die Vorschrift von NECHAEV¹⁴⁴ mit dem Fluorophor **23** gekuppelt. Dafür wurde das Acridinderivat **23** in THF vorgelegt und mit dem Palladiumkatalysator $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ sowie dem Liganden Triphenylphosphin versetzt. Nach Zugabe von wässriger Natriumcarbonatlösung wurde für 30 Minuten bei 90 °C gerührt. Anschließend wurden die jeweiligen Borolane **34a-d** hinzugegeben und das Gesamtgemisch unter Rückfluss erhitzt (Abb. 33).

RESULTATE UND DISKUSSION

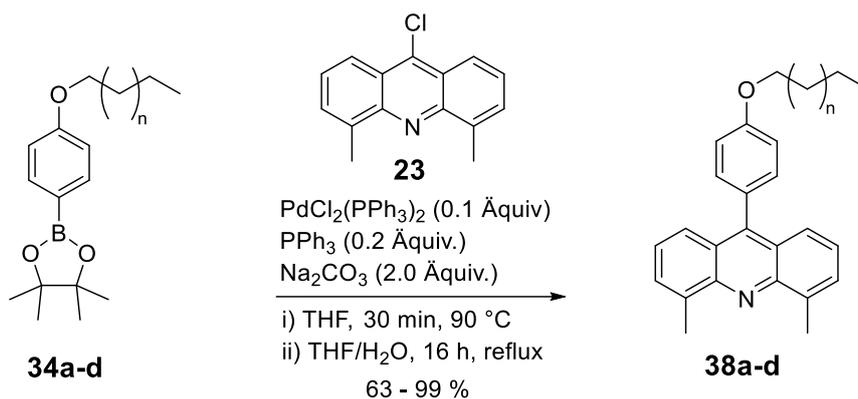


Abb. 33: Synthese der unterschiedlich langkettigen Acridinderivate **38a-d**.

Nach 16 Stunden konnten die Produkte **38a-d** nach wässriger Aufarbeitung sowie einer säulenchromatographischen Reinigung in guten bis sehr guten Ausbeuten zwischen 63 – 99 % isoliert werden. Der Katalysezyklus der Suzuki-Kreuzkupplung beginnt mit der Aktivierung des Palladiumkatalysators. Im Zuge der oxidativen Addition wird der Fluorophor an den Katalysator koordiniert. Bei der anschließenden Transmetallierung wird im ersten Schritt das Chlorid des Acridinderivates **23** durch die Base Natriumcarbonat substituiert. Dabei fällt Natriumchlorid aus. Durch Zugabe der jeweiligen Borolane **34a-d** findet eine Substitution der Base statt. Der finale Schritt ist die reduktive Eliminierung, bei der die gewünschten Produkte **38a-d** unter Beibehaltung der Stereochemie freigesetzt werden und der Palladiumkatalysator regeneriert wird (Abb. 34).¹⁴⁵

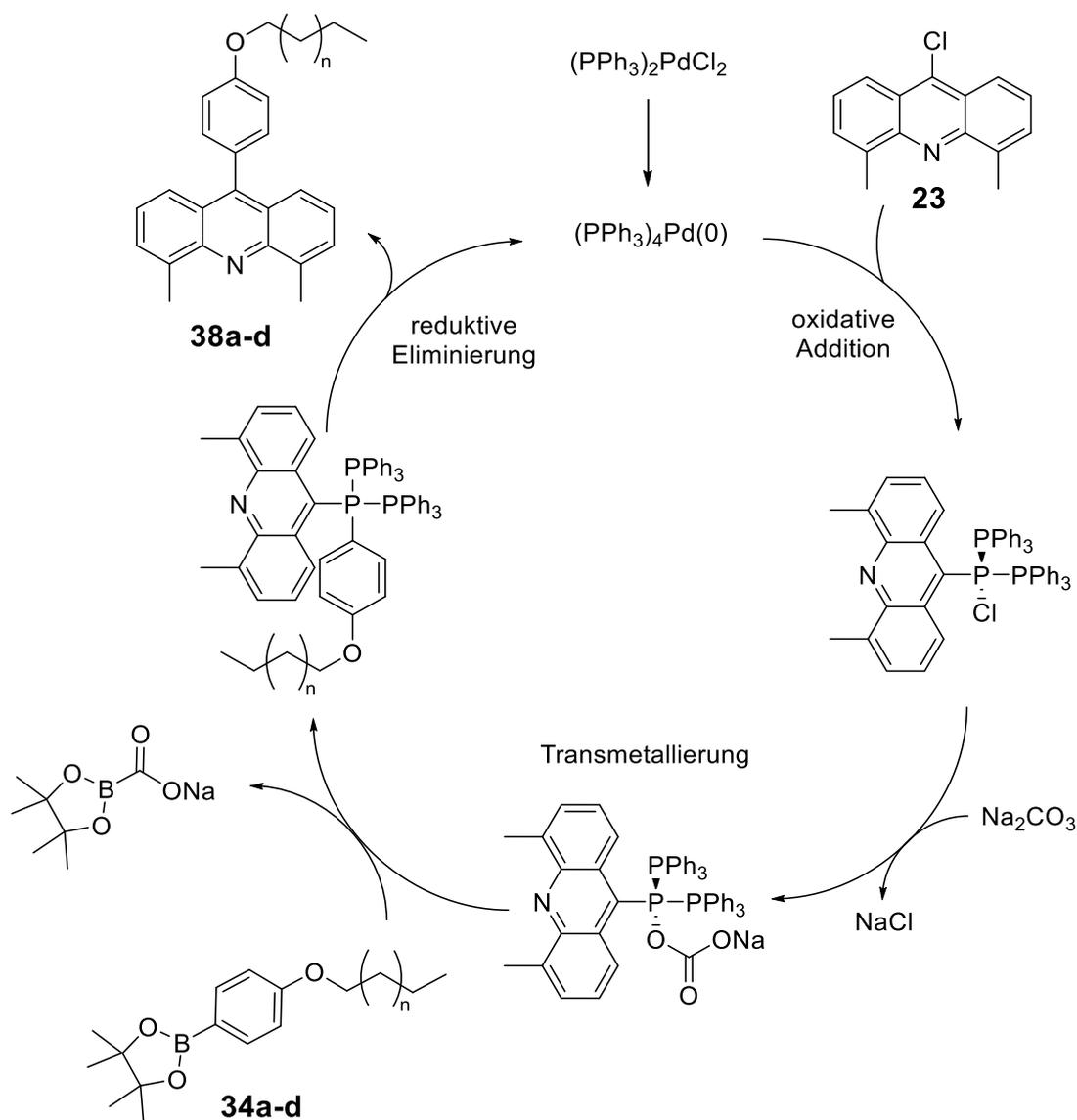


Abb. 34: Schematische Darstellung der Suzuki-Kreuzkupplung.

Es konnten somit alle lipophilen Linker erfolgreich synthetisiert und jeweils mit dem zuvor dargestellten Fluorophor **23** gekuppelt werden. Zur Darstellung der *dual-emission* Zn-DPA-Chemosensoren wurde der DPA-Rezeptor **4** mit den Acridinderivaten **38a-d** verknüpft. Dies erfolgte nach der von HAMACHI⁹¹ entwickelten Route. HAMACHI nutzte eine radikale Bromierung, um die Methyleinheiten des Acridins in die entsprechenden Brommethylreste zu überführen. Bei der anschließenden Substitutionsreaktion wurden die DPA-Rezeptoren **4** zu den entsprechenden Zn-DPA-Chemosensoren **22a-d** umgesetzt (Abb. 35).⁹¹

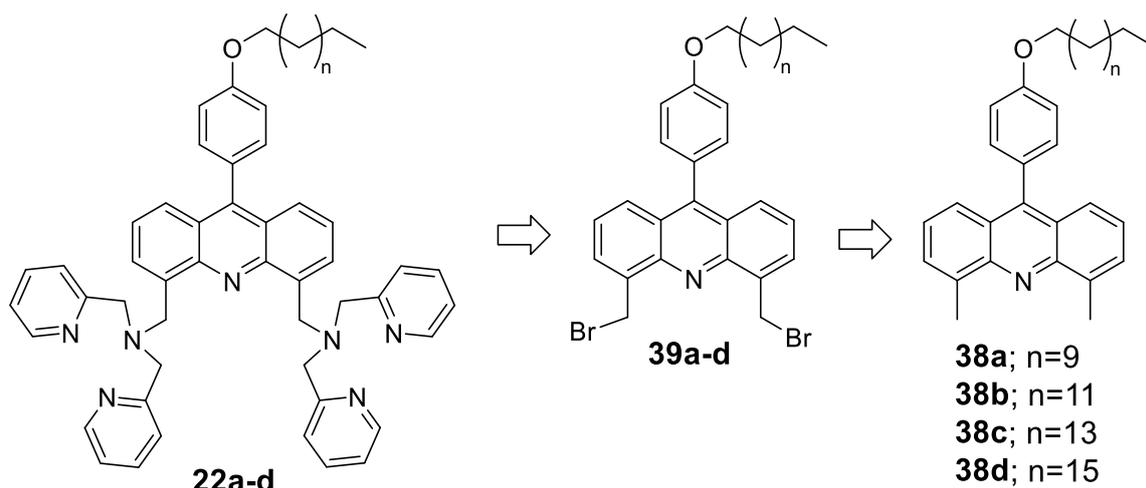


Abb. 35: Retrosyntheseschema zur Darstellung der *dual-emission* Zn-DPA-Chemosensoren **22a-d**.

Die zuvor synthetisierten Acridinderivate **38a-d** wurden durch die Bromierung der beiden Methylreste zu den entsprechenden Brommethylacridinen **39a-d** umgesetzt. Dies erfolgte mittels WOHL-ZIEGLER-Reaktion, bei der es sich um eine radikalische Bromierungsreaktion von Aliphaten in Allylstellung handelt.^{146,147} Für die Monobromierung beider Methyleneinheiten ist es notwendig, das Bromierungsreagenz stöchiometrisch einzusetzen, da ansonsten eine Mehrfachbromierung auftreten kann. Die Reaktion verläuft nach dem Mechanismus einer radikalischen Substitution und wird in unpolaren Lösemitteln durchgeführt.¹⁴⁸ Das entsprechende Methylacridin **38a-d** wurde in Tetrachlormethan vorgelegt und mit genau 2.0 Äquivalenten *N*-Bromsuccinimid (NBS) versetzt. Nach Zugabe von Dibenzoylperoxid (BPO) als Radikalstarter wurde das Gemisch unter Rückfluss erhitzt. Nach 16 Stunden konnte das entsprechende Brommethylacridin **39a-d** nach säulenchromatographischer Reinigung isoliert werden. Die Produkte **22a-d** konnten in moderaten bis guten Ausbeuten von 31 – 55 % synthetisiert werden. Die Literaturausbeute beträgt 31 %.⁹¹ Die geringe Ausbeute bei dieser Reaktion lässt sich durch die Bildung von Nebenprodukten erklären. Die bei der Reaktion durchgeführte dünnschichtchromatographische Analyse zeigte die Bildung weiterer Spots. Mittels DC-MS-Analyse der Spots konnten die Massen der mutmaßlichen Nebenprodukte **40a-d** und **41a-d** gefunden werden (Abb. 36).

RESULTATE UND DISKUSSION

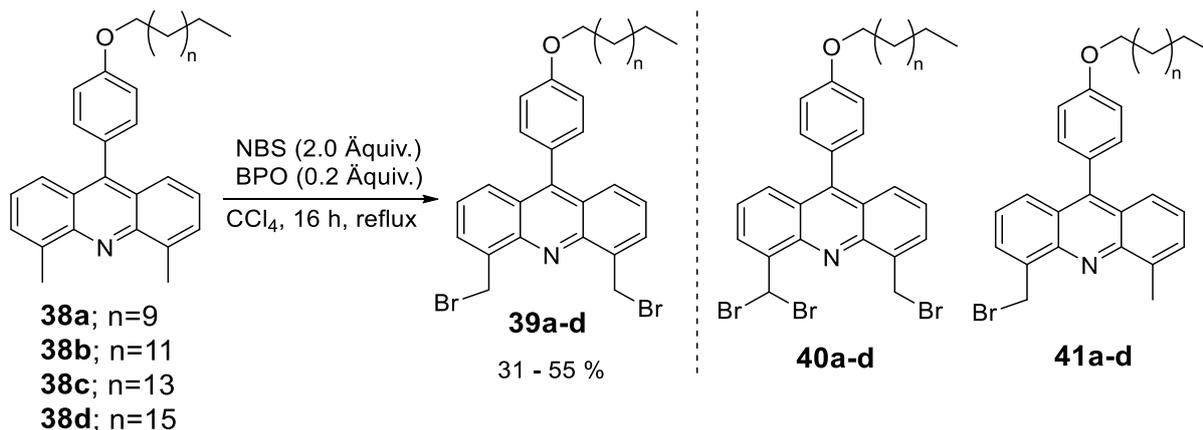


Abb. 36: Synthese der Brommethylacridine **39a-d** und der Nebenprodukte **40a-d** und **41a-d**.

Der letzte Syntheseschritt zur Darstellung der verschiedenen Zn-DPA-Chemosensoren **22a-d** erfolgte über eine nucleophile Substitution mit Dipicolylamin **4**. Die Reaktion wurde nach einer im Arbeitskreis etablierten Methode durchgeführt.¹³⁶ Das jeweilige Brommethylacridin **39a-d** wurde in Acetonitril gelöst und mit 1.95 Äquivalenten des Rezeptors Dipicolylamin **4** sowie der Base Cäsiumcarbonat versetzt (Abb. 37).

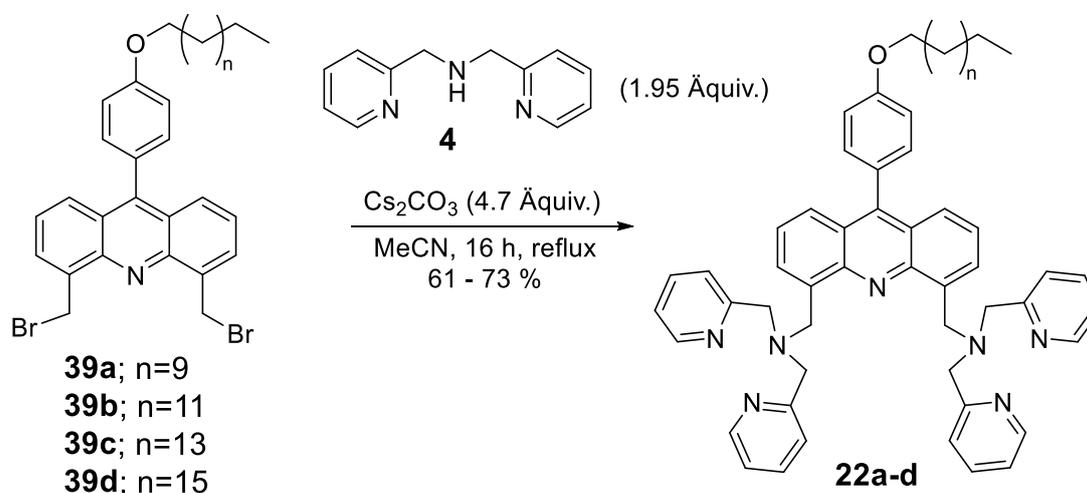


Abb. 37: Synthese der Zn-DPA-Chemosensoren **22a-d**.

Nach 16 Stunden konnten nach einer wässrigen Aufarbeitung und einer säulenchromatographischen Reinigung an gipshaltigem Kieselgel mittels Chromatotron die gewünschten Chemosensoren **22a-d** in guten Ausbeuten von 61 – 72 % isoliert werden. Die Reinigung der Produkte **22a-d** erwies sich als herausfordernd, da das eingesetzte Dipicolylamin **4** einen ähnlichen R_f -Wert wie die Produkte aufweist und mittels

RESULTATE UND DISKUSSION

Dünnschichtchromatographie kaum von den Produktfraktionen zu unterscheiden war. Aus diesem Grund wurde bei der Reaktion ein leichter Unterschuss an Dipicolylamin **4** eingesetzt.

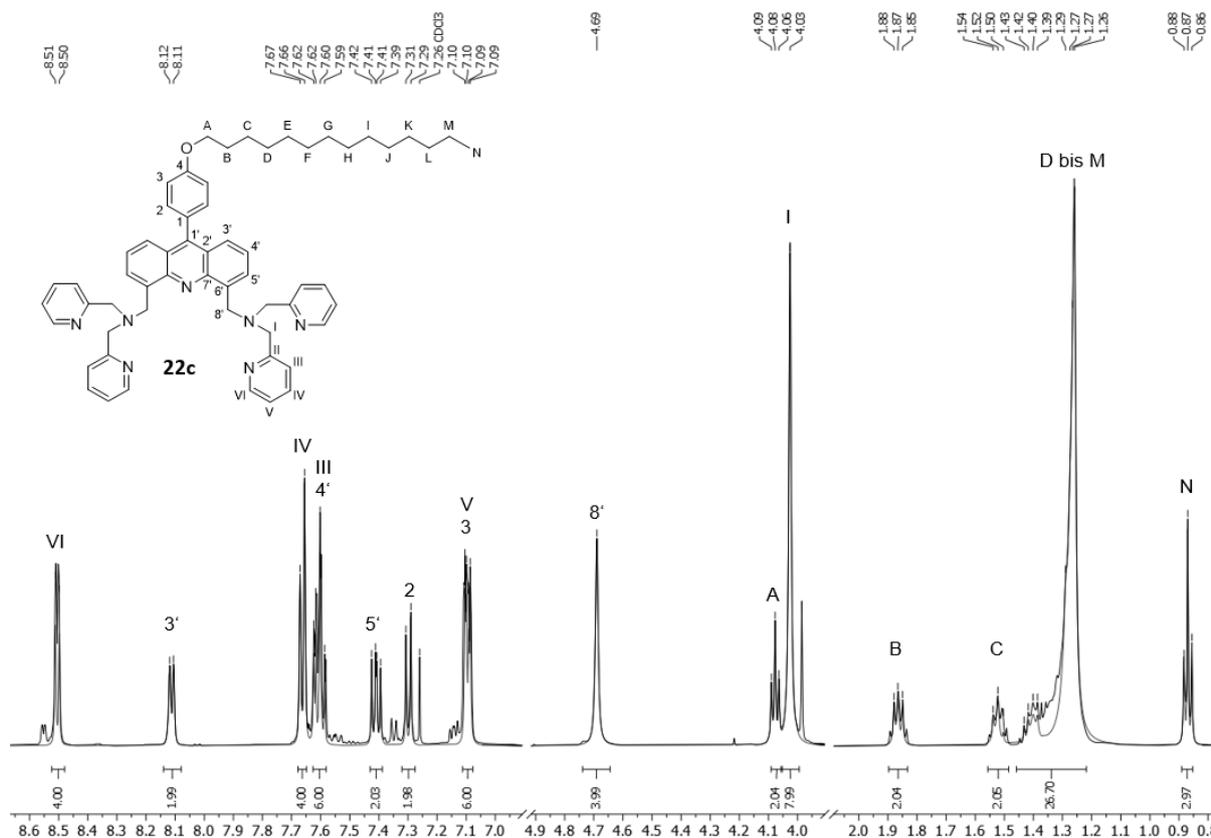


Abb. 38: ¹H-NMR-Spektrum (500 MHz, CDCl₃, 20 °C) des Chemosensors **22c**.

Das exemplarische ¹H-NMR-Spektrum des Chemosensors **22c** zeigt eine leichte Verunreinigung durch Dipicolylamin **4** (Abb. 38). Alle weiteren Signale konnten dem Produkt **22c** zugeordnet werden. Diese Beobachtung konnte auch bei den anderen lipophilen Chemosensoren **22a,b,d** festgestellt werden.

Mit Hilfe verschiedener Kreuzkupplungen und Substitutionsreaktionen ließen sich die vier Zn-DPA-Chemosensoren **22a-d** aus drei separaten Bausteinen darstellen. Im Vergleich zu der ursprünglichen Syntheseroute von HAMACHI⁹¹ konnten die Ausbeuten von 53 % für die Darstellung des Fluorophors **23** auf 92 % verbessert werden. Auch die Methode zur Einführung der DPA-Rezeptoren konnte optimiert werden. Mit der vorgestellten Syntheseroute konnten somit erstmals *dual-emission* Chemosensoren mit lipophilen Linkern dargestellt werden.

RESULTATE UND DISKUSSION

Die synthetisierten *dual-emission* Chemosensoren **22a-d** wurden anschließend hinsichtlich ihrer Fluoreszenzeigenschaften untersucht und die Ergebnisse mit denen des Chemosensors **13** von HAMACHI verglichen.

Fluoreszenzemissionsstudien

Um die Sensitivität und Selektivität der *dual-emission* Chemosensoren **22a-d** gegenüber verschiedenen Nucleotiden zu untersuchen, wurden Fluoreszenzemissionsstudien durchgeführt. Dafür wurden die verschiedenen Chemosensoren **22a-d** in Methanol gelöst und mit Zinknitrat versetzt. Aus den Vorarbeiten von HAMACHI ist bekannt, dass eine vollständige Komplexierung nach Zugabe von 2.0 Äquivalenten Zinknitrat erreicht ist.⁹¹ Die hergestellten 1 mM Lösungen dienten als Stammlösungen für alle Fluoreszenzemissionsstudien.

Am Beispiel von **22c** wurde die ATP-Sensitivität der *dual-emission* Chemosensoren **22a-d** untersucht (Abb. 39).

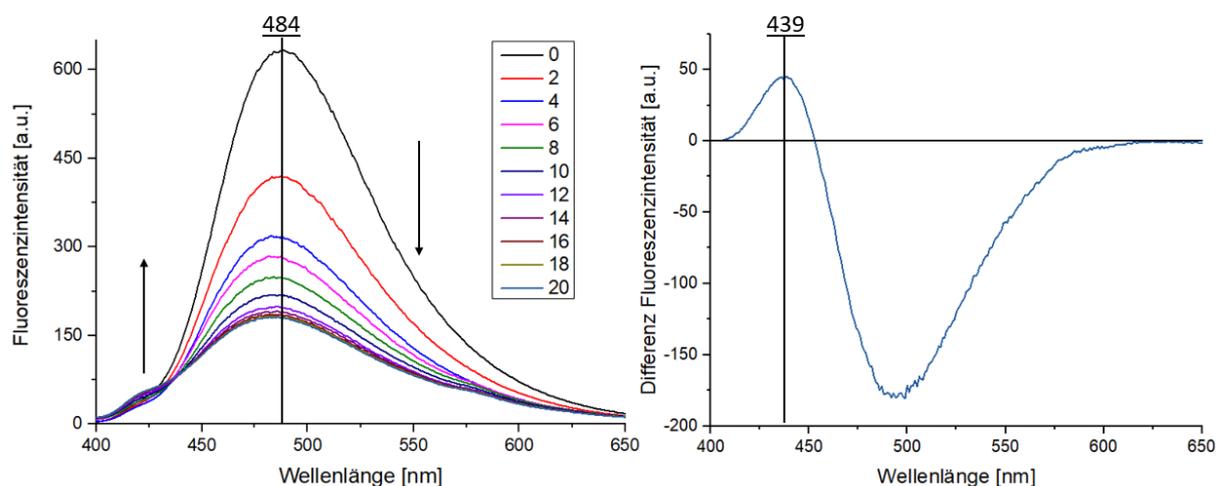


Abb. 39: Änderungen der Fluoreszenzemission des Chemosensors **22c** [10 μM] durch Zugabe von ATP. Links: Fluoreszenzintensitätsänderung durch Zugabe von 0-20 μM ATP; Rechts: Differenz der Fluoreszenzintensitäten bei 20 μM und 0 μM ATP. Puffer: HEPES 150 mM, NaCl 20 mM; pH = 7.2; 20 °C; $\lambda_{\text{ex}} = 368$ nm.

Bei einer Anregungswellenlänge von 368 nm wurde ein Fluoreszenzemissionsspektrum des Chemosensors **22c** [10 μM] aufgenommen. Es konnte dabei ein Fluoreszenzemissionsmaximum bei 484 nm beobachtet werden. Durch Zugabe von ATP trat eine Verringerung der Fluoreszenzintensität im Maximum auf. Gleichzeitig wurde ein Anstieg der

RESULTATE UND DISKUSSION

Fluoreszenzintensität bei 439 nm beobachtet. Diese hypsochrome Verschiebung wird durch den *dual-emission* Mechanismus hervorgerufen (vgl. Kapitel 2.2). Bei der Betrachtung der Differenz der Fluoreszenzintensitäten in Anwesenheit von 20 μM und 0 μM ATP wird die Blauverschiebung besonders deutlich. Das neue Maximum nach Zugabe von ATP liegt bei 439 nm. Bei den von HAMACHI untersuchten Chemosensoren konnte derselbe Effekt beobachtet werden.⁹¹ Nach Zugabe von 2 μM ATP konnte bereits eine Veränderung der Fluoreszenzintensität beobachtet werden. Die Sensitivität des Chemosensors **22c** liegt somit im niedrigen mikromolaren Bereich. Aus dem Fluoreszenzemissionsspektrum geht außerdem hervor, dass eine Sättigung des Sensors **22c** bei einem Verhältnis von etwa 1:1 Sensor zu Analyt erreicht wurde.

Neben der Sensitivität wurde auch die Selektivität des Chemosensors **22c** gegenüber weiteren Nucleotiden und Polyphosphaten untersucht (Abb. 40).

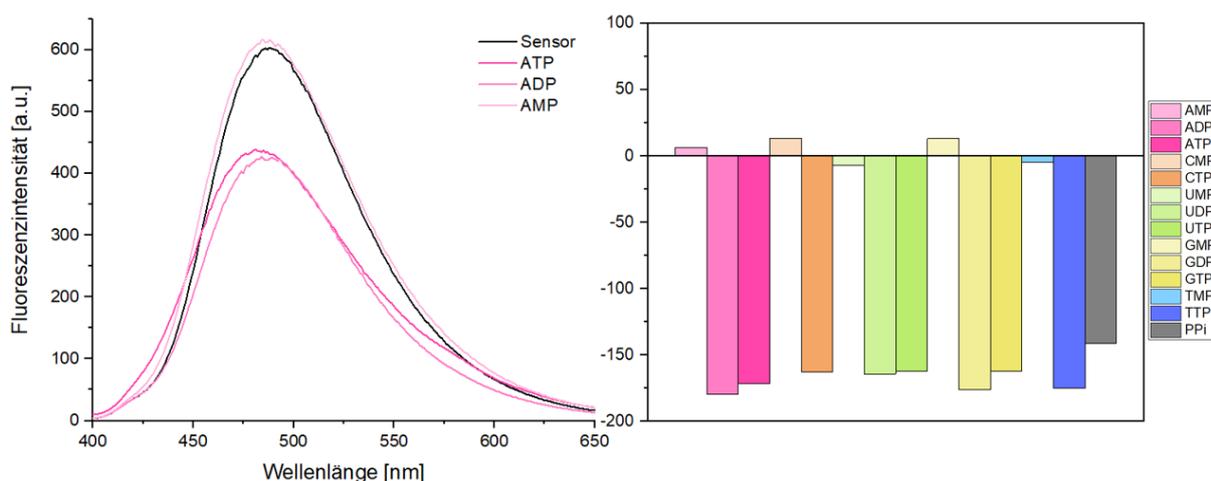


Abb. 40: Veränderung der Fluoreszenzintensität des Chemosensors **22c** [10 μM] nach Zugabe verschiedener Phosphate [10 μM]. Puffer: HEPES 150 mM, NaCl 20 mM; pH = 7.2; 20 °C; λ_{ex} = 368 nm.

Bei den Selektivitätsstudien wurde zunächst die Fluoreszenzintensität des Chemosensors **22c** in Anwesenheit von ATP, ADP und AMP [10 μM] untersucht. Nach Zugabe von ATP und ADP konnte eine Verringerung der Fluoreszenzintensität beobachtet werden. Ein Unterschied zwischen den Fluoreszenzintensitäten in Anwesenheit von ATP und ADP konnte nicht festgestellt werden. Lediglich eine stärkere hypsochrome Verschiebung konnte nach Zugabe von ATP im Vergleich zu ADP beobachtet werden. Die Zugabe von AMP führte zu keiner Veränderung der Fluoreszenzintensität. Eine plausible Erklärung für diese Beobachtung liegt in der Betrachtung des Bindungsmechanismus der Rezeptoren an den Analyten. Die

Rezeptoren binden jeweils das β - und γ -Phosphat von ATP bzw. das α - und β -Phosphat von ADP, nicht aber das einzelne α -Phosphat von AMP.⁹¹ Durch diesen *dual-emission* Mechanismus findet eine Diskriminierung zwischen Polyphosphaten und Monophosphaten statt (vgl. Kapitel 2.2). Die Selektivität des Chemosensors **22c** wurde anschließend gegenüber weiteren Nucleotiden und Pyrophosphat getestet. Dafür wurde die Fluoreszenzintensität des Chemosensors **22c** auf null gesetzt und die Fluoreszenzintensitätsänderungen nach Zugabe verschiedener Phosphate betrachtet (Abb. 39). Die Zugabe von GTP, GDP, CTP, TTP, UDP, UTP sowie PPI führte, wie auch schon ATP und ADP, jeweils zu einer Verringerung der Fluoreszenzintensität. Ein Unterschied zwischen den Polyphosphaten oder den verschiedenen Basen konnte nicht festgestellt werden. Die jeweiligen Monophosphate GMP, CMP, TMP und UMP zeigten wie zuvor AMP keine Veränderung der Fluoreszenzintensität. Diese Beobachtungen sind mit denen von HAMACHI vergleichbar.⁹¹

Es konnten erfolgreich verschiedene Derivate eines *dual-emission* Zn-DPA-Chemosensors synthetisiert werden. Dabei handelt es sich um Derivate mit aliphatischen Ketten unterschiedlicher Längen, welche als lipophile Linker der Verankerung in Zelloberflächen dienen sollen. Die fluoreszenzspektroskopische Untersuchung dieser Derivate zeigte, dass die Chemosensoren **22a-d** mit einer hohen Sensitivität im niedrigen mikromolaren Bereich unterschiedliche Nucleotide mittels Fluoreszenzemission detektieren können. Gleichzeitig konnte eine Selektivität zwischen Mono- und Polyphosphaten beobachtet werden. Diese Selektivität beschränkte sich jedoch nur auf die Polyphosphate und nicht auf die unterschiedlichen Basen. Der Einsatz dieser Chemosensoren **22a-d** zur Untersuchung von ATP im extrazellulären Raum ist aufgrund der fehlenden Selektivität nicht optimal.

4.1.2. Zn-DPEA-Chemosensoren

Ein Zn-DPEA-basierter Chemosensor mit einer verbesserten Selektivität gegenüber ATP bei gleichbleibend guter Sensitivität im mikromolaren Bereich wurde von MORO⁹² entwickelt. Dieser fluoreszierende Chemosensor basiert auf einem Naphthalimid (Napht) Chromophor, welcher mit einem Dipicolylethyldiamin (DPEA) Rezeptor verbunden ist. Über unterschiedliche *Spacer* wurden die Zn-DPEA-Chemosensoren in dieser Arbeit mit Anker-molekülen verbunden.

RESULTATE UND DISKUSSION

Die Synthese der Zn-DPEA-Chemosensoren erfolgte über verschiedene Bausteine. Vorarbeiten hierfür wurden im Rahmen der Bachelorarbeit von MEYEN durchgeführt.¹⁴⁹ Zunächst wurde der Zn-DPEA-basierte Rezeptor dargestellt. Dafür wurden zwei unterschiedliche Syntheserouten verwendet (Abb. 41).^{150,151}

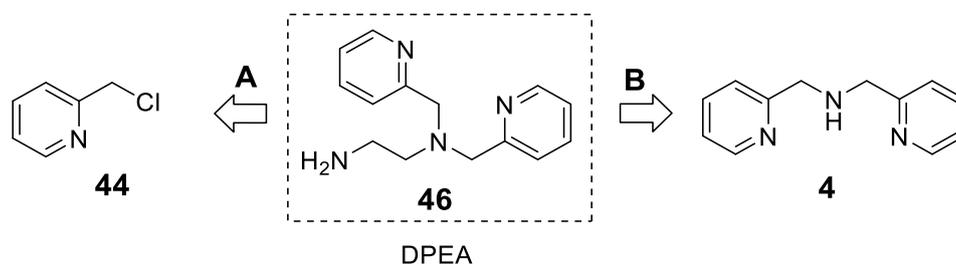


Abb. 41: Retrosyntheseschema zur Darstellung von Bis(pyridin-2-ylmethyl)ethan-1,2-diamin **46** (DPEA) ausgehend von 2-Chlormethylpyridin **44** (A) bzw. Dipicolylamin **4** (B).

Die Syntheseroute A startete mit der Darstellung eines einseitig Boc-geschützten Ethan-1,2-diamins **42**. Dafür wurde das Amin **43** in Dichlormethan vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Durch das langsame Zutropfen von Boc-Anhydrid im Unterschuss wurde verhindert, dass das Ethan-1,2-diamin doppelt Boc-geschützt wurde.

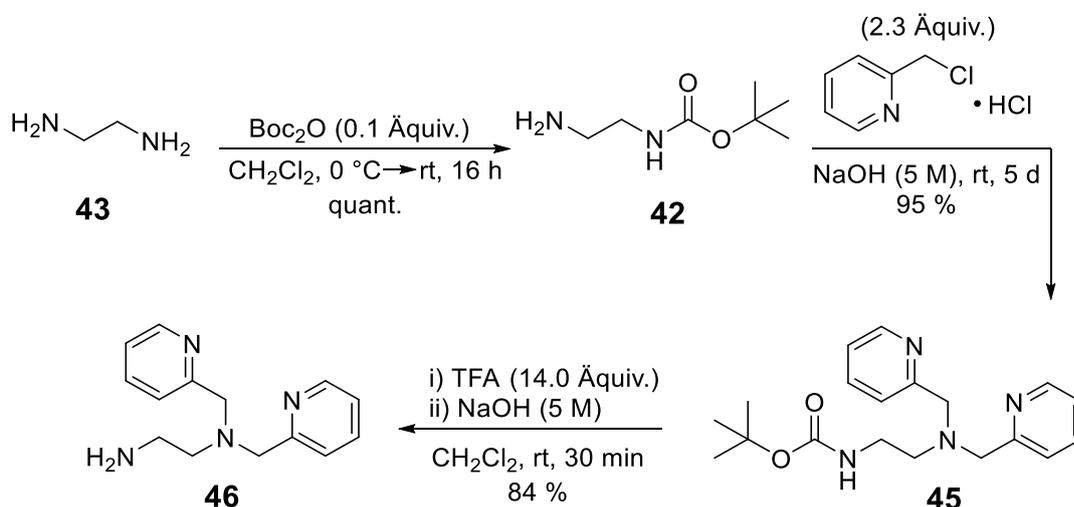


Abb. 42: Syntheseroute A von Bis(pyridin-2-ylmethyl)ethan-1,2-diamin **46** (DPEA).

Nach wässriger Aufarbeitung konnte das geschützte Amin **42** quantitativ in hoher Reinheit erhalten werden. Die Ausbeute stimmt mit jener der Literatur überein.¹⁵² Das Boc-geschützte Amin **42** wurde anschließend mit 2-Chlormethylpyridin **44** Hydrochlorid in Anwesenheit von

RESULTATE UND DISKUSSION

Natronlauge (5 M) umgesetzt und das Intermediat **45** in einer sehr guten Ausbeute von 95 % isoliert. Die Literatursausbeute beträgt 63 %.¹⁵⁰ Im letzten Syntheseschritt wurde das Boc-geschützte Dipicolylethyldiamin **45** mittels TFA entschützt und das DPEA **46** konnte in einer guten Ausbeute von 84 % isoliert werden. Die Literatursausbeute beträgt 85 %.¹⁵⁰ Somit konnte mit der Syntheseroute A der DPEA-Rezeptor **46** über drei Stufen in einer Gesamtausbeute von 80 % in hoher Reinheit isoliert werden (Abb. 42).

Die Syntheseroute B startete mit der Reaktion von Dipicolylamin **4** mit dem Phthaloyl-geschützten 2-Bromethanamin **47**. DPA **4** wurde mit Triethylamin (TEA) sowie dem Phthalimid **47** versetzt und unter Rückfluss erhitzt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte das Produkt **48** in einer moderaten Ausbeute von 69 % isoliert werden. Die Literatursausbeute beträgt 44 %.¹⁵¹ Das Phthaloyl-geschützte DPEA **48** wurde anschließend mit Hilfe von Hydrazin entschützt. Die Spaltung der Schutzgruppe erfolgt dabei nach dem Mechanismus der GABRIEL-Synthese unter Freisetzung des freien Amins **46**.¹⁵³ Nach wässriger Aufarbeitung wurde das Produkt **46** säulenchromatographisch an neutralem Aluminiumoxid gereinigt und konnte in einer sehr guten Ausbeute von 90 % isoliert werden. Die literaturbekannte Ausbeute beträgt lediglich 42 %.¹⁵¹ Mit der Syntheseroute B konnte das DPEA **46** über zwei Stufen in einer Gesamtausbeute von 62 % isoliert werden (Abb. 43).

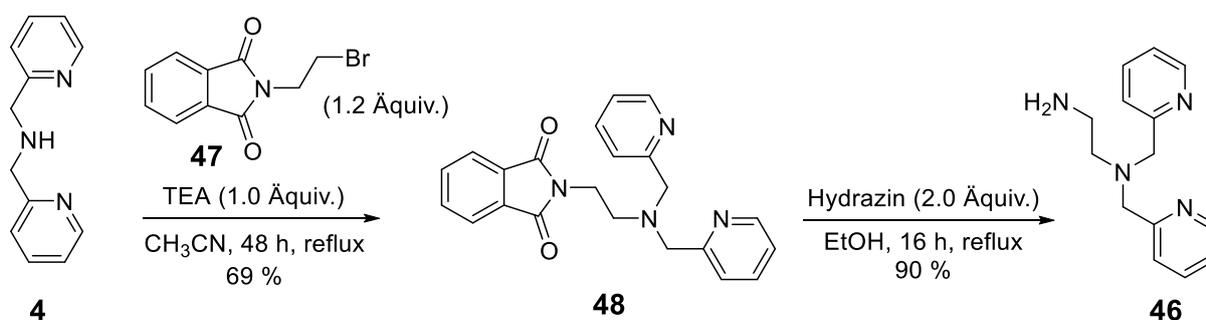


Abb. 43: Syntheseroute B von Bis(pyridin-2-ylmethyl)ethan-1,2-diamin **46** (DPEA).

Mit den Syntheserouten A und B konnte der Rezeptor **46** synthetisiert werden. Beide Routen haben sowohl Vor- als auch Nachteile. Die Route A hat drei Stufen während Route B mit einer Synthesestufe weniger zum gewünschten Produkt **46** führte. Die Ausbeuten der Route A waren in allen Stufen sehr hoch, wodurch sich eine sehr gute Gesamtausbeute ergab. Mit der Route B konnte trotz einer Synthesestufe weniger eine geringere Gesamtausbeute erzielt werden. Außerdem war die Aufarbeitung der Route A weniger aufwendig als die der Route B.

RESULTATE UND DISKUSSION

Ein weiterer Baustein für die Darstellung des Zn-DPEA-Chemosensors **49** war der Fluorophor **50**. Dieser wurde zunächst um einen Ethandiamin **42** *Spacer* erweitert, bevor die Kupplung des Fluorophors an den Rezeptor erfolgte (Abb. 44).

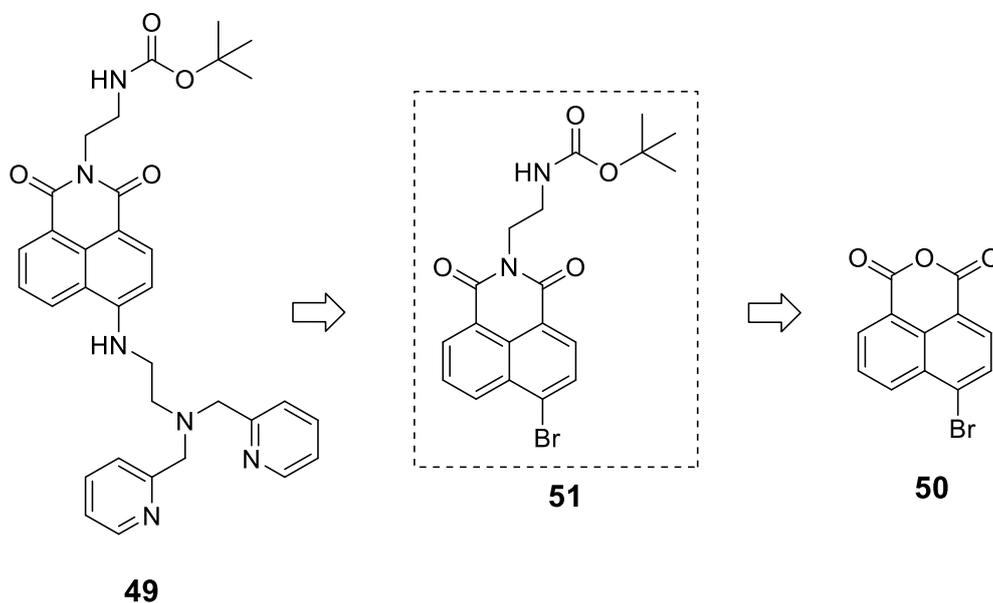


Abb. 44: Retrosyntheseschema zur Darstellung des Chemosensors **49**.

Bei dem Boc-geschützten Intermediat **51** handelt es sich um einen zentralen Baustein, von dem ausgehend später die Synthese der unterschiedlichen Derivate erfolgte. Die Synthese dieses Bausteins **51** erfolgte durch die Umsetzung des Fluorophors **50** mit dem Boc-geschützten *Spacer* **42** in einer sehr guten Ausbeute von 95 %. Die Verwendung von primären Aminen zur Einführung verschiedener *Spacer* wurde auch von MORO verwendet, der als *Spacer* 6-Aminohexansäure verwendet hatte. Unter den gleichen Reaktionsbedingungen konnte MORO dabei eine Ausbeute von 50 % erzielen.⁹² Bei der anschließenden Reaktion des Fluorophors **51** mit dem Rezeptor **46** in Anwesenheit von Triethylamin konnte der Chemosensor **49** in einer geringen Ausbeute von 15 % isoliert werden (Abb. 45). Die literaturbekannte Ausbeute für die Darstellung des Chemosensors mit dem Hexansäure *Spacer* betrug 52 %.⁹²

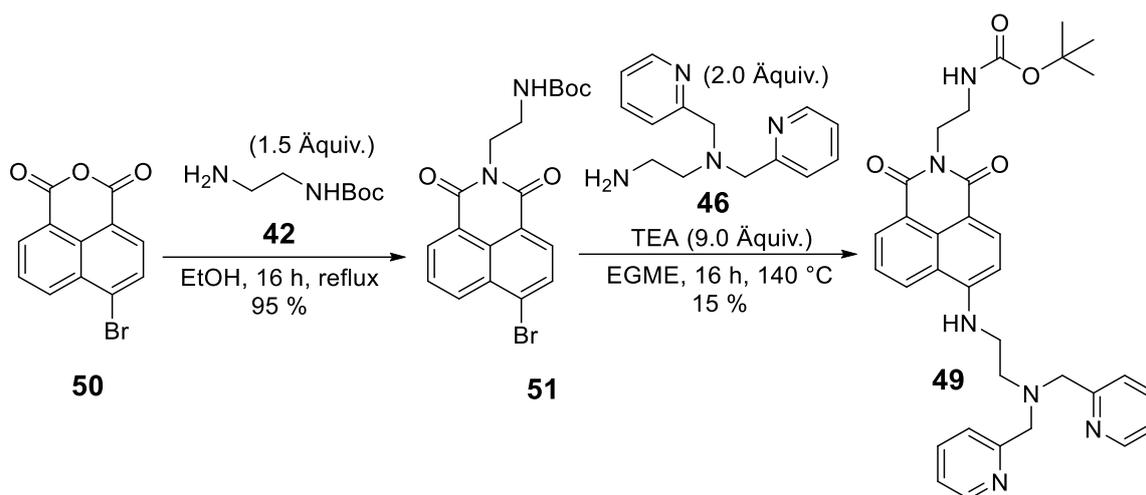


Abb. 45: Synthese des Intermediats **51** sowie des Chemosensors **49**.

Die Reaktion erfolgte über eine nucleophile aromatische Substitution, bei der das primäre Amin des Rezeptors **46** den Fluorophor **51** angreift. Unter Freisetzung des Bromids erfolgt die Darstellung des Chemosensors **49**. Die nucleophile aromatische Substitution wird durch die in *para*-Stellung befindliche *electron withdrawing group* (EWG) sowie die hohe Reaktionstemperatur ermöglicht. Die Reinigung des Chemosensors **49** erwies sich zunächst als aufwendig, da der R_f -Wert der Produktfraktion dem des Rezeptors **46** sehr ähnlich ist. Durch mehrfache säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel sowie den Einsatz von Triethylamin im Laufmittel konnte das reine Produkt **49** in einer geringen Ausbeute isoliert werden. Der so dargestellte Chemosensor **49** wurde in den durchgeführten Fluoreszenzemissionsstudien als Vergleichssubstanz verwendet (vgl. Kapitel 4.2.1).

Für die Synthese unterschiedlicher Chemosensoren mit lipophilen Linkern wurden aliphatische Ketten verschiedener Längen mit dem Fluorophor verknüpft. Ausgangssubstanz war das Boc-geschützte Intermediat **51** welches zunächst entschützt wurde. Das freie Amin wurde anschließend mit verschiedenen Säurechloriden zu den gewünschten Produkten **52a-f** umgesetzt. Durch die finale Einführung des Rezeptors konnten die verschiedenen lipophilen Chemosensoren **53a-f** dargestellt werden (Abb. 46).

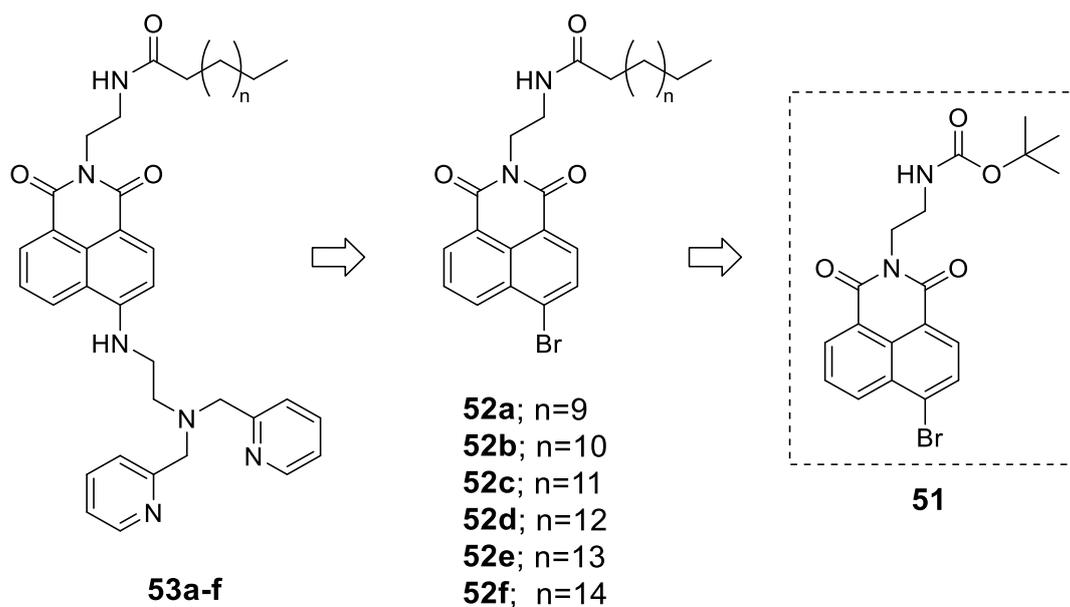


Abb. 46: Retrosyntheseschema zur Darstellung unterschiedlicher lipophiler Chemosensoren **53a-f**.

Zunächst wurde die Schutzgruppe durch TFA entfernt. Das entschützte Intermediat **54** konnte jedoch nur als Ammoniumtrifluoracetat isoliert werden. Dieses Salz **54** war in einer Vielzahl verschiedener Lösemittel nicht löslich. Auch nach der Zugabe verschiedener Basen konnte das freie Amin nicht isoliert werden. Da die Entschützung grundsätzlich erfolgreich war und lediglich ein Löslichkeitsproblem vorlag, wurde eine Methode entwickelt, bei der das Intermediat **54** nicht isoliert wurde, sondern ohne Aufarbeitung direkt in dem Reaktionsgemisch durch Zugabe der Säurechloride **55a-f** zu den gewünschten Produkten **52a-f** umgesetzt werden konnte. Die benötigten Säurechloride **55a-f** wurden in einer parallelaufenden Reaktion aus den entsprechenden Carbonsäuren **56** mit Hilfe von Thionylchlorid dargestellt. Die Einführung des Chloratoms führte zu einem stark ausgeprägten -I-Effekt am Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe. Dadurch stieg die positive Partialladung des Kohlenstoffs, wodurch die Reaktivität im Vergleich zu den entsprechenden Carbonsäuren gesteigert werden konnte. Entsprechend konnte für die Darstellung der Amide **52a-f** auf den Einsatz von Kupplungsreagenzien verzichtet werden (Abb. 47).

RESULTATE UND DISKUSSION

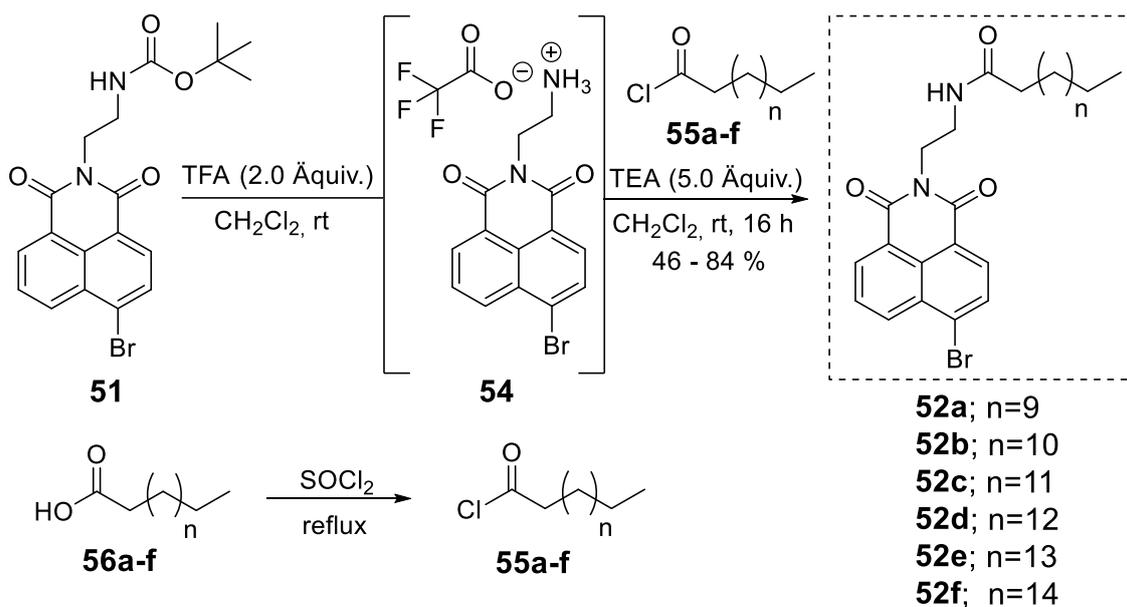


Abb. 47: Synthese der unterschiedlichen Fluorophore **52a-f** aus den entsprechenden S\u00e4urechloriden **55a-f**.

Die lipophilen Fluorophore **52a-f** konnten erfolgreich in moderaten bis sehr guten Ausbeuten von 46 – 82 % isoliert werden. Vergleichbare Literaturausbeuten sind nicht bekannt. Analog zur Darstellung des Chemosensors **49** wurden anschlie\u00dfend die Fluorophore **52a-f** zu den jeweiligen Chemosensoren **53a-f** umgesetzt (Abb. 48).

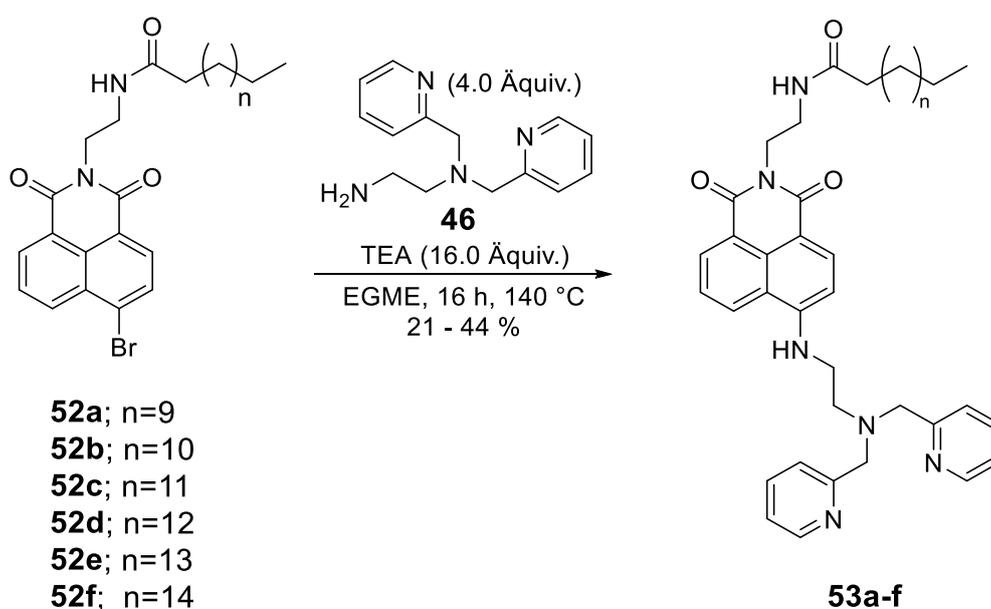


Abb. 48: Synthese der lipophilen Chemosensoren **53a-f**.

RESULTATE UND DISKUSSION

Die verschiedenen lipophilen Chemosensoren **53a-f** konnten erfolgreich in moderaten bis guten Ausbeuten von 21 – 44 % synthetisiert werden.

Mit Hilfe der vorgestellten Syntheserouten konnten verschiedene Derivate des Zn-DPEA-Chemosensors dargestellt werden. Anschließend wurden die Derivate **53a-f** hinsichtlich ihrer Fluoreszenzeigenschaften in An- und Abwesenheit verschiedener Nucleotide und Pyrophosphat untersucht und die Ergebnisse mit denen des von MORO entwickelten Chemosensors **14** sowie den *dual-emission* Zn-DPA-Chemosensoren **22a-d** verglichen.

Fluoreszenzemissionsstudien

Analog zu den *dual-emission* Chemosensoren **22a-d** wurden die Zn-DPEA-Chemosensoren **53a-f** hinsichtlich ihrer Sensitivität sowie Selektivität gegenüber verschiedener Nucleotide untersucht. Es ist bekannt, dass für eine vollständige Komplexierung des DPEA-Rezeptors **46** 2.0 Äquivalente Zinkionen benötigt werden (vgl. Kapitel 2.2).⁹² Entsprechend wurden die Chemosensoren in Methanol gelöst und mit 2.0 Äquivalenten Zinknitrat versetzt. Die hergestellten 1 mM Lösungen dienen als Stammlösungen für alle Fluoreszenzemissionsstudien.

Am Beispiel von **53d** wurde die Sensitivität der Zn-DPEA-Chemosensoren **53a-f** auf ATP untersucht (Abb. 49).

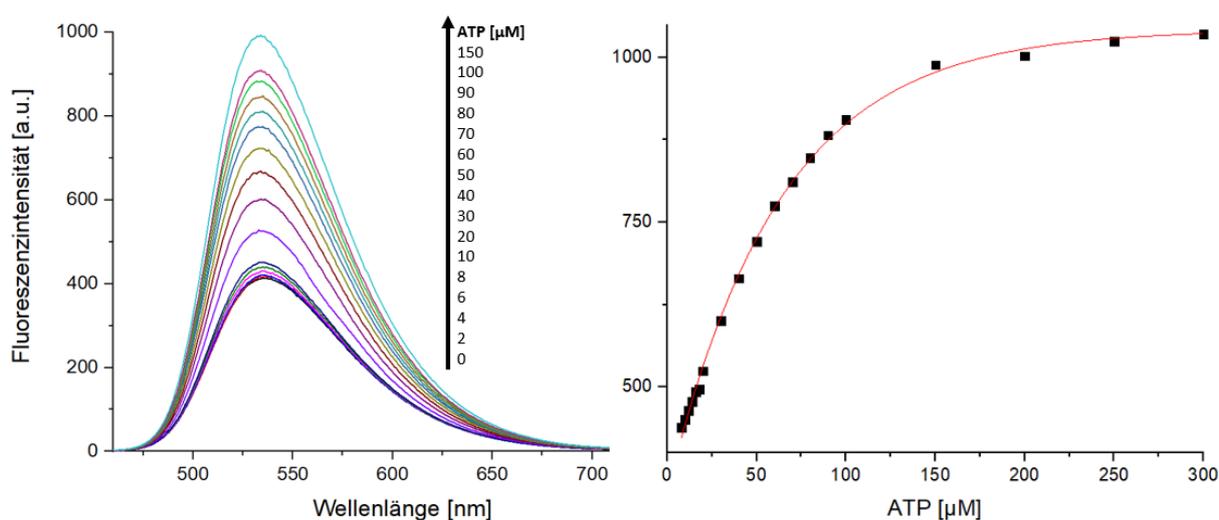


Abb. 49: Änderungen der Fluoreszenzintensität des Chemosensors **53d** [10 µM] durch Zugabe von ATP in verschiedenen Konzentrationen. Puffer: HEPES 150 mM, NaCl 20 mM; pH = 7.2; 20 °C; λ_{ex} = 450 nm; λ_{em} = 535 nm.

RESULTATE UND DISKUSSION

Bei einer Anregungswellenlänge von 450 nm wurde ein Fluoreszenzemissionsspektrum von **53d** [10 μ M] aufgenommen. Es konnte bei einer Anregungswellenlänge von 450 nm ein Fluoreszenzemissionsmaximum bei 535 nm beobachtet werden. Durch Zugabe von ATP in steigenden Konzentrationen konnte eine kontinuierliche Erhöhung der Fluoreszenzintensität beobachtet werden. Die Sättigung wurde bei einem Verhältnis von 1:15 Chemosensor **53d** zu ATP erreicht. Diese Beobachtungen stimmen mit denen der Untersuchungen des von Moro entwickelten Chemosensors **14** überein.⁹² Der Sensormechanismus unterscheidet sich somit stark von dem des zuvor untersuchten *dual-emission* Chemosensors **22c**. Es konnte weder eine signifikante hypsochrome Verschiebung noch eine Verringerung der Fluoreszenzintensität beobachtet werden. Die Fluoreszenzintensitätszunahme ergab sich aus der Verringerung des PET-Effekts durch die Bindung des Rezeptors an den Analyten ATP (vgl. Kapitel 2.2). Je mehr ATP hinzugegeben wurde, desto stärker verringerte dies den PET-Effekt. Infolgedessen stieg die Fluoreszenzintensität bis zur Sättigung des Rezeptors. Es wurden alle Derivate des Zn-DPEA-Chemosensors **53a-f** hinsichtlich ihrer Interaktion mit ATP untersucht. Dabei konnte eine Steigerung der Fluoreszenzintensität nach Zugabe von ATP [50 μ M] bei allen Sensoren **53a-f** [10 μ M] beobachtet werden (Abb. 50).

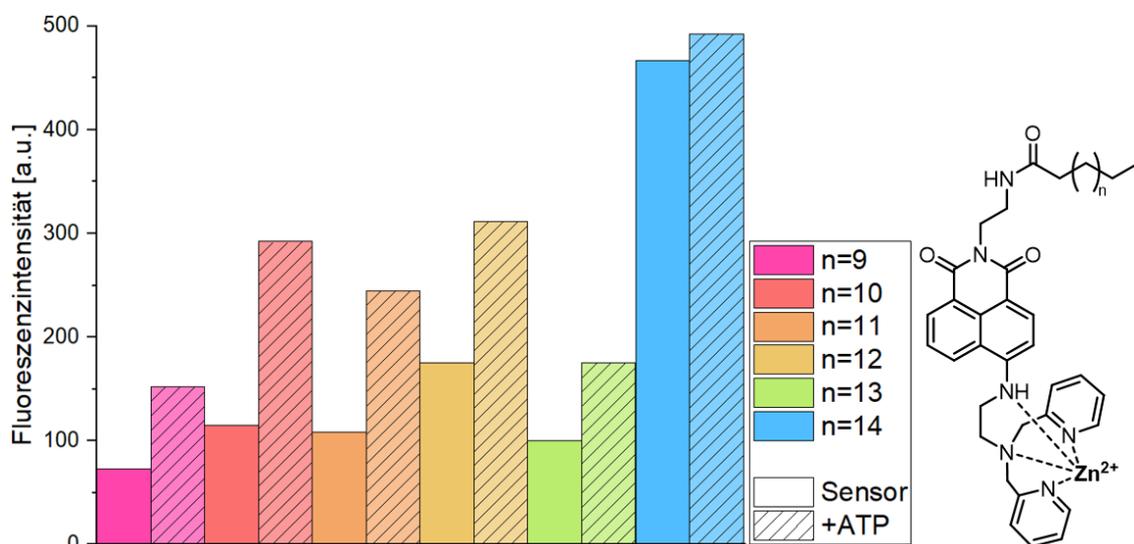


Abb. 50: Änderung der Fluoreszenzintensität der lipophilen Zn-DPEA-Chemosensoren **53a-f** nach Zugabe von ATP [50 μ M]. Puffer: HEPES 150 mM, NaCl 20 mM; pH = 7.2; 20 °C; λ_{ex} = 450 nm; λ_{em} = 535 nm.

Die Fluoreszenzintensität der lipophilen Derivate **53a-f** in Abwesenheit von ATP war bei allen ähnlich. Eine Ausnahme bildete dabei das C18-Derivat **53f** mit einer im Vergleich deutlich erhöhten Fluoreszenzintensität. Nach Zugabe von ATP [50 μ M] stieg die Intensität bei allen

RESULTATE UND DISKUSSION

Derivaten. Die Höhe des Anstiegs im Vergleich zum ungebundenen Sensor variierte zwischen den einzelnen Derivaten **53a-f**. Bei dem C18-Derivat **53f** konnte nur ein minimaler Unterschied vor und nach der Zugabe von ATP [50 μ M] beobachtet werden.

Neben der Sensitivität wurde auch die Selektivität der Zn-DPEA-Chemosensoren am Beispiel des Chemosensors **53d** gegenüber weiteren Nucleotiden und Polyphosphaten untersucht (Abb. 51).

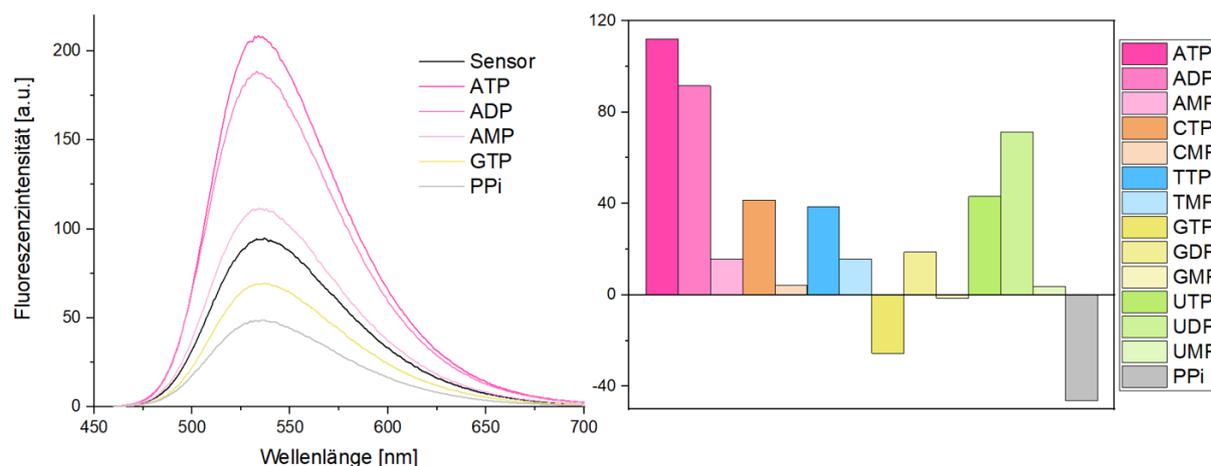


Abb. 51: Veränderung der Fluoreszenzintensität des Chemosensors **53d** [10 μ M] nach Zugabe von verschiedenen Phosphaten [50 μ M]. Puffer: HEPES 150 mM, NaCl 20 mM; pH = 7.2; 20 °C; λ_{ex} = 450 nm; λ_{em} = 535 nm.

Bei den Selektivitätsstudien wurde der Chemosensor **53d** [10 μ M] mit verschiedenen Phosphaten [50 μ M] versetzt und die Fluoreszenzintensitätsänderung gemessen. Zunächst wurde der Sensor analog zur Literatur⁹² mit ATP, ADP, AMP, GTP sowie Pyrophosphat versetzt. Dabei konnte beobachtet werden, dass die Fluoreszenzintensität nach der Zugabe von ATP und ADP stark anstieg. Die Zugabe von AMP führte zu einem leichten Anstieg der Fluoreszenzintensität. Nach Zugabe von GTP konnte beobachtet werden, dass die Fluoreszenzintensität im Vergleich zum ungebundenen Sensor sank. Dies wurde auch nach Zugabe von Pyrophosphat beobachtet, wobei die Fluoreszenzintensität noch deutlich stärker verringert wurde. Diese Beobachtungen stimmen mit denen von MORO überein.⁹² Die Selektivitätsstudien wurden auf weitere Nucleotide erweitert. Neben ATP führten leider auch die Triphosphate CTP, TTP und UTP zu einer Erhöhung der Fluoreszenzintensität. Eine ähnliche Beobachtung konnte auch für das Diphosphat GDP festgestellt werden. Diese Beobachtung ist besonders interessant, da GTP die Fluoreszenzintensität verringerte, während GDP diese erhöhte. Die Zunahme der Fluoreszenzintensität nach Zugabe von UDP war vergleichbar mit

RESULTATE UND DISKUSSION

der von ADP. Nach Zugabe der Monophosphate AMP und TMP konnte nur eine leichte Erhöhung der Fluoreszenzintensität beobachtet werden. Bei den weiteren Monophosphaten CMP, GMP und UMP konnte keine signifikante Veränderung der Fluoreszenzintensität beobachtet werden. Die starke Reduktion der Fluoreszenzintensität nach Zugabe von Pyrophosphat wurde bereits von MORO untersucht. Demnach findet ein *self-quenching* zwischen zwei räumlich benachbarten Napthalimid Fluorophoren statt. Diese räumliche Annäherung erfolgt durch eine beidseitige Komplexierung eines Pyrophosphatmoleküls durch zwei Rezeptoren (Abb. 52).⁹²

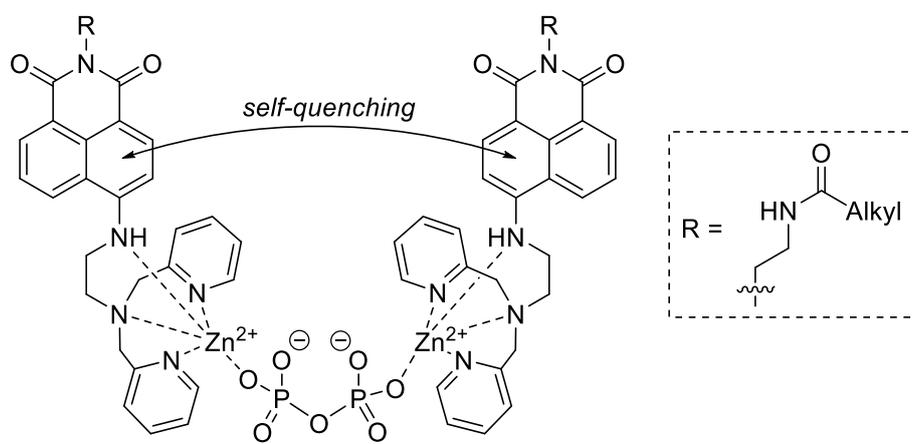


Abb. 52: Postulierter Mechanismus für die Fluoreszenzauslöschung durch Pyrophosphat nach MORO.

Für die untersuchten Zn-DPEA-Chemosensoren **53a-f** konnte beobachtet werden, dass die Selektivität zu ATP gegenüber anderen Nucleotiden im Vergleich zu den *dual-emission* Chemosensoren **22a-d** verbessert werden konnte. Die Sensitivitäten der beiden Sensortypen gegenüber verschiedenen Phosphaten sind vergleichbar und liegen im niedrigen mikromolaren Bereich. Die *dual-emission* Chemosensoren **22a-d** waren ab einem Verhältnis von 1:1 Sensor zu Analyt gesättigt, während die Sättigung der Zn-DPEA-Chemosensoren **53a-f** bei einem Verhältnis von 1:15 Sensor zu Analyt erreicht wurde. Eine höhere Sättigungskonzentration hat den Vorteil, dass eine geringere Konzentration an Chemosensor auf den Zellen ausreichend ist. Um die verschiedenen lipophilen Linker hinsichtlich ihrer Verankerungseigenschaften in Zellmembranen zu untersuchen, wurden Liposom- und Zelltests durchgeführt.

4.1.3. Liposom- und Zelltests

Bei Liposomen handelt es sich um kleine, künstliche Vesikel mit einer Kugelform, welche *in vitro* aus natürlichen, nicht-toxischen Phospholipiden dargestellt werden können. Sie bestehen aus einer Doppelschicht aus amphiphilen Molekülen, die sowohl einen unpolaren als auch einen polaren Teil aufweisen. Sie dienen als Modell für die Untersuchung der biophysikalischen Eigenschaften von Zellmembranen.¹⁵⁴ Bei den Liposomen wird grundsätzlich zwischen zwei verschiedenen Vesikel-Arten unterschieden. Die *multilamellar vesicles* (MLV) bestehen aus mehreren konzentrischen Lipiddoppelschichten mit einem Durchmesser von 100 – 1000 nm. Bei den *unilamellar vesicles* (ULV) handelt es sich um Vesikel mit einer einzelnen Lipiddoppelschicht. Bei den ULV wird zusätzlich zwischen *small unilamellar vesicles* (SUV) mit einem Durchmesser von 20 – 100 nm und *large unilamellar vesicles* (LUV) mit einem Durchmesser von 100 – 1000 nm unterschieden.¹⁵⁵

Die Darstellung der verwendeten Liposomen erfolgte über zwei Stufen. Zunächst wurden MLV mit Hilfe von Gefriertrocknung erzeugt. Dazu wurde das Phosphatidylcholin POPC **19** in einer Pufferlösung suspendiert und lyophilisiert. Dieser Vorgang wurde mehrfach wiederholt. Die erzeugten MLV wurden anschließend in einer Pufferlösung gelöst, sodass eine Stammlösung mit einer Konzentration von 20 mg/mL erhalten werden konnte. Mit dieser Stammlösung wurden sämtliche Liposomtests durchgeführt (Abb. 53).

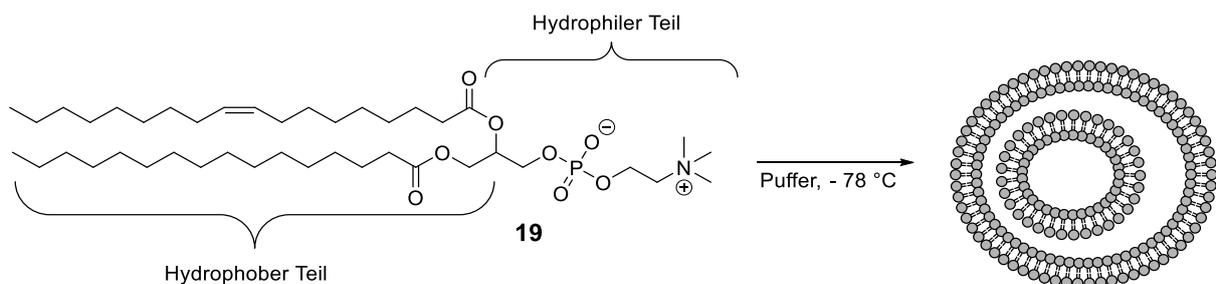


Abb. 53: Darstellung der MLV aus POPC **19**. Puffer: HEPES 150 mM, NaCl 20 mM; pH = 7.2.

Die Stammlösung der multilamellaren Vesikel wurde anschließend verdünnt und mittels LiposoFast-Basic Extruder in unilamellare Vesikel überführt. Der Durchmesser der Vesikel betrug 400 nm und die erzeugte Lösung hatte eine Konzentration von 4 mg/mL. Für die Durchführung der Liposomtests wurden die ULV mit einer verdünnten Lösung der jeweiligen Chemosensoren versetzt und für 30 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend

RESULTATE UND DISKUSSION

wurde das Gemisch für 45 Minuten bei 300.000 G ultrazentrifugiert und das Pellet (P) und der Überstand (Ü) voneinander getrennt (Abb. 54).

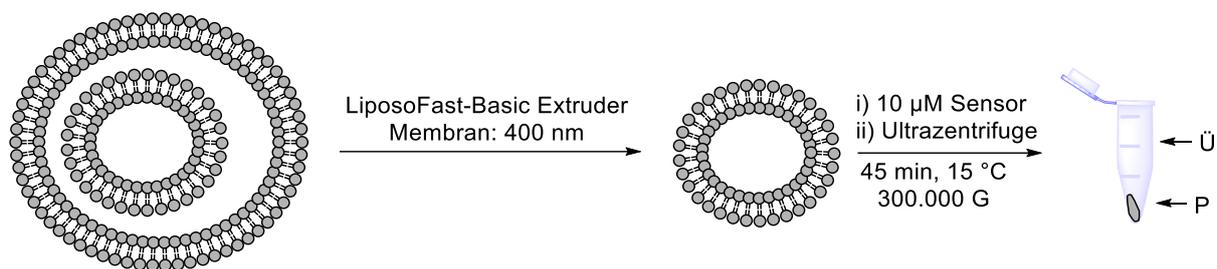


Abb. 54: Schematische Darstellung der Liposomenpräparation sowie der anschließenden Liposomentests. Aus den MLV wurden mittels Extruder ULV erzeugt. Die ULV wurden mit den verschiedenen lipophilen Chemosensoren **22a-d** sowie **53a-f** versetzt und für 30 min bei Raumtemperatur inkubiert. Mittels Ultrazentrifuge wurden die Bestandteile voneinander getrennt. Puffer: HEPES 150 mM, NaCl 20 mM; pH = 7.2.

Die trübe, gelbe Lösung wurde durch den Einsatz der Ultrazentrifuge klar und farblos. Am Boden hatte sich ein gelber Feststoff abgesetzt. Der Überstand wurde abgenommen und das Pellet in Pufferlösung resuspendiert. Anschließend wurden sowohl der Überstand als auch das Pellet hinsichtlich ihrer Fluoreszenzeigenschaften untersucht.

Für die Untersuchung der lipophilen *dual-emission* Chemosensoren **22a-d** wurde die Fluoreszenzintensität des resuspendierten Pellets mit der des Überstands verglichen (Abb. 55).

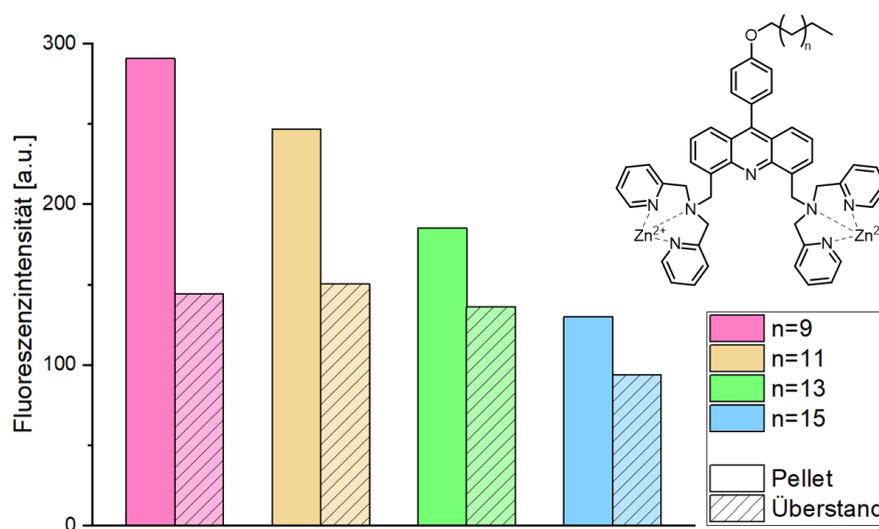


Abb. 55: Verhältnis der Fluoreszenzintensität des Pellets im Vergleich zum Überstand der Chemosensoren **22a-d** [10 µM]. Puffer: HEPES 150 mM, NaCl 20 mM; pH = 7.2; 20 °C; $\lambda_{\text{ex}} = 368 \text{ nm}$; $\lambda_{\text{em}} = 340 \text{ nm}$.

RESULTATE UND DISKUSSION

Dafür wurden zunächst bei einer Anregungswellenlänge von 368 nm Fluoreszenz-emissionsspektren der Chemosensoren **22a-d** [10 μM] aufgenommen. Es konnte ein Emissionsmaximum bei 340 nm beobachtet werden. Ein Vergleich der maximalen Emissionsintensitäten des Pellets und des Überstands zeigte, dass die Intensität bei allen Chemosensoren **22a-d** im Pellet höher war als im Überstand. Somit konnte gezeigt werden, dass die lipophilen Chemosensoren **22a-d** mit den Liposomen interagierten. Dabei konnte beobachtet werden, dass die Fluoreszenzintensitäten des Pellets und des Überstands sich mit steigender Kettenlänge der einzelnen Derivate **22a-d** annäherten. Sowohl der Überstand als auch das Pellet wurden anschließend mit 10 μM ATP versetzt. Eine erwartete signifikante Verringerung der Fluoreszenzintensitäten konnte dabei allerdings nicht beobachtet werden. Anhand der zuvor durchgeführten Fluoreszenzstudien war erwartet worden, dass die Fluoreszenzintensität nach Zugabe von ATP sinke (vgl. Kapitel 4.1.1).

Für die Untersuchung der lipophilen Zn-DPEA-Chemosensoren wurden ebenfalls Fluoreszenzemissionsstudien durchgeführt. Dafür wurde die Fluoreszenzintensität des resuspendierten Pellets mit der des Überstands verglichen (Abb. 56).

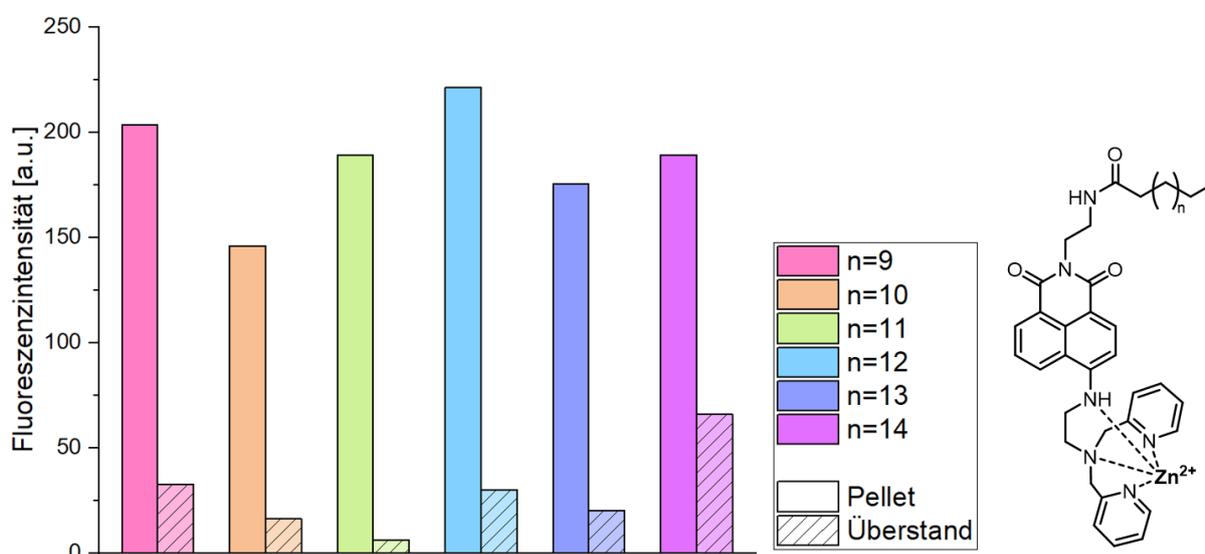


Abb. 56: Verhältnis der Fluoreszenzintensität des Pellets im Vergleich zum Überstand der Chemosensoren **53a-f** [10 μM]. Puffer: HEPES 150 mM, NaCl 20 mM; pH = 7.2; 20 °C; λ_{ex} = 450 nm; λ_{em} = 535 nm.

Bei einer Anregungswellenlänge von 450 nm wurden Fluoreszenzemissionsspektren der Chemosensoren **53a-f** [10 μM] aufgenommen. Es konnte ein Emissionsmaximum bei 535 nm beobachtet werden. Im Vergleich zu den zuvor getesteten, lipophilen *dual-emission*

RESULTATE UND DISKUSSION

Chemosensoren **22a-d** konnte ein deutlicher Unterschied zwischen den maximalen Fluoreszenzintensitäten des Pellets und des Überstandes beobachtet werden. Der Überstand und das suspendierte Pellet wurden anschließend mit 50 μM ATP versetzt. Analog zu den *dual-emission* Chemosensoren **22a-d** konnte anschließend keine signifikante Veränderung der Fluoreszenzintensität beobachtet werden. Anhand der zuvor durchgeführten Fluoreszenzemissionsstudien wurde ein Anstieg der Fluoreszenzintensität nach Zugabe von ATP erwartet (vgl. Kapitel 4.1.2). Sowohl die lipophilen *dual-emission* Chemosensoren **22a-d** als auch die lipophilen Zn-DPEA-Chemosensoren **53a-f** interagierten mit den erzeugten Liposomen. Mit beiden Sensortypen konnte eine erhöhte Fluoreszenzintensität des Pellets im Vergleich zum Überstand beobachtet werden. Dieses Verhältnis war bei den lipophilen Zn-DPEA-Chemosensoren deutlich ausgeprägter als bei den lipophilen *dual-emission* Chemosensoren **22a-d**. Nach Zugabe von ATP konnte keine signifikante Veränderung der Fluoreszenzintensität für beide Sensortypen beobachtet werden. Um diese Beobachtung weiter zu untersuchen, wurden Zelltests durchgeführt.

Die Untersuchung des Zn-DPEA-C₁₆-Sensors **53d** auf Zelloberflächen wurde von der Arbeitsgruppe um HAAG am Universitätsklinikum in Hamburg-Eppendorf (UKE) im Rahmen des SFB 1328 von KASCHUBOWSKI durchgeführt.¹⁵⁶ Dafür wurden Yac-1 Zellen mit Zn-DPEA-C₁₆ **53d** [0-10 μM] inkubiert. Bei Yac-1 handelt es sich um eine Zelllinie von Mäusen, die empfindlich auf die zytotoxische Aktivität von natürlich vorkommenden Killerzellen (NK-Zellen) reagiert.^{157,158} Die präparierten Zellen wurden anschließend hinsichtlich ihrer Fluoreszenzeigenschaften untersucht (Abb. 57).¹⁵⁶ Die Untersuchungen von KASCHUBOWSKI zeigten, dass der eingesetzte Zn-DPEA-Chemosensor **53d** mit den Yac-1 Zellen interagierte und sie anfärbte. Zunächst wurde die relative Veränderung der Fluoreszenz (RFU) in Abhängigkeit von der Konzentration des Sensors **53d** [0-10 μM] am Fluoreszenzspektrometer untersucht. Außerdem wurden die Zellen mittels Fluoreszenzmikroskop untersucht. In beiden Experimenten konnte beobachtet werden, dass mit steigender Konzentration des Sensors **53d** die Fluoreszenzintensität zunahm. Bei einer anschließenden Zugabe von ATP [100 μM] konnte keine Veränderung der Fluoreszenzintensität beobachtet werden.

RESULTATE UND DISKUSSION

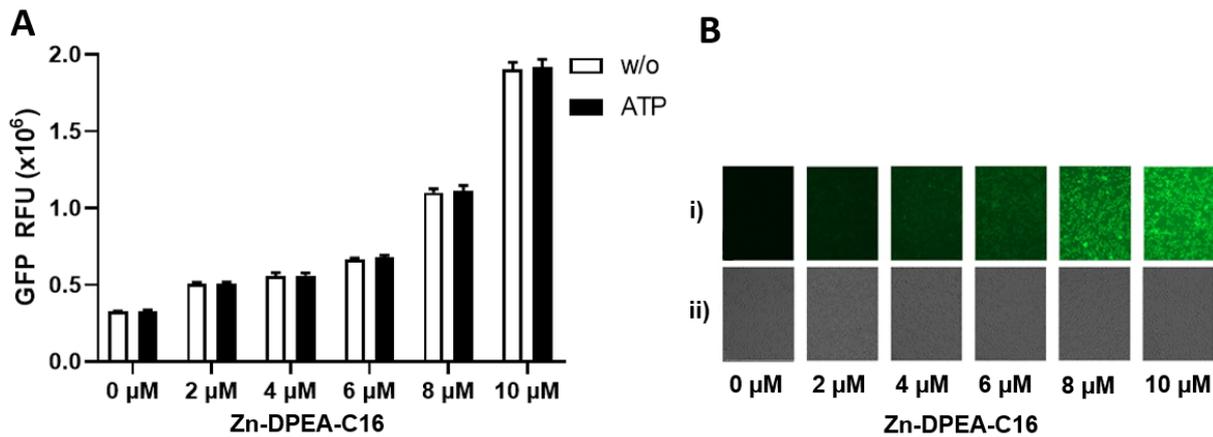


Abb. 57: Fluoreszenzemissionsstudien der mit dem lipophilen Chemosensor Zn-DPEA-C₁₆ **53d** inkubierten Yac-1 Zellen. A: Zunahme der *relative fluorescence unit* (RFU) mit steigender Konzentration an **53d** [0-10 μM]. Keine Veränderung der RFU vor (w/o) und nach der Zugabe von ATP [100 μM]. B: Fluoreszenzmikroskopische Untersuchung der Zellen. Zunahme der Fluoreszenzintensität mit steigender Konzentration von Zn-DPEA-C₁₆ **53d**; i) Fluoreszenzaufnahme; ii) Durchlichtaufnahme. Puffer: HEPES; pH = 7.0; 20 °C; λ_{ex} = 485 nm; λ_{em} = 535 nm.

Diese Beobachtung stimmte mit denen der Liposomtests überein, bei der auch keine Veränderung der Fluoreszenzintensität nach Zugabe von ATP beobachtet wurde. Anschließend wurden die zuvor mit dem Zn-DPEA-Chemosensor **53d** angefärbten Yac-1 Zellen an einem konfokalen Mikroskop von KASCHUBOWSKI aufgenommen (Abb. 58).

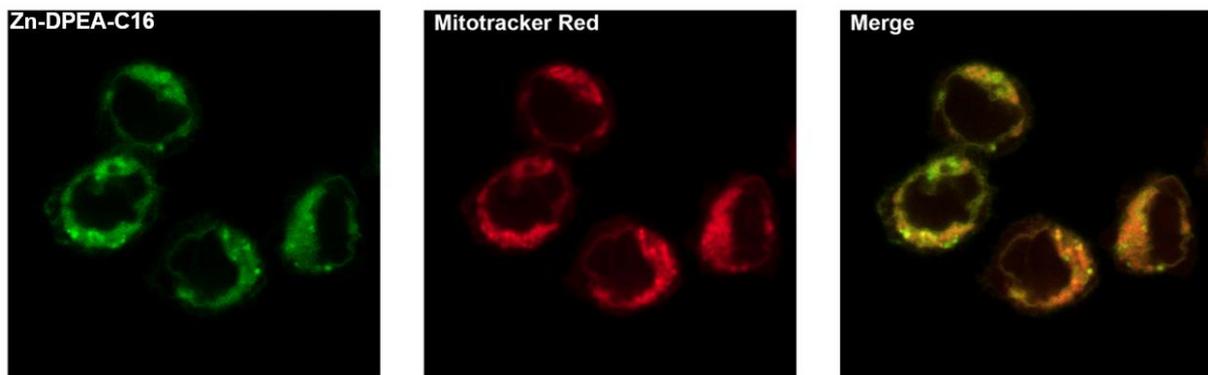


Abb. 58: Aufnahme der zuvor angefärbten Yac-1 Zellen mit einem Leica SP5 konfokalen Mikroskop; 63x Objektiv; λ_{ex} = 488 nm. Anfärbung der Zellen mit Zn-DPEA-C₁₆ **53d** und MitoTracker™ Red CMXRos.

Die Untersuchung zeigte, dass sich der Sensor **53d** nicht auf der Zelloberfläche befand, sondern im Zellinneren. Um diese Beobachtung zu bestätigen, wurden die Yac-1 Zellen mit dem Farbstoff MitoTracker™ Red CMXRos versetzt und ebenfalls an dem konfokalen Mikroskop aufgenommen. Bei dem Farbstoff handelt es sich um einen Xanthenfarbstoff, der

selektiv Mitochondrien anfärbt. Durch eine Überlagerung der beiden Aufnahmen konnte gezeigt werden, dass die Anfärbung der Yac-1 Zellen durch den Sensor **53d** und durch den Farbstoff MitoTracker™ Red CMXRos identisch war. Durch diese Beobachtung konnte erklärt werden, warum eine Zugabe von ATP zu keiner Veränderung der Fluoreszenzintensität führte.

Mit Hilfe der durchgeführten Liposom- und Zelltests konnte gezeigt werden, dass die eingesetzten lipophilen Linker zu einer Penetration der Chemosensoren **22a-d** und **53a-f** durch die Biomembran in das Zellinnere führten. Es konnte jedoch auch gezeigt werden, dass die eingesetzten Linker sehr gut mit Membranen interagieren. Insbesondere bei dem C₁₆-Derivat **53d** konnte eine starke Interaktion mit Biomembranen beobachtet werden. Durch die Einführung von *Spacern* sollte eine Penetration durch die Zellmembran verhindert werden. Hierfür wurden verschiedene Polyethylenglycol-Einheiten synthetisiert, um diese als *Spacer* zwischen dem lipophilen Linker und dem Chemosensor einzusetzen.

4.1.4. PEG-Modifikationen

Die PEGylation beschreibt die Modifikation von Biomolekülen durch eine kovalente Konjugation mit Polyethylenglycol (PEG). Durch die Konjugation verschiedener PEG-Einheiten mit einem Molekül werden seine physikalischen sowie chemischen Eigenschaften, wie etwa die Konformation, die elektrostatischen Eigenschaften und die Hydrophilie, verändert.^{159,160} PEG-Derivate als *Spacer* wurden bereits für die Verankerung von Biomolekülen auf Zelloberflächen von NAGAMUNE eingesetzt.^{112,113} Ausgehend von diesen Erkenntnissen entwickelte HAMACHI den Zn-DPA-Chemosensor **11a** mit einem PEG₁₈₀-*Spacer* und einem Ölsäurederivat als Linker (vgl. Kapitel 2.3).¹⁰⁴ Im Vergleich zu den sehr langen PEG₁₈₀-*Spacern* nutzte SCHADE sehr viel kürzere PEG-Einheiten, um Nucleinsäuren mit Hilfe von lipophilen Linkern auf Zelloberflächen zu verankern.¹⁰⁷ Ausgehend von diesen Erfolgen wurden verschiedene PEG-Ketten synthetisiert und als *Spacer* in den Zn-DPEA-Chemosensor **53d** eingeführt. Zusätzlich wurden neben den bekannten aliphatischen C₁₆-Ketten alternative lipophile Linker etabliert. Die Synthese der lipophilen Zn-DPEA-PEG-Chemosensoren **57a-d** erfolgte über mehrere Bausteine, welche dem bereits zuvor beschriebenen Schema aus Ligand-Fluorophor-*Spacer*-Linker folgte (Abb. 59).

RESULTATE UND DISKUSSION

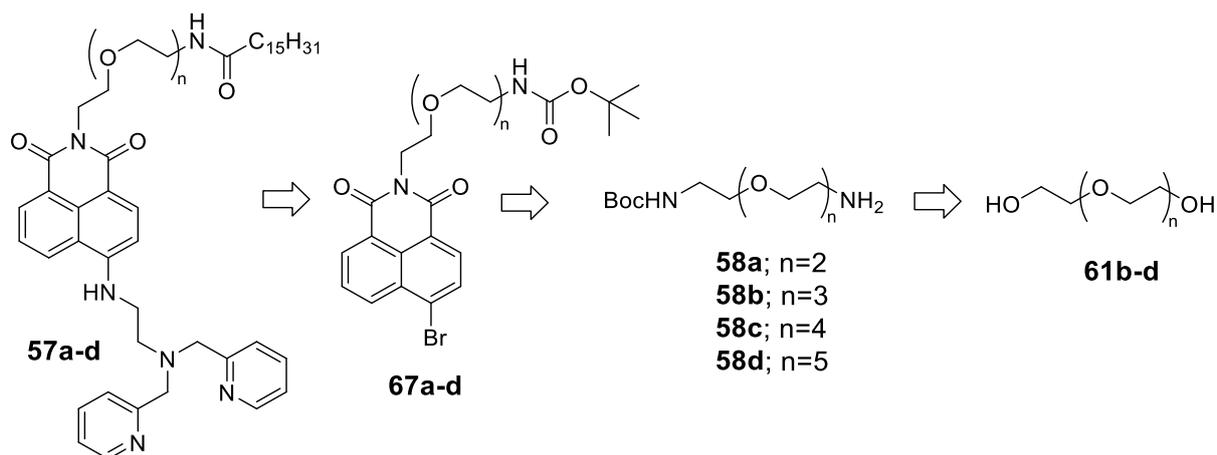


Abb. 59: Retrosyntheseschema zur Darstellung von Zn-DPEA-PEG_n-C₁₆ Chemosensoren **57a-d**.

Zunächst wurden unterschiedliche, einseitig Boc-geschützte Amino-PEG-Derivate **58a-d** synthetisiert. Anschließend wurden diese *Spacer* mit dem Fluorophor **50** gekuppelt und der DPEA-Rezeptor **46** eingeführt. Im letzten Schritt wurde der Linker an das freie Amin des *Spacers* gekuppelt, um die entsprechenden Chemosensoren **57a-d** darzustellen.

Die Synthese des einseitig Boc-geschützten PEG₂-Amins **58a** erfolgte aus dem kommerziell erworbenen Edukt **59a** (Abb. 60).

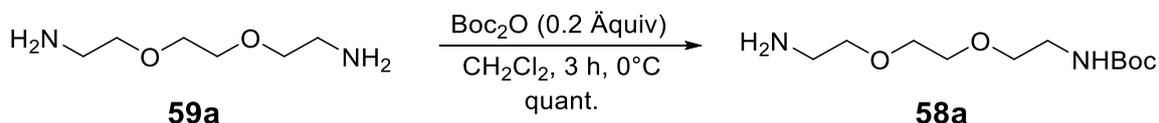


Abb. 60: Synthese von Boc-PEG₂-Amin **58a**.

Die Reaktionsbedingungen waren analog zu den Reaktionsbedingungen für die Darstellung des einseitig Boc-geschützten Ethandiamins **42** (vgl. 4.1.2). Die tiefe Reaktionstemperatur und der Überschuss an Edukt **59a** führten dazu, dass sich lediglich das Produkt **58a** bildete und quantitativ isoliert werden konnte. Für die Darstellung der längerkettigen Boc-PEG_n-Amine **58b-d** wurden zunächst die entsprechenden PEG_n-Amine **60b-d** synthetisiert. Zunächst wurden dafür die Alkohole **61b-d** in die entsprechenden Azide **62b-d** umgesetzt (Abb. 61).

RESULTATE UND DISKUSSION

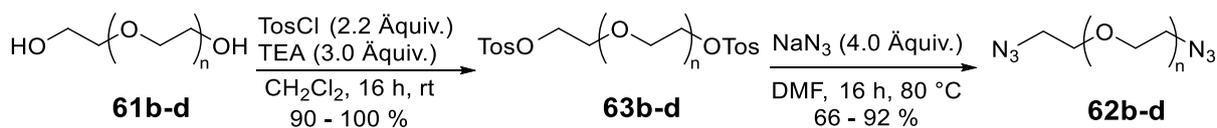


Abb. 61: Synthese der PEG-Azide **62b-d**.

F\u00fcr die Darstellung der PEG-Azide **62b-d** wurden die unterschiedlichen Alkohole **61b-d** zun\u00e4chst in die Tosylate **63b-d** \u00fcberf\u00fchrt. Dadurch wurde die schlechte Hydroxidabgangsgruppe in eine gute Abgangsgruppe f\u00fcr die anschlie\u00dfend folgende Substitutionsreaktion \u00fcberf\u00fchrt. Die Produkte **63b-d** konnten in sehr guten Ausbeuten von 90 – 100 % isoliert werden. Die Ausbeuten stimmten mit den Literaturausbeuten \u00fcberein.¹⁶¹ Danach wurden die Tosylate **63b-d** in die entsprechenden PEG-Azide **62b-d** \u00fcberf\u00fchrt. Die dargestellten PEG-Azide **62b-d** konnten in moderaten bis guten Ausbeuten von 66 – 92 % isoliert werden. Anschlie\u00dfend wurden die Azide **62b-d** reduziert und einseitig Boc-gesch\u00fctzt (Abb. 62).

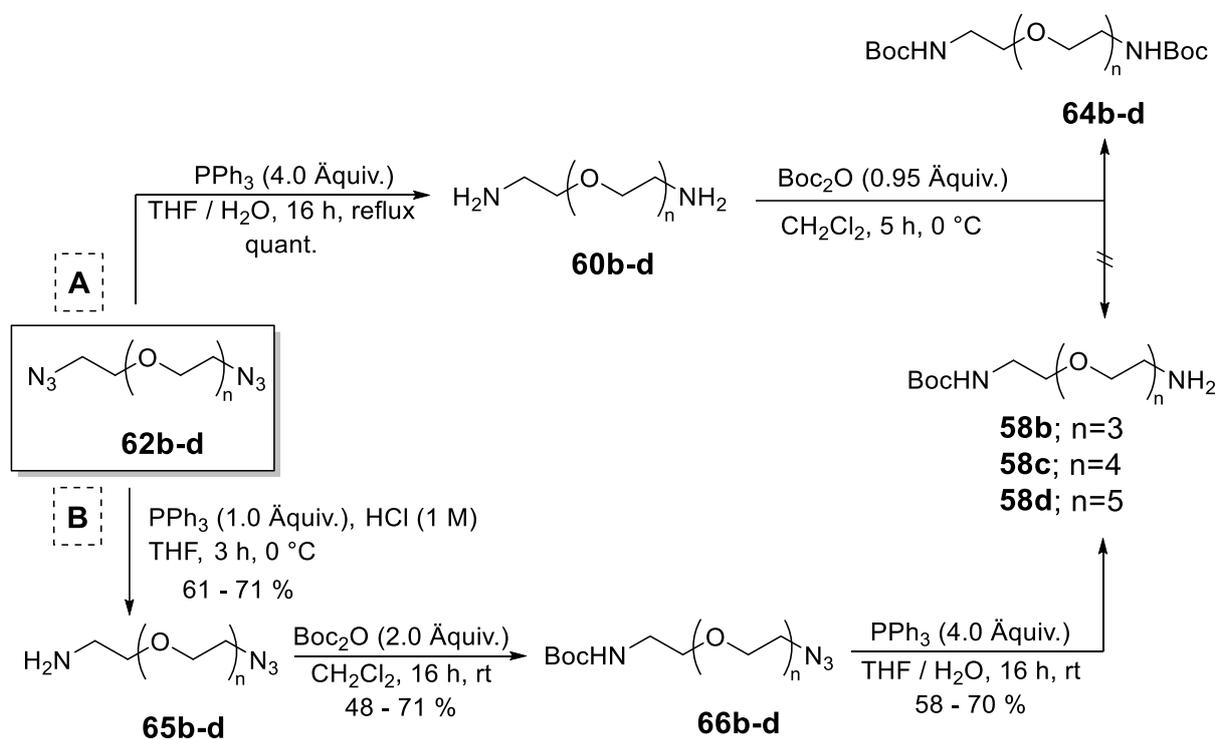


Abb. 62: Syntheserouten zur Darstellung der Boc-PEG_n-Amine **58b-d**. A: Staudinger-Reduktion zu den Diaminen **60b-d** und anschlie\u00dfende Boc-Sch\u00fctzung; B: Staudinger-Reduktion zu den Azid-PEG_n-Aminen **65b-d**; Einf\u00fchrung der Schutzgruppe zu den Verbindungen **66b-d**; Staudinger-Reduktion zu den Boc-PEG_n-Aminen **58b-d**.

RESULTATE UND DISKUSSION

Für die Darstellung der einseitig Boc-geschützten Amine **58b-d** wurden unterschiedliche Syntheserouten getestet. Vorarbeiten hierfür wurden im Rahmen der Bachelorarbeit von ENGLMANN durchgeführt.¹⁶² Die einseitige Einführung von Boc-Schutzgruppen an Diaminen mittels Boc-Anhydrid im Überschuss sowie einer tiefen Reaktionstemperatur hat sich bereits für die Darstellung der Verbindungen **42** und **58a** bewährt. Analog sollten die langkettigen PEG_n-Diamine **60b-d** in Route A einseitig geschützt werden. Dafür wurden die Diazide **62b-d** zunächst mittels STAUDINGER-Reduktion¹⁶³ mit Hilfe von Triphenylphosphin und Wasser quantitativ zu den entsprechenden Aminen reduziert. Anschließend wurden die Diamine **60b-d** mit einem Überschuss an Boc-Anhydrid versetzt, um die einfach Boc-geschützten Boc-PEG_n-Amine **58b-d** zu erhalten. Nach wässriger Aufarbeitung konnten lediglich die doppelt geschützten Produkte **64b-d** und die jeweiligen Edukte isoliert werden. Entsprechend wurde die Syntheseroute B entwickelt, bei der zunächst nur eine Azidgruppe der Diazide **62b-d** zum Amin reduziert wurde. In Anwesenheit von 1.0 Äquivalenten Triphenylphosphin und 1 M Salzsäure sowie einer niedrigen Reaktionstemperatur konnten die gewünschten Azid-PEG_n-Amine **65b-d** in moderaten Ausbeuten von 61 – 71 % isoliert werden. Eine vergleichbare Literatúrausbeute wurde mit 72 % angegeben.¹⁶⁴ Das freie Amin der Verbindungen **65b-d** wurde anschließend geschützt und die Verbindungen **66b-d** mittels STAUDINGER-Reduktion zu den gewünschten Boc-PEG_n-Aminen **58b-d** umgesetzt. Es konnten somit alle benötigten *Spacer* über fünf Synthesestufen in Gesamtausbeuten von 18 – 24 % dargestellt werden. Die dargestellten Boc-PEG_n-Amine **58a-d** wurden mit dem Fluorophor **50** gekuppelt und danach mit dem DPEA-Rezeptor **46** zu den jeweiligen Chemosensoren **57a-d** umgesetzt (Abb. 63). Die Fluorophore **67a-d** konnten in moderaten bis sehr guten Ausbeuten von 31 - 98 % isoliert werden. Die anschließende Einführung des DPEA-Rezeptors **46** verlief in schlechten bis sehr guten Ausbeuten von 11 – 86 %. Eine mögliche Begründung für diese großen Ausbeuteunterschiede liegt in der schlechten Löslichkeit der langkettigen Derivate **67c-d** in dem verwendeten Lösemittel EGME. Nichtsdestotrotz konnten alle gewünschten Produkte **68a-d** isoliert werden. Mittels Trifluoressigsäure wurde die Schutzgruppe entfernt und die freien Amine **69a-d** konnten in guten bis sehr guten Ausbeuten von 57 – 98 % isoliert werden. Die säulenchromatographische Reinigung der Produkte **69a-d** erwies sich hierbei als herausfordernd. In allen drei Reaktionen konnten die höchsten Ausbeuten bei dem PEG₂-Derivat **69a** erzielt werden. Eine vergleichbare Literatúrausbeute ist nicht bekannt.

RESULTATE UND DISKUSSION

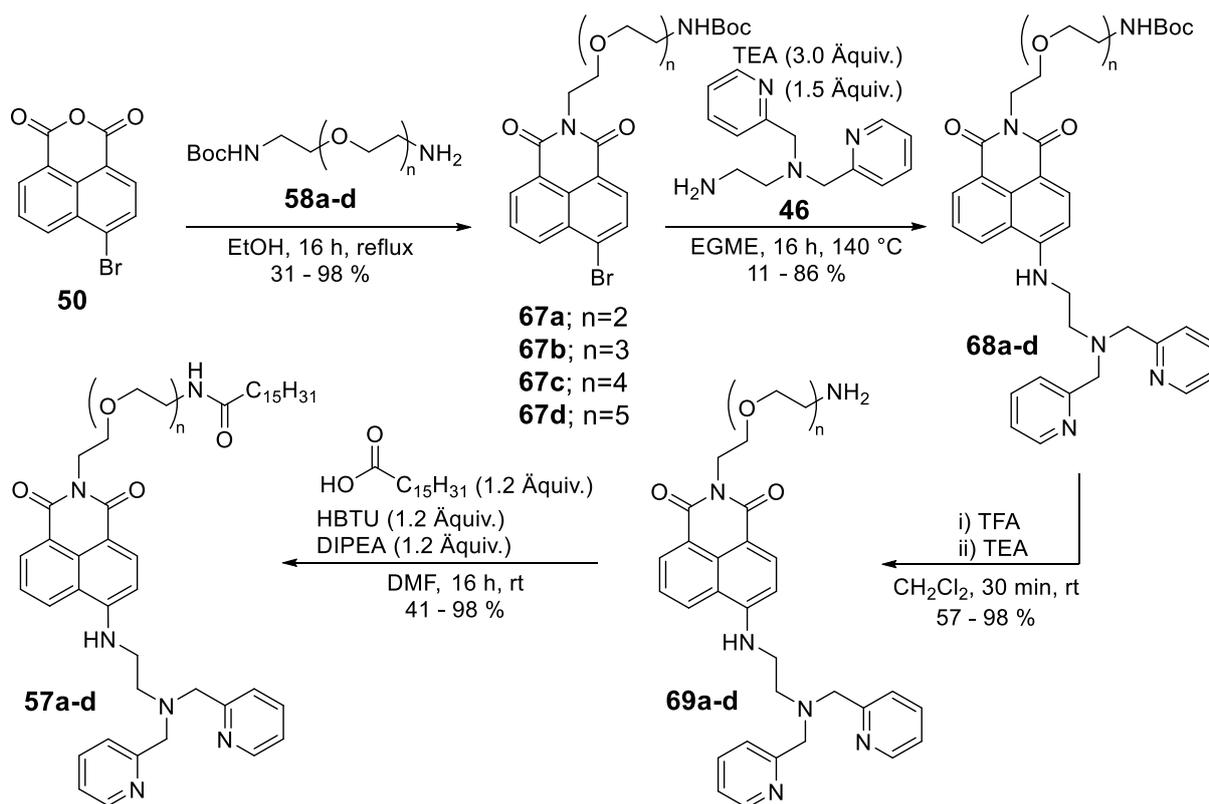


Abb. 63: Syntheschema zur Darstellung der DPEA-PEG_n-C₁₆ Chemosensoren **57a-d**.

Ausgehend von **69a-d** können verschiedene Derivate hergestellt werden. Über das freie Amin können unterschiedliche Linker an den Sensor gebunden werden. Für die Darstellung der lipophilen Zn-DPEA-PEG_n-C₁₆ Chemosensoren **57a-d** wurde Palmitinsäure mit Hilfe des Kupplungsreagenzes HBTU **70** mit dem freien Amin des Sensors **69a-d** umgesetzt. Das Kupplungsreagenz wurde ursprünglich für die Kupplung von Aminosäuren entwickelt. Die Reaktion wird häufig in Anwesenheit der HÜNIG-Base DIPEA und in dem Lösemittel DMF durchgeführt.¹⁶⁵ Im basischen Milieu wird zunächst die Carbonsäure in das Carboxylat überführt und greift nucleophil HBTU **70** an. Dabei wird der instabile *O*-Acetyl(tetramethyl)-isoharnstoff **71** erzeugt, der anschließend von HOBT **72** nucleophil angegriffen wird, wodurch der Aktivester **73** unter stöchiometrischer Freisetzung von Tetramethylharnstoff **74** gebildet wird. Das freie Amin **69a-d** greift den Aktivester **73** nucleophil an. Unter Freisetzung von **75** wird das Produkt **57a-d** gebildet (Abb. 64).¹⁶⁶ Die Reaktionsbedingungen sind sehr mild und die Produkte **57a-d** lassen sich vergleichsweise einfach säulenchromatographisch reinigen. Darüber hinaus lässt sich eine Vielzahl an unterschiedlichen Derivaten darstellen.

RESULTATE UND DISKUSSION

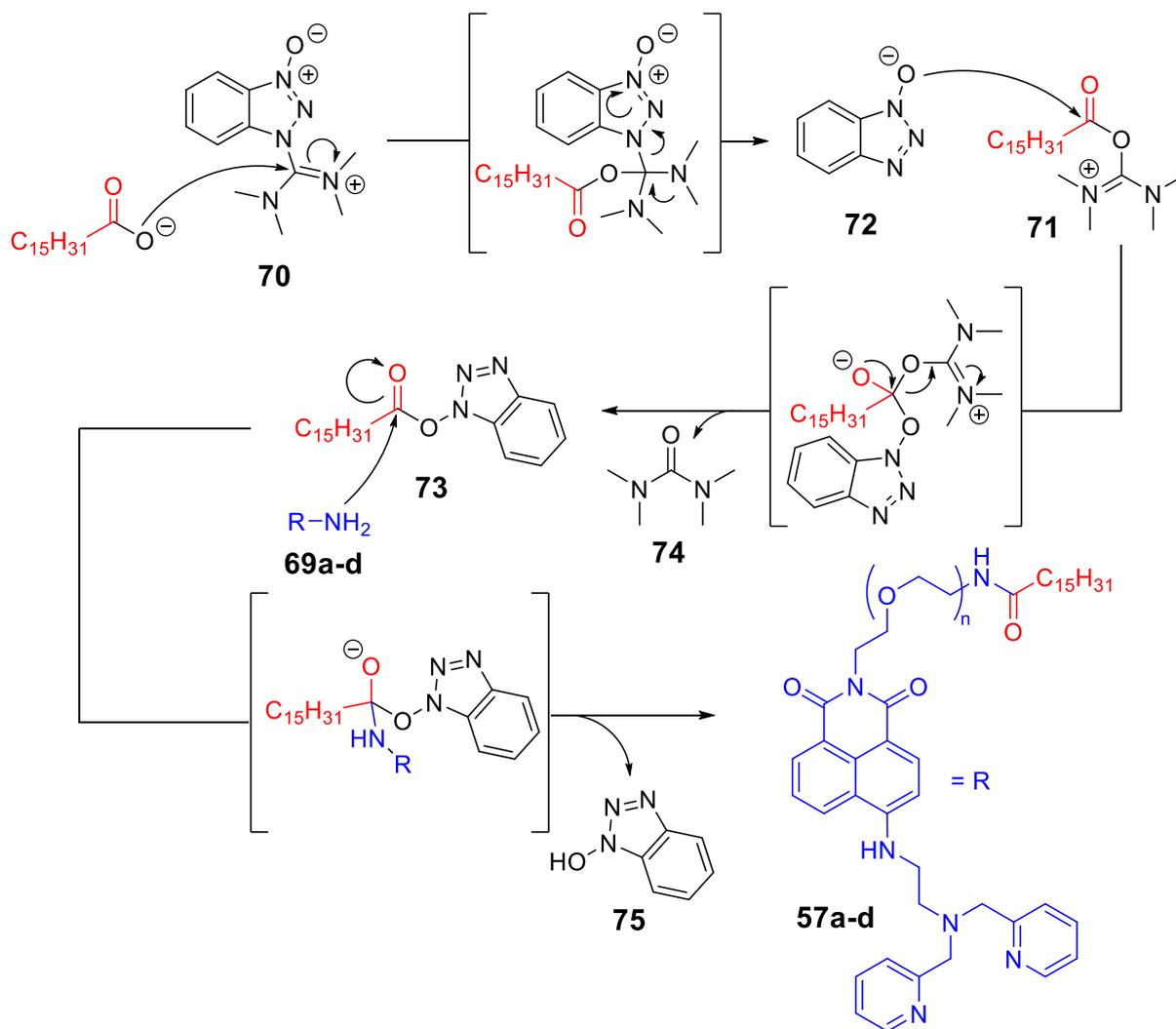


Abb. 64: Reaktionsmechanismus zur Darstellung der DPEA-PEG_n-C₁₆ Chemosensoren **57a-d** mit Hilfe des Kupplungsreagenzes HBTU.

Mit Hilfe der vorgestellten Syntheseroute ließen sich die unterschiedlichen DPEA-PEG_n-C₁₆ Chemosensoren **57a-d** in Gesamtausbeuten von 2 – 36 % herstellen. Die Gesamtausbeute verringerte sich mit zunehmender Kettenlänge der PEG-Einheiten.

Neben dem Konzept, die PEG-Einheiten direkt an den Fluorophor zu koppeln, wurden auch Derivate synthetisiert, die zusätzlich zu den PEG-Einheiten einen aliphatischen *Spacer* aufwiesen. Dafür wurde zunächst der Fluorophor **50** mit 6-Aminohexansäure **76** umgesetzt. Durch Umkristallisation konnte das Produkt **77** in einer sehr guten Ausbeute von 83 % isoliert werden. Die Literatursausbeute betrug 50 %.⁹² Anschließend erfolgte die Kupplung der PEG-Einheiten **58a-d** an die Carbonsäure **77** mittels der STEGLICH-Reaktion.¹⁶⁷ Die Produkte **78a-d** konnten in einer moderaten bis sehr guten Ausbeute von 27 – 96 % isoliert werden. Die

RESULTATE UND DISKUSSION

Einführung des DPEA-Rezeptors **46** erwies sich als herausfordernd. Während das PEG₂-Derivat **79a** in einer guten Ausbeute von 78 % isoliert werden konnte, wurde das PEG₃-Derivat **79b** lediglich in einer Ausbeute von 18 % erhalten. Das PEG₄-Derivat **79c** konnte nicht isoliert werden. Bei der dünnenschichtchromatographischen Reaktionsverfolgung des PEG₄-Derivats **79c** konnte die Bildung diverser Produkte beobachtet werden, die auch mittels ¹H-NMR-Spektroskopie bestätigt werden konnte. Das PEG₅-Derivat **79d** konnte in einer vergleichbar guten Ausbeute von 33 % isoliert werden. Im letzten Syntheseschritt wurde die Schutzgruppe entfernt und das freie Amin **80a,b,d** konnte in moderaten bis sehr guten Ausbeuten von 62 – 100 % isoliert werden (Abb. 65).

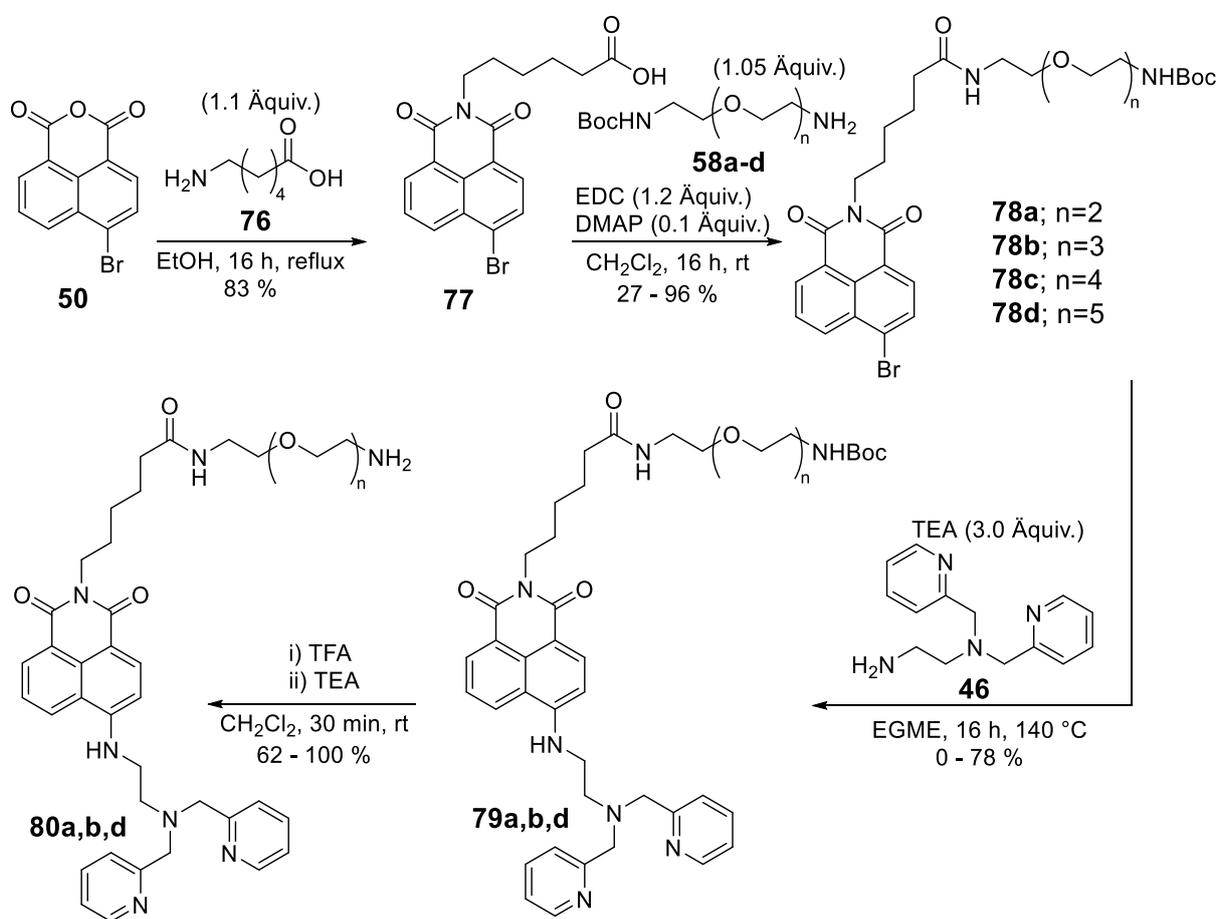


Abb. 65: Syntheschema zur Darstellung der DPEA-C₆-PEG_n Chemosensoren **80a,b,d**.

Über die beschriebene Syntheseroute konnten verschiedene DPEA-C₆-PEG_n-Chemosensoren **80a,b,d** dargestellt werden. Das freie Amin der Sensoren **80a,b,d** wurde anschließend mit Palmitinsäure unter Verwendung des bereits zuvor genutzten Kupplungsreagenzes HBTU **70** gekuppelt (Abb. 66).

RESULTATE UND DISKUSSION

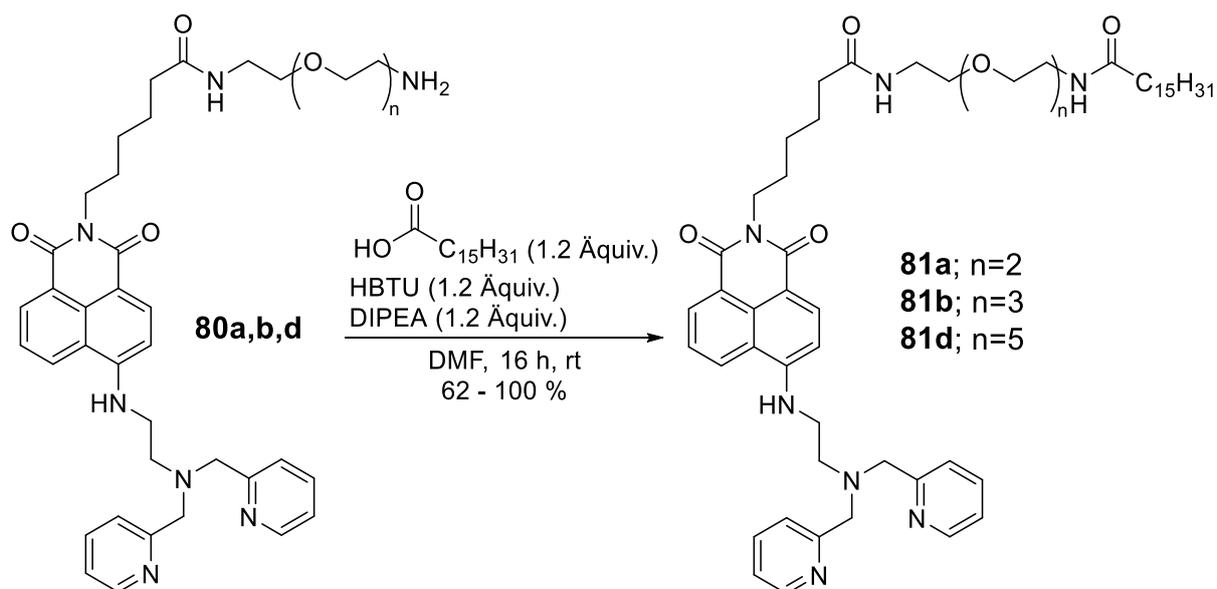


Abb. 66: Synthese der DPEA-C₆-PEG_n-C₁₆ Chemosensoren **81a,b,d**.

Die Kupplungsprodukte **81a,b,d** konnten erfolgreich in guten bis sehr guten Ausbeuten von 62 – 100 % isoliert werden. Neben den aliphatischen Palmitaten wurden weitere lipophile Linker eingeführt. In Anlehnung an die Arbeit von SCHADE¹⁰⁷ wurden zusätzlich α -Tocopherol und Cholesterol als Anker-moleküle verwendet. Die Synthese der DPEA-C₆-PEG_n-Chol Chemosensoren **82a** und **82b** erfolgte ausgehend von den freien Aminen **80a** und **80d** in Anwesenheit von Cholesterolchlorformiat und Pyridin (Abb. 67).

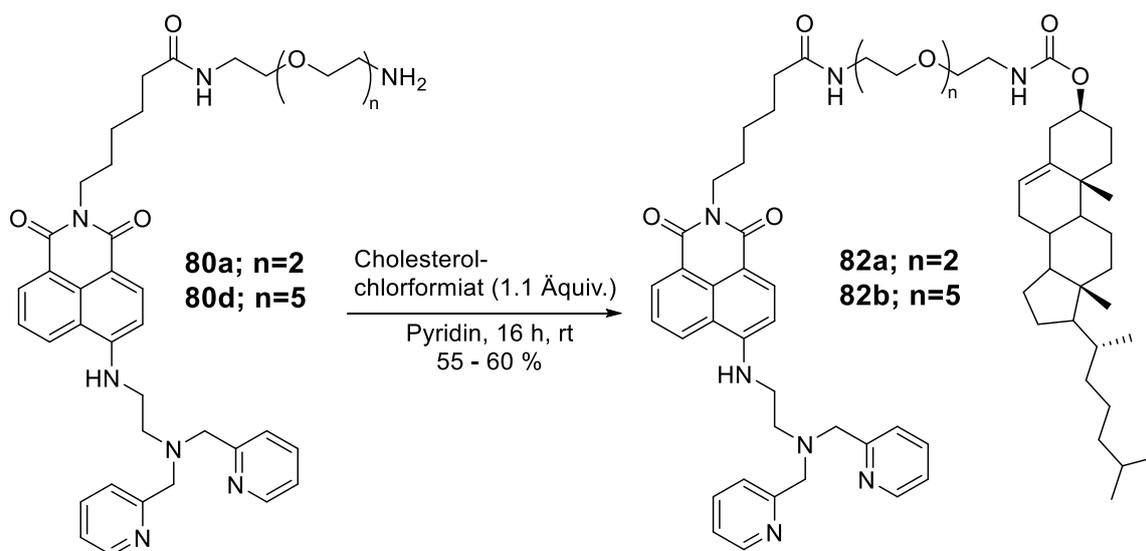


Abb. 67: Synthese der DPEA-C₆-PEG_n-Chol Chemosensoren **82a** und **82b**.

RESULTATE UND DISKUSSION

Die Cholesterolderivate **82a** und **82b** konnten in 60 % bzw. 55 % Ausbeute isoliert werden. Für die Darstellung des DPEA-C₆-PEG₂-Toco Chemosensors **83** wurde eine andere Syntheseroute verwendet. Vorarbeiten für die Synthese wurden im Rahmen der Bachelorarbeit von ENGLMANN durchgeführt.¹⁶² Zunächst wurde **78a** durch TFA entschützt und mit α -Tocopherylchlorformiat versetzt, welches zuvor aus α -Tocopherol und Triphosgen hergestellt wurde. Das Produkt **84** konnte in einer moderaten Ausbeute von 14 % isoliert werden. Im Vergleich zu dem entsprechenden Cholesterolderivat **82a** ist die Ausbeute deutlich verringert. Es wird vermutet, dass die moderate Ausbeute auf einen möglicherweise unvollständigen Umsatz des α -Tocopherols im vorangegangenen Reaktionsschritt zurückzuführen ist. Durch die anschließende Einführung des DPEA-Rezeptors **46** konnte der DPEA-C₆-PEG₂-Toco Chemosensor **83** in einer Ausbeute von 17 % isoliert werden (Abb. 68). Eine vergleichbare Literaturausbeute ist nicht bekannt.

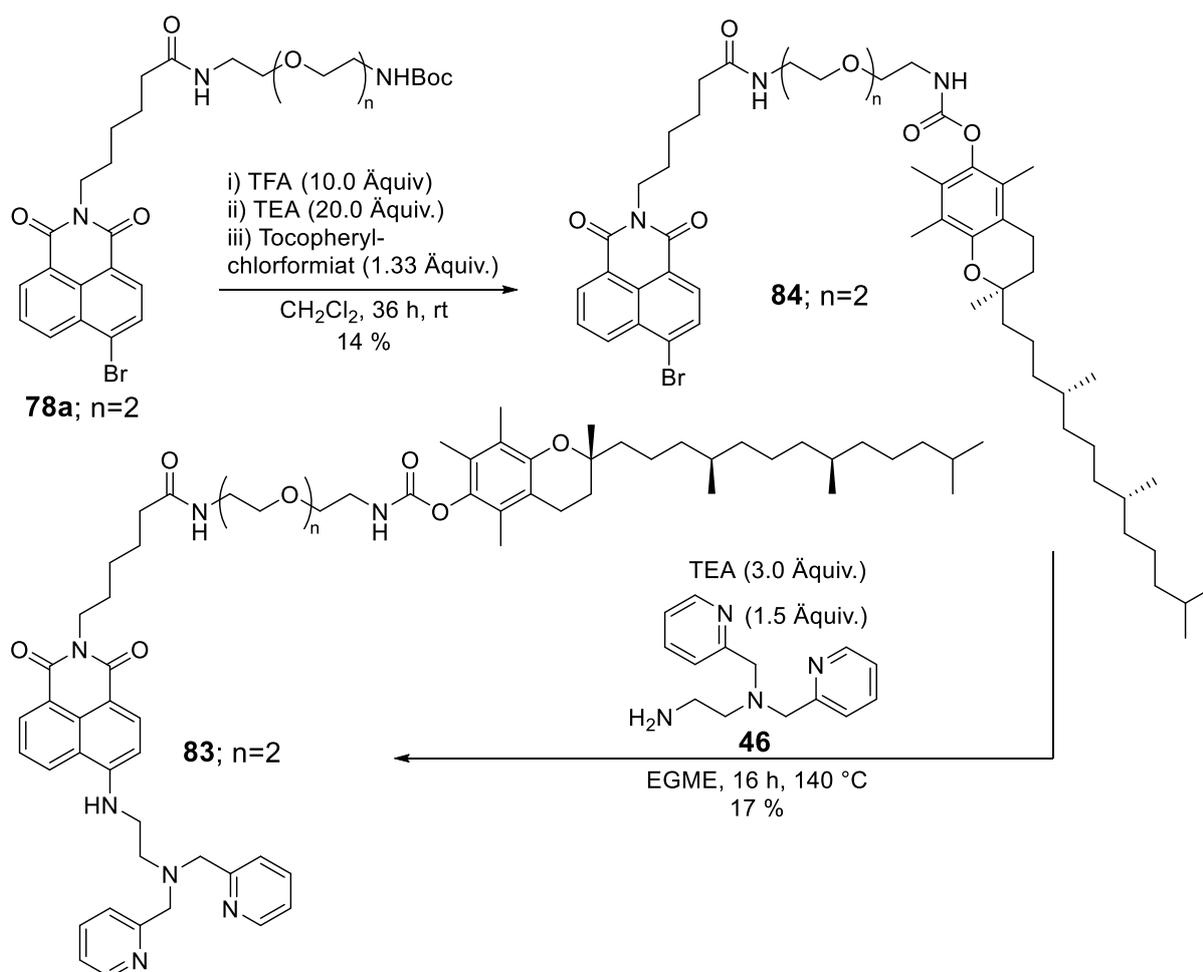


Abb. 68: Synthese des DPEA-C₆-PEG₂-Toco Chemosensors **83**.

RESULTATE UND DISKUSSION

Über die vorgestellten Syntheserouten konnten verschiedene PEG-Derivate des DPEA-Chemosensors dargestellt werden. Neben den unterschiedlichen *Spacern* wurden auch verschiedene lipophile Linker eingeführt. Die dargestellten Chemosensoren wurden anschließend hinsichtlich ihrer Fluoreszenzeigenschaften untersucht. Zusätzlich wurde die Fähigkeit der Membranverankerung einer Auswahl der eingesetzten Linker mit Hilfe von Liposom- und Zelltests untersucht.

Fluoreszenzemissionsstudien

Analog zu den durchgeführten Fluoreszenzemissionsstudien der Zn-DPEA-Chemosensoren **53a-f** (vgl. Kapitel 4.1.2.) wurden die PEG-modifizierten Chemosensoren hinsichtlich ihrer Sensitivität gegenüber ATP untersucht (Abb. 69). Zur Durchführung der Fluoreszenzmessungen wurden die einzelnen Sensoren in Methanol gelöst und mit 2.0 Äquivalenten Zinknitrat versetzt. Die hergestellten 1 mM Lösungen dienten als Stammlösungen für alle Fluoreszenzemissionsstudien.

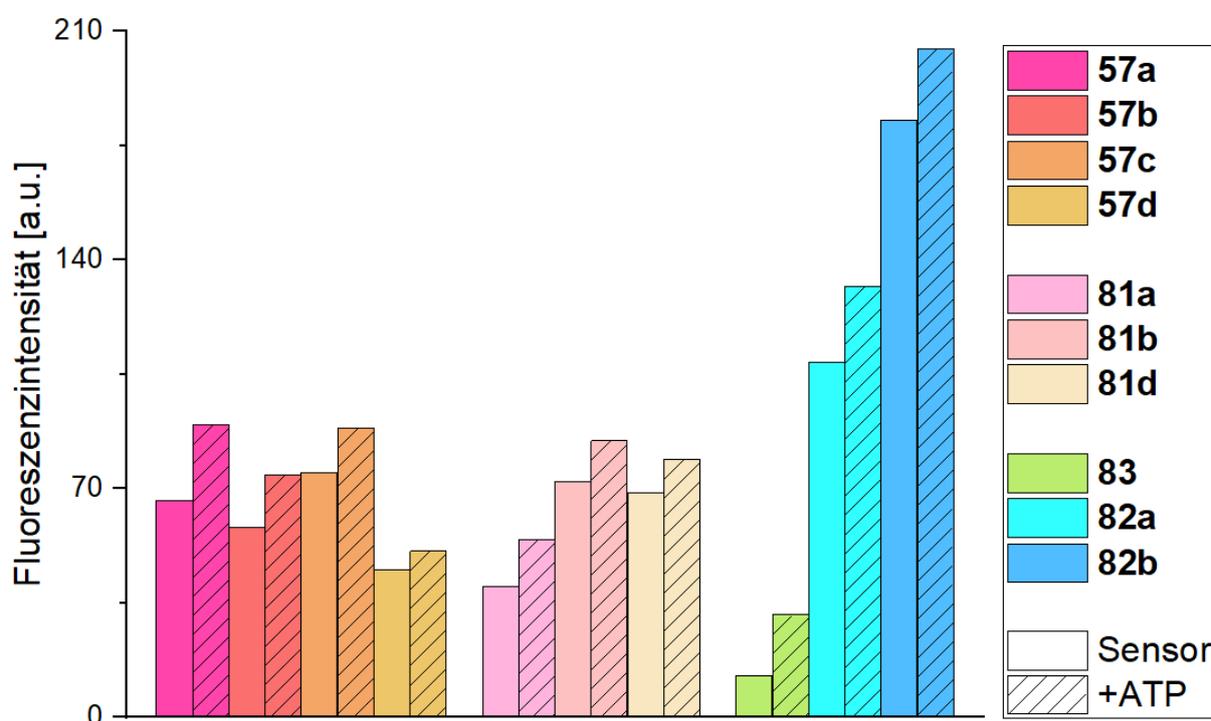


Abb. 69: Änderungen der Fluoreszenzintensität der PEG-modifizierten Chemosensoren **57a-d**, **81a,b,d** und **83**, **82a,b** [10 μ M] durch Zugabe von ATP [50 μ M]. Puffer: HEPES 150 mM, NaCl 20 mM; pH = 7.2; 20 °C; λ_{ex} = 450 nm; λ_{em} = 535 nm.

RESULTATE UND DISKUSSION

Bei einer Anregungswellenlänge von 450 nm wurden Fluoreszenzemissionsspektren der PEG-modifizierten Chemosensoren [10 μ M] aufgenommen. Es konnte bei einer Anregungswellenlänge von 450 nm ein Fluoreszenzemissionsmaximum bei 535 nm beobachtet werden. Der Zn-DPEA-C₆-PEG₂-Toco Chemosensor **83** hatte die niedrigste Fluoreszenzintensität im Vergleich zu den anderen Chemosensoren. Diese Beobachtung legt die Vermutung nahe, dass das α -Tocopherol einen fluoreszenzlöschenden Effekt ausübt. Entsprechende Literaturquellen unterstützten diese Annahme.^{168,169} Im Vergleich zwischen den Zn-DPEA-PEG_n-C₁₆ **57a-d** und Zn-DPEA-C₆-PEG_n-C₁₆ **81a,b,d** Chemosensoren konnte kein signifikanter Unterschied in der Fluoreszenzintensität beobachtet werden. Bei der Untersuchung der Cholesterolderivate **82a** und **82b** konnte die höchste Fluoreszenzintensität beobachtet werden. Unabhängig von diesen Beobachtungen konnte bei allen untersuchten PEG-modifizierten Chemosensoren eine Erhöhung der Fluoreszenzintensität nach Zugabe von ATP beobachtet werden. Anschließend wurden Liposomtests durchgeführt, um die lipophilen Linker hinsichtlich ihrer Membranverankerungsfähigkeiten zu untersuchen.

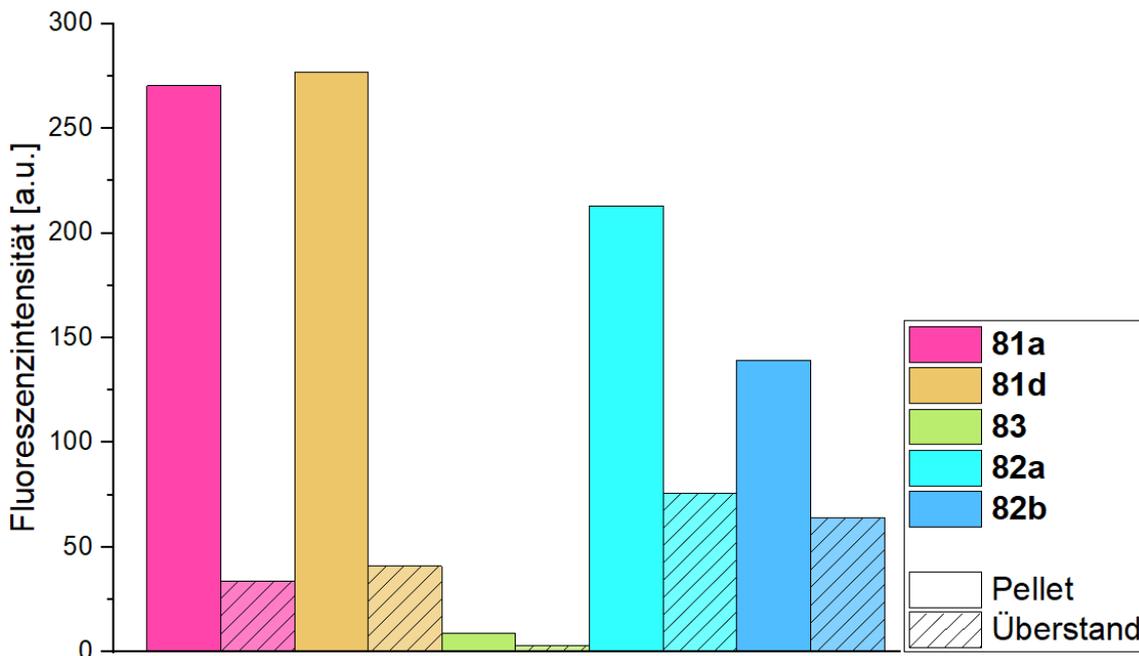


Abb. 70: Verhältnis der Fluoreszenzintensität des Pellets im Vergleich zum Überstand der Chemosensoren **81a,d**; **83**; **82a,b** [10 μ M]. Puffer: HEPES 150 mM, NaCl 20 mM; pH = 7.2; 20 °C; λ_{ex} = 450 nm; λ_{em} = 535 nm.

Die Herstellung der Liposome und die Durchführung der Experimente erfolgten analog zu den bereits diskutierten Liposomtests (vgl. 4.1.3). Bei der Untersuchung der PEG-modifizierten Chemosensoren wurde die Fluoreszenzintensität des resuspendierten Pellets mit der des

Überstands verglichen (Abb. 70). Insbesondere bei den C₁₆-Derivaten **81a** und **81d** konnte ein deutlicher Unterschied in der Fluoreszenzintensität zwischen dem Pellet und dem Überstand beobachtet werden. Ein solcher Unterschied konnte auch bei den Cholesterolderivaten **82a** und **82b** und dem α -Tocopherolderivat **83** beobachtet werden. Die relativen Unterschiede zwischen dem Pellet und dem Überstand waren jedoch bei den C₁₆-Derivaten **81a** und **81d** ausgeprägter als bei den entsprechenden Cholesterolderivaten **82a** und **82b** und dem α -Tocopherolderivat **83**.

Die Untersuchung auf Zelloberflächen wurde von der Arbeitsgruppe um HAAG am Universitätsklinikum in Eppendorf (UKE) im Rahmen des SFB 1328 von KASCHUBOWSKI durchgeführt.¹⁵⁶ Analog zu den bereits diskutierten Zelltests (vgl. 4.1.3) wurden Yac-1 Zellen mit den PEG-modifizierten Cholesterolderivaten **82a** und **82b** sowie dem Tocopherolderivat **83** inkubiert und an einem konfokalen Mikroskop aufgenommen (Abb. 68). Die Aufnahmen zeigten, dass die Cholesterolderivate **82a** und **82b** die Zellen gut anfärbten. Das Tocopherolderivat **83** färbte die Zellen nicht an, wodurch die Aufnahme identisch mit der Aufnahme der nicht-angefärbten Yac-1 Zellen war. Dies war auf den fluoreszenzlöschenden Effekt des Tocopherols zurückzuführen.¹⁶⁸ Bei der genaueren Untersuchung der Zellen, die mit den Cholesterolderivaten **82a** und **82b** inkubiert wurden, konnte beobachtet werden, dass die Zellmembran angefärbt wurde und nicht wie zuvor das Zellinnere (vgl. Kapitel 4.1.3). Um diese Beobachtung zu stützen, wurden die Zellen mit dem Farbstoff MitoTracker™ Red CMXRos versetzt, welcher selektiv Mitochondrien anfärbt. Durch eine Überlagerung der beiden Aufnahmen konnte gezeigt werden, dass diese nicht identisch waren. Anders als bei der Untersuchung des Zn-DPEA-C₁₆ **53d** (vgl. Kapitel 4.1.3) verhinderte die PEG-Modifikation und die Verwendung von Cholesterol als Linker offenbar erfolgreich eine Penetration durch die Zellmembran. Darüber hinaus konnte ein signifikanter Unterschied zwischen dem PEG₂-**82a** und dem PEG₅-Derivat **82b** beobachtet werden. Der Zn-DPEA-C₆-PEG₅-Chol Chemosensor **82b** zeigte die höchste Fluoreszenzintensität und eignet sich somit am besten zur Anfärbung der Yac-1 Zellen (Abb. 71).

RESULTATE UND DISKUSSION

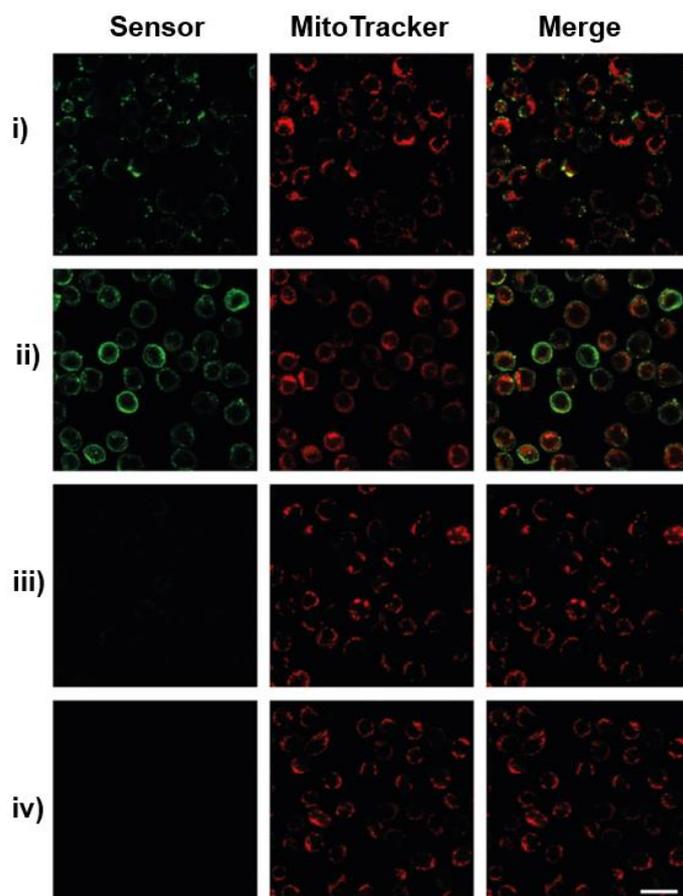


Abb. 71: Aufnahme der zuvor angefärbten Yac-1 Zellen mit einem SP5 konfokalem Mikroskop; 63x Objektiv; Maßstabsbalken 20 μm . Anfärbung der Zellen mit den PEG-modifizierten Cholesterolderivaten **82a** (i), **82b** (ii) und dem Tocopherolderivat **83** (iii) und einer Vergleichsaufnahme ohne Sensor (iv); Anfärbung mit MitoTrackerTM Red CMXRos.

Durch die PEG-Modifikation sowie die Verwendung von Cholesterol als lipophiler Linker konnten die Zn-DPEA-Chemosensoren erfolgreich auf der Zelloberfläche von Yac-1 Zellen verankert werden. Mit Hilfe solcher PEG-modifizierten Chemosensoren soll zukünftig die Konzentrationsbestimmung von extrazellulärem ATP durchgeführt werden.

Für die Verankerung von Chemosensoren auf Zelloberflächen können lipophile Linker verwendet werden. Über die vorgestellten Syntheserouten ließen sich verschiedene Derivate der unterschiedlichen Chemosensoren darstellen. Bei den anschließenden Fluoreszenzemissionsstudien konnte gezeigt werden, dass die *dual-emission* Chemosensoren verschiedene Polyphosphate detektierten, während die Zn-DPEA-Chemosensoren eine verbesserte Selektivität gegenüber ATP und ADP aufwiesen. Die eingesetzten aliphatischen Ketten führten zu einer Aufnahme des Chemosensors in das Zellinnere. Durch die Einführung von PEG-Ketten als *Spacer* sowie der Verwendung von Cholesterol als Linker konnte eine

Penetration durch die Zellmembran verhindert werden. Es konnten somit erfolgreich unterschiedliche Zn-DPEA-Chemosensoren entwickelt werden, die durch lipophile Anker-moleküle auf Zelloberflächen befestigt werden können.

Die entwickelten PEG-modifizierten Chemosensoren sollen in Zukunft dafür eingesetzt werden, eine Konzentrationsbestimmung von extrazellulärem ATP durchzuführen. Anhand der daraus resultierenden Beobachtungen sollen Erkenntnisse gewonnen werden, mit denen sich vorhandene Wissenslücken über das purinerge System schließen lassen (vgl. Kapitel 2.1).

4.2. Kovalente Verankerung

Neben der Möglichkeit der reversiblen Verankerung mittels lipophiler Linker wurde auch das Prinzip der irreversiblen Verankerung von Chemosensoren in Zelloberflächen mittels kovalenter Bindungen an oberflächenspezifische Moleküle erprobt

4.2.1. Zn-DPEA-Chemosensoren

Basierend auf der Sensorgrundstruktur von Moro⁹² wurden verschiedene Derivate des Zn-DPEA-Chemosensors entwickelt. Diese Sensoren basierten auf einem Naphthalimid (Napht) Chromophor, welcher an einen Zn(II)-dipicolylethylamin (DPEA) Rezeptor gekuppelt war. Analog zu den bereits diskutierten lipophilen Linkern (vgl. Kapitel 4.1) wurden kovalente Linker mit unterschiedlichen Anker-molekülen eingeführt.

Mit den beiden Chemosensoren DPEA-Napht-Azid **84** und DPEA-Napht-Alkin **85** wurden zwei Sensoren entwickelt, die ein terminales Azid bzw. ein Alkin aufweisen. Mit Hilfe der „Click“-Chemie sollten die Azid- und die Alkinverbindung an zellspezifische Antigene gekuppelt werden. In einem weiteren Ansatz wurde der DPEA-Napht-Maleimid Chemosensor **86** entwickelt, welcher mit einer freien Thiolgruppe eines Membranproteins reagieren sollte.¹²⁹ Durch den Einsatz von DPEA-Napht-HIPS **87** sollte ein ähnlicher Ansatz verfolgt werden. Der eingesetzte HIPS-Linker sollte mit der Aldehydgruppe eines Antikörpers reagieren, der wiederum mit einem spezifischen Antigen auf der Zelloberfläche interagiert. Diese Strategie wird bei *Antibody-drug-conjugates* (ADC) eingesetzt, bei der Wirkstoffe über HIPS-Chemie an Aldehydgruppen-tragende Antikörper gekuppelt werden (Abb. 72).^{125,127}

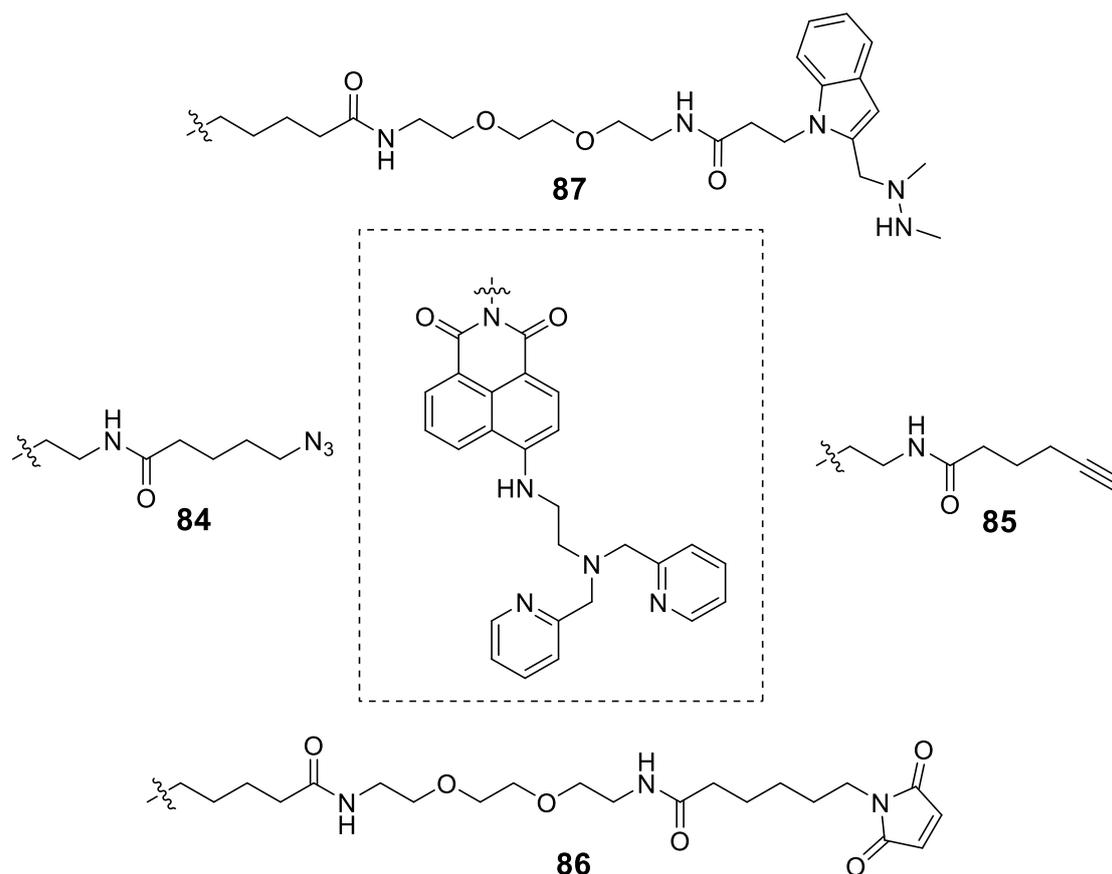


Abb. 72: Strukturformeln der Zn-DPEA-Chemosensoren **84-87** mit bioorthogonalen Linkern.

4.2.1.1. Azid- und Alkin-Linker

Die Darstellung der Azid- und Alkin-modifizierten Chemosensoren **84** und **85** erfolgte analog zu der bereits diskutierten Syntheseroute (vgl. Kapitel 4.1.2). Durch TFA wurde die Schutzgruppe entfernt und das freie Amin **54** durch Neutralisation mittels TEA erhalten. Für die Darstellung des Alkins **88** wurde 5-Hexinsäurechlorid **89** hinzugefügt. Das Produkt **88** konnte in einer Ausbeute von 88 % isoliert werden. Die Darstellung des Azids **90** erfolgte mittels 5-Bromvalerinsäurechlorid **91** und einer anschließenden Substitutionsreaktion des Bromids **92** durch Natriumazid. Die Gesamtausbeute über beide Stufen betrug 43 % (Abb. 73).

RESULTATE UND DISKUSSION

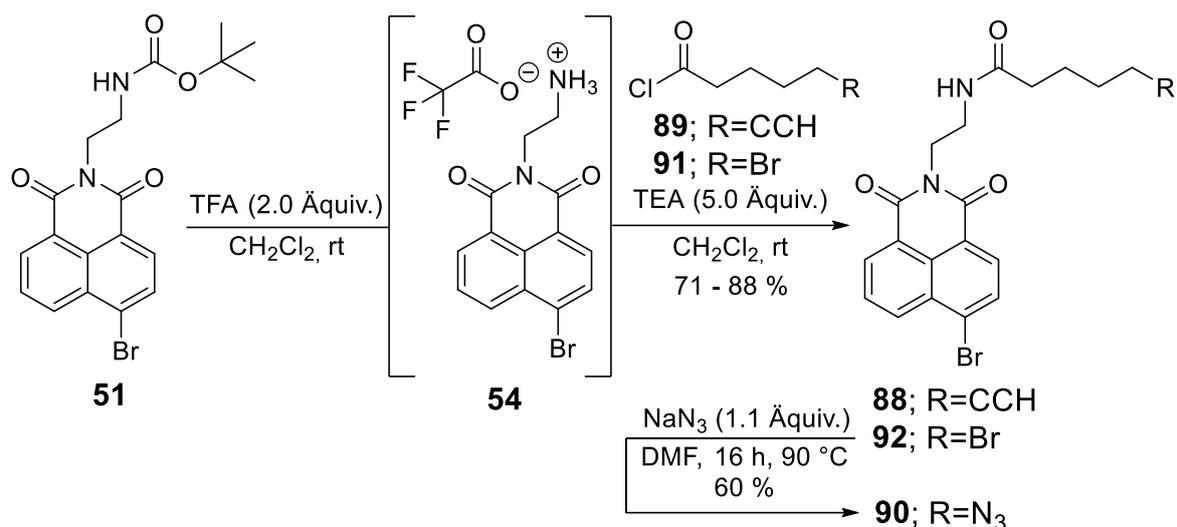


Abb. 73: Synthese der Azid- und Alkin-modifizierten Fluorophore **88** und **90**.

Es konnten somit die ben\u00f6tigten Fluorophorderivate **88** und **90** dargestellt werden. Im letzten Syntheseschritt wurden **88** und **90** mit dem DPEA-Rezeptor **46** in Anwesenheit von TEA umgesetzt, um die jeweiligen Azid- und Alkin-modifizierten Chemosensoren **84** und **85** zu erhalten (Abb. 74).

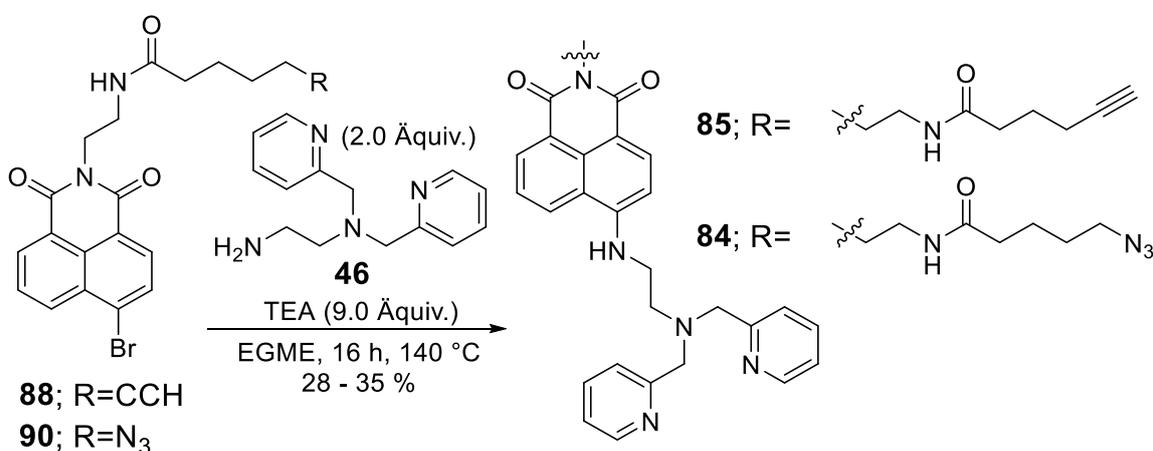


Abb. 74: Synthese von DPEA-Napht-Azid **84** und DPEA-Napht-Alkin **85**.

Die beiden Chemosensoren **84** und **85** konnten in moderaten Ausbeuten von 28 % bzw. 35 % isoliert werden. Die bereits zuvor etablierte Syntheseroute zur Darstellung der lipophilen Chemosensoren **53a-f** (vgl. Kapitel 4.1.2) eignete sich somit auch f\u00fcr die Synthese funktionalisierter Derivate. Die erzielten Ausbeuten bei der Synthese der Azid- und Alkin-

RESULTATE UND DISKUSSION

modifizierten Chemosensoren **84** und **85** sind vergleichbar mit den Ausbeuten für die Darstellung der Chemosensoren **53a-f**.

Um neben den verschiedenen Linkern die Auswirkung des *Spacers* auf die Sensitivität und Selektivität der Sensoren zu untersuchen, wurde neben dem flexiblen, aliphatischen zusätzlich ein starrer, aromatischer *Spacer* beim Alkin-Derivat eingeführt. Die Synthese von DPEA-Napht-Alkin_{Ar} **93** erfolgte analog zur Synthese der Azid- und Alkin-modifizierten Chemosensoren **84** und **85** nach vorheriger Darstellung des Carbonsäurelinkers aus 4-Hydroxybenzoesäure und 5-Hexinol **94** (Abb. 75).

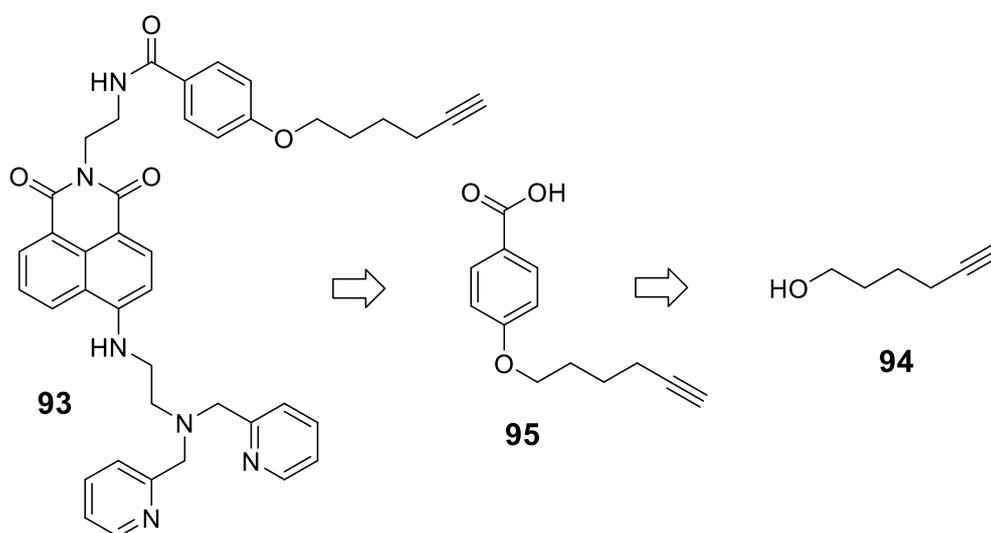


Abb. 75: Retrosyntheseschema zur Darstellung von DPEA-Napht-Alkin_{Ar} **93**.

Zunächst wurde der Linker 4-(5-Hexnyloxy)benzoesäure **95** aus 5-Hexinol **94** synthetisiert. Dafür wurde der Alkohol **94** zunächst in das entsprechende Tosylat **96** überführt und die Benzoesäure **97** durch eine Veresterung geschützt. Die schlechte Hydroxidabgangsgruppe wurde durch die Überführung in das Tosylat **96** in eine gute Abgangsgruppe für die anschließende Substitutionsreaktion überführt. Das Tosylat **96** reagierte mit dem 4-Hydroxybenzoesäuremethylester **98** zum gewünschten Linker **99**. Über vier Synthesestufen konnte der Linker **100** in einer sehr guten Gesamtausbeute von 77 % dargestellt werden. Nach der Überführung des Linkers **100** in das entsprechende Säurechlorid **101** konnte der Alkin-modifizierte Fluorophor **102** in einer Ausbeute von 35 % erhalten werden. Im finalen Reaktionsschritt wurde der Fluorophor **102** in den DPEA-Napht-Alkin_{Ar} Chemosensor **93**

RESULTATE UND DISKUSSION

überführt und konnte in einer vergleichsweise sehr guten Ausbeute von 53 % isoliert werden. Die Gesamtausbeute für die Synthese des Sensors **93** betrug 14 % (Abb. 76).

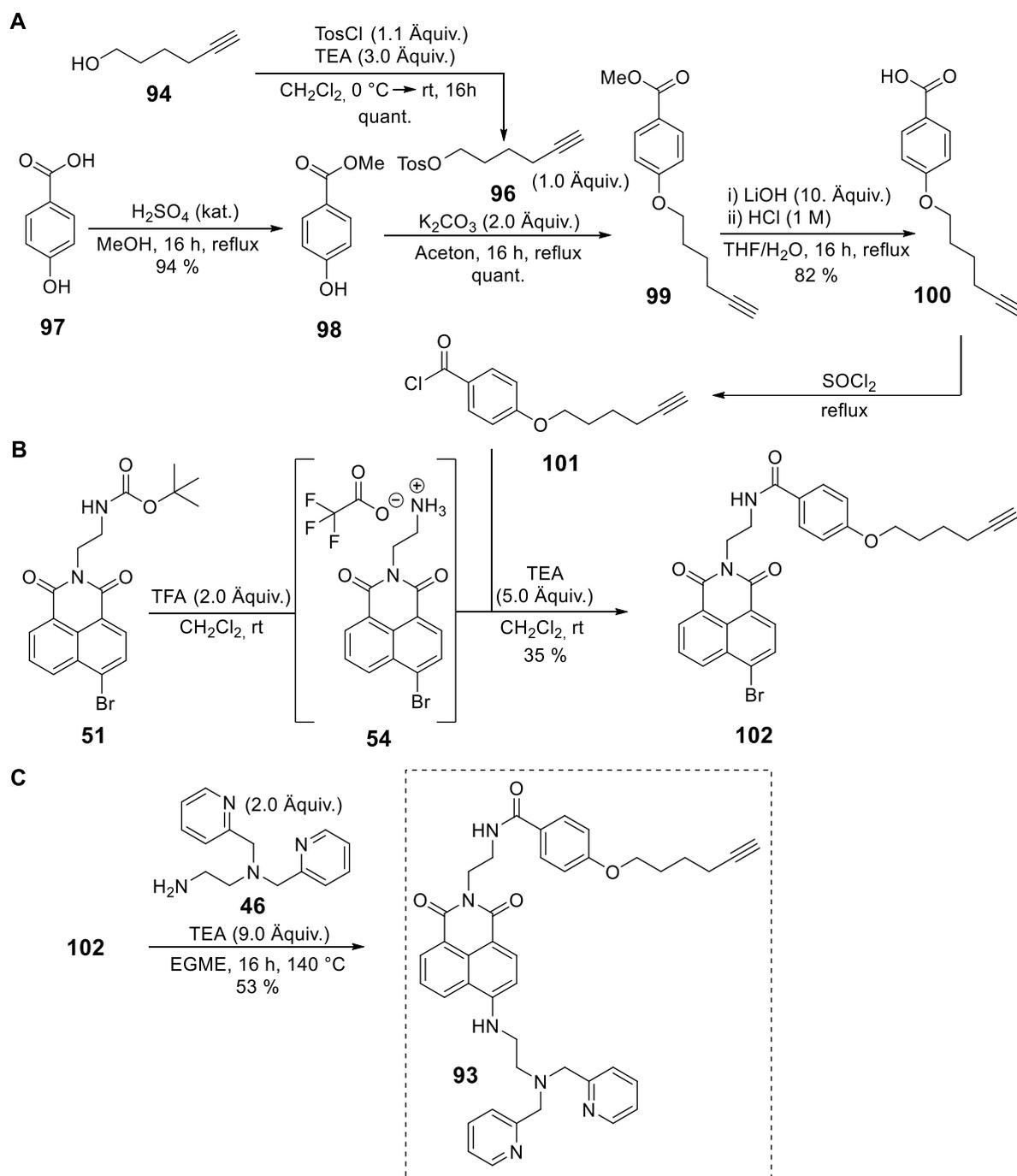


Abb. 76: Darstellung des Chemosensors DPEA-Napht-Alkin_{Ar} **93**. A: Synthese des starren Linkers **100**; B: Synthese des Alkin-modifizierten Fluorophors via Säurechlorid **102**; C: Synthese des Chemosensors **93**.

Mit den hergestellten Chemosensoren **84**, **85** und **93** wurden Fluoreszenzemissionsstudien durchgeführt, um die Sensitivität und Selektivität gegenüber verschiedenen Phosphaten zu

RESULTATE UND DISKUSSION

untersuchen. Zusätzlich wurde die zuvor dargestellte Vergleichssubstanz **49** (vgl. Kapitel 4.1.2) untersucht und die Beobachtungen mit denen der Alkin- und Azid-modifizierten Chemosensoren **84**, **85** und **93** verglichen.

Fluoreszenzemissionsstudien

Analog zu den bereits durchgeführten Fluoreszenzemissionsstudien (vgl. Kapitel 4.1) wurden die Chemosensoren DPEA-Napht-Azid **84**, DPEA-Napht-Alkin **85** und DPEA-Napht-Alkin_{Ar} **93** sowie die Vergleichssubstanz **49** in Methanol gelöst und mit 2.0 Äquivalenten Zinknitrat versetzt. Die hergestellten 1 mM Lösungen dienen als Stammlösungen für sämtliche Fluoreszenzmessungen.

Am Beispiel von DPEA-Napht-Alkin **85** wurde die Sensitivität gegenüber ATP untersucht (Abb. 77).

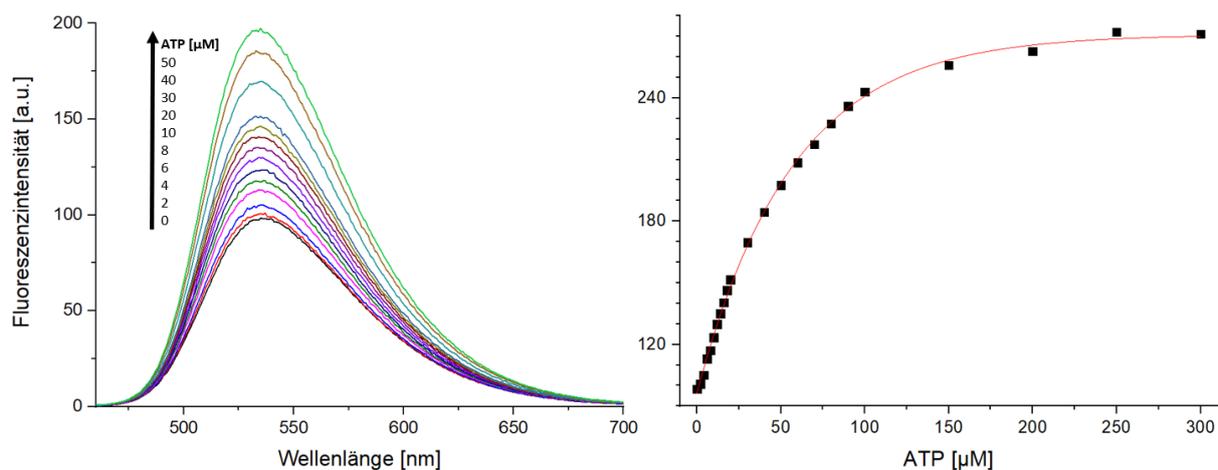


Abb. 77: Änderungen der Fluoreszenzintensität des Chemosensors **85** [10 µM] durch Zugabe von ATP. Puffer: HEPES 150 mM, NaCl 20 mM; pH = 7.2; 20 °C; $\lambda_{\text{ex}} = 450 \text{ nm}$; $\lambda_{\text{em}} = 535 \text{ nm}$.

Bei einer Anregungswellenlänge von 450 nm wurde ein Fluoreszenzemissionsspektrum von **85** [10 µM] aufgenommen. Ein Fluoreszenzemissionsmaximum bei 535 nm konnte bei einer Anregungswellenlänge von 450 nm beobachtet werden. Durch Zugabe von ATP konnte eine kontinuierliche Erhöhung der Fluoreszenzintensität beobachtet werden. Die Sättigung wurde bei einem Verhältnis von 1:15 Sensor zu ATP erreicht. Diese Beobachtung ist vergleichbar mit den Beobachtungen der zuvor durchgeführten Fluoreszenzemissionsstudien für die lipophilen Chemosensoren **53a-f** (vgl. Kapitel 4.1.2) und denen von MORO.^{92,96} Es wurde die Selektivität

RESULTATE UND DISKUSSION

der entwickelten Chemosensoren gegenüber verschiedenen Nucleotiden und Phosphaten untersucht (Abb. 78).

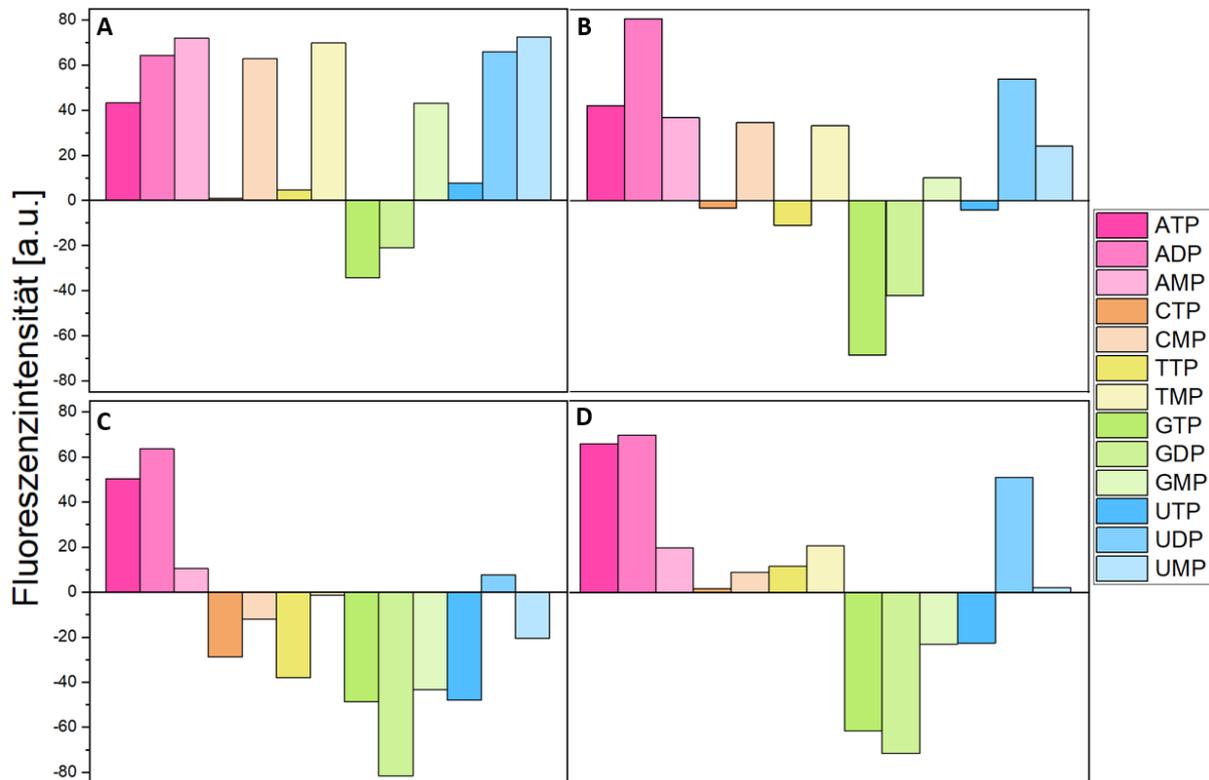


Abb. 7: Änderung der Fluoreszenzintensität der Azid- und Alkin-modifizierten Chemosensoren [10 μ M] nach Zugabe von unterschiedlichen Nucleotiden [50 μ M]. A: DPEA-Napht-Azid **84**; B: Vergleichssubstanz **49**; C: DPEA-Napht-Alkin_{Ar} **93**; D: DPEA-Napht-Alkin **85**. Puffer: HEPES 150 mM, NaCl 20 mM; pH = 7.2; 20 °C; λ_{ex} = 450 nm; λ_{em} = 535 nm.

Bei den Selektivitätsstudien wurden die unterschiedlichen Chemosensoren [10 μ M] mit verschiedenen Phosphaten [50 μ M] versetzt und die Fluoreszenzintensitätsänderung ermittelt. Es konnte beobachtet werden, dass die entwickelten Azid- und Alkin-modifizierten Chemosensoren **84**, **85** und **93** in Anwesenheit verschiedener Nucleotide eine andere Selektivität aufwiesen als die zuvor untersuchten lipophilen Chemosensoren **53a-f** und somit auch der Linker offenbar die Selektivität des Sensors stark beeinflusst. Dies zeigte sich beispielsweise bei der Untersuchung von DPEA-Napht-Azid **84** (Abb. 78, A). Nach Zugabe von ATP, ADP, AMP, CMP, TMP, GMP, UDP und UMP konnte eine Fluoreszenzintensitätszunahme beobachtet werden. Die Untersuchung zeigte, dass in Anwesenheit sämtlicher Monophosphate der Anstieg der Fluoreszenzintensität am stärksten war. Nach Zugabe von CTP, TTP und UTP konnte keine signifikante Veränderung beobachtet werden. In Anwesenheit von GTP und GDP verringerte sich die Fluoreszenzintensität. Der Azid-modifizierte

RESULTATE UND DISKUSSION

Chemosensor **84** wies somit eine erhöhte Selektivität gegenüber Monophosphaten auf. Für die Vergleichssubstanz **49** (Abb. 78, B) zeichnete sich eine ähnliche Beobachtung ab, wie bei der Untersuchung von DPEA-Napht-Azid **84**. Es konnte ein Fluoreszenzintensitätsanstieg in Anwesenheit von ATP, ADP, AMP, CMP, TMP, GMP, UDP und UMP beobachtet werden. Die Erhöhung war nach Zugabe von ADP und UDP am stärksten und nach Zugabe von GMP am schwächsten ausgeprägt. Nichtsdestotrotz ist hier ebenfalls die Erhöhung der Fluoreszenzintensität in Anwesenheit verschiedener Monophosphate auffällig. Nach Zugabe von GTP und GDP verringerte sich die Fluoreszenzintensität. Um den Einfluss der Linker auf die Selektivität weiter zu untersuchen, wurden die beiden Alkin-modifizierten Chemosensoren **85** und **93** untersucht. Bei der Untersuchung von DPEA-Napht-Alkin_{Ar} **93** (Abb. 78, C) wurde beobachtet, dass die Fluoreszenzintensität lediglich in Anwesenheit von ATP, ADP, AMP und UDP zunahm. Die Fluoreszenzintensitätszunahme für AMP und UDP war dabei sehr schwach ausgeprägt, während in Anwesenheit von ATP und vor allem ADP die Fluoreszenzintensität stark erhöht wurde. In Anwesenheit der weiteren Nucleotide konnte eine schwache (CMP, TMP, UMP) bis starke (CTP, TTP, GTP, GDP, GMP, UTP) Verringerung der Fluoreszenzintensität beobachtet werden. Bei der Untersuchung von DPEA-Napht-Alkin **85** (Abb. 78, D) konnte beobachtet werden, dass die Selektivität gegenüber verschiedenen Nucleotiden ähnlich der Selektivität von DPEA-Napht-Alkin_{Ar} **93** war. So konnte in Anwesenheit von ATP und ADP eine starke Fluoreszenzintensitätszunahme beobachtet werden. Jedoch war dieser Anstieg im Gegensatz zum DPEA-Napht-Alkin_{Ar} **93** nach Zugabe von UDP ähnlich stark ausgeprägt. Nach Zugabe weiterer Nucleotide konnte eine ähnliche Veränderung der Fluoreszenzintensität beobachtet werden wie bei der Untersuchung von DPEA-Napht-Alkin_{Ar} **93**. Bei allen untersuchten Azid- und Alkin-modifizierten Chemosensoren **84**, **85** und **93** sowie der Vergleichssubstanz **49** konnte zusätzlich eine starke Verringerung der Fluoreszenzintensität nach Zugabe von Pyrophosphat beobachtet werden (nicht abgebildet). Zusammenfassend lässt sich somit feststellen, dass die Modifikation des Linkers zu einer Veränderung der Selektivität gegenüber verschiedenen Phosphaten führte. Für die weitere Verwendung zeigte sich, dass sich der Chemosensor DPEA-Napht-Alkin_{Ar} **93** gut dafür eignet, die Konzentrationsbestimmung von ATP und ADP durchzuführen, während DPEA-Napht-Azid **84** für die Untersuchung von Monophosphatkonzentrationen eingesetzt werden kann. Jedoch ist dieser Einsatz der Sensoren nicht in Anwesenheit anderer Nucleotide möglich. Die Stärke aller

vier untersuchten Chemosensoren liegt in der hohen Sensitivität im niedrigen mikromolaren Bereich.

CD73 Aktivitätstest

Die Eigenschaft des DPEA-Napht-Azids **84** auf die Anwesenheit von AMP mit einer starken Fluoreszenzemission zu reagieren konnte bereits in CD73 Aktivitätstests genutzt werden. Bei der Ekto-5'-Nucleotidase (5'-NT, CD73) handelt es sich um ein Enzym des purineren Systems, welches AMP zu Adenosin metabolisiert (vgl. Kapitel 2.1). Durch den Einsatz von CD73-Inhibitoren soll die Aktivität des CD73 reguliert werden. Ziel dieser Forschung ist es, immunmodulatorische Therapien zu entwickeln. Die Untersuchung der CD73-Aktivität wurde in der Arbeitsgruppe HAAG am Universitätsklinikum in Hamburg-Eppendorf (UKE) im Rahmen des SFB 1328 von MENZEL durchgeführt. Der Chemosensor DPEA-Napht-Azid **84** wurde dafür eingesetzt, die Enzymaktivität von CD73, also die Umsetzung des Substrats AMP, zu messen. Dafür wurde eine Konzentrationsbestimmung von AMP in An- und Abwesenheit von CD73 durchgeführt (Abb. 79). Das humane CD73 wurde von SCHNEIDER aus der Arbeitsgruppe TOLOSA am UKE hergestellt und freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

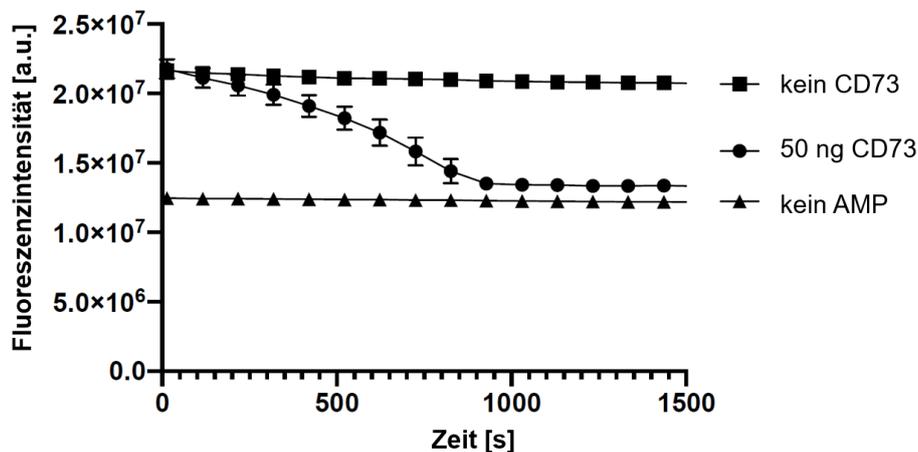


Abb. 79: Änderung der Fluoreszenzintensität während des CD73 Aktivitätstests. Fluoreszenzsignal von DPEA-Napht-Azid **84** [50 μ M] in An- und Abwesenheit von rekombinantem CD73 und AMP [1 mM]. Puffer: HEPES; pH = 7.0; 20 °C; λ_{ex} = 485 nm; λ_{em} = 535 nm.

Über einen Zeitraum von 1500 Sekunden wurde die Fluoreszenzintensität in Ab- und Anwesenheit von AMP [1 mM] untersucht. Dabei konnte beobachtet werden, dass die Fluoreszenzintensität in Anwesenheit von AMP deutlich höher lag als bei der Messung ohne AMP. Nach der Zugabe von CD73 wurde das AMP hydrolysiert, wodurch die

Fluoreszenzintensität über die Zeit abnahm. Bei einer weiteren Messung wurde zusätzlich ein Inhibitor hinzugegeben, wodurch die CD73-Aktivität stark reduziert werden konnte. Die gemessene Fluoreszenzintensität war vergleichbar mit dem Grundzustand (Abb. 79, kein AMP). Bei diesem Assay handelte es sich um einen Vortest, bei dem der bekannte CD73-Inhibitor PSB-14685 eingesetzt wurde. Bei PSB-14685 handelt es sich um einen Inhibitor aus der Klasse der PSB-Inhibitoren, welcher von der Arbeitsgruppe MÜLLER der Universität Bonn synthetisiert und freundlicherweise zur Verfügung gestellt wurde.^{170,171} Zukünftig soll diese Methode in Screenings für potenzielle Inhibitoren der CD73-Aktivität zum Einsatz kommen. Der größte Vorteil dieser Methode gegenüber aktuell gängigen Aktivitätstests, wie dem AMP-Glo™ Assay oder HPLC-basierten Methoden, liegt in der Fähigkeit von DPEA-Napht-Azid **84** eine Echtzeitmessung der AMP-Konzentration zu ermöglichen. Dadurch ist es möglich, die maximale Enzymaktivität im linearen Bereich zu ermitteln. Bei den bisherigen Methoden wird die CD73-Aktivität über eine Endpunktmessung ermittelt. Problematisch bei dieser Art der Messung ist, dass die Reaktion dafür gestoppt werden muss, ohne den genauen Fortschritt der AMP-Hydrolyse zu kennen. Aktuell werden DPEA-Napht-Azid **84** basierte Assays in der Arbeitsgruppe KOCH-NOLTE am UKE durchgeführt, bei denen entwickelte Nanobodies als potenzielle CD73 Inhibitoren und Aktivatoren getestet werden. Nach Rücksprache mit den Verantwortlichen wird hier aufgrund eines laufenden Patentierungsverfahrens nicht weiter auf die Ergebnisse eingegangen.

Es konnte gezeigt werden, dass der entwickelte Chemosensor DPEA-Napht-Azid **84** für die Konzentrationsbestimmung von AMP in Echtzeit eingesetzt werden kann. Daraus ergibt sich ein breites Anwendungsgebiet für potenzielle Aktivatoren und Inhibitoren der CD73-Aktivität.

Verankerung mittels „Click“-Chemie

Neben der Möglichkeit DPEA-Napht-Azid **84** als Chemosensor für die Konzentrationsbestimmung von AMP einzusetzen, eignet sich die Azidgruppe des Sensors auch als bioorthogonaler Linker. Die Verankerung des Sensors **84** in Zelloberflächen erfolgte über zwei verschiedene Ansätze und wurde in der Arbeitsgruppe HAAG am Universitätsklinikum in Hamburg-Eppendorf (UKE) im Rahmen des SFB 1328 von KASCHUBOWSKI durchgeführt. Bei dem ersten Ansatz wurden mit Streptavidin (SV) funktionalisierte Polymethylmethacrylat (PMMA) Mikropartikel – so genannte *Beads* – verwendet. Die *Beads*

RESULTATE UND DISKUSSION

wurden mit einem Dibenzylcyclooctin-PEG₄-Biotin **103** (DBCO) *Spacer* konjugiert.¹⁷² Anschließend wurde das Konjugat über das DBCO mit dem Chemosensor **84** mittels „Click“-Chemie gekuppelt. Zusätzlich kann ein Biotin-funktionalisierter Antikörper (AK) mit der Streptavidineinheit der *Beads* interagieren, welcher wiederum mit einem spezifischen Antigen (AG) der Zelle interagiert (Abb. 80, A). Neben der Möglichkeit, funktionalisierte *Beads* zu verwenden, wurde bei einem zweiten Ansatz die Verankerung des Sensors **84** über Nanobodies realisiert. Der TP1170 Nanobody verfügt über eine freie Cysteineinheit, welche an einen DBCO-Maleimid **104** funktionalisierten *Spacer* gekuppelt wurde. Anschließend wurde DPEA-Napht-Azid **84** mittels „Click“-Chemie kovalent an die Nanobodies gekuppelt. Der Komplex erkennt die leichte Kette eines Antikörpers, welcher wiederum mit spezifischen Antigenen der Zelle interagiert (Abb. 80, B).¹⁷³

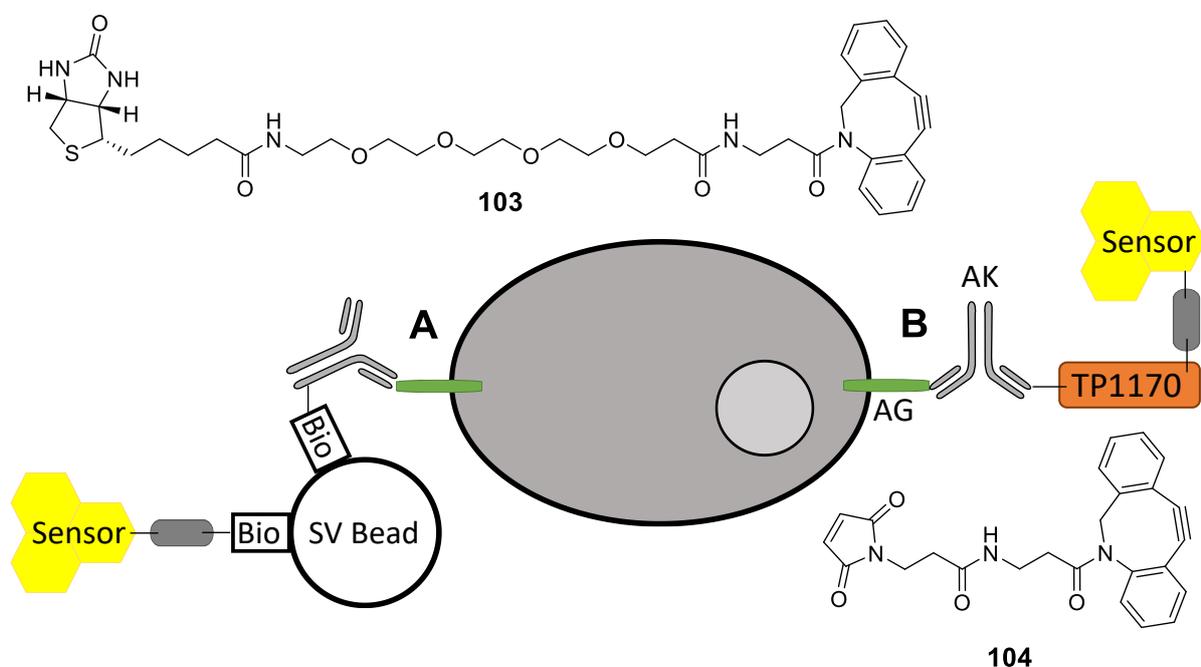


Abb. 80: Schematische Darstellung der Verankerung von DPEA-Napht-Azid **84** an Zelloberflächen über spezifische Antikörper (AK) – Antigen (AG) Bindungen. A: Bindung des Chemosensors via DBCO-PEG₄-Biotin **103** an einen Streptavidin-funktionalisierten PMMA Mikropartikel (SV-Bead). B: Bindung des Chemosensors via DBCO-Maleimid **104** an einen TP1170 Nanobody.

Die erfolgreiche Markierung der *Beads* konnte mittels konfokalem Mikroskop und Durchflusszytometrie bei einer Anregungswellenlänge von 488 nm beobachtet werden. Es konnte somit gezeigt werden, dass die Verankerung des Sensors **84** via DBCO *Spacer* an die *Beads* erfolgreich war. Zukünftig sollen weitere Untersuchungen folgen, bei denen die markierten *Beads* mit Antikörpern gekuppelt werden, um eine Verankerung der *Beads* auf

Zelloberflächen via Antikörper-Antigen-Komplex zu realisieren. Diese Untersuchung wurde mit dem Nanobody-Komplex bereits durchgeführt. Entsprechend der schematischen Darstellung (vgl. Abb. 80, B) wurden dafür humane LP-1 Zellen mit Immunglobulin G (IgG) Antikörpern markiert. Der IgG Antikörper interagiert mit dem Antigen-MHCII-Komplex der LP-1 Zelle. Anschließend wurde der Nanobody-Komplex hinzugegeben, welcher mit den leichten Ketten des Antikörpers interagiert. Die erfolgreiche Markierung der LP-1 Zellen konnte mittels Durchflusszytometrie an einem *fluorescence-activated cell sorting* (FACS) Gerät bei einer Anregungswellenlänge von 488 nm beobachtet werden. Somit konnte gezeigt werden, dass der Chemosensor DPEA-Napht-Azid **84** durch Anwendung der „Click“-Chemie kovalent an die Zellmembran von humanen LP-1 Zellen gebunden wurde. Zukünftig sollen weitere Untersuchungen in Zusammenarbeit mit der Gruppe HAAG am UKE folgen, bei denen eine Konzentrationsbestimmung von ATP im extrazellulären Raum durchgeführt wird.

Die Verankerung des Chemosensors **84** auf der Zellmembran erfolgte über mehrere Bausteine. Um die Anzahl der benötigten Bausteine zu reduzieren, wurde der Azid-Linker durch einen alternativen Linker substituiert. Der Chemosensor wurde mit einem Maleimid-modifizierten Linker ausgestattet, wodurch zukünftig auf den Einsatz eines DBCO-Maleimid *Spacers* verzichtet werden kann.

4.2.1.2. Maleimid- und HIPS-Linker

Die Darstellung des Maleimid-basierten Linkers **105** erfolgte ausgehend von 6-Aminohexansäure **76** und Maleinsäureanhydrid **106**. Die 6-Maleimidcapronsäure **105** konnte in einer guten Ausbeute von 83 % isoliert werden. Die Literaturlausbeute betrug 75 %.¹⁷⁴ Die Synthese der DPEA-Napht-Maleimid Chemosensoren **107** und **86** erfolgte aus den bereits zuvor dargestellten PEG-modifizierten Chemosensoren **69a** und **80a** unter der Verwendung von HBTU als Kupplungsreagenz (Abb. 81) analog zu den lipophilen, PEG-modifizierten Chemosensoren. Dabei konnte **107** quantitativ und **86** in einer sehr guten Ausbeute von 92 % isoliert werden. Die erzielten Ausbeuten sind vergleichbar mit den zuvor erzielten Ausbeuten für die lipophilen, PEG-modifizierten Chemosensoren (vgl. Kapitel 4.1.4).

RESULTATE UND DISKUSSION

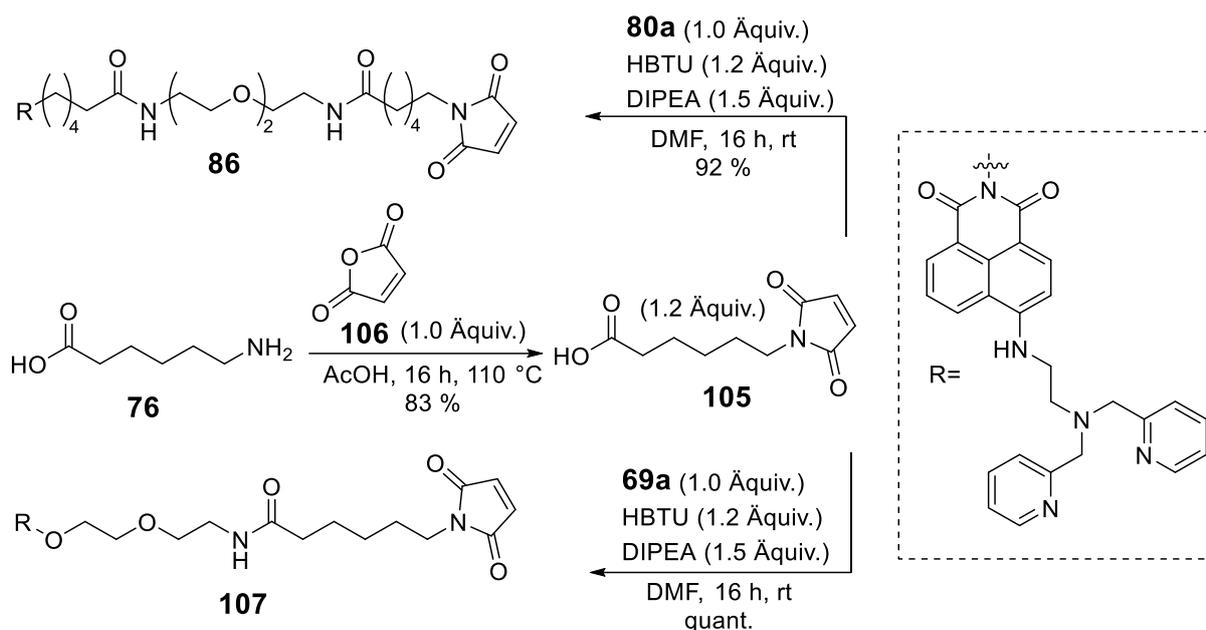


Abb. 81: Synthese der DPEA-Napht-Maleimide **86** und **107** ausgehend von 6-Aminohexansäure **76** und Maleinsäureanhydrid **106**.

Die Maleimid-basierten Linker können zukünftig dafür eingesetzt werden, die dargestellten Zn-DPEA-Chemosensoren direkt an die freie Cysteineinheit der TP1170 Nanobodies zu koppeln. Somit könnte auf den Einsatz eines DBCO-basierten *Spacers* verzichtet werden. Darüber hinaus können weitere Biomoleküle als Verankerungsmöglichkeit in Betracht gezogen werden. Die Maleimid-modifizierten Chemosensoren könnten an Oberflächenproteine gekoppelt werden, die über eine freie Cysteineinheit verfügen (vgl. Kapitel 2.4).

Um die benötigten Bausteine für die Verankerung auf der Zelloberfläche weiter zu reduzieren, könnten modifizierte Antikörper eingesetzt werden, wodurch auf den Einsatz von TP1170 Nanobodies verzichtet werden könnte. Bei diesen Modifikationen handelt es sich um freie Aldehydfunktionen. An die Aldehydgruppe kann mittels Hydrazino-*iso*-Pictet-Spengler (HIPS) Ligation ein Chemosensor mit HIPS-Linker kovalent gebunden werden (vgl. Kapitel 2.4). Ausgehend von 2-Carboxyindol **108** wurde der HIPS-Linker **109** über 7 Stufen hergestellt (Abb. 82). Die Darstellung der HIPS-Linker erfolgte in Anlehnung an die literaturbekannten Synthesevorschriften.^{125,127}

RESULTATE UND DISKUSSION

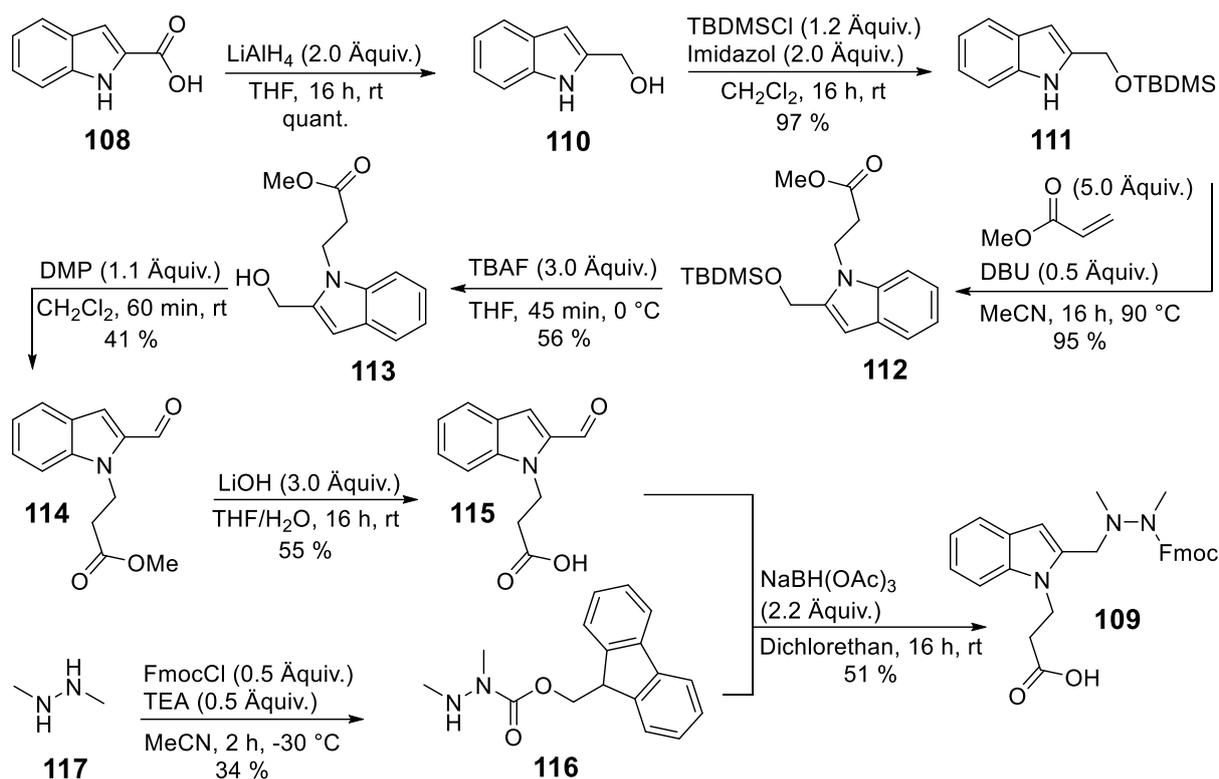


Abb. 82: Syntheseroute zur Darstellung des HIPS-Linkers **110**.

Durch die Reduktion der Carbons\u00e4ure **108** durch Lithiumaluminiumhydrid wurde der Alkohol **110** quantitativ isoliert. Anschließend wurde der erhaltene Alkohol **110** durch *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (TBDMS-Cl) in Anwesenheit von Imidazol gesch\u00fctzt. Die TBDMS-gesch\u00fctzte Verbindung **111** konnte in einer sehr guten Ausbeute von 97 % isoliert werden. Im n\u00e4chsten Reaktionsschritt wurde Methylacrylat eingesetzt, um das gew\u00fcnschte Produkt **112** durch eine MICHAEL-Addition in Anwesenheit der Base Diazabicycloundecen (DBU) in einer sehr guten Ausbeute von 95 % zu erhalten. Vor der Oxidation zur Aldehydfunktion wurde die Alkoholfunktion zun\u00e4chst mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) in einer Ausbeute von 56 % entsch\u00fctzt. Der entsch\u00fctzte Alkohol **113** wurde anschlie\u00dfend durch Dess-Martin-Periodinan (DMP) in einer Ausbeute von 44 % zum gew\u00fcnschten Aldehyd **114** oxidiert. Die Darstellung des Schl\u00fcsselprodukts **115** erfolgte durch die Entsch\u00fctzung des Carbons\u00e4ureesters **114** durch Lithiumhydroxid. Das Produkt **115** konnte in einer moderaten Ausbeute von 55 % isoliert werden. F\u00fcr den letzten Syntheseschritt wurde zun\u00e4chst das Fmoc-gesch\u00fctzte Dimethylhydrazin **116** synthetisiert. Dies erfolgte durch die Umsetzung von Dimethylhydrazin **117** mit Fluorenylmethoxycarbonylchlorid (Fmoc-Cl) in Anwesenheit der Base Triethylamin. Das Fmoc-gesch\u00fctzte Produkt **116** konnte in einer moderaten Ausbeute

RESULTATE UND DISKUSSION

von 34 % isoliert werden. Die Ausbeute entspricht der Literaturausbeute.¹²⁷ Im finalen Schritt wurde das Schlüsselprodukt **115** mit dem Fmoc-geschützten Dimethylhydrazin **116** in Anwesenheit von Natriumtriacetoxyborhydrid zum gewünschten HIPS-Linker **109** umgesetzt. Die Gesamtausbeute betrug 6 % über 7 Synthesestufen.

Die Darstellung des DPEA-Napht-HIPS Chemosensors **87** erfolgte analog zur Synthese der DPEA-Napht-Maleimid Verbindungen **86** und **107** mit anschließender Abspaltung der Fmoc-Gruppe durch Piperidin (Abb. 83).

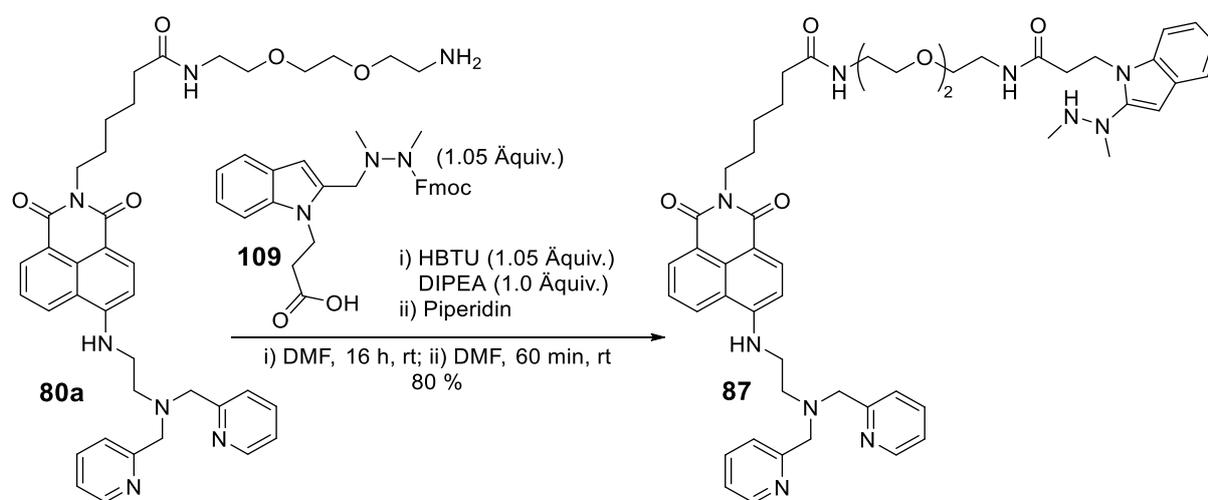


Abb. 83: Synthese von DPEA-Napht-HIPS **87**.

Die Reinigung des DPEA-Napht-HIPS **87** erwies sich als herausfordernd. Das Produkt konnte mit einer leichten Verunreinigung durch Triethylammoniumchlorid isoliert werden. Die Ausbeute betrug 80 % über beide Synthesestufen und ist somit vergleichbar mit der literaturbekannten Ausbeute.¹²⁷

Zukünftig sollen Aldehyd-modifizierte Antikörper eingesetzt werden, um diese an den MHCII-Komplex von LP-1 Zellen zu binden. Anschließend soll der Chemosensor **87** über den HIPS-Linker kovalent an die modifizierten Antikörper gebunden werden. Dadurch wäre es möglich die Verankerung um einen weiteren Baustein zu reduzieren. Neben den DBCO-modifizierten *Spacern* könnte so zusätzlich auf den TP1170 Nanobody verzichtet werden.

Da die Azid- und Alkin-Modifikationen der Zn-DPEA-Chemosensoren zu einer Veränderung der Selektivitäten gegenüber unterschiedlichen Phosphaten führten, wurden die dargestellten

RESULTATE UND DISKUSSION

Maleimid- und HIPS-modifizierten Chemosensoren **86** und **87** hinsichtlich ihrer Selektivitäten untersucht.

Fluoreszenzemissionsstudien

Analog zu den bereits durchgeführten Fluoreszenzemissionsstudien der Azid- und Alkin-modifizierten Chemosensoren wurden DPEA-Napht-Maleimid **86** und DPEA-Napht-HIPS **87** jeweils in Methanol gelöst und mit 2.0 Äquivalenten Zinknitrat versetzt. Die hergestellten 1 mM Lösungen dienten als Stammlösungen für sämtliche Fluoreszenzmessungen.

Um die Auswirkung der eingeführten Linker auf die Selektivität der Chemosensoren **86** und **87** zu untersuchen, wurden Selektivitätsstudien in Anwesenheit verschiedener Nucleotide durchgeführt (Abb. 84).

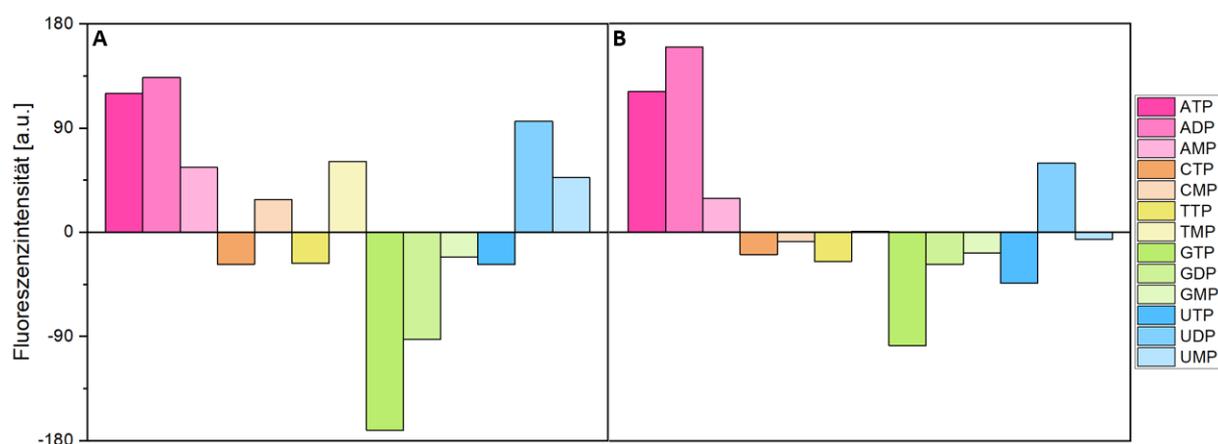


Abb. 84: Änderung der Fluoreszenzintensität der Maleimid- und HIPS-modifizierten Chemosensoren **86** und **87** [10 μ M] nach Zugabe von unterschiedlichen Nucleotiden [50 μ M]. A: DPEA-Napht-Maleimid **86**; B: DPEA-Napht-HIPS **87**. Puffer: HEPES 150 mM, NaCl 20 mM; pH = 7.2; 20 °C; λ_{ex} = 450 nm; λ_{em} = 535 nm.

Bei einer Anregungswellenlänge von 450 nm konnte ein Emissionsmaximum bei 535 nm beobachtet werden. Die Zugabe verschiedener Phosphate führte zu einer Ab- oder Zunahme der Fluoreszenzintensität. Bei der Untersuchung von DPEA-Napht-Maleimid **86** (Abb. 84, A) konnte eine Erhöhung der Fluoreszenzintensität nach Zugabe von ATP, ADP, AMP, CMP, TMP, UDP und UMP festgestellt werden. Die Zunahme war nach Zugabe von ATP und ADP sowie UDP am stärksten ausgeprägt. In Anwesenheit weiterer Triphosphate wie CTP, TTP, GTP und UTP konnte eine leichte bis stark ausgeprägte Verringerung der Fluoreszenzintensität

RESULTATE UND DISKUSSION

beobachtet werden. Diese Verringerung war in Anwesenheit von GTP am stärksten ausgeprägt. Die weiteren Guanin-Nucleotide GDP und GMP führten ebenfalls zu einer Verringerung der Fluoreszenzintensität. Somit konnte eine Selektivität des Sensors **86** gegenüber ATP im Vergleich zu anderen Triphosphaten beobachtet werden. Bei der Untersuchung von DPEA-Napht-HIPS **87** (Abb. 84, B) konnte ebenfalls eine Erhöhung der Fluoreszenzintensität nach Zugabe von ATP, ADP, AMP und UDP beobachtet werden. Diese Erhöhung war in Anwesenheit von ADP am stärksten und in Anwesenheit von AMP am schwächsten ausgeprägt. Die Zugabe anderer Nucleotide führte entweder zu keiner Veränderung (CMP, TMP, UMP) oder zu einer schwachen (CTP, TTP, GDP, GMP) beziehungsweise starken Verringerung (GTP, UTP) der Fluoreszenzintensität. Wie bei allen in dieser Arbeit untersuchten Zn-DPEA-basierten Chemosensoren führte die Zugabe von Pyrophosphat auch bei der Untersuchung von **86** und **87** zu einer starken Verringerung der Fluoreszenzintensität (nicht gezeigt). Insgesamt konnte insbesondere DPEA-Napht-HIPS **87** (Abb. 83, B) mit einer hohen Selektivität zu ATP und ADP sowie einer hohen Sensitivität im niedrigen mikromolaren Bereich überzeugen. Diese Eigenschaften heben Sensor **87** von allen bisher diskutierten DPEA-Napht-Chemosensoren ab.

Es konnten somit vier verschiedene kovalent bindende Linker erfolgreich an Zn-DPEA-Chemosensoren gekuppelt werden. Die Modifikationen der Linker führten erneut zu einer Veränderung der zuvor beobachteten Selektivität der nicht-funktionalisierten Zn-DPEA-Chemosensoren gegenüber verschiedenen Phosphaten. Dadurch ergaben sich für die unterschiedlichen Derivate neue Anwendungsgebiete. Der Azid-modifizierte Chemosensor **84** konnte erfolgreich in der Oberfläche von LP-1 Zellen verankert werden. Durch die Darstellung Maleimid- und HIPS-basierter Chemosensoren wurden zwei weitere Verankerungsmöglichkeiten zur Verfügung gestellt. In Zukunft sollen weitere Zelltests erfolgen, bei denen einerseits die Verankerungsqualitäten der unterschiedlichen Linker und andererseits die Fähigkeit der Chemosensoren, extrazelluläres ATP in Echtzeit zu detektieren, getestet werden sollen.

4.2.2. Rhodamin-basierte Chemosensoren

Die Verwendung von Azid- und Alkin-basierten Linkern wurde auf Rhodamin-basierte Chemosensoren übertragen. Bei Rhodaminderivaten handelt es sich um modifizierte Xanthenfarbstoffe. Durch die Einführung des Diethylentriamin **117** Rezeptors wird eine Spirolactamform erzeugt, die zu einer Fluoreszenzlöschung des Sensors **17** führt. In Anwesenheit von ATP wird das Spirolactam geöffnet, wodurch das π -System wiederhergestellt wird und der Chemosensor fluoresziert.¹⁰¹ Durch die Einführung einer mitochondrialen Zielgruppe konnte Li einen Chemosensor **18** entwickeln, mit dem eine intrazelluläre Konzentrationsbestimmung von ATP in Mitochondrien ermöglicht wurde (vgl. Kapitel 2.2).¹⁰³ In Anlehnung an diese Vorarbeiten wurden Rhodaminderivate synthetisiert und mit Azid- sowie Alkin-basierten Linkern modifiziert (Abb. 85).

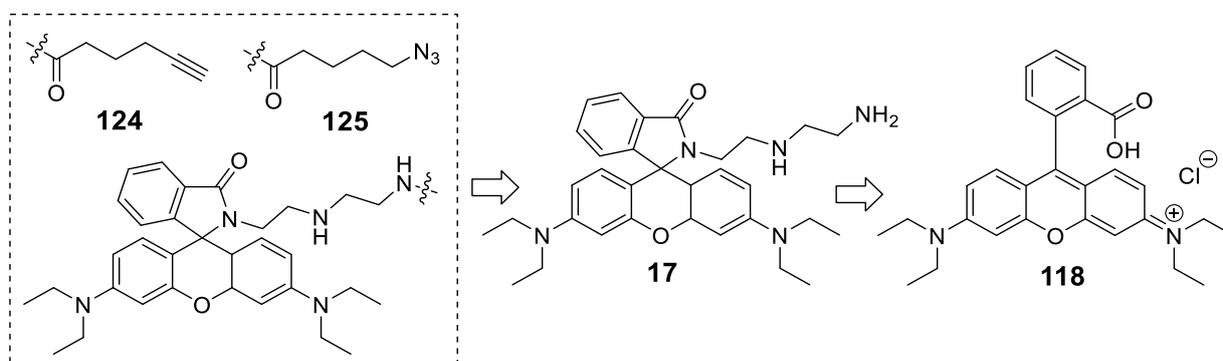


Abb. 85: Retrosyntheschema zur Darstellung der Azid- und Alkin-modifizierten Rhodaminderivate **124** und **125** ausgehend von Rhodamin B **118**.

Die Darstellung des Chemosensors **17** erfolgte ausgehend von Rhodamin B **118**. Der Farbstoff **118** wurde in Ethanol gelöst und mit Diethylentriamin **117** versetzt. Um den Einfluss der endständigen Aminogruppe auf die Sensoreigenschaften zu überprüfen, wurde zusätzlich ein weiteres Derivat **119** mit endständiger Hydroxygruppe ausgehend von Rhodamin B **118** und 2-(2-Aminoethylamino)ethanol **120** synthetisiert (Abb. 86).

RESULTATE UND DISKUSSION

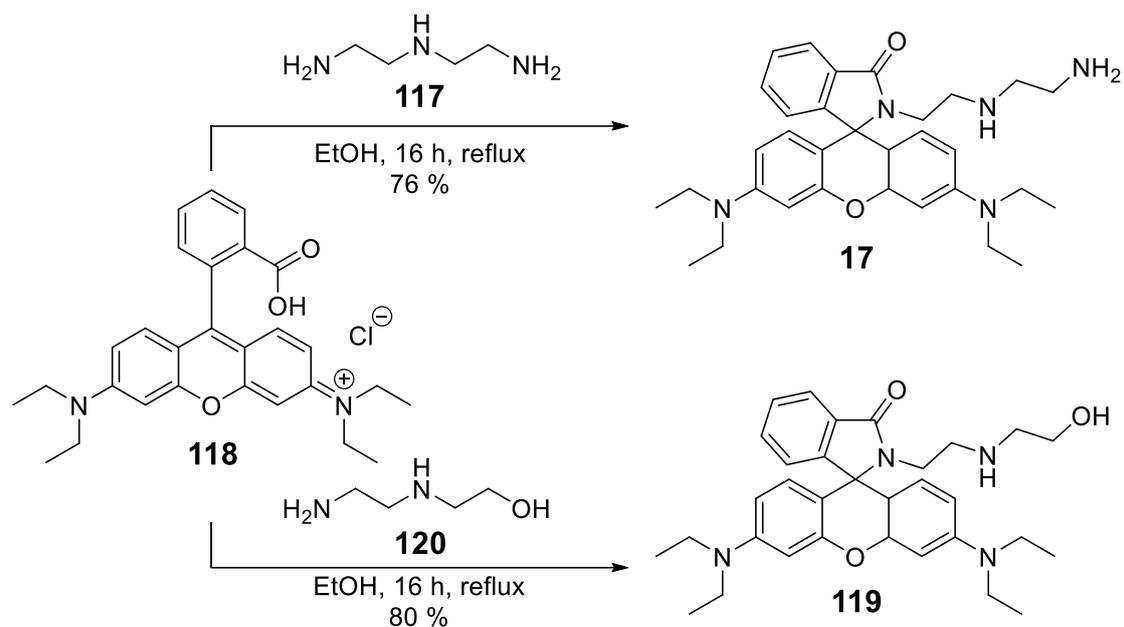


Abb. 86: Synthese der Rhodaminderivate **17** und **119** ausgehend von Rhodamin B.

Das Rhodaminderivat **17** konnte in einer sehr guten Ausbeute von 76 % isoliert werden. Die Literaturausbeute betrug lediglich 6 %.^{101,103} Die Darstellung von **119** erfolgte ebenfalls in einer sehr guten Ausbeute von 80 % und liegt damit deutlich über der literaturbekannten Ausbeute von 43 %.¹⁰² Neben den Rhodamin B-Derivaten wurden zusätzlich Chemosensoren ausgehend von Rhodamin 6G **121** synthetisiert (Abb. 87).

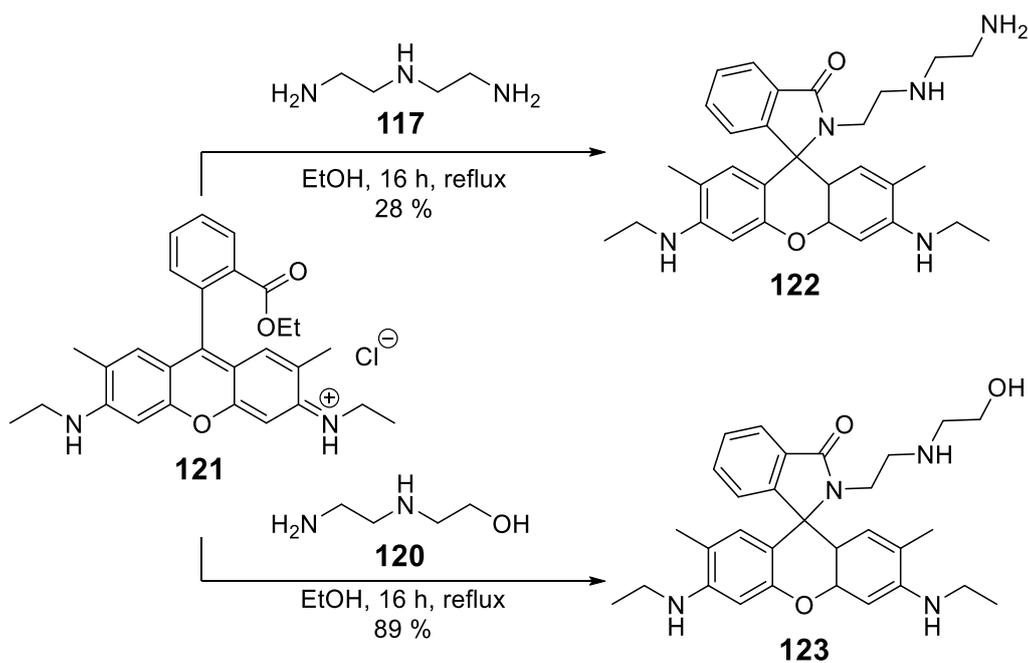


Abb. 87: Darstellung der Rhodaminderivate **122** und **123** ausgehend von Rhodamin 6G.

RESULTATE UND DISKUSSION

Das Rhodaminderivat **122** wurde in einer moderaten Ausbeute von lediglich 28 % erhalten. Die geringe Ausbeute kann auf die vergleichsweise herausfordernde Reinigung dieses Derivates zurückzuführen sein. Die Darstellung von **123** erfolgte in einer sehr guten Ausbeute von 89 %. Für beide Produkte sind keine Literaturlausbeuten bekannt.

Die verschiedenen Rhodaminderivate ließen sich aus kommerziell erhältlichen Edukten über eine Synthesestufe darstellen. Der große Vorteil gegenüber den Zn-DPEA-basierten Chemosensoren liegt somit in der einfachen und schnellen Synthese. Die Rhodamin-basierten Chemosensoren wurden anschließend hinsichtlich ihrer Fluoreszenzeigenschaften untersucht.

Fluoreszenzemissionsstudien

Die Rhodamin-basierten Chemosensoren wurden hinsichtlich ihrer Sensitivität und Selektivität gegenüber verschiedenen Nucleotiden untersucht. Dafür wurden die Chemosensoren **17**, **119**, **122** und **123** jeweils in Methanol gelöst. Die hergestellte 1 mM Lösung diente als Stammlösung für sämtliche Fluoreszenzemissionsstudien.

Am Beispiel von **119** wurde die Sensitivität der Rhodamin-basierten Chemosensoren gegenüber ATP untersucht (Abb. 88).

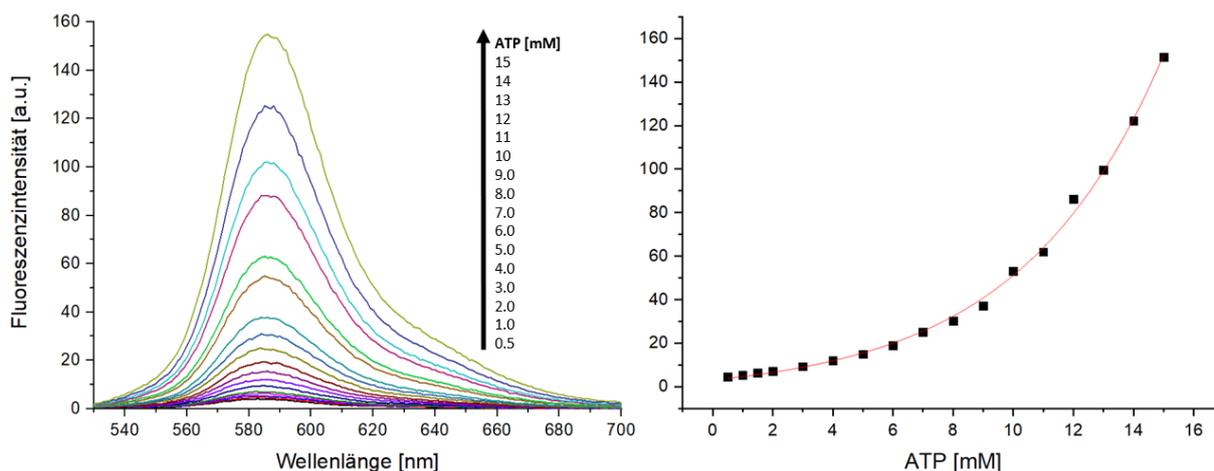


Abb. 88: Änderungen der Fluoreszenzintensität des Chemosensors **119** [10 μ M] durch Zugabe von ATP [0.5 – 15.0 mM]. Puffer: HEPES 150 mM, NaCl 20 mM; pH = 7.2; 20 °C; λ_{ex} = 520 nm; λ_{em} = 586 nm.

Bei einer Anregungswellenlänge von 520 nm wurde ein Fluoreszenzemissionsspektrum aufgenommen. Dabei konnte ein Emissionsmaximum bei 586 nm beobachtet werden. Diese

RESULTATE UND DISKUSSION

Beobachtung ist vergleichbar mit der Untersuchung von ZHU, bei der ein Emissionsmaximum bei 583 nm beobachtet wurde.¹⁰¹ Durch Zugabe von ATP erhöhte sich die Fluoreszenzintensität. Im Vergleich zu den Zn-DPA-basierten Chemosensoren, bei denen die Intensitätszunahme durch Zugabe von ATP einer beschränkten Wachstumsfunktion folgte, stieg die Fluoreszenzintensität bei dem Rhodamin-basierten Chemosensor exponentiell an. Ebenso unterscheidet sich die Sensitivität der beiden Sensortypen. Das Detektionslimit der Zn-DPA-basierten Sensoren liegt im niedrigen mikromolaren Bereich, während das Detektionslimit der Rhodamin-basierten Sensoren im millimolaren Bereich liegt.

In einer weiteren Untersuchung wurde die Selektivität von **17**, **119**, **122** und **123** gegenüber verschiedenen Phosphaten untersucht (Abb. 89).

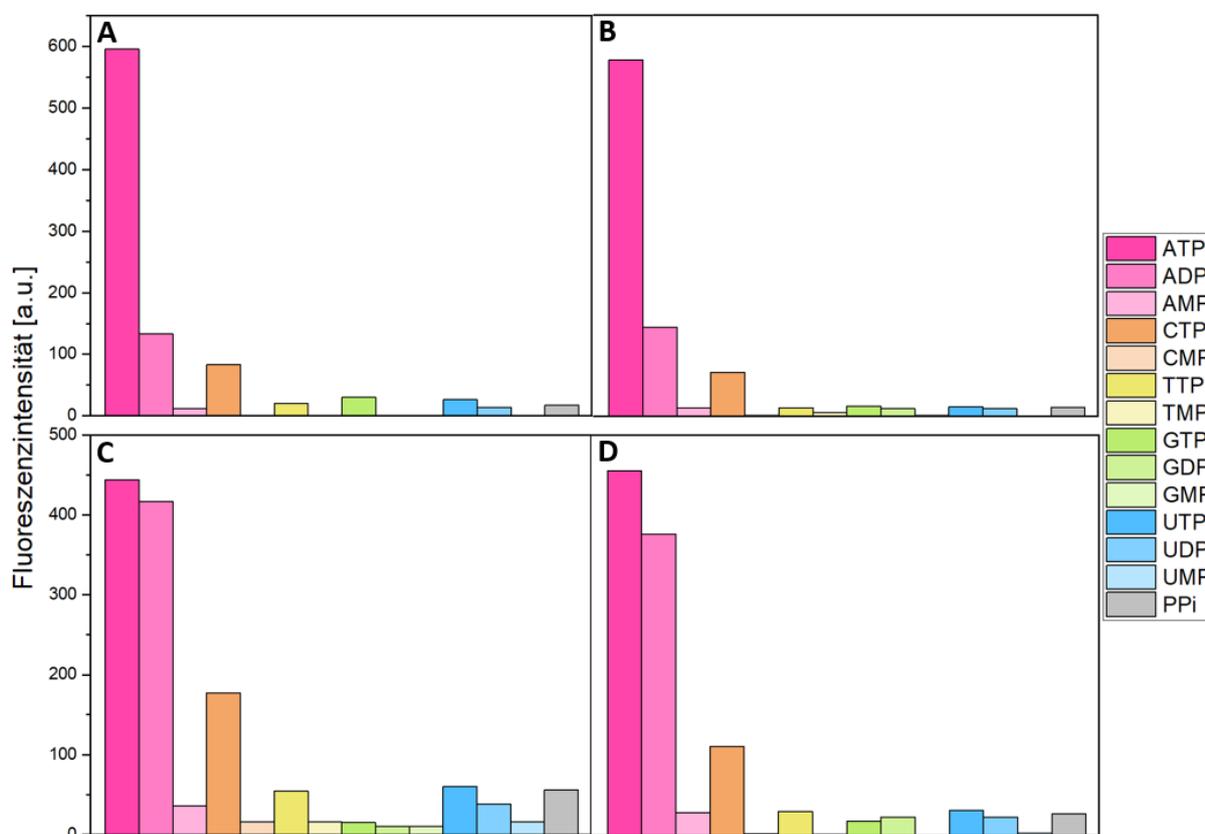


Abb. 89: Änderung der Fluoreszenzintensität der Rhodamin-modifizierten Chemosensoren **17**, **119**, **122** und **123** [10 μ M] nach Zugabe von unterschiedlichen Nucleotiden [5.0 mM]. A: Rhodamin-B-Derivat **17**; B: Rhodamin-B-Derivat **119**; C: Rhodamin-6G-Derivat **122**; D: Rhodamin-6G-Derivat **123**. Puffer: HEPES 150 mM, NaCl 20 mM; pH = 7.2; 20 °C; λ_{ex} = 520 nm; λ_{em} = 586 nm.

Bei den Selektivitätsstudien wurden die unterschiedlichen Chemosensoren [10 μ M] mit verschiedenen Phosphaten [5.0 mM] versetzt und die Fluoreszenzintensitätsänderung

ermittelt. Es konnte beobachtet werden, dass die Rhodamin-B-Derivate **17** und **119** eine hohe Selektivität gegenüber ATP aufwiesen. In Anwesenheit von ADP und CTP konnte eine leichte Erhöhung der Fluoreszenzintensität dokumentiert werden. Die Zugabe weiterer Nucleotide führte zu keiner Veränderung der Fluoreszenzintensität. Bei den Rhodamin-6G-Derivaten **122** und **123** konnte ein starker Anstieg der Fluoreszenzintensität nach Zugabe von ATP und ADP beobachtet werden. In Anwesenheit von CTP konnte ebenfalls ein Intensitätsanstieg dokumentiert werden. Bei den untersuchten Rhodamin-B-Derivaten konnte somit eine erhöhte ATP-Selektivität gegenüber den Rhodamin-6G-Derivaten festgestellt werden, die neben ATP auch ADP detektierten. Alle vier Derivate zeigten zudem eine leicht erhöhte Fluoreszenzintensität nach Zugabe von CTP. Im Vergleich zu den zuvor untersuchten Zn-DPA-basierten Chemosensoren konnte bei den Rhodamin-basierten Chemosensoren erstmals eine hohe Selektivität gegenüber ATP und ADP beobachtet werden. Somit liegt die Stärke dieser Sensoren in ihrer hohen Selektivität. Die größte Schwäche dieser Chemosensoren liegt in der niedrigen Sensitivität im millimolaren Bereich.

Ausgehend von diesen Beobachtungen wurden Rhodamin-B-basierte Chemosensoren mit Azid- und Alkin-modifizierten Linkern entwickelt.

4.2.2.1. Azid- und Alkin-Linker

Für die kovalente Membran-Verankerung der Rhodamin-basierten Chemosensoren mussten diese zunächst mit einem bioorthogonalen Linker modifiziert werden. Wie bereits bei den Zn-DPEA-basierten Sensoren wurden hierfür Azid- und Alkin-Linker verwendet. Die Synthese der Alkin- und Azid-modifizierten Chemosensoren **124** und **125** erfolgte ausgehend von **17** (Abb. 90).

RESULTATE UND DISKUSSION

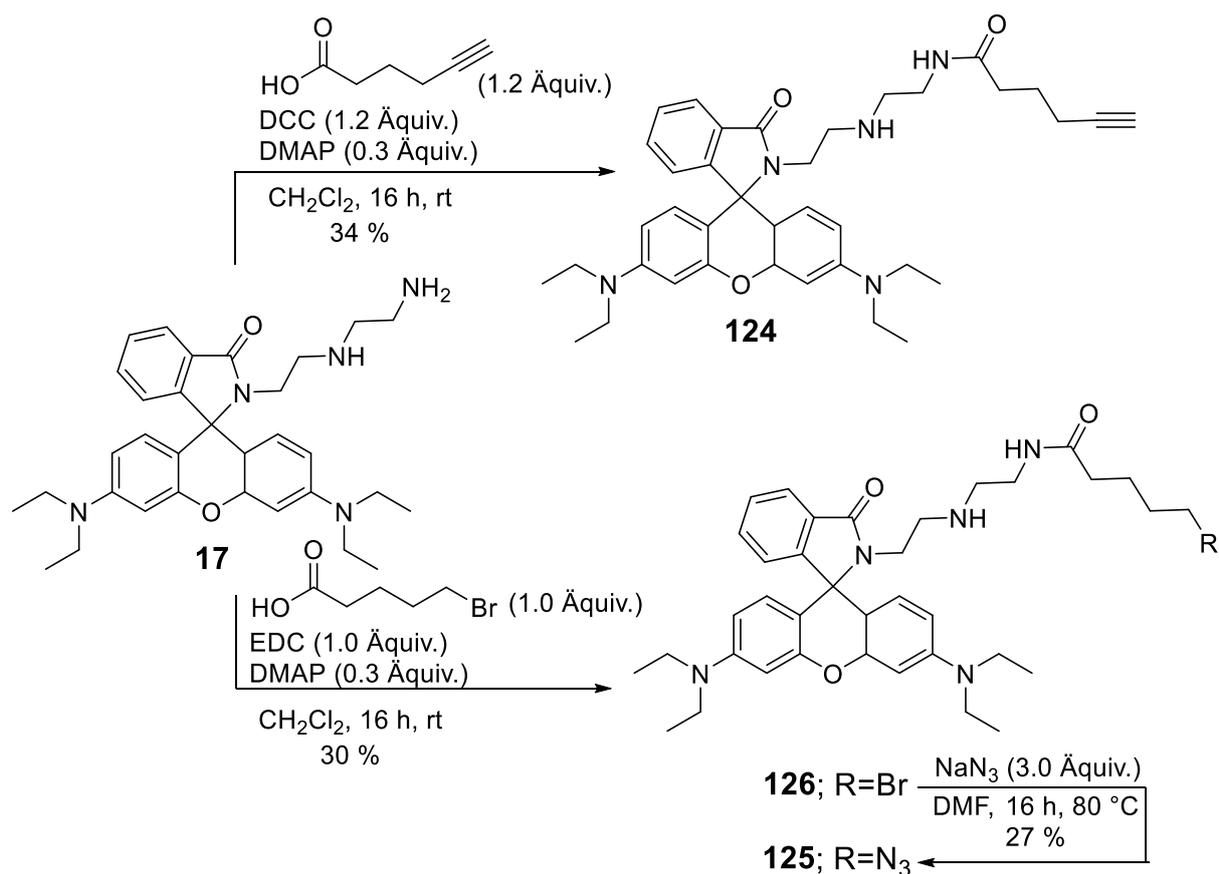


Abb. 90: Darstellung der Azid- und Alkin-modifizierten Chemosensoren Rho-B-Alkin **124** und Rho-B-Azid **125**.

Die Darstellung von Rho-B-Alkin **124** und Rho-B-Azid **125** erfolgte durch eine Amidsynthese nach STEGLICH. Bei der Synthese von Rho-B-Alkin **124** wurde Hex-5-insäure mittels Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) in den entsprechenden Aktivester überführt. Durch Zugabe von katalytischen Mengen an DMAP konnte nach einem nucleophilen Angriff des primären Amins **17** das gewünschte Produkt **124** erhalten und in einer moderaten Ausbeute von 34 % isoliert werden. Die Synthese von Rho-B-Azid **125** erfolgte analog. Anstelle von DCC wurde 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (EDC) eingesetzt. EDC hat im Vergleich zu DCC den Vorteil, dass die Reinigung des Produktes weniger aufwändig ist. Das Bromid **126** konnte in einer moderaten Ausbeute von 30 % isoliert werden. Damit sind die Ausbeuten der beiden Amidsynthesen ähnlich. Eine entsprechende Literaturausbeute wurde mit 55 % angegeben.¹⁰³ Das Bromid **126** wurde anschließend durch eine Substitutionsreaktion in das gewünschte Azid **125** überführt. Rho-B-Azid **125** konnte in einer moderaten Ausbeute von 27 % isoliert werden. Es konnten somit erfolgreich beide Azid- und Alkin-modifizierten Chemosensoren

RESULTATE UND DISKUSSION

dargestellt werden. Anschließend wurden Fluoreszenzmissionsstudien durchgeführt, um den Einfluss der Azid- und Alkin-modifizierten Linker auf den Chemosensor zu untersuchen.

Fluoreszenzmissionsstudien

Analog zu den bereits durchgeführten Fluoreszenzmissionsstudien der Rhodamin-B- und Rhodamin-6G-Derivate wurden die Azid- und Alkin-modifizierten Chemosensoren Rho-B-Alkin **124** und Rho-B-Azid **125** jeweils in Methanol gelöst. Die 1 mM Lösung diente als Stammlösung für alle durchgeführten Fluoreszenzmissionsstudien. Um den Einfluss der Azid- und Alkin-modifizierten Linker zu untersuchen, wurden Selektivitätsstudien gegenüber unterschiedlichen Phosphaten durchgeführt (Abb. 91). Rho-B-Alkin **124** und Rho-B-Azid **125** [10 μ M] in Anwesenheit verschiedener Phosphate [5.0 mM] untersucht. Sowohl bei dem Alkin-modifizierten als auch bei dem Azid-modifizierten Chemosensor konnte eine starke Selektivität gegenüber ATP beobachtet werden. Zusätzlich konnte eine geringe Fluoreszenzintensitätszunahme nach Zugabe von ADP beobachtet werden. Anders als bei den zuvor untersuchten Rhodamin-basierten Sensoren war die Intensitätszunahme nach Zugabe von CTP sehr viel geringer.

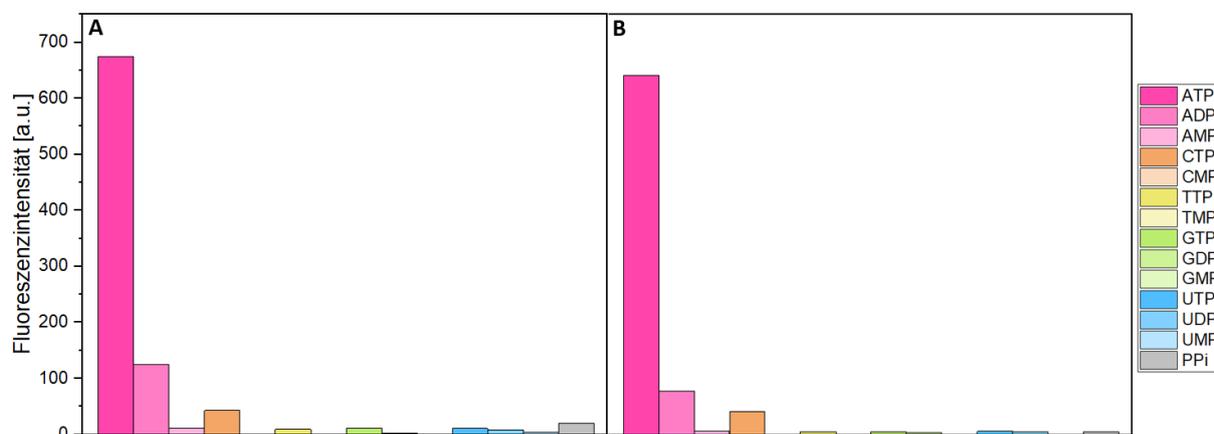


Abb. 91: Änderung der Fluoreszenzintensität der Azid- und Alkin-modifizierten Chemosensoren **124** und **125** [10 μ M] nach Zugabe von unterschiedlichen Nucleotiden [5.0 mM]. A: Rho-B-Alkin **124**; B: Rho-B-Azid **125**. Puffer: HEPES 150 mM, NaCl 20 mM; pH = 7.2; 20 °C; λ_{ex} = 530 nm; λ_{em} = 586 nm. Bei einer Anregungswellenlänge von 530 nm wurde die Fluoreszenzintensität von

Bezüglich der Sensitivität konnte keine Veränderung festgestellt werden. Inwieweit sich das Verhalten der Sensoren nach erfolgter „Click“-chemischer Kupplung ändert, ist noch zu untersuchen. Ein signifikanter Anstieg der Fluoreszenzintensität erfolgte erst in Anwesenheit

einer millimolaren Konzentration an Analyt. Somit hat die Einführung der Azid- und Alkin-modifizierten Linker nur einen sehr geringen Effekt auf die Selektivität sowie Sensitivität gegenüber unterschiedlichen Nucleotiden. Für die Konzentrationsbestimmung von ATP im extrazellulären Raum sind die Rhodamin-basierten Chemosensoren deswegen nicht geeignet.

4.3. Entwicklung neuer Sensoren

Für die Konzentrationsbestimmung von ATP im extrazellulären Raum müssen die eingesetzten Chemosensoren verschiedene Bedingungen erfüllen. Die wesentlichen Eigenschaften, die solche Chemosensoren mitbringen müssen, sind eine hohe Sensitivität im mikromolaren Bereich sowie eine hohe Selektivität gegenüber ATP und ADP im Vergleich zu anderen Nucleotiden und Phosphaten. Die Zn-DPEA-basierten Chemosensoren wiesen ein geeignetes Detektionslimit im mikromolaren Bereich auf. Die Selektivitäten änderten sich dabei je nach Modifikation der Linker. Jedoch führte keiner der eingeführten Linker zu einer hohen Selektivität gegenüber ATP. Bei den Rhodamin-basierten Chemosensoren wurde ein Detektionslimit im millimolaren Bereich festgestellt, wodurch die Sensoren nicht für den Einsatz im extrazellulären Raum geeignet sind. Es konnte allerdings bei allen Rhodaminderivaten eine sehr gute Selektivität gegenüber ATP festgestellt werden, welche durch die Einführung eines Azid- bzw. Alkin-modifizierten Linkers noch erhöht werden konnte. Deswegen wurden unterschiedliche Ansätze verfolgt, um die Fluoreszenzeigenschaften der Chemosensoren zu verbessern. Dabei war das Ziel, die gute Sensitivität der Zn-DPA-basierten Chemosensoren zu erhalten, bei gleichzeitig verbesserter Selektivität gegenüber ATP und ADP.

4.3.1. Si-Rhodamine

Um die Sensitivität von Chemosensoren zu erhöhen, können unterschiedliche Ansätze verfolgt werden. Im Fall der Rhodamin-basierten Chemosensoren bieten sich diesbezüglich mehrere Modifikationsmöglichkeiten an (Abb. 92).

RESULTATE UND DISKUSSION

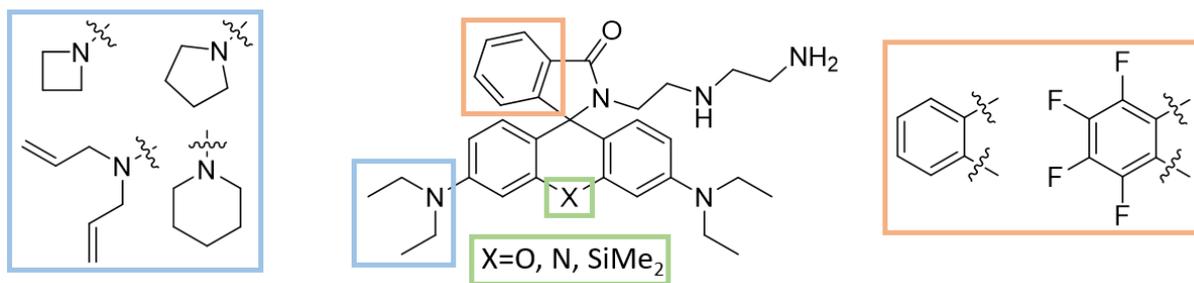


Abb. 92: Schematische Darstellung der Modifikationsmöglichkeiten von Rhodamin-basierten Chemosensoren zur Erhöhung ihrer Sensitivität.

Eine der Modifikationsmöglichkeiten liegt in der Substitution des zentralen Heteroatoms. Mit den zuvor diskutierten Acridin-basierten Zn-DPA-Chemosensoren (vgl. Kapitel 4.1.1) und den Xanthen-basierten Rhodamin-Chemosensoren (vgl. Kapitel 4.2.2) haben sich bereits Stickstoff und Sauerstoff als geeignete Heteroatome bewährt. Die Substitution des Sauerstoffatoms des Xanthenfarbstoffs Pyronin G gegen Dimethylsilan wurde erstmals von XIAO und QIAN untersucht.¹⁷⁵ Durch die Einführung des Siliziumatoms wurde ein neuer Fluorophor (TMDHS) entwickelt, welcher einen hohen molaren Extinktionskoeffizienten und eine um 90 nm bathochrome Verschiebung des Absorptionsmaximums im Vergleich zu Pyronin G aufwies. Ausgehend von dieser Beobachtung wurde von NAGANO ein Fluoresceinderivat (TokyoMagenta, TM) entwickelt, bei dem der Sauerstoff des Xanthen-basierten Fluorophors durch eine Dimethylsilyleinheit substituiert wurde.¹⁷⁶ Analog zu der Untersuchung von TMDHS konnte bei TM ebenfalls eine bathochrome Verschiebung des Absorptionsmaximums beobachtet werden. Der bathochrome Effekt wird durch eine σ - π -Konjugation hervorgerufen und resultiert in einer starken Zunahme der Fluoreszenzintensität.¹⁷⁷

Eine weitere Modifikationsmöglichkeit liegt in der Derivatisierung der Aminsubstituenten. Die Untersuchungen von LAVIS zeigten, dass eine Modifikation der Amine zu Veränderungen der spektroskopischen Eigenschaften führte.¹⁷⁸ Im direkten Vergleich eines freien Amins mit Dimethylamin als Substituent konnte für das freie Amin eine mehr als doppelt so große Quantenausbeute von 0.88 gegenüber 0.41 des Dimethylamins ermittelt werden. Die Begründung für die niedrigere Quantenausbeute des freien Amins ist die Bildung eines *twisted internal charge transfer* (TICT) Zustandes. Dabei wird der Fluorophor nach Aufnahme eines Photons in einen angeregten Zustand versetzt, welcher zu einer Elektronenübertragung vom Stickstoffatom auf das Ringsystem des Xanthens führt, begleitet durch eine 90° Verdrehung

RESULTATE UND DISKUSSION

der C_{aryl}-N-Bindung.¹⁷⁸ Mit steigendem Substitutionsgrad des Amins wird der TICT energetisch bevorzugt.¹⁷⁹ Die Relaxation des TICT erfolgt ohne Emission von Photonen, wodurch die Fluoreszenzintensität stark verringert wird. Die Folge ist eine deutlich verringerte Quantenausbeute.^{179–181} Um einem Verlust der Quantenausbeute entgegenzuwirken, wurden von LAVIS Rhodaminderivate entwickelt, bei denen die Dimethylamine durch Stickstoffbasierte aliphatische Ringsysteme substituiert wurden. Durch die Einführung der Azetidine konnte der TICT unterbunden und die Quantenausbeute stark erhöht werden.¹⁷⁸

Inspiziert durch die Ergebnisse von NAGANO¹⁷⁶ und LAVIS^{178,182} wurden Si-Rhodaminderivate entwickelt und synthetisiert, die anschließend zu den entsprechenden Si-Rho-Chemosensoren **127a-c** umgesetzt werden sollten (Abb. 93). Die Versuche zur Darstellung der Si-Rho-Chemosensoren **127a-c** erfolgten in Anlehnung an die literaturbekannte Synthesevorschrift von LAVIS.¹⁸² Vorarbeiten für die Synthese wurden im Rahmen der Bachelorarbeit von MELICH durchgeführt.¹⁸³ Ausgehend von Brom-3-iodbenzol **128** wurden unterschiedliche Derivate **129a-c** mit Hilfe der ULLMANN-GOLDBERG-Kondensation¹⁸⁴ synthetisiert. Die Reaktion ist vergleichbar mit der bereits diskutierten BUCHWALD-HARTWIG-Kreuzkupplung (vgl. Kapitel 4.1.1). Anstelle eines Palladiumkatalysators wird bei der ULLMANN-GOLDBERG-Kondensation Kupfer(I)iodid eingesetzt.

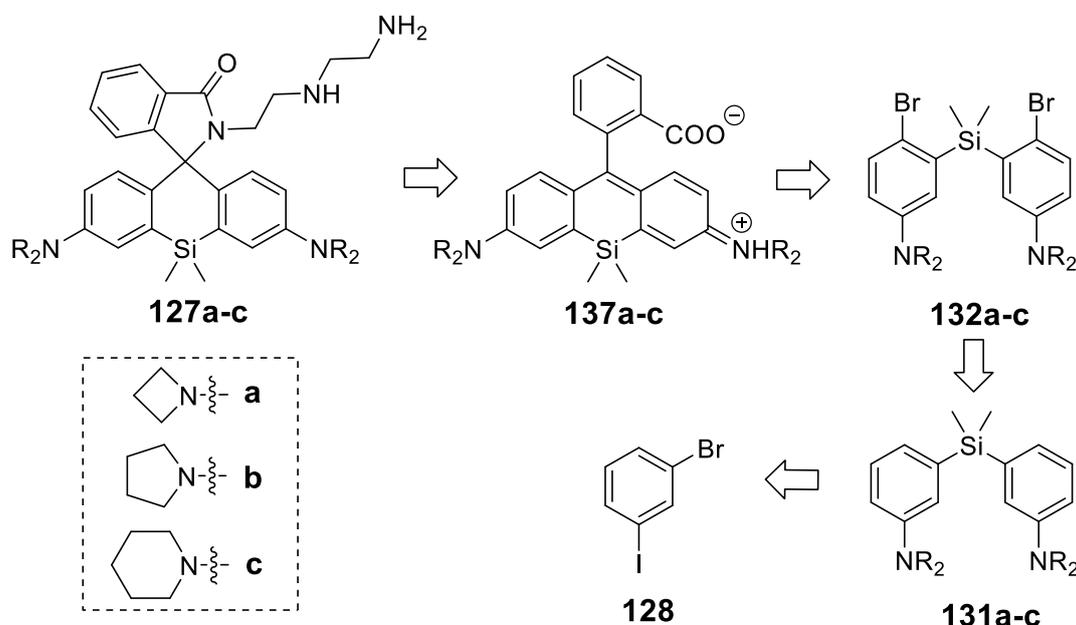


Abb. 93: Retrosyntheseschema zur Darstellung der unterschiedlichen Si-Rho-Chemosensoren **127a-c**.

RESULTATE UND DISKUSSION

Nach Zugabe von Kaliumphosphat und den entsprechenden cyclischen Aminen **129a-c** konnten so die verschiedenen Derivate **130a-c** in guten bis sehr guten Ausbeuten von 67 – 84 % isoliert werden. Die vergleichbare Literatursausbeute wurde mit 46 – 85 % angegeben.¹⁸² Die Anilinderivate **130a-c** wurden anschließend mit *n*-Butyllithium versetzt und mit Dichlor(dimethyl)silan zu den entsprechenden Silanverbindungen **131a-c** umgesetzt. Die Produkte **131a-c** konnten in moderaten bis sehr guten Ausbeuten von 23 – 86 % isoliert werden. Dabei konnte beobachtet werden, dass die Ausbeute mit zunehmender Ringgröße des Anilinderivates stark verringert wurde. Eine mögliche Begründung hierfür liegt in der sterischen Hinderung durch die größeren Ringsysteme der Anilinderivate **131b** und **131c**. Die Darstellung der Bromide **132a-c** erfolgte durch den Einsatz von *N*-Bromsuccinimid. Hierbei war es sehr wichtig, das in DMF gelöste *N*-Bromsuccinimid über einen längeren Zeitraum und tropfenweise hinzuzugeben, da bei einer schnellen Zugabe die Ausbeute durch die Bildung von Nebenprodukten stark verringert wurde. Die Produkte **132a-c** konnten in sehr guten Ausbeuten von 92 – 98 % isoliert werden. Eine entsprechende Literatursausbeute wurde mit 55 - 95 % angegeben (Abb. 94).¹⁸²

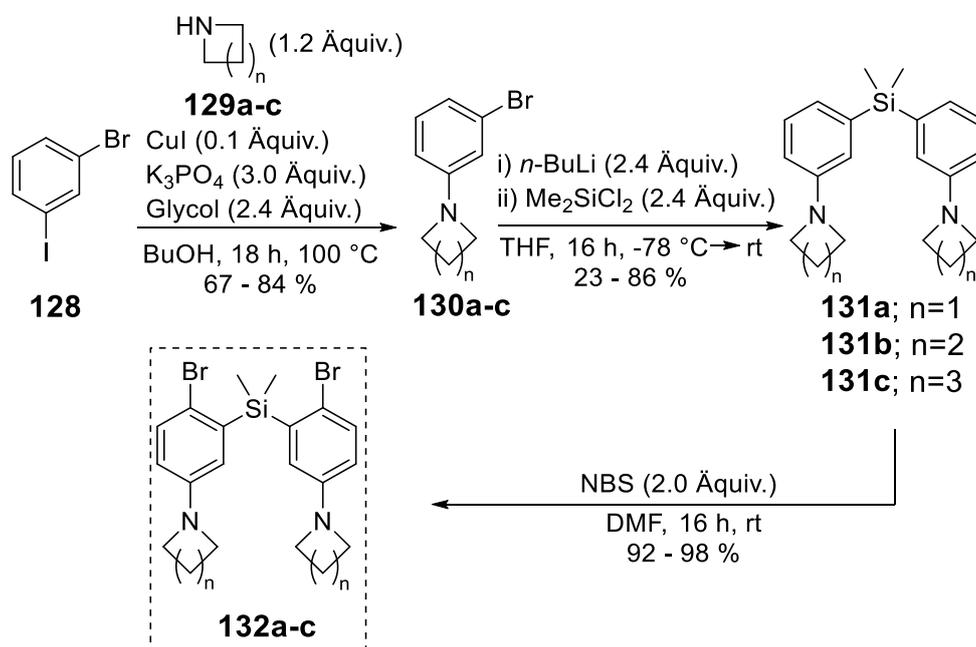


Abb. 94: Synthese der Schlüsselverbindungen **132a-c** ausgehend von Brom-3-iodbenzol **128**.

Ausgehend von den Schlüsselverbindungen **132a-c** wurden verschiedene Si-Rho-Farbstoffe synthetisiert. Dafür wurden zunächst die Bromatom durch Zugabe von *tert*-Butyllithium substituiert und das Transmetallierungsreagenz Magnesiumbromid-Ethyletherat hinzugefügt.

RESULTATE UND DISKUSSION

Dabei verfärbte sich die Lösung zunächst von gelb nach orange. Im nächsten Reaktionsschritt wurde Phthalsäureanhydrid **133** bzw. Tetrafluorphthalsäureanhydrid **134** hinzugegeben, welche mit dem zuvor gebildeten Intermediat **135a-c** über einen GRIGNARD-Mechanismus¹⁸⁵ reagieren. Es konnte ein Farbumschlag von orange nach blau beobachtet werden. Durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung wurden die entsprechenden Si-Rho-Farbstoffe **136** und **137a-c** dargestellt und konnten in Ausbeuten von 28 – 57 % isoliert werden. Eine vergleichbare Literatursausbeute wurde mit 51 – 55 % angegeben (Abb. 95).¹⁸²

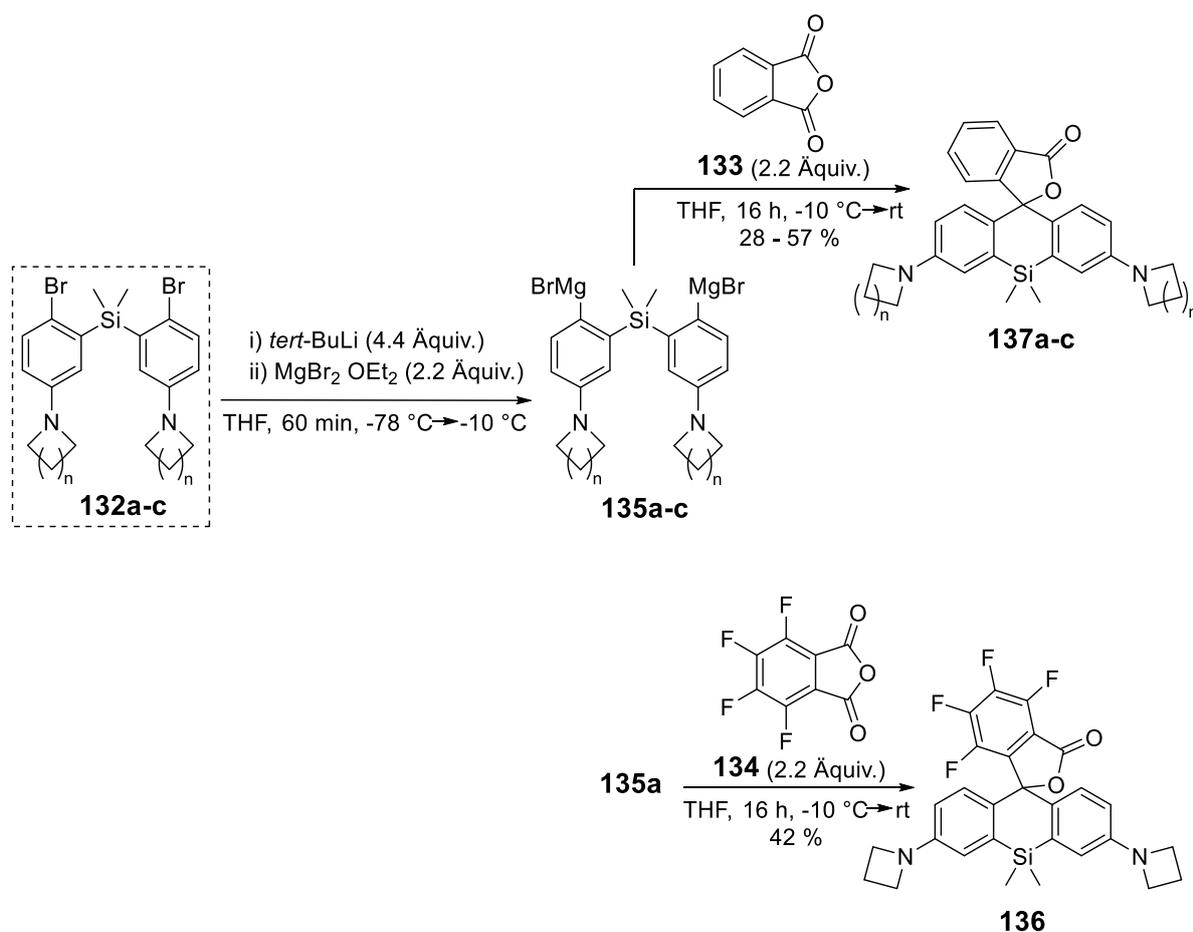


Abb. 95: Synthese der Si-Rho-Farbstoffe **136** und **137a-c**.

Die Si-Rho-Farbstoffe wurden als Ausgangsverbindungen für die Darstellung der Si-Rho-Chemosensoren verwendet. Analog zu der Darstellung der Rhodamin-basierten Chemosensoren (vgl. Kapitel 4.2.2) wurde testweise zunächst der Farbstoff **137a** in Ethanol gelöst und mit Diethylentriamin **117** versetzt. Nach Aufarbeitung des Reaktionsgemischs konnte lediglich das Edukt **137a** reisoliert werden. Eine mögliche Begründung hierfür liegt in der geringen Reaktivität der Carbonylverbindung **137a**. In Anwesenheit einer Base kann das

RESULTATE UND DISKUSSION

Spirolacton als Carboxylat vorliegen.¹⁰⁰ Diese Form wird durch den +I-Effekt der Dimethylsilylgruppe begünstigt. Der elektronenschiebende Effekt führt so zu einer erhöhten Elektronendichte im aromatischen Ringsystem, wodurch das Carboxylat leichter aus dem Molekül austreten kann. Die negative Ladung des Carboxylats schirmt das Carbonyl-C-Atom ab, wodurch ein nucleophiler Angriff durch Diethylentriamin **117** möglicherweise verhindert werden kann. Die Bildung des Spirolactams **137a** wird somit verhindert. Um die Reaktivität der Carbonylverbindung zu erhöhen, wurde das Carboxylat des Farbstoffs **137a** zunächst mit Hilfe von Oxalylchlorid in das entsprechende Säurechlorid **139a** überführt und anschließend testweise mit Ethanol zum Ester **140a** umgesetzt (Abb. 96).

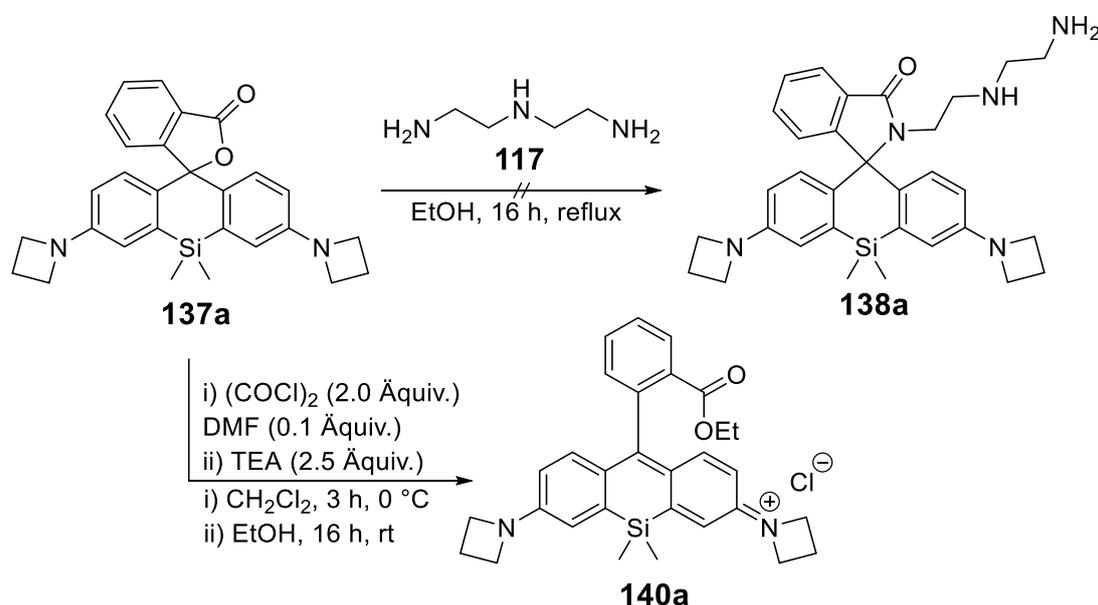


Abb. 96: Syntheschema zur versuchten Darstellung des Si-Rho-Chemosensors **138a**; Testreaktion für eine alternative Syntheseroute zur Darstellung des Esters **140a** unter zwischenzeitlicher Bildung des Säurechlorid.

Die Reinigung erwies sich als aufwendig und das Produkt **139a** konnte lediglich in einer geringen Ausbeute mit einer leichten Verunreinigung isoliert werden (Abb. 94). Bei der Reaktionsverfolgung konnte die Bildung mehrerer Nebenprodukte beobachtet werden. Mit der Reaktion konnte gezeigt werden, dass die Überführung in das Säurechlorid **139a** und eine anschließende Veresterung erfolgreich waren. Im ¹H-NMR-Spektrum von **140a** konnten alle Signale des Produkts gefunden und zugeordnet werden. Zusätzlich bestätigte der gefundene Massenpeak bei 481.2363 m/z (ber.: 481.2306 m/z) mittels Massenspektrometrie, dass es sich um das gewünschte Produkt **140a** handelte. (Abb. 97).

RESULTATE UND DISKUSSION

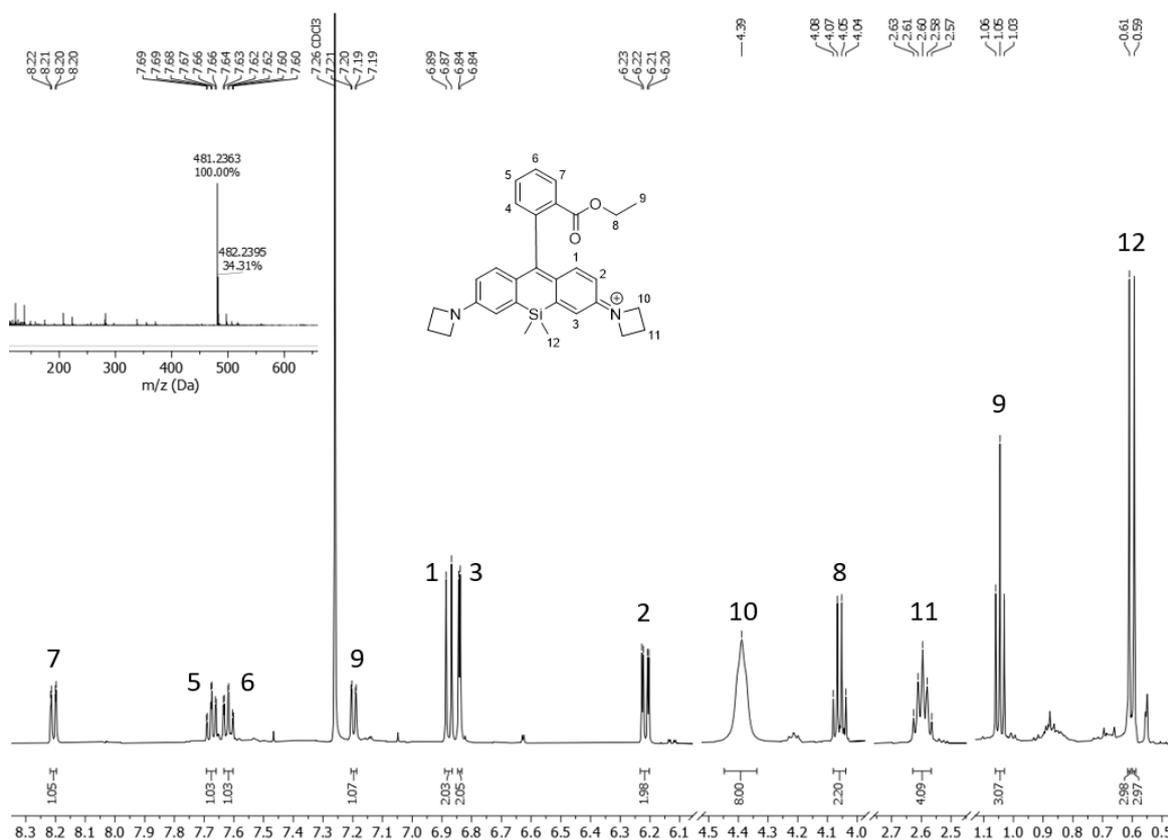


Abb. 97: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (500 MHz, CDCl_3 , 20 °C, ppm) und Massenspektrum des Esters **140a**.

Analog zur Veresterung wurde in einem weiteren Ansatz der Si-Rho-Farbstoff **137a** erneut in das Säurechlorid **139a** überführt und anschließend mit Diethylentriamin **117** versetzt, um den gewünschten Si-Rho-Chemosensor **138a** darzustellen (Abb. 98).

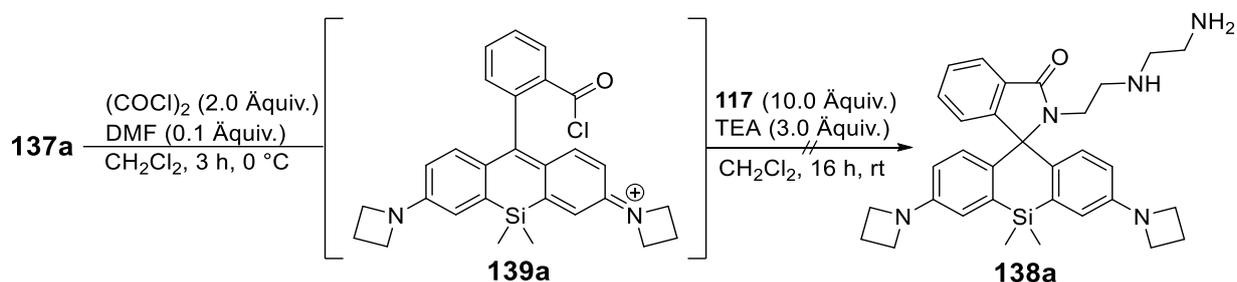


Abb. 98: Versuch der Darstellung des Si-Rho-Chemosensors **138a** unter zwischenzeitlicher Bildung des Säurechlorid **139a**.

Bereits bei der Reaktionsverfolgung konnte die Bildung mehrerer Produkte beobachtet werden. In keiner der isolierten Fraktionen konnte das Produkt **138a** nachgewiesen werden.

Eine massenspektrometrische und ^1H -NMR-spektroskopische Untersuchung deutete darauf hin, dass sich das Edukt **137a** bei der Reaktion zersetzt hatte. Als mögliche Begründung für die Zersetzung des Edukts **137a** kann der +I-Effekt des Dimethylsilans genannt werden.

Mit der vorgestellten Syntheseroute konnten alle gewünschten Si-Farbstoffe **137a-c** sowie **136** dargestellt werden. Eine anschließende Umsetzung zu den entsprechenden Si-Rho-Chemosensoren konnte nicht realisiert werden.

4.3.2. DPEA-Napht-Thymin

Bei der Untersuchung der Zn-DPEA-Chemosensoren konnte beobachtet werden, dass die Einführung verschiedener Linker zu einer Veränderung der Selektivität führte (vgl Kapitel 4.2). Bei einigen der Chemosensoren führte die Modifikation zu einer Steigerung der Selektivität gegenüber ATP und ADP. Um diese Selektivität weiter zu verbessern, wurde ein neuer Ansatz gewählt. Dafür wurde auf das von CHARGAFF entdeckte Prinzip der komplementären Basenpaarung zurückgegriffen.¹⁸⁶ Durch Einführung der Nucleinbase Thymin in die DPEA-Sensorstruktur wurde die komplementäre Base zu Adenin eingeführt. Mit Hilfe von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen diesen beiden Nucleinbasen sollte ATP spezifisch an den Zn-DPEA-Chemosensor gebunden werden. Der Zn-DPEA-Rezeptor des Chemosensors sollte gleichzeitig das β - und γ -Phosphat des ATPs komplexieren. Durch die Kombination der spezifischen Bindung des Thymins an Adenin und der Bindung des Rezeptors an die Phosphateinheiten sollte die Selektivität des Chemosensors gegenüber ATP stark erhöht werden. Um eine optimale Bindung zwischen ATP und dem Chemosensor zu ermöglichen, wurde auf die Technik der computerunterstützten molekularen Modellierung zurückgegriffen. Durch diese Modellierung konnte die optimierte Länge des *Spacers* berechnet werden, mit dem die Nucleinbase Thymin an den Chemosensor gebunden werden sollte. Die molekulare Modellierung wurde in unserer Arbeitsgruppe von FOHRMANN durchgeführt (Abb. 99).

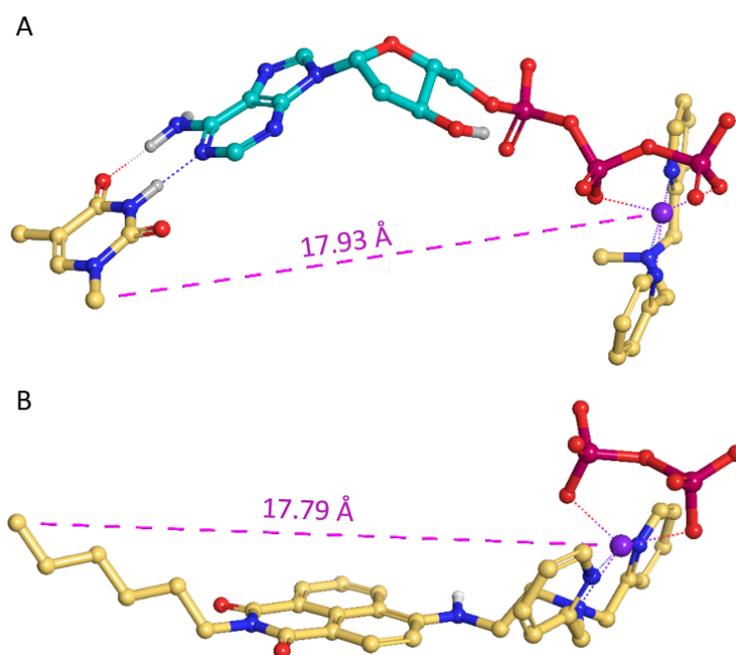


Abb. 99: 3D-Modelle zur Bestimmung der optimalen Länge des *Spacers*.

Der Zn-DPEA-Rezeptor bindet das β - und γ -Phosphat des Analyten, sodass ein trigonal-bipyramidaler Komplex mit einem zentralen Zinkion entsteht. Das Adenin des ATPs wird von der zu Adenin komplementären Base Thymin über Wasserstoffbrückenbindungen gebunden. Die molekulare Modellierung erfolgte mit Hilfe des Programms MAESTRO von Schrödinger. Dabei wurde die Geometrie des Zink-DPEA-Komplexes aus der publizierten Kristallstruktur des Chemosensors **12** von HAMACHI (CCDC-605914)⁹¹ übernommen und die beiden freien Positionen im trigonal-bipyramidalen Komplex mit den Sauerstoffionen des β - und γ -Phosphats von ATP besetzt. Die optimierte molekulare Anordnung der gewünschten Adenin-Thymin-Basenpaarung wurde aus der Kristallstruktur eines A-DNA-Fragments (PDB 1VT9)¹⁸⁷ entnommen. Nach erfolgter Energieminimierung der Bindungslängen und -winkel des Komplexes wurde der Abstand zwischen dem Zinkion und der an das Thymin geknüpften Methylgruppe berechnet (Abb. 99, A). Auf Basis dieses Abstands wurde anschließend die optimierte Länge des *Spacers* bestimmt, der an den modellierten Chemosensor **141** geknüpft und ebenfalls energieminimiert wurde (Abb. 99, B). Es ergab sich eine Länge des *Spacers* von sechs Methylengruppen. Anschließend wurden beide Fragmente miteinander verknüpft und die Interaktion in einem molekularen 3D-Modell dargestellt (Abb. 100).

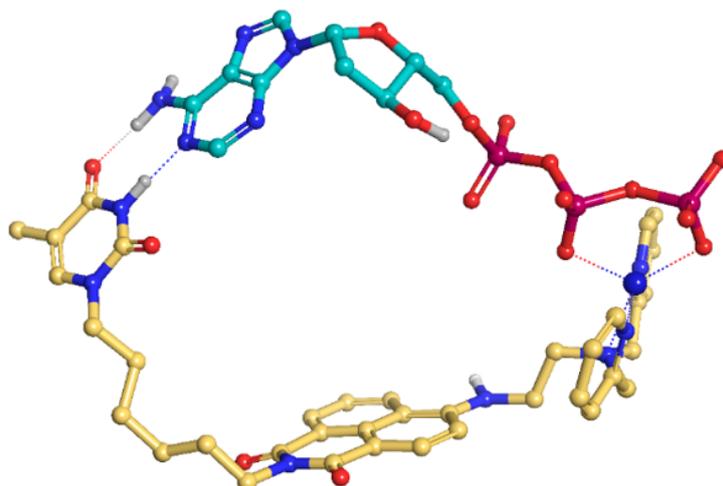


Abb. 100: 3D-Modell zur Interaktion zwischen ATP und dem Zn-DPEA-Napht-Thymin Chemosensors **141**.

Die Darstellung von Zn-DPEA-Napht-Thymin **141** erfolgte ausgehend von dem Fluorophor **77**. Im ersten Reaktionsschritt wurde die Carbonsäure mittels Borandimethylsulfid reduziert und der Alkohol **142** in einer sehr guten Ausbeute von 98 % isoliert. Anschließend wurde der DPEA-Rezeptor **46** an den Fluorophor **142** gekuppelt. Das Produkt **143** konnte in einer guten Ausbeute von 51 % isoliert werden (Abb. 101).

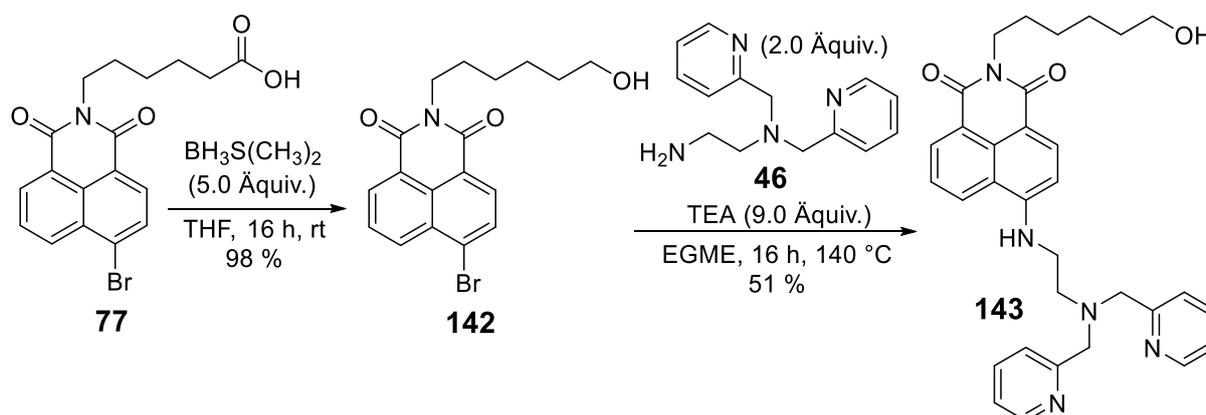


Abb. 101: Synthese zur Darstellung des DPEA-Napht-OH **143** Chemosensors.

Anschließend wurde in Anwesenheit von Triphenylphosphin und dem Aktivierungsreagenz Azodicarbonsäurediisopropylester (DIAD) die Nucleobase Thymin **144** an den Chemosensor **143** durch eine MITSUNOBU-Reaktion¹⁸⁸ gekuppelt. Um der Bildung von Nebenprodukten entgegen zu wirken, wurde das Thymin **144** vorher an der 3'-Position durch

RESULTATE UND DISKUSSION

eine Benzoylgruppe geschützt. Das geschützten Thymins wurde von WEISING im Rahmen seiner Doktorarbeit synthetisiert und freundlicherweise zur Verfügung gestellt.¹⁸⁹ Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde das geschützte Produkt **145** durch Zugabe von 1 M Natronlauge entschützt (Abb. 102).

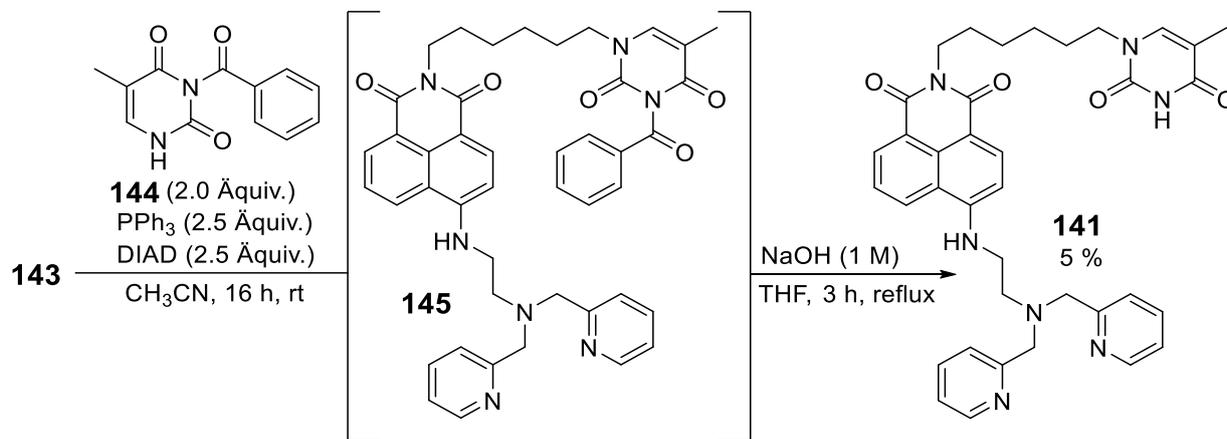


Abb. 102: Synthese von DPEA-Napht-Thymin **141** durch eine MITSUNOBU-Reaktion.

Der DPEA-Napht-Thymin **141** Chemosensor konnte in einer geringen Ausbeute von lediglich 5 % isoliert werden. Die geringe Ausbeute ist sowohl auf die aufwendige Reinigung als auch auf die harschen Bedingungen bei der Abspaltung der Benzoyl-Schutzgruppe zurückzuführen. Bei der anschließenden Untersuchung mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie konnten alle Signale des Produktes gefunden und zugeordnet werden. Darüber hinaus wurde die exakte Masse von 646.3177 m/z (ber.: 646.3136 m/z) mittels Massenspektrometrie gefunden (Abb. 103).

RESULTATE UND DISKUSSION

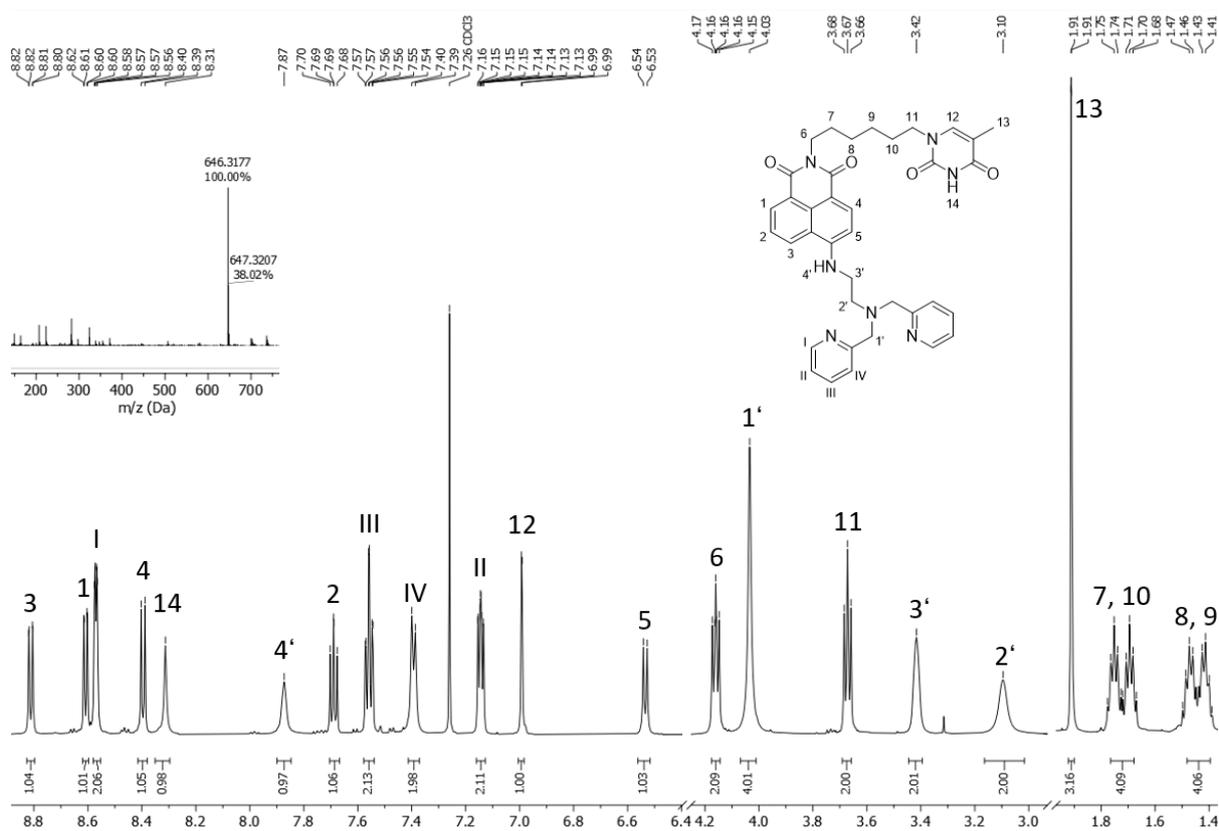


Abb. 103: ¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl₃, 20 °C, ppm) und Massenspektrum des Sensors **141**.

Der Chemosensor **141** wurde anschließend fluoreszenzspektroskopisch hinsichtlich seiner Sensitivität und Selektivität gegenüber ATP untersucht.

Fluoreszenzemissionsstudien

Analog zu den bereits untersuchten Zn-DPEA-Chemosensoren (vgl. Kapitel 4.1 und 4.2) wurden Fluoreszenzemissionsstudien von DPEA-Napht-Thymin **141** durchgeführt. Dabei wurde der Chemosensor **141** hinsichtlich seiner Sensitivität sowie Selektivität gegenüber verschiedenen Nucleotiden untersucht. Der Chemosensor **141** wurde in Methanol gelöst und mit 2.0 Äquivalenten Zinknitrat versetzt. Die hergestellten 1 mM Lösungen dienen als Stammlösungen für alle Fluoreszenzemissionsstudien.

Zunächst wurde die Sensitivität des Zn-DPEA-Napht-Thymin Chemosensors **141** untersucht (Abb. 104).

RESULTATE UND DISKUSSION

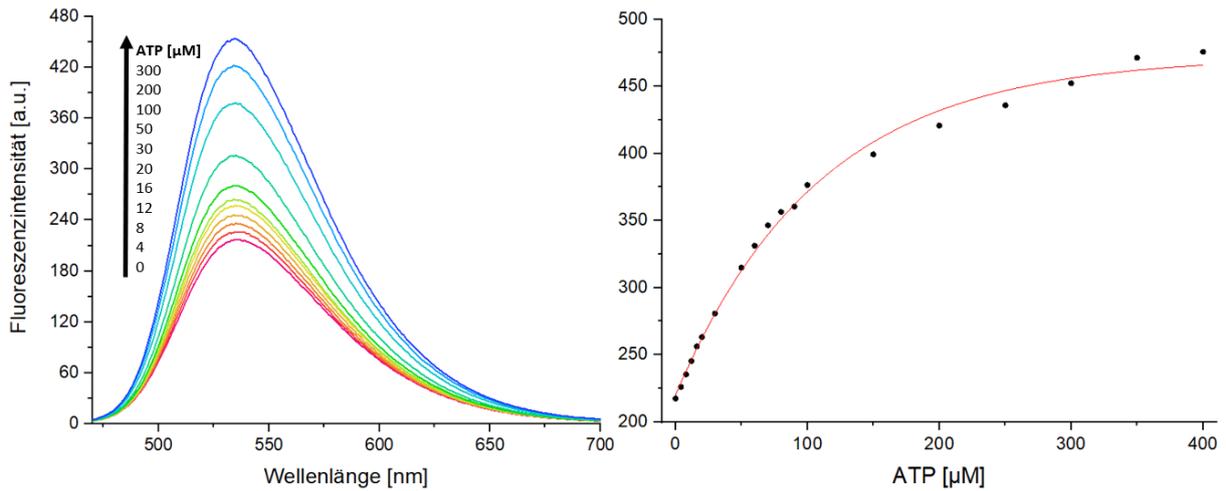


Abb. 104: Änderungen der Fluoreszenzintensität des Chemosensors **141** [10 μM] durch Zugabe von ATP. Puffer: HEPES 150 mM, NaCl 20 mM; pH = 7.2; 20 °C; $\lambda_{\text{ex}} = 450 \text{ nm}$; $\lambda_{\text{em}} = 535 \text{ nm}$.

Bei einer Anregungswellenlänge von 450 nm wurde ein Fluoreszenzemissionsspektrum von **141** [10 μM] aufgenommen. Es konnte ein Fluoreszenzemissionsmaximum bei 535 nm beobachtet werden. Bei der Zugabe von ATP in steigenden Konzentrationen konnte eine kontinuierliche Erhöhung der Fluoreszenzintensität beobachtet werden. Diese Beobachtung ist vergleichbar mit den bereits zuvor durchgeführten Fluoreszenzemissionsstudien (vgl. Kapitel 4.1). Eine Sättigung wurde bei einem Verhältnis von ungefähr 1:35 Sensor zu ATP erreicht. Neben der Sensitivität wurde auch die Selektivität des Chemosensors **141** gegenüber weiteren Analyten untersucht (Abb. 105).

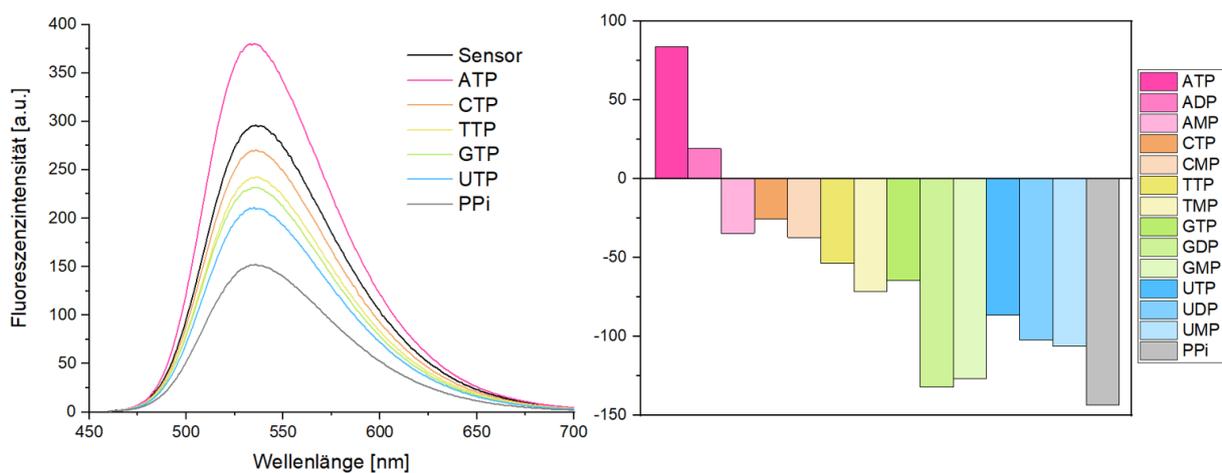


Abb. 105: Veränderung der Fluoreszenzintensität des Chemosensors **141** [10 μM] nach Zugabe von verschiedenen Phosphaten [50 μM]. Puffer: HEPES 150 mM, NaCl 20 mM; pH = 7.2; 20 °C; $\lambda_{\text{ex}} = 450 \text{ nm}$; $\lambda_{\text{em}} = 535 \text{ nm}$.

RESULTATE UND DISKUSSION

Bei den Selektivitätsstudien wurde der Chemosensor **141** [10 μ M] mit verschiedenen Phosphaten [50 μ M] versetzt und die Fluoreszenzintensitätsänderung ermittelt. Dabei konnte ein Fluoreszenzintensitätsanstieg nach Zugabe von ATP und ADP beobachtet werden. Dieser war nach Zugabe von ATP deutlich stärker ausgeprägt als nach der Zugabe von ADP. Nach Zugabe weiterer Nucleotide (AMP, CTP, CMP, TTP, TMP, GTP, GDP, GMP, UTP, UDP und UMP) sowie Pyrophosphat (PPi) konnte eine schwache bis starke Fluoreszenzintensitätsverringering beobachtet werden. Der Chemosensor **141** besitzt somit eine hohe Selektivität gegenüber ATP und ADP verglichen mit allen anderen untersuchten Nucleotiden und Pyrophosphat, wodurch sich dieser Sensor von allen anderen untersuchten Zn-DPEA-Chemosensoren unterscheidet.

Es konnte somit gezeigt werden, dass die Einführung der Nucleobase Thymin in die Struktur des Zn-DPEA-Chemosensors **141** zu einer signifikanten Verbesserung der ATP-Selektivität führte. Gleichzeitig konnte die hohe Sensitivität im niedrigen mikromolaren Bereich auch nach der Modifikation erhalten bleiben. Es war somit erstmals möglich, einen Chemosensor zu synthetisieren, der sowohl eine hohe Sensitivität als auch Selektivität aufwies.

Zukünftig soll der Chemosensor **141** weiter modifiziert werden. Dabei soll der Einfluss unterschiedlicher Kettenlängen des *Spacers* untersucht werden. Außerdem soll der Chemosensor **141** mit einem entsprechenden Linker modifiziert werden, der seinen Einsatz auf Zelloberflächen ermöglicht.

5. Experimenteller Teil

5.1. Allgemeines

5.1.1. Edukte und Reagenzien

Die Edukte und Reagenzien wurden von den Firmen Abcr GmbH, Acros Organics, Alfa Aeser, Carbosynth, ChemPUR, Fluka, Fluorochem, Grüssing GmbH, Honeywell, Sigma-Aldrich, TCI, Carl Roth und VWR bezogen und mit Ausnahme folgender Chemikalien ohne weitere Reinigung in der Synthese eingesetzt.

<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin	$C_8H_{19}N$; Sdp.: 127 °C; mehrere Tage unter Rückfluss über Calciumhydrid getrocknet, unter Stickstoff destilliert und lichtgeschützt unter Stickstoff gelagert
<i>N</i> -Bromsuccinimid	$C_4H_4BrNO_2$; aus Wasser umkristallisiert und unter Stickstoff bei 6 °C lichtgeschützt gelagert
Thionylchlorid	$SOCl_2$; Sdp.: 76.0 °C; unter Stickstoff destilliert
Phosphorylchlorid	$POCl_3$; Sdp.: 105.8 °C; unter Stickstoff destilliert

5.1.2. Absolute Lösemittel

Aceton:	C_3H_6O ; Sdp.: 56 °C; Acros Organics (max. 0.005 % Wasser) über Molsieb
Acetonitril	C_2H_3N ; Sdp.: 81 °C; getrocknet mit MBRAUN Lösemittel-trocknungsanlage MB SPS-800 und über Molsieb gelagert
Dichlormethan	CH_2Cl_2 ; Sdp.: 40 °C; getrocknet mit MBRAUN Lösemittel-trocknungsanlage MB SPS-800 und über Molsieb gelagert
Diethylether	$C_4H_{10}O$; Sdp.: 35 °C; getrocknet mit MBRAUN Lösemittel-trocknungsanlage MB SPS-800 und über Molsieb gelagert

EXPERIMENTELLER TEIL

Dimethylglycol	$C_4H_{10}O_2$; Sdp.: 84 °C; wurde mehrere Tage in Anwesenheit von Benzophenon unter Rückfluss mit Kalium erhitzt, unter Stickstoff destilliert und über Molsieb lichtgeschützt gelagert.
Ethanol	C_2H_6O ; Sdp.: 78 °C; Acros Organics (max. 0.005 % Wasser) über Molsieb
Ethylacetat	$C_4H_8O_2$; Sdp.: 77 °C; Fluka (max. 0.005 % Wasser) über Molsieb
Methanol	CH_4O ; Sdp.: 65 °C; Acros Organics (max. 0.005 % Wasser) über Molsieb
Pyridin	C_5H_5N ; Sdp.: 115 °C; getrocknet mit MBRAUN Lösemittel-trocknungsanlage MB SPS-800 und über Molsieb gelagert
Tetrahydrofuran	C_4H_8O ; Sdp.: 66 °C; getrocknet mit MBRAUN Lösemittel-trocknungsanlage MB SPS-800 und über Molsieb gelagert
Toluol	C_7H_8 ; Sdp.: 111 °C; Acros Organics (max. 0.005 % Wasser) über Molsieb

5.1.3. Lösungsmittel

Acetonitril	C_2H_3N ; Sdp.: 81 °C; VWR Chemikalien 83639.320, HPLC-grade
Chloroform- d_1	$CDCl_3$; Sdp.: 62 °C; Euroiso-Top für Spektroskopie
Dichlormethan	CH_2Cl_2 ; Sdp.: 40 °C; destilliert bei Normaldruck
Diethylether	$C_4H_{10}O$; Sdp.: 35 °C; destilliert unter vermindertem Druck und über KOH gelagert
Dimethylsulfoxid- d_6	C_2D_6OS ; Sdp.: 190 °C; Deutero 009507 für Spektroskopie
Ethylacetat	$C_4H_8O_2$; Sdp.: 77 °C; destilliert bei Normaldruck
Methanol	CH_4O ; Sdp.: 65 °C; destilliert bei Normaldruck
Petrolether (50-70)	Sdp.: 50-70 °C; destilliert unter Normaldruck

EXPERIMENTELLER TEIL

<i>iso</i> -Propanol	C ₃ H ₈ O; Sdp.: 82 °C; Honeywell 10311056, HPLC-grade
Tetrachlormethan	CCl ₄ ; Sdp.: 76.7 °C; Abcr 152764, HPLC-grade
Tetrahydrofuran	C ₄ H ₈ O; Sdp.: 65 °C, destilliert unter vermindertem Druck und über NaOH gelagert
Toluol	C ₇ H ₈ ; Sdp.: 111 °C; VWR Chemikalien 28676.322, HPLC-grade

5.1.4. Chromatographie

Dünnschichtchromatographie

Für die Dünnschichtchromatographie wurden mit Kieselgel und Fluoreszenzindikator beschichtete Aluminiumplatten von Macherey-Nagel (DC-Fertigfolien ALUGRAM Xtra SIL G/UV254; Schichtdicke: 0.2 mm) verwendet. Alle R_F-Werte wurden bei Kammersättigung ermittelt. Die Detektion erfolgte bei UV-aktiven Substanzen mit einer UV-Lampe der Firma Herolab bei einer Wellenlänge von 254 nm. Darüber hinaus kamen unterschiedliche Färbereagenzien zum Einsatz.

Iod-Kammer	ein mit elementarem Iod versehenes Braunglas mit Deckel
Vanilin-Färbereagenz	15.0 g Vanilin gelöst in 250 mL Ethanol und 2.50 mL konzentrierter Schwefelsäure (Lagerung bei 6 °C) und anschließender Wärmebehandlung (650 °C)

Präparative Säulenchromatographie

Für die säulenchromatographische Reinigung wurde MN Kieselgel 60 M der Firma Macherey-Nagel (Korngröße: 40-63 µm, 230-400 mesh ASTM) verwendet.

Zirkuläre, präparative Dünnschichtchromatographie (Chromatotron)

Für die zirkuläre säulenchromatographische Reinigung wurde das Chromatotron der Firma Harrison Reaseach, Modell 7924 T, verwendet. Das gipshaltige Kieselgel 60 PF254 (Merck Nr. 7749), Schichtdicke von 1, 2 und 4 mm auf Glasplatte (Durchmesser: 20 cm) wurde von der Firma Merck bezogen. Die Präparierung der Kieselgel-beschichteten Glasplatten erfolgte durch Suspension des gipshaltigen Kieselgels in auf 6 °C gekühltem, demineralisiertem Wasser

EXPERIMENTELLER TEIL

(1 mm-Platte: 45 g und 100 mL, 2 mm-Platte: 70 g und 140 mL, 4 mm-Platte: 120 g und 240 mL) und anschließender Lufttrocknung in einem kühlen, lichtgeschützten Raum. Die Detektion erfolgte mittels UV-Lampe der Firma Herolab bei einer Wellenlänge von 254 nm.

5.1.5. Spektroskopie und Spektrometrie

Kernresonanzspektroskopie (Nuclear magnetic resonance, NMR)

Sämtliche NMR-Spektren wurden in der NMR-Abteilung der Universität Hamburg, Fachbereich Chemie, unter der Leitung von Dr. Thomas Hackl und Dr. Young-Joo Lee aufgenommen.

Die Messungen erfolgten an den Geräten der Firma Bruker bei unterschiedlichen Frequenzen. Avance I 400 MHz Spektrometer; Avance II 400 MHz-Spektrometer, DRX 500 MHz-Spektrometer und Avance III HD 600 MHz-Spektrometer.

Die Kalibrierung der chemischen Verschiebung der Signale ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) erfolgte mittels der Lösungsmittelsignale:

CDCl_3-d_1	7.26/77.16 MHz
$\text{DMSO}-d_6$	2.50/39.52 MHz
$\text{CD}_3\text{OD}-d_4$	3.31/49.00 MHz

Bei Messungen der ^{19}F -NMR-Spektren wurde das Signal gegen Trifluormethan als externer Standard angegeben.

Für die Zuordnung der Signale wurden $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY, $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HSQC und $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HMBC Korrelationsspektren aufgenommen.

Infrarotspektroskopie (IR)

Die Messung der IR-Spektren erfolgte am ALPHA Platinum ATR-IR-Spektrometer der Firma Bruker. Die Messungen erfolgten in einem Messbereich von 400 bis 4000 cm^{-1} .

Fluoreszenzspektroskopie

Die Fluoreszenzspektren wurden an einem Cary Eclipse Fluoreszenzspektrophotometer der Firma Agilent aufgenommen. Die Messungen erfolgten in einer Quarzsand Fluoreszenzelle mit einer Schichtdicke von 10 mm. Als Software kam die Agilent Cary Eclipse WinFLR Version 1.2 (150) zum Einsatz.

UV/VIS-Spektroskopie

Die UV-Messungen wurden an einem NanoDrop 2000c Spektralphotometer der Firma Thermo Scientific durchgeführt.

Massenspektrometrie

Sämtliche MS-Spektren wurden in der MS-Abteilung der Universität Hamburg, Fachbereich Chemie, unter der Leitung von Dr. Maria Riedner aufgenommen.

Die hochauflösenden ESI-Messungen erfolgten an einem Agilent 6224 Accurate-Mass-TOF-Spektrometer der Firma Agilent Technologies im positiven bzw. negativen Modus.

5.2. Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

AAV I – WILLIAMSON-Ethersynthese

Es wurde 1.0 Äquiv. 4-Bromphenol in Aceton gelöst und mit 1.1 Äquiv. Bromalkan, 1.5 Äquiv. Kaliumcarbonat und einer katalytischen Menge an Tetrabutylammoniumiodid versetzt. Das Gesamtgemisch wurde unter Rückfluss erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Gemisch unter vermindertem Druck eingeeengt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mehrfach mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE) an Kieselgel gereinigt.

AAV II – Synthese der Organoboronsäureester

Es wurde 1.0 Äquiv. 1-Brom-4-(alkyloxy)benzen in absolutem Toluol (10 mL/mmol) vorgelegt und mit 1.1 Äquiv. Bis(pinacolato)diboron und 0.1 Äquiv. Pd(dppf)Cl₂ versetzt. Nach der Zugabe von 3.0 Äquiv. Kaliumacetat wurde das Gesamtgemisch bei 105 °C für 16 Stunden gerührt. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde

EXPERIMENTELLER TEIL

in Dichlormethan aufgenommen. Die Suspension wurde mittels Filterpapier filtriert und das Filtrat mehrmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Der schwarze Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EE 19:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

AAV III – SUZUKI-KREUZKUPPLUNG

Es wurde 1.0 Äquiv. 9-Chlor-4,5-dimethylacridin in absolutem THF (14 mL/mmol) gelöst und mit 0.1 Äquiv. $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, sowie 0.2 Äquiv. Triphenylphosphin versetzt. Zusätzlich wurden 2.0 Äquiv. Natriumcarbonat in Wasser (4 mL/mmol) zur Lösung hinzugegeben und das Gemisch für 30 Minuten bei 90 °C gerührt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt und mit 1.0 Äquiv. des Borolans, welches in absolutem THF (6 mL/mmol) gelöst war, versetzt. Anschließend wurde das Gesamtgemisch für 16 Stunden unter Rückfluss gerührt. Die Lösemittel wurden unter vermindertem Druck entfernt und der schwarze Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Anschließend wurde die schwarze Suspension durch ein Filterpapier filtriert und das Filtrat wurde mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung mehrfach gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE: CH_2Cl_2 4:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

AAV IV – WOHL-ZIEGLER-BROMIERUNG

Es wurde 1.0 Äquiv. 9-(4-Alkyloxy)phenyl)-4,5-dimethylacridin in 20 mL Tetrachlormethan gelöst und mit 2.1 Äquiv. *N*-Bromsuccinimid versetzt. Nach Zugabe von 0.2 Äquiv. Dibenzoylperoxid wurde der Reaktionsansatz für 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingeengt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, mit Natronlauge (1 M) und Wasser mehrfach gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE: CH_2Cl_2 4:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

AAV V – SYNTHESE DER ZN-DPA-CHEMOSENSOREN

Es wurde 1.0 Äquiv. 4,5-Bis(brommethyl)-9-(4-(alkyloxy)phenyl)acridin in 10 mL absolutem Acetonitril gelöst, mit 1.95 Äquiv. Di-(2-picolyl)amin sowie 4.7 Äquiv. Cäsiumcarbonat versetzt und für 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde mit Dichlormethan versetzt und mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde mehrfach mit Dichlormethan extrahiert und die organischen Phasen anschließend vereint, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch

EXPERIMENTELLER TEIL

(CH₂Cl₂:MeOH:Et₃N 250:2.5:5.0 v/v/v) an gipshaltigem Kieselgel mit Hilfe eines Chromatotröns gereinigt.

AAV VI – Synthese der Naphthalimide

Es wurden 1.0 Äquiv. 6-Brom-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochromen-1,3-dion in Ethanol suspendiert und mit 1.5 Äquiv. des primären Amins versetzt. Das Gesamtgemisch wurde für 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt, wodurch sich eine klare, gelbe Lösung bildete. Die Lösung wurde unter vermindertem Druck eingeengt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH) an Kieselgel gereinigt.

AAV VII – Synthese der Zn-DPA-II-Chemosensoren

Es wurden 1.0 Äquiv. des Naphthalimids in 15 mL Methylglycol gelöst und mit 2.0 Äquiv. *N*¹,*N*¹-Bis(pyridin-2-ylmethyl)ethan-1,2-diamin sowie 16.0 Äquiv. Triethylamin versetzt. Das Gesamtgemisch wurde für 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt und anschließend unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH) an Kieselgel gereinigt.

AAV VIII – Synthese der aliphatischen Linker

Es wurden 1.0 Äquiv. *tert*-Butyl(2-(6-brom-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)-ethyl)carbammat in 10 mL/mmol absolutem Dichlormethan gelöst und mit 2.0 Äquiv. Trifluoressigsäure versetzt. Das Gemisch wurde für mehrere Stunden bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsverlauf mittels Dünnschichtchromatographie (CH₂Cl₂:MeOH 30:1 v/v) verfolgt. Nach vollständigem Umsatz wurde das Reaktionsgemisch mit 5.0 Äquiv. Triethylamin versetzt, für 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf 0 °C gekühlt. In einem separaten Reaktionsansatz wurden 1.1 Äquiv. der benötigten Carbonsäure in 10 mL frisch destilliertem Thionylchlorid gelöst und unter Rückfluss für 3 Stunden erhitzt. Anschließend wurde das Gemisch unter vermindertem Druck eingeengt, der Rückstand mit Toluol coevaporiert und in 10 mL absolutem Dichlormethan aufgenommen. Das so frisch synthetisierte Carbonsäurechlorid wurde tropfenweise in das erste Reaktionsgemisch gegeben und das Gesamtgemisch wurde für 16 Stunden gerührt, wobei es sich langsam auf Raumtemperatur erwärmte. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung beendet, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH) an Kieselgel gereinigt.

AAV IX – Abspaltung der Boc-Schutzgruppe

Es wurde 1.0 Äquiv. des geschützten Amins in 10 mL/mmol Dichlormethan gelöst und mit 3.0 mL Trifluoressigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch (CH_2Cl_2 :MeOH 20:1 v/v) verfolgt. Nach vollständigem Umsatz wurden 8.0 mL Triethylamin tropfenweise hinzugegeben. Es wurde mit 1 M Natronlauge mehrfach gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH_2Cl_2 :MeOH:NEt₃ 15:1:0.25 v/v/v) an Kieselgel gereinigt.

AAV X – Amid-Synthese via HBTU Aktivierung

Es wurden 1.2 Äquiv. der Carbonsäure in 10 mL absolutem DMF gelöst und mit 1.2 Äquiv. HBTU sowie 1.5 Äquiv. DIPEA versetzt und für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde 1.0 Äquiv. des Amins, gelöst in 10 mL absolutem DMF, hinzugegeben. Das Gesamtgemisch wurde für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH_2Cl_2 :MeOH 20:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

AAV XI – Amid-Synthese nach STEGLICH

Es wurde 1.0 Äquiv. der Carbonsäure in 20 mL absolutem Dichlormethan gelöst und mit 1.2 Äquiv. 1-Ethyl-3-(dimethylaminopropyl)carbodiimid sowie einer katalytischen Menge an 4-(Dimethylamino)-pyridin versetzt. Das Gemisch wurde für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 1.2 Äquiv. des Amins, gelöst in 5 mL absolutem Dichlormethan, hinzugegeben und das Gesamtgemisch für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH_2Cl_2 :MeOH 50:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

AAV XII – Synthese der Tosyl-Abgangsgruppen

Es wurde 1.0 Äquiv. des Diols in 50 mL absolutem Dichlormethan gelöst und mit 2.2 Äquiv. *p*-Toluolsulfonsäurechlorid sowie 3.0 Äquiv. Triethylamin versetzt. Das Gesamtgemisch wurde für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde filtriert, das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH_2Cl_2 20:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

AAV XIII – Synthese der Azid-Verbindungen

Es wurde 1.0 Äquiv. der Tosyl-Verbindung in 40 mL absolutem DMF gelöst und mit 4.0 Äquiv. Natriumazid versetzt. Das Gesamtgemisch wurde für 16 Stunden bei 80 °C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck eingeeengt und mit Wasser versetzt. Es wurde mehrfach mit Dichlormethan extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt.

AAV XIV – STAUDINGER-Reduktion *Stufe 1*

Es wurde 1.0 Äquiv. des Diazids in 20 mL THF vorgelegt, auf 0 °C gekühlt und mit 15 mL Wasser sowie 2 mL konzentrierter Salzsäure (37 %) versetzt. Tropfenweise wurde 1.0 Äquiv. Triphenylphosphan, gelöst in 40 mL THF, über einen Zeitraum von 3 Stunden hinzugegeben. Die Kühlung wurde entfernt und das Gesamtgemisch wurde bei Raumtemperatur für 16 Stunden gerührt. Das THF wurde unter vermindertem Druck entfernt und die wässrige Phase mit Salzsäure (1 M) angesäuert. Es wurde mehrfach mit Diethylether gewaschen und die wässrige Phase auf 0 °C gekühlt. Durch Zugabe von Natriumhydroxid wurde ein pH-Wert von 14 eingestellt und mehrfach mit Dichlormethan extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt.

AAV XV – Einführung der Boc-Schutzgruppe

Es wurden 1.0 Äquiv. des Amins in 30 mL absolutem Dichlormethan gelöst und mit 2.0 Äquiv. Di-*tert*-butyldicarbonat versetzt. Das Gesamtgemisch wurde für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde es unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch (PE:EE 1:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

AAV XVI – STAUDINGER-Reduktion *Stufe 2*

Es wurde 1.0 Äquiv. des Azids in 20 mL absolutem THF gelöst und mit 4.0 Äquiv. Triphenylphosphan versetzt. Das Gemisch wurde für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 10 mL Wasser hinzugegeben und das Gesamtgemisch für 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das THF wurde unter vermindertem Druck entfernt und die wässrige Phase zweimal mit Ethylacetat gewaschen. Die wässrige Phase wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, über Natriumsulfat getrocknet und erneut unter vermindertem Druck eingeeengt.

AAV XVII – Synthese der Rhodamin Chemosensoren

Es wurde 1.0 Äquiv. des Farbstoffes in 50 mL absolutem Ethanol gelöst und mit 10.0 Äquiv. des Amins versetzt. Das Gesamtgemisch wurde für 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH 9:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

AAV XVIII – Synthese der Anilin-Derivate

Es wurden 1.2 Äquiv. 3-Bromanilin in 20 mL absolutem Acetonitril vorgelegt und mit 1.0 Äquiv. des Dibromalkans versetzt. Nach Zugabe von 0.25 Äquiv. Tetrabutylammoniumiodid (TBAI) und 2.5 Äquiv. Kaliumcarbonat wurde das Gesamtgemisch für 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EE 40:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

AAV XIX – Synthese der Dimethylsilan-Derivate

Es wurden 2.2 Äquiv. des Anilin-Derivates in 2 mL/mmol absolutem THF gelöst und auf -78 °C gekühlt. Tropfenweise wurden 2.2 Äquiv. *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) hinzugegeben und für 15 Minuten gerührt. Anschließend wurden 1.0 Äquiv. Dichlor(dimethyl)silan tropfenweise hinzugegeben und die Kühlung wurde entfernt. Das Gesamtgemisch wurde für 16 Stunden gerührt wobei es sich langsam auf Raumtemperatur erwärmte. Durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung wurde die Reaktion beendet und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:Et₂O 10:1 → 10:2 → 10:3 v/v) an Kieselgel gereinigt.

AAV XX – Bromierung via elektrophiler aromatischer Substitution

Es wurde 1.0 Äquiv. des Dimethylsilan-Derivates in 10 mL absolutem DMF gelöst und tropfenweise mit 2.0 Äquiv. frisch umkristallisiertem *N*-Bromsuccinimid, gelöst in 15 mL absolutem DMF, versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich ein weißer Niederschlag bildete. Es wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch (PE:Et₂O 10:1 → 1:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

AAV XXI – Synthese der Silin-Farbstoffe

Es wurden 1.0 Äquiv. des Silans in 10 mL absolutem THF gelöst und auf -78 °C gekühlt. Tropfenweise wurden 4.4 Äquiv. *tert*-Butyllithium (1.7 M in Pentan) hinzugegeben, wobei ein Farbumschlag von farblos nach gelb beobachtet wurde. Das Reaktionsgemisch wurde für 30 Minuten gerührt, wobei es sich langsam auf -20 °C erwärmte. Anschließend wurden 2.2 Äquiv. Magnesiumbromidethyletherat, gelöst in 5 mL absolutem THF, tropfenweise hinzugegeben, wobei ein Farbumschlag von gelb nach rot beobachtet wurde. Die Lösung wurde für 30 Minuten bei -20 °C gerührt. Es wurden 2.2 Äquiv. Phtalsäureanhydrid, gelöst in 10 mL THF, tropfenweise über einen Zeitraum von 20 Minuten hinzugegeben, wobei ein Farbumschlag von rot nach blau/grün beobachtet wurde. Die Kühlung wurde entfernt und das Gesamtgemisch wurde für 16 Stunden gerührt, wobei es sich langsam auf Raumtemperatur erwärmte. Durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung wurde die Reaktion beendet. Es wurde Wasser hinzugegeben, mehrfach mit Ethylacetat extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:CH₂Cl₂:EE 5:1:1 v/v/v) an Kieselgel gereinigt.

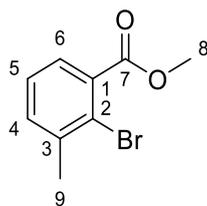
5.3. Synthesen

Synthese von 2-Brom-3-methylbenzoesäuremethylester 26

Es wurden 2.08 g (9.67 mmol, 1.0 Äquiv.) 2-Brom-3-methylbenzoesäure in 50 mL absolutem Methanol gelöst und mit katalytischen Mengen an konz. Schwefelsäure versetzt und für 24 Stunden in der Siedehitze gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 50 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 50 mL Wasser versetzt, dreimal mit Dichlormethan extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und die organische Phase unter vermindertem Druck eingeeengt.

Ausbeute: 2.16 g (9.41 mmol, 97 %) einer orange-farbenen Flüssigkeit. **Summenformel:** C₉H₉BrO₂. **Molmasse:** 229.0730 g/mol. **R_f-Wert:** 0.87 (CH₂Cl₂).

EXPERIMENTELLER TEIL

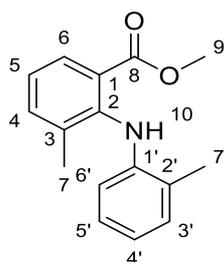


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) [ppm]: 7.46 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, 1H, H-6), 7.34 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, 1H, H-4), 7.24 (pt, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, 1H, H-5), 3.93 (s, 3H, H-8), 2.46 (s, 3H, H-9). **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3 , 150 MHz) [ppm]: 167.9 (7), 139.9 (3), 134.2 (1), 133.3 (4), 128.0 (6), 127.0 (5), 123.2 (2), 52.7 (8), 23.9 (9). **MS** (ESI-HR): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 228.9859 gef.: 228.9855. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2951, 1728, 1574, 1432, 1406, 1381, 1292, 1267, 1245, 1192, 1176, 1141, 1099, 1028, 1013, 972, 873, 789, 751, 700, 573, 542.

Synthese von 3-Methyl-2-(*o*-tolylamino)benzoesäuremethylester 28

Es wurden 862 mg (3.76 mmol, 1.0 Äquiv.) 2-Brom-3-methylbenzoesäuremethylester, 685 μL (6.39 mmol, 1.7 Äquiv.) 2-Aminotoluol, 533 mg (582 μmol , 0.15 Äquiv.) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 987 mg (1.58 mmol, 0.4 Äquiv.) *rac.* BINAP und 1.39 g (10.1 mmol, 2.6 Äquiv.) Kaliumcarbonat in 20 mL absolutem Dimethoxyethan suspendiert. Das Gesamtgemisch wurde für 9 Tage bei 115 °C gerührt. Die Reaktion wurde mittels Dünnschichtchromatographie (PE:EE 19:1) verfolgt. Die Reaktion wurde mit Dichlormethan versetzt und filtriert. Das Filtrat wurde mit Wasser versetzt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde in Methanol gelöst und auf Kieselgel aufgezogen. Anschließend erfolgte eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EE 19:1 v/v) an Kieselgel.

Ausbeute: 910 mg (3.56 mmol, 95 %) eines fahlgelben Feststoffes. **Summenformel:** $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2$. **Molmasse:** 255.3170 g/mol. **R_f -Wert:** 0.7 (PE:EE 19:1 v/v).



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) [ppm]: 8.43 (s, 1H, H-10), 7.87 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.7$ Hz, 1H, H-6), 7.35 (m, 1H, H-4), 7.19 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz, 1H, H-3'), 7.01 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, 2H,

EXPERIMENTELLER TEIL

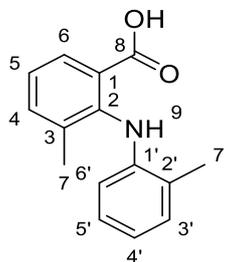
H-4', H-5'), 6.85 (td, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, 1H, H-5), 6.41 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, 1H, H-6'), 3.86 (s, 3H, H-9), 2.41 (s, 3H, H-7), 2.02 (s, 3H, H-7'). **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3 , 125 MHz) [ppm]: 168.9 (8), 145.0 (2), 142.9 (1'), 136.2 (4), 132.8 (2'), 130.5 (3'), 129.1 (6), 127.5 (3), 126.2 (5'), 121.7 (4'), 120.9 (5), 120.6 (1), 116.5 (6'), 52.2 (9), 19.7 (7), 18.2 (7'). **MS** (ESI-HR): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 256.1332 gef.: 256.1389. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3333, 2952, 1687, 1588, 1504, 1457, 1434, 1251, 1251, 1190, 1143, 1113, 1038, 1016, 984, 877, 747, 723, 672, 558, 522, 507, 488, 439.

Synthese von 3-Methyl-2-(*o*-tolylamino)benzoesäure 29

Es wurden 1.404 g (5.499 mmol, 1.0 Äquiv.) 3-Methyl-2-(*o*-tolylamino)benzoesäuremethylester in 20 mL THF gelöst, mit 15 mL Natronlauge (1 M) versetzt und unter Rückfluss erhitzt. Nach 48 Stunden wurde das Ölbad entfernt und ein pH-Wert von 1 durch Zugabe von Salzsäure (1 M) eingestellt. Es wurde mit Dichlormethan extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt.

Ausbeute: 1.287 g (5.334 mmol, 97 %) eines gelben Feststoffes. **Summenformel:** $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$.

Molmasse: 241.2900 g/mol.



$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz) [ppm]: 13.05 (bs, 1H, -COOH), 8.49 (s, 1H, H-9), 7.82 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, 1H, H-6), 7.44 – 7.40 (m, 1H, H-4), 7.16 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, 1H, H-3'), 7.07 (pt, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, 1H, H-5), 6.98 (td, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, 1H, H-5'), 6.79 (td, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, 1H, H-4'), 6.34 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, 1H, H-6), 2.30 (s, 3H, H-7'), 1.94 (s, 3H, H-7). **$^{13}\text{C-NMR}$** ($\text{DMSO-}d_6$, 100 MHz) [ppm]: 169.7 (8), 144.1 (2), 142.7 (1'), 135.8 (4), 132.3 (2'), 130.3 (3'), 129.2 (6), 126.4 (5'), 126.3 (3), 122.1 (5), 121.6 (1), 120.5 (4'), 115.4 (6'), 18.9 (7'), 17.6 (7). **MS** (ESI-HR): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 242.1176 gef.: 242.1182. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3348, 2954, 2853, 2606, 2556, 1653, 1581, 1499, 1454, 1426, 1313, 1250, 1212, 1182, 1156, 1112, 915, 760, 743, 561, 500, 443.

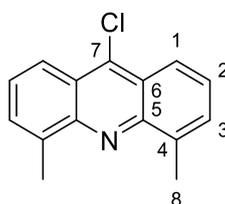
EXPERIMENTELLER TEIL

Synthese von 9-Chlor-4,5-dimethylacridin 23

Es wurden 1.287 g (5.334 mmol, 1.0 Äquiv.) 3-Methyl-2-(*o*-tolylamino)benzoesäure in 10 mL frisch destilliertem Phosphorylchlorid suspendiert und für 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die rote Lösung wurde mit Hilfe einer Kälteedestillation eingeeengt und zweimal mit trockenem THF coevaporiert. Der Rückstand wurde in trockenem THF aufgenommen und mit Natronlauge (1 M) versetzt. Der gebildete gelbe Feststoff wurde mit Ethylacetat extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EE 3:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 1.188 g (4.914 mmol, 92 %) eines gelben, voluminösen Feststoffes.

Summenformel: C₁₅H₁₂ClN. **Molmasse:** 241.7180 g/mol. **R_f-Wert:** 0.93 (PE:EE 20:1 v/v).



¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 8.24 (d, ³J_{HH} = 8.7 Hz, 2H, H-1), 7.62 (dt, ³J_{HH} = 6.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, 2H, H-3), 7.50 (dd, ³J_{HH} = 8.8 Hz, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 2H, H-2), 2.93 (s, 6H, H-8). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 125 MHz) [ppm]: 147.4 (5), 140.7 (7), 138.3 (4), 129.4 (3), 126.7 (2), 124.1 (6), 122.5 (1), 18.5 (8). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 242.0731 gef.: 242.0831. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2953, 2914, 2849, 1620, 1532, 1450, 1423, 1389, 1372, 1319, 1247, 1171, 1154, 1105, 1078, 1062, 1033, 878, 815, 748, 661, 539, 530, 456.

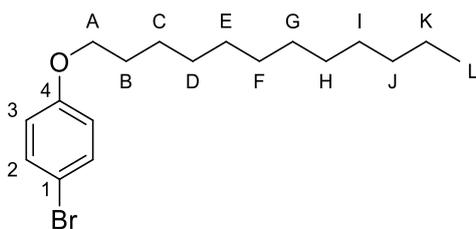
Synthese von 1-Brom-4-(dodecyloxy)benzen 36a

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV I** durchgeführt. Es wurden 865 mg (5.00 mmol, 1.0 Äquiv.) 4-Bromphenol, 1.37 g (5.50 mmol, 1.1 Äquiv.) 1-Bromdodecan und 1.04 g (7.50 mmol, 1.5 Äquiv.) Kaliumcarbonat in 20 mL absolutem Aceton eingesetzt. Die Reaktionszeit betrug 16 Stunden.

Ausbeute: 1.19 g (3.48 mmol, 69 %) eines weißen Feststoffes. **Summenformel:** C₁₈H₂₉BrO.

Molmasse: 341.3330 g/mol. **R_f-Wert:** 0.49 (PE)

EXPERIMENTELLER TEIL



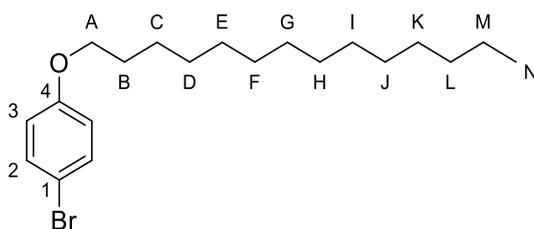
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 7.47 – 7.32 (m, 2H, H-2), 6.84 – 6.66 (m, 2H, H-3), 3.91 (t, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 2H, H-A), 1.77 (p, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 2H, H-B), 1.43 (m, 2H, H-C), 1.38 – 1.23 (m, 16 H, H-D bis H-K), 0.89 (t, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 3H, H-L). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 125 MHz) [ppm]: 158.4 (1), 132.3 (2), 116.4 (3), 112.7 (4), 68.4 (A), 32.1 (J), 29.8 29.8 29.7 29.5 29.5 29.3 (B, D – I), 26.2 (C), 22.9 (K), 14.2 (L). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 341.1475 gef.: 341.1507. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2914, 2864, 2848, 1590, 1576, 1489, 1473, 1392, 1281, 1281, 1236, 1171, 1113, 1070, 1046, 1035, 1002, 977, 819, 802, 792, 764, 719, 637, 504.

Synthese von 1-Brom-4-(tetradecyloxy)benzen 36b

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV I** durchgeführt. Es wurden 865 mg (5.00 mmol, 1.0 Äquiv.) 4-Bromphenol, 1.53 g (5.50 mmol, 1.1 Äquiv.) 1-Bromtetradecan und 1.04 g (7.50 mmol, 1.5 Äquiv.) Kaliumcarbonat in 20 mL absolutem Aceton eingesetzt. Die Reaktionszeit betrug 16 Stunden.

Ausbeute: 1.30 g (3.52 mmol, 70 %) eines weißen Feststoffes. **Summenformel:** C₂₀H₃₃BrO.

Molmasse: 369.1715 g/mol. **R_f-Wert:** 0.48 (PE)



¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 7.41 – 7.30 (m, 2H, H-2), 6.84 (m, 2H, H-3), 3.91 (t, ³J_{HH} = 6.5 Hz, 2H, H-A), 1.76 (p, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 2H, H-B), 1.48 – 1.40 (m, 2H, H-C), 1.38 – 1.23 (m, 20H, H-D bis H-M), 0.88 (t, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 3H, H-N). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 125 MHz) [ppm]: 158.4 (1), 132.3 (2), 116.4 (3), 112.7 (4), 68.4 (A), 32.1 (L), 29.9 29.8 29.7 29.7 29.5 29.3 (B, D – K), 26.2 (C), 22.9 (M), 14.3 (N). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 369.1788 gef.: 369.1801. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2915, 2847, 1576, 1489, 1468, 1283, 1238, 1171, 1070, 1041, 1026, 1015, 1001, 819, 792, 718, 638, 503.

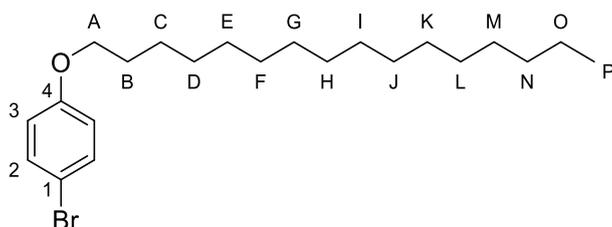
EXPERIMENTELLER TEIL

Synthese von 1-Brom-4-(hexadecyloxy)benzen 36c

Es wurden 865 mg (5.00 mmol, 1.0 Äquiv.) 4-Bromphenol in 17 mL absolutem DMF gelöst und mit 1.68 g (5.50 mmol, 1.1 Äquiv.) 1-Bromhexadecan, 1.04 g (7.50 mmol, 1.5 Äquiv.) Kaliumcarbonat sowie einer Spatelspitze Tetrabutylammoniumiodid versetzt. Das Gesamtgemisch wurde für 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von gesättigter Natriumchlorid-Lösung wurde die Reaktion beendet und es wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde mehrfach mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 797 mg (2.01 mmol, 40 %) eines weißen Feststoffes. **Summenformel:** C₂₂H₃₇BrO.

Molmasse: 397.441 g/mol. **R_f-Wert:** 0.45 (PE)



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) [ppm]: 7.39 – 7.32 (m, 2H, H-2), 6.81 – 6.72 (m, 2H, H-2), 3.91 (t, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 2H, H-A), 1.76 (q, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 2H, H-B), 1.44 (q, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 2H, H-C), 1.34 – 1.26 (m, 24 H, H-D bis H-O), 0.87 (t, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 2H, H-P). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 100 MHz) [ppm]: 158.4 (1), 132.3 (2), 116.5 (3), 112.7 (4), 68.4 (A), 32.1 (N), 29.9 29.8 29.8 29.7 29.5 29.3 (B, D – M), 26.2 (C), 22.9 (O), 14.3 (P). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 397.21 gef.: 397.29. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2914, 2864, 2847, 1589, 1577, 1489, 1473, 1391, 1269, 1282, 1257, 1240, 1171, 1070, 1048, 1030, 1002, 819, 792, 770, 718, 637, 504.

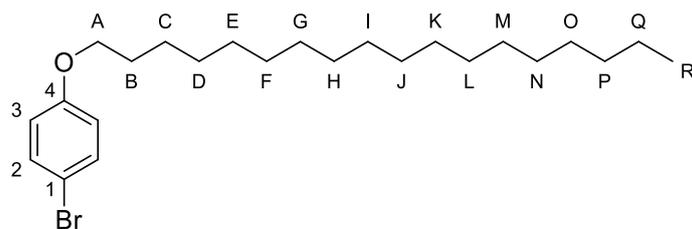
Synthese von 1-Brom-4-(octadecyloxy)benzen 36d

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV I** durchgeführt. Es wurden 865 mg (5.00 mmol, 1.0 Äquiv.) 4-Bromphenol, 1.83 g (5.50 mmol, 1.1 Äquiv.) 1-Bromoctadecan und 1.04 g (7.50 mmol, 1.5 Äquiv.) Kaliumcarbonat in 20 mL absolutem Aceton eingesetzt. Die Reaktionszeit betrug 16 Stunden.

Ausbeute: 797 mg (2.01 mmol, 40 %) eines weißen Feststoffes. **Summenformel:** C₂₂H₃₇BrO.

Molmasse: 397.441 g/mol. **R_f-Wert:** 0.49 (PE)

EXPERIMENTELLER TEIL

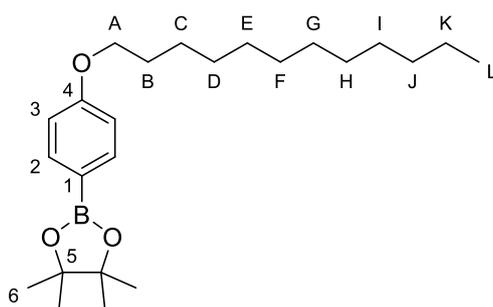


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) [ppm]: 7.39 – 7.32 (m, 2H, H-2), 6.81 – 6.72 (m, 2H, H-3), 3.91 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 2H, H-A), 1.76 (p, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, 2H, H-B), 1.46 – 1.41 (m, 2H, H-C), 1.37 – 1.26 (m, 28H, H-D bis H-Q), 0.88 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, 3H, H-R). **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3 , 125 MHz) [ppm]: 158.4 (1), 132.3 (2), 116.4 (3), 112.7 (4), 68.4 (A), 32.1 (P), 29.9 29.8 29.8 29.7 29.5 29.3 (B, D – O), 26.2 (C), 22.9 (Q), 14.3 (R). **MS** (ESI-HR): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 425.2414 gef.: 425.2410. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2913, 2865, 2847, 1577, 1490, 1470, 1282, 1237, 1172, 1070, 1053, 1039, 1023, 1002, 819, 792, 718, 638, 504.

Synthese von 2-(4-(Dodecyloxy)phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan 34a

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV II** durchgeführt. Es wurden 682 mg (2.00 mmol, 1.0 Äquiv.) 1-Brom-4-(dodecyloxy)benzen, 558 mg (2.20 mmol, 1.1 Äquiv.) Bis(pinacolato)diboron, 163 mg (200 μmol , 0.1 Äquiv.) $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ und 588 mg (6.00 mmol, 3.0 Äquiv.) Kaliumacetat in 20 mL absolutem Toluol eingesetzt.

Ausbeute: 645 mg (1.66 mmol, 83 %) eines fahlgelben Feststoffes. **Summenformel:** $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{BO}_3$. **Molmasse:** 388.399 g/mol. **R_f -Wert:** 0.71 (PE:EE 20:1 v/v).



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) [ppm]: 7.77 – 7.67 (m, 2H, H-2), 6.92 – 6.85 (m, 2H, H-3), 3.98 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 2H, H-A), 1.77 (p, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, 2H, H-B), 1.48 – 1.42 (m, 2H, H-C), 1.33 (s, 12H, H-6), 1.27 (s, 16H, H-D bis H-K), 0.88 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, 3H, H-L). **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3 , 125 MHz) [ppm]: 161.9 (4), 136.6 (2), 129.5 (1), 114.0 (3), 83.6 (5), 68.0 (A), 32.1 (J), 29.8 29.8 29.7 29.7 29.5 29.5 29.3 (B, D – I), 26.2 (C), 25.0 (6), 22.8 (K), 14.3 (L). **MS** (ESI-HR): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.:

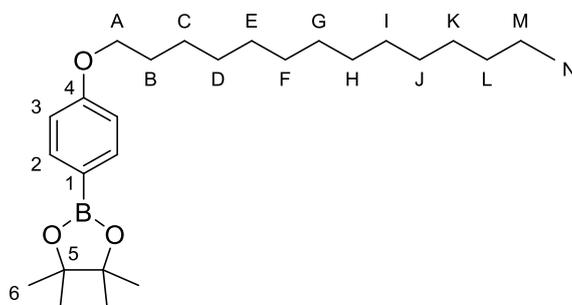
EXPERIMENTELLER TEIL

389.3222 gef.: 389.3189. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2976, 2922, 2853, 1604, 1467, 1409, 1396, 1358, 1317, 1274, 1243, 1174, 1142, 1090, 1026, 1011, 962, 860, 830, 735, 670, 654.

Synthese von 2-(4-(Tetradecyloxy)phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan 34b

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV II** durchgeführt. Es wurden 783 mg (2.00 mmol, 1.0 Äquiv.) 1-Brom-4-(dodecyloxy)benzen, 558 mg (2.20 mmol, 1.1 Äquiv.) Bis(pinacolato)diboron, 163 mg (200 μmol , 0.1 Äquiv.) Pd(dppf)Cl₂ und 588 mg (6.00 mmol, 3.0 Äquiv.) Kaliumacetat in 20 mL absolutem Toluol eingesetzt.

Ausbeute: 630 mg (1.51 mmol, 75 %) eines fahlgelben Feststoffes. **Summenformel:** C₂₆H₄₅BO₃. **Molmasse:** 416.453 g/mol. **R_f-Wert:** 0.70 (PE:EE 20:1 v/v).



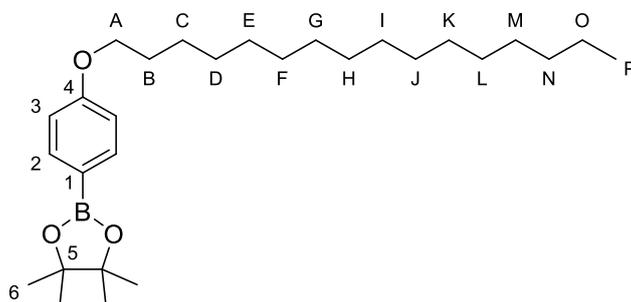
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 7.83 – 7.63 (m, 2H, H-2), 7.01 – 6.70 (m, 2H, H-3), 3.97 (t, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 2H, H-A), 1.78 (p, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 2H, H-B), 1.44 (p, 7.8 Hz, 2H, H-C), 1.33 (s, 12H, H-6), 1.26 (s, 20H, H-D bis H-M). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 125 MHz) [ppm]: 161.9 (4), 136.6 (2), 129.5 (1), 114.0 (3), 83.6 (5), 67.9 (A), 32.1 (L), 29.8 29.8 29.8 29.7 29.5 29.5 29.4 (B, D – K), 26.2 (C), 25.0 (6), 22.9 (M), 14.3 (N). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 417.3535 gef.: 417.3535. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2980, 2919, 2867, 2851, 1603, 1568, 1467, 1409, 1390, 1357, 1313, 1270, 1243, 1216, 1142, 1103, 1087, 1038, 1024, 1008, 960, 860, 829, 812, 734, 722, 670, 652, 623.

Synthese von 2-(4-(Hexadecyloxy)phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan 34c

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV II** durchgeführt. Es wurden 790 mg (2.00 mmol, 1.0 Äquiv.) 1-Brom-4-(dodecyloxy)benzen, 558 mg (2.20 mmol, 1.1 Äquiv.) Bis(pinacolato)diboron, 163 mg (200 μmol , 0.1 Äquiv.) Pd(dppf)Cl₂ und 996 mg (10.0 mmol, 5.0 Äquiv.) Kaliumacetat in 25 mL absolutem Toluol eingesetzt.

EXPERIMENTELLER TEIL

Ausbeute: 698 mg (1.57 mmol, 78 %) eines fahlgelben Feststoffes. **Summenformel:** $C_{28}H_{49}BO_3$. **Molmasse:** 444.507 g/mol. **R_f-Wert:** 0.72 (PE:EE 20:1 v/v).

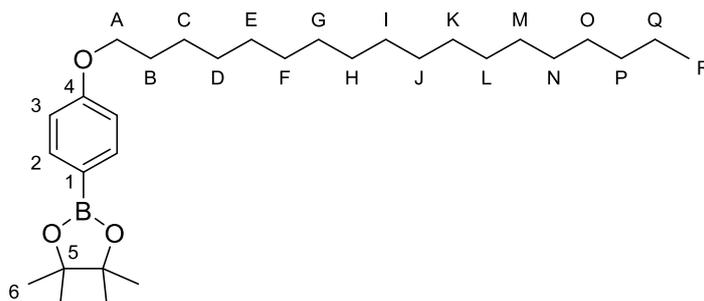


¹H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) [ppm]: 7.78 – 7.67 (m, 2H, H-2), 6.96 – 6.81 (m, 2H, H-3), 3.97 (s, $^3J_{HH} = 6.6$ Hz, 2H, H-A), 1.78 (p, $^3J_{HH} = 6.8$ Hz, 2H, H-B), 1.49 – 1.40 (m, 2H, H-C), 1.33 (s, 12H, H-6), 1.26 (s, 24H, H-D bis H-O), 0.88 (t, $^3J_{HH} = 6.9$ Hz, 3H, H-P). **¹³C-NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz) [ppm]: 161.9 (4), 136.6 (2), 129.5 (1), 114.0 (3), 83.6 (5), 67.9 (A), 32.1 (N), 29.8 29.8 29.8 29.7 29.5 29.4 (B, D – M), 26.2 (C), 25.0 (6), 22.9 (O), 14.3 (P). **MS** (ESI-HR): m/z $[M+H]^+$ ber.: 445.3848 gef.: 445.3862. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2975, 2944, 2919, 2869, 2848, 1604, 1569, 1469, 1409, 1396, 1359, 1322, 1307, 1275, 1243, 1213, 1174, 1140, 1104, 1091, 1047, 1024, 1008, 962, 859, 827, 736, 718, 669, 653, 634, 623, 521.

Synthese von 2-(4-(Octadecyloxy)phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan 34d

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV II** durchgeführt. Es wurden 850 mg (2.00 mmol, 1.0 Äquiv.) 1-Brom-4-(dodecyloxy)benzen, 558 mg (2.20 mmol, 1.1 Äquiv.) Bis(pinacolato)diboron, 163 mg (200 μ mol, 0.1 Äquiv.) $Pd(dppf)Cl_2$ und 588 mg (6.00 mmol, 3.0 Äquiv.) Kaliumacetat in 25 mL absolutem Toluol eingesetzt.

Ausbeute: 598 mg (1.26 mmol, 63 %) eines fahlgelben Feststoffes. **Summenformel:** $C_{30}H_{53}BO_3$. **Molmasse:** 472.561 g/mol. **R_f-Wert:** 0.75 (PE:EE 20:1 v/v).



EXPERIMENTELLER TEIL

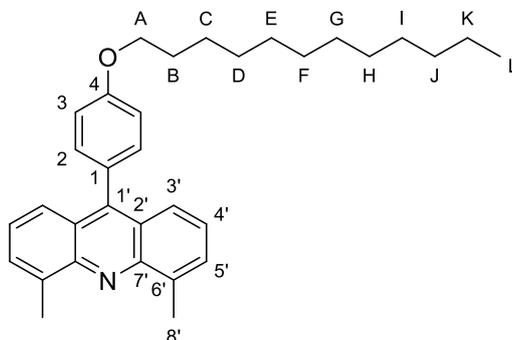
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 7.74 – 7.73 (m, 2H, H-2), 6.96 – 6.81 (m, 2H, H-3), 3.97 (t, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 2H, H-A), 1.78 (p, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 2H, H-B), 1.44 (p, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 2H, H-C), 1.33 (s, 12H, H-6), 1.26 (s, 28H, H-D bis H-Q), 0.88 (t, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 3H, H-R). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 125 MHz) [ppm]: 161.9 (4), 136.6 (2), 129.5 (3), 114.0 (1), 83.7 (5), 67.9 (A), 32.1 (P), 29.9 29.8 29.8 29.6 29.5 29.4 (B, D – O), 26.2 (C), 25.0 (6), 22.9 (Q), 14.3 (R). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 473.4161 gef.: 473.4172 **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2918, 2867, 2849, 1604, 1467, 1409, 1394, 1359, 1312, 1271, 1244, 1216, 1171, 1143, 1103, 1089, 1034, 1021, 1008, 960, 861, 829, 733, 721, 669, 652, 623.

Synthese von 9-(4-Dodecyloxy)phenyl)-4,5-dimethylacridin 38a

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV III** durchgeführt. Es wurden 241 mg (1.00 mmol, 1.0 Äquiv.) 9-Chlor-4,5-dimethylacridin, 388 mg (1.00 mmol, 1.0 Äquiv.) 2-(4-(Dodecyloxy)phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan, 70.0 mg (100 μ mol, 0.1 Äquiv.) PdCl₂(PPh₃)₂, 52.0 mg (200 μ mol, 0.2 Äquiv.) Triphenylphosphin, sowie 211 mg (2.00 mmol, 2.0 Äquiv.) Natriumcarbonat in 20 mL absolutem THF und 4 mL Wasser eingesetzt.

Ausbeute: 388 mg (830 μ mol, 83 %) eines gelben Feststoffes. **Summenformel:** C₃₃H₄₁NO.

Molmasse: 467.697 g/mol. **R_f-Wert:** 0.75 (PE:CH₂Cl₂ 4:1 v/v).



¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) [ppm]: 7.72 – 7.52 (m, 4H, H-3', H-5'), 7.33 – 7.28 (m, 4H, H-4', H-2), 7.12 – 7.07 (m, 2H, H-3), 4.09 (t, ³J_{HH} = 6.5 Hz, 2H, H-A), 2.99 (s, 6H, H-8'), 1.91 – 1.83 (m, 2H, H-B), 1.58 – 1.48 (m, 2H, H-C), 1.45 – 1.23 (m, 16H, H-D bis H-K), 0.89 (t, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 3H, H-L). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 150 MHz) [ppm]: 159.2 (4), 147.4 146.9 (1, 7'), 138.0 (6'), 131.9 (1), 128.8 128.8 (2, 5'), 125.3 125.2 124.9 (2', 3', 4'), 114.4 (3), 68.3 (A), 32.1 (J), 29.9 29.8 29.8 29.8 29.6 29.5 (B, D – I), 26.3 (C), 22.9 (K), 18.6 (8'), 14.3 (L). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 468.3261 gef.: 468.3276. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2918, 2849, 1606, 1512, 1465, 1443, 1394, 1374, 1283, 1243, 1173, 1106, 1077, 1033, 1002, 838, 784, 758, 720, 622, 610, 530.

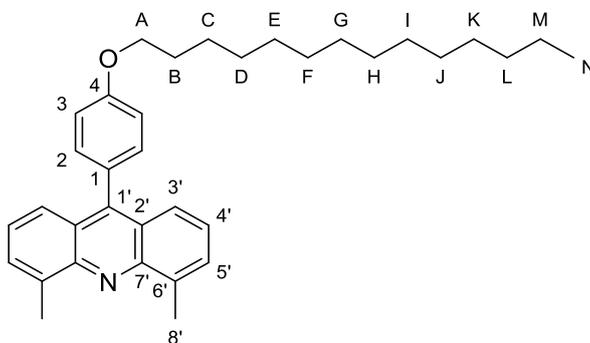
EXPERIMENTELLER TEIL

Synthese von 9-(4-Tetradecyloxy)phenyl)-4,5-dimethylacridin 38b

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV III** durchgeführt. Es wurden 241 mg (1.00 mmol, 1.0 Äquiv.) 9-Chlor-4,5-dimethylacridin, 416 mg (1.00 mmol, 1.0 Äquiv.) 2-(4-(Tetradecyloxy)phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan, 70.0 mg (100 μ mol, 0.1 Äquiv.) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 52.0 mg (200 μ mol, 0.2 Äquiv.) Triphenylphosphin, sowie 211 mg (2.00 mmol, 2.0 Äquiv.) Natriumcarbonat in 20 mL absolutem THF und 4 mL Wasser eingesetzt.

Ausbeute: 438 mg (884 μ mol, 88 %) eines gelben Feststoffes. **Summenformel:** $\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{NO}$.

Molmasse: 495.751 g/mol. **R_f -Wert:** 0.77 (PE: CH_2Cl_2 4:1 v/v).



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) [ppm]: 7.60 – 7.57 (m, 4H, H-3', H-5'), 7.32 – 7.29 (m, 4H, H-4', H-2), 7.11 – 7.10 (m, 2H, H-3), 4.09 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, 2H, H-A), 3.00 (s, 6H, H-8'), 1.88 (p, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, 2H, H-B), 1.61 – 1.49 (m, 2H, H-C), 1.47 – 1.22 (m, 20H, H-D bis H-M), 0.89 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, 3H, H-N). **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3 , 125 MHz) [ppm]: 159.2 (4), 147.4 146.9 (1, 7'), 138.0 (6'), 131.9 (1), 128.8 128.8 (2, 5'), 125.3 125.2 124.9 (2', 3', 4'), 114.4 (3), 68.3 (A), 32.1 (L), 39.9 29.8 29.8 29.8 29.6 29.5 (B, D – K), 26.3 (C), 22.9 (M), 18.6 (8'), 14.3 (N). **MS** (ESI-HR): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 496.3574 gef.: 496.3581. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2917, 2848, 1606, 1513, 1468, 1443, 1393, 1374, 1283, 1242, 1172, 1153, 1037, 1023, 1011, 839, 783, 757, 719, 662, 608, 528.

Synthese von 9-(4-Hexadecyloxy)phenyl)-4,5-dimethylacridin 38c

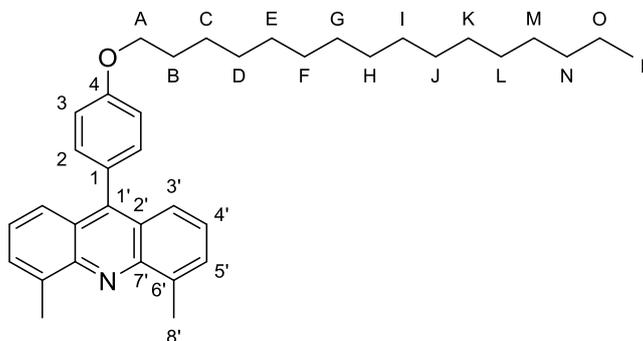
Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV III** durchgeführt. Es wurden 241 mg (1.00 mmol, 1.0 Äquiv.) 9-Chlor-4,5-dimethylacridin, 444 mg (1.00 mmol, 1.0 Äquiv.) 2-(4-(Hexadecyloxy)phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan, 70.0 mg (100 μ mol, 0.1 Äquiv.) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 52.0 mg (200 μ mol, 0.2 Äquiv.) Triphenylphosphin, sowie 211 mg (2.00 mmol, 2.0 Äquiv.) Natriumcarbonat in 20 mL absolutem THF und 4 mL Wasser

EXPERIMENTELLER TEIL

eingesetzt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (PE:EE 30:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 517 mg (987 μmol , 99 %) eines gelben Feststoffes. **Summenformel:** $\text{C}_{37}\text{H}_{49}\text{NO}$.

Molmasse: 523.805 g/mol. **R_f-Wert:** 0.74 (PE: CH_2Cl_2 4:1 v/v).



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) [ppm]: 7.61 – 7.57 (m, 4H, H-3', H-5'), 7.33 – 7.29 (m, 4H, H-4', H-2), 7.11 – 7.10 (m, 2H, H-3), 4.09 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, 2H, H-A), 3.01 (s, 6H, H-8'), 1.88 (p, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, 2H, H-B), 1.59 – 1.48 (m, 2H, H-C), 1.45 – 1.19 (m, 24H, H-D bis H-O), 0.88 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, 3H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3 , 125 MHz) [ppm]: 159 (4), 147 (1, 7'), 138 (6'), 132 (1), 129 (2, 5'), 125 (2', 3', 4'), 114 (3), 68 (A), 32 (N), 30 (B, D – M), 26 (C), 23 (O), 19 (8'), 14 (P). **MS** (ESI-HR): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 524.3887 gef.: 524.3880. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2917, 2848, 1606, 1534, 1513, 1468, 1443, 1394, 1374, 1282, 1241, 1172, 1107, 1077, 1038, 1024, 1000, 839, 784, 757, 719, 701, 673, 662, 609, 529.

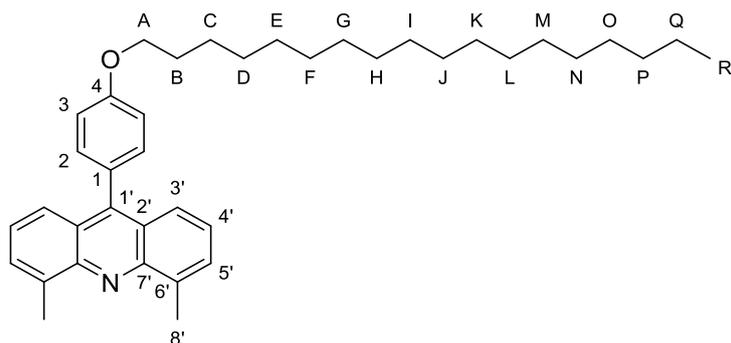
Synthese von 9-(4-Octadecyloxyphenyl)-4,5-dimethylacridin 38d

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV III** durchgeführt. Es wurden 241 mg (1.00 mmol, 1.0 Äquiv.) 9-Chlor-4,5-dimethylacridin, 472 mg (1.00 mmol, 1.0 Äquiv.) 2-(4-(Tetradecyloxy)phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan, 70.0 mg (100 μmol , 0.1 Äquiv.) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 52.0 mg (200 μmol , 0.2 Äquiv.) Triphenylphosphin, sowie 211 mg (2.00 mmol, 2.0 Äquiv.) Natriumcarbonat in 20 mL absolutem THF und 4 mL Wasser eingesetzt.

Ausbeute: 346 mg (626 μmol , 63 %) eines gelben Feststoffes. **Summenformel:** $\text{C}_{39}\text{H}_{53}\text{NO}$.

Molmasse: 551.859 g/mol. **R_f-Wert:** 0.68 (PE: CH_2Cl_2 4:1 v/v).

EXPERIMENTELLER TEIL



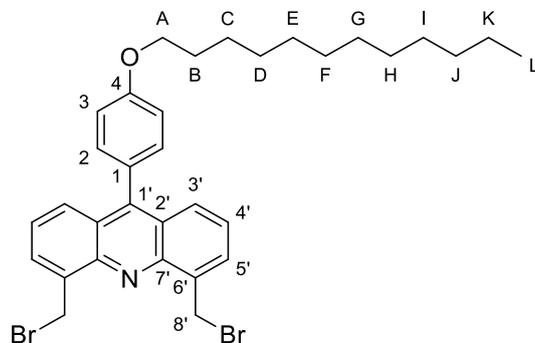
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 7.60 – 7.57 (m, 4H, H-3', H-5'), 7.35 – 7.27 (m, 4H, H-4', H-2), 7.11 – 7.09 (m, 2H, H-3), 4.09 (t, ³J_{HH} = 6.5 Hz, 2H, H-A), 2.99 (s, 6H, H-8'), 1.88 (p, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 2H, H-B), 1.54 – 1.50 (m, 2H, H-C), 1.44 – 1.27 (m, 28H, H-D bis H-Q), 0.88 (t, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 3H, H-R). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 125 MHz) [ppm]: 159.2 (4), 147.1 147.1 (1, 7'), 137.7 (6'), 131.9 (1), 129.1 128.7 (2, 5'), 125.3 125.3 125.0 (2', 3', 4'), 114.4 (3), 68.3 (A), 32.1 (P), 29.9 29.9 29.8 29.8 29.6 (B, D – O), 26.3 (C), 22.9 (Q), 18.7 (8'), 14.3 (R). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 552.4200 gef.: 552.4208. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2916, 2848, 1604, 1511, 1467, 1445, 1376, 1286, 1241, 1173, 1078, 1034, 1010, 839, 783, 759, 719, 608, 527.

Synthese von 4,5-Bis(brommethyl)-9-(4-(dodecyloxy)phenyl)acridin 39a

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV IV** durchgeführt. Es wurden 380 mg (830 μ mol, 1.0 Äquiv.) 9-(4-Dodecyloxy)phenyl)-4,5-dimethylacridin, 310 mg (1.74 mmol, 2.1 Äquiv.) *N*-Bromsuccinimid, sowie 40.0 mg (160 μ mol, 0.2 Äquiv.) Dibenzoylperoxid eingesetzt.

Ausbeute: 288 mg (461 μ mol, 55 %) eines gelben Feststoffes. **Summenformel:** C₃₃H₃₉Br₂NO.

Molmasse: 625.489 g/mol. **R_f-Wert:** 0.27 (PE:CH₂Cl₂ 4:1 v/v).



¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 7.94 – 7.88 (m, 2H, H-3'), 7.75 (dd, ³J_{HH} = 8.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, 2H, H-5'), 7.39 (dd, ³J_{HH} = 8.8 Hz, 6.7 Hz, 2H, H-4'), 7.34 – 7.29 (m, 2H, H-2), 7.14 – 7.09 (m, 2H, H-3), 5.48 (s, 4H, H-8'), 4.09 (t, ³J_{HH} = 6.5 Hz, 2H, H-A), 1.92 – 1.84 (m, 2H, H-B), 1.57 – 1.49 (m,

EXPERIMENTELLER TEIL

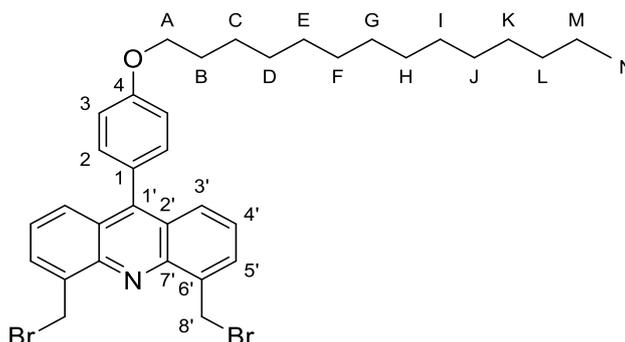
2H, H-C), 1.42 – 1.26 (m, 16H, H-D bis H-K), 0.89 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, H-L). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) [ppm]: 159.5 (4), 148.1 (1'), 145.6 (7'), 136.6 (6'), 131.8 (1), 130.9 (2), 128.2 (5'), 127.7 (2'), 125.9 (4'), 125.6 (3'), 114.6 (3), 68.4 (A), 32.1 (J), 30.8 (8'), 29.8 29.8 29.8 29.8 29.6 29.5 29.5 (B, D – I), 26.3 (C), 22.9 (K), 14.3 (L). **MS** (ESI-HR): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 626.1451 gef.: 626.1471. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2919, 2850, 1606, 1569, 1540, 1510, 1462, 1426, 1287, 1245, 1226, 1206, 1171, 1021, 1008, 838, 762, 633, 762, 633, 593, 560, 540, 479.

Synthese von 4,5-Bis(brommethyl)-9-(4-(tetradecyloxy)phenyl)acridin 39b

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV IV** durchgeführt. Es wurden 430 mg (880 μmol , 1.0 Äquiv.) 9-(4-Tetradecyloxy)phenyl)-4,5-dimethylacridin, 328 mg (1.84 mmol, 2.1 Äquiv.) *N*-Bromsuccinimid, sowie 43.0 mg (176 μmol , 0.2 Äquiv.) Dibenzoylperoxid eingesetzt.

Ausbeute: 284 mg (434 μmol , 49 %) eines gelben Feststoffes. **Summenformel:** $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{Br}_2\text{NO}$.

Molmasse: 653.543 g/mol. **R_f -Wert:** 0.26 (PE: CH_2Cl_2 4:1 v/v).



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) [ppm]: 7.91 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, 2H, H-3'), 7.76 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, 2H, H-5'), 7.39 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, 6.7 Hz, 2H, H-4'), 7.31 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, 2H, H-2), 7.12 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, 2H, H-3), 5.49 (s, 4H, H-8'), 4.10 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, 2H, H-A), 1.89 (p, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, 2H, H-B), 1.60 – 1.50 (m, 2H, H-C), 1.48 – 1.23 (m, 20H, H-D bis H-M), 0.90 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) [ppm]: 159.5 (4), 148.1 (1'), 145.5 (7'), 136.6 (6'), 131.8 (1), 130.9 (2), 128.2 (5'), 127.6 (2'), 125.8 (4'), 125.6 (3'), 114.6 (3), 68.3 (A), 32.1 (L), 30.7 (8'), 29.9 29.8 29.8 29.6 29.5 29.5 (B, D – K), 26.3 (C), 22.9 (M), 14.3 (N). **MS** (ESI-HR): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 654.1764 gef.: 654.1723. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2919, 2849, 1606, 1542, 1512, 1465, 1427, 1281, 1245, 1228, 1205, 1172, 1024, 1010, 1000, 841, 788, 762, 722, 634, 607, 593, 564, 543, 523.

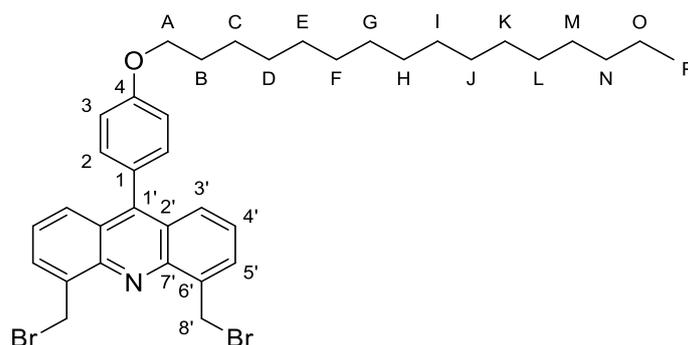
EXPERIMENTELLER TEIL

Synthese von 4,5-Bis(brommethyl)-9-(4-(hexadecyloxy)phenyl)acridin 39c

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV IV** durchgeführt. Es wurden 517 mg (987 μmol , 1.0 Äquiv.) 9-(4-Hexadecyloxy)phenyl)-4,5-dimethylacridin, 368 mg (2.07 mmol, 2.1 Äquiv.) *N*-Bromsuccinimid, sowie 47.0 mg (197 μmol , 0.2 Äquiv.) Dibenzoylperoxid eingesetzt.

Ausbeute: 211 mg (310 μmol , 31 %) eines gelben Feststoffes. **Summenformel:** $\text{C}_{37}\text{H}_{47}\text{Br}_2\text{NO}$.

Molmasse: 681.597 g/mol. **R_f-Wert:** 0.27 (PE: CH_2Cl_2 4:1 v/v).



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) [ppm]: 7.92 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, 2H, H-3'), 7.75 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, 2H, H-5'), 7.39 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Hz, 6.8 Hz, 2H, H-4'), 7.34 – 7.10 (m, 2H, H-2), 7.14 – 7.10 (m, 2H, H-3), 5.49 (s, 4H, H-8'), 4.09 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, 2H, H-A), 1.94 – 1.78 (m, 2H, H-B), 1.60 – 1.48 (m, 2H, H-C), 1.43 – 1.27 (m, 24H, H-D bis H-O), 0.88 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, 3H, H-P). **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3 , 125 MHz) [ppm]: 159.6 (4), 148.1 (1'), 145.6 (7'), 136.6 (6'), 131.8 (1), 130.9 (2), 128.2 (5'), 127.7 (2'), 125.9 (4'), 125.6 (3'), 114.6 (3), 68.4 (A), 32.1 (N), 30.8 (8'), 29.9 29.9 29.8 29.8 29.6 29.5 (B, D – M), 26.3 (C), 22.8 (O), 14.3 (P). **MS** (ESI-HR): m/z [(M-[Br-CH₂])+H]⁺ ber.: 588.2836 gef.: 588.3228. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2919, 2850, 1606, 1569, 1540, 1512, 1462, 1391, 1359, 1288, 1245, 1227, 1206, 1172, 1107, 1054, 1021, 1008, 908, 837, 791, 761, 721, 699, 666, 633, 593, 561, 541, 479, 438, 413.

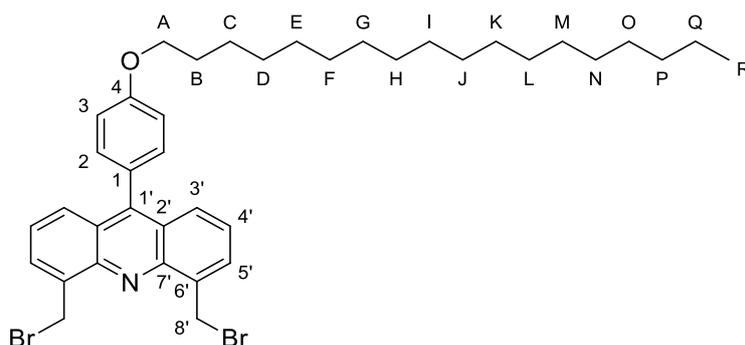
Synthese von 4,5-Bis(brommethyl)-9-(4-(octadecyloxy)phenyl)acridin 39d

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV IV** durchgeführt. Es wurden 340 mg (600 μmol , 1.0 Äquiv.) 9-(4-Octadecyloxy)phenyl)-4,5-dimethylacridin, 224 mg (1.26 mmol, 2.1 Äquiv.) *N*-Bromsuccinimid, sowie 30.0 mg (120 μmol , 0.2 Äquiv.) Dibenzoylperoxid eingesetzt.

Ausbeute: 208 mg (293 μmol , 49 %) eines gelben Feststoffes. **Summenformel:** $\text{C}_{39}\text{H}_{51}\text{Br}_2\text{NO}$.

Molmasse: 709.651 g/mol. **R_f-Wert:** 0.29 (PE: CH_2Cl_2 4:1 v/v).

EXPERIMENTELLER TEIL



¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 7.91 (d, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 2H, H-3'), 7.76 (d, ³J_{HH} = 8.8 Hz, 2H, H-5'), 7.38 (dd, ³J_{HH} = 8.8 Hz, 6.7 Hz, 2H, H-4'), 7.31 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 2H, H-2), 7.12 (d, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 2H, H-3), 5.49 (s, 4H, H-8'), 4.10 (t, ³J_{HH} = 6.5 Hz, 2H, H-A), 1.89 (p, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 2H, H-B), 1.60 – 1.50 (m, 2H, H-C), 1.48 – 1.19 (m, 28H, H-D bis H-Q), 0.90 (t, ³J_{HH} = 3H). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 125 MHz) [ppm]: 159.5 (4), 148.1 (1'), 145.6 (7'), 136.6 (6'), 131.8 (1), 130.9 (2), 128.2 (5'), 127.6 (2'), 125.8 (4'), 125.6 (3'), 114.6 (3), 68.3 (A), 32.1 (P), 30.7 (8'), 29.9 29.8 29.8 29.8 29.6 29.5 29.5 (B, D – O), 26.3 (C), 22.9 (Q), 14.3 (R). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 710.2390 gef.: 710.2383. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2917, 2847, 1606, 1512, 1463, 1425, 1287, 1275, 1249, 1209, 1170, 842, 788, 762, 721, 635, 608, 595, 568, 548, 519.

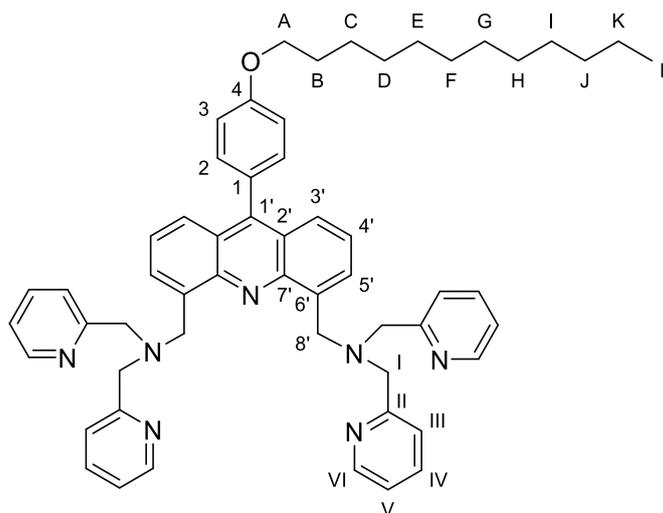
Synthese von 1,1'-(9-(4-(Dodecyloxy)phenyl)acridin-4,5-diyl)bis(N,N-bis(pyridine-2-ylmethyl)methanamin) 22a

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV V** durchgeführt. Es wurden 288 mg (461 μ mol, 1.0 Äquiv.) 4,5-Bis(bromomethyl)-9-(4-(dodecyloxy)phenyl)acridin, 179 mg (899 μ mol, 1.95 Äquiv.) Di-(2-picolyl)amin, sowie 705 mg (2.16 mmol, 4.7 Äquiv.) Cäsiumcarbonat eingesetzt.

Ausbeute: 242 mg (280 μ mol, 61 %) eines braunen Harzes. **Summenformel:** C₅₇H₆₃N₇O.

Molmasse: 862.179 g/mol. **R_f-Wert:** 0.35 (CH₂Cl₂:MeOH:Et₃N 250:2.5:5.0 v/v/v).

EXPERIMENTELLER TEIL



¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 8.50 (dt, ³J_{HH} = 4.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, 4H, H-VI), 8.10 (dd, ³J_{HH} = 6.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, 2H, H-3'), 7.66 (dt, ³J_{HH} = 7.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 4H, H-IV), 7.62 – 7.57 (m, 6H, H-4', H-III), 7.40 (dd, ³J_{HH} = 8.8 Hz, 6.8 Hz, 2H, H-5'), 7.29 (, d ³J_{HH} = 8.6 Hz, 2H, H-2), 7.12 – 7.06 (m, 6H, H-3, H-V), 3.87 (s, 4H, H-8'), 4.07 (t, ³J_{HH} = 6.5 Hz, 2H, H-A), 4.01 (s, 8H, H-I), 1.86 (p, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 2H, H-B), 1.56 – 1.47 (m, 2H, H-C), 1.44 – 1.22 (m, 16H, H-D bis H-K), 0.87 (t, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 3H, H-L). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 125 MHz) [ppm]: 160.2 (II), 159.2 (4), 149.4 (1'), 149.1 (VI), 146.7 (7'), 137.4 (6'), 136.7 (IV), 131.7 (1), 128.7 (2), 128.5 (5'), 125.7 (4'), 125.4 (3'), 125.2 (2'), 122.7 (V), 121.9 (III), 114.4 (3), 68.3 (A), 60.4 (I), 54.9 (8'), 32.0 (J), 29.8 29.7 29.5 29.4 (B, D – I), 26.2 (C), 22.8 (K), 14.2 (L). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 862.5167 gef.: 862.5156. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2921, 2851, 1677, 1606, 1588, 1569, 1533, 1513, 1470, 1454, 1431, 1363, 1286, 1244, 1173, 1146, 1123, 1089, 1046, 1010, 933, 975, 839, 759, 731, 703, 664, 628, 615, 514, 403.

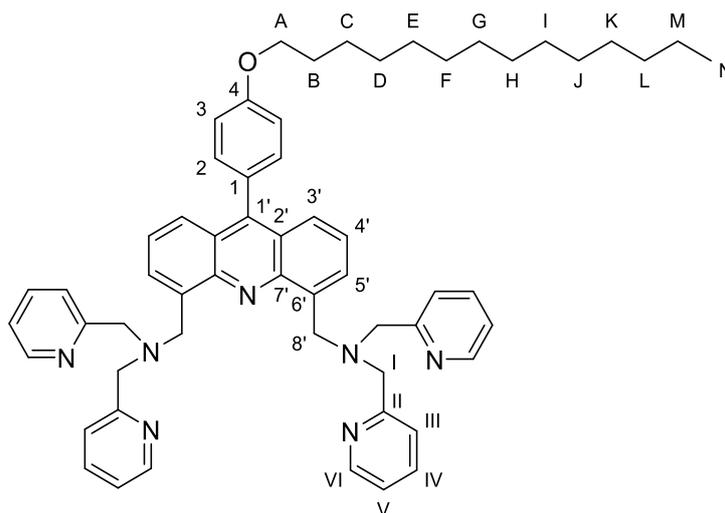
Synthese von 1,1'-(9-(4-(Tetradecyloxy)phenyl)acridin-4,5-diyl)bis(N,N-bis(pyridine-2-ylmethyl)methanamin) 22b

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV V** durchgeführt. Es wurden 284 mg (434 μ mol, 1.0 Äquiv.) 4,5-Bis(brommethyl)-9-(4-(tetradecyloxy)phenyl)acridin, 168 mg (846 μ mol, 1.95 Äquiv.) Di-(2-picolyl)amin, sowie 665 mg (2.04 mmol, 4.7 Äquiv.) Cäsiumcarbonat eingesetzt.

Ausbeute: 246 mg (276 μ mol, 63 %) eines braunen Harzes. **Summenformel:** C₅₉H₆₇N₇O.

Molmasse: 890.233 g/mol. **R_f-Wert:** 0.35 (CH₂Cl₂:MeOH:Et₃N 250:2.5:5.0 v/v/v).

EXPERIMENTELLER TEIL



¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 8.50 (dt, ³J_{HH} = 4.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, 4H, H-VI), 8.11 (dd, ³J_{HH} = 6.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, 2H, H-3'), 7.66 (dt, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 4H, H-IV), 7.63 – 7.40 (m, 6H, H-4', H-III), 7.40 (dd, ³J_{HH} = 8.8 Hz, 6.8 Hz, 2H, H-5'), 7.29 (d, ³J_{HH} = 8.6 Hz, 2H, H-2), 7.12 – 7.07 (m, 6H, H-3, H-V), 5.68 (s, 4H, H-8'), 4.07 (t, ³J_{HH} = 6.5 Hz, 2H, H-A), 4.02 (s, 8H, H-I), 1.85 (p, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 2H, H-B), 1.58 – 1.48 (m, 2H, H-C), 1.44 – 1.20 (m, 20H, H-D bis H-M), 0.87 (t, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 3H, H-N). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 125 MHz) [ppm]: 160.2 (II), 159.2 (4), 149.4 (1'), 149.1 (VI), 146.8 (7'), 137.4 (6'), 136.4 (IV), 131.7 (1), 128.7 (2), 128.5 (5'), 125.7 (4'), 125.4 (3'), 125.2 (2'), 122.7 (V), 121.9 (III), 114.4 (3), 68.3 (A), 60.4 (I), 54.9 (8'), 32.0 (L), 29.8 29.8 29.7 29.5 29.5 (B, D – K), 26.2 (C), 22.8 (M), 14.2 (N). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 890.5480 gef.: 890.5465. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2921, 2851, 1606, 1588, 1569, 1532, 1513, 1470, 1454, 1431, 1362, 1286, 1243, 1173, 1146, 1123, 1089, 1046, 993, 975, 839, 755, 664, 628, 615, 514, 402.

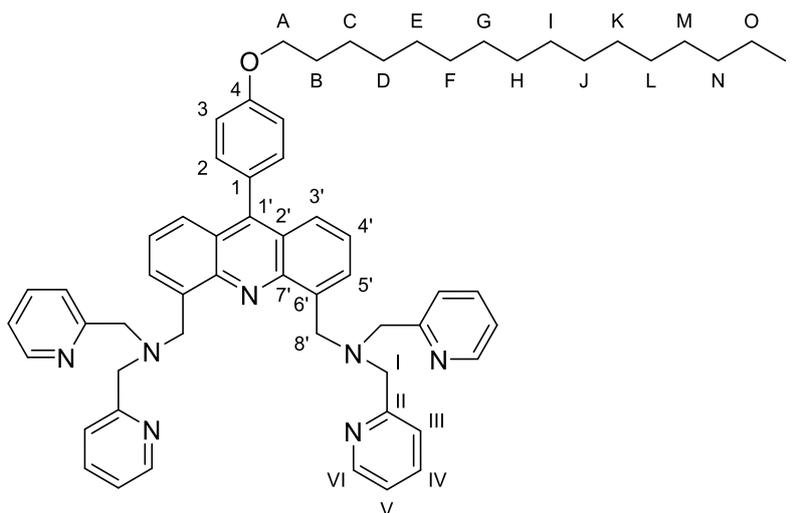
Synthese von 1,1'-(9-(4-(Hexadecyloxy)phenyl)acridin-4,5-diyl)bis(N,N-bis(pyridine-2-yl)methyl)ethanamin) 22c

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV V** durchgeführt. Es wurden 211 mg (310 μ mol, 1.0 Äquiv.) 4,5-Bis(brommethyl)-9-(4-(hexadecyloxy)phenyl)acridin, 120 mg (846 μ mol, 1.95 Äquiv.) Di-(2-picolyl)amin, sowie 474 mg (1.45 mmol, 4.7 Äquiv.) Cäsiumcarbonat eingesetzt.

Ausbeute: 205 mg (223 μ mol, 72 %) eines braunen Harzes. **Summenformel:** C₆₁H₇₁N₇O.

Molmasse: 918.287 g/mol. **R_f-Wert:** 0.35 (CH₂Cl₂:MeOH:Et₃N 250:2.5:5.0 v/v/v).

EXPERIMENTELLER TEIL



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) [ppm]: 8.51 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, 4H, H-VI), 8.11 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, 2H, H-3'), 7.66 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, 4H, H-IV), 7.64 – 7.58 (m, 6H, H-4', H-III), 7.41 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, 6.8 Hz, 2H, H-5'), 7.32 – 7.28 (m, 2H, H-2), 7.12 – 7.07 (m, 6H, H-3, H-V), 4.69 (s, 4H, H-8'), 4.08 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, 2H, H-A), 4.03 (s, 8H, H-I), 1.91 – 1.83 (m, 2H, H-B), 1.57 – 1.48 (m, 2H, H-C), 1.45 – 1.19 (m, 24H, H-D bis H-O), 0.87 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, 3H, H-P). **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3 , 125 MHz) [ppm]: 160.2 (II), 159.2 (4), 149.4 (1'), 149.1 (VI), 146.8 (7'), 137.4 (6'), 136.5 (IV), 131.8 (1), 128.8 (2), 128.5 (5'), 125.8 (4'), 125.4 (3'), 125.2 (2'), 122.7 (V), 121.9 (III), 114.4 (3), 68.3 (A), 60.4 (I), 54.8 (8'), 32.0 (N), 29.8 29.8 29.8 29.7 29.7 29.6 29.5 (B, D – M), 26.3 (C), 22.8 (O), 14.2 (P). **MS** (ESI-HR): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 918.5793 gef.: 918.5790. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2921, 2851, 1606, 1588, 1568, 1542, 1513, 1470, 1454, 1432, 1376, 1286, 1244, 1173, 1147, 1124, 1046, 994, 975, 838, 760, 614.

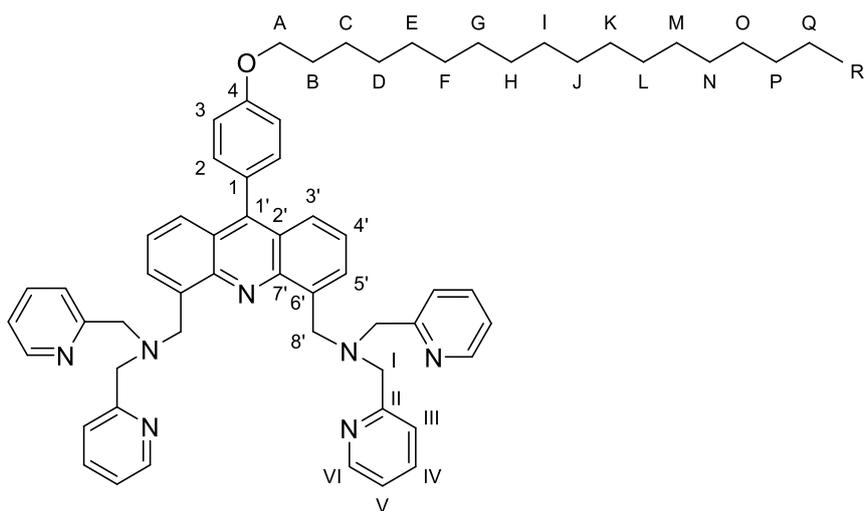
Synthese von 1,1'-(9-(4-(Octadecyloxy)phenyl)acridin-4,5-diyl)bis(N,N-bis(pyridine-2-ylmethyl)methanamin) 22d

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV V** durchgeführt. Es wurden 208 mg (293 μmol , 1.0 Äquiv.) 4,5-Bis(brommethyl)-9-(4-(octadecyloxy)phenyl)acridin, 113 mg (571 μmol , 1.95 Äquiv.) Di-(2-picoly)amin, sowie 446 mg (1.37 mmol, 4.7 Äquiv.) Cäsiumcarbonat eingesetzt.

Ausbeute: 180 mg (190 μmol , 65 %) eines braunen Harzes. **Summenformel:** $\text{C}_{63}\text{H}_{75}\text{N}_7\text{O}$.

Molmasse: 946.341 g/mol. **R_f -Wert:** 0.35 (CH_2Cl_2 :MeOH:Et₃N 250:2.5:5.0 v/v/v).

EXPERIMENTELLER TEIL



¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 8.51 (dt, ³J_{HH} = 5.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, 4H, H-VI), 8.11 (dd, ³J_{HH} = 6.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, 2H, H-3'), 7.68 – 7.65 (m, 4H, H-IV), 7.65 – 7.58 (m, 6H, H-4', H-III), 7.41 (dd, ³J_{HH} = 8.8 Hz, 6.8 Hz, 2H, H-5'), 7.32 – 7.28 (m, 2H, H-2), 7.10 (td, ³J_{HH} = 5.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, 6H, H-3, H-V), 4.68 (s, 4H, H-8'), 4.08 (t, ³J_{HH} = 6.5 Hz, 2H, H-A), 4.02 (s, 8H, H-I), 1.87 (p, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 2H, H-B), 1.58 – 1.48 (m, 2H, H-C), 1.43 – 1.20 (m, 28H, H-D bis H-Q), 0.87 /t, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 3H, H-R). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 125 MHz) [ppm]: 160.3 (II), 159.3 (4), 149.5 (1'), 149.2 (VI), 146.8 (7'), 137.4 (6'), 136.5 (IV), 131.8 (1), 128.8 (2), 128.6 (5'), 125.8 (4'), 125.4 (3'), 125.3 (2'), 122.8 (V), 121.9 (III), 114.5 (3), 68.3 (A), 60.5 (I), 54.9 (8'), 32.0 (P), 29.8 29.8 29.8 29.6 29.5 (B, D – O), 26.3 (C), 22.8 (Q), 14.3 (R). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 946.6106 gef.: 946.6180. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2921, 2850, 1677, 1607, 1588, 1569, 1533, 1513, 1470, 1454, 1431, 1362, 1286, 1244, 1173, 1146, 1124, 1090, 1046, 933, 975, 839, 759, 664, 628, 614, 514, 403.

Synthese von 2-(2-Bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)isoindolin-1,3-dion **48**

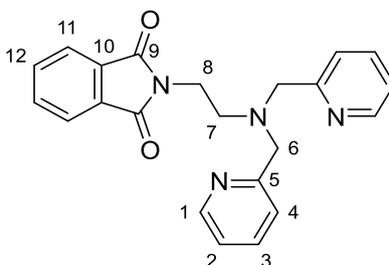
Es wurden 966 mg (5.00 mmol, 1.0 Äquiv.) Di-(2-picolyl)amin in 20 mL absolutem Acetonitril vorgelegt und mit 690 μ L (5.00 mmol, 1.0 Äquiv.) Triethylamin versetzt. Anschließend wurden 1.53 g (6.00 mmol, 1.2 Äquiv.) 2-(2-Bromethyl)isoindolin-1,3-dion hinzugegeben und das Gesamtgemisch wurde für 48 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wurde eingengt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Es wurde dreimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde eingengt und der Rückstand in Salzsäure (2 M) gelöst. Es wurde fünfmal mit Dichlormethan gewaschen. Die wässrige Phase wurde so lange mit festem Natriumhydrogencarbonat versetzt bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war. Nach

EXPERIMENTELLER TEIL

der Neutralisation wurde fünfmal mit Dichlormethan extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt.

Ausbeute: 1.29 g (3.45 mmol, 69 %) eines braunen Feststoffes. **Summenformel:** C₂₂H₂₀N₄O₂.

Molmasse: 372.428 g/mol. **R_f-Wert:** 0.45 (CH₂Cl₂:MeOH 20:1 v/v).



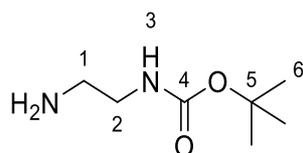
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 8.43 (ddd, ³J_{HH} = 4.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.9 Hz, ⁵J_{HH} = 0.9 Hz, 2H, H-1), 7.82 (dd, ³J_{HH} = 5.4 Hz, ⁴J_{HH} = 3.1 Hz, 2H, H-11), 7.73 (dd, ³J_{HH} = 5.5 Hz, ⁴J_{HH} = 3.0 Hz, 2H, H-12), 7.40 (td, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, 2H, H-3), 7.33 (dt, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 2H, H-4), 7.05 (ddd, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ³J_{HH} = 4.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, 2H, H-2), 3.85 (s, 4H, H-6), 3.83 (t, ³J_{HH} = 6.1 Hz, 2H, H-8), 2.85 (t, ³J_{HH} = 6.0 Hz, 2H, H-7). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 125 MHz) [ppm]: 168.2 (9), 159.5 (5), 149.0 (1), 136.3 (3), 133.9 (12), 132.4 (10), 123.2 (4), 123.1 (11), 122.1 (2), 60.4 (6), 51.8 (7), 36.3 (8). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 373.1659 gef.: 373.1734. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3054, 3018, 2937, 2890, 2810, 1768, 1707, 1588, 1567, 1471, 1433, 1393, 1373, 1353, 1319, 1298, 1074, 1044, 976, 779, 757, 720, 695, 613, 529, 406.

Synthese von *tert*-Butyl(2-aminoethyl)carbamate 42

Es wurden 20.0 mL (300 mmol, 10.0 Äquiv.) Ethan-1,2-diamin in 100 mL absolutem Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Über einen Zeitraum von 3 Stunden wurden 6.55 g (30.0 mmol, 1.0 Äquiv.) Di-*tert*-butyldicarbonat, gelöst in 30 mL absolutem Dichlormethan, langsam hinzuge tropft. Anschließend wurde die Kühlung entfernt und das Gesamtgemisch wurde für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wurde entfernt und der Rückstand in gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung aufgenommen. Es wurde fünfmal mit Dichlormethan extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt.

Ausbeute: 4.81 g (30.0 mmol, quantitativer Umsatz) eines farblosen Öls. **Summenformel:** C₇H₁₆N₂O₂. **Molmasse:** 160.217 g/mol. **R_f-Wert:** 0.20 (CH₂Cl₂:MeOH 10:1 v/v).

EXPERIMENTELLER TEIL



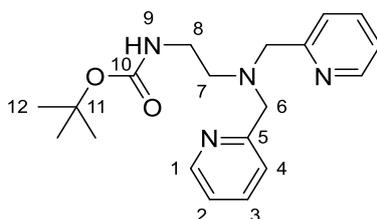
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) [ppm]: 4.95 (s, 1H, H-3), 3.14 (q, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, 2H, H-2), 2.77 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ Hz, 2H, H-1), 1.42 (s, 9H, H-6). **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3 , 125 MHz) [ppm]: 156.3 (4), 79.3 (5), 43.6 (2), 42.0 (1), 28.5 (6). **MS** (ESI-HR): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 161.1285 gef.: 161.1286. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3355, 2974, 2932, 2867, 1680, 1567, 1520, 1460, 1445, 1390, 1365, 1318, 1276, 1242, 1159, 1058, 1040, 983, 915, 871, 794, 782, 761, 705, 623, 523, 462, 429.

Synthese von *tert*-Butyl(2-(bis(pyridine-2-ylmethyl)amino)ethyl)carbamat 45

Es wurden 1.81 g (11.5 mmol, 2.3 Äquiv.) 2-Chlormethylpyridin Hydrochlorid in 20 mL Natronlauge (5 M) gelöst und mit 804 mg (5.02 mmol, 1.0 Äquiv.) *tert*-Butyl(2-aminoethyl)carbamate, gelöst in 10 mL Natronlauge (5 M), versetzt. Das Gesamtgemisch wurde für 5 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase zunächst mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung sowie anschließend dreimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH_2Cl_2 :MeOH 19:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 1.63 g (4.76 mmol, 95 %) eines braunen Öls. **Summenformel:** $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$.

Molmasse: 160.217 g/mol. **R_f -Wert:** 0.50 (CH_2Cl_2 :MeOH 19:1 v/v).



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) [ppm]: 8.53 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, $^5J_{\text{HH}} = 0.9$ Hz, 2H, H-1), 7.62 (td, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, 2H, H-3), 7.40 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, 2H, H-4), 7.14 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, 2H, H-2), 5.81 (s, 1H, H-9), 3.85 (s, 4H, H-6), 3.22 (q, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Hz, 2H, H-8), 2.69 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ Hz, 2H, H-7), 1.43 (s, 9H, H-12). **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3 , 100 MHz) [ppm]: 159.4 (10), 156.3 (5), 149.2 (1), 136.6 (3), 123.2 (4), 122.2 (2), 78.8 (11), 60.3 (6), 53.6 (7), 38.6 (8), 28.6 (12). **MS** (ESI-HR): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 343.2129 gef.: 343.2131.

EXPERIMENTELLER TEIL

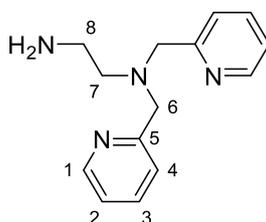
Synthese von N^1,N^1 -Bis(pyridin-2-ylmethyl)ethan-1,2-diamin 46

Variante 1: Es wurden 4.54 g (12.2 mmol, 1.0 Äquiv.) 2-(2-Bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)isoindolin-1,3-dion in 40 mL Ethanol gelöst, mit 782 μ L (24.4 mmol, 2.0 Äquiv.) Hydrazin Hydrat (80 %, entspricht 51 % Hydrazin) versetzt und für 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wurde mit Salzsäure (1 M) versetzt und für 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde filtriert und das Filtrat eingengt. Der wässrige Rückstand wurde mit Natronlauge (1 M) auf einen pH-Wert von 11 eingestellt. Es wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an neutralem Aluminiumoxid (Aktivierungsstufe III) gereinigt. Das Rohprodukt wurde in Ethylacetat gelöst und mit mehreren Säulenvolumina Ethylacetat gewaschen. Anschließend wurde mit Methanol eluiert und unter vermindertem Druck eingengt.

Ausbeute: 2.67 g (11.0 mmol, 90 %) eines braunen Öls. **Summenformel:** $C_{14}H_{18}N_4O_2$.
Molmasse: 242.326 g/mol.

Variante 2: Es wurden 1.63 g (4.76 mmol, 1.0 Äquiv.) *tert*-Butyl(2-(bis(pyridine-2-ylmethyl)amino)ethyl)-carbammat in 10 mL Dichlormethan gelöst und mit 5.00 mL (65.0 mmol, 14.0 Äquiv.) Trifluoressigsäure versetzt. Das Gemisch wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Natronlauge (5 M) versetzt. Es wurde mehrfach mit Dichlormethan extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt.

Ausbeute: 970 mg (4.00 mmol, 84 %) eines braunen Öls. **Summenformel:** $C_{14}H_{18}N_4O_2$.
Molmasse: 242.326 g/mol. **R_f-Wert:** 0.35 (CH_2Cl_2 :MeOH 8:1 v/v).



1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) [ppm]: 8.52 (ddd, $^3J_{HH} = 4.9$ Hz, $^4J_{HH} = 1.8$ Hz, $^5J_{HH} = 0.9$ Hz, 2H, H-1), 7.59 (td, $^3J_{HH} = 7.7$ Hz, $^4J_{HH} = 1.8$ Hz, 2H, H-3), 7.35 (dd, $^3J_{HH} = 7.9$ Hz, 1.1 Hz, 2H, H-4), 7.12 (ddd, $^3J_{HH} = 7.5$ Hz, $^3J_{HH} = 4.9$ Hz, $^4J_{HH} = 1.2$ Hz, 2H, H-2), 3.87 (s, 4H, H-6), 2.98 – 2.90 (m, 2H, H-8), 2.87 – 2.79 (m, 2H, H-7). **^{13}C -NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz) [ppm]: 159.4 (5), 149.1 (1), 136.7 (3), 123.2

EXPERIMENTELLER TEIL

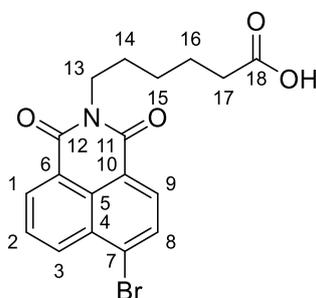
(4), 122.2 (2), 60.4 (6), 55.7 (7), 39.2 (8). **MS** (ESI-HR): m/z $[M+H]^+$ ber.: 243.1604 gef.: 243.1610.

Synthese von 6-(6-Brom-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*))hexansäure 77

Es wurden 2.77 g (10.0 mmol, 1.0 Äquiv.) 6-Brom-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochromen-1,3-dion in 150 mL Ethanol gelöst und mit 1.43 g (10.1 mmol, 1.01 Äquiv.) 6-Aminohexansäure versetzt. Das Gemisch wurde für 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die gelbe Lösung wurde filtriert und der Feststoff mehrfach aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 3.18 g (8.16 mmol, 81 %) eines weißen Feststoffes. **Summenformel:** C₁₈H₁₆BrNO₄.

Molmasse: 390.233 g/mol. **R_f-Wert:** 0.20 (CH₂Cl₂:MeOH 9:1 v/v).



¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) [ppm]: 11.97 (*bs*, 1H, -COOH), 8.54 (*dd*, ³*J*_{HH} = 7.3 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-1), 8.51 (*dd*, ³*J*_{HH} = 8.5 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-3), 8.30 (*d*, ³*J*_{HH} = 7.9 Hz, 1H, H-9), 8.19 (*d*, ³*J*_{HH} = 7.9 Hz, 1H, H-8), 7.97 (*dd*, ³*J*_{HH} = 8.5 Hz, ⁴*J*_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-2), 3.99 (*t*, ³*J*_{HH} = 7.4 Hz, 2H, H-13), 2.19 (*t*, ³*J*_{HH} = 7.3 Hz, H-17), 1.65 – 1.48 (*m*, 4H, H-14, H-15), 1.36 – 1.28 (*m*, 2H, H-16). **¹³C-NMR** (DMSO-*d*₆, 100 MHz) [ppm]: 174.4 (18), 162.9 (11, 12), 133.0 (8), 132.6 (5), 131.6 (10), 131.4 (4), 131.0 (3), 129.9 (6), 128.9 (9), 128.4 (2), 122.8 (1), 122.1 (7), 35.6 (13) 33.5 (17), 27.2 (14), 26.0 (15), 24.2 (16). **MS** (ESI-HR): m/z $[M+Na]^+$ ber.: 412.0160 gef.: 412.0172. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2937, 2856, 1703, 1656, 1616, 1588, 1567, 1341, 1318, 1303, 1258, 1231, 1210, 1188, 1155, 1110, 1069, 1043, 934, 890, 848, 780, 748, 731, 715, 386.

Synthese von 6-(6-((2-(Bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl))hexansäure 14

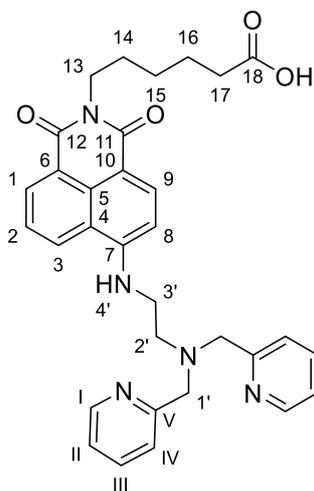
Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV VII** durchgeführt. Es wurden 110 mg (281 μ mol, 1.0 Äquiv.) 6-(6-Brom-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*))hexansäure, 249 mg (1.02 mmol, 3.6 Äquiv.) *N*¹,*N*¹-Bis(pyridin-2-ylmethyl)ethan-1,2-diamin sowie 623 μ L

EXPERIMENTELLER TEIL

(4.50 mmol, 16.0 Äquiv.) Triethylamin in 15 mL Methylglycol eingesetzt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH 10:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 151 mg (273 μ mol, 96 %) eines gelben Feststoffes. **Summenformel:** C₃₂H₃₃N₅O₄.

Molmasse: 551.647 g/mol. **R_f-Wert:** 0.15 (CH₂Cl₂:MeOH 10:1 v/v).



¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz) [ppm]: 11.97 (*bs*, 1H, -COOH), 8.70 (*dd*, ³*J*_{HH} = 8.6 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-1), 8.51 (*dd*, ³*J*_{HH} = 4.8 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1.8 Hz, 2H, H-I), 8.46 (*dd*, ³*J*_{HH} = 7.3 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1.0 Hz, 1H, H-3), 8.19 (*d*, ³*J*_{HH} = 8.5 Hz, 1H, H-9), 7.85 (*t*, ³*J*_{HH} = 5.4 Hz, 1H, H-4'), 7.74 (*dd*, ³*J*_{HH} = 8.4 Hz, 7.3 Hz, 1H, H-2), 7.66 (*td*, ³*J*_{HH} = 7.6 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1.8 Hz, 2H, H-III), 7.52 (*dt*, ³*J*_{HH} = 7.8 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1.1 Hz, 2H, H-IV), 7.23 (*ddd*, ³*J*_{HH} = 7.5 Hz, ³*J*_{HH} = 4.8 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1.2 Hz, 2H, H-II), 6.68 (*d*, ³*J*_{HH} = 8.6 Hz, 1H, H-8), 4.01 (*t*, ³*J*_{HH} = 7.5 Hz, 2H, H-13), 3.54 (*t*, ³*J*_{HH} = 6.2 Hz, 2H, H-3'), 2.86 (*t*, ³*J*_{HH} = 6.6 Hz, 2H, H-2'), 2.19 (*t*, ³*J*_{HH} = 7.3 Hz, 2H, H-17), 1.61 (*p*, ³*J*_{HH} = 7.6 Hz, 2H, H-14), 1.54 (*p*, ³*J*_{HH} = 7.4 Hz, 2H, H-16), 1.33 (*p*, ³*J*_{HH} = 7.5 Hz, 2H, H-15). **¹³C-NMR** (DMSO-*d*₆, 150 MHz) [ppm]: 172.9 (18), 163.7 (11, 12), 159.1 (V), 148.8 (I), 145.1 (7), 136.5 (III), 134.3 (9), 131.2 (5), 131.1 (3), 126.3 (4), 124.4 (6), 128.7 (1), 124.8 (2), 122.8 (IV), 122.2 (II), 114.9 (10), 103.9 (8), 59.6 (1'), 50.9 (2'), 46.0 (3'), 42.2 (13), 35.2 (17), 27.4 (14), 26.1 (15), 24.4 (16). **MS** (ESI-HR): *m/z* [M+H]⁺ ber.: 552.2605 gef.: 552.2616. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3305, 3057, 2954, 2917, 2849, 1916, 1719, 1680, 1637, 1615, 1580, 1549, 1464, 1430, 1381, 1357, 1289, 1259, 1242, 1208, 1189, 1149, 1091, 1070, 1050, 1013, 846, 799, 771, 756, 729, 609, 581, 496, 389.

Synthese von 6-(6-Brom-1,3-dioxo-1H-benzo[de]isochinolin-2(3H)-yl)hexansäuremethylester

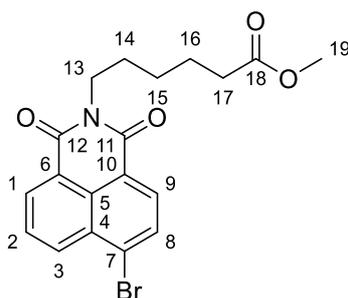
Es wurden 930 mg (2.38 mmol, 1.0 Äquiv.) 6-(6-Brom-1,3-dioxo-1H-benzo[de]isochinolin-2(3H)hexansäure in 20 mL absolutem Methanol gelöst, mit katalytischen Mengen an

EXPERIMENTELLER TEIL

konzentrierter Schwefelsäure versetzt und für 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingeeengt, in Dichlormethan aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Anschließend wurde mehrfach mit Dichlormethan extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt.

Ausbeute: 947 mg (2.34 mmol, 98 %) eines farblosen Feststoffes. **Summenformel:** C₁₉H₁₈NO₄.

Molmasse: 404.260 g/mol. **R_f-Wert:** 0.85 (CH₂Cl₂:MeOH 20:1 v/v).



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) [ppm]: 8.65 (dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-1), 8.56 (dd, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-3), 8.40 (d, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 1H, H-9), 8.03 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H, H-8), 7.84 (dd, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ⁴J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-2), 4.21 – 4.12 (m, 2H, H-13), 3.65 (s, 3H, H-19), 2.33 (t, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 2H, H-17), 1.81 – 1.65 (m, 4H, H-14, H-16), 1.52- 1.40 (m, H-15). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 150 MHz) [ppm]: 174.2 (18), 163.7 (11, 12), 133.4 (3), 132.2 (1), 131.4 (9), 131.3 (8), 130.8 (4), 130.4 (7), 129.2 (5), 128.2 (2), 123.3 (6), 122.4 (10), 51.6 (19), 40.4 (13), 34.1 (17), 27.8 (14), 26.8 (15), 24.8 (16). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 404.0492 gef.: 404.0429. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3063, 2958, 2935, 2862, 1734, 1697, 1657, 1613, 1587, 1567, 1434, 1397, 1385, 1361, 1343, 1316, 1269, 1221, 1164, 1120, 1063, 1042, 1021, 1006, 974, 959, 916, 884, 858, 783, 750, 733, 711, 661, 594, 565, 516, 478, 430, 415, 382.

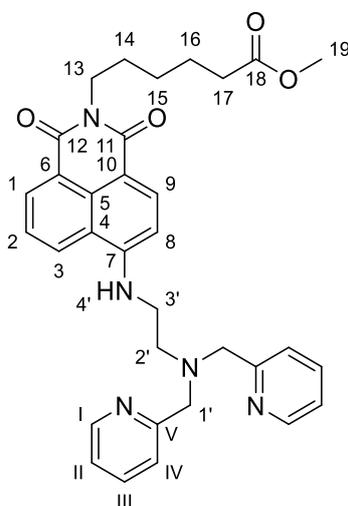
Synthese von 6-(6-((2-(Bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo-1H-benzo[de]isochinolin-2(3H)-yl)hexansäuremethylester

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV VII** durchgeführt. Es wurden 404 mg (1.00 mmol, 1.0 Äquiv.) 6-(6-Brom-1,3-dioxo-1H-benzo[de]isochinolin-2(3H)-yl)hexansäuremethylester, 363 mg (1.50 mmol, 1.5 Äquiv.) N¹,N¹-Bis(pyridin-2-ylmethyl)ethan-1,2-diamin sowie 350 μ L (2.50 mmol, 2.5 Äquiv.) Triethylamin in 15 mL Methylglycol eingesetzt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH 25:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

EXPERIMENTELLER TEIL

Ausbeute: 422 mg (746 μ mol, 75 %) eines braunen Harzes. **Summenformel:** C₃₃H₃₅N₅O₄.

Molmasse: 565.674 g/mol. **R_f-Wert:** 0.45 (CH₂Cl₂:MeOH 25:1 v/v).



¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) [ppm]: 8.72 (dd, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-3), 8.51 (dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, 1H, H-1), 8.49 (dd, ³J_{HH} = 4.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, 2H, H-I), 8.29 (d, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 1H, H-9), 7.79 (t, ³J_{HH} = 4.0 Hz, 1H, H-4'), 7.60 (dd, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-2), 7.48 (td, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, 2H, H-III), 7.30 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 2H, H-IV), 7.06 (ddd, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ³J_{HH} = 4.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 2H, H-II), 6.43 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 1H, H-8), 4.07 (t, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 2H, H-13), 3.92 (s, 4H, H-1'), 3.56 (s, 3H, H-19), 3.33 – 3.28 (m, 2H, H-3'), 2.98 – 2.93 (m, 2H, H-2'), 2.25 (t, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 2H, H-17), 1.67 (p, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 2H, H-14), 1.62 (p, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 2H, H-16), 1.41 – 1.34 (m, 2H, H-15). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 150 MHz) [ppm]: 174.0 (18), 164.7 (12), 164.0 (11), 158.7 (V), 150.4 (7), 149.1 (I), 136.6 (III), 134.7 (9), 130.9 (1), 129.9 (5), 127.6 (3), 124.2 (2), 123.2 (IV), 122.7 (6), 122.3 (II), 120.7 (4), 108.9 (10), 103.8 (8), 59.6 (1'), 50.9 (2'), 40.9 (3'), 39.7 (13), 33.9 (17), 27.8 (14), 26.6 (15), 24.6 (16). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 566.2792 gef.: 566.2762.

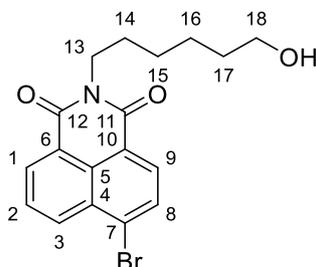
Synthese von 6-Brom-2-(6-hydroxyhexyl)-1H-benzo[de]isochinolin-1,3(2H)-dion 142

Es wurden 2.09 g (5.22 mmol, 1.0 Äquiv.) 6-(6-Brom-1,3-dioxo-1H-benzo[de]isochinolin-2(3H)hexansäure in 40 mL absolutem THF gelöst und bei 0 °C mit 2.47 mL (26.1 mmol, 5.0 Äquiv.) Dimethylsulfid-Boran versetzt. Das Gesamtgemisch wurde für 24 Stunden gerührt, wobei es sich langsam auf Raumtemperatur erwärmte. Durch Zugabe von Eis wurde die Reaktion beendet und mittels Kälteedestillation eingengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung

EXPERIMENTELLER TEIL

gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH 19:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 1.92 g (5.12 mmol, 98 %) eines farblosen Feststoffes. **Summenformel:** C₁₈H₁₈BrNO₃. **Molmasse:** 376.250 g/mol. **R_f-Wert:** 0.65 (CH₂Cl₂:MeOH 19:1 v/v).



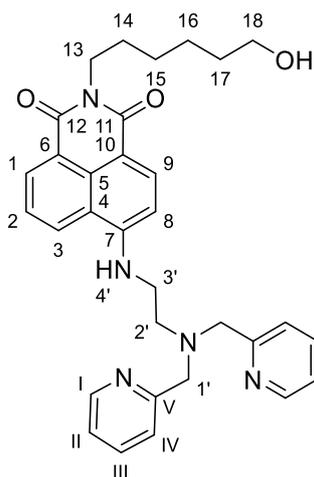
¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) [ppm]: 8.41 (dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-1), 8.36 (dd, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-3), 8.16 (d, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 1H, H-9), 8.06 (d, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 1H, H-8), 7.86 (dd, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-2), 4.36 (t, ³J_{HH} = 5.2 Hz, 1H, -OH), 3.98 – 3.89 (m, 2H, H-13), 3.39 – 3.35 (m, 2H, H-18), 1.62 – 1.55 (m, 2H, H-14), 1.40 (q, ³J_{HH} = 6.2 Hz, 2H, H-17), 1.36 – 1.26 (m, 4H, H-15, H-16). **¹³C-NMR** (DMSO-*d*₆, 100 MHz) [ppm]: 162.7 (11, 12) 132.4 (2), 131.4 (1), 131.2 (8), 130.8 (10), 129.6 (9), 129.1 (4), 128.6 (6), 128.0 (3), 122.5 (7), 121.8 (5), 60.7 (18), 39.9 (13), 32.4 (17), 27.5 (14), 26.5 (15), 25.3 (16). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 376.0543 gef.: 376.0513. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3335, 2932, 2853, 1696, 1653, 1615, 1588, 1569, 1501, 1459, 1434, 1381, 1342, 1277, 1253, 1231, 1153, 1101, 1068, 1044, 973, 923, 899, 848, 778, 749, 730, 711, 661, 567, 531, 497, 480, 421, 387.

Synthese von 6-((2-Bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-2-(6-hydroxyhexyl)-1H-benzo[de]isochinolin-1,3(2H)-dion 143

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV VII** durchgeführt. Es wurden 752 mg (2.00 mmol, 1.0 Äquiv.) 6-Brom-2-(6-hydroxyhexyl)-1H-benzo[de]isochinolin-1,3(2H)-dion, 533 mg (2.20 mmol, 1.1 Äquiv.) *N*¹,*N*¹-Bis(pyridin-2-ylmethyl)ethan-1,2-diamin sowie 4.00 mL (35.0 mmol, 16.0 Äquiv.) Triethylamin in 25 mL Methylglycol eingesetzt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH 10:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 544 mg (1.01 mmol, 51 %) eines braunen Öls. **Summenformel:** C₃₂H₃₅N₅O₃. **Molmasse:** 537.664 g/mol. **R_f-Wert:** 0.15 (CH₂Cl₂:MeOH 10:1 v/v).

EXPERIMENTELLER TEIL



¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) [ppm]: 8.81 (dd, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-3), 8.61 (dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-1), 8.57 – 8.54 (m, 2H, H-I), 8.40 (d, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 1H, H-9), 7.88 – 7.83 (m, 1H, H-4'), 7.69 (dd, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, H-2), 7.55 (td, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, 2H, H-III), 7.40 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 2H, H-IV), 7.14 (ddd, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ³J_{HH} = 4.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 2H, H-II), 6.52 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 1H, H-8), 4.23 – 4.11 (m, 2H, H-13), 4.04 (s, 4H, H-1'), 3.63 (t, ³J_{HH} = 6.5 Hz, 2H, H-18), 3.42 (bs, 2H, H-3'), 3.11 (bs, 2H, H-2'), 1.80 – 1.71 (m, 2H, H-14), 1.59 (p, 2H, H-17), 1.48 – 1.43 (m, 4H, H-15, H-16). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 150 MHz) [ppm]: 165.1 (12), 164.5 (11), 150.5 (5), 149.3 (I), 136.9 (III), 134.9 (9), 133.1 (7), 131.2 (1), 130.2 (6), 127.9 (3), 124.5 (2), 123.7 (IV), 123.0 (II), 122.7 (V), 121.0 (4), 109.4 (10), 104.0 (8), 62.9 (18), 59.8 (1'), 51.1 (2'), 40.9 (3'), 40.0 (13), 32.8 (17), 28.2 (14), 26.7 (15), 25.4 (16). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 538.2813 gef.: 538.2829.

Synthese von 6-((2-(Dibenzylamino)ethyl)amino)-2-(6-(5-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)hexyl)-1H-benzo[de]isochinolin-1,3(2H)-dion 141

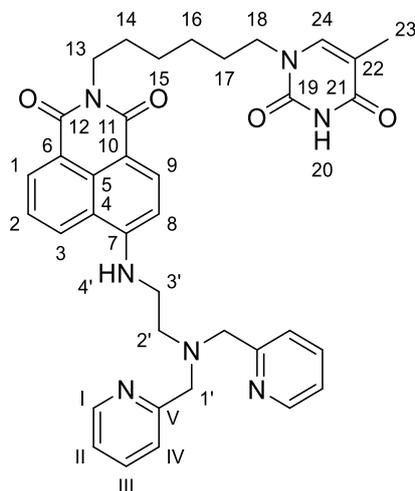
Es wurden 165 mg (720 μmol, 2.0 Äquiv.) 3-Benzoyl-5-methylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion in 15 mL absolutem Acetonitril gelöst und mit 222 mg (850 μmol, 2.5 Äquiv.) Triphenylphosphan sowie 166 μL (850 μmol, 2.5 Äquiv.) Azodicarbonsäurediisopropylester versetzt. Das Gemisch wurde für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 190 mg (340 μmol, 1.0 Äquiv.) 6-((2-Bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-2-(6-hydroxyhexyl)-1H-benzo[de]isochinolin-1,3(2H)-dion hinzugegeben und das Gesamtgemisch für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH 50:1 → 20:1 v/v) an Kieselgel gereinigt. Das saubere Intermediat wurde in 15 mL THF gelöst, mit 5 mL Natronlauge (1 M) versetzt und für 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wurde unter vermindertem

EXPERIMENTELLER TEIL

Druck eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH 30:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 12 mg (18 μmol, 5 %) eines farblosen Feststoffes. **Summenformel:** C₃₇H₃₉N₇O₄.

Molmasse: 645.764 g/mol. **R_f-Wert:** 0.40 (CH₂Cl₂:MeOH 30:1 v/v).



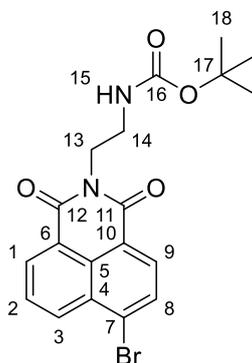
¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) [ppm]: 8.81 (dd, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-3), 8.61 (dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, 1H, H-1), 8.57 (dd, ³J_{HH} = 5.1 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, H-I), 8.40 (d, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 1H, H-9), 8.31 (s, 1H, H-20), 7.87 (s, 1H, H-4'), 7.69 (dd, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-2), 7.56 (td, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, 2H, H-III), 7.39 (d, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 2H, H-IV), 7.14 (ddd, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ³J_{HH} = 4.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 2H, H-II), 6.99 (d, ³J_{HH} = 1.3 Hz, 1H, H-24), 6.53 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 1H, H-8), 4.16 (t, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 2H, H-13), 4.03 (s, 4H, H-1'), 3.67 (t, ³J_{HH} = 7.5 Hz, H-18), 3.42 (bs, 2H, H-3'), 3.10 (bs, 2H, H-2'), 1.91 (d, ³J_{HH} = 1.2 Hz, 3H, H-23), 1.75 (p, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 2H, H-14), 1.69 (p, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 2H, H-17), 1.51 – 1.39 (m, 4H, H-15, H-16). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 150 MHz) [ppm]: 165.1 (19, 21), 164.4 (12), 164.1 (11), 150.7 (22), 150.6 (7), 149.4 (I), 140.6 (24), 136.9 (III), 134.9 (9), 131.2 (1), 130.2 (5), 127.9 (3), 124.5 (2), 123.6 (IV), 123.0 (V), 122.6 (II), 121.0 (6), 110.6 (4), 109.3 (10), 104.1 (8), 59.8 (1'), 51.1 (2'), 48.6 (18), 41.1 (3'), 40.0 (13), 29.0 (17), 28.0 (14), 26.7 (15), 26.2 (16), 12.5 (23). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 646.3136 gef.: 646.3177.

Synthese von *tert*-Butyl(2-(6-brom-1,3-dioxo-1H-benzo[de]isochinolin-2(3H)-yl)ethyl)carbamate 51

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV VI** durchgeführt. Es wurden 2.708 g (9.773 mmol, 1.0 Äquiv.) 6-Brom-1H,3H-benzo[de]isochromen-1,3-dion und 2.422 g (15.12 mmol, 1.5 Äquiv.) *tert*-Butyl(2-aminoethyl)carbamate in 150 mL Ethanol eingesetzt.

EXPERIMENTELLER TEIL

Ausbeute: 3.875 g (9.242 mmol, 95 %) eines farblosen Feststoffes. **Summenformel:** C₁₉H₁₉BrN₂O₄. **Molmasse:** 419.275 g/mol. **R_f-Wert:** 0.80 (CH₂Cl₂:MeOH 30:1 v/v).



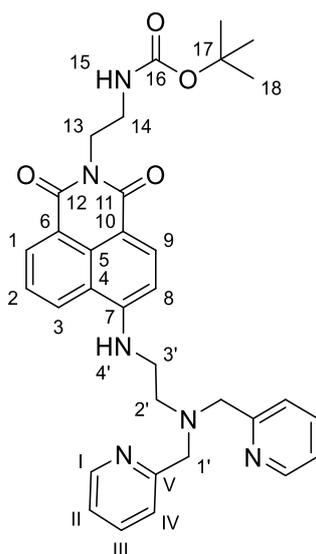
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 8.64 (dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-1), 8.54 (dd, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ³J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-3), 8.39 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H, H-9), 8.02 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H, H-8), 7.83 (dd, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-2), 4.95 (s, 1H, H-15), 4.34 (t, ³J_{HH} = 5.8 Hz, 2H, H-14), 3.53 (q, ³J_{HH} = 5.8 Hz, 2H, H-13), 1.27 (s, 9H, H-18). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 125 MHz) [ppm]: 164.3 (11, 12), 156.5 (16), 133.8 (3), 132.6 (1), 131.8 (9), 131.5 (8), 131.0 (10), 130.8 (6), 129.4 (5), 128.5 (4), 123.3 (2), 122.4 (7), 100.4 (17), 40.4 (14), 39.9 (13), 28.6 (18). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 419.0601 gef.: 419.0569. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3365, 2961, 1699, 1665, 1651, 1614, 1586, 1569, 1520, 1437, 1391, 1365, 1345, 1291, 1272, 1252, 1232, 1170, 1062, 1046, 1016, 986, 886, 870, 846, 776, 717, 668, 599, 424, 392, 380.

Synthese von *tert*-Butyl-(2-(6-((2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)ethyl)carbamate 49

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV VII** durchgeführt. Es wurden 209 mg (500 μ mol, 1.0 Äquiv.) *tert*-Butyl(2-(6-brom-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)ethyl)carbamate, 242 mg (1.00 mmol, 2.0 Äquiv.) *N*¹,*N*¹-Bis(pyridin-2-ylmethyl)ethan-1,2-diamin sowie 623 μ L (4.50 mmol, 9.0 Äquiv.) Triethylamin in 15 mL Methylglycol eingesetzt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH:Net₃ 20:1:0.04 v/v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 86 mg (150 μ mol, 15 %) eines braunen Harzes. **Summenformel:** C₃₂H₃₃N₅O₄. **Molmasse:** 551.647 g/mol. **R_f-Wert:** 0.40 (CH₂Cl₂:MeOH 20:1 v/v).

EXPERIMENTELLER TEIL



¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 8.81 (dd, ³J_{HH} = 8.5 Hz, dd, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-3), 8.62 (dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-1), 8.58 – 8.55 (m, 2H, H-I), 8.40 (d, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 1H, H-9), 7.90 (t, ³J_{HH} = 4.0 Hz, 1H, H-4'), 7.68 (dd, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 1H, H-2), 7.55 (td, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, 2H, H-III), 7.39 – 7.34 (m, 2H, H-IV), 7.14 (ddd, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ³J_{HH} = 4.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 2H, H-II), 6.53 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 1H, H-8), 4.78 (s, 1H, H-15), 4.35 (t, ³J_{HH} = 5.8 Hz, 2H, H-14), 4.00 (s, 4H, H-1'), 3.52 (q, ³J_{HH} = 5.5 Hz, 2H, H-13), 3.42 – 3.36 (m, 2H, H-3'), 3.07 – 3.01 (m, 2H, H-2'), 1.34 (s, 9H, H-18). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 125 MHz) [ppm]: 165.4 (11, 12), 158.9 (16), 158.3 (V), 150.8 (7), 149.4 (I), 136.8 (III), 135.2 (9), 131.4 (1), 130.3 (5), 127.9 (3), 124.4 (2), 123.4 (IV), 122.8 (6), 122.5 (II), 120.9 (4), 109.0 (10), 104.1 (8), 79.0 (17), 59.9 (1'), 51.2 (2'), 41.1 (3'), 40.5 (13), 39.5 (14), 28.5 (18). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 581.2871 gef.: 581.2922.

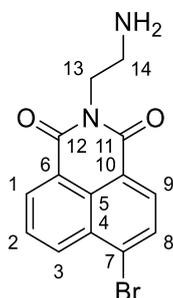
Synthese von 2-(2-Aminoethyl)-6-brom-1H-benzo[de]isochinolin-1,3(2H)-dion 54

Es wurden 1.26 g (3.00 mmol, 1.0 Äquiv.) *tert*-Butyl(2-(6-brom-1,3-dioxo-1H-benzo[de]isochinolin-2(3H)-yl)ethyl)carbammat in 25 mL absolutem Dichlormethan gelöst und mit HCl-Gas versetzt, welches *in situ* bei der Reaktion von Natriumchlorid und konzentrierter Schwefelsäure freigesetzt wurde. Das HCl-Gas wurde 60 Minuten in die Lösung eingeleitet bevor das Reaktionsgemisch mit Natronlauge (1 M) versetzt wurde. Es wurde mit Dichlormethan extrahiert, mit Wasser und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH 9:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

EXPERIMENTELLER TEIL

Ausbeute: 501 mg (1.56 mmol, 95 %) eines gelben Feststoffes. **Summenformel:** C₁₄H₁₁BrN₂O₂.

Molmasse: 319.158 g/mol. **R_f-Wert:** 0.15 (CH₂Cl₂:MeOH 9:1 v/v).



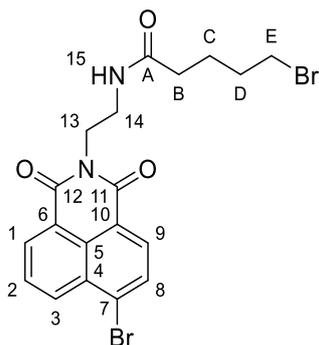
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 8.66 (dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-1), 8.58 (dd, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-3), 8.42 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H, H-9), 8.05 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H, H-8), 7.85 (dd, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 1H, H-2), 4.27 (t, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 2H, H-13), 3.07 (t, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 2H, H-14), 1.42 (s, 2H, -NH₂). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 319.0077 gef.: 319.0099.

Synthese von 5-Brom-N-(2-(6-Brom-1,3-dioxo-1H-benzo[de]isochinolin-2(3H)-yl)ethyl)pentanamid 92

Es wurden 500 mg (1.56 mmol, 1.0 Äquiv.) 2-(2-Aminoethyl)-6-brom-1H-benzo[de]isochinolin-1,3(2H)-dion in 20 mL absolutem Dichlormethan gelöst und mit 3.00 mL (21.6 mmol, 15.0 Äquiv.) Triethylamin versetzt. Anschließend wurden tropfenweise 310 µL (2.35 mmol, 1.5 Äquiv.) 5-Brompentansäurechlorid, gelöst in 5 mL absolutem Dichlormethan, hinzugegeben. Das Gesamtgemisch wurde für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung wurde die Reaktion beendet. Es wurde mit Dichlormethan extrahiert, mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung sowie Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH 40:1 → 20:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 534 mg (1.11 mmol, 71 %) eines farblosen Feststoffes. **Summenformel:** C₁₉H₁₈Br₂N₂O₃. **Molmasse:** 482.172 g/mol. **R_f-Wert:** 0.75 (CH₂Cl₂:MeOH 100:1 v/v).

EXPERIMENTELLER TEIL



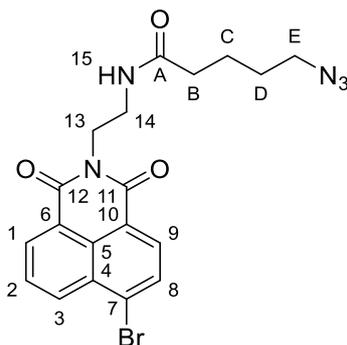
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) [ppm]: 8.67 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, 1H, H-1), 8.60 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz, 1H, H-3), 8.43 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, 1H, H-9), 8.06 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, 1H, H-8), 7.87 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 1H, H-2), 6.08 (s, 1H, H-15), 4.44 – 4.35 (m, 2H, H-13), 3.68 (q, $^3J_{\text{HH}} = 5.4$ Hz, 2H, H-14), 3.29 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 2H, H-E), 2.13 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, 2H, H-B), 1.80 – 1.71 (m, 2H, H-C), 1.70 – 1.59 (m, 2H, H-D). **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3 , 125 MHz) [ppm]: 172.8 (A), 164.4 (11), 164.3 (12), 133.9 (3), 132.6 (1), 131.7 (9), 131.4 (8), 131.1 (7), 130.9 (4), 129.2 (5), 128.3 (2), 122.8 (6), 122.0 (10), 39.8 (13), 39.5 (14), 35.6 (B), 33.3 (E), 32.2 (C), 24.2 (D). **MS** (ESI-HR): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 480.9757 gef.: 480.9784. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3297, 3067, 2942, 2868, 1699, 1650, 1614, 1587, 1587, 1569, 1548, 1504, 1458, 1434, 1401, 1378, 1362, 1346, 1271, 1234, 1184, 1054, 1042, 1016, 939, 877, 866, 780, 750, 730, 714, 667, 647, 568, 420, 379.

Synthese von 5-Azido-*N*-(2-(6-Brom-1,3-dioxo-1*H*-benzo[de]isochinolin-2(3*H*)-yl)-ethyl)pentanamid 90

Es wurden 534 mg (1.11 mmol, 1.0 Äquiv.) 5-Brom-*N*-(2-(6-Brom-1,3-dioxo-1*H*-benzo[de]isochinolin-2(3*H*)-yl)ethyl)pentanamid in 20 mL absolutem Dimethylformamid gelöst und mit 79.0 mg (1.22 mmol, 1.10 Äquiv.) Natriumazid versetzt. Das Gesamtgemisch wurde für 16 Stunden bei 90 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingengt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Es wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH_2Cl_2 :MeOH 40:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 296 mg (667 μmol , 60 %) eines orangen Feststoffes. **Summenformel:** $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{BrN}_5\text{O}_3$. **Molmasse:** 444.289 g/mol. **R_f -Wert:** 0.40 (CH_2Cl_2 :MeOH 40:1 v/v).

EXPERIMENTELLER TEIL



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) [ppm]: 8.67 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, 1H, H-1), 8.61 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, 1H, H-3), 8.43 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, 1H, H-9), 8.07 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, 1H, H-8), 7.87 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 1H, H-2), 6.08 (s, 1H, H-15), 4.43 – 4.37 (m, 2H, H-13), 3.68 (q, $^3J_{\text{HH}} = 5.3$ Hz, 2H, H-14), 3.18 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, 2H, H-E), 2.13 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 2H, H-B), 1.64 – 1.57 (m, 2H, H-C), 1.54 – 1.45 (m, 2H, H-D). **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3 , 125 MHz) [ppm]: 172.8 (A), 164.4 (11, 12), 133.9 (3), 132.5 (1), 131.7 (9), 131.4 (8), 131.0 (7), 130.8 (4), 129.1 (5), 128.3 (2), 122.7 (6), 121.9 (10), 51.1 (E), 39.5 (13), 39.4 (14), 36.0 (B), 28.4 (D), 22.8 (C). **MS** (ESI-HR): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 444.0666 gef.: 444.0688. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3300, 3068, 2947, 2082, 1698, 1645, 1615, 1587, 1569, 1546, 1503, 1457, 1434, 1422, 1402, 1378, 1346, 1271, 1234, 1183, 1100, 1052, 1041, 1016, 938, 877, 865, 780, 750, 730, 714, 666, 569, 419.

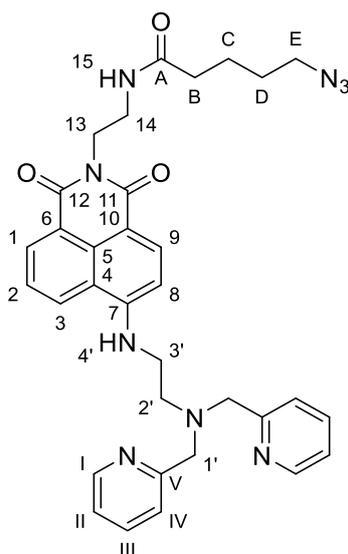
Synthese von 5-Azido-*N*-(2-(6-((2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)ethyl)pentanamid 84

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV VII** durchgeführt. Es wurden 123 mg (280 μmol , 1.0 Äquiv.) 5-Azido-*N*-(2-(6-Brom-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)ethyl)pentanamid, 242 mg (1.00 mmol, 3.6 Äquiv.) *N*¹,*N*¹-Bis(pyridin-2-ylmethyl)ethan-1,2-diamin sowie 623 μL (4.50 mmol, 16.0 Äquiv.) Triethylamin in 15 mL Methylglycol eingesetzt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH_2Cl_2 :MeOH 30:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 48.0 mg (79.0 μmol , 28 %) eines orangen Harzes. **Summenformel:** $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_9\text{O}_3$.

Molmasse: 605.703 g/mol. **R_f -Wert:** 0.25 (CH_2Cl_2 :MeOH 30:1 v/v).

EXPERIMENTELLER TEIL



¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) [ppm]: 8.86 (dd, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-3), 8.61 (dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, 1H, H-1), 8.59 – 8.53 (m, 2H, H-I), 8.39 (d, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 1H, H-9), 8.04 (t, ³J_{HH} = 4.1 Hz, 1H, H-4'), 7.69 (dd, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-2), 7.56 (td, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, 2H, H-III), 7.37 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 2H, H-IV), 7.15 (ddd, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ³J_{HH} = 4.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 2H, H-II), 6.57 – 6.49 (m, 2H, H-8, H-15), 4.42 – 4.32 (m, 2H, H-13), 4.01 (s, 4H, H-1'), 3.64 (q, ³J_{HH} = 4.8 Hz, 2H, H-14), 3.40 (dt, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ³J_{HH} = 4.0 Hz, 2H, H-3'), 3.15 (t, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 2H, H-E), 3.05 (dd, ³J_{HH} = 6.6 Hz, ⁴J_{HH} = 4.4 Hz, 2H, H-2'), 2.15 (t, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 2H, H-B), 1.64 – 1.59 (m, 2H, H-C), 1.54 – 1.46 (m, 2H, H-D). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 150 MHz) [ppm]: 172.8 (A), 165.6 (12), 165.1 (11), 158.8 (V), 151.0 (5), 149.3 (I), 136.9 (III), 135.4 (9), 131.6 (1), 131.1 (6), 130.3 (7), 128.3 (3), 124.5 (2), 123.5 (IV), 122.6 (II), 120.9 (4), 108.5 (10), 104.2 (8), 59.8 (1'), 51.2 (E), 51.0 (2'), 41.1 (3'), 40.3 (14), 39.1 (13), 36.1 (B), 28.4 (D), 22.8 (C). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 606.2936 gef.: 606.2875. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3305, 3066, 2929, 2853, 2093, 1681, 1637, 1577, 1540, 1470, 1429, 1393, 1361, 1347, 1297, 1241, 1184, 1152, 1115, 1047, 994, 926, 832, 770, 756, 636, 614, 582, 554, 502, 472, 451, 403, 382.

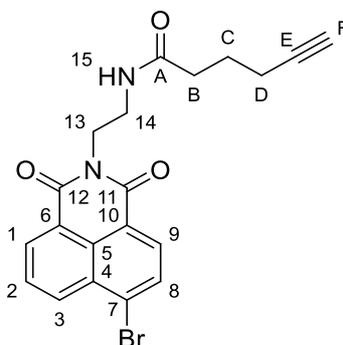
Synthese von *N*-(2-(6-Brom-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)ethyl)-hex-5-inamid **88**

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV VIII** durchgeführt. Es wurden 420 mg (1.00 mmol, 1.0 Äquiv.) *tert*-Butyl(2-(6-brom-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)ethyl)carbammat, 130 μ L (1.20 mmol, 1.2 Äquiv.) Hex-5-insäurechlorid, 770 μ L (10.0 mmol, 10.0 Äquiv.) Trifluoressigsäure sowie 2.70 mL (20.0 mmol, 20.0 Äquiv.) Triethylamin in 20 mL

EXPERIMENTELLER TEIL

absolutem Dichlormethan eingesetzt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH 100:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 364 mg (880 μmol, 88 %) eines farblosen Feststoffes. **Summenformel:** C₂₀H₁₇BrN₂O₃. **Molmasse:** 413.271 g/mol. **R_f-Wert:** 0.85 (CH₂Cl₂:MeOH 100:1 v/v).



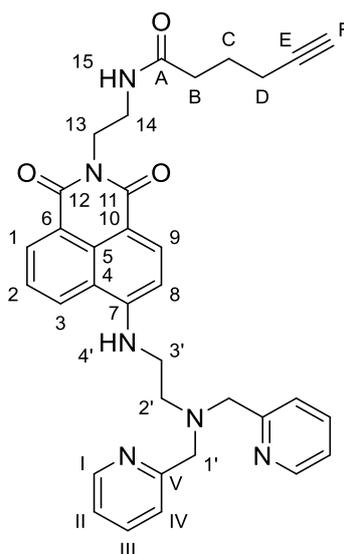
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) [ppm]: 8.66 (dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-1), 8.58 (dd, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-3), 8.42 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H, H-9), 8.05 (d, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 1H, H-8), 7.85 (dd, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-2), 6.10 (bs, 1H, H-15), 4.44 – 4.33 (m, 2H, H-13), 3.67 (q, ³J_{HH} = 5.3 Hz, 2H, H-14), 2.23 (t, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 2H, H-B), 2.14 (td, ³J_{HH} = 6.9 Hz, ⁴J_{HH} = 2.7 Hz, 2H, H-D), 1.90 (t, ⁴J_{HH} = 2.6 Hz, 1H, H-F), 1.74 (p, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 2H, H-C). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 100 MHz) [ppm]: 172.7 (A), 164.4 (11, 12), 133.8 (3), 132.5 (1), 131.7 (9), 131.3 (8), 130.9 (10), 130.9 (6), 129.2 (5), 128.3 (2), 122.9 (4), 122.0 (7), 83.7 (E), 69.1 (F), 39.8 (13), 39.4 (14), 35.2 (B), 24.2 (C), 18.0 (D). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 413.0495 gef.: 413.0462. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3283, 1700, 1658, 1633, 1568, 1567, 1549, 1502, 1432, 1370, 1334, 1231, 1206, 1187, 1166, 1057, 1046, 1025, 967, 850, 781, 750, 730, 716, 644, 578, 561, 426, 414, 396, 382.

Synthese von *N*-(2-(6-((2-(Bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo,1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)ethyl)hex-5-inamid 85

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV VII** durchgeführt. Es wurden 206 mg (500 μmol, 1.0 Äquiv.) *N*-(2-(6-Brom-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)ethyl)-hex-5-inamid, 363 mg (1.50 mmol, 3.0 Äquiv.) *N*¹,*N*¹-Bis(pyridin-2-ylmethyl)ethan-1,2-diamin sowie 623 μL (4.50 mmol, 9.0 Äquiv.) Triethylamin in 15 mL Methylglycol eingesetzt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH 50:1 → 30:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 100 mg (175 μmol, 35 %) eines braunen Harzes. **Summenformel:** C₃₄H₃₄N₆O₃. **Molmasse:** 574.269 g/mol. **R_f-Wert:** 0.20 (CH₂Cl₂:MeOH 50:1 v/v).

EXPERIMENTELLER TEIL



¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 8.80 (dd, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-3), 8-56 (dd, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, 1H, H-1), 8.54 (dt, ³J_{HH} = 4.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, 2H, H-I), 8.34 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 1H, H-9), 7.96 (t, ³J_{HH} = 4.0 Hz, 1H, H-4'), 7.65 (dd, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-2), 7.54 (td, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, 2H, H-III), 7.37 – 7.32 (m, 2H, H-IV), 7.12 (ddd, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ³J_{HH} = 4.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 2H, H-II), 6.55 (t, ³J_{HH} = 4.7 Hz, 1H, H-15), 6.48 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 1H, H-8), 4.40 – 4.32 (m, 2H, H-13), 3.98 (s, 4H, H-1'), 3.61 (q, ³J_{HH} = 4.9 Hz, 2H, H-14), 3.36 (dt, ³J_{HH} = 7.0 Hz, ³J_{HH} = 4.2 Hz, 2H, H-3'), 3.05 – 2.99 (m, 2H, H-2'), 2.23 (t, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 2H, H-B), 2.14 (td, ³J_{HH} = 6.9 Hz, ⁴J_{HH} = 2.6 Hz, 2H, H-D), 1.87 (t, ⁴J_{HH} = 2.6 Hz, 1H, H-F), 1.76 (p, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 2H, H-C). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 125 MHz) [ppm]: 172.5 (A), 165.5 (12), 164.9 (11), 158.8 (V), 150.9 (7), 149.3 (I), 136.7 (III), 135.2 (9), 131.4 (1), 130.2 (5), 128.1 (3), 124.4 (2), 123.4 (IV), 122.5 (II), 120.8 (4), 108.6 (10), 104.1 (8), 83.7 (E), 69.0 (F), 59.8 (1'), 51.1 (2'), 41.1 (3'), 40.1 (14), 39.1 (13), 35.2 (B), 24.2 (C), 18.0 (D). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 575.2765 gef.: 575.2933.

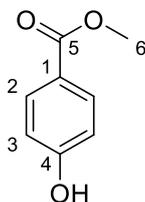
Synthese von 4-Hydroxybenzoesäuremethylester 98

Es wurden 10.07 g (72.94 mmol, 1.0 Äquiv.) 4-Hydroxybenzoesäure in 40 mL absolutem Methanol gelöst, mit einer katalytischen Menge an konzentrierter Schwefelsäure versetzt und für 72 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung wurde die Reaktion beendet. Es wurde mehrfach mit Dichlormethan extrahiert, mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt.

EXPERIMENTELLER TEIL

Ausbeute: 10.34 g (67.94 mmol, 94 %) eines farblosen Feststoffes. **Summenformel:** C₈H₈O₃.

Molmasse: 152.149 g/mol. **R_f-Wert:** 0.70 (CH₂Cl₂:MeOH 20:1 v/v).



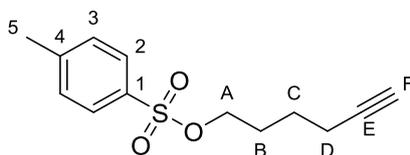
¹H-NMR (MeOD, 600 MHz) [ppm]: 7.95 – 7.78 (m, 2H, H-2), 6.84 – 6.79 (m, 2H, H-3), 3.84 (s, 3H, H-6). **¹³C-NMR** (MeOD, 150 MHz) [ppm]: 168.7 (5), 163.5 (4), 132.7 (2), 122.2 (1), 116.1 (3), 52.2 (6). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 153.0546 gef.: 153.0434. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3283, 2966, 1676, 1605, 1585, 1512, 1432, 1312, 1271, 1229, 1191, 1160, 1103, 954, 848, 769, 696, 636, 615, 508, 422.

Synthese von Hex-5-ynyl-4-methylbenzensulfonat 96

Es wurden 540 μ L (5.00 mmol, 1.0 Äquiv.) Hex-5-in-1-ol in 20 mL absolutem Dichlormethan gelöst und mit 762 μ L (5.50 mmol, 1.1 Äquiv.) Triethylamin, 1.72 g (9.00 mmol, 1.8 Äquiv.) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid und einer katalytischen Menge an 4-(Dimethylamino)pyridin versetzt. Das Gesamtgemisch wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung wurde die Reaktion beendet. Es wurde mehrfach mit Dichlormethan extrahiert, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EE 19:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 1.27 g (5.00 mmol, quant.) eines farblosen Feststoffes. **Summenformel:** C₁₃H₁₆O₃S.

Molmasse: 252.328 g/mol. **R_f-Wert:** 0.75 (PE:EE 19:1 v/v).



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) [ppm]: 7.78 (d, ³J_{HH} = 8.0 Hz, 2H, H-2), 7.34 (d, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 2H, H-3), 4.05 (t, ³J_{HH} = 6.3 Hz, 2H, H-A), 2.44 (s, 3H, H-5), 2.16 (td, ³J_{HH} = 7.0 Hz, ⁴J_{HH} = 2.5 Hz, 2H, H-D), 1.92 (t, ⁴J_{HH} = 2.6 Hz, 1H, H-F), 1.84 – 1.71 (m, 2H, H-B), 1.55 (p, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 2H, H-C). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 100 MHz) [ppm]: 144.9 (4), 133.2 (1), 130.0 (3), 128.0 (2), 83.5 (E), 70.0 (A), 69.1 (F), 27.9 (B), 24.3 (C), 21.8 (5), 17.8 (D). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 253.0893 gef.:

EXPERIMENTELLER TEIL

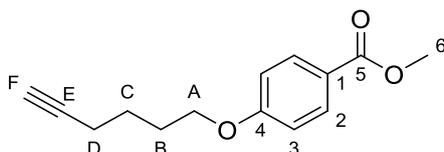
253.0898. IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3290, 1598, 1535, 1171, 1096, 1010, 928, 813, 730, 660, 574, 551, 443.

Synthese von 4-(Hex-5-in-1-yloxy)benzoesäuremethylester 99

Es wurden 745 mg (2.95 mmol, 1.0 Äquiv.) Hex-5-ynyl-4-methylbenzensulfonat in 20 mL absolutem Aceton gelöst und mit 684 mg (4.50 mmol, 1.5 Äquiv.) 4-Hydroxybenzoesäuremethylester sowie 829 mg (6.00 mmol, 2.0 Äquiv.) Kaliumcarbonat versetzt. Das Gesamtgemisch wurde für 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt und anschließend unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EE 19:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 496 mg (2.13 mmol, 72%) eines farblosen Feststoffes. **Summenformel:** $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$.

Molmasse: 232.279 g/mol. **R_f-Wert:** 0.60 (PE:EE 19:1 v/v).



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) [ppm]: 8.01 – 7.93 (m, 2H, H-2), 6.92 – 6.84 (m, 2H, H-3), 4.03 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, 2H, H-A), 3.87 (s, 3H, H-6), 2.27 (td, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.7$ Hz, 2H, H-D), 1.97 (t, $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ Hz, 1H, H-F), 1.95 – 1.90 (m, 2H, H-C), 1.72 (p, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, 2H, H-B). **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3 , 100 MHz) [ppm]: 167.0 (5), 162.9 (4), 131.7 (2), 122.6 (1), 114.2 (3), 84.0 (E), 68.9 (F), 67.6 (A), 51.9 (6), 28.2 (C), 25.1 (B), 18.2 (D). **MS** (ESI-HR): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 233.1172 gef.: 233.1160. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3284, 2946, 1718, 1604, 1509, 1432, 1279, 1250, 1166, 1105, 1031, 1007, 957, 847, 767, 634, 552, 504, 464.

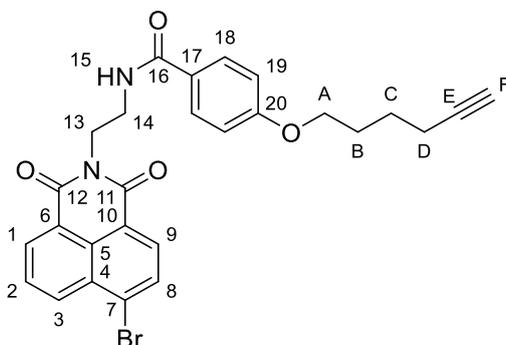
Synthese von *N*-(2-(6-Brom-1,3-dioxo-1*H*-Benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)ethyl)-4-(hex-5-in-1-yloxy)benzamid 102

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV VIII** durchgeführt. Es wurden 315 mg (750 μmol , 1.05 Äquiv.) *tert*-Butyl(2-(6-brom-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)-ethyl)carbammat, 155 mg (710 μmol , 1.0 Äquiv.) 4-(Hex-5-in-1-yloxy)benzoesäure, 230 μL (3.00 mmol, 4.0 Äquiv.) Trifluoressigsäure sowie 832 mL (6.00 mmol, 8.0 Äquiv.) Triethylamin

EXPERIMENTELLER TEIL

in 20 mL absolutem Dichlormethan eingesetzt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH 30:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 133 mg (256 μmol, 36 %) eines fahlgelben Feststoffes. **Summenformel:** C₂₇H₂₃BrN₂O₄. **Molmasse:** 519.395 g/mol. **R_f-Wert:** 0.70 (CH₂Cl₂:MeOH 30:1 v/v).



¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 8.68 (dd, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-1), 8.58 (dd, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-3), 8.43 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H, H-9), 8.04 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H, H-8), 7.85 (dd, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-2), 7.72 – 7.65 (m, 2H, H-18), 6.94 – 6.89 (m, 1H, H-15), 6.91 – 6.84 (m, 2H, H-19), 4.56 – 4.50 (m, 2H, H-13), 4.00 (t, ³J_{HH} = 6.3 Hz, 2H, H-A), 3.86 (q, ³J_{HH} = 5.0 Hz, 2H, H-14), 2.28 (td, ³J_{HH} = 7.0 Hz, ⁴J_{HH} = 2.7 Hz, 2H, H-D), 1.97 (t, ⁴J_{HH} = 2.7 Hz, 1H, H-F), 1.95 – 1.88 (m, 2H, H-B), 1.75 – 1.68 (m, 2H, H-C). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 125 MHz) [ppm]: 167.2 (16), 164.6 (11, 12), 161.5 (20), 133.9 (3), 132.6 (1), 131.7 (9), 131.4 (8), 131.0 (4), 129.2 (5), 128.8 (18), 128.3 (2), 126.6 (17), 122.9 (6), 122.0 (10), 114.3 (19), 84.1 (E), 68.9 (F), 67.5 (A), 40.4 (14), 39.8 (13), 28.3 (B), 25.1 (C), 18.3 (D). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 519.0914 gef.: 519.0844. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3270, 2924, 1697, 1651, 1631, 1606, 1587, 1568, 1504, 1435, 1402, 1362, 1344, 1302, 1231, 1177, 1028, 888, 840, 781, 751, 731, 630, 561, 461, 438, 419.

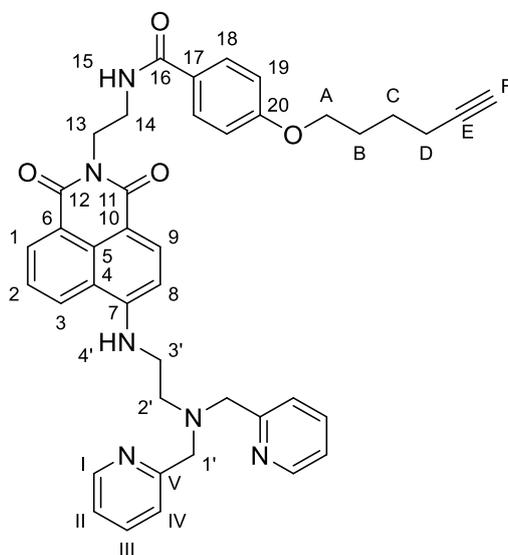
Synthese von N-(2-(6-((2-(Bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo-1H-benzo[de]isochinolin-2(3H)-yl)ethyl)-4-(hex-5-in-1-yloxy)benzamid 93

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV VII** durchgeführt. Es wurden 133 mg (256 μmol, 1.0 Äquiv.) N-(2-(6-Brom-1,3-dioxo-1H-Benzo[de]isochinolin-2(3H)-yl)ethyl)-4-(hex-5-in-1-yloxy)benzamid, 242 mg (1.00 mmol, 4.0 Äquiv.) N¹,N¹-Bis(pyridin-2-ylmethyl)ethan-1,2-diamin sowie 623 μL (4.50 mmol, 16.0 Äquiv.) Triethylamin in 15 mL Methylglycol eingesetzt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH 20:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

EXPERIMENTELLER TEIL

Ausbeute: 92.0 mg (135 μ mol, 53 %) eines braunen Harzes. **Summenformel:** C₄₁H₄₀N₆O₄.

Molmasse: 680.809 g/mol. **R_f-Wert:** 0.25 (CH₂Cl₂:MeOH 20:1 v/v).



¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) [ppm]: 8.81 (dd, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-3), 8.60 (dd, ³J_{HH} = 7.2 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, 1H, H-1), 8.54 (dd, ³J_{HH} = 5.2 Hz, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz, 2H, H-I), 8.38 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 1H, H-9), 8.01 (t, ³J_{HH} = 4.1 Hz, 1H, H-4'), 7.76 – 7.72 (m, 2H, H-18), 7.65 (t, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H, H-2), 7.53 (td, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, 2H, H-III), 7.43 (t, ³J_{HH} = 4.3 Hz, 1H, H-15), 7.34 (d, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 2H, H-IV), 7.12 (ddd, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ³J_{HH} = 4.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 2H, H-II), 6.88 – 6.82 (m, 2H, H-19), 6.49 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 1H, H-8), 4.53 – 4.46 (m, 2H, H-13), 4.00 – 3.95 (m, 4H, H-1', H-A), 3.83 – 3.77 (m, 2H, H-14), 3.37 (dt, ³J_{HH} = 6.9 Hz, ⁴J_{HH} = 4.1 Hz, 2H, H-3'), 3.03 (dd, ³J_{HH} = 6.6 Hz, ⁴J_{HH} = 4.4 Hz, 2H, H-2'), 2.25 (td, ³J_{HH} = 7.0 Hz, ⁴J_{HH} = 2.7 Hz, 2H, H-D), 1.96 (t, ⁴J_{HH} = 2.7 Hz, 1H, H-F), 1.89 (p, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 2H, H-C), 1.69 (p, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 2H, H-B). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 150 MHz) [ppm]: 167.1 (16), 165.7 (12), 165.2 (11), 161.4 (20), 158.8 (V), 151.0 (7), 149.3 (I), 136.8 (III), 135.4 (9), 131.5 (1), 130.3 (5), 128.9 (18), 128.2 (3), 126.8 (17), 124.4 (2), 123.4 (IV), 122.5 (II), 120.8 (4), 114.2 (19), 108.5 (10), 104.2 (8), 84.1 (E), 68.8 (F), 67.4 (A), 59.8 (1'), 51.0 (2'), 41.3 (14), 41.1 (3'), 39.0 (13), 28.2 (C), 25.1 (B), 18.2 (D). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 681.3184 gef.: 681.3180.

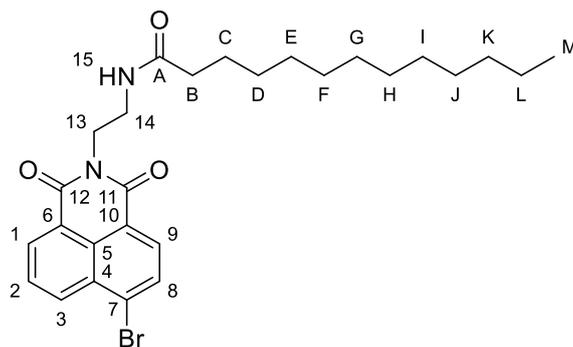
Synthese von *N*-(2-(6-Brom-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)ethyl)-tridecanamid 52a

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV VIII** durchgeführt. Es wurden 419 mg (1.00 mmol, 1.0 Äquiv.) *tert*-Butyl(2-(6-brom-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)ethyl)carbammat, 235 mg (1.10 mmol, 1.1 Äquiv.) Tridecansäure, 154 μ L (2.00 mmol,

EXPERIMENTELLER TEIL

2.0 Äquiv.) Trifluoressigsäure sowie 693 μL (5.00 mmol, 5.0 Äquiv.) Triethylamin in 20 mL absolutem Dichlormethan eingesetzt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 100:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 434 mg (842 μmol , 84 %) eines farblosen Feststoffes. **Summenformel:** $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{BrN}_2\text{O}_3$. **Molmasse:** 515.492 g/mol. **R_f-Wert:** 0.85 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 40:1 v/v).



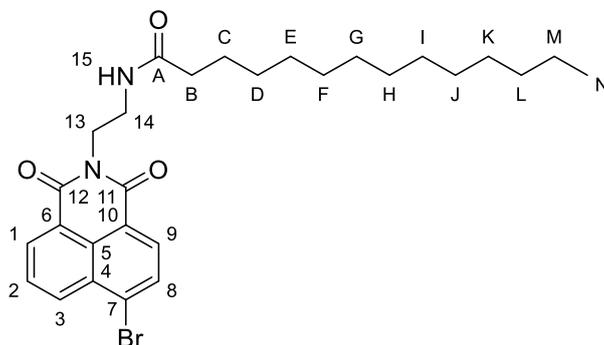
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) [ppm]: 8.66 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, 1H, H-1), 8.59 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, 1H, H-3), 8.42 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, 1H, H-9), 8.05 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, 1H, H-8), 7.86 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 1H, H-H-2), 6.05 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.3$ Hz, 1H, H-15), 4.43 – 4.36 (m, 2H, H-13), 3.68 (q, $^3J_{\text{HH}} = 5.4$ Hz, 2H, H-14), 2.07 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, 2H, H-B), 1.46 (p, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, 2H, H-C), 1.34 – 1.03 (m, 18H, H-D bis H-L), 0.88 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, 3H, H-M). **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3 , 100 MHz) [ppm]: 173.7 (A), 164.4 (11, 12), 133.8 (3), 132.5 (1), 131.7 (9), 131.3 (8), 130.9 (10), 129.2 (6), 128.6 (5), 128.3 (2), 122.9 (4), 122.0 (7), 39.8 (13), 39.4 (14), 36.9 (B), 29.8, 29.8, 29.6, 29.5, 29.5, 29.4, 29.2, 22.8 (D – L), 25.7 (C), 14.3 (M). **MS** (ESI-HR): m/z [$\text{M}+\text{H}$]⁺ ber.: 515.1904 gef.: 515.1907. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3305, 2918, 2849, 1702, 1649, 1590, 1569, 1550, 1459, 1433, 1404, 1363, 1347, 1267, 1233, 1219, 1184, 1052, 1020, 878, 782, 750, 714, 671, 567, 420, 380.

Synthese von *N*-(2-(6-Brom-1,3-dioxo-1*H*-benzo[de]isochinolin-2(3*H*)-yl)ethyl)-tetradecanamid 52b

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV VIII** durchgeführt. Es wurden 700 mg (1.67 mmol, 1.0 Äquiv.) *tert*-Butyl(2-(6-brom-1,3-dioxo-1*H*-benzo[de]isochinolin-2(3*H*)-yl)ethyl)carbamate, 380 mg (1.66 mmol, 1.0 Äquiv.) Tetradecansäure, 514 μL (6.67 mmol, 4.0 Äquiv.) Trifluoressigsäure sowie 1.82 mL (13.2 mmol, 8.0 Äquiv.) Triethylamin in 20 mL absolutem Dichlormethan eingesetzt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 30:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

EXPERIMENTELLER TEIL

Ausbeute: 630 mg (1.19 mmol, 71 %) eines fahlgelben Feststoffes. **Summenformel:** $C_{28}H_{37}BrN_2O_3$. **Molmasse:** 529.519 g/mol. **R_f-Wert:** 0.80 (CH₂Cl₂:MeOH 40:1 v/v).



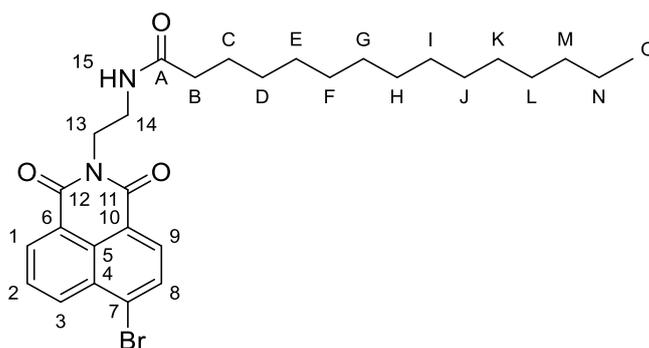
¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) [ppm]: 8.67 (dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-1), 8.59 (dd, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-3), 8.42 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H, H-9), 8.05 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H, H-8), 7.86 (dd, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-2), 6.04 (*bs*, 1H, H-15), 4.43 – 4.35 (m, 2H, H-13), 3.68 (q, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 2H, H-14), 2.11 – 2.02 (m, 2H, H-B), 1.47 (p, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 2H, H-C), 1.35 – 1.04 (m, 20H, H-D bis H-M), 0.88 (t, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 3H, H-N). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 150 MHz) [ppm]: 173.7 (A), 164.4 (11, 12), 133.8 (3), 132.5 (1), 131.7 (9), 131.3 (8), 130.9 (6), 129.3 (10), 128.9 (5), 128.3 (2), 122.9 (4), 122.1 (7), 39.8 (13), 39.4 (14), 36.9 (B), 32.2, 29.8, 29.8, 29.8, 29.6, 29.5, 29.5, 29.4, 22.8 (D – M), 25.7 (C), 14.27 (N). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 529.2060 gef.: 529.2050. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3305, 2917, 2848, 1702, 1650, 1615, 1589, 1569, 1551, 1503, 1459, 1433, 1404, 1380, 1363, 1347, 1268, 1233, 1220, 1184, 1102, 1052, 1022, 924, 878, 864, 854, 782, 750, 715, 671, 568, 422, 404, 380.

Synthese von *N*-(2-(6-Brom-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)ethyl)-pentadecanamid 52c

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV VIII** durchgeführt. Es wurden 419 mg (1.00 mmol, 1.0 Äquiv.) *tert*-Butyl(2-(6-brom-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)ethyl)carbammat, 266 mg (1.10 mmol, 1.1 Äquiv.) Pentadecansäure, 154 μ L (2.00 mmol, 2.0 Äquiv.) Trifluoressigsäure sowie 693 μ L (5.00 mmol, 5.0 Äquiv.) Triethylamin in 20 mL absolutem Dichlormethan eingesetzt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH 100:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 416 mg (765 μ mol, 77 %) eines farblosen Feststoffes. **Summenformel:** $C_{29}H_{39}BrN_2O_3$. **Molmasse:** 543.546 g/mol. **R_f-Wert:** 0.80 (CH₂Cl₂:MeOH 40:1 v/v).

EXPERIMENTELLER TEIL



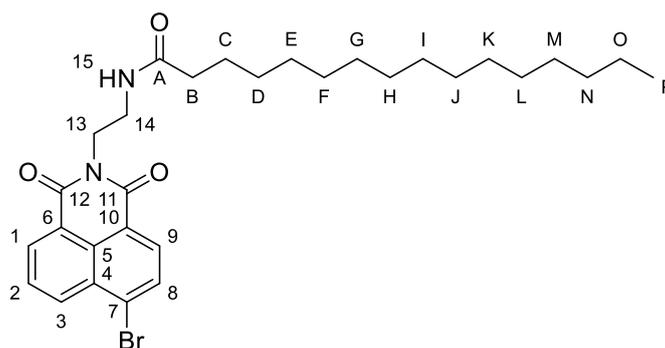
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) [ppm]: 8.67 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, 1H, H-1) 8.60 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, 1H, H-3), 8.43 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, 1H, H-9), 8.06 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, 1H, H-8), 7.86 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 1H, H-2), 6.04 (s, 1H, H-15), 4.45 – 4.35 (m, 2H, H-13), 3.68 (q, $^3J_{\text{HH}} = 5.4$ Hz, 2H, H-14), 2.13 – 1.97 (m, 2H, H-B), 1.47 (p, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, 2H, H-C), 1.34 – 1.05 (m, 22H, H-D bis H-N), 0.88 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, 3H, H-O). **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3 , 100 MHz) [ppm]: 173.7 (A), 163.7 (11, 12), 133.8 (3), 132.5 (1), 131.7 (9), 131.3 (8), 130.9 (6), 129.2 (10), 128.5 (5), 128.3 (2), 122.8 (4), 121.6 (7), 39.8 (13), 39.4 (14), 36.9 (B), 32.1, 29.9, 29.8, 29.8, 29.8, 29.6, 29.5, 29.5, 29.4, 22.9 (D – N), 25.7 (C), 14.3 (O) **MS** (ESI-HR): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 543.2207 gef.: 543.2217. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3306, 2917, 2848, 1703, 1646, 1615, 1590, 1570, 1551, 1460, 1433, 1404, 1381, 1364, 1349, 1269, 1252, 1232, 1185, 1053, 1021, 878, 864, 854, 782, 750, 716, 671, 568, 438, 425, 407, 379.

Synthese von *N*-(2-(6-Brom-1,3-dioxo-1*H*-benzo[de]isochinolin-2(3*H*)-yl)ethyl)-hexadecanamid 52d

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV VIII** durchgeführt. Es wurden 838 mg (2.00 mmol, 1.0 Äquiv.) *tert*-Butyl(2-(6-brom-1,3-dioxo-1*H*-benzo[de]isochinolin-2(3*H*)-yl)ethyl)carbammat, 564 mg (2.20 mmol, 1.1 Äquiv.) Hexadecansäure, 308 μL (2.00 mmol, 2.0 Äquiv.) Trifluoressigsäure sowie 1.38 mL (10.0 mmol, 5.0 Äquiv.) Triethylamin in 20 mL absolutem Dichlormethan eingesetzt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH_2Cl_2 :MeOH 30:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 849 mg (1.52 mmol, 76 %) eines farblosen Feststoffes. **Summenformel:** $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{BrN}_2\text{O}_3$. **Molmasse:** 557.573 g/mol. **R_f -Wert:** 0.85 (CH_2Cl_2 :MeOH 30:1 v/v).

EXPERIMENTELLER TEIL



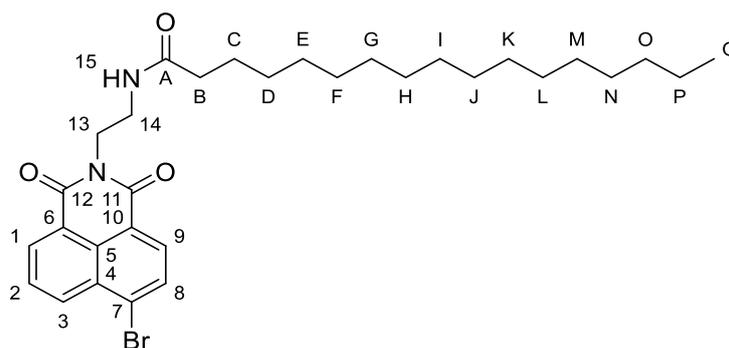
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) [ppm]: 8.67 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, 1H, H-1), 8.60 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz, 1H, H-3), 8.42 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, 1H, H-9), 8.05 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, 1H, H-8), 7.86 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 1H, H-2), 6.04 (s, 1H, H-H-15), 4.48 – 4.30 (m, 2H, H-13), 3.68 (q, $^3J_{\text{HH}} = 5.3$ Hz, 2H, H-14), 2.08 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, 2H, H-B), 1.51 – 1.43 (m, 2H, H-C), 1.35 – 1.05 (m, 24H, H-D bis H-O), 0.88 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, 3H, H-P). **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3 , 125 MHz) [ppm]: 173.3 (A), 164.4 (11, 12), 133.8 (3), 132.5 (1), 131.7 (9), 131.3 (8), 130.9 (6), 129.3 (10), 128.9 (5), 128.3 (2), 122.6 (4), 122.1 (7), 39.6 (13), 38.9 (14), 36.9 (B), 32.1, 29.9, 29.8, 29.8, 29.8, 29.6, 29.5, 29.4, 22.8 (D – O), 25.7 (C), 14.3 (O). **MS** (ESI-HR): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 557.2373 gef.: 557.2369. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3305, 2917, 2848, 1702, 1650, 1615, 1589, 1570, 1552, 1504, 1461, 1433, 1404, 1364, 1347, 1268, 1232, 1184, 1052, 1023, 925, 878, 854, 782, 750, 719, 671, 268, 438, 421, 380.

Synthese von *N*-(2-(6-Brom-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)ethyl)-heptadecanamid 52e

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV VIII** durchgeführt. Es wurden 419 mg (1.00 mmol, 1.0 Äquiv.) *tert*-Butyl(2-(6-brom-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)ethyl)carbammat, 297 mg (1.10 mmol, 1.1 Äquiv.) Heptadecansäure, 154 μL (2.00 mmol, 2.0 Äquiv.) Trifluoressigsäure sowie 693 μL (5.00 mmol, 5.0 Äquiv.) Triethylamin in 20 mL absolutem Dichlormethan eingesetzt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH_2Cl_2 :MeOH 100:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 468 mg (819 μmol , 82 %) eines farblosen Feststoffes. **Summenformel:** $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{BrN}_2\text{O}_3$. **Molmasse:** 570.600 g/mol. **R_f -Wert:** 0.90 (CH_2Cl_2 :MeOH 30:1 v/v).

EXPERIMENTELLER TEIL



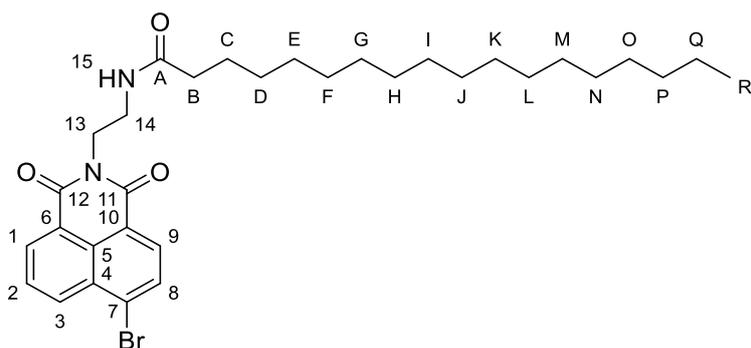
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) [ppm]: 8.67 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, 1H, H-1), 8.60 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, 1H, H-3), 8.43 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, 1H, H-9), 8.06 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, 1H, H-8), 7.86 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 1H, H-2), 6.04 (s, 1H, H-15), 4.45 – 4.34 (m, 2H, H-13), 3.68 (q, $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Hz, 2H, H-14), 2.07 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, 2H, H-B), 1.47 (p, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, 2H, H-C), 1.35 – 1.04 (m, 26H, H-D bis H-P), 0.88 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, 3H, H-Q). **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3 , 100 MHz) [ppm]: 173.1 (A), 164.5 (11, 12), 133.8 (3), 132.5 (1), 131.7 (9), 131.4 (8), 130.9 (6), 129.2 (10), 128.6 (5), 128.3 (2), 122.5 (4), 122.1 (7), 39.8 (13), 39.1 (14), 36.9 (B), 32.1, 29.9, 29.8, 29.8, 29.6, 29.5, 29.5, 29.4, 22.8 (D – P), 25.7 (C), 14.3 (Q). **MS** (ESI-HR): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 571.2530 gef.: 571.2585. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3306, 2917, 2849, 1703, 1650, 1590, 1570, 1551, 1504, 1464, 1434, 1404, 1381, 1364, 1348, 1268, 1233, 1185, 1101, 1053, 878, 854, 782, 750, 717, 671, 568, 438, 421, 398, 380.

Synthese von *N*-(2-(6-Brom-1,3-dioxo-1*H*-benzo[de]isochinolin-2(3*H*)-yl)ethyl)-octadecanamid 52f

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV VIII** durchgeführt. Es wurden 920 mg (2.20 mmol, 1.1 Äquiv.) *tert*-Butyl(2-(6-brom-1,3-dioxo-1*H*-benzo[de]isochinolin-2(3*H*)-yl)ethyl)carbammat, 555 mg (1.95 mmol, 1.0 Äquiv.) Octadecansäure, 670 μL (8.80 mmol, 4.5 Äquiv.) Trifluoressigsäure sowie 2.40 mL (17.0 mmol, 8.7 Äquiv.) Triethylamin in 20 mL absolutem Dichlormethan eingesetzt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH_2Cl_2 :MeOH 30:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 529 mg (903 μmol , 46 %) eines farblosen Feststoffes. **Summenformel:** $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{BrN}_2\text{O}_3$. **Molmasse:** 585.627 g/mol. **R_f -Wert:** 0.85 (CH_2Cl_2 :MeOH 30:1 v/v).

EXPERIMENTELLER TEIL



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) [ppm]: 8.66 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, 1H, H-1), 8.59 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz, 1H, H-3), 8.42 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, 1H, H-9), 8.05 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, 1H, H-8), 7.86 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 1H, H-2), 6.04 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.3$ Hz, 1H, H-15), 4.45 – 4.36 (m, 2H, H-13), 3.68 (q, $^3J_{\text{HH}} = 5.4$ Hz, 2H, H-14), 2.13 – 2.00 (m, 2H, H-B), 1.51 – 1.44 (m, 2H, H-C), 1.33 – 1.12 (m, 28H, H-D bis H-Q), 0.88 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, 3H, H-R). **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3 , 125 MHz) [ppm]: 173.7 (A), 164.4 (11, 12), 133.8 (3), 132.5 (1), 131.7 (9), 131.3 (8), 130.9 (6), 129.2 (10), 128.8 (5), 128.3 (2), 122.9 (4), 122.1 (7), 39.8 (13), 39.3 (14), 36.9 (B), 32.1, 29.9, 29.8, 29.8, 29.8, 29.6, 29.5, 29.5, 29.4, 22.8 (D – Q), 25.7 (C), 14.3 (R). **MS** (ESI-HR): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 585.2686 gef.: 585.2699. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3291, 2917, 2848, 1703, 1659, 1645, 1589, 1550, 1504, 1461, 1433, 1402, 1366, 1343, 1272, 1257, 1232, 1183, 1144, 1121, 1098, 1039, 960, 927, 878, 849, 779, 749, 721, 688, 642, 605, 583, 563, 475, 439, 420, 383.

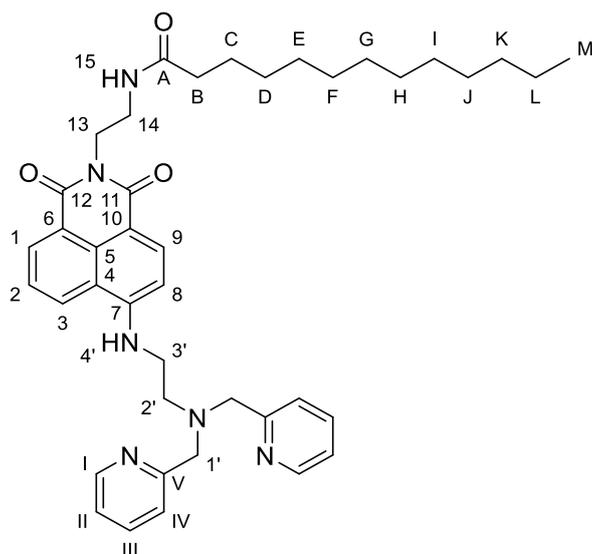
Synthese von *N*-(2-(6-((2-(Bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)ethyl)tridecanamid 53a

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV VII** durchgeführt. Es wurden 127 mg (250 μmol , 1.0 Äquiv.) *N*-(2-(6-Brom-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)ethyl)tridecanamid, 242 mg (1.00 mmol, 4.0 Äquiv.) *N*¹,*N*¹-Bis(pyridin-2-ylmethyl)ethan-1,2-diamin sowie 623 μL (4.50 mmol, 16.0 Äquiv.) Triethylamin in 15 mL Methylglycol eingesetzt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH_2Cl_2 :MeOH 20:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 36 mg (53 μmol , 21 %) eines braunen Harzes. **Summenformel:** $\text{C}_{41}\text{H}_{52}\text{N}_6\text{O}_3$.

Molmasse: 676.906 g/mol. **R_f-Wert:** 0.40 (CH_2Cl_2 :MeOH 20:1 v/v).

EXPERIMENTELLER TEIL



¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 8.86 (dd, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, H-3), 8.63 (dd, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-1), 8.57 (dt, ³J_{HH} = 4.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, 2H, H-I), 8.41 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 1H, H-9), 8.02 (t, ³J_{HH} = 4.2 Hz, 1H, H-4'), 7.70 (dd, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-2), 7.57 (td, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, 2H, H-III), 7.39 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 2H, H-IV), 7.15 (ddd, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ³J_{HH} = 4.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 2H, H-II), 6.55 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 1H, H-8), 6.45 (t, ³J_{HH} = 4.5 Hz, 1H, H-15), 4.45 – 4.38 (m, 2H, H-13), 4.03 (s, 4H, H-1'), 3.69 – 3.61 (m, 2H, H-14), 3.46 – 3.37 (m, 2H, H-3'), 3.09 (bs, 2H, H-2'), 2.11 (t, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 2H, H-B), 1.53 (p, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 2H, H-C), 1.33 – 1.09 (m, 18H, H-D bis H-L), 0.86 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 3H, H-M). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 125 MHz) [ppm]: 173.6 (A), 165.7 (12), 165.1 (11), 150.8 (7), 149.4 (I), 136.9 (III), 131.6 (1), 130.4 (5), 128.2 (3), 124.5 (2), 123.5 (IV), 123.1 (V), 122.6 (II), 121.0 (4), 108.7 (10), 104.2 (8), 59.8 (1'), 51.1 (2'), 41.1 (3'), 40.4 (14), 39.1 (13), 36.9 (B), 32.1, 29.8, 29.8, 29.6, 29.5, 29.4, 22.8 (D – L), 25.8 (C), 14.3 (N). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 677.4174 gef.: 677.4158.

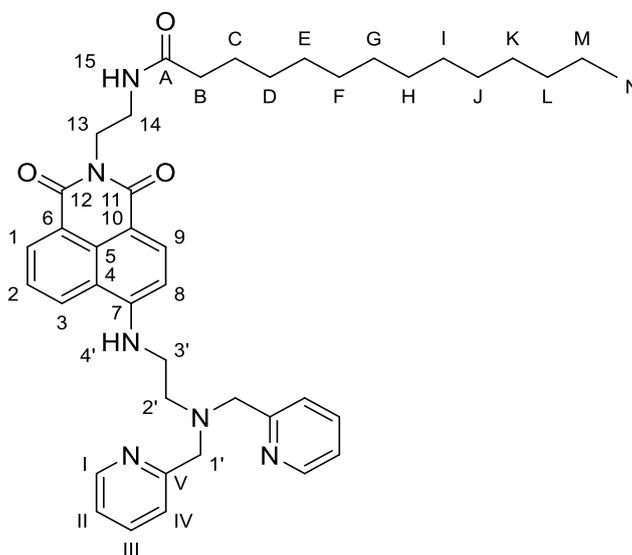
Synthese von *N*-(2-(6-((2-(Bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo-1*H*-benzo[de]isochinolin-2(3*H*)-yl)ethyl)tetradecanamid 53b

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV VII** durchgeführt. Es wurden 132 mg (250 μmol, 1.0 Äquiv.) *N*-(2-(6-Brom-1,3-dioxo-1*H*-benzo[de]isochinolin-2(3*H*)-yl)ethyl)-tetradecanamid, 242 mg (1.00 mmol, 4.0 Äquiv.) *N*¹,*N*¹-Bis(pyridin-2-ylmethyl)ethan-1,2-diamin sowie 623 μL (4.50 mmol, 16.0 Äquiv.) Triethylamin in 15 mL Methylglycol eingesetzt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH 20:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

EXPERIMENTELLER TEIL

Ausbeute: 60 mg (87 μmol , 35 %) eines braunen Harzes. **Summenformel:** $\text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{N}_6\text{O}_3$.

Molmasse: 690.933 g/mol. **R_f-Wert:** 0.45 (CH_2Cl_2 :MeOH 20:1 v/v).



¹H-NMR (CDCl_3 , 400 MHz) [ppm]: 8.86 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, 1H, H-3), 8.61 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 1H, H-1), 8.57 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 5.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, 2H, H-I), 8.40 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, 1H, H-9), 8.07 – 7.99 (m, 1H, H-4'), 7.74 – 7.65 (m, 1H, H-2), 7.56 (td, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 4.9$ Hz, 2H, H-III), 7.38 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, 2H, H-IV), 7.15 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 4.9$ Hz, 2H, H-II), 6.54 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, 1H, H-8), 6.48 (t, $^3J_{\text{HH}} = 4.6$ Hz, 1H, H-15), 4.44 – 4.35 (m, 2H, H-13), 4.02 (s, 4H, H-1'), 3.64 (q, $^3J_{\text{HH}} = 4.8$ Hz, 2H, H-14), 3.45 – 3.35 (m, 2H, H-3'), 3.06 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.4$ Hz, 2H, H-2'), 2.11 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, 2H, H-B), 1.52 (p, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 2H, H-C), 1.32 – 1.09 (m, 20H, H-D bis H-M), 0.86 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, 3H, H-N). **¹³C-NMR** (CDCl_3 , 100 MHz) [ppm]: 173.7 (A), 165.6 (12), 165.1 (11), 151.0 (7), 149.4 (I), 136.9 (III), 135.4 (9), 131.5 (1), 130.3 (5), 128.2 (3), 124.5 (2), 123.5 (IV), 123.0 (V), 122.6 (II), 120.9 (4), 108.7 (10), 104.2 (8), 59.8 (1'), 51.0 (2'), 41.1 (3'), 40.3 (14), 39.1 (13), 37.0 (B), 32.0, 29.8, 29.8, 29.7, 29.5, 29.5, 29.4, 22.8 (D – M), 25.8 (C), 14.3 (N). **MS** (ESI-HR): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 691.4330 gef.: 691.4376.

Synthese von *N*-(2-(6-((2-(Bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)ethyl)pentadecanamid 53c

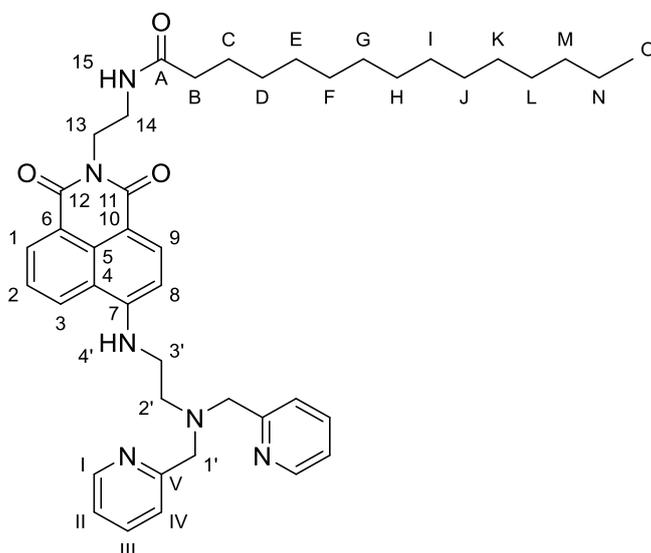
Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV VII** durchgeführt. Es wurden 136 mg (250 μmol , 1.0 Äquiv.) *N*-(2-(6-Brom-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)ethyl)pentadecanamid, 242 mg (1.00 mmol, 4.0 Äquiv.) *N*¹,*N*¹-Bis(pyridin-2-ylmethyl)ethan-1,2-diamin sowie 623 μL (4.50 mmol, 16.0 Äquiv.) Triethylamin in 15 mL Methylglycol eingesetzt.

EXPERIMENTELLER TEIL

Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH 20:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 45 mg (64 μmol, 26 %) eines braunen Harzes. **Summenformel:** C₄₃H₅₆N₆O₃.

Molmasse: 704.960 g/mol. **R_f-Wert:** 0.40 (CH₂Cl₂:MeOH 20:1 v/v).



¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 8.85 (d, ³J_{HH} = 8.3 Hz, 1H, H-3), 8.61 (d, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-1), 8.59 - .854 (m, 2H, H-I), 8.39 (d, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 1H, H-9), 8.02 (t, ³J_{HH} = 4.1 Hz, 1H, H-4'), 7.72 - 7.66 (m, 1H, H-2), 7.56 (td, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, 2H, H-III), 7.37 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 2H, H-IV), 7.17 - 7.11 (m, 2H, H-II), 6.54 (d, ³J_{HH} = 8.6 Hz, 1H, H-8), 6.47 (t, ³J_{HH} = 4.6 Hz, 1H, H-15), 4.44 - 4.35 (m, 2H, H-13), 4.01 (s, 4H, H-1'), 3.68 - 3.61 (m, 2H, H-14), 3.40 (dt, ³J_{HH} = 6.8 Hz, ³J_{HH} = 4.2 Hz, 2H, H-3'), 3.06 (t, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 2H, H-2'), 2.10 (t, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 2H, H-B), 1.52 (p, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 2H, H-C), 1.35 - 1.06 (m, 22H, H-D bis H-N), 0.86 (t, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 3H, H-O). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 125 MHz) [ppm]: 173.6 (A), 165.6 (12), 165.1 (11), 151.0 (7), 149.3 (I), 136.8 (III), 135.4 (9), 131.5 (1), 130.3 (5), 128.2 (3), 124.5 (2), 123.4 (IV), 123.0 (V), 122.6 (II), 120.9 (4), 108.7 (10), 104.2 (8), 59.8 (1'), 51.0 (2'), 41.1 (3'), 40.3 (14), 39.1 (13), 37.0 (B), 32.0, 29.8, 29.8, 29.8, 29.5, 29.5, 29.5, 29.4, 22.8 (D - N), 25.8 (C), 14.2 (O). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 705.4487 gef.: 705.4488.

Synthese von *N*-(2-(6-((2-(Bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)ethyl)hexadecanamid 53d

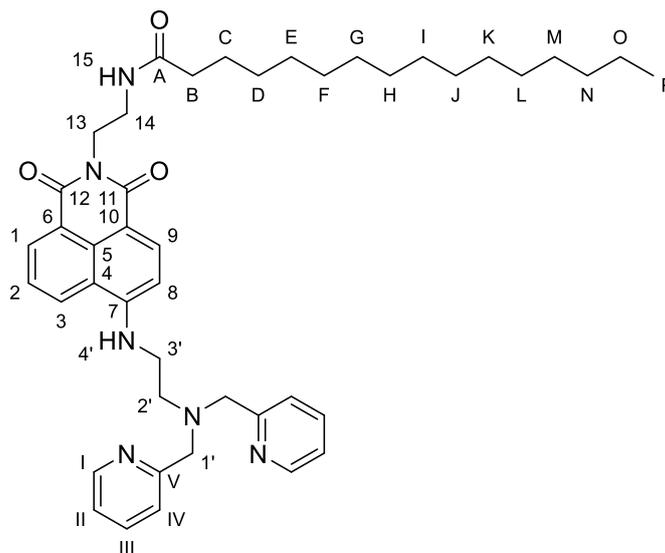
Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV VII** durchgeführt. Es wurden 155 mg (280 μmol, 1.0 Äquiv.) *N*-(2-(6-Brom-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)ethyl)-

EXPERIMENTELLER TEIL

hexadecanamid, 246 mg (1.00 mmol, 4.0 Äquiv.) *N*¹,*N*¹-Bis(pyridin-2-ylmethyl)ethan-1,2-diamin sowie 623 µL (4.50 mmol, 16.0 Äquiv.) Triethylamin in 15 mL Methylglycol eingesetzt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH 20:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 87 mg (123 µmol, 44 %) eines braunen Harzes. **Summenformel:** C₄₄H₅₈N₆O₃.

Molmasse: 718.987 g/mol. **R_f-Wert:** 0.35 (CH₂Cl₂:MeOH 20:1 v/v).



¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 8.86 (d, ³J_{HH} = 8.3 Hz, 1H, H-3), 8.63 (d, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-1), 8.57 (dd, ³J_{HH} = 5.0 Hz, ³J_{HH} = 1.7 Hz, 2H, H-I), 8.41 (d, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 1H, H-9), 8.03 (t, ³J_{HH} = 4.2 Hz, 1H, H-4'), 7.70 (t, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H, H-2), 7.57 (td, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, 2H, H-III), 7.38 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 2H, H-IV), 7.15 (dd, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ⁴J_{HH} = 4.9 Hz, 2H, H-II), 6.55 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 1H, H-8), 6.46 (t, ³J_{HH} = 4.6 Hz, 1H, H-15), 4.46 – 4.36 (m, 2H, H-13), 4.03 (s, 4H, H-1'), 3.65 (dd, ³J_{HH} = 6.7 Hz, ⁴J_{HH} = 3.9 Hz, 2H, H-14), 3.42 (dt, ³J_{HH} = 7.0 Hz, ⁴J_{HH} = 4.1 Hz, 2H, H-3'), 3.08 (t, ³J_{HH} = 5.5 Hz, 2H, H-2'), 2.11 (t, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 2H, H-B), 1.53 (p, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 2H, H-C), 1.33 – 1.06 (m, 24H, H-D bis H-O), 0.87 (t, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 3H, H-P). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 125 MHz) [ppm]: 173.7 (A), 165.7 (12), 165.1 (11), 151.0 (7), 149.4 (I), 136.9 (III), 135.4 (9), 131.5 (1), 130.3 (5), 128.2 (3), 124.5 (2), 123.5 (IV), 123.0 (V), 122.6 (6), 122.6 (II), 121.0 (4), 108.7 (10), 104.2 (8), 59.8 (1'), 51.1 (2'), 41.2 (3'), 40.4 (14), 39.1 (13), 37.0 (B), 32.1, 29.8, 29.8, 29.8, 29.6, 29.5, 29.5, 29.4, 22.8 (D – O), 25.8 (C), 14.3 (P). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 719.4643 gef.: 719.4688.

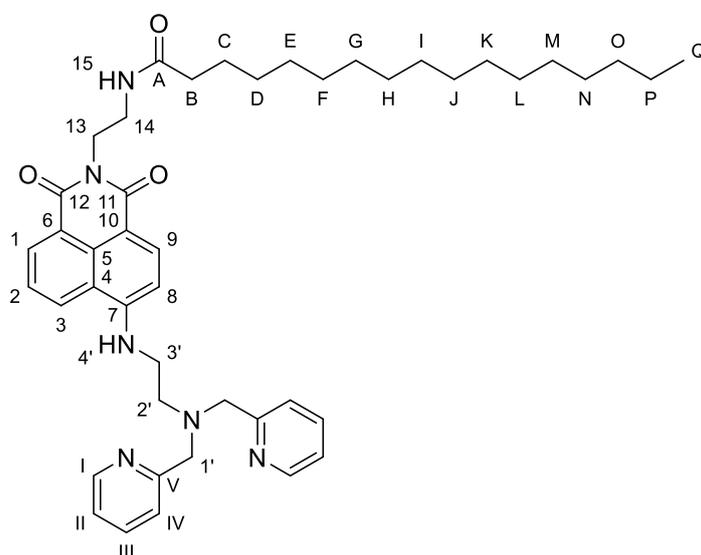
EXPERIMENTELLER TEIL

Synthese von *N*-(2-(6-((2-(Bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)ethyl)heptadecanamid 53e

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV VII** durchgeführt. Es wurden 143 mg (250 μ mol, 1.0 Äquiv.) *N*-(2-(6-Brom-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)ethyl)heptadecanamid, 242 mg (1.00 mmol, 4.0 Äquiv.) *N*¹,*N*¹-Bis(pyridin-2-ylmethyl)ethan-1,2-diamin sowie 623 μ L (4.50 mmol, 16.0 Äquiv.) Triethylamin in 15 mL Methylglycol eingesetzt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH 20:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 43 mg (59 μ mol, 24 %) eines braunen Harzes. **Summenformel:** C₄₅H₆₀N₆O₃.

Molmasse: 733.014 g/mol. **R_f-Wert:** 0.40 (CH₂Cl₂:MeOH 20:1 v/v).



¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 8.86 (d, ³J_{HH} = 8.3 Hz, 1H, H-3), 8.62 (d, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 1H, H-1), 8.57 (dd, ³J_{HH} = 5.2 Hz, ⁴J_{HH} = 1.9 Hz, 2H, H-I), 8.41 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 1H, H-9), 8.03 (t, ³J_{HH} = 4.2 Hz, 1H, H-4'), 7.72 – 7.66 (m, 1H, H-2), 7.57 (td, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, 2H, H-III), 7.38 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 2H, H-IV), 7.17 – 7.13 (m, 2H, H-II), 6.54 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 1H, H-8), 6.46 (t, ³J_{HH} = 4.7 Hz, 1H, H-15), 4.46 – 4.37 (m, 2H, H-13), 4.02 (s, 4H, H-1'), 3.64 (q, ³J_{HH} = 4.8 Hz, 2H, H-14), 3.43 – 3.37 (m, 2H, H-3'), 3.08 (t, ³J_{HH} = 5.5 Hz, 2H, H-2'), 2.15 – 2.06 (m, 2H, H-B), 1.57 – 1.49 (m, 2H, H-C), 1.35 – 1.09 (m, 26H, H-D bis H-P), 0.87 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 3H, H-Q). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 125 MHz) [ppm]: 173.6 (A), 165.6 (12), 165.1 (11), 150.8 (7), 149.4 (I), 136.9 (III), 135.4 (9), 131.6 (1), 130.4 (5), 128.2 (3), 124.5 (2), 123.5 (IV), 123.0 (V), 122.6 (6), 122.6 (II), 121.0 (4), 108.7 (10), 104.2 (8), 59.8 (1'), 51.1 (2'), 41.1 (3'), 40.4 (14), 39.1 (13), 37.0 (B), 32.1, 29.8,

EXPERIMENTELLER TEIL

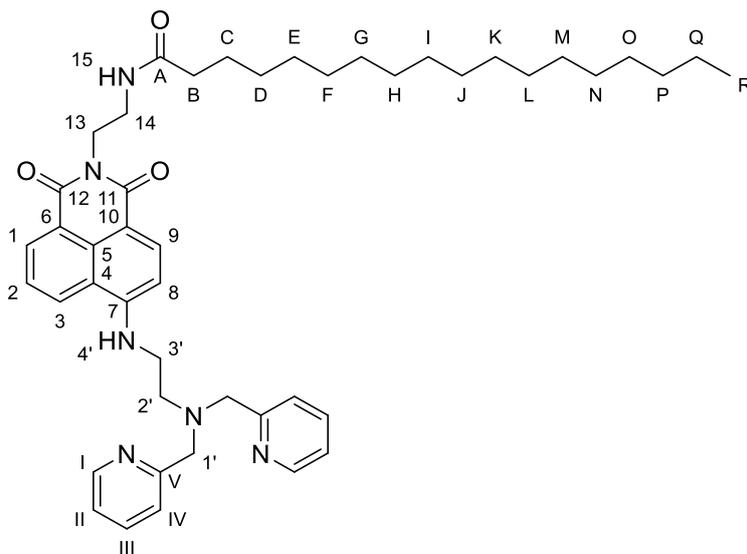
29.8, 29.8, 29.8, 29.6, 29.5, 29.5, 29.4, 22.8 (D – P), 25.8 (C), 14.3 (Q). **MS** (ESI-HR): m/z $[M+H]^+$ ber.: 733.4800 gef.: 733.4780.

Synthese von *N*-(2-(6-((2-(Bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)ethyl)hexadecanamid 53f

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV VII** durchgeführt. Es wurden 146 mg (250 μ mol, 1.0 Äquiv.) *N*-(2-(6-Brom-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)ethyl)octadecanamid, 242 mg (1.00 mmol, 4.0 Äquiv.) *N*¹,*N*¹-Bis(pyridin-2-ylmethyl)ethan-1,2-diamin sowie 623 μ L (4.50 mmol, 16.0 Äquiv.) Triethylamin in 15 mL Methylglycol eingesetzt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH 20:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 40 mg (54 μ mol, 22 %) eines braunen Harzes. **Summenformel:** C₄₆H₆₂N₆O₃.

Molmasse: 747.041 g/mol. **R_f-Wert:** 0.40 (CH₂Cl₂:MeOH 20:1 v/v).



¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 8.87 (d, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 1H, H-3), 8.62 (d, ³J_{HH} = 7.3 Hz, H-1), 8.57 (dd, ³J_{HH} = 4.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz, 2H, H-I), 8.41 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 1H, H-9), 8.02 (t, ³J_{HH} = 4.1 Hz, 1H, H-4'), 7.74 – 7.67 (m, 1H, H-2), 7.57 (td, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, 2H, H-III), 7.37 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 2H, H-IV), 7.19 – 7.13 (m, 2H, H-II), 6.55 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 1H, H-8), 6.46 (t, ³J_{HH} = 4.6 Hz, 1H, H-4'), 4.44 – 4.38 (m, 2H, H-13), 4.02 (s, 4H, H-1'), 3.67 – 3.62 (m, 2H, H-14), 3.41 (dt, ³J_{HH} = 6.9 Hz, ⁴J_{HH} = 4.1 Hz, 2H, H-3'), 3.07 (t, ³J_{HH} = 5.5 Hz, 2H, H-2'), 2.15 – 2.07 (m, 2H, H-B), 1.53 (p, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 2H, H-C), 1.32 – 1.08 (m, 28H, H-D bis H-Q), 0.87 (t, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 3H, H-R). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 125 MHz) [ppm]: 173.6 (A), 165.6 (12), 165.1 (11), 151.0 (7), 149.4

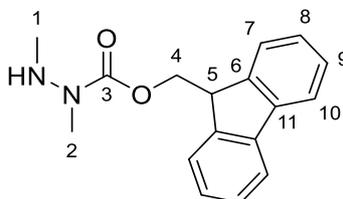
EXPERIMENTELLER TEIL

(I), 136.8 (III), 135.4 (9), 131.6 (1), 130.4 (5), 128.2 (3), 124.5 (2), 123.5 (IV), 123.0 (V), 122.6 (6), 122.6 (II), 121.0 (4), 108.7 (10), 104.2 (8), 59.8 (1'), 51.1 (2'), 41.0 (3'), 40.4 (14), 39.1 (13), 37.0 (B), 32.1, 29.8, 29.8, 29.8, 29.8, 29.6, 29.5, 29.5, 29.4, 22.8 (D – Q), 25.8 (C), 14.3 (R). **MS** (ESI-HR): m/z $[M+H]^+$ ber.: 747.4956 gef.: 747.4984.

Synthese von (9H-Fluoren-9-yl)methyl-1,2-dimethylhydrazin-1-carboxylat 116

Es wurden 7.411 g (55.00 mmol, 1.0 Äquiv.) 1,2-Dimethylhydrazindihydrochlorid in 100 mL absolutem Acetonitril suspendiert und mit 23.00 mL (165.0 mmol, 3.0 Äquiv.) absolutem Triethylamin versetzt und für drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde filtriert und das Filtrat wurde auf -30 °C gekühlt. Anschließend wurden tropfenweise 7.114 g (25.00 mmol, 0.5 Äquiv.) Fluorenylmethyloxycarbonylchlorid hinzugegeben und das Gesamtgemisch für 2 Stunden bei -30 °C gerührt. Durch Entfernung des Kältebades und Zugabe von gesättigter Natriumchlorid-Lösung wurde die Reaktion beendet. Es wurde mehrfach mit Ethylacetat extrahiert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EE:NEt₃ 3:1:0.08 → 1:1:0.08 v/v/v) gereinigt.

Ausbeute: 5.206 g (18.44 mmol, 34 %) eines farblosen Feststoffes. **Summenformel:** C₁₇H₁₈N₂O₂. **Molmasse:** 282.343 g/mol. **R_f-Wert:** 0.30 (PE:EE:NEt₃ 3:1:0.08 v/v/v).



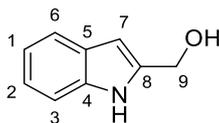
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 7.77 (dt, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, 2H, H-10), 7.59 (dd, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, 2H, H-7), 7.44 – 7.37 (tt, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ⁴J_{HH} = 0.8 Hz, 2H, H-9), 7.32 (td, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 2H, H-8), 4.71 – 4.33 (m, 2H, H-4), 4.26 (t, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 1H, H-5), 3.05 (s, 3H, H-2), 2.56 (bs, 3H, H-1). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 125 MHz) [ppm]: 156.7 (3), 144.0 (6), 141.5 (11), 127.9 (9), 127.2 (8), 125.0 (7), 120.1 (10), 67.7 (4), 47.4 (5), 36.4 (1), 35.8 (2). **MS** (ESI-HR): m/z $[M+H]^+$ ber.: 283.1441 gef.: 283.1219. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3325, 3002, 2953, 2886, 1701, 1448, 1422, 1384, 1344, 1321, 1245, 1147, 1120, 1061, 1012, 943, 935, 833, 798, 759, 737, 726, 648, 619, 596, 559, 532, 507, 447, 425, 411, 385.

EXPERIMENTELLER TEIL

Synthese von (1*H*-Indol-2-yl)methanol 110

Es wurden 3.223 g (20.00 mmol, 1.0 Äquiv.) 1*H*-Indol-2-carbonsäure in 50 mL absolutem THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Portionsweise wurden 1.498 g (40.00 mmol, 2.0 Äquiv.) Lithiumaluminiumhydrid hinzugegeben und das Gesamtgemisch für 16 Stunden gerührt, wobei es sich langsam auf Raumtemperatur erwärmte. Durch Zugabe von Eis wurde die Reaktion beendet. Anschließend wurde mit konzentrierter Schwefelsäure angesäuert, wodurch sich der zuvor gebildete Niederschlag löste. Es wurde mit Ethylacetat extrahiert, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EE 2:1 → pur EE v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 2.224 g (15.17 mmol, 76 %) eines rot-bräunlichen Feststoffes. **Summenformel:** C₉H₉NO. **Molmasse:** 147.177 g/mol. **R_f-Wert:** 0.40 (PE:EE 1:1 v/v).



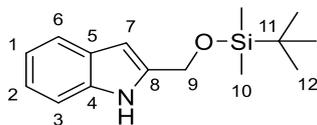
¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz) [ppm]: 10.98 (s, 1H, -NH), 7.46 (dt, ³J_{HH} = 7.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, 1H, H-6), 7.33 (dt, ³J_{HH} = 8.1 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, 1H, H-3), 7.03 (ddd, ³J_{HH} = 8.1 Hz, ³J_{HH} = 7.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-2), 6.95 (ddd, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ³J_{HH} = 7.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-1), 6.27 (dt, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, 1H, H-7), 5.25 (t, ³J_{HH} = 5.6 Hz, 1H, -OH), 4.61 (dd, ³J_{HH} = 5.6 Hz, ⁴J_{HH} = 0.8 Hz, 2H, H-9). **¹³C-NMR** (DMSO-*d*₆, 150 MHz) [ppm]: 140.2 (8), 136.3 (4), 128.0 (5), 120.6 (2), 119.7 (6), 118.7 (1), 111.1 (3), 98.6 (7), 57.0 (9). **MS** (ESI-HR): *m/z* [M+H]⁺ ber.: 148.0757 gef.: 148.0771. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3391, 3373, 3195, 3047, 2924, 2852, 1616, 1556, 1487, 1453, 1414, 1352, 1337, 1311, 1282, 1228, 1201, 1153, 1134, 1113, 1053, 1004, 975, 927, 887, 848, 820, 789, 773, 734, 630, 618, 577, 566, 535, 501, 455, 431, 388.

Synthese von 2-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-1*H*-indol 111

Es wurden 9.211 g (62.00 mmol, 1.0 Äquiv.) (1*H*-Indol-2-yl)methanol wurden in 40 mL absolutem Dichlormethan gelöst und mit 8.440 g (124.0 mmol, 2.0 Äquiv.) Imidazol sowie 9.344 g (62.00 mmol, 1.0 Äquiv.) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid versetzt. Das Gesamtgemisch wurde für 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch (PE:EE 20:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

EXPERIMENTELLER TEIL

Ausbeute: 16.64 g (62.00 mmol, quant.) eines weißen Feststoffes. **Summenformel:** C₁₅H₂₃NOSi. **Molmasse:** 261.440 g/mol. **R_f-Wert:** 0.90 (PE:EE 20:1 v/v).

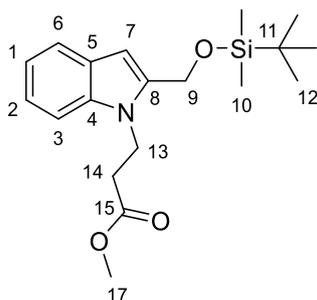


¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) [ppm]: 8.31 (s, 1H, -NH), 7.59 (dd, ³J_{HH} = 7.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-6), 7.38 (dd, ³J_{HH} = 8.1 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, 1H, H-3), 7.18 (ddd, ³J_{HH} = 8.2 Hz, ³J_{HH} = 7.1 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, 1H, H-2), 7.11 (ddd, ³J_{HH} = 8.1 Hz, ³J_{HH} = 7.1 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-1), 6.33 (dt, ⁴J_{HH} = 1.9 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, 1H, H-7), 4.90 (d, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, 2H, H-9), 0.96 (s, 9H, H-12), 0.14 (s, 6H, H-10). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 100 MHz) [ppm]: 138.3 (8), 136.0 (4), 128.6 (5), 121.7 (2), 120.5 (6), 119.8 (1), 110.9 (3), 99.0 (7), 59.4 (9), 26.1 (12), 25.9 (12), 18.3 (11), -5.2 (10). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 262.1622 gef.: 262.1627. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3403, 2952, 2928, 2884, 2855, 1692, 1618, 1585, 1456, 1422, 1390, 1361, 1337, 1289, 1252, 1151, 1135, 1068, 1005, 938, 831, 775, 736, 665, 625, 527, 455, 433, 401.

Synthese von 3-(2-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-1*H*-indol-1-yl)propansäuremethylester 112

Es wurden 7.843 g (30.00 mmol, 1.0 Äquiv.) 2-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-1*H*-indol in 24 mL absolutem Acetonitril gelöst und mit 12.91 g (150.0 mmol, 5.0 Äquiv.) Acrylsäuremethylester sowie 2300 μ L (15.00 mmol, 0.5 Äquiv.) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undecen-7-en versetzt. Das Gesamtgemisch wurde für 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch (PE:EE 30:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 9.876 g (28.42 mmol, 95 %) eines farblosen Feststoffes. **Summenformel:** C₁₉H₂₉NO₃Si. **Molmasse:** 347.530 g/mol. **R_f-Wert:** 0.50 (PE:EE 30:1 v/v).



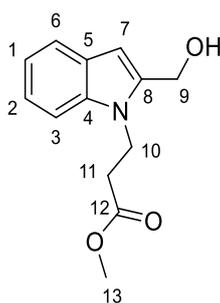
EXPERIMENTELLER TEIL

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) [ppm]: 7.59 (dt, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, 1H, H-6), 7.35 (dd, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, 1H, H-3), 7.22 (ddd, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ³J_{HH} = 7.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-2), 7.10 (ddd, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ³J_{HH} = 7.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, 1H, H-1), 6.39 (d, ⁴J_{HH} = 0.8 Hz, 1H, H-7), 4.85 (s, 2H, H-9), 4.58 – 4.49 (m, 2H, H-13), 3.69 (s, 3H, H-17), 2.95 – 2.82 (m, 2H, H-14), 0.92 (s, 9H, H-12), 0.11 (s, 6H, H-10). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 150 MHz) [ppm]: 172.0 (15), 138.5 (8), 137.1 (4), 127.7 (5), 122.0 (2), 121.0 (6), 119.8 (1), 109.3 (3), 101.8 (7), 58.2 (9), 51.9 (17), 39.5 (13), 34.6 (14), 26.0 (12), 18.4 (11), -5.2 (10). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 348.1989 gef.: 348.2078. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2652, 2856, 1736, 1462, 1436, 1411, 1373, 1342, 1314, 1252, 1176, 1161, 1139, 1053, 1005, 985, 832, 775, 734, 661, 622, 582, 437.

Synthese von 3-(2-(Hydroxymethyl)-1H-indol-1-yl)propansäuremethylester 113

Es wurden 9.876 g (28.42 mmol, 1.0 Äquiv.) 3-(2-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-1H-indol-1-yl)propansäure-methylester in 30 mL absolutem THF gelöst und auf -50 °C gekühlt. Anschließend wurden 30.00 mL (30.00 mmol, 1.05 Äquiv.) einer Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung (1 M in THF) tropfenweise hinzugegeben. Das Gesamtgemisch wurde bei -50 °C für 60 Minuten gerührt. Durch Zugabe von Kieselgel wurde die Reaktion beendet und das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EE 2:1 → pur EE v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 5.690 g (24.39 mmol, 85 %) eines fahlgelben Flüssigkeit. **Summenformel:** C₁₃H₁₅NO₃. **Molmasse:** 233.267 g/mol. **R_f-Wert:** 0.45 (PE:EE 2:1 v/v).



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) [ppm]: 7.59 (dt, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, 1H, H-6), 7.34 (dd, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, 1H, H-3), 7.23 (ddd, ³J_{HH} = 8.2 Hz, ³J_{HH} = 7.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-2), 7.11 (ddd, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ³J_{HH} = 6.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, 1H, H-1), 6.49 – 6.44 (m, 1H, H-7), 4.82 (s, 2H, H-9), 4.54 (t, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 2H, H-10), 3.66 (s, 3H, H-13), 2.90 (t, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 2H, H-11). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 100 MHz) [ppm]: 172.3 (12), 138.6 (8), 137.1 (4), 127.7 (5), 122.4 (2), 121.2 (6), 120.0 (1), 109.4 (3), 102.5 (7), 57.4 (9), 52.1 (13), 39.3 (10), 34.4 (11). **MS** (ESI-HR): m/z

EXPERIMENTELLER TEIL

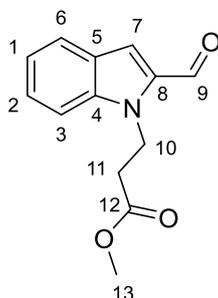
[M+H]⁺ ber.: 234.1125 gef.: 234.1134. IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3400, 2950, 1727, 1612, 1552, 1461, 1436, 1411, 1360, 1341, 1314, 1258, 1162, 1139, 1108, 1062, 1006, 830, 785, 737, 581, 529, 506, 437.

Synthese von 3-(2-Formyl-1*H*-indol-1-yl)propansäuremethylester 114

Es wurden 2.33 g (5.50 mmol, 1.1 Äquiv.) frisch synthetisiertes Dess-Martin-Periodinan in 10 mL absolutem Dichlormethan suspendiert und mit 15 mL absolutem Pyridin versetzt. Anschließend wurden 1.17 g (5.00 mmol, 1.0 Äquiv.) 3-(2-(Hydroxymethyl)-1*H*-indol-1-yl)propansäuremethylester, gelöst in 10 mL absolutem Dichlormethan, hinzugegeben. Das Gesamtgemisch wurde für 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung wurde die Reaktion beendet. Es wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EE 3:1 → 1:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 843 mg (3.66 mmol, 73 %) eines braunen Harzes. **Summenformel:** C₁₃H₁₃NO₃.

Molmasse: 231.251 g/mol. **R_f-Wert:** 0.50 (PE:EE 2:1 v/v).



¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 9.85 (s, 1H, H-9), 7.71 (dt, ³J_{HH} = 8.1 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, 1H, H-6), 7.48 (dq, ³J_{HH} = 8.6 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, 1H, H-3), 7.41 (ddd, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ³J_{HH} = 6.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-2), 7.27 (d, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, 1H, H-7), 7.16 (ddd, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ³J_{HH} = 6.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, 1H, H-1), 4.82 (t, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 2H, H-10), 3.60 (s, 3H, H-13), 2.81 (t, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 2H, H-11). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 125 MHz) [ppm]: 182.7 (9), 171.9 (12), 140.3 (4), 135.3 (8), 127.4 (2), 126.5 (5), 123.6 (6), 121.3 (1), 118.7 (7), 110.8 (3), 52.0 (13), 40.7 (10), 35.1 (11). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 232.0968 gef.: 232.0963. IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2951, 1731, 1662, 1519, 1480, 1463, 1411, 1353, 1316, 1254, 1195, 1176, 1162, 1124, 1112, 1061, 1010, 984, 937, 918, 898, 848, 827, 803, 751, 734, 622, 590, 570, 561, 492, 439, 390.

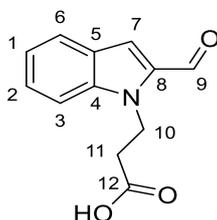
EXPERIMENTELLER TEIL

Synthese von 3-(2-Formyl-1*H*-indol-1-yl)propansäure 115

Es wurden 350 mg (1.50 mmol, 1.0 Äquiv.) 3-(2-Formyl-1*H*-indol-1-yl)propansäuremethylester in 10 mL absolutem Tetrahydrofuran gelöst und mit 200 mg (4.50 mmol, 3.0 Äquiv.) Lithiumhydroxid, gelöst in 5 mL Wasser, versetzt. Das Gesamtgemisch wurde für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von Salzsäure (1 M) wurde die Reaktion beendet und unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EE:AcOH 3:1:0.04 → 1:1:0.04 v/v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 178 mg (821 μ mol, 55 %) eines gelben Feststoffes. **Summenformel:** C₁₂H₁₁NO₃.

Molmasse: 217.224 g/mol. **R_f-Wert:** 0.60 (PE:EE 1:1 v/v).



¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 9.86 (s, 1H, H-9), 7.74 (dt, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ³J_{HH} = 1.0 Hz, 1H, H-6), 7.50 (dq, ³J_{HH} = 8.6 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, 1H, H-3), 7.43 (ddd, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ³J_{HH} = 6.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-2), 7.30 (d, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, 1H, H-7), 7.19 (ddd, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ³J_{HH} = 6.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, 1H, H-1), 4.86 – 4.79 (m, 2H, H-10), 2.88 (t, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 2H, H-11). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 125 MHz) [ppm]: 182.8 (9), 177.2 (12), 140.3 (4), 135.1 (8), 127.5 (2), 126.5 (5), 123.7 (6), 121.4 (1), 118.9 (7), 110.7 (3), 40.3 (10), 35.0 (11). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 218.0812 gef.: 218.0796. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3075, 2858, 2824, 2650, 1730, 1629, 1608, 1516, 1468, 1453, 1402, 1356, 1304, 1289, 1216, 1164, 1150, 1133, 1065, 986, 943, 908, 856, 816, 756, 766, 749, 733, 655, 619, 590, 563, 495, 477, 443, 402.

Synthese von 3-(2-((2-(((9*H*-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)-1,2-dimethylhydrazinyl)methyl)-1*H*-indol-1-yl)propansäure 109

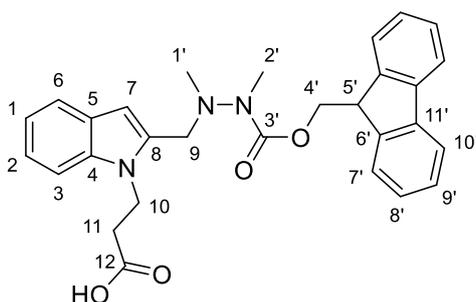
Es wurden 217 mg (1.00 mmol, 1.0 Äquiv.) 3-(2-Formyl-1*H*-indol-1-yl)propansäure in 10 mL absolutem Dichlorethan gelöst und mit 338 mg (1.20 mmol, 1.2 Äquiv.) (9*H*-Fluoren-9-yl)methyl-1,2-dimethylhydrazin-1-carboxylat versetzt. Anschließend wurden portionsweise 233 mg (1.10 mmol, 1.1 Äquiv.) Natriumtriacetoxyborhydrid hinzugegeben und das Gesamtgemisch für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden weitere 233 mg (1.10 mmol, 1.1 Äquiv.) Natriumtriacetoxyborhydrid hinzugefügt und das Reaktionsgemisch

EXPERIMENTELLER TEIL

wurde für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung wurde die Reaktion beendet und mit Salzsäure (1 M) auf einen pH-Wert von 4 eingestellt. Es wurde mit Dichlormethan extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH 50:1 → 20:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 248 mg (514 μmol, 51 %) eines farblosen Feststoffes. **Summenformel:** C₂₉H₂₉N₃O₄.

Molmasse: 483.568 g/mol. **R_f-Wert:** 0.55 (CH₂Cl₂:MeOH 20:1 v/v).



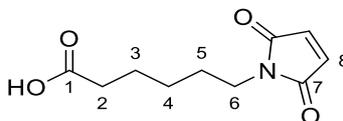
¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) [ppm]: 10.63 (*bs*, 1H, -COOH), 7.81 (*d*, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 2H, H-10'), 7.74 – 7.54 (*m*, 3H, H-7', H-6), 7.43 (*t*, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 2H, H-9'), 7.41 – 7.28 (*m*, 3H, H-8', H-3), 7.25 (*bs*, 1H, H-1), 7.15 (*t*, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 1H, H-2), 6.43 (*s*, 0.5H, H-7), 6.11 (*s*, 0.5H, H-7), 4.82 – 4.34 (*m*, 4H, H-4', H-10), 4.30 – 3.40 (*m*, 2H, H-9), 3.18 – 2.72 (*m*, 5H, H-2', H-11), 2.68 (*bs*, 1H, H-5'), 2.13 (*s*, 3H, H-1'). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 150 MHz) [ppm]: 177.5 (12), 176.8 (3'), 144.0 (6'), 141.5 (4), 137.0 (11'), 134.9 (8), 127.8 (9'), 127.6 (5), 127.2 (8'), 125.0 (2), 122.0 (1), 120.8 (7'), 120.1 (10'), 119.8 (6), 109.2 (7), 103.8 (3), 67.2 (5'), 51.3 (9), 47.3 (4'), 39.8 (1'), 38.6 (10), 34.8 (11), 20.9 (2'). **MS** (ESI-HR): *m/z* [M+H]⁺ ber.: 484.2231 gef.: 484.2202. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2952, 1697, 1449, 1408, 1393, 1334, 1315, 1159, 1105, 1053, 906, 811, 783, 671, 620, 568, 540, 507, 483, 425.

Synthese von 6-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)hexansäure 105

Es wurden 6.558 g (50.00 mmol, 1.0 Äquiv.) 6-Aminohexansäure in 100 mL Essigsäure suspendiert und mit 4.902 g (50.00 mmol, 1.0 Äquiv.) Maleinsäureanhydrid versetzt. Das Gesamtgemisch wurde für 16 Stunden bei 110 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingengt und mit Toluol coevaporiert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (EE:Aceton 19:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

EXPERIMENTELLER TEIL

Ausbeute: 8.806 g (41.69 mmol, 83 %) eines farblosen Feststoffes. **Summenformel:** C₁₀H₁₃NO₄. **Molmasse:** 211.217 g/mol. **R_f-Wert:** 0.75 (EE:Aceton 19:1 v/v).

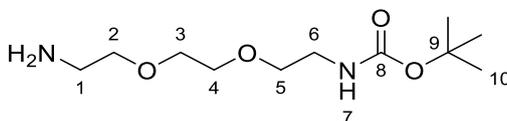


¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 6.69 (s, 2H, H-8), 3.52 (t, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 2H, H-6), 2.35 (t, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 2H, H-2), 1.71 – 1.63 (m, 2H, H-5), 1.65 – 1.57 (m, 2H, H-3), 1.39 – 1.29 (m, 2H, H-4). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 125 MHz) [ppm]: 178.8 (1), 171.0 (7), 134.2 (8), 37.7 (6), 33.7 (2), 28.3 (3), 26.3 (4), 24.3 (5). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 212.0917 gef.: 212.0919. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3087, 2936, 2905, 1688, 1585, 1444, 1405, 1355, 1336, 1268, 1250, 1220, 1173, 1141, 1105, 1090, 1062, 1006, 941, 907, 834, 785, 737, 708, 692, 600, 567, 528, 479, 402, 383.

Synthese von *tert*-Butyl-(2-(2-(2-aminoethoxy)ethoxy)ethyl)carbamate 58a

Es wurden 7.413 g (50.00 mmol, 5.0 Äquiv.) 1,2-Bis(2-aminoethoxy)ethan in 15 mL absolutem Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Tropfenweise wurden 2.183 g (10.00 mmol, 1.0 Äquiv.) *tert*-Butyl(2-aminoethyl)carbamate, gelöst in 60 mL absolutem Dichlormethan, über einen Zeitraum von 4 Stunden hinzugegeben. Anschließend wurde das Gesamtgemisch für 12 Stunden gerührt, wobei es sich langsam auf Raumtemperatur erwärmte. Es wurde mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt.

Ausbeute: 2.482 g (9.987 mmol, quant.) einer farblosen Flüssigkeit. **Summenformel:** C₁₀H₁₃NO₄. **Molmasse:** 248.323 g/mol. **R_f-Wert:** 0.25 (CH₂Cl₂:MeOH 10:1 v/v).

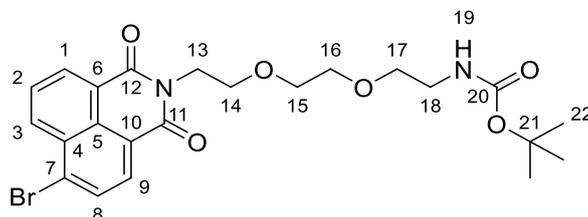


¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 5.14 (s, 1H, H-7), 3.60 (s, 4H, H-3, H-4), 3.53 (t, ³J_{HH} = 5.2 Hz, 2H, H-5), 3.50 (t, ³J_{HH} = 5.2 Hz, 2H, H-2), 3.29 (q, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 2H, H-6), 2.86 (bs, 2H, H-1), 1.42 (s, 9H, H-10). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 125 MHz) [ppm]: 156.1 (8), 79.3 (9), 73.6 (2), 70.4 (5), 70.3 (3, 4), 41.9 (1), 40.5 (6), 28.5 (10). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 249.1809 gef.: 249.1814. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3366, 2975, 2929, 2868, 1693, 1515, 1478, 1454, 1391, 1365, 1275, 1249, 1169, 1101, 1041, 999, 968, 863, 514.

Synthese von *tert*-Butyl(2-(2-(2-(6-brom-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)ethoxy)ethoxy)ethyl)carbammat 67a

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV VI** durchgeführt. Es wurden 1.25 g (4.51 mmol, 1.0 Äquiv.) 6-Brom-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochromen-1,3-dion und 1.22 g (4.93 mmol, 1.1 Äquiv.) *tert*-Butyl(2-(2-(2-aminoethoxy)ethoxy)ethyl)carbammat in 50 mL Ethanol eingesetzt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH 40:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 2.24 g (4.42 mmol, 98 %) eines farblosen Feststoffes. **Summenformel:** C₂₃H₂₇BrN₂O₆. **Molmasse:** 507.381 g/mol. **R_F-Wert:** 0.50 (CH₂Cl₂:MeOH 40:1 v/v).



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) [ppm]: 8.66 (dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-3), 8.58 (dd, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-3), 8.42 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H, H-9), 8.04 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H, H-8), 7.85 (dd, ³J_{HH} = 8.6 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-2), 5.05 (s, 1H, H-19), 4.44 (t, ³J_{HH} = 6.0 Hz, 2H, H-13), 3.83 (t, ³J_{HH} = 6.0 Hz, 2H, H-14), 3.71 – 3.66 (m, 2H, H-15), 3.59 – 3.55 (m, 2H, H-16), 3.48 (t, ³J_{HH} = 5.1 Hz, 2H, H-17), 3.24 (q, ³J_{HH} = 5.2 Hz, 2H, H-18), 1.43 (s, 9H, H-22). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 100 MHz) [ppm]: 169.8 (20), 163.9 (11, 12), 133.6 (1), 132.3 (3), 132.0 (7), 131.5 (9), 131.3 (8), 130.8 (4), 129.3 (5), 128.3 (2), 123.2 (6), 122.3 (10), 79.3 (21), 70.5 (15), 70.4 (16), 70.1 (17), 68.1 (14), 40.5 (18), 39.3 (13), 28.6 (22). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 507.1125 gef.: 507.1151. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3366, 2867, 1670, 1659, 1588, 1570, 1504, 1364, 1341, 1233, 1167, 1100, 1041, 860, 779, 749, 731, 563, 383.

Synthese von *tert*-Butyl(2-(2-(2-(6-((2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)ethoxy)ethoxy)ethyl)carbammat 68a

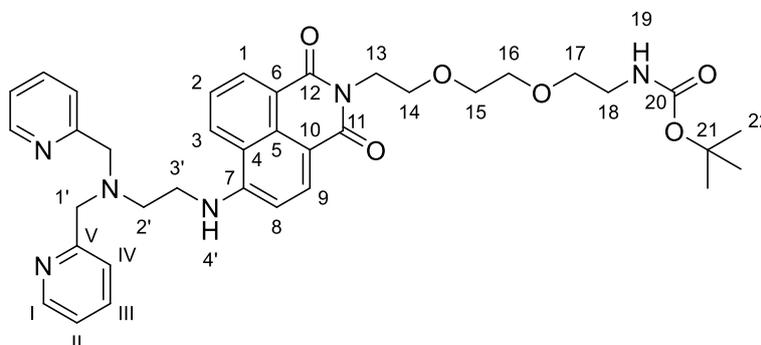
Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV VII** durchgeführt. Es wurden 507 mg (1.00 mmol, 1.0 Äquiv.) *tert*-Butyl(2-(2-(2-(6-brom-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)ethoxy)ethoxy)ethyl)carbammat, 363 mg (1.50 mmol, 1.5 Äquiv.) *N*¹,*N*¹-Bis(pyridin-2-ylmethyl)ethan-1,2-diamin sowie 350 μ L (4.50 mmol, 2.5 Äquiv.) Triethylamin in 20 mL

EXPERIMENTELLER TEIL

Methylglycol eingesetzt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH 30:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 578 mg (864 μmol, 86 %) eines braunen Öls. **Summenformel:** C₃₇H₄₄N₆O₆.

Molmasse: 668.795 g/mol. **R_f-Wert:** 0.25 (CH₂Cl₂:MeOH 30:1 v/v).



¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) [ppm]: 8.72 (d, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 1H, H-3), 8.51 (d, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-1), 8.49 (dd, ³J_{HH} = 5.1 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 2H, H-I), 8.29 (d, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 1H, H-9), 7.82 (t, ³J_{HH} = 4.0 Hz, 1H, H-4'), 7.64 – 7.56 (m 1H, H-3), 7.48 (td, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ³J_{HH} = 1.8 Hz, 2H, H-III), 7.30 (d, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 2H, H-IV), 7.06 (dd, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ³J_{HH} = 5.0 Hz, 2H, H-II), 6.43 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 1H, H-8), 5.20 (bs, 1H, H-19), 4.34 (t, ³J_{HH} = 6.4 Hz, 2H, H-13), 3.92 (s, 4H, H-1'), 3.74 (t, ³J_{HH} = 6.4 Hz, 2H, H-14), 3.62 (dd, ³J_{HH} = 5.8 Hz, ⁴J_{HH} = 3.5 Hz, 2H, H-15), 3.51 (dd, ³J_{HH} = 5.8 Hz, ⁴J_{HH} = 3.6 Hz, 2H, H-16), 3.42 (t, ³J_{HH} = 5.2 Hz, 2H, H-17), 3.33 – 3.26 (m, 2H, H-3'), 3.18 (q, ³J_{HH} = 5.5 Hz, 2H, H-18), 2.96 (t, ³J_{HH} = 5.5 Hz, 2H, H-2'), 1.34 (s, 9H, H-22). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 150 MHz) [ppm]: 164.8 (12), 164.0 (11), 158.7 (V), 150.4 (7), 149.1 (I), 136.6 (III), 134.7 (9), 130.0 (5), 131.0 (1), 127.7 (3), 124.2 (2), 123.2 (IV), 122.3 (II), 121.4 (6), 120.7 (4), 108.8 (10), 103.8 (8), 78.9 (21), 70.3 (16), 70.1 (17), 69.9 (15), 68.1 (14), 59.6 (1'), 50.9 (2'), 40.9 (3'), 40.3 (18), 38.6 (13), 28.3 (22). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 669.3395 gef.: 669.3655.

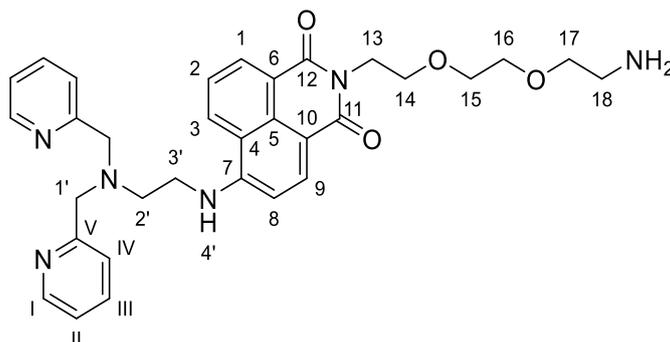
Synthese von 2-(2-(2-(2-Aminoethoxy)ethoxy)ethyl)-6-((2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1H-benzo[de]isochinoline-1,3(2H)-dion 69a

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV IX** durchgeführt. Es wurden 415 mg (621 μmol, 1.0 Äquiv.) *tert*-Butyl(2-(2-(2-(6-((2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo-1H-benzo[de]isochinolin-2(3H)-yl)ethoxy)-ethoxy)ethyl)-carbammat eingesetzt.

Ausbeute: 163 mg (608 μmol, 98 %) eines braunen Öls. **Summenformel:** C₃₂H₃₆N₆O₄.

Molmasse: 568.678 g/mol. **R_f-Wert:** 0.40 (CH₂Cl₂:MeOH:NEt₃ 15:1:0.25 v/v/v).

EXPERIMENTELLER TEIL



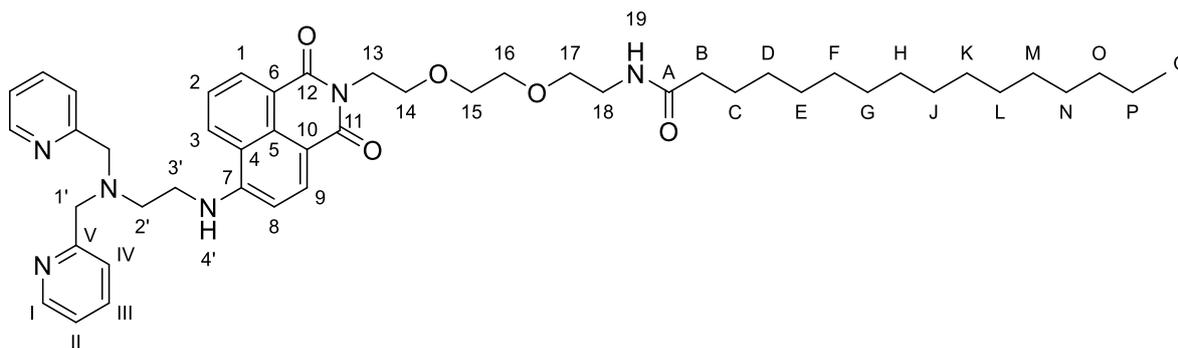
¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) [ppm]: 8.78 (dd, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-3), 8.57 (dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-1), 8.54 (ddd, ³J_{HH} = 4.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, ⁵J_{HH} = 0.9 Hz, 1H, H-I), 8.36 (d, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 1H, H-9), 7.87 (t, ³J_{HH} = 4.1 Hz, H-4'), 7.65 (dd, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-2), 7.53 (td, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, 2H, H-III), 7.34 (dt, ³J_{HH} = 7.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 2H, H-IV), 7.12 (ddd, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ³J_{HH} = 4.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 2H, H-II), 6.50 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 1H, H-8), 4.39 (t, ³J_{HH} = 6.3 Hz, 2H, H-13), 3.97 (s, 4H, H-1'), 3.79 (t, ³J_{HH} = 6.3 Hz, 2H, H-14), 3.70 – 3.66 (m, 2H, H-15), 3.59 – 3.56 (m, 2H, H-16), 3.44 (t, ³J_{HH} = 5.2 Hz, 2H, H-17), 3.39 – 3.33 (m, 2H, H-3'), 3.04 – 2.99 (m, 2H, H-2'), 2.77 (t, ³J_{HH} = 5.2 Hz, 2H, H-18). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 150 MHz) [ppm]: 165.0 (12), 164.3 (11), 158.9 (V), 150.6 (7), 149.3 (I), 136.7 (III), 135.0 (9), 131.2 (1), 130.2 (5), 127.8 (3), 124.4 (2), 123.4 (IV), 122.8 (6), 122.4 (II), 120.9 (4), 109.0 (10), 104.0 (8), 73.2 (17), 70.4 (16), 70.2 (15), 68.2 (14), 59.8 (1'), 51.1 (2'), 41.8 (18), 41.0 (3'), 38.9 (13). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 569.2871 gef.: 569.2878.

Synthese von *N*-(2-(2-(2-(6-((2-(Bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)ethoxy)ethoxy)ethyl)palmitinsäureamid 57a

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV X** durchgeführt. Es wurden 163 mg (608 μmol, 1.0 Äquiv.) 2-(2-(2-(2-Aminoethoxy)ethoxy)ethyl)-6-((2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1*H*-benzo[*de*]isochinoline-1,3(2*H*)-dion, 154 mg (600 μmol, 1.0 Äquiv.) Palmitinsäure, 276 mg (730 μmol, 1.2 Äquiv.) HBTU, sowie 155 μL (912 μmol, 1.5 Äquiv.) DIPEA in 15 mL absolutem DMF eingesetzt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH:NEt₃ 50:1:0.05 v/v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 207 mg (256 μmol, 43 %) eines braunen Harzes. **Summenformel:** C₄₈H₆₆N₆O₅. **Molmasse:** 807.093 g/mol. **R_f-Wert:** 0.45 (CH₂Cl₂:MeOH 20:1 v/v).

EXPERIMENTELLER TEIL



¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) [ppm]: 8.81 (d, ³J_{HH} = 8.3 Hz, 1H, H-3), 8.57 (d, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-1), 8.54 (dd, 5.1 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 2H, H-I), 8.35 (d, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 1H, H-9), 7.93 (t, ³J_{HH} = 4.1 Hz, 1H, H-4'), 7.66 (t, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H, H-2), 7.53 (td, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, 2H, H-III), 7.34 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 2H, H-IV), 7.12 (ddd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ³J_{HH} = 4.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, 2H, H-II), 6.50 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 1H, H-8), 6.42 (t, ³J_{HH} = 5.6 Hz, 1H, H-19), 4.40 (t, ³J_{HH} = 6.2 Hz, 2H, H-13), 3.97 (s, 4H, H-1'), 3.81 (t, ³J_{HH} = 6.3 Hz, 2H, H-14), 3.67 – 3.64 (m, 2H, H-15), 3.56 – 3.54 (m, 2H, H-16), 3.47 (t, ³J_{HH} = 5.0 Hz, 2H, H-17), 3.39 – 3.33 (m, 4H, H-3', H-18), 3.02 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 2H, H-2'), 2.16 (t, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 2H, H-B), 1.57 (p, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 2H, H-C), 1.29 – 1.14 (m, 24H, H-D bis H-P), 0.83 (t, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 3H, H-Q). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 150 MHz) [ppm]: 173.5 (A), 165.0 (12), 164.3 (11), 158.8 (V), 150.7 (7), 149.3 (I), 136.7 (III), 135.0 (9), 131.2 (1), 130.2 (5), 128.0 (3), 124.4 (2), 123.4 (IV), 122.7 (6), 122.4 (II), 120.9 (4), 108.9 (10), 104.0 (8), 70.5 (16), 70.1 (15), 70.0 (13), 68.3 (14), 59.7 (1'), 51.0 (2'), 41.0 (18), 39.2 (3'), 39.0 (17), 36.8 (B), 32.0, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.4 (D – P), 25.9 (C), 22.7 (Q). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 807.5167 gef.: 807.5192.

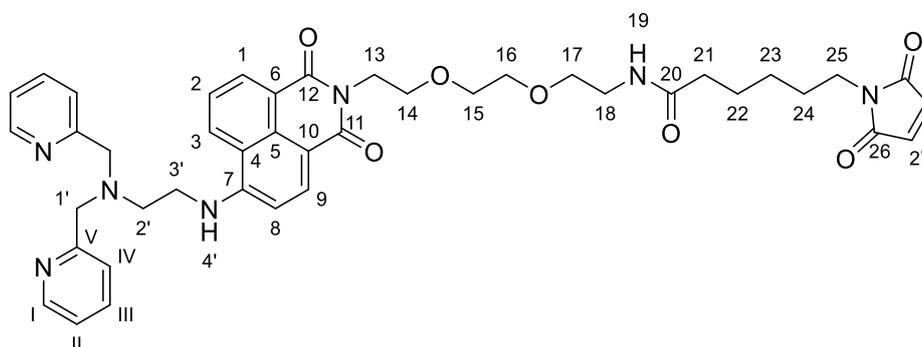
Synthese von *N*-(2-(2-(2-(6-((2-(Bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo-1*H*-benzo[de]isochinolin-2(3*H*)-yl)ethoxy)ethoxy)ethyl)-6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)hexanamid 107

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV X** durchgeführt. Es wurden 330 mg (500 μmol, 1.0 Äquiv.) 2-(2-(2-(2-Aminoethoxy)ethoxy)ethyl)-6-((2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1*H*-benzo[de]isochinoline-1,3(2*H*)-dion, 127 mg (600 μmol, 1.2 Äquiv.) 6-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)hexansäure, 228 mg (600 μmol, 1.2 Äquiv.) HBTU, sowie 130 μL (750 μmol, 1.5 Äquiv.) DIPEA in 20 mL absolutem DMF eingesetzt.

EXPERIMENTELLER TEIL

Ausbeute: 382 mg (500 μmol , quant.) eines braunen Harzes. **Summenformel:** $\text{C}_{42}\text{H}_{47}\text{N}_7\text{O}_7$.

Molmasse: 761.880 g/mol. **R_f-Wert:** 0.50 (CH_2Cl_2 :MeOH 20:1 v/v).



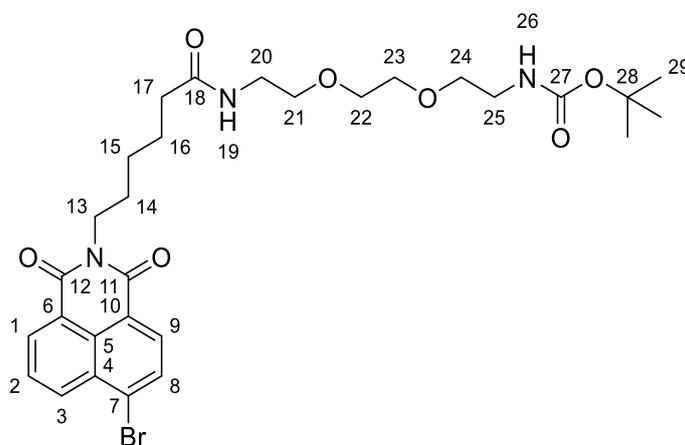
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) [ppm]: 8.80 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, 1H, H-3), 8.60 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz, 1H, H-1), 8.59 – 8.54 (m, 2H, H-I), 8.38 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz, 1H, H-9), 7.70 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 1H, H-2), 7.59 (td, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, 2H, H-III), 7.38 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, 2H, H-IV), 7.17 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, 2H, H-II), 6.64 (s, 2H, H-27), 6.55 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz, 1H, H-8), 6.42 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Hz, 1H, H-4'), 4.43 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Hz, 2H, H-13), 4.04 (s, 4H, H-1'), 3.84 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Hz, 2H, H-14), 3.70 – 3.67 (m, 2H, H-15), 3.61 – 3.55 (m, 2H, H-16), 3.55 – 3.44 (m, 4H, H-17, H-25), 3.43 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Hz, 2H, H-18), 3.36 (q, $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Hz, 2H, H-3'), 3.09 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.7$ Hz, 2H, H-2'), 2.19 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, 2H, H-21), 1.69 – 1.53 (m, 4H, H-22, H-24), 1.33 – 1.23 (m, 2H, H-23). **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3 , 150 MHz) [ppm]: 173.3 (20), 171.1 (26), 164.6 (11, 12), 158.9 (V), 151.0 (7), 149.4 (I), 140.6 (III), 135.1 (9), 134.5 (27), 131.2 (1), 130.5 (5), 128.0 (3), 124.7 (2), 123.8 (IV), 122.8 (II), 121.2 (6), 121.0 (4), 109.3 (10), 104.3 (8), 70.6 (16), 70.3 (15), 70.0 (13, 25), 68.3 (14), 59.9 (1'), 51.5 (2'), 41.1 (18), 39.5 (3'), 37.9 (17), 35.8 (21), 31.9 (22), 26.5 (23), 25.5 (24). **MS** (ESI-HR): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 762.3610 gef.: 762.3705.

Synthese von *tert*-Butyl(2-(2-(2-(6-(6-brom-1,3-dioxo-1*H*-benzo[de]isochinolin-2(3*H*)-yl)hexanamid)ethoxy)ethoxy)ethyl)carbamate 78a

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV XI** durchgeführt. Es wurden 3.32 g (8.50 mmol, 1.0 Äquiv.) 6-(6-Brom-1,3-dioxo-1*H*-benzo[de]isochinolin-2(3*H*)-yl)hexansäure, 2.54 g (10.2 mmol, 1.2 Äquiv.) *tert*-Butyl(2-(2-(2-aminoethoxy)ethoxy)ethyl)carbamate, 1.95 g (10.2 mmol, 1.2 Äquiv.) 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid sowie 104 mg (850 μmol , 0.1 Äquiv.) 4-(Dimethylamino)-pyridin eingesetzt.

EXPERIMENTELLER TEIL

Ausbeute: 4.83 g (8.15 mmol, 96 %) eines farblosen Feststoffes. **Summenformel:** C₂₉H₃₈BrN₃O₇. **Molmasse:** 620.541 g/mol. **R_f-Wert:** 0.60 (CH₂Cl₂:MeOH 50:1 v/v).



¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 8.66 (dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-1), 8.58 (dd, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-3), 8.41 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H, H-9), 8.05 (d, ³J_{HH} = 7.9 Hz, H-8), 7.85 (dd, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-2), 6.00 (s, 1H, H-19), 5.01 (s, 1H, H-26), 4.20 – 4.13 (m, 2H, H-13), 3.63 – 3.59 (m, 4H, H-22, H-23), 3.55 (t, ³J_{HH} = 5.2 Hz, 4H, H-21, H-24), 3.46 (td, ³J_{HH} = 5.6 Hz, ³J_{HH} = 4.5 Hz, 2H, H-20), 3.33 (q, ³J_{HH} = 5.7 Hz, ³J_{HH} = 4.0 Hz, 2H, H-25), 2.21 (t, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 2H, H-17), 1.80 – 1.68 (m, 4H, H-14, H-16), 1.51 – 1.43 (m, 2H, H-15), 1.43 (s, 9H, H-29).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) [ppm]: 173.0 (18), 163.8 (11, 12), 156.2 (27), 133.5 (3), 132.2 (1), 131.4 (9), 131.2 (8), 130.8 (4), 130.4 (5), 129.1 (2), 128.2 (7), 123.2 (6), 122.4 (10), 78.8 (28), 70.4 (22, 23), 70.2 (21, 24), 40.5 (25), 40.3 (13), 39.2 (20), 36.6 (17), 28.6 (29), 27.8 (14), 26.9 (15), 25.5 (16). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 620.1966 gef.: 620.1933. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3296, 3065, 2933, 2864, 1699, 1656, 1589, 1569, 1505, 1459, 1435, 1381, 1342, 1271, 1233, 1169, 1154, 1099, 1069, 1042, 997, 954, 882, 853, 827, 780, 750, 731, 713, 661, 591, 567, 507, 479, 425, 384.

Synthese von *tert*-Butyl(2-(2-(2-(6-(6-((2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo-1H-benzo[de]isochinolin-2(3H)-yl)hexanamid)ethoxy)ethoxy)ethyl)carbamate 79a

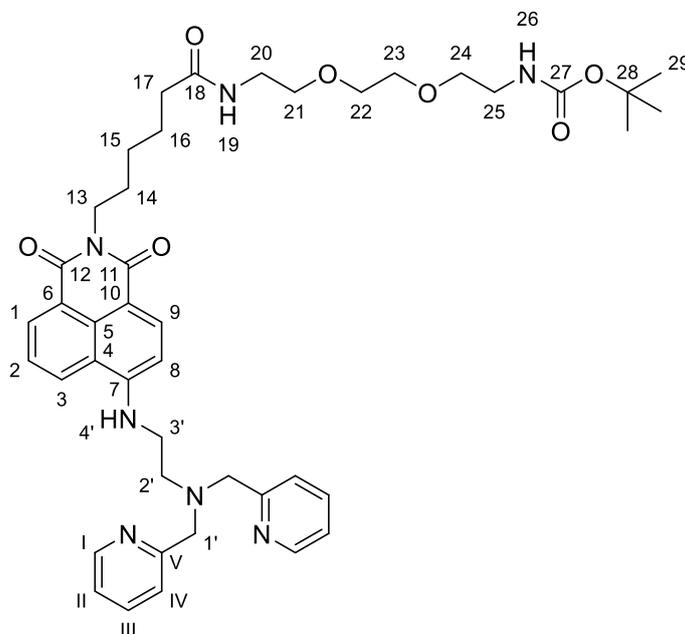
Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV VII** durchgeführt. Es wurden 747 mg (1.27 mmol, 1.0 Äquiv.) *tert*-Butyl(2-(2-(2-(6-(6-brom-1,3-dioxo-1H-benzo[de]isochinolin-2(3H)-yl)hexanamid)ethoxy)ethoxy)ethyl)carbamate, 461 mg (1.90 mmol, 1.5 Äquiv.) *N*¹,*N*¹-Bis(pyridin-2-ylmethyl)ethan-1,2-diamin sowie 440 μ L (3.17 mmol, 2.5 Äquiv.) Triethylamin in

EXPERIMENTELLER TEIL

20 mL Methylglycol eingesetzt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH 20:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 607 mg (776 μmol, 61 %) eines braunen Harzes. **Summenformel:** C₄₃H₅₅N₇O₇.

Molmasse: 781.955 g/mol. **R_f-Wert:** 0.30 (CH₂Cl₂:MeOH 20:1 v/v).



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) [ppm]: 8.81 (dd, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-3), 8.60 (dd, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, 1H, H-1), 8.58 – 8.55 (m, 2H, H-I), 8.39 (d, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 1H, H-9), 7.88 (t, ³J_{HH} = 4.0 Hz, 1H, H-4'), 7.68 (dd, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-2), 7.55 (td, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, 2H, H-III), 7.37 (dd, ³J_{HH} = 7.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 2H, H-IV), 7.14 (ddd, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ³J_{HH} = 4.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 2H, H-II), 6.53 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 1H, H-8), 5.79 (bs, 1H, H-19), 4.67 (t, ³J_{HH} = 5.7 Hz, 1H, H-26), 4.15 (dd, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 2H, H-13), 3.99 (s, 4H, H-1'), 3.39 (dt, ³J_{HH} = 6.3 Hz, ³J_{HH} = 4.0 Hz, 2H, H-3'), 3.21 (q, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 2H, H-20), 3.09 (q, ³J_{HH} = 6.5 Hz, 2H, H-25), 3.04 (t, ³J_{HH} = 5.6 Hz, 2H, H-2'), 2.23 – 2.15 (m, 6H, H-17, H-21, H-24), 1.79 – 1.67 (m, 6H, H-14, H-15, H-16), 1.54 – 1.43 (m, 4H, H-22, H-23), 1.42 (s, 9H, H-29). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 100 MHz) [ppm]: 173.2 (18), 165.0 (12), 164.4 (11), 158.9 (V), 156.2 (27), 150.6 (7), 149.4 (I), 136.8 (III), 135.0 (9), 131.2 (1), 130.2 (5), 127.8 (3), 124.4 (2), 123.5 (IV), 123.0 (6), 122.5 (II), 120.9 (4), 109.2 (10), 104.1 (8), 78.8 (28), 59.9 (1'), 51.1 (2'), 41.1 (3'), 40.4 (25), 39.9 (13), 29.3 (20), 34.1 (17, 21, 24), 29.6 (22), 28.6 (29), 27.7 (14, 16), 26.7 (23), 25.5 (15). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 782.4236 gef.: 782.1907.

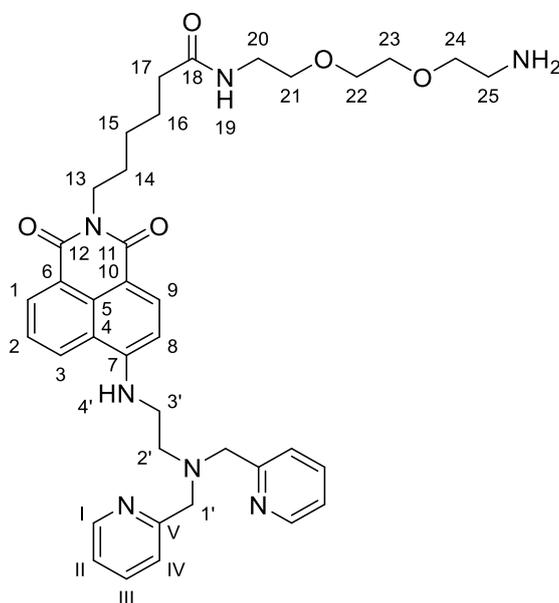
EXPERIMENTELLER TEIL

Synthese von *N*-(2-(2-(2-Aminoethoxy)ethoxy)ethyl)-6-(6-((2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)-hexanamid 80a

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV IX** durchgeführt. Es wurden 2.898 g (3.713 mmol, 1.0 Äquiv.) *tert*-Butyl-(2-(2-(2-(6-(6-((2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)hexanamid)ethoxy)ethoxy)-ethyl)carbammat eingesetzt.

Ausbeute: 2.435 g (3.574 mmol, 96 %) eines braunen Öls. **Summenformel:** C₃₈H₄₇N₇O₅.

Molmasse: 681.838 g/mol. **R_f-Wert:** 0.40 (CH₂Cl₂:MeOH:NEt₃ 15:1:0.25 v/v/v).



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) [ppm]: 8.74 (d, ³J_{HH} = 8.3 Hz, 1H, H-3), 8.54 – 8.50 (m, 3H, H-I, H-1), 8.28 (d, ³J_{HH} = 8.7 Hz, 1H, H-9), 7.83 (t, ³J_{HH} = 4.1 Hz, 1H, H-4'), 7.61 (t, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 1H, H-2), 7.52 (td, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, 2H, H-III), 7.32 (d, ³J_{HH} = 8.0 Hz, 2H, H-IV), 7.10 (dd, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ⁴J_{HH} = 5.0 Hz, 2H, H-II), 6.45 (d, ³J_{HH} = 8.8 Hz, 1H, H-8), 6.28 (bs, 1H, H-19), 4.16 (bs, 2H, -NH₂), 4.07 (t, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 2H, H-13), 3.95 (s, 4H, H-1'), 3.38 – 3.28 (m, 2H, H-3'), 3.16 (q, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 2H, H-20), 2.99 (t, ³J_{HH} = 5.3 Hz, 2H, H-2'), 2.75 (t, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 2H, H-24), 2.16 (t, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 2H, H-17), 1.75 – 1.60 (m, 6H, H-14, H-16, H-21), 1.57 – 1.18 (m, 8H, H-15, H-22, H-23, H-25). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 100 MHz) [ppm]: 173.4 (18), 164.9 (12), 164.2 (11), 158.8 (V), 150.6 (7), 149.2 (I), 136.7 (III), 134.8 (9), 131.1 (1), 130.0 (5), 127.8 (3), 124.3 (2), 123.4 (IV), 122.7 (6), 122.4 (II), 120.8 (4), 108.9 (10), 104.0 (8), 59.7 (1'), 51.1 (2'), 41.1 (24), 40.0 (3'), 39.8

EXPERIMENTELLER TEIL

(13), 39.2 (20), 36.5 (17), 31.1, 29.4, 27.7, 26.6, 26.4, 26.2, 25.5 (14 – 16, 21 – 23, 25).

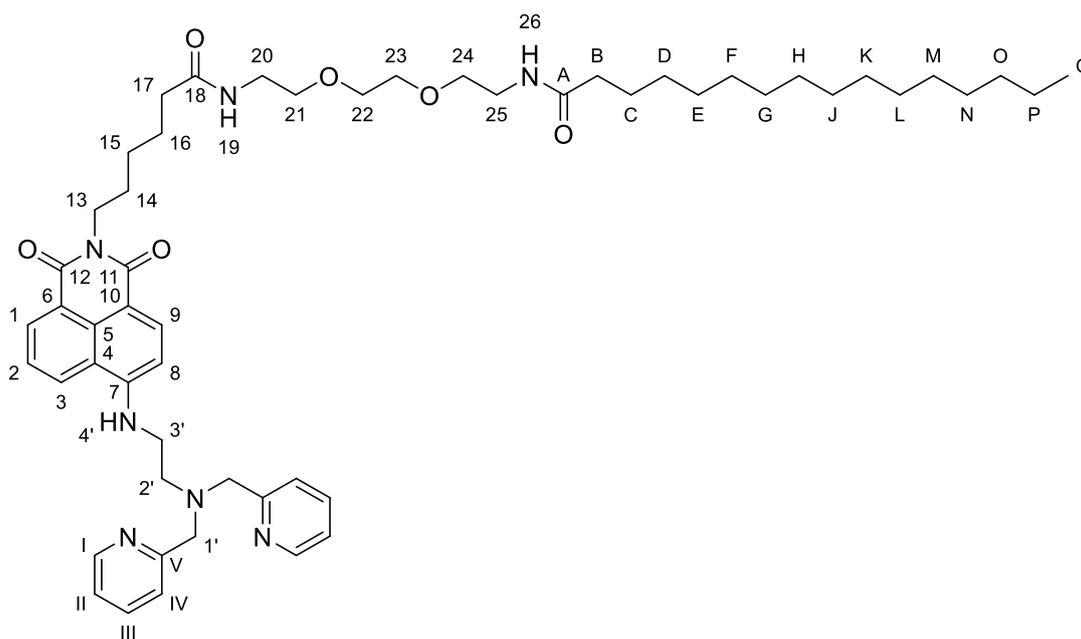
MS (ESI-HR): m/z $[M+H]^+$ ber.: 682.3711 gef.: 682.3851.

Synthese von *N*-(2-(2-(2-(6-(6-((2-(Bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)hexanamido)ethoxy)ethoxy)ethyl)palmitinsäureamid **81a**

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV X** durchgeführt. Es wurden 340 mg (500 μ mol, 1.0 Äquiv.) *N*-(2-(2-(2-Aminoethoxy)ethoxy)ethyl)-6-(6-((2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)-hexanamid, 154 mg (600 μ mol, 1.2 Äquiv.) Palmitinsäure, 228 mg (600 μ mol, 1.2 Äquiv.) HBTU, sowie 130 μ L (750 μ mol, 1.5 Äquiv.) DIPEA in 20 mL absolutem DMF eingesetzt.

Ausbeute: 451 mg (500 μ mol, quant.) eines braunen Harzes. **Summenformel:** C₅₄H₇₇N₇O₆.

Molmasse: 920.253 g/mol. **R_f-Wert:** 0.45 (CH₂Cl₂:MeOH 20:1 v/v).



¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) [ppm]: 8.80 (dd, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-3), 8.58 (dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, 1H, H-1), 8.55 (dd, ³J_{HH} = 5.1 Hz, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz, 2H, H-I), 8.37 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 1H, H-9), 7.67 (dd, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-2), 7.56 (td, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, 2H, H-III), 7.36 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 2H, H-IV), 7.14 (ddd, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ³J_{HH} = 4.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 2H, H-II), 6.53 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 1H, H-8), 6.16 (bs, 2H, H-19, H-26), 4.13 (t, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 2H, H-13), 4.00 (s, 4H, H-1'), 3.59 (s, 4H, H-22, H-23), 3.54 (td, ³J_{HH} = 5.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz, 4H, H-20, H-25), 3.43 (d, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 4H, H-21, H-24), 3.39 (dd, ³J_{HH} = 6.6 Hz, ⁴J_{HH} = 4.6 Hz, 2H,

EXPERIMENTELLER TEIL

H-3'), 3.05 – 3.03 (m, 2H, H-2'), 2.21 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, 2H, H-17), 2.15 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, 2H, H-B), 1.78 – 1.67 (m, 4H, H-14, H-16), 1.58 (p, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, 2H, H-C), 1.47 – 1.41 (m, 2H, H-15), 1.31 – 1.19 (m, 24H, H-D bis H-P), 0.85 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, 3H, H-Q). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz) [ppm]: 173.5 (A), 173.3 (18), 165.0 (12), 164.3 (11), 158.8 (V), 150.6 (7), 149.3 (I), 136.9 (III), 134.9 (9), 131.1 (1), 130.2 (5), 127.8 (3), 124.4 (2), 123.4 (IV), 122.9 (6), 122.5 (II), 120.9 (4), 109.1 (10), 104.1 (8), 70.4, 70.3 (22, 23), 70.1, 70.0 (20, 25), 59.7 (1'), 51.1 (2'), 41.1 (3'), 39.9 (13), 39.3, 39.2 (21, 24), 36.8 (B), 36.6 (17), 32.0, 29.8, 29.8, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.4, 22.8 (D – P), 27.8, 25.5 (14, 16), 26.7 (15), 25.9 (C), 14.2 (Q). **MS** (ESI-HR): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 920.6008 gef.: 920.5911.

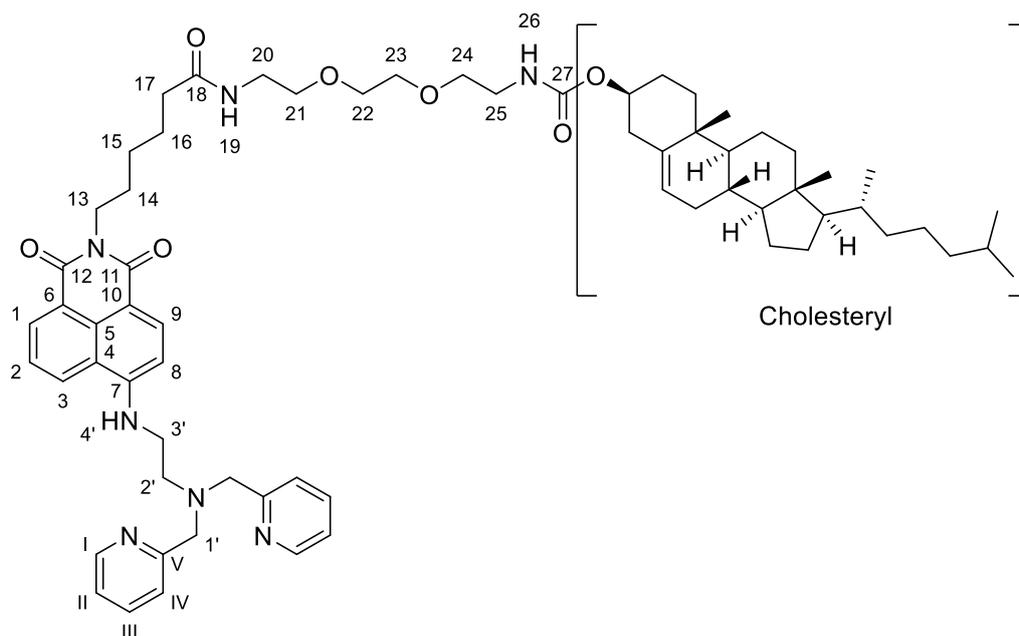
Synthese von 10,13-Dimethyl-17-(6-methylheptan-2-yl)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl(2-(2-(2-(6-(6-((2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo-1H-benzo[de]isochinolin-2(3H)-yl)hexanamido)ethoxy)ethoxy)ethyl)carbammat 82a

Es wurden 340 mg (500 μmol , 1.0 Äquiv.) *N*-(2-(2-(2-Aminoethoxy)ethoxy)ethyl)-6-(6-((2-(bis(pyridin-2-yl-methyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo-1H-benzo[de]isochinolin-2(3H)-yl)-hexanamid in 20 mL absolutem Pyridin gelöst und mit 247 mg (550 μmol , 1.1 Äquiv.) Cholesterylchlorformiat versetzt. Das Gesamtgemisch wurde für 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH_2Cl_2 :MeOH:NEt₃ 20:1:0.04 v/v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 326 mg (298 μmol , 60 %) eines braunen Harzes. **Summenformel:** C₆₆H₉₁N₇O₇.

Molmasse: 1094.496 g/mol. **R_f-Wert:** 0.35 (CH_2Cl_2 :MeOH:NEt₃ 20:1:0.04 v/v/v).

EXPERIMENTELLER TEIL



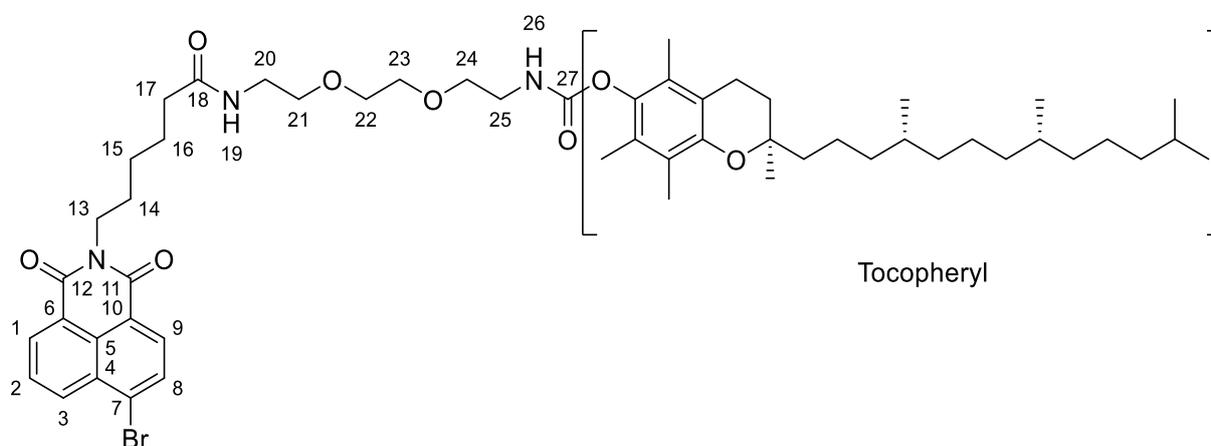
¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) [ppm]: 8.80 (d, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-3), 8.59 (dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-1), 8.56 (ddd, ³J_{HH} = 4.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.9 Hz, ⁵J_{HH} = 0.9 Hz, 2H, H-I), 8.39 (d, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 1H, H-9), 7.88 (*bs*, 1H, H-4'), 7.67 (dd, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-2), 7.55 (td, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, 2H, H-III), 7.36 (dd, ³J_{HH} = 7.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 2H, H-IV), 7.14 (ddd, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ⁴J_{HH} = 4.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 2H, H-II), 6.53 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 1H, H-8), 6.13 (*bs*, 1H, H-19), 5.24 (t, ³J_{HH} = 5.8 Hz, 1H, H-26), 4.50 – 4.43 (m, 1H, CH=C), 4.14 (t, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 2H, H-13), 3.99 (s, 4H, H-1'), 3.63 – 3.58 (m, 4H, H-22, H-23), 3.56 – 3.53 (m, 4H, H-20, H-25), 3.44 (q, ³J_{HH} = 5.3 Hz, 2H, H-3'), 3.40 – 3.32 (m, 4H, H-21, H-24), 3.04 (t, ³J_{HH} = 5.5 Hz, 2H, H-2'), 2.77 (s, 1H), 2.34 – 2.28 (m, 1H), 2.21 (t, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 2H, H-17), 2.01 – 1.76 (m, 4H), 1.76 – 1.67 (m, 4H, H-14, H-16), 1.56 – 0.81 (m, 37H), 0.64 (s, 3H). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 150 MHz) [ppm]: 173.2 (18), 165.0 (12), 164.3 (11), 158.9 (V), 156.3 (27), 150.6 (7), 149.3 (I), 136.8 (III), 134.8 (9), 131.1 (1), 130.2 (5), 127.7 (3), 124.4 (2), 123.4 (IV), 123.0 (6), 122.5 (II), 120.9 (4), 109.2 (10), 104.1 (8), 74.4 (CH=C), 70.4, 70.3, 70.2, 70.1 (20, 22, 23, 25), 59.8 (1'), 56.8, 56.2, 51.1 (2'), 50.1, 46.2, 42.4, 41.1, 39.9 (21, 24), 39.8, 39.6, 39.3 (3'), 38.7, 37.1, 36.6, 36.3, 35.9, 32.0, 31.9, 28.3, 28.3, 28.1, 27.8, 26.8, 25.5, 24.4, 23.9, 22.9, 22.7, 21.1, 19.4, 18.8, 12.0. **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 1094.7053 gef.: 1094.7072.

EXPERIMENTELLER TEIL

Synthese von 2,5,7,8-Tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)chroman-6-yl(2-(2-(2-(6-(6-brom-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)hexanamido)ethoxy)ethyl)carbamamat 84

Es wurden 880 mg (1.50 mmol, 1.0 Äquiv.) *N*-(2-(2-(2-Aminoethoxy)ethoxy)ethyl)-6-(6-((2-(bis(pyridin-2-yl-methyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)-hexanamid in 10 mL Dichlormethan gelöst und mit 1.16 mL (15.0 mmol, 10.0 Äquiv.) Trifluoressigsäure versetzt. Das Gemisch wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mittels Dünnschichtchromatographie (CH₂Cl₂:MeOH 20:1 v/v) verfolgt. Nach vollständigem Umsatz wurden 4.49 mL (30.0 mmol, 20.0 Äquiv.) Triethylamin und 986 mg (2.00 mmol, 1.33 Äquiv.) Tocopherychlorformiat, welches zuvor *in situ* dargestellt wurde, hinzugegeben und das Gesamtgemisch für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gesamtgemisch wurde unter vermindertem Druck eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH 100:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 200 mg (205 µmol, 14 %) eines farblosen Feststoffes. **Summenformel:** C₅₄H₇₈BrN₃O₆. **Molmasse:** 977.135 g/mol. **R_f-Wert:** 0.15 (CH₂Cl₂:MeOH 100:1 v/v).



¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 8.65 (dd, ³J_{HH} = 7.2 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-1), 8.56 (dd, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-3), 8.40 (d, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 1H, H-9), 8.03 (d, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 1H, H-8), 7.84 (dd, ³J_{HH} = 8.6 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-2), 6.05 (bs, 1H, H-19), 5.67 (t, ³J_{HH} = 5.9 Hz, 1H, H-26), 4.15 (t, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 2H, H-13), 3.76 – 3.60 (m, 8H, H-20 bis H-23), 3.58 (t, ³J_{HH} = 5.1 Hz, 2H, H-24), 3.49 – 3.45 (m, 2H, H-25), 2.60 (t, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 2H), 2.20 – 1.90 (m, 11H), 1.87 – 1.01 (m, 33H), 0.89 – 0.79 (m, 12H). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 125 MHz) [ppm]: 173.9 (18), 164.7 (11, 12), 156.0 (27), 149.7, 141.1, 133.4 (3), 132.2 (1), 131.4 (9), 131.2 (8), 130.8 (4), 130.4 (5), 129.2 (2), 128.2 (7), 127.0, 125.2, 124.0 (6), 123.3 (10), 123.2, 122.8, 117.6, 75.3, 70.5 (22, 23),

EXPERIMENTELLER TEIL

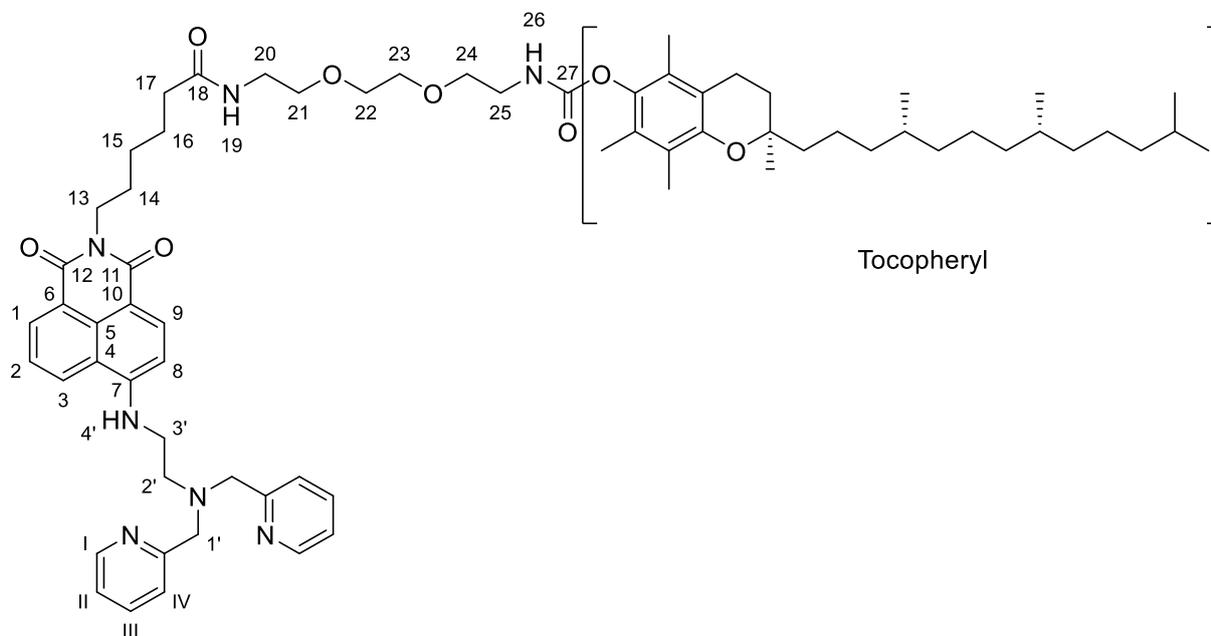
70.3 (21, 24), 42.2, 41.2 (25), 40.5 (13), 39.5 (20), 37.6, 37.5, 37.4, 36.5 (17), 32.9, 32.8, 31.2, 28.1, 25.0, 24.6, 22.9, 22.8, 21.2, 20.7, 19.9, 19.8, 12.9, 12.1, 11.9. **MS** (ESI-HR): m/z $[M+H]^+$ ber.: 976.5045 gef.: 976.5079. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ $[cm^{-1}]$: 3352, 2924, 2866, 1733, 1703, 1662 1459, 1377, 1344, 1208, 1155, 1136, 1103, 1062, 781.

Synthese von 2,5,7,8-Tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)chroman-6-yl (2-(2-(2-(6-(6-((2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo-1H-benzo[de]isochinolin-2(3H)-yl)hexanamido)ethoxy)ethoxy)ethyl)carbammat **83**

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV VII** durchgeführt. Es wurden 200 mg (200 μ mol, 1.0 Äquiv.) 2,5,7,8-Tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)chroman-6-yl(2-(2-(2-(6-(6-brom-1,3-dioxo-1H-benzo[de]isochinolin-2(3H)-yl)hexanamido)ethoxy)-ethoxy)ethyl)carbammat, 121 mg (300 μ mol, 1.5 Äquiv.) N^1,N^1 -Bis(pyridin-2-ylmethyl)ethan-1,2-diamin sowie 700 μ L (500 μ mol, 2.5 Äquiv.) Triethylamin in 15 mL Methylglycol eingesetzt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH_2Cl_2 :MeOH 20:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 40.0 mg (35.0 μ mol, 17 %) eines braunen Harzes. **Summenformel:** $C_{68}H_{95}N_7O_8$.

Molmasse: 1138.549 g/mol. **R_f-Wert:** 0.40 (CH_2Cl_2 :MeOH 20:1 v/v).



¹H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) [ppm]: 8.63 (dd, $^3J_{HH} = 7.2$ Hz, $^4J_{HH} = 1.2$ Hz, 1H, H-3), 8.55 (dd, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, $^4J_{HH} = 1.1$ Hz, 1H, H-1), 8.53 (ddd, $^3J_{HH} = 5.1$ Hz, $^4J_{HH} = 1.8$ Hz, $^5J_{HH} = 0.9$ Hz, 2H, H-I), 8.39 (d, $^3J_{HH} = 7.8$ Hz, 1H, H-9), 8.04 – 7.99 (m, 1H, H-4'), 7.82 (dd, $^3J_{HH} = 8.4$ Hz, $^3J_{HH} = 7.3$ Hz, 1H, H-

EXPERIMENTELLER TEIL

2), 7.59 (td, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, 2H, H-III), 7.24 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz, 2H, H-IV), 7.16 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, 2H, H-II), 6.07 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ Hz, 1H, H-19), 5.69 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ Hz, 1H, H-26), 4.14 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, 2H, H-13), 3.91 (s, 4H, H-1'), 3.72 – 3.43 (m, 16H, H-20 bis H-25, H-2', H-3'), 2.54 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, 2H), 2.23 – 1.92 (m 11H), 1.83 – 0.99 (m, 33H), 0.98 – 0.78 (m, 12H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz) [ppm]: 173.1 (18), 163.7 (11, 12), 158.3 (V), 150.5 (7), 149.3 (I), 140.4, 136.8 (III), 134.4 (9), 131.3 (1), 130.4 (5), 127.6 (3), 125.8 (2), 123.0 (IV), 122.6 (6), 122.4 (II), 121.6 (4), 117.4 (10), 115.5 (8), 75.1, 70.5, 70.5, 70.4, 70.3, 70.1, 68.9 (21 – 25), 59.6 (1'), 51.5 (2'), 41.2, 40.4 (13), 39.7 (20), 39.5 (3'), 39.3 (17), 38.5, 37.7, 37.6, 37.5, 37.4, 36.6, 35.5, 32.9, 32.8, 31.2, 31.1, 28.6, 28.1, 27.8, 27.6, 26.7, 25.4, 24.9, 24.6, 22.8, 22.8, 21.2, 21.2, 20.7, 19.8, 19.7, 13.0, 12.1, 11.9. **MS** (ESI-HR): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 1138.7315 gef.: 1138.7309.

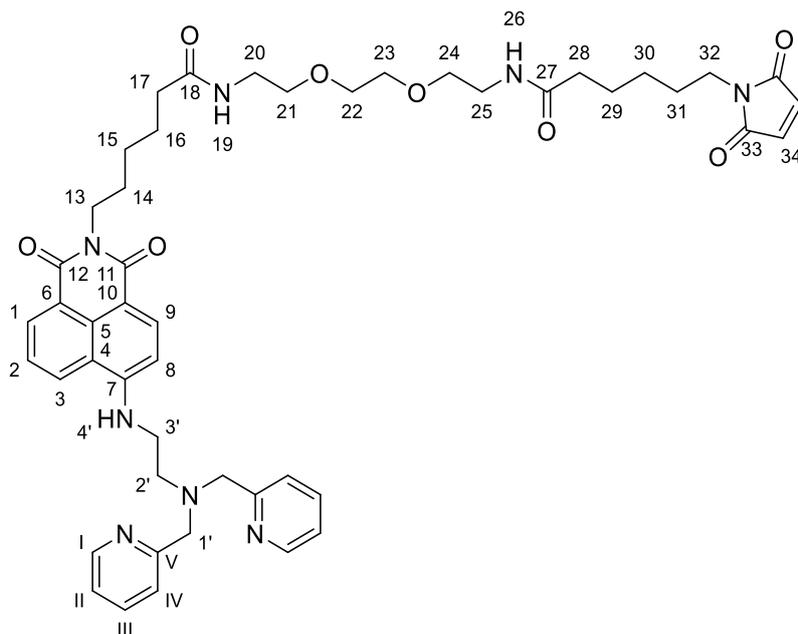
Synthese von 6-(6-((2-(Bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo-1H-benzo[de]isochinolin-2(3H)-yl)-N-(2-(2-(2-(6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)hexanamid)ethoxy)ethoxy)ethyl)hexanamid 86

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV X** durchgeführt. Es wurden 340 mg (500 μmol , 1.0 Äquiv.) *N*-(2-(2-(2-Aminoethoxy)ethoxy)ethyl)-6-(6-((2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo-1H-benzo[de]isochinolin-2(3H)-yl)-hexanamid, 127 mg (600 μmol , 1.2 Äquiv.) 6-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)hexansäure, 228 mg (600 μmol , 1.2 Äquiv.) HBTU, sowie 130 μL (750 μmol , 1.5 Äquiv.) DIPEA in 20 mL absolutem DMF eingesetzt.

Ausbeute: 402 mg (459 μmol , 92 %) eines braunen Harzes. **Summenformel:** $\text{C}_{48}\text{H}_{58}\text{N}_8\text{O}_8$.

Molmasse: 875.040 g/mol. **R_f-Wert:** 0.55 (CH_2Cl_2 :MeOH 20:1 v/v).

EXPERIMENTELLER TEIL



¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) [ppm]: 8.81 (dd, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-3), 8.60 (dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-1), 8.57 (ddd, ³J_{HH} = 4.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, ⁵J_{HH} = 0.9 Hz, 2H, H-I), 8.38 (d, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 1H, H-9), 7.69 (dd, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-2), 7.57 (td, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, 2H, H-III), 7.38 (dt, ³J_{HH} = 7.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 2H, H-IV), 7.16 (ddd, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ³J_{HH} = 4.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 2H, H-II), 6.66 (s, 2H, H-34), 6.55 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 1H, H-8), 6.14 (m, 2H, H-19, H-26), 4.15 (dd, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 2H, H-13), 4.02 (s, 4H, H-1'), 3.61 (s, 4H, H-22, H-23), 3.58 – 3.52 (m, 4H, H-21, H-24), 3.48 (t, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 2H, H-32), 3.46 – 3.42 (m, 4H, H-20, H-25), 3.46 – 3.39 (m, 6H, H-3', H-20, H-25), 3.07 (t, ³J_{HH} = 5.5 Hz, 2H, H-2'), 2.22 (t, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 2H, H-28), 2.16 (t, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 2H, H-17), 1.79 – 1.68 (m, 4H, H-14, H-16), 1.67 – 1.53 (m, 4H, H-29, H-31), 1.47 – 1.44 (m, 4H, H-15, H-30). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 150 MHz) [ppm]: 173.4 (18), 173.1 (27), 171.0 (33), 165.0 (12), 164.4 (11), 158.8 (V), 150.7 (7), 149.3 (I), 136.9 (III), 135.0 (9), 134.2 (34), 131.2 (1), 130.2 (5), 127.8 (3), 124.5 (2), 123.5 (IV), 123.0 (II), 122.9 (6), 120.9 (4), 109.2 (10), 104.1 (8), 70.3 (22, 23), 70.0 (21, 24), 59.7 (1'), 51.2 (2'), 41.1 (3'), 39.9 (13), 39.3 (20, 25), 37.8 (32), 36.6 (28), 36.5 (17), 28.4, 27.8, 26.7, 26.5, 25.5, 25.3 (14 – 16, 29 – 31). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 875.4450 gef.: 875.4408.

Synthese von 6-(6-((2-(Bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo-1H-benzo[de]isochinolin-2(3H)-yl)-N-(2-(2-(2-(3-(2-((1,2-dimethylhydrazinyl)methyl)-1H-indol-1-yl)propanamid)ethoxy)ethoxy)ethyl)hexanamid 87

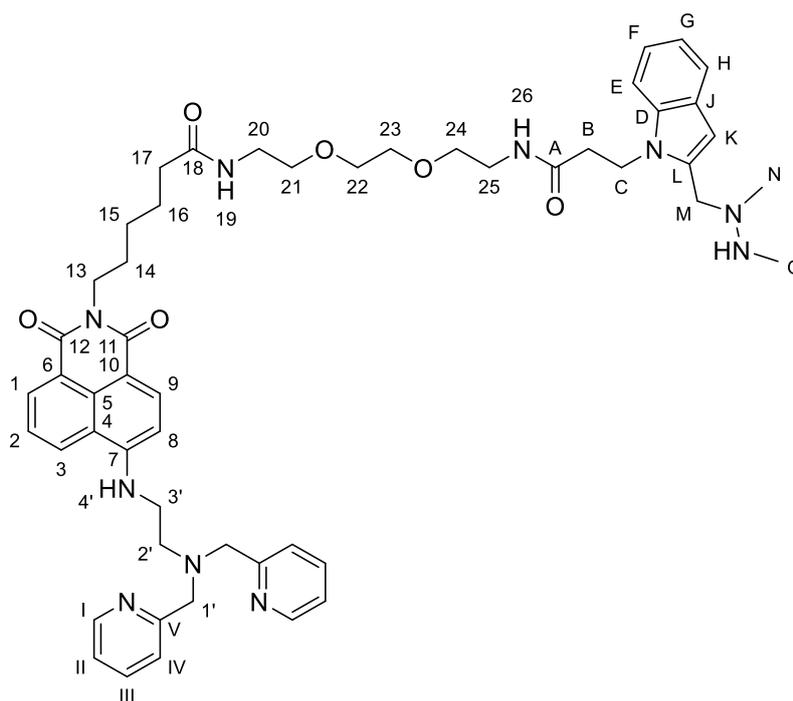
Es wurden 250 mg (515 μmol, 1.05 Äquiv.) 3-(2-(((9H-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)-1,2-dimethyl-hydrazinyl)methyl)-1H-indol-1-yl)propansäure in 10 mL absolutem DMF gelöst und

EXPERIMENTELLER TEIL

mit 195 mg (515 μmol , 1.05 Äquiv.) HBTU sowie 87.0 μL (515 μmol , 1.05 Äquiv.) DIPEA versetzt und für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 340 mg (500 μmol , 1.0 Äquiv.) *N*-(2-(2-(2-Aminoethoxy)ethoxy)ethyl)-6-(6-((2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)-hexanamid, gelöst in 10 mL absolutem DMF, hinzugegeben. Das Gesamtgemisch wurde für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NEt}_3$ 20:1:0.04 v/v/v) an Kieselgel gereinigt. Das Intermediat wurde anschließend in 10 mL DMF gelöst und mit 3.00 mL Piperidin versetzt. Es wurde für 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NEt}_3$ 20:1:0.08 v/v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 368 mg (397 μmol , 80 %) eines braunen Harzes. **Summenformel:** $\text{C}_{52}\text{H}_{64}\text{N}_{10}\text{O}_6$.

Molmasse: 925.148 g/mol. **R_f-Wert:** 0.25 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NEt}_3$ 20:1:0.08 v/v/v).



¹H-NMR (CDCl_3 , 400 MHz) [ppm]: 8.64 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, 1H, H-3), 8.39 – 8.35 (m, 3H, H-1, H-I), 8.14 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, 1H, H-9), 7.75 (t, $^3J_{\text{HH}} = 4.2$ Hz, 1H, H-4'), 7.50 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 1H, H-2), 7.39 (td, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, 2H, H-III), 7.23 – 7.16 (m, 4H, H-IV, H-E, H-H), 6.97 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, 2H, H-II), 6.92 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, 1H, H-F), 6.84 (td, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz, 1H, H-G), 6.71 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.7$ Hz, 1H, H-26), 6.36 – 6.33 (m, 2H, H-8, H-19), 4.15 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, 2H, H-C),

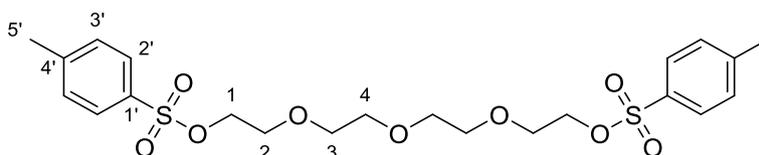
EXPERIMENTELLER TEIL

3.93 (t, $^3J_{\text{HH}} = 2\text{H}$, H-13), 3.81 (s, 4H, H-1'), 3.69 (s, 2H, H-M), 3.22 (m, 2H, H-3'), 3.02 – 2.89 (m, 4H, H-21, H-24), 2.87 – 2.81 (m, 2H, H-2'), 2.47 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.0\text{ Hz}$, 2H, H-B), 2.30 (s, 6H, H-N, H-O), 2.02 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.5\text{ Hz}$, 2H, H-17), 1.61 – 1.43 (m, 4H, H-14, H-16), 1.31 – 1.17 (m, 10H, H-15, H-20, H-22, H-23, H-25). **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3 , 100 MHz) [ppm]: 173.1 (18), 170.0 (A), 164.5 (12), 163.8 (11), 158.5 (V), 150.3 (7), 148.8 (I), 136.4 (III), 135.9 (D), 134.4 (9), 130.7 (L), 130.6 (1), 129.7 (5), 127.6 (3), 125.7 (J), 124.0 (2), 123.0 (IV), 122.3 (6), 122.1 (II), 120.6 (F), 120.4 (4), 118.7 (G), 117.4 (H), 109.0 (E), 108.4 (10), 104.7 (K), 103.7 (8), 59.3 (1'), 50.6 (2'), 46.6 (M), 40.7 (3'), 39.4 (C, 13), 38.8, 38.6 (21, 24), 36.9 (O), 36.4 (B), 36.1 (17), 35.8 (N), 29.3, 29.0, 28.7, 27.5, 26.3, 25.7, 25.3 (14 – 16, 20, 22, 23, 25). **MS** (ESI-HR): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 925.5083 gef.: 925.5067.

Synthese von ((Oxybis(ethan-2,1-diyl))bis(oxy))bis(ethan-2,1-diyl)-bis(4-methylbenzensulfonat) 63b

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV XII** durchgeführt. Es wurden 5.83 g (30.0 mmol, 1.0 Äquiv.) Tetraethylglycol, 12.4 g (65.0 mmol, 2.2 Äquiv.) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid sowie 12.5 mL (90.0 mmol, 3.0 Äquiv.) Triethylamin eingesetzt.

Ausbeute: 15.4 g (30.0 mmol, quant.) eines fahlgelben Öls. **Summenformel:** $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_9\text{S}_2$. **Molmasse:** 502.593 g/mol. **R_f-Wert:** 0.70 (CH_2Cl_2 :MeOH 20:1 v/v).



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) [ppm]: 7.81 – 7.75 (m 4H, H-2'), 7.35 – 7.30 (m, 4H, H-3'), 4.17 – 4.11 (m, 4H, H-1), 3.69 – 3.64 (m, 4H, H-2), 3.62 – 3.49 (m, 8H, H-3, H-4), 2.43 (s, 6H, H-5'). **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3 , 125 MHz) [ppm]: 144.9 (1'), 133.1 (4'), 129.9 (3'), 128.1 (2'), 70.8, 70.6 (3, 4), 69.4 (1), 68.8 (2), 21.7 (5'). **MS** (ESI-HR): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 503.1404 gef.: 503.1440. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2871, 1351, 1292, 1189, 1173, 1095, 1012, 911, 814, 770, 581, 552, 497, 465, 388.

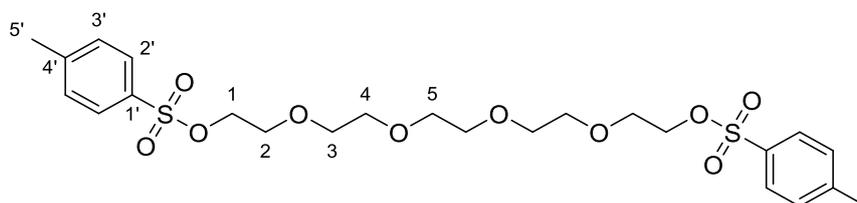
Synthese von 3,6,9,12-Tetraoxatetradecan-1,14-diyl-bis(4-methylbenzensulfonat) 63c

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV XII** durchgeführt. Es wurden 11.9 g (50.0 mmol, 1.0 Äquiv.) Pentaethylglycol, 20.9 g (110 mmol, 2.2 Äquiv.) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid sowie 20.8 mL (150 mmol, 3.0 Äquiv.) Triethylamin eingesetzt.

EXPERIMENTELLER TEIL

Ausbeute: 25.3 g (46.2 mmol, 92 %) eines orangen Öls. **Summenformel:** C₂₄H₃₄O₁₀S₂.

Molmasse: 546.646 g/mol. **R_f-Wert:** 0.65 (CH₂Cl₂:MeOH 20:1 v/v).



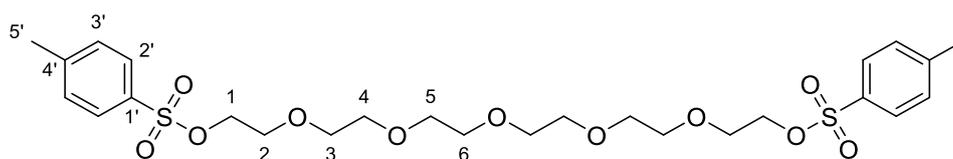
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 7.81 – 7.75 (m, 4H, H-2'), 7.36 – 7.30 (m, 4H, H-3'), 4.17 – 4.12 (m, 4H, H-1), 3.71 – 3.64 (m, 4H, H-2), 3.59 (s, 4H, H-5), 3.57 (s, 8H, H-3, H-4), 2.44 (s, 6H, H-5'). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 125 MHz) [ppm]: 144.9 (1'), 133.1 (4'), 130.0 (3'), 128.1 (4'), 70.9, 70.7, 70.6 (3 – 5), 69.4 (1), 68.8 (2), 21.8 (5'). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 547.1666 gef.: 547.1680. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2869, 1350, 1188, 1173, 1094, 1010, 913, 814, 771, 660, 581, 551, 338.

Synthese von 3,6,9,12,15-Pentaoxaheptadecan-1,17-diyl-bis(4-methylbenzenesulfonat) 63d

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV XII** durchgeführt. Es wurden 5.47 g (30.0 mmol, 1.0 Äquiv.) Hexaethylenglycol, 12.4 g (65.0 mmol, 2.2 Äquiv.) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid sowie 12.5 mL (90.0 mmol, 3.0 Äquiv.) Triethylamin eingesetzt.

Ausbeute: 16.0 g (27.1 mmol, 91 %) eines gelben Öls. **Summenformel:** C₂₆H₃₈O₁₁S₂.

Molmasse: 590.185 g/mol. **R_f-Wert:** 0.65 (CH₂Cl₂:MeOH 20:1 v/v).



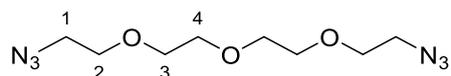
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 7.81 – 7.75 (m, 4H, H-2'), 7.37 – 7.30 (m, 4H, H-3'), 4.17 – 4.11 (m, 4H, H-1), 3.70 – 3.65 (m, 4H, H-2), 3.64 – 3.58 (m, 8H, H-3, H-4), 3.57 (s, 8H, H-5, H-6), 2.43 (s, 6H, H-5'). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 125 MHz) [ppm]: 144.9 (1'), 133.1 (4'), 129.9 (3'), 128.1 (2'), 70.8, 70.7, 70.7, 70.6 (3 – 6), 69.4 (1), 68.8 (2), 21.7 (5'). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 591.1928 gef.: 591.1927. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2869, 1351, 1292, 1248, 1188, 1173, 1094, 1011, 913, 814, 771, 705, 660, 574, 552, 529, 388.

EXPERIMENTELLER TEIL

Synthese von 1-Azido-2-(2-(2-(2-(azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)ethan 62b

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV XII** durchgeführt. Es wurden 12.14 g (24.00 mmol, 1.0 Äquiv.) ((Oxybis(ethan-2,1-diyl))bis(oxy))bis(ethan-2,1-diyl)-bis(4-methylbenzensulfonat) und 6.240 g (96.00 mmol, 4.0 Äquiv.) Natriumazid eingesetzt.

Ausbeute: 5.2186 g (21.36 mmol, 89 %) einer farblosen Flüssigkeit. **Summenformel:** $C_8H_{16}N_6O_3$. **Molmasse:** 244.255 g/mol. **R_f-Wert:** 0.40 (CH_2Cl_2 :MeOH 20:1 v/v).

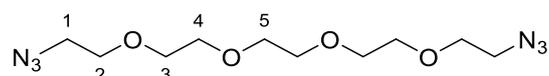


¹H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) [ppm]: 3.69 – 3.63 (m, 12H, H-2 bis H-4), 3.37 (t, $^3J_{HH} = 5.1$ Hz, 4H, H-1). **¹³C-NMR** ($CDCl_3$, 150 MHz) [ppm]: 70.8, 70.8, 70.1 (2 – 3), 50.8 (1). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 245.1357 gef.: 245.1382. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2865, 2091, 1442, 1345, 1282, 1115, 1031, 991, 935, 851, 644, 556, 504.

Synthese von 1,14-Diazido-3,6,9,12-tetraoxatetradecan 62c

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV XII** durchgeführt. Es wurden 13.12 g (24.00 mmol, 1.0 Äquiv.) 3,6,9,12-Tetraoxatetradecan-1,14-diyl-bis(4-methylbenzensulfonat) und 6.240 g (96.00 mmol, 4.0 Äquiv.) Natriumazid eingesetzt.

Ausbeute: 6.371 g (22.10 mmol, 92 %) einer orangen Flüssigkeit. **Summenformel:** $C_{10}H_{20}N_6O_4$. **Molmasse:** 288.308 g/mol. **R_f-Wert:** 0.40 (CH_2Cl_2 :MeOH 20:1 v/v).



¹H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) [ppm]: 3.69 – 3.63 (m, 16H, H-2 bis H-5), 3.38 (t, $^3J_{HH} = 5.1$ Hz, 4H, H-1). **¹³C-NMR** ($CDCl_3$, 150 MHz) [ppm]: 70.8, 70.8, 70.7, 70.1 (2 – 5), 50.8 (1). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 288.1546 gef.: 288.1446. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2864, 2092, 1442, 1345, 1283, 1107, 1032, 991, 937, 851, 644, 556, 505.

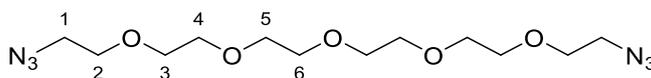
Synthese von 1,17-Diazido-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecan 62d

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV XII** durchgeführt. Es wurden 16.02 g (27.14 mmol, 1.0 Äquiv.) 3,6,9,12,15-Pentaoxaheptadecan-1,17-diyl-bis(4-methylbenzensulfonat) und 7.057 g (108.0 mmol, 4.0 Äquiv.) Natriumazid eingesetzt.

EXPERIMENTELLER TEIL

Ausbeute: 9.020 g (27.12 mmol, quant.) einer gelben Flüssigkeit. **Summenformel:** C₁₂H₂₄N₆O₅.

Molmasse: 332.361 g/mol. **R_f-Wert:** 0.40 (CH₂Cl₂:MeOH 20:1 v/v).



¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) [ppm]: 3.67 – 3.60 (m, 20H, H-2 bis H-6), 3.36 (t, ³J_{HH} = 5.1 Hz, 4H, H-1). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 150 MHz) [ppm]: 70.7, 70.7, 70.7, 70.6, 70.1 (2 – 6), 50.8 (1).

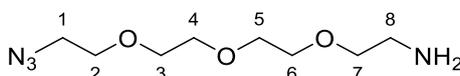
MS (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 331.1881 gef.: 333.1863. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2866, 2095, 1441, 1386, 1346, 1284, 1089, 938, 850, 658, 555.

Synthese von 2-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethan-1-amin 65b

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV XIV** durchgeführt. Es wurden 5.218 g (21.36 mmol, 1.0 Äquiv.) 1-Azido-2-(2-(2-(2-(azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)ethan und 5.602 g (21.36 mmol, 1.0 Äquiv.) Triphenylphosphan eingesetzt.

Ausbeute: 3.251 g (14.90 mmol, 71 %) eines farblosen Öls. **Summenformel:** C₈H₁₈N₄O₃.

Molmasse: 218.257 g/mol. **R_f-Wert:** 0.15 (CH₂Cl₂:MeOH 20:1 v/v).



¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 3.70 – 3.65 (m, 10H, H-2 bis H-6), 3.51 (t, ³J_{HH} = 5.2 Hz, 2H, H-7), 3.43 – 3.35 (m, 2H, H-1), 2.86 (t, ³J_{HH} = 5.2 Hz, 2H, H-8), 1.62 (bs, 2H, -NH₂). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 125 MHz) [ppm]: 73.7 (7), 70.9, 70.8, 70.8, 70.5, 70.2 (2 – 6), 50.8 (1), 42.0 (8).

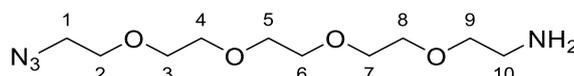
MS (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 219.1452 gef.: 219.1453. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2864, 2097, 1437, 1347, 1284, 1194, 996, 931, 851, 750, 720, 695, 539.

Synthese von 14-Azido-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-amin 65c

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV XIV** durchgeführt. Es wurden 6.371 g (22.10 mmol, 1.0 Äquiv.) 1,14-Diazido-3,6,9,12-tetraoxatetradecan und 5.772 g (22.10 mmol, 1.0 Äquiv.) Triphenylphosphan eingesetzt.

Ausbeute: 3.509 g (13.38 mmol, 61 %) eines fahlgelben Öls. **Summenformel:** C₁₀H₂₂N₄O₄.

Molmasse: 262.310 g/mol. **R_f-Wert:** 0.15 (CH₂Cl₂:MeOH 20:1 v/v).



EXPERIMENTELLER TEIL

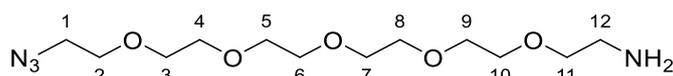
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 3.68 – 3.64 (m, 14H, H-2 bis H-8), 3.50 (t, ³J_{HH} = 5.2 Hz, 2H, H-9), 3.38 (t, ³J_{HH} = 5.2 Hz, 2H, H-1), 2.86 (t, ³J_{HH} = 5.2 Hz, 2H, H-10), 1.60 (bs, 2H, -NH₂). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 125 MHz) [ppm]: 73.6 (9), 70.9, 70.8, 70.8, 70.8, 70.7, 70.4, 70.2 (2 – 8), 50.8 (1), 42.0 (10). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 263.1714 gef.: 263.1713. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2864, 2097, 1438, 1347, 1285, 1194, 1101, 936, 850, 751, 721, 697, 645, 541.

Synthese von 17-Azido-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecan-1-amin 65d

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV XIV** durchgeführt. Es wurden 10.56 g (30.00 mmol, 1.0 Äquiv.) 1,17-Diazidp-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecan und 7.868 g (30.00 mmol, 1.0 Äquiv.) Triphenylphosphan eingesetzt.

Ausbeute: 6.096 g (19.90 mmol, 66 %) eines farblosen Öls. **Summenformel:** C₁₂H₂₆N₄O₅.

Molmasse: 306.363 g/mol. **R_f-Wert:** 0.15 (CH₂Cl₂:MeOH 20:1 v/v).



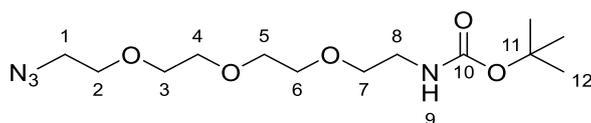
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 3.69 – 3.59 (m, 18H, H-2 bis H-10), 3.52 – 3.48 (m, 2H, H-11), 3.38 (t, ³J_{HH} = 5.1 Hz, 2H, H-1), 2.85 (t, ³J_{HH} = 5.2 Hz, 2H, H-12), 1.67 (bs, 2H, -NH₂). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 125 MHz) [ppm]: 73.7 (11), 70.9, 70.8, 70.8, 70.8, 70.8, 70.7, 70.7, 70.4, 70.2 (2 – 10), 50.8 (1), 42.0 (12). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 307.1976 gef.: 307.1987. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2863, 2099, 1438, 1385, 1348, 1286, 1252, 1195, 1092, 939, 850, 751, 720, 696, 658, 540.

Synthese von tert-Butyl(2-(2-(2-(2-azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)carbammat 66b

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV XV** durchgeführt. Es wurden 3.251 g (14.90 mmol, 1.0 Äquiv.) 2-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethan-1-amin und 6.503 g (29.80 mmol, 2.0 Äquiv.) Di-tert-butylcarbonat eingesetzt.

Ausbeute: 2.525 g (7.932 mmol, 53 %) eines farblosen Öls. **Summenformel:** C₁₃H₂₆N₄O₅.

Molmasse: 318.374 g/mol. **R_f-Wert:** 0.50 (PE:EE 1:1 v/v).



¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 5.02 (s, 1H, H-9), 3.69 – 3.59 (m, 10H, H-2 bis H-6), 3.53 (t, ³J_{HH} = 5.2 Hz, 2H, H-7), 3.38 (t, ³J_{HH} = 5.1 Hz, 2H, H-1), 3.30 (q, ³J_{HH} = 5.5 Hz, 2H, H-8), 1.43 (s,

EXPERIMENTELLER TEIL

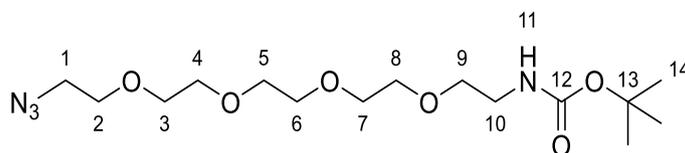
9H, H-12). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) [ppm]: 156.1 (10), 79.3 (11), 70.8, 70.8, 70.8, 70.3, 70.2 (2 – 6), 70.4 (7), 50.8 (1), 40.5 (8), 28.5 (11). **MS** (ESI-HR): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 319.1976 gef.: 319.1973. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2868, 2099, 1709, 1508, 1454, 1391, 1365, 1247, 1113, 940, 863, 778, 555.

Synthese von *tert*-Butyl(14-azido-3,6,9,12-tetraoxatetradecyl)carbammat 66c

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV XV** durchgeführt. Es wurden 3.509 g (13.38 mmol, 1.0 Äquiv.) 14-Azido-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-amin und 5.840 g (26.76 mmol, 2.0 Äquiv.) Di-*tert*-butyldicarbonat eingesetzt.

Ausbeute: 3.464 g (9.562 mmol, 71 %) eines farblosen Öls. **Summenformel:** $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_6$.

Molmasse: 362.427 g/mol. **R_f-Wert:** 0.50 (PE:EE 1:1 v/v).



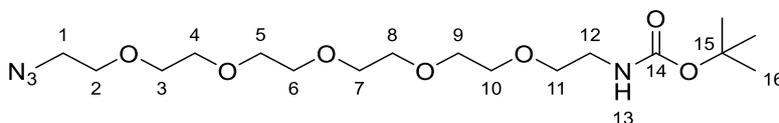
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) [ppm]: 5.04 (s, 1H, H-11), 3.68 – 3.56 (m, 14H, H-2 bis H-8), 3.51 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Hz, 2H, H-9), 3.36 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.1$ Hz, 2H, H-1), 3.29 (q, $^3J_{\text{HH}} = 5.4$ Hz, 2H, H-10), 1.42 (s, 9H, H-14). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) [ppm]: 156.1 (12), 79.2 (13), 70.8, 70.8, 70.7, 70.7, 70.6, 70.3, 70.1 (2 – 8), 70.3 (9), 50.8 (1), 40.5 (10), 28.5 (14). **MS** (ESI-HR): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 363.2238 gef.: 363.2247. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2867, 2100, 1708, 1509, 1454, 1390, 1364, 1247, 1099, 940, 862, 780, 723, 542.

Synthese von *tert*-Butyl(17-azido-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecyl)carbammat 66d

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV XV** durchgeführt. Es wurden 4.748 g (15.52 mmol, 1.0 Äquiv.) 17-Azido-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecan-1-amin und 6.765 g (31.00 mmol, 2.0 Äquiv.) Di-*tert*-butyldicarbonat eingesetzt.

Ausbeute: 3.073 g (7.564 mmol, 48 %) eines farblosen Öls. **Summenformel:** $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_7$.

Molmasse: 406.480 g/mol. **R_f-Wert:** 0.50 (PE:EE 1:1 v/v).



EXPERIMENTELLER TEIL

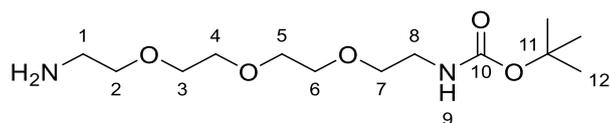
¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) [ppm]: 5.04 (s, 1H, H-13), 3.69 – 3.57 (m, 18H, H-2 bis H-10), 3.52 (t, ³J_{HH} = 5.2 Hz, 2H, H-11), 3.37 (t, ³J_{HH} = 5.1 Hz, H-1), 3.29 (q, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 2H, H-12), 1.42 (s, 9H, H-16). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 150 MHz) [ppm]: 156.1 (14), 79.2 (15), 70.8, 70.8, 70.8, 70.7, 70.7, 70.7, 70.6, 70.3, 70.1 (2 – 10), 70.3 (11), 50.8 (1), 40.5 (12), 28.5 (16). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 407.2500 gef.: 407.2490. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2867, 2100, 1709, 1509, 1455, 1391, 1365, 1248, 1212, 1112, 946, 843, 778, 721, 696, 541.

Synthese von *tert*-Butyl(2-(2-(2-(2-aminoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)carbammat 58b

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV XVI** durchgeführt. Es wurden 2.53 g (7.93 mmol, 1.0 Äquiv.) *tert*-Butyl(2-(2-(2-(2-azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)carbammat und 8.32 g (31.7 mmol, 4.0 Äquiv.) Triphenylphosphan eingesetzt.

Ausbeute: 1.63 g (5.57 mmol, 70 %) eines farblosen Öls. **Summenformel:** C₁₃H₂₈N₂O₅.

Molmasse: 292.376 g/mol. **R_f-Wert:** 0.15 (PE:EE 1:1 v/v).



¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) [ppm]: 5.31 (s, 1H, H-9), 3.68 – 3.57 (m, 10H, H-2 bis H-6), 3.57 – 3.50 (m, 2H, H-7), 3.31 (bs, 2H, H-8), 3.04 (s, 2H, -NH₂), 2.93 (t, ³J_{HH} = 5.2 Hz, 2H, H-1), 1.43 (s, 9H, H-12). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 150 MHz) [ppm]: 156.3 (10), 79.2 (11), 70.6, 70.5, 70.4, 70.4, 70.3, 70.3 (2 – 6), 41.4 (1), 40.5 (8), 28.6 (12). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 293.2071 gef.: 293.2071. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2867, 1703, 1633, 1516, 1454, 1390, 1364, 1272, 1248, 1170, 1098, 864, 780, 730, 697, 542.

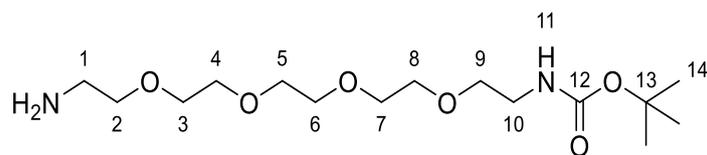
Synthese von *tert*-Butyl(14-amino-3,6,9,12-tetraoxatetradecyl)carbammat 58c

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV XVI** durchgeführt. Es wurden 3.46 g (9.56 mmol, 1.0 Äquiv.) *tert*-Butyl(2-(2-(2-(2-azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)carbammat und 10.0 g (38.2 mmol, 4.0 Äquiv.) Triphenylphosphan eingesetzt.

Ausbeute: 1.88 g (5.59 mmol, 58 %) eines farblosen Öls. **Summenformel:** C₁₅H₃₂N₂O₆.

Molmasse: 336.429 g/mol. **R_f-Wert:** 0.15 (PE:EE 1:1 v/v).

EXPERIMENTELLER TEIL



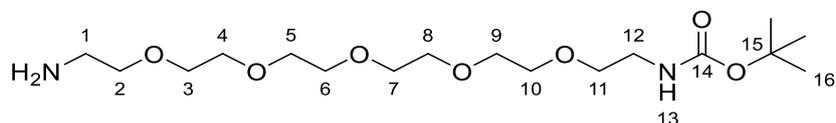
¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) [ppm]: 5.42 (s, 1H, H-11), 3.69 – 3.59 (m, 12H, H-3 bis H-8), 3.59 – 3.52 (m, 4H, H-2, H-9), 3.34 – 3.29 (m, 2H, H-10), 2.92 (t, ³J_{HH} = 5.1 Hz, 2H, H-1), 2.56 (s, 2H, -NH₂), 1.44 (s, 9H, H-14). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 150 MHz) [ppm]: 156.3 (12), 79.2 (13), 72.5, 70.7, 70.7, 70.5, 70.4 (2 – 9), 41.5 (1), 40.5 (10), 28.6 (14). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 337.2333 gef.: 337.2377. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2866, 1705, 1520, 1545, 1390, 1364, 1273, 1249, 1099, 864, 780, 620.

Synthese von *tert*-Butyl(17-amino-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecyl)carbamate 58d

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV XVI** durchgeführt. Es wurden 3.07 g (7.56 mmol, 1.0 Äquiv.) *tert*-Butyl(2-(2-(2-(2-azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)carbamate und 7.93 g (30.2 mmol, 4.0 Äquiv.) Triphenylphosphan eingesetzt.

Ausbeute: 1.83 g (4.81 mmol, 64 %) eines farblosen Öls. **Summenformel:** C₁₇H₃₆N₂O₇.

Molmasse: 380.482 g/mol. **R_f-Wert:** 0.15 (PE:EE 1:1 v/v).



¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) [ppm]: 3.69 – 3.58 (m, 16H, H-3 bis H-10), 3.56 – 3.48 (m, 4H, H-2, H-11), 3.30 (bs, 2H, H-12), 2.84 (t, ³J_{HH} = 5.2 Hz, 2H, H-1), 1.44 (s, 9H, H-16). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 150 MHz) [ppm]: 158.0 (14), 79.2 (15), 73.5, 70.7, 70.6, 70.6, 70.5, 70.5, 70.4, 70.3, 70.3, 70.1 (2 – 11), 41.6 (1), 40.3 (12), 28.5 (16). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 381.2595 gef.: 381.2583. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2866, 1707, 1518, 1454, 1390, 1364, 1248, 1095, 946, 863, 780, 730, 698, 541.

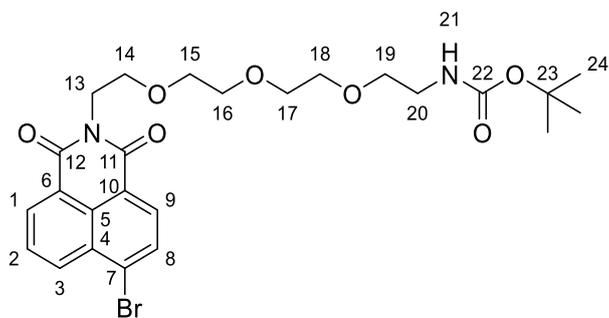
Synthese von *tert*-Butyl(2-(2-(2-(2-(6-brom-1,3-dioxo-1H-benzo[de]isochinolin-2(3H)-yl)ethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)carbamate 67b

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV VI** durchgeführt. Es wurden 415 mg (1.50 mmol, 1.0 Äquiv.) 6-Brom-1H,3H-benzo[de]isochromen-1,3-dion und 482 mg (1.65 mmol, 1.1 Äquiv.) *tert*-Butyl(2-(2-(2-(2-aminoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)carbamate in

EXPERIMENTELLER TEIL

50 mL Ethanol eingesetzt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH 40:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 428 mg (776 μmol, 52 %) eines farblosen Feststoffes. **Summenformel:** C₂₅H₃₁BrN₂O₇. **Molmasse:** 551.434 g/mol. **R_f-Wert:** 0.20 (CH₂Cl₂:MeOH 40:1 v/v).



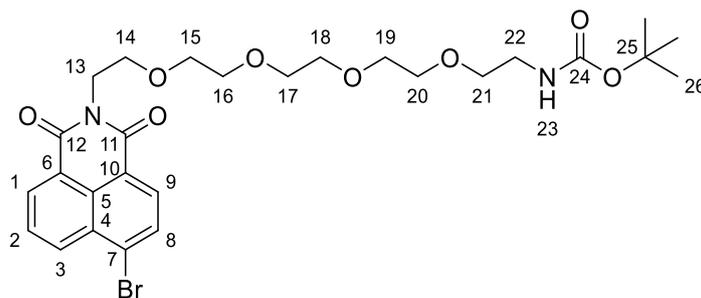
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 8.65 (dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-1), 8.58 (dd, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-3), 8.41 (d, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 1H, H-9), 8.04 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H, H-8), 7.85 (dd, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-2), 5.04 (s, 1H, H-21), 4.43 (t, ³J_{HH} = 6.1 Hz, 2H, H-13), 3.83 (t, ³J_{HH} = 6.1 Hz, 2H, H-14), 3.71 – 3.68 (m, 2H, H-15), 3.63 – 3.60 (m, 2H, H-16), 3.58 – 3.55 (m, 2H, H-17), 3.52 – 3.49 (m, 2H, H-18), 3.48 (t, ³J_{HH} = 5.1 Hz, 2H, H-19), 3.27 (q, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 2H, H-20), 1.43 (s, 9H, H-24). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 125 MHz) [ppm]: 163.8 (11, 12), 156.1 (22), 133.5 (3), 132.3 (1), 131.4 (9), 131.3 (8), 130.8 (4), 130.5 (7), 129.2 (5), 128.2 (2), 123.2 (6), 122.4 (10), 79.2 (23), 70.8 (16), 70.7 (17), 70.3 (18), 70.3 (15), 68.0 (14), 40.5 (20), 39.4 (13), 28.6 (24). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 551.1387 gef.: 551.1325. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3366, 2866, 1700, 1659, 1588, 1570, 1505, 1458, 1434, 1364, 1341, 1232, 1168, 1098, 1041, 965, 859, 778, 749, 717, 663, 592, 541, 423, 383.

Synthese von *tert*-Butyl(14-(6-brom-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)-3,6,9,12-tetraoxatetradecyl)carbamate 67c

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV VI** durchgeführt. Es wurden 415 mg (1.50 mmol, 1.0 Äquiv.) 6-Brom-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochromen-1,3-dion und 555 mg (1.65 mmol, 1.1 Äquiv.) *tert*-Butyl(14-amino-3,6,9,12-tetraoxatetradecyl)carbamate in 50 mL Ethanol eingesetzt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH 40:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 871 mg (1.46 mmol, 98 %) eines farblosen Feststoffes. **Summenformel:** C₂₇H₃₅BrN₂O₈. **Molmasse:** 595.487 g/mol. **R_f-Wert:** 0.20 (CH₂Cl₂:MeOH 40:1 v/v).

EXPERIMENTELLER TEIL



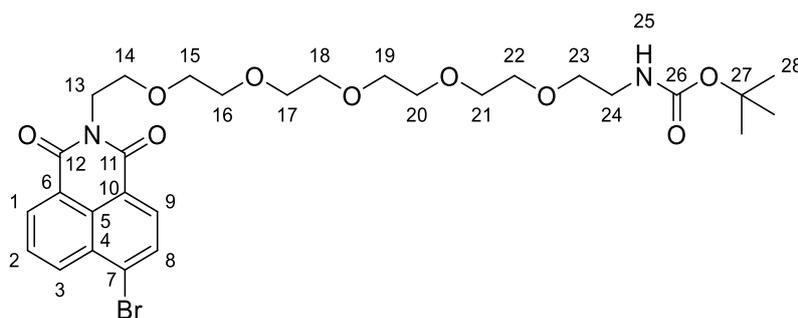
¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) [ppm]: 8.64 (dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-1), 8.57 (dd, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, H, H-3), 8.40 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H, H-9), 8.03 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H, H-8), 7.84 (dd, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-2), 5.05 (s, 1H, H-23), 4.42 (t, ³J_{HH} = 6.1 Hz, 2H, H-13), 3.81 (t, ³J_{HH} = 6.1 Hz, 2H, H-14), 3.71 – 3.67 (m, 2H, H-15), 3.62 – 3.60 (m, 2H, H-16), 3.59 – 3.58 (m, 2H, H-20), 3.57 (s, 4H, H-17, H-18), 3.56 – 3.54 (m, 2H, H-19), 3.51 (t, ³J_{HH} = 5.1 Hz, 2H, H-21), 3.29 (q, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 2H, H-22), 1.42 (s, 9H, H-26). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 150 MHz) [ppm]: 163.8 (11, 12), 156.1 (24), 133.5 (3), 132.2 (1), 131.4 (9), 130.8 (4), 130.5 (7), 129.2 (5), 128.2 (2), 123.2 (6), 122.3 (10), 79.3 (25), 70.7 (17, 18), 70.7 (16), 70.6 (19), 70.4 (20), 70.3 (15), 68.0 (21), 40.5 (22), 39.4 (13), 28.6 (26). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 595.1650 gef.: 595.1685. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3356, 2867, 1700, 1659, 1615, 1588, 1570, 1505, 1458, 1434, 1364, 1341, 1270, 1232, 1168, 1097, 1040, 953, 860, 779, 749, 731, 716, 663, 645, 562, 423, 382.

Synthese von *tert*-Butyl(17-(6-brom-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecyl)carbamate 67d

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV VI** durchgeführt. Es wurden 415 mg (1.50 mmol, 1.0 Äquiv.) 6-Brom-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochromen-1,3-dion und 628 mg (1.65 mmol, 1.1 Äquiv.) *tert*-Butyl(17-amino-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecyl)carbamate in 50 mL Ethanol eingesetzt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH 40:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 294 mg (459 μ mol, 31 %) eines farblosen Feststoffes. **Summenformel:** C₂₉H₃₉BrN₂O₉. **Molmasse:** 639.540 g/mol. **R_f-Wert:** 0.20 (CH₂Cl₂:MeOH 40:1 v/v).

EXPERIMENTELLER TEIL



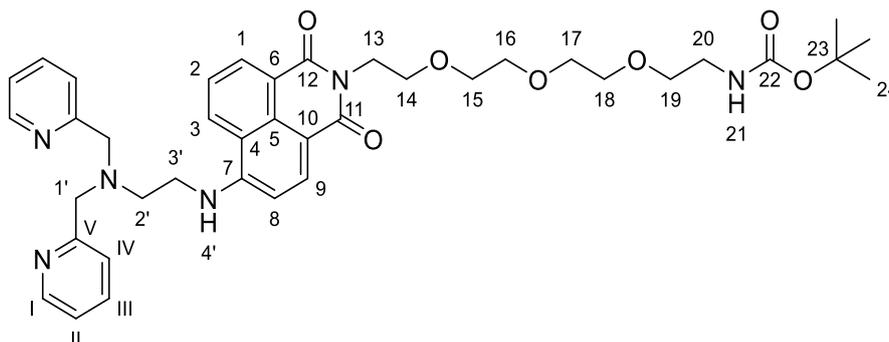
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 8.56 (dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-1), 8.47 (dd, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-3), 8.32 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H, H-9), 7.96 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H, H-8), 7.77 (dd, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-2), 5.08 (s, 1H, H-25), 4.37 (t, ³J_{HH} = 6.1 Hz, 2H; H-13), 3.78 (t, ³J_{HH} = 6.1 Hz, 2H, H-14), 3.67 – 3.64 (m, 2H, H-15), 3.60 – 3.51 (m, 14H, H-16 bis H-22), 3.49 (t, ³J_{HH} = 5.1 Hz, 2H, H-23), 3.27 (q, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 2H, H-24), 1.40 (s, 9H, H-28). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 125 MHz) [ppm]: 163.6 (11, 12), 156.1 (26), 133.3 (3), 132.1 (1), 131.2 (9), 131.1 (8), 130.6 (4), 130.3 (7), 129.0 (5), 128.1 (2), 123.0 (6), 122.2 (10), 79.1 (27), 70.6, 70.6, 70.6, 70.5, 70.5, 70.3, 70.3, 70.2 (15 – 22), 67.9 (14), 40.4 (24), 39.3 (13), 28.5 (28). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 639.1912 gef.: 639.1984. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2866, 1783, 1701, 1660, 1588, 1570, 1505, 1458, 1365, 1342, 1233, 1095, 1019, 856, 779, 748, 719, 540.

Synthese von *tert*-Butyl(2-(2-(2-(2-(6-((2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)-amino)-1,3-dioxo-1*H*-benzo[de]isoquinolin-2(3*H*)-yl)ethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)carbamate **68b**

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV VII** durchgeführt. Es wurden 335 mg (608 μ mol, 1.0 Äquiv.) *tert*-Butyl(2-(2-(2-(2-(6-brom-1,3-dioxo-1*H*-benzo[de]isochinolin-2(3*H*)-yl)ethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)carbamate, 282 mg (1.16 mmol, 1.5 Äquiv.) *N*¹,*N*¹-Bis(pyridin-2-ylmethyl)ethan-1,2-diamin sowie 322 μ L (2.33 mmol, 3.0 Äquiv.) Triethylamin in 20 mL Methylglycol eingesetzt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH:NEt₃ 20:1:0.04 v/v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 126 mg (177 μ mol, 29 %) eines braunen Öls. **Summenformel:** C₃₉H₄₈N₆O₇. **Molmasse:** 712.848 g/mol. **R_F-Wert:** 0.05 (CH₂Cl₂:MeOH:NEt₃ 20:1:0.04 v/v/v).

EXPERIMENTELLER TEIL



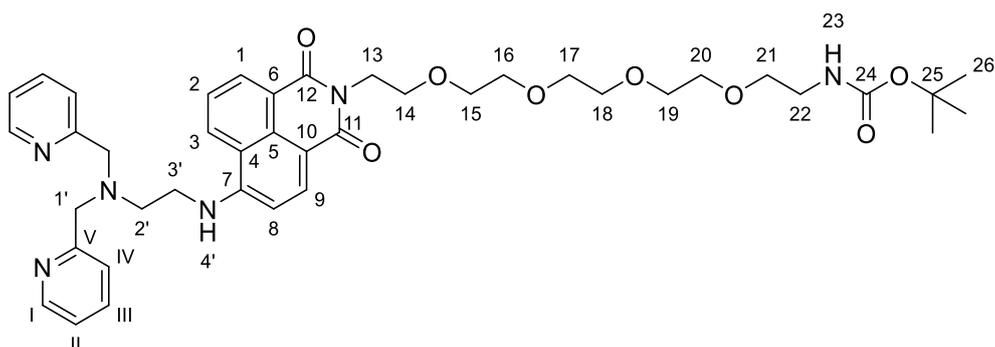
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) [ppm]: 8.80 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, 1H, H-3), 8.59 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz, 1H, H-1), 8.56 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, 2H, H-I), 8.38 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, 1H, H-9), 7.87 (t, $^3J_{\text{HH}} = 4.1$ Hz, 1H, H-4'), 7.67 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 1H, H-2), 7.55 (td, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, 2H, H-III), 7.36 (dt, 7.8 Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, 2H, H-IV), 7.14 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, 2H, H-II), 6.52 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, 1H, H-8), 5.09 (s, 1H, H-21), 4.41 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, 2H, H-13), 3.99 (s, 4H, H-1'), 3.80 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, 2H, H-14), 3.72 – 3.68 (m, 2H, H-15), 3.64 – 3.61 (m, 2H, H-16), 3.59 – 3.57 (m, 2H, H-17), 3.52 – 3.49 (m, 2H, H-18), 3.46 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Hz, 2H, H-19), 3.40 – 3.36 (m, 2H, H-3'), 3.26 (q, $^3J_{\text{HH}} = 5.4$ Hz, 2H, H-20), 3.04 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Hz, 2H, H-2'), 1.41 (s, 9H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3 , 125 MHz) [ppm]: 165.0 (12), 164.3 (11), 158.8 (V), 156.1 (22), 150.6 (7), 149.3 (I), 136.8 (III), 135.0 (9), 131.2 (1), 130.2 (5), 127.8 (3), 124.4 (2), 123.4 (IV), 122.9 (6), 122.5 (II), 120.9 (4), 109.1 (10), 104.1 (8), 79.1 (23), 70.7, 70.6 (16, 17), 70.4 (15), 70.3, 70.3 (18, 19), 68.2 (14), 59.8 (1'), 51.1 (2'), 41.1 (3'), 40.5 (20), 38.9 (13), 28.5 (24). **MS** (ESI-HR): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 713.3657 gef.: 713.3671.

Synthese von *tert*-Butyl(14-(6-((2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)-3,6,9,12-tetraoxatetradecyl)carbammat 68c

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV VII** durchgeführt. Es wurden 871 mg (1.46 mmol, 1.0 Äquiv.) *tert*-Butyl(14-(6-brom-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)-3,6,9,12-tetraoxatetradecyl)carbammat, 727 mg (3.00 mmol, 2.0 Äquiv.) *N*¹,*N*¹-Bis(pyridin-2-ylmethyl)ethan-1,2-diamin sowie 1.00 mL (7.30 mmol, 5.0 Äquiv.) Triethylamin in 20 mL Methylglycol eingesetzt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH_2Cl_2 :MeOH 20:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 121 mg (160 μmol , 11 %) eines braunen Öls. **Summenformel:** $\text{C}_{41}\text{H}_{52}\text{N}_6\text{O}_8$.

Molmasse: 756.901 g/mol. **R_f -Wert:** 0.10 (CH_2Cl_2 :MeOH 20:1 v/v).



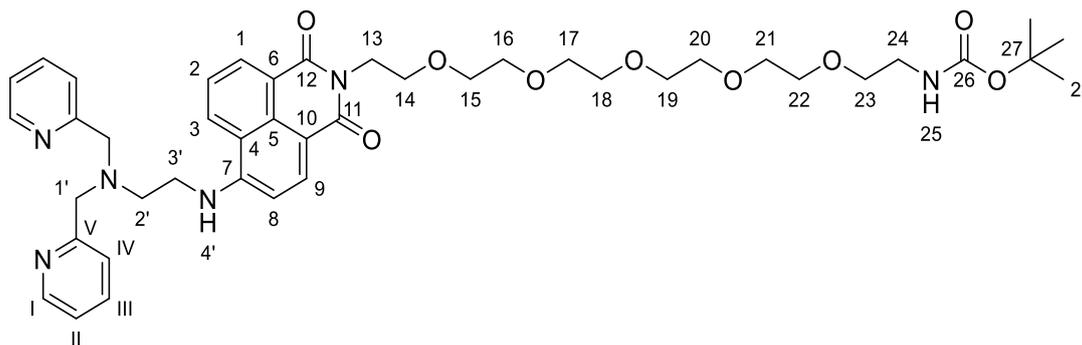
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 8.80 (dd, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-3), 8.59 (dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, 1H, H-1), 8.56 (dt, ³J_{HH} = 5.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, 2H, H-I), 8.38 (d, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 1H, H-9), 7.87 (t, ³J_{HH} = 4.0 Hz, 1H, H-4'), 7.67 (dd, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-2), 7.55 (td, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, 2H, H-III), 7.36 (d, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 2H, H-IV), 7.14 (ddd, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ³J_{HH} = 4.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 2H, H-II), 6.52 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 1H, H-8), 5.09 (*bs*, 1H, H-23), 4.41 (t, ³J_{HH} = 6.4 Hz, 2H H-13), 3.99 (s, 4H, H-1'), 3.79 (t, ³J_{HH} = 6.4 Hz, 2H, H-14), 3.72 – 3.67 (m, 2H, H-15), 3.65 – 3.54 (m, 10H, H-16 bis H-20), 3.50 (t, ³J_{HH} = 5.2 Hz, 2H, H-21), 3.40 – 3.36 (m, 2H, H-3'), 3.28 (q, ³J_{HH} = 5.5 Hz, 2H, H-22), 3.06 – 3.02 (m, 2H, H-2'), 1.41 (s, 9H, H-26).
¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) [ppm]: 165.0 (12), 164.3 (11), 158.9 (V), 156.2 (24), 150.6 (7), 149.3 (I), 136.8 (III), 135.0 (9), 131.2 (1), 130.2 (5), 127.8 (3), 124.4 (2), 123.4 (IV), 122.9 (6), 122.5 (II), 120.9 (4), 109.1 (10), 104.1 (8), 79.2 (25), 70.7, 70.6, 70.6, 70.3, 70.3, 70.2 (15 – 20), 68.2 (14), 59.8 (1'), 51.1 (2'), 41.1 (3'), 40.5 (22), 38.9 (13), 28.5 (26). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 757.3919 gef.: 757.3913.

Synthese von tert-Butyl(17-(6-((2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo-1H-benzo[de]isochinolin-2(3H)-yl)-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecyl)-carbamate 68d

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV VII** durchgeführt. Es wurden 294 mg (459 μmol, 1.0 Äquiv.) tert-Butyl(17-(6-brom-1,3-dioxo-1H-benzo[de]isochinolin-2(3H)-yl)-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecyl)carbamate, 222 mg (918 μmol, 2.0 Äquiv.) N¹,N¹-Bis(pyridin-2-ylmethyl)ethan-1,2-diamin sowie 320 μL (2.30 mmol, 5.0 Äquiv.) Triethylamin in 20 mL Methylglycol eingesetzt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH 20:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 90.0 mg (112 μmol, 25 %) eines braunen Öls. **Summenformel:** C₄₃H₅₆N₆O₉. **Molmasse:** 800.954 g/mol. **R_f-Wert:** 0.10 (CH₂Cl₂:MeOH 20:1 v/v).

EXPERIMENTELLER TEIL



¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 8.80 (dd, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-3), 8.59 (dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, 1H, H-1), 8.57 – 8.55 (m, 2H, H-I), 8.38 (d, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 1H, H-9), 7.86 (t, ³J_{HH} = 4.1 Hz, 1H, H-4'), 7.67 (dd, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-2), 7.55 (td, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, 2H, H-III), 7.36 (dt, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 2H, H-IV), 7.14 (ddd, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ³J_{HH} = 4.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 2H, H-II), 6.52 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 1H, H-8), 5.09 (s, 1H, H-25), 4.40 (t, ³J_{HH} = 6.4 Hz, 2H, H-13), 3.99 (s, 4H, H-1'), 3.79 (t, ³J_{HH} = 6.4 Hz, 2H, H-14), 3.72 – 3.67 (m, 2H, H-15), 3.65 – 3.54 (m, 14H, H-16 bis H-22), 3.51 (t, ³J_{HH} = 5.2 Hz, 2H, H-23), 3.40 – 3.36 (m, 2H, H-3'), 3.29 (q, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 2H, H-24), 3.06 – 3.02 (m, 2H, H-2'), 1.42 (s, 9H, H-28). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 125 MHz) [ppm]: 165.0 (12), 164.3 (11), 158.9 (V), 156.1 (26), 150.6 (7), 149.3 (I), 136.8 (III), 135.0 (9), 131.2 (1), 130.2 (5), 127.8 (3), 124.4 (2), 123.4 (IV), 122.9 (6), 122.5 (II), 120.9 (4), 109.1 (10), 104.1 (8), 79.2 (27), 70.7, 70.7, 70.6, 70.6, 70.4, 70.3, 70.2 (15 – 22), 68.2 (14), 59.8 (1'), 51.1 (2'), 41.1 (3'), 40.5 (22), 38.9 (13), 28.5 (28). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 801.4182 gef.: 801.4178.

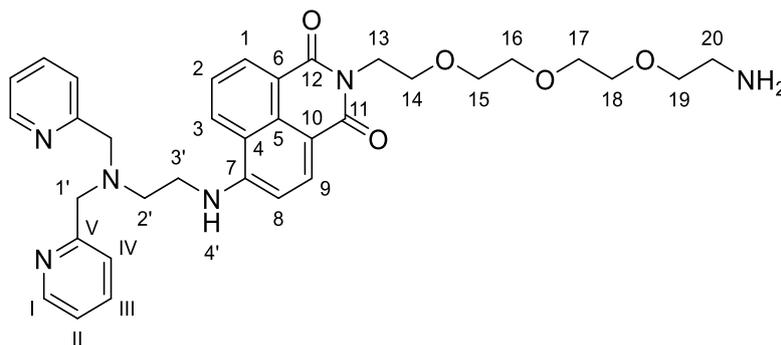
Synthese von 2-(2-(2-(2-(2-Aminoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)-6-((2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1H-benzo[de]isoquinolin-1,3(2H)-dion 6b

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV IX** durchgeführt. Es wurden 126 mg (177 μmol, 1.0 Äquiv.) *tert*-Butyl(2-(2-(2-(2-(6-((2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)-amino)-1,3-dioxo-1H-benzo[de]isoquinolin-2(3H)-yl)ethoxy)ethoxy)ethoxy)-ethyl)carbammat eingesetzt.

Ausbeute: 72.0 mg (117 μmol, 66 %) eines braunen Öls. **Summenformel:** C₃₄H₄₀N₆O₅.

Molmasse: 612.731 g/mol. **R_f-Wert:** 0.35 (CH₂Cl₂:MeOH:NEt₃ 15:1:0.25 v/v/v).

EXPERIMENTELLER TEIL



¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) [ppm]: 8.79 (dd, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-3), 8.58 (dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-1), 8.55 (ddd, ³J_{HH} = 4.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, ⁵J_{HH} = 0.9 Hz, 2H, H-I), 8.37 (d, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 1H, H-9), 7.88 (t, ³J_{HH} = 4.0 Hz, 1H, H-4'), 7.66 (dd, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-2), 7.54 (td, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, 2H, H-III), 7.35 (dt, ³J_{HH} = 7.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 2H, H-IV), 7.13 (ddd, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ³J_{HH} = 4.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 2H, H-II), 6.51 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 1H, H-8), 4.40 (t, ³J_{HH} = 6.4 Hz, 2H, H-13), 3.98 (s, 4H, H-1'), 3.79 (t, ³J_{HH} = 6.4 Hz, 2H, H-14), 3.70 – 3.67 (m, 2H, H-15), 3.63 – 3.61 (m, 2H, H-16), 3.61 – 3.58 (m, 2H, H-17), 3.54 – 3.51 (m, 2H, H-18), 3.44 (t, ³J_{HH} = 5.2 Hz, 2H, H-19), 3.37 (q, ³J_{HH} = 5.2 Hz, 2H, H-3'), 3.04 – 3.01 (m, 2H, H-2'), 2.81 (t, ³J_{HH} = 5.2 Hz, 2H, H-20), 1.97 (s, 2H, -NH₂). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 150 MHz) [ppm]: 165.0 (12), 164.2 (11), 158.9 (V), 150.6 (7), 149.3 (I), 136.7 (III), 135.0 (9), 131.2 (1), 130.2 (5), 127.8 (3), 124.4 (2), 123.4 (IV), 122.8 (6), 122.4 (II), 120.9 (4), 109.1 (10), 104.0 (8), 73.3 (19), 70.7, 70.6, 70.4, 70.3 (15 – 18), 68.2 (14), 59.8 (1'), 51.1 (2'), 41.8 (20), 41.0 (3'), 38.9 (13). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 613.3133 gef.: 613.3136.

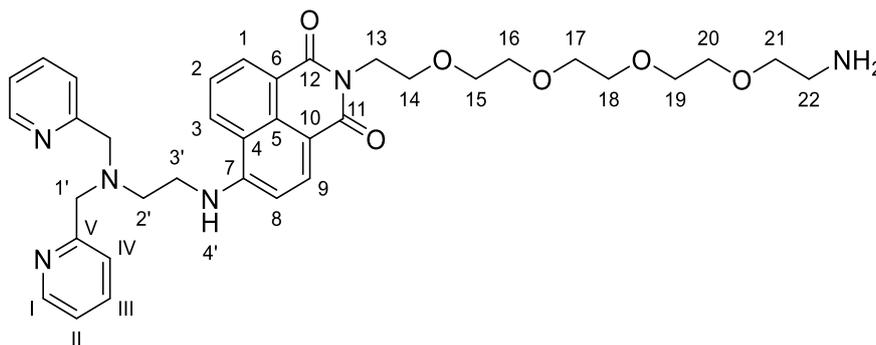
Synthese von 2-(14-Amino-3,6,9,12-tetraoxatetradecyl)-6-((2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1H-benzo[de]isochinolin-1,3(2H)-dion 69c

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV IX** durchgeführt. Es wurden 121 mg (166 μmol, 1.0 Äquiv.) *tert*-Butyl(14-(6-((2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo-1H-benzo[de]isochinolin-2(3H)-yl)-3,6,9,12-tetraoxatetradecyl)carbammat eingesetzt.

Ausbeute: 62.0 mg (94.0 μmol, 57 %) eines braunen Öls. **Summenformel:** C₃₆H₄₄N₆O₆.

Molmasse: 656.332 g/mol. **R_f-Wert:** 0.35 (CH₂Cl₂:MeOH:NEt₃ 15:1:0.25 v/v/v).

EXPERIMENTELLER TEIL



¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) [ppm]: 8.80 (dd, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-3), 8.59 (dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-1), 8.58 – 8.54 (m, 2H, H-I), 8.38 (d, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 1H, H-9), 7.88 (t, ³J_{HH} = 4.1 Hz, 1H, H-4'), 7.67 (dd, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-2), 7.55 (td, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ³J_{HH} = 1.8 Hz, 2H, H-III), 7.36 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 2H, H-IV), 7.14 (ddd, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ³J_{HH} = 4.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 2H, H-II), 6.52 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 1H, H-8), 4.41 (t, ³J_{HH} = 6.4 Hz, 2H, H-13), 3.99 (s, 4H, H-1'), 3.79 (t, ³J_{HH} = 6.4 Hz, 2H, H-14), 3.72 – 3.67 (m, 2H, H-15), 3.66 – 3.55 (m, 10H, H-16 bis H-20), 3.49 (t, ³J_{HH} = 5.2 Hz, 2H, H-21), 3.38 (q, ³J_{HH} = 4.8 Hz, 2H, H-3'), 3.06 – 3.01 (m, 2H, H-2'), 2.85 (t, ³J_{HH} = 5.2 Hz, 2H, H-22), 2.15 (s, 2H, -NH₂). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 150 MHz) [ppm]: 165.0 (12), 164.3 (11), 158.9 (V), 150.6 (7), 149.4 (I), 136.8 (III), 135.0 (9), 131.2 (1), 130.1 (5), 127.8 (3), 124.4 (2), 123.4 (IV), 122.9 (6), 122.5 (II), 120.9 (4), 109.1 (10), 104.1 (8), 73.3 (21), 70.7, 70.6, 70.6, 70.4, 70.3 (15 – 20), 68.3 (14), 59.8 (1'), 51.1 (2'), 41.8 (22), 41.1 (3'), 38.9 (13). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 657.3395 gef.: 657.3385.

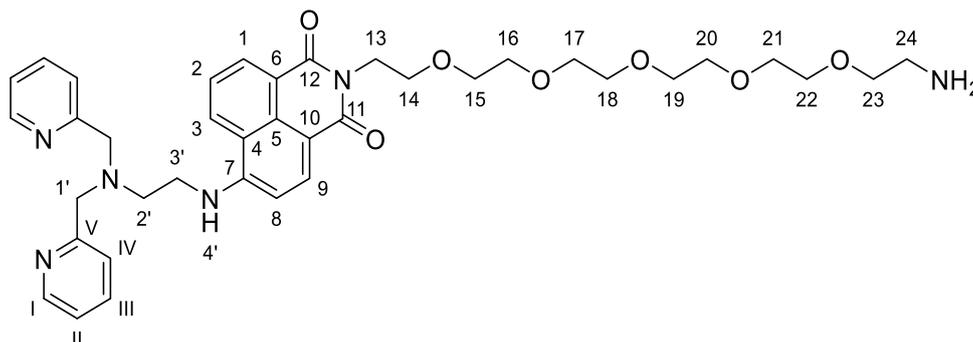
Synthese von 2-(17-Amino-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecyl)-6-((2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1H-benzo[de]isochinolin-1,3(2H)-dion 69d

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV IX** durchgeführt. Es wurden 90.0 mg (112 μmol, 1.0 Äquiv.) *tert*-Butyl(17-(6-((2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo-1H-benzo[de]isochinolin-2(3H)-yl)-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecyl)-carbammat eingesetzt.

Ausbeute: 53.0 mg (76.0 μmol, 68 %) eines braunen Öls. **Summenformel:** C₃₈H₄₉N₆O₇.

Molmasse: 700.837 g/mol. **R_f-Wert:** 0.35 (CH₂Cl₂:MeOH:NEt₃ 15:1:0.25 v/v/v).

EXPERIMENTELLER TEIL



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) [ppm]: 8.83 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, 1H, H-3), 8.58 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.0$ Hz, 1H, H-1), 8.55 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5.0$ Hz, 2H, H-I), 8.35 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, 1H, H-9), 7.98 (t, $^3J_{\text{HH}} = 4.2$ Hz, 1H, H-4'), 7.68 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, 1H, H-2), 7.55 (td, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, 2H, H-III), 7.36 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, 2H, H-IV), 7.13 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, 2H, H-II), 6.52 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, 1H, H-8), 4.37 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, 2H, H-13), 3.98 (s, 4H, H-1'), 3.87 (t, $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ Hz, 2H, H-23), 3.79 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, 2H, H-14), 3.73 – 3.51 (m, 18H, H-15 bis H-23), 3.39 (q, $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Hz, 2H, H-3'), 3.20 (t, $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ Hz, 2H, H-24), 3.03 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Hz, 2H, H-2'). **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3 , 150 MHz) [ppm]: 165.1 (12), 164.3 (11), 158.8 (V), 150.9 (7), 149.3 (I), 136.8 (III), 135.2 (9), 131.4 (1), 130.3 (5), 128.1 (3), 124.5 (2), 123.4 (IV), 122.6 (6), 122.5 (II), 120.9 (4), 108.7 (10), 104.1 (8), 70.5, 70.3, 70.1, 70.1, 70.0, 69.9, 69.9 (15 – 22), 68.2 (14), 67.0 (23), 59.8 (1'), 51.0 (2'), 41.1 (3'), 40.3 (24), 38.9 (13). **MS** (ESI-HR): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 701.3657 gef.: 701.3658.

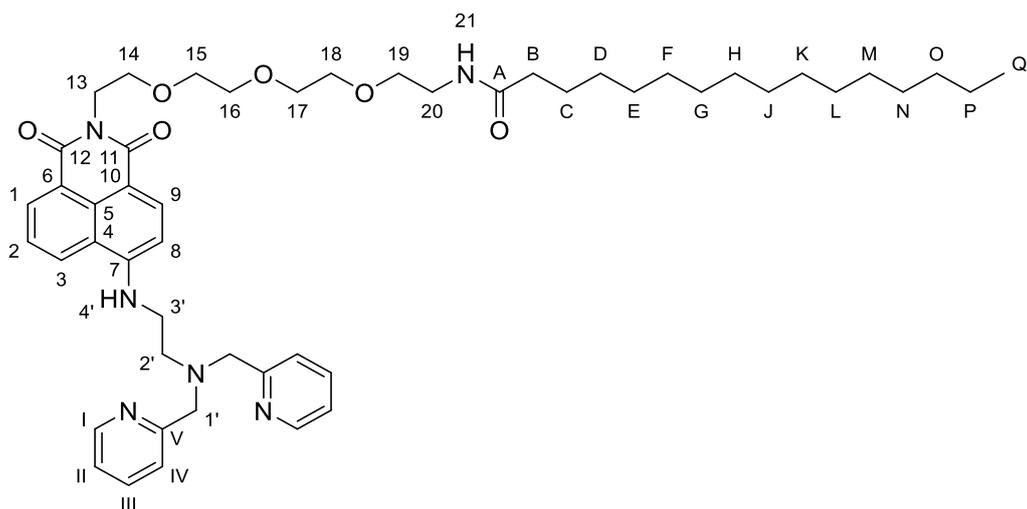
Synthese von *N*-(2-(2-(2-(2-(6-((2-(Bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)ethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)palmitamid 57b

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV X** durchgeführt. Es wurden 72.0 mg (117 μmol , 1.0 Äquiv.) 2-(2-(2-(2-(2-Aminoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)-6-((2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-1,3(2*H*)-dion, 36.0 mg (140 μmol , 1.0 Äquiv.) Palmitinsäure, 53.0 mg (140 μmol , 1.2 Äquiv.) HBTU, sowie 40.0 μL (234 μmol , 2.0 Äquiv.) DIPEA in 10 mL absolutem DMF eingesetzt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (CH_2Cl_2 :MeOH:NEt₃ 25:1:0.06 v/v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 98.0 mg (115 μmol , 98 %) eines braunen Harzes. **Summenformel:** C₅₀H₇₀N₆O₆.

Molmasse: 851.146 g/mol. **R_f-Wert:** 0.50 (CH_2Cl_2 :MeOH:NEt₃ 25:1:0.06 v/v/v).

EXPERIMENTELLER TEIL



¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) [ppm]: 8.80 (d, ³J_{HH} = 8.3 Hz, 1H, H-3), 8.58 (d, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 1H, H-1), 8.55 (dd, ³J_{HH} = 4.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz, 2H, H-I), 7.90 (t, ³J_{HH} = 4.1 Hz, 1H, H-9), 7.66 (t, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H, H-2), 7.54 (td, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, 2H, H-III), 7.35 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 2H, H-IV), 7.13 (ddd, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ³J_{HH} = 4.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 2H, H-II), 6.51 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 1H, H-8), 6.31 (t, ³J_{HH} = 5.6 Hz, 1H, H-A), 4.40 (t, ³J_{HH} = 6.3 Hz, 2H, H-13), 3.98 (s, 4H, H-1'), 3.79 (t, ³J_{HH} = 6.3 Hz, 2H, H-14), 3.71 – 3.67 (m, 2H, H-15), 3.64 – 3.59 (m, 2H, H-16), 3.60 – 3.55 (m, 2H, H-17), 3.52 – 3.48 (m, 2H, H-18), 3.47 (t, ³J_{HH} = 5.0 Hz, 2H, H-19), 3.42 – 3.34 (m, 4H, H-20, H-3'), 3.03 (t, ³J_{HH} = 5.7 Hz, 2H, H-2'), 2.14 (t, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 2H, H-B), 1.62 – 1.52 (m, 2H, H-C), 1.30 – 1.21 (m, 24H, H-D bis H-P), 0.85 (t, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 3H, H-Q). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 150 MHz) [ppm]: 173.4 (A), 165.0 (12), 164.2 (11), 158.8 (V), 150.6 (7), 149.3 (I), 136.7 (III), 135.0 (9), 131.2 (1), 130.2 (5), 127.8 (3), 124.4 (2), 123.4 (IV), 122.8 (6), 122.4 (II), 120.9 (4), 108.9 (10), 104.0 (8), 70.6, 70.6, 70.3, 70.3, 70.0 (15 – 18), 68.2 (14), 59.7 (1'), 51.0 (2'), 41.0 (20), 39.2 (3'), 38.9 (13), 36.8 (B), 32.0, 29.8, 29.7, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 22.8 (D – P), 25.9 (C), 14.2 (Q). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 851.5430 gef.: 851.5435.

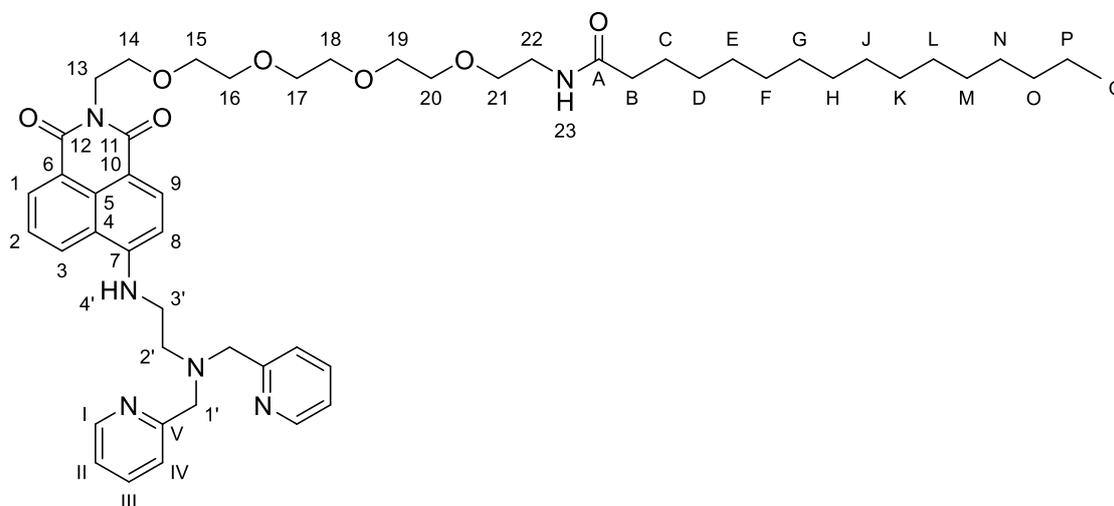
Synthese von *N*-(14-(6-((2-(Bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo-1H-benzo[de]isochinolin-2(3H)-yl)-3,6,9,12-tetraoxatetradecyl)palmitamid 57c

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV X** durchgeführt. Es wurden 62.0 mg (94.0 μmol, 1.0 Äquiv.) 2-(14-Amino-3,6,9,12-tetraoxatetradecyl)-6-((2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1H-benzo[de]isochinolin-1,3(2H)-dion, 29.0 mg (112 μmol, 1.0 Äquiv.) Palmitinsäure, 43.0 mg (112 μmol, 1.2 Äquiv.) HBTU, sowie 33.0 μL (188 μmol, 2.0 Äquiv.) DIPEA in 10 mL absolutem DMF eingesetzt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH:NEt₃ 25:1:0.06 v/v/v) an Kieselgel gereinigt.

EXPERIMENTELLER TEIL

Ausbeute: 71.0 mg (79.0 μmol , 84 %) eines braunen Harzes. **Summenformel:** $\text{C}_{52}\text{H}_{74}\text{N}_6\text{O}_7$.

Molmasse: 895.199 g/mol. **R_f-Wert:** 0.50 (CH_2Cl_2 :MeOH:NEt₃ 25:1:0.06 v/v/v).



¹H-NMR (CDCl_3 , 600 MHz) [ppm]: 8.80 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, 1H, H-3), 8.59 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, 1H, H-1), 8.56 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 4.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, 2H, H-I), 8.38 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, 1H, H-9), 7.89 (t, $^3J_{\text{HH}} = 4.0$ Hz, 1H, H-4'), 7.67 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, 1H, H-2), 7.55 (td, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 5.7$ Hz, 2H, H-III), 7.36 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, 2H, H-IV), 7.14 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ Hz, 2H, H-II), 6.52 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, 1H, H-8), 6.33 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.7$ Hz, 1H, H-23), 4.40 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, 2H, H-13), 3.99 (s, 4H, H-1'), 3.79 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, 2H, H-14), 3.71 – 3.68 (m, 2H, H-15), 3.65 – 3.53 (m, 10H, H-16 bis H-20), 3.51 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.0$ Hz, 2H, H-21), 3.41 (q, $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Hz, 2H, H-22), 3.38 (q, $^3J_{\text{HH}} = 5.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.6$ Hz, 2H, H-3'), 3.03 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.7$ Hz, 2H, H-2'), 2.14 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, 2H, H-B), 1.58 (p, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, 2H, H-C), 1.29 – 1.19 (m, 24H, H-D bis H-P), 0.85 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, 3H, H-Q).

¹³C-NMR (CDCl_3 , 150 MHz) [ppm]: 173.5 (A), 165.0 (12), 164.3 (11), 158.9 (V), 150.6 (7), 149.3 (I), 136.8 (III), 135.0 (9), 131.2 (1), 130.2 (5), 127.8 (3), 124.4 (2), 123.4 (IV), 122.8 (6), 122.5 (II), 120.9 (4), 109.0 (10), 104.1 (8), 70.7, 70.6, 70.5, 70.3, 70.2, 70.1 (15 – 20), 68.2 (14), 59.8 (1'), 51.1 (2'), 41.1 (22), 39.2 (3'), 38.9 (13), 36.8 (B), 32.0, 29.8, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.5, 22.8 (D – P), 25.9 (C), 14.2 (Q). **MS** (ESI-HR): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 895.5692 gef.: 895.5696.

Synthese von *N*-(17-(6-((2-(Bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo-1H-benzo[de]isochinolin-2(3H)-yl)-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecyl)palmitamid 57d

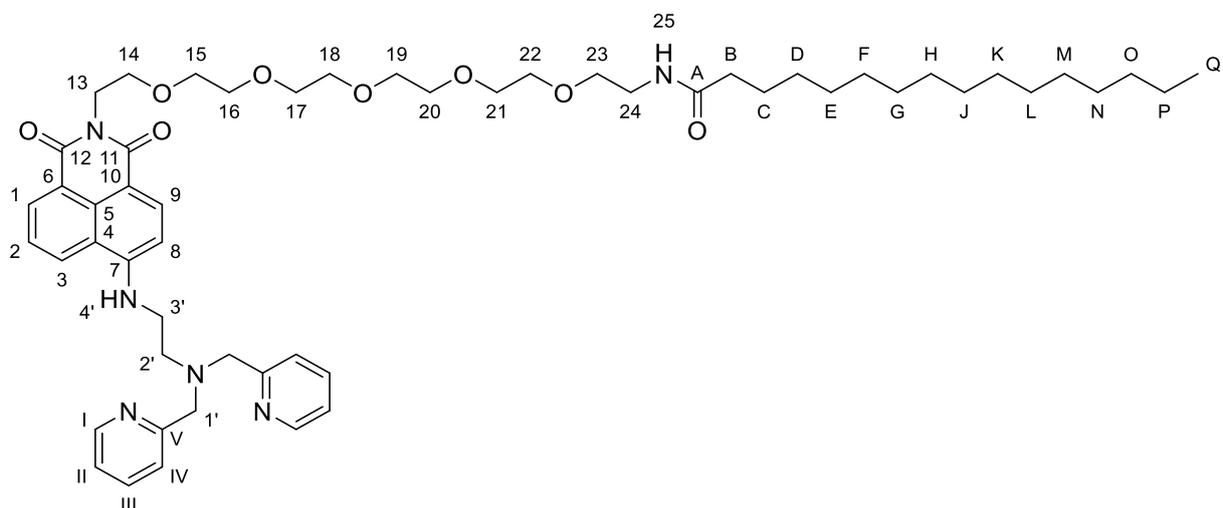
Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV X** durchgeführt. Es wurden 53.0 mg (76.0 μmol , 1.0 Äquiv.) 2-(17-Amino-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecyl)-6-((2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1H-benzo[de]isochinolin-1,3(2H)-dion, 23.0 mg (91.0 μmol , 1.0 Äquiv.) Palmitinsäure, 35.0 mg (91.0 μmol , 1.2 Äquiv.) HBTU, sowie 27.0 μL (152 μmol ,

EXPERIMENTELLER TEIL

2.0 Äquiv.) DIPEA in 10 mL absolutem DMF eingesetzt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH:NEt₃ 25:1:0.06 v/v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 29.0 mg (31.0 μmol, 41 %) eines braunen Harzes. **Summenformel:** C₅₄H₇₈N₆O₈.

Molmasse: 939.252 g/mol. **R_f-Wert:** 0.50 (CH₂Cl₂:MeOH:NEt₃ 25:1:0.06 v/v/v).

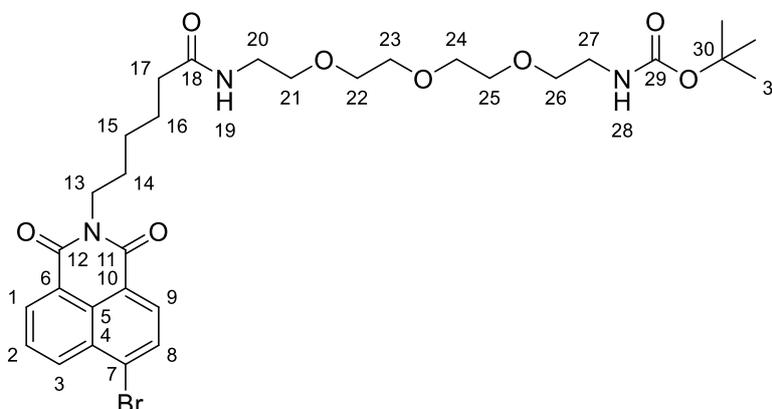


¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) [ppm]: 8.82 (d, ³J_{HH} = 8.3 Hz, 1H, H-3), 8.59 (d, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-1), 8.52 (d, ³J_{HH} = 4.9 Hz, 2H, H-II), 8.36 (d, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 1H, H-9), 7.87 (bs, 1H, H-4'), 7.68 (t, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H, H-2), 7.54 (td, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, 2H, H-III), 7.47 (d, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 2H, H-IV), 7.13 (dd, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ⁴J_{HH} = 5.0 Hz, 2H, H-II), 6.47 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 1H, H-8), 6.28 (t, ³J_{HH} = 5.6 Hz, 1H, H-25), 4.41 (t, ³J_{HH} = 6.4 Hz, 2H, H-13), 4.13 (s, 4H, H-1'), 3.80 (t, ³J_{HH} = 6.4 Hz, 2H, H-14), 3.71 – 3.68 (m, 2H, H-15), 3.65 – 3.56 (m, 14H, H-16 bis H-22), 3.53 (t, ³J_{HH} = 5.0 Hz, 2H, H-23), 3.48 (bs, 2H, H-3'), 3.43 (q, ³J_{HH} = 5.3 Hz, 2H, H-24), 3.26 (bs, 2H, H-2'), 2.15 (t, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 2H, H-B), 1.60 (p, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 2H, H-C), 1.33 – 1.21 (m, 24H, H-D bis H-P), 0.86 (t, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 3H, H-Q). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 150 MHz) [ppm]: 173.5 (A), 165.0 (12), 164.3 (11), 158.4 (V), 150.1 (7), 149.1 (II), 137.3 (III), 134.8 (9), 131.3 (1), 130.2 (5), 128.2 (3), 124.6 (2), 124.2 (IV), 123.0 (II), 122.8 (6), 121.0 (4), 109.4 (10), 103.8 (8), 70.7, 70.7, 70.6, 70.3, 70.3, 70.1 (15 – 22), 68.2 (14), 59.5 (1'), 51.0 (2'), 40.4 (24), 39.3 (3'), 38.9 (13), 36.9 (B), 32.1, 29.8, 29.8, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 22.8 (D – P), 25.9 (C), 14.3 (Q). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 939.5954 gef.: 939.5952.

Synthese von *tert*-Butyl(18-(6-brom-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azaoctadecyl)carbamat 78b

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV XI** durchgeführt. Es wurden 614 mg (2.10 mmol, 1.0 Äquiv.) 6-(6-Brom-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*))hexansäure, 680 mg (2.30 mmol, 1.1 Äquiv.) *tert*-Butyl(2-(2-(2-(2-aminoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)carbamate, 440 mg (2.30 mmol, 1.1 Äquiv.) 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid sowie 30.0 mg (230 μ mol, 0.1 Äquiv.) 4-(Dimethylamino)-pyridin eingesetzt.

Ausbeute: 774 mg (1.16 mmol, 55 %) eines farblosen Feststoffes. **Summenformel:** C₃₁H₄₂N₃O₈. **Molmasse:** 664.594 g/mol. **R_f-Wert:** 0.30 (CH₂Cl₂:MeOH 20:1 v/v).



¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 8.40 (dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-1), 8.39 (dd, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-3), 8.24 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H, H-9), 7.89 (d, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 1H, H-8), 7.71 (dd, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-2), 6.19 (s, 1H, H-28), 5.10 (t, ³J_{HH} = 5.8 Hz, 1H, H-19), 4.09 – 4.02 (m, 2H, H-14), 3.62 – 3.52 (m, 8H, H-22 bis H-25), 3.54 – 3.42 (m, 4H, H-21, H-26), 3.37 (q, ³J_{HH} = 5.3 Hz, 2H, H-27), 3.23 (q, ³J_{HH} = 5.5 Hz, 2H, H-20), 2.14 (t, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 2H, H-17), 1.71 – 1.59 (m, 4H, H-14, H-16), 1.43 – 1.36 (m, 2H, H-15), 1.36 (s, 9H, H-31). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 125 MHz) [ppm]: 172.9 (18), 163.3 (11, 12), 156.0 (29), 133.0 (3), 131.9 (1), 131.0 (9), 130.9 (8), 130.4 (4), 130.1 (7), 128.7 (5), 128.0 (2), 122.9 (6), 122.1 (10), 79.1 (30), 70.4, 70.4, 70.1, 70.1, 69.9 (21 – 26), 40.3 (13, 20), 39.1 (27), 36.3 (17), 28.4 (31), 27.7 (14), 26.7 (15), 25.3 (16). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 664.2228 gef.: 664.2245. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3296, 2933, 2866, 1698, 1657, 1588, 1568, 1549, 1459, 1434, 1380, 1342, 1251, 1233, 1169, 1098, 1068, 1041, 996, 954, 882, 855, 782, 750, 727, 659, 567, 541, 506, 426, 403, 382.

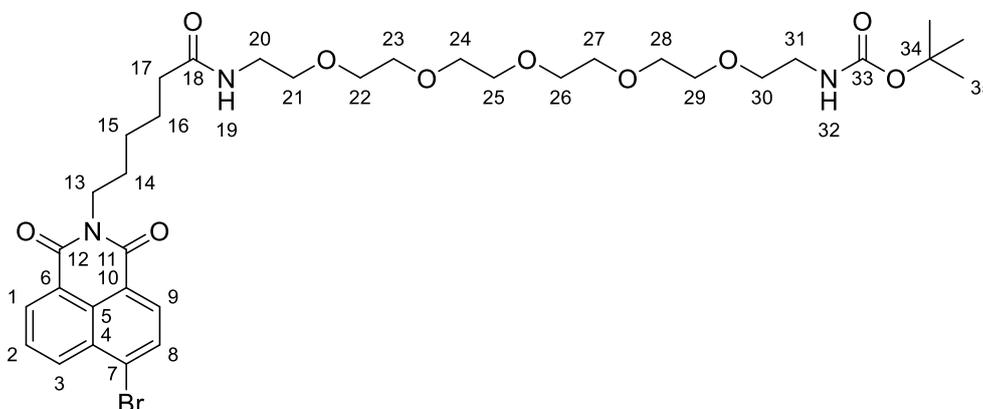
EXPERIMENTELLER TEIL

Synthese von *tert*-Butyl(24-(6-brom-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)-19-oxo-3,6,9,12,15-pentaoxa-18-azatetracosyl)carbamat 78d

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV XI** durchgeführt. Es wurden 1.17 g (3.00 mmol, 1.0 Äquiv.) 6-(6-Brom-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*))hexansäure, 1.20 g (3.15 mmol, 1.05 Äquiv.) *tert*-Butyl(17-amino-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecyl)-carbamat, 604 mg (3.15 mmol, 1.05 Äquiv.) 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid sowie 37.0 mg (300 μ mol, 0.1 Äquiv.) 4-(Dimethylamino)-pyridin eingesetzt.

Ausbeute: 631 mg (838 μ mol, 28 %) eines farblosen Feststoffes. **Summenformel:** C₃₅H₅₀N₃O₁₀.

Molmasse: 752.700 g/mol. **R_f-Wert:** 0.30 (CH₂Cl₂:MeOH 20:1 v/v).



¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 8.54 (dd, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-1), 8.44 (dd, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-3), 8.29 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H, H-9), 7.93 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H, H-8), 7.75 (dd, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-2), 6.31 (t, ³J_{HH} = 5.6 Hz, 1H, H-32), 5.12 (bs, 1H, H-19), 4.13 – 4.04 (m, 2H, H-13), 3.64 – 3.54 (m, 16H, H-22 bis H-29), 3.52 – 3.46 (m, 4H, H-21, H-30), 3.39 (q, ³J_{HH} = 5.3 Hz, 2H, H-31), 3.25 (q, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 2H, H-20), 2.16 (t, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 2H, H-17), 1.73 – 1.62 (m, 4H, H-14, H-16), 1.45 – 1.39 (m, 2H, H-15), 1.38 (s, 9H, H-35). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 125 MHz) [ppm]: 173.0 (18), 163.4 (11, 12), 156.0 (34), 133.1 (3), 131.9 (1), 131.1 (9), 131.0 (8), 130.5 (4), 130.2 (7), 128.9 (5), 128.6 (2), 128.0 (2), 123.0 (6), 122.2 (10), 79.1 (35), 70.6, 70.5, 70.5, 70.2, 70.2, 69.9 (21 – 31), 40.3 (13, 20), 39.2 (32), 36.4 (17), 28.4 (36), 27.7 (14), 26.7 (15), 25.4 (16). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 752.2752 gef.: 752.2742. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2866, 1700, 1658, 1588, 1570, 1506, 1436, 1343, 1234, 1098, 916, 780, 726, 645, 541, 423.

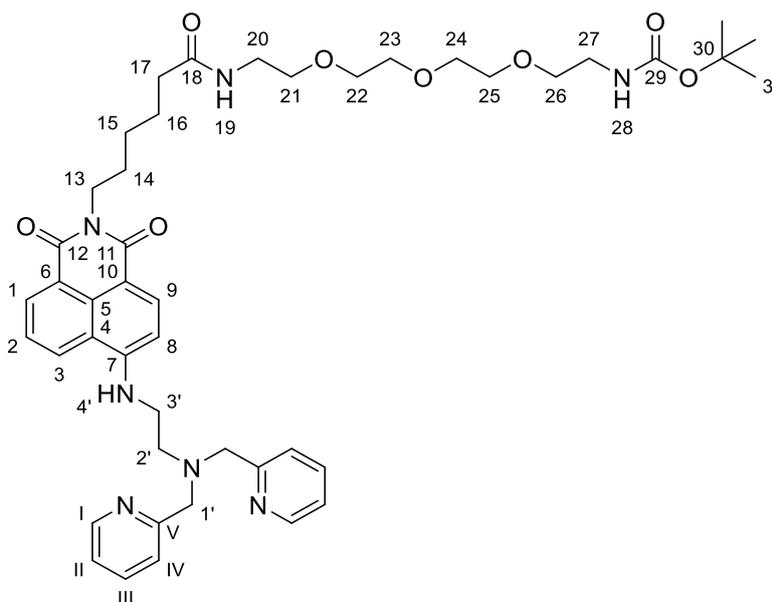
EXPERIMENTELLER TEIL

Synthese von *tert*-Butyl(18-(6-((2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azaoctadecyl)-carbammat 79b

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV VII** durchgeführt. Es wurden 460 mg (692 μmol , 1.0 Äquiv.) *tert*-Butyl(18-(6-brom-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azaoctadecyl)carbammat, 421 mg (1.74 mmol, 2.5 Äquiv.) N^1,N^1 -Bis(pyridin-2-ylmethyl)ethan-1,2-diamin sowie 482 μL (3.47 mmol, 5.0 Äquiv.) Triethylamin in 20 mL Methylglycol eingesetzt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NEt}_3$ 20:1:0.04 v/v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 102 mg (123 μmol , 18 %) eines braunen Harzes. **Summenformel:** $\text{C}_{45}\text{H}_{59}\text{N}_7\text{O}_8$.

Molmasse: 826.008 g/mol. **R_f -Wert:** 0.25 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NEt}_3$ 20:1:0.04 v/v/v).



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) [ppm]: 8.79 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, 1H, H-3), 8.58 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.0$ Hz, 1H, H-1), 8.55 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, 2H, H-I), 8.37 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, 1H, H-9), 7.85 (t, $^3J_{\text{HH}} = 4.3$ Hz, 1H, H-4'), 7.66 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 1H, H-2), 7.54 (td, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, 2H, H-III), 7.35 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, 2H, H-IV), 7.13 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, 2H, H-II), 6.52 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, 1H, H-8), 6.15 (s, 1H, H-28), 5.11 (s, 1H, H-19), 4.17 – 4.09 (m, 2H, H-13), 3.98 (s, 4H, H-1'), 3.66 – 3.56 (m, 8H, H-22 bis H-25), 3.57 – 3.48 (m, 4H, H-21, 26), 3.42 (q, $^3J_{\text{HH}} = 5.4$ Hz, 2H, H-27), 3.37 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 4.4$ Hz, 2H, H-3'), 3.28 (q, $^3J_{\text{HH}} = 5.4$ Hz, 2H, H-20), 3.07 – 2.96 (m, 2H, H-2'), 2.19 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, 2H, H-17), 1.78 – 1.65 (m, 4H, H-14, H-16), 1.49 – 1.41 (m, 2H, H-15), 1.41 (s, 9H, H-31).

EXPERIMENTELLER TEIL

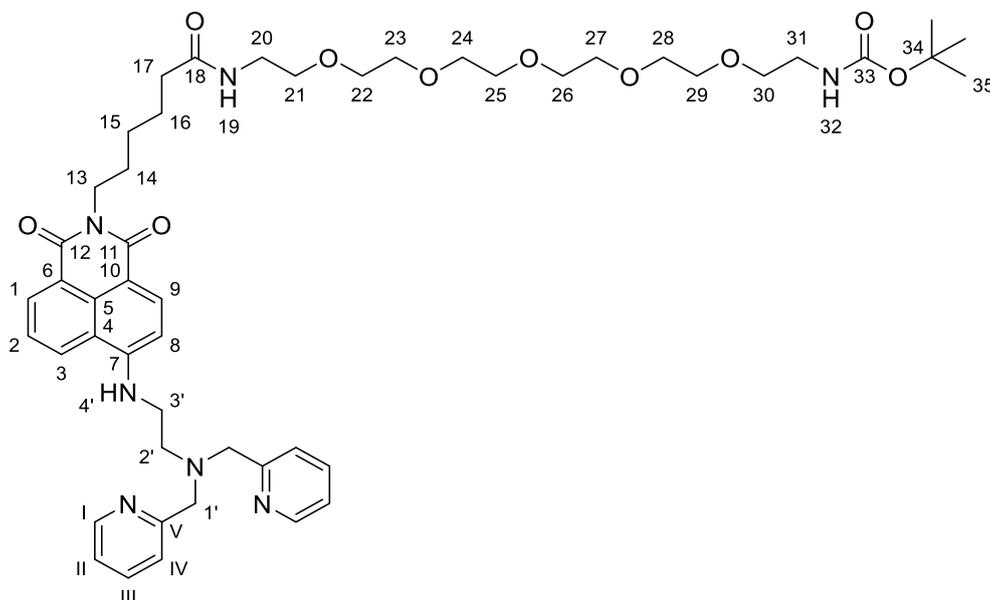
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) [ppm]: 173.2 (18), 164.9 (12), 164.3 (11), 158.9 (V), 156.1 (29), 150.6 (7), 149.3 (I), 136.7 (III), 134.9 (9), 131.1 (1), 130.1 (5), 127.7 (3), 124.4 (2), 123.4 (IV), 123.0 (6), 122.5 (II), 120.9 (4), 109.2 (10), 104.0 (8), 79.3 (30), 70.6, 70.5, 70.3, 70.3, 70.1 (21 – 26), 59.8 (1'), 51.1 (2'), 41.1 (3'), 40.3 (20), 39.9 (13), 39.3 (27), 36.6 (17), 28.5 (31), 27.9 (14), 26.8 (15), 25.5 (16). **MS** (ESI-HR): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 826.4498 gef.: 826.4507.

Synthese von *tert*-Butyl(24-(6-((2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)-19-oxo-3,6,9,12,15-pentaoxa-18-azatetracosyl)carbammat 79d

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV VII** durchgeführt. Es wurden 631 mg (838 μmol , 1.0 Äquiv.) *tert*-Butyl(24-(6-brom-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)-19-oxo-3,6,9,12,15-pentaoxa-18-azatetracosyl)carbammat, 406 mg (1.67 mmol, 2.0 Äquiv.) N^1,N^1 -Bis(pyridin-2-ylmethyl)ethan-1,2-diamin sowie 580 μL (4.19 mmol, 5.0 Äquiv.) Triethylamin in 20 mL Methylglycol eingesetzt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH_2Cl_2 :MeOH 20:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 252 mg (276 μmol , 33 %) eines braunen Harzes. **Summenformel:** $\text{C}_{49}\text{H}_{67}\text{N}_7\text{O}_{10}$.

Molmasse: 914.114 g/mol. **R_f -Wert:** 0.20 (CH_2Cl_2 :MeOH 20:1 v/v).



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) [ppm]: 8.77 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, 1H, H-3), 8.57 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.0$ Hz, H-1), 8.57 – 8.51 (m, 2H, H-I), 8.35 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, 1H, H-9), 7.83 (bs, 1H, H-4'), 7.65 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 1H, H-2), 7.53 (td, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, 2H, H-III), 7.35 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, 2H, H-IV), 7.12 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, 2H, H-

EXPERIMENTELLER TEIL

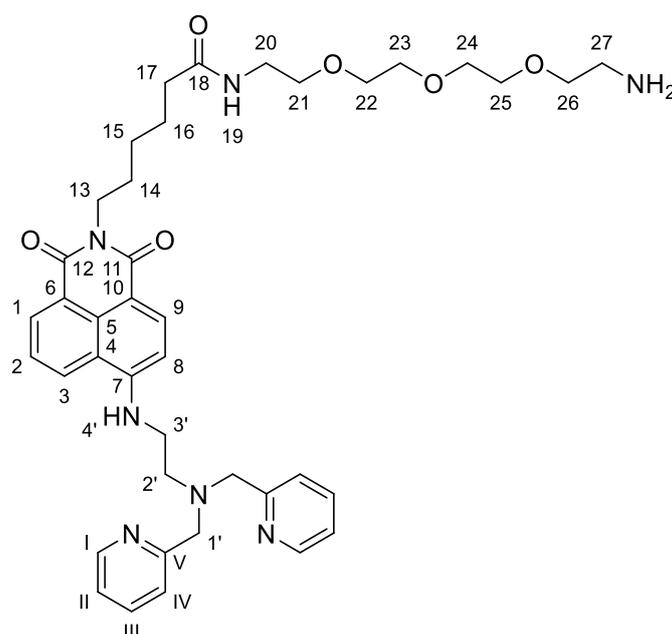
II), 6.50 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, 1H, H-8), 6.29 (bs, 1H, H-32), 5.12 (bs, 1H, H-19), 4.16 – 4.08 (m, 2H, H-13), 3.98 (s, 4H, H-1'), 3.67 – 3.53 (m, 16H, H-22 bis H-29), 3.56 – 3.46 (m, 4H, H-21, H-30), 3.46 – 3.31 (m, 4H, H-31, H-3'), 3.27 (q, $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Hz, 2H, H-20), 3.03 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 4.4$ Hz, 2H, H-2'), 2.18 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, 2H, H-17), 1.78 – 1.63 (m, 4H, H-24, H-16), 1.48 – 1.42 (m, 2H, H-15), 1.40 (s, 9H, H-35). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) [ppm]: 173.2 (18), 164.9 (12), 164.2 (11), 158.5 (V), 150.5 (7), 149.3 (I), 136.7 (III), 134.8 (9), 131.1 (1), 130.1 (5), 127.7 (3), 124.4 (2), 123.4 (IV), 122.9 (6), 122.5 (II), 120.8 (4), 109.2 (10), 104.0 (8), 79.2 (34), 70.6, 70.6, 70.6, 70.6, 70.3, 70.3, 70.0 (21 – 30), 59.7 (1'), 51.1 (2'), 41.0 (3'), 40.4 (20), 39.9 (13), 39.2 (31), 36.6 (17), 28.5 (35), 27.9 (14), 26.8 (15), 25.5 (16). **MS** (ESI-HR): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 914.5022 gef.: 914.4999.

Synthese von *N*-(2-(2-(2-(2-Aminoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)-6-(6-((2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)hexanamid 80b

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV IX** durchgeführt. Es wurden 102 mg (123 μmol , 1.0 Äquiv.) *tert*-Butyl(18-(6-((2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azaocetadecyl)-carbammat eingesetzt.

Ausbeute: 76.0 g (104 μmol , 84 %) eines braunen Öls. **Summenformel:** $\text{C}_{40}\text{H}_{51}\text{N}_7\text{O}_6$.

Molmasse: 725.891 g/mol. **R_f-Wert:** 0.30 (CH_2Cl_2 :MeOH:NEt₃ 15:1:0.25 v/v/v).



EXPERIMENTELLER TEIL

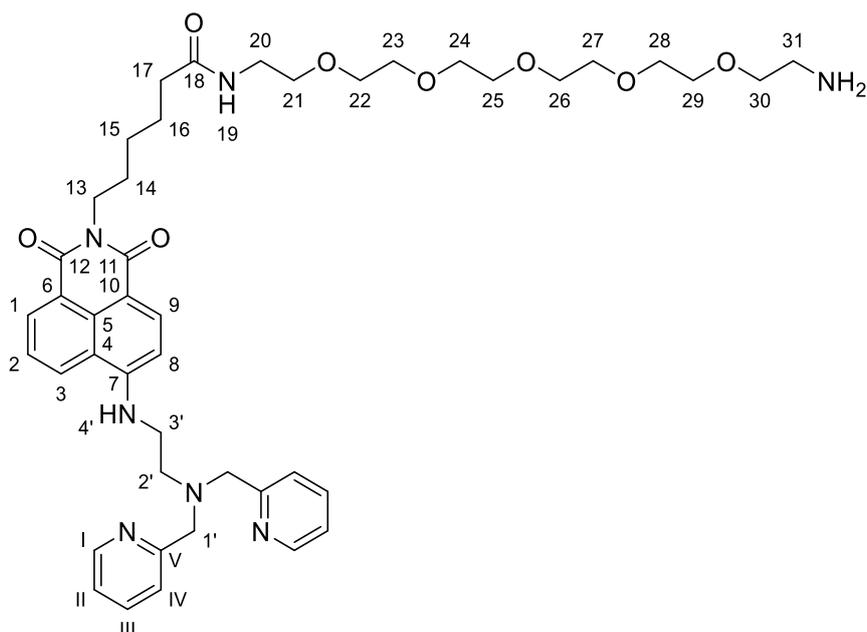
¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) [ppm]: 8.80 (dd, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-3), 8.58 – 8.54 (m, 3H, H-1, H-I), 8.34 (d, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 1H, H-9), 7.90 (t, ³J_{HH} = 4.2 Hz, 1H, H-4'), 7.67 (dd, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-2), 7.55 (td, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, 2H, H-III), 7.36 (dt, ³J_{HH} = 7.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 2H, H-IV), 7.18 (t, ³J_{HH} = 5.8 Hz, 1H, H-19), 7.13 (ddd, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ³J_{HH} = 4.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 2H, H-II), 6.51 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 1H, H-8), 4.15 – 4.07 (m, 2H, H-13), 3.98 (s, 4H, H-1'), 3.83 (t, ³J_{HH} = 5.0 Hz, 2H, H-27), 3.70 – 3.50 (m, 10H, H-21 bis H-25), 3.42 (q, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 2H, H-20), 3.39 – 3.36 (m, 2H, H-3'), 3.18 (t, ³J_{HH} = 5.0 Hz, 2H, H-26), 3.03 (t, ³J_{HH} = 5.7 Hz, 2H, H-2'), 2.24 (t, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 2H, H-17), 1.76 – 1.64 (m, 4H, H-14, H-16), 1.45 – 1.41 (m, 2H, H-15). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 150 MHz) [ppm]: 174.3 (18), 165.0 (12), 164.4 (11), 158.9 (V), 150.7 (7), 149.3 (I), 136.8 (III), 135.0 (9), 131.2 (1), 130.1 (5), 127.9 (3), 124.5 (2), 123.4 (IV), 122.8 (6), 122.5 (II), 120.9 (4), 109.0 (10), 104.1 (8), 70.2, 70.2, 70.1, 70.0, 69.8 (21 – 25), 67.1 (27), 59.8 (1'), 41.1 (3'), 40.0 (13), 39.2 (20), 36.4 (17), 27.9 (14), 26.7 (15), 25.6 (16). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 726.3974 gef.: 726.3991.

Synthese von *N*-(17-Amino-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecyl)-6-(6-((2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)hexanamid 80d

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV IX** durchgeführt. Es wurden 252 mg (276 μmol, 1.0 Äquiv.) *tert*-Butyl(24-(6-((2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)-19-oxo-3,6,9,12,15-pentaoxa-18-azatetracosyl)carbammat eingesetzt.

Ausbeute: 168 mg (206 μmol, 75 %) eines braunen Öls. **Summenformel:** C₄₄H₅₉N₇O₈. **Molmasse:** 813.997 g/mol. **R_f-Wert:** 0.25 (CH₂Cl₂:MeOH:NEt₃ 15:1:0.25 v/v/v).

EXPERIMENTELLER TEIL



¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) [ppm]: 8.71 (dd, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-3), 8.57 (dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, 1H, H-1), 8.52 (dd, ³J_{HH} = 5.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz, 2H, H-I), 8.33 (d, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 1H, H-9), 8.01 (*bs*, 1H, H-4'), 7.65 (dd, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-2), 7.56 (td, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, 2H, H-III), 7.51 (s, 1H, H-19), 7.44 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 2H, H-IV), 7.14 (ddd, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ³J_{HH} = 4.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 2H, H-II), 6.46 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 1H, H-9), 4.15 (s, 4H, H-1'), 4.14 – 4.10 (m, 2H, H-13), 3.89 – 3.81 (m, 2H, H-31), 3.75 – 3.58 (m, 18H, H-21 bis H-29), 3.48 (dd, ³J_{HH} = 6.7 Hz, ³J_{HH} = 4.1 Hz, 2H, H-3'), 3.40 (q, ³J_{HH} = 5.2 Hz, 2H, H-20), 3.25 (t, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 2H, H-2'), 3.15 – 3.08 (m, 2H, H-30), 2.25 (t, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 2H, H-17), 1.76 – 1.63 (m, 4H, H-14, H-16), 1.49 – 1.37 (m, 2H, H-15). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 150 MHz) [ppm]: 174.3 (18), 164.9 (12), 164.3 (11), 156.6 (V), 150.0 (7), 148.8 (I), 137.7 (III), 134.6 (9), 131.2 (1), 130.1 (5), 127.9 (3), 124.6 (2), 124.4 (IV), 123.2 (II), 122.9 (6), 120.9 (4), 109.6 (10), 103.8 (8), 70.3, 70.2, 70.1, 70.0, 70.0, 69.9, 69.7, 69.2 (21 – 30), 67.1 (31), 59.3 (1'), 51.0 (2'), 40.6 (3'), 40.4 (20), 40.0 (13), 38.9 (20), 36.3 (17), 28.1 (14), 27.0 (15), 25.7 (16). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 814.4498 gef.: 814.4502.

Synthese von *N*-(18-(6-((2-(Bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azaooctadecyl)palmitamid 81b

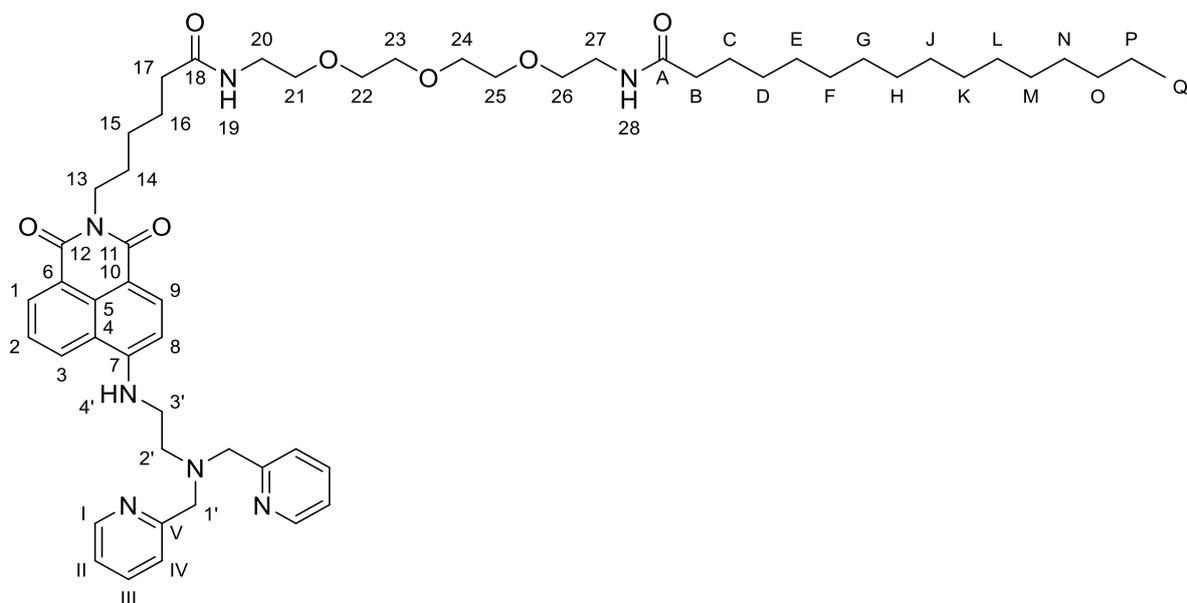
Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV X** durchgeführt. Es wurden 76.0 mg (104 μmol, 1.0 Äquiv.) *N*-(2-(2-(2-(2-Aminoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)-6-(6-((2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)hexanamid, 32.0 mg (125 μmol, 1.2 Äquiv.) Palmitinsäure, 47.0 mg (125 μmol, 1.2 Äquiv.) HBTU, sowie

EXPERIMENTELLER TEIL

37.0 μL (208 μmol , 2.0 Äquiv.) DIPEA in 10 mL absolutem DMF eingesetzt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NEt}_3$ 25:1:0.06 v/v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 62.0 mg (64.0 μmol , 62 %) eines braunen Harzes. **Summenformel:** $\text{C}_{56}\text{H}_{81}\text{N}_7\text{O}_7$.

Molmasse: 964.6197 g/mol. **R_f-Wert:** 0.40 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NEt}_3$ 25:1:0.06 v/v/v).



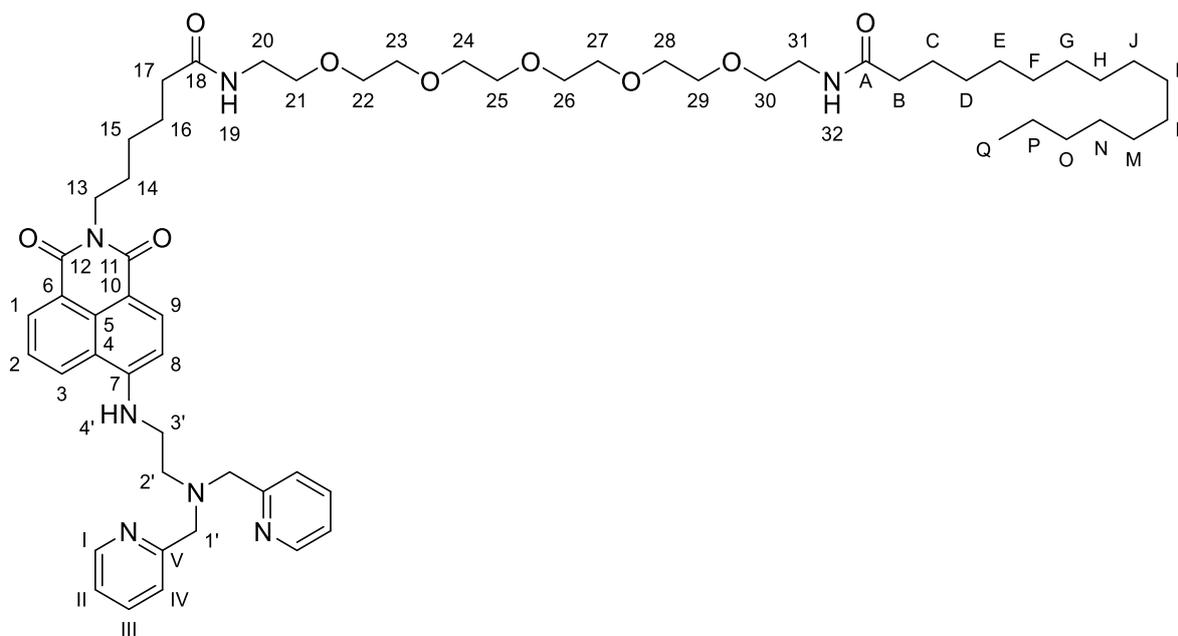
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) [ppm]: 8.80 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, 1H, H-3), 8.59 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 1H, H-1), 8.56 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 5.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.7$ Hz, 2H, H-I), 7.88 (t, $^3J_{\text{HH}} = 4.0$ Hz, 1H, H-4'), 7.67 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 1H, H-2), 7.55 (td, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, 2H, H-III), 7.36 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, 2H, H-IV), 7.13 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, 2H, H-II), 6.52 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, 1H, H-8), 6.23 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5.1$ Hz, 2H, H-19, H-28), 4.14 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, 2H, H-13), 3.99 (s, 4H, H-1'), 3.64 – 3.58 (m, 8H, H-22 bis H-25), 3.55 – 3.51 (m, 4H, H-21), 3.46 – 3.41 (m, 4H, H-20, H-27), 3.38 (q, $^3J_{\text{HH}} = 5.0$ Hz, 2H, H-3'), 3.03 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.7$ Hz, 2H, H-2'), 2.20 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, 2H, H-17), 2.15 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, 2H, H-B), 1.78 – 1.67 (m, 4H, H-14, H-16), 1.59 (p, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, 2H, H-C), 1.45 (p, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, 2H, H-15), 1.29 – 1.17 (m, 24H, H-D bis H-P), 0.85 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, 3H, H-Q). **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3 , 150 MHz) [ppm]: 173.5 (19), 173.3 (A), 165.0 (12), 164.3 (11), 158.9 (V), 150.6 (7), 149.3 (I), 136.8 (III), 135.0 (9), 131.1 (1), 130.2 (5), 127.8 (3), 124.4 (2), 123.4 (IV), 122.9 (6), 122.5 (II), 120.9 (4), 109.1 (10), 104.1 (8), 70.6, 70.5, 70.3, 70.3, 70.1 (21 – 26), 59.8 (1'), 51.1 (2'), 41.1 (3'), 39.9 (13), 39.2 (20, 27), 36.8 (17), 36.6 (B), 32.0, 29.8, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4 (D – O), 27.8 (14), 26.8 (15), 25.8 (C) 25.5 (16), 22.8 (P), 14.2 (Q). **MS** (ESI-HR): m/z [$\text{M}+\text{H}$]⁺ ber.: 964.6270 gef.: 964.6287.

Synthese von *N*-(24-(6-((2-(Bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)-19-oxo-3,6,9,12,15-pentaoxa-18-azatetracosyl)-palmitamid 81d

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV X** durchgeführt. Es wurden 84.0 mg (103 μ mol, 1.0 Äquiv.) *N*-(17-Amino-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecyl)-6-(6-((2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)hexanamid, 32.0 mg (125 μ mol, 1.2 Äquiv.) Palmitinsäure, 47.0 mg (125 μ mol, 1.2 Äquiv.) HBTU, sowie 37.0 μ L (208 μ mol, 2.0 Äquiv.) DIPEA in 15 mL absolutem DMF eingesetzt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH:NEt₃ 25:1:0.06 v/v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 72.0 mg (68.0 μ mol, 66 %) eines braunen Harzes. **Summenformel:** C₆₀H₈₉N₇O₉.

Molmasse: 1052.412 g/mol. **R_f-Wert:** 0.35 (CH₂Cl₂:MeOH:NEt₃ 25:1:0.06 v/v/v).



¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) [ppm]: 8.78 (d, ³J_{HH} = 8.3 Hz, 1H, H-3), 8.58 (d, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-1), 8.55 (dd, ³J_{HH} = 4.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz, 2H, H-I), 8.36 (d, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 1H, H-9), 7.86 (bs, 1H, H-4'), 7.66 (t, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 1H, H-2), 7.54 (td, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ³J_{HH} = 1.8 Hz, 2H, H-III), 7.36 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 2H, H-IV), 7.13 (ddd, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ³J_{HH} = 4.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 2H, H-II), 6.51 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 1H, H-8), 6.43 (t, ³J_{HH} = 5.6 Hz, 1H, H-19), 6.39 (t, ³J_{HH} = 5.6 Hz, 1H, H-32), 4.13 (t, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 2H, H-13), 3.99 (s, 4H, H-1'), 3.65 – 3.56 (m, 16H, H-22 bis H-29), 3.52 (q, ³J_{HH} = 5.2 Hz, 4H, H-21, H-30), 3.41 (q, ³J_{HH} = 5.2 Hz, 4H, H-20, H-31), 3.38 (t, ³J_{HH} = 5.7 Hz, 2H, H-3'), 3.04 (t, ³J_{HH} = 5.5 Hz, 2H, H-2'), 2.19 (t, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 2H, H-17), 2.15 (t, ³J_{HH} = 7.7 Hz,

EXPERIMENTELLER TEIL

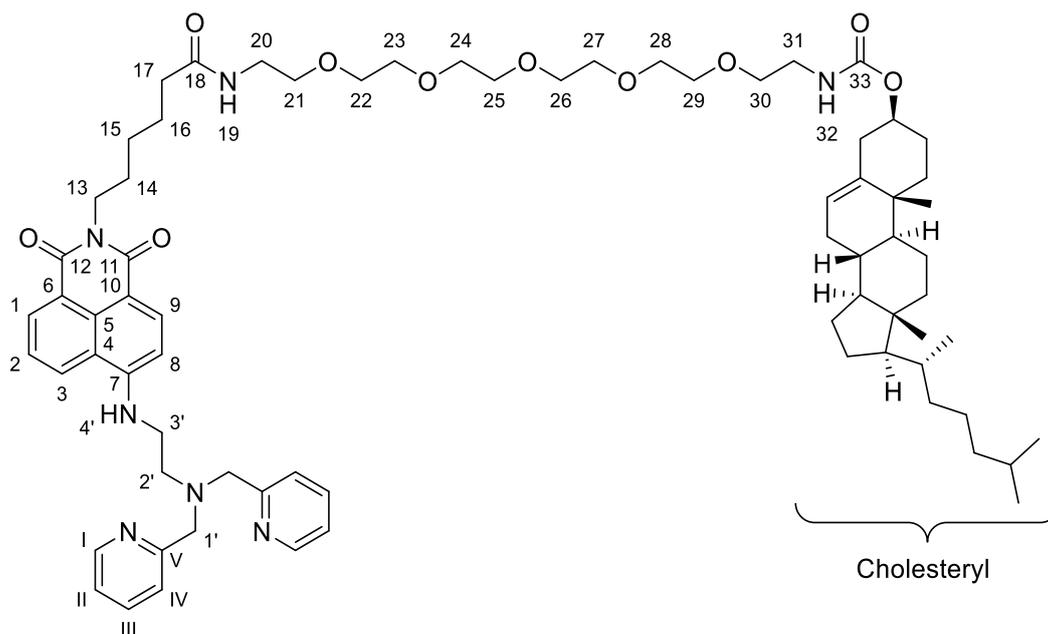
2H, H-B), 1.77 – 1.65 (m, 4H, H-14, H-16), 1.64 – 1.53 (m, 2H, H-15), 1.48 – 1.38 (m, 2H, H-C), 1.29 – 1.17 (m, 24H, H-D bis H-P), 0.84 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, 3H, H-Q). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz) [ppm]: 173.5 (18), 173.3 (A), 165.0 (12), 164.3 (11), 158.7 (V), 150.5 (7), 149.3 (I), 136.8 (III), 135.0 (9), 131.1 (1), 130.1 (5), 127.7 (3), 124.4 (2), 123.4 (IV), 122.9 (6), 122.5 (II), 120.9 (4), 109.2 (10), 104.0 (8), 70.6, 70.6, 70.2, 70.2, 70.1, 70.1 (21 – 30), 59.7 (1'), 51.1 (2'), 41.0 (3'), 39.9 (13), 39.2 (20, 31), 36.8 (17), 36.6 (B), 32.0, 29.8, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.5, 29.4 (D – O), 27.9 (14), 26.9 (15), 25.9 (C), 25.6 (16), 22.8 (P), 14.2 (Q). **MS** (ESI-HR): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 1052.6795 gef.: 1052.6799.

Synthese von 10,13-Dimethyl-17-(6-methylheptan-2-yl)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[α]phenanthren-3-yl(24-(6-((2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo-1H-benzo[*de*]isochinolin-2(3H)-yl)-19-oxo-3,6,9,12,15-pentaoxa-18-azatetracosyl)carbammat 82b

Es wurden 84.0 mg (103 μmol , 1.0 Äquiv.) *N*-(17-Amino-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecyl)-6-(6-((2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo-1H-benzo[*de*]isochinolin-2(3H)-yl)hexanamid in 10 mL absolutem Pyridin gelöst und mit 51.0 mg (113 μmol , 1.1 Äquiv.) Cholesterylchlorformiat versetzt. Das Gesamtgemisch wurde für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH_2Cl_2 :MeOH:NEt₃ 25:1:0.06 v/v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 69.0 mg (56.0 μmol , 55 %) eines braunen Harzes. **Summenformel:** C₇₂H₁₀₃N₇O₁₀. **Molmasse:** 1226.655 g/mol. **R_f-Wert:** 0.30 (CH_2Cl_2 :MeOH:NEt₃ 25:1:0.06 v/v/v).

EXPERIMENTELLER TEIL



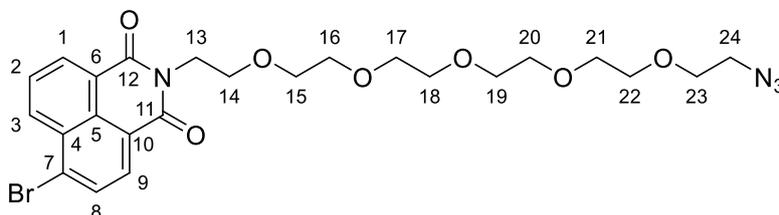
¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) [ppm]: 8.79 (dd, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ³J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-3), 8.57 (dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ³J_{HH} = 1.0 Hz, 1H, H-1), 8.54 (dd, ³J_{HH} = 5.1 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, 2H, H-I), 8.36 (d, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 1H, H-9), 7.85 (*bs*, 1H, H-4'), 7.66 (dd, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-2), 7.53 (td, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, 2H, H-III), 7.36 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 2H, H-IV), 7.12 (ddd, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ³J_{HH} = 4.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 2H, H-II), 6.50 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 1H, H-8), 6.42 (t, ³J_{HH} = 5.8 Hz, 1H, H-19), 5.35 (t, ³J_{HH} = 5.8 Hz, 1H, H-32), 4.49 – 4.41 (m, 1H, CH=C), 4.12 (t, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 2H, H-13), 3.99 (s, 4H, H-1'), 3.64 – 3.55 (m, 16H, H-22 bis H-29), 3.54 – 3.48 (m, 4H, H-20, H-31), 3.41 (q, ³J_{HH} = 5.3 Hz, 2H, H-3'), 3.37 (t, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 2H, H-21), 3.32 (q, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 2H, H-30), 3.04 (t, ³J_{HH} = 5.6 Hz, 2H, H-2'), 2.34 – 2.28 (m, 1H), 2.18 (t, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 2H, H-17), 1.99 – 1.76 (m, 4H), 1.77 – 1.65 (m, 4H, H-14, H-16), 1.58 – 0.78 (m, 37H), 0.63 (s, 3H). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 150 MHz) [ppm]: 173.3 (18), 164.9 (12), 164.2 (11), 158.6 (V), 156.4 (33), 150.5 (7), 149.3 (I), 139.9, 136.8 (III), 134.9 (9), 131.1 (1), 130.1 (5), 127.8 (3), 123.4 (2), 123.4 (IV), 122.9 (6), 122.5 (II), 120.9 (6), 109.2 (10), 104.0 (8), 74.3 (CH=C), 70.6, 70.6, 70.6, 70.6, 70.5, 70.3, 70.2, 70.2, 70.2, 70.1, 70.0, 70.0 (21 – 30), 59.7 (1'), 56.7, 56.1, 51.1 (2'), 50.0, 42.4, 41.0, 39.9 (13), 39.8, 39.6, 39.2 (20, 31), 38.7, 37.0, 36.6, 36.6 (17), 36.2, 35.8, 32.0, 31.9, 28.3, 28.2, 28.1, 27.9, 26.9, 25.5, 24.3, 23.9, 22.9, 22.6, 21.1, 19.4, 18.8, 11.9. **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 1226.7839 gef.: 1226.7836.

EXPERIMENTELLER TEIL

Synthese von 2-(17-Azido-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecyl)-6-brom-1H-benzo[de]isochinolin-1,3(2H)-dion

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV VI** durchgeführt. Es wurden 554 mg (2.00 mmol, 1.0 Äquiv.) 6-Brom-1H,3H-benzo[de]isochromen-1,3-dion und 674 mg (2.20 mmol, 1.1 Äquiv.) 17-Azido-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecan-1-amin in 20 mL Ethanol eingesetzt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH 50:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 704 mg (1.25 mmol, 62 %) eines farblosen Feststoffes. **Summenformel:** C₂₄H₂₉BrN₄O₇. **Molmasse:** 565.421 g/mol. **R_f-Wert:** 0.50 (CH₂Cl₂:MeOH 50:1 v/v).



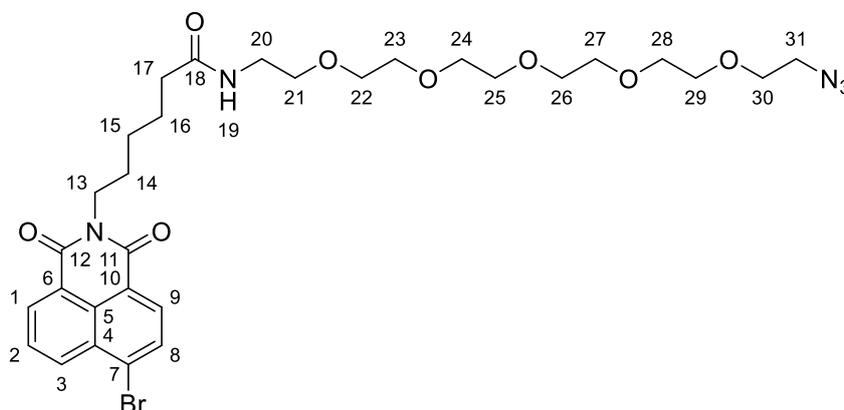
¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) [ppm]: 8.64 (dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-1), 8.56 (dd, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-3), 8.40 (d, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 1H, H-9), 8.03 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H, H-8), 7.84 (dd, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-2), 4.42 (t, ³J_{HH} = 6.1 Hz, 2H, H-13), 3.81 (t, ³J_{HH} = 6.1 Hz, 2H, H-14), 3.70 – 3.53 (m, 18H, H-15 bis H-23), 3.38 (t, ³J_{HH} = 5.1 Hz, 2H, H-24). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 150 MHz) [ppm]: 163.8 (11, 12), 133.5 (3), 132.2 (1), 131.4 (9), 131.2 (8), 130.8 (4), 130.4 (7), 129.2 (5), 128.2 (2), 123.2 (6), 122.3 (10), 70.8, 70.8, 70.8, 70.7, 70.7, 70.7, 70.6, 70.3, 70.2 (15 – 23), 68.0 (14), 50.8 (24), 39.4 (13). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 565.1292 gef.: 565.1286. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2864, 2097, 1702, 1660, 1588, 1570, 1366, 1341, 1297, 1232, 1097, 931, 851, 779, 749, 718, 696, 540, 382.

Synthese von N-(17-Azido-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecyl)-6-(6-brom-1,3-dioxo-1H-benzo[de]isochinolin-2(3H)-yl)hexanamid

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV XI** durchgeführt. Es wurden 780 mg (2.00 mmol, 1.0 Äquiv.) 6-(6-Brom-1,3-dioxo-1H-benzo[de]isochinolin-2(3H)hexansäure, 674 mg (2.20 mmol, 1.1 Äquiv.) 17-Azido-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecan-1-amin, 460 mg (2.40 mmol, 1.2 Äquiv.) 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid sowie 25.0 mg (200 μ mol, 0.1 Äquiv.) 4-(Dimethylamino)-pyridin eingesetzt.

EXPERIMENTELLER TEIL

Ausbeute: 935 mg (1.38 mmol, 69 %) eines farblosen Feststoffes. **Summenformel:** $C_{30}H_{40}BrN_5O_8$. **Molmasse:** 678.581 g/mol. **R_f-Wert:** 0.50 (CH₂Cl₂:MeOH 20:1 v/v).



¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) [ppm]: 8.64 (dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-1), 8.56 (dd, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-3), 8.40 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H, H-9), 8.03 (d, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 1H, H-8), 7.84 (dd, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-2), 6.18 (t, ³J_{HH} = 5.8 Hz, 1H, H-19), 4.15 (t, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 2H, H-13), 3.69 – 3.59 (m, 18H, H-22 bis H-30), 3.54 (t, ³J_{HH} = 5.1 Hz, 2H, H-21), 3.43 (q, ³J_{HH} = 5.3 Hz, 2H, H-20), 3.38 (t, ³J_{HH} = 5.1 Hz, 2H, H-31), 2.20 (t, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 2H, H-17), 1.78 – 1.67 (m, 4H, H-14, H-16), 1.49 – 1.41 (m, 2H, H-15). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 150 MHz) [ppm]: 172.9 (18), 163.6 (11, 12), 133.3 (3), 132.0 (1), 131.2 (9), 131.1 (8), 130.7 (4), 130.3 (7), 129.0 (5), 128.1 (2), 123.1 (6), 122.3 (10), 70.7, 70.7, 70.6, 70.6, 70.6, 70.5, 70.2, 70.0 (21 – 30), 50.7 (31), 40.4 (20), 39.2 (13), 36.5 (17), 27.8 (14), 26.8 (15), 25.4 (16). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 678.2133 gef.: 678.2145. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3286, 2863, 2100, 1699, 1658, 1638, 1588, 1569, 1552, 1460, 1435, 1380, 1342, 1290, 1233, 1099, 1069, 1041, 996, 953, 882, 854, 781, 750, 721, 696, 659, 568, 541, 507, 426, 403, 384.

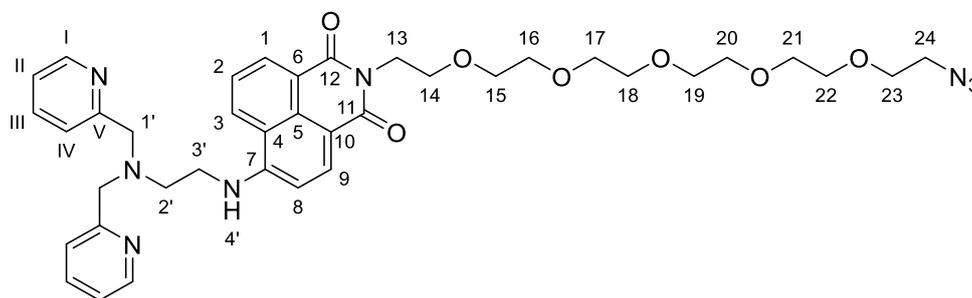
Synthese von 2-(17-Azido-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecyl)-6-((2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1H-benzo[de]isochinolin-1,3(2H)-dion

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV VII** durchgeführt. Es wurden 704 mg (1.25 mmol, 1.0 Äquiv.) 2-(17-Azido-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecyl)-6-brom-1H-benzo[de]isochinolin-1,3(2H)-dion, 454 mg (1.87 mmol, 1.5 Äquiv.) N¹,N¹-Bis(pyridin-2-ylmethyl)ethan-1,2-diamin sowie 520 μ L (3.75 mmol, 3.0 Äquiv.) Triethylamin in 20 mL Methylglycol eingesetzt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH:NEt₃ 50:1:0.03 v/v/v) an Kieselgel gereinigt.

EXPERIMENTELLER TEIL

Ausbeute: 206 mg (284 μmol , 23 %) eines braunen Harzes. **Summenformel:** $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{N}_8\text{O}_7$.

Molmasse: 726.835 g/mol. **R_f-Wert:** 0.15 (CH_2Cl_2 :MeOH:NEt₃ 50:1:0.03 v/v/v).



¹H-NMR (CDCl_3 , 500 MHz) [ppm]: 8.77 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, 1H, H-3), 8.56 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, 1H, H-1), 8.52 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 5.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 1.7$ Hz, 2H, H-I), 8.33 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, 1H, H-9), 7.84 (bs, 1H, H-4'), 7.64 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, 1H, H-2), 7.52 (td, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, 2H, H-III), 7.36 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz, 2H, H-IV), 7.10 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, 2H, H-II), 6.47 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, 1H, H-8), 4.37 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, 2H, H-13), 4.00 (s, 4H, H-1'), 3.76 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, 2H, H-14), 3.69 – 3.64 (m 2H, H-23), 3.65 – 3.50 (m, 18H, H-15 bis H-22), 3.38 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Hz, 2H, H-24), 3.33 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.1$ Hz, 2H, H-3'), 3.07 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.1$ Hz, 2H, H-2'). **¹³C-NMR** (CDCl_3 , 150 MHz) [ppm]: 164.9 (12), 164.2 (11), 158.1 (V), 150.4 (7), 149.2 (I), 136.9 (III), 134.8 (9), 131.1 (1), 130.1 (5), 127.9 (3), 124.4 (2), 123.6 (IV), 122.7 (6), 122.6 (II), 120.8 (4), 109.1 (10), 103.9 (8), 70.7, 70.6, 70.6, 70.6, 70.6, 70.2, 70.0 (15 – 23), 68.1 (14), 59.7 (1'), 51.1 (2'), 50.7 (24), 40.8 (3'), 38.8 (13). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 727.3562 gef.: 727.3521.

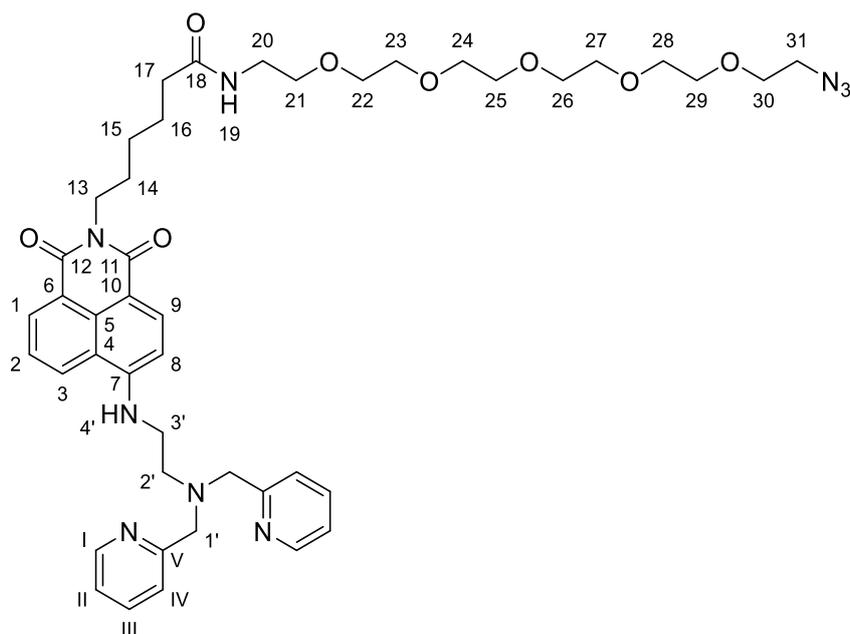
Synthese von *N*-(17-Azido-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecyl)-6-(6-((2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)-1,3-dioxo-1*H*-benzo[de]isochinolin-2(3*H*)-yl)hexanamid

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV VII** durchgeführt. Es wurden 935 mg (1.38 mmol, 1.0 Äquiv.) *N*-(17-Azido-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecyl)-6-(6-brom-1,3-dioxo-1*H*-benzo[de]isochinolin-2(3*H*)-yl)hexanamid, 501 mg (2.07 mmol, 1.5 Äquiv.) *N*¹,*N*¹-Bis(pyridin-2-ylmethyl)ethan-1,2-diamin sowie 580 μL (4.14 mmol, 3.0 Äquiv.) Triethylamin in 20 mL Methylglycol eingesetzt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH_2Cl_2 :MeOH 20:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 240 mg (286 μmol , 21 %) eines braunen Harzes. **Summenformel:** $\text{C}_{44}\text{H}_{57}\text{N}_9\text{O}_8$.

Molmasse: 839.995 g/mol. **R_f-Wert:** 0.20 (CH_2Cl_2 :MeOH 20:1 v/v).

EXPERIMENTELLER TEIL



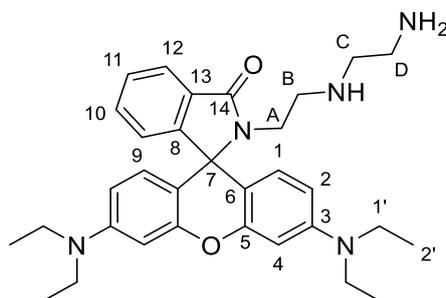
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 8.75 (dd, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ³J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-3), 8.54 (dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, 1H, H-1), 8.52 (dt, ³J_{HH} = 4.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, 2H, H-I), 8.32 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 1H, H-9), 7.84 – 7.77 (m, 1H, H-4'), 7.63 (dd, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-2), 7.51 (td, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, 2H, H-III), 7.33 (dd, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 2H, H-IV), 7.10 (ddd, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ³J_{HH} = 4.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 2H, H-II), 6.47 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 1H, H-8), 6.39 (t, ³J_{HH} = 5.7 Hz, 1H, H-19), 4.09 (t, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 2H, H-13), 3.96 (s, 4H, H-1'), 3.64 – 3.54 (m, 18H, H-22 bis H-30), 3.50 (t, ³J_{HH} = 5.1 Hz, 2H, H-21), 3.39 (q, ³J_{HH} = 5.3 Hz, 2H, H-20), 3.34 – 3.31 (m, 2H, H-3'), 3.01 (dd, ³J_{HH} = 6.6 Hz, ⁴J_{HH} = 4.5 Hz, 2H, H-2'), 2.17 (t ³J_{HH} = 7.6 Hz, 2H, H-17), 1.75 – 1.59 (m, 4H, H-14, H-16), 1.44 – 1.38 (m, 2H, H-15). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 150 MHz) [ppm]: 173.2 (18), 164.8 (12), 164.1 (11), 158.6 (V), 150.4 (7), 149.2 (I), 136.7 (III), 134.8 (9), 131.0 (1), 130.0 (5), 127.7 (3), 124.3 (2), 123.4 (IV), 122.8 (6), 122.4 (II), 120.8 (4), 109.1 (10), 103.9 (8), 70.6, 70.6, 70.5, 70.5, 70.2, 70.0, 70.0 (21 – 30), 59.7 (1'), 51.0 (2'), 50.7 (31), 40.9 (3'), 39.8 (20), 39.2 (13), 36.5 (17), 27.8 (14), 26.8 (15), 25.4 (16). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 840.4403 gef.: 840.4410.

Synthese von 2-(2-((2-Aminoethyl)amino)ethyl)-3',6'-bis(diethylamino)-spiro[isoindolin-1,9'-xanthen]-3-on 17

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV XVII** durchgeführt. Es wurden 2.00 g (4.20 mmol, 1.0 Äquiv.) Rhodamin B und 10 mL (92.0 mmol, 23.0 Äquiv.) Diethylentriamin eingesetzt.

EXPERIMENTELLER TEIL

Ausbeute: 750 mg (1.46 mmol, 76 %) eines farblosen Feststoffes. **Summenformel:** C₃₂H₄₁N₅O₂. **Molmasse:** 527.713 g/mol. **R_f-Wert:** 0.20 (CH₂Cl₂:MeOH 10:1 v/v).

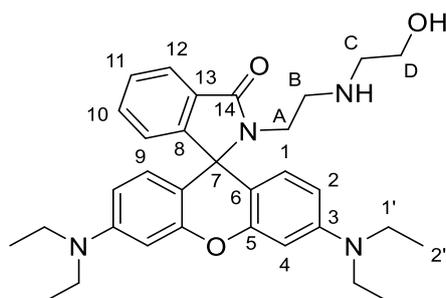


¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) [ppm]: 7.90 – 7.85 (m, 1H, H-12), 7.46 – 7.40 (m, 2H, H-10, H-11), 7.11 – 7.04 (m, 1H, H-9), 6.43 (d, ³J_{HH} = 8.8 Hz, 2H, H-1), 6.37 (d, ³J_{HH} = 2.6 Hz, 2H, H-4), 6.27 (dd, ³J_{HH} = 8.8 Hz, ⁴J_{HH} = 2.7 Hz, 2H, H-2), 3.33 (q, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 8H, H-1'), 3.27 (t, ³J_{HH} = 6.3 Hz, 2H, H-A), 2.69 (t, ³J_{HH} = 5.6 Hz, 2H, H-C), 2.52 (t, ³J_{HH} = 5.5 Hz, 2H, H-D), 2.43 (t, ³J_{HH} = 6.4 Hz, 2H, H-B), 1.16 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 12H, H-2'). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 100 MHz) [ppm]: 168.9 (14), 153.7 (8), 153.5 (5), 149.0 (3), 132.6 (10), 131.2 (13), 128.9 (1), 128.2 (11), 124.0 (9), 122.9 (12), 108.3 (2), 105.6 (6), 97.9 (4), 65.3 (7), 51.2 (A), 47.9 (B), 44.5 (1'), 41.3 (C), 40.2 (D), 12.7 (2'). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 528.3333 gef.: 528.3316.

Synthese von 3',6'-Bis(diethylamino)-2-(2-((2-hydroxyethyl)amino)ethyl)spiro[isoin-dolin-1,9'-xanthen]-3-on 119

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV XVII** durchgeführt. Es wurden 1.19 g (2.50 mmol, 1.0 Äquiv.) Rhodamin B und 500 µL (5.00 mmol, 2.0 Äquiv.) 2-((2-Aminoethyl)amino)ethan-1-ol eingesetzt.

Ausbeute: 1.06 g (1.99 mmol, 80 %) eines orangenen Feststoffes. **Summenformel:** C₃₂H₄₀N₄O₃. **Molmasse:** 528.697 g/mol. **R_f-Wert:** 0.15 (CH₂Cl₂:MeOH 10:1 v/v).



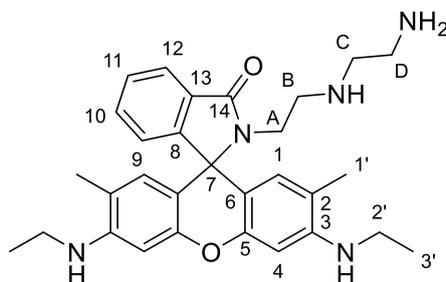
EXPERIMENTELLER TEIL

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 7.87 – 7.83 (m, 1H, H-12), 7.48 – 7.39 (m, 2H, H-10, H-11), 7.11 – 7.06 (m, 1H, H-9), 6.45 (d, ³J_{HH} = 8.8 Hz, 2H, H-1), 6.37 (d, ³J_{HH} = 2.6 Hz, 2H, H-4), 6.28 (dd, ³J_{HH} = 8.9 Hz, ³J_{HH} = 2.6 Hz, 2H, H-2), 3.59 (m, 2H, H-1'), 3.37 – 3.27 (m, 10H, H-C, H-1'), 2.74 – 2.69 (m, 2H, H-B), 2.56 (t, ³J_{HH} = 5.9 Hz, 2H, H-D), 1.16 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 12H, H-2').
¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) [ppm]: 169.3 (14), 153.6 (8), 153.5 (5), 149.1 (3), 132.8 (10), 130.9 (13), 128.7 (1), 128.3 (11), 124.0 (9), 123.1 (12), 108.4 (2), 105.1 (6), 97.9 (4), 65.7 (7), 59.7 (A), 50.6 (B), 47.8 (D), 44.5 (1'), 39.5 (C), 12.7 (2'). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 529.3173 gef.: 529.3155.

Synthese von 2-(2-((2-Aminoethyl)amino)ethyl)-3',6'-bis(ethylamino)-2',7'-dimethylspiro[isoinдолin-1,9'-xanthen]-3-on 122

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV XVII** durchgeführt. Es wurden 1.44 g (3.00 mmol, 1.0 Äquiv.) Rhodamin 6G und 606 µL (6.00 mmol, 2.0 Äquiv.) Diethylentriamin eingesetzt.

Ausbeute: 417 mg (835 µmol, 28 %) eines violetten Feststoffes. **Summenformel:** C₃₀H₃₇N₅O₂.
Molmasse: 499.659 g/mol. **R_f-Wert:** 0.20 (CH₂Cl₂:MeOH 10:1 v/v).



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) [ppm]: 7.81 – 7.73 (m, 1H, H-12), 7.42 (td, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, 1H, H-10), 7.37 (td, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-11), 7.06 – 7.01 (m, 1H, H-9), 6.33 (s, 2H, H-1), 6.25 (s, 2H, H-4), 3.25 (t, ³J_{HH} = 5.0 Hz, 2H, H-A), 3.20 (q, ³J_{HH} = 4.3 Hz, 4H, H-2'), 2.96 (dt, ³J_{HH} = 6.8 Hz, ³J_{HH} = 4.6 Hz, 2H, H-C), 2.67 (dt, ³J_{HH} = 6.8 Hz, ³J_{HH} = 4.5 Hz, 2H, H-D), 2.31 (t, ³J_{HH} = 5.8 Hz, 2H, H-B), 1.91 (s, 6H, H-1'), 1.31 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 6H, H-3'). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 100 MHz) [ppm]: 169.3 (14), 153.7 (8), 151.8 (2), 147.6 (6), 132.8 (10), 130.9 (13), 128.4 (11), 128.3 (4), 123.9 (9), 123.0 (12), 118.3 (3), 105.7 (5), 96.7 (1), 65.6 (7), 47.5 (B), 47.3 (C), 40.0 (A), 39.4 (D), 38.5 (2'), 16.8 (1'), 14.8 (3'). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 500.3020 gef.: 500.3019.

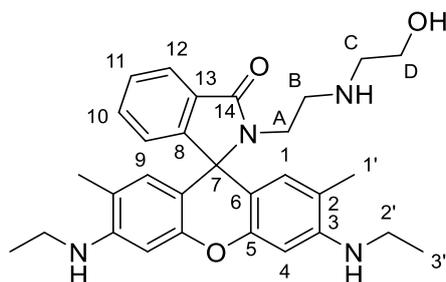
EXPERIMENTELLER TEIL

Synthese von 3',6'-Bis(ethylamino)-2-(2-((2-hydroxyethyl)amino)ethyl)-2',7'-dimethylspiro[isoindoline-1,9'-xanthen]-3-on 123

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV XVII** durchgeführt. Es wurden 1.20 g (2.50 mmol, 1.0 Äquiv.) Rhodamin 6G und 500 μ L (5.00 mmol, 2.0 Äquiv.) 2-((2-Aminoethyl)amino)ethan-1-ol eingesetzt.

Ausbeute: 1.05 g (2.09 mmol, 28 %) eines roten Feststoffes. **Summenformel:** C₃₀H₃₆N₄O₃.

Molmasse: 500.643 g/mol. **R_f-Wert:** 0.15 (CH₂Cl₂:MeOH 10:1 v/v).



¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 7.97 – 7.83 (m, 1H, H-12), 7.47 – 7.38 (m, 2H, H-10, H-11), 7.08 – 6.96 (m, 1H, H-9), 6.34 (s, 2H, H-1), 6.24 (s, 2H, H-4), 3.57 – 3.53 (m, 2H, H-A), 3.35 – 3.29 (m, 4H, H-B, H-C), 3.21 (q, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 4H, H-2'), 3.13 (t, ³J_{HH} = 6.3 Hz, 2H, H-D), 1.90 (s, 6H, H-1'), 1.32 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 6H, H-3'). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 125 MHz) [ppm]: 168.8 (14), 153.8 (8), 151.8 (2), 147.6 (6), 132.6 (10), 131.1 (13), 128.7 (11), 128.2 (4), 123.9 (9), 123.0 (12), 118.0 (3), 106.2 (5), 96.6 (1), 72.1 (B), 68.4 (D), 65.3 (7), 61.8 (A), 39.9 (C), 38.5 (2'), 16.8 (1'), 14.9 (3'). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 501.2860 gef.: 501.2819.

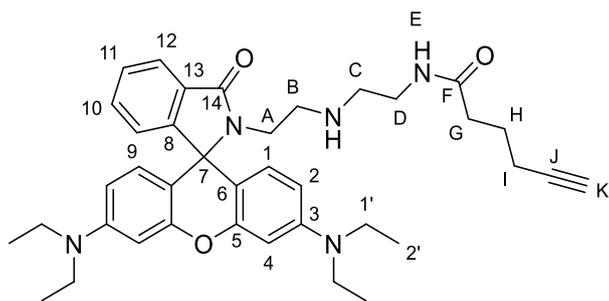
Synthese von N-(2-((2-(3',6'-Bis(diethylamino)-3-oxospiro[isoindolin-1,9'-xanthen]-2-yl)ethyl)amino)ethyl)hex-5-inamid 124

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV XI** durchgeführt. Es wurden 263 mg (500 μ mol, 1.0 Äquiv.) 2-(2-((2-Aminoethyl)amino)ethyl)-3',6'-bis(diethylamino)-spiro[isoindolin-1,9'-xanthen]-3-on, 67.0 mg (600 μ mol, 1.2 Äquiv.) Hex-5-insäure, 123 mg (600 μ mol, 1.2 Äquiv.) Dicyclohexylcarbodiimid sowie 18.0 mg (150 μ mol, 0.3 Äquiv.) 4-(Dimethylamino)-pyridin eingesetzt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH:NEt₃ 100:0.5:1 v/v/v) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 107 mg (172 μ mol, 34 %) eines farblosen Feststoffes. **Summenformel:** C₃₈H₄₇N₅O₃.

Molmasse: 621.826 g/mol. **R_f-Wert:** 0.15 (CH₂Cl₂:MeOH:NEt₃ 100:0.5:1 v/v/v).

EXPERIMENTELLER TEIL



¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) [ppm]: 7.90 – 7.85 (m, 1H, H-12), 7.47 – 7.40 (m, 2H, H-10, H-11), 7.11 – 7.05 (m, 1H, H-9), 6.66 (t, ³J_{HH} = 4.9 Hz, 1H, H-E), 6.41 (d, ³J_{HH} = 8.8 Hz, 2H, H-1), 6.36 (d, ³J_{HH} = 2.6 Hz, 2H, H-4), 6.26 (dd, ³J_{HH} = 8.9 Hz, ⁴J_{HH} = 2.6 Hz, 2H, H-2), 3.32 (q, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 8H, H-1'), 3.27 (t, ³J_{HH} = 5.9 Hz, 2H, H-G), 3.18 (q, ³J_{HH} = 5.3 Hz, 2H, H-D), 2.60 – 2.55 (m, 2H, H-C), 2.37 – 2.31 (m, 4H, H-A, H-B), 2.23 (td, ³J_{HH} = 7.0 Hz, ⁴J_{HH} = 2.7 Hz, 2H, H-I), 1.93 (t, ⁴J_{HH} = 2.6 Hz, 1H, H-K), 1.84 (p, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 2H, H-H), 1.15 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 12H, H-2'). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 150 MHz) [ppm]: 172.6 (F), 169.1 (14), 153.6 (5), 153.4 (8), 149.0 (3), 132.7 (10), 131.1 (13), 128.8 (1), 128.2 (11), 124.0 (9), 122.8 (12), 108.2 (2), 105.4 (6), 97.8 (4), 83.8 (J), 69.1 (K), 65.3 (7), 47.6 (A), 47.5 (C), 44.5 (1'), 39.7 (G), 38.9 (D), 35.1 (B), 24.4 (H), 18.1 (I), 12.7 (2'). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 622.3752 gef.: 622.3695.

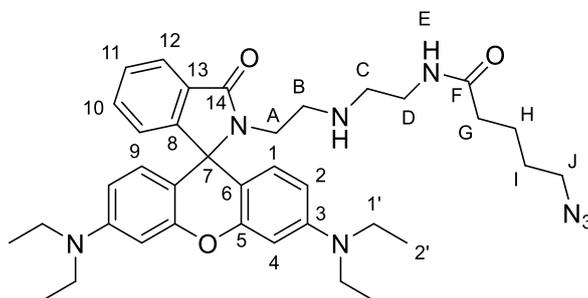
Synthese von 5-Azido-N-(2-((2-(3',6'-bis(diethylamino)-3-oxospiro[isoindolin-1,9'-xanthen]-2-yl)ethyl)amino)ethyl)pentanamid 125

Es wurden 260 mg (500 μmol, 1.0 Äquiv.) 2-(2-((2-Aminoethyl)amino)ethyl)-3',6'-bis(diethylamino)-spiro[isoindolin-1,9'-xanthen]-3-on in 20 mL absolutem Dichlormethan gelöst und mit 90.0 mg (500 μmol, 1.0 Äquiv.) 5-Brompentansäure, 95.0 mg (500 μmol, 1.0 Äquiv.) 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid sowie 18.0 mg (150 μmol, 0.3 Äquiv.) 4-(Dimethylamino)-pyridin versetzt. Das Gesamtgemisch wurde für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH 25:1 v/v) an Kieselgel gereinigt. Das Intermediat konnte mit einer Ausbeute von 101 mg (147 μmol, 30 %) isoliert werden und wurde anschließend in 10 mL absolutem DMF gelöst, mit 27.0 mg (412 μmol, 3.0 Äquiv.) Natriumazid versetzt und für 16 Stunden bei 80 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH 20:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

EXPERIMENTELLER TEIL

Ausbeute: 24.0 mg (37 μ mol, 8 %) eines farblosen Feststoffes. **Summenformel:** C₃₇H₄₈N₈O₃.

Molmasse: 652.844 g/mol. **R_f-Wert:** 0.25 (CH₂Cl₂:MeOH 20:1 v/v).



¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 7.89 – 7.86 (m, 1H, H-12), 7.49 – 7.41 (m, 2H, H-10, H-11), 7.11 – 7.08 (m, 1H, H-9), 6.84 (t, ³J_{HH} = 5.1 Hz, 1H, H-E), 6.41 (d, ³J_{HH} = 8.8 Hz, 2H, H-1), 6.37 (d, ³J_{HH} = 2.6 Hz, 2H, H-4), 6.27 (dd, ³J_{HH} = 8.9 Hz, ⁴J_{HH} = 2.7 Hz, 2H, H-2), 3.33 (q, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 8H, H-1'), 3.30 – 3.25 (m, 4H, H-B, H-J), 3.22 (q, ³J_{HH} = 5.3 Hz, 2H, H-D), 2.61 (t, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 2H, H-C), 2.37 (t, ³J_{HH} = 5.8 Hz, 2H, H-A), 2.26 (t, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 2H, H-G), 1.75 – 1.67 (m, 2H, H-H), 1.66 – 1.58 (m, 2H, H-I), 1.16 (t, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 12H, H-2'). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 125 MHz) [ppm]: 173.0 (F), 169.3 (14), 153.6 (5), 153.5 (8), 149.1 (3), 132.9 (10), 131.0 (13), 128.7 (1), 128.3 (11), 124.1 (9), 122.8 (12), 108.3 (2), 105.3 (6), 97.9 (4), 65.5 (7), 51.3 (J), 47.7 (A), 47.6 (C), 44.5 (1'), 39.7 (B), 38.8 (D), 35.8 (G), 28.6 (H), 23.0 (I), 12.7 (2'). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 653.3922 gef.: 653.3909. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3295, 2965, 2924, 2868, 2093, 1669, 1632, 1612, 1545, 1512, 1466, 1425, 1395, 1375, 1355, 1327, 1303, 1263, 1230, 1217, 1116, 1089, 1075, 1015, 818, 785, 757, 729, 701.

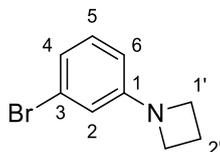
Synthese von 1-(3-Bromphenyl)azetidin 130a

Es wurden 6.37 g (30.0 mmol, 3.0 Äquiv.) Kaliumphosphat in 10 mL n-Butanol vorgelegt und mit 190 mg (1.00 mmol, 0.1 Äquiv.) Kupfer(I)iodid sowie 1.34 mL (24.0 mmol, 2.4 Äquiv.) Ethylenglycol versetzt. Das Gemisch wurde für 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 1.26 mL (10.0 mmol, 1.0 Äquiv.) 1-Brom-3-iodbenzol und 806 μ L (12.0 mmol, 1.2 Äquiv.) Azetidin hinzugeben und das Gesamtgemisch für 16 Stunden bei 100 °C gerührt. Durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung wurde die Reaktion beendet. Es konnte ein Farbumschlag von orange nach blau beobachtet werden. Es wurde mit Ethylacetat extrahiert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EE 30:1 v/v) an Kieselgel gereinigt.

EXPERIMENTELLER TEIL

Ausbeute: 1.74 g (8.23 mmol, 82 %) einer farblosen Flüssigkeit. **Summenformel:** C₉H₁₀BrN.

Molmasse: 212.090 g/mol. **R_f-Wert:** 0.80 (PE:EE 30:1 v/v).



¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 7.04 (t, ³J_{HH} = 8.0 Hz, 1H, H-5), 6.82 (ddd, ³J_{HH} = 7.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.9 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, 1H, H-4), 6.55 (t, ⁴J_{HH} = 2.1 Hz, 1H, H-2), 6.34 (ddd, ³J_{HH} = 8.1 Hz, ⁴J_{HH} = 2.3 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, 1H, H-6), 3.87 (t, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 4H, H-1'), 2.37 (p, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 2H, H-2').

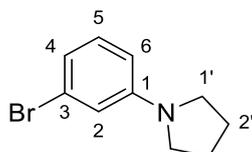
¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) [ppm]: 153.6 (1), 130.6 (5), 123.4 (3), 120.3 (4), 114.5 (2), 110.2 (6), 52.7 (1'), 17.3 (2'). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 210.9986 gef.: 211.0047. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2957, 2915, 2847, 1590, 1557, 1477, 1433, 1349, 1305, 1276, 1258, 1235, 1196, 1163, 1120, 1073, 1035, 982, 942, 832, 758, 711, 679, 648, 568, 481, 436, 393.

Synthese von 1-(3-Bromphenyl)pyrrolidin 130b

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV XVIII** durchgeführt. Es wurden 653 μ L (6.00 mmol, 1.2 Äquiv.) 3-Bromanilin, 600 μ L (5.00 mmol, 1.0 Äquiv.) 1,4-Dibrombutan, 369 mg (1.00 mmol, 0.25 Äquiv.) TBAI sowie 1.73 g (12.5 mmol, 2.5 Äquiv.) Kaliumcarbonat eingesetzt.

Ausbeute: 705 mg (3.12 mmol, 62 %) einer farblosen Flüssigkeit. **Summenformel:** C₁₀H₁₂BrN.

Molmasse: 226.117 g/mol. **R_f-Wert:** 0.85 (PE:EE 40:1 v/v).



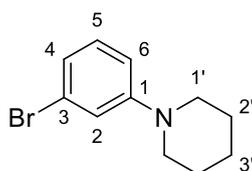
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 7.05 (t, ³J_{HH} = 8.1 Hz, 1H, H-5), 6.76 (ddd, ³J_{HH} = 7.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.9 Hz, ⁵J_{HH} = 0.8 Hz, 1H, H-4), 6.68 (t, ⁴J_{HH} = 2.1 Hz, 1H, H-2), 6.46 (ddd, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ⁴J_{HH} = 2.5 Hz, ⁵J_{HH} = 0.9 Hz, 1H, H-6), 3.30 – 3.21 (m, 4H, H-1'), 2.05 – 1.93 (m, 4H, H-2'). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 125 MHz) [ppm]: 149.1 (1), 130.4 (5), 123.5 (3), 118.1 (4), 114.4 (2), 110.4 (6), 47.7 (1'), 25.6 (2'). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 225.0142 gef.: 225.0135. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2965, 2894, 2834, 1589, 1550, 1492, 1480, 1459, 1436, 1367, 1306, 1276, 1245, 1227, 1170, 1157, 1089, 1071, 980, 822, 787, 751, 678, 471, 438.

Synthese von 1-(3-Bromphenyl)piperidin 130c

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV XVIII** durchgeführt. Es wurden 653 μL (6.00 mmol, 1.2 Äquiv.) 3-Bromanilin, 690 μL (5.00 mmol, 1.0 Äquiv.) 1,5-Dibrompentan, 369 mg (1.00 mmol, 0.25 Äquiv.) TBAI sowie 1.73 g (12.5 mmol, 2.5 Äquiv.) Kaliumcarbonat eingesetzt.

Ausbeute: 657 mg (2.73 mmol, 54 %) einer farblosen Flüssigkeit. **Summenformel:** $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrN}$.

Molmasse: 226.117 g/mol. **R_f-Wert:** 0.90 (PE:EE 40:1 v/v).



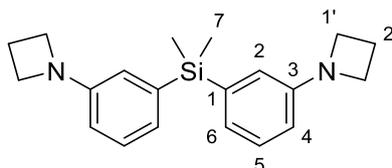
¹H-NMR (CDCl_3 , 500 MHz) [ppm]: 7.08 (t, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, 1H, H-5), 7.04 (t, $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ Hz, 1H, H-2), 6.91 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.7$ Hz, 1H, H-4), 6.83 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, 1H, H-6), 3.19 – 3.13 (m, 4H, H-1'), 1.73 – 1.65 (m, 4H, H-2'), 1.63 – 1.55 (m, 2H, H-2'). **¹³C-NMR** (CDCl_3 , 125 MHz) [ppm]: 153.4 (1), 130.3 (5), 123.3 (3), 121.6 (4), 119.1 (2), 114.9 (6), 50.2 (1'), 25.8 (2'), 24.4 (3'). **MS** (ESI-HR): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 239.0299 gef.: 239.0294. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2917, 2849, 1672, 1586, 1478, 1362, 1259, 1183, 1079, 966, 789, 683.

Synthese von Bis(3-(azetidin-1-yl)phenyl)dimethylsilan 131a

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV XIX** durchgeführt. Es wurden 4.93 g (23.2 mmol, 2.2 Äquiv.) 1-(3-Bromphenyl)azetidin, 15.0 mL (23.2 mmol, 2.2 Äquiv.) 1.6 M n-BuLi in Hexan, sowie 1.26 mL (10.6 mmol, 1.0 Äquiv.) Dichlor(dimethyl)silan eingesetzt.

Ausbeute: 2.65 g (8.22 mmol, 78 %) eines farblosen Feststoffes. **Summenformel:** $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{Si}$.

Molmasse: 322.527 g/mol. **R_f-Wert:** 0.50 (PE:Et₂O 10:3 v/v).



¹H-NMR (CDCl_3 , 500 MHz) [ppm]: 7.22 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, 2H, H-5), 6.92 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz, 2H, H-6), 6.64 (dd, $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ Hz, $^5J_{\text{HH}} = 1.0$ Hz, 2H, H-2), 6.49 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz, 2H, H-4), 3.88 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, 8H, H-1'), 2.36 (p, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, 4H, H-2'),

EXPERIMENTELLER TEIL

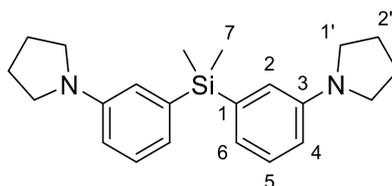
0.53 (s, 6H, H-7). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) [ppm]: 151.6 (3), 138.9 (1), 128.3 (5), 123.4 (6), 116.9 (2), 122.2 (4), 52.6 (1'), 17.2 (2'), -2.1 (7). **MS** (ESI-HR): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 323.1938 gef.: 323.1961. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3002, 2957, 2911, 2840, 1584, 1566, 1477, 1411, 1336, 1243, 1169, 1122, 1071, 1042, 985, 814, 763, 695, 667, 641, 569, 477, 439, 412.

Synthese von Dimethylbis(3-(pyrrolidin-1-yl)phenyl)silan 131b

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV XIX** durchgeführt. Es wurden 1.18 g (5.20 mmol, 2.4 Äquiv.) 1-(3-Bromphenyl)pyrrolidin, 3.70 mL (5.20 mmol, 2.4 Äquiv.) 1.6 M *n*-BuLi in Hexan, sowie 268 μL (2.20 mmol, 1.0 Äquiv.) Dichlor(dimethyl)silan eingesetzt.

Ausbeute: 226 mg (644 μmol , 29 %) eines farblosen Feststoffes. **Summenformel:** $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{Si}$.

Molmasse: 350.581 g/mol. **R_f -Wert:** 0.50 (PE:Et₂O 10:3 v/v).



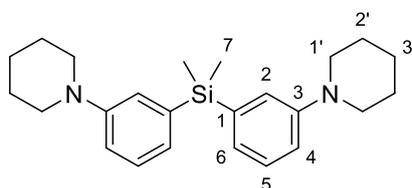
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) [ppm]: 7.23 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, 2H, H-5), 6.86 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz, 2H, H-6), 6.77 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2.8$ Hz, 2H, H-2), 6.59 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.0$ Hz, 2H, H-4), 3.34 – 3.22 (8H, H-1'), 2.03 – 1.92 (m, 8H, H-2'), 0.54 (s, 6H, H-7). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) [ppm]: 147.4 (3), 139.2 (1), 128.7 (5), 121.6 (6), 127.3 (2), 122.5 (4), 47.7 (1'), 25.6 (2'), -2.0 (7). **MS** (ESI-HR): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 351.2251 gef.: 351.2279. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2954, 2920, 1584, 1458, 1406, 1247, 1078, 811, 770, 726, 695, 397.

Synthese von Dimethylbis(3-(piperidin-1-yl)phenyl)silan 131c

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV XIX** durchgeführt. Es wurden 1.95 g (8.12 mmol, 2.4 Äquiv.) 1-(3-Bromphenyl)piperidin, 5.79 mL (8.12 mmol, 2.4 Äquiv.) 1.6 M *n*-BuLi in Hexan, sowie 413 μL (2.20 mmol, 1.0 Äquiv.) Dichlor(dimethyl)silan eingesetzt.

Ausbeute: 455 mg (1.20 μmol , 36 %) eines farblosen Feststoffes. **Summenformel:** $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{Si}$.

Molmasse: 378.249 g/mol. **R_f -Wert:** 0.50 (PE:Et₂O 10:3 v/v).



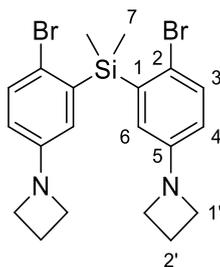
EXPERIMENTELLER TEIL

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 7.23 (dd, ³J_{HH} = 8.2 Hz, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 2H, H-5), 7.13 (d, ⁴J_{HH} = 2.8 Hz, 2H, H-6), 6.99 (dt, ³J_{HH} = 7.1 Hz, ³J_{HH} = 1.1 Hz, 2H, H-2), 6.94 (ddd, ³J_{HH} = 8.2 Hz, ⁴J_{HH} = 2.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 2H, H-4), 3.15 – 3.09 (m, 8H, H-1'), 1.73 – 1.65 (m, 8H, H-2'), 1.60 – 1.52 (m, 4H, H-3'), 0.51 (s, 6H, H-7). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 125 MHz) [ppm]: 151.8 (3), 139.1 (1), 128.6 (5), 125.5 (6), 122.8 (2), 117.5 (4), 51.1 (1'), 26.1 (2'), 24.5 (3'), -2.0 (7). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 379.2564 gef.: 379.2576. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2920, 2851, 1666, 1583, 1451, 1407, 1234, 1079, 813, 772, 697.

Synthese von Bis(5-(azetidin-1-yl)-2-bromphenyl)dimethylsilan 132a

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV XX** durchgeführt. Es wurden 1.32 g (4.01 mmol, 1.0 Äquiv.) Bis(3-(azetidin-1-yl)phenyl)dimethylsilan und 1.43 g (8.02 mmol, 2.0 Äquiv.) *N*-Bromsuccinimid eingesetzt.

Ausbeute: 1.90 g (3.95 mmol, 98 %) eines farblosen Feststoffes. **Summenformel:** C₂₀H₂₄Br₂N₂Si. **Molmasse:** 480.319 g/mol. **R_f-Wert:** 0.50 (PE:Et₂O 10:3 v/v).



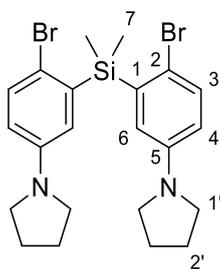
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) [ppm]: 7.31 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 2H, H-3), 6.51 (d, ⁴J_{HH} = 2.9 Hz, 2H, H-6), 6.31 (dd, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ⁴J_{HH} = 2.9 Hz, 2H, H-4), 3.81 (t, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 8H, H-1'), 2.33 (p, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 4H, H-2'), 0.71 (s, 6H, H-7). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 125 MHz) [ppm]: 150.6 (5), 138.9 (1), 132.9 (3), 120.4 (6), 117.5 (2), 115.2 (4), 52.6 (1'), 17.0 (2'), -0.9 (7). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 479.0148 gef.: 479.0147. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2999, 2947, 2912, 2846, 2574, 1552, 1455, 1414, 1385, 1346, 1301, 1234, 1146, 1098, 1045, 1001, 837, 808, 770, 697, 675, 644, 497, 473, 436, 415.

Synthese von Bis(2-brom-5-(pyrrolidin-1-yl)phenyl)dimethylsilan 132b

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV XX** durchgeführt. Es wurden 176 mg (502 μ mol, 1.0 Äquiv.) Dimethylbis(3-(pyrrolidin-1-yl)phenyl)silan und 178 mg (1.00 mmol, 2.0 Äquiv.) *N*-Bromsuccinimid eingesetzt.

EXPERIMENTELLER TEIL

Ausbeute: 238 mg (468 μ mol, 93 %) eines farblosen Feststoffes. **Summenformel:** $C_{22}H_{28}Br_2N_2Si$. **Molmasse:** 480.319 g/mol. **R_f-Wert:** 0.50 (PE:Et₂O 10:3 v/v).

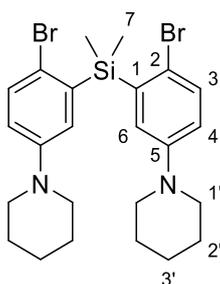


¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) [ppm]: 7.32 (d, ³J_{HH} = 8.7 Hz, 2H, H-3), 6.67 (d, ⁴J_{HH} = 3.1 Hz, 2H, H-6), 6.42 (dd, ³J_{HH} = 8.7 Hz, ⁴J_{HH} = 3.1 Hz, 2H, H-4), 3.24 – 3.17 (m, 8H, H-2'), 0.74 (s, 6H, H-7). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 125 MHz) [ppm]: 146.4 (5), 139.0 (1), 133.1 (3), 120.8 (6), 115.5 (4), 114.3 (4), 47.7 (1'), 25.6 (2'), -0.8 (7). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 507.0461 gef.: 507.0362. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2957, 2919, 1687, 1578, 1454, 1378, 1256, 1078, 1015, 809, 441.

Synthese von Bis(2-brom-5-(piperidin-1-yl)phenyl)dimethylsilan 132c

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV XX** durchgeführt. Es wurden 455 mg (1.20 mmol, 1.0 Äquiv.) Dimethylbis(3-(piperidin-1-yl)phenyl)silan und 427 mg (2.40 mmol, 2.0 Äquiv.) *N*-Bromsuccinimid eingesetzt.

Ausbeute: 591 mg (1.10 mmol, 92 %) eines farblosen Feststoffes. **Summenformel:** $C_{24}H_{32}Br_2N_2Si$. **Molmasse:** 536.427 g/mol. **R_f-Wert:** 0.50 (PE:Et₂O 10:3 v/v).



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) [ppm]: 7.36 (d, ³J_{HH} = 8.7 Hz, 2H, H-3), 7.04 (d, ⁴J_{HH} = 3.2 Hz, 2H, H-6), 6.79 (dd, ³J_{HH} = 8.7 Hz, ⁴J_{HH} = 3.1 Hz, 2H, H-4), 3.10 – 3.01 (m, 8H, H-1'), 1.68 (p, ³J_{HH} = 5.9 Hz, 8H, H-2'), 1.60 – 1.50 (m, 4H, H-3'), 0.74 (s, 6H, H-7). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 125 MHz) [ppm]: 150.7 (5), 139.0 (1), 136.2 (3), 126.0 (6), 119.6 (4), 119.4 (4), 50.8 (1'), 25.8 (2'), 24.3 (3'), -0.9 (7). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 535.0774 gef.: 535.0761. **IR** (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2923, 1573, 1551, 1445, 1383, 1335, 1232, 1111, 1078, 1027, 939, 836, 810, 778, 689, 652, 479, 444.

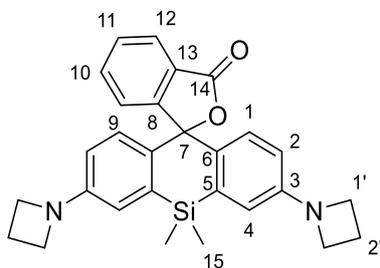
EXPERIMENTELLER TEIL

Synthese von 3,7-Di(azetidin-1-yl)-5,5-dimethyl-3'H,5H-spiro[dibenzo[b,e]silin-10,1'-isobenzofuran]-3'-on 137a

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV XXI** durchgeführt. Es wurden 400 mg (832 μmol , 1.0 Äquiv.) Bis(5-(azetidin-1-yl)-2-bromphenyl)dimethylsilan, 2.10 mL (3.33 mmol, 4.4 Äquiv.) *tert*-Butyllithium (1.7 M in Pentan), 472 mg (1.83 mmol, 2.2 Äquiv.) Magnesiumbromid ethyletherat, sowie 271 mg (1.83 mmol, 2.2 Äquiv.) Phtalsäureanhydrid eingesetzt.

Ausbeute: 213 mg (472 μmol , 57 %) eines blauen Feststoffes. **Summenformel:** $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$.

Molmasse: 452.629 g/mol. **R_f-Wert:** 0.40 (PE: CH_2Cl_2 :EE 5:1:1 v/v/v).



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) [ppm]: 7.96 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.0$ Hz, 1H, H-12), 7.64 (td, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, 1H, H-10), 7.54 (td, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.9$ Hz, 1H, H-11), 7.30 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.9$ Hz, 1H, H-9), 6.75 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, 2H, H-1), 6.67 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2.7$ Hz, 2H, H-4), 6.25 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ Hz, 2H, H-2), 3.89 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, 8H, H-1'), 2.36 (p, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, 4H, H-2'), 0.61 (s, 3H, H-15), 0.59 (s, 3H, H-15). **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3 , 150 MHz) [ppm]: 170.2 (14), 153.8 (8), 150.5 (3), 136.6 (5), 133.2 (10), 132.4 (6), 128.3 (11), 127.5 (1), 126.7 (13), 125.3 (12), 124.3 (9), 115.2 (4), 111.8 (2), 91.6 (7), 51.9 (1'), 16.5 (2'), 0.0 (15), -2.0 (15). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 453.1993 gef.: 453.1998.

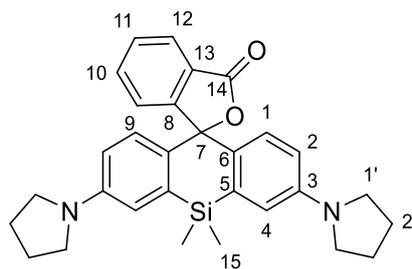
Synthese von 5,5-Dimethyl-3,7-di(pyrrolidin-1-yl)-3'H,5H-spiro[dibenzo[b,e]silin-10,1'-isobenzofuran]-3'-on 137b

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV XXI** durchgeführt. Es wurden 238 mg (468 μmol , 1.0 Äquiv.) Bis(2-brom-5-(pyrrolidin-1-yl)phenyl)dimethylsilan, 1.30 mL (2.06 mmol, 4.4 Äquiv.) *tert*-Butyllithium (1.7 M in Pentan), 266 mg (1.03 mmol, 2.2 Äquiv.) Magnesiumbromid ethyletherat, sowie 153 mg (1.03 mmol, 2.2 Äquiv.) Phtalsäureanhydrid eingesetzt.

EXPERIMENTELLER TEIL

Ausbeute: 64.0 mg (132 μmol , 28 %) eines blauen Feststoffes. **Summenformel:** $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$.

Molmasse: 480.683 g/mol. **R_f-Wert:** 0.45 (PE: CH_2Cl_2 :EE 5:1:1 v/v/v).



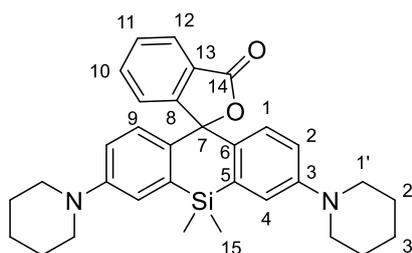
¹H-NMR (CDCl_3 , 500 MHz) [ppm]: 7.95 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.0$ Hz, 1H, H-12), 7.66 (td, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, 1H, H-10), 7.52 (td, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.0$ Hz, 1H, H-11), 7.29 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, 1H, H-9), 6.80 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2.8$ Hz, 2H, H-4), 6.76 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, 2H, H-1), 6.38 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.7$ Hz, 2H, H-2), 3.35 – 3.24 (m, 8H, H-1'), 2.04 – 1.94 (m, 8H, H-2'), 0.63 (s, 3H, H-15), 0.60 (s, 3H, H-15). **¹³C-NMR** (CDCl_3 , 125 MHz) [ppm]: 171.0 (14), 154.9 (8), 146.9 (3), 137.2 (5), 134.1 (10), 131.0 (6), 128.7 (11), 128.5 (1), 127.8 (13), 125.7 (12), 124.0 (9), 116.0 (4), 112.8 (2), 92.5 (7), 47.6 (1'), 25.6 (2'), 0.6 (15), -1.3 (15). **MS** (ESI-HR): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 481.2306 gef.: 481.2319.

Synthese von 5,5-Dimethyl-3,7-di(piperidin-1-yl)-3'H,5H-spiro[dibenzo[b,e]silin-10,1'-isobenzofuran]-3'-on 137c

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV XXI** durchgeführt. Es wurden 268 mg (500 μmol , 1.0 Äquiv.) Bis(2-brom-5-(piperidin-1-yl)phenyl)dimethylsilan, 1.34 mL (2.20 mmol, 4.4 Äquiv.) *tert*-Butyllithium (1.7 M in Pentan), 284 mg (1.10 mmol, 2.2 Äquiv.) Magnesiumbromid ethyletherat, sowie 163 mg (1.10 mmol, 2.2 Äquiv.) Phtalsäureanhydrid eingesetzt.

Ausbeute: 64.0 mg (132 μmol , 28 %) eines blauen Feststoffes. **Summenformel:** $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$.

Molmasse: 5085.737 g/mol. **R_f-Wert:** 0.45 (PE: CH_2Cl_2 :EE 5:1:1 v/v/v).



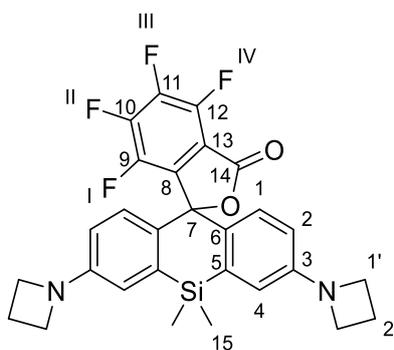
EXPERIMENTELLER TEIL

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) [ppm]: 7.97 (dt, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, 1H, H-12), 7.64 (td, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-10), 7.55 (td, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, 1H, H-11), 7.29 (d, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 1H, H-9), 7.21 (d, ⁴J_{HH} = 2.8 Hz, 2H, H-4), 6.77 (d, ³J_{HH} = 8.8 Hz, 2H, H-1), 6.38 (dd, ³J_{HH} = 8.8 Hz, ⁴J_{HH} = 2.7 Hz, 2H, H-2), 3.23 – 3.09 (m, 8H, H-1'), 1.85 – 1.61 (m, 8H, H-2'), 1.60 – 1.50 (m, 4H, H-3'), 0.64 (s, 3H, H-15), 0.60 (s, 3H, H-15). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 125 MHz) [ppm]: 170.5 (14), 155.0 (8), 149.5 (3), 138.2 (5), 134.1 (10), 130.8 (6), 129.6 (11), 130.3 (1), 127.4 (13), 126.4 (12), 124.0 (9), 117.8 (4), 114.3 (2), 91.9 (7), 46.9 (1'), 25.4 (2'), 24.9 (3'), 0.3 (15), -1.6 (15). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 509.2619 gef.: 509.2608.

Synthese von 3,7-Di(azetidin-1-yl)-4',5',6',7'-tetrafluor-5,5-dimethyl-3'H,5H-spiro[dibenzo[b,e]silin-10,1'-isobenzofuran]-3'-on 136

Die Reaktion wurde nach der Arbeitsvorschrift **AAV XXI** durchgeführt. Es wurden 480 mg (1.00 mmol, 1.0 Äquiv.) Bis(5-(azetidin-1-yl)-2-bromphenyl)dimethylsilan, 2.60 mL (4.4 mmol, 4.4 Äquiv.) *tert*-Butyllithium (1.7 M in Pentan), 568 mg (2.20 mmol, 2.2 Äquiv.) Magnesiumbromid ethyletherat, sowie 484 mg (2.20 mmol, 2.2 Äquiv.) 4,5,6,7-Tetrafluorophthalsäureanhydrid eingesetzt.

Ausbeute: 225 mg (428 μmol, 43 %) eines blau-grünen Feststoffes. **Summenformel:** C₂₈H₂₄F₄N₂O₂Si. **Molmasse:** 524.591 g/mol. **R_f-Wert:** 0.40 (PE:CH₂Cl₂:EE 5:1:1 v/v/v).



¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) [ppm]: 6.76 (d, ³J_{HH} = 8.7 Hz, 2H, H-1), 6.65 (d, ⁴J_{HH} = 2.6 Hz, 2H, H-4), 6.32 (dd, ³J_{HH} = 8.7 Hz, ³J_{HH} = 2.6 Hz, 2H, H-2), 3.92 (t, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 8H, H-1'), 2.38 (p, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 4H, H-2'), 0.56 (d, ³J_{HH} = 12.7 Hz, 6H, H-15). **¹⁹F-NMR** (CDCl₃, 564 MHz) [ppm]: -138.50 (t, ³J_{FF} = 20.0 Hz, 1F, F-II), -138.71 (td, ³J_{FF} = 20.0 Hz, ⁴J_{FF} = 8.3 Hz, 1F, F-III), -143.50 – -143.60 (m, 1F, F-I), -151.37 – -151.44 (m, 1F, F-IV). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 100 MHz) [ppm]: 163.8 (14), 150.8 (3), 136.6 (5), 128.8 (6), 126.8 (1), 115.3 (4), 111.9 (2), 90.2 (7), 51.8 (1'), 16.5 (2'), -2.7 (15). **MS** (ESI-HR): m/z [M+H]⁺ ber.: 525.1616 gef.: 525.1609.

5.4 Präparation der Liposome

5.4.1. Präparation multilamellarer Liposomen

Die bei der Fluoreszenzmessung verwendeten multilamellaren Liposome (LMV) wurden nach einer Methode von Avanti Polar Lipids hergestellt. Dazu wurden 99.8 mg von POPC **19** in einer Pufferlösung (150 mM HEPES (pH 7.2) + NaCl 20 mM) gelöst und mehrfach in flüssigem Stickstoff lyophilisiert. Die hergestellte Lösung wurde als Stammlösung in allen Messungen verwendet.

5.4.2. Präparation unilamellarer Liposomen

Zur Herstellung der unilamellaren Liposomen (UMV) wurden 120 µL der LMV-Stammlösung mit 480 µL Pufferlösung (150 mM HEPES (pH 7.2) + NaCl 20 mM) verdünnt und in einem LiposoFast-Basic Extruder von Avestin gegeben. Für die Anwendung wurde eine Membran mit einer Porengröße von 400 nm verwendet.

5.5. Fluoreszenzmessungen

5.5.1. Präparation der Stammlösungen

Pufferlösung

Zur Herstellung der Pufferlösung (50 mM HEPES (pH 7.5) + NaCl 10 mM) wurden 23.83 g (100 mmol) 2-(4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinyl)ethansulfonsäure (HEPES) in 1.7 L demineralisiertem Wasser gelöst und mit 1.7 g (20 mmol) Natriumchlorid versetzt. Die Lösung wurde anschließend durch Zugabe von 1 M Natronlauge auf einen pH-Wert von 7.5 eingestellt. Die so erhaltene Stammlösung wurde auf 2.0 L Volumen mit demineralisiertem Wasser aufgefüllt und in allen Fluoreszenzmessungen verwendet.

Analyten

Für die fluoreszenzspektroskopischen Untersuchungen wurden unterschiedliche Nucleotide und Polyphosphate als Analyten eingesetzt. Dafür wurden zunächst verschiedene Stammlösungen aus ATP, ADP, AMP, CTP, CMP, TTP, TMP, GTP, GDP, GMP, UTP, UDP, UMP und Pyrophosphat hergestellt. Die unterschiedlichen Analyten wurden eingewogen und mit 10 mL Pufferlösung versetzt. Die Konzentration der Stammlösungen wurde mittels UV/VIS-

EXPERIMENTELLER TEIL

Spektroskopie mit einem NanoDrop 2000c ermittelt. Die Berechnung der Konzentration erfolgte nach LAMBERT-BEER (1)

$$E_{\lambda} = \varepsilon \cdot c \cdot d \quad (1)$$

Die Konzentration c (mM) berechnete sich aus der Extinktion E_{λ} geteilt durch den molaren Extinktionskoeffizienten ε ($\text{mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) und der Schichtdicke d (0.1 cm). Die Werte für die unterschiedlichen molaren Extinktionskoeffizienten ε bei einer Absorption von 260 nm wurden der Veröffentlichung von CAVALUZZI & BORER¹⁹⁰ entnommen. Die Messungen am NanoDrop erfolgten im Sockel-Modus ohne Küvette (Tab. 1).

Tab. 1: Konzentrationsbestimmung der Stammlösungen

Nucleotid	Einwaage [mg]	ε [$\text{mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$]	c [mM]
ATP	57.6	15.02	9.64
ADP	47.3	15.02	9.93
AMP	37.0	15.02	9.02
CTP	55.2	7.07	8.83
CMP	34.6	7.07	8.11
TTP	55.1	8.56	8.80
TMP	34.4	8.56	7.86
GTP	59.2	12.08	9.06
GDP	48.2	12.08	8.54
GMP	38.6	12.08	8.22
UTP	55.3	9.66	7.54
UDP	45.0	9.66	8.49
UMP	34.7	9.66	7.91

Aus den so hergestellten Stammlösungen mit bekannter Konzentration wurden verdünnte Stammlösungen für die Fluoreszenzmessungen hergestellt. Die Konzentration der verdünnten Stammlösungen betrug 1 mM.

Chemosensoren

Es wurden 10 μmol der unterschiedlichen Chemosensoren eingewogen. Bei den Zn-DEPA-Sensoren wurden zusätzlich 20 μmol Zinknitrat-Hexahydrat hinzugegeben. Anschließend

wurden alle Chemosensoren auf 10 mL mit Methanol aufgefüllt. Die Konzentration der Stammlösungen betrug 1 mM.

5.5.2. Durchführung der Fluoreszenzmessungen

Die Fluoreszenzmessungen wurden an einem Cary Eclipse Fluoreszenzspektrophotometer mit Hilfe einer Quarzsand Fluoreszenzküvette durchgeführt. Für die Messung wurde die Küvette mit 20 μL der Chemosensoren-Stammlösung befüllt und mit 980 μL Pufferlösung verdünnt. Anschließend wurden unterschiedliche Volumina an Analyten-Stammlösung hinzugegeben und die Küvette mit Pufferlösung versetzt, sodass sich ein Gesamtvolumen von 2000 μL in der Küvette ergab. Die Küvette wurde verschlossen und durch mehrfaches Durchmischen wurde die Probenlösung homogenisiert.

6. Sicherheit und Entsorgung

In Tabelle 2 sind alle Verbindungen und Lösungsmittel, die während des Promotionsverfahrens verwendet wurden, aufgelistet. Die Gefahrstoffe sind mit den jeweiligen Gefahrstoffsymbolen sowie den H- und P-Sätzen, gekennzeichnet.

Tab. 2: Gefahrstoffverzeichnis und Entsorgung

Substanz	Gefahrensymbole	H-Sätze	P-Sätze
2-((2-Aminoethyl)amino)ethan-1-ol		314-317-335-360Df	201-261-280-301+330+331-305+351+338-310
2-Aminotoluol		301+331-319-350-400	201-273-304+340-305+351+338-309+310
6-Aminohexansäure	Kein gefährlicher Stoff oder gefährliches Gemisch gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.		
Aceton		225-319-336 EUH: 066	210-240-305+351+338-403+233
Acetonitril		225-332-302-312-319	210-240-302+352-305+351+338-403+233
Acrylsäuremethylester		225-302+312-315-317-319-331-335-412	210-261-273-280-305+351+338-311
Ammoniumchlorid		302-319	305+351+338

SICHERHEIT UND ENTSORGUNG

Azetidin		225-314	210-280- 305+351+338- 310
Azodicarbonsäurediisopropyl- ester		315-319-335- 351-373-411	261-273- 305+351+338
[1,1'-Bis(diphenylphosphin)- ferrocen]dichlorpalladium(II)		315-319-335	261- 305+351+338
1,2-Bis(2-aminoethoxy)ethan		302-314-317- 334	260-284- 301+330+331+ 310- 303+361+353+ 310+363- 304+340+310- 305+351+338+ 310
1-Brom-3-iodbenzol		315-319-335	261- 305+351+338
1-Bromdodecan		315	264-280- 302+352- 332+313-362
1-Bromhexadecan		315-319	264-280- 302+352-321- 332+313-362
1-Bromoctadecan		304	301+310+331
1-Bromtetradecan		315-319	264-280- 302+352+332+ 313+362+364- 305+351+338+ 337+313
2-Brom-3-methylbenzoesäure		315-319	264-280- 302+352+332-

SICHERHEIT UND ENTSORGUNG

			313+362+364- 305+351+338+ 337+313
2-Brom-3-methylbenzoesäure- methylester		315-319-335	280- 305+351+338
3-Bromanilin		302-312-315- 319-335	261-280- 305+351+338
4-Brom-1,8- Naphthalsäureanhydrid		315-319-335	261- 305+351+338
4-Brombenzoesäure		302-315-319- 335	261- 305+351+338
4-Bromphenol		302-315	301+312+330
5-Bromvaleriansäurechlorid		314	301+330+331- 280-310- 305+351+338
<i>n</i> -Buthyllithium (1.6 M in Hexan)		225-250-260- 304-314-336- 361f-373-411 EUH: 014	201-231+232- 280- 305+351+338- 370+378
Benzylbromid		315-319-335	261- 305+351+338
Bis(pinacolato)diboron		302+312+ 332-315-319	261-270-280- 302+352+312
Bis(triphenylphosphin)palladium (II)chlorid		302-315-317- 319	280-302+352- 305+351+338
1,2-Dimethylhydrazin		350-331-311- 301-411	201-261-280- 301+310-311
2-Chlormethylpyridin Hydrochlorid		302-314	280- 305+351+338- 310

SICHERHEIT UND ENTSORGUNG

Caesiumcarbonat		315-319-335	261- 305+351+338
Chloroform		302-331-315- 319-351-361d- 336-372	261-281- 305+351+338- 311
Cholesterylchlorformiat		314	280- 305+351+338- 310
1,8-Diazabicyclo- [5.4.0]undecen-7-en		301-314-412- 290	273-280- 301+310- 305+351+338- 310
4-(Dimethylamino)-pyridin		310-301-315- 319	302+352- 305+351+338
1,4-Dibrombutan		315-319	280-302+352- 305+351+338
1,5-Dibrompentan		315-319	305+351+338
Dess-Martin-Periodinan		272-315-319- 335	210-220- 305+351+338- 370+378
Di-(2-picoly)amin		315-319-335	261- 305+351+338
Dibenzoylperoxid		241-317-319- 410	210-261-273- 280- 305+351+338- 333+313-420- 501
Dichlor(dimethyl)silan		225-302-331- 314 EUH: 014-071	210-261-280- 305+351+338- 310

SICHERHEIT UND ENTSORGUNG

Dichlorethan		225-302-331- 315-319-335- 350	201-210-240- 302+352- 304+340- 305+351+338- 308+310
Dichlormethan		315-319-335- 336-351-373	261-281- 305+351+338
Dicyclohexylcarbodiimid		302-311-317- 318	280- 301+312+330- 302+352+312- 305+351+338+ 310
Diethylentriamin		330-302-312- 314-317-335	260-280- 304+340- 305+351+338- 310-403+233
Diethylether		224-302-336 EUH: 019-066	210-240- 403+235
Dihydropyran		225-315-317- 319-412 EUH: 019	210-223- 302+352- 305+351+338- 403+235
Diisopropylethylamin		225-302-331- 318-335	210-261-280- 305+351+338- 311
Dimethylformamid		226-312-332- 319-360D	201-210- 302+352- 304+340- 305+351+338- 308+313

SICHERHEIT UND ENTSORGUNG

Dimethylformamid		226-312-332- 319-360D	201-210- 302+352- 304+340- 305+351+338- 308+313
Dimethylsulfid-Boran Komplex		225-260- 301+311-315- 318-335	210-231+232- 280-301+330- 305+351+338+ 310-370+378
Di- <i>tert</i> -butyldicarbonat		226-330-315- 317-318-335	210-260-280- 304+340+310- 305+351+338+ 310-370+378
1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid		314	280- 305+351+338- 310
Essigsäure		226-314	210-280- 301+330+331- 303+361+353- 305+351+338
Essigsäureethylester		225-319-336 EUH: 066	210-233-240- 305+351+338- 403+235
Ethan-1,2-diamin		226-302+332- 311-314-317- 334-412	261-273-280- 305+351+338- 310
Ethanol		225-319	210-240- 305+351+338- 403+233
Ethylenglycol		302-373	301+312+330

SICHERHEIT UND ENTSORGUNG

Ethylenglycoldimethylether		225-332- 360FD EUH: 019	201-210-240- 308+313
Fluorenylmethyloxycarbonsäure chlorid		314	260-280- 301+330+331- 303+361+353- 304+340+310- 305+351+338
2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3- tetramethyluronium- hexafluorophosphat (HBTU)		315-317-319- 334-335	261-280-284- 304-305-311- 338-340-342- 351
4-Hydroxybenzoesäure		318-335	280- 305+351+338+ 310
4-Hydroxybenzoesäure- methylester	-	412	273
5-Hexinsäure		312-302-314- 332	280- 301+330+331- 305+351+338- 310-302+352- 301+312- 304+340
Heptadecansäure		315-319	302+352-280- 305+351+338
Hexadecansäure	Kein gefährlicher Stoff oder gefährliches Gemisch gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.		
Hexaethylenglycol		319	264-280- 305+351+338+ 337+313

SICHERHEIT UND ENTSORGUNG

Hydrazin		226-301+311- 330-314-317- 350-410	201-260-273- 280- 304+340+310- 305+351+338
Imidazol		360D-302-314	201-280- 301+330+331- 305+351+338- 308+310
Indol-2-carbonsäure		312-315-335- 319-302	280-302+352- 261-301+312- 280- 305+351+338
Indol-2-methanol		318	280- 305+351+338
Kaliumcarbonat		315-319-335	302+352- 305+351+338
Kaliumphosphat		318-335	280- 304+340+312- 305+351+338
Kieselgel	-	-	260
Kupfer(I)iodid		302-315-317- 318-335-410	280- 301+312+330- 305+351+338
Lithiumaluminiumhydrid		260-314 EUH: 014	280- 301+330+331- 305+351+338- 370+378- 308+310- 402+404
Lithiumhydroxid		302-314	280- 301+330+331-

SICHERHEIT UND ENTSORGUNG

			305+351+338- 309+310
Magnesiumbromid ethyletherat		228	210
Maleinsäureanhydrid	  	302-314-317- 334-372 EUH: 071	260-280-284- 303+361+353- 304+340+310- 305+351+338- 342+311
Methanol	  	225-331-311- 301-370	210-233-280- 302+352- 304+340- 308+310- 403+235
Methylglycol	  	226-360FD- 332-312-302	201-302+352- 308+313-210
N-(2-Bromomethyl)phthalimid	Kein gefährlicher Stoff oder gefährliches Gemisch gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.		
Natriumazid	  	300+310+330- 373-410 EUH: 032	262-273-280- 301+310+330- 302+352+310- 304+340+310
Natriumcarbonat		319	260- 305+351+338
Natriumchlorid	Kein gefährlicher Stoff oder gefährliches Gemisch gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.		
Natriumhydrogencarbonat	Kein gefährlicher Stoff oder gefährliches Gemisch gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.		
Natriumhydroxid		290-314	280- 301+330+331- 305+351+338- 308+310

SICHERHEIT UND ENTSORGUNG

Natriumsulfat	Kein gefährlicher Stoff oder gefährliches Gemisch gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.		
Natriumthiosulfat	Kein gefährlicher Stoff oder gefährliches Gemisch gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.		
Natriumtriacetoxyborhydrid		261-315-318-335	280-302+352-304+340-305+351+338-313-402+404
N-Bromsuccinimid		302-314	280-305+351+338-310
Octadecansäure	Kein gefährlicher Stoff oder gefährliches Gemisch gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.		
Pentadecansäure		315-319-335-413	261-305+351+338
Pentaethylenglycol		315-319	264-280-302+351+332+313+362+364-305+351+338+337+313
Petrolether (50-70 °C)		225-304-315-336-361F-373-411	210-240-273-301+330+331-310-302+352-403+233
Phosphoroxychlorid		302-330-314-372 EUH: 014-029	280-301+330+331-304+340-305+351+338-308+310

SICHERHEIT UND ENTSORGUNG

Phtalsäureanhydrid		302-315-317- 318-334-335	280-302+352- 304+340- 305+351+338
Piperidin		225-302-331- 311-314-412	210-261-280- 303+361+353- 305+351+338- 370+378
<i>p</i> -Toluolsulfonsäurechlorid		290-315-317- 318	280-302+352- 305+351+338- 313
Pyridin		225-302-312- 315-319-332	210-280- 305+351+338
Pyridiniumtoluol-4-sulfonat		319	264-280- 305+351+338+ 337+313
<i>rac</i> -(±)-2,2'- Bis(diphenylphosphin)-1,1'- binaphtyl		315-319-335	261-302+352- 305+351+338
Rhodamin 6G		302	264- 301+330+331- 312
Rhodamin B		318-412	260-273-280- 305+351+338
Salzsäure (37 %)		290-314-335	260-280- 303+361+353- 304+340+310- 305+351+338
Schwefelsäure (>95 %)		290-314	280- 301+330+331- 305+351+338- 308+310

SICHERHEIT UND ENTSORGUNG

<p><i>tert</i>-Buthyllithium (1.7 M in Pentan)</p>		<p>250-252-260- 314-318-336- 304-411 EUH: 014</p>	<p>223-301+310- 303+361+353- 305+351+338- 405-501</p>
<p><i>tert</i>-Butyl(2-aminoethyl)- carbamat</p>		<p>314</p>	<p>280- 305+351+338- 310</p>
<p><i>tert</i>-Butyldimethylsilylchlorid</p>		<p>228-314</p>	<p>210-240-241- 260-264-280- 301+330+331- 303+361+353- 304+340- 305+351+338- 310-321-363- 370+378-405- 501</p>
<p>Tetrabutylammoniumfluorid- Lösung in THF (1 M)</p>		<p>225-302-314- 335-351</p>	<p>210-260-280- 305+351+338- 370+378- 403+235</p>
<p>Tetrabutylammoniumiodid</p>		<p>302</p>	<p>301+312+330</p>
<p>Tetrachlormethan</p>		<p>301+311+331- 317-351-372- 412-420</p>	<p>261-273-280- 301+310+330- 403-233-502</p>
<p>Tetradecansäure</p>	<p>Kein gefährlicher Stoff oder gefährliches Gemisch gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.</p>		
<p>Tetraethylenglycol</p>		<p>319</p>	<p>264-280- 305+351+338+ 337+313</p>
<p>Tetrafluorphtalsäureanhydrid</p>		<p>315-319</p>	<p>264-280- 302+352-</p>

SICHERHEIT UND ENTSORGUNG

			337+313- 362+364- 332+313
Tetrahydrofuran		225-302-319- 335-351 EUH: 019	210-280- 301+312+330- 305+351+338- 370+378- 403+235
Thionylchlorid		302-331-314- 335 EUH: 014-029	280- 301+330+331- 304+340- 305+351+338- 308+310
Thymin	Kein gefährlicher Stoff oder gefährliches Gemisch gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.		
Toluol		225-304-315- 336-361d-373	210-240- 301+310+330- 302+352-314- 403+233
Tridecansäure		315-319-335	261- 305+351+338
Triethylamin		225-302- 311+331-314- 335	210-280- 303+361+353- 304+340-310- 305+351+338- 403+233
Trifluoressigsäure		290-331-314- 412 EUH: 071	260-273-280- 303+361+353- 305+351+338- 312

SICHERHEIT UND ENTSORGUNG

Triphenylphosphan		302-317-373	280- 301+312+330- 333+313
Triphosgen		330	304+340- 309+310
Tris(dibenzylidenacetone)- dipalladium(0)		317	280-302+352- 333+313
Vitamin E (α -Tocopherol)		317	261-273-280- 333+313- 362+364-501

7. Literaturverzeichnis

- (1) Berg, J. M.; Tymoczko, J. L.; Gatto, G. J.; Stryer, L. *Stryer Biochemie*; Springer: Berlin, Heidelberg, **2018**.
- (2) Richard, D.; Chevalet, P.; Pradere, F.; Giraud, N.; Soubaya, T. *Biologie Im Überblick*; Spektrum Akademischer Verlag: Heidelberg, **2013**.
- (3) Alberty, R. A. Effect of PH and Metal Ion Concentration on the Equilibrium Hydrolysis of Adenosine Triphosphate to Adenosine Diphosphate. *J. Biol. Chem.* **1968**, *243* (7), 1337–1343.
- (4) Westheimer, F. Why Nature Chose Phosphates. *Science*, **1987**, *235* (4793), 1173–1178.
- (5) Lazarowski, E. R. Vesicular and Conductive Mechanisms of Nucleotide Release. *Purinergic Signal.* **2012**, *8* (3), 359–373.
- (6) *Löffler/Petrides Biochemie Und Pathobiochemie*; Heinrich, P. C., Müller, M., Graeve, L., Eds.; Springer-Lehrbuch; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, **2014**.
- (7) Idzko, M.; Ferrari, D.; Eltzschig, H. K. Nucleotide Signalling during Inflammation. *Nature* **2014**, *509* (7500), 310–317.
- (8) Faas, M. M.; Sáez, T.; de Vos, P. Extracellular ATP and Adenosine: The Yin and Yang in Immune Responses? *Mol. Aspects Med.* **2017**, *55*, 9–19.
- (9) Fliegert, R.; Heeren, J.; Koch-Nolte, F.; Nikolaev, V. O.; Lohr, C.; Meier, C.; Guse, A. H. Adenine Nucleotides as Paracrine Mediators and Intracellular Second Messengers in Immunity and Inflammation. *Biochem. Soc. Trans.* **2019**, *47* (1), 329–337.
- (10) Haag, F.; Menzel, S.; Javed, S.; Rissiek, A.; Adriouch, S.; Tolosa, E.; Koch-Nolte, F. The Multiple Roles of ATP-Gated P2(X) Ion Channels in T Lymphocytes. *Messenger* **2015**, *4* (1), 67–81.
- (11) Koch-Nolte, F.; Haag, F.; Guse, A. H.; Lund, F.; Ziegler, M. Emerging Roles of NAD⁺ and Its Metabolites in Cell Signaling. *Sci. Signal.* **2009**, *2* (57), mr1–mr1.

LITERATURVERZEICHNIS

- (12) Adriouch, S.; Haag, F.; Boyer, O.; Seman, M.; Koch-Nolte, F. Extracellular NAD⁺: A Danger Signal Hindering Regulatory T Cells. *Microbes Infect.* **2012**, *14* (14), 1284–1292.
- (13) Chan, J.; Dodani, S. C.; Chang, C. J. Reaction-Based Small-Molecule Fluorescent Probes for Chemoselective Bioimaging. *Nat. Chem.* **2012**, *4* (12), 973–984.
- (14) Lee, M. H.; Kim, J. S.; Sessler, J. L. Small Molecule-Based Ratiometric Fluorescence Probes for Cations, Anions, and Biomolecules. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44* (13), 4185–4191.
- (15) Jun, Y. W.; Sarkar, S.; Kim, K. H.; Ahn, K. H. Molecular Probes for Fluorescence Imaging of ATP in Cells and Tissues. *ChemPhotoChem* **2019**, *3* (5), 214–219.
- (16) Agafontsev, A. M.; Ravi, A.; Shumilova, T. A.; Oshchepkov, A. S.; Kataev, E. A. Molecular Receptors for Recognition and Sensing of Nucleotides. *Chem. – A Eur. J.* **2019**, *25* (11), 2684–2694.
- (17) Burnstock, G. Purinergic Signalling: From Discovery to Current Developments. *Exp. Physiol.* **2014**, *99* (1), 16–34.
- (18) Forrester, T. An Estimate of Adenosine Triphosphate Release into the Venous Effluent from Exercising Human Forearm Muscle. *J. Physiol.* **1972**, *224* (3), 611–628.
- (19) Abbracchio, M. P.; Burnstock, G.; Verkhratsky, A.; Zimmermann, H. Purinergic Signalling in the Nervous System: An Overview. *Trends Neurosci.* **2009**, *32* (1), 19–29.
- (20) Bours, M. J. L.; Swennen, E. L. R.; Di Virgilio, F.; Cronstein, B. N.; Dagnelie, P. C. Adenosine 5'-Triphosphate and Adenosine as Endogenous Signaling Molecules in Immunity and Inflammation. *Pharmacol. Ther.* **2006**, *112* (2), 358–404.
- (21) Zimmermann, H. Extracellular ATP and Other Nucleotides—Ubiquitous Triggers of Intercellular Messenger Release. *Purinergic Signal.* **2016**, *12* (1), 25–57.
- (22) Sandilos, J. K.; Chiu, Y.-H.; Chekeni, F. B.; Armstrong, A. J.; Walk, S. F.; Ravichandran, K. S.; Bayliss, D. A. Pannexin 1, an ATP Release Channel, Is Activated by Caspase Cleavage of Its Pore-Associated C-Terminal Autoinhibitory Region. *J. Biol. Chem.* **2012**, *287* (14), 11303–11311.

LITERATURVERZEICHNIS

- (23) North, R. A. Molecular Physiology of P2X Receptors. *Physiol. Rev.* **2002**, *82* (4), 1013–1067.
- (24) Yip, L.; Woehrle, T.; Corriden, R.; Hirsh, M.; Chen, Y.; Inoue, Y.; Ferrari, V.; Insel, P. A.; Junger, W. G. Autocrine Regulation of T-Cell Activation by ATP Release and P2X7 Receptors. *FASEB J.* **2009**, *23* (6), 1685–1693.
- (25) Schenk, U.; Westendorf, A. M.; Radaelli, E.; Casati, A.; Ferro, M.; Fumagalli, M.; Verderio, C.; Buer, J.; Scanziani, E.; Grassi, F. Purinergic Control of T Cell Activation by ATP Released Through Pannexin-1 Hemichannels. *Sci. Signal.* **2008**, *1* (39), ra6–ra6.
- (26) von Kügelgen, I.; Harden, T. K. Molecular Pharmacology, Physiology, and Structure of the P2Y Receptors; **2011**; pp 373–415.
- (27) Gao, Z.-G.; Jacobson, K. A. Emerging Adenosine Receptor Agonists. *Expert Opin. Emerg. Drugs* **2007**, *12* (3), 479–492.
- (28) Verkhratsky, A.; Burnstock, G. Biology of Purinergic Signalling: Its Ancient Evolutionary Roots, Its Omnipresence and Its Multiple Functional Significance. *BioEssays* **2014**, *36* (7), 697–705.
- (29) Eltzschig, H. K.; Sitkovsky, M. V.; Robson, S. C. Purinergic Signaling during Inflammation. *N. Engl. J. Med.* **2012**, *367* (24), 2322–2333.
- (30) Di Virgilio, F. Purinergic Mechanism in the Immune System: A Signal of Danger for Dendritic Cells. *Purinergic Signal.* **2005**, *1* (3), 205–209.
- (31) Schroder, K.; Tschopp, J. The Inflammasomes. *Cell* **2010**, *140* (6), 821–832.
- (32) Ravichandran, K. S. Find-Me and Eat-Me Signals in Apoptotic Cell Clearance: Progress and Conundrums. *J. Exp. Med.* **2010**, *207* (9), 1807–1817.
- (33) Trautmann, A. Extracellular ATP in the Immune System: More Than Just a “Danger Signal.” *Sci. Signal.* **2009**, *2* (56), pe6–pe6.
- (34) Yegutkin, G. G. Nucleotide- and Nucleoside-Converting Ectoenzymes: Important Modulators of Purinergic Signalling Cascade. *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Res.* **2008**, *1783* (5), 673–694.

LITERATURVERZEICHNIS

- (35) Takenaka, M. C.; Robson, S.; Quintana, F. J. Regulation of the T Cell Response by CD39. *Trends Immunol.* **2016**, *37*, 427–439.
- (36) Guido, G. The Role of Purinergic Signaling in the Liver and in Transplantation: Effects of Extracellular Nucleotides on Hepatic Graft Vascular Injury, Rejection and Metabolism. *Front. Biosci.* **2008**, *13*, 2588.
- (37) Zimmermann, H. Extracellular Metabolism of ATP and Other Nucleotides. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **2000**, *362* (4–5), 299–309.
- (38) Hanoune, J.; Defer, N. Regulation and Role of Adenylyl Cyclase Isoforms. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2001**, *41* (1), 145–174.
- (39) Kak, V.; Sundareshan, V.; Modi, J.; Khardori, N. M. Immunotherapies in Infectious Diseases. *Med. Clin. North Am.* **2012**, *96* (3), 455–474.
- (40) Thammavongsa, V.; Kern, J. W.; Missiakas, D. M.; Schneewind, O. Staphylococcus Aureus Synthesizes Adenosine to Escape Host Immune Responses. *J. Exp. Med.* **2009**, *206* (11), 2417–2427.
- (41) de Souza, M. C.; de Assis, E. A.; Gomes, R. S.; Marques da Silva, E. de A.; Melo, M. N.; Fietto, J. L. R.; Afonso, L. C. C. The Influence of Ecto-Nucleotidases on Leishmania Amazonensis Infection and Immune Response in C57B/6 Mice. *Acta Trop.* **2010**, *115* (3), 262–269.
- (42) Paletta-Silva, R.; Meyer-Fernandes, J. R. Adenosine and Immune Imbalance in Visceral Leishmaniasis: The Possible Role of Ectonucleotidases. *J. Trop. Med.* **2012**, *2012*, 1–6.
- (43) Russo-Abrahão, T.; Cosentino-Gomes, D.; Gomes, M. T.; Alviano, D. S.; Alviano, C. S.; Lopes, A. H.; Meyer-Fernandes, J. R. Biochemical Properties of Candida Parapsilosis Ecto-5'-Nucleotidase and the Possible Role of Adenosine in Macrophage Interaction. *FEMS Microbiol. Lett.* **2011**, *317* (1), 34–42.
- (44) Sansom, F. M.; Newton, H. J.; Crikis, S.; Cianciotto, N. P.; Cowan, P. J.; D'Apice, A. J. F.; Hartland, E. L. A Bacterial Ecto-Triphosphate Diphosphohydrolase Similar to Human CD39 Is Essential for Intracellular Multiplication of Legionella Pneumophila. *Cell. Microbiol.* **2007**, *9*, 1922–1935.

LITERATURVERZEICHNIS

- (45) Leal, D. B. R.; Streher, C. A.; Bertoncheli, C. de M.; Carli, L. F. D.; Leal, C. A. M.; da Silva, J. E. P.; Morsch, V. M.; Schetinger, M. R. C. HIV Infection Is Associated with Increased NTPDase Activity That Correlates with CD39-Positive Lymphocytes. *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Res.* **2005**, *1746*, 129–134.
- (46) Marx, J. New Disease Baffles Medical Community. *Science.* **1982**, *217* (4560), 618–621.
- (47) Schulze zur Wiesch, J.; Thomssen, A.; Hartjen, P.; Toth, I.; Lehmann, C.; Meyer-Olson, D.; Colberg, K.; Frerk, S.; Babikir, D.; Schmiedel, S.; Degen, O.; Mauss, S.; Rockstroh, J.; Staszewski, S.; Khaykin, P.; Strasak, A.; Lohse, A. W.; Fatkenheuer, G.; Hauber, J.; van Lunzen, J. Comprehensive Analysis of Frequency and Phenotype of T Regulatory Cells in HIV Infection: CD39 Expression of FoxP3+ T Regulatory Cells Correlates with Progressive Disease. *J. Virol.* **2011**, *85* (3), 1287–1297.
- (48) Dwyer, K. M.; Deaglio, S.; Gao, W.; Friedman, D.; Strom, T. B.; Robson, S. C. CD39 and Control of Cellular Immune Responses. *Purinergic Signal.* **2007**, *3* (1), 171.
- (49) Mills, J. H.; Thompson, L. F.; Mueller, C.; Waickman, A. T.; Jalkanen, S.; Niemela, J.; Airas, L.; Bynoe, M. S. CD73 Is Required for Efficient Entry of Lymphocytes into the Central Nervous System during Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2008**, *105* (27), 9325–9330.
- (50) Mix, E.; Meyer-Rienecker, H.; Hartung, H.-P.; Zettl, U. K. Animal Models of Multiple Sclerosis—Potentials and Limitations. *Prog. Neurobiol.* **2010**, *92* (3), 386–404.
- (51) Moncrieffe, H.; Nistala, K.; Kamhieh, Y.; Evans, J.; Eddaoudi, A.; Eaton, S.; Wedderburn, L. R. High Expression of the Ectonucleotidase CD39 on T Cells from the Inflamed Site Identifies Two Distinct Populations, One Regulatory and One Memory T Cell Population. *J. Immunol.* **2010**, *185* (1), 134–143.
- (52) Montesinos, M. C.; Takedachi, M.; Thompson, L. F.; Wilder, T. F.; Fernández, P.; Cronstein, B. N. The Antiinflammatory Mechanism of Methotrexate Depends on Extracellular Conversion of Adenine Nucleotides to Adenosine by Ecto-5'-Nucleotidase: Findings in a Study of Ecto-5'-Nucleotidase Gene-Deficient Mice. *Arthritis Rheum.* **2007**, *56* (5), 1440–1445.

LITERATURVERZEICHNIS

- (53) Thompson, L. F.; Picher, M.; Blackburn, M. R. Animal Models of Airway Diseases BT - Purinergic Regulation of Respiratory Diseases; Picher, M., Boucher, R. C., Eds.; Springer Netherlands: Dordrecht, **2011**; pp 195–234.
- (54) Schreiber, R.; Castrop, H.; Kunzelmann, K. Allergen-Induced Airway Hyperresponsiveness Is Absent in Ecto-5'-Nucleotidase (CD73)-Deficient Mice. *Pflügers Arch. - Eur. J. Physiol.* **2008**, *457* (2), 431–440.
- (55) Birnbaum, S.; Barreiro, T. J. Methacholine Challenge Testing. *Chest* **2007**, *131* (6), 1932–1935.
- (56) Le, T.-T. T.; Berg, N. K.; Harting, M. T.; Li, X.; Eltzschig, H. K.; Yuan, X. Purinergic Signaling in Pulmonary Inflammation. *Front. Immunol.* **2019**, *10*.
- (57) Rubenfeld, G. D.; Caldwell, E.; Peabody, E.; Weaver, J.; Martin, D. P.; Neff, M.; Stern, E. J.; Hudson, L. D. Incidence and Outcomes of Acute Lung Injury. *N. Engl. J. Med.* **2005**, *353* (16), 1685–1693.
- (58) Matthay, M. A.; Zemans, R. L.; Zimmerman, G. A.; Arabi, Y. M.; Beitler, J. R.; Mercat, A.; Herridge, M.; Randolph, A. G.; Calfee, C. S. Acute Respiratory Distress Syndrome. *Nat. Rev. Dis. Prim.* **2019**, *5* (1), 18.
- (59) Sime, P. J.; O'Reilly, K. M. A. Fibrosis of the Lung and Other Tissues: New Concepts in Pathogenesis and Treatment. *Clin. Immunol.* **2001**, *99* (3), 308–319.
- (60) Zhou, Y.; Schneider, D. J.; Blackburn, M. R. Adenosine Signaling and the Regulation of Chronic Lung Disease. *Pharmacol. Ther.* **2009**, *123* (1), 105–116.
- (61) Thannickal, V. J.; Toews, G. B.; White, E. S.; Lynch III, J. P.; Martinez, F. J. Mechanisms of Pulmonary Fibrosis. *Annu. Rev. Med.* **2004**, *55* (1), 395–417.
- (62) Haskó, G.; Linden, J.; Cronstein, B.; Pacher, P. Adenosine Receptors: Therapeutic Aspects for Inflammatory and Immune Diseases. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2008**, *7* (9), 759–770.
- (63) Ohta, A.; Sitkovsky, M. The Adenosinergic Immunomodulatory Drugs. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2009**, *9* (4), 501–506.

LITERATURVERZEICHNIS

- (64) Chew, V.; Toh, H. C.; Abastado, J.-P. Immune Microenvironment in Tumor Progression: Characteristics and Challenges for Therapy. *J. Oncol.* **2012**, *2012*, 608406.
- (65) de Visser, K. E.; Coussens, L. M. The Inflammatory Tumor Microenvironment and Its Impact on Cancer Development. In *Infection and Inflammation: Impacts on Oncogenesis*; KARGER: Basel, **2006**; pp 118–137.
- (66) Yaqub, S.; Aandahl, E. M. Inflammation Versus Adaptive Immunity in Cancer Pathogenesis. *Crit. Rev. Oncog.* **2009**, *15* (1–2), 43–63.
- (67) Berraondo, P.; Minute, L.; Ajona, D.; Corrales, L.; Melero, I.; Pio, R. Innate Immune Mediators in Cancer: Between Defense and Resistance. *Immunol. Rev.* **2016**, *274* (1), 290–306.
- (68) Sun, X.; Wu, Y.; Gao, W.; Enyoji, K.; Csizmadia, E.; Müller, C. E.; Murakami, T.; Robson, S. C. CD39/ENTPD1 Expression by CD4+Foxp3+ Regulatory T Cells Promotes Hepatic Metastatic Tumor Growth in Mice. *Gastroenterology* **2010**, *139* (3), 1030–1040.
- (69) Bastid, J.; Cottalorda-Regairaz, A.; Alberici, G.; Bonnefoy, N.; Eliaou, J.-F.; Bensussan, A. ENTPD1/CD39 Is a Promising Therapeutic Target in Oncology. *Oncogene* **2013**, *32* (14), 1743–1751.
- (70) Li, X.-Y.; Moesta, A. K.; Xiao, C.; Nakamura, K.; Casey, M.; Zhang, H.; Madore, J.; Lepletier, A.; Aguilera, A. R.; Sundarajan, A.; Jacobberger-Foissac, C.; Wong, C.; dela Cruz, T.; Welch, M.; Lerner, A. G.; Spatola, B. N.; Soros, V. B.; Corbin, J.; Anderson, A. C.; Effern, M.; Hölzel, M.; Robson, S. C.; Johnston, R. L.; Waddell, N.; Smith, C.; Bald, T.; Geetha, N.; Beers, C.; Teng, M. W. L.; Smyth, M. J. Targeting CD39 in Cancer Reveals an Extracellular ATP- and Inflammasome-Driven Tumor Immunity. *Cancer Discov.* **2019**, *9* (12), 1754–1773.
- (71) Allard, B.; Longhi, M. S.; Robson, S. C.; Stagg, J. The Ectonucleotidases CD39 and CD73: Novel Checkpoint Inhibitor Targets. *Immunol. Rev.* **2017**, *276* (1), 121–144.
- (72) Yang, Y.; Zhao, Q.; Feng, W.; Li, F. Luminescent Chemodosimeters for Bioimaging. *Chem. Rev.* **2013**, *113* (1), 192–270.
- (73) Bissell, R. A.; Prasanna de Silva, A.; Nimal Gunaratne, H. Q.; Mark Lynch, P. L.; Maguire,

LITERATURVERZEICHNIS

- G. E. M.; McCoy, C. P.; Samankumara Sandanayake, K. R. A. Fluorescent PET (Photoinduced Electron Transfer) Sensors; **1993**; pp 223–264.
- (74) Szaciłowski, K.; Macyk, W.; Drzewiecka-Matuszek, A.; Brindell, M.; Stochel, G. Bioinorganic Photochemistry: Frontiers and Mechanisms. *Chem. Rev.* **2005**, *105* (6), 2647–2694.
- (75) Lakowicz, J. R. *Principles of Fluorescence Spectroscopy*; Springer US, **2013**.
- (76) Zhang, W.; Ma, Z.; Du, L.; Li, M. Design Strategy for Photoinduced Electron Transfer-Based Small-Molecule Fluorescent Probes of Biomacromolecules. *Analyst* **2014**, *139* (11), 2641–2649.
- (77) Beer, P. D.; Bayly, S. R. Anion Sensing by Metal-Based Receptors; **2005**; pp 125–162.
- (78) Kimura, E. Macrocyclic Polyamines with Intelligent Functions. *Tetrahedron* **1992**, *48* (30), 6175–6217.
- (79) Xue, L.; Wang, H.-H.; Wang, X.-J.; Jiang, H. Modulating Affinities of Di-2-Picolylamine (DPA)-Substituted Quinoline Sensors for Zinc Ions by Varying Pendant Ligands. *Inorg. Chem.* **2008**, *47* (10), 4310–4318.
- (80) Ngo, H. T.; Liu, X.; Jolliffe, K. A. Anion Recognition and Sensing with Zn(II)–Dipicolylamine Complexes. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (14), 4928.
- (81) Ojida, A.; Mito-oka, Y.; Inoue, M.; Hamachi, I. First Artificial Receptors and Chemosensors toward Phosphorylated Peptide in Aqueous Solution. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (22), 6256–6258.
- (82) Ojida, A.; Inoue, M.; Mito-oka, Y.; Tsutsumi, H.; Sada, K.; Hamachi, I. Effective Disruption of Phosphoprotein–Protein Surface Interaction Using Zn(II) Dipicolylamine-Based Artificial Receptors via Two-Point Interaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (6), 2052–2058.
- (83) Ojida, A.; Inoue, M.; Mito-oka, Y.; Hamachi, I. Cross-Linking Strategy for Molecular Recognition and Fluorescent Sensing of a Multi-Phosphorylated Peptide in Aqueous Solution. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (34), 10184–10185.

LITERATURVERZEICHNIS

- (84) Ishida, Y.; Inoue, M.; Inoue, T.; Ojida, A.; Hamachi, I. Sequence Selective Dual-Emission Detection of (i, i + 1) Bis-Phosphorylated Peptide Using Diazastilbene-Type Zn(II)-Dpa Chemosensor. *Chem. Commun.* **2009**, No. 20, 2848.
- (85) Ojida, A.; Park, S.; Mito-oka, Y.; Hamachi, I. Efficient Fluorescent ATP-Sensing Based on Coordination Chemistry under Aqueous Neutral Conditions. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43* (35), 6193–6195.
- (86) Zahavy, E.; Fox, M. A. Photophysical Quenching Mediated by Guanine Groups in Pyrenyl- N -Alkylbutanoamide End-Labeled Oligonucleotides. *J. Phys. Chem. B* **1999**, *103* (43), 9321–9327.
- (87) Ojida, A.; Takashima, I.; Kohira, T.; Nonaka, H.; Hamachi, I. Turn-On Fluorescence Sensing of Nucleoside Polyphosphates Using a Xanthene-Based Zn(II) Complex Chemosensor. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (36), 12095–12101.
- (88) Valeur, B.; Leray, I. Design Principles of Fluorescent Molecular Sensors for Cation Recognition. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *205* (1), 3–40.
- (89) Gui, R.; Jin, H.; Bu, X.; Fu, Y.; Wang, Z.; Liu, Q. Recent Advances in Dual-Emission Ratiometric Fluorescence Probes for Chemo/Biosensing and Bioimaging of Biomarkers. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *383*, 82–103.
- (90) Snyder, R.; Testa, A. C. Influence of Complexation on the Emission and Electronic Relaxation of Acridine. *J. Lumin.* **1990**, *47* (1), 35–39.
- (91) Ojida, A.; Miyahara, Y.; Wongkongkatep, J.; Tamaru, S.; Sada, K.; Hamachi, I. Design of Dual-Emission Chemosensors for Ratiometric Detection of ATP Derivatives. *Chem. – An Asian J.* **2006**, *1* (4), 555–563.
- (92) Moro, A. J.; Cywinski, P. J.; Körsten, S.; Mohr, G. J. An ATP Fluorescent Chemosensor Based on a Zn(II)-Complexed Dipicolylaminereceptor Coupled with a Naphthalimidechromophore. *Chem. Commun.* **2010**, *46* (7), 1085–1087.
- (93) Fan, J.; Peng, X.; Wu, Y.; Lu, E.; Hou, J.; Zhang, H.; Zhang, R.; Fu, X. A New PET Fluorescent Sensor for Zn²⁺. *J. Lumin.* **2005**, *114* (2), 125–130.

LITERATURVERZEICHNIS

- (94) Niu, C.-G.; Zeng, G.-M.; Chen, L.-X.; Shen, G.-L.; Yu, R.-Q. Proton “off-on” Behaviour of Methylpiperazinyl Derivative of Naphthalimide: A PH Sensor Based on Fluorescence Enhancement. *Analyst* **2004**, *129* (1), 20–24.
- (95) Coudret, C.; Harriman, A. Complexation of Nucleotides via Multiple π -Stacking and Photoionisation of the Resultant Complex. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, No. 24, 1755–1757.
- (96) Moro, A. J.; Schmidt, J.; Doussineau, T.; Lapresta-Fernandéz, A.; Wegener, J.; Mohr, G. J. Surface-Functionalized Fluorescent Silica Nanoparticles for the Detection of ATP. *Chem. Commun.* **2011**, *47* (21), 6066.
- (97) Markuszewski, R. The Infrared Spectra and Structures of the Three Solid Forms of Fluorescein and Related Compounds. *Talanta* **1980**, *27* (11), 937–946.
- (98) Adamczyk, M.; Grote, J. Efficient Fluorescein Spirolactam and Bis-Spirolactam Synthesis. *Synth. Commun.* **2001**, *31* (17), 2681–2690.
- (99) Johnson, I. Review: Fluorescent Probes for Living Cells. *Histochem. J.* **1998**, *30* (3), 123–140.
- (100) Adamczyk, M.; Grote, J. Synthesis of Novel Spirolactams by Reaction of Fluorescein Methyl Ester with Amines. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (6), 807–809.
- (101) Li, C.-Y.; Zou, C.-X.; Li, Y.-F.; Kong, X.-F.; Zhou, Y.; Wu, Y.-S.; Zhu, W.-G. A Colorimetric and Fluorescent Chemosensor for Adenosine-5'-Triphosphate Based on Rhodamine Derivative. *Anal. Chim. Acta* **2013**, *795*, 69–74.
- (102) Sunnapu, O.; Kotla, N. G.; Maddiboyina, B.; Marepally, S.; Shanmugapriya, J.; Sekar, K.; Singaravadivel, S.; Sivaraman, G. Rhodamine-Based Fluorescent Turn-On Probe for Facile Sensing and Imaging of ATP in Mitochondria. *ChemistrySelect* **2017**, *2* (25), 7654–7658.
- (103) Tan, K.-Y.; Li, C.-Y.; Li, Y.-F.; Fei, J.; Yang, B.; Fu, Y.-J.; Li, F. Real-Time Monitoring ATP in Mitochondrion of Living Cells: A Specific Fluorescent Probe for ATP by Dual Recognition Sites. *Anal. Chem.* **2017**, *89* (3), 1749–1756.

LITERATURVERZEICHNIS

- (104) Kurishita, Y.; Kohira, T.; Ojida, A.; Hamachi, I. Organelle-Localizable Fluorescent Chemosensors for Site-Specific Multicolor Imaging of Nucleoside Polyphosphate Dynamics in Living Cells. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (45), 18779–18789.
- (105) Graeve, L.; Müller, M. Biomembranen; **2014**; pp 149–156.
- (106) Lombard, J. Once upon a Time the Cell Membranes: 175 Years of Cell Boundary Research. *Biol. Direct* **2014**, *9* (1), 32.
- (107) Schade, M.; Berti, D.; Huster, D.; Herrmann, A.; Arbuzova, A. Lipophilic Nucleic Acids — A Flexible Construction Kit for Organization and Functionalization of Surfaces. *Adv. Colloid Interface Sci.* **2014**, *208*, 235–251.
- (108) Graciaa, A.; Lachaise, J.; Cucuphat, C.; Bourrel, M.; Salager, J. L. Improving Solubilization in Microemulsions with Additives. 1. The Lipophilic Linker Role. *Langmuir* **1993**, *9* (3), 669–672.
- (109) Graciaa, A.; Lachaise, J.; Cucuphat, C.; Bourrel, M.; Salager, J. L. Interfacial Segregation of an Ethyl Oleate/Hexadecane Oil Mixture in Microemulsion Systems. *Langmuir* **1993**, *9* (6), 1473–1478.
- (110) Uchiyama, H.; Acosta, E.; Tran, S.; Sabatini, D. A.; Harwell, J. H. Supersolubilization in Chlorinated Hydrocarbon Microemulsions: Solubilization Enhancement by Lipophilic and Hydrophilic Linkers. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2000**, *39* (8), 2704–2708.
- (111) Acosta, E. J.; Harwell, J. H.; Sabatini, D. A. Self-Assembly in Linker-Modified Microemulsions. *J. Colloid Interface Sci.* **2004**, *274* (2), 652–664.
- (112) Kato, K.; Itoh, C.; Yasukouchi, T.; Nagamune, T. Rapid Protein Anchoring into the Membranes of Mammalian Cells Using Oleyl Chain and Poly(Ethylene Glycol) Derivatives. *Biotechnol. Prog.* **2004**, *20* (3), 897–904.
- (113) Kato, K.; Umezawa, K.; Funeriu, D. P.; Miyake, M.; Miyake, J.; Nagamune, T. Immobilized Culture of Nonadherent Cells on an Oleyl Poly(Ethylene Glycol) Ether-Modified Surface. *Biotechniques* **2003**, *35* (5), 1014–1021.
- (114) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from

LITERATURVERZEICHNIS

- a Few Good Reactions. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2001**, *40* (11), 2004–2021.
- (115) Huisgen, R. 1,3-Dipolare Cycloadditionen Rückschau Und Ausblick. *Angew. Chemie* **1963**, *75* (13), 604–637.
- (116) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective “Ligation” of Azides and Terminal Alkynes. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2002**, *41* (14), 2596–2599.
- (117) Prescher, J. A.; Dube, D. H.; Bertozzi, C. R. Chemical Remodelling of Cell Surfaces in Living Animals. *Nature* **2004**, *430* (7002), 873–877.
- (118) Prescher, J. A.; Bertozzi, C. R. Chemistry in Living Systems. *Nat. Chem. Biol.* **2005**, *1* (1), 13–21.
- (119) Sletten, E. M.; Bertozzi, C. R. Bioorthogonal Chemistry: Fishing for Selectivity in a Sea of Functionality. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2009**, *48* (38), 6974–6998.
- (120) Kennedy, D. C.; McKay, C. S.; Legault, M. C. B.; Danielson, D. C.; Blake, J. A.; Pegoraro, A. F.; Stolow, A.; Mester, Z.; Pezacki, J. P. Cellular Consequences of Copper Complexes Used To Catalyze Bioorthogonal Click Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (44), 17993–18001.
- (121) Baskin, J. M.; Prescher, J. A.; Laughlin, S. T.; Agard, N. J.; Chang, P. V.; Miller, I. A.; Lo, A.; Codelli, J. A.; Bertozzi, C. R. Copper-Free Click Chemistry for Dynamic in Vivo Imaging. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2007**, *104* (43), 16793–16797.
- (122) Carrico, I. S.; Carlson, B. L.; Bertozzi, C. R. Introducing Genetically Encoded Aldehydes into Proteins. *Nat. Chem. Biol.* **2007**, *3* (6), 321–322.
- (123) Wu, P.; Shui, W.; Carlson, B. L.; Hu, N.; Rabuka, D.; Lee, J.; Bertozzi, C. R. Site-Specific Chemical Modification of Recombinant Proteins Produced in Mammalian Cells by Using the Genetically Encoded Aldehyde Tag. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2009**, *106* (9), 3000–3005.
- (124) Jencks, W. P. Studies on the Mechanism of Oxime and Semicarbazone Formation 1. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81* (2), 475–481.
- (125) Agarwal, P.; Kudirka, R.; Albers, A. E.; Barfield, R. M.; de Hart, G. W.; Drake, P. M.; Jones,

LITERATURVERZEICHNIS

- L. C.; Rabuka, D. Hydrazino-Pictet-Spengler Ligation as a Biocompatible Method for the Generation of Stable Protein Conjugates. *Bioconjug. Chem.* **2013**, *24* (6), 846–851.
- (126) Bai, C.; Reid, E. E.; Wilhelm, A.; Shizuka, M.; Maloney, E. K.; Laleau, R.; Harvey, L.; Archer, K. E.; Vitharana, D.; Adams, S.; Kovtun, Y.; Miller, M. L.; Chari, R.; Keating, T. A.; Yoder, N. C. Site-Specific Conjugation of the Indolinobenzodiazepine DGN549 to Antibodies Affords Antibody–Drug Conjugates with an Improved Therapeutic Index as Compared with Lysine Conjugation. *Bioconjug. Chem.* **2020**, *31* (1), 93–103.
- (127) Drake, P. M.; Albers, A. E.; Baker, J.; Banas, S.; Barfield, R. M.; Bhat, A. S.; de Hart, G. W.; Garofalo, A. W.; Holder, P.; Jones, L. C.; Kudirka, R.; McFarland, J.; Zmolek, W.; Rabuka, D. Aldehyde Tag Coupled with HIPS Chemistry Enables the Production of ADCs Conjugated Site-Specifically to Different Antibody Regions with Distinct in Vivo Efficacy and PK Outcomes. *Bioconjug. Chem.* **2014**, *25* (7), 1331–1341.
- (128) Liu, J.; Hanne, J.; Britton, B. M.; Shoffner, M.; Albers, A. E.; Bennett, J.; Zatezalo, R.; Barfield, R.; Rabuka, D.; Lee, J.-B.; Fishel, R. An Efficient Site-Specific Method for Irreversible Covalent Labeling of Proteins with a Fluorophore. *Sci. Rep.* **2015**, *5* (1), 16883.
- (129) Henkel, M.; Röckendorf, N.; Frey, A. Selective and Efficient Cysteine Conjugation by Maleimides in the Presence of Phosphine Reductants. *Bioconjug. Chem.* **2016**, *27* (10), 2260–2265.
- (130) Koniev, O.; Wagner, A. Developments and Recent Advancements in the Field of Endogenous Amino Acid Selective Bond Forming Reactions for Bioconjugation. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44* (15), 5495–5551.
- (131) Beck, A.; Goetsch, L.; Dumontet, C.; Corvaia, N. Strategies and Challenges for the next Generation of Antibody–Drug Conjugates. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2017**, *16* (5), 315–337.
- (132) Takayama, Y.; Kusamori, K.; Nishikawa, M. Click Chemistry as a Tool for Cell Engineering and Drug Delivery. *Molecules* **2019**, *24* (1), 172.
- (133) Kamaruddin, M. A.; Ung, P.; Hossain, M. I.; Jarasrassamee, B.; O’Malley, W.; Thompson, P.; Scanlon, D.; Cheng, H.-C.; Graham, B. A Facile, Click Chemistry-Based Approach to

LITERATURVERZEICHNIS

- Assembling Fluorescent Chemosensors for Protein Tyrosine Kinases. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21* (1), 329–331.
- (134) Ruiz-Castillo, P.; Buchwald, S. L. Applications of Palladium-Catalyzed C–N Cross-Coupling Reactions. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (19), 12564–12649.
- (135) Fischer, E.; Speier, A. Darstellung Der Ester. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1895**, *28* (3), 3252–3258.
- (136) Laubach, A. Synthese Von Fluoreszierenden Chemosensoren Zur Untersuchung Von Adenosintriphosphat Auf Zelloberflächen, Masterarbeit, Universität Hamburg, **2016**.
- (137) Paul, F.; Patt, J.; Hartwig, J. F. Palladium-Catalyzed Formation of Carbon-Nitrogen Bonds. Reaction Intermediates and Catalyst Improvements in the Hetero Cross-Coupling of Aryl Halides and Tin Amides. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* (13), 5969–5970.
- (138) Guram, A. S.; Buchwald, S. L. Palladium-Catalyzed Aromatic Aminations with in Situ Generated Aminostannanes. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* (17), 7901–7902.
- (139) Raulins, N. R. Acridines. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. January 1, **1973**, pp 9–108.
- (140) Xu, Y.; Ren, L.; Dang, D.; Zhi, Y.; Wang, X.; Meng, L. A Strategy of “Self-Isolated Enhanced Emission” to Achieve Highly Emissive Dual-State Emission for Organic Luminescent Materials. *Chem. - A Eur. J.* **2018**, *24* (41), 10383–10389.
- (141) Liu, J.-X.; Xin, B.; Li, C.; Xie, N.-H.; Gong, W.-L.; Huang, Z.-L.; Zhu, M.-Q. PEGylated Perylenemonoimide-Dithienylethene for Super-Resolution Imaging of Liposomes. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2017**, *9* (12), 10338–10343.
- (142) Bhanuchandra, M.; Baralle, A.; Otsuka, S.; Nogi, K.; Yorimitsu, H.; Osuka, A. Palladium-Catalyzed Ipso-Borylation of Aryl Sulfides with Diborons. *Org. Lett.* **2016**, *18* (12), 2966–2969.
- (143) Liu, X.-W.; Echavarren, J.; Zarate, C.; Martin, R. Ni-Catalyzed Borylation of Aryl Fluorides via C–F Cleavage. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (39), 12470–12473.
- (144) Dzhevakov, P. B.; Topchiy, M. A.; Zharkova, D. A.; Morozov, O. S.; Asachenko, A. F.;

LITERATURVERZEICHNIS

- Nechaev, M. S. Miyaura Borylation and One-Pot Two-Step Homocoupling of Aryl Chlorides and Bromides under Solvent-Free Conditions. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358* (6), 977–983.
- (145) Miyaura, N.; Suzuki, A. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. *Chem. Rev.* **1995**, *95* (7), 2457–2483.
- (146) Wohl, A. Bromierung Ungesättigter Verbindungen Mit N -Brom-Acetamid, Ein Beitrag Zur Lehre Vom Verlauf Chemischer Vorgänge. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft (A B Ser.* **1919**, *52* (1), 51–63.
- (147) Ziegler, K.; Schenck, G.; Krockow, E. W.; Siebert, A.; Wenz, A.; Weber, H. Die Synthese Des Cantharidins. *Justus Liebig's Ann. der Chemie* **1942**, *551* (1), 1–79.
- (148) Horner, L.; Winkelmann, E. H. Neuere Methoden Der Präparativen Organischen Chemie II 14. N-Bromsuccinimid, Eigenschaften Und Reaktionsweisen Studien Zum Ablauf Der Substitution XV. *Angew. Chemie* **1959**, *71* (11), 349–365.
- (149) Meyen, V. Synthese Eines Fluoreszierenden Chemosensors Zur Untersuchung Von ATP Auf Zelloberflächen, Bachelorarbeit, Universität Hamburg, **2017**.
- (150) Coggins, M. K.; Toledo, S.; Shaffer, E.; Kaminsky, W.; Shearer, J.; Kovacs, J. A. Characterization and Dioxygen Reactivity of a New Series of Coordinatively Unsaturated Thiolate-Ligated Manganese(II) Complexes. *Inorg. Chem.* **2012**, *51* (12), 6633–6644.
- (151) Schäferling, M.; Lang, T.; Schnettelker, A. A Zinc-Dipicolylethylenediamine Modified Near Infrared Fluorophore for Sensing of ATP. *J. Fluoresc.* **2014**, *24* (1), 251–256.
- (152) Grate, J. W.; Mo, K.-F.; Daily, M. D. Triazine-Based Sequence-Defined Polymers with Side-Chain Diversity and Backbone-Backbone Interaction Motifs. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2016**, *55* (12), 3925–3930.
- (153) Gabriel, S. Ueber Eine Darstellungsweise Primärer Amine Aus Den Entsprechenden Halogenverbindungen. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1887**, *20* (2), 2224–2236.
- (154) Allen, T. M. Liposomen. *Drugs* **1997**, *54* (Supplement 4), 8–14.
- (155) Sharma, A. Liposomes in Drug Delivery: Progress and Limitations. *Int. J. Pharm.* **1997**,

LITERATURVERZEICHNIS

- 154 (2), 123–140.
- (156) Kaschubowski, K. E. Dissertation in Arbeit, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, **2020**.
- (157) Kim, S.; Iizuka, K.; Aguila, H. L.; Weissman, I. L.; Yokoyama, W. M. In Vivo Natural Killer Cell Activities Revealed by Natural Killer Cell-Deficient Mice. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2000**, *97* (6), 2731–2736.
- (158) Vivier, E.; Raulet, D. H.; Moretta, A.; Caligiuri, M. A.; Zitvogel, L.; Lanier, L. L.; Yokoyama, W. M.; Ugolini, S. Innate or Adaptive Immunity? The Example of Natural Killer Cells. *Science*. **2011**, *331* (6013), 44–49.
- (159) Knop, K.; Hoogenboom, R.; Fischer, D.; Schubert, U. S. Poly(Ethylene Glycol) in Drug Delivery: Pros and Cons as Well as Potential Alternatives. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2010**, *49* (36), 6288–6308.
- (160) Veronese, F. M.; Mero, A. The Impact of PEGylation on Biological Therapies. *BioDrugs* **2008**, *22* (5), 315–329.
- (161) Benito-Alifonso, D.; Richichi, B.; Baldoneschi, V.; Berry, M.; Fragai, M.; Salerno, G.; Galan, M. C.; Nativi, C. Quantum Dot-Based Probes for Labeling and Imaging of Cells That Express Matrix Metalloproteinases. *ACS Omega* **2018**, *3* (8), 9822–9826.
- (162) Englmann, N. Synthese Von Fluoreszierenden Chemosensoren, Bachelorarbeit, Universität Hamburg, **2019**.
- (163) Staudinger, H.; Meyer, J. Über Neue Organische Phosphorverbindungen III. Phosphinmethylenderivate Und Phosphinimine. *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2* (1), 635–646.
- (164) Dix, A. V.; Fischer, L.; Sarrazin, S.; Redgate, C. P. H.; Esko, J. D.; Tor, Y. Cooperative, Heparan Sulfate-Dependent Cellular Uptake of Dimeric Guanidinoglycosides. *ChemBioChem* **2010**, *11* (16), 2302–2310.
- (165) Carpino, L. A. 1-Hydroxy-7-Azabenzotriazole. An Efficient Peptide Coupling Additive. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (10), 4397–4398.
- (166) Valeur, E.; Bradley, M. Amide Bond Formation: Beyond the Myth of Coupling Reagents.

LITERATURVERZEICHNIS

- Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38 (2), 606–631.
- (167) Neises, B.; Steglich, W. Simple Method for the Esterification of Carboxylic Acids. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1978**, 17 (7), 522–524.
- (168) Gramlich, G.; Zhang, J.; Nau, W. M. Diffusion of α -Tocopherol in Membrane Models: Probing the Kinetics of Vitamin E Antioxidant Action by Fluorescence in Real Time. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126 (17), 5482–5492.
- (169) Sonnen, A. F.-P.; Bakirci, H.; Netscher, T.; Nau, W. M. Effect of Temperature, Cholesterol Content, and Antioxidant Structure on the Mobility of Vitamin E Constituents in Biomembrane Models Studied by Laterally Diffusion-Controlled Fluorescence Quenching. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127 (44), 15575–15584.
- (170) Brunschweiler, A.; Iqbal, J.; Umbach, F.; Scheiff, A. B.; Munkonda, M. N.; Sévigny, J.; Knowles, A. F.; Müller, C. E. Selective Nucleoside Triphosphate Diphosphohydrolase-2 (NTPDase2) Inhibitors: Nucleotide Mimetics Derived from Uridine-5'-Carboxamide. *J. Med. Chem.* **2008**, 51 (15), 4518–4528.
- (171) Müller, C. E.; Iqbal, J.; Baqi, Y.; Zimmermann, H.; Röllich, A.; Stephan, H. Polyoxometalates—a New Class of Potent Ecto-Nucleoside Triphosphate Diphosphohydrolase (NTPDase) Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16 (23), 5943–5947.
- (172) Stöcker, W.; Schlumberger, W. Biotin-Streptavidin-Technik; **2019**; pp 451–452.
- (173) Pleiner, T.; Bates, M.; Görlich, D. A Toolbox of Anti-Mouse and Anti-Rabbit IgG Secondary Nanobodies. *J. Cell Biol.* **2018**, 217 (3), 1143–1154.
- (174) Bui, Q. A.; Vu, T. H. H.; Ngo, V. K. T.; Kennedy, I. R.; Lee, N. A.; Allan, R. Development of an ELISA to Detect Clenbuterol in Swine Products Using a New Approach for Hapten Design. *Anal. Bioanal. Chem.* **2016**, 408 (22), 6045–6052.
- (175) Fu, M.; Xiao, Y.; Qian, X.; Zhao, D.; Xu, Y. A Design Concept of Long-Wavelength Fluorescent Analogs of Rhodamine Dyes: Replacement of Oxygen with Silicon Atom. *Chem. Commun.* **2008**, No. 15, 1780.

LITERATURVERZEICHNIS

- (176) Egawa, T.; Koide, Y.; Hanaoka, K.; Komatsu, T.; Terai, T.; Nagano, T. Development of a Fluorescein Analogue, TokyoMagenta, as a Novel Scaffold for Fluorescence Probes in Red Region. *Chem. Commun.* **2011**, 47 (14), 4162.
- (177) Yamaguchi, S.; Tamao, K. Silole-Containing σ - and π -Conjugated Compounds. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1998**, No. 22, 3693–3702.
- (178) Grimm, J. B.; English, B. P.; Chen, J.; Slaughter, J. P.; Zhang, Z.; Revyakin, A.; Patel, R.; Macklin, J. J.; Normanno, D.; Singer, R. H.; Lionnet, T.; Lavis, L. D. A General Method to Improve Fluorophores for Live-Cell and Single-Molecule Microscopy. *Nat. Methods* **2015**, 12 (3), 244–250.
- (179) Vogel, M.; Rettig, W.; Sens, R.; Drexhage, K. H. Structural Relaxation of Rhodamine Dyes with Different N-Substitution Patterns: A Study of Fluorescence Decay Times and Quantum Yields. *Chem. Phys. Lett.* **1988**, 147 (5), 452–460.
- (180) Song, X.; Johnson, A.; Foley, J. 7-Azabicyclo[2.2.1]Heptane as a Unique and Effective Dialkylamino Auxochrome Moiety: Demonstration in a Fluorescent Rhodamine Dye. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130 (52), 17652–17653.
- (181) Grabowski, Z. R.; Rotkiewicz, K.; Rettig, W. Structural Changes Accompanying Intramolecular Electron Transfer: Focus on Twisted Intramolecular Charge-Transfer States and Structures. *Chem. Rev.* **2003**, 103 (10), 3899–4032.
- (182) Grimm, J. B.; Brown, T. A.; Tkachuk, A. N.; Lavis, L. D. General Synthetic Method for Si-Fluoresceins and Si-Rhodamines. *ACS Cent. Sci.* **2017**, 3 (9), 975–985.
- (183) Melich, C. Synthese eines Si-Rhodamin basierten selektiven ATP-Fluoreszenzensors, Bachelorarbeit, Universität Hamburg, **2020**.
- (184) Monnier, F.; Taillefer, M. Catalytic C-C, C-N, and C-O Ullmann-Type Coupling Reactions. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2009**, 48 (38), 6954–6971.
- (185) Maruyama, K.; Katagiri, T. Mechanism of the Grignard Reaction. *J. Phys. Org. Chem.* **1989**, 2 (3), 205–213.
- (186) Elson, D.; Chargaff, E. On the Desoxyribonucleic Acid Content of Sea Urchin Gametes.

LITERATURVERZEICHNIS

- Experientia* **1952**, 8 (4), 143–145.
- (187) Eisenstein, M.; Frolow, F.; Shakked, Z.; Rabinovich, D. The Structure and Hydration of the A-DNA Fragment d(GGGTACCC) at Room Temperature and Low Temperature. *Nucleic Acids Res.* **1990**, 18 (11), 3185–3194.
- (188) Mitsunobu, O.; Yamada, M. Preparation of Esters of Carboxylic and Phosphoric Acid via Quaternary Phosponium Salts. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, 40 (10), 2380–2382.
- (189) Weising, S. Dissertation, Universität Hamburg, **2018**.
- (190) Cavaluzzi, M. J.; Borer, P. N. Revised UV Extinction Coefficients for Nucleoside-5'-Monophosphates and Unpaired DNA and RNA. *Nucleic Acids Res.* **2004**, 32 (1), e13–e13.

8. Danksagung

Herrn Prof. Dr. Chris Meier danke ich für die hervorragenden Arbeitsbedingungen, die fachlichen Anregungen sowie den gewährten wissenschaftlichen Freiraum in der Bearbeitung des interessanten Themas.

Mein Dank gilt außerdem Herrn Prof. Dr. med. Friedrich Haag für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens sowie ihm und seinem Team für die sehr gute Zusammenarbeit im Rahmen des SFB Projekts.

Herrn Prof. Dr. Wolfgang Maison und Herrn Dr. Thomas Hackl danke ich für die Teilnahme am Disputationskolloquium.

Ich bedanke mich bei Frau Maria Riedner und ihrem Team, der MS-Abteilung, sowie Herrn Dr. Thomas Hackl und seinem Team, der NMR-Abteilung, für die Aufnahme der zahllosen Spektren.

Zusätzlich möchte ich mich für die tatkräftige Unterstützung bei den experimentellen Arbeiten bei Janina, Anton, Katharina, Maria, Tom, Melanie, Christian, Nina und insbesondere Vanessa bedanken.

Dem Arbeitskreis Meier mit seinen ehemaligen und aktuellen Mitgliedern gilt mein Dank für die hervorragende Arbeitsatmosphäre und die schöne gemeinsame Zeit. Mein besonderer Dank gilt dabei meinem engen Freund und Laborpartner Patrick aus dem Partylabor 522 sowie dem gesamten Team Typ für die zahllosen fachlichen und fachfremden Diskussionen während und nach der Arbeitszeit.

Für die intensive und kritische Durchsicht dieser Arbeit möchte ich mich bei Conny bedanken.

Mein größter Dank gilt Mama, der ich diese Arbeit widme und die diesen Tag leider nicht miterleben kann. Meinen Eltern, meinen Geschwistern sowie meiner ganzen Familie möchte ich für die jahrelange mentale Unterstützung und den uneingeschränkten Rückhalt über den gesamten Zeitraum danken. Egal wann oder wo: ich weiß, ihr seid immer für mich da.

9. Eidesstattliche Versicherung

Hiermit versichere ich an Eides statt, die vorliegende Dissertation selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt zu haben. Die eingereichte schriftliche Fassung entspricht der auf dem elektronischen Speichermedium. Ich versichere, dass diese Dissertation nicht in einem früheren Promotionsverfahren eingereicht wurde.

Datum

Alexander Laubach