

Synthese und Evaluation von Chelatoren für metabolisch stabile ^{45}Ti -Komplexe



Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der mathematischen-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität zu Köln

vorgelegt von

Jonas Strecker

angenommen im Jahr 2025

Begutachtung:

Prof. Dr. Bernd Neumaier

Prof. Dr. Axel Klein

Abstract

Among non-standard PET nuclides, Ti-45 is of exceptional importance due to its ideal decay properties ($T_{1/2} = 3.08$ h), low maximum positron energy ($E_{\beta^+, \max} = 1.04$ MeV), and minimal gamma component. These decay characteristics facilitate the observation of metabolically slow processes and offer optimal resolution in PET imaging. However, labeling of bioactive molecules with Ti-45 is still underdeveloped, primarily due to the lack of suitable methods for isolating Ti-45 from irradiated targets and chelators for stable Ti-45 complexation.

The aim of this work was to develop a simple and robust method for radiochemical separation of Ti-45 suitable for subsequent radiolabeling experiments. An ion chromatographic separation using ZR-Resin™ (hydroxamate resin) was developed, enabling the separation of Ti-45 from irradiated Sc. In the experiment with various weakly coordinating ligands in the eluent, oxalic acid proved to be the most suitable. Isolated yields were optimized with regard to the pH of the eluent. Finally, optimal elution conditions (yield: $61 \pm 8\%$ within 15 minutes) were achieved using 0.1 M oxalic acid at pH 2.8. Subsequently, Ti-45 was complexed with the ligand trans-1,2-diaminocyclohexane-N,N,N',N'-tetraacetic acid to form $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\text{cdta})$ with high radiochemical yields ($78 \pm 3\%$).

Additionally, the synthesis of functionalized ligands capable of stably complexing Ti-45 and conjugating to bioactive molecules was pursued. Various chelators were synthesized and evaluated for radiotitanium complex formation. The non-radioactive reference compound for $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\text{cdta})$ was synthesized. Radiochemical yields of $96 \pm 3\%$ (45 minutes, 37 °C) for $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\text{cdta})$ were obtained. However, the complex exhibited insufficient stability in blood plasma ($T_{1/2} = 5$ h). Based on the ligand 2,4-salanH₄, a bifunctional chelator should be produced. The chelator 3,3'-(((ethane-1,2-diylbis((2-hydroxyethyl)azanediyl))bis(methylene)) bis(4-hydroxy-3,1-phenylene))dipropionic acid was synthesized with an overall yield of 24% over 6 steps. Thereby four hydroxyl groups and the two nitrogen atoms complex the titanium. The two propionic acid groups on the phenyl rings serve as a coupling site for the pharmacophore.

For the bis(hydroxylamino)triazine ligand class, four tridentate ligands and their corresponding Ti complexes were synthesized, with crystallographic structures obtained for two Ti complexes and one ligand. Additionally, two hexadentate ligands and their Ti complexes were synthesized. Tridentate ligands achieved moderate radiochemical yields (20-60%), whereas hexadentate ligands demonstrated high radiochemical yields (>95%) at room temperature within 5 minutes. The radiometal complexes were isolated via DCM extraction, with activity yields ranging from 30 to 90%, and showed high stability in PBS buffer (>84%, 3 hours).

The Auger emitter ^{117m}Sn ($T_{1/2} = 13.6$ h; $E_{\gamma} = 159$ keV (86%)) is a therapeutic nuclide relevant for bone metastasis treatment. In this study, Sn-117m was produced via the nuclear reaction $^{nat}\text{Cd}(\alpha, xn)^{117m}\text{Sn}$ at the cyclotron IBA Cyclone 30XP of the INM-5. Its suitability as a theranostic pair with Ti-45 was explored due to its chemical similarity to titanium. The ion chromatographic method developed for Ti-45 was adapted for Sn-117m, yielding ^{117m}Sn with a 60% isolation efficiency. Furthermore, $[^{117m}\text{Sn}]\text{Sn}(\text{cdta})$ was obtained with a radiochemical conversion of 99%.

The radiolabeled Ti complexes developed in this work provide crucial building blocks for further advancements, enabling metabolically stable chelates for targeted radiotherapy. Preliminary work with Sn-117m indicates that Sn-117m and Ti-45 form an excellent theranostic pair.

Kurzzusammenfassung

Unter den Nicht-Standard PET-Nukliden ist Ti-45 aufgrund seiner idealen Zerfallseigenschaften ($T_{1/2} = 3,08$ h); geringen maximalen Positronenenergie ($E_{\beta^+, \max.} = 1,04$ MeV) und niedrigem Gamma-Anteil) von großer Bedeutung. Aufgrund der im Vergleich längeren Halbwertszeit können metabolisch langsame Prozesse verfolgt werden und die Auflösung der PET-Aufnahmen ist durch die geringe Positronenenergie ideal. Die Markierung von bioaktiven Molekülen mit Ti-45 ist jedoch bis heute noch nicht weit entwickelt, da es zum einen an geeigneten Methoden für die Isolation von Ti-45 aus den bestrahlten Targets und andererseits bifunktionellen Chelatoren für eine stabile Ti-45 Komplexierung mit Konjugation an bioaktive Moleküle mangelt.

Das Ziel dieser Arbeit war es daher, eine einfache und robuste Abtrennmethode für ^{45}Ti zu entwickeln, die sich für anschließende Radiomarkierungsexperimente eignet. Dafür wurde eine ionenchromatographische Trennung mit dem ZR-Resin™ (Hydroxamatharz) ausgearbeitet, die es ermöglicht Ti-45 aus bestrahltem Sc abzutrennen. Als Eluenten wurden verschiedene schwach koordinierende Liganden getestet, wobei sich zeigte, dass Oxalsäure am besten geeignet ist. Des Weiteren wurde die ^{45}Ti -Wiederfindungsrate in Abhängigkeit vom pH-Wert des Eluenten bestimmt. Die idealen Elutionsbedingungen mit der höchsten Isolierungsausbeute von $61 \pm 8\%$ (innerhalb von 15 min) wurden schließlich mit 0,1 M Oxalsäure bei einem pH-Wert von 2,8 gefunden. Das auf diese Weise gewonnene Ti-45 konnte anschließend mit dem Liganden trans-1,2-Diaminocyclohexan-N,N,N',N'-tetraessigsäure zu $[\text{}^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\text{cdta})$ in hohen radiochemischen Umsätzen von $78 \pm 3\%$ komplexiert werden.

Für $[\text{}^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\text{cdta})$ wurde die entsprechende nicht radioaktive Referenzverbindung synthetisiert und radiochemisch wurde dieser Komplex in Ausbeuten von $96 \pm 3\%$ (45 min, 37 °C) erhalten. Dieser zeigte im Blutplasma eine unzureichende Stabilität ($T_{1/2} = 5,1$ h).

Basierend auf dem Liganden 2,4-SalanH₄- sollte ein bifunktionaler Chelator hergestellt werden. Der Chelator 3,3'-(((ethan-1,2-diylbis((2-hydroxyethyl)azandiyl))bis(methylen))bis(4-hydroxy-3,1-phenyl))dipropionsäure

konnte mit einer Gesamtausbeute von 24% über 6 Stufen synthetisiert werden. Dabei dienen vier Hydroxy- und die zwei-Stickstoffatome zur Komplexierung des Titans. Die zwei Propionsäure-Gruppen an den Phenylringen dienen als Kopplungsstelle für das Pharmakophor.

Für die Ligandenklasse der Bis(hydroxylamino)triazine wurden vier verschiedene dreizählige Liganden und die entsprechenden Ti-Komplexe synthetisiert. Auch konnten Kristallstrukturen von zwei Ti-Komplexen und einem Liganden erhalten werden. Darüber hinaus wurden zwei sechszählige Liganden und ihre jeweiligen Ti-Komplexe synthetisiert.

Für die 3-zähligen Liganden wurden mittlere radiochemische Umsätze von 20-60% erzielt. Im Gegensatz dazu konnten die sechszähligen Liganden bei Raumtemperatur und einer Reaktionszeit von 5 Minuten mit radiochemischen Umsätzen von über 95% erhalten werden. Die Stabilitätstests in PBS-Puffer zeigten eine hohe Stabilität für aller Radiokomplexe (> 84%, 3 Stunden).

Der Auger-Emitter ^{117m}Sn ($T_{1/2} = 13,6 \text{ h}$; $E_{\gamma} = 159 \text{ keV}$ (86%)) ist ein Therapienuklid, das für die Behandlung von Knochenmetastasen diskutiert wird. In dieser Arbeit wurde Sn-117m über die Kernreaktion $^{nat}\text{Cd}(\alpha, xn)^{117m}\text{Sn}$ am IBA Cyclone 30XP des INM-5 hergestellt. Aufgrund seiner chemischen Ähnlichkeit von Sn(IV) mit Ti (IV) sollte untersucht werden, ob sich das diagnostisch nutzbare Ti-45 mit Sn-117m als theranostisches Paar eignet.

Zur Abtrennung von Sn-117m wurde die ionenchromatographische Methode von ^{45}Ti auf ^{117m}Sn übertragen. Dadurch wurde ^{117m}Sn mit einer Isolierungsausbeute von 60% erhalten. Als Modellverbindung konnte $[\text{}^{117m}\text{Sn}]\text{Sn}(\text{cdta})$ mit einem radiochemischen Umsatz von 99% (3 d, RT) erhalten werden.

Die in dieser Arbeit erhaltenen radiomarkierten Ti-Komplexe stellen wichtige Grundbausteine für weitere Entwicklungen dar, die es ermöglichen sollen, zukünftig durch Konjugation an bioaktive Moleküle, verschiedene molekularer Targets gezielt adressieren und mittels PET darstellen zu können. Die Vorarbeiten mit Sn-117m zeigen, dass Sn-117m und Ti-45 ein theranostisches Paar mit hoher praktischer Relevanz darstellen.

Inhaltsverzeichnis

1	<u>EINLEITUNG</u>	- 1 -
1.1	POSITRONEN-EMISSIONS-TOMOGRAPHIE – PET	- 1 -
1.2	RADIOPHARMAKA	- 3 -
1.2.1	BIFUNKTIONELLE CHELATOREN	- 4 -
1.2.1.1	Chelatoren	- 6 -
1.2.1.2	Linker	- 9 -
1.2.1.3	Biologische Ziele und Vektoren	- 11 -
1.2.1.4	Konjugationsmethoden	- 15 -
1.3	RADIOMETALLE	- 16 -
1.3.1	NICHT-STANDARD-RADIONUKLIDE	- 17 -
1.3.2	THERANOSTIK	- 18 -
1.3.3	PRODUKTION VON RADIONUKLIDEN	- 20 -
1.3.3.1	Produktion ^{45}Ti	- 24 -
1.3.3.2	Produktion von $^{117\text{m}}\text{Sn}$	- 25 -
1.4	RADIOCHEMISCHE TRENNTÉCHNIKEN	- 26 -
1.4.1	SÄULENCHROMATOGRAPHIE	- 27 -
1.4.2	FLÜSSIG-FLÜSSIG-EXTRAKTION	- 27 -
1.4.3	THERMOCHROMATOGRAPHIE	- 28 -
1.5	CHEMISCHE EIGENSCHAFTEN VON TITAN	- 29 -
1.5.1	TITAN-KOMPLEXE IN DER MEDIZIN	- 29 -
1.5.2	THERMOCHROMATOGRAPHISCHE SEPARATION VON ^{45}Ti	- 32 -
1.6	CHEMISCHE EIGENSCHAFTEN VON ZINN	- 33 -
1.6.1	ZINN-KOMPLEXE IN DER MEDIZIN	- 34 -
2	<u>ZIELSETZUNG</u>	- 36 -
3	<u>ERGEBNISSE UND DISKUSSION</u>	- 39 -
3.1	TITAN-45	- 39 -
3.1.1	^{45}Ti -SC-TRENNUNG	- 39 -
3.1.1.1	Thermochromatographie	- 39 -

3.1.1.2	Ionenchromatographie	- 39 -
3.1.2	KOMPLEXIERUNG MIT 1,2-DIAMINOCYCLOHEXAN-N,N,N',N'-TETRAESSIGSÄURE	- 42 -
3.1.2.1	Synthese der Referenzverbindung	- 42 -
3.1.2.2	Radiomarkierung	- 43 -
3.1.3	SYNTHESE EINES BIFUNKTIONELLEN CHELATORS DES TYPIS BIS(SYLCYLIDEN)ETHYLENDIAMIN	- 47 -
3.1.4	EVALUATION VON CHELATOREN DES TYPIS BIS(HYDROXYLAMINO)TRIAZIN	- 50 -
3.1.4.1	Ligandensynthese	- 50 -
3.1.4.2	Referenzverbindungen	- 55 -
3.1.4.3	Radiomarkierungen	- 61 -
3.1.4.4	Methodenentwicklung für die chromatographische Analyse	- 62 -
3.1.4.5	Evaluation der radioaktiven Komplexe	- 73 -
3.1.4.6	Syntheseversuche eines makrozyklischen Chelators	- 81 -
3.1.4.7	Syntheseversuche PSMA-spezifischer Ligand	- 84 -
3.2	ZINN-117M	- 88 -
3.2.1	HERSTELLUNG UND RADIOCHEMISCHE SEPARATION VON ^{117m} SN	- 88 -
3.2.2	KOMPLEXIERUNG MIT BIS(HYDROXYLAMINO)TRIAZIN-CHELATOREN	- 91 -
3.2.3	KOMPLEXIERUNG MIT 1,2-DIAMINOCYCLOHEXAN-N,N,N',N'-TETRAESSIGSÄURE	- 93 -
4	ZUSAMMENFASSUNG & AUSBLICK	- 95 -
5	EXPERIMENTALTEIL	- 98 -
5.1	ALLGEMEIN	- 98 -
5.2	SYNTHESEVORSCHRIFTEN	- 100 -
5.3	BESTIMMUNG DES PKs-WERTES	- 141 -
5.4	RADIOCHEMIE	- 142 -
5.4.1	HERSTELLUNG VON RADIOAKTIVEN NUKLIDEN	- 143 -
5.4.2	RADIOCHEMISCHE TRENNUNGEN	- 144 -
5.4.3	RADIOMARKIERUNGEN	- 146 -
5.4.3.1	Ausgangsstoff [⁴⁵ Ti]TiCl ₄	- 146 -
5.4.3.2	Ausgangsstoff ⁴⁵ Ti in Oxalsäure	- 147 -
5.4.3.3	Ausgangsstoff ^{117m} Sn in Oxalsäure	- 149 -
5.4.3.4	Isolierung von ⁴⁵ Ti-Komplexen	- 150 -
5.4.4	BESTIMMUNG DER TRÄGERKONZENTRATION	- 152 -
5.4.5	BESTIMMUNG DES LOGD _{0w} -WERTES	- 153 -
5.4.6	STABILITÄTSTESTS IN PBS-PUFFER	- 154 -

LITERATURVERZEICHNIS	I
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	XVI
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	XXIII
TABELLENVERZEICHNIS	XXIII
ANHANG	XXVI
ANHANG I: SUPPORTING INFORMATION	XXVI
ANHANG II: NMR-SPEKTREN	XXVII
ANHANG III: HRMS-SPEKTREN	LXXIX
ANHANG IV: KRISTALLOGRAPHISCHE DATEN	LXXXV
ANHANG V: HPLC-CHROMATOGRAMME	CXLVI
ANHANG VI: RADIO-DÜNNESCHICHT CHROMATOGRAPHIE	CXLVIII
ANHANG VIII: ERKLÄRUNG GEMÄß § 7 ABSATZ 8	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.
DANKSAGUNG	CXLIX

1. Einleitung

1 Einleitung

1.1 Positronen-Emissions-Tomographie – PET

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) stellt eine nicht-invasive bildgebende Methode dar, die auf der Verwendung radioaktiver Tracer beruht. Diese Technik wird in der Onkologie, bei neurologischen Störungen, kardiovaskulären Erkrankungen sowie in der Medikamentenentwicklung und medizinischen Forschung eingesetzt.^[1–12]

Für die PET werden β^+ -Strahler genutzt, bei deren Zerfall ein Positron aus dem Atomkern emittiert wird. Das Positron stellt das Antiteilchen des Elektrons dar und besitzt die gleiche Masse, jedoch eine positive Ladung. Das emittierte Positron wird durch Stöße abgebremst. Dieser Prozess wird beispielhaft in Abbildung 1 veranschaulicht. Nachdem die kinetische Energie des Positrons nahezu vollständig abgegeben wurde, bildet es mit einem Elektron ein sogenanntes Positronium mit sehr kurzer Lebensdauer, bevor das Positrons mit dem Elektron annihiliert wird, und zwei Photonen unter einem Winkel von 180° emittiert werden. Die jedes Photons beträgt 511 keV, was der Ruhemasse des Elektrons entspricht.^[1,13–15]

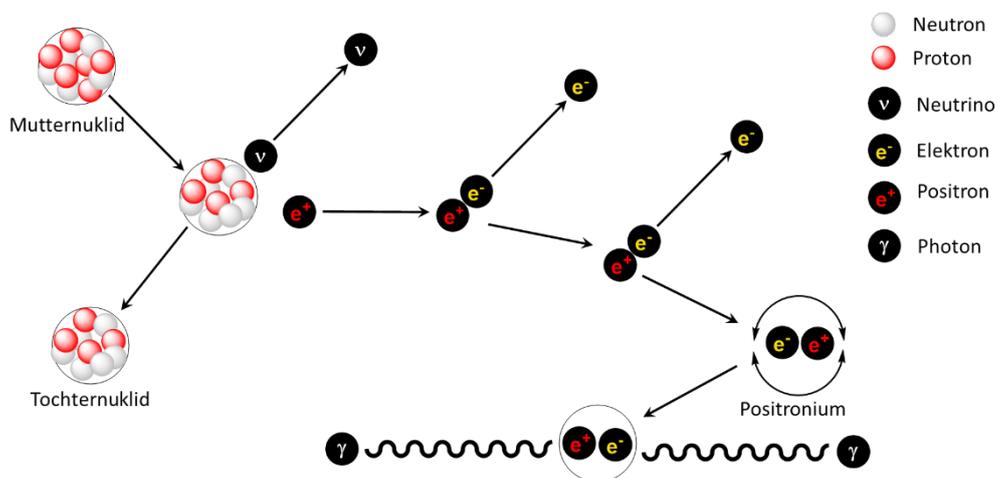


Abbildung 1: Schema des Beta Zerfalls und anschließenden Positronen-Annihilation.

Diese Quanten können von einem entsprechenden Ring-Detektorsystem gleichzeitig (in Koinzidenz) detektiert werden. Jedes Detektorpaar bildet eine eigene Koinzidenzlinie. Aus diesen Linien lässt sich die Position der Annihilation bestimmen (siehe Abbildung 2). Durch computergestützte Rekonstruktion werden

Querschnittsbilder erhalten, die schließlich zu einem PET-Bild zusammengesetzt werden. [16–18]

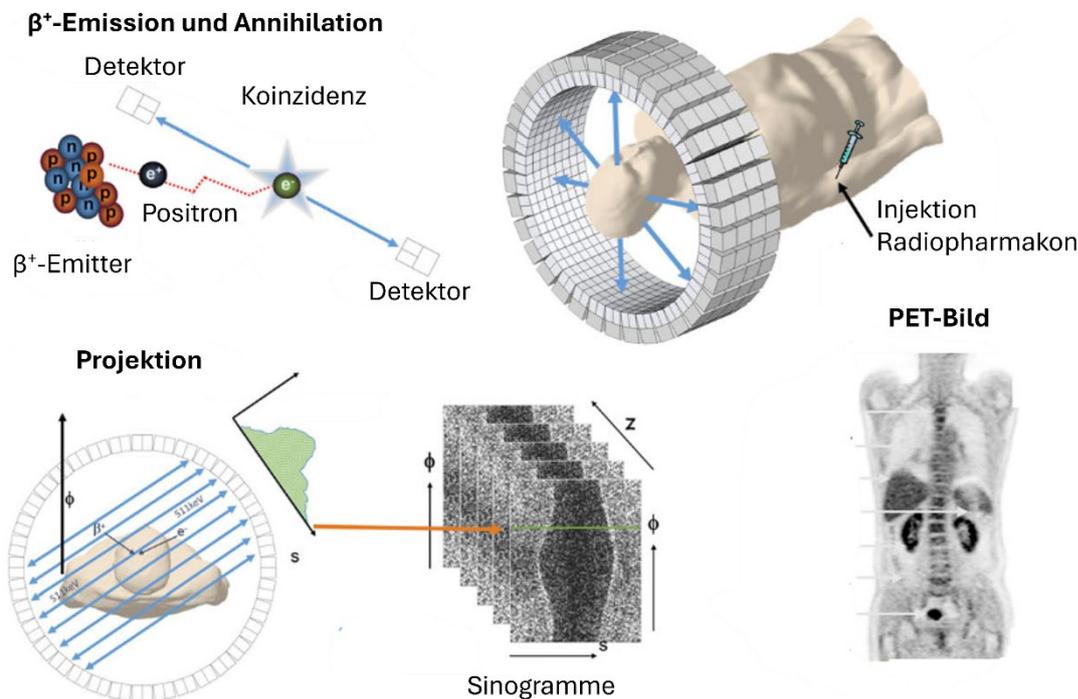


Abbildung 2: Prinzip der Positronen-Emissions-Tomographie.^[19] (angepasste Grafik). Lizenziert unter CC by 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> (aufgerufen am 20.08.2024)

Zudem besitzt die PET die einzigartige Eigenschaft zur Quantifizierung. Dadurch können physiologische Parameter, wie beispielsweise der Blutfluss, den metabolische Umsatz von Stoffen oder die Rezeptordichte bestimmt werden.^[3,20]

Die eingesetzten protonenreichen Radionuklide werden üblicherweise mithilfe von Beschleunigern oder Generatoren erzeugt (vgl. Kapitel 1.3.3). Die am häufigsten verwendeten PET-Nuklide sind ^{11}C , ^{18}F und ^{68}Ga . Biologisch aktive Verbindungen, die mit diesen radioaktiven Nukliden markiert sind, dienen als Tracer. Abhängig von der Anwendung werden spezifische Targets adressiert (siehe Kapitel 1.2.4). Die Verwendung von elementgleichen Radionukliden, die auch üblicherweise in biologischen Molekülen vorkommen, verhindert Abweichungen vom erwarteten biochemischen Verhalten des Tracers. Radiotracer liegen nur in sehr geringen Mengen von einigen ng bis μg vor. Dadurch werden die biologischen Systeme nicht durch Masse-Effekte beeinflusst. Dies wird als Tracer-Prinzip bezeichnet und geht auf Georg de Hevesy zurück.^[14,20,21]

1. Einleitung

1.2 Radiopharmaka

Radiopharmaka sind chemische Substanzen, die ein radioaktives Atom enthalten und zur Diagnose oder Behandlung von Krankheiten eingesetzt werden. Aufgrund ihrer Verwendung lassen sich Radiopharmaka in vier verschiedene Gruppen unterteilen [22].

Die erste Gruppe umfasst die Verwendung des Radionuklids in seiner ionischen Form, für die in der Regel keine chemische Transformation erforderlich ist. Die pharmakologische Wirkung resultiert aus der ionischen Form des Elements. Beispiele dafür sind z.B. $[^{131}\text{I}]^-$ für die Schilddrüsendiagnostik und -therapie sowie $[^{223}\text{Ra}]\text{Ra}^{2+}$ zur Behandlung von Knochenmetastasen.[23–25]

Die zweite Gruppe besteht aus Radiometallen, die von einem Liganden komplexiert werden. Mit dem markierten Liganden können z.B. Organfunktionen diagnostiziert werden. Diese Art von Radiopharmaka sind hauptsächlich auf die Nuklide $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - und $^{186/188}\text{Re}$ beschränkt. Allerdings werden viele dieser Tracer in der klinischen Routine für SPECT-Diagnostik oder Therapie verwendet und gehören zu den am häufigsten eingesetzten Radiotracer. Unter anderem sind diese $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{Tc}(\text{mag}_3)$ (Mercaptoacetyltriglycerin), $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{Tc}(\text{mibi})$ (Methoxy-iso-butyl-isonitril) und $[^{186/188}\text{Re}]\text{Re}(\text{hedp})$ (hydroxyethyliden diphosphonat Rhenium(VII)).[23,26–30]

Eine eigene Gruppe bilden Radiotracer, die aus einem Radionuklid bestehen, das an einen Zielvektor gebunden ist. Als Zielvektoren werden Peptide, Aminosäuren oder andere bioaktive Moleküle verwendet. Diese bioaktiven Moleküle werden entweder über kovalente Bindungen mit den Radionukliden, insbesondere mit den ^{18}F , $^{123/124/126/131}\text{I}$ oder ^{11}C , markiert. Oder es werden bifunktionelle Chelatoren verwendet, die sowohl das Radionuklid als auch das Pharmakophor binden. Dies ist nötig, da Radiometalle normalerweise keine *in-vivo*-stabilen kovalenten Bindungen ausbilden. [21,23,31,32]

In der PET-Diagnostik werden am häufigsten derartige Radiotracer eingesetzt. Außerdem können beispielsweise Radiopharmaka mit ^{11}C oder ^{18}F hergestellt werden, die die Blut-Hirn-Schranke überwinden, um neurologische Erkrankungen zu diagnostizieren. ^{11}C eignet sich zudem besonders für die Herstellung von

Radiopharmaka, da mit diesem Nuklid isotopologe Verbindungen hergestellt werden können, die sich nicht vom nicht-radioaktiven Molekül unterscheiden.^[33–39]

Zu beachten ist das die Bindung des bifunktionellen Chelators das pharmakokinetische Profil des Zielvektors stark verändert und sich daher häufig nur für große Moleküle, wie Peptide oder Proteine eignet. Die Pharmakokinetik der Verbindung kann über die Variation eines Linkers, der zwischen Chelator und Pharmakophor eingeführt wird, verändert und optimiert werden.^[23,40,41]

Der Vorteil der chelatorbasierten Tracer liegt in der Vielfalt der verschiedenen Radiometalle, die je nach Halbwertszeit und Strahlungsart in Kombination mit verschiedenen Zielvektoren an die jeweiligen Anwendungsanforderungen angepasst werden können. Zudem können diese Verbindungen unter milden Bedingungen, kurzen Reaktionszeiten und präparativ simplen Methoden hergestellt werden. So können sie für die Diagnostik mit sehr kurzen Halbwertszeiten wie ^{68}Ga (68 min) oder auch mit längeren Halbwertszeiten wie bei ^{89}Zr (79 h) verwendet werden. Außerdem können dadurch theranostische Paare eingesetzt werden. Diese sind Radiopharmaka, die Diagnostik und Therapie miteinander verbinden. Dafür wird das Pharmaka mit einem diagnostischen Nuklid (z.B. β^+ -Strahler) und anschließend mit einem therapeutischen Nuklid (z.B. β^- -Strahler) markiert. Der theranostische Aspekt wird in Kapitel 1.2.3 näher beleuchtet.^[42,43]

Die in der Regel hohe Hydrophilie dieser Komplexkonstrukte führt zu einer schnellen Ausscheidung über die Nieren, so werden nicht gebundene Radiopharmaka schnell aus Blut und anderen Organen eliminiert. Allerdings können diese Moleküle die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden. Dies ist insbesondere im Hinblick auf die Diagnostik ein großer Nachteil im Vergleich zu den Radiopharmaka der dritten Gruppe. Jedoch kann dies bezüglich der Therapie auch vorteilhaft sein, da so sekundäre Schäden im Gehirn vermieden werden können.^[44]

1.2.1 Bifunktionelle Chelatoren

In Abbildung 3 ist eine schematische Darstellung eines Chelator basierten Radiopharmakons zu sehen. Es besteht aus dem Radiometall, das von einem Chelator

1. Einleitung

komplexiert wird. Dieser Chelator ist über einen sogenannten "Linker" an den Zielvektor gebunden. Der Zielvektor wiederum bindet an das biologische Target.^[23,45-49]

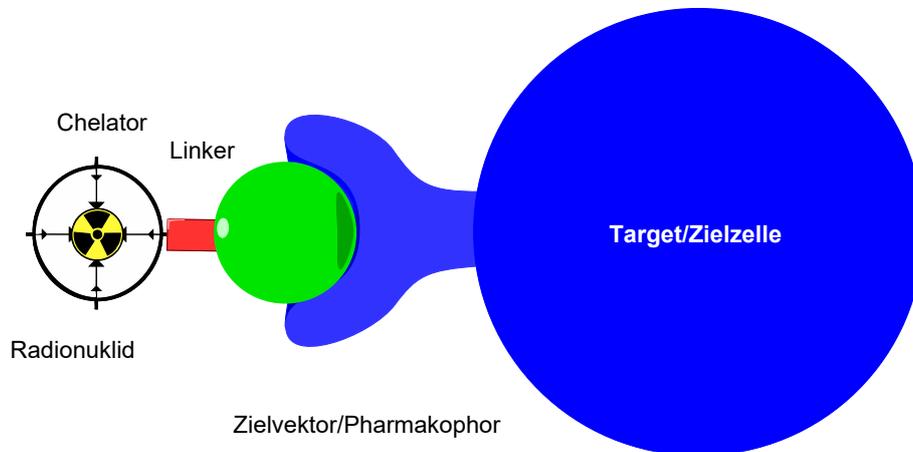


Abbildung 3: Schematische Darstellung eines Radiopharmakons. Bestehend aus Chelator (schwarz), Radiometall, Linker (rot), Targeting Vektor (grün). Der Vektor bindet an das Target (blau).^[50]

Für bifunktionelle Chelatoren gelten vier Hauptanforderungen:

(1) Metabolische Stabilität

Der Chelator muss in der Lage sein, mit dem Radiometall thermodynamisch und kinetisch stabile Komplexe zu bilden. Dadurch sollen Ligandenaustauschreaktionen oder die *In-vivo*-Hydrolyse des Komplexes verhindert werden. Besonders wichtig ist die kinetische Stabilität bei der Verwendung von nicht-trägerfreiem (non-carrier-added, n.c.a.) Radiometallen. Hier ist die Energie des Übergangszustands ΔG^\ddagger , der sich aus der nachfolgenden Gleichung ergibt entscheidend.

$$k = A * e^{-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}} [M^{k+}] + [nL^{m-}] \xrightleftharpoons[k_2]{k_1} [ML_n]^{k-nm}$$

Für die thermodynamische Stabilität ist nur der Energieunterschied (ΔG) zwischen dem freien Metall bzw. Liganden und des Metallkomplexes wichtig. Dieser ergibt sich aus dem Massenwirkungsgesetz

$$K = \frac{[ML_n]}{[M] * n[L]}$$

K: Komplexbildungskonstante

$$\Delta G = -R * T * \ln (K)$$

und geht maßgeblich in die Komplexbildungskonstante ($\log(K_{ML})$) ein. Ein Richtwert für die Bewertung ist die thermodynamische Komplexbildungskonstante, die idealerweise größer als 18 sein sollte. Die kinetische Stabilität betrachtet außerdem den Übergangszustand. Dabei muss die Aktivierungsenergie $\Delta G^\#$ mit einbezogen werden. Daher ist die kinetische Stabilität ein Maß, wie schnell eine Komplexbildung bzw. -zersetzung stattfindet.

(2) Schnelle Komplexierungskinetik

Die Komplexierung des Radiometalls sollte bei niedrigen Temperaturen und geringen Konzentrationen schnell und effizient erfolgen. Zudem muss die Komplexierung bei pH-Werten stattfinden, die für den biologischen Zielvektor geeignet sind.

(3) Selektivität

Der Chelator sollte eine hohe Selektivität für das gewünschte Radiometall aufweisen. Andernfalls kann es aufgrund von Spurenmetallen zu einer verringerten spezifischen Aktivität kommen.

(4) Vielfältige Kopplungsmethoden

Für die Bindung des Chelators an den Zielvektor oder den Linker sollten flexible Kopplungsmethoden je nach vorhandener funktioneller Gruppe zur Verfügung stehen. ^[49,51,52]

1.2.1.1 Chelatoren

Die Stabilität von Metall-Chelator-Verbindungen wird vom HSAB-Prinzip bestimmt. Dieses Prinzip besagt, dass harte Lewis-Säuren bevorzugt mit harten Lewis-Basen und weiche Lewis-Säuren mit weichen Lewis-Basen Verbindungen eingehen. Harte Lewis-Säuren oder -Basen sind Teilchen (Atome, Ionen oder Moleküle) mit hoher Ladung und kleinem Ionenradius, während weiche Teilchen niedrige Ladungen und großen Ionenradii aufweisen. Darüber hinaus zeigen polydentate Liganden aufgrund des Chelateffekts eine höhere thermodynamische und kinetische Stabilität im Vergleich zu monodentaten Liganden. Dieser Effekt geht zum einen auf die Entropiezunahme bei der Freisetzung der einzähnigen Liganden zurück. Zum anderen

1. Einleitung

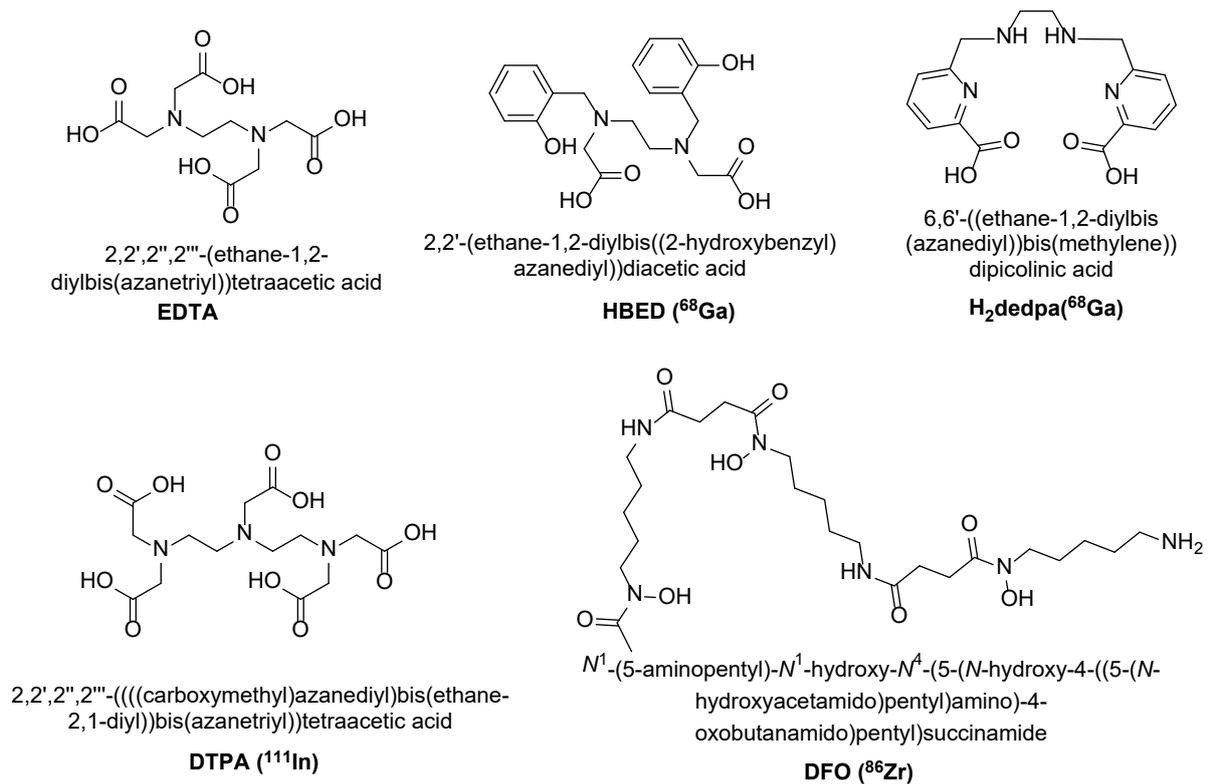
auf die geringere abstoßende Wechselwirkung der Liganden untereinander. Zudem führt die Verbrückung der Liganden zu einer höheren Wahrscheinlichkeit der Rekombination bei der Abspaltung eines Ligands.

Der Ionenradius des Radiometalls beeinflusst insbesondere die bevorzugte Koordinationszahl des Ions, was die ideale Zähigkeit des Chelators bestimmt. Die Art der koordinierenden Teilchen und somit die Ligandenfeldstabilisierung haben ebenfalls Auswirkungen auf die Koordinationszahl und Komplexstabilität. Insbesondere für d-Block-Metalle spielt dies eine entscheidende Rolle. Des Weiteren lassen sich diese Liganden in zwei Gruppen einteilen.^[44,49,53,54]

I. Azyklische Chelatoren

Diese Liganden sind offenkettige polydentate Liganden, die das Metall schrittweise komplexieren. Dadurch hat jede Stufe eine niedrige Aktivierungsenergie. Dies führt zu einer schnellen Reaktionskinetik bei gleichzeitig hoher thermodynamischer Stabilität. Aufgrund dieses Effekts können diese Komplexbildungen auch bei niedrigen Temperaturen durchgeführt werden.

In Abbildung 4 sind einige der in der medizinischen Anwendung verwendeten Chelatoren aufgeführt. Unter diesen ist Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) der bekannteste, der in der Medizin zur Behandlung von Schwermetallvergiftungen eingesetzt wird. Weitere Beispiele sind HBED (^{68}Ga), DTPA (^{111}In) und DFO (^{86}Zr), die in der Herstellung von Radiopharmaka Verwendung finden.^[55]

Abbildung 4: Ausgewählte azyklische Chelatoren.^[55]

II. Makrozyklische Chelatoren

Die Makrozyklischen Chelatoren sind Käfigstrukturen, die aus geschlossenen Ketten bestehen. Diese Ketten können auch mit Seitenarmen funktionalisiert sein. Im Vergleich zu den azyklischen Chelatoren findet bei den makrozyklischen Chelatoren die Komplexierung in einem Schritt statt. Dadurch erhöht sich die Aktivierungsenergie und die Komplexierung benötigt in der Regel erhöhte Temperaturen. Bei seitenarmfunktionalisierten Makrozyklen findet eine Vorkomplexierung statt, die die Aktivierungsenergie etwas herabsetzt. Diese Makrozyklen sind also im Vergleich reaktionsträger. Allerdings weisen diese auch eine erhöhte Stabilität auf.^[23,53,56]

Einige Beispiele sind in Abbildung 5 aufgeführt. So wird NOTA für Al[¹⁸F]F und ⁶⁸Ga, DOTA für ¹⁷⁷Lu und TETA für ²²⁵Ac eingesetzt.^[45,57–59]

des Radiotracers eingestellt werden. Auch ist zu berücksichtigen, dass der Linker Einfluss auf die Bindung des Radiotracers an sein molekulares Target haben kann und eine Abschwächung der Bindungsaffinität bewirken kann. Durch den Linker kann der Abstand zwischen dem Chelator und dem Pharmakophor vergrößert werden, so dass die pharmakophore Gruppe ohne sterische Hinderung andocken kann. [49]

Die Linker (Abbildung 6-Abbildung 9) können wie folgt eingeteilt werden:

a) Kationisch

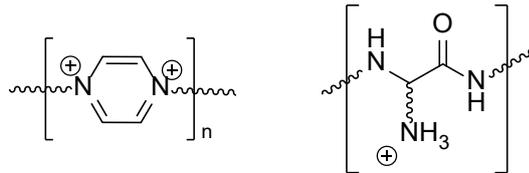


Abbildung 6: Beispiele für kationische Linker.

b) Anionisch

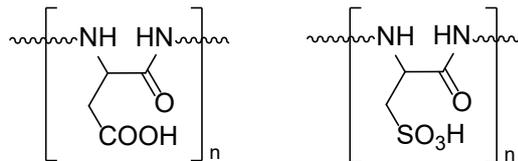


Abbildung 7: Beispiele für anionische Linker.

c) Neutral

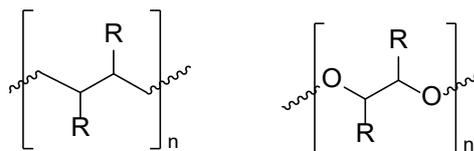


Abbildung 8: Beispiele für neutrale Linker.

d) Spaltbar

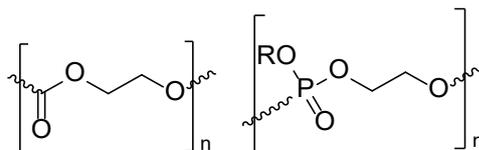


Abbildung 9: Beispiele für in-vivo spaltbare Linker.

1. Einleitung

Kohlenwasserstoffketten sind neutrale Linker und erhöhen die Lipophilie. Kationische und anionische Linker erhöhen die Hydrophilie und renale Ausscheidung. Diese bestehen aus Ammoniumsalzen oder Peptidsequenzen, wie Polyglycine, Polyserine oder Polyaspartansäuren. Poly(ethylenglykol)-Linker und verhindern die Akkumulation in der Leber. Außerdem konnte unter anderem bei PSMA-I&S (Abbildung 10) gezeigt werden, dass Linker auch die Affinität zum Target erhöhen können. Hier im speziellen führt die Naphthalin-Gruppe zu einer höheren Wechselwirkung mit dem Target und auch mit Plasmaproteinen, dadurch wird zusätzlich die Blutausscheidung verlangsamt.

[49,65–71]

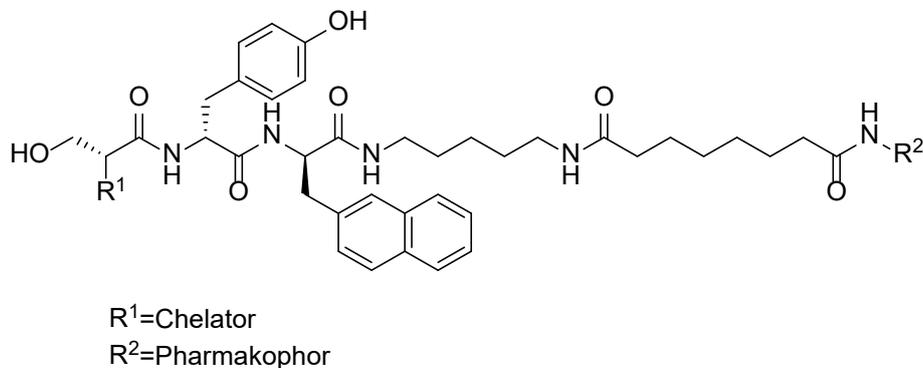


Abbildung 10: [^{99m}Tc]Tc-PSMA I&S. Nur der Linker zwischen Chelator und Pharmakophor ist gezeigt.^[67]

1.2.1.3 Biologische Ziele und Vektoren

Als Biologische Vektoren oder Pharmakophore werden biologisch aktive Moleküle bezeichnet. Dazu gehören Antikörper Proteine, Peptide und sogenannte „small molecules“, also kleine Moleküle.^[52]

Antikörper haben ein Molekulargewicht von 150 kDa und eine langsame Pharmakokinetik. Daher benötigen diese in den meisten Fällen mehrere Tage bis sie aus dem Blut ausgewaschen werden und die Zielstruktur erreichen. Daher eignen sich für die Markierung mit Antikörpern nur langlebige Nuklide. Zudem muss der Tracer eine sehr hohe metabolischen Stabilität aufweisen. Als Alternative zu intakten Antikörpern werden daher Antikörperfragmente eingesetzt, da diese im Wesentlichen schnellere Kinetik aufweisen. Auch das Konzept des „Pretargeting“ wurde als alternativer Ansatz untersucht. Dafür wird der Antikörper unmarkiert injiziert. Wenn der Antikörper sein Ziel erreicht hat, wird ein Radiokomplex, welcher selektiv an den Antikörper bindet, injiziert.

Dies wird als bioorthogonales Konzept bezeichnet. Für die In-Vivo-Kopplungsreaktion werden unter anderem die Staudinger-Ligation oder Click-Reaktionen mit Cyclooctine (SPAAC) verwendet. Damit können auch Antikörper mit kurzlebigen Nukliden markiert werden. Allerdings gibt es bisher nur präklinische Anwendungen.^[16,72-74]

Polypeptide bestehen aus Aminosäuresequenzen zwischen 10 und 100 Aminosäuren. Die spezifische Wechselwirkung des Peptids mit dem Protein beruht auf der Wiedererkennungssequenz, also der Aminosäuresequenz des „Substrat-Peptids“ im aktiven Zentrum des Proteins. Peptide, die diese Aminosäuresequenz imitieren können als Inhibitoren verwendet werden.^[72,75]

Kleine Molekülinhibitoren auch „small molecule inhibitors“ genannt, haben ein Molekulargewicht von weniger als 500 Da. Im Gegensatz zu Antikörpern besitzen diese eine schnellere Pharmakokinetik und werden schnell aus dem Blut ausgeschieden. Diese Inhibitoren können als Übergangszustandsanaloge fungieren. Dabei ähnelt der Inhibitor dem Substrat im katalysierten Übergangszustand und bindet irreversibel mit dem Enzym. Es kann auch als Substratanaloga wirken. Dabei bindet der Inhibitor an eine alternative Stelle des Enzyms und bildet einen nicht reaktiven Enzym-Substrat-Komplex.^[72,76,77]

Mit dem Pharmakophor werden bestimmte Zielmoleküle adressiert, dieses ist das sogenannte biologische Target. Als Target werden Antigene oder Rezeptoren angesprochen. Hier haben sich zum einen die Adressierung von Aminosäuretransporter wie LAT-1, für [¹⁸F]FET (Gliome) oder von Zelloberflächenrezeptoren bewährt. Hier gibt es Integrine, die bei neuroendokrinen Tumoren überexprimiert sind. Bei den Integrinen gibt es 24 verschiedene Unterarten, die sich in vier Gruppen, nach ihrem spezifischen Pharmakophor klassifizieren lassen. Die RGD-Peptide, die aus den L-Aminosäuren Arginin, Glycin und Asparaginsäure, bestehen, sind spezifische Pharmakophore für RGD spezifische Integrine. In Abbildung 11 ist das RGD „Octeotrid“ dargestellt.^[78,79]

1. Einleitung

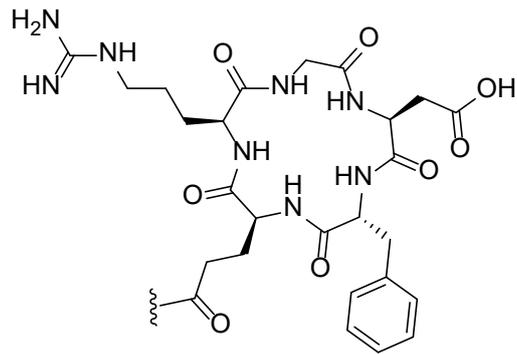


Abbildung 11: Schematische Darstellung des RGD-Pharmakophors Octeotrid für neuroendokrine Tumore.^[80]

Ein weiteres vielversprechendes Target, das sich aktuell in der klinischen Prüfung befindet, ist das Fibroblast-Aktivierungsprotein (FAP), das in dem peripheren Tumorgewebe überexprimiert wird. Dafür wurden mehrere Inhibitoren (FAPIs) entwickelt. Ein Beispiel für einen FAP-Inhibitor (FAPI-04) ist in Abbildung 12 gezeigt.

[81–84]

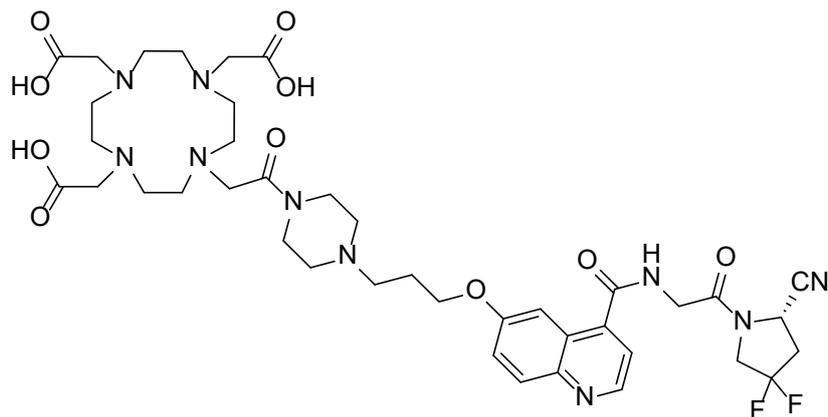


Abbildung 12: Schematische Darstellung des Markierungsvorläufers FAPI-04.^[83]

Ein weiteres Beispiel für einen Rezeptorliganden stellt das Prostata-spezifische-Membran-Antigen (PSMA) dar. PSMA gehört zu den Typ II Membranproteinen. Dieses besteht aus 3 Teilstrukturen.^[85] In Abbildung 13 ist eine schematische Darstellung des PSMA gezeigt.^[86]

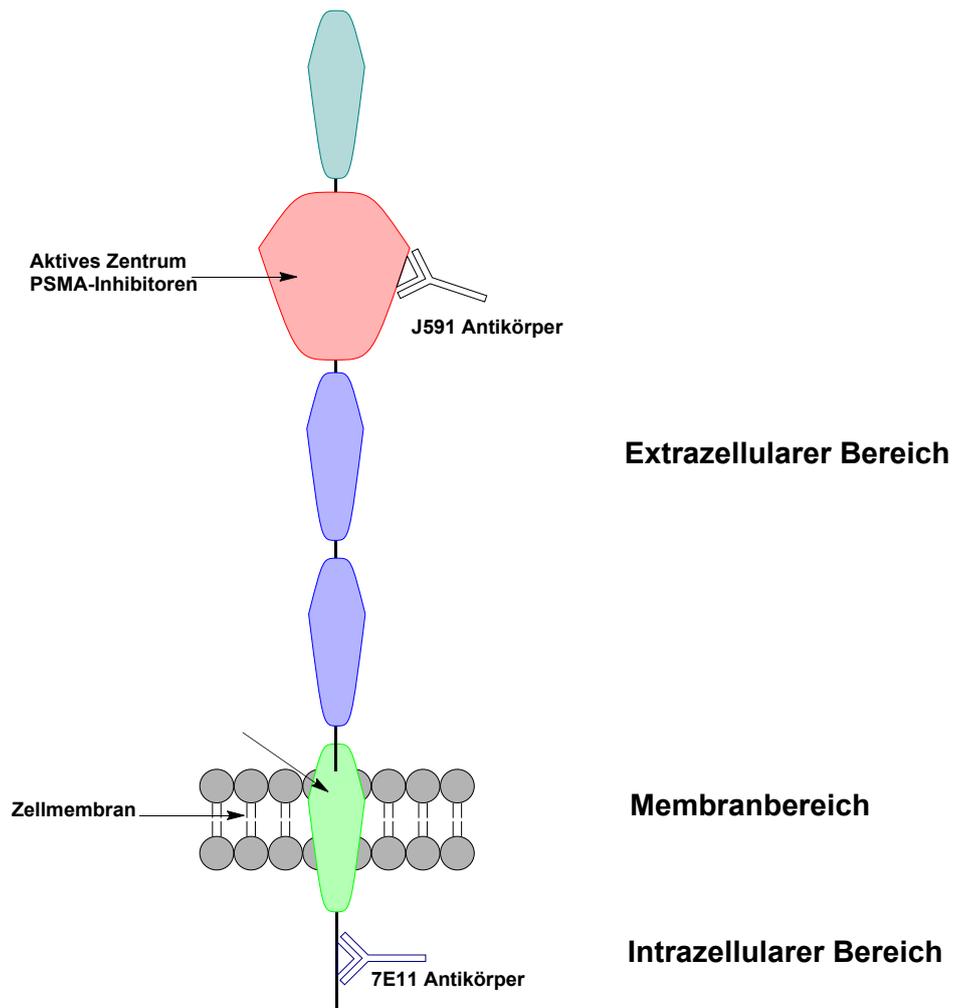


Abbildung 13: Schematische Darstellung der Prostata spezifischen Membranantigens.^[87]

Die wichtigste Funktion dieses Enzyms ist die Abspaltung von Glutaminsäure aus dem C-Terminus von Proteinen. Das Antigen ist in allen Prostatageweben lokalisiert und außerdem in Prostatakarzinomen überexprimiert. Besonders geeignet ist es als Zielstruktur für die PET, SPECT und die Radiotherapie, da hier in neuerer Zeit PSMA-spezifische Liganden, die sich mit Radionukliden markieren lassen, entwickelt wurden. Auch werden diese Liganden zum Teil internalisiert und erreichen daher eine lange Retentionszeit im Tumor eines Prostatakarzinoms. Außerdem werden diese Radioliganden aus gesunden Geweben, wie Niere und Leber schnell ausgewaschen. PSMA kann mit Antikörpern, Proteinen und kleinen Inhibitoren adressiert werden. Derivate aus Glutaminsäure und Lysin, welche über den N-Terminus über eine Carbonyl-Gruppe verknüpft sind (Lys-C(O)-Glu-Struktur), haben sich als besonders gut geeignet herausgestellt und diese Leitstruktur ist in einer Vielzahl von Radiotracern genutzt worden (Abbildung 14).^[85,87-90]

1. Einleitung

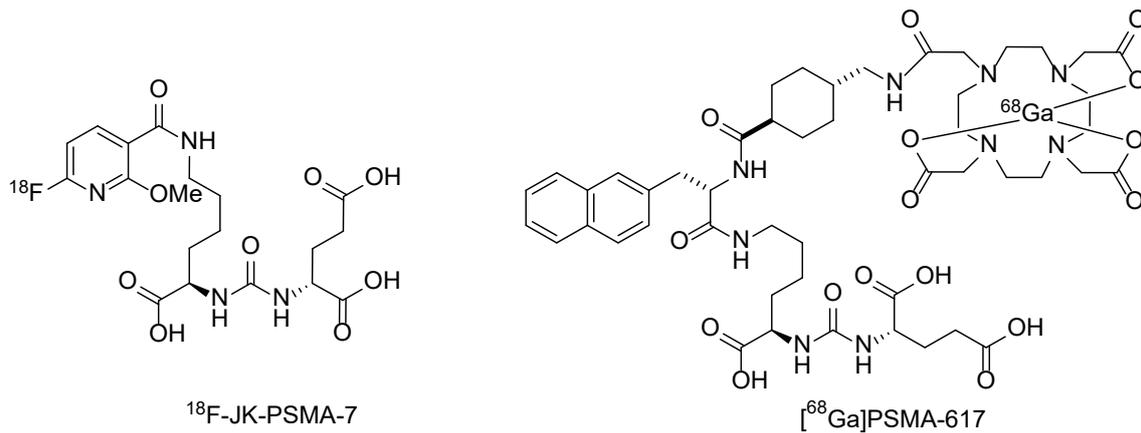


Abbildung 14: Schematische Darstellung von PSMA spezifischen Radiotracer ^{18}F -JK-PSMA-7 (links) und ^{68}Ga PSMA-617 (rechts).^[91,92]

Außerdem kann die Akkumulation von PSMA-Liganden als Maß für die Bindungsaffinität und Anwendbarkeit dieser Liganden für klinische Fragestellungen genutzt werden. Dazu werden die Ganglien benutzt, die eine Überexprimierung des PSMA aufweisen. Die Ganglien sind eine Anhäufung von Nervenzellen im peripheren Nervensystem (Umschaltstelle von peripheren auf zentrales Nervensystem) und sind entlang der Wirbelsäule lokalisiert. Sie dienen so als Modell für kleine Prostatakarzinom-Metastasen und können für die *in-vivo* Evaluation eingesetzt werden, ohne dass ein tatsächlicher Tumor inokuliert werden muss. In Abbildung 15 ist die Visualisierung der Ganglien mit dem Tracer ^{18}F -JK-PSMA-7 zu sehen.^[91,93]

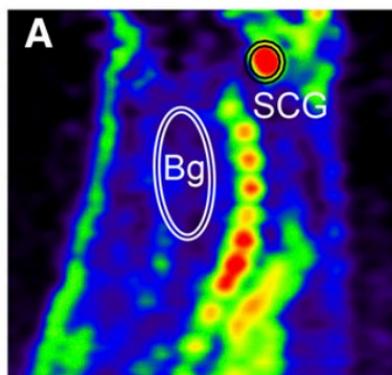


Abbildung 15: PET-Bild von ^{18}F -JK-PSMA-7 mit Anreicherung in den Ganglien. This research was originally published in JNM. Boris D. Zlatopolskiy, Heike Endepols, Philipp Krapf, Mehrab Guliyev, Elizaveta A. Urusova, Raphael Richarz, Melanie Hohberg, Markus Dietlein, Alexander Drzezga and Bernd Neumaier J Nucl Med. 2019, 60 (6) 817-823; © SNMMI.

1.2.1.4 Konjugationsmethoden

Für die Konjugation des Chelators an das Pharmakophor bzw. an den Linker stehen mehrere Methoden zur Verfügung. Die gängigsten Methoden sind in Abbildung 16 aufgeführt. Diese sind in der Regel selektiv für eine funktionelle Gruppe. So sind die

Methoden I-III selektiv für Amine, IV für Thiole, V für Azide, VI für Tetrazine und VII für Hydroxylamine. Aufgrund der Verfügbarkeit von Aminogruppen in biologischen Molekülen werden daher die aminselektiven Konjugationsmethoden bevorzugt eingesetzt. Die in Gruppe I beschriebene Methode ist aus der Peptidchemie bekannt und läuft über einen Aktivester als Zwischenstufe ab. Dazu gehören nicht nur die isolierbaren Aktivester (N-Hydroxysuccinimide (NHS), Tetrafluorphenol (TFP), Pentafluorphenol (PFP)) sondern auch die In-situ-Varianten mit [O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorphosphat] (HATU) oder 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorphosphat (HBTU).^[16,50,94]

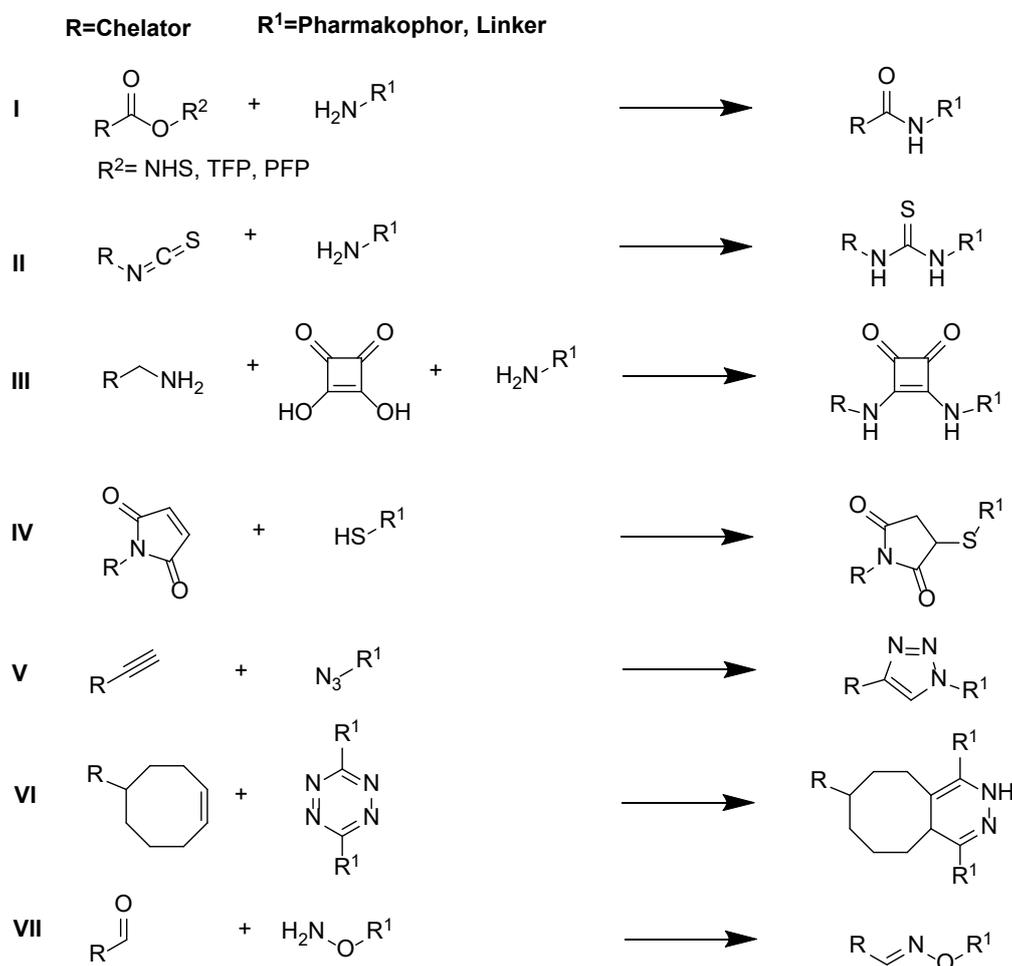


Abbildung 16: Schematische Darstellung der für die Synthese von Radiotracer relevanten Konjugationschemie.^[50]

1.3 Radiometalle

Mittlerweile haben eine Vielzahl von Radiometallen Anwendung in der Medizin gefunden. Zum einen wird ⁶⁰Co schon sehr lange in der Strahlentherapie eingesetzt.

1. Einleitung

Zum anderen werden Nuklide wie ^{177}Lu und ^{225}Ac für targetspezifische Therapeutika eingesetzt.^[79,95–98]

In der Diagnostik ist wohl das bekannteste und häufigste verwendete Nuklid $^{99\text{m}}\text{Tc}$, das Anwendung in der Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT) findet. Mit diesem Nuklid gibt es eine Vielzahl von Verbindungen, die zur Visualisierung verschiedener Erkrankungen in der Herz-, Tumor- oder Hirndiagnostik eingesetzt werden. In der Positronenemissionstomographie (PET) haben sich mehrere Radiometalle etabliert.^[99–102]

1.3.1 Nicht-Standard-Radionuklide

Entsprechend der grundlegenden Prinzipien der PET haben ideale PET isotope geringe Positronenenergien, hohe β^+ -Zerfallswahrscheinlichkeiten und sinnvolle Halbwertszeiten, die zu biologischen Halbwertszeiten passen. Außerdem sollten innerhalb von zwei Halbwertszeiten radiochemische Reaktionen durchgeführt werden können. Die Markierung mit dem Radionuklid sollte nur zu minimalen Veränderung des Moleküls führen. Die Elemente C, N und O sind essenzielle Bestandteile von Biomolekülen. Daher kann mit den Nukliden ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O ohne Veränderung der Eigenschaften des Moleküls markiert werden. ^{18}F hat ideale Zerfallseigenschaften für die PET (Tabelle 2). Daher werden diese als Standardnuklide bezeichnet.

Tabelle 2: Standardradionuklide und die entsprechenden Zerfallseigenschaften.^[103,104]

Nuklid	$T_{1/2}$	$E_{\beta^+, \text{max}}$	I_{β^+}
^{11}C	20 min	0,96	99
^{13}N	10 min	1,19	100
^{15}O	2 min	1,74	100
^{18}F	110 min	0,64	97

Alle anderen Nuklide werden als Nicht-Standardradionuklide bezeichnet. Diese sollten ebenfalls bestmöglich die Eigenschaften für Standardradionuklide erfüllen. Für die medizinische Anwendung sind besonders mittlere Halbwertszeiten von 3 bis 4 h

interessant, da diese der biologischen Halbwertszeit von kleinen Molekülen und Peptiden entsprechen.^[105–107]

Außerdem sollten weitere Eigenschaften berücksichtigt werden. In erster Linie sollten diese an medizinischen Zyklotronen hergestellt werden oder in Generatorsystemen erhältlich sein. Die radiochemischen Trennungen und Markierungen sollten schnell und in hoher Ausbeute erfolgen. Nuklide mit γ -Strahlung sind nachteilig, insbesondere bezogen auf die Patientendosis. Insbesondere Nuklide mit γ -Strahlung im Bereich von 511 keV und Nuklide mit radioaktiven Tochternukliden sollten vermieden werden. Außerdem sollten die Radiotracer hohe In-vivo-Stabilitäten aufweisen. Die Nuklide ^{64}Cu , ^{68}Ga , ^{89}Zr und ^{124}I können auf Grund Ihrer klinischen Relevanz als die „Big 4“ der Nicht-Standardradionuklide bezeichnet werden.^[108]

^{68}Ga ($T_{1/2} = 68$ min) wird in der klinischen Routine in einer Vielzahl von Radiotracern verwendet. Hier sind unter anderem DOTATOC, PSMA-617 und FAPI-46 zu nennen.^[92,109,110] Aufgrund seiner langen Halbwertszeit wird ^{89}Zr ($T_{1/2} = 78,4$ h, $E_{\beta^+, \text{max}} = 901$ keV) standardmäßig für die Markierung von Antikörpern verwendet. So wird ^{89}Zr über den Chelator DFO als $[\text{}^{89}\text{Zr}]\text{Zr}(\text{dfo})$ an den Antikörper Trastuzumab gebunden, der spezifisch für Brustkrebs ist. Mit langlebigeren Nukliden können auch langsamere metabolische Prozesse untersucht werden, wie Proteinsynthesen oder Zellproliferationen.^[106] Die Erweiterung der verwendeten Nuklide erweitert auch die Möglichkeit der markierbaren Verbindungen. So sind nicht nur die standardmäßig Radiopharmazeutika mit „small molecules“ und Peptiden, sondern auch mit Antikörper oder Nanopartikel leichter zugänglich.^[111–115]

In den letzten Jahren haben weitere Nuklide, wie ^{44}Sc , ^{45}Ti , ^{52g}Mn , ^{75}Br an Bedeutung gewonnen. Weiterhin können „SPECT-Nuklide“ ersetzt werden. Dadurch ist eine quantitative Bestimmung der Aktivität durchführbar und damit auf theranostische Anwendung übertragbar.^[3,108,116,117]

1.3.2 Theranostik

Die Theranostik ist eine medizinische Bezeichnung für die Kombination von diagnostischen und therapeutischen Methoden. Diese Art von medizinischer

1. Einleitung

Behandlung wird zu der individualisierten bzw. personalisierten Medizin gezählt. Dieses Konzept wird in der Nuklearmedizin zur Behandlung von Tumoren angewendet. Dabei werden SPECT- oder PET-Tracer für die Diagnostik eingesetzt. Damit können Tumore detektiert und das Tumorstadium bestimmt werden. Außerdem kann dadurch die Tumorspezifität und -selektivität des Moleküls verifiziert werden. Darüber hinaus können durch PET-Tracer quantitative und dosimetrische Informationen gesammelt und auf das Therapeutikum übertragen werden. So kann die maximale Strahlendosis für das Zielgewebe, sowie die Dosisbelastung für die gesunden Gewebe berechnet werden. Anschließend wird die Therapie mit einem Radiotherapeutikum durchgeführt, das äquivalente pharmakinetische Eigenschaften besitzt. Der Behandlungserfolg wird wiederum mit dem Diagnostikum überprüft. [23,118–120]

Beispielweise wurde hierfür in einer Studie der Therapieerfolg durch PET-Messung mit ^{68}Ga -PSMA I&T vor und 3 Monate nach der Behandlung mit ^{177}Lu -PSMA I&T überprüft, wobei diese Ergebnisse mit dem etablierten ^{68}Ga -PSMA-HBED-CC bestätigt wurden.^[121]

Die theranostischen Paaren können dabei in zwei Gruppen eingeteilt werden. Die sogenannten „matched pair“ Theranostika bestehen aus Nukliden desselben Elements, wobei ein Nuklid ein β^+ - oder γ -Strahler ist und das andere Nuklid ein β^- -, α - oder Auger-Emitter ist. Die ersten theranostischen Paare waren $^{123/124}\text{I}/^{131}\text{I}$ und $^{86}\text{Y}(\beta^+)/^{90}\text{Y}(\beta^-)$. Besteht das theranostische Paar aus verschiedenen Elementen, die sehr ähnliche chemische Eigenschaften haben, spricht man von einem „mismatched pair“. So wird $^{68}\text{Ga}(\beta^+)$ und $^{177}\text{Lu}(\beta^-)$ als theranostisches Paar eingesetzt. [23,43,95,120,122]

Als diagnostische Nuklide werden in der Regel etablierte PET-Nuklide, wie ^{68}Ga , verwendet. Als Therapie-Nuklide stehen zahlreiche Nuklide mit verschiedenen Zerfalleigenschaften zur Verfügung. Dabei ist vor allem der lineare Energietransfer (LET) von großer Bedeutung. Je höher dieser Wert ist, desto wahrscheinlicher ist die vollständige Zerstörung der Tumorzelle. Jedoch muss die Reichweite der Partikel im Gewebe berücksichtigt werden. So haben α -Teilchen zwar einen hohen LET-Wert, aber nur eine sehr geringe Reichweite im Vergleich zu den β^- -Teilchen. Daher muss für die Wahl des Therapienuklids, die Größe des Tumors, als auch das Targetmolekül des Tracers berücksichtigt werden. [39,123–128]

1.3.3 Produktion von Radionukliden

Die radioaktiven Zerfallsprozesse sind Resultate einer energetisch ungünstigen Zusammensetzung des Atomkerns. Dem entsprechend können die Zerfallsarten entsprechend ihrer Kernzusammensetzung klassifiziert werden (siehe Abbildung 17). [129–131]

- Massereiche Kerne ($N > 84$): α -Zerfall
- Neutronenreiche Kerne: β^- -Zerfall
- Protonenreiche Kerne: β^+ -Zerfall oder ϵ (Elektroneneinfang)
- Metastabile Kerne: IT (Aussendung von γ -Strahlung)

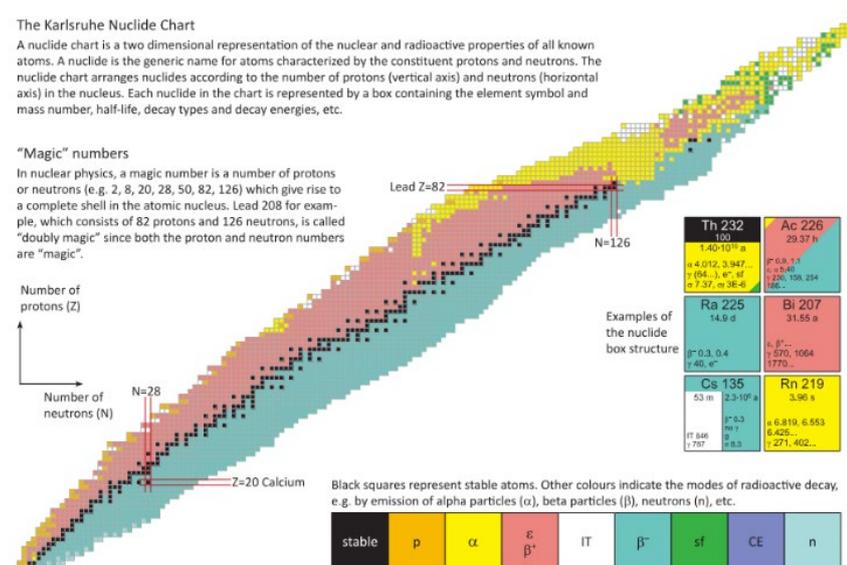


Abbildung 17: Darstellung der Karlsruher Nuklidkarte.^[129] (angepasste Grafik).
Lizenziert unter CC by 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>
(aufgerufen am 20.08.2024)

Für die Positronen-Emissions-Tomographie werden kurzlebige β^+ -Strahler verwendet.^[103] Diese werden mit einem Zyklotron hergestellt. Das Zyklotron ist ein Hochfrequenzbeschleuniger für geladene Teilchen und geht auf Ernest O. Lawrence zurück. Neben dem Einsatz für die Nuklearmedizin wird es zur Produktion von Neutronen, zur Sterilisation, Polymerisation von Kunststoffen und als Strahlungsquelle für die Forschung genutzt. Das Zyklotron (Abbildung 18) besteht aus einem dosenförmigen Vakuumgefäß mit einem Durchmesser von einigen cm bis zu mehreren Metern. In diesem Gefäß befinden sich zwei halbkreisförmige Hohlelektroden, den

1. Einleitung

sogenannten Duanten oder „DEE“, welche auf der geraden Seite offen sind. In der Mitte zwischen diesen Elektroden befindet sich die Quelle, die für die Zufuhr der zu beschleunigenden Teilchen dient. Die Anordnung befindet sich in einem Dipolmagnetfeld. Die magnetischen Feldlinien durchziehen die Elektroden dabei senkrecht.

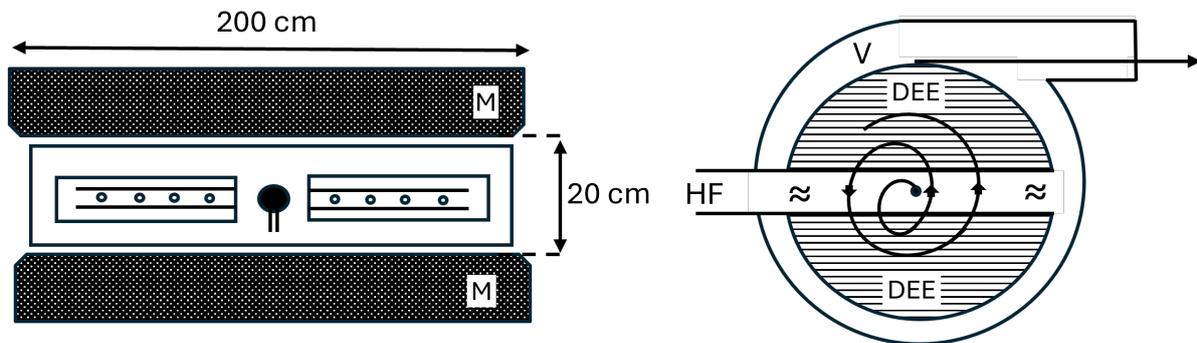


Abbildung 18: Schematischer Aufbau eines Zyklotrons nicht relativistischer geladener Teilchen. Magnetpole (M), Hochfrequenz Wechsellspannung (HF), Hohlelektroden (DEE), Vakuumgefäß (V).^[132]

An die Elektroden wird eine hochfrequente Wechsellspannung angelegt. Dadurch wird im Spalt zwischen den Elektroden eine Feldstärke gebildet, die die geladenen Teilchen beschleunigt. Die Teilchen bewegen sich auf einer Kreisbahn mit konstanter Bewegungsenergie, bis diese wieder beschleunigt werden. Nach jeder Beschleunigung nehmen die Geschwindigkeit und der Radius der Kreisbahn zu. Dadurch entsteht die typische spiralförmige Bewegung der Teilchen. An der Grenze des Führungsmagneten werden die Teilchen aus der Kreisbahn ausgelenkt und verlassen das Zyklotron tangential. Dies kann durch einen Deflektor oder ein abgeschirmtes Magnetfeld geschehen. Die Hochspannung ist auf 100-200 keV beschränkt, daher benötigen die Teilchen 100 Beschleunigungsvorgänge, um eine Energie von 10 MeV zu erreichen.

Der Bahnradius r ergibt sich aus der Lorentzkraft und der Zentrifugalkraft im Magnetfeld

$$r = \frac{m \cdot v}{q \cdot B} = \frac{p}{q \cdot B}$$

$m = \text{Masse des Teilchen}, q = \text{Ladung},$

$v = \text{Geschwindigkeit}, p = \text{Impuls}, B = \text{Magnetfeld}$

Daraus ergibt sich für die Umlauffrequenz ω

$$\omega = \frac{2\pi}{T} = \frac{q * B}{m}$$

Da die Teilchen trotz Geschwindigkeitszunahme phasenrichtig auf den Beschleunigungsspalt treffen müssen, muss die Umlaufzeit unabhängig von der Teilchenenergie sein. Daher muss die Schwingungsdauer der Hochspannung der Umlaufzeit entsprechen. Daraus ergibt sich die Zyklotronresonanzbedingung

$$\omega_{HF} = \omega_T$$

ω_{HF} = Winkelfrequenz der Hochspannung

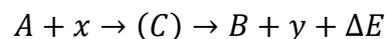
ω_T = Kreisfrequenz des Teilchens

Damit kann die maximale Energie der Teilchen entsprechend der Zyklotrongröße und Magnetfeldstärke bestimmt werden.

$$E_{max} = \frac{q^2 * r_{max}^2 * B^2}{2 * m_0}$$

Daraus resultiert das für hohe Teilchenenergien der Radius oder das Magnetfeld quadratisch ansteigen muss. Diese Bedingung ist nur für Teilchen mit konstanter Masse gegeben. Dies gilt nur bis zu einer Geschwindigkeit von 10-15% der Lichtgeschwindigkeit. Für Teilchenenergien mehr als 20 MeV oder zur Beschleunigung von Elektronen werden relativistische Zyklotrons benötigt.^[132]

Kernumwandlungen werden in der Form von binuklearen Reaktionen dargestellt. Die allgemeine Form der Reaktionen lautet



A: Targetnuklid; x: Beschussteilchen;

(C): Compoundkern

B: Produktnuklid; y: entstehendes Teilchen; ΔE: Energie Differenz

Dabei ist A das Targetnuklid, das mit Teilchen x beschossen wird. Als Beschussteilchen werden Protonen (p), Deuteronen (d), Heliumkerne (${}^4_2\text{He}^{2+}$ (α); ${}^4_2\text{He}^{2+}$) oder Neutronen (n) verwendet. Die Reaktion läuft über eine instabile Zwischenstufe (C), dem sogenannten Compoundkern, ab. Dieser zerfällt in das Produktnuklid B und dem

1. Einleitung

Austrittsteilchen γ . Die Energiedifferenz ΔE ergibt sich aus der Nuklidmassendifferenz der Nuklide A und B. Ist die Energiedifferenz negativ muss für die Kernreaktion Energie zu geführt werden. Außerdem gelten die Erhaltungssätze für Nukleonenzahl, elektrische Ladung, Energie, Impuls, Drehimpuls und Parität.

Für Kernreaktionen mit Beschuss durch geladene Teilchen wird Energie benötigt, um die Coloumb-Barriere des Targetkerns zu überwinden. Daher liegen typische Energien dieser Teilchen im Bereich von MeV. Dahingegen werden bei Reaktionen mit den ungeladenen Neutronen nur bis zu 100 eV benötigt.

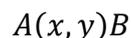
Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Kernreaktion wird durch den Wirkungsquerschnitt σ in der Einheit Barn (b) ausgedrückt. Mit Hilfe des Wirkungsquerschnitts kann über die Formel der Bildungsrate

$$A = -\frac{dN_B}{dt} = \lambda N_{B(t)} = \sigma * \phi * N_A * (1 - \exp(-\lambda t))$$

$\sigma = \text{Wirkungsquerschnitt}; \phi = \text{Teilchenflussdichte}$
 $A = \text{Aktivität von B}; N_B = \text{Produkt nuklid}; N_A = \text{Target nuklid}$

und unter Berücksichtigung der Zerfallskonstante die Ausbeute bestimmt werden.

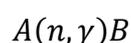
Üblicherweise werden die Kernreaktionen in der Kurzschreibweise



angegeben.^[104,106,130]

Für den dezentralen Einsatz, in Kliniken ohne Zugang zu einem Zyklotron werden Radionuklidgeneratoren, wie bei ^{68}Ga verwendet. Dabei wird das Mutternuklid vorher in Reaktoren oder Zyklotronen hergestellt. Das Mutternuklid zerfällt zum gewünschten Tochternuklid und steht mit diesem in einem radiochemischen Gleichgewicht. ^[33,133]

Für die Krebstherapie werden vor allem α - und β^- - Strahler verwendet. Die neutronenreichen Nuklide werden in Kernspaltungsreaktoren hergestellt. Die Kernreaktionen sind in der Regel vom Typ



$n = \text{Neutron}, \gamma = \text{Gamma-Photon}$

Die massereichen α -Emitter können je nach Nuklid sowohl über den Reaktor als auch über das Zyklotron hergestellt werden. Die metastabilen Zustände von Nukliden entstehen aufgrund der Anregung des Kerns bei der Produktion oder durch den radioaktiven Zerfall des Mutternuklids. Insbesondere die Bestrahlungen mit α -Teilchen führen zu einem hohen Anteil metastabiler Kerne.^[130,134–138]

1.3.3.1 Produktion ^{45}Ti

Titan besitzt zwei relevante Radionuklide, die sich auf unterschiedliche Weise für medizinische Anwendungen eignen. Dies ist zum einen ^{44}Ti ($T_{1/2} = 63 \text{ a}$, ϵ), das in Radionuklidgeneratoren als Mutternuklid für ^{44}Sc getestet wird.^[139–142] ^{45}Ti hat als β^+ -Strahler großes Potential als PET-Nuklid. Es bietet aufgrund seiner längeren Halbwertszeit von 3 Stunden im Vergleich zu den Standardnukliden, die Möglichkeit in vivo langsamere metabolische Prozesse beobachten zu können. Die nur geringe Intensität der Gammastrahlung ($I_\gamma = 0,15\%$) im Vergleich zu ^{68}Ga ($I_\gamma = 3\%$) oder ^{44}Sc ($I_\gamma = 99\%$) führt zu einer geringeren Strahlenbelastung für den Patienten. Außerdem besitzt ^{45}Ti eine geringe maximale β^+ -Energie, die zu einer höheren Auflösung führt (vgl. Tabelle 3).^[117,142–145]

1. Einleitung

Tabelle 3: Zerfallseigenschaften von ^{45}Ti , ^{44}Sc und ^{68}Ga .^[142,146,147]

	$T_{1/2}$ [h]	$E_{\beta^+, \text{max}}$ [keV]	I_{β^+} [%]	E_{γ} [keV]	I_{γ} [%]
^{45}Ti	3,08	1040	85	720	0,15
^{44}Sc	3,97	1474	94	1157	99
^{68}Ga	1,13	1899	88	1077	3,00

Als Targetmaterial für die Produktion von ^{45}Ti wird metallisches Scandium verwendet und nach der Kernreaktion $^{45}\text{Sc}(p, n)^{45}\text{Ti}$ durchgeführt. In Tabelle 4 sind die Wirkungsquerschnitte aufgezeigt. Hier ist zu sehen, dass der höchste Wirkungsquerschnitt bei 12,4 MeV liegt und in diesem Energiebereich die höchste Aktivitätsausbeute erzielt wird.

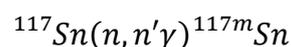
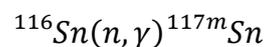
Tabelle 4: Wirkungsquerschnitte der Kernreaktion $^{45}\text{Sc}(p, n)^{45}\text{Ti}$ in Abhängigkeit der Energie.^[147]

E [MeV]	Wirkungsquerschnitt [mbarn]
16,1	120
15,3	210
12,4	440
8,9	340
4,9	120
3,4	80

Oberhalb von einer Protonenenergie von 12 MeV werden zusätzlich die Nuklide $^{44m/g}\text{Sc}$ ($^{45}\text{Sc}(p, pn)^{44m/g}\text{Sc}$) und ^{44}Ti ($^{45}\text{Sc}(p, 2n)^{44}\text{Ti}$) produziert. Wird die Energie unterhalb von 12,5 MeV gehalten, kann ^{45}Ti in hoher radionuklidischer Reinheit produziert werden. Dafür werden Degraderfolie aus Nickel, Aluminium oder Kupfer verwendet. Mit dem Einsatz von Degraderfolie beläuft sich die integrierte Ausbeute auf 337 MBq/ μAh .^[117,142,144,148]

1.3.3.2 Produktion von ^{117m}Sn

Der Auger-Emitter ^{117m}Sn kann über verschiedene Produktionswege hergestellt werden. In Kernreaktoren kann es über die Kernreaktionen



hergestellt werden. Allerdings führen diese Produktionswege nur zu geringen spezifischen Aktivitäten. An Zyklotronen kann es aus Antimon erzeugt werden über $^{nat}Sb(p, xp \text{ } xn)^{117m}Sn$ hergestellt werden. Dafür werden Protonen mit einer Energie von 60 MeV benötigt. Dabei liegt der maximale Wirkungsquerschnitt bei 5 mb. [103,104,149]

Ein anderer Weg ist die Kernreaktion mit α -Partikeln. Über $^{nat}Cd(\alpha, xn)^{117m}Sn$ kann ^{117m}Sn auch hergestellt werden. Die Anregungsfunktion der Kernreaktion zeigt Maxima des Wirkungsquerschnitts bei 15 und 34 MeV. Diese gehen auf die Nuklide ^{114}Cd und ^{116}Cd zurück. Jedoch ist zu berücksichtigen, dass bei der Bestrahlung von ^{nat}Cd eine Vielzahl von Nebenprodukten ($^{110/113g}Sn$, $^{108g/108m/109/110g/110m/111/113m/114m/115m/116m/117g/117m}In$, $^{111m/115g}Cd$) entstehen. [150–154]

Als Alternative kann als Targetmaterial auch angereichertes ^{116}Cd verwendet werden. Dadurch wird ^{117m}Sn nach $^{116}Cd(\alpha, 3n)^{117m}Sn$ hergestellt. Dabei wird eine integrale Ausbeute von 6,3 MBq/ μ Ah bei einer Energie von 50 \rightarrow 20 MeV erzielt. Außerdem konnte nach Aufarbeitung eine spezifische Aktivität von bis 925 TBq/g erzielt werden. [149]

1.4 Radiochemische Trenntechniken

Nach seiner Erzeugung im Zyklotron muss das radioaktive Nuklid vom Targetmaterial und entstandenen Nebenprodukten getrennt werden. Bei der Auswahl der Trennungsmethode müssen folgende Bedingungen berücksichtigt werden: Die Methode sollte einfach, robust und schnell sein sowie das Radionuklid in hoher spezifischer Aktivität liefern. Darüber hinaus sollten chemische Reaktionen, die harschen Reaktionsbedingungen erfordern, vermieden werden und die Produktion von radioaktivem Abfall minimiert werden. Zusätzlich muss die chemische Form des Produkts kontrolliert und für die spätere Anwendung angepasst sein.

Es stehen verschiedene Methoden zur Verfügung, wobei die wichtigsten die Säulenchromatographie, Flüssig-Flüssig-Extraktion und die Thermochromatographie sind. Jede Methode muss an das jeweilige Stoffgemisch und den Verwendungszweck angepasst werden. [43,131,155]

1. Einleitung

1.4.1 Säulenchromatographie

Dies ist das am häufigsten verwendete Verfahren, das auf den unterschiedlichen Adsorptionsaffinitäten von Ionen verschiedener Ladungen gegenüber dem Adsorptionsmittel basiert, entsprechend dem HSAB-Prinzip. Als Adsorptionsmittel dienen Kunstharze, die an ihrer Oberfläche mit anionischen, kationischen oder komplexierenden Gruppen funktionalisiert sind. Als mobile Phase werden in der Regel polare protische Lösungsmittel eingesetzt. Die Selektivität und damit die Effizienz der Methode werden durch das Adsorptionsgleichgewicht und die Adsorptionskinetik bestimmt. Der größte Vorteil liegt in der einfachen Handhabung der Methode, was zu einer Verringerung der Strahlenbelastung und Kontaminationsgefahr führt. Zudem ist nur eine geringe Menge Harz erforderlich, wodurch die Methode leicht auf eine automatisierte Anlage übertragbar ist. In der Regel werden nur geringe Mengen an Abfall produziert. Allerdings weist diese Methode im Vergleich zur Flüssig-Flüssig-Extraktion eine langsamere Kinetik auf. Zudem beeinflussen die chemische Natur des Radionuklids, der pH-Wert der Lösung und die Strahlungseigenschaften die Effizienz der Trennung. Die Stabilität des Harzes gegenüber Strahlung und chemischen Bedingungen muss ebenfalls berücksichtigt werden. Diese Methode wird insbesondere für Generatorknuklide wie ^{99m}Tc verwendet.^[131,155]

Auch für ^{45}Ti gibt es bisher verschiedene Methoden, die sich unter anderem in dem verwendeten Harz unterscheiden. Die besten Ergebnisse wurden mit Hydroxamsäure-funktionalisierten Harzen erzielt.^[140,143,148,156]

1.4.2 Flüssig-Flüssig-Extraktion

Bei diesem Verfahren wird das entsprechende Radionuklid aus der wässrigen Phase mittels eines nicht mischbaren organischen Lösungsmittels extrahiert. Das Extraktionsmittel kann entweder das organische Lösungsmittel selbst sein oder darin gelöst sein. Die Selektivität der Trennung wird durch die unterschiedlichen Verteilungskoeffizienten bestimmt, wobei der pH-Wert und die ionische Stärke des Lösungsmittels zusätzlich Einfluss auf die Selektivität haben. Die Sensitivität der Methode ist in der Regel im Mikro- und Makromaßstab gleich, da der Verteilungskoeffizient unabhängig von der Konzentration ist. Der größte Vorteil liegt in

der schnellen Kinetik der Extraktion und dem breiten Anwendungsspektrum. Auf der anderen Seite erfordert dieses Verfahren oft mehrere Extraktionsschritte und es werden häufig toxische oder hochsiedende Lösungsmittel eingesetzt. Zudem sind die Lösungsmittel oder Extraktionsmittel anfällig für Radiolyse, was zu Radiokolloidbildung und damit zum Ungleichgewicht zwischen den Phasen führen kann.^[131,155]

Von Pedersen et al. wurde eine Methode entwickelt, die das ^{45}Ti in hohen Ausbeuten und Reinheit liefert. Hier wird ^{45}Ti aus einer 12 M HCl-Lösung mit einer Guaiacol-Anisol-Mischung (9:1) extrahiert. Dabei bleibt das Sc-Targetmaterial in der wässrigen Phase. Die Extraktion wird mit Hilfe eines membranbasierten Separators durchgeführt. Dieses Gerät besteht aus zwei Kapillaren, jeweils für die wässrige und organische Phase. Die Kapillaren sind über eine semipermeable Membran verbunden. Durch die technische Umsetzung sind nur kleine Volumina notwendig. Allerdings beschränken die schwer siedenden Extraktionsmittel eine spätere Anwendung.^[157,158]

1.4.3 Thermochromatographie

In der Thermochromatographie werden verschiedene Elemente aufgrund ihrer Siede- bzw. Sublimationspunkte getrennt. Dies kann entweder durch direkte Destillation eines leichtflüchtigen Produkts (Trockendestillation) oder durch die Anwendung eines Temperaturgradienten erfolgen, der bewirkt, dass die zu trennende Stoffe an verschiedenen Stellen einer Trennstrecke abgeschieden werden. In vielen Fällen werden die Elemente zunächst in Verbindungen mit niedrigerem Siedepunkt umgewandelt.^[155]

Die Thermochromatographie bietet den Vorteil, dass ein System für verschiedene Nuklide eingesetzt werden kann. Zudem werden dadurch die Produkte in hoher Reinheit erhalten. In den meisten Fällen gestaltet sich auch das Recycling des Targetmaterials als einfach. Allerdings führt die oft niedrige Trennleistung zu großen Apparaturen, da lange Abscheidungsstrecken benötigt werden. Darüber hinaus sind komplexe Apparaturen und gut ausgebildete Anwender erforderlich. Ein weiterer Nachteil besteht darin, dass zusätzliche Sicherheitsanforderungen erforderlich sind, da sich die Radionuklide in der Gasphase befinden.^[131,155,159–161]

1. Einleitung

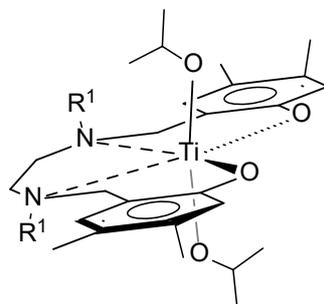
1.5 Chemische Eigenschaften von Titan

Titan befindet sich in der Gruppe 4 des Periodensystems. Es kann in den Oxidationsstufen +2 – +4 vorliegen. In wässrigen Medien liegt es in der Oxidationsstufe +4, als $[\text{Ti}(\text{OH})_3]^+$, $[\text{Ti}(\text{OH})_2]^{2+}$ oder $[\text{TiO}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ vor. In stark saurem Milieu kann es auch als $[\text{Ti}(\text{III})(\text{H}_2\text{O})_3]^{3+}$ oder $[\text{Ti}(\text{III})(\text{OH})_2(\text{H}_2\text{O})_4]^+$ vorliegen. Auch in stark sauren Lösungen liegt kein $\text{Ti}(\text{IV})(\text{H}_2\text{O})_6$ vor. Der oxophile Charakter des $\text{Ti}(\text{IV})$ zeigt sich insbesondere in der schnellen Hydrolyse und Bildung von TiO_2 . Das tetravalente Ti hat eine d^0 -Konfiguration und ist damit nach dem HSAB-Prinzip eine harte Säure. Bevorzugt wird das $\text{Ti}(\text{IV})$ -Ion von harten Sauerstoff- oder Stickstoffliganden komplexiert. Titan findet in der Industrie eine vielfältige Anwendung, unter anderem in Legierungen, Katalysatoren oder in Form von TiO_2 in Medikamenten und Farben.

[162,163]

1.5.1 Titan-Komplexe in der Medizin

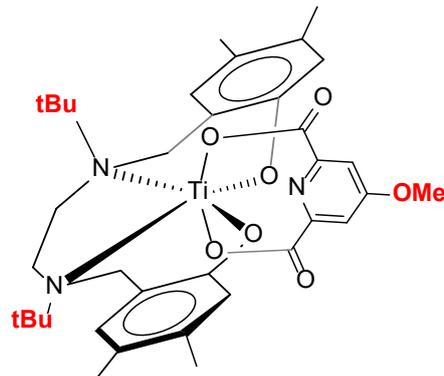
Titan wurde in Form von Metallkomplexen als Antitumormittel getestet. Dafür wurden viele Verbindungen evaluiert. Allerdings wurden die meisten Komplexe aufgrund ihrer niedrigen metabolischen Stabilität nicht weiterverfolgt. Vielversprechendere Ergebnisse lieferten die Komplexe des Typs Bis(salicyliden)ethyldiamin (Salan) (Abbildung 19).^[164,165]



(2,2'-(Ethan-1,2-diylbis((methylimino)methylen))bis(4,6-dimethylphenolato))-diisopropoxid)titan(IV) $[(\text{salan})\text{Ti}(\text{OiPr})_2]$

Abbildung 19: Schematische Darstellung des Titankomplexes $[(\text{salan})\text{Ti}(\text{OiPr})_2]$.^[164]

Um die hydrolytische Stabilität von Titankomplexen weiter zu erhöhen, wurden in eine Reihe von (salan)Ti(dipic)-Komplexen sterische Gruppen eingeführt (Abbildung 20) und diese evaluiert. Die höchste Stabilität wurde mit der Einführung von tert-Butylgruppen an den Stickstoffen des Ethylendiamins und einer Methoxy-Gruppe an der Dipicolinsäure erreicht. Dabei wurde im Beobachtungszeitraum von 6 Tagen bei pH-Werten zwischen 2 und 12 keine Zersetzung festgestellt.^[166]



(2,2'-(Ethan-1,2-diylbis((methylimino)methylen))bis(4,6-di-tert.-butylphenolato))-(pyridin-2,6-dicarboxylato-N,O,O')-titan(IV) **[(salan⁴)Ti(dipic¹)]**

Abbildung 20: Schematische Darstellung des [(salan⁴)Ti(dipic¹)]-Komplexes. Die eingeführten stabilisierenden Gruppen sind rot markiert.^[166]

Für die Radiotracerentwicklung für ⁴⁵Ti wurden eine Vielzahl möglicher Chelatoren evaluiert. Jedoch waren die meisten Radiokomplexe metabolisch instabil. Für Verbindungen, die in der Evaluation eine hohe metabolische Stabilität aufwiesen, wurden PSMA-spezifische Liganden synthetisiert und In-vivo-Studien untersucht. Die ersten Chelatoren waren DFO (Abbildung 21), ein Chelator für das homologe ⁸⁹Zr und eine Salan-Dipic Variante. Allerdings zeigten beide Verbindungen eine zu geringe metabolische Stabilität.^[158,167]

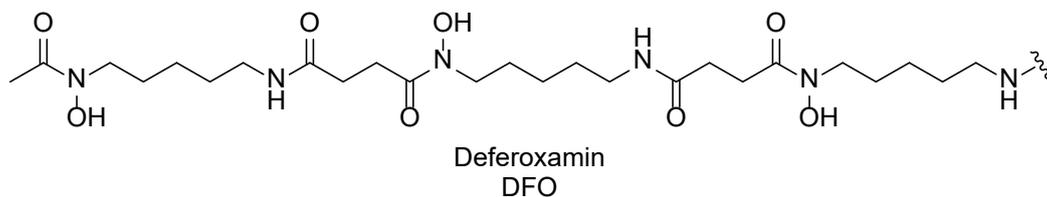
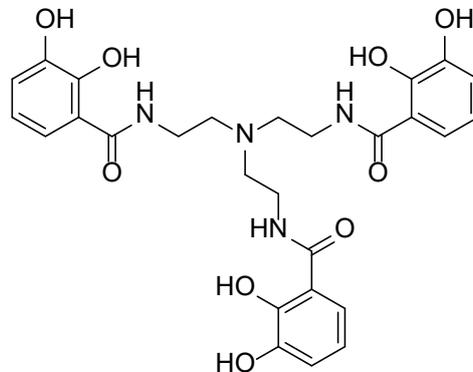


Abbildung 21: Schematische Darstellung des Deferoxamin-Chelators.^[167]

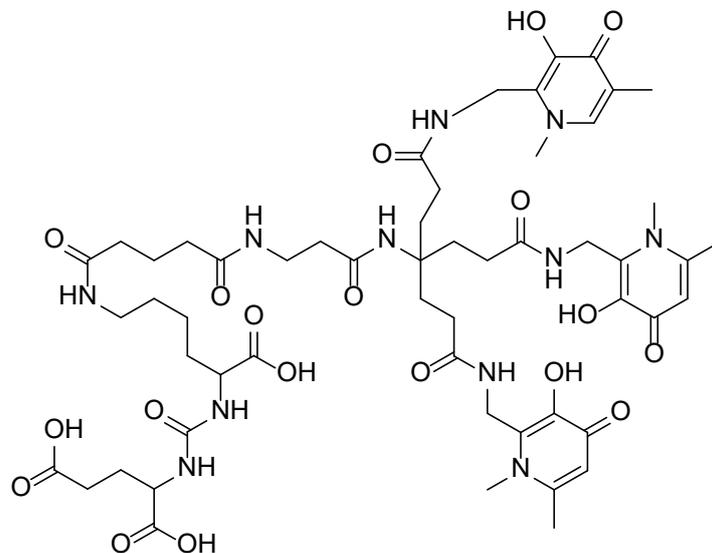
1. Einleitung

Die bisher vielversprechendsten Chelatoren sind Tren-Cam (Abbildung 22) und THP (Abbildung 23), die eine ausreichende metabolische Stabilität und als PSMA-Derivat eine Anreicherung im Tumor zeigte.^[163,168]



N,N,N'-(Nitrilotris(ethan-2,1,1-diyl))tris(2,3-dihydroxybenzamid)
TREN-CAM

Abbildung 22: Schematische Darstellung des TREN-CAM-Chelators.^[163]

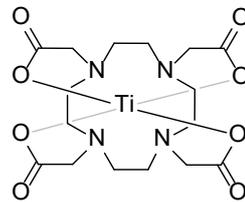


1-(3-hydroxy-1,5-dimethyl-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-yl)-
6,6-bis(3-(((3-hydroxy-1,6-dimethyl-4-oxo-1,4-
dihydropyridin-2-yl)methyl)amino)-3-oxopropyl)-
3,8,12,16,24-pentaoxo-2,7,11,17,23,25-hexaazaocetacusan-
22,26,28-tricarboxylsäure
THP-PSMA

Abbildung 23: Schematische Darstellung des THP-PSMA-Ligands.^[143]

Kürzlich wurde auch der mögliche Einsatz von DOTA als Chelator für ⁴⁵Ti berichtet. Dieser konnte bisher nur in geringen Ausbeuten erhalten werden, allerdings würde der

$[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\text{dota})$ Komplex den weg zu den in der klinischen Routine verwendeten ^{68}Ga -Radiopharmaka ebnen.^[169]



2,2',2'',2'''-(1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetrayl)tetraacetat Titan(IV)
Ti(DOTA)

Abbildung 24: Schematische Darstellung des Ti(DOTA)-Komplexes.^[169]

1.5.2 Thermochromatographische Separation von ^{45}Ti

Für die Trennung von ^{45}Ti von Scandium entwickelten Giesen et al. eine thermochromatographische Methode, bei der der in Abbildung 25 dargestellte Aufbau verwendet wurde. Die gesamte Apparatur wurde vor der Verwendung im Vakuum ausgeheizt und mit Argon gespült. Zur Trennung wurde das bestrahlte Scandiumtarget in das Reaktionsrohr auf ein Porzellanschiffchen gelegt und auf $900\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhitzt. Anschließend wurde die Apparatur mit Helium gespült. Die Trennung wurde durch den Einsatz von 12% Chlorgas (Gesamtdurchfluss 125 mL/min) initiiert. Dabei bildeten sich $[^{45}\text{Ti}]\text{TiCl}_4$ und ScCl_3 , welche durch den Gasstrom durch die Apparatur transportiert wurden. Das erste Auffanggefäß wurde auf $250\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhitzt und diente als „Scandiumfalle“. ^{45}Ti wurde als $[^{45}\text{Ti}]\text{TiCl}_4$ im zweiten Auffanggefäß mithilfe eines Kältebads ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) aufgefangen. Anschließend wurde die Anlage mit Argon gespült um das zurückgebliebene Chlor aus dem Auffanggefäß entfernen. Dabei wird ^{45}Ti als reines $[^{45}\text{Ti}]\text{TiCl}_4$ mit 54% d.c. Ausbeute erhalten. ^[144,170,171]

1. Einleitung

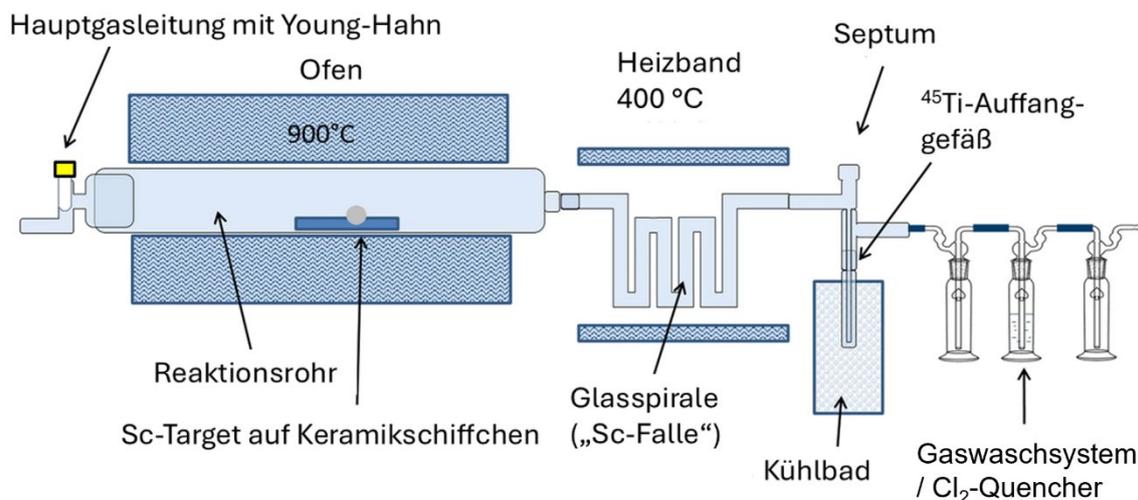


Abbildung 25: Schematische Darstellung der Thermochromatographie-Apparatur.^[144] (angepasste Grafik) Lizenziert unter CC by 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> (aufgerufen am 20.08.2024).

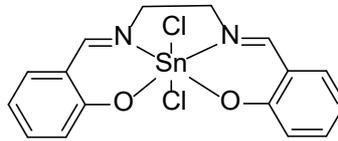
1.6 Chemische Eigenschaften von Zinn

Zinn gehört zur Kohlenstoffgruppe des PSE und liegt in Verbindungen mit elektronegativeren Partnern in der Oxidationsstufe +4 bzw. +2 vor. Dabei ist +4 die bevorzugte Oxidationsstufe. Sn kann in Verbindungen mit der Koordinationszahl 1-9 vorliegen. Wie Silicium besitzt Sn eine gewisse Tendenz zur Clusterbindung, die aufgrund der geringeren Element-Element-Bindung weniger stark ausgeprägt ist, aber dennoch zu käfigartigen Clusterstrukturen führt. Wie TiO_2 stellt auch SnO_2 eine in Wasser unlösliche Verbindung dar, die sich auch in ihrem amphoteren Charakter ähneln. Eine weitere Gemeinsamkeit ist die Eigenschaft von MCl_4 ($\text{M}=\text{Ti}, \text{Sn}$) mit Ethern und anderen Donoren stabile Komplexe zu bilden. In Tabelle 5 sind ausgewählte Eigenschaften von Titan und Zinn gegenübergestellt.^[162]

Tabelle 5: Ausgewählte Eigenschaften von Titan und Zinn. a: in Wasser stabile Oxidationsstufen, stabilste unterstrichen; b: Ionenradius M(IV) mit KZ = 6; c: Elektronegativität (EN) nach Pauling.^[162]

	Elektronenkonfiguration	Oxidationsstufe ^a	r^b [pm]	EN ^c
Titan	[Ar] 3d ² 4s ²	<u>+4</u>	61	1,5
Zinn	[Kr]4d ¹⁰ 5s ² 5p ²	<u>+4</u> , +2	69	1,8

Auch Zinn findet in der Industrie eine Vielzahl von Anwendungen, hauptsächlich aber in Legierungen und als Lötzinn. Auch von Zinn gibt es Salen-Komplexe (Abbildung 26), die hauptsächlich in der Katalyse verwendet werden.^[172]

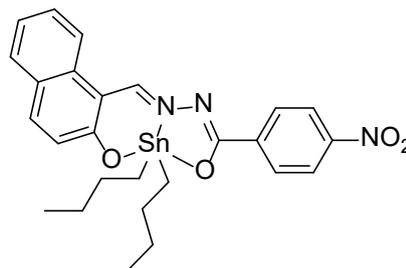


Dichloro-1,2-ethandiamino-N,N'-bis(salicyliden)-stannan(IV)

Abbildung 26: Schematische Darstellung eines Sn(salen)-Komplexes.^[172]

1.6.1 Zinn-Komplexe in der Medizin

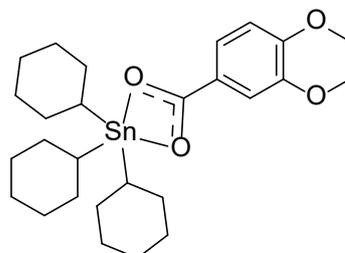
In *In-vitro*-Untersuchungen werden Zinn-Komplexe (Abbildung 27) in Form von Fluoreszenzmittel zur Visualisierung von biologischen Prozessen in Zellen verwendet. Nachfolgend ist ein solcher Komplex dargestellt.^[173]



(Z)-N-((E)-(2-hydroxynaphthalen-1-yl)methylen)-4-nitrobenzohydrazone-dibutylstannan(IV)

Abbildung 27: Schematische Darstellung eines Sn-Komplexes für die Fluoreszenz Bildgebung.^[173]

Gleichermaßen wurde Zinn auch als Antitumormittel getestet. Hierfür wurden unter anderem Carboxyl-Komplexe, wie [SnCy₃(BZDO)] (Abbildung 28) verwendet.^[174]



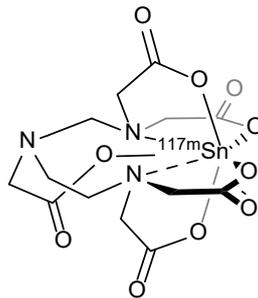
1,4-benzodioxan-6-carboxylat-tri-cyclohexyl-Stannan(IV)

[SnCy₃(BZDO)]

Abbildung 28: Schematische Darstellung des Antitumormittels [SnCy₃(BZDO)].^[174]

1. Einleitung

In der Nuklearmedizin ist bisher nur das Radionuklid ^{117m}Sn ($T_{1/2}=13,6$ d, $E_{\gamma}=159$ keV, $I_{\gamma}= 86\%$) von Bedeutung. Als Auger-Emitter kann es als Nuklid für Krebstherapien verwendet werden. Bisher wird es in Form von $[\text{}^{117m}\text{Sn}]\text{Sn}(\text{dtpa})$ (Abbildung 29) für die palliative Behandlung von Knochenmetastasen, als Alternative zu ^{223}Ra verwendet. Bei der Verwendung von ^{117m}Sn bietet die Gammastrahlung die Möglichkeit die Akkumulation im Gewebe über eine SPECT-Kamera zu verfolgen. Außerdem zeigte sich, dass es sich im Gegensatz zu ^{223}Ra kaum im Knochenmark anreichert und es dadurch zu geringeren sekundären Strahlenschäden kommt. [175,176]



Diethylenetriaminpentaacetat-stannan(IV)
 $[\text{}^{117m}\text{Sn}]\text{Sn}(\text{dtpa})$

Abbildung 29: Schematische Darstellung von $[\text{}^{117m}\text{Sn}]\text{Sn}(\text{dtpa})$. [175]

2 Zielsetzung

Der Einsatz von Nicht-Standard-PET-Radionukliden (^{64}Cu , ^{68}Ga , ^{89}Zr , ^{124}I) in der Klinik hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Dies ist teilweise auf ihre längeren Halbwertszeiten im Vergleich zu den Standardnukliden (^{11}C , ^{18}F) zurückzuführen. Zusätzlich haben diese Nuklide den Vorteil, dass es für diese diagnostisch nutzbaren Radionuklide in der Regel Radioisotope gibt, die sich therapeutisch nutzen lassen. So gibt es die „matched-pair“ theranostischen Paaren $^{64/67}\text{Cu}$, $^{86/90}\text{Y}$ und $^{124/131}\text{I}$. Allerdings gelang der Durchbruch mit den „mismatched-pair“ Paaren $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ und $^{68}\text{Ga}/^{225}\text{Ac}$. Insbesondere das Paar $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ hat sich in der Nuklearmedizin etabliert.

Im Fokus der vorliegenden Arbeit stand ^{45}Ti . Ti-45 weist besonders geeignete Zerfalleigenschaften auf und ist ein ideales Radionuklid für die PET. Zusätzlich kann es noch mit einem Therapienuklid (α -, β^- -, Auger-Emitter) kombiniert werden und ist damit von zusätzlicher Bedeutung für therapeutische Anwendungen. Zudem werden bereits verschiedene Ti-Komplexe für ihren Einsatz in der Krebstherapie evaluiert, so dass ihre mit ^{45}Ti -markierten Analoga für die Krebsbehandlung von großer Bedeutung sind, da sich mit der PET exakte Bioverteilungsstudien durchführen lassen. Für ^{45}Ti fehlen allerdings geeignete radiochemische Trenntechniken für die Routineproduktion. Auch sind Trenntechniken, die eine anschließende Umsetzung zum gewünschten Radiotracer ermöglichen, bisher nicht vorhanden.

Das vorrangige Ziel dieser Arbeit bestand daher darin, trägerfreies (n.c.a.) ^{45}Ti aus einer Sc-Matrix zu isolieren. Diese Trennmethode sollte einfach, robust und für die Automatisierung geeignet sein. Hierfür sollte ein chromatographisches Trennverfahren entwickelt werden, das in Anlehnung an eine Arbeit von Radchenko et al. für einen $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ -Generator ein ZR-Resin™ nutzt, um ^{45}Ti vom Sc-Target abzutrennen. Anschließend sollte das erhaltene ^{45}Ti für die Evaluierung seiner Verwendbarkeit in Radiomarkierungen untersucht werden.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war die Evaluation neuer Chelatoren für die Herstellung von ^{45}Ti -Radiotracern, wobei ein besonderes Augenmerk auf die metabolische Stabilität gelegt wurde. Dazu sollten zunächst die nicht-radioaktiven Referenzverbindungen hergestellt und charakterisiert werden. Anschließend war

2. Zielsetzung

geplant, die radioaktiven Metallkomplexe zu synthetisieren und diese entsprechend zu prüfen.

Der erste Chelator war trans-1,2-Diaminocyclohexan-N,N,N',N'-tetraessigsäure (CDTA). Liu und Zhou^[177] zeigten, dass der Ti(cdta)-Komplex (siehe Abbildung 30) sowohl in einer wässrigen Lösung hergestellt werden kann als auch in NMR-Experimenten in D₂O nicht hydrolysiert wird.

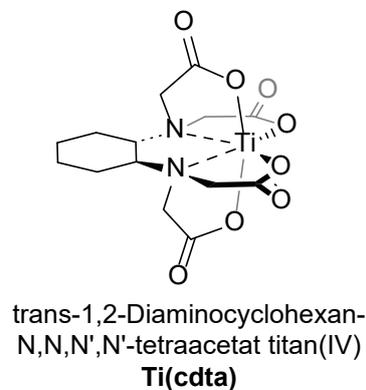
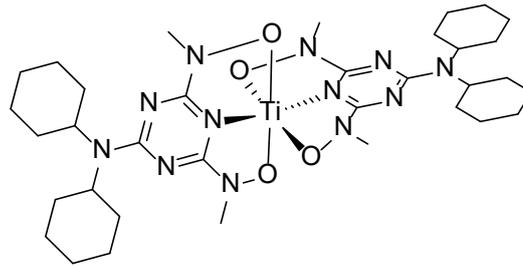


Abbildung 30: Schematische Darstellung von Ti(cdta).

Für den Radiokomplex $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(2,4\text{-salan})$ (6,6'-((ethane-1,2-diylbis((2-oxidoethyl)azanediyl))bis(methylene))bis(2,4-dimethylphenolat)titan(IV) wurde in der Literatur gezeigt, dass er unter physiologischen Bedingungen stabil ist. Daher war geplant, einen bifunktionellen Chelator auf Salan-Basis herzustellen und seine Eignung zur Kopplung an ein Pharmakophor zu untersuchen.

Darüber hinaus sollte die Ligandenklasse der Bis(hydroxylamin)triazine (BHT) für die Verwendung als ^{45}Ti -Radiotracer untersucht werden. Peri et al. [13] zeigten, dass die Ti(bht)-Komplexe (siehe Abbildung 31) über einen breiten pH-Bereich eine außergewöhnlich hohe hydrolytische Stabilität aufweisen.^[178,179]



Di(*N,N*-dicyclohexyl-4,6-bis(hydroxo(methyl)amino)-1,3,5-triazin-2-amin)titan(IV)

Abbildung 31: Schematische Darstellung eines $Ti(bht)_2$ -Komplexes^[178].

Zu diesem Zweck sollten verschiedene Chelatoren synthetisiert werden, die hinsichtlich ihrer Lipophilie und metabolischen Stabilität bewertet und optimiert werden sollten. Darüber hinaus war geplant, die Chelatoren so zu modifizieren, dass sie als bifunktionelle Liganden an verschiedene Pharmakophore gebunden werden können.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war ein theranostisches Paar mit ^{45}Ti als PET-Nuklid und ^{117m}Sn als therapeutisches Radionuklid herzustellen. Zu diesem Zweck sollte aufgrund der chemischen Ähnlichkeit zwischen $Ti(IV)$ und $Sn(IV)$ die Komplexbildung von ^{117m}Sn mit geeigneten Chelatoren, die auch für ^{45}Ti benutzt getestet worden waren, durchgeführt werden. Um dieses Ziel zu erreichen, sollte ^{117m}Sn durch alpha-Teilchen-Beschuss von Cd am Zyklotron hergestellt und eine Methode zur Abtrennung von ^{117m}Sn vom Cd -Targetmaterial etabliert werden.

3. Ergebnisse und Diskussion

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Titan-45

3.1.1 ⁴⁵Ti-Sc-Trennung

3.1.1.1 Thermochromatographie

Diese Methode wurde bereits in der Literatur beschrieben. Die Durchführung ist in Kapitel 1.4.2 aufgeführt.

[⁴⁵Ti]TiCl₄ wurde mit einer radiochemischen Ausbeute (RCA) von 24,1±12,7% d.c. (n=16) erhalten. Dieser Wert liegt deutlich unter der in der Literatur angegebenen RCA von 54% d.c. Als eine mögliche Fehlerquelle wurden die Sc-Targets ausgemacht, diese sind aus gewalzten Sc-Blöcken gestanzt. Da diese Blöcke aus mehreren Einzelteilen bestehen, ist die Oberfläche der Targets unterschiedlich und führt zu unterschiedlich starken Reaktionen. Dadurch wird trotz unterschrittener Sublimationstemperatur (975°C) variable Mengen ScCl₃ in der Abscheidungsspirale abgeschieden. Dies führt dazu das diese Spirale verstopft. Dies äußert sich durch das Abplatzen des Gaseinlasses an der Apparatur. Außerdem kann sich auf der zusätzlichen Oberfläche das [⁴⁵Ti]TiCl₄ abscheiden und wird nicht mehr weitertransportiert. Weiterhin führt ein Lufteintrag in die Apparatur zur Bildung von [⁴⁵Ti]TiO₂, das auch nicht mehr weiter transportiert wird.

Für die Durchführung der Trennung wird viel Übung benötigt und sämtliche Reaktionsbedingungen müssen genaustens eingehalten werden, da die Trennung empfindlich auf kleine Veränderung reagiert. Damit ist diese keine robuste Methode und ist mit dem zeitlichen und präparativen Aufwand nicht für die klinische Routine geeignet. Andererseits liefert diese Methode mit [⁴⁵Ti]TiCl₄ eine hochreaktive Spezies, die ideal für Radiomarkierungen geeignet ist.

3.1.1.2 Ionenchromatographie

Für die Anwendung von neuen Nukliden als PET-Tracer müssen diese an einem Zyklotron hergestellt werden. Anschließend müssen diese von dem Targetmaterial abgetrennt werden. Für die klinische Anwendung sollten diese Isolierungen das

Radionuklid schnell, einfach, in hoher Ausbeute und in einer Form, die für die Radiomarkierung geeignet ist, bereitstellen. Für ^{45}Ti mangelt es allerdings an einfachen und schnellen Methoden für die Abtrennung vom Target. Diese aufwendigen Methoden sind nur schwer zu Automatisieren oder sind nur eingeschränkt für Radiomarkierungen geeignet.

Daher wurde eine ionenchromatographische Trennung auf Basis des ZR-ResinTM (Hydroxamatharz) entwickelt, die es ermöglicht Ti-45 aus bestrahlten Sc abzutrennen. Als Eluenten wurden verschiedene schwach koordinierende Liganden getestet und die Isolierungsbedingungen optimiert. Anschließend wurden mit den erhaltenen Lösungen Komplexierungsreaktionen durchgeführt, um ihre Eignung als Markierungslösung zu testen.

Das Konzept des nachfolgenden Manuskripts wurde gemeinschaftlich von J. Strecker, unterstützt von Dr. I. Spahn und Prof. Dr. B. Neumaier, entwickelt. Das Screening der anfänglichen Elutionsmittel und zugehörigen Komplexierungsreaktionen von ^{45}Ti mit trans-1,2-Diaminocyclohexan-N,N,N',N'-tetraessigsäure wurde von T. Wachten durchgeführt. Alle weiteren experimentellen Inhalte, wie unter anderem Probenvorbereitung, Optimierungen und Auswertungen wurden von J. Strecker durchgeführt. Das Manuskript wurde gemeinschaftlich von J. Strecker, Dr. I. Spahn, und Prof. Dr. B. Neumaier verfasst.

Im Rahmen dieser Dissertation erhobene analytische und experimentelle Daten wurden als Teile des eingebundenen folgenden Manuskripts und der „Supporting Information“ eingefügt (siehe Anhang 1. für „Supporting Information“)

Copyright:

Strecker, J., Wachten, T., Neumaier, B., Spahn. I. Radiochemical isolation of ^{45}Ti using ion chromatography. *J Radioanal Nucl. Chem.* 333, 3631–3637 (2024). <https://doi.org/10.1007/s10967-023-09270-z>

3. Ergebnisse und Diskussion

Right's and Permission:

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons CC BY license, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



Radiochemical isolation of ^{45}Ti using ion chromatography

J. Strecker¹ · T. Wachten¹ · B. Neumaier^{1,2,3} · I. Spahn¹

Received: 21 September 2023 / Accepted: 6 November 2023 / Published online: 4 January 2024
© The Author(s) 2024

Abstract

^{45}Ti exhibits favorable decay properties for positron emission tomography (PET) imaging and can be easily produced by the bombardment of natural scandium (Sc) by protons using the $^{45}\text{Sc}(p,n)^{45}\text{Ti}$ nuclear reaction. However, separation of ^{45}Ti from irradiated Sc targets is arduous due to the hydrolytic instability of Ti(IV) complexes, making it a significant bottleneck for routine application of this radionuclide. In the present work, we describe the development and optimization of an ion chromatographic separation method based on trapping of ^{45}Ti on a hydroxamate-functionalized chelating resin and subsequent elution with oxalic acid at pH = 2.8. Under optimized conditions, this method enabled ^{45}Ti -recovery of $61 \pm 8\%$ within 7 min. Sc contamination in scaled-up experiments was found to be only $3.0 \pm 1.8 \mu\text{g/mL}$. The resulting ^{45}Ti -solution was directly used for complexation with CDTA as a model chelator, affording the corresponding $[\text{}^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\text{cdta})$ complex with a radiochemical conversion of $73 \pm 3\%$. Conclusively, this promising method could be transferred to automated synthesis modules and should enable the preparation of ^{45}Ti -labeled compounds for PET imaging.

Keywords Titanium-45 · Column chromatography · Radiolabeling · Radiochemical separation

Introduction

In recent years, there has been growing interest in the use of non-standard radionuclides for advanced medical applications. This emerging trend is partly rooted in increasing demand for long-lived radionuclides for positron emission tomography (PET) imaging of slow (patho)physiological or biodistribution processes. In addition, significant progress in the application of radiometals for endotherapeutic purposes has spurred the need for novel metal-based PET isotopes that can be utilized in the framework of theranostic approaches [1–7].

Among the available non-standard PET radionuclides, titanium-45 (^{45}Ti) stands out due to its favorable decay properties ($T_{1/2} = 3.1 \text{ h}$, $I_{\beta^+} = 85\%$, $E_{\beta^+, \text{max}} = 1.04 \text{ MeV}$).

Thus, compared to other radiometals (e.g., gallium-68, scandium-43/44 or copper-61/64 [8–11]), ^{45}Ti exhibits a low β^+ -energy and negligible γ -radiation [11], which results in superior PET images and makes it a prime candidate for labeling of peptides and other biomolecules [12]. However, the fast hydrolysis of Ti(IV) complexes remains a significant impediment to the routine utilization of this radionuclide, since it hampers isolation of ^{45}Ti from the target material and complicates the synthesis of stable radiocomplexes.

Efficient separation of ^{45}Ti from irradiated Sc has been addressed by several working groups in the past. To assess the effectiveness of the method, different factors have to be considered like duration of the separation, the purity of ^{45}Ti , and the simplicity of handling the high levels of radioactivity involved. Table 1 provides a comprehensive overview of various separation techniques as described in the literature. [13–20]. The highest ^{45}Ti recovery and lowest amount of Sc impurities was reported for liquid–liquid extraction by Pedersen et al. [13]. In this method, a solvent mixture of guaiacol/anisole was applied to extract ^{45}Ti from a hydrochloric acid solution using a dedicated in-flow liquid–liquid extraction system. The method relies on the utilization of specialized membrane filters and the application of solvents with a high-boiling point, which limits the practical applicability of this approach for automated tracer syntheses.

✉ J. Strecker
j.strecker@fz-juelich.de

¹ Institute of Neuroscience and Medicine: Nuclear Chemistry (INM-5), Forschungszentrum Jülich GmbH, Jülich, Germany

² Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Institute of Radiochemistry and Experimental Molecular Imaging, University of Cologne, Cologne, Germany

³ Department of Nuclear Chemistry, University of Cologne, Cologne, Germany

Table 1 Comparison of $^{nat}\text{Sc}/^{45}\text{Ti}$ - separation methods

	Method	m(target) [mg]	% Recovery	Sc contamination	Separation time [min]
Pedersen et al. [13]	Liquid–Liquid–Extraction	20–60	90.3 ± 1.1	pg range	Not specified
Giesen et al. [14]	Thermochromatography	350 ± 100	76 ± 5	5 µg	115
Chen et al. [15]	Ion chromatography	96–140	42 ± 6	Not specified	60
Severin et al. [16]	Ion chromatography	20–60	93 ± 3	1.4 pg/MBq	Not specified
Gagnon et al. [17]	Ion chromatography	100–120	56 ± 6	Not specified	Not specified
Chaple et al. [18]	Ion chromatography	~ 60	78 ± 8	0.03 µg	Not specified
Vavere et al. [19]	Ion chromatography	35	92.3	Not specified	Not specified
Koller et al. [20]	Ion chromatography	10	81.7 ± 5	ppb range	75

More recently, the thermochromatographic separation of ^{45}Ti from Sc targets was investigated in more detail [14, 18] Thermochromatography enables isolation of the radionuclide in the form of well characterized no-carrier-added (n.c.a.) [^{45}Ti]TiCl₄ [14]. However, the air sensitivity of [^{45}Ti]TiCl₄, the time-consuming separation process as well as the rather arduous setup have prevented broad implementation of this procedure for routine tracer production.

In addition, several methods based on ion exchange chromatography have been reported in the literature [15–22], but their practical application is hampered by long separation times, poor availability of the necessary stationary phases, a need for large amounts of solvents and/or the formation of non-reactive ^{45}Ti species that require additional processing before the radiolabeling step.

The aim of the present work was to establish a rapid chromatographic separation method which is less challenging and provides n.c.a. ^{45}Ti in a chemical form that can be directly used for radiolabeling. Encouraged by the results of Radchenko et al. [23] on the production of a $^{44}\text{Sc}/^{44}\text{Ti}$ -generator with hydroxamate-functionalized ZR Resin™, we investigated the use of this resin to isolate ^{45}Ti from bulk scandium targets. Originally ZR Resin™ was developed for $^{89}\text{Zr}/\text{Y}$ separations but it also shows high selectivity for titanium over scandium [24]. Thus, according to Radchenko et al. [23], the distribution coefficients (K_d) of Sc and Ti on this resin in hydrochloric acid (0.1–10 M) amounted to less than 3 and more than 1000, respectively. To this end, a separation method was developed and optimized with regard to ^{45}Ti retention on the resin, washing steps and elution conditions. In addition, the solution with ^{45}Ti after separation was subsequently used for proof-of-principle radiolabeling experiments with CDTA as a model chelator.

Experimental

Radionuclide production

^{45}Ti was produced via the $^{45}\text{Sc}(p,n)^{45}\text{Ti}$ nuclear reaction in high yields (337 MBq/µA*h) [11] by irradiation of a natural scandium target (330 ± 30 mg) in a copper target holder [15] with 16.9 MeV protons (2 µA for 30 min) at the Baby Cyclotron BC1710 (INM-5; Forschungszentrum Jülich). To minimize coproduction of ^{44}Sc ($T_{1/2}$: 3.9 h) [11], a 250 µm Cu foil was used to degrade the proton energy to approximately 12 MeV. During the optimization studies, some irradiations were performed without the degrader foil to enable the formation of ^{44}Sc via the (p,pn)-process to monitor the separation and determination of radiochemical purity of ^{45}Ti from Sc.

Ion chromatographic separation

Based on the work of Radchenko et al. [9], commercially available ZR Resin™ (Triskem, France) was selected as the stationary chromatographic phase for the separation experiments. Accordingly, Chromabond® columns were loaded with different amounts of the resin and preconditioned with 10 M HCl as described in detail in Online Appendix Sect. 3.1. The irradiated scandium target was then dissolved in 5 mL 10 M HCl. The resulting solution was diluted to 20 mL using 10 M HCl and divided into 1 mL aliquots, which were loaded onto the preconditioned columns. Unless noted otherwise, each column was washed with 5 mL 10 M HCl and an equal volume of type

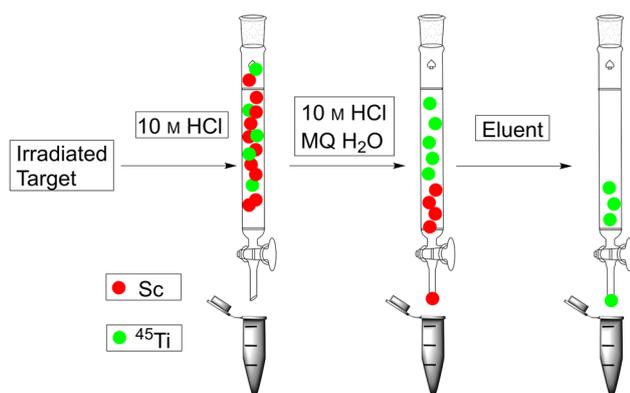


Fig. 1 Scheme of the $^{45}\text{Ti}/\text{Sc}$ separation method

1 ultra-pure water (MQ H_2O) before the ^{45}Ti was eluted with 2.5 mL of the respective elution solution (Fig. 1). For scaled-up experiments under optimized conditions, the complete target solution (5 mL) thereof were loaded onto the preconditioned columns without prior dilution. A detailed description of the experimental procedures is provided in the Online Appendix Sect. 3.2–3.8.

Retention of ^{45}Ti

To examine the dependence of ^{45}Ti retention on the amount of stationary phase, columns were filled with 66 ± 6 mg, 130 ± 6 mg or 280 ± 6 mg of the ZR ResinTM ($n=3$ per condition). Each column was then loaded with an 1 mL aliquot of the target solution, and the percentage of retained ^{45}Ti was determined.

Recovery of ^{45}Ti in dependence of elution agent

For elution of ^{45}Ti from the ZR ResinTM, several weak complexing agents like hydrogen peroxide (H_2O_2), oxalic acid or citric acid in water or mixtures of water and organic solvents were evaluated. (see Online Appendix 3.3).

Recovery of ^{45}Ti in dependence of pH-value

As the complexation of metal ions can be strongly affected by the pH-value, the elution efficiency of oxalic acid in concentrations ranging from 0.01 to 0.1 M was analyzed at different pH-values (Online Appendix 3.4 Table 2).

Furthermore, the influence of organic solvents on the elution efficiency was evaluated to facilitate transchelation with poorly water-soluble ligands and accelerate removal of the solvent during isolation of the resulting ^{45}Ti -complexes. Therefore, a 0.1 M oxalic acid solution containing 20% MeOH was used.

Radiochemical purity

To assess and minimize the content of Sc in the final product, irradiations were performed without a Cu-degrader foil to produce both ^{45}Ti and ^{44}Sc . The target was then processed with 10 M HCl as described above, aliquots of the resulting target solution were loaded on different columns. Either ^{45}Ti was eluted subsequently with 2.5 mL of 0.1 M oxalic acid or different washing steps were carried out. Washing solutions were 5 mL of water, 10 mL or 15 mL of 10 m HCl followed by an equal amount of water. Finally, the columns were eluted with 0.1 m oxalic acid (pH=2.8) and the ^{45}Ti : ^{44}Sc ratio in the eluent was determined and compared with the ratio in the original target solution.

Batch experiments

To further determine the amount of Sc-contamination, scaled-up separation experiments under optimized conditions (130 mg ZR ResinTM, 5 mL volume of wash solutions, elution with 0.1 M oxalic acid at pH=2.8) were performed with non-radioactive Sc (350 mg) dissolved in 5 mL 10 M HCl. The solutions obtained by elution of the columns were analyzed by ICP-MS.

Additional experiments under optimized conditions were performed with 1 mL aliquots of the target solution obtained by dissolution of an irradiated Sc target in 5 mL 10 M HCL (6–35 MBq per aliquot).

Finally, to assess the suitability of the method for application in the routine production of radiopharmaceuticals, scaled-up separation experiments under the optimized conditions were performed with the entire target solution obtained by dissolution of an irradiated Sc target in 5 mL 10 M HCL (Sc: 330 ± 30 mg, ^{45}Ti : 100–180 MBq).

Elution profile

To determine the elution profile for ^{45}Ti , experiments under the optimized conditions were performed with aliquots (1 mL) of the target solution (21–29 MBq) and the eluate was collected in 0.5 mL fractions. The elution profile for Sc was obtained in a similar manner by using the non-radioactive Sc solution from the Batch experiment.

Complexation of ^{45}Ti with CDTA

To demonstrate the suitability of the isolated ^{45}Ti for radiolabeling, a proof-of-principle study was performed with 1,2-cyclohexanedinitrilotetraacetic acid (CDTA) as a model chelator. To this end, CDTA was directly added to the ^{45}Ti solution obtained after elution with either MeCN/0.65 M H_2O_2 or 0.1 M oxalic acid. Radiochemical conversions (RCCs), defined as the reaction efficiency by measuring the

transformation of components in a crude reaction mixture at a given time [25], were compared with those obtained with n.c.a. [^{45}Ti]TiCl $_4$ separated by thermochromatography [14]. Details on reaction conditions and reference compound are provided in Online Appendix 4.

Results and discussion

Retention of ^{45}Ti

As illustrated in Fig. 2, increasing the amount of ZR ResinTM from 66 ± 6 mg to 130 ± 6 mg improved ^{45}Ti retention from $79.7 \pm 5.5\%$ to $92.5 \pm 1.7\%$. Due to the high standard deviation observed when the amount was further increased to 280 ± 6 mg ($91.6 \pm 16.1\%$), all subsequent experiments were performed with columns containing 130 mg of the stationary phase.

Recovery of ^{45}Ti in dependence of elution agent

Highest recoveries of $\sim 82\%$ were observed when a mixture of acetonitrile (MeCN) and 0.65 M H_2O_2 was used as eluent

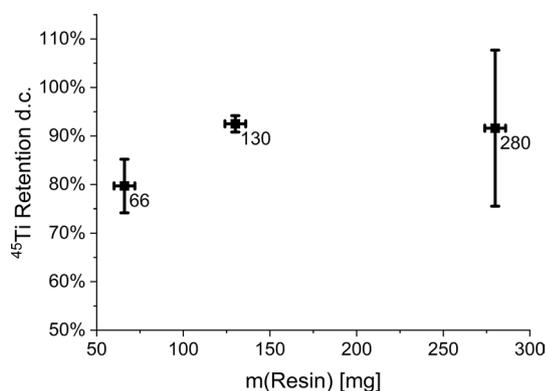
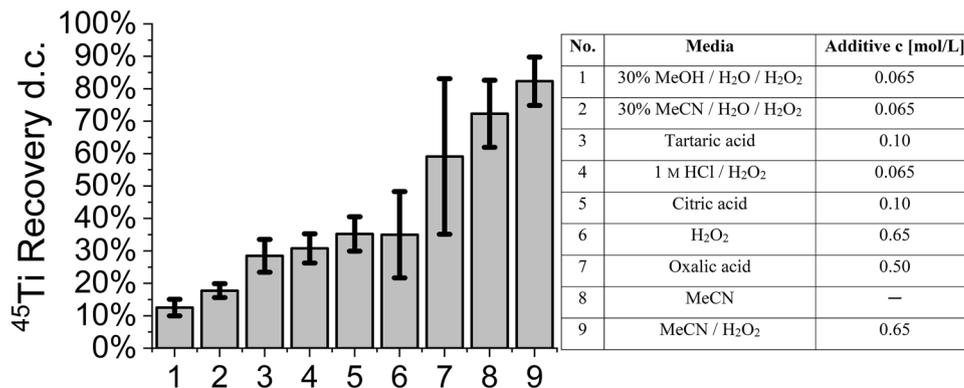


Fig. 2 Decay corrected (d.c.) retention of ^{45}Ti as a function of the amount of ZR ResinTM

Fig. 3 Decay corrected (d.c.) recovery of ^{45}Ti with different elution solutions



(Fig. 3). However, this was most likely related to partial elution of the hydroxamate functional groups from the resin due to the high percentage of organic solvent. Elution with pure MeCN resulted in $\sim 72\%$ recovery as well. The degradation of the resin was indicated by insoluble components in the eluate.

Among the aqueous elution solutions, 0.5 M oxalic acid showed the best efficiency and eluted around 59% of the ^{45}Ti from the column. Based on this finding and the fact that elution with MeCN-containing solutions proved to hamper subsequent transchelation with other ligands (see Section Complexation of ^{45}Ti with CDTA), oxalic acid was chosen as the eluent of choice for further studies.

Recovery of ^{45}Ti in dependence of pH-value

The results are summarized in Fig. 4 and showed that the elution efficiency of 0.01 M oxalic acid buffered at either acidic (0.1 ammonium formate, $\text{pH} = 3.2$) or slightly basic (1.0 M sodium phosphate, $\text{pH} = 7.9$) pH-values was insufficient ($< 6\%$ recovery). In contrast, elution with unbuffered

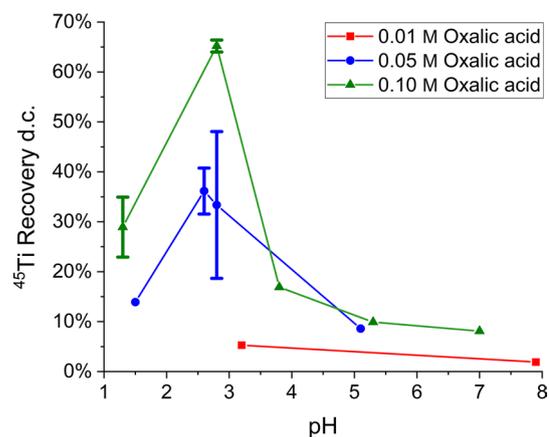


Fig. 4 Decay corrected (d.c.) recovery of ^{45}Ti using oxalic acid solutions as a function of concentration and pH

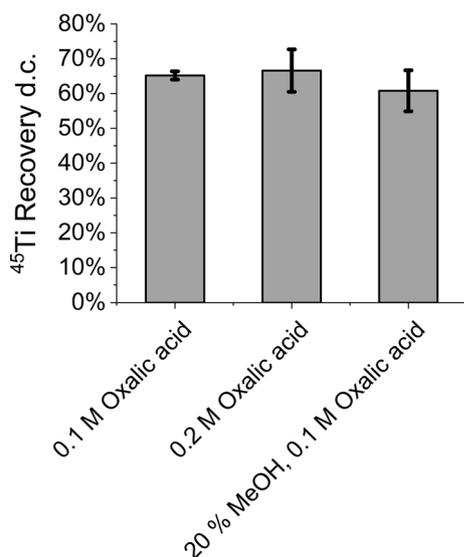


Fig. 5 ⁴⁵Ti Recovery with 0.1 M oxalic acid, 0.2 M oxalic acid or 0.1 M oxalic acid in 20% MeOH / phosphate buffer at pH=2.8

0.1 M oxalic acid (pH=1.3) provided a moderate recovery of $28.9 \pm 6.0\%$, while the elution efficiency decreased when higher pH-values of the buffer solution were applied. However, a higher elution efficiency was observed for 0.05 M oxalic acid solutions, buffered with sodium phosphate at pH-values between 2.6 and 2.8 ($36.2 \pm 4.6\%$ and $33.4 \pm 14.7\%$ recovery). Concentration enhancement of oxalic acid from 0.05 to 0.1 M increased the recovery of ⁴⁵Ti almost two-fold (to $65.2 \pm 1.2\%$).

In contrast, doubling the oxalic acid concentration once more to 0.2 M (66.6 ± 6.1) showed no additional effect on ⁴⁵Ti recovery, as illustrated in Fig. 5.

⁴⁵Ti recovery with 0.1 M oxalic acid in 20% MeOH / phosphate buffer at pH=2.8 amounted to roughly 60% and was comparable to the recovery observed without MeOH (Fig. 5). This suggests that addition of MeOH has no negative effects on the elution efficiency of oxalic acid solutions.

Radiochemical purity

Washing with 5 mL 10 M HCl and 5 mL water resulted in an increase of the ⁴⁵Ti/⁴⁴Sc ratio to 4000 ± 300 . When the volume of the washing solutions was increased from 5 to 10 or 15 mL, the ⁴⁵Ti/⁴⁴Sc-ratio in the eluent showed a progressive decline (Fig. 6), suggesting that higher volumes of washing solutions were counter-productive since ⁴⁵Ti was also co-eluted. As a consequence, 5 mL 10 M HCl and water was considered as the optimal volume for the washing steps in subsequent experiments.

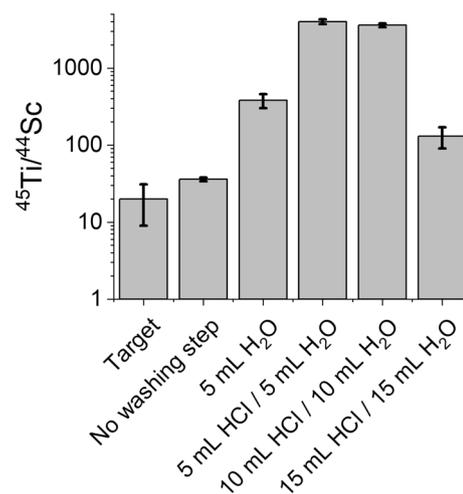


Fig. 6 Comparison of the ⁴⁵Ti: ⁴⁴Sc-ratio in the original target solution and the eluents obtained after washing steps with different volumes (5 mL, 10 mL or 15 mL) of 10 M HCl and water

Batch experiments

The ICP-MS analysis of the eluate indicated an average Sc contamination of $3.0 \pm 1.8 \mu\text{g/mL}$ (for details see Online Appendix 3.7 A).

Additional experiments under optimized conditions resulted in a decay corrected (d.c.) ⁴⁵Ti recovery of $69 \pm 10\%$ (n=24) (for details see Online Appendix Sect. 3.7 B).

The scaled-up separation experiments under the optimized conditions with the entire target solution showed an average separation time of 7 min and a decay corrected ⁴⁵Ti recovery of $61 \pm 8\%$ (n=9) (for details see Online Appendix Sect. 3.7 C).

Elution profiles

Figure 7 shows the elution profiles for ⁴⁵Ti with 0.1 M oxalic acid at pH=2.8 (A). With 0.1 M oxalic acid, the largest portion of ⁴⁵Ti was obtained in the first four 0.5 mL fractions. For comparison, the elution profile for Sc with 0.1 M oxalic acid (B), which revealed that the major portion eluted with the second 0.5 mL fraction, is also shown.

Complexation of ⁴⁵Ti with CDTA

RCCs of $92 \pm 2\%$ obtained with [⁴⁵Ti]TiCl₄ by thermochromatography were slightly higher in comparison to radiolabeling with eluted ⁴⁵Ti in 0.1 M oxalic acid with RCCs of 73 ± 3 . In contrast, radiolabeling reactions with the ⁴⁵Ti solution obtained by elution with MeCN/0.65 M H₂O₂ afforded much lower RCCs of only $9 \pm 6\%$ (presumably due to partial elution of the hydroxamate functional groups from the ZR Resin™).

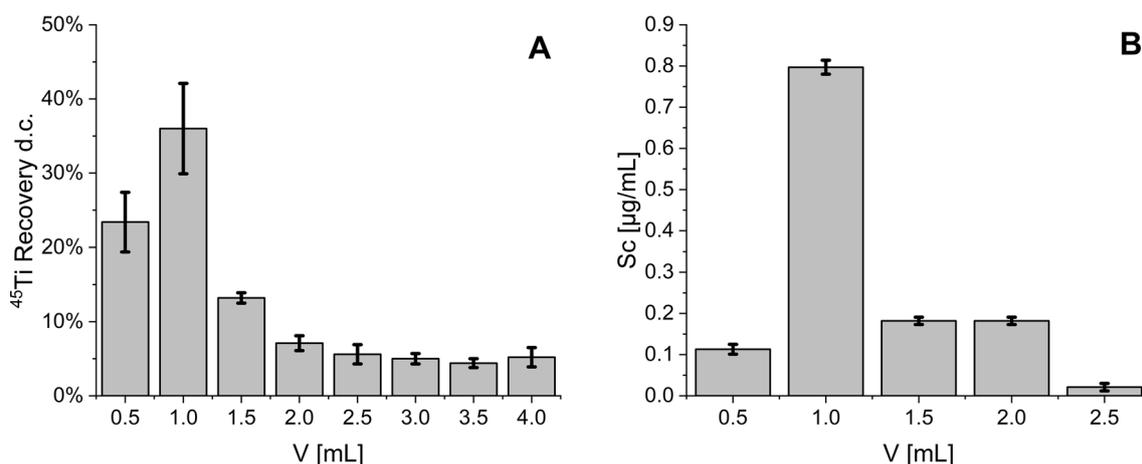


Fig. 7 **A:** Decay corrected (d.c.) elution profile of ^{45}Ti with 0.1 M oxalic acid at pH=2.8. **B:** Elution profile of $^{\text{nat}}\text{Sc}$ with 0.1 M oxalic acid at pH=2.8

Conclusions

In this work, a method for the separation of ^{45}Ti from irradiated Sc targets based on column chromatography has been developed and optimized. Using hydroxamate-functionalized ZR ResinTM, ^{45}Ti was recovered in yields of $61 \pm 8\%$ within 7 min resulting in an overall time of 15 min for the whole target processing. Contamination of ^{45}Ti with other metals can hamper the radiolabeling process and necessitate higher chelator/precursor amounts are necessary. The optimized separation process developed in the present work decreased the Sc contamination from 70 mg/mL to $3.0 \pm 1.8 \mu\text{g/mL}$. Additionally, the toxicity of the metal has to be taken into account for in vivo applications. Given that Scandium is reported to be a non-toxic element ($\text{LD}_{50} > 400 \text{ mg/kg}$) [26], no adverse effects of the remaining Sc are anticipated. Subsequent complexation of ^{45}Ti with CDTA afforded [^{45}Ti]Ti(cdta) in RCCs of $73 \pm 3\%$. In terms of its simplicity and short duration, the reported approach is advantageous in comparison with other methods (Table 1), since it is amenable to automation and applicable for the preparation of ^{45}Ti -labeled compounds. The final aim of this separation technique was to provide at least 50 MBq for in vivo application. Thus, the activities obtained in this study estimated from a comparison of the amount of ^{44}Sc [27, 28] are already sufficient for a single PET examination.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s10967-023-09270-z>.

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Declarations

Conflict of interest The authors have no conflict of interest to declare that are relevant to the content of this article. The authors declare that

the data supporting the findings of this study are available within the paper and its Supplementary Information files. Should any raw data files be needed in another format they are available from the corresponding author upon reasonable request.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Kostelnik TI, Orvig C (2019) Radioactive main group and rare earth metals for imaging and therapy. *Chem Rev* 119:902–956. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00294>
- Roesch F, Martin M (2023) Radiometal-theranostics: the first 20 years*. *J Radioanal Nucl Chem* 332:1557–1576. <https://doi.org/10.1007/s10967-022-08624-3>
- Welch MJ, Laforest R, Lewis JS (2006) Production of non-standard PET radionuclides and the application of radiopharmaceuticals labeled with these nuclides. In: Schubiger PA, Lehmann L, Friebe M (eds) *PET chemistry the driving force in molecular imaging*. Springer, Heidelberg, pp 159–182
- Qaim SM, Spahn I (2018) Development of novel radionuclides for medical applications. *J Labelled Comp Radiopharm* 61:126–140. <https://doi.org/10.1002/jlcr.3578>
- Qaim SM, Scholten B, Neumaier B (2018) New developments in the production of theranostic pairs of radionuclides. *J Radioanal Nucl Chem* 318:1493–1509. <https://doi.org/10.1007/s10967-018-6238-x>

6. Qaim SM (2008) Decay data and production yields of some non-standard positron emitters used in PET. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 52:111–20
7. Notni J, Wester HJ (2018) Re-thinking the role of radiometal isotopes: towards a future concept for theranostic radiopharmaceuticals. *J Labelled Comp Radiopharm* 61:141–153. <https://doi.org/10.1002/jlcr.3582>
8. Martiniova L, De Palatis L, Etchebehere E, Ravizzini G (2016) Gallium-68 in medical imaging. *Curr Radiopharm* 9:187–207. <https://doi.org/10.2174/1874471009666161028150>
9. Walczak R, Krajewski S, Szkliniarz K et al (2015) Cyclotron production of ^{43}Sc for PET imaging. *EJNMMI Phys* 2:1–10. <https://doi.org/10.1186/s40658-015-0136-x>
10. Domnanich KA, Eichler R, Müller C et al (2017) Production and separation of ^{43}Sc for radiopharmaceutical purposes. *EJNMMI Radiopharm Chem* 2:1–17. <https://doi.org/10.1186/s41181-017-0033-9>
11. Qaim SM (2011) Development of novel positron emitters for medical applications: nuclear and radiochemical aspects. *J Radiochim Acta* 99:611–625. <https://doi.org/10.1524/ract.2011.1870>
12. Costa P, Metello L, Alves F, Duarte Naia M (2018) Cyclotron production of unconventional radionuclides for PET imaging: the example of Titanium-45 and its applications. *Instruments* 2:8. <https://doi.org/10.3390/instruments2020008>
13. Pedersen KS, Imbrogno J, Fonslet J et al (2018) Liquid-liquid extraction in flow of the radioisotope titanium-45 for positron emission tomography applications. *React Chem Eng* 3:898–904. <https://doi.org/10.1039/c8re00175h>
14. Giesen K, Spahn I, Neumaier B (2020) Thermochromatographic separation of ^{45}Ti and subsequent radiosynthesis of [^{45}Ti](salan). *J Radioanal Nucl Chem* 326:1281–1287. <https://doi.org/10.1007/s10967-020-07376-2>
15. Chen F, Valdovinos HF, Hernandez R et al (2017) Intrinsic radiolabeling of Titanium-45 using mesoporous silica nanoparticles. *Acta Pharmacol Sin* 38:907–913. <https://doi.org/10.1038/aps.2017.1>
16. Severin GW, Nielsen CH, Jensen AI et al (2015) Bringing radiotracing to titanium-based antineoplastics: solid phase radiosynthesis, PET and ex vivo evaluation of antitumor agent [^{45}Ti](salan) Ti(dipic). *J Med Chem* 58:7591–7595. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01167>
17. Gagnon K, Severin GW, Barnhart TE et al (2012) ^{45}Ti extraction using hydroxamate resin. In: *AIP Conference Proceedings*. pp 211–214
18. Chaple IF, Thiele K, Thaggard G et al (2020) Optimized methods for production and purification of Titanium-45. *Appl Radiat Isot* 166:109398. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2020.109398>
19. Vavere AL, Jones LA, McCarthy TJ et al (2001) Preparation, bio-distribution, and micropet imaging of ^{45}Ti -transferrin. *J Labelled Comp Radiopharm* 44:793–795. <https://doi.org/10.1002/jlcr.25804401279>
20. Koller AJ, Wang L, Deluca M et al (2023) De novo approaches to the solid-phase separation of Titanium(IV) and Scandium(III): translating speciation data to selective on-bead chelation toward applications in nuclear medicine. *Inorg Chem*. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.3c01493>
21. Chaple IF, Lapi SE (2018) Production and use of the first-row transition metal PET radionuclides $^{43,44}\text{Sc}$, ^{52}Mn , and ^{45}Ti . *J Nucl Med* 59:1655–1659. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.213264>
22. Vavere AL, Welch MJ (2005) Preparation, biodistribution, and small animal PET of ^{45}Ti -transferrin. *J Nucl Med* 46:683–690
23. Radchenko V, Meyer CAL, Engle JW et al (2016) Separation of ^{44}Ti from proton irradiated scandium by using solid-phase extraction chromatography and design of $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ generator system. *J Chromatogr A* 1477:39–46. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2016.11.047>
24. Triskem PRODUCT SHEET ZR Resin. https://www.triskem-international.com/scripts/files/61eef0f5e9fa69.45400285/PS_ZR-Resin_EN_210908.pdf. Accessed 23 Aug 2023
25. Herth MM, Ametamey S, Antuganov D et al (2021) On the consensus nomenclature rules for radiopharmaceutical chemistry – Reconsideration of radiochemical conversion. *Nucl Med Biol* 93:19–21. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2020.11.003>
26. Weng W, Biesiekierski A, Li Y et al (2021) A review of the physiological impact of rare earth elements and their uses in biomedical Mg alloys. *Acta Biomater* 130:80–97. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.06.004>
27. Eppard E, de la Fuente A, Benešová M et al (2017) Clinical translation and first in-human use of [^{44}Sc]Sc-PSMA-617 for PET imaging of metastasized castrate-resistant prostate cancer. *Theranostics* 7:4359–4369. <https://doi.org/10.7150/thno.20586>
28. Rösch F, Baum RP (2011) Generator-based PET radiopharmaceuticals for molecular imaging of tumours: on the way to THERANOSTICS. *Dalton Trans* 40:6104–6111. <https://doi.org/10.1039/c0dt01504k>

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

3.1.2 Komplexierung mit 1,2-Diaminocyclohexan-N,N,N',N'-Tetraessigsäure

3.1.2.1 Synthese der Referenzverbindung

Für die Evaluierung von trans-1,2-Diaminocyclohexan-N,N,N',N'-tetraessigsäure (CDTA) als Chelator für ^{45}Ti wurde als erstes die nicht-radioaktive Referenzverbindung synthetisiert (Abbildung 32).

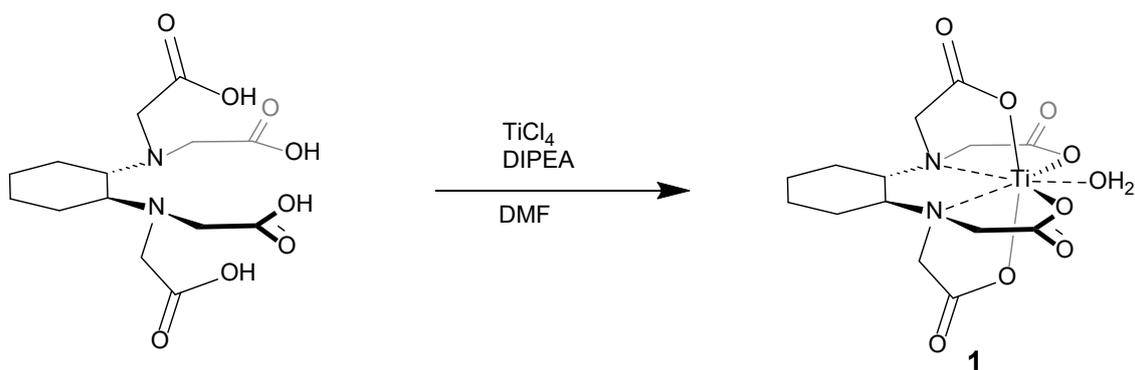


Abbildung 32: Synthese von $\text{Ti}(\text{cdta})(\text{H}_2\text{O})$. Reaktionsbedingungen: 70°C , 45 min.

Es wurden farblose Kristalle durch Kristallisation aus einer DMF/ H_2O Lösung erhalten, welche mit Einkristall-Röntgenstrukturanalyse untersucht wurden. In Abbildung 33 ist diese dargestellt. Bei diesem Komplex ist Titan von zwei Stickstoffatomen und vier Sauerstoffatomen des CDTA-Liganden koordiniert. Außerdem besetzt ein H_2O -Molekül die siebte Koordinationsstelle. Da die Kristallstruktur bereits literaturbekannt ist, wird hier auf weitere Beschreibungen verzichtet.

3. Ergebnisse und Diskussion

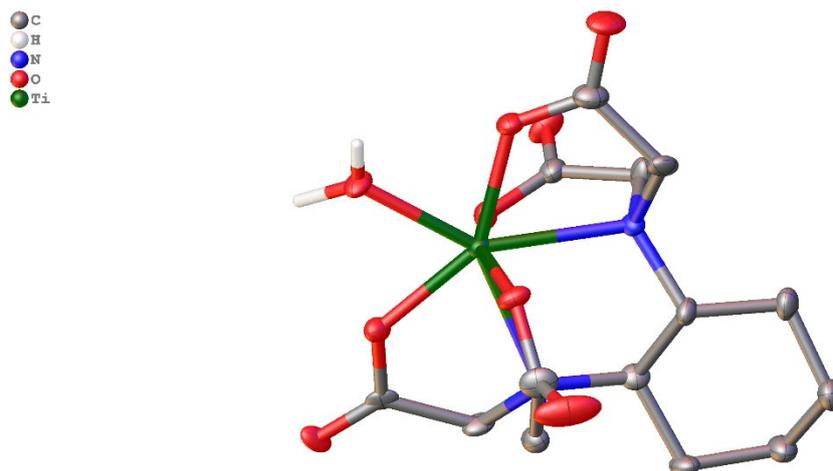


Abbildung 33: Kristallstruktur von $Ti(cdta)$. Darstellung als 50% Ellipsoid. Nicht relevante H-Atome wurden nicht weggelassen.; H: Weiß in Form von Sticks.

3.1.2.2 Radiomarkierung

Als Ausgangsstoff wurde $[^{45}Ti]TiCl_4$ verwendet. Für die Komplexierung von ^{45}Ti wurden zwei verschiedene Methoden angewendet. Bei der ersten Methode wurde das in dem Auffanggefäß befindliche $[^{45}Ti]TiCl_4$ unter einer Argon-Atmosphäre in trockenem THF gelöst. Dabei bildet sich $[^{45}Ti]TiCl_4(thf)_2$, welches eine höhere Hydrolysebeständigkeit als $[^{45}Ti]TiCl_4$ besitzt. Anschließend wurde unter Schlenk-Bedingungen die ^{45}Ti -haltige Lösung in Reaktoren, welche mit einem Septum und Rührfisch ausgestattet waren, überführt. In diesen Reaktoren wurde vorab der Ligand und DIPEA unter einer Schutzgasatmosphäre in DMF gelöst. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde zu der Reaktionslösung Wasser gegeben, um nicht umgesetztes $[^{45}Ti]TiCl_4$ zu hydrolysieren und die Lösung für die Injektion auf die HPLC vorzubereiten.

Diese Methode eignet sich für das Screening von Reaktionsbedingungen, da so mehrere Reaktionen simultan durchgeführt werden können. Allerdings ist die Wahrscheinlichkeit eines Lufteintrags in den Reaktor erhöht. Dadurch kann es zur Bildung von $[^{45}Ti]TiO_2$ kommen, welches nicht mehr für die Komplexierung geeignet ist. Außerdem hat sich gezeigt, dass aufgrund der Bauform nicht die gesamte Lösung aus dem Auffanggefäß überführt werden kann und ein Teil der Lösung durch den Ar-Gegenstrom aus dem Auffanggefäß in Richtung der Waschflaschen geschoben wird und somit auch nicht mehr zugänglich ist.

Für die Komplexierung von ^{45}Ti mit CDTA wurden verschiedene Reaktionsbedingungen getestet. Diese sind in Tabelle 6 aufgeführt. Die Reaktionen

3. Ergebnisse und Diskussion

wurden mittels Radio-Dünnschichtchromatographie (RP-DC: Silica C18-modifiziert: H₂O/ACN 10% R_f=0.85) oder HPLC (RP-C18: H₂O/ACN/PBS-Puffer pH=7.4) analysiert. Bei der Optimierung der Reaktionsbedingungen wurden die Parameter Reaktionszeit, Menge des Liganden und Temperatur variiert. Aus diesen Parametern ergab sich, dass die Reaktionszeit den höchsten Einfluss auf die Komplexierung hat. So konnte der radiochemische Umsatz (RCU) von 13% nach 5 min bei Raumtemperatur (RT) auf über 90% nach 45 min erhöht werden. Es zeigte sich, dass es keinen relevanten Unterschied zwischen 37°C (96±3%) und 70°C (97%) gab. Bei RT wurde ein RCU von 92±2% erhalten.

Tabelle 6: Reaktionsbedingungen für die Komplexierung von ⁴⁵Ti mit CDTA.

Nr.	t [min]	Lösungsmittel	m / mg	Temperatur	RCU [%]
A	5	DMF	2.5	RT	13
B	20	DMF/THF	2.5	60	35
C	30	DMF/THF	1.0	RT	47
D	30	DMF/THF	1.0	70	68±2
E	45	DMF/THF	1.0	70	97
F	45	DMF/THF	1.0	RT	92±2
G	45	DMF/THF	1.0	37	96±3

Für die Identifizierung des [⁴⁵Ti]Ti(cdta)-Komplexes wurde die gelöste Referenzverbindung zu der Reaktionsmischung (**D**) gegeben und anschließend mittels HPLC (Abbildung 34) analysiert. Dabei hatte die nicht-radioaktive Referenzverbindung eine Retentionszeit (R_t) von 6,00 min, der radioaktive Komplex eine R_t von 6,44 min. Der zeitliche Versatz ergibt sich durch die hintereinander geschalteten UV- und Radio-Detektoren und ist damit ein Resultat der längeren Wegstrecke. Dies kann durch den zeitlichen Versatz des Referenzinjektion, welche direkt hinter die HPLC-Säule injiziert wird, verdeutlicht werden (UV: R_t=0,33 min; Radiokanal: R_t=0,84 min). Diese Referenzinjektion wird benötigt für die Bilanzierung der Aktivität. Da [⁴⁵Ti]TiO₂ an sämtlichen Oberflächen haftet wird dieses nicht von der Chromatographie-Säule eluiert und kann damit nicht detektiert werden. Daher wird der RCU aus dem Vergleich

3. Ergebnisse und Diskussion

der Signalfäche der Referenzinjektion mit der Signalfäche des Produktsignals ermittelt und zeitkorrigiert (d.c.).

Bei der zweiten Methode wurde die vorbereitete Liganden-Lösung direkt in das Auffanggefäß gegeben. Die Durchmischung wurde durch einen Ar-Strom durch die Lösung gewährleistet. Diese eignet sich für Synthesen, bei denen hohe Aktivitäten

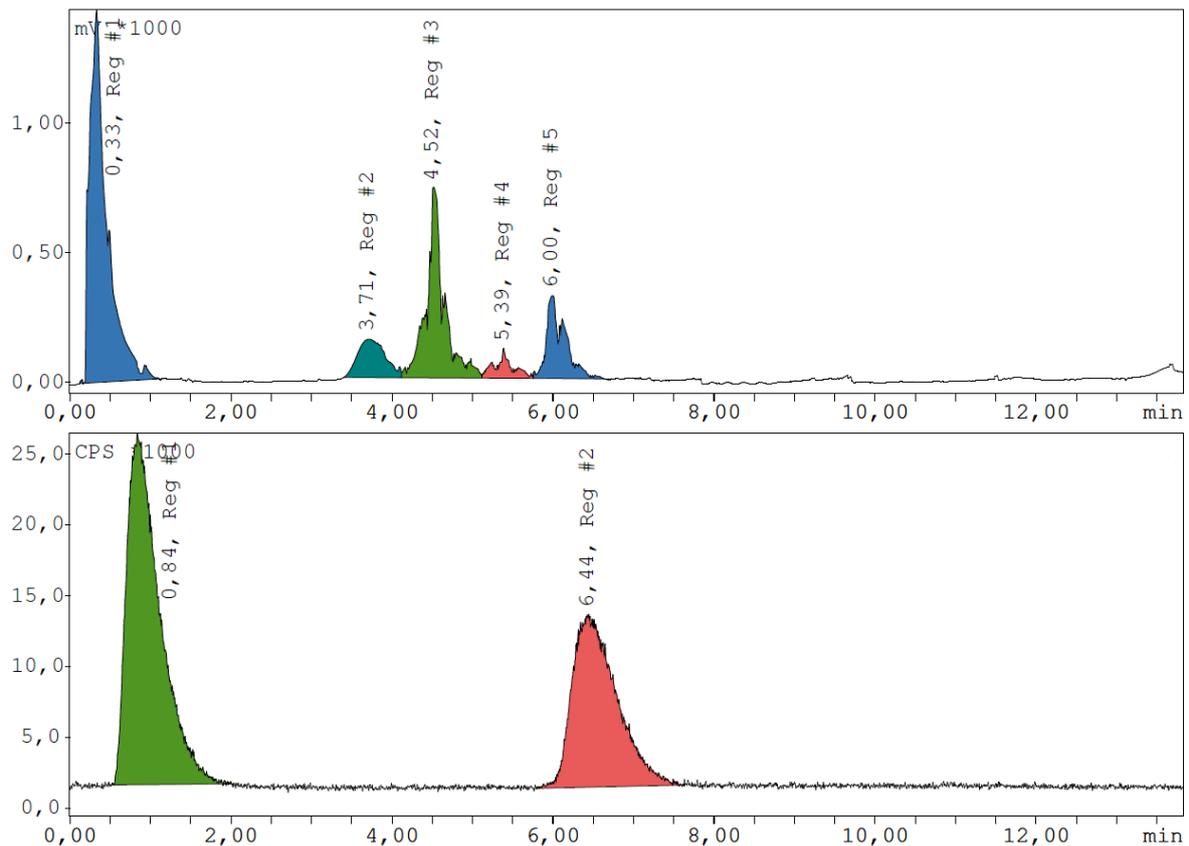


Abbildung 34: Chromatogramm von $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\text{cdta})$. Oben UV-Kanal. $R_t=0,33$ Referenzpeak, $R_t=3,71$ DMF/THF, $R_t=4,52$ freier CDTA-Ligand $R_t=5,39$, $R_t=6,00$ Koinjizierte Referenzverbindung. Unten radioaktiver Kanal: $R_t=0,84$ Referenzpeak; $R_t=6,44$ $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\text{cdta})$. Synergy Polar-RP (C18), $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ (97,5/2,5)+0,1% PBS-Puffer (pH=7,4) 0,70 mL/min.

benötigt werden. Diese Methode wurde verwendet für die nachfolgenden Stabilitätstests.

Stabilität in Phosphat gepufferter Kochsalzlösung (PBS)

Dafür wurde der Radiokomplex $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\text{cdta})$ mit Hilfe einer C-18-kartusche isoliert und in PBS-Puffer (pH=7,4) überführt. Anschließend wurde die Lösung für 4,5 h bei 37°C inkubiert. Nach 1, 2, 3, und 4,5 h wurde jeweils ein Aliquot mittels DC untersucht und der Anteil des intakten $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\text{cdta})$ -Komplexes bestimmt. Aus diesen Punkten wurde eine Halbwertszeit von 5,66 h ermittelt (Abbildung 35).

Stabilität in humanem Blutplasma

Der isolierte Radiokomplex wurde in frischem humanem Blutplasma bei 37 °C für 14,5 h inkubiert. Bei den Zeitpunkten 1, 2, 3, 4 und 14,5 h wurde jeweils ein Aliquot untersucht. Daraus wurde eine Halbwertszeit von 5,10 h ermittelt (Abbildung 35).

Die Resultate der Stabilitätstest zeigten, dass der $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\text{cdta})$ -Komplex nur eine geringe metabolische Stabilität aufweist. Vergleichsweise zu anderen ^{45}Ti -Komplexen, welche bis zu 6 h keine Zersetzung in PBS-Puffer zeigten, ist eine Halbwertszeit von 5 h Stunden nicht ausreichend. Aus diesem Grund wurden keine weiteren Untersuchungen oder eine Translation zu einem PSMA-spezifischen Tracer durchgeführt.

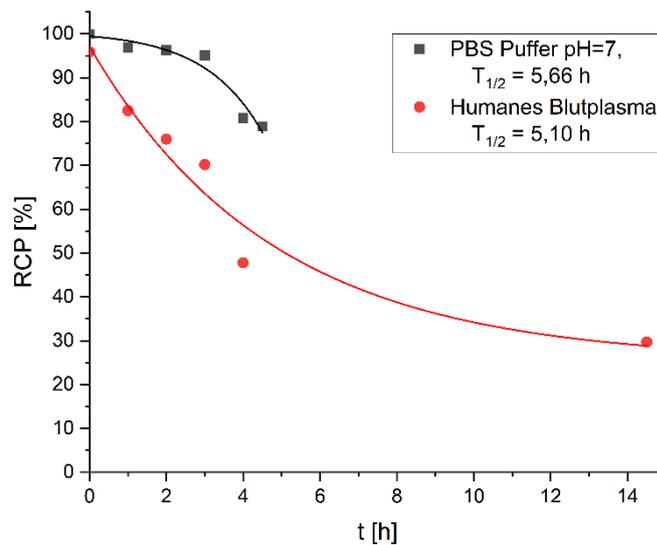


Abbildung 35: Stabilität von $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\text{cdta})$ in PBS-Puffer und humanem Blutplasma.

3. Ergebnisse und Diskussion

3.1.3 Synthese eines bifunktionellen Chelators des Typs

Bis(salicyliden)ethylendiamin

Auf Basis der Synthese von Gießen et al. für 2,4-SalanH₄ wurde ein bifunktionelle Chelator vom Typ Bis(salicyliden)ethylendiamin (Salan) hergestellt. Zu Beginn sollte der BFC über Methyl 3-(3-formyl-4-hydroxyphenyl)propanoat (3) durch Reduktive Aminierung mit 2,2'-(ethane-1,2-diylbis(azanediyl))bis(ethan-1-ol) hergestellt werden (Abbildung 36).

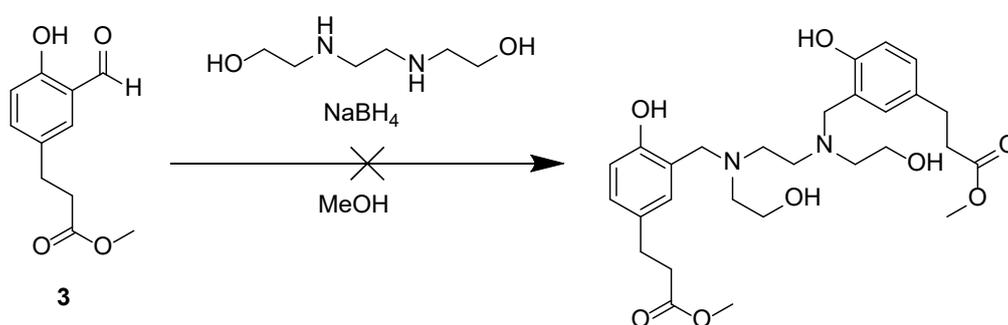


Abbildung 36: Syntheserversuch BFC des Salan-Typs.

Allerdings führte die Reaktion zu mehreren Nebenprodukten, die nicht voneinander chromatographisch getrennt werden konnten. Außerdem konnte das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden.

Aus diesem Grund wurden weitere Schutzgruppen für die Hydroxyl-Gruppen eingeführt. Diese sollten etwaige Nebenreaktionen verhindern. Außerdem wurde die Methyl ester-Schutzgruppe durch eine tert-Butylester Schutzgruppe ersetzt. Diese Änderungen sollten auch die Aufreinigung mittels Säulenchromatographie erleichtern (Abbildung 37). Allerdings wurde als Hauptprodukt tert-butyl 3-(3-(2-(2-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)ethyl)-9,9,10,10-tetramethyl-8-oxa-2,5-diaza-9-silaundecyl)-4-(methoxymethoxy)phenyl)propanoate (**N6** berechnet für C₃₄H₆₇N₂O₆Si₂ 655,45 gefunden 655,53 (+0,122 ‰)) identifiziert und isoliert (Abbildung 38).

3. Ergebnisse und Diskussion

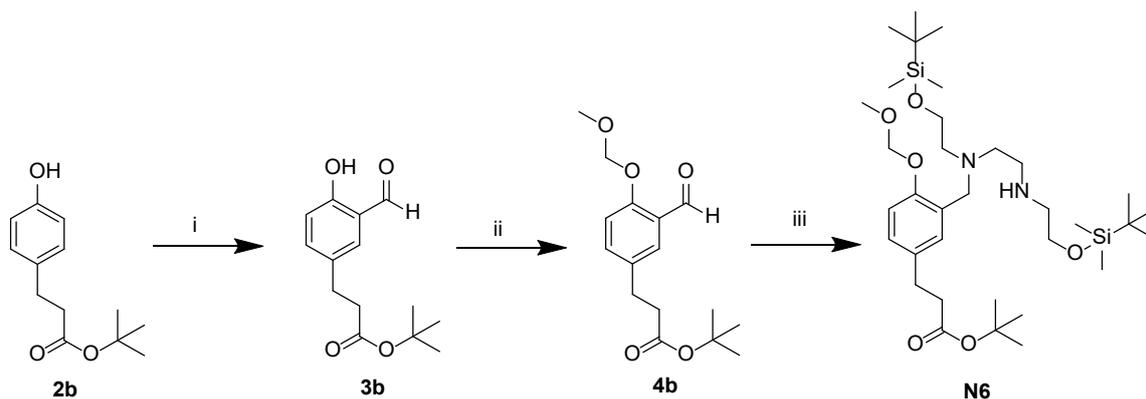


Abbildung 37: Syntheserversuch zur Herstellung eines BFC vom Typ Salan. i: $MgCl_2$, Paraformaldehyd, NEt_3 , ACN, Rückfluss, 4 h, 67% ii: MOMCl, NaH, RT, 12 h, 85%. iii: 1. N5, DCM, RT, 1h, 2. $NaBH_4$, TFE, RT, 17 h.

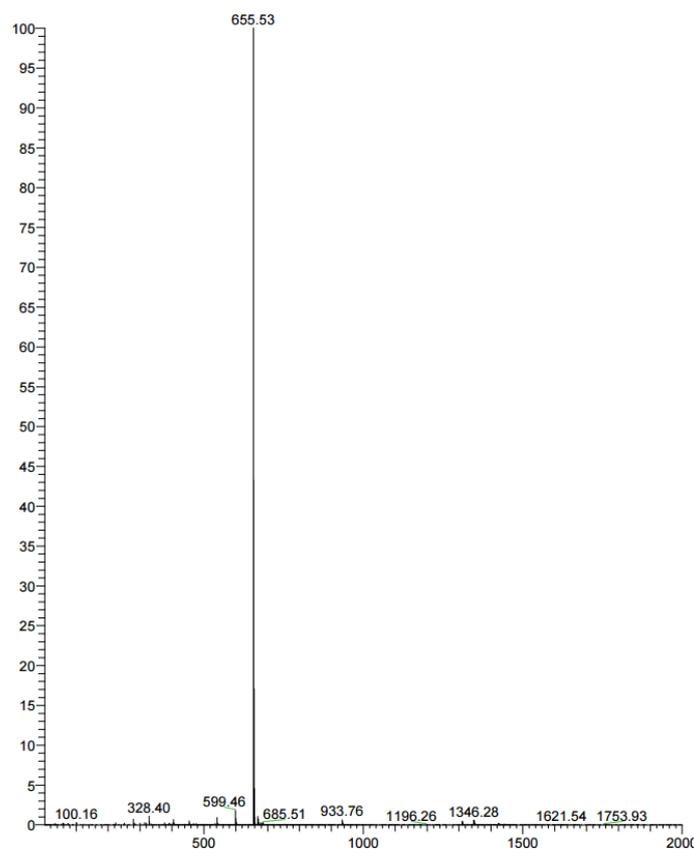


Abbildung 38: MS-Spektrum von der Verbindung N6.

Unter Annahme, dass die doppelte reduktive Aminierung auf Grund von sterischer Hinderung nicht stattfindet, wurde die Synthesestrategie der Synthese von HBED-CC angepasst. Daher wurde die Synthese über eine Ethylendiamin-Zwischenstufe durchgeführt. Diese ist in Abbildung 39 dargestellt. Die Synthese wurde außerdem wieder mit dem Methyl ester durchgeführt. So wurde als erstes über die reduktive

3. Ergebnisse und Diskussion

Aminierung des Bis(salicyliden)ethylendiamin-Grundgerüst synthetisiert. Anschließend wurde durch Nukleophile Substitution an (2-bromoethoxy)(tert-butyl)dimethylsilan der geschützte BFC hergestellt. Anschließend wurden die Methylester-Schutzgruppen abgespalten. Jedoch wurden bei der Entschützung auch teilweise die Silyl- und MOM-Schutzgruppen abgespalten. Daher wurde direkt im Anschluss die anderen Schutzgruppen abgespalten. Der BFC 3,3'-(((ethan-1,2-diylobis((2-hydroxyethyl)azanediyl))bis(methylen))bis(4-hydroxy-3,1-phenylen))dipropionsäure (**7**) wurde als farbloses Pulver mit einer Gesamtausbeute von 24% über 6 Stufen erhalten.

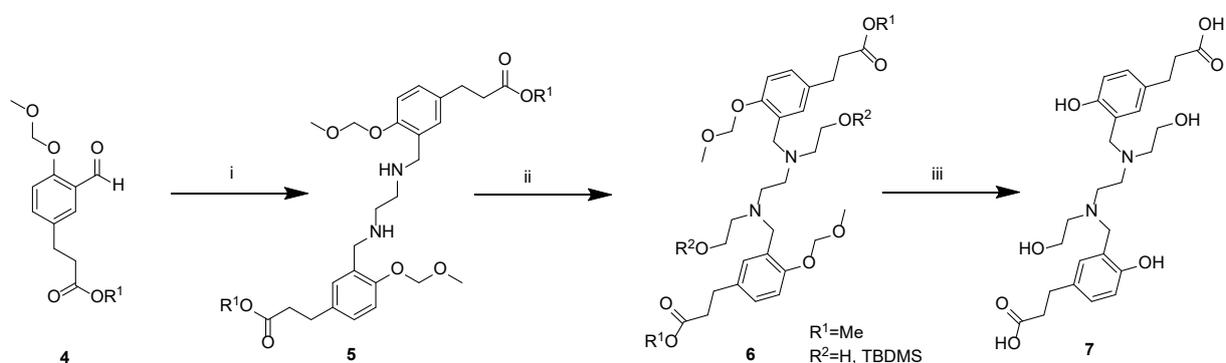


Abbildung 39: Synthese Schema des Salan-BFCs (**6**). i: 1. Ethylendiamin, DCM, RT, 1h, 2. NaBH₄, TFE, RT, 17 h, 70%. ii: BrC₂H₄OTBDMS, K₂CO₃, ACN, Rückfluss, 15 h, 97%. iii: 1. LiOH, THF/MeOH/H₂O, Rückfluss 4 h, 2. TFA, RT, 12 h, 62%.

3.1.4 Evaluation von Chelatoren des Typs Bis(Hydroxylamino)triazin

3.1.4.1 Ligandensynthese

Für die Radiotracerentwicklung mit Radiometallen werden bifunktionelle Chelatoren benötigt, die sowohl das Radiometall komplexieren als auch ein Pharmakophor kovalent binden können. Deshalb wurde für die Substitution am Triazingerüst ein Amin mit einer Carbonsäurefunktion gewählt, die später als Kopplungsstelle für das Pharmakophor dienen soll. Als Ausgangsstoff wurden Methylamin, n-Butylamin und Ethanolamin verwendet. Die Hydroxylgruppe des Ethanolamins musste Aufgrund von Nebenreaktionen mit tert-Butyldiphenylsilan (TBDPS) geschützt werden. Anschließend wurden die Amine über eine Michaeladdition an Methylacrylat gebunden (Abbildung 40).

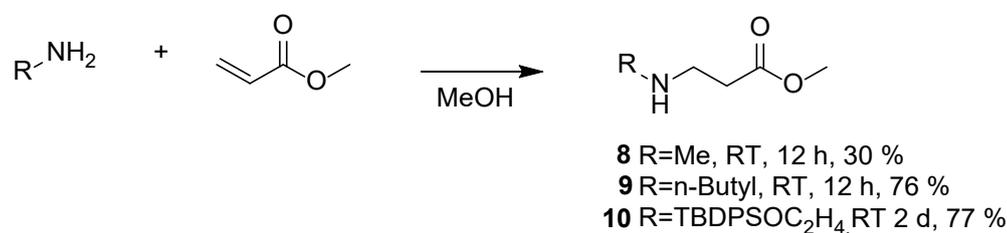


Abbildung 40: Synthese der Methyl-(3-R-amino)propionate.

Die verschiedenen Amine wurden gewählt, um einerseits den Einfluss auf die Lipophilie des Ti-Komplexes zu untersuchen, andererseits bietet die Hydroxylfunktion die Möglichkeit ein weiteres Pharmakophor über eine andere Methode an den Komplex zu binden. Die Substitutionen am TCT mit N-Methylhydroxylamin wurden entsprechend der Vorschrift von Simanek et al. ^[180] durchgeführt. Nach der Substitution musste bei dem Ethanolamin-Derivat die Schutzgruppe entfernt werden. Die Standardentschützung mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) zeigt bei der Aufreinigung, dass der Ligand **18** und TBAF sowohl ein ähnliches Lösungsverhalten als auch ein ähnliches chromatographisches Verhalten haben. Daher konnte der Ligand nicht vom TBAF getrennt werden. Deshalb wurde die Entschützung mit Fluorwasserstoffpyridin durchgeführt.

3. Ergebnisse und Diskussion

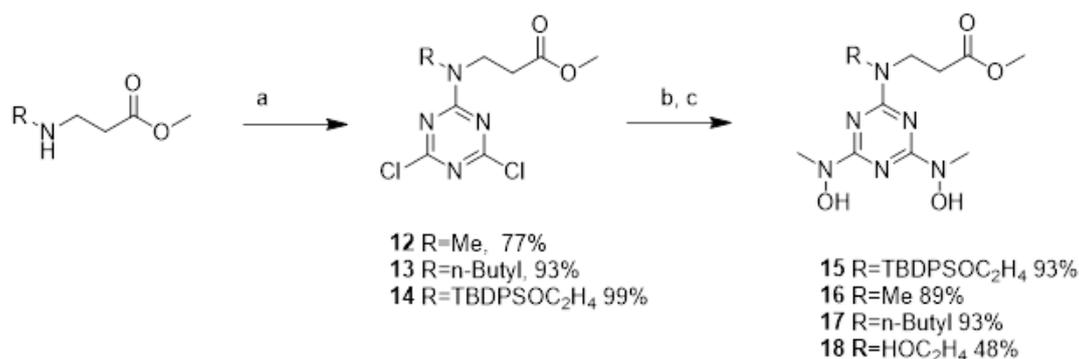


Abbildung 41: Syntheschema der Verbindungen **16-18**. Reaktionsbedingungen a: Trichlorotriazin, NaHCO₃, Aceton, 0°C → RT 20-45 min; 14,5-54h; b: THF, Rückfluss, 15,5-56 h; c (nur Verbindung 15): Pyridin*HF, RT, 18 h.

Als nächster Schritt bei der Ligandenentwicklung sollte die metabolische Stabilität erhöht werden. Ein möglicher Ansatzpunkt ist es das Zentralatom durch sterisch anspruchsvolle Gruppen abzuschirmen. Damit wird die kinetische Stabilität erhöht. Als Ansatzpunkt wurden die Methylgruppen an den Hydroxylaminen durch Isopropylgruppen ersetzt. Als Grundbaustein wurde das Butylderivat Verbindung **13** verwendet.

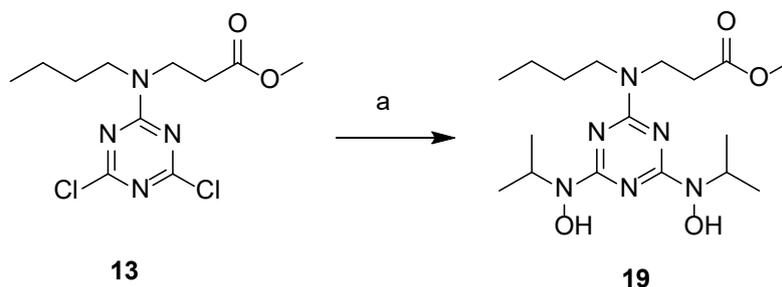


Abbildung 42: Syntheschema von Verbindung **19**. Reaktionsbedingungen a: N-Methylhydroxylamin Hydrochlorid, DIPEA, THF, Rückfluss 21 h, 42%.

Verbindung **19** wurde nach dem Schema in Abbildung 42 synthetisiert und als farbloses Öl erhalten. Der erhaltene Ligand wurde mit HCl versetzt, um diesen in Form des Hydrochlorids zu erhalten. Dieser wurde aus Ethylacetat kristallisiert, die Kristallstruktur ist in Abbildung 43 gezeigt.

Dieser kristallisiert als Dimer, welche über zwei Cl-Atome verbrückt sind im monoklinen Kristallsystem und wurden in der Raumgruppe $P2_1/c$ mit 4 Formeleinheiten (2x**19***2xHCl) pro Elementarzelle (Abbildung 44) gelöst (Zell- und Verfeinerungsparameter im Anhang IV).

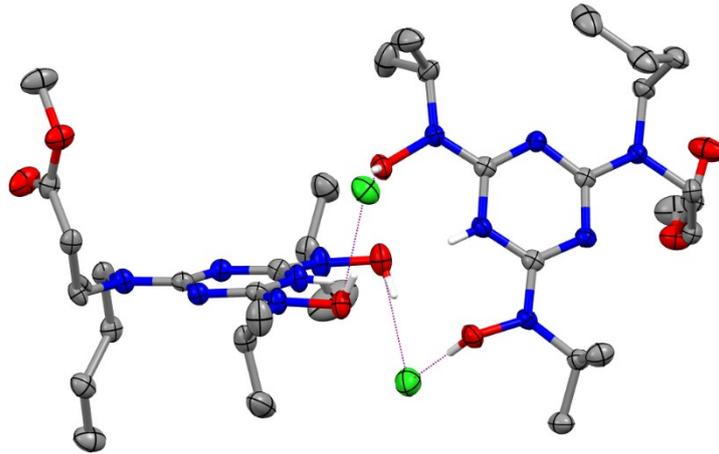


Abbildung 43: Molekülstruktur von Verbindung **19** in ellipsoider Darstellung bei 50% Wahrscheinlichkeit, nicht-essenzielle H-Atome wurden der Übersichtlichkeit halber weggelassen. H-Atome (weiß), C-Atome (grau), N-Atome (blau), O-Atome (rot), Cl-Atome (hellgrün), H-Brückenbindung (lila).

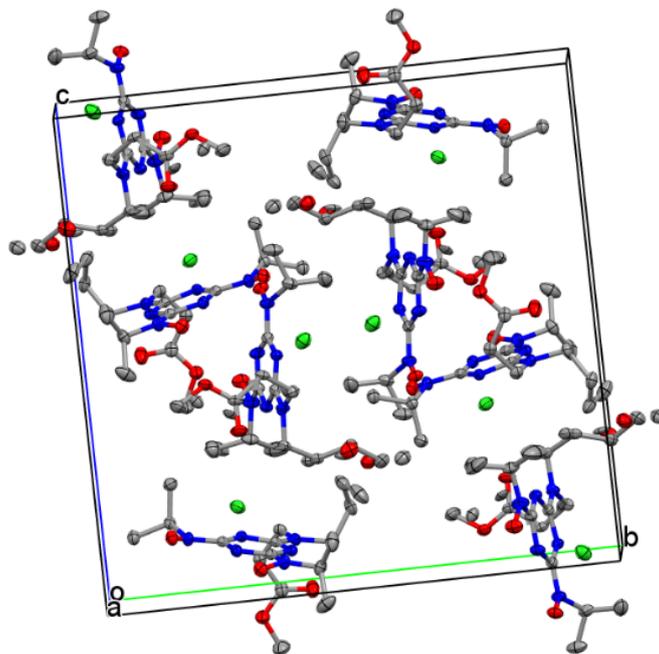


Abbildung 44: Elementarzelle von Verbindung **19** mit 8 Molekülen in ellipsoider Darstellung bei 50% Wahrscheinlichkeit. H-Atome wurden der Übersichtlichkeit halber weggelassen. C-Atome (grau), N-Atome (blau), O-Atome (rot), Ti-Atome (dunkelgrün).

3. Ergebnisse und Diskussion

Um die thermodynamische Stabilität zusätzlich zu erhöhen, wurden sechszählige Liganden synthetisiert. Dafür wurde Tert-butyl(benzyloxy)carbamat als Ausgangsstoff verwendet, um die Verbindungen **23** & **24** über die Zwischenstufe **21** bzw. **22** zu synthetisieren (Abbildung 45), die als verbrückende Einheit zwischen zwei dreizähligen BHT-Liganden fungieren.

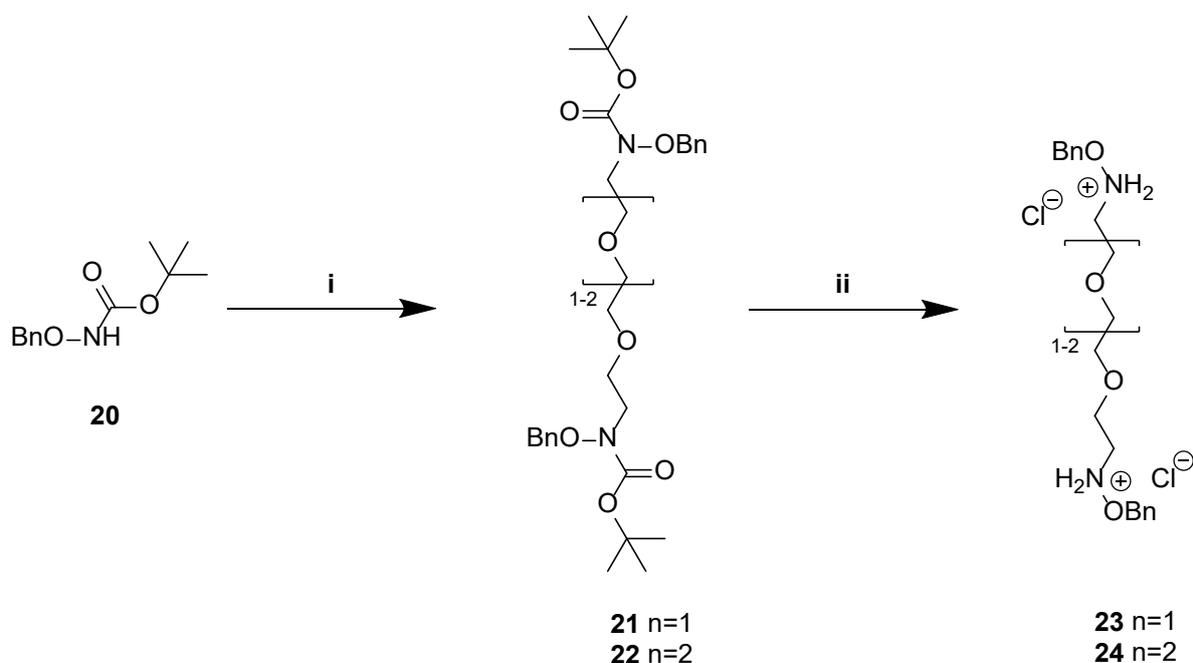


Abbildung 45: Synthese Schema der Verbindungen **23** und **24**, die als Ausgangsstoff für die sechszähligen Liganden dienen. i: NaH, Bis(2-Chloroethoxy)ethan (für **21**), Bis-[2-(2-Chloroethoxy)ethyl]-ether (für **22**); 0°C → RT,

Ausgehend von Verbindung **13** wurden die Liganden stufenweise aufgebaut (Abbildung 46) Als erstes wurden zwei Triazin-Grundgerüste durch nukleophile Substitution jeweils eines Chlorids miteinander verbrückt. Anschließend wurden zwei übrigen Chloride durch N-Methyl-hydroxylamine substituiert. Als letztes wurden die Benzyl-Schutzgruppen, der Hydroxylamine abgespalten. Die Liganden wurden mit einer Gesamtausbeute von 19% (**29**) bzw. 18% (**30**) über 6 Stufen erhalten.

3. Ergebnisse und Diskussion

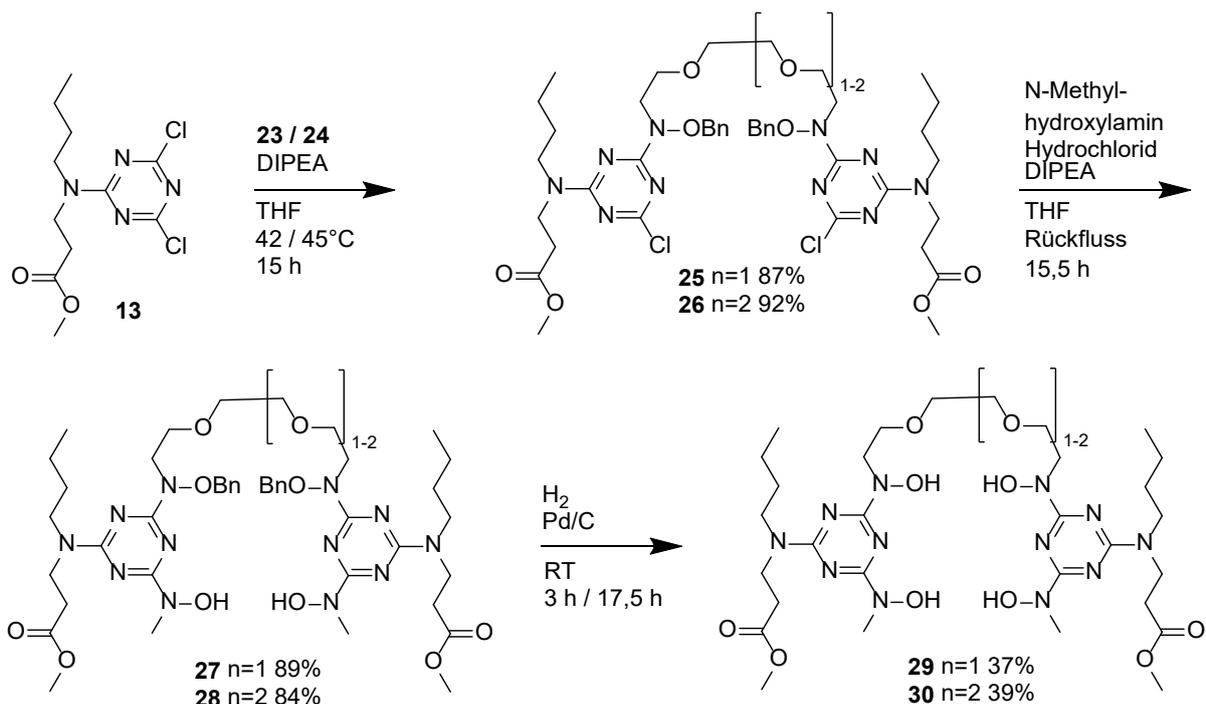


Abbildung 46: Schematische Darstellung der Synthese der Liganden **29** und **30**.

In Abbildung 47 ist das High Resolved Mass Spektrometry (HRMS)-Spektrum von Verbindungen **29** gezeigt. Die HRMS- & NMR-Spektren der Verbindungen sind im Anhang II & III.

Die Liganden **16**, **17**, **18**, **19** und **29** wurden gegen eine Maßlösung HCl, bzw. NaOH titriert, um deren pKs-Werte zu bestimmen. Die pKs-Werte wurden durch grafische Ableitung und Bestimmung der Wendepunkte erhalten (Tabelle 7; Kapitel 5.3).

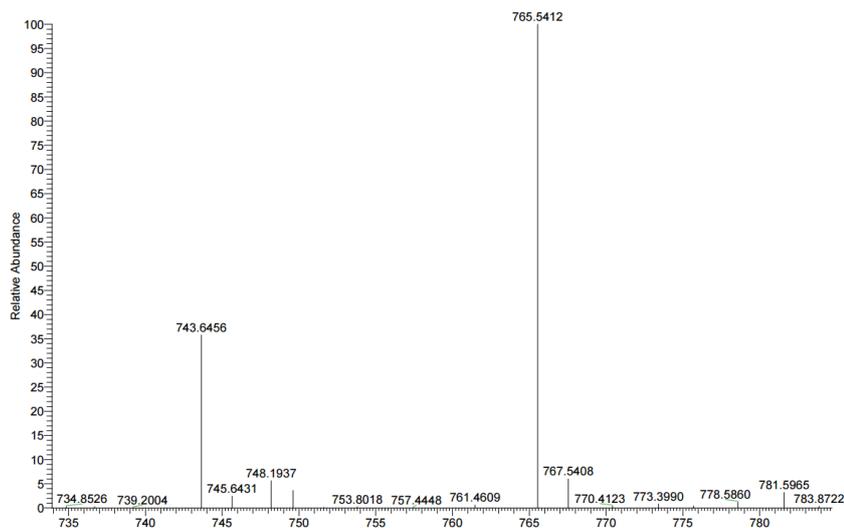


Abbildung 47: HRMS-Spektrum der Verbindung **29**. 743,6456 [M+H]⁺; 765,5412 [M+Na]⁺

3. Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 7: Experimentell bestimmte pKs-Werte der BHT-Liganden 16, 17, 18, 19 und 29.

Ligand	pKs-Wert
16	4,6; 7,0
17	4,6; 7,0
18	5,0; 7,1, 9,4
19	4,9; 7,8
29	4,6; 5,6; 8,9

3.1.4.2 Referenzverbindungen

Für die nicht-radioaktiven Referenzverbindungen wurde der $\text{TiCl}_4(\text{thf})_2$ -Komplex mit den Liganden umgesetzt (Abbildung 49). Das Entstehen der Komplexe geht mit einer intensiven Rotfärbung der Reaktionslösung einher. Nachdem das Lösungsmittel entfernt wurde, wurden die Komplexe als dunkelrotes Pulver erhalten. Die Komplexe wurden mit HRMS analysiert. In Abbildung 48 ist das HRMS-Spektrum von Verbindung **33**. Die weiteren HRMS-Spektren sind im Anhang III aufgeführt. Aussagekräftige NMR-Spektren wurden, aufgrund der Überlagerung der Signale und zusätzliche Überlagerung durch Lösungsmittel (THF), nicht erhalten.

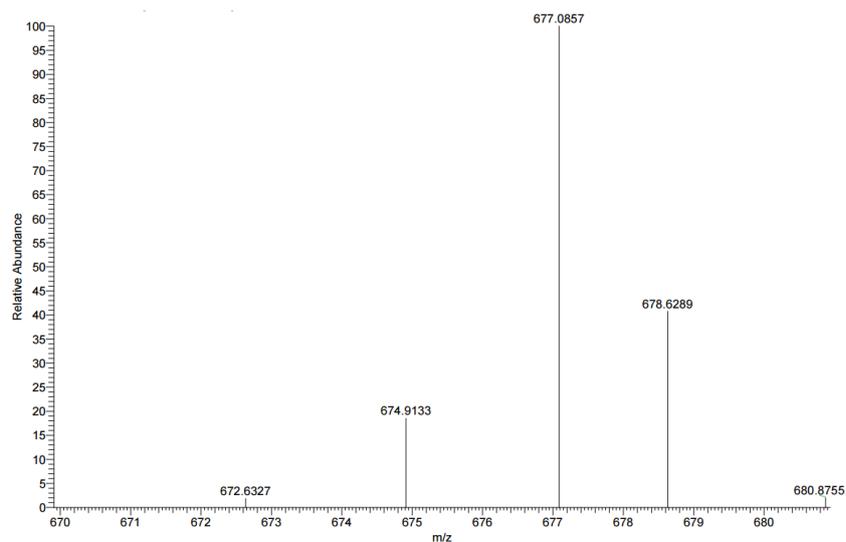


Abbildung 48: HRMS-Spektrum der Verbindung **33**. $[M+H]^+$: 677,0857

3. Ergebnisse und Diskussion

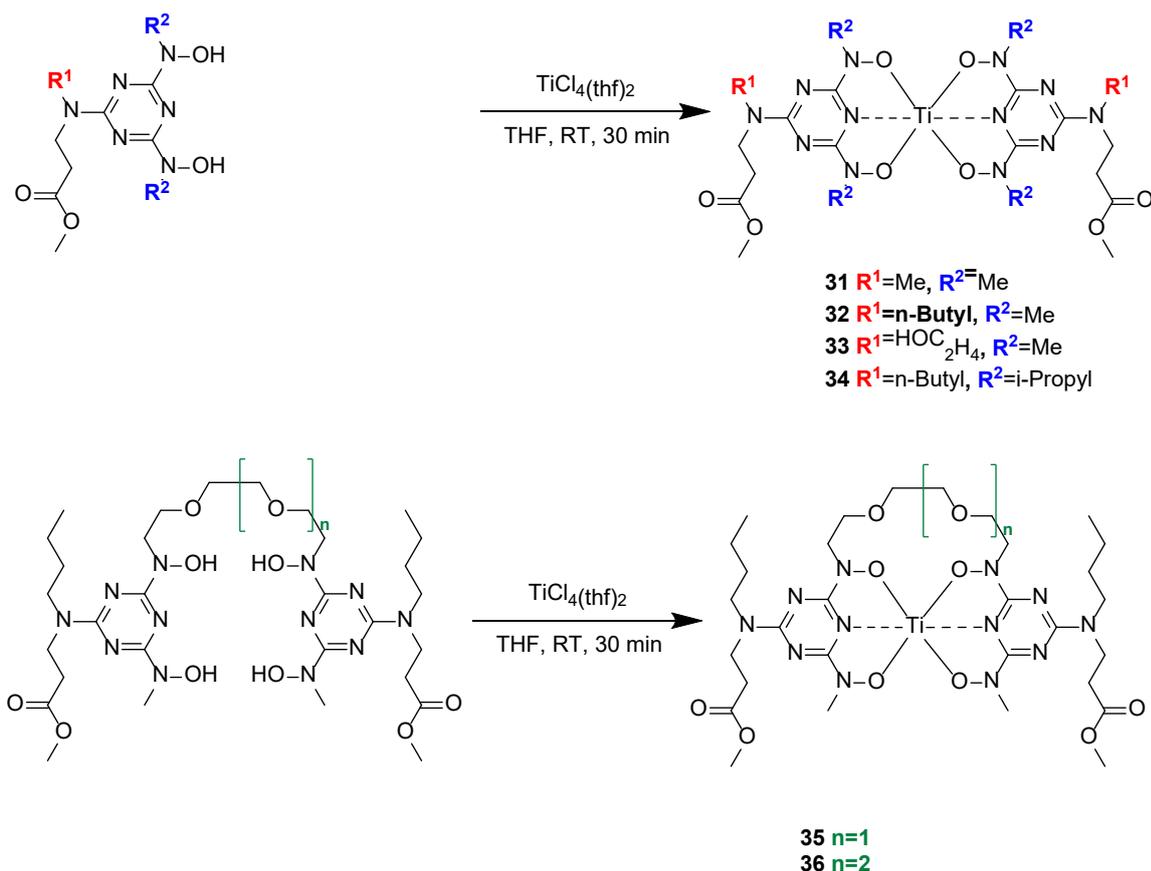


Abbildung 49: Schema der Synthese der Ti-Referenzverbindungen.

Die Ti-Komplexe wurden in verschiedenen Lösungsmitteln, wie Et_2O , THF, MeOH, MTBE und in Gemischen von diesen kristallisiert. Dabei wurden von den Verbindungen **31**, **34** und **35** Kristalle erhalten, die für die Einkristall-Röntgenstrukturanalyse geeignet waren. In Abbildung 50 sind die erhaltenen gelben Kristalle von Verbindung **31** und **34** gezeigt.

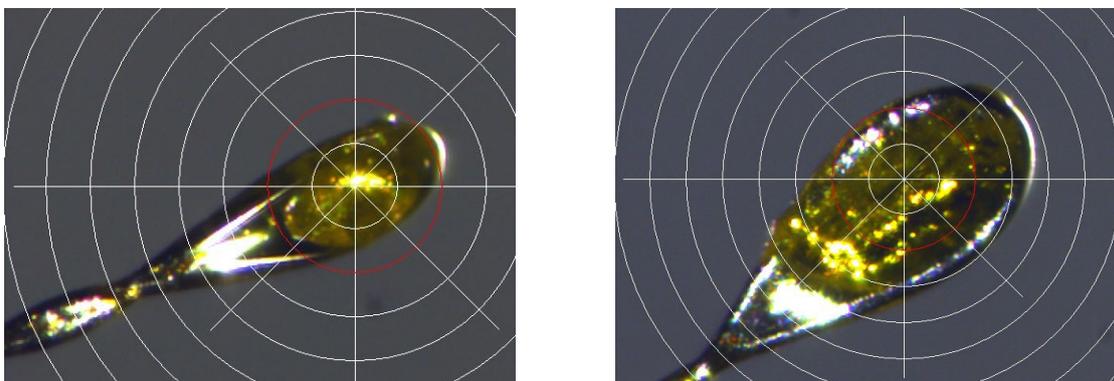


Abbildung 50: Kristalle von Verbindung **31** (links) und **34** (rechts).

3. Ergebnisse und Diskussion

Die Ti-Komplexe **31** (Abbildung 51 & Abbildung 52), **34** (Abbildung 53 & Abbildung 54) und **35** (Abbildung 55 & Abbildung 56) kristallisieren im triklinen Kristallsystem und wurden in der Raumgruppe $P\bar{1}$ mit zwei Formeleinheiten pro Elementarzelle gelöst (Zell- und Verfeinerungsparameter im Anhang IV). Die C_2H_4COOMe - und *n*-Butyl- bzw. Me-Gruppen zeigen eine Fehlordnung, die aus einer freien Drehbarkeit der Amin-Gruppe und der entsprechenden statistischen Verteilung der Moleküle im Kristall resultiert. Die wichtigsten Bindungslängen und -winkel sind in Tabelle 8 aufgeführt.

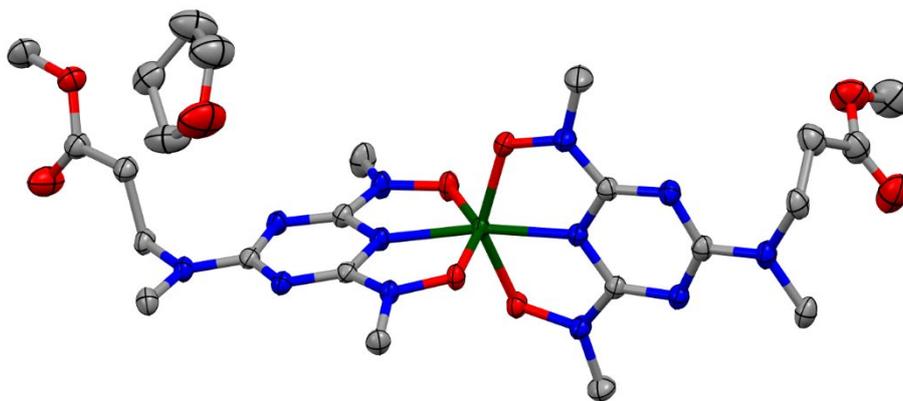


Abbildung 51: Molekülstruktur von Verbindung **31** mit Co-Kristallisation eines THF-Moleküls in ellipsoider Darstellung bei 50% Wahrscheinlichkeit H-Atome wurden der Übersichtlichkeit halber weggelassen. C-Atome (grau), N-Atome (blau), O-Atome (rot), Ti-Atome (dunkelgrün).

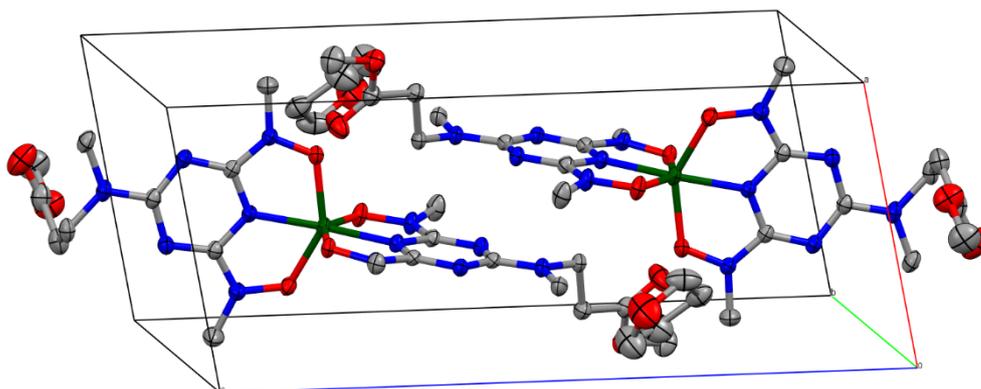


Abbildung 52: Elementarzelle von Verbindung **31** mit zwei Molekülen in ellipsoider Darstellung bei 50% Wahrscheinlichkeit H-Atome wurden der Übersichtlichkeit halber weggelassen. C-Atome (grau), N-Atome (blau), O-Atome (rot), Ti-Atome (dunkelgrün).

3. Ergebnisse und Diskussion

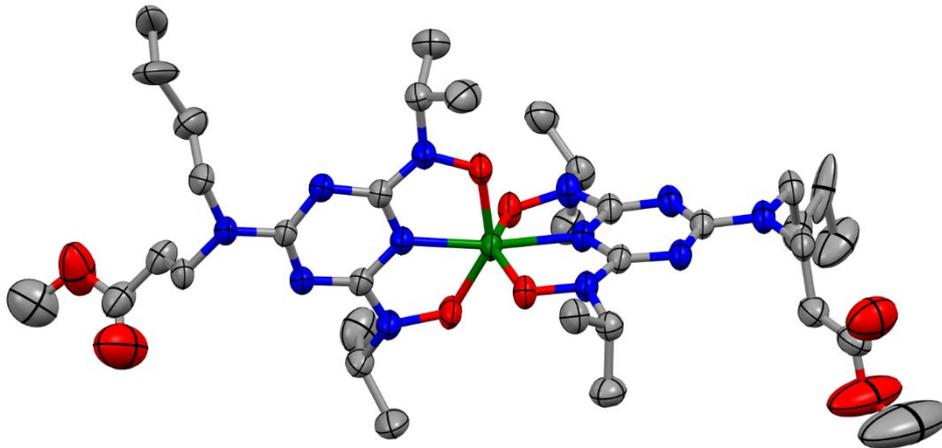


Abbildung 53: Molekülstruktur von Verbindung **34** in ellipsoider Darstellung bei 50% Wahrscheinlichkeit H-Atome wurden der Übersichtlichkeit halber weggelassen. C-Atome (grau), N-Atome (blau), O-Atome (rot), Ti-Atome (dunkelgrün).

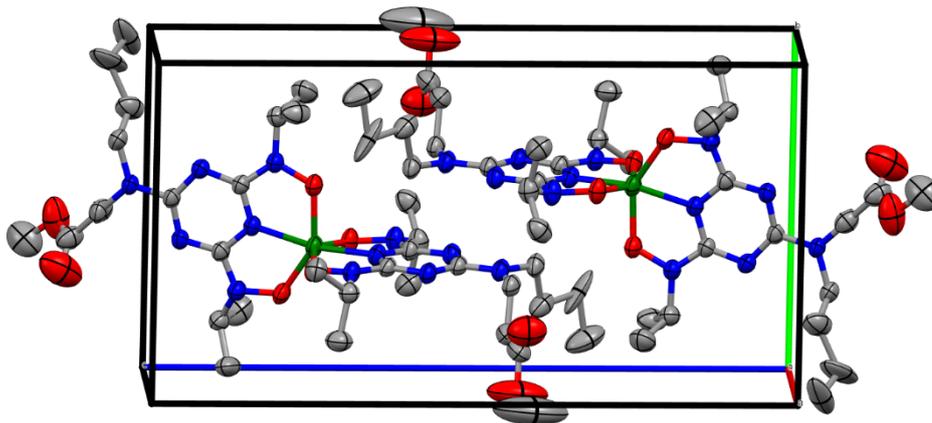


Abbildung 54: Elementarzelle von Verbindung **34** mit zwei Molekülen in ellipsoider Darstellung bei 50% Wahrscheinlichkeit H-Atome wurden der Übersichtlichkeit halber weggelassen. C-Atome (grau), N-Atome (blau), O-Atome (rot), Ti-Atome (dunkelgrün).

3. Ergebnisse und Diskussion

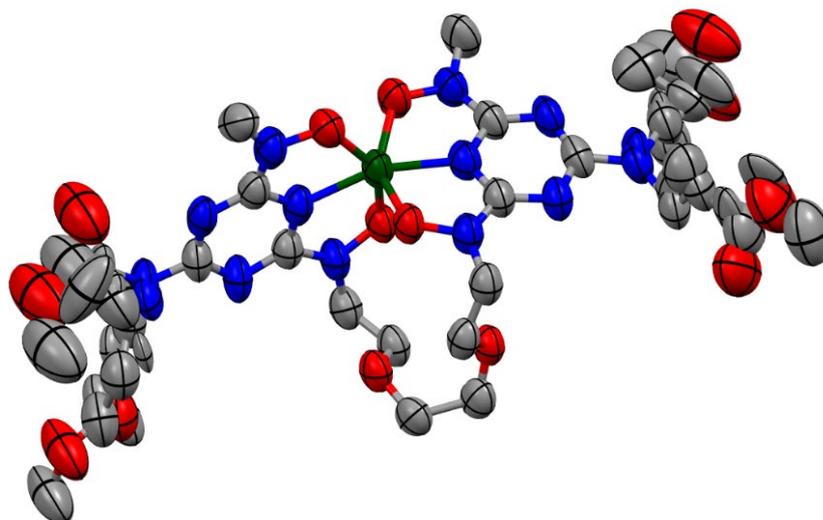


Abbildung 55: Molekülstruktur von Verbindung 35 in ellipsoider Darstellung bei 50% Wahrscheinlichkeit H-Atome wurden der Übersichtlichkeit halber weggelassen. C-Atome (grau), N-Atome (blau), O-Atome (rot), Ti-Atome (dunkelgrün).

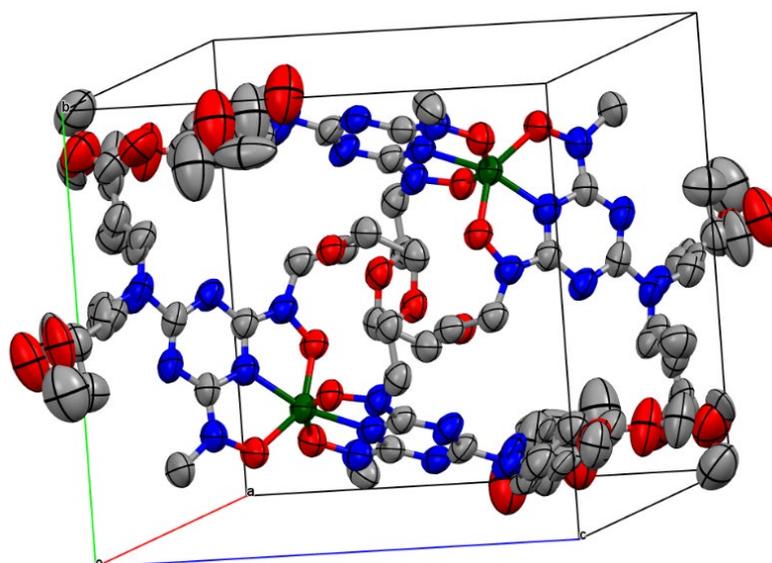


Abbildung 56: Elementarzelle von Verbindung 35 mit zwei Molekülen in ellipsoider Darstellung bei 50% Wahrscheinlichkeit H-Atome wurden der Übersichtlichkeit halber weggelassen. C-Atome (grau), N-Atome (blau), O-Atome (rot), Ti-Atome (dunkelgrün).

Die folgende Kristallstrukturbeschreibung ist für die Komplexe 31,34 und 35 gleich. Die exakten Werte sind der Tabelle 8 zu entnehmen. Zur Veranschaulichung ist in Abbildung 57 eine schematische Darstellung der Koordinationsphäre von Ti in BHT-Komplexen dargestellt. Die Atombezeichnung in Tabelle 8 beziehen sich auf diese Darstellung.

3. Ergebnisse und Diskussion

Die beiden Ebenen der [ONO]-Bindungsatome der beiden Liganden stehen annähernd senkrecht zueinander, aber um 180° verdreht. Die Ti-N-Bindungslänge von 2,0 Å ist sehr kurz und ist schon fast im Bereich von kovalenten Bindungen. Im Vergleich liegen Ti-N-Bindungen im Bereich von 2,14 Å bzw. für Ti-NH₃ bei 2,35 Å. Die Ti-O Bindungen liegen mit 1,9 Å im erwarteten Bereich von 1,8-2,1 Å. [178,181–184]

Bei den Bindungswinkel fällt beim Vergleich des Liganden **19** mit den Ti-Komplexen auf, dass die Winkel C11-N4-C10 und N16-C10-N4 (Triazinring) im Ti-Komplex geringer sind. Dahingegen ist der Bindungswinkel C19-N16-C10 (Hydroxylamin) größer. Beim Vergleich des Bindungswinkel N5-Ti1-N4 unter den Ti-Komplex besitzt die Verbindung **35** mit 160,16° den kleinsten Bindungswinkel, dies ist auf die verbrückende Einheit zwischen den Hydroxylaminen zurückzuführen ist.

Die Ergebnisse der Kristallstrukturen stimmen mit den Ergebnissen von Peri et al. [178] für andere Ti(BHT)₂-Komplexe überein.

Tabelle 8: Ausgewählte Parameter der Kristallstrukturen der Verbindungen **19**, **31**, **34** und **35**.

Verbindung	19	31	34	35
Kristallsystem	Monoklin	Triklin	Triklin	Triklin
Raumgruppe	$P2_1/c$	$P\bar{1}$	$P\bar{1}$	$P\bar{1}$
Goodness of fit	1,030	1,049	1,037	1,294
Bindungslänge N5-Ti1	-	2,021 Å	2,021 Å	2,016 Å
Bindungslänge O3-Ti1	-	1,966 Å	1,947 Å	1,963 Å
Bindungslänge N14-O2	1,393 Å	1,391 Å	1,395 Å	1,380 Å
Bindungslänge C8-N12	1,334 Å	1,331 Å	1,334 Å	1,340 Å
Bindungslänge C11-N4	1,362 Å	1,351 Å	1,350 Å	1,351 Å
Bindungswinkel C11-N4-C10	118,60°	116,72°	116,74°	116,10°
Bindungswinkel C19-N16-C10	123,23°	127,36°	128,21°	128,16°
Bindungswinkel N16-C10-N4	116,48°	110,13°	110,52°	109,58°
Bindungswinkel N5-Ti1-N4	-	163,22°	164,78°	160,16°
Bindungswinkel N5-Ti1-O2	-	73,06°	73,08°	72,80°
Bindungswinkel O3-Ti1-O2	-	146,22°	143,99°	144,16°
Bindungswinkel O2-Ti1-O6	-	94,31°	97,23°	95,37°

3. Ergebnisse und Diskussion

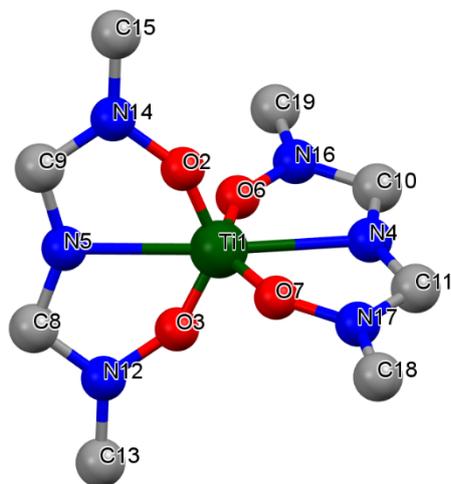


Abbildung 57: Schematische Darstellung der Koordinationsphäre von Ti in BHT-Komplexen. Atome in Kugel-Staffel-Darstellung.

3.1.4.3 Radiomarkierungen

Für die Komplexierung von ^{45}Ti , das mit der Thermochromatographie erhalten wurde ($[\text{}^{45}\text{Ti}]\text{TiCl}_4$), wurde der Ligand **16** und DIPEA unter Schutzgas in trockenem THF gelöst und die ^{45}Ti -THF-Lösung hinzugegeben.

Die Liganden **16-19**, **29** und **30** wurden in MeOH gelöst und zu der ^{45}Ti -haltigen Eluat Lösung der Ionenchromatographie hinzugefügt. Die Markierungen wurden entsprechend der Reaktionszeit, Temperatur und Ligandenmenge optimiert, Ergebnisse dieser Radiomarkierungen sind in Kapitel 5.4.3.2 aufgeführt.

Der radiochemische Umsatz wurden mit Radio-DC untersucht. Dafür wurden zunächst C-18 modifizierte Silica-DC-Platten (RP-DC) verwendet. Mit diesen konnte kein radiochemischer Umsatz beobachtet werden. Im Gegensatz dazu zeigten Radio-DCs, welche mit Silica-DC-Platten (NP-DC) durchgeführt wurden, einen RCU (Abbildung 58).

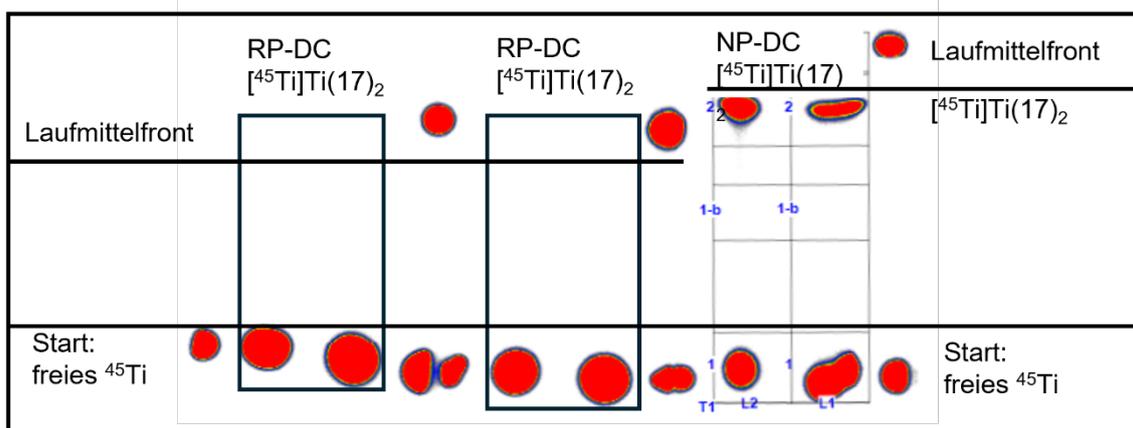


Abbildung 58: NP- und RP-Radio-DCs des radioaktiven Komplexes $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(17)_2$. Aus der Reaktion von $[^{45}\text{Ti}]\text{TiCl}_4$ und dem Liganden 17.

Im Vergleich zu anderen Radiokomplexen (^{45}Ti -Salan^{kAl}), sollten auf Grund von hydrophilen Wechselwirkungen des Silicagels auf NP-Phase; die RCUs im Vergleich zu RP-Phase geringer ausfallen. Aufgrund dieser widersprüchlichen und ungewöhnlichen Ergebnisse wurde die chromatographische Analyse der Radiokomplexe genauer untersucht. Dafür wurden verschiedene HPLC-Säulen und Laufmittel verwendet. Im Nachfolgenden Kapitel 3.1.4.4 ist die Methodenentwicklung für die ^{45}Ti -BHT-Komplexe beschrieben.

3.1.4.4 Methodenentwicklung für die chromatographischen Analyse

Für die chromatographische Methodenentwicklung wurde der Titankomplex **34** ausgewählt. Aufgrund der DC-Ergebnisse wurde die normalerweise verwendeten C-18-RP-Chromatographiesäulen nicht getestet. Als erstes wurde eine C-18-Säule verwendet, die für den Einsatz von Laufmittelgemischen bis zu einem pH-Wert 12 geeignet sind.^[185] Im Vergleich dazu können herkömmliche Säulen nur bis zu einem pH-Wert von 7 verwendet werden.^[186,187]

YMC-Triart

Die YMC-Triart-C-18-HPLC-Säule wurde mit einem Gemisch aus Acetonitril (ACN), Wasser und 0,1 M Natriumcarbonat-Puffer (pH=9,8) verwendet. Damit sollte ausgeschlossen werden, dass durch Protonierung des Ti-Komplexes (pKs=) bei niedrigeren pH-Werten, verschiedene Spezies gebildet werden. In Abbildung 59 ist das

3. Ergebnisse und Diskussion

Chromatogramm des Liganden **19** ($R_t = 4,95$ min) gezeigt. Im Vergleich dazu ist das Chromatogramm des Titankomplex **34** (Abbildung 60) dargestellt. Es ist zusehen, dass bei dem Chromatogramm des Titankomplexes kein freier Ligand zu sehen ist. Der Peak bei $R_t = 21,83$ min wurde isoliert und mit LRMS untersucht. Das Spektrum (Abbildung 61 A) zeigt nur ein Signal bei m/z 1092,08 (berechnet für **34**: $C_{34}H_{61}N_{12}O_8Ti$ ($[M+H]^+$): 813,42), das nicht zu geordnet werden konnte.

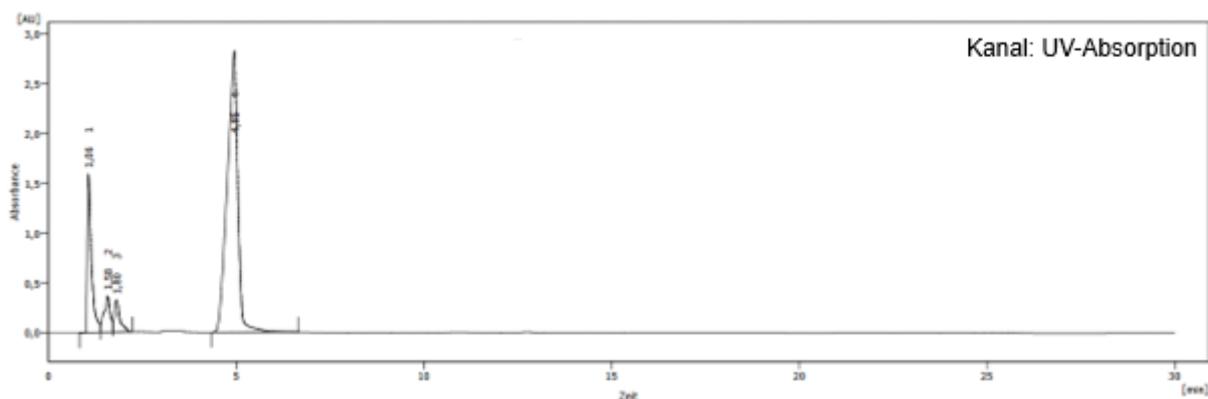


Abbildung 59: Ligand **19**. YMC-Triart (C-18, Hybrid-Silica); Isokratisch: 65% A, 1,00 mL/min; Laufmittel: A= ACN+5% 0,1 M Na_2CO_3 -Puffer (pH=9,8) B=H₂O+5% 0,1 M Na_2CO_3 -Puffer (pH=9,8); UV-Kanal (254 nm).

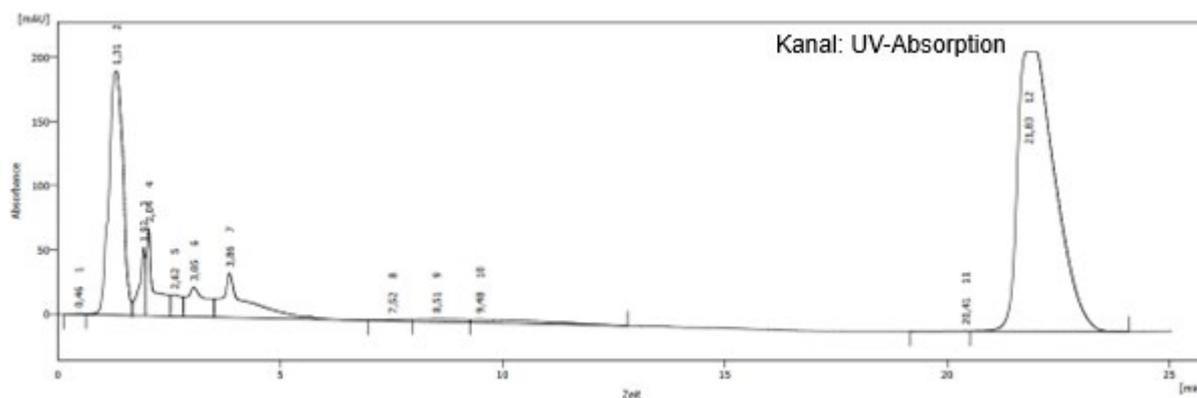


Abbildung 60: Ti-Komplex **34**. YMC-Triart (C-18, Hybrid-Silica); Isokratisch: 65% A, 1,00 mL/min; Laufmittel: A= ACN+5% 0,1 M Na_2CO_3 -Puffer (pH=9,8) B=H₂O+5% 0,1 M Na_2CO_3 -Puffer (pH=9,8)

3. Ergebnisse und Diskussion

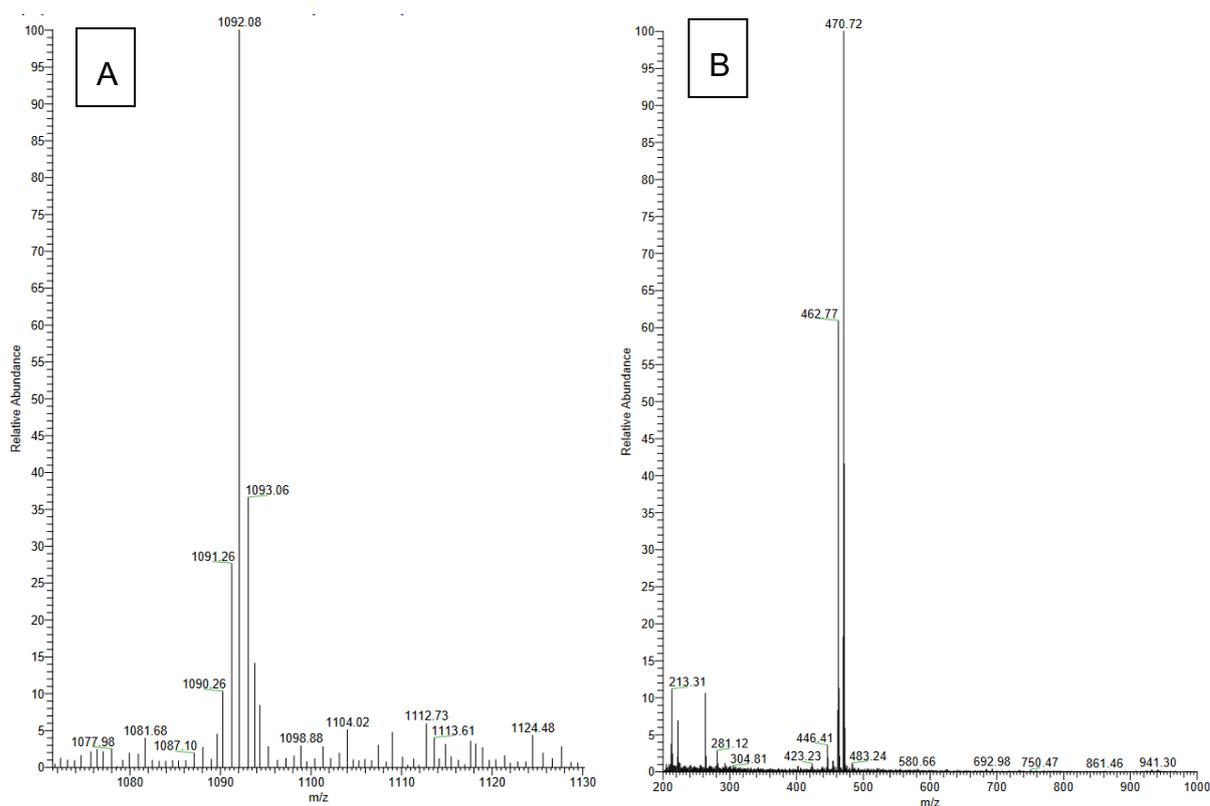


Abbildung 61: **A:** LRMS-Spektrum des isolierten Peaks bei $R_t=21,85$ min (HPLC-Analyse mit YMC-Triart-Säule) **B:** LRMS-Spektrum des Ti-Komplexes **34** gelöst in ACN/H₂O/ 0,1 M Ammoniumcarbonat-Puffer (pH=10,2).

Außerdem gibt es noch weitere Signale im Chromatogramm (Abbildung 60) bei $R_t=1,31-3,86$ min, die auf hydrophile Verbindungen hinweisen und dementsprechend ein Zeichen für die Zersetzung des Titankomplexes sind. Zusätzlich wurde ein LRMS-Spektrum des Komplexes **34** in einem Ammoniumcarbonat-Puffer (pH=10,2) aufgenommen. Dabei sollte nur der Einfluss des pH-Wertes untersucht werden. Der Natriumcarbonat-Puffer des Laufmittels konnte dabei nicht verwendet werden, da dieser nicht mit der Massenspektrometrie kompatibel ist. In Abbildung 61 B ist zu erkennen, dass der Komplex auch in dem Laufmittel nicht identifiziert werden kann. Außerdem konnte weder der freie Ligand noch die Verbindung ($R_t=21,83$ min), die über die HPLC isoliert wurde, identifiziert werden. Daher ist diese Methode ungeeignet für den Nachweis der ⁴⁵Ti-Komplexe.

3. Ergebnisse und Diskussion

PolymerX

Des Weiteren wurde die PolymerX-HPLC-Säule getestet. Diese besteht aus einem mikroporösen Polystyrol-Divenylbenzol Copolymer und weist die gleichen Eigenschaften wie C-18-HPLC-Säulen auf.^[188] In Abbildung 62 ist das entsprechende Chromatogramm gezeigt. Als Laufmittel wurde ein Gemisch aus ACN, H₂O und Ammoniumacetat-Puffer (pH=5,2) verwendet. In dem Chromatogramm sind 3 verschiedene Signale zu erkennen. Zum einen wurde die Stabilität des Komplexes im Laufmittel getestet durch Inkubation des Komplexes in dem entsprechenden Laufmittel. Nach 4 h wurde ein weiteres Chromatogramm (Abbildung 63) aufgenommen. Dabei ist kein Unterschied zwischen den Chromatogrammen zu erkennen und daher ist kein Einfluss des Laufmittels auf die Stabilität des Komplexes zu erkennen. Außerdem wurden die Verbindungen bei den R_t =8,52 min, 13,31 min und 22,52 min isoliert und mit LRMS isoliert. Die entsprechenden Spektren sind in Abbildung 64 & Abbildung 65 gezeigt.

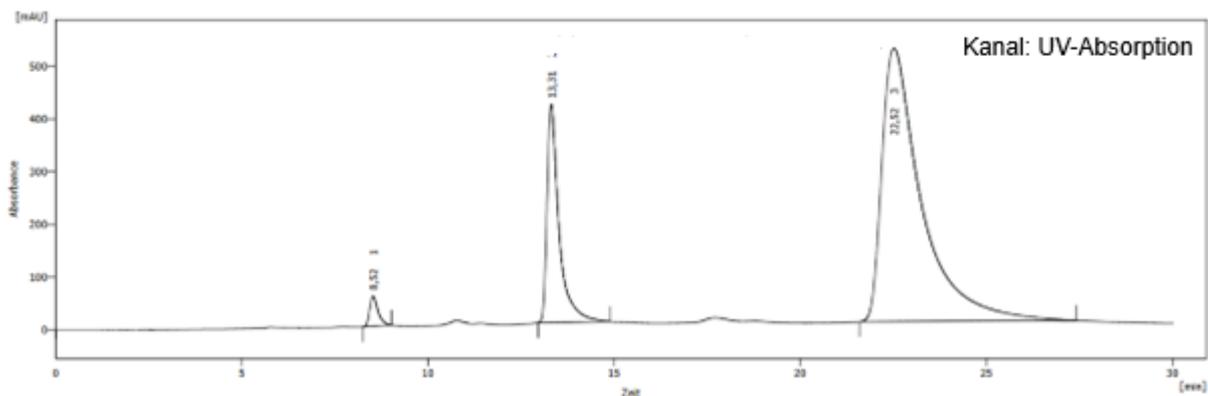


Abbildung 62: Laufmittelstabilität von Verbindung **34** - 0 h Inkubation. HPLC-Bedingungen: PolymerX C18; Gradient: 50-98% A, 4,70 mL/min; Laufmittel: A= ACN + 5% 0,1 M Ammoniumacetat-Puffer (pH=5,2) B=H₂O + 5% 0,1 M Ammoniumacetat-Puffer (pH=5,2).

3. Ergebnisse und Diskussion

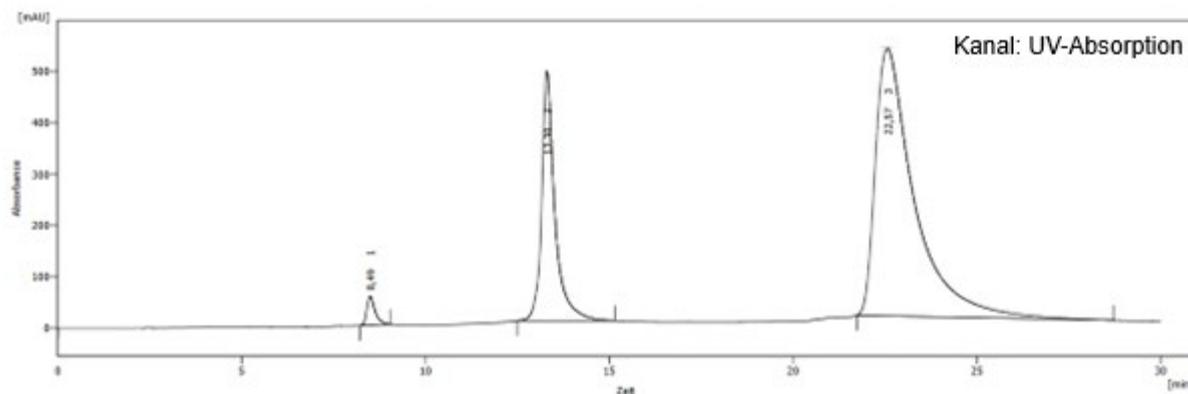


Abbildung 63: Laufmittelstabilität von Verbindung **34** - nach 4 h Inkubation. HPLC-Bedingungen: PolymerX C18; Gradient: 50-98% A, 4,70 mL/min; Laufmittel: A= ACN + 5% 0,1 M Ammoniumacetat-Puffer (pH=5,2) B=H₂O + 5% 0,1 M Ammoniumacetat-Puffer (pH=5,2)

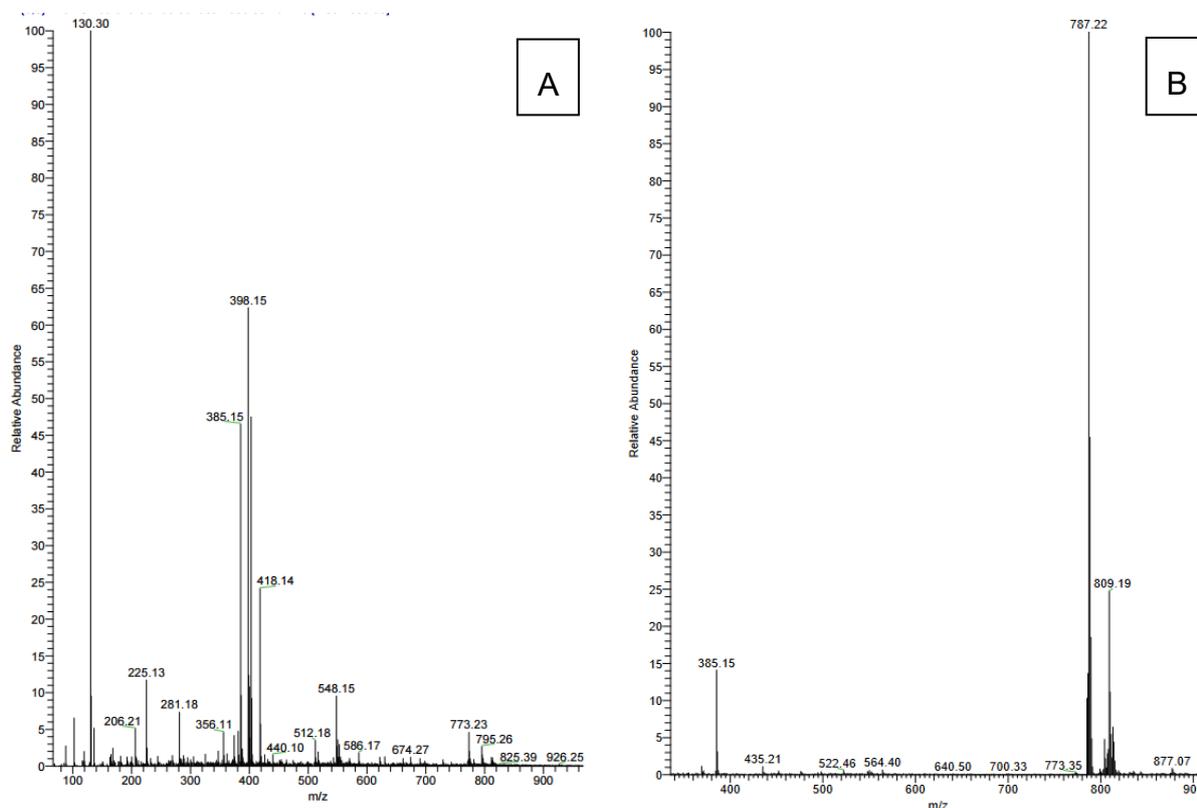


Abbildung 64: LRMS-Spektrum des isolierten Peaks bei $R_t=8,52$ min (HPLC-Analyse mit PolymerX-Säule) **B**: LRMS-Spektrum des isolierten Peaks bei $R_t=13,31$ min (HPLC-Analyse mit PolymerX-Säule).

Bei einer $R_t=8,52$ min zeigt das LRMS-Spektrum den freien Liganden und unter anderem ein Signal bei 418,14 m/z, dieses ist wahrscheinlich ein Zersetzungsprodukt des Ti-Komplexes (vgl. Abbildung 66 Verbindung **34C**). Die anderen Signale konnten nicht zugeordnet werden. Bei einer $R_t=13,31$ min konnte die Verbindung **34B** (Abbildung 66) identifiziert werden. Dabei handelt es sich um den Ti-

3. Ergebnisse und Diskussion

Komplex, bei dem die Methylester abgespalten sind und zwei der Hydroxylamin Gruppen protoniert sind. Bei einer $R_t=22,52$ konnte der Ti-Komplex **34** und das Zersetzungsprodukt **34B** identifiziert werden.

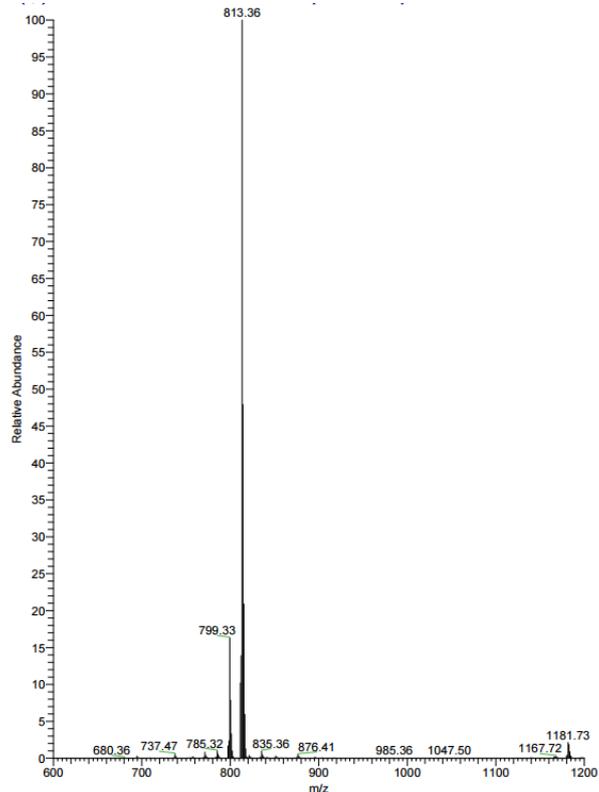


Abbildung 65: LRMS-Spektrum des Isolierten Peaks bei $R_t=22,52$ min (PolymerX-HPLC-Analyse).

Zusätzlich wurden die Verbindungen bei einer $R_t=22,52$ min isoliert und reinjiziert (Abbildung 67). Im Chromatogramm ist zu sehen, dass sich das Zersetzungsprodukt **34B** wieder bildet. Aus diesen Ergebnissen wurde abgeleitet, dass es auf Grund der lipophilen Wechselwirkung des Ti-Komplexes mit dem HPLC-Säulenmaterial und den zugesetzten Additiven zu einer schnellen Esterspaltung kommt. Anschließend werden die Liganden leichter protoniert und es tritt die Zersetzung des Komplexes auf. Anzunehmen ist, dass die freie Carbonsäurefunktion mit dem Ti-Zentralatom wechselwirkt und die Bindung zu den Hydroxylaminen schwächt. Daher ist auch diese Methode ungeeignet.

3. Ergebnisse und Diskussion

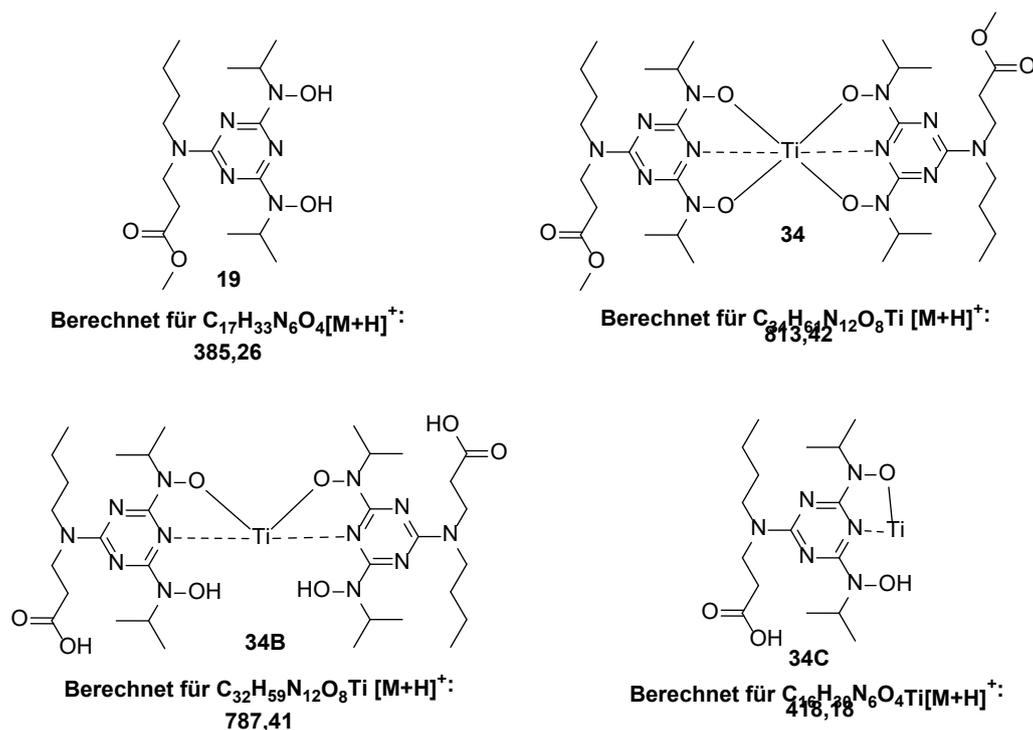


Abbildung 66: Schematische Darstellung der Verbindung **19** und **34**, sowie mögliche Zersetzungsprodukte.

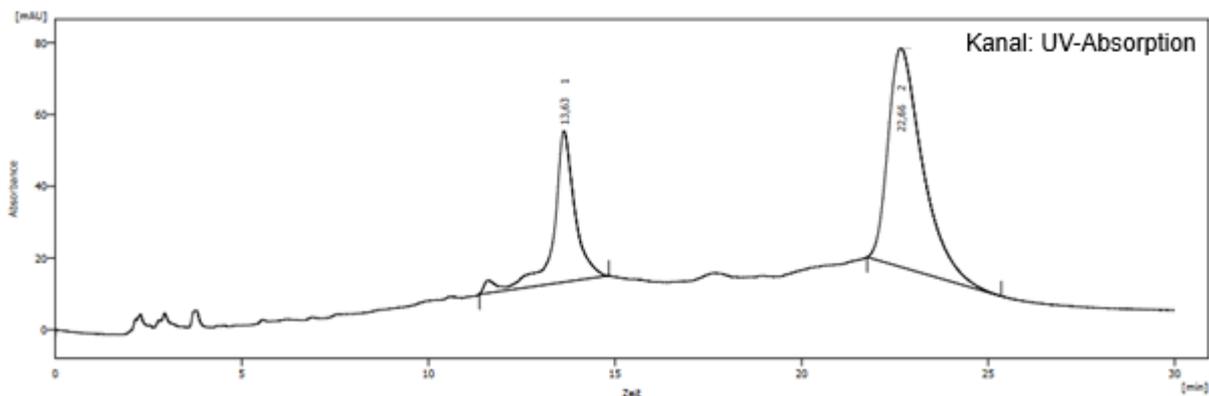


Abbildung 67: Reinjektion des isolierten Peaks ($R_t=22,57$). HPLC-Bedingungen: PolymerX; Gradient: 50-98% A, 4,70 mL/min; Laufmittel: A= ACN + 5% 0,1 M Ammoniumacetat-Puffer (pH=5,2) B=H₂O + 5% 0,1 M Ammoniumacetat-Puffer (pH=5,2).

HILIC

Bei der Hydrophilen Interaktion Chromatographie (HILIC) handelt es sich um eine Reversed-Reversed-Phase-Chromatographie. Diese zeigt ähnliche Eigenschaften wie eine Normal-Phasen-Chromatographie, kann aber mit wässrigen Laufmitteln durchgeführt werden. Dafür wird als Laufmittelgemisch ACN, H₂O und Ammoniumacetat oder Ammoniumformiat verwendet. Das Säulenmaterial ist modifiziertes Silicagel mit Diol- oder Amin-Funktion. Im Gegensatz zu den RP-

3. Ergebnisse und Diskussion

Methoden (C-18) wird die Retentionszeit der Eluenten durch die Erhöhung des Acetonitrilanteils erhöht. Bei dieser Methode haben lipophile Verbindungen eine kurze Retentionszeit und hydrophile Verbindungen eine lange Retentionszeit, d.h. Verbindungen verhalten sich auf dieser Säule umgekehrt zu einer C-18-Phase.^[189,190] Für die Evaluation der Methode wurde eine LC-MS-Methode mit dem Laufmittelgemisch ACN, H₂O und 0,1 M Ammoniumacetat-Puffer (pH=5,2) verwendet. Das Chromatogramm und das MS-Spektrum sind in Abbildung 68 dargestellt. Hier ist zu sehen, dass es bei dem Signal bei R_t=2,787 min um den Ti-Komplex **34** (Berechnet für C₃₄H₆₁N₁₂O₈Ti [M+H]⁺:

813,42, gefunden 813,36 Abweichung 0,074 ‰) handelt. Das Signal bei R_t=3,523 min konnte dem freien Liganden zugeordnet werden.

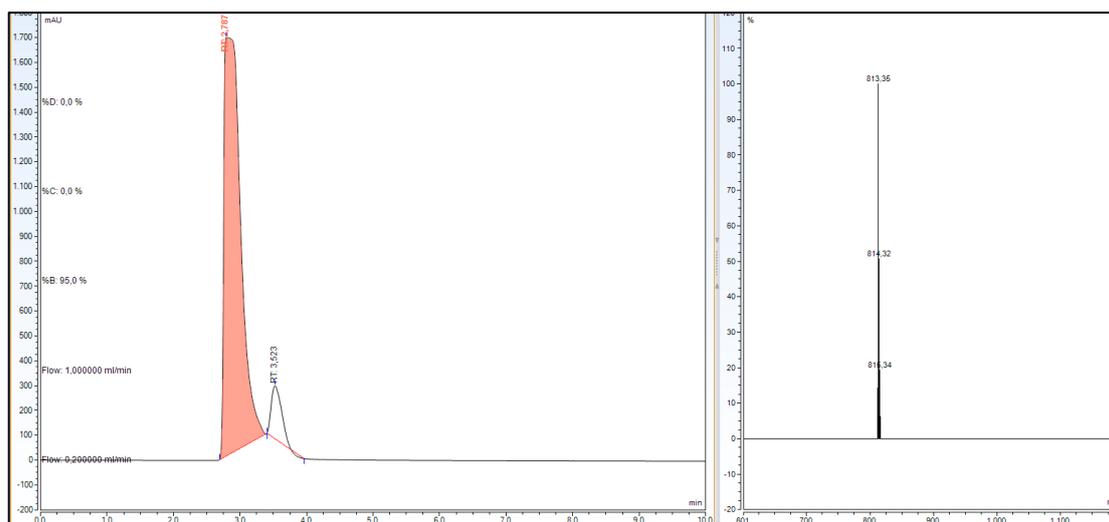


Abbildung 68: Chromatogramm und LRMS-Spektrum der LC-MS-Analyse der Verbindung **34**. HPLC-Methode: Luna HILIC (Diol) 95% A. A=95% ACN + 5% 0,1 M Ammoniumacetat-Puffer (pH=5,2) B=50% ACN, 45% H₂O + 5% 0,1 M Ammoniumacetat-Puffer (pH=5,2) 1,00 mL/min.

Da der Ti-Komplex eine sehr geringe Retentionszeit aufweist, wurde ein Chromatogramm mit dem Ti-Komplex **34** (Abbildung 69) und dem Totzeitmarker Toluol aufgenommen (Abbildung 70). Dies zeigt, dass sich der Komplex genauso wie Toluol verhält. Daraus ergibt sich, dass der Ti-Komplex, wie Toluol, keine bzw. nur eine sehr geringe Wechselwirkung mit der stationären Phase hat. Trotz der Retentionszeit in Totzeit kann die Methode verwendet werden, da davon auszugehen ist, dass Nebenprodukte und Zersetzungsprodukte hydrophiler sind als der eigentliche Ti-BHT-Komplex und damit eine längere Retentionszeit aufweisen.

3. Ergebnisse und Diskussion

Die Trennung der Signale des Komplexes und des Ligands kann durch Verringerung der Flussrate auf 0,8 mL/min erhöht werden (Anhang V), allerdings eluiert der Komplex weiterhin in Totzeit. Auch die Verwendung anderer Additive (Ammoniumformiat-Puffer (pH=3,2) und Ammoniumchlorid) führt zu keinen signifikanten Änderungen der Retentionszeit oder chromatographischen Trennung (Anhang V).

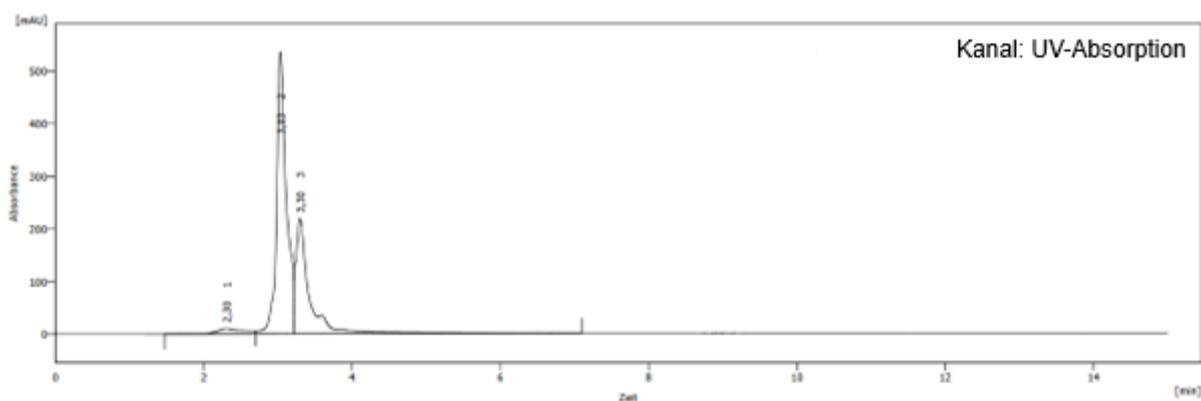


Abbildung 69: Chromatogramm des Ti-Komplexes 34. HPLC-Methode: Luna HILIC (Diol) 95% A. A=95% ACN + 5% 0,1 M Ammoniumacetat-Puffer (pH=5,2) B=50% ACN, 45% H₂O + 5% 0,1 M Ammoniumacetat-Puffer (pH=5,2) 1,00 mL/min

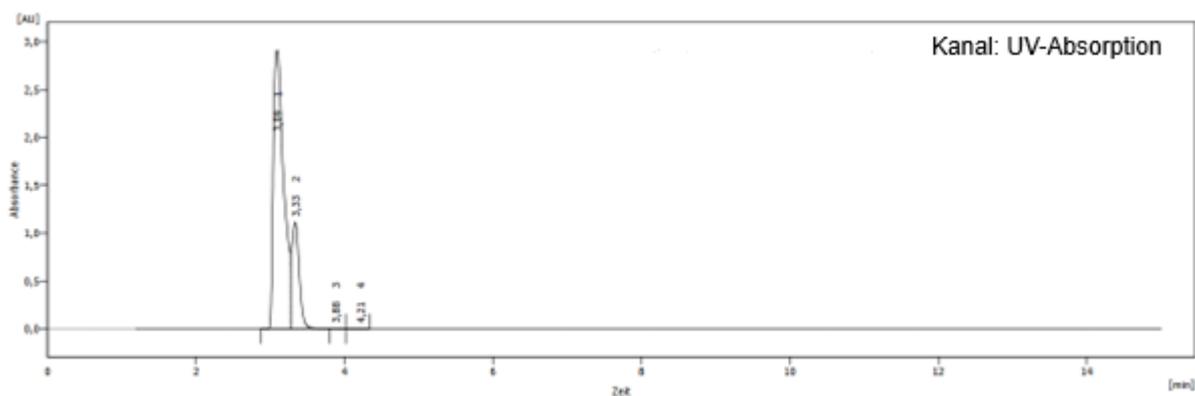


Abbildung 70: Chromatogramm mit dem Totzeitmarker Toluol. HPLC-Methode: Luna HILIC (Diol) 95% A. A=95% ACN + 5% 0,1 M Ammoniumacetat-Puffer (pH=5,2) B=50% ACN, 45% H₂O + 5% 0,1 M Ammoniumacetat-Puffer (pH=5,2) 1,00 mL/min

Die HILIC-Methode wurde danach auf den radioaktiven-Komplex übertragen. In Abbildung 71 ist das Chromatogramm von [⁴⁵Ti]Ti(**19**)₂ zu sehen. Es zeigt sich, dass die Methode geeignet ist ⁴⁵Ti-Verbindungen zu detektieren. Um auszuschließen, dass es sich bei dem Signal (R_t=3,80) um einen ⁴⁵Ti-Oxalat-Komplex handelt, wurde die Elutionslösung der ⁴⁵Ti-Ionenchromatographie injiziert und analysiert (Abbildung 72).

3. Ergebnisse und Diskussion

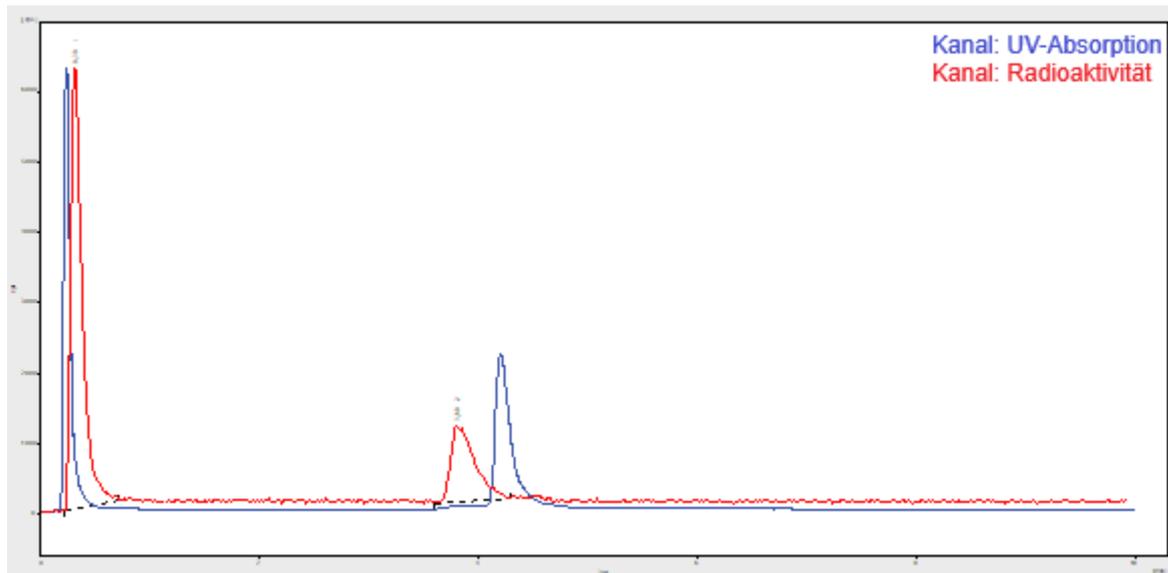


Abbildung 71 $\text{Ti}(\mathbf{19})_2$: 500 nmol.; RCU= 36,2%; HPLC-Methode Luna Hilic (Diol-Form); Isokratisch 100% A, 0,80 mL/min; Laufmittel: A= 95% ACN / 5% 0,1 M Ammoniumchlorid-Lösung B= 50% ACN / 45% H₂O / 5% 0,1 M Ammoniumchlorid-Lösung.

Dafür wurde ein Gradient von 0 bis 100% des Laufmittels B (50% ACN / 45% H₂O / 5% 0,1 M Ammoniumacetat-Puffer (pH=5,2)) verwendet. Bei einer $R_t=0,38$ min ist der Referenzpeak, für die Bilanzierung zu sehen. Außerdem ist zu sehen, dass das Untergrundsignal (Baseline) nach der Referenzinjektion stark erhöht ist. Dies liegt an der Abscheidung des ^{45}Ti in den Kapillarleitungen der HPLC. Nach dem der Wasseranteil im Laufmittelgemisch hochgenug ist, wird das abgeschiedene ^{45}Ti weiter eluiert und das Untergrundsignal verringert sich, nach dem „Spülpeak“ ($R_t=10,82$) wieder. Dies führt zu zwei wichtigen Erkenntnissen. Erstens handelt sich bei dem radioaktiven Signal bei $R_t=3,60$ min (Abbildung 71) um den $[\text{}^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\mathbf{19})_2$ -Komplex und die Methode ist geeignet für die Analyse der ^{45}Ti -BHT-Komplexe. Zweitens sind reine ^{45}Ti -Oxalat-Komplexe instabil und können nicht mittels chromatographischer Methoden detektiert werden. Diese führen nur zu einem erhöhten Untergrund.

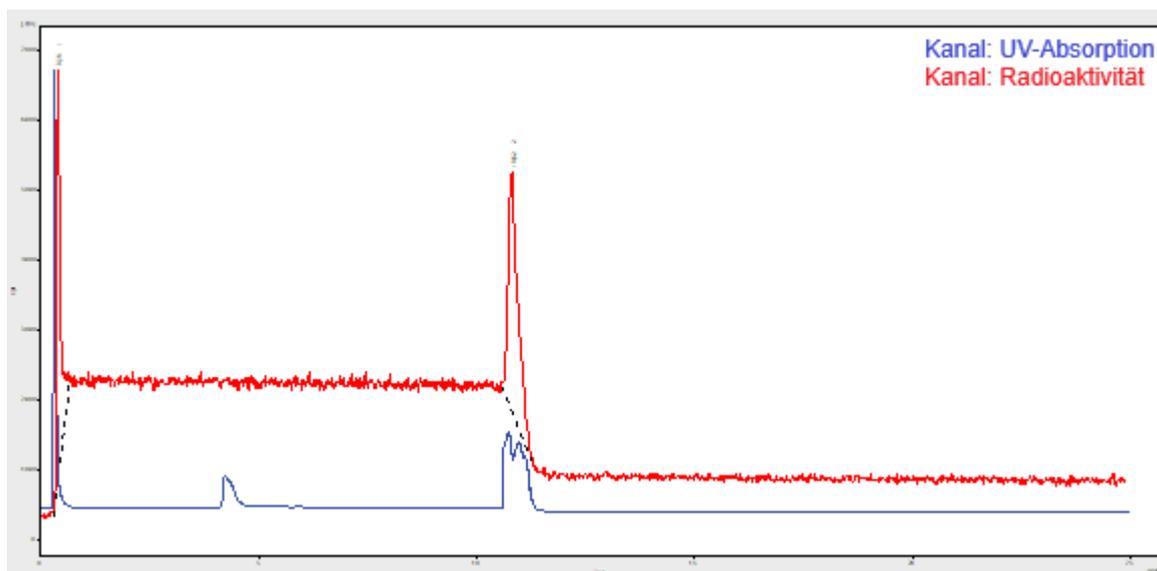


Abbildung 72: ^{45}Ti in 0,1 M Oxalsäure/20% MeOH -Lösung; HPLC-Methode Luna Hilic (Diol-Form); Gradient 100-0% A, 0,80 mL/min; Laufmittel: A= 95% ACN / 5% 0,1M Ammoniumacetat-Puffer (pH=5,2) B= 50% ACN / 45% H₂O / 5% 0,1 M Ammoniumacetat-Puffer (pH=5,2).

Bei weiteren Radiomarkierungen mit anderen Liganden, insbesondere mit dem Liganden 17, wurden Nebenprodukte gefunden (Abbildung 73). Bei $R_t = 3,02$ min handelt es sich um den $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(17)_2$ -Komplex. Das Signal bei $R_t = 7,77$ min ist vermutlich ein gemischter Komplex der Form $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(17)(\text{oxalat})_n$.

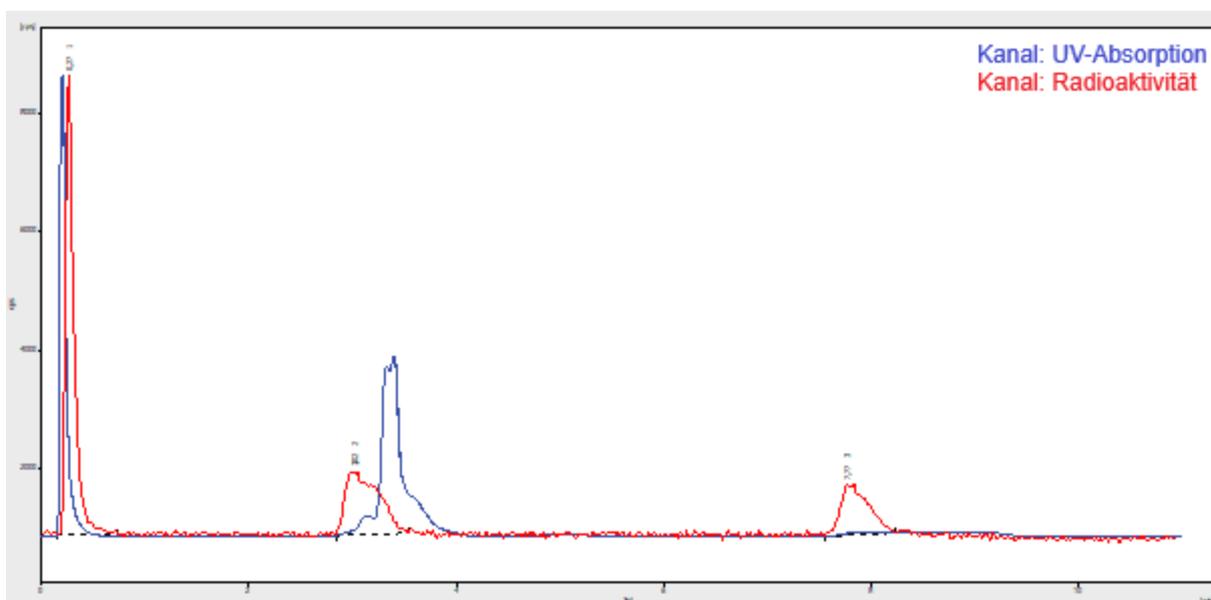


Abbildung 73: Chromatogramm der Verbindung $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(17)_2$ bei einer $R_t = 3,02$ min und Nebenprodukt bei $R_t = 7,77$

Aus den Erkenntnissen der NP-DC- und HILIC-HPLC-Methoden wurde für die Ti-Komplexe mit den sechszähligen „verbrückten“ Liganden eine Normal-Phasen-HPLC-

3. Ergebnisse und Diskussion

Methode entwickelt, da diese Komplexe für eine spätere Anwendung besser geeignet sind. Dafür wurde eine Silica basierte Säule und als Laufmittel ein Gemisch aus n-Hexan, DCM und Methanol verwendet. In Abbildung 74 ist als Beispiel das Chromatogramm des Ti-Komplexes **36** ($R_t=17,34$ min) gezeigt. Diese Methode eignet sich nur zur Qualitätskontrolle nach der Isolierung des ^{45}Ti -Komplexes, da diese HPLC-Methode nicht kompatibel ist mit wässrigen Injektionslösungen.

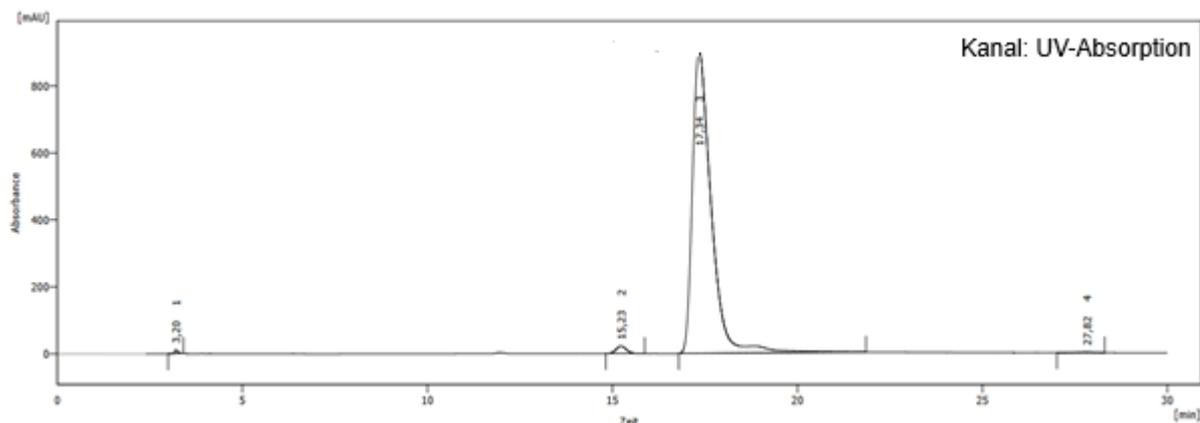


Abbildung 74: Ti(30) Luna Silica (2); Isokratisch 75% A, 1,00 mL/min; Laufmittel: A= n-Hexan B=95% DCM / 5% MeOH.

3.1.4.5 Evaluation der radioaktiven Komplexe

Radiomarkierungsergebnisse:

Die Komplexierungsreaktionen des ^{45}Ti mit den dreizähligen Liganden **16**, **17**, **18** und **19** (Abbildung 75) wurden mit 500 nmol des Liganden bei RT und Reaktionszeiten von 15-25 min durchgeführt.

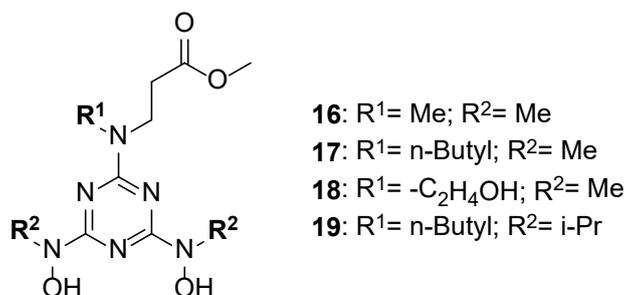


Abbildung 75: Schema dreizähliger BHT-Liganden.

3. Ergebnisse und Diskussion

In Tabelle 9 sind diese Ergebnisse aufgeführt. Diese zeigt radiochemische Umsätze von 20-58% für die Bildung der $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\text{L})_2$ -Komplexe. Beispielhaft ist das Chromatogramm von $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\mathbf{18})_2$ mit konjugierter Referenzverbindung **33** gezeigt (Abbildung 76). Die anderen Chromatogramme befinden sich in Anhang V.

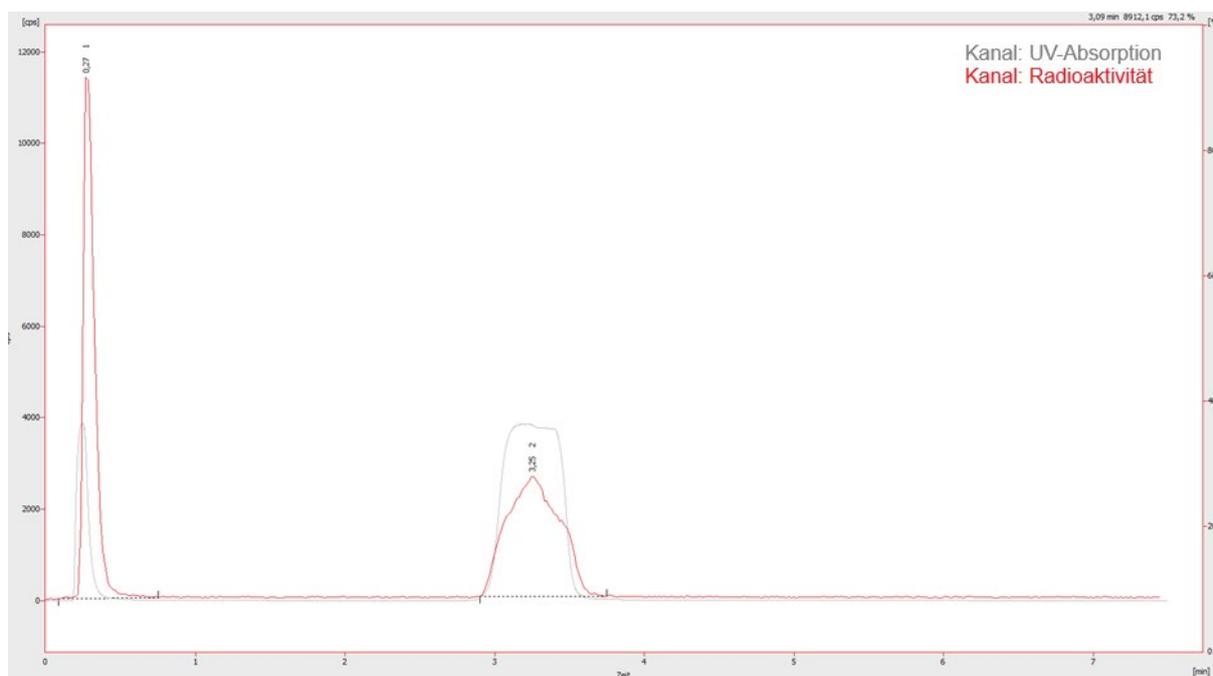


Abbildung 76: Chromatogramm der Verbindung $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\mathbf{18})_2$ mit konjugierter Referenzverbindung **33** $R_t=3,25$ min. HPLC-Methode Luna HILIC (Diol-Form); Isokratisch 95% A, 1,00 mL/min; Laufmittel: A= 95% ACN / 5% Ammoniumacetat-Puffer (pH=5,2 Puffer) B=50% ACN / 45% H₂O / 5% Ammoniumacetat-Puffer (pH=5,2 Puffer)

Tabelle 9: Radiomarkierungsbedingungen und radiochemischer Umsatz für die Bildung von $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\text{BHT})_2$ -Komplexe.

^{45}Ti -Komplex	n [nmol]	T [°C]	t [min]	RCU [%]
$[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\mathbf{16})_2$	500	23	20	20,0±4,0
$[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\mathbf{17})_2$	500	23	20	58,0±2,0
$[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\mathbf{18})_2$	500	23	25	33,7±14,0
$[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\mathbf{19})_2$	500	23	20	40,5±14,0
$[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\mathbf{29})$	100	23	5	91,7±6,7
$[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\mathbf{29})$	5	23	15	36,3±2,1
$[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\mathbf{30})$	100	23	5	82,7±5,8

3. Ergebnisse und Diskussion

Auf Grund möglicher Nebenprodukte ($[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\text{BHT})\text{L}_n$) und geringerer thermodynamischer und kinetischer Stabilität im Vergleich zu Komplexen mit sechszähligen Liganden, haben diese $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\text{BHT})_2$ -Komplexe für die Nuklearmedizin keinen praktischen Nutzen und dienen nur als Modellverbindungen. Daher wurden keine weiteren Optimierungen der Radiomarkierungsbedingungen durchgeführt. Für weitere Untersuchungen wurden 500 nmol Ligand, und 20 min Reaktionszeit bei RT verwendet.

Für die Komplexierung mit dem Liganden **29** wurde zu Beginn 250 nmol verwendet und eine Reaktionszeit von 5 min bei RT angesetzt. Bereits unter diesen Bedingungen konnte ein quantitativer Umsatz zum $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\mathbf{29})$ -Komplex erzielt werden. Daher wurde für die weitere Optimierung nur noch die Stoffmenge des Liganden reduziert. In Abbildung 77 ist der entsprechende Graph gezeigt. Dieser zeigt, dass bis 25 nmol noch ein RCU von $87,0 \pm 3,6\%$ erzielt wurde. Bei weiterer Reduzierung der Stoffmenge sinkt der RCU deutlich ab. Bei 5 bzw. 1 nmol wurden nur noch ein RCU zwischen 16-18% erhalten. Diese radiochemischen Umsätze sind für eine praktische Anwendung zu gering. Daher wurde für 5 nmol die Reaktionszeit auf 15 min erhöht, damit konnte ein RCU von $36,3 \pm 2,1\%$ erzielt werden (Tabelle 9). Das Chromatogramm (HILIC-Methode) für die Radiomarkierung mit 25 nmol ist in Abbildung 78 gezeigt. Weitere Chromatogramme sind in Anhang V.

3. Ergebnisse und Diskussion

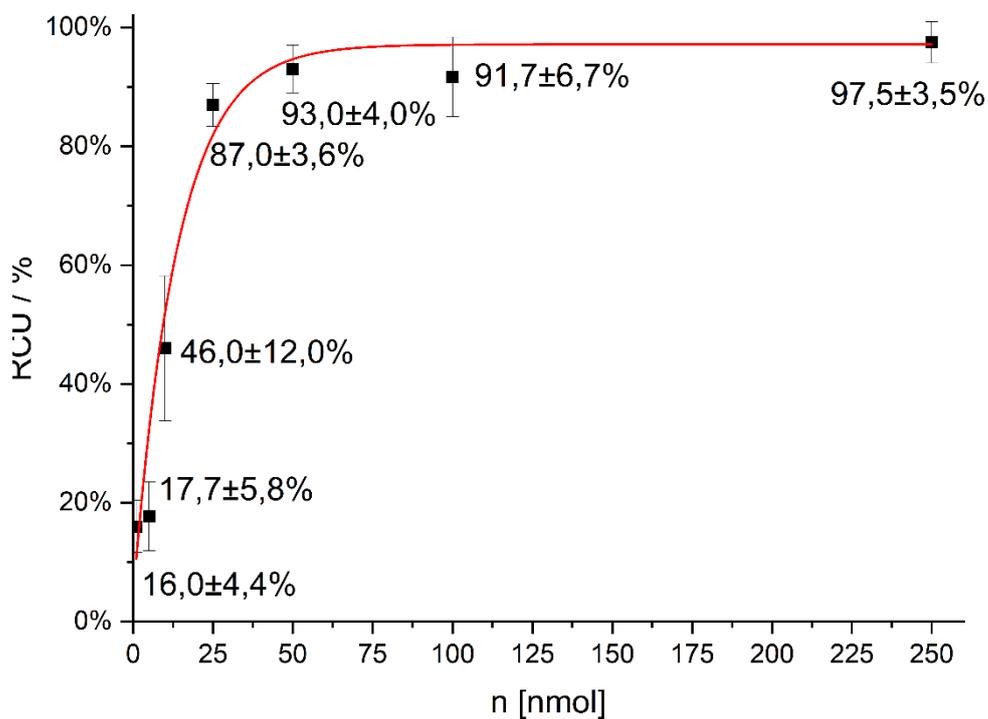


Abbildung 77: $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\mathbf{29})$: Radiochemischer Umsatz in Abhängigkeit der Stoffmenge des Liganden.

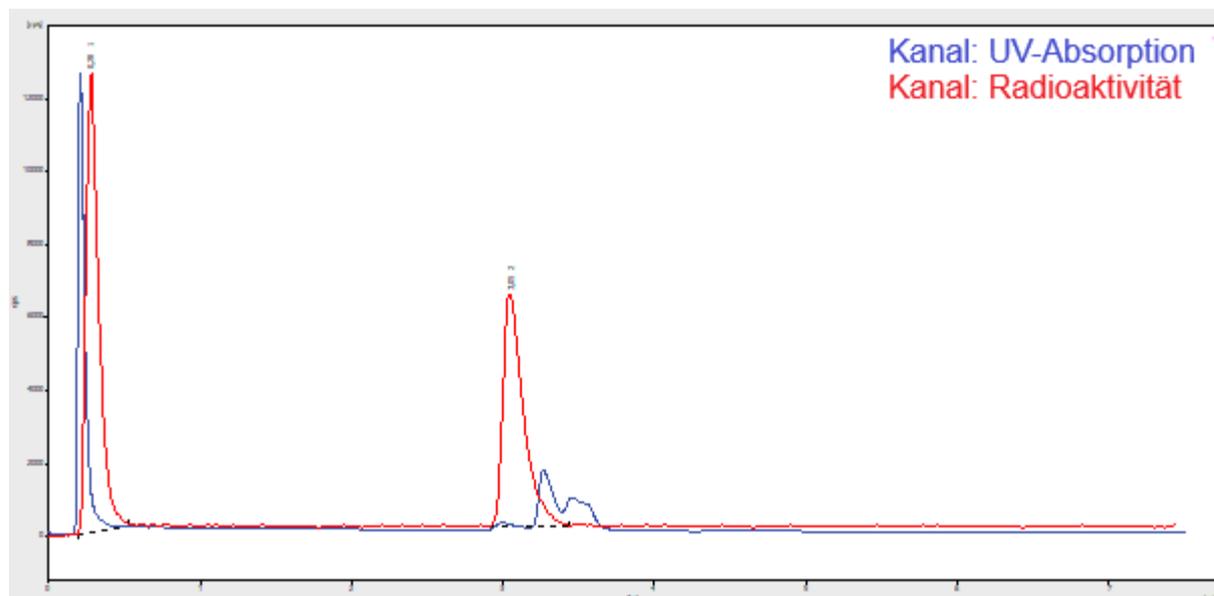


Abbildung 78: Chromatogramm von $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\mathbf{29})$. Reaktionsbedingungen: $\mathbf{29}$ (25 nmol), 5 min, RT. $R_t=3,03$ min.

Die Bildung des $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\mathbf{30})$ -Komplexes wurde unter der Verwendung von 100 nmol des Liganden, 5 min Reaktionszeit bei RT, ein Radiochemischer Umsatz von $82\pm6\%$

3. Ergebnisse und Diskussion

erzielt. Für die weiteren Untersuchungen wurden die Radiomarkierungen mit 100 nmol der sechszähligen Liganden (**29**, **30**) durchgeführt.

Isolierung der ^{45}Ti -Komplexe

Für die Isolierung der radioaktiven Komplexe wurde die Extraktion mit DCM gewählt. Der ^{45}Ti Ti(**18**)₂-Komplex konnte nicht über die Extraktion mit DCM isoliert werden. Zudem hat dieser Komplex weder auf Silicagel, C-18 modifiziertem Silicagel noch einem anderen Material, welche für die Festphasenextraktion (SPE) geeignet ist, eine ausreichende Stabilität besitzt, wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt. In Tabelle 10 sind die Ergebnisse der Extraktion aufgeführt.

Tabelle 10: Isolierte Ausbeute (AA_{iso}) der ^{45}Ti -BHT-Komplexe

Komplex	Aktivitätsausbeute (AA_{iso}) [%]
^{45}Ti Ti(16) ₂	36
^{45}Ti Ti(17) ₂	40
^{45}Ti Ti(19) ₂	86
^{45}Ti Ti(29)	81
^{45}Ti Ti(30)	80

Die höchsten Ausbeuten wurden dabei bei den Verbindungen ^{45}Ti Ti(**19**)₂, ^{45}Ti Ti(**29**) und ^{45}Ti Ti(**30**) erzielt. Dies ist zum einen auf die höheren radiochemischen Umsätze zurückzuführen, zum anderen auf den lipophilen Charakter (vgl. LogD-Werte) der Komplexe. Außerdem fällt hier auf, dass die isolierten Ausbeuten für die Komplexe ^{45}Ti Ti(**16**)₂ und ^{45}Ti Ti(**19**)₂ höher sind als der radiochemische Umsatz. Daraus wurde geschlussfolgert, dass diese Komplexe mit der Zeit aus der wässrigen Lösung ausfallen. Mit DCM werden diese wieder gelöst und daraus resultiert die höhere Isolierungsausbeute (AA_{iso}).

Für die Qualitätskontrolle wurde für die Komplexe ^{45}Ti Ti(**16**)₂, ^{45}Ti Ti(**17**)₂ und ^{45}Ti Ti(**19**)₂ die HILIC-Methode verwendet. Bei den Komplexen ^{45}Ti Ti(**29**) (Abbildung 79) und ^{45}Ti Ti(**30**) wurde die NP-basierte HPLC-Methode verwendet.

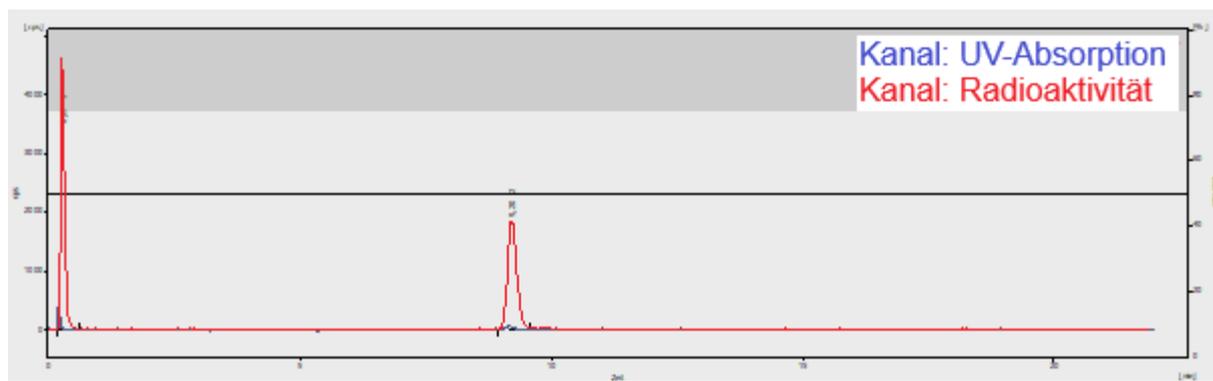


Abbildung 79: Chromatogramm von Verbindung $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(29)$. HPLC-Methode L.

Bestimmung der Lipophilie (LogD_{ow})

Die Lipophilie chemischer Verbindungen kann durch den Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten bei physiologischen pH-Werten (LogD_{ow}) ausgedrückt werden. Dafür wurden die radioaktiven Komplexe in PBS-Puffer (pH=7,2) gelöst. Anschließend wurde die Lösung mit Octanol versetzt und durchmischt. Nach der Phasentrennung wurde von jeder Phase ein Aliquot abgenommen und mit γ -Spektroskopie analysiert. Aus der Verteilung in den jeweiligen Phasen wurde der LogD_{ow} bestimmt. Diese sind in Abbildung 80 dargestellt.

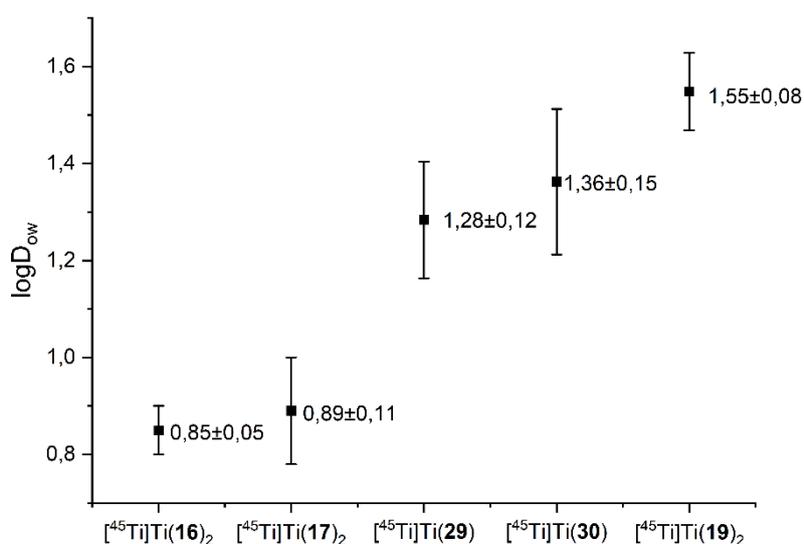


Abbildung 80: Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten bei physiologischen pH-Werten (logD_{ow}) der ^{45}Ti -BHT-Komplexe.

3. Ergebnisse und Diskussion

Hier fällt auf, dass die Komplexe einen lipophilen Charakter ($\log D_{ow} > 0$) haben. Den niedrigsten Wert wurde für den $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\mathbf{16})_2$ mit $0,85 \pm 0,05$ und der höchste für den $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\mathbf{19})_2$ -Komplex mit $1,55 \pm 0,05$ erhalten. Im Vergleich dazu haben ^{68}Ga -Radiotracer in der Regel einen $\log D_{ow}$ -Wert im Bereich von $-2,5 - -4,5$.^[191–193] Deshalb sollte für die Entwicklung eines BHT-basierten Radiotracers der $\log D_{ow}$ -Wert berücksichtigt und die Einführung von hydrophilen Linker-Molekülen evaluiert werden.

Metabolische Stabilität:

Eine der wichtigsten Kenngrößen für Radiotracer ist die metabolische Stabilität. Daher wurde zunächst die Stabilität unter physiologischen Bedingungen ($\text{pH}=7,2$) getestet. Dafür wurden die radioaktiven Komplexe für 3 bzw. 4 h in PBS-Puffer inkubiert. Aufgrund der geringen Löslichkeit der Komplexe musste der Lösung MeOH zugegeben werden. Für jeden Komplex wurde stündlich die radiochemische Reinheit (RCR) bestimmt. Die Verlaufskurven der Komplexe $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\mathbf{16})_2$, $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\mathbf{17})_2$ und $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\mathbf{19})_2$ sind in Abbildung 81 dargestellt.

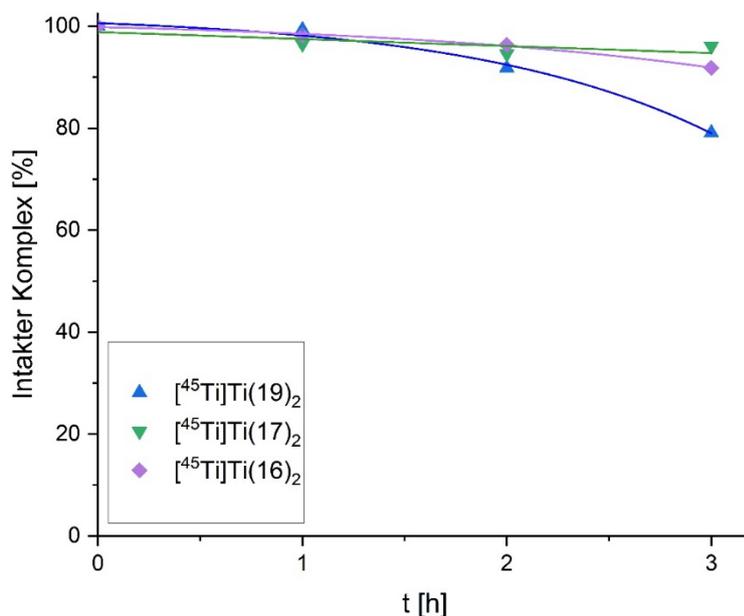


Abbildung 81: Stabilität von ^{45}Ti -Komplexen mit 3-zähligen Liganden in PBS-Puffer ($\text{pH}=7,2$).

Dem Verlauf zu folgend sind die Komplexe $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\mathbf{16})_2$ und $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\mathbf{17})_2$ mit über 90% RCR stabiler als der $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\mathbf{19})_2$. Allerdings zeigt die in Lösung enthaltene Gesamtaktivität, insbesondere für den Komplex $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\mathbf{19})_2$, einen ungewöhnlich

3. Ergebnisse und Diskussion

schnellen Abfall (Abbildung 81). Zu dem zeigte sich, dass der größte Teil der Aktivität durch Extraktion mit DCM in die organische Phase übertragen werden kann. Diese zwei Ergebnisse führen zu dem Schluss, dass die Komplexe nicht instabil sind, sondern ausfallen.

Die Verlaufskurven (Abbildung 82) zeigen für den $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\mathbf{30})$ eine RCR nach 3 h von $93,9\pm 0,9\%$ und für $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\mathbf{29})$ nach 4 h von $96,6\pm 0,9\%$.

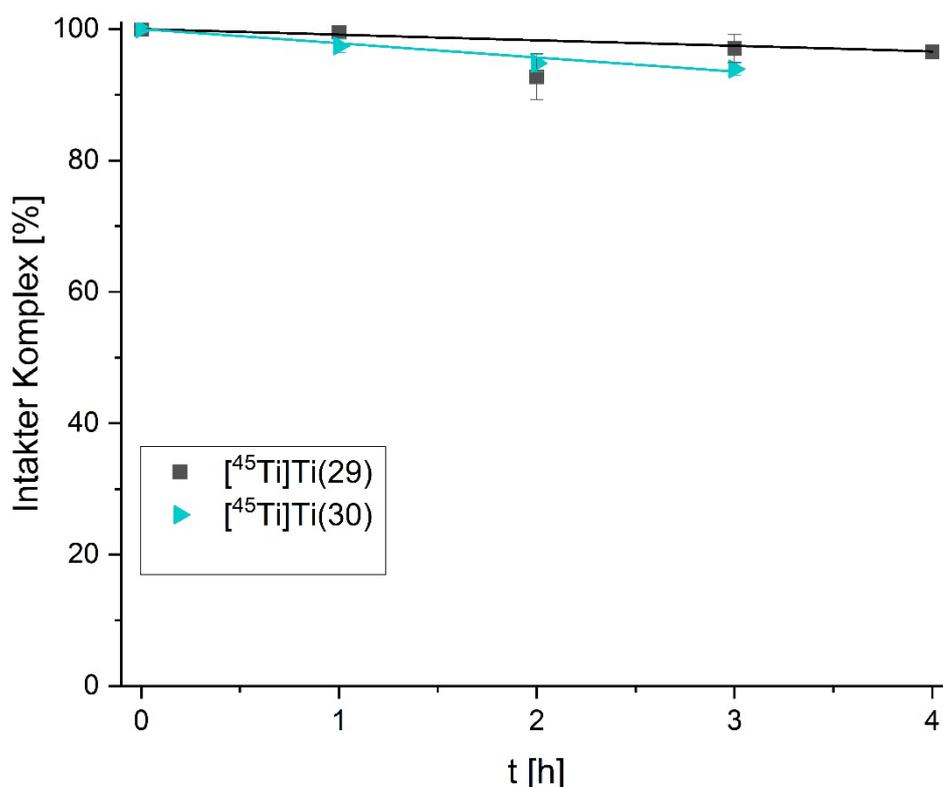


Abbildung 82: Stabilität von $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\mathbf{29})$ und $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\mathbf{30})$ in PBS-Puffer (pH=7,2).

Die Stabilität in humanem Blutplasma wurde nur für den $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\mathbf{29})$ -Komplex getestet. Die Messdaten sind in Abbildung 83 zusammengefasst. Hier ist zu sehen, dass der Komplex $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\mathbf{29})$ keine Zersetzung in humanem Blutplasma aufweist. Außerdem zeigten die Proteinfällungsuntersuchungen, dass sich im Durchschnitt 10% der Aktivität in der Proteinfraction wiederfindet (Kapitel 5.4.7). Jedoch gibt es keine Anreicherung über die Zeit. Damit eignet sich der $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\mathbf{29})$ -Komplex in Radiotracern sehr gut.

3. Ergebnisse und Diskussion

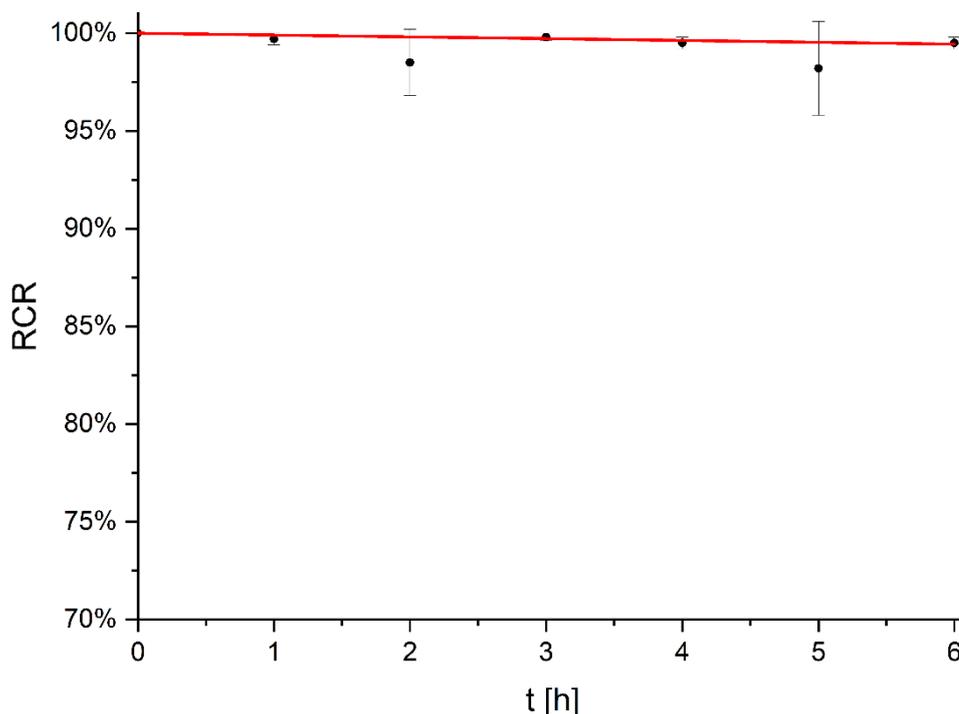


Abbildung 83: Stabilität von $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(29)$ in humanem Blutplasma bei 37°C.

3.1.4.6 Syntheseveruche eines makrozyklischen Chelators

Wie in Kapitel 1.2.1.1 beschrieben, haben Komplexe mit makrozyklischen Chelatoren in der Regel eine höhere thermodynamische und kinetische Stabilität. Aus diesem Grund wurden verschiedene Synthesestrategien getestet, um einen BHT-basierten makrozyklischen Liganden herzustellen. Dafür wurde ausgehend von **21** eine verbrückende Einheit ohne Benzylgruppen (Verbindung **38**) synthetisiert (Abbildung 84). Diese wurde mit Verbindung **25** umgesetzt (Abbildung 85) um den makrozyklischen Chelator herzustellen. Dieser konnte mittels LRMS identifiziert werden (berechnet für $\text{C}_{48}\text{H}_{73}\text{N}_{12}\text{O}_{12} [\text{M}+\text{H}]^+$: 1009,55, gefunden 1009,46, Abweichung -0,089 ‰). Die anschließende Benzyl-Entschützung führte zu mehreren Nebenprodukten, die wahrscheinlich auf die Reduktion der Hydroxylamine zu Aminen zurückgehen. Dennoch reichen die Ergebnisse als „Proof of Principle“ für die Synthese des makrozyklischen Liganden. Auf dieser Basis können weitere Optimierungen insbesondere für die Benzyl-Entschützung und Aufreinigung durchgeführt werden.

3. Ergebnisse und Diskussion

865,43, gefunden: 865,34 Abweichung: -0,104 %) bei der nur ein Cl-Atom substituiert wurde nachgewiesen (Abbildung 87).

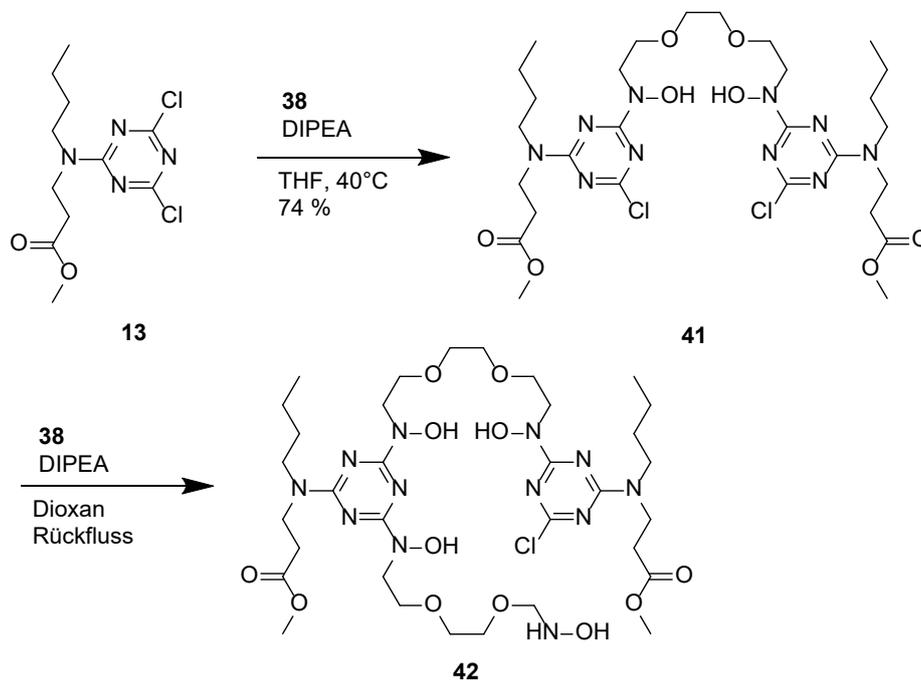


Abbildung 86: Alternative Syntheseroute für die Synthese des makrozyklischen Ligands.

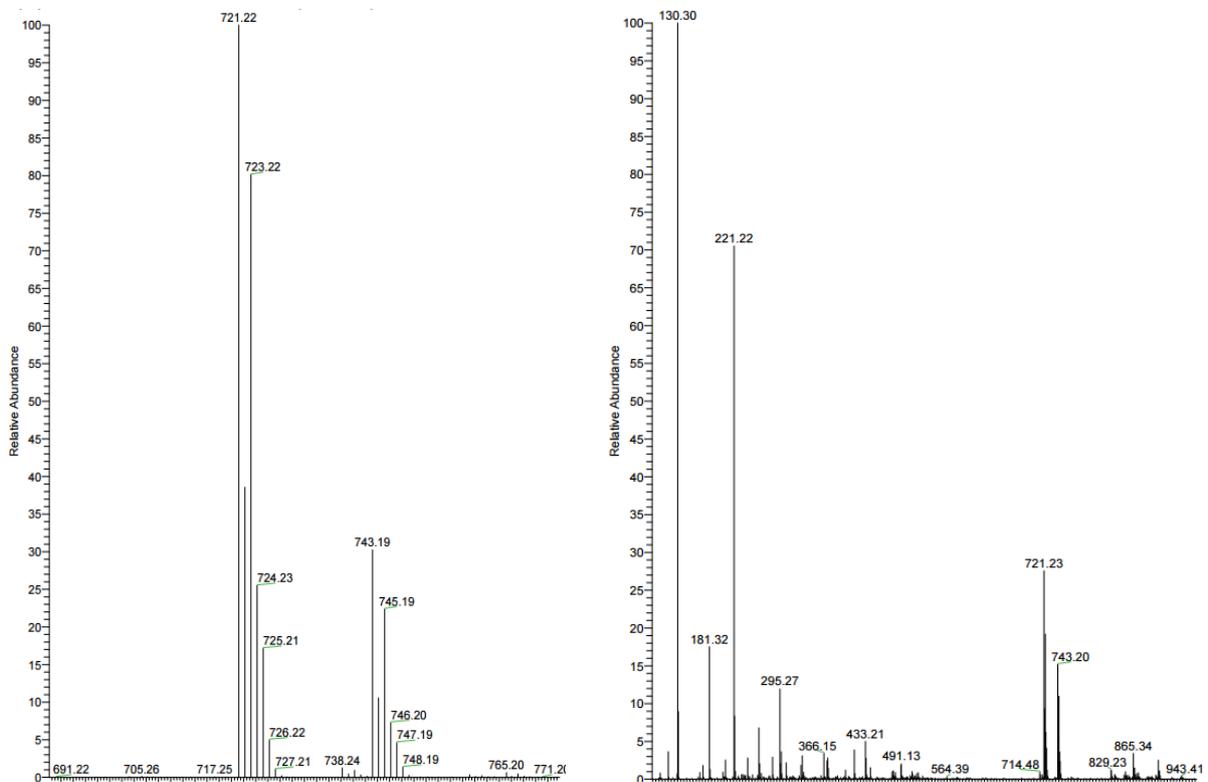


Abbildung 87: LRMS-Spektrum der Verbindungen **41** (links) und **42** (rechts).

3.1.4.7 Syntheseveruche PSMA-spezifischer Ligand

Für die Anwendung als Radiotracer ist die Kopplung des BFC an ein Pharmakophor essenziell. Dafür wurde Lys-C(O)-Glu, ein PSMA-spezifisches Pharmakophor gewählt. Dieses wurden nach bekannter Vorschrift synthetisiert.^[194] Die ersten Versuche wurden auf Basis der dreizähligen Liganden durchgeführt.

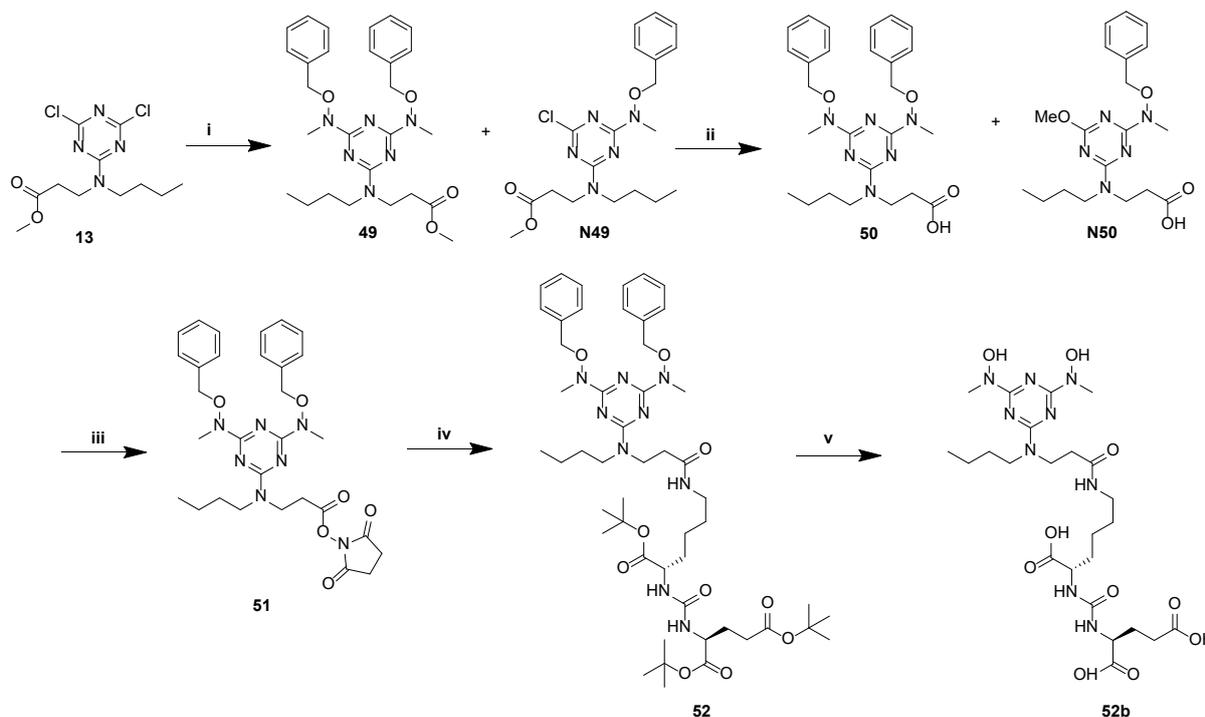


Abbildung 88: Syntheschema eines PSMA-spezifischen BHT-Ligands. Reaktionsbedingungen: i: **48**, DIPEA, Dioxan, Rückfluss, 30 h. ii: LiOH, THF/MeOH/H₂O, RT, 20 h, 67% über 2 Stufen. iii: HOSu, EDC*HCl, Nerts, DCM, RT, 20 h 21%. iv: **45**, DCM, RT, 2,25 h, 79%. v: 1. H₂, Pd/c, MeOH, RT, 15 h. 2. TFA, TIPS, H₂O, RT, 5 h.

Dafür wurde das Benzyl-geschützte N-Methylhydroxylamin (**48**) synthetisiert (siehe Kapitel 5.2). Diese wurden mit Verbindung **13** umgesetzt (Abbildung 88). Dabei wurden die Verbindungen **49** und **N49** erhalten (Abbildung 89 links). Diese konnten chromatographisch nicht voneinander getrennt werden. Daraufhin wurde die Mischung für die basische Verseifung verwendet. Dabei wurde das Produkt **50** und das Nebenprodukt **N50** erhalten, welche von dem gewünschten Produkt abgetrennt werden konnte. Anschließend wurde über einen Aktivester das Pharmakophor gekoppelt (Abbildung 89: rechts). Die anschließende Entfernung der Schutzgruppen (Bn, t-Bu) (berechnet für **52b** C₂₄H₄₂N₉O₁₀ [M+H]⁺: 616,30) führte allerdings zu einem Produktgemisch, das nicht aufgetrennt werden konnte (Abbildung 90). Die Nebenprodukte sind unter anderem auf die Reduktion der Hydroxylamine zurückzuführen.

3. Ergebnisse und Diskussion

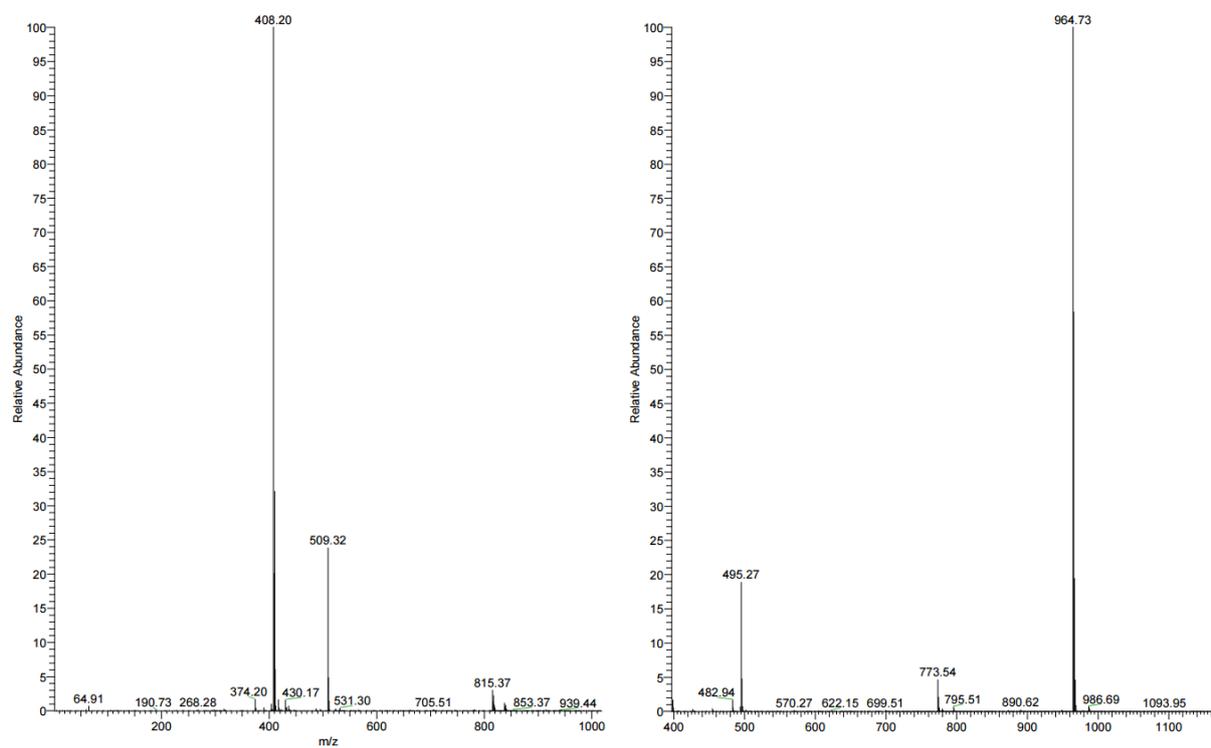


Abbildung 89: MS-Spektrum der Synthese von Verbindung 49, N49 (links), Verbindung 52 (rechts).

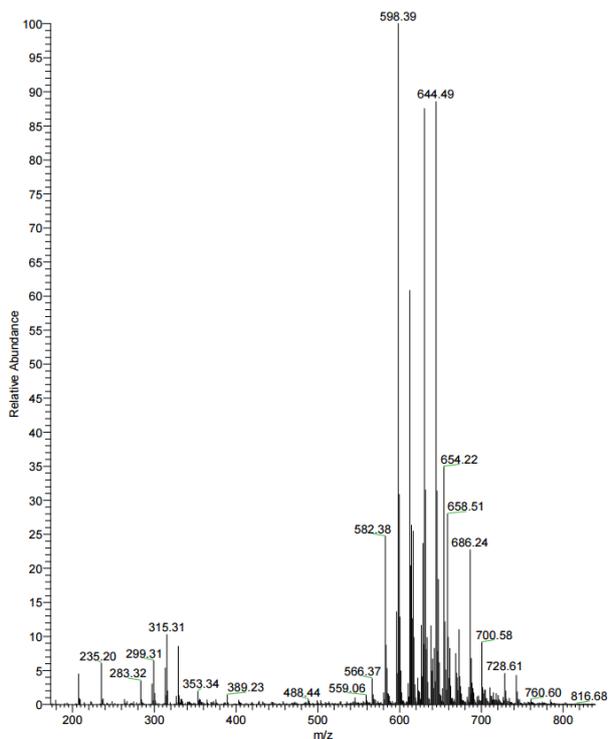


Abbildung 90: MS-Spektrum des Reaktionsgemisch (v); Benzyl- & t-Bu-Entschützung.

3. Ergebnisse und Diskussion

Des Weiteren wurde auf Basis des sechszähligen Ligand **29** eine Syntheseroute zu einem PSMA-spezifischen Ligand entwickelt (Abbildung 91). Dafür wurde die Verbindung **27** basisch verseift, um die freien Säuregruppen zu erhalten (**53**). Anschließend wurde der Aktivester **55** synthetisiert und mit dem Pharmakophor (**45**) umgesetzt. Das anschließende NMR zeigt eine Verbindung aus dem Chelator und dem Pharmakophor. Aufgrund der Überlagerung der Signale untereinander und mit Lösungsmittel konnte das Produkt nicht identifiziert werden. Das LRMS-Spektrum konnte das Produkt nicht identifizieren.

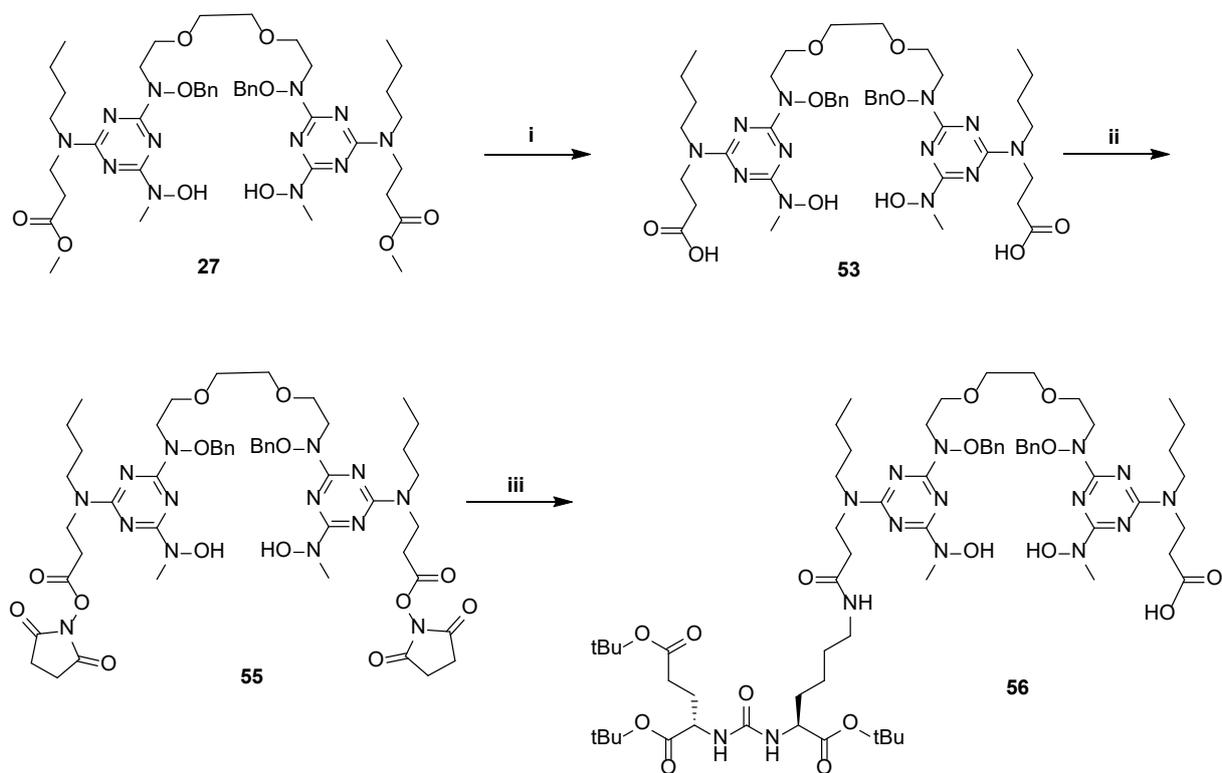


Abbildung 91: Schema des Syntheseversuchs eines sechszähligen PSMA-spezifischen Ligands. i:

Es wurde für Verbindung **56** eine Masse von 1364,79 ($C_{66}H_{106}N_{15}O_{16}$ $[M+H]^+$) berechnet. Im LRMS-Spektrum (Abbildung 92) wurden unter anderen die Signale 1364,80 gefunden. Das freie Pharmakophor (**45**) konnte nicht identifiziert werden.

3. Ergebnisse und Diskussion

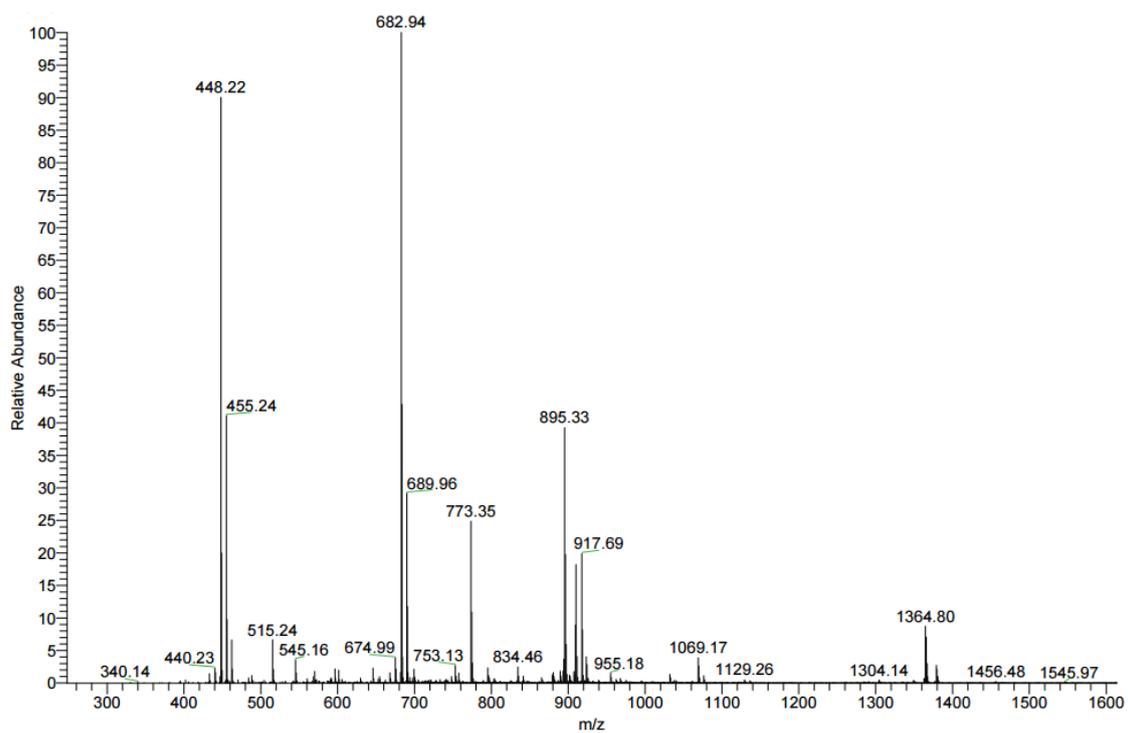


Abbildung 92: LRMS-Analyse der Reaktion iii zu Verbindung 56.

3.2 Zinn-117m

^{117m}Sn soll als therapeutisches Nuklid mit ^{45}Ti ein theranostisches Paar bilden. Dafür ist eine Grundvoraussetzung ein ähnliches chemisches Verhalten. Daher wurden in den nachfolgenden Kapiteln die Ergebnisse von ^{45}Ti auf ^{117m}Sn angewendet.

3.2.1 Herstellung und radiochemische Separation von ^{117m}Sn

^{117m}Sn wurde über die Kernreaktion $^{nat}\text{Cd}(\alpha, xn)^{117m}\text{Sn}$ hergestellt. Die Details der Bestrahlung sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

Tabelle 11: Bestrahlungsdaten der Kernreaktion $^{nat}\text{Cd}(\alpha, xn)^{117m}\text{Sn}$.

Cd	t [min]	I [μA]	A(EOB) kBq
50 μm	60	1	21
250 μm	45	10	109

Das bestrahlte Target wurde nach der Bestrahlung analysiert, das dazugehörige γ -Spektrum ist in Abbildung 93 gezeigt. Da das Spektrum erst mehrere Tage nach dem Ende der Bestrahlung (End of Bombardment: EOB) analysiert wurde, sind nur Nuklide mit einer HWZ von mehr als 4 h identifizierbar. Außerdem entsteht als Nebenprodukt ^{113g}Sn , welches zu ^{113}In zerfällt. Diese beiden Nuklide haben die gleiche γ -Linie bei 392 keV. Daher muss für die Analyse nach der Abtrennung das Verhältnis von der 159 keV (^{117m}Sn) und 392 keV (^{113g}Sn) berücksichtigt werden.

3. Ergebnisse und Diskussion

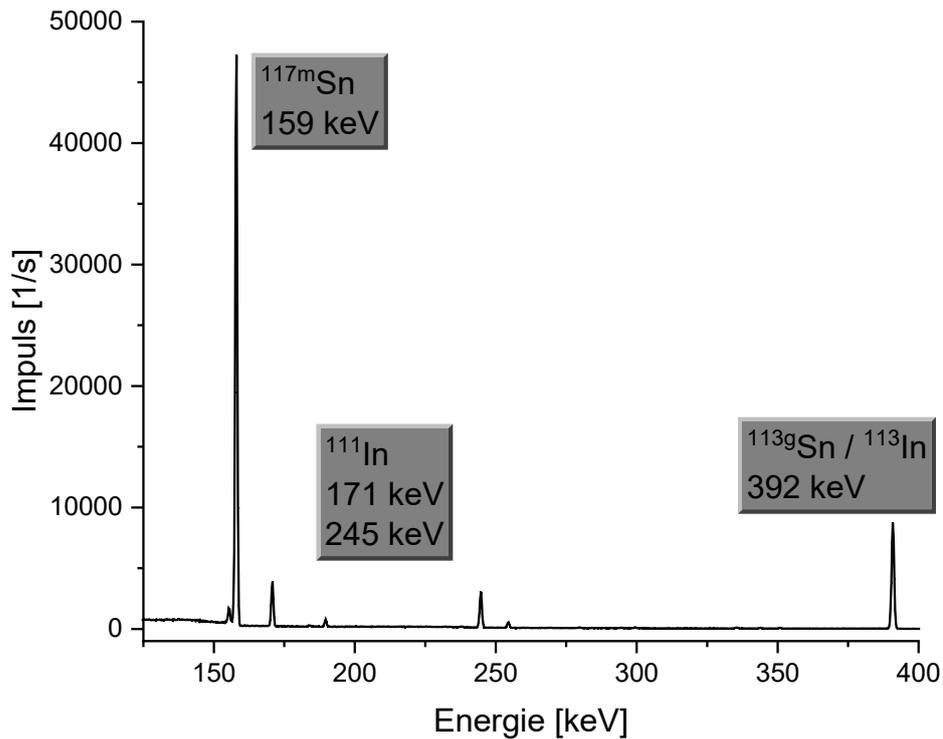


Abbildung 93: γ -Spektrum des bestrahlten Cd-Targets, mit den Radionukliden $^{113g/117m}\text{Sn}$ und $^{111/113}\text{In}$.

Für die Isolierung von ^{117m}Sn aus dem Targetmaterial Cd sind bereits Methoden bekannt. Allerdings wurde eine neue Trennungsmethode auf Basis der Trennung von ^{45}Ti von Sc entwickelt. Das nachfolgende Schema (Abbildung 94) stellt das Prinzip der Separationsmethode da.

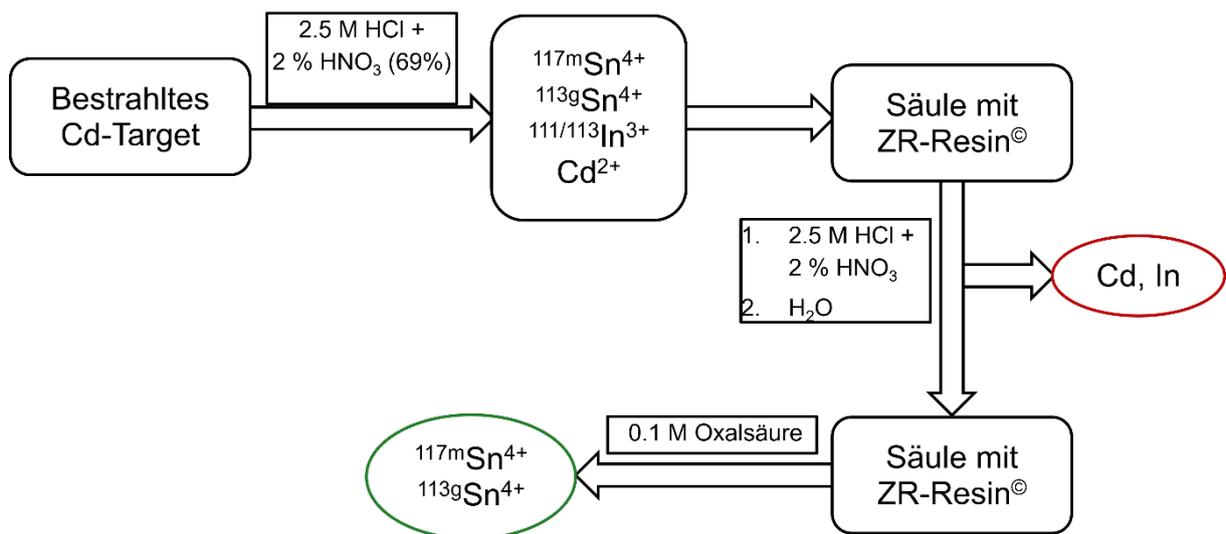


Abbildung 94: Schema der radiochemischen Separation von ^{117m}Sn aus dem Cd-Targetmaterial.

3. Ergebnisse und Diskussion

Dafür wurde das bestrahlte Cd-Target in 2.5 M HCl (+2% HNO₃), gelöst. Die HNO₃ wurde als Oxidationsmittel hinzugegeben, um sicherzustellen, dass Sn(IV) in Lösung vorliegt. Anschließend wurde die Targetlösung auf das ZR-Resin™ gegeben. Anschließend wurde mit der 2.5 M HCl (+2% HNO₃) und H₂O gewaschen. Dabei wurde die Cd- und In-Isotope eluiert. Zur Elution von ^{117m/113g}Sn wurde

Das Spektrum (Abbildung 95) nach der Trennung zeigt kein ¹¹¹In mehr. Außerdem ist das Verhältnis von 159 keV zu 392 keV vor und nach der Trennung unterschiedlich. Damit konnte Sn erfolgreich von Cd und In getrennt werden. Außerdem kann davon ausgegangen werden, dass nur Sn⁴⁺ in der Lösung vorhanden ist, was für die spätere Anwendung als theranostisches Paar eine entscheidende Rolle spielt. Zudem zeigt es, dass ein ähnliches chemisches Verhalten zu Ti, zumindest im Bezug zu den Hydroxamsäure-Gruppen des Harzes. Aufgrund der geringen Aktivität konnten die nachfolgenden Radiomarkierungen nicht mit Radio-HPLC untersucht werden. Daher wurden nur Radio-DCs durchgeführt.

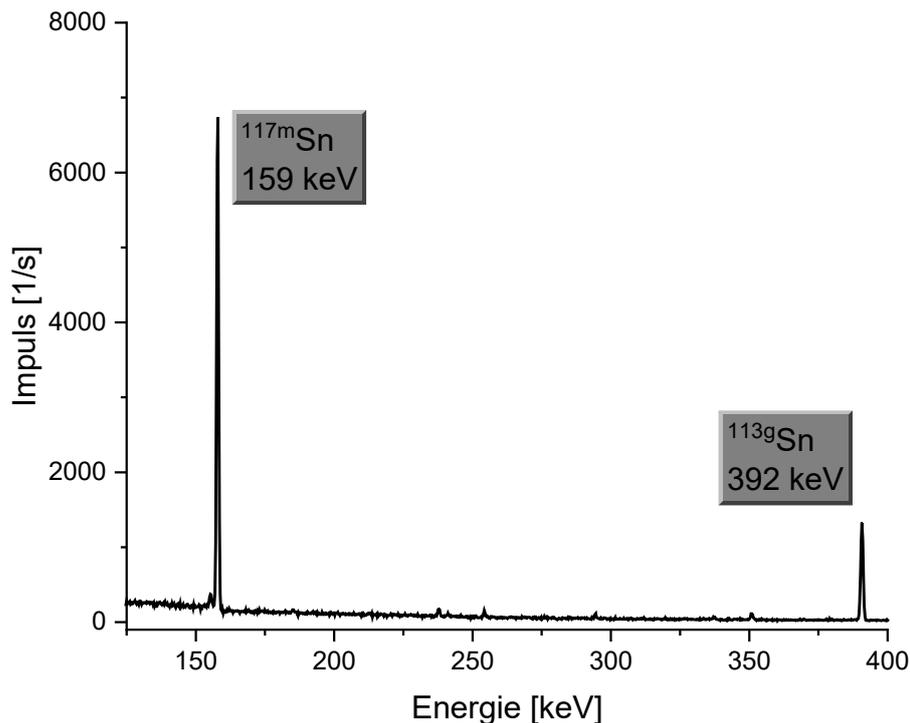


Abbildung 95: γ -Spektrum der Oxalsäure-Elutionslösung, mit den Radionukliden ^{113g/117m}Sn.

3. Ergebnisse und Diskussion

3.2.2 Komplexierung mit Bis(hydroxylamino)triazin-Chelatoren

Für die Markierung mit den Bis(hydroxylamino)triazin-Liganden **29** und **30** wurde zuerst die Synthese der Referenzverbindung durchgeführt. Dabei wurden bei der Reaktion mit dem Liganden **29** verschiedene Reaktionsbedingungen getestet. Es wurden die Lösungsmittel MeOH, EtOH, THF und DCM mit und ohne DIPEA als Base, sowie bei RT und unter Rückfluss getestet. Weitere Details sind in Kapitel 5.2 aufgeführt. Als Sn-Vorläufer wurden SnCl_4 und $\text{SnCl}_2(\text{n-Butyl})_2$ verwendet. Die Analyse mit LRMS zeigte, dass das Produkt Sn(**29**) (berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{51}\text{N}_{12}\text{O}_{10}\text{Sn}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 859,29) nicht enthalten war.

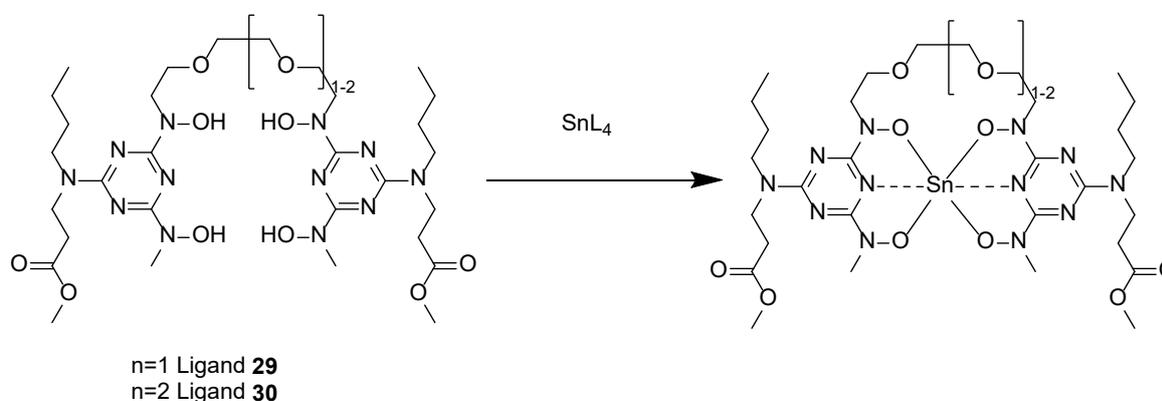


Abbildung 96: Schema der Komplexierung von Sn mit den Liganden **29** und **30**.

Allerdings konnte bei den Reaktionen mit $\text{SnCl}_2(\text{n-Butyl})_2$ immer das gleiche Signal bei 975,47 (M^+) und 488,16 (M^{2+}) mit dem typischen Isotopenmuster von Sn gefunden werden. Als mögliche Struktur für das Signal bei 975,47 (berechnet für $\text{C}_{34}\text{H}_{61}\text{ClN}_{12}\text{O}_{10}\text{SnNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 975,32 0,154 ‰); -wurde die Struktur in Abbildung 97 gefunden. Für eine Bestätigung der Struktur sind allerdings noch weitere Untersuchungen notwendig. Auch die Synthese mit Ligand **30** führte nicht zum gewünschten Produkt.

3. Ergebnisse und Diskussion

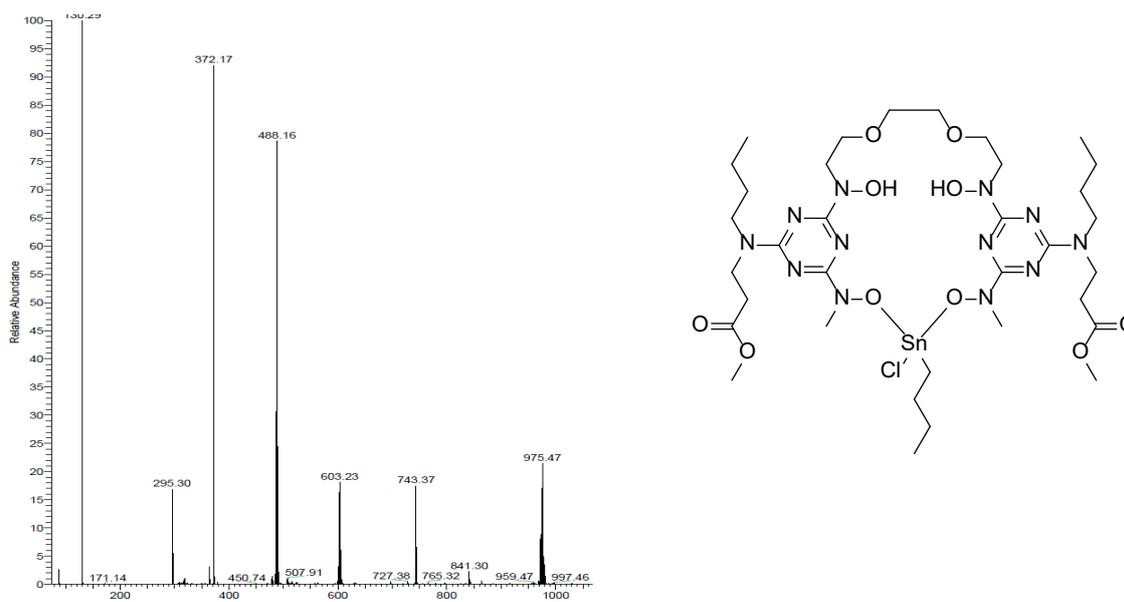


Abbildung 97: LRMS-Spektrum der Reaktion von $\text{SnCl}_2(n\text{-Butyl})_2$ mit 29 (links). Mögliche Struktur für das Signal bei 975,47 (rechts):

Für die Radiomarkierungen wurden verschiedene Reaktionsbedingungen getestet. Diese sind in Tabelle 12 aufgeführt. Aber auch hier konnte kein Hinweis auf ein das gewünschte Radioprodukt gefunden werden.

Tabelle 12: Reaktionsbedingungen für die Komplexierung von ^{117m}Sn mit den Liganden 29 und 30.

Ligand	n [nmol]	V (^{117m}Sn) [μL]	T [$^{\circ}\text{C}$]	t	Anmerkung	RCU [%]
29	1000	250	23	30 min		0
29	1000	250	70	30 min		0
29	1000	250	23	16 h	Lösungsmittel	9
29	1000	250	70	16 h		0
29	1000	300	70	8 h	+250 μL PBS-Puffer pH=7,2	0
29	1000	300	23	130 min		0
29	1000	300	23	130 min	DMSO	0
29	250	750	70	3 d		0
30	1000	300		130 min	DMSO	0

3. Ergebnisse und Diskussion

Lediglich bei der Reaktion, bei der während der Synthese das Lösungsmittel verdampft war und der Rückstand in DCM gelöst wurde konnte ein RCU von 9% erzielt werden. Dabei wurde der ^{117m}Sn -Komplex mit dem ^{45}Ti -Komplex verglichen. Die R_f -Werte sind dabei sehr ähnlich (Abbildung 98). Anzumerken ist, dass bei der Reaktion mit ^{117m}Sn auch ein Nebenprodukt bei $R_f=0,56$ entsteht, welches nicht identifiziert wurde.

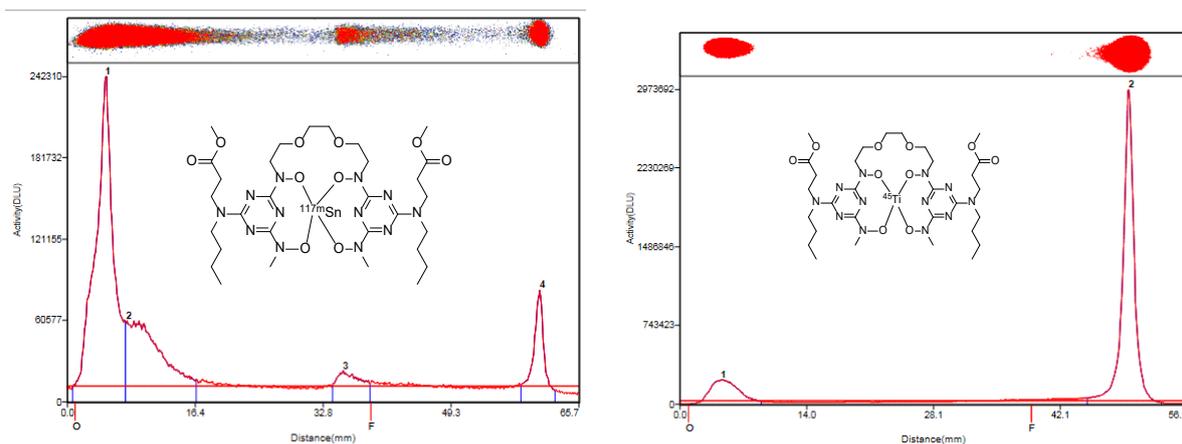


Abbildung 98: Radio-DK: DCM/MeOH 5% +1% NEt_3 Links ^{117m}Sn (**29**) $R_f=0,92$, $R_f=0,56$ (Nebenprodukt), $R_f=0-0,25$ (freies $^{117m}\text{Sn}^{4+}$) Rechts: ^{45}Ti (**29**) $R_f=0,89$; $R_f=0-0,2$ (freies $^{45}\text{Ti}^{4+}$).

Diese Ergebnisse zeigen, dass es tendenziell möglich ist, ^{117m}Sn mit dem BHT-Liganden **29** zu komplexieren. Allerdings sind hierfür noch weitere Optimierungen der Reaktionsbedingungen notwendig.

3.2.3 Komplexierung mit 1,2-Diaminocyclohexan-N,N,N',N'-Tetraessigsäure

Die Synthese der nicht-radioaktiven Referenzverbindung (Abbildung 99) wurde mit SnCl_4 , DIPEA in Methanol unter Rückfluss durchgeführt. Die Analyse mittels LRMS konnte die Verbindungen $\text{Sn}(\text{cdta})$ (berechnet für $[\text{M}+\text{H}]$ gefunden 462,95) und $\text{Sn}(\text{acn})(\text{cdta})$ (berechnet für, gefunden 503,99) identifizieren (Abbildung 100).

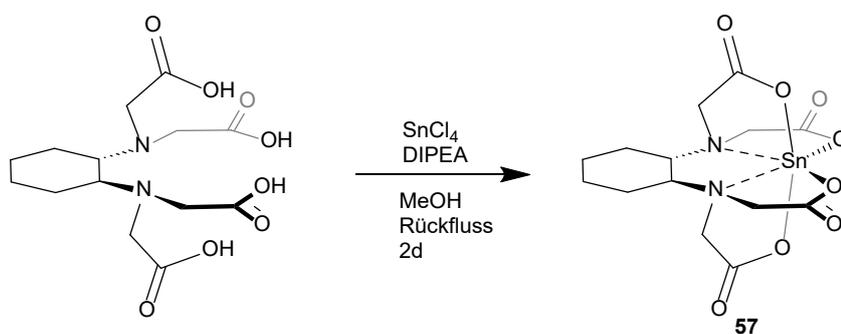


Abbildung 99: Schema der Synthese von Verbindung **57**.

3. Ergebnisse und Diskussion

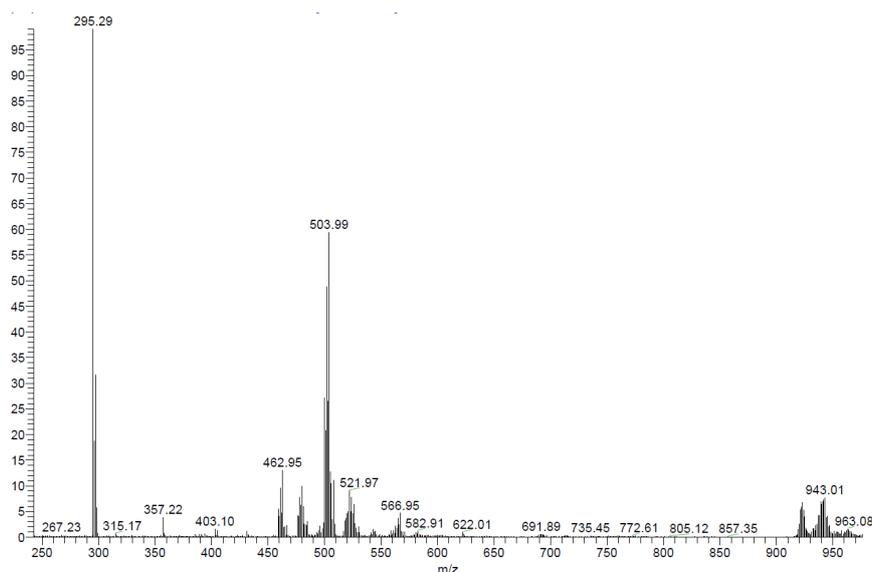


Abbildung 100: LRMS-Analyse der Reaktion von Sn mit CDTA.

Für die Komplexbildung des ^{117m}Sn mit CDTA wurde der Ligand mit 4 Äq. DIPEA in DMSO gelöst. Anschließend wurde die Ligandenlösung zu der ^{117m}Sn -haltigen Oxalsäure-Lösung gegeben. Die Mischung wurde für 8 d bei 70°C unter Rühren inkubiert. Nach 3 d und nach 8 d wurden Radio-DCs zur Bestimmung des radiochemischen Umsatzes aufgenommen (Abbildung 101). Dabei wurde nach 3 d ein RCU von 99% und nach 8 d ein RCU von noch 15% erhalten.

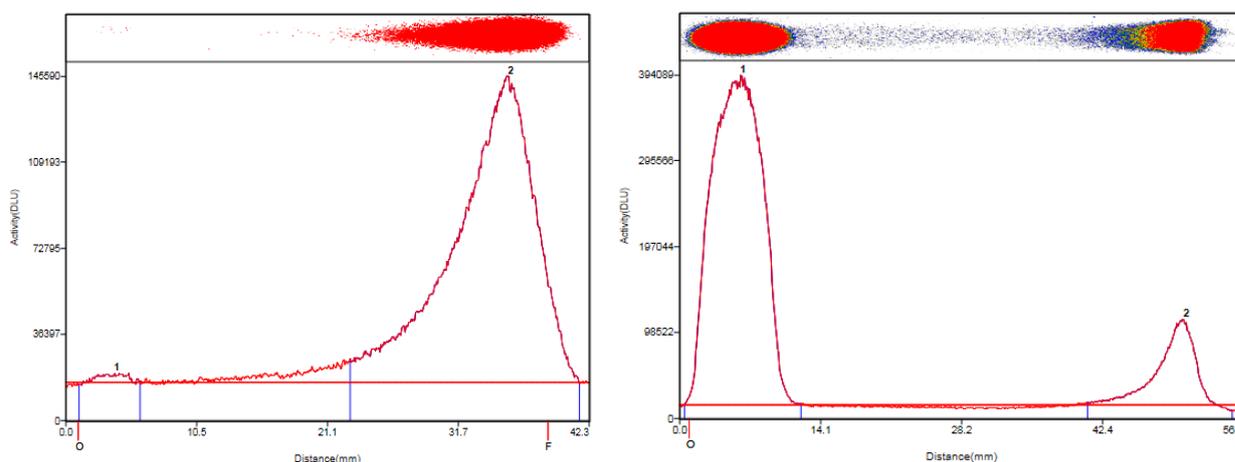


Abbildung 101: Radio-DC (10% ACN in H_2O .) von $[^{117m}\text{Sn}]\text{Sn}(\text{cdta})$ Links nach 3 d Rechts: nach 8 d.

Diese Ergebnisse zeigen, dass CDTA ein geeigneter Ligand für ^{117m}Sn ist. Aus dem Ergebnis nach 8 d lässt sich eine Halbwertszeit in der Reaktionslösung von 5,9 d bestimmen. Dies gibt erste Hinweise auf die Stabilität des Komplexes.

4 Zusammenfassung & Ausblick

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist zu einem unverzichtbaren Bestandteil in der klinischen Diagnostik geworden. In den letzten Jahren haben Untersuchungen mit Nicht-Standardradionukliden (z.B. ^{68}Ga) deutlich an Bedeutung gewonnen. Insbesondere für die Theranostik ($^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$) sind diese Nicht-Standardradionuklide eine essenzielle Grundlage. Die wichtigste Voraussetzung für den Einsatz von Nicht-Standard-Radionukliden ist die stabile Komplexierung dieser Radiometalle, so dass diese eine hohe metabolische Stabilität aufweisen. Außerdem müssen die Komplexe stabil an biologisch aktive Moleküle (Pharmakophore) konjugiert werden. Für die PET ist ^{45}Ti ($T_{1/2}=3,08$ h, $I_{\beta^+} 84,8\%$ $\langle E_{\beta^+} \rangle = 439$ keV) aufgrund seiner nahezu idealen Zerfallseigenschaften in den letzten Jahren in den Fokus der PET-Nuklide gelangt. Allerdings sind in der Literatur bisher wenige effiziente Trennverfahren für eine schnelle und einfache Separation von ^{45}Ti aus dem Sc-Targetmaterial beschrieben worden. Die bisher publizierten Methoden sind entweder sehr zeitaufwendig, präparativ schwer handhabbar oder aufgrund der verwendeten organischen Lösungsmittel nicht für die klinische Anwendung geeignet. Außerdem gibt es nur wenige metabolisch stabile Radiotracer und bisher ist keiner von diesen Tracern in klinischen Studien eingesetzt worden. Zudem ist auch noch kein therapeutisches Pendant zum ^{45}Ti beschrieben worden.

Ziel dieser Arbeit war es daher eine schnelle, einfache und robuste Methode für die Isolierung von ^{45}Ti aus Sc zu entwickeln. Für die anschließende Komplexierung des ^{45}Ti sollten verschiedenen Chelatoren hergestellt und ihre metabolische Stabilität evaluiert werden. Im nächsten Schritt sollte dann die Bindung der Chelatoren an ein Pharmakophor durchgeführt werden.

Für die Isolierung von ^{45}Ti wurde eine ionenchromatographische Trennung mit dem ZR-Resin™ (Hydroxamatharz) entwickelt, die es ermöglicht Ti-45 aus bestrahltem Sc abzutrennen. Es wurden verschiedene schwach koordinierende Liganden als Eluenten getestet, wobei sich zeigte, dass Oxalsäure am besten geeignet ist. Anschließend wurde die ^{45}Ti -Wiederfindungsrate in Abhängigkeit vom pH-Wert des Elutionslösung bestimmt. Die idealen Elutionsbedingungen mit der höchsten Isolierungsausbeute von $61\pm 8\%$ (innerhalb von 15 min) wurden schließlich mit 0,1 M Oxalsäure bei einem pH-Wert von 2,8 gefunden. Das erhaltene ^{45}Ti wurde anschließend mit dem Liganden

trans-1,2-Diaminocyclohexan-N,N,N',N'-tetraessigsäure zu $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\text{cdta})$ komplexiert. Der radiochemische Umsatz lag bei $78\pm 3\%$.

Für die Evaluierung von $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\text{cdta})$ wurde die entsprechende nicht radioaktive Referenzverbindung synthetisiert. Für die Radiomarkierung wurde das ^{45}Ti in Form von $[^{45}\text{Ti}]\text{TiCl}_4$ verwendet, das mittels thermogromatographischer Abtrennung erhalten wurde. Dabei wurde dieser Komplex mit radiochemischen Umsätzen von bis zu $96\pm 3\%$ (45 min, 37 °C) erhalten. Allerdings wies dieser im Blutplasma eine unzureichende Stabilität ($T_{1/2} = 5,1$ h) auf.

Basierend auf dem Ligandensystem 2,4-SalanH₄- sollte ein bifunktionaler Chelator hergestellt werden. Der Chelator 3,3'-(((Ethan-1,2-diyIbis((2-hydroxyethyl)azandiyl))bis(methylen))bis(4-hydroxy-3,1-phenylen))dipropionsäure konnte mit einer Gesamtausbeute von 24% über 6 Stufen synthetisiert werden. Dabei dienen vier Hydroxy- und zwei-Stickstoffatome zur Komplexierung des Titans. Die zwei Propionsäure-Gruppen an den Phenylringen dienen als Konjugationsstellen für Pharmakophore.

Des Weiteren wurden für die Ligandenklasse der Bis(hydroxylamino)triazine vier verschiedene dreizählige Liganden [**16** (3 Stufen, 20%), **17**(3 Stufen, 66%), **18** (5 Stufen, 21%), **19** (3 Stufen, 30%)) und zwei sechszählige Liganden (**29** (6 Stufen,19%), **30** (6 Stufen, 18%)) hergestellt. Dabei konnten Kristallstrukturen mit Ti mit dem Ligand **19** erhalten werden. Zudem wurden die pK_S-Werte der Liganden **16-19** und **29** bestimmt. Die entsprechenden Ti-Komplexe wurden synthetisiert und charakterisiert. Dabei konnten Kristallstrukturen von drei weiteren Ti-Komplexen **31**, **34**, und **35** erhalten werden.

Die Synthesversuche für den makrozyklischen BHT-Chelator zeigten, dass es möglich ist diesen, über die Syntheseroute zu erhalten. Dazu sind jedoch noch weitere Arbeiten notwendig, die eine optimierte Reinigung des Liganden ermöglichen. Insbesondere die Benzyl-Entschützung führt aufgrund der Reduktion der Hydroxylamine zu Nebenprodukten. In der Literatur sind alternative Katalysatoren beschrieben, die die Reduktion zum Amin verhindern könnten.

4. Zusammenfassung & Ausblick

Für die 3-zähligen Liganden wurden mittlere radiochemische Umsätze von 20-58% (20-25 min, RT) erzielt. Im Gegensatz dazu konnten die sechszähligen Liganden bei Raumtemperatur und einer Reaktionszeit von 5 Minuten mit radiochemischen Umsätzen von über 95% erhalten werden. Für die Komplexe **31**, **32**, **34**, **35** und **36** wurden die LogD_{OW}-Werte bestimmt. Diese lagen bei 0,9-1,6 und es handelt sich in allen Fällen um sehr lipophile Verbindungen. Die Stabilitätstests in PBS-Puffer zeigten eine hohe Stabilität für alle Radiokomplexe (> 84%, 3 Stunden). Die metabolische Stabilität in humanem Blutplasma zeigte für [⁴⁵Ti]Ti(**29**) keine Zersetzung innerhalb von 6 h.

Der Auger-Emitter ^{117m}Sn (T_{1/2}= 13,6 h; E_γ=159 keV (86%)) ist ein Therapienuklid, das für die Behandlung von Knochenmetastasen diskutiert wird. In dieser Arbeit wurde Sn-117m über die Kernreaktion ^{nat}Cd(α,xn)^{117m}Sn am IBA Cyclone 30XP des INM-5 hergestellt. Aufgrund der chemischen Ähnlichkeit von Sn(IV) mit Ti(IV) sollte untersucht werden, ob Sn-117m sich als Therapienuklid in Verbindung mit Ti-45 als theranostisches Paar nutzen lässt.

Zur Abtrennung von Sn-117m wurde die ionenchromatographische Methode von ⁴⁵Ti auf ^{117m}Sn übertragen. Dadurch wurde ^{117m}Sn mit einer Isolierungsausbeute von 60% erhalten. Als Modellverbindung konnte [^{117m}Sn]Sn(cdta) mit einem radiochemischen Umsatz von 99% (3 d, RT) hergestellt werden. Auch mit einem BHT-Liganden konnte ein radiochemischer Umsatz zu [^{117m}Sn]Sn(**29**) in Höhe von 9% erzielt werden.

Weiterhin ist das vielversprechende theranostische Paar ⁴⁵Ti/^{117m}Sn weiterzuentwickeln. Dort sollte der Fokus zunächst auf der Synthese der nicht-radioaktiven Referenzverbindungen liegen, um daraus die idealen Radiomarkierungsbedingungen abzuleiten.

5 Experimentaltteil

5.1 Allgemein

Lösungsmittel wurden im Allgemeinen bei VWR gekauft. Lösungsmittel für die HPLC, wasserfreie Lösungsmittel sowie andere Chemikalien wurden bei Sigma Aldrich gekauft. Feinchemikalien wurden hauptsächlich bei BLDpharm und Sigma Aldrich gekauft. 1,2,3-Trifluoroethanol wurde von ABCR bezogen. Wasser zur HPLC und Radiomarkierung stammt aus einer ELGA Purelab Reinstwasseranlage Typ I (> 17 MΩcm). Alle Lösungsmittel und Chemikalien wurden ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

Alle Reaktionen wurden mit magnetischem Rührer durchgeführt. Organische Extrakte wurden über wasserfreiem $MgSO_4$ oder Na_2SO_4 getrocknet. Luft- und feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden unter inerter Atmosphäre (Ar) mit Hilfe einer Schlenkline durchgeführt. Lösungen wurden unter verringertem Druck (1–950 mbar) bei 40–50 °C mit einem Rotationsverdampfer (Büchi Labortechnik, Essen, Deutschland) konzentriert.

Präparative Flash-Säulenchromatographie wurde an einem Büchi Pure C-815 Flash-System Chromatographiesystem mit Büchi FlashPure (Si-60, 40 μm) Kartuschen durchgeführt. Umkehrphasenchromatographie wurde Büchi FlashPure C18-Kartuschen (Si-60, 40 μm) durchgeführt. Dünnschichtchromatographie wurde entweder auf unmodifizierten Si-60-Platten mit Fluoreszenzindikator (Sigma Aldrich) oder auf C18-modifizierten Platten mit Fluoreszenzindikator (Merck) durchgeführt. Die Detektion erfolgte mittels UV-Absorption oder durch Färben mit Kaliumpermanganat oder Ninhydrin. Radioaktive Komponenten wurden mittels eines Packard Instant Imagers detektiert.

Das HPLC-System bestand aus einer Knauer Smartline 1000 Pumpe, einem Knauer Smartline 2020 UV-Detektor, sowie einem Szintillationsdetektor, bestehend aus einem Harschaw 3'' NaI Bohrlochkristall, einem Ortec Model 276 Photomultiplier sowie einem ACE Mate Spektroskopiesystem. Die Probenaufgabe erfolgte mittels eines Rheodyne 6-Wegeventils mit 20 μL Probenschleife. Ein zusätzliches baugleiches Ventil wurde zwischen dem Ausgang der HPLC-Säule und den Detektoren eingebaut. Zur Bestimmung der Totzeit wurde Thioharnstoff verwendet. Der Laufzeitunterschied

5. Experimententeil

zwischen UV-Detektor und Aktivdetektor beträgt 9 Sekunden bei einer Flussrate von 1 mL/min.

NMR-Spektren wurden bei Raumtemperatur in Deuteriumoxid, Deuteriochloroform, Deuteromethanol, Deuteroacetonitril oder Deuterodimethylsulfoxid mit einem Bruker Ascend™ 400 gemessen. Die bestimmten chemischen Verschiebungen sind als δ [ppm] relativ zu Restpeaks nicht deuterierter Lösungsmittel angegeben. Die beobachteten Signale wurden wie folgt charakterisiert: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, m = Multipllett und dd = Dublett von Dublett. Kupplungskonstanten J sind in Hertz (Hz) angegeben.

Niedrig aufgelöste Massenspektren (LRMS) wurden mit einem MSQ Plus™ Massenspektrometer (Thermo Electron Corporation, San Jose, USA) aufgenommen.

Hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) wurden an der Universität zu Köln im Arbeitskreis Prof. Schäfer mit einem THERMO LTQ Orbitrap XL (Thermo Fischer Scientific Inc., Bremen, Deutschland) aufgenommen.

Gamma-Spektroskopie wurde mit einem ORTEC gamma-ray spectrometer (AMETEK GmbH, Germany) durchgeführt. Dieser wurde mit zertifizierten radioaktiven Punktquellen (Co-60, Ba-133, Eu-152, Ra-226) vom Physikalisch-Technische Bundesanstalt (Deutschland). auf Energie und Effizienz kalibriert.

Als erstes Radio-HPLC wurde ein System aus einer Knauer Azura P 4.1S-Pumpe, einem Knauer Azura UVD 2.1S-UV-Detektor (Knauer Wissenschaftliche Geräte GmbH, Berlin, Deutschland), einem EG&G Ortec Model 276 Photomultiplier Base mit NaI(Tl)-Detektorkristall und ACE Mate Signalverstärker zur Radioaktivitätsdetektion durchgeführt. Zur Bedienung der Anlage diente das Gina Star Interface (Elysia-Raytest, Straubenhardt, Deutschland).

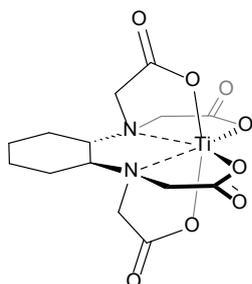
Das zweite HPLC-System (Knauer, Berlin, Germany) bestand aus einer Azura P 6.1L pump, mit Rheodyne 7725i Injektionsventilen, die mit originalen 20 μ L Stahl-Loops versehen waren. Dazu wurde ein Azura UVD 2.1S UV-Detektor, welcher in Serie mit einem Radioaktivitätsdetektor EG&G Ortec Model 276 Photomultiplier Base mit NaI(Tl)-Detektorkristall und ACE Mate Signalverstärker geschaltet war. Datenerfassung wurde mit der Software Knauer ClarityChrom 8 durchgeführt.

Einkristall-Röntgendaten ($\text{Ti}(\text{cdta})\text{H}_2\text{O}$) wurden an der Universität zu Köln im Arbeitskreis Ruschewitz mit einem CCD-plate Diffraktometer (D8 Venture, Bruker) oder an der RWTH Aachen im Arbeitskreis Prof. Oppel mit einem Stoe Stadivari und einem Pilatus 3R 200 K-Detektor (Mo-K α oder Cu-K α) aufgenommen (Einkristall-Röntgendaten Bis(Hydroxylamino)triazine). Die Daten wurden mit den von den Herstellern bereitgestellten Softwarepaketen verarbeitet. Die Raumgruppen wurden mit XPREP (1997) bestimmt. Die Strukturen wurden entweder durch eine direkte Methode mit SHELXS (2013/1) oder durch intrinsisches Phasing mit SHELXT (2017/1) gelöst. Die Strukturverfeinerung erfolgte mit SHELXL (2018/3) mit einem Least-Squares-Verfahren gegen F^2 .

5.2 Synthesevorschriften

Reaktionen unter Schutzgasatmosphäre und Trocknen im Hochvakuum wurden an einer Schlenkline, welche mit einem Argon- und Vakuumanchluss (minimal Druck: $1,1 \times 10^{-3}$ mbar) ausgestattet war, durchgeführt. Es sind nur Produktreinheiten unter 97% explizit angegeben. Identifizierte Nebenprodukt bei Reaktionen wurden nicht vollständig charakterisiert.

2,2',2'',2'''-(((1S,2S)-cyclohexane-1,2-diyl)bis(azanetriyl))tetraacetate titan(IV) (Ti(cdta)) (1)



Unter einer Schutzgasatmosphäre wurde $\text{TiCl}_4(\text{thf})_2$ (700 mg, 2,1 mmol, 1,00 Äq.) und CDTA (730 mg, 2,1 mmol, 1,00 Äq.) in DMF (5 mL) gelöst. Dazu wurde DIPEA (1,19 g, 1,60 mL, 9,8 mmol, 4,70 Äq.) hinzugegeben und die Reaktionsmischung für 45 min bei 70°C gerührt. Danach wurde die Mischung mit H_2O (~5 mL) versetzt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und die

Mutterlauge auf 5°C abgekühlt. Nach mehreren Tagen wurden farblose Kristalle erhalten, die als das Produkt identifiziert wurden. (165 mg, 20%)

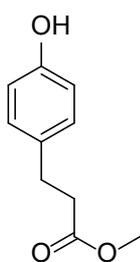
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 4,21 (d, $J = 17,3$ Hz, 2H), 3,90 – 3,74 (m, 4H), 3,65 – 3,58 (m, 2H), 3,19 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 1,93 (d, $J = 12,1$ Hz, 2H), 1,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 1,42 (d, $J = 3,7$ Hz, 2H), 1,17 (t, $J = 9,6$ Hz, 2H).

5. Experimententeil

^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO) δ 174,36 (s), 173,32 (s), 67,21 (s), 65,24 (s), 58,22 (s), 53,40 (s), 41,67 (s), 25,08 (s), 23,35 (s), 18,04 (s), 16,75 (s), 12,29 (s).

Entspricht der Literatur.

Methyl 3-(4-hydroxyphenyl)propanoat (2)

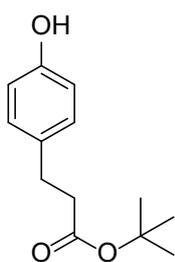


3-(4-hydroxyphenyl)propionsäure (16,65 g, 100 mmol, 1,00 Äq.) wurde in trockenem MeOH (120 mL) unter einer Schutzgasatmosphäre gelöst. Dazu wurde Bortrifluorid Etherat (1,42 g, 1,27 mL, 10 mmol, 0,10 Äq.) mit einer Spritze zugegeben und die Mischung für 18 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (FC)(Cyclohexan/Ethylacetat 20%, $R_f=0,18$). Das erhaltene Öl wurde bei 5°C kristallisiert und das Endprodukt als farbloses Pulver erhalten (16,87 g, 93%)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,05 (d, $J=8,6$, 1H), 6,75 (d, $J=8,6$, 1H), 5,41 (s, 0H), 3,67 (s, 3H), 2,88 (t, $J=7,8$, 2H), 2,60 (t, $J=7,7$, 1H).

Entspricht der Literatur.

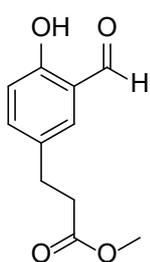
Tert-Butyl 3-(4-hydroxyphenyl)propanoat (2b)



3-(4-hydroxyphenyl)propionsäure (3,00 g, 18,1 mmol, 1,00 Äq.) und Tert-Butanol (17,4 g, 17,1 mL, 234,7 mmol, 13,0 Äq.) wurden in Toluol (40 mL) gelöst und zum Sieden erhitzt. Dann wurde über 60 min N,N-Dimethylformamid-dineopentylacetal (12,54 g, 15,1 mL, 54,2 mmol, 3,00 Äq.) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für weitere 29,5 h unter Rückfluss gerührt. Die Lösung wurde mit ges. NaHCO_3 -Lösung (3 x 40 mL) gewaschen und im Anschluss das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels FC (DCM/MeOH 0-18%, $R_f(\text{DCM/MeOH } 10\%)=0,61$) aufgereinigt. Das Produkt wurde als blassgelbes Öl (1,83 g, 40%) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,09 – 6,99 (m, 2H), 6,77 – 6,69 (m, 2H), 2,83 (t, $J=7,7$, 2H), 2,51 (dd, $J=8,3$, 7,3, 2H), 1,42 (s, 9H).

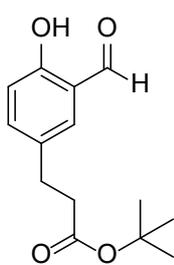
Entspricht der Literatur.

Methyl 3-(3-formyl-4-hydroxyphenyl)propanoat (3)

Methyl 3-(4-hydroxyphenyl)propanoat (6,81 g, 37,8 mmol, 1,00 Äq.), MgCl_2 (7,20 g, 75,6 mmol, 2,00 Äq.), Triethylamin (15,3 g, 21,0 mL, 151,1 mmol, 4,00 Äq.) und Paraformaldehyd (9,08 g, 302,3 mmol, 8,00 Äq.) wurden in ACN (220 mL) gelöst bzw. suspendiert. Die Mischung wurde für 5,5 h unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit H_2O (100 mL) verdünnt und mit konzentrierter HCl angesäuert ($\text{pH} < 3$). Danach wurde mit Et_2O extrahiert (3x 100 mL) und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt über Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 20%; $R_f(\text{Cyclohexan/Ethylacetat } 25\% = 0,58)$) aufgereinigt. Das erhaltene Öl wurde bei 5°C kristallisiert und als farbloser Feststoff erhalten (6,77 g, 86%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 10,86$ (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 7,41 – 7,32 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,92 (t, $J=7,5$, 2H), 2,62 (t, $J=7,6$, 2H).

Entspricht der Literatur.

Tert-Butyl 3-(3-formyl-4-hydroxyphenyl)propanoat (3b)

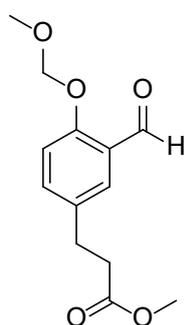
Tert-Butyl 3-(4-hydroxyphenyl)propanoat (1,14 g, 5,13 mmol, 1,00 Äq.), MgCl_2 (0,98 g, 10,26 mmol, 2,00 Äq.), Triethylamin (2,08 g, 2,8 mL, 20,5 mmol, 4,00 Äq.) und Paraformaldehyd (1,23 g, 41,0 mmol, 8,00 Äq.) wurden in ACN (50 mL) gelöst bzw. suspendiert. Die Mischung wurde für 4 h unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit H_2O (50 mL) verdünnt und mit 1 M HCl angesäuert ($\text{pH}=5$). Danach wurde mit Et_2O extrahiert (3x 30 mL) und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt über Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 10-20%; $R_f(\text{Cyclohexan/Ethylacetat } 20\% = 0,38)$) aufgereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten (0,860 g, 67%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 10,86$ (s, 1H), 9,85 (d, $J=0,6$, 1H), 7,39 – 7,33 (m, 2H), 6,96 – 6,86 (m, 1H), 2,88 (t, $J=7,5$, 2H), 2,52 (t, $J=7,6$, 2H), 1,40 (s, 9H).

Entspricht der Literatur.

5. Experimentalteil

Methyl 3-(3-formyl-4-(methoxymethoxy)phenyl)propanoat (4)



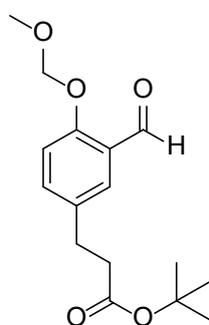
Methyl 3-(3-formyl-4-hydroxyphenyl)propanoat (4,73 g, 22,72 mmol, 1,00 Äq.) und DIPEA (4,40 g, 5,8 mL, 34,08 mmol, 1,50 Äq.) wurden in trockenem DCM (40 mL) gelöst. Die Mischung wurde in einem Eisbad auf 0°C abgekühlt und anschließend Bromomethylmethylether (4,26 g, 2,8 mL, 34,08 mmol, 1,50 Äq.) mit einer Spritze zugegeben. Die Mischung wurde für 23 h gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit H₂O (40 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde noch mit DCM (2 x 20 mL) extrahiert. Die kombinierten org. Phasen wurden mit 10%iger Zitronensäure (2 x 50 mL), H₂O (1 x 50 mL), 1 M NaOH (2 x 50 mL), gesättigter NaCl-Lösung (1 x 50 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mit FC (Cyclohexan/Ethylacetat 15%, R_f=0,34) aufgereinigt. Das Produkt wurde als blassgelbe Flüssigkeit erhalten (4,12 g, 72%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 10,46 (s, 1H), 7,65 (d, *J*=2,5, 1H), 7,37 (dd, *J*=8,6, 2,4, 1H), 7,13 (d, *J*=8,5, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 2,91 (t, *J*=7,7, 2H), 2,60 (d, *J*=15,4, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 189,91, 173,19, 158,42, 136,10, 135,86, 134,22, 127,78, 125,47, 115,44, 94,83, 56,58, 56,50, 51,80, 35,83, 35,56, 30,03, 29,96.

LRMS: berechnet für C₁₃H₁₇O₅ ([M+H]⁺): 253,11; gefunden 253,10 (-0,04 ‰)

Tert-Butyl 3-(3-formyl-4-(methoxymethoxy)phenyl)propanoat (4b)

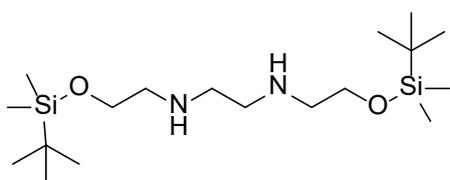


Tert-Butyl 3-(3-formyl-4-hydroxyphenyl)propanoat (1,80 g, 7,19 mmol, 1,00 Äq.) wurde unter einer Schutzgasatmosphäre in trockenem DMF (15 mL) gelöst und in einem Eisbad auf 0°C abgekühlt. Dann wurde NaH auf Mineralöl (0,58 g, 14,4 mmol, 2,0 Äq.) zugegeben und für 1 h gerührt bei 0°C gerührt. Anschließend Chlormethylmethylether (1,16 g, 1,1 mL, 14,38 mmol, 2,00 Äq.) mit einer Spritze zugegeben. Die Mischung wurde für 2 h bei 0°C gerührt und für weiter 12 h bei RT. Anschließend wurde die Lösung mit H₂O (60 mL) verdünnt und mit Et₂O (3 x 30 mL) extrahiert. Die kombinierten org. Phasen wurden mit H₂O (2 x 50 mL), 1 M NaOH (2 x 50 mL), gesättigter NaCl-Lösung (1 x 50 mL) gewaschen und über Na₂SO₄

getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt als farbloses Öl erhalten (1,80 g, 85%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 10,49 (s, 1H), 7,69 (d, $J=2,4$, 1H), 7,40 (dd, $J=8,5$, 2,5, 1H), 7,16 (d, $J=8,5$, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,90 (t, $J=7,6$, 2H), 2,54 (dd, $J=8,1$, 7,3, 2H), 1,43 (s, 9H).

N,N'-Bis(2-((tert-butyldimethylsilyl)oxyethyl)ethan-1,2-diamin (N5)

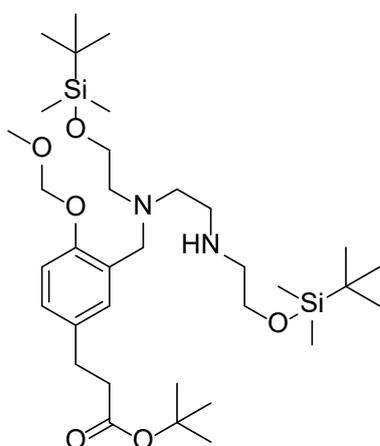


N,N-Bis(2-Hydroxyethyl)ethan-1,2-diamin (1,00 g, 6,75 mmol, 1,00 Äq.) und DIPEA (2,18 g, 2,90 mL, 16,9 mmol, 2,50 Äq.) wurden unter einer Schutzgasatmosphäre in trockenem DCM (35 mL)

gelöst. TBDMSCI (2,14 g, 14,17 mmol, 2,10 Äq.) wurde in DCM (20 mL) gelöst und über 2 h zugetropft. Anschließend wurde die Lösung für 13 h bei RT gerührt. Die org. Phase wurde im Anschluss mit ges. NaHCO_3 -Lösung (3 x 60 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand über FC (DCM/MeOH 0-5%, R_f (DCM/MeOH 5%)=0,12). Das Produkt wurde als gelbliches Öl (341 mg, 13%, Reinheit:83%)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 3,74 – 3,70 (m, 4H), 3,19 (s, 1H), 2,80 (s, 4H), 2,77 – 2,72 (m, 4H), 2,65 (t, $J=6,4$, 1H), 0,88 (s, 18H), 0,05 (s, 12H),

Methyl 3-(3-(1,3-bis(2-((tert-butyldimethylsilyl)oxyethyl)imidazolidin-2-yl)-4-(methoxymethoxy)phenyl)propanoat (N6)



Tert-Butyl 3-(3-formyl-4-(methoxymethoxy)phenyl)propanoat (500 mg, 1,80 mmol, 2,10 Äq.), N,N'-Bis(2-((tert-butyldimethylsilyl)oxyethyl)ethan-1,2-diamin (324 mg, 0,86 mmol, 1,00 Äq.) in trockenem DCM (5 mL) gelöst und für 24 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Zwischenprodukt unter einer Schutzgasatmosphäre in 2,2,2-Trifluorethanol (5 mL) gelöst und NaBH_4 (129 mg, 3,42 mmol, 4,00 Äq.) zu

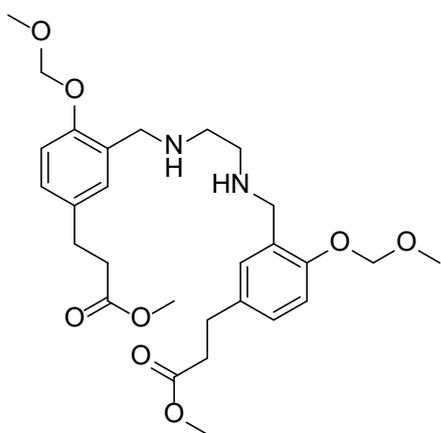
gegeben. Die Mischung wurde für 16 h bei RT gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels

5. Experimententeil

Säulenchromatographie (DCM/MeOH 5-10%) aufgereinigt. Die erhaltenen Stoffe wurden mittels LRMS untersucht. Es wurden die Edukte und das Nebenprodukt identifiziert.

LRMS: berechnet für $C_{31}H_{59}N_2O_6Si_2$ ($[M+H]^+$): 655,45; gefunden 655,53 (+ 0,122 ‰)

Dimethyl 3,3'-(((ethane-1,2-diylbis(azanediy))bis(methylene))bis(4-(methoxymethoxy)-3,1-phenylen))dipropionat (5)



Methyl 3-(3-formyl-4-(methoxymethoxy)phenyl)propanoat (1,49 g, 5,91 mmol, 2,10 Äq) und Ethylendiamin (0,17 g, 0,19 mL, 2,81 mmol, 1,00 Äq.) wurden in DCM (20 mL) gelöst und für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der ölige Rückstand mit n-Hexan gewaschen. Der leicht gelbe Feststoff wurde in 2,2,2-Trifluorethanol (20

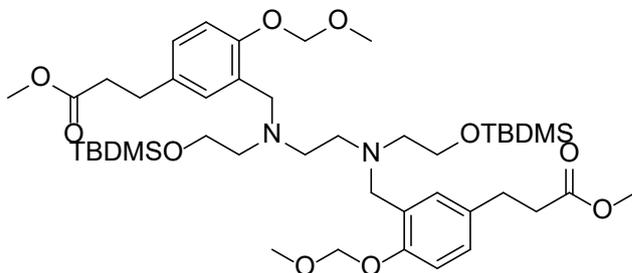
mL) aufgenommen und in einen Dreihalskolben unter einer Schutzgasatmosphäre überführt. Anschließend wurde das Lösungsmittel entsprechend dem Prinzip der Frost-Tausalz-Pumpe entgast. Zu der eingefrorenen Lösung wurde $NaBH_4$ (0,58 g, 15,3 mmol, 5,44 Äq.) gegeben und für 17 h bei RT gerührt. Danach wurde die Lösung mit H_2O (50 mL) verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit DCM (3 x 30 mL) extrahiert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und mittels Säulenchromatographie (DCM/MeOH 3 → 10%) aufgereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten (0,946 g, 70%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,10 – 6,94 (m, 6H), 5,15 (s, 4H), 3,76 (s, 4H), 3,65 (s, 6H), 3,42 (s, 6H), 2,87 (dd, $J=8,6, 7,0, 4H$), 2,75 (s, 4H), 2,58 (dd, $J=8,6, 7,1, 4H$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 173,48, 153,86, 133,79, 129,94, 129,08, 127,94, 114,18, 94,64, 56,18, 51,70, 50,76, 49,09, 48,62, 36,02, 30,27.

LRMS: berechnet für $C_{28}H_{41}N_2O_8$ ($[M+H]^+$): 533,29; gefunden 533,13 (-0,30 ‰)

Methyl 3-(3-(2-(2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-5-(5-(3-methoxy-3-oxopropyl)-2-(methoxymethoxy)benzyl)-9,9,10,10-tetramethyl-8-oxa-2,5-diaza-9-silaundecyl)-4-(methoxymethoxy)phenyl)propanoat (6)

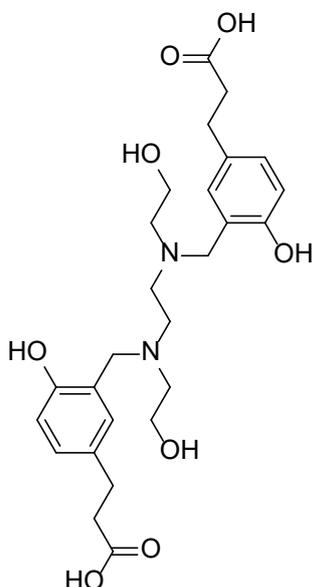


Dimethyl 3,3'-(((ethane-1,2-diylbis(azanediyl)) bis(methylene))bis(4-(methoxymethoxy)-3,1-phenylene))dipropionat (0,920 g, 1,91 mmol, 1,00 Äq.) und K_2CO_3 (0,595 g, 4,31 mmol, 2,25 Äq.) wurden in ACN (15 mL) vorgelegt. Dazu wurde (2-Bromethoxy)-tert-butyldimethylsilan (1,030 g, 0,92 mL, 4,307 mmol, 2,25 Äq.) gegeben und die Mischung für 15 h unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen wurde der Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde mit FC (Cyclohexan:Ethylacetat 35%, $R_f=0,42$) aufgereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten (1,50 g, 97%)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,23 (d, $J=2,3$, 2H), 7,04 – 6,94 (m, 4H), 5,12 (s, 4H), 3,65 (d, $J=9,1$, 14H), 3,44 (s, 6H), 2,85 (dd, $J=8,9$, 7,0, 4H), 2,67 (s, 4H), 2,65 – 2,51 (m, 8H), 0,88 (s, 18H), 0,00 (s, 12H).

5. Experimentalteil

3,3'-(((ethan-1,2-diylbis((2-hydroxyethyl)azanediyl))bis(methylen))bis(4-hydroxy-3,1-phenylen))dipropionsäure (7)



Methyl 3-(3-(2-(2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-5-(5-(3-methoxy-3-oxopropyl)-2-(methoxymethoxy)benzyl)-9,9,10,10-tetramethyl-8-oxa-2,5-diaza-9-silaundecyl)-4-(methoxymethoxy)phenyl)propanoat (800 mg, 0,942 mmol, 1,00 Äq.) und LiOH (226 mg, 9,42 mmol, 10,0 Äq.) wurden in einem THF/MeOH/H₂O-Gemisch (1:1:1, 15 mL) gelöst und für 4 h unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde die Lösung auf ca. 5 mL eingengt und die wässrige Phase mit DCM (3 x 10 mL) extrahiert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Trifluoressigsäure (TFA) (2,5 mL) aufgenommen und für

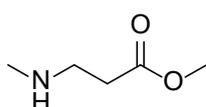
12 h gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels RP-FC(H₂O/ACN +0,1% TFA 0-50%) aufgereinigt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (295 mg, 62%)

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 7,24 – 7,07 (m, 4H), 6,86 (dd, $J=8,3, 2,1, 2H$), 4,35 (d, $J=2,6, 4H$), 3,98 – 3,84 (m, 4H), 3,66 (s, 4H), 3,26 (q, $J=3,9, 4H$), 2,85 (t, $J=7,4, 4H$), 2,59 (dt, $J=11,8, 7,5, 4H$).

¹³C NMR (101 MHz, MeOD) δ 176,68, 175,10, 156,11, 134,03, 133,82, 133,56, 132,77, 116,79, 57,13, 56,44, 55,22, 52,09, 49,64, 49,43, 49,21, 49,00, 48,79, 48,58, 48,36, 36,70, 36,58, 30,92, 30,85.

LRMS: berechnet für C₂₆H₃₇N₂O₈ ([M+H]⁺): 505,25; gefunden 505,12 (-0,257 ‰)

Methyl 3-(methylamino)propanoat (8)

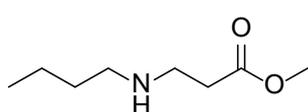


In Methanol (10 mL) wurde 30% Methylamin in H₂O (3,00 g, 10 mL, 96,6 mmol, 1,00 Äq) und Methylacrylat (8,3 g, 8,8 mL, 96,6 mmol, 1,00 Äq) gelöst und für 12 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde mittels Destillation (57 torr, 87°C (Kopftemperatur)) als farblose Flüssigkeit (3,43 g, 30%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 3,66 (s, 3H), 2,83 (t, $J=6,5$, 2H), 2,49 (t, $J=6,5$, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,35 (s, 1H).

Entspricht der Literatur.

Methyl 3-(butylamino)propanoat (9)

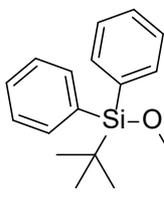


In Methanol (20 mL) wurde n-Butylamin (7,40 g, 10 mL, 101 mmol, 1,00 Äq) und Methylacrylat (8,71 g, 9,2 mL, 101 mmol, 1,00 Äq) gelöst und für 12 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde mittels Destillation (5 torr, 76°C (Kopftemperatur)) als farblose Flüssigkeit (12,28 g, 76%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 3,66 (t, $J=1,5$, 3H), 2,86 (tt, $J=6,5$, 1,4, 2H), 2,62 – 2,55 (m, 2H), 2,50 (ddd, $J=7,5$, 4,5, 1,3, 2H), 1,49 – 1,39 (m, 2H), 1,32 (q, $J=7,2$, 3H, CH_2 + NH), 0,89 (tt, $J=7,1$, 1,3, 3H).

Entspricht der Literatur.

2-((Tert-butylidiphenylsilyl)oxy)ethan-1-amin (10)



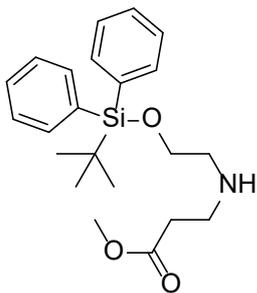
In trockenem DCM (50 mL) wurde Ethanolamin (2,02 g, 2,00 mL, 33,1 mmol, 1,00 Äq) und Imidazol (4,95 g, 72,8 mmol, 2,20 Äq) vorgelegt. Unter einer Schutzgasatmosphäre wurde TBDPSCI (10,0 g, 9,50 mL, 36,4 mmol, 1,10 Äq) in DCM (50mL) zugetropft. Die Mischung wurde für 2 d bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf eine gesättigte Natriumchloridlösung (100 mL) gegeben. Dann wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch 2x mit DCM (je 100 mL) extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und mittels Säulenchromatographie ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 5%) aufgereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten (7,62 g, 77%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,68 (dd, $J=7,9$, 1,6, 4H), 7,47 – 7,32 (m, 6H), 3,75 – 3,62 (m, 2H), 2,81 (t, 2H), 1,64 (s, 2H), 1,08 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 135,58, 133,71, 129,70, 127,70, 66,18, 44,31, 26,91, 19,28.

5. Experimentalteil

Methyl 3-((2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)ethyl)amino)propanoat (11)

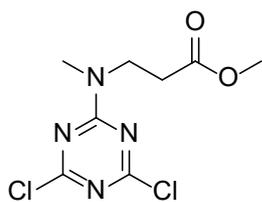


Das 2-((Tert-butyldiphenylsilyl)oxy)ethan-1-amin (4,03 g, 13,5 mmol, 1,00 Äq) wurde in Methanol (50 mL) vorgelegt. Die Mischung wurde im Eisbad abgekühlt und Methylacrylat (1,16 g, 1,22 mL, 13,5 mmol, 1,00 Äq) in MeOH (20 mL) über 30 min zugetropft. Die Lösung wurde anschließend für 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck

entfernt und das Rohprodukt über Säulenchromatographie (Cyclohexan / Ethylacetat 40%; $R_f(\text{Cyclohexan/Ethylacetat } 50\%) = 0,26$) auf gereinigt. Das Produkt wurde als Farblose Flüssigkeit (3,37 g, 65%,)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,67$ (dd, $J=7,9, 1,6, 4\text{H}$), $7,45 - 7,35$ (m, 6H), $3,79 - 3,74$ (m, 2H), $3,68$ (s, 3H), $2,91$ (t, $J=6,6, 2\text{H}$), $2,76$ (t, $J=5,4, 2\text{H}$), $2,52$ (t, $J=6,7, 2\text{H}$), $1,83$ (s, 1H), $1,06$ (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 173,19, 135,69, 133,75, 129,79, 127,81, 63,22, 51,73, 51,50, 45,05, 34,90, 26,97, 19,33.

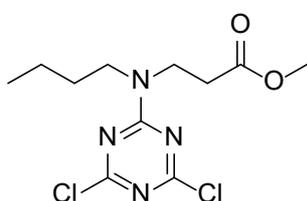
Methyl 3-((4,6-dichloro-1,3,5-triazin-2-yl)(methyl)amino)propanoat (12)

In Aceton (50 mL) wurde Trichlorotriazin (TCT) (5,35 g, 29,0 mmol, 1,00 Äq) vorgelegt. Die Lösung wurde auf 0°C abgekühlt und in Aceton (30 mL) gelöstes Methyl 3-(methylamino)propanoat (3,40 g, 29,0 mmol, 1,00 Äq) über 35 min zu getropft. Dann wurde eine wässrige NaHCO₃ (2,44 g, 30 mL, 29,0 mmol, 1,00 Äq) über 10 min zu getropft. Die Mischung wurde für weitere 54 h bei RT gerührt. Anschließend wurde Aceton unter vermindertem Druck entfernt. Danach wurde DCM (50 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit H₂O (2 x 40 mL) und einer gesättigten NaCl-Lösung (1 x 50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1) aufgereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten, welches nach mehreren Tagen bei 5°C als farbloser Feststoff kristallisiert (5,90 g, 77%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 3,89 (t, J=6,9, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,67 (d, J=6,9, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 174,81, 171,78, 170,20, 170,03, 164,81, 61,09, 60,52, 52,10, 51,89, 45,96, 45,73, 36,35, 36,26, 35,46, 32,12, 31,84, 31,56, 21,16, 14,30, 14,24.

LRMS: berechnet für C₈H₁₁Cl₂N₄O₂ ([M+H]⁺): 265,03; gefunden 265,02 (-0,04 ‰)

Methyl 3-(butyl(4,6-dichloro-1,3,5-triazin-2-yl)amino)propanoat (13)

In Aceton (140 mL) wurde TCT (13,8 g, 74,7 mmol, 1,00 Äq) vorgelegt. Die Lösung wurde auf 0°C abgekühlt und n-Methyl 3-(butylamino)propanoat (11,2 g, 74,7 mmol, 1,00 Äq) gelöst in Aceton (40 mL) über 10 min zu getropft. Dann wurde NaHCO₃ aq (6,29g, 140 mL, 74,7 mmol, 1,00 Äq) über 10 min zu getropft. Die Mischung wurde für weitere 54 h bei RT gerührt. Anschließend wurde Aceton unter vermindertem Druck entfernt. Dann wurde DCM (300 mL) zugegeben, die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde 2 x mit H₂O (je 250 mL) und 1 x mit Gesättigte NaCl-Lösung (250 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel

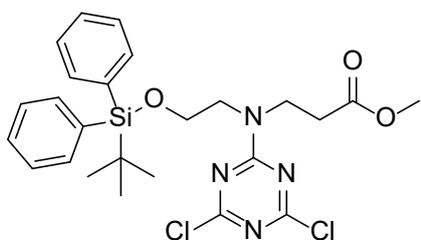
5. Experimentalteil

wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten, welches nach zwei Tagen bei 5°C als farbloser Feststoff kristallisiert (21,45 g, 93%)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 3,82 (t, $J=7,1$, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,63 – 3,55 (m, 2H), 2,66 (t, $J=7,1$, 2H), 1,63 – 1,51 (m, 2H), 1,32 (dq, $J=14,6$, 7,3, 2H), 0,94 (t, $J=7,3$, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 172,16, 170,44, 164,97, 52,36, 48,79, 44,47, 32,38, 29,83, 20,31, 14,18.

Methyl 3-((2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)ethyl)(4,6-dichloro-1,3,5-triazin-2-yl)amino)propanoate (14)



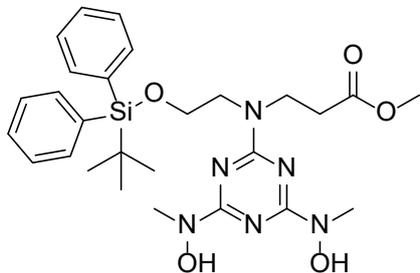
In einem Dreihalskolben wurde TCT (1,81 g, 9,82 mmol, 1,1 Äq) in Aceton (100 mL) gelöst. Dazu wurde bei 0°C Methyl 3-((2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)ethyl)amino)propanoat (3,30 g, 8,59 mmol, 1,00 Äq) in Aceton (50 mL) über 30 min zu getropft. Anschließend wurde $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ (0,83 g, 50 mL, 9,82 mmol, 1,10 Äq) über 15 min zu getropft. Die Mischung wurde anschließend für 14,5 h bei RT gerührt. Das org. Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, die wässrige Phase wurde 3 x mit je 80 mL Et_2O extrahiert und mit H_2O (3 x 50), 2 x mit 10% Citronensäure (je 100 mL) und 2 x mit Gesättigte NaCl -Lösung (je 100 mL) gewaschen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten (4,77 g, 99%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,62 – 7,56 (m, 4H), 7,45 – 7,33 (m, 6H), 3,93 – 3,84 (m, 4H), 3,76 (dd, $J=5,8$, 4,9, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,66 (t, $J=7,0$, 2H), 1,04 (s, 9H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171,91, 170,02, 169,85, 164,70, 135,65, 133,02, 130,02, 127,85, 61,15, 53,56, 52,00, 50,90, 45,91, 32,02, 27,00, 19,16.

LRMS: berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{SiNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 533,15; gefunden 533,13 (-0,038 ‰)

Methyl 3-((4,6-bis(hydroxy(methyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)(2-((tert-butylidiphenylsilyl)oxy)ethyl)amino)propanoat (15)



Methyl 3-((2-((tert-butylidiphenylsilyl)oxy)ethyl)(4,6-dichloro-1,3,5-triazin-2-yl)amino)propanoate (800 mg, 1,50 mmol, 1,00 Äq) und N-Methyl-hydroxylamin Hydrochlorid (301 mg, 3,75 mmol, 2,50 Äq) und DIPEA (969 mg, 1,3 mL, 7,5 mmol, 5,00 Äq) wurden in THF

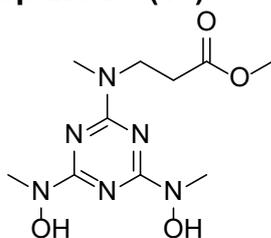
(15 mL) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde für 56 h unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung für 30 min im Kühlschrank (5°C) abgekühlt und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Mittels Säulenchromatographie (DCM/MeOH 2,5%, Rf=0,32) wurde das Hauptnebenprodukt entfernt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Acetonitril (10 mL) aufgenommen und mit Cyclohexan gewaschen (3 x 25 mL). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten (770 mg, 93%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,64 – 7,55 (m, 4H), 7,49 – 7,30 (m, 6H), 3,90 – 3,79 (m, 4H), 3,67 (s, 5H), 3,48 (d, $J=3,4$, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,62 (t, $J=7,1$, 2H), 1,04 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 171,99, 161,49, 154,07, 153,95, 135,65, 133,10, 130,10, 127,89, 65,96, 61,59, 51,97, 51,22, 46,33, 37,56, 37,42, 32,54, 27,01, 19,17, 15,39.

LRMS: berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{N}_6\text{O}_5\text{Si}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 555,28; gefunden 555,12 (-0,288 ‰)

Methyl 3-((4,6-bis(hydroxy(methyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)(methyl)amino)propanoate (16)



Methyl 3-((4,6-dichloro-1,3,5-triazin-2-yl)(methyl)amino) (2,49 g, 9,39 mmol, 1,00 Äq) und N-Methyl-hydroxylamin Hydrochlorid (1,96 g, 23,48 mmol, 2,50 Äq) und DIPEA (6,07 g, 7,99 mL, 46,96 mmol, 5,00 Äq) wurden in trockenem

THF (50 mL) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde für 16 h unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf 5°C abgekühlt und der entstandene

5. Experimentalteil

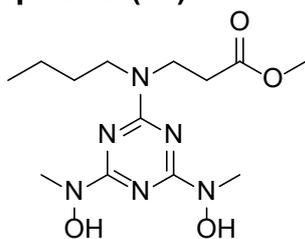
Niederschlag abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in DCM (30 mL) aufgenommen und mit 10%iger Citronensäure (2 x 30 mL) und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen (1 x 25 mL). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und mittels FC (DCM/MeOH 5% R_f=0,44) aufgereinigt. Das Produkt im Hochvakuum getrocknet und als farbloser Feststoff erhalten (2,39 g, 89%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 10,70 (s, 1H), 3,81 (t, *J*=7,0, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,47 (d, *J*=4,1, 6H), 3,14 (s, 3H), 2,61 (t, *J*=7,0, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171,88, 161,70, 154,09, 52,04, 46,08, 37,56, 37,54, 36,22, 32,24.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₀H₁₈N₆O₄ ([M+H]⁺): 287,1462296; gefunden 287,14632 (+0,33 ppm)

Methyl 3-((4,6-bis(hydroxy(methyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)(butyl)amino)propanoat (17)



Methyl

3-(butyl(4,6-dichloro-1,3,5-triazin-2-

yl)amino)propanoat (2,53 g, 8,22 mmol, 1,00 Äq) und N-Methyl-hydroxylamin Hydrochlorid (1,72 g, 20,55 mmol, 2,50 Äq) und DIPEA (4,78 g, 6,29 mL, 36,99 mmol, 5,00 Äq)

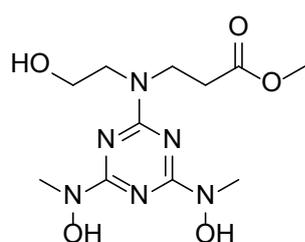
wurden in THF (15 mL) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde für 15,5 h unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf 5°C abgekühlt und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in DCM (50 mL) aufgenommen, mit 10%iger Zitronensäure (2 x 50 mL), gesättigter NaCl-Lösung (1 x 50 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das entstehende farblose Öl wurde für 30 min in Et₂O (30 mL) gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert, die Etherphase auf 1/6 eingengt und nochmal filtriert. Der Feststoff wurde im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt wurde als farbloses Pulver erhalten (2,50 g, 93%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,89 (sb, 2H), 3,75 (t, *J*=7,2, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,53 – 3,45 (m, 2H), 3,34 (s, 6H), 2,63 (t, *J*=7,1, 2H), 1,61 – 1,49 (m, 2H), 1,31 (dt, *J*=14,9, 7,3, 2H), 0,92 (t, *J*=7,3, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 173,04, 163,05, 52,19, 48,06, 44,21, 37,36, 33,41, 30,48, 20,52, 14,31.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_4$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 329,19318; gefunden 329,19263 (-1,68 ppm)

Methyl 3-((4,6-bis(hydroxy(methyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)(2-hydroxyethyl)amino)propanoat (18)



Methyl 3-((4,6-bis(hydroxy(methyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)ethyl)amino)propanoat (**15**) (631 mg, 1,14 mmol, 1,00 Äq.) und der Pyridin*HF-Komplex (70% HF, 1,01 g, 1,0 mL, 11,4 mmol, 10,0 Äq.) wurden in trockenem THF (15 mL) bei RT für 18 h gerührt. Anschließend wurde 4

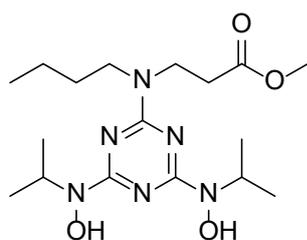
CaCO_3 (1,15 g, 11,4 Äq. 10,00 Äq.) zu gegeben und die Suspension für 3 h gerührt. Der Feststoff wurde über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde über FC (DCM/MeOH 10%-20%) aufgereinigt. Danach wurde der erhaltene Feststoff im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt wurde als gelber Feststoff erhalten (173 mg, 48%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 3,82 (dt, $J=10,8, 5,8, 4\text{H}$), 3,70 (t, $J=4,6, 2\text{H}$), 3,66 (s, 3H), 3,36 (d, $J=8,4, 6\text{H}$), 2,66 (t, $J=6,9, 2\text{H}$).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 172,66, 163,48, 62,18, 52,02, 51,78, 45,70, 37,65, 36,98, 33,00.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_5$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 317,1567942; gefunden 317,15613 (-2,09 ppm)

Methyl 3-((4,6-bis(hydroxy(isopropyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)(butyl)amino)propanoate (19)



Methyl 3-(butyl(4,6-dichloro-1,3,5-triazin-2-yl)amino)propanoat (825 mg, 2,69 mmol, 1,00 Äq) und N-Isopropylhydroxylamin Hydrochlorid (674 mg, 6,04 mmol, 2,25 Äq) und DIPEA (1,48 g, 1,99 mL, 11,41 mmol, 4,25 Äq) wurden in THF (20 mL) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde für 21 h unter

Rückfluss gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf 5°C abgekühlt und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem

5. Experimentaltteil

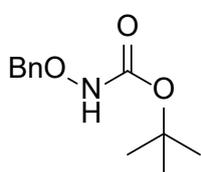
Druck entfernt. Der Rückstand wurde in DCM (40 mL) aufgenommen, mit 10%iger Zitronensäure (2 x 30mL), gesättigter NaCl-Lösung (1 x 50 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels FC (DCM/MeOH 2,5% R_f=0,40) aufgereinigt. Das entstandene Öl wurde im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt wurde als wachsähnlicher Feststoff erhalten (440 mg, 42%). Bei Zugabe von 5 M HCl in Ethylacetat und 30 min rühren bei RT und anschließendem Kristallisieren wird es in Form eines Hydrochlorids als farbloser Feststoff erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9,49 (s, 3H), 4,68 (p, J=6,6, 2H), 3,76 (t, J=7,1, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,55 – 3,48 (m, 2H), 2,64 (t, J=7,2, 2H), 1,56 (tt, J=7,6, 6,5, 2H), 1,37 – 1,22 (m, 14H), 0,93 (t, J=7,4, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172,35, 169,57, 161,97, 51,96, 50,06, 50,01, 48,30, 44,24, 32,96, 30,15, 20,17, 18,69, 18,65, 13,95.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₇H₃₃N₆O₄ ([M+H]⁺): 385,2557800; gefunden 385,25528 (-1,29 ppm)

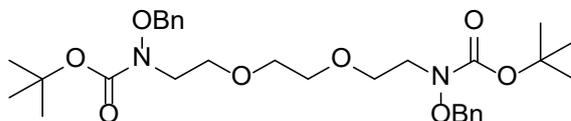
Tert-butyl(benzyloxy)carbamat (20)



O-Benzylhydroxylamin (10,96 g, 68,7 mmol, 1,00 Äq) und NaHCO₃ (6,35 g, 75,6 mmol, 1,10 Äq) wurden in einem 1,4-Dioxan/H₂O-Gemisch (56/44) gelöst. Dazu wurde Boc₂O (15,30 g, 14,7 mL, 75,6 mmol, 1,10 Äq) gegeben und für 15 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Mischung mit 1 M Citronensäure auf pH = 2 gebracht und 3 x mit Et₂O (je 130 mL) extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt über Säulenchromatographie (Cyclohexan:Ethylacetat 9:1) aufgereinigt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (15,0 g, 97%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,42 – 7,31 (m, 5H), 7,12 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 1,48 (s, 9H).

Entspricht der Literatur

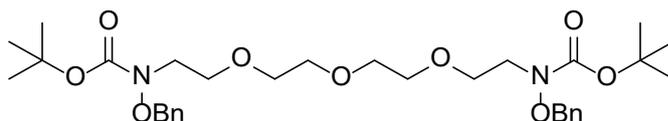
**Di-tert-butyl
((ethan-1,2-diylbis(oxy))bis(ethan-2,1-
diyl))bis((benzyloxy)carbamate) (21)****((ethan-1,2-diylbis(oxy))bis(ethan-2,1-
diyl))bis((benzyloxy)carbamate) (21)**

Unter Schutzgas wurde Tert-butyl(benzyloxy)carbamate (2,63 g, 11,8 mmol, 2,50 Äq) und NaH auf Mineralöl (0,51 g, 12,72 mmol, 2,70 Äq) in DMF (20 mL) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Die Mischung wurde für 1 h gerührt. Anschließend wurde über 1 h 1,2-Bis(2-Chloroethoxy)ethan (0,88 g, 0,74 mL, 4,71 mmol, 1,00 Äq.) in DMF (25 mL) zugegeben. Die Mischung wurde auf 90°C (Ölbad) erhitzt und für 14 h gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung mit Et₂O (300 mL) und H₂O (300 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase 6 x mit H₂O (je 250 mL) und 1 x mit Gesättigte NaCl-Lösung (250 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde durch FC (Cyclohexan/MTBE 7,5% → 15%) als farbloses Öl erhalten (2,1 g, 80%, R_f(Cyclohexan/MTBE 8:2) = 0,29)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,41 – 7,29 (m, 10H), 4,85 (s, 4H), 3,65 – 3,56 (m, 12H), 1,49 (s, 18H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 156,79, 135,78, 129,54, 128,57, 128,51, 81,47, 77,12, 70,39, 67,72, 49,58, 28,42, 27,03.

LRMS: berechnet für C₃₀H₄₅N₂O₈ ([M+H]⁺): 561,32; gefunden 561,35 (0,053 ‰)

Di-tert-butyl (((oxybis(ethan-2,1-diyl))bis(oxy))bis(ethan-2,1-diyl))bis((benzyloxy)carbamate) (22)

Unter Schutzgas wurde Tert-butyl(benzyloxy)carbamate (4,87 g, 21,8 mmol, 2,10 Äq) und NaH auf Mineralöl (0,87 g, 21,8 mmol, 2,10 Äq) in DMF (12 mL) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Die Mischung wurde für 1 h gerührt. Anschließend wurde Bis-[2-(2-chloroethoxy)-ethyl]-ether (2,40 g, 2,03 mL, 10,4 mmol, 1,00 Äq.) zugegeben. Die Mischung wurde auf 90°C (Ölbad)

5. Experimententeil

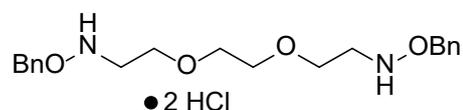
erhitzt und für 21 h gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung mit Ethylacetat (80 mL) und H₂O (80 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase mit H₂O (2 x 150 mL) und mit Gesättigte NaCl-Lösung (1 x 250 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde untervermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde durch FC (Cyclohexan/Ethylacetat 20%, R_f=0,08) als blassgelbes Öl erhalten (5,5 g, 88%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,42 – 7,28 (m, 10H), 4,85 (s, 4H), 3,68 – 3,51 (m, 18H), 1,49 (s, 18H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 156,78, 135,78, 129,55, 128,56, 128,52, 81,47, 77,12, 71,46, 70,77, 70,71, 70,46, 70,42, 67,69, 49,60, 42,82, 28,44, 28,42, 28,41.

LRMS: berechnet für C₃₂H₄₉N₂O₉ ([M+H]⁺): 605,34; gefunden 605,20 (-0,23 ‰)

N,N'-((ethan-1,2-diylbis(oxy))bis(ethan-2,1-diyl))bis(O-benzylhydroxylamin) Hydrochlorid (23)

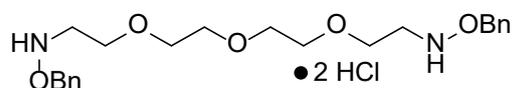


Di-tert-butyl (((oxybis(ethan-2,1-diyl))bis(oxy))bis(ethan-2,1-diyl))bis((benzyloxy) carbamat) (6,40 g, 11,37 mmol, 1,00 Äq) wurde in Ethylacetat (20 mL) gelöst. Dazu wurde 5 M HCl in Ethylacetat (18,2 mL, 90,96 mmol, 8,00 Äq) zugegeben. Die Mischung wurde für 3 h bei RT gerührt. Anschließend wurde der entstandene Feststoff abfiltriert, mit Et₂O gewaschen und getrocknet. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten (4,21 g, 85%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 12,54 (s, 4H), 7,45 (dd, J=6,8, 3,0, 4H), 7,33 (dd, J=4,9, 1,9, 6H), 5,58 (s, 4H), 4,00 – 3,88 (m, 4H), 3,70 (s, 4H), 3,52 (t, J=4,9, 4H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 132,92, 130,20, 129,95, 129,72, 129,59, 129,38, 128,81, 76,75, 69,84, 67,18, 64,09, 50,59.

N,N'-(((oxybis(ethan-2,1-diyl))bis(oxy))bis(ethan-2,1-diyl))bis(O-benzyloxyamin) Hydrochlorid (24)



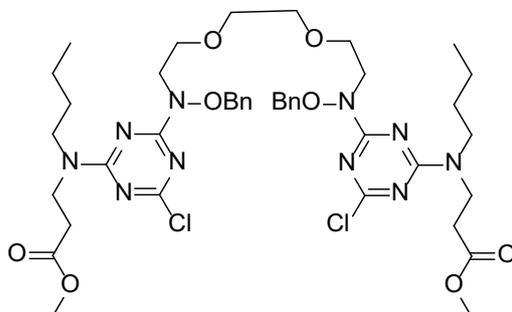
Di-tert-butyl (((oxybis(ethan-2,1-diyl))bis(oxy))bis(ethan-2,1-diyl))bis((benzyloxy)carbamate) (3,30 g, 5,46 mmol, 1,00 Äq) wurde in Ethylacetat (15 mL) gelöst. Dazu wurde 5 M HCl in Ethylacetat (5,5 mL, 27,5 mmol, 5 Äq.) zugegeben. Die Mischung wurde für 2h bei RT gerührt. Anschließend wurde der entstandene Feststoff abfiltriert, mit Et₂O gewaschen und getrocknet. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (1,72 g, 69%) erhalten.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 7,50 – 7,42 (m, 10H), 5,17 (s, 4H), 3,85 – 3,81 (m, 4H), 3,69 (s, 8H), 3,59 – 3,54 (m, 4H).

¹³C NMR (101 MHz, MeOD) δ 134,10, 130,78, 130,58, 129,97, 77,35, 71,41, 64,59, 50,61.

LRMS: berechnet für C₂₂H₃₃N₂O₅ ([M+H]⁺): 405,24; gefunden 405,02 (-0,469 ‰)

Dimethyl 3,3'-(((1,14-diphenyl-2,6,9,13-tetraoxa-3,12-diazatetradecan-3,12-diyl))bis(6-chloro-1,3,5-triazin-4,2-diyl))bis(butylazandiyl))dipropionat (25)



In einem Dreihalskolben mit Thermometer wurden in trockenem THF (20 mL) Methyl 3- (butyl (4,6-dichloro-1,3,5-triazin-2-yl)amino) propanoat (1,77 g, 5,77 mmol, 2,50 Äq.), N,N'-((ethan-1,2-diylbis(oxy))bis(ethan-2,1-diyl))bis(O-benzyloxyamin)

5. Experimentaltteil

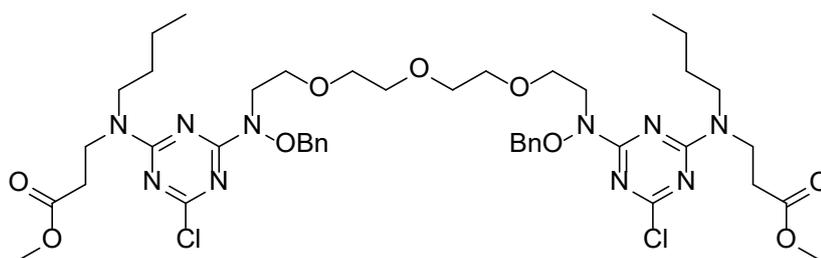
Hydrochlorid (1,00 g, 2,31 mmol, 1,00 Äq.) und DIPEA (1,49g, 1,96 mL, 11,54 mmol, 5,00 Äq) gelöst. Die Mischung wurde für 15 h bei 42°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde der entstandene Feststoff abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in DCM (50 mL) aufgenommen und mit 10%iger Citronensäure (2 x 50 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (1 x 50 mL) gewaschen. Die org. Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde durch FC (Cyclohexan/Ethylacetat 20% R_f=0,23) als farbloses Öl erhalten (1,80 g, 87%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,47 – 7,40 (m, 4H), 7,38 – 7,29 (m, 6H), 5,07 – 4,95 (m, 4H), 3,88 (td, J=6,0, 4,2, 4H), 3,79 (dt, J=6,8, 5,2, 4H), 3,68 (d, J=11,1, 7H), 3,61 (s, 3H), 3,60 – 3,50 (m, 8H), 2,66 (td, J=7,1, 3,6, 4H), 1,63 – 1,50 (m, 4H), 1,39 – 1,21 (m, 5H), 0,97 – 0,85 (m, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172,46, 172,25, 169,45, 167,34, 167,30, 164,88, 135,57, 135,52, 129,35, 129,28, 128,66, 128,57, 70,38, 67,50, 51,88, 51,82, 49,45, 49,41, 48,09, 47,64, 43,74, 43,71, 32,84, 32,36, 30,14, 29,88, 20,24, 20,06, 14,06, 14,00.

LRMS: berechnet für C₄₂H₅₉Cl₂N₁₀O₈ ([M+H]⁺): 901,39; gefunden 901,32 (-0,078 ‰)

Dimethyl 3,3'-(((1,17-diphenyl-2,6,9,12,16-pentaoxa-3,15-diazaheptadecan-3,15-diyl)bis(6-chloro-1,3,5-triazin-4,2-diyl))bis(butylazandiyl))dipropionat (26)



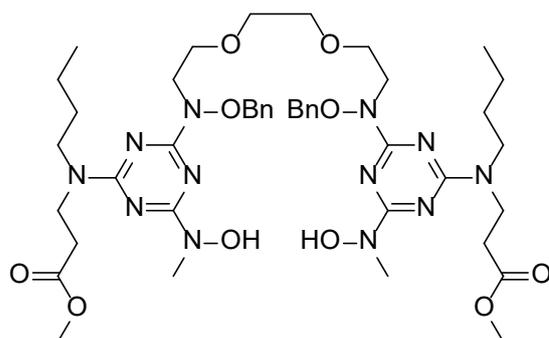
In einem Dreishalskolben mit Thermometer wurden in trockenem THF (25 mL) Methyl 3- (butyl (4,6-dichloro-1,3,5-triazin-2-yl)amino) propanoat (2,42 g, 7,87 mmol, 2,10 Äq.), N,N'-(((oxybis(ethan-2,1-diyl))bis(oxy))bis(ethan-2,1-diyl))bis(O-benzylhydroxylamin) Hydrochlorid (1,70 g, 3,75 mmol, 1,00 Äq.) und DIPEA (1,99g, 2,7 mL, 15,4 mmol, 4,10 Äq.) gelöst. Die Mischung wurde für 15 h bei 45°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde der entstandene Feststoff abfiltriert. Das Lösungsmittel

wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat (60 mL) aufgenommen und mit 10%iger Citronensäure (2 x 50 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (1 x 50 mL) gewaschen. Die org. Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde durch FC (Cyclohexan/Ethylacetat 20% R_f=0,46) als farbloses Öl erhalten (3,30 g, 92%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,48 – 7,40 (m, 4H), 7,40 – 7,31 (m, 6H), 5,01 (s, 4H), 3,89 (td, *J*=6,0, 4,2, 4H), 3,80 (td, *J*=7,1, 2,3, 4H), 3,72 – 3,64 (m, 8H), 3,61 (d, *J*=3,8, 4H), 3,57 (d, *J*=0,8, 12H), 2,66 (td, *J*=7,0, 2,7, 4H), 1,63 – 1,52 (m, 4H), 1,35 – 1,24 (m, 4H), 0,96 – 0,87 (m, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172,45, 172,24, 169,46, 167,31, 167,28, 164,87, 135,57, 135,54, 129,35, 129,29, 128,65, 128,54, 76,70, 76,64, 71,43, 70,74, 70,68, 70,49, 70,43, 67,46, 51,81, 49,48, 49,44, 48,08, 47,62, 43,73, 43,70, 42,80, 32,83, 32,35, 30,14, 29,87, 20,23, 20,05, 14,05.

Dimethyl 3,3'-(((1,14-diphenyl-2,6,9,13-tetraoxa-3,12-diazatetradecan-3,12-diyl)bis(6-(hydroxy(methyl)amino)-1,3,5-triazin-4,2-diyl))bis(butylazandiyl))dipropionat (27)



In trockenem THF (35 mL) wurde Dimethyl 3,3'-(((1,14-diphenyl-2,6,9,13-tetraoxa-3,12-diazatetradecan-3,12-diyl)bis(6-chloro-1,3,5-triazin-4,2-diyl))bis(butylazandiyl))dipropionat (7,89 g, 8,75 mmol, 1,00 Äq.), N-Methylhydroxylamin Hydrochlorid (1,64 g, 19,68 mmol, 2,25 Äq.) und DIPEA (4,81 g, 6,48 mL, 37,19 mmol, 4,25 Äq.) gelöst. Die Mischung wurde für 15,5 h unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen wurde der entstandene Feststoff abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in DCM

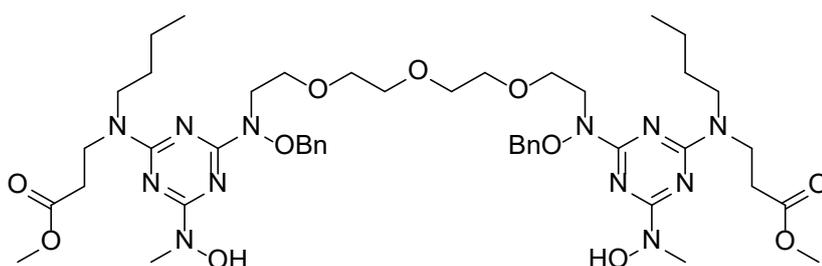
5. Experimentalteil

(100 mL) aufgenommen und mit 10%iger Citronensäure (2 x 60 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (1 x 50 mL) gewaschen. Die org. Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten (7,16 g, 89%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,47 – 7,39 (m, 4H), 7,39 – 7,28 (m, 6H), 5,01 (s, 4H), 3,92 – 3,86 (m, 4H), 3,78 (td, *J*=7,2, 4,4, 4H), 3,72 – 3,64 (m, 8H), 3,60 (d, *J*=3,3, 7H), 3,56 – 3,47 (m, 4H), 3,32 (s, 6H), 2,64 (td, *J*=7,3, 5,1, 4H), 1,61 – 1,51 (m, 4H), 1,31 (dp, *J*=14,6, 7,4, 4H), 0,91 (dt, *J*=14,9, 7,4, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172,85, 172,58, 167,76, 166,61, 166,50, 164,34, 164,29, 136,04, 129,17, 129,14, 128,50, 128,42, 70,37, 67,80, 67,16, 51,84, 51,68, 50,80, 49,64, 47,59, 47,49, 43,66, 36,59, 36,53, 33,12, 32,96, 30,34, 30,15, 20,22, 14,07, 14,00.

Dimethyl 3,3'-(((1,17-diphenyl-2,6,9,12,16-pentaoxa-3,15-diazaheptadecan-3,15-diyl))bis(6-(hydroxy(methyl)amino)-1,3,5-triazin-4,2-diyl))bis(butylazandiyl))dipropionat (28)



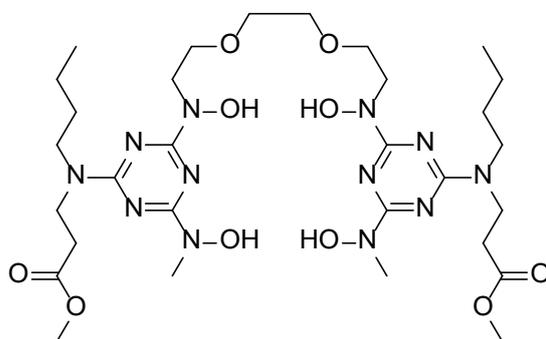
In trockenem THF (35 mL) wurde Dimethyl 3,3'-(((1,17-diphenyl-2,6,9,12,16-pentaoxa-3,15-diazaheptadecan-3,15-diyl))bis(6-chloro-1,3,5-triazin-4,2-diyl))bis(butylazandiyl))dipropionat (3,26 g, 3,42 mmol, 1,00 Äq.), N-Methylhydroxylamin Hydrochlorid (0,63 g, 7,53 mmol, 2,20 Äq) und DIPEA (1,86 g, 2,50 mL, 14,34 mmol, 4,20 Äq.) gelöst. Die Mischung wurde für 15,5 h unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen wurde der entstandene Feststoff abfiltriert. Das Lösungsmittel

wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in DCM (50 mL) aufgenommen und mit 10%iger Citronensäure (2 x 50 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (1 x 50 mL) gewaschen. Die org. Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde mittels FC (DCM/MeOH 5% R_f=0,57) aufgereinigt und als farbloses Öl erhalten (3,30 g, 99%, Reinheit).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,49 – 7,41 (m, 4H), 7,40 – 7,27 (m, 6H), 5,02 (s, 4H), 3,89 (t, J=6,5, 4H), 3,78 (q, J=6,7, 4H), 3,70 – 3,47 (m, 22H), 3,33 (s, 6H), 2,65 (q, J=7,1, 4H), 1,62 – 1,47 (m, 4H), 1,31 (tdt, J=15,8, 10,4, 5,3, 4H), 0,91 (dt, J=14,5, 7,4, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172,88, 172,61, 167,81, 166,69, 166,55, 164,37, 136,08, 129,19, 129,16, 128,52, 128,45, 76,91, 76,84, 71,43, 70,74, 70,67, 70,47, 70,42, 67,77, 51,87, 51,72, 49,68, 47,61, 47,50, 43,67, 36,61, 33,14, 32,97, 30,36, 30,17, 20,24, 14,03.

Dimethyl 3,3'-((((ethan-1,2-diylbis(oxy))bis(ethan-2,1-diyl))bis (hydroxy-azandiyl))bis(6-(hydroxy(methyl)amino)-1,3,5-triazin-4,2-diyl))bis(butylazanediy))dipropionat (29)



Dimethyl 3,3'-(((1,14-diphenyl-2,6,9,13-tetraoxa-3,12-diazatetradecan-3,12-diyl))bis(6-(hydroxy(methyl)amino)-1,3,5-triazin-4,2-diyl))bis(butylazanediy)) dipropionat (7,16 g, 7,75 mmol, 1,00 Äq) und Pd/C (0,825 g, 0,75 mmol, 0,10 Äq.) wurde unter einer Schutzgasatmosphäre vorgelegt. Dazu wurde trockenes MeOH (55 mL) gegeben.

5. Experimentalteil

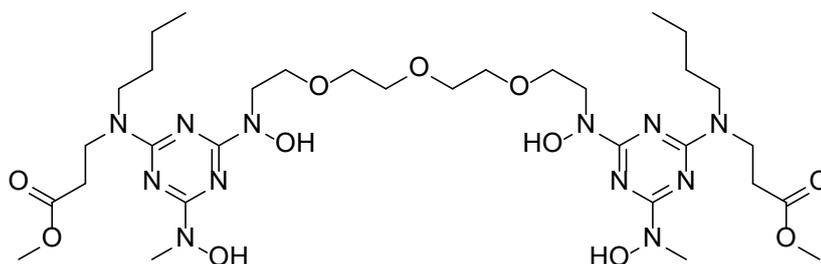
Anschließend wurde die Reaktionsmischung für 3 h bei RT unter einer H₂-Atmosphäre gerührt. Danach wurde zu der Lösung Celite gegeben und für 10 min gerührt. Der Feststoff wurde über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel untervermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels FC (DCM/MeOH 5% R_f=0,42) aufgereinigt. Der erhaltene grün/braune Feststoff wurde mit Et₂O (3 x 50 mL) gewaschen und anschließend im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt wurde als farbloses Pulver erhalten (2,16 g, 37%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,77 (s, 4H), 3,96 (t, *J*=5,1, 4H), 3,89 – 3,54 (m, 18H), 3,54 – 3,40 (m, 4H), 3,34 (s, 6H), 2,62 (q, *J*=7,4, 4H), 1,54 (q, *J*=11,1, 4H), 1,30 (h, *J*=7,5, 4H), 0,91 (q, *J*=7,0, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172,82, 172,68, 167,09, 166,39, 163,38, 70,45, 68,94, 51,73, 47,63, 47,54, 43,79, 33,11, 33,07, 30,25, 20,24.

HRMS (ESI) berechnet für C₃₀H₅₅N₁₂O₁₀ ([M+H]⁺): 743,4158623; gefunden 743,41490 (-1,29 ppm)

Dimethyl 3,3'-((((oxybis(ethan-2,1-diyl))bis(oxy))bis(ethan-2,1-diyl))bis(hydroxyazandiyl))bis(6-(hydroxy(methyl)amino)-1,3,5-triazine-4,2-diyl))bis(butylazandiyl)dipropionat (30)



Dimethyl 3,3'-(((1,14-diphenyl-2,6,9,13-tetraoxa-3,12-diazatetradecan-3,12-diyl))bis(6-(hydroxy(methyl)amino)-1,3,5-triazin-4,2-diyl))bis(butylazandiyl))dipropionat (3,30 g, 3,40 mmol, 1,00 Äq) und Pd/C (0,33 g, 0,34 mmol, 0,10 Äq.) wurde unter einer Schutzgasatmosphäre vorgelegt. Dazu wurde trockenes MeOH (55 mL) gegeben. Anschließend wurde die Reaktionsmischung für 17,5 h bei RT unter einer

H₂-Atmosphäre gerührt. Danach wurde zu der Lösung Celite gegeben und für 10 min gerührt. Der Feststoff wurde über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels FC (DCM/MeOH 5% R_f=0,13) aufgereinigt. Das erhaltene Öl wurde im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt wurde als wachsartiger Feststoff erhalten (1,15 g, 43%, Reinheit: 95%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,16 (s, 4H), 4,12 – 3,08 (m, 36H), 2,63 (t, J=7,3, 4H), 1,53 (p, J=7,5, 4H), 1,39 – 1,24 (m, 4H), 0,91 (td, J=7,4, 3,6, 6H).

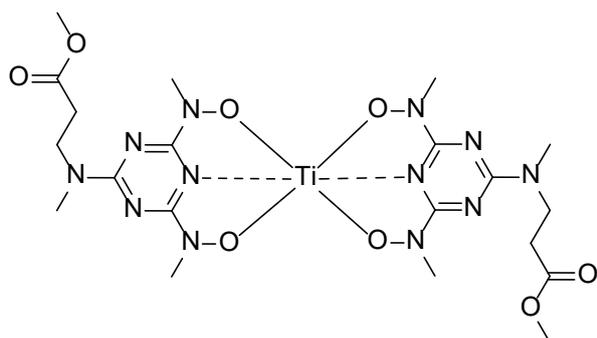
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172,69, 162,80, 70,71, 70,36, 67,95, 65,97, 51,85, 47,79, 43,89, 37,46, 33,02, 30,24, 30,18, 20,22, 15,39, 14,00.

HRMS (ESI) berechnet für C₃₂H₅₉N₁₂O₁₁ ([M+H]⁺): 787,44208; gefunden 787,44120 (-1,12 ppm)

Generelle Synthesemethode für Ti(bht)₂-Komplexe

Unter einer Schutzgasatmosphäre wurde der Ligand (100 mg, 2.00 Äq.) und TiCl₄(thf)₂ (1.00 Äq.) in trockenem THF gelöst. Die Reaktionsmischung wurde für 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde als rotes Pulver erhalten. Es wurden keine weiteren Aufreinigungen durchgeführt. Die Ti-Komplexe wurden mittels HRMS identifiziert. Die NMR-Spektren der Komplexe zeigen Überlagerungen mit THF und anderen Lösungsmittel. Es wird von einer quantitativen Ausbeute ausgegangen, es konnte keine Reinheit bestimmt werden.

Bis(Methyl 3-((4,6-bis(hydroxo(methyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)(methyl)amino)propanoate)titan(IV) (31)

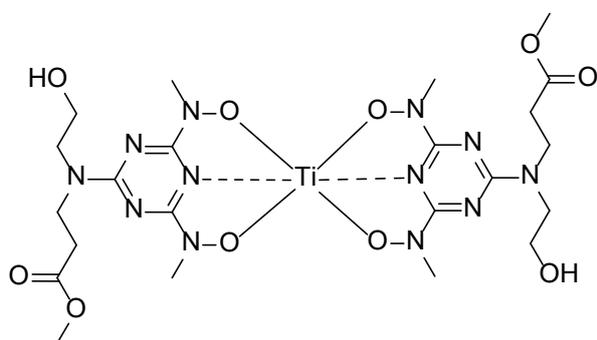


Das Produkt wurde in MeOH/THF bei 5°C innerhalb von 3 Monaten kristallisiert.

HRMS (ESI) berechnet für C₂₀H₃₃N₁₂O₈Ti ([M+H]⁺): 617,20183; gefunden 617,20261 (+1,27 ppm)

5. Experimentalteil

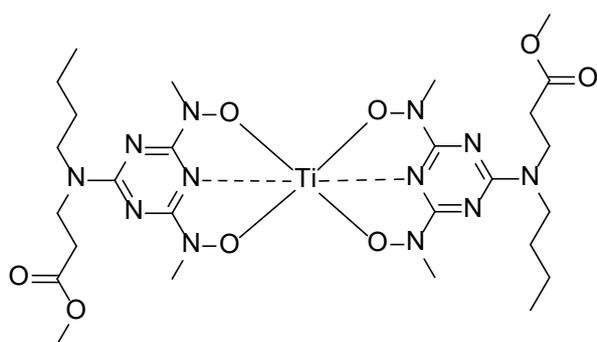
Bis(Methyl 3-((4,6-bis(hydroxo(Butyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)(2-hydroxyethyl)amino) propanoat)titan(IV) (32)



Ausbeute: (mg, 99%). Das Produkt wurde in MeOH/Aceton bei -25°C versucht zu kristallisieren.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{N}_{12}\text{O}_{10}\text{Ti}$ ($[\text{M}+\text{H}]^{+}$): 677,22296; gefunden 677,22382 (+1,27ppm)

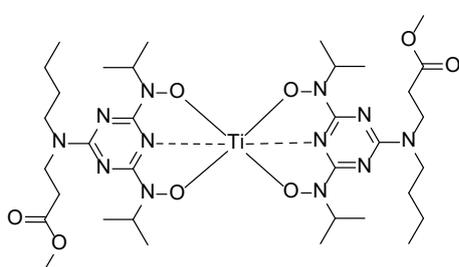
Bis(Methyl 3-((4,6-bis(hydroxo(methyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)(butyl)amino) propanoat)titan(IV) (33)



Das Produkt wurde in Et_2O und MTBE bei -25°C versucht zu kristallisieren.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{45}\text{N}_{12}\text{O}_8\text{Ti}$ ($[\text{M}+\text{H}]^{+}$): 701,29573; gefunden 701,29624 (+0,73 ppm)

Bis(Methyl 3-((4,6-bis(hydroxo(isopropyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)(butyl)amino) propanoat)titan(IV) (34)



Das Produkt wurde in MeOH bei 5°C innerhalb von 3 Monaten kristallisiert.

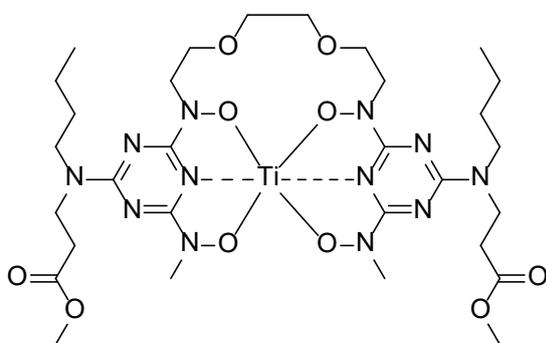
HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{34}\text{H}_{61}\text{N}_{12}\text{O}_8\text{Ti}$ ($[\text{M}+\text{H}]^{+}$): 813,4209303 gefunden 813,42203 (+1,35 ppm)

Generelle Synthesemethode für Ti(bht)-Komplexe

Unter einer Schutzgasatmosphäre wurde der Ligand (250 mg, 1.00 Äq.) und $\text{TiCl}_4(\text{thf})_2$ (1.00 Äq.) in trockenem THF gelöst. Die Reaktionsmischung wurde für 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Das Produkt wurde als rotes Pulver erhalten. Es wurden keine weiteren Aufreinigungen durchgeführt. Die Ti-Komplexe wurden mittels HRMS identifiziert. Die NMR-Spektren der Komplexe zeigen Überlagerungen mit THF und anderen Lösungsmittel. Es wird von einer quantitativen Ausbeute ausgegangen, es konnte keine Reinheit bestimmt werden.

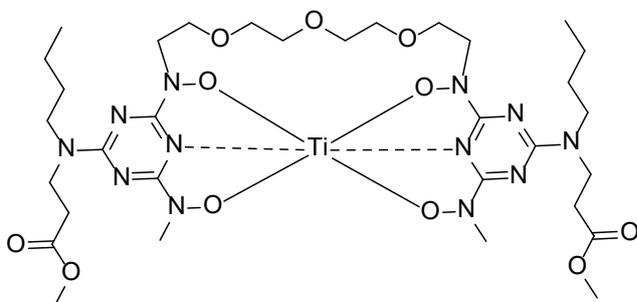
Dimethyl 3,3'-((((((ethane-1,2-diylbis(oxy))bis(ethane-2,1-diyl))bis(hydroxoazandiyl))bis(6-(hydroxo(methyl)amino)-1,3,5-triazine-4,2-diyl))bis(butylazandiyl))dipropionat)titan(IV) (35)



Ausbeute: (mg, 99%). Das Produkt wurde in einem H₂O/Dioxan/THF-Gemisch bei RT unter langsames Verdampfen des Lösungsmittels kristallisiert.

HRMS (ESI) berechnet für C₃₀H₅₁N₁₂O₁₀Ti ([M+H]⁺): 787,33251; gefunden 787,33383 (+1,67 ppm)

Dimethyl 3,3'-((((((oxybis(ethane-2,1-diyl))bis(oxy))bis(ethane-2,1-diyl))bis(hydroxoazandiyl))bis(6-(hydroxo(methyl)amino)-1,3,5-triazin-4,2-diyl))bis(butylazandiyl))dipropionat)titan(IV) (36)



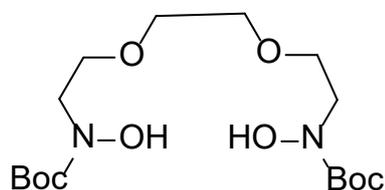
Ausbeute: (mg, 99%). Das Produkt wurde in MTBE bei -25°C versucht zu kristallisieren.

HRMS (ESI) berechnet für C₃₂H₅₅N₁₂O₁₁Ti ([M+H]⁺): 831,35872; gefunden 831,35802 (-0,85 ppm)

5. Experimentalteil

Syntheseversuche makrozyklischer Ligand

Di-tert-butyl ((ethan-1,2-diylbis(oxy))bis(ethan-2,1-diyl))bis(hydroxycarbamat) (37)

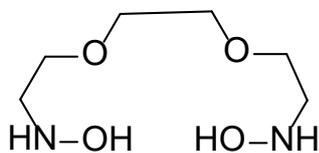


In trockenem MeOH (15 mL) Di-tert-butyl ((ethan-1,2-diylbis(oxy))bis(ethan-2,1-diyl))bis((benzyloxy)carbamat) (**21**) (1,00 g, 1,78 mmol, 1,00 Äq.) und Pd/C (19,0 mg, 0,178 mmol, 0,10 Äq.) unter einer H₂-Atmosphäre für 14 h

gerührt. Die Lösung wurde über Celite abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand über FC (DCM/MeOH 2-10%) aufgereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten (305 mg, 45%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,82 (s, 1H), 4,05 – 3,96 (m, 4H), 3,76 – 3,57 (m, 10H), 1,57 – 1,42 (m, 18H).

N,N'-((ethan-1,2-diylbis(oxy))bis(ethan-2,1-diyl))bis(hydroxylamin) Hydrochlorid (38)



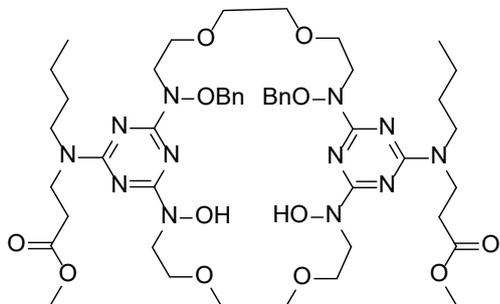
In Ethylacetat (5 mL) wurde Di-tert-butyl ((ethan-1,2-diylbis(oxy))bis(ethan-2,1-diyl))bis(hydroxycarbamat) (290 mg, 0,76 mmol, 1,00 Äq.) gelöst. Dazu wurde 5 M HCl in

Ethylacetat (1,5 mL 7,50 mmol, 9,86 Äq.) hinzugegeben. Die Mischung wurde für 3,5 h gerührt. Anschließend wurde der Überstand entfernt und die restliche Suspension zentrifugiert. Der Überstand wurde abgenommen und der Feststoff noch 2-mal mit Et₂O gewaschen. Der Feststoff wurde im Hochvakuum getrocknet und das Produkt als farbloses Pulver (140 mg, 73%).

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 4,27 – 4,21 (m, 4H), 3,85 – 3,80 (m, 4H), 3,71 (s, 4H).

Berechnet für C₆H₁₇N₂O₄ [M+H]⁺: 181,12, gefunden 181,30 (Abweichung: +0,993 ‰)

Dimethyl 3,3'-((2,11-bis(benzyloxy)-13,22-dihydroxy-5,8,16,19-tetraoxa-2,11,13,22-tetraaza-1,12(2,4)-ditriazincyclodocosaphan-1⁶,12⁶-diyl)bis(butylazandiyl))dipropionat (39)

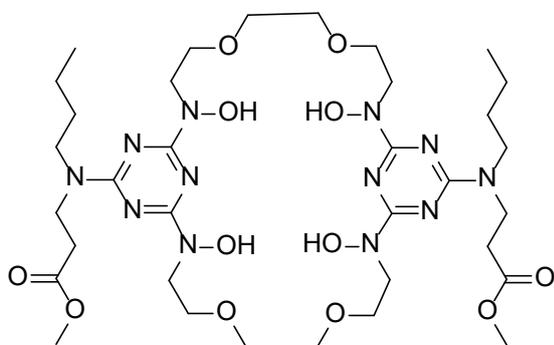


In Dioxan (50 mL) wurden Dimethyl 3,3'-(((1,14-diphenyl-2,6,9,13-tetraoxa-3,12-diazatetradecan-3,12-diyl)bis(6-(hydroxy(methyl)amino)-1,3,5-triazin-4,2-diyl))bis(butylazandiyl))dipropionat (**25**) (3,17 g, 3,30 mmol, 1,00 Äq.), N,N'-((ethan-1,2-diylbis(oxy))bis(ethan-2,1-diyl))bis(hydroxylamin) (0,742 g, 4,12 mmol, 1,25

Äq.) und DIPEA (1,91 g, 2,6 mL, 14,8 mmol, 4,50 Äq.) unter Rückfluss für 2 d gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Et₂O (80 mL) aufgenommen. Die org. Phase wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (3 x 60 mL), gesättigter NaCl-Lösung (1 x 80 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt über FC (Cyclohexan/Ethylacetat 20-100%) aufgereinigt. Im MS-Spektrum konnte das Produkt identifiziert werden

LRMS: Berechnet für C₄₈H₇₃N₁₂O₁₂ [M+H]⁺: 1009,55, gefunden 1009,46 (Abweichung 0,089 ‰)

Dimethyl 3,3'-((2,11,13,22-tetrahydroxy-5,8,16,19-tetraoxa-2,11,13,22-tetraaza-1,12(2,4)-ditriazincyclodocosaphan-1⁶,12⁶-diyl)bis(butylazandiyl))dipropionat (40)



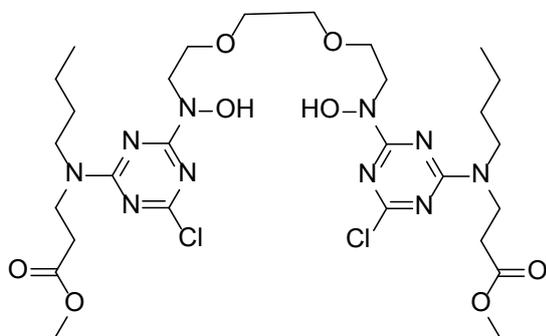
Unter einer H₂-Atmosphäre wurde BHT (410 mg, 0,406 mmol, 1,00 Äq.) und Pd/C (43 mg, 0,041 mmol, 0,10 Äq.) in MeOH (10 mL) für 15 h gerührt. Die Lösung wurde über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde über FC (DCM/MeOH 0-

10%) aufgereinigt. Das Produkt konnte mit LRMS identifiziert werden.

Berechnet für C₃₄H₅₉N₁₂O₁₂- [M-H]⁻: 827,44 gefunden 827,28 (Abweichung -0,193 ‰).

5. Experimentalteil

Dimethyl 3,3'-((((ethan-1,2-diylbis(oxy))bis(ethan-2,1-diyl))bis(hydroxy-azandiyl))bis(6-chloro-1,3,5-triazin-4,2-diyl))bis(butylazandiyl))dipropionat (42)

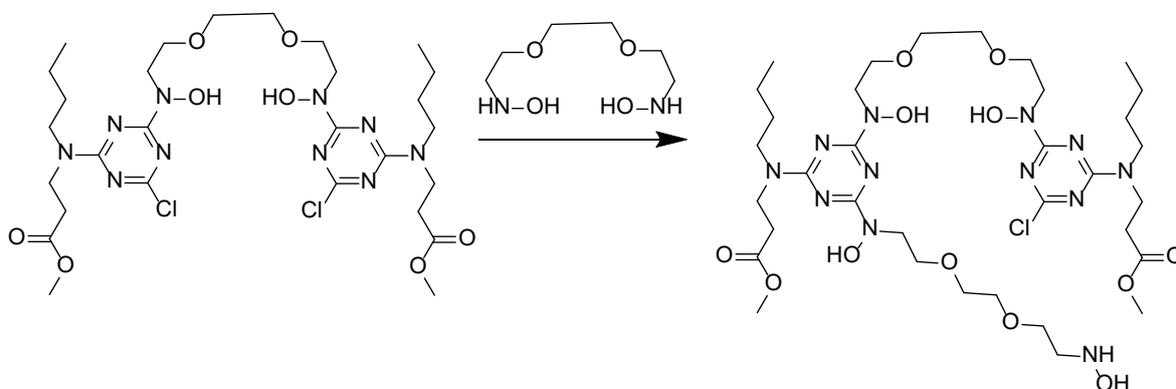


In trockenem THF (5 mL) wurden Methyl 3-(butyl(4,6-dichloro-1,3,5-triazin-2-yl)amino)propanoat (**13**) (87,0 mg, 0,284 mmol, 2,25 Äq.), N,N'-((ethan-1,2-diylbis(oxy))bis(ethan-2,1-diyl))bis(hydroxylamin) Hydrochlorid (32,0 mg, 0,126 mmol, 1,00 Äq.) und DIPEA (69,4 mg, 94 μ L, 0,537 mmol, 4,25 Äq.) bei

40 °C für 17 h gerührt. Nachdem Abkühlen wurde die Suspension zentrifugiert, der Überstand abgenommen und der Feststoff mit Et₂O gewaschen. Bei der zusammengeführten org. Phase wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand über FC (Cyclohexan/Ethylacetat 50%, R_f = 0,58). Das Produkt wurde als blassgelbes Öl (68 mg, 74%).

LRMS: Berechnet für C₂₈H₄₇Cl₂N₁₀O₈ [M+H]⁺: 721,29; gefunden 721,23 (Abweichung -0,083 ‰)

Methyl 3-(butyl(4-((2-(2-(2-((4-(butyl(3-methoxy-3-oxopropyl)amino)-6-(hydroxy(2-(2-(2-(hydroxyamino)ethoxy)ethoxy)ethyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)(hydroxy)amino)ethoxy)ethoxy)ethyl)(hydroxy)amino)-6-chloro-1,3,5-triazin-2-yl)amino)propanoat (43)



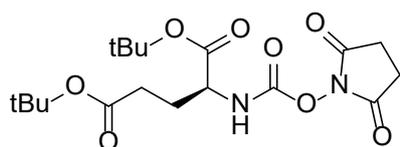
In THF (10 mL) wurden Dimethyl 3,3'-((((ethan-1,2-diylbis(oxy))bis(ethan-2,1-diyl))bis(hydroxy-azandiyl))bis(6-chloro-1,3,5-triazin-4,2-diyl))bis(butylazandiyl))dipropionat (68 mg, 0,097 mmol, 1,00 Äq.), N,N'-((ethan-1,2-diylbis(oxy))bis(ethan-2,1-

diyl))bis(hydroxylamin) Hydrochlorid (24,6 mg, 0,097 mmol, 1,00 Äq.) und DIPEA 50,1 mg, 67,6 μL , 0,388 mmol, 4,00 Äq.) für 16 h unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand in Et_2O aufgenommen. Die org. Phase wurde mit 0,1 M HCl (3 x 5 mL), gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurde, wurde der Rückstand über FC (DCM/MeOH 5%) aufgereinigt. Im MS-Spektrum konnte ein Zwischenprodukt zum makrocyclischen Liganden identifiziert werden.

LRMS berechnet für: $\text{C}_{34}\text{H}_{62}\text{ClN}_{12}\text{O}_{12}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 865,43; gefunden 865,34 (Abweichung: -0,104 ‰)

Synthese PSMA spezifisches Pharmakophor

Di-tert-butyl (((2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)oxy)carbonyl)-L-glutamat (43)



N-Hydroxysuccinimidanhydrid (4,76 g, 18,6 mmol, 1,10 Äq) und $\text{Glu}(\text{tBu})_2^* \text{HCl}$ (5,00 g, 16,90 mmol, 1,00 Äq) wurde in trockenem Acetonitril (80 mL) gelöst und

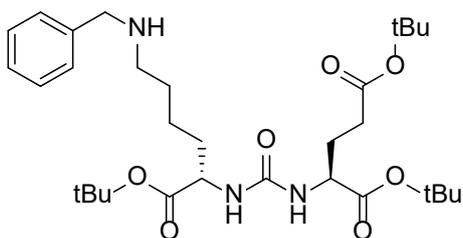
Triethylamin (1,71 g, 2,34 mL, 16,90 mmol, 1,00 Äq) und die Mischung für 14 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Lösung eingengt, bis ein Feststoff ausfällt. Anschließend wurde die Suspension mit Ethylacetat (150 mL) verdünnt und die organische Phase mit 10%iger Citronensäure (3 x 100 mL), ges. NaCl-Lösung (2 x 100 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt als farbloses Öl erhalten (6,15 g, 91%). Ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 6,07 (d, $J=7,5$, 1H), 4,23 (td, $J=7,8$, 5,0, 1H), 2,81 (s, 4H), 2,42 – 2,22 (m, 2H), 2,20 – 2,09 (m, 1H), 2,02 – 1,91 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,44 (s, 9H).

Entspricht der Literatur

5. Experimentalteil

Di-tert-butyl (((R)-6-(benzylamino)-1-(tert-butoxy)-1-oxohexan-2-yl)carbamoyl)-L-glutamate (**44**)



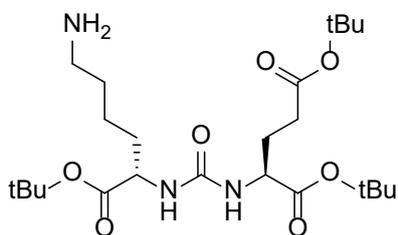
43 (6,15 g, 1,00 Äq), (Cbz)Lys(tBu)*HCl (6,30 g, 16,90 mmol, 1,10 Äq) und Triethylamin (1,71 g, 2,34 mL, 16,90 mmol, 1,10 Äq) in DCM gelöst und für 43 h bei 35 °C (Ölbad) gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und

das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (Cylohexan/Ethylacetat 1:1, $R_f=0,45$). Das Produkt wurde als farbloses Öl (9,53 g, 91%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,37 – 7,26 (m, 5H), 5,31 – 5,03 (m, 5H), 4,39 – 4,27 (m, 2H), 3,16 (tt, $J=7,0, 3,7, 2\text{H}$), 2,37 – 2,21 (m, 2H), 2,09 – 2,02 (m, 1H), 1,88 – 1,69 (m, 2H), 1,65 – 1,56 (m, 1H), 1,51 (dd, $J=6,6, 3,9, 3\text{H}$), 1,43 (d, $J=7,6, 30\text{H}$).

Entspricht der Literatur

Di-tert-butyl (((S)-6-amino-1-(tert-butoxy)-1-oxohexan-2-yl)carbamoyl)-L-glutamat (**45**)



Unter Argon **44** (9,5 g, 15,3 mmol, 1,00 Äq) und 10% Pd/C (1,63 g, 1,53 mmol, 0,1 Äq) in MeOH (40 mL) suspendiert. Durch die Lösung wurde für 30 min H_2 durch geleitet und anschließend für 15 h unter einer H_2 -Atmosphäre bei RT gerührt. Anschließend wurde Celite

(5 g) zu der Lösung gegeben und für 10 min gerührt. Die Pd/C wurde über Celite abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt um das Produkt als farbloses Öl (7,08 g, 95%) zu erhalten.

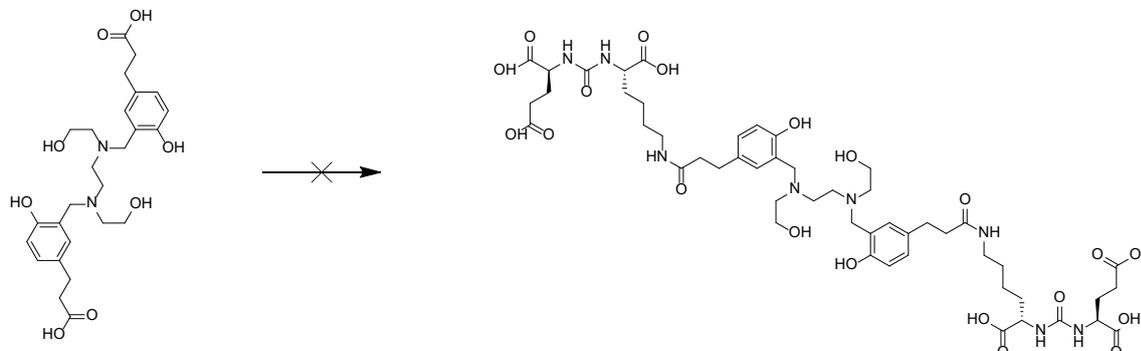
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 5,33 (d, $J=8,1, 1\text{H}$), 4,32 (tt, $J=7,5, 4,7, 2\text{H}$), 2,68 (t, $J=6,8, 1\text{H}$), 2,42 – 1,94 (m, 5H), 1,90 – 1,69 (m, 2H), 1,66 – 1,55 (m, 1H), 1,43 (d, $J=10,4, 27\text{H}$),

LRMS: berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{46}\text{N}_3\text{O}_7$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 488,33; gefunden 488,30 (-0,061 ‰)

Entspricht der Literatur

Syntheseversuche PSMA spezifischer Liganden:

(2S,2'S)-2,2'-((((1S,1'S)-((3,3'-(((ethane-1,2-diylbis((2-hydroxyethyl)azanediyl))bis(methylene))bis(4-hydroxy-3,1-phenylene))bis(propanoyl))bis(azanediyl))bis(1-carboxypentane-5,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(azanediyl))di-glutaminsäure (46)



In trockenem MeOH (10 mL) wurde 3,3'-(((ethane-1,2-diylbis((2-hydroxyethyl)azanediyl))bis(methylene))bis(4-hydroxy-3,1-phenylene))dipropionsäure (7) (197 mg, 0,392 mmol, 1,00 Äq.) gelöst. FeCl₃ (64 mg, 0,392 mmol, 1,00 Äq.) in H₂O (1 mL) und DIPEA (304 mg, 0,41 mL, 2,35 mmol, 6,00 Äq.) wurden hinzugegeben. Die Mischung wurde für 30 min bei RT gerührt. Dabei gibt es einen Farbumschlag der Lösung zu lila und ein brauner Niederschlag. Das Lösungsmittel wurde entfernt der Rückstand in ACN aufgenommen und zentrifugiert. Der Überstand wurde abgenommen und das Lösungsmittel entfernt. Der Feststoff wurde mit ACN zweimal azeotrop getrocknet. Anschließend wurde der Feststoff in trockenem DMF (15 mL) gelöst. Dazu wurden DIPEA (127 mg, 0,17 mL, 2,50 Äq.) und EDC·HCl (188 mg, 0,98 mmol, 2,50 Äq.). Die Reaktionsmischung wurde für 30 min bei RT gerührt. Danach wurde (((S)-6-amino-1-(tert-butoxy)-1-oxohexan-2-yl)carbamoyl)-L-glutamat (45) (478 mg, 0,98 mmol, 2,50 Äq.) gegeben und für weitere 5 h bei RT gerührt. Zu der Lösung wurden 100 mL H₂O gegeben und mit Et₂O (2 x 125 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde mit H₂O (3 x 300 mL), gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand wurde in Ethylacetat gelöst und 5 M HCl (0,39 mL, 5,00 Äq.) hinzugegeben und für 3 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit RP-FC (H₂O/ACN 60% + 0,1% TFA) aufgereinigt. Im MS-Spektrum konnte das Produkt nicht identifiziert werden.

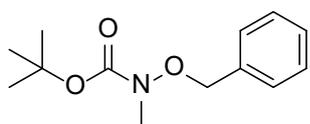
5. Experimententeil

Weitere Versuche Fe abzutrennen.

- Rückstand in H₂O + 0,1% TFA gelöst und auf C-18 Kartusche (360 mg) gegeben. Kartusche mit 3 mL H₂O + 0,1% TFA gewaschen. Mit ACN+0,1% TFA eluiert (5 mL)
- NaOH, H₂O 5 d Rühren

Syntheseversuche PSMA spezifischer Ligand des Typs BHT

Tert-butyl (benzyloxy)(methyl)carbammat (47)

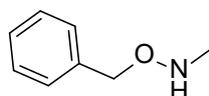


Tert-butyl(benzyloxy)carbammat (2,00 g, 9,56 mmol, 1,00 Äq) und NaH auf Mineralöl (0,48 g, 11,95 mmol, 1,25 Äq) wurden unter Schutzgas in DMF (20 mL) gelöst und für 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde MeI (1,70 g, 0,74 mL, 11,95 mmol, 1,25 Äq) zugegeben und für 4,5 d bei RT gerührt. Danach wurde die Lösung mit H₂O (25 mL) verdünnt und mit n-Hexan (3 x 30 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten (2,24 g, 98%) erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,43 – 7,31 (m, 5H), 4,83 (s, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).

Entspricht der Literatur

O-benzyl-N-methylhydroxylamin Hydrochlorid (48)

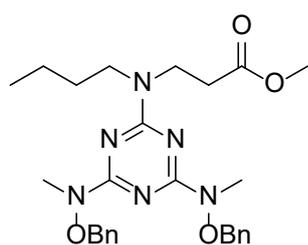


- Tert-butyl (benzyloxy)(methyl)carbammat (2,24 g, 9,44 mmol, 1,00 Äq) wurde in MeOH (8 mL) gelöst dazu wurde 4 M HCl in Dioxan (12 mL, 47,2 mmol, 5 Äq) gegeben und die Mischung wurde für 21 h bei RT gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde als leicht gelber Feststoff erhalten (1,50 g, 91%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 12,33 (s, 2H), 7,54 – 7,30 (m, 5H), 5,31 (s, 2H), 2,97 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 134,54, 132,52, 129,81, 129,70, 129,65, 129,44, 129,10, 129,07, 128,90, 76,65, 35,51.

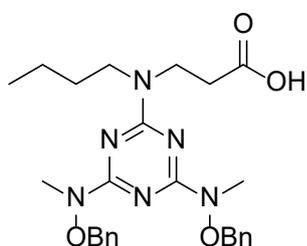
Methyl 3-((4,6-bis((benzyloxy)(methyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)(butyl)amino)propanoate (49)



Dichlorotriazin-nbutyl-amino-propionsäure methylester (1,45 g, 4,72 mmol, 1,00 Äq) und O-benzyl-N-methylhydroxylamin Hydrochlorid (2,00g, 9,92 mmol, 2,10 Äq.) und DIPEA (2,56 g, 3,37 mL, 19,83 mmol, 4,20 Äq.) wurden in Dioxan (20 mL) gelöst. Die Mischung wurde für 30 h unter Rückfluss gerührt.

Nachdem Abkühlen wurde der entstandene Niederschlag abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Die organischen Phasen wurden mit 0,1 M HCl (3 x 15 mL) und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 x 15 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 20%) aufgereinigt. Es wurde ein Gemisch 2,45 g aus dem gewünschten Produkt und dem Monochlorid erhalten. Diese lassen sich chromatographisch nicht vollständig voneinander trennen. Daher wurde keine Ausbeute bestimmt.

3-((4,6-bis((benzyloxy)(methyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)(butyl)amino)propionsäure (50)

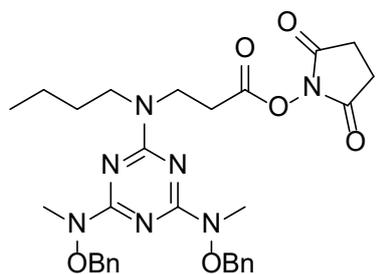


In einem MeOH/THF/H₂O-Gemisch (1:1:1, 45 mL) wurden Methyl 3-((4,6-bis((benzyloxy)(methyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)(butyl)amino)propanoat (1,68 g, 3,30 mmol, 1,00 Äq.) und LiOH (1,32 g, 33,03 mmol, 10,0 Äq.) gelöst. Die Mischung wurde für 20 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Lösung eingeeengt (ca. 15 mL), mit 1 M HCl auf pH=1 gebracht und mit DCM extrahiert (3 x 20 mL). Die org. Phase wurde mit H₂O (3 x 20 mL), gesättigter NaCl-Lösung (1 x 30 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Produkt wurde als farbloses Öl (1,57 g, 67% über 2 Stufen) erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,26 (s, 11H), 5,01 (d, J=9,5, 3H), 3,95 – 3,22 (m, 29H), 2,81 (s, 8H), 1,98 – 1,46 (m, 17H), 1,38 – 1,06 (m, 15H), 0,96 – 0,80 (m, 6H).

5. Experimentalteil

2,5-dioxopyrrolidin-1-yl 3-((4,6-bis((benzyloxy)(methyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)(butyl)amino)propanoate (51)



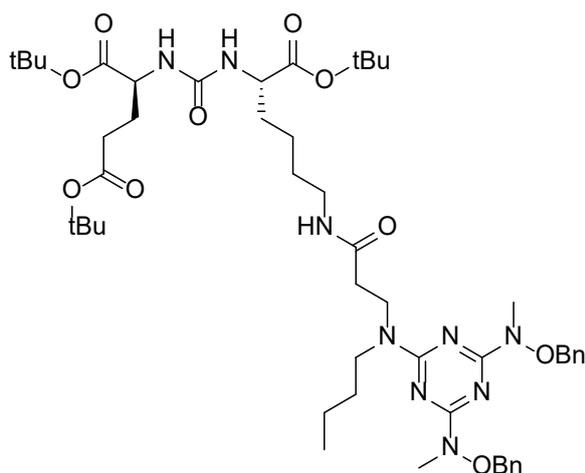
In trockenem DCM (20 mL) wurden **50** (1,57 g, 3,17 mmol, 1,00 Äq.), HOSu (0,55 g, 4,76 mmol, 1,50 Äq.), EDC·HCl (0,91 g, 4,76 mmol, 1,50 Äq.) und NEt₃ (0,96 g, 1,32 mL, 9,52 mmol, 3,00 Äq.) für 20 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt über FC (Cyclohexan/Ethylacetat

35%, R_f=0,23) aufgereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl (402 mg, 21%) erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,45 (dq, J=6,8, 2,4, 4H), 7,39 – 7,28 (m, 6H), 5,01 (d, J=9,3, 4H), 3,91 (dd, J=7,8, 6,6, 2H), 3,62 (dd, J=8,3, 6,8, 2H), 3,29 – 3,21 (m, 6H), 3,02 (dd, J=7,8, 6,7, 2H), 2,86 – 2,75 (m, 4H), 1,60 (ddt, J=9,1, 7,6, 3,6, 2H), 1,34 (dt, J=15,0, 7,4, 2H), 1,26 (t, J=7,1, 1H), 0,92 (t, J=7,3, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169,52, 169,39, 167,80, 165,60, 136,81, 136,74, 129,59, 129,36, 128,78, 128,61, 76,78, 76,61, 60,83, 47,99, 47,91, 43,67, 37,82, 37,78, 34,57, 30,68, 30,50, 30,31, 27,35, 26,00, 20,57, 14,38.

Tri-tert-butyl ((S)-16-(4,6-bis((benzyloxy)(methyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)-5,13-dioxo-4,6,12,16-tetraazaicosan-1,3,7-tricarboxylat (52)



51 (380 mg, 0,64 mmol, 1,00 Äq.) und Di-tert-butyl (((S)-6-amino-1-(tert-butoxy)-1-oxohexan-2-yl)carbamoyl)-L-glutamat (**45**) (313 mg, 0,64 mmol, 1,00 Äq.) wurden für 2,25 h bei RT in DCM gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit FC (Cyclohexan/Ethylacetat 50%, R_f=0,44) aufgereinigt. Anschließend wurde das

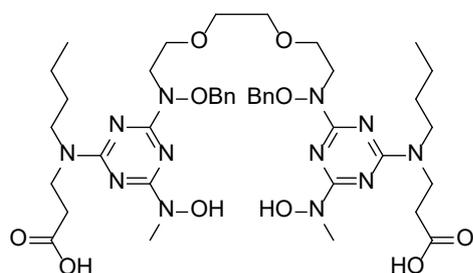
erhaltene Öl in CHCl₃ aufgenommen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (487 mg, 79%). Die Reinheit konnte nicht bestimmt werden, da die NMR-Signale Überlagern.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,47 – 7,41 (m, 4H), 7,38 – 7,29 (m, 6H), 6,85 (s, 1H), 5,30 (d, $J=7,8$, 1H), 5,21 (d, $J=8,3$, 1H), 5,06 – 4,94 (m, 4H), 4,31 (td, $J=8,4$, 4,9, 1H), 4,23 (td, $J=8,1$, 4,5, 1H), 3,85 (t, $J=6,7$, 2H), 3,55 (ddt, $J=17,1$, 13,8, 6,8, 2H), 3,26 (d, $J=8,1$, 6H), 3,16 (dt, $J=13,4$, 6,7, 1H), 2,99 (dq, $J=13,4$, 7,2, 1H), 2,57 (t, $J=6,9$, 2H), 2,39 – 2,20 (m, 3H), 2,12 – 1,98 (m, 1H), 1,91 – 1,65 (m, 3H), 1,63 – 1,51 (m, 3H), 1,45 – 1,40 (m, 28H), 1,37 – 1,19 (m, 7H), 0,90 (t, $J=7,4$, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 172,53, 172,40, 171,59, 165,32, 158,46, 157,62, 157,15, 129,32, 129,22, 128,49, 82,50, 81,94, 81,54, 81,41, 80,55, 80,50, 76,34, 53,52, 53,07, 47,03, 43,33, 39,20, 38,81, 37,39, 35,71, 32,20, 31,91, 31,80, 29,97, 29,00, 28,43, 28,20, 28,14, 22,40, 20,30, 14,11.

Das Produkt Pd/C (54 mg, 0,05 mmol, 0,10 Äq.) wurde in trockenem MeOH (15 mL) gelöst. Die Mischung wurde für 15 h bei RT unter einer H_2 -Atmosphäre gerührt. Anschließend wurde die Mischung über Celite filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde in TFA (2,5 mL) gelöst und TIPS (25 μL) und H_2O (100 μL) hinzugegeben. Die Mischung wurde für 5 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das LRMS-Spektrum zeigt eine Vielzahl von Signalen, das Produkt (**52b**) konnte nicht identifiziert werden.

3,3'-(((1,14-diphenyl-2,6,9,13-tetraoxa-3,12-diazatetradecan-3,12-diyl)bis(6-(hydroxy(methyl)amino)-1,3,5-triazin-4,2-diyl))bis(butylazandiyl))dipropionsäure (53**)**



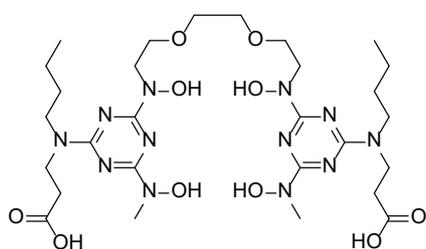
In einem THF/MeOH/ H_2O -Gemisch (3:3:1, 40 mL) wurden Dimethyl 3,3'-(((1,14-diphenyl-2,6,9,13-tetraoxa-3,12-diazatetradecan-3,12-diyl)bis(6-(hydroxy(methyl)amino)-1,3,5-triazin-4,2-diyl))bis(butylazandiyl)) dipropionat (**27**) (1,83 g, 1,98 mmol, 1,00 Äq.) und LiOH (0,47 g, 19,8 mmol, 10,00 Äq.) gelöst und für 23 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde auf 5 mL eingeeengt und mit DCM (3 x 20 mL) extrahiert. Die Lösung wurde über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt wurde als farbloser fluffiger Feststoff (1,77 g, 99%) erhalten.

5. Experimentalteil

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 9,80 (s, 5H), 7,58 – 7,31 (m, 10H), 5,03 (d, $J=6,9$, 4H), 4,04 – 3,28 (m, 26H), 2,72 – 2,46 (m, 4H), 1,60 – 1,47 (m, 4H), 1,34 – 1,21 (m, 4H), 0,91 (dt, $J=9,8$, 7,4, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 173,88, 161,22, 133,32, 130,35, 130,32, 129,97, 129,71, 129,16, 129,07, 77,96, 70,42, 70,39, 66,84, 66,60, 49,29, 48,34, 44,59, 37,64, 37,47, 33,32, 33,20, 29,70, 20,12, 13,95, 13,89.

Dimethyl 3,3'-((((ethan-1,2-diylbis(oxy))bis(ethan-2,1-diyl))bis (hydroxy-azandiyl))bis(6-(hydroxy(methyl)amino)-1,3,5-triazin-4,2-diyl))bis(butylazanediy))dipropionsäure (54)



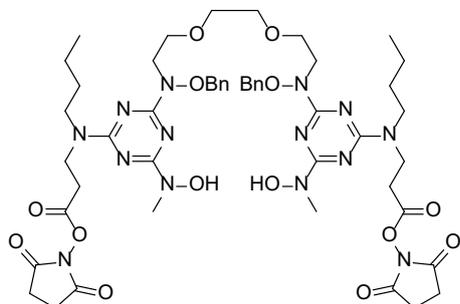
In einem THF/MeOH/H₂O-Gemisch (1:1:1, 30 mL) wurden **29** (2,77 g, 3,73 mmol, 1,00 Äq.) und LiOH (0,89 g, 37,3 mmol, 10,00 Äq.) die Lösung wurde für 15 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in

THF/ 2% 12 M HCl (40 mL) gelöst und für 2h gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und in MeOH aufgenommen und Aceton zugegeben, bis ein farbloser Feststoff ausfiel. Der Feststoff wurde abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt wurde als farbloses Pulver (2,31 g, 86%) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 11,75 (s, 4H), 3,98 – 3,88 (m, 4H), 3,79 – 3,63 (m, 11H), 3,59 – 3,48 (m, 9H), 3,39 – 3,34 (m, 6H), 2,57 (t, $J=7,1$, 4H), 2,07 (s, 4H), 1,59 – 1,45 (m, 5H), 1,26 (hept, $J=7,1$, 5H), 0,92 – 0,86 (m, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 160,62, 153,82, 118,11, 71,99, 69,46, 65,42, 60,09, 48,98, 47,46, 43,93, 43,84, 37,27, 32,46, 29,27, 19,49, 13,75, 13,68, 1,24, -3,15.

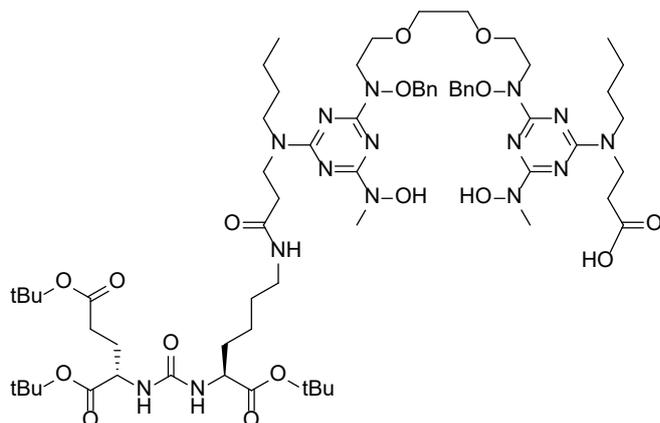
Bis(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl) 3,3'-(((1,14-diphenyl-2,6,9,13-tetraoxa-3,12-diazatetradecan-3,12-diyl)bis(6-(hydroxy(methyl)amino)-1,3,5-triazin-4,2-diyl))bis(butylazandiyl))dipropionat (55)



In trockenem DCM wurden DCC (1,15 g, 5,56 mmol, 2,20 Äq.), HOSu (0,64 g, 5,56 mmol, 2,20 Äq.) und 3,3'-(((1,14-diphenyl-2,6,9,13-tetraoxa-3,12-diazatetradecan-3,12-diyl)bis(6-(hydroxy(methyl)amino)-1,3,5-triazin-4,2-diyl))bis(butylazandiyl))dipropionsäure (2,26 g, 2,53 mmol, 1,00 Äq.) für 2 d bei RT gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Produkt wurde ohne weitere Aufreinigung verwendet.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,26 (s, 11H), 5,01 (d, $J=9,5$, 3H), 3,95 – 3,22 (m, 29H), 2,81 (s, 8H), 1,98 – 1,46 (m, 17H), 1,38 – 1,06 (m, 15H), 0,96 – 0,80 (m, 6H).

3-(((4-(benzyloxy)(3-(4-(((7S,11S)-7,11-bis(tert-butoxycarbonyl)-2,2-dimethyl-4,9,17-trioxo-3-oxa-8,10,16-triazanonadecan-19-yl)(butyl)amino)-6-(hydroxy(methyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)-1-phenyl-2,6,9-trioxa-3-azaundecan-11-yl)amino)-6-(hydroxy(methyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)(butyl)amino)propionsäure (56)



In trockenem DCM (15 mL) wurden Di-tert-butyl (((S)-6-amino-1-(tert-butoxy)-1-oxohexan-2-yl)carbamoyl)-L-glutamat (**45**) (270 mg, 0,55 mmol, 1,00 Äq.) und Bis(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl) 3,3'-(((1,14-diphenyl-2,6,9,13-tetraoxa-3,12-diazatetradecan-3,12-diyl)bis(6-(hydroxy(methyl)amino)-

1,3,5-triazin-4,2-diyl))bis(butylazandiyl))-dipropionat (558 mg, 0,55 mmol, 1,00 Äq.) für 23 h bei RT gerührt. Die org. Phase wurde mit 10%iger Zitronensäure (1 x 40 mL) und gesättigter NaCl. Lösung (1 x 40 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand über FC (DCM/MeOH 5%) aufgereinigt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, der Rückstand in Aceton aufgenommen und zentrifugiert. Der Überstand wurde abgenommen und das

5. Experimentaltteil

Lösungsmittel entfernt. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten (490 mg, 65%). Das NMR-Spektrum zeigt eine Verbindung aus dem Chelator und dem Pharmakophor.

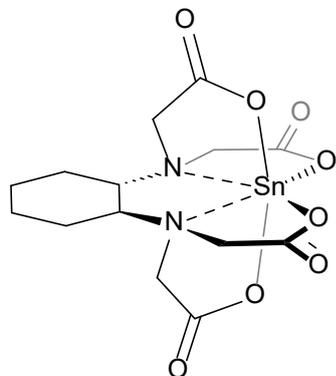
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,45 – 7,26 (m, 10H), 5,48 – 5,06 (m, 2H), 5,00 (d, $J=5,1$, 4H), 4,38 – 4,18 (m, 2H), 3,98 – 3,41 (m, 22H), 3,46 – 3,27 (m, 7H), 2,79 (d, $J=2,4$, 2H), 2,64 (q, $J=5,5$, 2H), 2,50 (t, $J=6,8$, 2H), 2,31 (dqt, $J=10,1$, 7,9, 3,4, 3H), 2,05 (ddq, $J=13,8$, 4,9, 3,4, 1H), 1,62 – 1,11 (m, 46H), 0,98 – 0,82 (m, 7H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 172,88, 172,51, 172,39, 172,26, 171,58, 168,22, 167,77, 166,50, 165,19, 164,39, 158,50, 157,65, 157,32, 157,17, 136,07, 135,84, 129,31, 129,26, 129,12, 129,03, 128,78, 128,65, 128,47, 128,40, 82,53, 82,40, 82,17, 81,91, 81,65, 81,44, 80,56, 76,90, 76,84, 70,40, 70,00, 67,85, 67,75, 67,38, 67,02, 63,64, 53,38, 53,24, 53,13, 52,94, 51,73, 49,65, 49,43, 47,63, 47,53, 47,21, 44,27, 43,96, 43,70, 39,10, 38,89, 37,66, 37,21, 36,92, 36,83, 35,70, 35,46, 33,96, 33,40, 33,16, 33,00, 32,89, 32,60, 32,29, 31,93, 31,78, 31,69, 31,06, 30,39, 30,31, 30,18, 29,96, 29,81, 29,12, 28,68, 28,54, 28,43, 28,22, 28,18, 28,13, 28,10, 28,00, 27,19, 22,43, 22,36, 21,58, 20,25, 15,54, 14,10, 14,07, 13,15.

LRMS: berechnet für $\text{C}_{66}\text{H}_{106}\text{N}_{15}\text{O}_{16}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1364,79 gefunden 1364,80 (+0,007)

Syntheseveruche Sn-Referenzverbindungen

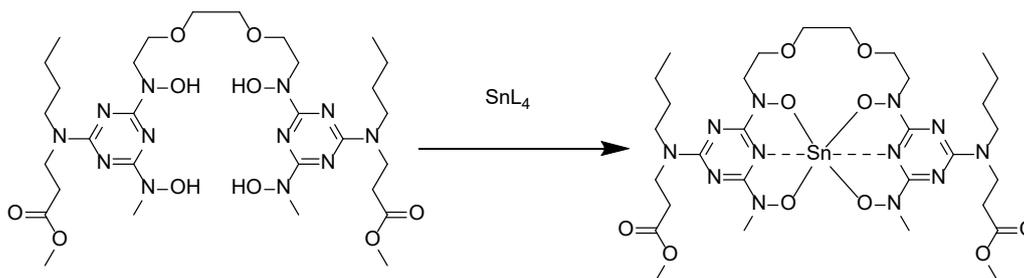
2,2',2'',2'''-(((1S,2S)-cyclohexan-1,2-diyl)bis(azantriyl))tetraacetat stannan(IV) (Sn(cdto)) (57)



In trockenem MeOH (50 mL) wurde CDTA (4,00 g, 11,0 mmol, 1,00 Äq.) und DIPEA (5,68 g, 7,65 mL, 44,0 mmol) 4,00 Äq.) vorgelegt. Dazu wurde SnCl_4 hinzugegeben. Die Lösung wurde für 2 d unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen wurde der entstandene Feststoff abfiltriert. Der Feststoff wurde getrocknet (1,57 g).

LRMS: berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_8\text{Sn}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 463,02 gefunden 462,95 (-0,143 ‰)

Syntheseversuche Sn(BHT)-Komplexe (58)



29 (1,00 Äq) und SnL₄ (1,00 Äq.) wurden in trockenem Lösungsmittel gelöst. In der Nachfolgenden Tabelle 13 sind die weiteren Reaktionsbedingungen aufgeführt.

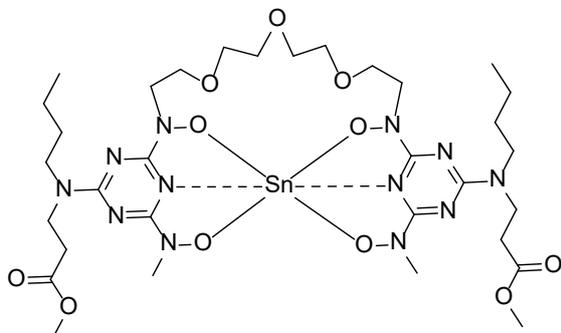
Berechnet für SnL (C₃₀H₅₁N₁₂O₁₀Sn) [M+H]⁺: 859,29; berechnet für SnLCl(n-Butyl) (C₃₄H₆₁ClN₁₂NaO₁₀Sn)[M+Na]⁺=975,32.

Tabelle 13: Ausgewählte Reaktionsbedingungen für die Synthese der Sn-Referenzverbindungen.

m(L) [mg]	SnL ₄	Lösungsmittel	Additiv (4 Äq.)	T °C	Sn(L) in MS
108	SnCl ₄	DCM	DIPEA	RT	-
100	SnCl ₄	THF	DIPEA	RT	-
100	SnCl ₄	MeOH	NET ₃	RT	-
100	SnCl ₄	THF	AgOTf	RT	-
100	SnCl ₄	THF	NaOH	RT	-
100	SnCl ₄	MeOH	AgOTf	RT	-
100	SnCl ₄	MeOH	NaOH	RT	-
50	SnCl ₂ (n-Butyl) ₂	DCM	-	Rückfluss	975,43
50	SnCl ₂ (n-Butyl) ₂	THF	-	Rückfluss	975,44
50	SnCl ₂ (n-Butyl) ₂	MeOH	-	Rückfluss	975,48
50	SnCl ₂ (n-Butyl) ₂	DCM	DIPEA	Rückfluss	975,45
50	SnCl ₂ (n-Butyl) ₂	THF	DIPEA	Rückfluss	975,43
50	SnCl ₂ (n-Butyl) ₂	MeOH	DIPEA	Rückfluss	975,44
50	SnCl ₂ (n-Butyl) ₂	EtOH		Rückfluss	975,47
50	SnCl ₂ (n-Butyl) ₂	EtOH	DIPEA	Rückfluss	975,45

5. Experimentalteil

Dimethyl 3,3'-((((((oxybis(ethane-2,1-diyl))bis(oxy))bis(ethane-2,1-diyl))bis(hydroxoazandiyl))bis(6-(hydroxo(methyl)amino)-1,3,5-triazin-4,2-diyl))bis(butylazandiyl))dipropionat)stannan(IV) (**59**)



In Dioxan (10 mL) wurden $\text{SnCl}_2(\text{n-Butyl})_2$ (89 mg, 0,292 mmol, 1,00 Äq.), DIPEA (151 mg, 0,2 mL; 1,17 mmol, 4,00 Äq.) und **30** (230 mg, 0,292 mmol, 1,00 Äq.) und DIPEA (151 mg, 0,2 mL; 1,17 mmol, 4,00 Äq.) für 3 d unter Rückfluss gerührt. In der MS konnte kein Produkt identifiziert werden.

5.3 Bestimmung des pKs-Wertes

Die Liganden wurde in einem Lösungsmittelgemisch (LM) aus MeOH und H_2O gelöst. Anschließend wurden die Liganden gegen eine 0,1 M HCl- oder 0,1 M NaOH-Maßlösung titriert. Die Titration wurde in 0,2 bzw. 0,5 mL Schritten durchgeführt. Nach jeder Volumenzugabe wurde der pH-Wert bestimmt. Aus den erhaltenen Graphen wurden die pKs-Werte durch Bestimmung der Wendepunkt mittels graphischer Ableitung bestimmt. In Tabelle 14 sind die Ergebnisse zusammengefasst.

Tabelle 14: Bestimmung der pKs-Werte für die BHT-Liganden.

Ligand	LM: MeOH:H ₂ O [mL]	Einwaage für HCl [mg]	Einwaage für NaOH [mg]	pKs-Werte
16	85:70	21,99	21,90	4,6; 7,0
17	60:60	24,66t	24,49	4,6; 7,2
18	50:50	24,20	24,00	5,0; 7,1; 9,4
19	60:60	29,16	28,93	4,9; 7,8
29	110:60	57,27	57,07	4,6; 5,6; 8,9

5.4 Radiochemie

Allgemein wurden Radiomarkierungsreaktionen in Wheaton V-Vials, versehen mit einem PTFE-Magnetrührfisch und verschlossen mittels Silikonseptum, durchgeführt. Die Reaktionsgefäße wurden in einem Aluminiumblock mit passenden Bohrlöchern unter Rühren erwärmt. Die angegebenen Reaktionstemperaturen entsprechen der Temperatur des Heizblocks. Radio-DC-Platten wurden bei Kammersättigung entwickelt. Die Identität des Produkts wurde durch den Vergleich des Rf-Wertes des Standards unter identischen Bedingungen mit den Aktivprodukten bestimmt. Die Startlinie und Laufmittelfront wurden nach der Entwicklung der Platte am Rand mit verdünnter Aktivitätslösung markiert.

Radiochemischer Umsatz (RCU):

Zur Bestimmung des RCU mittels DC wurde die Aktivitätsverteilung auf der Platte gemessen und alle detektierten Komponenten einer Bahn integriert. Die RCU ergibt sich aus dem Quotienten der Counts im Produktpeak, sowie der Gesamt-counts aller integrierten Peaks. Eine Zerfallskorrektur ist aufgrund der parallelen Messung über die gesamte Platte nicht erforderlich.

Zur Bestimmung des RCU mittels HPLC wurde ein Probenaliquot auf die HPLC injiziert. Dabei wurde mindestens das dreifache Volumen der Probenschleife injiziert. Die Bestimmung der Gesamtaktivität des Aliquotes erfolgte über das zusätzliche HPLC-Ventil, wobei ein zweites, gleich großes Aliquot an der Säule vorbei, direkt in den Radiodetektor transportiert wurde und so verlustfrei detektiert. Diese Referenzinjektion erfolgte in der Regel direkt, nachdem die Probe auf die Säule injiziert wurde, der Referenzpeak eluiert daher innerhalb der Totzeit. Die Fläche der Produkte sowie des Referenzpeaks wurden aufgrund ihrer unterschiedlichen Retentionszeiten auf den Zeitpunkt $t_R=0$ zerfallskorrigiert. Der RCU ist der Quotient aus der zerfallskorrigierten Fläche des Produktes und des Referenzpeaks. Die Reaktionsmischung wurde in der Regel vor der Injektion mit dem HPLC-Eluens (min. 1:1) verdünnt. Dadurch werden Retentionszeitunterschiede auf Grund von Matrixeffekten verringert, insbesondere bei HPLC-Eluenten mit Additiven ist dies notwendig.

5. Experimentalteil

Aktivitätsausbeute und Radiochemische Ausbeute

Zur Bestimmung der Aktivitätsausbeute wurde das Radioprodukt auf geeignete Weise (SPE, Extraktion) isoliert. Anschließend wurde die isolierte Aktivität ins Verhältnis zur Startaktivität gesetzt. Für die RCA wurde die isolierte Aktivität durch Zerfallskorrektur auf einen gemeinsamen Zeitpunkt ins Verhältnis zur eingesetzten Startaktivität gesetzt.

5.4.1 Herstellung von radioaktiven Nukliden

⁴⁵Ti:

⁴⁵Ti wurde über die Kernreaktion $^{45}\text{Sc}(p,n)^{45}\text{Ti}$ hergestellt. Dafür wurde für 30-120 min, bei einem Protonenstrahlstrom von 1 μA (oder 2 μA) bei 16.5 MeV am BC 1710 (INM-5, Forschungszentrum Jülich) bestrahlt. Als Targetmaterial wurde Sc-Ingots (99,9% Reinheit) verwendet. Dieses wurden zu Platten mit einer Dicke von ca. 0,6 mm gewalzt. Anschließend wurden runde Plättchen mit einem Durchmesser von 13 mm aus der Platte gestanzt. Diese wurden in einen Kupfer-Halter gelegt. Für Versuche mit ⁴⁴Sc als Indikator für den Sc-Anteil wurden die Plättchen direkt bestrahlt (EOB: $A(^{44}\text{Sc} + ^{45}\text{Ti}) = \sim 1000 \text{ MBq}$ (⁴⁵Ti:⁴⁴Sc 4:1). Andernfalls wurde auf das Sc-Target eine Ni- oder Cu-Degraderfolie (Dicke: 250 μm , Durchmesser: 13 mm) gelegt und anschließend bestrahlt (EOB: $A(^{45}\text{Ti}) = \sim 330 \text{ MBq}/\mu\text{Ah}$). Nach der Bestrahlung wurde das Target nach 45 -90 min von der Targetstation des Zyklotrons abgenommen.

^{117m}Sn:

^{117m}Sn wurde über die Kernreaktion $^{\text{nat}}\text{Cd}(\alpha,xn)^{117\text{m}}\text{Sn}$ hergestellt. Dafür wurde für 1 h bzw. 45 min, bei einem α -Strahlstrom von 1 bzw. 10 μA bei 30 MeV am IBA CYCLONE 30XP (INM-5, Forschungszentrum Jülich) bestrahlt. Als Targetmaterial wurde Cd-Folie (99,99% Reinheit, Dicke: 50 μm bzw. 250 μm) verwendet. Aus dieser Folie wurden runde Plättchen mit einem Durchmesser von 13 mm aus der Folie gestanzt. Diese wurden in einen Kupfer-Halter gelegt. Das bestrahlte Target wurde nach 1 d aus der Targetstation genommen. Bei der Bestrahlung mit dem 50 μm ^{nat}Cd-Target (1,00 h, 1 μA) wurden 21 kBq (EOB) ^{117m}Sn erhalten und bei der Bestrahlung des 250 μm ^{nat}Cd-Target (0,75 h, 10 μA) wurden 109 kBq (EOB) erhalten.

Tabelle 15: ^{117m}Sn -Ausbeute bei der Bestrahlung von ^{nat}Cd bezogen auf das Ende der Bestrahlung (EOB).

d(Cd-	Bestrahlung	$A_{\text{EOB}}(^{117m}\text{Sn})$ [kBq]
50 μm	1 μA ; 1 h	$19,1 \pm 1,0$
250 μm	10 μA ; 0,75 h	$108,7 \pm 9,0$

5.4.2 Radiochemische Trennungen

Thermochromatographie:

Die Thermochromatographie-Apparatur wurde zur Vorbereitung 3-mal evakuiert ($\sim 1,5 \times 10^{-3}$ mbar) und 3 x mit Argon geflutet. Währenddessen wurde die Apparatur bei 400 -650°C ausgeheizt. Anschließend wurde die Sc-Abscheidungsstrecke mit einem Heizband versehen. Danach wurde das bestrahlte Sc-Target von der Degradierfolie getrennt und unter Gegenstrom in die Apparatur auf einem Keramikschieffchen platziert. Dann wurde die Apparatur mit Ar gespült (100 mL/min), der Hahn zu den Auffangflaschen geöffnet und der Ofen auf 900°C erhitzt. Das Auffanggefäß wurde mit einem Aceton/Trockeneis-Gemisch auf -78°C gekühlt. Das Schutzgas wurde auf He gestellt und für 10 min gespült. Dann wurde der Gasdurchfluss auf ein Cl_2 :He-Gemisch (ml/min) umgestellt. Der Trennungsfortschritt wurde mit einem Geiger-Müller-Zählrohr bzw. Dosis-Leistungsmessgerät überprüft. Nach Beendigung der Trennung wurde der Cl_2 -Zufuhr geschlossen und die Apparatur mit He-geflutet. Das Kühlbad wurde durch eine o-Xylol/Trockeneis-Mischung (-30°C) ausgetauscht. Restlichen Cl_2 wurde mit einem He-Strom (150 mL/min; ~ 5 min) über das Septum des Auffanggefäßes ausgetrieben. Das erhaltene $^{45}\text{TiCl}_4$ kann für die weiteren Radiomarkierungen ohne weitere Aufreinigungsschritte verwendet werden.

5. Experimentaltteil

Tabelle 16: Aktivitäts- und radiochemische Ausbeute der thermochromatographischen Trennung von ^{45}Ti . RCA d.c. bezogen auf Aktivitätsmessung des Targets. Targetmessung und Beginn der Trennung stimmen zeitlich nicht überein (30-130 min Versatz). Ausbeute Im Targetgefäß konnte erst nach der Radiomarkierung gemessen werden. *Bestrahlung ohne Degradierfolie, nur theoretische ^{45}Ti Aktivität angegeben.

A₀ [MBq]	Dauer [min]	A [MBq]	AA [%]	RCA [%]
321*	165	24,3	7,6	15,7
211	145	20,0	9,5	18,3
95	145	3,5	3,7	7,4
277	125	14,2	5,1	8,8
337	110	34,0	10,0	22,2
83	105	8,2	9,9	20,5
154	125	32,4	21,0	45,4
302	100	22,4	18,3	22,0
155	85	15,8	10,2	23,7
278	95	17,2	6,2	11,1
215	100	18,9	8,8	17,9
198	85	21,7	110	18,5
470	85	38,6	8,2	17,1
448	105	81,0	18,1	42,0
253	100	51,6	20,4	48,3
553	105	133,5	24,1	47,4

Ionenchromatographie: ^{45}Ti

Die Durchführung ist im Anhang in der „Supporting Information“ beschrieben.

Ionenchromatographie: $^{117\text{m}}\text{Sn}$

Das bestrahlte Target wurde in 5 mL 2.5 M HCl [(+2% HNO₃ (69%ig))] gelöst. Für die Trennung wurde in eine 1 mL Chromabond®- Säule Zr-Resin® gefüllt. Die Säule wurde mit der HCl/HNO₃-Lösung konditioniert. Anschließend wurde die Targetlösung auf die Säule gegeben. Die Säule wurde mit HCl/HNO₃-Lösung und H₂O gewaschen. Anschließend wurde mit 0.1 M Oxalsäure-Lösung (pH=2.8). Alle 3 Phasen wurden mittels γ -Spektroskopie analysiert.

Tabelle 17: Trennung von ^{117m}Sn . Zusammenfassung der Durchführungsbedingungen.

d(Cd-Target)	t(Auflösen)	Zr-Resin [®] .	V(HCl/HNO ₃ -Lösung)	V(H ₂ O)	Elutionslösung
50 µm	3 min	50 mg	2,5 mL	1,0 mL	0.1 M Oxalsäure; 1,5mL
250 µm	2 h	130 mg	5,0 mL	5,0 mL	0.1 M Oxalsäure / 20% MeOH; 2,5 mL

Tabelle 18: Zerfallskorrigierte radiochemische Ausbeute der Trennung von ^{117m}Sn .

d(Cd-Target)	A ₀ [kBq]	A _{iso} [kBq]	RCA
50 µm	4,77±0,25	2,78±0,18	58,3
250 µm	27,2±2,3	16,2±1,4	59,7

5.4.3 Radiomarkierungen

5.4.3.1 Ausgangsstoff [^{45}Ti]TiCl₄

Die verwendeten Liganden (1 Äq.) und DIPEA (2-4 Äq.) wurden in trockenem DMF oder THF unter Schutzgas gelöst. Als Gefäß dienten ausgeheizte Reaktoren (V-Vials) mit Septum, welche mit Hilfe einer Schlenkline unter Schutzgas gesetzt wurden.

Methode 1: Die Lösung wurde direkt in das Auffanggefäß des Thermochromatographie-Systems gegeben und mit Hilfe eines Ar-Stroms durchmischt.

Methode 2: Alternativ wurde [^{45}Ti]TiCl₄ in THF (2-5 mL) gelöst und mit Hilfe einer Spritze zu der Liganden-Lösung gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde mit Hilfe eines magnetischen Rührfisch und Magnetrührer durchmischt.

Nach Beendigung der Reaktion wurde zu der Lösung H₂O oder das HPLC-Laufmittelgemisch (gleiches Volumen, wie Reaktionsvolumen) gegeben.

5. Experimentalteil

Tabelle 19: Reaktionsbedingungen für die Komplexierung von [⁴⁵Ti]TiCl₄. #NP-DC (MeOH/DCM 5%); *RP-DC (H₂O/ACN 50%); Radio-HPLC (Luna HILIC (Amin-Form), 95% ACN/5% NH₄OAc-Puffer (pH=5,8)).

Nr.	Ligand	m	Methode:	T [°C]	T [min]	RCU [%]
1	CDTA	2,5 mg	1	23	5	13
2	CDTA	2,5 mg	1	60	20	35
3	CDTA	1,0 mg	1	23	30	47
4	CDTA	1,0 mg	1	70	30	68±2
5	CDTA	1,0 mg	1	70	45	97
6	CDTA	1,0 mg	1	23	45	92±2
7	CDTA	1,0 mg	1	37	45	96±3
8	17	200 µg	1	23	120	53 [#]
9	17	100 µg	1	23	120	40 [#]
10	17	500 µg	1	23	45	0*
11	17	250 µg	1	23	45	0*
12	17	250 µg	1	23	45	0*
13	17	500 µg	1	23	75	0*
14	17	500 µg	1	23	75	0*
15	17	500 µg	1	23	75	0*
16	17	500 µg	1	23	75	0*
17	17	400 µg	1	50	20	69 [†]
18	17	400 µg	1	50	30	20 [#]
19	17	400 µg	1	50	35	12 [#]
20	17	300 µg	1	50	15	90 [#]
21	17	200 µg	1	50	15	66 [†]
22	17	150 µg	1	23	15	29 [†]
23	CDTA	1,0 mg	2	23	45	RCA bestimmt, vgl. Tabelle 10
24	CDTA	1,0 mg	2	23	45	RCA bestimmt, vgl. Tabelle 10

5.4.3.2 Ausgangsstoff ⁴⁵Ti in Oxalsäure

Die verwendeten Liganden (1.00-4.00 mg) wurden in Methanol (1.00-2.00 mL) gelöst. Aus diesen Stammlösungen wurden entsprechende Aliquote in Reaktoren vorgelegt. Dazu wurde die ⁴⁵Ti-haltige Lösung (300 µL-1200µL) hinzugegeben und für 5-70 min

gerührt bei Temperaturen (22-60 °C). Nach Ablauf der Reaktionszeit wurden 150 μL der Reaktionsmischung mit 150 μL des entsprechenden HPLC-Laufmittels vermischt und mittels Radio-HPLC analysiert.

Tabelle 20: Reaktionsbedingungen und radiochemische Umsatz bei der Komplexierung von ^{45}Ti mit den BHT-Liganden.

Nr.	Ligand	n [nmol]	V (^{45}Ti) [μL]	T [$^{\circ}\text{C}$]	T [min]	RCU
1	16	500	300	23	20	20
2	16	500	300	23	20	16
3	16	500	300	23	20	24
4	17	500	300	23	20	60
5	17	500	300	23	20	58
6	17	500	300	23	20	56
7	17	500	300	23	30	36
8	17	500	300	23	70	10
9	18	500	300	23	25	19
10	18	500	300	60	25	35
11	18	500	300	23	20	47
12	19	500	300	23	10	61
13	19	500	300	23	60	68
14	19	250	300	23	20	45
15	19	100	300	23	20	37
16	19	500	300	60	10	32
17	19	500	300	23	20	57
18	19	500	300	23	20	46
19	19	500	300	23	20	25
20	19	500	300	23	20	34
21	29	250	300	23	5	100
22	29	250	300	23	5	95
23	29	100	300	23	5	86
24	29	100	300	23	5	87
25	29	100	300	23	5	85
26	29	100	300	23	5	93
27	29	100	300	23	5	99
28	29	100	300	23	5	100
29	29	50	300	23	5	97

5. Experimentalteil

30	29	50	300	23	5	93
31	29	50	300	23	5	89
32	29	25	300	23	5	83
33	29	25	300	23	5	90
34	29	25	300	23	5	88
35	29	10	300	23	5	40
36	29	10	300	23	5	60
37	29	10	300	23	5	39
38	29	5	300	23	5	21
39	29	5	300	23	5	11
40	29	5	300	23	5	21
41	29	5	300	23	15	37
42	29	5	300	23	15	18
43	29	5	300	23	15	38
44	29	1	300	23	5	19
45	29	1	300	23	5	18
46	29	1	300	23	5	11
47	30	100	450	23	5	76
48	30	100	300	23	5	86
49	30	100	300	23	5	86

5.4.3.3 Ausgangsstoff ^{117m}Sn in Oxalsäure

Die verwendeten Liganden (1.00-8.00 mg) wurden in Ethanol oder DMSO (1.00-2.00 mL) gelöst. Aus diesen Stammlösungen wurden entsprechende Aliquote in Reaktoren vorgelegt. Dazu wurde die ^{117m}Sn -haltige Lösung (300 μL -600 μL) hinzugegeben und für 5-30 min gerührt bei Temperaturen (23-60 °C). Bei Reaktionen mit erhöhten Temperaturen wurde der Reaktor mit einem Silikonseptum verschlossen.

Tabelle 21: Reaktionsbedingungen für die Komplexierung von ^{117m}Sn .

Ligand	n [nmol]	V(^{117m}Sn) [μL]	T [$^{\circ}\text{C}$]	t	Anmerkung	RCU [%]
29	1000	250	23	30 min		0
29	1000	250	70	30 min		0
29	1000	250	23	16 h	LM verdampft, in DCM aufgenommen	9
29	1000	250	70	16 h		0
29	1000	300	70	8 h	+250 μL PBS- Puffer pH=7.4	0
29	1000	300	23	130		0
29	1000	300	23	130	DMSO	0
29	250	750	70	3 d		0
30	1000	300		130	DMSO	0
CDTA	2200	750	70	3 d	4 Äq. DIPEA	99%
CDTA	2200	750	70	8 d	Rkt. für 5 d weiter gerührt	15%

5.4.3.4 Isolierung von ^{45}Ti -Komplexen



Das Reaktionsgemisch wurde in einen Reaktor überführt. Die Lösung wurde fast bis zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde in H_2O (500 μL) aufgenommen. Und der Reaktor mit H_2O (2x250 μL) gespült. Die Lösung wurde auf eine C-18-Kartusche (820 mg Silica) gegeben. Dann wurde die Säule mit H_2O (1 mL) und das Produkt mit $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ 10% (2,5 mL) eluiert. Das Eluat wurde in 0,5 mL Fraktionen gesammelt. Die Fraktionen 1 & 2 wurden in einen Reaktor überführt und die Lösung bis fast zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde in einem $\text{H}_2\text{O}/\text{DMSO}$ -Gemisch (4:1, 50 μL) aufgenommen und wurde für weitere Tests verwendet.

5. Experimententeil

Tabelle 22: Isolierungsausbeute des $^{45}\text{Ti}(\text{cdta})$ -Komplexes.

A₀ [MBq]	A_{iso} [MBq]	AA [%]
5,70	2,96	52
133,5	68,0	51

^{45}Ti -BHT-Komplexe

Zu der Reaktionslösung wurde DCM (2 mL) hinzugegeben. Die Mischung wurde 5-20 min bei RT gerührt. Anschließend wurde die wässrige Phase abgenommen und die DCM-Phase in einen neuen Reaktor überführt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

Tabelle 23: Isolierungsausbeute der ^{45}Ti -Komplexe

^{45}Ti]L_n	T [min]	A₀ [MBq]	A_{iso} [MBq]	AA [%]
16 n=2	25	14,3	5,15	36
17 n=2	25	12,8	5,12	40
19 n=2	20	2,26	1,94	86
19 n=2	20	13,9	11,7	84
29 n=1	10	2,10	1,24	59
29 n=1	20	73,0	59,2	81
29 n=1	15	11,6	7,36	63
30 n=1	25	11,8	9,44	80

5.4.4 Bestimmung der Trägerkonzentration

Der Ti-Komplex (1-2 μmol) wurde in 2 mL des Laufmittelgemischs (75% Hexan / 25% (DCM/5%MeOH) gelöst. Davon wurde eine Verdünnungsreihe hergestellt, in dem 500 μL der Lösung entnommen wurde und auf 1000 μL aufgefüllt wurde. Von jeder Lösung wurde ein Aliquot auf die HPLC-Säule (Luna Silica 2) injiziert und die Absorptionsfläche bestimmt. Durch Lineare Regression wurde eine Funktion für die Konzentration in Abhängigkeit der Absorption erhalten.

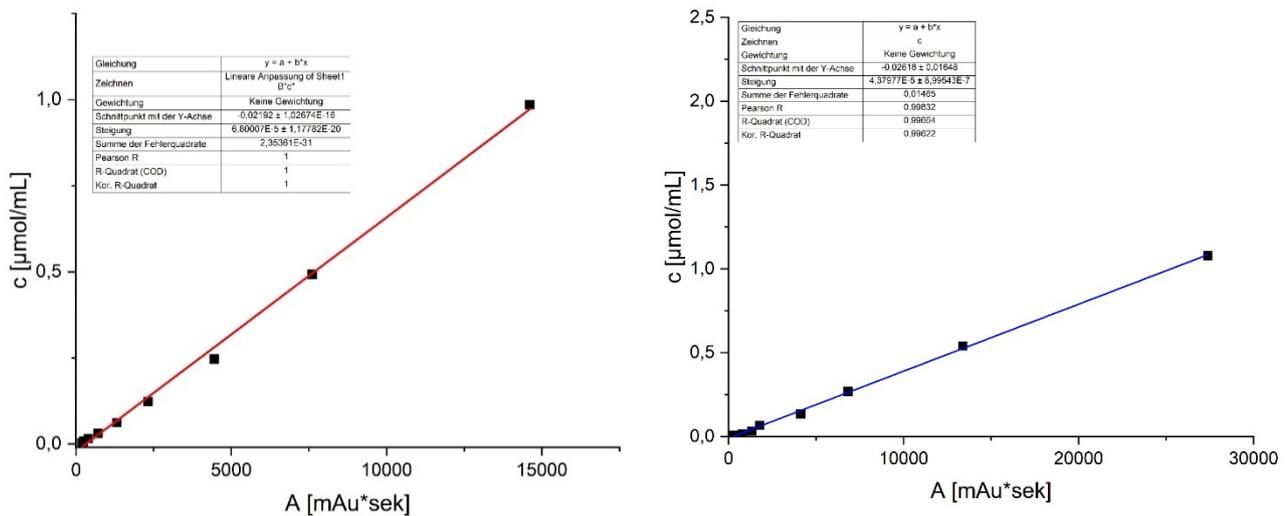


Abbildung 102: Konzentration der Verbindung **35** (rot) und **36** (blau) in Abhängigkeit der UV-Absorption.

	Ti(29)	Ti(30)
UV-Absorption [Au*sek]	917,704	81,729
C [nmol/mL]	13,8	3,6

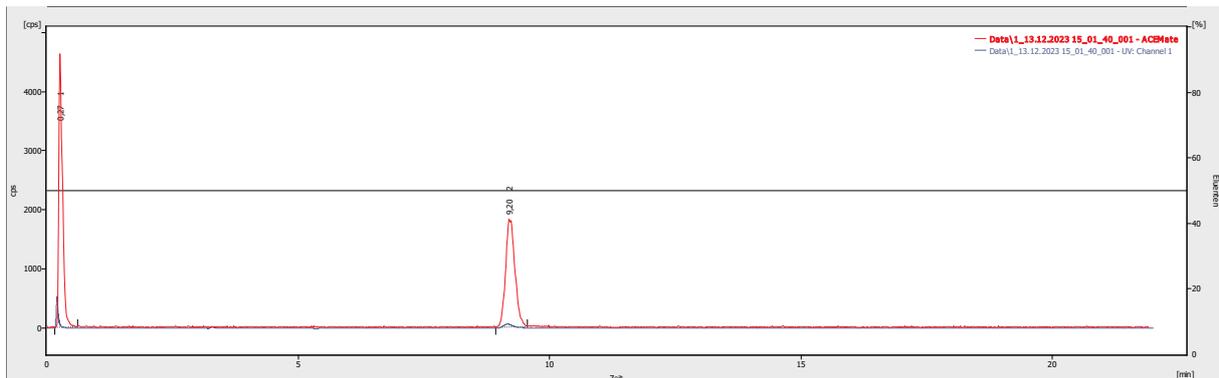


Abbildung 103: Chromatogramm von $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}$ (**29**). HPLC-Methode L.

5. Experimentalteil

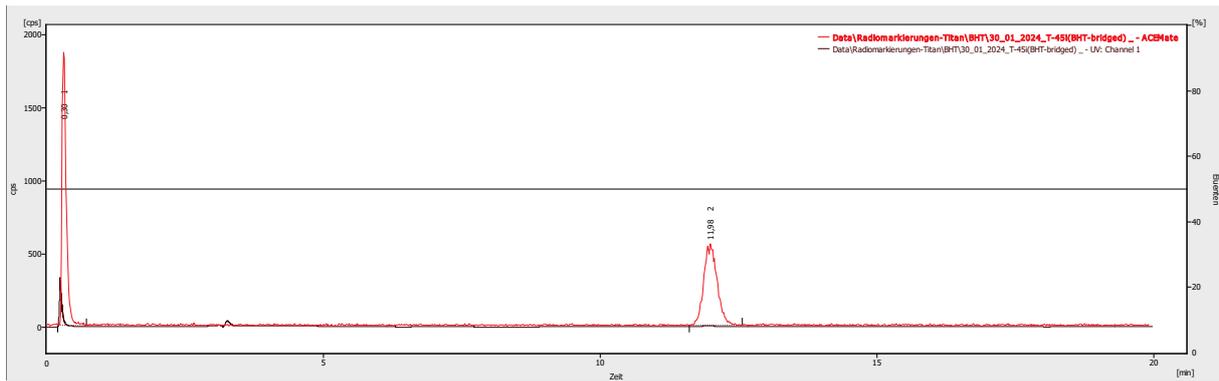


Abbildung 104: Chromatogramm von $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\mathbf{30})$. HPLC-Methode M.

5.4.5 Bestimmung des LogD_{ow} -Wertes

Für die Bestimmung des logD -Wertes wurde das isolierte Produkt in PBS-Puffer (750 μL , $\text{pH}=7.2$) gelöst. Diese Lösung wurde zusammen mit 1-Octanol (750 μL) in einem 2 mL Eppendorf-Gefäß auf einer Schüttelplatte für 1 h geschüttelt. Anschließend wurde von jeder Phase ein Aliquot (20-50 μL) abgenommen und mittels γ -Spektroskopie analysiert. Der logD -Wert wurde durch den Quotienten aus der zerfallskorrigierten Aktivität der 1-Octanol und der PBS-Phase erhalten.

Tabelle 24: Bestimmte LogD_{ow} -Werte der ^{45}Ti -BHT-Komplexe. * $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(18)_2$ konnte nicht isoliert werden, daher Mischung getestet. Hier als Gegenbeispiel für freies ^{45}Ti .

$[^{45}\text{Ti}]$ -Komplex	LogDow
Ti(16) ₂	0,85±0,05
Ti(17) ₂	0,89±0,11
Ti(18)	-1,91±0,38*
Ti(19)	1,55±0,08
Ti(29)	1,28±0,12
Ti(30)	1,36±0,15

5.4.6 Stabilitätstests in PBS-Puffer

$[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\text{cdta})$

Für die Bestimmung der Stabilität wurde das isolierte Produkt in DMSO (50 μL , 8 MBq) gelöst. Danach wurde die Lösung auf 2 mL mit PBS-Puffer (pH=7.2) aufgefüllt. Die Lösung wurde anschließend auf einem Thermoshaker für 4,5 h bei 37°C inkubiert. Bei mehreren Zeitpunkten (1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 4,5 h) wurden Aliquote abgenommen und mittels Radio-DC auf die Radiochemische Reinheit überprüft.

Tabelle 25: $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\text{cdta})$ -Stabilität in PBS-Puffer pH=7,2.

t [h]	RCR [%]
0	100
1	96,9
2	96,3
3	95,1
4	80,8
4,5	78,9

5. Experimententeil

⁴⁵Ti-BHT-Komplexe

Für die Bestimmung der Stabilität wurde das isolierte Produkt in MeOH (100-500 µL) gelöst. Danach wurde die Lösung auf 2 mL mit PBS-Puffer (pH=7.2) aufgefüllt. Die Lösung wurde anschließend auf einer Schüttelplatte für maximal 4 h bei RT inkubiert. Bei mehreren Zeitpunkten (1 h, 2 h, 3 h, 4 h) wurden Aliquote abgenommen und mittels Radio-HPLC auf die Radiochemische Reinheit überprüft. Die zugehörigen Chromatogramme befinden sich im Anhang. Der Anfangswert der RCR wurde als 100% referenziert.

Tabelle 26: Bestimmung der Komplexstabilität in PBS-Puffer bei einer Inkubationszeit von bis zu 4 h bei RT.

[⁴⁵ Ti]TiL _n	RCR(1 h) [%]	RCR(2 h) [%]	RCR(3 h) [%]	RCR(4 h) [%]
L=16 n=2	98,2	96,3	91,8	
L=17 n=2	96,5	94,5	96,1	
L=19 n=2	98,9±1,3	86,6±1,5	84,0±1,6	77,2±2,1
L=29 n=1	99,5±0,5	92,7±3,5	97,0±2,1	96,6±0,9
L=30 n=1	97,4±1,1	94,8±1,3	93,9±0,9	

5.4.7 Stabilitätstests in humanem Blutplasma

Die In-vitro-Stabilität der ⁴⁵Ti-Komplexe wurde in humanem Blutplasma durchgeführt. Dafür wurde frisches, heparinisiertes Blut bei 5°C für 10 min zentrifugiert (300 rpm). Anschließend wurden 600 µL des Blutplasmas in Eppendorf-Gefäße (2 mL) überführt. Das Plasma wurde auf 37°C vorgewärmt (5 min). Anschließend wurden 10 µL Aliquote der ⁴⁵Ti-Komplex-Lösung in DMSO zum Blutplasma hinzugegeben und bei 37°C unter Schütteln inkubiert. Bei jedem Zeitpunkt wurden 100 µL der Blutplasma-Lösung abgenommen und mit 200 µL ACN verdünnt und für 2 min vermischt. Danach wurde die Lösung zentrifugiert (20.000 rpm) und der Überstand abgenommen. Für [⁴⁵Ti]Ti(cdto) wurde die Lösung mit Radio-DC analysiert. Für die Analyse des [⁴⁵Ti]Ti(29)-Komplexes wurde die ACN-Lösung mit dem Laufmittelgemisch verdünnt und mit Radio-HPLC analysiert. Außerdem wurde die Aktivität der gefällten Plasmaproteine bestimmt und mit der anfänglichen Aktivität bestimmt.

Tabelle 27: Bestimmung der In-vitro-Stabilität der Komplexe $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\text{cdta})$ und $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\mathbf{29})$

	$[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\text{cdta})$	$[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\mathbf{29})$
A [MBq]	60	59
V(DMSO) [μL]	30	60
RCR(1 h)	82,5	99,7 \pm 0,3
RCR(2 h)	76,0	98,5 \pm 1,7
RCR(3 h)	70,2	99,8 \pm 0,2
RCR(4 h)	47,8	99,5 \pm 0,3
RCR(5 h)	-	98,2 \pm 2,4
RCR(6 h)	-	99,5 \pm 0,3
RCR(14,5 h)	29,7	-

Tabelle 28: Anteil der ^{45}Ti -Aktivität in den gefällten Blutplasmaproteinen bei In-vitro-Stabilitätstests von $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\mathbf{29})$.

t [h]	Anteil in Proteinfraction
1	14,8
2	7,1
3	8,3
4	12,2
5	16,2
6	7,1

Literaturverzeichnis

- [1] A. K. Shukla, U. Kumar, *J Med Phys* **2006**, 31.
- [2] J. MacHac, *Semin Nucl Med* **2005**, 35, 17–36.
- [3] J. Van Den Hoff, *Amino Acids* **2005**, 29, 341–353.
- [4] M. Politis, P. Piccini, *J Neurol* **2012**, 259, 1769–1780.
- [5] K. K. Ghosh, P. Padmanabhan, C. T. Yang, D. C. E. Ng, M. Palanivel, S. Mishra, C. Halldin, B. Gulyás, *Drug Discov Today* **2022**, 27, 280–291.
- [6] S. S. Gambhir, *Nat Rev Cancer* **2002**, 2, 683–693.
- [7] R. Chakravarty, H. Hong, W. Cai, *Mol Pharm* **2014**, 11, 3777–3797.
- [8] J. Czernin, M. E. Phelps, *Annu. Rev. Med.* **2002**, 53, 89–112.
- [9] P. M. Matthews, E. A. Rabiner, J. Passchier, R. N. Gunn, *Br J Clin Pharmacol* **2012**, 73, 175–186.
- [10] Y. F. Tai, P. Piccini, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **2004**, 75, 669–676.
- [11] A. Amgheib, R. Fu, E. O. Aboagye, *Pharmaceutics* **2022**, 14, 2040–2071.
- [12] J. Jung, B.-C. Ahn, *Brain Tumor Res Treat* **2018**, 6, 47.
- [13] S. M. Qaim, B. Scholten, I. Spahn, B. Neumaier, *Radiochim Acta* **2019**, DOI 10.1515/ract-2019-3154.
- [14] P. Zanzonico, *Semin Nucl Med* **2004**, 34, 87–111.
- [15] M. Kirsch, S. Wannez, A. Thibaut, S. Laureys, J. François Brichant, V. Bonhomme, *Int Anesthesiol Clin* **2016**, 54, 109–128.
- [16] J. Rong, A. Haider, T. E. Jeppesen, L. Josephson, S. H. Liang, *Nat Commun* **2023**, 14, DOI 10.1038/s41467-023-36377-4.

- [17] W. Jiang, Y. Chalich, M. J. Deen, *Sensors (Switzerland)* **2019**, *19*, DOI 10.3390/s19225019.
- [18] Z. Li, P. S. Conti, *Adv Drug Deliv Rev* **2010**, *62*, 1031–1051.
- [19] J. Rong, A. Haider, T. E. Jeppesen, L. Josephson, S. H. Liang, *Nat Commun* **2023**, *14*, DOI 10.1038/s41467-023-36377-4.
- [20] S. R. Cherry, *J Clin Pharmacol* **2001**, *41*, 482–491.
- [21] J. Lau, E. Rousseau, D. Kwon, K. S. Lin, F. Bénard, X. Chen, *Cancers (Basel)* **2020**, *12*, DOI 10.3390/cancers12051312.
- [22] F. B. Payolla, A. C. Massabni, C. Orvig, *Ecletica Quimica* **2019**, *44*, 11–19.
- [23] F. Rösch, M. Martin, *J Radioanal Nucl Chem* **2023**, *332*, 1557–1576.
- [24] F. H. Fahey, F. D. Grant, J. H. Thrall, *EJNMMI Phys* **2017**, *4*, DOI 10.1186/s40658-017-0182-7.
- [25] R. B. Den, D. George, C. Pieczonka, M. McNamara, *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials* **2019**, *42*, 399–406.
- [26] N. Pfannkuchen, M. Meckel, R. Bergmann, M. Bachmann, C. Bal, M. Sathekge, W. Mohnike, R. P. Baum, F. Rösch, *Pharmaceuticals* **2017**, *10*, DOI 10.3390/ph10020045.
- [27] J. M. S. P. Quirijnen, S. H. Han, B. A. Zonnenberg, J. M. H. de Klerk, A. D. van het Schip, A. van Dijk, H. F. J. ten Kroode, G. H. Blijham, P. P. van Rijk, *The Journal of Nuclear Medicine* **1996**, *37*, 1511–1515.
- [28] A. M. Østergaard, S. S. Langaa, M. H. Vrist, F. H. Mose, J. N. Bech, C. A. Fynbo, J. Theil, J. A. Ejlersen, *Clin Physiol Funct Imaging* **2021**, *41*, 488–496.
- [29] G. Treglia, C. Caldarella, E. Saggiorato, L. Ceriani, F. Orlandi, M. Salvatori, L. Giovanella, *Endocrine* **2013**, *44*, 70–78.

Literaturverzeichnis

- [30] J. M. Van Dodewaard-De Jong, J. M. H. De Klerk, H. J. Bloemendal, B. P. J. Van Bezooijen, M. J. De Haas, R. H. Wilson, J. M. O'Sullivan, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **2011**, *38*, 1990–1998.
- [31] C. A. Hoffnagel, J. de Kraker, R. A. Valdés Olmos, P. A. Voûte, *Nucl Med Commun* **1994**, *15*, 712–717.
- [32] M. Eiber, S. G. Nekolla, T. Maurer, G. Weirich, H. J. Wester, M. Schwaiger, *Abdom Imaging* **2015**, *40*, 1769–1771.
- [33] F. Rösch, R. P. Baum, *Dalton Transactions* **2011**, *40*, 6104–6111.
- [34] G. Crişan, N. S. Moldovean-Cioroianu, D. G. Timaru, G. Andrieş, C. Căinap, V. Chiş, *Int J Mol Sci* **2022**, *23*, DOI 10.3390/ijms23095023.
- [35] F. Lodi, C. Malizia, P. Castellucci, G. Cicoria, S. Fanti, S. Boschi, *Nucl Med Biol* **2012**, *39*, 447–460.
- [36] S. Vallabhajosula, *Semin Nucl Med* **2011**, *41*, 283–299.
- [37] L. Zimmer, A. Luxen, *Neuroimage* **2012**, *61*, 363–370.
- [38] J. Puttemans, T. Lahoutte, M. D'huyvetter, N. Devoogdt, *Pharmaceutics* **2019**, *11*, DOI 10.3390/pharmaceutics11080376.
- [39] J. Bolcaen, J. Kleynhans, S. Nair, J. Verhoeven, I. Goethals, M. Sathekge, C. Vandevoorde, T. Ebenhan, *Theranostics* **2021**, *11*, 7911–7947.
- [40] A. Heppeler, S. Froidevaux, H. R. Mäcke, E. Jermann, M. Béhé, P. Powell, M. Hennig, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1974–1981.
- [41] M. Fani, L. Del Pozzo, K. Abiraj, R. Mansi, M. L. Tamma, R. Cescato, B. Waser, W. A. Weber, J. C. Reubi, H. R. Maecke, *Journal of Nuclear Medicine* **2011**, *52*, 1110–1118.
- [42] S. M. Qaim, *J Radioanal Nucl Chem* **2019**, *322*, 1257–1266.

- [43] S. M. Qaim, B. Scholten, B. Neumaier, *J Radioanal Nucl Chem* **2018**, *318*, 1493–1509.
- [44] A. Steinbrueck, A. C. Sedgwick, J. T. Brewster, K. C. Yan, Y. Shang, D. M. Knoll, G. I. Vargas-Zúñiga, X. P. He, H. Tian, J. L. Sessler, *Chem Soc Rev* **2020**, *49*, 3726–3747.
- [45] P. Spang, C. Herrmann, F. Rösch, *Semin Nucl Med* **2016**, *46*, 373–394.
- [46] L. Lattuada, A. Barge, G. Cravotto, G. B. Giovenzana, L. Teid, *Chem Soc Rev* **2011**, *40*, 3019–3049.
- [47] D. J. Vugts, C. Klaver, C. Sewing, A. J. Poot, K. Adamzek, S. Huegli, C. Mari, G. W. M. Visser, I. E. Valverde, G. Gasser, T. L. Mindt, G. A. M. S. van Dongen, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **2017**, *44*, 286–295.
- [48] M. P. Brett, A. K. John, B. S. Denis, M. W. Jonathan, P. S. Donnelly, *Inorg Chem* **2010**, *49*, 1884–1893.
- [49] M. D. Bartholomä, *Inorganica Chim Acta* **2012**, *389*, 36–51.
- [50] N. C. Okoye, J. E. Baumeister, F. N. Khosroshahi, H. M. Hennkens, S. S. Jurisson, *Radiochim Acta* **2019**, *107*, 1087–1120.
- [51] Ulrich. Müller, *Anorganische Strukturchemie*, Vieweg+Teubner Verlag / GWV Fachverlage, Wiesbaden, **2008**.
- [52] K. Vermeulen, M. Vandamme, G. Bormans, F. Cleeren, *Semin Nucl Med* **2019**, *49*, 339–356.
- [53] H. E. Riedel, *Moderne Anorganische Chemie*, Walter De Gruyter, Berlin, **2007**.
- [54] K. H. Thompson, C. Orvig, *Dalton Transactions* **2006**, 761–764.
- [55] T. J. Wadas, E. H. Wong, G. R. Weisman, C. J. Anderson, *Chem Rev* **2010**, *110*, 2858–2902.

Literaturverzeichnis

- [56] F. L. Thorp-Greenwood, M. P. Coogan, *Dalton Transactions* **2011**, 40, 6129–6143.
- [57] K. Kumar, A. Ghosh, *Bioconjug Chem* **2018**, 29, 953–975.
- [58] M. I. Tsionou, C. E. Knapp, C. A. Foley, C. R. Munteanu, A. Cakebread, C. Imberti, T. R. Eykyn, J. D. Young, B. M. Paterson, P. J. Blower, M. T. Ma, *RSC Adv* **2017**, 7, 49586–49599.
- [59] M. R. Mcdevitt, D. Ma, J. Simon, R. Keith Frank, D. A. Scheinberg, *Applied Radiation and Isotopes* **2002**, 57, 841–847.
- [60] K. Mishiro, H. Hanaoka, A. Yamaguchi, K. Ogawa, *Coord Chem Rev* **2019**, 383, 104–131.
- [61] A. E. Martell, R. J. Motekaitis, E. T. Clarke, R. Delgado, Y. Sun, R. Ma, *Supramol Chem* **1996**, 6, 353–363.
- [62] C. F. Ramogida, J. Pan, C. L. Ferreira, B. O. Patrick, K. Rebullar, D. T. T. Yapp, K. S. Lin, M. J. Adam, C. Orvig, *Inorg Chem* **2015**, 54, 4953–4965.
- [63] L. Lang, W. Li, N. Guo, Y. Ma, L. Zhu, D. O. Kiesewetter, B. Shen, G. Niu, X. Chen, *Bioconjug Chem* **2011**, 22, 2415–2422.
- [64] E. Boros, C. L. Ferreira, J. F. Cawthray, E. W. Price, B. O. Patrick, D. W. Wester, M. J. Adam, C. Orvig, *J Am Chem Soc* **2010**, 132, 15726–15733.
- [65] S. Pastorino, M. Riondato, L. Uccelli, G. Giovacchini, E. Giovannini, V. Duce, A. Ciarmiello, *Curr Radiopharm* **2019**, 13, 63–79.
- [66] J. P. Kunert, M. Müller, T. Günther, L. Stopper, N. Urtz-Urban, R. Beck, H. J. Wester, *EJNMMI Res* **2023**, 13, DOI 10.1186/s13550-022-00942-7.
- [67] E. Plhak, C. Pichler, E. Gößnitzer, R. M. Aigner, H. Kvaternik, *Molecules* **2023**, 28, DOI 10.3390/molecules28020577.
- [68] A. Boschi, L. Uccelli, P. Martini, *Applied Sciences (Switzerland)* **2019**, 9, DOI 10.3390/app9122526.

- [69] M. Schottelius, A. Wurzer, K. Wissmiller, R. Beck, M. Koch, D. Gorpas, J. Notni, T. Buckle, M. N. Van Oosterom, K. Steiger, V. Ntziachristos, M. Schwaiger, F. W. B. Van Leeuwen, H. J. Wester, *Journal of Nuclear Medicine* **2019**, *60*, 71–78.
- [70] S. Robu, M. Schottelius, M. Eiber, T. Maurer, J. Gschwend, M. Schwaiger, H. J. Wester, *Journal of Nuclear Medicine* **2017**, *58*, 235–242.
- [71] M. Benešová, U. Bauder-Wüst, M. Schäfer, K. D. Klika, W. Mier, U. Haberkorn, K. Kopka, M. Eder, *J Med Chem* **2016**, *59*, 1761–1775.
- [72] M. Goel, M. K. Mishra, D. Kumar, *Chemical Biology LETTERS Recent Advances in Targeted Radionuclide Therapy for Cancer Treatment*, **n.d.**
- [73] H. Eldar-Finkelman, M. Eisenstein, *Peptide Inhibitors Targeting Protein Kinases*, **2009**.
- [74] J. A. Jackson, I. N. Hungnes, M. T. Ma, C. Rivas, *Bioconjug Chem* **2020**, *31*, 483–491.
- [75] S. F. Askari Rizvi, H. Zhang, *Eur J Med Chem* **2021**, *221*, DOI 10.1016/j.ejmech.2021.113538.
- [76] A. E. Machulkin, Y. A. Ivanenkov, A. V. Aladinskaya, M. S. Veselov, V. A. Aladinskiy, E. K. Beloglazkina, V. E. Koteliansky, A. G. Shakhbazyan, Y. B. Sandulenko, A. G. Majouga, *J Drug Target* **2016**, *24*, 679–693.
- [77] K. Miyanaga, H. Unno, in *Comprehensive Biotechnology, Second Edition*, Elsevier Inc., **2011**, pp. 33–46.
- [78] D. J. Kwekkeboom, W. H. Bakker, P. P. Kooij, M. W. Konijnenberg, A. Srinivasan, J. L. Erion, M. A. Schmidt, J. L. Bugaj, M. De Jong, E. P. Krenning, *Eur J Nucl Med* **2001**, *28*, 1319–1325.
- [79] J. Strosberg, G. El-Haddad, E. Wolin, A. Hendifar, J. Yao, B. Chasen, E. Mittra, P. L. Kunz, M. H. Kulke, H. Jacene, D. Bushnell, T. M. O’Dorisio, R. P. Baum, H. R. Kulkarni, M. Caplin, R. Lebtahi, T. Hobday, E. Delpassand, E. Van Cutsem, A. Benson, R. Srirajakanthan, M. Pavel, J. Mora, J. Berlin, E. Grande, N. Reed, E.

Literaturverzeichnis

- Seregini, K. Öberg, M. Lopera Sierra, P. Santoro, T. Thevenet, J. L. Erion, P. Ruzsniwski, D. Kwekkeboom, E. Krenning, *New England Journal of Medicine* **2017**, *376*, 125–135.
- [80] C. Liolios, C. Sachpekidis, A. Kolocouris, A. Dimitrakopoulou-Strauss, P. Bouziotis, *Molecules* **2021**, *26*, DOI 10.3390/molecules26061792.
- [81] N. Ramamonjisoa, E. Ackerstaff, *Front Oncol* **2017**, *7*, DOI 10.3389/fonc.2017.00003.
- [82] K. Jansen, L. Heirbaut, R. Verkerk, J. D. Cheng, J. Joossens, P. Cos, L. Maes, A. M. Lambeir, I. De Meester, K. Augustyns, P. Van Der Veken, *J Med Chem* **2014**, *57*, 3053–3074.
- [83] T. Lindner, A. Loktev, A. Altmann, F. Giesel, C. Kratochwil, J. Debus, D. Jäger, W. Mier, U. Haberkorn, *Journal of Nuclear Medicine* **2018**, *59*, 1415–1422.
- [84] A. Loktev, T. Lindner, W. Mier, J. Debus, A. Altmann, D. Jäger, F. Giesel, C. Kratochwil, P. Barthe, C. Roumestand, U. Haberkorn, *Journal of Nuclear Medicine* **2018**, *59*, 1423–1429.
- [85] S. S. Chang, *Rev Urol* **2004**, *6 Suppl 10*, S13-8.
- [86] J. C. Evans, M. Malhotra, J. F. Cryan, C. M. O'Driscoll, *Br J Pharmacol* **2016**, 3041–3079.
- [87] T. Maurer, M. Eiber, M. Schwaiger, J. E. Gschwend, *Nat Rev Urol* **2016**, *13*, 226–235.
- [88] A. Ghosh, W. D. W. Heston, *J Cell Biochem* **2004**, *91*, 528–539.
- [89] J. R. Osborne, N. H. Akhtar, S. Vallabhajosula, A. Anand, K. Deh, S. T. Tagawa, *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* **2013**, *31*, 144–154.
- [90] E. Mena, L. M. Lindenberg, P. L. Choyke, *Semin Nucl Med* **2019**, *49*, 326–336.

- [91] B. D. Zlatopolskiy, H. Endepols, P. Krapf, M. Guliyev, E. A. Urusova, R. Richarz, M. Hohberg, M. Dietlein, A. Drzezga, B. Neumaier, *Journal of Nuclear Medicine* **2019**, *60*, 817–823.
- [92] A. Afshar-Oromieh, H. Hetzheim, C. Kratochwil, M. Benesova, M. Eder, O. C. Neels, M. Eisenhut, W. Kübler, T. Holland-Letz, F. L. Giesel, W. Mier, K. Kopka, U. Haberkorn, *Journal of Nuclear Medicine* **2015**, *56*, 1697–1705.
- [93] H. Endepols, A. Morgenroth, B. D. Zlatopolskiy, P. Krapf, J. Zischler, R. Richarz, S. Muñoz Vásquez, B. Neumaier, F. M. Mottaghy, *BMC Cancer* **2019**, *19*, DOI 10.1186/s12885-019-5841-8.
- [94] A. El-Faham, F. Albericio, *Chem Rev* **2011**, *111*, 6557–6602.
- [95] Z. Zha, S. R. Choi, L. Li, R. Zhao, K. Ploessl, X. Yao, D. Alexoff, L. Zhu, H. F. Kung, *J Med Chem* **2022**, *65*, 13001–13012.
- [96] B. Baur, C. Solbach, E. Andreolli, G. Winter, H. J. Machulla, S. N. Reske, *Pharmaceuticals* **2014**, *7*, 517–529.
- [97] T. Watabe, Y. Liu, K. Kaneda-Nakashima, Y. Shirakami, T. Lindner, K. Ooe, A. Toyoshima, K. Nagata, E. Shimosegawa, U. Haberkorn, C. Kratochwil, A. Shinohara, F. Giesel, J. Hatazawa, *J Nucl Med* **2020**, *61*, 563–569.
- [98] C. P. Joshi, S. Dhanesar, J. Darko, A. Kerr, P. B. Vidyasagar, L. J. Schreiner, *J Med Phys* **2008**, *34*, 137–140.
- [99] M. Shokeen, T. J. Wadas, *Med Chem (Los Angeles)* **2011**, *7*, 413–429.
- [100] A. Reza Jalilian, *Iran J Nucl Med* **2016**, *24*, 1–10.
- [101] G. A. Follacchio, M. S. De Feo, G. De Vincentis, F. Monteleone, M. Liberatore, *Curr Radiopharm* **2017**, *11*, 22–33.
- [102] M. U. Akbar, M. R. Ahmad, A. Shaheen, S. Mushtaq, *J Radioanal Nucl Chem* **2016**, *310*, 477–493.
- [103] S. M. Qaim, *J Radioanal Nucl Chem* **2015**, *305*, 233–245.

Literaturverzeichnis

- [104] S. M. Qaim, *Nucl Med Biol* **2017**, *44*, 31–49.
- [105] M. J. Welch, R. Laforest, J. S. Lewis, in *PET Chemistry The Driving Force in Molecular Imaging* (Eds.: P.A. Schubiger, L. Lehmann, M. Friebe), Springer, Heidelberg, **2006**, pp. 159–182.
- [106] S. M. Qaim, *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging* **2008**, *52*, 111–20.
- [107] G. Lucignani, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **2007**, *34*, 294–300.
- [108] G. Hao, A. N. Singh, W. Liu, X. Sun, *Curr Top Med Chem* **2010**, *10*, 1096–1112.
- [109] C. Meyer, M. Dahlbom, T. Lindner, S. Vauclin, C. Mona, R. Slavik, J. Czernin, U. Haberkorn, J. Calais, *Journal of Nuclear Medicine* **2020**, *61*, 1171–1177.
- [110] M. M. Graham, X. Gu, T. Ginader, P. Breheny, J. J. Sunderland, *Journal of Nuclear Medicine* **2017**, *58*, 1452–1458.
- [111] I. Verel, G. W. M. Visser, R. Boellaard, M. S. Van Walsum, G. B. Snow, G. A. M. S. Van Dongen, *Journal of Nuclear Medicine* **2003**, *44*, 1271–1281.
- [112] A. Ruggiero, J. P. Holland, T. Hudolin, L. Shenker, A. Koulova, N. H. Bander, J. S. Lewis, J. Grimm, *Journal of Nuclear Medicine* **2011**, *52*, 1608–1615.
- [113] E. W. Price, K. E. Carnazza, S. D. Carlin, A. Cho, K. J. Edwards, K. K. Sevak, J. M. Glaser, E. De Stanchina, Y. Y. Janjigian, J. S. Lewis, *Journal of Nuclear Medicine* **2017**, *58*, 1386–1394.
- [114] F. Chen, H. F. Valdovinos, R. Hernandez, S. Goel, T. E. Barnhart, W. Cai, *Acta Pharmacol Sin* **2017**, *38*, 907–913.
- [115] M. Varani, F. Galli, S. Auletta, A. Signore, *Clin Transl Imaging* **2018**, *6*, 271–292.
- [116] E. Boros, A. B. Packard, *Chem Rev* **2019**, *119*, 870–901.
- [117] I. F. Chaple, S. E. Lapi, *Journal of Nuclear Medicine* **2018**, *59*, 1655–1659.

- [118] R. Mikolajczak, N. P. van der Meulen, S. E. Lapi, *J Labelled Comp Radiopharm* **2019**, *62*, 615–634.
- [119] S. Okamoto, T. Shiga, N. Tamaki, *Molecules* **2021**, *26*, DOI 10.3390/molecules26082232.
- [120] J. R. Ballinger, *Br J Radiol* **2018**, *91*.
- [121] M. Weineisen, M. Schottelius, J. Simecek, R. P. Baum, A. Yildiz, S. Beykan, H. R. Kulkarni, M. Lassmann, I. Klette, M. Eiber, M. Schwaiger, H. J. Wester, *Journal of Nuclear Medicine* **2015**, *56*, 1169–1176.
- [122] A. Türler, *Chimia (Aarau)* **2019**, *73*, 947–949.
- [123] F. Buchegger, F. Perillo-Adamer, Y. M. Dupertuis, A. Bischof Delaloye, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **2006**, *33*, 1352–1363.
- [124] A. Ku, V. J. Facca, Z. Cai, R. M. Reilly, *EJNMMI Radiopharm Chem* **2019**, *4*, DOI 10.1186/s41181-019-0075-2.
- [125] M. J. Willhauck, B. R. S. Samani, I. Wolf, R. Senekowitsch-Schmidtke, H. J. Stark, G. J. Meyer, W. H. Knapp, B. Göke, J. C. Morris, C. Spitzweg, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **2008**, *35*, 1272–1281.
- [126] T. I. Kostelnik, C. Orvig, *Chem Rev* **2019**, *119*, 902–956.
- [127] M. B. Idrissou, A. Pichard, B. Tee, T. Kibedi, S. Poty, J. P. Pouget, *Pharmaceutics* **2021**, *13*, DOI 10.3390/pharmaceutics13070980.
- [128] T. Petrich, L. Quintanilla-Martinez, Z. Korkmaz, E. Samson, H. J. Helmeke, G. J. Meyer, W. H. Knapp, E. Pötter, *Clinical Cancer Research* **2006**, *12*, 1342–1348.
- [129] Z. Sóti, J. Magill, R. Dreher, *EPJ Nuclear Sciences & Technologies* **2019**, *5*, 6.
- [130] J.-V. Kratz, K. Heinrich Lieser, in *Nuclear and Radiochemistry*, Wiley, Weinheim, **2013**, pp. 1–21.

Literaturverzeichnis

- [131] A. Vértes, S. Nagy, Z. Klencsár, Lovas Rezsó G, F. Rösch, *Handbook of Nuclear Chemistry*, Springer, Heidelberg, **2011**.
- [132] H. Krieger, *Strahlungsquellen Für Technik Und Medizin*, Springer Fachmedien Wiesbaden, Wiesbaden, **2013**.
- [133] A. Dash, R. Chakravarty, *Am J Nucl Med Mol Imaging* **2019**, *9*, 30–66.
- [134] S. M. Qaim, I. Spahn, *J Labelled Comp Radiopharm* **2018**, *61*, 126–140.
- [135] A. Dash, M. R. A. Pillai, F. F. Knapp, *Nucl Med Mol Imaging* **2015**, *49*, 85–107.
- [136] Z. Dvorakova, R. Henkelmann, X. Lin, A. Türler, H. Gerstenberg, *Applied Radiation and Isotopes* **2008**, *66*, 147–151.
- [137] G. C. Krijger, B. Ponsard, M. Harfensteller, H. T. Wolterbeek, J. W. F. Nijssen, *Trends Biotechnol* **2013**, *31*, 390–396.
- [138] F. F. Knapp, S. Mirzadeh, A. L. Beets, *J Radioanal Nucl Chem* **1996**, *205*, 93–100.
- [139] V. Radchenko, C. A. L. Meyer, J. W. Engle, C. M. Naranjo, G. A. Unc, T. Mastren, M. Brugh, E. R. Birnbaum, K. D. John, F. M. Nortier, M. E. Fassbender, *J Chromatogr A* **2016**, *1477*, 39–46.
- [140] A. J. Koller, L. Wang, M. Deluca, O. Glaser, M. J. Robis, J. C. Mixdorf, M. N. Chernysheva, I. A. Guzei, E. Aluicio-Sarduy, T. E. Barnhart, J. W. Engle, E. Boros, *Inorg Chem* **2023**, *62*, 20655–20665.
- [141] N. Benabdallah, H. Zhang, R. Unnerstall, A. Fears, L. Summer, M. Fassbender, B. E. Rodgers, D. Abou, V. Radchenko, D. L. J. Thorek, *EJNMMI Res* **2023**, *13*, 17.
- [142] S. M. Qaim, *Radiochim. Acta* **2011**, *99*, 611–625.
- [143] S. Saini, S. E. Lapi, *Pharmaceuticals* **2024**, *17*, 479–491.

- [144] K. Giesen, I. Spahn, B. Neumaier, *J Radioanal Nucl Chem* **2020**, 326, 1281–1287.
- [145] L. M. Carter, A. L. Kesner, E. C. Pratt, V. A. Sanders, A. V. F. Massicano, C. S. Cutler, S. E. Lapi, J. S. Lewis, *Mol Imaging Biol* **2020**, 22, 73–84.
- [146] F. Rosar, H. G. Buchholz, S. Michels, M. A. Hoffmann, M. Piel, C. M. Waldmann, F. Rösch, S. Reuss, M. Schreckenberger, *EJNMMI Phys* **2020**, 7, DOI 10.1186/s40658-020-0286-3.
- [147] P. Costa, L. Metello, F. Alves, M. Duarte Naia, *Instruments* **2018**, 2, 8.
- [148] I. F. Chaple, K. Thiele, G. Thaggard, S. Fernandez, E. Boros, S. E. Lapi, *Applied Radiation and Isotopes* **2020**, 166, DOI 10.1016/j.apradiso.2020.109398.
- [149] N. R. Stevenson, G. S. George, J. Simón, S. C. Srivastava, D. W. Mueller, G. R. Gonzales, J. A. Rogers, R. K. Frank, I. M. Horn, *J Radioanal Nucl Chem* **2015**, 305, 99–108.
- [150] S. W. Raja, R. Acharya, *The European Physical Journal A* **2023**, 59, 214.
- [151] C. Duchemin, M. Essayan, A. Guertin, F. Haddad, N. Michel, V. Métivier, *Applied Radiation and Isotopes* **2016**, 115, 113–124.
- [152] S. M. Qaim, H. Döhler, *Int. J. Appl. Radiat. Isot* **1984**, 35, 645–650.
- [153] A. Hermanne, L. Daraban, R. Adam Rebeles, A. Ignatyuk, F. Tarkanyi, S. Takacs, *Nucl Instrum Methods Phys Res B* **2010**, 268, 1376–1391.
- [154] K. Ghosh, M. Maiti, S. Lahiri, *J Radioanal Nucl Chem* **2013**, 295, 865–870.
- [155] A. Dash, R. Chakravarty, *RSC Adv* **2014**, 4, 42779–42803.
- [156] K. Gagnon, G. W. Severin, T. E. Barnhart, J. W. Engle, H. F. Valdovinos, R. J. Nickles, in *AIP Conf Proc*, **2012**, pp. 211–214.
- [157] K. S. Pedersen, J. Imbrogno, J. Fonslet, M. Lusardi, K. F. Jensen, F. Zhuravlev, *React Chem Eng* **2018**, 3, 898–904.

Literaturverzeichnis

- [158] K. S. Pedersen, C. Baun, K. M. Nielsen, H. Thisgaard, A. I. Jensen, F. Zhuravlev, *Molecules* **2020**, *25*, 1–19.
- [159] M. Schädel, *Angewandte Chemie - International Edition* **2006**, *45*, 368–401.
- [160] S. Tsalas, K. Bachmann, *Analytica Chimica Acta* **1978**, *98*, 17–24.
- [161] B. Grapengiesser, G. Rudstam, *Radiochim. Acta* **1973**, *20*, 85–90.
- [162] Holleman Arnold F., Wiberg Egon, Wiberg Nils, *Lehrbuch Der Anorganischen Chemie*, Walter De Gruyter, **2007**.
- [163] A. J. Koller, S. Saini, I. F. Chaple, M. A. Joaqui-Joaqui, B. M. Paterson, M. T. Ma, P. J. Blower, V. C. Pierre, J. R. Robinson, S. E. Lapi, E. Boros, *Angewandte Chemie - International Edition* **2022**, *61*, DOI 10.1002/anie.202201211.
- [164] E. Y. Tshuva, J. A. Ashenurst, *Eur J Inorg Chem* **2009**, 2203–2218.
- [165] T. A. Immel, U. Groth, T. Huhn, *Chemistry - A European Journal* **2010**, *16*, 2775–2789.
- [166] M. Grützke, T. Zhao, T. A. Immel, T. Huhn, *Inorg Chem* **2015**, *54*, 6697–6706.
- [167] I. F. Chaple, H. A. Houson, A. Koller, A. Pandey, E. Boros, S. E. Lapi, *Nucl Med Biol* **2022**, *108–109*, 16–23.
- [168] S. Saini, G. E. D. Mullen, P. J. Blower, S. E. Lapi, *Mol Pharm* **2024**, *21*, 822–830.
- [169] T. Roy, E. Pogorilyy, C. P. Kumarananthan, U. A. Kvitastein, M. Foscatto, K. W. Tornroos, T. C. H. Adamsen, E. Le Roux, *Chemical Communications* **2024**, *60*, 7148–7151.
- [170] K. Giesen, Radiochemische Separation von ⁴⁵Ti Und ⁵²gMn Zur Herstellung Radiomarkierter Komplexe, Forschungszentrum Jülich-Uni. Köln, **2020**.
- [171] S. Saini, S. E. Lapi, *Pharmaceuticals* **2024**, *17*, DOI 10.3390/ph17040479.
- [172] A. Žáková, P. Saha, A. Paparakis, M. Zábranský, G. Gastelu, J. Kukla, J. G. Uranga, M. Hulla, *Chemical Communications* **2024**, *60*, 3287–3290.

- [173] G. Sahu, S. A. Patra, P. Das Pattanayak, R. Dinda, *Chemical Communications* **2023**, *59*, 10188–10204.
- [174] L. Rocamora-Reverte, E. Carrasco-García, J. Ceballos-Torres, S. Prashar, G. N. Kaluderović, J. A. Ferragut, S. Gómez-Ruiz, *ChemMedChem* **2012**, *7*, 301–310.
- [175] A. Bishayee, D. V Rao, S. C. Srivastava, L. G. Bouchet, W. E. Bolch, R. W. Howell, *J Nucl Med* **2000**, *41*, 2043–2050.
- [176] D. R. Jansen, G. C. Krijger, Z. I. Kolar, B. A. Zonnenberg, J. Rijn Zeevaart, *Curr Drug Discov Technol* **2010**, *7*, 233–246.
- [177] Q.-X. Liu, Z.-H. Zhou, *Polyhedron* **2012**, *35*, 1–6.
- [178] D. Peri, J. S. Alexander, E. Y. Tshuva, A. Melman, *Dalton Transactions* **2006**, 4169–4172.
- [179] I. Ekeltchik, J. Gun, O. Lev, R. Shelkov, A. Melman, *Dalton Transactions* **2006**, *6*, 1285–1293.
- [180] E. E. Simanek, A. Chouai, Venditto Vincent J., R. McDermott, *Organic Syntheses* **2009**, *86*, 141.
- [181] S. Yu, Q. Zeng, A. R. Oganov, G. Frapper, L. Zhang, *Physical Chemistry Chemical Physics* **2015**, *17*, 11763–11769.
- [182] F. Franceschi, E. Gallo, E. Solari, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Rizzoli, N. Re, A. Sgamellotti, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1466–1476.
- [183] S. V. Didziulis, K. D. Butcher, S. S. Perry, *Inorg Chem* **2003**, *42*, 7766–7781.
- [184] D. Dodd, F. Hardcastle, S. Laffoon, *J Ark Acad Sci* **2013**, *67*, DOI 10.54119/jaas.2013.6704.
- [185] YMC CO. LTD., “YMC-Triart_Users-Manual,” can be found under https://ymc.eu/files/imported/publications/98/documents/YMC-Triart_YMC-Accura_metal-free_RP_E_0523.pdf, **n.d.**

Literaturverzeichnis

- [186] U. D. Neue, B. A. Alden, E. R. Grover, E. S. Grumbach, P. C. Iraneta, A. Mendez, *Sep Sci Technol* **2007**, *8*, 45–83.
- [187] P. Jandera, K. Novotná, *Anal Lett* **2006**, *39*, 2095–2152.
- [188] Phenomenex Inc., “PolymerX Polymer Based HPLC Columns,” can be found under PolymerX Polymer Based HPLC Columns, **2024**.
- [189] B. Buszewski, S. Noga, *Anal Bioanal Chem* **2012**, *402*, 231–247.
- [190] B. Dejaegher, Y. Vander Heyden, *J Sep Sci* **2010**, *33*, 698–715.
- [191] H. T. Kuo, J. Pan, Z. Zhang, J. Lau, H. Merkens, C. Zhang, N. Colpo, K. S. Lin, F. Bénard, *Mol Pharm* **2018**, *15*, 3502–3511.
- [192] H. Damerow, B. Wängler, R. Schirmacher, G. Fricker, C. Wängler, *ChemMedChem* **2023**, *18*, DOI 10.1002/cmdc.202200495.
- [193] S. Shi, L. Zhang, Z. Wu, A. Zhang, H. Hong, S. R. Choi, L. Zhu, H. F. Kung, *Nucl Med Biol* **2020**, *82–83*, 17–24.
- [194] V. Bouvet, M. Wuest, H. S. Jans, N. Janzen, A. R. Genady, J. F. Valliant, F. Benard, F. Wuest, *EJNMMI Res* **2016**, *6*, DOI 10.1186/s13550-016-0195-6.

Abkürzungsverzeichnis

AA	Aktivitätsausbeute
ACN	Acetonitril
BFC	Bifunktionaler Chelator
BHT	Bis(hydroxylamin)triazin
Boc	tert-Butyloxycarbonyl
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CDTA	1,2-Diaminocyclohexan-N,N,N',N'-Tetraessigsäure
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DIPEA	N,N-Diisopropylethylamin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EDC*HCl	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid HCl-Salz
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et ₂ O	Diethylether
EtOH	Ethanol
FC	Flash Chromatography - Säulenchromatographie
^g	ground state - Kern im Grundzustand
ges.	gesättigte Lösung
Glu	Glutaminsäure
HOSu	N-Hydroxysuccinimid
HPLC	High performance liquid chromatography - Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HRMS	High resolution mass spectrometry - Hochauflösende Massenspektrometrie
LM	Lösungsmittel
logD _{ow}	Octanol-Wasser Verteilungskoeffizient bei pH=7,2
LRMS	Low resolution mass spectrometry - Niedrigauflösende Massenspektrometrie
Lys	Lysin
m	Masse
^m	metastable - Kern im angeregten Zustand
MeOH	Methanol
n	Stoffmenge
n.c.a.	no carrier added - ohne Trägerzusatz
^{nat}	natural - natürliche Isotope
NEt ₃	Triethylamin
NMR	Nuclear magnetic resonance spectroscopy - Kernresonanzspektroskopie
NX	N=Nebenprodukt X=Verbindungsnummer
Pd/C	10% Palladium auf Kohle
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PSMA	Prostata-spezifisches Membranantigen
RCA	Radiochemische Ausbeute

Abkürzungsverzeichnis

RCR	Radiochemische Reinheit
RCU	Radiochemischer Umsatz
RGD	Peptid aus den L-Aminosäuren Arginin, Glycin und Asparaginsäure
RP	reversed Phase - Umkehrphase
rpm	rounds per minute - Umdrehungen pro Minute
RT	Raumtemperatur (23°C)
R _t	Retentionszeit
Salan	Bis(salicyliden)ethylendiamin
SPE	Solid phase extraction - Festphasenextraktion
SPECT	Single photon emission computed tomography - Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
T	Temperatur
t	Zeit/Reaktionsdauer
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDMSCl	Tert-Butyldimethylsilylchlorid
tBu	tert-Butyl
tBuOH	Tert-Butanol
TFA	Trifluoressigsäure
TFP	2,3,5,6-Tetrafluorphenol
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilan

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schema des Beta Zerfalls und anschließenden Positronen-Annihilation.	- 1 -
Abbildung 2: Prinzip der Positronen-Emissions-Tomographie. ^[19] (angepasste Grafik). Lizenziert unter CC by 4.0, https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/ (aufgerufen am 20.08.2024)	- 2 -
Abbildung 3: Schematische Darstellung eines Radiopharmakons. Bestehend aus Chelator (schwarz), Radiometall, Linker (rot), Targeting Vektor (grün). Der Vektor bindet an das Target (blau). ^[50]	- 5 -
Abbildung 4: Ausgewählte azyklische Chelatoren. ^[55]	- 8 -
Abbildung 5: Ausgewählte makrozyklische Chelatoren. ^[58,59]	- 9 -
Abbildung 6: Beispiele für kationische Linker.	- 10 -
Abbildung 7: Beispiele für anionische Linker.	- 10 -
Abbildung 8: Beispiele für neutrale Linker.	- 10 -
Abbildung 9: Beispiele für in-vivo spaltbare Linker.	- 10 -
Abbildung 10: [^{99m} Tc]Tc-PSMA I&S. Nur der Linker zwischen Chelator und Pharmakophor ist gezeigt. ^[67]	- 11 -
Abbildung 11: Schematische Darstellung des RGD-Pharmakophors Octeotrid für neuroendokrine Tumore. ^[80]	- 13 -
Abbildung 12: Schematische Darstellung des Markierungsvorläufers FAPI-04. ^[83]	- 13 -
Abbildung 13: Schematische Darstellung der Prostata spezifischen Membranantigens. ^[87]	- 14 -
Abbildung 14: Schematische Darstellung von PSMA spezifischen Radiotracer ¹⁸ F-JK-PSMA-7 (links) und [⁶⁸ Ga]Ga(PSMA-617) (rechts). ^[91,92]	- 15 -
Abbildung 15: PET-Bild von ¹⁸ F-JK-PSMA-7 mit Anreicherung in den Ganglien. This research was originally published in JNM. Boris D. Zlatopolskiy, Heike Endepols, Philipp Krapf, Mehrab Guliyev, Elizaveta A. Urusova, Raphael Richarz, Melanie Hohberg, Markus Dietlein, Alexander Drzezga and Bernd Neumaier J Nucl Med. 2019, 60 (6) 817-823; © SNMMI.	- 15 -
Abbildung 16: Schematische Darstellung der für die Synthese von Radiotracern relevante Konjugationschemie. ^[50]	- 16 -
Abbildung 17: Darstellung der Karlsruher Nuklidkarte. ^[129] (angepasste Grafik). Lizenziert unter CC by 4.0, https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/ (aufgerufen am 20.08.2024)	- 20 -
Abbildung 18: Schematischer Aufbau eines Zyklotrons nicht relativistischer geladener Teilchen. Magnetpole (M), Hochfrequenz Wechselfeld (HF), Hohlelektroden (DEE), Vakuumgefäß (V). ^[132]	- 21 -
Abbildung 19: Schematische Darstellung des Titankomplexes [(salan)Ti(OiPr) ₂]. ^[164]	- 29 -
Abbildung 20: Schematische Darstellung des [(salan)Ti(dipic1)]-Komplexes. Die eingeführten stabilisierenden Gruppen sind rot markiert. ^[166]	- 30 -
Abbildung 21: Schematische Darstellung des Deferoxamin-Chelators. ^[167]	- 30 -
Abbildung 22: Schematische Darstellung des TREN-CAM-Chelators. ^[163]	- 31 -
Abbildung 23: Schematische Darstellung des THP-PSMA-Ligands. ^[143]	- 31 -
Abbildung 24: Schematische Darstellung des Ti(DOTA)-Komplexes. ^[169]	- 32 -

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 25: Schematische Darstellung der Thermochromatographie-Apparatur.^[144] (angepasste Grafik)
Lizenziert unter CC by 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> (aufgerufen am 20.08.2024). -
33 -
- Abbildung 26: Schematische Darstellung eines Sn(salen)-Komplexes.^[172] - 34 -
- Abbildung 27: Schematische Darstellung eines Sn-Komplexes für die Fluoreszenz Bildgebung.^[173] - 34 -
- Abbildung 28: Schematische Darstellung des Antitumormittels [SnCy3(BZDO)].^[174] - 34 -
- Abbildung 29: Schematische Darstellung von [^{117m}Sn]Sn(dpta).^[175] - 35 -
- Abbildung 30: Schematische Darstellung von Ti(cdta). - 37 -
- Abbildung 31: Schematische Darstellung eines Ti(bht)₂-Komplexes. - 38 -
- Abbildung 32: Synthese von Ti(cdta)(H₂O). Reaktionsbedingungen: 70°C, 45 min. - 42 -
- Abbildung 33: Kristallstruktur von Ti(cdta). Darstellung als 50% Ellipsoid. Nicht relevante H-Atome wurden nicht weggelassen.; H: Weiß in Form von Sticks. - 43 -
- Abbildung 34: Chromatogramm von [⁴⁵Ti]Ti(cdta). Oben UV-Kanal. R_t=0,33 Referenzpeak, R_t=3,71 DMF/THF, R_t=4,52 freier CDTA-Ligand R_t= 5,39, R_t=6.00 Koinjizierte Referenzverbindung. Unten radioaktiver Kanal: R_t=0,84 Referenzpeak; R_t=6.44 [⁴⁵Ti]Ti(cdta). Synergy Polar-RP (C18), H₂O/ACN (97,5/2,5)+0,1% PBS-Puffer (pH=7,4) 0,70 mL/min. - 45 -
- Abbildung 35: Stabilität von [⁴⁵Ti]Ti(cdta) in PBS-Puffer und humanem Blutplasma. - 46 -
- Abbildung 36: Syntheseversuch BFC des Salan-Typs. - 47 -
- Abbildung 37: Syntheseversuch zur Herstellung eines BFC vom Typ Salan. i: MgCl₂, Paraformaldehyd, NEt₃, ACN, Rückfluss, 4 h, 67% ii: MOMCl, NaH, RT, 12 h, 85%. iii: 1. N5, DCM, RT, 1h, 2. NaBH₄, TFE, RT, 17 h. - 48 -
- Abbildung 38: MS-Spektrum von der Verbindung N6. - 48 -
- Abbildung 39: Synthese Schema des Salan-BFCs (6). i: 1. Ethylendiamin, DCM, RT, 1h, 2. NaBH₄, TFE, RT, 17 h, 70%. ii: BrC₂H₄OTBDMS, K₂CO₃, ACN, Rückfluss, 15 h, 97%. iii: 1. LiOH, THF/MeOH/H₂O, Rückfluss 4 h, 2. TFA, RT, 12 h, 62%. - 49 -
- Abbildung 40: Synthese der Methyl-(3-R-amino)propionate. - 50 -
- Abbildung 41: Syntheschema der Verbindungen 16-18. Reaktionsbedingungen a: Trichlorotriazin, NaHCO₃, Aceton, 0°C → RT 20-45 min; 14,5-54h; b: THF, Rückfluss, 15,5-56 h; c (nur Verbindung 15): Pyridin*HF, RT, 18 h. - 51 -
- Abbildung 42: Syntheschema von Verbindung 19. Reaktionsbedingungen a: N-Methylhydroxylamin Hydrochlorid, DIPEA, THF, Rückfluss 21 h, 42%. - 51 -
- Abbildung 44: Molekülstruktur von Verbindung 19 in ellipsoider Darstellung bei 50% Wahrscheinlichkeit, nicht-essenzielle H-Atome wurden der Übersichtlichkeit halber weggelassen. H-Atome (weiß), C-Atome (grau), N-Atome (blau), O-Atome (rot), Cl-Atome (hellgrün), H-Brückenbindung (lila). - 52 -
- Abbildung 44: Elementarzelle von Verbindung 19 mit 8 Molekülen in ellipsoider Darstellung bei 50% Wahrscheinlichkeit. H-Atome wurden der Übersichtlichkeit halber weggelassen. C-Atome (grau), N-Atome (blau), O-Atome (rot), Ti-Atome (dunkelgrün). - 52 -
- Abbildung 45: Synthese Schema der Verbindungen 23 und 24, die als Ausgangstoff für die sechszähligen Liganden dienen. i: NaH, Bis(2-Chloroethoxy)ethan (für 21), Bis-[2-(2-Chloroethoxy)ethyl]-ether (für 22);

- 0°C → RT, 1 h; 14 h (21), 21 h (22), Ausbeute: 21 (80%), 22 (88%); ii: 5 M HCl in Ethylacetat, Ethylacetat,-
3 h (23), 2h (24), Ausbeute: 23 (85%), 24 (69%). - 53 -
- Abbildung 46: Schematische Darstellung der Synthese der Liganden 29 und 30. - 54 -
- Abbildung 47: HRMS-Spektrum der Verbindung 29. 743,6456 [M+H]⁺; 765,5412 [M+Na]⁺ - 54 -
- Abbildung 48: HRMS-Spektrum der Verbindung 33. [M+H]⁺: 677,0857 - 55 -
- Abbildung 49: Schema der Synthese der Ti-Referenzverbindungen. - 56 -
- Abbildung 50: Kristalle von Verbindung 31 (links) und 34 (rechts). - 56 -
- Abbildung 51: Molekülstruktur von Verbindung 31 mit Co-Kristallisation eines THF-Moleküls in ellipsoider
Darstellung bei 50% Wahrscheinlichkeit H-Atome wurden der Übersichtlichkeit halber weggelassen. C-
Atome (grau), N-Atome (blau), O-Atome (rot), Ti-Atome (dunkelgrün). - 57 -
- Abbildung 52: Elementarzelle von Verbindung 31 mit zwei Molekülen in ellipsoider Darstellung bei 50%
Wahrscheinlichkeit H-Atome wurden der Übersichtlichkeit halber weggelassen. C-Atome (grau), N-
Atome (blau), O-Atome (rot), Ti-Atome (dunkelgrün). - 57 -
- Abbildung 53: Molekülstruktur von Verbindung 34 in ellipsoider Darstellung bei 50% Wahrscheinlichkeit H-
Atome wurden der Übersichtlichkeit halber weggelassen. C-Atome (grau), N-Atome (blau), O-Atome
(rot), Ti-Atome (dunkelgrün). - 58 -
- Abbildung 54: Elementarzelle von Verbindung 34 mit zwei Molekülen in ellipsoider Darstellung bei 50%
Wahrscheinlichkeit H-Atome wurden der Übersichtlichkeit halber weggelassen. C-Atome (grau), N-
Atome (blau), O-Atome (rot), Ti-Atome (dunkelgrün). - 58 -
- Abbildung 55: Molekülstruktur von Verbindung 35 in ellipsoider Darstellung bei 50% Wahrscheinlichkeit H-
Atome wurden der Übersichtlichkeit halber weggelassen. C-Atome (grau), N-Atome (blau), O-Atome
(rot), Ti-Atome (dunkelgrün). - 59 -
- Abbildung 56: Elementarzelle von Verbindung 35 mit zwei Molekülen in ellipsoider Darstellung bei 50%
Wahrscheinlichkeit H-Atome wurden der Übersichtlichkeit halber weggelassen. C-Atome (grau), N-
Atome (blau), O-Atome (rot), Ti-Atome (dunkelgrün). - 59 -
- Abbildung 57: Schematische Darstellung der Koordinationsphäre von Ti in BHT-Komplexen. Atome in Kugel-
Stab-Darstellung. - 61 -
- Abbildung 58: NP- und RP-Radio-DCs des radioaktiven Komplexes [⁴⁵Ti]Ti(17)₂. Aus der Reaktion von
[⁴⁵Ti]TiCl₄ und dem Liganden 17. - 62 -
- Abbildung 59: Ligand 19. YMC-Triart (C-18, Hybrid-Silica); Isokratisch: 65% A, 1,00 mL/min; Laufmittel: A=
ACN+5% 0,1 M Na₂CO₃-Puffer (pH=9,8) B=H₂O+5% 0,1 M Na₂CO₃-Puffer (pH=9,8); UV-Kanal (254 nm). -
63 -
- Abbildung 60: Ti-Komplex 34. YMC-Triart (C-18, Hybrid-Silica); Isokratisch: 65% A, 1,00 mL/min; Laufmittel: A=
ACN+5% 0,1 M Na₂CO₃-Puffer (pH=9,8) B=H₂O+5% 0,1 M Na₂CO₃-Puffer (pH=9,8) - 63 -
- Abbildung 61: A: LRMS-Spektrum des isolierten Peaks bei R_t=21,85 min (HPLC-Analyse mit YMC-Triart-Säule)
B: LRMS-Spektrum des Ti-Komplexes 34 gelöst in ACN/H₂O/ 0,1 M Ammoniumcarbonat-Puffer
(pH=10,2). - 64 -

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 62: Laufmittelstabilität von Verbindung 34 - 0 h Inkubation. HPLC-Bedingungen: PolymerX C18; Gradient: 50-98% A, 4,70 mL/min; Laufmittel: A= ACN + 5% 0,1 M Ammoniumacetat-Puffer (pH=5,2) B=H₂O + 5% 0,1 M Ammoniumacetat-Puffer (pH=5,2). - 65 -
- Abbildung 63: Laufmittelstabilität von Verbindung 34 - nach 4 h Inkubation. HPLC-Bedingungen: PolymerX C18; Gradient: 50-98% A, 4,70 mL/min; Laufmittel: A= ACN + 5% 0,1 M Ammoniumacetat-Puffer (pH=5,2) B=H₂O + 5% 0,1 M Ammoniumacetat-Puffer (pH=5,2) - 66 -
- Abbildung 64: LRMS-Spektrum des isolierten Peaks bei R_t=8,52 min (HPLC-Analyse mit PolymerX-Säule) B: LRMS-Spektrum des isolierten Peaks bei R_t=13,31 min (HPLC-Analyse mit PolymerX-Säule). - 66 -
- Abbildung 65: LRMS-Spektrum des Isolierten Peaks bei R_t=22,52 min (PolymerX-HPLC-Analyse). - 67 -
- Abbildung 66: Schematischer Darstellung der Verbindung 19 und 34, sowie mögliche Zersetzungsprodukte. - 68 -
- Abbildung 67: Reinjektion des isolierten Peaks (R_t=22,57). HPLC-Bedingungen: PolymerX; Gradient: 50-98% A, 4,70 mL/min; Laufmittel: A= ACN + 5% 0,1 M Ammoniumacetat-Puffer (pH=5,2) B=H₂O + 5% 0,1 M Ammoniumacetat-Puffer (pH=5,2). - 68 -
- Abbildung 68: Chromatogramm und LRMS-Spektrum der LC-MS-Analyse der Verbindung 34. HPLC-Methode: Luna HILIC (Diol) 95% A. A=95% ACN + 5% 0,1 M Ammoniumacetat-Puffer (pH=5,2) B=50% ACN, 45% H₂O + 5% 0,1 M Ammoniumacetat-Puffer (pH=5,2) 1,00 mL/min. - 69 -
- Abbildung 69: Chromatogramm des Ti-Komplexes 34. HPLC-Methode: Luna HILIC (Diol) 95% A. A=95% ACN + 5% 0,1 M Ammoniumacetat-Puffer (pH=5,2) B=50% ACN, 45% H₂O + 5% 0,1 M Ammoniumacetat-Puffer (pH=5,2) 1,00 mL/min - 70 -
- Abbildung 70: Chromatogramm mit dem Totzeitmarker Toluol. HPLC-Methode: Luna HILIC (Diol) 95% A. A=95% ACN + 5% 0,1 M Ammoniumacetat-Puffer (pH=5,2) B=50% ACN, 45% H₂O + 5% 0,1 M Ammoniumacetat-Puffer (pH=5,2) 1,00 mL/min - 70 -
- Abbildung 71 Ti(19)₂: 500 nmol.; RCU= 36,2%; HPLC-Methode Luna Hilic (Diol-Form); Isokratisch 100% A, 0,80 mL/min; Laufmittel: A= 95% ACN / 5% 0,1 M Ammoniumchlorid-Lösung B= 50% ACN / 45% H₂O / 5% 0,1 M Ammoniumchlorid-Lösung. - 71 -
- Abbildung 72: ⁴⁵Ti in 0,1 M Oxalsäure/20% MeOH -Lösung; HPLC-Methode Luna Hilic (Diol-Form); Gradient 100-0% A, 0,80 mL/min; Laufmittel: A= 95% ACN / 5% 0,1M Ammoniumacetat-Puffer (pH=5,2) B= 50% ACN / 45% H₂O / 5% 0,1 M Ammoniumacetat-Puffer (pH=5,2). - 72 -
- Abbildung 73: Chromatogramm der Verbindung [⁴⁵Ti]Ti(17)₂ bei einer R_t= 3,02 min und Nebenprodukt bei R_t= 7,77 - 72 -
- Abbildung 74: Ti(30) Luna Silica (2); Isokratisch 75% A, 1,00 mL/min; Laufmittel: A= n-Hexan B=95% DCM / 5% MeOH. - 73 -
- Abbildung 75: Schema dreizähliger BHT-Liganden. - 73 -
- Abbildung 76: Chromatogramm der Verbindung [⁴⁵Ti]Ti(18)₂ mit konjizierter Referenzverbindung 33 R_t=3,25 min. HPLC-Methode Luna HILIC (Diol-Form); Isokratisch 95% A, 1,00 mL/min; Laufmittel: A= 95% ACN / 5% Ammoniumacetat-Puffer (pH=5,2 Puffer) B=50% ACN / 45% H₂O / 5% Ammoniumacetat-Puffer (pH=5,2 Puffer) - 74 -
- Abbildung 77:[⁴⁵Ti]Ti(29): Radiochemischer Umsatz in Abhängigkeit der Stoffmenge des Liganden. - 76 -

Abbildung 78: Chromatogramm von [⁴⁵ Ti]Ti(29). Reaktionsbedingungen: 29 (25 nmol), 5 min, RT. R _t =3,03 min.	- 76 -
Abbildung 79: Chromatogramm von Verbindung [⁴⁵ Ti]Ti(29). HPLC-Methode L.	- 78 -
Abbildung 80: Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten bei physiologischen pH-Werten (logD _{ow}) der ⁴⁵ Ti-BHT-Komplexe.	- 78 -
Abbildung 81: Stabilität von ⁴⁵ Ti-Komplexen mit 3-zähligen Liganden in PBS-Puffer (pH=7,2).	- 79 -
Abbildung 82: Stabilität von [⁴⁵ Ti]Ti(29) und [⁴⁵ Ti]Ti(30) in PBS-Puffer (pH=7,2).	- 80 -
Abbildung 83: Stabilität von [⁴⁵ Ti]Ti(29) in humanem Blutplasma bei 37°C.	- 81 -
Abbildung 84: Syntheschema der Verbindung 38.	- 82 -
Abbildung 85: Syntheschema zur Synthese eines makrozyklischen Ligands.	- 82 -
Abbildung 86: Alternative Syntheseroute für die Synthese des makrozyklischen Ligands.	- 83 -
Abbildung 87: LRMS-Spektrum der Verbindungen 41 (links) und 42 (rechts).	- 83 -
Abbildung 88: Syntheschema eines PSMA-spezifischen BHT-Ligands. Reaktionsbedingungen: i: 48, DIPEA, Dioxan, Rückfluss, 30 h. ii: LiOH, THF/MeOH/H ₂ O, RT, 20 h, 67% über 2 Stufen. iii: HOSu, EDC*HCl, Net ₃ , DCM, RT, 20 h 21%. iv: 45, DCM, RT, 2,25 h, 79%. v: 1. H ₂ , Pd/c, MeOH, RT, 15 h. 2. TFA, TIPS, H ₂ O, RT, 5 h.	- 84 -
Abbildung 89: MS-Spektrum der Synthese von Verbindung 49, N49 (links), Verbindung 52 (rechts).	- 85 -
Abbildung 90: MS-Spektrum des Reaktionsgemisch (v); Benzyl- & t-Bu-Entschützung.	- 85 -
Abbildung 91: Schema des Syntheseversuchs eines sechszähligen PSMA-spezifischen Ligands. i:	- 86 -
Abbildung 92: LRMS-Analyse der Reaktion iii zu Verbindung 56.	- 87 -
Abbildung 93: γ-Spektrum des bestrahlten Cd-Targets, mit den Radionukliden ^{113g/117m} Sn und ^{111/113} In.	- 89 -
Abbildung 94: Schema der radiochemischen Separation von ^{117m} Sn aus dem Cd-Targetmaterial.	- 89 -
Abbildung 95: γ-Spektrum der Oxalsäure-Elutionslösung, mit den Radionukliden ^{113g/117m} Sn.	- 90 -
Abbildung 96: Schema der Komplexbildung von Sn mit den Liganden 29 und 30.	- 91 -
Abbildung 97: LRMS-Spektrum der Reaktion von SnCl ₂ (n-Butyl) ₂ mit 29 (links). Mögliche Struktur für das Signal bei 975,47 (rechts):	- 92 -
Abbildung 98: Radio-DC: DCM/MeOH 5% +1% NEt ₃ Links ^{117m} Sn(29) R _f =0,92, R _f =0,56 (Nebenprodukt), R _f =0-0,25 (freies ^{117m} Sn ⁴⁺) Rechts: [⁴⁵ Ti]Ti(29) R _f =0,89; R _f =0-0,2 (freies ⁴⁵ Ti ⁴⁺).	- 93 -
Abbildung 99: Schema der Synthese von Verbindung 57.	- 93 -
Abbildung 100: LRMS-Analyse der Reaktion von Sn mit CDTA.	- 94 -
Abbildung 101: Radio-DC (10%ACN in H ₂ O.) von [^{117m} Sn]Sn(cdta) Links nach 3 d Rechts: nach 8 d.	- 94 -
Abbildung 102: Konzentration der Verbindung 35 (rot) und 36 (blau) in Abhängigkeit der UV-Absorption.	- 152 -
-	
Abbildung 103: Chromatogramm von [⁴⁵ Ti]Ti(29). HPLC-Methode L.	- 152 -
Abbildung 104: Chromatogramm von [⁴⁵ Ti]Ti(30). HPLC-Methode M.	- 153 -
Abbildung 105: Radio-DC der Reaktion von [⁴⁵ Ti]TiCl ₄ mit CDTA.	cxlviii

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Komplexierungsbedingungen von ^{68}Ga mit ausgewählten azyklischen und makrozyklischen Chelatoren. ^[49,62–64]	- 9 -
Tabelle 2: Standardradionuklide und die entsprechenden Zerfallseigenschaften. ^[103,104]	- 17 -
Tabelle 3: Zerfallseigenschaften von ^{45}Ti , ^{44}Sc und ^{68}Ga . ^[142,146,147]	- 25 -
Tabelle 4: Wirkungsquerschnitte der Kernreaktion $^{45}\text{Sc}(p,n)^{45}\text{Ti}$ in Abhängigkeit der Energie. ^[147]	- 25 -
Tabelle 5: Ausgewählte Eigenschaften von Titan und Zinn. a: in Wasser stabile Oxidationsstufen, stabilste unterstrichen; b: Ionenradius M(IV) mit KZ = 6; c: Elektronegativität (EN) nach Pauling. ^[162]	- 33 -
Tabelle 6: Reaktionsbedingungen für die Komplexierung von ^{45}Ti mit CDTA.	- 44 -
Tabelle 7: Experimentell bestimmte pKs-Werte der BHT-Liganden 16, 17, 18, 19 und 29.	- 55 -
Tabelle 8: Ausgewählte Parameter der Kristallstrukturen der Verbindungen 19, 31, 34 und 35.	- 60 -
Tabelle 9: Radiomarkierungsbedingungen und radiochemischer Umsatz für die Bildung von ^{45}Ti -BHT-Komplexe.	- 74 -
Tabelle 10: Isolierte Ausbeute (AA_{iso}) der ^{45}Ti -BHT-Komplexe	- 77 -
Tabelle 11: Bestrahlungsdaten der Kernreaktion $^{117\text{m}}\text{Sn}(\alpha, xn)^{117\text{m}}\text{Sn}$.	- 88 -
Tabelle 12: Reaktionsbedingungen für die Komplexierung von $^{117\text{m}}\text{Sn}$ mit den Liganden 29 und 30.	- 92 -
Tabelle 13: Ausgewählte Reaktionsbedingungen für die Synthese der Sn-Referenzverbindungen.	- 140 -
Tabelle 14: Bestimmung der pKs-Werte für die BHT-Liganden.	- 141 -
Tabelle 15: $^{117\text{m}}\text{Sn}$ -Ausbeute bei der Bestrahlung von $^{110\text{m}}\text{Cd}$ bezogen auf das Ende der Bestrahlung (EOB).	- 144 -
Tabelle 16: Aktivitäts- und radiochemische Ausbeute der thermochromatographischen Trennung von ^{45}Ti . RCA d.c. bezogen auf Aktivitätsmessung des Targets. Targetmessung und Beginn der Trennung stimmen zeitlich nicht überein (30-130 min Versatz). Ausbeute Im Targetgefäß konnte erst nach der Radiomarkierung gemessen werden. *Bestrahlung ohne Degradierfolie, nur theoretische ^{45}Ti Aktivität angegeben.	- 145 -
Tabelle 17: Trennung von $^{117\text{m}}\text{Sn}$. Zusammenfassung der Durchführungsbedingungen.	- 146 -
Tabelle 18: Zerfallskorrigierte radiochemische Ausbeute der Trennung von $^{117\text{m}}\text{Sn}$.	- 146 -
Tabelle 19: Reaktionsbedingungen für die Komplexierung von ^{45}Ti - TiCl_4 . #NP-DC (MeOH/DCM 5%); *RP-DC (H ₂ O/ACN 50%); Radio-HPLC (Luna HILIC (Amin-Form), 95% ACN/5% NH ₄ OAc-Puffer (pH=5,8)).	- 147 -
Tabelle 20: Reaktionsbedingungen und radiochemische Umsatz bei der Komplexierung von ^{45}Ti mit den BHT-Liganden.	- 148 -
Tabelle 21: Reaktionsbedingungen für die Komplexierung von $^{117\text{m}}\text{Sn}$.	- 150 -
Tabelle 22: Isolierungsausbeute des ^{45}Ti - $\text{Ti}(\text{cdta})$ -Komplexes.	- 151 -
Tabelle 23: Isolierungsausbeute der ^{45}Ti -Komplexe	- 151 -
Tabelle 24: Bestimmte LogD _{ow} -Werte der ^{45}Ti -BHT-Komplexe. * ^{45}Ti - $\text{Ti}(\text{18})_2$ konnte nicht isoliert werden, daher Mischung getestet. Hier als Gegenbeispiel für freies ^{45}Ti .	- 154 -
Tabelle 25: ^{45}Ti - $\text{Ti}(\text{cdta})$ -Stabilität in PBS-Puffer pH=7,2.	- 154 -
Tabelle 26: Bestimmung der Komplexstabilität in PBS-Puffer bei einer Inkubationszeit von bis zu 4 h bei RT.	- 155 -

Tabelle 27: Bestimmung der In-vitro-Stabilität der Komplexe $^{45}\text{TiTi}(\text{cdta})$ und $^{45}\text{TiTi}(29)$	- 156 -
Tabelle 28: Anteil der ^{45}Ti -Aktivität in den gefällten Blutplasmaproteinen bei In-vitro-Stabilitätstests von $^{45}\text{TiTi}(29)$.	- 156 -
Tabelle 29: Kristall-und Strukturverfeinerungsdaten der Datensätze von Verbindung 1.	lxxxv
Tabelle 30: Atomkoordinaten / 10^4 und isotrope thermische Ausdehnungsparameter $/\text{Å}^2 \cdot 10^3$ für die Strukturlösung von Verbindung 1.	lxxxvi
Tabelle 31: Anisotrope Verschiebungsparameter $\text{Å}^2 \cdot 10^3$ für Verbindung 1.	lxxxvii
Tabelle 32: Bindungslängen für Verbindung 1.	lxxxix
Tabelle 33: Bindungswinkel für Verbindung 1.	xc
Tabelle 34: Wasserstoffatomkoordinatien ($\text{Å} \cdot 10^4$) und : Anisotrope Verschiebungsparameter $\text{Å}^2 \cdot 10^3$ für Verbindung 1.	xciii
Tabelle 35: Kristall-und Strukturverfeinerungsdaten der Datensätze von Verbindung 19.	xcvi
Tabelle 36: Atomkoordinaten / 10^4 und isotrope thermische Ausdehnungsparameter $/\text{Å}^2 \cdot 10^3$ für die Strukturlösung von Verbindung 19.	xcvii
Tabelle 37: Anisotrope Verschiebungsparameter $\text{Å}^2 \cdot 10^3$ für Verbindung 19.	xcix
Tabelle 38: Bindungslängen für Verbindung 19.	c
Tabelle 39: Bindungswinkel der Verbindung 19.	cii
Tabelle 40: Wasserstoffatomkoordinatien ($\text{Å} \cdot 10^4$) und : Anisotrope Verschiebungsparameter $\text{Å}^2 \cdot 10^3$ für Verbindung 19.	civ
Tabelle 41: Atomare Belegung der Verbindung 19.	cvii
Tabelle 42: Kristall-und Strukturverfeinerungsdaten der Datensätze von Verbindung 31.	cix
Tabelle 43: Atomkoordinaten / 10^4 und isotrope thermische Ausdehnungsparameter $/\text{Å}^2 \cdot 10^3$ für die Strukturlösung von Verbindung 31.	cx
Tabelle 44: Anisotrope Verschiebungsparameter $\text{Å}^2 \cdot 10^3$ für Verbindung 31.	cxii
Tabelle 45: Bindungslänge der Verbindung 31.	cxii
Tabelle 46: Bindungswinkel der Verbindung 31.	cxiv
Tabelle 47: Wasserstoffatomkoordinatien ($\text{Å} \cdot 10^4$) und Anisotrope Verschiebungsparameter $\text{Å}^2 \cdot 10^3$ für Verbindung 31	cxvi
Tabelle 48: Belegung der Verbindung 19	cxvii
Tabelle 49: Kristall-und Strukturverfeinerungsdaten der Datensätze von Verbindung 34.	cxviii
Tabelle 50: Atomkoordinaten / 10^4 und isotrope thermische Ausdehnungsparameter $/\text{Å}^2 \cdot 10^3$ für die Strukturlösung von Verbindung 31.	cxix
Tabelle 51: Anisotrope Verschiebungsparameter $\text{Å}^2 \cdot 10^3$ für Verbindung 34.	cxx
Tabelle 52: Bindungslängen der Verbindung 34.	cxxii
Tabelle 53: Bindungswinkel der Verbindung 34.	cxxiii
Tabelle 54: Torsionswinkel der Verbindung 34.	cxxvi
Tabelle 55: Wasserstoffatomkoordinatien ($\text{Å} \cdot 10^4$) und Anisotrope Verschiebungsparameter $\text{Å}^2 \cdot 10^3$ für Verbindung 34.	cxxviii
Tabelle 56: Kristall- und Strukturverfeinerungsdaten der Datensätze von Verbindung 35.	cxxx

Tabellenverzeichnis

Tabelle 57: Atomkoordinaten / 10^4 und isotrope thermische Ausdehnungsparameter / $\text{\AA}^2 \cdot 10^3$ für die Strukturlösung von Verbindung 35.	cxxxix
Tabelle 58: Anisotrope Verschiebungsparameter $\text{\AA}^2 \cdot 10^3$ für Verbindung 35.	cxxxiii
Tabelle 59: Bindungslängen von Verbindung 35.	cxxxv
Tabelle 60: Bindungswinkel der Verbindung 35.	cxxxvii
Tabelle 61: Torsionswinkel der Verbindung 35.	cxl
Tabelle 62: Atomare Belegung der Verbindung 35.	cxlili

Anhang

Anhang I: Supporting Information

Strecker, J., Wachten, T., Neumaier, B., Spahn. I. Radiochemical isolation of ^{45}Ti using ion chromatography. *J Radioanal Nucl. Chem.* 333, 3631–3637 (2024).
<https://doi.org/10.1007/s10967-023-09270-z>

1

Supplementary information

2

Materials and Methods

3

1. Chemicals and Materials:

4 All chemicals were used without further purification. Hydrochloric acid (analytical grade)
5 was purchased from TH.GEYER (Renningen, Germany). Type 1 ultra-pure water
6 ($\geq 18 \text{ M}\Omega \text{ cm}$) was prepared onsite with a Purelab classic water purification system from
7 ELGA Labwater (Celle, Germany). Chromabond[®] empty columns, 1 mL, propylene, with
8 PE filter elements was provided from VWR International (Wien, Austria). Zirconium “ZR”
9 resin (containing hydroxamate functional groups) was provided by Triskem Intl. (Bruz,
10 France). Dry dimethylformamide (DMF), *N,N*-diisopropylethylamine (DIPEA) (99.5%),
11 1,2-cyclohexanedinitrilotetraacetic acid (CDTA) (98%), citric acid, tartaric acid, oxalic
12 acid and phosphate salts for buffering were purchased from Sigma-Aldrich (Darmstadt,
13 Germany). The scandium disks (Sc purity TREM > 99.99%) for irradiations were
14 purchased from Smart Elements GmbH (Vienna, Austria). and were supplied as a scandium
15 ingots, which were rolled to plates (thickness: $0.65 \pm 0.05 \text{ mm}$, diameter: 13 mm, mass:
16 $330 \pm 30 \text{ mg}$). Chlorine gas (5.0) was obtained from Linde Gas (Germany).
17 Mass flow controllers were supplied from Bronkhorst Deutschland Nord GmbH
18 (Germany) (EL FLOW Select 300 mL/min for inert gases, LOW- Δ P-FLOW 60 mL/min
19 for chlorine gas). Mass flow conversions were done using the Fluidat database (Bronkhorst
20 Nord GmbH, Kamen, Germany). Glassware for the separation system was manufactured
21 by the Central Institute of Engineering, Electronics and Analytics (ZEA-1) at
22 Forschungszentrum Jülich. For thin layer chromatography (TLC), RP silica coated
23 aluminum TLC plates from Sigma-Aldrich (Darmstadt, Germany) were used. The analysis
24 of the radio-TLCs was performed with a PerkinElmer Cyclone Plus Storage Phosphor
25 System (Waltham, MA, USA). Measurement of radioactivity were performed with a DOSE
26 Calibrator TALETE HC (COMECER S.p.A., Castel Bolognese (RA), Italy).

27 Gamma-ray spectroscopy was performed with ORTEC HPGe spectrometers (AMETEK
28 GmbH, Germany), which were energy and efficiency calibrated with certified radiation
29 point sources (Co-60, Ba-133, Eu-152, Ra-226) from the Physikalisch-Technische
30 Bundesanstalt (Germany).

31 Radio-HPLC was performed on a HPLC system consisting of an Azura P 4.1 s pump with
32 an Azura UVD 2.1 s UV/VIS detector (Knauer Wissenschaftliche Geräte GmbH,
33 Germany) and an EG & G Ortec ACE NaI(Tl) radioactivity detector with photomultiplier
34 (EG & G Ortec, USA). The radioactivity detection limit was determined by serial dilution
35 and amounted to 0.3 kBq. Co-elution experiments of radioactive and non-radioactive
36 complexes were performed at a flow rate of 0.7 mL/min using H₂O/PBS/CH₃COOH
37 (96.4/3.1/0.5, v/v/v) as the mobile phase and Synergi Polar-RP 4 μ RP 80 Å, 250 × 4.6 mm
38 (Phenomenex Inc., Germany) as the RP stationary phase. The UV detection wavelength
39 for all measurements was 210 nm.

40 NMR spectra were measured on a Varian Inova 400 spectrometer (Agilent Technologies,
41 Germany) with 400.1 MHz (¹H-NMR) and 100.62 MHz (¹³C-NMR).

42 The electrospray ionization (ESI) source was operated in the positive mode. Low-
43 resolution mass spectrometry was performed using a Finnigan Automass Multi
44 spectrometer (Thermoquest, Germany).

45

46 *2. Target dissolution:*

47 The irradiated target was placed in a 20 mL screw lid jar and cooled in an ice bath. 10 M
48 hydrochloric acid (5 mL) was then added, the jar was closed after 1 min, and the solution
49 was stirred for 5-10 min until the color turned from black to slightly yellow. The resulting
50 solution, which contained around 250 MBq ⁴⁵Ti, was directly used for the batch
51 experiments or diluted to 20 mL with 10 M hydrochloric acid for further evaluation
52 experiments.

53

54 *3. Separation experiments*

55 All statistical calculations are in the form MEAN \pm SD. Decay corrected (d.c.) values are
56 referred to the start of the separation.

57 *3.1. Preparation and conditioning of resin:*

58 For the separation experiments, Chromabond[®] columns (1 mL, equipped with two frits)
59 were filled with ZR Resin[™] (66 \pm 6 mg, 130 \pm 6 mg or 280 \pm 6 mg as indicated) which was
60 slurred in water. The columns were conditioned with 10 M HCl (5 mL) and directly used
61 for the separation experiments.

62

63 *3.2. Preparation of stock solutions:*64 **Table 1:** Buffer solutions.

No.	pH	c [mol/L]	Buffer
I	8.0	0.100	NaH ₂ PO ₄ / Na ₂ HPO ₄
II	8.0	1.000	NaH ₂ PO ₄ / Na ₂ HPO ₄
III	8.0	0.067	NaH ₂ PO ₄ / Na ₂ HPO ₄
IV	5.5	0.100	NaH ₂ PO ₄ / Na ₂ HPO ₄
V	5.5	0.500	NaH ₂ PO ₄ / Na ₂ HPO ₄
VI	5.5	1.000	NaH ₂ PO ₄ / Na ₂ HPO ₄
VII	3.3	0.100	HCOOH / NH ₃

65

66 **Table 2:** Elution media with respective concentration, pH value and ^{45}Ti recovery d.c.

No.	Media	c [mol/L]	Buffer	pH	^{45}Ti recovery d.c. [%]
1	30% MeOH / H ₂ O / H ₂ O ₂	0.065	—	—	12.5±2.6
2	30% MeCN / H ₂ O / H ₂ O ₂	0.065	—	—	17.8±2.2
3	Tartaric acid	0.10	—	—	28.5±5.0
4	1 M HCl / H ₂ O ₂	0.065	—	—	30.8±3.3
5	Citric acid	0.10	—	—	35.3±5.3
6	0.65 M H ₂ O ₂	0.65	—	—	35.0±13.3
7	Oxalic acid	0.50	—	—	59.1±24.0
8	MeCN	—	—	—	72.3±10.3
9	MeCN / H ₂ O ₂	0.65	—	—	82.3±7.4
10	Oxalic acid	0.10	—	1.3	28.9±6.0
11	Oxalic acid	0.05	—	1.5	13.9
12	Oxalic acid	0.05	IV	2.6	36.2±4.6
13	Oxalic acid	0.05	VII	2.8	33.4±14.7
14	Oxalic acid	0.01	VII	3.2	5.3
15	Oxalic acid	0.10	V	3.8	16.9
16	Oxalic acid	0.05	I	5.1	8.6
17	Oxalic acid	0.10	VI	5.3	9.9
18	Oxalic acid	0.10	II	7.0	8.1
19	Oxalic acid	0.01	II	7.9	1.9
20	Oxalic acid	0.10	III	2.8	65.2±1.2
21	Oxalic acid	0.20	III	2.8, adjusted with NaOH	66.6±6.1
22	20% MeOH / Oxalic acid	0.1	III	2.8	60.8±5.9

67

68

69 *3.3. Eluent screening:*

70 Aliquots (1 mL) of the ^{45}Ti target solution were applied to a series of columns filled with
71 130 ± 6 mg ZR ResinTM and each column was washed with 10 M HCl (5 mL) and H₂O
72 (5 mL). Afterwards, 2.5 mL of the eluents No. 1-9 (Table 2) were used to elute the ^{45}Ti and
73 the percentage of ^{45}Ti in the resulting solutions was determined. The ^{45}Ti recoveries
74 observed with the different eluents (n=3 per eluent) are summarized in Table 2.

75

76 *3.4. pH screening*

77 Aliquots (1 mL) of the ^{45}Ti target solution were applied to a series of columns filled with
78 130 ± 6 mg ZR ResinTM and each column was washed with 10 M HCl (5 mL) and H₂O
79 (5 mL). Afterwards, 2.5 mL of the eluents No. 10-19 (Table 2) were used to elute the ^{45}Ti
80 and the percentage of ^{45}Ti in the resulting solutions was determined. The ^{45}Ti recoveries
81 observed with the different eluents (n=1-3 per eluent, as indicated) are summarized in
82 Table 2.

83

84 *3.5. Further oxalic acid eluents*

85 Aliquots (1 mL) of the ^{45}Ti target solution were applied to a series of columns filled with
86 130 ± 6 mg ZR ResinTM and each column was washed with 10 M HCl (5 mL) and H₂O
87 (5 mL). Afterwards, 2.5 mL of the eluents No. 20-22 (Table 2) were used to elute the ^{45}Ti
88 and the percentage of ^{45}Ti in the resulting solutions was determined (n=3 per eluent).

89

90 *3.6. Minimization of Sc content*

91 For this experiment, the Sc target was irradiated without degrader foil to enable use of the
92 co-produced ^{44}Sc as a radiotracer for determination of the Sc content. Aliquots (1 mL) of
93 the $^{45}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ target solution were applied to a series of columns filled with 130 ± 6 mg ZR
94 ResinTM and the columns were

- 95 • not washed,
96 • washed with 5 mL of H₂O,
97 • washed with 5 mL of 10 M HCl and an equal volume of H₂O,

- 98 • washed with 10 mL of 10 M HCl and an equal volume of H₂O,
 99 • washed with 15 mL of 10 M HCl and an equal volume of H₂O.

100 Afterwards, 2.5 mL of 0.1 M oxalic acid (pH 2.8) was used to elute the ⁴⁵Ti and ⁴⁴Sc and
 101 the resulting solutions were analyzed by γ -ray spectroscopy. The activity of ⁴⁵Ti
 102 (E_{γ} =719.6 keV, I_{γ} =0.154% and E_{γ} =511 keV) and ⁴⁴Sc (E_{γ} =1157.02 keV, I_{γ} =94.3%) from
 103 each solution was calculated and the ⁴⁵Ti:⁴⁴Sc ratio were calculated. The ⁴⁵Ti:⁴⁴Sc ratios
 104 observed with the different wash volumes (n=3 per volume) are summarized in Table 4.

105

106 **Table 3:** ⁴⁵Ti/⁴⁴Sc-ratio obtained with different volumes of the wash solutions.

	⁴⁵ Ti/ ⁴⁴ Sc
Target solution	20±11
No washing step	36±2
5 mL H ₂ O	380±80
5 mL HCl / 5 mL H ₂ O	4000±300
10 mL HCl / 10 mL H ₂ O	3600±200
15 mL HCl / 15 mL H ₂ O	130±40

107

108 3.7. Batch experiment

109 A) Determination of Sc-contamination

110 Columns filled with 130±6 mg ZR Resin™ were prepared, a non-irradiated target solution
 111 (350 mg in 4 mL 10 M HCl) was transferred to the column, and the column was washed
 112 with 10 M HCl (5 mL) and H₂O (5 mL). Afterwards, 0.1 M oxalic acid (pH = 2.8) was used
 113 for elution. For the first experiment a total of 2.5 mL of 0.1 M oxalic acid was used and
 114 0.5 mL fractions were collected. Each fraction was analyzed by ICP-MS. This resulted in
 115 the elution profile for Sc. Then two further experiments were done with the same conditions
 116 and 2.5 mL 0.1 M oxalic acid was used for elution. The solutions were analyzed by ICP-
 117 MS. The results of the conducted experiments are given in Table 5. The average Sc-
 118 contamination was determined from the sum of the elution profile and the two experiments
 119 (3.0±1.8 mg/mL).

120 **Table 4:** Results of the ICP-MS analysis of Sc in the final solution.

	V [mL]	$\rho(\text{Sc})$ [$\mu\text{g}/\text{mL}$]
1	0.5	0.113 \pm 0.012
2	0.5	0.797 \pm 0.017
3	0.5	0.182 \pm 0.009
4	0.5	0.182 \pm 0.009
5	0.5	0.021 \pm 0.009
1-5	2.5	1.27
7	2.5	4.84 \pm 0.09
8	2.5	2.86 \pm 0.04

121 B) Batch experiments with aliquots

122 Columns filled with 130 \pm 6 mg ZR Resin™ were prepared, aliquots (1 mL) of the target
 123 solution (6-35 MBq) were transferred to the columns, and the columns were washed with
 124 10 M HCl (5 mL) and H₂O (5 mL). Afterwards, 2.5 mL 0.1 M oxalic acid (pH = 2.8) was
 125 used to elute the ⁴⁵Ti. The results are summarized in Table 5.

126

127 **Table 5:** ^{45}Ti recovery with optimized conditions.

A₀ [MBq]	^{45}Ti Recovery [MBq]	^{45}Ti Recovery d.c. [%]	A₀ [MBq]	^{45}Ti Recovery [MBq]	^{45}Ti Recovery d.c. [%]
10.22	7.55	88.46	9.58	4.82	61.61
7.1	3.86	59.06	5.68	3.04	73.69
5.96	3.28	61.38	7.44	3.6	64.26
18.25	14.11	86.04	12.24	3.96	62.32
13.69	8.4	66.9	6.54	4.03	70.09
16.7	10.7	71.43	5.67	2.35	67.77
35.24	22.9	71.48	5.39	2.6	54.19
10.1	5.99	78.6	11.45	7.63	72.82
10.2	4.89	53.83	10.63	7.14	74.24
7.99	5.6	76.1	8.69	5.66	80.15
7.14	4.64	77.6	7.27	5.13	78.3
11.15	4.97	52.09	6.37	2.9	51.42

128 C) Scaled up experiments with whole target

129 Columns filled with 130 ± 6 mg ZR Resin™ were prepared, a complete target solution (Sc:
 130 330 ± 30 mg, ^{45}Ti : 107-180 MBq, V=5 mL) was transferred to the columns, and the columns
 131 were washed with 10 M HCl (5 mL) and H₂O (5 mL). Afterwards, 2.5 mL 0.1 M oxalic acid
 132 (pH = 2.8) was used to elute the ^{45}Ti . The results are summarized in Table 6.

133

134

135 **Table 6:** Scaled-up experiment. ^{45}Ti recovery and separation time.

A_0 [MBq]	^{45}Ti Recovery [MBq]	^{45}Ti Recovery d.c. [%]	t [min]
176	120	69.21	4
120	84	71.05	5
160	75	47.76	5
178	102	58.16	4
124	85	69.84	4
137	84	62.23	9
114	63	56.72	11
107	64	61.85	8
140	83	61.54	10
146	75	53.12	9

136

137 *3.8. Determination of elution profile*

138 Columns filled with 130 ± 6 mg ZR Resin™ were prepared, aliquots (1 mL) of the target
 139 solution (21-29 MBq) were transferred to the columns, and the columns were washed with
 140 10 M HCl (5 mL) and H₂O (5 mL). Afterwards, 0.1 M oxalic acid (pH 2.8) (n=3) were used
 141 to elute the ^{45}Ti and the respective eluate was collected in 0.5 mL fractions.

142

143 4. *Ti(cdta)*144 4.1. *Synthesis of Ti(cdta)(H₂O)*

145 Under an argon atmosphere, 1,2-cyclohexanedinitrilotetraacetic acid (CDTA) (730 g,
146 2.1 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in dry DMF (5 mL) and TiCl₄(thf)₂ (700 mg, 2.1 mmol,
147 1.00 eq.) was added to the solution. After stirring for 45 min at 70 °C, the organic solvent
148 was removed under reduced pressure and the crude product was recrystallized from water.
149 The product was obtained as colorless crystals (165 mg, yield: 20%). A single crystal was
150 analyzed by x-ray diffraction and the results were in accordance with those from
151 Liu et al. [1].

152 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 4.21 (d, *J* = 17.3 Hz, 2H), 3.90 – 3.74 (m, 4H), 3.65 – 3.58
153 (m, 2H), 3.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.93 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.42
154 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H), 1.17 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H).

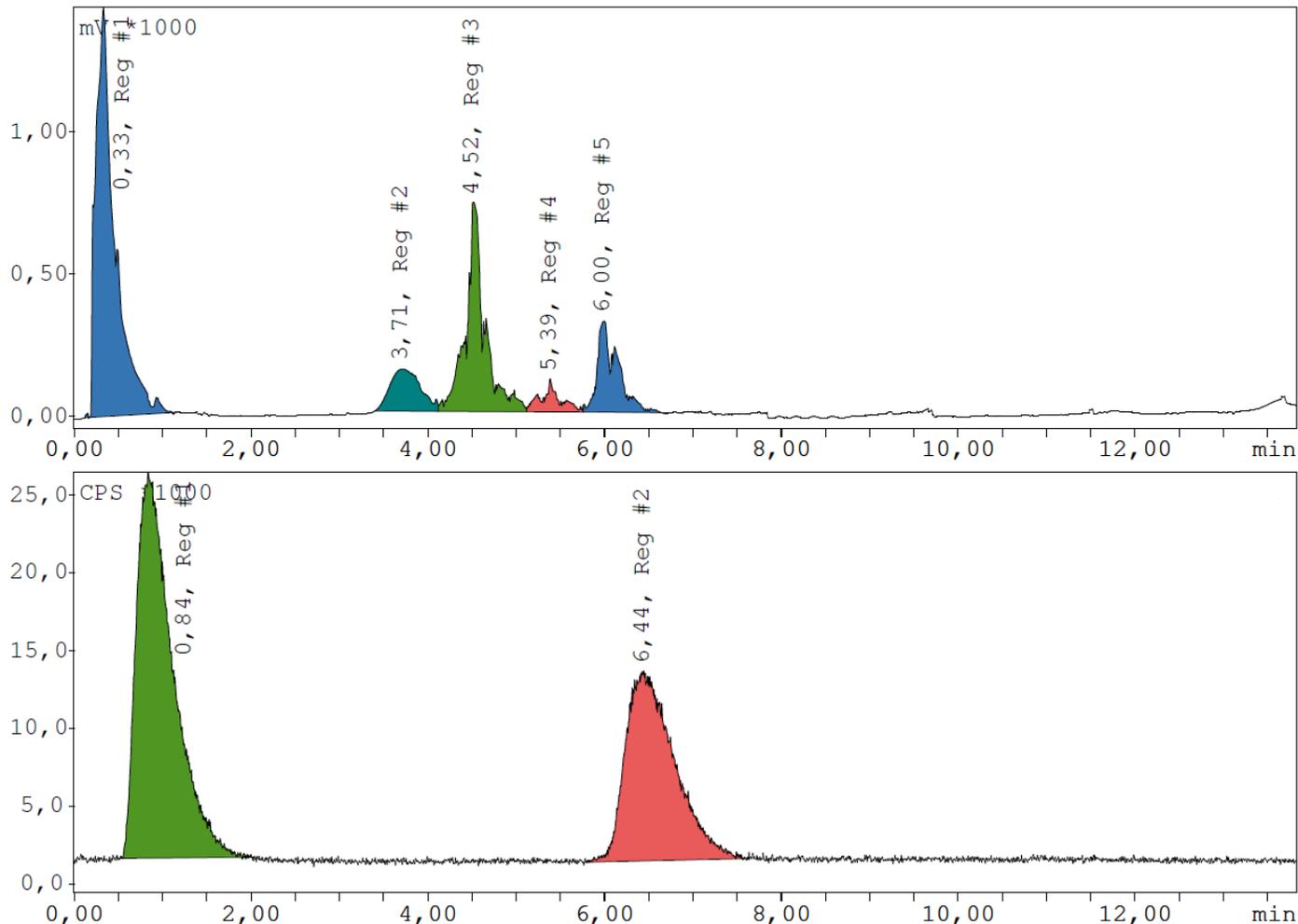
155 ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO) δ 174.36 (s), 173.32 (s), 67.21 (s), 65.24 (s), 58.22 (s), 53.40
156 (s), 41.67 (s), 25.08 (s), 23.35 (s), 18.04 (s), 16.75 (s), 12.29 (s).

157

158 4.2. *Complexation of ⁴⁵Ti using CDTA*

159 [⁴⁵Ti]TiCl₄ (thermochromatography):

160 [⁴⁵Ti]TiCl₄ was obtained by thermochromatography using a previously reported method
161 [5] and dissolved in dry THF (81 MBq in 2 mL). For radiolabeling, CDTA (1 mg) and
162 DIPEA (20 μL) in anhydrous DMF (2mL) were added to a reaction vessel containing the
163 isolated [⁴⁵Ti]TiCl₄ in THF and the mixture was allowed to react for 45 min at room
164 temperature. The reaction mixture was then quenched by addition of H₂O (0.5 mL) and
165 analyzed by HPLC (Hydro-RP: H₂O/PBS/EtOH 96.4/3.1/0.5, 0.7 mL/min) and radio-TLC
166 (RP: 90% H₂O / 10% MeCN, R_f=0.85).



167

168 **SI-Fig. 1:** Chromatogram of $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\text{cdta})$ co-injected with the non-radioactive reference compound
 169 $\text{Ti}(\text{cdta})$. Top UV-channel: Post column injection (0.33 min), solvents DMF/THF (3.71/4.52 min), CDTA
 170 (5.39 min), $\text{Ti}(\text{cdta})$ 6.00 min. Bottom radioactivity channel: Post column injection (0.84 min), $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\text{cdta})$
 171 (6.44 min).

172

173 *^{45}Ti -containing 0.65 mM H_2O_2 in MeCN solution (column chromatography):*

174 Columns filled with 130 ± 6 mg ZR ResinTM were prepared, aliquots (1 mL) of the target
 175 solution (6-35 MBq) were transferred to the columns, and the columns were washed with
 176 10 M HCl (5 mL) and H_2O (5 mL). Afterwards, 0.65 mM H_2O_2 in MeCN (n=3) were used
 177 to elute the ^{45}Ti . CDTA (1 mg) was dissolved in sodium phosphate buffer (pH = 8.0,
 178 300 μL), the solution was added to a reaction vessel containing the isolated ^{45}Ti . The

179 mixture was allowed to react for 45 min at room temperature, after which it was analyzed
180 by radio-TLC.

181

182 *⁴⁵Ti-oxalate solution (column chromatography):*

183 CDTA (1 mg) was dissolved in sodium phosphate buffer (pH = 8.0, 300 μ L), the solution
184 was added to a reaction vessel containing the isolated [⁴⁵Ti]Ti-oxalate complex, and the
185 mixture was allowed to react for 45 min at room temperature, after which it was analyzed
186 by radio-TLC.

187 **References**

- 188 1. Liu Q-X, Zhou Z-H (2012) Monomeric peroxo titanate coordinated with
189 cyclohexanediaminetetraacetate: Towards the active oxygen species of the Ti(IV)
190 site hosted in the titanium silicalite catalyst TS-1. *Polyhedron* 35:1–6.
191 <https://doi.org/10.1016/j.poly.2011.12.037>

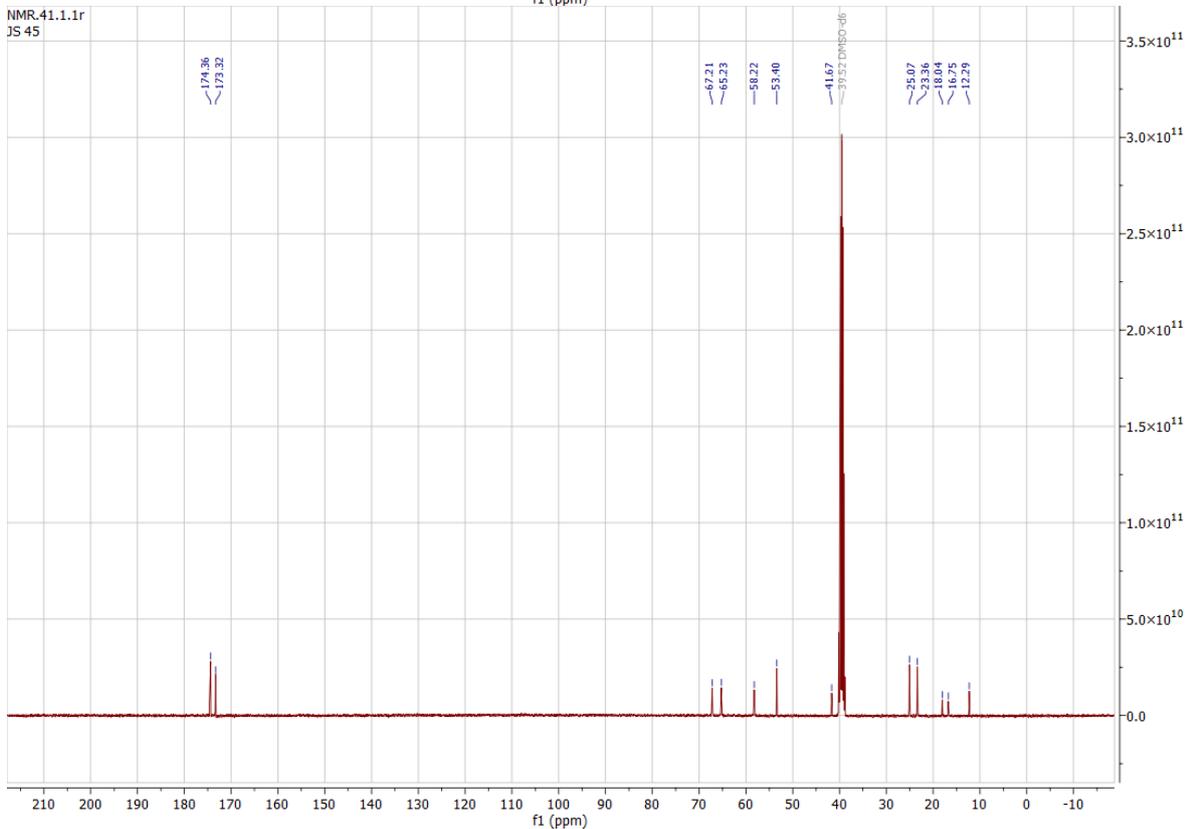
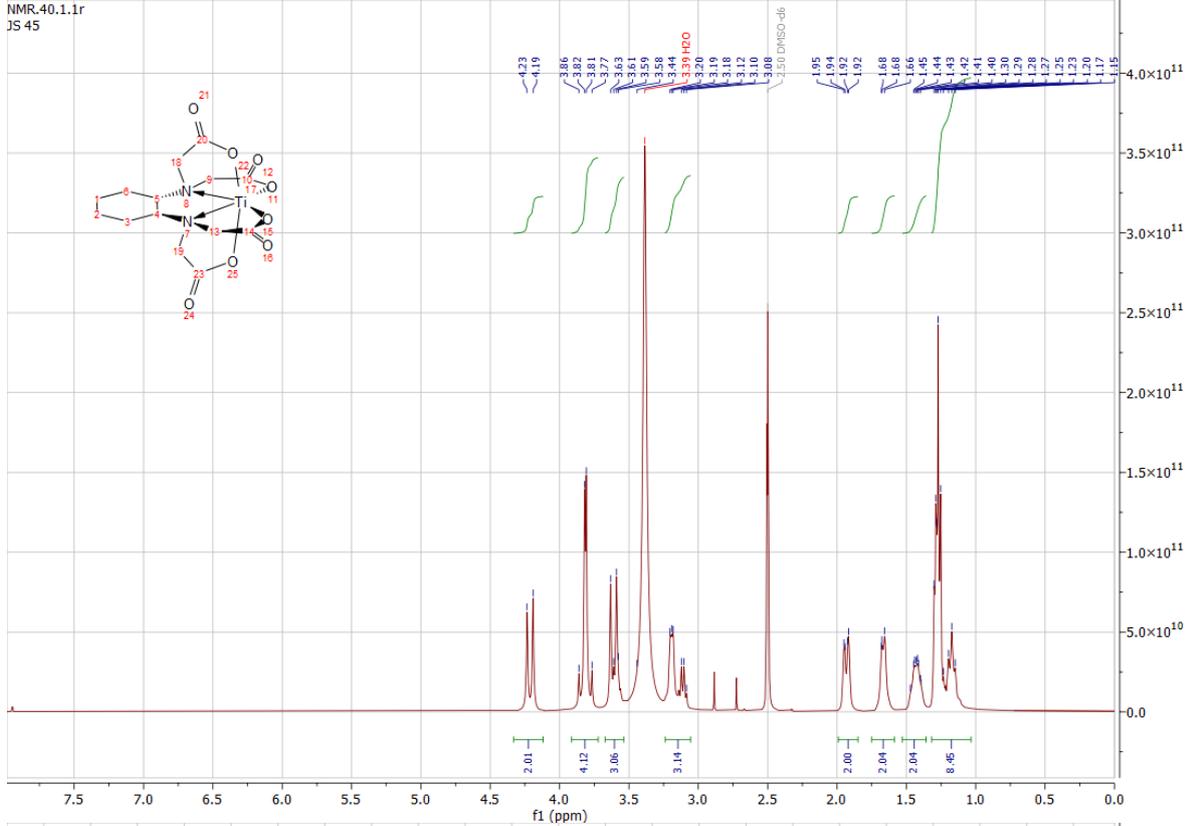
192

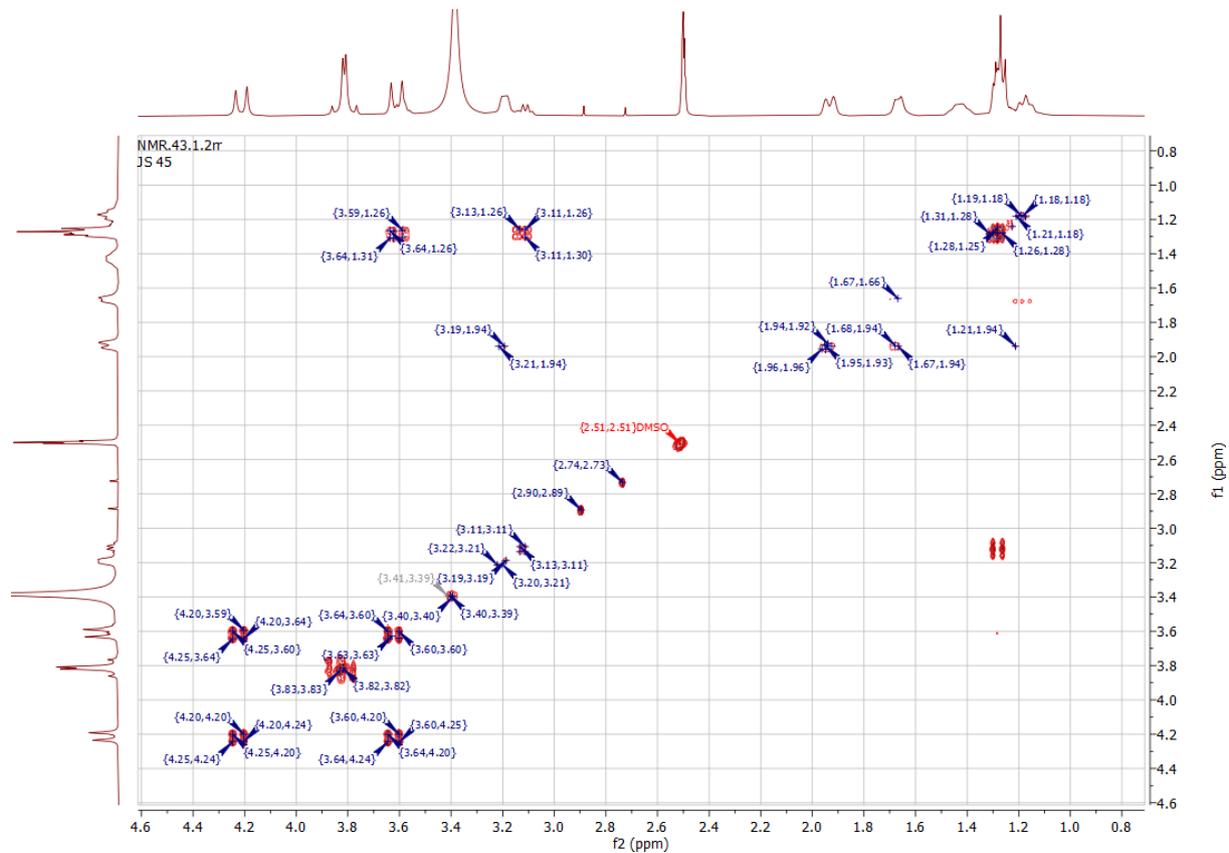
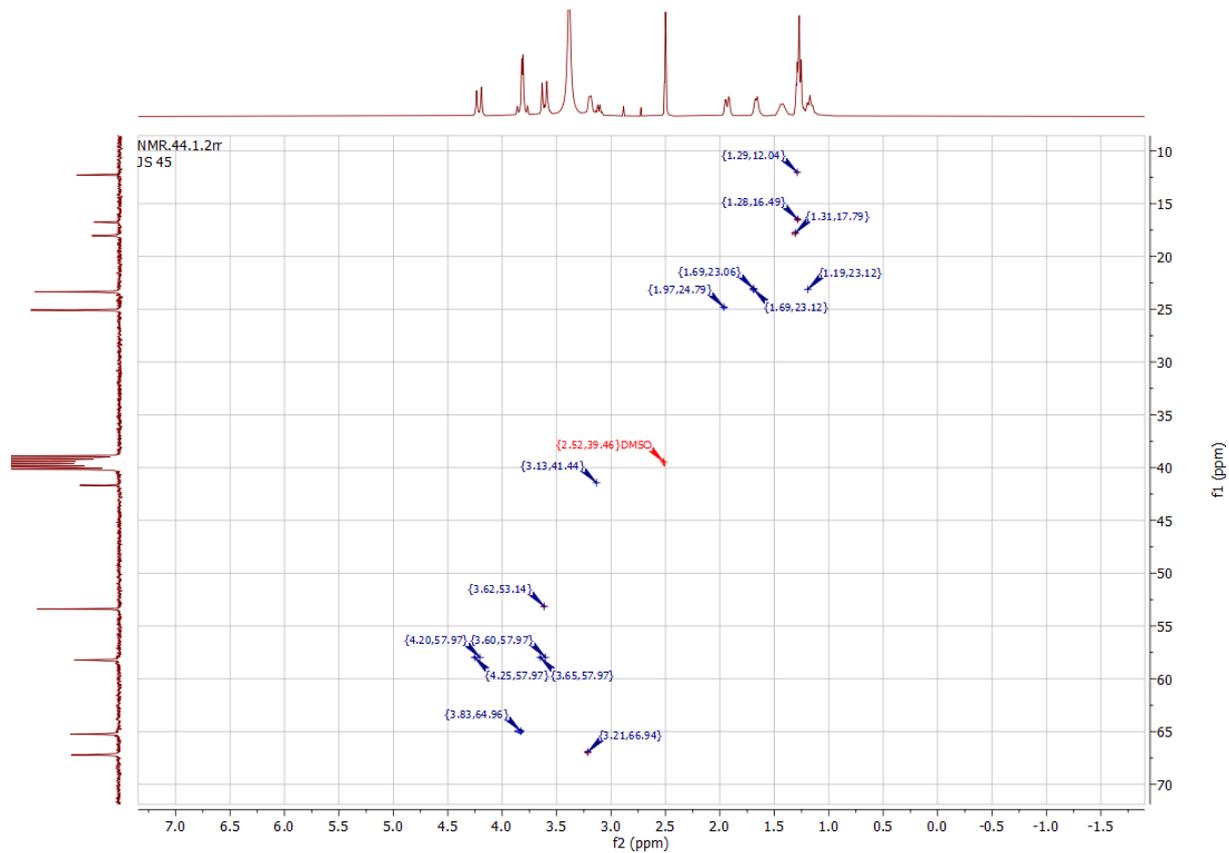
Anhang

Anhang II: NMR-Spektren

2,2',2'',2'''-(((1S,2S)-cyclohexane-1,2-diyl)bis(azanetriyl))tetraacetate titan(IV)

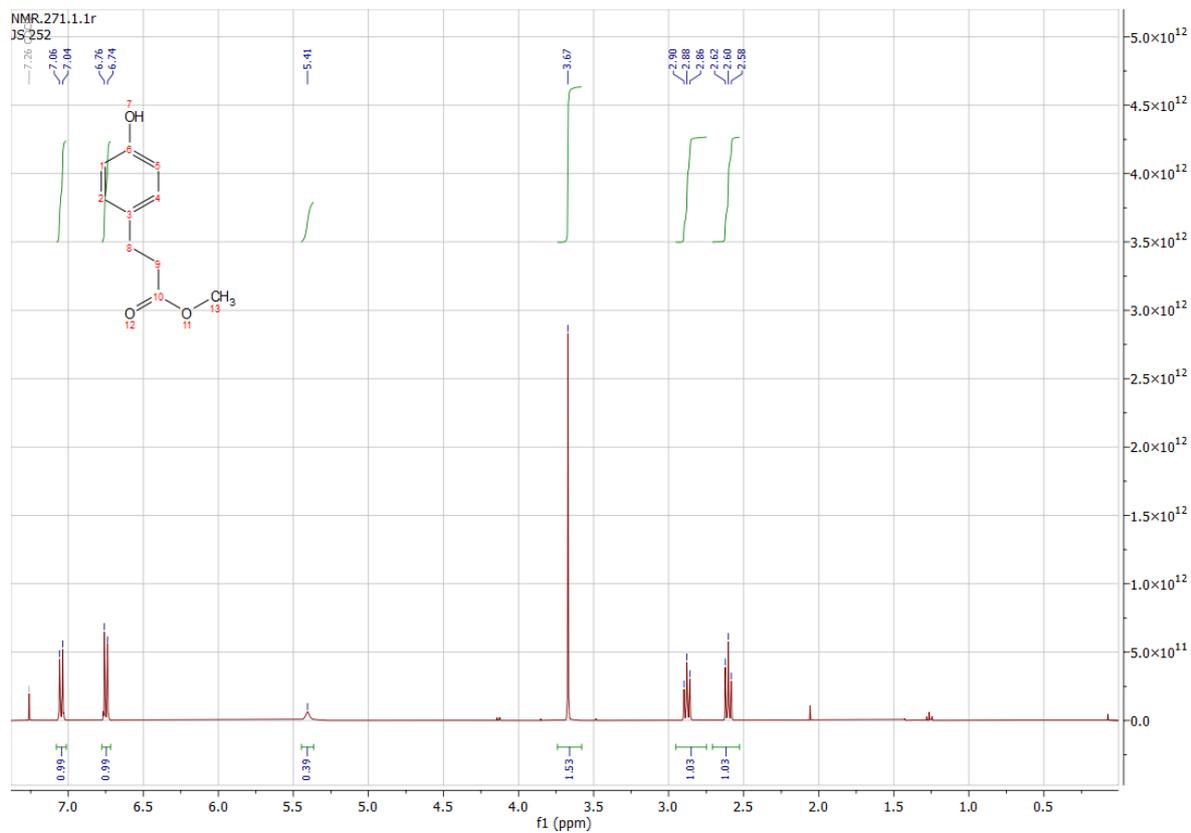
(Ti(cdto)) (1)



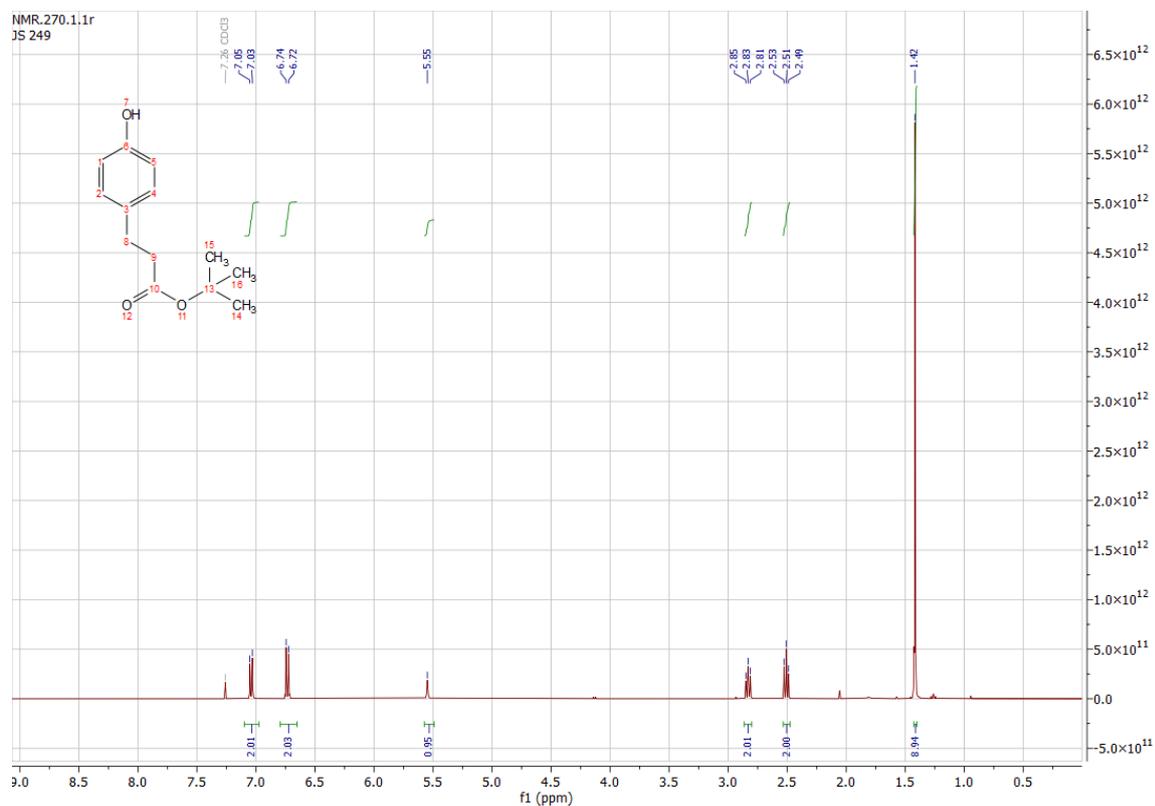


Anhang

Methyl 3-(4-hydroxyphenyl)propanoat (2)

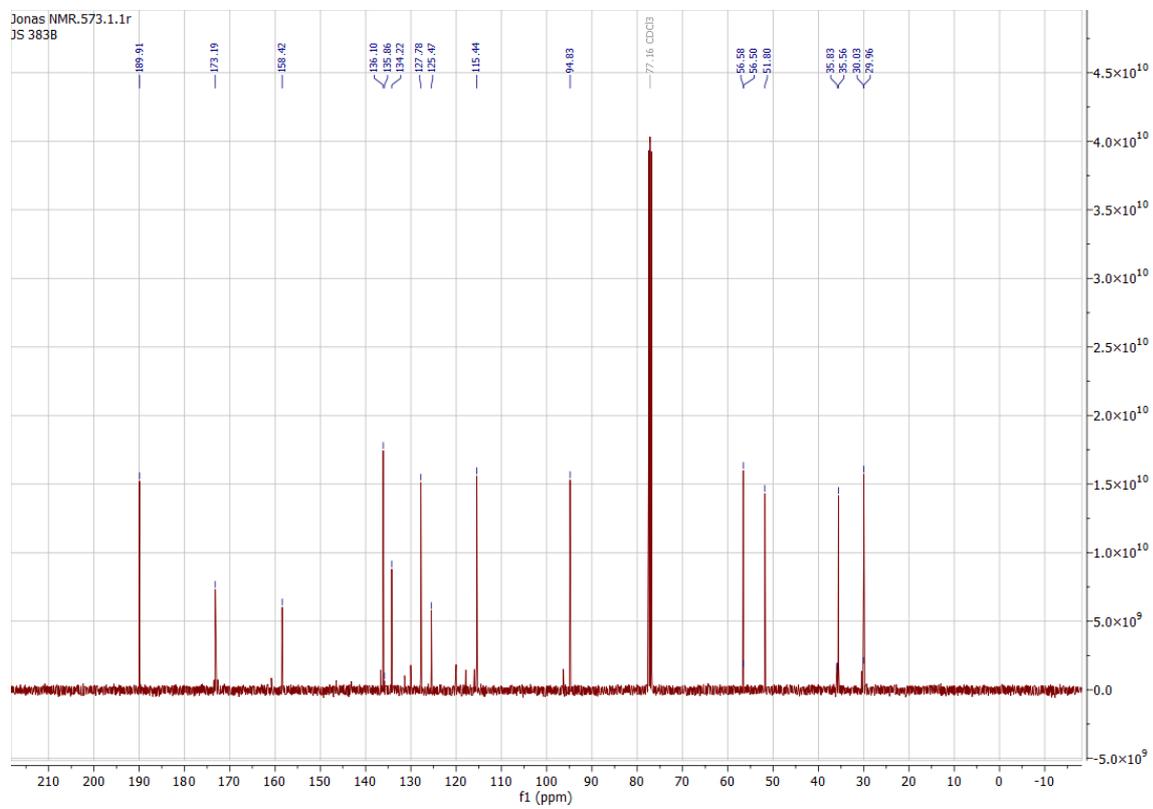
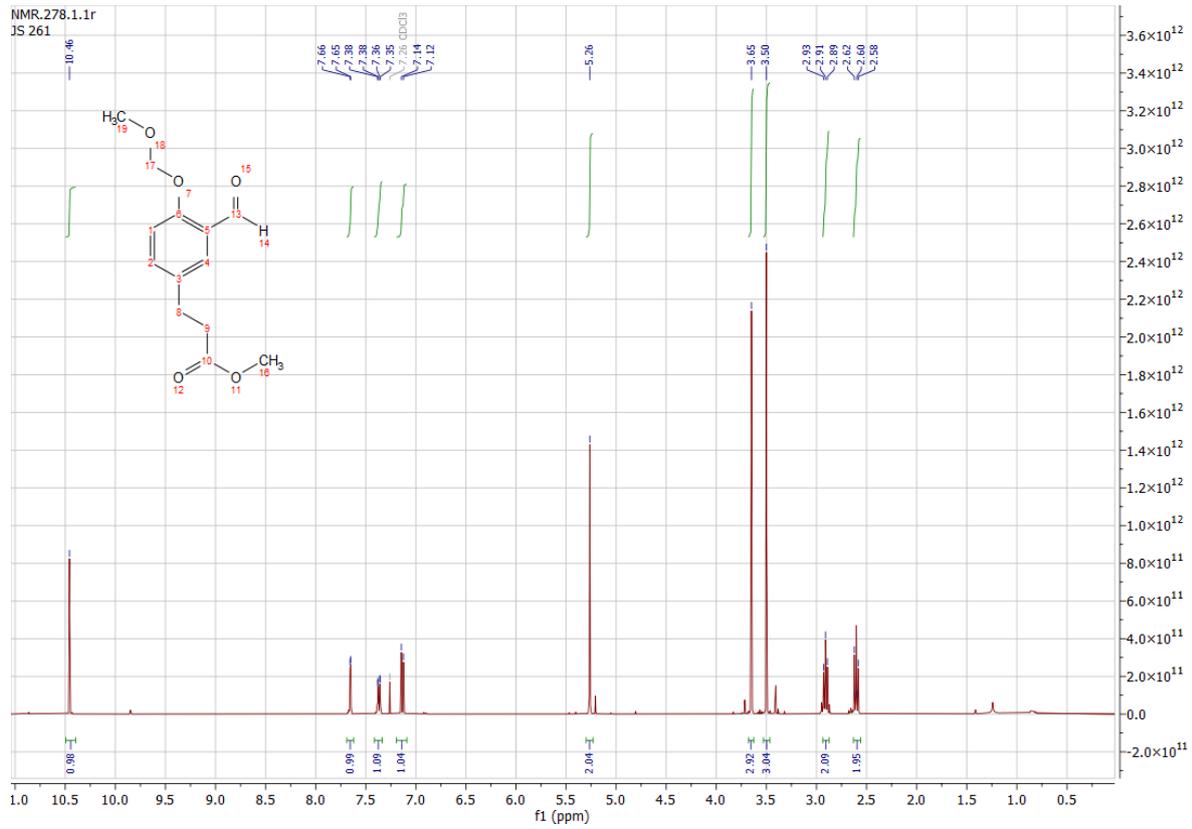


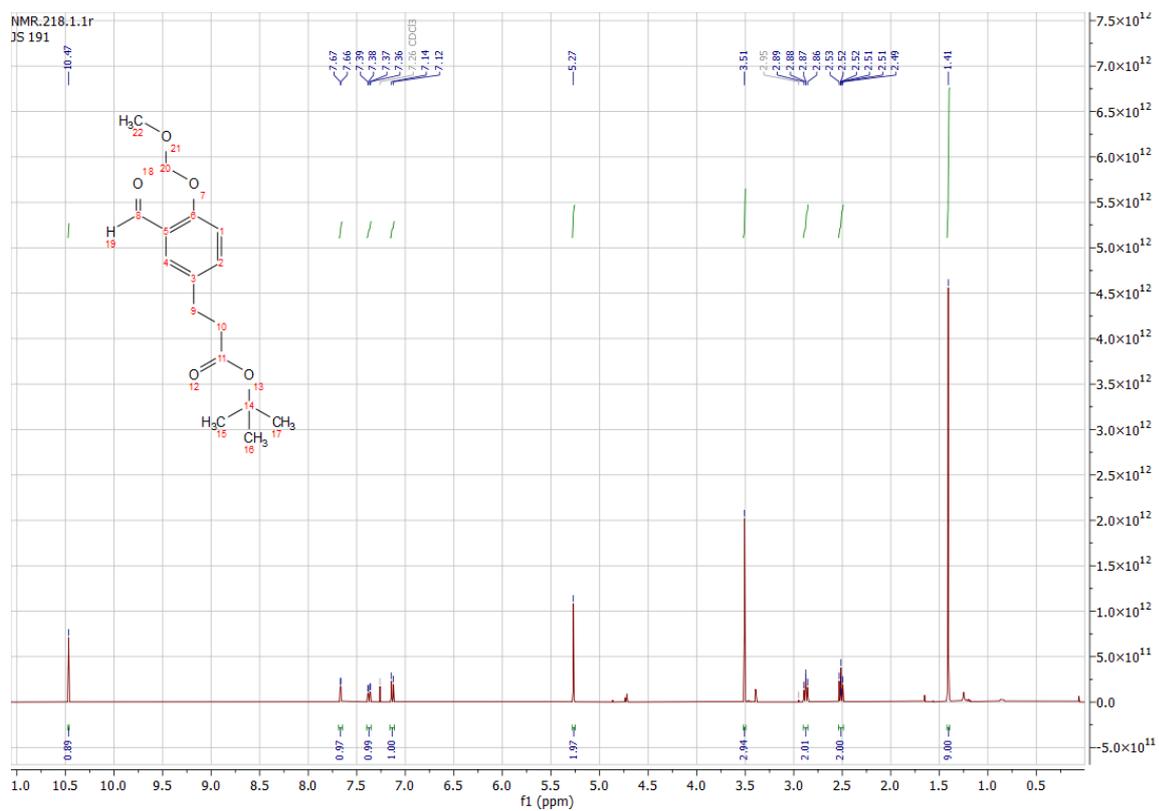
Tert-Butyl 3-(4-hydroxyphenyl)propanoat (2b)



Anhang

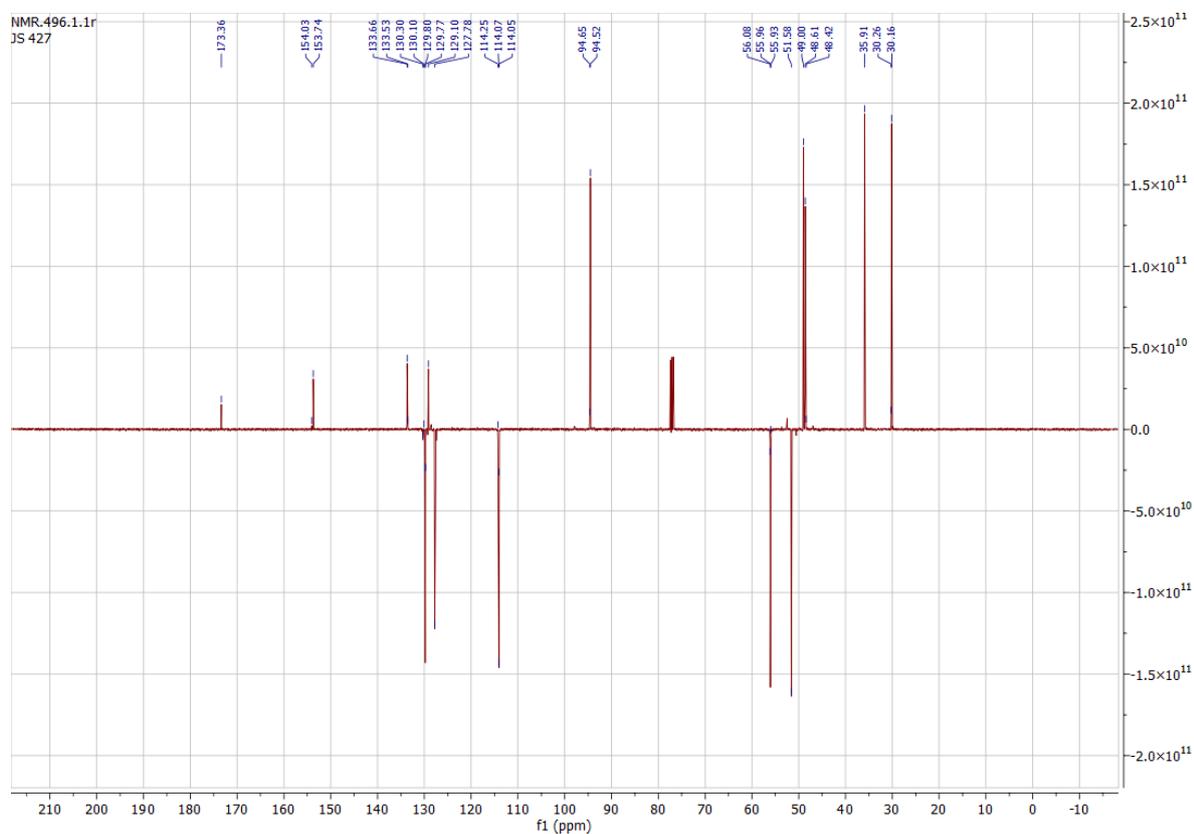
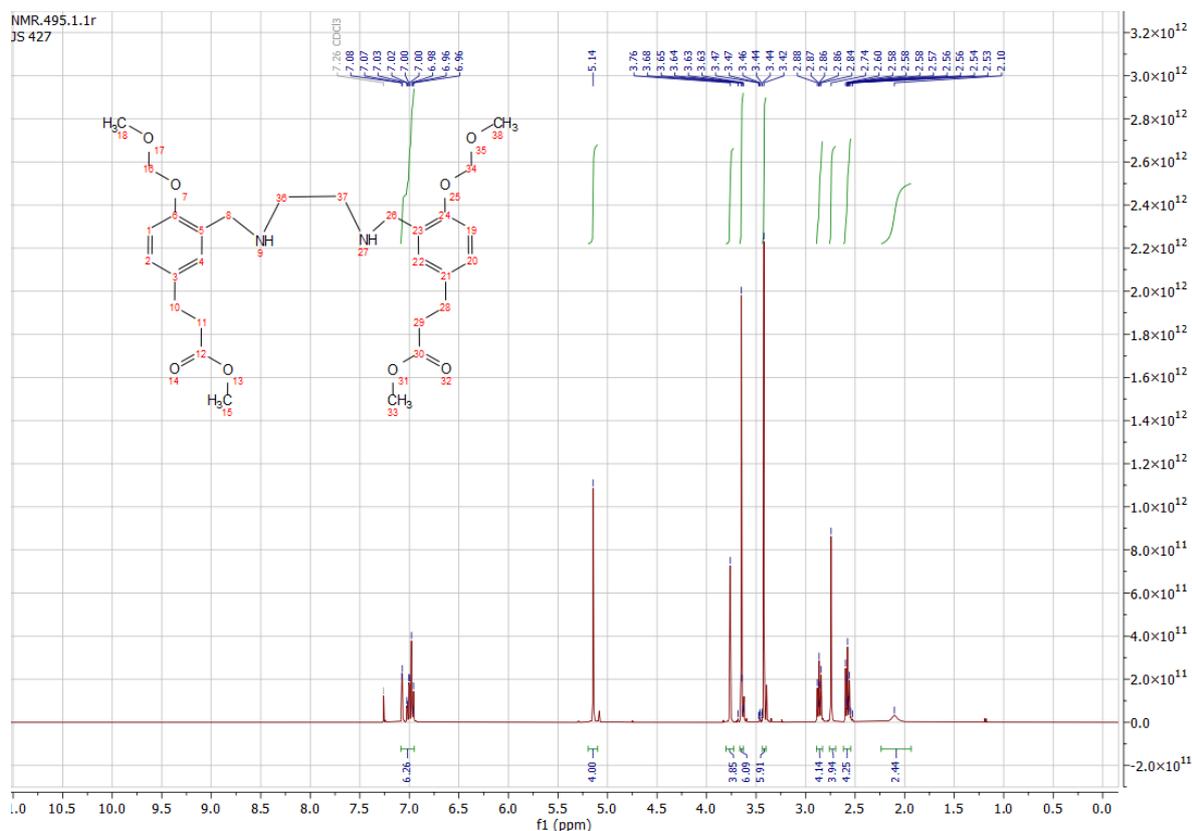
Methyl 3-(3-formyl-4-(methoxymethoxy)phenyl)propanoat (4)



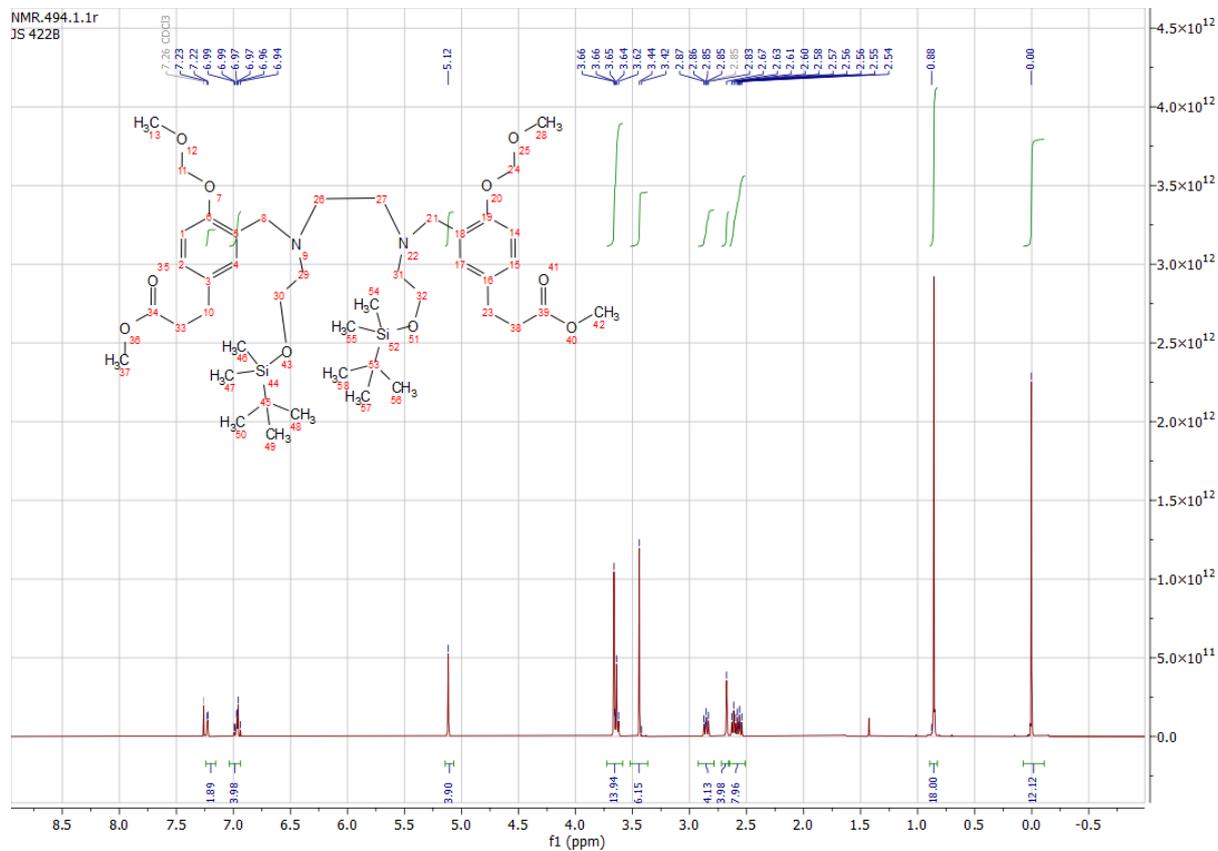
Tert-Butyl 3-(3-formyl-4-(methoxymethoxy)phenyl)propanoat (**4b**)

Anhang

Dimethyl 3,3'-(((ethane-1,2-diylbis(azanediy))bis(methylene))bis(4-(methoxymethoxy)-3,1-phenylen))dipropionat (5)

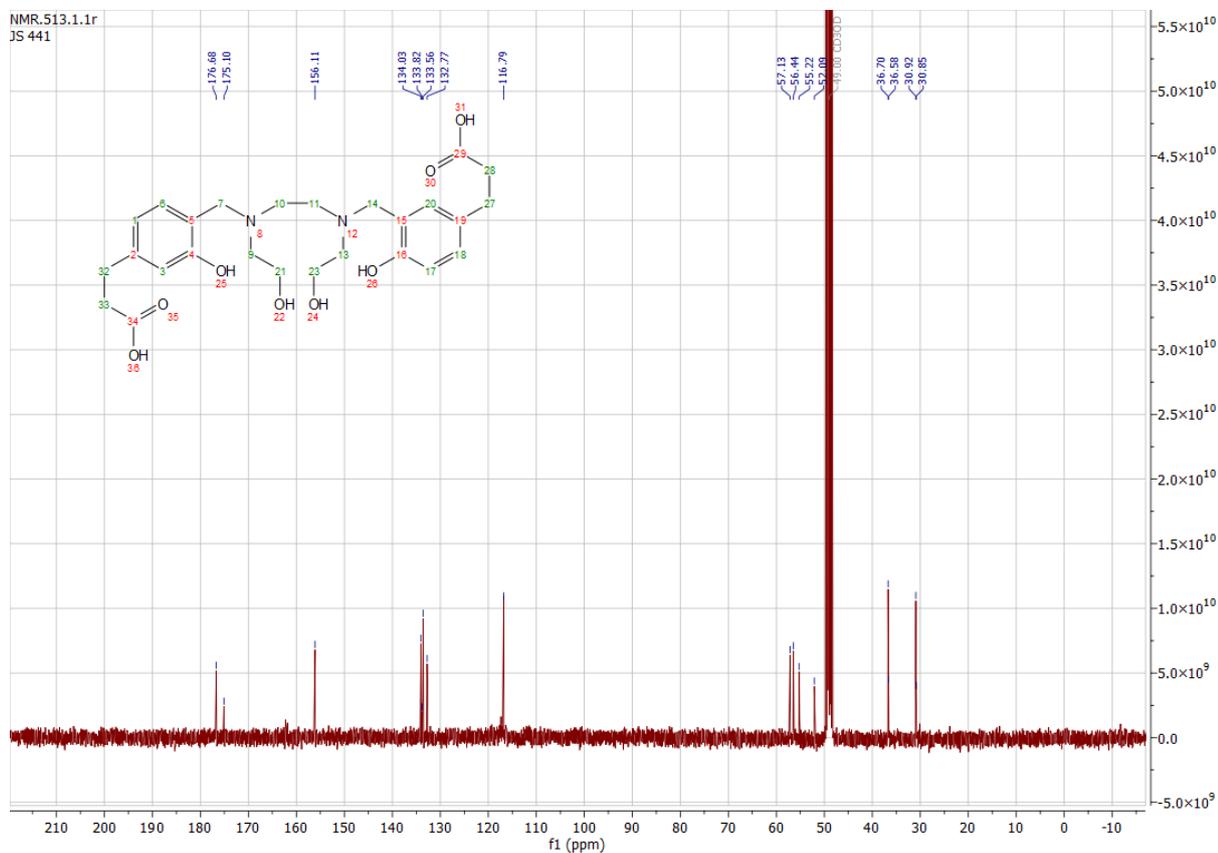
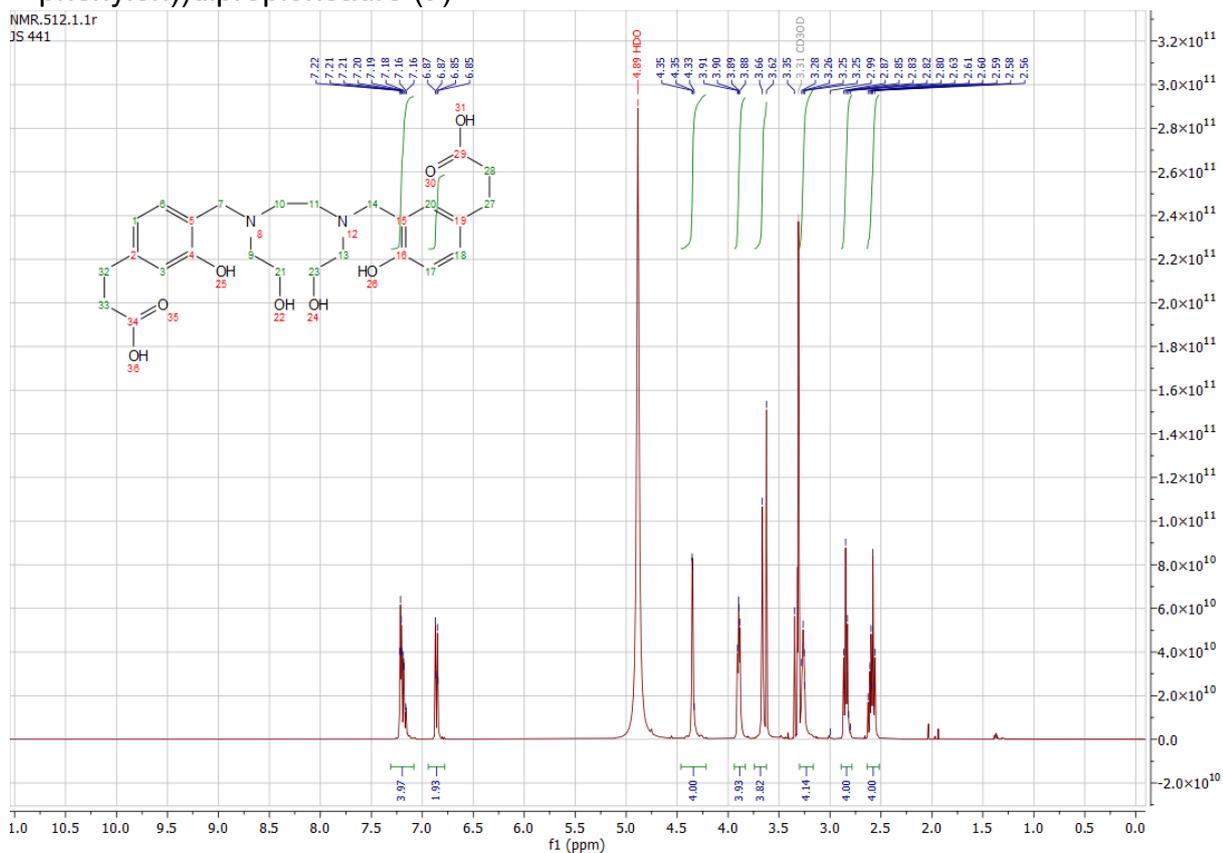


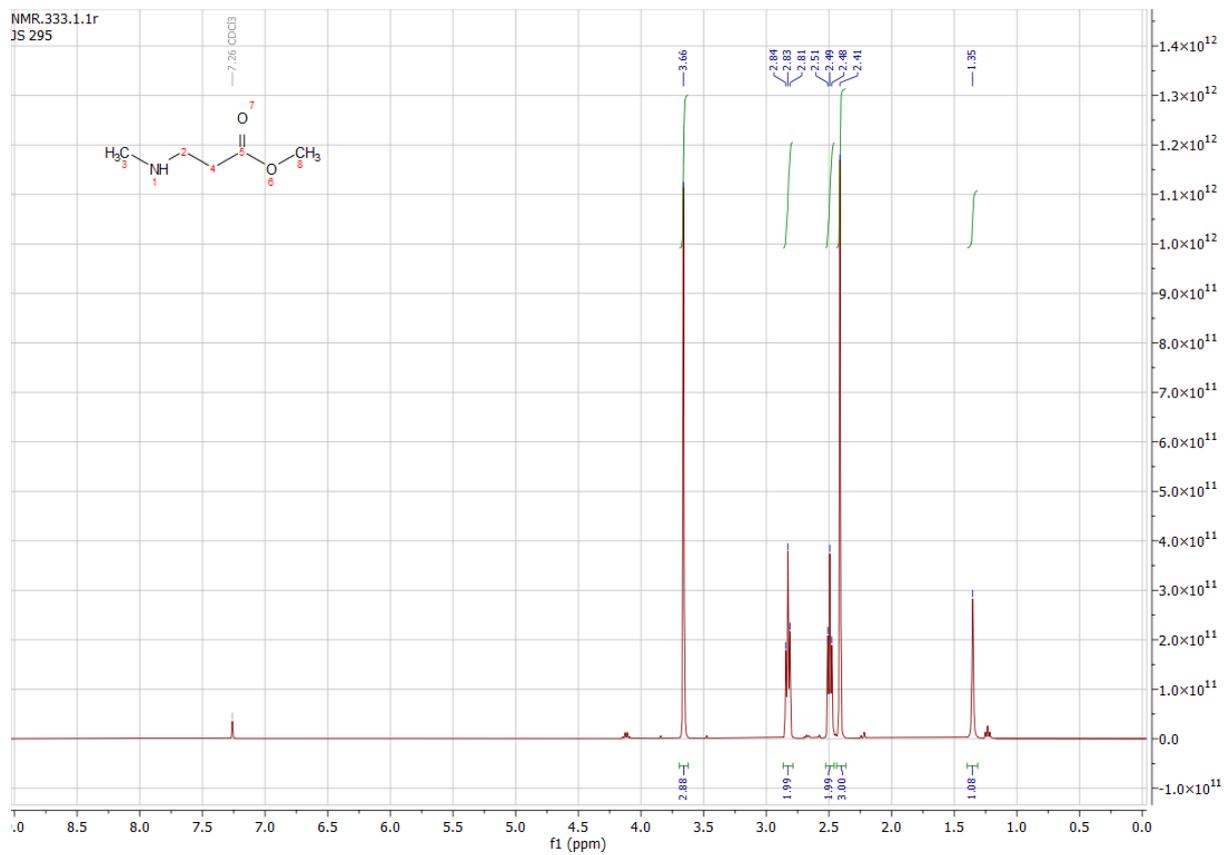
Methyl 3-(3-(2-(2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-5-(5-(3-methoxy-3-oxopropyl)-2-(methoxymethoxy)benzyl)-9,9,10,10-tetramethyl-8-oxa-2,5-diaza-9-silaundecyl)-4-(methoxymethoxy)phenyl)propanoat (**6**)



Anhang

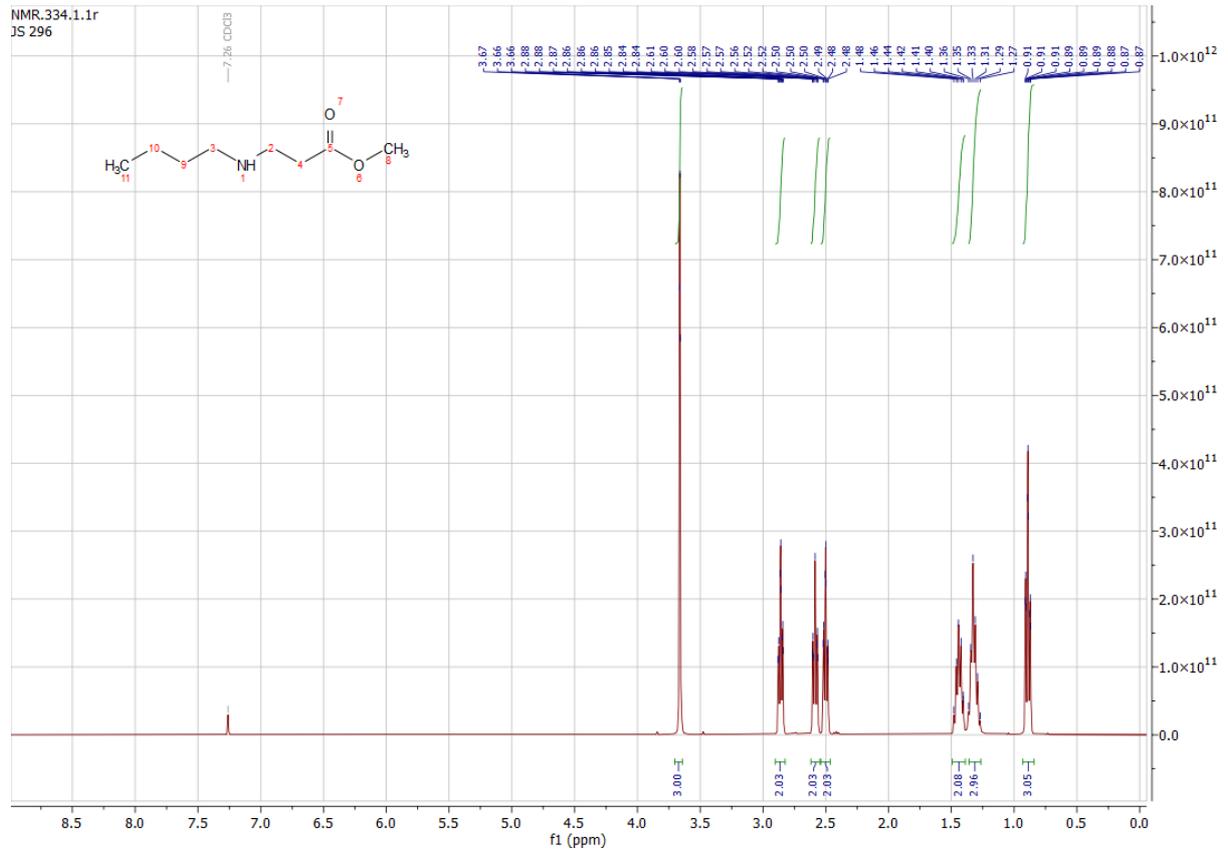
3,3'-(((ethan-1,2-diylbis((2-hydroxyethyl)azanediyl))bis(methylen))bis(4-hydroxy-3,1-phenylen))dipropionsäure (7)

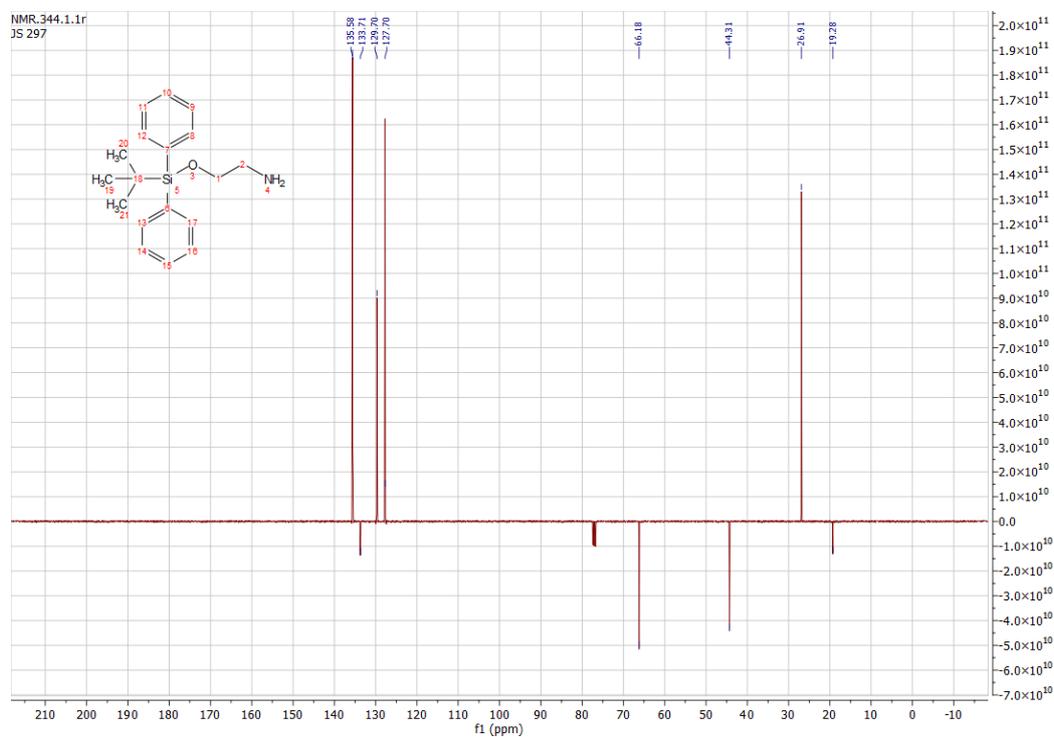
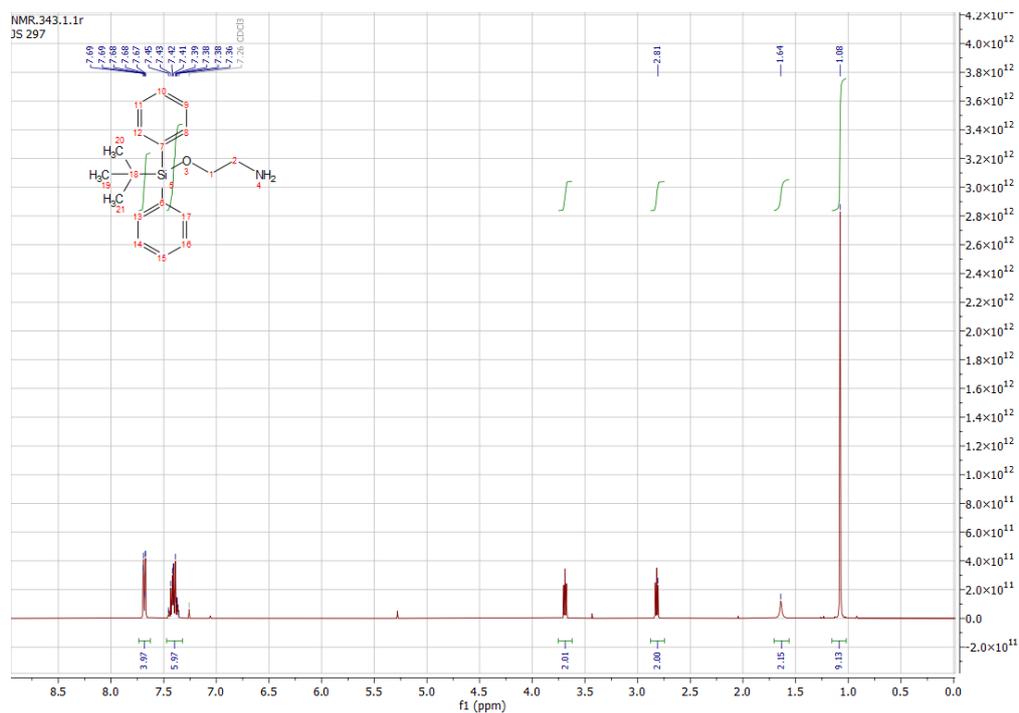


Methyl 3-(methylamino)propanoat (**8**)

Anhang

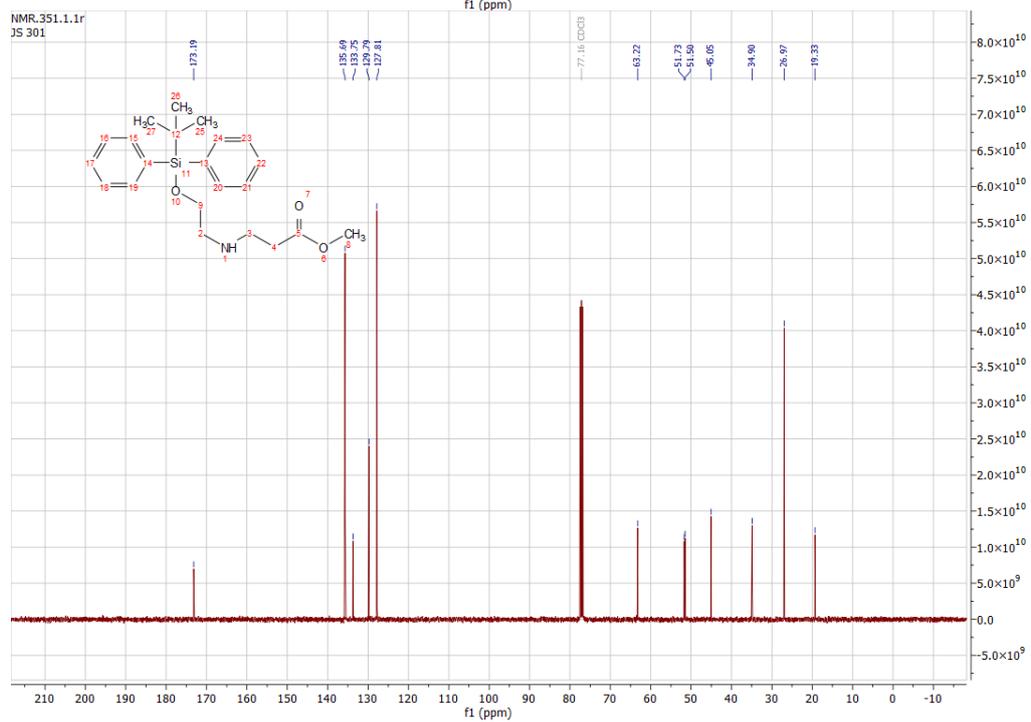
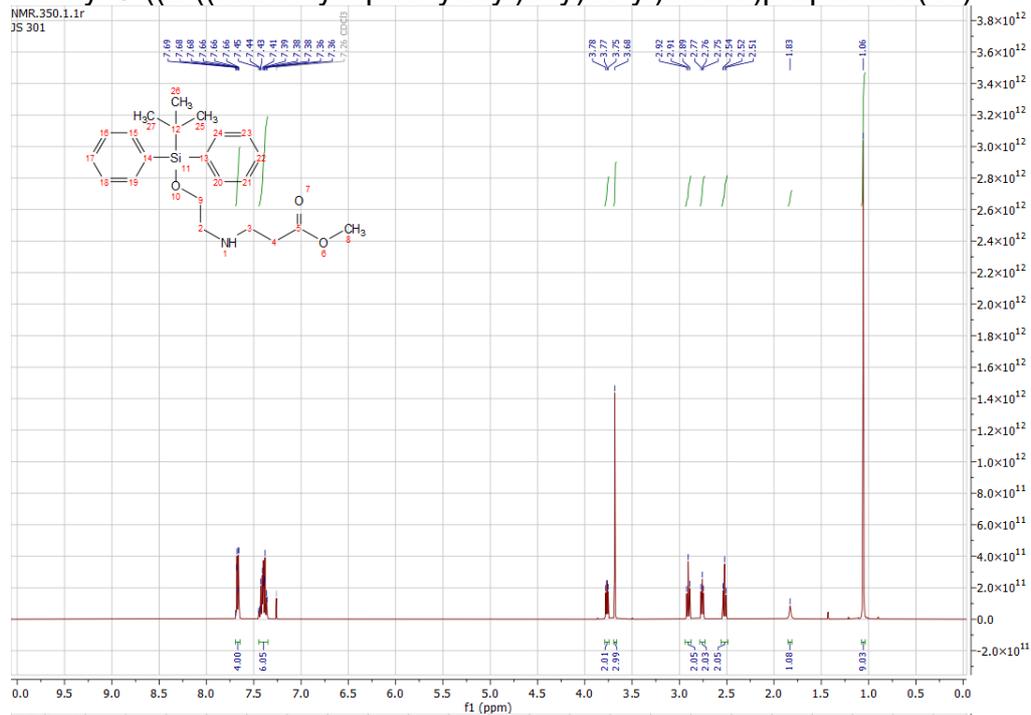
Methyl 3-(butylamino)propanoat (9)



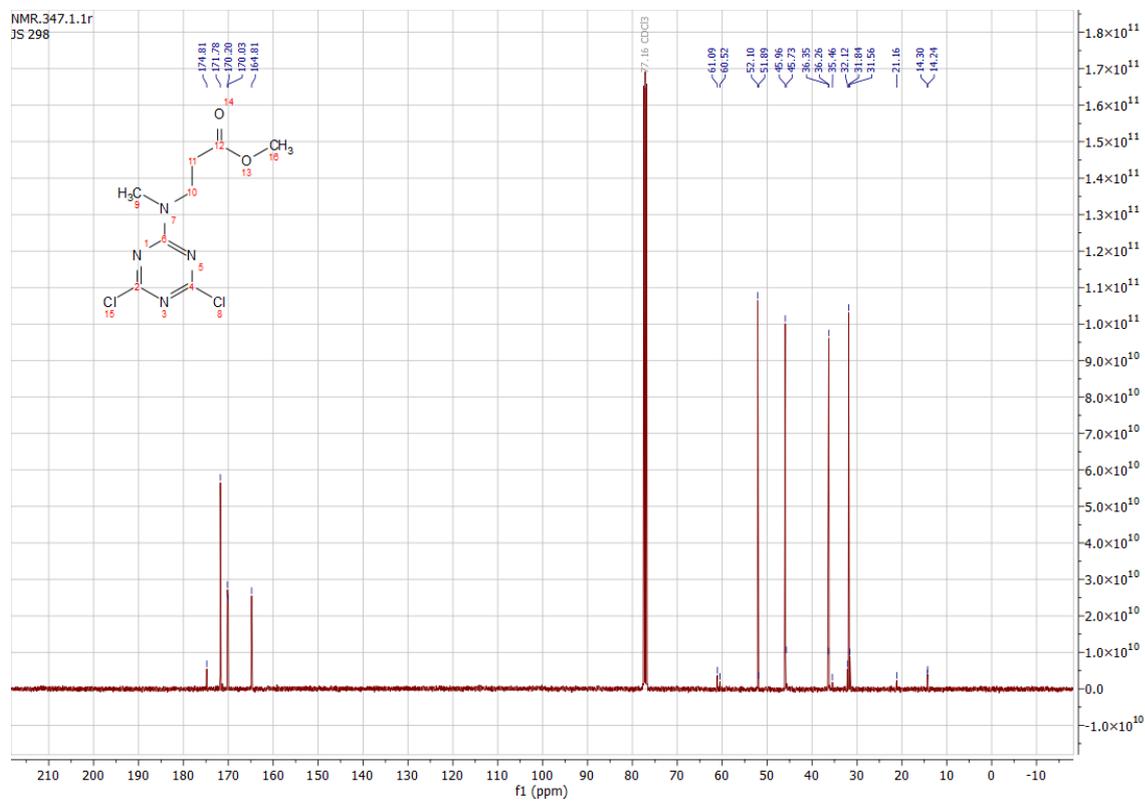
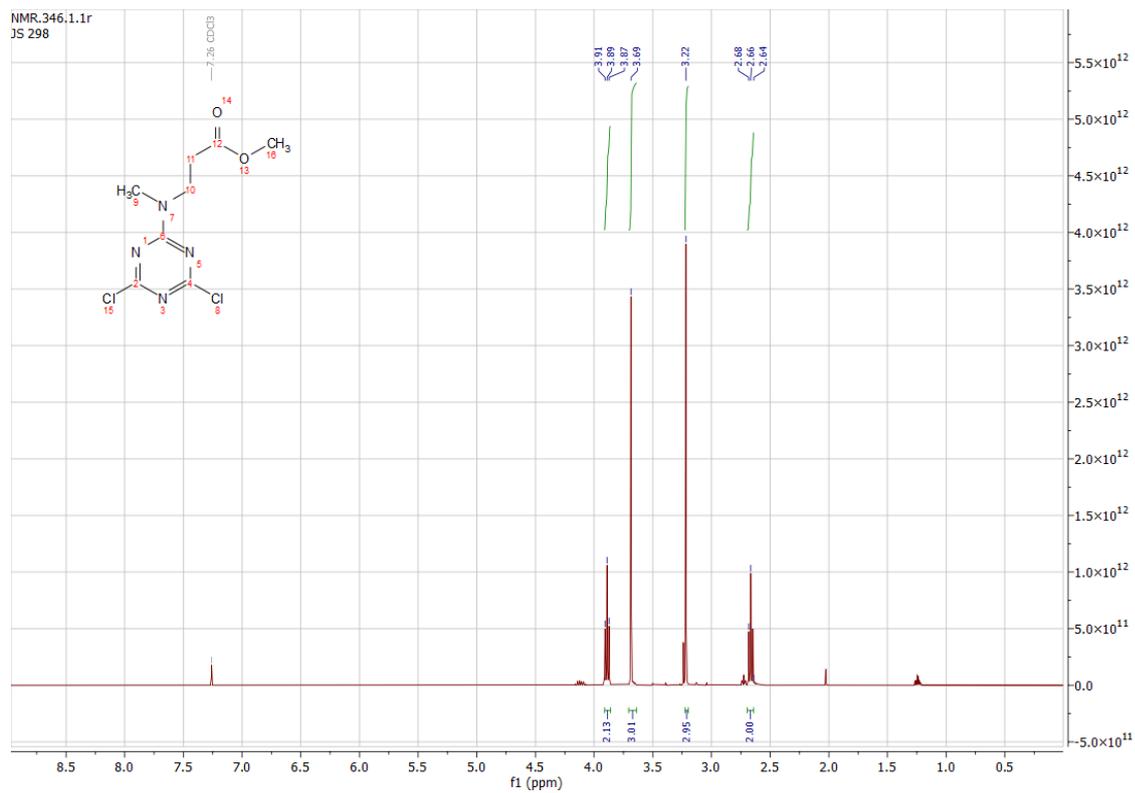
2-((Tert-butyl-diphenylsilyl)oxy)ethan-1-amin (**10**)

Anhang

Methyl 3-((2-((tert-butylidiphenylsilyl)oxy)ethyl)amino)propanoat (**11**)

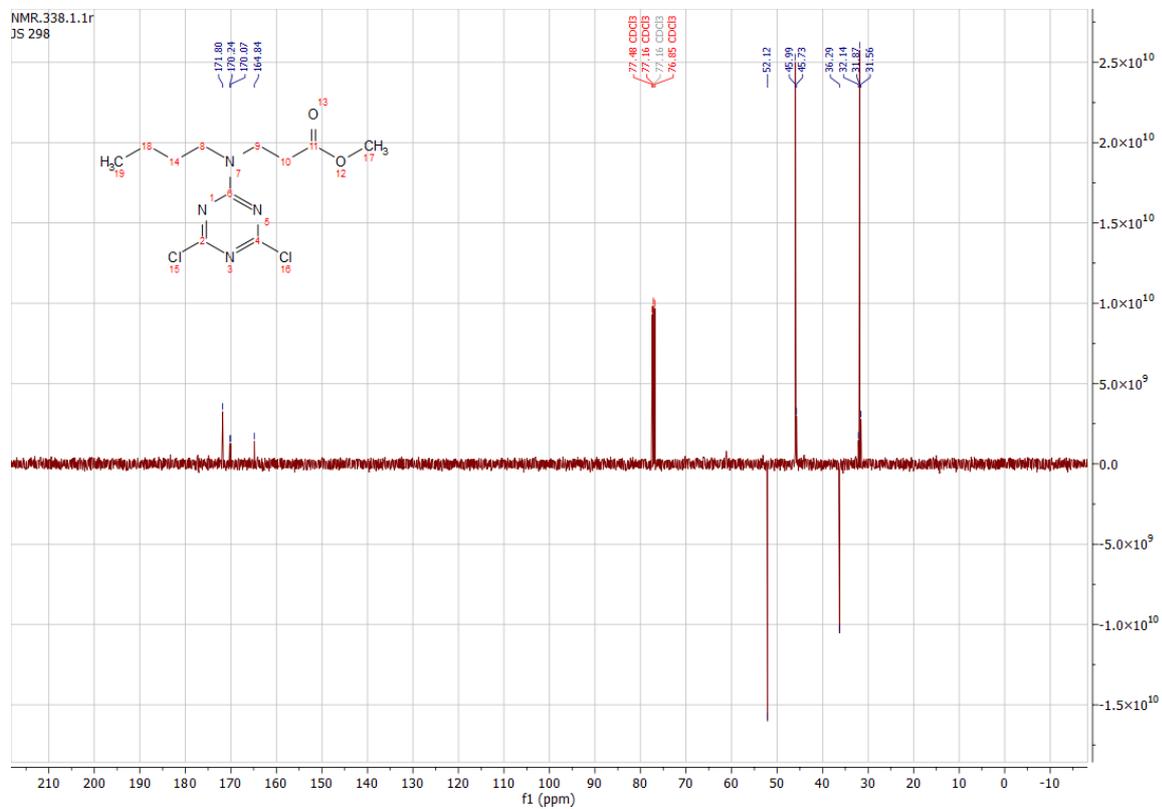
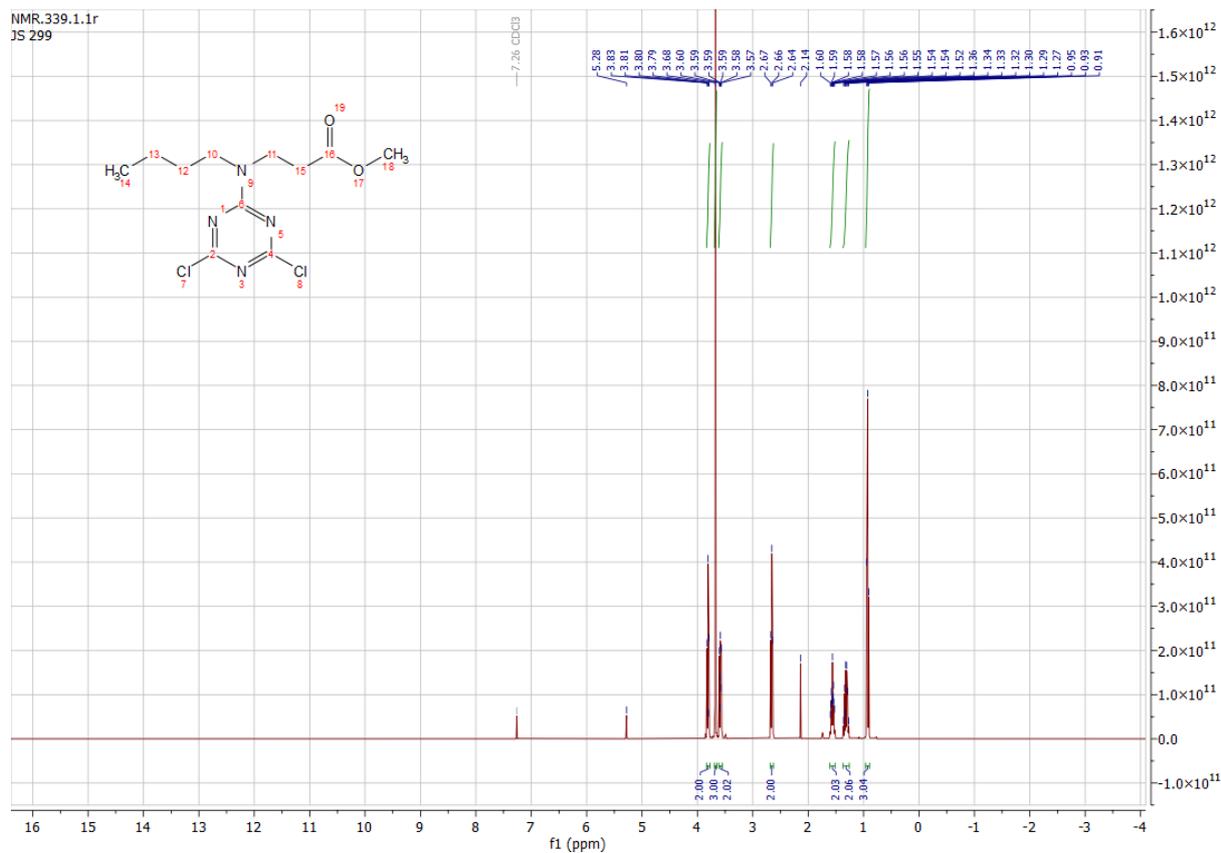


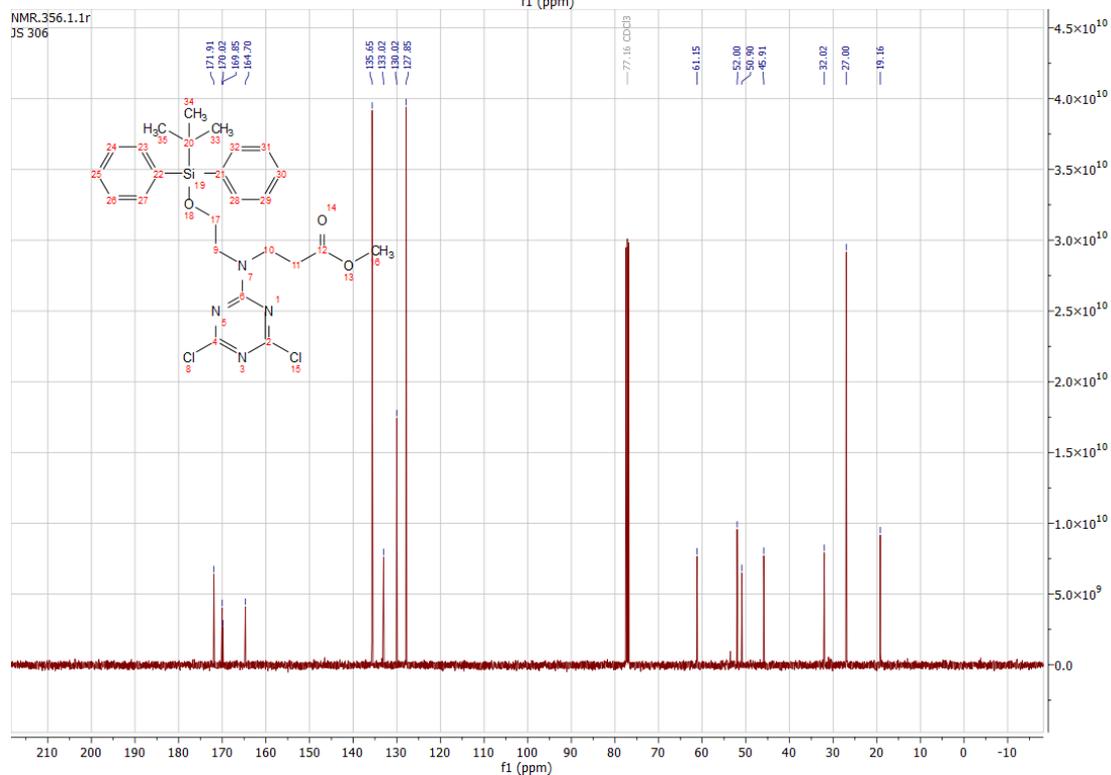
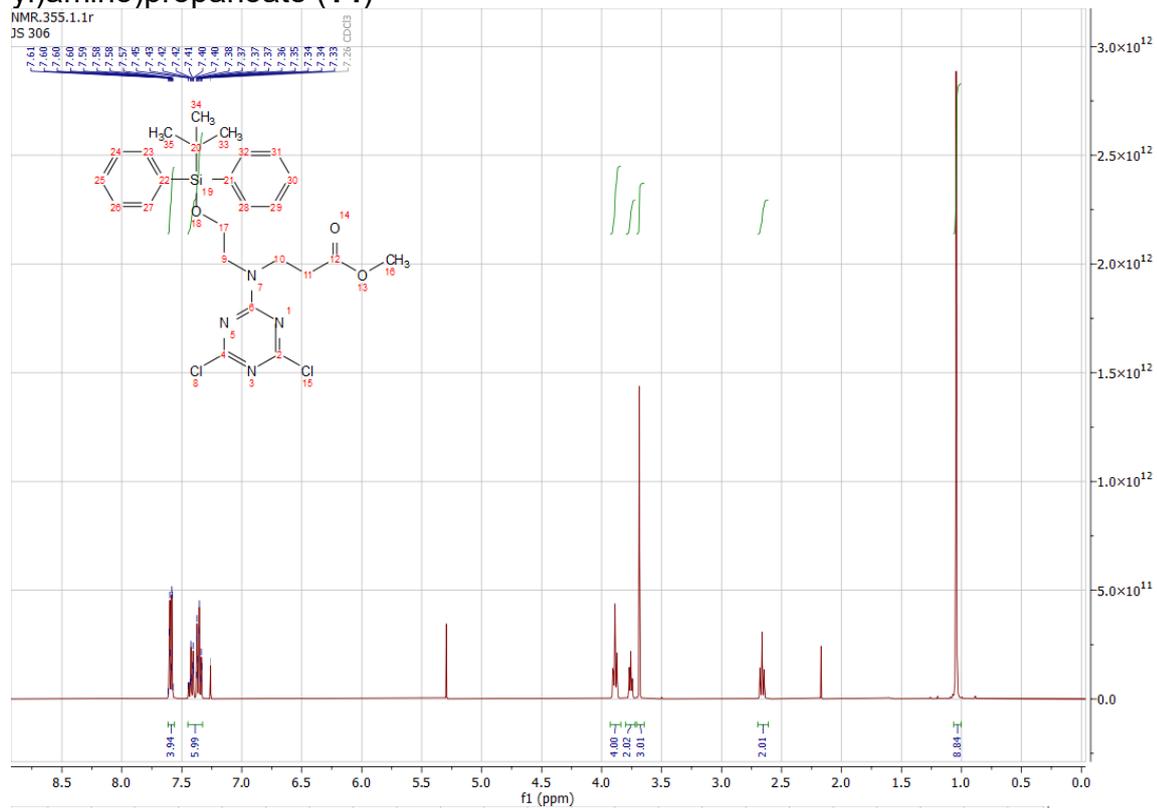
Methyl 3-((4,6-dichloro-1,3,5-triazin-2-yl)(methyl)amino)propanoat (12)



Anhang

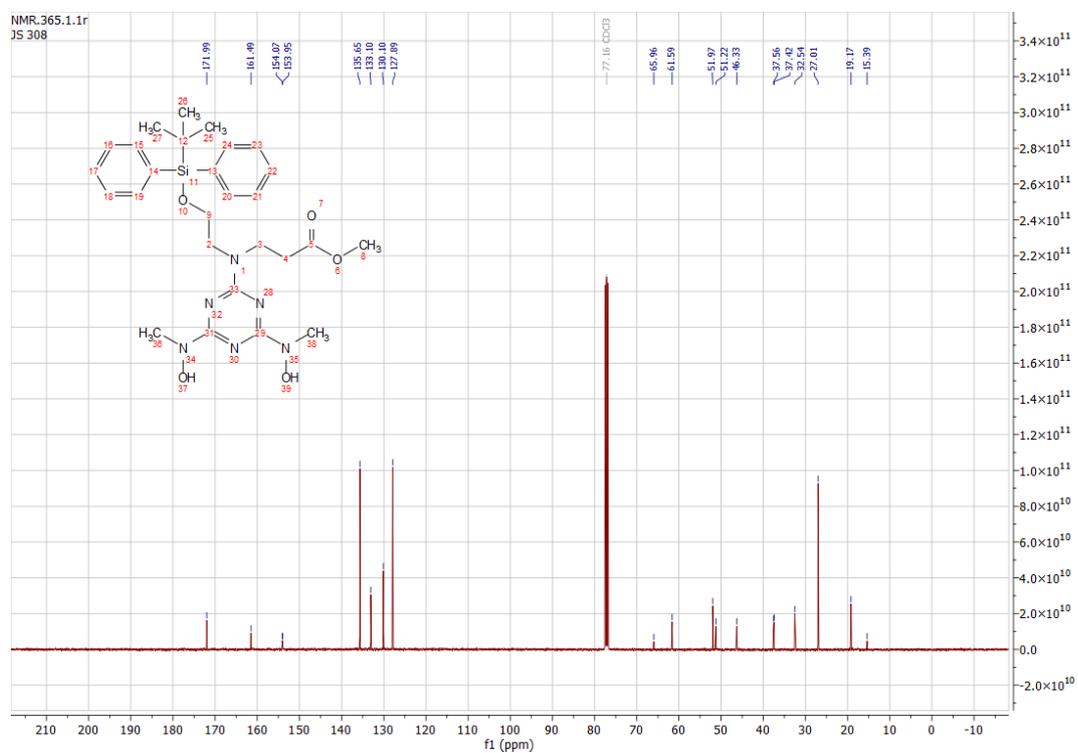
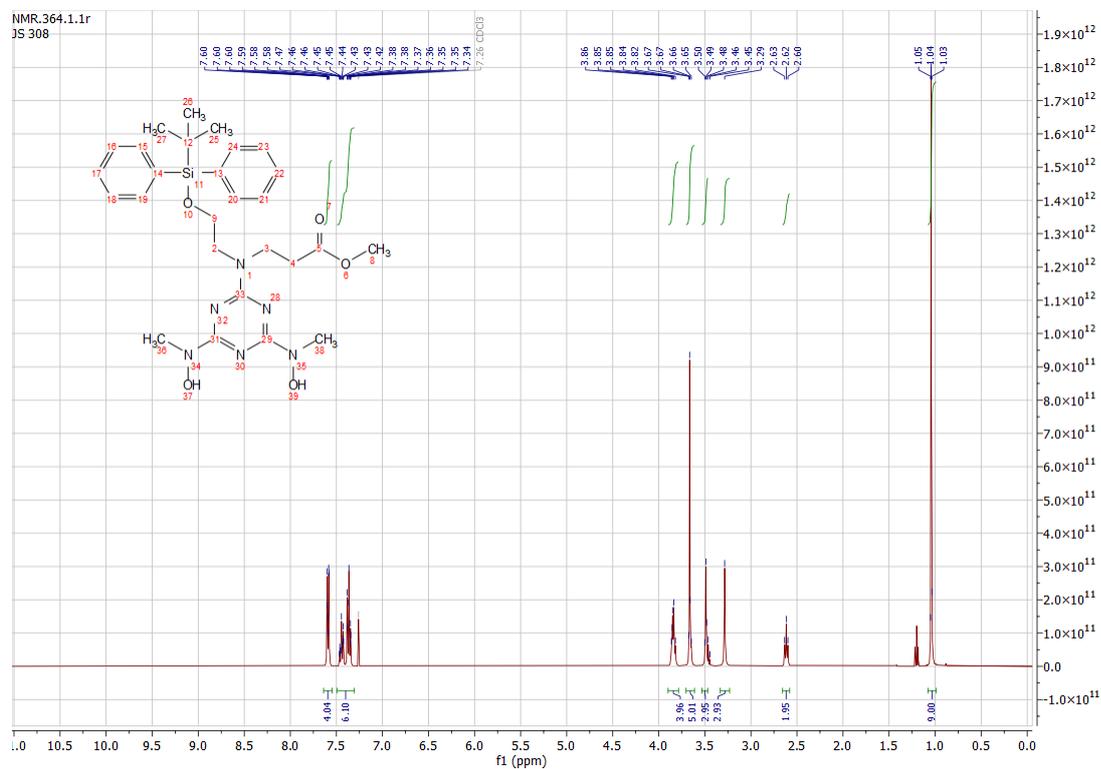
Methyl 3-(butyl(4,6-dichloro-1,3,5-triazin-2-yl)amino)propanoat (13)



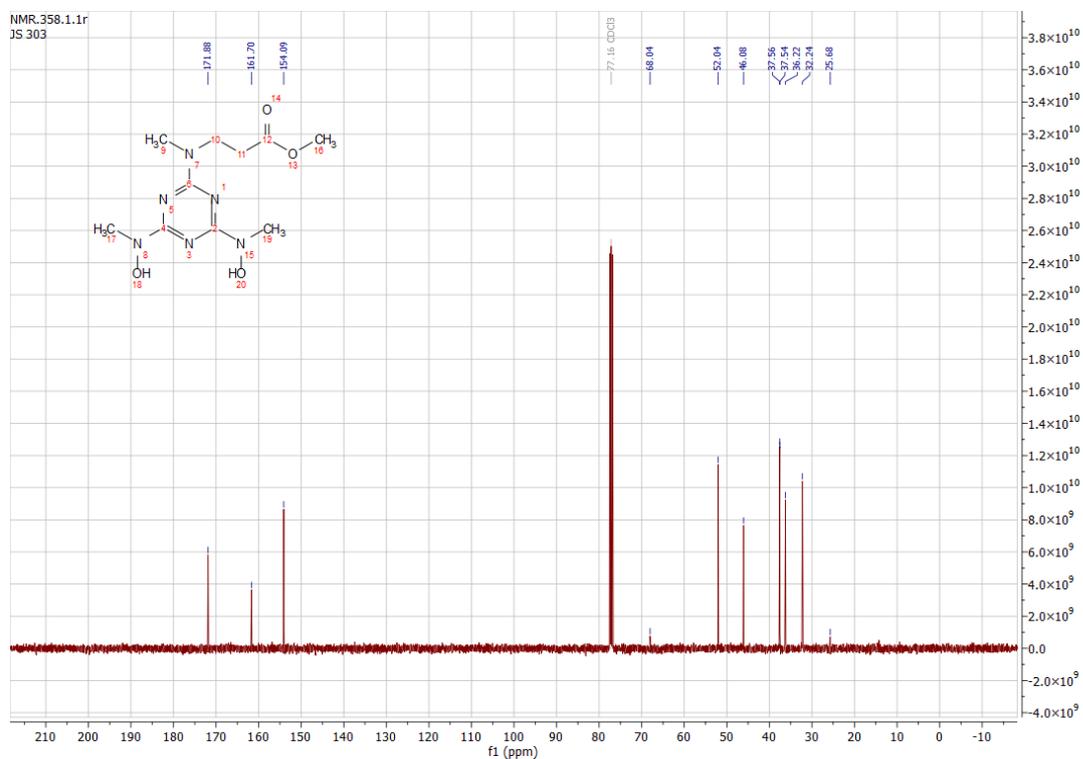
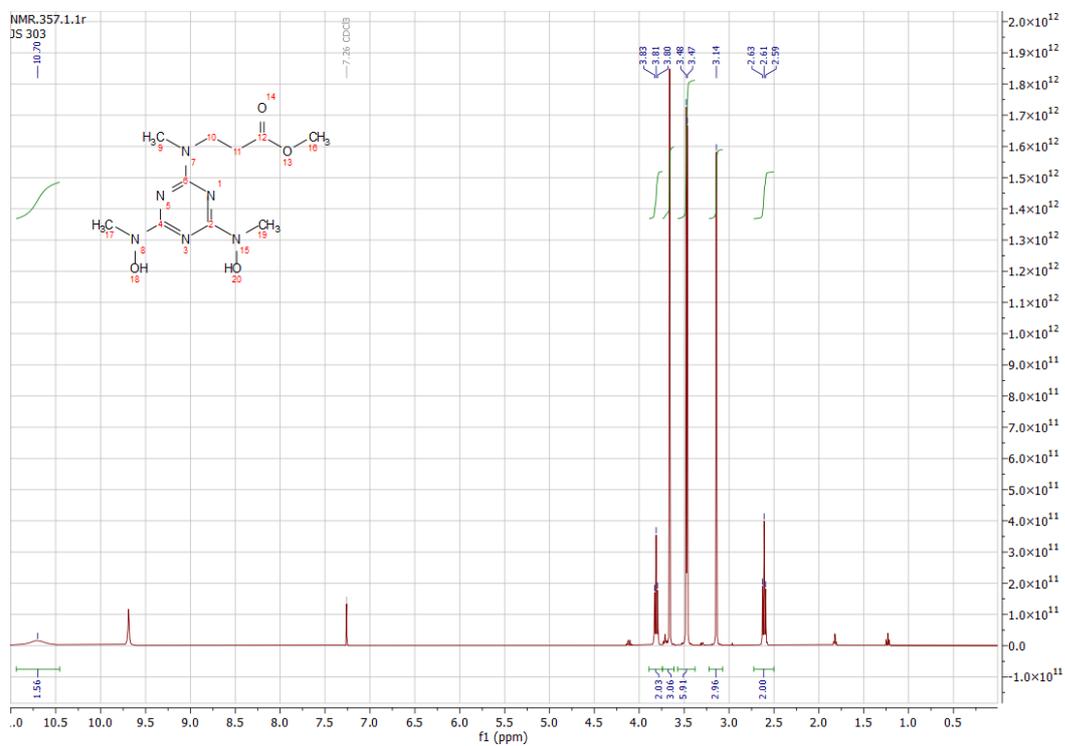
Methyl 3-((2-((tert-butylidiphenylsilyl)oxy)ethyl)(4,6-dichloro-1,3,5-triazin-2-yl)amino)propanoate (**14**)

Anhang

Methyl 3-((4,6-bis(hydroxy(methyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)(2-((tert-butyl)diphenylsilyl)oxy)ethyl)amino)propanoat (**15**)

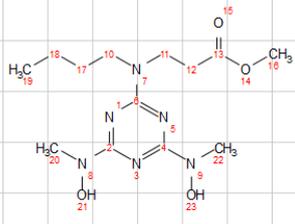
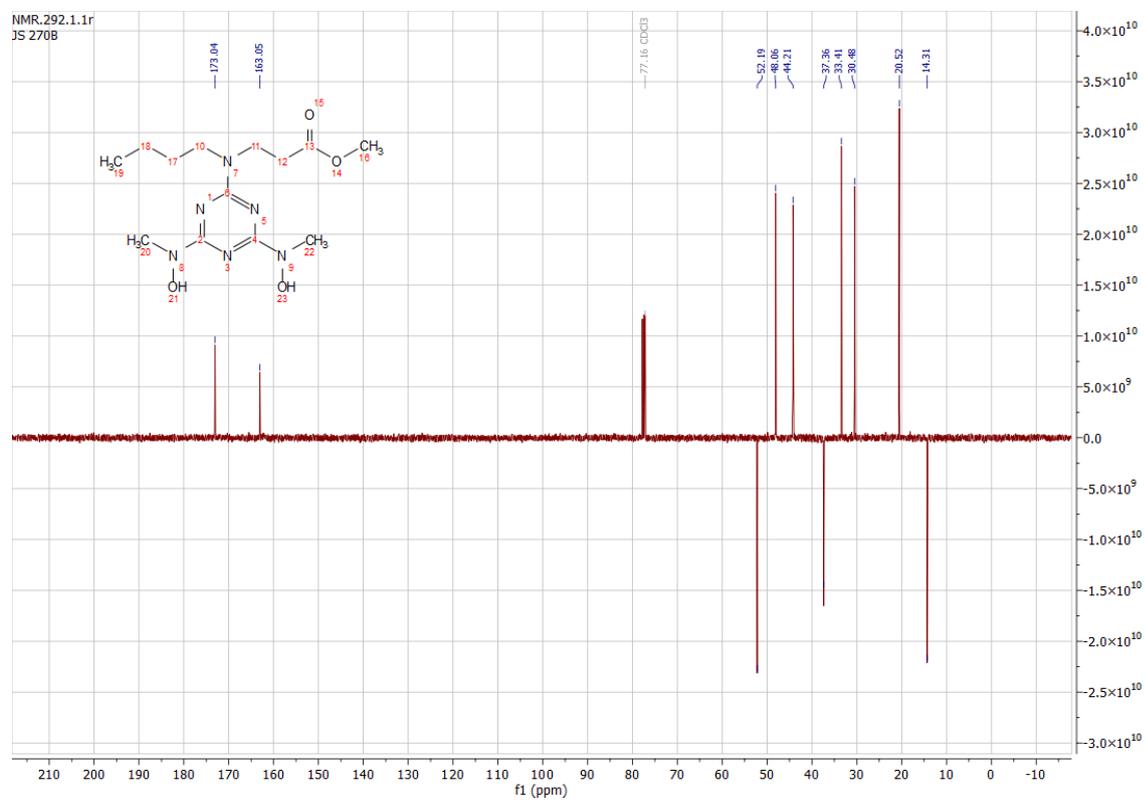
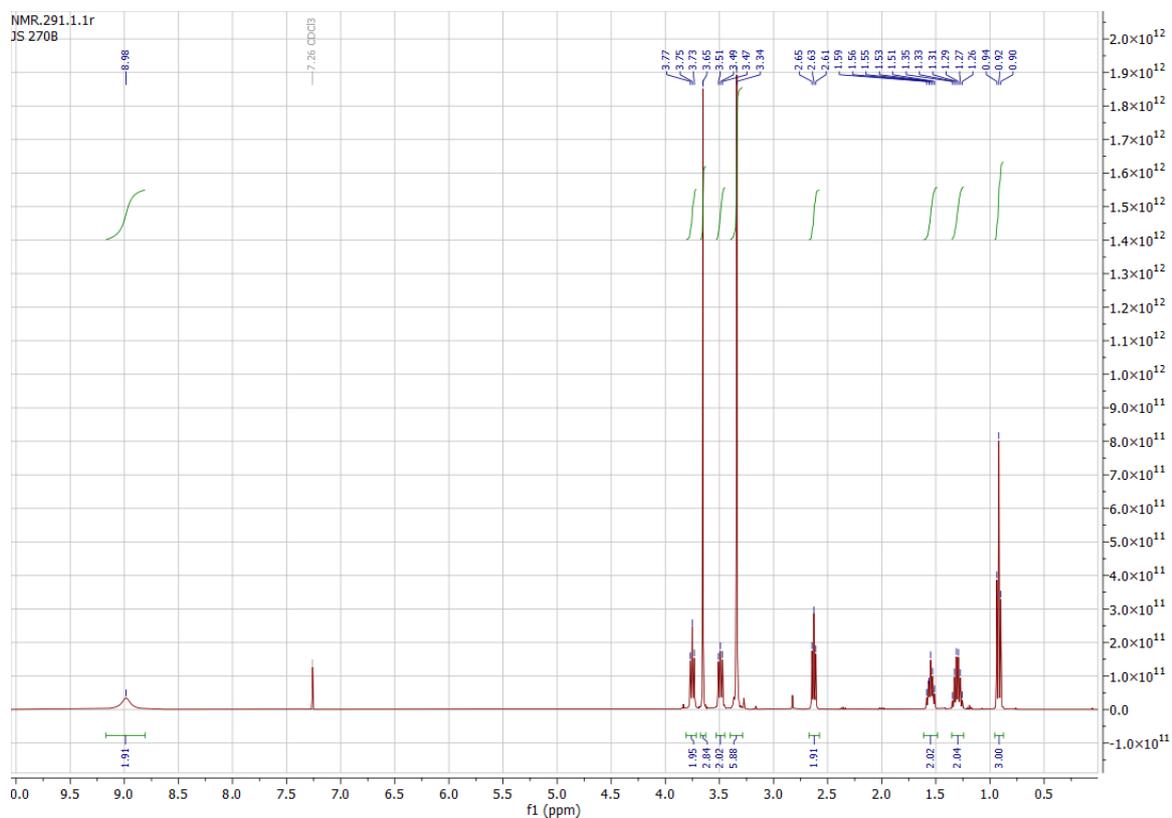


Methyl 3-((4,6-bis(hydroxy(methyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)(methyl)amino)propanoate (**16**)

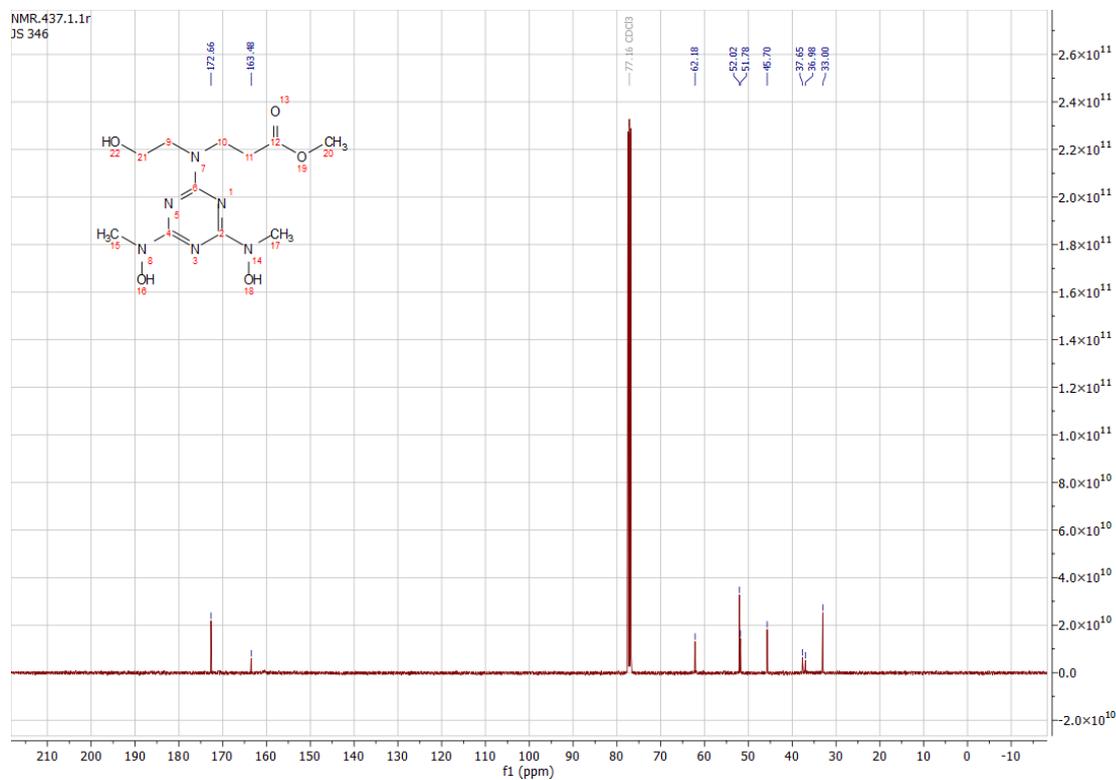
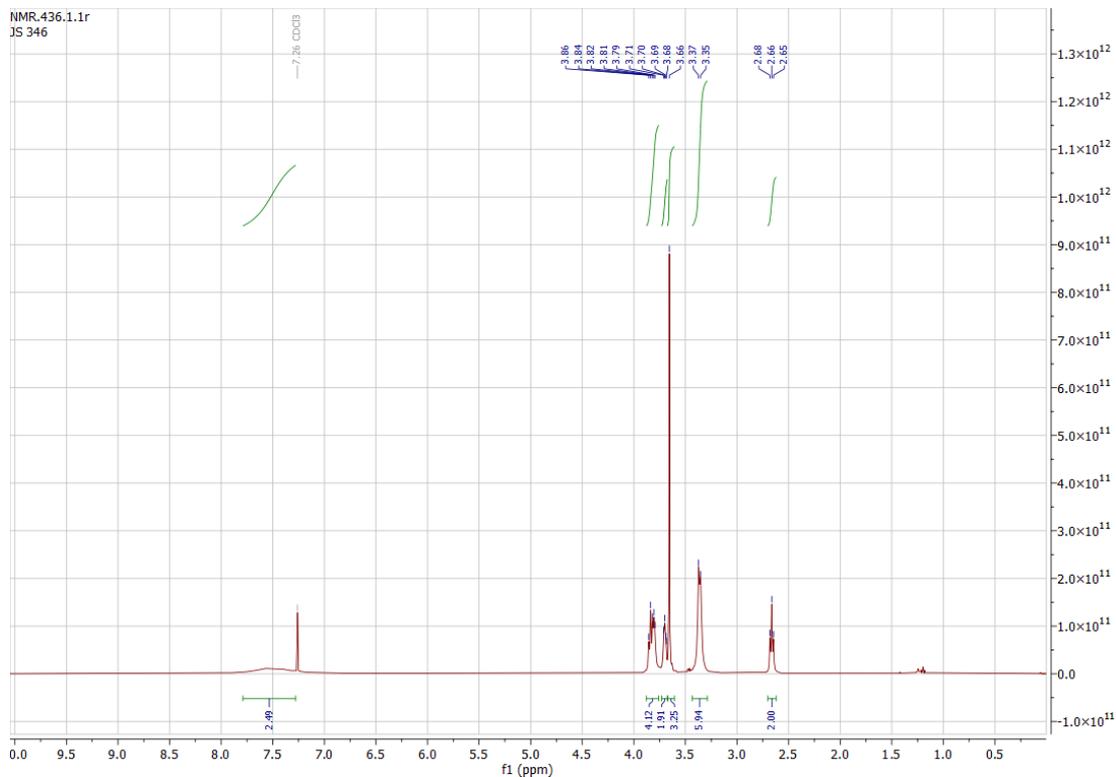


Anhang

Methyl 3-((4,6-bis(hydroxy(methyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)(butyl)amino) propanoat (17)

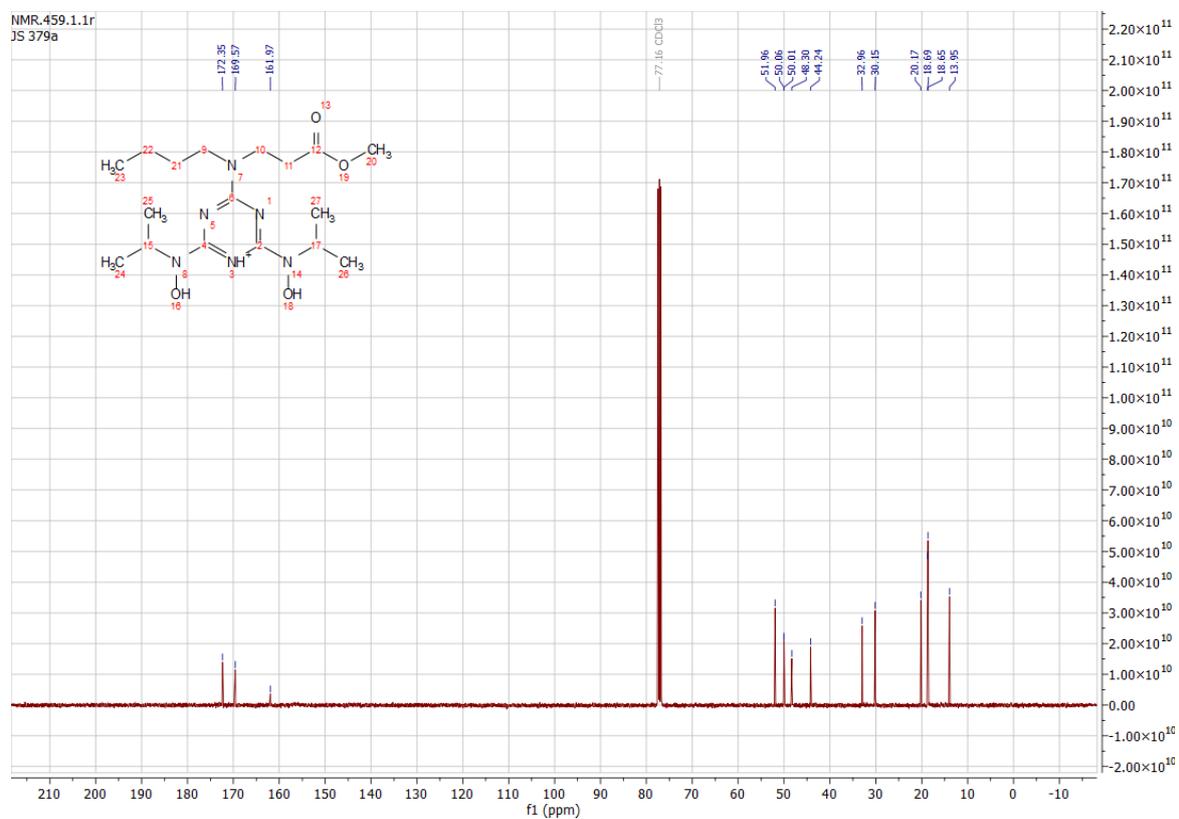
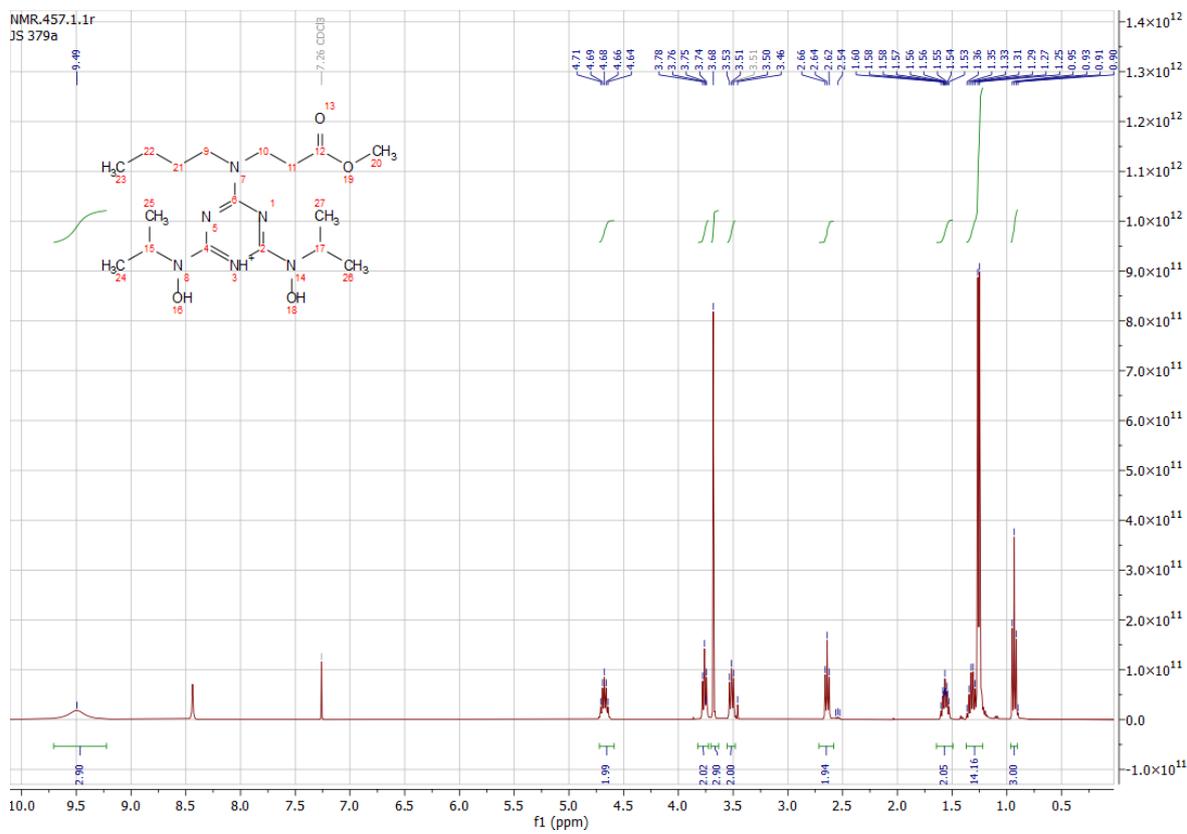


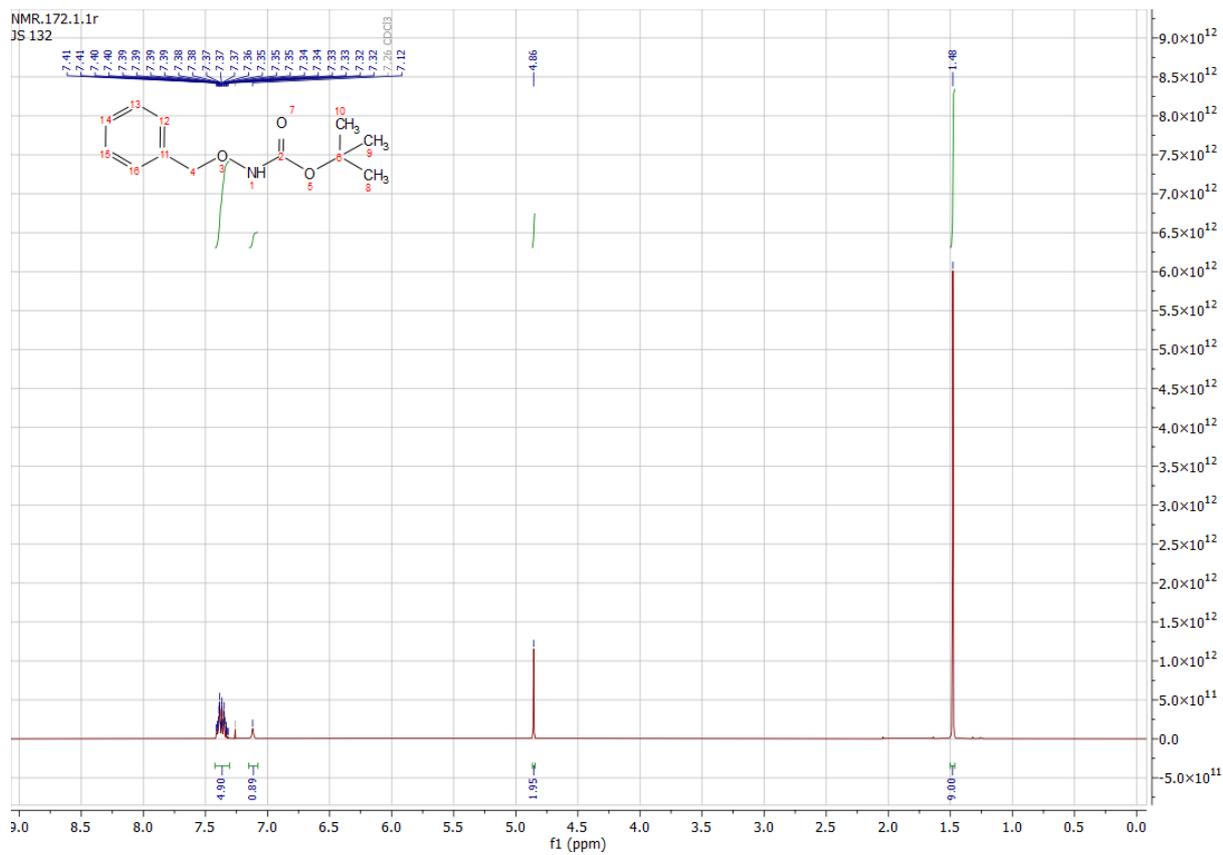
Methyl 3-((4,6-bis(hydroxy(methyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)(2-hydroxyethyl)amino)propanoat (**18**)



Anhang

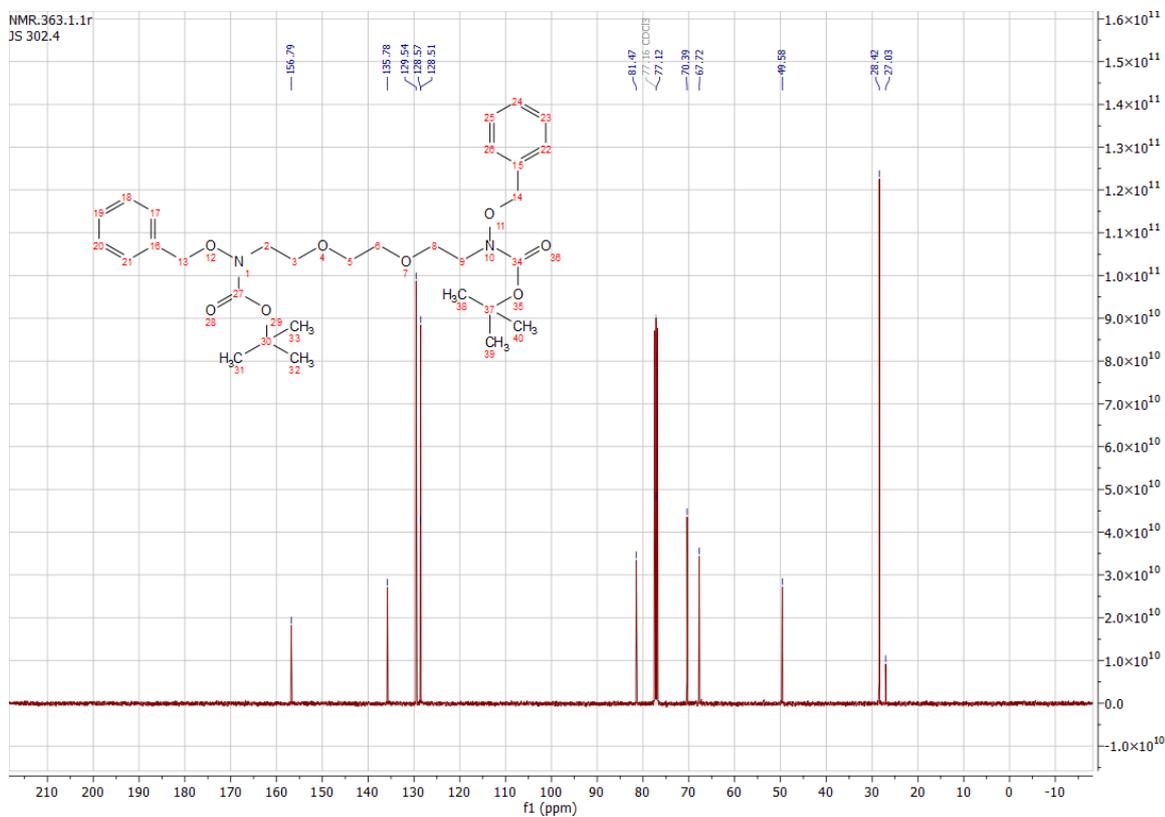
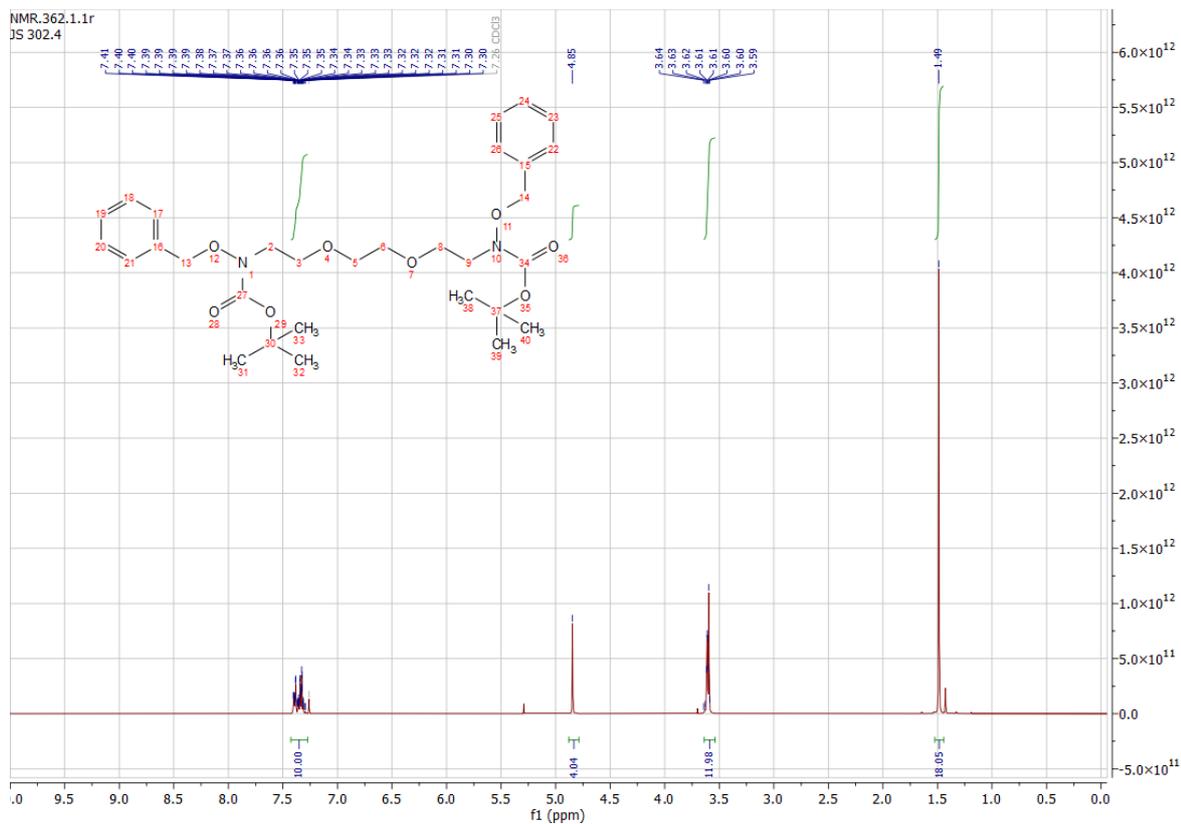
Methyl 3-((4,6-bis(hydroxy(isopropyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)(butyl)amino)propanoate (19)



Tert-butyl(benzyloxy)carbamat (**20**)

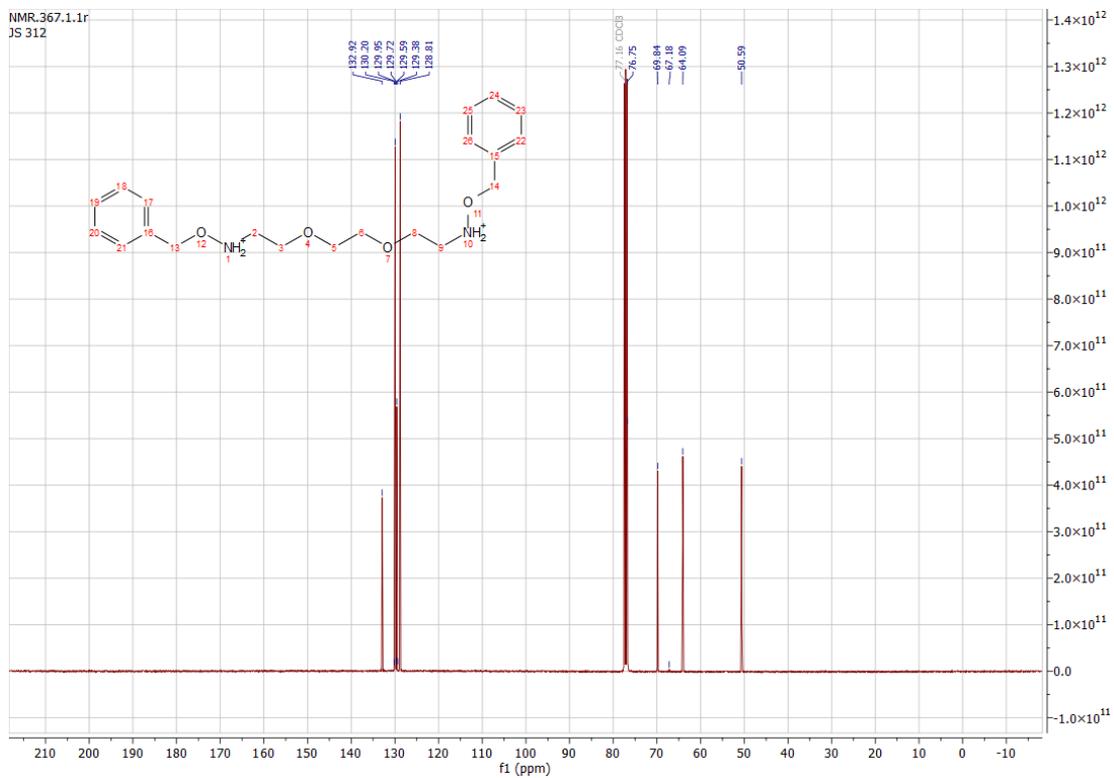
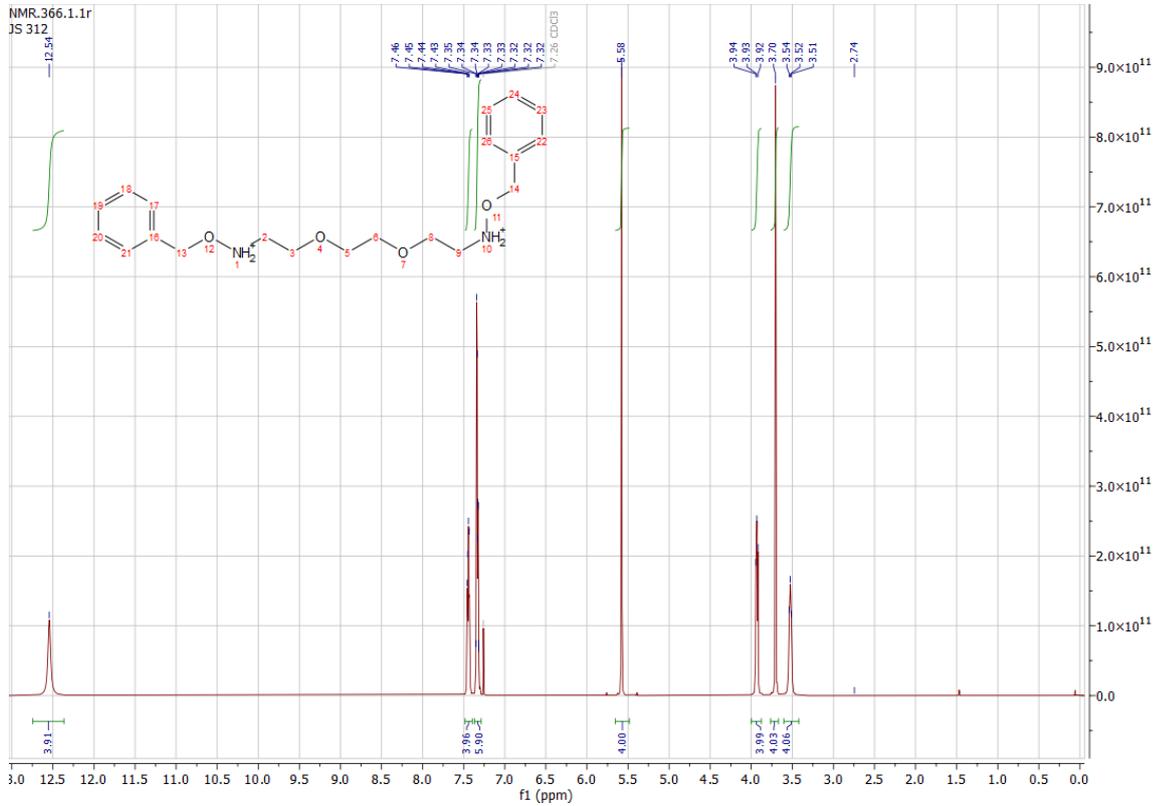
Anhang

Di-tert-butyl ((ethan-1,2-diylobis(oxy))bis(ethan-2,1-diylobis((benzyloxy)carbamate) (21)



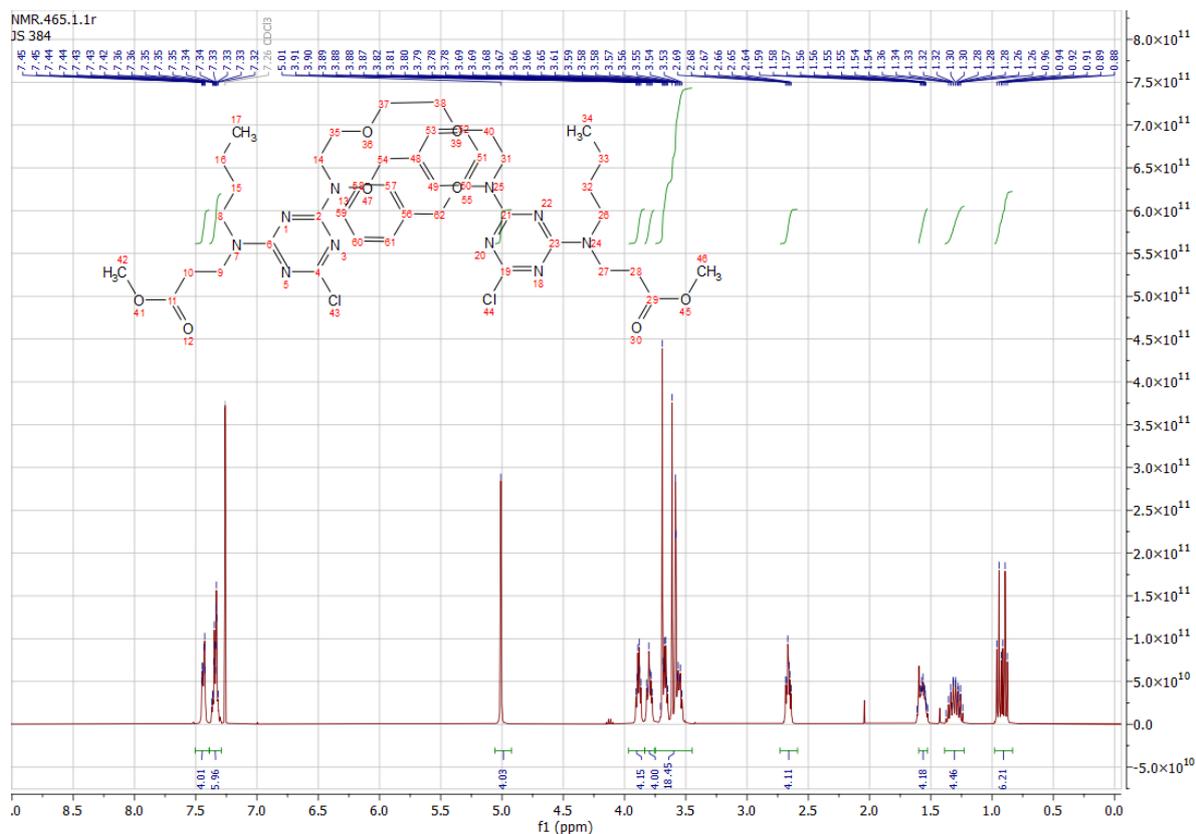
Anhang

N,N'-((ethan-1,2-diylbis(oxy))bis(ethan-2,1-diyl))bis(O-benzylhydroxylamin) Hydrochlorid (**23**)

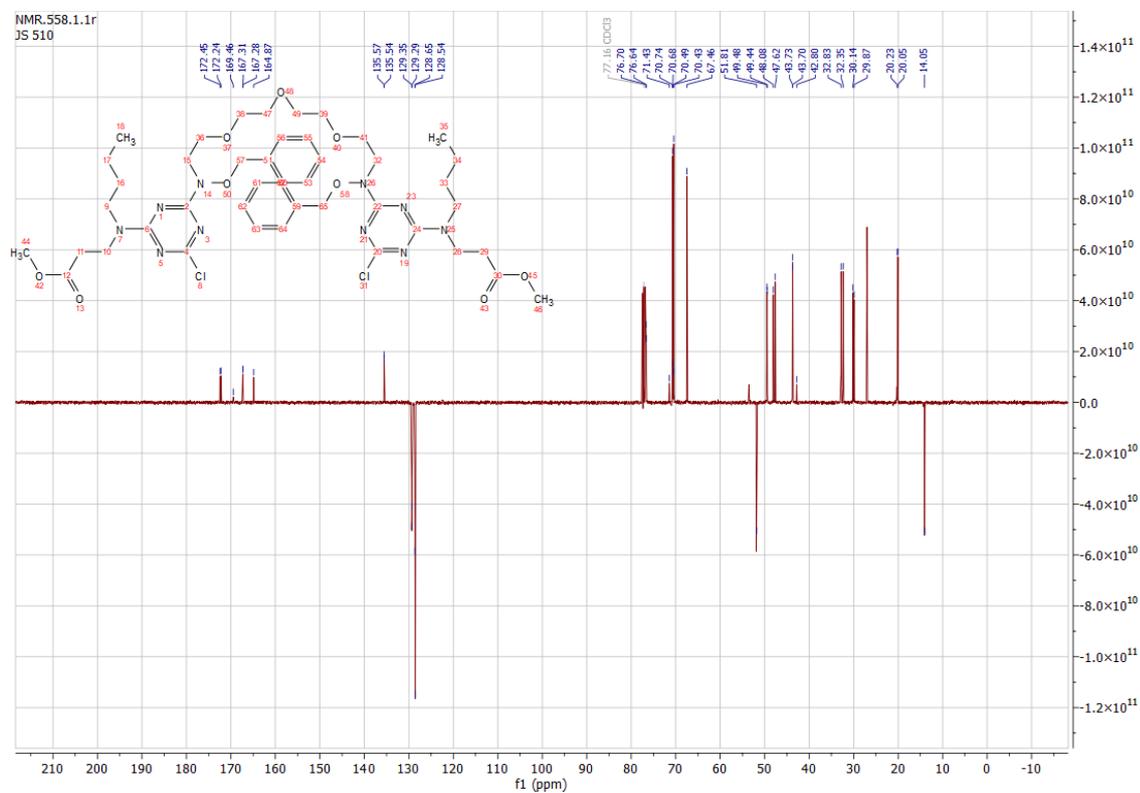
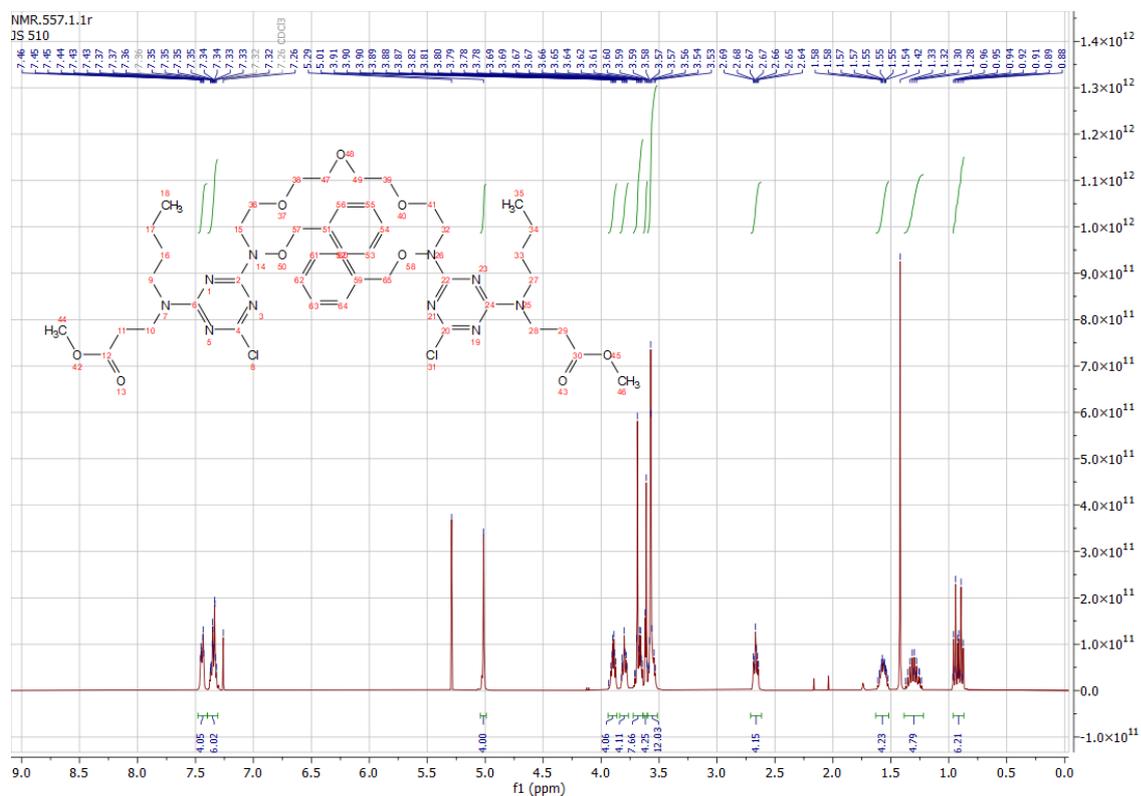


Anhang

Dimethyl 3,3'-(((1,14-diphenyl-2,6,9,13-tetraoxa-3,12-diazatetradecan-3,12-diyl)bis(6-chloro-1,3,5-triazin-4,2-diyl))bis(butylazandiyl))dipropionat (**25**)

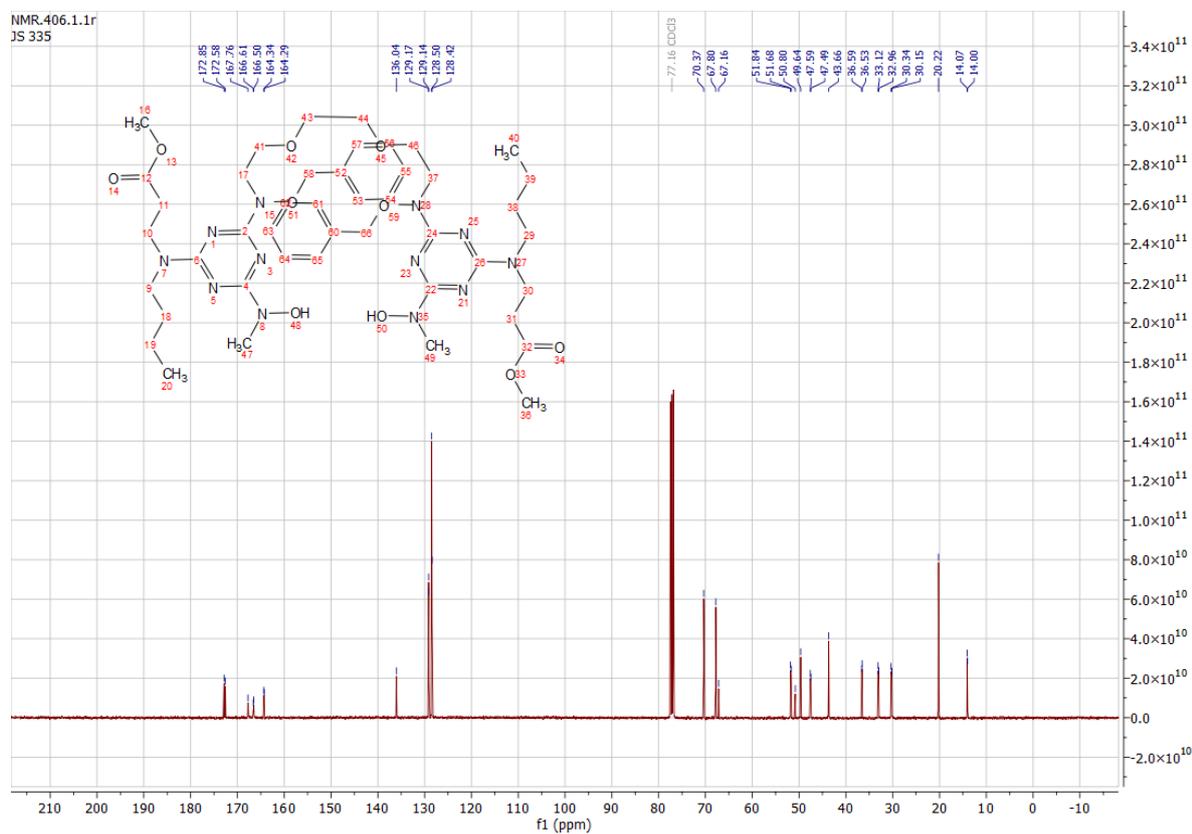
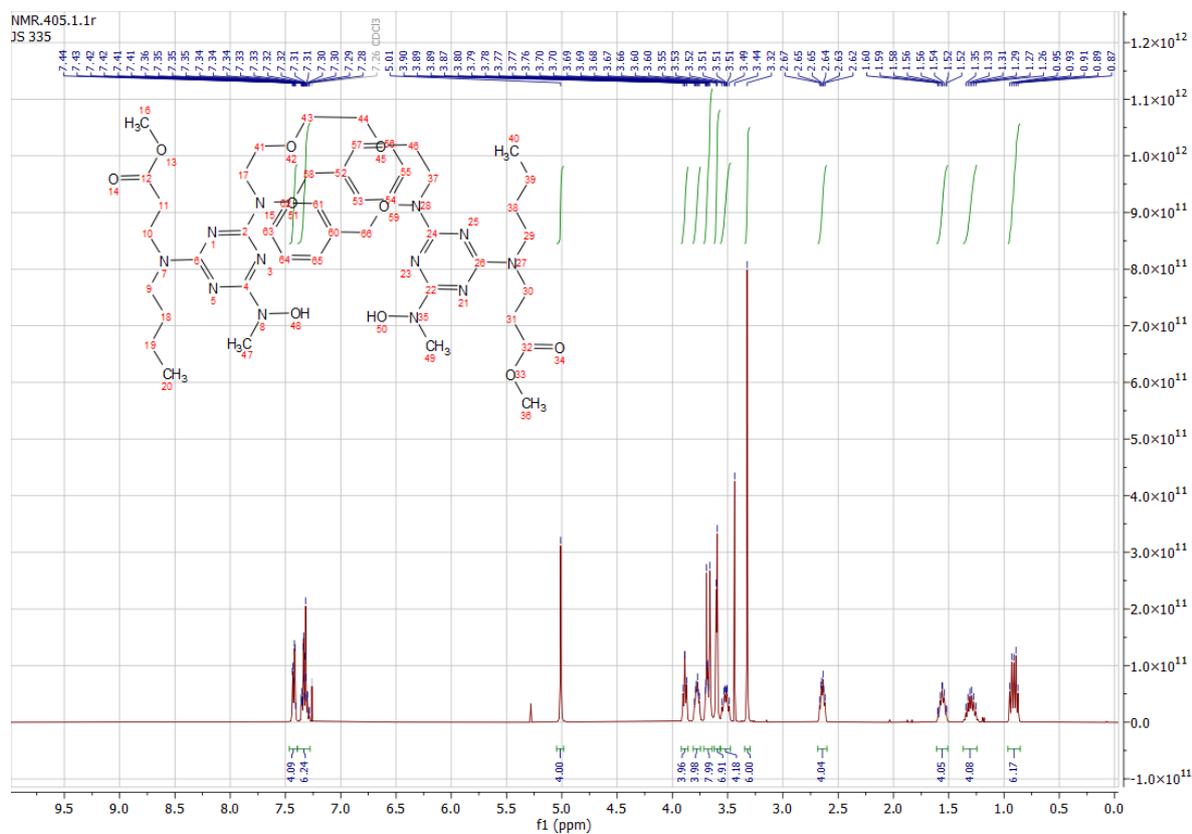


Dimethyl 3,3'-(((1,17-diphenyl-2,6,9,12,16-pentaoxa-3,15-diazaheptadecan-3,15-diyl)bis(6-chloro-1,3,5-triazin-4,2-diyl))bis(butylazandiyl))dipropionat (**26**)

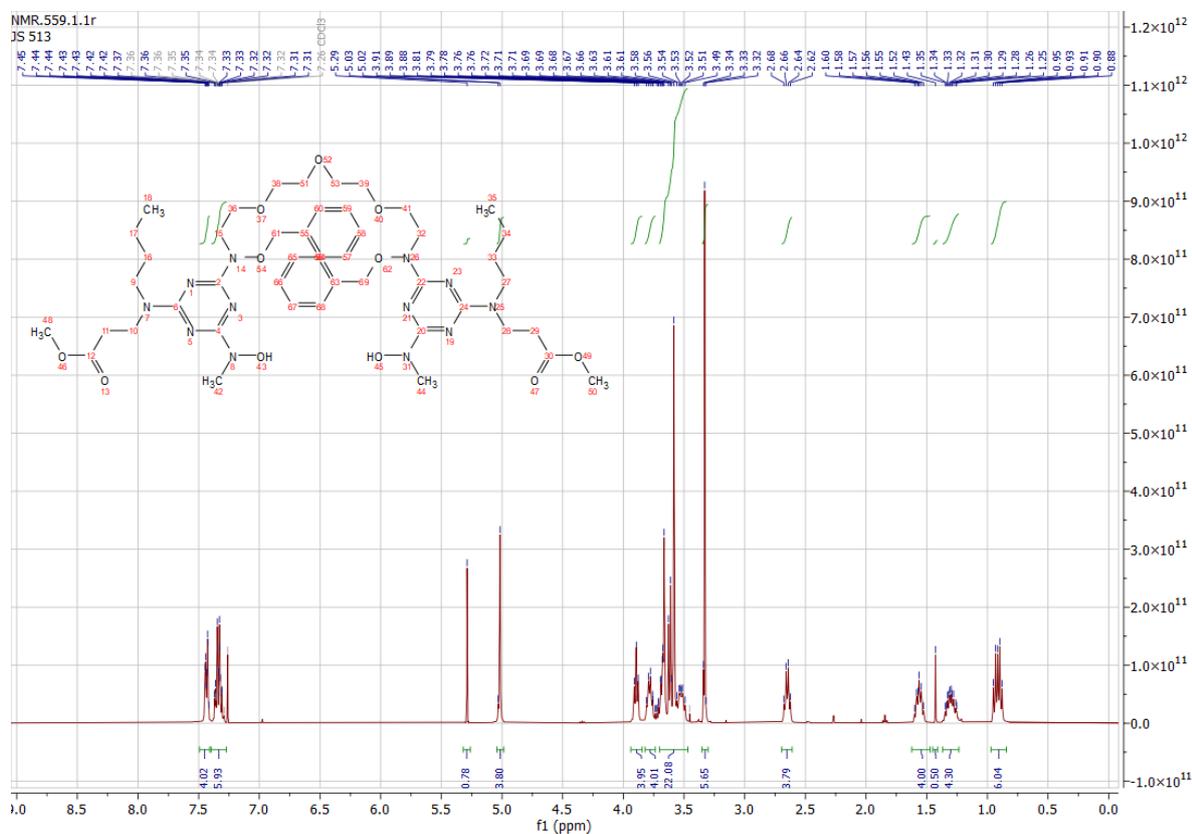


Anhang

Dimethyl 3,3'-(((1,14-diphenyl-2,6,9,13-tetraoxa-3,12-diazatetradecan-3,12-diyl)bis(6-(hydroxy(methyl)amino)-1,3,5-triazin-4,2-diyl))bis(butylazanediy)) dipropionat (**27**)

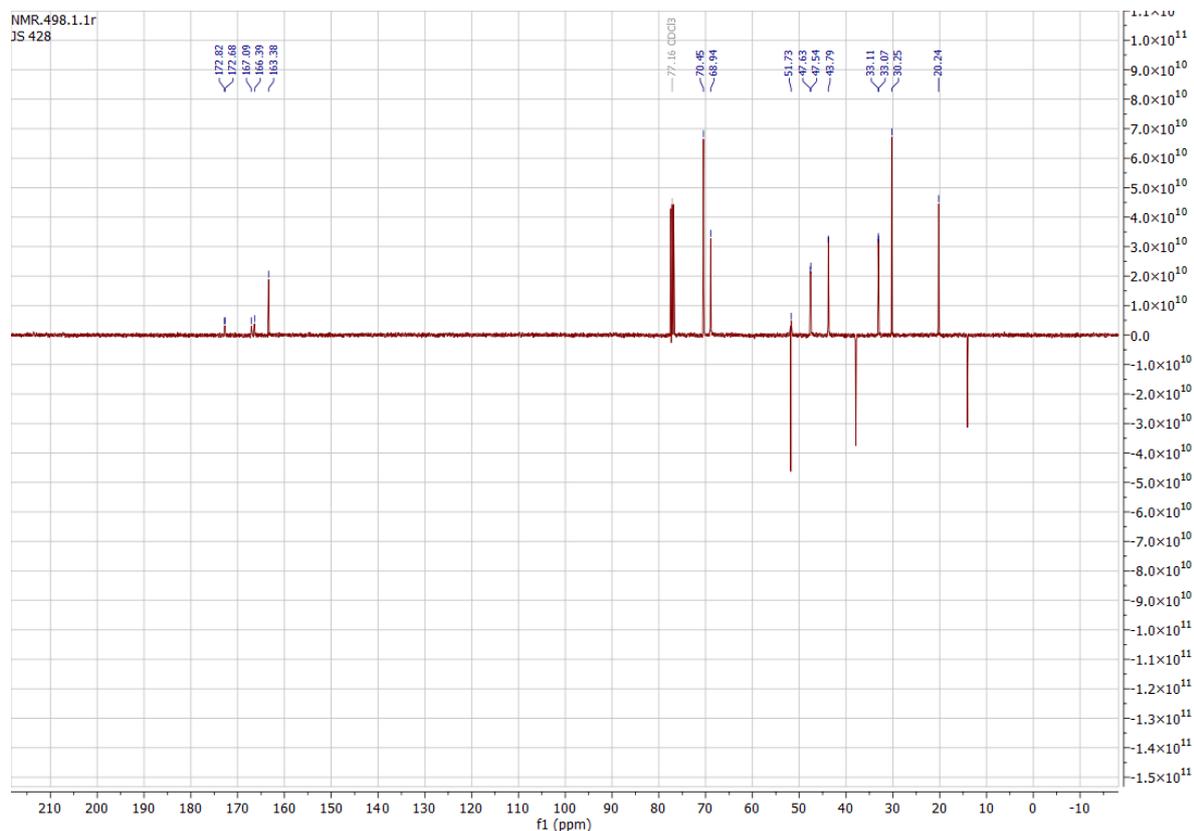
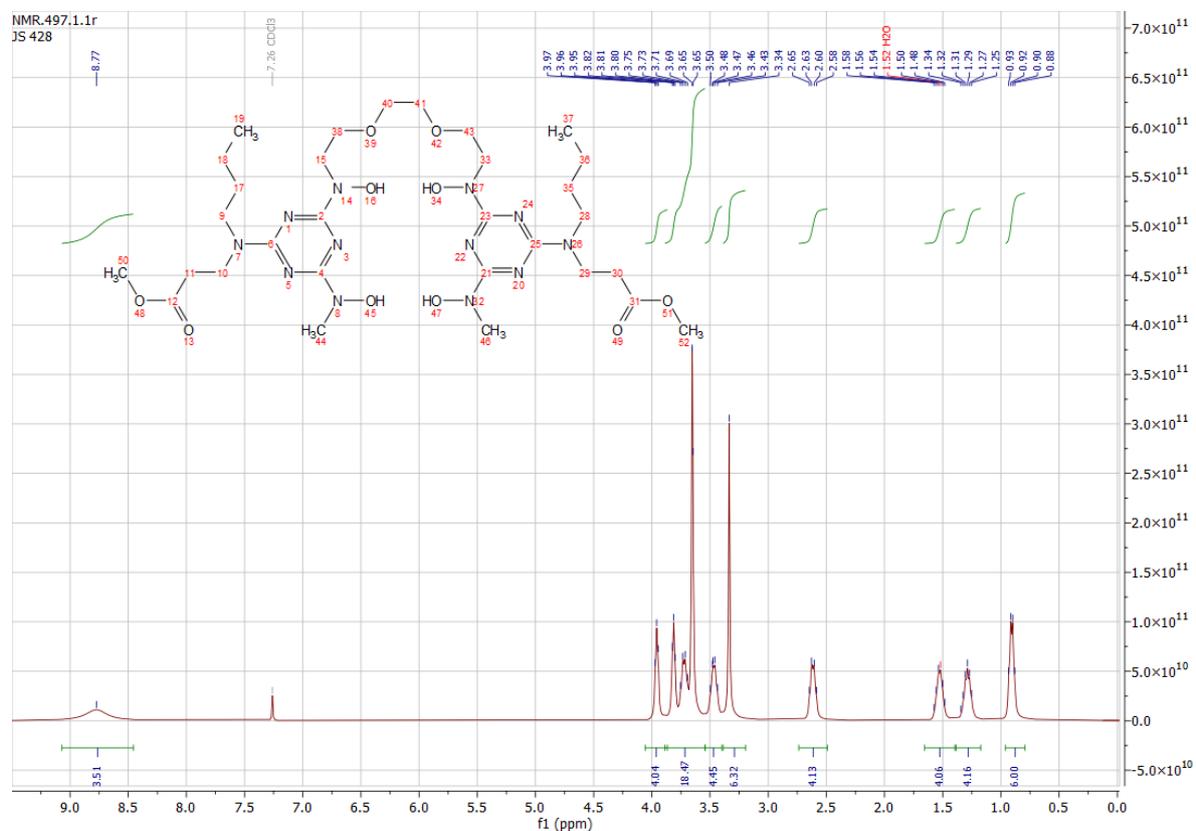


Dimethyl 3,3'-(((1,17-diphenyl-2,6,9,12,16-pentaoxa-3,15-diazaheptadecan-3,15-diyl)bis(6-(hydroxy(methyl)amino)-1,3,5-triazin-4,2-diyl))bis(butylazandiyl))dipropionat (28)

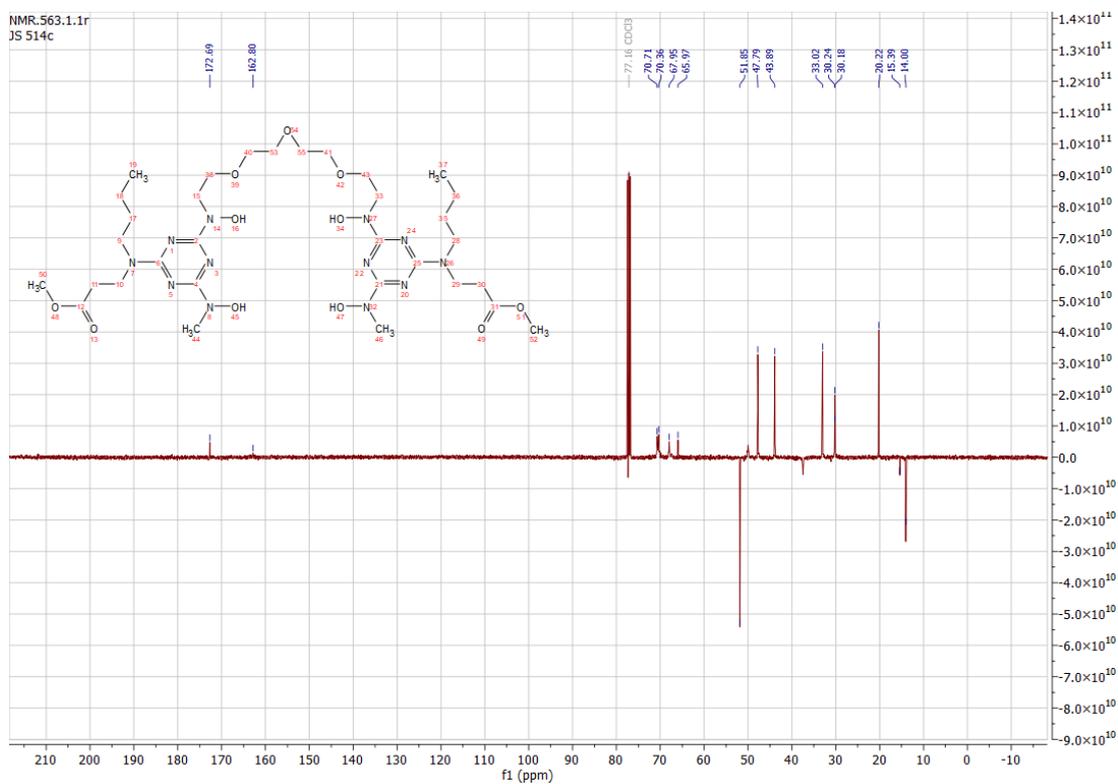
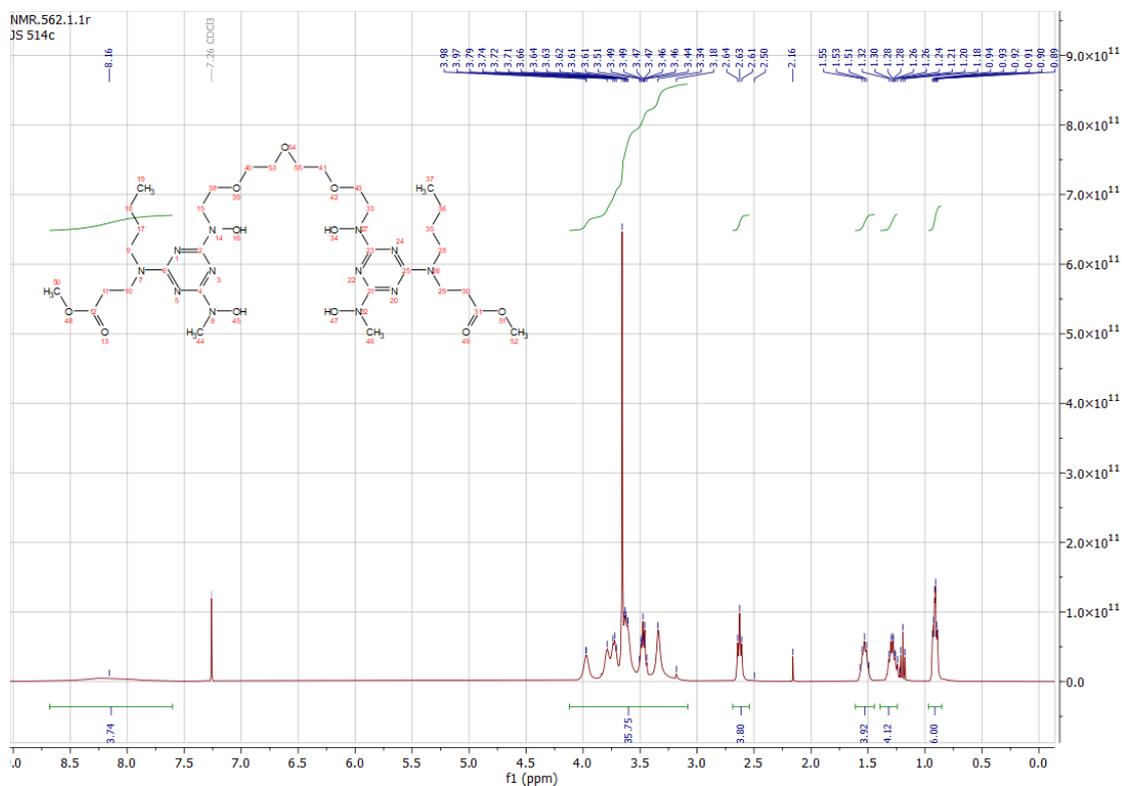


Anhang

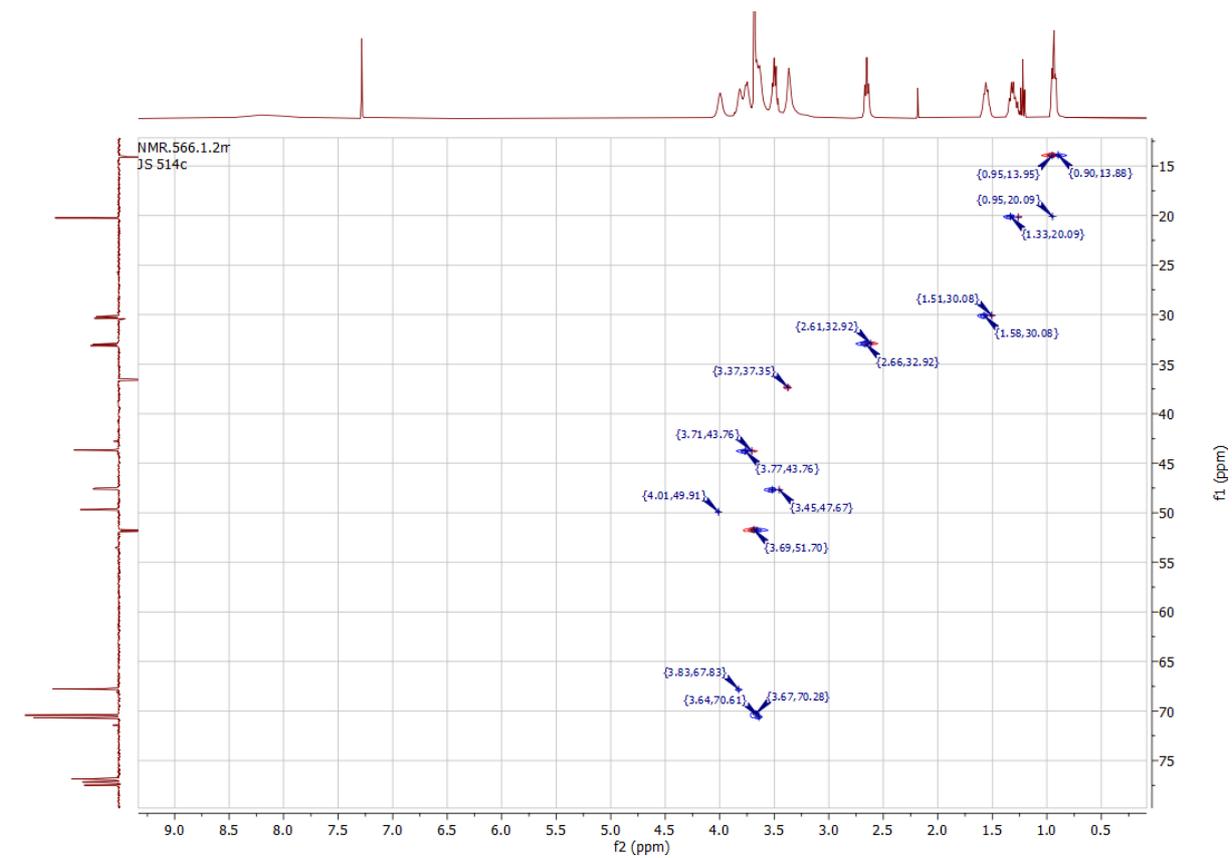
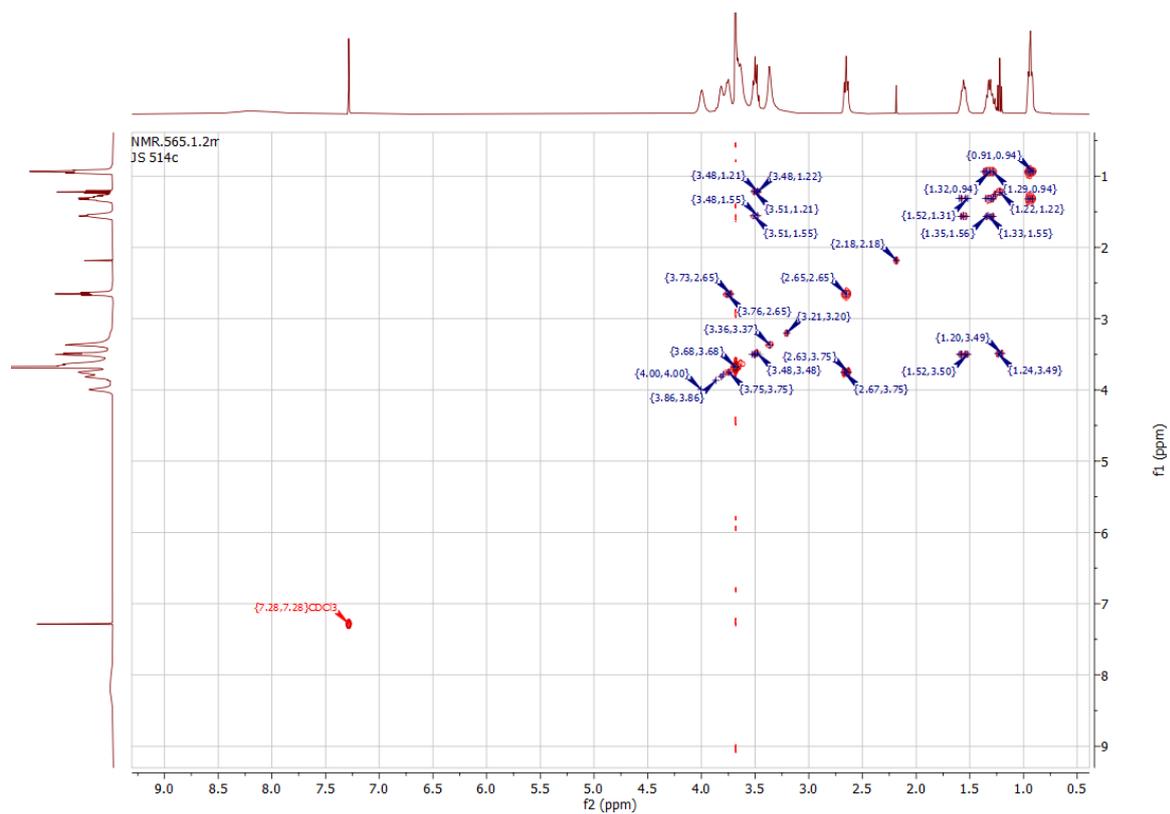
Dimethyl 3,3'-((((ethan-1,2-diylbis(oxy))bis(ethan-2,1-diyl))bis (hydroxy-azandiyl))bis(6-(hydroxy(methyl)amino)-1,3,5-triazin-4,2-diyl))bis(butylazanediyldipropionat (**29**))



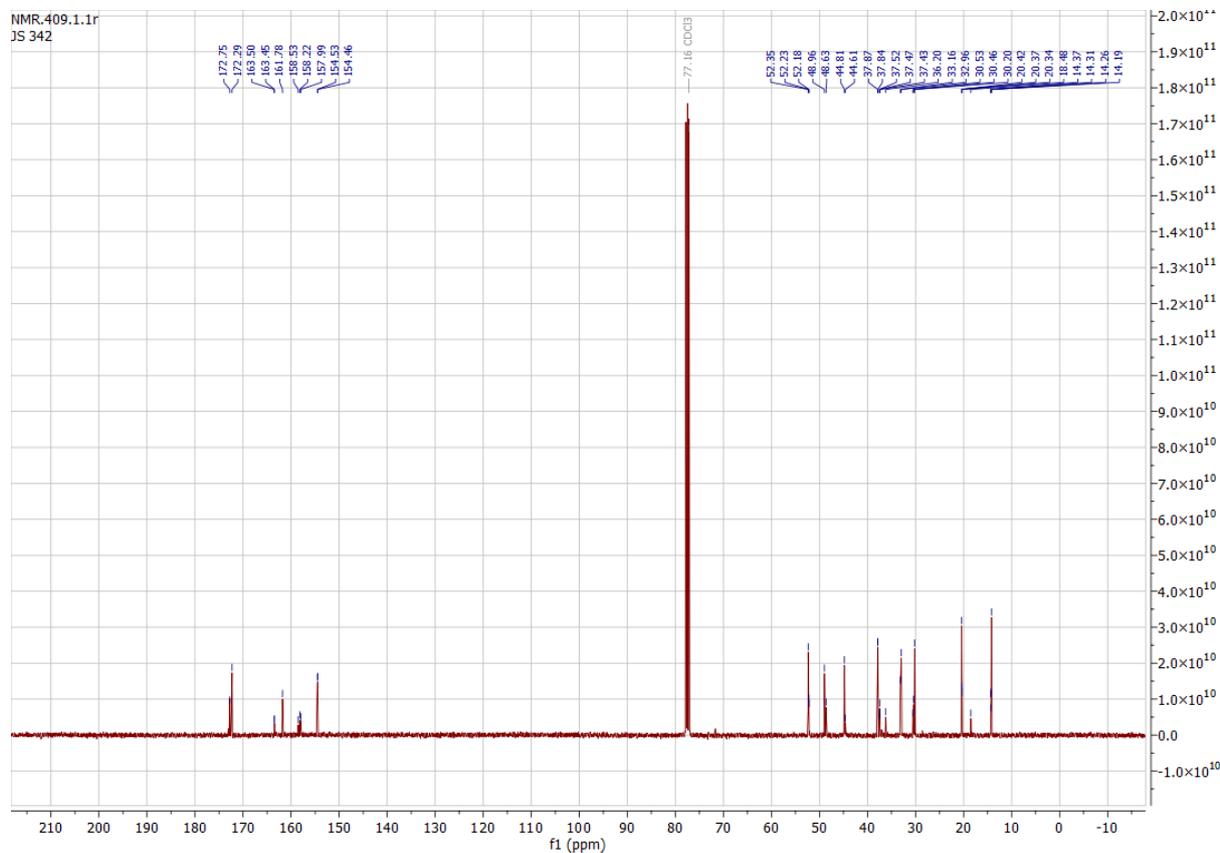
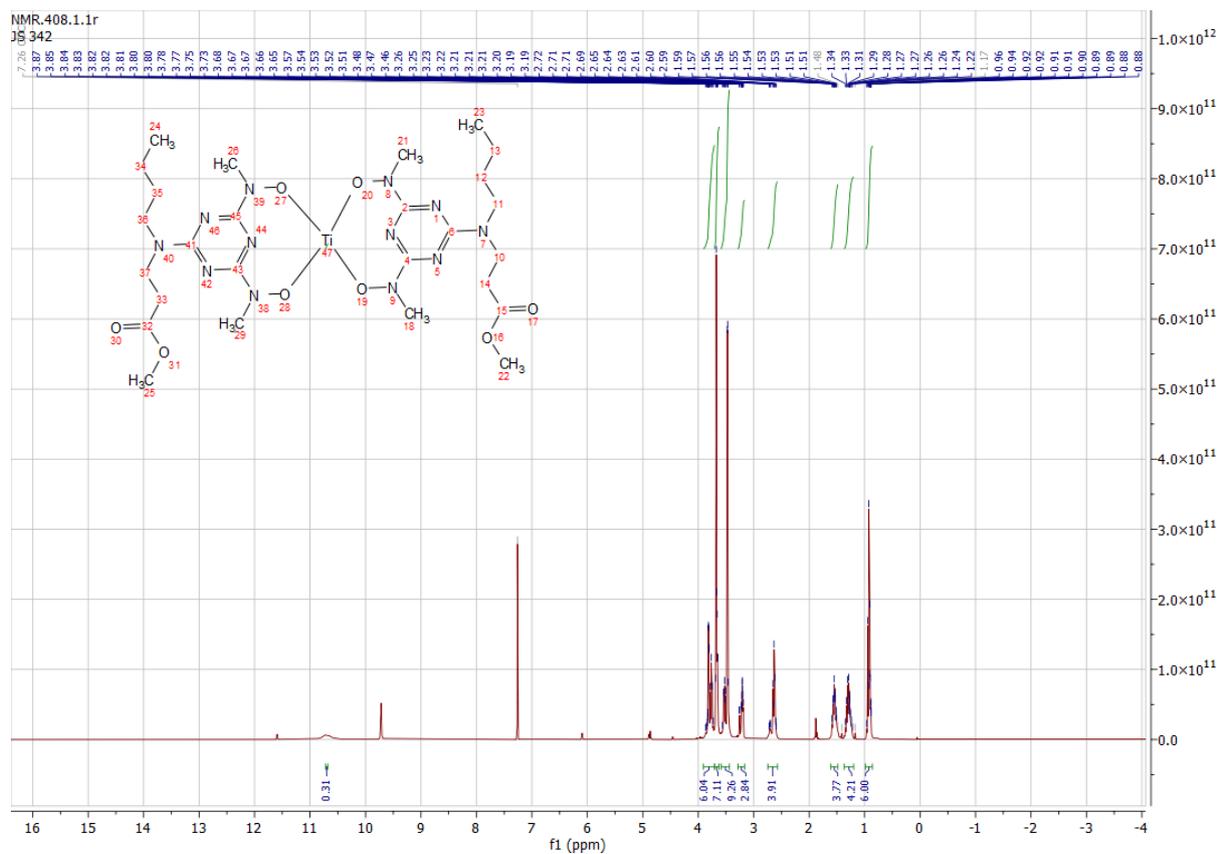
Dimethyl 3,3'-((((oxybis(ethan-2,1-diyl))bis(oxy))bis(ethan-2,1-diyl))bis
(hydroxyazandiyl))bis(6-(hydroxy(methyl)amino)-1,3,5-triazine-4,2-diyl))bis
(butylazanediy))dipropionat (**30**)



Anhang

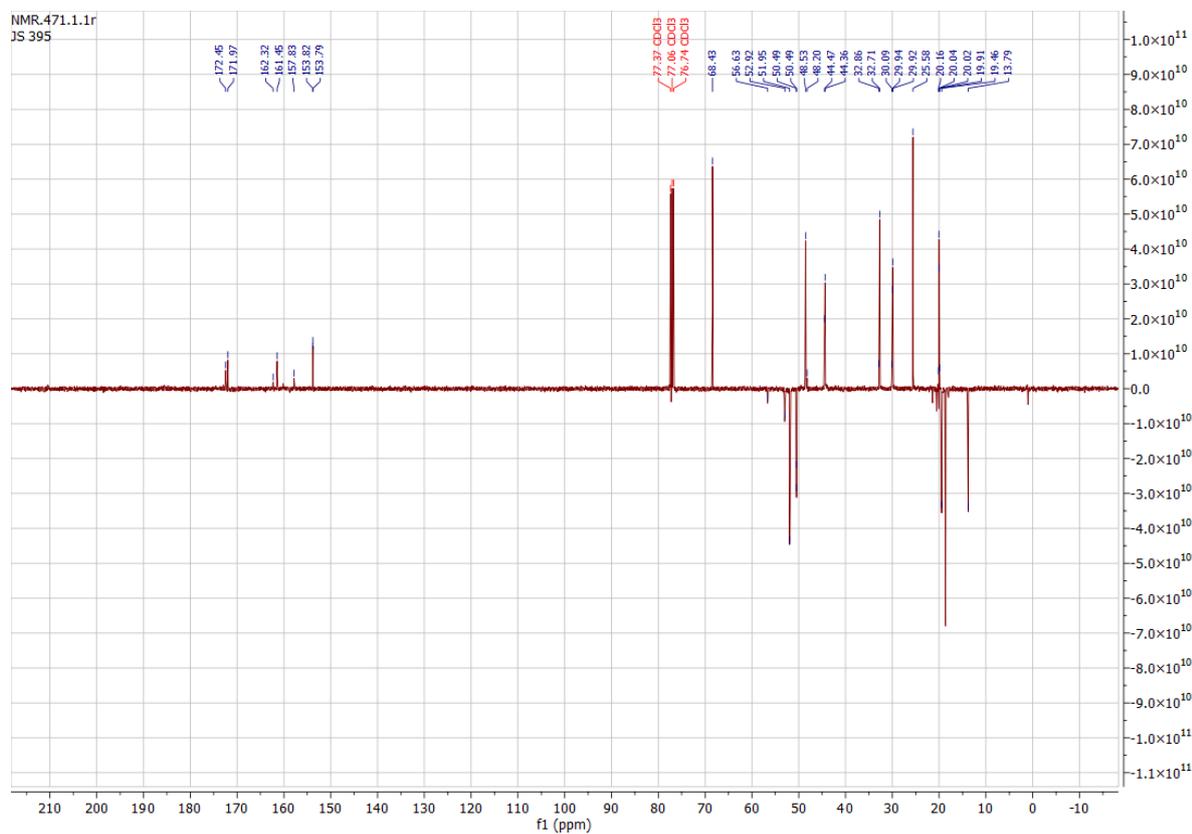
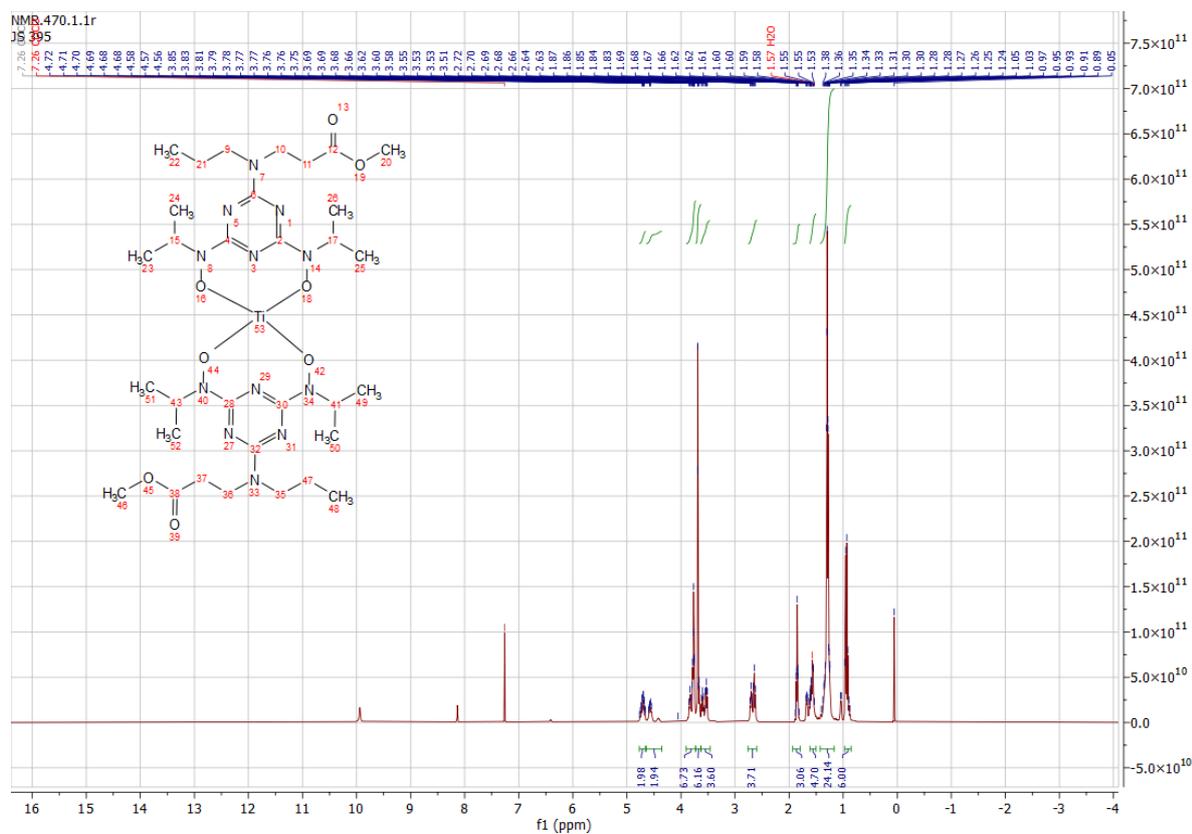


Bis(Methyl 3-((4,6-bis(hydroxo(Butyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)(2-hydroxy-ethyl)amino)propanoat)titan(IV) (32)

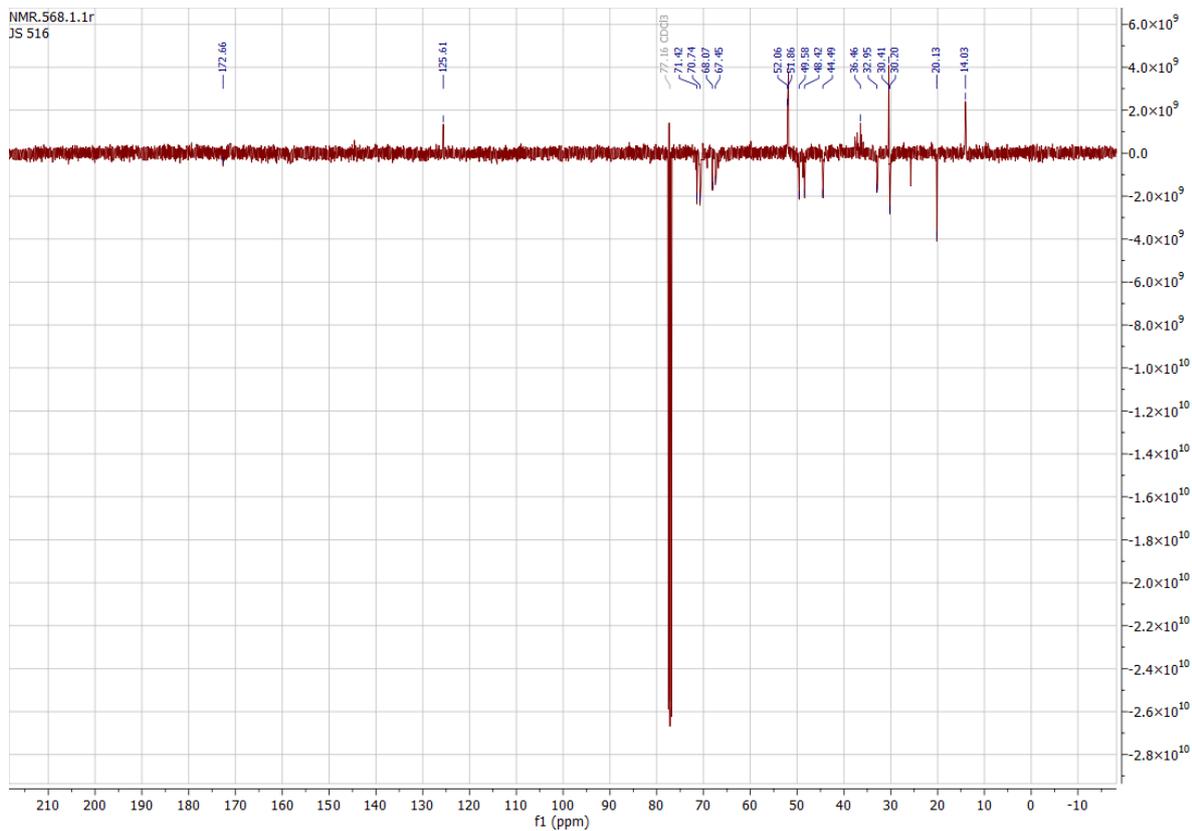
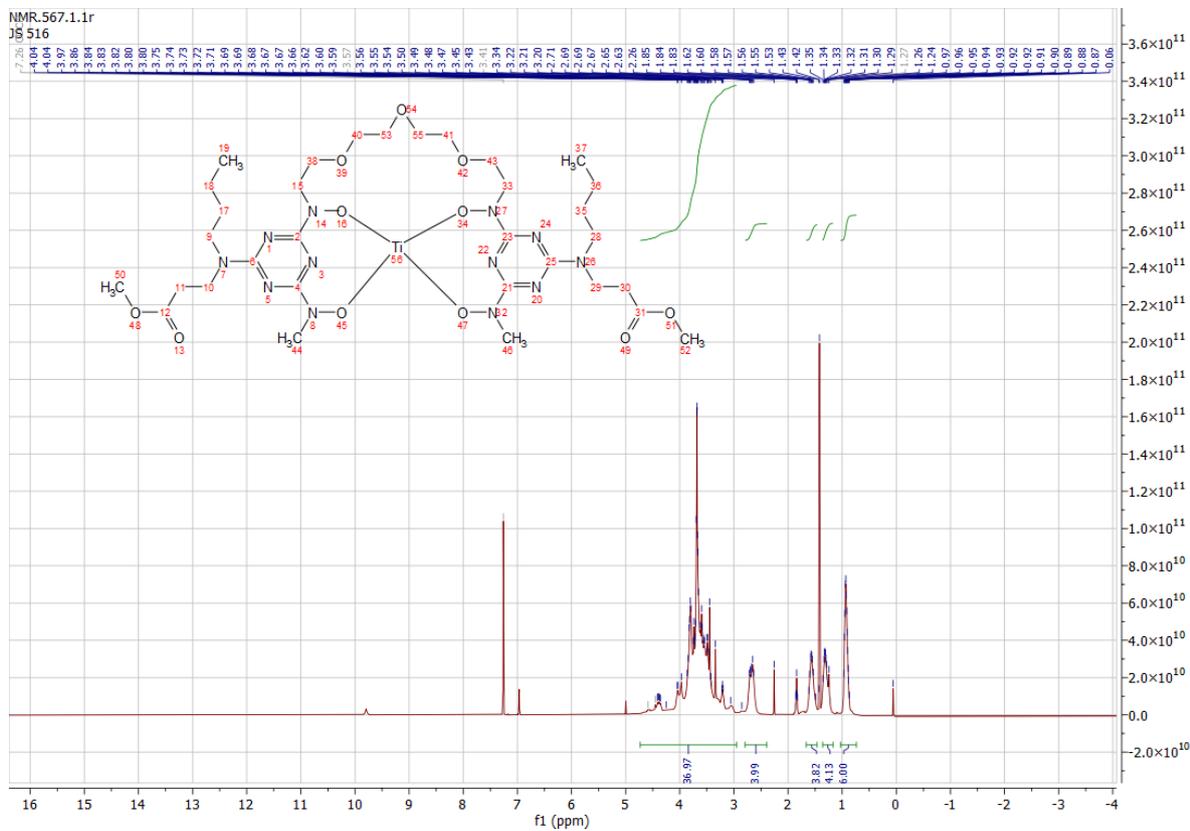


Anhang

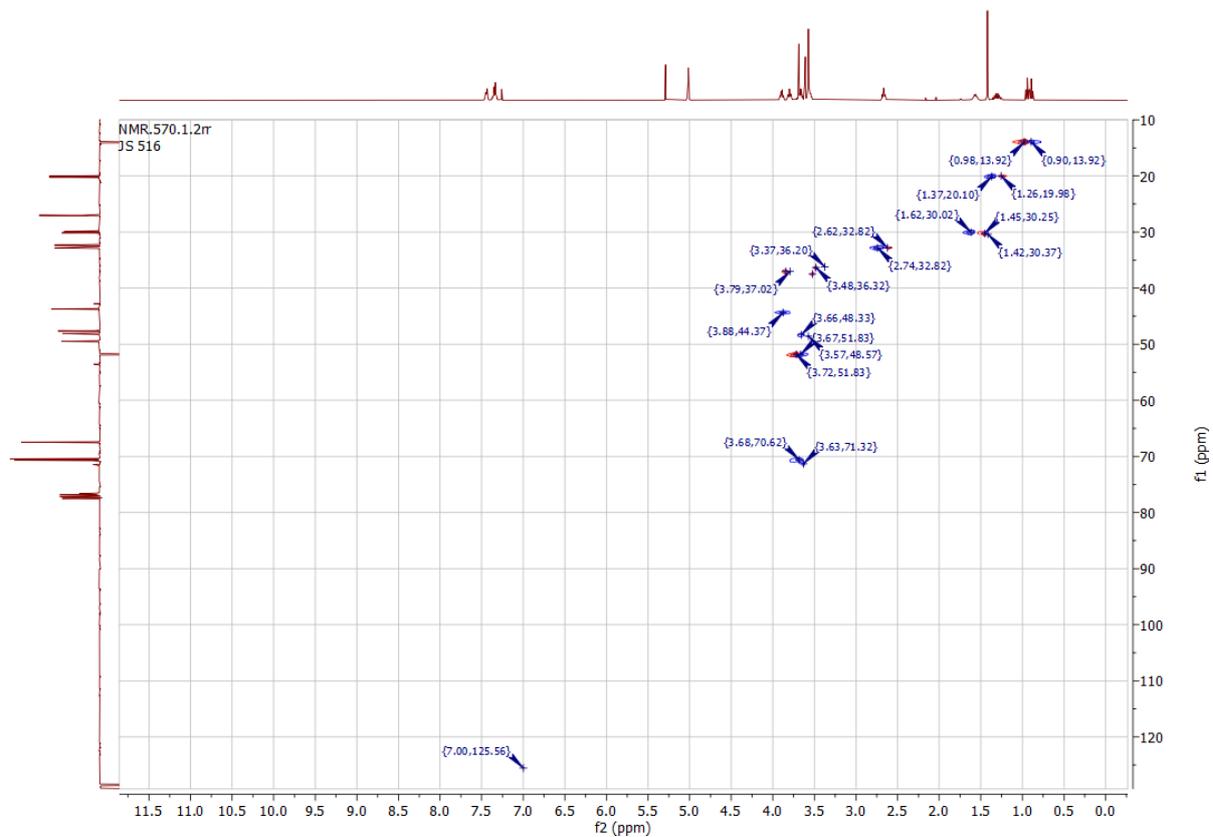
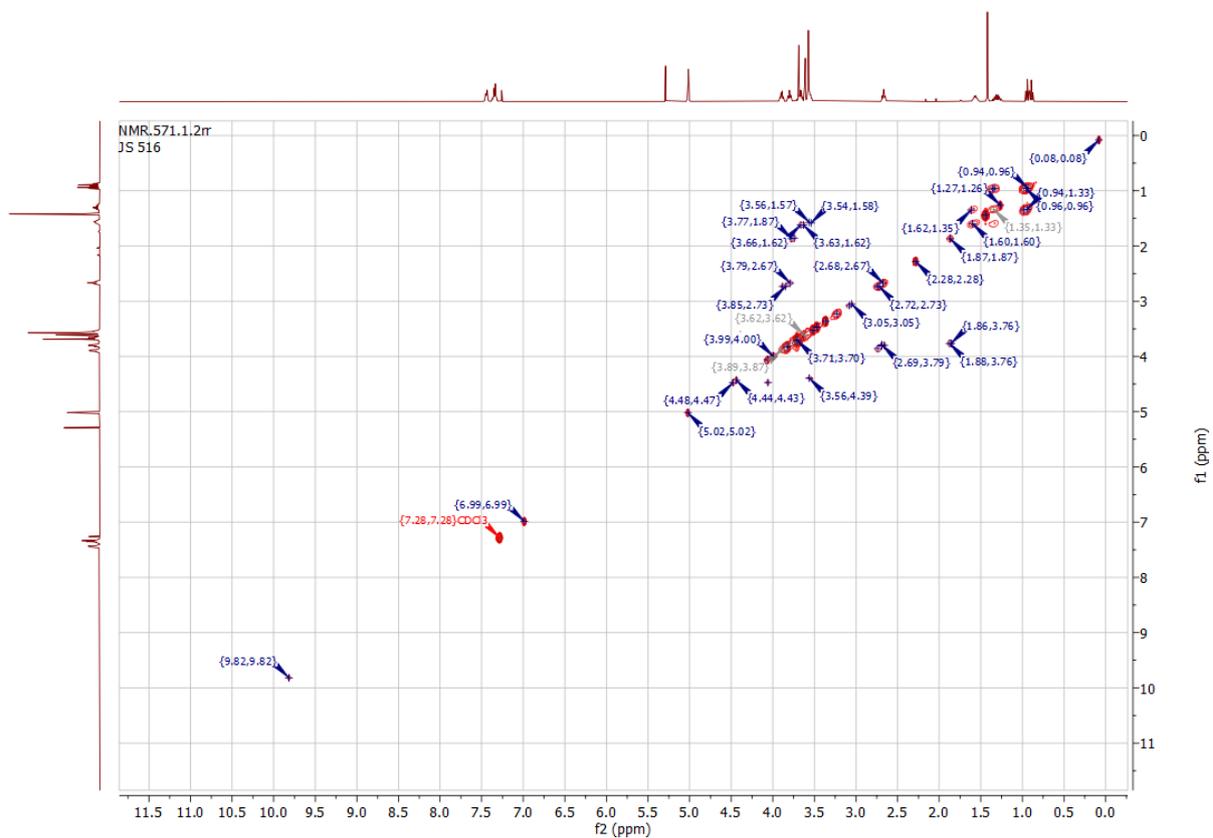
Bis(Methyl 3-((4,6-bis(hydroxo(isopropyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)(butyl)amino)propanoat)titan(IV) (34)

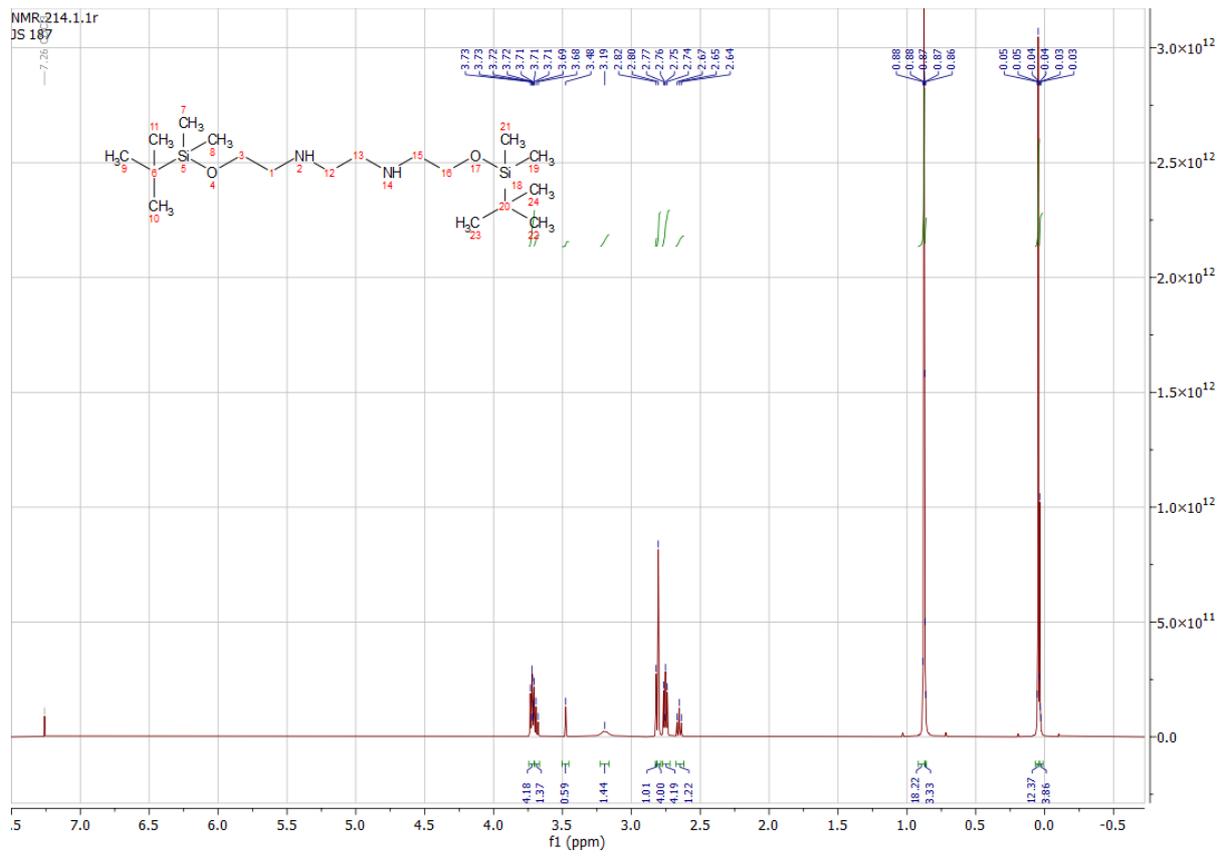


Dimethyl 3,3'-((((oxybis(ethane-2,1-diyl))bis(oxy))bis(ethane-2,1-diyl))bis(hydroxoazandiyl))bis(6-(hydroxomethyl)amino)-1,3,5-triazin-4,2-diyl))bis(butylazandiyl)dipropionat)titan(IV) (**36**)



Anhang

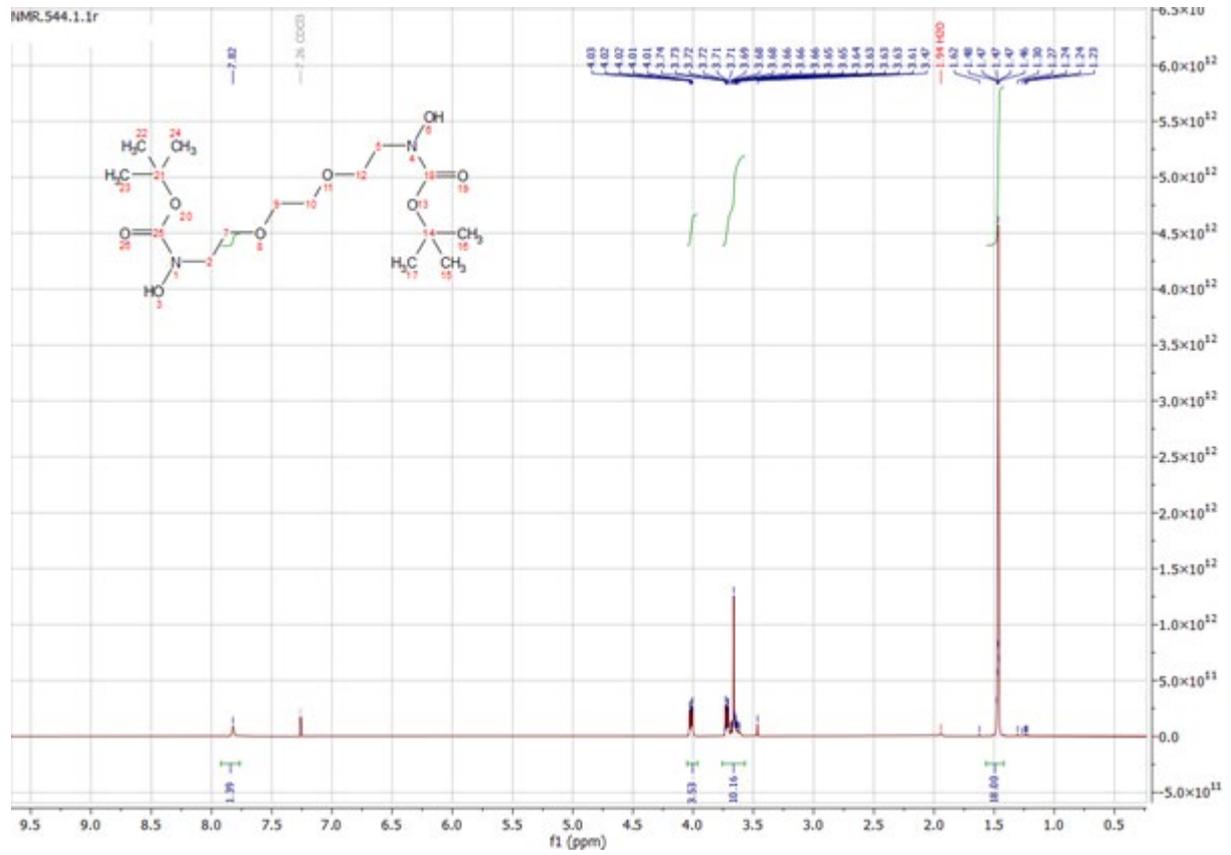


N,N'-Bis(2-((tert-butyldimethylsilyl)oxyethyl)ethan-1,2-diamin (**N5**)

Anhang

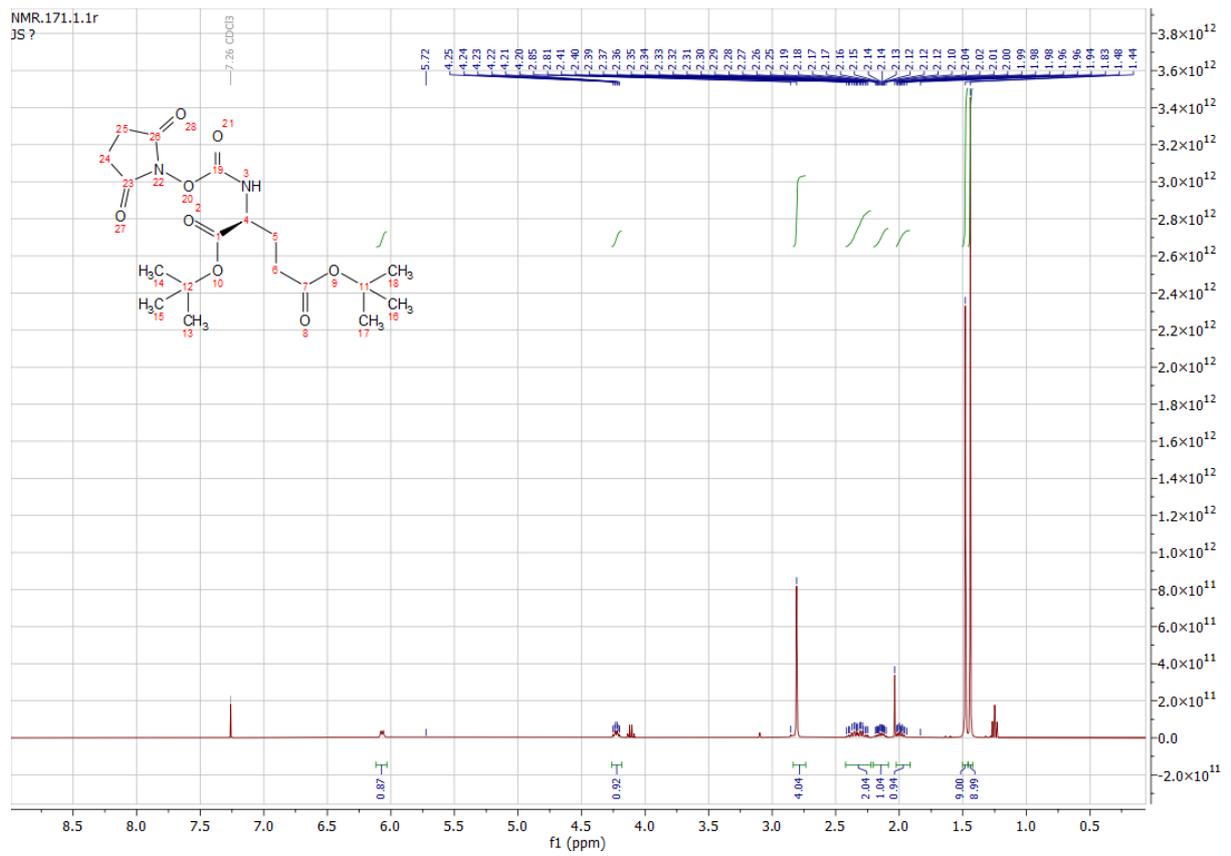
Makrozyklischer BHT-Ligand

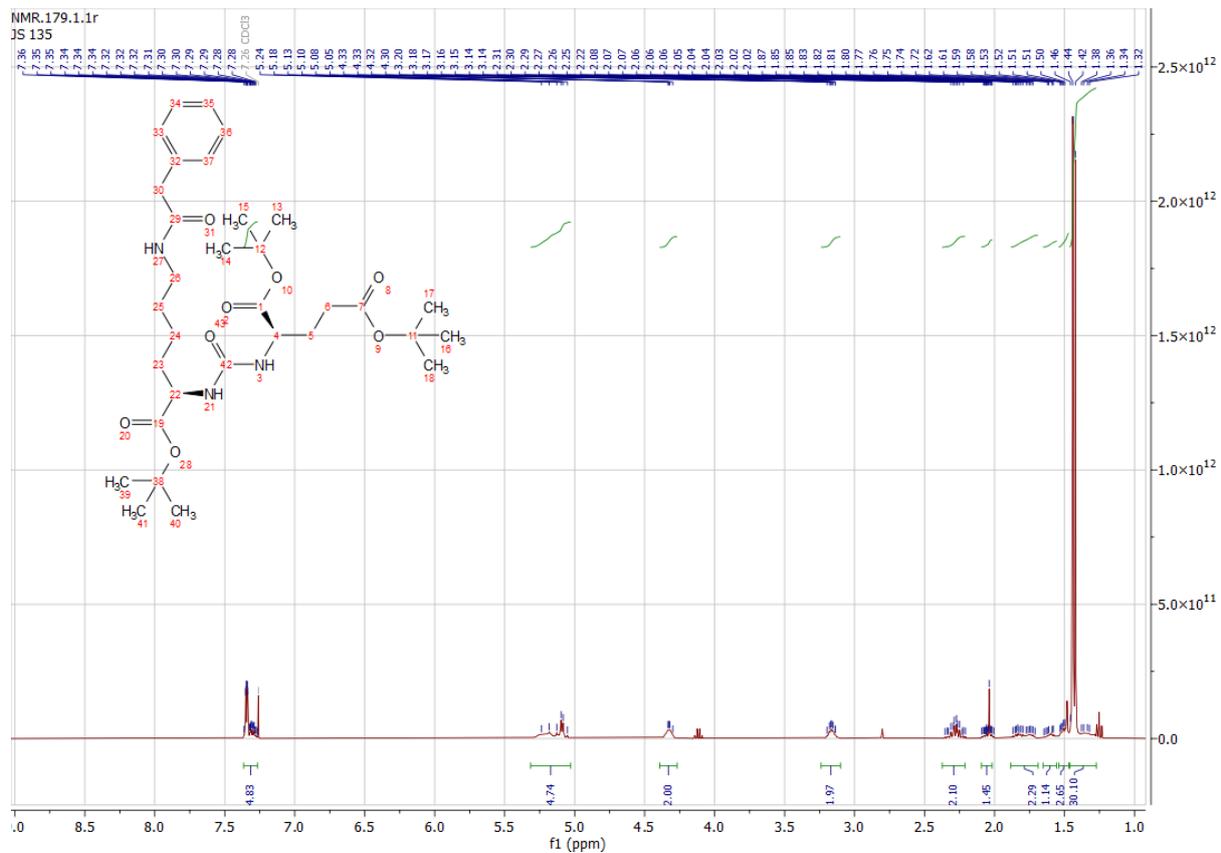
Di-tert-butyl ((ethan-1,2-diylobis(oxy))bis(ethan-2,1-diylobis(hydroxycarbamat) (37)



Anhang

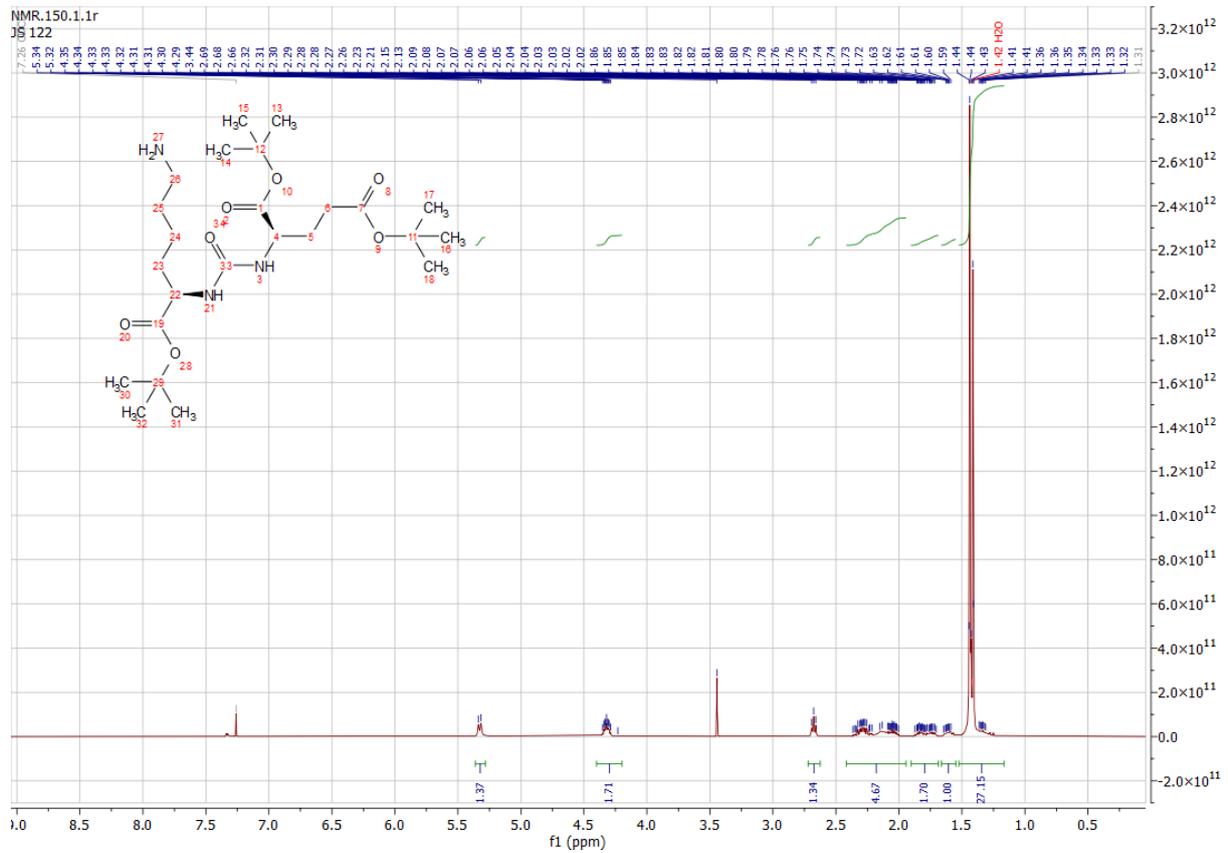
Di-tert-butyl (((2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)oxy)carbonyl)-L-glutamat (**43**)



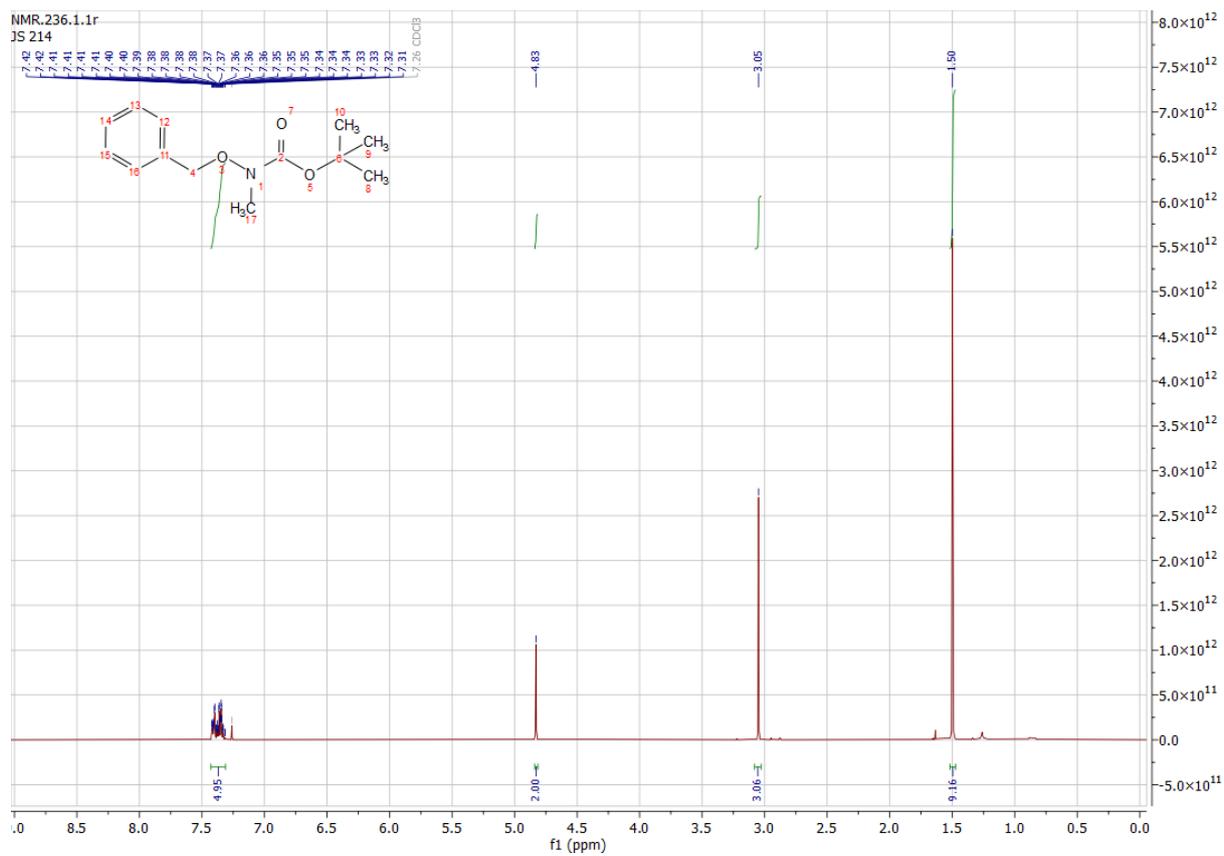
Di-tert-butyl (((R)-6-(benzylamino)-1-(tert-butoxy)-1-oxohexan-2-yl)carbamoyl)-L-glutamate (**44**)

Anhang

Di-tert-butyl (((S)-6-amino-1-(tert-butoxy)-1-oxohexan-2-yl)carbamoyl)-L-glutamat (45)

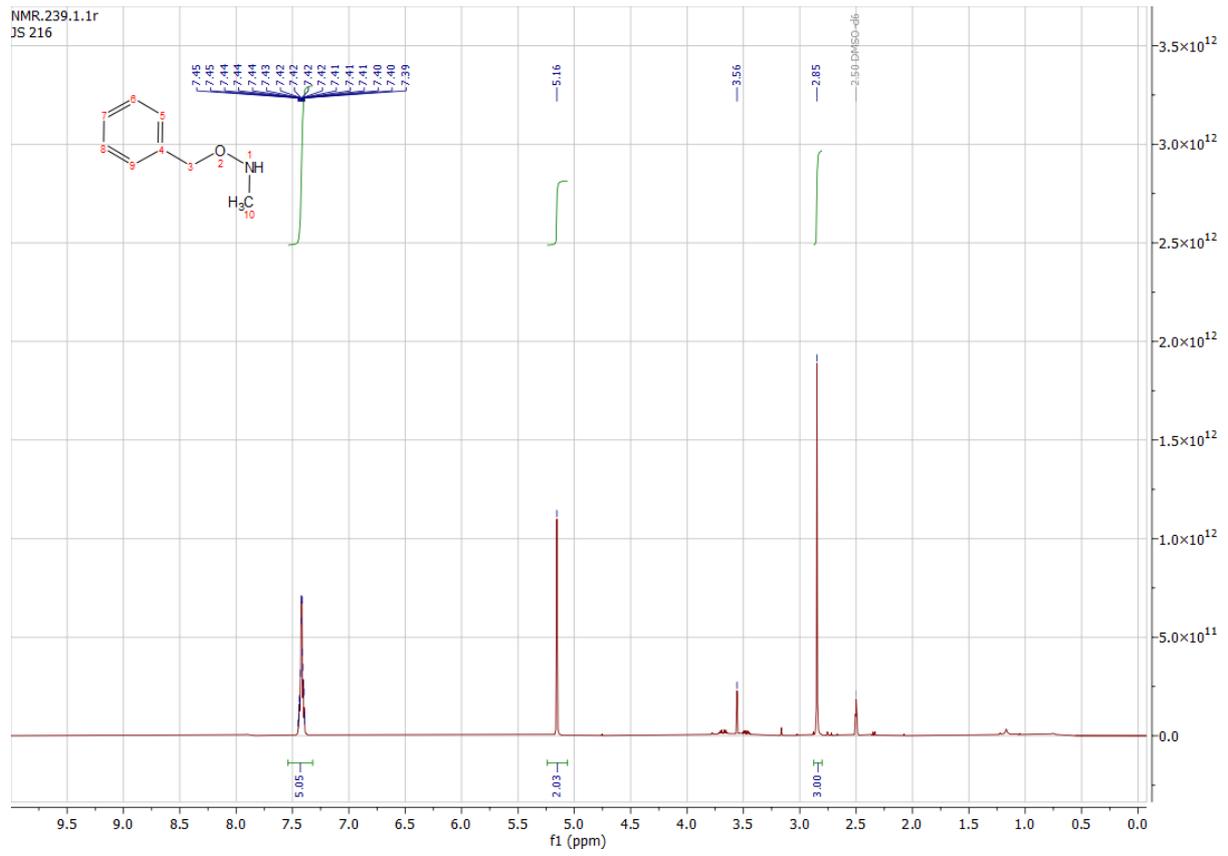


Tert-butyl (benzyloxy)(methyl)carbamate (47)

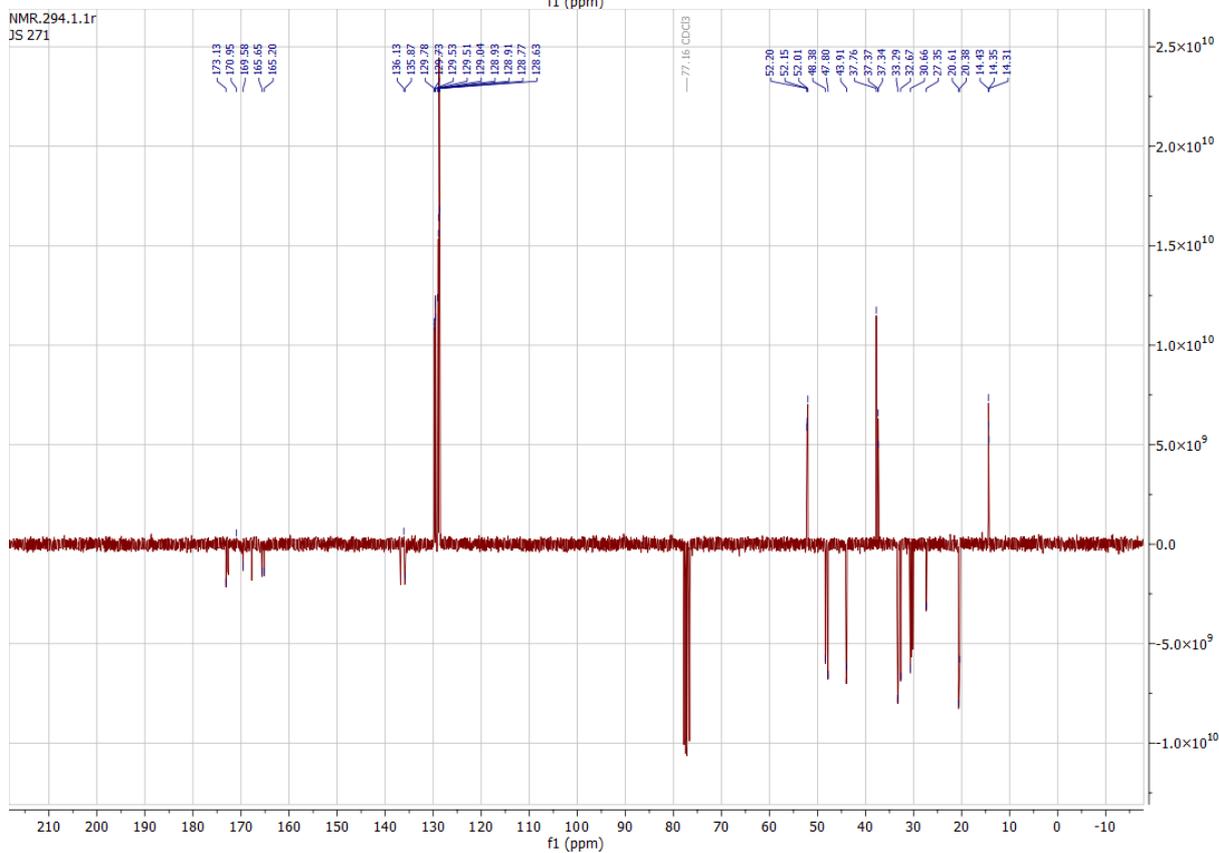
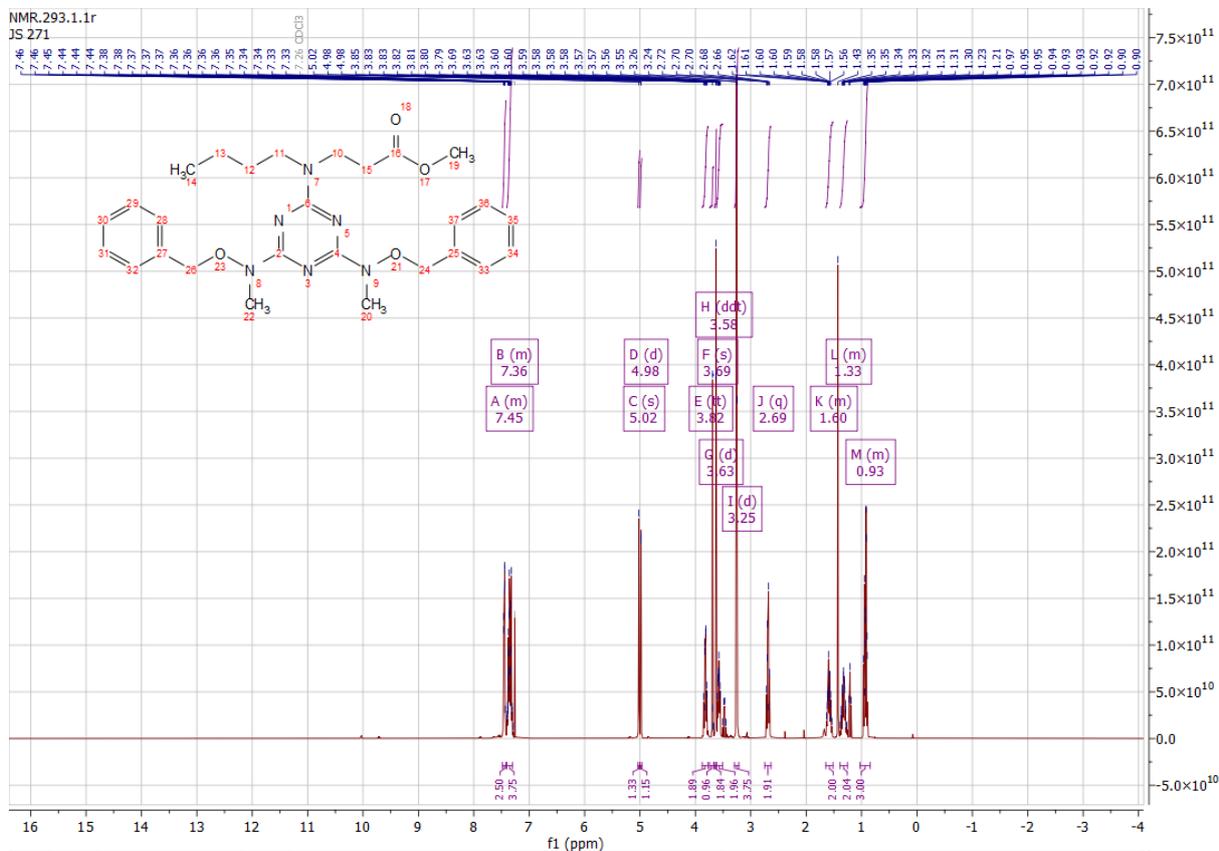


Anhang

O-benzyl-N-methylhydroxylamin Hydrochlorid (48)

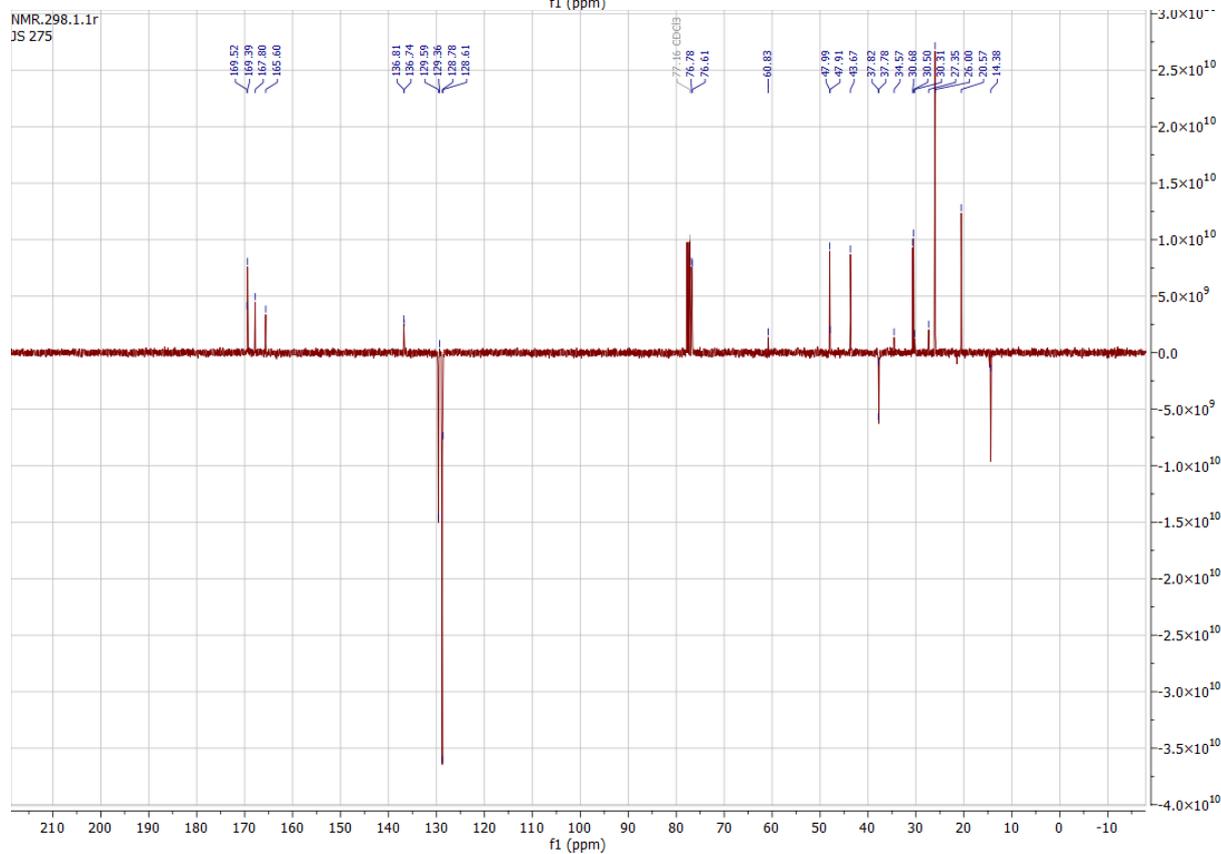
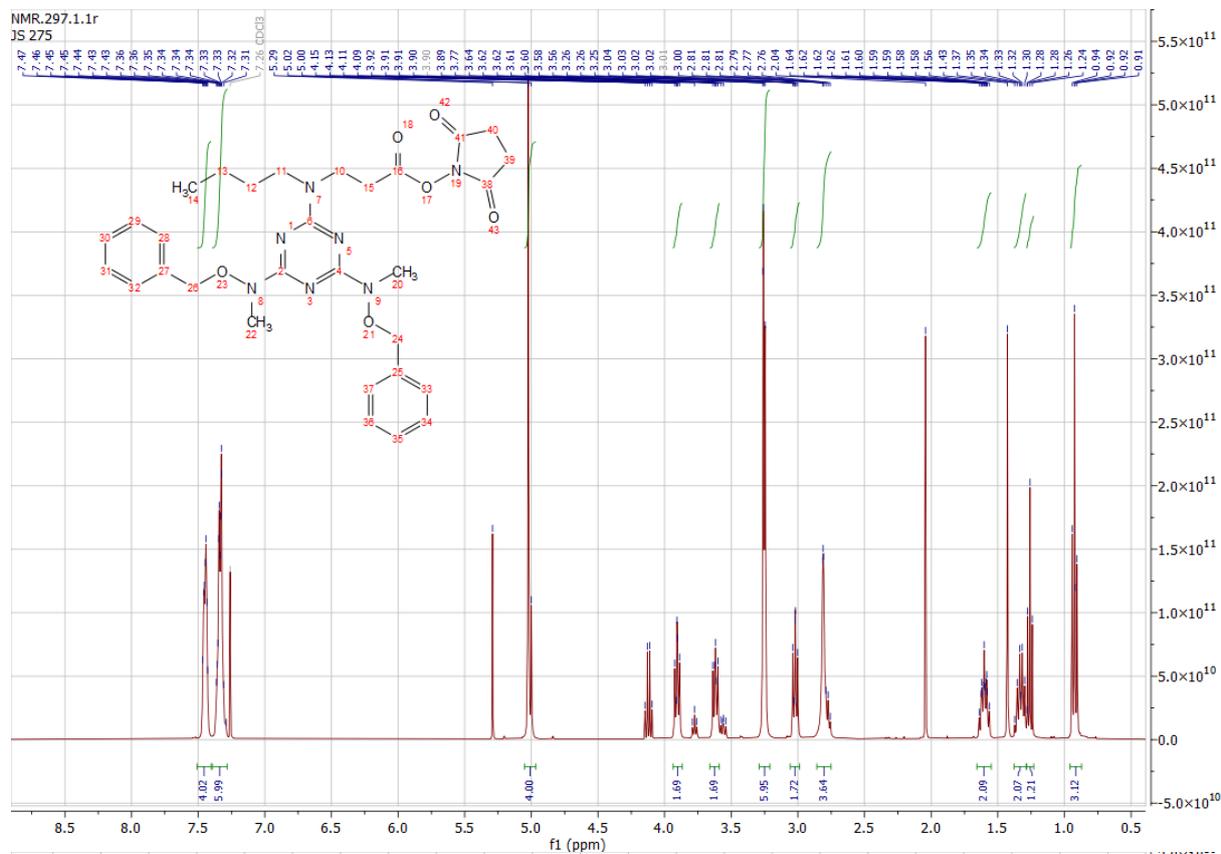


Methyl 3-((4,6-bis((benzyloxy)(methyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)(butyl)amino)propanoate (**49**)

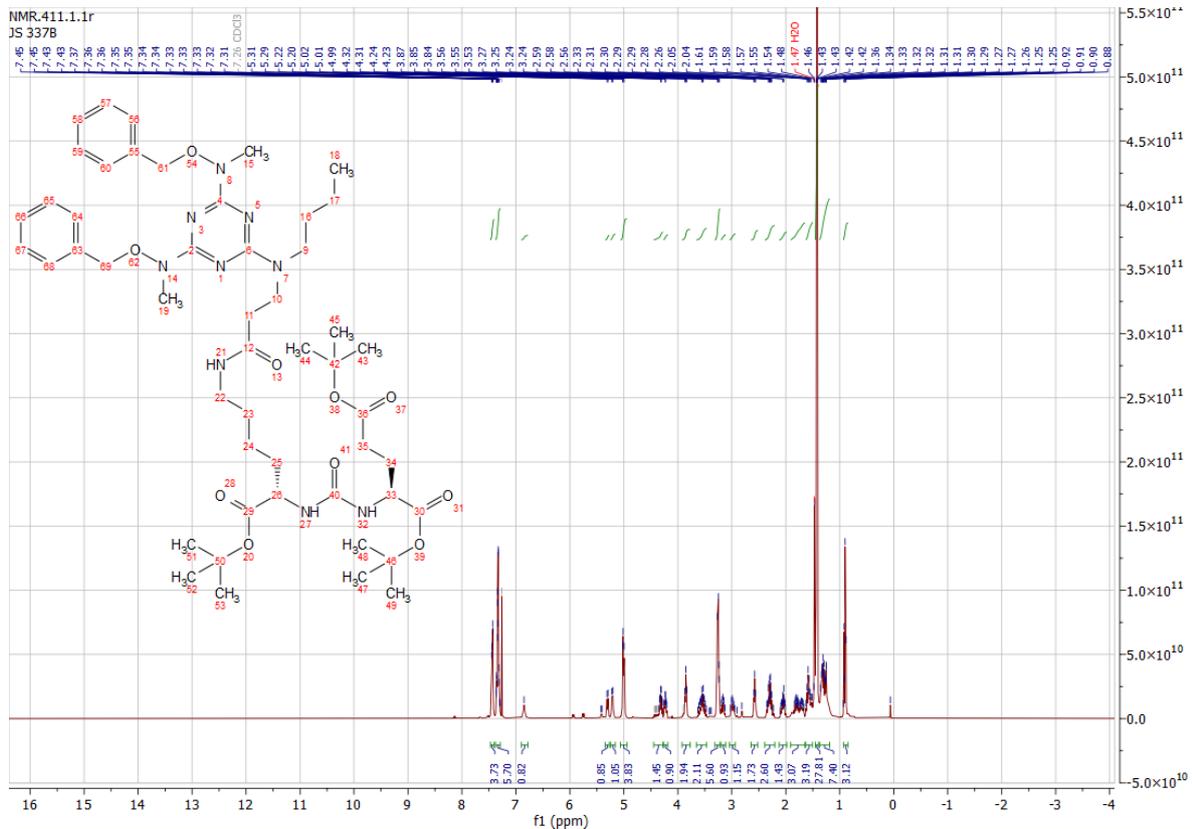
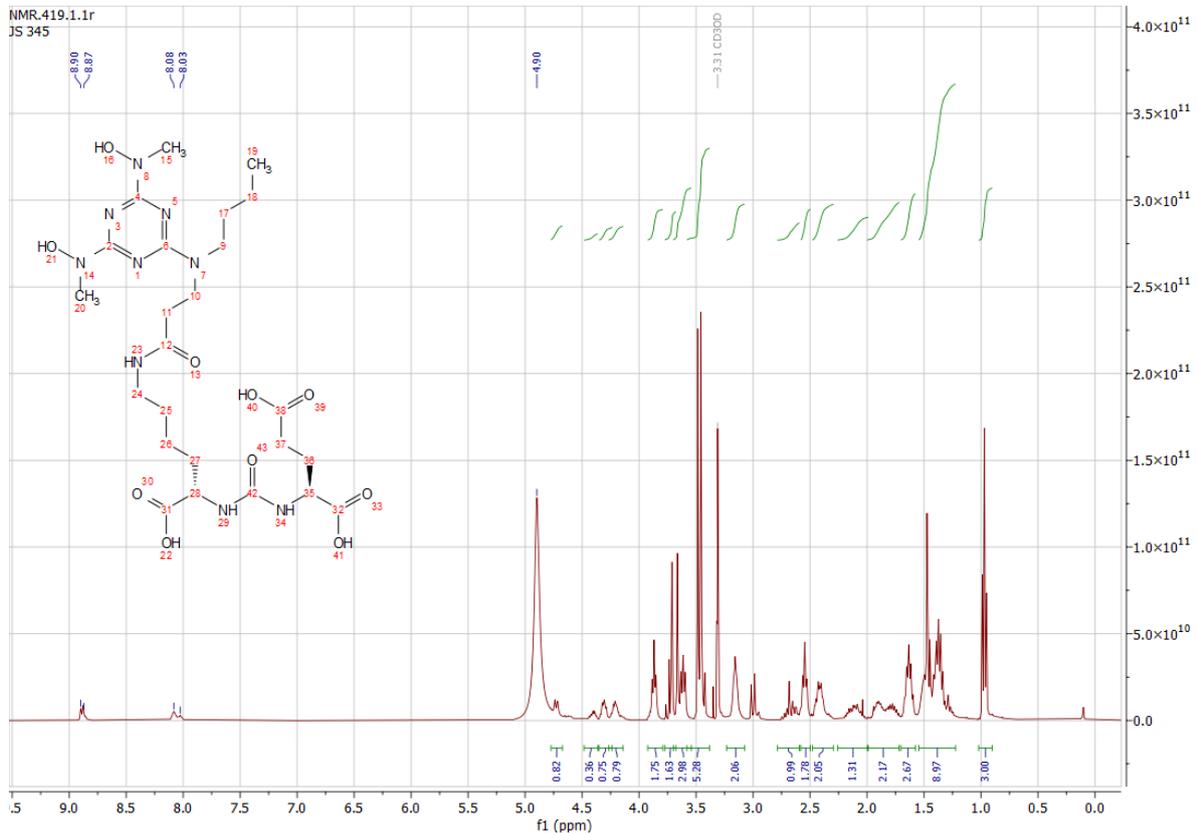


Anhang

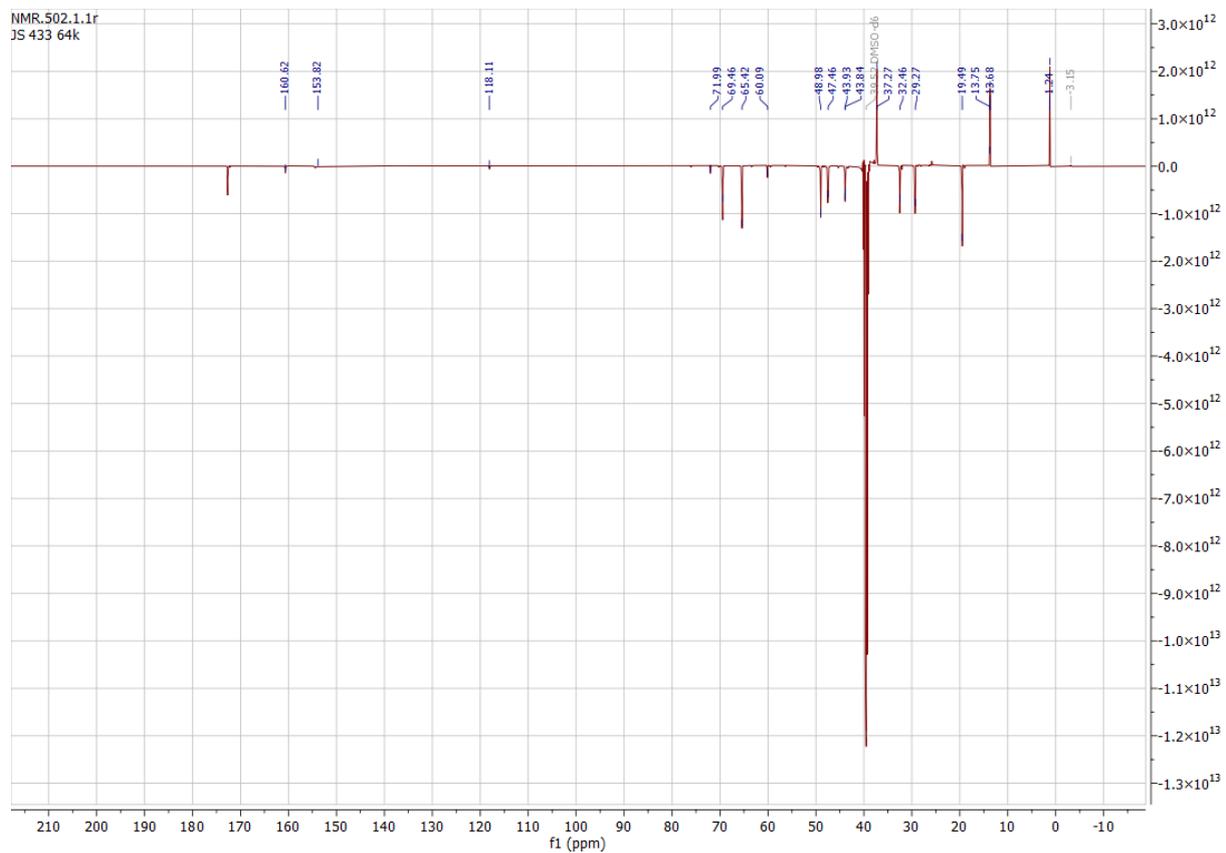
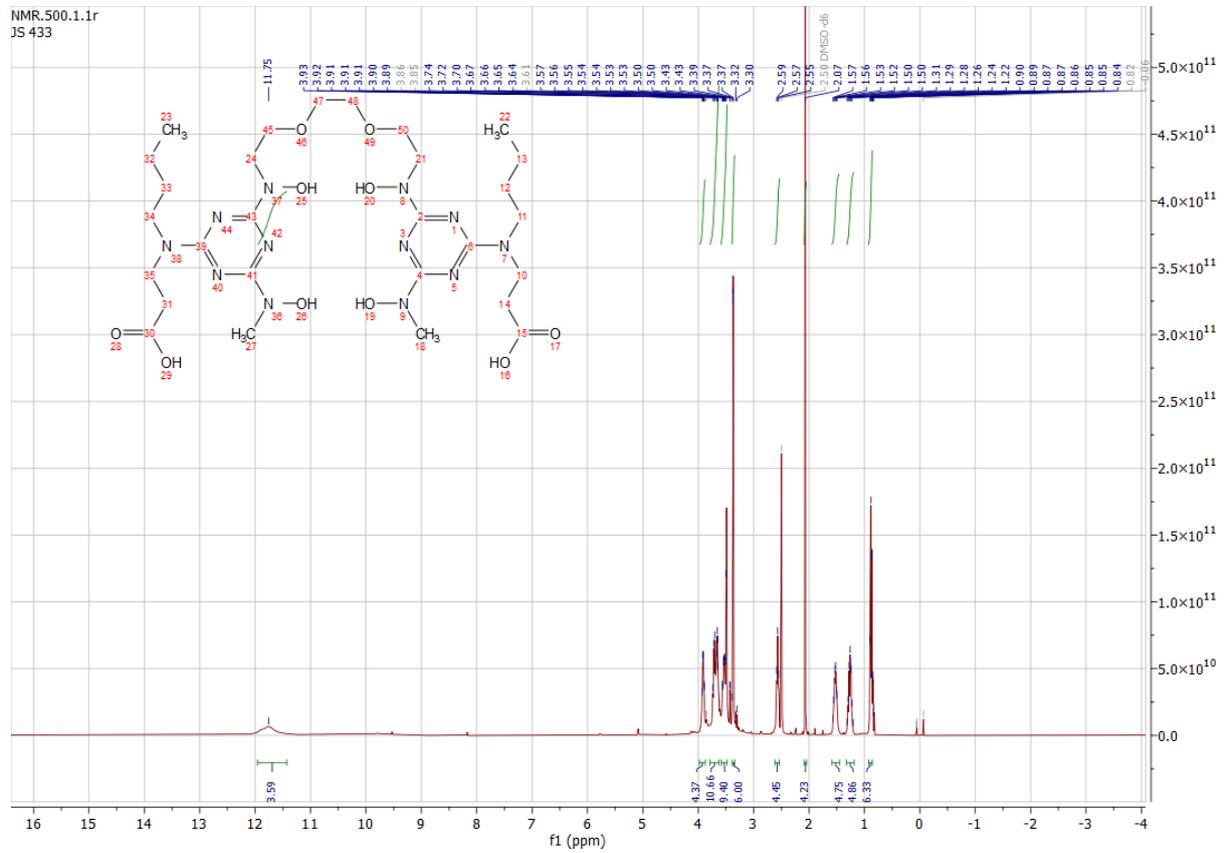
2,5-dioxopyrrolidin-1-yl 3-((4,6-bis((benzyloxy)(methyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)(butyl)amino)propanoate (**51**)



Tri-tert-butyl (3*S*,7*S*)-16-(4,6-bis((benzyloxy)(methyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)-5,13-dioxo-4,6,12,16-tetraazaicosan-1,3,7-tricarboxylat (**52**)

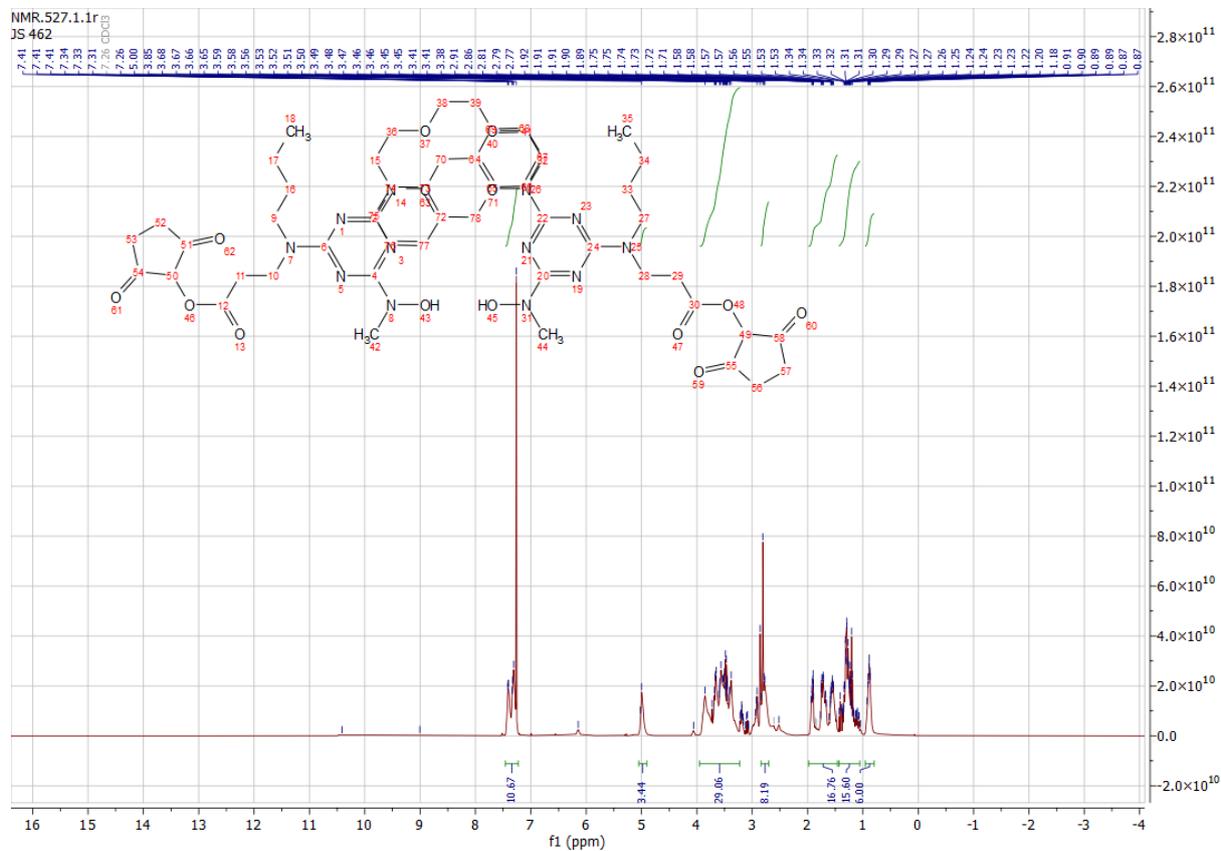
**(52b)**

Dimethyl 3,3'-((((ethan-1,2-diylbis(oxy))bis(ethan-2,1-diyl))bis (hydroxy-azandiyl))bis(6-(hydroxy(methyl)amino)-1,3,5-triazin-4,2-diyl))bis(butylazanediy))dipropionsäure **(54)**

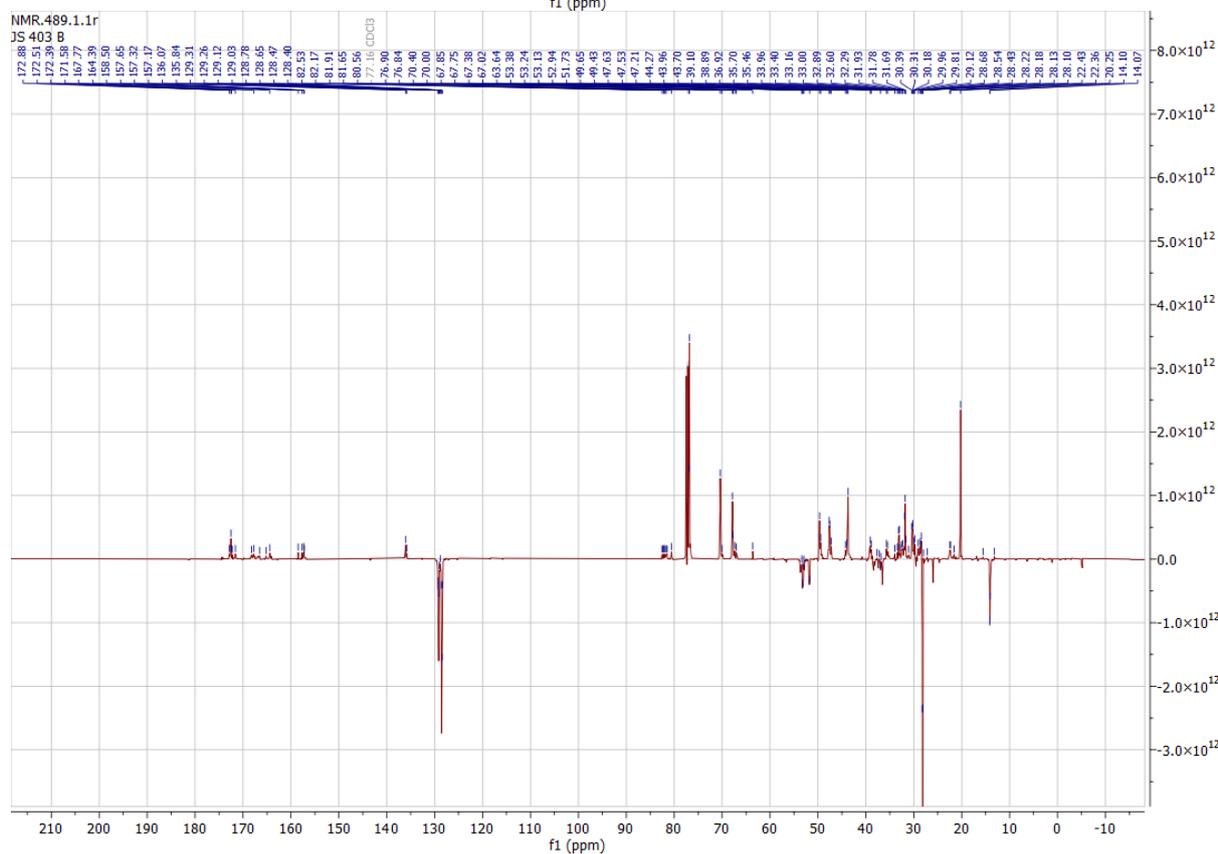
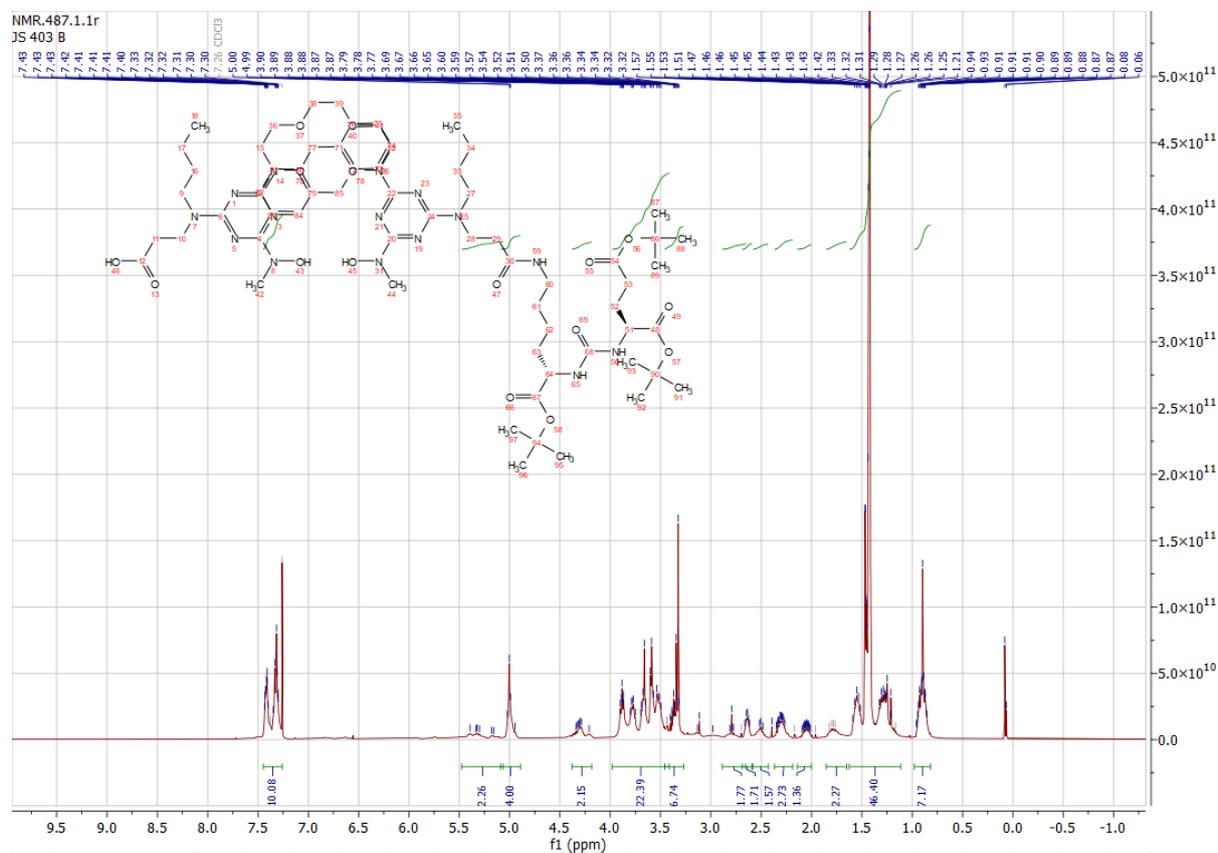


Anhang

Bis(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl) 3,3'-(((1,14-diphenyl-2,6,9,13-tetraoxa-3,12-diazatetradecan-3,12-diyl)bis(6-(hydroxy(methyl)amino)-1,3,5-triazin-4,2-diyl))bis(butylazandiyl))dipropionat (**55**)



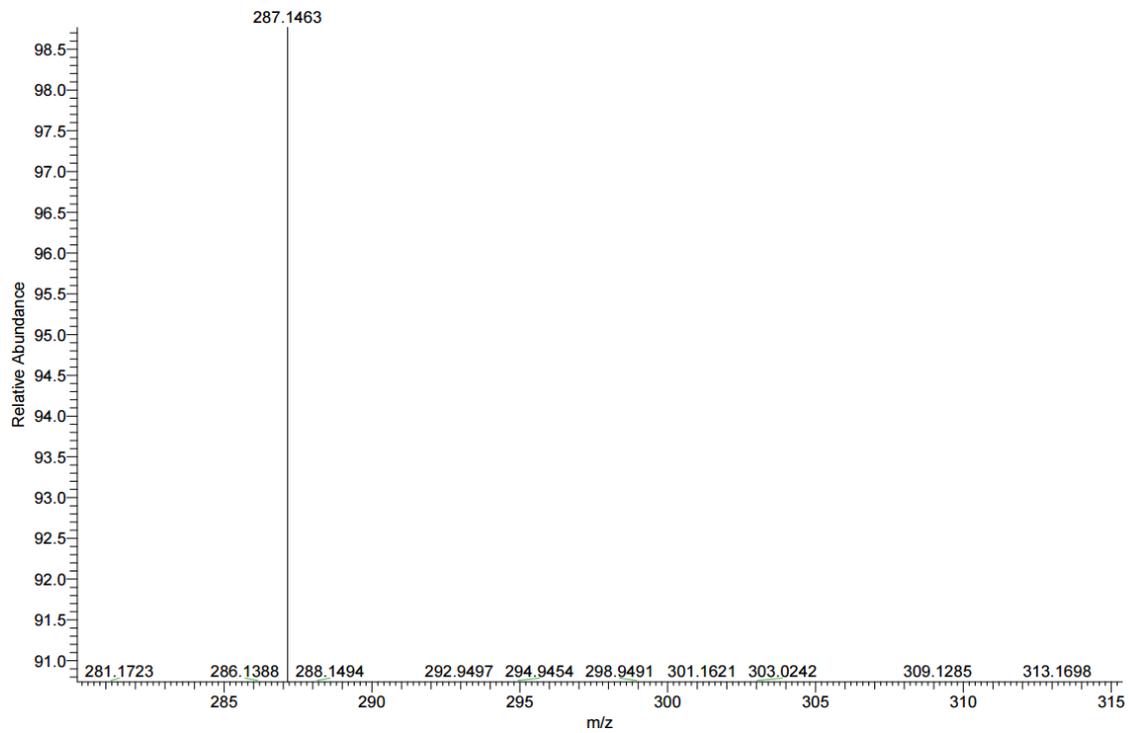
3-((4-((benzyloxy)(3-(4-(((7S,11S)-7,11-bis(tert-butoxycarbonyl)-2,2-dimethyl-4,9,17-trioxo-3-oxa-8,10,16-triazanonadecan-19-yl)(butyl)amino)-6-(hydroxy(methyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)-1-phenyl-2,6,9-trioxa-3-azaundecan-11-yl)amino)-6-(hydroxy(methyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl))(butyl)amino)propionsäure (**56**)



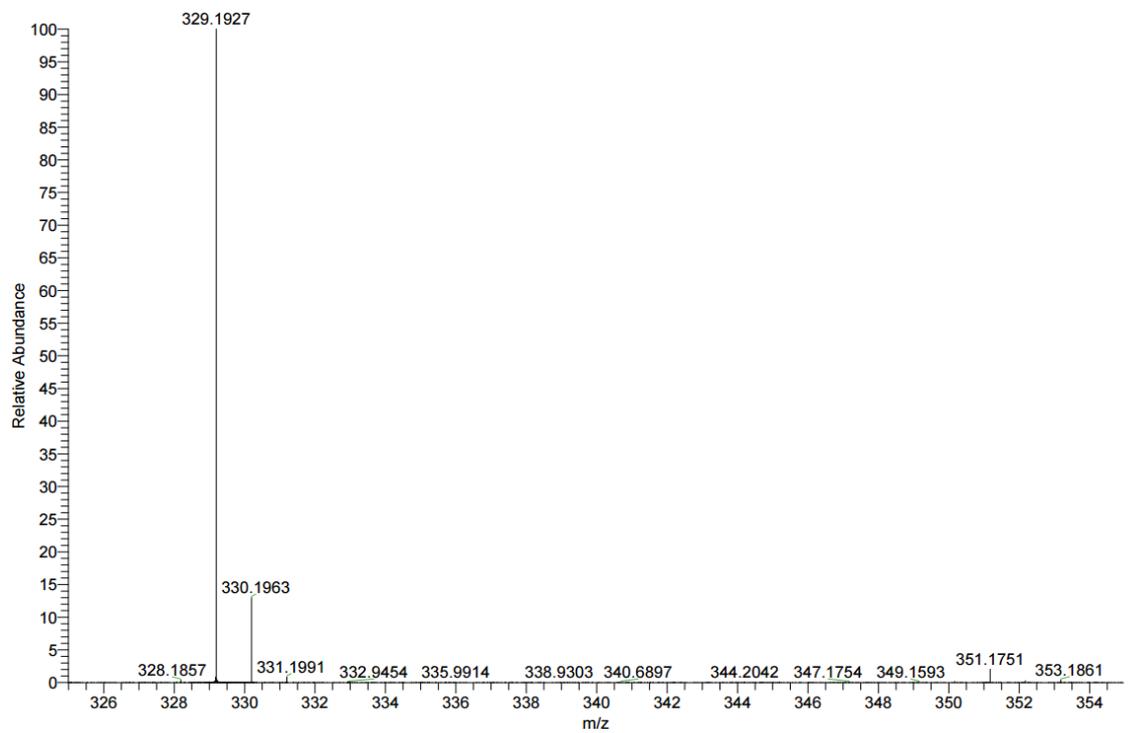
Anhang

Anhang III: HRMS-Spektren

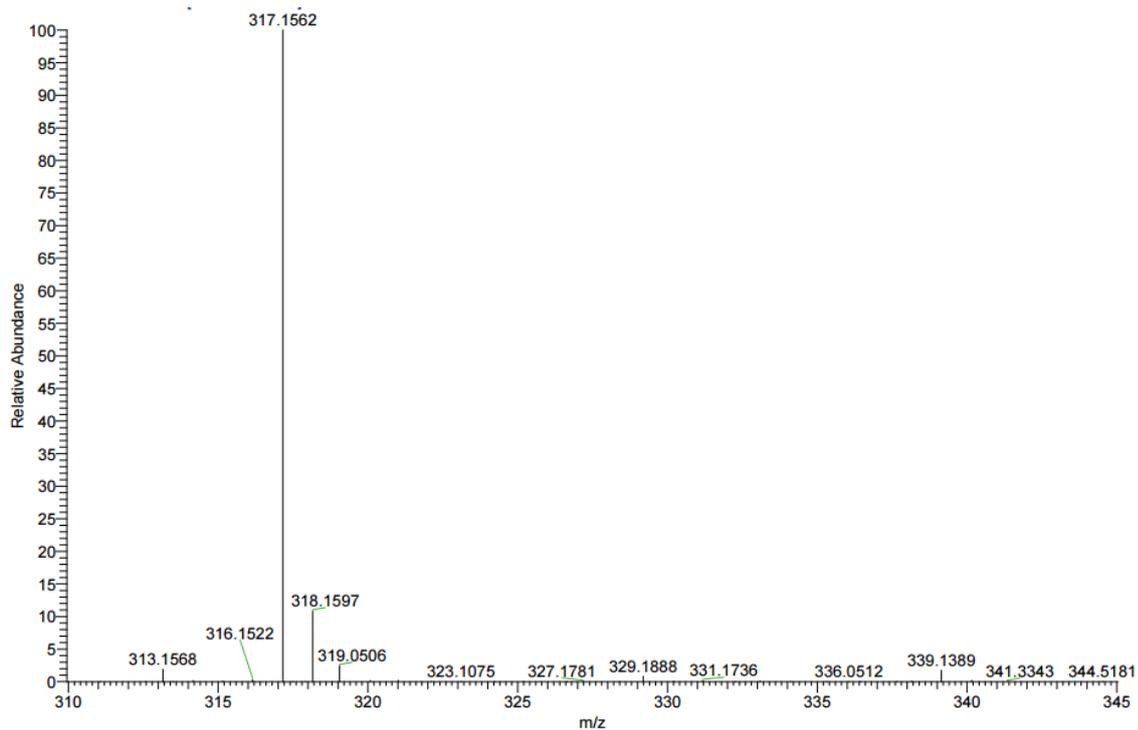
Verbindung 16



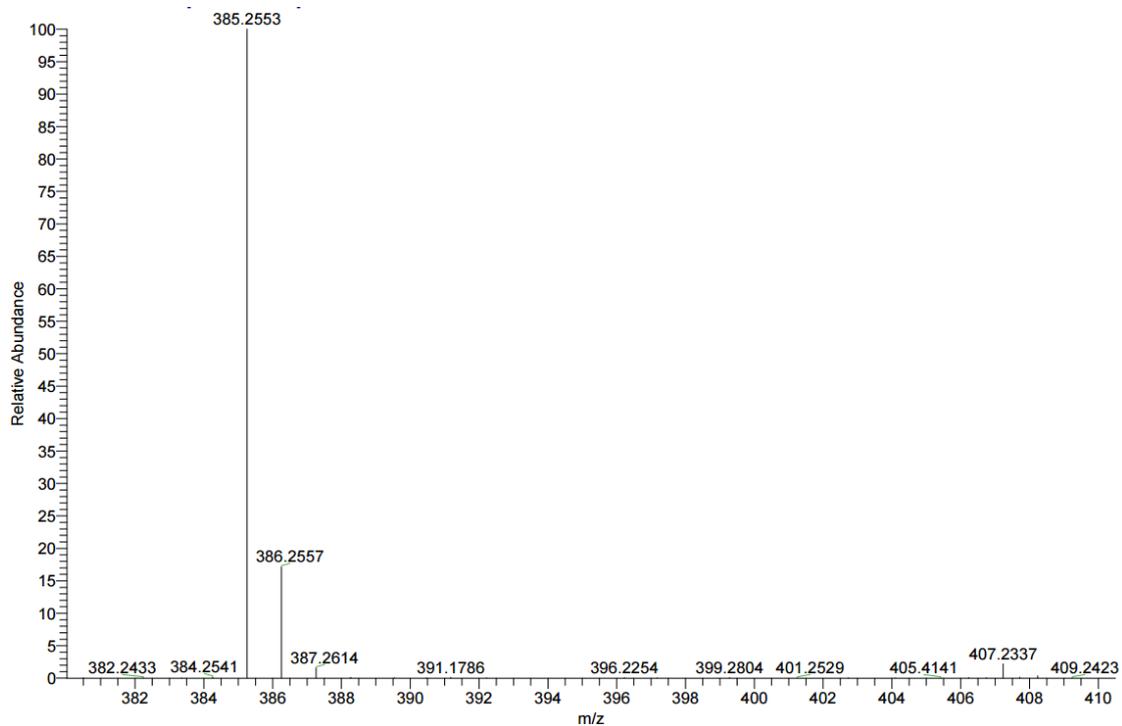
Verbindung 17



Verbindung 18

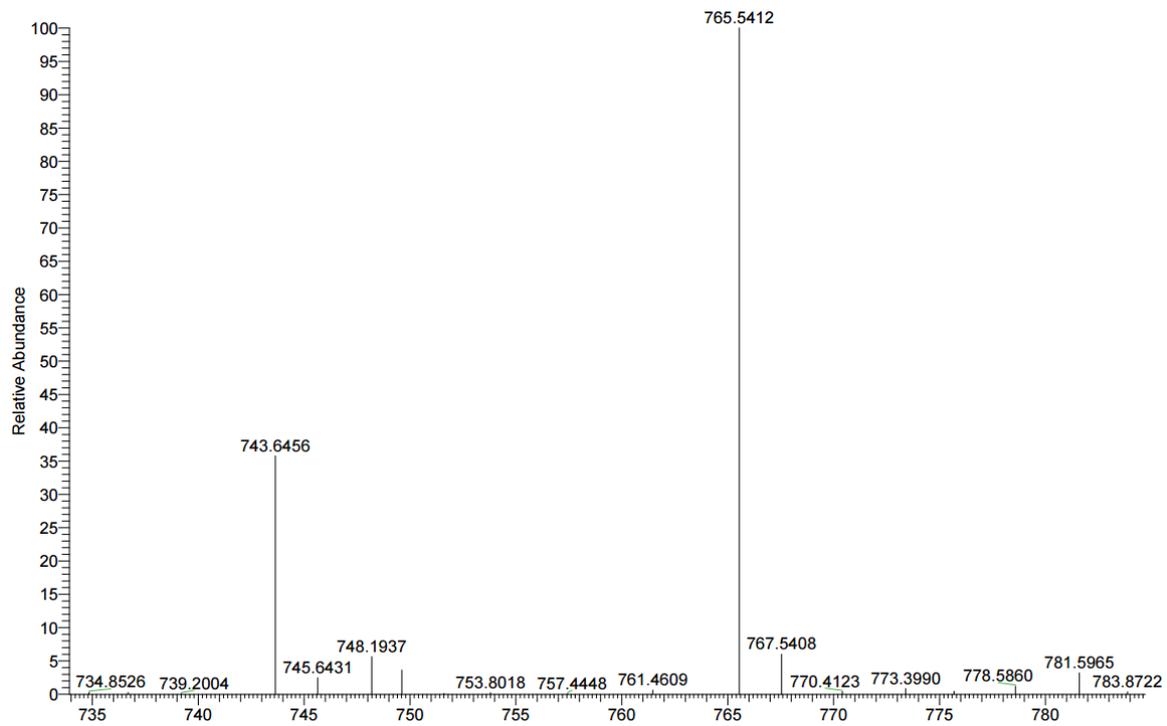


Verbindung 19

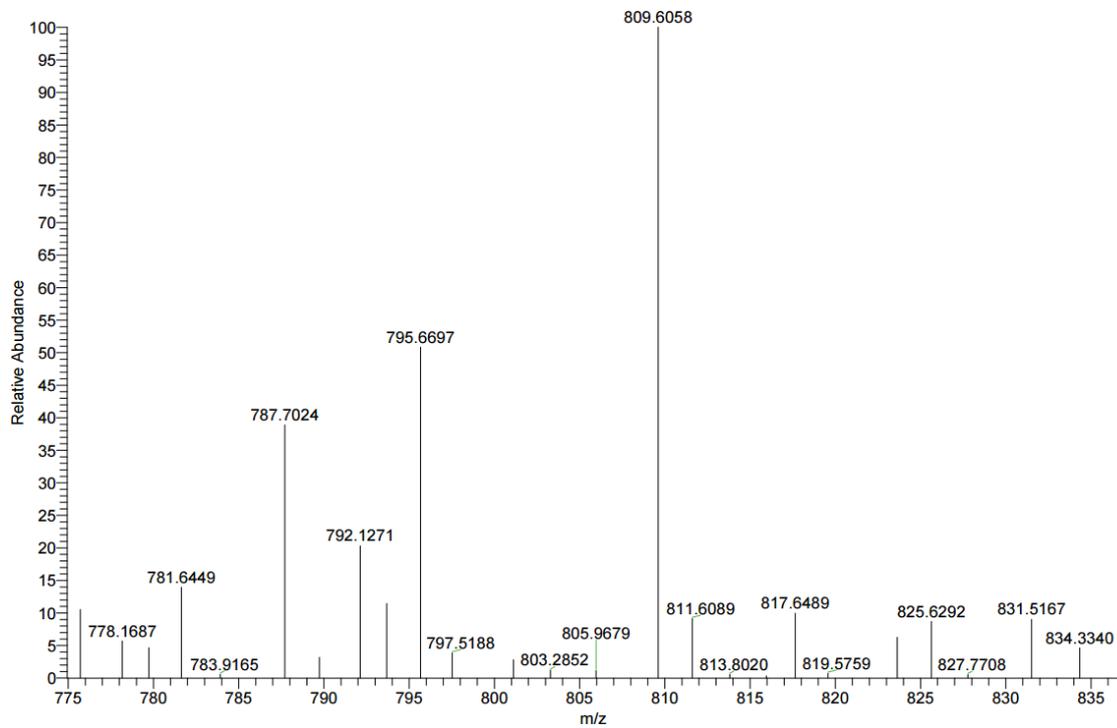


Anhang

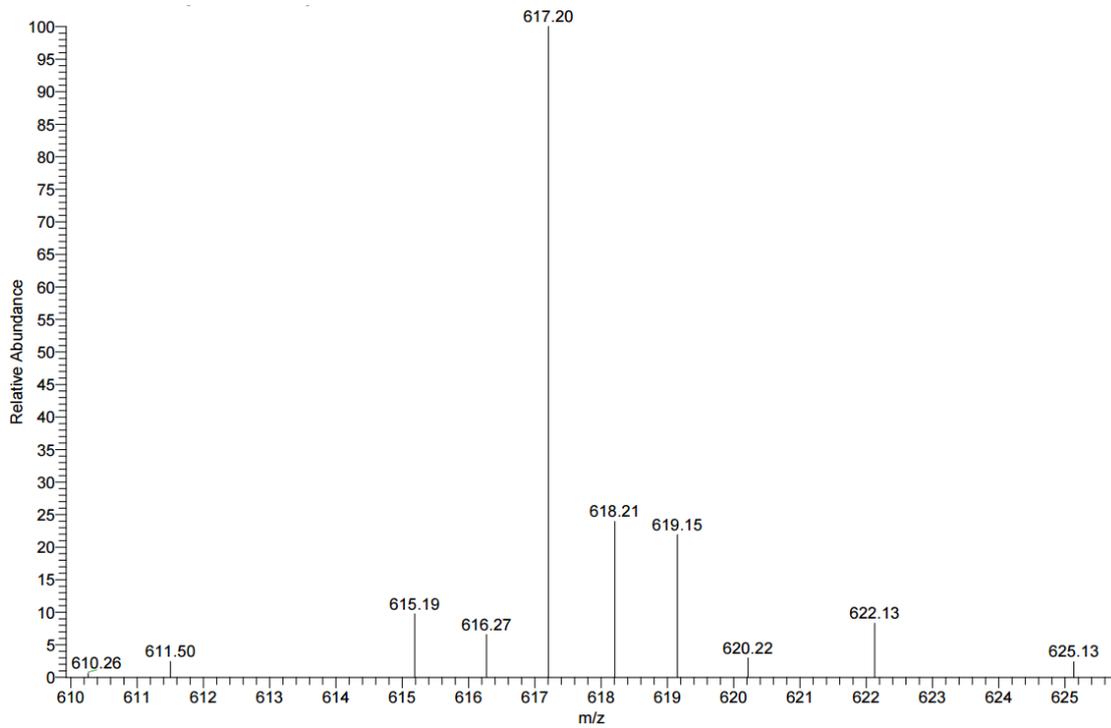
Verbindung 29



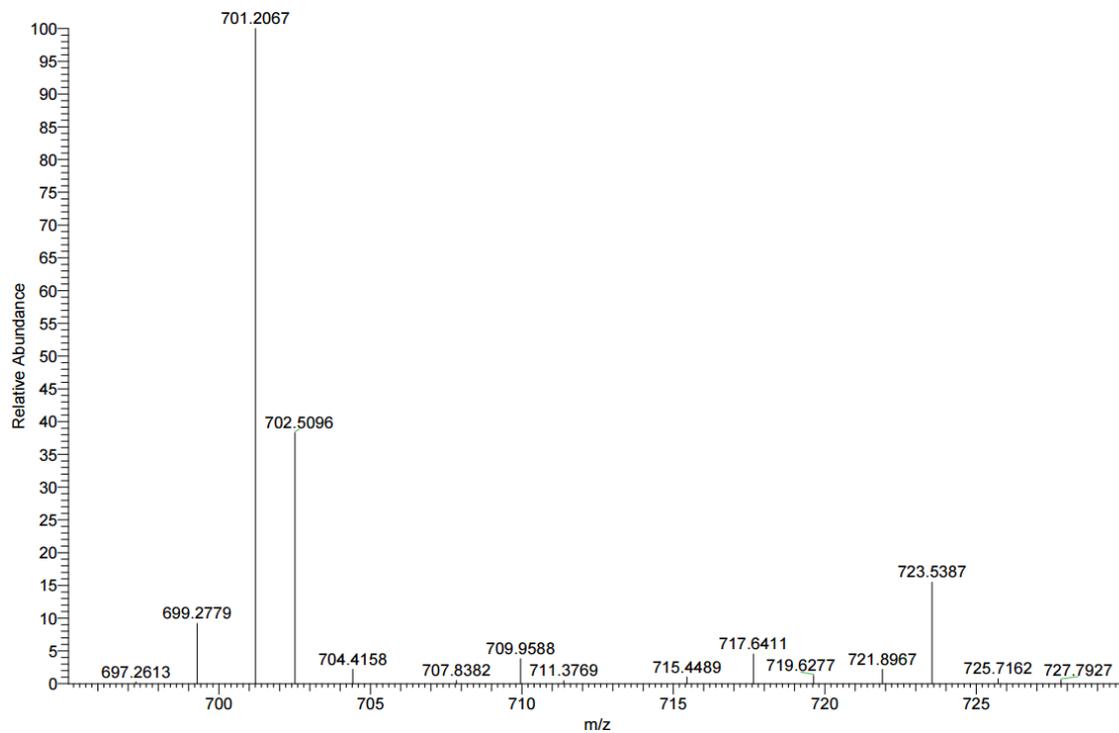
Verbindung 30



Verbindung 31

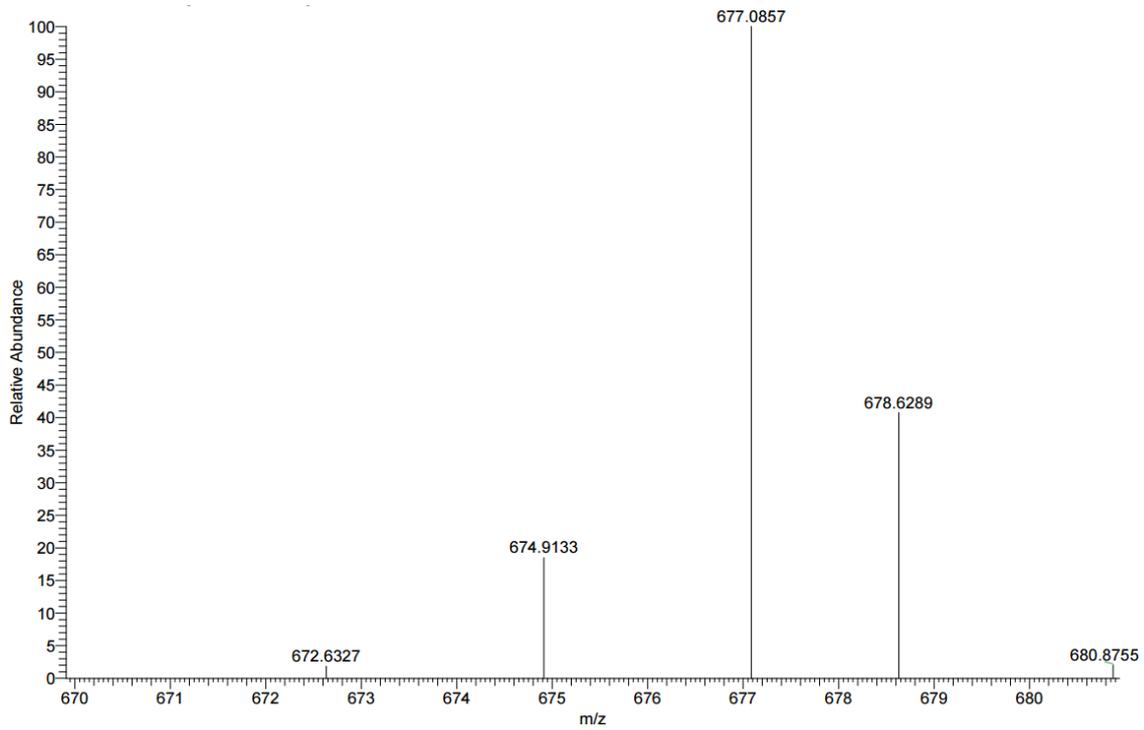


Verbindung 32

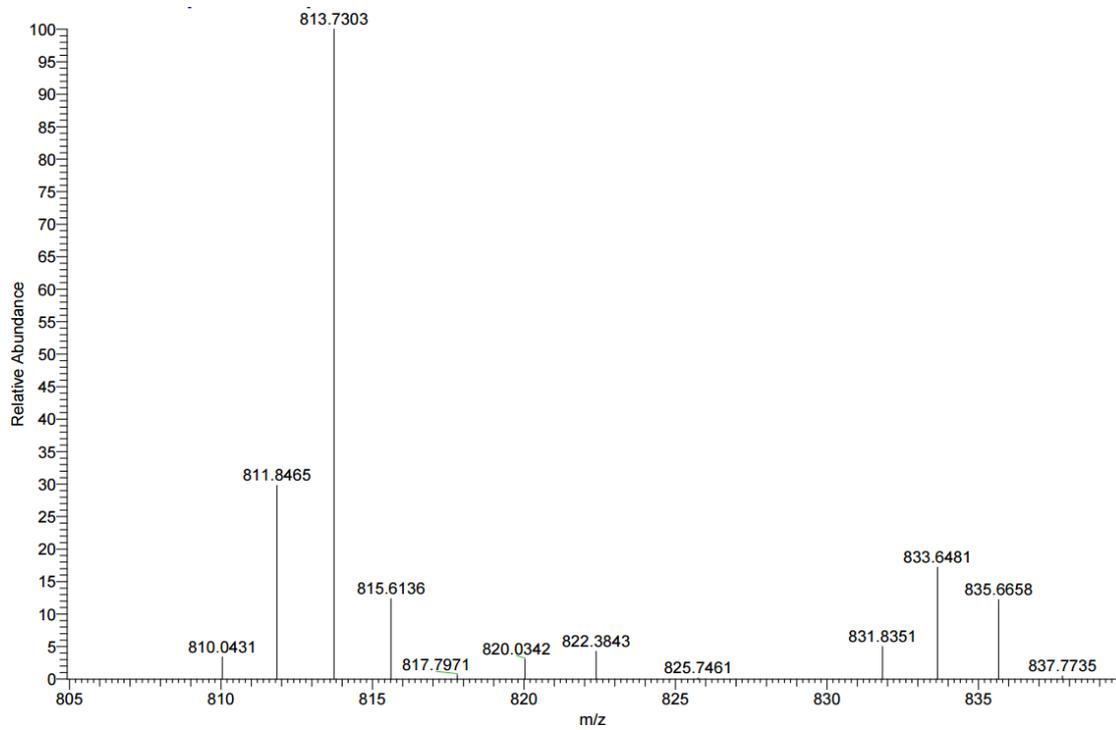


Anhang

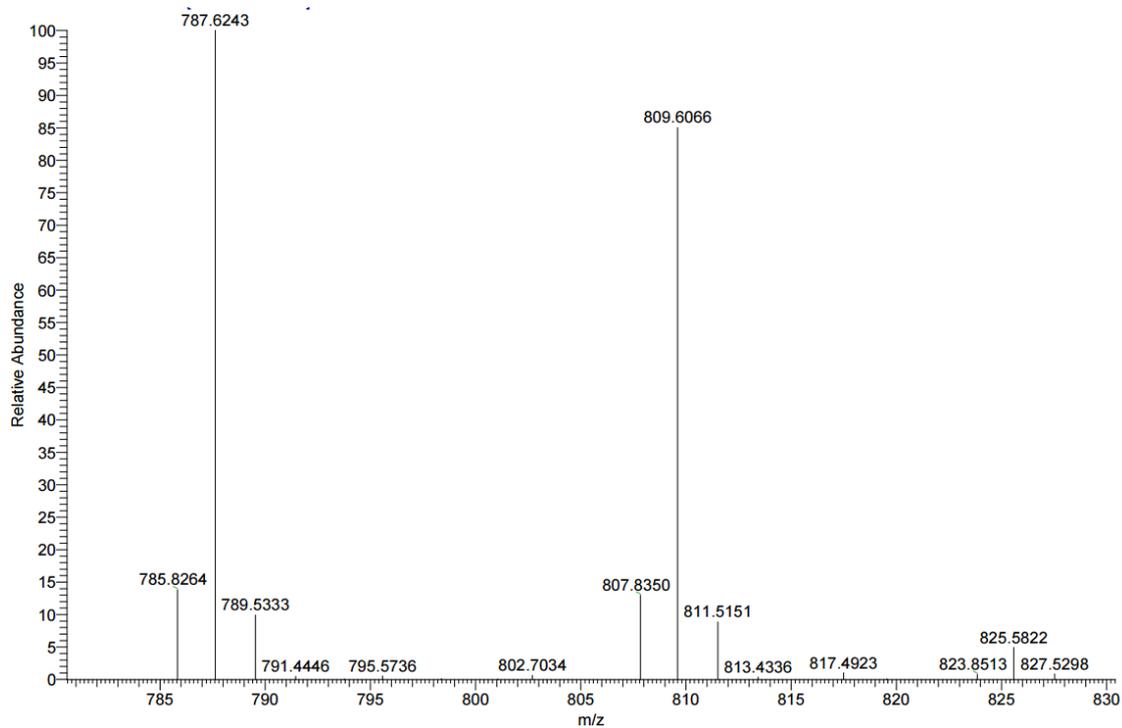
Verbindung 33



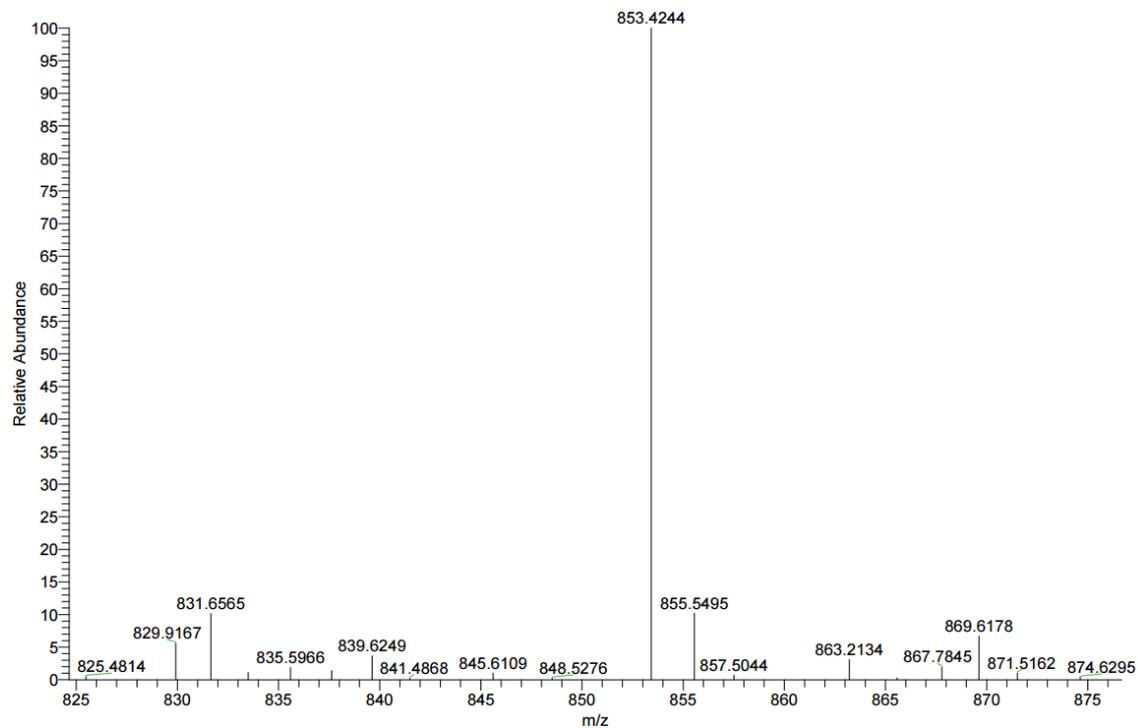
Verbindung 34



Verbindung 35



Verbindung 36



Anhang

Anhang IV: Kristallographische Daten

Verbindung 1 (Ti(cdta)(H₂O))

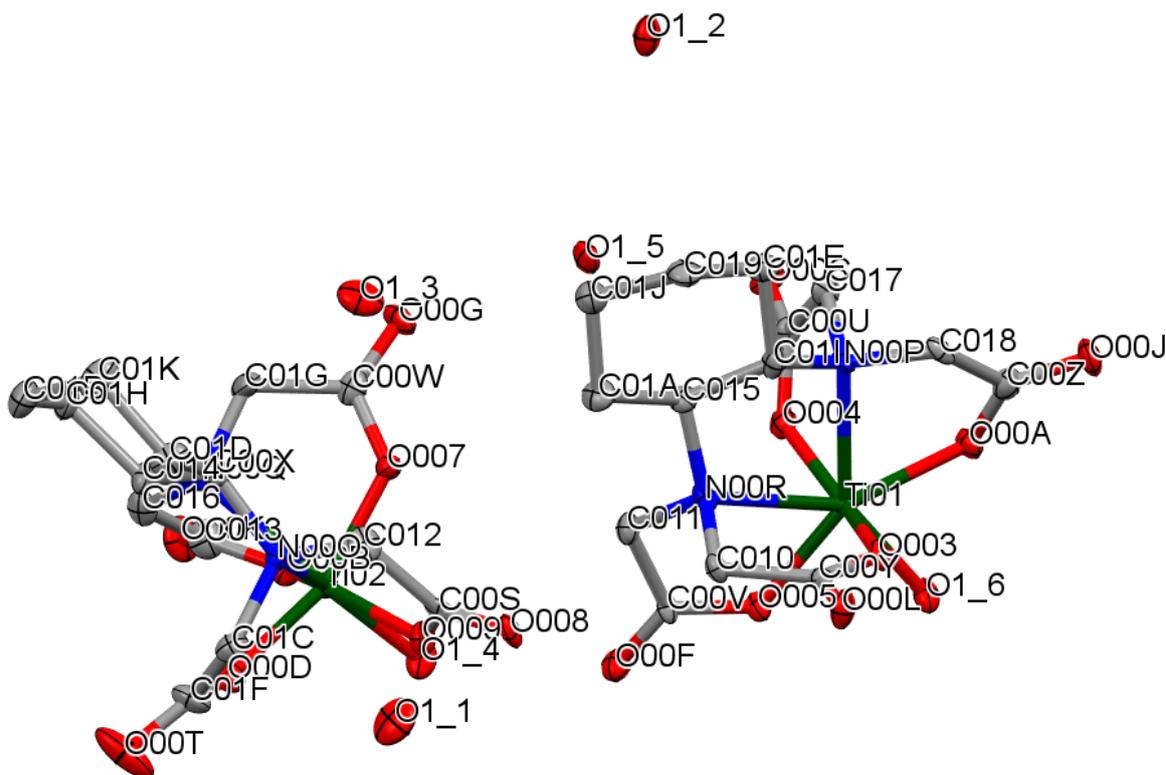


Tabelle 29: Kristall- und Strukturverfeinerungsdaten der Datensätze von Verbindung 1.

Empirische Formel	C ₂₈ N ₄ O ₂₂ Ti ₂ H ₄₈
Formelgewicht	888.441
Temperatur/K	100,00 K
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
<i>a</i> /Å	25,3774(11)
<i>b</i> /Å	9,1621(4)
<i>c</i> /Å	15,0790(7)
α /°	90
β /°	92,808(2)
γ /°	90
Volume/Å ³	3501,8(3)
Z	4
ρ_{calc} g/cm ³	1.685
μ /mm ⁻¹	0,555
F(000)	1859,6

Kristallgröße/mm ³	0,14 × 0,097 × 0,048
Wellenlänge	Mo K α (λ = 0,71073)
Gemessene Reflexe	14167
unabhängige Reflexe	7518 [Rint = 0,0599, Rsigma = 0,0795]
Goodness of fit	1,021
Endgültige R [$ \gt 2\sigma(I)$]	R1 = 0,1325, wR2 = 0,3284
R-Werte (sämtliche Daten)	R1 = 0,1475, wR2 = 0,3366
Restelektronendichte	1,99/-1,83

Tabelle 30: Atomkoordinaten / 10⁴ und isotrope thermische Ausdehnungsparameter /Å²10³ für die Strukturlösung von Verbindung 1.

Atom	x	y	z	U(eq)
Ti01	8614,4(6)	10353,3(17)	2691,5(11)	10,7(4)
Ti02	6299,8(6)	5383,2(17)	2794,1(11)	12,4(4)
O003	9073(2)	9309(7)	1936(4)	14,7(13)
O004	8210(3)	10710(7)	3707(4)	17,6(14)
O005	7918(2)	10167(7)	1998(4)	15,9(13)
O007	6789(3)	5828(7)	3759(4)	16,2(14)
O008	7705(2)	4696(8)	1654(5)	18,4(15)
O009	6893(3)	5384(7)	1986(5)	17,8(14)
O00A	9177(3)	11742(7)	3089(5)	18,5(14)
O00B	5728(3)	6585(7)	3272(5)	18,8(14)
O00C	8187(3)	11172(8)	5159(4)	20,4(15)
O00D	5804(3)	4284(7)	2074(5)	18,7(14)
O00F	7130(3)	9154(8)	1744(5)	19,9(15)
O00G	6917(3)	6434(8)	5190(5)	22,7(16)
O00J	10010(3)	12199(9)	3573(5)	26,0(17)
O00K	4965(3)	6846(9)	3937(6)	28,2(17)
O00L	9303(3)	7299(8)	1217(5)	21,2(15)
N00O	6668(3)	3052(9)	2817(5)	15,5(16)
N00P	9127(3)	9260(8)	3834(5)	12,6(15)
N00Q	5959(3)	4141(9)	3977(5)	14,4(16)
N00R	8329(3)	7967(8)	2816(5)	13,6(16)
C00S	7304(4)	4505(10)	2049(6)	16,5(19)
O00T	5543(4)	2244(11)	1364(7)	50(3)
C00U	8400(3)	10644(10)	4535(6)	12,4(17)
C00V	7570(3)	9154(10)	2110(6)	13,3(18)
C00W	6682(4)	5752(11)	4601(7)	20(2)

Anhang

C00X	6587(4)	2252(11)	3672(7)	17,3(19)
C00Y	9012(4)	7938(10)	1695(6)	14,2(18)
C00Z	9631(4)	11369(12)	3458(7)	21(2)
C010	8506(4)	7248(10)	1996(6)	13,8(18)
C011	7744(4)	7995(10)	2779(7)	16,1(19)
C012	7235(4)	3245(11)	2683(7)	20(2)
C013	5339(4)	6105(12)	3730(8)	25(2)
C014	6013(4)	2501(10)	3892(7)	17,1(19)
C015	8534(4)	7228(10)	3668(6)	15,8(19)
C016	5395(4)	4518(11)	3958(7)	20(2)
C017	8934(4)	9886(12)	4657(6)	17,7(19)
C018	9667(3)	9784(11)	3712(6)	14,9(18)
C019	9303(4)	5196(11)	4487(7)	22(2)
C01A	8417(4)	5586(11)	3702(7)	21(2)
C01B	5996(4)	42(12)	4598(7)	25(2)
C01C	6417(4)	2345(11)	2008(6)	19(2)
C01D	6744(4)	654(11)	3673(7)	21(2)
C01E	9392(4)	6844(11)	4561(7)	19(2)
C01F	5886(4)	2954(12)	1767(7)	24(2)
C01G	6228(4)	4756(12)	4798(6)	24(2)
C01H	5847(4)	1612(11)	4685(7)	22(2)
C01I	9103(4)	7631(10)	3786(7)	18(2)
C01J	8704(4)	4912(12)	4517(7)	23(2)
C01K	6587(4)	-96(12)	4519(7)	27(2)
O1_1	5497(4)	9225(10)	1955(7)	37(2)
O1_2	9264(3)	5688(8)	6891(5)	22,4(16)
O1_3	7481(4)	3583(10)	5036(6)	30,6(19)
O1_4	6298(3)	7357(8)	2125(5)	21,0(16)
O1_5	7851(3)	8039(9)	5433(5)	21,8(17)
O1_6	8536(4)	12153(9)	1889(6)	19,3(17)

Tabelle 31: Anisotrope Verschiebungsparameter $A^2 \times 10^3$ für Verbindung 1.

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
Ti01	11,6(8)	9,4(7)	11,1(7)	0,0(6)	-0,5(6)	-0,4(6)
Ti02	13,1(8)	10,3(8)	13,8(8)	0,5(6)	0,6(6)	-0,1(6)
O003	10(3)	15(3)	20(3)	-1(2)	2(3)	-2(3)
O004	21(4)	12(3)	20(3)	-2(3)	2(3)	1(3)
O005	15(3)	11(3)	22(3)	0(3)	-3(3)	2(3)
O007	19(3)	16(3)	13(3)	-3(3)	1(3)	1(3)

O008	8(3)	24(4)	23(3)	-6(3)	4(3)	-9(3)
O009	15(3)	15(3)	24(4)	-1(3)	4(3)	-1(3)
O00A	19(3)	14(3)	22(4)	-4(3)	-3(3)	-2(3)
O00B	21(4)	13(3)	23(4)	5(3)	5(3)	1(3)
O00C	28(4)	19(3)	14(3)	4(3)	5(3)	3(3)
O00D	21(4)	12(3)	23(4)	3(3)	-4(3)	-3(3)
O00F	18(3)	18(3)	24(4)	1(3)	1(3)	5(3)
O00G	27(4)	14(3)	26(4)	-4(3)	-11(3)	-2(3)
O00J	18(4)	28(4)	32(4)	-12(3)	0(3)	-4(3)
O00K	17(4)	25(4)	43(5)	8(3)	8(3)	-7(4)
O00L	22(4)	16(3)	27(4)	-4(3)	13(3)	-5(3)
N00O	17(4)	13(4)	17(4)	-1(3)	2(3)	2(3)
N00P	11(4)	12(4)	14(4)	-1(3)	-5(3)	1(3)
N00Q	16(4)	14(4)	14(4)	4(3)	2(3)	2(3)
N00R	11(4)	12(4)	18(4)	-1(3)	-2(3)	-3(3)
C00S	21(5)	13(4)	15(4)	1(4)	-5(4)	-9(4)
O00T	35(5)	41(5)	70(7)	14(4)	-28(5)	-35(5)
C00U	12(4)	11(4)	15(4)	1(3)	4(3)	-3(3)
C00V	7(4)	11(4)	22(5)	1(3)	1(3)	-1(4)
C00W	22(5)	14(5)	25(5)	3(4)	6(4)	2(4)
C00X	13(4)	19(5)	20(5)	3(4)	-2(4)	0(4)
C00Y	22(5)	12(4)	8(4)	0(4)	-2(3)	2(3)
C00Z	18(5)	25(5)	20(5)	-2(4)	6(4)	0(4)
C010	13(4)	10(4)	18(5)	-1(3)	0(3)	-4(3)
C011	16(5)	11(4)	22(5)	-1(3)	3(4)	1(4)
C012	15(5)	14(4)	30(5)	7(4)	-1(4)	0(4)
C013	21(5)	23(5)	32(6)	6(4)	4(4)	-5(5)
C014	16(5)	14(4)	22(5)	-1(4)	4(4)	5(4)
C015	18(5)	11(4)	18(5)	2(4)	-2(4)	2(4)
C016	23(5)	14(4)	24(5)	-2(4)	6(4)	-9(4)
C017	12(4)	25(5)	17(4)	1(4)	6(3)	-4(4)
C018	6(4)	23(5)	16(4)	1(3)	0(3)	-8(4)
C019	21(5)	23(5)	20(5)	3(4)	-6(4)	5(4)
C01A	28(5)	11(4)	24(5)	3(4)	-2(4)	3(4)
C01B	29(6)	22(5)	26(5)	-3(5)	11(4)	3(5)
C01C	23(5)	19(5)	17(5)	3(4)	3(4)	1(4)
C01D	28(6)	16(5)	20(5)	10(4)	6(4)	0(4)
C01E	22(5)	20(5)	17(5)	1(4)	0(4)	-1(4)
C01F	25(5)	25(5)	21(5)	1(4)	-9(4)	-7(4)
C01G	35(6)	23(5)	13(4)	-9(5)	2(4)	4(4)
C01H	24(5)	20(5)	23(5)	-6(4)	5(4)	4(4)
C01I	22(5)	11(4)	20(5)	-4(4)	7(4)	-3(4)
C01J	22(5)	23(5)	23(5)	-2(4)	1(4)	0(4)
C01K	31(6)	22(5)	30(6)	8(5)	13(5)	4(5)
O1_1	51(6)	17(4)	45(6)	8(4)	10(5)	9(4)

Anhang

O1_2	21(4)	18(4)	30(4)	-2(3)	11(3)	-4(3)
O1_3	27(4)	31(5)	33(5)	13(4)	-6(4)	-4(4)
O1_4	16(4)	14(3)	33(4)	6(3)	4(3)	6(3)
O1_5	24(4)	18(4)	23(4)	-9(3)	0(3)	-5(3)
O1_6	14(4)	14(4)	30(4)	-1(3)	-2(3)	3(3)

Tabelle 32: Bindungslängen für Verbindung 1.

Atom	Atom	Länge/Å
Ti01	O003	1,923(7)
Ti01	O004	1,914(7)
Ti01	O005	2,017(7)
Ti01	O00A	1,982(7)
Ti01	N00P	2,333(7)
Ti01	N00R	2,314(8)
Ti01	O1_6	2,049(8)
Ti02	O007	1,910(7)
Ti02	O009	1,982(7)
Ti02	O00B	1,985(7)
Ti02	O00D	1,910(7)
Ti02	N00O	2,331(8)
Ti02	N00Q	2,319(8)
Ti02	O1_4	2,071(7)
O003	C00Y	1,314(11)
O004	C00U	1,317(11)
O005	C00V	1,298(11)
O007	C00W	1,315(12)
O008	C00S	1,217(12)
O009	C00S	1,317(12)
O00A	C00Z	1,301(12)
O00B	C013	1,307(13)
O00C	C00U	1,210(11)
O00D	C01F	1,323(12)
O00F	C00V	1,222(11)
O00G	C00W	1,218(12)
O00J	C00Z	1,232(12)
O00K	C013	1,221(12)
O00L	C00Y	1,208(12)
N00O	C00X	1,505(12)
N00O	C012	1,473(12)
N00O	C01C	1,496(12)
N00P	C017	1,473(11)
N00P	C018	1,470(11)
N00P	C01I	1,496(12)

N00Q	C014	1,515(12)
N00Q	C016	1,471(12)
N00Q	C01G	1,495(12)
N00R	C010	1,492(11)
N00R	C011	1,481(12)
N00R	C015	1,521(12)
C00S	C012	1,515(14)
O00T	C01F	1,223(13)
C00U	C017	1,525(12)
C00V	C011	1,515(13)
C00W	C01G	1,509(14)
C00X	C014	1,526(13)
C00X	C01D	1,518(13)
C00Y	C010	1,520(13)
C00Z	C018	1,504(14)
C013	C016	1,500(15)
C014	C01H	1,523(13)
C015	C01A	1,534(13)
C015	C01I	1,492(13)
C019	C01E	1,530(14)
C019	C01J	1,546(14)
C01A	C01J	1,528(14)
C01B	C01H	1,494(15)
C01B	C01K	1,516(15)
C01C	C01F	1,487(14)
C01D	C01K	1,519(14)
C01E	C01I	1,529(14)

Tabelle 33: Bindungswinkel für Verbindung 1.

Atom	Atom	Atom	Winkel/°
O004	Ti01	O003	157,4(3)
O005	Ti01	O003	101,0(3)
O005	Ti01	O004	86,5(3)
O00A	Ti01	O003	92,9(3)
O00A	Ti01	O004	93,2(3)
O00A	Ti01	O005	144,1(3)
N00P	Ti01	O003	83,8(3)
N00P	Ti01	O004	77,6(3)
N00P	Ti01	O005	142,2(3)
N00P	Ti01	O00A	71,6(3)
N00R	Ti01	O003	77,3(3)

Anhang

N00R	Ti01	O004	85,0(3)
N00R	Ti01	O005	72,1(3)
N00R	Ti01	O00A	143,7(3)
N00R	Ti01	N00P	72,6(3)
O1_6	Ti01	O003	95,4(3)
O1_6	Ti01	O004	107,2(3)
O1_6	Ti01	O005	72,8(3)
O1_6	Ti01	O00A	73,1(3)
O1_6	Ti01	N00P	144,6(3)
O1_6	Ti01	N00R	141,9(3)
O009	Ti02	O007	89,0(3)
O00B	Ti02	O007	93,8(3)
O00B	Ti02	O009	144,4(3)
O00D	Ti02	O007	158,8(3)
O00D	Ti02	O009	98,6(3)
O00D	Ti02	O00B	91,4(3)
N00O	Ti02	O007	86,5(3)
N00O	Ti02	O009	72,2(3)
N00O	Ti02	O00B	143,4(3)
N00O	Ti02	O00D	77,2(3)
N00Q	Ti02	O007	76,8(3)
N00Q	Ti02	O009	142,8(3)
N00Q	Ti02	O00B	71,7(3)
N00Q	Ti02	O00D	85,3(3)
N00Q	Ti02	N00O	72,7(3)
O1_4	Ti02	O007	99,8(3)
O1_4	Ti02	O009	71,6(3)
O1_4	Ti02	O00B	73,0(3)
O1_4	Ti02	O00D	101,4(3)
O1_4	Ti02	N00O	143,0(3)
O1_4	Ti02	N00Q	144,2(3)
C00Y	O003	Ti01	124,9(6)
C00U	O004	Ti01	124,4(6)
C00V	O005	Ti01	125,3(6)
C00W	O007	Ti02	124,5(6)
C00S	O009	Ti02	125,3(6)
C00Z	O00A	Ti01	124,8(6)
C013	O00B	Ti02	126,1(6)
C01F	O00D	Ti02	125,0(6)
C00X	N00O	Ti02	112,8(6)

C012	N00O	Ti02	106,4(6)
C012	N00O	C00X	110,6(7)
C01C	N00O	Ti02	103,3(6)
C01C	N00O	C00X	114,6(7)
C01C	N00O	C012	108,7(8)
C017	N00P	Ti01	104,9(5)
C018	N00P	Ti01	104,9(5)
C018	N00P	C017	109,2(7)
C01I	N00P	Ti01	111,9(6)
C01I	N00P	C017	114,4(8)
C01I	N00P	C018	110,9(7)
C014	N00Q	Ti02	112,5(6)
C016	N00Q	Ti02	105,6(6)
C016	N00Q	C014	108,9(7)
C01G	N00Q	Ti02	106,2(6)
C01G	N00Q	C014	113,9(8)
C01G	N00Q	C016	109,4(8)
C010	N00R	Ti01	104,0(5)
C011	N00R	Ti01	107,3(5)
C011	N00R	C010	108,5(7)
C015	N00R	Ti01	113,2(5)
C015	N00R	C010	113,5(7)
C015	N00R	C011	109,9(7)
O009	C00S	O008	123,7(9)
C012	C00S	O008	122,9(9)
C012	C00S	O009	113,3(8)
O00C	C00U	O004	124,2(8)
C017	C00U	O004	114,6(7)
C017	C00U	O00C	121,1(8)
O00F	C00V	O005	123,6(9)
C011	C00V	O005	114,2(8)
C011	C00V	O00F	122,1(8)
O00G	C00W	O007	124,0(9)
C01G	C00W	O007	114,8(9)
C01G	C00W	O00G	121,1(9)
C014	C00X	N00O	106,6(7)
C01D	C00X	N00O	115,1(8)
C01D	C00X	C014	113,4(8)
O00L	C00Y	O003	124,1(9)
C010	C00Y	O003	113,9(8)

Anhang

C010	C00Y	O00L	121,7(8)
O00J	C00Z	O00A	124,6(10)
C018	C00Z	O00A	113,8(8)
C018	C00Z	O00J	121,5(9)
C00Y	C010	N00R	110,9(7)
C00V	C011	N00R	107,3(7)
C00S	C012	N00O	108,8(8)
O00K	C013	O00B	124,4(10)
C016	C013	O00B	112,5(9)
C016	C013	O00K	123,1(10)
C00X	C014	N00Q	105,0(7)
C01H	C014	N00Q	115,7(8)
C01H	C014	C00X	113,3(8)
C01A	C015	N00R	114,0(8)
C01I	C015	N00R	106,3(7)
C01I	C015	C01A	115,2(8)
C013	C016	N00Q	108,2(8)
C00U	C017	N00P	114,0(8)
C00Z	C018	N00P	107,6(7)
C01J	C019	C01E	107,8(8)
C01J	C01A	C015	109,8(8)
C01K	C01B	C01H	110,0(9)
C01F	C01C	N00O	112,5(8)
C01K	C01D	C00X	111,0(8)
C01I	C01E	C019	110,2(8)
O00T	C01F	O00D	122,9(10)
C01C	C01F	O00D	114,6(9)
C01C	C01F	O00T	122,4(10)
C00W	C01G	N00Q	112,8(8)
C01B	C01H	C014	111,4(9)
C015	C01I	N00P	106,9(8)
C01E	C01I	N00P	114,6(8)
C01E	C01I	C015	113,6(8)
C01A	C01J	C019	109,8(8)
C01D	C01K	C01B	109,2(9)

Tabelle 34: Wasserstoffatomkoordinaten ($\text{\AA} \times 10^4$) und : Anisotrope Verschiebungsparameter $\text{\AA}^2 \times 10^3$ für Verbindung 1.

Atom	x	y	z	U(eq)
------	---	---	---	-------

H00X	6812(4)	2746(11)	4145(7)	21(2)
H01a	8566(4)	6196(10)	2112(6)	17(2)
H01b	8227(4)	7338(10)	1517(6)	17(2)
H01c	7602(4)	7031(10)	2593(7)	19(2)
H01d	7614(4)	8233(10)	3370(7)	19(2)
H01r	7425(4)	3450(11)	3258(7)	24(2)
H01s	7382(4)	2341(11)	2434(7)	24(2)
H014	5787(4)	2188(10)	3364(7)	21(2)
H015	8349(4)	7690(10)	4166(6)	19(2)
H01t	5197(4)	3917(11)	3509(7)	24(2)
H01u	5250(4)	4326(11)	4545(7)	24(2)
H01e	8905(4)	9095(12)	5099(6)	21(2)
H01f	9196(4)	10598(12)	4899(6)	21(2)
H01g	9885(3)	9668(11)	4270(6)	18(2)
H01h	9831(3)	9217(11)	3240(6)	18(2)
H01i	9436(4)	4828(11)	3922(7)	26(3)
H01j	9494(4)	4688(11)	4985(7)	26(3)
H01k	8536(4)	5110(11)	3157(7)	26(3)
H01l	8032(4)	5428(11)	3731(7)	26(3)
H01v	5887(4)	-506(12)	5124(7)	30(3)
H01w	5810(4)	-381(12)	4065(7)	30(3)
H01x	6647(4)	2482(11)	1504(6)	23(2)
H01y	6384(4)	1284(11)	2116(6)	23(2)
H01z	7130(4)	573(11)	3622(7)	26(3)
H	6569(4)	160(11)	3154(7)	26(3)
H01m	9261(4)	7202(11)	5129(7)	23(2)
H01n	9774(4)	7058(11)	4556(7)	23(2)
H01	5968(4)	5308(12)	5134(6)	28(3)
Ha	6362(4)	3943(12)	5179(6)	28(3)
H1	5460(4)	1690(11)	4732(7)	27(3)
Hb	6018(4)	2016(11)	5236(7)	27(3)
H01o	9276(4)	7332(10)	3233(7)	21(2)
H01p	8637(4)	3848(12)	4529(7)	27(2)
H01q	8569(4)	5344(12)	5063(7)	27(2)
H2	6774(4)	362(12)	5040(7)	33(3)
Hc	6687(4)	-1140(12)	4504(7)	33(3)
H1a_1	5440(40)	10220(110)	1840(60)	0(20)
H1b_1	5310(40)	8710(120)	1850(70)	0(30)
H1a_2	9150(40)	4660(110)	6840(60)	0(20)
H1b_2	9490(70)	5600(190)	6090(110)	70(50)

Anhang

H1a_3	7690(50)	2930(140)	5330(80)	20(30)
H1b_3	7300(100)	4200(300)	4940(170)	120(100)
H1a_4	6700(60)	7780(180)	1980(100)	60(50)
H1b_4	6100(40)	7840(120)	2150(70)	0(30)
H1a_5	7670(40)	8870(110)	5860(60)	0(20)
H1b_5	7690(50)	7560(150)	5340(90)	20(40)
H1a_6	8680(130)	12800(400)	1400(200)	220(160)
H1b_6	8340(60)	12220(190)	1820(110)	30(60)

Verbindung 19:

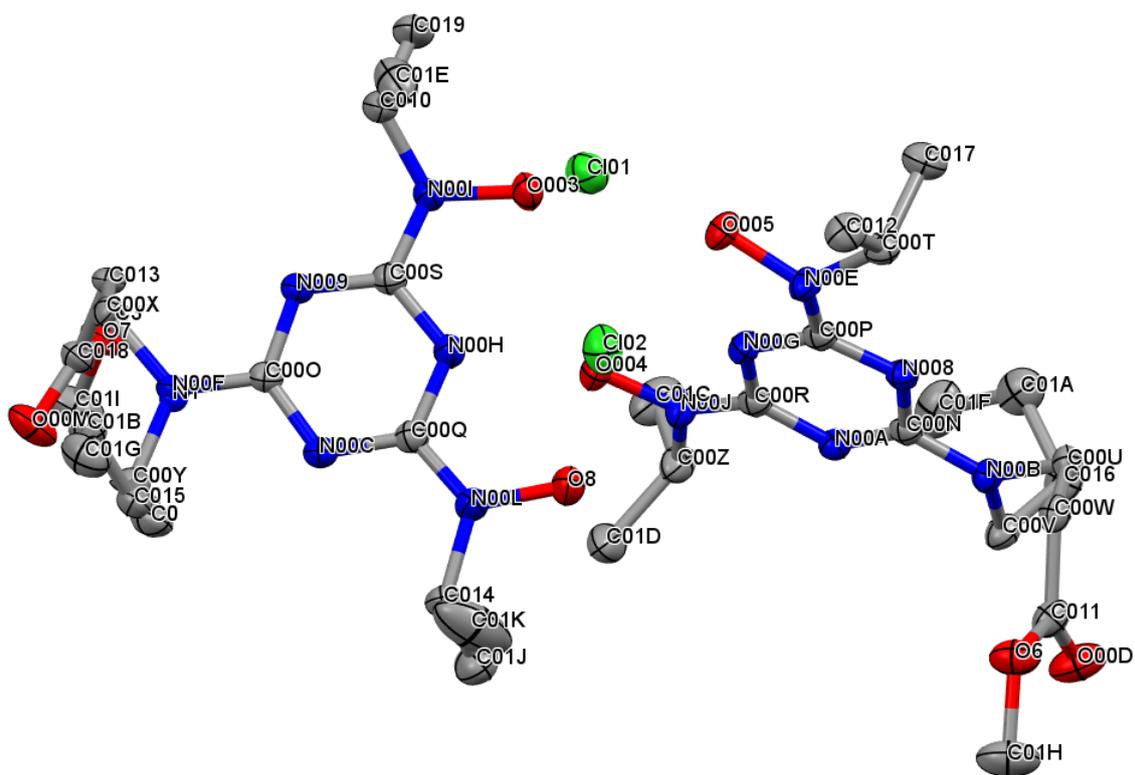


Tabelle 35: Kristall- und Strukturverfeinerungsdaten der Datensätze von Verbindung 19.

Empirische Formel	$C_{34}H_{66}N_{12}O_8Cl_2$
Formelgewicht	841.88
Temperatur/K	293(2)
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	$P2_1/c$
$a/\text{Å}$	11.377(2)
$b/\text{Å}$	20.004(4)
$c/\text{Å}$	19.611(4)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	95.81(3)
$\gamma/^\circ$	90
Volume/ Å^3	4440.2(16)
Z	4
$\rho_{\text{calc}}/\text{g/cm}^3$	1.259
μ/mm^{-1}	1.810
$F(000)$	1808.0
Kristallgröße/ mm^3	? × ? × ?

Anhang

Wellenlänge	CuK α ($\lambda = 1.54178$)
Gemessene Reflexe	104520
unabhängige Reflexe	8517 [$R_{\text{int}} = 0.0287$, $R_{\text{sigma}} = 0.0116$]
Goodness of fit	1.030
Endgültige R [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0403$, $wR_2 = 0.1103$
R-Werte (sämtliche Daten)	$R_1 = 0.0418$, $wR_2 = 0.1117$
Restelektronendichte	0.47/-0.52

Tabelle 36: Atomkoordinaten / 10^4 und isotrope thermische Ausdehnungsparameter / $\text{Å}^2 10^3$ für die Strukturlösung von Verbindung 19.

Atom	x	y	z	U(eq)
Cl01	5108.1(4)	2299.0(2)	6744.1(2)	39.42(11)
Cl02	1950.5(4)	4287.6(2)	4812.7(2)	41.70(12)
O003	4579.5(9)	3599.5(6)	6028.0(5)	30.0(2)
O004	3835.7(9)	2001.0(6)	5414.5(6)	31.0(2)
O005	1905.8(9)	3658.7(5)	6177.0(6)	29.8(2)
O6	-3333.6(12)	2118.4(6)	4249.6(6)	38.3(3)
O8	2487.2(10)	3003.7(7)	4163.4(6)	36.9(3)
N008	-137.0(11)	2329.7(6)	5991.7(6)	21.9(2)
N009	6479.5(11)	3778.4(6)	4717.7(6)	23.2(2)
N00A	978.3(10)	1383.9(6)	5642.3(6)	22.5(2)
N00B	-994.7(10)	1300.6(6)	5797.4(6)	22.5(2)
N00C	5295.0(11)	3463.9(6)	3673.5(6)	24.0(3)
O00D	-3247.3(13)	1093.8(6)	4707.1(7)	46.5(3)
N00E	794.5(11)	3353.5(6)	6082.4(7)	25.1(3)
N00F	7230(4)	3796(5)	3678(3)	24.4(16)
N00G	1851.5(12)	2442.4(6)	5782.5(6)	23.9(3)
N00H	4539.5(12)	3393.3(7)	4740.6(7)	27.7(3)
N00I	5649.6(11)	3696.1(7)	5740.7(6)	26.3(3)
N00J	2942.6(11)	1539.1(6)	5492.0(7)	28.5(3)
O7	9658.5(15)	2368.3(9)	4379.1(9)	34.4(4)
N00L	3363.9(12)	3167.8(8)	3744.4(7)	33.7(3)
O00M	9402.6(16)	2920.0(9)	3379.5(9)	42.3(5)
C00N	-22.8(12)	1679.3(7)	5810.5(7)	20.7(3)
C00O	6310.7(13)	3673.0(7)	4028.3(7)	22.1(3)
C00P	814.3(13)	2697.9(7)	5958.9(7)	22.2(3)
C00Q	4419.1(13)	3339.2(7)	4045.2(7)	25.1(3)
C00R	1905.8(13)	1778.6(7)	5635.5(7)	22.6(3)
C00S	5571.3(13)	3633.7(7)	5053.6(7)	23.1(3)

C00T	-153.8(13)	3683.7(7)	6414.2(8)	25.6(3)
C00U	-2113.5(13)	1589.2(8)	5977.3(8)	25.6(3)
C00V	-964.6(13)	576.7(7)	5667.9(8)	27.4(3)
C00W	-2714.2(13)	2044.5(8)	5424.5(8)	26.4(3)
C00X	8367(4)	4038(2)	4015(3)	24.0(9)
C00Y	7079(5)	3749(3)	2919(3)	25.4(10)
C00Z	3184.8(14)	845.6(8)	5310.6(9)	31.1(3)
C010	6441.5(14)	4187.4(9)	6106.3(8)	31.6(3)
C011	-3111.4(13)	1687.5(8)	4768.3(9)	30.4(3)
C012	-226.7(15)	4412.9(8)	6199.6(9)	31.7(3)
C013	9043(3)	3485.7(16)	4430.1(16)	24.5(6)
C014	3089.4(14)	3062.7(9)	3006.7(8)	33.5(4)
C015	6412(4)	4337.1(19)	2572(3)	27.2(7)
C016	-975.7(16)	169.1(8)	6326.3(9)	36.5(4)
C017	48.3(16)	3591.0(9)	7186.6(8)	34.3(4)
C018	9364(2)	2911.3(16)	3990.4(16)	27.5(6)
C019	6806.4(17)	3926.2(11)	6823.9(9)	43.8(4)
C01A	94.9(18)	268.8(10)	6844.0(10)	43.8(4)
C01B	6921(3)	5019.5(14)	2780.7(15)	32.2(6)
C01C	4137.8(18)	558.4(9)	5821.1(12)	47.4(5)
C01D	3494.1(17)	809.8(12)	4576.3(11)	49.6(5)
C01E	5852(2)	4866.3(10)	6102.1(11)	48.5(5)
C01F	1216.2(18)	-40.2(11)	6626.8(12)	53.3(5)
C01G	6264(3)	5583.9(18)	2386.1(15)	43.3(7)
C01H	-3728(2)	1824.1(11)	3590.5(10)	53.8(5)
C01I	10006(3)	1794.2(16)	4009.5(12)	47.8(7)
C01J	2889(12)	2327(4)	2870(6)	44(2)
C01K	2160(3)	3545.0(18)	2723.7(12)	86.4(10)
C1	2460(20)	2410(7)	2873(6)	67(3)
N1	7184(17)	3770(20)	3626(11)	18(7)
O7A	5907(8)	5326(5)	2399(5)	40(2)
O00N	7778(7)	4987(4)	2713(4)	43(2)
C2	7070(30)	3651(14)	2882(11)	34(7)
C3	8330(19)	3902(11)	4023(12)	29(5)
C0	6220(20)	4175(9)	2540(17)	36(4)
C4	9057(13)	3300(7)	4252(7)	20(3)
C5	6739(10)	4851(7)	2571(6)	30(3)
C6	9252(15)	2785(7)	3722(8)	32(3)
C7	9854(9)	2165(7)	4071(7)	32(2)
C8	6379(11)	5993(7)	2404(6)	41(3)

Anhang

Tabelle 37: Anisotrope Verschiebungsparameter $\text{\AA}^2 \times 10^3$ für Verbindung 19.

Atom	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
Cl01	47.7(2)	39.8(2)	30.4(2)	6.96(16)	2.25(17)	-4.64(17)
Cl02	38.0(2)	43.6(2)	44.7(2)	8.20(18)	9.92(18)	1.82(17)
O003	25.7(5)	40.5(6)	24.5(5)	4.7(4)	6.5(4)	-3.3(5)
O004	23.7(5)	32.4(6)	37.0(6)	2.7(5)	3.6(4)	-6.7(4)
O005	25.4(5)	26.4(5)	37.3(6)	-0.2(4)	1.5(4)	-7.9(4)
O6	49.9(7)	32.4(6)	30.6(6)	-0.4(5)	-6.1(5)	2.1(5)
O8	27.8(6)	51.4(7)	32.0(6)	0.0(5)	5.8(5)	-10.1(5)
N008	24.3(6)	21.1(6)	20.3(6)	0.4(4)	2.1(4)	-0.9(5)
N009	24.3(6)	26.0(6)	19.3(6)	-1.8(5)	2.0(5)	-2.4(5)
N00A	21.9(6)	22.5(6)	23.0(6)	-0.1(5)	1.4(5)	0.0(5)
N00B	21.8(6)	20.9(6)	24.8(6)	1.0(5)	2.8(5)	-1.0(5)
N00C	24.0(6)	26.7(6)	21.1(6)	-2.0(5)	0.9(5)	-1.4(5)
O00D	54.5(8)	30.3(6)	49.9(8)	-0.3(5)	-18.5(6)	-5.0(6)
N00E	23.4(6)	21.3(6)	30.4(6)	-2.4(5)	2.3(5)	-4.3(5)
N00F	26.3(19)	31(2)	16.2(15)	-2.2(11)	1.4(8)	-4.9(8)
N00G	22.3(6)	22.4(6)	27.0(6)	0.8(5)	2.3(5)	-4.1(5)
N00H	23.6(6)	37.7(7)	22.0(6)	1.6(5)	3.5(5)	-6.2(5)
N00I	24.0(6)	35.1(7)	20.3(6)	-0.6(5)	4.6(5)	-4.8(5)
N00J	21.6(6)	25.5(6)	39.1(7)	-1.9(5)	6.3(5)	-3.2(5)
O7	45.8(9)	35.9(9)	21.5(8)	-2.6(7)	3.7(6)	6.7(7)
N00L	24.7(6)	52.1(9)	24.4(6)	-2.9(6)	2.6(5)	-10.2(6)
O00M	54.7(10)	51.6(10)	21.6(9)	1.3(7)	8.5(8)	15.6(8)
C00N	24.3(7)	21.6(7)	16.1(6)	1.9(5)	0.6(5)	-0.3(5)
C00O	24.3(7)	21.0(7)	20.6(6)	-1.1(5)	1.0(5)	0.5(5)
C00P	25.9(7)	23.1(7)	17.1(6)	1.5(5)	0.0(5)	-0.7(5)
C00Q	25.8(7)	25.6(7)	23.4(7)	0.1(6)	0.2(6)	-0.5(6)
C00R	25.3(7)	23.6(7)	18.5(6)	0.9(5)	0.5(5)	-0.4(5)
C00S	25.5(7)	21.9(7)	21.6(7)	1.5(5)	0.5(5)	0.5(5)
C00T	26.3(7)	22.8(7)	27.4(7)	-2.3(6)	1.2(6)	0.3(6)
C00U	22.9(7)	27.8(7)	27.0(7)	1.7(6)	7.4(6)	-2.5(6)
C00V	26.1(7)	21.5(7)	34.1(8)	-2.8(6)	1.1(6)	-3.6(6)
C00W	21.4(7)	26.8(7)	31.5(8)	0.7(6)	4.7(6)	0.6(6)
C00X	21.8(13)	25.5(19)	24.1(15)	1.0(12)	-0.1(10)	-9.0(11)
C00Y	27.5(18)	29.2(15)	20(2)	-6.8(11)	5.2(13)	-3.9(11)
C00Z	24.0(7)	29.0(8)	40.7(9)	-9.5(7)	5.1(6)	0.6(6)

C010	31.2(8)	40.6(9)	23.6(7)	-6.7(6)	5.2(6)	-9.9(7)
C011	23.2(7)	29.2(8)	37.9(9)	0.8(6)	-1.7(6)	0.3(6)
C012	33.3(8)	24.6(8)	36.6(8)	0.5(6)	1.0(6)	1.8(6)
C013	24.1(10)	32.8(15)	16.3(16)	-6.9(11)	1.2(10)	-3.4(11)
C014	28.5(8)	46.5(10)	24.6(7)	-5.7(7)	-1.1(6)	-5.9(7)
C015	29.0(14)	35.0(18)	17.6(13)	-0.1(16)	3.2(11)	-2.7(12)
C016	37.0(9)	24.0(8)	48.5(10)	8.4(7)	4.0(7)	-4.3(6)
C017	40.9(9)	33.7(8)	27.9(8)	-2.3(6)	2.3(7)	5.2(7)
C018	25.6(10)	37.7(16)	19.6(16)	-2.5(12)	4.2(11)	0.6(10)
C019	37.0(9)	69.4(13)	24.7(8)	-6.2(8)	0.7(7)	-11.7(9)
C01A	50.8(11)	35.9(9)	42.7(10)	16.2(8)	-4.9(8)	-4.2(8)
C01B	41.7(16)	31.3(14)	24.1(15)	0.9(10)	5.6(11)	-5.0(10)
C01C	41.0(10)	31.3(9)	67.0(13)	-3.2(9)	-7.9(9)	5.7(8)
C01D	36.2(9)	67.2(13)	47.3(11)	-24.1(10)	13.3(8)	-9.1(9)
C01E	66.8(13)	33.9(9)	48.4(11)	-5.8(8)	23.9(10)	-9.5(9)
C01F	43.4(11)	50.7(12)	63.6(13)	28.8(10)	-5.4(9)	-2.7(9)
C01G	63(2)	35.1(18)	32.8(12)	7.6(15)	8.9(14)	1.4(15)
C01H	71.6(14)	49.9(11)	35.7(10)	-6.5(9)	-15.2(9)	6.9(10)
C01I	72.4(18)	43.4(15)	27.9(11)	-5.6(11)	6.1(11)	17.1(14)
C01J	47(4)	42(3)	44(3)	-5(2)	5(3)	-11(3)
C01K	113(2)	108(2)	36.1(11)	6.6(13)	-5.2(13)	55(2)
C1	73(7)	83(5)	49(4)	-36(4)	22(5)	-38(5)
O7A	43(5)	41(5)	37(4)	4(4)	4(4)	-10(3)
O00N	34(4)	52(5)	42(4)	4(3)	3(3)	-6(3)
C2	54(13)	45(10)	3(7)	-4(6)	-2(6)	12(9)
C3	50(9)	15(7)	27(7)	-9(5)	28(6)	-18(5)
C0	49(9)	38(7)	21(6)	-1(7)	4(6)	-6(5)
C4	26(5)	31(7)	3(6)	-10(4)	1(4)	-14(5)
C5	34(5)	47(7)	8(5)	-7(5)	2(4)	-7(4)
C6	46(7)	33(6)	20(9)	-11(6)	13(7)	10(5)
C7	29(5)	30(6)	36(7)	-8(5)	3(4)	5(4)
C8	40(6)	44(6)	36(6)	6(5)	-3(4)	-10(5)

Tabelle 38: Bindungslängen für Verbindung 19.

Atom	Atom	Länge/Å
O003	N00I	1.4056(16)
O004	N00J	1.3930(16)
O005	N00E	1.3992(16)
O6	C011	1.338(2)

Anhang

O6	C01H	1.450(2)
O8	N00L	1.3943(17)
N008	C00N	1.3585(19)
N008	C00P	1.3161(19)
N009	C00O	1.3625(18)
N009	C00S	1.313(2)
N00A	C00N	1.3531(19)
N00A	C00R	1.3191(19)
N00B	C00N	1.3384(19)
N00B	C00U	1.4728(18)
N00B	C00V	1.4711(19)
N00C	C00O	1.3533(19)
N00C	C00Q	1.317(2)
O00D	C011	1.202(2)
N00E	C00P	1.3344(19)
N00E	C00T	1.4717(19)
N00F	C00O	1.331(4)
N00F	C00X	1.473(6)
N00F	C00Y	1.484(6)
N00G	C00P	1.362(2)
N00G	C00R	1.3615(19)
N00H	C00Q	1.361(2)
N00H	C00S	1.356(2)
N00I	C00S	1.3471(19)
N00I	C010	1.470(2)
N00J	C00R	1.329(2)
N00J	C00Z	1.465(2)
O7	C018	1.350(3)
O7	C01I	1.435(3)
N00L	C00Q	1.328(2)
N00L	C014	1.464(2)
O00M	C018	1.203(3)
C00O	N1	1.346(15)
C00T	C012	1.518(2)
C00T	C017	1.520(2)
C00U	C00W	1.524(2)
C00V	C016	1.528(2)
C00W	C011	1.501(2)
C00X	C013	1.533(4)
C00Y	C015	1.522(5)

C00Z	C01C	1.513(3)
C00Z	C01D	1.518(3)
C010	C019	1.519(2)
C010	C01E	1.514(3)
C013	C018	1.504(3)
C014	C01J	1.509(8)
C014	C01K	1.496(3)
C014	C1	1.499(9)
C015	C01B	1.523(4)
C016	C01A	1.518(3)
C01A	C01F	1.517(3)
C01B	C01G	1.522(4)
N1	C2	1.47(2)
N1	C3	1.471(19)
O7A	C5	1.360(13)
O7A	C8	1.438(12)
O00N	C5	1.218(13)
C2	C0	1.540(19)
C3	C4	1.502(17)
C0	C5	1.475(14)
C4	C6	1.496(13)
C6	C7	1.543(15)

Tabelle 39: Bindungswinkel der Verbindung 19.

Atom	Atom	Atom	Winkel/°
C011	O6	C01H	115.72(14)
C00P	N008	C00N	114.98(12)
C00S	N009	C00O	115.14(12)
C00R	N00A	C00N	115.79(12)
C00N	N00B	C00U	120.39(12)
C00N	N00B	C00V	121.79(12)
C00V	N00B	C00U	117.58(12)
C00Q	N00C	C00O	115.38(12)
O005	N00E	C00T	116.02(11)
C00P	N00E	O005	114.91(12)
C00P	N00E	C00T	123.23(12)
C00O	N00F	C00X	122.0(5)
C00O	N00F	C00Y	119.2(5)
C00X	N00F	C00Y	118.5(4)

Anhang

C00R	N00G	C00P	118.60(13)
C00S	N00H	C00Q	118.44(14)
O003	N00I	C010	114.16(11)
C00S	N00I	O003	114.59(12)
C00S	N00I	C010	121.66(12)
O004	N00J	C00Z	116.38(12)
C00R	N00J	O004	117.17(12)
C00R	N00J	C00Z	125.82(13)
C018	O7	C01I	115.1(2)
O8	N00L	C014	117.06(12)
C00Q	N00L	O8	117.87(13)
C00Q	N00L	C014	124.67(13)
N00A	C00N	N008	125.95(13)
N00B	C00N	N008	116.52(13)
N00B	C00N	N00A	117.53(13)
N00C	C00O	N009	125.82(13)
N00C	C00O	N1	112.8(11)
N00F	C00O	N009	116.4(3)
N00F	C00O	N00C	117.8(3)
N1	C00O	N009	121.4(11)
N008	C00P	N00E	120.80(13)
N008	C00P	N00G	122.70(13)
N00E	C00P	N00G	116.48(13)
N00C	C00Q	N00H	122.32(14)
N00C	C00Q	N00L	120.26(13)
N00L	C00Q	N00H	117.41(14)
N00A	C00R	N00G	121.88(13)
N00A	C00R	N00J	120.95(13)
N00J	C00R	N00G	117.16(13)
N009	C00S	N00H	122.69(13)
N009	C00S	N00I	120.39(13)
N00I	C00S	N00H	116.86(13)
N00E	C00T	C012	109.30(12)
N00E	C00T	C017	110.01(13)
C012	C00T	C017	113.07(13)
N00B	C00U	C00W	113.59(12)
N00B	C00V	C016	112.16(13)
C011	C00W	C00U	113.58(13)
N00F	C00X	C013	111.9(5)
N00F	C00Y	C015	113.6(5)

N00J	C00Z	C01C	109.80(14)
N00J	C00Z	C01D	110.02(15)
C01C	C00Z	C01D	112.98(16)
N00I	C010	C019	108.56(14)
N00I	C010	C01E	110.36(15)
C01E	C010	C019	113.13(15)
O6	C011	C00W	111.27(14)
O00D	C011	O6	123.25(15)
O00D	C011	C00W	125.46(15)
C018	C013	C00X	112.6(3)
N00L	C014	C01J	109.2(4)
N00L	C014	C01K	110.24(16)
N00L	C014	C1	110.3(5)
C01K	C014	C01J	118.3(5)
C01K	C014	C1	101.0(10)
C01B	C015	C00Y	114.5(4)
C01A	C016	C00V	114.85(14)
O7	C018	C013	110.6(2)
O00M	C018	O7	122.8(3)
O00M	C018	C013	126.5(3)
C01F	C01A	C016	113.53(18)
C01G	C01B	C015	112.0(3)
C00O	N1	C2	124(2)
C00O	N1	C3	112.5(18)
C2	N1	C3	122.4(17)
C5	O7A	C8	113.4(10)
N1	C2	C0	108(2)
N1	C3	C4	117(2)
C5	C0	C2	111.7(18)
C6	C4	C3	117.4(13)
O7A	C5	C0	111.3(12)
O00N	C5	O7A	122.3(12)
O00N	C5	C0	126.4(13)
C4	C6	C7	109.7(12)

Tabelle 40: Wasserstoffatomkoordinaten ($\text{\AA} \times 10^4$) und : Anisotrope Verschiebungsparameter $\text{\AA}^2 \times 10^3$ für Verbindung 19.

Atom	x	y	z	U(eq)
H003	4621.85	3258.36	6260.98	45
H004	4242.43	2047.98	5781.09	46

Anhang

H005	2014.25	3877.55	5835.48	45
H8	2202.57	3364.47	4319.69	44
H00T	-903.41	3468.15	6250.94	31
H00E	-1959.64	1842.53	6398.63	31
H00F	-2649.23	1228.46	6062.62	31
H00I	-257.97	469.14	5452.05	33
H00J	-1643.04	453.83	5353.04	33
H00K	-3394.46	2252.36	5597.93	32
H00L	-2169.4	2397.19	5328.82	32
H00A	8223.69	4406.71	4317.28	29
H00B	8846.03	4204.01	3669.65	29
H00C	6656.77	3340.01	2788.6	30
H00D	7852.11	3720.97	2753.64	30
H00Z	2461.85	585.61	5340.58	37
H010	7152.16	4226.25	5865.34	38
H01Z	-885.94	4620.3	6384.71	47
H	-329.13	4441.61	5708.54	47
HA	488.83	4637.8	6369.88	47
H01A	9759.46	3672.92	4665.35	29
H01B	8561.88	3320.78	4774.8	29
H014	3807.45	3180.38	2796.78	40
H01C	3799.26	3091.4	2763.77	40
H01D	6408.04	4288.8	2079.95	33
H01E	5598.12	4319.92	2678.63	33
H01	-1678.74	285.15	6541.85	44
HB	-1031.49	-301.05	6206.18	44
H1	801.75	3775.54	7353.87	51
HC	35.07	3123.04	7293.99	51
HD	-564.12	3815.95	7399.67	51
H01F	7348.29	4234.46	7062.99	66
H01G	7181.85	3498.8	6795.05	66
H01H	6119.8	3880.33	7067.04	66
H2	221.67	744.25	6915.61	53
HE	-67.2	74.72	7277.96	53
H01I	6877.62	5084.91	3267.59	39
H01J	7747.3	5033.03	2698.22	39
H3	4866.5	791.53	5785.14	71
HF	4241.16	92.65	5725.59	71
HG	3910.49	608.83	6276.55	71
H4	2871.85	1009.46	4276.72	74

HH	3587.43	350.82	4449.39	74
HI	4218.72	1046.49	4538.45	74
H01K	5142.3	4835.88	6326.36	73
H01L	5660.8	5010.91	5637.38	73
H01M	6380.36	5182.41	6339.94	73
H5	1399	160.1	6205.34	80
HJ	1103.18	-512.29	6561.37	80
HK	1856.11	36.08	6976.13	80
H01N	6405.18	5559.98	1912.32	65
H01O	6539.62	6005.79	2573.06	65
H01P	5432.5	5542.15	2423.97	65
H6	-3905.71	2172.5	3259.36	81
HL	-4424.82	1561.79	3630.32	81
HM	-3116.5	1543.23	3445.49	81
H01Q	9435.02	1713.8	3623.36	72
H01R	10050.05	1411.07	4305.77	72
H01S	10765.74	1873.52	3851.97	72
H01T	3572.31	2079.9	3053.43	66
H01U	2754.83	2252.59	2384.59	66
H01V	2212.21	2180.39	3084.5	66
H01W	1466.32	3490.74	2959.01	130
H01X	1966.47	3460.31	2243.6	130
H01Y	2451.21	3993.48	2786.83	130
H1A	2902.41	2059.6	3117	101
H1B	2392.07	2315.28	2391.13	101
H1C	1688.03	2436.03	3027.07	101
H2A	6772.05	3203.99	2783.54	41
H2B	7839.69	3689.83	2708.25	41
H3A	8187	4157.36	4426.89	35
H3B	8796.61	4180.49	3748.26	35
H0A	6005.64	4052.79	2064.62	43
H0B	5497.8	4178.34	2768.07	43
H4A	9823.9	3456.07	4449.93	24
H4B	8680.65	3083.07	4615.17	24
H6A	9745.79	2968.69	3393.34	38
H6B	8500.43	2657.97	3478.58	38
H7A	10026.41	1847.93	3727.09	48
H7B	9336.17	1964.33	4369.33	48
H7C	10575.81	2297	4332.65	48
H8A	6654.91	6088.37	1967.45	61

Anhang

H8B	7023.99	6030.2	2757.34	61
H8C	5772.56	6307.12	2489.97	61
H00G	2400(19)	2660(10)	5781(10)	31(5)
H00H	4034(19)	3354(10)	4936(11)	33(5)

Tabelle 41: Atomare Belegung der Verbindung 19.

Atom	Belegung
N00F	0.827(3)
C00X	0.827(3)
C00Y	0.827(3)
C013	0.827(3)
H014	0.50(3)
H01D	0.827(3)
C01B	0.827(3)
C01G	0.827(3)
H01P	0.827(3)
H01R	0.827(3)
H01T	0.50(3)
C1	0.50(3)
H1C	0.50(3)
O00N	0.173(3)
H2B	0.173(3)
H3B	0.173(3)
H0B	0.173(3)
H4B	0.173(3)
H6A	0.173(3)
H7A	0.173(3)
C8	0.173(3)
H8C	0.173(3)
O7	0.827(3)
H00A	0.827(3)
H00C	0.827(3)
H01A	0.827(3)
H01C	0.50(3)
H01E	0.827(3)
H01I	0.827(3)
H01N	0.827(3)
C01I	0.827(3)
H01S	0.827(3)

H01U	0.50(3)
H1A	0.50(3)
N1	0.173(3)
C2	0.173(3)
C3	0.173(3)
C0	0.173(3)
C4	0.173(3)
C5	0.173(3)
H6B	0.173(3)
H7B	0.173(3)
H8A	0.173(3)
O00M	0.827(3)
H00B	0.827(3)
H00D	0.827(3)
H01B	0.827(3)
C015	0.827(3)
C018	0.827(3)
H01J	0.827(3)
H01O	0.827(3)
H01Q	0.827(3)
C01J	0.50(3)
H01V	0.50(3)
H1B	0.50(3)
O7A	0.173(3)
H2A	0.173(3)
H3A	0.173(3)
H0A	0.173(3)
H4A	0.173(3)
C6	0.173(3)
C7	0.173(3)
H7C	0.173(3)
H8B	0.173(3)

Anhang

Verbindung 31

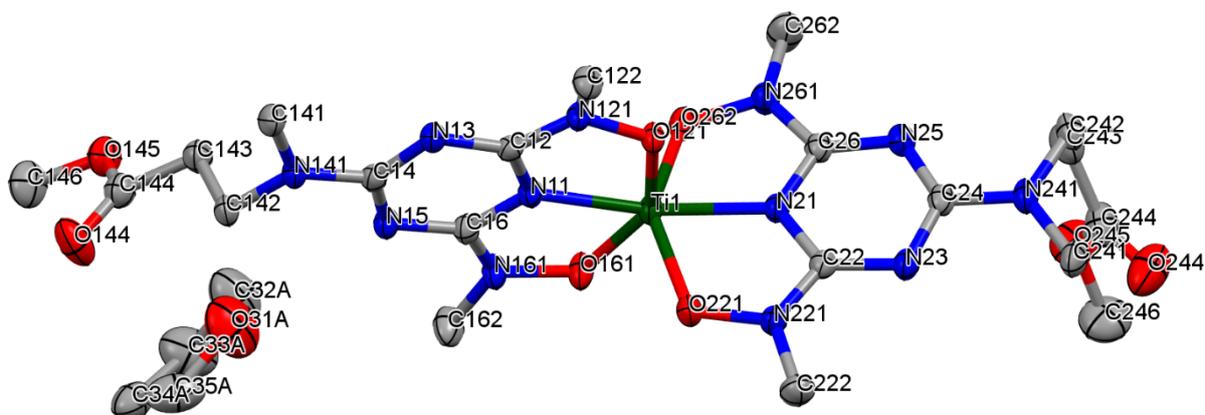


Tabelle 42: Kristall- und Strukturverfeinerungsdaten der Datensätze von Verbindung 31.

Empirische Formel	C _{23,84} H _{39,67} N ₁₂ O _{8,96} Ti
Formelgewicht	616,420
Temperatur/K	100 K
Kristallsystem	triklin
Raumgruppe	$P\bar{1}$
a/Å	7,7958(16)
b/Å	11,627(2)
c/Å	18,668(4)
α /°	85,21(3)
β /°	82,08(3)
γ /°	73,50(3)
Volume/Å ³	1605,2(6)
Z	2
ρ_{calc} g/cm ³	1,275
μ /mm ⁻¹	2,768
F(000)	647
Kristallgröße/mm ³	N/A × N/A × N/A
Wellenlänge	Cu K α (λ = 1,5417
Gemessene Reflexe	36346
unabhängige Reflexe	5947 [R _{int} = 0,0148, R _{sigma} = 0,0093]
Goodness of fit	1,049
Endgültige R [$I > 2\sigma(I)$]	R ₁ = 0,0446, wR ₂ = 0,132
R-Werte (sämtliche Daten)	R ₁ = 0,0457, wR ₂ = 0,1333
Restelektronendichte	0,65/-0,49

Tabelle 43: Atomkoordinaten / 10^4 und isotrope thermische Ausdehnungsparameter / $\text{\AA}^2 \cdot 10^3$ für die Strukturlösung von Verbindung 31.

Atom	x	y	z	U(eq)
Ti1	3894,9(5)	6683,4(3)	7391,88(19)	21,36(13)
N11	3348(2)	6230,0(16)	6443,5(9)	21,3(4)
C12	3105(3)	5145,4(19)	6359,9(11)	20,3(4)
N13	2806(2)	4778,0(16)	5746,3(9)	22,4(4)
C14	2795(3)	5605,7(19)	5183,6(11)	21,9(4)
N15	2993(2)	6727,1(17)	5200,7(10)	23,9(4)
C16	3285(3)	6981,0(19)	5847,5(11)	22,5(4)
N121	3198(2)	4498,5(16)	6984,2(9)	21,3(4)
O121	3578(2)	5059,5(13)	7548,6(8)	23,3(3)
N21	4449(2)	6634,4(16)	8420,0(9)	21,7(4)
C22	6146(3)	6183,7(18)	8594,0(11)	21,9(4)
N23	6595(2)	6060,3(17)	9264,3(10)	24,7(4)
C24	5160(3)	6414,7(19)	9774,4(12)	24,0(4)
N25	3398(3)	6890,1(17)	9665,4(10)	25,5(4)
C26	3134(3)	6981,2(19)	8972,8(12)	22,7(4)
C122	3450(3)	3223,5(19)	7093,6(12)	26,5(5)
N161	3563(3)	8008,3(17)	5997,6(10)	26,4(4)
O161	3906(2)	8039,6(14)	6704,3(8)	29,1(4)
C146	-1286(4)	9402(2)	2554,5(16)	44,2(7)
O145	-1017(2)	8674,3(15)	3226,1(10)	34,7(4)
C144	439(3)	7730(2)	3190,9(13)	30,6(5)
O144	1479(3)	7493(2)	2648,9(10)	51,7(6)
C143	585(3)	7001(2)	3894,3(12)	28,8(5)
C142	2464(3)	6130(2)	3907,4(11)	25,3(5)
N141	2569(2)	5280,6(17)	4536,5(10)	24,0(4)
C141	2193(3)	4143(2)	4455,7(12)	27,6(5)
C162	3812(4)	8980(2)	5503,3(14)	37,1(6)
N221	7297(2)	5903,9(17)	7998,7(10)	24,9(4)
O221	6528(2)	6185,1(14)	7359,0(8)	24,9(3)
C222	9217(3)	5401(2)	7941,5(14)	32,8(5)
N261	1548(3)	7428,9(18)	8720,0(10)	27,4(4)
C246	5391(5)	10578(3)	10957(2)	62,2(9)
O245	4163(3)	9876,5(18)	10911,9(13)	54,5(6)
C244	4729(4)	8720(2)	11130,3(14)	41,4(6)
O244	6181(3)	8291,0(19)	11344,4(14)	59,6(6)

Anhang

C243	3344(4)	8074(2)	11065,3(14)	40,2(6)
C242	4079(4)	6715(2)	11054,7(12)	31,3(5)
N241	5520(3)	6308,4(17)	10465,1(10)	27,9(4)
C241	7384(3)	5819(2)	10633,7(13)	32,6(5)
C262	-140(3)	7991(3)	9120,6(15)	43,2(7)
O262	1653(2)	7522,8(14)	7967,0(8)	27,0(3)
C35A	3402(4)	9826(3)	3114(2)	57,4(10)
O31A	2426(4)	9611(3)	3772,6(17)	82,0(10)
C32A	1075(6)	10647(4)	3947(2)	74,1(13)
C33A	1311(6)	11639(3)	3451(2)	67,5(11)
C34A	2505(4)	11064(3)	2805,0(18)	44,4(8)

Tabelle 44: Anisotrope Verschiebungsparameter $\text{\AA}^2 \times 10^3$ für Verbindung 31.

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
Ti1	26,3(2)	22,1(2)	16,9(2)	-6,94(15)	-6,83(15)	0,49(14)
N11	25,3(9)	21,6(8)	17,6(8)	-7,0(7)	-5,6(7)	1,9(7)
C12	18,0(9)	23,2(10)	19,5(10)	-4,9(8)	-3,9(7)	-0,6(8)
N13	23,6(8)	25,4(9)	18,9(8)	-6,9(7)	-5,0(7)	-0,0(7)
C14	19,3(9)	26,5(10)	19,0(10)	-4,4(8)	-3,8(8)	-0,4(8)
N15	27,5(9)	26,1(9)	18,5(8)	-6,8(7)	-6,7(7)	1,5(7)
C16	23,5(10)	24,1(10)	19,5(10)	-5,0(8)	-5,7(8)	1,3(8)
N121	26,5(9)	22,1(9)	17,7(8)	-8,9(7)	-6,6(7)	0,3(7)
O121	31,0(8)	25,0(7)	16,0(7)	-9,7(6)	-7,2(6)	0,6(6)
N21	22,7(8)	24,5(9)	18,2(8)	-5,9(7)	-4,9(7)	-0,6(7)
C22	24,5(10)	21,2(10)	21,6(10)	-7,5(8)	-6,2(8)	0,4(8)
N23	27,6(9)	27,2(9)	20,6(9)	-7,8(8)	-7,7(7)	0,8(7)
C24	30,5(11)	22,0(10)	21,8(10)	-9,8(9)	-6,8(9)	1,7(8)
N25	28,2(9)	28,7(9)	19,8(9)	-8,1(8)	-3,5(7)	-0,9(7)
C26	25,5(10)	22,0(10)	21,8(10)	-7,7(8)	-4,1(8)	-1,1(8)
C122	33,6(11)	21,8(10)	25,2(11)	-8,6(9)	-6,6(9)	1,7(8)
N161	38,7(10)	24,3(9)	18,5(9)	-10,6(8)	-9,5(8)	3,6(7)
O161	44,7(9)	26,3(8)	20,9(7)	-13,8(7)	-13,1(7)	2,9(6)
C146	55,3(17)	30,6(13)	43,8(15)	-5,1(12)	-15,6(13)	8,2(11)
O145	38,3(9)	29,1(8)	34,9(9)	-4,7(7)	-9,6(7)	1,8(7)
C144	32,0(12)	30,8(12)	28,8(12)	-7,5(10)	-7,0(10)	1,0(10)
O144	52,1(12)	54,4(12)	31,3(10)	5,7(10)	2,6(9)	10,9(9)
C143	26,7(11)	34,6(12)	23,8(11)	-5,8(10)	-4,5(9)	-0,1(9)
C142	26,0(10)	33,1(11)	16,2(10)	-7,2(9)	-4,3(8)	1,1(8)
N141	27,3(9)	28,6(9)	17,3(8)	-8,0(8)	-5,8(7)	-1,4(7)

C141	30,0(11)	33,5(12)	21,8(10)	-11,6(9)	-3,7(9)	-4,0(9)
C162	56,4(16)	32,0(13)	29,0(12)	-20,5(12)	-15,0(11)	10,1(10)
N221	22,1(9)	32,0(10)	20,1(9)	-6,0(8)	-5,0(7)	0,4(7)
O221	27,4(7)	30,7(8)	17,3(7)	-8,5(6)	-4,2(6)	-0,2(6)
C222	23,1(11)	40,4(13)	33,3(12)	-6,2(10)	-2,8(9)	-3,6(10)
N261	24,8(9)	33,4(10)	22,1(9)	-4,1(8)	-4,1(7)	-2,3(8)
C246	73(2)	42,7(17)	76(2)	-25,3(17)	-12,0(19)	6,5(16)
O245	60,8(13)	33,2(10)	70,7(15)	-13,1(9)	-15,5(11)	4,4(10)
C244	58,3(17)	34,4(13)	32,2(13)	-12,5(12)	-9,4(12)	1,0(11)
O244	74,7(15)	41,9(11)	72,2(15)	-21,1(11)	-38,8(13)	8,3(11)
C243	50,7(15)	40,4(14)	28,4(12)	-11,6(12)	-2,2(11)	-2,6(11)
C242	44,4(13)	32,2(12)	18,7(10)	-13,0(11)	-4,2(10)	1,2(9)
N241	36,3(10)	30,3(10)	18,8(9)	-10,3(8)	-8,4(8)	1,3(7)
C241	38,9(13)	36,7(13)	25,8(11)	-13,3(11)	-14,5(10)	5,9(10)
C262	28,7(12)	58,1(17)	37,3(14)	0,4(12)	-4,2(11)	-13,5(13)
O262	26,9(8)	30,8(8)	22,7(8)	-3,8(6)	-9,5(6)	-1,5(6)
C35A	37,9(16)	34,3(16)	96(3)	-7,3(13)	-1,7(17)	-0,8(17)
O31A	90(2)	60,9(17)	75,1(19)	4,0(15)	-11,8(16)	24,7(14)
C32A	78(3)	62(2)	64(2)	3(2)	0(2)	9,6(19)
C33A	70(2)	39,7(18)	82(3)	-6,0(17)	5(2)	3,7(18)
C34A	42,7(16)	39,2(15)	55,5(18)	-15,7(13)	-14,9(14)	5,0(13)

Tabelle 45: Bindungslänge der Verbindung 31.

Atom	Atom	Länge/Å
Ti1	N11	2,0211(18)
Ti1	O121	1,9658(16)
Ti1	N21	2,0173(18)
Ti1	O161	1,9496(17)
Ti1	O221	1,9621(16)
Ti1	O262	1,9616(18)
N11	C12	1,352(3)
N11	C16	1,353(3)
C12	N13	1,327(3)
C12	N121	1,332(3)
N13	C14	1,363(3)
C14	N15	1,359(3)
C14	N141	1,344(3)
N15	C16	1,331(3)

Anhang

C16	N161	1,331(3)
N121	O121	1,391(2)
N121	C122	1,440(3)
N21	C22	1,352(3)
N21	C26	1,350(3)
C22	N23	1,331(3)
C22	N221	1,329(3)
N23	C24	1,356(3)
C24	N25	1,364(3)
C24	N241	1,345(3)
N25	C26	1,328(3)
C26	N261	1,333(3)
N161	O161	1,387(2)
N161	C162	1,437(3)
C146	O145	1,458(3)
O145	C144	1,335(3)
C144	O144	1,204(3)
C144	C143	1,502(3)
C143	C142	1,529(3)
C142	N141	1,465(3)
N141	C141	1,458(3)
N221	O221	1,383(2)
N221	C222	1,436(3)
N261	C262	1,428(3)
N261	O262	1,394(2)
C246	O245	1,437(4)
O245	C244	1,338(3)
C244	O244	1,209(4)
C244	C243	1,502(4)
C243	C242	1,520(4)
C242	N241	1,463(3)
N241	C241	1,470(3)
C35A	O31A	1,397(5)
C35A	C34A	1,515(4)
O31A	C32A	1,384(5)
C32A	C33A	1,455(6)
C33A	C34A	1,497(5)

Tabelle 46: Bindungswinkel der Verbindung 31.

Atom	Atom	Atom	Winkel°
O121	Ti1	N11	73,06(6)
N21	Ti1	N11	163,22(8)
N21	Ti1	O121	90,25(7)
O161	Ti1	N11	73,16(7)
O161	Ti1	O121	146,22(6)
O161	Ti1	N21	123,51(7)
O221	Ti1	N11	106,20(7)
O221	Ti1	O121	96,12(6)
O221	Ti1	N21	73,20(7)
O221	Ti1	O161	93,11(7)
O262	Ti1	N11	109,99(7)
O262	Ti1	O121	97,17(7)
O262	Ti1	N21	73,08(7)
O262	Ti1	O161	94,31(7)
O262	Ti1	O221	143,67(6)
C12	N11	Ti1	122,09(14)
C16	N11	Ti1	121,52(14)
C16	N11	C12	116,33(18)
N13	C12	N11	125,02(19)
N121	C12	N11	110,23(18)
N121	C12	N13	124,75(19)
C14	N13	C12	113,18(18)
N15	C14	N13	127,37(19)
N141	C14	N13	116,68(19)
N141	C14	N15	115,95(19)
C16	N15	C14	113,28(18)
N15	C16	N11	124,8(2)
N161	C16	N11	110,53(18)
N161	C16	N15	124,7(2)
O121	N121	C12	114,35(16)
C122	N121	C12	127,64(18)
C122	N121	O121	115,57(16)
N121	O121	Ti1	120,21(11)
C22	N21	Ti1	121,45(14)
C26	N21	Ti1	121,71(14)
C26	N21	C22	116,72(18)
N23	C22	N21	124,7(2)
N221	C22	N21	110,14(18)

Anhang

N221	C22	N23	125,14(19)
C24	N23	C22	113,22(18)
N25	C24	N23	127,38(19)
N241	C24	N23	116,3(2)
N241	C24	N25	116,3(2)
C26	N25	C24	113,40(19)
N25	C26	N21	124,55(19)
N261	C26	N21	110,05(18)
N261	C26	N25	125,4(2)
O161	N161	C16	113,85(17)
C162	N161	C16	128,17(19)
C162	N161	O161	117,26(18)
N161	O161	Ti1	120,91(12)
C144	O145	C146	115,3(2)
O144	C144	O145	123,0(2)
C143	C144	O145	112,1(2)
C143	C144	O144	124,9(2)
C142	C143	C144	111,05(19)
N141	C142	C143	112,30(18)
C142	N141	C14	120,48(18)
C141	N141	C14	121,45(18)
C141	N141	C142	117,62(17)
O221	N221	C22	114,68(16)
C222	N221	C22	128,18(19)
C222	N221	O221	117,08(17)
N221	O221	Ti1	119,45(12)
C262	N261	C26	127,4(2)
O262	N261	C26	114,20(17)
O262	N261	C262	117,52(18)
C244	O245	C246	115,5(3)
O244	C244	O245	122,3(3)
C243	C244	O245	111,1(2)
C243	C244	O244	126,6(3)
C242	C243	C244	114,4(2)
N241	C242	C243	113,5(2)
C242	N241	C24	120,7(2)
C241	N241	C24	120,1(2)
C241	N241	C242	119,10(18)
N261	O262	Ti1	119,15(12)
C34A	C35A	O31A	109,2(3)

C32A	O31A	C35A	108,7(3)
C33A	C32A	O31A	110,1(3)
C34A	C33A	C32A	105,2(3)
C33A	C34A	C35A	102,1(3)

Tabelle 47: Wasserstoffatomkoordinaten ($\text{\AA} \times 10^4$) und Anisotrope Verschiebungsparameter $\text{\AA}^2 \times 10^3$ für Verbindung 31

Atom	x	y	z	U(eq)
H12a	3310(20)	2901(3)	6654(3)	39,8(7)
H12b	4636(9)	2848(3)	7226(9)	39,8(7)
H12c	2568(15)	3071(2)	7474(7)	39,8(7)
H14a	-218(12)	9644(17)	2380(7)	66,3(10)
H14b	-1530(30)	8939(7)	2199(4)	66,3(10)
H14c	-2280(20)	10101(11)	2642(3)	66,3(10)
H14d	335(3)	7534(2)	4291,5(12)	34,6(6)
H14e	-306(3)	6552(2)	3959,8(12)	34,6(6)
H14f	2786(3)	5686(2)	3468,6(11)	30,3(5)
H14g	3331(3)	6583(2)	3915,0(11)	30,3(5)
H14h	2610(20)	3888(8)	3971(3)	41,4(7)
H14i	2800(20)	3548(5)	4793(7)	41,4(7)
H14j	919(4)	4243(4)	4550(10)	41,4(7)
H16a	3550(30)	8853(10)	5034(3)	55,7(9)
H16b	3020(20)	9723(3)	5675(6)	55,7(9)
H16c	5038(8)	9011(12)	5471(9)	55,7(9)
H22a	9549(4)	4674(10)	7684(9)	49,2(8)
H22b	9797(3)	5965(7)	7685(9)	49,2(8)
H22c	9587(4)	5226(16)	8417,5(14)	49,2(8)
H24a	6558(11)	10179(13)	10720(14)	93,3(14)
H24b	4960(20)	11355(10)	10724(14)	93,3(14)
H24c	5480(30)	10670(20)	11456(2)	93,3(14)
H24d	2401(4)	8272(2)	11468,4(14)	48,3(7)
H24e	2802(4)	8365(2)	10623,7(14)	48,3(7)
H24f	4534(4)	6415(2)	11512,3(12)	37,6(6)
H24g	3101(4)	6373(2)	11010,4(12)	37,6(6)
H24h	7973(9)	5132(11)	10352(8)	48,9(8)
H24i	8019(8)	6421(6)	10520(10)	48,9(8)
H24j	7378(3)	5586(16)	11139(2)	48,9(8)
H26a	-503(15)	8829(5)	8977(9)	64,9(10)
H26b	-1033(8)	7618(14)	9026(10)	64,9(10)

Anhang

H26c	-19(9)	7904(18)	9628,5(17)	64,9(10)
H35a	4628(4)	9778(3)	3189(2)	68,9(12)
H35b	3443(4)	9225(3)	2778(2)	68,9(12)
H33a	160(6)	12126(3)	3315(2)	81,0(14)
H33b	1872(6)	12144(3)	3672(2)	81,0(14)
H34a	3384(4)	11496(3)	2621,4(18)	53,3(9)
H34b	1810(4)	11019(3)	2420,6(18)	53,3(9)
H32a	-90(6)	10518(4)	3918(2)	89,0(15)
H32b	1107(6)	10841(4)	4439(2)	89,0(15)

Tabelle 48: Belegung der Verbindung 19

Atom	Belegung
C35A	0,959(5)
C33A	0,959(5)
H35b	0,959(5)
H34a	0,959(5)
H32b	0,959(5)
O31A	0,959(5)
C34A	0,959(5)
H33a	0,959(5)
H34b	0,959(5)
C32A	0,959(5)
H35a	0,959(5)
H33b	0,959(5)
H32a	0,959(5)

Verbindung 34

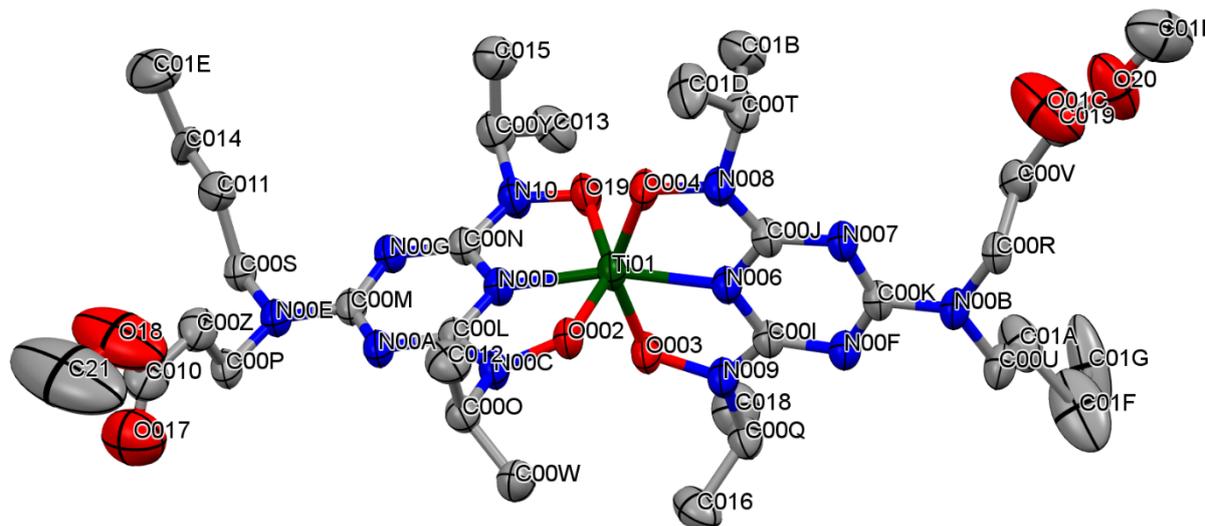


Tabelle 49: Kristall- und Strukturverfeinerungsdaten der Datensätze von Verbindung 34.

Empirische Formel	$C_{34}H_{60}N_{12}O_8Ti$
Formelgewicht	812.798
Temperatur/K	100 K
Kristallsystem	triklin
Raumgruppe	$P\bar{1}$
a/Å	10,352(2)
b/Å	10,599(2)
c/Å	19,944(4)
$\alpha/^\circ$	90,44(3)
$\beta/^\circ$	96,79(3)
$\gamma/^\circ$	102,45(3)
Volume/Å ³	2120,5(8)
Z	2
$\rho_{\text{calc}} \text{ g/cm}^3$	1.273
μ/mm^{-1}	2.216
F(000)	871,6
Kristallgröße/mm ³	N/A × N/A × N/A
Wellenlänge	Cu K α ($\lambda = 1,54178$)
Gemessene Reflexe	25285
unabhängige Reflexe	7762 [Rint = 0,0212, Rsigma = 0,0207]
Goodness of fit	1,037
Endgültige R [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0872, wR2 = 0,2586
R-Werte (sämtliche Daten)	R1 = 0,0949, wR2 = 0,2682
Restelektronendichte	1,72/-0,80

Anhang

Tabelle 50: Atomkoordinaten / 10^4 und isotrope thermische Ausdehnungsparameter / $\text{\AA}^2 \cdot 10^3$ für die Strukturlösung von Verbindung 31.

Atom	x	y	z	U(eq)
Ti01	3511,2(7)	3928,4(7)	7433,1(3)	43,5(2)
O002	5227(3)	3428(3)	7469,4(13)	46,2(6)
O003	4209(3)	5806(3)	7468,6(13)	48,1(6)
O004	2639(3)	2460(3)	7908,9(14)	50,0(7)
O19	1847(3)	3916(3)	6861,7(14)	51,1(7)
N006	3554(3)	4541(3)	8401,0(15)	40,0(7)
N007	2981(3)	4077(3)	9503,9(15)	40,9(7)
N008	2592(3)	2534(3)	8603,5(16)	45,1(7)
N009	4409(3)	6497(3)	8081,5(16)	44,5(7)
N00A	5332(3)	3354(3)	5692,1(16)	42,9(7)
N00B	3562(3)	5738(3)	10303,9(15)	41,8(7)
N00C	5840(3)	3431(3)	6882,1(16)	43,8(7)
N00D	3866(3)	3734(3)	6466,9(16)	42,0(7)
N00E	4568(3)	3368(3)	4558,5(16)	46,0(7)
N00F	4059(3)	6263(3)	9228,8(16)	41,3(7)
N00G	3102(3)	3666(3)	5296,2(16)	45,0(7)
N10	1818(3)	3968(4)	6161,4(17)	49,8(8)
C00I	4023(4)	5800(4)	8598,9(18)	38,9(8)
C00J	3034(4)	3735(4)	8869,0(19)	39,9(8)
C00K	3546(4)	5347(4)	9657,3(18)	38,2(8)
C00L	5030(4)	3498(4)	6317,6(19)	41,1(8)
C00M	4330(4)	3475(4)	5207,4(19)	42,5(8)
C00N	2928(4)	3783(4)	5942,1(19)	43,5(8)
C00O	7053(4)	2949(4)	6933(2)	45,3(9)
C00P	5814(4)	3047(4)	4406(2)	48,0(9)
C00Q	4916(5)	7890(4)	8071(2)	49,7(9)
C00R	2908(4)	4856(4)	10781,6(19)	43,1(8)
C00S	3511(4)	3402(4)	4003(2)	50,4(10)
C00T	1570(5)	1546(4)	8848(2)	53,3(10)
C00U	4050(5)	7109(4)	10516(2)	50,9(10)
C00V	1422(4)	4752(5)	10718(2)	55,4(10)
C00W	8088(5)	3736(5)	7462(2)	54,4(10)
O20	-297(5)	4343(7)	11386(2)	111,0(18)
C00Y	506(4)	3765(5)	5773(2)	54,1(10)
C00Z	5785(5)	1613(4)	4457(2)	57,8(11)

C010	6998(6)	1254(5)	4287(3)	65,3(13)
C011	2505(5)	2120(5)	3879(3)	64,1(13)
C012	6758(5)	1508(4)	7070(3)	64,7(12)
C013	-160(5)	4862(5)	5941(3)	62,8(12)
C014	1336(5)	2385(8)	3290(3)	107(3)
C015	-329(5)	2438(5)	5905(3)	64,5(12)
C016	6257(6)	8161(5)	7812(3)	73,0(15)
O017	7873(6)	1935(6)	4184(3)	115,3(18)
C018	3925(6)	8520(5)	7639(3)	72,7(14)
C019	732(6)	3869(6)	11182(3)	68,4(13)
C01A	3076(7)	7941(5)	10329(3)	77,0(16)
C01B	208(6)	1692(6)	8547(3)	82,9(17)
O01C	919(7)	2973(7)	11314(4)	149(3)
C01D	1856(7)	224(5)	8703(3)	77,2(17)
C01E	551(8)	921(7)	3167(5)	115(3)
C01F	3717(11)	9405(7)	10685(5)	131(4)
C01G	2421(11)	9967(9)	10388(4)	144(4)
O18	6855(8)	9(6)	4294(6)	194(4)
C01I	-946(8)	3652(9)	11853(5)	114(3)
C21	7867(18)	-407(12)	4102(12)	289(12)

Tabelle 51: Anisotrope Verschiebungsparameter $\text{\AA}^2 \times 10^3$ für Verbindung 34.

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
Ti01	52,4(4)	48,6(4)	30,8(4)	10,3(3)	12,9(3)	-4,6(3)
O002	53,2(15)	55,8(16)	31,1(14)	11,9(12)	11,5(11)	-3,7(11)
O003	63,1(17)	49,7(15)	32,5(14)	9,1(13)	15,6(12)	-2,0(11)
O004	66,7(18)	48,2(15)	34,1(15)	5,9(13)	15,1(12)	-9,7(11)
O19	54,6(16)	68,8(19)	33,7(15)	17,3(14)	14,5(11)	-3,1(12)
N006	48,5(16)	40,8(16)	32,2(16)	10,1(13)	11,3(12)	-1,5(12)
N007	52,6(17)	42,3(16)	31,2(16)	14,8(14)	10,6(13)	1,7(12)
N008	57,5(19)	41,1(16)	37,4(18)	6,9(14)	15,5(14)	-2,7(13)
N009	58,7(19)	42,9(17)	33,1(17)	9,8(14)	12,7(13)	-0,9(12)
N00A	50,9(17)	45,4(17)	32,3(17)	6,2(14)	13,6(13)	-3,2(12)
N00B	56,1(18)	42,9(16)	28,8(16)	15,2(14)	7,5(13)	-2,2(12)
N00C	52,4(18)	47,9(17)	32,9(17)	11,0(14)	13,4(13)	-2,4(13)
N00D	46,0(16)	48,6(17)	31,9(16)	9,3(13)	10,2(12)	-5,2(12)
N00E	53,2(18)	49,6(18)	33,0(17)	2,3(14)	13,9(13)	-4,9(13)
N00F	51,2(17)	40,9(16)	34,0(17)	13,4(13)	8,1(13)	-1,5(12)

Anhang

N00G	49,8(18)	50,6(18)	33,6(17)	5,8(14)	10,7(13)	-0,3(13)
N10	49,4(18)	67(2)	35,5(18)	13,8(16)	11,4(14)	-0,9(15)
C00I	45,8(19)	40,0(18)	33,1(19)	11,8(15)	9,3(14)	-1,0(14)
C00J	45,5(19)	43,3(19)	34,7(19)	15,2(15)	10,3(14)	-0,6(14)
C00K	45,8(19)	42,5(19)	30,6(18)	17,2(15)	8,3(14)	-0,5(14)
C00L	49(2)	38,9(18)	35(2)	5,9(15)	12,4(15)	-4,4(14)
C00M	53(2)	38,8(18)	34(2)	2,9(16)	13,5(15)	-2,8(14)
C00N	49(2)	47(2)	34(2)	7,9(16)	10,0(15)	-1,6(15)
C00O	49(2)	44(2)	44(2)	9,8(16)	12,9(16)	1,6(16)
C00P	60(2)	49(2)	35(2)	4,8(18)	17,1(17)	-3,2(15)
C00Q	66(3)	43(2)	44(2)	13,8(18)	18,3(18)	4,1(16)
C00R	53(2)	51(2)	28,0(18)	15,2(17)	8,2(15)	-2,3(14)
C00S	57(2)	57(2)	33(2)	0,9(19)	11,9(16)	-3,4(16)
C00T	72(3)	41(2)	48(2)	6,8(19)	20(2)	-1,2(17)
C00U	72(3)	47(2)	36(2)	16,5(19)	7,7(18)	-6,5(16)
C00V	52(2)	57(2)	60(3)	16,1(19)	11,7(19)	-9(2)
C00W	55(2)	61(3)	46(2)	10,9(19)	6,2(18)	-0,9(19)
O20	87(3)	191(6)	76(3)	69(4)	24(2)	23(3)
C00Y	52(2)	70(3)	43(2)	18(2)	9,7(17)	5,1(19)
C00Z	75(3)	48(2)	49(3)	8(2)	12(2)	2,8(18)
C010	85(4)	51(3)	58(3)	7(2)	13(2)	13(2)
C011	64(3)	60(3)	64(3)	-4(2)	23(2)	-17(2)
C012	74(3)	45(2)	77(3)	11(2)	20(3)	5(2)
C013	64(3)	68(3)	65(3)	24(2)	23(2)	18(2)
C014	41(2)	181(7)	79(4)	-22(3)	16(2)	-95(5)
C015	60(3)	64(3)	69(3)	11(2)	10(2)	-6(2)
C016	77(3)	53(3)	94(4)	9(2)	40(3)	10(3)
O017	96(3)	102(4)	156(5)	32(3)	29(3)	2(3)
C018	94(4)	60(3)	73(4)	33(3)	15(3)	13(2)
C019	70(3)	61(3)	77(4)	15(2)	21(3)	-12(3)
C01A	100(4)	62(3)	86(4)	40(3)	41(3)	12(3)
C01B	61(3)	89(4)	98(5)	5(3)	27(3)	-13(3)
O01C	147(6)	138(5)	194(7)	63(5)	92(5)	61(5)
C01D	126(5)	41(2)	71(4)	18(3)	35(3)	2(2)
C01E	99(5)	73(4)	161(8)	-19(4)	47(5)	-46(4)
C01F	217(10)	74(4)	151(7)	98(6)	94(7)	60(5)
C01G	264(11)	166(7)	80(5)	181(8)	86(6)	63(5)
O18	159(6)	66(3)	381(14)	27(4)	130(8)	39(5)
C01I	85(5)	127(7)	128(7)	18(4)	11(4)	27(5)
C21	244(18)	86(7)	580(40)	41(10)	210(20)	63(13)

Tabelle 52: Bindungslängen der Verbindung 34.

Atom	Atom	Länge/Å
Ti01	O002	1,954(3)
Ti01	O003	1,963(3)
Ti01	O004	1,939(3)
Ti01	O19	1,948(3)
Ti01	N006	2,024(3)
Ti01	N00D	2,021(3)
O002	N00C	1,396(4)
O003	N009	1,391(4)
O004	N008	1,394(4)
O19	N10	1,395(4)
N006	C00I	1,356(5)
N006	C00J	1,351(5)
N007	C00J	1,325(5)
N007	C00K	1,364(5)
N008	C00J	1,338(5)
N008	C00T	1,451(5)
N009	C00I	1,324(5)
N009	C00Q	1,457(5)
N00A	C00L	1,337(5)
N00A	C00M	1,360(5)
N00B	C00K	1,349(5)
N00B	C00R	1,461(5)
N00B	C00U	1,472(5)
N00C	C00L	1,333(5)
N00C	C00O	1,448(5)
N00D	C00L	1,348(5)
N00D	C00N	1,350(5)
N00E	C00M	1,354(5)
N00E	C00P	1,467(5)
N00E	C00S	1,468(5)
N00F	C00I	1,338(5)
N00F	C00K	1,361(5)
N00G	C00M	1,361(5)
N00G	C00N	1,330(5)
N10	C00N	1,328(5)

Anhang

N10	C00Y	1,454(6)
C00O	C00W	1,514(6)
C00O	C012	1,525(6)
C00P	C00Z	1,519(6)
C00Q	C016	1,510(7)
C00Q	C018	1,528(7)
C00R	C00V	1,508(6)
C00S	C011	1,522(6)
C00T	C01B	1,505(8)
C00T	C01D	1,526(6)
C00U	C01A	1,495(7)
C00V	C019	1,458(8)
O20	C019	1,372(7)
O20	C01I	1,342(9)
C00Y	C013	1,527(7)
C00Y	C015	1,526(7)
C00Z	C010	1,463(8)
C010	O017	1,072(7)
C010	O18	1,296(8)
C011	C014	1,654(9)
C014	C01E	1,592(9)
C019	O01C	1,039(8)
C01A	C01F	1,667(11)
C01F	C01G	1,634(11)
O18	C21	1,316(15)

Tabelle 53: Bindungswinkel der Verbindung 34.

Atom	Atom	Atom	Winkel/°
O003	Ti01	O002	97,04(12)
O004	Ti01	O002	96,10(13)
O004	Ti01	O003	145,60(11)
O19	Ti01	O002	143,99(12)
O19	Ti01	O003	97,21(13)
O19	Ti01	O004	90,43(13)
N006	Ti01	O002	101,19(12)
N006	Ti01	O003	73,23(12)
N006	Ti01	O004	73,09(12)
N006	Ti01	O19	114,55(12)

N00D	Ti01	O002	73,27(12)
N00D	Ti01	O003	93,12(12)
N00D	Ti01	O004	121,12(12)
N00D	Ti01	O19	73,08(12)
N00D	Ti01	N006	164,78(13)
N00C	O002	Ti01	119,6(2)
N009	O003	Ti01	120,0(2)
N008	O004	Ti01	121,3(2)
N10	O19	Ti01	120,4(2)
C00I	N006	Ti01	121,5(2)
C00J	N006	Ti01	121,6(3)
C00J	N006	C00I	116,8(3)
C00K	N007	C00J	113,3(3)
C00J	N008	O004	113,1(3)
C00T	N008	O004	114,5(3)
C00T	N008	C00J	125,4(3)
C00I	N009	O003	114,6(3)
C00Q	N009	O003	117,2(3)
C00Q	N009	C00I	128,0(3)
C00M	N00A	C00L	112,7(3)
C00R	N00B	C00K	120,5(3)
C00U	N00B	C00K	120,7(3)
C00U	N00B	C00R	118,1(3)
C00L	N00C	O002	113,7(3)
C00O	N00C	O002	116,6(3)
C00O	N00C	C00L	126,2(3)
C00L	N00D	Ti01	121,5(3)
C00N	N00D	Ti01	121,5(3)
C00N	N00D	C00L	116,9(3)
C00P	N00E	C00M	120,4(4)
C00S	N00E	C00M	120,0(3)
C00S	N00E	C00P	119,2(3)
C00K	N00F	C00I	113,4(3)
C00N	N00G	C00M	113,4(3)
C00N	N10	O19	113,4(3)
C00Y	N10	O19	116,2(3)
C00Y	N10	C00N	126,6(4)
N009	C00I	N006	110,5(3)
N00F	C00I	N006	124,1(3)
N00F	C00I	N009	125,3(3)

Anhang

N007	C00J	N006	125,0(3)
N008	C00J	N006	110,4(3)
N008	C00J	N007	124,6(3)
N00B	C00K	N007	115,8(3)
N00F	C00K	N007	127,3(3)
N00F	C00K	N00B	116,8(3)
N00C	C00L	N00A	124,8(4)
N00D	C00L	N00A	124,8(4)
N00D	C00L	N00C	110,4(3)
N00E	C00M	N00A	116,4(3)
N00G	C00M	N00A	127,7(3)
N00G	C00M	N00E	115,9(4)
N00G	C00N	N00D	124,3(4)
N10	C00N	N00D	110,6(3)
N10	C00N	N00G	125,1(4)
C00W	C00O	N00C	110,1(3)
C012	C00O	N00C	110,4(3)
C012	C00O	C00W	112,7(4)
C00Z	C00P	N00E	112,3(3)
C016	C00Q	N009	109,4(4)
C018	C00Q	N009	110,4(4)
C018	C00Q	C016	111,3(4)
C00V	C00R	N00B	113,0(3)
C011	C00S	N00E	113,0(4)
C01B	C00T	N008	110,2(4)
C01D	C00T	N008	108,7(4)
C01D	C00T	C01B	113,9(5)
C01A	C00U	N00B	114,3(4)
C019	C00V	C00R	114,6(4)
C01I	O20	C019	115,0(6)
C013	C00Y	N10	109,3(4)
C015	C00Y	N10	110,5(4)
C015	C00Y	C013	112,4(4)
C010	C00Z	C00P	113,7(4)
O017	C010	C00Z	124,2(6)
O18	C010	C00Z	109,9(5)
O18	C010	O017	126,0(7)
C014	C011	C00S	105,9(5)
C01E	C014	C011	97,0(7)
O20	C019	C00V	109,9(5)

O01C	C019	C00V	126,3(6)
O01C	C019	O20	123,7(7)
C01F	C01A	C00U	107,7(5)
C01G	C01F	C01A	93,0(7)
C21	O18	C010	114,0(8)

Tabelle 54: Torsionswinkel der Verbindung 34.

A	B	C	D	Winkel/°
Ti01	O002	N00C	C00L	-14,7(3)
Ti01	O002	N00C	C00O	-175,1(3)
Ti01	O003	N009	C00I	-3,7(3)
Ti01	O003	N009	C00Q	-179,4(3)
Ti01	O004	N008	C00J	8,5(3)
Ti01	O004	N008	C00T	160,9(3)
Ti01	O19	N10	C00N	11,8(3)
Ti01	O19	N10	C00Y	171,3(3)
Ti01	N006	C00I	N009	0,4(3)
Ti01	N006	C00I	N00F	179,1(3)
Ti01	N006	C00J	N007	-177,3(3)
Ti01	N006	C00J	N008	3,4(3)
Ti01	N00D	C00L	N00A	179,8(3)
Ti01	N00D	C00L	N00C	-0,4(3)
Ti01	N00D	C00N	N00G	179,8(3)
Ti01	N00D	C00N	N10	0,0(3)
O002	N00C	C00L	N00A	-171,3(3)
O002	N00C	C00L	N00D	8,9(3)
O002	N00C	C00O	C00W	-58,9(3)
O002	N00C	C00O	C012	66,2(4)
O003	N009	C00I	N006	2,0(3)
O003	N009	C00I	N00F	-176,7(3)
O003	N009	C00Q	C016	-60,3(4)
O003	N009	C00Q	C018	62,6(4)
O004	N008	C00J	N006	-6,9(3)
O004	N008	C00J	N007	173,8(3)
O004	N008	C00T	C01B	-63,5(4)
O004	N008	C00T	C01D	62,0(4)
O19	N10	C00N	N00D	-6,9(4)
O19	N10	C00N	N00G	173,4(3)
O19	N10	C00Y	C013	64,5(4)

Anhang

O19	N10	C00Y	C015	-59,7(4)
N006	C00I	N009	C00Q	177,1(3)
N006	C00I	N00F	C00K	-1,4(4)
N006	C00J	N007	C00K	-1,7(4)
N006	C00J	N008	C00T	-155,8(3)
N007	C00J	N008	C00T	24,9(5)
N007	C00K	N00B	C00R	-4,8(4)
N007	C00K	N00B	C00U	-175,2(3)
N007	C00K	N00F	C00I	-2,6(4)
N009	C00I	N00F	C00K	177,1(4)
N00A	C00L	N00C	C00O	-13,1(5)
N00A	C00L	N00D	C00N	2,4(4)
N00A	C00M	N00E	C00P	4,2(4)
N00A	C00M	N00E	C00S	176,1(3)
N00A	C00M	N00G	C00N	2,3(5)
N00B	C00K	N00F	C00I	179,3(3)
N00B	C00R	C00V	C019	179,4(4)
N00B	C00U	C01A	C01F	173,4(5)
N00C	C00L	N00D	C00N	-177,8(3)
N00D	C00N	N00G	C00M	0,7(5)
N00D	C00N	N10	C00Y	-163,9(3)
N00E	C00M	N00G	C00N	-179,1(3)
N00E	C00P	C00Z	C010	178,2(4)
N00E	C00S	C011	C014	175,1(4)
N00G	C00N	N10	C00Y	16,3(5)
C00P	C00Z	C010	O017	6,0(6)
C00P	C00Z	C010	O18	-175,2(7)
C00R	C00V	C019	O20	144,4(5)
C00R	C00V	C019	O01C	-40,6(8)
C00S	C011	C014	C01E	171,9(4)
C00U	C01A	C01F	C01G	-179,1(6)
C00V	C019	O20	C01I	-175,5(6)
C00Z	C010	O18	C21	175,6(14)

Tabelle 55: Wasserstoffatomkoordinatien ($\text{\AA} \times 10^4$) und Anisotrope Verschiebungsparameter $\text{\AA}^2 \times 10^3$ für Verbindung 34.

Atom	x	y	z	U(eq)
H00O	7402(4)	3062(4)	6496(2)	54,4(10)
H00a	5970(4)	3310(4)	3952(2)	57,6(11)
H00b	6548(4)	3529(4)	4717(2)	57,6(11)
H00Q	5030(5)	8247(4)	8534(2)	59,6(11)
H00c	3080(4)	4005(4)	10708,0(19)	51,7(10)
H00d	3292(4)	5154(4)	11237,7(19)	51,7(10)
H00e	3048(4)	4070(4)	4106(2)	60,4(11)
H00f	3914(4)	3631(4)	3593(2)	60,4(11)
H00T	1634(5)	1673(4)	9339(2)	64,0(12)
H00i	1045(4)	4468(5)	10259(2)	66,5(13)
H00j	1256(4)	5605(5)	10794(2)	66,5(13)
H00k	7836(19)	3530(30)	7903(2)	81,6(15)
H00l	8939(9)	3530(30)	7428(12)	81,6(15)
H00m	8150(30)	4640(5)	7390(12)	81,6(15)
H00Y	620(4)	3793(5)	5292(2)	64,9(12)
H00n	5652(5)	1360(4)	4915(2)	69,4(13)
H00p	5030(5)	1133(4)	4157(2)	69,4(13)
H01a	2927(5)	1456(5)	3724(3)	76,9(15)
H01b	2127(5)	1844(5)	4290(3)	76,9(15)
H01c	7567(9)	1199(10)	7090(20)	97,0(19)
H01d	6390(40)	1370(6)	7491(11)	97,0(19)
H01e	6130(30)	1049(6)	6712(11)	97,0(19)
H01f	-260(40)	4870(20)	6413(5)	94,2(18)
H01g	380(20)	5673(6)	5834(19)	94,2(18)
H01h	-1022(17)	4740(20)	5680(15)	94,2(18)
H01i	1700(5)	2748(8)	2890(3)	129(4)
H01j	794(5)	2930(8)	3457(3)	129(4)
H01k	110(20)	1779(5)	5780(20)	96,7(18)
H01l	-430(40)	2383(16)	6377(5)	96,7(18)
H01m	-1190(15)	2318(17)	5644(16)	96,7(18)
H01n	6164(10)	7800(40)	7361(9)	110(2)
H01o	6600(20)	9078(5)	7810(20)	110(2)
H01p	6865(14)	7780(40)	8100(13)	110(2)
H01q	4270(20)	9436(8)	7639(19)	109(2)
H01r	3790(30)	8170(30)	7185(6)	109(2)
H01s	3090(15)	8350(40)	7822(13)	109(2)

Anhang

H01v	163(17)	1690(50)	8064(4)	124(3)
H01w	-455(7)	990(30)	8680(20)	124(3)
H01x	50(20)	2490(20)	8710(20)	124(3)
H01y	1210(30)	-436(6)	8880(20)	116(2)
H	1810(50)	80(20)	8224(3)	116(2)
Ha	2730(20)	195(16)	8910(20)	116(2)
H01z	1040(40)	463(18)	2910(30)	172(4)
Hb	450(60)	520(20)	3594(5)	172(4)
Hc	-310(30)	893(7)	2920(30)	172(4)
H01	3848(11)	9402(7)	11175(5)	157(4)
Hd	4530(11)	9836(7)	10513(5)	157(4)
H1	2216(11)	9766(9)	9912(4)	216(7)
He	1671(11)	9579(9)	10613(4)	216(7)
Hf	2614(11)	10888(9)	10464(4)	216(7)
H01t	2925(7)	7997(5)	9842(3)	92,4(19)
H01u	2231(7)	7576(5)	10490(3)	92,4(19)
H00g	4282(5)	7166(4)	11003(2)	61,1(12)
H00h	4858(5)	7447(4)	10315(2)	61,1(12)
H21a	7787(18)	-453(12)	3618(12)	434(18)
H21b	8685(18)	179(12)	4274(12)	434(18)
H21c	7868(18)	1250(12)	4274(12)	434(18)
H2	-1530(50)	2890(30)	11641(8)	172(4)
Hg	-313(9)	3410(60)	12190(20)	172(4)
Hh	-1460(60)	4160(20)	12060(30)	172(4)

Verbindung 35

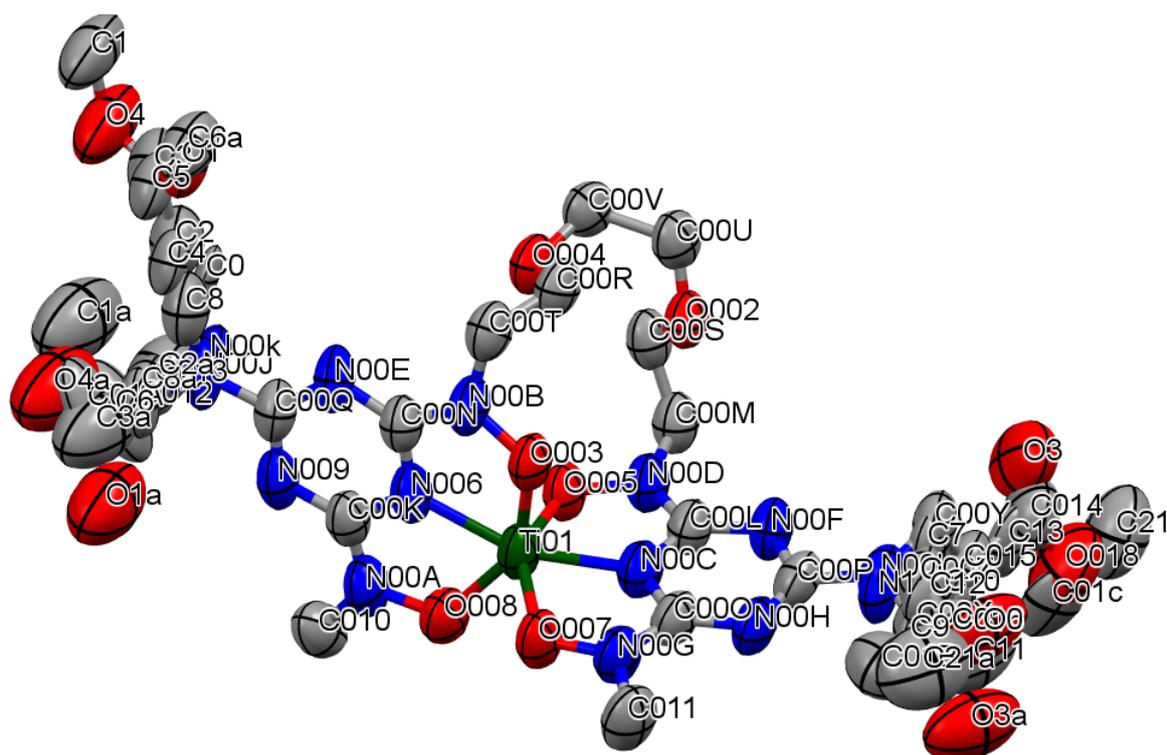


Tabelle 56: Kristall- und Strukturverfeinerungsdaten der Datensätze von Verbindung 35.

Empirische Formel	$C_{30}H_{50}N_{12}O_{10}Ti$
Formelgewicht	786.673
Temperatur/K	100K
Kristallsystem	triklin
Raumgruppe	$P\bar{1}$
a/Å	9,8514(15)
b/Å	13,010(2)
c/Å	14,606(2)
α /°	89,632(13)
β /°	83,942(13)
γ /°	83,060(12)
Volume/Å ³	1847,8(5)
Z	2
ρ_{calc} g/cm ³	1.414
μ /mm ⁻¹	2.569
F(000)	835,6
Kristallgröße/mm ³	N/A × N/A × N/A

Anhang

Wellenlänge	Cu K α ($\lambda = 1,54186$)
Gemessene Reflexe	21471
unabhängige Reflexe	6195 [Rint = 0,0334, Rsigma = 0,0302]
Goodness of fit	1.294
Endgültige R [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,1153, wR2 = 0,2998
R-Werte (sämtliche Daten)	R1 = 0,1366, wR2 = 0,3258
Restelektronendichte	1,20/-0,47

Tabelle 57: Atomkoordinaten / 10^4 und isotrope thermische Ausdehnungsparameter / $\text{Å}^2 \cdot 10^3$ für die Strukturlösung von Verbindung 35.

Atom	x	y	z	U(eq)
Ti01	6875,8(9)	7222,7(7)	6491,5(7)	81,1(4)
O002	7725(3)	3689(3)	5415(3)	78,3(9)
O003	8280(3)	6781(3)	5470(3)	81,0(9)
O004	7578(3)	5025(3)	3838(3)	83,6(10)
O005	5937(3)	5976(3)	6475(3)	80,9(9)
N006	6216(4)	7866(3)	5330(3)	77,1(11)
O007	8024(4)	7979(3)	7193(3)	92,7(11)
O008	5227(4)	8160(3)	6887(3)	93,3(11)
N009	4425(4)	8846(3)	4615(4)	82,7(13)
N00A	4444(5)	8640(4)	6223(4)	91,3(14)
N00B	8008(4)	6990(3)	4574(3)	80,3(11)
N00C	7784(4)	6186(3)	7337(3)	81,3(11)
N00D	6485(4)	5080(3)	6879(3)	79,4(11)
N00E	6359(4)	7924(4)	3706(4)	86,8(13)
N00F	8210(5)	4448(4)	7823(3)	85,4(12)
N00G	8974(5)	7433(4)	7700(4)	91,5(13)
N00H	9558(5)	5757(4)	8301(3)	89,7(13)
N00I	10026(16)	3995(12)	8649(12)	96(4)
N00J	4616(11)	8957(11)	3079(9)	100(3)
C00K	5006(5)	8482(4)	5358(4)	78,3(13)
C00L	7529(5)	5209(4)	7363(4)	79,4(13)
C00M	5965(5)	4145(4)	6644(4)	84,5(14)
C00N	6836(5)	7609(4)	4497(4)	73,3(12)
C00O	8802(6)	6433(5)	7819(4)	85,2(14)
C00P	9229(6)	4806(5)	8259(4)	87,5(15)
C00Q	5147(6)	8538(4)	3823(4)	83,6(15)
C00R	8896(5)	5274(4)	3954(4)	83,0(14)
C00S	6271(5)	3889(4)	5632(4)	80,7(14)

C00T	8902(6)	6416(5)	3855(4)	86,6(14)
C00U	8120(6)	3293(4)	4535(4)	88,8(15)
C00V	7537(6)	3934(5)	3747(4)	86,4(15)
C00X	11135(17)	4240(17)	9121(13)	108(5)
C00Y	9801(17)	2898(12)	8614(11)	100(4)
C00Z	12453(15)	4211(12)	8454(11)	101(4)
C010	3156(7)	9186(5)	6547(5)	105(2)
C011	9813(8)	8014(6)	8179(5)	115(2)
C012	3259(12)	9554(9)	3174(13)	98(4)
C013	2048(9)	8880(8)	3342(13)	94(4)
C014	8740(20)	1433(15)	9457(15)	147(6)
C015	8860(14)	2621(12)	9411(9)	112(4)
C016	13704(15)	4573(11)	8884(9)	122(4)
O018	8128(18)	1245(13)	10294(9)	189(6)
C01A	724(11)	9502(10)	3359(17)	167(7)
C01B	13730(17)	5677(11)	8709(11)	142(4)
C6	-431(13)	8913(10)	3851(19)	192(9)
C21	7950(20)	330(15)	10398(13)	185(6)
O3	8697(18)	1069(10)	8916(9)	186(5)
C2	4821(13)	8294(10)	1649(10)	121(3)
C3	5732(15)	8220(12)	607(9)	133(3)
O1	7026(14)	8198(8)	502(7)	126(3)
O4	5144(12)	8297(12)	13(6)	181(5)
C1	5815(16)	8096(16)	-898(8)	168(7)
C8	5462(12)	8886(10)	2192(9)	117(3)
C0	5018(14)	8255(11)	2127(9)	66(3)
C4	6102(17)	8911(12)	1502(11)	83(4)
C5	6480(20)	8600(20)	619(13)	93(5)
C6a	7870(30)	8240(30)	233(17)	119(8)
N00k	4500(30)	8710(20)	2993(13)	93(6)
C8a	3160(40)	9390(30)	3080(30)	125(9)
C2a	2120(40)	8790(40)	3290(40)	163(12)
C3a	680(40)	9560(60)	3620(30)	231(12)
O1a	530(30)	10010(30)	4420(20)	216(15)
O4a	-50(40)	9570(40)	3130(20)	239(12)
C1a	-480(50)	8660(40)	2760(40)	244(13)
N1	10030(30)	4160(30)	8780(30)	87(8)
C7	9770(30)	3130(30)	8770(30)	99(8)
C9	11260(20)	4450(30)	9170(20)	79(6)
C10	8610(40)	2990(30)	9550(30)	130(11)

Anhang

C11	13640(30)	4520(40)	9320(30)	166(11)
C12	12570(30)	4240(40)	8630(30)	109(13)
C13	8510(30)	1820(30)	9580(20)	120(7)
O0	14729(19)	4470(30)	8899(15)	167(10)
C01c	7970(40)	1630(30)	10550(20)	141(10)
C21a	14840(50)	5510(40)	8780(40)	216(15)
O3a	13350(30)	4990(30)	9970(20)	199(13)

Tabelle 58: Anisotrope Verschiebungsparameter $\text{\AA}^2 \times 10^3$ für Verbindung 35.

Atom	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₁₂	U ₁₃	U ₂₃
Ti01	79,0(6)	74,8(6)	95,7(7)	-5,2(4)	-43,3(5)	11,3(4)
O002	66,9(17)	78,6(19)	93(2)	-5,5(14)	-31,0(17)	13,8(17)
O003	72,5(19)	84(2)	90(2)	-1,8(15)	-37,0(17)	14,2(16)
O004	66,3(18)	97(2)	91(2)	-6,4(15)	-33,6(17)	15,3(18)
O005	70,1(18)	76,8(19)	100(2)	-2,2(14)	-36,6(17)	13,4(16)
N006	64(2)	68(2)	106(3)	-7,6(16)	-36(2)	16(2)
O007	92(2)	83(2)	112(3)	-6,2(17)	-56(2)	7,6(19)
O008	96(2)	92(2)	98(3)	-2,6(18)	-42(2)	2,4(19)
N009	73(2)	66(2)	116(4)	-4,4(17)	-44(3)	15(2)
N00A	75(3)	82(3)	122(4)	3,6(19)	-47(3)	7(2)
N00B	69(2)	88(3)	88(3)	-4,2(18)	-33(2)	22(2)
N00C	74(2)	84(3)	91(3)	-6,6(18)	-32(2)	12(2)
N00D	72(2)	75(2)	94(3)	-7,1(17)	-29(2)	18(2)
N00E	66(2)	89(3)	108(3)	-5,1(18)	-30(2)	37(2)
N00F	78(2)	89(3)	92(3)	-6(2)	-29(2)	27(2)
N00G	92(3)	89(3)	101(3)	-8(2)	-51(3)	7(2)
N00H	88(3)	101(3)	84(3)	-3(2)	-41(2)	18(2)
N00I	112(7)	101(7)	81(5)	-8(3)	-38(4)	26(4)
N00J	78(4)	94(7)	134(6)	-1(3)	-49(3)	41(4)
C00K	73(3)	65(2)	102(4)	-7(2)	-37(3)	5(2)
C00L	78(3)	83(3)	80(3)	-6(2)	-27(3)	15(2)
C00M	74(3)	81(3)	102(4)	-12(2)	-29(3)	20(3)
C00N	65(2)	71(3)	88(3)	-8,4(19)	-24(3)	16(2)
C00O	84(3)	95(4)	81(3)	-7(2)	-37(3)	10(3)
C00P	87(3)	107(4)	70(3)	-4(3)	-27(3)	21(3)
C00Q	80(3)	79(3)	96(4)	-10(2)	-30(3)	31(3)
C00R	69(3)	97(3)	88(3)	-7(2)	-34(3)	15(3)
C00S	65(2)	69(3)	112(4)	-9,7(19)	-31(3)	13(2)

C00T	73(3)	101(4)	89(3)	-4(2)	-28(3)	17(3)
C00U	77(3)	84(3)	111(4)	-6(2)	-39(3)	4(3)
C00V	73(3)	97(4)	95(4)	-8(2)	-35(3)	0(3)
C00X	124(7)	109(10)	97(7)	-11(4)	-45(4)	23(5)
C00Y	108(7)	98(7)	99(6)	-5(4)	-40(4)	30(4)
C00Z	119(7)	96(7)	93(6)	-10(4)	-45(4)	32(4)
C010	91(4)	98(4)	128(5)	15(3)	-45(4)	-24(4)
C011	121(5)	114(5)	126(5)	-30(4)	-70(5)	15(4)
C012	81(4)	80(5)	141(10)	-6(3)	-55(3)	36(4)
C013	70(4)	75(4)	140(11)	6(2)	-48(3)	24(4)
C014	187(13)	130(9)	133(7)	-36(5)	-41(6)	48(5)
C015	116(7)	134(8)	93(5)	-19(4)	-41(4)	41(4)
C016	126(8)	140(7)	107(7)	-24(4)	-35(5)	-4(5)
O018	228(13)	210(10)	142(7)	-64(7)	-36(6)	65(5)
C01A	71(4)	89(6)	340(20)	9(3)	-65(4)	19(7)
C01B	138(10)	137(7)	145(10)	-21(5)	14(7)	-4(5)
C6	93(6)	95(7)	390(30)	-2(4)	-30(6)	18(9)
C21	177(14)	200(11)	193(13)	-54(8)	-55(9)	79(6)
O3	290(15)	136(7)	144(7)	-57(6)	-50(6)	47(5)
C2	116(7)	115(7)	136(6)	-13(4)	-38(3)	30(4)
C3	136(6)	136(8)	126(5)	1(5)	-36(3)	43(4)
O1	139(6)	116(6)	125(6)	-4(4)	-36(4)	40(4)
O4	152(7)	272(14)	107(5)	39(5)	-35(3)	30(4)
C1	148(10)	250(19)	97(5)	27(10)	-35(4)	29(5)
C8	105(6)	116(7)	134(6)	-1(4)	-45(3)	38(4)
C0	69(6)	74(7)	65(6)	-17(4)	-42(4)	42(5)
C4	87(8)	82(8)	82(7)	-15(5)	-19(5)	47(5)
C5	83(10)	111(13)	87(7)	-13(7)	-19(5)	42(5)
C6a	86(10)	180(20)	93(11)	0(8)	-15(6)	29(9)
N00k	114(11)	92(12)	76(7)	-8(6)	-29(5)	39(5)
C8a	130(12)	158(18)	82(13)	31(7)	-40(7)	25(8)
C2a	145(12)	230(20)	120(20)	-16(8)	-32(7)	34(11)
C3a	169(13)	350(30)	167(16)	35(9)	-45(7)	-15(13)
O1a	190(20)	290(30)	155(15)	29(14)	-47(9)	9(14)
O4a	177(13)	350(30)	175(16)	36(9)	-53(7)	-16(13)
C1a	184(16)	360(30)	181(18)	33(10)	-55(8)	-17(14)
N1	72(9)	85(11)	110(17)	0(5)	-52(7)	25(8)
C7	93(12)	91(12)	123(15)	-11(6)	-69(8)	30(8)
C9	75(8)	83(12)	87(12)	-3(5)	-50(6)	31(7)
C10	130(17)	121(14)	150(19)	-36(8)	-37(11)	27(8)

Anhang

C11	97(9)	280(30)	130(14)	-21(7)	-59(6)	-24(11)
C12	76(8)	160(30)	96(14)	-4(6)	-46(6)	17(10)
C13	127(13)	124(14)	132(12)	-40(8)	-99(10)	44(8)
O0	91(8)	290(30)	133(12)	-21(7)	-60(6)	-28(12)
C01c	180(20)	148(17)	132(12)	-112(14)	-99(10)	30(8)
C21a	150(20)	300(30)	210(30)	-35(9)	-20(12)	-24(13)
O3a	136(13)	320(30)	154(14)	-39(11)	-42(8)	-50(13)

Tabelle 59: Bindungslängen von Verbindung 35.

Atom	Atom	Länge/Å
Ti01	O003	1,963(4)
Ti01	O005	1,964(3)
Ti01	N006	2,022(4)
Ti01	O007	1,955(3)
Ti01	O008	1,947(4)
Ti01	N00C	2,016(4)
O002	C00S	1,426(6)
O002	C00U	1,386(8)
O003	N00B	1,382(5)
O004	C00R	1,402(6)
O004	C00V	1,432(7)
O005	N00D	1,380(5)
N006	C00K	1,350(6)
N006	C00N	1,329(7)
O007	N00G	1,381(5)
O008	N00A	1,399(6)
N009	C00K	1,338(7)
N009	C00Q	1,329(8)
N00A	C00K	1,332(8)
N00A	C010	1,414(8)
N00B	C00N	1,341(6)
N00B	C00T	1,446(8)
N00C	C00L	1,324(7)
N00C	C00O	1,354(7)
N00D	C00L	1,335(6)
N00D	C00M	1,433(7)
N00E	C00N	1,336(7)

N00E	C00Q	1,349(7)
N00F	C00L	1,345(7)
N00F	C00P	1,372(7)
N00G	C00O	1,340(8)
N00G	C011	1,423(7)
N00H	C00O	1,329(7)
N00H	C00P	1,320(8)
N00I	C00P	1,393(15)
N00I	C00X	1,420(15)
N00I	C00Y	1,473(15)
N00J	C00Q	1,341(13)
N00J	C012	1,456(13)
N00J	C8	1,462(16)
C00M	C00S	1,508(9)
C00P	N1	1,36(2)
C00Q	N00k	1,43(2)
C00R	C00T	1,493(8)
C00U	C00V	1,537(8)
C00X	C00Z	1,535(18)
C00Y	C015	1,480(16)
C00Z	C016	1,562(16)
C012	C013	1,562(12)
C013	C01A	1,448(11)
C014	C015	1,565(18)
C014	O018	1,34(2)
C014	O3	0,93(2)
C016	C01B	1,460(17)
O018	C21	1,23(2)
C01A	C6	1,56(2)
C2	C3	1,680(18)
C2	C8	1,361(16)
C3	O1	1,265(16)
C3	O4	1,091(15)
O4	C1	1,432(16)
C0	C4	1,646(16)
C0	N00k	1,42(2)
C4	C5	1,35(2)
C5	C6a	1,46(3)
N00k	C8a	1,49(3)
C8a	C2a	1,36(3)

Anhang

C2a	C3a	1,67(3)
C3a	O1a	1,28(3)
C3a	O4a	1,07(3)
O4a	C1a	1,42(3)
N1	C7	1,39(3)
N1	C9	1,48(2)
C7	C10	1,56(3)
C9	C12	1,44(3)
C10	C13	1,54(3)
C11	C12	1,61(3)
C11	O0	1,17(4)
C11	O3a	1,12(4)
C13	C01c	1,49(3)
O0	C21a	1,38(3)

Tabelle 60: Bindungswinkel der Verbindung 35.

Atom	Atom	Atom	Winkel/°
O005	Ti01	O003	95,37(16)
N006	Ti01	O003	72,59(17)
N006	Ti01	O005	97,21(14)
O007	Ti01	O003	97,24(17)
O007	Ti01	O005	144,14(16)
O007	Ti01	N006	118,58(16)
O008	Ti01	O003	145,96(16)
O008	Ti01	O005	95,48(16)
O008	Ti01	N006	74,09(19)
O008	Ti01	O007	92,55(17)
N00C	Ti01	O003	91,00(17)
N00C	Ti01	O005	72,79(15)
N00C	Ti01	N006	160,2(2)
N00C	Ti01	O007	73,56(16)
N00C	Ti01	O008	123,04(19)
C00U	O002	C00S	113,7(4)
N00B	O003	Ti01	119,6(3)
C00V	O004	C00R	112,9(4)
N00D	O005	Ti01	119,6(2)
C00K	N006	Ti01	120,7(4)
C00N	N006	Ti01	122,6(3)
C00N	N006	C00K	116,1(4)

N00G	O007	Ti01	119,3(3)
N00A	O008	Ti01	119,3(4)
C00Q	N009	C00K	113,7(5)
C00K	N00A	O008	114,5(4)
C010	N00A	O008	116,8(6)
C010	N00A	C00K	128,7(5)
C00N	N00B	O003	114,5(5)
C00T	N00B	O003	116,8(4)
C00T	N00B	C00N	128,1(4)
C00L	N00C	Ti01	121,6(3)
C00O	N00C	Ti01	120,8(4)
C00O	N00C	C00L	117,1(4)
C00L	N00D	O005	113,8(4)
C00M	N00D	O005	116,3(4)
C00M	N00D	C00L	129,5(4)
C00Q	N00E	C00N	113,5(5)
C00P	N00F	C00L	111,4(5)
C00O	N00G	O007	114,2(4)
C011	N00G	O007	117,4(5)
C011	N00G	C00O	127,1(5)
C00P	N00H	C00O	113,2(4)
C00X	N00I	C00P	117,9(13)
C00Y	N00I	C00P	124,9(11)
C00Y	N00I	C00X	117,2(12)
C012	N00J	C00Q	120,0(12)
C8	N00J	C00Q	119,2(9)
C8	N00J	C012	120,6(12)
N009	C00K	N006	124,4(6)
N00A	C00K	N006	110,8(5)
N00A	C00K	N009	124,7(5)
N00D	C00L	N00C	110,9(4)
N00F	C00L	N00C	125,0(4)
N00F	C00L	N00D	124,2(5)
C00S	C00M	N00D	112,2(4)
N00B	C00N	N006	109,5(4)
N00E	C00N	N006	124,9(5)
N00E	C00N	N00B	125,6(6)
N00G	C00O	N00C	110,3(4)
N00H	C00O	N00C	124,1(5)
N00H	C00O	N00G	125,5(5)

Anhang

N00H	C00P	N00F	129,1(5)
N00I	C00P	N00F	111,0(8)
N00I	C00P	N00H	119,7(8)
N1	C00P	N00F	121,0(14)
N1	C00P	N00H	109,8(14)
N1	C00P	N00I	12(2)
N00E	C00Q	N009	127,4(5)
N00J	C00Q	N009	113,8(7)
N00J	C00Q	N00E	118,6(8)
N00k	C00Q	N009	118,1(11)
N00k	C00Q	N00E	113,6(12)
N00k	C00Q	N00J	15,4(17)
C00T	C00R	O004	109,0(4)
C00M	C00S	O002	108,8(4)
C00R	C00T	N00B	112,2(5)
C00V	C00U	O002	115,8(5)
C00U	C00V	O004	113,8(4)
C00Z	C00X	N00I	110,4(13)
C015	C00Y	N00I	111,5(12)
C016	C00Z	C00X	114,5(13)
C013	C012	N00J	114,0(9)
C01A	C013	C012	111,8(9)
O018	C014	C015	107,0(16)
O3	C014	C015	119,5(16)
O3	C014	O018	126(2)
C014	C015	C00Y	112,5(13)
C01B	C016	C00Z	108,9(12)
C21	O018	C014	112,5(17)
C6	C01A	C013	110,6(11)
C8	C2	C3	107,1(11)
O1	C3	C2	122,5(12)
O4	C3	C2	116,6(14)
O4	C3	O1	120,4(14)
C1	O4	C3	120,5(13)
C2	C8	N00J	105,3(12)
N00k	C0	C4	114,9(17)
C5	C4	C0	117,6(16)
C6a	C5	C4	125(2)
C0	N00k	C00Q	125(2)
C8a	N00k	C00Q	116(2)

C8a	N00k	C0	119(2)
C2a	C8a	N00k	109(3)
C3a	C2a	C8a	109(4)
O1a	C3a	C2a	120(4)
O4a	C3a	C2a	111(4)
O4a	C3a	O1a	129(4)
C1a	O4a	C3a	124(5)
C7	N1	C00P	114(2)
C9	N1	C00P	124(2)
C9	N1	C7	120(2)
C10	C7	N1	108(3)
C12	C9	N1	118(3)
C13	C10	C7	105(3)
O0	C11	C12	107(3)
O3a	C11	C12	124(3)
O3a	C11	O0	124(3)
C11	C12	C9	103(2)
C01c	C13	C10	104(2)
C21a	O0	C11	100(3)

Tabelle 61: Torsionswinkel der Verbindung 35.

A	B	C	D	Winkel/°
Ti01	O003	N00B	C00N	8,3(3)
Ti01	O003	N00B	C00T	-163,8(4)
Ti01	O005	N00D	C00L	9,0(4)
Ti01	O005	N00D	C00M	-164,6(4)
Ti01	N006	C00K	N009	-172,4(3)
Ti01	N006	C00K	N00A	4,9(3)
Ti01	N006	C00N	N00B	-7,8(3)
Ti01	N006	C00N	N00E	172,3(3)
Ti01	O007	N00G	C00O	-14,0(5)
Ti01	O007	N00G	C011	178,3(5)
Ti01	O008	N00A	C00K	-6,7(4)
Ti01	O008	N00A	C010	170,8(4)
Ti01	N00C	C00L	N00D	-9,3(4)
Ti01	N00C	C00L	N00F	171,6(4)
Ti01	N00C	C00O	N00G	5,4(4)
Ti01	N00C	C00O	N00H	-171,6(5)
O002	C00S	C00M	N00D	64,1(4)

Anhang

O002	C00U	C00V	O004	43,6(5)
O003	N00B	C00N	N006	-0,3(4)
O003	N00B	C00N	N00E	179,6(4)
O003	N00B	C00T	C00R	58,7(4)
O004	C00R	C00T	N00B	64,6(5)
O005	N00D	C00L	N00C	0,2(5)
O005	N00D	C00L	N00F	179,3(4)
O005	N00D	C00M	C00S	62,8(5)
N006	C00K	N009	C00Q	0,5(5)
N006	C00K	N00A	O008	1,0(4)
N006	C00K	N00A	C010	-176,1(5)
N006	C00N	N00B	C00T	170,7(4)
N006	C00N	N00E	C00Q	-0,6(5)
O007	N00G	C00O	N00C	5,0(6)
O007	N00G	C00O	N00H	-178,1(5)
O008	N00A	C00K	N009	178,3(4)
N009	C00K	N00A	C010	1,2(7)
N009	C00Q	N00E	C00N	0,3(6)
N009	C00Q	N00J	C012	-9,1(7)
N009	C00Q	N00J	C8	165,4(9)
N009	C00Q	N00k	C0	- 167,2(15)
N009	C00Q	N00k	C8a	11(2)
N00B	C00N	N00E	C00Q	179,5(5)
N00C	C00L	N00D	C00M	172,7(5)
N00C	C00L	N00F	C00P	-0,8(7)
N00C	C00O	N00G	C011	171,4(6)
N00C	C00O	N00H	C00P	0,6(7)
N00D	C00L	N00F	C00P	-179,8(6)
N00E	C00Q	N00J	C012	175,0(8)
N00E	C00Q	N00J	C8	-10,4(8)
N00E	C00Q	N00k	C0	2,5(8)
N00E	C00Q	N00k	C8a	-180(2)
N00F	C00P	N00H	C00O	-2,5(8)
N00F	C00P	N00I	C00X	179,5(10)
N00F	C00P	N00I	C00Y	-0,9(9)
N00F	C00P	N1	C7	4,1(19)
N00F	C00P	N1	C9	172(2)
N00G	C00O	N00H	C00P	-175,9(7)
N00H	C00P	N00I	C00X	3,1(10)

N00H	C00P	N00I	C00Y	- 177,3(10)
N00H	C00P	N1	C7	-179(2)
N00H	C00P	N1	C9	-11,6(16)
N00I	C00P	N1	C7	-33(10)
N00I	C00P	N1	C9	135(9)
N00I	C00X	C00Z	C016	174,4(12)
N00I	C00Y	C015	C014	- 173,0(12)
N00J	C00Q	N00k	C0	115(5)
N00J	C00Q	N00k	C8a	-67(6)
N00J	C012	C013	C01A	- 175,5(17)
N00J	C8	C2	C3	178,3(10)
C00P	N1	C7	C10	-89(3)
C00P	N1	C9	C12	-90(4)
C00Q	N00k	C0	C4	-88(3)
C00Q	N00k	C8a	C2a	-89(4)
C00X	C00Z	C016	C01B	-93,1(15)
C00Y	C015	C014	O018	166,7(16)
C00Y	C015	C014	O3	-41(2)
C012	C013	C01A	C6	- 160,4(18)
C2	C3	O4	C1	- 170,9(14)
C0	C4	C5	C6a	-118(2)
C0	N00k	C8a	C2a	89(4)
N00k	C8a	C2a	C3a	167(3)
C8a	C2a	C3a	O1a	-73(5)
C8a	C2a	C3a	O4a	111(6)
C2a	C3a	O4a	C1a	52(7)
N1	C7	C10	C13	-173(2)
N1	C9	C12	C11	-173(4)
C7	C10	C13	C01c	153(3)
C9	C12	C11	O0	-173(4)
C9	C12	C11	O3a	-17(5)

Anhang

Tabelle 62: Atomare Belegung der Verbindung **35**.

Atom	Belegung
N00l	0,705(12)
H00m	0,705(12)
H00o	0,705(12)
H00q	0,705(12)
H01g	0,686(9)
H01i	0,686(9)
C015	0,705(12)
C016	0,705(12)
O018	0,705(12)
H01p	0,686(9)
H01r	0,705(12)
H6a	0,686(9)
C21	0,705(12)
H21c	0,705(12)
H2a	0,686(9)
O1	0,686(9)
H1a	0,686(9)
C8	0,686(9)
C0	0,314(9)
C4	0,314(9)
C5	0,314(9)
C6a	0,314(9)
H6ac	0,314(9)
H8aa	0,314(9)
H2aa	0,314(9)
O1a	0,314(9)
H1aa	0,314(9)
N1	0,295(12)
H7b	0,295(12)
H9b	0,295(12)
H10b	0,295(12)
H12a	0,295(12)
H13a	0,295(12)
C01c	0,295(12)
H01v	0,295(12)
H21e	0,295(12)

N00J	0,686(9)
H00n	0,705(12)
H00p	0,705(12)
H00r	0,705(12)
H01h	0,686(9)
H01j	0,686(9)
H01k	0,705(12)
H01m	0,705(12)
C01A	0,686(9)
C01B	0,705(12)
H01s	0,705(12)
H6b	0,686(9)
H21a	0,705(12)
O3	0,705(12)
H2b	0,686(9)
O4	0,686(9)
H1b	0,686(9)
H8a	0,686(9)
H0a	0,314(9)
H4a	0,314(9)
H5a	0,314(9)
H6aa	0,314(9)
N00k	0,314(9)
H8ab	0,314(9)
H2ab	0,314(9)
O4a	0,314(9)
H1ab	0,314(9)
C7	0,295(12)
C9	0,295(12)
C10	0,295(12)
C11	0,295(12)
H12b	0,295(12)
H13b	0,295(12)
H01t	0,295(12)
C21a	0,295(12)
H21f	0,295(12)
C00X	0,705(12)
C00Y	0,705(12)
C00Z	0,705(12)
C012	0,686(9)

Anhang

C013	0,686(9)
C014	0,705(12)
H01l	0,705(12)
H01n	0,705(12)
H01o	0,686(9)
H01q	0,705(12)
C6	0,686(9)
H6c	0,686(9)
H21b	0,705(12)
C2	0,686(9)
C3	0,686(9)
C1	0,686(9)
H1c	0,686(9)
H8b	0,686(9)
H0b	0,314(9)
H4b	0,314(9)
H5b	0,314(9)
H6ab	0,314(9)
C8a	0,314(9)
C2a	0,314(9)
C3a	0,314(9)
C1a	0,314(9)
H1ac	0,314(9)
H7a	0,295(12)
H9a	0,295(12)
H10a	0,295(12)
C12	0,295(12)
C13	0,295(12)
O0	0,295(12)
H01u	0,295(12)
H21d	0,295(12)
O3a	0,295(12)

Anhang V: HPLC-Chromatogramme

Verwendete Säulen:

Nr.	Name	pH-Bereich / Besonderheiten
1	Multochrom C-18 Hydro-RP	1-9 / RP-Phase
2	YMC-Triart	1-12 / RP-Phase
3	PolymerX	1-12 / RP-Phase (Polymer)
4	Luna HILIC Amin-Form	3-7,5 / RP-RP-Phase
5	Luna HILIC Diol-Form	3-7,5 / RP-RP-Phase
6	Luna Silica	– / NP Phase

Verwendete Methoden:

Methode	Säule	Laufmittel A:	Laufmittel B:	Anteil A [%]	Flussrate [mL/min]
A	Phenomenex PolymerX	ACN+5% 0,1 M NH ₄ OAc (pH=5,2)	H ₂ O+5% 0,1 M NH ₄ OAc (pH=5,2)	50 → 98	4,70
B	Luna HILIC (Diol-Form)	95%ACN / 5% 0,1 M NH ₄ OAc (pH=5,8)	45% H ₂ O / 50% ACN / 5% 0,1 M NH ₄ OAc (pH=5,8)	95	0,80
C	Luna HILIC (Diol-Form)	95% ACN / 5% 0,1 M NH ₄ Cl	45% H ₂ O / 50% ACN / 5% 0,1 M NH ₄ Cl	95	0,80
D	Luna HILIC (Amin-Form)	95%ACN / 5% 0,1 M NH ₄ OOCH (pH=3,3)	45% H ₂ O / 50% ACN / 5% 0,1 M NH ₄ OOCH (pH=3,3)	80	1,00
E	Luna HILIC (Diol-Form)	95%ACN / 5% 0,1 M NH ₄ OOCH (pH=3,3)	45% H ₂ O / 50% ACN / 5% 0,1 M NH ₄ OOCH (pH=3,3)	95	1,00
F	Luna HILIC (Diol-Form)	95% ACN / 5% 0,1 M NH ₄ Cl	45% H ₂ O / 50% ACN / 5% 0,1 M NH ₄ Cl	100	0,80

Anhang

G	Luna HILIC (Diol-Form)	95%ACN / 5% 0,1 M NH ₄ OOCH (pH=3,3)	45% H ₂ O / 50% ACN / 5% 0,1 M NH ₄ OOCH (pH=3,3)	80	1,00
H	Luna HILIC (Diol-Form)	95%ACN / 5% 0,1 M NH ₄ OAc (pH=5,8)	45% H ₂ O / 50% ACN / 5% 0,1 M NH ₄ OAc(pH=5,8)	80	1,00
I	Luna HILIC (Amin-Form)	95%ACN // 5% 0,1 M NH ₄ OAc(pH=5,8)	45% H ₂ O / 50% ACN // 5% 0,1 M NH ₄ OAc(pH=5,8)	80	1,00
J	Luna HILIC (Diol-Form)	95%ACN / 5% 0,1 M NH ₄ OAc (pH=5,8)	45% H ₂ O / 50% ACN / 5% 0,1 M NH ₄ OAc (pH=5,8)	100	0,70
K	Luna HILIC (Diol-Form)	95%ACN / 5% 0,1 M NH ₄ OAc (pH=5,8)	45% H ₂ O / 50% ACN / 5% 0,1 M NH ₄ OAc (pH=5,8)	95	1,00
L	Luna-Silica	n-Hexan	95% DCM / 5% MeOH	75	1,00
M	Luna-Silica	n-Hexan	95% DCM / 5% MeOH	65	1,00

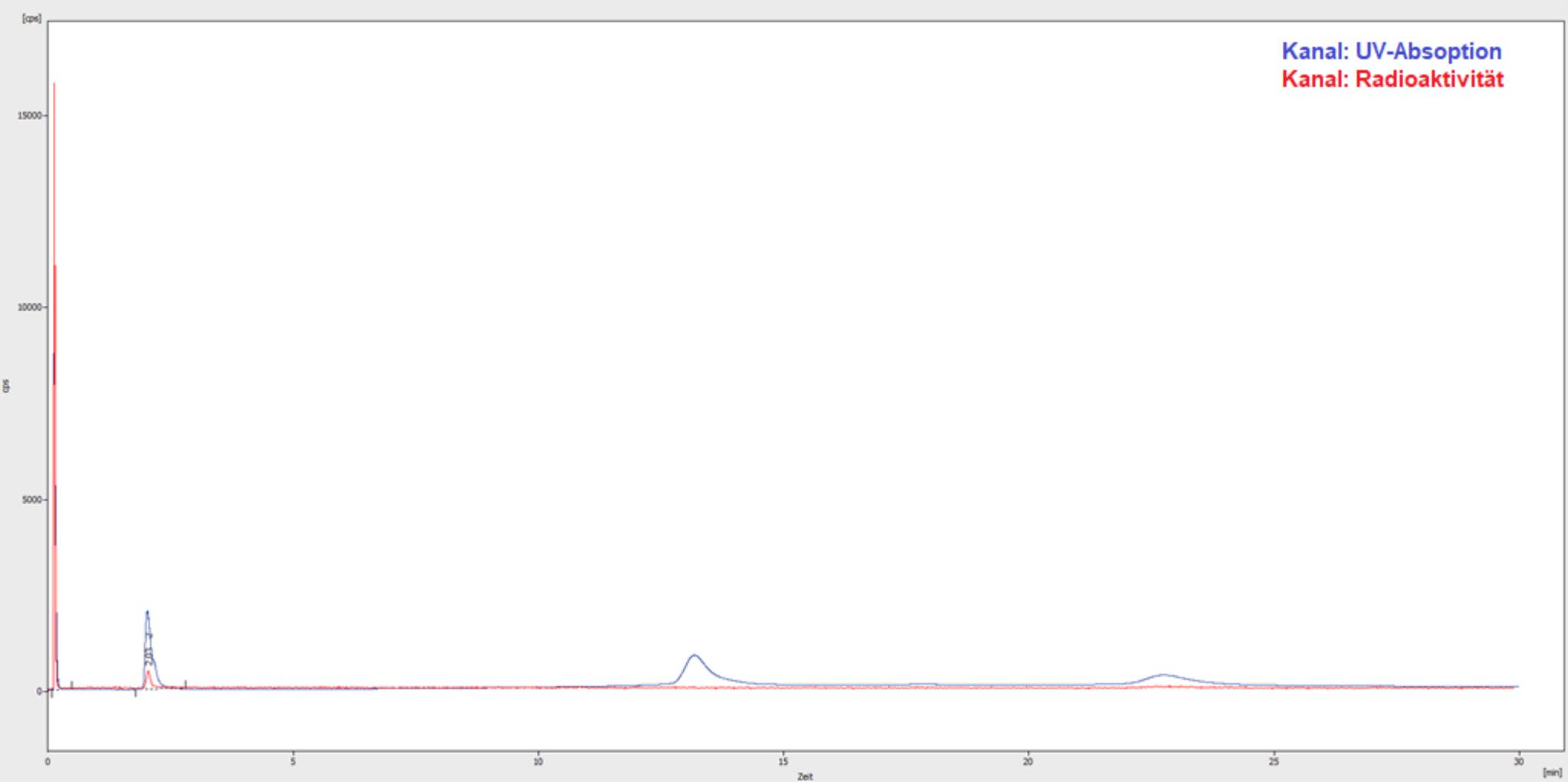
Nachfolgend ausgewählte Chromatogramme:

V. HPLC-Chromatogramme

Methodenentwicklung

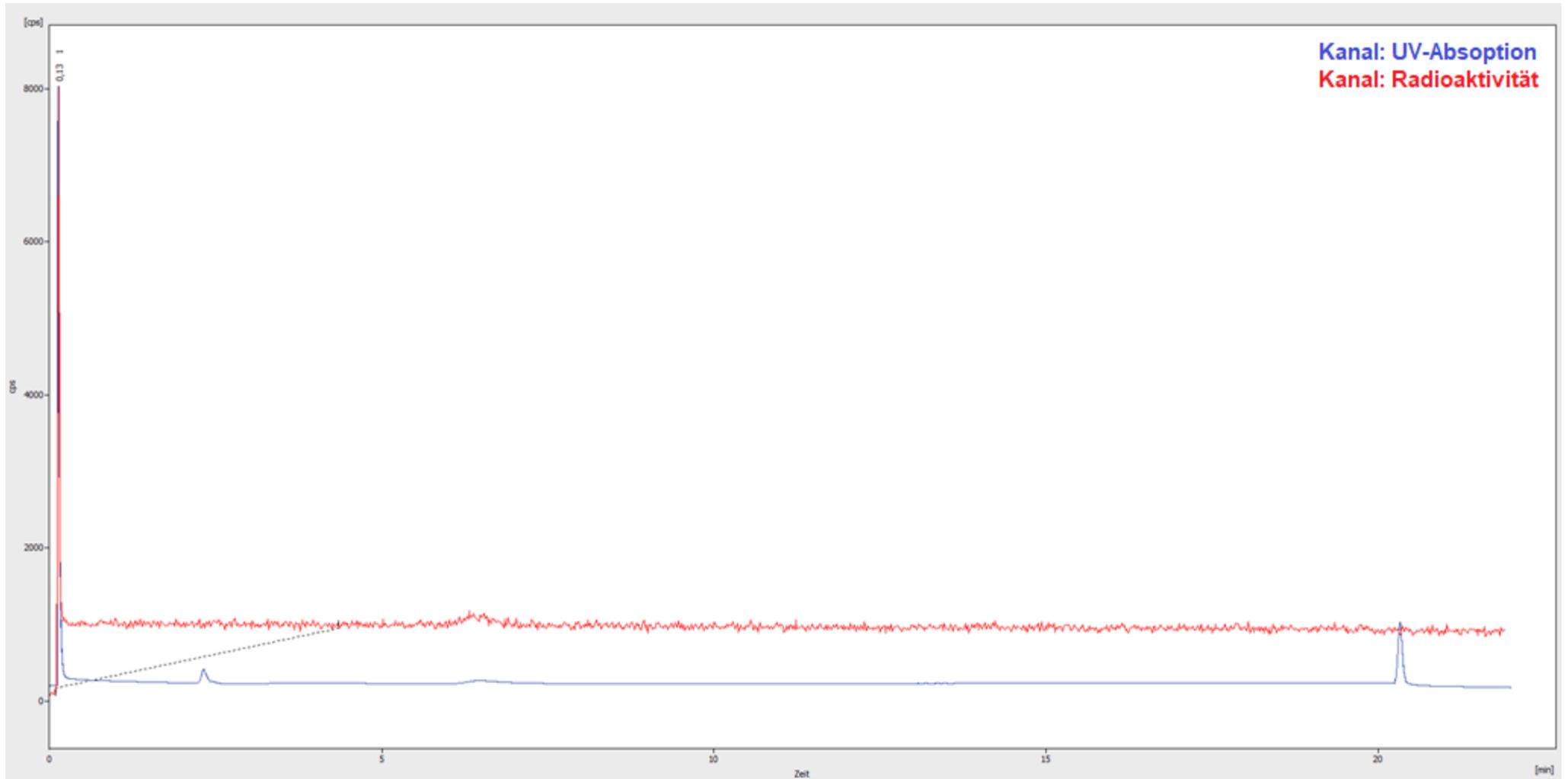
[⁴⁵Ti]Ti(19)₂

HPLC-Methode A

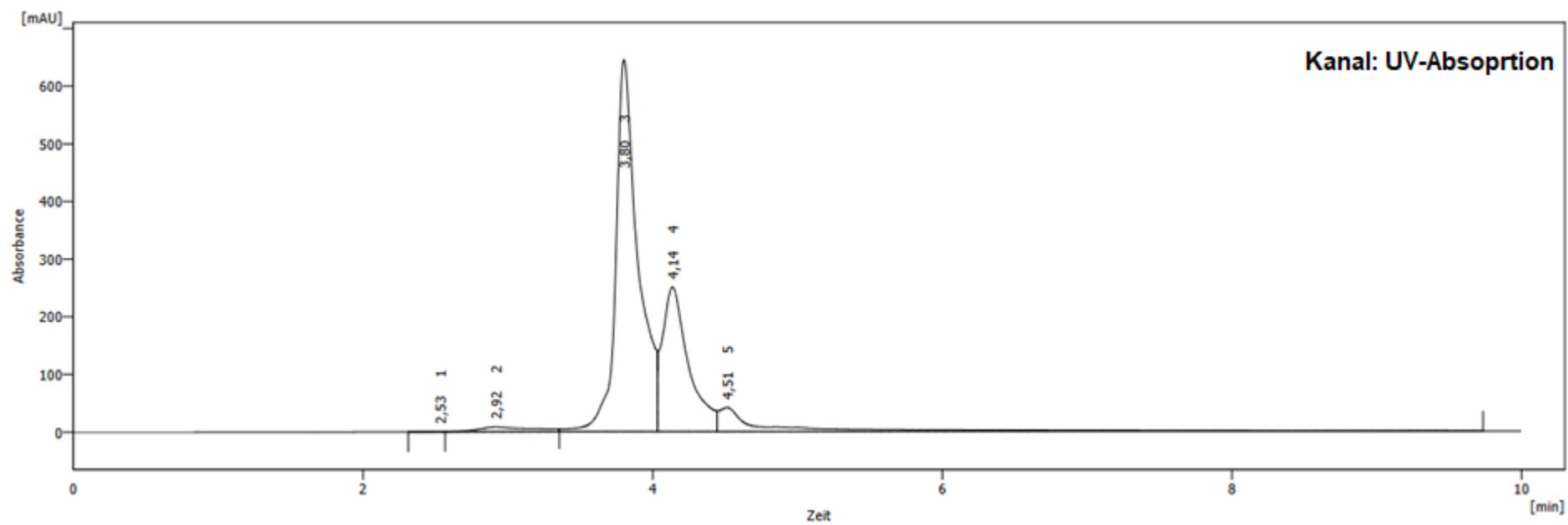


[⁴⁵Ti]Ti(29)

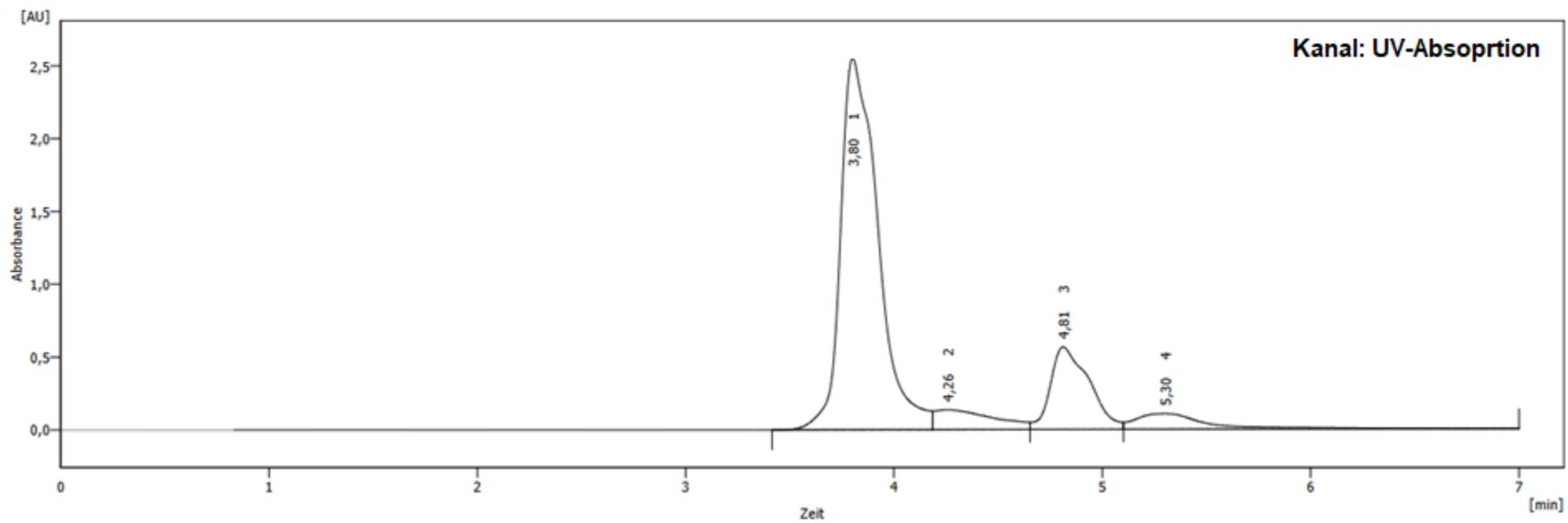
HPLC-Methode: A



Ti(19)₂. HILIC
HPLC-Methode: B

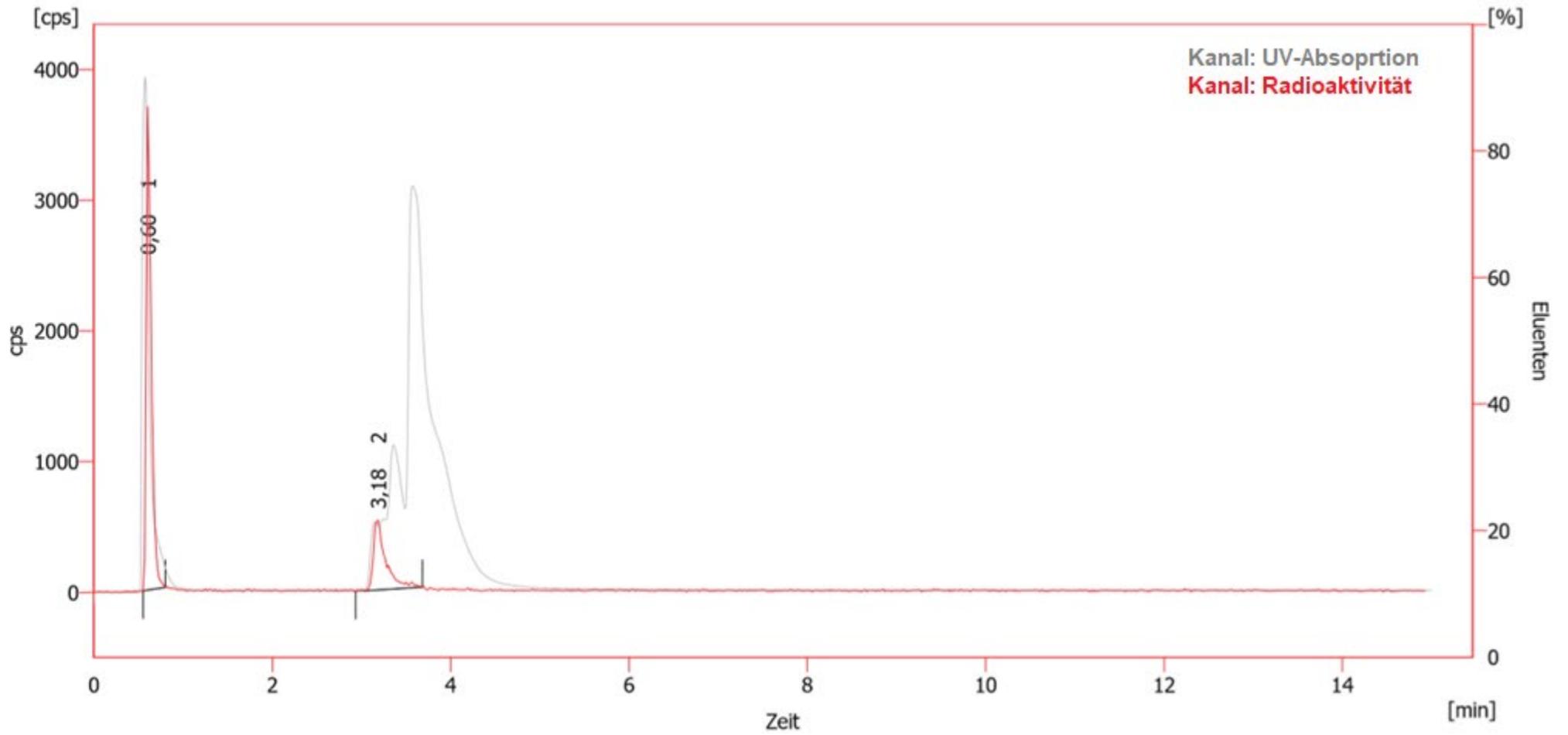


Ti(19)₂. Luna HILIC
HPLC-Methode C

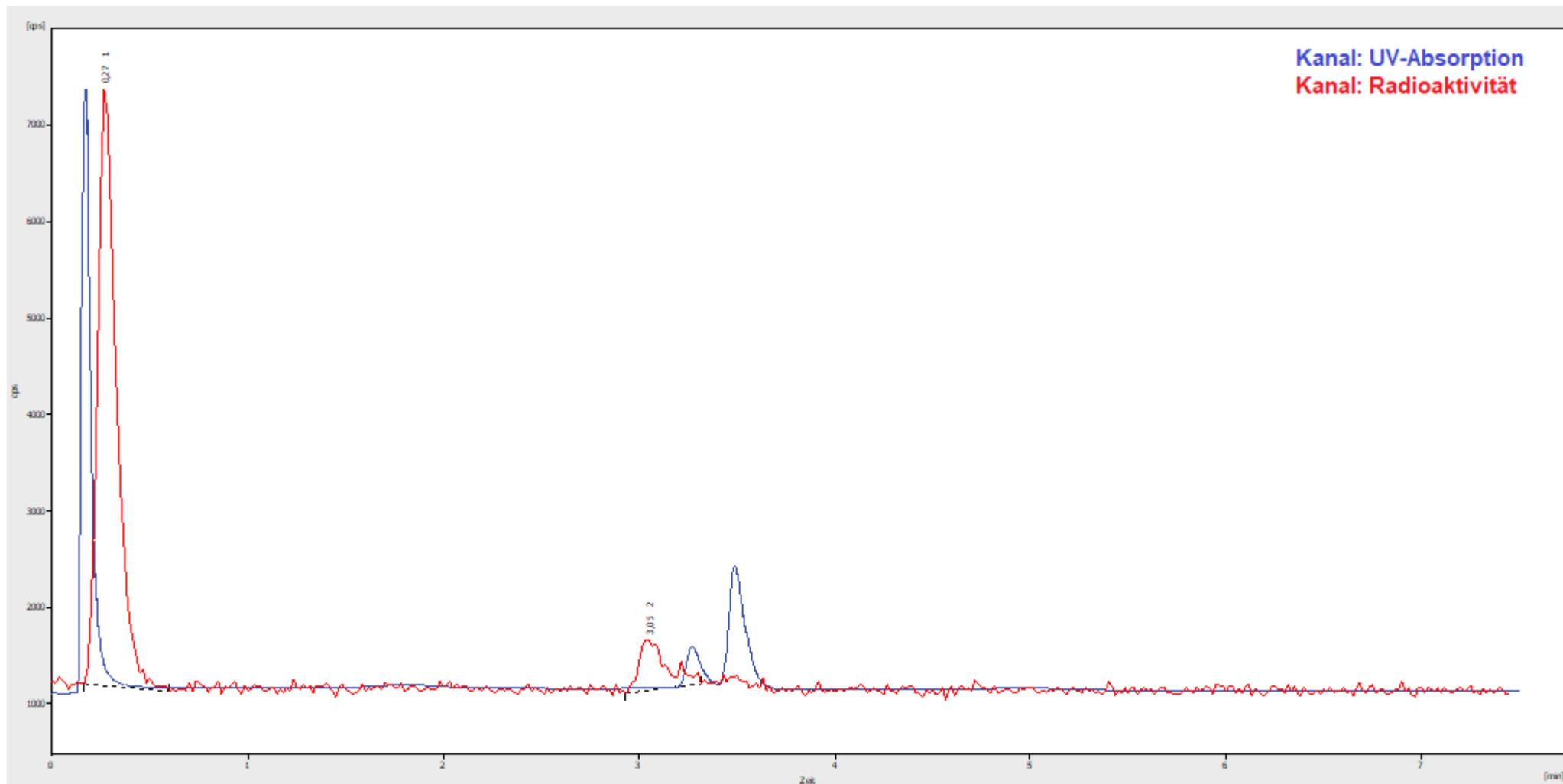


Radiomarkierungen [⁴⁵Ti]Ti(16)₂

Reaktionsbedingungen: n(16)=500 nmol.; RT, 20 min. RCU= 24%; HPLC-Methode D.

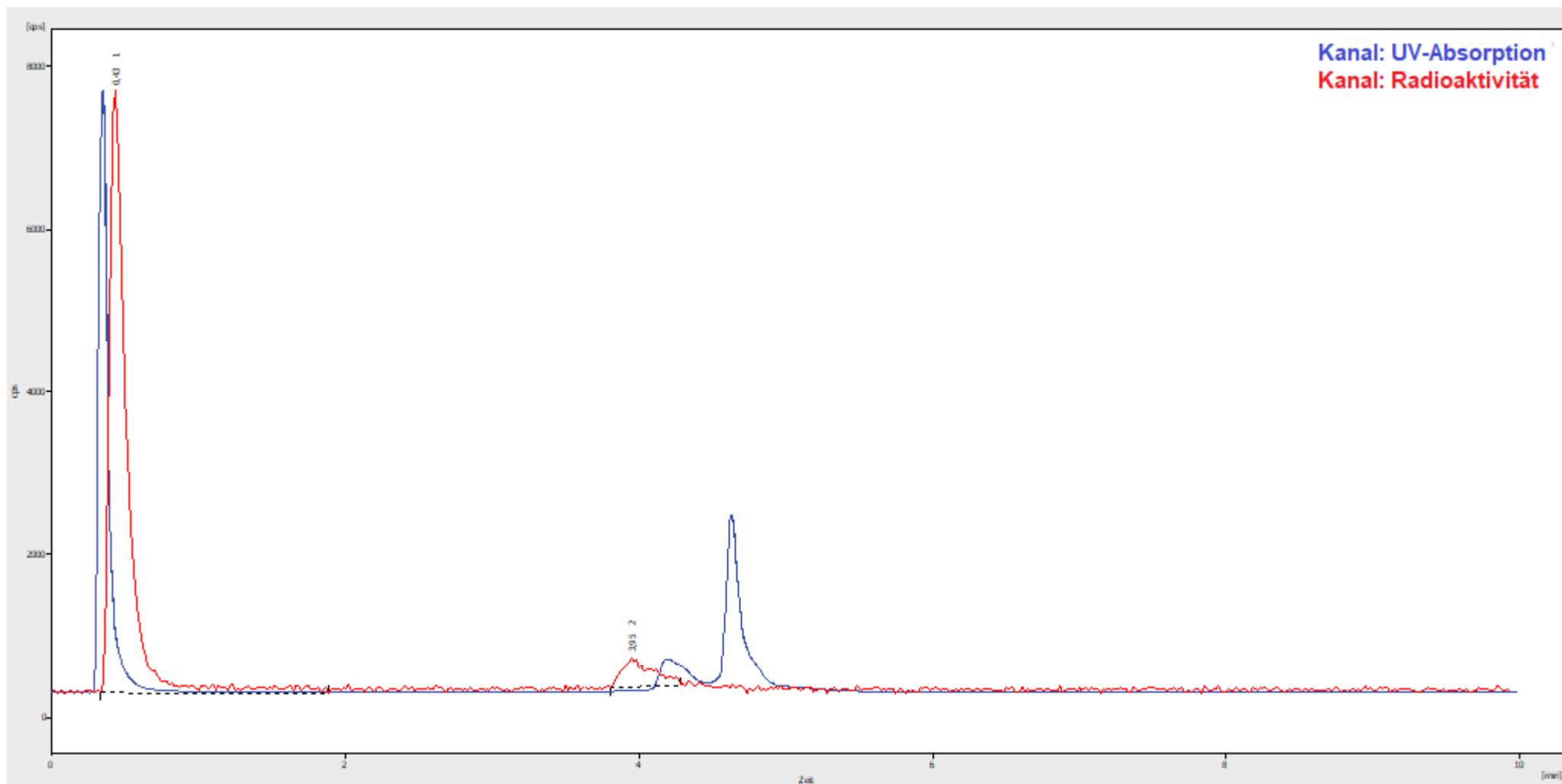


Reaktionsbedingungen: n(16)=500 nmol. RT, 20 min, RCU= 16,0%;. HPLC-Methode E

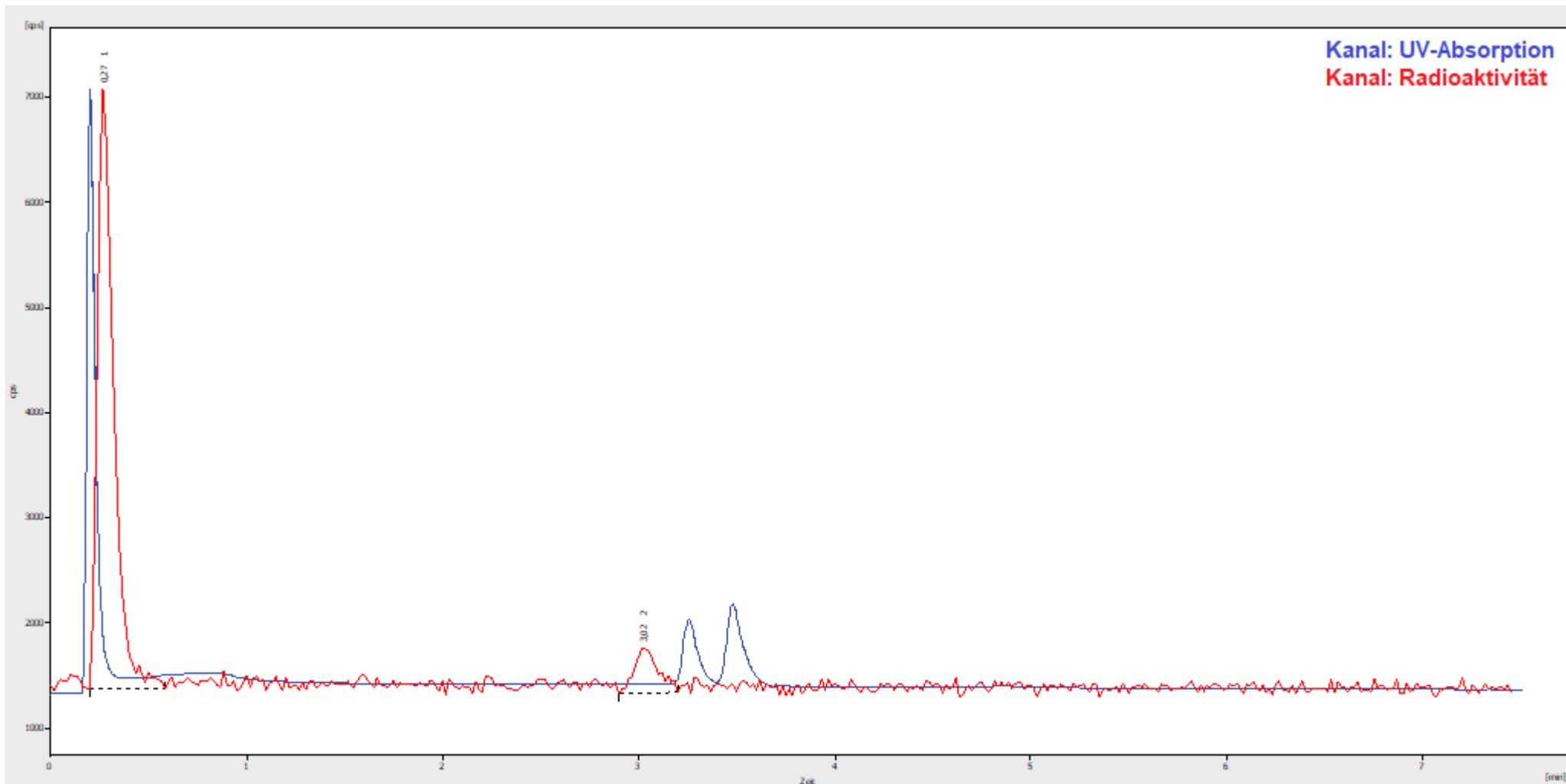


Radiomarkierungen [⁴⁵Ti]Ti(17)₂

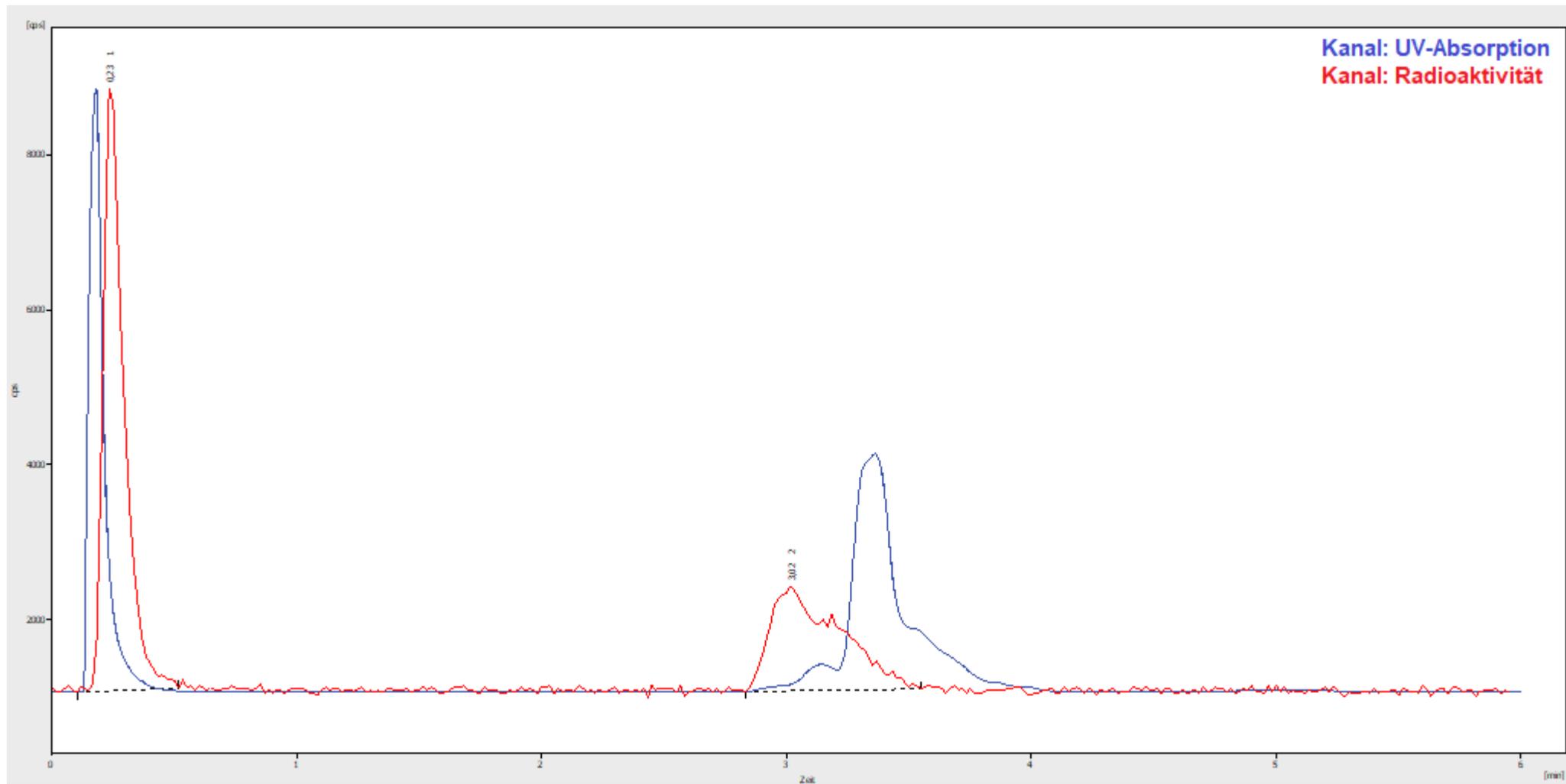
Reaktionsbedingungen: n(17)=100 nmol.; RCU= 8,5%; HPLC-Methode F.



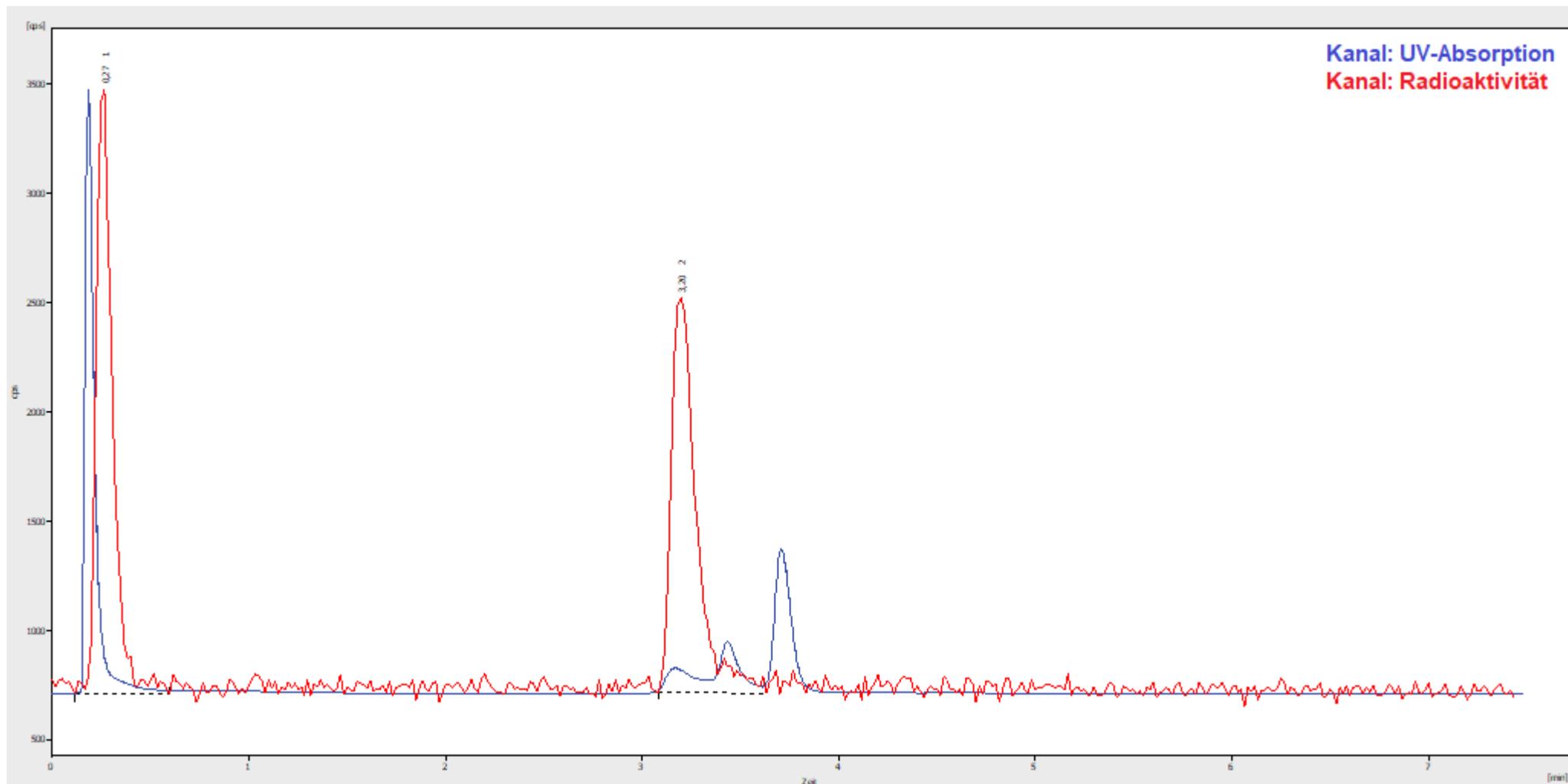
Ti(17)₂: 250 nmol.; RCU= 11,4%; HPLC-Methode G



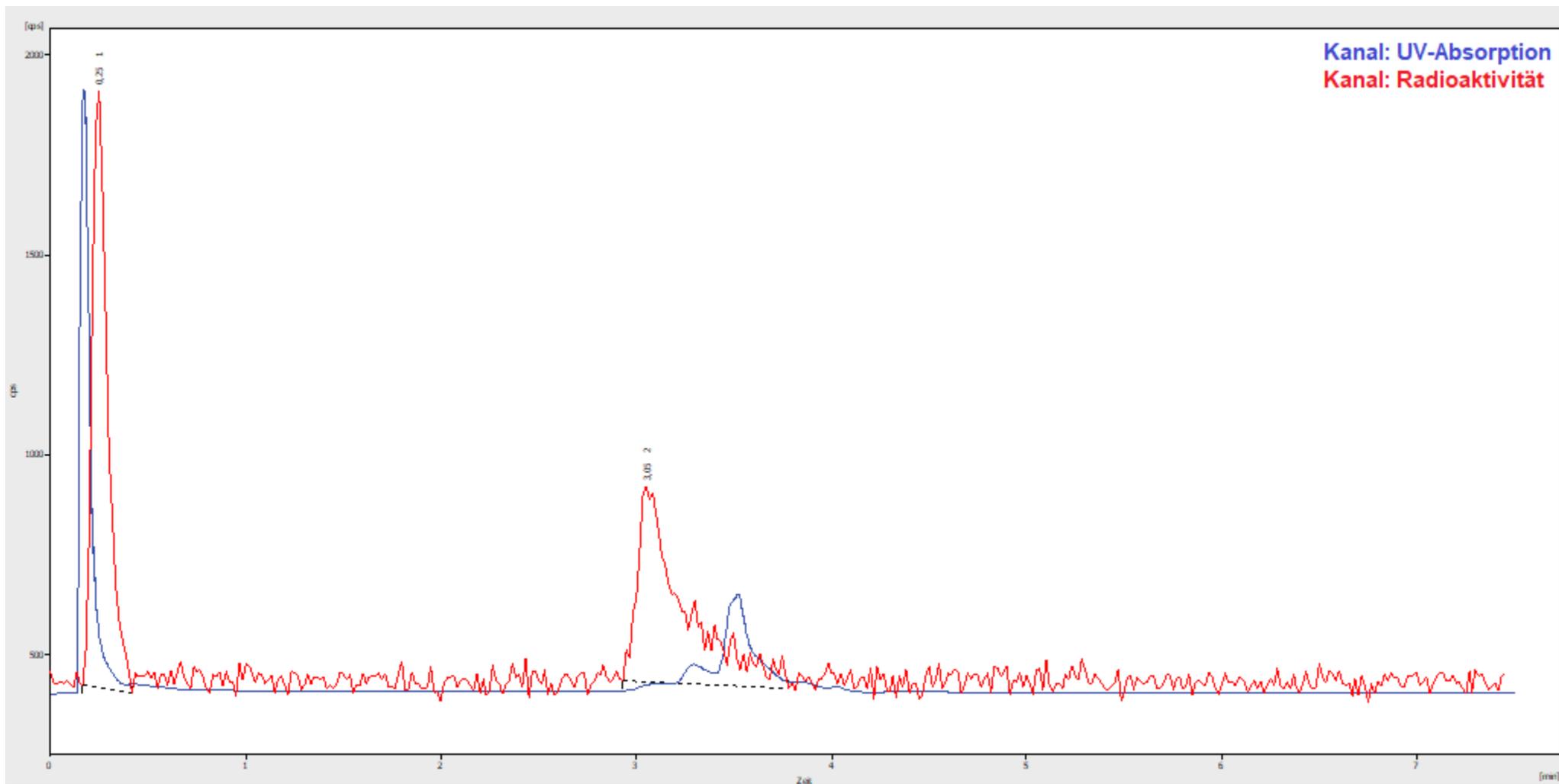
Ti(17)₂: 500 nmol.; RCU= 58,8%; HPLC-Methode G



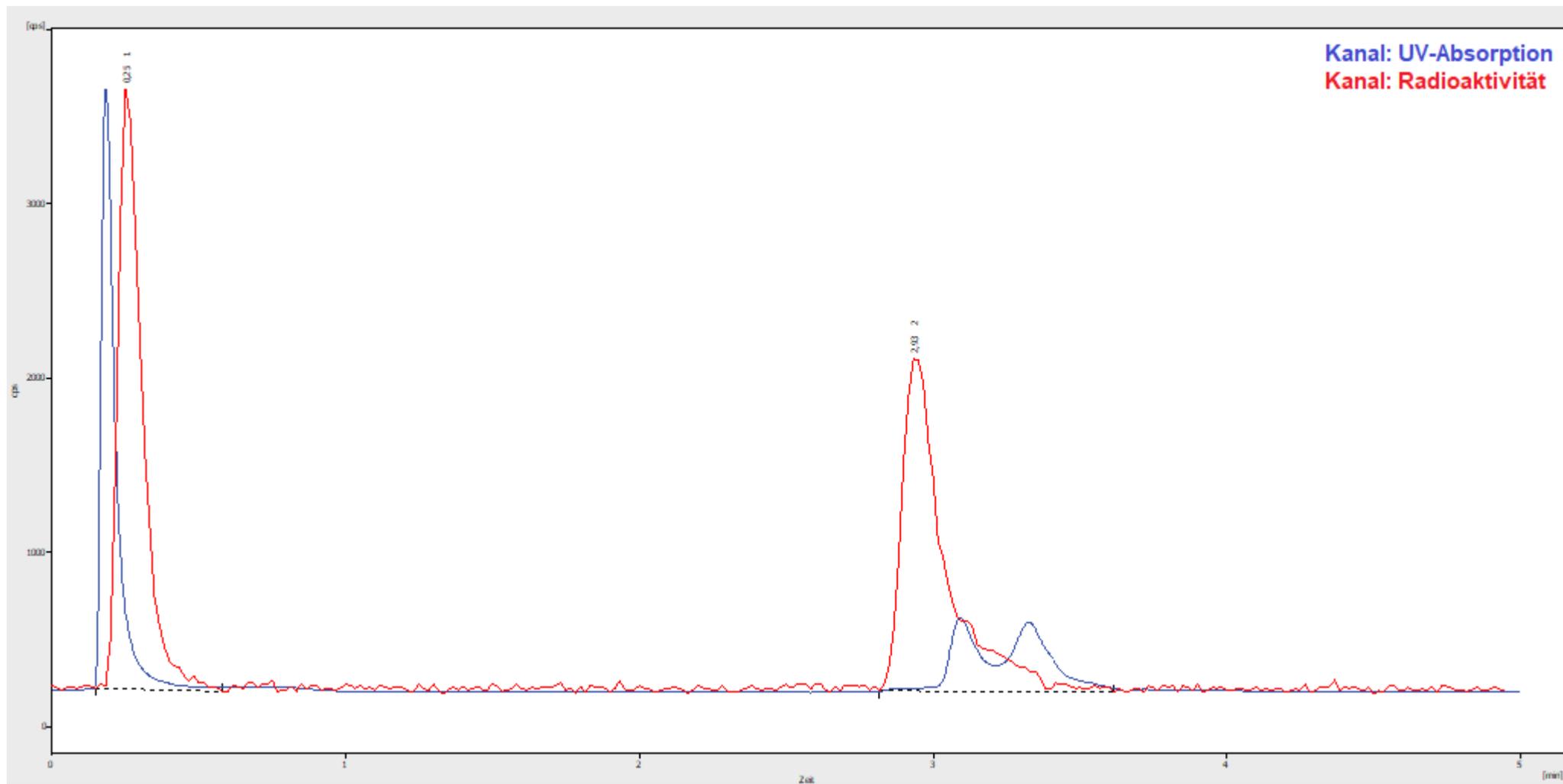
Isolierung.; RCR= 99,7%; HPLC-Methode I



Isolierung: 500 nmol.; RCR= 99,0%; HPLC-Methode E.

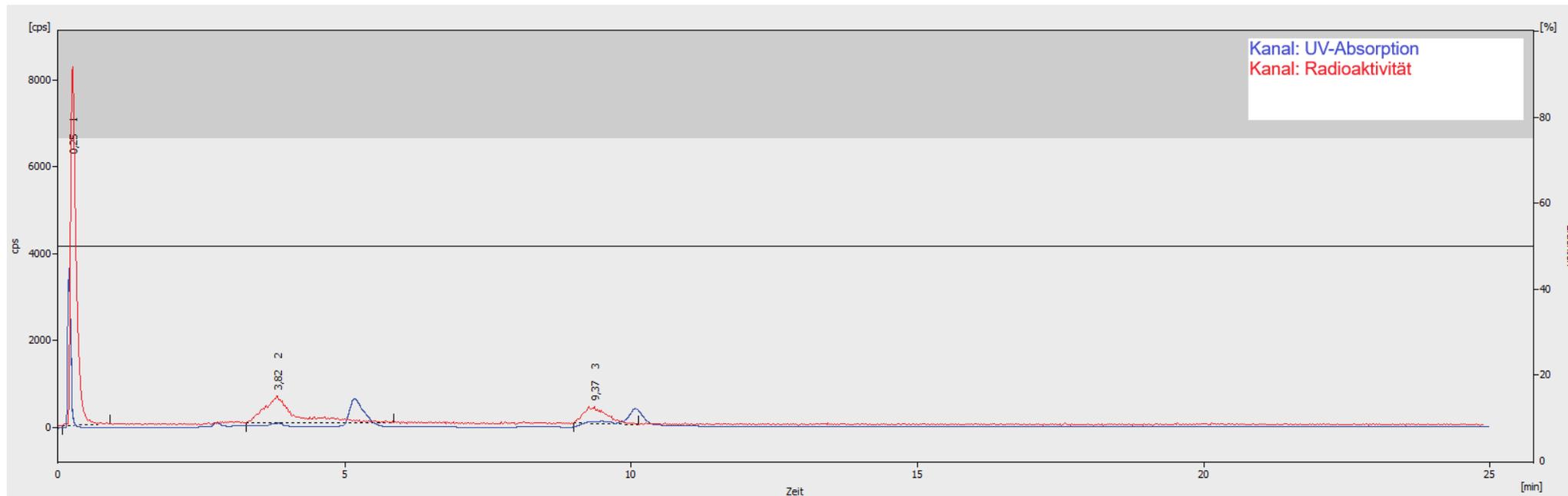


Isolierung 500 nmol.; RCU= 98,9%; HPLC-Methode E.



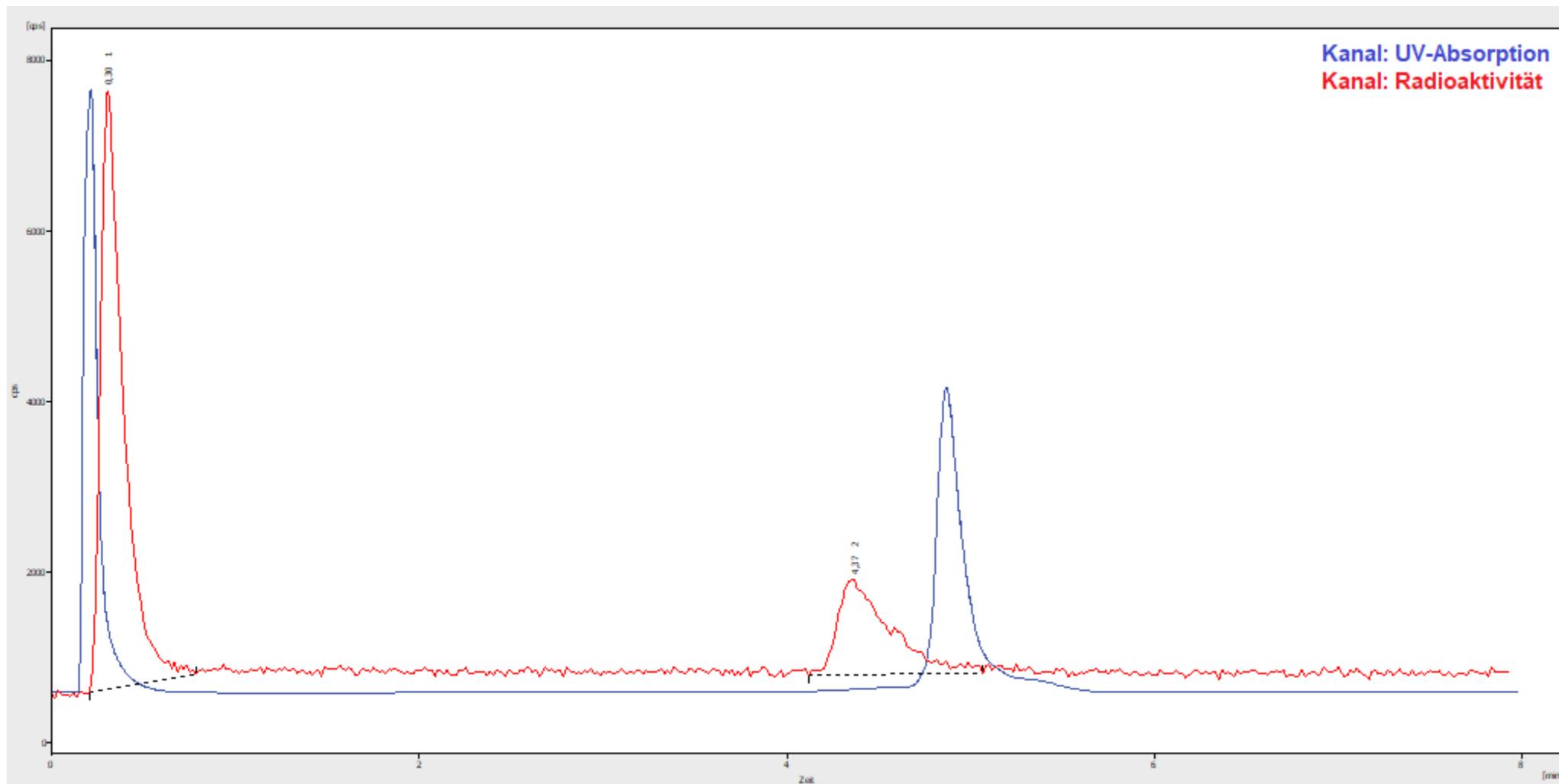
Radiomarkierungen [⁴⁵Ti]Ti(18)₂

500 nmol., RT, 25 min RCU(R_t=43,82 min)=47,1% HPLC-Methode K:



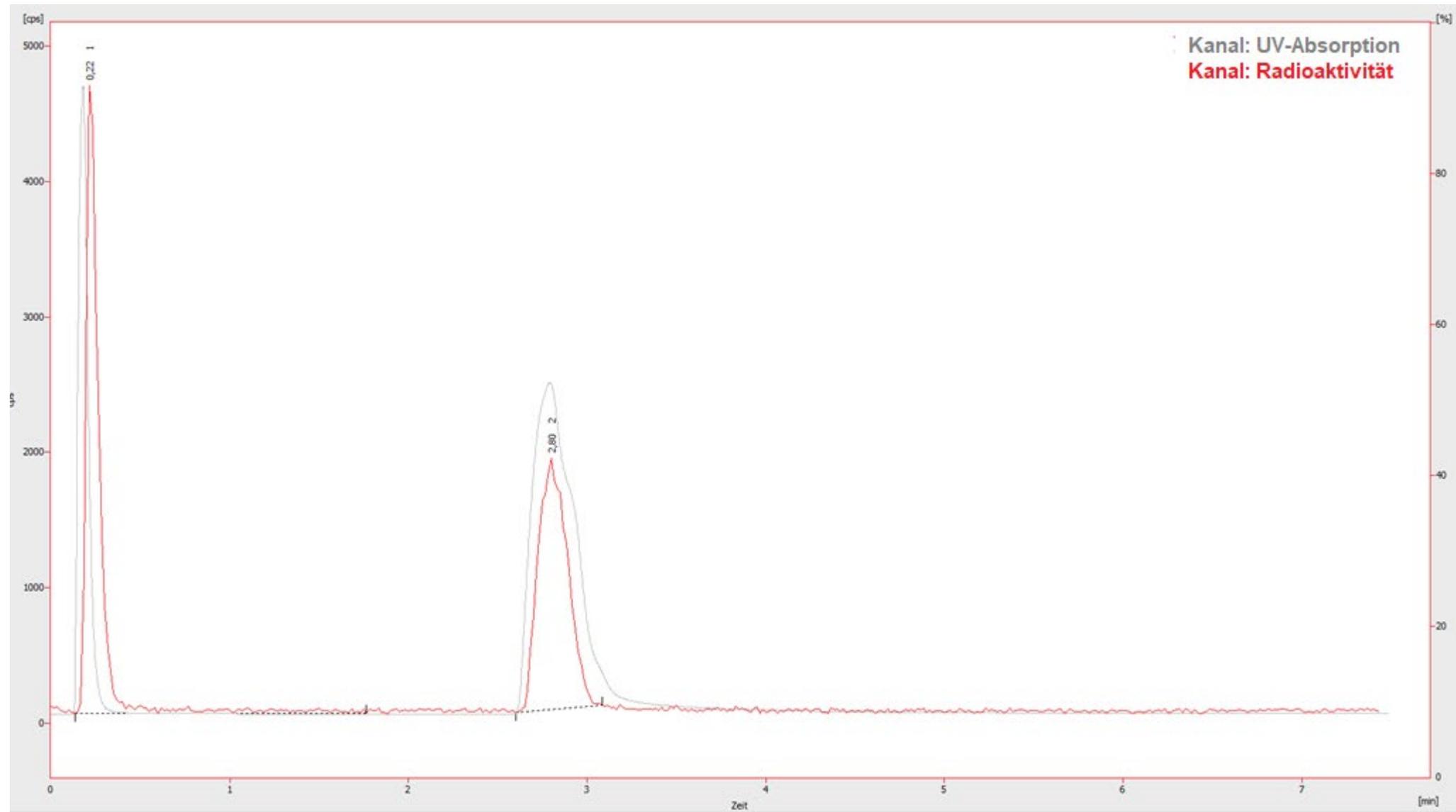
Radiomarkierung [⁴⁵Ti]Ti(19)₂

Reaktionsbedingungen: n(19)=500 nmol. RT, 20 min; RCU= 37,0%; HPLC-Methode J.

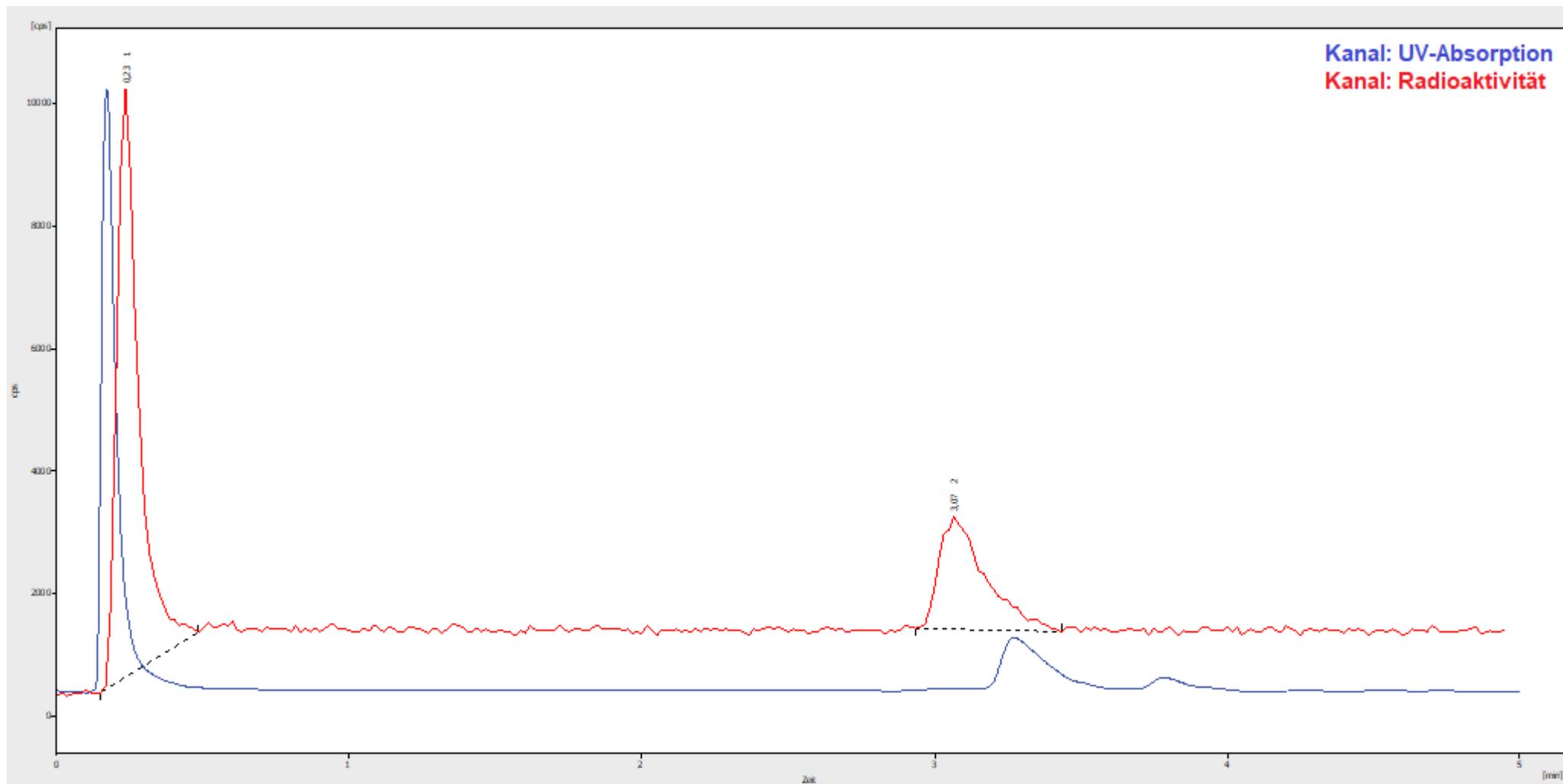


Radiomarkierungen [⁴⁵Ti]Ti(29)

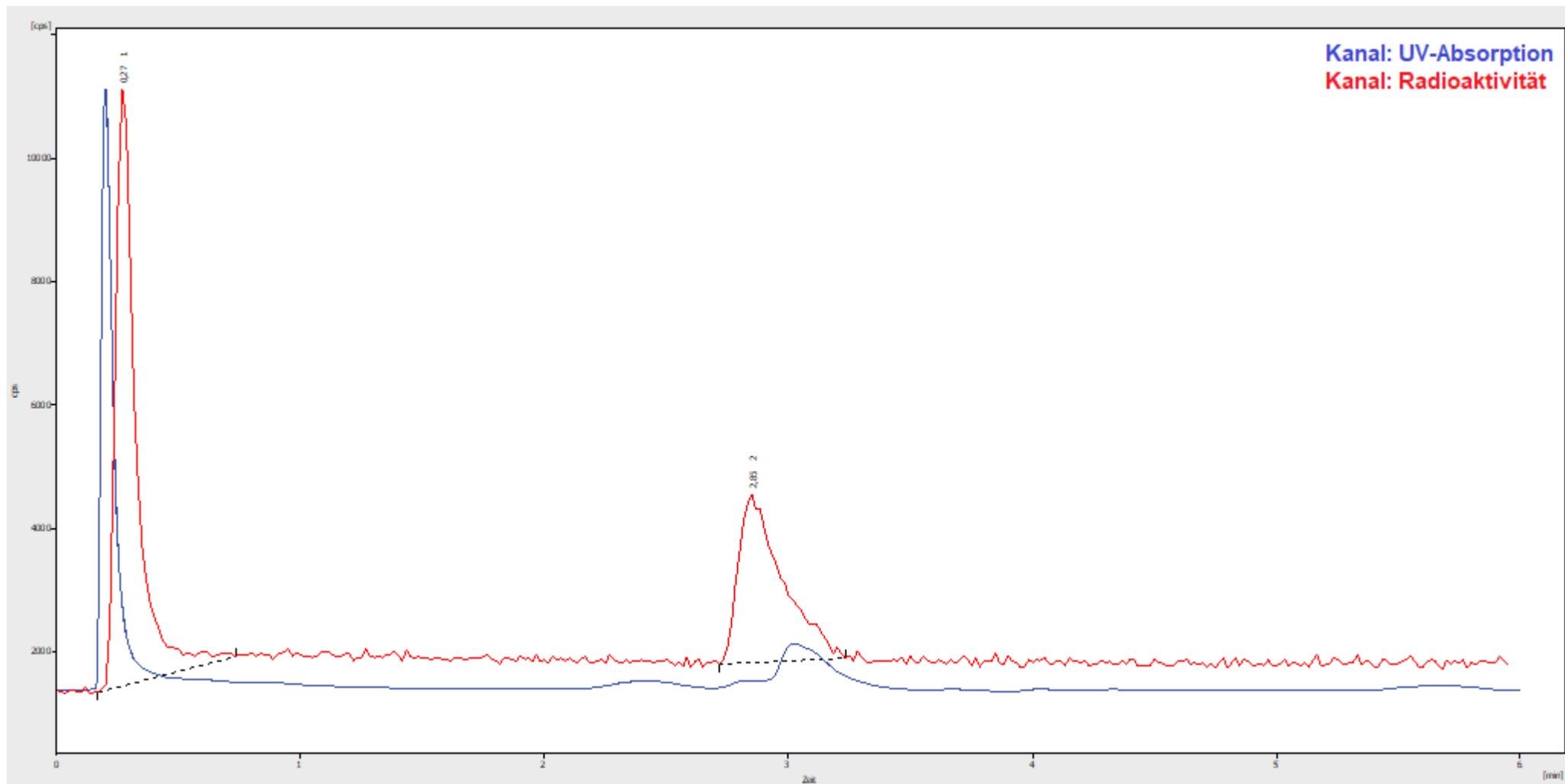
Koinjizierte Referenzverbindung Ti(29). HPLC-Methode K.



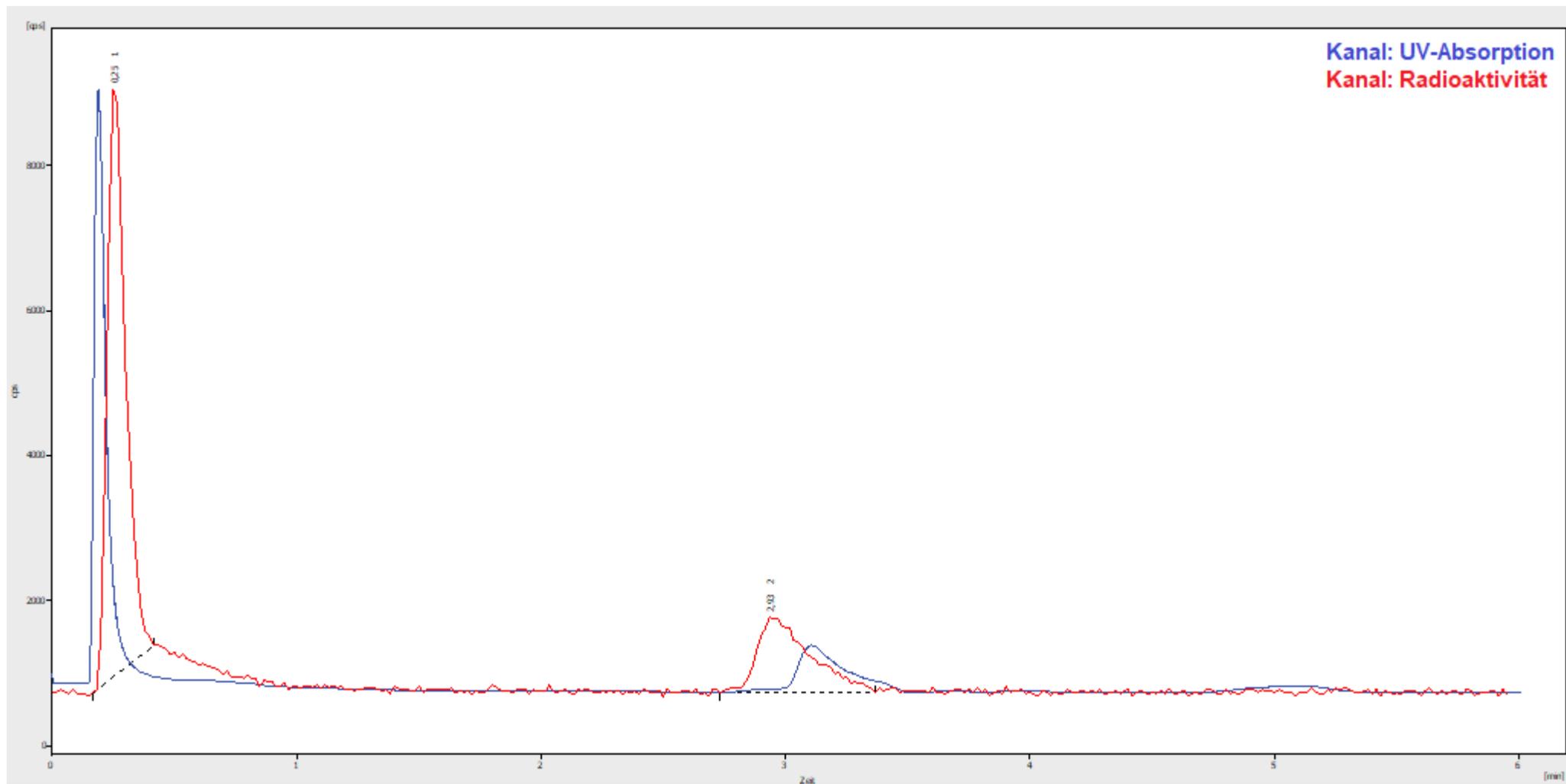
Reaktionsbedingungen: 10 nmol.; RCU= 39,7%; HPLC-Methode K



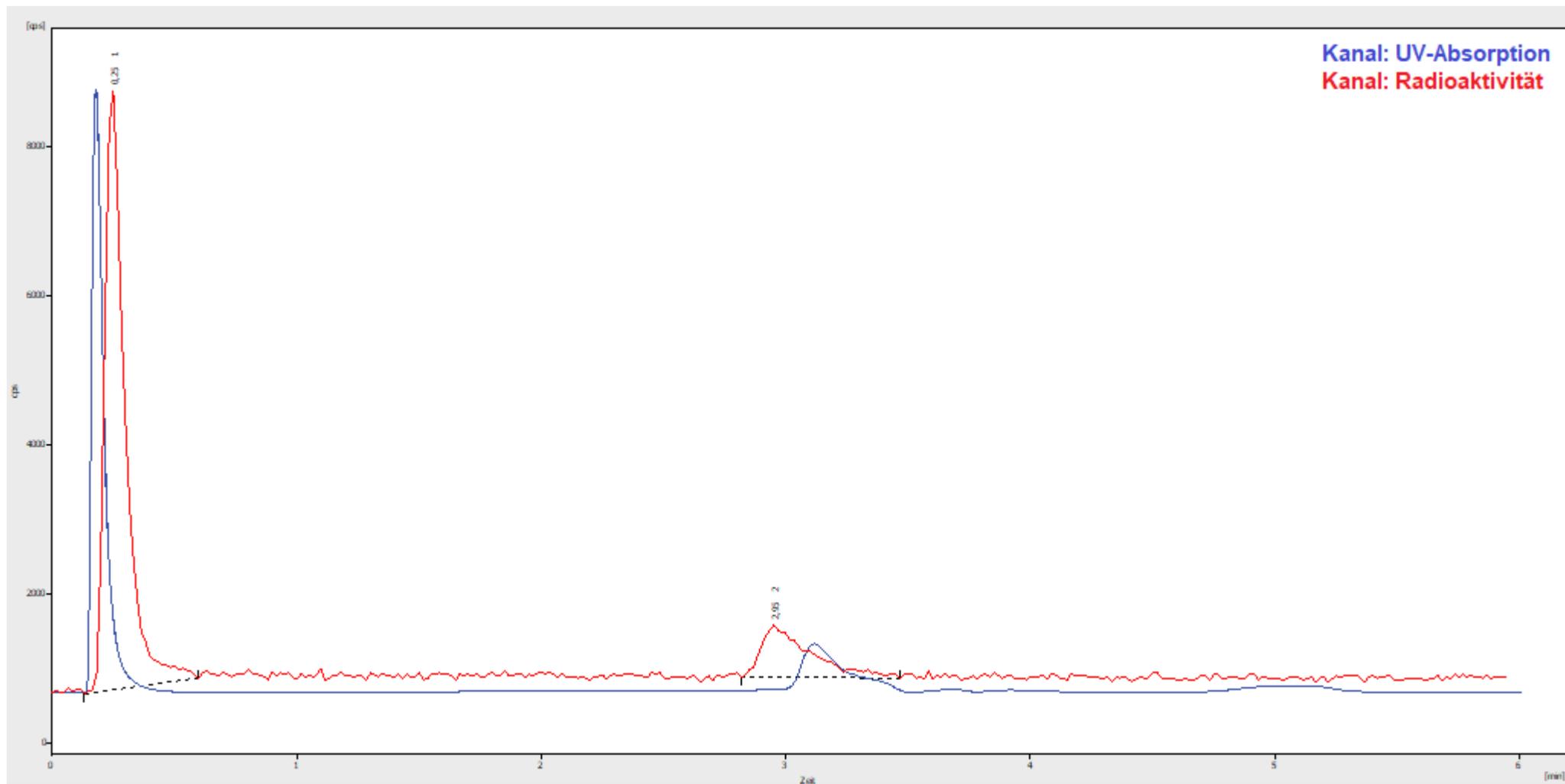
Ti(29): 10 nmol.; RCU= 59,5%; HPLC-Methode G



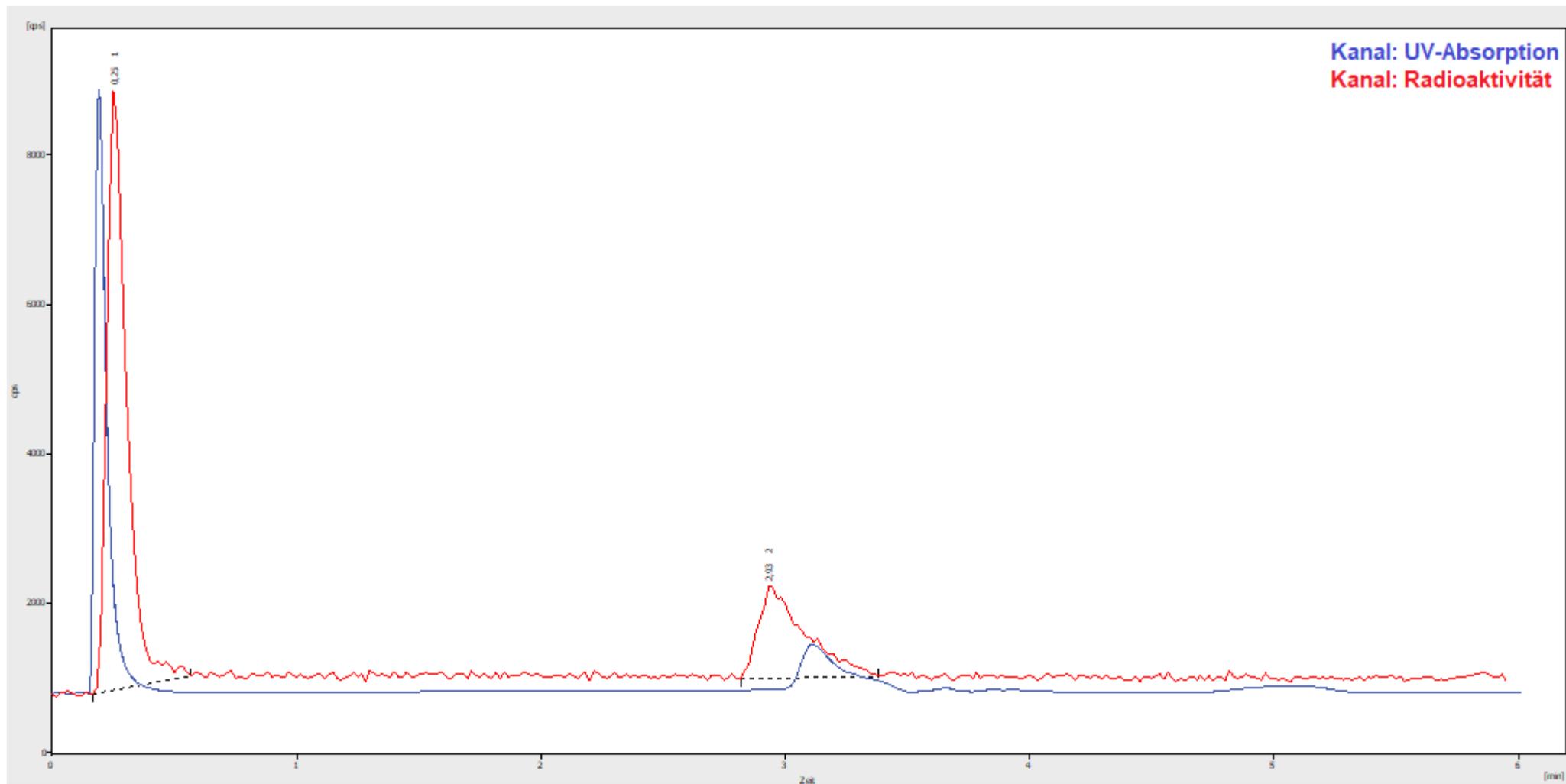
Ti(29): 10 nmol.; RCU= 38,1%; HPLC-Methode G



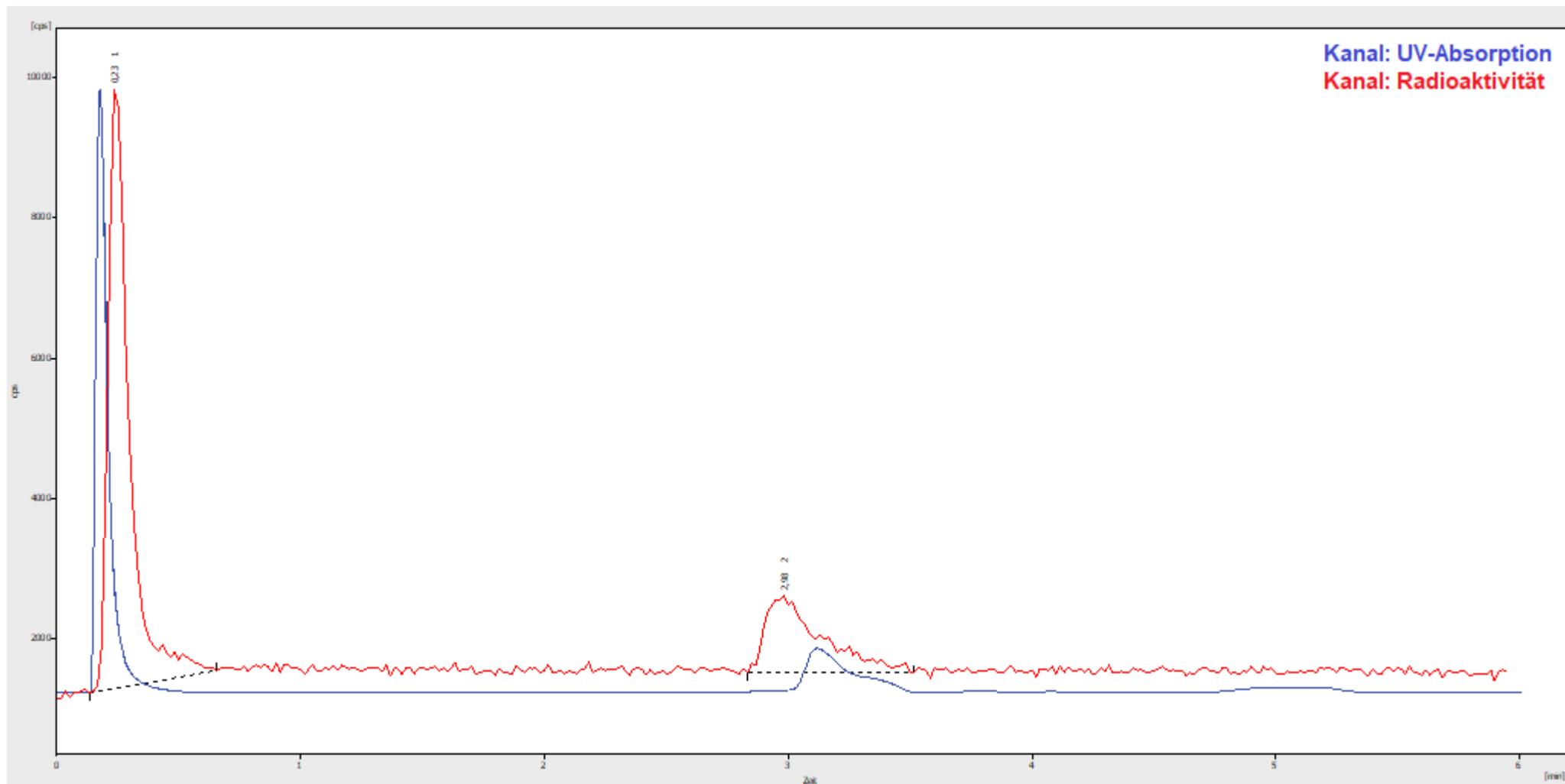
Ti(29): 5 nmol.; RCU= 21,0%; HPLC-Methode G.



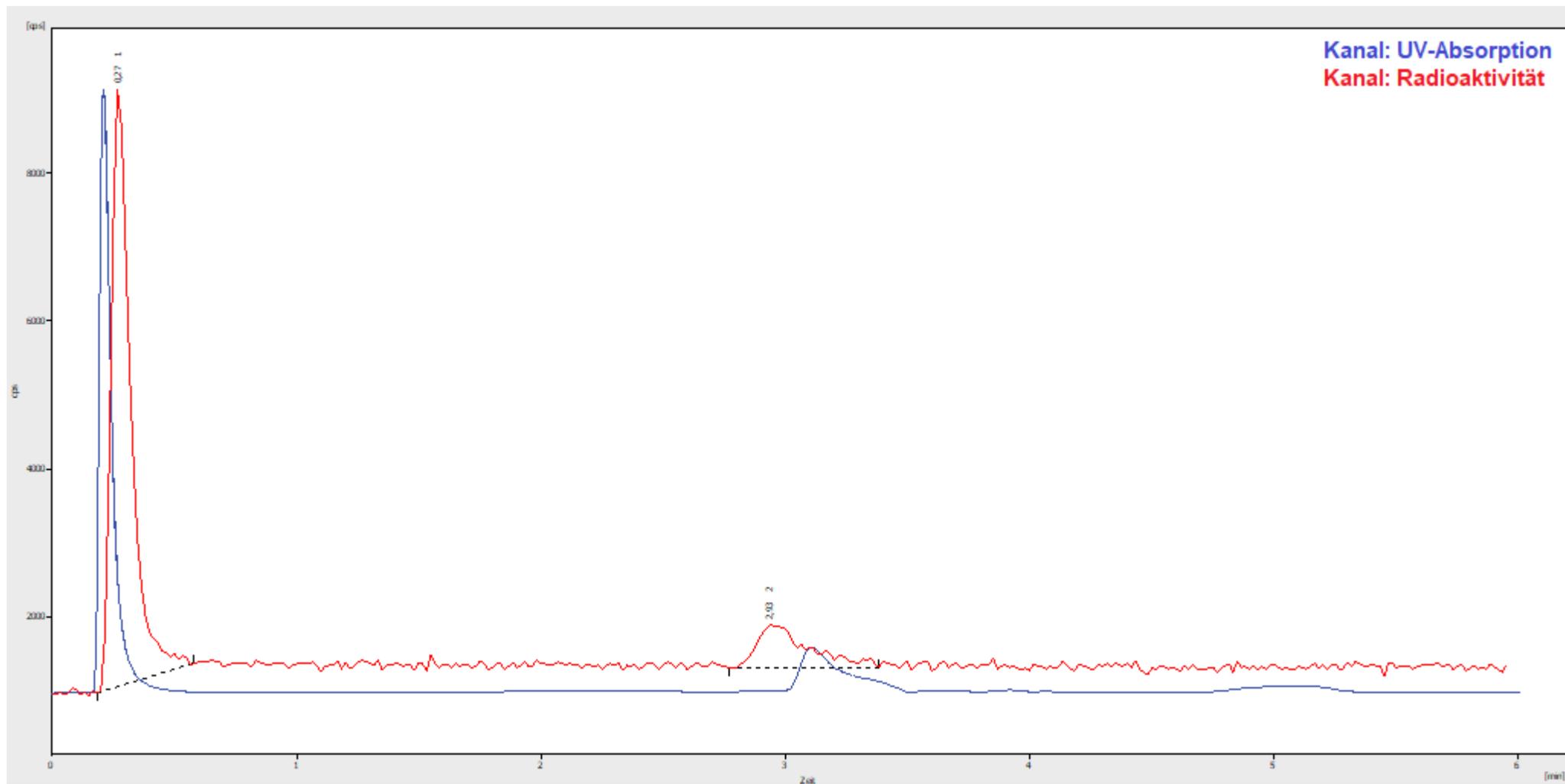
Ti(29): 5 nmol.; RCU= 36,6%; HPLC-Methode G.



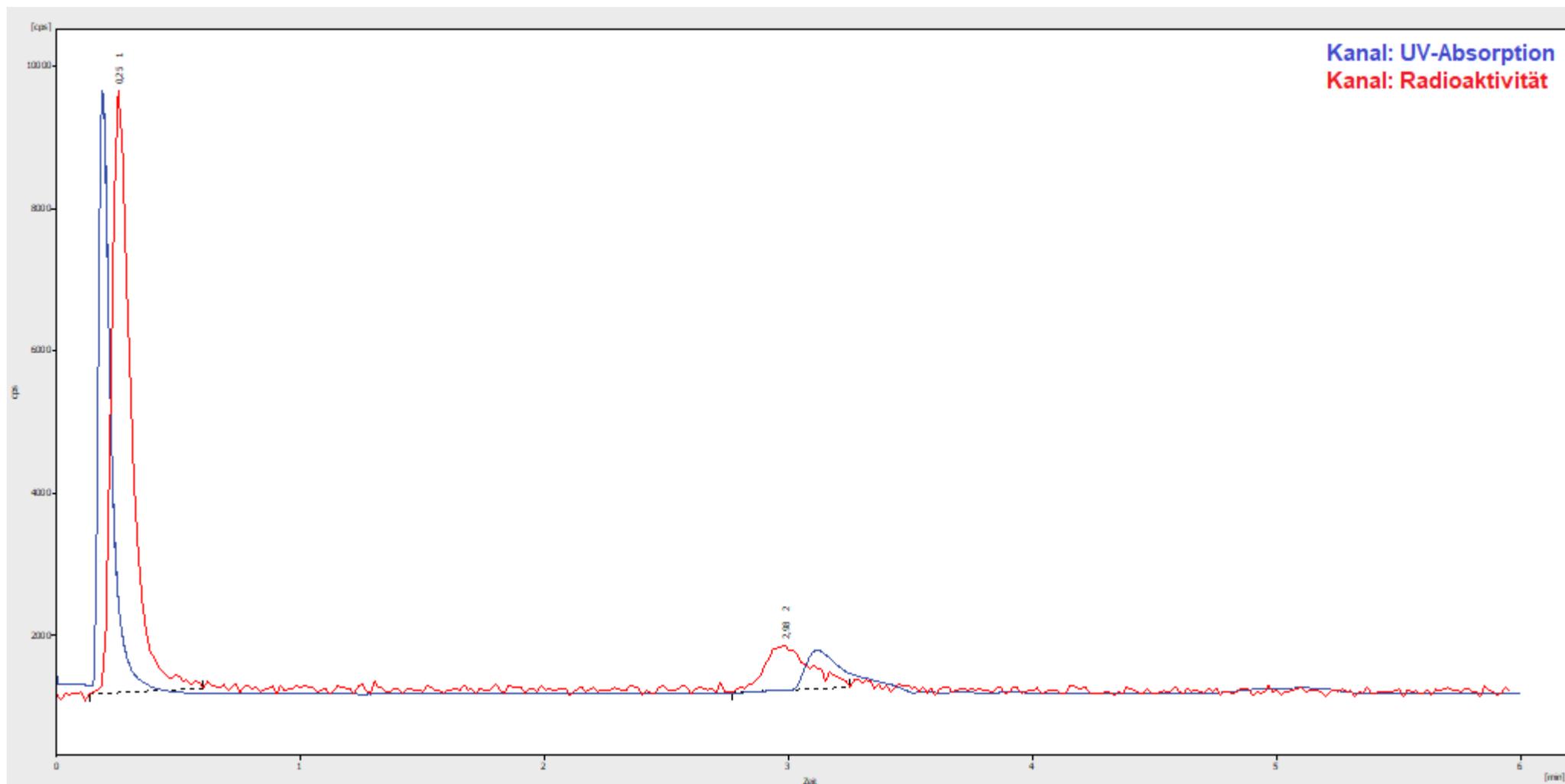
Ti(29): 5 nmol.; RCU= 34,4%; HPLC-Methode G.



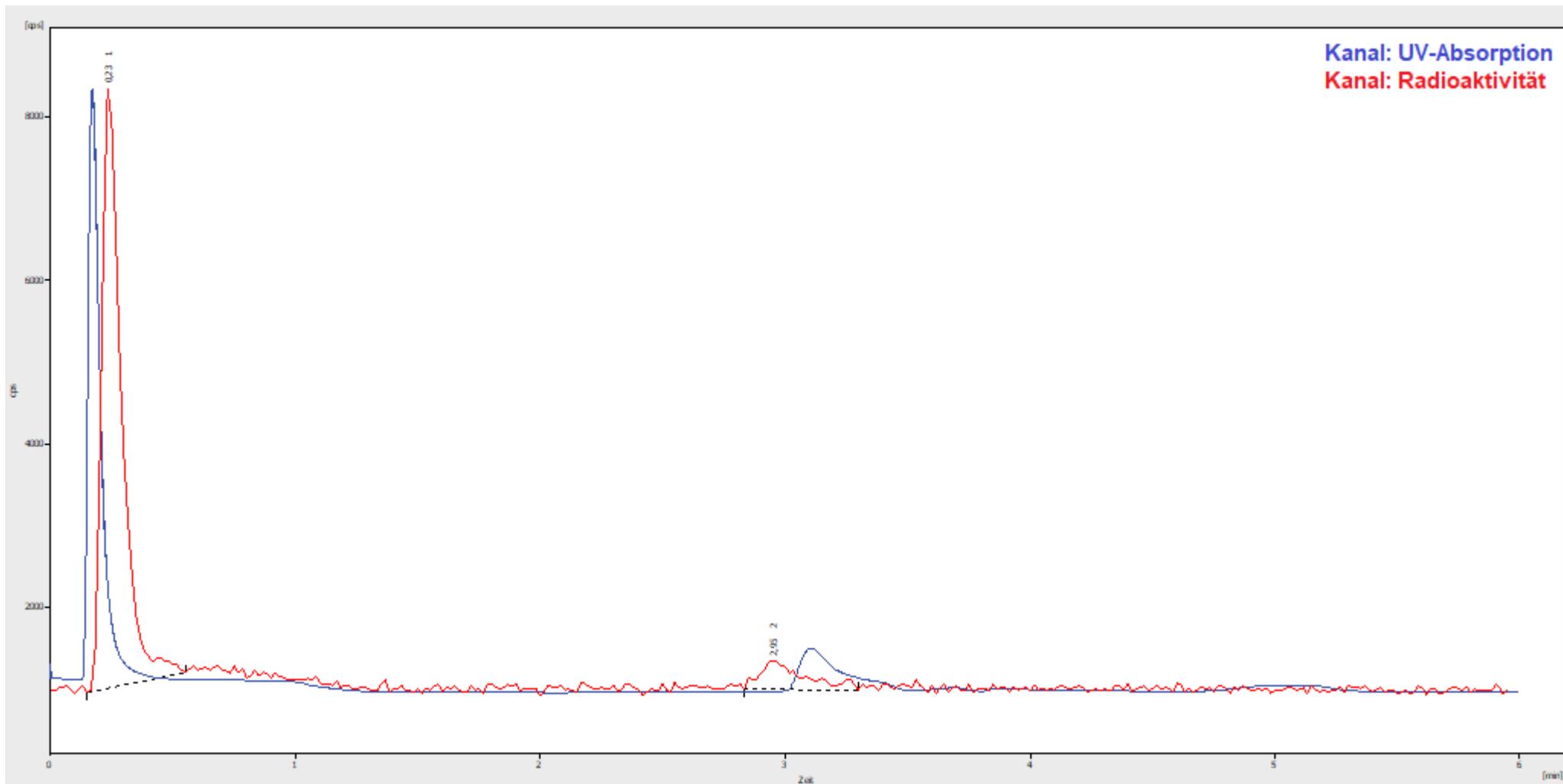
Ti(29): 1 nmol.; RCU= 19,3%; HPLC-Methode G.



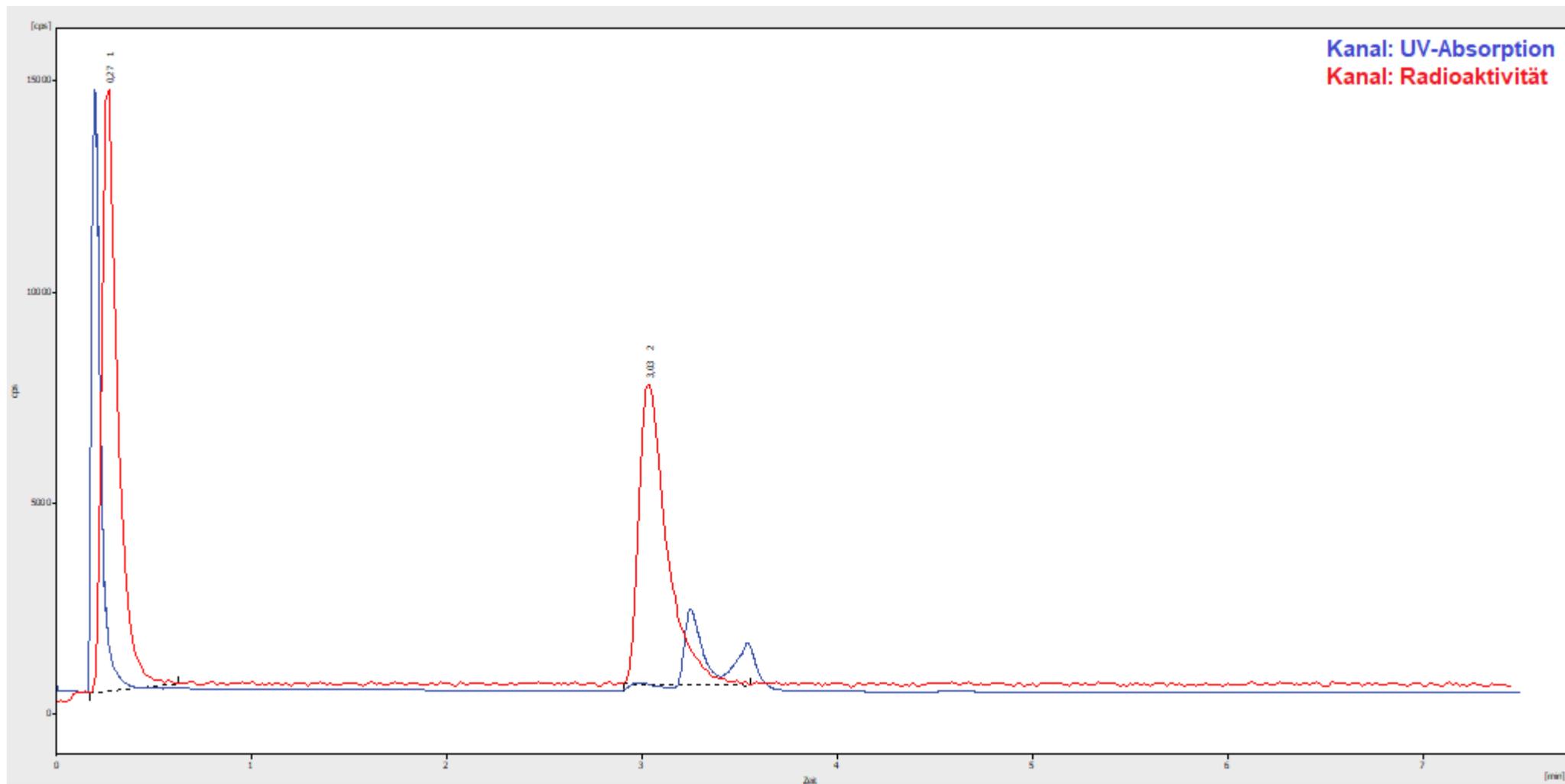
Ti(29): 1 nmol.; RCU= 17,8%; HPLC-Methode G.



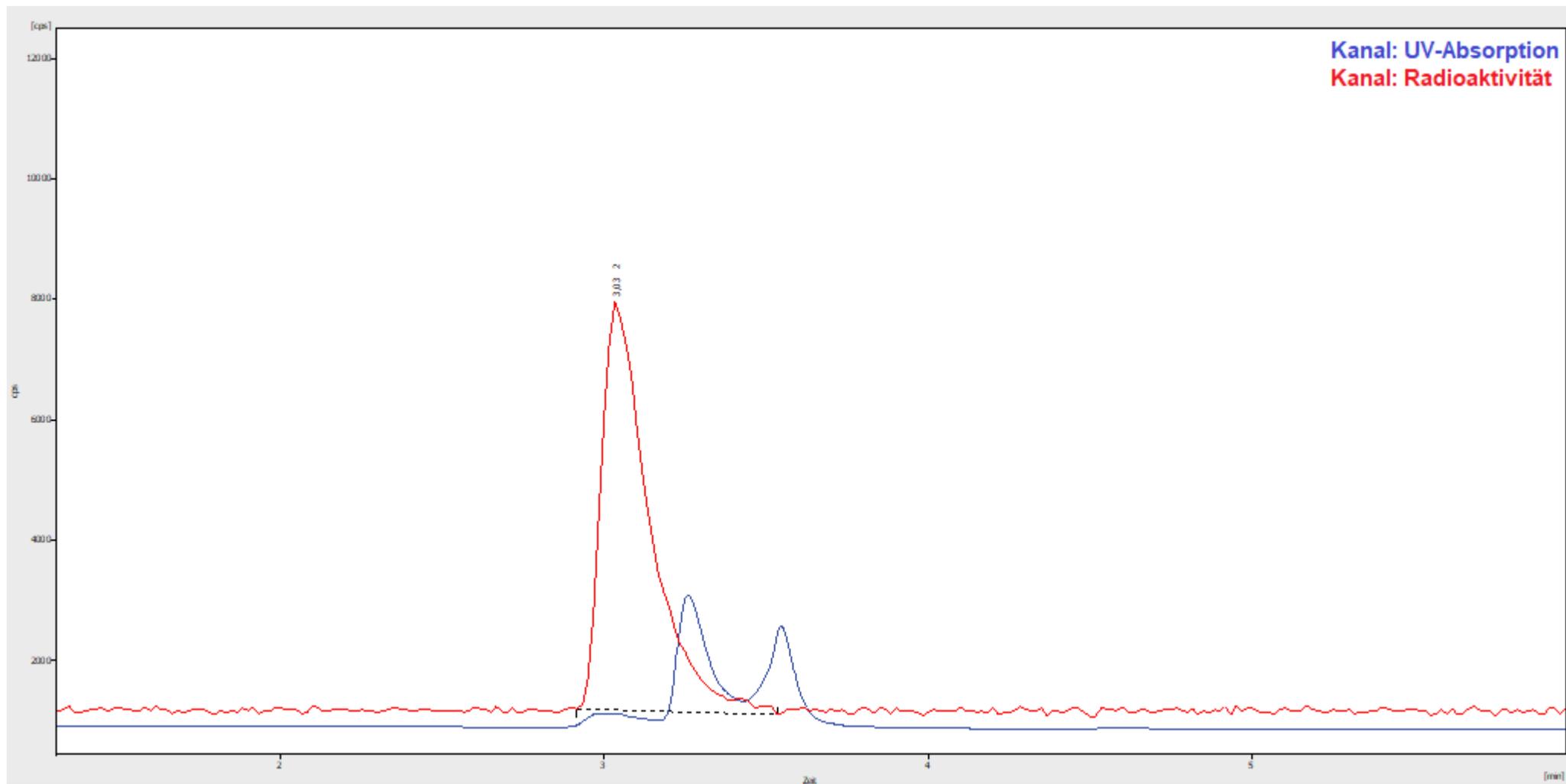
Ti(29): 1 nmol.; RCU= 10,8%; HPLC-Methode G



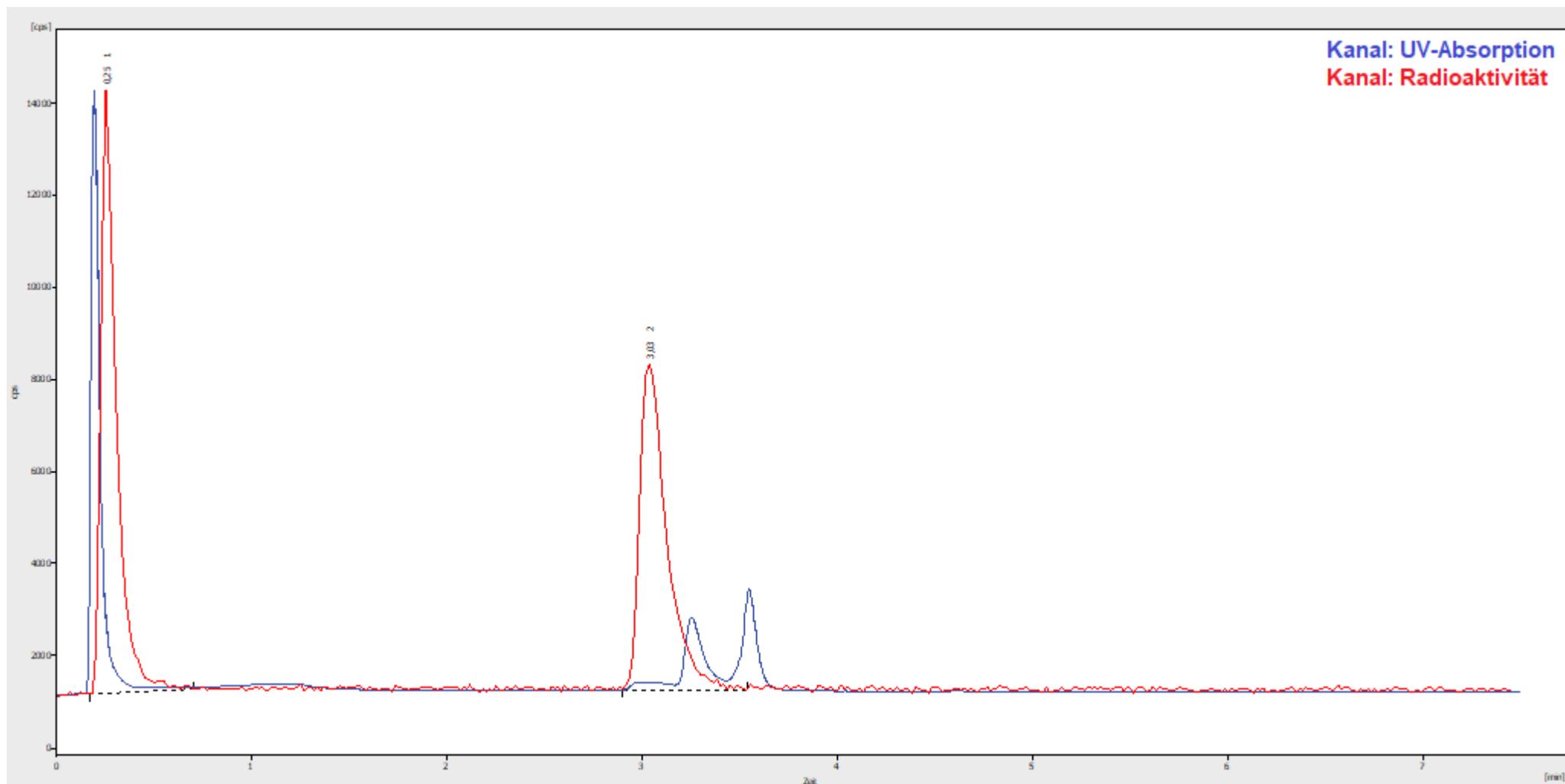
Ti(29): 25 nmol.; RCU= 89,7%; HPLC-Methode K.



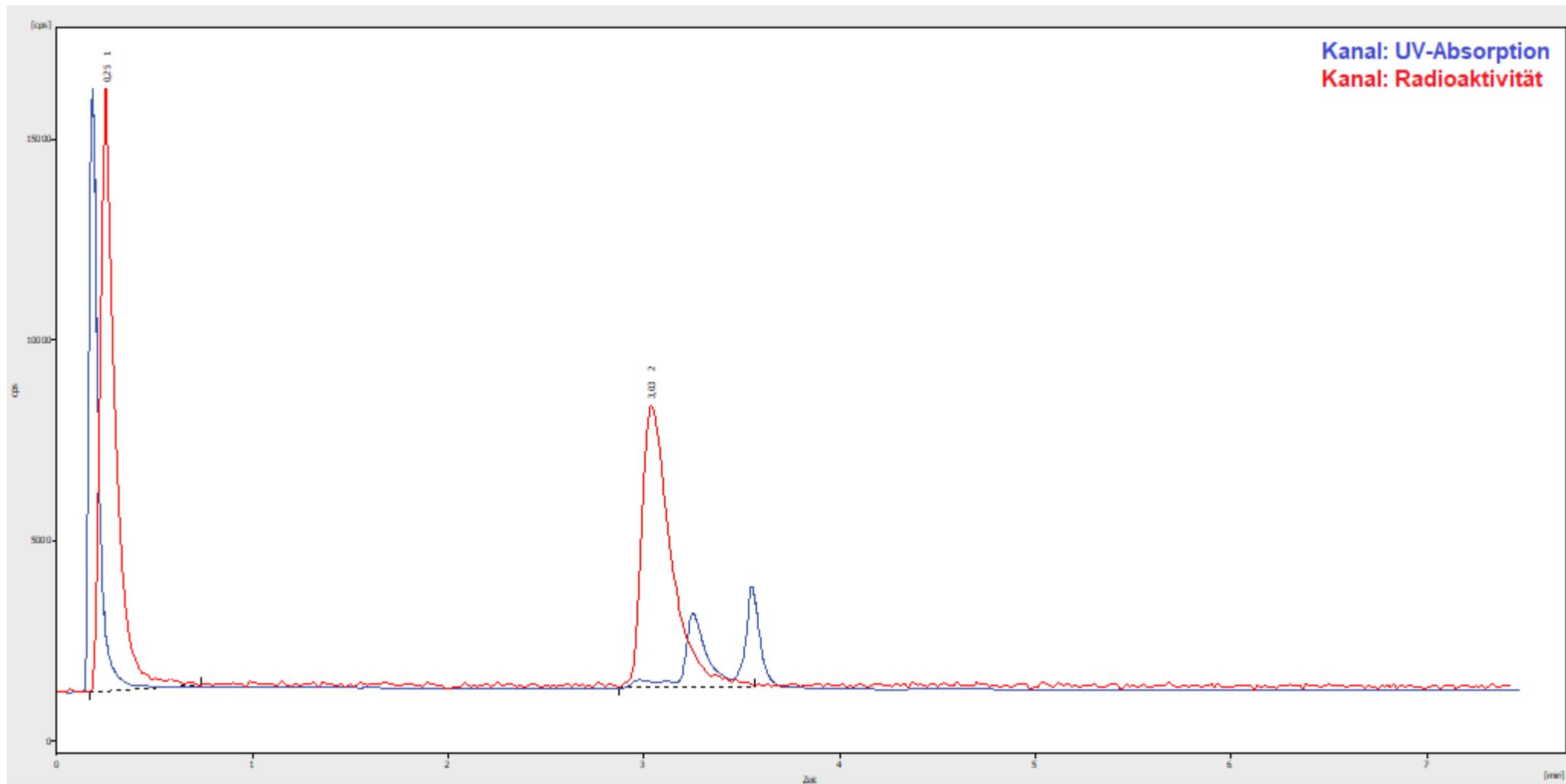
Ti(29): 25 nmol.; RCU= 86,3%; HPLC-Methode K.



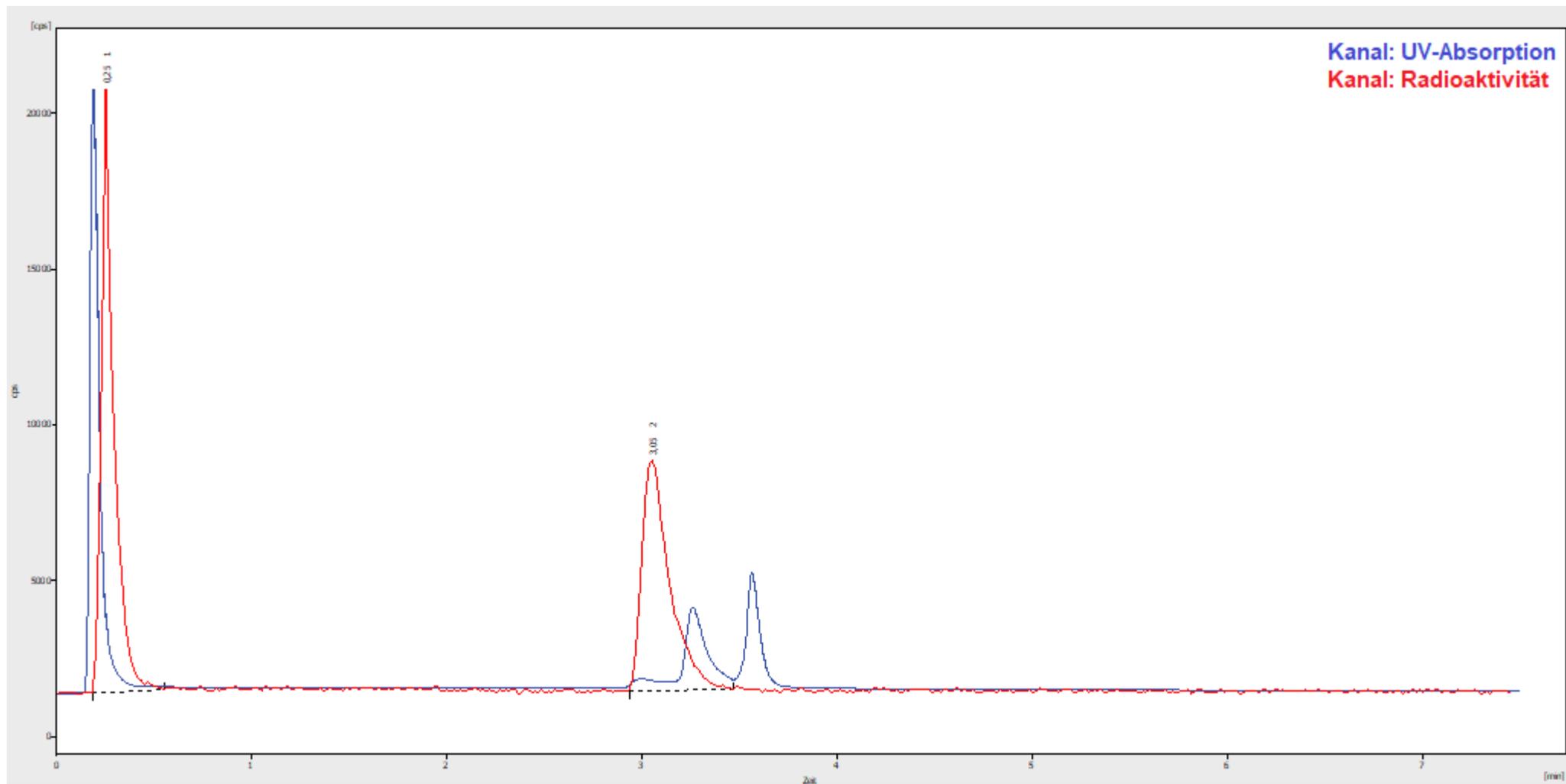
Ti(29): 50 nmol.; RCU= 97,1%; HPLC-Methode Luna K.



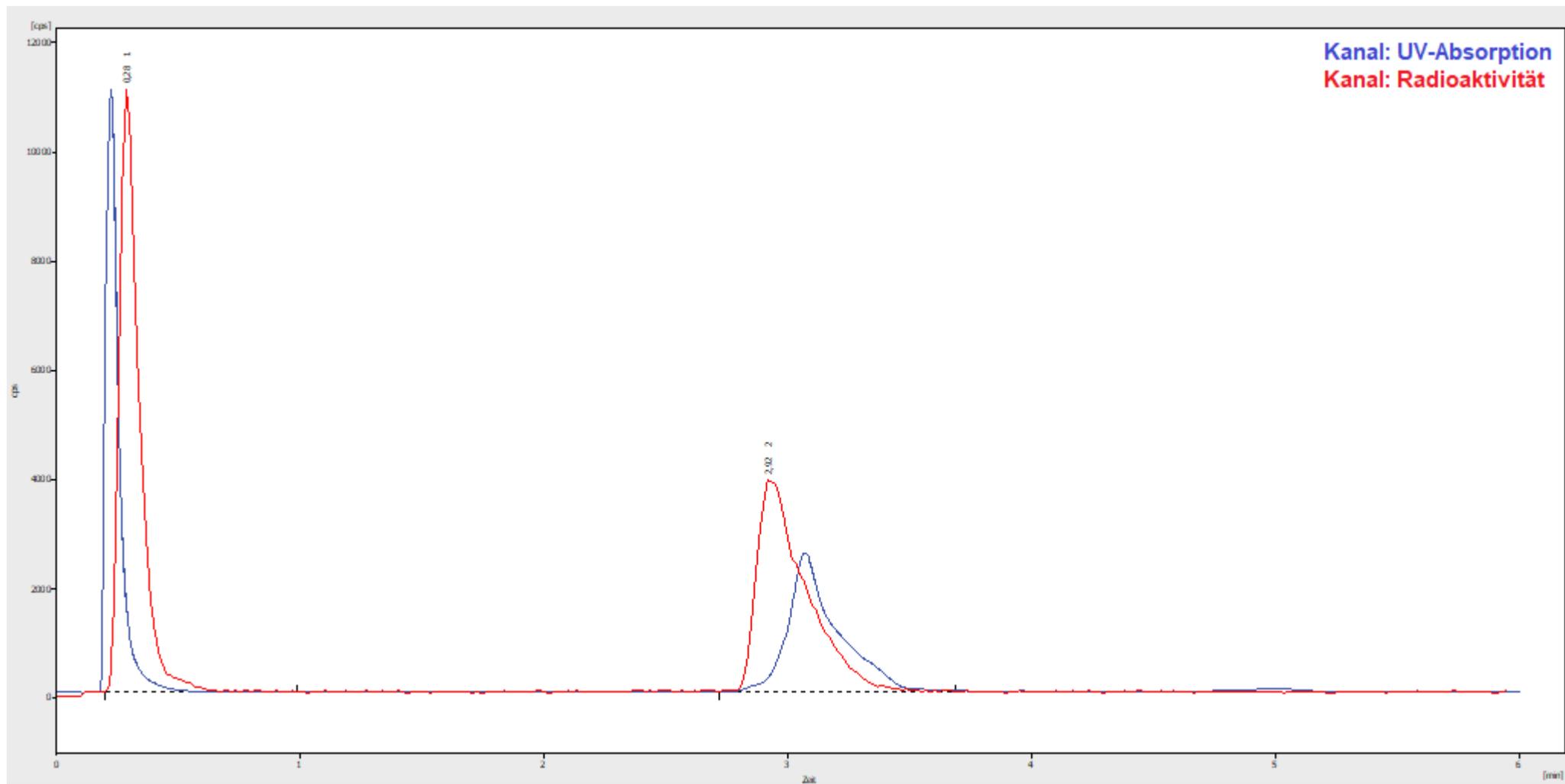
Ti(29): 50 nmol.; RCU= 92,9%; HPLC-Methode K.



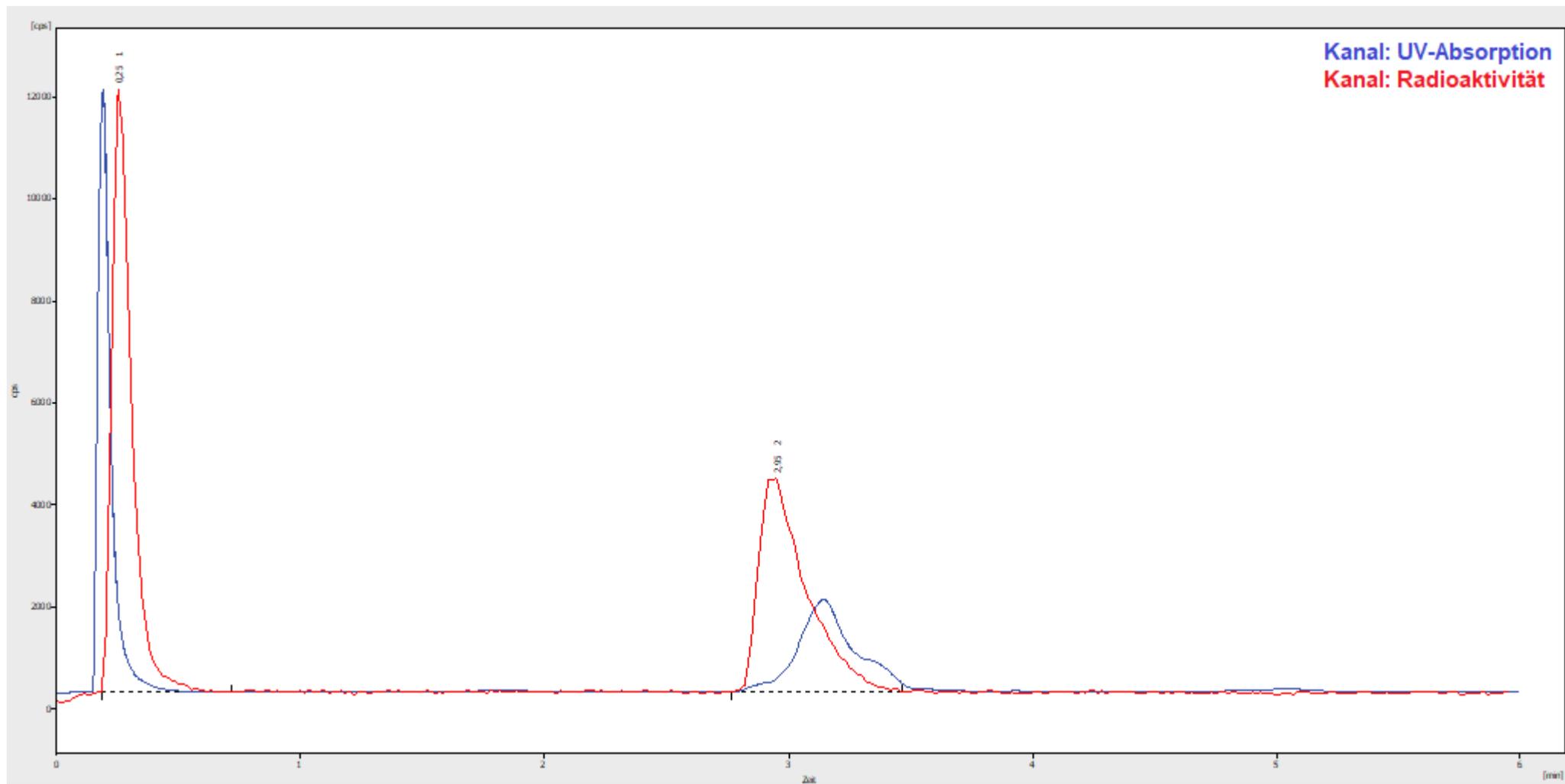
Ti(29): 50 nmol.; RCU= 88,6%; HPLC-Methode K.



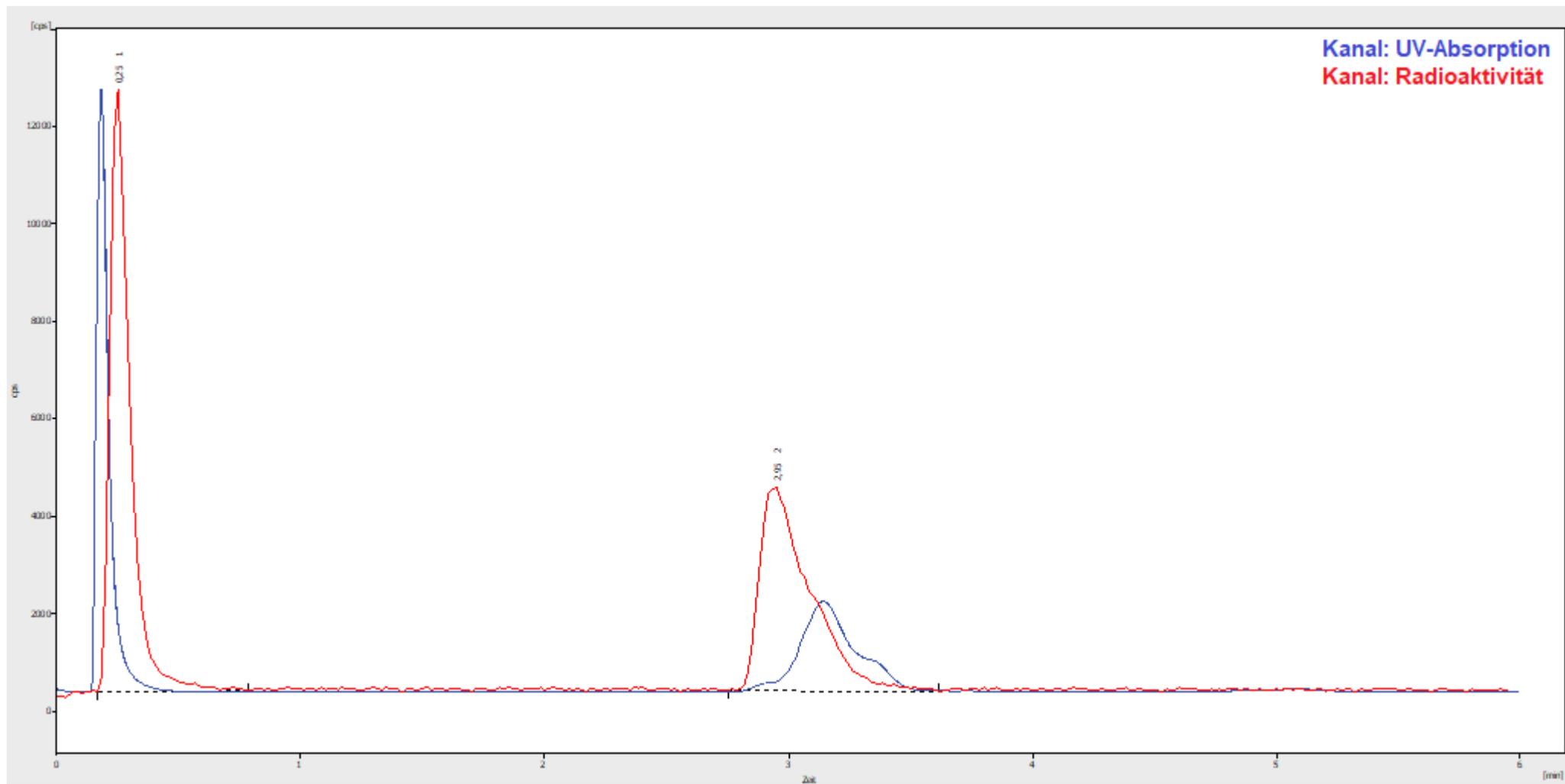
Ti(29): 100 nmol.; RCU= 85,5%; HPLC-Methode G.



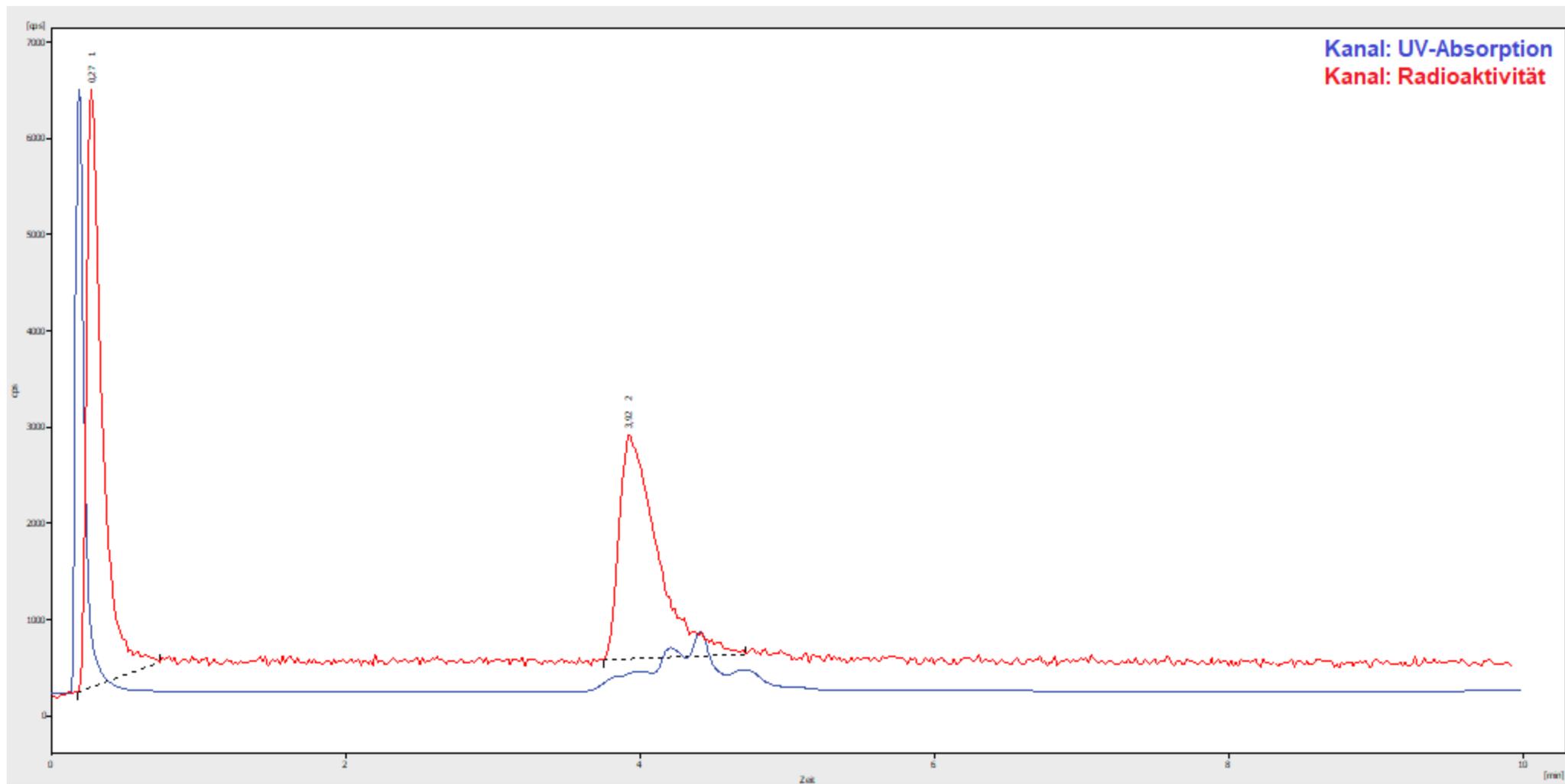
Ti(29): 100 nmol.; RCU= 87,4%; HPLC-Methode G.



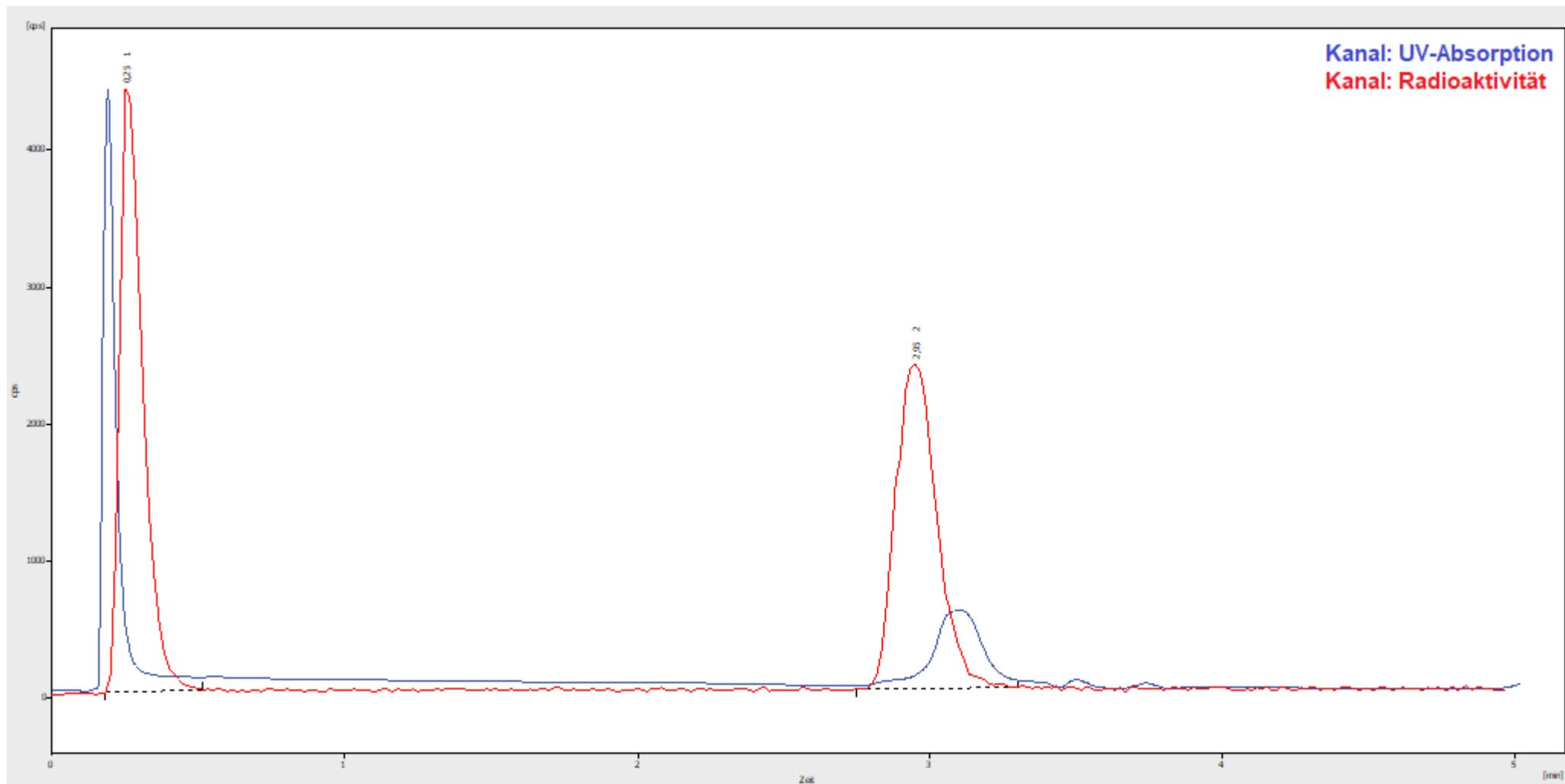
Ti(29): 100 nmol.; RCU= 84,9%; HPLC-Methode G.



Ti(29): 100 nmol.; RCU= 90,5%; HPLC-Methode H.

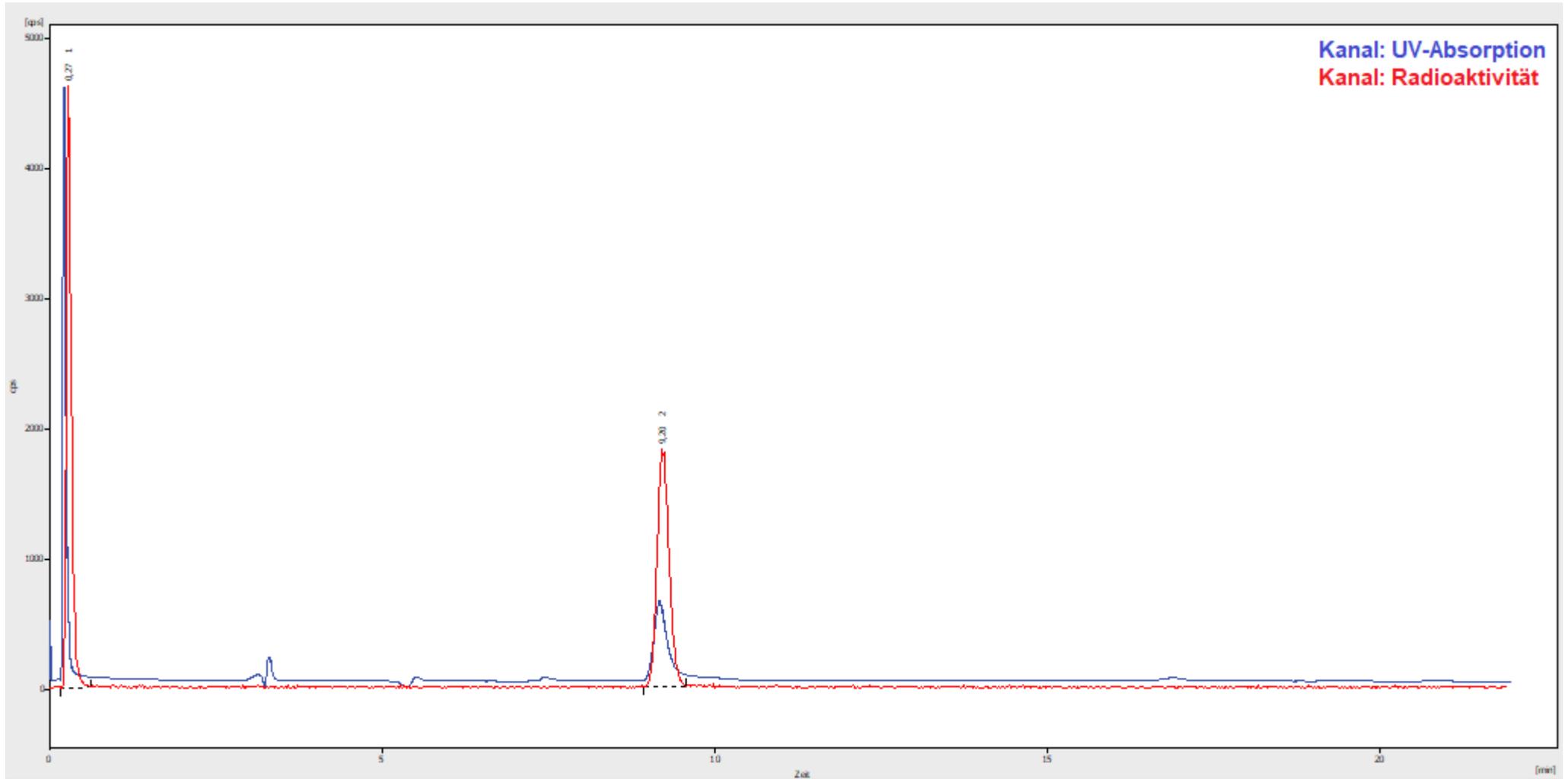


Ti(29): 100 nmol.; RCU= 95,8%; HPLC-Methode H.

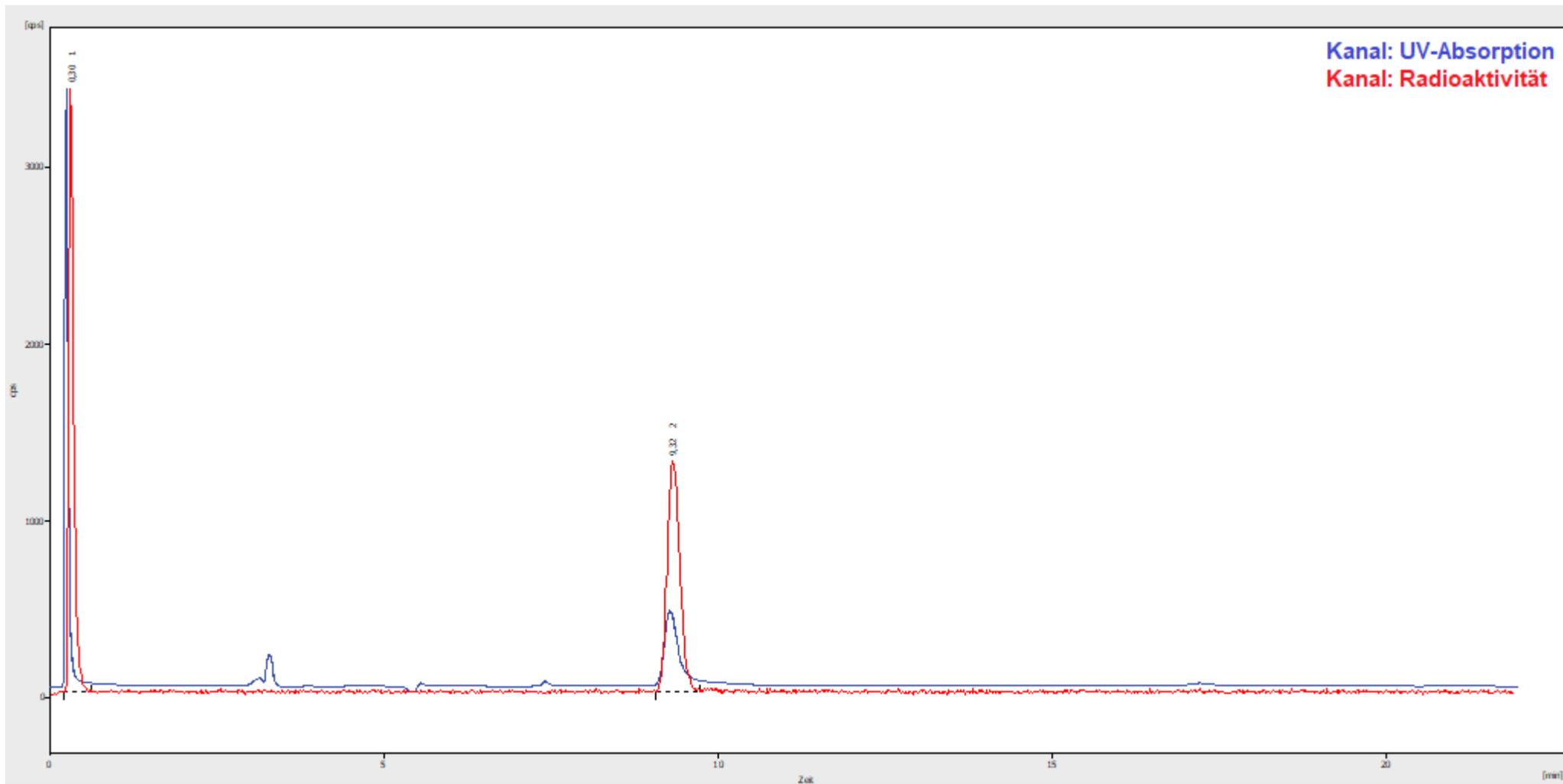


Isolierung [⁴⁵Ti]Ti(29)

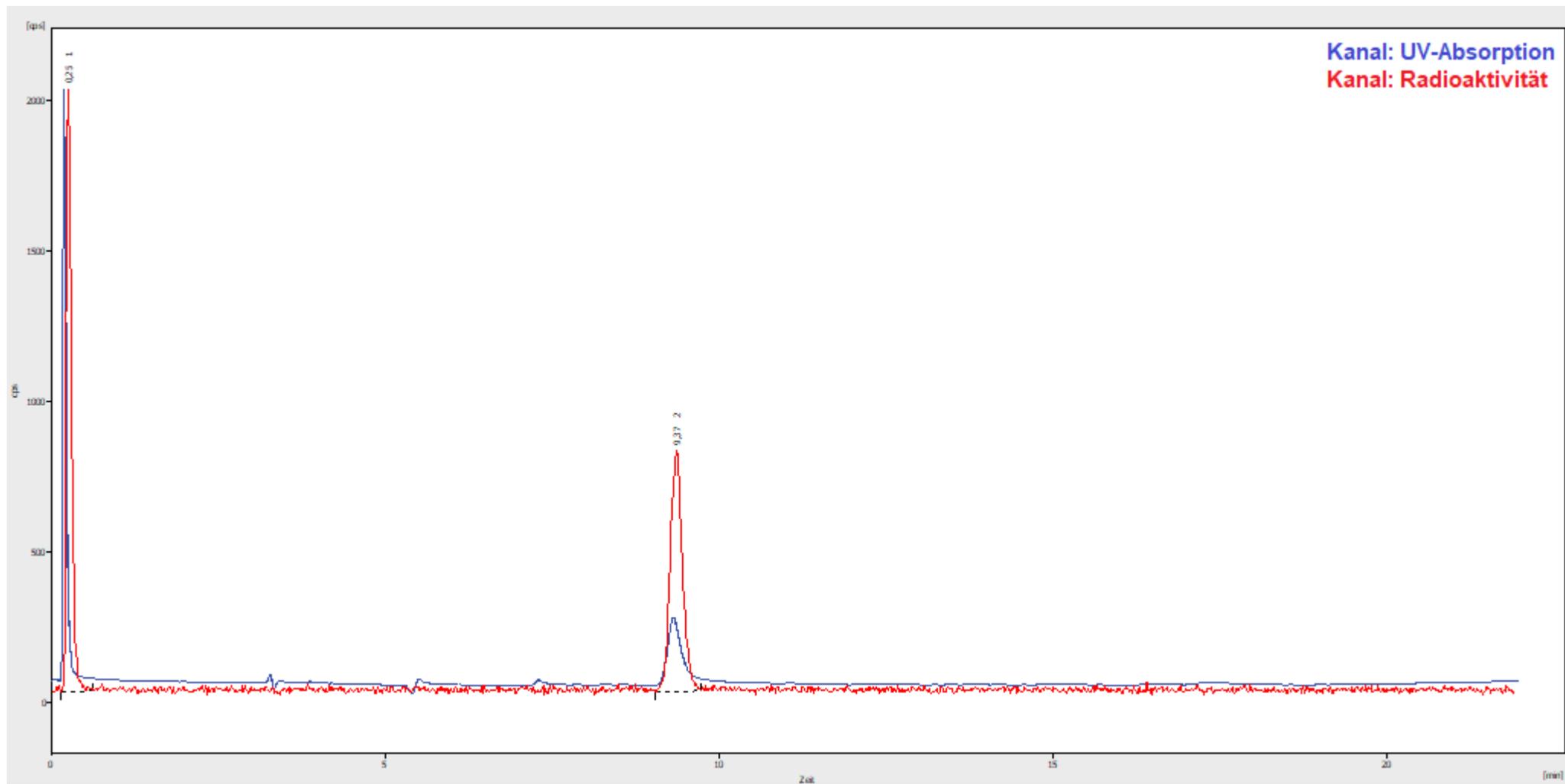
RCR= 99,9% HPLC-Methode L.



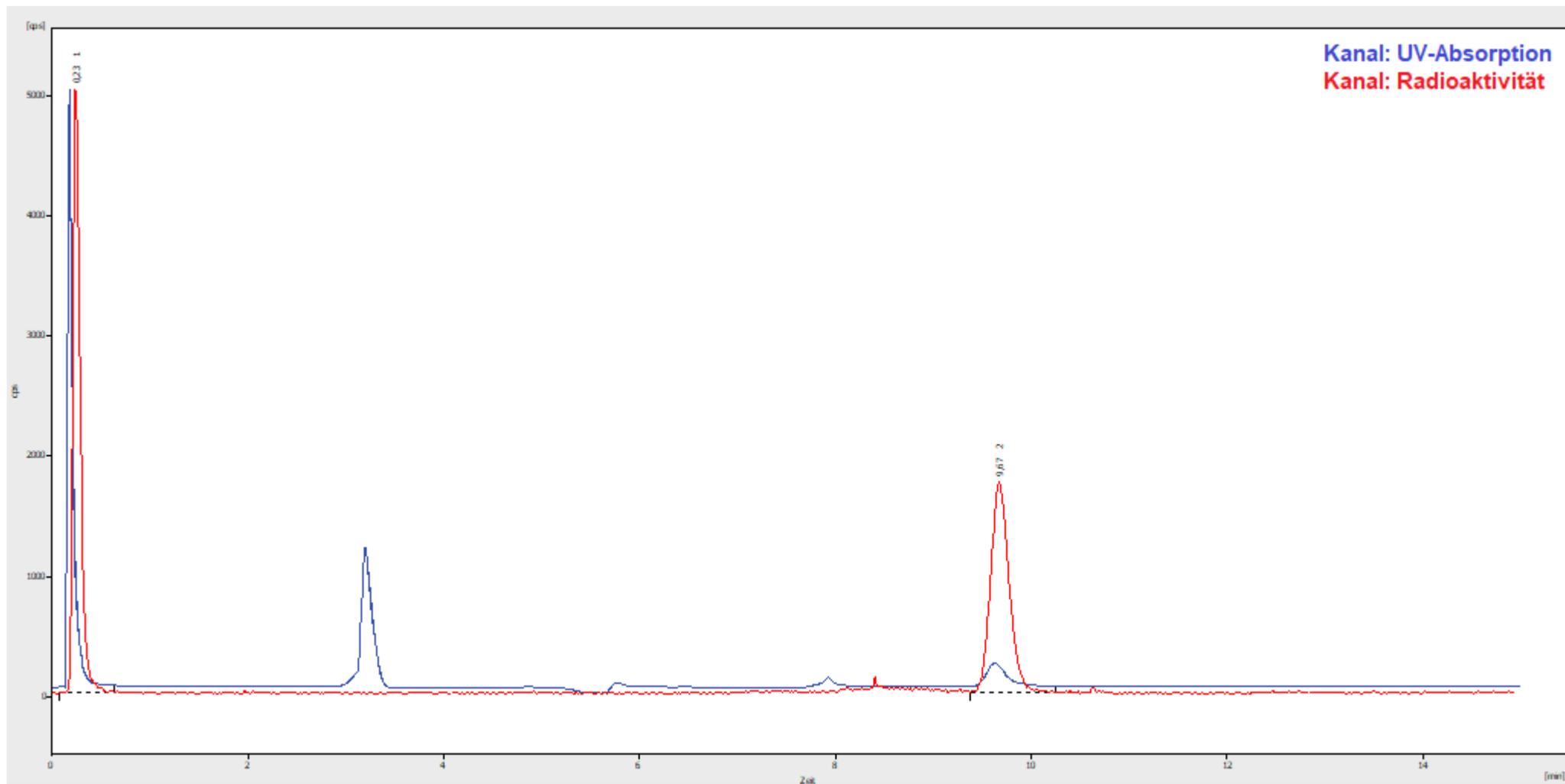
RCR= 98,4% HPLC-Methode L.



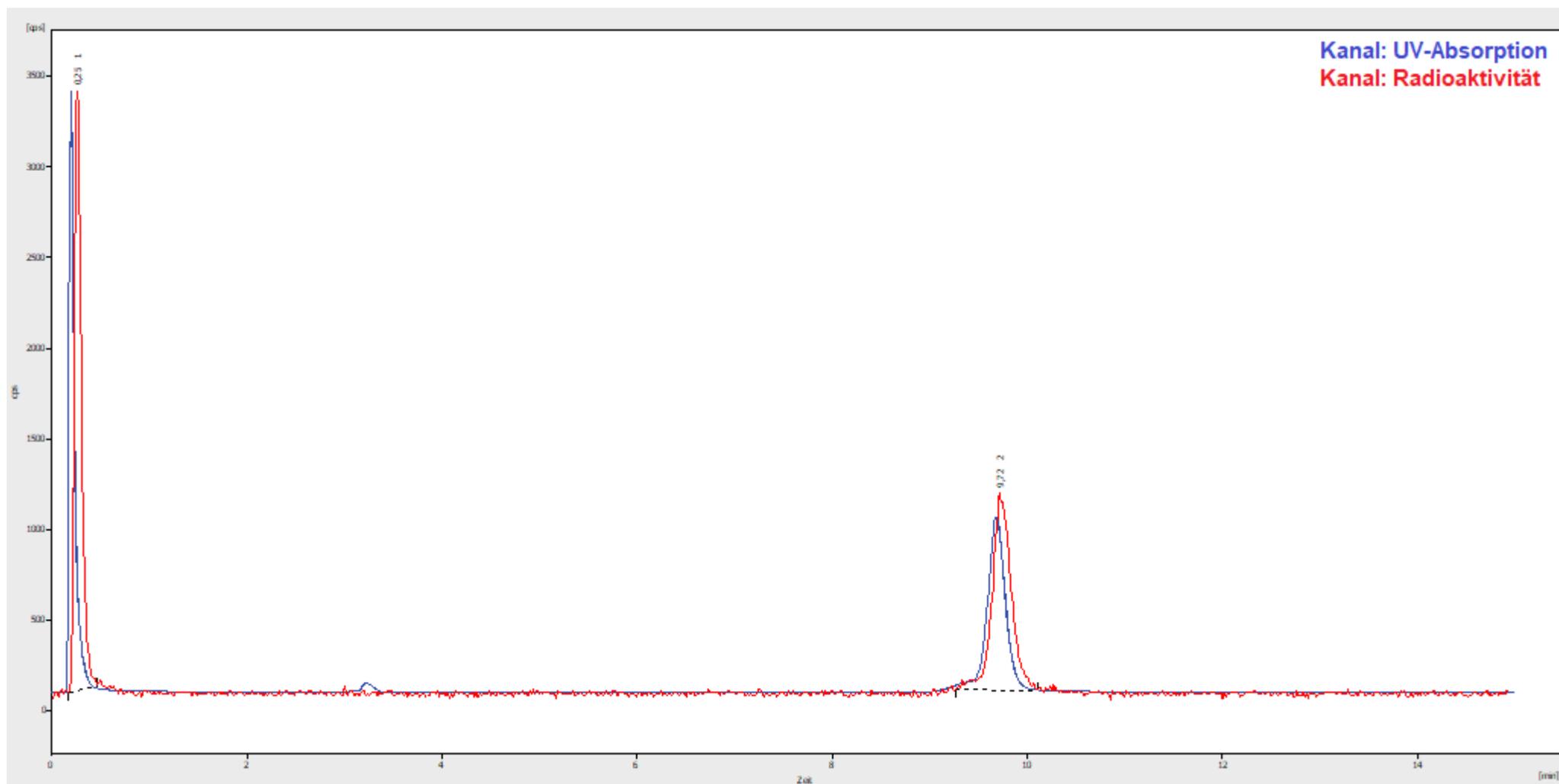
RCR= 99,6% HPLC-Methode L.



Koinjizierter Ligand **29**. HPLC-Methode L.

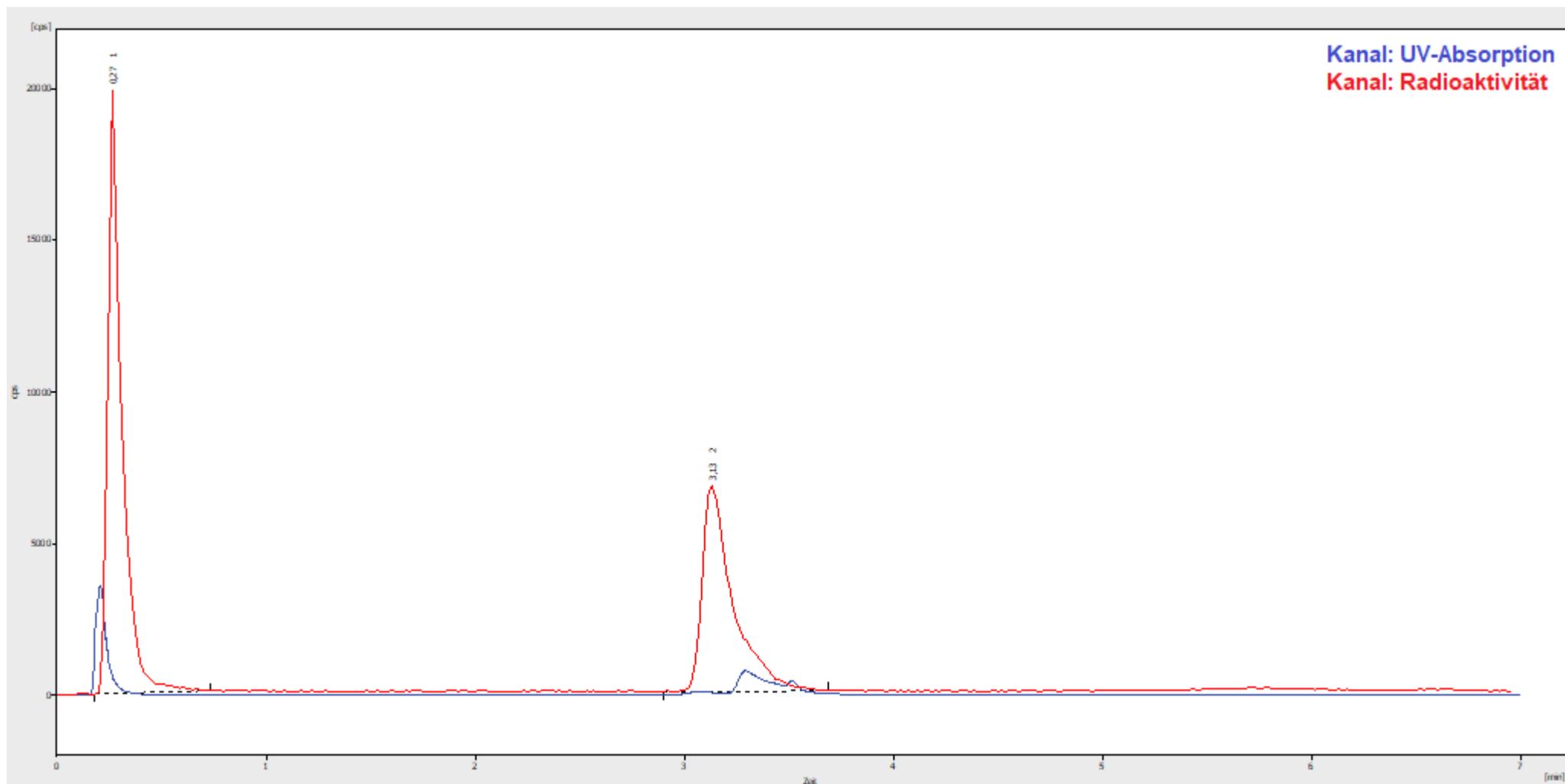


Koinjektion der Referenzverbindung 35 zu $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(29)$.
HPLC-Methode L.

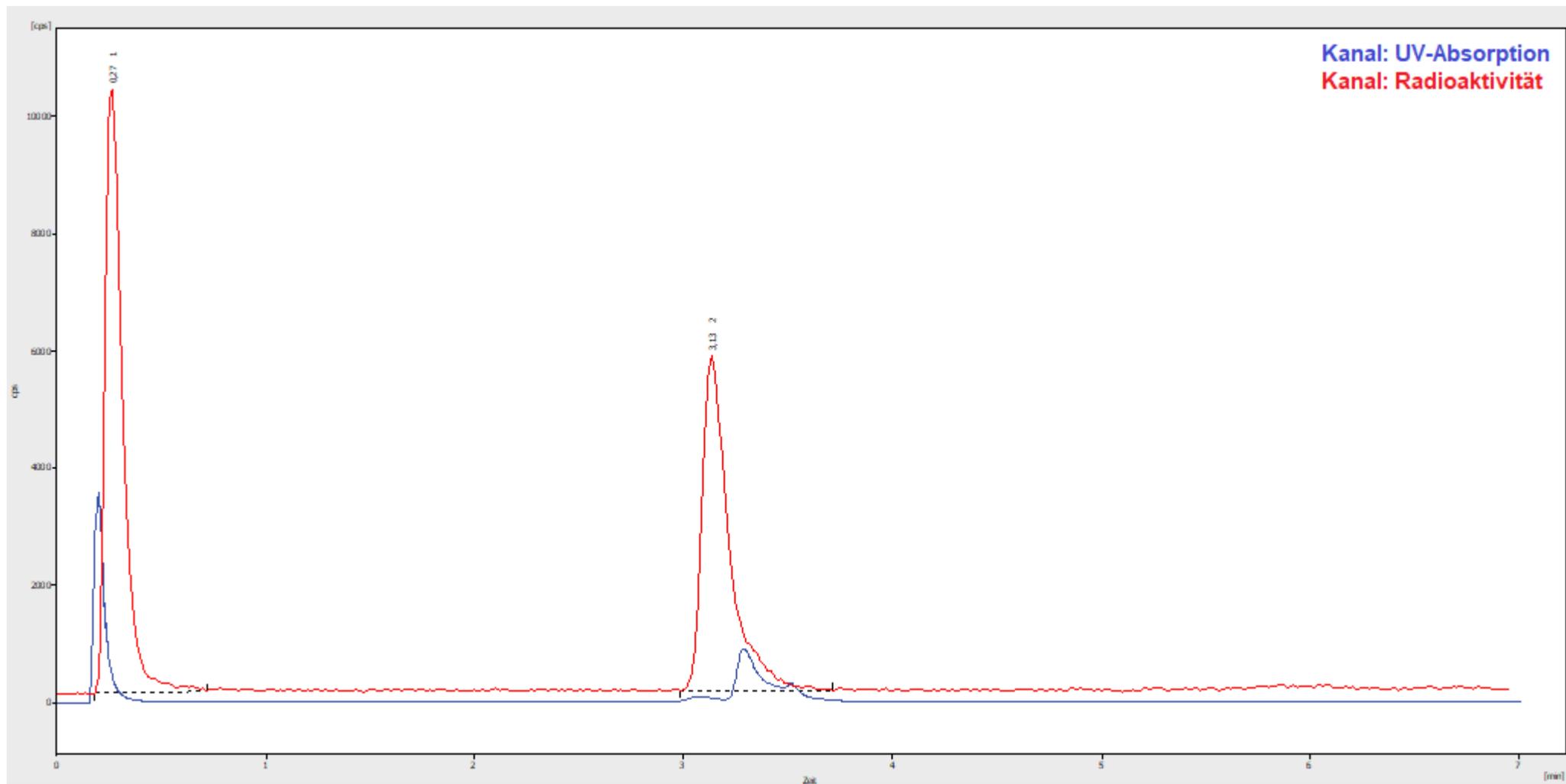


Radiomarkierung [⁴⁵Ti]⁴⁵Ti(30);

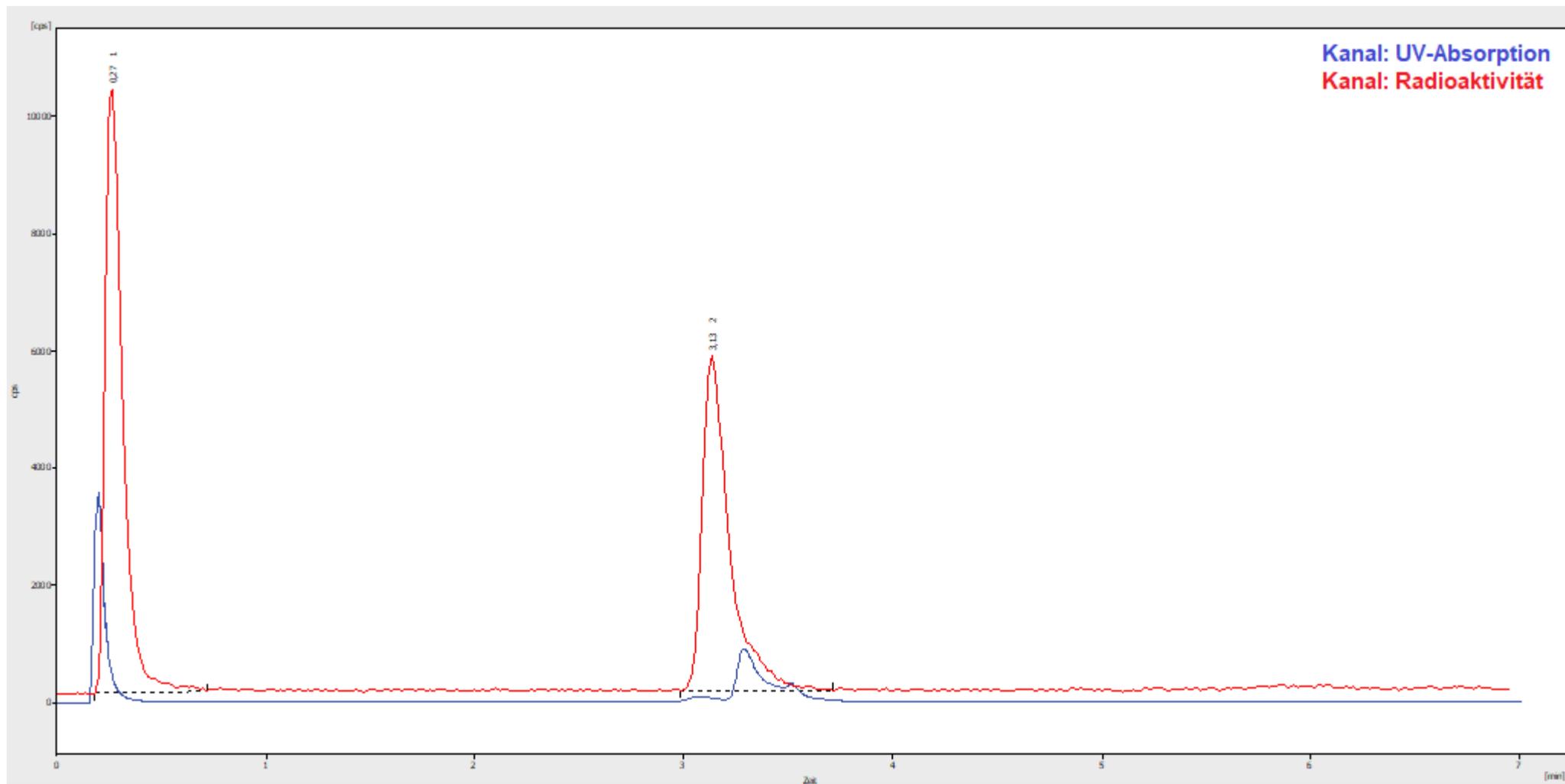
100 nmol RCU: 75,9% HPLC-Methode: E.



100 nmol; RCU: 85,5% HPLC-Methode: E.

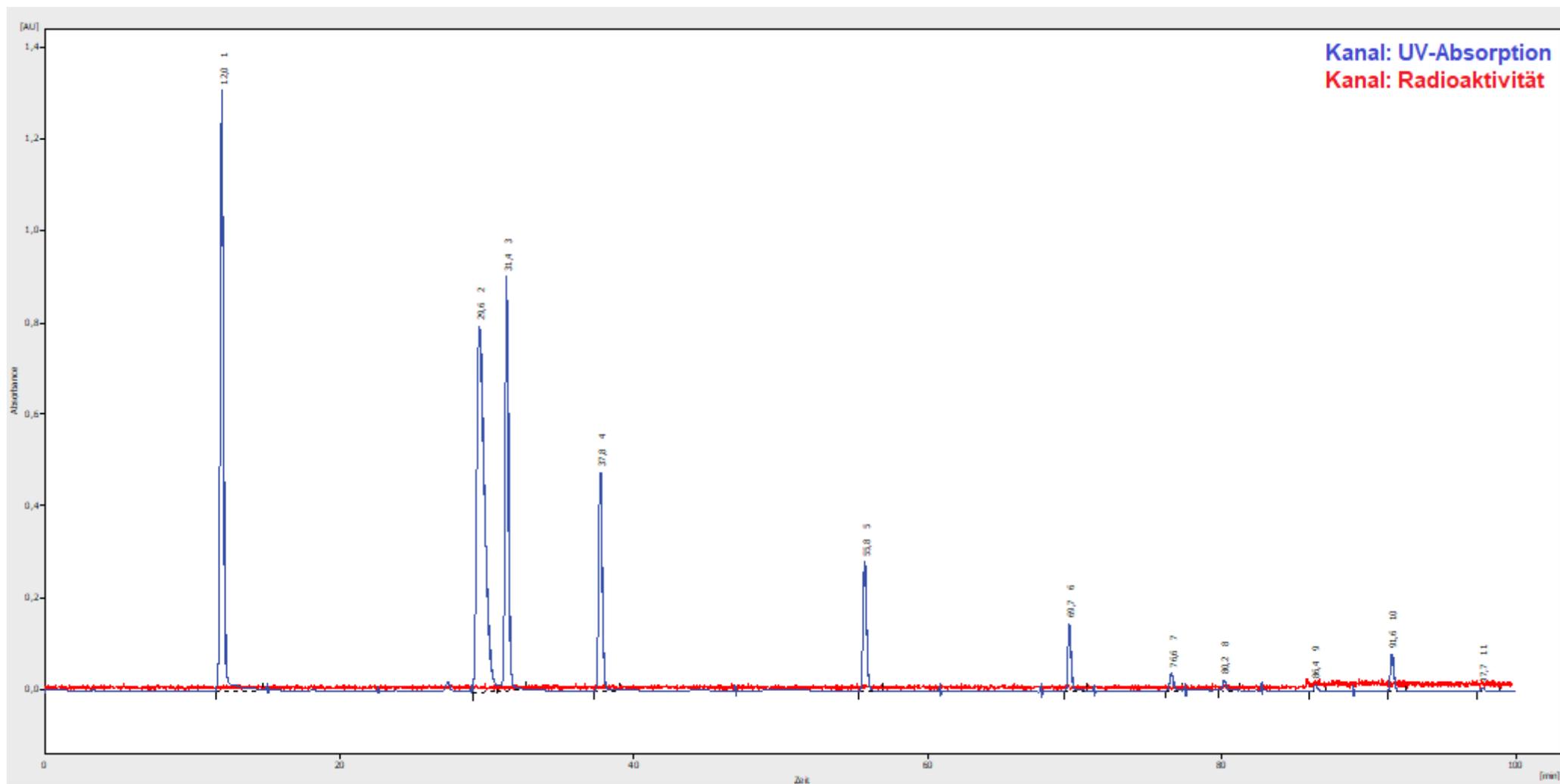


100 nmol RCU: 85,7% HPLC-Methode: E.



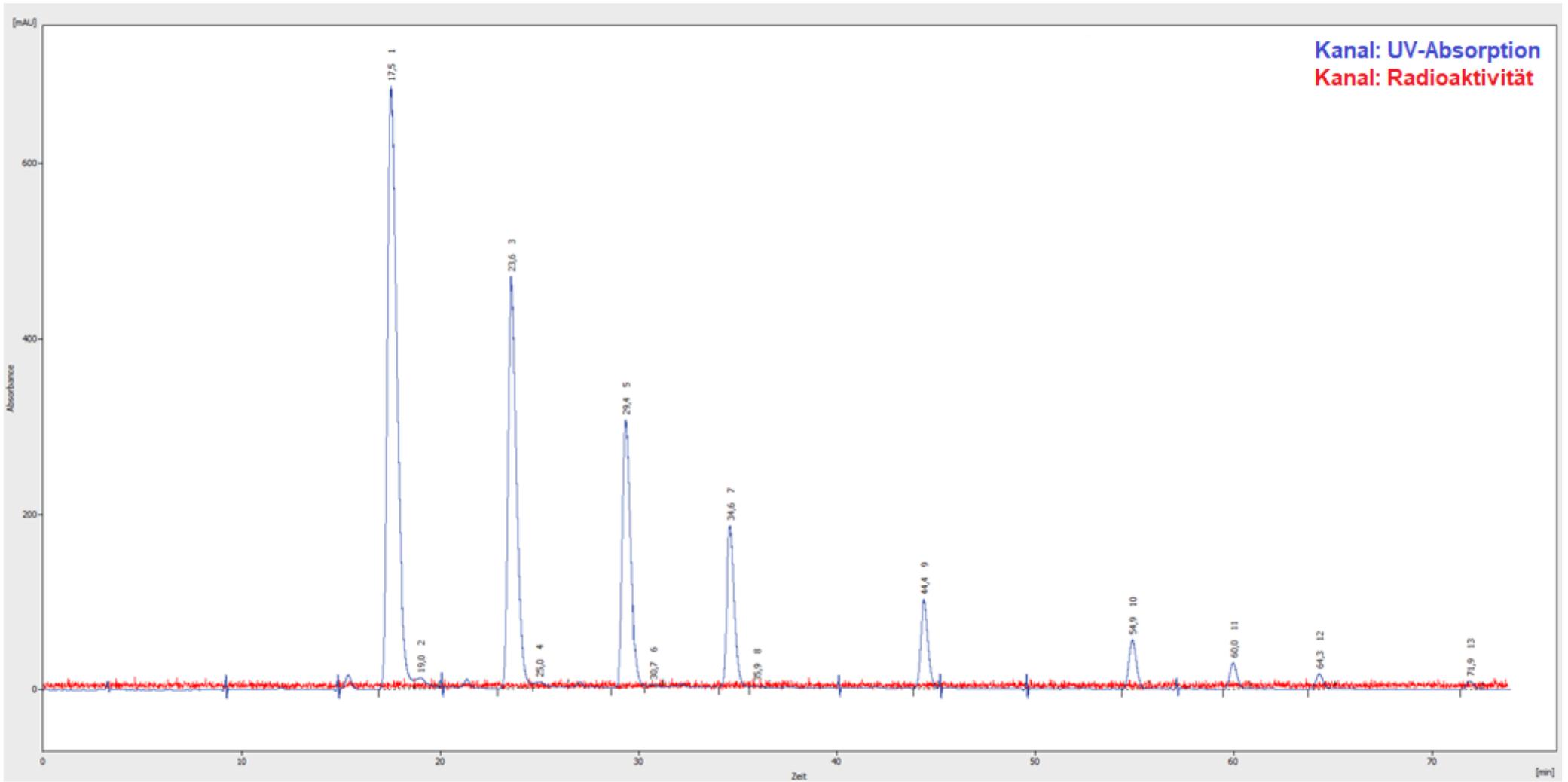
Kalibrierreihe von Ti(29) für die Bestimmung der Molaren Aktivität.

HPLC-Methode L.



Kalibrierreihe von Ti(30) für die Bestimmung der Molaren Aktivität.

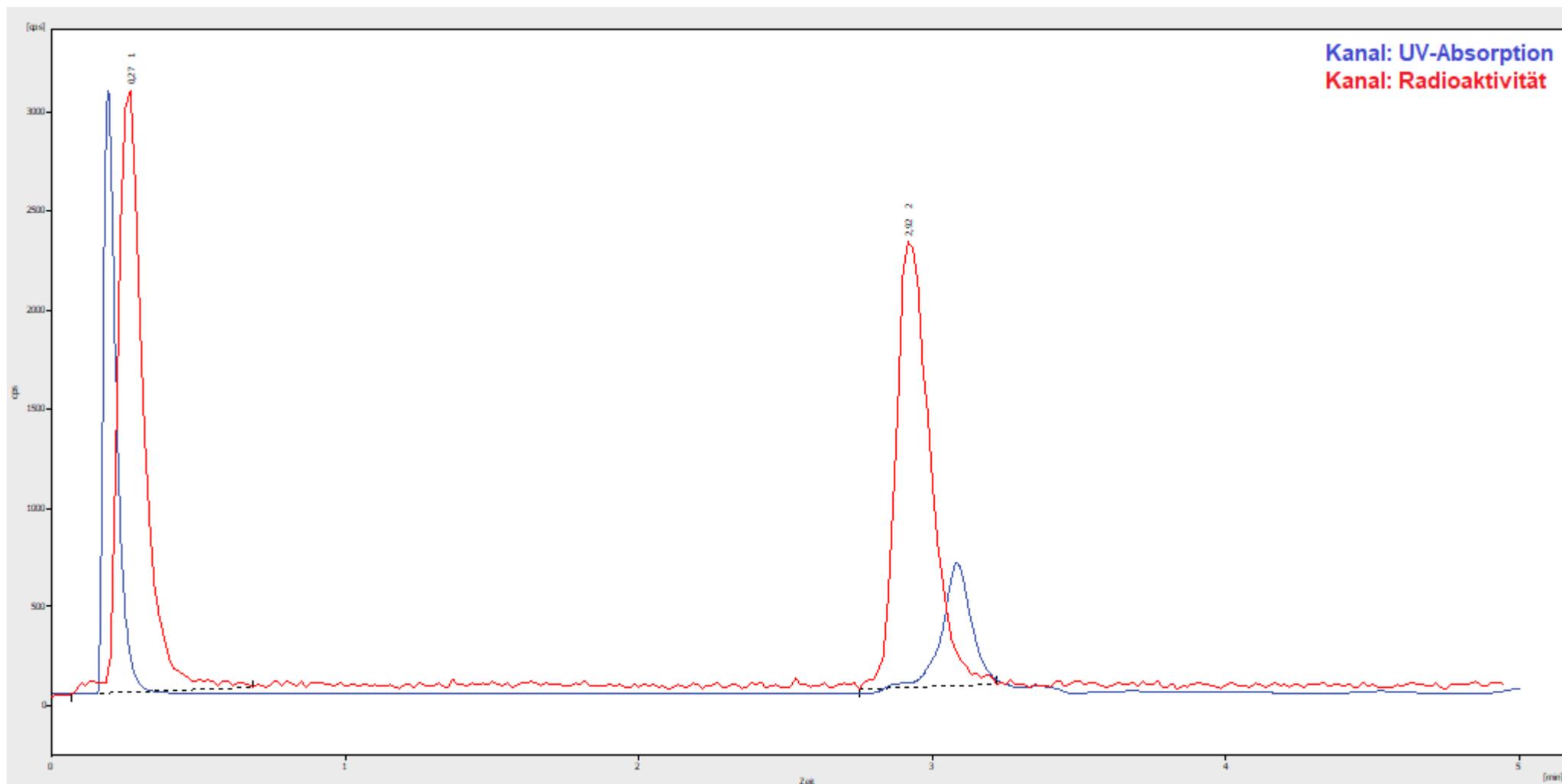
HPLC-Methode L.



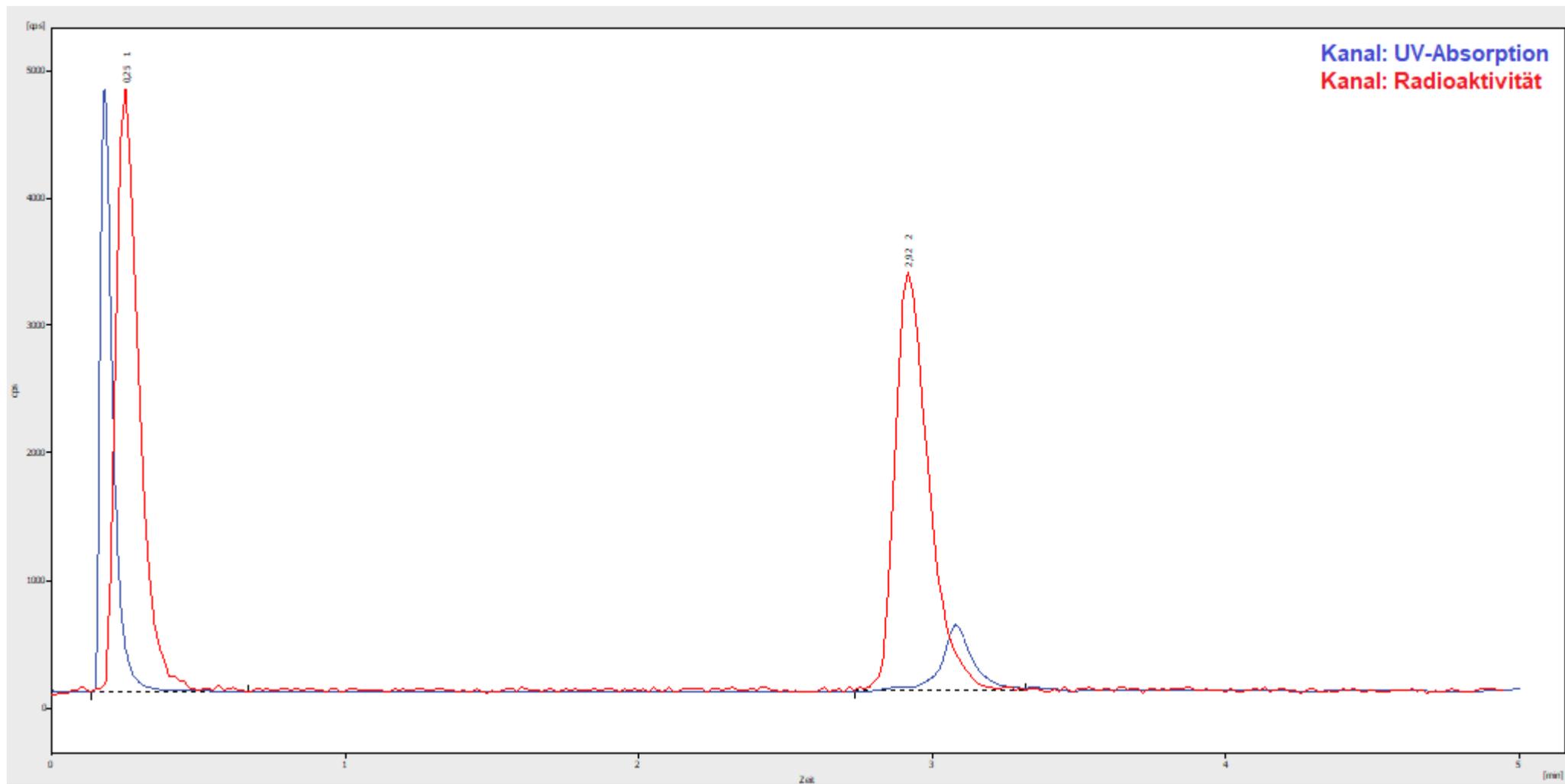
Stabilität in humanem Blutplasma

Blutstabilitätstests [^{45}Ti]Ti(29) 1 h Inkubationszeit.

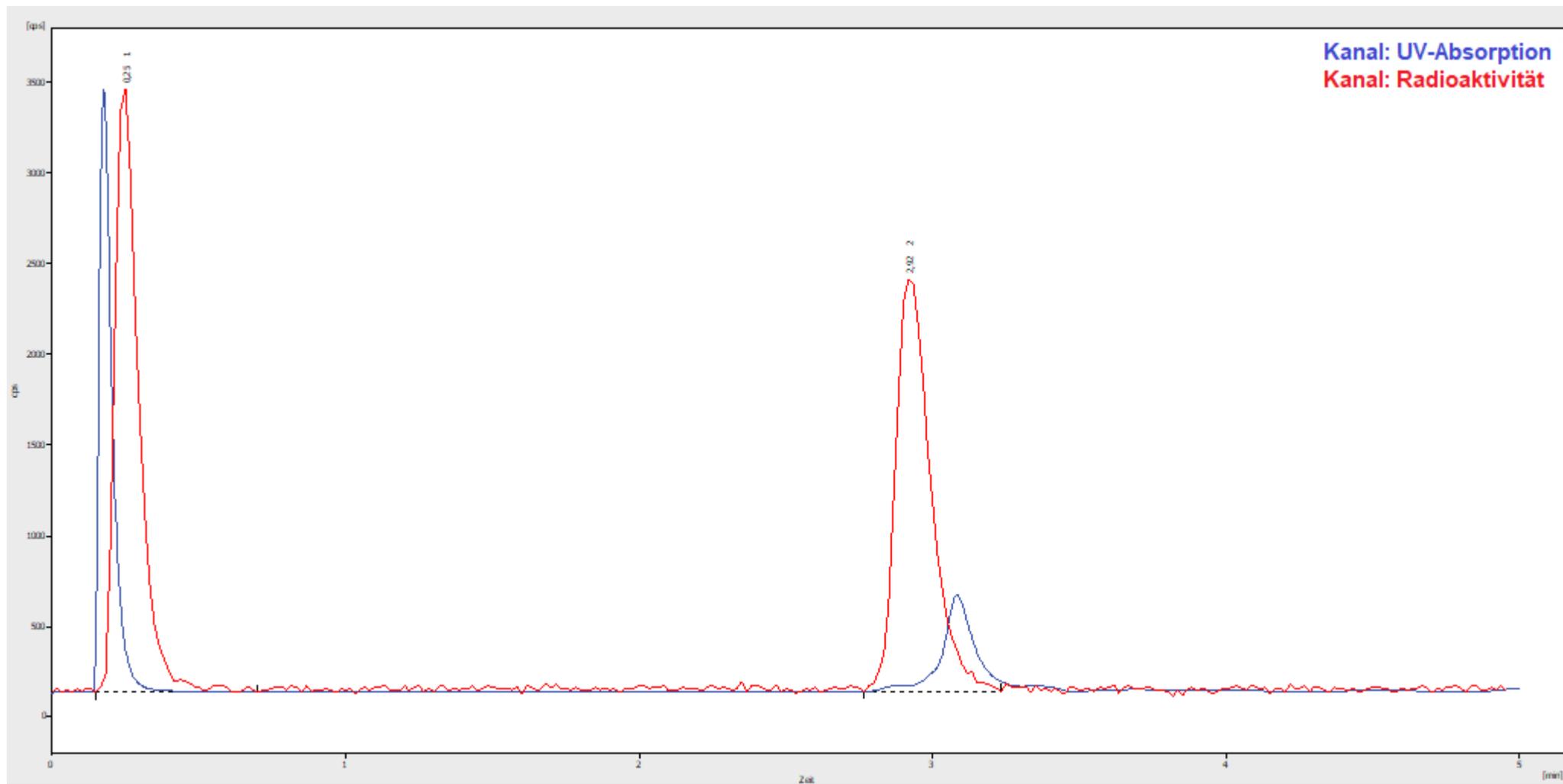
RCR= 99,2%; HPLC-Methode G



RCR= 99,8%; HPLC-Methode G

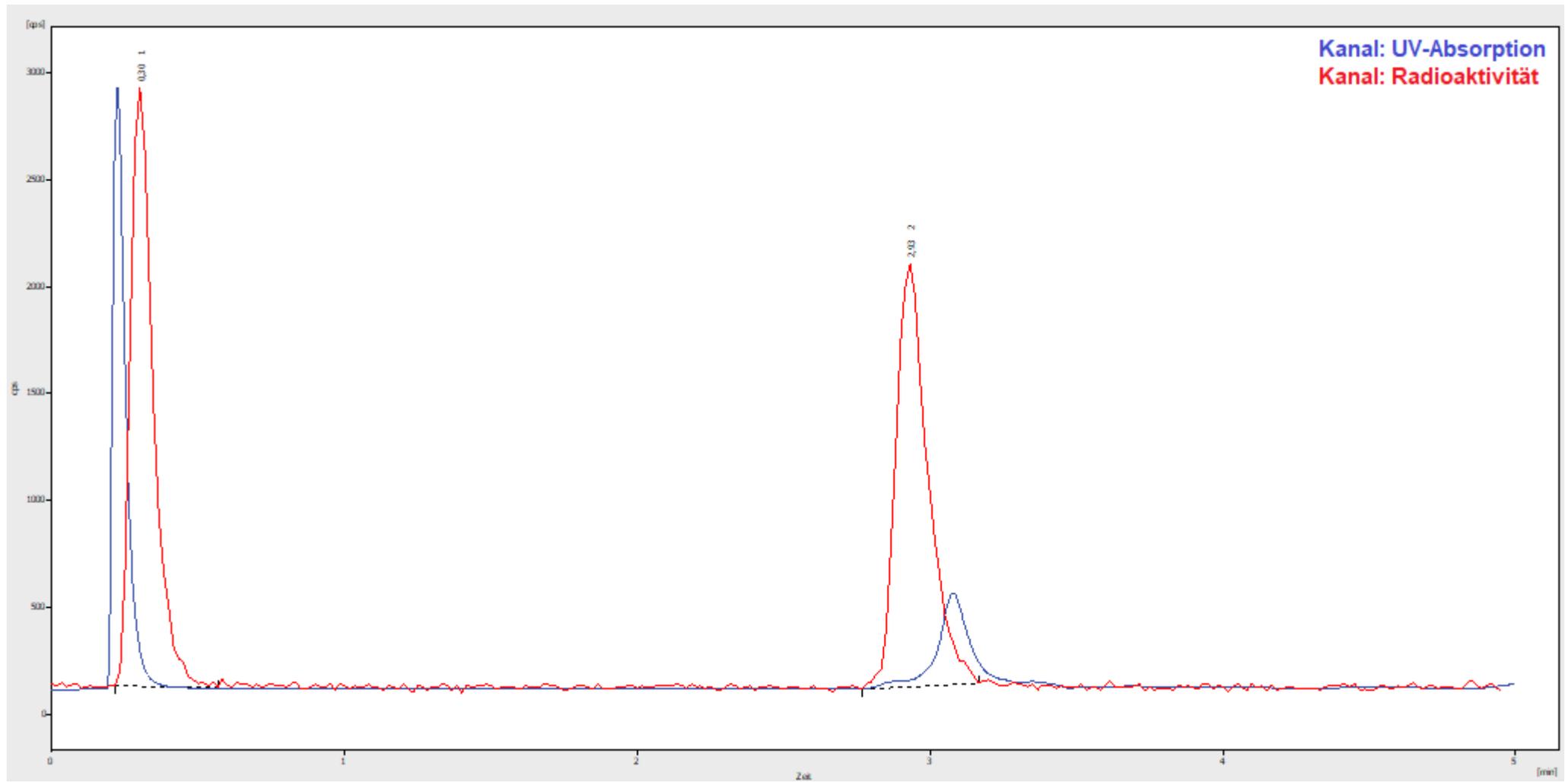


RCR= 100% HPLC-Methode G

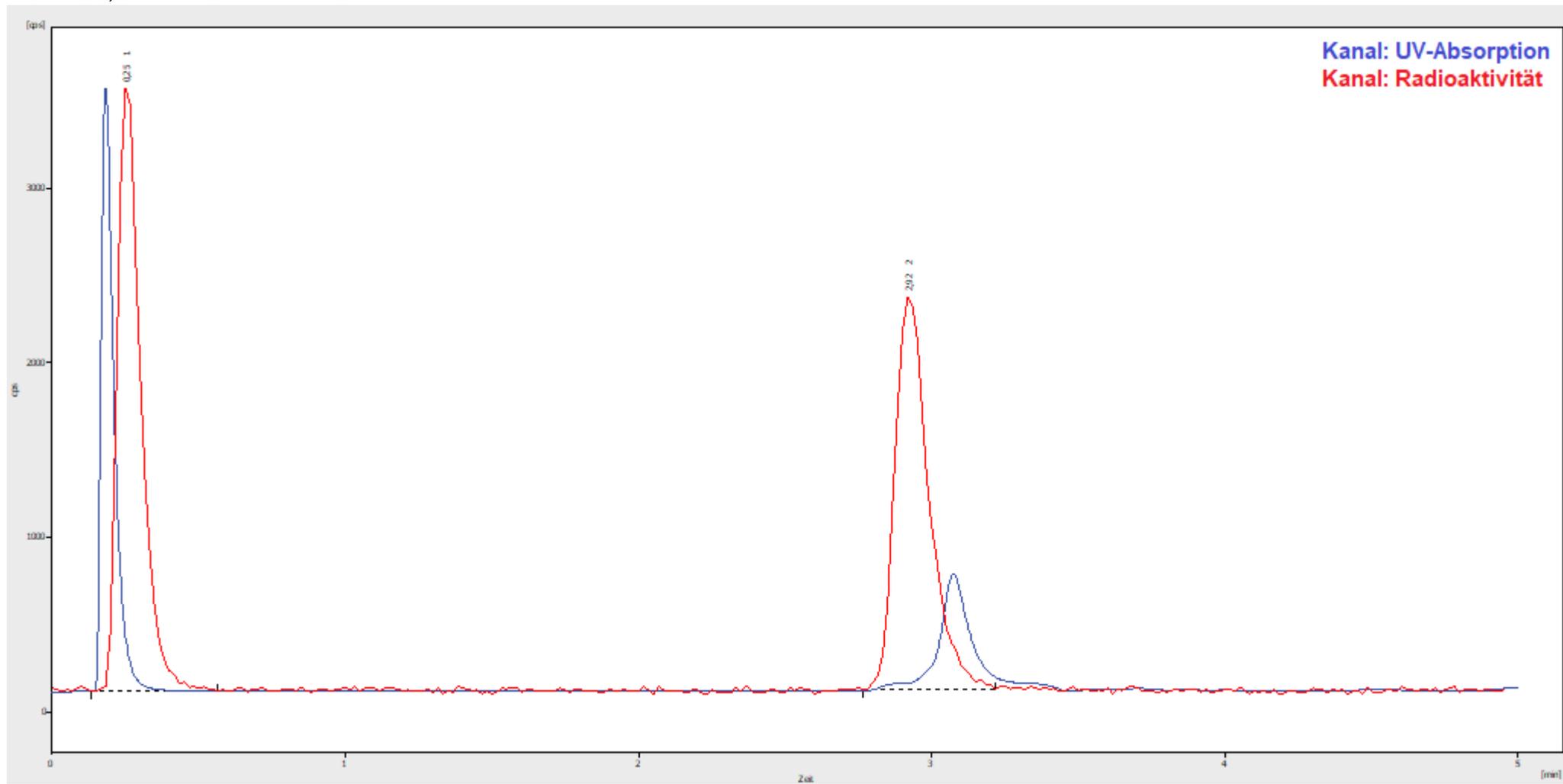


Blutstabilitätstests [⁴⁵Ti]Ti(29) 2 h Inkubationszeit

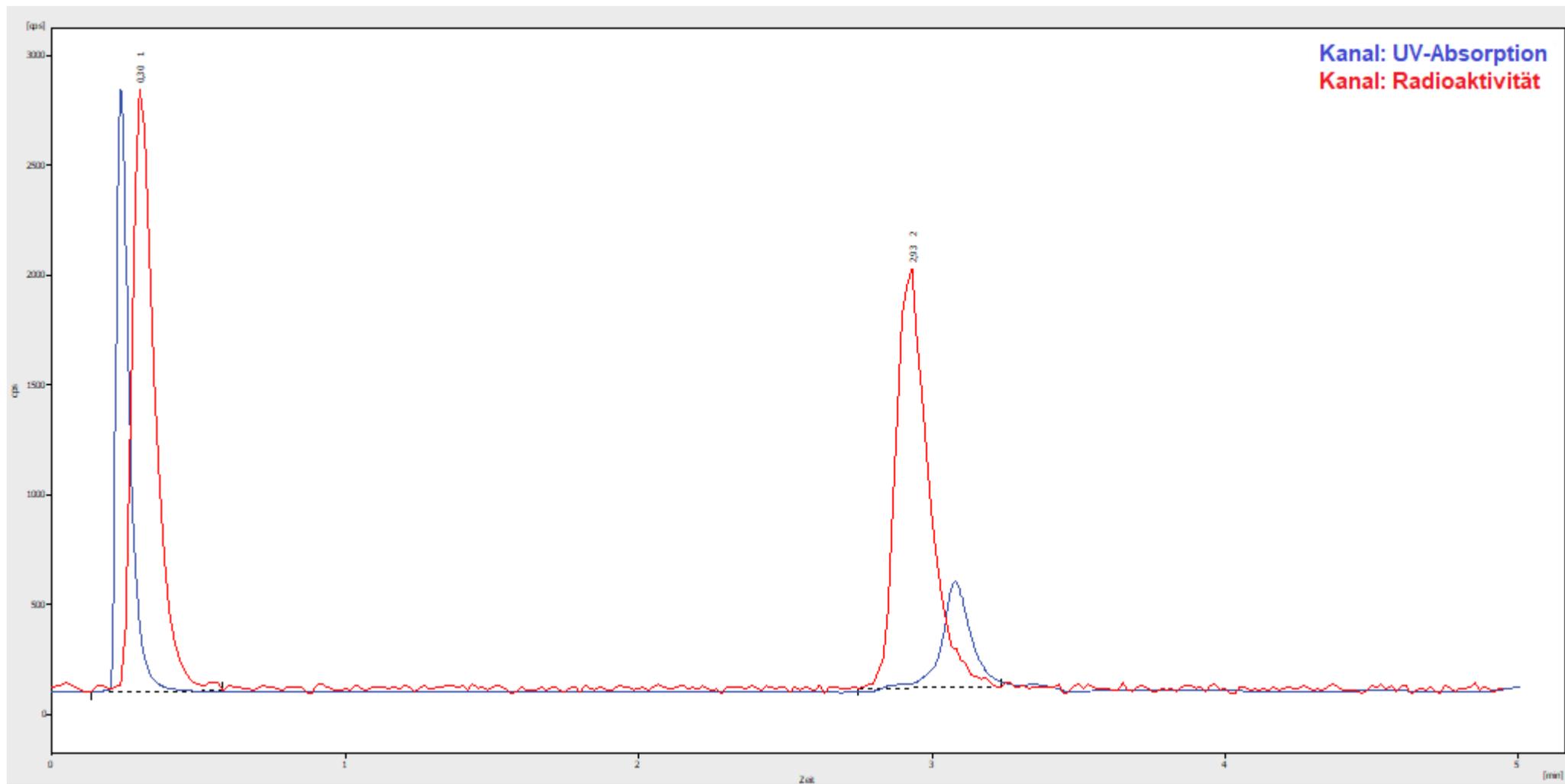
RCR= 100% HPLC-Methode G.



RCR= 95,9% HPLC-Methode G

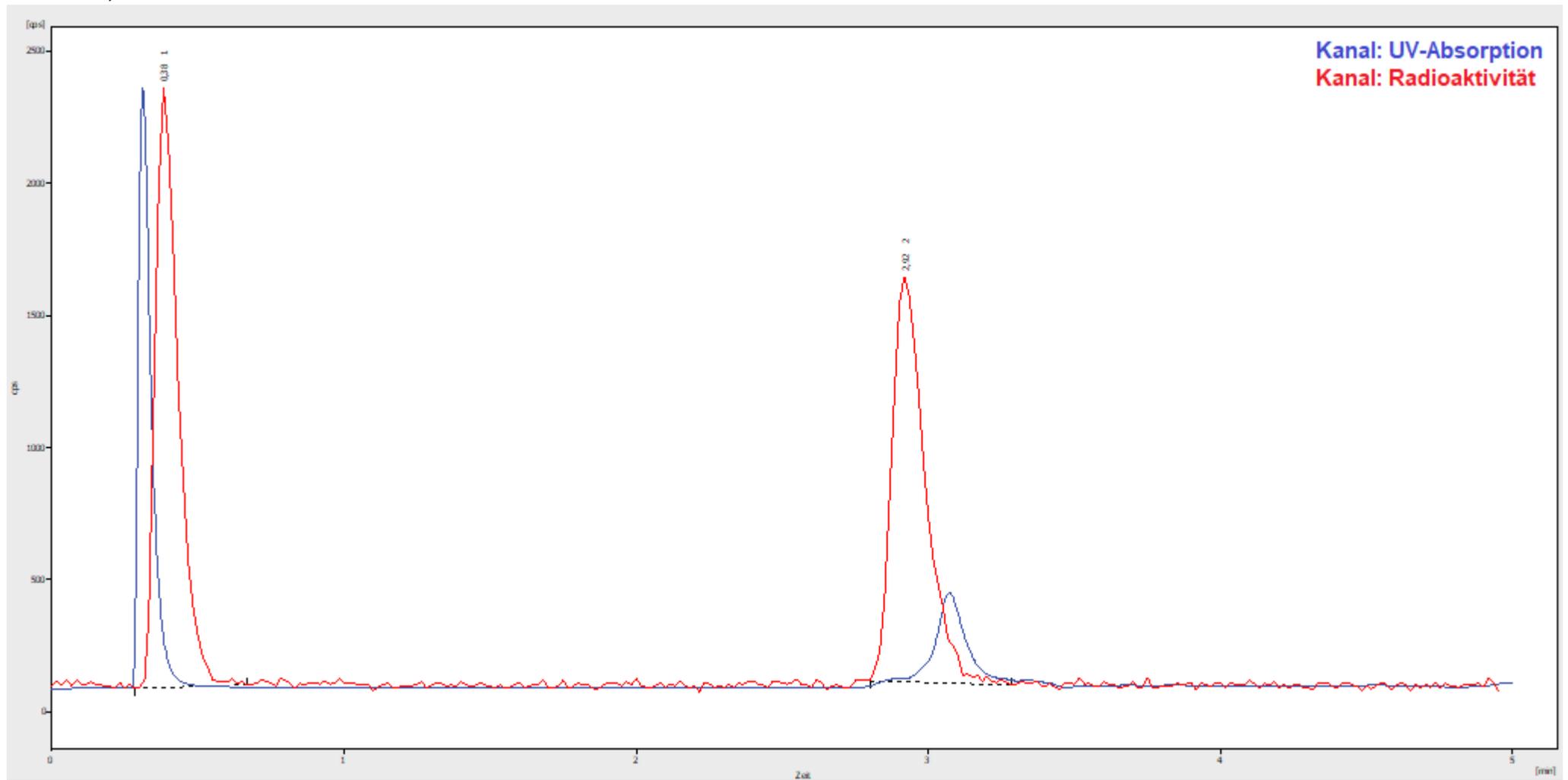


RCR= 99,5% HPLC-Methode G.

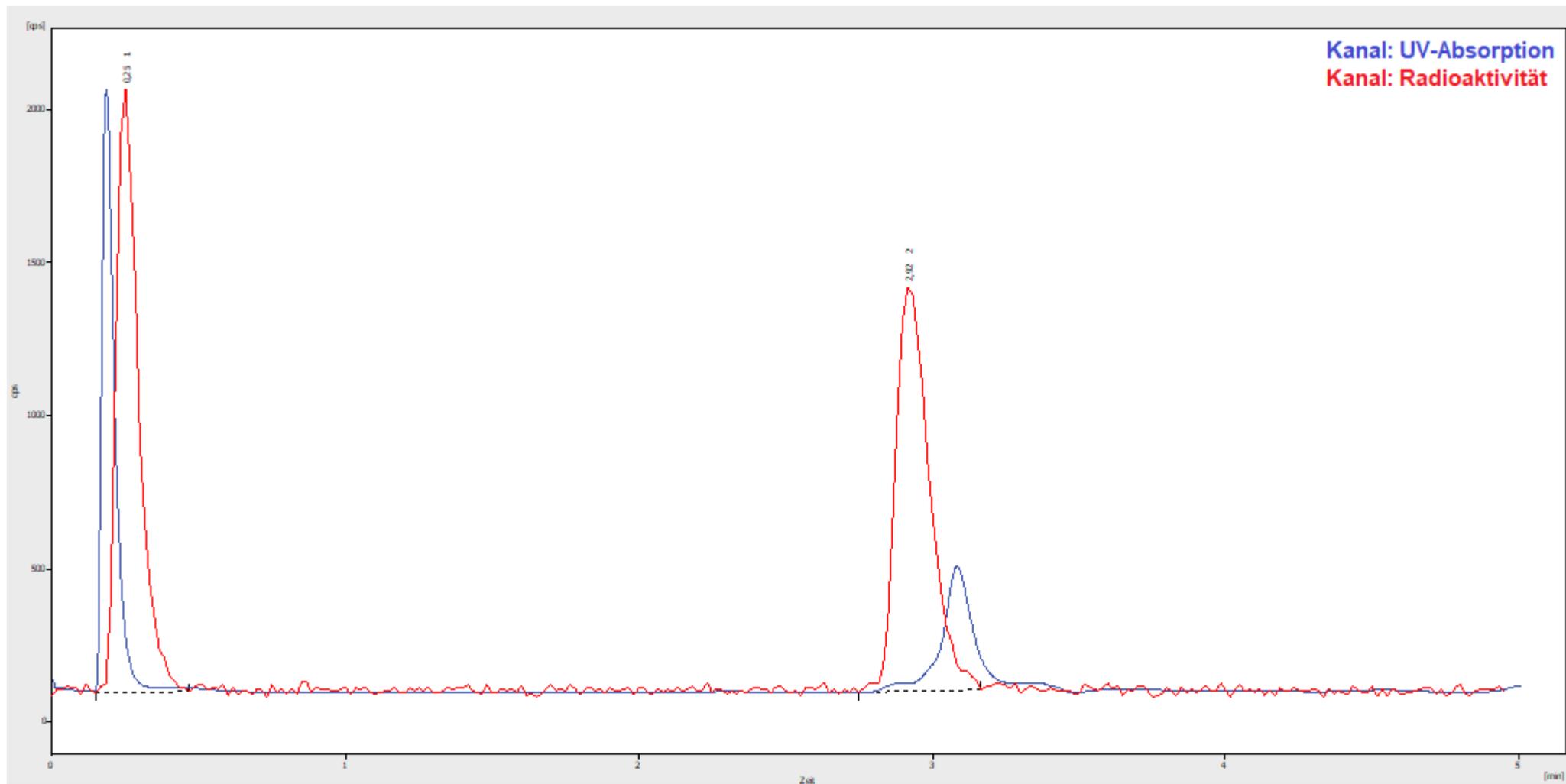


Blutstabilitätstests [⁴⁵Ti]Ti(29) 3 h Inkubationszeit

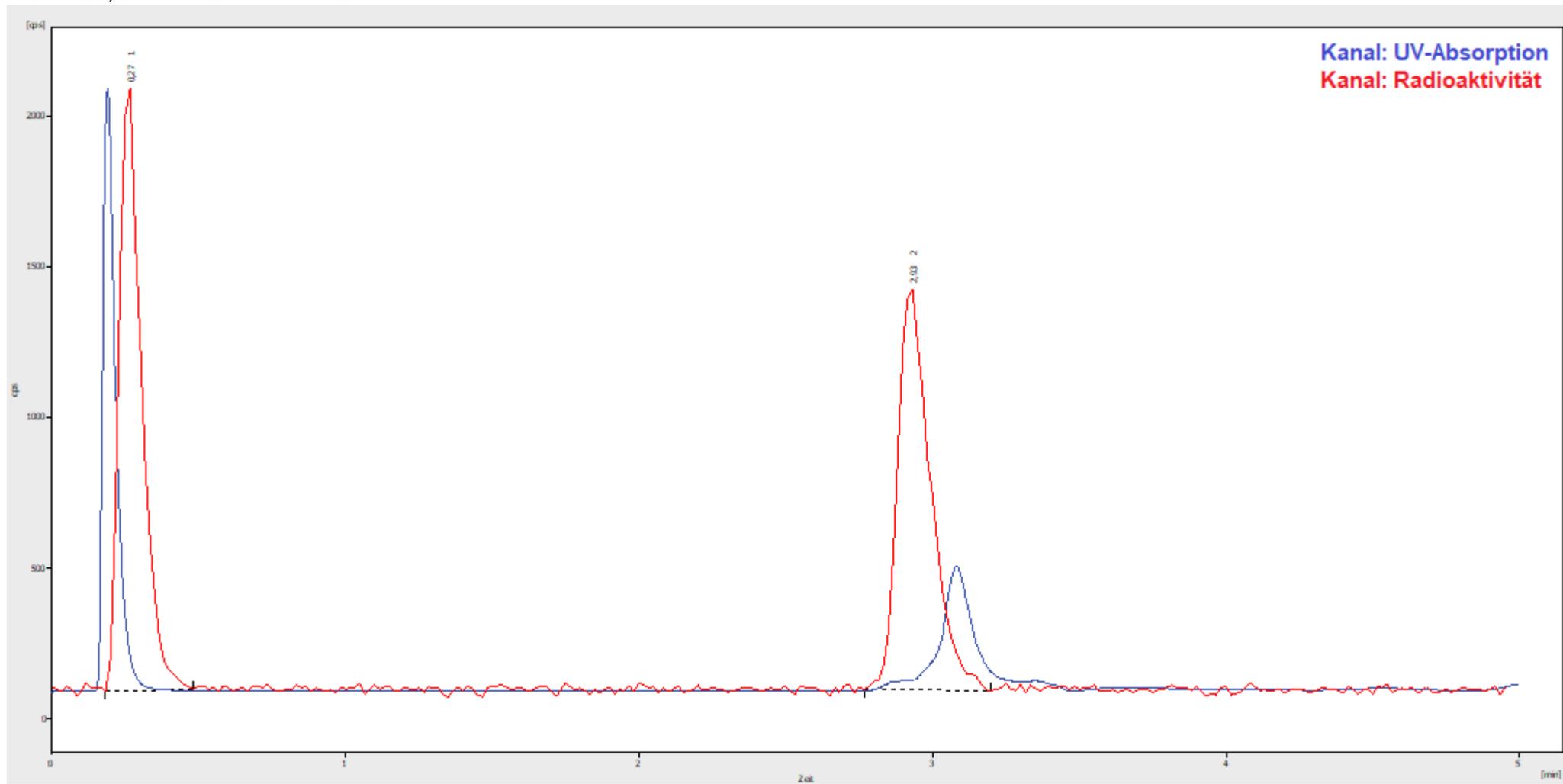
RCR= 99,8% HPLC-Methode G



RCR= 100% HPLC-Methode G.

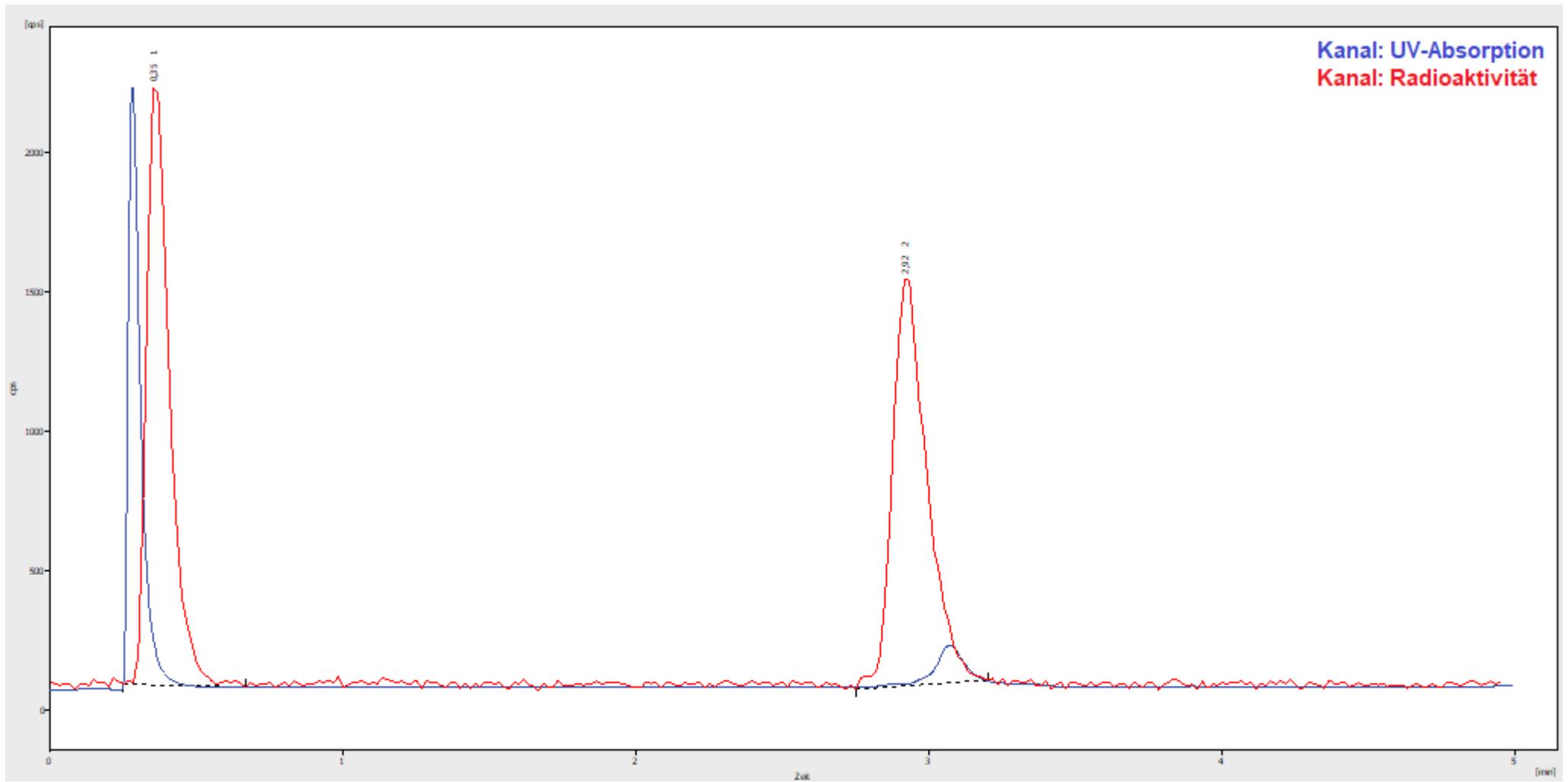


RCR= 99,6% HPLC-Methode G.

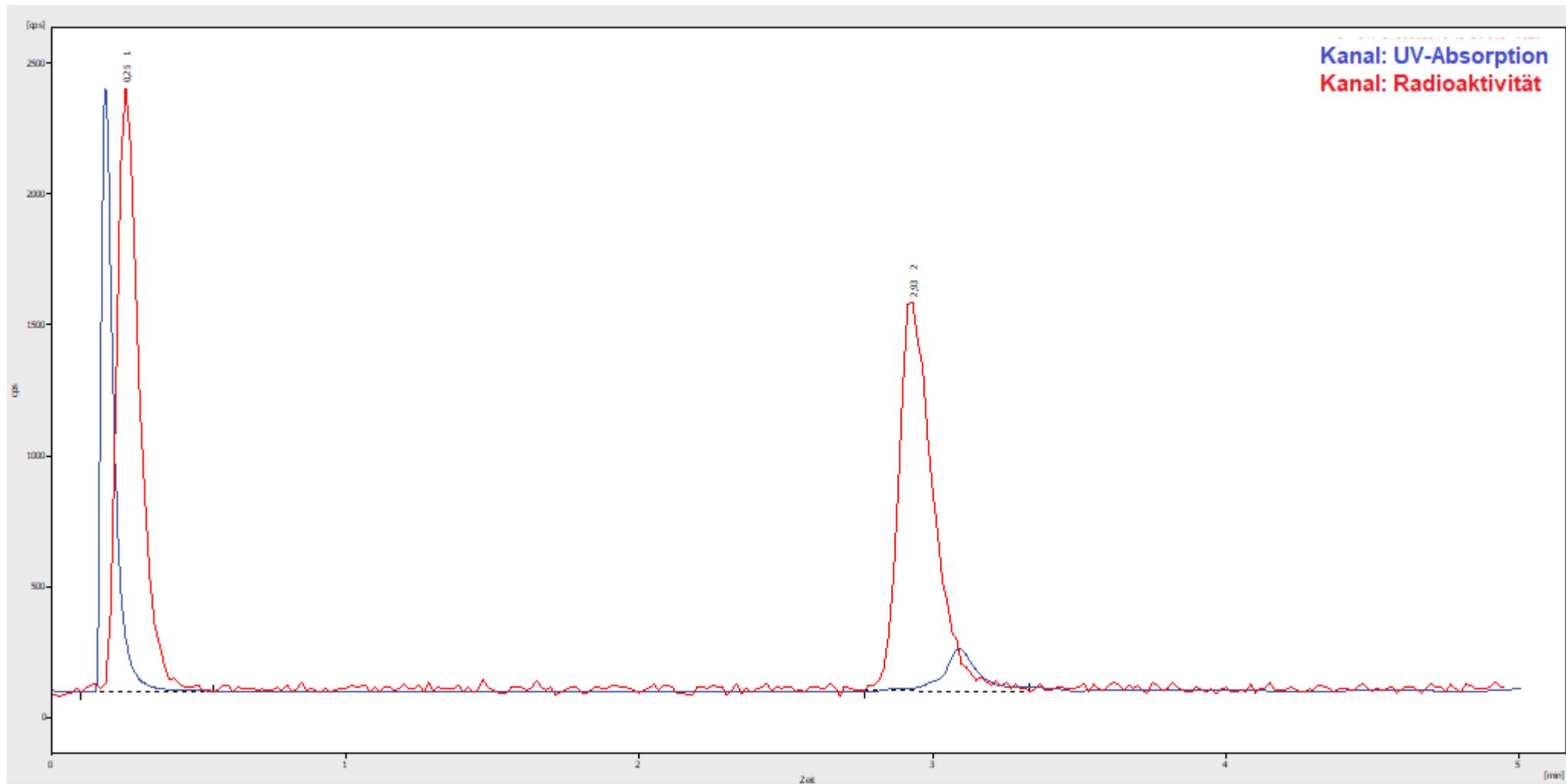


Blutstabilitätstests [⁴⁵Ti]Ti(29) 4 h Inkubationszeit

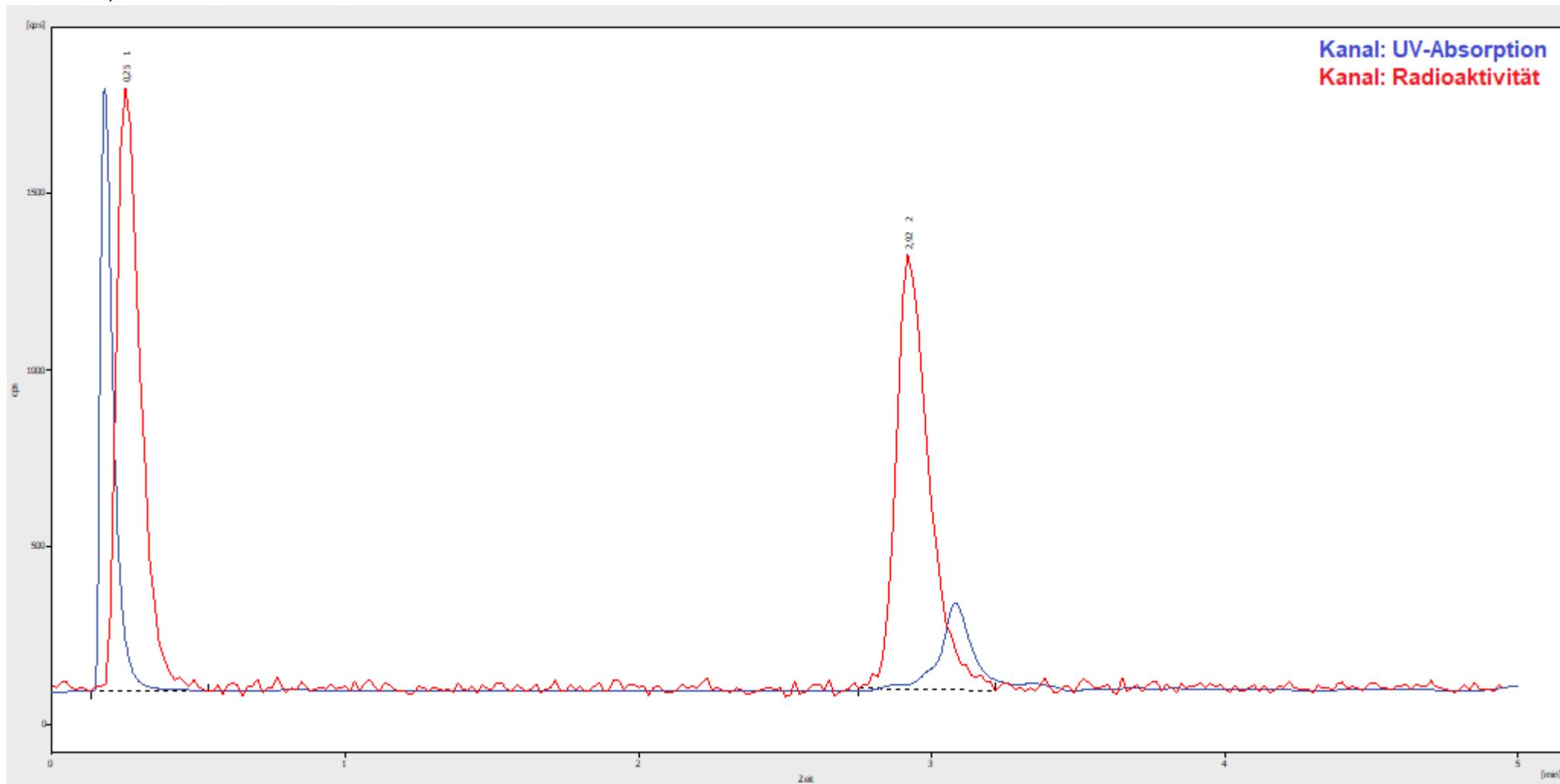
RCR= 99,6% HPLC-Methode G.



RCR= 99,1% HPLC-Methode G.

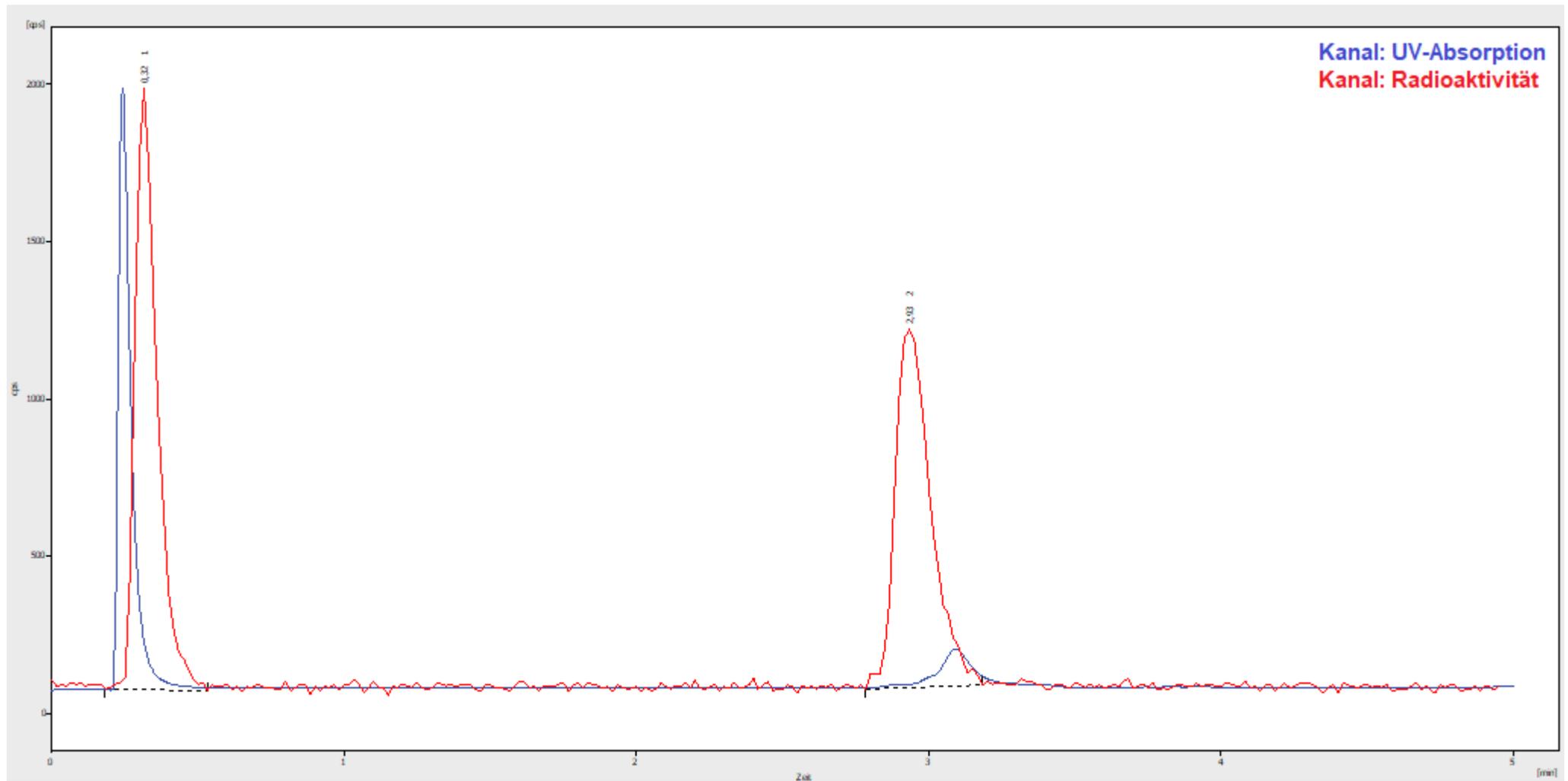


RCR= 99,8% HPLC-Methode G.

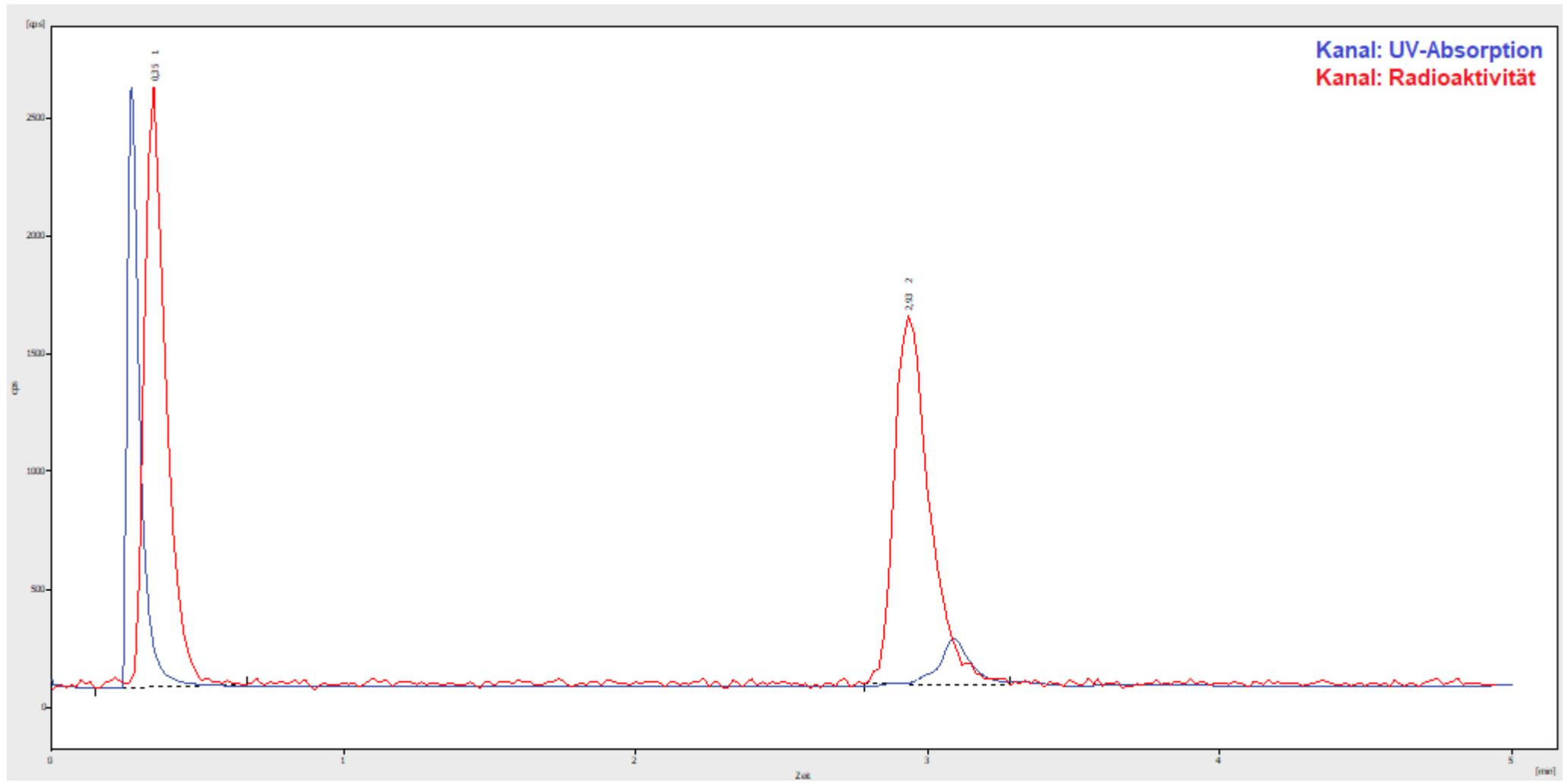


Blutstabilitätstests [⁴⁵Ti]Ti(29) 5 h Inkubationszeit

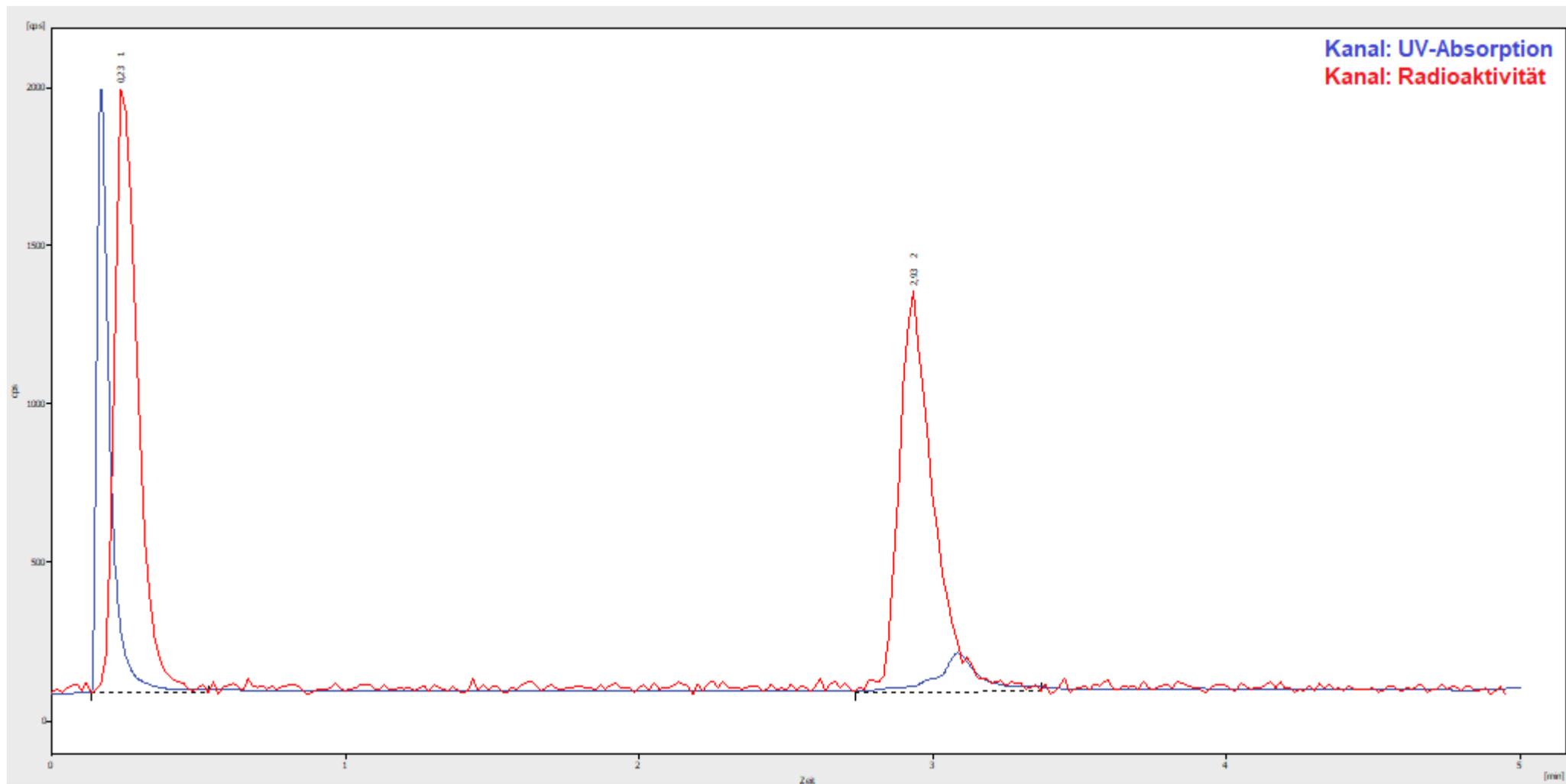
RCR= 94,5% HPLC-Methode G.



RCR= 100% HPLC-Methode G.

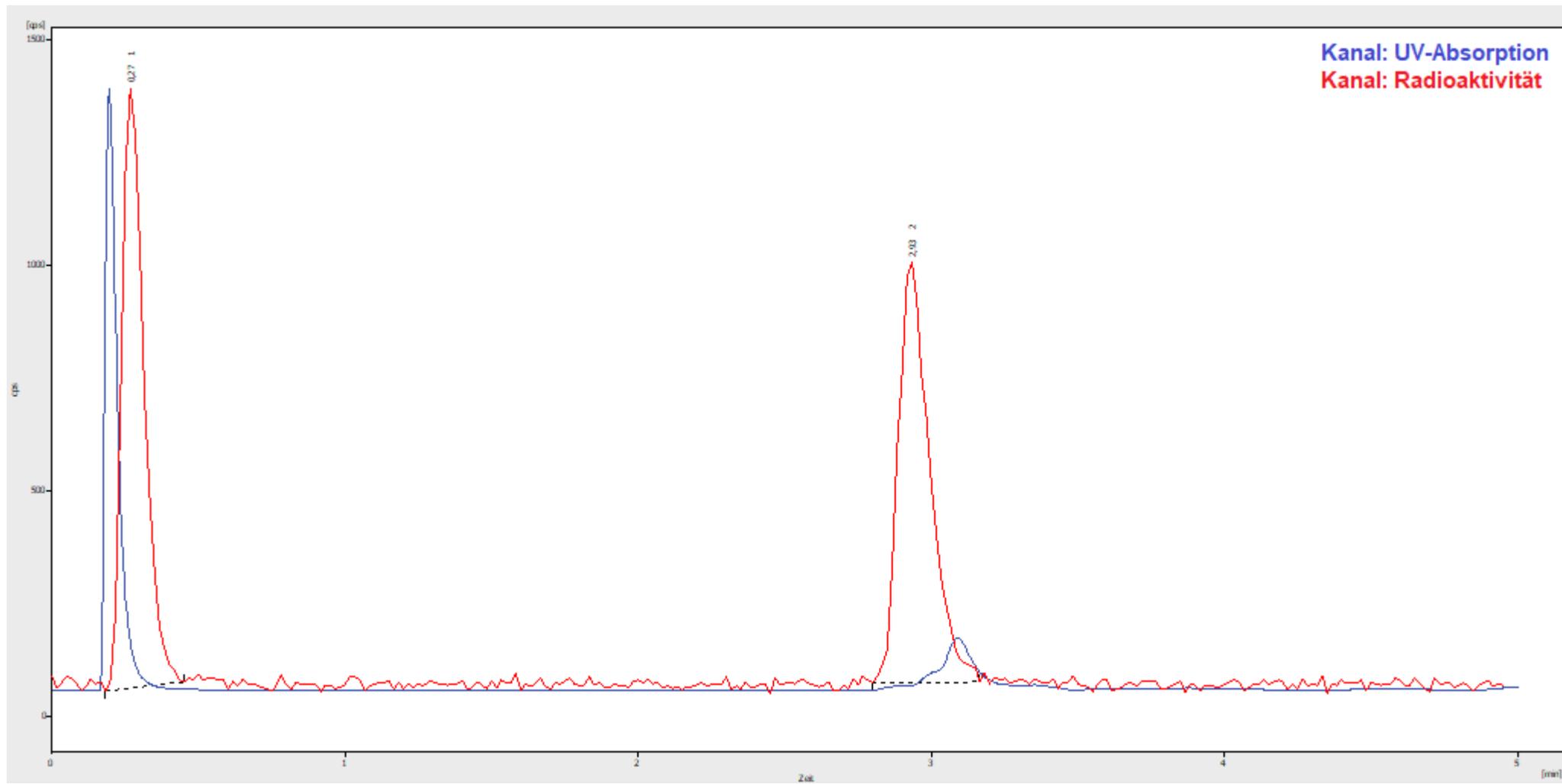


RCR= 100% HPLC-Methode G.

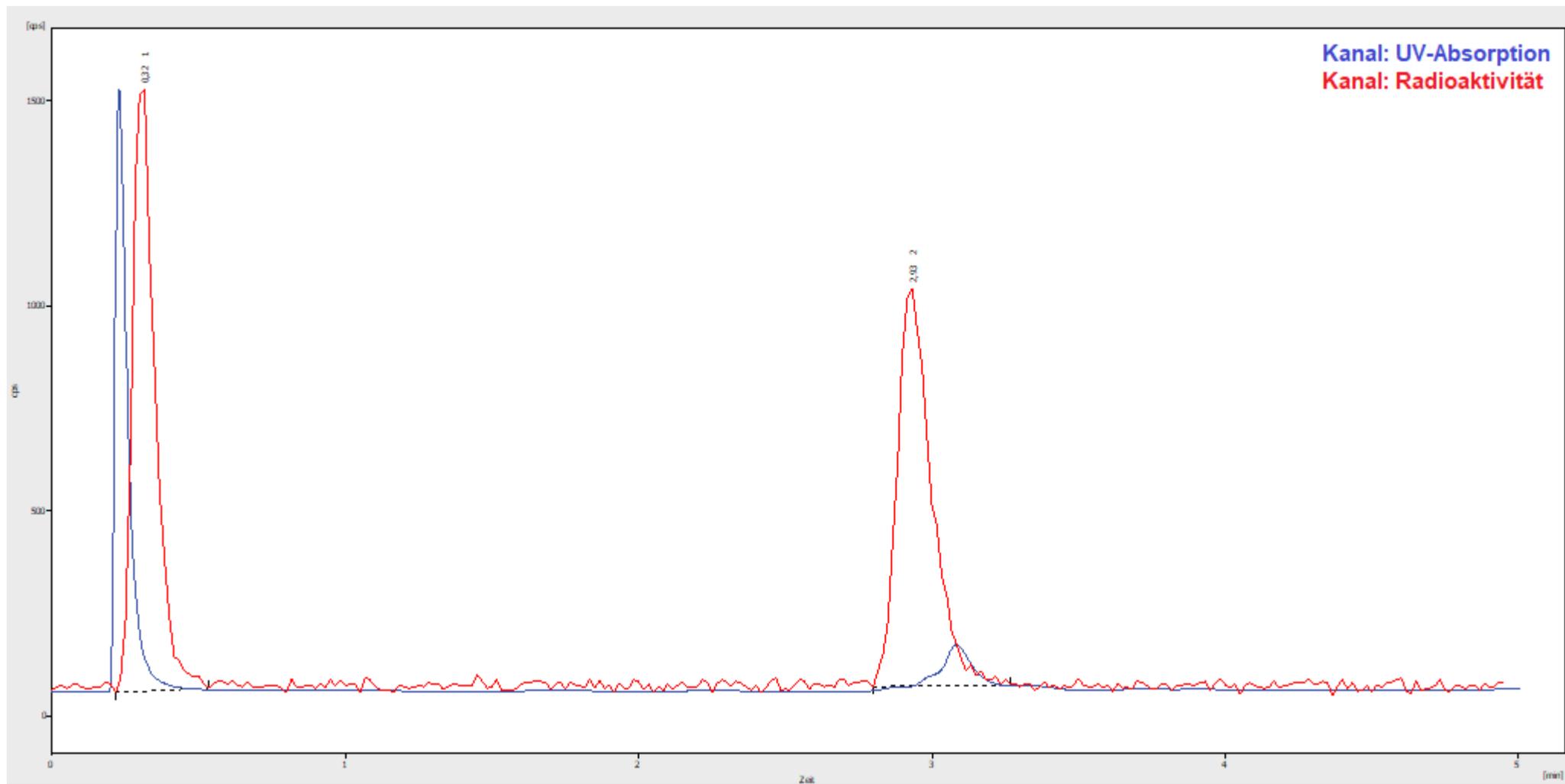


Blutstabilitätstests [^{45}Ti]Ti(29) 6 h Inkubationszeit

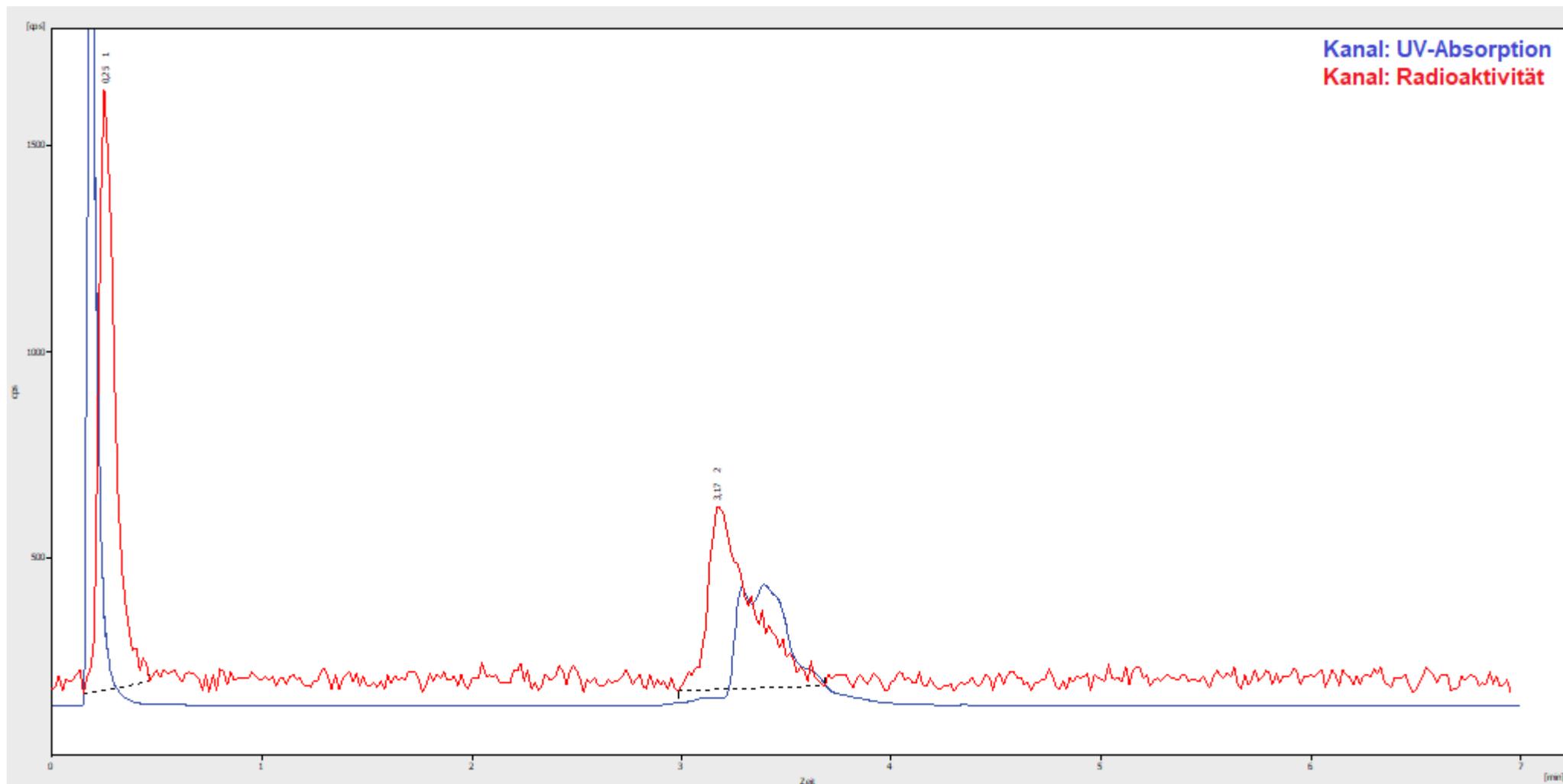
RCR= 100% HPLC-Methode G.



RCR= 100% HPLC-Methode G.

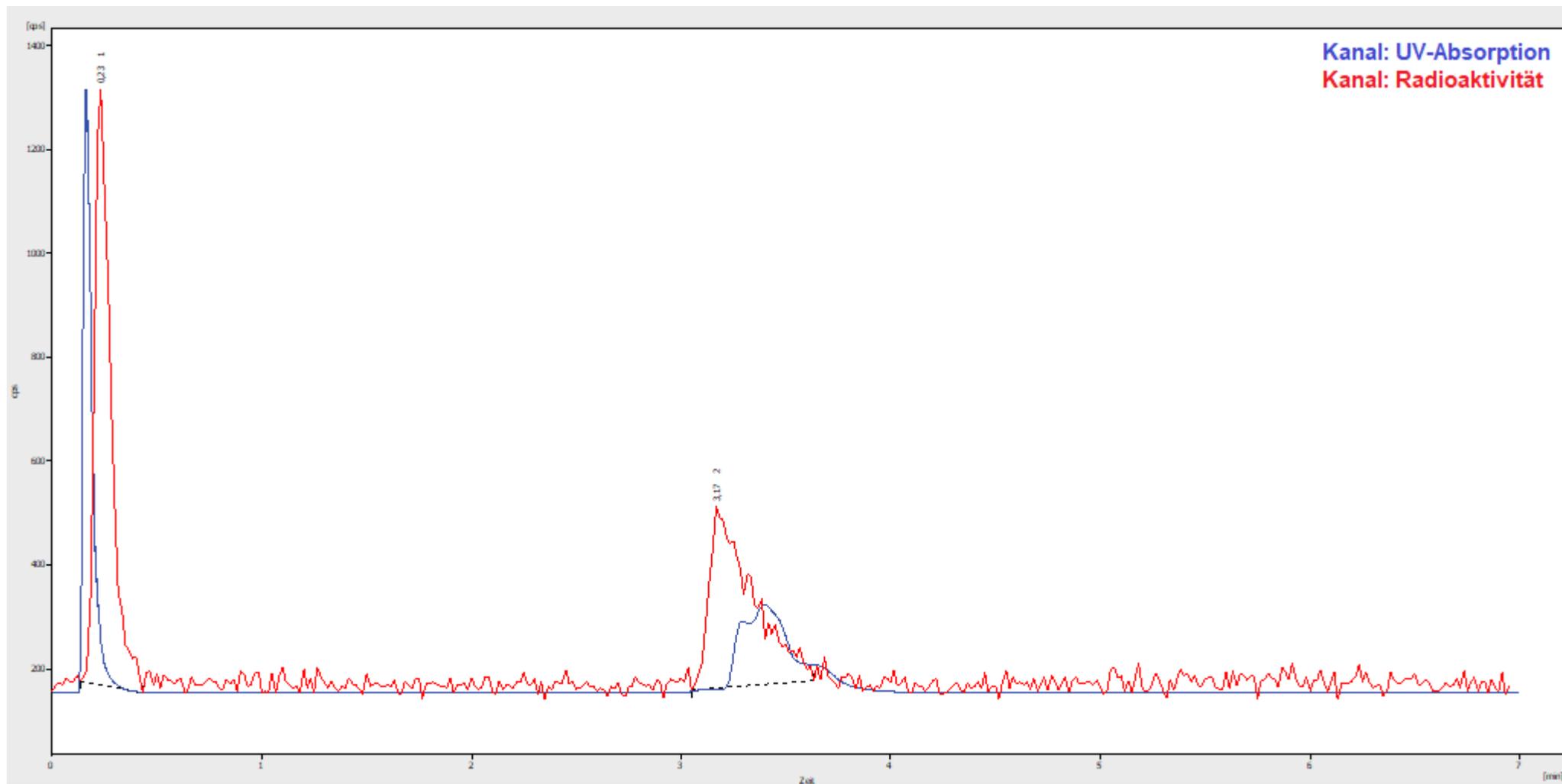


Stabilitätstest in PBS-Puffer (pH=7,2) bei RT:
Stabilitätstest: $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(16)_2$ 0 h Inkubationszeit
RCR: 81,9% HPLC-Methode K.



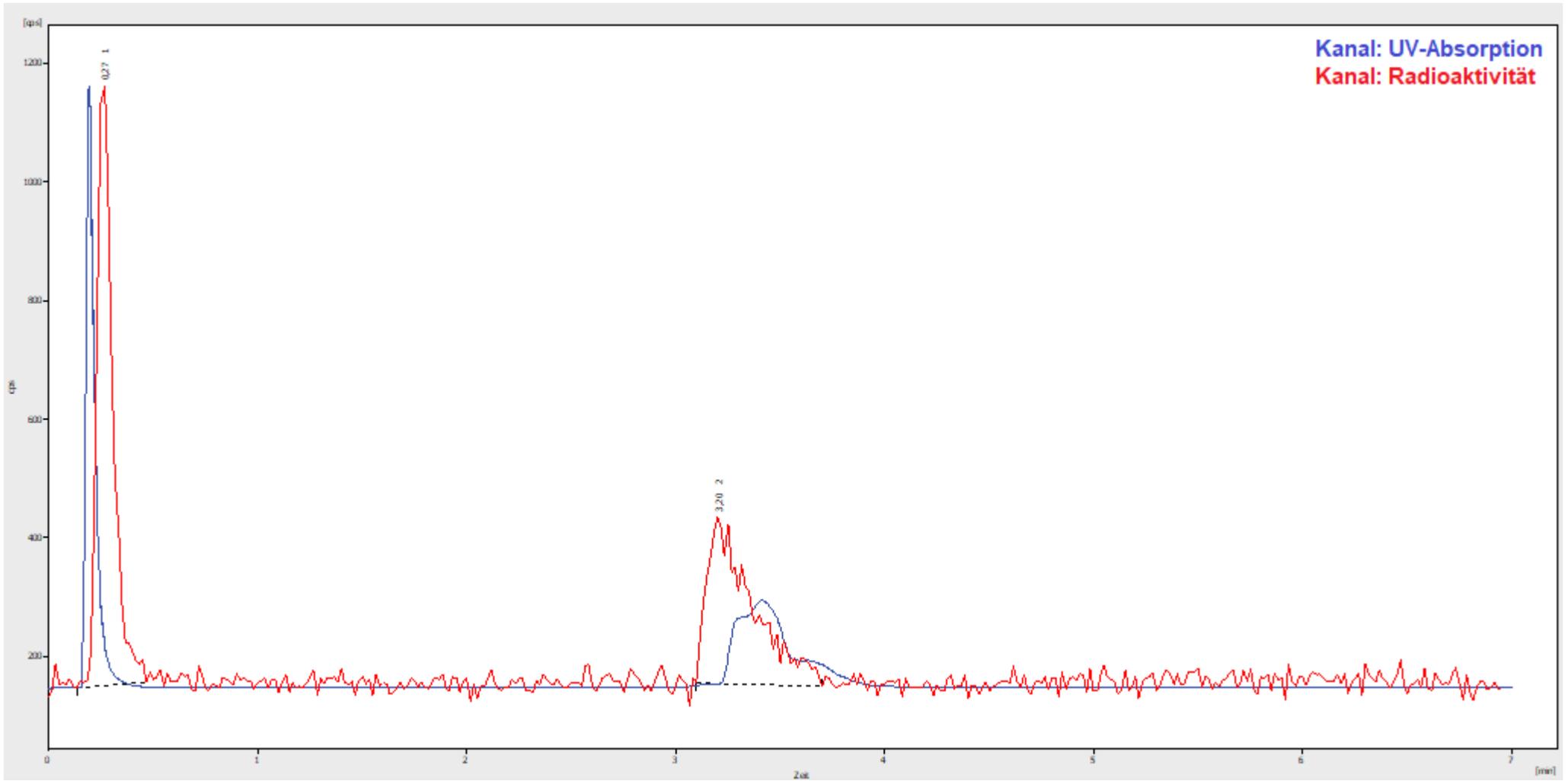
Stabilitätstest: $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti(16)}_2$ 1 h Inkubationszeit

RCR: 80,4% HPLC-Methode K.



Stabilitätstest: $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti(16)}_2$ 2 h Inkubationszeit

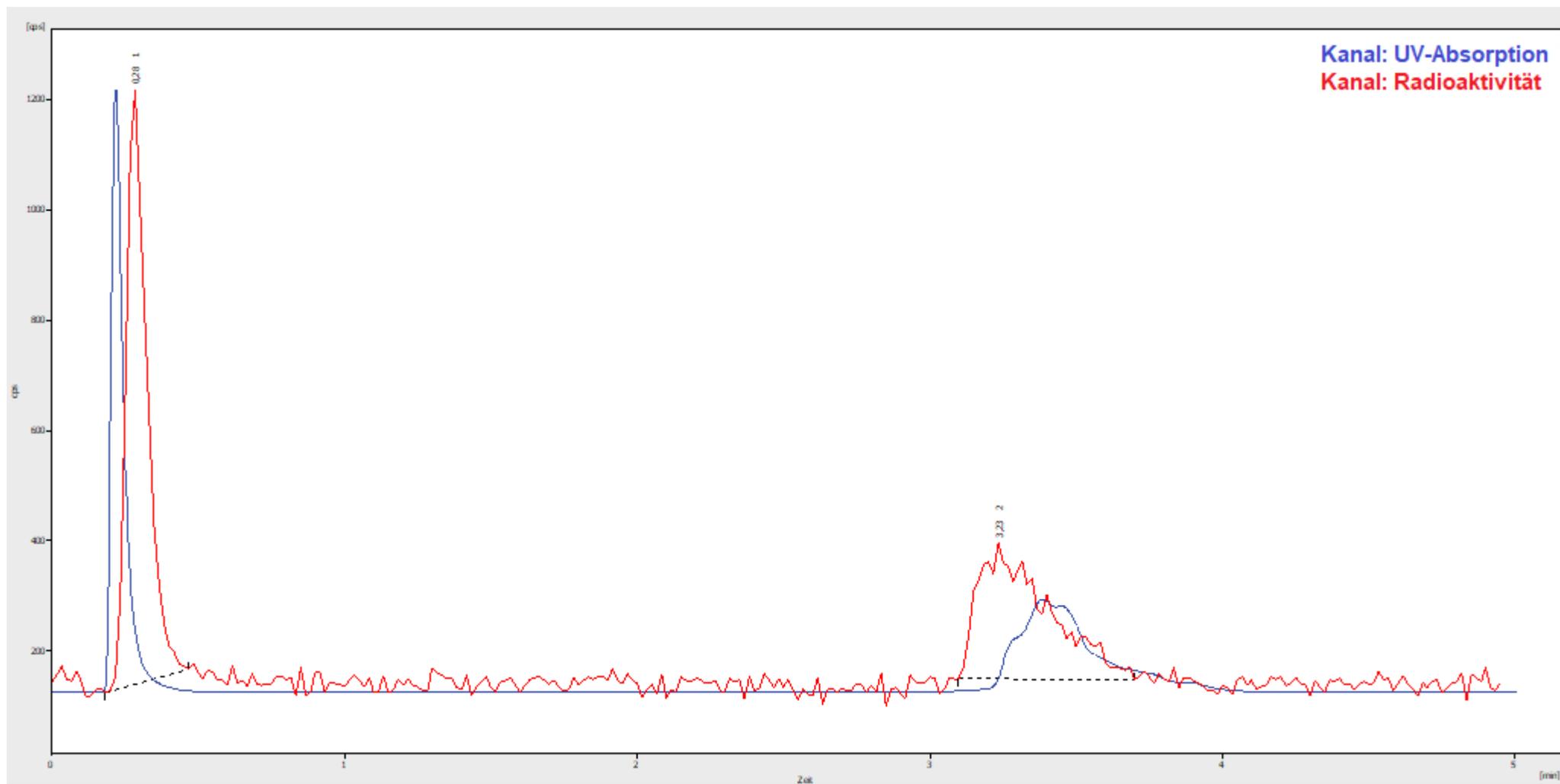
RCR: 78,9% HPLC-Methode K.



V-64

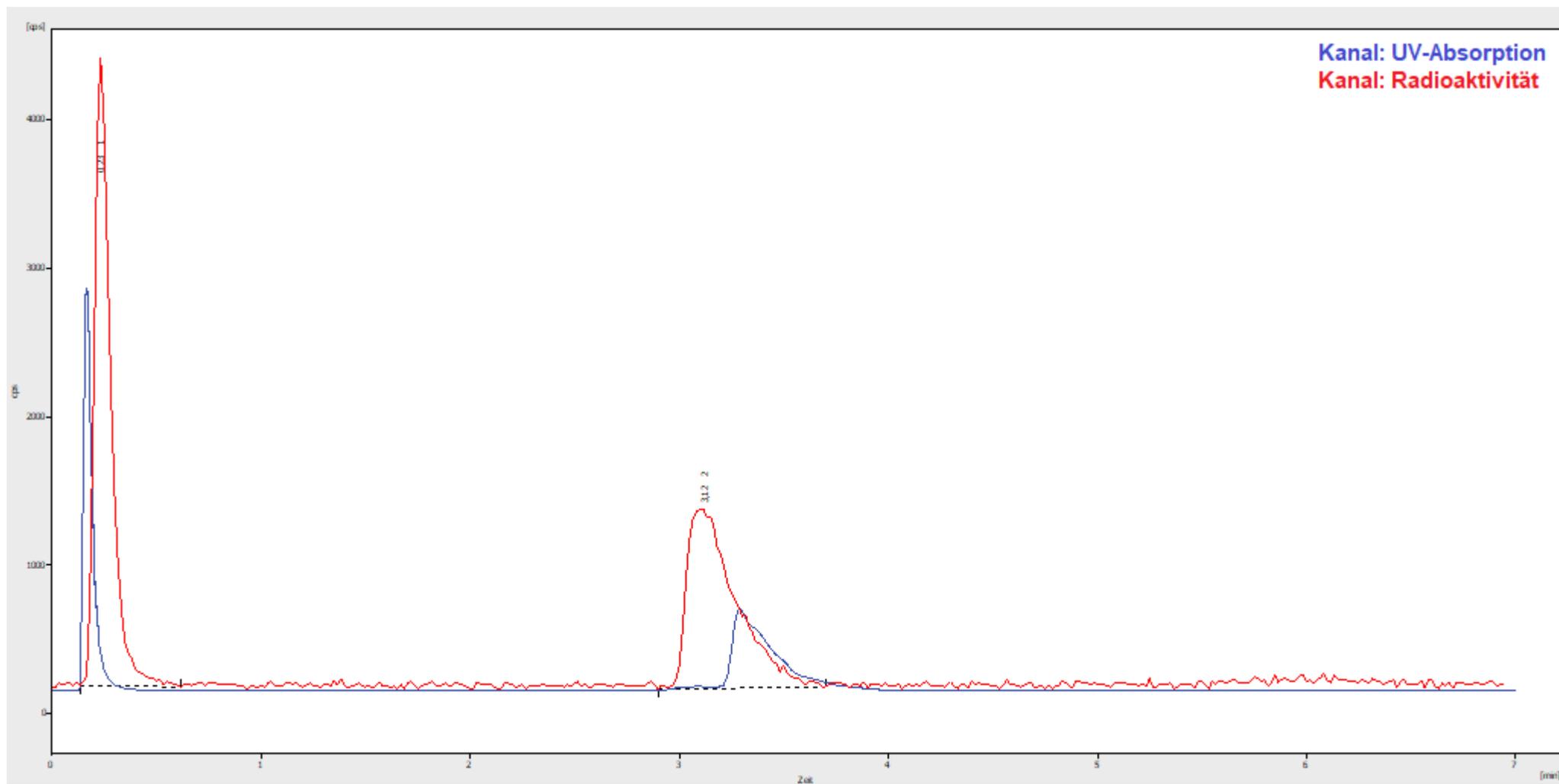
Stabilitätstest: $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\text{16})_2$ 3 h Inkubationszeit

RCR: 75,2% HPLC-Methode K.



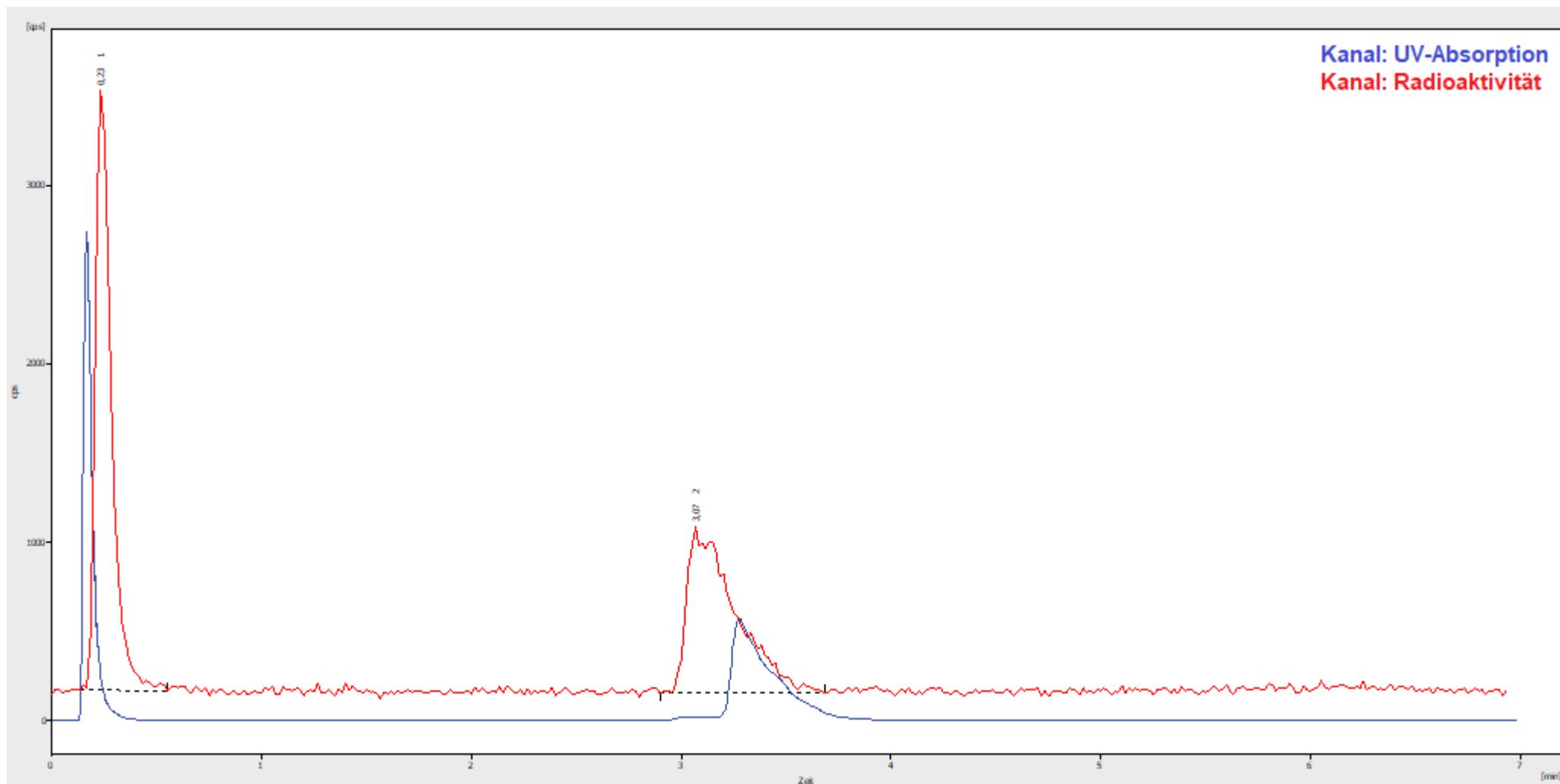
Stabilitätstest: $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(17)_2$ 0 h Inkubationszeit

RCR: 86,30% HPLC-Methode K.



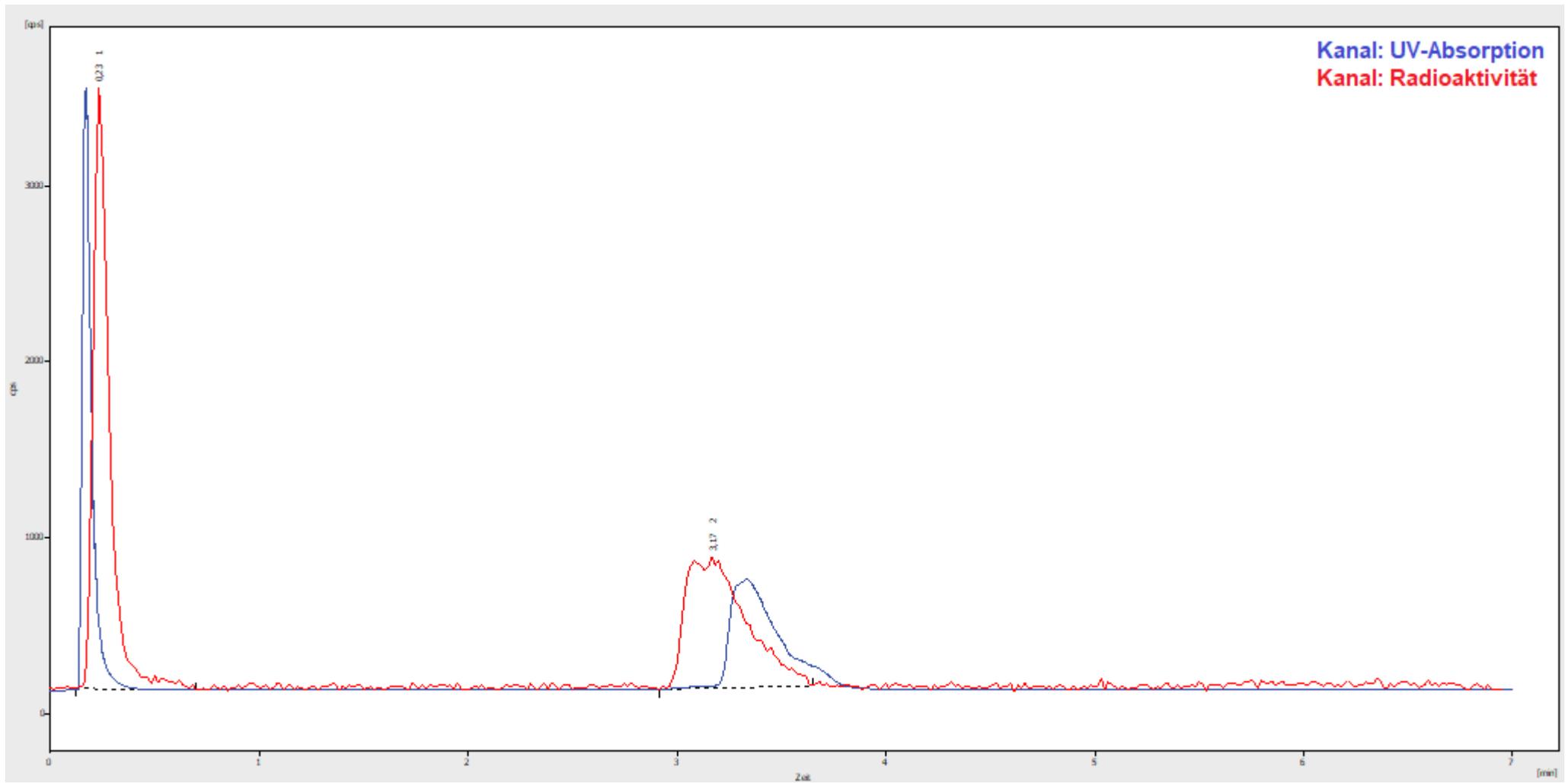
Stabilitätstest: $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(17)_2$ 1 h Inkubationszeit

RCR: 83,6% HPLC-Methode K.



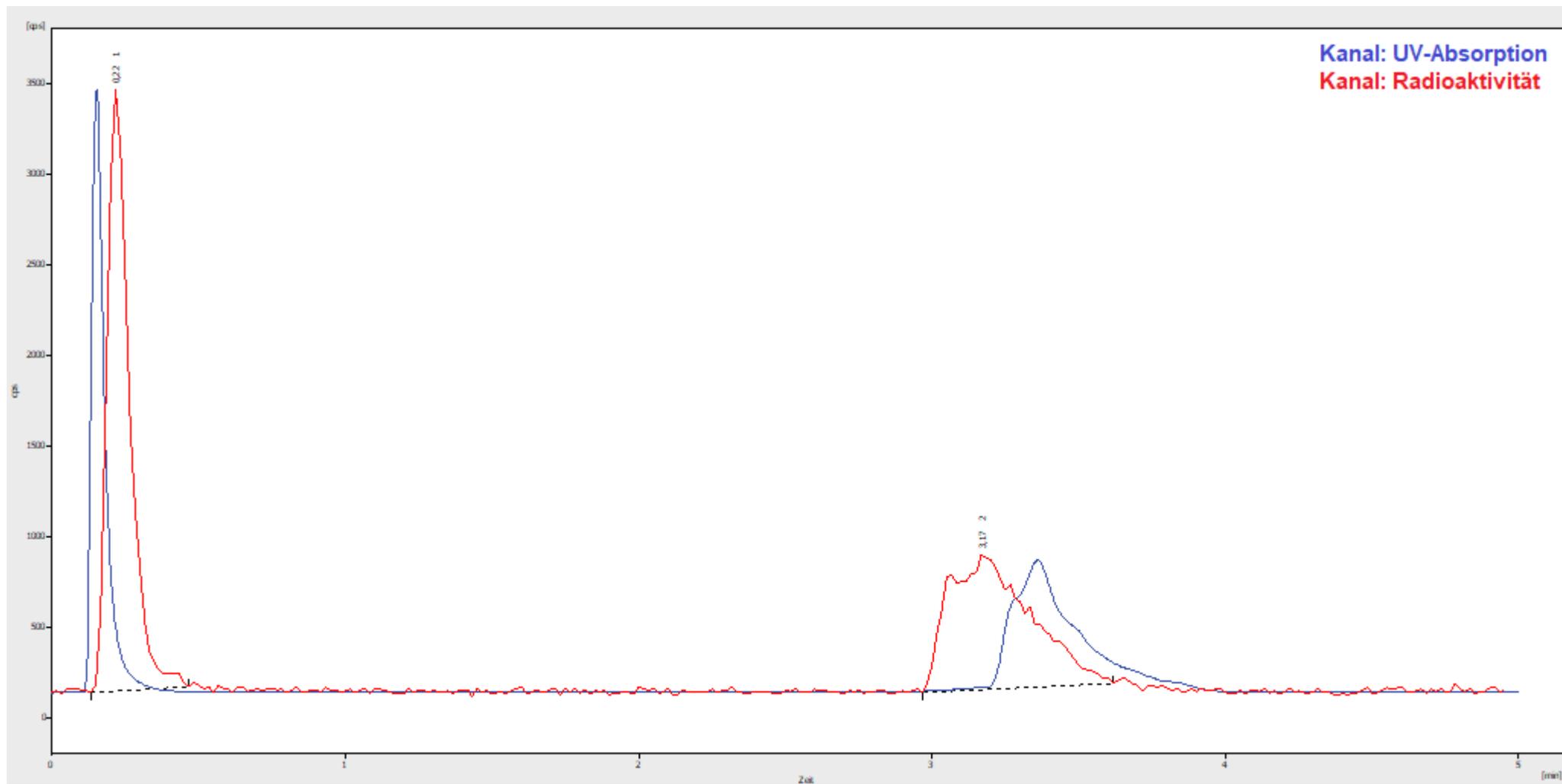
Stabilitätstest: $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(17)_2$ 2 h Inkubationszeit

RCR: 81,8% HPLC-Methode K.



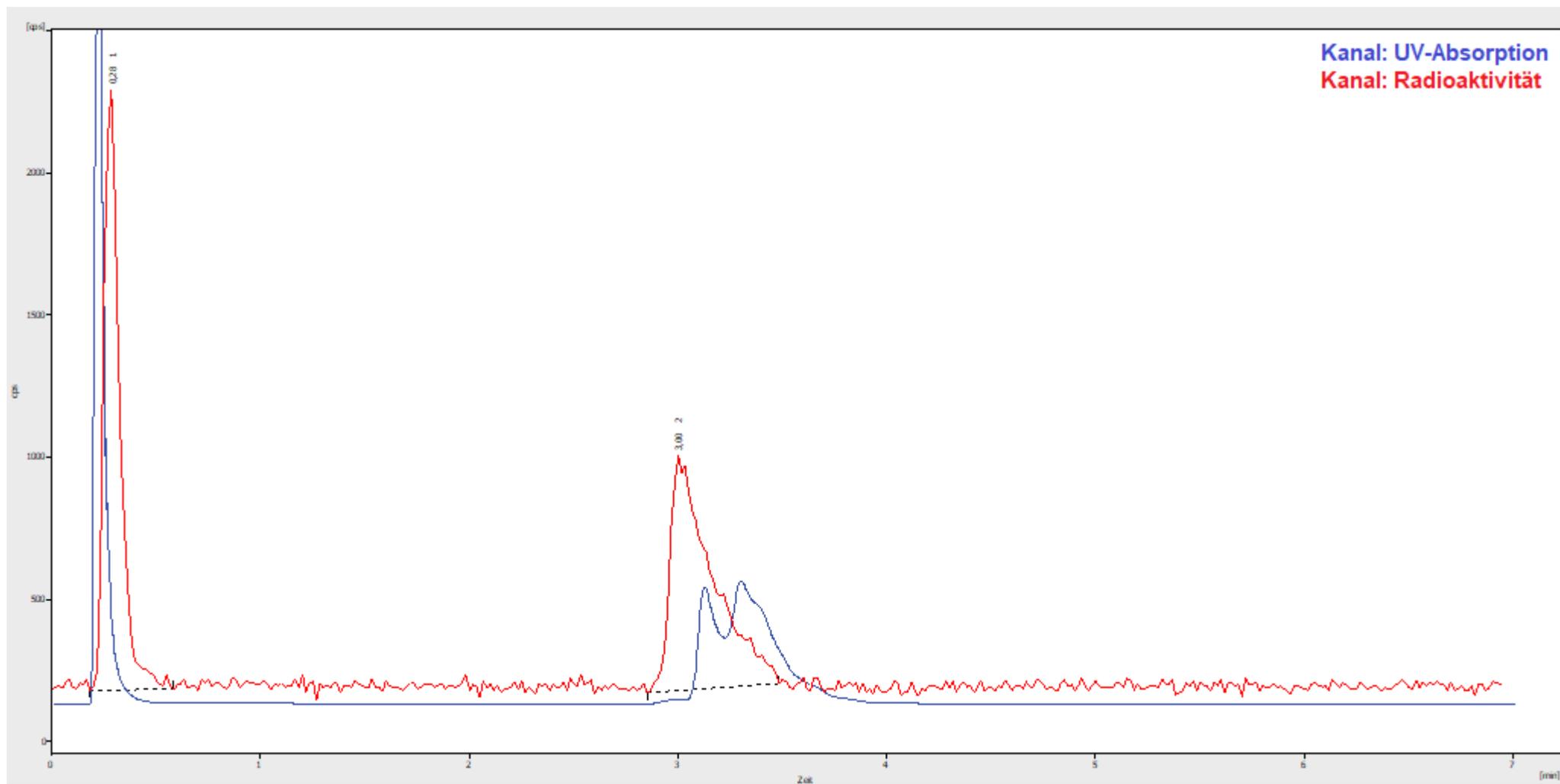
Stabilitätstest: $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(17)_2$ 3 h Inkubationszeit

RCR: 83,1% HPLC-Methode K.



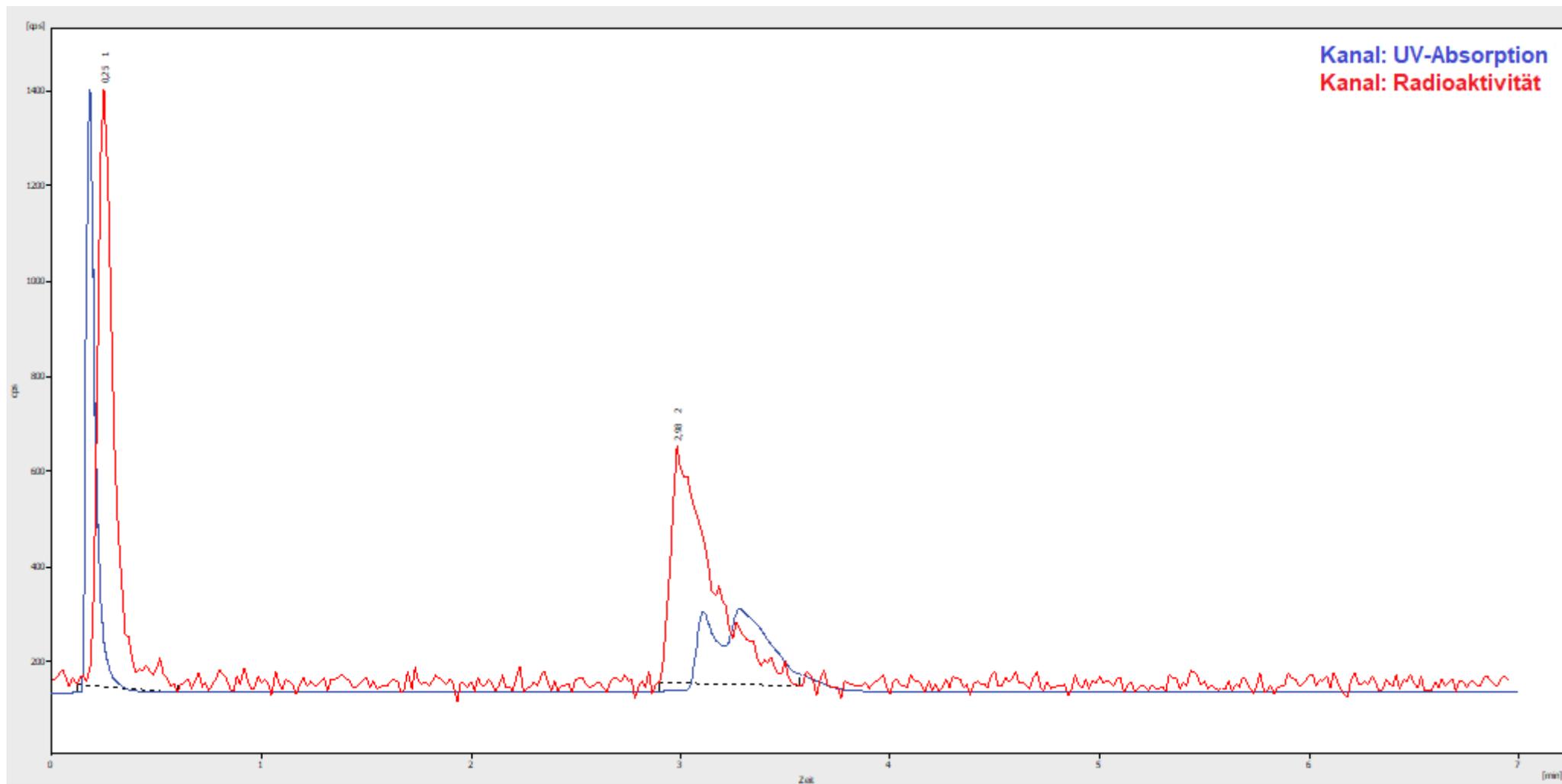
Stabilitätstest: $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\text{19})_2$ 0 h Inkubationszeit

RCR: 100% HPLC-Methode K.



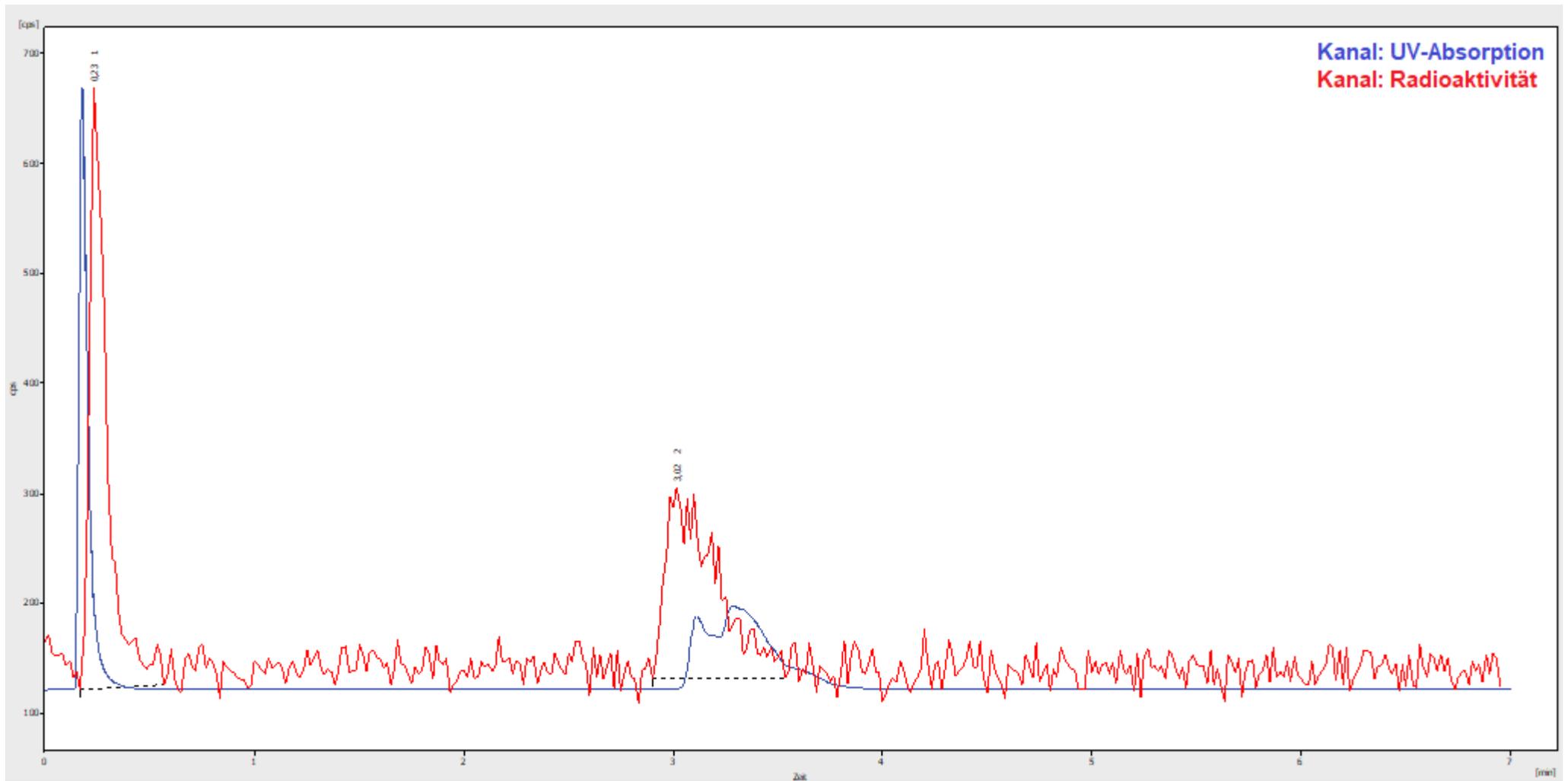
Stabilitätstest: $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\text{19})_2$ 1 h Inkubationszeit

$^{45}\text{Ti}(\text{19})_2$ Stabilitätstest 1 h; RCR: 99,3% HPLC-Methode K.



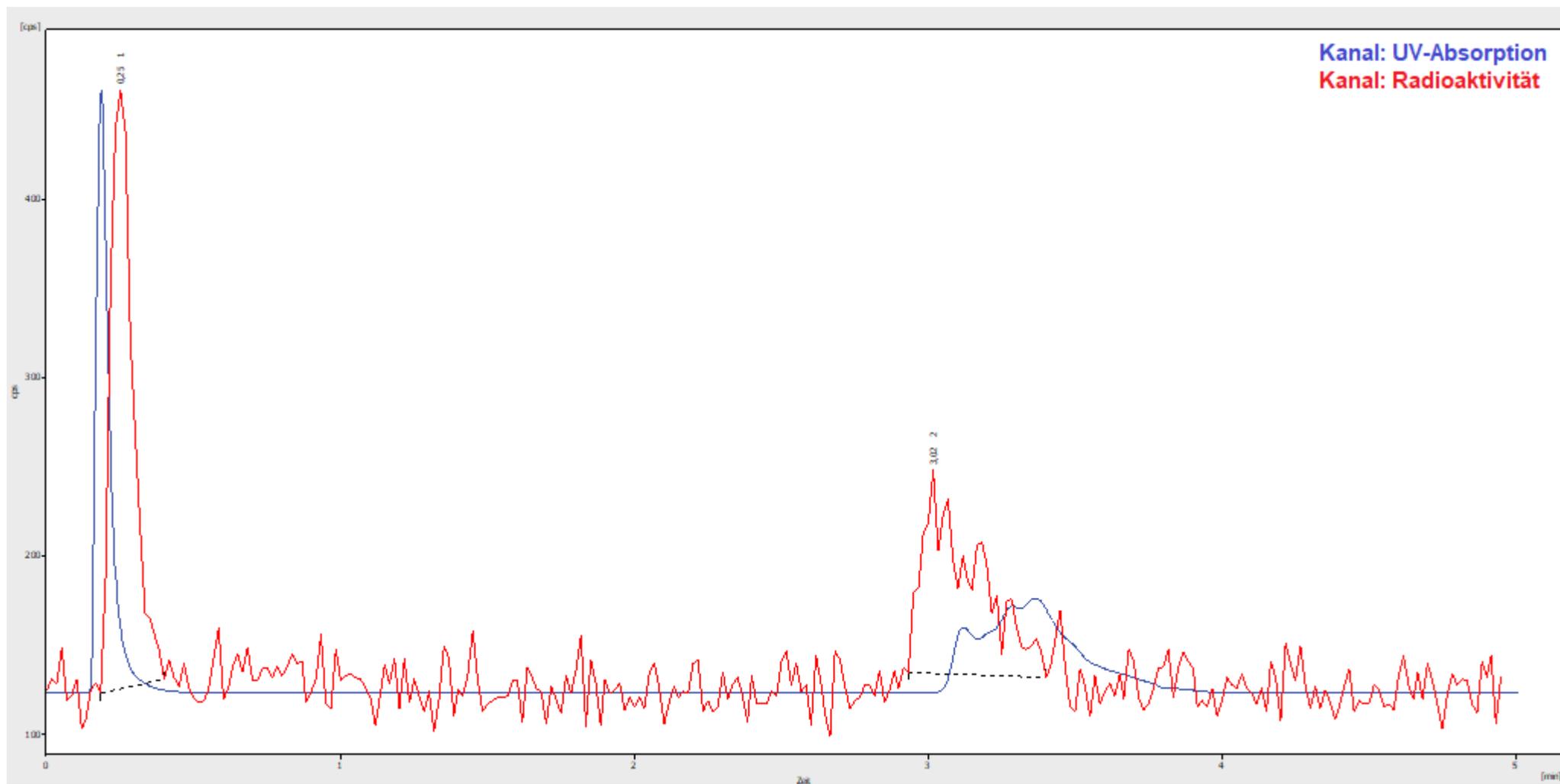
Stabilitätstest: $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\text{19})_2$ 2 h Inkubationszeit

RCR: 91,8% HPLC-Methode K.



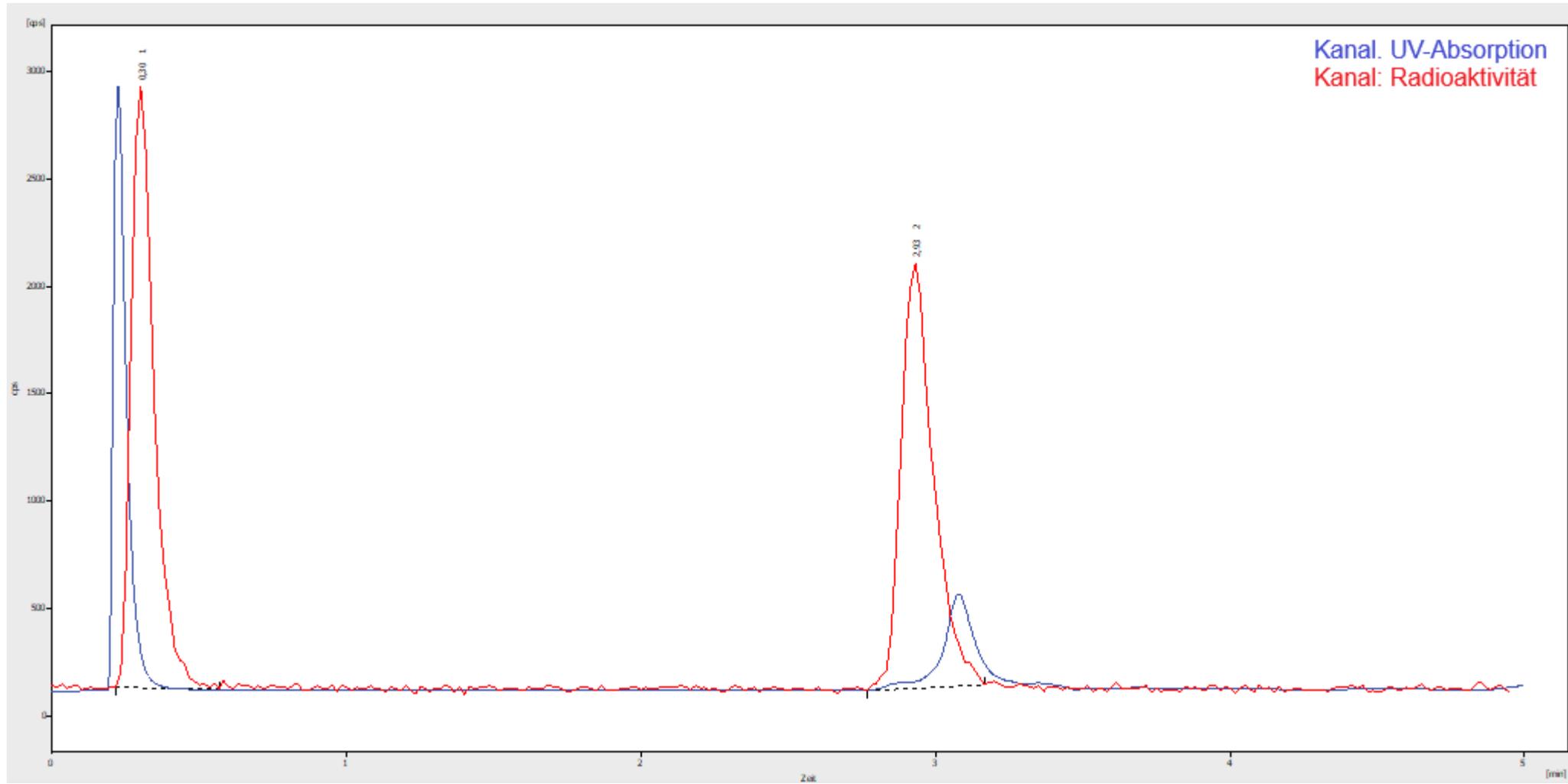
Stabilitätstest: $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(\text{19})_2$ 3 h Inkubationszeit

RCR: 79,0% HPLC-Methode K.



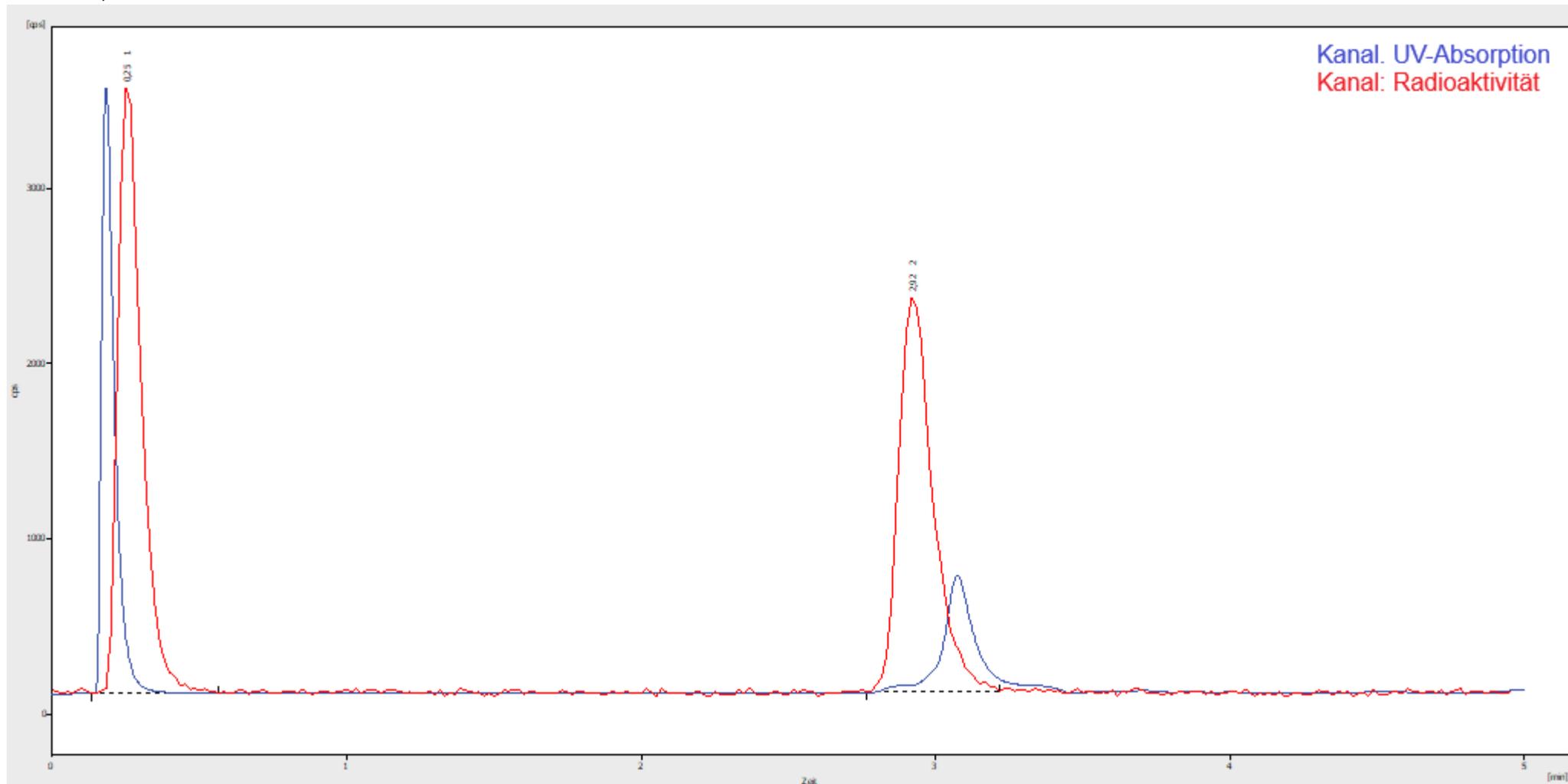
Stabilitätstest: [⁴⁵Ti]Ti(29) 0 h Inkubationszeit

RCR: 100% HPLC-Methode K



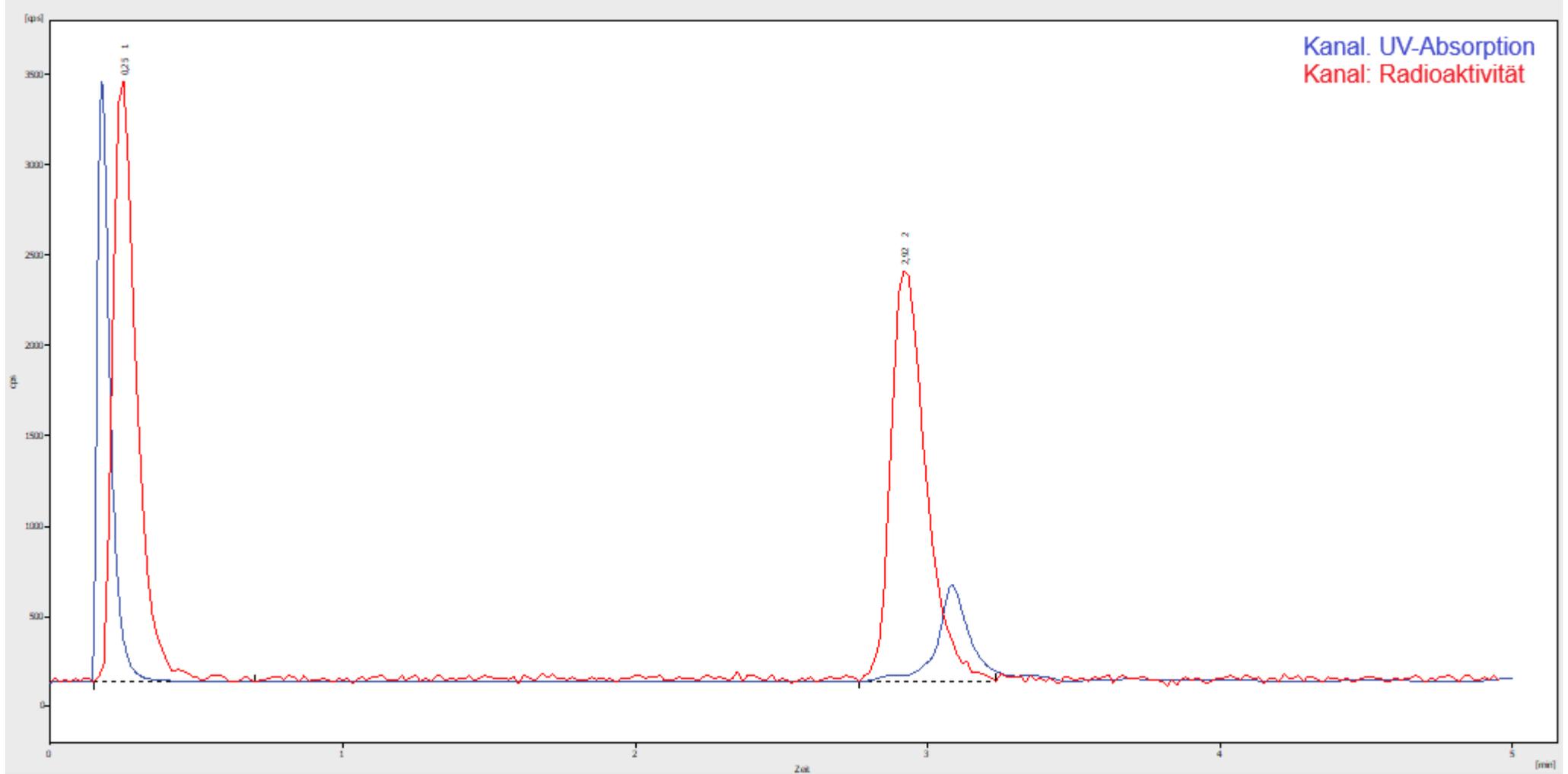
Stabilitätstest: [⁴⁵Ti]Ti(29) 1 h Inkubationszeit

RCR: 99,0% HPLC-Methode K



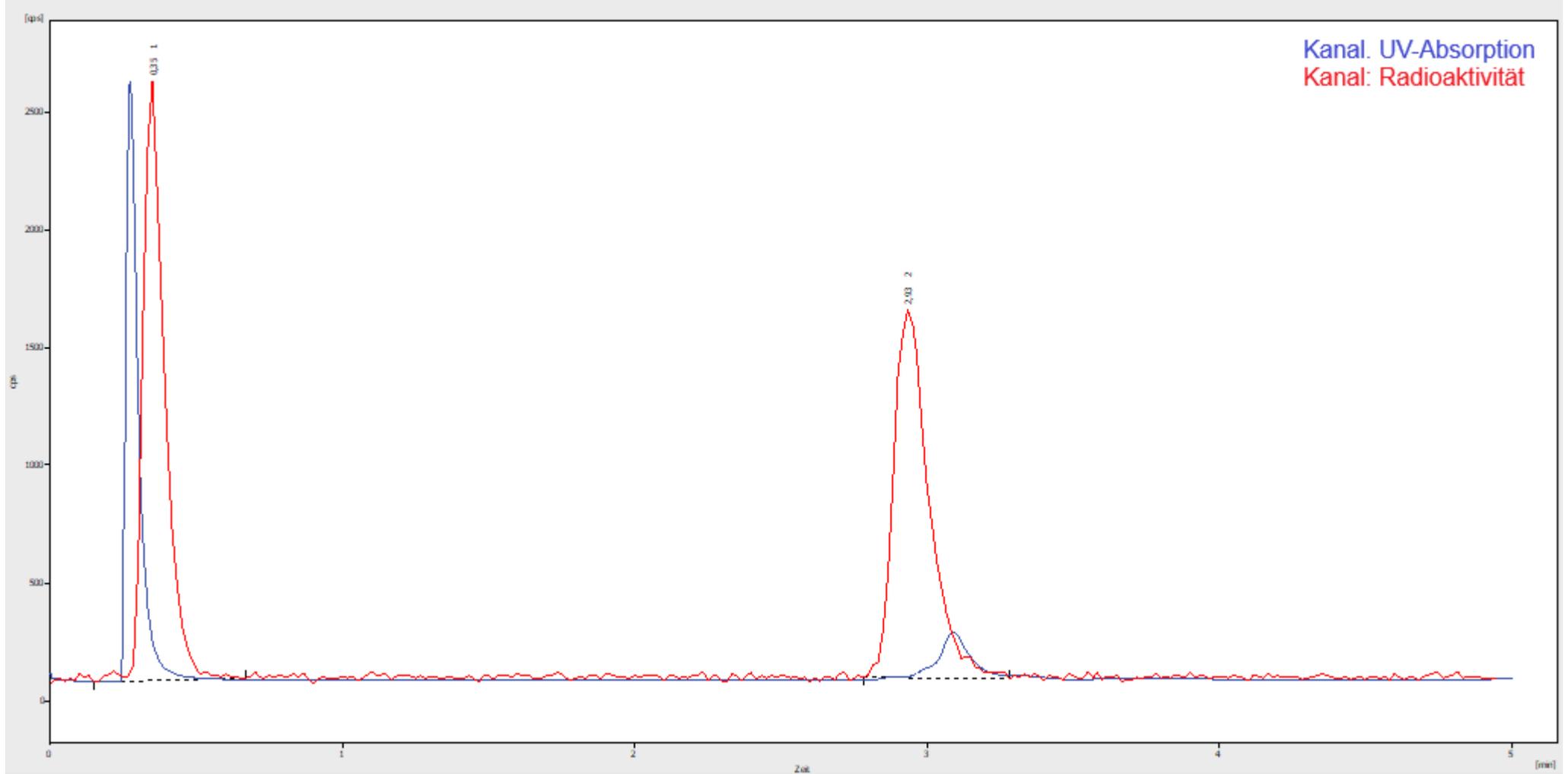
$^{45}\text{Ti}(29)$ Stabilitätstest 2 h Inkubationszeit; RCR: 99,8% HPLC-Methode:

RCR: 96,1% HPLC-Methode K



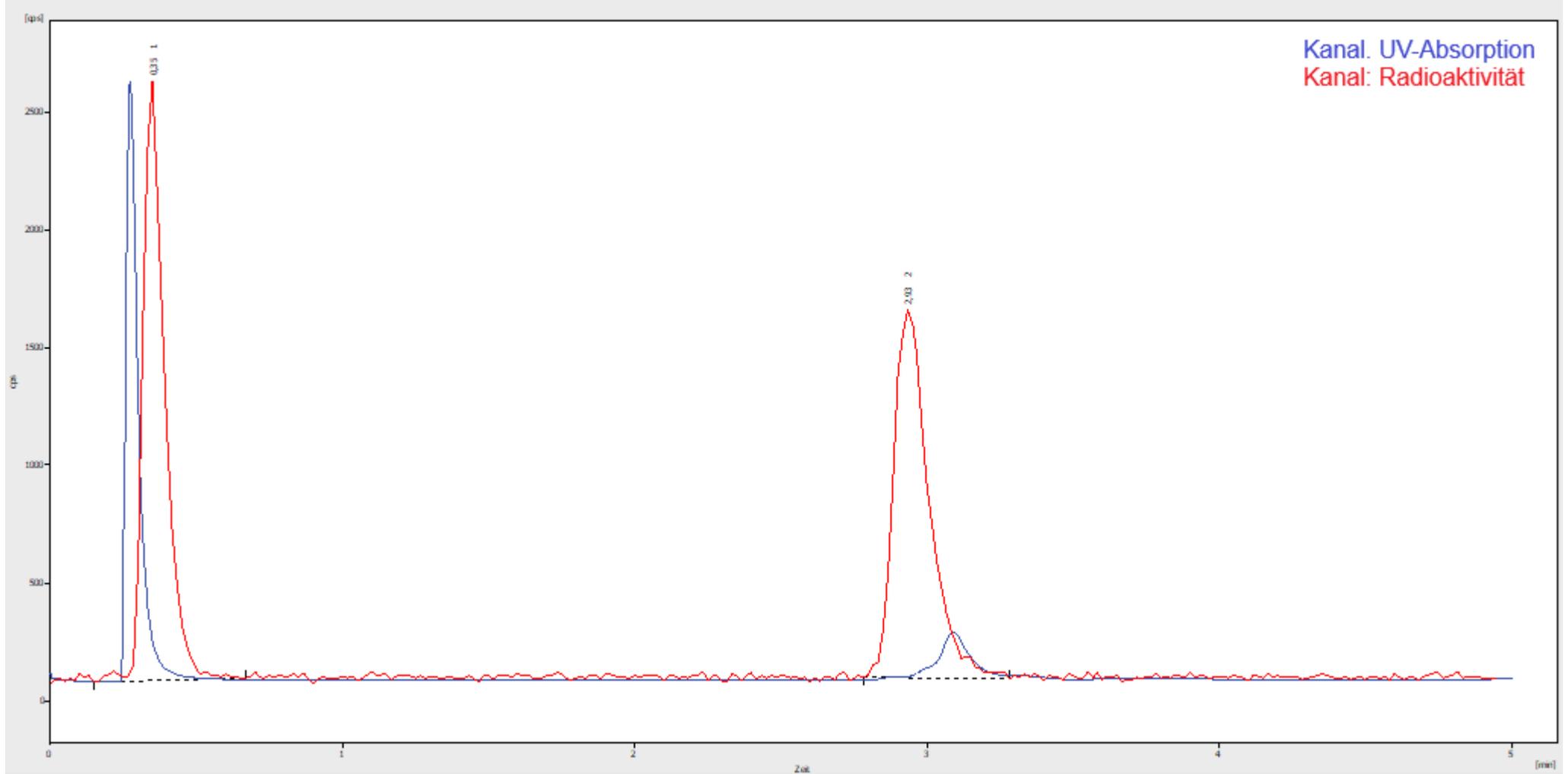
$^{45}\text{Ti}(29)$ Stabilitätstest 3 h;

RCR: 99,7% HPLC-Methode K



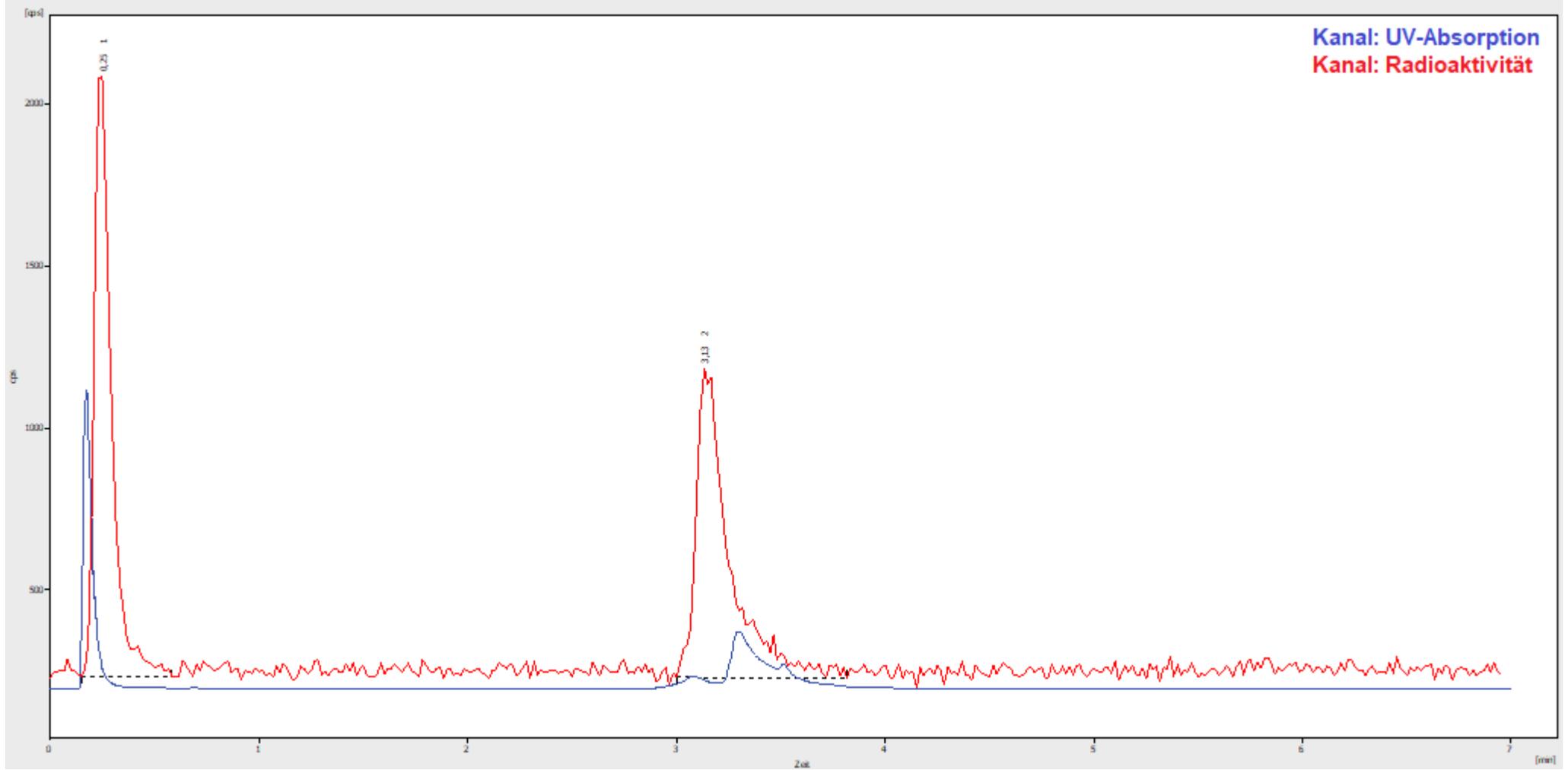
$^{45}\text{Ti}(29)$ Stabilitätstest 4 h;

RCR: 97,8% HPLC-Methode K

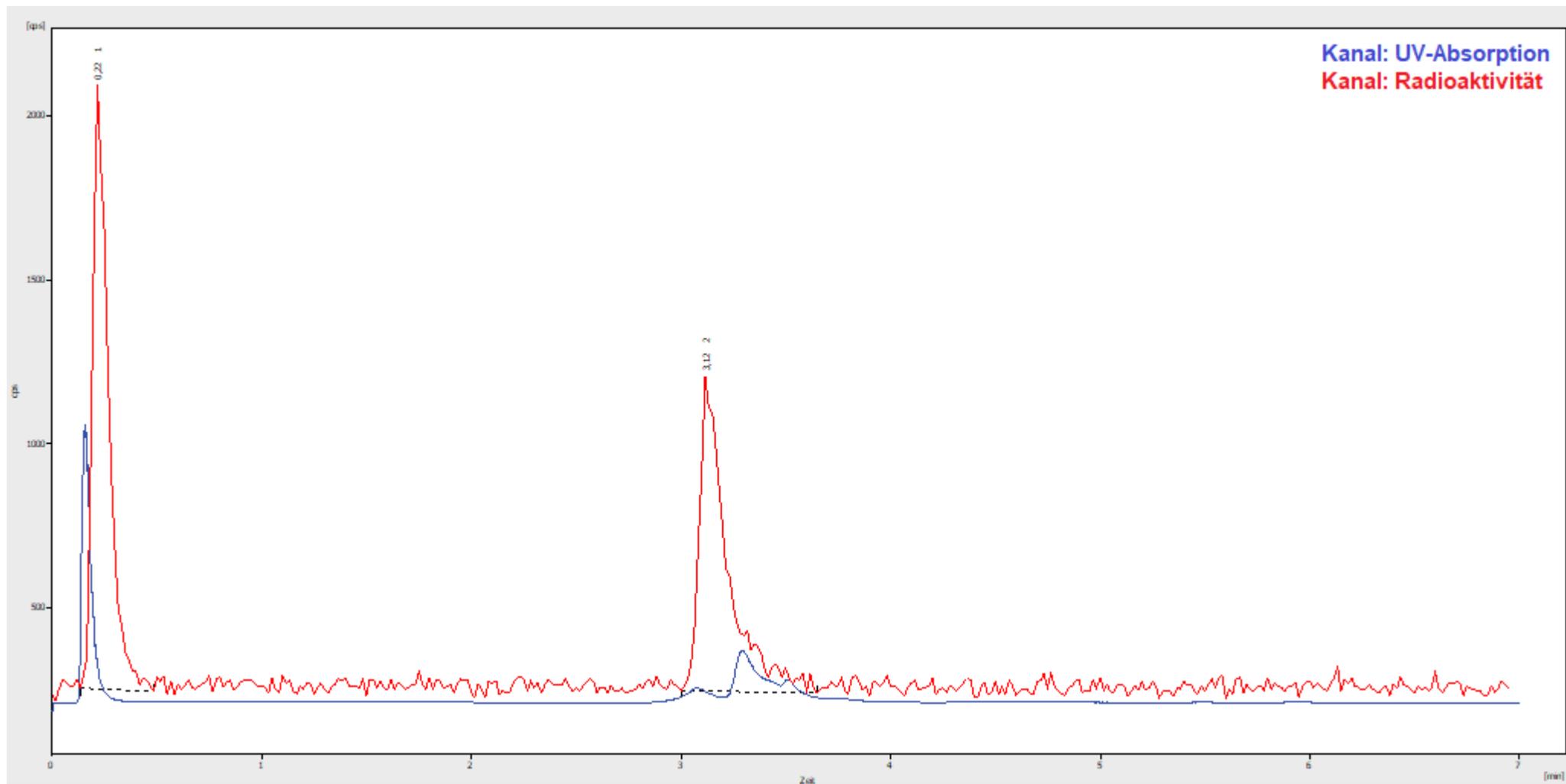


Stabilitätstest: $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(30)$ 0 h Inkubationszeit

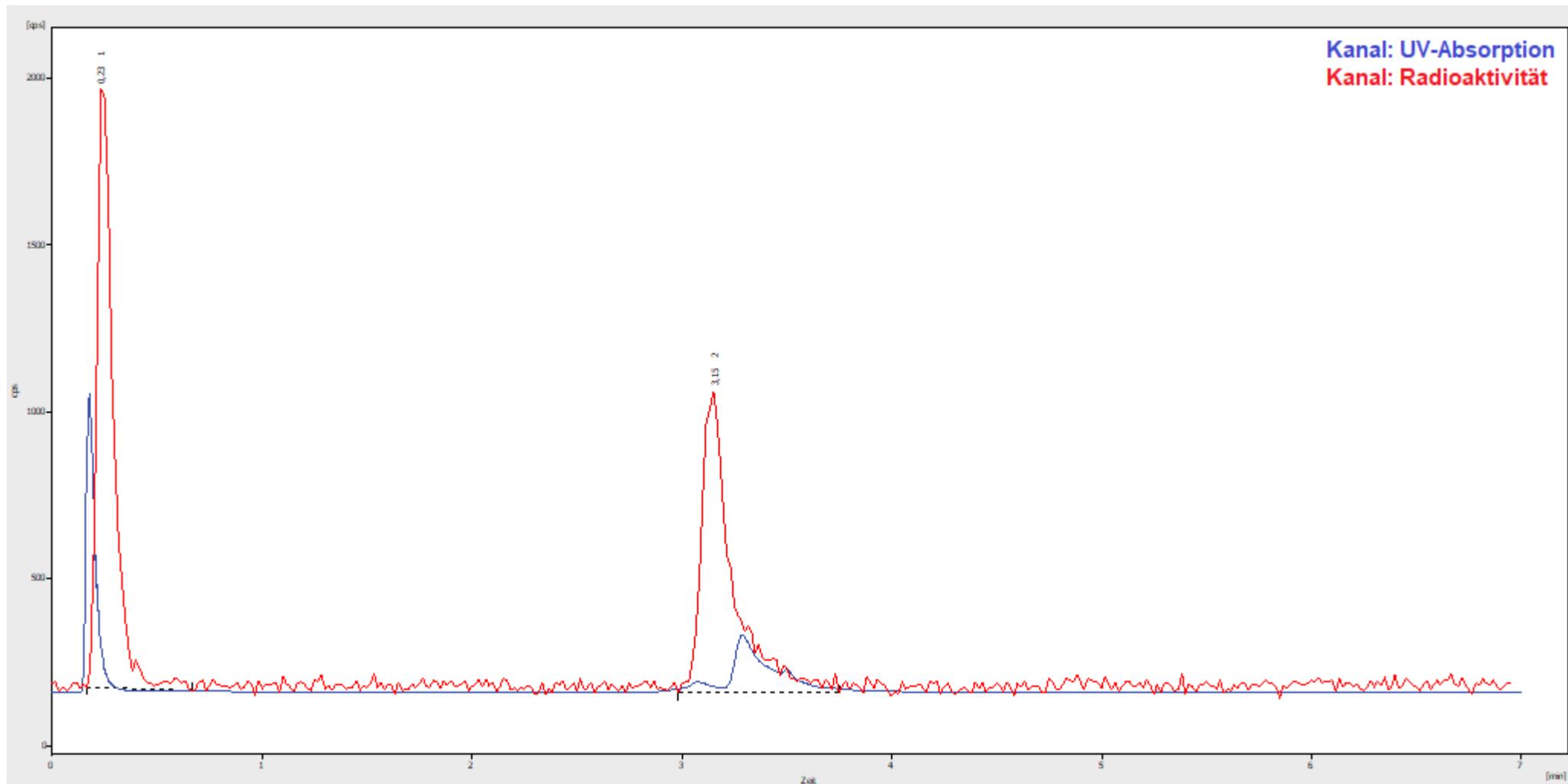
RCR: 99,8% HPLC-Methode K.



RCR: 92,7% HPLC-Methode K.

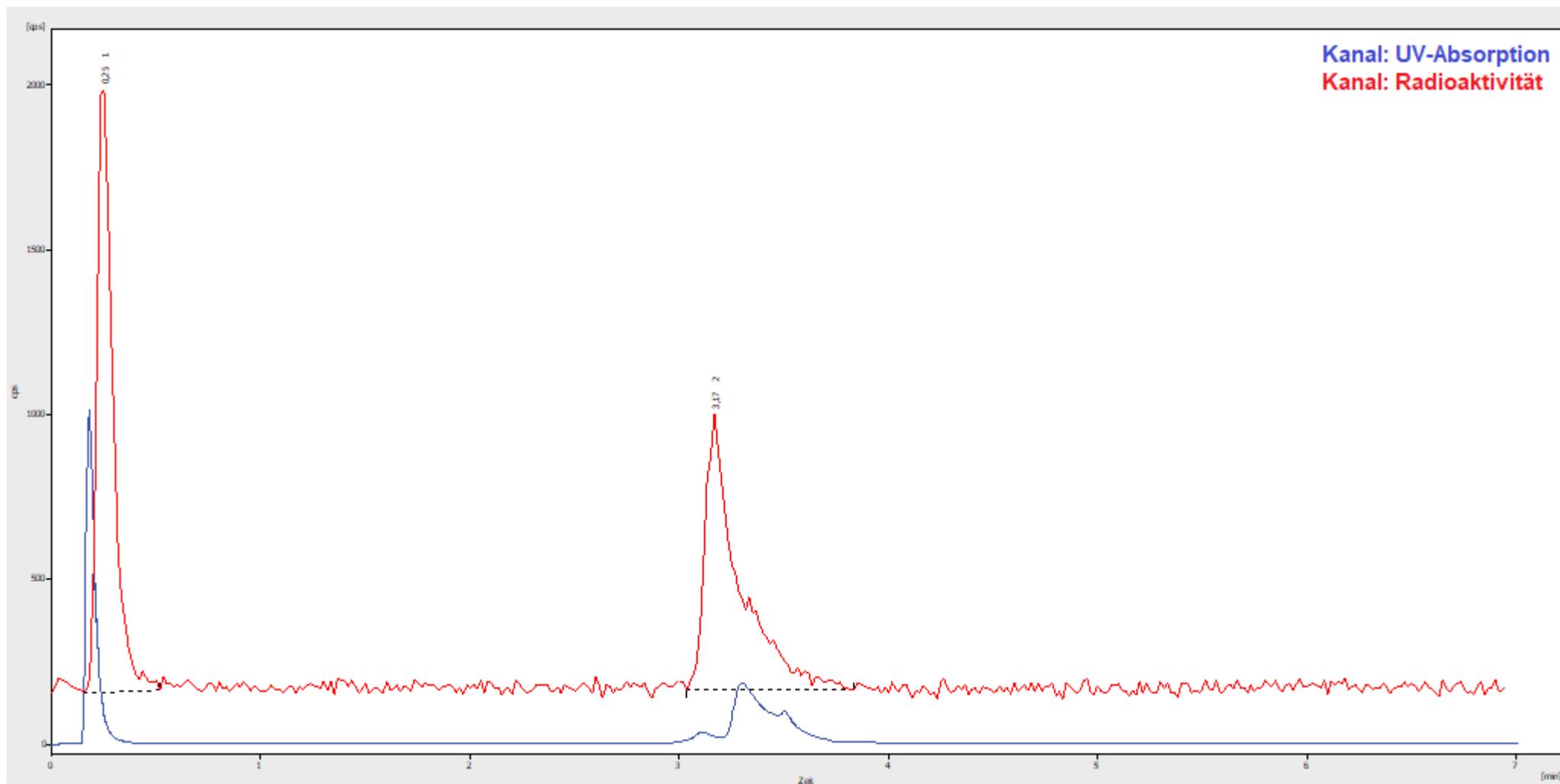


RCR: 97,2% HPLC-Methode K.

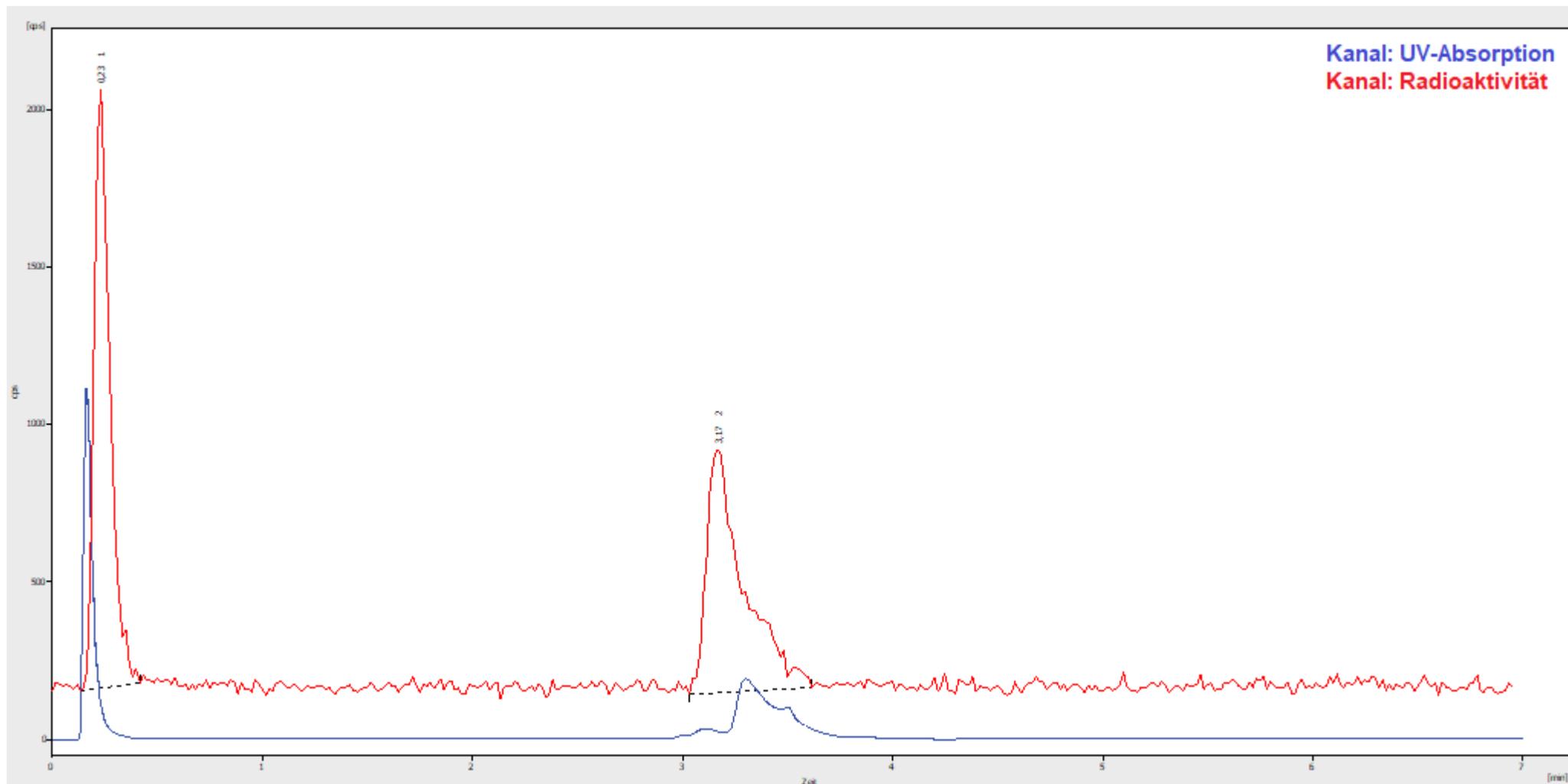


Stabilitätstest: [⁴⁵Ti]Ti(30) 1 h Inkubationszeit

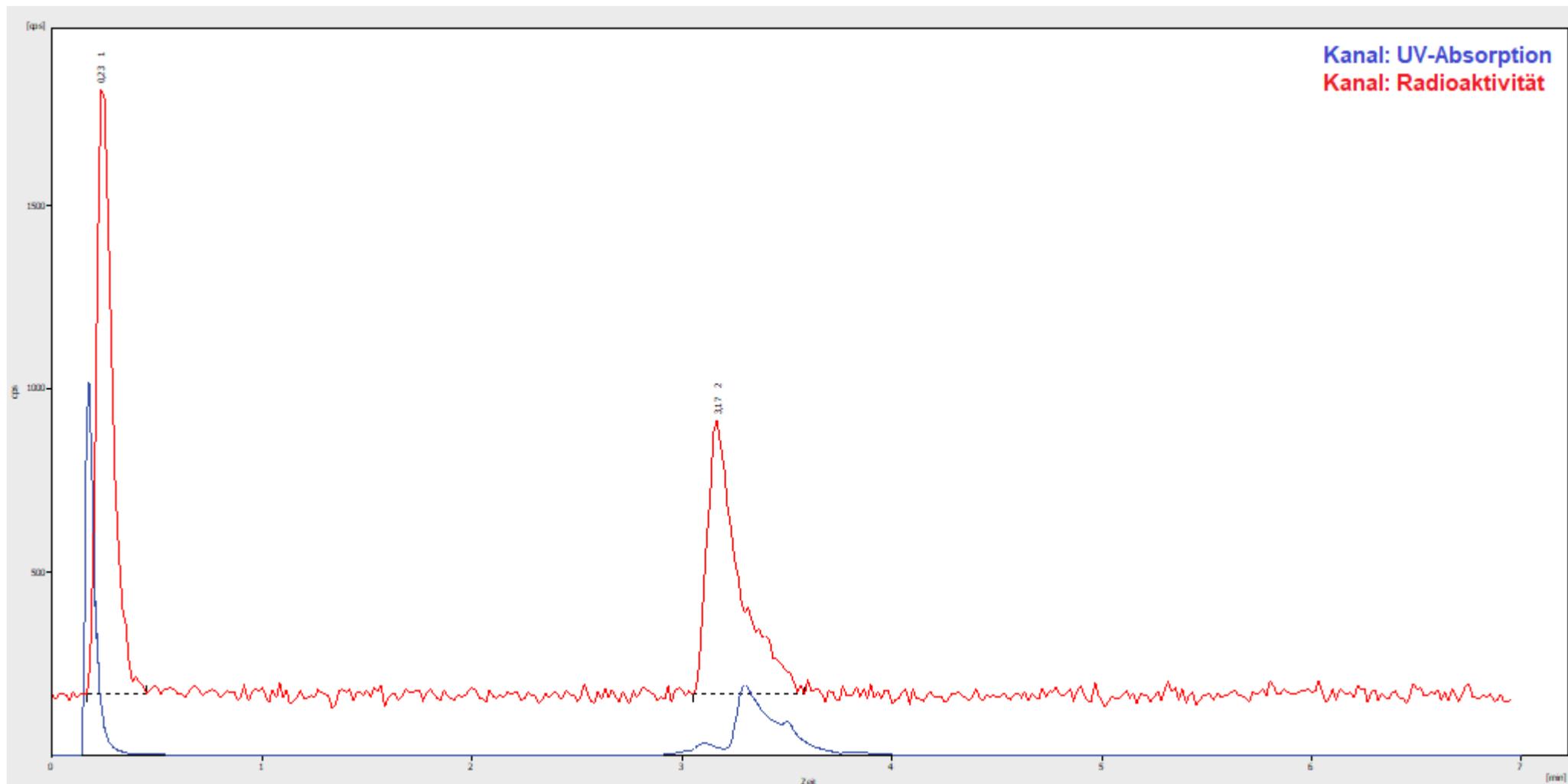
RCR: 95,7% HPLC-Methode K.



RCR: 95,8% HPLC-Methode K.

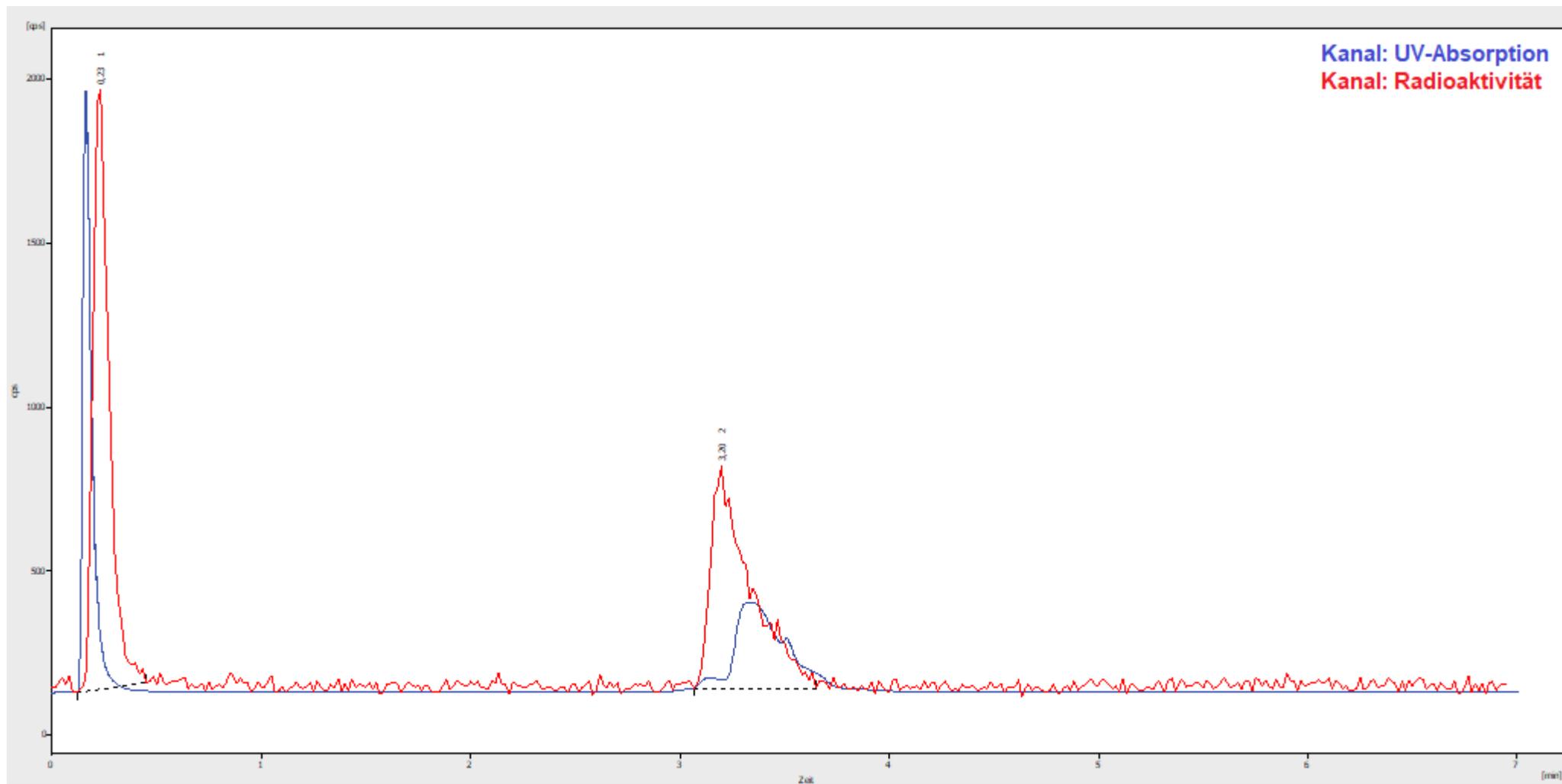


RCR: 90,6% HPLC-Methode K.

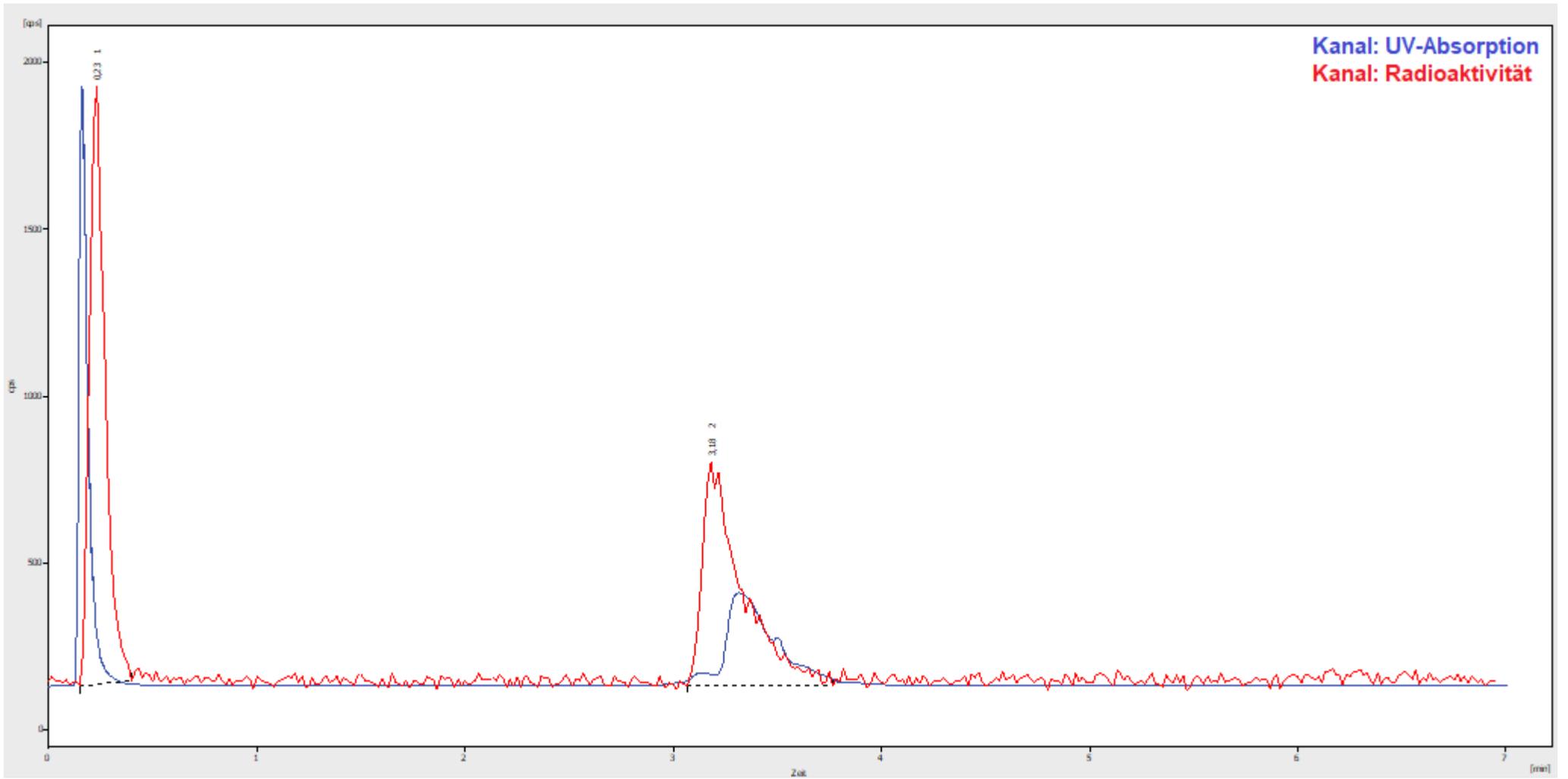


Stabilitätstest: $[^{45}\text{Ti}]\text{Ti}(30)$ 2 h Inkubationszeit

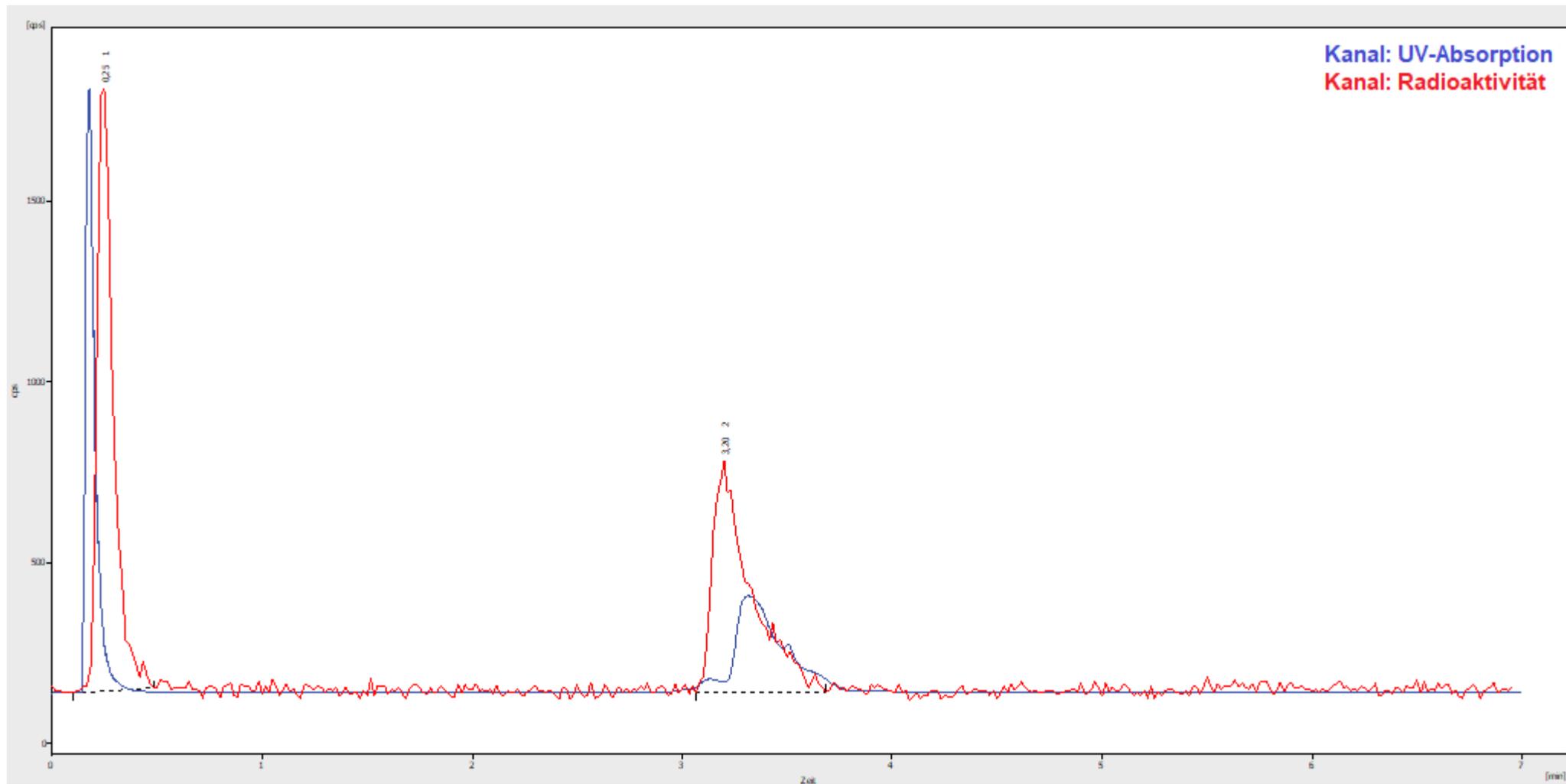
RCR: 90,3% HPLC-Methode K.



RCR: 95,7% HPLC-Methode K.

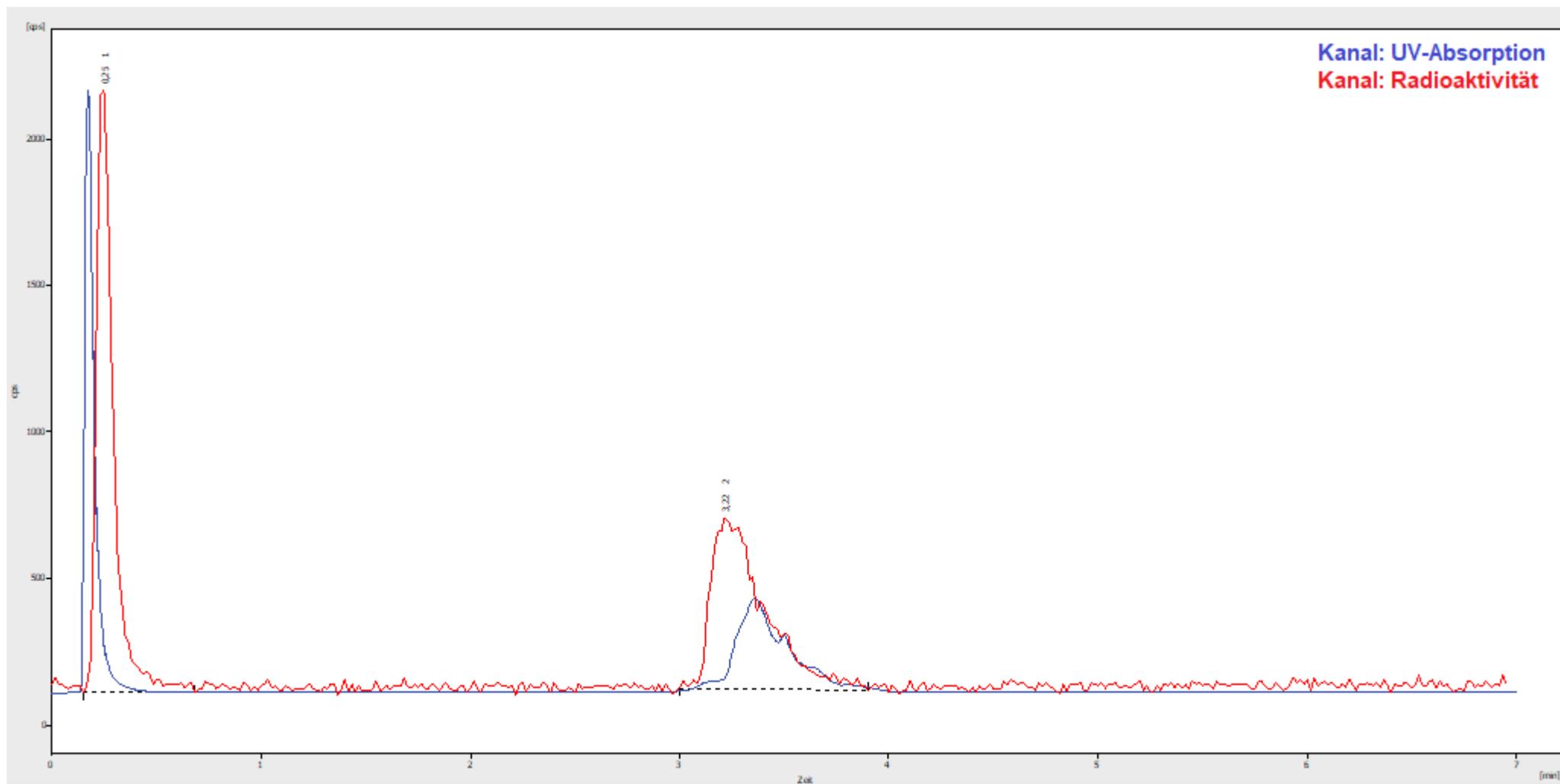


RCR: 88,6% HPLC-Methode K.

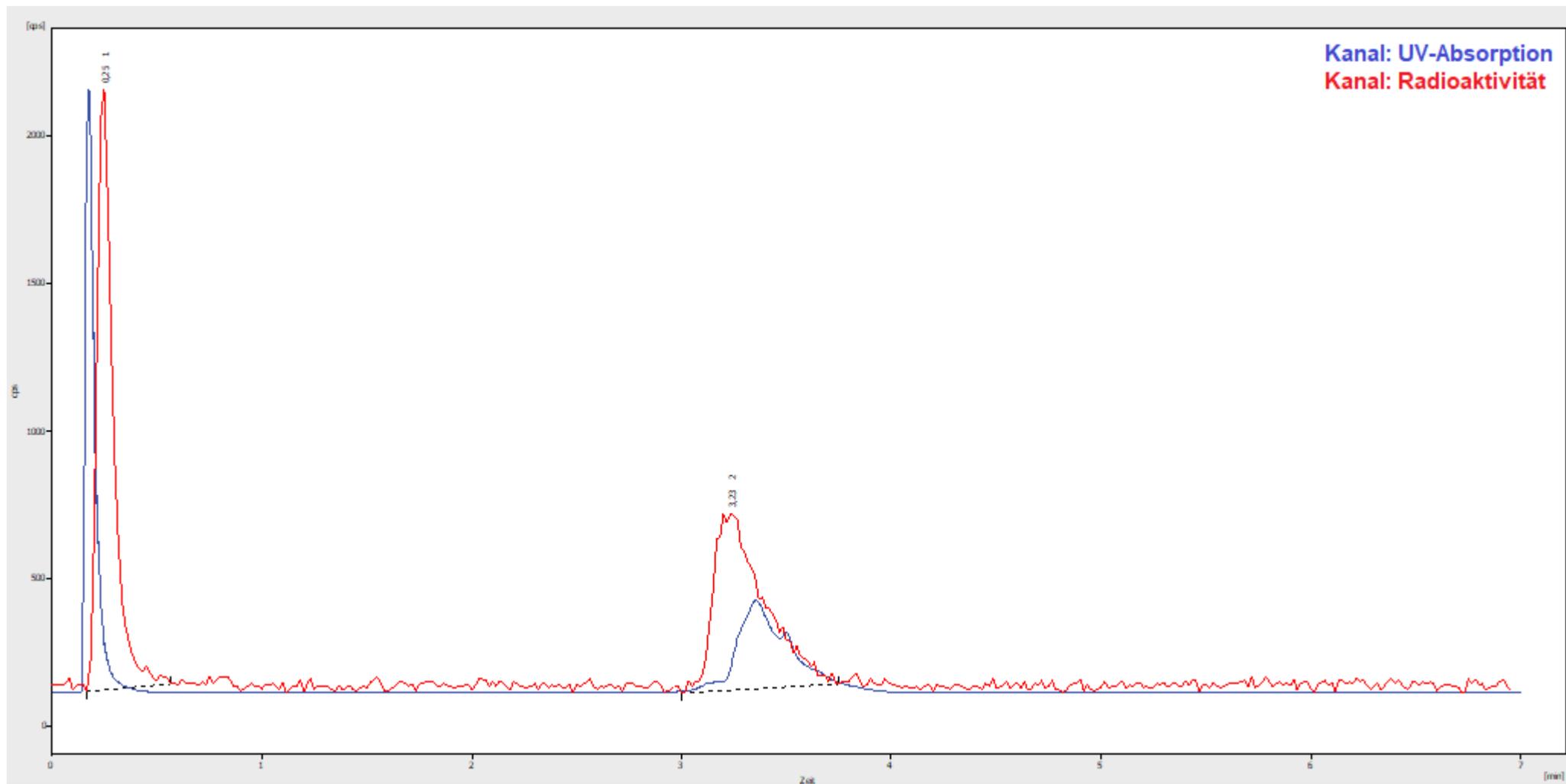


Stabilitätstest: [⁴⁵Ti]Ti(30) 3 h Inkubationszeit

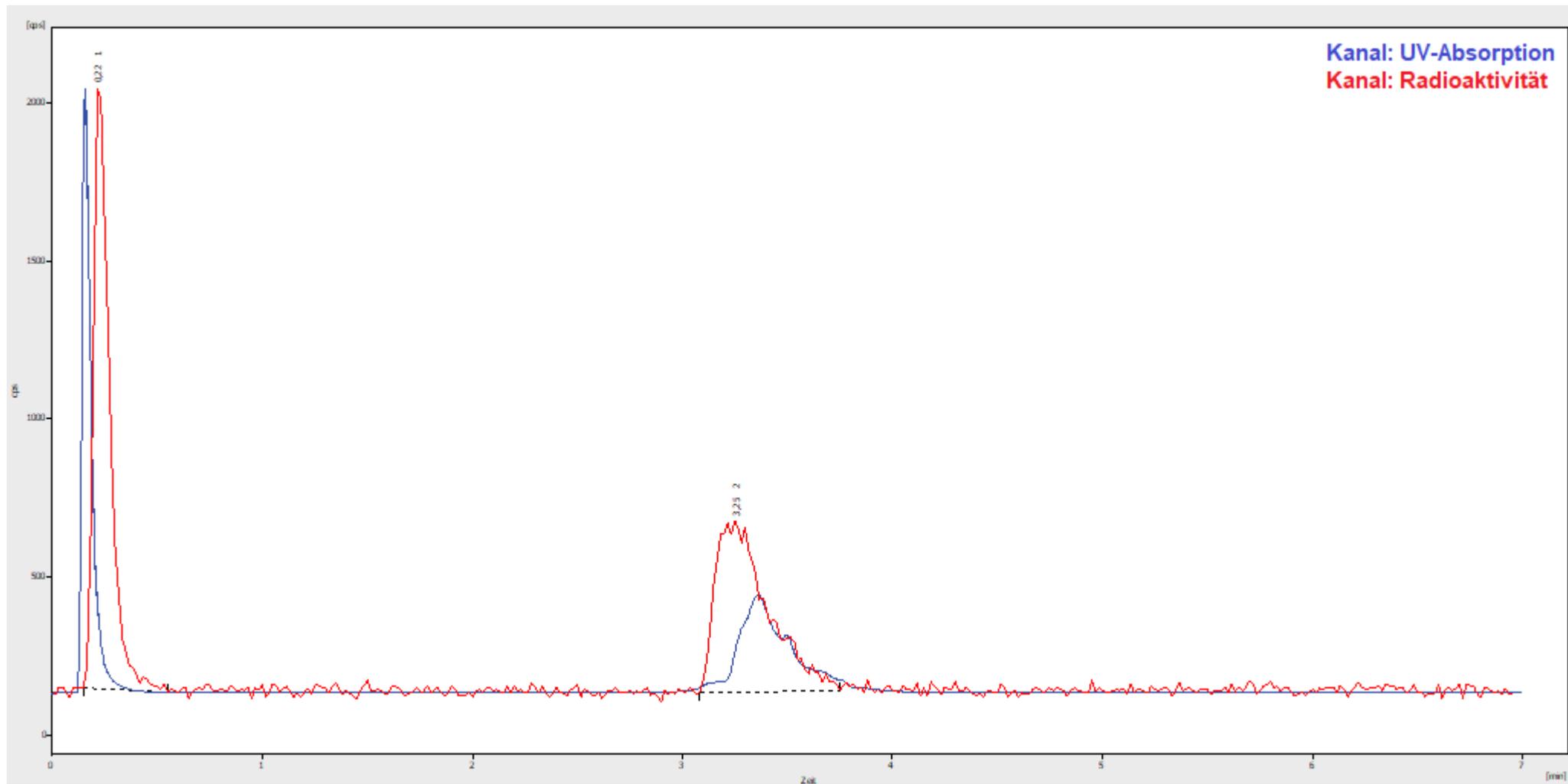
RCR: 88,0% HPLC-Methode K.



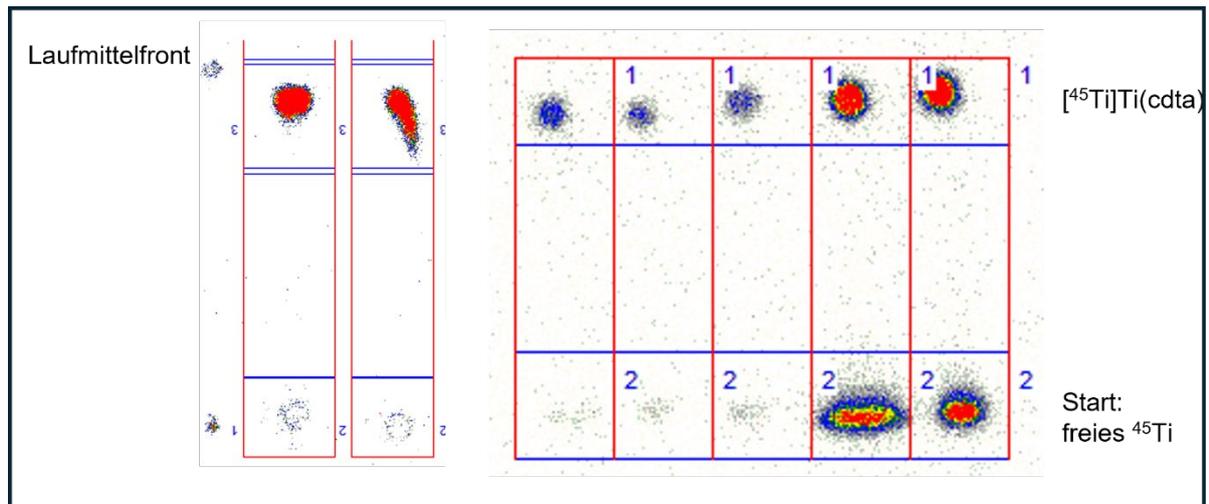
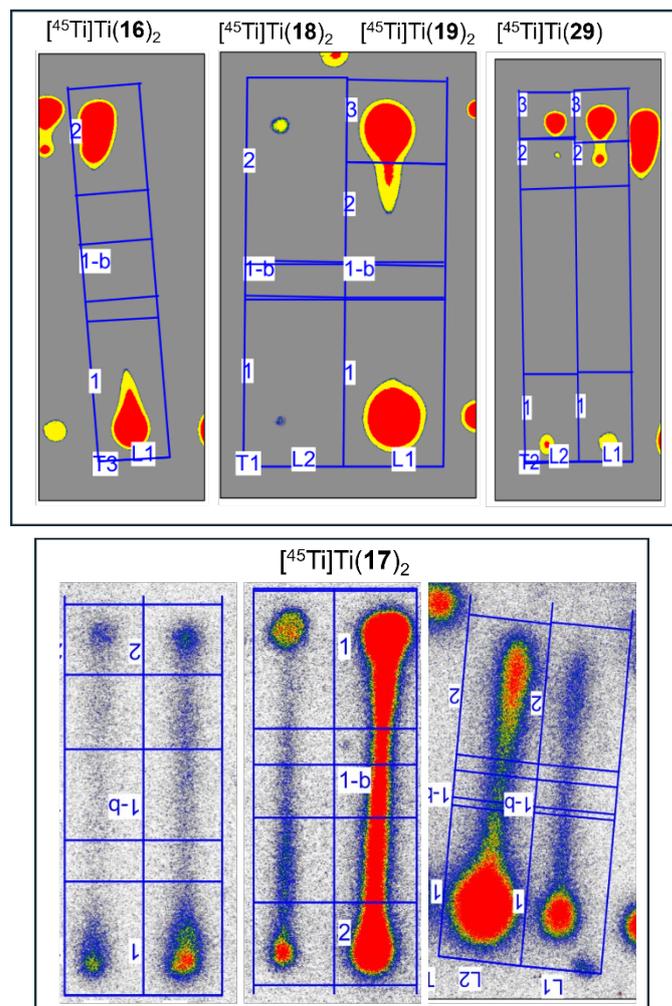
RCR: 92,5% HPLC-Methode K.



RCR: 91,5% HPLC-Methode K.



Anhang VI: Radio-Dünnschicht Chromatographie

Abbildung 105: Radio-DC der Reaktion von $[^{45}\text{Ti}]\text{TiCl}_4$ mit CDTA.

Anhang

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Professor Dr. Bernd Neumaier. Durch die interessante Fragestellung, seine Unterstützung, sein Mitwirken an der Arbeit und die Gestaltung des Arbeitsplatzes war es mir möglich unter besten Bedingungen spannende Forschung zu betreiben und mich wissenschaftlich weiterzuentwickeln.

Zudem möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. Axel Klein für seine Unterstützung als Zweitbetreuer und Zweitgutachter bedanken.

Auch möchte ich mich bei meinem Betreuer Dr. Ingo Spahn bedanken.

Großer Dank gilt ebenfalls Dr. Swen Humpert, Dr. Marcus Holschbach für ihre zahllosen Ratschläge, welche meine Arbeit maßgeblich mit beeinflusst haben und mir meinen weiteren beruflichen Weg geebnet haben.

Für die Planung und Durchführung der Bestrahlungen am Zyklotron und die Unterstützung bei den vielen technischen Problemen möchte ich ganz herzlich bei Stefan Spellerberg, Manfred Holzgreve, Ingo Montag, Norbert Ponten und Ruben Schmidt bedanken. Auch dem Team der Radiopharmakaproduktion möchte ich danken.

Ein weiterer Dank gilt Prof. Dr. Uwe Ruschewitz, Prof. Dr. Iris Oppel und David Sommer für die Messung der Kristallstrukturen.

Für die gute Zusammenarbeit, die tatkräftige Unterstützung und das tolle Arbeitsklima möchte ich mich bei allen Kollegen des INM-5 bedanken, insbesondere bei Anna, Yannick, Tobias und Jana.

Und zuletzt danke ich meiner Familie und meinen Freunden, besonders Pascal, Sebastian, Florian, Lara und Simon, die trotz der großen Distanz immer für mich da waren.