Rigide, multivalente Grundgerüste auf Adamantanbasis für die Zelloberflächenerkennung

Dissertation

Zur Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades

vorgelegt dem Fachbereich Chemie der

von

Nadine Pannier

Gießen, April 2008

1. Gutachter: Prof. Dr. Wolfgang Maison

2. Gutachter: Prof. Dr. Peter R. Schreiner

Datum der Disputation: 19.06.2008

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum zwischen April 2005 und September 2006 am Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg und zwischen Oktober 2006 und April 2008 an der Justus Liebig Universität Gießen im Arbeitskreis von Prof. Dr. W. Maison durchgeführt.

Wolfgang Maison danke ich für die interessante Themenstellung, dem ständigem Gedankenaustausch, der guten Betreuung und der Unterstützung während der Umzugsphase.

Herrn Dr. V. Sinnwell + Team (Hamburg) und der ganzen OC-Analytikabteilung in Gießen danke ich für die Messung der zahlreichen NMR-, IR-, MS-Spektren und CHN-Analysen.

Für das gute Arbeitsklima, die stete Hilfsbereitschaft und die gute Zusammenarbeit danke ich sowohl allen Hamburgern Mitstreitern (Daniel Grohs, Alexander Prenzel, Sebastian Meinke und Marina Büchert) als auch allen Giessenern „Maisonetten“ (Falk Wienhold, Miriam Wendland, Christian Küchenthal, Steffanie Diegelmann und Inna Fink). Meiner längsten Wegbegleiterin Nina Deppermann (von Hamburg bis Gießen) danke ich für ihre Unterstützung, die vielen netten Stunden auf der A7 und fürs Durchhalten während des Umzuges.

Ich danke allen unseren lieben Flurnachbarn, dem AK Meier in Hamburg und dem AK Göttlich in Gießen, für die gute Zusammenarbeit, den Austausch von Chemikalien und Wissen und für die netten Stunden auch nach der Arbeit.

Mein Dank gilt allen Praktikanten, die mich im Rahmen ihrer Forschungspraktika unterstützt haben. Ins besondere möchte ich Karoline Brügelmann (Schwerpunkt/OC-F, Hamburg), Martin Matwiejuk, Franziska Krause, Daniel Waschke, Alina Chanaewa, Lyubov Grösch (OC-F, Hamburg), Elisa Franzmann, Daniela Zell und Christian Küchenthal (Gießen) danken.

Ich danke unseren Kooperationspartnern Prof. Dr. John Frangioni (Harvard Medical School, Boston, USA) und Prof. Dr. Gilles Guichard (CNRS Straßburg, Frankreich) für die gute Zusammenarbeit. Der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Peter R. Schreiner möchte ich für den „Adamantan-Wissensaustausch“ danken.

Prof. Dr. Peter R. Schreiner danke ich für die freundliche Übernahme der Begutachtung meiner Arbeit.

Besonderer Dank gilt meiner Famlie für ihre Unterstützung und den Freiraum, den sie mir während meines Studiums gegeben haben. Meinem Freund Leif Clausen und allen meinen Freunden möchte ich für ihre große Unterstützung und Besuche in Gießen während der letzten Jahre danken.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.:	Abbildung
Adam:	Adamantan
Ahx:	Aminohexansäure
AIBN:	Azo-bis-(isobutyronitril)
Boc-:	*tert*-Butoxycarbonyl-
Boc_2O:	Di-*tert*-butyldicarbonat
n-BuLi	*n*-Butyllithium
Cbz-:	Carbenzoxy
d:	Tage
DCC:	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM:	Dichlormethan
DCU:	Dicyclohexylurea
DIBALH:	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA:	Diisopropylethylamin
DMF:	Dimethylformamid
DMAP:	4-(Dimethylamino)pyridine
DMSO:	Dimethylsulfoxid
DPPA:	Diphenylphosphorylazid
EDC:	*N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide
EE:	Ethylacetat
Fmoc:	Fluorenyl-methoxy-carbonyl
h:	Stunde(n)
HBTU:	2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HOBt:	Hydroxybenzotriazol
Lys:	Lysin
Lsg.:	Lösung
MeOH:	Methanol
Min:	Minute(n)
NHS:	*N*-Hydroxysuccinimide
NIR:	Nahes Infrarot
PBS:	Phosphate buffered saline

PE:	Petrolether 50-70
PSMA:	Prostataspezifisches Membranantigen
Quant.:	Quantitativ
RT:	Raumtemperatur
Smp:	Schmelzpunkt
TBS:	Tris-(hydroxymethyl)-aminomethane buffered saline
TFA:	Trifluoressigsäure
THF:	Tetrahydrofuran
TMS:	Trimethylsilan
TNFR:	Tumornekrosefaktor-Rezeptor

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 1

1.1 Zelloberflächenerkennung 1

1.2 Multivalenz in biologischen Systemen 3

1.3 Trivalente C_3-symmetrische Systeme 8

2. Kenntnisstand und Zielsetzung 13

2.1 Grundgerüste für multivalente Liganden 13

2.2 Zielsetzungen 16

3. Resultate und Diskussion 19

3.1 Funktionalisierung des Adamantans 19

3.2 Kernfragmente 23

3.3 Kopffragmente 29

3.3.1 Syntheseplanung 29

3.3.2 Adamantancarbonsäuren 32

3.3.3 Adamantanalkohole 40

3.3.4 Adamantanamine 45

3.4 Monovalente und divalente Adamantangerüste 49

3.4.1 Monovalente Adamantangerüste 49

3.4.2 Divalente Grundgerüste 52

3.5 Spacer 56

3.5.1 PEG-Spacer 56

3.5.2 Piperidin-Spacer 58

3.6 Anwendung der multivalenten Adamantangerüste 58

3.6.2 Multivalente Liganden für die Krebsdiagnostik 58

3.5.2 Trivalente Adamantangerüste als Liganden für TNF-Rezeptoren 58

4. Zusammenfassung 58

5. Summary 58

6. Ausblick 58

7. Experimenteller Teil 58

7.1 Chromatographie 58

7.2 Analytik 58

7.3 Synthesen bereits bekannter Substanzen 58

7.4 Allgemeine Arbeitsvorschriften 58

7.5 Darstellung der Kernfragmente 58

7.6 Darstellung der Kopffragmente: 58

7.7 Monovalente Grundgerüste: 58
7.8 Divalente Grundgerüste: 58
7.9 Spacer 58

8. Gefahrstoffe 58

9. Literaturverzeichnis 58

10. Persönliche Daten 58

10. Persönliche Daten 58
10.1 Lebenslauf 58
10.2 Publikationsliste 58

Eidesstattliche Erklärung 58

1. Einleitung

1.1 Zelloberflächenerkennung

Eine der größten Herausforderungen in der medizinischen Chemie ist die Unterscheidung von Zellen. So müssen zum Beispiel bei immunologischen Erkrankungen körpereigene von körperfremden Zellen (wie Bakterien oder Antigenen) unterschieden werden und für die Krebstherapie und Krebsdiagnostik ist es wichtig, gesunde Zellen von malignanten Zellen unterscheiden zu können. Eine Möglichkeit zur Differenzierung von Zellen bieten Zelloberflächenepitope. Ein Epitop (auch antigene Determinante genannt) ist ein kleiner Bereich eines Antigens auf der Zelloberfläche. Antigene Determinanten sind in der Natur Proteine, die art- bzw. individualspezifisch sind.

Ein Ansatz zur Krebsdiagnostik beruht auf der Tatsache, dass auf der Oberfläche von Tumorzellen spezifische Membranproteine in höherer Dichte vorliegen.[1] Solche Tumormarker können als Rezeptoren für modulare Liganden dienen, die zusätzlich mit einem Kontrastmittel verknüpft sind. Dadurch erhält man die Möglichkeit, Tumorzellen gezielt anzusteuern und zu identifizieren (Abbildung 1).

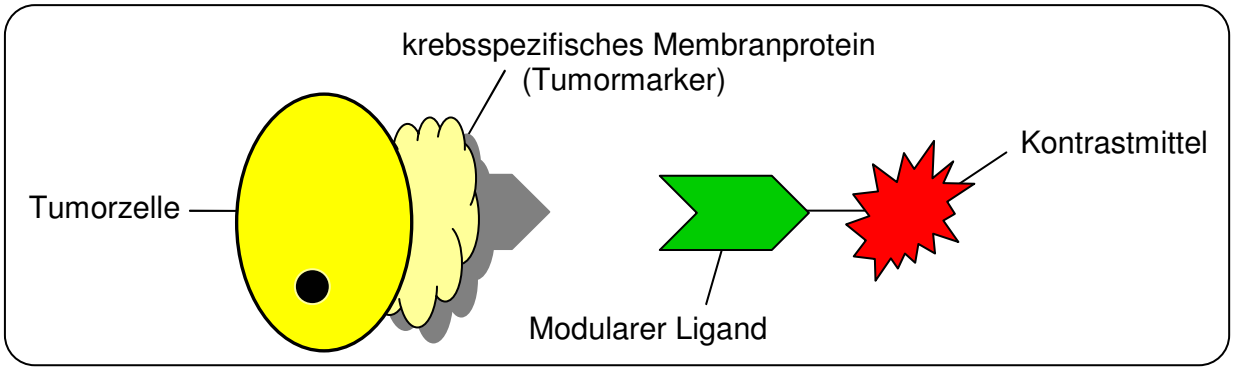


Abb. 1: Rezeptor-Ligand-Model

Ein solcher Tumormarker ist das prostataspezifische Membranantigen (PSMA).[2] PSMA ist ein Typ II Membranprotein[i], das vermehrt auf der Oberfläche von malignanten Prostatakrebszellen vorkommt und eine 54%ige Sequenzhomologie zum Transferrin-Rezeptor aufweist. Die lange, extrazelluläre C-terminale Domäne von PSMA bildet ein nicht kovalentes Homodimer aus und kommt auf malignanten Prostatakrebszellen mit etwa 10^6 Kopien pro Zelle vor.[3]

[i] Membranproteine sind nach ihrer Lage in verschiedene Gruppen eingeteilt. Proteine des Typs II besitzen hydrophobe Peptidanteile, mit denen sie in die Membran eintauchen. PSMA besitzt eine intrazelluläre Orientierung des aminoterminalen Endes und einen langen extrazellulären carboxyterminalen Anteil.

Als Kontrastmittel kann ein Fluoreszenzmarker verwendet werden, der im nahen IR-Bereich (bei 770 nm) absorbiert (Abbildung 2). In diesem Bereich sind sowohl Autofluoreszenz von biologischem Material, als auch Lichtstreuung gegenüber kürzeren Wellenlängen stark reduziert. So ist ein sehr gutes Signal/Rausch-Verhältnis erreichbar, das die Detektion immer geringer werdender Mengen von nachzuweisenden Analyten ermöglicht. Mittels NIR Markierung mit dem in Abbildung 2 dargestellten Fluoreszensmarker können *in vivo* Eindringtiefen von einigen Zentimetern erreicht werden, so dass ein erfolgreiches Abbilden von Tumoren in der gut zugänglichen Prostata möglich sein sollte.[4]

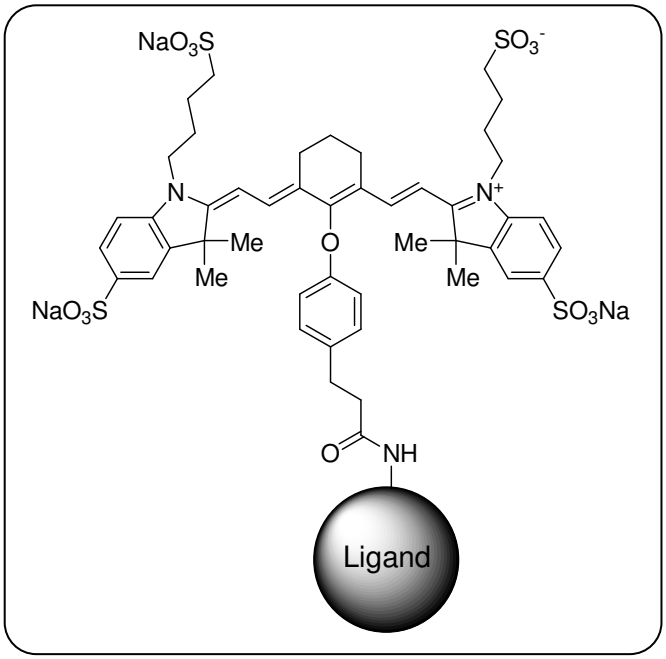


Abb. 2: Fluoreszenzmarker

Findet man einen potenten Liganden, erhält man die Chance Krebszellen gezielt anzusteuern und zu identifizieren.

Aber wie muss ein Ligand aussehen, damit er ausreichend gut an ein Zelloberflächenepitop binden kann? In der Natur liegen den meisten Zellerkennungsprozessen und den daraus resultierenden Signalweiterleitungen multivalente Wechselwirkungen zu Grunde. Ein Antikörper kann zum Beispiel über multivalente Wechselwirkungen an eine köperfremde Zelle binden und dadurch ihren Zelltod einleiten. Somit bieten synthetische multivalente Liganden einen viel versprechenden Ansatz, um verschiedene Zelloberflächen (z. B. Bakterien, Krebszellen oder Antigene) zu unterscheiden.

1.2 Multivalenz in biologischen Systemen

Multivalente Wechselwirkungen spielen in vielen biologischen Systemen eine wichtige Rolle. Wechselwirkungen zwischen multivalenten Rezeptoren und einem multivalenten Liganden (Abbildung 3) ermöglichen hoch affine Bindungen, die oft wesentlich stärker sind als die Bindung einer entsprechenden Anzahl monovalenter Liganden an einen multivalenten Rezeptor.[5-7]

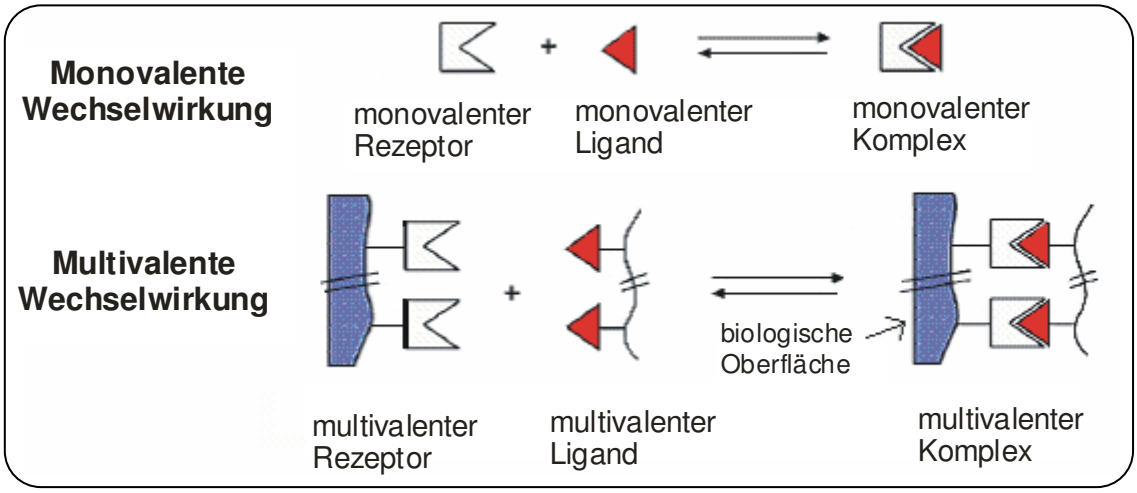


Abb. 3: Rezeptor-Ligand-Wechselwirkungen

Miteinander wechselwirkende Teilchen können dabei kleine Moleküle, Oligosaccharide, Proteine, Nucleinsäuren, Lipide, Viren, Bakterien oder Zellen sein.

Antikörper-Antigen-Bindung:

Ein bekanntes Beispiel für die Bindung von multivalenten Molekülen an Zellen sind Antikörper. Antikörper sind Proteine, die eine wichtige Rolle im Immunsystem spielen. Alle Klassen von Antikörpern haben mehrere äquivalente Bindungsepitope: zwei (IgD, IgE, IgG, IgA), vier (IgA) oder zehn (IgM) (Abbildung 4).

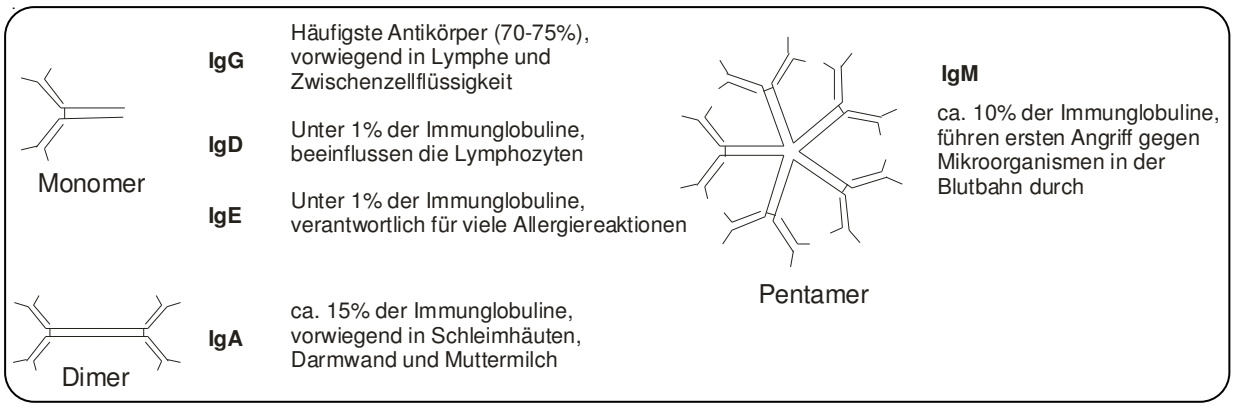


Abb. 4: Antikörperklassen

Antikörper können dadurch multivalent Antigene oder andere körperfremde Rezeptoren, die auf der Oberfläche von Bakterien, Viren oder Arzneimittel vorliegen, binden. Antigen-Antikörper-Komplexe können entweder von Makrophagen aufgenommen und abgebaut werden oder das Komplementsystem aktivieren, wodurch ein Membran-Angriffskomplex gebildet wird, der in die Zellmembran eindringt und sie durchlöchert. Antikörper bestehen aus zwei F_{ab}-Fragmenten und einem F_c-Fragment. Die F_{ab}-Fragmente binden bivalent an die Epitope der Antigene und ermöglichen dadurch eine hoch affine Bindung. Das F_c-Fragment dient der Bindung an den F_c-Rezeptor des Makrophagen. Eine Bindung eines einzelnen F_c-Fragmentes mit seinem Rezeptor reicht jedoch nicht aus, den Makrophagen zu aktivieren. Hingegen gehen mehrere Antikörper, die an die Oberfläche eines infektiösen Partikels gebunden sind, starke Wechselwirkungen mit mehreren Rezeptoren auf der Oberfläche des Makrophagen ein (Abbildung 5). Es bildet sich ein Antigen-Antikörper-Makrophagen-komplex, der an beiden Enden durch multivalente Wechselwirkungen stabilisiert wird.[8]

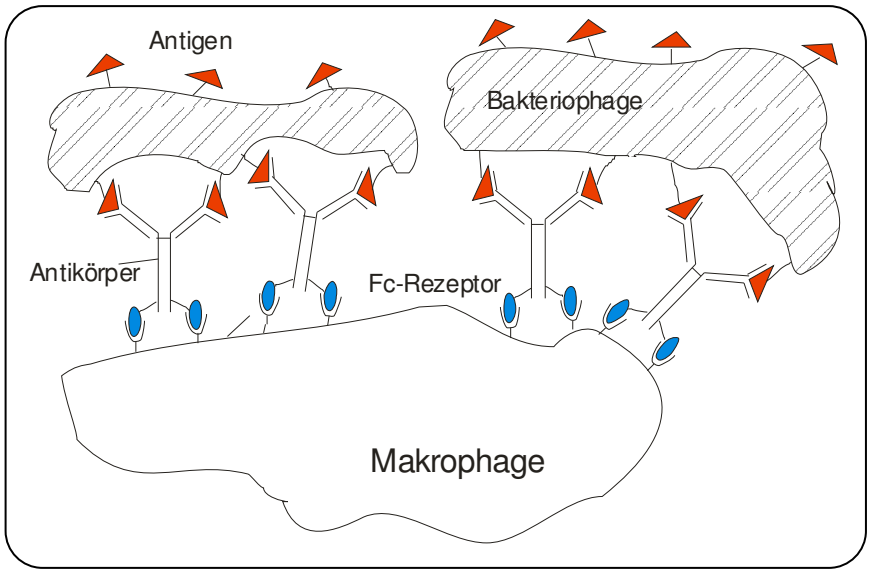


Abb. 5: Multivalente Bindungen eines Makrophagen an ein Bakterium über Antikörper

Kohlenhydrat-Protein-Wechselwirkung:

Eines der meistuntersuchten multivalenten Systeme sind Kohlenhydrat-Protein-Wechsel-wirkungen.[9-12] Oligosaccharide liegen in der Natur oft kovalent an Lipide oder Proteine gebunden vor. Die entsprechenden Moleküle werden Glycolipide und Glycoproteine genannt. Diese Glycokonjugate spielen eine wichtige Rolle in der Zell-Zell-Kommunikaton und Zell-Matrix-Interaktionen. Als Rezeptoren stehen den Oligosacchariden die Lectine (Kohlenhydrat-bindende Proteine) gegenüber. Die Kohlenhydrat-Lectin Wechselwirkungen bilden die molekularbiologische Grundlage für zahlreiche Erkennungsprozesse, wie zum

Beispiel bei Zelladhäsionvorgängen.[13] Einzelne Lectin-Kohlenhydrat-Wechselwirkungen sind im Allgemeinen schwach. Für ein biologisch effektives Signal bilden multivalente Wechselwirkungen zwischen Zucker-Liganden und Protein-Rezeptoren die Grundlage.

So bindet das Influenzavirus über viruseigene Lectine, die Hämagglutine, an terminale Sialinsäureeinheiten von Membranglycoproteinen und ermöglicht so die Invasion in die Wirtszellen (Abbildung 6).[14, 15]

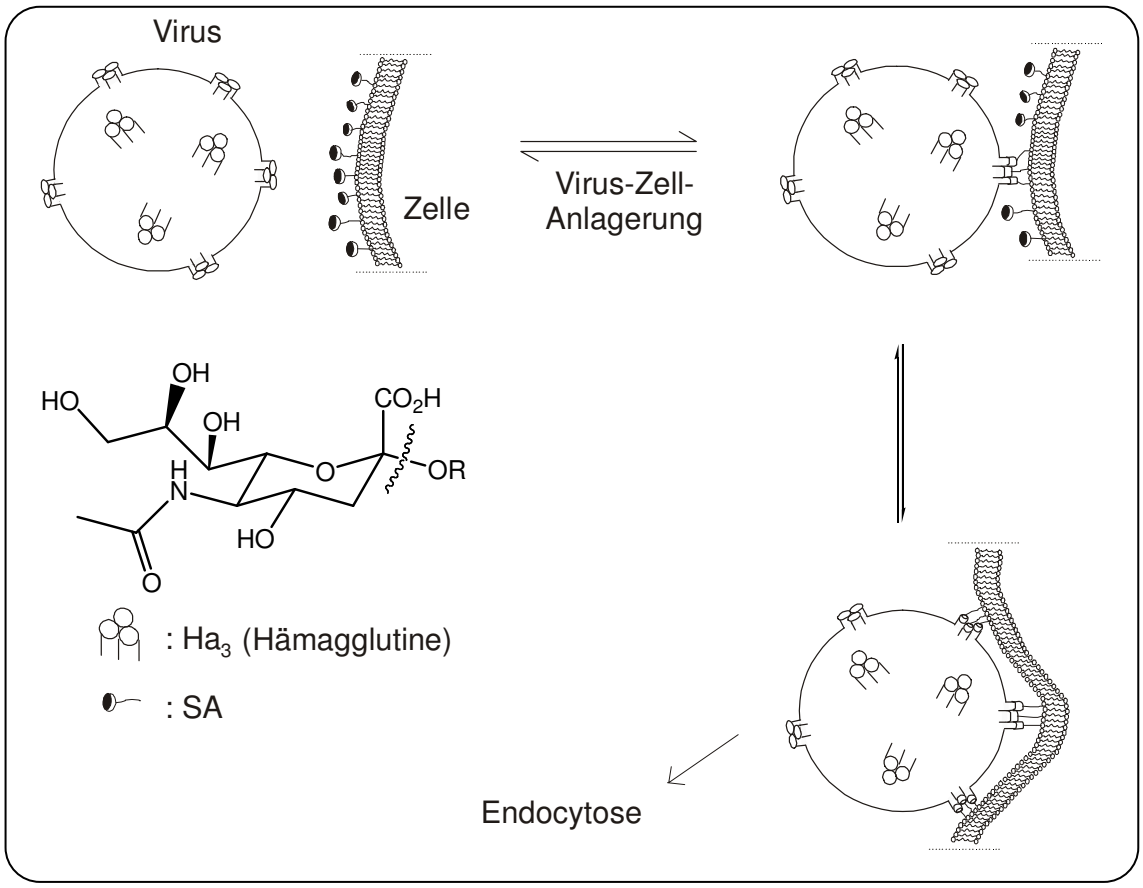


Abb. 6: Anlagerung des Virus an die Zelle

Bei der Infektion lagert sich im ersten Schritt das Influenzavirus an die Oberfläche einer bronchialen Epithelzelle an. Diese Anlagerung geschieht durch Wechselwirkung zwischen mehreren Trimeren des Hämagglutinins (HA_3) und mehreren Einheiten von Sialinsäure (SA), die auf der Oberfläche der Zielzelle dicht angeordnet sind (ca. 50 - 250 Kopien pro 100 nm^2). Hämagglutinin ist ein Lectin, das dicht gepackt auf der Oberfläche des Virus vorhanden ist (ca. 2 - 6 Kopien pro 100 nm^2 oder 600 - 1800 pro Virusteilchen).

Bindungsmechanismen multivalenter Liganden

Multivalente Liganden tragen mehrere Kopien eines Erkennungselementes an einem zentralen Gerüst.[11, 16-19] Das Gerüst bestimmt die Struktur des multivalenten Liganden, da seine Form die Orientierung der Erkennungseinheiten, die Flexibilität, Größe und Valenz bestimmt und somit die biologische Aktivität und den Wirkungsmechanismus verändern kann.[5, 7, 18, 20] Multivalente Liganden können auf verschiedene Arten an Rezeptoren binden, die für monovalente Verbindungen unmöglich sind.[11] Ein Ligand kann mit mehreren Kopien einer Erkennungseinheit gleichzeitig mehrere Bindungsstellen eines einzelnen multivalenten Rezeptors besetzen. Der notwendige Beitrag für die Translationsentropie wird beim ersten Kontakt zwischen Rezeptor und Ligand aufgebracht; weitere bindende Wechselwirkungen bilden sich ohne zusätzlichen Entropieaufwand.[21] Beispiele dieser Chelatbindung wurden in einigen Untersuchungen geschildert, die sich mit der Entwicklung pentavalenter Toxine befassten (Abbildung 7).[22, 23]

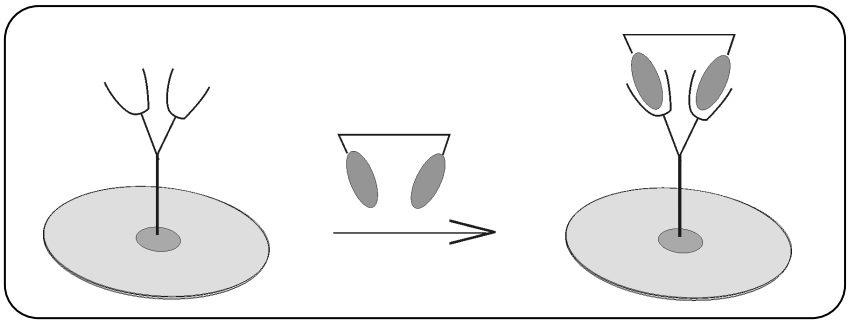


Abb. 7: Chelatbildung

Ähnlich wirken Nebenbindungsstellen, die manche Rezeptoren zusätzlich zur primären Wechselwirkungsposition enthalten. Anders als monovalente Liganden, die nur Nebenstellen in Nachbarschaft der primären Bindetasche besetzen, können multivalente Liganden auch Bindungsenergie aus dem Kontakt mit weiter entfernten, sekundären Stellen gewinnen.[24] Eine Erkennungseinheit des Gerüstes kann mit diesen Positionen in Kontakt treten. Wenn der multivalente Ligand mehr als eine Bindestelle einnimmt (primär oder sekundär), wird er typischerweise mit hoher funktioneller Affinität binden (Abbildung 8).[25]

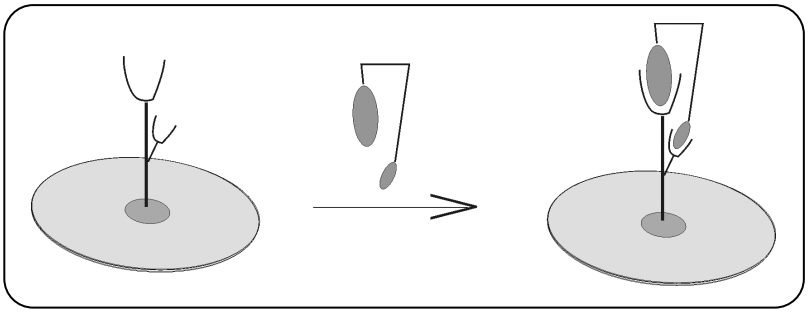


Abb. 8: Bindung an eine Nebenstelle

All diese Bindungsformen kommen nur bei multivalenten Liganden vor, und zahlreiche Anwendungen dieser Reagenzien als Hemmstoffe von Makromolekülen sind bekannt. Multivalente Liganden können auch als Aktivatoren der Signalweiterleitung wirken. Sie binden stark an Rezeptorkomplexe auf der Zelloberfläche; dieser Prozess wird durch die Diffusion der Rezeptoren innerhalb der Lipiddoppelschicht erleichtert. Indem multivalente Liganden signalauslösende Rezeptoren aggregieren (Abbildung 9), können sie Signalkaskaden aktivieren.

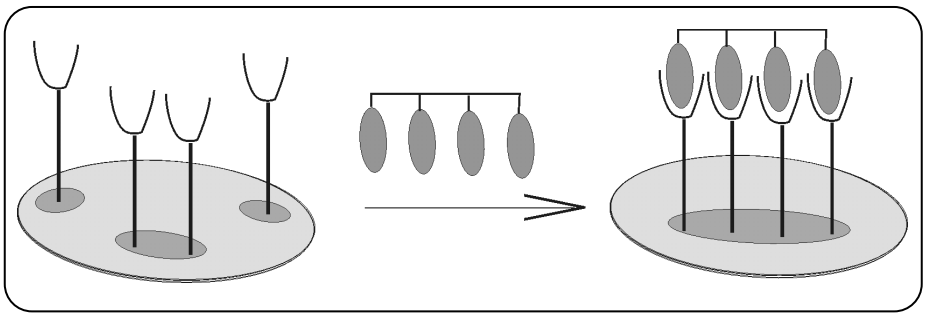


Abb. 9: Aggregation

Multivalente Liganden können natürlich auch monovalent an einen Rezeptor binden. Da der multivalente Ligand gegenüber dem monovalenten Liganden aber mehrere Möglichkeiten hat an einen monovalenten Rezeptor zu binden (Abbildung 10), kann es zu einer lokalen Erhöhung der Konzentration der Erkennungseinheit und somit zur Bindungsstärkung führen.

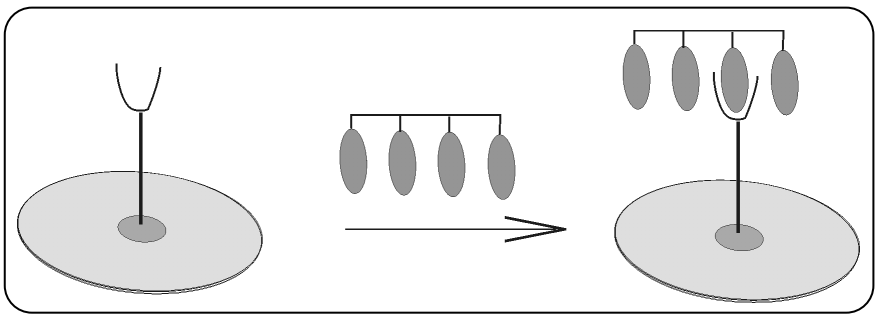


Abb. 10: zufällige Bindung

Ein multivalenter Ligand kann auch über sterische Stabilisierung wirken. Die große Raumerfüllung des multivalenten Liganden kann ausschließen, dass ein gebundener Rezeptor mit einem Virus oder einer Zelle in seiner Nähe in Kontakt tritt.[26] Dieser Aspekt der Aktivität multivalenter Liganden ist besonders wichtig für die Hemmung bindender Wechselwirkungen an zellulären oder viralen Oberflächen.

Multivalente Liganden können somit auf verschiedene Weise an die Zielrezeptoren binden. Die Struktur eines multivalenten Liganden bestimmt, welcher Bindungsmodus bevorzugt ist. Daher kann ein Ligand so optimiert werden, dass er den gewünschten biologischen Effekt hervorruft.[16]

1.3 Trivalente C_3-symmetrische Systeme

Symmetrische Strukturen spielen schon seit vielen Jahren eine wichtige Rolle beim Entwurf von Molekülen im Bereich chiraler Liganden und Katalysatoren. Während eine große Zahl C_2-symmetrischer Liganden beschrieben wurde,[27] ist über entsprechende Systeme mit höherer Rotationssymmetrie sehr wenig bekannt. Aus diesem Grund gibt es ein anhaltendes Interesse an möglichen Anwendungen von C_3-symmetrischen Molekülen in Bereichen wie der asymmetrischen Katalyse,[28] der molekularen Erkennung[29, 30] und den Materialwissenschaften[31, 32].

So gibt es im Bereich der molekularen Erkennung mehrere Studien zu größeren Molekülen mit C_3-symmetrischer Kernstruktur. Eines der ersten Beispiele für die Bedeutung der C_3-Symmetrie in biologischen Systemen stellten Whitesides und Mitarbeiter vor, die sich mit einem trivalenten System, dem Tris(vancomycincarboxamid), beschäftigt haben.[33] Vancomycin galt lange Zeit als letzte Hoffnung zur Behandlung von lebensbedrohlichen Infektionen durch grampositive kugelförmige Bakterien. Vancomycin hemmt den Aufbau der Bakterien-Zellwand, indem es mit dem transmembranalen Auswärtstransport der Zellwandbausteine interferiert. Es hemmt die Lösung des Zellwandbausteins von dem Phospholipidcarrier, der für den Transport durch die Zytoplasmamembran zuständig ist. Da Bakterien eine relativ hohe osmotische Teilchenkonzentration enthalten, kommt es, wenn die Zellwand zerstört ist, zu einem Wassereinstrom und das Bakterium platzt. Das Bindungsmotiv von Vancomycin bildet hierbei D-Ala-D-Ala. 1987 erschienen jedoch erste Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE). Vancomycinresistenz ist zum Teil auf die Expression einer alternativen D-Alanin-Ligase zurückzuführen. Dieses alternative Enzym ligiert D-Lactat anstelle von D-Alanin, was zu einem (-OH)- anstelle eines ($-NH_2$)-Terminus führt und die Bindung von Vancomycin verhindert.[34] Whitesides und Mitarbeiter konnten nachweisen, dass das trivalente Tris(vancomycincarbox-amid) einen trivalenten, von D-Ala-D-Ala abgeleiteten Liganden mit außergewöhnlich hoher Affinität bindet (Abbildung 11). Die Bindungskonstante dieses Komplexes ist 25-mal größer als die des Biotin-Avidin-Komplexes; eine der stärksten Wechselwirkung in der Natur. Weiterhin erkannten sie, dass die Dissoziation dieses trivalenten Komplexes in Stufen abläuft und dadurch durch die Zugabe eines monovalenten Liganden beschleunigt werden kann. Somit unterscheiden sich multivalente Systeme grundlegend in ihren Eigenschaften gegenüber monovalenten Systemen.

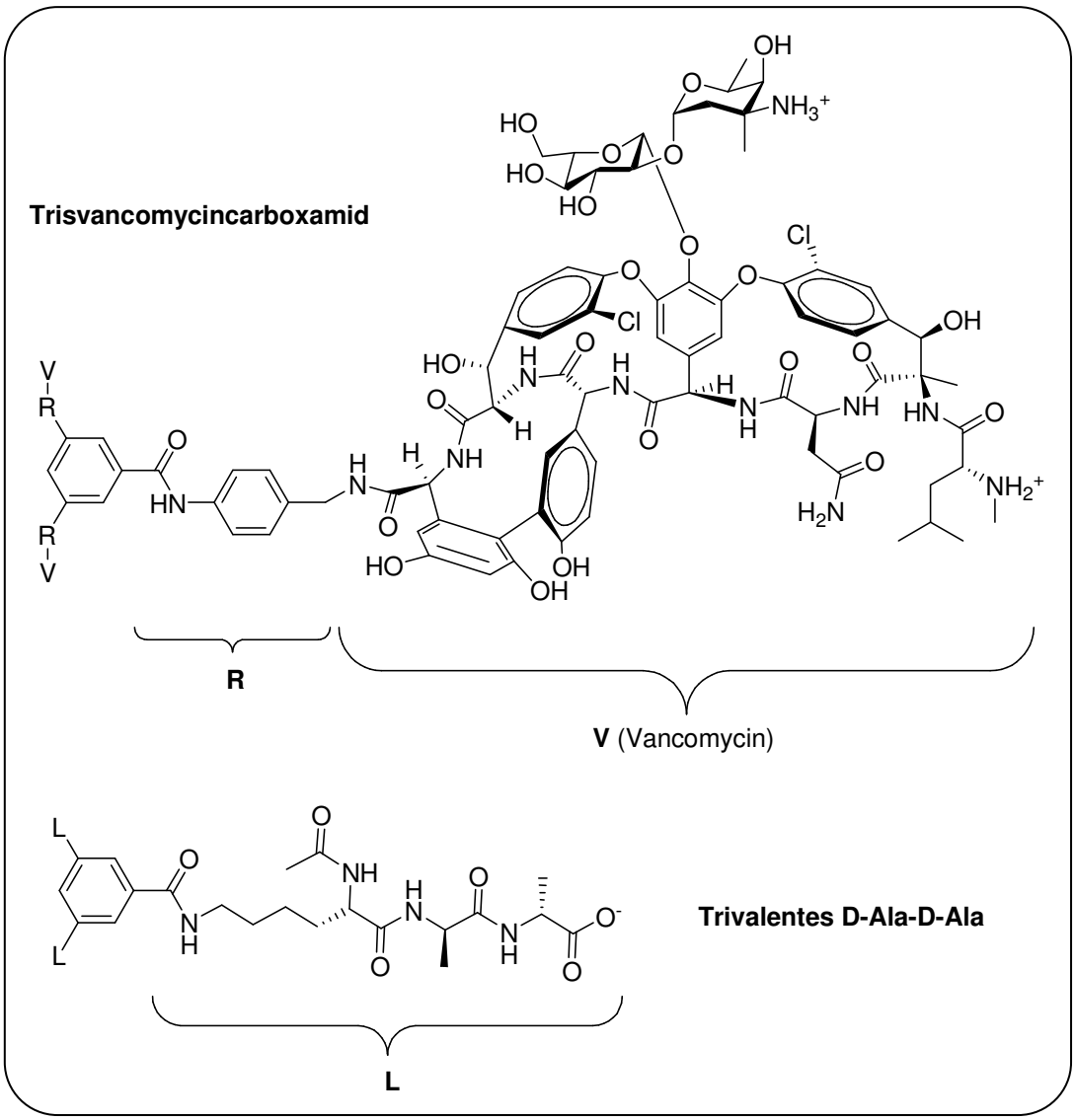


Abb. 11: Strukturen der trivalenten Derivate von Vancomycin und D-Ala-D-Ala

Eine etwas andere Verwendung der C_3-Symmetrie in biologischen Zusammenhängen fand sich in den Studien von Nishida und Mitarbeitern über multivalente Strukturen als Träger für Oligosaccharid-Antigene.[35] Die von Ihnen untersuchten Konjugate besitzen drei Lewis^X-Trisaccharide, die an eine C_3-symmetrische Einheit gekuppelt sind (Abbildung 12).

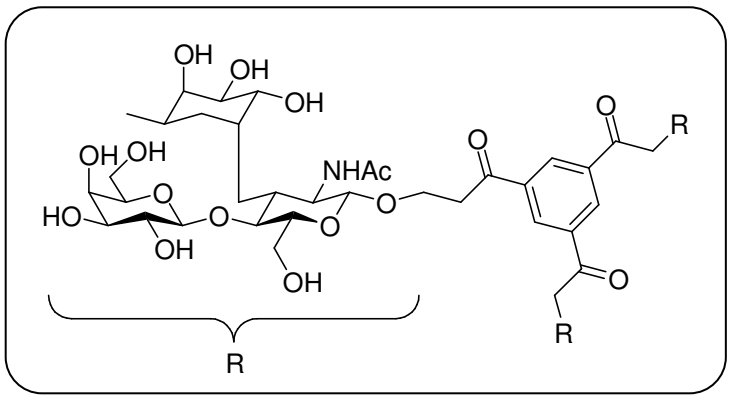


Abb. 12: C_3-symm. Lewis^X-Trisaccharid

Das Lewis^X-Antigen ist normalerweise an Lipide der Zellmembran gebunden und neigt in Gegenwart von Calciumionen zur Bildung von Assoziaten. Zur Untersuchung dieses Erkennungsphänomens wurden bisher Dimere, Liposome, Goldnanopartikel oder selbstorganisierte Monoschichten eingesetzt. C_3-symmetrische Sondenmoleküle sollten für solche Untersuchungen besonders geeignet sein, da sie deutliche Multivalenzeffekte aufweisen. Weiterhin werden bei ihrem Einsatz experimentelle Probleme (wie z. B. Isolierung und Charakterisierung) vermieden, die bei nichtsymmetrischen oder dendritischen Molekülen auftreten.

Weitere viel versprechende Arbeiten auf dem Gebiet der molekularen Erkennung wurden vor kurzem von Guichard und Mitarbeiten veröffentlicht.[36, 37] Sie beschäftigen sich unter anderem mit trivalenten Liganden für Tumornekrosefaktor-Rezeptoren (TNFRs), die sich an Vorbildern aus der Natur orientieren. TNFRs spielen eine wichtige Rolle in unserem Immunsystem. Durch die Abwehr körperfremder Substanzen dient das Immunsystem der Erhaltung des Organismus und sorgt für kontinuierliche Elimination anomaler Körperzellen. An diesen Prozessen sind ubiquitär im Körper vorkommende Zellen (z.B. Leukozyten, Monozyten und Makrophagen) und Moleküle (z.B. Immunoglobuline und Zytokine) beteiligt. Da das Immunsystem nicht als Gewebsverbund existiert, sondern über den ganzen Organismus verteilt ist, ist die Kommunikation zwischen den Zellen enorm wichtig. Dafür sind die Zytokine verantwortlich, wie Tumor-Nekrose-Faktor und Lymphotoxin, die über TNF-Rezeptoren Einfluss auf ihre Zielzellen nehmen. Innerhalb der TNF-Rezeptorfamilie unterscheidet man zwei Arten; die Apoptose-induzierenden Rezeptoren und Rezeptoren mit antiapoptotischer Wirkung. Die Apoptose-induzierenden Rezeptoren besitzen eine sogenannte Todesdomäne und lösen den Zelltod körperfremder Zellen aus. Die antiapoptotischen Rezeptoren sind hingegen für immunregulatorische Effekte und Entzündungsreaktionen verantwortlich. Zu diesen Rezeptoren gehört der CD40-Rezeptor, der auf dendritischen Zellen, Makrophagen und B-Zellen exprimiert wird. Der dazugehörige natürliche Ligand CD40L wird auf T-Zellen exprimiert. Er ordnet sich durch Selbstorganisation um eine dreizählige Symmetrieachse zu einem nichtkovalenten Homotrimer an, das an drei CD40-Moleküle bindet. Die Geometrie des entstehenden 3:3-Komplexes (Abbildung 13) begünstigt die Bildung eines Signalkomplexes, der letztendlich eine Reihe von regulatorischen Funktionen ausführt. Agonistische Antikörper wurden bereits gegen CD40 zur Verstärkung der Immunreaktion bei infektiösen Krankheiten und in der Krebstherapie eingesetzt.[38] Auch niedermolekulare CD40-Agonisten, die die Wirkung des natürlichen CD40L nachahmen, kommen für therapeutische Anwendungen in Frage.

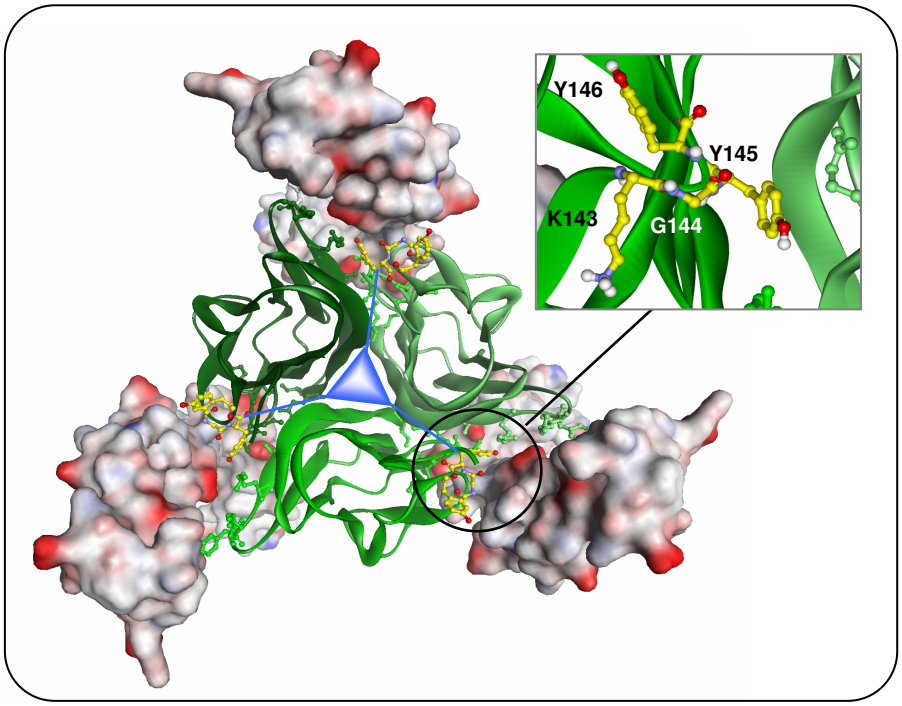


Abb. 13: Modell des 3:3-Komplexes

Guichard und Mitarbeiter entwarfen niedermolekulare Mimetika von CD40L mit C_3-Symmetrie, die zum einen die für die Rezeptorbindung und Signalgebung passende Geometrie haben und zum anderen eine feste Bindung mit dem CD40-Rezeptor eingehen. Es wurden einige trivalente Grundgerüste für CD40-Mimetika getestet. Lineare und monomere Liganden binden gar nicht und verzweigte Moleküle nur sehr schlecht an CD40.[36] Als gutes Grundgerüst erwiesen sich hingegen rigide Hexa- und Tripeptide (Abbildung 14).

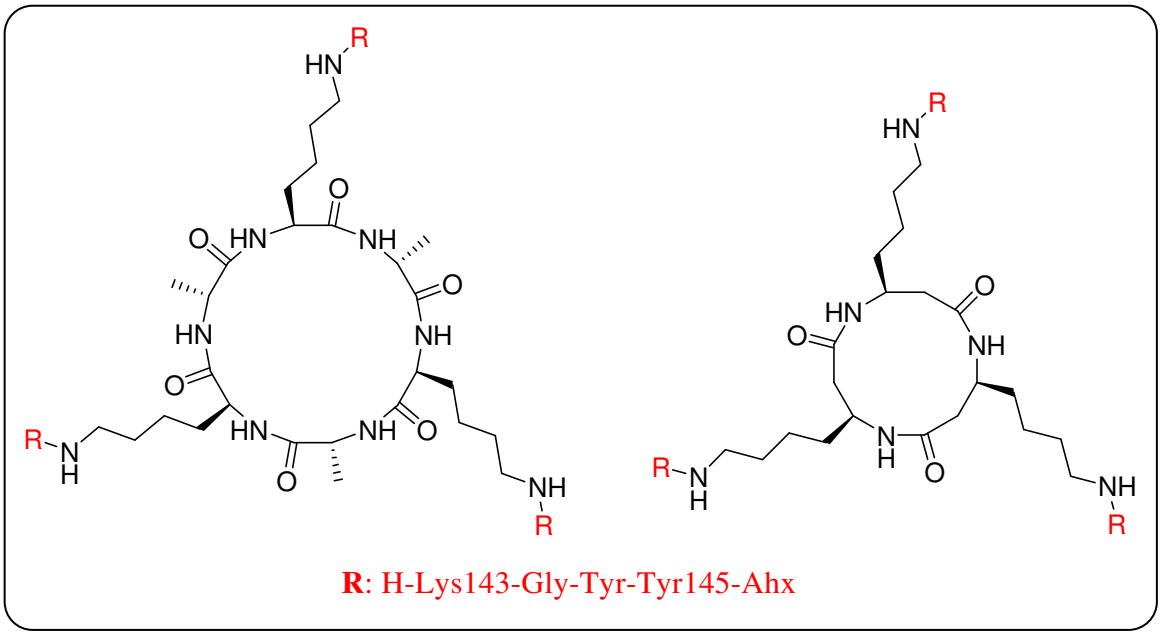


Abb. 14: CD40L Mimetika

Hierzu wurden ein C_3-symmetrisches D,L-α-Hexapeptid und ein β^3-Tripeptid verwendet und mit rezeptorbindenden Gruppen versehen. Mit diesen Systemen gelang es, die Geometrie und Abstände der homotrimeren Form von CD40L möglichst gut nachzubilden. Die mit dem CD40 wechselwirkende Region des CD40L Lys143-Gly-Tyr-Tyr146, wurde durch Amino-hexansäure (Ahx) als Abstandhalter an den zentralen Kern geknüpft. In mehreren *In vitro*-Experimenten wurde nachgewiesen, dass diese Moleküle sowohl mit CD40 wechselwirken, als auch mit CD40L um die Bindung an CD40 konkurrieren können. Des Weiteren können sie in einem gewissen Ausmaß die funktionellen Eigenschaften des viel größeren natürlichen Liganden CD40L reproduzieren.

Zusammenfassend kann man sagen, dass C_3-symmetrische funktionelle Moleküle eine optimale Kombination aus verbesserter Bindungsaffinität und -selektivität sowie einfacher Synthese und Anwendung in der Analyse beinhalten.[39]

2. Kenntnisstand und Zielsetzung

2.1 Grundgerüste für multivalente Liganden

Um einen synthetischen multivalenten Liganden zu erhalten, müssen monovalente Liganden über ein Grundgerüst miteinander verknüpft werden. Zur Verknüpfung der Liganden können verschiedene Grundgerüste dienen, die die Liganden mit unterschiedlicher Geometrie, Valenz und Rigidität anordnen.[7] Es gibt eine große Anzahl an möglichen Grundgerüsten für multivalente Liganden, die je nach Substitutionsmuster zu bivalenten, trivalenten, tetravalenten, pentavalenten Liganden oder größeren polyvalenten Systemen führen können (Abbildung 15).

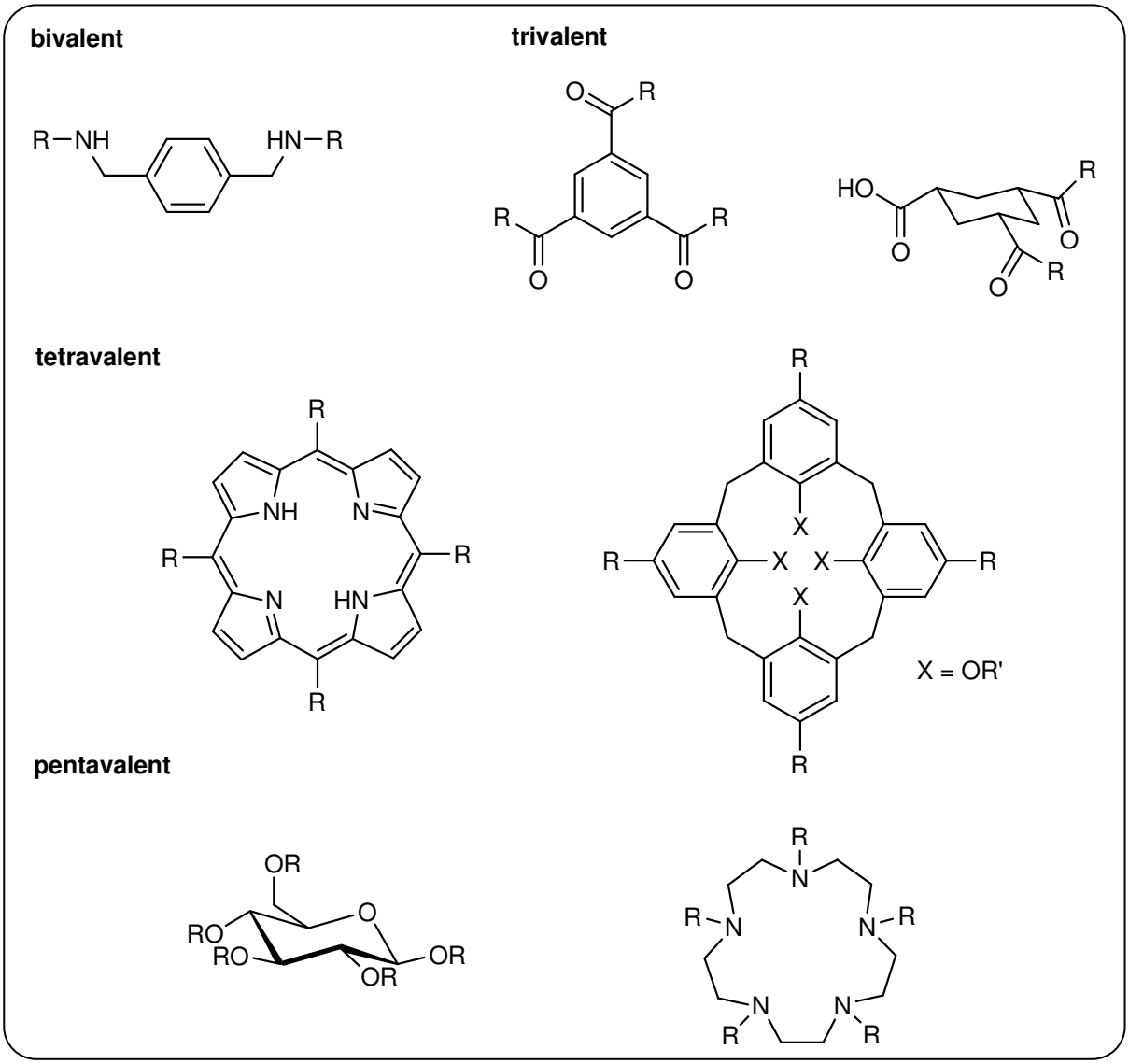


Abb. 15: Beispiele für multivalente Grundgerüste

Aufgrund der Komplexität möglicher Grundgerüste sind hier nur einige repräsentative Beispiele wiedergegeben, die bereits Verwendung gefunden haben.

Makromolekulare polyvalente Liganden lassen sich grundsätzlich in zwei Typen von Grundgerüsten einteilen: linear verzweigt und annähernd kugelförmig. Verzweigte Polymere (wie z. B. Polyacrylamid oder Poly(*p*-phenylethinyl)[40, 41] können den Vorteil haben, dass sie mit einer größeren Anzahl von Zelloberflächenrezeptoren interagieren können. Kugelförmige Liganden (wie z. B. Dendrimere)[9, 42] hingegen bieten den Vorteil, dass sie wenig Einfluss auf die Viskosität einer Lösung haben, was bei linearen Polymeren oft zu Problemen führt.

Ein vielseitiges Grundgerüst für multivalente Liganden ist Adamantan, das mehrere Vorteile bietet. Adamantan besteht aus drei Sechsringen und besitzt eine diamantartige Grundstruktur. Es wurde das erste Mal vor 70 Jahren von Landa und Mitarbeiter in sehr geringen Mengen aus einer Erdölprobe isoliert.[43] Heutzutage kann Dank einer von Schleyer entwickelten Syntheseroute Adamantan kostengünstig im Großmaßstab hergestellt werden.[44] Um Adamantan als Grundgerüst für multivalente Liganden einzusetzen, kann es über die Brückenkopfatome selektiv vierfach substituiert werden und dadurch sowohl als Gerüst für einen monovalenten, bivalenten, trivalenten und tetravalenten Liganden genutzt werden (Abbildung 16). Durch die Rigidität des Gerüstes ist ein geringer Konformations-Entropieverlust bei multivalenter Bindung an einen Rezeptor gewährleistet.

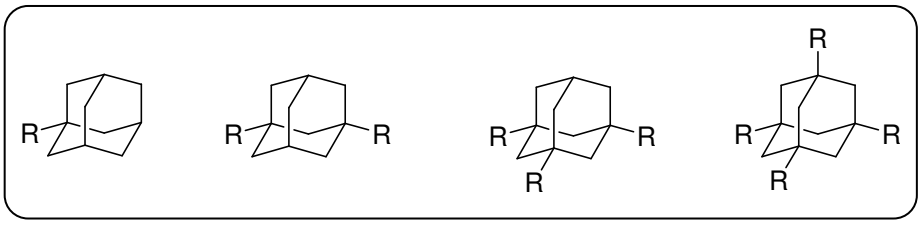


Abb. 16: Substitutionsmuster von Adamantan

Es sind bereits mehrere Adamantan-Derivate bekannt, die in der Medizin im Bereich der neurodegenativen Krankheiten und viralen Infektionen angewendet werden (Abbildung 17).

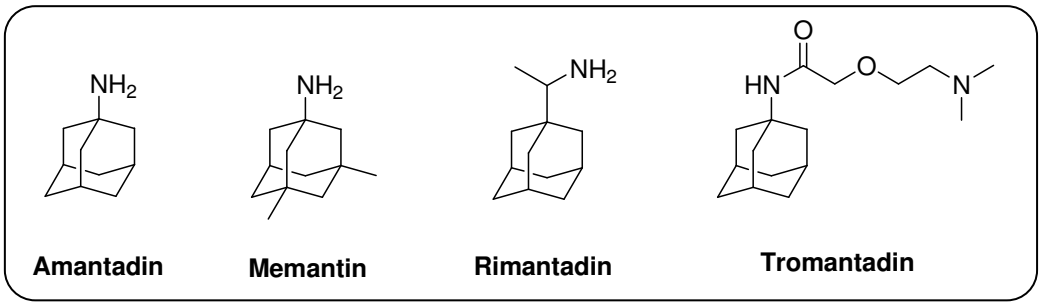


Abb. 17: biologisch aktive Aminoadamantan-Derivate

Das bekannteste Derivat, das 1-Aminoadamantan (Amantadin), wird sowohl zur Behandlung von Morbus Parkinson und verwandten Krankheiten, als auch als antivirales Medikament gegen *Influenza* vom Typ A beim Menschen eingesetzt.[45, 46] Ein weiteres Aminoadamantan, Memantin, ist als milder nicht kompetitiver Antagonist des NMDA Rezeptors bekannt und wird als Medikament bei Alzheimer Demenz verwendet.[45] Weitere antivirale Adamantan-derivate sind Riamantadin (wirksam gegen *Influenza A*)[47] und Tromantadin (wirksam gegen *Herpes simplex* Virus)[48].

Es wurden bereits einige multivalente Grundgerüste auf Adamantanbasis synthetisiert, die aufgrund ihrer besonderen Eigenschaften Anwendung in verschiedenen Bereichen der Materialwissenschaften gefunden haben.[49-57] Weiterhin sind auch multivalente Adamantan-Derivate zur Untersuchung von biologischen Systemen bekannt. So haben Dondoni und Mitarbeiter sich mit der Synthese neuartiger Kohlenhydrat-Cluster auf Adamantanbasis beschäftigt, die zur Untersuchung von Protein-Kohlenhydrat-Wechselwirkungen dienen können.[58] Ein weiteres Beispiel sind die von Ranganathan und Mitarbeitern vorgestellten kugelförmigen Protein-Mimetika, die Glutamat-Aspartat-Einheiten über ein disubstituiertes Adamantangerüst als Kerneinheit verknüpft haben.[59]

2.2 Zielsetzungen

Unser Ziel war es ein tetraedrisches, rigides Grundgerüst auf Adamantanbasis für die Konjugation mit Zelloberflächenbindern zu entwickeln. Wir haben uns bei dem Entwurf von **1** an natürlichen Systemen wie das *Influenza Virus* orientiert und erhalten dadurch neuartige nahezu kugelförmige multivalente Liganden mit einer tripodalen Anordnung der bindenden Liganden (Abbildung 18).

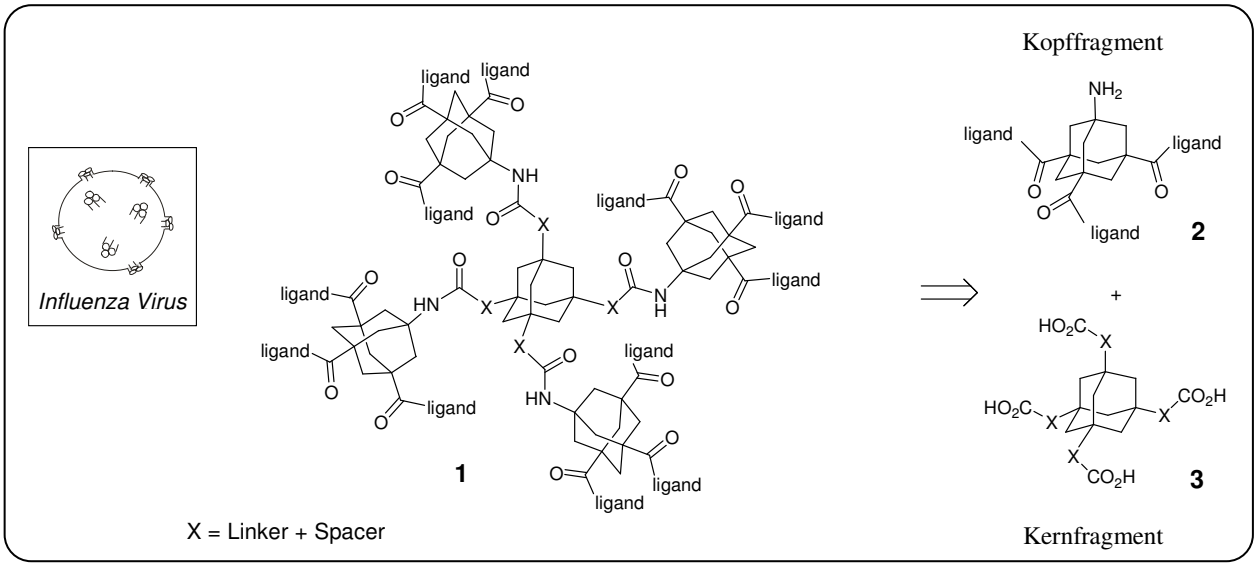


Abb. 18: Kugelförmiges Grundgerüst auf Adamantanbasis

Das multivalente Grundgerüst besteht aus zwei Bausteinen, dem symmetrisch tetrasubstituierten Adamantangerüst **3** und dem unsymmetrisch tetrasubstituierten Adamantanderivat **2**, die über Amidbindungen miteinander verknüpft werden können. Der Baustein **2** kann nicht nur zu der Verknüpfung von größeren Gerüsten dienen, sondern auch selber als multivalenter Ligand eingesetzt werden, da er durch seine C_3-Symmetrie eine ideale Geometrie für Zelloberflächenepitope bietet und über die Aminogruppe zusätzlich mit einem Effektor-Molekül verknüpft werden kann.

In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. John Frangioni an der Havard Medical School in Boston sollen die von uns synthetisierten multivalenten Adamantangerüste durch Verknüpfung mit krebsspezifischen Liganden als mögliche Prostatakrebs-Diagnostika untersucht werden. Weiterhin sollen unsere Adamantan-Derivate als Grundgerüste für potentielle Liganden, die an TNF-Rezeptoren binden, dienen und in Kooperation mit Dr. Gilles Guichard und Mitarbeitern untersucht werden.

Als Kerngerüste favorisieren wir die tetrasymmetrisch substituierten Adamantancarbonsäuren **4** und **5** (Abbildung 19). Es sind bereits verschiedene Synthesen zu 1,3,5,7-Tetracarboxyadamantan **4** von Landa und Gutiérrez bekannt.[60, 61] Diese sind jedoch schwer im Labor-Maßstab durchzuführen, da sie entweder im Stahlbombenrohr bei sehr hohen Temperaturen und Druck stattfinden oder es sich um photochemische Reaktionen handelt.

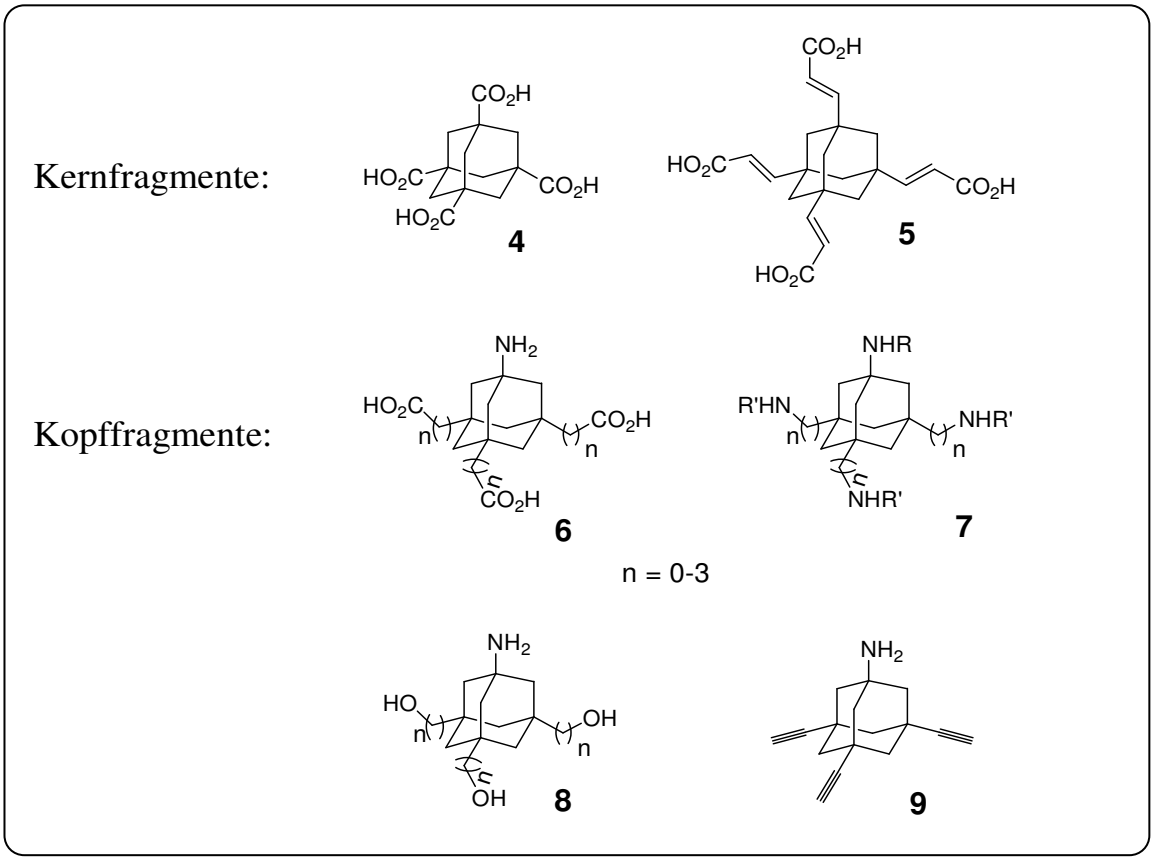


Abb. 19: gewünschte Kopf- und Kernfragmente

Die C_3-symmetrischen Adamantangerüste (**6**-**8**) sollen jeweils eine Aminogruppe besitzen, die entweder für die Verknüpfung mit einem Kernfragment oder einem Effektormolekül dienen kann, und eine weitere funktionelle Gruppe (Carboxy, Amino oder Hydroxy) zur Einführung eines spezifischen Liganden, der an Zelloberflächenrezeptoren binden kann. Die Alkylseitenketten sollen hierbei variiert werden (n = 0-3), wodurch sowohl die Rigidität des Gerüstes als auch die Abstände der Liganden zueinander optimiert werden können. Ein sehr vielseitiges Grundgerüst ist das 1-Amino-3,5,7-tris-ethinyladamantan **9**, da die Alkin-Einheiten eine einfache Einführung von verschiedenen funktionellen Gruppen bieten und für die Click-Chemie genutzt werden kann.[62-64] Durch die Ehtinyl-Seitenketten erhalten wir ein komplett rigides Grundgerüst.

Um die Multivalenzeffekte in biologischen Systemen studieren zu können, sollten weiterhin monovalente und divalente (**10** und **11**) Adamantangerüste mit verschiedenen Alkylseitenketten dargestellt werden (Abbildung 20).

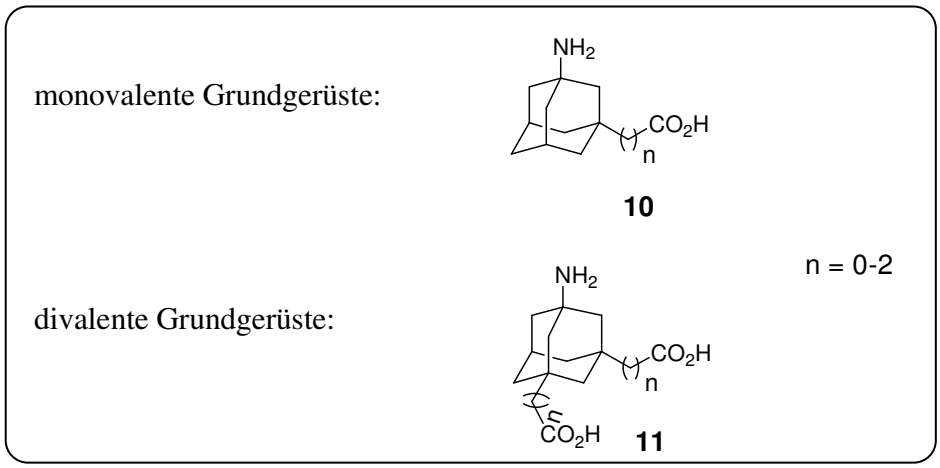


Abb. 20: monovalente und divalente Grundgerüste

Eine weitere Möglichkeit die Rigidität, Größe und Geometrie der multivalenten Liganden zu verändern besteht in der Einführung von Spacern. Hierzu sollen zum einen die rigiden Polypiperidin-Spacer **12** von Whitesides und die flexiblen Polyethyleneglykol-Spacer **13** verwendet werden (Abbildung 21).[65-67] Wir haben uns bei der Auswahl der möglichen Spacer auf die wasserlöslichen Derivate beschränkt, um die Wasserlöslichkeit unserer ansonsten sehr hydrophoben Adamantangerüste für die *in vivo*- und *in vitro*-Untersuchungen zu gewährleisten.

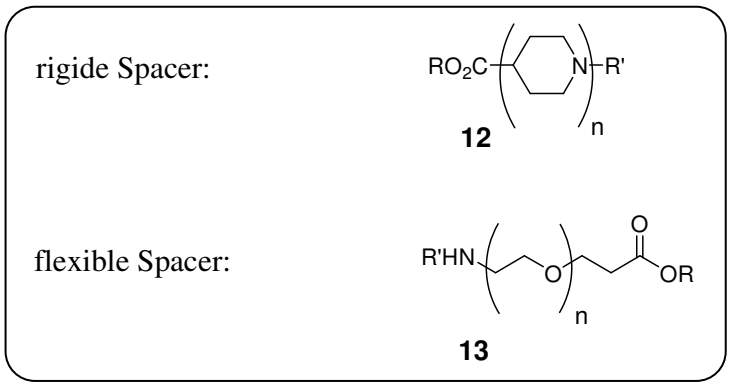


Abb. 21: Spacer

3. Resultate und Diskussion

3.1 Funktionalisierung des Adamantans

Bis zum heutigen Tage konnten zahlreiche Derivate des Adamantans synthetisiert werden.[68] Die Einführung von funktionellen Gruppen am Adamantanbrückenkopfatom erfolgt meistens durch nukleophile Substitution oder Radikalreaktionen. In elektrophilen Medien wie Brom, Schwefelsäure oder Salpetersäure kann Adamantan unter Abspaltung eines Hydridions nukleophil substituiert werden.[69] Die typischen Adamantan-Substitutionen sind Halogenierung,[70, 71] Friedel Crafts ähnliche Alkylierung,[72] die sogenannte Ritterreaktion[73-75] und die sogenannte Koch-Haaf-Reaktion[76].

Halogenierung des Adamantans:

Die Bromierung des Adamantans verläuft nach einem ionischen Mechanismus und kann durch Lewissäuren sehr stark katalysiert werden. Je nach Wahl des Katalysators und der Reaktionsbedingungen gelingt es, schrittweise alle Brückenkopf-Wasserstoffatome des Adamantans annähernd quantitativ durch Brom zu substituieren, wobei 1,3,5,7-Tetrabromadamantan die Endstufe der Bromierung darstellt (Abbildung 22).[71, 77-80] Mittels Phasentransferkatalyse (PTC: CX_4, NaOH, Phasentransferkatalysator) lässt sich Adamantan gezielt halogenieren und so kann man auf diesem Wege zum Beispiel das tetrasubstituierte Adamantanderivat **19** erhalten.[81, 82]

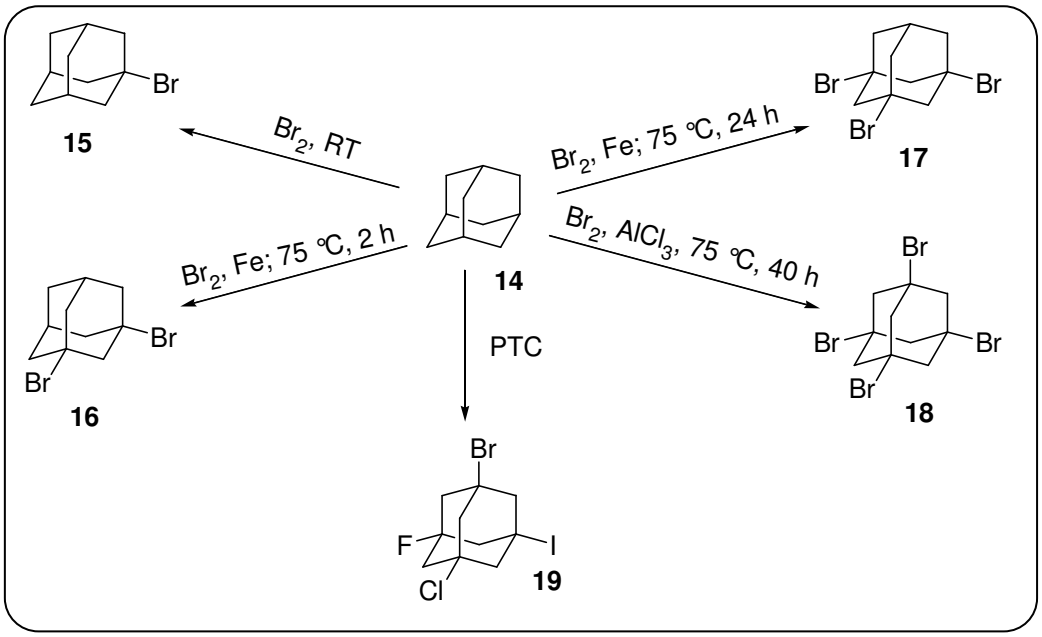


Abb. 22: Halogenierung des Adamantans

Arylierung des Adamantans:

Mittels einer Friedel Crafts ähnlicher Reaktion kann 1-Bromadamantan **15** durch Zugabe von $AlCl_3$ und *tert*-Butylbromid in siedendem Benzol zu den arylierten Adamantanderivaten (**20**-**23**) umgesetzt werden (Abbildung 23).[72]

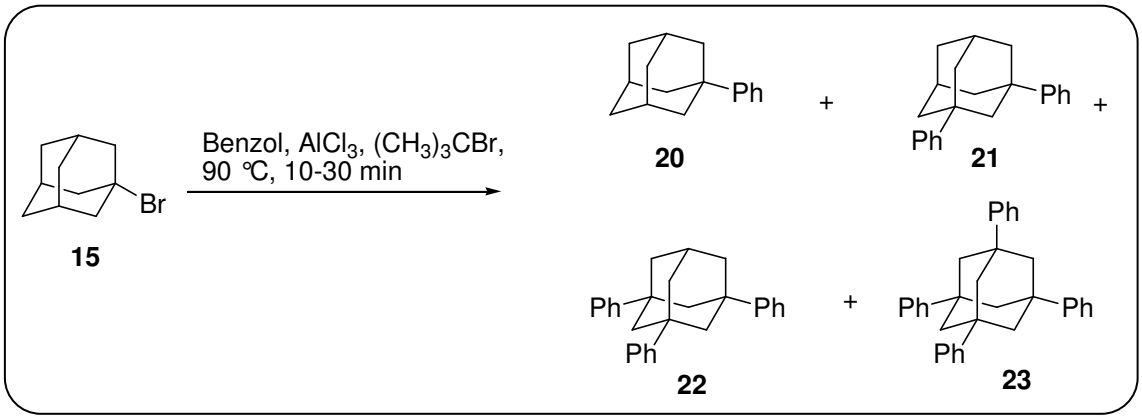


Abb. 23: Arylierung von Adamantan

Je nach Konzentration des Benzols kann das Produktverhältnis variieren. Bei niedrigen Konzentrationen erhält man bevorzugt das tetrasubstituierte Derivat **23** und fast kein Monophenyladamantan **20**. Bei niedrigen Benzolkonzentrationen hingegen erhält man ein Gemisch aus Mono-, Di-, und Triphenyladamantan und nur wenig Tetraphenyladamantan. Es werden generell mindestens zwei Äquivalente des *tert*-Butylbromides benötigt; die Konzentration des $AlCl_3$ scheint keinen Einfluss auf die Reaktion zu haben. Obwohl diese Reaktion nur schwer zu steuern ist und man immer ein Produktgemisch erhält, ist es trotzdem ein sehr nützlicher Syntheseweg, da die unterschiedlich substituierten Adamantanderivate sich einfach trennen lassen. Tetraphenyladamantan **23** fällt während der Reaktion aus und kann abfiltriert werden. Mono- und Diphenyladamantan können durch Rühren in Diethylether von Triphenyladamantan **22** (löst sich in Dichlormethan) abgetrennt werden. Durch Sublimation lässt sich Monophenyladamantan **20** anschließend von Diphenyladamantan **21** trennen.

Arylierungen in anderen Medien als Benzol erwiesen sich als problematisch. Es konnten jedoch einige unterschiedlich substituierte Adamantanderivate mittels Toluol, Phenol Brombenzol und Chlorbenzol isoliert werden.[46, 83]

Ritterreaktion:

Einige Substitutionsreaktionen des Adamantans können in flüssigem Brom durchgeführt werden, das in diesen Fällen als polares Lösungsmittel und Lewis-Säure fungiert. So reagiert Adamantan in Brom in Gegenwart von Acetonitril und Wasser in einer Ritterreaktion zum *N*-acetylierten Adamantanderivat **24** (Abbildung 24).[73] Das entstehende Carbeniumion wird durch Acetonitril substituiert. An das Alkyl-Nitrinium-Ion addiert sich ein Molekül Wasser und durch anschließende Deprotonierung der Imidsäure entsteht das Ritterprodukt **24**.

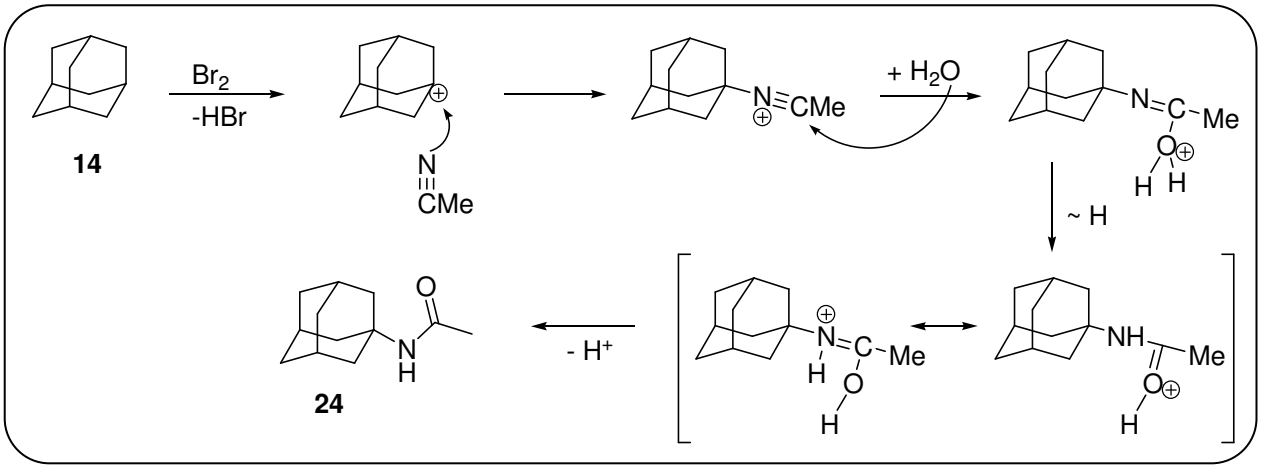


Abb. 24: Rittereaktion

Statt in Brom kann die Ritterreaktion auch in konzentrierten Säuren (H_2SO_4, HNO_3) durchgeführt werden.[74, 75]

Koch-Haaf-Reaktion:

Mittels der Koch-Haaf-Reaktion kann Adamantan direkt in 1-Carboxyadamantan **25** überführt werden (Abbildung 25). Hierzu wird Adamantan mit Ameisensäure und konz. H_2SO_4 in Gegenwart eines *tert*-Butylcarbenium-Ions (aus *tert*-Butanol) als Hydrid-Akzeptor umgesetzt.[76]

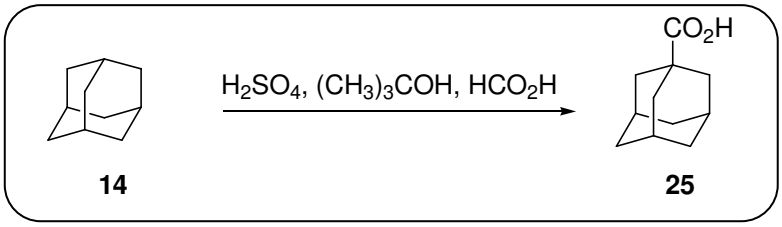


Abb. 25: Koch-Haaf-Reaktion

Mehrfachsubstitution des Adamantans:

Um mehrfach substituierte Adamantangerüste zu erhalten, müssen meistens drastische Bedingungen gewählt werden, da bereits vorhandene Substituenten über statistische Faktoren und/oder die Destabilisierung von Intermediaten die Mehrfachsubstitution erschweren. Das Adamantylkation z. B. erfährt eine hyperkonjugative Stabilisierung, was eine große C^+–C_β-Bindungslängenverkürzung zur Folge hat. Die C^+–C_β-Bindung ist 10 pm kürzer als im neutralen Adamantan. Das unsubstituierte Adamantylkation erfährt die größte Stabilisierung durch Hyperkonjugation. Elektronegative Substituenten wie Brom ziehen die Elektrondichte vom C_β-Atom ab und erniedrigen dadurch die hyperkonjugative Stabilisierung. Dieser destabilisierende Effekt nimmt vom monosubstituierten Adamantylkation bis zum trisubstituierten Adamantylkation zu.[84]

Für unseren polyvalenten Liganden brauchen wir tetrasubstituierte Adamantangerüste mit funktionalisierten Seitenketten, um spezifische Liganden und ein Effektormolekül kuppeln zu können. Es wurden bereits einige tetrasubstituierte Adamantanderivate synthetisiert, die jedoch meistens symmetrisch sind oder keine funktionalisierten Seitenketten besitzen. Beispiele für leicht zugängliche tetrasubstituierte Adamantanderivate sind Tetrabrom-adamantan[52], Tetrahydroxyadamantan[52], Tetracarboxyadamantan[60, 85, 86] und Tetraphenyl-adamantan[72, 83]. Unsymmetrisch tetrasubstituierte Adamantangerüste hingegen erfordern einen größeren Syntheseaufwand.[50, 82, 87, 88]

3.2 Kernfragmente

Als Kernfragmente unserer multivalenten Liganden **1** (Abbildung 18) favorisieren wir 1,3,5,7-Tetracarboxyadamantan, das bereits von Landa, Gutiérrez und Bashir-Hashemi synthetisiert (Abbildung 26) wurde.

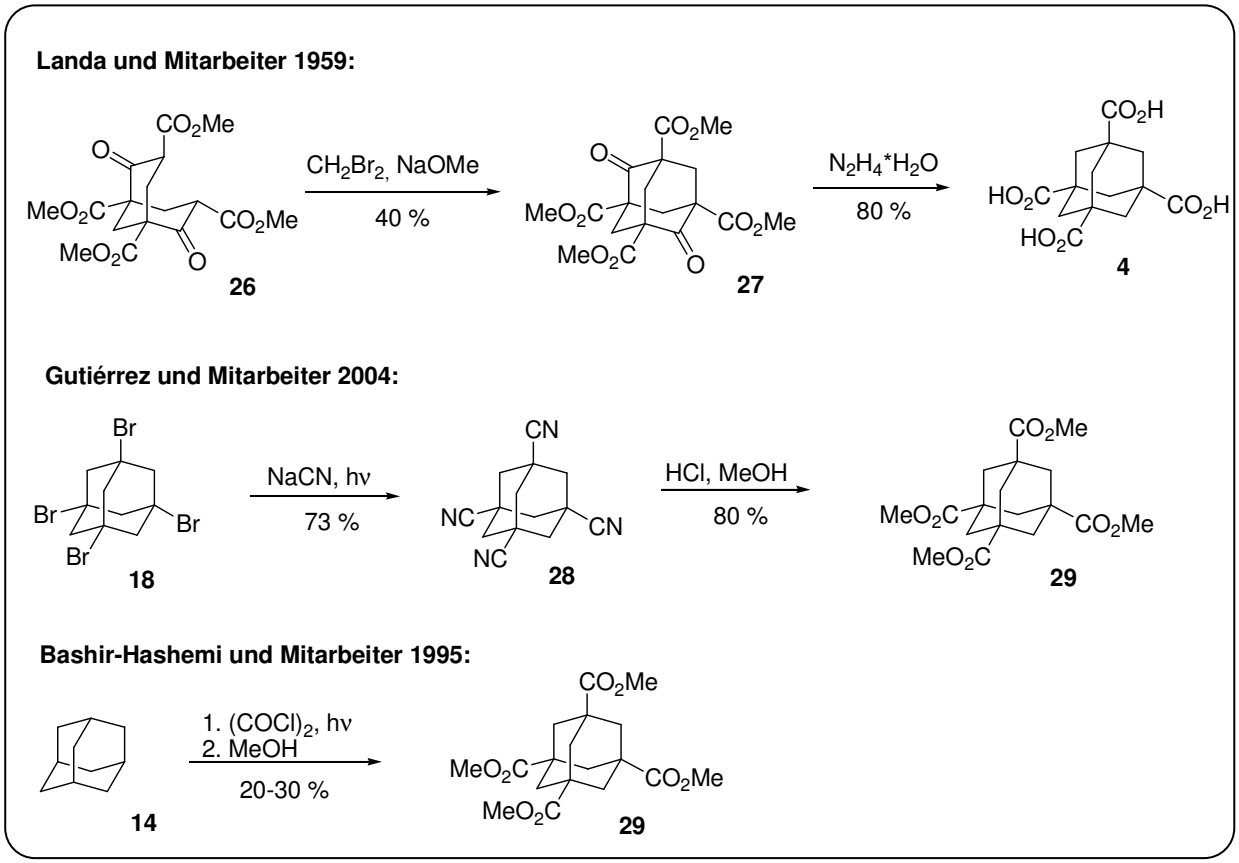


Abb. 26: Synthesen von 1,3,5,7-Tetracarboxyadamantan

Bei der Synthese von Landa und Mitarbeitern dient **27** als Syntheseintermediat, das mittels einer Wulff Kishner Reduktion mit Hydrazin in einem Stahlbombenrohr bei 250 °C zur Carbonsäure **4** umgesetzt wurde. Gutiérrez und Mitarbeiter starten bei 1,3,5,7-Tetrabromadamantan **18**, das in einem Photoreaktor mit NaCN zum 1,3,5,7-Tetracyano-adamantan **28** umgesetzt und anschließend durch Hydrolyse und Veresterung in den Carbonsäuremethylester **29** überführt wurde. Eine weitere Synthese wurde von Bashir-Hashemi 1995 vorgestellt, in der Adamantan in einem Photoreaktor direkt zur Tetracarbonsäure umgesetzt wurde. Da alle diese Synthesen nur schwer im großen Maßstab durchzuführen sind und besondere Apparaturen wie ein Photoreaktor oder Stahlbombenrohr nötig sind, haben wir eine neue Syntheseroute entwickelt. Als Syntheseintermediat haben wir 1,3,5,7-Tetraphenyladamantan gewählt, das über eine Synthese von Newman aus

1-Bromadamantan darstellbar ist und anschließend zur Tetracarbonsäure **4** oxidiert werden kann. 1,3,5,7-Tetraphenyladamantan **23** lässt sich einfach in großen Mengen synthetisieren, da es während der Synthese ausfällt und abfiltriert werden kann (Abbildung 27).[72]

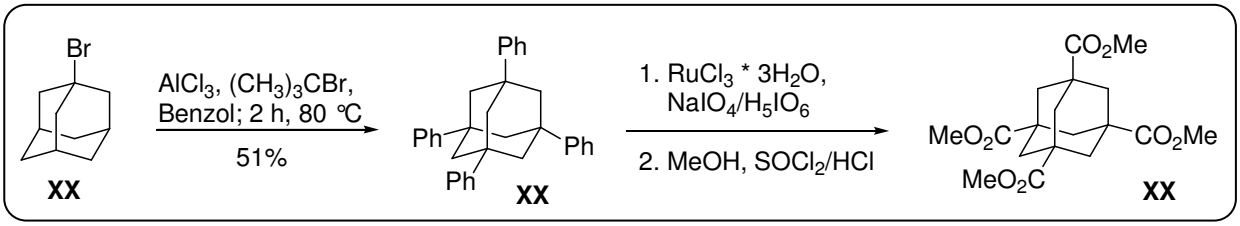


Abb. 27: Oxidation von 1,3,5,7-Tetraphenyladamantan

Bei der weiteren Umsetzung ergaben sich jedoch einige Probleme. Da 1,3,5,7-Tetraphenyladamantan in allen gängigen Lösungsmitteln nur schlecht bzw. gar nicht löslich ist, waren sehr lange Reaktionszeiten (bis zu 10 Tagen) für die Oxidation nötig. Als Oxidationsmittel wurde $NaIO_4$ bzw. H_5IO_6 und $RuCl_3 \cdot 3\ H_2O$ eingesetzt, die *in situ* das eigentliche Oxidationsreagenz RuO_4 freisetzen. Bei allen Oxidationsversuchen konnte ein gewisser Anteil an Edukt reisoliert werden. Weitere Probleme traten bei der Aufarbeitung auf (Tabelle 1).

Oxidations-Mittel	**Zeit (Ox.)**	**Aufarbeitung**	**Veresterung**	**Ausb.**
$NaIO_4$ (48 eq)	5 d	aus saurer wässr. Phase mit EE extrahieren		-
$NaIO_4$ (48 eq)	5 d	einengen, aus Feststoff extrahieren mit EE/Acetonitril		-
H_5IO_6 (56 eq)	8 d	einengen, in NaOH aufnehmen, mit HCl Säure ausfällen		-
$NaIO_4$ (48 eq)	4 d	Einengen	HCl/MeOH, 4 h, 75 °C	16 %
$NaIO_4$ (48 eq)	5 d	Quenchen mit Sulfit-Lsg, einengen	HCl/MeOH, 4 h, 75 °C	11 %
$NaIO_4$ (48 eq)	10 d	einengen, in MeOH rühren, in HCl aufnehmen, mit EE extrahieren	$SOCl_2$, 4 h, 75 °C; MeOH, 15 h, 75 °C	20 %
H_5IO_6 (56 eq)	10 d	Einengen	HCl/MeOH, 20 h, 75 °C	10 %
H_5IO_6 (56 eq)	**7 d**	**Einengen**	**MeOH, $SOCl_2$, 22 h, 75 °C**	**35 %**
H_5IO_6 (56 eq)	9 d	Quenchen mit Sulfit-Lsg, einengen	$SOCl_2$, 3 h, 75 °C; MeOH, 24 h, 75 °C	10 %

Tabelle 1: Oxidationsversuche

Aufgrund der hohen Polarität kann 1,3,5,7-Tetracarboxyadamantan **4** nicht aus der wässrigen Phase extrahiert werden. In den bereits bekannten Synthesen kann die Carbonsäure durch ansäuern der wässrigen Phase ausgefällt werden. Da für die Oxidation aber 56 Äquivalente $NaIO_4$ bzw. H_5IO_6 eingesetzt werden, lässt sich die Carbonsäure durch die hohe Salzkonzentration nicht ausfällen. Deshalb wurde die wässrige Phase nach der Oxidation eingeengt und die Carbonsäure mit MeOH und HCl bzw. Thionylchlorid verestert um den Methylester **29** isolieren zu können. Als beste Reaktionsbedingungen erwiesen sich hierbei: 56 eq H_5IO_6 (besser löslich als $NaIO_4$), 7 d Reaktionszeit, Einengen der wässrigen Lösung, Veresterung mit $SOCl_2$/MeOH. Es wurde darauf verzichtet das überschüssige Oxidationsmittel nach der Oxidation mit Natriumsulfitlösung zu zerstören, da das Volumen der wässrigen Phase dabei sehr groß und die Ausbeute schlechter wurde.

Da die Ausbeute aber immer noch mäßig ist und die Reaktionszeit sehr lang, haben wir versucht ein besseres Syntheseintermediat für die Oxidation zu finden. Durch Aktivierung des Aromaten durch Einführung einer Methoxy-Gruppe sollte der Aromat besser zu oxidieren sein. Leider konnte weder aus 1-Bromadamantan **15** noch aus 1,3,5,7-Tetrabromadamantan **18** durch Friedel Crafts Alkylierung das Tetraanisylderivat **31** gewonnen werden (Abbildung 28).

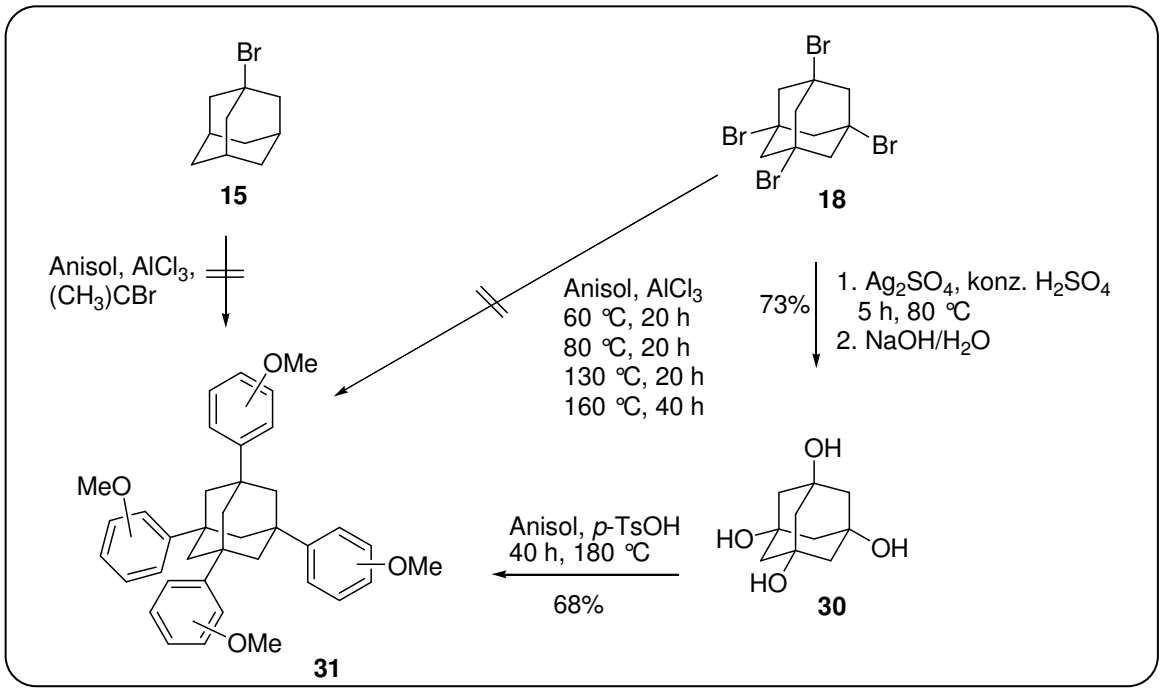


Abb. 28: Synthese von 1,3,5,7-Tetraanisyladamatan

Erfolgreich hingegen war die Synthese aus 1,3,5,7-Tetrahydroxyadamantan **30** in Anlehnung an ein Protokoll von Stetter und Mitarbeiter, die bereits erfolgreich 1,3-Dianisyladamantan aus 1,3-Dihydroxyadamantan darstellen konnten.[89] 1,3,5,7-Tetrahydroxyadamantan **30**

wurde nach einer Vorschrift von Menger und Mitarbeiter aus 1,3,5,7-Tetrabromadamantan **17** gewonnen.[52] 1,3,5,7-Tetraanisyladamantan **31** liegt als Isomerengemisch vor, wobei die Methoxygruppe ortho oder para angeordnet sein kann. Da das Substitutionsmuster aber keinen Einfluss auf die Oxidationsprodukte hat, kann 1,3,5,7-Tetraanisyladamantan **31** als Gemisch eingesetzt werden.

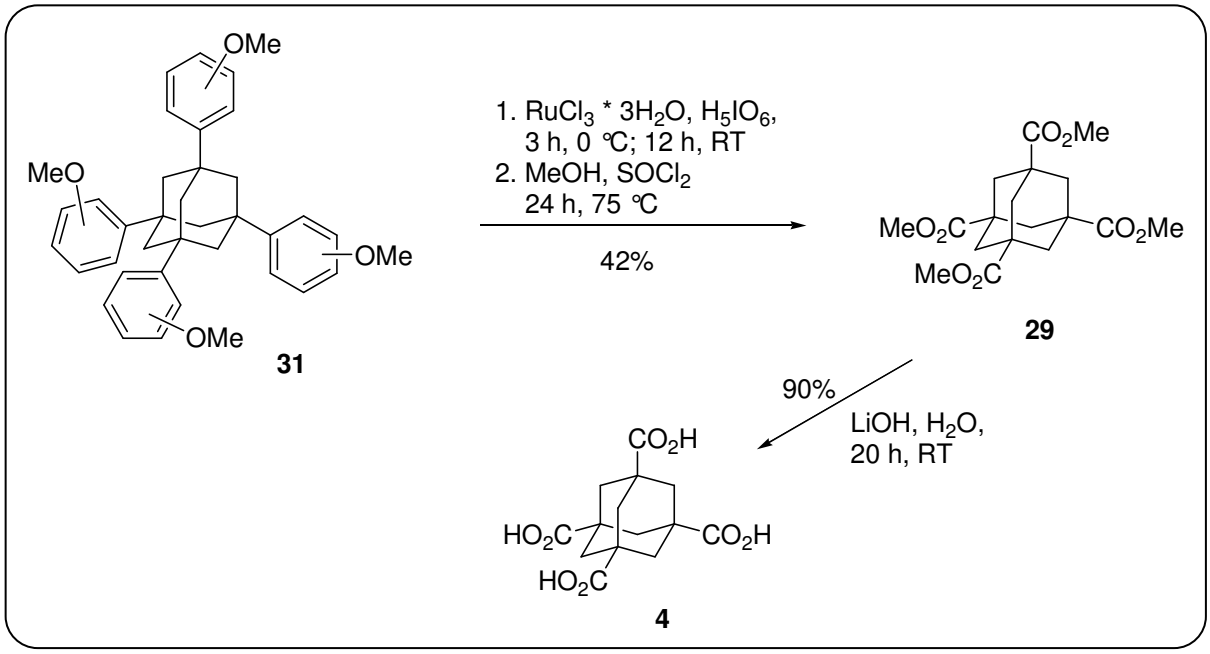


Abb. 29: Oxidation von 1,3,5,7-Tetraanisyladamantan

Die Oxidation wurde unter den besten Bedingungen der Tetraphenyladamantan-Oxidation durchgeführt (Abbildung 29). Da die Reaktion sehr heftig war, musste sie zu Beginn auf 0 °C gekühlt werden und wurde anschließend noch 12 h bei RT gerührt. Nach 15 Stunden war die Oxidation bereits beendet und es konnte im Gegensatz zur Tetraphenyladamantan-Oxidation kein Edukt reisoliert werden. Die wässrige Phase wurde komplett eingeengt und das Rohprodukt mit Methanol und Thionylchlorid verestert. Neben dem gewünschten Tetramethylester **29** wurden auch nicht vollständig veresterte Derivate des Tetracarboxy-adamantans isoliert.

Die Gesamtausbeute konnte somit zwar nicht deutlich verbessert, aber dafür die Reaktionszeit stark gesenkt werden. Durch Verseifung mit wässrigem LiOH wurde 1,3,5,7-Tetracarboxyadamantan **4** in sehr guten Ausbeuten erhalten.

Es wurde weiterhin eine Tetracarbonsäure mit verlängerter Seitenkette **5** synthetisiert (Abbildung 30):

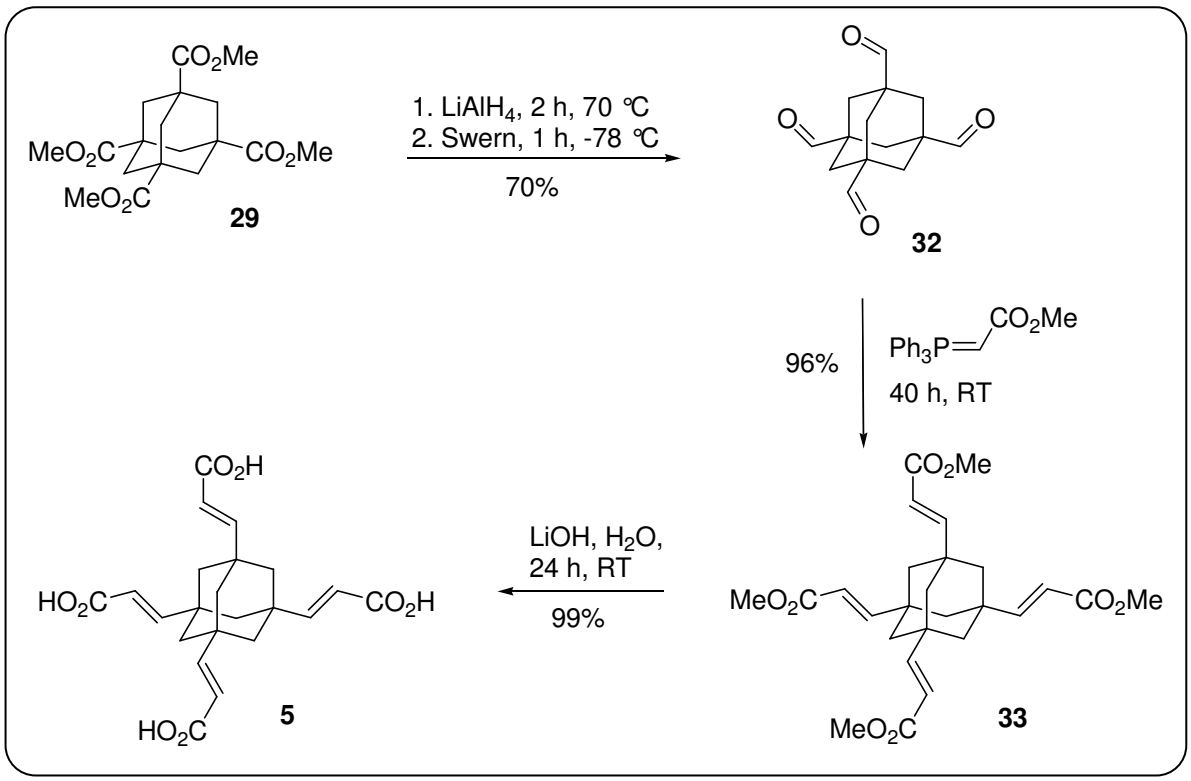


Abb. 30: Derivatisierung der Tetracarbonsäure

Analog zu dem Protokoll von De Meijere konnte durch die Reduktion des Tetramethylesters **29** mit $LiAlH_4$ zum Tetraalkohol und anschließender Swernoxidation der Tetraaldehyd **32** in guten Ausbeuten erhalten werden.[90] Dieser konnte in einer Wittigreaktion mit sehr guter Ausbeute in die Tetracarbonsäure **33** mit längerer Seitenkette überführt werden. Nach Hydrolyse mit wässrigem LiOH erhält man die freie Carbonsäure **5**.

Ein weiteres nützliches Syntheseintermediat ist 1,3,5,7-Tetraethinyladamantan **35** (Abbildung 31):

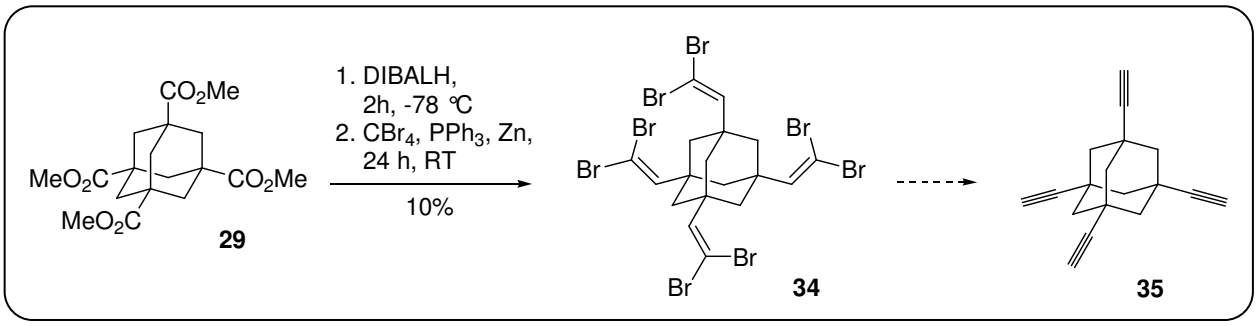


Abb. 31: Derivatisierung der Tetracarbonsäure

Es ist bereits eine Synthese von Naemura und Mitarbeiter bekannt, die aber sehr viele Syntheseschritte beinhaltet.[86] Eine weitere Synthesemöglichkeit zu Alkinen bietet die Corey-Fuchs-Synthese. Dazu wurde der Tetramethylester **29** mit DIBALH bei -78 °C in den Tetraaldehyd überführt und anschließend mit Tetrabromkohlenstoff, Triphenylphosphan und Zink zum Wittigprodukt **34** umgesetzt. Aufgrund der schlechten Ausbeute konnten nur wenige Milligramm des Wittigproduktes **34** isoliert werden, die nicht weiter zum Alkin umgesetzt wurden.

Es konnten somit zwei Kernfragmente erfolgreich synthetisiert werden (Abbildung 32):

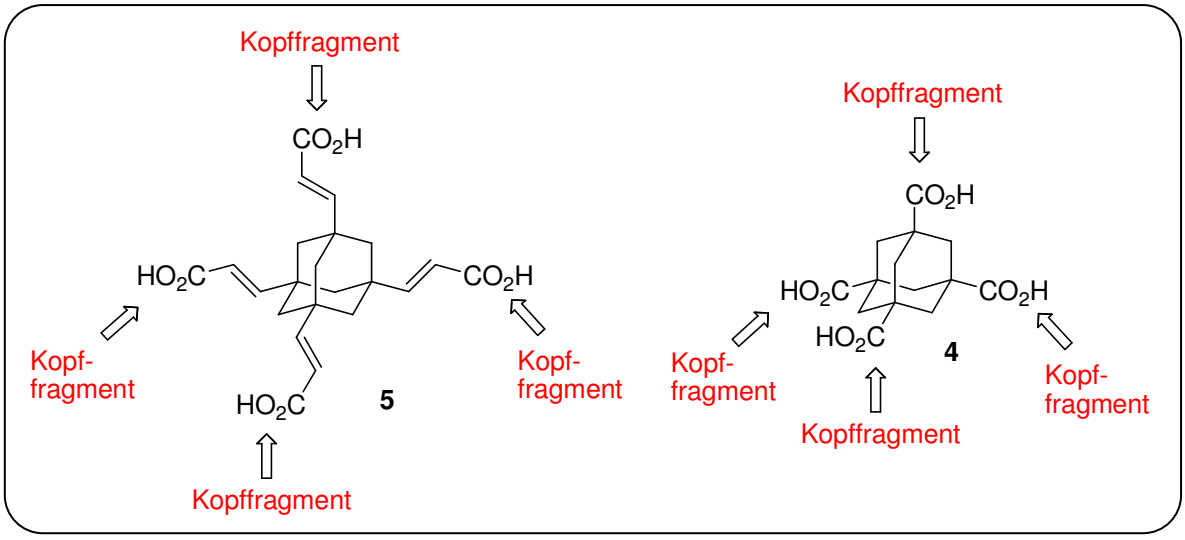


Abb. 32: Kernfragmente

3.3 Kopffragmente

3.3.1 Syntheseplanung

Um ein vierfach substituiertes Adamantangerüst mit drei gleichen und einem unterschiedlichem Substituenten (Abbildung 33) zu erhalten, gibt es drei offensichtliche retrosynthetische Analysen.

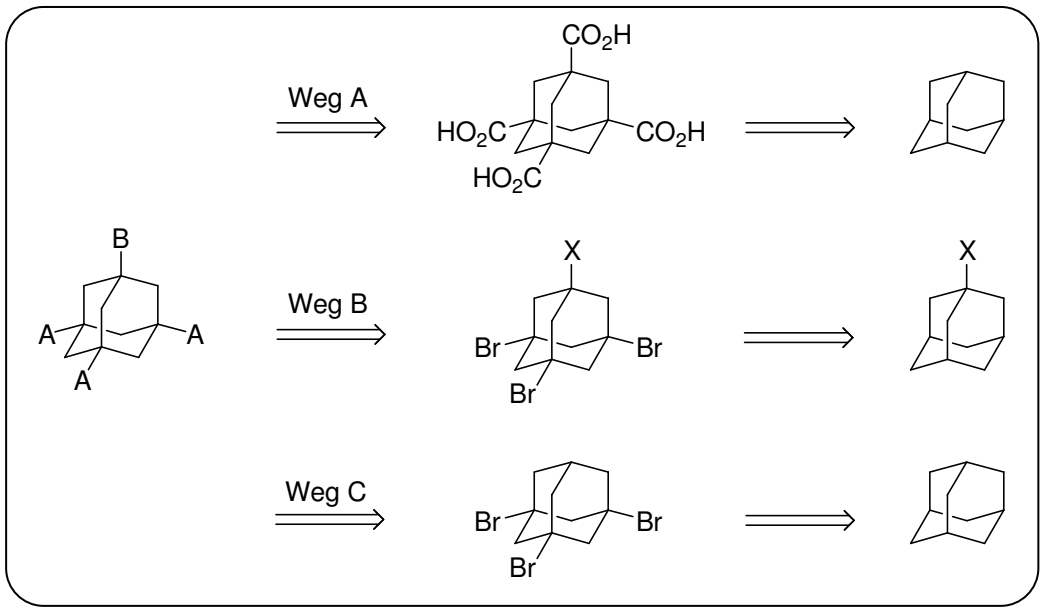


Abb. 33: Syntheseplanung

Weg A beinhaltet ein symmetrisch tetrasubstituiertes Intermediat, das in Folgereaktionen desymmetriert werden müsste. Hierfür könnten entweder 1,3,5,7-Tetrahalogenadamantane oder 1,3,5,7-Tetracarboxyladamantan dienen. Die zweite Möglichkeit (Weg B) beginnt bei einem bereits monosubstituierten Adamantanderivat, das durch Bromierung in ein unsymmetrisches tetrasubstituiertes Adamantanderivat überführt werden könnte. Weitere Funktionalisierungen würden zum gewünschten Zielprodukt führen. In Weg C erhält man das Zielmolekül über einen bereits unsymmetrisch substituierten Precursor. Hierfür ist Tribromadamantan ein nützliches Intermediat, das über Bromierung von Adamantan erhalten werden kann.[71, 77, 91] Es wurden alle drei Wege zur Synthese von tetrasubstituierten Adamantanderivaten beschritten.

Für Weg A haben wir 1,3,5,7-Tetracarboxymethyladamantan **29** als Syntheseintermediat verwendet (Abbildung 34).

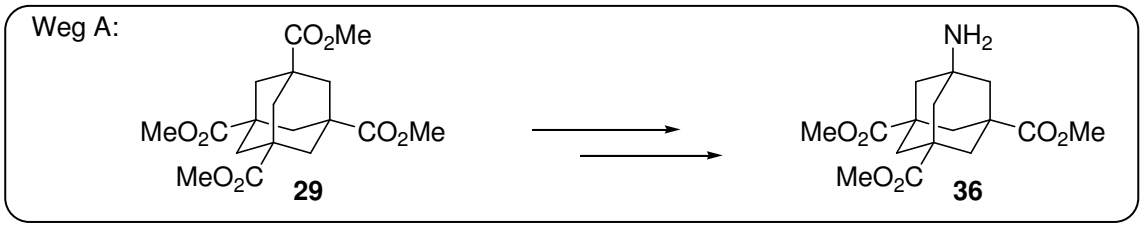


Abb. 34: Weg A

Der Tetramethylester **29** soll hierbei selektiv an einer Position entschützt werden. Die freie Carbonsäure kann dann in die Aminogruppe überführt werden und wir erhalten das gewünschte unsymmetrisch tetrasubstituierte Adamantanderivat **36**.

Für Weg B wurden monosubstituierte Adamantanderivate mit verschiedenen funktionellen Gruppen (Amino, Cyano und Carboxy) eingesetzt (Abbildung 35).

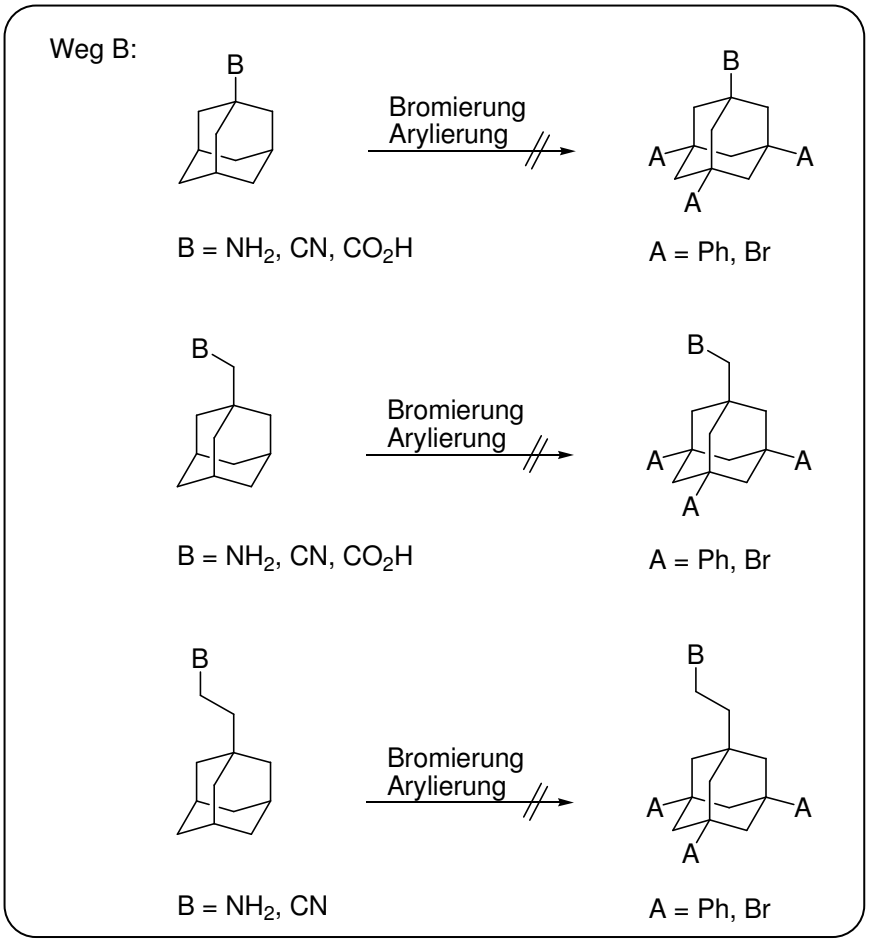


Abb. 35: Weg B

Zur Einführung der drei weiteren Substituenten wurden Bromierungen mit verschiedenen Katalysatoren ($AlCl_3$, $AlBr_3$, $FeBr_3$) und Arylierungen mit Benzol, $AlCl_3$ und $(CH_3)_3CBr$ durchgeführt. Es konnte jedoch kein vierfach substituiertes Adamantanderivat erhalten

werden. Da die bereits vorhandenen Substituenten das Adamantangerüst anscheinend zu stark deaktivieren, wurden Adamantangerüste mit Alkylspacer (Methylen und Ethylen) für die Bromierung und Arylierung eingesetzt, um den Einfluss der Substituenten auf das Adamantangerüst zu erniedrigen. Aber auch hierbei konnten keine tetrasubstituierte Adamantanderivate gewonnen werden. Somit scheint Weg B keinen Zugang zu den gewünschten unsymmetrisch tetrasubstituierten Adamantangerüsten zu bieten.

Der dritte Weg der beschritten wurde geht über ein bereits trisubstituiertes Adamantangerüst, bei dem die verbleibende freie Brückenkopfposition durch Bromierung oder Ritterreaktion substituiert werden sollte (Abbildung 36). Hierzu wurden Adamantanderivate mit verschiedenen funktionellen Gruppen (Carboxy, Hydroxy, Phenyl, Cyano) und Alkylspacern (Methylen und Ethylen) eingesetzt.

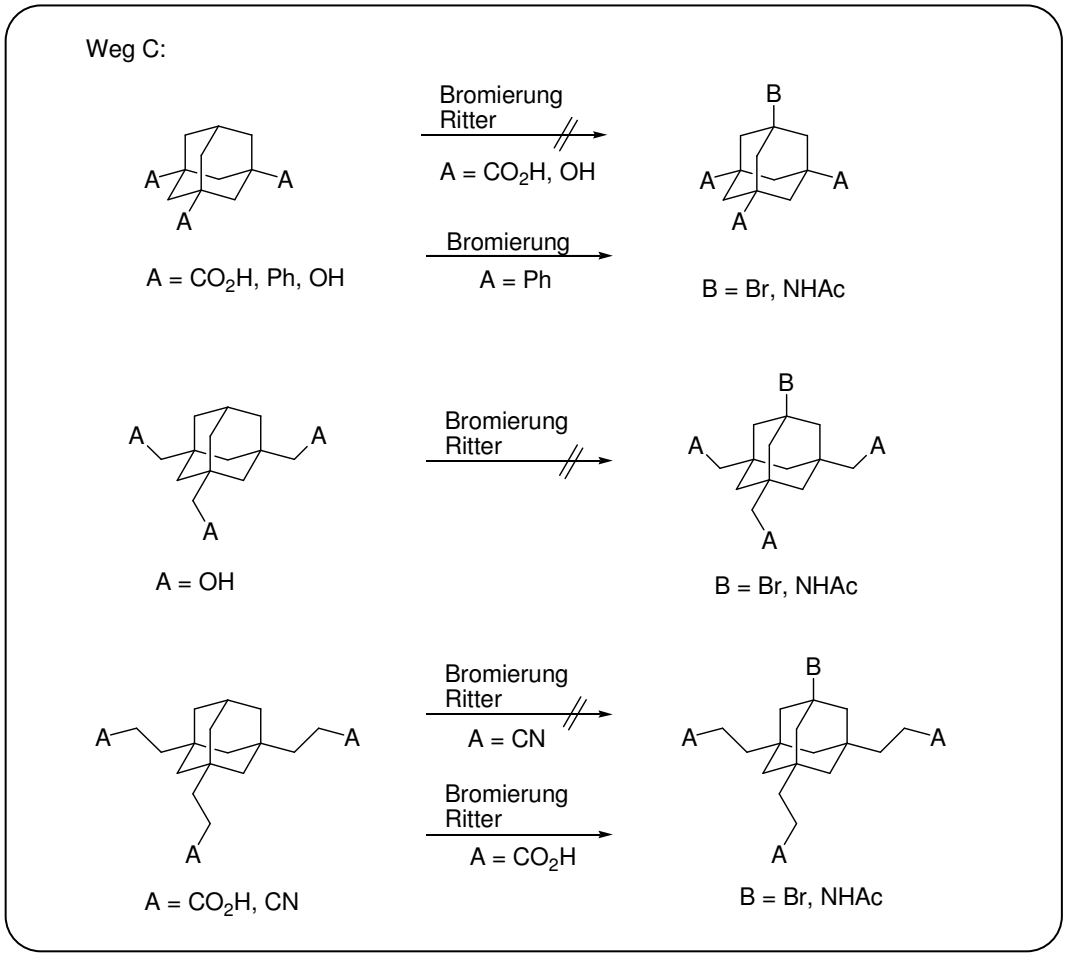


Abb. 36: Weg B

Es stellte sich heraus, dass nur die Bromierung des Triphenyladamantans **22** und die Bromierung oder Ritterreaktion der Adamantanpropionsäure möglich ist. Somit stellen Weg A und C mögliche Syntheserouten zu unsymmetrisch tetrasubstituierten Adamantangerüsten mit funktionalisierten Seitenketten dar.

3.3.2 Adamantancarbonsäuren

Carbonsäure-Gruppen bieten mehrere Möglichkeiten, wie Veresterung oder Amidbindungen, um spezifische Liganden mit einem multivalenten Grundgerüst zu verknüpfen. Es sollten Adamantantricarbonsäuren mit verschiedenen Seitenketten synthetisiert werden. Gerüst **I** besitzt eine flexible Seitenkette, während Gerüst **II** und **III** komplett rigide sind (Abbildung 37). Alle Grundgerüste sollen an der vierten Brückenkopfposition eine Aminogruppe besitzen für die Verknüpfung mit weiteren funktionellen Einheiten, wie z. B. einem Effektormolekül, einer festen Phase oder weiteren Adamantanfragmenten.

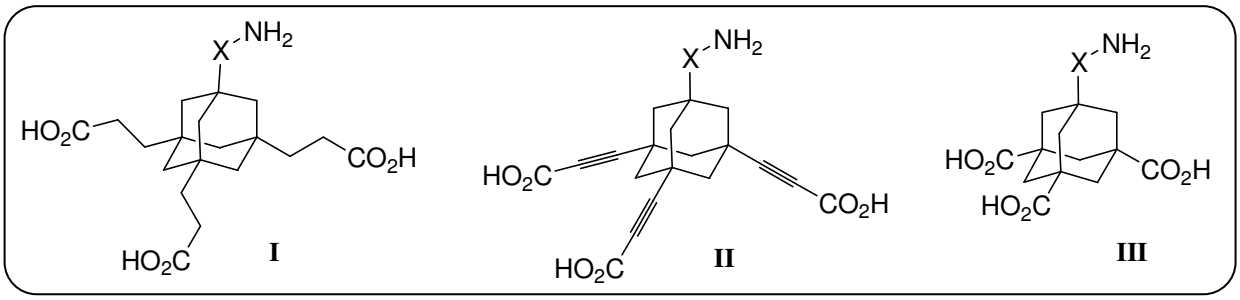


Abb. 37: Adamantancarbonsäuren

Während meiner Diplomarbeit konnte ich bereits ein Adamantangerüst mit drei Propionsäureseitenketten und einer Aminogruppe erfolgreich synthetisieren.[88] Als Syntheseintermediat diente hierbei Triethinyladamantan **37**, dass durch Carboxylierung und anschließender Hydrierung in die Tricarbonsäure **38** überführt wurde (Abbildung 38).

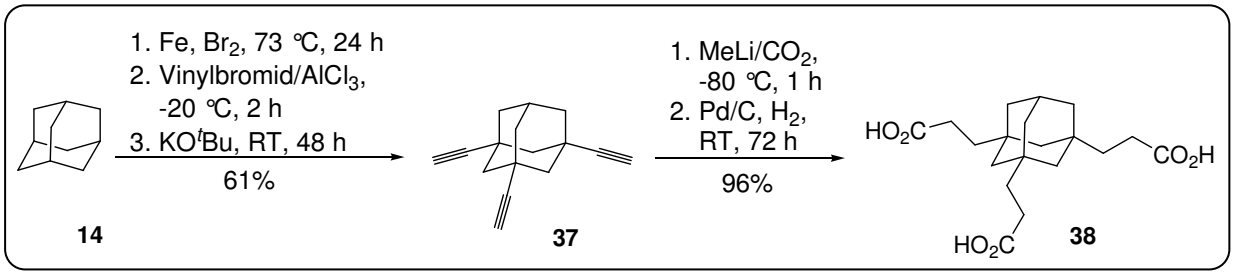


Abb. 38: Synthese der Tricarbonsäure **38** (Diplomarbeit)

Die Aminogruppe wurde mittels Ritterreaktion und anschließender Hydrolyse eingeführt. Die Aminogruppe wurde Boc-geschützt und die Carbonsäuren in NHS-Ester überführt um spezifische Liganden einfach kuppeln zu können (Abbildung 39).

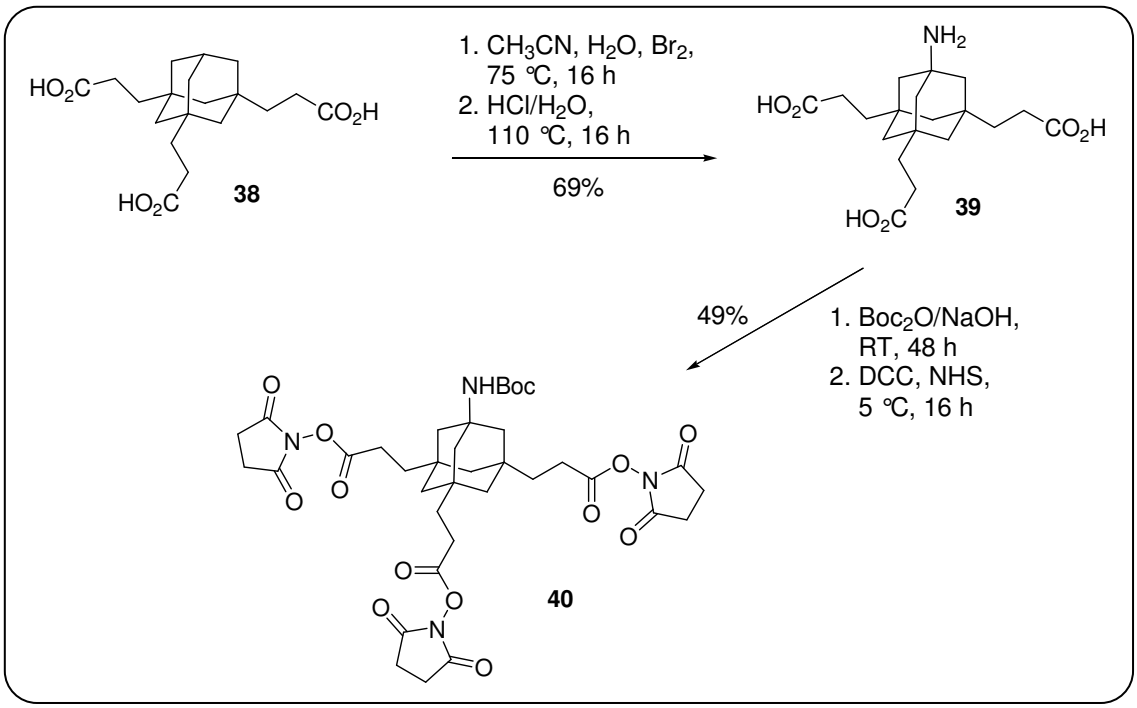


Abb. 39: Synthese der Aminocarbonsäure **39** (Diplomarbeit)

Später konnte noch eine kürzere Syntheseroute zur Tricarbonsäure **38** entwickelt werden. Ausgangspunkt war wieder Tribromadamantan **17**, das in Anlehnung an ein Protokoll von Ohno und Mitarbeitern in einer radikalischen Substitutionsreaktion mit Acrylnitril, Tributylstannan und AIBN zum Tricyanoethyladamantan **41** umgesetzt wurde (Abbildung 40).

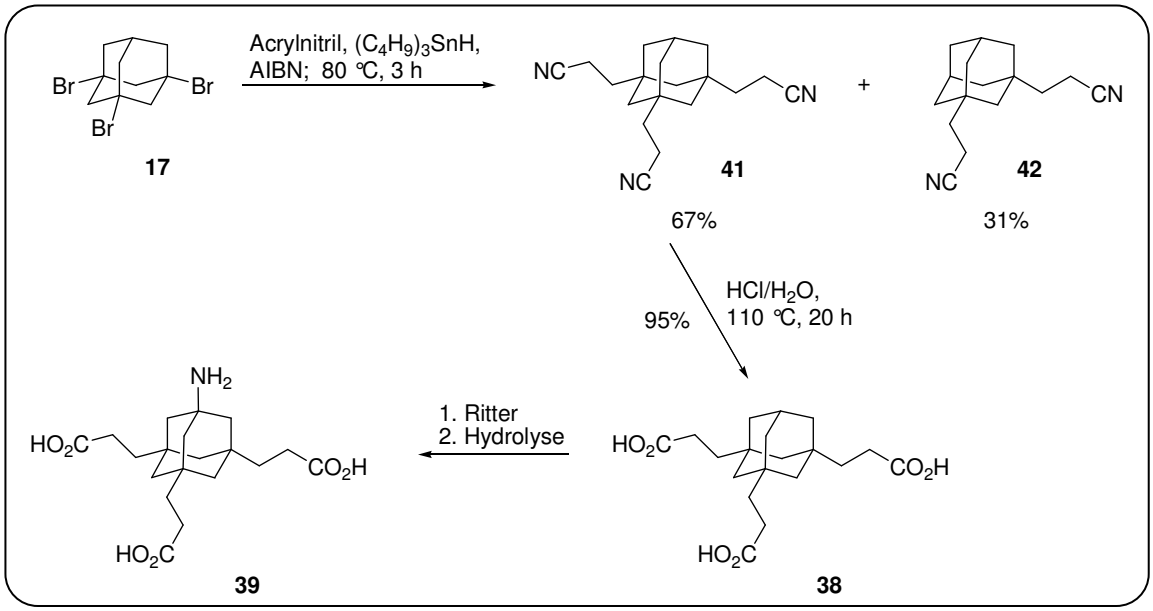


Abb. 40: alternative Syntheseroute

Durch Variation der Reaktionsbedingungen von Ohno und Mitarbeitern konnte die Ausbeute von 20% auf 67% gesteigert werden. Als weiteres nützliches Syntheseintermediat konnte

Dicyanoethyladamantan **42** mit einer Ausbeute von 31% isoliert werden. Tricyanoethyl-adamantan **41** wurde dann mittels saurer Hydrolyse in die Carbonsäure **38** überführt. Beide Reaktionen können im großen Maßstab durchgeführt werden und die Syntheseintermediate können einfach durch Filtration über Kieselgel oder Umkristallisation gereinigt werden. Die Aminogruppe wurde wie in Abbildung 39 gezeigt mittels Ritterreaktion eingeführt. Somit kann die Aminocarbonsäure **39** in 5 Schritten und einer Gesamtausbeute von 42% hergestellt werden.

Da sich herausstellte, dass die direkt gebundene Aminogruppe aus sterischen Gründen mit einigen Effektormolekülen nur schwer verknüpft werden kann, wurde ein ω-Amino-hexansäure-Linker eingeführt (Abbildung 41). Hierzu wurde die Carbonsäure mit (Trimethylsilyl)-diazomethan und MeOH als Methylester geschützt. Für die Einführung des Linkers wurden verschiedene Kupplungsmethoden (DCC/HOBt, EDC/HOBt, HBTU, Säurechlorid) getestet. Als bestes Kupplungsreagenz erwies sich HBTU, eine Methode die bereits von der Arbeitsgruppe von Prof. Schreiner erfolgreich genutzt werden konnte. Die Kupplung verläuft in sehr guter Ausbeute und das Rohprodukt kann einfach durch Säure-Base-Wäsche gereinigt werden. Anschließend wurde die Carbonsäure **44** mit $LiOH/H_2O$ entschützt und mit EDC und *N*-Hydroxysucciniimid in den NHS-Ester **45** überführt. EDC hat DCC gegenüber den Vorteil, dass es wässrig ausgewaschen werden kann.

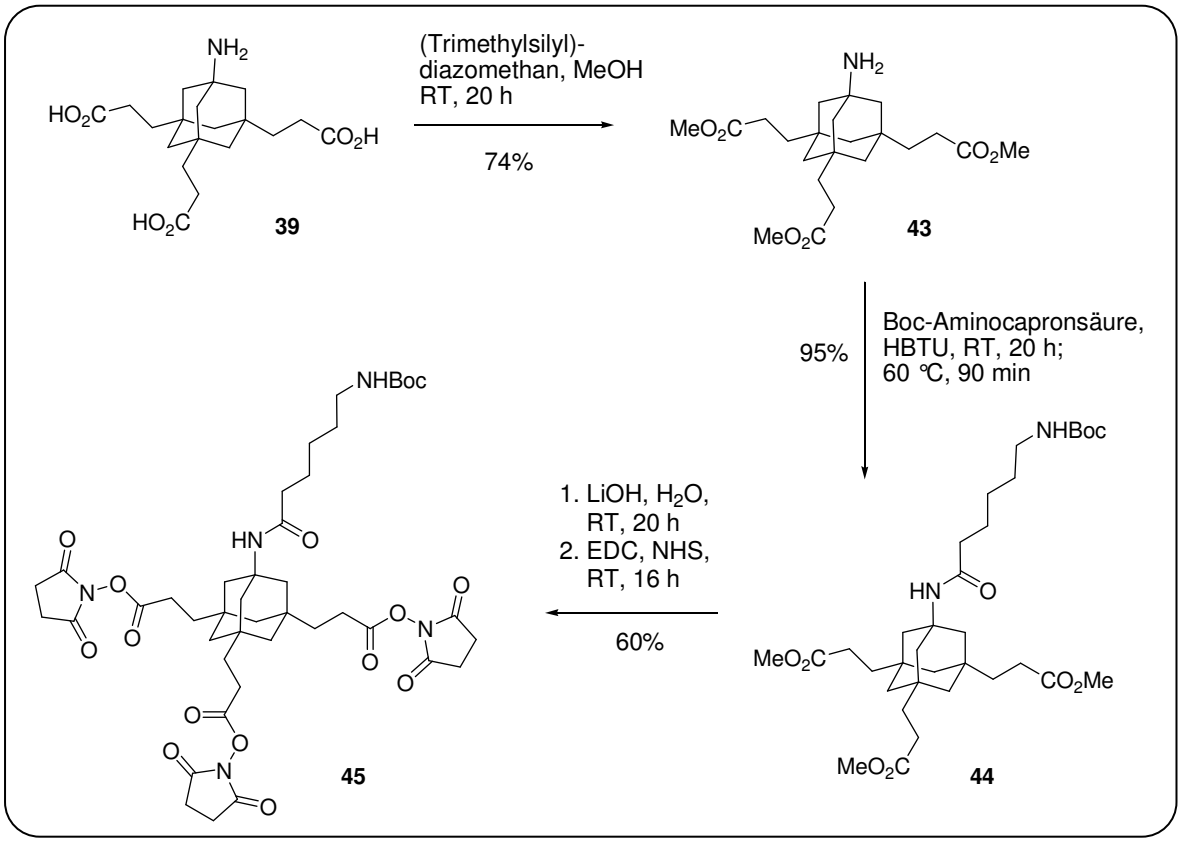


Abb. 41: Einführung eines Ahx-Linkers

Wenn mehrere Adamantanfragmente miteinander verknüpft werden sollen, wird ein Linker benötigt, der sowohl eine Verknüpfung mit einem Adamantanfragment als auch eine Einführung eines Markers ermöglicht. Als geeigneten Linker haben wir N_α-Cbz-Lysin-N_ε-(Boc)-OH gewählt (Abbildung 42).

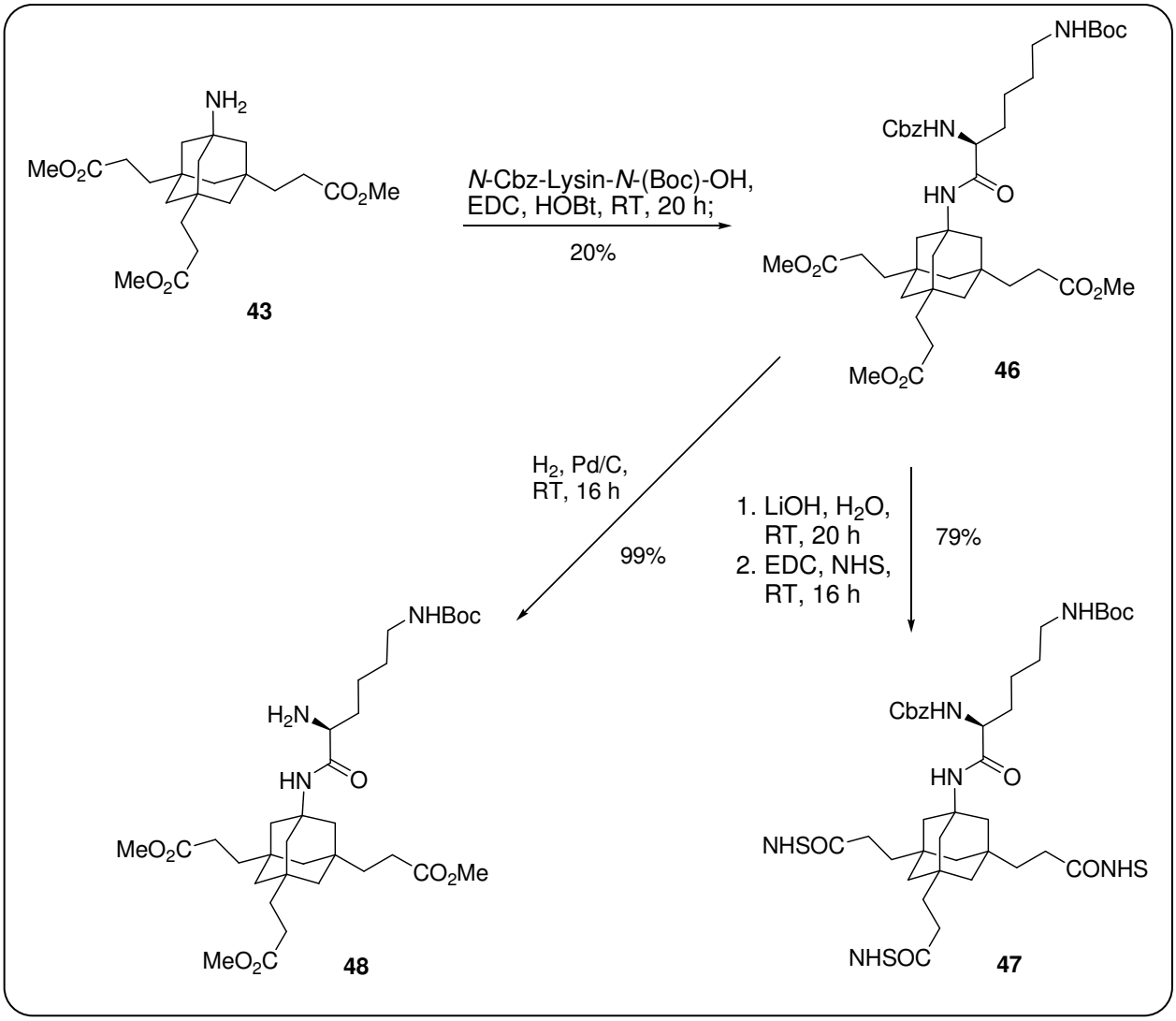


Abb. 42: Einführung des Lysin-Linkers

Die Kupplungsreaktion mit EDC/HOBt verlief nur mäßig, da die säulenchromatographische Reinigung problematisch war. Anschließend wurde die Aminogruppe in α-Stellung hydrogenolytisch mit Pd/C in sehr guten Ausbeuten entschützt. Mit dem Derivat **48** haben wir nun einen Baustein der mit dem Kernfragment, der Tetracarbonsäure **4** + **5** verknüpft werden kann. Aber auch der zweifach geschützte Linker ist ein nützliches Syntheseintermediat. So wurde die Carbonsäure **46** mittels $LiOH/H_2O$ entschützt und in den NHS-Aktivester **47** überführt.

Für ein komplett rigides Grundgerüst sollte die Amino-Alkincarbonsäure **II** hergestellt werden. Hierzu wurde versucht, Triethinyladamantan **37** bzw. die Carbonsäure **50** an der freien Brückenkopfposition zu substituieren (Abbildung 43). Da aber harsche Bedingungen für die Substitution der vierten Brückenkopfposition nötig sind, waren die Alkinderivate **37** + **50** unter den Bedingungen der Bromierung und der Brom freien Ritterreaktion nicht stabil.

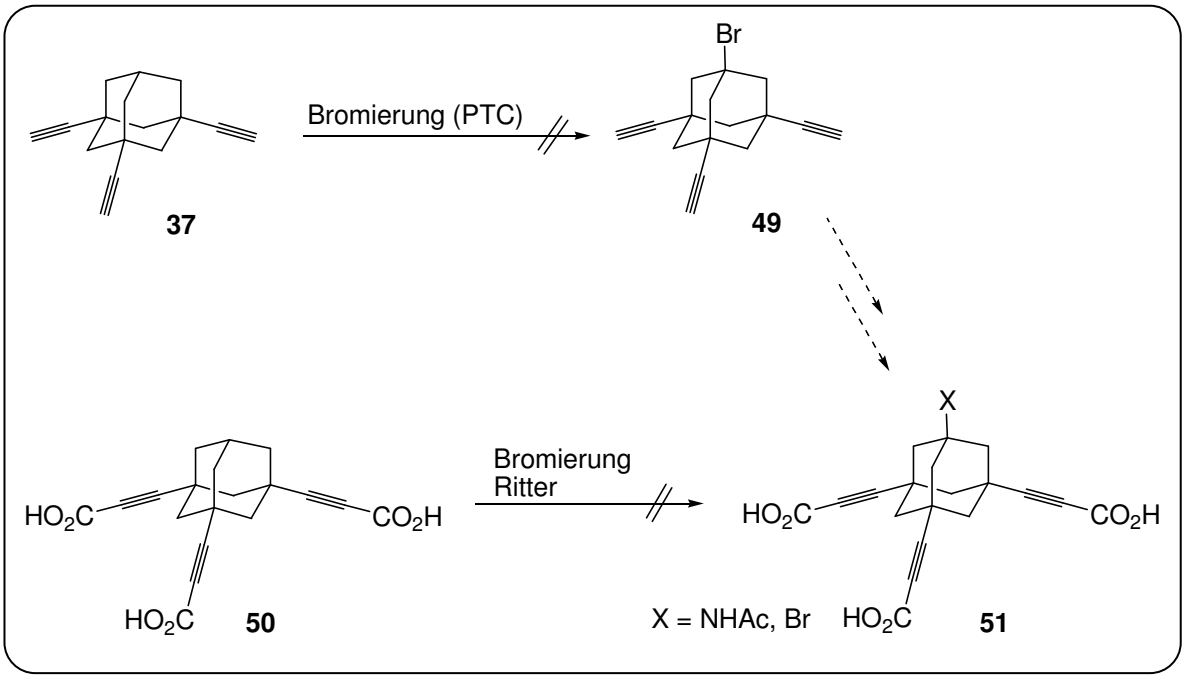


Abb. 43: Substitutionsversuche des Alkins

Eine alternative Syntheseroute zur Darstellung des vierfach substituierten Alkins **55** wurde über die Derivatisierung der Aminocarbonsäure **52** untersucht.

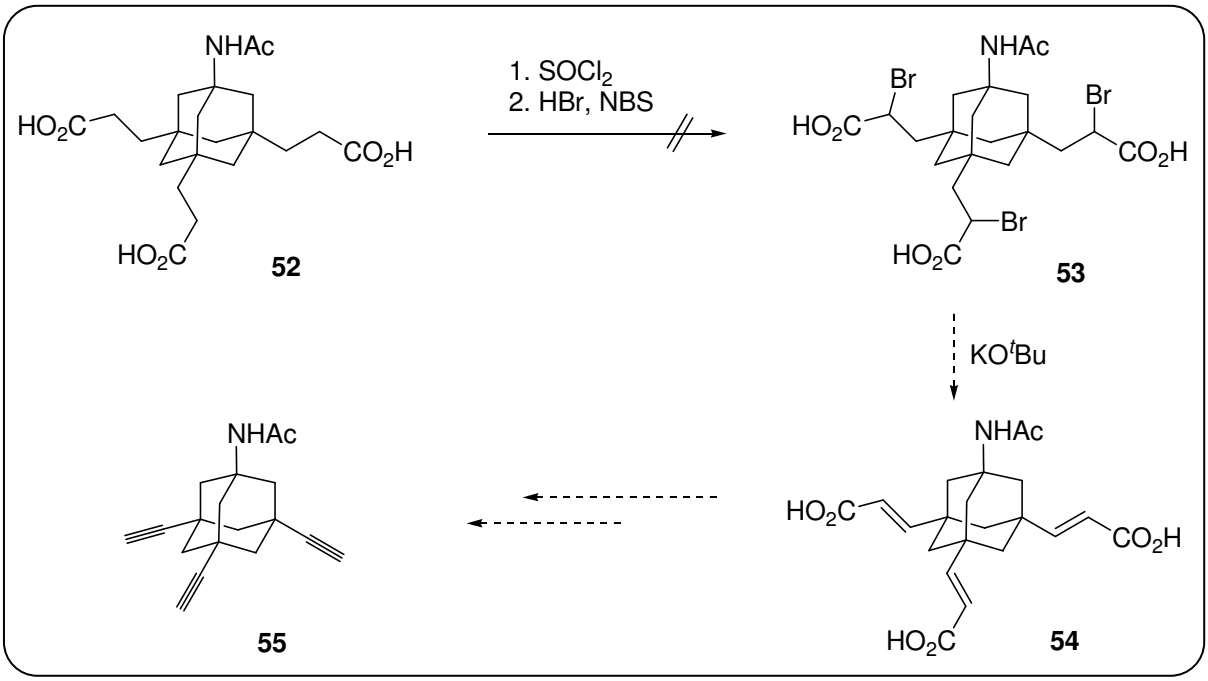


Abbildung 44: alternative Syntheseroute

Hierzu sollte die Carbonsäure in α-Stellung mittels Thionylchlorid, HBr und NBS bromiert werden. Es wurden mehrere Bromierungsversuche in verschiedenen Lösungsmitteln durchgeführt (CCl_4 und/oder CH_3Cl), aber es konnte nur ein nicht identifizierbares Produktgemisch isoliert werden. Eine Umsetzung des Gemisches mit KO^{t}Bu führte auch nicht zur gewünschten ungesättigten Carbonsäure **54**.

Um das Adamantangerüst **III** mit der direkt gebundenen Carbonsäure zu erhalten, wurde zunächst Tricarboxyadamantan **56** synthetisiert (Abbildung 45). Als Syntheseintermediat diente hierbei Triphenyladamantan **22**, das in Anlehnung eines Protokolls von Newman und Mitarbeitern synthetisiert werden konnte.[72] Die Aromaten können dann analog zum Tetraphenyladamantan **23** mit RuO_4 oxidiert werden. Im Gegensatz zu Tetraphenyl-adamantan ist Triphenyladamantan gut löslich und die Tricarbonsäure kann aus der wässrigen Phase extrahiert werden. Somit lässt sich Tricarboxyadamantan **56** in sehr guten Ausbeuten darstellen und kann einfach durch Kristallisation aus Acetonitril gereinigt werden.

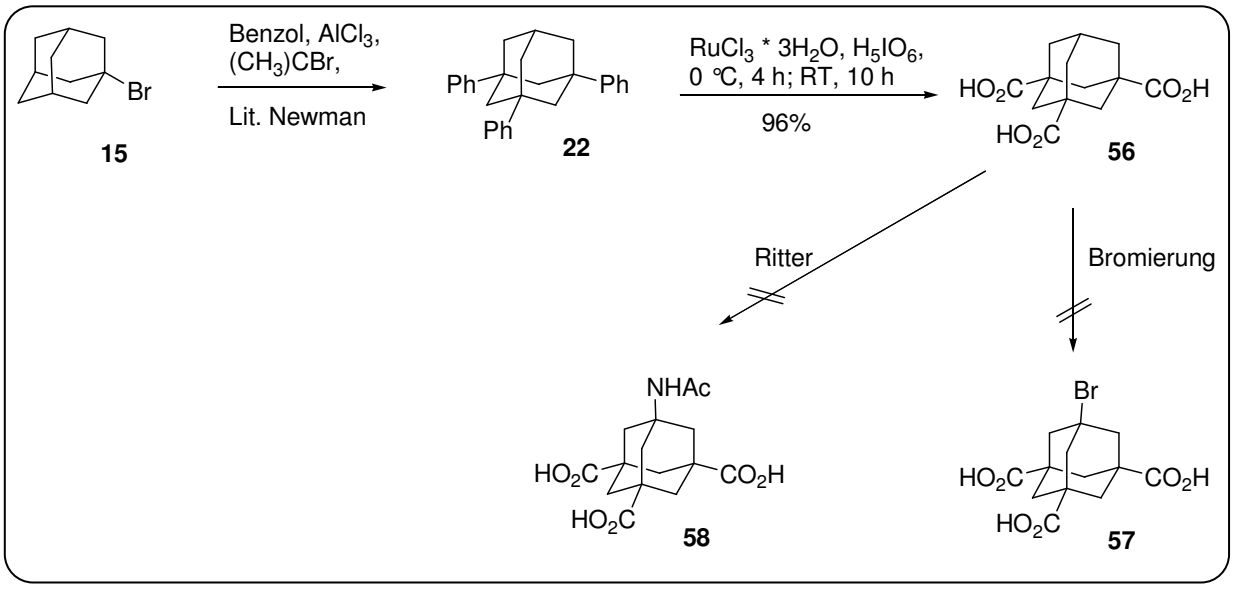


Abb. 45: Darstellung und Derivatisierung der Adamantantricarbonsäure

Leider kann Tricarboxyadamantan **56** an der freien Brückenkopfposition nicht weiter substituiert werden. Bromierungen mit verschiedenen Katalysatoren ($FeBr_3$, $AlCl_3$, $AlBr_3$) in siedendem Brom (bis zu mehreren Tagen) blieben erfolglos. Auch die Ritterreaktion misslang sowohl unter den Bedingungen nach Khil'chevskii (Br_2, CH_3CN, H_2O)[73] als auch unter den Bedingungen nach Schreiner (CH_3CN, konz. H_2SO_4, konz. HNO_3)[75].

Einen Ausweg bietet die Möglichkeit der Derivatisierung des Triphenyladamantans **22** (Abbildung 46).[92] Triphenyladamantan kann unter den milden Bedingungen der Phasentransferkatalyse mit CBr_4, NaOH und Tetrabutylammoniumbromid bromiert werden.

Das Bromid **59** kann in der bereits bekannten radikalischen Reaktion mit Acrylnitril quantitativ substituiert werden. Anschließend können die Aromaten mit RuO_4 in sehr guten Ausbeuten zur Säure **60** oxidiert werden. Das Nitril konnte im Autoklaven bei 30 bar mit PtO_2 als Katalysator und Salzsäure als Zusatz unter Wasserstoffatmosphäre zum Amin **62** reduziert werden. Das Amin wurde anschließend mit Boc_2O und Na_2CO_3 Boc-geschützt. Alle Derivate **59**-**63** können einfach durch Filtration über Kieselgel oder Umkristallisation gereinigt werden.

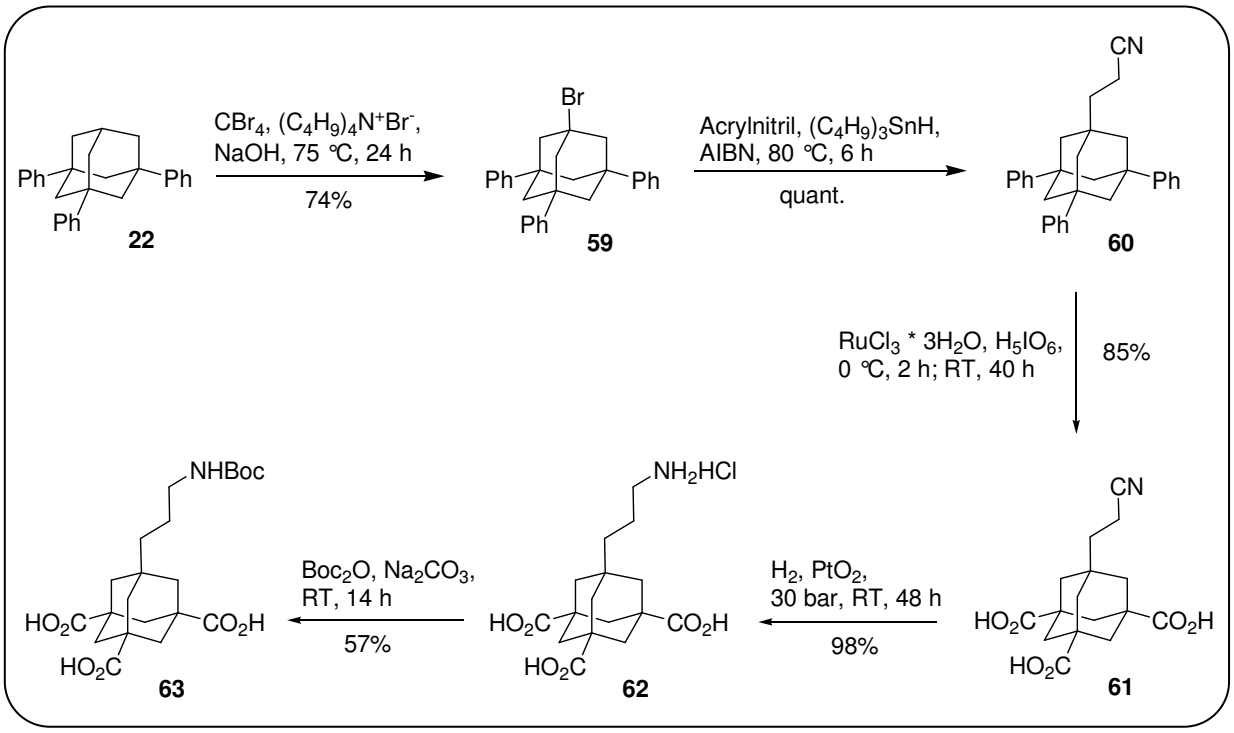


Abb. 46: Derivatisierung des Triphenyladamantans

Eine weitere Möglichkeit die direkt an das Adamantylgerüst gebundene Tricarbonsäure zu erhalten ist die Desymmetrierung von Tetracarboxymethyladamantan nach Weg A aus dem Retrosyntheseschema (Abbildung 34 + 46).[92] Der Methylester **29** kann durch Zugabe von einem Äquivalent KOH in Wasser partiell hydrolysiert werden. Die resultierende Monocarbonsäure **64** kann dann mittels einer Curtius Reaktion mit DPPA und Triethylamin in das Amin überführt werden. Zur besseren Isolierung wurde das Amin durch Kochen in *tert*-Butanol Boc-geschützt und anschließend mit TFA wieder entschützt. Das Amin **36** kann somit in 3 Stufen und einer Ausbeute von 83% erhalten werden.

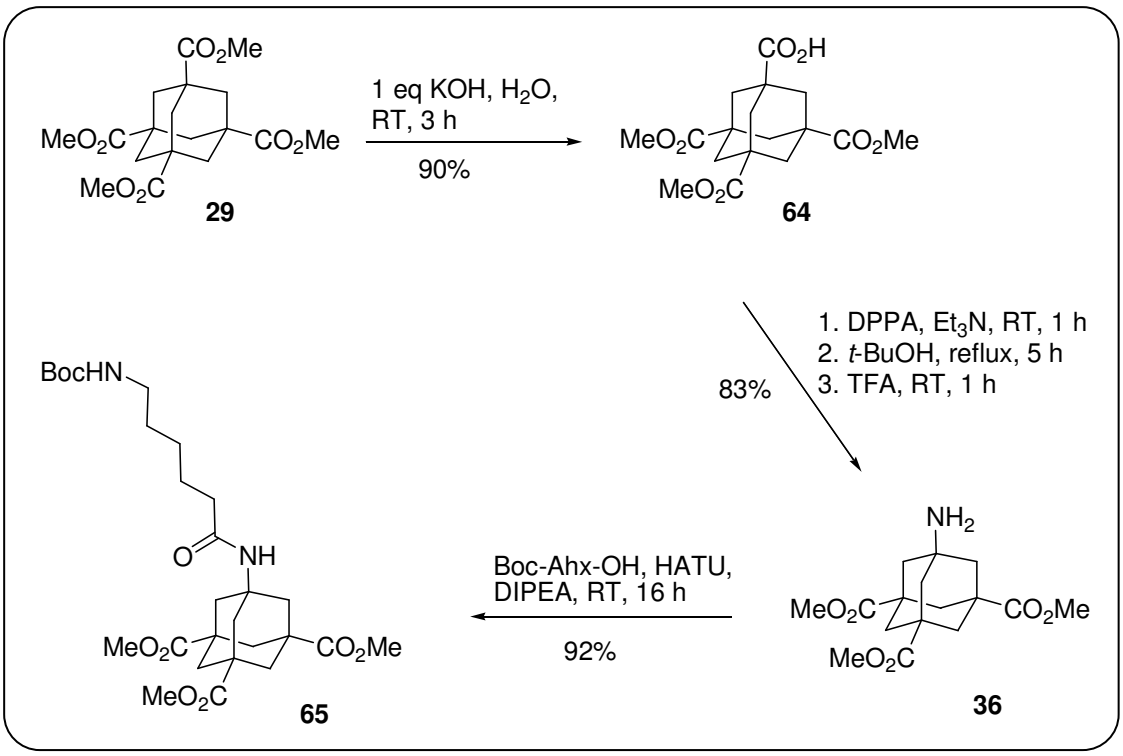


Abb. 47: Desymmetrierung von Tetracarboxymethyladamantan

Es konnten somit erfolgreich drei Aminocarbonsäure-Derivate des Adamantans substituiert werden (Abbildung 48). Verknüpft man die Carbonsäuregruppen mit drei Liganden, erhält man eine tripodale Erkennungseinheit. Die freie vierte Position kann für die Einführung eines Effektormoleküls dienen ohne dabei die Zelloberflächenbindung zu beeinflussen.

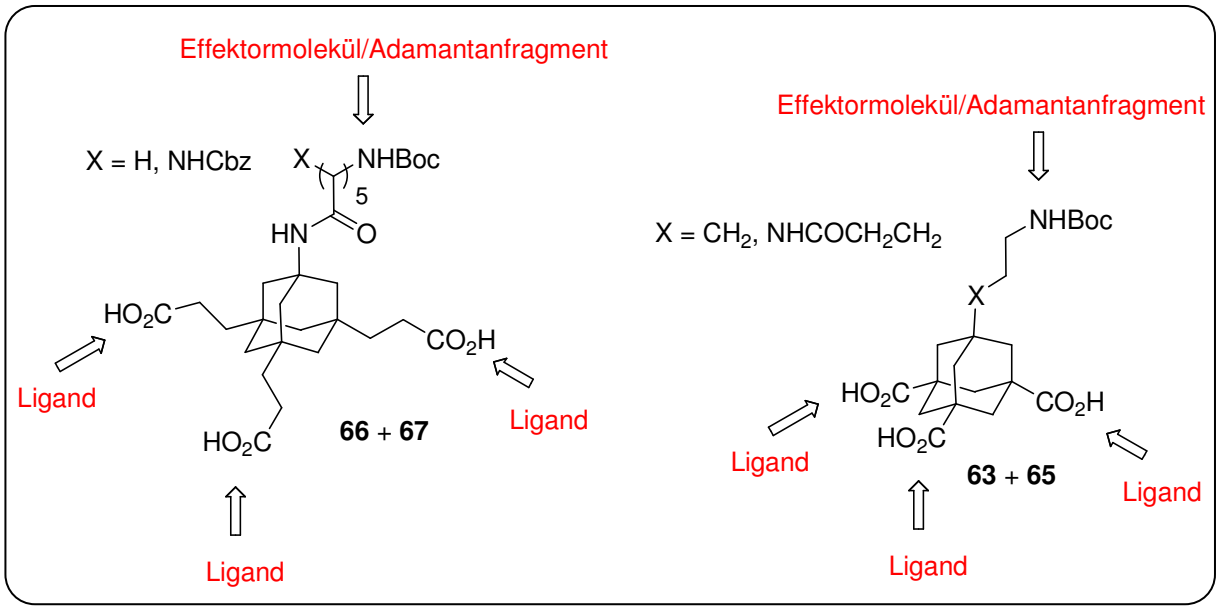


Abb. 48: Adamantancarbonsäuren

3.3.3 Adamantanalkohole

Als weitere funktionelle Einheiten sollten Adamantanalkohole synthetisiert werden, die z. B. durch Veresterung oder Acetalbildung (insbesondere Glycosylierung) mit Liganden verknüpft werden können (Abbildung 49). Gerüst **IV** besitzt eine lange flexible Alkylseitenkette, während die Gerüste **V** und **VI** eine rigidere Seitenkette besitzen.

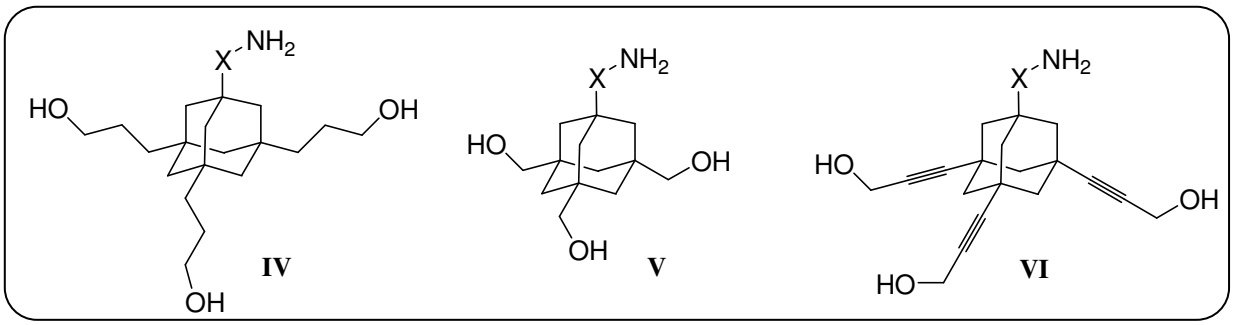


Abb. 49: Adamantanalkohole

Trihydroxypropyladamantan **69** lässt sich sehr gut in zwei Schritten aus der Adamantancarbonsäure **38** darstellen (Abbildung 50). Da die direkte Reduktion der Carbonsäure **38** zum Alkohol mittels $LiAlH_4$ misslang, wurde zuerst die Säure mittels (Trimethylsilyl)-diazomethan und Methanol in den Methylester **68** überführt. Dieser konnte anschließend annähernd quantitativ mit $LiAlH_4$ zum Alkohol **69** reduziert werden.

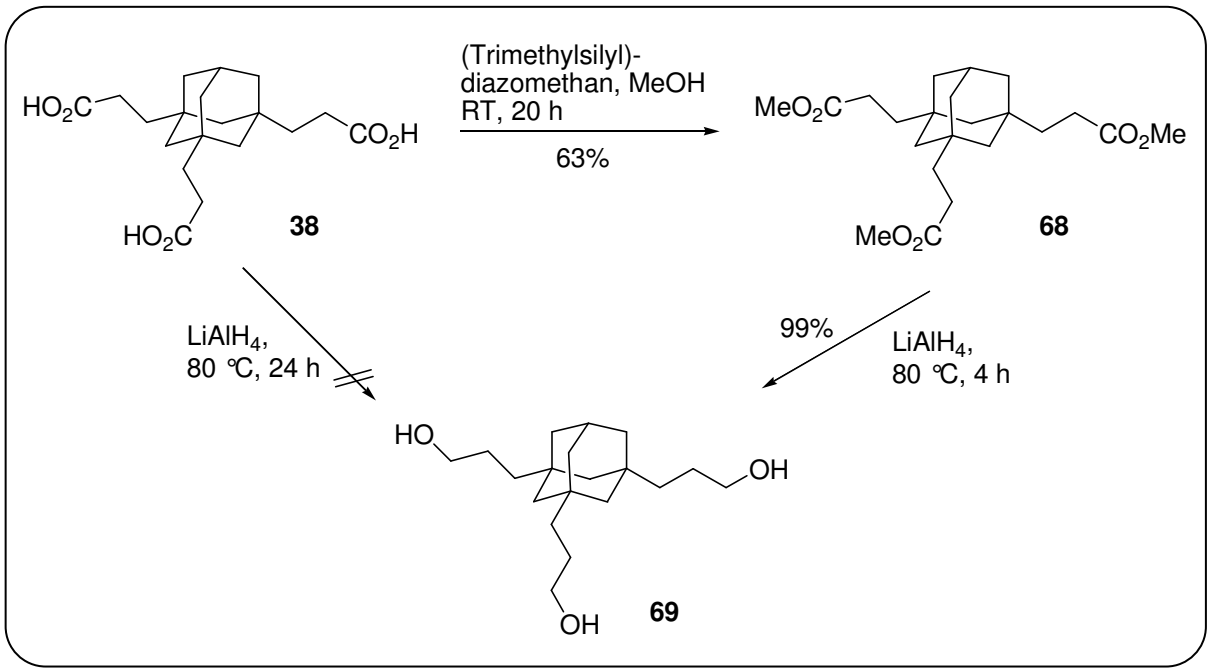


Abb. 50: Darstellung des Trihydroxypropyladamantans

Um die vierte Brückkopfposition mit einer Aminogruppe zu besetzen, wurde der bereits synthetisierte Aminomethylester **39** als Ausgangsmaterial verwendet (Abbildung 51).

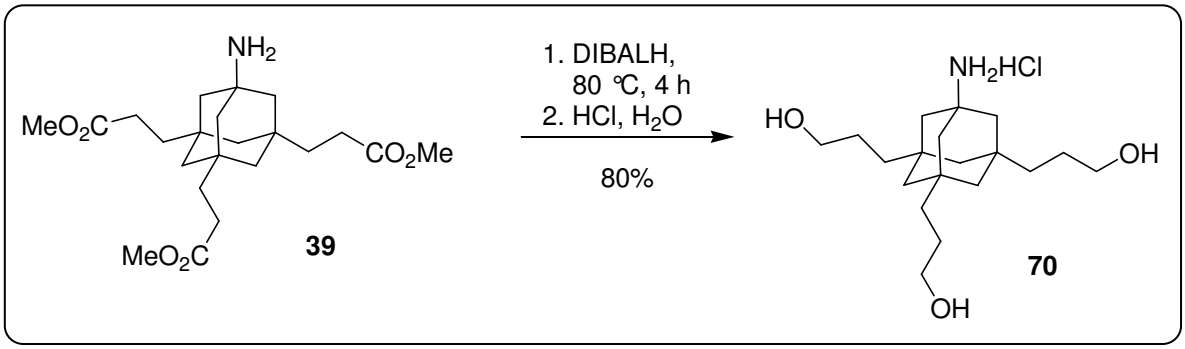


Abb. 51: Darstellung des tetrasubstituierten Adamantanalkohols

Der Methylester wurde in sehr guter Ausbeute mittels DIBALH-Lösung zum Alkohol **70** reduziert. Da der Aminoalkohol **70** sich nicht aus der wässrigen Phasen extrahieren lässt, wurde DIBALH als Reduktionsmittel gewählt, statt des preisgünstigeren $LiAlH_4$. Am Ende der Reaktion werden durch Zugabe von Methanol die Alumimiunsalze ausgefällt, die anschließend einfach abfiltriert werden können. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man den Aminoalkohol, der durch Umsetzung mit HCl/H_2O ins Hydrochlorid überführt wurde.

Um eine rigidere Seitenkette zu erhalten, wurde Triethinyladamantan **37** derivatisiert:

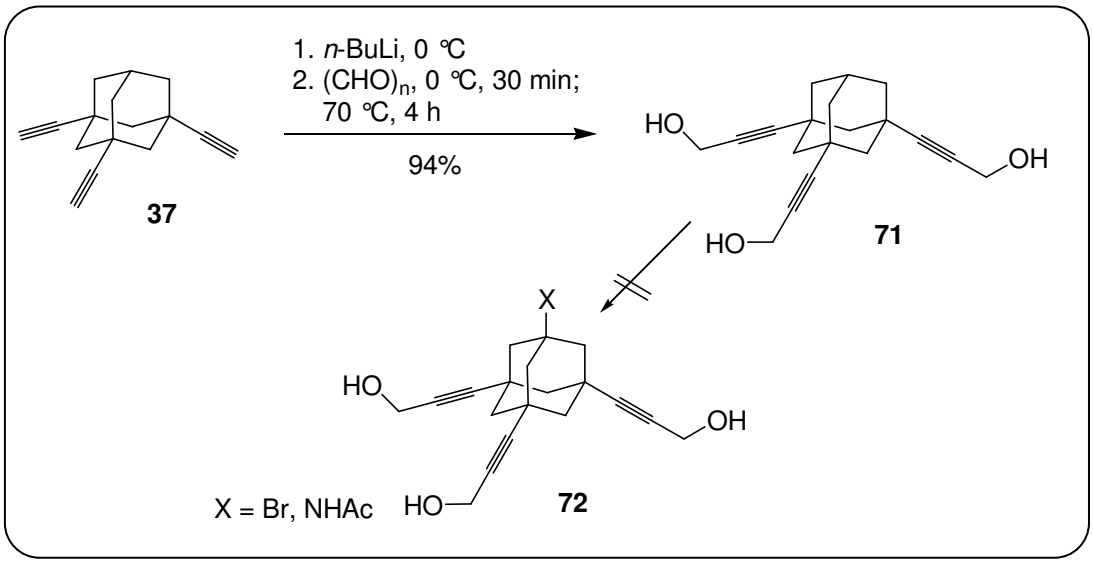


Abb. 52: Derivatisierung von Triethinyladamantan

Das Alkin konnte durch Zugabe von *n*-BuLi bei 0 °C quantitativ deprotoniert werden. Das Lithiumsalz wurde anschließend mittels *para*-Formaldehyd mit sehr guter Ausbeute in den Alkohol **71** überführt. Da für eine weitere Substitution zu harsche Bedingungen nötig wären, kann auf diesem Wege nicht die Aminogruppe eingeführt werden.

Um das Adamantangerüst **V** zu erhalten, wurde Tricarboxyadamantan **56** als Startmaterial gewählt (Abbildung 53). Da auch hier die direkte Reduktion zum Alkohol nicht möglich ist, wurde zunächst der Methylester hergestellt. Die Veresterung mit (Trimethylsilyl)-diazomethan und MeOH verlief nur mäßig. So wurde die Carbonsäure alternativ mittels Thionylchlorid in das Säurechlorid überführt und anschließend mit MeOH zum Methylester **73** umgesetzt. Die Ausbeute konnte so von 37% auf 62% gesteigert werden.

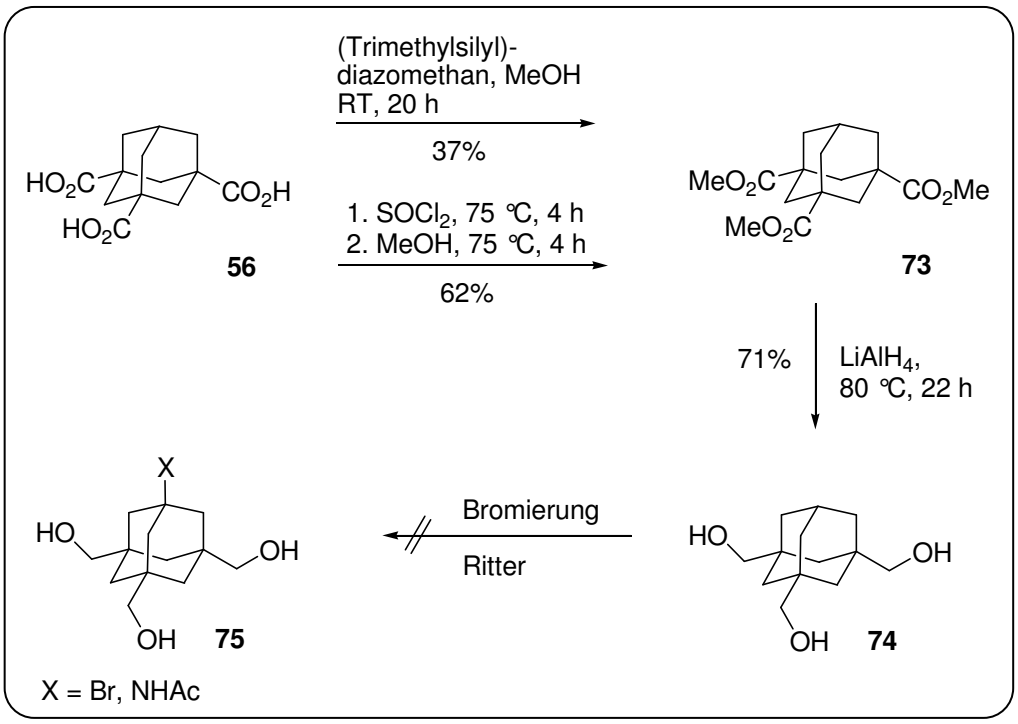


Abb. 53: Darstellung von Trihydroxymethyladamantan

Der Methylester **73** konnte in guter Ausbeute mittels $LiAlH_4$ zu Trihydroxymethyladamantan **74** reduziert werden. Beim Versuch der Substitution der vierten Brückenkopfpostion durch Bromierung oder Ritterreaktion zeigte sich, dass die drei Hydroxymethyl-Gruppen das Adamantangerüst zu stark desaktivieren und die Einführung der Aminogruppe somit nicht möglich ist.

Einen Ausweg bietet das bereits synthetisierte vierfachsubstituierte Carbonsäurederivat **61** (Abbildung 54).

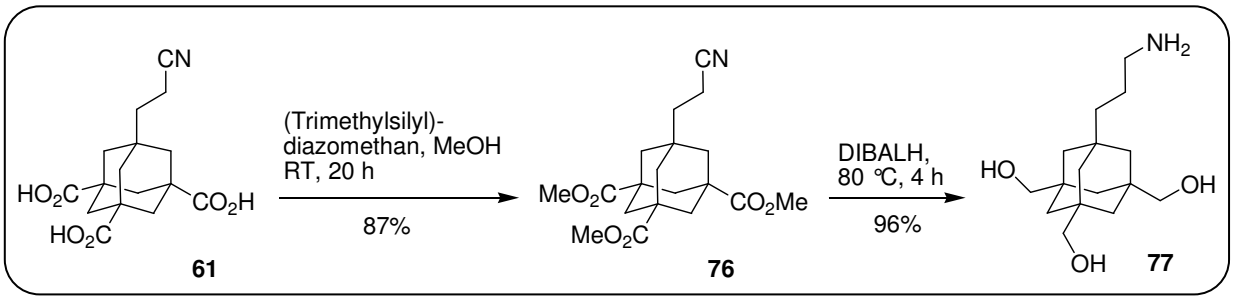


Abb. 54: Darstellung des Aminoalkohols

Zunächst wurde die Carbonsäure mittels eines großen Überschuss an (Trimethylsilyl)-diazomethan und Methanol in sehr guter Ausbeute verestert. Anschließend konnte in einem Schritt sowohl der Methylester als auch das Nitril des Adamantangerüstes **76** mittels DIBALH-Lösung fast quantitativ zum Aminoalkohol **77** reduziert werden.

Der Aminoalkohol **77** stellt ein nützliches Syntheseintermediat dar, um zum tetra-substituierten Alkingerüst **79** zu gelangen (Abbildung 55). Hierzu wurde zunächst das Amin mittels Boc_2O und NaOH Boc-geschützt. Da die Reinigung des Carbamats **78** aufgrund der hohen Polarität sehr schwierig ist, wurde es als Rohprodukt weiter eingesetzt.

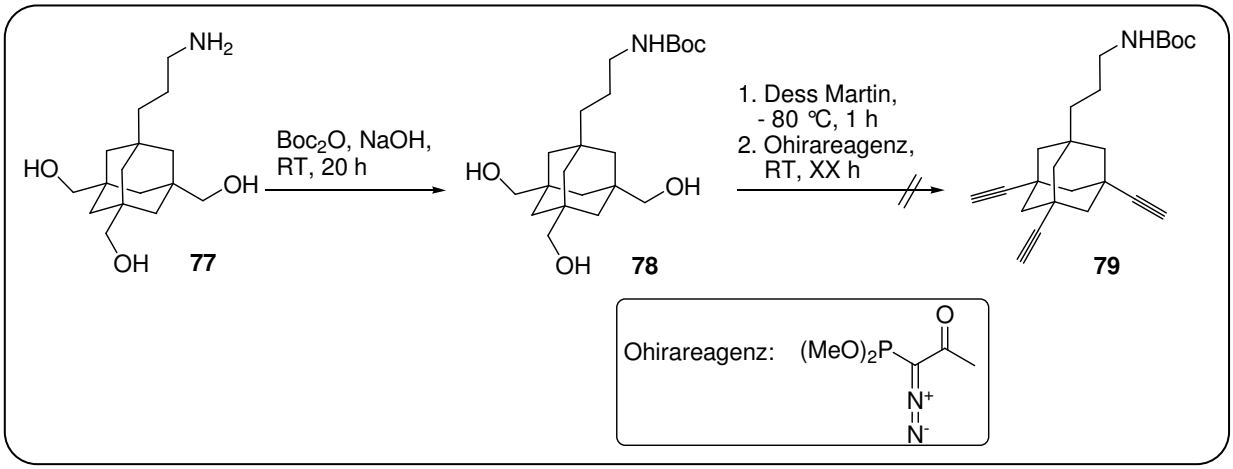


Abb. X55: Versuch der Darstellung des tetrasubstituierten Alkinderivates

Anschließend sollte der Alkohol mittels des Dess Martin-Reagenz selektiv zum Tris-Aldehyd oxidiert werden. Der entstehende Aldehyd wurde dann mit dem Ohira-Bestmann-Reagenz umgesetzt. Es handelt sich hierbei um die Ohira-Bestmann-Variante der Seyferth-Reaktion, mit der Aldehyde in terminale Alkine umgewandelt werden können. Diazoacetonphosphon-säuredimethylester (Ohira-Bestmann-Reagenz) ist ein weniger empfindliches Synthese-

äquivalent als das Seyferth-Gilbert-Reagenz.[93] Das gewünschte tetrasubstituierte Alkin **79** konnte jedoch leider nicht isoliert werden.

Somit wurden mehrere multivalente Adamantangerüste mit verschiedenen Hydroxyalkyl-seitenketten erfolgreich synthetisiert. Die Einführung einer Aminogruppe gelang bei den Grundgerüsten **77** + **70**. Durch Verknüpfung mit spezifischen Liganden können alle Grundgerüste als multivalenter Ligand genutzt werden.

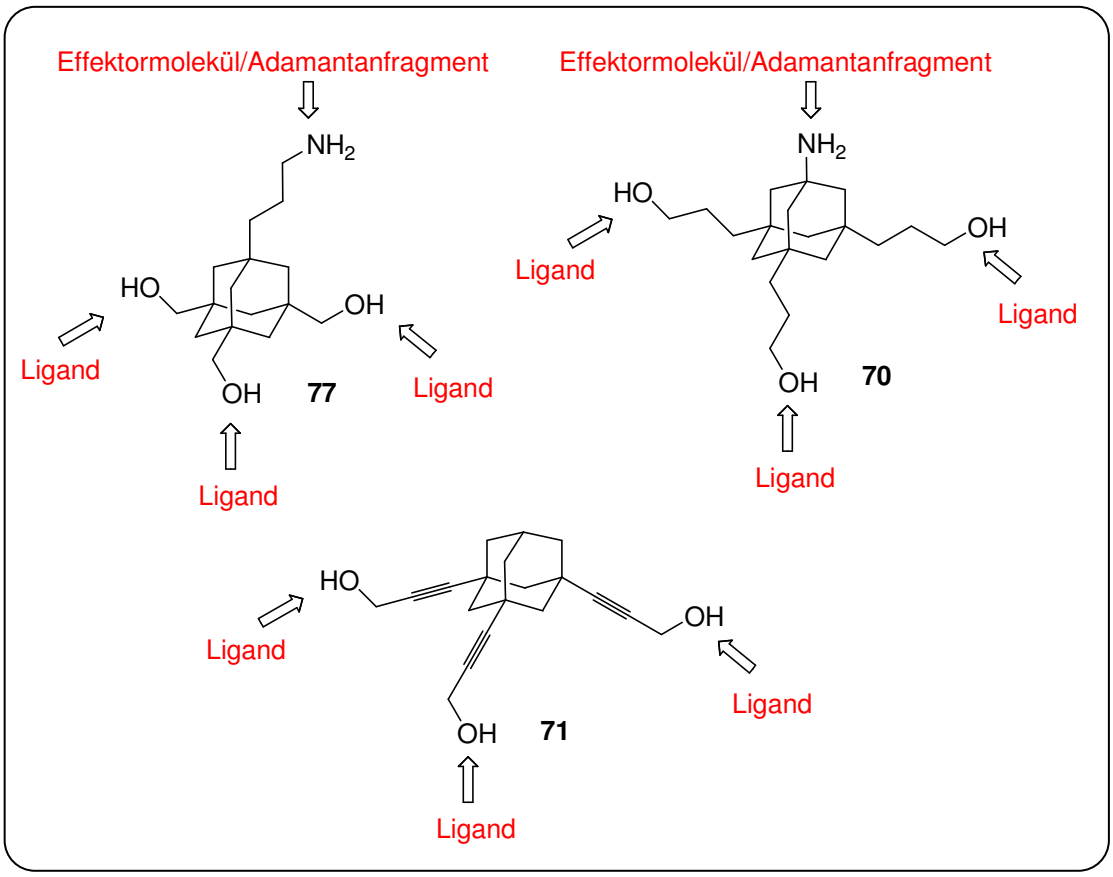


Abb. 56: Adamantanalkohole

3.3.4 Adamantanamine

Eine weitere gute funktionelle Gruppe um Liganden einführen zu können ist die Aminogruppe. Es sollten rigide Alkylseitenketten (Gerüst **VII**) und flexible Seitenketten (Gerüst **VIII**) synthetisiert werden (Abbildung 57). Um die vierte Aminogruppe von den anderen unterscheiden zu können, müssen die Aminogruppen unterschiedlich geschützt sein.

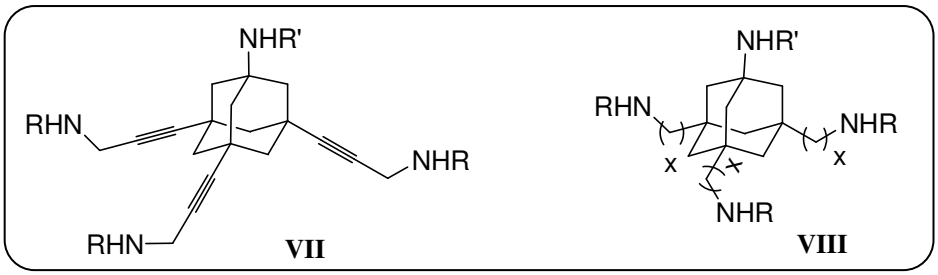


Abb. 57: Adamantanamine

Zur Darstellung des rigiden Grundgerüstes **IV** mit Alkinseitenketten wurde das Alkinol **71** als Ausgangspunkt genutzt (Abbildung 58). Für die Tosylierung des Alkohols waren harsche Bedingungen nötig; so konnte das Tosylat **80** mittels Tosylchlorid und KOH in moderater Ausbeute erhalten werden. Anschließend sollte das Tosylat durch Natriumazid substituiert werden. Es konnte jedoch nur ein polymerisiertes Reaktionsgemisch isoliert werden.

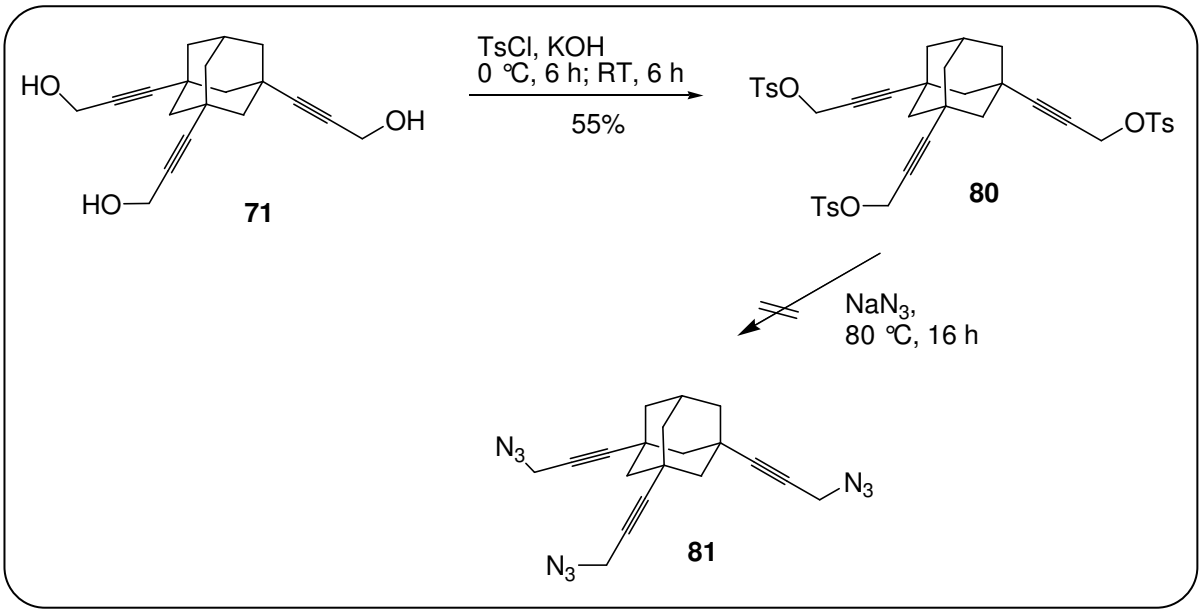


Abb. 58: Versuch der Darstellung des Alkinamin-Derivates

Als Alternative wurde versucht Triethinyladamantan **37** zu derivatisieren, um das Alkinamin-Derivat zu erhalten (Abbildung 59).

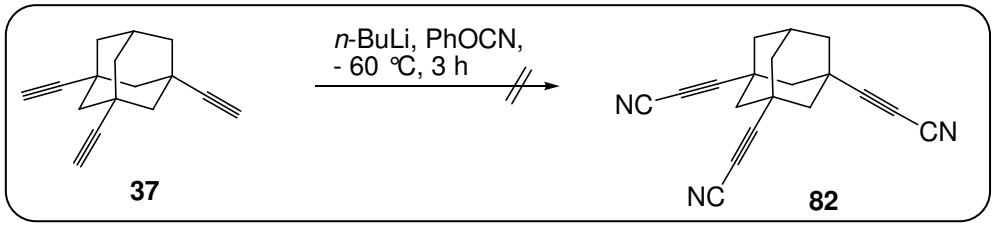


Abb. 59: Derivatisierung des Alkins

Durch Umsetzung des Alkins **37** mit *n*-Butyllithium-Lösung (in Hexan) und anschließender Zugabe von Phenylcyanat konnte nicht das gewünschte Nitril **82** gewonnen werden.[94]

Das bereits synthetisierte Tricyanoethyladamantan **41** kann als Ausgangspunkt für die Darstellung des Triamins **83** dienen (Abbildung 60). Das Nitril kann mit DIBALH-Lösung (in Toluol) in sehr guter Ausbeute zum Amin reduziert werden. Die Reaktion wird analog zur Reduktion der Methylester mit MeOH gequencht, abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert.[95] Das erhaltene Rohprodukt kann ohne weitere Reinigung eingesetzt werden. Das Nitril kann auch mit $LiAlH_4$ reduziert werden, es ergeben sich aber Probleme bei der Aufarbeitung, da das Triaminopropyladamantan **83** nicht aus der wässrigen Phase extrahiert werden kann.

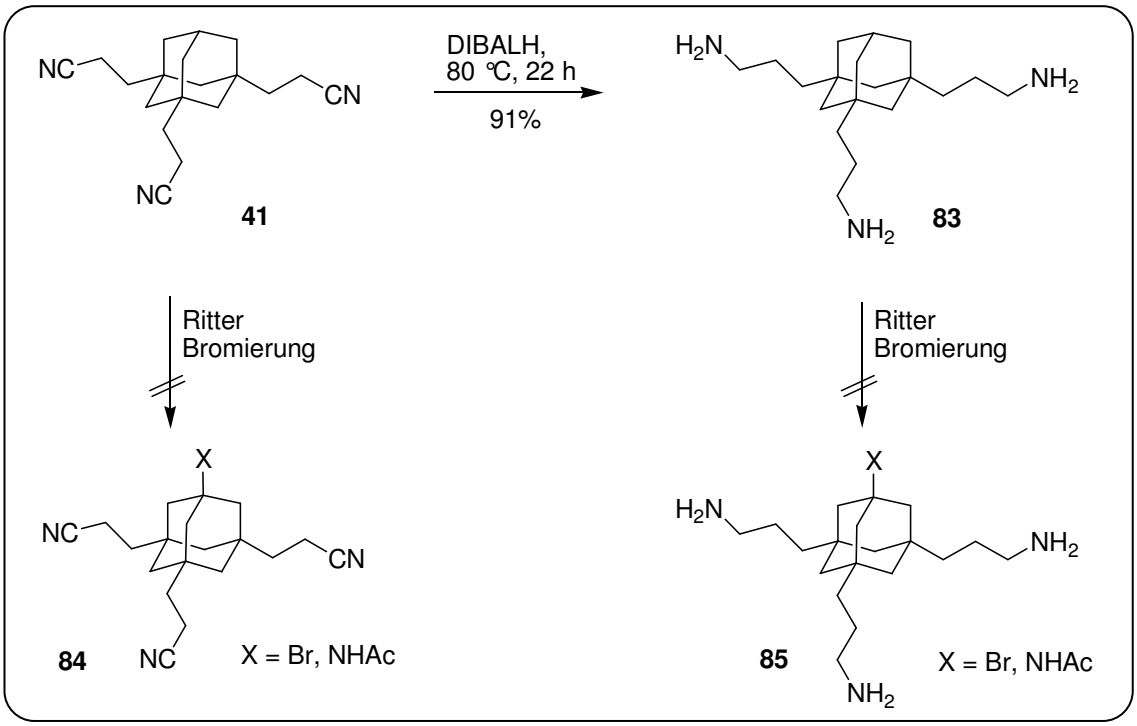


Abb. 60: Darstellung und Derivatisierung von Triaminopropyladamantan

Um die verbleibende vierte Brückenkopfposition zu substituieren wurden das Nitril **41** und das Amin **83** verschiedenen Bromierungsversuchen in siedendem Brom mit einer Lewissäure ($FeBr_3$, $AlCl_3$ oder $AlBr_3$) unterzogen. Das Amin ließ sich überhaupt nicht bromieren, während das Bromid des Nitrils **84** in geringen Mengen lediglich im NMR nachgewiesen werden konnte. Die Ritterreaktionen unter Standardbedingungen (Br_2, CH_3CN, H_2O) misslangen sowohl mit dem Nitril als auch mit dem Amin.

Als Ausweg wurde die Aminocarbonsäure **39** als Syntheseintermediat genutzt und mit einem Diaminoethyl-Linker verknüpft (Abbildung 61).

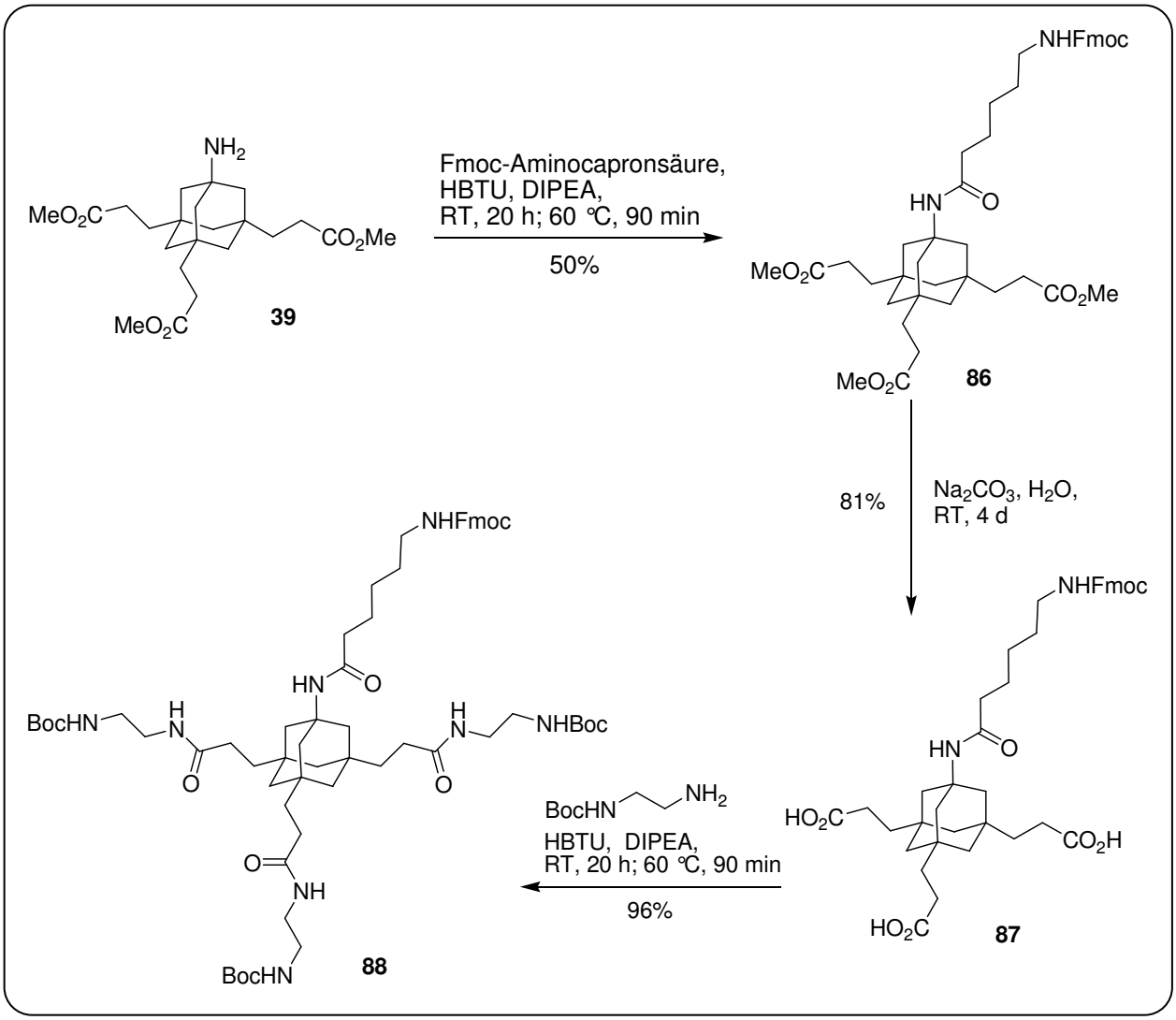


Abb. 61: Darstellung des Tetraamins

Hierzu wurde zunächst der Aminomethylester **X39** mit einem Fmoc-Ahx-OH-Linker mittels HBTU und DIPEA gekuppelt. Anschließend wurde der Methylester mittels 6%iger wässriger Na_2CO_3-Lösung entschützt. Die Verseifung musste unter sehr milden Bedingungen geschehen, da bei stärker konzentrierter Na_2CO_3-Lösung oder LiOH auch die Fmoc-Gruppe

abgespalten wurde. Die Verknüpfung mit dem Boc-2-Aminoethylamin wurde unter Standardbedingungen (HBTU, DIPEA) mit sehr guter Ausbeute durchgeführt.

Zusammenfassend konnten so ein Aminopropyladamantangerüst **83** und ein Tetraamin-Derivat **88** mit unterschiedlichen Schutzgruppen synthetisiert werden. Beide Derivate können als multivalentes Grundgerüst genutzt werden (Abbildung 62).

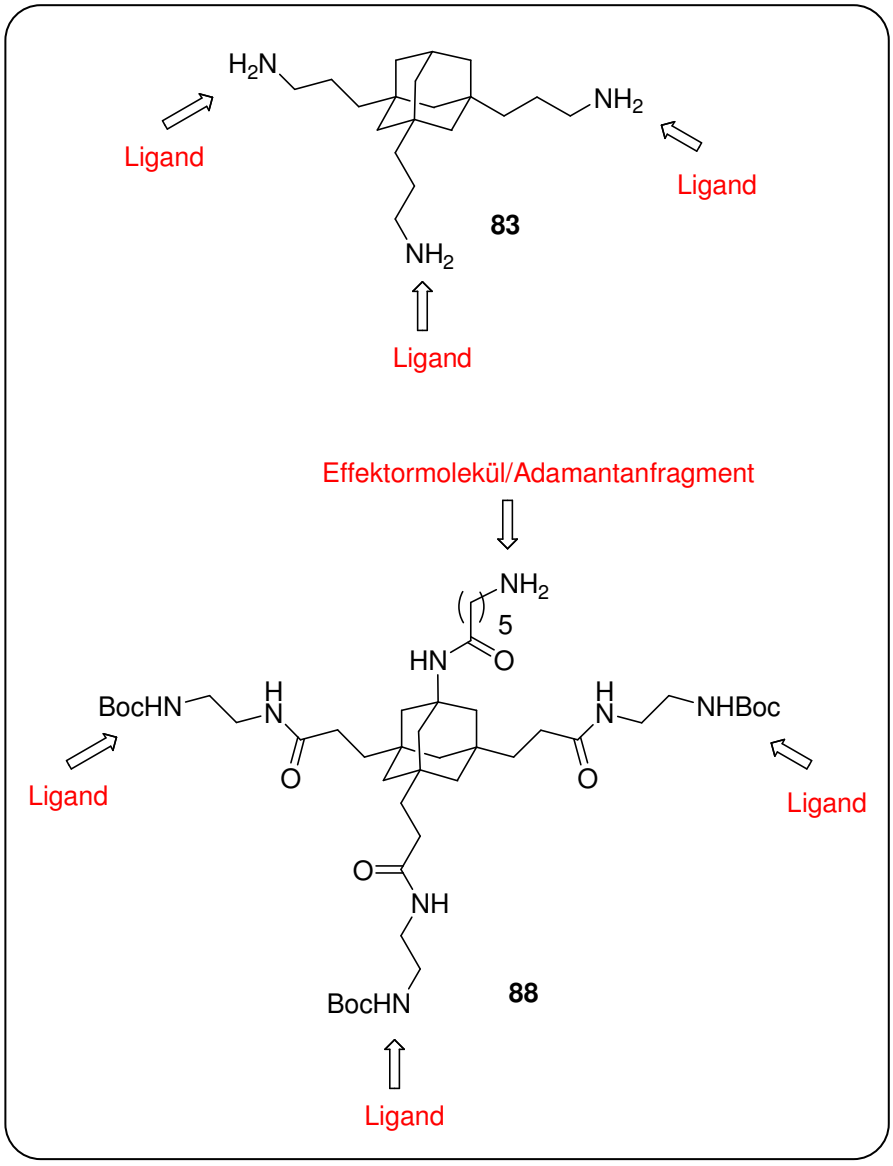


Abb. 62: Adamantanamin-Gerüste

3.4 Monovalente und divalente Adamantangerüste

Um die Multivalenzeffekte in biologischen Systemen studieren zu können, sollten zum Vergleich zu den tripodalen Grundgerüsten auch monovalente und divalente Adamantangerüste mit verschiedenen Alkylseitenketten dargestellt werden.

3.4.1 Monovalente Adamantangerüste

Es sollten Monocarbonsäuren mit rigider Struktur **IX** und mit flexibler Seitenkette **X** synthetisiert werden. Beide Gerüste sollen eine Aminogruppe zur Einführung eines Effektormoleküls besitzen (Abbildung 63).

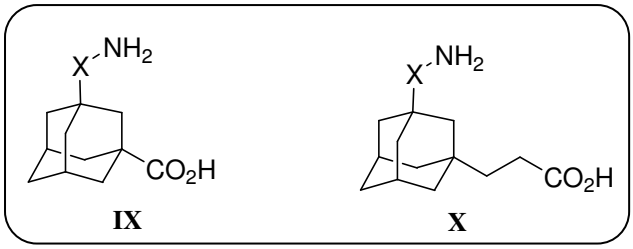


Abb. 63: monovalente Grundgerüste

Für die direkt gebundene Carbonsäure **IX** wurde Monocarboxyadamantan, das man preiswert erwerben kann, als Startmaterial verwendet (Abbildung 64).

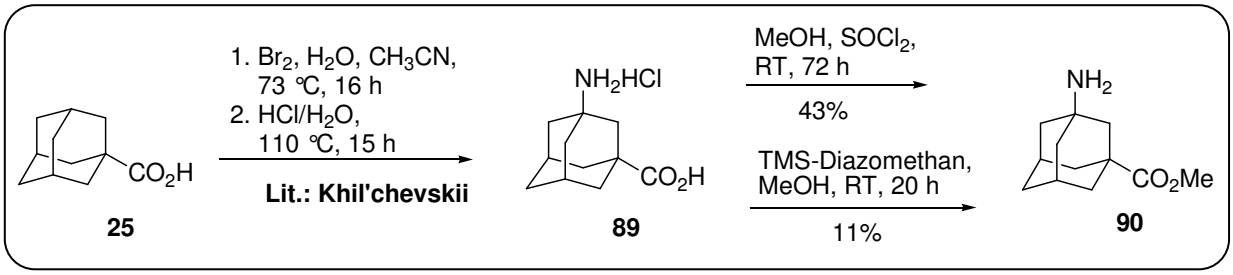


Abb. 64: Darstellung der rigiden monovalenten Aminocarbonsäure

Die Einführung der Aminogruppe erfolgte in einer Ritterreaktion nach einem Protokoll von Khil'chevskii mittels Acetonitril und Wasser in siedendem Brom.[73] Das enstehende Aminoactet wurde anschließend mit HCl/Wasser entschützt und man erhält die Aminocarbonsäure **89**. Die Reaktion lässt sich im großen Maßstab durchführen und die Produkte lassen sich einfach durch Kristallisation aus Acetonitril reinigen. Um die Aminogruppe besser zugänglich zu machen, sollte erneut ein Aminohexansäurelinker eingeführt werden. Dazu sollte die Carbonsäure als Methylester geschützt werden. Dies gelang jedoch nur in schlechten (TMS-Diazomethan) bis moderaten (MeOH, $SOCl_2$) Ausbeuten.

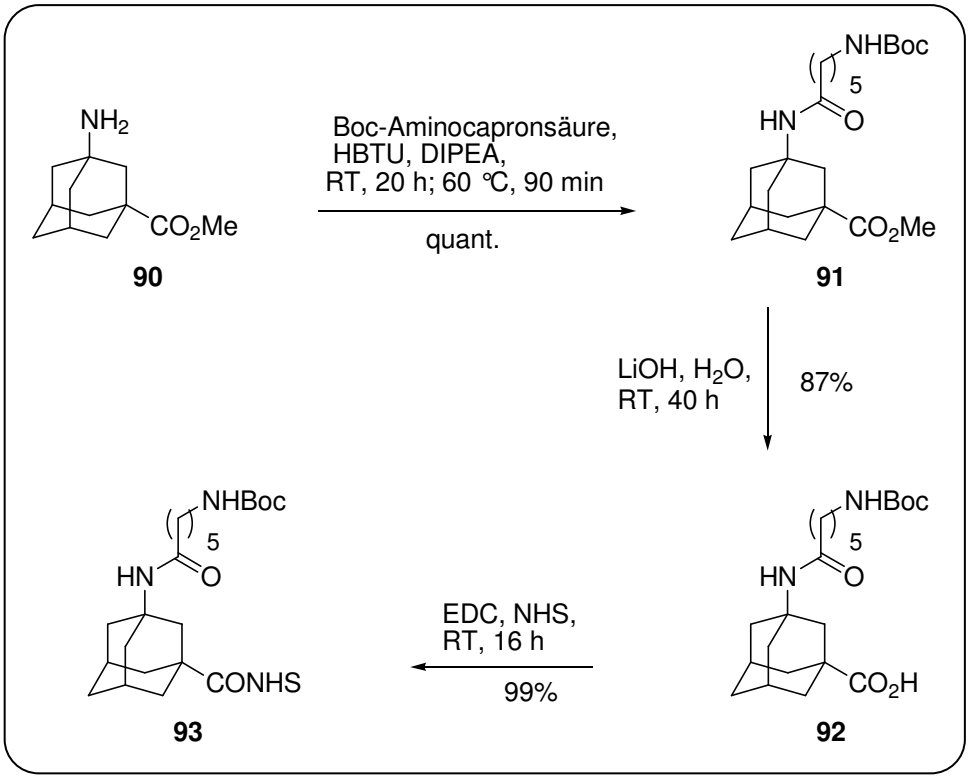


Abb. 65: Einführung des Linkers

Die Kupplung des Ahx-Linkers erfolgte unter den Standardbedingungen mittels HBTU und DIPEA in sehr guter Ausbeute zum Peptid **91** (Abbildung 65). Anschließend wurde die Carbonsäure mit wässrigem LiOH verseift und konnte fast quantitativ durch Zugabe von NHS und EDC in den NHS-Aktivester **93** überführt werden.

Zur Darstellung der flexiblen monovalenten Carbonsäure **98** wurde mit einem bereits monosubstituiertem Derivat begonnen (Abbildung 66).

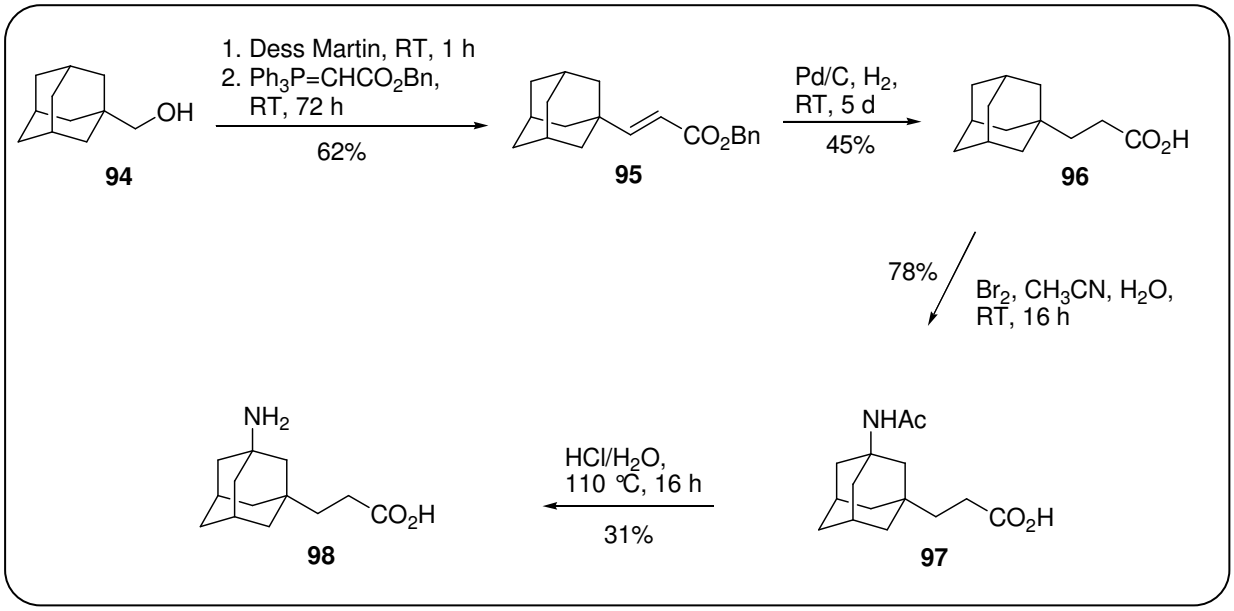


Abb. 66: Darstellung der flexiblen monovalenten Aminocarbonsäure

1-Hydroxymethyladamantan **94** wurde mittels des Dess Martin-Reagenzes in den Aldehyd überführt, der anschließend durch Zugabe eines Wittigreagenzes ($Ph_3P=CHCO_2Bn$) in guter Ausbeute zum Ester **95** umgesetzt wurde. Die Entschützung des Benzylesters erfolgte hydrogenolytisch mittels Pd/C. Die Einführung der Aminogruppe konnte über die klassische Ritterreaktion (Br_2, CH_3CN, H_2O) mit einer Ausbeute von 78% erfolgen. Durch Hydrolyse mittels HCl/H_2O erhält man die freie Aminocarbonsäure **98**. Alle Zwischenprodukte können einfach durch Umkristallisation gereinigt werden.

Aufbauend auf die bereits mehrfach angewendete radikalische Substitutionsreaktion konnte später eine alternative Syntheseroute entwickelt werden (Abbildung 67).

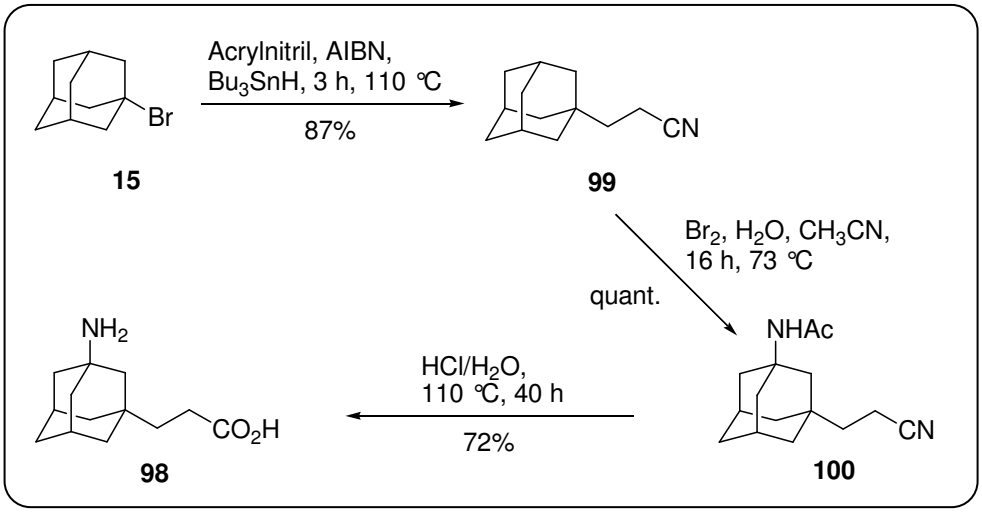


Abb. 67: alternative Darstellung der Aminocarbonsäure

Monobromadamantan konnte anlehnend an das Protokoll von Ohno und Mitarbeitern mittels Acrylnitril, Tributylstanan und AIBN zum Cyanoethyladamantan **99** umgesetzt werden.[96] Das Nitril kann mittels Rittereaktion (Br_2, CH_3CN, H_2O) quantitativ mit einer Aminoacetatgruppe substituiert werden. Mittels HCl/H_2O konnte sowohl die Aminoacetat-Gruppe als auch das Nitril hydrolysiert werden. Somit erhält man die monovalente Aminocarbonsäure **98** mit flexiblen Seitenketten in nur 3 Schritten und einer Gesamtausbeute von 63%. Die Reaktionen können im großen Maßstab durchgeführt werden und alle Produkte durch Filtration über Kieselgel oder Umkristallisation.

3.4.2 Divalente Grundgerüste

Es sollten Dicarbonsäuren mit rigider Struktur (**XI**) und mit flexibler Seitenkette (**XII**) synthetisiert werden. Beide Gerüste sollen eine Aminogruppe zur Einführung eines Effektormoleküls besitzen (Abbildung 68).

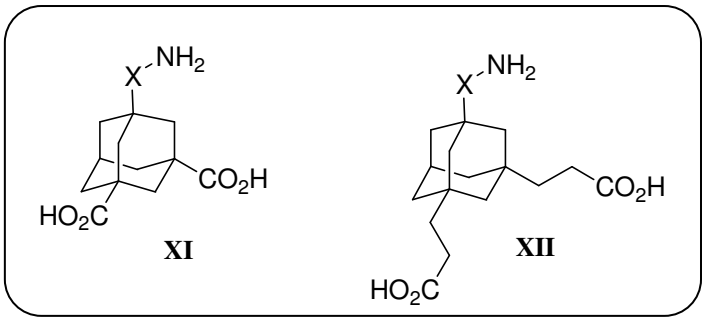


Abb. 68: divalente Grundgerüste

Für das rigide Carbonsäurederivat wurde zunächst 1,3-Dicarboxyadamantan **101** synthetisiert (Abbildung 69). Dieses kann durch Oxidation von 1,3-Diphenyladamantan **21** mittels RuO_4 gewonnen werden. 1,3-Diphenyladamantan **21** wurde nach dem Protokoll von Newman (Benzol, $AlCl_3$, $(CH_3)_3CBr$) hergestellt.

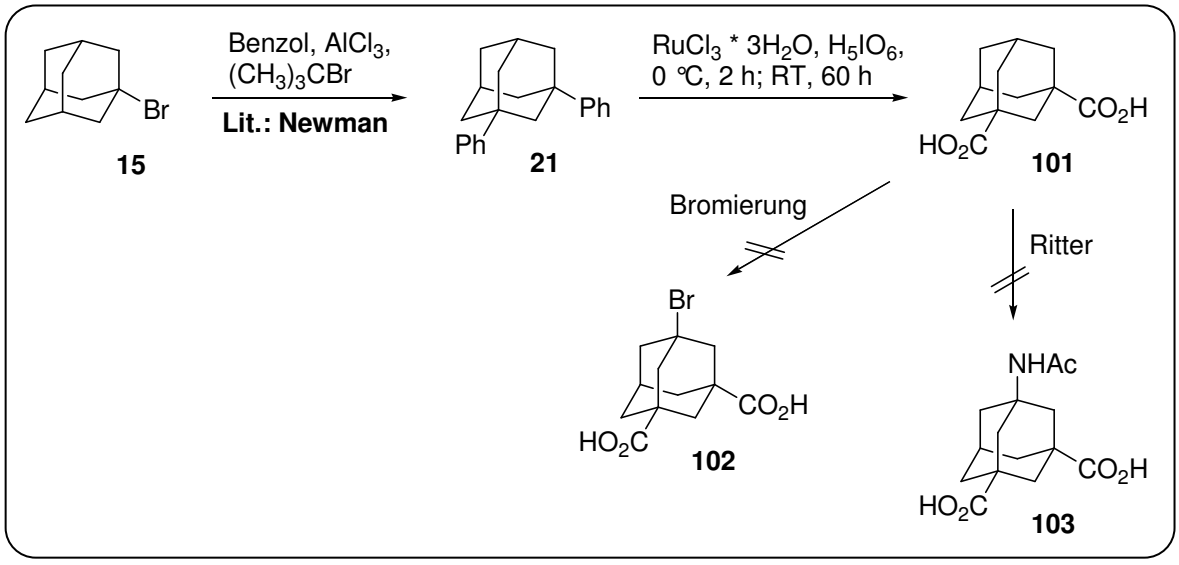
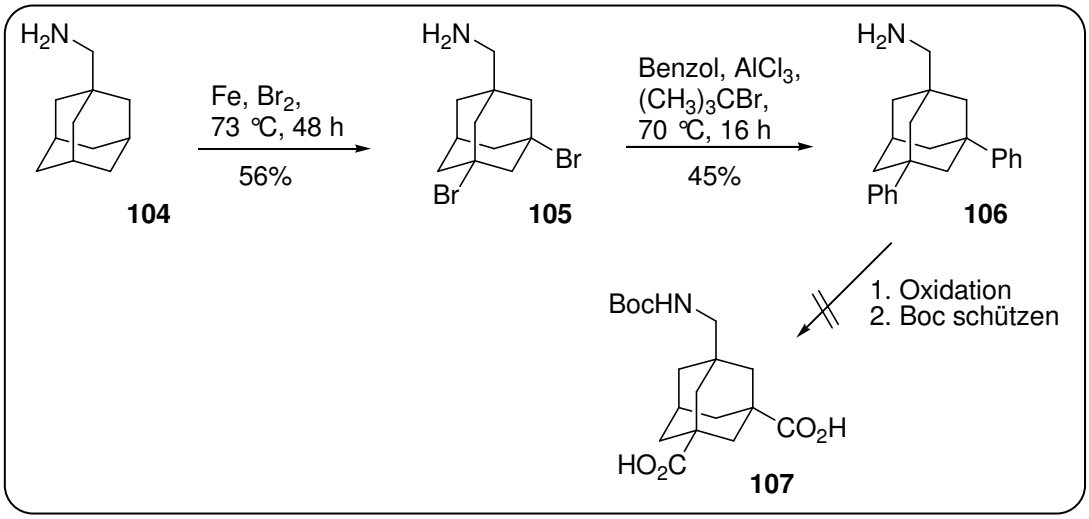


Abb. 69: Darstellung des Dicarboxyadamantans

Zur Einführung der Aminogruppe wurde die Dicarbonsäure mehreren Substitutionsversuchen unterzogen. Doch sowohl die Bromierungen mit verschiedenen Katalysatoren ($AlCl_3$, $AlBr_3$) in siedendem Brom als auch die Ritterreaktionen (Br_2, CH_3CN, H_2O oder H_2SO_4, HNO_3, CH_3CN) misslangen.

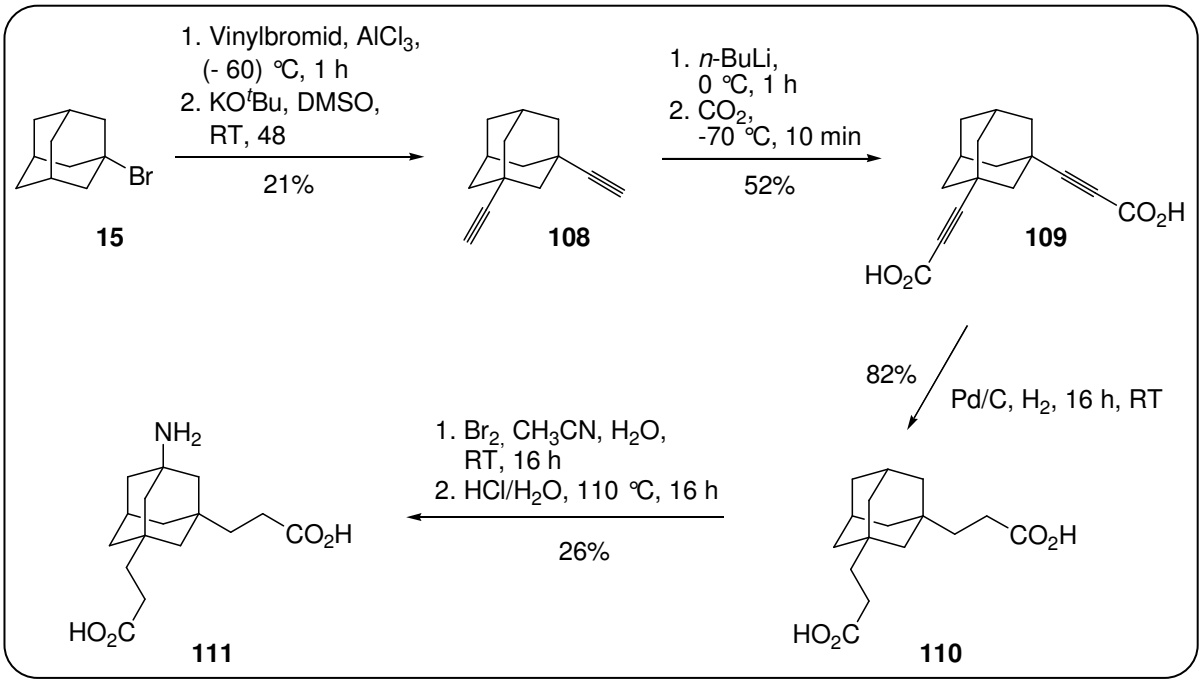
Als Ausweg wurde eine Syntheseroute gewählt, die bei einem bereits monosubstituierten Aminoadamantangerüst **104** startet (Abbildung 70). Dieses konnte erfolgreich mittels Eisen und Brom in moderater Ausbeute zweifach bromiert werden. Das Dibromid **105** wurde anschließend mit Benzol, $AlCl_3$ und *tert*-Butylbromid in einer Friedel Krafts ähnlichen Reaktion zum Diphenylderivat **106** umgesetzt. Die Aromaten können nun wieder mittels RuO_4 in die Carbonsäuren überführt werden. Die Aufarbeitung von **107** gestaltete sich jedoch schwierig, so dass kein sauberes Produkt isoliert werden konnte.



104 **105** **106** **107**

Abb. 70: Versuch der Darstellung der divalenten Aminocarbonsäure

Das divalente Adamantangerüst mit flexibler Seitenkette wurde analog zum trivalenten Adamantanfragment über das Alkin als Zwischenstufe synthetisiert (Abbildung 71).



15 **108** **109** **111** **110**

Abb. 71: Darstellung der flexiblen divalenten Aminocarbonsäure

1,3-Diethinyladamantan **108** wurde aus dem kommerziell erwerblichen 1-Bromadamantan **15** mittels Vinylbromid/$AlCl_3$ und anschließender Eliminierung durch KO^tBu dargestellt. Die Ausbeute hierbei war mit 21% nur mäßig, da die Aufarbeitung schwierig war und ein Gemisch aus Monoethinyladamantan und Diethinyladamantan entstand, das sich schwer trennen ließ. Das Alkin **108** wurde mittels *n*-BuLi deprotoniert und anschließend in moderater Ausbeute mittels CO_2 in die Alkincarbonsäure **109** überführt. Durch Hydrierung mittels Pd/C wurde das Alkin in guter Ausbeute in die gesättigte Dicarbonsäure überführt. Die Einführung der Aminogruppe gelang mittels Ritterreaktion (Br_2, CH_3CN, H_2O) und anschließender Hydrolyse (HCl/H_2O).

Da die Ausbeute in dieser Syntheseroute insgesamt schlecht war (2% über 6 Schritte), wurde auch hier wieder der alternative Syntheseweg über das Nitril gewählt (Abbildung 72).

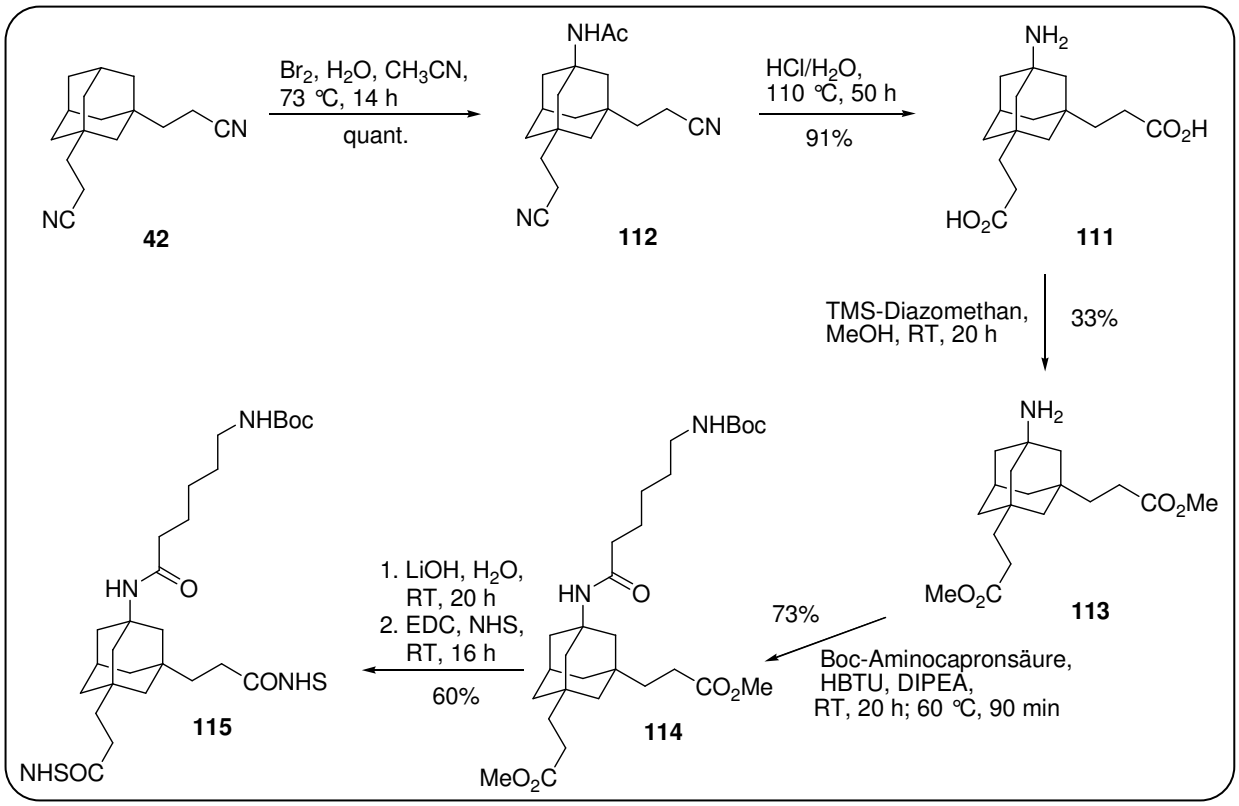


Abb. 72: alternative Darstellung der divalenten Aminocarbonsäure

1,3-Dicyanoethyladamantan **42**, das als Nebenprodukt bei der Darstellung von 1,3,5-Tricyanoethyladamantan anfällt, kann in einer Ritterreaktion umgesetzt werden. Mittels Acetonitril und Wasser in siedendem Brom erhält man quantitativ das Ritterprodukt **112**. Das Nitril und die Aminoacetat-Gruppe können wieder parallel mittels HCl/H_2O in sehr guter Ausbeute hydrolysiert werden. Somit kann die Aminocarbonsäure **111** mit flexiblen Seitenketten in 2 Schritten und einer Ausbeute von 91% in einer wesentlich besseren und

kürzeren Syntheseroute dargestellt werden. Zur Einführung des Aminohexansäure-Linkers wurden die Carboxy-Gruppen mittels TMS-Diazomethan und Methanol als Methylester **113** geschützt. Die Ausbeute war leider nur mäßig, da bei der Säulenchromatographie des Rohproduktes sehr viel des Amins verloren ging. Die Einführung des Ahx-Linkers erfolgte unter Standardbedingungen (HBTU, DIPEA) mit einer guten Ausbeute von 73%. Anschließend wurde der Methylester **114** mittels LiOH/H_2O verseift und durch Umsetzung mit NHS und EDC erfolgreich in den Aktivester **115** überführt.

Somit konnten zwei monovalente Adamantangerüste **93 + 98** mit einer Carboxy- und einer Amino-Gruppe und ein divalentes Adamantangerüst **115** mit zwei Carboxy- und einer Amino-Gruppe synthetisiert werden. Verknüpft man nun spezifische Liganden über die vorhandenen Carboxyleinheiten und ein Effektormolekül über die Aminoeinheit erhält man nützliche Liganden zur Untersuchung der möglichen Multivalenzeffekte im Vergleich mit den trivalenten Adamantancarbonsäure-Gerüsten (**63** und **65**-**67**).

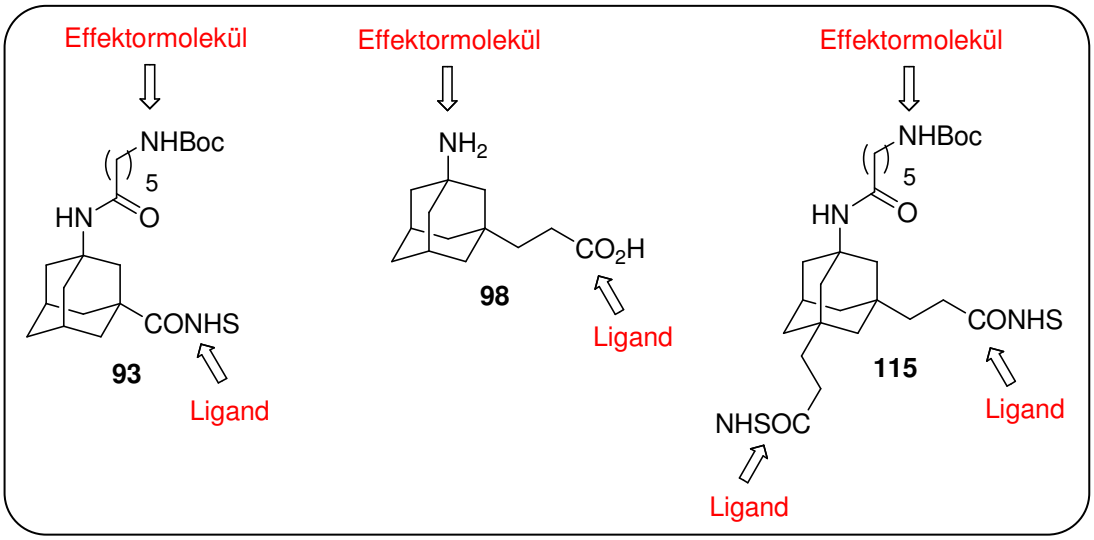


Abb. 73: Monovalente und Divalente Adamantangerüst

3.5 Spacer

3.5.1 PEG-Spacer

Eine Möglichkeit die Rigidität, Größe und Geometrie der multivalenten Liganden zu verändern besteht in der Einführung von Spacern. Um flexible Seitenketten zu erhalten, können Polyethylenglykol-Spacer verwendet werden (Abbildung 74).[65-67] Wir haben uns bei der Auswahl der möglichen Spacer auf die wasserlöslichen Derivate beschränkt, um die Wasserlöslichkeit unserer ansonsten sehr hydrophoben Adamantangerüste für die *in vivo*- und *in vitro*-Untersuchungen zu gewährleisten. Es sollten drei PEG-Aminocarbonsäure-Einheiten mit n = 1, 5 und 6 synthetisiert werden, da die zugrunde liegenden PEG-Einheiten recht preiswert zu erwerben sind. Um längere Spacer zu erhalten können die einzelnen Fragmente miteinander verknüpft werden. Zur Verknüpfung mit den Adamantanfragmenten sollen die Spacer an einem Ende eine Carboxygruppe und an dem anderen Ende eine Aminogruppe besitzen.

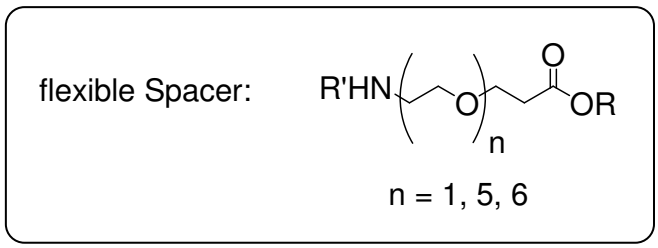


Abb. 74: PEG-Spacer

Um den PEG-Spacer mit n = 1 herzustellen, wurde Diglycolamin **117** als Startmaterial gewählt, das nach einer Vorschrift von Lown und Mitarbeitern mittels Phthalsäureanhydrid geschützt wurde (Abbildung 75).[97] Anschließend wurde der Alkohol **118** in sehr guter Ausbeute zur Carbonsäure **119** oxidiert. Hierzu konnte erneut das Standardprotokoll mit $NaIO_4$ und $RuCl_3$ genutzt werden. Als Schutzgruppe für die Carbonsäure wurde zunächst der Benzylester gewählt, der hydrogenolytisch wieder gespalten werden kann. Die Veresterung wurde mittels DCC, Benzylalkohol und Pyrrolidinopyridin als Katalysator in guter Ausbeute vollzogen. Die Entschützung des Amins sollte mittels Hydrazin (100 °C, 2 h) geschehen. Zur Isolierung des gewünschten Amins **121** wurde das Rohprodukt mit 1 N HCl umgesetzt (100 °C und RT). In beiden Fällen konnte jedoch nur das zweifach entschützte Derivat **122** und das Cyclisierung-Produkt **123** isoliert werden.

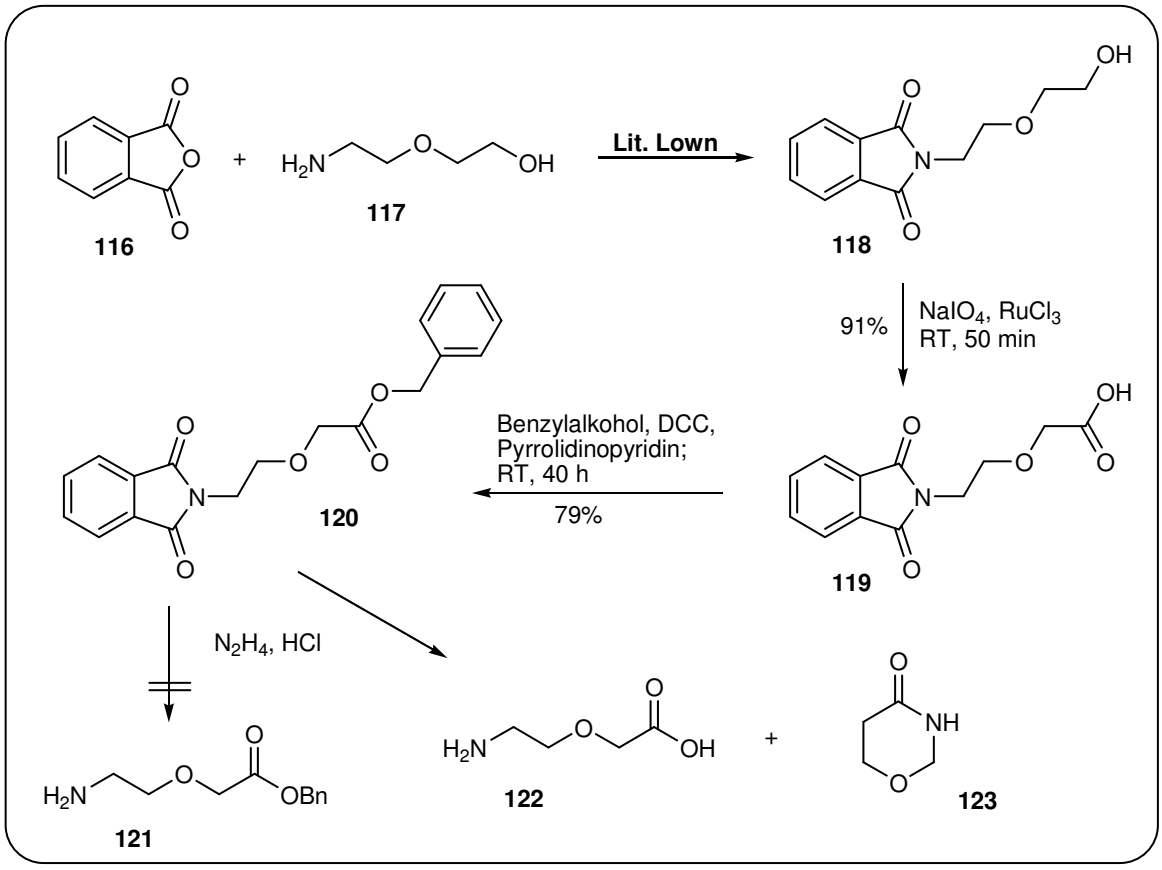


Abb. 75: PEG-Spacer mit n = 1

Als alternative Carboxylschutzgruppe wurde der *tert*-Butylester gewählt, der eine Cylisierung verhindern sollte (Abbildung 76).

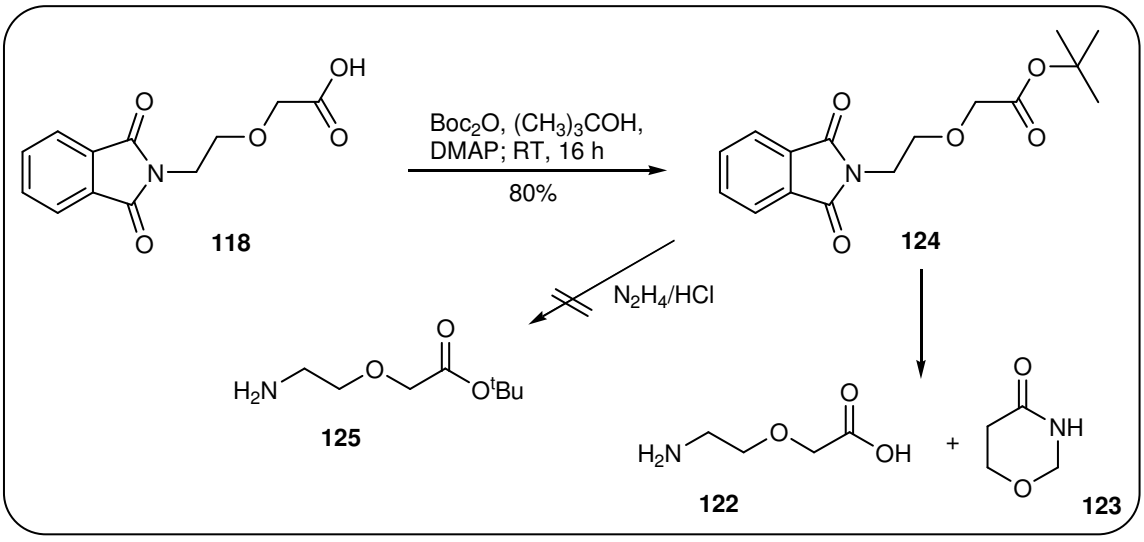


Abb. 75: PEG-Spacer mit n = 1

Die Veresterung wurde mittels Boc_2O, *tert*-Butanol und DMAP als Katalysator mit guter Ausbeute durchgeführt. Doch auch dieser Ester **124** war nicht stabil bei der Entschützung des Amins und es konnte erneut nur das zweifach entschützte **122** und das cyclisierte Produkt **123** gewonnen werden.

Der PEG-Spacer mit n = 5 wurde aus Pentaethylenglycol **126** synthetisiert (Abbildung 77).

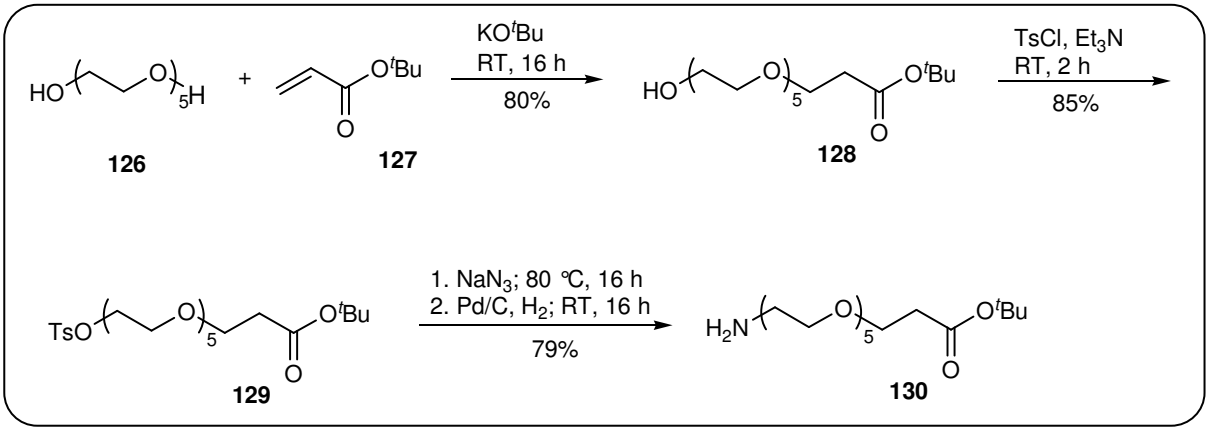


Abb. 77: PEG-Spacer mit n = 5

Durch Umsetzung mit *tert*-Butylacrylat **127** (im Unterschuss) und KO^{t}Bu (in katalytischen Mengen) wird nach einer Vorschrift von Warnecke und Mitarbeitern in einer Michael-Addition eine Carboxyl-Einheit eingeführt und man erhält in sehr guter Ausbeute den *tert*-Butylester **128**.[98] Anschließend kann die endständige Hydroxygruppe in die Aminogruppe überführt werden. Hierzu wurde der Alkohol mittels Tosylchlorid und Triethylamin in sehr guter Ausbeute tosyliert. Durch Umsetzung mit Natriumazid erhält man das Azid, das als Rohprodukt weiter umgesetzt werden kann. Durch Hydrierung mittels Pd/C in Wasserstoff-Atmosphäre kann das Azid in das gewünschte Amin **130** mit einer Ausbeute von 79% (über 2 Schritte) umgewandelt werden.

Für die Darstellung des PEG-Spacer mit n = 6 wurde analog verfahren (Abbildung 78).

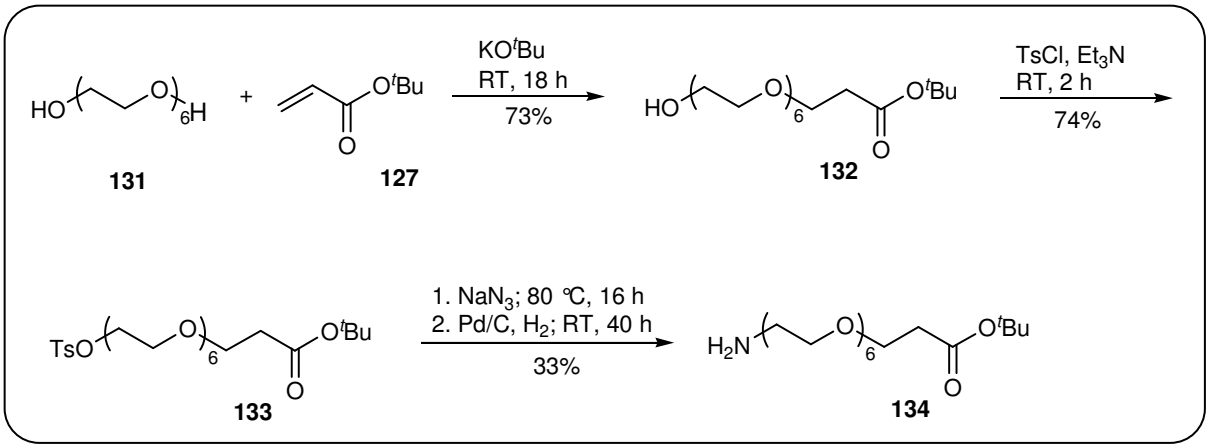


Abb. 78: PEG-Spacer mit n = 6

In einer Michaeladdition mit Hexaethylenglycol **131** und *tert*-Butylacrylat **127** erhält man in guter Ausbeute den Ester **132**. Anschließend wurde der Alkohol mittels Tosylchlorid und

Et_3N tosyliert und durch Natriumazid substituiert. Nach der Hydrierung mit Pd/C als Katalysator konnte das gewünschte Amin **134** isoliert werden.

Somit wurden erfolgreich drei Polyethylenglycoleinheiten (**122**, **130** und **134**) synthetisiert, die an einem Ende eine Aminogruppe zur Verknüpfung mit Adamantancarbonsäure-fragmenten oder Liganden (mit einer endständigen Carboxygruppe) besitzen. Am anderen Ende des Spacers bietet eine Carboxygruppe die Möglichkeit zur Verknüpfung mit Adamantanaminen oder Liganden mit einer Aminogruppe.

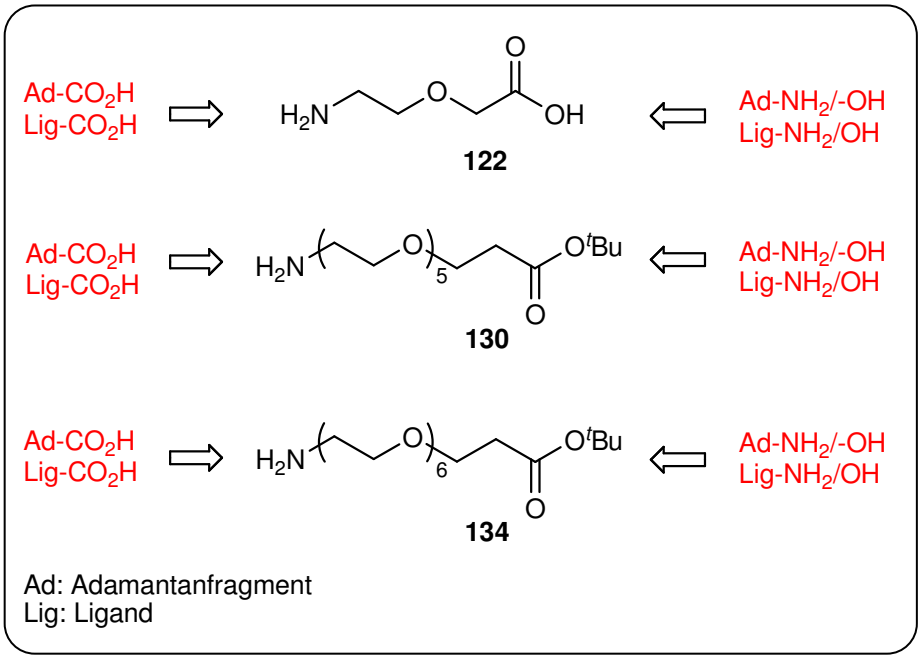


Abb. 79: PEG-Spacer

3.5.2 Piperidin-Spacer

Da wir durch die Rigidität unserer Adamantangerüste einen größtmöglichen Entropiegewinn erhoffen, sollten auch rigide Spacer genutzt werden. Semetey und Mitarbeiter haben 2006 wasserlösliche Oligopiperidine vorgestellt, die in Lösung in Sesselform vorliegen und rigide, stäbchenförmige Spacer mit einer Länge von bis zu 4.3 nm (n = 10) darstellen.

Wir benötigen einen Spacer, der an einem Ende eine Aminogruppe (Cbz-geschützt) trägt und am anderen Ende eine Carboxygruppe (bzw. den Methylester) besitzt. Es sollten die Spacer mit der Länge von n = 1, 2 und 4 dargestellt werden (Abbildung 80).[65]

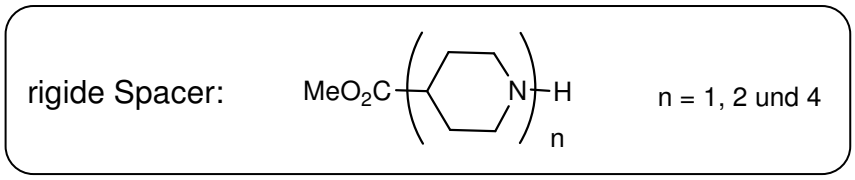


Abbildung 80: rigide Spacer

Zunächst wurden zwei Piperidinfragmente synthetisiert (**139** und **142**), die miteinander verknüpft werden können (Abbildung 81).

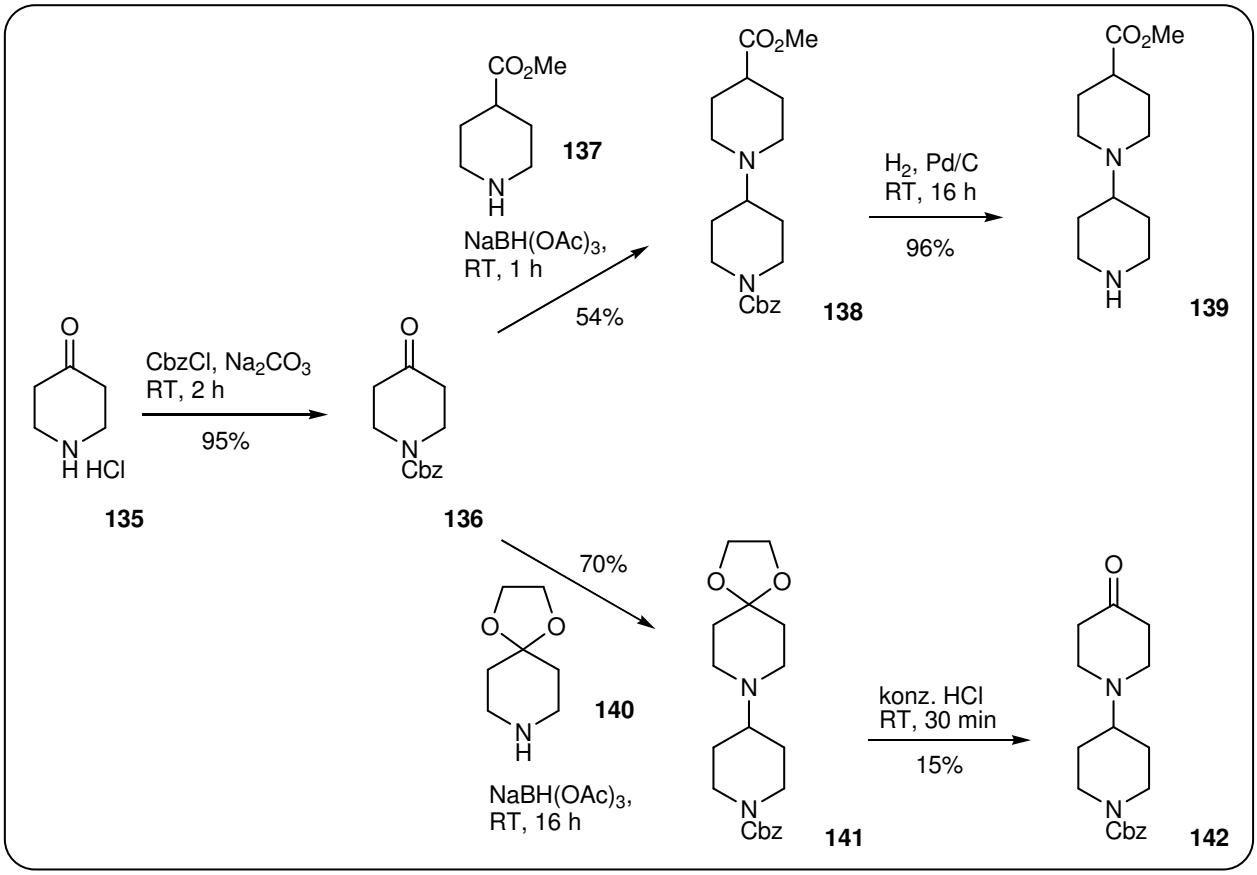


Abb. 81: Piperidin-Spacer

Als Startmaterial diente Piperidinon Hydrochlorid **135**, das mittels CbzCl und Na_2CO_3 Cbz-geschützt wurde. Ein Teil des geschützten Piperidinons **136** wurde anschließend in einer reduktiven Aminierung mit dem Piperidinonmethylester **137** und Natriumtriacetoxyborhydrid in moderater Ausbeute zum Bispiperidin **138** umgesetzt. Nach Hydrierung mittels Pd/C konnte das freie Amin **139** isoliert werden. Der andere Teil wurde analog zu Semetey mit 1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4.5]decan **140** in guter Ausbeute in das Bispiperidin **141** überführt. Zur Entschützung des Ketons wurde das Ketal mit Salzsäure umgesetzt. Es wurden verschiedene Salzsäurekonzentrationen getestet, jedoch konnte nur mit konzentrierter Salzsäure das Keton erhalten werden. Unter diesen Reaktionsbedingungen wird auch ein Großteil der Cbz-Schutzgruppe gespalten und man erhält neben dem gewünschten Bispiperidin **142** auch das zweifach entschützte Produkt, das aber anschließend mittels CbzCl erneut geschützt werden konnte. Somit haben wir ein Piperidinfragment **139** mit einer Aminogruppe und einem Methylester und ein Piperidinfragment **142**, das zur Verlängerung des Spacer dienen kann.

Zur Verknüpfung der beiden Piperidinfragmente wurde eine reduktive Aminierung mittels Natriumtriacetoxyborhydrid durchgeführt. In moderater Ausbeute konnte dadurch das Tetrapiperidin **143** erhalten werden (Abbildung 82).

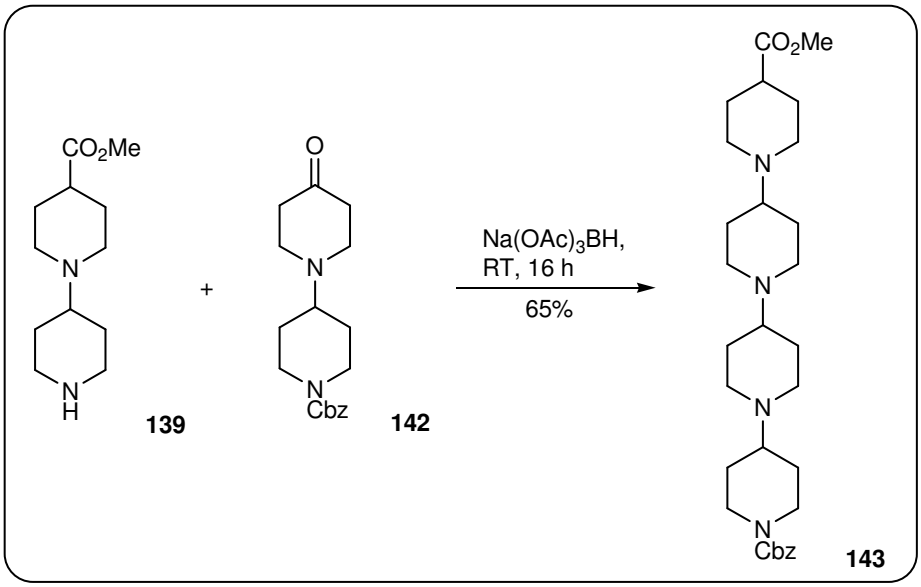


Abb. 82: Piperidin-Spacer

Somit wurden erfolgreich drei rigide Polypiperidineinheiten (**137**, **142** und **143**) synthetisiert, die an einem Ende eine Aminogruppe zur Verknüpfung mit Adamantancarbonsäure-fragmenten oder Liganden (mit einer endständigen Carboxygruppe) besitzen. Am anderen Ende des Spacers bietet eine Carboxygruppe die Möglichkeit zur Verknüpfung mit Adamantanaminen oder Liganden mit einer Aminogruppe (Abbildung 83).

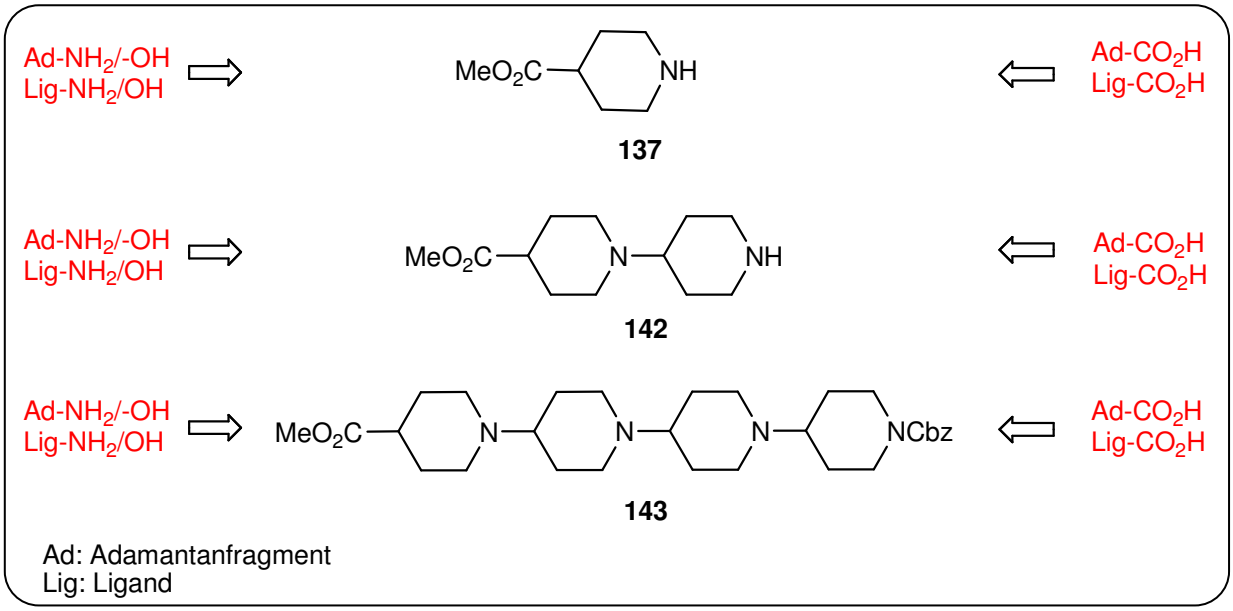


Abb. 83: Piperidin-Spacer

3.6 Anwendung der multivalenten Adamantangerüste

In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. John Frangioni an der Havard Medical Scool in Boston wurden die von uns synthetisierten multivalenten Adamantancarbonsäure-gerüste durch Verknüpfung mit krebsspezifischen Liganden als mögliche Prostatakrebs-Diagnostika getestet. Weiterhin wurden unsere Adamantanamin-Derivate als Grundgerüste für die bereits erwähnten CD40L-Mimetika von Gilles Guichard und Mitarbeitern untersucht.

3.6.2 Multivalente Liganden für die Krebsdiagnostik

Die Differenzierung zwischen Krebszellen und gesundem Gewebe ist nach wie vor eine der größten Herausforderungen in der heutigen Krebsdiagnostik und Krebstherapie. Mehr als 9% der männlichen Bevölkerung in Europa leiden unter Prostatakrebs und jedes Jahr erkranken allein in Deutschland mehr als 40 000 Männer an diesem Karzinom. Damit ist Prostatakrebs verantwortlich für 13% aller Krebsneuerkrankungen und ca. 9% der durch Krebs verursachten Todesfälle. Es gibt zwei wesentliche Faktoren, die die Behandlung von Prostatakrebs erschweren. Zum einem erlaubt keine der gängigen in der Krebsforschung eingesetzten Diagnosemethoden wie Tomographie, Sonographie oder Biopsie eine zuverlässige Detektion des Karzinoms zu einem frühem Zeitpunkt.[99] Zum anderen erweist sich die Behandlung von Prostatakrebs im fortgeschrittenen Stadium als schwierig, da zu diesem Zeitpunkt meist keine hormonelle Behandlung mehr möglich ist.[100] Des Weiteren sind traditionelle Chemotherapien[ii] bei Prostatakarzinomen unwirksam.[101]

Wie bereits in der Einleitung erwähnt beruht ein Ansatz zur Krebsdiagnostik auf der Tatsache, dass auf der Oberfläche von Tumorzellen spezifische Membranproteine in höherer Dichte vorliegen.[1] Solche Tumormarker, wie das Prostataspezifische Membranantigen (PSMA), können als Rezeptoren für modulare Liganden dienen, die zusätzlich mit einem Effektormolekül verknüpft sind. Dadurch erhält man die Möglichkeit, Tumorzellen gezielt anzusteuern und zu identifizieren. In diesem Zusammenhang finden mit Kontrastmitteln konjugierte Antikörper seit mehreren Jahren Anwendung in der Krebsdiagnostik.[102] Antikörper sind im Blut stabil, haben typischerweise nanomolare Affinitäten zu ihrem Target und erlauben aufgrund räumlicher Trennung von Bindungs- und nicht-Bindungsdomänen eine

[ii] Chemotherapien zielen im Allgemeinen auf den Angriff schnell proliferierender Zellen ab. Deshalb sind sie bei den androgen-unabhängigen Prostatakarzinomen mit langsamer Proliferation unwirksam.

Konjugation mit Effektormolekülen. Die Anwendung von Antikörper bringen jedoch auch einige Nachteile mit sich. Aufgrund ihres hohen Molekulargewichtes zeigen Antikörper eine schlechte Biodistribution und schlechte pharmakokinetische Eigenschaften. Diese Nachteile können durch niedermolekulare Liganden umgangen werden. Durch das geringere Molekulargewicht und den kleineren hydrodynamischen Durchmesser erlauben sie eine schnelle Klärung im Blut und sollten eine gute Tumorpenetration ermöglichen.

Es wurden bereits von mehreren Arbeitsgruppen modulare Liganden synthetisiert, die an PSMA binden (Abbildung 84). Konzeptionell ähneln diese niedermolekularen Liganden den Antikörpern, da sie sowohl eine Bindungsdomäne für PSMA besitzen, als auch über eine räumlich getrennte nicht-Bindungsdomäne zur Verknüpfung mit funktionellen Molekülen verfügen.

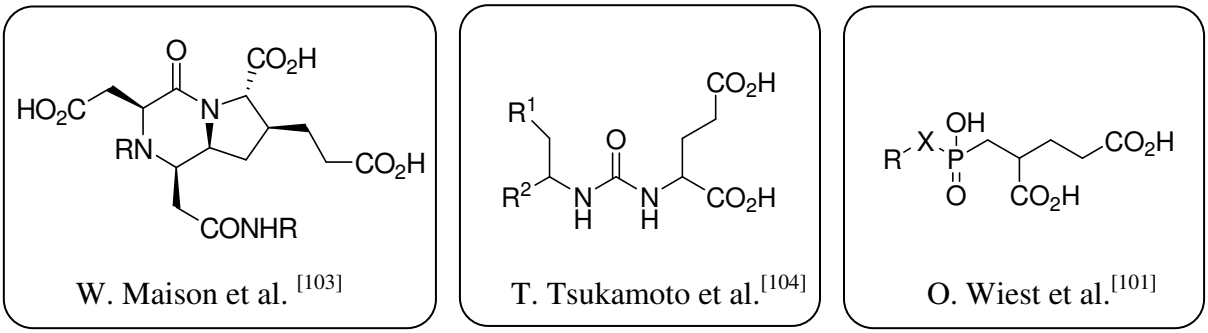


Abb. 84: Bekannte Liganden für PSMA

Das Problem dieser monovalenten PSMA-Liganden für diagnostische Anwendungen liegt in ihrer sehr niedrigen Molmasse und hohen Polarität und den damit verbundenen extrem kurzen Verweilzeiten in der Blutbahn. So können diese Liganden trotz ihrer teilweise hohen *in vitro* Affinitäten zu PSMA nicht für die Markierung von Krebszellen in biologischen Medien genutzt werden, da sie nicht mit der hohen Konzentration von endogenem Phosphat konkurrieren können.

Diese Probleme der monovalenten Liganden erhoffen wir mit unserem Multivalenz-Konzept zu beseitigen. Verknüpft man mehrere der bereits bekannten monovalenten Liganden für PSMA über ein Grundgerüst, erhält man potentielle multivalente Liganden, die mehrere Vorteile mit sich bringen könnten. Zum einen sollte sich die Pharmakokinetik der Liganden verbessern durch ihre geringere Polarität und eine etwas höhere Molmasse. Zum anderen könnten diese Konjugate eine höhere Affinität und Spezifität durch Multivalenzeffekte aufweisen.

Als Grundgerüst für die multivalenten PSMA-Liganden haben wir die Adamantancarbonsäuren **40** und **45** gewählt, die eine Verknüpfung mit drei PSMA-Liganden und einem Marker ermöglichen (Abbildung 85).

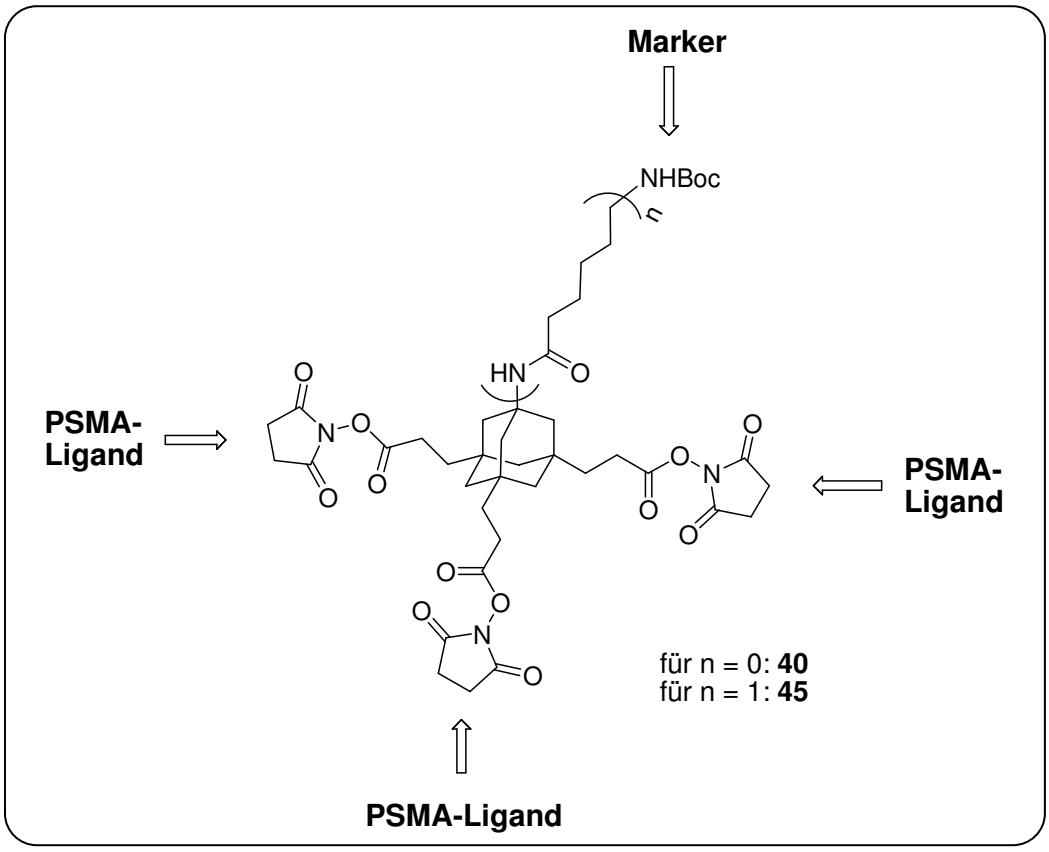


Abb. 85: multivalenter PSMA-Ligand

Die Verknüpfung der PSMA-Liganden mit den Adamantangerüsten wurde in der Arbeitsgruppe von John Frangioni an der Harvard Medical Scool durchgeführt. Hierzu wurde GPI **144** als Ligand ausgewählt, der in ungeschützter Form in Wasser/DMSO mit dem NHS-Ester der Carbonsäure umgesetzt werden kann. GPI ist einer der besten niedermolekuleren Liganden für PSMA.[iii] [105]

Da die Kupplung unter nicht optimierten Bedingungen stattfand, wurde ein Gemisch aus dem monosubstituierten Liganden **147**, dem disubstituierten Produkt **146** und dem gewünschten dreifachgekuppelten Produkt **145** erhalten (Abbildung 86). Das Gemisch konnte aber mittels HPLC getrennt werden und so ergab sich die Möglichkeit das Monomer, das Dimer und das Trimer mit GPI zu vergleichen.

[iii] Das Phosphonat ist ein Übergangszustand-Analoga des Hydrolyseintermediates des natürlichen Substrates. Das natürliche Substrat ist *N*-Acetyl-Aspartat-Glutamat, das durch das Membranprotein gespalten wird.

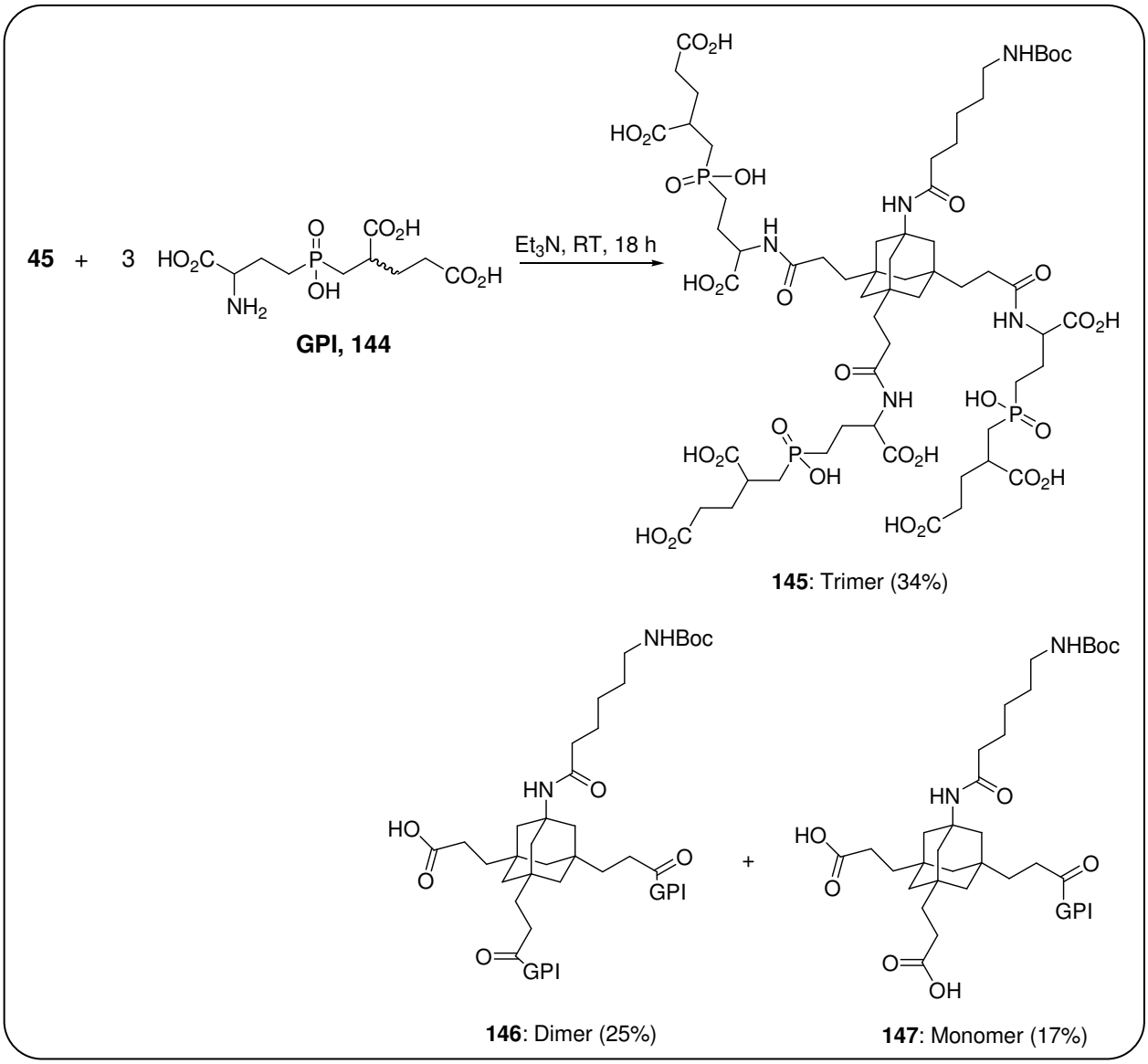
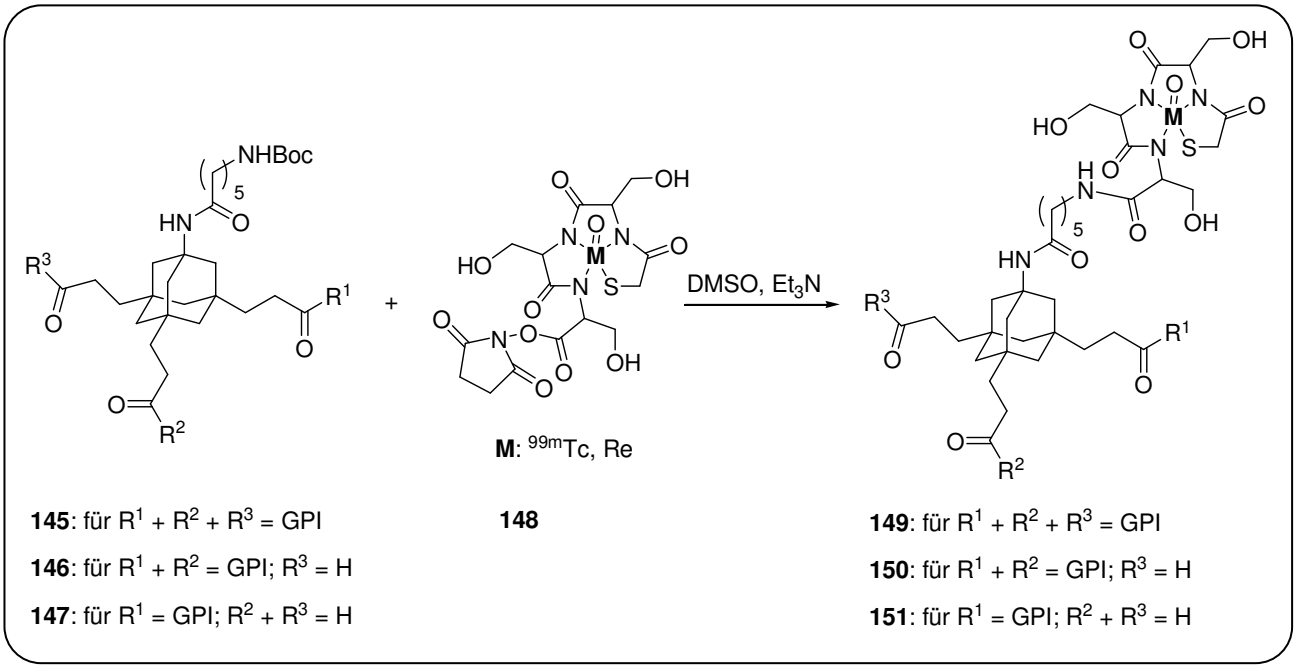


Abbildung 86: Einführung des GPI-Liganden

Als Kontrastmittel wurden sowohl ein Radiomarker als auch zwei Fluoreszenzmarker eingesetzt. Der Radiomarker kann für SPECT-Untersuchungen in der nuklearmedizinischen Diagnostik genutzt werden. Die „Single Photon Emission Computed Tomography“ (SPECT) ist eine Untersuchungstechnik, mit der sich der Stoffwechsel verschiedener Organe graphisch darstellen lässt. Möglich wird das mit Hilfe von radioaktiven Substanzen (Tracern), die dem Patienten vor der Untersuchung gespritzt werden. Sie verteilen sich im Körper und reichern sich im zu untersuchenden Organ an. Mit einem γ-Detektor wird die Strahlung, die vom Gewebe ausgeht, gemessen. Die Messergebnisse werden zu einem dreidimensionalen Bild zusammengesetzt. Bei SPECT/CT-Untersuchungen wird die SPECT systemtechnisch mit der morphologisch hochauflösenden Computertomographie (CT) in einem Gerät kombiniert. Man erhält so in einer einzigen Untersuchung Aussagen über Funktionsstörungen, z. B. Tumoren

oder Alzheimer, und deren genaue dreidimensionale anatomische Lokalität. Das meist genutzte Radioisotop in der Klinik ist ^{99m}Tc, das eine Halbwertzeit von sechs Stunden besitzt.

Der Radiomarker **148** kann mittels einem Festphasen-Protokoll innerhalb von 25 Minuten in großer Reinheit dargestellt werden.[106] Für die Zellassays wurden die nicht radioaktiven Rhenium-Derivate des Markers verwendet. Es wurde der monovalente, der divalente und trivalente GPI-Ligand mit dem Radiomarker verknüpft. Die Kupplung erfolgte mittels dem NHS-Ester und Triethylamin in DMSO (Abbildung 87).



145: für $R^1 + R^2 + R^3$ = GPI
146: für $R^1 + R^2$ = GPI; R^3 = H
147: für R^1 = GPI; $R^2 + R^3$ = H

148

149: für $R^1 + R^2 + R^3$ = GPI
150: für $R^1 + R^2$ = GPI; R^3 = H
151: für R^1 = GPI; $R^2 + R^3$ = H

Abb. 87: Verknüpfung mit dem Radiomarker

Die Affinität der erhaltenen multivalenten GPI-Liganden (M = Rhenium) wurden in Zellessays an lebenden LNCaP-Zellen, die PSMA exprimieren, untersucht. Die Zellassays wurden in zwei verschiedenen Pufferlösungen (TBS-Puffer und PBS-Puffer) und in Serum durchgeführt (Tabelle 2). Zur Negativkontrolle wurden alle Tests auch mit PC3-Zellen (PSMA defizient) wiederholt.

	Metall	**K_D [nM]** in TBS	**K_D [nM]** in PBS	**K_D [nM]** in Serum
GPI **144**	-	10.4 ± 0.3	N. D.	N. D.
GPI	^{185}Re	35.5 ± 0.1	N. D.	N. D.
AdamGPI Monomer **151**	^{185}Re	31.3 ± 0.4	N. D.	N. D.
AdamGPI Dimer **150**	^{185}Re	14.4 ± 1.4	20.3 ± 1.5	17.4 ± 1.0
AdamGPI Trimer **149**	^{185}Re	3.3 ± 0.1	2.9 ± 0.1	2.1 ± 0.1
AdamGPI Trimer **145**	-	0.4 ± 0.1	0.5 ± 0.2	0.7 ± 0.2

Tabelle 2: Bindungsaffinitäten der Radiotracer[iv]

Wie bereits erwartet zeigt GPI eine gute Affinität (10 nM) in TBS-Puffer, ist in PBS-Puffer und biologischen Medien jedoch unwirksam. Durch die Verknüpfung von GPI mit dem Radiomarker sinkt die Affinität ein wenig auf 35.5 nM. Betrachtet man im Vergleich dazu das Adamantan-GPI-Monomer **151**, erkennt man, dass die Eigenschaften des Liganden unverändert bleiben und somit nicht durch das Adamantangerüst beeinflusst werden. Das dimere Adamantan-GPI-Gerüst **150** weist bereits eine leicht bessere Affinität auf (17 nM) und ist im Gegensatz zu dem monovalenten Liganden auch im Phosphatpuffer und im Serum wirksam. Das Adamantan-GPI-Trimer **149/145** besitzt die beste Affinität in allen drei Medien: 3 nM mit Radiomarker und 0.5 nM ohne Marker. Somit konnte durch die Trimerisierung von GPI mittels unseres Adamantangerüstes zum einen wie erhofft die Affinität von 10 nM auf 0.5 nM gesteigert werden. Außerdem besitzt der multivalente Ligand gegenüber dem monovalenten Liganden bessere pharmakokinetische Eigenschaften, da er in biologischen Medien wirksam ist. Bei der Negativkontrolle zeigten alle getesteten Derivate (**144**-**145** und **149**-**151**) keine Affinität zu PC3-Zellen. Somit binden die monovalenten und multivalenten Liganden spezifisch an PSMA.

[iv] TBS: Tris-(hydroxymethyl)-aminomethane buffered saline
PBS: Phosphate buffered saline
N.D.: None detected
Serum: 100% Kalbserum

Um zu zeigen, dass die synthetisierten Radiotracer (M = ^{99m}Tc) eine sensitive und spezifische Szintigraphie von Prostatakrebszellen erlauben, wurden annähernd 35,000 PSMA-positive (LNCaP) oder PSMA-negative (PC-3 und TSTU) Krebszellen in 96-well Filterplatten aufgezogen und bei 4 °C für 20 min mit den Radiotracern inkubiert. Abbildung 88 zeigt die Aufnahmen des GPI-Monomers **144** (M = ^{99m}Tc) und des GPI-Trimers **149** (M = ^{99m}Tc). Zu sehen sind weißes Licht (obere Reihe) und der γ-Detektor (untere Reihe). Die Zellen wurden unabhängig davon mit einem NIR-Fluorophor (IR-786) inkubiert, um die Durchführbarkeit und Konfluenz des Symtems zu überprüfen (mittlere Reihe).

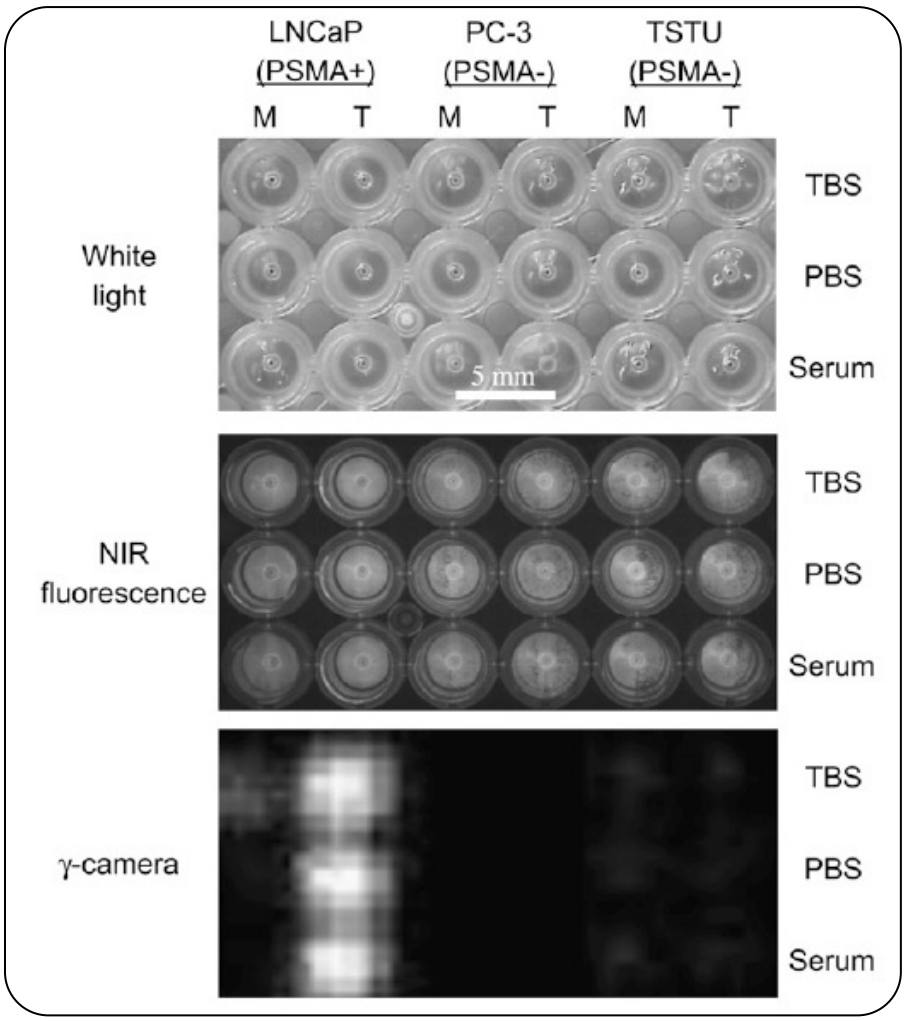


Abb. 88: Szintigraphie von ^{99m}Tc-gelabelten Radiotracern[v]

Übereinstimmend mit den Ergebnissen der Affinitätsbestimmungen (Tabelle 2) bindet nur das ^{99m}Tc-gelabelte Adamantan-GPI-Trimer **149** mit hoher Affinität an lebende Prostatakrebszellen in allen Puffer-Lösungen und im Serum. Bei allen PSMA-negativen Zellen fand keine Bindung statt.

[v] M: Monomer; T: Trimer; TBS: Tris-(hydroxymethyl)-aminomethane buffered saline; PBS: Phosphate buffered saline; Serum: 100% Kalbserum

Als weitere Markersysteme wurden zwei Fluoreszenzmarker untersucht (Abbildung 89). Nahe-Infrarot Fluoreszenzstrahlung (700 bis 900 nm) für *in vivo* imaging hat seit kurzem ein großes Interesse geweckt.[4] Sie ist unsichtbar fürs menschliche Auge, hat aber eine hohe Transmission durch lebendes Gewebe, ist sicher und das Gewebe besitzt in diesem Bereich nur eine geringe Autofluoreszenz. So ist ein sehr gutes Signal/Rausch-Verhältnis erreichbar, das die Detektion immer geringer werdender Mengen von nachzuweisenden Analyten ermöglicht. Mittels NIR Markierung können *in vivo* Eindringtiefen von einigen Zentimetern erreicht werden, so dass ein erfolgreiches Abbilden von Tumoren in der gut zugänglichen Prostata möglich sein sollte.

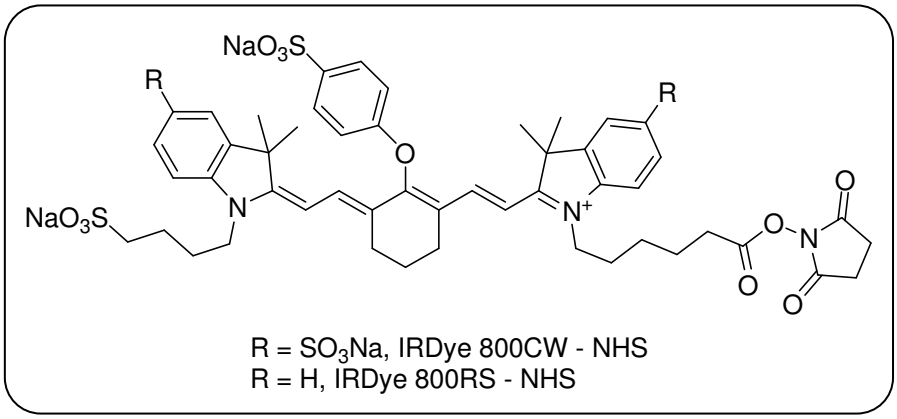


Abb. 89: Fluoreszenzmarker

Als multivalentes Grundgerüst wurde die Adamantancarbonsäure **40** gewählt, die zunächst mit drei GPI-Liganden verknüpft wurde (Abbildung 90).

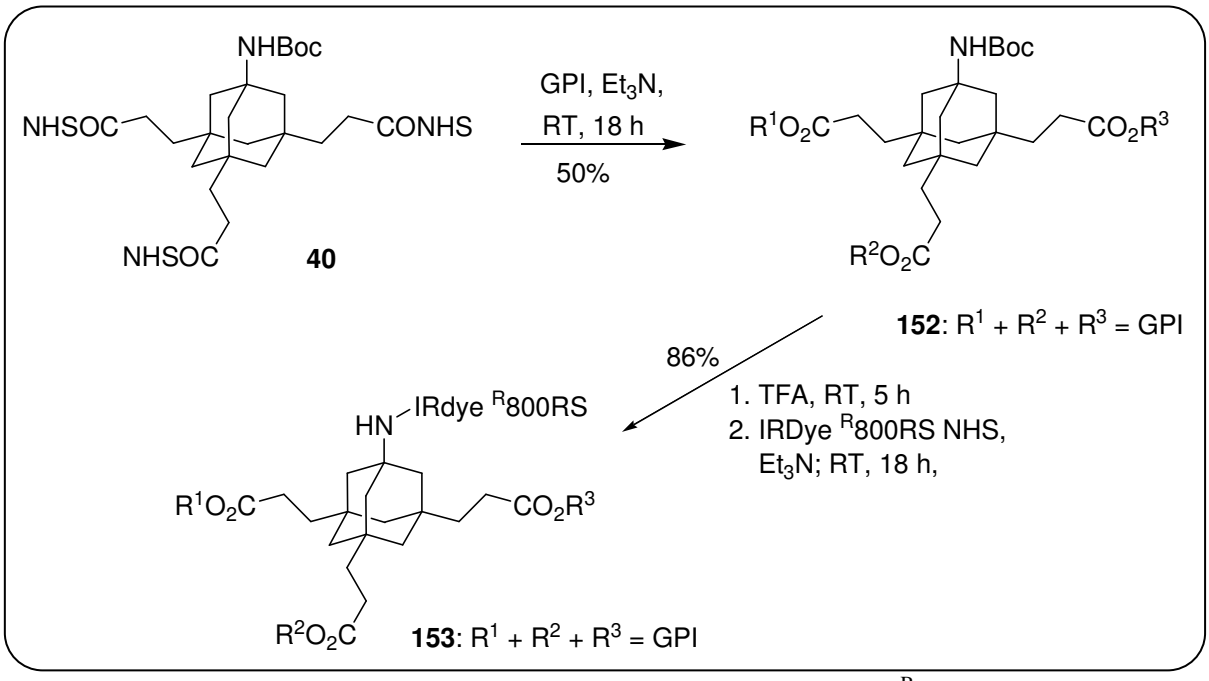
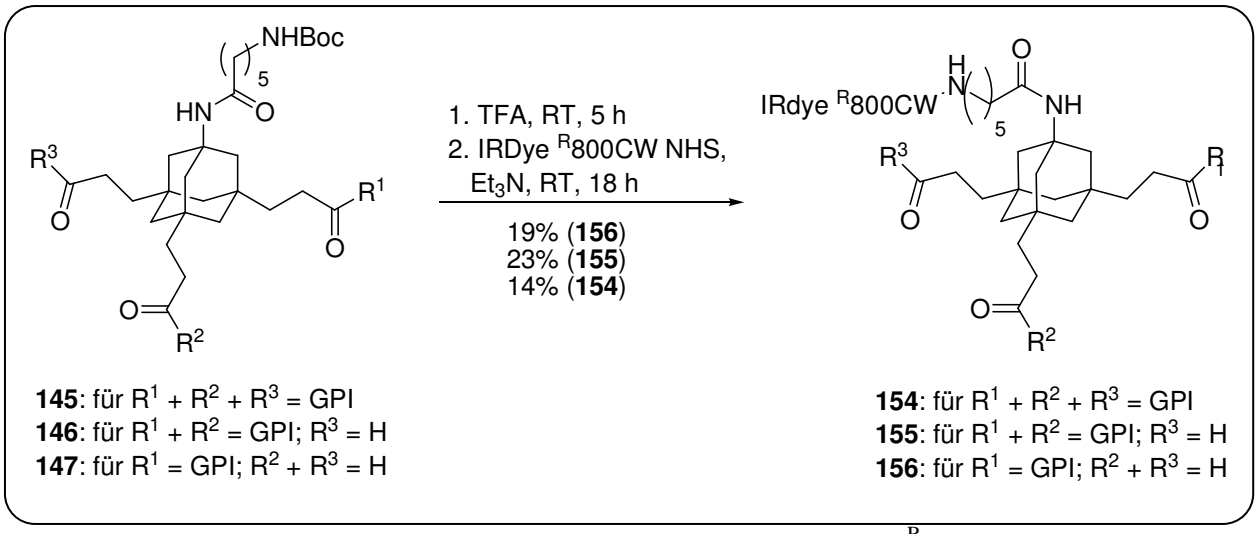


Abb. 90: Einführung des Fluoreszenzmarkers IRDye ^{R}800RS

Durch Umsetzung mit GPI und Triethylamin bei Raumtemperatur für 18 h wurde das gewünschte Trimer **152** in moderater Ausbeute erhalten. Anschließend wurde die Aminogruppe mittels TFA entschützt und der IRDye ^{R}800RS – Marker als NHS-Ester eingeführt. Der multivalente PSMA-Ligand **153** mit Fluoreszenzmarker konnte so in sehr guter Ausbeute dargestellt werden.

Als weiterer Fluoreszenzmarker sollte der tetrasulfonierte IRDye ^{R}800CW – Marker eingesetzt werden, da dieser weniger hydrophob ist als IRDye ^{R}800RS und somit unter pharmakokinetischen Gesichtspunkten eine bessere Wahl für *in vivo* Anwendungen wäre. Da die Versuche der Kupplung des Markers mit dem Adamantangerüst **40** misslangen, wurde das Adamantanderivat **45** mit der Ahx-verlängerten Aminogruppe als multivalentes Grundgerüst ausgewählt (Abbildung 91).



145: für $R^1 + R^2 + R^3$ = GPI
146: für $R^1 + R^2$ = GPI; R^3 = H
147: für R^1 = GPI; $R^2 + R^3$ = H

154: für $R^1 + R^2 + R^3$ = GPI
155: für $R^1 + R^2$ = GPI; R^3 = H
156: für R^1 = GPI; $R^2 + R^3$ = H

Abb. 91: Einführung des Fluoreszenzmarker IRDye ^{R}800CW

Es wurden erneut sowohl das Adam-GPI-Monomer **147**, das Adam-GPI-Dimer **146** und das Adam-GPI-Trimer **145** für die Zellassays herangezogen. Die Aminogruppe des Ahx-Linkers wurde mittels TFA entschützt und der Fluoreszenzmarker konnte anschließend als NHS-Ester eingeführt werden.

Somit erhalten wir erneut monovalente, divalente und trivalente PSMA-Liganden, deren Affinität zu lebenden PSMA-positiven LNCaP-Zellen gemessen wurde (Tabelle 3). Als Negativ-Kontrolle wurden erneut PC3-Zellen zum Vergleich herangezogen.

	Valenz	**K_D [nM]** In TBS	**K_D [nM]** in PBS	**K_D [nM]** in Serum
GPI **144**	1	10.4 ± 0.3	N. D.	N. D.
AdamGPI Trimer **145**	3	0.6 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1
800RS AdamGPI Trimer **153**	3	0.2 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.1
800CW AdamGPI Monomer **156**	1	5.4 ± 1.1	N. D.	N. D.
800CW AdamGPI Dimer **155**	2	1.3 ± 0.2	1.9 ± 0.5	1.7 ± 0.2
800 CW AdamGPI Trimer **154**	3	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.4 ± 0.1

Tabelle 3: Bindungsaffinitäten der NIR-gelabellten Verbindungen

Die Testreihe mit den NIR-Markern lässt die gleiche Tendez erkennen, wie die des Radiomarkers. Durch Multimerisierung des GPI-Liganden kann zum einen die Affinität um den Faktor 20 gesteigert und zum anderen bleibt die Affinität in biologischen Medien unverändert. Im Gegensatz zu dem Radiomarker wird die Affinität durch den Fluoreszenzmarker nicht erniedrigt. Somit erhalten wir durch die Trimerisierung zwei sehr potente Zelloberflächenbinder (800 RS AdamGPI Trimer **153** und 800 CW AdamGPI Trimer **154**) im picomolaren Bereich.

Ermutigt durch diese positiven Ergebnisse haben wir die Bindung des NIR-gelabellten Derivates **154** im Vergleich mit dem monovalenten GPI-Liganden an endogenem PSMA auf der Zelloberfläche mittels *in vitro* NIR-Fluoreszenz Imaging untersucht. Hierzu wurden lebende Zellen bei Raumtemperatur für 20 Minuten mit den Verbindungen in TBS-Puffer, PBS-Puffer und Serum inkubiert. Wie man in der Abbildung 92 erkennen kann, bindet ausschließlich das multivalente Derivat zu 100% an die PSMA-positiven LNCaP-Zellen unter allen Bedingungen.

Um die Spezifität der Bindung zu beweisen, wurden alle Verbindungen auch mit den PSMA-negativen PC3-Zellen getestet. Es konnte keine Bindung festgestellt werden (Abbildung 92, 3. Spalte).

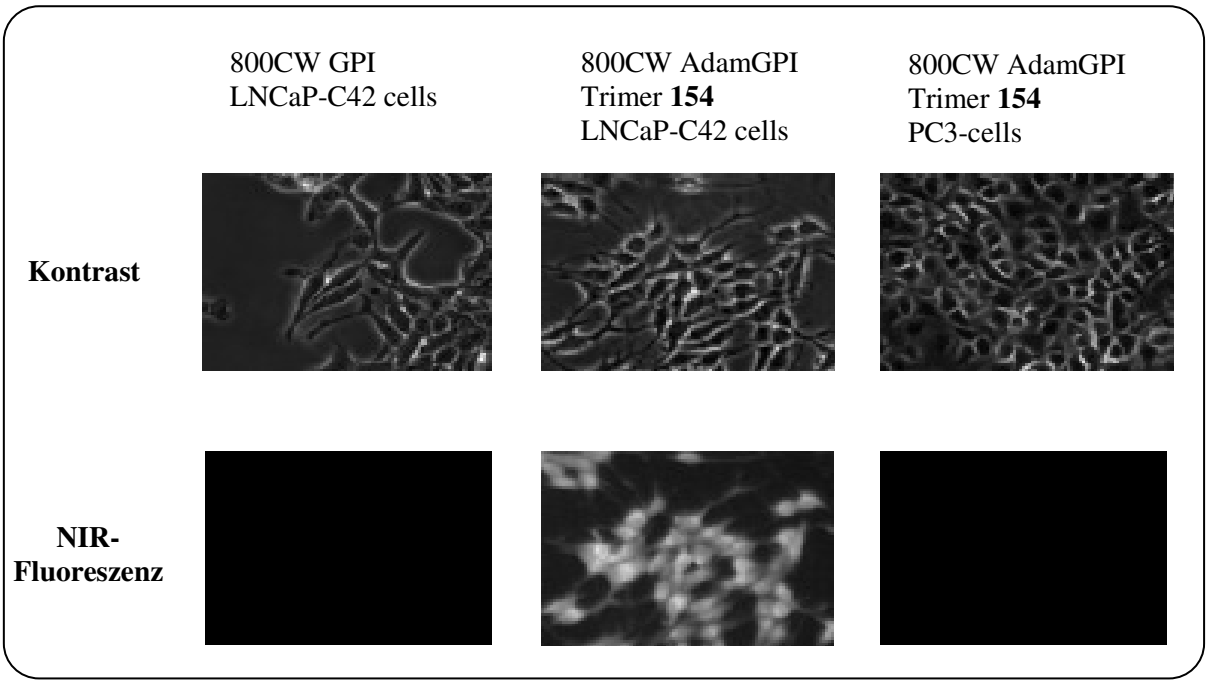


Abb. 92: NIR-Fluoreszenz

Diese Ergebnisse lassen sich mit den Bindungsaffinitäten der Tabelle 3 vergleichen und wir erhalten somit die Möglichkeit der sensitiven Detektion von Prostatakrebszellen mittels NIR-Technologie.

3.5.2 Trivalente Adamantangerüste als Liganden für TNF-Rezeptoren

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, haben Guichard und Mitarbeiter vielversprechende Arbeiten auf dem Gebiet der molekularen Erkennung veröffentlicht.[36, 37] Sie beschäftigen sich mit trivalenten Liganden für Tumornekrosefaktor-Rezeptoren (TNFRs), die sich an Vorbildern aus der Natur orientieren. Hierfür entwarfen sie niedermolekulare Mimetika von CD40L mit C_3-Symmetrie, die zum einen die für die Rezeptorbindung und Signalgebung passende Geometrie haben und zum anderen eine feste Bindung mit dem CD40-Rezeptor eingehen.[vi] Als gutes Grundgerüst erwies sich hierbei das rigide Tripeptid **157** (Abbildung 93).

Vergleicht man die Geometrie des cyclischen Peptides mit unseren Adamantangerüsten, erkennt man, dass unser Triamin **83** eine ähnliche Struktur besitzt (Abildung 93).

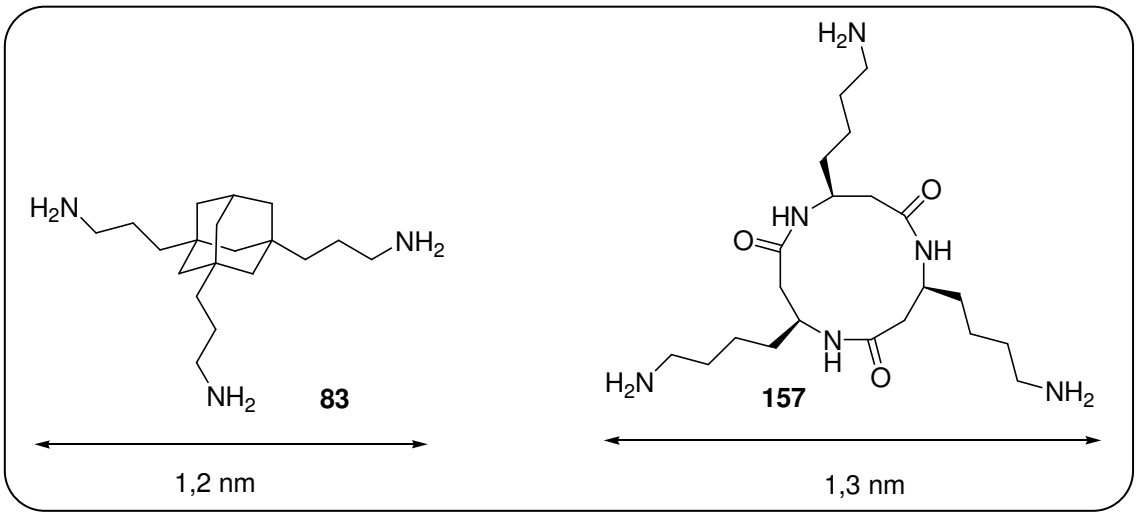


Abb. 93: C_3-symmetrische Grundgerüste für TNFRs

Es handelt sich um ein C_3-symmetrisches, rigides Grundgerüst mit flexiblen Aminoalkyl-seitenketten und der Abstand der Aminogruppen beträgt ähnlich dem Tripeptid 1,2 nm. Verknüpft man drei funktionelle Peptideinheiten mit dem Adamantangerüst **158**, erhält man potentielle Liganden mit vorteilhafter tripodaler Anordnung der Erkennungseinheiten (Abbildung 94).

[vi] Der CD40-Rezeptor gehört zu der Familie der TNFRs und wird auf dendritischen Zellen, Makrophagen und B-Zellen exprimiert. Der dazugehörige natürliche Ligand ist CD40L, der sich durch Selbstorganisation um eine dreizählige Symmetrieachse zu einem nichtkovalenten Homotrimer anordnet, das an drei CD40-Moleküle bindet.

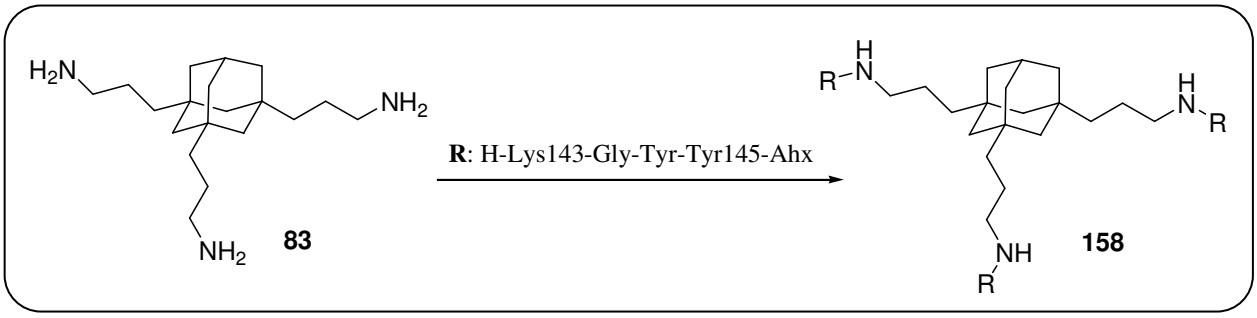


Abb. 94: Einführung der funktionellen Peptidfragmanete

Erste Untersuchungen in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Dr. Gilles Guichard ergaben, dass der trivalente Adamantanligand **158** Apoptose an Zellen, die TNFRs exprimieren, induzieren kann.

4. Zusammenfassung

Ziel dieser vorliegenden Arbeit war es multivalente Grundgerüste auf Adamantanbasis für die Konjugation mit Zelloberflächenbindern zu entwickeln. Bei dem Entwurf der Adamantan-Grundgerüste haben wir uns an natürlichen Systemen orientiert und dafür zwei Bausteine synthetisiert, das symmetrisch tetrasubstituierten Kernfragment **3** und die unsymmetrisch tetrasubstituierten Kopffragmente **2** (Abbildung 18). Als Kernfragmente wurden erfolgreich zwei Tetracarboxyadamantan-Derivate (**4** und **5**) synthetisiert. Es konnten hierfür zwei neue Syntheserouten entwickelt werden, mit deren Hilfe durch Oxidation von Aryladamantanen mittels RuO_4 die gewünschte Carbonsäure in wenigen Schritten im Multigramm-Maßstab dargestellt werden konnte (Abbildung 95). So konnte aus 1-Bromadamantan **15** in drei Schritten über die Oxidation von 1,3,5,7-Tetraphenyl-adamantan mit einer Ausbeute von 18% die Tetracarbonsäure **4** erhalten werden. Eine alternative Route beinhaltet das leichter oxidierbare 1,3,5,7-Tetramethoxyphenyladamantan **31** als Syntheseintermediat und ermöglicht die Darstellung der Tetracarbonsäure **4** in vier Schritten mit einer Gesamtausbeute von 21% (Abbildung 95). Aus 1,3,5,7-Tetracarboxymethyladamantan **29** konnte ein weiteres Kernfragment mit verlängerter Seitenkette **5** erhalten werden (vier Schritte, 67%).

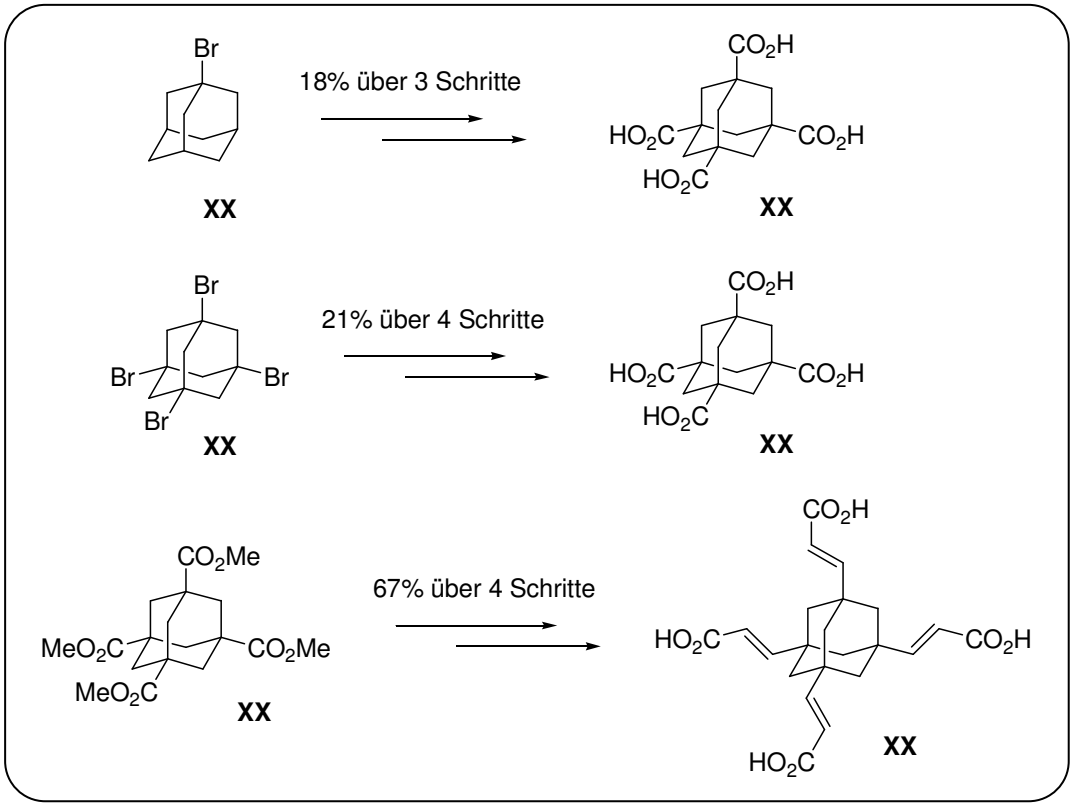


Abb. 95: Synthese der Kernfragmente

In der vorliegenden Arbeit wurden einige effiziente Synthesen zu C_3-symmetrischen Adamantangerüsten beschrieben, die in verschiedenen Bereichen wie der molekularen Erkennung oder den Materialwissenschaften genutzt werden können.[107, 108] Es wurden mehrere Adamantanderivate (**56**, **74**, **38**, **69**, **83**, **50** und **71**) mit unterschiedlichen funktionellen Gruppen hergestellt (Abbildung 96). Alle Derivate sind im Multigramm-Maßstab zugänglich und können mit verschiedenen Naturstoffen wie Kohlenhydraten oder Peptiden verknüpft werden.

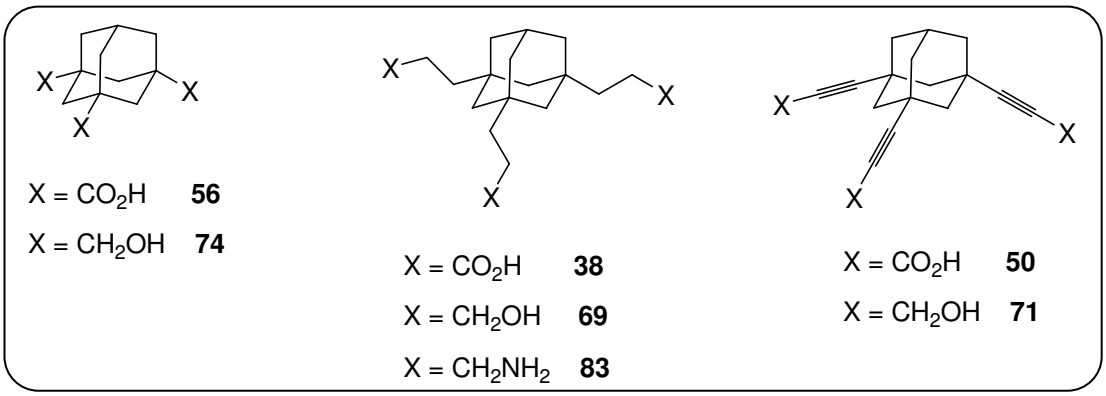


Abb. 96: C_3-symmetrische Adamantanfragmente

Um eine Konjugation mit Effektormolekülen zu ermöglichen wurden die C_3-symmetrischen Grundgerüste mit einer zusätzlichen Aminogruppe versehen. Als wichtige Synthese-intermediate haben sich hierbei die Aminoadamantancarbonsäuren erwiesen. Es konnte eine neue und effiziente Syntheseroute zu der Aminocarbonsäure **39** entwickelt werden, in der das tetrasubstituierte Adamantangerüst in fünf Schritten und einer guten Gesamtausbeute von 42% synthetisiert wurde (Abbildung 97).

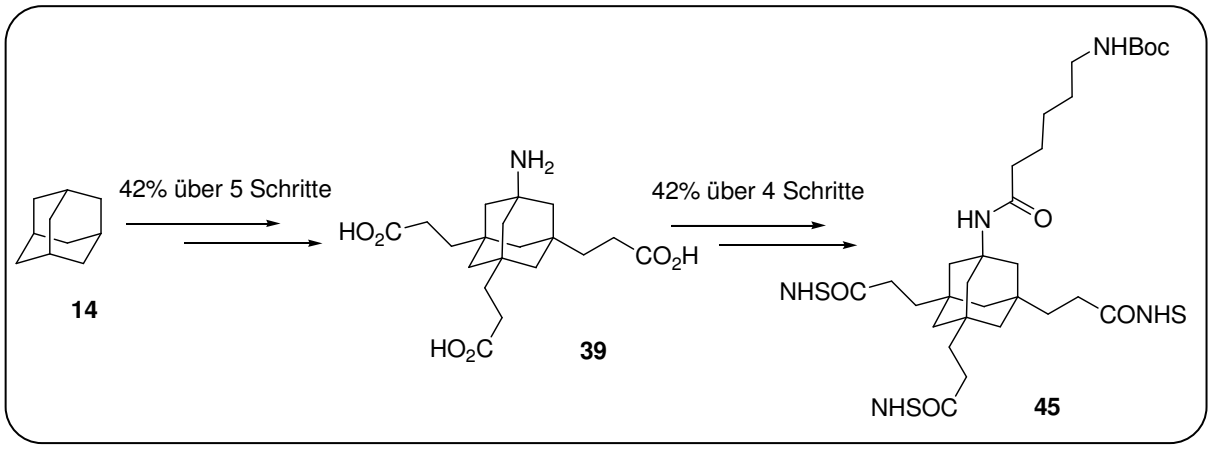


Abb. 97: Adamantancarbonsäure-Kopffragmente

Die Synthese lässt sich im Multigramm-Maßstab durchführen und alle Produkte können einfach durch Filtration über Kieselgel oder Kristallisation gereinigt werden. Da die direkt an das Adamantylgerüst gebundene Aminogruppe aus sterischen und elektronischen Gründen nicht für alle Effektormoleküle gut zugänglich ist, wurde ein Aminohexansäure-Linker in vier Schritten und einer Ausbeute von 42% eingeführt. Für die Verknüpfung mit funktionellen Molekülen wurde die Carbonsäure in den NHS-Aktivester **45** überführt.

Um den größtmöglichen Entropiegewinn bei der Bindung unserer multivalenten Grundgerüste an Zelloberflächen zu gewährleisten, wurden die direkt an das Adamantylgerüst gebundenen rigiden Carboxyadamantane (**63** und **65**) hergestellt (Abbildung 98).[92]

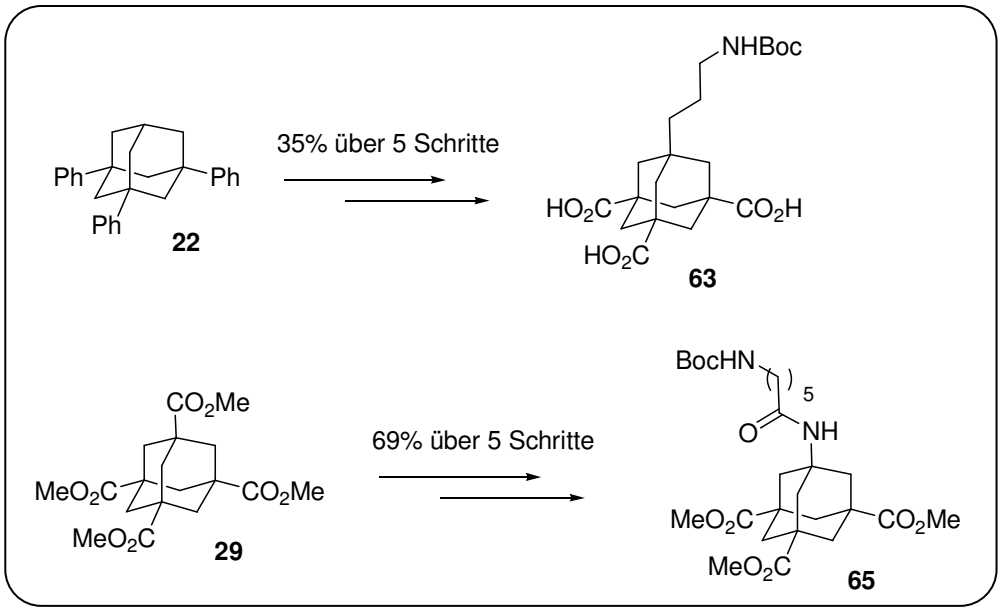


Abb. 98: Adamantancarbonsäure-Kopffragmente

Hierzu wurden zwei kurze und effiziente Syntheserouten entwickelt, die von unterschiedlich substituierten Adamantanderivaten ausgehen.[92] Eine Synthese startet beim dreifach substituierten 1,3,5-Triphenyladamantan **22**, in der über fünf Schritte die Aminopropyl-Einheit eingeführt und die Phenylgruppen zur Carbonsäure oxidiert wurden (Gesamtausbeute 35%). Der zweite Syntheseweg startet beim tetrasubstituierten 1,3,5,7-Tetracarboxymethyl-adamantan **29**, das durch partielle Hydrolyse desymmetriert werden konnte und innerhalb von fünf Schritten und einer guten Gesamtausbeute von 69% in das gewünschte Adamantangerüst **65** überführt wurde.

Durch Reduktion der Methylester konnten beide Carbonsäure-Derivate als Ausgangsprodukt für die Darstellung der Adamantanalkohole (**70** und **77**) genutzt werden (Abbildung 99).

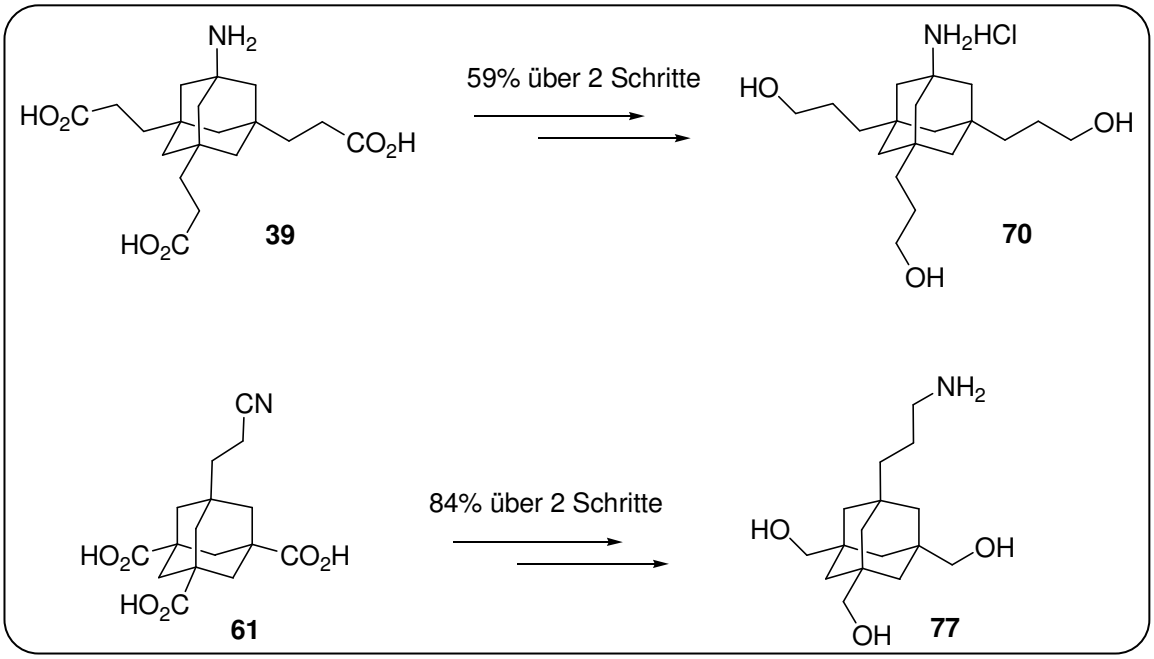


Abb. 99: Adamantanalkohol-Kopffragmente

Somit konnte erfolgreich ein Adamantanfragment mit drei flexiblen Hydroxypropyl-seitenketten **70** (zwei Schritte, 59%) und eines mit drei Hydroxymethylgruppen **77** (zwei Schritte, 84%) synthetisiert werden. Beide Derivate besitzen zusätzlich eine Aminogruppe zur Einführung eines Effektormoleküls.

Die Aminocarbonsäure **39** konnte weiterhin zur Darstellung des Tetraamins **88** genutzt werden (Abbildung 100). Durch Verknüpfung mit einem Fmoc-geschützten Aminohexan-säure-Linker und drei Boc-Aminoethylamin-Einheiten kann das Aminoadamantan-Kopffragment **88** in vier Schritten und einer Gesamtausbeute von 29% dargestellt werden.

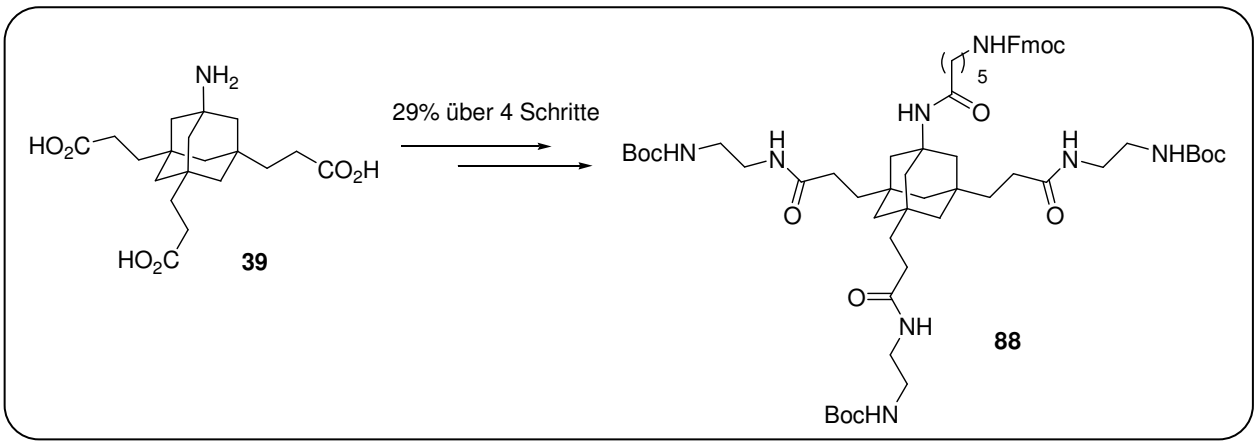


Abb. 100: Adamantanamin-Kopffragment

Um die Multivalenzeffekte in biologischen Systemen studieren zu können, wurden zum Vergleich mit den trivalenten Gerüsten auch monovalente und divalente Adamantangerüste mit verschiedenen Alkylseitenketten dargestellt (Abbildung 101).

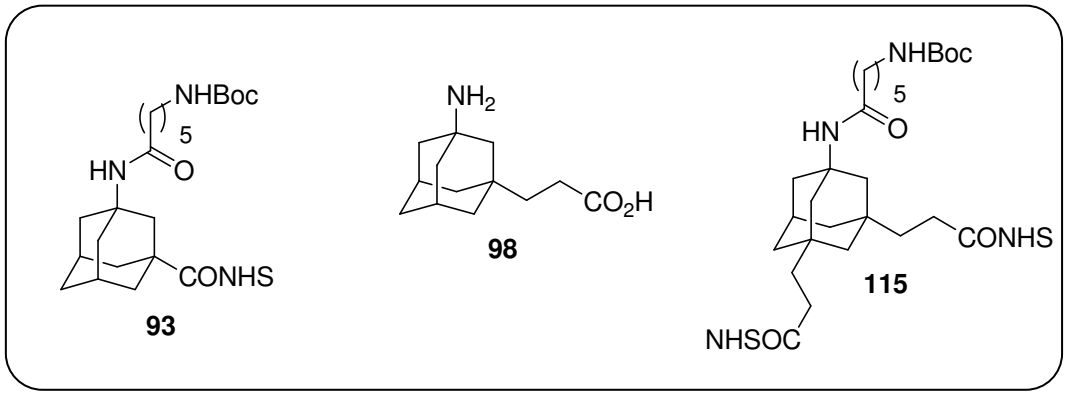


Abb. 101: Monovalente und divalente Adamantangerüste

Eine weitere Möglichkeit die Rigidität, Größe und Geometrie der multivalenten Liganden zu verändern besteht in der Einführung von Spacern. Hierzu wurden zum einen die rigiden, wasserlöslichen Polypiperidin-Spacer und die flexiblen, wasserlöslichen Polyethylenglykol-Spacer in verschiedenen Längen erfolgreich synthetisiert (Abbildung 102).

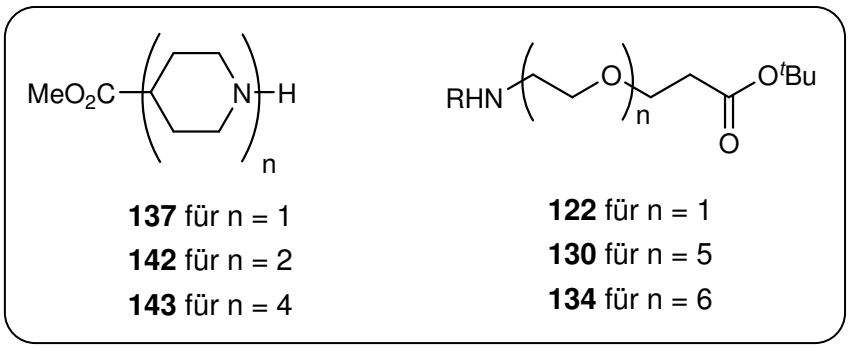


Abb. 102: PEG- und Piperidin-Spacer

In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. John Frangioni an der Harvard Medical School konnten unsere multivalenten Grundgerüste erfolgreich für die Zelloberflächen-erkennung von Prostatakrebszellen genutzt werden. Durch Verknüpfung mit drei spezifischen PSMA-Liganden und zwei verschiedenen Markersystemen (NIR-Fluoreszenzmarker oder ^{99m}Tc-Marker) haben wir potente Liganden im picomolaren Bereich für die Krebszellen-markierung erhalten. Durch Multimerisierung des PSMA-Liganden kann so zum einen die Affinität um den Faktor 20 gesteigert werden und zum anderen die Pharmakokinetik verbessert werden, da der multivalente Ligand im Gegensatz zu dem monovalenten Liganden auch in biologischen Medien wirksam ist.

Ein weiterer Einsatzbereich ergab sich in der Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Gilles Guichard am CNRS in Straßburg. So haben erste Untersuchungen ergeben, dass der multivalente Ligand auf Adamantanbasis (**158**) nach Verknüpfung mit spezifischen Peptideinheiten an TNF-Rezeptoren binden kann und dadurch Apoptose induziert.

Somit konnte gezeigt werden, dass durch Multimerisierung mittels unser rigiden Adamantangerüste nützliche Liganden mit tripodaler Anordnung für die Erkennung von Zelloberflächenepitope enstehen (Abbildung 103). Unsere Adamantangerüste haben einen modularen Charakter, da sie mittels Standardtechniken wie z. B der Peptidkupplung mit beliebigen funktionellen Liganden und Effektormolekülen verknüpft werden können.

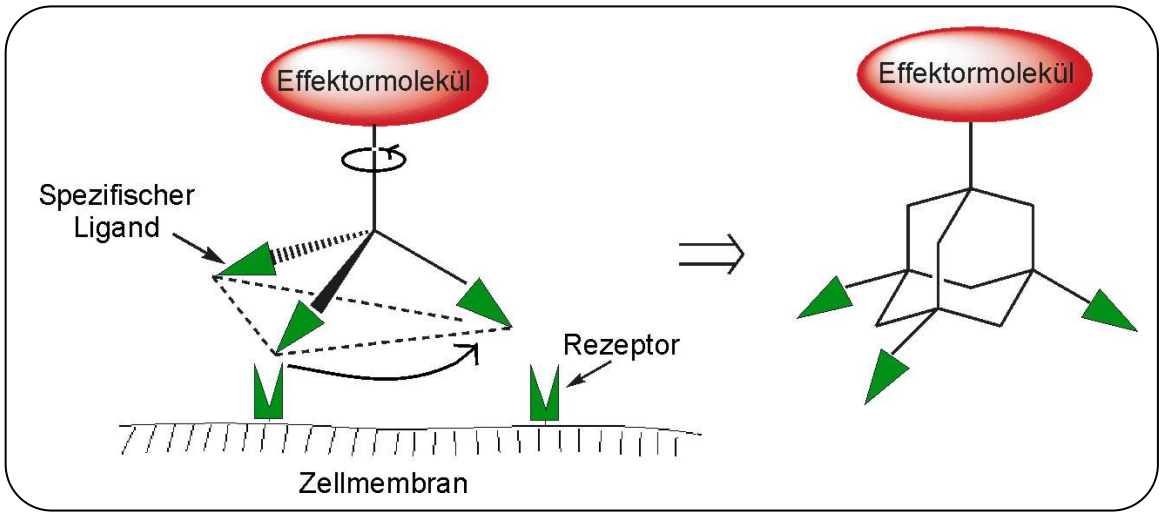


Abbildung 103: Tripodaler Ligand für die Zelloberflächenerkennung

5. Summary

The aim of this project was to synthesize adamantane scaffolds especially designed for the assembly of multivalent binders on cell surface epitopes. The resulting novel multivalent conjugates **1** are miniaturized analogs of natural systems such as virus particles. For the assembly, symmetrical central fragments **3** and unsymmetrically tetrasubstituted head groups **2** were synthesized. The synthesis of two tetra carboxylic acids as central fragments could be realized (figure 95). The symmetrically tetrasubstituted adamantane derivatives are available from 1,3,5,7-Tetracarboxymethyladamantane **29**. We have developed a new practical and scalable synthesis of this well known and versatile synthetic intermediate. Tetraphenyl-adamantane **22**, which was prepared from 1-bromoadamantane **15**, and tetramethoxyphenyl-adamantane **31**, prepared from tetrabromoadamantane **18**, can be oxidized with RuO_4 to the carboxylic acid **4** (3-4 steps, 18-21%). The methyl ester **29** could be converted to the central fragment **5** in a few additional steps in good overall yield.

Efficient syntheses of rigid C_3 symmetric scaffolds based on an adamantane backbone are described in this work. Threefold rotational symmetry plays an important role in various artificial and natural molecular recognition systems. In this work several adamantane scaffolds (**56**, **74**, **38**, **69**, **83**, **50** and **71**) with suitable anchor groups for the conjugation of functional molecules were synthesized (figure 96). The scaffolds are available in multigram quantities and have been designed for conjugation to various natural products such as carbohydrates and peptides. They are thus valuable for the construction of receptor ligands or catalysts with threefold geometry.

For conjugation with an effector molecule the C_3-symmetrical adamantane derivatives were synthesized with an additional amine group. It has been found that aminoadamantane carboxylic acids like **39** are very useful building blocks. A new, short and efficient synthesis could be realized in five steps with an overall yield of 42% (figure 97). The synthesis is scalable and all products can be purified by filtration over silica and crystallisation. An aminocaproyl-spacer was introduced to avoid the steric hindrance at the amino adamantane position and the carboxylic acids were converted to the NHS-esters **45** for coupling with specific ligands in aqueous media.

To realize the synthesis of the completely rigid multivalent scaffold we developed two new synthetic strategies (figure 98). The first route starts from trisubstituted 1,3,5-triphenyl-adamantane **22** and leads to the target compound **63** in five steps by introduction of the

propylamine unit and oxidation of the aryl groups. The overall yield of the reaction is 35% and all products can easily be purified by filtration over silica or crystallization. The second route starts from 1,3,5,7-tetracarboxymethyladamantane **29**, which was desymmetrized by partial hydrolysis of one methyl ester and followed by curtius reaction. After only five steps and an overall yield of 69% the adamantane scaffold **65** with three carboxylic acids and one caproyl-spaced amine function was isolated.

Both carboxylic acid derivatives can be used for the synthesis of the adamantane alcohols **70 + 77** (figure 99). Reduction of the methyl esters succeeds in one adamantane scaffold with three flexible hydroxypropyl units (two steps, 59%) and one scaffold with three hydroxymethyl units (two steps, 84%). The two scaffolds posses a fourth functional group for conjugation to contrast agents.

The amino carboxylic acid **39** is a useful starting point for the synthesis of the tetraamine adamantane scaffold **88**. By introduction of one fmoc protected ahx-linker and three boc-aminoethyl amine units, the aminoadamantane head fragment can be synthesized in four steps and an overall yield of 29% (figure 100).

To study the multivalent effects in biological media, monovalent and divalent adamantane scaffolds were synthesized for comparison with trivalent ligands (figure 101). Two monovalent derivatives with one carboxy group and one amine group were synthesized and a divalent adamantane scaffold with two carboxylic acids and one amine group were realized.

Another possibility to vary the rigidity, height and geometry of multivalent ligands is the introduction of spacer. We realized the synthesis of the rigid, rodlike polypiperidin spacers and the flexible polyethyleneglycol-spacers with different length (figure 102). We limited our efforts to water soluble derivatives to assure the solubility of our hydrophobic adamantane scaffolds for *in vitro* and *in vivo* assays.

In cooperation with the group of Prof. John Frangioni of the Harvard Medical School we used our multivalent scaffolds for cell surface recognition of prostate cancer cells. By conjugation of three specific psma-ligands and a marker system (NIR-labelled conjugates or radio tracer with ^{99m}Tc) to our aminoadamantane carboxylic acid, we were able to create potent picomolar cell surface binders. By trimerization the affinities are increased by a factor of 20 and the trimeric ligand show almost the same binding affinities to LNCaP cells in two different buffer systems and even in serum. This stands in high contrast to the monomeric derivatives.

In cooperation with the group of Gilles Guichard of the CNRS in Strasbourg other applications have been established. Early studies show that the multivalent scaffold based on adamantane **158**, conjugated to specific peptides, bind to TNFRs and can induce apoptosis.

Our adamantane based multimerization platform has a modular character and can be conjugated to any contrast agent or cytotoxic agent *via* standard peptide coupling techniques. We suggest that the adamantane scaffold might be used more generally for affinity maturation of small molecules targeting cell surface binding epitopes (figure 103).

6. Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurden erfolgreich einige Kopf- und Kernfragmente mit verschiedenen funktionellen Gruppen und unterschiedlichen Alkylseitenketten synthetisiert. Es konnte gezeigt werden, dass diese Adamantanderivate als multivalente Grundgerüste für die Zelloberflächenerkennung genutzt werden können. Da wir im Moment noch nicht wissen, ob der Multimerisierungseffekt auf einer Multirezeptor-Bindung oder auf einer lokalen Konzentrationserhöhung des Liganden basiert, sollen noch weitere Adamantangerüste (wie **63** und **65**) getestet werden, um die optimale Spacerlänge und –rigidität zu evaluieren.

Durch die Verknüpfung der bereits synthetisierten Adamantanfragmente und den verschiedenen Spacern erhalten wir weitere multivalente Grundgerüste mit vier tripodalen Einheiten, die zur Verknüpfung mit funktionellen Molekülen dienen können (Abbildung 104).

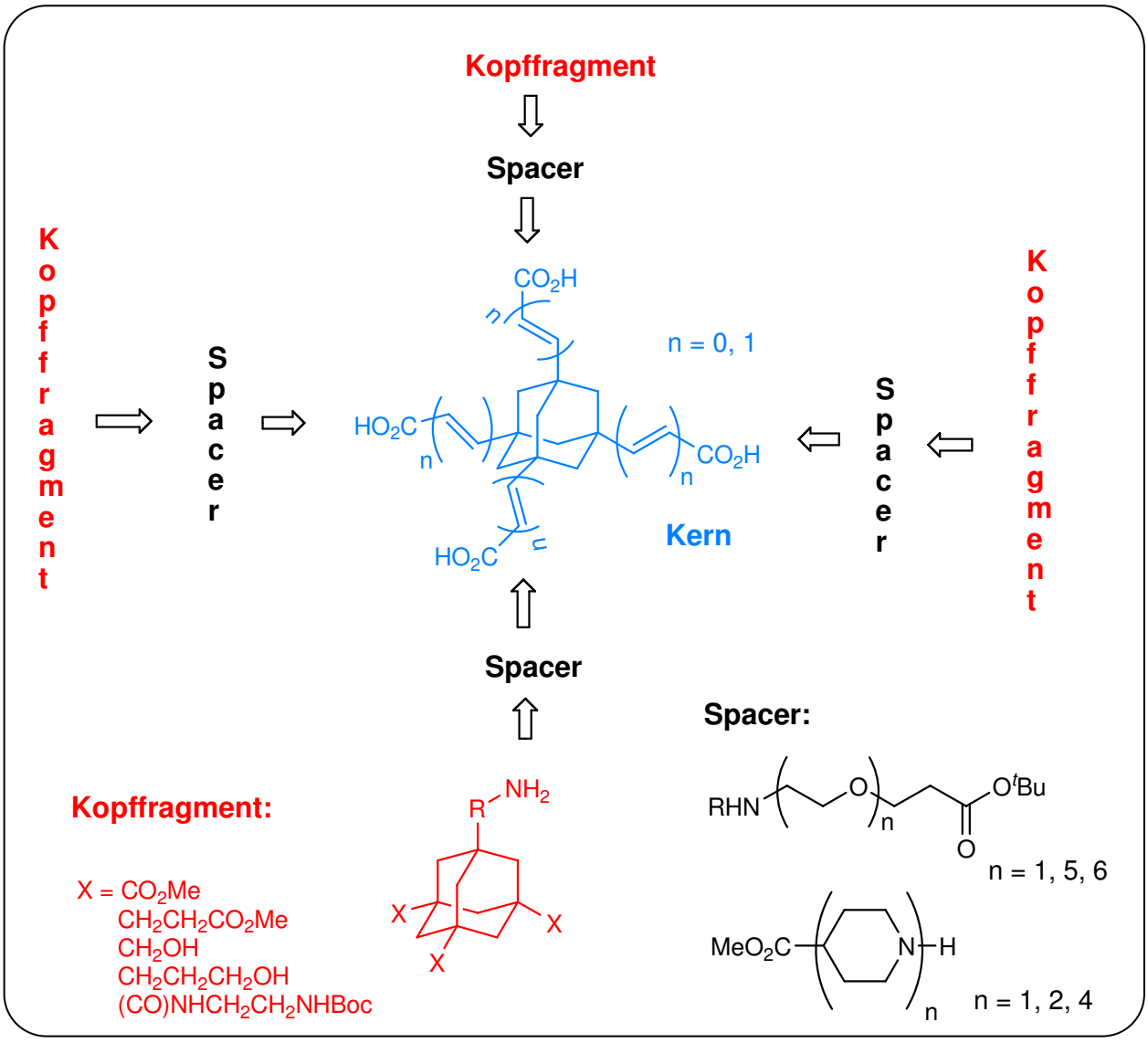


Abbildung 104: Darstellung größerer Adamantanfragmente

Wir haben für unsere multivalenten Liganden Adamantan als Grundgerüst gewählt in der Erwartung, dass wir so einen größtmöglichen Entropiegewinn bei der multivalenten Bindung erzielen können. Zum Vergleich hierzu sollten die flexiblen Grundgerüste (**159** und **160**) synthetisiert werden, die den gleichen Abstand der funktionellen Gruppen besitzen, wie die rigiden Adamantangerüste (**39** und **63/65**).

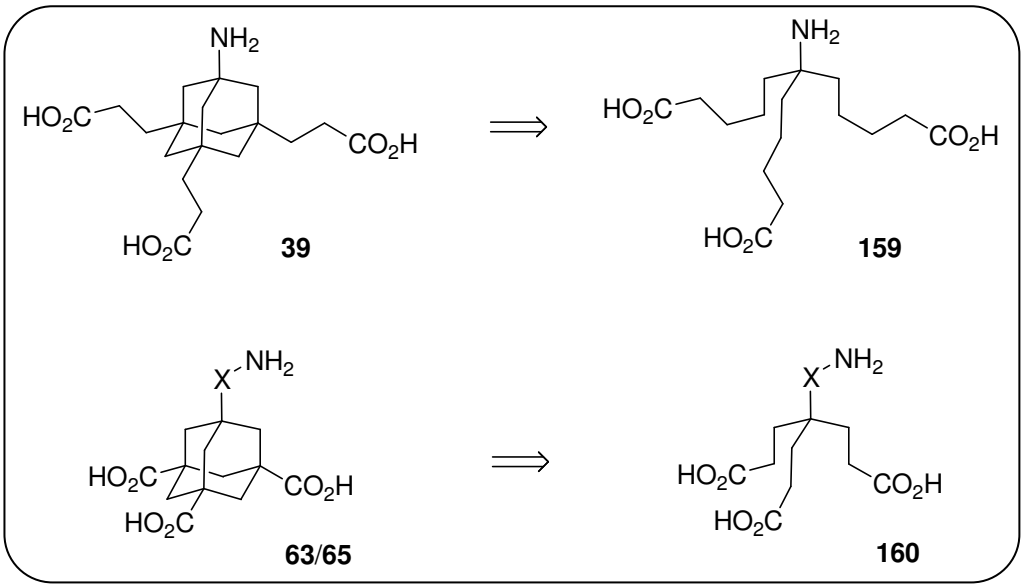


Abb. 105: flexible Grundgerüste

Weitere Anwendungsgebiete für unsere multivalenten Grundgerüste bieten zum Beispiel die Erkennung von bakteriellen Oberflächenflächen (trivalentes Vancomycin) oder die Materialwissenschaften (Bindung an Metalloberflächen).

7. Experimenteller Teil

Alle Reaktionen wurden, sofern erforderlich, mit Stickstoff als Schutzgas unter Verwendung der Schlenktechnik in absoluten Lösungsmitteln durchgeführt. Die getrockneten Lösungsmittel wurden nach Standardmethoden gewonnen.

7.1 Chromatographie

Die säulenchromatographische Reinigung der Produkte erfolgte entweder isokratisch oder mit einem Gradienten. Dabei wurde der Anteil des polaren Lösungsmittels nach einem Säulenvolumen jeweils verdoppelt. Als Trennmittel wurde Kieselgel mit einer Korngröße von 60-200 µm verwendet.

Die durchgeführten Reaktionen wurden mittels Dünnschichtchromatographie (DC) auf Kieselgelplatten der Firma Merck überprüft. Zum Anfärben wurden folgende Reagenzien verwendet:

Cersulfat:	5 g Ammoniummolybdat, 0.1 g Cersulfat, 90 ml Wasser, 10 ml konz. Schwefelsäure
Ninhydrin:	0.2 % Ninhydrin (2,2-Dihydroxy-1,3-indandion) in Ethanol

7.2 Analytik

Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Schmelzpunktapparat der Firma apotec bestimmt.

NMR-Spektroskopie

Die NMR-Spektren wurden mit AMX 400 und DRX 500-NMR-Spektrometern der Firma Bruker bei Raumtemperatur mit TMS als internen Standard aufgenommen. Zur vollständigen Charakterisierung der Produkte wurden folgende Spektren aufgenommen: ^{1}H, ^{13}C, H-H-COSY, HMBC und HMQC.

Die NMR-Nummerierung der folgenden Produkte stimmt in manchen Fällen nicht mit der IUPAC-Nomenklatur überein.

IR-Spektroskopie

Die IR-Spektren wurden mit IF S25 der Firma Bruker Optics aufgenommen. Es wurde entweder ein KBr-Pressling oder einen Film der jeweiligen Substanz gemessen. Im Folgenden werden die charakteristischen Signale zwischen 1000-4000 cm^{-1} wiedergeben (w = schwach, m = mittel, s = stark).

Elementaranalyse

Die CHN-Analysen wurden mit dem CHN-Analysator Carlo Erba 1106 bestimmt.

Massenspektrometrie

Die Massenspektren (HRMS, LRMS) wurden mit folgenden Geräten gemessen:

FAB: VG/70-250 F – Gerät in einer *p*-nitrobenzylalkohol-Matrix

ESI: MAT 95 Trap XL (Thermo Finnigan) – Gerät

EI: Sektorfeld-MS Finnigan MAT95 / HP 5890 Ser II

Maldi-TOF: Bruker Biflex-III-Gerät; positiv Modus

7.3 Synthesen bereits bekannter Substanzen

Folgende Substanzen wurden nach in der Literatur beschriebenen Verfahren dargestellt: 1,3,5-Tribromadamantan **17**,[77] 1,3,5,7-Tetrabromadamantane **18**,[52] 1,3,5,7-Tetraphenyl-adamantane **23**,[72, 83] 1,3,5-Triphenyladamantane **22**,[72] 1,3-Diphenyladamantan **21**,[72] *N*-Boc-Ethylendiamin,[109] N_{α}-Boc-N_{ε}-Cbz-Lysin-OH,[110] Boc-Aminohexansäure,[111] Fmoc-Aminohexansäure,[112] 2-[2-(2-Hydroxy-ethoxy)-ethyl]-isoindole-1,3-dion **118**.[97]

7.4 Allgemeine Arbeitsvorschriften

Ritterreaktion mit Acetonitril (**AAV 1**)

Zu einer Lösung aus 8.5 mmol des Adamantanderivates, 1.70 ml Acetonitril (32.3 mmol) und 1.23 ml Wasser (68.1 mmol) wurden bei 0 °C 20 ml Brom (über konz. H_2SO_4 getrocknet) hinzugetropft. Die resultierende Reaktionslösung wurde für 16 h unter Rückfluss erhitzt und anschließend auf ein Eis/HCl/Natriumsulfit-Gemisch gegossen. Überschüssiges Brom wurde mit Natriumsulfit zerstört und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter Natriumsulfit-Lösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Das Rohprodukt wurde bei Bedarf umkristallisiert.

Hydrolyse der Ritterprodukte (**AAV 2**)

6.0 mmol des Ritterproduktes wurden in 80 ml Wasser und 8.5 ml konz. HCl suspensiert und für 20 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung zweimal mit Ethylacetat gewaschen und das Wasser unter vermindertem Druck destillativ entfernt. Das Rohprodukt wurde bei Bedarf umkristallisiert.

Veresterung mit TMS-Diazomethan der Amino-Adamantancarbonsäuren (**AAV3**)

Zu einer Lösung von 6.4 mmol der Carbonsäure in 50 ml Toluol/Methanol (1:3) wurden tropfenweise 2 Äq. pro Carbonsäure einer 2.0 M (Trimethylsilyl)diazomethan-Lösung in Diethylether bei 0 °C hinzugefügt. Die resultierende Lösung wurde für 16 h bei RT gerührt und anschließend mit 0.9 ml Essigsäure gequencht. Das Reaktionsgemisch wurde eingeengt, der Rückstand in 100 ml 1N NaOH gelöst und dreimal mit je 100 ml DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Das Rohprodukt wurde bei Bedarf säulenchromatographisch gereinigt.

Esterhydrolyse mit LiOH (**AAV4**)

0.48 mmol des Methylesters wurden in 10 ml THF gelöst und mit je 2 Äq. pro Methylester LiOH · H_2O, gelöst in 10 ml Wasser, versetzt. Nach 20 h Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der erhaltene Rückstand in 1 N NaOH aufgenommen. Die wässrige Phase wurde zweimal mit je 20 ml DCM gewaschen, anschließend mit 2N HCl bis pH 1 angesäuert und dreimal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert. Trocknen über Na_2SO_4, und Abdestillieren des Lösungsmittels ergaben das Rohprodukt, das bei Bedarf umkristallisiert wurde.

Peptidkupplung mit HBTU (**AAV5**)

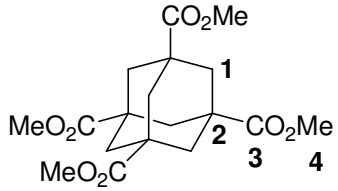
Zu einer Lösung von 1.00 mmol *N*-Boc-Aminocaproylsäure und 1.00 mmol des Amino-Adamantans in 20 ml abs. THF wurden 0.35 ml DIPEA (2.00 mmol) bei RT hinzugefügt. Die resultierende Lösung wurde 10 min bei RT gerührt und anschließend 391 mg HBTU (1.03 mmol) hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde 20 h bei RT und weitere 90 min bei 60 °C gerührt. Anschließend wurden 50 ml H_2O und 50 ml Ethylacetat zur Reaktionslösung gegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 30 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit 1 N HCl, zweimal mit $NaHCO_3$-Lösung und einmal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wurde das Lösungsmittel abdestilliert und das gewonnene Peptid ohne Reinigung weiter eingesetzt.

Darstellung der NHS-Ester (**AAV6**)

Zu einer Lösung von 0.23 mmol der Säure und je 1 Äq. *N*-Hydroxysuccinimide pro Carbonsäure in 10 ml abs. Dioxan wurden je 1 Äq. EDC Hydrochlorid pro Carbonsäure bei RT gegeben. Die Reaktionslösung wurde 12 h bei RT gerührt und anschließend das Lösungsmittel abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen, dreimal mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert.

7.5 Darstellung der Kernfragmente

1,3,5,7-Tetracarboxylmethyladamantan 29 (aus Tetraphenyladamantan 23):

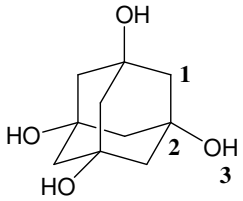


Es wurden 1.00 g (2.26 mmol) 1,3,5,7-Tetraphenyladamantan in 70 ml Acetonitril/CCl_4/H_2O (2:2:3) suspensiert und mit 28.14 g (124.2 mmol) HIO_5 und 60 mg (0.23 mmol) $RuCl_3 \cdot 3\ H_2O$ versetzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch für 7 d bei RT kräftig gerührt. Währenddessen wurden zweimal je 30 mg weiteres $RuCl_3 \cdot 3\ H_2O$ hinzugegeben. Daraufhin wurde das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in Acetonitril erhitzt, heiß filtriert und mit heißem Acetonitril nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde erneut abdestilliert und ein Gemisch aus Produkt und anorganischen Salzen isoliert, das als Rohprodukt weiter umgesetzt wurde.

Für die Veresterung wurden 40 ml abs. MeOH auf 0 °C gekühlt und mit 5 ml Thionylchlorid versetzt. In dieser Lösung wurde das Rohprodukt suspensiert und daraufhin 24 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wurde anschließend dreimal mit Natriumhydrogensulfit-Lösung und dreimal mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatograpisch (Laufmittel: PE/EE 4:1) gereinigt. Es wurden 292 mg (0.79 mmol; 35%) farblose Kristalle erhalten.

Smp.: 248 °C, **R_f:** 0.45 (PE/EE 4:1); **^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ [ppm] = 3.69 (s, 12 H, 4-H), 1.99 (s, 12H, 1-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ [ppm] = 175.7 (C3), 52.3 (C4), 42.0 (C2), 38.7 (C1); **IR (KBr-Pressling):** ν [cm^{-1}] = 3006 (w), 2955 (m), 2915 (w), 1730 (s), 1722 (s), 1453 (m), 1430 (m), 1307 (m), 1255 (s), 1205 (s), 1123 (m), 1043 (m); **HRMS (EI):** berechnet für $C_{18}H_{24}O_8$ = 368.1471, gefunden = 368.1470; **CHN-Analyse:** gefunden (berechnet) [%]: C = 56.91 (58.69), H = 6.42 (6.57).

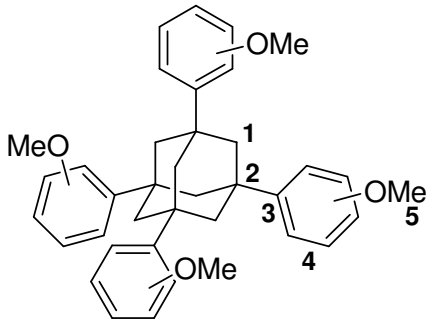
1,3,5,7-Tetrahydroxyadamantan 30:



Es wurden 18.43 g 1,3,5,7-Tetrabromadamantan (40.8 mmol) und 28.34 g Ag_2SO_4 (90.9 mmol) in 50 ml konz. Schwefelsäure suspensiert und für 5 h auf 80 °C erhitzt. Das enstandene AgBr wurde abfiltriert, mit Wasser gespült, die erhaltene Lösung mit NaOH auf pH 7 eingestellt und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde über Kieselgel filtriert (Laufmittel: DCM/MeOH 40-100%). Es konnten 5.99 g des 1,3,5,7-Tetrahydroxy-adamantan **30** (30.0 mmol; 73%) als farbloser Feststoff gewonnen werden.

Smp.: 320 °C; **^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$):** δ [ppm] = 4.44 (s, 4H, 3-H), 1.38 (s, 12H, 1-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d$_6$):** δ [ppm] = 68.9 (C2), 51.6 (C1); **IR (KBr-Pressling):** ν [cm^{-1}] = 3348 (b), 2943 (s), 2924 (s), 2859 (s), 1697 (m), 1657 (m), 1458 (m), 1336 (s), 1238 (m), 1204 (m), 1054 (s), 972 (s); **HRMS (EI):** berechnet für $C_{10}H_{16}O_4$ = 200.1049, gefunden = 200.1068.

1,3,5,7-Tetramethoxyphenyladamantan 31:

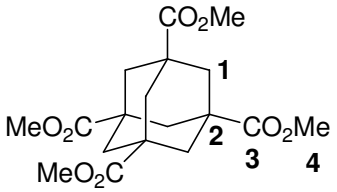


Ein Gemisch aus 4.51 g 1,3,5,7-Tetrahydroxyadamantan **30** (22.5 mmol), 2.14 g *p*-Toluol-sulfonsäure-Monohydrat (11.3 mmol) und 100 ml Anisol wurde für 40 h mit einem Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung eingeengt, der Rückstand in DCM aufgenommen, mit $NaHCO_3$-Lösung, 2N HCl und Wasser gewaschen, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Das erhaltene Rohprodukt wurde über Kieselgel filtriert (Laufmittel: DCM). Es wurden 8.55 g eines braunen Schaumes erhalten (15.2 mmol, 68%). Hierbei handelt es sich um ein

Isomerengemisch des Produktes **31**, wobei die Methoxy-Gruppe in *para*- oder *ortho*-Stellung stehen kann.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.08-7.27 (m, 8H, 4-H), 6.80-6.87 (m, 7H, 4-H), 3.65, 3.72, 3.73 (s, 12H, 5-H), 2.01-2.48 (m, 12H, 1-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ [ppm] = 159.3, 158.2, 158.1 (C3), 142.9, 137.7, 129.9, 127.7, 127.5, 127.0, 126.9, 126.7, 126.6, 126.5, 121.1, 121.0 (C4), 55.7, 55.2 (C5), 48.8, 48.5, 48.2 (C2), 45.7, 45.5, 45.2, 42.5, 40.3, 39.0, 38.9 (C1).

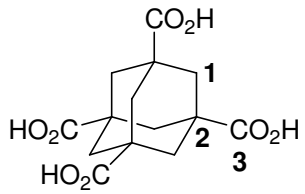
1,3,5,7-Tetracarboxymethyladamantan 29 (aus Tetramethoxyphenyladamantan 31):



Es wurden 4.49 g (8.0 mmol) 1,3,5,7-Tetramethoxyphenyladamantan in 350 ml Acetonitril/CCl_4/H_2O (2:2:3) gelöst und mit 102.2 g (448 mmol) H_5IO_6 versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt und mit 419 mg $RuCl_3 \cdot 3\ H_2O$ versetzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 3 h im Eisbad und weitere 12 h bei RT gerührt. Daraufhin wurden die Phasen getrennt und das Lösungsmittel abdestilliert. Aus der organischen Phase wurde nicht umgesetztes Edukt reisoliert und aus der wässrigen Phase wurde ein Gemisch aus Produkt und anorganischen Salzen isoliert. Dieses Gemisch wurde in 50 ml Acetonitril unter Rückfluss erhitzt und anschließend heiß filtriert. Dieser Vorgang wurde zweimal wiederholt, das Lösungsmittel abdestilliert und die erhaltene Carbonsäure als Rohprodukt weiter eingesetzt.

Für die Veresterung wurden 50 ml abs. MeOH auf 0 °C gekühlt und mit 5 ml dest. Thionylchlorid versetzt. Das Rohprodukt wurde in 10 ml abs. MeOH gelöst und anschließend bei 0 °C zum MeOH/Thionylchlorid-Gemisch gegeben. Daraufhin die Reaktionslösung 24 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wurde anschließend dreimal mit Natriumhydrogensulfit-Lösung und dreimal mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatograpisch (Laufmittel: PE/EE 4:1) gereinigt. Es konnten 1.24 g (3.4 mmol; 42%) farblose Kristalle des Produktes **29** isoliert werden.

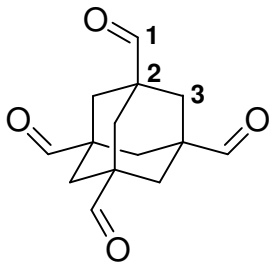
1,3,5,7-Tetracarboxyadamantan 4:



Eine Lösung aus 400 mg (1.1 mmol) **29** und 20 ml THF wurde mit 270 mg LiOH Monohydrat (6.5 mmol), gelöst in 20 ml Wasser, versetzt und 20 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung zweimal mit Ethylacetat gewaschen, mit 2 M HCl angesäuert und das ausgefallene Produkt abfiltriert. Es konnten 310 mg (1.0 mmol; 90%) der Tetracarbonsäure **4** gewonnen werden.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ [ppm] = 12.46 (s, 4H, 3-H), 1.79 (s, 12H, 1-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d$_6$):** δ [ppm] = 176.9 (C3), 41.0 (C2), 38.6 (C1); **IR (KBr-Pressling):** ν [cm^{-1}] = 3096 (s), 2645 (w), 1710 (s), 1450 (w), 1396 (m), 1354 (w), 1311 (w), 1266 (s), 1244 (s), 1193 (s), 1023 (w).

1,3,5,7-Tetraformyladamantan 32:



32 mg (0.087 mmol) Tetracarboxylmethyladamantan **29** wurden in 10 mL abs. THF gelöst. Dazu wurde eine Suspension von 15 mg (0.40 mmol) $LiAlH_4$ in 5 mL abs. THF bei 0 °C getropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurden 2 mL Wasser dazugegeben und die Lösung wurde heiß filtriert. Das Filtrat wurde eingeengt und der erhaltene Alkohol wurde als Rohprodukt weiter eingesetzt.

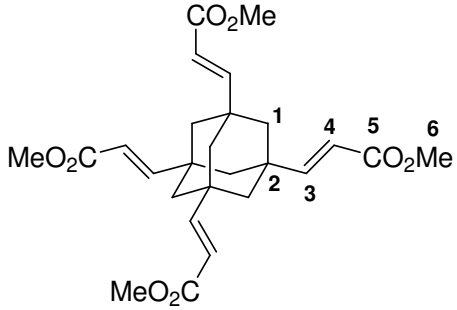
Alkohol:

^{1}H-NMR (400 MHz, D$_2$O): δ [ppm] = 3.30 (s, 8H, 1-H), 1.16 (s, 12H, 3-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, D$_2$O):** δ [ppm] = 71.6 (C1), 39.4 (C3), 35.4 (C2); **HRMS (ESI):** berechnet für $C_{14}H_{24}NaO^+$ (M+Na) = 279.1567, gefunden = 279.1576.

65 µL (0.74 mmol) Oxalylchlorid wurden in 7 mL abs. CH_2Cl_2 gelöst. Bei –80 °C wurde eine Mischung aus 0.5 mL abs. DMSO und 2 mL abs. CH_2Cl_2 dazugegeben und 15 min gerührt. Anschließend wurde der Tetraalkohol, gelöst in 1 mL abs. DMSO und 2 mL abs. DCM, dazugegeben und 1 h gerührt. Es folgte die Zugabe von 2 mL Triethylamin und das Reaktionsgemisch wurde dann auf RT erwärmt. Es wurden 10 mL Wasser dazugegeben, die Phasen getrennt, und die organische Phase wurde mit 8 mL 1 N HCl (3×), 10 mL Wasser, 10 mL $NaHCO_3$-Lösung (10 %) und 10 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wurde DCM unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 19 mg (0.077 mmol, 88 % bezogen auf *Tetramethylester*) eines braunen Öls isoliert.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 9.50 (s, 4H, H-1), 1.78 (s, 12H, H-3); **^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ [ppm] = 201.9 (C1), 44.0 (C3), 33.9 (C2).

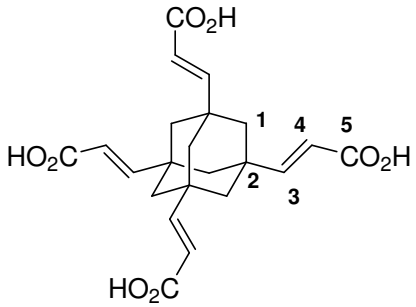
Adamantan-1,3,5,7-tetraacrylsäuremethylester 33:



18 mg (0.073 mmol) des Aldehyds **32** wurden in 6 mL abs. THF gelöst. Nach der Zugabe von 247 mg (0.74 mmol) des Wittig-Reagenz (Ph_3P=$CHCO_2Me$) rührte das Reaktionsgemisch 40 h bei RT. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: PE/EE 6:4). Es wurden 33 mg (0,070 mmol, 96 %) des *Wittigproduktes* **33** isoliert.

R_f = 0.36 (PE/EE 6:4); **^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ [ppm] = 6.84 (d, 4H, ^3J = 16.0 Hz, 3-H), 5.76 (d, 4H, ^3J = 16.0 Hz, 4-H), 3.75 (s, 12H, 6-H), 1.50 (s, 12H, 1-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ [ppm] = 167.2 (C5), 148.9 (C3), 121.4 (C4), 62.0 (C2), 51.5 (C6), 31.0 (C1).

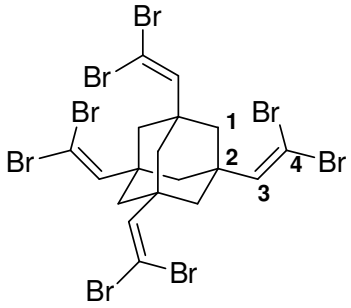
Adamantan-1,3,5,7-tetraacrylsäure 5:



Es wurden 46 mg Adamantan-1,3,5,7-tetraacrylsäuremethylester **33** (0.097 mmol) in 4 ml Dioxan gelöst und mit 25 mg LiOH · H_2O, gelöst in 4 ml H_2O, versetzt. Die Reaktionslösung wurde 24 h bei RT gerührt, anschließend mit 2N HCl angesäuert und das ausgefallene Produkt abfiltriert. Hierbei wurden 40 mg (0.096 mmol; 99%) der Säure **5** als farbloser Feststoff erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O): δ [ppm] = 6.41 (d, 4H, ^3J = 16.0 Hz, 4-H), 5.61 (d, 4H, ^3J = 16.0 Hz, 3-H), 1.33 (s, 12H, 1-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, D_2O):** δ [ppm] = 176.3 (C5), 152.7 (C4), 122.5 (C3), 43.2 (C2), 36.4 (C1).

1,3,5,7-Tetrakis-(2,2-dibromovinyl)adamantan 34:



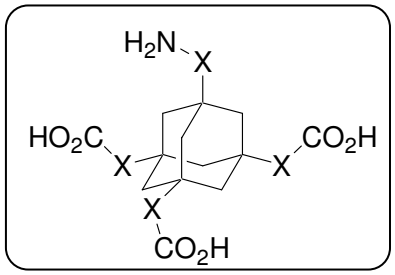
Es wurden 40 mg (0.11 mmol) 1,3,5,7-Tetracarboxymethyladamantan **29** in 3 ml abs. DCM gelöst und bei - 80 °C mit 0.44 ml DIBALH (1M Lsg. in DCM) versetzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung 1 h bei - 80 °C gerührt, mit 1.6 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung und 3.2 ml 4 %ige HCl versetzt und eine weitere Stunde bei RT gerührt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und dreimal mit je 10 ml DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Es konnten 35 mg Rohprodukt isoliert werden, die ohne weitere Reinigung umgesetzt wurden.

730 mg (2.2 mmol) Tetrabromkohlenstoff, 577 mg (2.2 mmol) Triphenylphosphin und 144 mg (2.2 mmol) Zinkpulver wurden in 6 ml abs. DCM gelöst und 40 h bei RT gerührt. Daraufhin wurde die Reaktionslösung bei 0 °C mit 35 mg (Rohprodukt) 1,3,5,7-Tetraformyladamantan, gelöst in 2ml abs. DCM, versetzt und 24 h bei RT gerührt. Nach Einengen der Reaktionslösung wurde das Produkt säulenchromatograpisch gereinigt (Laufmittel: Hexan/EE 95:5). Es wurden 9.6 mg (0.11 mmol; 10%) des gewünschten Produktes isoliert.

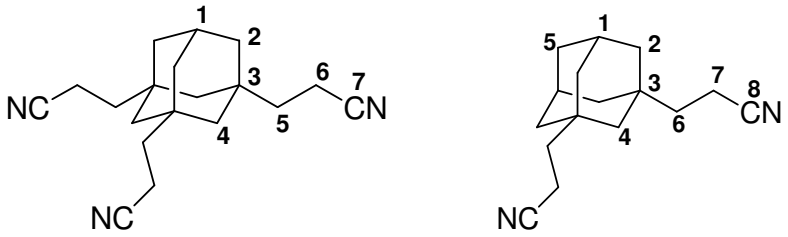
R_f: 0.55 (Hexan/EE 95:5); **^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ [ppm] = 4.96 (dd, 4H, ^4J = 17.3 Hz, ^4J = 10.4 Hz, H-3), 2.87 (dd, 4H, ^2J = 8.2 Hz, ^4J = 7.8 Hz, H-1a), 2.87 (dd, 4H, ^2J = 8.2 Hz, ^4J = 7.8 Hz, H-1b); **^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ [ppm] = 119.6 (C3), 114.5 (C4), 65.1 (C2), 30.2 (C1).

7.6 Darstellung der Kopffragmente:

Carboxyadamantane:



1,3,5-Tris-(2-cyanoethyl)-adamantan 41:



Eine Lösung aus 1,3,5-Tribromoadamantan (30.00 g, 80.5 mmol), Acrylnitril (42.4 ml, 644 mmol), Tributylstanan (86.6 ml, 322 mmol) und AIBN (2.6 g, 16 mmol) in 200 ml Toluol wurde in einem 2L-Rundkolben für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Die resultierende Reaktionslösung wurde anschließend mit 0.5 M wässrige Ammoniaklösung und Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Ethylacetat extrahiert, die kombinierten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel filtriert. Nebenprodukte wurden mit PE/EE (95:5) eluiert, das dimere Produkt **42** (6.10 g, 25.2 mmol; 31%) mit PE/EE (9:1) und das trimere Produkt **41** (15.91 g, 58.8 mmol; 67%) mit PE/EE (1:1).

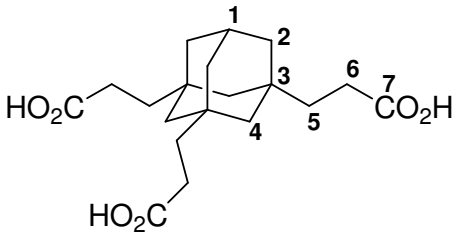
Trimer **41**:

Smp.: 110 °C; **^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ [ppm] = 2.29 (t, 6H, ^3J = 7.9 Hz, 6-H), 2.21 (sep, 1H, ^3J = 3.1 Hz, 1-H), 1.56 (t, 6H, ^3J = 7.9 Hz, 5-H), 1.39 (d, 6H, ^3J = 3.0 Hz, 2-H), 1.23 (d, 3H, ^2J = 11.9 Hz, 4a-H), 1.13 (d, 3H, ^2J = 11.9 Hz, 4b-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ [ppm] = 120.4 (C7), 45.5 (C4), 42.0 (C2), 40.1 (C5), 33.7 (C3), 28.7 (C1), 11.3 (C6); **IR (KBr-Pressling):** ν [cm^{-1}] = 2916 (s), 2850 (m), 2245 (m), 1632 (w), 1453 (m), 1426 (w), 1367 (m), 1280 (w), 1142 (w); **HRMS (FAB):** berechnet ($C_{19}H_{25}N_3$) = 295.2048, gefunden = 295.2087; **CHN-Analyse:** gefunden (berechnet) [%]: C = 75.03 (77.25), H = 8.36 (8.53), N = 13.83 (14.22).

Dimer **42**:

Smp.: 51 °C; **^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ [ppm] = 2.27 (t, 4H, ^3J = 8.1 Hz, 7-H), 2.09 (sep, 2H, ^3J = 2.8 Hz, 1-H), 1.59 (br s, 2H, 4-H), 1.35-1.53 (m, 12H, 6-H, 2-H), 1.18 (br s, 2H, 5-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ [ppm] = 120.7 (C8), 46.2 (C5), 40.9 (C2), 39.1 (C6), 36.0 (C4), 33.0 (C3), 28.6 (C1), 11.2 (C7); **IR (Film):** ν [cm^{-1}] = 2906 (s), 2846 (s), 2242 (m), 1450 (m), 1419 (m), 1361 (w), 1342 (w), 1324 (w), 1261 (w), 1152 (w), 1107 (w), 1031 (w); **HRMS (FAB):** berechnet ($C_{16}H_{22}N_2$) (M-H) = 241.1705, gefunden = 241.1721.

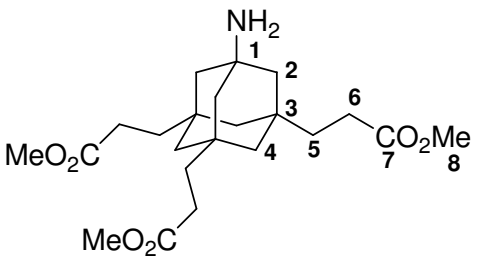
1,3,5-Tris-(2-carboxyethyl)-adamantan 38:



Eine Lösung aus *Nitril* **41** (7.0 g, 24 mmol), 40 ml konz. HCl und 5 ml Wasser wurde für 20 h unter Rückfluss erhitzt. Die resultierende Reaktionslösung wurde auf Eiswasser gegossen, das Produkt abfiltriert und mit Wasser gewaschen. 8.0 g (23 mmol; 95%) eines farblosen Feststoffes wurden isoliert.

Smp.: 258 °C; **^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ [ppm] = 1.93-1.97 (m, 6H, 6-H), 1.68-1.71 (m, 1H, 1-H), 1.18-1.22 (m, 6H, 5-H), 1.14 (d, 6H, ^3J = 2.1 Hz, 2-H), 0.98 (d, 3H, ^2J = 11.8 Hz, 4a-H) 0.90 (d, 3H, ^2J = 11.8 Hz, 4b-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6):** δ [ppm] = 185.4 (C7), 46.1 (C4), 40.9 (C2), 40.3 (C5), 33.4 (C3), 32.0 (C6), 29.5 (C1); **HRMS (ESI):** berechnet für $C_{19}H_{28}O_6$ (MH^+) = 353.1964, gefunden = 353.2006.

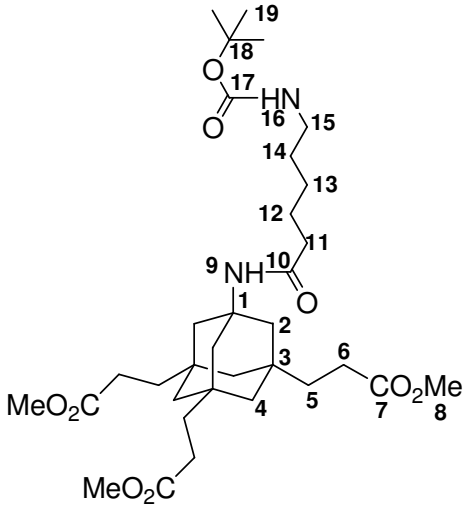
1-Amino-3,5,7-tris-[(2-carboxymethyl)-ethyl]-adamantan 43:



2.59 g des Amins **39** (6.41 mmol) wurden nach **AAV3** umgesetzt. Es wurden 1.95 g (4.76 mmol; 74%) eines gelben Öls **43** isoliert.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ [ppm] = 3.65 (s, 9H, 8-H), 2.25 (dd, 6H, ^3J = 8.3 Hz, ^2J = 10.3 Hz, 6-H), 1.52 (dd, 6H, ^3J = 8.3 Hz, ^2J = 10.3 Hz, 5-H), 1.19 (s, 6H, 2-H), 1.07 (d, 3H, ^2J = 11.9 Hz, 4a-H), 1.01 (d, 3H, ^2J = 11.9 Hz, 4b-H); **^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz):** δ [ppm] = 174.5 (C7), 53.8 (C8), 51.8 (C1), 45.2 (C4), 44.9 (C2), 37.5 (C5), 35.3 (C3), 28.2 (C6); **HRMS (FAB):** berechnet für $C_{22}H_{35}NO_6$ (MH^+) = 410.2543, gefunden = 410.2538.

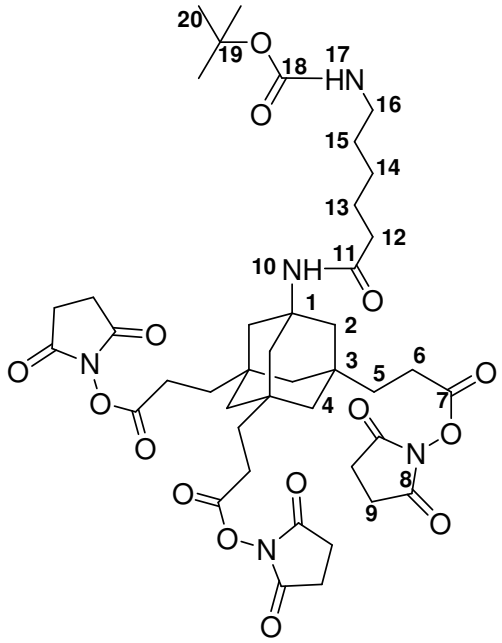
1-[(*N*-Boc)-Aminocaproyl]-amin-3,5,7-tris-[(2-carboxymethyl)-ethyl]-adamantan 44:



410 mg 1-Amino-3,5,7-tris-[(2-carboxymethyl)-ethyl]adamantan **43** (1.00 mmol) wurden nach **AAV5** umgesetzt. Es konnten 592 mg (0.95 mmol; 95%) eines gelben Öls des Peptids **44** isoliert werden.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ [ppm] = 5.20 (s, 1H, 9-H), 4.56 (br, 1H, 16-H), 3.63 (s, 9H, 8-H), 3.08 (dd, 2H, ^3J = 6.6 Hz, ^2J = 14.5 Hz, 15-H), 2.24 (t, 6H, ^3J = 8.2 Hz, 6-H), 2.04 (dd, 2H, ^3J = 7.0 Hz, ^2J = 14.5 Hz, 11-H), 1.45-1.64 (m, 16H, 2-H, 12-H, 14-H, 5-H), 1.41 (s, 9H, 19-H), 1.27-1.33 (m, 2H, 13-H), 1.13 (d, 3H, ^2J = 12.2 Hz, 4a-H), 1.01 (d, 3H, ^2J = 12.2 Hz, 4b-H); **^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz):** δ [ppm] = 174.5 (C7), 172.3 (C10), 156.1 (C17), 79.1 (C18), 53.7 (C1), 51.7 (C8), 45.2 (C4), 44.9 (C2), 40.4 (C3), 37.5 (C15), 34.9 (C11, C5), 29.9 (C12), 28.5 (C19), 28.2 (C6), 26.4 (C13), 25.3 (C14); **MS (FAB):** m/z [%] = 623.5 (MH^+)[15].

1-[(*N*-Boc)-Aminocaproyl]-amin-3,5,7-tris-{[2-(NHS)-carboxy]-ethyl}-adamantan 45:



300 mg (0.48 mmol) des Peptids **44** wurden nach **AAV4** umgesetzt und es wurden 258 mg Rohprodukt erhalten, das anschließend aus Acetonitril/Ethylacetat (1:2) umkristallisiert wurde. Es wurden 196 mg der Säure als farbloser Feststoff isoliert (0.34 mmol, 71 %).

Säure:

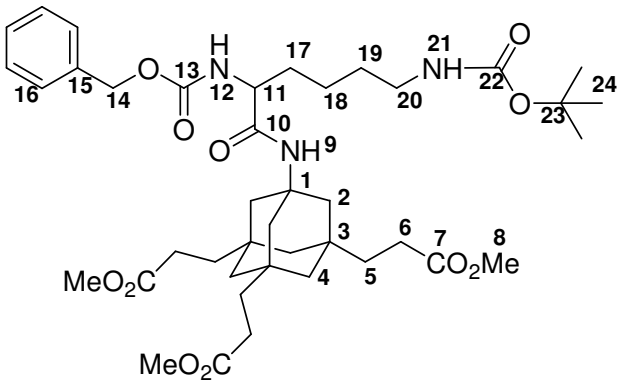
^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$, 400 MHz): δ [ppm] = 11.97 (br s, 3H, 7-H), 7.27 (s, 1H, 8-H), 6.74 (t, 1H, ^3J = 5.3 Hz, 15-H), 2.87 (dd, 2H, ^3J = 6.7 Hz, ^2J = 14.5 Hz, 14-H), 2.14 (t, 6H, ^3J = 8.1 Hz, 6-H), 1.97 (t, 2H, ^3J = 7.9 Hz, 10-H), 1.50 (s, 6H, 2-H), 1.30-1.43 (m, 21H, 11-H, 12-H, 13-H, 5-H, 18-H), 1.04 (d, 3H, ^2J = 12.2 Hz, 4a-H), 0.99 (d, 3H, ^2J = 12.2 Hz, 4bH); **^{13}C-NMR (DMSO-d$_6$, 100 MHz):** δ [ppm] = 175.0 (C7), 171.6 (C9), 162.1 (C16), 79.4 (C17), 52.5 (C1), 44.6 (C4), 44.4 (C2), 37.5 (C3), 36.1 (C14), 34.2 (C10, C5), 29.9 (C11), 28.3 (C18), 27.9 (C6), 25.2 (C13, C12); **MS (FAB):** m/z [%] = 581.5 (MH^+) [50].

190 mg der Säure (0.33 mmol) wurden nach **AAV6** umgesetzt. Es konnten 239 mg NHS-Ester **45** (0.27 mmol; 84%) als farbloser Feststoff isoliert werden, welcher ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

^{1}H-NMR (CDCl$_3$, 400 MHz): δ [ppm] = 5.62-5.69 (m, 1H, 10-H), 4.60 (d, 1H, ^3J = 16.3 Hz, 17-H), 3.09 (t, 2H, ^3J = 6.0 Hz, 16-H), 2.83 (s, 12H, 9-H), 2.56-2.61 (m, 6H, 6-H), 2.30 (dd, 2H, ^3J = 6.9 Hz, 12-H), 1.43-1.75 (m, 18 H, 2-H, 5-H, 13-H, 14-H, 15-H), 1.42 (s, 9H, 20-H), 1.30-1.36 (m, 3H, 4a-H), 1.11 (d, 3H, ^2J = 12.1 Hz, 4b-H); **^{13}C-NMR (CDCl$_3$, 100 MHz):** δ

[ppm] = 172.0 (C11), 169.5 (C7, C8), 154.5 (C18), 44.5 (C4), 44.2 (C2), 37.5 (C6), 36.9 (C3), 35.2 (C12), 34.9 (C1), 29.7 (C15), 28.6 (C20), 25.8 (C5), 25.6 (C13, C14), 25.4 (C9); **MS (MALDI):** m/z [%] = 772 [24] (M – 1X NHS), 676 [15] (M – 2X NHS), 579 [10] (M – 3X NHS).

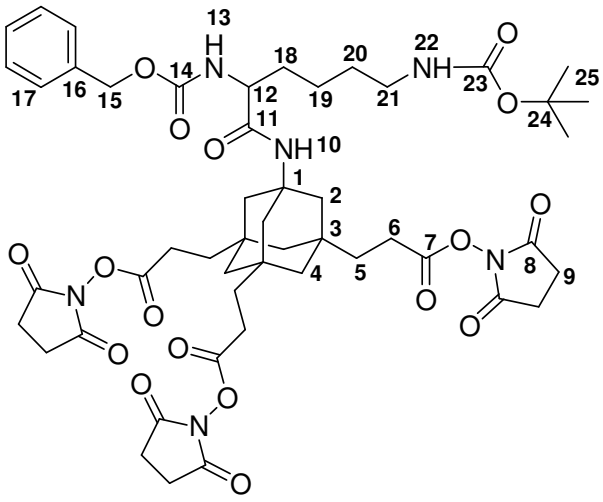
1-[(N_α-Cbz)-(N_ε-Boc)-Lysin]-amin-3,5,7-tris-[(2-carboxymethyl)-ethyl]-adamantan 46:



Zu einer Lösung aus 1.85 g (4.5 mmol) des Amins **43** und 1.84 g (4.8 mmol) Z-Lys-*N*-(Boc)-OH in 20 ml abs. DCM wurden bei 0 °C 692 mg (4.5 mmol) HOBt Hydrat und 866 mg (4.5 mmol) EDC Hydrochlorid hinzugefügt. Anschließend wurde die Reaktionslösung 20 h bei RT gerührt, daraufhin zweimal mit Wasser, zweimal mit $KHSO_4$-Lösung, zweimal mit $NaHCO_3$-Lösung und erneut mit Wasser gewaschen. Nach Trocknung über Na_2SO_4 und Abdestillieren des Lösungsmittels wurden 2.47 g eines orangen Öls erhalten. Das Rohprodukt wurde säulenchromatograpisch (Laufmittel: EE/MeOH 0-20 %) gereinigt. Es konnten 710 mg des Peptids **46** als gelbes Öl isoliert werden (0.92 mmol; 20%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ [ppm] = 7.26-7.30 (m, 5H, 16-H), 6.01 (d, 1H, ^3J = 17.8 Hz, 12-H), 5.54 (s, 1H, 9-H), 5.04 (dd, 2H, ^3J = 12.6 Hz, ^2J = 20.5 Hz, 14-H), 3.92-3.95 (m, 1H, 11-H), 3.61 (s, 9H, 8-H), 3.01-3.06 (m, 2H, 20-H), 2.20 (t, 6H, ^3J = 8.4 Hz, 6-H), 1.67-1.77 (m, 1H, 17a-H), 1.30-1.57 (m, 26H, 2-H, 5-H, 17b-H, 18-H, 19-H, 24-H), 1.08 (d, 3H, ^2J = 11.7 Hz, 4a-H), 0.99 (d, 3H, ^2J = 11.7 Hz, 4b-H); **^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz):** δ [ppm] = 174.4 (C7), 171.1 (C10), 156.3 (C13, C22), 136.4 (C15), 128.5 (16), 79.1 (C23), 67.0 (C14), 55.3 (C11), 53.7 (C1), 51.6 (C8), 45.0 (C4), 44.5 (C2), 39.8 (C3), 37.4 (C20), 34.8 (C5), 29.6 (C17), 28.4 (C24), 28.1 (C6), 22.5 (C18, C19); **HRMS (ESI):** berechnet für $C_{41}H_{61}NaO_{11}^+$ (M+Na) = 794.4198, gefunden = 794.4199.

1-[(*N*-Boc)-Lysin]-amin-3,5,7-tris-[2-(NHS)-carboxyethyl]-adamantan 47:



600 mg (0.78 mmol) des Peptids **46** wurden nach **AAV4** umgesetzt. Es wurden 471 mg der Carbonsäure (0.65 mmol; 83%) als farbloser Schaum isoliert.

Säure:

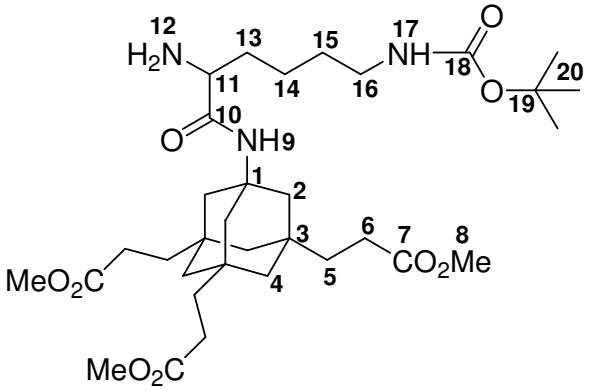
^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$, 400 MHz): δ [ppm] = 12.0 (s, 3H, 7-H), 7.30-7.39 (m, 5H, 15-H), 7.29 (s, 1H, 8-H), 7.15 (d, 1H, ^3J = 8.9 Hz, 11-H), 6.73 (br s, 1H, 20-H), 5.03 (d, 1H, ^2J = 12.5 Hz, 13a-H), 4.99 (d, 1H, ^2J = 12.5 Hz, 13b-H), 3.83-3.88 (m, 1H, 10-H), 2.85-2.88 (m, 2H, 19-H), 2.14 (t, 6H, ^3J = 8.1 Hz, 6-H), 1.49 (s, 6H, 2-H), 1.25-1.39 (m, 21H, 5-H, 23-H, 16-H, 17-H, 18-H), 1.04 (d, 3H, ^2J = 12.3 Hz, 4a-H), 1.00 (d, 3H, ^2J = 12.3 Hz, 4b-H); **^{13}C-NMR (DMSO-d$_6$, 100 MHz):** δ [ppm] = 206.5 (C7), 175.0 (C9), 155.8 (C12), 155.6 (C21), 135.2 (C14), 128.3 (C15), 127.9 (C15), 77.4 (C22), 66.4 (C13), 65.3 (C1), 55.0 (C10), 44.5 (C4), 44.3 (C2), 37.5 (C5), 34.3 (C3), 29.2 (C17), 28.3 (C23), 27.9 (C6), 24.1 (C18).

170 mg der Säure (0.23 mmol) wurden nach **AAV6** umgesetzt. Es konnten 225 mg *NHS-Ester* **47** (0.22 mmol; 95%) als farbloser Feststoff isoliert werden, welcher ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

^{1}H-NMR (CDCl$_3$, 400 MHz): δ [ppm] = 7.32-7.35 (m, 5H, 17-H), 6.14 (br s, 1H, 13-H), 5.59 (br s, 1H, 10-H), 5.13 (d, 1H, ^2J = 12.7 Hz, 15a-H), 5.65 (d, 1H, ^2J = 12.7 Hz, 15b-H), 4.66 (br s, 1H, 22-H), 4.05 (br s, 1H, 12-H), 3.09 (br s, 2H, 21-H), 2.80-2.86 (m, 12H, 9-H), 2.70 (br s, 6H, 6-H), 2.29-2.34 (m, 2H, 18-H), 1.09-1.73 (m, 31H, 5-H, 2-H, 19-H, 20-H, 25-H, 4-H); **^{13}C-NMR (CDCl$_3$, 100 MHz):** δ [ppm] = 183.7 (C7), 179.0 (C8), 172.6 (C11), 156.3 (C14, C23), 136.4 (C16), 128.7 (17), 128.4 (C17), 77.4 (C15), 67.2 (C12), 50.7 (C1), 45.2

(C4), 44.7 (C2), 39.8 (C3), 37.4 (C21), 34.8 (C5), 29.6 (C18), 28.6 (C9), 28.1 (C6), 25.7 (C25), 22.5 (C19, C20).

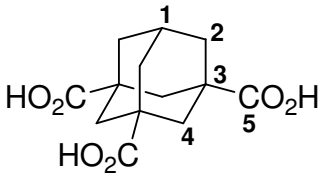
Darstellung von Darstellung von 1-[(N_εBoc)-Lysin]-amin-3,5,7-tris-[(2-carboxy-methyl)-ethyl]-adamantan 48:



Es wurden 305 mg (0.40 mmol) des geschützten Peptids **46** in 20 ml abs. MeOH gelöst und mit 50 mg Pd/C (10 %) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 16 h unter H_2-Atmosphäre gerührt, anschließend über Celite filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Es wurden 250 mg (0.39 mmol; 99%) eines farblosen Öls isoliert.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz): δ [ppm] = 7.62 (br s, 2H, 12-H), 5.10 (br s, 1H, 9-H), 4.04-4.19 (m, 1H, 11-H), 3.63 (s, 9H, 8-H), 3.09 (d, 2H, ^3J = 4.0 Hz, 16-H), 2.24 (t, 6H, ^3J = 8.0 Hz, 6-H), 1.92 (br s, 2H, 13-H), 1.67 (d, 3H, ^2J = 11.8 Hz, 2a-H), 1.62 (d, 3H, ^2J = 11.8 Hz, 2b-H), 1.40-1.52 (m, 19H, 14-H, 15-H, 5-H, 20-H), 1.14 (d, 3H, ^2J = 11.9 Hz, 4a-H), 1.01 (d, 3H, ^2J = 11.9 Hz, 4b-H); **^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 150 MHz):** δ [ppm] = 174.7 (C7), 168.5 (C10), 156.4 (C18), 79.2 (C19), 54.5 (C1), 53.8 (C11), 51.8 (C8), 45.0 (C4), 44.4 (C2), 40.1 (C3), 37.6 (C16), 35.3 (C5), 31.4 (C13), 29.5 (C15), 29.2 (C20), 29.0 (C14), 28.3 (C6); **HRMS (ESI):** berechnet für $C_{33}H_{55}NaO_9^+$ (M+Na) = 660.3831, gefunden = 660.3830.

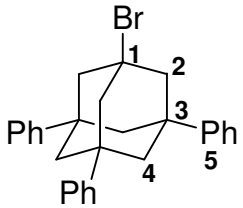
1,3,5-Tricarboxyadamantan 56:



Es wurden 1.00 g 1,3,5-Triphenyladamantan **22** (2.74 mmol) und 26.26 g H_5IO_6 (115.2 mmol) in 70 ml $CCl_4/CH_3CN/H_2O$ (2:2:3) gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit 140 mg $RuCl_3 \cdot 3H_2O$ (0.5 mmol) versetzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung 4 h bei 0 °C und weitere 10 h bei RT gerührt. Daraufhin wurde das Gemisch auf Eis/HCl gegossen, überschüssiges Oxidationsmittel mit Natriumsulfit-Lösung zerstört, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumsulfit-Lösung und NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Es konnten 0.71 g der Säure **56** (2.65 mmol; 96%) als farbloser Schaum isoliert werden.

Smp.: 380 °C; **^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$, 400 MHz):** δ [ppm] = 12.26 (s, 3H, 5-H), 2.15-2.18 (m, 1H, 1-H), 1.86 (d, 3H, ^2J = 12.3 Hz, 4a-H), 1.76 (d, 3H, ^2J = 12.3 Hz, 4b-H), 1.70 (d, 6H, ^3J = 2.0 Hz, 2-H); **^{13}C-NMR (DMSO-d$_6$, 100 MHz):** δ [ppm] = 172.3 (C5), 39.8 (C4), 35.6 (C3), 34.0 (C2), 28.1 (C1); **IR (KBr-Pressling):** ν [cm^{-1}] = 3496 (w), 2945 (m), 2641 (w), 1708 (s), 1628 (w), 1456 (w), 1412 (w), 1310 (w), 1227 (m), 1227 (m), 1142 (w), 1129 (w); **HRMS (ESI):** berechnet ($C_{13}H_{16}O_6$) = 268.0947, gefunden = 268.0948; **CHN-Analyse:** gefunden (berechnet) [%]: C = 54.79 (58.20), H = 6.20 (6.01).

1-Brom-3,5,7-triphenyladamantan 59:

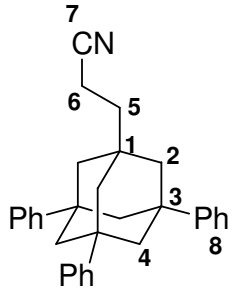


Zu einer Lösung aus 0.20 g 1,3,5-Triphenyladamantan **22** (0.55 mmol), 0.73 g Tetrabrommethan (2.2 mmol) und 20 mg Tetrabutylammoniumbromid (0.06 mmol) in 5 ml Flourbenzol wurden 3 ml frisch bereitete wässrige NaOH-Lösung (*w/v* 50%) getropft und die resultierende Reaktionslösung für 24 h auf 75 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in Wasser aufgenommen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die

resultierenden organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert, um das B*romid* **59** zu isolieren. Nach Umkristallisation aus Hexan/Ethylacetat (1:1) wurden 0.22 g (0.49 mmol; 74%) als farbloser Feststoff isoliert.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ [ppm] = 7.23-7.35 (m, 15H, 5-H), 2.62 (s, 6H, 2-H), 2.17 (d, 3H, ^2J = 13.4 Hz, 4a-H), 2.14 (d, 3H, ^2J = 13.4 Hz, 4b-H); **^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz):** δ [ppm] = 147.8 (C5), 128.7 (C5), 126.7 (C5), 125.0 (C5), 65.2 (C1), 52.8 (C2), 46.7 (C4), 42.3 (C3); **HRMS (EI):** berechnet für $C_{28}H_{27}Br$ = 442.1296, gefunden = 442.1297.

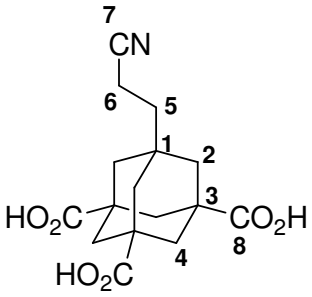
7-(2-Cyanoethyl)-1,3,5-triphenyladamantan 60:



Eine Lösung aus 0.50 g 1-Brom-3,5,7-triphenyladamantan **59** (1.13 mmol), 0.18 g Acrylnitril (3.39 mmol), 0.65 g Tributylstanan (2.26 mmol) und 19 mg AIBN (0.11 mmol) in 10 ml Toluol wurde für 6 h vorsichtig unter Rückfluss erhitzt. Ethylacetat und 1 M wässrige NH_3-Lösung wurden hinzugefügt und die resultierende organische Phase mit 1 M wässrige NH_3-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet über Na_2SO_4 und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wurde durch Filtration über Kieselgel gereinigt (Nebenprodukte wurden mit Hexan/EE 2:1 eluiert; Produkt mit EE). Es wurden 0.47 g **60** (1.13 mmol; quant.) als farbloser Feststoff isoliert.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ [ppm] = 7.21-7.44 (m, 15H, 8-H), 2.42 (t, 2H, ^3J = 8.1 Hz, 5-H), 2.12 (d, 3H, ^2J = 12.3 Hz, 4a-H), 2.07 (d, 3H, ^2J = 12.3 Hz, 4b-H), 1.80 (t, 2H, ^3J = 8.1 Hz, 6-H), 1.75 (s, 6H, 2H); **^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz):** δ [ppm] = 149.0 (C8), 128.6 (C8), 126.4 (C8), 125.1 (C8), 120.5 (C7), 47.5 (C4), 46.0 (C2), 39.1 (C5), 39.0 (C3), 35.3 (C1), 11.5 (C6); **HRMS (EI):** berechnet für $C_{31}H_{31}N$ = 417.2457, gefunden = 417.2452.

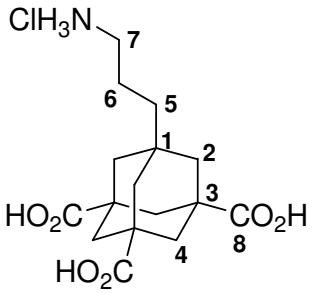
1,3,5-Tricarboxy-7-(2-cyanoethyl)-adamantan 61:



Eine Lösung aus 550 mg **60** (1.3 mmol), 12.6 g H_5IO_6 (55 mmol) in 50 ml CCl_4/MeCN/H_2O (3:2:3) wurde auf 0 °C gekühlt und 69 mg $RuCl_3 \cdot 3H_2O$ (0.3 mmol) hinzugegeben. Nach Rühren bei 0 °C für 2 h und weitere 40 h bei RT wurde die resultierende Lösung auf Eis/EE gegossen und das überschüssige Oxidationsmittel mit Na_2SO_3-Lösung zerstört (bis zur Grünfärbung). Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat gewaschen, mit 2 N HCl angesäuert (pH 1) und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die resultierenden organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert, um 360 mg **61** (1.1 mmol; 85%) als farbloser Feststoff zu erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ [ppm] = 12.3 (br s, 3H, 8-H), 2.46 (t, 2H, ^3J = 7.9 Hz, 6-H), 1.79 (d, 3H, ^2J = 13.7 Hz, 4a-H), 1.72 (d, 3H, ^2J = 13.7 Hz, 4b-H), 1.53 (t, 2H, ^3J = 7.9 Hz, 5-H), 1.48 (s, 6H, 2-H); **^{13}C-NMR (DMSO-d_6, 100 MHz):** δ [ppm] = 177.1 (C8), 121.4 (C7), 41.1 (C2), 40.7 (C4), 40.3 (C3), 36.8 (C5), 33.3 (C1), 10.3 (C6); **HRMS (EI):** berechnet für $C_{16}H_{19}NO_6$ = 321.1212, gefunden = 321.1208.

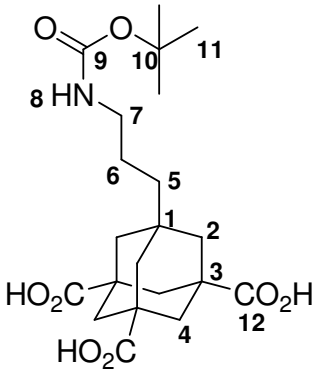
7-(3-Aminopropyl)-1,3,5-tricarboxyadamantan 62:



Eine Lösung aus 30 mg *Nitrile* **61** (0.093 mmol) und 4.2 mg PtO_2 (0.019 mmol) in 10 ml Eisessig/konz. HCl (10:1) wurde in einem Autoklaven (30 bar, RT) für 48 h hydriert. Die resultierende Lösung wurde filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen, zweimal mit Ethylacetat gewaschen und das Lösungsmittel erneut abdestilliert. Es wurden 33 mg **62** (0.091 mmol; 98%) als farbloser Feststoff isoliert.

^{1}H-NMR (D_2O, 600 MHz): δ [ppm] = 2.96 (t, 2H, ^3J = 7.4 Hz, 7-H), 1.94 (s, 6H, 4-H), 1.64-1.69 (m, 2H, 6-H), 1.61 (s, 6H, 2-H), 1.30-1.34 (m, 2H, 5-H); **^{13}C-NMR (D_2O, 150 MHz):** δ [ppm] = 180.8 (C8), 41.9 (C2), 40.9 (C7), 40.0 (C3), 38.5 (C5), 38.0 (C4), 33.0 (C1), 20.2 (C6); **HRMS (ESI):** berechnet für $C_{16}H_{24}NO_6^+$ (M-Cl) = 326.1598, gefunden = 326.1502.

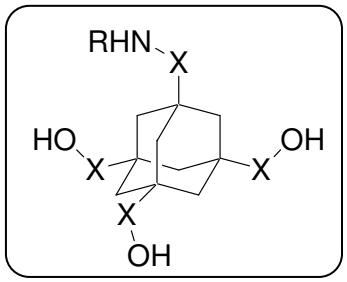
7-(*N*-Boc-3-Aminopropyl)-1,3,5-tricarboxyadamantan 63 :



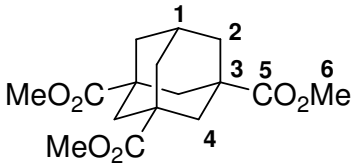
Eine Lösung aus 30 mg *Amin* **62** (0.083 mmol), 18 mg Na_2CO_3 (0.17 mmol) und 20 mg Boc_2O (0.091 mmol) in 8 ml Dioxan/Wasser (1:1) wurde 14 h bei RT gerührt. Dioxan wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert und die wässrige Phase mit Dichlormethan gewaschen. Die wässrige Phase wurde angesäuert mit 1 N HCl (pH 1), dreimal mit Ethylacetat extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Es wurden 20 mg **63** (0.047 mmol; 57%) als farbloses Öl isoliert.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 600 MHz): δ [ppm] = 12.30 (s, 3H, 12-H), 6.78 (t, 1H, ^3J = 5.4 Hz, 8-H), 2.84 (dd, 2H, ^3J = 5.4 Hz, ^2J = 12.8 Hz, 7-H), 1.77 (d, 3H, ^2J = 12.7 Hz, 4a-H), 1.72 (d, 3H, ^2J = 12.7 Hz, 4b-H), 1.43 (s, 6H, 2-H), 1.36 (s, 9H, 11-H), 1.27-1.33 (m, 2H, 6-H), 1.11-1.14 (m, 2H, 5-H); **^{13}C-NMR (DMSO-d_6, 150 MHz):** δ [ppm] = 177.3 (C12), 155.6 (C9), 77.3 (C10), 59.7 (C3), 41.7 (C7), 41.1 (C2), 40.5 (C5), 39.3 (C4), 33.0 (C1), 28.2 (C11), 14.1 (C6); **LRMS (ESI):** berechnet für (M-H+TFA) = 538.19, gefunden = 538.20.

Hydroxyadamantane:



1,3,5-Tricarboxymethyladamantan 73:



Variante A:

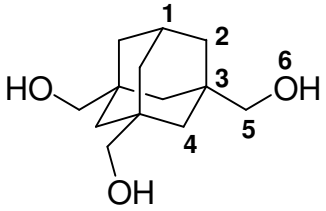
Es wurden 0.68 g 1,3,5-Tricarboxyadamantan **56** (2.5 mmol) nach **AAV3** umgesetzt. Es konnten 0.70 g Rohprodukt erhalten werden. Säulechromatographische Reinigung (Laufmittel: PE/EE 4:1) ergab 0.29 g des *Methylesters* **73** (0.9 mmol; 37%) als farbloses Öl.

Variante B:

2.31 g Tricarboxyadamantan **56** (8.6 mmol) wurden in 6 ml Thionylchlorid gelöst und für 4 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde anschließend abdestilliert und der Rückstand in 30 ml abs. MeOH aufgenommen und für 4 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde erneut abdestilliert und das Rohprodukt in 0.5 M NaOH aufgenommen und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Es konnten 1.65 g (5.3 mmol; 62%) des *Methylesters* **73** isoliert werden.

***R*$_f$:** 0.33 (PE/EE 4:1); **^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ [ppm] = 3.67 (s, 9H, 6-H), 2.29 (sep, 1H, ^3J = 3.0 Hz, 1-H), 2.03 (d, 3H, ^2J = 12.6 Hz, 4a-H), 1.98 (d, 3H, ^2J =12.6 Hz, 4b-H), 1.84 (d, 6H, ^3J = 3.0 Hz, 2-H); **^{13}C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$):** δ [ppm] = 176.6 (C5), 52.1 (C6), 41.5 (C3), 39.3 (C4), 37.2 (C2), 28.1 (C1); **IR (Film):** ν [cm^{-1}] = 2957 (s), 2916 (m), 2863 (w), 1729 (s), 1454 (m), 1434 (m), 1343 (w), 1282 (m), 1258 (s), 1218 (s), 1139 (s), 1109 (s), 1040 (s); 1014 (m); **HRMS (EI):** berechnet für $C_{16}H_{22}O_6$ = 310.1416, gefunden = 310.1419.

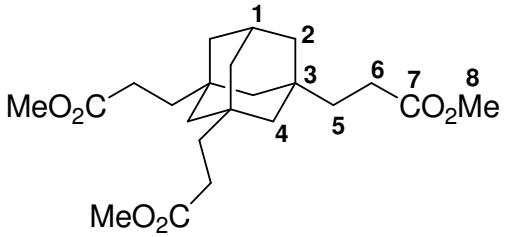
1,3,5-Trihydroxymethyladamantan 74:



Eine Lösung aus 1,3,5-Tricarboxymethyladamantan **73** (1.63 g, 5.3 mmol) in 50 ml abs. THF wurde auf 0 °C gekühlt und 0.70 g $LiAlH_4$ (18.4 mmol) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 2 h unter Rückfluss erhitzt und anschließend auf Eis/HCl gegossen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die kombinierten organischen Phasen mit 1N NaOH und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer destillativ entfernt. Es konnten 0.84 g (3.7 mmol; 71%) des *Alkohols* **74** als farbloses Öl isoliert werden.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ [ppm] = 4.30 (br s, 3H, 6-H), 3.01 (s, 6H, 5-H), 2.05 (sep, 1H, ^3J = 2.9 Hz, 1-H), 1.29 (d, 6H, ^3J = 2.9 Hz, 2-H), 1.13 (d, 3H, ^3J = 11.7 Hz, 4a-H), 1.04 (d, 3H, ^3J = 11.7 Hz, 4b-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d$_6$):** δ [ppm] = 71.6 (C5), 40.8 (C4), 38.6 (C2), 35.2 (C3), 28.1 (C1).

1,3,5-Tris-(2-(carboxymethyl)ethyl)-adamantan 68:

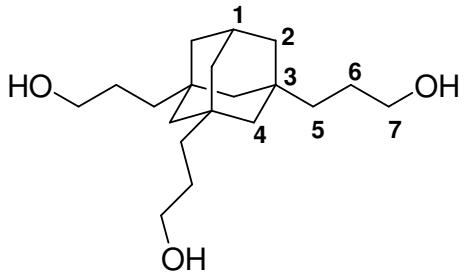


1.00 g (2.8 mmol) der *Säure* **38** wurden nach **AAV3** umgesetzt. Es konnten 0.70 g (1.8 mmol; 63%) des *Triester* **68** als farbloses Öl gewonnen werden.

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl$_3$): δ [ppm] = 3.65 (s, 9H, 8-H), 2.24 (t, 6H, ^3J = 8.3 Hz, 6-H), 2.09 (sep, 1H, ^3J = 2.9 Hz, 1-H), 1.46 (t, 6H, ^3J = 8.3 Hz, 5-H), 1.31 (d, 6H, ^3J = 2.9 Hz, 2-H), 1.13 (d, 3H, ^2J = 11.9 Hz, 4a-H), 1.04 (d, 3H, ^2J = 11.8 Hz, 4b-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, CDCl$_3$):** δ [ppm] = 175.0 (C7), 51.7 (C8), 46.2 (C4), 40.9 (C2), 38.4 (C5), 33.4 (C3), 29.2 (C1), 28.2 (C6); **IR (Film):** ν [cm^{-1}] = 2950 (m), 2911 (s), 2845 (m), 1739 (s),

1452 (m), 1436 (m), 1377 (w), 1310 (m), 1195 (m), 1167 (s), 1019 (w); **HRMS (EI):** berechnet für $C_{22}H_{34}O_6$ = 394.2355, gefunden = 394.2356.

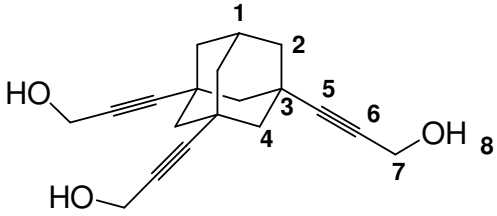
1,3,5-Tris-(3-hydroxypropyl)-adamantan 69:



Eine Lösung des *Triesters* **68** (0.67 g, 1.70 mmol) in 15 ml abs. THF wurde auf 0 °C gekühlt und mit $LiAlH_4$ (0.58 g, 15.3 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 4 h unter Rückfluss erhitzt und anschließend auf Eis/HCl gegossen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die kombinierten organischen Phasen mit 1N NaOH und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer destillativ entfernt. Es konnten 0.52 g (1.67 mmol; 99%) des *Alkohols* **69** als farbloses Öl isoliert werden.

^{1}H-NMR (400 MHz, MeOH-d$_4$): δ [ppm] = 3.35 (t, 6H, ^3J = 6.8 Hz, 7-H), 2.07 (sep, 1H, ^3J = 2.8 Hz, 1-H), 1.45-1.53 (m, 6H, 6-H), 1.38 (d, 6H, ^3J = 2.8 Hz, 2-H), 1.11-1.22 (m, 12H, 4-H, 5-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, MeOH-d$_4$):** δ [ppm] = 64.0 (C7), 48.3 (C4), 42.7 (C2), 41.2 (C5), 34.4 (C3), 31.1 (C1), 26.9 (C6); **IR (KBr-Pressling):** ν [cm^{-1}] = 3289 (b), 2892 (s), 2840 (s), 2437 (m), 1739 (w), 1718 (w), 1449 (s), 1383 (m), 1342 (m), 1261 (w), 1169 (w), 1055 (s), 1011 (s); **HRMS (ESI):** berechnet für $C_{19}H_{35}O_3^+$ (M+H) = 311.2581, gefunden = 311.2588.

1,3,5-Tris-(1-Propin-3-ol)-adamantan 71:

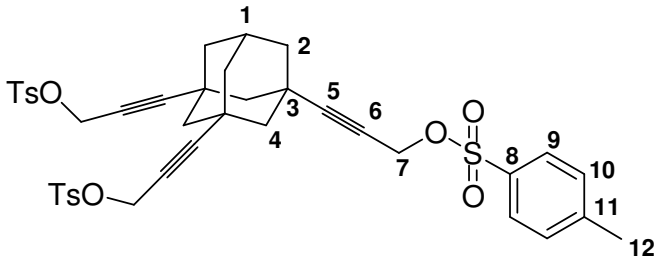


Eine Lösung aus 1,3,5-Triethinyladamantan **37** (1.00 g, 4.8 mmol) in 15 ml abs THF wurde auf 0 °C und 5.8 ml einer 2.5 M *n*-BuLi-Lösung (in Hexan) hinzugetropft. Anschließend

wurde 0.43 g Paraformaldehyd (14.4 mmol) portionsweise (über 30 min) bei 0 °C hinzugefügt. Die resultierende Lösung wurde für 4 h unter Rückfluss erhitzt, auf Eis gegossen und die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden mit gesättigter NH_4Cl-Lösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Es wurden 1.34 g (4.5 mmol; 94 %) des *Alkohols* **71** als farbloser Feststoff isoliert.

Smp.: 263 °C; **^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$):** δ [ppm] = 5.06 (t, 3H, ^3J = 5.8 Hz, 8-H), 4.02 (d, 6H, ^3J = 5.8 Hz, 7-H), 2.03 (br s, 1H, 1-H), 1.78 (br s, 6H, 4-H), 1.68 (br s, 6H, 2-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d$_6$):** δ [ppm] = 89.8 (C5), 80.1 (C6), 49.0 (C7), 46.3 (C4), 40.0 (C2), 29.6 (C3), 27.5 (C1); **IR (KBr-Pressling):** ν [cm^{-1}] = 3289 (b), 2928 (s), 2905 (s), 2859 (m), 2236 (w), 1451 (m), 1357 (m), 1229 (m), 1156 (w), 1128 (w), 1021 (s); **HRMS (ESI):** berechnet für $C_{19}H_{23}O_3^+$ (M+H) = 299.1642, gefunden = 299.1642.

1,3,5-Tris-(*O*-Tosyl-1-Propin-3-ol)-adamantan 80:

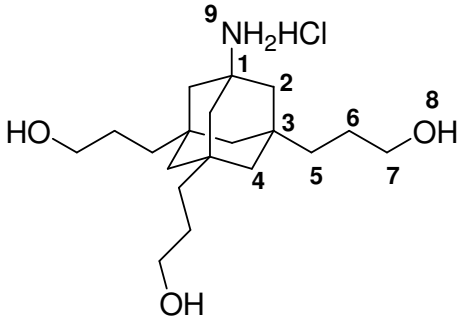


100 mg des *Alkohols* **71** (0.34 mmol) und 230 mg Tosylchlorid (1.2 mmol) wurden in 20 ml abs. THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. KOH-Pulver (282 mg, 5.03 mmol) wurde portionsweise hinzugegeben und die resultierende Reaktionslösung 6 h bei 0 °C und weitere 6 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eis gegossen und die wässrige Phase dreimal mit DCM extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer destillativ entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatograpisch gereinigt (PE/EE 7:3) und 140 mg **80** (0.18 mmol; 55%) als farbloser Schaum isoliert.

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl$_3$): δ [ppm] = 7.80 (d, 6H, ^3J = 8.3 Hz, 10-H), 7.35 (d, 6H, ^3J = 8.3 Hz, 9-H), 4.70 (s, 6H, 7-H), 2.45 (s, 9H, 12-H), 1.97 (sep, 1H, ^3J = 2.7 Hz, 1-H), 1.42-1.49 (m, 12H, 2-H, 4-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, CDCl$_3$):** δ [ppm] = 145.2 (C11), 133.6 (C8), 130.0 (C10), 128.3 (C9), 94.8 (C5), 72.5 (C6), 58.5 (C7), 45.2 (C4), 39.9 (C2), 29.8

(C1), 27.6 (C3), 21.8 (C12); **IR (KBr-Pressling):** ν [cm^{-1}] = 2934 (s), 2859 (m), 2244 (m), 1598 (m), 1495 (w), 1451 (m), 1368 (s), 1308 (w), 1292 (w), 1257 (w), 1230 (w), 1190 (s), 1176 (s), 1121 (m), 1096 (s).

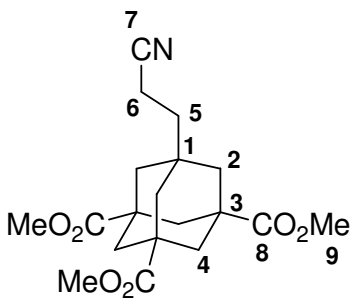
Darstellung von 1-Amino-3,5,7-tris-(3-hydroxypropyl)-adamantan 70:



Eine Lösung des *Triesters* **39** (0.53 g, 1.3 mmol) in 30 ml abs. THF wurde auf 0 °C gekühlt und mit 11.6 ml einer 1M DIBALH-Lösung (in Hexan) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 4 h unter Rückfluss erhitzt und anschließend mit 5 ml MeOH gequencht. Die entstandene Reaktionslösung wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer destillativ entfernt. Zur besseren Reinigung wurde das Amin ins Hydrochlorid überführt. Dazu wurde es in 1N HCl aufgenommen und erhitzt bis sich alles gelöst hat. Das Lösungsmittel wurde destillativ entfernt. Es konnten 375 mg (1.0 mmol; 80%) des *Alkohols* **70** als orangefarbener Schaum isoliert werden.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 4.16 (br s, 3H, 8-H), 3.34 (t, 6H, ^3J = 5.9 Hz, 7-H), 1.34-1.51 (m, 12H, 2-H, 6-H), 1.06-1.16 (m, 12H, 5-H, 4-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6):** δ [ppm] = 61.5 (C7), 53.1 (C1), 45.3 (C4), 41.4 (C2), 41.3 (C5), 35.0 (C3), 34.6 (C6).

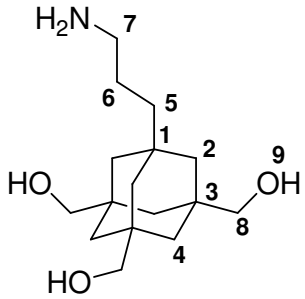
1,3,5-Tricarboxymethyl-7-(2-cyanoethyl)-adamantan 76:



49 mg *Säure* **61** (0.15 mmol) wurden nach **AAV3** umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 10-40%). Es wurden 48 mg des *Methylesters* **76** (0.13 mmol; 87%) als farbloses Öl isoliert.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 3.69 (s, 9H, 9-H), 2.34 (t, 2H, ^3J = 8.0 Hz, 6-H), 2.00 (d, 3H, ^2J = 12.0 Hz, 4a-H), 1.94 (d, 3H, ^2J = 12.0 Hz, 4b-H), 1.67 (t, 2H, ^3J = 8.0 Hz, 5-H), 1.60 (s, 6H, 2-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ [ppm] = 175.9 (C8), 119.9 (C7), 52.3 (C9), 42.1 (C3), 41.3 (C2), 38.9 (C4), 38.2 (C5), 33.8 (C1), 11.3 (C6); **HRMS (EI):** berechnet für $C_{19}H_{25}NO_6$ = 363.1682, gefunden = 363.1683.

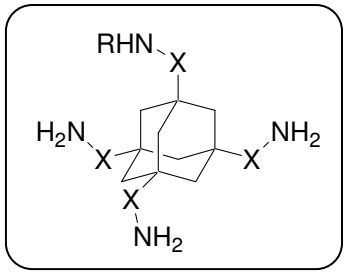
1,3,5-Tris-(2-hydroxymethyl)-7-(3-aminopropyl)-adamantan 77:



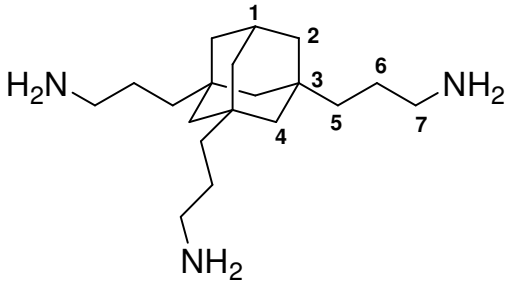
Zu einer Lösung aus 40 mg *Methylester* **76** (0.11 mmol) in 15 ml abs. THF wurden tropfenweise 1.32 ml einer 1M DIBALH-Lösung (in Hexan) gegeben. Die resultierende Lösung wurde 4 h unter Rückfluss erhitzt und anschließend mit 2 ml MeOH versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer destillativ entfernt, um 30 mg des *Alkohols* **77** (0.11 mmol; 96%) zu erhalten.

^{1}H-NMR (600 MHz, MeOH-d_4): δ [ppm] = 3.35 (br s, 2H, 7-H), 3.22 (d, 6H, ^3J = 5.3 Hz, 8-H), 2.16 (br s, 2H, 6-H), 1.16-1.29 (m, 14H, 5-H, 4-H, 2-H); **^{13}C-NMR (150 MHz, MeOH-d_4):** δ [ppm] = 73.3 (C8), 49.8 (C7), 44.6 (C4), 41.4 (C2), 37.4 (C3), 30.7 (C5, C6).

Aminoadamantane:



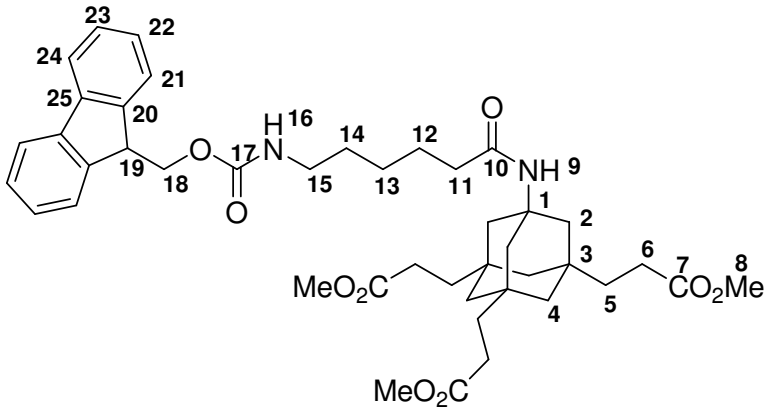
1,3,5-Tri-(3-aminopropyl)-adamantan 85:



3.34 g 1,3,5-Tris-(2-cyanoethyl)-adamantan (11.3 mmol) **41** wurden in 400 ml abs. THF gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden 226 ml einer 1 M DIBALH-Lösung (in Hexan) bei 0 °C hinzugetropft. Nach einer Reaktionszeit von 22 h bei 80 °C wurden 90 ml Methanol hinzugetropft. Der resultierende Feststoff wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es konnten 3.16 g (10.3 mmol; 91%) des *Amins* **85** als farbloses Öl isoliert werden.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ [ppm] = 2.35 (t, 6H, ^{3}J = 7.0 Hz, 7-H), 1.91 (br s, 1H, 1-H), 1.13-1.23 (m, 12H, 2-H, 6-H), 0.92-1.02 (m, 12H, 4-H, 5-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d$_6$):** δ [ppm] = 46.8 (C4), 42.9 (C7), 41.4 (C2), 41.0 (C5), 33.0 (C3), 29.0 (C1), 26.8 (C6); **IR (Film):** ν [cm^{-1}] = 3354 (b), 3283 (b), 2923 (s), 2844 (s), 2349 (w), 2188 (w), 1579 (m), 1451 (m), 1386 (w), 1317 (m), 1180 (w), 1142 (w), 1058 (w); **HRMS (ESI):** berechnet für $C_{19}H_{38}N_3$ (MH^+) = 308.3057, gefunden = 308.3060.

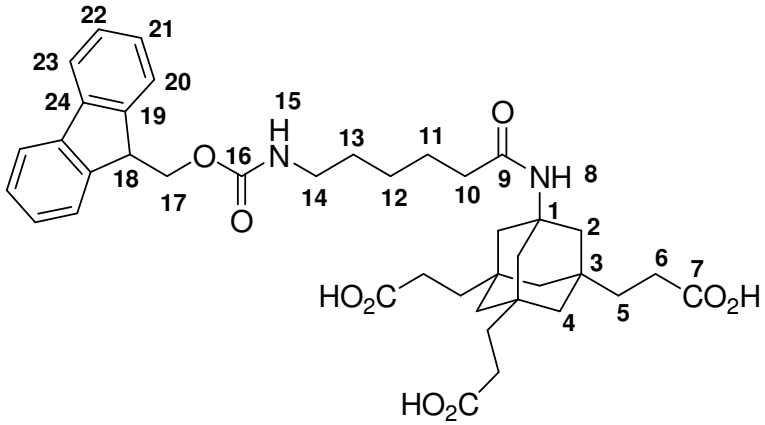
1-[(*N*-Boc)-Aminocaproyl]-amin-3,5,7-tris-[(2-carboxymethyl)-ethyl]-adamantan 86:



Die Umsetzung von 196 mg (0.48 mmol) des *Amins* **39** nach **AAV5** mit Fmoc-geschützter Aminocapronsäure ergaben 278 mg Rohprodukt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittel PE/EE 50-100%; EE/MeOH 10%) wurden 176 mg (0.24 mmol; 50%) des Peptids **86** als gelbes Öl isoliert.

R_f: 0.21 (PE/EE 3:7); **^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ [ppm] = 7.76 (d, 2H, ^3J = 7.4 Hz, 24-H), 7.59 (d, 2H, ^3J = 7.4 Hz, 21-H), 7.40 (t, 2H, ^3J = 7.4 Hz, 23-H), 7.31 (td, 2H, ^3J = 7.4 Hz, ^4J = 1.0 Hz, 22-H), 5.13 (br s, 1H, 9-H), 4.79-4.85 (m, 1H, 16-H), 4.40 (dd, 2H, ^2J = 6.7 Hz, ^3J = 3.8 Hz, 18-H), 4.21 (t, 1H, ^3J = 6.7 Hz, 19-H), 3.67, 3.66, 3.65 (s, 9H, 8-H), 3.17-3.22 (m, 2H, 15-H), 2.23-2.28 (m, 6H, 6-H), 2.07 (t, 2H, ^3J = 7.6 Hz, 11-H), 1.50-1.60 (m, 16H, 2-H, 12-H, 14-H, 5-H), 1.09-1.17 (m, 5H, 13-H, 4a-H), 1.04 (d, 3H, ^2J = 12.3 Hz, 4b-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ [ppm] = 174.6 (C7), 172.3 (C10), 156.6 (C17), 144.1 (C20), 141.5 (C25), 127.8 (C21), 127.2 (C24), 125.2 (C22), 120.1 (C23), 66.7 (C18), 53.8 (C8), 51.8 (C19), 47.4 (C1), 45.2 (C2), 44.9 (C4), 40.9 (C15), 38.8 (C11), 37.6 (C5), 35.0 (C3), 29.8 (C14), 28.2 (C6), 26.4 (C13), 25.2 (C12); **HRMS (ESI):** berechnet für $C_{43}H_{56}N_2NaO_9^+$ (M+Na) = 767.3878, gefunden = 767.3885.

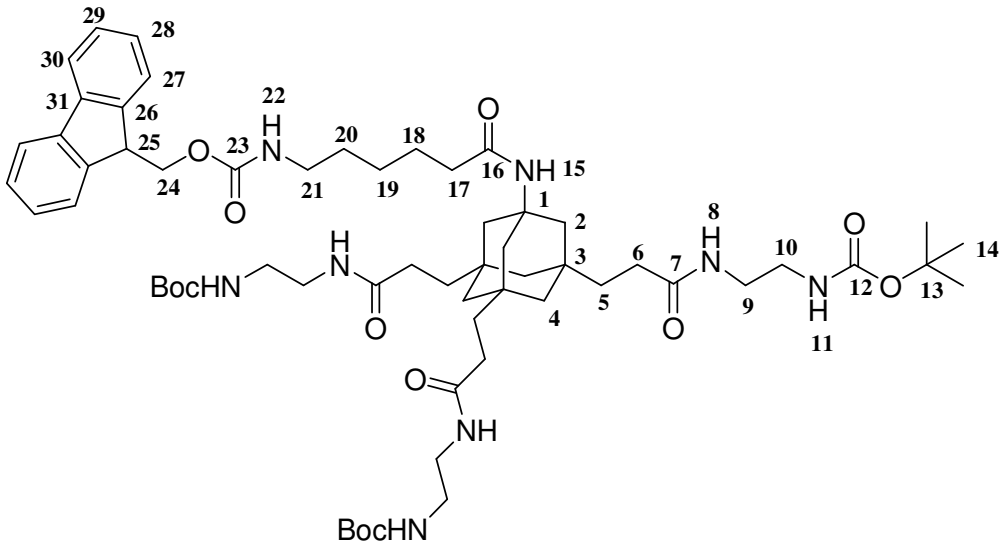
1-[(*N*-Boc)-Aminocaproyl]-amin-3,5,7-tris-(2-carboxyethyl)-adamantan 87:



Eine Lösung aus 130 mg des *Peptids* **86** (0.18 mmol), 10 ml 6%-ige Na_2CO_3-Lösung und 10 ml THF wurde 4 d bei RT gerührt. Anschließend wurde das THF im Vakuum abdestilliert und die wässrige Phase mit DCM gewaschen, mit 1N HCl angesäuert (pH = 1) und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer destillativ entfernt. Es wurden 99 mg (0.14 mmol; 81%) eines gelben Schaums isoliert.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12.10 (br s, 3H, 7-H), 7.88 (d, 2H, ^3J = 7.4 Hz, 23-H), 7.67 (d, 2H, ^3J = 7.4 Hz, 20-H), 7.41 (t, 2H, ^3J = 7.4 Hz, 22-H), 7.32 (t, 2H, ^3J = 7.4 Hz, 21-H), 4.35 (br s, 1H, 15-H), 4.28 (d, 2H, ^3J = 6.8 Hz, 17-H), 4.20 (t, 1H, ^3J = 6.8 Hz, 18-H), 2.93-2.97 (m, 2H, 14-H), 2.13 (t, 6H, ^3J = 8.1 Hz, 6-H), 1.97 (t, 2H, ^3J = 7.7 Hz, 10-H), 1.50 (s, 6H, 2-H), 1.36-1.45 (m, 10H, 11-H, 13-H, 5-H), 1.16-1.23 (m, 2H, 12-H), 1.03 (d, 3H, ^2J = 11.6 Hz, 4a-H), 0.99 (d, 3H, ^2J = 11.6 Hz, 4b-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6):** δ [ppm] = 175.6 (C7), 171.6 (C9), 168.7 (C16), 148.4 (C19), 143.9 (C24), 129.5 (C20), 123.9 (C23), 121.2 (C21), 119.7 (C22), 67.7 (C17), 52.7 (C18), 52.6 (C1), 45.0 (C4), 44.3 (C2), 40.0 (C14), 39.8 (C6), 37.8 (C10), 34.2 (C3), 28.6 (C5), 27.4 (C11), 25.5 (C13), 25.2 (C12).

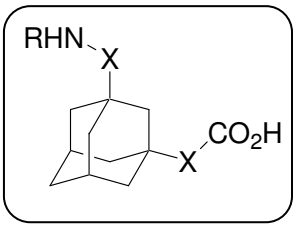
Darstellung des Tetraamins 88:



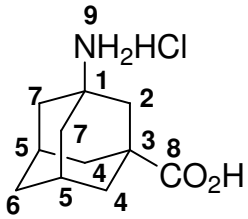
Zu einer Lösung aus 82 mg *N*-Boc-Ethylendiamin (0.51 mmol), 89 µL DIPEA (0.51 mmol) und 120 mg *Adamantancarbonsäure* **87** (0.17 mmol) in 15 ml abs. THF wurden 194 mg HBTU (0.51 mmol) gegeben und die resultierende Reaktionslösung 20 h bei RT und 90 min bei 60 °C gerührt. Anschließend wurden 50 ml H_2O und 50 ml Ethylacetat zur Reaktionslösung gegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 30 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit 1 N HCl, zweimal mit $NaHCO_3$-Lösung und einmal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wurde das Lösungsmittel abdestilliert und 185 mg des Peptids **88** (0.16 mmol; 96%) isoliert.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.78 (d, 2H, ^3J = 7.4 Hz, 30-H), 7.57 (d, 2H, ^3J = 7.4 Hz, 27-H), 7.37 (t, 2H, ^3J = 7.4 Hz, 29-H), 7.29 (t, 2H, ^3J = 7.4 Hz, 28-H), 6.73 (br s, 3H, 11-H), 5.44 (br s, 3H, 8-H), 5.24 (s, 1H, 22-H), 5.05 (br s, 1H, 15-H), 4.32-4.39 (m, 2H, 24-H), 4.19 (t, 1H, ^3J = 6.8 Hz, 25-H), 3.16-3.33 (m, 14H, 9-H, 10-H, 21-H), 2.38-2.41 (m, 2H, 17-H), 2.07-2.09 (m, 6H, 6-H), 0.98-1.61 (m, 51-H, 5-H, 18-H, 19-H, 20-H, 14-H, 2-H, 4-H); **^{13}C-NMR:** das ^{13}C-Spektrum konnte aufgrund der Komplexität nicht ausgewertet werden.

7.7 Monovalente Grundgerüste:



1-Amino-3-carboxyadamantan Hydrochlorid 89:



5.0 g (28 mmol) 1-Carboxyadamantan wurden nach **AAV1** umgesetzt. Es wurden 6.50 g (27.4 mmol; 98%) eines grauen Feststoffes erhalten.

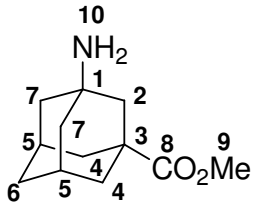
Ritterprodukt:

Smp.: 245-250 °C; **^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$):** δ [ppm] = 7.42 (s, 1H, 9-H), 6.11 (s, 1H, 8-H), 2.06-2.07 (m, 2H, 5-H), 1.98 (s, 2H, 2-H), 1.85 (m, 4H, 7-H), 1.74 (s, 3H, CH_3CO), 1.68 (d, 4H, ^3J = 2.0 Hz, 4-H), 1.52 (m, 2H, 6-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d$_6$):** δ [ppm] = 177.8 (C8), 168.9 ($COCH_3$), 50.9 (C1), 42.2 (C3), 41.5 (C2), 40.2 (C7), 37.7 (C4), 35.1 (C6), 28.6 (C5), 23.8 (CH_3CO).

Es wurden 6.58 g (27.7 mmol) 1-Acetyl-1-amino-3-carboxyadamantan nach **AAV2** umgesetzt. Es konnten 5.24 g (22.6 mmol; 82%) eines hellgelben Feststoffes isoliert werden.

Smp.: 151 °C; **^{1}H-NMR (400 MHz, D$_2$O):** δ [ppm] = 2.28-2.30 (m, 2H, 5-H), 1.99 (s, 2H, 2-H), 1.77-1.91 (m, 8H, 4-H, 7-H), 1.70 (dt, 1H, ^3J = 1.7 Hz, ^2J = 12,8 Hz, 6a-H), 1.64 (dt, 1H, ^3J = 1.7 Hz, ^2J = 12,8 Hz, 6b-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, D$_2$O):** δ [ppm] = 180.6 (C8), 52.2 (C1), 42.2 (C3), 40.1 (C2), 38.8 (C4), 36.5 (C7), 33.5 (C6), 28.3 (C5).

1-Amino-3-carboxymethyladamantan 90:



Variante A:

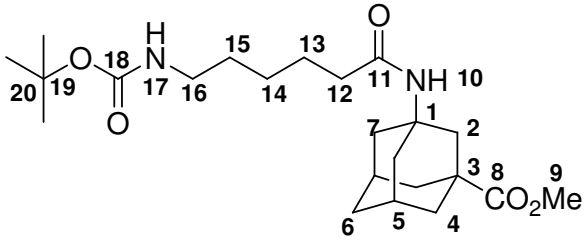
5.24 g 1-Amino-3-carboxyadamantan Hydrochlorid **89** (22.6 mmol) wurden nach **AAV3** umgesetzt. Es wurden 0.53 g (2.5 mmol; 11%) des *Methylesters* **90** als farbloses Öl isoliert.

Variante B:

Es wurde 3.0 g 1-Amino-3-carboxyadamantan Hydrochlorid **89** (13 mmol) in 20 ml abs. MeOH gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit 3.3 ml Thionylchlorid (45 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 1 h bei 0 °C und weitere 40 bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in 1 N NaOH aufgenommen und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es konnten 1.16 g (5.5 mol; 43%) des gewünschten *Methylesters* isoliert werden.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ [ppm] = 3.65 (s, 3H, 9-H), 2.16-2.18 (m, 2H, 5-H), 1.80 (br d, 2H, ^2J = 12.9 Hz, 7a-H), 1.75 (br d, 2H, ^2J = 12.9 Hz, 7b-H), 1.70 (s, 2H, 2-H), 1.51-1.62 (m, 6H, 4-H, 6-H), 1.24 (br s, 2H, 10-H) ; **^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz):** δ [ppm] = 177.5 (C8), 51.8 (C9), 47.7 (C1), 47.6 (C2), 45.2 (C4), 43.1 (C3), 38.0 (C7), 35.3 (C6), 29.5 (C5); **HRMS (EI):** berechnet für $C_{12}H_{19}O_2$ = 209.1416, gefunden = 209.1426.

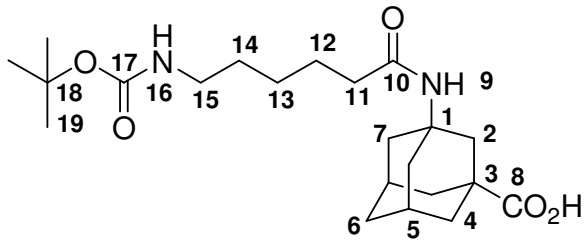
1-[(*N*-Boc)-Aminocaproyl]-amin-3-[(2-carboxymethyl)-ethyl]-adamantan 91:



Es wurden 1.16 g des *Methylesters* **90** (5.54 mmol) nach **AAV5** umgesetzt. Es wurden 2.31 g (5.47 mmol; 99%) des gewünschten Peptides als farbloses Öl erhalten.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ [ppm] = 5.23 (s, 1H, 10-H), 4.58 (br s, 1H, 17-H), 3.63 (s, 3H, 9-H), 3.08 (dd, 2H, ^{3}J = 6.4 Hz, ^{2}J = 12.9 Hz, 16-H), 2.17-2.18 (m, 2H, 5-H), 2.12 (s, 2H, 2-H), 2.07 (t, 2H, ^{3}J = 7.4 Hz, 12-H), 1.91-1.99 (m, 4H, 7-H), 1.78-1.85 (m, 4H, 4-H), 1.55-1.67 (m, 4H, 6-H, 13-H), 1.44-1.50 (m, 2H, 15-H), 1.42 (s, 9H, 20-H), 1.28-1.34 (m, 2H, 14-H); **^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz):** δ [ppm] = 177.1 (C8), 172.4 (C11), 156.1 (C18), 60.5 (C19), 52.0 (C1), 51.8 (C9), 42.7 (C3), 42.6 (C2), 40.8 (C7), 40.4 (C16), 38.0 (C4), 37.5 (C12), 35.4 (C6), 29.9 (C15), 29.2 (C5), 28.5 (C20), 26.4 (C14), 25.4 (C13); **HRMS (EI):** berechnet für $C_{23}H_{38}N_2O_5$ = 422.2781, gefunden = 422.2743.

1-[(*N*-Boc)-Aminocaproyl]-amin-3-(2-carboxyethyl)-adamantan 92:

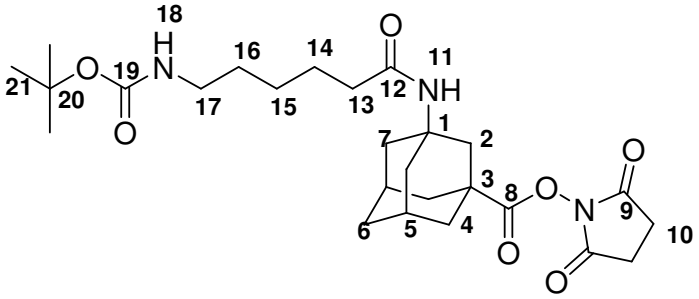


Es wurden 2.40 g (5.7 mmol) **91** nach **AAV4** umgesetzt. Es konnten 2.03 g (5.0 mmol; 87%) der gewünschten *Säure* **92** als farbloser Feststoff isoliert werden.

Smp.: 142 °C; **^{1}H-NMR (DMSO, 400 MHz):** δ [ppm] = 12.05 (s, 1H, 8-H), 7.31 (s, 1H, 9-H), 6.75 (t, 1H, ^{3}J = 5.5 Hz 16-H), 2.87 (dd, 2H, ^{3}J = 6.8 Hz, ^{2}J = 13.0 Hz, 15-H), 2.08 (br s, 2H, 5-H), 1.96-1.99 (m, 4H, 2-H, 11-H), 1.87 (br d, 2H, ^{2}J = 12.3 Hz, 7a-H), 1.83 (br d, 2H, ^{2}J = 12.3 Hz, 7b-H), 1.69 (d, 4H, ^{3}J = 1.8 Hz, 4-H), 1.55 (br s, 2H, 6-H), 1.40-1.46 (m, 2H, 12-H), 1.30-1.36 (m, 11H, 19-H, 14-H), 1.15-1.21 (m, 2H, 13-H); **^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz):** δ [ppm] = 177.8 (C8), 171.7 (C10), 155.6 (C17), 77.3 (C18), 50.7 (C1), 42.2 (C2),

41.5 (C7), 39.8 (C15), 39.3 (C3), 37.7 (C4), 36.1 (C11), 35.1 (C6), 29.3 (C14), 28.5 (C5), 28.3 (C19), 25.9 (C13), 25.2 (C12); **HRMS (EI):** berechnet für $C_{22}H_{36}N_2O_5$ = 408.2624; gefunden = 408.2600.

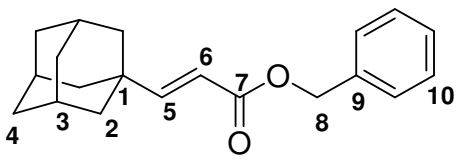
1-[(*N*-Boc)-Aminocaproyl]-amin-3-{[2-(NHS)-carboxy]-ethyl}-adamantan 93:



Es wurden 200 mg der *Säure* **92** (0.49 mmol) nach **AAV6** umgesetzt. Es konnten 245 mg des *NHS-Esters* **93** (0.48 mmol; 99%) als farbloser Schaum gewonnen werden.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ [ppm] = 5.19 (s, 1H, 11-H), 4.56 (br s, 1H, 18-H), 1.23-1.25 (m, 2H, 17-H), 1.13 (s, 4H, 10-H), 2.30 (s, 2H, 2-H), 2.24-2.28 (m, 2H, 5-H), 2.09 (t, 2H, ^3J = 7.3 Hz, 13-H), 1.96-2.05 (m, 8H, 7-H, 4-H), 1.67-1.72 (m, 2H, 6-H), 1.57-1.64 (m, 2H, 14-H), 1.42-1.52 (m, 11H, 16-H, 21-H), 1.30-1.37 (m, 2H, 15-H); **^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz):** δ [ppm] = 172.4 (C8), 171.3 (C12), 169.3 (C9), 51.7 (C1), 42.4 (C17), 42.0 (C4), 40.5 (C11), 37.7 (C6), 35.1 (C3), 29.9 (C16), 29.0 (C5), 28.6 (C21), 26.4 (C15), 25.7 (C10), 25.4 (C14); **MS (ESI)**: (M+Na) = 528.2.

1-(Acrylsäurebenzylester)-adamantan 95: [113]

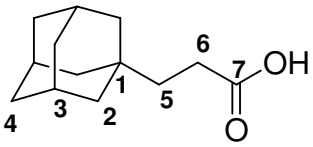


Es wurden 2.45 g (14.7 mmol) 1-(Hydroxymethyl)-adamantan **94** und 0.02 g (0.15 mmol) 2,2,5,5-Tetramethylpiperdinmethanol (TEMPO) in 8 mL DCM gelöst und 0.15 g (1.3 mmol) KBr in 2 m L Wasser, dazugegeben. Unter Kühlung bei –5 °C wurden 21 mL (13.9 mmol) einer 0.67 M Natriumhypochlorit-Lösung dazugegeben. Der Reaktionsansatz wurde 1h bei RT gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 25 mL 10 %-iger Salzsäure, 0.5 g

Kaliumiodid enthaltend, mit. 25 mL einer 10 %-igen Natriumthiosulfat-Lösung und 20 mL Wasser gewaschen. Nach Trocknung über Na_2SO_4, Filtration, Einengen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde ein farbloser Feststoff erhalten. Es wurden 2.22 g 1-Formyl-adamantan erhalten, das ohne weitere Aufreinigung als Rohprodukt weiter umgesetzt wurde.
2.22 g (13.5 mmol) 1-Formyladamantan wurden in 80 mL 1,4-Dioxan gelöst und 11.1 g (27 mmol) Triphenylphosphonium-Ylid ($Ph_3P{=}CHCO_2Bn$) dazugegeben und 62 h bei RT gerührt. Nach Einengen des Lösungsmittels wurde durch die Zugabe von Diethylether Triphenylphosphinoxid ausgefällt und abfiltriert. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch (Laufmittel: EE/PE 95:5). Es wurden 2.47 g (13.5 mmol; 62%) eines schwach orangenen Öls erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.30-7.33 (m, 5H, 10-H), 6.86 (d, 1H, ^3J = 15.7 Hz, 5-H), 5.69 (d, 1H, ^3J = 15.7 Hz, 6-H), 5.17 (s, 2H, 8-H), 2.01 (br s, 3H, 3-H), 1.63-1.76 (m, 6H, 4-H), 1.62 (d, 6H, ^3J = 2.5 Hz, 2-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ [ppm] = 167.4 (C7), 159.6 (C5), 136.4 (C9), 128.7 (C10), 128.5 (C10), 128.3 (C10), 116.3 (C6), 66.1 (C8), 41.2 (C2), 36.7 (C4), 28.2 (C3).

1-(2-Carboxyethyl)-adamantan 96:

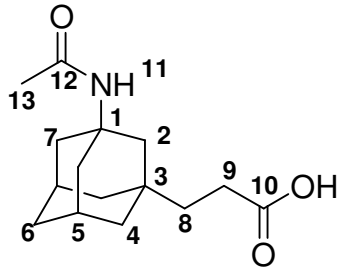


2.47 g (8.3 mmol) **95** wurden in 100 mL MeOH/Chloroform (7:3) gelöst und es wurden 0.4 g Pd/C (10 %) hinzugegeben und 120 h unter H_2-Atmosphäre gerührt. Dann wurde der Reaktionsansatz über Celite filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der gelbliche Rückstand wurde in EE aufgenommen und mit 1 N NaOH extrahiert. Dann wurde die wässrige Phase mit 2 N HCl angesäuert und dreimal mit EE extrahiert. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingeengt. Es wurde 810 mg (3.9 mmol; 45%) eines farblosen Feststoffes erhalten.

Smp.: 147 °C; **^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ [ppm] = 11.97 (s, 1H, 7-H), 2.11-2.15 (m, 2H, 6-H), 1.91 (br s, 3H, 3-H), 1.66 (br d, 3H, ^2J = 12.0 Hz, 4a-H), 1.59 (br d, 3H, ^2J = 12.0 Hz, 4-Hb), 1.41 (d, 6H, ^3J = 2.5 Hz, 2-H), 1.27-1.32 (m, 2H, 5-H) **^{13}C-NMR (100 MHz,**

DMSO-d$_6$): δ [ppm] = 175.2 (C7), 41.5 (C2), 39.0 (C5) 36.5 (C4), 31.5 (C1), 28.0 (C3), 27.6 (C6); **HRMS (FAB):** berechnet für $C_{13}H_{21}O_2$ (MH^+) = 209.1536, gefunden = 209.1518.

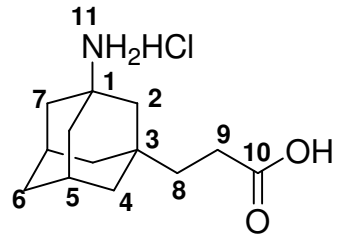
1-*N*-Acetylamino-3-(2-carboxyethyl)-adamantan 97:



720 mg (3.5 mmol) 1-(2-Carboxyethyl)-adamantan **96** wurden nach **AAV1** umgesetzt. Es wurden 721 mg (2.7 mmol; 79%) eines farblosen Feststoffes **97** isoliert.

Smp.: 181 °C; **^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$):** δ [ppm] = 7.31 (s, 1H, 11-H), 2.12 (t, 2H, ^3J = 8.3 Hz, 9-H), 2.03 (br s, 2H, 5-H), 1.78-1.85 (m, 4H, 7-H), 1.73 (s, 3H, 13-H), 1.61 (s, 2H, 2-H), 1.55 (dt, 1H, ^3J = 3.1 Hz, ^2J = 12.3 Hz, 6a-H), 1.48 (dt, 1H, ^3J = 3.1 Hz, ^2J = 12.3 Hz, 6b-H), 1.32-1.36 (m, 6H, 8-H, 4-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d$_6$):** δ [ppm] = 175.1 (C10), 168.7 (C12), 51.3 (C1). 45.3 (C2), 40.2 (C4/C7), 38.0 (C8), 35.5 (C6), 33.5 (C3), 28.9 (C5), 27.7 (C9), 23.7 (C13); **HRMS (FAB):** berechnet für $C_{15}H_{24}NO_3$ (MH^+) = 266.1756, gefunden = 266.1754.

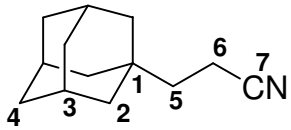
1-Amino-3-(2-carboxyethyl)-adamantan Hydrochlorid 98 (aus Ritterprodukt 97):



Es wurden 4.6 g (19 mmol) 1-*N*-Acetylamino-3-(carboxyethyl)-adamantan **97** in 35 mL H_2O und 46 mL konz. HCl gelöst und 15 h unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde zweimal mit EE gewaschen. Die wässrige Phase wurde anschließend am Rotationsverdampfer eingeengt. Es wurden 0.22 g (0.8 mmol; 32%) eines farblosen Feststoffes isoliert.

^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O): δ [ppm] = 2.38 (t, 2H, ^3J = 8.1 Hz, 9-H), 2.22-2.24 (m, 2H, 5-H), 1.84 (br d, 2H, ^2J = 12.0 Hz, 7a-H), 1.78 (br d, 2H, ^2J = 12.0 Hz, 7b-H), 1.62 (br s, 2 H, 6-H), 1.59 (s, 2H, 2-H), 1.50-1.54 (m, 4H, 8-H, 4a-H), 1.44 (br d, 2H, ^2J = 11.7 Hz, 4b-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, D_2O):** δ [ppm] = 179.5 (C10), 52.8 (C1), 44.1 (C2), 39.4 (C7), 39.2 (C4), 37.1 (C8), 34.1 (C6), 33.8 (C3), 28.8 (C5), 27.8 (C9).

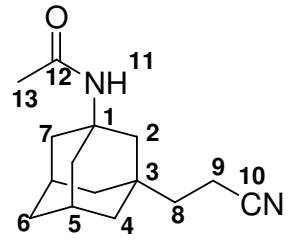
1-(2-Cyanoethyl)-adamantan 99:



Eine Lösung aus 2.00 g 1-Bromadamantan **15** (9.3 mmol), 1.22 ml Acrylnitril (18.6 mmol), 3.10 ml Tributylzinnhydrid (11.2 mmol) und 76 mg AIBN (0.5 mmol) in 30 ml Toluol für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Die resultierende Reaktionslösung wurde zweimal mit 0.2 M wässriger Ammoniak-Lösung und Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer destillativ entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: PE/EE 0-5%). Es konnten 1.53 g (8.1 mmol; 87%) des *Nitrils* **99** als farblose Kristalle isoliert werden.

R_f: 0.43 (PE/EE 98:2); **Smp.:** 49 °C; **^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ [ppm] = 2.27 (t, 2H, ^3J = 8.2 Hz, 6-H), 1.98 (br s, 3H, 3-H), 1.71 (br d, 3H, ^2J = 12.3 Hz, 4a-H), 1.61 (br d, 3H, ^2J = 12.3 Hz, 4-Hb), 1.46-1.50 (m, 8H, 5-H, 2-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ [ppm] = 121.1 (C7), 41.8 (C2), 39.6 (C5), 36.9 (C4), 32.2 (C1), 28.5 (C3), 11.1 (C6).

1-*N*-Acetylamino-3-(2-cyanoethyl)-adamantan 100:

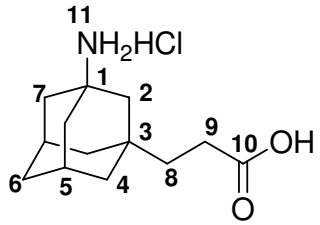


320 mg (1.7 mmol) 1-(2-Cyanoethyl)-adamantan **99**, 0.89 mL Acetonitril (17.0 mmol) und 0.15 mL (8.5 mmol) H_2O wurden bei 0 °C in 8 mL Brom gelöst und anschließend für 15 h

unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf ein Eis gegossen und das überschüssige Brom mit Na_2SO_3-Lösung reduziert. Es wurde dreimal mit EE extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurden 420 mg (1.70 mmol; 100%) eines gelben Feststoffes **100** isoliert.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.34 (s, 1H, 11-H), 2.40 (t, 2H, ^3J = 7.9 Hz, 9-H), 2.04 (br s, 2H, 5-H), 1.85 (br d, 2H, ^2J = 11.7 Hz, 7a-H), 1.79 (br d, 2H, ^2J = 11.7 Hz, 7b-H), 1.73 (s, 3H, 13-H), 1.64 (s, 2H, 2-H), 1.49-1.57 (m, 2H, 6-H), 1.41 (t, 2H, ^3J = 7.9 Hz, 8-H), 1.36 (br s, 4H, 4-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ [ppm] = 168.6 (C12), 121.6 (C10), 51.2 (C1), 44.8 (C2), 40.4 (C7), 39.9 (C4), 38.2 (C8), 35.4 (C6), 33.7 (C3), 28.8 (C5), 23.7 (C13), 10.4 (C9).

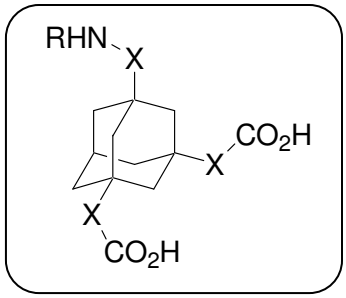
1-Amino-3-(2-carboxyethyl)-adamantan Hydrochlorid 98 (aus Ritterprodukt 100):



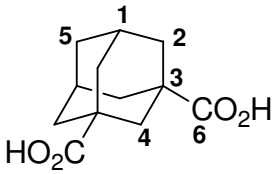
Es wurden 420 mg (1.7 mmol) des *Nitrils* **100** in 16 mL H_2O und 3.4 mL konz. HCl suspensiert und 40 h unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde zweimal mit EE gewaschen. Die wässrige Phase wurde anschließend am Rotationsverdampfer eingeengt. Es wurden 320 mg (1.2 mmol; 72%) der *Aminocarbonsäure* **98** als farbloser Feststoff isoliert.

^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O): δ [ppm] = 2.38 (t, 2H, ^3J = 8.1 Hz, 9-H), 2.22-2.24 (m, 2H, 5-H), 1.84 (br d, 2H, ^2J = 12.0 Hz, 7a-H), 1.78 (br d, 2H, ^2J = 12.0 Hz, 7b-H), 1.62 (br s, 2 H, 6-H), 1.59 (s, 2H, 2-H), 1.50-1.54 (m, 4H, 8-H, 4a-H), 1.44 (br d, 2H, ^2J = 11.7 Hz, 4b-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, D_2O):** δ [ppm] = 179.5 (C10), 52.8 (C1), 44.1 (C2), 39.4 (C7), 39.2 (C4), 37.1 (C8), 34.1 (C6), 33.8 (C3), 28.8 (C5), 27.8 (C9).

7.8 Divalente Grundgerüste:



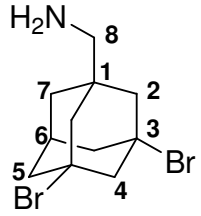
1,3-Dicarboxyadamantan 101:



4.0 g (14 mmol) 1,3-Diphenyladamantan **21** und 71.0 g (392 mmol) Periodsäure wurden in 280 mL des $CCl_4/CH_3CN/H_2O$ (2:2:3) Gemisches gelöst, auf 0 °C gekühlt, mit 0.7 g (2.8 mmol) $RuCl_3 \cdot 3H_2O$ versetzt und bei gleicher Temperatur 2 h gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 60 h bei Raumtemperatur gerührt. Die schwarz gefärbte Reaktionslösung wurde auf Ethylacetat gegeben und mit Natriumsulfit versetzt, um das überschüssige Oxidationsmittel zu zerstören. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Ethylacetat gewaschen, mit konz. Salzsäure angesäuert und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Durch Umkristallisation aus Acetonitril wurden 2.4 g (10.8 mmol; 76%) eines farblosen Feststoffes erhalten.

Smp.: 255-260 °C; **^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$):** δ [ppm] = 12.25 (s, 2H, 6-H), 2.05 (br s, 2H, 1-H), 1.84 (br s, 2H, 4-H), 1.76 (dd, 4H, ^3J = 2.0 Hz, ^2J = 12.0 Hz, 2a-H), 1.70 (d, 4H, ^2J = 12.0 Hz, 2b-H), 1.61 (br s, 2H, 5-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d$_6$):** δ [ppm] = 177.9 (C6), 66.7 (C3), 39.9 (C4), 37.7 (C2), 35.0 (C5), 27.4 (C1).

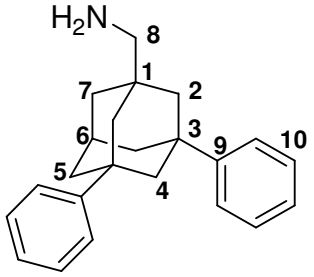
5-(Aminomethyl)-1,3-dibromadamantan 105:



Eine Suspension aus 250 mg Eisen (4.5 mmol) und 3 ml Brom (59 mmol) wurde für 30 min bei RT gerührt und anschließend auf 0 °C gekühlt. Nach der Zugabe von 360 mg 1-Aminomethyladamantan Hydrochlorid **104** (1.8 mmol) bei 0 °C wurde die Reaktionslösung für 48 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eis geschüttet, überschüssiges Brom mit Na_2SO_3 zerstört und die Lösung mit 2 N NaOH auf pH 8-9 gebracht. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Laufmittel: DCM/ MeOH 0-10 %) gereinigt. Es wurden 324 mg des *Bromids* **105** (1.0 mmol; 56%) isoliert.

R_f: 0.41 (DCM/MeOH 10%); **^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ [ppm] = 2.83 (d, 1H, ^2J = 12.0 Hz, 8a-H), 2.78 (dt, 1H, ^3J = 1.7 Hz, ^2J = 12.0 Hz, 8b-H), 2.45 (s, 2H, 4-H), 2.30 (sep, 1H, ^3J = 3.1 Hz, 6-H), 2.18-2.24 (m, 4H, 5-H), 2.05 (s, 4H, 2-H), 1.47 (d, 2H, ^3J = 3.1 Hz, 7-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ [ppm] = 61.7 (C3), 58.6 (C8), 52.2 (C4), 49.7 (C2), 46.6 (C5), 38.1 (C7), 34.5 (C6), 32.1 (C1).

5-(Aminomethyl)-1,3-diphenyladamantan 106:

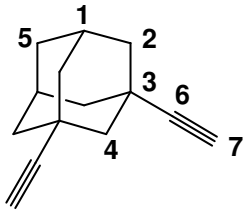


Es wurden 315 mg 5-(Aminomethyl)-1,3-dibromoadamantan **105** (0.98 mmol), 390 mg $AlCl_3$ (2.9 mmol) und 0.23 mL *tert*-Butylbromid in 15 mL Benzol gelöst und für 16 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde anschließend auf Eiswasser gegossen und die wässrige Phase zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit K_2CO_3-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Laufmittel: DCM/MeOH 0-10 %)

gereinigt. Es wurden 138 mg (0.43 mmol; 45%) des gewünschten Produktes **106** als braunes Öl isoliert.

R_f: 0.10 (DCM/MeOH 5%); **^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ [ppm] = 7.42-7.44 (m, 8H, 10-H), 7.19-7.23 (m, 2H, 10-H), 2.56 (s, 2H, 8-H), 2.43 (hep, 1H, ^3J = 3.1 Hz, 6-H), 2.33 (br s, 2H, NH_2), 2.06 (d, 1H, ^2J = 12.7 Hz, 4a-H), 2.02 (d, 1H, ^2J = 12.7 Hz, 4b-H), 1.96 (br d, 2H, ^2J = 12.6 Hz, 5a-H), 1.90 (br d, 2H, ^2J = 12.6 Hz, 5b-H), 1.72 (s, 4H, 2-H), 1.57 (d, 2H, ^3J = 2.5 Hz, 7-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ [ppm] = 150.1 (C9), 128.4 (C10), 126.0 (C10), 125.1 (C10), 54.2 (C8), 48.6 (C3), 45.1 (C4), 41.9 (C2), 37.9 (C5), 36.0 (C7), 29.7 (C6); **HRMS (EI):** berechnet für $C_{23}H_{27}N$ = 317.2143, gefunden = 317.2116.

1,3-Diethinyladamantan 108:

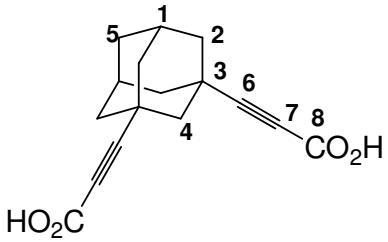


7.50 g 1-Bromoadamantan **15** (34.9 mmol) und 1.4 g $AlCl_3$ (10 mmol) wurden unter N_2-Atmosphäre in 50 ml abs. DCM gelöst und auf -20 °C gekühlt. Über eine Kanüle wurden 9.8 ml Vinylbromid (140 mmol) bei -15 ° C zur Reaktionslösung getropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionslösung zusätzlich 30 min. bei -15 °C gerührt. Man lässt bis 0 °C erwärmen und gießt die Reaktionslösung auf ein Eis/HCl-Gemisch. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 50 ml DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Es wurden 16.0 g schwarzes, zähflüssiges Öl isoliert. Man erhält ein Gemisch aus verschiedenen Isomeren, die in der Seitekette, 1,1 oder 1,2 durch Brom substituiert sind. Das Gemisch wurde als Rohprodukt weiter umgesetzt. 16.0 g des Isomerengemisches wurden in 100 ml abs. DMSO gelöst und portionsweise mit 14.0 g KO^tBu (129 mmol) innerhalb von 30 min. versetzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung 48 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf ein Eis/HCl-Gemisch gegossen, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 200 ml DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt (75 g) wurde durch Filtration über Kieselgel gereinigt (Laufmittel:

PE). Es konnten 1.32 g (7.2 mmol; 21%) 1,3-Diethinyladamantan **108** in Form farbloser nadelförmiger Kristalle isoliert werden.

Smp.: 56 °C; **^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz):** δ [ppm] = 2.11 (s, 2H, 7-H), 2.04 (sep, 2H, ^3J = 2.9 Hz, 1-H), 1.99 (br s, 2H, 4-H), 1.82 (d, 8H, ^3J = 2.9 Hz, 2-H), 1.63 (t, 2H, ^3J = 2.9 Hz, 5-H); **^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz):** δ [ppm] = 91.6 (C6), 67.5 (C7), 47.3 (C4), 41.7 (C2), 35.1 (C5), 29.6 (C3), 27.9 (C1); **MS (FAB):** MH^+ = 185.1.

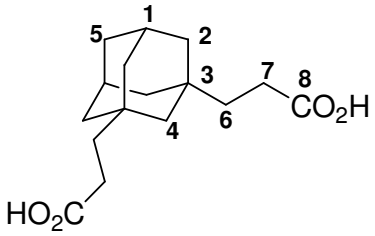
1,3-Di-(2-carboxyethinyl)-adamantan 109:



Es wurden 1.32 g (7.16 mmol) 1,3-Diethinyladamantan **108** in 40 mL abs. THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann wurden 6 mL (14.3 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in THF) dazugetropft. Die Reaktionslösung wurde 30 min gerührt und anschließend auf –70 °C abgekühlt. Kohlendioxid wurde für 10 min eingeleitet. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf RT erwärmt und auf 100 mL Eiswasser gegossen. Die Lösung wurde zweimal mit Diethylether gewaschen und mit 2 N HCl angesäuert (pH = 1). Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten, der aus Acetonitril umkristallisiert wurde. Es wurden 1.02 g (3.1 mmol; 52%) der *Säure* **109** erhalten.

Smp.: 187 °C; **^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ [ppm] = 2.02 (br s, 2H, 1-H), 1.97 (s, 2H, 4-H), 1.85-1.76 (m, 8H, 2-H), 1.61 (s, 2H, 5-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6):** δ [ppm] = 154.2 (C8), 92.5 (C6), 70.6 (C7), 45.6 (C4), 44.3 (C3), 40.7 (C2), 33.9 (C5), 26.9 (C1); **HRMS (EI):** brechnet für $C_{16}H_{16}O_4$ (MH^+) = 272.10249, gefunden = 272.1030.

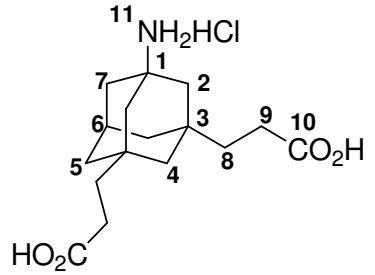
1,3-Bis-(2-carboxyethyl)-adamantan 110:



1.02 g (3.7 mmol) 1,3-Bis-(2-carboxyethinyl)-adamantan **109** wurden in 50 mL Dioxan gelöst und nach Zugabe von 0.39 g Pd/C (10 %) bei RT und H_2-Atmosphäre für 16 h gerührt. Anschließend wurde der Reaktionsansatz über Celite filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Feststoff wurde in MeCN/H_2O 1:1 gelöst und an der Lyophille getrocknet. Es wurden 840 mg (3.1 mmol; 82%) der *Säure* **110** als farbloser Feststoff erhalten.

Smp.: 69 °C; **^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$):** δ [ppm] = 2.13 (t, 4H, ^3J = 7.9 Hz, 7-H), 1.97 (br s, 2H, 1-H), 1.53 (s, 2H, 4-H), 1.28-1.39 (m, 12H, 6-H, 2-H), 1.10 (br d, 2H, ^3J = 3.0 Hz, 5-H) ; **^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d$_6$):** δ [ppm] = 175.2 (C8), 46.1 (C4), 41.1 (C2), 38.4 (C6), 36.2 (C3), 32.2 (C7), 28.4 (C1), 27.7 (C5).

1-Amino-3,5-bis-(2-carboxyethyl)-adamantan 111 (aus 110):



770 mg (2.8 mmol) 1,3-Bis-(2-carboxyethyl)-adamantan **110** wurden nach **AAV1** umgesetzt. Nach der Umkristalisation des Rohproduktes aus Acetonitril wurden 530 mg (1.6 mmol; 57%) eines schwach rötlichen Feststoffes isoliert.

Ritterprodukt:

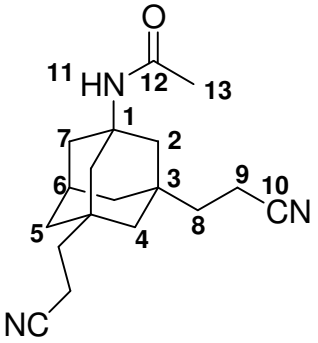
Smp.: 159 °C; **^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$):** δ [ppm] = 7.33 (s, 1H, 11-H), 2.13 (t, 4H, ^3J = 8.2 Hz, 9-H), 1.75 (br s, 1H, 6-H), 1.73 (s, 3H, CH_3CO), 1.55-1.60 (m, 4H, 2-H), 1.36 (t, 4H, ^3J = 8.2 Hz, 8-H), 1.30 (br d, 2H, ^2J = 11.9 Hz, 5a-H), 1.23 (br d, 2H, ^2J = 11.9 Hz, 5b-H), 1.14 (d, 1H, ^2J = 7.6 Hz, 4a-H) 1.10 (d, 1H, ^2J = 7.6 Hz, 4b-H) 1.06 (d, 2H, ^3J =

4.5 Hz, 7-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d$_6$):** δ [ppm] = 175.0 (C10), 168.6 ($COCH_3$), 50.1 (C1), 45.2 (C7), 44.9 (C2), 37.9 (C8), 35.4 (C3), 33.8 (C4), 29.0 (C6), 27.8 (C9), 23.7 (CH_3CO).

0.50 g (1.5 mmol) 1-*N*-Acetylamino-3,5-bis-(2-carboxyethyl)-adamantan wurden nach **AAV2** umgesetzt. Es wurden 197 mg (0.67 mmol; 45%) **11** eines braunen Feststoffes erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, D$_2$O): δ [ppm] = 2.37 (t, 4H, ^3J = 8.1 Hz, 9-H), 2.27-2.30 (m, 1H, 6-H), 1.75 (br s, 2H, 7-H), 1.51-1.56 (m, 8H, 8-H, 2-H), 1.41 (br s, 4H, 5-H), 1.27 (d, 1H, ^2J = 11.8 Hz, 4a-H), 1.20 (d, 1H, ^2J = 11.8 Hz, 4b-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, D$_2$O):** δ [ppm] = 179.4 (C10), 53.4 (C1), 43.7 (C4), 43.6 (C2), 38.6 (7), 36.7 (C5), 34.6 (C3), 34.3 (C8), 28.9 (C6), 27.8 (C9).

1-*N*-Acetylamino-3,5-bis-(2-cyanoyethyl)-adamantan 112:

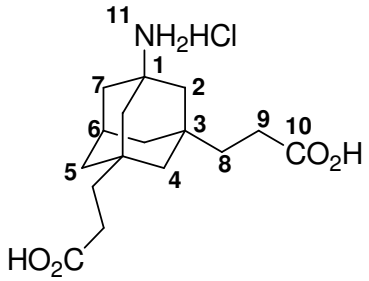


930 mg (3.8 mmol) 1,3-Bis-(2-Cyanoethyl)-adamantan **42**, 2.02 mL Acetonitril (38.4 mmol) und 0.35 mL (19 mmol) H_2O wurden bei 0 °C in 10 mL Brom gelöst und anschließend für 14 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf ein Eis gegossen und das überschüssige Brom mit Na_2SO_3-Lösung reduziert. Es wurde dreimal mit EE extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurden 1.02 g (3.4 mmol; 90%) eines gelben Feststoffes **112** isoliert.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ [ppm] = 2.40 (t, 4H, ^3J = 7.9 Hz, 9-H), 2.07-2.09 (m, 1H, 6-H), 1.90 (s, 3H, 13-H), 1.73 (br s, 2H, 7-H), 1.61 (d, 2H, ^2J = 11.9 Hz, 2a-H), 1.55 (d, 2H, ^2J = 11.9 Hz, 2b-H), 1.43 (t, 4H, ^3J = 7.9 Hz, 8-H), 1.33 (br d, 2H, ^2J = 12.8 Hz, 5a-H), 1.26 (br d, 2H, ^2J = 12.8 Hz, 5b-H), 1.06-1.12 (m, 2H, 4-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d$_6$):** δ

[ppm] = 174.2 (C12), 121.5 (C10), 52.0 (C1), 44.2 (C2), 44.0 (C4), 40.0 (C7), 39.2 (C5), 37.9 (C8), 34.2 (C3), 28.8 (C6), 21.1 (C13), 10.5 (C9).

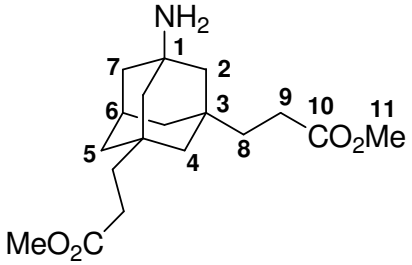
1-Amino-3,5-bis-(2-carboxyethyl)-adamantan 111 (aus Ritterprodukt 112):



1.20 g (4.0 mmol) 1-*N*-Acetylamino-3,5-bis-(2-cyanoethyl)-adamantan **112** wurden in 40 mL Wasser und 8.5 mL konz. HCl unter Rückfluss für 50 h erhitzt. Die wässrige Phase wurde mit EE gewaschen und eingeengt. Es wurden 1.21 g (3.6 mmol; 91%) eines braunen Feststoffes erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O): δ [ppm] = 2.37 (t, 4H, ^{3}J = 8.1 Hz, 9-H), 2.27-2.30 (m, 1H, 6-H), 1.75 (br s, 2H, 7-H), 1.51-1.56 (m, 8H, 8-H, 2-H), 1.41 (br s, 4H, 5-H), 1.27 (d, 1H, ^{2}J = 11.8 Hz, 4a-H), 1.20 (d, 1H, ^{2}J = 11.8 Hz, 4b-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, D_2O):** δ [ppm] = 179.4 (C10), 53.4 (C1), 43.7 (C4), 43.6 (C2), 38.6 (7), 36.7 (C5), 34.6 (C3), 34.3 (C8), 28.9 (C6), 27.8 (C9).

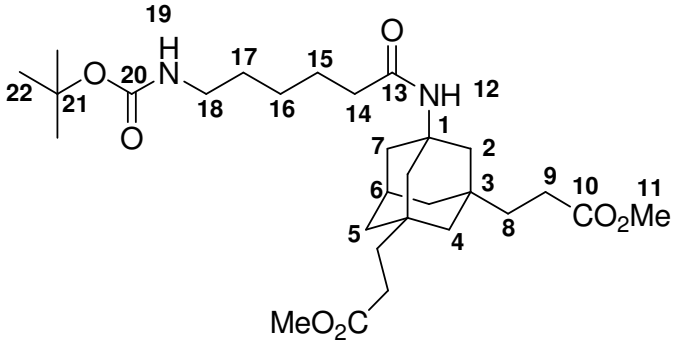
1-Amino-3,5-bis-(2-[carboxymethyl]-ethyl)-adamantan 113:



Es wurden 0.74 g (2.2 mmol) der *Aminocarbonsäure* **111** nach **AAV3** umgesetzt. Das Rohprodukt (0.53 g) wurde säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: EE/MeOH 0-100%). Es wurden 236 mg des *Methylesters* **113** (0.7 mmol; 33%) als farbloses Öl erhalten.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ [ppm] = 4.46 (br s, 2H, 12-H), 3.63 (s, 6H, 11-H), 2.24 (t, 4H, ^3J = 8.3 Hz, 9-H), 2.18 (sep, 1H, ^3J = 2.6 Hz, 6-H), 1.57 (br s, 2H, 7-H), 1.50 (t, 4H, ^3J = 8.3 Hz, 8-H), 1.26-1.32 (m, 8H, 5-H, 2-H), 1.13 (d, 1H, ^2J = 12.4 Hz, 4a-H), 1.08 (d, 1H, ^2J = 12.4 Hz, 4b-H); **^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz):** δ [ppm] = 174.6 (C10), 51.7 (C11), 50.3 (C1), 47.8 (C5), 45.4 (C4), 40.0 (C7), 38.2 (C3), 37.7 (C2), 34.8 (C8), 29.7 (C6), 28.1 (C9); **HRMS (EI)**: berechnet für $C_{18}H_{29}NO_4$ = 323.2097, gefunden = 323.2086.

1-[(*N*-Boc)-Aminocaproyl]-amin-3,5-bis-[2-(carboxymethyl)-ethyl]-adamantan 114:

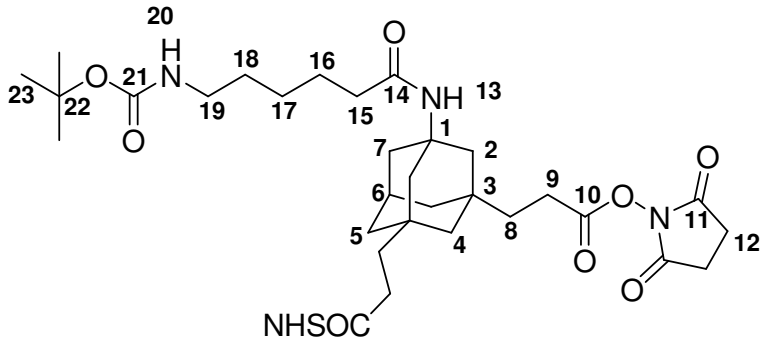


Es wurden 197 mg des *Methylesters* **113** (0.61 mmol) nach **AAV5** umgesetzt. Es konnten 237 mg des *Peptids* **114** (0.44 mmol; 73%) als farbloses Öl isoliert werden.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ [ppm] = 5.19 (s, 1H, 12-H), 4.58 (br s, 1H, 19-H), 3.08 (dd, 2H, ^3J = 6.3 Hz, ^2J = 12.6 Hz, 18-H), 2.25 (t, 4H, ^3J = 8.3 Hz, 9-H), 2.15-2.19 (m, 1H, 6-H), 2.05 (t, 2H, ^3J = 7.5 Hz, 14-H), 1.82 (d, 2H, ^3J = 2.6 Hz, 7-H), 1.65 (s, 4H, 2-H), 1.58 (t, 2H, ^3J = 7.5 Hz, 15-H), 1.21-1.51 (m, 21H, 8-H, 22-H, 16-H, 17-H, 5-H), 1.15 (d, 1H, ^2J = 12.3 Hz, 4a-H), 1.10 (d, 1H, ^2J = 12.3 Hz, 4b-H); **^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz):** δ [ppm] = 174.8

(C10), 172.3 (C13), 156.1 (C20), 79.1 (C21), 53.2 (C1), 51.7 (C11), 45.7 (C4), 45.3 (C2), 40.7 (C7), 40.4 (C5, C8), 37.8 (C18), 37.5 (C14), 34.6 (C3), 29.9 (C17), 29.6 (C6), 28.5 (C22), 28.2 (C9), 26.4 (C16), 25.3 (C15).

1-[(*N*-Boc)-Aminocaproyl]-amin-3,5-bis-[2-*NHS*-(carboxyethyl)]-adamantan 115:



Es wurden 237 mg des *Peptids* **114** (0.44 mmol) nach **AAV4** umgesetzt. Es konnten 221 mg der *Säure* (0.43 mmol; 98%) als farbloser Schaum gewonnen werden.

Säure:

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$, 400 MHz): δ [ppm] = 7.26 (s, 1H, 11-H), 6.75 (t, 1H, ^3J = 5.5 Hz, 18-H), 2.86 (dt, 2H, ^3J = 6.8 Hz, ^3J = 5.5 Hz, 17-H), 2.12 (t, 4H, ^3J = 8.1 Hz, 9-H), 2.06 (br s, 1H, 6-H), 1.96 (t, 2H, ^3J = 7.3 Hz, 13-H), 1.75 (br s, 2H, 4-H), 1.57 (br d, 2H, ^2J = 12.3 Hz, 5a-H), 1.52 (d, 2H, ^2J = 12.3 Hz, 5b-H), 1.14-1.45 (m, 23H, 14-H, 21-H, 8-H, 2-H, 15-H, 16-H), 1.07 (br s, 2H, 7-H); **^{13}C-NMR (DMSO-d$_6$, 100 MHz):** δ [ppm] = 175.2 (C12), 171.7 (C10), 155.6 (C19), 77.3 (C20), 59.8 (C1), 52.0 (C17), 45.1 (C4), 44.9 (C5), 40.0 (C7), 39.8 (C2), 37.8 (C8), 36.1 (C13), 33.9 (C3), 29.4 (C16), 29.1 (C6), 28.3 (C21), 27.9 (C9), 26.0 (C15), 25.2 (C14); **HRMS (ESI)**: berechnet für $C_{27}H_{43}N_2O^-$ + TFA (M-H+TFA) = 621.2999, gefunden = 621.3007.

Es wurden 140 mg der *Säure* nach **AAV6** (0.26 mmol) umgesetzt. Es konnten 111 mg des *NHS-Esters* **115** (0.16 mmol; 61%) als farbloser Schaum isoliert werden.

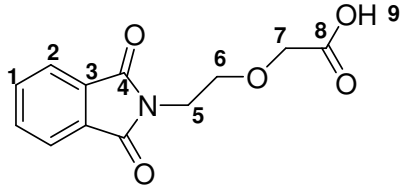
^{1}H-NMR (CDCl$_3$, 600 MHz): δ [ppm] = 5.48 (s, 1H, 13-H), 4.56 (t, 1H, ^3J = 5.3 Hz, 20-H), 3.10-3.11 (m, 2H, 19-H), 1.69-1.72 (m, 8H, 12-H), 1.54-1.56 (dd, 4H, ^3J = 7.5 Hz, ^3J = 5.7 Hz, 9-H), 2.21-2.23 (m, 1H, 6-H), 2.09 (dd, 2H, ^3J = 7.4 Hz, ^2J = 13.8 Hz, 15-H), 1.92 (d, 2H, ^3J = 4.2 Hz, 7-H), 1.77-1.84 (m, 4H, 2-H), 1.24-1.67 (m, 25H, 8-H, 16-H, 4-H, 18-H, 23-H,

5-H, 17-H); **^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 150 MHz):** δ [ppm] = 172.5 (C14), 169.4 (C10), 169.3 (C11), 53.0 (C1), 45.6 (C4), 45.1 (C2), 40.5 (C19), 40.4 (C5), 40.2 (C7), 37.5 (C15), 37.2 (C8), 34.8 (C3), 29.9 (C18), 29.6 (C6), 28.6 (C23), 26.5 (C17), 25.7 (C12), 25.4 (C16), 25.3 (C9); **MS (ESI)**: (M+Na) = 725.3.

7.9 Spacer

PEG-Spacer (n = 1):

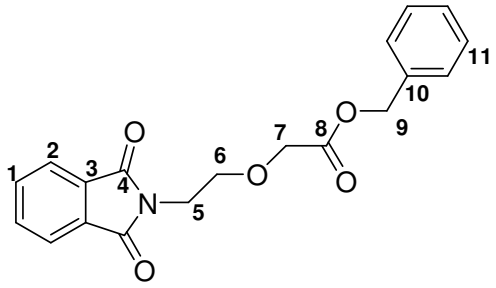
2-[2-(2-Carboxy-methoxy)-ethyl]-isoindole-1,3-dion 119:



Eine Lösung aus 5.00 g des Alkohols **118** (21 mmol) in 45 ml Acetonitril, 45 ml Tetrachlorkohlenstoff und 65.9 ml H_2O wurde auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von 20.26 g $NaIO_4$ (95 mmol) und 480 mg $RuCl_3 \cdot x\ H_2O$ bei 0 °C wurde die Reaktionslösung 50 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung auf 200 ml eisgekühltes Ethylacetat gegossen und überschüssiges Oxidationsmittel mit Natriumhydrogensulfit-Lösung zerstört. Die Phasen wurden getrennt und anschließend die wässrigen Phasen dreimal mit je 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumhydrogensulfit-Lösung, Wasser und NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockene eingeengt. Es wurden 4.82 g (19 mmol; 91%) farblose Kristalle der Carbonsäure **119** erhalten.

Smp.: 131 °C; **^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O):** δ [ppm] = 7.87-7.90 (m, 2H, 2-H), 7.82-7.85 (m, 2H, 1-H), 4.15 (s, 2H, 7-H), 3.92 (t, 2H, ^3J = 5.3 Hz, 5-H), 3.83 (t, 2H, ^3J = 5.3 Hz, 6-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, D_2O):** δ [ppm] = 179.5 (C8), 177.4 (C4), 139.0 (C3), 131.7 (C1), 129.3 (C2), 71.1 (C6), 70.2 (C7), 40.9 (C5); **HRMS (FAB):** berechnet für $C_{12}H_{11}NO_5$ (MH^+) = 250.0715, gefunden = 250.0691.

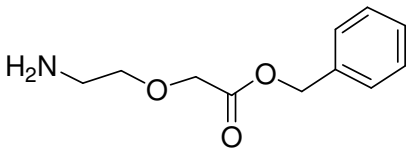
[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-ethoxy]-essigsäure-benzylester 120:



Es wurden 9.48 g (40.3 mmol) **119** in 200 ml abs. DCM gelöst und mit 4.58 ml (44.3 mmol) Benzylalkohol, 590 mg (4.0 mmol) 4-Pyrrolidinopyridin und 9.14 g (44.3 mmol) DCC versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 40 h bei RT wurde das entstandene DCU abfiltriert und die organische Phase dreimal mit 5%iger Essigsäure und dreimal mit H_2O gewaschen. Nach Trocknung über Na_2SO_4 und Abziehen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt isoliert, das säulenchromatograpisch (Laufmittel: PE/EE 0-50%) gereinigt wurde. Es konnten 10.76 g (31.7 mmol; 79%) eines farblosen Feststoffes isoliert werden.

R_f = 0.31 (PE/EE 7:3); **^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ [ppm] = 7.83-7.86 (m, 2H, 2-H), 7.69-7.72 (m, 2H, 1-H), 7.30-7.33 (m, 5H, 11-H), 5.13 (s, 2H, 9-H), 4.14 (s, 2H, 7-H), 3.93 (t, 2H, ^3J = 5.4 Hz, 5-H), 3.83 (t, 2H, ^3J = 5.4 Hz, 6-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ [ppm] = 170.0 (C8), 168.4 (C4), 135.5 (C10), 134.1 (C1), 132.3 (C3), 128.7 (C11), 128.53 (C11), 128.47 (C11), 123.4 (C2), 68.5 (C6), 68.1 (C7), 66.7 (C9), 37.4 (C5).

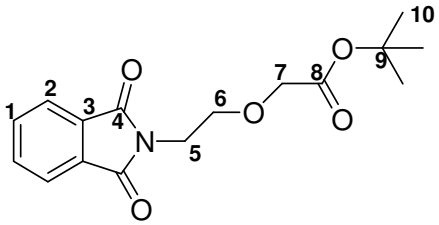
2-(Benzyloxycarbonylmethoxyethyl)-ammoniumchlorid 121:



Variante A: Es wurden 500 mg (1.47 mmol) des Benzylesters **120** in 10 ml Ethanol gelöst und mit 1.47 ml 1M Hydrazin-Lösung (in THF) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 2 h zum Rückfluss erhitzt, anschließend mit 2 ml 1N HCl versetzt und für weitere 10 min zum Rückfluss erhitzt. Der entstandene Rückstand wurde abfiltriert und das Lösungsmittel eingeengt. Der Rückstand wurde anschließend in 10 ml H_2O aufgenommen, der Niederschlag erneut abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Es konnte nicht das gewünschte Produkt isoliert werden, da der Benzylester unter diesen Bedingungen nicht stabil ist. Weiterhin wurde teilweise cyclisiertes Produkt erhalten.

Variante B: Es wurden 500 mg (1.47 mmol) des Benzylesters **120** in 10 ml Ethanol gelöst und mit 1.47 ml 1M Hydrazin-Lösung (in THF) versetzt und die Reaktionslösung für 2 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung wurde der entstandene Rückstand abfiltriert und das Lösungsmittel eingeengt. Der Rückstand wurde anschließend in 20 ml Ethylacetat aufgenommen, und das Produkt mit 1N HCl extrahiert. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde wieder nur das zweifach entschützte Produkt isoliert. Weiterhin wurde teilweise cyclisiertes Produkt erhalten.

[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-ethoxy]-essigsäure-*tert*-butylester 124:

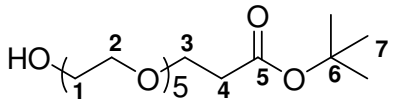


6.67 g (19.7 mmol) des Benzylesters **120** wurden in 100 ml abs. THF gelöst, mit 700 mg Pd/C (10%) versetzt und 40 h unter H_2-Atmosphäre bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung über Celite filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Es konnten 4.61 g (19.6 mmol) der freien Säure gewonnen werden. Diese wurden zusammen mit 5.74 g (26.3 mmol) Boc_2O und 720 mg (5.9 mmol) DMAP in 150 ml *tert*-Butanol gelöst. Nach einer Reaktions-zeit von 16 h bei RT wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wurde in 100 ml Ethylacetat aufgenommen und mit jeweils 50 ml $KHSO_4$-Lösung, $NaHCO_3$-Lösung und H_2O gewaschen. Nach Trocknung über Na_2SO_4 und Abziehen des Lösungsmittels konnten 5.95 g des Rohproduktes isoliert werden, das säulen-chromatograpisch gereinigt wurde (Laufmittel: PE/EE 4:1). Es wurden 4.55 g (15.6 mmol; 80%) eines farblosen Öls isoliert werden.

R_f = 0.21 (PE7EE 4:1); **^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ [ppm] = 7.84-7.86 (m, 2H, 2-H), 7.70-7.72 (m, 2H, 1-H), 3.97 (s, 2H, 7-H), 3.93 (t, 2H, ^3J = 5.6 Hz, 5-H), 3.80 (t, 2H, ^3J = 5.6 Hz, 6-H), 1.42 (s, 9H, 10-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ [ppm] = 169.4 (C4/C8), 134.0 (C1), 132.3 (C3), 123.4 (C2), 81.8 (C9), 68.4 (C6), 68.3 (C7), 37.5 (C5), 28.2 (C10).

PEG-Spacer (n = 5):

3-[2-Hydroxy-(pentaethoxy)]-propionsäure-*tert*-butylester 128:

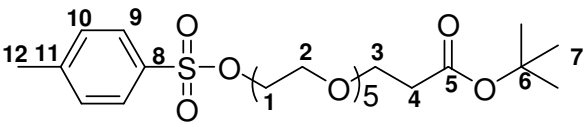


Es wurden 4.86 g (20.4 mmol) Pentaethylenglycol **126** in 10 ml abs. THF gelöst und mit 100 mg KO^{t}Bu versetzt. 872 mg (6.8 mmol) *tert*-Butylacrylat **127** wurden in 15 ml abs. THF gelöst und zur Reaktionslösung getropft. Nach einer Reaktionszeit von 16 h wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in 50 ml Ethylacetat aufgenommen und dreimal mit je 30 ml H_2O gewaschen. Nach Trocknung über Na_2SO_4 und Einengen des Lösungsmittels wurden 1.99 g (5.4 mmol; 80%) eines gelben Öls isoliert.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 3.60-3.74 (m, 22H, 1-H, 2-H, 3-H), 2.50 (t, 2H, ^3J = 6.6 Hz, 4-H), 1.44 (s, 9H, 7-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ [ppm] = 171.0 (C5), 72.7 (C6), 70.7 (CH_2O), 70.6 (CH_2O), 70.5 (CH_2O), 70.4 (CH_2O), 69.2 (CH_2O), 67.0 (CH_2O), 66.7 (CH_2O), 63.7 (CH_2O), 36.4 (C4), 28.2 (C7).

.

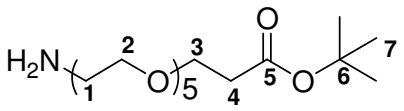
3-[2-(Toluene-4-sulfonyloxy)-(pentaethoxy)]-propionsäure-*tert*-butylester 129:



206 mg (0.56 mmol) des Alkohols **128** wurden in 10 ml abs. Dichlormethan gelöst und mit 236 µL (1.68 mmol) Et_3N versetzt. Anschließend wurden bei 0 °C 107 mg (0.56 mmol) Tosylchlorid, gelöst in 10 ml abs. Dichlormethan, hinzugetropft und die Reaktionslösung 2 h bei RT gerührt. Daraufhin wurde die organische Phase mit 1N HCl, $NaHCO_3$-Lösung und NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Es wurden 248 mg (0.48 mmol; 85%) eines gelben Öls gewonnen.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.91-7.93 (m, 2H, 9-H), 7.40-7-42 (m, 2H, 10-H), 3.60-3.68 (m, 22 H, 1-H, 2-H, 3-H), 2.49-2.50 (m, 5H, 4-H, 12-H), 1.44 (s, 9H, 7-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ [ppm] = 173.1 (C5), 144.3 (C11), 138.2 (C8), 130.6 (C10), 129.6 (C9), 82.1 (C6), 70.7 (CH_2O), 70.6 (CH_2O), 70.5 (CH_2O), 70.4 (CH_2O), 69.2 (CH_2O), 67.0 (CH_2O), 66.8 (CH_2O), 33.1 (C4), 28.8 (C7), 21.6 (C12).

2-[2-*tert*-Butoxycarbonyl-(tetraethoxy)]-ethyl-amin 130:



Es wurden 148 mg **129** (0.28 mmol) in 8 ml abs. DMF gelöst und mit 20 mg (0.30 mmol) Natriumazid versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 16 h bei 80 °C wurde das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in 20 ml Ethylacetat aufgenommen und zweimal mit je 10 ml H_2O gewaschen. Die organische Phase wurde anschließend über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Es konnten 115 mg eines gelben Öls isoliert werden, das als Rohprodukt weiter umgesetzt wurde.

Azid:

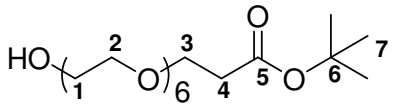
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 3.60-3.68 (m, 22 H, 1-H, 2-H, 3-H), 2.50 (t, 2H, ^3J = 6.6 Hz, 4-H), 1.45 (s, 9H, 7-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ [ppm] = 171.0 (C5), 72.7 (C6), 70.94 (CH_2O), 70.91 (CH_2O), 70.8 (CH_2O), 70.7 (CH_2O), 70.64 (CH_2O), 70.60 (CH_2O), 70.5 (CH_2O), 70.44 (CH_2O), 70.37 (CH_2O), 67.0 (CH_2N), 36.4 (C4), 28.2 (C7).

Es wurden 114 mg des Rohproduktes in 4 ml EtOH/$CHCl_3$ (10:1) gelöst, mit 10 mg Pd/C versetzt und für 16 h unter H_2-Atmosphäre bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung über Celite filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde in 30 ml Ethylacetat aufgenommen und die organische Phase dreimal mit je 20 ml $KHSO_4$ extrahiert. Daraufhin wurde die wässrige Phase mit K_2CO_3 auf pH 9 gebracht und das Produkt dreimal mit je 40 ml DCM extrahiert. Nach Trocknung über Na_2SO_4 und Abziehen des Lösungsmittels konnten 80 mg (0.22 mmol) eines farblosen Öls isoliert werden. Das entspricht einer Ausbeute von 79% (über zwei Schritte).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 3.59-3.73 (m, 22H, 1-H, 2-H, 3-H), 2.50 (t, 2H, ^3J = 6.6 Hz, 4-H), 1.44 (s, 9H, 7-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ [ppm] = 172.3 (C5), 80.7 (C6), 72.7 (CH_2O), 70.7 (CH_2O), 70.6 (CH_2O), 70.5 (CH_2O), 70.4 (CH_2O), 70.2 (CH_2O), 67.0 (CH_2O), 61.8 (CH_2N), 36.4 (C4), 28.2 (C7).

PEG-Spacer (n = 6):

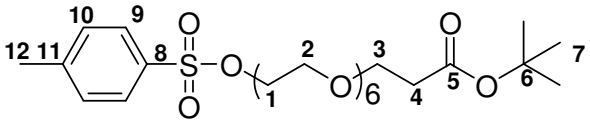
3-[2-Hydroxy-(hexaethoxy)]-propionsäure-*tert*-butylester 132:



Es wurden 5.00 g (18.2 mmol) Hexaethylenglycol **131** in 15 ml abs. THF gelöst und mit 100 mg KO^{t}Bu versetzt. 0.80 mg (6.3 mmol) *tert*-Butylacrylat **127** wurden in 15 ml abs. THF gelöst und zur Reaktionslösung getropft. Nach einer Reaktionszeit von 18 h wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in 50 ml Ethylacetat aufgenommen und dreimal mit je 30 ml H_2O gewaschen. Nach Trocknung über Na_2SO_4 und Einengen des Lösungsmittels wurden 1.9 g (4.6 mmol; 73%) eines gelben Öls isoliert.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 3.59-3.72 (m, 26H, 1-H, 2-H, 3-H), 2.50 (t, 2H, ^3J = 6.6 Hz, 4-H), 1.44 (s, 9H, 7-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ [ppm] = 171.1 (C5), 80.7 (C6), 72.7 (CH_2O), 70.6 (CH_2O), 70.5 (CH_2O), 70.4 (CH_2O), 69.2 (CH_2O), 67.0 (CH_2O), 66.7 (CH_2O), 63.7 (CH_2O), 36.4 (C4), 28.2 (C7).

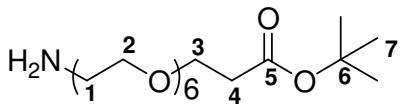
3-[2-(Toluen-4-sulfonyloxy)-(hexaethoxy)]-propionsäure-*tert*-butylester 133:



1.90 g (4.6 mmol) des Alkohols **132** wurden in 20 ml abs. Dichlormethan gelöst und mit 1.9 mL (14 mmol) Et_3N versetzt. Anschließend wurden 0.91 g (4.7 mmol) Tosylchlorid, gelöst in 10 ml abs. Dichlormethan, bei 0 °C hinzugetropft und die Reaktionslösung 2 h bei RT gerührt. Daraufhin wurde die organische Phase mit 1N HCl, $NaHCO_3$-Lösung und NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Es wurden 1.89 g (3.4 mmol; 74 %) eines gelben Öls gewonnen.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.92 (dt, 2H, ^3J = 8.3 Hz, ^4J = 2.0 Hz, 9-H), 7.4 (d, 2H, ^3J = 8.3 Hz, 10-H), 3.58-3.72 (m, 26 H, 1-H, 2-H, 3-H), 2.49 (t, 2H, ^3J = 6.6 Hz, 4-H), 2.48 (s, 3H, 12-H), 1.44 (s, 9H, 7-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ [ppm] = 171.1 (C5), 130.3 (C9), 127.2 (C10), 80.6 (C6), 72.7 (CH_2O), 70.6 (CH_2O), 70.5 (CH_2O), 70.4 (CH_2O), 69.2 (CH_2O), 67.0 (CH_2O), 66.7 (CH_2O), 63.7 (CH_2O), 36.4 (C4), 28.2 (C7), 21.9 (C12).

2-[2-*tert*-Butoxycarbonyl-(pentaethoxy)]-ethylamin 134:



Es wurden 1.88 g (3.4 mmol) des Tosylats **133** in 30 ml abs. DMF gelöst und mit 230 mg (3.5 mmol) Natriumazid versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 16 h bei 80 °C wurde das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und zweimal mit H_2O gewaschen. Die organische Phase wurde anschließend über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Es konnten 1.41 g (3.2 mmol; 94%) eines gelben Öls isoliert werden.

Azid:

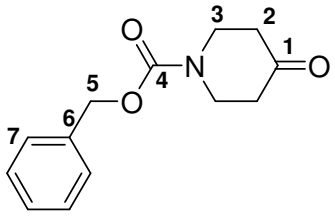
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 3.57-3.71 (m, 26 H, 1-H, 2-H, 3-H), 2.48 (t, 2H, ^3J = 6.6 Hz, 4-H), 1.42 (s, 9H, 7-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ [ppm] = 171.0 (C5), 80.6 (C6), 70.94 (CH_2O), 70.91 (CH_2O), 70.8 (CH_2O), 70.7 (CH_2O), 70.64 (CH_2O), 70.60 (CH_2O), 70.5 (CH_2O), 70.44 (CH_2O), 70.37 (CH_2O), 69.2 (CH_2O), 67.0 (CH_2N), 36.4 (C4), 28.2 (C7).

Es wurden 1.41 g (3.2 mmol) des Azides in 33 ml EtOH/$CHCl_3$ (10:1) gelöst, mit 100 mg Pd/C (10 %) versetzt und für 40 h unter H_2-Atmosphäre bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung über Celite filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen und die organische Phase dreimal mit gesättigter $KHSO_4$-Lösung extrahiert. Daraufhin wurde die wässrige Phase mit K_2CO_3 auf pH 9 gebracht und das Produkt dreimal mit je 40 ml DCM extrahiert. Nach Trocknung über Na_2SO_4 und Abziehen des Lösungsmittels konnten 0.52 g (1.22 mmol; 35%) eines farblosen Öls isoliert werden.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 3.58-3.73 (m, 26H, 1-H, 2-H, 3-H), 2.49 (t, 2H, ^3J = 6.6 Hz, 4-H), 1.44 (s, 9H, 7-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ [ppm] = 170.8 (C5), 80.6 (C6), 70.94 (CH_2O), 70.91 (CH_2O), 70.8 (CH_2O), 70.7 (CH_2O), 70.64 (CH_2O), 70.60 (CH_2O), 70.5 (CH_2O), 70.44 (CH_2O), 70.37 (CH_2O), 69.2 (CH_2O), 67.0 (CH_2N), 36.3 (C4), 28.5 (C7).

Piperidin-Spacer:

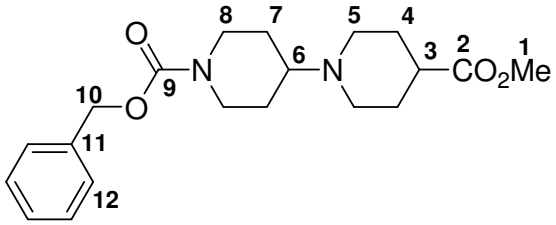
Darstellung von Cbz-Piperidon 136:



Es wurden 5.00 g (32.6 mmol) Piperidinonmonohydrat Hydrochlorid und 4.52 g (43.3 mmol) Natiumcarbonat in 50 mL Wasser gelöst. Unter Rühren wurden zu dieser Lösung 3.11 mL Carbobenzoxychlorid (21.8 mmol), in 60 mL Dioxan gelöst, zugegeben. Der Reaktionsansatz wurde anschließend 2 h bei RT gerührt. Dann wurden 20 mL Ethylacetat und 20 mL H_2O zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde dreimal mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es konnten 4.85 g des Cbz-Piperidon **136** (20.8 mmol; 95%) als farbloses zähflüssiges Öl gewonnen werden.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.32-7.35 (m, 5H, 7-H) 5.18 (s, 2H, 5-H), 3.80 (dd, 4H, ^3J = 6.5 Hz, 3-H), 2.46 (dd, 4 H, ^3J = 6.5 Hz, 2-H), **^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ [ppm] = 207.4 (C1), 155.2 (C4), 136.4 (C6), 128.7 (C7), 128.2 (C7), 67.8 (C5), 43.3 (C3), 41.2 (C2); **HRMS (EI):** berechnet für $C_{13}H_{15}NO_3$ = 233.1052, gefunden = 233.1063.

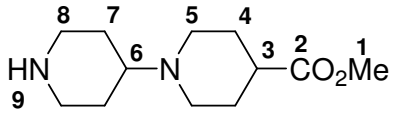
Benzyl-4[4-(methoxycarbonyl)cyclohexyl]-piperidin-1-carboxylat 138:



Es wurden 1.44 mL (10.7 mmol) Carboxymethyl-Piperidinon **137** und 2.26 g (10.67 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid in 20 mL Dichlorethan gelöst. Zu dieser Lösung wurden 2.50 g (10.7 mmol) Cbz-Piperidinon **136** unter Rühren zugegeben und für 1 h bei RT gerührt. Das Ende der Reaktion wurde dünnschichtchromatographish verfolgt (EE/PE 1:1). Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch (Laufmittel: EE/PE 1:1). Es wurden 2.05 g (5.7 mmol; 54%) des Produktes **138** als schwach gelbliches Öl isoliert.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.30-7.35 (m, 5H, 12-H), 5.11 (br, 2H, 10-H), 4.22 (br, 2H, 8a-H), 3.66 (s, 3H, 1-H), 2.87 (d, 2H, ^{3}J = 11.3 Hz, 5a-H), 2.76 (br, 2H, 8b-H), 2.43 (m, 1H, 6-H), 2.16-2.30 (m, 3H, 3-H, 5b-H), 1.68-1.92 (m, 6H, 4-H, 7a-H), 1.42-1.45 (m, 2 H, 7b-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ [ppm] = 175.6 (C2), 155.3 (C9), 137.0 (C11), 128.1 (C12), 67.2 (C10), 62.2 (C6), 51.8 (C1), 48.8 (C5), 43.8 (C8), 41.4 (C3), 28.7 (C4), 28.2 (C7); **HRMS (EI):** berechnet für $C_{20}H_{28}N_2O_4$ = 360.2049, gefunden = 360.2029.

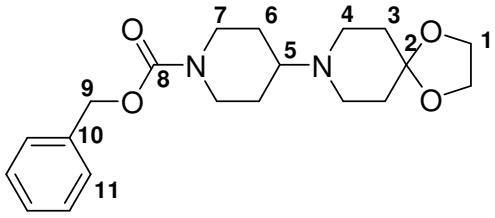
Methyl-1-(piperidin-4yl)piperidin-4-carboxylat 139:



Es wurden 1.99 g (5.52 mmol) **138** in 25 mL MeOH gelöst, und mit 100 mg Pd/C (10 %) versetzt und unter H_2-Wasserstoffatmosphäre 16 h gerührt. Der Reaktionsansatz wurde über Cellite filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurden 1.21 g des Amins **139** (5.35 mmol; 96%) als orangefarbener Feststoff isoliert.

Smp.: 42 °C; **^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ [ppm] = 3.67 (s, 3H, 1-H), 3.15-3.19 (m, 2H, 8a-H), 2.91 (td, 2H, ^{2}J = 8.03 Hz, ^{3}J = 3.77 Hz, 8b-H), 2.57 (dt, 2H, ^{3}J = 2.26 Hz, ^{2}J = 12.3 Hz, 5a-H), 1.94-2.38 (tt, 1H, ^{3}J = 3.8 Hz, ^{2}J = 11.5 Hz, 6-H), 2.21-2.31 (m, 3H, 3-H, 5b-H), 1.93 (br, 1H, 9-H), 1.90-1.94 (m, 2H, 7a-H), 1.71-1.82 (m, 4H, 7b-H, 4-H), 1.45 (ddd, 2 H, ^{2}J = 12.3 Hz, ^{3}J = 3.8 Hz, 4b-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ [ppm] = 175.7 (C2), 62.9 (C1), 51.7 (C6), 48.7 (C5), 46.3 (C8), 41.5 (C3), 29.3 (C4), 28.0 (C7); **HRMS (EI):** berechnet für $C_{12}H_{22}N_2O_2$ = 226.1681, gefunden = 226.1667.

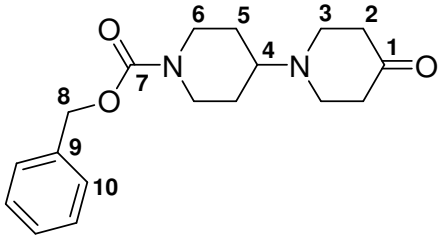
***N*-Benzyloxycarbonyl-4-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-yl)-piperidin 141:**



Es wurden 22.4 g (96.0 mmol) 1-Benzyloxycarbonyl-4-oxopiperidin **136** und 13.8 g (96.1 mmol) 1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]dekan **140** in 500 mL Dichlormethan gelöst. Es wurden 30.5 g (144 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid zur Reaktionslösung addiert und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde zweimal mit je 100 mL 0.1 N Natronlauge gewaschen. Danach wurde sie noch zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Zur Reinigung erfolgte eine Kieselgelfiltration (PE/EE 50-100 %, EE/MeOH 9:1) um das Produkt **141** zu erhalten. Es wurden 24.2 g eines gelblichen Öls erhalten (67.1 mmol; 70 %).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.26-7.33 (m, 5H, arom. 11-H), 5.11 (s, 2H, 9-H), 4.24 (br s, 2H, 7a-H), 3.94 (s, 4H, 1-H), 2.63-2.81 (m, 2H, 7b-H), 2.74 (t, 4H, ^3J = 5.5 Hz, 4-H), 2.57 (tt, 1H, ^3J = 3.8 Hz, ^3J = 11.4 Hz, 5-H), 1.81-1.84 (m, 2H, 6a-H), 1.77 (t, 4H, ^3J = 5.5 Hz, 3-H), 1.46 (ddd, 2H, ^2J = 12.0 Hz, ^3J = 8.4 Hz, 6b-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ [ppm] = 155.1 (C8), 136.8 (C10), 128.5 (C11), 128.0 (C11), 127.9 (C11), 107.5 (C2), 67.1 (C9), 64.2 (C1), 61.6 (C5), 46.7 (C4, C7), 43.6 (C3), 34.7 (C6); **HRMS (EI):** berechnet für $C_{20}H_{28}N_2O_4$ = 360.2049, gefunden = 360.2079.

***N*-Benzyloxycarbonyl-oxo-[1,4']-bipiperidin 142:**

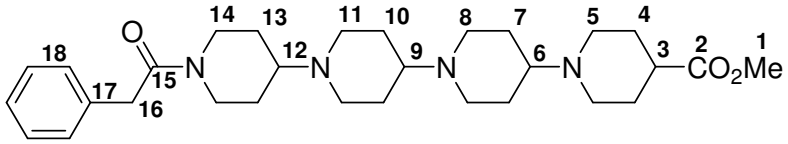


Es wurden 8.80 g des Acetals **141** (24.4 mmol) in 100 ml Wasser gelöst und 100 ml konz HCl versetzt bei 0 °C versetzt. Die Reaktionslösung wurde 30 min bei RT gerührt und anschließend die saure Lösung mit NaOH bei 0 °C auf pH 7-8 eingestellt und die wässrige Phase mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden

über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel destillativ entfernt und 1.17 g (3.7 mmol; 15 %) **142** erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.29-7.37 (m, 5H, 10-H), 5.12 (br s, 2H, 8-H), 4.26 (br s, 2H, 6a-H), 2.80-2.85 (m, 6H, ^3J = 13.3 Hz, ^2J = 5.3 Hz, 3-H, 6b-H), 2.60-2.66 (m, 1H, 4-H), 2.45 (br s, 4 H, 2-H), 1.81 (d, 2H, ^2J = 11.8 Hz, 5a-H), 1.44-1.51 (m, 2H, 5b-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ [ppm] = 155.3 (C7), 136.9 (C1), 132.2 (C9), 128.2 (C10), 67.3 (C8), 61.6 (C4), 49.0 (C3), 43.7 (C6), 41.8 (C2), 28.3 (C5); **HRMS (EI):** berechnet für $C_{18}H_{24}N_2O_3$ = 316.1787, gefunden = 316.1792.

***N*-Benzyloxycarbonyl-4-carboxymethyl-[1,4';1',4'';1'',4''']-tetrapiperidin 143:**



Es wurden 1.17 g (3.70 mmol) des Ketons **142** und 837 mg (3,70 mmol) des Amins **139** in 90 mL Dichlormethan gelöst und bei Raumtemperatur mit 1.20 g (5.50 mmol) Natrium-triacetoxyborhydrid versetzt. Es wurde über Nacht gerührt und die Reaktionslösung mit 0.1 N Natronlauge versetzt. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert, um das Produkt **143** zu erhalten. Es wurden 1.26 g eines gelben Feststoffes isoliert (2.39 mmol, 65 %).

Smp.: 123-125 °C; **^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ [ppm] = 7.20-7.21 (m, 5H, 18-H), 5.03 (s, 2H, 16-H), 4.14 (br s, 4H, 14-H), 3.57 (s, 3H, 1-H), 2.73-2.78 (m, 9H, 5a-H, 8a-H, 11a-H, 6-H, 9-H, 12-H), 2.48-2.55 (m, 1H, 3-H), 2.35 (t, 2H, ^3J = 6.1 Hz, 4a-H), 2.03-2.14 (m, 6H, 5b-H, 8b-H, 11b-H), 1.80-1.83 (m, 2H, 4b-H), 1.59-1.69 (m, 6H, 7a-H, 10a-H, 13a-H), 1.33-1.48 (m, 6H, 7b-H, 10b-H, 13b-H); **^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ [ppm] = 175.4 (C2), 154.9 (C15), 136.7 (C17), 128.4 (C18), 128.1 (C18), 127.8 (C18), 127.6 (C18), 127.5 (C18), 66.8 (C16), 61.1, 61.6, 62.1 (C6, C9, C12), 51.4 (C1), 48.5 (C-8, C11), 43.4 (C5), 41.6 (C14), 41.2 (C3), 34.8 (C4), 28.5 (C7, C10), 28.1 (C13).

8. Gefahrstoffe

Stoff	**Gefahrensymbol**	**R-Sätze**	**S-Sätze**
Aceton	F, X_i	11-36-66-67	9-16-26
Acetonitril	F, X_n	11-20/21/22-36	16-36/37
Acrylnitril	F, T, N	45-11-23/24/25-37/38-41-43-51/53	53-9-16-45-61
Adamantanammoniumchlorid	X_n	22	-
AIBN	E, X_n	2-11-20/22-52/53	39-41-47-61
Aluminiumchlorid	C	34	28-45-7/8
Ammoniak	T, N	10-23-34-50	9-16-26-36/37/39-45-61
Anisol	-	10	-
Benzol	F, T	45-46-11-36/38-48/23/24/25-65	53-45
Benzylalkohol	X_n	20/22	26
Boc_2O	T^+	10-26-36/38-43	28.1-36/37-45
Brom	T^+, N, C	26-35-50	7/9-26-45-61
Bromwasserstoff	C	34-37	7/9-23-26-36/37/39-45
tert-Butanol	F, X_n	11-20	9-16
tert-Butylacrylat	F, X_n	11-20/21/22-37/38-43-52/53	16-25-37-61
tert-Butylbromid	F	11	16-33
n-Butyllithium (2.5 M in Hexan)	F, C, N	14/15-17-34-48/20-51/53-62	6-16-26-36/37/39-45-61-62
1-Carboxyadamantan	-	-	22-24/25
Cbz-Cl	T, C, N	45-20-34-48/22-50/53	53-26-36/37/39-45-60-61
Chloroform	X_n	22-38-40-48/20/22	36/37
Celite	X_n	68/20	22
DIBALH	F, C	14/15-17-35	16-26-36/37/39-43-45

Dichlormethan	X_n	40	23-24/25-36/37
Diethylether	F^+, X_n	12-19-22-66-67	9-16-29-33
Diglycolamin	C	34-20/21/22	26-36/37/39-45
Dimethylformamid	T	61-E20/21-36	53-45
Dimethylsulfoxid	X_i	36/38	26
1,4-Dioxan	F, X_n	11-19-36/37-40-66	9-16-36/37-46
DCC	T	22-24-41-43	24-26-37/39-45
DIPEA	F, C	11-22-34-52/53	16-26-36/37/39-45-61
DMAP	T^+	25-27-36/37/38	26-28-36/37/39-45
DPPA	T	23/24/25-36/37/38	26-36/37/39-45
EDC Hydrochlorid	X_i	37/38-41	26-36/37/39
Ethanol	F	11	7-16
Ethylacetat	F, X_i	11-36-66-67	16-26-33
Ethylendiamin	C	10-21/22-34-42/43	23-26-36/37/39-45
Fluorbenzol	F, X_i	11-36-52/53	16-26-61
H_2	F	12	9-16-33
HBTU	X_i	36/37/38	26
Konz. HCl	C	34-37	26-36/37/39-45
Hexan	F, X_n, N	11-38-48/20-51/53-62-65-67	9-16-29-33-36/37-61-62
Hexaethylenglycol	X_i	36/37/38	26-36
HOBt	F	5-11-44	7/9—16-33
Konz. H_2SO_4	C	35	26-30-45
Hydrazinhydrat	T, N	45-E-23/24/25-34-43-50/53	53-26-36/37/39-45-60-61
1-(Hydroxymethyl)-adamantan	-	-	22-24/25
Isopropanol	F, X_i	11-36-67	7-16-24/25-26
Kaliumhydrogensulfat	C	34-37	26-36/37/39-45

Kaliumhydroxid	C	22-35	26-36/37/39-45
KO^tBu	F, C	11-14-22-35	8-16-26-36/37-39-43.3-45
Lithiumaluminiumhydrid	F	15	24/25-43-7/8
Lithiumhydroxid	C	22-35	26-36/37/39-45
Methanol	F, T	11-23/24/25-39	7-16-36/37-45
Natriumazid	T^+, N	28-32-50/53	28-45-60-61
Natriumhydrogensulfitlösung (39%)	X_n	22-31	25-46
Natriumhydroxid	C	35	26-37/39-45
Natriumhypochlorit	C	31-34	26-36/37/39-45
Natriummetaperiodat	O	8	-
Natriumtriacetoxyborohydrid	F	15	43-7/8
NHS	-	-	22-24/25
Oxalylchlorid	C	14-20-29-34	26-36/37/39-43-45
Pd/C	-	-	14-22
Pentaethylenglycol	X_i	36/37/38	26-36
Periodsäure	O, C	8-34	17-26-36/37/39-45
Petrolether (50-70)	F, X_n	11-52/53-65	9-16-23.2-24-33-62
Phthalsäureanhydrid	X_n	22-37/38-41-42/43	23.2-24/25-26-37/39-46
Piperidinonmonohydrat	-	-	23-24/25
Platinoxid	O, X_i	8-36	26
Pyrrrolidinopyridin	X_i	10-36/37/38	16-26-36/37/39
$RuCl_3 \cdot xH_2O$	C	22-34	26-36/37/39-45
Salpetersäure (70%)	C	35	23-26-36-45
Silbersulfat	X_i	36/37/38	26-36
TEMPO	C	34	26-36/37/39-45
Tetrabromkohlenstoff	X_i	37/38-41	26-36
Tetrabutylammoniumbromid	X_i	36/37/38	26-36
Tetrachlorkohlenstoff	T, N	23/24/25-40-48/23-52/53-59	23.2-36/37-45-59-61

Tetrahydrofuran	F, X_i	11-19-36/37	16-29-33
Thionylchlorid	C	14-20/22-29-35	26-36/37/39-45
TMS-Diazomethan	F^+, X_n	12-19-22-66-67	9-16-29-33
Toluol	F, X_n	11-20	16-25-29-33
Tosylchlorid	C	34	26-36/37/39-45
Tributylzinnhydrid	T, N	10-21-25-36/38-48/23/25-50/53	35-36/37/39-45-60-61
Triphenylphosphin	X_n	22-43-53	36/37-60
Vinylbromid	F, T	45-12	53.1-45
Zinkpulver	F, N	15-17-50/53	43-46-60-61

9. Literaturverzeichnis

[1] B. A. Chabner, T. G. Roberts, *Nat. Rev. Cancer* **2005**, *5*, 65-72.

[2] N. Schulke, O. A. Varlamova, G. P. Donovan, D. Ma, J. P. Gardner, D. M. Morrissey, R. R. Arrigale, C. Zhan, A. J. Chodera, K. G. Surowitz, P. J. Maddon, W. D. W. Heston, W. C. Olson, *PNAS* **2003**, *100*, 12590-12595.

[3] W. D. Heston, *Urologe A.* **1996**, *35*, 400-407.

[4] J. V. Frangioni, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2003**, *7*, 626-634.

[5] M. Mammen, S.-K. Chio, G. M. Whitesides, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2755-2794.

[6] D. Wright, L. Usher, *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 1107-1131.

[7] L. L. Kiessling, J. E. Gestwicki, L. E. Strong, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2348-2368.

[8] S. K. Dower, C. DeLisi, J. A. Titus, D. M. Segal, *Biochem.* **1981**, *20*, 6326-6334.

[9] T. K. Lindhorst, *Top. Curr. Chem.* **2002**, *218*, 201-235.

[10] S. D. Debenham, P. W. Snyder, E. J. Toone, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5805-5811.

[11] J. J. Lundquist, E. J. Toone, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 555-578.

[12] G. Thumshirn, U. Hersel, S. L. Goodman, H. Kessler, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2717-2725.

[13] L. C. Norkin, *Clin. Microbiol. Rev.* **1995**, *8*, 293-315.

[14] D. WuDunn, P. G. Spear, *J. Virol.* **1989**, *63*, 52-58.

[15] G. Dubin, S. Basu, D. L. P. Mallory, M. Basu, R. Tal-Singer, H. M. Friedman, *J. Virol.* **1994**, *68*, 2478-2486.

[16] L. L. Kiessling, J. E. Gestwicki, L. E. Strong, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 696-703.

[17] D. C. Tully, J. M. J. Frechet, *Chem. Comm.* **2001**, 1229-1239.

[18] R. Roy, D. Page, S. F. Perez, V. V. Bencomo, *Glycoconj. J.* **1998**, *15*, 251-263.

[19] N. V. Bovin, *Glycoconj. J.* **1998**, *15*, 431-446.

[20] L. L. Kiessling, L. E. Strong, *Top. Organomet. Chem.* **1998**, *1*, 199-231.

[21] W. P. Jencks, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1981**, *78*, 4046-4050.

[22] P. I. Kitov, J. M. Sadowska, G. Mulvey, G. D. Armstrong, H. Ling, N. S. Pannu, R. J. Read, D. R. Bundle, *Nature* **2000**, *403*, 669-672.

[23] E. Fan, Z. Zhang, W. E. Minke, Z. Hou, C. L. M. J. Verlinde, W. G. J. Hol, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2663-2664.

[24] A. L. Banerjee, D. Eiler, B. C. Roy, X. Jia, M. K. Haldar, S. Mallik, D. K. Srivastava, *Biochem.* **2005**, *44*, 3211-3224.

[25] S. Howorka, J. Nam, H. Bayley, D. Kahne, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 842-846.

[26] M. Mammen, G. Dahmann, G. M. Whitesides, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4179-4190.

[27] W. Tang, X. Zhang, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029-3069.

[28] G. Bringmann, R.-M. Pfeifer, C. Rummey, K. Hartner, M. Breuning, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6859-6863.

[29] J. Chin, C. Walsdorff, B. Stranix, J. Oh, H. J. Chung, S.-M. Park, K. Kim, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2756-2759.

[30] S.-G. Kim, K.-H. Kim, Y. K. Kim, S. K. Shin, K. H. Ahn, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13819-13824.

[31] J. van Gestel, A. R. A. Palmans, B. Titulaer, J. A. J. M. Vekemans, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5490-5494.

[32] M. L. Bushey, T.-Q. Nguyen, W. Zhang, D. Horoszewski, C. Nuckolls, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5446-5453.

[33] J. Rao, J. Lahiri, L. Isaacs, R. M. Weis, G. M. Whitesides, *Science* **1998**, *280*, 708-711.

[34] D. H. Williams, B. Bardsley, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 1173-1193.

[35] Y. Nishida, T. Tsurumi, K. Sasaki, K. Watanabe, H. Dohi, K. Kobayashi, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3775-3778.

[36] S. Fournel, S. Wieckowski, W. Sun, N. Trouche, H. Dumortier, A. Bianco, O. Chaloin, M. Habib, J. C. Peter, P. Schneider, B. Vray, R. E. Toes, R. Offringa, C. J. Melief, J. Hoebeke, G. Guichard, *Nat. Chem. Biol.* **2005**, *1*, 377-382.

[37] S. Wieckowski, N. Trouche, O. Chaloin, G. Guichard, S. Fournel, J. Hoebeke, *Biochem.* **2007**, *46*, 3482-3493.

[38] L. Diehl, A. T. Den Boer, S. P. Schoenberger, E. I. H. Van Der Voort, T. N. M. Schumacher, C. J. M. Melief, R. Offringa, R. E. M. Toes, *Nat. Med.* **1999**, *5*, 774-779.

[39] S. E. Gibson, M. P. Castaldi, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4718-4720.

[40] S.-K. Choi, M. Mammen, G. M. Whitesides, *Chem. Biol.* **1996**, *3*, 97-104.

[41] M. D. Disney, J. Zheng, T. M. Swager, P. H. Seeberger, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13343-13346.

[42] E. K. Woller, E. D. Walter, J. R. Morgan, D. J. Singel, M. J. Cloninger, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8820-8826.

[43] S. Landa, V. Machacek, J. Mzourek, *Chem. Listy* **1933**, *27*, 415-418,443-418.

[44] P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3292.

[45] J. G. Henkel, J. T. Hane, G. Gianutsos, *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 51-56.

[46] K. Aigami, Y. Inamoto, N. Takaishi, K. Hattori, A. Takatsuki, G. Tamura, *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 713-721.

[47] A. S. Monto, S. E. Ohmit, K. Hornbuckle, C. L. Pearce, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, *39*, 2224-2228.

[48] A. Scherm, D. Peteri, (Merz und Co. K.-G.). Application: DE, **1971**.

[49] C. I. Schilling, S. Braese, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3586-3588.

[50] T. Kitagawa, Y. Idomoto, H. Matsubara, D. Hobara, T. Kakiuchi, T. Okazaki, K. Komatsu, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1362-1369.

[51] M. Lamberto, C. Pagba, P. Piotrowiak, E. Galoppini, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4895-4899.

[52] F. M. Menger, V. A. Migulin, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8916-8921.

[53] V. V. Martin, I. S. Alferiev, A. L. Weis, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 223-226.

[54] W. Heitz, C. Meckel-Jonas, R. Neuhaus, M. D. Roth, V. Stumpflen, J. H. Wendorff, *Polym. Adv. Technol.* **1998**, *9*, 549-558.

[55] G. R. Newkome, A. Nayak, R. K. Behera, C. N. Moorefield, G. R. Baker, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 358-362.

[56] Q. Li, C. Jin, P. A. Petukhov, A. V. Rukavishnikov, T. O. Zaikova, A. Phadke, D. H. LaMunyon, M. D. Lee, J. F. Keana, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1010-1019.

[57] Q. Li, A. V. Rukavishnikov, P. A. Petukhov, T. O. Zaikova, C. Jin, J. F. W. Keana, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4862-4869.

[58] A. Dondoni, A. Marra, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7546-7557.

[59] D. Ranganathan, S. Kurur, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1265-1268.

[60] S. Landa, Z. Kamycek, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1959**, *24*, 4004-4009.

[61] G. S. Lee, J. N. Bashara, G. Sabih, A. Oganesyan, G. Godjoian, H. M. Duong, E. R. Marinez, C. G. Gutierrez, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1705-1707.

[62] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021.

[63] H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Drug Discov.* **2003**, *8*, 1128-1137.

[64] J. E. Moses, A. D. Moorhouse, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1249-1262.

[65] V. Semetey, D. Moustakas, G. M. Whitesides, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 588-591.

[66] P. Hinterdorfer, F. Kienberger, A. Raab, H. J. Gruber, W. Baumgartner, G. Kada, C. Riener, S. Wielert-Badt, C. Borken, H. Schindler, *Single Molecules* **2000**, *1*, 99-103.

[67] J. M. Benns, S. W. Kim, *J. Drug Targ.* **2000**, *8*, 1-12.

[68] R. C. Fort, P. R. v. Schleyer, *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 277-300.

[69] I. K. Moiseev, N. V. Makarova, M. N. Zemtsova, *Russ. Chem. Rev.* **1999**, *68*, 1001-1020.

[70] P. R. Schreiner, O. Lauenstein, I. V. Kolomitsyn, S. Ndi, A. A. Fokin, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1895-1897.

[71] H. Stetter, C. Wulff, *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 1366-1371.

[72] H. Newman, *Synthesis* **1972**, 692-693.

[73] A. N. Khil'chevskii, V. F. Baklan, V. P. Kukhar, *Zh. Org. Khim.* **1996**, *32*, 1022-1024.

[74] H. Stetter, J. Mayer, M. Schwarz, K. Wulff, *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 226-230.

[75] L. Wanka, C. Cabrele, M. Vanejews, P. R. Schreiner, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 1474-1490.

[76] H. Koch, W. Haaf, *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 628.

[77] R. E. Delimarskii, V. N. Rodionov, A. G. Yurchenko, *Ukr. Khim. Zh.* **1988**, *54*, 437-438.

[78] G. P. Sollott, E. E. Gilbert, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5405-5408.

[79] S. Landa, S. Kriebel, E. Knobloch, *Chem. Listy* **1954**, *48*, 61-64.

[80] G. Molle, J. E. Dubois, P. Bauer, *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 2428-2433.

[81] P. R. Schreiner, O. Lauenstein, E. D. Butova, P. A. Gunchenko, I. V. Kolomitsin, A. Wittkopp, G. Feder, A. A. Fokin, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4996-5003.

[82] P. R. Schreiner, A. A. Fokin, O. Lauenstein, Y. Okamoto, T. Wakita, C. Rinderspacher, G. H. Robinson, J. K. Vohs, C. F. Campana, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13348-13349.

[83] V. R. Reichert, L. J. Mathias, *Macromolecules* **1994**, *27*, 7015-7023.

[84] K. Takeuchi, T. Okazaki, T. Kitagawa, T. Ushino, K. Ueda, T. Endo, R. Notario, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2034-2043.

[85] A. Bashir-Hashemi, J. Li, N. Gelber, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1233-1236.

[86] K. Naemura, Y. Hokura, M. Nakazaki, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 1763-1768.

[87] S. Katano, Y. Kim, H. Matsubara, T. Kitagawa, M. Kawai, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2511-2515.

[88] W. Maison, J. V. Frangioni, N. Pannier, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4567-4569.

[89] J. G. H. Stetter, P. Tacke, *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 3888-3891.

[90] S. I. Kozhushkov, D. S. Yufit, R. Boese, D. Blaeser, P. R. Schreiner, A. de Meijere, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1409-1415.

[91] A. A. Malik, T. G. Archibald, K. Baum, M. R. Unroe, *J. Polym. Scienc.* **1992**, *30*, 1747-1754.

[92] K. Nasr, N. Pannier, J. V. Frangioni, W. Maison, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1056-1060.

[93] F. Eymery, B. Iorga, P. Savignac, *Synthesis* **2000**, 185-213.

[94] R. E. Murray, G. Zweifel, *Synthesis* **1980**, 150-151.

[95] R. Moors, F. Voegtle, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 2133-2135.

[96] M. Ohno, K. Ishizaki, S. Eguchi, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1285-1288.

[97] J. W. Lown, R. Rao Koganty, A. V. Joshua, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2027-2033.

[98] A. Warnecke, F. Kratz, *Bioconjug. Chem.* **2003**, *14*, 377-387.

[99] E. P. Diamandis, *Clin. Chem.* **2000**, *46*, 896-900.

[100] B. J. Feldman, D. Feldman, *Nat. Rev. Canc.* **2001**, *1*, 34-45.

[101] A. J. Oliver, O. Wiest, P. Helquist, M. J. Miller, M. Tenniswood, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4455-4461.

[102] R. O. Dillman, *Cancer Invest.* **2001**, *19*, 833-841.

[103] W. Maison, D. C. Grohs, A. H. G. P. Prenzel, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1527-1543.

[104] P. Majer, P. F. Jackson, G. Delahanty, B. S. Grella, Y. S. Ko, W. Li, Q. Liu, K. M. Maclin, J. Polakova, K. A. Shaffer, D. Stoermer, D. Vitharana, E. Y. Wang, A. Zakrzewski, C. Rojas, B. S. Slusher, K. M. Wozniak, E. Burak, T. Limsakun, T. Tsukamoto, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1989-1996.

[105] V. Humblet, R. Lapidus, L. R. Williams, T. Tsukamoto, C. Rojas, P. Majer, B. Hin, S. Ohnishi, A. M. De Grand, A. Zaheer, J. T. Renze, A. Nakayama, B. S. Slusher, J. V. Frangioni, *Mol. Imaging* **2005**, *4*, 448-462.

[106] P. Misra, V. Humblet, N. Pannier, W. Maison, J. V. Frangioni, *J. Nucl. Med.* **2007**, *48*, 1379-1389.

[107] S. E. Gibson, M. P. Castaldi, *Chem. Comm.* **2006**, 3045-3062.

[108] N. Pannier, W. Maison, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 1278-1284.

[109] W. S. Saari, J. E. Schwering, P. A. Lyle, S. J. Smith, E. L. Engelhardt, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2590-2595.

[110] V. E. Doyle, T. Klimkait, N. Mahmood, M. Slater, R. J. Hazen, I. H. Gilbert, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2002**, *17*, 175-182.

[111] D. Donati, C. Morelli, A. Porcheddu, M. Taddei, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 9316-9318.

[112] T. Sakamoto, A. Mahara, K. Yamagata, R. Iwase, T. Yamaoka, A. Murakami, *Biophys. J.* **2005**, *89*, 4122-4128.

[113] C. Jimeno, M. Pasto, A. Riera, M. A. Pericas, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3130-3138.

10. Persönliche Daten

10.1 Lebenslauf

Persönliche Daten

Geboren	17.05.1980 in Rotenburg Wümme
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig

Schulbildung

08/1990 – 06/1992	Orientierungsstufe Freudenthalstraße, Rotenburg Wümme
08/1992 – 06/1999	Ratsgymnasium, Rotenburg Wümme Abschluss: Allgemeine Hochschulreife/Abitur Note: 2,2

Studium

10/1999 – 02/2005	Studium an der Universität Hamburg Diplom Chemie, Note: „gut“ (1,7)
04/2003 – 07/2003	ERASMUS-Forschungsprojekt an der Universität Rennes/Frankreich: „Synthese von Porphyrin-Gerüsten als Model der Cytochrome C Oxidase“ Betreuung: Dr. Bernard Boitrel
10/2004 – 02/2005	Diplomarbeit am Institut der organischen Chemie der Universität Hamburg: „Synthese und Charakterisierung polyvalenter, rigider Grundgerüste für die Krebsdiagnostik“ Betreuung: Dr. Wolfgang Maison
04/2005 – 04/2008	Promotion am Institut der organischen Chemie der Universtiät Hamburg: „Rigide, polyvalente Grundgerüste auf Adamantan-basis für die Zelloberflächenerkennung“ Betreuung: Prof. Dr. Wolfgang Maison
10/2006	Umzug der Arbeitsgruppe an die Justus Liebig Universtiät Gießen

Tätigkeiten

12/2004 – 01/2005	Universität Hamburg: Betreuung von Medizin studenten im organischen Chemiepraktikum
04/2005 – 09/2006	Lehrauftrag an der Universität Hamburg: Assistent im Fortgeschrittenen Praktikum (Organische Chemie)
10/2006 – 04/2008	Lehrauftrag an der Justus Liebig Universität Gießen: Betreuung und Organisation von Grund- und Fortgeschrittenen-Praktikum (Diplom/Bachelor)

Konferenzen

2005	*14. Nachwuchswissenschaftlertreffen: Bioorganische Chemie*, September 2005, Aachen (Vortrag).
	4. Symposium: Universität trifft Industrie, November 2005, Wermelskirchen (Poster).
2006	*1st European Chemistry Congress*, August 2006, Budapest, Ungarn (Poster + Vortrag)
2007	*20th American Peptide Society Symposium*, Juni 2007, Montreal, Kanada (Poster).

Spezielle Qualifikationen

EDV	Microsoft-Office, ChemOffice, EndNote, WinNMR, SciFinder, Beilstein, CorelDraw, AdobeFotoshop
BWL	Kurs für F&E Management + Controlling Kurs für Kostenmanagement + Controlling
Fremdsprachen	Englisch (sehr gut), Französisch (gut)
Analytik-Kenntnisse	NMR, IR, HPLC, MS

Mitgliedschaft in Organisationen

Seit März 2004	Freundes- und Förderverein Chemie der Universität Hamburg e. V.
Seit November 2004	GDCH

10.2 Publikationsliste

- W. Maison, J. V. Frangioni, N. Pannier; Synthesis of rigid multivalent scaffolds based on adamantane; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4567-4569.

- D. P. Misra, V. Humblet, N. Pannier, W. Maison, J. V. Frangioni; Production of multimeric prostate-specific membrane antigen small-molecule radiotracers using a solid-phase Tc-99m preloading strategy; *J. Nucl. Med.* **2007**, *48*, 1379-1389.

- V. Humblet, P. Misra, Y. Ko, N. Pannier, W. Maison, J. V. Frangioni; Multivalent scaffolds for affinity maturation of small molecule cell surface-binders and their application to prostate tumor targeting; *Angw. Chem.* **2007**, *submitted for publication*.

- N. Pannier, W. Maison; Mimicking natural globular structures with rigid scaffolds based on adamantane; *Biopolymers* **2007**, *88*, 544.

- N. Pannier, W. Maison, J. V. Frangioni; Multivalent peptidomimetics for tumor imaging; *Biopolymers* **2007**, *88*, 545.

- K. Nasr, N. Pannier. J. V. Frangioni, W. Maison; Rigid multivalent scaffolds based on adamantane; *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1056-1060.

- N. Pannier, J. V. Frangioni, W. Maison; Rigid C_3-symmetric scaffolds based on adamantane; *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *7*, 1278-1284.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwandt habe.

Ich erkläre außerdem, dass diese Dissertation weder in gleicher noch in anderer Form bereits in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat.

Ich habe früher außer mit den im Zulassungsversuch urkundlich vorgelegten Graden keine weiteren akademischen Grade erworben oder zu erwerben versucht.

Gießen, den 25.04.08