

Synthese von heterocyclischen borhaltigen DNA-bindenden Molekülen

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der
Naturwissenschaften

-Dr. rer. nat.-

vorgelegt dem Promotionsausschuß des Fachbereiches 2
(Biologie / Chemie) der Universität Bremen

von

Sascha Hoffmann

- 1.Gutachter: Prof. Dr. Detlef Gabel
- 2.Gutachter: Prof. Dr. Dieter Wöhrle

Dank

Herrn Prof. Dr. Detlef Gabel danke ich sehr herzlich für die Überlassung des sehr interessanten und vielseitigen Themas. Zudem danke ich ihm für seine exzellente Betreuung und stete Diskussionsbereitschaft.

Herrn Prof. Dr. Dieter Wöhrle danke ich für die Erstellung des Zweitgutachtens, sowie Herrn Prof. Dr. Gerd-Volker Röschenthaler und Herrn Dr. Eugen Justus als weitere Prüfer.

Bei den Mitgliedern der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. Detlef Gabel bedanke ich mich sehr herzlich für das gute Klima im Labor und auf diversen Reisen. Die sehr angenehmen Arbeitsbedingungen haben viel zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ganz besonderer Dank gilt auch meinen Eltern für ihre immerwährende Unterstützung in meinem Leben.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Die DNA - Struktur und Aufbau	1
1.2 DNA-Binder	4
1.3 Polyborane und –borate	11
1.4 Heteroatomderivate des Undecahydro- <i>c/oso</i> -dodecaborat	14
1.5 Die Bor-Neutroneneinfangtherapie (BNCT)	19
2. Aufgabenstellung	21
3. Ergebnisse und Diskussion	24
3.1 Untersuchung und Entwicklung neuer Verknüpfungsmethoden für den $B_{12}H_{11}NH_3^-$ - Borcluster und organischen Zielmolekülen	24
3.1.1 Synthese von <i>N</i> -Benzylcarbodiimid (2)	28
3.1.2 Synthese von <i>N</i> -Benzylguanidinium- <i>N'</i> -undecahydro- <i>c/oso</i> -dodecaboratyl Tetramethylammoniumsalz (3)	28
3.1.3 Synthese von <i>N</i> -(2-Pyrimidinyl-1H-ylium) Ammonioundecahydro- <i>c/oso</i> -dodecaborat Tetramethylammoniumsalz (4)	29
3.1.4 Synthese von <i>N</i> -(2-Pyrimidinyl)- <i>N</i> -Diethylammonioundecahydro- <i>c/oso</i> -dodecaborat Tetramethylammoniumsalz (5)	30

3.2 Darstellung von 2-[5(6)- <i>N</i> -Ethylcarbodiimidyl-2-benzimidazol]-5-(4- <i>N</i> -ethylcarbodiimidylphenyl)furan zur Erzeugung B ₁₂ H ₁₁ -haltiger Guanidiniumsalze	32
3.2.1 Synthese von 5-(4-Nitrophenyl)-2-furaldehyd (6)	32
3.2.2 Synthese von 2-[5(6)-Nitro-2-benzimidazol]-5-(4-nitrophenyl)furan (7)	33
3.2.3 Synthese von 2-[5(6)-Amino-2-benzimidazol]-5-(4-aminophenyl)furan (8)	33
3.2.4 Synthese von 2-[5(6)- <i>N</i> '-Ethylureido-2-benzimidazol]-5-(4- <i>N</i> -ethylureidophenyl)furan (9)	35
3.2.5 Synthese von 2-[5(6)- <i>N</i> -Ethylcarbodiimidyl-2-benzimidazol]-5-(4- <i>N</i> -Ethylcarbodiimidylphenyl)furan (10)	36
3.3 Darstellung von 2-[5(6)-Undecahydro- <i>closo</i> -dodecaboratyl-2-imidobenzimidazol]-5-(4-undecahydro- <i>closo</i> -dodecaboratylimidobenzoyl)furan Tetrabutylammoniumsalz	38
3.3.1 Synthese von 5-(4-Carboxyphenyl)-2-furaldehyd (11)	38
3.3.2 Synthese von 2-[5(6)-Carboxy-2-benzimidazol]-5-(4-carboxyphenyl)furan (12)	39
3.3.3 Synthese von 2-[5(6)-Undecahydro- <i>closo</i> -dodecaboratyl-2-imidobenzimidazol]-5-(4-undecahydro- <i>closo</i> -dodecaboratylimidobenzoyl)furan Tetrabutylammoniumsalz (13)	40
3.4 Darstellung einer Schiff-Base aus Ammoniumundecahydro- <i>closo</i> -dodecaborat- Tetrabutylammoniumsalz und 2-[5(6)-Formyl-2-benzimidazol]-5-(4-formylphenyl)furan	43

3.4.1 Synthese von 5-(4-Cyanophenyl)-2-furanaldehyd (14)	43
3.4.2 Synthese von 3,4-Diaminobenzonitril (15)	44
3.4.3 Synthese von 2-[5(6)-Cyano-2-benzimidazol]-5-(4-cyanophenyl)furan (16)	45
3.4.4 Synthese von 2-[5(6)-Formyl-2-benzimidazol]-5-(4-formylphenyl)furan (17)	45
3.4.5 Synthese der Schiff-Base aus Ammoniumundecahydro- <i>closo</i> -dodecaborat- Tetrabutylammoniumsalz und 2-[5(6)-Formyl-2-benzimidazol]-5-(4-formylphenyl)furan (18)	47
3.4.6 Reduktion der Schiff-Base aus Ammoniumundecahydro- <i>closo</i> -dodecaborat-Tetrabutylammoniumsalz und 2-[5(6)-Formyl-2-benzimidazol]-5-(4-formylphenyl)furan (19)	48
3.5 Darstellung von 2-[5(6)-Undecahydro- <i>closo</i> -dodecaboratylbutylenaminomethylbenzimidazol]-5-(4-undecahydro- <i>closo</i> -dodecaboratylbutylenaminomethylphenyl)furan Cäsiumsalz	50
3.5.1 Synthese von 2-[5(6)- <i>N</i> -Boc-benzylamin-2-imidazol]-5-(4- <i>N</i> -Boc-benzylamin)furan (20)	50
3.5.2 Synthese von 2-[5(6)-Benzylamin-2-imidazol]-5-(4-benzylamin)furan (21)	51
3.5.3 Synthese von Tetramethylenoxonio-undecahydro- <i>closo</i> -dodecaborat Tetrabutylammoniumsalz (22)	52
3.5.4 Synthese von 2-[5(6)-Undecahydro- <i>closo</i> -dodecaboratylbutylenaminomethylbenzimidazol]-5-(4-undecahydro- <i>closo</i> -dodecaboratylbutylenaminomethylphenyl)furan Cäsiumsalz (23)	53

3.6 Darstellung von 3-(Ammonioundecahydro- <i>closo</i> -dodecaboratyl) 6-[5-(4-cyanophenyl)-furan-2-yl]-1,2,4-triazin Tetramethylammoniumsalz	55
3.6.1 Synthese von S-Methylthiosemicarbazid (24)	55
3.6.2 Synthese von 2-Glyoxalfuran (25)	55
3.6.3 Synthese von 5-(2-Furyl)-3-(methylthio)-1,2,4-triazin (26)	56
3.6.4 Synthese von 6-[5-(Cyanophenyl)-furan-2-yl]-3-(methylthio)-1,2,4-triazin (27)	56
3.6.5 Synthese von 6-[5-(Cyanophenyl)-furan-2-yl]-3-(methylsulfonyl)-1,2,4-triazin (28)	58
3.6.6 Synthese von 3-(Ammonioundecahydro- <i>closo</i> -dodecaboratyl) 6-[5-(4-cyanophenyl)-furan-2-yl]-1,2,4-triazin Tetramethylammoniumsalz (29)	58
4. Zusammenfassung und Ausblick	61
<i>Ausblick</i>	63
5. Experimenteller Teil	65
5.1.1 Synthese von Ammonioundecahydro- <i>closo</i> -Dodecaborat Tetrabutylammoniumsalz	67
5.1.2 Synthese von <i>N</i> -Benzylcarbodiimid	69
5.1.3 Synthese von <i>N</i> -Benzylguanidinium- <i>N'</i> -undecahydro- <i>closo</i> -dodecaboratyl Tetramethylammoniumsalz	70
5.1.4 Synthese von <i>N</i> -(2-Pyrimidinyl-1H-ylum) Ammonioundecahydro- <i>closo</i> -dodecaborat Tetramethylammoniumsalz	72

5.1.5 Synthese von <i>N</i> -(2-Pyrimidinyl)- <i>N</i> -Diethylammoniumundecahydro- <i>closo</i> -dodecaborat Tetramethylammoniumsalz	74
5.2.1 Synthese von 5-(4-Nitrophenyl)-2-furaldehyd	75
5.2.2 Synthese von 2-[5(6)-Nitro-2-benzimidazolyl]-5-(4-nitrophenyl)furan	77
5.2.3 Synthese von 2-[5(6)-Amino-2-benzimidazolyl]-5-(4-aminophenyl)furan	78
5.2.4 Synthese von 2-[5(6)- <i>N</i> '-Ethylureido-2-benzimidazolyl]-5-(4- <i>N</i> -ethylureidophenyl)furan	80
5.2.5 Synthese von 2-[5(6)- <i>N</i> '-Ethylcarbodiimidyl-2-benzimidazolyl]-5-(4- <i>N</i> -ethylcarbodiimidylphenyl)furan	81
5.3.1 Synthese von 5-(4-Carboxyphenyl)-2-furaldehyd	82
5.3.2 Synthese von 2-[5(6)-Carboxy-2-benzimidazolyl]-5-(4-carboxyphenyl)furan	83
5.3.3 Synthese von 2-[5(6)-Undecahydro- <i>closo</i> -dodecaboratyl-2-imidobenzimidazolyl]-5-(4-undecahydro- <i>closo</i> -dodecaboratylimidobenzoyl)furan Tetrabutylammoniumsalz	84
5.4.1 Synthese von 5-(4-Cyanophenyl)-2-furaldehyd	86
5.4.2 Synthese von 3,4-Diaminobenzonitril	87
5.4.3 Synthese von 2-[5(6)-Cyano-2-benzimidazolyl]-5-(4-cyanophenyl)furan	88
5.4.4 Synthese von 2-[5(6)-Formyl-2-benzimidazolyl]-5-(4-formylphenyl)furan	89

5.4.5 Synthese der Schiff-Base aus Ammoniumundecahydro- <i>c/oso</i> -dodecaborat Tetrabutylammoniumsalz und 2-[5(6)-Formyl-2-benzimidazol]-5-(4-formylphenyl)furan	90
5.4.6 Reduktion der Schiff-Base aus Ammoniumundecahydro- <i>c/oso</i> -dodecaborat und 2-[5(6)-Formyl-2-benzimidazol]-5-(4-formylphenyl)furan	92
5.5.1 Synthese von 2-[5(6)- <i>N</i> -Boc-benzylamin-2-imidazol]-5-(4- <i>N</i> -Boc-benzylamin)furan	94
5.5.2 Synthese von 2-[5(6)-Benzylamin-2-imidazol]-5-(4-benzylamin)furan	96
5.5.3 Synthese von Tetramethylenoxonio-undecahydro- <i>c/oso</i> -dodecaborat Tetrabutylammoniumsalz	98
5.5.4 Synthese von 2-[5(6)-Undecahydro- <i>c/oso</i> -dodecaboratylbutylenaminomethylbenzimidazol]-5-(4-undecahydro- <i>c/oso</i> -dodecaboratylbutylenaminomethylphenyl)furan Cäsiumsalz	99
5.6.1 Synthese von <i>S</i> -Methylthiosemicarbazid	101
5.6.2 Synthese von 2-Glyoxalfuran	102
5.6.3 Synthese von 5-(2-Furyl)-3-(methylthio)-1,2,4-triazin	103
5.6.4 Synthese von 5-[5-(4-Cyanophenyl)-furan-2-yl]-3-(methylthio)-1,2,4-triazin	104
5.6.5 Synthese von 5-[5-(4-Cyanophenyl)-furan-2-yl]-3-(methylsulfonyl)-1,2,4-triazin	105
5.6.6 Synthese von 3-(Ammoniumundecahydro- <i>c/oso</i> -dodecaboratyl) 5-[5-(4-cyanophenyl)-furan-2-yl]-1,2,4-triazin Tetramethylammoniumsalz	106

6. Anhang	108
6.1 Literaturverzeichnis	108
6.1.1 Abbildungsquellenverzeichnis	114
6.2 Abkürzungsverzeichnis	115
6.3 Übersicht der Verbindungen	116
Hoffmann, S., Justus, E., Ratajski, M., Lork, E., and Gabel, D. B₁₂H₁₁-containing guanidinium derivatives by reaction of carbodiimides with H₃N–B₁₂H₁₁(1–). A new method for connecting boron clusters to organic compounds. <i>Journal of Organometallic Chemistry</i>, 690: 2757-2760, 2005.	120

1. Einleitung

1.1 Die DNA - Struktur und Aufbau

Die Desoxyribonucleinsäuren, kurz DNA, sind hochmolekulare fadenförmige Polynucleotide, welche die genetische Information der Lebewesen und vieler Viren in sich gespeichert enthalten. Diese Information wird an die Abkömmlinge der betreffenden Zellen bzw. an neu produzierte Viren weitergeben.

Die DNA, ebenso wie auch in Zellen vorkommende RNA (Ribonucleinsäure) gehört zu den Nucleinsäuren.

Die Bausteine der DNA sind 2'-Desoxy- β -D-ribonucleoside, die aus jeweils äquivalenten Molmengen einer Nucleobase und der Pentose 2-Desoxy-D-ribofuranose bestehen. Als Nucleobasen kommen bei der DNA die Purinderivate Adenin (A) und Guanin (G) vor, sowie die Pyrimidine Cytosin (C) und Thymin (T) (bei Ribonucleinsäuren Uracil).

Die Nucleobasen sind dabei N-glykosidisch (Aminal-artig) mit dem C1-Atom der 2-Desoxy-D-ribofuranose verbunden. Adenin und Guanin sind dabei über das N9-Atom, Cytosin und Thymin über das N1-Atom mit dem Zucker verbunden. Eine Phosphatgruppe verknüpft dann die 5'-Hydroxygruppe der 2'-Desoxynucleoside mit der 3'-Hydroxygruppe der jeweils folgenden durch eine Phosphodiesterbindung. Die sich wiederholende Abfolge von Phosphat und 2-Desoxy-D-ribofuranose wird dabei als das Rückgrat (engl. Backbone) der DNA bezeichnet.

In der Sequenz der vier verschiedenen Nucleobasen ist die genetische Information verschlüsselt.

Jede Base bildet dabei über Wasserstoffbrückenbindungen mit einer Base im gegenüberliegenden Strang planare, komplementäre Basenpaare (Abb. 1).

In dieser sog. Doppelstrang DNA sind dabei die Sequenzen so aufeinander abgestimmt, daß sich immer Guanin- und Cytosin-Reste bzw. Adenin- und Thymin-Reste gegenüberstehen. Für die korrekte Basenpaarung (nach ihren Entdeckern Watson-Crick-Basenpaarung genant), ist es dabei entscheidend, dass die Nucleobasen in der jeweils stabilsten tautomeren Form vorliegen, damit die Wasserstoffatome für die Wasserstoff-Brückenbindung an der richtigen Stelle zur Verfügung stehen.

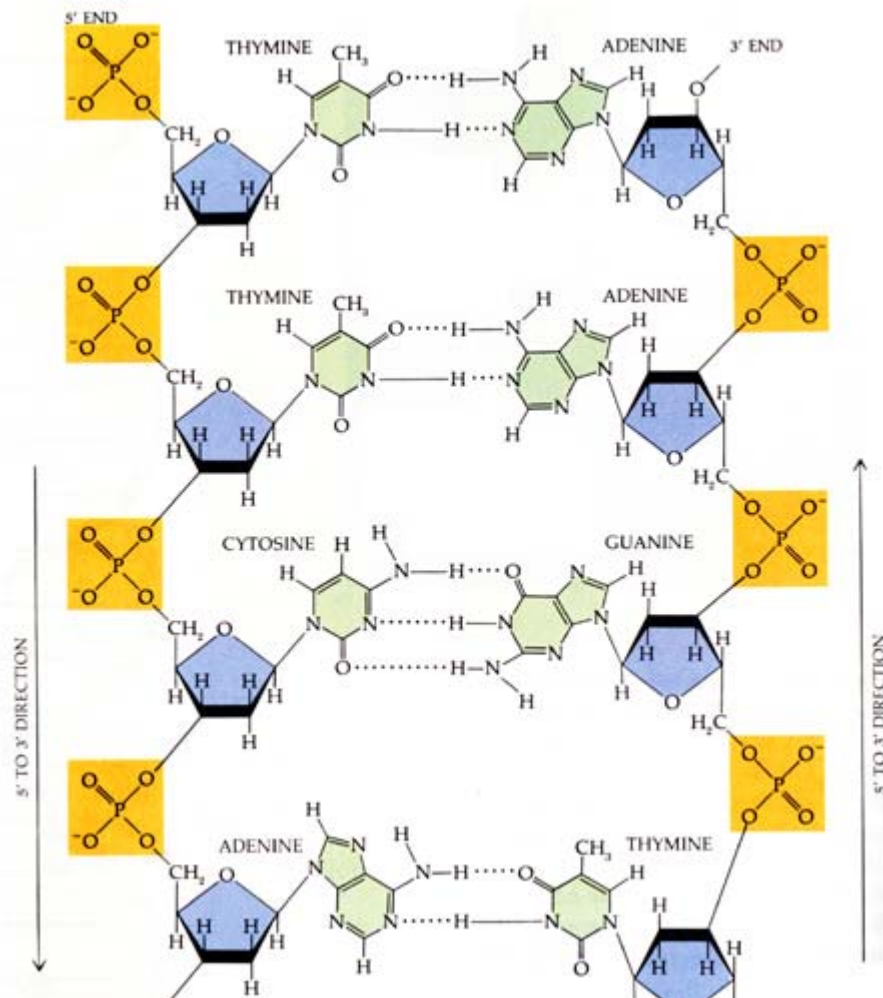
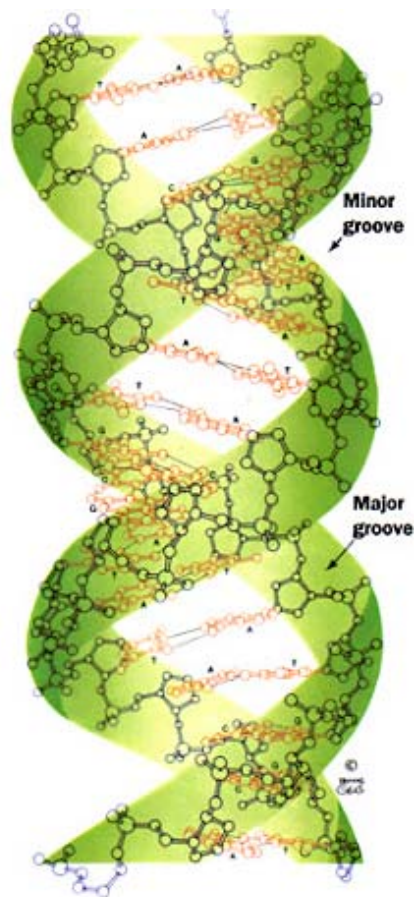


Abb. 1: Aufbau der DNA ^[1]

Die Doppelstrang-DNA ist in den allermeisten Fällen schraubenartig gewunden und bildet dabei eine Doppelhelix. Diese Struktur wurde 1953 von Watson und Crick entdeckt. Die in lebenden Zelle vorherrschende Form der DNA (B-DNA), bildet dabei eine Schraube mit Rechtsgewinde mit einem Durchmesser von 2 nm und mit einer kleineren und einer größeren Rille (engl. minor groove bzw. major groove)(Abb. 2).



Voet, Donald and Judith G.
Biochemistry.
John Wiley & Sons, 1990, p. 800.

Abb. 2: Doppelhelix der DNA ^[2]

1.2 DNA-Binder

Eine Vielzahl verschiedener Substanzen kann auf unterschiedliche Art reversible oder auch irreversible Wechselwirkungen mit der DNA eingehen.

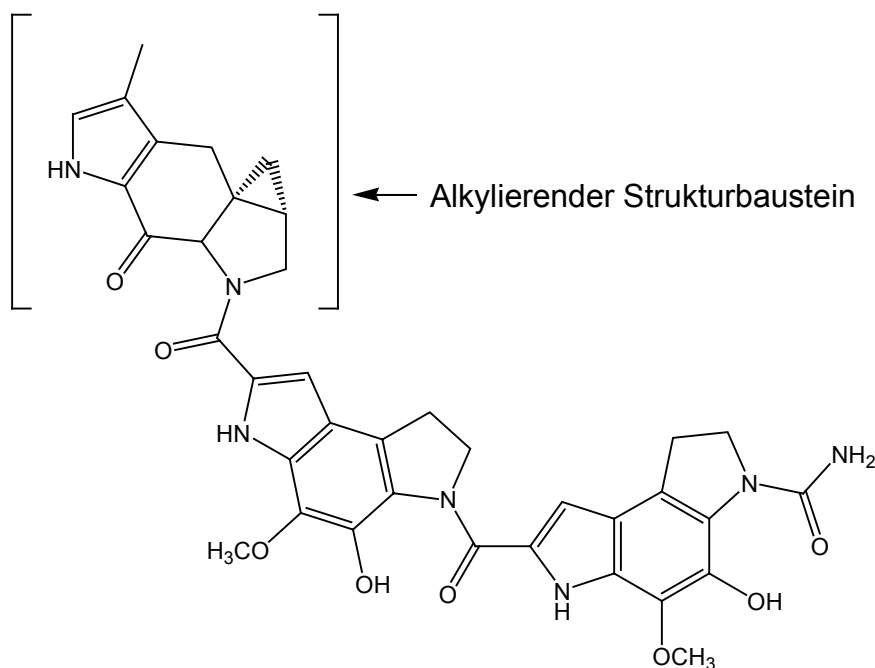
Dabei kann es zu drei Hauptarten von Interaktion kommen: Elektrostatische Wechselwirkung, Interkalation und Bindung an die große bzw. kleine Furche der DNA-Doppelhelix (Reddy et al., 1999).

Viele Proteine wechselwirken mit der großen Furche der DNA, kleinere Moleküle (> 1000 Da) mit der kleinen Furche der DNA (Reddy et al. 1999).

Basierend auf den Wechselwirkungen mit der kleinen Furche der DNA, wurden für den Einsatz in der Krebstherapie und als Virostatika in den letzten Jahren viele neue Substanzen synthetisiert, deren Ursprung in natürlich vorkommenden DNA-bindende Molekülen liegt.

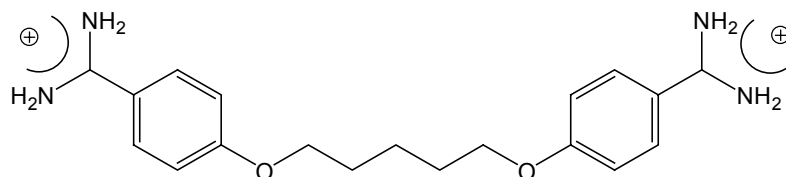
Man unterscheidet dabei zwischen kationischen und neutralen DNA-Bindern (Reddy et al., 1999).

Als Beispiel für einen neutralen DNA-Binder sei hier CC-1065 (Schema 1) genannt. CC-1065 besitzt eine hohe Antitumorwirksamkeit, welche in der Fähigkeit die DNA sequenzselektiv und stereoelektronisch kontrolliert zu Alkylieren begründet ist (Baraldi et al., 2004).



Schema 1: CC-1065

Als eines der bekanntesten und frühesten Beispiele für einen kationischen DNA-Binder gilt Pentamidin (Schema 2)(Reddy et al., 1999)(Cory et al., 1992)



Schema 2: Pentamidin [1,5-Bis(4-amidinophenoxy)pentan]

Diese Verbindung, die A-T reiche Sequenzen der kleinen Furche bevorzugt, inhibiert die DNA, RNA und Protein-Synthese und zeigt eine starke Wirkung gegenüber *Pneumocystis carinii*, *Trypanosoma brucei gambiense* und *Leishmania donovani* (zu den Protozoen gehörende Parasiten in den Alveolen oder Bronchiolen)(Baraldi et al., 2004)(Reddy et al., 1999).

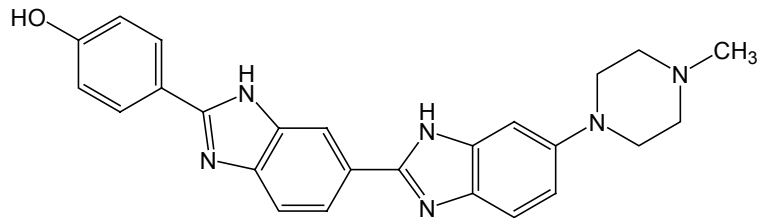
Bezüglich einer Anwendung in der Krebstherapie wurde festgestellt, dass Pentamidin allerdings nur reversibel mit der kleinen Furche interagiert und damit die DNA-abhängigen Funktionen nur vorübergehend hemmt. Damit es zu einer dauerhaften Schädigung der DNA kommt, ist allerdings eine kovalente und irreversible DNA-Bindung erwünscht.

Bei der Untersuchung der DNA-Bindung des Pentamidins an A-T reichen DNA Octameren wurde festgestellt, dass das Pentamidin-Molekül mit seinen terminalen positiv geladenen Amidiniumgruppen Wasserstoffbrückenbindungen zum O2 Sauerstoff des Thymins und dem N3 Stickstoff des Adenins ausbildet. Dabei spannt es sich über 4 Basenpaare (Reddy et al., 1999).

Da der genaue Wirkmechanismus des Pentamidins allerdings bis heute nicht genau verstanden ist und es zudem eine deutliche Toxizität zeigt, ist die klinische Entwicklung und Anwendung von Pentamidin limitiert (Baraldi et al., 2004).

Bei Vergleichsstudien von Pentamidin und Derivaten zur Aufklärung des Wirkmechanismus und zur Reduktion der Toxizität wurde dabei der große Einfluss des zentralen Linkers festgestellt (Baraldi et al., 2004). Hierbei konnte festgestellt werden, dass eine Einschränkung der Flexibilität des zentralen Linkers die Wirksamkeit gegenüber *Pneumocystis carinii* steigern konnte. Pentamidin dagegen stellt dagegen ein hochflexibles Molekül dar, welches in verschiedenen konformerer Formen vorkommen kann.

Der Farbstoff Hoechst 33258 (Pibenzimol) (Schema 3) ein synthetisches Bis-benzimidazolderivat, stellt ein weiteres Beispiel für einen kationischen DNA-Binder dar.



Schema 3: Hoechst 33258

Auch Hoechst 33258 bevorzugt dabei A-T reiche Sequenzen der DNA und bindet in der kleinen Furche der DNA (Baraldi et al., 2004). Die DNA-Bindung dieser Verbindung kann dabei durch die dadurch erzeugte starke Fluoreszenz gut beobachtet werden.

Hoechst 33258 wird leicht in die Zelle aufgenommen und bindet sehr eng an die DNA wobei es die Transkription spezifischer Gene inhibiert (Baraldi et al., 2004). Abbildung 3 zeigt die enge Bindung an die kleine Furche sehr deutlich bei der Bildung eines Komplexes zwischen Hoechst 33258 und $d(\text{CGCAAATTTGCG})_2$.

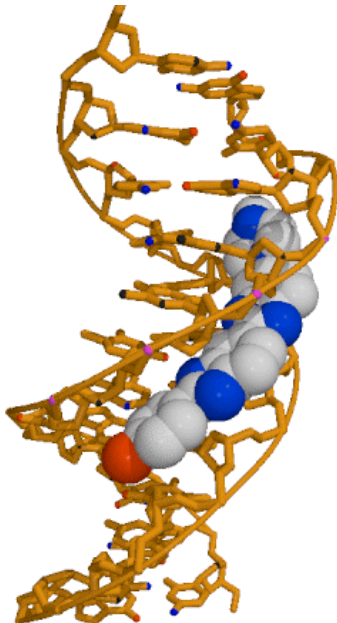


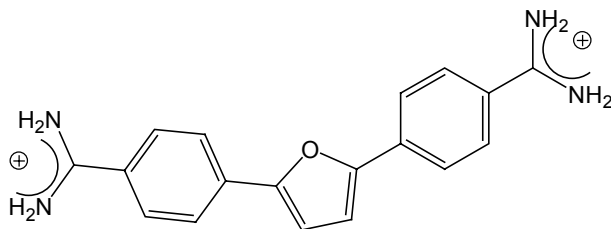
Abb. 3 : Komplex zwischen Hoechst 33258 und $d(\text{CGCAAATTTGCG})_2$ ^[3]

Die DNA-Hoechst 33258 Interaktion, welche besonders durch die günstige räumliche Struktur des DNA-Binders stark ist, scheint dabei neben den Wasserstoffbrückenbindungen (Zum O2 Sauerstoff des Thymins und dem N3 Stickstoff des Adenins) durch Van der Waals Kontakte stabilisiert und verstärkt zu werden (Baraldi et al., 2004).

In der Anwendung als Antikrebswirkstoff zeigt Hoechst 33258 nur eine moderate *in vivo* Aktivität gegenüber L1210 Leukämiezellen. Zudem ist es sehr giftig, so dass die klinische Anwendung dieser Verbindung als Antikrebsmittel ausgeschlossen wurde (Baraldi et al., 2004).

Analoge von Hoechst 33258 zeigten zum Teil noch eine erhöhte Zellaufnahme und DNA-Bindung, die starke Giftigkeit konnte aber nicht deutlich reduziert werden (Baraldi et al., 2004).

Die für diese Arbeit wichtigsten kationischen DNA-Binder stellen Diarylfuranderivate wie das Furamidinderivat DB 75 dar (Schema 4).

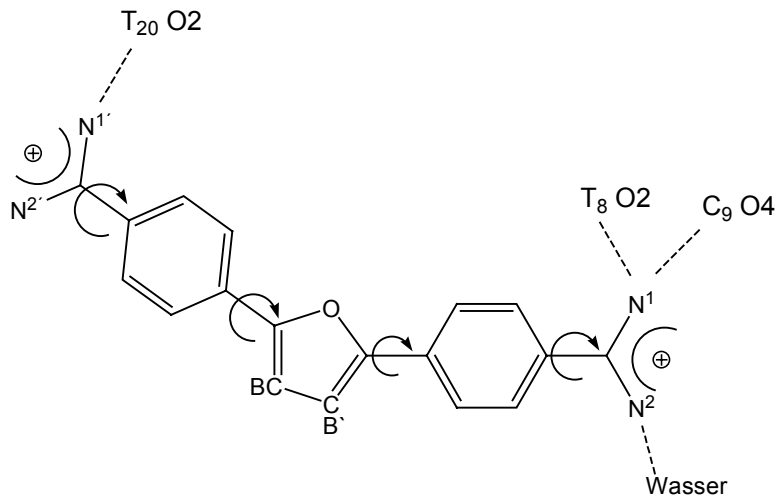


Schema 4: DB 75

Im Vergleich mit Pentamidin zeigen die Furamidin-Dikationen eine stärkere *in vivo* Aktivität gegenüber *Pneumocystis carinii* und eine verringerte Toxizität gegenüber Pentamidin (Baraldi et al., 2004).

DB 75 bindet an A-T reiche Sequenzen in der kleinen Furche der DNA. Bei der genauen Untersuchung des DB 75 / d(CGCGAATTCGCG)₂ Komplexes konnte festgestellt werden, dass durch Rotation der Bindungen zwischen den planaren Amidinium-, Phenyl- und Furanbausteinen eine Isohelizität mit der kleinen Furche hergestellt wird, so dass das DB 75 Molekül noch besser in die kleine Furche der DNA passt und die Bindung verstärkt wird. Das zur Furche geneigte Stickstoffatom (N1) der einen Amidiniumgruppe bildet eine Wasserstoffbrückenbindung zum O2

Atom des Thymin 8, während das zur Furche geneigte Stickstoffatom der anderen Amidiniumgruppe (N2) eine Wasserstoffbrückenbindung zum O2 Atom des Thymins 20 ausbildet, welches sich vier Basenpaare weiter weg befindet. Zusätzlich gibt es enge Van der Waals Kontakte zwischen DB 75 und der DNA, im Besonderen zwischen den beiden Kohlenstoffatomen CB und CB' des Furan und den Zuckern von Thymin 8 und Thymin 20 (Schema 5) (Laughton et al., 1996).

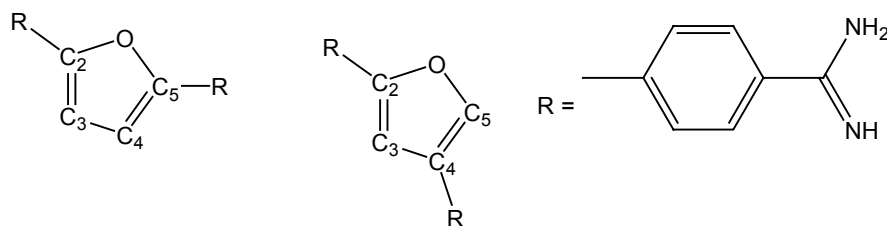


Schema 5: Darstellung der Wasserstoffbrückenbindungen zwischen DB 75, dem DNA Fragment $d(\text{CGCGAATTGCG})_2$ und Wasser (nach Laughton et al., 1996)

Die Zellaufnahme von DB 75 in Tumorzellen scheint dabei durch den Adenosin-sensitiven Pentamidin Transporter 1 und den niedrig-affinen Pentamidin Transporter 1 zu erfolgen (Lansiaux et al., 2002).

Um die im Vergleich mit Pentamidin und anderen DNA-Bindern stärkere DNA-Bindung und geringere Toxizität noch weiter zu optimieren, wurden im Laufe der Zeit viele neue Derivate von DB 75 hergestellt und untersucht.

Hierbei konnte bezüglich der Position der beiden Phenylringe am Furanring (bei DB 75 an Position 2 und 5) festgestellt werden, dass eine Positionierung der Phenylringe an Position 2 und 4 zu einer schlechteren DNA-Bindung führt. Das C3 Atom des 2, 4 Derivates zeigt dabei auf den Boden der kleinen Furche. Dadurch ergibt sich eine sterisch unvorteilhafte Hinderung mit den Boden der kleinen Furche, welches in einer schlechteren Bindung an die kleine Furche resultiert (Schema 6)(Baraldi et al., 2004).



Schema 6: 2,5-Diphenylfurandiamin und 2,4-Diphenylfurandiamin

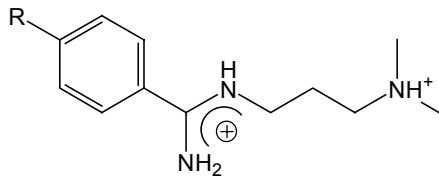
Im Rahmen solcher Untersuchungen wurde auch der große Einfluß der terminalen Substituenten (der Amidinogruppen bei DB 75) und der Substituenten am Furanring auf die biologische Aktivität und die DNA-Bindung untersucht.

Alkylierungen der Amidinogruppen an DB 75 zeigten zum Beispiel häufig eine höhere DNA-Bindung im Vergleich zu DB 75. Eine Alkylierung mit Isopropyl- oder Cyclopropylgruppen ergibt eine im Vergleich zu DB 75 stärkere DNA-Bindung und eine erhöhte Aktivität gegenüber *Pneumocystis carinii*. Allerdings zeigt sich schon beim Cyclopropylderivat eine erhöhte Cytoxizität, welche durch größere Substituenten noch verstärkt wird (Trent et al., 1996)(Reddy et al., 1999).

Ein interessantes Resultat bezüglich der Zellverteilung in Tumorzellen zeigt die Alkylierung mit Phenylgruppen. Während DB 75 nach der Aufnahme in die Zelle direkt im Zellkern lokalisiert werden kann, verteilen sich die phenylalkylierten Derivate im Cytoplasma und werden nicht im Zellkern gefunden. Interessant ist hierbei, dass die DNA-Bindung dieser Derivate im Vergleich zu DB 75 nicht schwächer ist (Lansiaux et al., 2002).

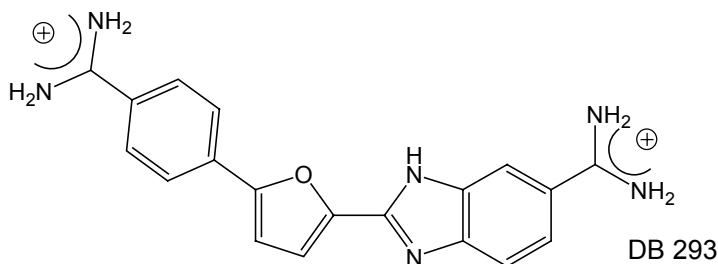
Eine wichtige Rolle für die Aufnahme in Tumorzellen spielen auch die beiden terminalen positiven Ladungen an den Substituenten.

Wird eine der beiden Ladungen entfernt, wird damit neben einer Verringerung der DNA-Bindung auch die Zellaufnahme deutlich verringert. Wenn dagegen die Anzahl der positiven Ladungen erhöht wird (Schema 7), erhöht dies auch deutlich die Aufnahme in die Zelle und die Lokalisierung im Zellkern; in einigen Fällen allerdings auch die Cytoxizität (Lansiaux et al., 2002).



Schema 7: Zweifach positiv geladener terminaler Substituent

Die Art der positiven Ladung erwies sich hingegen nicht entscheidend für die Wechselwirkungen und die Zellaufnahme. Beim Austausch der terminalen Amidinogruppen gegen Guanidinogruppen konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Zellaufnahme und der DNA-Bindung beobachtet werden. Der Austausch einer Amidinogruppe gegen ein Amin verringert dagegen die Zellaufnahme (Lansiaux et al., 2002). Dass die Amidinogruppen eine wichtige Rolle bei der Zellaufnahme spielen, wurde zudem entdeckt, als man die in Schema 7 vorhandene Amidinogruppe gegen ein Amid austauschte. Bei einem solchen Derivat konnte keine Aufnahme in die Tumorzelle beobachtet werden (Lansiaux et al., 2002). Wichtige Erkenntnisse wurden auch durch den Austausch der in Position 2 und 5 befindlichen Phenylsubstituenten gegen Benzimidazolsubstituenten gewonnen. Der Austausch eines Phenyls gegen Benzimidazol (Schema 8) zeigte durch die dadurch vermehrten Van der Waals Interaktionen eine Verstärkung der DNA-Bindung.



Schema 8: Struktur von DB 293

Der Austausch beider Phenylsubstituenten steigerte daher die DNA-Bindung noch zusätzlich (Hopkins et al., 1998).

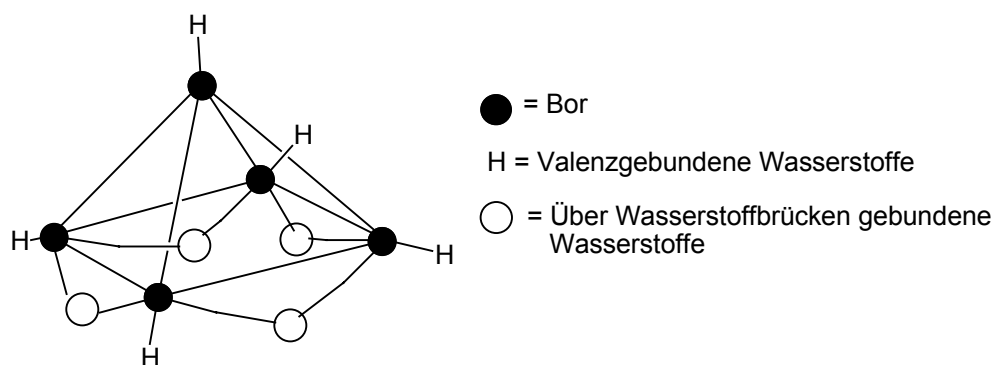
1.3 Polyborane und -borate

Im Vergleich mit anderen Elementen existiert nur von Kohlenstoff und Silicium eine größere Zahl von Hydriden als von Bor. Dank der ungewöhnlichen Bindungsverhältnisse der Borhydride ergeben sich dabei große Strukturvielfalten.

Im Gegensatz zu den Kohlenwasserstoffen kommt es bei den Borwasserstoffen nicht zur Ausbildung von Doppelbindungen, sondern von meist hochsymmetrischen käfigartigen Verbindungen, in denen Bor nicht nur valenzmäßig mit Wasserstoff, sondern auch über so genannte Dreizentrenbindungen mit anderen Boratomen verknüpft ist. Ein Elektronenpaar verteilt sich dabei entweder auf drei Boratome oder auf zwei Boratome und ein Wasserstoffatom. Diese von der erwarteten Dreibindigkeit abweichende Bindungsform wird Elektronenmangelbindung genannt, sie ist für Bor typisch. Zum Verständnis der chemischen Bindung in Boranen trugen die Arbeiten von W.N. Lipscomb bei, für die er 1976 den Chemie-Nobelpreis erhielt. Das von A. Stock und W.N. Lipscomb erforschte, als Dimeres $(\text{BH}_3)_2$ vorliegende BH_3 stellt dabei das einfachste Boran dar.

Höhere Borane als Diboran entstehen durch Zusammenlagerung gleicher oder verschiedener, für sich allein nicht stabiler Verbindungen B_mH_{m+2} ($m = 1, 2, 3$, etc.)(Schema 9).

Bevorzugt vereinigen sich zwei oder drei B_mH_{m+2} -Einheiten zu einem Boranmolekül, wobei die höheren Borane mit den Summenformeln B_nH_{n+4} ($n = 2, 5, 6, 8, 10, 11, 12, 14, 16, 18$) und $\text{B}_n\text{H}_{n+10}$ ($n = 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 13, 14, 15, 20$) entstehen.



Schema 9: Darstellung der Bindungsverhältnisse am Beispiel des Pentaboran

Außerdem existieren Borane mit der Summenformel B_nH_{n+8} ($n = 8, 10, 14, 15, 30$), B_nH_{n+10} ($n = 8, 26, 40$), das wasserstoffarme Borhydrid $B_{20}H_{16}$ und einige Verbindungen, die nur als Zwischenprodukte nachweisbar sind.

Die höheren Borane sind ähnlich wie das in Schema 9 vorgestellte Pentaboran aus „Dreiecken“ zusammengesetzte Polyeder, wobei die Boratome die Ecken solcher Polyeder einnehmen. Das Ikosaeder (Zwanzigflächner) mit zwölf Ecken des B_{12} stellt sich daher auch als besonders stabil dar. Die Boratome in den *closo*-Boranen (Hydriden des Typs B_nH_{n+2}), welche bisher nur in deprotonierter Form $B_nH_n^{2-}$ bekannt sind, besetzen alle Ecken. In den *nido*-Boranen (Borhydriden des Typs B_nH_{n+4}) werden alle bis auf eine Ecke besetzt. In den *arachno*-Boranen (Hydriden des Typs B_nH_{n+6}) werden alle bis auf zwei Ecken besetzt und bei den *hypho*-Borane (Hydriden des Typs B_nH_{n+8}) alle bis auf drei Ecken etc. besetzen. Als *closo*-Borane bezeichnet man daher solche Verbindungen, die vollkommen geschlossen von Dreiecksflächen bedeckt sind. Dagegen besitzen die *nido*-Borane eine Öffnung (*nido* von lat. Nest) und die *arachno*-Borane (*arachno* von griech. Spinne) zwei Öffnungen der Dreiecksflächen.

Werden in den höheren Boranen Boratome durch Kohlenstoff ersetzt, so gelangt man zu den Carboranen. Diese Verbindungen spielen in dieser Arbeit aber keine Rolle.

Die Hydridopolyborate wiederum leiten sich von den bekannten, sowie einigen unbekanntem Boranen durch einfachen oder mehrfachen Protonenentzug ab und haben die Summenformel $B_nH^{p-}_{n+m-p}$ (Tabelle 1).

Typ	Borane	Borate (1 ⁻)	Borate (2 ⁻)
closo	(B_nH_{n+2})	$[B_nH_{n+1}]^-$ ($n = 6 - 11$)	$[B_nH_n]^{2-}$ ($n = 6 - 12$)
nido	B_nH_{n+4}	$[B_nH_{n+3}]^-$ ($n = 1, 4 - 6, 9 - 11$)	$[B_nH_{n+2}]^{2-}$ ($n = 10, 11$)
arachno	B_nH_{n+6}	$[B_nH_{n+5}]^-$ ($n = 2 - 10$)	$[B_nH_{n+4}]^{2-}$ ($n = 9, 10$)
hypho	B_nH_{n+8}	$[B_nH_{n+7}]^-$ ($n = 5$)	$[B_nH_{n+6}]^{2-}$ (kein Bsp.)

Tab. 1: Hydridopolyborate

Die *closo*-Borate mit der Formel $[B_nH_n]^{2-}$ haben geschlossene polyedrische Borgerüste mit quasi-aromatischem Bindungscharakter. Ein Beispiel ist der zweifach negativ geladene $[B_{12}H_{12}]^{2-}$ -Icosaeder, der in Abb. 4 und in Abb. 5 zu sehen ist, und in dieser Arbeit eine Rolle spielen wird.

Beim $[B_{12}H_{12}]^{2-}$ besetzen die Boratome die Ecken zweier basisverknüpfter pentagonaler Pyramiden, die um $180^\circ : 5 = 36^\circ$ gegeneinander verdreht sind (zweifach überkapptes pentagonales Antiprisma; Icosaeder) (Abb. 4)(Abb. 5)(Hollemann et al., 1995)(Römpf 1995).

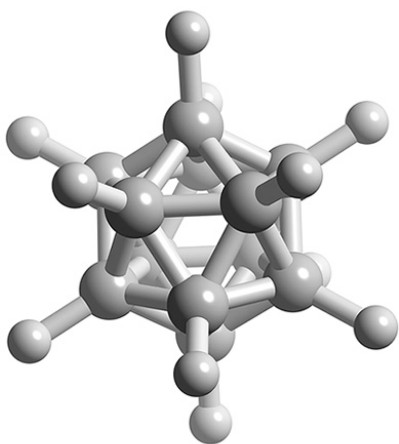


Abb. 4: *closo*-Borat $[B_{12}H_{12}]^{2-}$ (Icosaeder) ^[4]

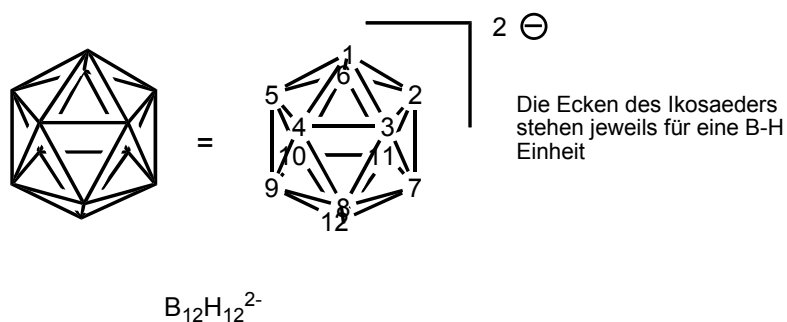
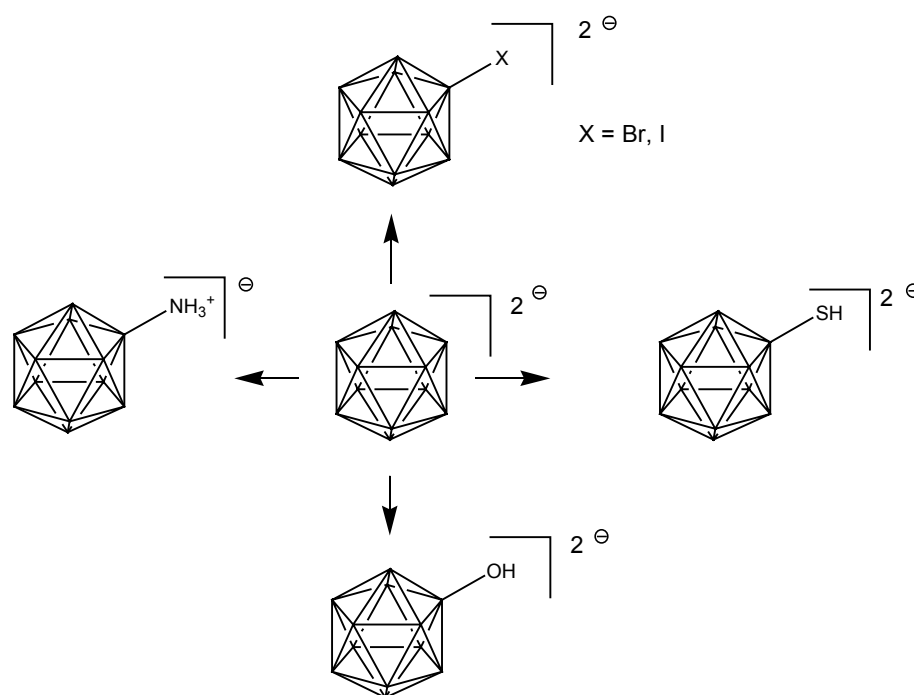


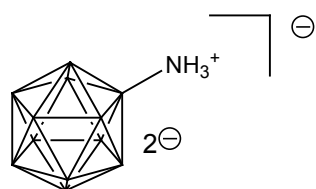
Abb. 5: Der *closo*-Borat $[B_{12}H_{12}]^{2-}$ Icosaeder in der in dieser Arbeit gewählten Darstellungsvariante ^[5]

1.4 Heteroatomderivate des Undecahydro-*c/oso*-dodecaborat

Um den $B_{12}H_{12}^{2-}$ -Borcluster mit organischen Zielmolekülen zu verknüpfen, werden verschiedene Heteroatome durch Substitution eines Hydrides an den Borcluster synthetisiert. Mit Hilfe der Heteroatome am Borcluster können dann verschiedene Reaktionen zur Verknüpfung mit der Zielstruktur durchgeführt werden. In Schema 10 sind die wichtigsten $B_{12}H_{11}^{2-}$ -Derivate dargestellt.



Schema 10: Heteroatomderivate des Dodecahydro-*c/oso*-dodecaborat [$B_{12}H_{12}^{2-}$].



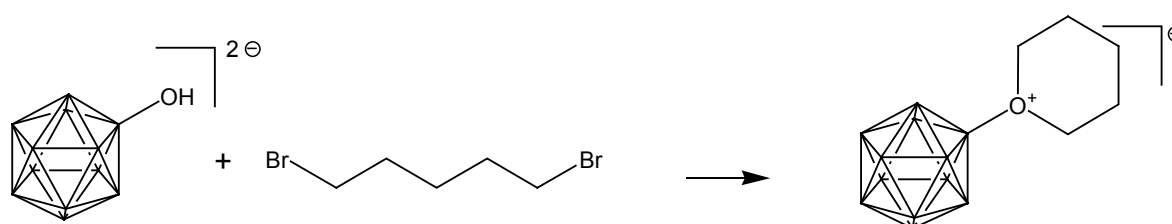
Schema 11: $B_{12}H_{11}NH_3^-$

Am Beispiel von $B_{12}H_{11}NH_3^-$ (Schema 11) soll hier kurz die Ladungsverteilung von $B_{12}H_{11}$ -haltigen Molekülen erläutert werden: Der $B_{12}H_{11}$ -Borcluster besitzt zwei freie Elektronen, ist also zweifach negativ geladen, am Aminosubstituenten befindet sich eine positive Ladung so dass eine negative Ladung kompensiert wird. An der oberen

rechten Ecke des Schemas wird dann die Gesamtladung des Moleküls angezeigt. Zur Vereinfachung wird in dieser Arbeit im Folgenden nur die Gesamtladung angezeigt.

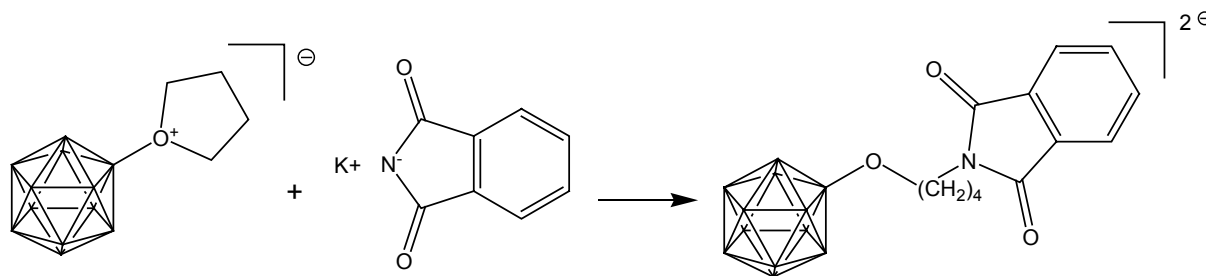
Die Monoiodderivate des $B_{12}H_{11}^{2-}$ können ähnlich wie halogenhaltige Kohlenwasserstoffe mit Grignardreagenzien unter Zuhilfenahme eines Palladiumkatalysators umgesetzt werden, um monoalkylierte und monoarylierte Derivate von $B_{12}H_{11}^{2-}$, wie $B_{12}H_{11}CH_3$ und $B_{12}H_{11}C_6H_5$ zu synthetisieren (Peymann et al., 1998).

Das Monohydroxyderivat des $B_{12}H_{12}$ -Clusters ($B_{12}H_{11}OH^{2-}$) erhält man unter anderem durch die einfache Umsetzung von $B_{12}H_{12}$ mit wässriger Schwefelsäure (Peymann et al., 2000). Dieses Derivat kann dann mit Acylchloriden, Isocyanaten und anderen elektrophilen Reagenzien umgesetzt werden. Bei der Alkylierung mit Dibrompentan erhält man ein stabiles Oxoniumsalz (Schema 12)(Peymann et al., 1997).



Schema 12: Stabiles $B_{12}H_{11}$ -Oxoniumsalz nach der Alkylierung von $B_{12}H_{11}OH^{2-}$

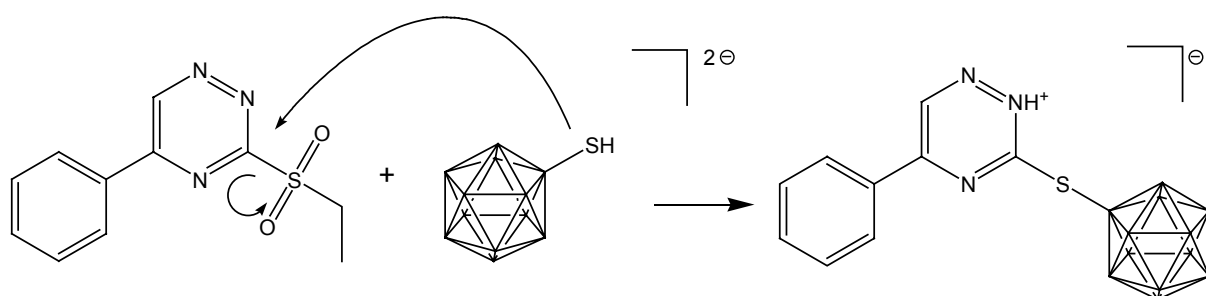
Dieses $B_{12}H_{11}$ -Oxoniumsalz kann nun mit Nucleophilen unter Ringöffnung am Sauerstoff umgesetzt werden (Peymann et al., 1997). Oxoniumsalze des $B_{12}H_{12}^{2-}$ -Clusters können auch durch direkte Umsetzung mit Tetrahydrofuran oder Dioxan und einer Lewis-Säure ($BF_3 \cdot Et_2O$) erhalten werden. Diese Derivate können, wie das durch Alkylierung hergestellte Pentamethylenoxoniumderivat, mit Nucleophilen umgesetzt werden (Schema 13)(Sivaev et al., 2000)(Bernard et al., 2002).



Schema 13: Reaktion von $B_{12}H_{11}O(CH_2)_4^-$ mit Phthalimid Kaliumsalz (nach Sivaev et al., 2000)

Das mittels der Einführung einer Mercaptogruppe in den $B_{12}H_{12}^{2-}$ -Cluster erhaltene $B_{12}H_{11}SH^{2-}$, oft kurz BSH genannt, stellt eines der am häufigsten verwendeten $B_{12}H_{12}^{2-}$ Heteroatomderivate dar. Dieses Derivat des $B_{12}H_{12}^{2-}$ -Clusters, welches aufgrund der hohen Elektronendichte des Borclusters einen pKa-Wert von 13 (Gabel et al., 1993) besitzt, kann auf verschiedene Art derivatisiert werden.

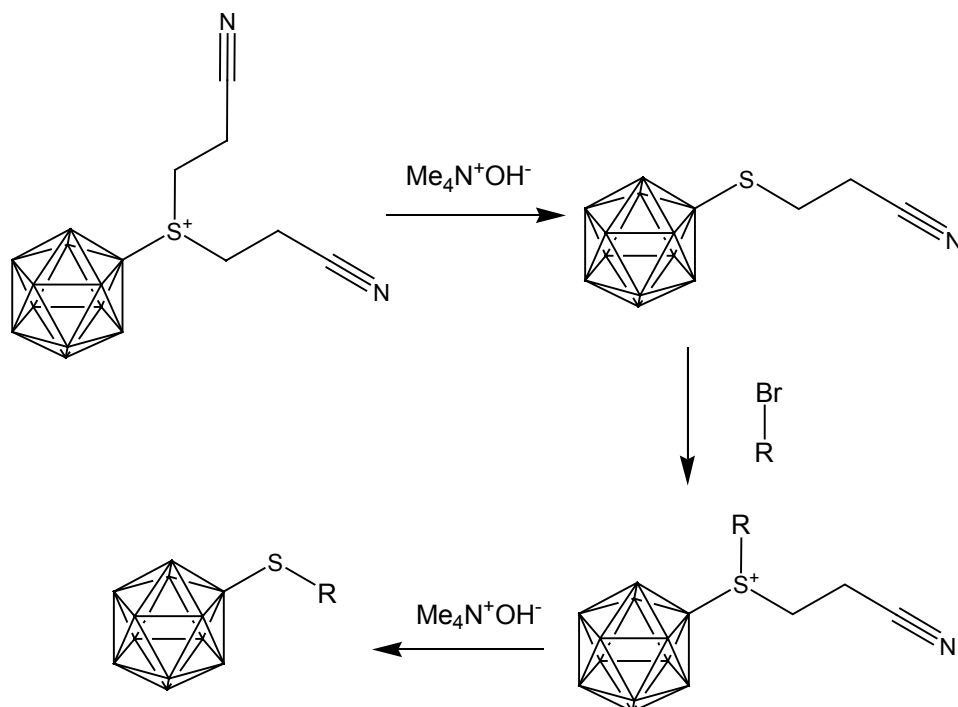
Durch die Umsetzung mit Säurechloriden können Thioester erhalten werden, zudem kann der Schwefel zweifach alkyliert werden und auch Thioether sind möglich (Gabel et al., 1993). Auch kann $B_{12}H_{11}SH^{2-}$ als starkes Nucleophil in Substitutionsreaktionen genutzt werden (Schema 14)(Azev et al., 2004)(Azev et al., 2005).



Schema 14: Durch Substitution hergestelltes borclustersubstituiertes 1,2,4-Triazinderivat (nach Azev et al., 2005)

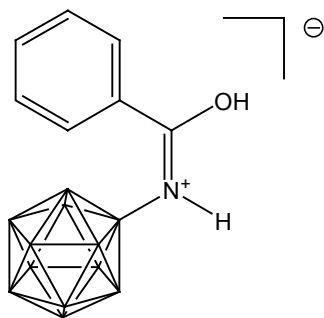
Zur Herstellung von borhaltigen Thioethern wird ein interessanter Weg über eine zweifache Alkylierung des $B_{12}H_{11}SH$ mit Brompropionitril genutzt. Diese Cyanoethylgruppen können nacheinander mittels Base abgespalten werden, die erste Cyanoethylgruppe lässt sich dabei leichter abspalten als die zweite Gruppe.

Nach Abspaltung der ersten Cyanoethylgruppe wird der Schwefel wiederum mit der Zielstruktur alkyliert. Dann wird die zweite Cyanoethylgruppe abgespalten und man erhält einen borhaltigen Thioether (Schema 15)(Gabel et al., 1993).



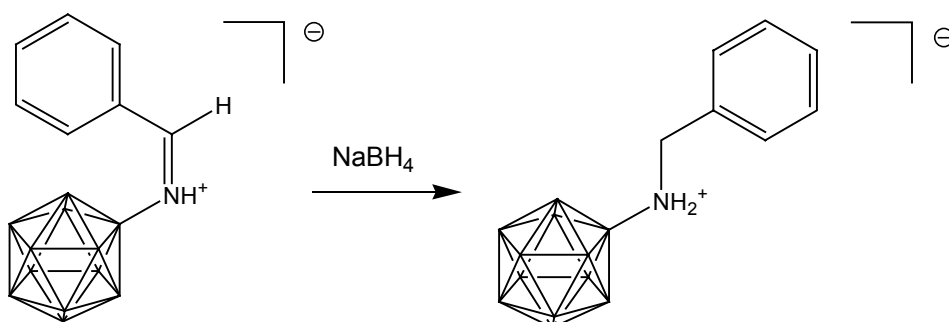
Schema 15: Herstellung eines $B_{12}H_{11}^{2-}$ -haltigen Thioethers

Ein weiteres wichtiges Derivat des $B_{12}H_{12}^{2-}$ -Clusters stellt $B_{12}H_{11}NH_3^-$ dar. Durch die hohe Elektronendichte des $B_{12}H_{12}^{2-}$ -Clusters stellt dieses Derivat eine sehr starke Base dar. Die Aminogruppe am Borcluster liegt protoniert vor und es sind starke Basen wie NaH, NaOH und KOH nötig, um einen Wasserstoff abzuspalten und die reaktive Form $B_{12}H_{12}NH_2^{2-}$ zu erhalten (Peymann et al., 1997). $B_{12}H_{12}NH_2^{2-}$ kann wie $B_{12}H_{12}SH^{2-}$ alkyliert werden, wobei es meist zu einer Dreifachalkylierung kommt. Sterisch anspruchsvolle Reste führen zu einer Zweifachalkylierung (Peymann et al., 1997). $B_{12}H_{12}NH_3^-$ ist grundsätzlich aber nicht so leicht zur Reaktion zu bringen wie $B_{12}H_{12}SH^{2-}$. Dieses Borclusterderivat, auch kurz BNH_3 genannt, kann nur mit Arylsäurechloriden umgesetzt werden (Hoffmann et al., 2005)(Genady et al., 2004). Reaktionen mit Alkylsäurechloriden schlugen fehl. Interessanterweise bilden sich nach der Umsetzung nicht die erwarteten Amide, sondern eine protonierte Imidosäuren (Schema 16)(Hoffmann et al., 2005).



Schema 16: Benzoylimido-undecahydro-*closo*-dodecaborat (1^-), nach der Umsetzung von $B_{12}H_{11}NH_2^{2-}$ mit Benzoylchlorid (Hoffmann et al., 2005)

Durch die Umsetzung von $B_{12}H_{11}NH_2^{2-}$ mit Aldehyden können Schiff-Basen erhalten werden, welche nach Reduktion die entsprechenden Amine ergeben (Schema 17)(Sivaev et al., 1999)



Schema 17: Reduktion einer borhaltigen Schiff-Base zum Amin

Wie bei der Reaktion mit Säurechloriden ergibt die Reaktion mit aliphatischen Aldehyden kein Reaktionsprodukt. Die Ursache scheint in der α -CH-Acidität begründet zu liegen. Hierbei spaltet die starke Base $B_{12}H_{11}NH_2^{2-}$ ein acides Proton ab, bevor es wie gewünscht reagieren kann. Dabei bildet sich die Ausgangsverbindung $B_{12}H_{11}NH_3^-$ zurück.

1.5 Die Bor-Neutroneneinfangtherapie (BNCT)

Bei der in der Behandlung von Tumoren eingesetzten Strahlentherapie wird versucht, das Tumorgewebe mit ionisierender Strahlung (Elektronen, Teilchen, γ -Strahlung) zu schädigen und dabei das umliegende Gewebe zu schonen.

Die Bor-Neutroneneinfangtherapie (boron neutron capture therapy, BNCT) nutzt hierbei die Fähigkeit des ^{10}B -Nuklids, thermische (langsame) Neutronen einzufangen. Durch diese Einfangreaktion zerfällt das ^{10}B -Nuklid in zwei kleinere Kernteilchen, welche die Tumorzelle soweit schädigen können, dass keine Zellteilung mehr stattfinden kann. Sofern diese Zerfallsreaktion in einer Tumorzelle stattfindet, ist Bor ein interessantes Element für den Einsatz in der Krebstherapie (Gabel, 1997). Das Element Bor besteht zu 80 % aus dem ^{11}B -Isotop und zu 20% aus dem Isotop ^{10}B . Im Vergleich mit anderen natürlichen Elementen besitzt das ^{10}B -Isotop einen hohen Neutroneneinfangquerschnitt, welcher in barn ($1 \text{ barn} = 10^{-24} \text{ cm}^2$) angegeben wird. Dieser Neutroneneinfangquerschnitt gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der der Kern des Nuklids ein thermisches Neutron einfängt. Der Einfangquerschnitt für die Reaktion $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ beträgt 3843 barn, dies ist beträchtlich höher als z.B. die Reaktion $^1\text{H}(n, \gamma)^2\text{H}$ (0,33 barn), $^{16}\text{O}(n, \gamma)^{17}\text{O}$ (0,00019 barn) oder $^{14}\text{N}(n, p)^{14}\text{C}$ (1,82 barn).

Als langsame oder thermische Neutronen werden hierbei Neutronen niedriger Energie (unter 1 eV) bezeichnet. Diese befinden sich im thermischen Gleichgewicht mit ihrer Umgebung. Werden diese thermischen Neutronen durch Atomkerne eingefangen, kommt es zur Kernumwandlung, bei denen häufig viel kinetische Energie freigesetzt wird. Der Neutroneneinfang führt bei einigen Elementen zum Zerfall des Kerns, wobei sich die dabei frei werdende Energie auf die Kernbruchstücke verteilt. Im Fall eines ^{10}B -Nuklids zerfällt dabei der Kern durch den Einfang thermischer Neutronen in ein α -Teilchen (^4He -Kern aus zwei Protonen und zwei Neutronen) und einen ^7Li -Kern (aus drei Protonen und vier Neutronen). Bei diesem Vorgang wird eine Energie von ca. 2,3 MeV frei. Die Reichweite der entstehenden Teilchen beträgt etwa 7 bis 10 μm , was in etwa dem Durchmesser einer Säugetierzelle entspricht. Die Energie, die von diesen Teilchen abgegeben wird, bricht viele chemische Bindungen und führt damit zu großen Schäden in der Zelle (Abbildung 6).

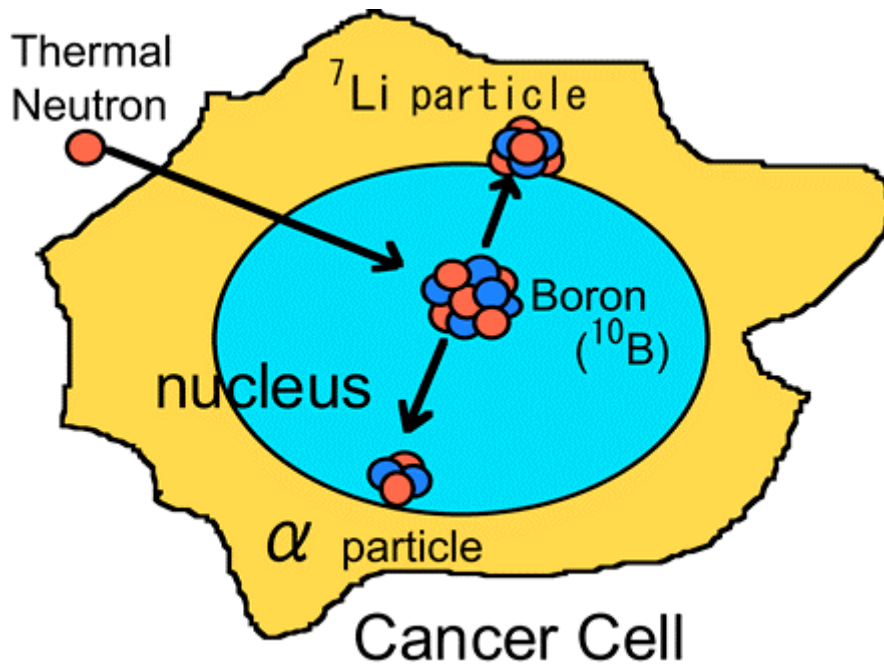


Abb. 6: Zerfall des ^{10}B -Nuklids^[6]

Neben dem ^{10}B gibt es auch Elemente mit einem höheren Einfangquerschnitt, wie z.B. Gadolinium. Die Reaktion $^{157}\text{Gd}(n, \gamma)^{158}\text{Gd}$ hat einen Einfangquerschnitt von $2,25 \cdot 10^5$ barn. Allerdings wird hier die Energie zumeist als γ -Photonen abgegeben. Auf Grund der hohen Reichweite der γ -Strahlung ist eine Anwendung in der NCT problematisch, da die Gefahr der Schädigung von gesundem Gewebe groß ist.

Die für die Borneutroneneinfangtherapie benötigte Menge an ^{10}B beträgt etwa 10^9 Boratome pro Zelle. Dabei ist es für eine erfolgreiche BNCT von Bedeutung, daß borhaltige Verbindungen gefunden werden, die die Eigenschaft besitzen, ihre Ziele (Tumorzellen) zu suchen, um dort zu akkumulieren und eine genügend hohe Borkonzentration zu erzeugen.

Natürlich sollten die borhaltigen Verbindungen eine möglichst geringe Toxizität aufweisen und möglichst wasserlöslich sein, damit sie über die Blutbahn appliziert werden können. Am effektivsten erweist sich die BNCT, wenn sich das Bor direkt im Zellkern befindet und bei Neutronenbestrahlung die DNA schädigt (Gabel, Foster, Fairchild; 1987).

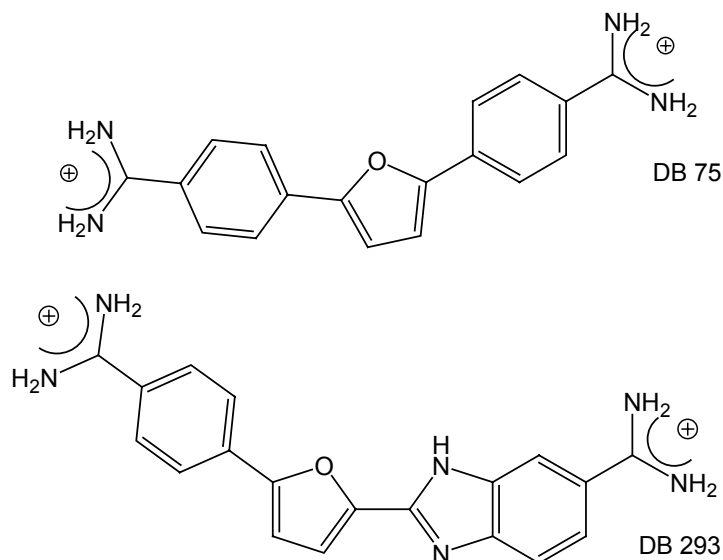
Aufgrund ihrer hohen Anzahl an Boratomen sind daher die $\text{B}_{12}\text{H}_{12}^{2-}$ -Borclusterderivate hervorragend für den Einsatz in der BNCT geeignet. Zudem wird $\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}^{2-}$ auch schon erfolgreich in der Behandlung von Gehirntumoren (Glioblastoma) eingesetzt (Hatanaka et al., 1994).

2. Aufgabenstellung

Damit eine Verbindung für die BNCT geeignet ist, müssen verschiedene Bedingungen erfüllt werden: Sie soll sich hauptsächlich in der Tumorzelle anreichern, eine geringe Toxizität aufweisen und möglichst wasserlöslich sein, um eine Applikation über die Blutbahn zu ermöglichen. Um eine durch die Bestrahlung mit thermischen Neutronen möglichst starke Schädigung der Tumorzelle zu erreichen, sollte die borhaltige Verbindung zudem möglichst an lebenswichtigen Zellbestandteilen der Tumorzelle vorliegen. Dies wäre mit einer Anbindung der Verbindung an die DNA des Zellkerns zu erreichen. Die starke Schädigung der DNA könnte dann die Tumorzelle zerstören.

Das Ziel dieser Arbeit war es deshalb, stark borhaltige Derivate von organischen DNA-Bindern herzustellen um somit Derivate für den möglichen Einsatz in der Bor-Neutroneneinfangtherapie zu erhalten.

Als organische Ausgangsverbindungen kamen hierbei die schon zuvor vorgestellten Furanamidinderivate DB 75 und DB 293 in Frage, die ihr Potential als starke und spezifisch an die kleine Furche bindende DNA-Binder schon bewiesen haben (Hopkins et al., 1998).



Schema 10: Struktur von DB 75 und DB 293

Beide Verbindungen sollten nach ihrer Derivatisierung möglichst noch die gleichen DNA-bindenden Eigenschaften aufweisen wie die Ausgangsverbindungen. Somit

durfte die Grundstruktur der beiden Furamidinderivate auch nicht zu stark verändert werden.

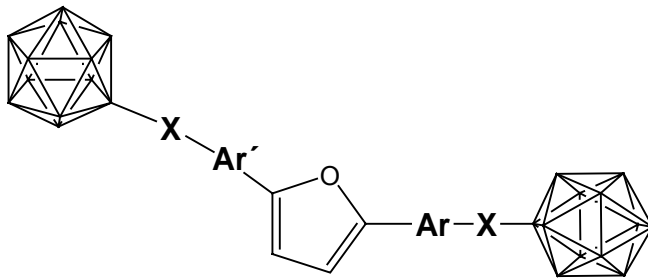
Als Borquelle sollten Heteroatomderivate des $B_{12}H_{12}^{2-}$ -Borclusters genutzt werden. Der $B_{12}H_{11}$ - Borcluster liefert eine ausreichende Menge an ^{10}B , um bei einer Bestrahlung mit thermischen Neutronen die Zelle zu zerstören, zudem sind seine Alkalimetallderivate gut wasserlöslich.

Im Zusammenhang mit der Erforschung von DNA-Bindern wurde die Bedeutung der positiven Ladungen an den terminalen Substituenten entdeckt (Lansiaux et al., 2002). Somit stellen die zwei negativen Ladungen des $B_{12}H_{12}^{2-}$ -Borclusters ein Problem dar, welches zusätzlich bei der Synthese beachtet werden soll.

Zur Anbindung des Borclusters an den DNA-Binder müssen nun Derivate der DNA-Binder hergestellt werden, deren terminale Substituenten eine Umsetzung und Anbindung von Heteroatomderivate des $B_{12}H_{12}^{2-}$ Borclusters ermöglichen sollten. Dabei kamen die literaturbekannten Verfahren wie die Erzeugung eines Säurechlorides mit anschließender Umsetzung mit dem $B_{12}H_{11}$ -Derivat in Frage. Diese Umsetzung war z.B. mit $B_{12}H_{12}SH^{2-}$, $B_{12}H_{12}OH^{2-}$ und $B_{12}H_{12}NH_3^-$ schon erfolgreich durchgeführt worden. Auch gibt es die Möglichkeit diese $B_{12}H_{11}$ - Derivate durch Alkylierung an eine Zielstruktur anzuknüpfen. Eine interessante Möglichkeit bietet zudem die Erzeugung einer Schiff-Base mittels Umsetzung eines Aldehydes mit $B_{12}H_{11}NH_3^-$, die nach erfolgter Darstellung zum Amin reduziert werden kann.

Neben bekannten Verfahren sollten zudem noch neue Möglichkeiten der Anknüpfung von $B_{12}H_{11}$ -Derivaten an organische Zielstrukturen entwickelt und erforscht werden

Schema 11 zeigt nun verschiedene mögliche Zielstrukturen von borclusterhaltigen Derivaten von DB 75 und DB 293: Furan sollte dabei als zentraler Heterocyclus erhalten bleiben. Die an Position 2 und 5 am Furanring (Ar und Ar') befindlichen Heterocyclen können dann variiert werden. Zur Verknüpfung des Borclusters mit dem Heterocyclus (X) sollen dann die oben beschriebenen und neue Verknüpfungsmethoden eingesetzt werden.

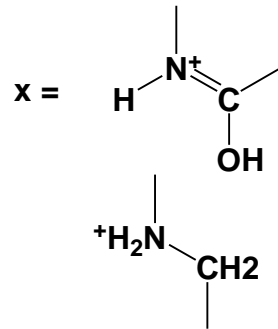


Ar = Phenyl

Ar' = Benzimidazol

Pyrimidin

Triazol



Schema 11: Mögliche Zielstrukturen von borclusterhaltigen Derivaten von DB 75 und DB 293

Als Borquelle in dieser Arbeit wird letztlich Ammoniumundecahydro-*closo*-Dodecaborat ($B_{12}H_{11}NH_3^+$) gewählt. Dieses Derivat erlaubt es, die nach der chemischen Anbindung an eine Zielstruktur erhaltenen funktionellen Gruppen noch weiter umzusetzen, so dass z.B. durch geeignete Alkylierung der erzeugten Imidoester oder Amine (aus den Schiff-Basen) die Möglichkeit der Ladungskompensation oder sogar die Erzeugung einer positiven Gesamtladung der negativ geladenen $B_{12}H_{11}^-$ Derivate erhalten wird.

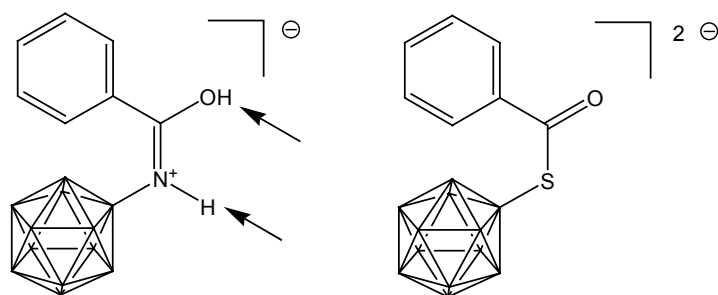
3. Ergebnisse und Diskussion

3.1 Untersuchung und Entwicklung neuer Verknüpfungsmethoden für den $B_{12}H_{11}NH_3^-$ -Borcluster und organischen Zielmolekülen

Alle bisher genutzten und bekannten Methoden zur Verknüpfung des Ammoniumundecahydro-*closo*-dodecaborates ($B_{12}H_{11}NH_3^-$) mit organischen Zielmolekülen benötigen in ihrer Anwendung spezifische Bedingungen und beinhalten damit verschiedene Limitierungen, die ihren Nutzen einschränken.

Die Acylierung des $B_{12}H_{11}NH_3^-$ konnte z.B. bisher nur mit aromatischen Carbonsäurechloriden erfolgreich durchgeführt werden. Die Umsetzung von aliphatischen Carbonsäurechloriden und $B_{12}H_{11}NH_3^-$ konnte nicht erfolgreich verwirklicht werden. Als Ursache für diese Einschränkung gilt das Vorhandensein einer störenden α -CH Acidität (Kück 1996)(Genady et al., 2004)(Hoffmann et al., 2005). Im Zusammenwirken mit aciden Protonen bildet sich die zur Reaktion nötige Form $B_{12}H_{11}NH_2^{2-}$ (die deprotonierte Form des $B_{12}H_{11}NH_3^-$) zurück zum sehr schwach reaktiven $B_{12}H_{11}NH_3^-$. Im Allgemeinen gilt $B_{12}H_{11}NH_3^-$ zudem im Vergleich mit $B_{12}H_{11}SH^{2-}$, als weniger reaktiv.

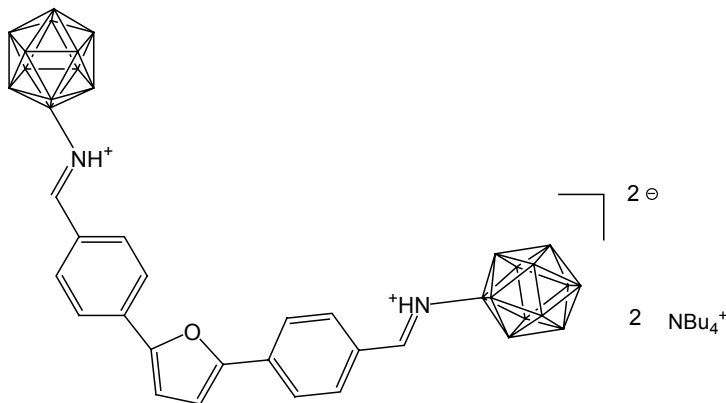
Allerdings bietet die nach der Umsetzung von $B_{12}H_{11}NH_3^-$ mit einem aromatischen Carbonsäurechlorid erzeugte protonierte Imidosäure die Möglichkeit, sie durch Alkylierung noch weiter zu derivatisieren (Kück 1996)(Schema 20).



Schema 20: Benzoylimido-undecahydro-*closo*-dodecaborat (1^-) (links) kann im Gegensatz zum Thioester (rechts)(aus $B_{12}H_{11}SH^{2-}$ und Benzoylchlorid) an den durch Pfeilen markierten Positionen alkyliert werden.

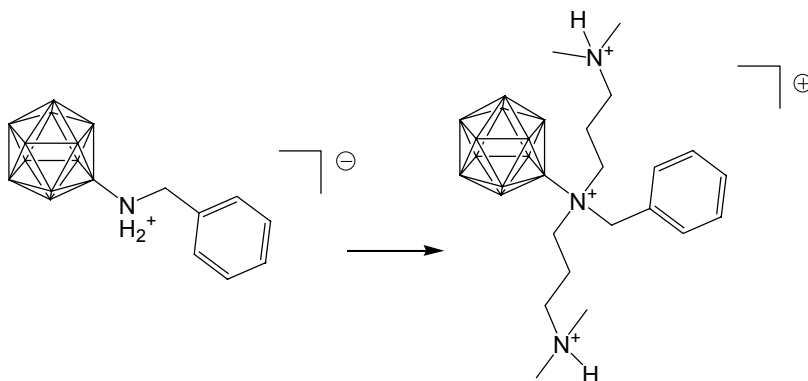
Die Umsetzung von $B_{12}H_{11}NH_3^-$ mit Aldehyden zur Erzeugung einer borclusterhaltigen Schiff-Base beschränkt sich auf aromatische und α,β -ungesättigte Aldehyde. Auch hier stören α -CH acide Protonen die Reaktion.

Die sensiblen borclusterhaltige Schiff-Basen können zum Amin reduziert werden und dann wiederum durch Alkylierungen weiter umgesetzt werden. Eine erfolgreiche Anwendung dieser Chemie zeigt die im Verlaufe dieser Arbeit entstandene Diplomarbeit von A. Vöge (2006)(Schema 21).



Schema 21: Schiff-Base von 2,5-Bis(4-formylphenyl)furan mit TBA $B_{12}H_{11}NH_3^-$ (nach Vöge 2006)

Die in Schema 21 dargestellte Verbindung stellt das erste borclusterhaltige Derivat des Furamidins DB 75 dar. Die von A.Vöge erfolgreich dargestellte Schiff-Base wurde zudem noch zum Amin reduziert, welches wiederum die Möglichkeit der Alkylierung bietet. Durch geeignete Substituenten konnte zudem in dieser Arbeit (Vöge 2006) gezeigt werden, dass aus negativ geladenen Molekülen, positiv geladene Derivate von $B_{12}H_{11}NH_3^-$ entstehen können (Schema 22).



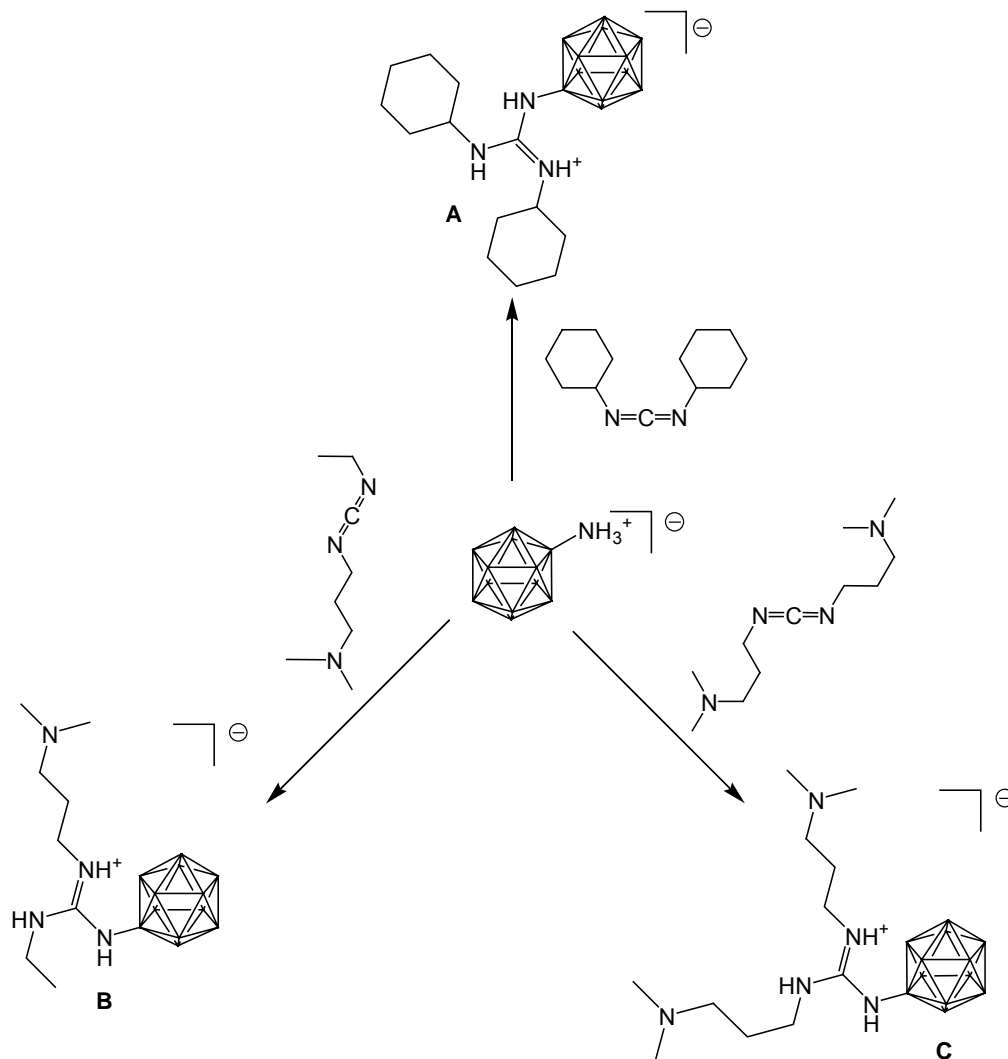
Schema 22: Durch Alkylierung erzeugte mögliche Änderung der Gesamtladung des Moleküls von (1-) zu (1+) (nach Vöge 2006).

Da in den positiv geladenen terminalen Substituenten der bekannten DNA-Binder DB 75 und DB 293 die starke Anbindung an die kleine Furche der DNA begründet liegt, ist die Möglichkeit der Erzeugung einer positiven Gesamtladung ein wichtiger Zielpunkt in der Herstellung von borclusterhaltigen DNA-bindenden Molekülen.

Da nun alle beschriebenen Methoden der Verknüpfung des Ammonioendecahydro-*closo*-dodecaborates ($B_{12}H_{11}NH_3^-$) mit organischen Zielmolekülen verschiedene Limitierungen beinhalten, die eine erfolgreiche Anwendung nicht nur im Rahmen dieser Arbeit einschränken, war und ist die Entwicklung neuer chemischer Verknüpfungsmethoden für $B_{12}H_{11}NH_3^-$ und organischen Zielmolekülen ein wichtiges Ziel. Die erfolgreiche und im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Umsetzung von Carbodiimiden mit dem $B_{12}H_{11}NH_3^-$ -Borcluster offeriert dabei die Erzeugung einer Vielzahl neuer borclusterhaltiger Derivate (Schema 23)(Hoffmann et al., 2005). Die erzeugten Guanidiniumsalze können durch Alkylierung noch weiter derivatisiert werden, so dass z.B. die Möglichkeit besteht, die Ladung der Verbindungen zu beeinflussen. Die interessantesten Aspekte bei dieser Chemie sind zu einem die Tatsache, dass bei der Verwendung von Alkylcarbodiimiden keine Probleme mit α -CH-aciden Protonen auftraten, obwohl eine α -CH-Acidität der Ausgangsverbindungen (Carbodiimide) vorhanden sein kann. Zusätzlich weist das zentrale Kohlenstoffatom der Carbodiimide im Vergleich zu den zentralen Kohlenstoffatomen der Aldehyde und Carbonsäurechloriden keine stärkere Reaktivität gegenüber Nucleophilen auf, die die Reaktivität beeinflussen würde (S. Hoffmann, Borchemikertagung 2004). Auch kann Anhand der *N*-Alkylketten der erzeugten Guanidiniumsalze sogar Einfluss auf die Gesamtladung des Moleküls genommen werden. Somit stellen diese borclusterhaltigen Guanidiniumsalze die ersten $B_{12}H_{11}NH_3^-$ -Derivate mit aliphatischen Seitenketten dar, die nicht durch Alkylierung erzeugt wurden.

Das größte Problem in der Arbeit mit Carbodiimiden liegt allerdings in der Erzeugung dieser Verbindungen. Um Carbodiimide zu erzeugen sind eine Vielzahl von Methoden bekannt, (Williams et al., 1981). Meist bildet das jeweilige Harnstoff oder Thioharnstoffderivat die Ausgangsverbindung. Das jeweilige Harnstoffderivat wird dann mit wasserentziehenden Reagenzien in einem trockenen, schwach oder besser unpolaren Lösemittel und unter Zusatz einer nicht nucleophilen Base umgesetzt (Williams et al., 1981). Thioharnstoffderivate können zudem mit Quecksilbersalzen zu

Carbodiimiden umgesetzt werden, wobei die Affinität des Quecksilbers zum Schwefel genutzt wird (Williams et al., 1981).



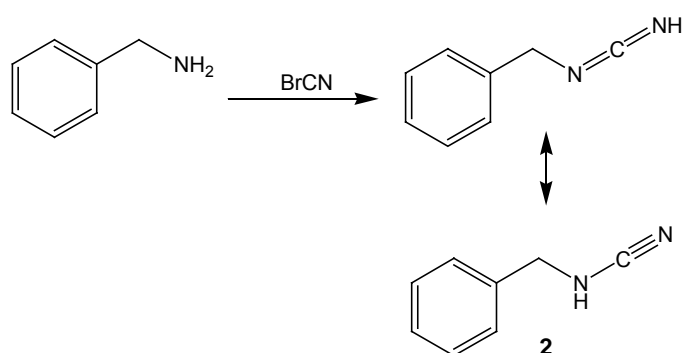
Schema 23: Borclusterhaltige Guanidiniumsalze durch die Umsetzung von verschiedenen N,N' -bisalkylierten Carbodiimiden mit $B_{12}H_{11}NH_3^-$. Aus Hoffmann et al., 2005 (siehe Anhang).

Die Aufreinigung der nach erfolgreicher Reaktion erzeugten Carbodiimide von Ausgangsverbindungen und Reaktionsnebenprodukten stellt dann aber ein besonderes Problem dar. Diese Problematik tritt besonders bei der Erzeugung von Carbodiimiden mit polaren Seitenketten auf. Die erzeugten Carbodiimide sind zudem sehr Feuchtigkeitsempfindlich, so dass neben der Isolierung auch die Lagerung der Carbodiimide schwierig ist. Daher sollten sie rasch umgesetzt werden (Williams et al., 1982)(Hoffmann et al., 2005).

3.1.1 Synthese von *N*-Benzylcarbodiimid (2)

(nach Munk et al., 1997)

Angeregt durch die erfolgreiche Umsetzung von Carbodiimiden mit dem $B_{12}H_{11}NH_3^-$ -Borcluster kam die Idee der Erzeugung eines endständigen Carbodiimidderivates auf. Diese Derivate können durch die einfache Umsetzung von Aminen mit Bromcyan erhalten werden und sollten somit im Gegensatz zu anderen Carbodiimiden einfacher zugänglich sein (Schema 24)(Munk et al., 1997). Nach diesem Schema konnte nun *N*-Benzylcarbodiimid erfolgreich synthetisiert werden.



Schema 24: Darstellung von *N*-Benzylcarbodiimid (nach Munk et al., 1997)

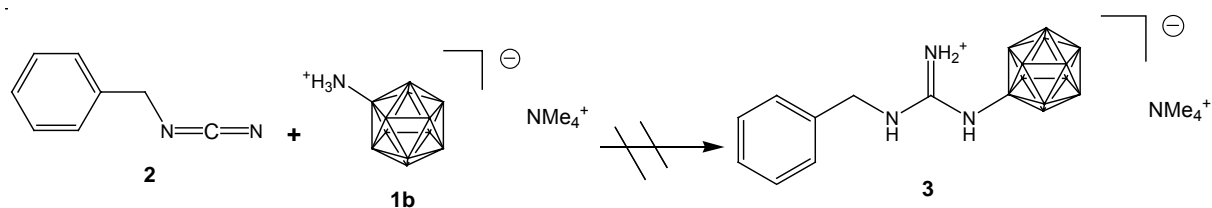
Um Anilinderivate erfolgreich umzusetzen, wird zunächst aus Phenol und Bromcyan Phenylcyanat (C_7H_5ON) erzeugt (Murray et al., 1980), dann das jeweilige Anilinderivat mit Hilfe von NaH deprotoniert und mit Phenylcyanat umgesetzt (Munk et al., 1997).

Bei der Erzeugung von endständigen Carbodiimiden mit Bromcyan ist zudem zu bedenken, dass ohne Zusatz einer Hilfsbase ein Teil des zugesetzten Amins als HBr Salz ausfällt und dass Bromcyan ein sehr giftiges Reagenz darstellt.

3.1.2 Synthese von *N*-Benzylguanidinium-*N'*-undecahydro-*c*loso-dodecaboratyl Tetramethylammoniumsalz (3)

Das nach Schema 24 erzeugte Carbodiimidderivat konnte dann im Folgenden nicht erfolgreich mit $B_{12}H_{11}NH_3^-$ umgesetzt werden (Schema 25). Die niedrigere Reaktivität der Carbodiimidgruppe gegenüber Nucleophilen in den endständigen Derivaten im Vergleich zu den *N,N'*-bisalkylierten Carbodiimiden, erscheint hierbei die Hauptursache des Misserfolges zu sein. Die endständigen Carbodiimide scheinen

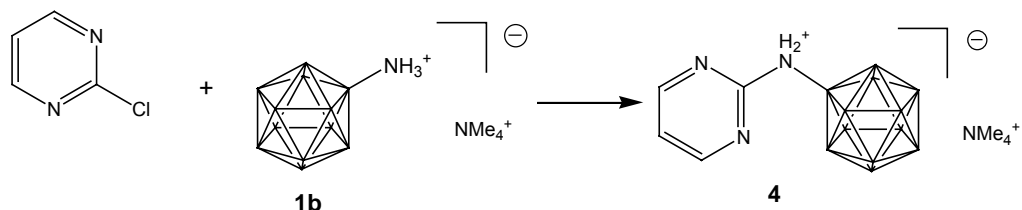
wie in Schema 24 dargestellt hauptsächlich in der tautomeren Aminonitrilform vorzuliegen.



Schema 25: Nicht erfolgreiche Umsetzung von N -Benzylcarbodiimid mit $\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{NH}_3^-$.

Diese Vermutung wird durch die Auswertung von IR-Spektren gestützt: Hier tauchte keine für Carbodiimide charakteristische Schwingungsbande bei ca. 2130 cm^{-1} auf! Es konnte nur eine Schwingungsbande bei ca. 2200 cm^{-1} festgestellt werden, die exakt den Schwingungsbereich von Nitrilen trifft. Erfolgreiche Umsetzungen der endständigen Carbodiimide mit Aminen (bzw. $\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{NH}_3^-$) bedürfen daher wohl drastischerer Reaktionsbedingungen (Erhöhung der Reaktionstemperatur und –dauer, Einsatz eines Katalysators) (Munk et al., 1997). Leider kann der von Munk et al. beschriebene Einsatz eines Säurekatalysators (Methylsulfonsäure) im Zusammenhang mit $\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{NH}_3^-$ nicht genutzt werden, da hier die Erzeugung des reaktiven Derivates $\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{NH}_2^{2-}$ nicht möglich wäre. Andere Möglichkeiten zur Aktivierung der endständigen Carbodiimide, wie z.B die Alkylierung des endständigen Stickstoffs sollten hingegen geprüft werden.

3.1.3 Synthese von N -(2-Pyrimidinyl-1H-ylum) Ammoniododecahydro-*closo*-dodecaborat Tetramethylammoniumsalz (4)



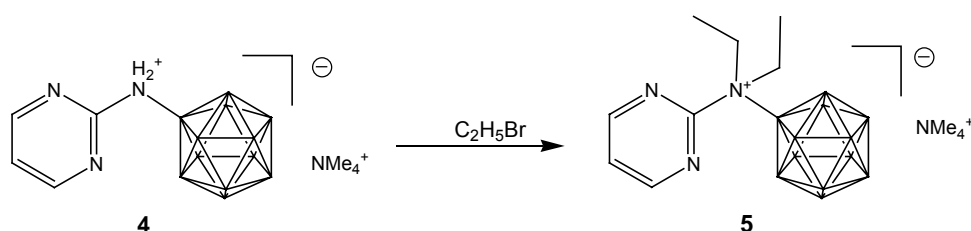
Schema 26: Darstellung von N -(2-Pyrimidinyl-1H-ylum) Ammoniododecahydro-*closo*-dodecaborat TMA-Salz

Die Umsetzung von $\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{NH}_3^-$ mit 2-Chlorpyrimidin stellt eine weitere neue und erfolgreiche Umsetzungsmethode des $\text{B}_{12}\text{H}_{11}$ -Borclusters mit organischen Zielstrukturen dar (Schema 26).

Ähnlich wie die von Azev et al., (2005) beschriebene Umsetzung von $B_{12}H_{11}SH^{2-}$ mit 4,6-Dichlor-5-nitropyrimidin, wird die Verknüpfung durch Substitution des Chloratoms erreicht. Das bei der Umsetzung von $B_{12}H_{11}NH_3^-$ mit 2-Chlorpyrimidin erzeugte und protonierte B_{12} -Borclusterderivat lässt sich nach vorheriger Deprotonierung des $B_{12}H_{11}NH_3^-$ einfach und in hoher Ausbeute erzeugen. Nebenreaktionen wie eine mögliche zweifache Umsetzung des B_{12} -Clusters traten nicht auf.

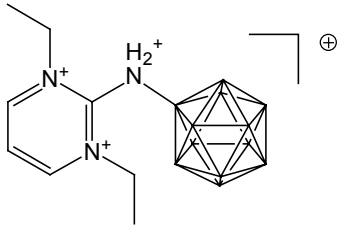
3.1.4 Synthese von *N*-(2-Pyrimidinyl)-*N*-Diethylammoniumundecahydro-*closo*-dodecaborat Tetramethylammoniumsalz (5)

Der Versuch der Alkylierung von *N*-(2-Pyrimidinyl-1H-ylium) Ammoniumundecahydro-*closo*-dodecaborat Tetramethylammoniumsalz mit Ethylbromid im Überschuss und KOH als Base verlief erfolgreich. Es konnte ein zweifach alkyliertes Derivat erzeugt werden (Schema 27).



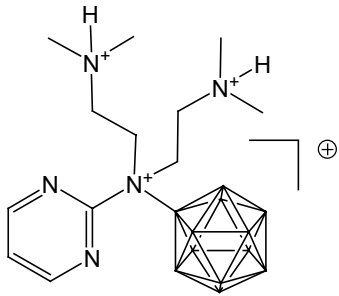
Schema 27: Alkylierung des $B_{12}H_{11}$ -Pyrimidinderivates mit Ethylbromid

Die Ausgangsverbindung liegt wie in Schema 26 zu sehen, protoniert und damit einfach negativ geladen vor. Somit tritt auch hier eine Protonierung auf, die auch schon bei den Imidosäuren aus der Umsetzung von $B_{12}H_{11}NH_3^-$ mit aromatischen Säurechloriden beschrieben werden konnte (Hoffmann et al., 2005). An welchem Stickstoffatom die Protonierung vorliegt konnte allerdings nicht genau geklärt werden. Die 1H -NMR Signale der Ethylgruppen des alkylierten Derivates gaben keinerlei Hinweise auf die Alkylierung zweier verschiedener Stickstoffatome des Heterocyclus. Am wahrscheinlichsten ist die Alkylierung am Stickstoffatom des $B_{12}H_{11}NH_3^-$ Substituenten, da dieses Stickstoffatom aufgrund der hohen Elektronendichte des Borclusters vor der Alkylierung am wahrscheinlichsten protoniert vorlag. Auch kann eine alleinige Alkylierung der Stickstoffatome des Pyrimidins ausgeschlossen werden, zumal im positiven Bereich der ESI-Massenspektren kein borhaltiges Signal beobachtet werden konnte und auch im 1H -NMR keine *NH*-Signale vorhanden waren (Schema 28).



Schema 28: Hypothetisches, durch Alkylierung erzeugtes positiv geladenes Derivat von **5**

Die Ergebnisse der Alkylierung zeigen damit, dass durch geeignete Alkylierungsreagentien aus einem einfach negativ geladenen Derivat ein einfach positiv geladenes synthetisiert werden kann (Schema 29).



Schema 29: Mögliches, durch Alkylierung erzeugtes positiv geladenes Derivat von **5**

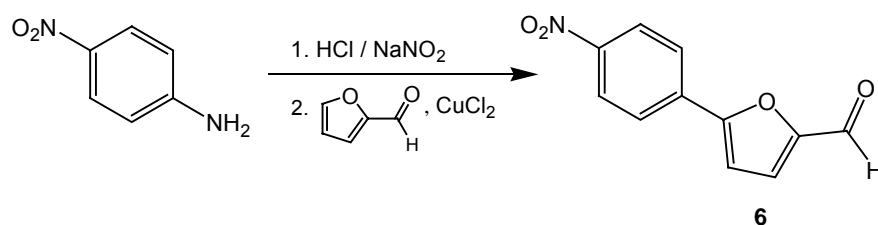
Aufgrund der insgesamt sehr positiven Ergebnisse kann eine weitere Arbeit mit entsprechenden Pyrimidinderivaten nur empfohlen werden.

3.2 Darstellung von 2-[5(6)-*N*-Ethylcarbodiimidyl-2-benzimidazolyl]-5-(4-*N*-ethylcarbodiimidylphenyl)furan zur Erzeugung B₁₂H₁₁-haltiger Guanidiniumsalze

Die positiven Ergebnisse der Umsetzung von Carbodiimiden mit B₁₂H₁₁NH₃⁻ zur Erzeugung von borclusterhaltigen Guanidiniumsalzen gaben den Anstoß, diese Chemie in die Arbeit mit borclusterhaltigen DNA-Bindern einfließen zu lassen.

3.2.1 Synthese von 5-(4-Nitrophenyl)-2-furaldehyd (6)

(nach Racane et al., 2003)



Schema 30: Synthese von 5-(4-Nitrophenyl)-2-furaldehyd

Als Ausgangsverbindung zur Erzeugung des Carbodiimides wurde 2-[5(6)-Amino-2-benzimidazolyl]-5-(4-aminophenyl)furan gewählt. Diese literaturbekannte Verbindung (Wang et al., 2001) sollte dann mit geeigneten Isocyanaten (In dieser Arbeit Ethylisocyanat) zu den gewünschten Harnstoffderivaten umgesetzt werden, aus denen dann die jeweiligen Carbodiimide zugänglich sein sollten.

Zur Darstellung von 2-[5(6)-Amino-2-benzimidazolyl]-5-(4-aminophenyl)furan wurde zunächst 5-(4-Nitrophenyl)-2-furaldehyd in einer Meerweinreaktion dargestellt (Schema 30)(Meerwein et al., 1939)(Racane et al., 2003).

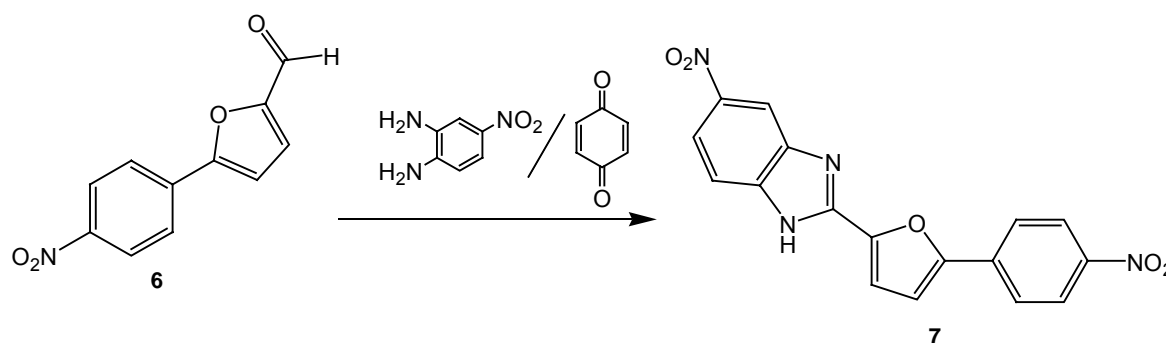
Hierzu wurde aus 4-Nitroanilin durch Umsetzung mit Natriumnitrit das entsprechende Diazoniumsalz hergestellt, welches dann mit Furfural (2-Furaldehyd) und Kupfer-II-chlorid als Katalysator zur Zielverbindung umgesetzt wurde.

Dieser Syntheseweg hat im Gegensatz zu anderen bekannten C-C Verknüpfungsreaktionen in der Heterocyclenchemie, wie z.B. der Heck-Reaktion, den großen Vorteil, dass kein teurer und luftempfindlicher Palladiumkatalysator nötig ist. Es kann ohne Schutzgasatmosphäre gearbeitet werden und das ausfallende Reaktionsprodukt kann durch Waschen mit Wasser von den anorganischen Nebenprodukten gereinigt werden. Leichtes Erwärmen (ca. 40°C) kann die Ausbeute noch steigern, allerdings kommt es bei zu hoher Reaktionstemperatur zur vermehrten

Bildung des unerwünschten Nebenproduktes 4-Nitrochlorbenzol. Da aber nur das gewünschte Reaktionsprodukt 5-(4-Nitrophenyl)-2-furanaldehyd im nächsten Syntheseschritt reagieren kann und die Menge an unerwünschten organischen Nebenprodukten nur gering war, konnte auf eine weitere Aufreinigung (Chromatographie) verzichtet werden.

3.2.2 Synthese von 2-[5(6)-Nitro-2-benzimidazolyl]-5-(4-nitrophenyl)furan (7)

(nach Racane et al., 2003)



Schema 31: Synthese von 2-[5(6)-Nitro-2-benzimidazolyl]-5-(4-nitrophenyl)furan

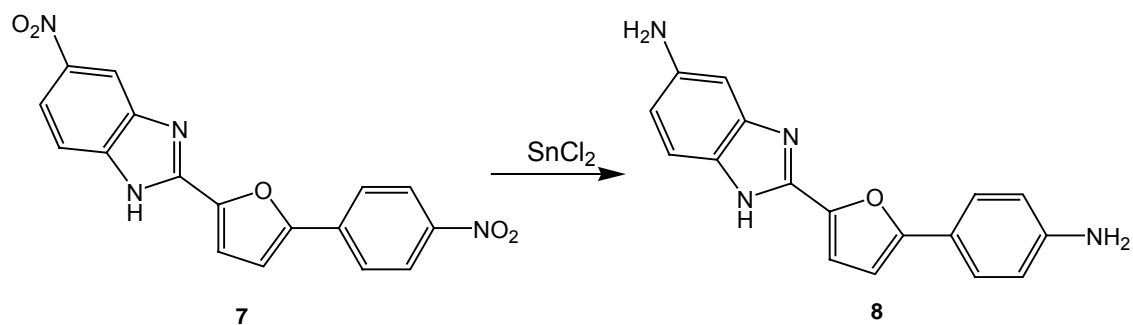
Um die gewünschte Grundstruktur des Heterocyclus zu erhalten, wurde das zuvor Hergestellte 5-(4-Nitrophenyl)-2-furanaldehyd mit 3,4-Diaminonitrobenzol unter Zusatz von Benzochinon in einer Cyclokondensationsreaktion umgesetzt (Schema 31).

Diese in der Durchführung recht einfache Reaktion (die drei Reagenzien werden äquivalent in Ethanol suspendiert und unter Stickstoffatmosphäre 8 Stunden refluxiert), lässt sich in guten Ausbeuten durchführen. Das Reaktionsprodukt fällt in der Kälte aus und kann durch Waschen (Ethanol/Diethylether) leicht von Resten der Ausgangsverbindungen und dem entstandenen Hydrochinon gereinigt werden, so dass auch hier keine chromatographische Aufreinigung nötig war.

3.2.3 Synthese von 2-[5(6)-Amino-2-benzimidazolyl]-5-(4-aminophenyl)furan (8)

(Wang et al., 2001)

Das zuvor hergestellte Nitroderivat wurde nach einer Literaturvorschrift (Wang et al., 2001) zum Aminoderivat reduziert (Schema 32). Hierzu wurde Zinn-II-chlorid eingesetzt und ohne Zugabe von HCl gearbeitet. Bei Versuchen, die Reduktion nach der literaturbekannten Standardmethode SnCl_2/HCl durchzuführen, wurde eine sehr



Schema 32: Synthese von 2-[5(6)-Amino-2-benzimidazolyl]-5-(4-aminophenyl)furan

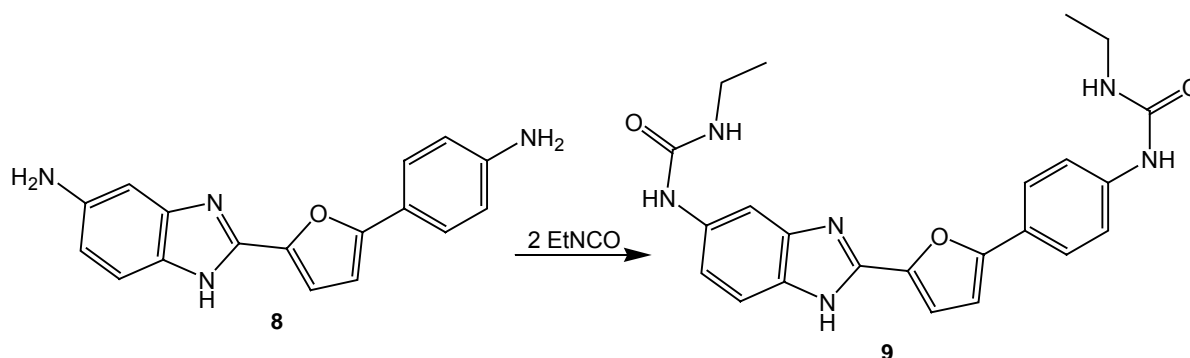
schlechte Ausbeute erzielt. Vermutlich wird durch die Säurezugabe der Benzimidazolring protoniert, so dass das Nitroderivat aus der Ethanolsuspension als Salz ausfällt und so nicht oder nur unvollständig reduziert wird. Tatsächlich konnte nach der spektroskopischen Auswertung ein großer Anteil an nicht oder nur teilreduziertem Derivat nachgewiesen werden.

Das nach der von Wang et al. (2001) beschriebenen Methode hergestellte Aminoderivat, wurde nach der Alkalisierung (1 M NaOH) mit Ethylacetat extrahiert. Hierbei konnte schon die unerwünschte Beobachtung gemacht werden, dass sich fast alle für diese Arbeit hergestellten Heterocyclen nicht oder nur unvollständig in den für die meisten Reaktionen gebräuchlichen organischen Lösemitteln lösen. So war für die Extraktion des Reaktionsproduktes auch eine recht große Menge an Ethylacetat nötig (1 L für ca. 2 g Reaktionsprodukt) um eine möglichst vollständige Extraktion zu erreichen.

Die Differenz zu den Literaturangaben (Wang et al., 2001), bezüglich der Ausbeute (88% zu lit. 44 %) und des Schmelzpunktes (240°C zu lit. 165°C) erscheinen sehr merkwürdig, es konnte z.B. kein Nitroderivat mehr nachgewiesen werden. Letztlich konnte die Quelle für diese Abweichungen von den Literaturangaben nicht genau bestimmt werden, zumal die spektroskopischen Auswertungen deutlich auf das gewünschte Zielmolekül hinwiesen.

3.2.4 Synthese von 2-[5(6)-*N*'-Ethylureido-2-benzimidazolyl]-5-(4-*N*-ethylureidophenyl)furan (9)

Das zur Herstellung des Harnstoffderivates von 2-[5(6)-Amino-2-benzimidazolyl]-5-(4-aminophenyl)furan (Schema 33) gewählte Ethylisocyanat stellt eine einfache chemische Struktur dar.



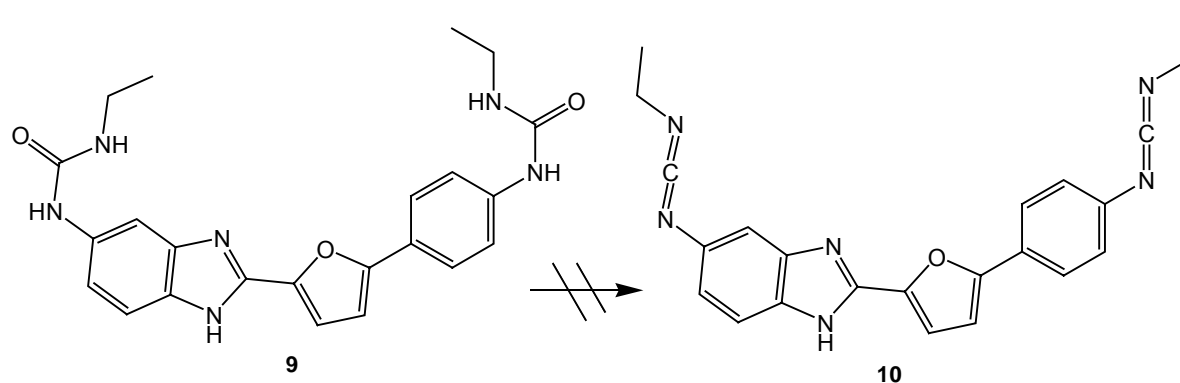
Schema 33: Synthese von 2-[5(6)-*N*'-Ethylureido-2-benzimidazolyl]-5-(4-*N*-ethylureidophenyl)furan

Um komplexere Harnstoffderivate des 2-[5(6)-Amino-2-benzimidazolyl]-5-(4-aminophenyl)furan herzustellen, können natürlich auch andere Isocyanate eingesetzt werden. Ethylisocyanat wurde auch aus dem Grund ausgewählt, um ein in weniger polaren Lösemitteln lösliches Harnstoffderivat zu erhalten, da diese Eigenschaft zur Synthese der Carbodiimide erwünscht ist. Isocyanate mit längeren Alkylketten könnten diese Löslichkeit vermutlich noch verbessern, allerdings könnte hier wiederum eine sterische Hinderung bei der Umsetzung der korrespondierenden Carbodiimide mit $B_{12}H_{11}NH_3^-$ entstehen. Auch könnten längere Alkylketten die Anwendung der fertigen borhaltigen DNA-Binder beeinträchtigen, da die resultierenden Derivate vermutlich eine schlechte Wasserlöslichkeit aufweisen. Zudem könnte selbst nach erfolgter Zellaufnahme die Anbindung an die kleine Furche der DNA gehindert sein und zudem die Cytotoxizität erhöht werden.

Die Herstellung des Harnstoffes wurde bei Raumtemperatur in Pyridin durchgeführt, welches als Lösemittel und auch als Hilfsbase diente. Zur Erhöhung der Ausbeute kann das Reaktionsgemisch zudem refluxiert werden. Zur Extraktion des Reaktionsproduktes wurde Chloroform genutzt, wobei hier aber schon eine schlechte Löslichkeit des Reaktionsproduktes in diesem Lösemittel bemerkt werden konnte, welche sich noch nachteilig auf den nächsten Reaktionsschritt auswirken sollte.

3.2.5 Synthese von 2-[5(6)-*N*-Ethylcarbodiimidyl-2-benzimidazolyl]-5-(4-*N*-Ethylcarbodiimidylphenyl)furan (10)

(Jaszay et al., 1987)



Schema 34: Nicht erfolgreiche Synthese von 2-[5(6)-*N*-Ethylcarbodiimidyl-2-benzimidazolyl]-5-(4-*N*-Ethylcarbodiimidylphenyl)furan

Die Darstellung des Carbodiimides wurde im Gegensatz zu der im Appendix (Hoffmann et al., 2005) beschriebenen Methodik von Appel et al., (1971), nach einer Vorschrift von Jaszay et al., (1987) durchgeführt, welche speziell auch auf das Auftreten von basischen Substituenten eingeht. In dieser Vorschrift wird mit Benzyltriethylammoniumchlorid als Phasentransferkatalysator gearbeitet. Als wasserentziehendes Reagenz wurde Toluolsulfonsäurechlorid genutzt, welches auch von anderen Carbodiimidsynthesen bekannt ist. Die eingesetzte Base Kaliumcarbonat hat im Gegensatz zum häufig verwendeten Triethylamin den großen Vorteil, dass sie durch die schlechte Löslichkeit in organischen Lösemitteln bei der Aufreinigung des Carbodiimides nicht mühsam abgetrennt werden muss.

Trotz dieser Optimierungen konnte das gewünschte Carbodiimid allerdings nicht hergestellt werden.

Hier könnte die schlechte Löslichkeit des Harnstoffderivates in Chloroform eine Ursache für den Misserfolg darstellen. Wie von Jaszay et al. (1987) beschrieben, spielt das in der Synthese verwendete Lösemittel eine wichtige Rolle. Hier wird deutlich die Verwendung eines trockenen, nicht polaren Lösemittels wie Benzol empfohlen, selbst Chloroform sollte höchstens im Gemisch mit Benzol verwendet werden um das gewünschte Carbodiimid überhaupt und in ausreichenden Ausbeuten zu erhalten. In diesem Lösemittelgemisch war die Ausgangsverbindung allerdings nicht löslich. Um das gewünschte Carbodiimid darzustellen, sollte daher nach

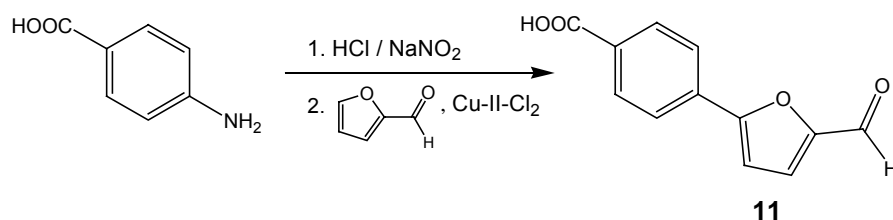
alternativen Lösemitteln gesucht werden, welche keine Nebenreaktionen mit den eingesetzten Reagenzien eingehen.

3.3 Darstellung von 2-[5(6)-Undecahydro-*c*loso-dodecaboratyl-2-imidobenzimidazolyl]-5-(4-undecahydro-*c*loso-dodecaboratylimidobenzoyl)furan Tetrabutylammoniumsalz

Die Verknüpfung von $B_{12}H_{11}NH_3^-$ mit aromatischen Carbonsäurechloriden gehört zu den gängigen Verknüpfungsmethoden des $B_{12}H_{11}$ -Borclusters mit organischen Zielmolekülen. Dabei entsteht bei der Verwendung von $B_{12}H_{11}NH_3^-$ nicht das erwartete Amid, sondern eine protonierte Imidosäure (Hoffmann et al., 2005)(Genady et al., 2004). Diese Standardmethode sollte nun im Zusammenhang mit dieser Arbeit getestet werden, zudem die eventuell entstehende Imidosäure noch durch Alkylierung weiter modifiziert werden könnte (K.Kück, 1996).

3.3.1 Synthese von 5-(4-Carboxyphenyl)-2-furaldehyd (11)

(nach Racane et al., 2003)



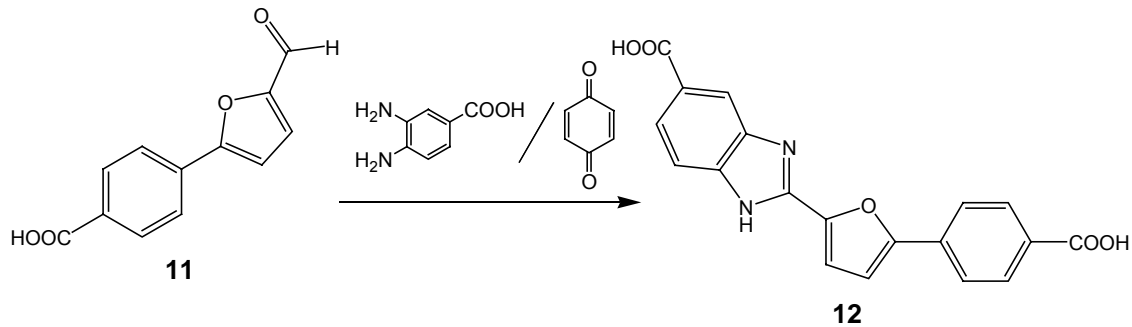
Schema 35: Synthese von 5-(4-Carboxyphenyl)-2-furaldehyd

Um die Umsetzung von aromatischen Carbonsäurechloriden mit $B_{12}H_{11}NH_3^-$ zu testen, wurde 2-[5(6)-Carboxy-2-benzimidazolyl]-5-(4-carboxyphenyl)furan als Ausgangsverbindung gewählt. Hierzu wurde zunächst 5-(4-Carboxyphenyl)-2-furaldehyd hergestellt. Diese Verbindung wurde in einer Meerweinreaktion (Meerwein et al., 1939) wie von Racane et al. (2003) beschrieben aus 4-Aminobenzoesäure und Furfural hergestellt (Schema 35). Wie schon bei der Synthese von 5-(4-Nitrophenyl)-2-furaldehyd stellt hier die Meerweinreaktion, bei der ein Diazoniumsalz zur Verknüpfung an eine reaktive Doppelbindung genutzt wird, eine einfache Alternative zu den gängigen C-C Verknüpfungsreaktionen in der Heterocyclenchemie dar. Es kann auf einen teuren Katalysator genauso wie auf die Arbeit unter Schutzgasatmosphäre verzichtet werden. Da zudem die Ausbeute gut war, gab es keinen Anlass alternative Reaktionen zu testen. Das bei der Reaktion ausfallende Reaktionsprodukt kann zudem durch waschen mit viel heißem Wasser

(1 L) einfach von anorganischen Nebenprodukten gereinigt werden. So wie die spektroskopische Auswertung das Reaktionsprodukt als sauber aus, folglich war keine weitere Aufreinigung nötig.

3.3.2 Synthese von 2-[5(6)-Carboxy-2-benzimidazolyl]-5-(4-carboxyphenyl)furan (12)

(nach Racane et al., 2003)



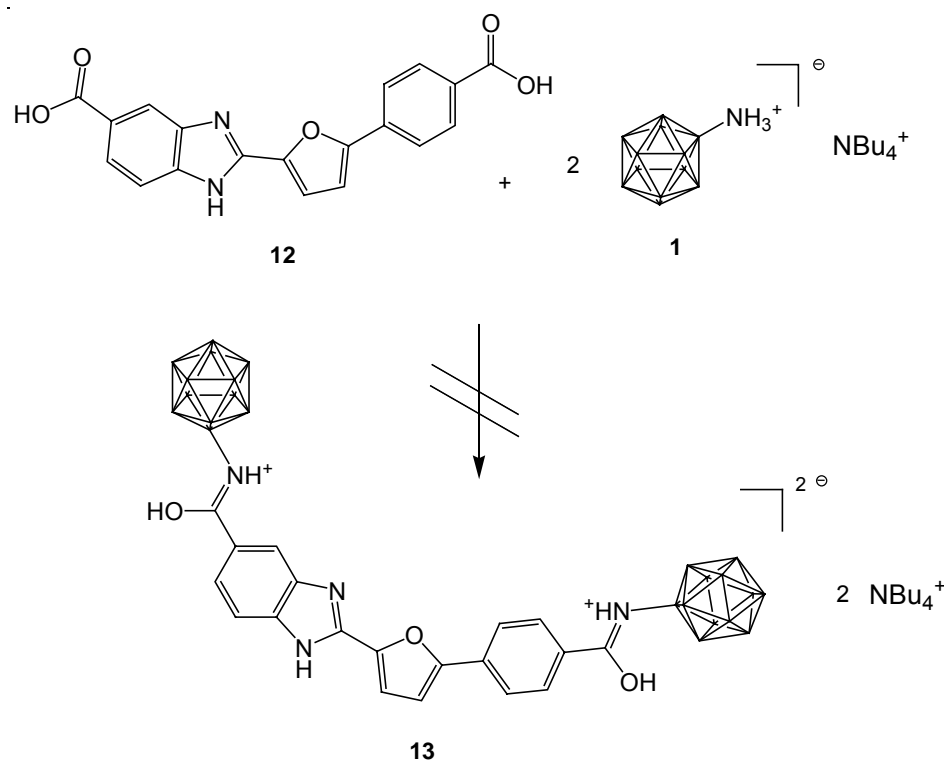
Schema 36: 2-[5(6)-Carboxy-2-benzimidazolyl]-5-(4-carboxyphenyl)furan

In einer Cyclokondensationsreaktion wurde dann das zuvor hergestellte 5-(4-Carboxyphenyl)-2-furaldehyd mit 3,4-Diaminobenzoesäure und Benzochinon in Ethanol unter Stickstoffatmosphäre umgesetzt (Schema 36).

Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung fiel das dunkelviolette Reaktionsprodukt aus und konnte abfiltriert werden. Dann wurde die Carbonsäure mit wenig kaltem Ethanol und Diethylether gewaschen. Auffallend bei diesem Heterocyclus war die schlechte Löslichkeit in vielen organischen Lösemitteln, nur DMF, DMSO und Pyridin erwiesen sich als gute Lösemittel dieser zuvor noch nicht beschriebenen Verbindung. Interessant war zudem das Verhalten der Verbindung bei unterschiedlichen pH-Werten: In einer stark alkalischen Lösung erscheint die Carbonsäure (bzw. das resultierende Salz) als orangebraune Lösung, in stark saurer Umgebung erschien die Lösung türkisblau. In DMSO und DMF wurde eine kirschrote Lösung des 2-[5(6)-Carboxy-2-benzimidazolyl]-5-(4-carboxyphenyl)furan erhalten.

3.3.3 Synthese von 2-[5(6)-Undecahydro-*c*-*closo*-dodecaboratyl-2-imidobenzimidazol]-5-(4-undecahydro-*c*-*closo*-dodecaboratylimidobenzoyl)furan

Tetrabutylammoniumsalz (13)



Schema 37: Nicht erfolgreiche Synthese von 2-[5(6)-Undecahydro-*c*-*closo*-dodecaboratyl-2-imidobenzimidazol]-5-(4-undecahydro-*c*-*closo*-dodecaboratylimidobenzoyl)furan Tetrabutylammoniumsalz

Zur Umsetzung von 2-[5(6)-Carboxy-2-benzimidazol]-5-(4-carboxyphenyl)furan mit $B_{12}H_{11}NH_3^-$ (Schema 37) wurde zunächst aus dem Carbonsäurederivat das entsprechende Carbonsäurechlorid nach einer Literaturvorschrift (Boykin et al., 1998) hergestellt.

Hierzu wurde eine Suspension der Carbonsäure in trockenem Benzol hergestellt und mit einem Überschuß an Thionylchlorid versetzt. Zu dieser Suspension wurden noch einige Tropfen trockenes DMF gegeben und das Ganze etwa 2,5 Stunden refluxiert. Nach dem Abziehen des Lösemittels wurde das Reaktionsprodukt noch zweimal in trockenem Benzol aufgenommen, das Lösemittel wiederum abgezogen und das Säurechlorid kurz an der Ölpumpe getrocknet.

Zur Umsetzung des Carbonsäurechlorides mit $B_{12}H_{11}NH_3^-$ wurde dann eine Lösung von $B_{12}H_{11}NH_3^-$ als Tetrabutylammoniumsalz in DMF nach der bekannten Standardmethode (Hoffmann et al., 2005) mit Natriumhydrid versetzt, um die reaktive

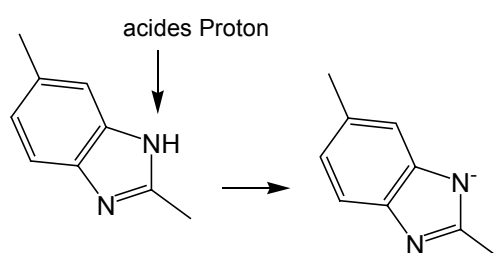
Spezies $B_{12}H_{11}NH_2^{2-}$ zu erhalten. In diese Lösung wurde dann eine Suspension des zuvor hergestellten Säurechlorides zusammen mit 0,5 mL trockenem Pyridin hinzugegeben und die Reaktionslösung über Nacht gerührt.

Nach Beendigung der Reaktion und der Aufarbeitung des Reaktionsproduktes musste leider festgestellt werden, dass es nicht zu der erwünschten Umsetzung des Säurechlorides mit dem $B_{12}H_{11}$ -Borcluster kam.

Bei der Auswertung der Spektren konnten nur die Ausgangsverbindungen $B_{12}H_{11}NH_3^-$ und der Heterocyclus nachgewiesen werden. Auch eine Teilumsetzung (ein Borcluster am Heterocyclus) konnte nicht beobachtet werden.

Um die Ursache für diese nicht erfolgreiche Synthese aufzuklären, wurde zunächst das Säurechlorid getestet. Da 2-[5(6)-Carboxy-2-benzimidazolyl]-5-(4-carboxyphenyl)furan in dem zur Herstellung genutzten Benzol nicht löslich ist, wurde angenommen, dass der Gehalt an Säurechlorid aufgrund einer schlechten Umsetzung sehr gering war. Diese Vermutung konnte bei einer Umsetzung des Carbonsäurechlorides mit aliphatischen Aminen allerdings nicht bestätigt werden, hier verliefen die Reaktionen glatt und mit hohen Ausbeuten. Auch wurde sorgfältig auf gut getrocknete Lösemittel und Reagenzien geachtet, die für eine erfolgreiche Reaktion sehr wichtig sind, so dass auch diese Fehlerquelle ausgeschlossen werden kann.

Vermutlich liegt daher die Ursache, wie von anderen Reaktionen von $B_{12}H_{11}NH_3^-$ bekannt, in dem Vorhandensein von aciden Protonen. Hier in diesem Fall scheint das leicht abspaltbare Proton des Benzimidazolringes die erfolgreiche Reaktion zu verhindern (Schema 38).



Schema 38: Das N-H Proton des 2-[5(6)-Carboxy-2-benzimidazolyl]-5-(4-carboxyphenyl)furan ist leicht abspaltbar.

Das Vorhandensein von aciden Protonen führt bei der zur Reaktion erzeugten starken Base $B_{12}H_{11}NH_2^{2-}$ zur Rückbildung von $B_{12}H_{11}NH_3^-$. Erstaunlicherweise führt das im Überschuss vorhandene NaH scheinbar nicht zu einer wiederholten Deprotonierung des $B_{12}H_{11}NH_3^-$ um die Reaktion noch zu ermöglichen. Da aber auch

ein großer Überschuss von $B_{12}H_{11}NH_3^-$ nicht zu einer erfolgreichen Reaktion verhilft, gibt es wohl noch andere Ursachen, die die erfolgreiche Reaktion des Borclusters mit dem Heterocyclus verhindern. Vermutlich spielt die durch die Abspaltung des N-H Protons erzeugte negative Ladung eine störende Rolle (Schema 15). Die hierdurch erzeugte Erhöhung der negativen Ladungsdichte im Heterocyclus könnte zu einer Abstoßungsreaktion zum ebenfalls negativ geladenen Borcluster führen.

Die erste Idee, um doch noch zu einer erfolgreichen Reaktion zu kommen, war daher die Einführung einer Schutzgruppe am Benzimidazolring, die nach einer erfolgreichen Reaktion wieder abgespalten werden könnte. Eine Alkylierung des Stickstoffes schloss sich aus dem Grunde aus, da diese Alkylgruppe die zur DNA-Bindung nötigen Wechselwirkungen des Benzimidazols verhindert hätte.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte keine geeignete Schutzgruppe gefunden und angebunden werden, um das gewünschte Reaktionsprodukt zu erzeugen. So konnte zwar ein N-Acetyl-Derivat des Heterocyclus erzeugt werden, bei dem allerdings die Schutzgruppe sehr schnell wieder abgespalten wurde. Die für die vorhandenen Reaktionsbedingungen geeignetere *tert*-Butoxycarbonyl- (Boc) Schutzgruppe konnte nicht erfolgreich angebunden werden. Aus zeitlichen Gründen wurde dann die Arbeit mit 2-[5(6)-Carboxy-2-benzimidazolyl]-5-(4-carboxyphenyl)furan und $B_{12}H_{11}NH_3$ eingestellt.

3.4 Darstellung einer Schiff-Base aus Ammoniumundecahydro-*closo*-dodecaborat- Tetrabutylammoniumsalz und 2-[5(6)-Formyl-2-benzimidazolyl]-5-(4-formylphenyl)furan

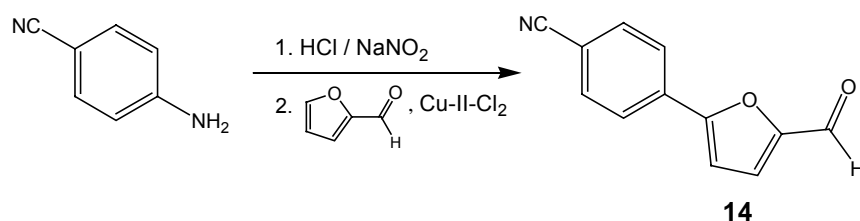
Die erstmals von Sivaev et al. (1999) beschriebene Verknüpfung von $B_{12}H_{11}NH_3^-$ mit Aldehyden zur Erzeugung von borclusterhaltigen Schiffbasen stellt eine sehr interessante Synthese dar. Wie schon am Beispiel der Carbonsäurechloride beschrieben, verhindern aber auch hier α -CH acide Aldehyde eine erfolgreiche Reaktion, es sind aber auch einige aliphatische Derivate von $B_{12}H_{11}$ -haltigen Schiffbasen bekannt. Die erfolgreiche Anwendung der von Sivaev et al. beschriebenen Methodik bei einer im Verlaufe dieser Arbeit entstandenen Diplomarbeit (A. Vöge 2006) gaben nun den Anlass, auch in dieser Arbeit die Synthese eines $B_{12}H_{11}$ -haltigen DNA-Binders (eines Derivates von DB 293, Hopkins et al., 1998) durch Erzeugung einer $B_{12}H_{11}$ -haltigen Schiffbase zu verfolgen.

Um einen zur Umsetzung mit $B_{12}H_{11}NH_3^-$ geeigneten Aldehyd zu erzeugen, gibt es verschiedene Möglichkeiten. Die meisten der bekannten Methoden zur Synthese von Aldehyden besitzen den großen Nachteil, dass die zur Erzeugung des Aldehydes durchgeführten Reaktionen (meist Oxidationen oder Reduktionen) nicht auf der Stufe des Aldehydes gestoppt werden können.

Daher wurde in dieser Arbeit zunächst ein bis-Cyanoderivat (2-[5(6)-Cyano-2-benzimidazolyl]-5-(4-cyanophenyl)furan) hergestellt und dieses dann durch Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid und wässriger Aufarbeitung zum Aldehyd umgesetzt.

3.4.1 Synthese von 5-(4-Cyanophenyl)-2-furaldehyd (14)

(nach Racane et al., 2003)



Schema 39: Synthese von 5-(4-Cyanophenyl)-2-furaldehyd

Um den gewünschten Heterocyclus herzustellen, wurde im ersten Schritt 5-(4-Cyanophenyl)-2-furaldehyd in einer Meerweinreaktion (Meerwein et al., 1939) wie

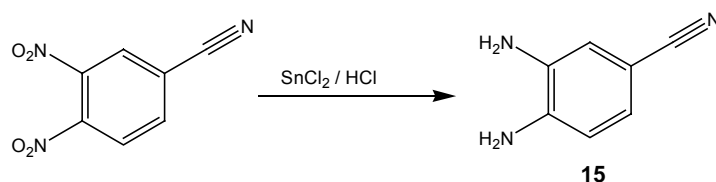
von Racane et al. (2003) beschrieben aus 4-Aminobenzonitril und Furfural hergestellt (Schema 39).

Da die Ausgangsverbindung 4-Aminobenzonitril bei Raumtemperatur in 10 % HCl-Lösung nicht gut löslich war, musste das Reaktionsgemisch zunächst so lange erhitzt werden, bis der Großteil der Verbindung in Lösung war. Danach musste das Gemisch zügig bis auf 5°C abgekühlt werden und rasch zum Diazoniumsalz umgesetzt werden. Wurde diese Prozedur nicht beachtet, reduzierte dies die Ausbeute des Reaktionsproduktes deutlich.

Sollte die resultierende Diazoniumsalzlösung dann nicht klar sein, musste durch Filtration nicht umgesetzte Ausgangsverbindung abgetrennt werden.

Nach Zugabe von Furfural und einer Kupfer-II-chloridlösung fiel dann das Reaktionsprodukt nach und nach aus und wurde nach 8 Stunden gelegentlichen Rühren bei Raumtemperatur abfiltriert und mit viel Wasser und etwas Diethylether gewaschen. Die Ausbeute war mit 63% nicht so hoch wie bei den anderen Reaktionen dieses Typs die im Zusammenhang dieser Arbeit durchgeführt wurden. Es konnte aber festgestellt werden, dass ein Erwärmen auf 40°C für 4 Stunden gefolgt von 8 Stunden rühren bei Raumtemperatur die Ausbeute steigern kann. Zu starkes erwärmen führt wiederum zu verstärkter Bildung des nicht erwünschten Nebenproduktes 4-Chlorbenzonitril. Hier in dieser Synthese könnte daher auch über alternative Reaktionen wie die Heck-Reaktion nachgedacht werden, mit der sich trotz des erhöhten Aufwandes (Schutzgas, Palladiumkatalysator) eventuell eine erhöhte Ausbeute des gewünschten Reaktionsproduktes 5-(4-Cyanophenyl)-2-furaldehyd erzielen ließ.

3.4.2 Synthese von 3,4-Diaminobenzonitril (15)

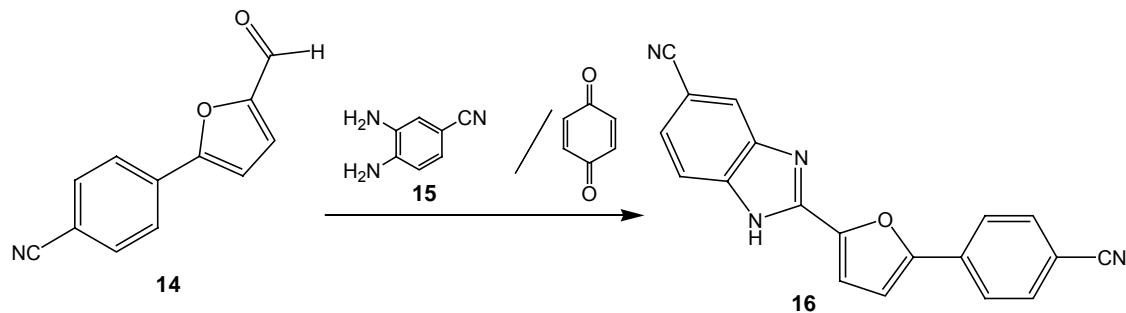


Schema 40: Synthese von 3,4-Diaminobenzonitril

Um das für den nächsten Syntheseschritt nötige 3,4-Diaminobenzonitril zu erhalten, wurde 3,4-Dinitrobenzonitril nach einer Standardmethode mit Zinn-II-chlorid reduziert und nach der gängigen Methodik aufgearbeitet (Schema 40). Natürlich kann das

gewünschte Reaktionsprodukt auch einfach käuflich erworben werden, da es aber recht teuer ist, wurde das preiswertere Dinitroderivat genutzt und zum Diaminoderivat reduziert. Die Ausbeute war dabei mit 93 % sehr gut.

3.4.3 Synthese von 2-[5(6)-Cyano-2-benzimidazolyl]-5-(4-cyanophenyl)furan (16) (Hopkins et al., 1998)

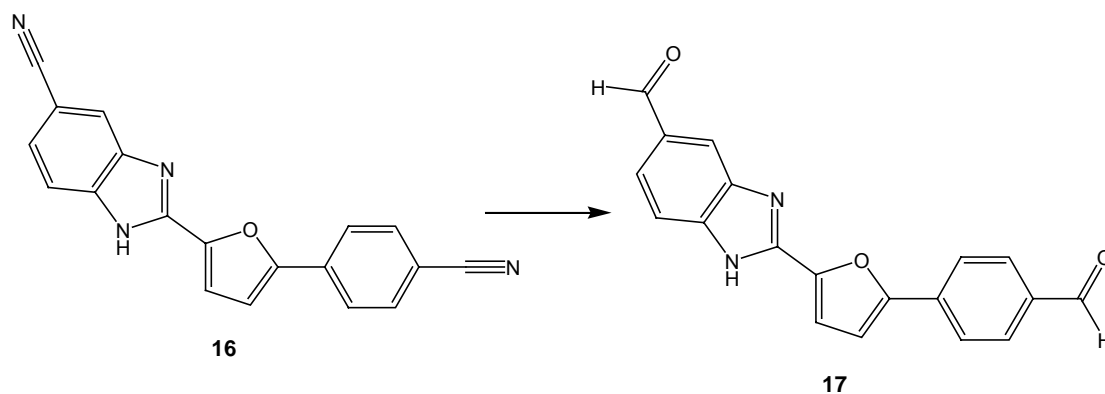


Schema 41: 2-[5(6)-Cyano-2-benzimidazolyl]-5-(4-cyanophenyl)furan

Wie schon in den vorherigen Beispielen beschrieben, wurde 2-[5(6)-Cyano-2-benzimidazolyl]-5-(4-cyanophenyl)furan durch eine Cyclocondensation von äquimolaren Mengen von 3,4-Diaminobenzonitril, 5-(4-Cyanophenyl)-2-furaldehyd und Benzochinon in Ethanol hergestellt (Hopkins et al., 1998)(Schema 41). Das in der Kälte ausfallende Reaktionsprodukt wurde nach dem Waschen mit wenig kaltem Ethanol und Diethylether noch aus Chloroform umkristallisiert. Hierbei änderte sich die Farbe der Verbindung von violett zu gelbgrün.

3.4.4 Synthese von 2-[5(6)-Formyl-2-benzimidazolyl]-5-(4-formylphenyl)furan (17) (nach Kang et al., 2004)

(nach Kang et al., 2004)



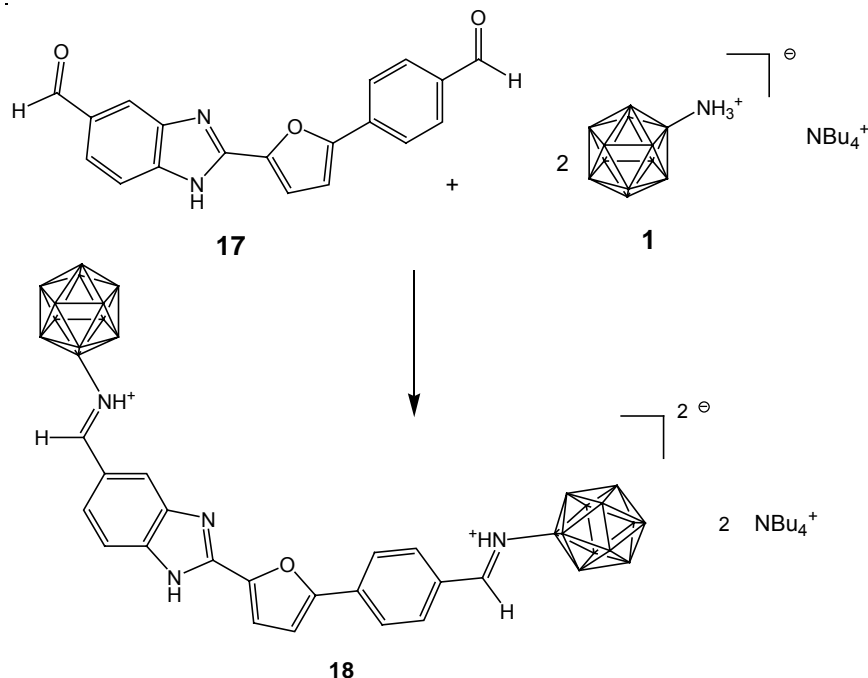
Schema 42: 2-[5(6)-Formyl-2-benzimidazolyl]-5-(4-formylphenyl)furan

2-[5(6)-Cyano-2-benzimidazolyl]-5-(4-cyanophenyl)furan wurde nun durch Reduktion nach einer Vorschrift von Kang et al. (2004) mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL) und wässriger Aufarbeitung zum Aldehyd umgesetzt (Schema 42). Hierzu wurde das Dicyanoderivat in trockenem Chloroform gelöst und eine DIBAL Lösung (1M Lösung in Dichlormethan) zugetropft und unter Stickstoffatmosphäre 4 Stunden refluxiert. Der Versuch, diese Reduktion in trockenem Tetrahydrofuran durchzuführen, schlug fehl, so dass Chloroform als Lösemittel gewählt wurde obwohl 2-[5(6)-Cyano-2-benzimidazolyl]-5-(4-cyanophenyl)furan hier nicht in größeren Mengen löslich ist. Der Vorteil von DIBAL ist, dass es nur ein Hydrid auf den positiv polarisierten Kohlenstoff der Cyanogruppe übertragen kann. So können Nebenprodukte, wie das durch eine vollständige Reduktion entstehende primäre Amin, vermieden werden.

Bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches (10 % Schwefelsäure und Eis) muss sorgfältig darauf geachtet werden, dass das Reaktionsprodukt nicht durch die Säure am Benzimidazolring protoniert wird. Das gelbe Reaktionsprodukt fällt in diesem Fall als grüner Feststoff aus und müsste für den nächsten Reaktionsschritt erst deprotoniert werden, da es sonst für den nächsten Reaktionsschritt (aufgrund der Unlöslichkeit in Acetonitril und alternativen Lösemitteln) nicht genutzt werden kann. Die Ausbeute des Bisaldehydes fiel mit 40% nicht sehr hoch aus.

3.4.5 Synthese der Schiff-Base aus Ammoniumundecahydro-*c*-*closo*-dodecaborat-Tetrabutylammoniumsalz und 2-[5(6)-Formyl-2-benzimidazolyl]-5-(4-formylphenyl)furan (18)

(Nach Sivaev et al., 1999)

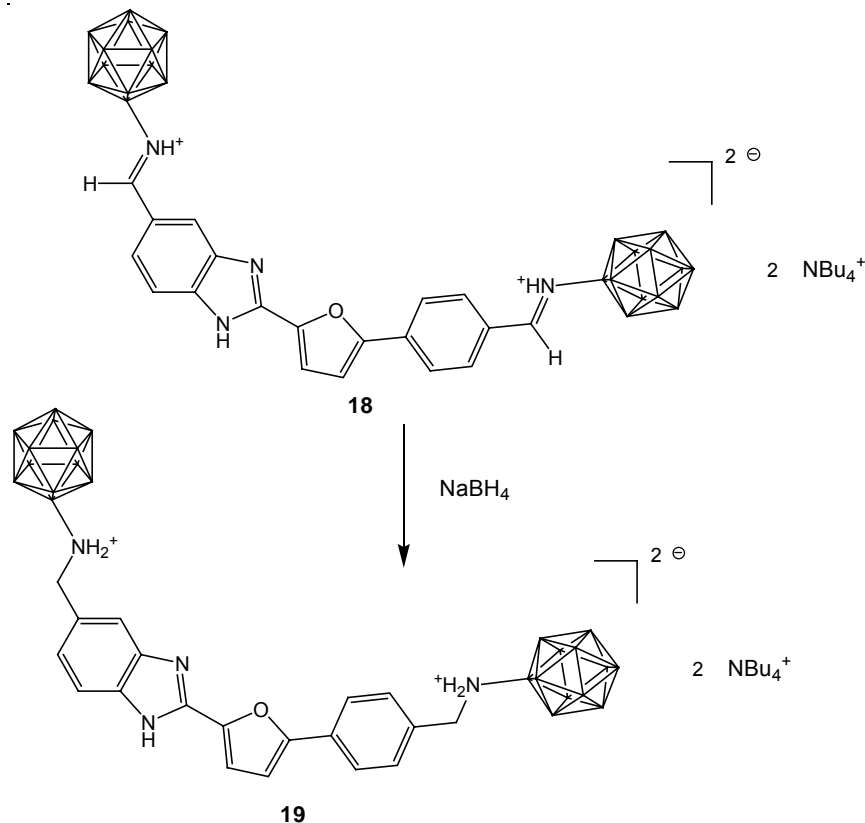


Schema 43: Synthese der Schiff-Base aus Ammoniumundecahydro-*c*-*closo*-dodecaborat-Tetrabutylammoniumsalz und 2-[5(6)-Formyl-2-benzimidazolyl]-5-(4-formylphenyl)furan

Nach dem von Sivaev et al. (1999) beschriebenen Verfahren wurde dann die Schiff-Base hergestellt (Schema 43). Hierzu wurden 2-[5(6)-Formyl-2-benzimidazolyl]-5-(4-formylphenyl)furan und Ammoniumundecahydro-*c*-*closo*-dodecaborat Tetrabutylammoniumsalz in Acetonitril gelöst. Dazu wurden etwa 10 Tropfen 5% NaOH-Lösung gegeben und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 24 Stunden gerührt. Die katalytische Menge Natronlauge sorgt in dieser Reaktion für die Deprotonierung von B₁₂H₁₁NH₃⁻ und der Erzeugung von B₁₂H₁₁NH₂²⁻. Nach Beendigung der Reaktion und Abziehen des Lösemittels wurde das leuchtend gelbe Reaktionsprodukt durch waschen mit Wasser und Ethylacetat/Diethylether aufgereinigt und dann getrocknet. Die mit einer Ausbeute von 70% erfolgreich hergestellte Schiff-Base stellt das erste erfolgreich synthetisierte, borclusterhaltige Derivat von DB 293 dar. Da die Schiffbase allerdings nicht sehr stabil ist wurde sie in nächsten Reaktionsschritt zum Amin reduziert.

3.4.6 Reduktion der Schiff-Base aus Ammoniumundecahydro-*c*-closo-dodecaborat-Tetrabutylammoniumsalz und 2-[5(6)-Formyl-2-benzimidazolyl]-5-(4-formylphenyl)furan (19)

(nach Sivaev et al., 1999)



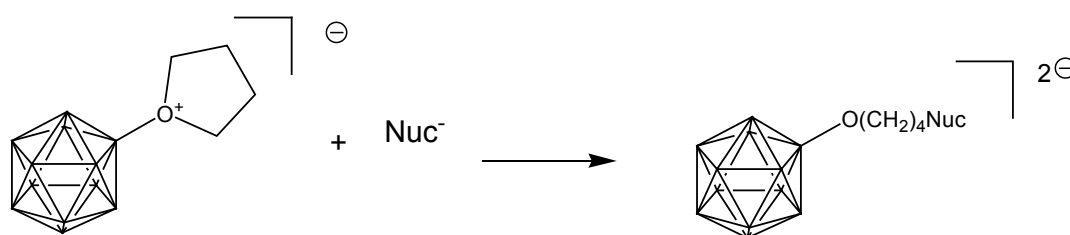
Schema 44: Reduktion der Schiff-Base aus Ammoniumundecahydro-*c*-closo-dodecaborat- Tetrabutylammoniumsalz und 2-[5(6)-Formyl-2-benzimidazolyl]-5-(4-formylphenyl)furan

Die zuvor hergestellte Schiff-Base wurde nach Sivaev et al. (1999) in Tetrahydrofuran gelöst und mit Natriumborhydrid (Lösung in Wasser) zum Amin reduziert (Schema 44). Dabei färbte sich die leuchtend gelbe Reaktionslösung gelbweiß. Das Reaktionsprodukt wurde dann durch Zugabe von Diethylether ausgefällt und getrocknet. Ein weiterer Teil des Reaktionsproduktes konnte noch durch Einrotieren des Lösemittelgemisches gewonnen werden. Der mit einer Ausbeute von 51% synthetisierte Heterocyclus stellt nun ein stabiles Derivat eines B₁₂H₁₁-haltigen DNA-Binders dar. Zusätzlich ergab das durch die Reduktion erhaltene Amin die Möglichkeit, es durch Alkylierung mit geeigneten Reagenzien noch weiter zu derivatisieren und somit auch Einfluss auf die Gesamtladung des Moleküls zu nehmen.

Im Vergleich mit allen anderen in dieser Arbeit beschriebenen Synthesen zur Darstellung borhaltiger DNA-Binder, stellt das hier beschriebene Verfahren das praktikabelste dar. Während die aufwendige Darstellung des Aldehydes eine recht anspruchsvolle Aufgabe darstellt, so gelingt doch die Darstellung und nachfolgende Reduktion der borclusterhaltigen Schiff-Base unter recht einfachen und unkomplizierten Bedingungen.

3.5 Darstellung von 2-[5(6)-Undecahydro-*c/oso*-dodecaboratylbutylenaminomethylbenzimidazolyl]-5-(4-undecahydro-*c/oso*-dodecaboratylbutylenaminomethylphenylen)furan Cäsiumsalz

Die in der Chemie gebräuchlichsten Derivate des $B_{12}H_{12}$ -Borclusters, wie $B_{12}H_{11}NH_3^-$ und $B_{12}H_{11}SH^{2-}$, besitzen eine recht ähnliche Chemie der Derivatisierung. Dagegen verhalten sich die so genannten Oxonium-Derivate des $B_{12}H_{12}$ -Borclusters, bezüglich ihrer Derivatisierung komplett anders.



Schema 45: Verknüpfung eines Nucleophils unter Ringöffnung des Oxoniumsalzes. Reaktionsweg am Beispiel von $B_{12}H_{11}O^+(CH_2)_4$

Während $B_{12}H_{11}NH_3^-$ ($B_{12}H_{11}NH_2^{2-}$) und $B_{12}H_{11}SH^{2-}$ selbst als starke Nucleophile auftreten und als solche in deren Derivatisierung genutzt werden, so können die Oxonium-Derivate des $B_{12}H_{12}$ -Borclusters mit starken Nucleophilen unter Ringöffnung verknüpft werden (Schema 45).

Dieses Verhalten hat zu einer interessanten Chemie mit einigen neuen $B_{12}H_{11}$ -Derivaten geführt (Peymann et al., 1997)(Sivaev et al., 2000)(Bernard et al., 2002)(Lesnikowski et al., 2005).

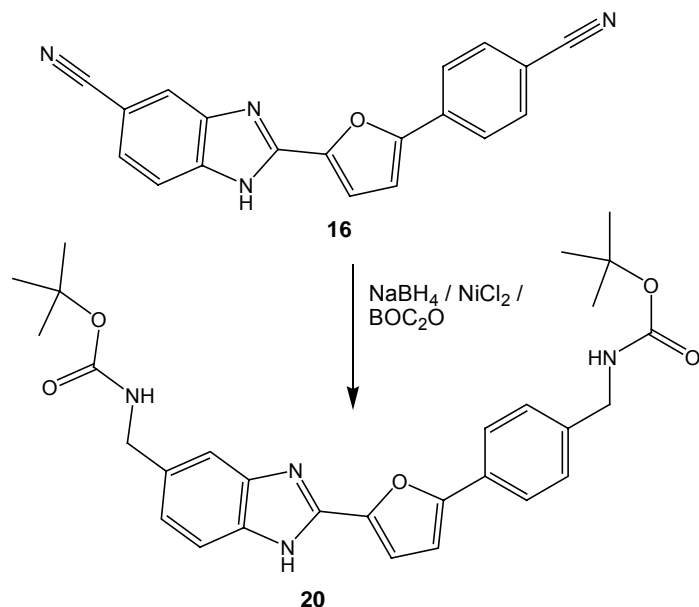
Diese Ergebnisse gaben den Anlass, diese Chemie auch im Zusammenhang mit dieser Arbeit zu testen.

3.5.1 Synthese von 2-[5(6)-*N*-Boc-benzylamin-2-imidazolyl]-5-(4-*N*-Boc-benzylamin)furan (20)

(nach Caddick et al., 2000)

Um das für die Reaktion von Tetramethylenoxonio-undecahydro-*c/oso*-dodecaborat nötige Nucleophil zu erhalten, wurde nach einem geeigneten Molekül gesucht.

Hierbei fiel die Wahl auf das zuvor hergestellte 2-[5(6)-Cyano-2-benzimidazolyl]-5-(4-cyanophenyl)furan. Die Idee war hierbei, die terminalen Nitrilgruppen des Heterocyclus zum primären Amin zu reduzieren um so ein geeignetes Nucleophil zu erhalten, welches zudem noch nach einer erfolgreichen Reaktion weiter derivatisiert werden könnte.



Schema 46: Synthese von 2-[5(6)-*N*-Boc-benzylamin-2-imidazolyl]-5-(4-*N*-Boc-benzylamin)furan

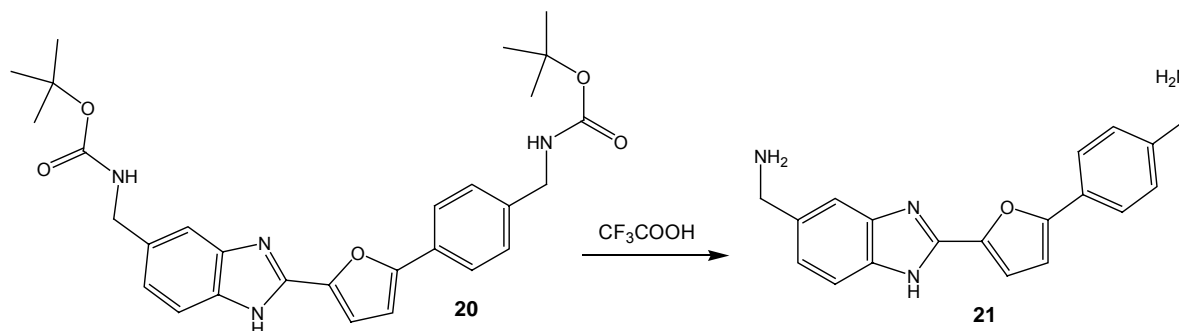
Die Reduktion wurde nach einer Vorschrift von Caddick et al. (2000) durchgeführt (Schema 46).

In dieser Reduktion wurde mit einem Gemisch von Natriumborhydrid, Nickel-II-chlorid und Pyrokohlensäure-*tert*-butylester (BOC_2O) gearbeitet. Natriumborhydrid funktionierte hierbei im Zusammenwirken mit Nickel-II-chlorid als Reduktionsmittel. Da es bei der Reduktion von Nitrilen zu Aminen häufig zu unerwünschten Nebenreaktionen kommen kann (die entstehende Schiff-Base $\text{CH}=\text{NH}$ verbindet sich mit schon komplett reduzierten Amin), wurde das entstehende Amin sofort durch Anbinden einer Boc-Schutzgruppe abgefangen.

3.5.2 Synthese von 2-[5(6)-Benzylamin-2-imidazolyl]-5-(4-benzylamin)furan (21)

Zur Entfernung der Boc-Schutzgruppen des zuvor hergestellten 2-[5(6)-*N*-Boc-benzylamin-2-imidazolyl]-5-(4-*N*-Boc-benzylamin)furan wurde das geschützte Derivat in Trifluoressigsäure gelöst und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt (Schema

47). Zudem wurde noch etwas Anisol als sogenannter „Scavenger“ hinzugefügt, da bekannt ist, dass das *tert*-butyl Carbokation eventuell sensitive Gruppen im Heterocyclus attackieren kann (Kocienski 1996).

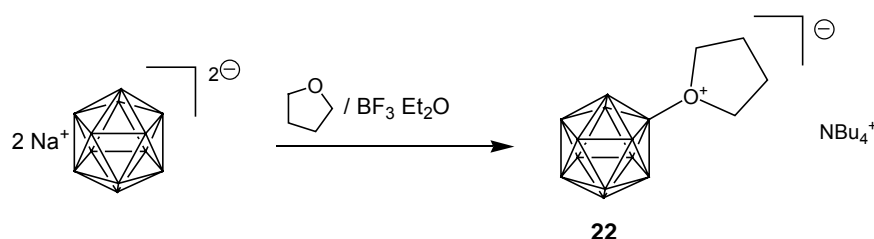


Schema 47: Synthese von 2-[5(6)-Benzylamin-2-imidazolyl]-5-(4-benzylamin)furan

Um nach Beendigung der Reaktion alle Reste der Trifluoressigsäure zu beseitigen, wurde das Rohprodukt nach dem Abziehen der Trifluoressigsäure noch in 1 M Kaliumhydrogencarbonatlösung gerührt und dann mit Ethylacetat extrahiert.

3.5.3 Synthese von Tetramethylenoxonio-undecahydro-*c/oso*-dodecaborat Tetrabutylammoniumsalz (22)

(Sivaev et al., 2000)



Schema 48: Synthese von Tetramethylenoxonio-undecahydro-*c/oso*-dodecaborat Tetrabutylammoniumsalz

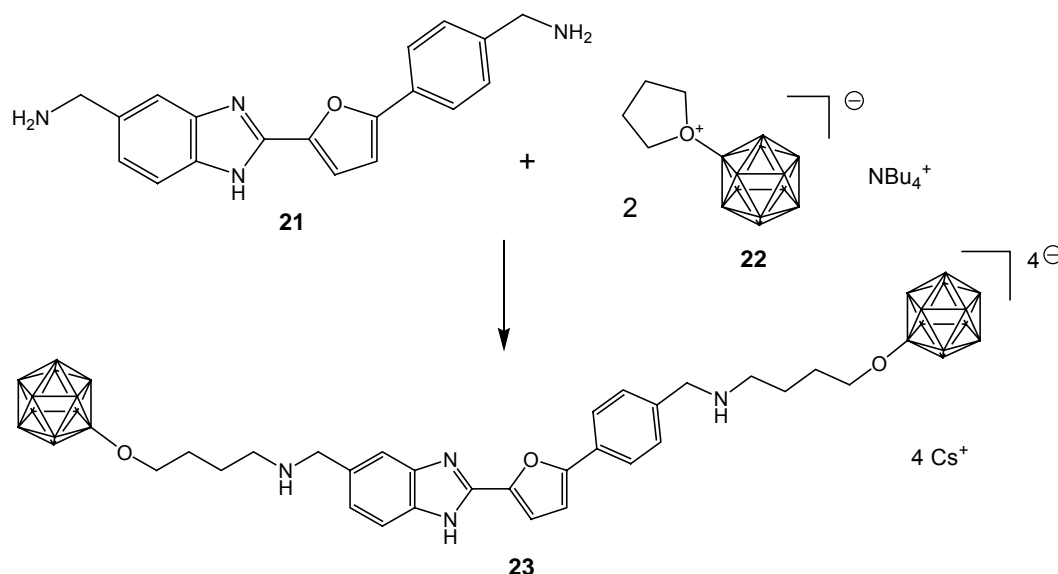
Dinatrium Dodecahydro-*c/oso*-dodecaborat wurde zusammen mit trockenen Tetrahydrofuran als Lösemittel und Reagenz und Bortrifluorid Etherat als Katalysator 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe einer Tetrabutylammoniumbromidlösung wurde dann das fertige Reaktionsprodukt zunächst ausgefällt, abfiltriert und getrocknet und abschließend noch aus Methanol umkristallisiert (Schema 48).

In dieser Reaktion funktioniert der BF_3 Etherat Katalysator als Lewis Säure, die ein Hydridion vom $\text{B}_{12}\text{H}_{12}^{2-}$ -Cluster abspaltet und dem Intermediat $\text{B}_{12}\text{H}_{11}^-$ die Reaktion

mit einem Lösemittelmolekül ermöglicht. Neben Tetrahydrofuran wird auch häufig Dioxan als Lösemittel und Reagenz gewählt.

3.5.4 Synthese von 2-[5(6)-Undecahydro-*closo*-dodecaboratylbutylenaminomethylbenzimidazolyl]-5-(4-undecahydro-*closo*-dodecaboratylbutylenaminomethylphenylen)furan Cäsiumsalz (23)

(nach Sivaev et al., 2000)



Schema 49: Synthese von 2-[5(6)-Undecahydro-*closo*-dodecaboratylbutylenaminomethylbenzimidazolyl]-5-(4-undecahydro-*closo*-dodecaboratylbutylenaminomethylphenylen)furan Cäsiumsalz

Zur Synthese des borclusterhaltigen Heterocyclus wurde nach einer Vorschrift von Sivaev et al. (2000) nun 2-[5(6)-Benzylamin-2-imidazolyl]-5-(4-benzylamin)furan zusammen mit Tetramethylenoxonio-undecahydro-*closo*-dodecaborat Tetrabutylammoniumsalz in Acetonitril gelöst. Zusätzlich wurde Kaliumcarbonat und Tetrabutylammoniumbromid hinzugefügt und das Reaktionsgemisch für 4 Tage refluxiert.

Hiernach wurde das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat einrotiert und der Rückstand mit wenig Ethylacetat und Wasser gewaschen. Danach folgte eine chromatographische Auftrennung des Rohproduktes, welches nach erfolgreicher Aufreinigung als Cäsiumsalz ausgefällt wurde. Abschließend wurde das Cäsiumsalz noch mit Methanol und Diethylether gewaschen und dann getrocknet (Schema 49).

Reaktionsproduktes Die Analytik des hergestellten borclusterhaltigen Heterocyclus stellte sich als nicht so einfach dar. Trotz des sehr schonenden Elektrospray

Ionisierungsverfahren (ESI) in der Massenanalytik, konnte eine deutliche Fragmentierung des Reaktionsproduktes zu borhaltigen und nicht borhaltigen Fragmenten beobachtet werden, die so intensiv im Rahmen dieser Arbeit nicht beobachtet werden konnte. Ein Großteil dieser Fragmente konnte dabei nicht zugeordnet werden.

Nach dem sonst sehr praktikablen Ausfällen des Reaktionsproduktes als Cäsiumsalz konnte zudem eine deutliche Unschärfe der $^1\text{H-NMR}$ Signale des Heterocyclus beobachtet werden. Dieser Schritt wurde allerdings aus dem Grund gewählt, da die Signale des Tetrabutylammoniums die $^1\text{H-NMR}$ - Signale der CH_2 -Ketten am Heterocyclus überdeckten und eine Auswertung deutlich erschwerten. Die analytischen Probleme in der Reaktionsauswertung und die nötige Aufreinigung der Reaktionsprodukte führen dazu, dass diese sonst interessante Arbeit mit den Oxoniumderivaten des $\text{B}_{12}\text{H}_{12}$ -Borclusters nicht in dem Maße empfohlen werden kann wie die Erzeugung borclusterhaltiger Schiff-Basen. Trotzdem ließe sich der in dieser Synthese erfolgreich hergestellte borclusterhaltige Heterocyclus durch die vorhandenen zwei Aminogruppen zusätzlich noch durch Alkylierung derivatisieren und stellt zudem das erste beschriebene Beispiel einer nucleophilen Ringöffnung und Anbindung von $\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{O}(\text{CH}_2)_4^-$ an ein primäres Amin dar.

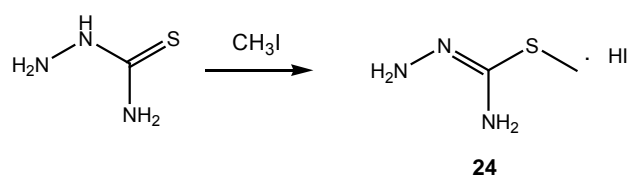
3.6 Darstellung von 3-(Ammoniumundecahydro-c/oso-dodecaboratyl) 5-[5-(4-cyanophenyl)-furan-2-yl]-1,2,4-triazin Tetramethylammoniumsalz

Die erfolgreichen Arbeiten von Azev zur Darstellung borclusterhaltiger Heterocyclen gaben den Anlass, Elemente dieser Synthesen in diese Arbeit einfließen zu lassen. Borclusterhaltige Triazinderivate stellten sich hierbei als besonders interessante Verbindungen dar, da z.B. der 1,2,4-Triazinring in seinem Aufbau sehr den Pyrimidin-Basen Thymin und Cytosin ähnelt. Zudem können Triazinderivate in Krebszellen akkumuliert werden und werden zudem als Antikrebsmittel untersucht (Ma et al., 2003).

Die Idee war nun, basierend auf Arbeiten von Azev et al. (2004), ein borclusterhaltiges Triazinderivat herzustellen.

3.6.1 Synthese von S-Methylthiosemicarbazid (24)

(Bruce et al., 1995)



Schema 50: Synthese von S-Methylthiosemicarbazid

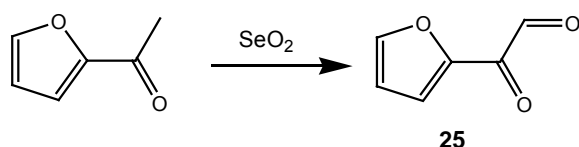
Als weiterer Reaktionspartner zur Herstellung des 1,2,4-Triazinringes wurde S-Methylthiosemicarbazid synthetisiert (nach Bruce et al., 1995). Hierzu wurde Thiosemicarbazid zusammen mit Methyljodid in Ethanol refluxiert. Nach der Lagerung der Reaktionslösung bei -46°C fiel das gewünschte Reaktionsprodukt aus und konnte abfiltriert und getrocknet werden (Schema 50). Die Ausbeute betrug allerdings nur 55%.

3.6.2 Synthese von 2-Glyoxalfuran (25)

(Kipnis et al., 1948)

Zur Herstellung des 1,2,4-Triazinringes wurde zunächst 2-Glyoxalfuran aus 2-Acetylfuran nach einer Vorschrift von Kipnis et al. (1948) hergestellt.

Hierzu wurde die CH_3 -Gruppe des 2-Acetylfuran in einem Gemisch von Selendioxid, Wasser und Dioxan oxidiert (Schema 51).

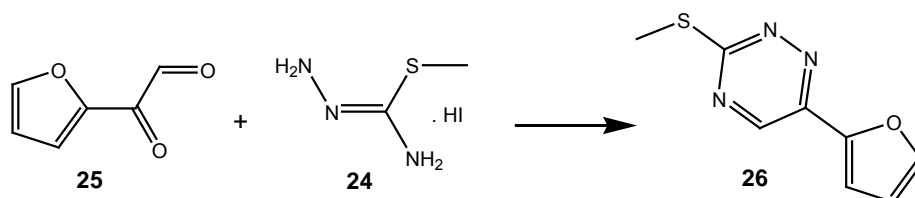


Schema 51: Synthese von 2-Glyoxalfuran

Nach dem Abfiltrieren des Selens konnte das Reaktionsprodukt abdestilliert werden. Obwohl Selendioxid und das nach der Reaktion entstehende Selen recht giftig sind, bildet der hier beschriebene Syntheseweg eine sehr praktikable Methode der Darstellung von Glyoxalderivaten mit guten Ausbeuten (hier 84%).

3.6.3 Synthese von 5-(2-Furyl)-3-(methylthio)-1,2,4-triazin (26)

(nach Bruce et al., 1995)



Schema 52: Synthese von 5-(2-Furyl)-3-(methylthio)-1,2,4-triazin

In einer Cyclocondensationsreaktion wurde dann das 1,2,4-Triazin nach einer Vorschrift von Perkin et al. (1995) hergestellt (Schema 52). Hierzu wurde zunächst eine Suspension von 2-Glyoxaldehyde und Natriumhydrogencarbonat hergestellt, in die bei 0°C eine Lösung von S-Methylthiosemicarbazid hinzugegeben wurde. Die resultierende Suspension wurde dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, dann der Großteil des Lösemittelgemisches abgezogen und der Rückstand mit Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen der organischen Phase wurde dann das Lösemittel abgezogen und das Reaktionsprodukt getrocknet.

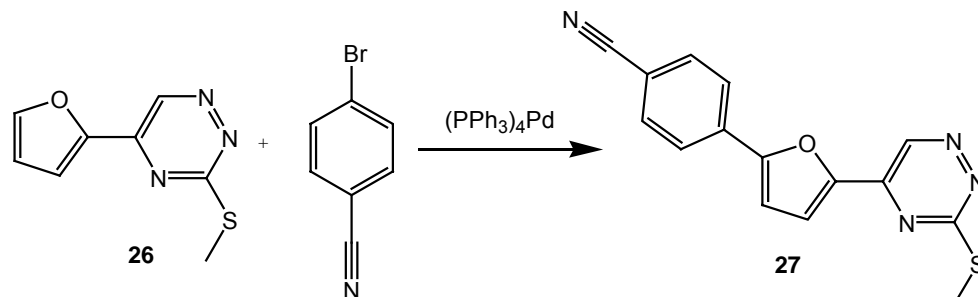
Das in dieser Reaktion erfolgreich hergestellte Triazin bildete nun einen der Bausteine für die Synthese des gewünschten borclustersubstituierten Heterocyclus.

3.6.4 Synthese von 5-[5-(Cyanophenyl)-furan-2-yl]-3-(methylthio)-1,2,4-triazin (27)

(nach Ismail et al., 2004)

Zur Darstellung des gewünschten Heterocyclus 5-[5-(Cyanophenyl)-furan-2-yl]-3-(methylthio)-1,2,4-triazin wurde das zuvor hergestellte 5-(2-Furyl)-3-(methylthio)-

1,2,4-triazin im folgenden Syntheseschritt nach einer Vorschrift von Ismail et al. (2004) mit 4-Brombenzonitril und Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium in einer Heck-Reaktion in trockenem DMF unter Stickstoffatmosphäre umgesetzt (Schema 53).



Schema 53: Synthese von 5-[5-(Cyanophenyl)-furan-2-yl]-3-(methylthio)-1,2,4-triazin

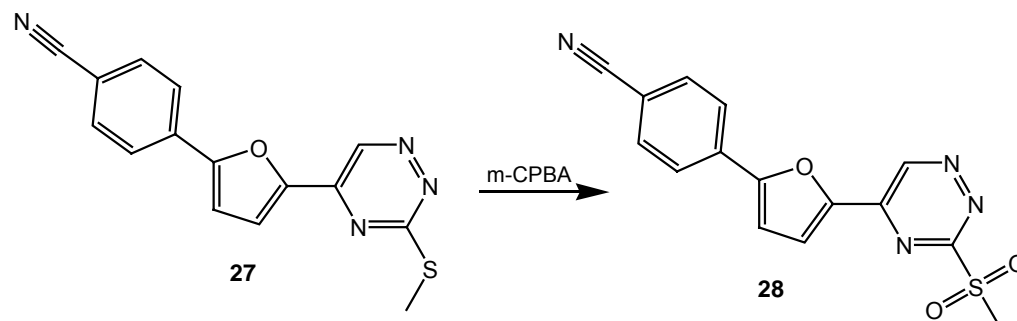
Als Base wurde Kaliumacetat genutzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch in kaltes Wasser gegeben und der ausfallende Feststoff abfiltriert. Dann wurde der Feststoff in Dichlormethan gelöst, das Palladium durch Filtration abgetrennt, das Lösemittel abgezogen und das Reaktionsprodukt getrocknet.

Die Ausbeute ist mit 21% nicht sehr hoch. Als Hauptursache für die geringe Ausbeute kommt vermutlich der Schwefel im 5-(2-Furyl)-3-(methylthio)-1,2,4-triazin in Frage. Im Zusammenhang mit dem Palladiumkatalysator gilt Schwefel als Katalysatorgift. Somit wurde vermutlich ein Großteil des Katalysators unbrauchbar. Im Wiederholungsfall sollte daher mehr Palladiumkatalysator zugesetzt werden um diese Verluste auszugleichen. Trotzdem konnte das gewünschte Reaktionsprodukt ohne weitere Aufreinigungen erfolgreich synthetisiert werden und stellt zudem das erste in der hier beschriebenen Weise derivatisierte 3-(Methylthio)-1,2,4-triazinderivat dar.

Da fast alle der hier in dieser Arbeit beschriebenen Heterocyclen durch eine Meerweinreaktion am Furanring dargestellt wurden, lag die Idee nahe, dies auch im Zusammenhang mit dem hier beschriebenen Triazinderivat auszuprobieren. Obwohl dieser Ansatz glückte und das gewünschte Produkt hergestellt werden konnte, war doch die Ausbeute des nach dieser Methode hergestellte 5-[5-(Cyanophenyl)-furan-2-yl]-3-(methylthio)-1,2,4-triazin äußerst gering (wenige Prozent). Zudem musste das Reaktionsprodukt noch durch Chromatographie aufgereinigt werden.

3.6.5 Synthese von 5-[5-(Cyanophenyl)-furan-2-yl]-3-(methylsulfonyl)-1,2,4-triazin (28)

(nach Bruce et al., 1995)



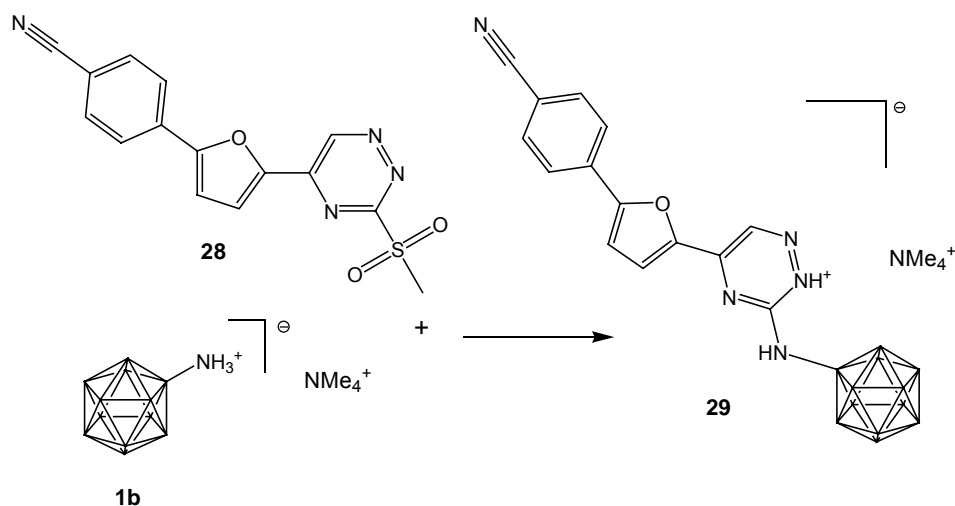
Schema 54: Synthese von 5-[5-(Cyanophenyl)-furan-2-yl]-3-(methylsulfonyl)-1,2,4-triazin

Um nun den zuvor hergestellten Heterocyclus 5-[5-(Cyanophenyl)-furan-2-yl]-3-(methylthio)-1,2,4-triazin mit $B_{12}H_{11}NH_3^-$ umsetzen zu können, wurde die für die folgende Substitutionreaktion nötige Methylsulfonyl-Abgangsgruppe durch eine Oxidation des Schwefels der Methylthiogruppe des Triazins hergestellt (nach Bruce et al., 1995)(Schema 54). Obwohl die Methylthiogruppe selbst schon gegenüber nucleophilen Reagenzien als probate Abgangsgruppe bekannt ist, so erscheint die hier durch Oxidation mit meta-Chlorperoxybenzoesäure hergestellte Methylsulfonylgruppe als Abgangsgruppe noch effektiver. Da Triazinderivate mit Methylthio- bzw. Methylsulfonylgruppen von Bruce et al., (1995) als wenig stabil und lagerfähig beschrieben werden, sollte der nächste Umsetzungsschritt alsbald erfolgen.

3.6.6 Synthese von 3-(Ammonioundecahydro-closo-dodecaboratyl) 5-[5-(4-cyanophenyl)-furan-2-yl]-1,2,4-triazin Tetramethylammoniumsalz (29)

(nach Azev et al., 2004)

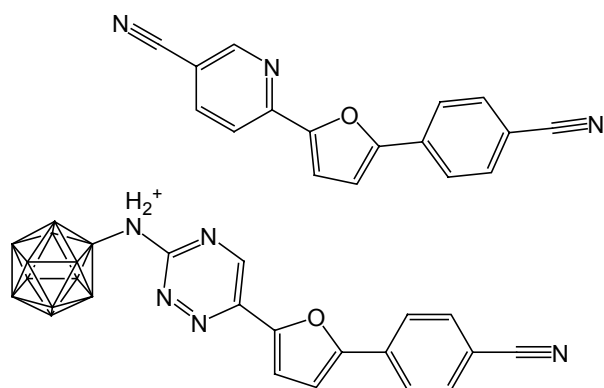
Zur Herstellung des gewünschten borclustersubstituierten Heterocyclus, wurde zunächst eine DMF-Lösung von $B_{12}H_{11}NH_3^-$ (als Tetramethylammoniumsalz) im schon beschriebenen Verfahren, durch Zugabe von Natriumhydrid in die reaktive Spezies $B_{12}H_{11}NH_2^{2-}$ umgewandelt (Hoffmann et al., 2005). Dann wurde nach Azev et al., (2004) eine Lösung des zuvor hergestellten 5-[5-(Cyanophenyl)-furan-2-yl]-3-(methylsulfonyl)-1,2,4-triazin, gelöst in DMF hinzugegossen und man ließ 4 Stunden



Schema 55: Synthese von 3-(Ammoniododecaboratyl) 5-[5-(4-cyanophenyl)-furan-2-yl]-1,2,4-triazin Tetramethylammoniumsalz

bei Raumtemperatur rühren. Hiernach wurde das Lösemittel abgezogen und der braune Feststoff mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Das gewünschte Reaktionsprodukt konnte in einer sehr guten Ausbeute von 93% erfolgreich dargestellt werden (Schema 55).

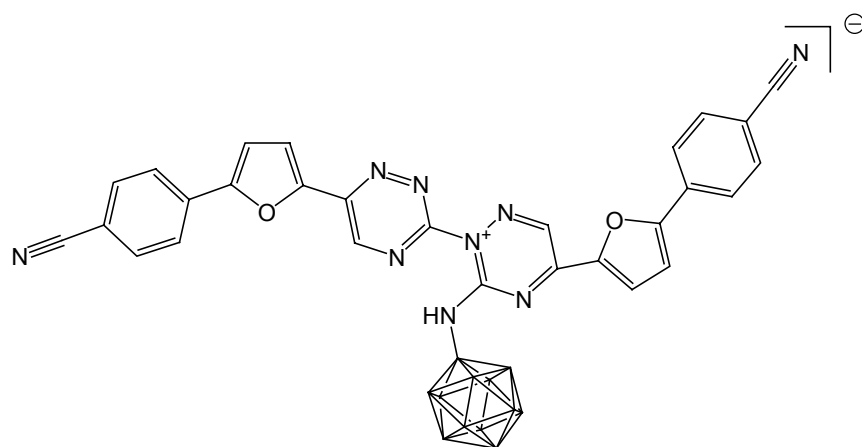
Das hier beschriebene und erfolgreich synthetisierte borclustersubstituierte 1,2,4-Triazinderivat, stellt nun das erste Derivat dar, das durch Umsetzung mit $B_{12}H_{11}NH_3^-$ synthetisiert werden konnte. Alle anderen vorher synthetisierten Derivate wurden durch die Umsetzung mit $B_{12}H_{11}SH^{2-}$ erzeugt (Azev et al., 2004). Zusätzlich bietet der hier erzeugte Heterocyclus die Möglichkeit der Derivatsierung. Die Nitrilgruppe kann zum positiv geladenen Amidin umgesetzt werden, und auch Alkylierungen am borclustersubstituierten Triazinring sind möglich.



Schema 56: Vergleich der Strukturen: 6-[5-(Cyanophenyl)-furan-2-yl]-nicotinonitril (oben) und 3-(Ammoniododecaboratyl) 5-[5-(4-cyanophenyl)-furan-2-yl]-1,2,4-triazin (unten)

Auch weist der hier hergestellte Heterocyclus eine strukturelle Ähnlichkeit zum 5-[5-(Cyanophenyl)-furan-2-yl]-nicotinonitril, einem von Ismail et al., (2004) beschriebenen DNA-bindenden Heterocyclus auf (Schema 56).

Bezüglich der Reaktionsdurchführung muss allerdings unbedingt darauf geachtet werden, dass das Triazinderivat immer im Unterschuss bleibt. Dies wurde hier durch das Zutropfen der Triazinlösung in die borclusterhaltige Reaktionslösung bewerkstelligt. Wird diese Prozedur nicht beachtet, kommt es verstärkt zur Bildung eines unerwünschten Nebenproduktes (Schema 57).



Schema 57: Durch eine unerwünschte Nebenreaktion entstandenes borclusterhaltiges bis-Triazinderivat

Diese schon von Azev beobachtete Nebenreaktion (Y. Azev, Borchemikertagung 2003) tritt nach der Anbindung des Borclusters an den Heterocyclus auf. Durch die dadurch stark erhöhte Elektronendichte erhält einer der Stickstoffatome des Triazins stark nucleophile Eigenschaften, wie von Azev et al. (2004) beschrieben liegt dieses Stickstoffatom dann auch protoniert vor. Dieses neue Nucleophil kann dann mit einem weiteren Triazinmolekül reagieren und bildet den in Schema 57 dargestellten Heterocyclus.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Das Ziel dieser Arbeit war die Synthese borclusterhaltiger DNA-Binder, im speziellen Derivate der Furamidinheterocyclen DB 75 und DB 293 und die Entwicklung neuer Verknüpfungsmethoden des $B_{12}H_{12}^{2-}$ -Borclusters mit organischen Zielmolekülen.

Bezüglich der Entwicklung neuer Verknüpfungsmethoden des $B_{12}H_{12}^{2-}$ -Borclusters mit organischen Zielmolekülen, konnte eine völlig neue Methode entwickelt werden, die auf die Verknüpfung von $B_{12}H_{11}NH_3^-$ mit verschiedenen aliphatischen Carbodiimiden basiert und die Darstellung völlig neuer borclusterhaltige Guanidiniumsalze ermöglicht. Diese Ergebnisse wurden veröffentlicht (siehe Anhang: Hoffmann et al., 2005).

Diese Methode versagt jedoch an endständigen Carbodiimiden.

Bei der Untersuchung neuer Verknüpfungsmethoden des $B_{12}H_{12}^{2-}$ -Borclusters konnte zusätzlich noch eine interessante Umsetzung des $B_{12}H_{11}NH_3^-$ -Borclusters mit einem Pyrimidinderivat (2-Chlorpyrimidin) erzielt werden. Dieses N-(2-Pyrimidinyl-1H-ylum) Ammoniumundecahydro-*closo*-dodecaborat kann die Basis für viele neue Derivate des $B_{12}H_{11}NH_3^-$ -Borclusters legen.

Im Zusammenhang mit der versuchten Darstellung borclusterhaltiger heterocyclischer Guanidiniumsalze konnte die zuvor beschriebene Umsetzung noch nicht erfolgreich angewandt werden. Die Synthese eines neuartigen, zur Darstellung eines Carbodiimides geeigneten Harnstoffderivates des 2-[5(6)-Amino-2-benzimidazolyl]-5-(4-aminophenyl)furan konnte erfolgreich durchgeführt werden. In nachfolgenden Arbeiten sollte daher die Darstellung des daraus resultierenden Carbodiimides angestrebt werden.

Um die in der $B_{12}H_{11}NH_3^-$ Chemie bekannte Umsetzung mit Carbonsäurechloriden zu testen, wurde ein zuvor unbeschriebenes Carbonsäurederivat (2-[5(6)-Carboxy-2-benzimidazolyl]-5-(4-carboxyphenyl)furan) des DNA-Binders DB 293 synthetisiert. Die schon diskutierten Modifikationen der Reaktionsbedingungen sollten dann in nachfolgenden Arbeiten die erfolgreiche Synthese eines borclusterhaltigen DNA-Binders gelingen lassen.

Die Erzeugung einer borclusterhaltigen Schiffbase aus Ammoniumundecahydro-*c*-*clo*-dodecaborat und 2-[5(6)-Formyl-2-benzimidazol]-5-(4-formylphenyl)furan konnte sehr erfolgreich durchgeführt werden. Zudem stellte sich diese Darstellungsmethode eines borclusterhaltigen DNA-Binders als die in Ihrer Anwendung praktikabelste dar. Die Synthese des neuartigen, heterocyclischen Aldehydes 2-[5(6)-Formyl-2-benzimidazol]-5-(4-formylphenyl)furan legte dabei den Grundstein für die erfolgreiche Darstellung der neuartigen borclusterhaltigen, heterocyclischen Schiff-Base. Zusätzlich erzeugte die einfache Reduktion der Schiff-Base zum Amin einen Heterocyclus, der durch Alkylierung der Aminogruppen noch weiter umgewandelt werden kann.

Ein chemisch anderer Ansatz wurde erfolgreich in der Derivatisierung so genannter Oxoniumsalze des $B_{12}H_{12}^{2-}$ - Borclusters gewählt. Diese Derivate des $B_{12}H_{11}^-$ Borclusters können durch Umsetzung mit starken Nucleophilen unter Ringöffnung an organische Zielmoleküle angebunden werden. Als Nucleophil konnte 2-[5(6)-Benzylamin-2-imidazol]-5-(4-benzylamin)furan mit terminalen Aminogruppen erfolgreich synthetisiert und mit Tetramethylenoxonio-undecahydro-*c*-*clo*-dodecaborat zu einem neuen borclusterhaltigen Heterocyclus umgesetzt werden.

Durch die Erzeugung eines völlig neuartigen 1,2,4-Triazinheterocyclus 5-[5-(Cyanophenyl)-furan-2-yl]-3-(methylthio)-1,2,4-triazin konnte ein reaktives Molekül erzeugt werden, mit dem die zuvor noch nicht beschriebene Umsetzung mit $B_{12}H_{11}NH_3^-$ gelang. Hierdurch konnte ein völlig neuer borclustersubstituierter Heterocyclus synthetisiert werden.

In nachfolgenden Arbeiten sollte der Ausgleich der zur Anbindung an die kleine Furche der DNA ungünstigen negativen Ladungen der borclusterhaltigen DNA-Binder stehen.

Die Ansätze für dieses Ziel konnten in der Synthese borclusterhaltiger Guanidiniumsalze (Hoffmann et al., 2005) und in erfolgreichen Alkylierungsreaktionen in einer im Rahmen dieser Arbeit entstandenen Diplomarbeit (A. Vöge 2006) gelegt werden. Mit der Anwendung dieser Erkenntnisse sollte die Erzeugung borclusterhaltiger DNA-Binder mit einer positiven Gesamtladung gelingen.

Ausblick

Aufgrund der in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse sollte das Synthesziel der Darstellung borclusterhaltiger, heterocyclischer Guanidiniumsalze unbedingt weiter verfolgt werden. Geringe Modifikationen der Reaktionsbedingungen im Zusammenwirken mit den nötigen Reagenzien sollten die Umwandlung des in dieser Arbeit hergestellten Harnstoffderivates in das gewünschte Carbodiimid bewirken. Das daraus erzeugbare Guanidiniumsalz würde in seiner Grundstruktur weitgehend schon bekannten DNA-Bindern entsprechen und könnte zudem leicht derivatisiert werden.

Die Umsetzung von heterocyclischen Carbonsäurechloriden mit $B_{12}H_{11}NH_3^-$ sollte zudem noch weiter untersucht werden, eine geeignete Schutzgruppe am Benzimidazolring des in dieser Arbeit gewählten Heterocyclus sollte schon eine erfolgreiche Umsetzung ermöglichen.

Die sehr erfolgreiche Erzeugung einer borclusterhaltigen Schiff-Base sollte den Anlass geben diese Chemie im Rahmen funktioneller borclusterhaltiger Heterocyclen noch weiter auszubauen und zu optimieren.

Die Arbeit mit $B_{12}H_{11}$ -Oxoniumderivaten bietet aufgrund des interessanten Reaktionsverhaltens die Möglichkeit, eine Vielzahl borclusterhaltiger DNA-Binder zu erzeugen. Allerdings müsste die Erzeugung eines DNA-Binders mit entsprechenden nucleophilen Substituenten gewährleistet werden, die eine optimale Umsetzung des Oxoniumsalze sicherstellen.

Die interessante Chemie der in dieser Arbeit erzeugten Triazinderivate sollte in der Synthese einer Vielzahl neuer Verbindungen münden. Es kann z.B. über die Synthese eines Bis-1,2,4-Triazinderivates nachgedacht werden, dessen Triazinringe sich an einem geeigneten Zentralheterocyclus (Furan) befinden könnten. Hiermit könnte eine Verbindung mit zwei Borclustern dargestellt werden. Zudem sollte auch die Derivatisierung des in dieser Arbeit erfolgreich dargestellten borhaltigen Triazinheterocyclus verfolgt werden. Aus der Nitrilgruppe könnte leicht ein Amidin entstehen und durch zusätzliche Alkylierungen am Triazinring könnten sogar Eigenschaften wie die Gesamtladung des Moleküls erfolgreich beeinflusst werden.

Natürlich sollten zudem die in dieser Arbeit entstandenen Verbindungen in biologischen Test untersucht werden. Im Zellversuch könnte dann die Cytotoxizität

genauso wie die Zellaufnahme der Verbindungen getestet werden. Auch sollten Tests bezüglich der DNA-Bindung erfolgen, welche durch einfache Inkubation der zu untersuchenden Verbindungen mit DNA-Oligomeren erfolgen könnten. Eine erfolgte DNA-Bindung kann dann durch die Verschiebung der Absorptionswellenlänge des DNA/ Heterocycluskomplexes in der Inkubationslösung beobachtet werden. Die dort beobachtete Wellenlänge unterscheidet sich dabei deutlich von den Absorptionsmaxima der Ausgangsverbindungen (Pasternack et al., 1995). Die Ergebnisse dieser Untersuchungen könnten dann in eine weitere Optimierung dieser Verbindungen fließen.

5. Experimenteller Teil

Zur Säulenchromatographie wurde Normasil Silica Gel 60A mit einer Partikelgröße von 40 – 60 μm genutzt (VWR).

Zur Dünnschichtchromatographie wurden Polygram Sil G/UV₂₅₄ Dünnschichtkarten genutzt (Macherey-Nagel).

Zur Schmelzpunktbestimmung diente eine Büchi 512 Schmelzpunktbestimmungsapparatur. Mit diesem Gerät können Schmelzpunkte bis 250° C bestimmt werden.

IR (Infrarot) Spektren wurden mit einem Bio Rad FTS 155 Spektrometer aufgenommen. Die Proben wurden dabei als Kaliumbromid-Presslinge vermessen. Die relativen Intensitäten der Banden sind mit (s) stark, m (mittel) und w (wenig intensiv) gekennzeichnet. Die Absorptionsbanden werden in Wellenzahlen [cm^{-1}] angegeben.

Die EI-Massenspektren wurden mit einem Bruker MAT 95 oder einem Bruker 8200 aufgenommen. Bei der Auswertung der Massenspektren werden m/z (Masse des Moleküls geteilt durch seine Ladung) und die relative Intensität der Peaks in Prozent angegeben. Der m/z -Wert wird für das Maximum der Isotopenverteilung angeführt.

Die ESI-Massenspektren wurden mit einem Bruker Esquire Massenspektrometer aufgenommen. Hierbei werden jeweils positive und negative ESI-MS der Verbindungen gemessen. Die Abstände der Isotopenverteilung borclusterhaltiger Verbindungen lässt Rückschlüsse auf die Ladung z zu: ist $z = 2$, so ist die Isotopenverteilung breiter als für $z = 1$. Bei borhaltigen Verbindungen wird der Intensivste Peak angegeben. Die borhaltigen Peaks sind zudem durch * gekennzeichnet.

Die NMR-Spektren wurden mit einen Bruker Avance DPX 200 Spektrometer aufgenommen. Die Multiplizität der Signale werden abgekürzt mit: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), qui (Quintett), dd (Dublett von Dublett), m

(Multiplett) und dem Zusatz b für ein breites Signal. Bei der Zuordnung und Integration der Signale im ^{11}B -NMR konnte zumeist nur zwischen den heteroatomtragenden Boratomen des Clusters und den restlichen 11 Boratomen unterschieden werden.

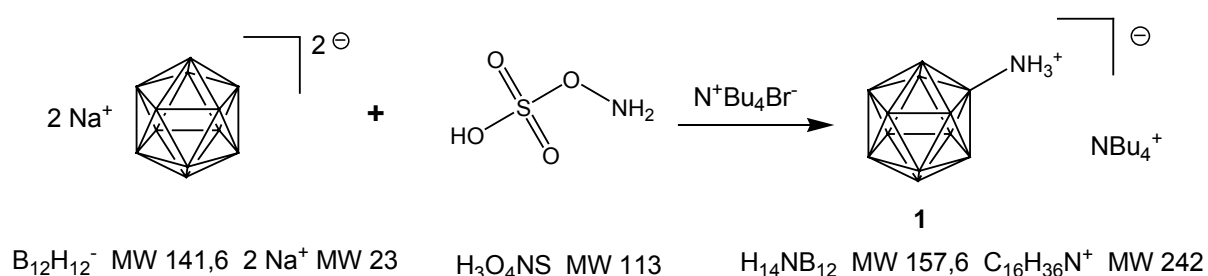
Die verwendeten Chemikalien und Lösemittel wurden von den gängigen Herstellern bezogen und waren von p.a. Qualität. Sie wurden, wenn nichts anderes angegeben wurde, ohne vorherige Umkristallisation bzw. Destillation eingesetzt. Die Lösemittel wurden, wenn nötig, nach literaturbekannten Verfahren getrocknet.

Die Synthesen der im Rahmen dieser Arbeit entwickelten neuartigen borclusterhaltigen Guanidiniumsalze werden im Anhang in der dort befindlichen Publikation (Hoffmann et al., 2005) beschrieben.

5.1.1 Synthese von Ammoniumundecahydro-*c/oso*-Dodecaborat

Tetrabutylammoniumsalz

(nach Hertler et al., 1964)



In einem 100 mL Rundkolben werden 3,75 g (20 mmol) Dodecahydro-*c/oso*-dodecaborat Dinatriumsalz und 4,5 g (40 mmol) Hydroxylamin-O-sulfonsäure in 40 mL Wasser gelöst und 12 Stunden unter Rückfluß gekocht.

Dann lässt man die Lösung abkühlen und versetzt sie mit einer Lösung von 16 g (50 mmol) Tetrabutylammoniumbromid, gelöst in 25 mL Wasser. Der entstandene Niederschlag **1** wird dann abfiltriert und getrocknet.

Zur Darstellung von Ammoniumundecahydro-*c/oso*-Dodecaborat als Tetramethylammoniumsalz (**1b**) wird die Ausfällung mit einer Lösung von 7,65g (50 mmol) Tetramethylammoniumbromid, gelöst in 25 mL Wasser vorgenommen.

Ausbeute: 7,03 g (17,5 mmol) weißer Feststoff = 88 % der theoretischen Ausbeute

Schmelzpunkt: 176°C (als TBA-Salz)

IR (KBr): ν [cm^{-1}] = 3637 (w), 3544 (w), 3232 (m, NH), 2960 (s, CH), 2875 (s, CH), 2490 (s, BH), 1608 (w, $-NH_3^+$), 1478 (s, $-NH_3^+$), 1403 (s), 1382 (m), 1152 (w), 1108 (w), 1057 (s), 1012 (m), 885 (m), 798 (w), 716 (w), 642 (w), 435 (w)

MS (ESI): m/z = positiv: 242 $[TBA]^+$, negativ: 157,6 $[M]^-*$

1H -NMR (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 5,55 (sb, 3H, NH), 3,15 (m, 8H, CH_2), 1,52 (m, 8H, CH_2), 1,28 (m, 8H, CH_2), 0,92 (m, 8H, CH_2), -0,5 – 2,5 (m, 11H, $B_{12}H_{11}$)

^{11}B -NMR (d_3 - CD_3CN): δ [ppm] = -1,93 (s, 1B), -10,53 – -13,34 (m, 11B)

Spektroskopische Daten für Ammoniumundecahydro-*c/oso*-Dodecaborat Tetramethylammoniumsalz **1b**:

Schmelzpunkt: >250°C (als TMA-Salz)

IR (KBr): ν [cm^{-1}] = 3434 (m), 3277 (m, NH), 3129 (m), 3030 (w), 2985 (w), 2747 (m), 2492 (s, BH), 1621 (m, $-\text{NH}_3^+$), 1477 (s, $-\text{NH}_3^+$), 1195 (w), 1064 (w), 984 (w)

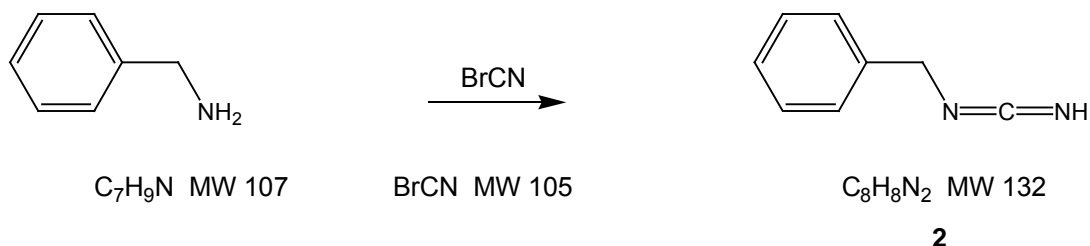
MS (ESI): m/z = positiv: 74 [TMA]⁺, negativ: 157,6 [M]⁻

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ [ppm] = 5,55 (sb, 3H, NH), 3,01 (s, 12H, TMA), -0,5 – 2,5 (m, 11H, B₁₂H₁₁)

¹¹B-NMR (d₆-DMSO): δ [ppm] = -6,15 (s, 1B), -15,24 – -18,58 (m, 11B)

5.1.2 Synthese von *N*-Benzylcarbodiimid

(nach Munk et al., 1997)



1,07 g (10 mmol) Benzylamin werden in einem 1 : 1 Gemisch von trockenem Pentan und trockenem Diethylether gelöst. Dann werden 1,055 g (10 mmol) Bromcyan gelöst in etwas trockenem Diethylether hinzugefügt. Man lässt 1 Stunde bei R.T. rühren und filtriert dann den entstandenen Niederschlag ab. Das Lösemittel wird abgezogen und zurück bleibt das Reaktionsprodukt als braunes Öl welches direkt im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt wird.

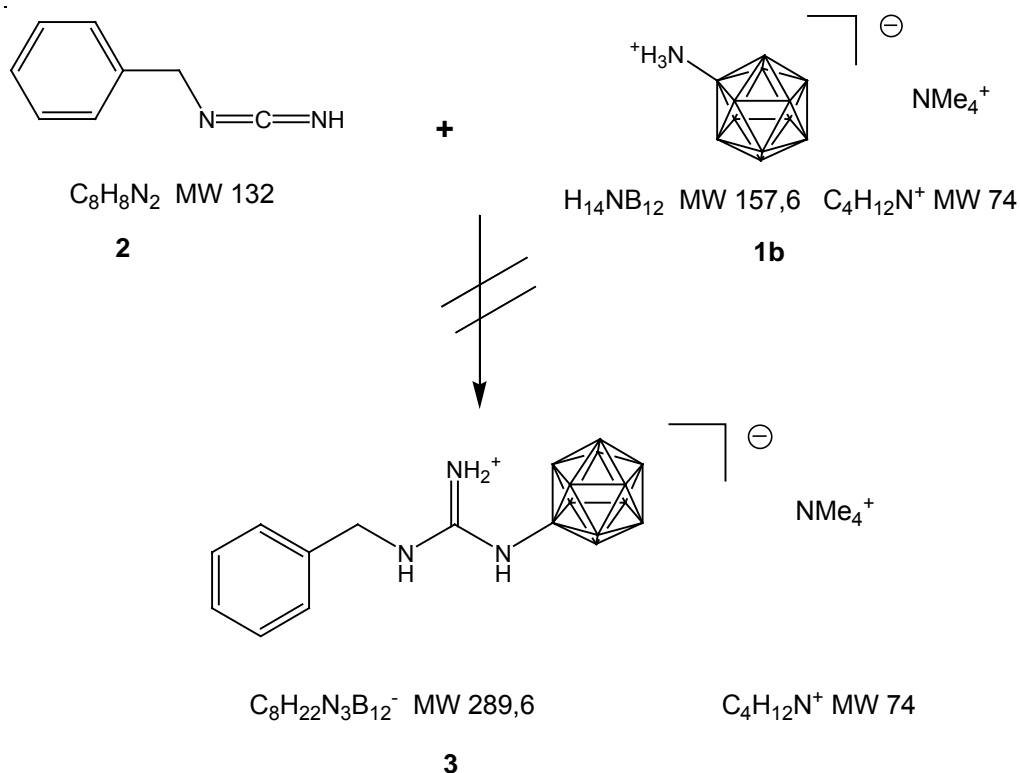
Ausbeute: 0,5 g (4 mmol) braunes Öl = 37,8 % der theoretischen Ausbeute

Aufgrund der Sensitivität der Verbindung wurden zur Reaktionskontrolle nur ein ^1H -NMR-Spektrum und ein IR-Spektrum aufgenommen und das Reaktionsprodukt wie oben beschrieben im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.

IR (KBr): ν [cm^{-1}] = 3260 (s, NH), 3032 (m, CH), 2936 (m, CH), 2884 (w, CH), 2214 (s, CN), 1499 (m), 1435 (s), 1340 (m), 1220 (m), 1156 (m), 1080 (w), 916 (w), 749 (w), 701 (w)

^1H -NMR (d_1 - CDCl_3): δ [ppm] = 7,36 (m, 5H, Aromat), 4,37 (s, 1H, NH), 4,20 (t, 2H, CH_2)

5.1.3 Synthese von *N*-Benzylguanidinium-*N'*-undecahydro-*closo*-dodecaboratyl Tetramethylammoniumsalz



In einem 100 mL Rundkolben werden 0,1 g (0,432 mmol) TMA BNH_3 in 10 mL trockenem DMF gelöst, auf 0°C abgekühlt und mit 0,055 g Natriumhydrid (60 % Suspension in Öl) versetzt. Es wird dann so lange bei R.T. gerührt bis die Gasentwicklung (H_2) beendet ist. Hiernach wird eine Lösung von 0,057 g (0,432 mmol) des zuvor hergestellten Carbodiimides in DMF zugetropft. Diese Reaktionslösung wird dann über Nacht bei R.T. gerührt und dann das Lösemittel abgezogen. Der Rückstand wird mit Wasser und Diethylether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 0,188g (0,409 mmol) weißer Feststoff = 94 % der theoretischen Ausbeute

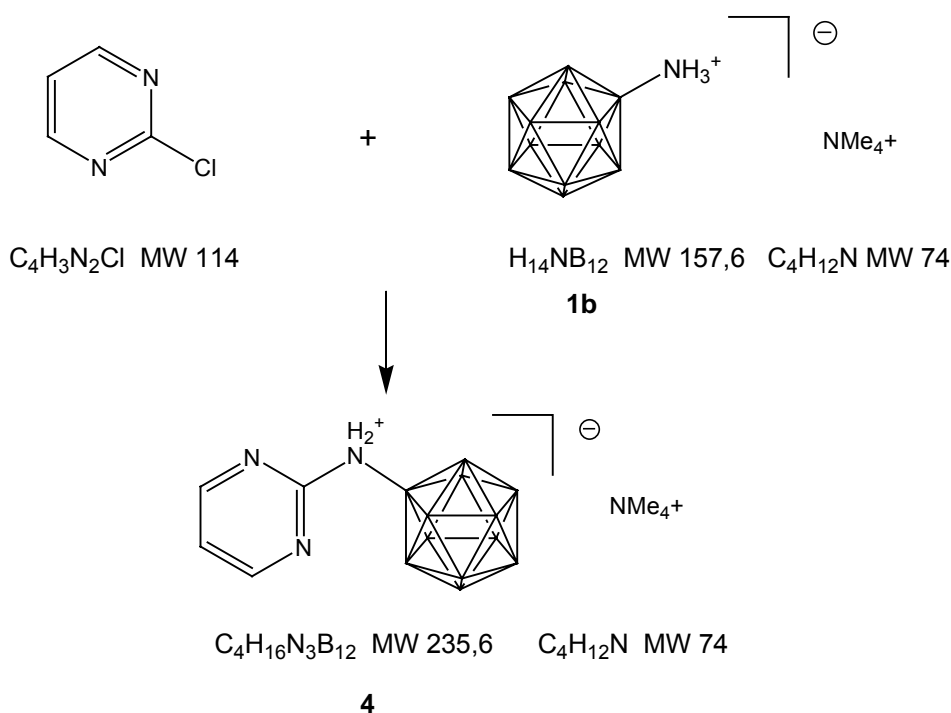
Leider verlief diese Reaktion nicht erfolgreich. In der spektroskopischen Auswertung (hier $^1\text{H-NMR}$, $^{11}\text{B-NMR}$ und MS) konnten nur die Ausgangsverbindungen **1b** und **2** nachgewiesen werden.

MS (ESI): m/z = positiv: 74 [TMA] $^+$, negativ: 157,6 [$\text{H}_{14}\text{NB}_{12}$] $^-$ *

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ [ppm] = 7,36 (m, 5H, Aromat), 3,08 (s, 12H, TMA), 3,9 (s, 1H, NH), -0,3 – 2,2 (m, 11H, $\text{B}_{12}\text{H}_{11}$)

$^{11}\text{B-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ [ppm] = -6,3 (s, 1B), -15,36 – -18,58 (m, 11B)

5.1.4 Synthese von *N*-(2-Pyrimidinyl-1H-ylum) Ammoniumundecahydro-closo-dodecaborat Tetramethylammoniumsalz



In einem 100 mL Rundkolben werden 0,5 g (2,16 mmol) TMA BNH_3 in 25 mL trockenem DMF gelöst, auf 0°C abgekühlt und mit 0,277 g (4,16 mmol) NaH (60 % Suspension in Öl) versetzt. Es wird dann so lange bei R.T. gerührt bis die Gasentwicklung (H_2) beendet ist. Hiernach wird eine Lösung von 0,246 g (2,16 mmol) Chlorpyrimidin in DMF zugetropft. Diese Reaktionslösung wird dann über Nacht bei R.T. gerührt und dann das Lösemittel abgezogen. Der Rückstand wird mit Wasser und Dichlormethan gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 0,583 g (1,88 mmol) gelber Feststoff = 87 % der theoretischen Ausbeute

Schmelzpunkt: 265°C (Zersetzung)

IR (KBr): ν [cm^{-1}] = 3437 (s), 3031 (w), 2488 (s, BH), 1661 (s, C=N), 1597 (s, C=N), 1485 (w), 1441 (w), 1390 (w), 1366 (w), 1262 (w), 1056 (m), 1028 (m), 950 (m)

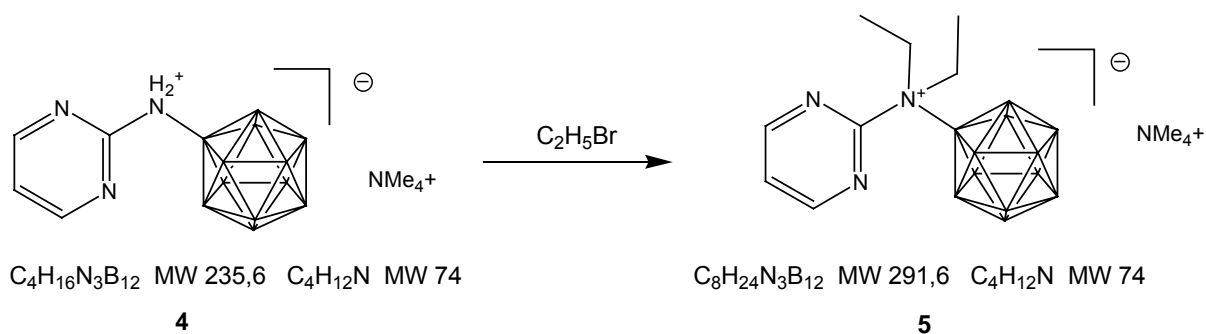
MS (ESI): m/z = positiv: 74 [TMA], negativ: 236,2 [A^-]*

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 8,77 (d, 1H, Aromat), 7,95 (d, 1H, Aromat), 7,58 (t, 1H, Aromat), 6,01 (s, 2H, NH), 3,07 (s, 12H, TMA), 2,00 - -0,5 (m, 11H, $\text{B}_{12}\text{H}_{11}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ [ppm] = 164,00; 161,54; 121,84, 55,25

$^{11}\text{B-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ [ppm] = -3,8 (s, 1B), -15,39 (m, 11B)

5.1.5 Synthese von *N*-(2-Pyrimidinyl)-*N*-Diethylammoniumundecahydro-*c*loso-dodecaborat Tetramethylammoniumsalz



In einem 100 mL Rundkolben werden 0,2 g (0,64 mmol) *N*-(2-Pyrimidinyl-1H-ylium) Ammoniumundecahydro-*c*loso-dodecaborat Tetramethylammoniumsalz 0,72 g (12,8 mmol) gepulvertes Kaliumhydroxid in 25 mL trockenem Acetonitril suspendiert. Hierzu werden 0,945 mL (12,8 mmol) Ethylbromid gegeben und 24 Stunden bei R.T. gerührt. Dann wird der Niederschlag abfiltriert und das Lösemittel abgezogen. Der Rückstand wird mit Wasser und Dichlormethan gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 0,187 g (0,51 mmol) gelbbrauner Feststoff = 79,9 % der theoretischen Ausbeute

Schmelzpunkt: >270°C

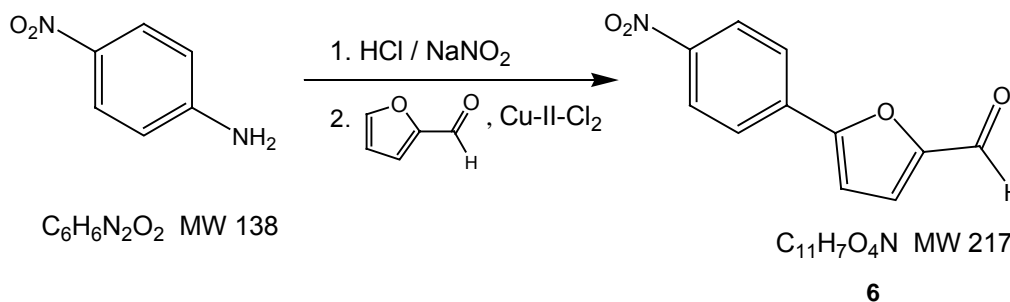
IR (KBr): ν [cm^{-1}] = 3437 (s), 2924 (m, CH), 2854 (w, CH), 2492 (s, BH), 1600 (s, C=N), 1569 (s, C=N), 1509 (w), 1459 (w), 1419 (w), 1341 (w), 1263 (w), 1215 (w), 1041 (w), 804 (w)

MS (ESI): m/z = positiv: 74 [TMA], negativ: 291,6 [A^-]*

1H -NMR (d_4 -MeOH): δ [ppm] = 8,63 (d, 1H, Aromat), 8,26 (d, 1H, Aromat), 8,05 (t, 1H, Aromat), 3,12 (s, 12H, TMA), 1,45 (q, 4H, CH_2), 1,17 (t, 6H, CH_3), 2,00 - -0,5 (m, 11H, $B_{12}H_{11}$)

^{11}B -NMR (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 0,49 (s, 1B), -15,39 (m, 11B)

5.2.1 Synthese von 5-(4-Nitrophenyl)-2-furaldehyd (nach Racane et al., 2003)



In einem 1000 mL Dreihalskolben werden 10,35 g (75 mmol) 4-Nitroanilin in 120 ml Wasser suspendiert. Danach werden 40 mL conc. HCl hinzugefügt und man kühlt die Lösung auf max. 5°C ab.

Danach wird eine Lösung von 6,28 g (91 mmol) NaNO₂ in 35 mL Wasser hinzugegeben und man lässt ca. 20 Minuten rühren.

Dann wird eine Lösung von 6,2 mL (7,2 g) Furfural (75 mmol) in 50 mL Aceton und eine Lösung von 3,92 g (23 mmol) CuCl₂ · 2 H₂O) in 25 mL Wasser hinzugegeben. Dieses Reaktionsgemisch lässt man dann noch ca. 15 Minuten bei R.T. rühren und danach 2 Tage bei gelegentlichen rühren stehen.

Der entstandene Niederschlag wird dann abfiltriert, mit viel heißem (ca. 1L) Wasser gewaschen und dann getrocknet.

Ausbeute: 11,2 g (52 mmol) gelbbrauner Feststoff = 69 % der theoretischen Ausbeute

Schmelzpunkt: 180°C

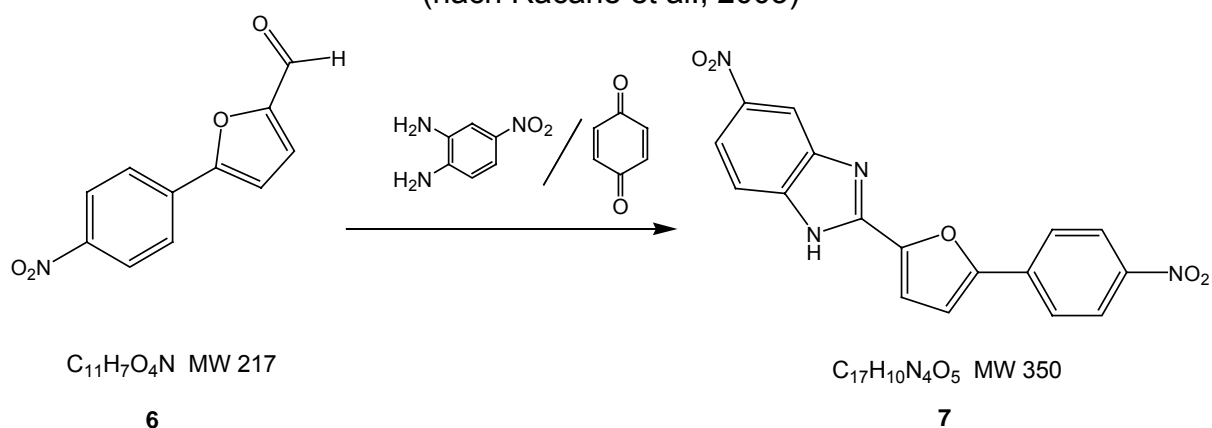
IR (KBr): ν [cm⁻¹] = 3434 (s), 1689 (s, CHO), 1601 (m, CHO), 1517 (s, NO₂), 1344 (s, NO₂), 1264 (w), 1109 (w), 1042 (m), 857 (w), 810 (w)

MS (EI): m/z (% rel. Int.) = 217 (100) [M]⁺

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ [ppm] = 9,65 (s, 1H, CHO), 8,33 – 8,29 (d, 2H, Aromat), 8,10 – 8,06 (d, 2H, Aromat), 7,69 – 7,67 (d, 1H, Furan), 7,54 – 7,53 (d, 1H, Furan)

^{13}C -NMR (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 179,86; 156,76; 153,91; 148,62; 135,61; 127,20;
126,21; 125,80; 113,44

5.2.2 Synthese von 2-[5(6)-Nitro-2-benzimidazolyl]-5-(4-nitrophenyl)furan (nach Racane et al., 2003)



In einem 250 mL Rundkolben werden 3,29g (15,2 mmol) 5-(4-Nitrophenyl)-2-furaldehyd, 2,33g (15,2 mmol) 3,4-Diaminonitrobenzol und 1,64g (15,2 mmol) 1,4-Benzochinon in 120 mL Ethanol gelöst und unter Stickstoffatmosphäre 8 Stunden refluxiert.

Danach wird ein Teil des Lösemittels (ca. die Hälfte) am Rotationsverdampfer abgezogen und das Reaktionsgemisch kalt gestellt (Kühlschrank). Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und mit etwas kaltem Ethanol und Diethylether gewaschen und dann getrocknet.

Ausbeute: 4,3 g (12,2 mmol) brauner Feststoff = 81 % der theoretischen Ausbeute

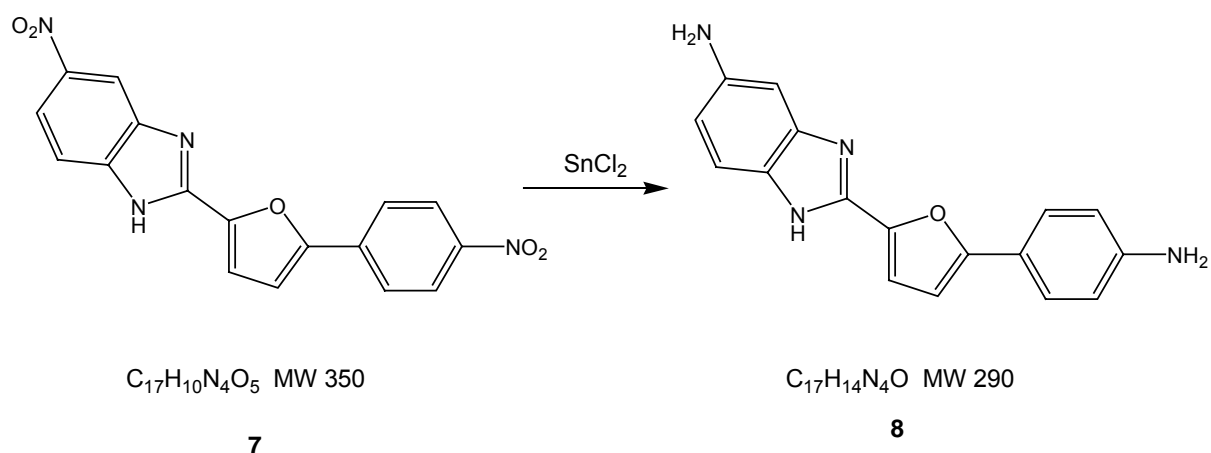
Schmelzpunkt: >250°C

IR (KBr): ν [cm^{-1}] = 3383 (m), 3114 (w), 2925 (w), 1601 (s), 1512 (s, NO₂), 1336 (s, NO₂), 1281 (w), 1109 (w), 1067 (w), 1029 (w), 928 (w), 852 (w), 810 (w), 756 (w)

MS (EI): m/z (% rel. Int.) = 350 (90) [M]⁺, 304 (30) [M-NO₂]⁺, 258 (20) [M-2 NO₂]⁺

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ [ppm] = 13,70 (s, 1H, NH), 8,48 (d, 1H), 8,34 – 8,30 (d, 2H), 8,17 – 8,15 (d, 2H), 8,11 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,46 (d, 1H)

5.2.3 Synthese von 2-[5(6)-Amino-2-benzimidazolyl]-5-(4-aminophenyl)furan
(Wang et al., 2001)



In einem 250 mL Rundkolben werden 2,63 g (7,5 mmol) 2-[5(6)-Nitro-2-benzimidazolyl]-5-(4-nitrophenyl)furan und 16g (71 mmol) $SnCl_2 \cdot 2 H_2O$ in 100 mL Ethanol suspendiert und unter Stickstoffatmosphäre 3 Stunden refluxiert.

Danach wird die Lösung bei R.T. über Nacht gerührt. Hiernach wird das Reaktionsgemisch mit wässriger NaOH-Lösung (ca. 1 M) basisch gemacht und mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Extrakte werden gesammelt und über Na_2SO_4 getrocknet.

Dann wird das Trockenmittel abfiltriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird nun in Ethanol gelöst und die Lösung mit Wasser verdünnt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet.

Ausbeute: 1,92 g (6,6 mmol) brauner Feststoff = 88 % der theoretischen Ausbeute (lit. 44 %)

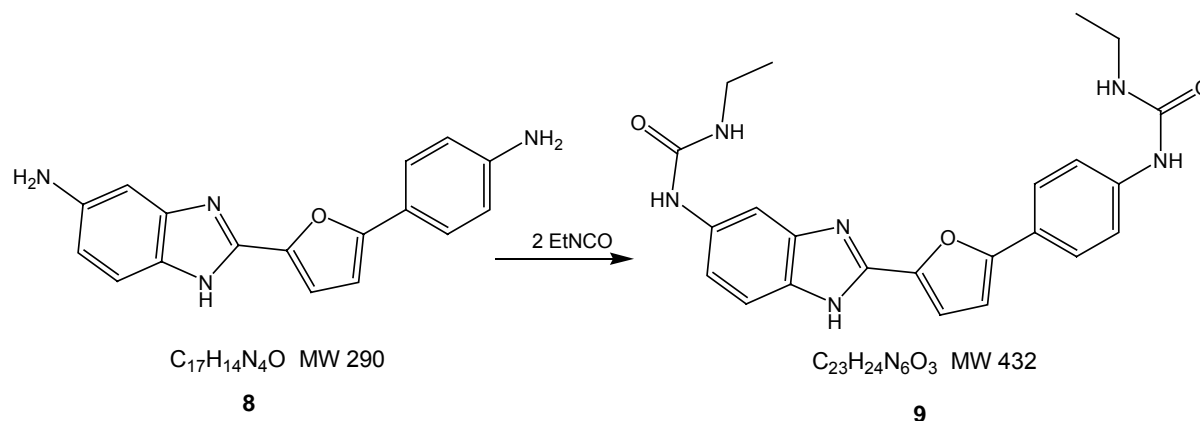
Schmelzpunkt: 240°C (lit. 165°C)

IR (KBr): ν [cm^{-1}] = 3379 (s, NH), 3215 (m), 2925 (w), 1609 (s, NH), 1500 (s; NH), 1454 (m), 1420 (m), 1281 (m), 1180 (m), 1130 (w), 1025 (w), 831 (m), 791 (w), 714 (w), 617 (w)

MS (EI): m/z (% rel. Int.) = 290 (100) $[M]^+$

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-Aceton}$): δ [ppm] = 13,60 (s, 1H, *NH*), 8,50 – 8,49 (d, 1H), 8,34 – 8,29 (dd, 2H), 8,17 – 8,13 (m, 3H), 7,80 – 7,75 (d, 1H), 7,51 – 7,44 (dd, 2H), 6,65 (s, 4H)

5.2.4 Synthese von 2-[5(6)-*N*'-Ethylureido-2-benzimidazolyl]-5-(4-*N*-ethylureidophenyl)furan



In einem 50 mL Rundkolben werden 0,87 g (3 mmol) 2-[5(6)-Amino-2-benzimidazolyl]-5-(4-aminophenyl)furan in 15 mL trockenem Pyridin gelöst und mit 0,57 mL Ethylisocyanat (7,2 mmol) versetzt. Danach wird die Lösung bei R.T. über Nacht gerührt und hiernach das Lösemittel abgezogen. Der Rückstand wird mit Chloroform extrahiert und mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Das Lösemittel wird abgezogen und der Rückstand getrocknet.

Ausbeute: 1,02 g (2,36 mmol) brauner Feststoff = 79 % der theoretischen Ausbeute

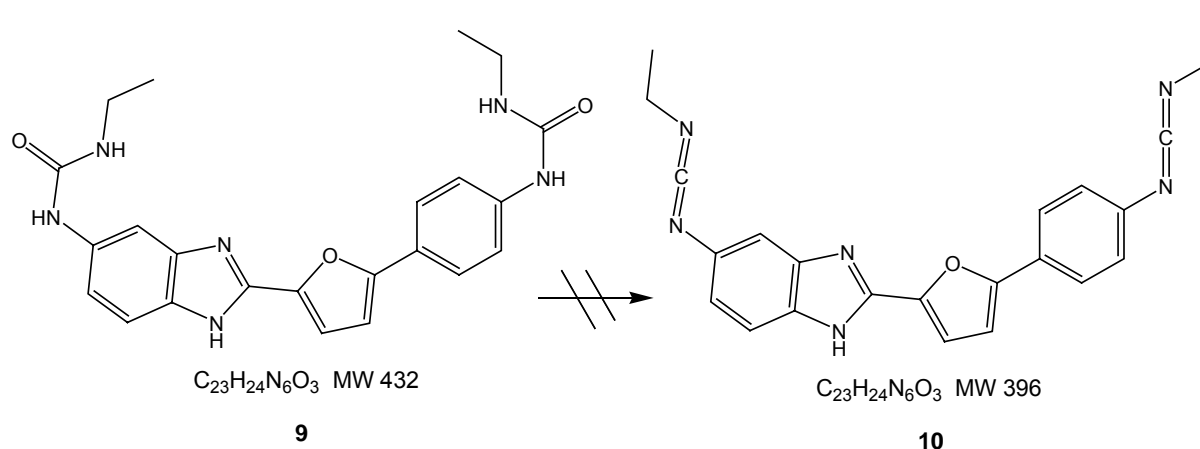
Schmelzpunkt: >250°C

IR (KBr): ν [cm^{-1}] = 3316 (s), 2975 (w), 2929 (w), 2875 (w), 1639 (s, NHCONH), 1597 (s, NHCONH), 1567 (s), 1500 (m), 1412 (w), 1315 (w), 1239 (s), 1025 (w), 928 (w), 798 (w), 667 (w)

MS (EI): m/z (% rel. Int.) = 342 (10) $[M - 2 C_2H_7N]^+$, 316 (60) $[M - C_2H_7N - C_3H_5NO]^+$, 290 (100) $[M - 2 C_3H_5NO]^+$.

1H -NMR (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 12,67 (s, 1H; NH), 8,76 – 8,40 (m, 1H), 7,87 – 7,71 (m, 2H), 7,51 – 7,40 (m, 2H), 7,13 – 6,96 (d, 2H), 6,2 – 6,1 (d, 1H, NH), 5,7 (s, 1H, NH), 3,10 (qui, 4H, CH_2), 1,04 (t, 6H, CH_3)

5.2.5 Synthese von 2-[5(6)-*N*'-Ethylcarbodiimidyl-2-benzimidazolyl]-5-(4-*N*-ethylcarbodiimidylphenyl)furan (nach Jaszay et al., 1987)



In einem 250 mL Rundkolben werden 0,605 g (1,4 mmol) 2-[5(6)-*N*'-Ethylureido-2-benzimidazolyl]-5-(4-*N*-ethylureidophenyl)furan, 0,533g (2,8 mmol) Toluolsulfonsäurechlorid, 1,55 (11,2 mmol) Kaliumcarbonat wasserfrei und 0,064 g (0,28 mmol) Benzyltriethylammoniumchlorid werden in 100 mL trockenem Chloroform suspendiert und unter Stickstoffatmosphäre über Nacht refluxiert. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat mit zweimal 10 mL Wasser gewaschen. Dann wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, das Lösemittel abgezogen und der Rückstand getrocknet.

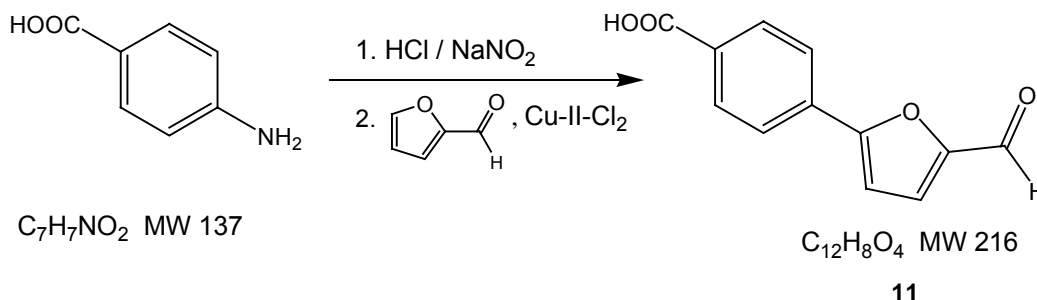
Ausbeute: 0,230 g (0,58 mmol) brauner Feststoff = 41 % der theoretischen Ausbeute

Die Auswertung der spektroskopischen Untersuchungen (hier IR und MS) kann kein Reaktionsprodukt nachweisen.

IR (KBr): ν [cm^{-1}] = 3316 (w), 3093 (w), 2925 (w), 1929 (w), 1639 (w), 1597 (s, NHCONH), 1567 (s), 1500 (m), 1412 (w), 1374 (s), 1294 (s), 1172 (s), 1084 (m), 810 (s), 651 (s), 571 (s), 524 (s)

MS (EI): m/z (% rel. Int.) = 294 (100) (?), 277 (50) (?), 183 (75) (?), 44 (80) (?)

5.3.1 Synthese von 5-(4-Carboxyphenyl)-2-furaldehyd (nach Racane et al., 2003)



In einem 1000 mL Dreihalskolben werden 10,27 g (75 mmol) 4-Aminobenzoesäure in 120 ml Wasser suspendiert. Danach werden 40 mL conc. HCl hinzugefügt und man kühlt die Lösung auf max. 5°C ab.

Danach wird eine Lösung von 6,28 g (91 mmol) NaNO₂ in 35 mL Wasser hinzuge tropft und man lässt ca. 20 Minuten rühren.

Dann wird eine Lösung von 6,2 mL (7,2 g) Furfural (75 mmol) in 50 mL Aceton und eine Lösung von 3,92 g (23 mmol) CuCl₂ · 2 H₂O in 25 mL Wasser hinzuge tropft. Dieses Reaktionsgemisch lässt man dann noch ca. 15 Minuten bei R.T. rühren und danach 2 Tage bei gelegentlichen Rühren stehen.

Der entstandene Niederschlag wird dann abfiltriert, mit viel heißem Wasser (ca. 1 L) gewaschen und dann getrocknet.

Ausbeute: 12,96 g (60 mmol) gelber Feststoff = 80 % der theoretischen Ausbeute (lit 88%)

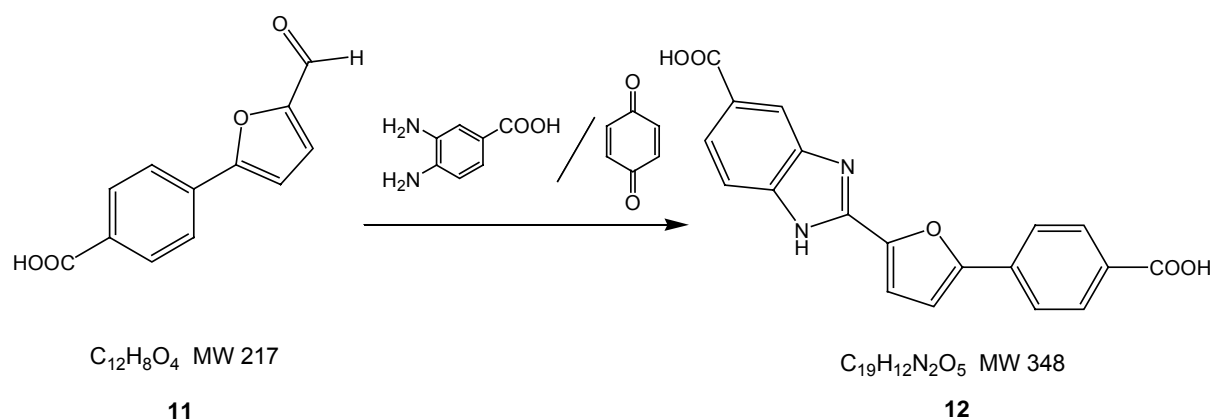
Schmelzpunkt: >300°C

IR (KBr): ν [cm⁻¹] = 3114 (s), 2984 (m), 2833 (m), 2669 (w), 2538 (w), 1685 (s, CHO), 1609 (s, CHO), 1529 (s), 1483 (w), 1424 (s), 1294 (m), 1260 (m), 1185 (m), 1117 (w), 1046 (w), 966 (w), 924 (w), 861 (w), 806 (w), 773 (w), 697 (w)

MS (EI): m/z (% rel. Int.) = 216 (100) [M]⁺

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ [ppm] = 13,12 (s, 1H, COOH), 9,63 (s, 1H, CHO), 8,05 – 8,01 (d, 2H, Aromat), 7,98 – 7,94 (d, 2H, Aromat), 7,67 – 7,65 (d, 1H, Furan), 7,43 – 7,40 (d, 1H, Furan)

5.3.2 Synthese von 2-[5(6)-Carboxy-2-benzimidazolyl]-5-(4-carboxyphenyl)furan
(nach Racane et al., 2003)



In einem 250 mL Rundkolben werden 4,32 g (20 mmol) 5-(4-Carboxyphenyl)-2-furaldehyd, 3,04 g (20 mmol) 3,4-Diaminobenzoesäure und 2,16 g (20 mmol) 1,4-Benzochinon in 120 mL Ethanol gelöst und unter Stickstoffatmosphäre 8 h refluxiert. Danach wird ein Teil des Lösemittels (ca. die Hälfte) am Rotationsverdampfer abgezogen und das Reaktionsgemisch kalt gestellt (Kühlschrank). Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und mit etwas kaltem Ethanol und Diethylether gewaschen und dann getrocknet.

Ausbeute: 5 g (14,4 mmol) schwarzvioletter Feststoff = 72 % der theoretischen Ausbeute

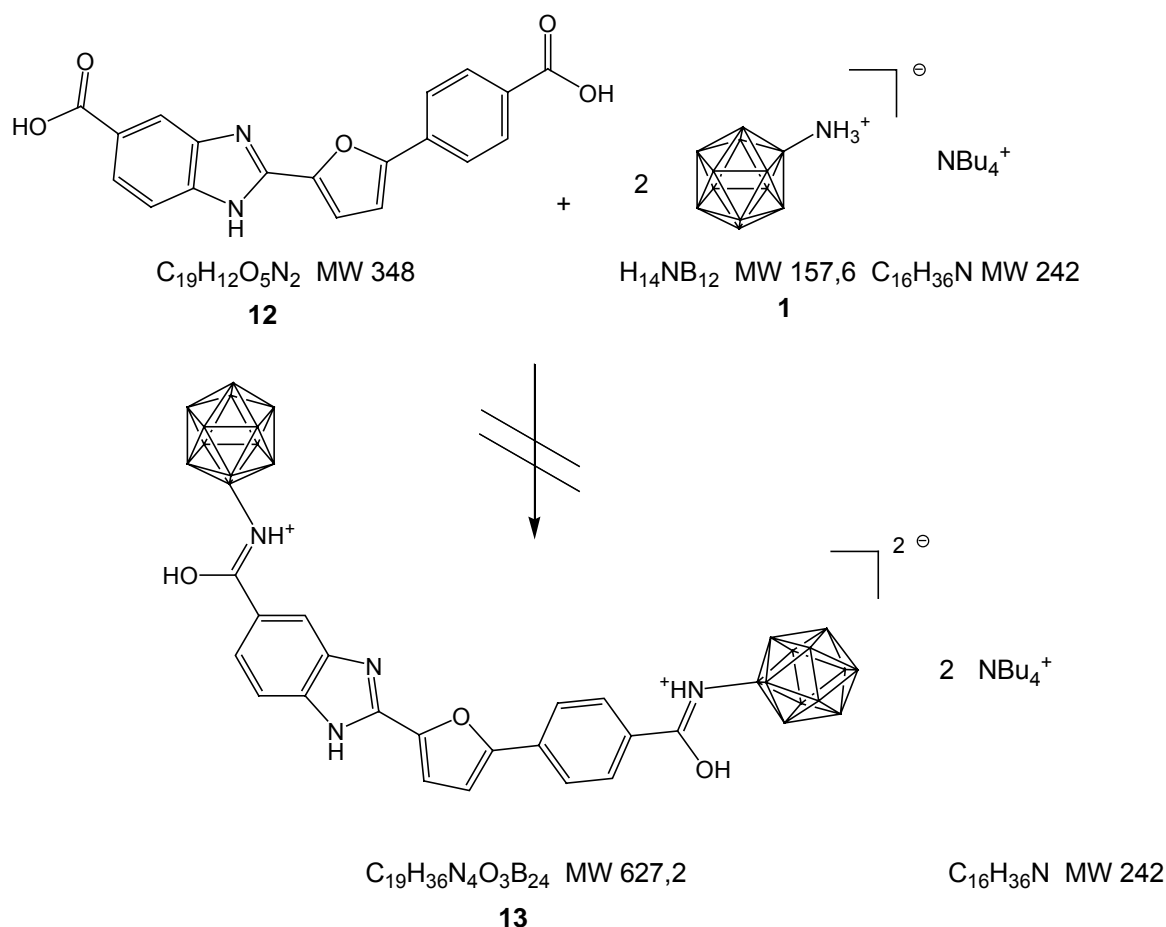
Schmelzpunkt: > 250°C

IR (KBr): ν [cm^{-1}] = 3434 (s), 3170 (m), 1681 (s, COOH), 1668 (s, COOH), 1627 (s), 1418 (m), 1316 (m), 1275 (s), 1214 (m), 1019 (w), 771 (w), 697 (w), 668 (w)

MS (EI): m/z (% rel. Int.) = 348 (100) $[M]^+$

1H -NMR (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 12,91 (sb, 3H, COOH, NH), 8,18 – 8,02 (m, 5H, Aromat), 7,87 – 7,83 (d, 1H, Furan), 7,67 – 7,62 (d, 1H, Furan), 7,38 – 7,37 (dd, 2H, Aromat)

5.3.3 Synthese von 2-[5(6)-Undecahydro-closo-dodecaboratyl-2-imidobenzimidazolyl]-5-(4-undecahydro-closo-dodecaboratylimidobenzoyl)furan Tetrabutylammoniumsalz



In einem 250 mL Rundkolben werden 2 g (5,75 mmol) 2-[5(6)-Carboxy-2-benzimidazolyl]-5-(4-carboxyphenyl)furan in 75 mL trockenem Benzol suspendiert. Hierzu werden 2,5 mL Thionylchlorid und 4 Tropfen trockenes DMF gegeben und die Reaktionsmischung 2,5 h refluxiert. Dann wird das Lösemittel abgezogen und der Rückstand zweimal mit etwas trockenem Benzol aufgenommen und das Lösemittel wiederum abgezogen und das entstandene Säurechlorid kurz an der Ölpumpe getrocknet.

Dann werden in einem 100 mL Rundkolben 0,5 g (2,16 mmol) TBABNH₃ in 25 mL trockenem DMF gelöst, auf 0°C abgekühlt und mit 0,277 g NaH (60 % Suspension in Öl) versetzt. Es wird dann so lange bei R.T. gerührt bis die Gasentwicklung (H₂) beendet ist. Hiernach wird eine Lösung von 0,415 g (1,08 mmol) des zuvor hergestellten Säurechlorides in DMF zugetropft und 0,5 mL Pyridin (trocken) hinzugefügt. Diese Reaktionslösung wird dann über Nacht bei R.T. gerührt und dann

das Lösemittel abgezogen. Der Rückstand wird mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 0,912 g (0,82 mmol) brauner Feststoff = 38 % der theoretischen Ausbeute

Die spektroskopische Auswertung kann kein Reaktionsprodukt nachweisen.

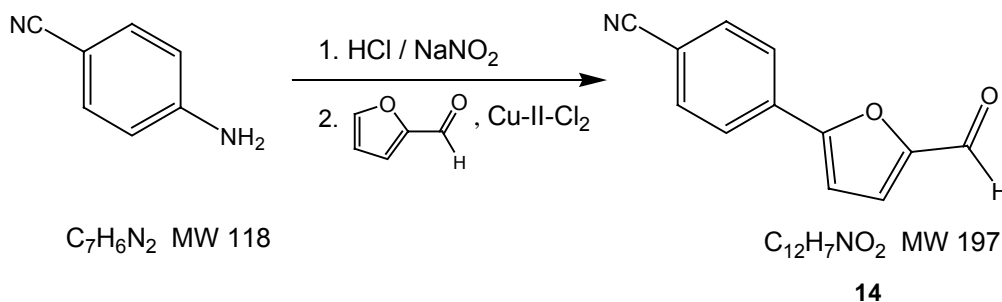
IR (KBr): ν [cm^{-1}] = 3434 (w), 2931 (w), 2851 (w), 2494 (s, BH), 1627 (w), 1384 (w), 1070 (m), 619 (w)

MS (ESI): m/z = positiv: 242 [TBA⁺], negativ: 158,2 [Ausgangsv.]*, 347 [Ausgangsv.]

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ [ppm] = 12,91 (sb, 3H, COOH, NH), 8,18 – 8,02 (m, 5H, Aromat), 7,87 – 7,83 (d, 1H, Furan), 7,67 – 7,62 (d, 1H, Furan), 7,38 – 7,37 (dd, 2H, Aromat), 5,55 (sb, 3H, NH), 3,15 (m, 8H, CH₂), 1,52 (m, 8H, CH₂), 1,28 (m, 8H, CH₂), 0,92 (m, 8H, CH₂), -0,5 – 2,5 (m, 11H, B₁₂H₁₁)

¹¹B-NMR (d₆-DMSO): δ [ppm] = 0,49 (s, 1B), -15,39 (m, 11B)

5.4.1 Synthese von 5-(4-Cyanophenyl)-2-furaldehyd (nach Racane et al., 2003)



0,075 M 4-Aminonitril (8,85 g) werden in 120 mL 10% HCl suspendiert und so lange erhitzt bis der größte Teil des 4-Aminonitril in Lösung ist.

Dann lässt man die Suspension auf 5°C abkühlen und tropft eine Lösung von 0,091 M $NaNO_2$ (6,28 g) in 35 mL Wasser hinzu. Diese Lösung wird ca. 15 Minuten bei 5°C gerührt und dann filtriert (Wenn nicht alles in Lösung ist). Zum klaren Filtrat wird dann eine Lösung von 0,07 M Furfural (6,72 g = 5,8 mL) in 50 mL Aceton und eine Lösung von 0,023 M (3,29 g) $CuCl_2 \cdot 2 H_2O$ in 10 mL Wasser hinzuge tropft.

Danach rührt man bei 40°C etwa 4 h und dann etwa 8 h bei R.T.

Dann werden 100 mL Wasser hinzugefügt und der Niederschlag abfiltriert. Der Niederschlag wird mit Wasser und Diethylether nachgewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 9,3 g (47 mmol) gelber Feststoff = 63 % der theoretischen Ausbeute

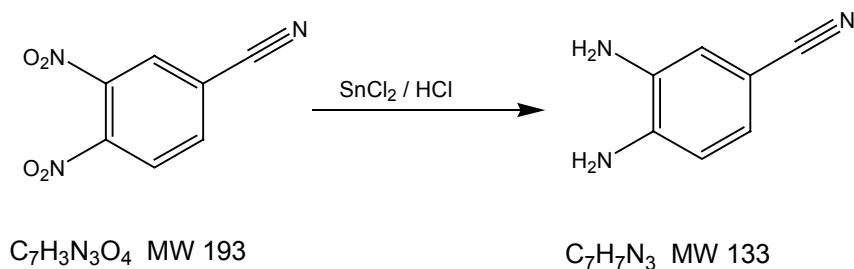
Schmelzpunkt: 145°C

IR (KBr): ν [cm^{-1}] = 3430 (s), 3110 (m), 2849 (m), 2223 (s, CN), 2669 (w), 1689 (s, CHO), 1668 (s, CHO), 1483 (m), 1260 (m), 1037 (m), 810 (w), 773 (w), 550 (w)

MS (EI): m/z (% rel. Int.) = 197 (100) $[M]^+$, 140 (60), 113 (15), 102 (5) $[C_7H_4N]^+$

1H -NMR (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 9,64 (s, 1H, CHO), 8,05 – 8,01 (d, 2H, Aromat), 7,97 – 7,92 (d, 2H, Aromat), 7,68 – 7,66 (d, 1H, Furan), 7,51 – 7,50 (d, 1H, Furan)

5.4.2 Synthese von 3,4-Diaminobenzonitril



15

5g 3,4-Dinitrobenzonitril (0,026 M) werden zu einer Lösung von 60 g Sn-II-Cl₂ in 75 mL conc. HCl gegeben. Diese Lösung wird dann 8 h gerührt. Hiernach wird das Reaktionsgemisch in einen Schütteltrichter überführt, vorsichtig mit Natronlauge alkalisiert, mit Ethylacetat überschichtet und dann extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Danach wird das Lösemittel abgezogen und das Reaktionsprodukt getrocknet.

Ausbeute: 3,2 g (24 mmol) weißer Feststoff = 93 % der theoretischen Ausbeute

Schmelzpunkt: 128°C

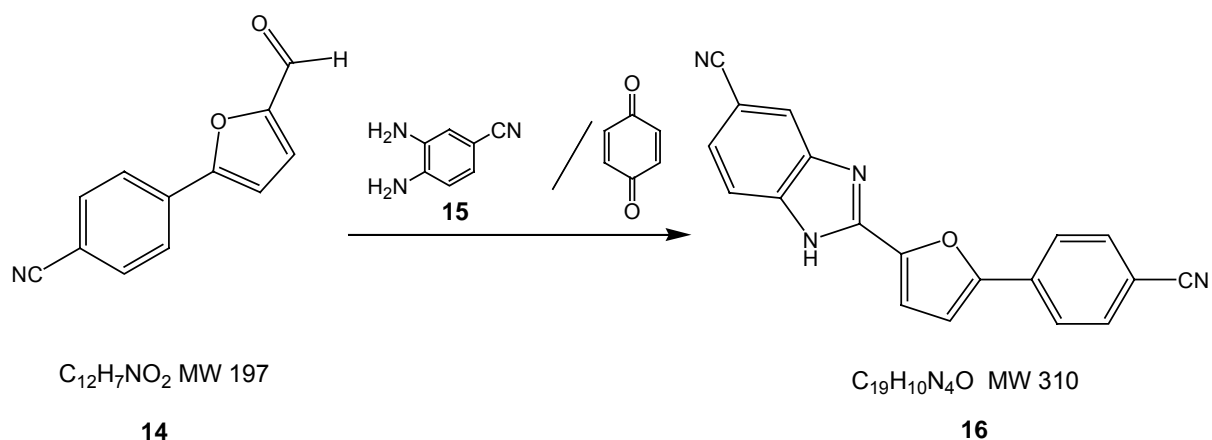
IR (KBr): ν [cm⁻¹] = 3434 (s), 3358 (m), 3291 (m), 2215 (s, CN), 1630 (s), 1580 (s), 1517 (s), 1441 (w), 1315 (s), 1273 (w), 1151 (w), 865 (m), 815 (w), 777 (w)

MS (EI): m/z (% rel. Int.) = 133 (100) [M]⁺, 105 (20) [M-CH₂N]⁺

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ [ppm] = 6,81 – 6,77 (dd, 1H, Aromat), 6,74 (d, 1H, Aromat), 6,54 – 6,50 (d, 1H, Furan), 5,42 (s, 2H, NH), 4,83 (s, NH)

¹³C-NMR (d₆-DMSO): δ [ppm] = 141,07; 135,63; 123,3; 121,98; 116,59; 114,09; 97,72

5.4.3 Synthese von 2-[5(6)-Cyano-2-benzimidazolyl]-5-(4-cyanophenyl)furan (Hopkins et al., 1998)



In einem 250 mL Rundkolben werden 1,90 g (0,96 mmol) 5-(4-Cyanophenyl)-2-furaldehyd, 1,28 g (0,96 mmol) 3,4-Diaminocyanobenzol und 1,04 g (0,96 mmol) 1,4-Benzochinon in 120 mL Ethanol gelöst und unter Stickstoffatmosphäre 8 Stunden refluxiert.

Danach wird ein Teil des Lösemittels (ca. die Hälfte) am Rotationsverdampfer abgezogen und das Reaktionsgemisch kalt gestellt (Kühlschrank). Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und mit etwas kaltem Ethanol und Diethylether gewaschen und dann getrocknet. Abschließend kann das Reaktionsprodukt noch aus Chloroform umkristallisiert werden.

Ausbeute: 1,9 g (24 mmol) gelber Feststoff = 64 % der theoretischen Ausbeute (lit. 79%)

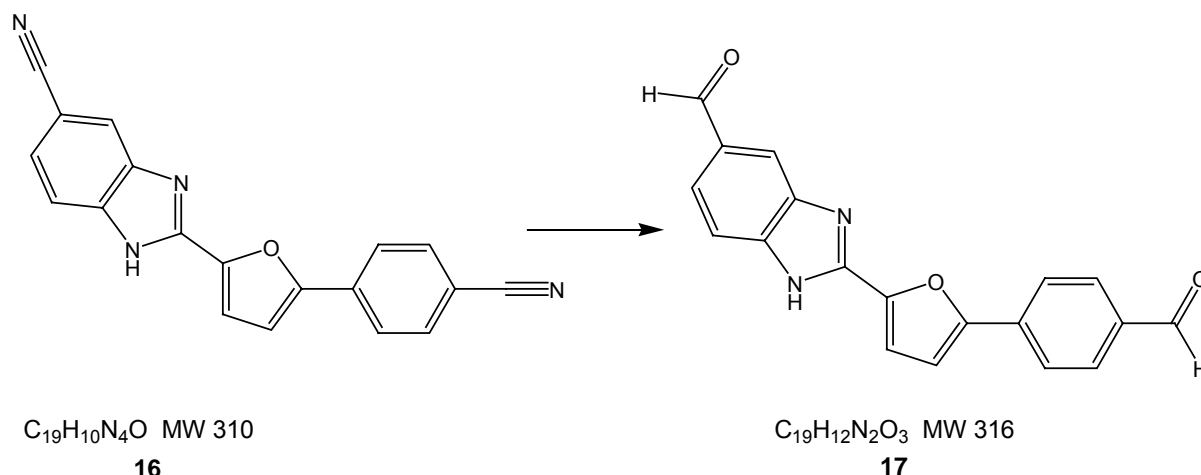
Schmelzpunkt: 147°C (lit. 157°C)

IR (KBr): ν [cm^{-1}] = 3434 (m), 3215 (s), 2963 (w), 2223 (s, CN), 1626 (s), 1608 (s), 1504 (m), 1412 (m), 1311 (m), 1033 (w), 840 (w), 802 (m), 550 (w)

MS (EI): m/z (% rel. Int.) = 310 (100) $[M]^+$

1H -NMR (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 13,6 (s, 1H, NH), 8,10 – 8,07 (dd, 3H), 7,97 – 7,93 (d, 2H), 7,75 – 7,70 (d, 1H), 7,61 – 7,57 (d, 1H), 7,45 – 7,43 (dd, 2H)

5.4.4 Synthese von 2-[5(6)-Formyl-2-benzimidazolyl]-5-(4-formylphenyl)furan
(nach Kang et al., 2004)



In einem 250 mL Rundkolben werden 0,465 g (1,5 mmol) 2-[5(6)-Cyano-2-benzimidazolyl]-5-(4-cyanophenyl)furan in 200 mL trockenem Chloroform gelöst. Hierzu werden 6 mL (6 mmol) (1M Lsg. in Dichlormethan) Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL) gegeben und unter Stickstoffatmosphäre 4 Stunden refluxiert.

Dann wird das Reaktionsgemisch auf ein Gemisch von 10 % Schwefelsäure und Eis gegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Extrakte werden gesammelt und über Na_2SO_4 getrocknet.

Zuletzt wird das Trockenmittel abfiltriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer abgezogen.

Ausbeute: 0,190 g (0,6 mmol) gelber Feststoff = 40 % der theoretischen Ausbeute

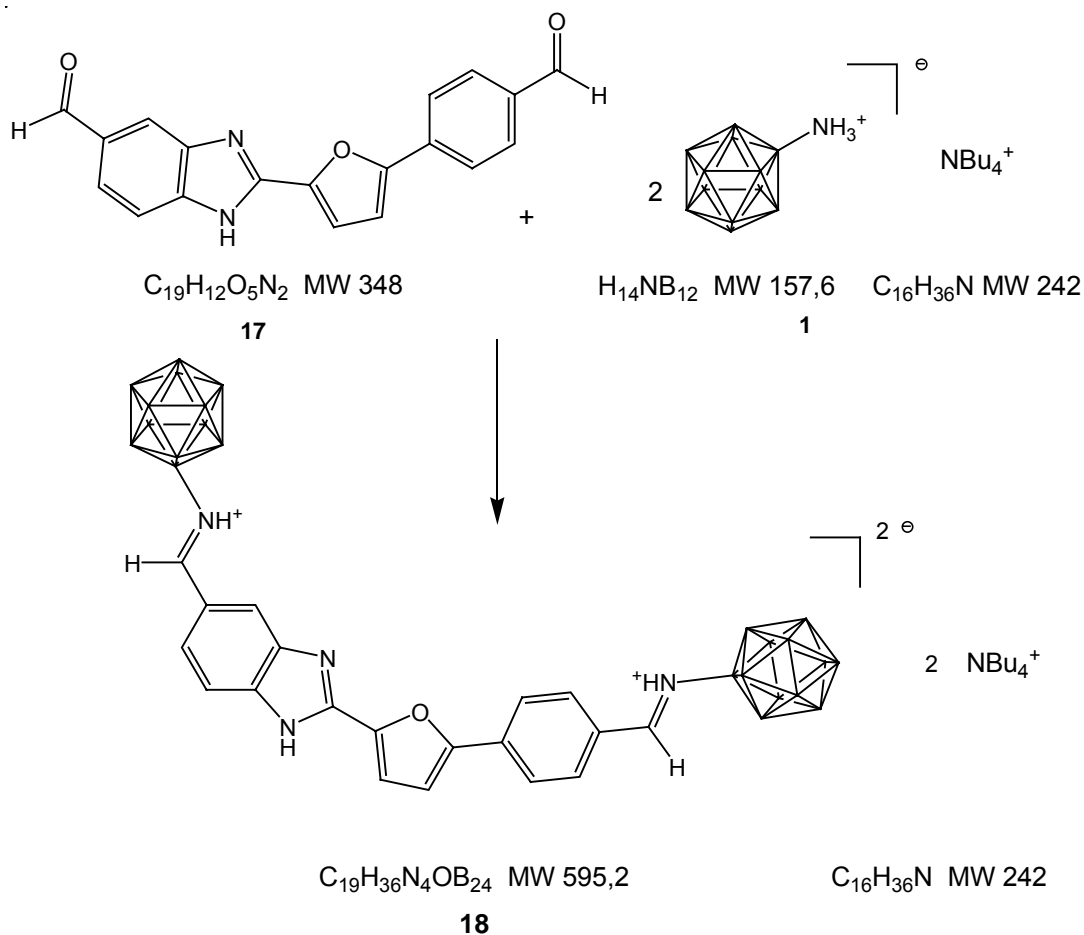
Schmelzpunkt: 180°C

IR (KBr): ν [cm^{-1}] = 3434 (s), 3055 (m), 2921 (m), 2854 (m), 1697 (s, CHO), 1643 (s, CHO), 1605 (s), 1214 (s), 1172 (s), 1042 (m), 831 (m), 583 (m)

MS (EI): m/z (% rel. Int.) = 316 (100) $[M]^+$

1H -NMR (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 13,58 (s, 1H, NH), 10,05 (s, 1H, CHO), 9,99 (s, 1H, CHO), 8,22 – 8,17 (d, 1H), 8,12 – 8,08 (d, 2H), 8,04 – 8,00 (d, 2H), 7,83 – 7,69 (m, 2H), 7,48 – 7,45 (m, 2H)

**5.4.5 Synthese der Schiff-Base aus Ammoniumundecahydro-*c*-*loso*-
dodecaborat Tetrabutylammoniumsalz und 2-[5(6)-Formyl-2-
benzimidazolyl]-5-(4-formylphenyl)furan**
(nach Sivaev et al., 1999)



In einem 100 mL Rundkolben werden 0,173 g (0,55 mmol) 2-[5(6)-Formyl-2-benzimidazolyl]-5-(4-formylphenyl)furan und 0,599 g (1,5 mmol) TBA BH_3 in 50 mL Acetonitril gelöst. Hierzu werden ca. 10 Tropfen 5% NaOH-Lösung gegeben und die Reaktionslösung 24 h bei R.T. gerührt.

Dann das Lösemittel am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand mit etwas (ca. 20 mL) Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird dann über Na_2SO_4 getrocknet und dann abgezogen. Zur Aufreinigung wird das Reaktionsprodukt auf eine kurze Chromatographiesäule mit etwas Silicagel aufgetragen und mit einem Gemisch von Ethylacetat/ Diethylether (2 : 1) gewaschen. Hiernach wird das gereinigte Reaktionsprodukt mit Dichlormethan von der Säule gespült, das Lösemittel wird abgezogen und der gelbe Feststoff getrocknet.

Ausbeute: 0,421 g (0,39 mmol) gelber Feststoff = 70 % der theoretischen Ausbeute

Schmelzpunkt: 120°C

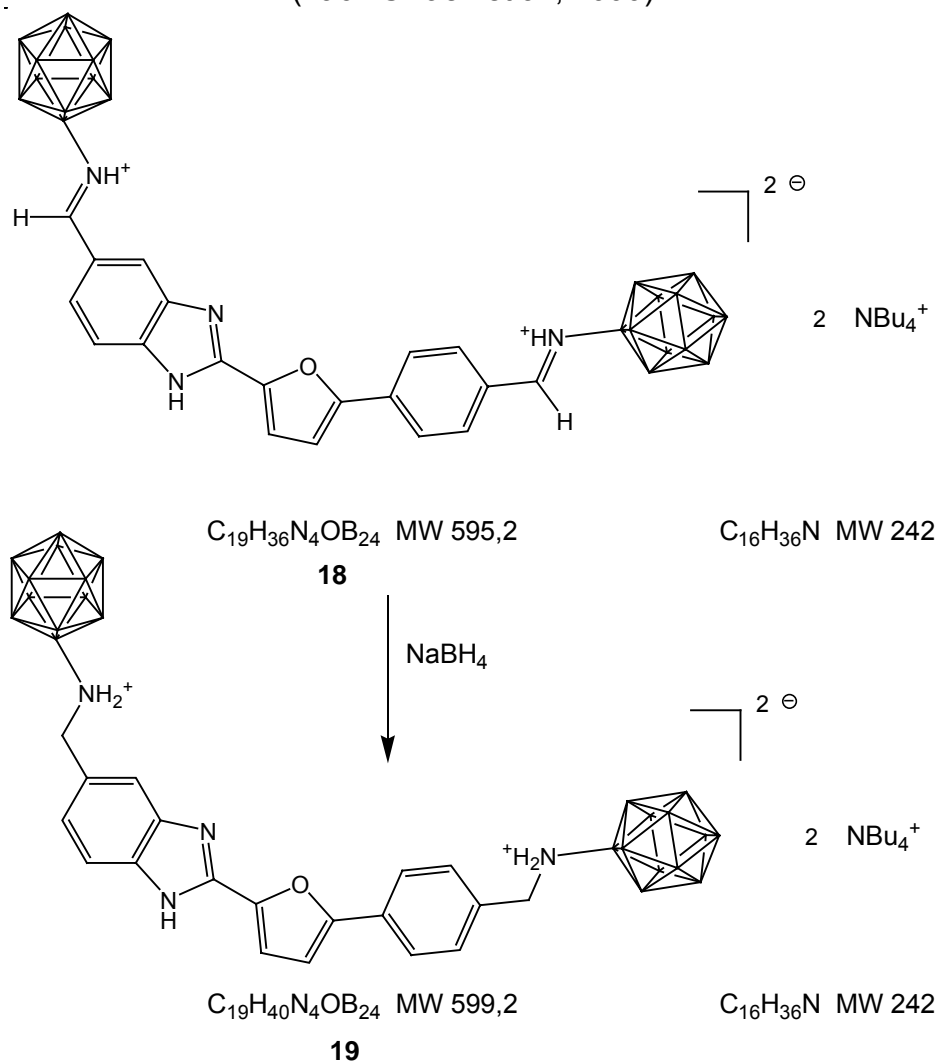
IR (KBr): ν [cm^{-1}] = 3434 (m), 3358 (m), 2963 (m), 2875 (m), 2484 (s, BH), 1668 (s), 1575 (s), 1462 (w), 1407 (s), 1248 (w), 1214 (w), 1168 (w), 1058 (m), 1016 (m), 924 (w), 882 (w), 806 (w), 718 (w), 651 (w), 558 (w)

MS (ESI): m/z = positiv: $m/1$ 242 [TBA]⁺; negativ: $m/2$ 298,3 [A]^{-*},
 $m/1$ 839 [A²⁻ + TBA]^{-*}

¹H-NMR (d₃-CD₃CN): δ [ppm] = 10,48 – 10,38 (db, 1H, NH), 10,26 – 10,17 (db, 1H, NH), 8,79 – 8,77 (d, 1H, N=CH), 8,70 – 8,67 (d, 1H, N=CH), 8,20 (s, 1H), 8,01 (m, 4H), 7,74 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 3,07 (m, 16H, CH₂), 1,59 (m, 16H, CH₂), 1,36 (m, 16H, CH₂), 0,95 (m, 24H, CH₃), 2,2 – 0,1 (sb, 22 H, B₁₂H₁₁)

¹¹B-NMR (d₃-CD₃CN): δ [ppm] = -3,01 (s, 1B), -15,19 (m, 11B)

5.4.6 Reduktion der Schiff-Base aus Ammoniuundecahydro-*closo*-dodecaborat und 2-[5(6)-Formyl-2-benzimidazolyl]-5-(4-formylphenyl)furan
(nach Sivaev et al., 1999)



In einem 100 mL Rundkolben werden 0,313 g (0,29 mmol) Schiff-Base in 10 mL THF gelöst. Hierzu wird eine Lösung von 0,121g $NaBH_4$ (3,2 mmol) gelöst in 10 mL Wasser gegeben und 24 h bei R.T. gerührt.

Dann wird Diethylether hinzugefügt und schon ausfallendes Reaktionsprodukt abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird dann einrotiert und das zusätzlich erhaltene Reaktionsprodukt mit dem ersten Niederschlag vereinigt und getrocknet.

Ausbeute: 0,160 g (0,148 mmol) gelbweißer Feststoff = 51 % der theoretischen Ausbeute

Schmelzpunkt: 160°C

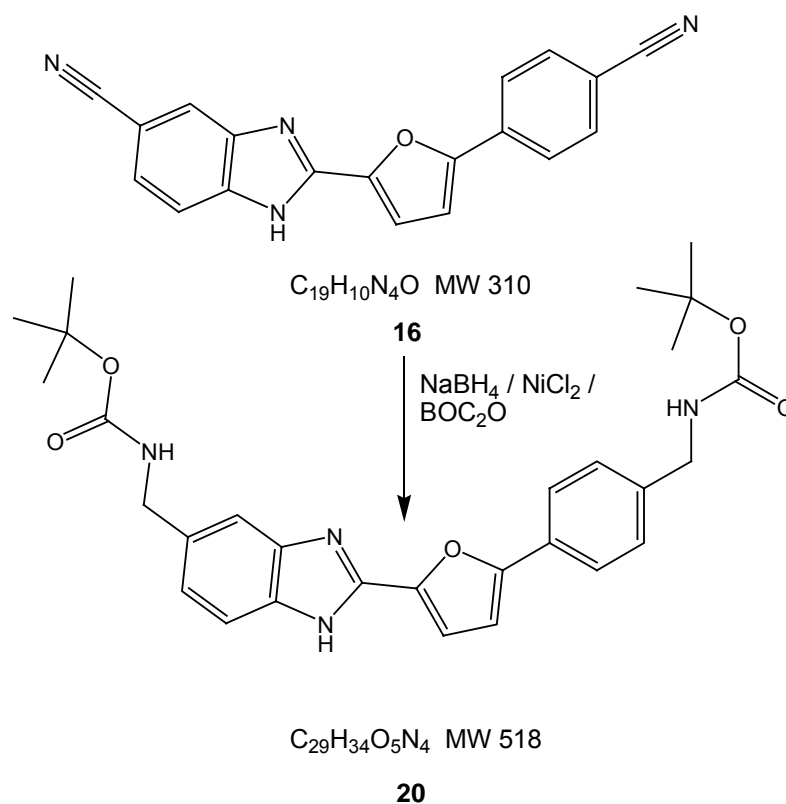
IR (KBr): ν [cm^{-1}] = 3501 (m), 3291 (m), 3194 (m), 3114 (m), 2963 (s, CH), 2875 (s, CH), 2484 (s, BH), 1618 (m), 1517 (m), 1470 (s), 1382 (m), 1281 (w), 1155 (w), 1109 (w), 1054 (s), 1012 (m), 882 (w), 798 (w), 718 (w)

MS (ESI): m/z = positiv: 242 [TBA]⁺, negativ: $m/2$ 300,3 [A²⁻]^{*}, $m/1$ 843 [A²⁻ + TBA] *

¹H-NMR (d₃-CD₃CN): δ [ppm] = 11,16 (s, 1H, NH), 10,05 (s, 1H), 7,86 – 7,84 (d, 1H), 7,81 – 7,80 (d, 1H), 7,65 – 7,58 (m, 2H), 7,49 – 7,40 (m, 2H), 7,25 – 7,22 (m, 2H), 7,01 – 6,96 (m, 1H), 5,39 (sb, 4H), 4,60 (s, 2H), 4,13 (m, 4H, CH₂), 3,07 (m, 16H, CH₂), 1,59 (m, 16H, CH₂), 1,36 (m, 16H, CH₂), 0,96 (m, 24H, CH₃), 2,2 – 0,02 (m, 22H, B₁₂H₁₁)

¹¹B-NMR (d₃-CD₃CN): δ [ppm] = -4,57 (s, 1B), -15,21 – 15,92 (m, 11B)

5.5.1 Synthese von 2-[5(6)-*N*-Boc-benzylamin-2-imidazolyl]-5-(4-*N*-Boc-benzylamin)furan (nach Caddick et al., 2000)



In einem 100 mL Rundkolben werden 0,992 g (3,2 mmol) 2-[5(6)-Cyano-2-benzimidazolyl]-5-(4-cyanophenyl)furan, 0,829 g (6,4 mmol) $NiCl_2$ (wasserfrei) und 2,79 g (12,8 mmol) Pyrokohlensäure-tert. Butylester (BOC_2O) in 50 mL trockenem Ethanol suspendiert. Diese Suspension wird auf $0^\circ C$ abgekühlt und es werden vorsichtig 1,69 g (44,8 mmol) $NaBH_4$ hinzugefügt. Nachdem die heftige Reaktion abgeklungen ist wird noch 24 h bei R.T. gerührt. Danach wird das Lösemittel abgezogen, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Dann werden die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Zuletzt wird das Lösemittel abgezogen und der Rückstand getrocknet.

Ausbeute: 0,995 g (1,92 mmol) dunkelblauer Feststoff = 60 % der theoretischen Ausbeute

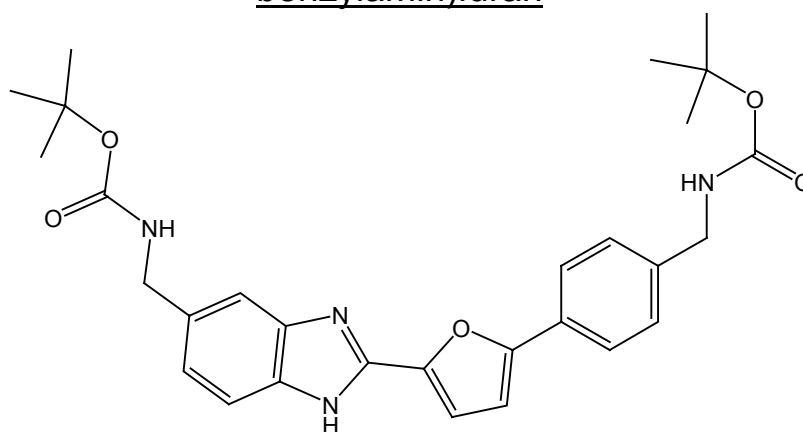
Schmelzpunkt: $106^\circ C$

IR (KBr): ν [cm^{-1}] = 3430 (s), 2930 (m), 2929 (m), 1689 (s), 1508 (s), 1365 (m), 1252 (s), 1168 (s), 1050 (w), 928 (w), 865 (w), 789 (w)

MS (EI): m/z (% rel. Int.) = 518 (100) $[\text{M}]^+$, 461 (90) $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$, 418 (70) $[\text{M}-\text{Boc}]^+$, 361 (85) $[\text{M}-\text{Boc}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$, 317 (40) $[\text{M}-2\text{Boc}]^+$

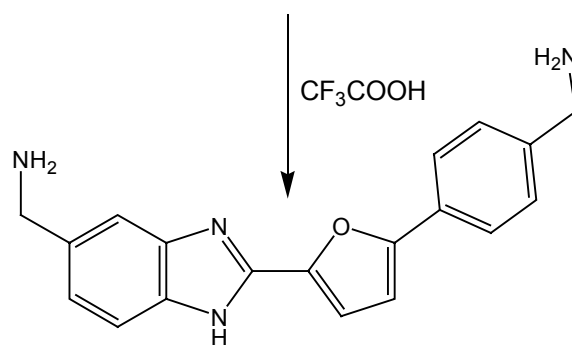
$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -Aceton): δ = 12,23 (s, 1H, NH), 7,80 – 7,76 (d, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,38 – 7,34 (d, 2H), 7,24 – 7,17 (m, 2H), 7,03 – 7,01 (d, 1H), 6,57 – 6,50 (m, 2H), 4,4 – 4,37 (d, 2H), 4,31 – 4,27 (d, 2H), 1,42 (s, 18H, C_4H_9)

5.5.2 Synthese von 2-[5(6)-Benzylamin-2-imidazolyl]-5-(4-benzylamin)furan



$C_{29}H_{34}O_5N_4$ MW 518

20



$C_{19}H_{18}N_4O$ MW 318

21

1,036 g (2 mmol) 2-[5(6)-*N*-Boc-phenmethylamin-2-imidazolyl]-5-(4-*N*-Boc-phenmethylamin)furan werden in 10 mL Trifluoressigsäure gelöst. Hierzu werden 0,1 mL Anisol als „Scavenger“ hinzugefügt und es wird 24 h bei R.T. gerührt. Dann werden alle flüchtigen Komponenten abgezogen, der Rückstand mit 1 molarer Kaliumhydrogencarbonatlösung gerührt (ca. 1 h) und das Reaktionsprodukt mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, dann das Lösemittel abgezogen und der Rückstand getrocknet.

Ausbeute: 0,440 g (1,38 mmol) cremeweißer Feststoff = 69 % der theoretischen Ausbeute

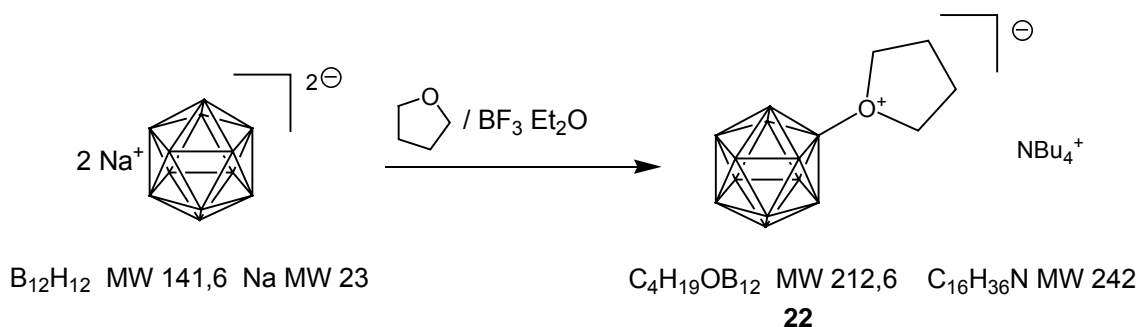
Schmelzpunkt: 120°C

IR (KBr): ν [cm^{-1}] = 3358 (m), 3274 (m), 3118 (m), 3051 (m), 2921 (m), 2870 (m), 1660 (s), 1634 (s), 1500 (s), 1449 (m), 1416 (s), 1281 (s), 1113 (w), 1029 (w), 928 (w), 794 (s), 772 (w), 667 (w)

MS (EI): m/z (% rel. Int.) = 318 (85) $[\text{M}]^+$, 290 (40) $[\text{M} - \text{CH}_4\text{N} + 2 \text{H}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 7,85 – 7,81 (d, 2H), 7,50 – 7,45 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,23 – 7,21 (d, 1H), 7,18 – 7,17 (d, 1H), 7,13 – 7,10 (m, 2H), 3,80 (m, 2H, CH_2), 3,74 (m, 2H, CH_2), 3,45 (m, 2H, NH_2), 3,42 (m, 2H, NH_2)

5.5.3 Synthese von Tetramethylenoxonio-undecahydro-c/oso-
dodecaborat Tetrabutylammoniumsalz
(Sivaev et al., 2000)



In einem 50 mL Rundkolben werden 1,29 g (6,9 mmol) Dodecahydro-*c/oso*-dodecaborat Dinatriumsalz in 25 mL trockenem Tetrahydrofuran suspendiert. Zu dieser Suspension werden dann 0,95 mL (7,5 mmol) Bortrifluorid Etherat getropft und man lässt 18 Stunden bei Raumtemperatur rühren.

Dann wird der entstandene Niederschlag abfiltriert und das Lösemittel abgezogen. Der Rückstand wird in 25 mL Wasser gelöst und mit einer Lösung von 4,59 g (15 mmol) Tetrabutylammoniumbromid, gelöst in 25 mL Wasser versetzt. Der entstandene Niederschlag wird dann abfiltriert und dann getrocknet. Hiernach kann das Rohprodukt noch aus Methanol umkristallisiert werden.

Ausbeute: 2,57 g (5,6 mmol) weißer, kristalliner Feststoff = 82 % der theoretischen Ausbeute (lit. 88%)

Schmelzpunkt: 150°C

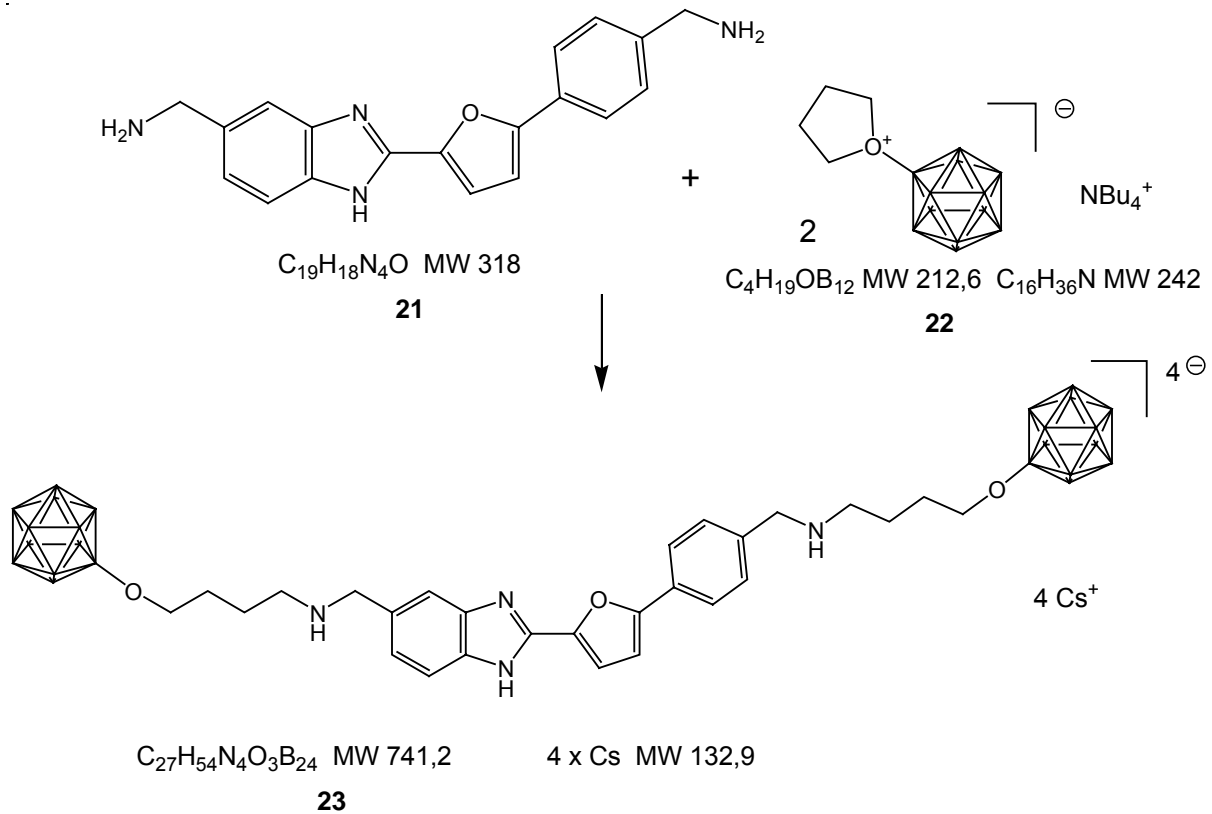
IR (KBr): ν [cm^{-1}] = 2963 (s, CH), 2870 (s, CH), 2492 (s, BH), 1470 (s), 1050 (s), 995 (s), 915 (m), 875 (w), 840 (w), 739 (w), 718 (w), 676 (w)

MS (ESI): m/z = positiv: 242 [TBA]⁺, negativ: 213,6 [M]^{-*}

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ [ppm] = 4,28 (m, 4H, CH₂), 3,07 (m, 16H, CH₂), 2,03 (m, 4H, CH₂), 1,59 (m, 16H, CH₂), 1,36 (m, 16H, CH₂), 0,96 (m, 16H, CH₂), 2,2 - -0,8 (m, 11H, B₁₂H₁₁)

¹¹B-NMR (d₆-DMSO): δ [ppm] = 6,22 (s, 1B), -14,72 – -17,30 (m, 11B)

5.5.4 Synthese von 2-[5(6)-Undecahydro-*closo*-dodecaboratylbutylenaminomethylbenzimidazolyl]-5-(4-undecahydro-*closo*-dodecaboratylbutylenaminomethylphenyl)furan Cäsiumsalz
(nach Sivaev et al., 2000)



0,1 g (0,31 mmol) 2-[5(6)-Benzylamin-2-imidazolyl]-5-(4-benzylamin)furan und 0,364 g (0,8 mmol) Tetramethylenoxonio-undecahydro-*closo*-dodecaborat Tetrabutylammoniumsalz werden in 50 mL Acetonitril gelöst. Hierzu werden 0,206 g (0,64 mmol) Tetrabutylammoniumbromid und 0,345 g (25 mmol) Kaliumcarbonat hinzugefügt und es wird 4 Tage refluxiert. Hiernach wird der Niederschlag abfiltriert und das Lösemittel abgezogen. Der Rückstand wird mit Ethylacetat und Wasser gewaschen und dann Chromatographisch getrennt (Silicagel, Eluent Ethylacetat/ Methanol 3:1). $R_f = 0,16$. Diese Fraktionen werden nach dem Abziehen des Lösemittels in Methanol gelöst und mit Cäsiumfluorid (gelöst in Methanol) als Cäsiumsalze ausgefällt und abfiltriert. Zuletzt werden die Niederschläge mit Methanol und Diethylether gewaschen und dann getrocknet.

Ausbeute: 0,1 g (0,0785 mmol) hellgelber Feststoff = 25% der theoretischen Ausbeute

Schmelzpunkt: > 250°C

IR (KBr): ν [cm^{-1}] = 3543 (s), 3400 (s), 2929 (m), 2866 (m), 2488 (s, BH), 1622 (s), 1504 (m), 1142 (s), 1113 (s), 802 (w), 714 (w), 667 (w), 600 (w)

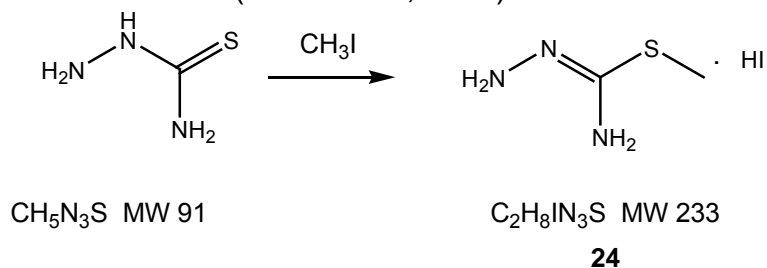
MS (ESI): m/z (% rel. Int.) = positiv: 132,9 [Cs]⁺, negativ: $m/2$ 601,4 [M – B₁₂H₁₁]^{-*}, $m/4$ 370,5 [M]^{-*}

¹H-NMR (d₂-D₂O): δ [ppm] = 11,24 (s, 1H, NH), 7,84 – 7,33 (m, 9H), 3,80 – 2,79 (m, 16H, CH₂), 2,2 – -0,2 (m, 22H, B₁₂H₁₁)

¹¹B-NMR (d₂-D₂O): δ [ppm] = - 6,54 (s, 1B), -16,48 – -18,09 (m, 11B)

5.6.1 Synthese von S-Methylthiosemicarbazid

(Bruce et al., 1995)



Unter Rühren werden 2,74 g (30 mmol) Thiosemicarbazid in 25 mL Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 1,87 mL (4,26 g, 30 mmol) Methyljodid wird die Reaktionslösung unter schwachen Rückfluss ca. 8 h gekocht. Man lässt die entstehende gelbe Lösung abkühlen und lagert diese über Nacht bei $-46\text{ }^\circ\text{C}$. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet.

Ausbeute: 3,82 g (16,38 mmol) weißgelber Feststoff = 54,65 % der theoretischen Ausbeute

Schmelzpunkt: 127 - 130 $^\circ\text{C}$

IR (KBr): ν [cm^{-1}] = 3340 (m, NH), 3295 (m, NH), 3237 (m, NH), 3199 (m), 3139 (m), 2354 (m), 1648 (s), 1612 (s), 1450 (m), 1385 (m), 1305 (w), 1167 (w), 1003 (w), 976 (w), 681 (w), 653 (w)

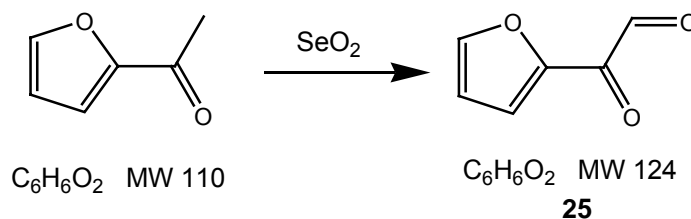
MS (EI): m/z (% rel. Int.) = 105 (69) $[\text{M}-\text{HI}]^+$, 142 (35) $[\text{CH}_3\text{I}]^+$, 128 (80) $[\text{HI}]^+$, 127 (49) $[\text{I}]^-$, 58 (100) $[\text{M}-\text{SCH}_3-\text{HI}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 10,5 (sb, 1H, HI), 8,98 (sb, 2H, C-NH₂), 5,15 (sb, 2H, N-NH₂), 2,54 (s, 3H, CH₃)

$^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 168,68; 14,03

5.6.2 Synthese von 2-Glyoxalfuran

(Kipnis et al., 1948)



In einem 250 mL Zweihalsrundkolben werden 9,75g (87,5 mmol) Selendioxid, 55 mL Dioxan und 1,88 mL Wasser gegeben. Diese Mischung wird bei 50°C so lange gerührt, bis alles in Lösung ist. Hiernach werden 9,5g (86,5 mmol) 2-Acetylfuran hinzugefügt und die Lösung für 8 h refluxiert.

Dann wird das Selen abfiltriert und das Reaktionsprodukt aus dem Rückstand abdestilliert.

Ausbeute: 9 g (72,5 mmol) weißgelber Feststoff = 84 % der theoretischen Ausbeute

Siedepunkt: 86°C bei 2×10^{-3} mbar

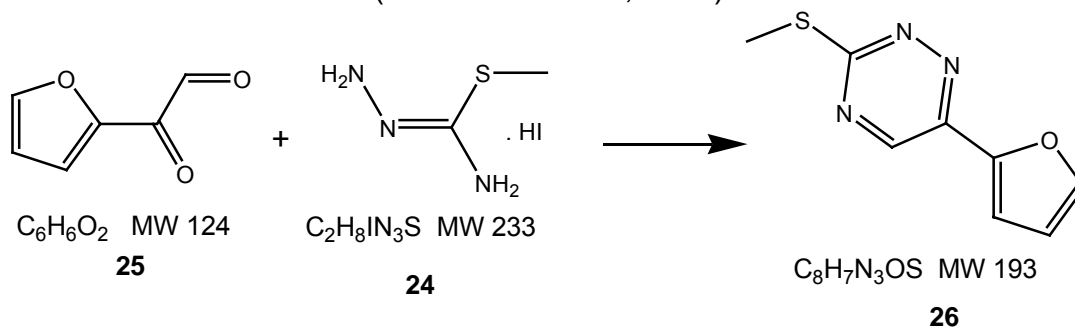
IR (KBr): ν [cm^{-1}] = 3417 (s), 3127 (m), 3102 (m), 1672 (s), 1563 (m), 1466 (s), 1395 (m), 1273 (s), 1168 (w), 1037 (s), 970 (s), 915 (s), 827 (m), 781 (m), 642 (m), 562 (w), 503 (w)

MS (EI): m/z (% rel. Int.) = 124 (13) $[\text{M}]^+$, 95 (100) $[\text{M}-\text{CHO}]^+$, 67 (10) $[\text{M}-\text{COCHO}]^+$, 39 (30) $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_3]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 9,44 (s, 1H, CHO), 8,04 (d, 1H, Furan), 7,51 (d, 1H, Furan), 6,73 (dd, 1H, Furan)

5.6.3 Synthese von 5-(2-Furyl)-3-(methylthio)-1,2,4-triazin

(nach Bruce et al., 1995)



Zu einer Lösung aus 1,69 g (14 mmol) 2-Glyoxalfuran und 1,14 g (14 mmol) Natriumhydrogencarbonat in 20 mL Ethanol wird bei 0°C tropfenweise eine Lösung aus 3,04 g (14 mmol) S-Methylthiosemicarbazid-hydrogeniodid in 20 mL Wasser getropft. Die resultierende Suspension wird 8 h bei R.T. gerührt. Anschließend wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand mit Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösemittel abgezogen.

Ausbeute: 0,490 g (2,54 mmol) rotbrauner Feststoff = 19 % der theoretischen Ausbeute

Schmelzpunkt: 88°C

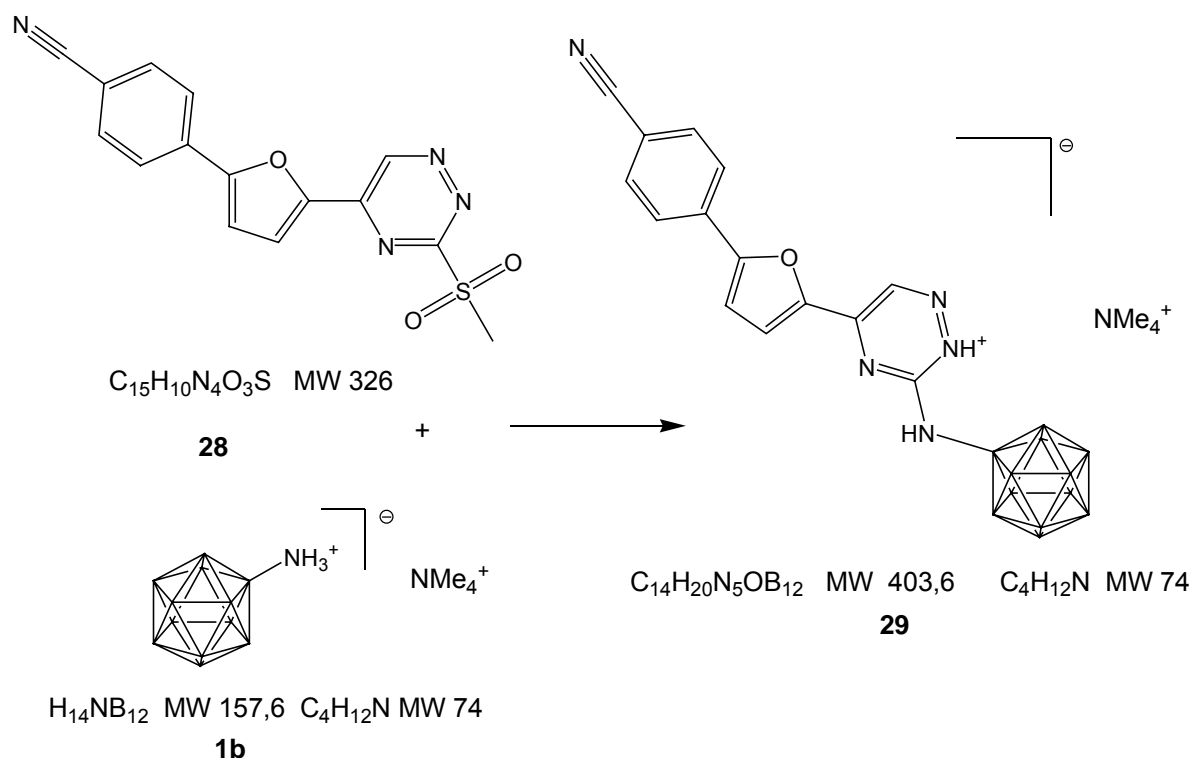
IR (KBr): ν [cm^{-1}] = 3434 (s), 3104 (w, CH), 2926 (w, CH), 2360 (m), 1593 (w), 1524 (s), 1504 (w), 1469 (s), 1385 (w), 1364 (w), 1266 (s), 1253 (s), 1153 (m), 1107 (m), 1016 (m), 769 (m)

MS (EI): m/z (% rel. Int.) = 193 (95) $[\text{M}]^+$, 92 (100) $[\text{C}_6\text{H}_4\text{O}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 9,23 (s, 1H, Triazin), 7,71 (d, 1H, Furan), 7,48 (d, 1H, Furan), 6,65 (dd, 1H, Furan), 2,69 (s, 3H, CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 173,08; 149,69; 148,71; 146,69; 142,06; 118,81; 114,52; 14,00

5.6.6 Synthese von 3-(Ammoniumundecahydro-*c*-*closo*-dodecaboratyl) 5-[5-(4-cyanophenyl)-furan-2-yl]-1,2,4-triazin Tetramethylammoniumsalz
(nach Azev et al., 2004)



0,150 g (0,65 mmol) TMA-BNH₃ werden in 10 mL trockenem DMF gelöst und auf 0°C abgekühlt. Dann werden 84 mg (1,25 mmol) Natriumhydrid (60% Suspension in Öl) hinzugefügt und so lange gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist (ca. 30 Min). Dann wird eine Lösung von 0,212 g (0,65 mmol) Methylsulfonyltriazin in 10 mL DMF langsam hinzugegeben und man lässt 4 h bei R.T. rühren. Danach wird das Lösungsmittel abgezogen und der braune Rückstand mit Diethylether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 0,290 g (0,61 mmol) brauner Feststoff = 93 % der theoretischen Ausbeute

Schmelzpunkt: 185°C

IR (KBr): ν [cm⁻¹] = 3589 (m), 3400 (m), 2963 (w), 2875 (m), 2484 (s, BH), 2223 (m, CN), 1609 (m), 1525 (s), 1479 (m), 1420 (w), 1285 (w), 1243 (w), 1155 (w), 1067 (m), 928 (w), 848 (w), 806 (m), 718 (m), 667 (w), 554 (w)

MS (ESI): m/z (% rel. Int.) = positiv: 74 [TMA⁺]; negativ: 404,3 [A⁻]^{*}; m/2 201,6 [A⁻ - H⁺]^{2-*}

¹H-NMR (d₄-MeOD): δ [ppm] = 8,50 (s, 1H, Triazin), 8,11 – 8,07 (d, 2H, Aromat), 7,98 (d, 1H, Furan), 7,88 – 7,84 (d, 1H, Furan), 7,75 – 7,70 (d, 2H, Aromat), 3,07 (s, 12H, TMA), 2,2 - -0,1 (m, 11H, B₁₂H₁₁)

¹¹B-NMR (d₄-MeOD): δ [ppm] = -5,89 (s, 1B), -15,92 (m, 11B)

6. Anhang

6.1 Literaturverzeichnis

Appel, R., Kleinstück, R. und Ziehn, K-D. Notiz über eine neue Carbodiimid-Synthese. *Chemische Berichte*, 104: 1335-1336, 1971.

Azev, Y. A., Lork, E., Duelcks, T., and Gabel, D. New possibilities of 1,2,4-triazines functionalization: first examples of synthesis and structure of boron-containing 1,2,4-triazines. *Tetrahedron Letters*, 45: 3249-3252, 2004.

Azev, Y., Duelcks, T., Lork, E., and Gabel, D. The first synthesis of boron-containing stable σ -adducts of 5-nitropyrimidine. *Mendeleev Communication*, 147-149, 2005.

Baraldi, P. G., Bovero, A., Fruttarolo, F., Preti, D., Tabrizi, M. A., Pavani, M. G., and Romagnoli, R. DNA minor groove binders as potential antitumor and antimicrobial agents. *Medicinal Research Reviews*, 24: 475-528, 2004.

Bernard, R., Cornu, D., Grüner, B., Dozol, J.-F., Miele, P., Bonnetot, B. Synthesis of $[B_{12}H_{12}]^{2-}$ based extractants and their application for the treatment of nuclear wastes. *Journal of Organometallic Chemistry*, 657: 83-90, 2002.

Boykin, D. W., Kumar, A., Xiao, G., Wilson W. D., Bender, B. C., McCurdy, D. R., Hall, J. E. and Tidwell, R. R. 2,5-Bis[4-(*N*-alkylamidino)phenyl]furans as Anti-*Pneumocystis carinii* Agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 41: 124-129, 1998.

Bruce, M. J., McLean, G. A., Royles, B. J. L., Smith, D. M., and Standring, P. N. The 'inverse electron-demand' Diels-Alder reaction in polymer synthesis. Part 2. Some bis(1,2,4-triazines) as potential bis-diene monomers. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1789-1795, 1995.

Caddick, S., Haynes, A. de K. K., Judd, D. B. and Williams M. R. V. Convenient synthesis of protected primary amines from nitrils. *Tetrahedron Letters*, 41: 3513-3516, 2000.

Cory, M., Tidwell, R. R. and Fairley, T. A. Structure and DNA Binding Activity of Analogues of 1,5-Bis(4-amidinophenoxy)pentane (Pentamidine). *Journal of Medicinal Chemistry*, 35: 431-438, 1992.

Gabel, D., Foster, S., and Fairchild, R. G. The Monte-Carlo simulation of the biological effect of the $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ reaction in cells and tissue and its implication for boron neutron capture therapy. *Radiation Research*, 111: 14-25, 1987.

Gabel, D., Moller, D., Harfst, S., Rösler, J., and Ketz, H. Synthesis of S-alkyl and S-acyl derivatives of mercaptoundehydrododecaborate, a possible boron carrier for neutron capture therapy. *Inorganic Chemistry*, 32: 2276-2278, 1993.

Gabel, D. Bor-Neutroneneinfangtherapie von Tumoren. *Chemie in unserer Zeit*, 31: 235-240, 1997.

Genady, A. R., El-Zaria, M. E., and Gabel, D. Non-covalent assemblies of negatively charged boronated porphyrins with different cationic moieties. *Journal of Organometallic Chemistry*, 689 : 3242-3250, 2004.

Hatanaka, H. and Nakagawa, Y. Clinical Results of Long-Surviving Brain Tumor Patients Who Underwent Boron Neutron Capture Therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 28: 1061-1066, 1994.

Hertler, W. R. and Raasch, M. S. Chemistry of boranes. XIV. Amination of B₁₀H₁₀-2 and B₁₂H₁₂-2 with hydroxylamine-O-sulfonic acid. *Journal of the American Chemical Society*, 85: 3661-3668, 1963.

Hoffmann, S., Justus, E., Ratajski, M., Lork, E., and Gabel, D. B₁₂H₁₁-containing guanidinium derivatives by reaction of carbodiimides with H₃N-B₁₂H₁₁(1-). A new method for connecting boron clusters to organic compounds. *Journal of Organometallic Chemistry*, 690: 2757-2760, 2005.

Holleman, A. F., Wiberg, E. *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*. De Gruyter Verlag, Berlin/New York 1995, 101.Auflage.

Hopkins, K. T., Wilson, W. D., Bender, B. C., McCurdy, D. R., Hall, J. E., Tidwell, R. R., Kumar, A., Bajic, M., and Boykin, D. W. Extended aromatic furan amidino derivatives as anti-Pneumocystis carinii agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 41: 3872-3878, 1998.

Ismail, M. A. and Boykin, D. W. Synthesis of deuterium-labelled 6-[5-(4-amidinophenyl)furan-2-yl]nicotinamide and *N*-alkoxy-6-[5-[4-(*N*-alkoxyamido)phenyl]-furan-2-yl]-nicotinamides. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 47: 233-242, 2004.

Jaszay, Z. M., Petnehazy, I., Töke, L., Szajani, B. Preparation of Carbodiimides Using Phase-Transfer Catalysis. *Synthesis Communications*, 520-523, 1987.

Kang, Z., Dykstra, C. C. and Boykin, D. W. The Synthesis of Dicationic Extended Bis-Benzimidazoles. *Molecules*, 9: 158-163, 2004.

Kipnis, F. and Ornfelt, J. Furan-2-glyoxal. *Journal of the American Chemical Society*, 70: 3948-3949, 1948.

Kocienski, P. J. *Protecting Groups*. Thieme Verlag 2005, 3. Auflage.

Kück, K. Reaktionen von Ammoniumundecahydro-*closo*-dodecaborat (1-). Diplomarbeit. Universität Bremen 1996.

Lansiaux, A., Dassonneville, L., Facompre, M., Kumar, A., Stephens, C. E., Bajic, M., Tanious, F., Wilson, W. D., Boykin, D. W., and Bailly, C. Distribution of furamide analogues in tumor cells: influence of the number of positive charges. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45: 1994-2002, 2002.

Lansiaux, A., Tanious, F., Mishal, Z., Dassonneville, L., Kumar, A., Stephens, C. E., Hu, Q., Wilson, W. D., Boykin, D. W., and Bailly, C. Distribution of furamide analogues in tumor cells: targeting of the nucleus or mitochondria depending on the amidine substitution. *Cancer Research*, 62: 7219-29, 2002.

Laughton, C. A., Tanious, F., Nunn, C. M., Boykin, D. W., Wilson, W. D. and Neidle, S. A Crystallographic Study of the Complex between d(CGCGAATTCGCG)₂ and 2,5-Bis(4-guanylphenyl)furan, an Analogue of Berenil. Structural Origins of Enhanced DNA-Binding Affinity. *Biochemistry*, 35: 5655-5661, 1996.

Lesnikowski, Z. J., Paradowska, E., Olejniczak, A. B., Studzinska, M., Seekamp, P., Schussler, U., Gabel, D., Schinazi, R. F., and Plesek, J. Towards new boron carriers for boron neutron capture therapy: metallacarboranes and their nucleoside conjugates. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 13: 4168-4175, 2005.

Ma, D.-L. and Che, C.-M. A Bifunctional Platinum(ii) Complex Capable of Intercalation and Hydrogen-Bonding Interactions with DNA: Binding Studies and Cytotoxicity. *Chemistry*, 9: 6133-6144, 2003.

Meerwein, H., Büchner, E. und van Emster, K. Über die Einwirkung aromatischer Diazoverbindungen auf α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen. *Journal für praktische Chemie N. F.*, 152: 237-266, 1939.

Munk, S. A., Harcourt, D. A., Arasasingham, P. N., Burke, J. A., Kharlamb, A. B., Manlapaz, C. A., Padillo, E. U., Roberts, D., Runde, E., Williams, L., Wheeler, L. A. and Garst, M. E. Synthesis and Evaluation of 2-(arylamino)imidazoles as α_2 -Adrenergic Agonists. *Journal of Medicinal Chemistry*, 40: 18-23, 1997.

Murray, R. E., Zweifel, G. Preparation of Phenyl Cyanate and Its Utilization for the Synthesis of α,β -Unsaturated Nitriles. *Synthesis Communications*, 150-151, 1980.

Pasternack, R. F. and Collings, P. J. Resonance light scattering: a new technique for studying chromophore aggregation. *Science*, 269: 935-9, 1995.

Peymann, T., Kück, K., and Gabel, D. Ring opening of tetrahydropyran attached to undecahydro-closo-dodecaborate by nucleophiles. *Inorganic Chemistry*, 36: 5138-5139, 1997.

Peymann, T., Lork, E., Schmidt, M., Nöth, H., and Gabel, D. *N*-Alkylation of ammine-undecahydro-*closo*-dodecaborate(1-). *Chemische Berichte*, 130: 795-799, 1997.

Peymann, T., Knobler, C. B., and Hawthorne, M. F. Synthesis of alkyl and aryl derivatives of *closo*-B₁₂ H₁₂²⁻ by the palladium-catalyzed coupling of *closo*-B₁₂ H₁₁I²⁻ with grignard reagents. *Inorganic Chemistry*, 37: 1544-1548, 1998.

Peymann, T., Knobler, C. B., and Hawthorne, M. F. A Study of the Sequential Acid-Catalysed Hydroxylation of Dodecahydro-*closo*-dodecaborate(2-). *Inorganic Chemistry*, 39: 1163-1170, 2000.

Racane, L., Tralic-Kulenovic, V., Boykin, D. W. and Karminski-Zamola, G. Synthesis of New Cyano-Substituted *bis*-Benzothiazolyl Arylfurans and Arylthiophenes. *Molecules*, 8: 342-349, 2003.

Reddy, B. S., Sondhi, S. M., and Lown, J. W. Synthetic DNA minor groove-binding drugs. *Pharmacology & Therapeutics*, 84: 1-111, 1999.

Römpf. *Chemisches Lexikon*, CD Römpf Version 1.0, Thieme Verlag, Stuttgart/New York, 1995.

Sivaev, I. B., Bruskin, A. B., Nesterov, V. V., Antipin, M. Y., Bregadze, V. I., and Sjöberg, S. Synthesis of Schiff bases derived from the ammoniaundecahydro-*closo*-dodecaborate (1-) anion, [B₁₂H₁₁NH=CHR]⁻, and their reduction into monosubstituted amines [B₁₂H₁₁NH₂CH₂R]⁻: a new route to water soluble agents for BNCT. *Inorganic Chemistry*, 38: 5887-5893, 1999.

Sivaev, I. B., Semioshkin, A. A., Brellocks, B., Sjöberg, S., and Bregadze, V. I. Synthesis of oxonium derivatives of the dodecahydro-*closo*-dodecaborate anion [B₁₂H₁₂]²⁻. Tetramethylene oxonium derivative [B₁₂H₁₂]²⁻ as a convenient precursor for the synthesis of functional compounds for boron neutron capture therapy. *Polyhedron*, 19: 627-632, 2000.

Trent, J. O., Clark, G. R., Kumar, A., Wilson, W. D., Boykin, D. W., Hall, J. E., Tidwell, R. R., Blagburn, B. L. and Neidle, S. Targeting the Minor Groove of DNA: Crystal Structure of Two Complexes between Furan Derivatives of Berenil and the DNA Dodecamer d(CGCGAATTCGCG)₂. *Journal of Medicinal Chemistry*, 39: 4554-4562, 1996.

Vöge, A. Darstellung von Dodecaborat-Derivaten organischer DNA-Binder für die Anwendung in der BNCT. Diplomarbeit. Universität Bremen 2006.

Wang, L., Carrasco, C., Kumar, A., Stephens, C. E., Bailly, C., Boykin, D. W. and Wilson, W. D. Evaluation of the Influence of Compound Structure on Stacked-Dimer Formation in the DNA Minor Groove. *Biochemistry*, 40: 2511-2521, 2001.

Williams, A. and Ibrahim, I. T. Carbodiimid Chemistry: Recent Advances. *Chemical Reviews*, 81: 589-636, 1981.

6.1.1 Abbildungsquellenverzeichnis

- [1] <http://oak.cats.ohio.edu/~ballardh/pbio475/Heredity/DNA-double-helix.JPG>
- [2] Voet, Donald and Judith G. *Biochemistry*. John Wiley & Sons, 1990, p. 800
- [3] http://www.cid.cisc.es/homes/cvfcrl/public2_html/whatidid_4.html
- [4] <http://www.3dchem.com/inorganicmolecule.asp?id=55#>
- [5] Darstellung von $B_{12}H_{12}^{2-}$ als Ikosaeder aus ChemDraw Pro 8.0
- [6] http://www.osaka-med.ac.jp/deps/neu/omcBNCT/BNCT_J/BNCT1.gif

6.2 Abkürzungsverzeichnis

BNCT = Boron Neutron Capture Therapy (Bor-Neutroneneinfangtherapie)

DNA = Desoxyribonucleinsäure

TMA-BNH₃ = Tetramethylammonium-Ammoniumundecahydro-*closo*-Dodecaborat(1-)

TBA-BNH₃ = Tetrabutylammonium- Ammoniumundecahydro-*closo*-Dodecaborat(1-)

Da = Dalton (Masseinheit: 1 D = 1,66 · 10⁻²⁴ g)

IR = Infrarotspektroskopie

ν = Wellenzahl in [cm⁻¹]

MS = Massenspektroskopie

NMR = Nuclear Magnetic Resonance (Kernmagnetische Resonanz)

δ = chemische Verschiebung in der Kernresonanzspektroskopie in ppm

ppm = parts per million

EI = Elektronenstoß Ionisation

ESI = Elektrospray Ionisation

DIBAL = Diisobutylaluminiumhydrid

DMF = Dimethylformamid

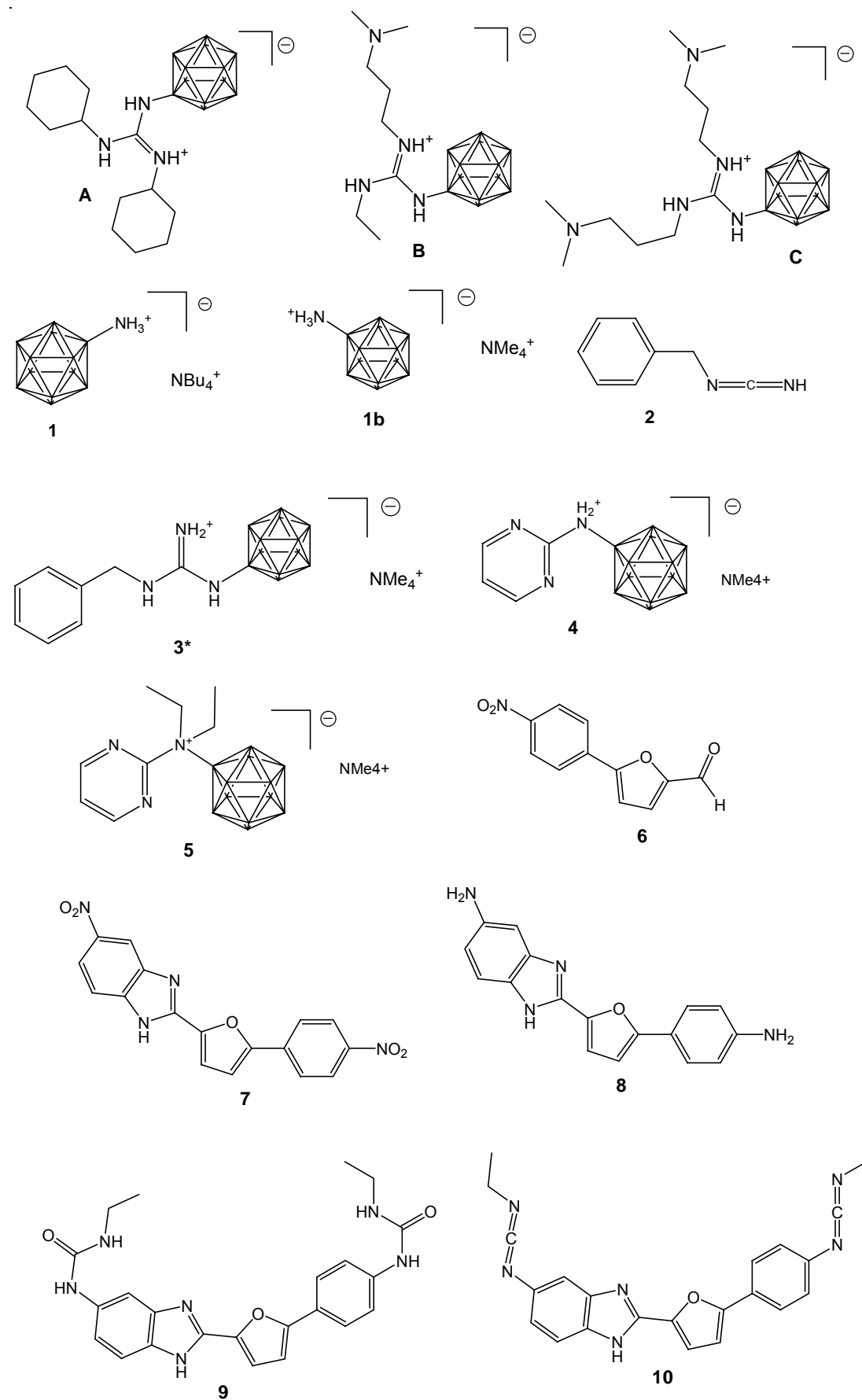
THF = Tetrahydrofuran

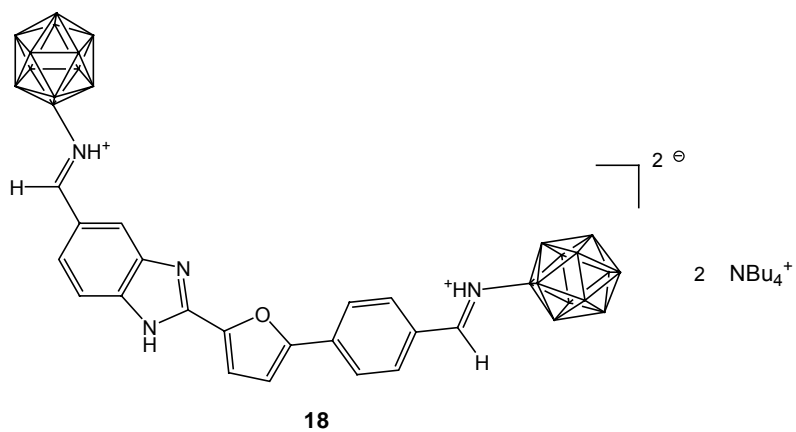
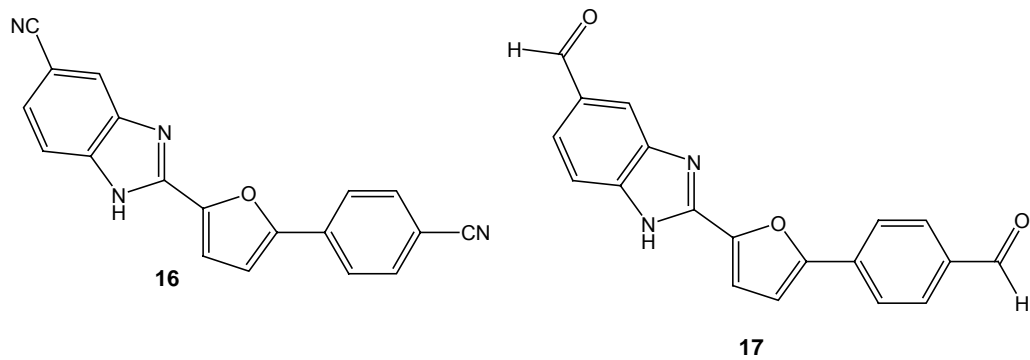
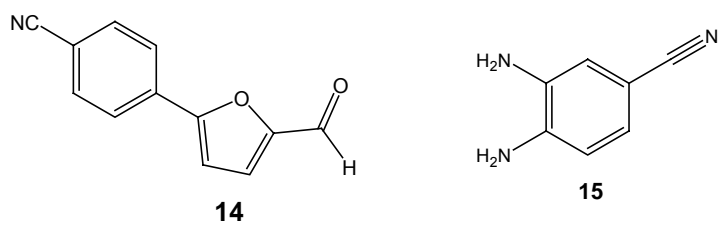
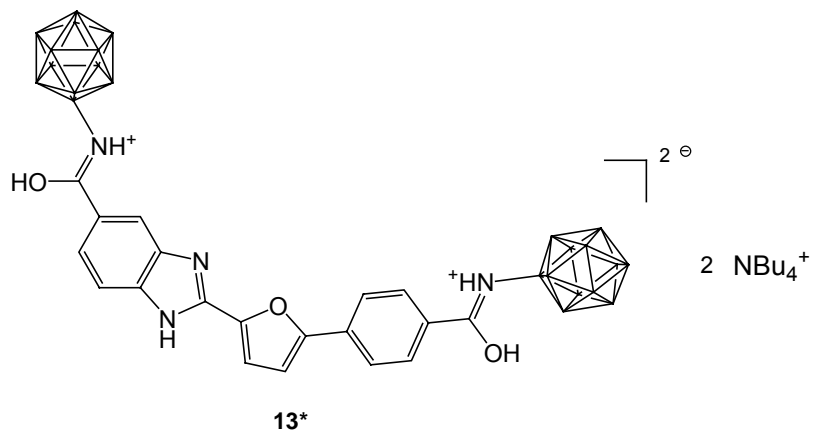
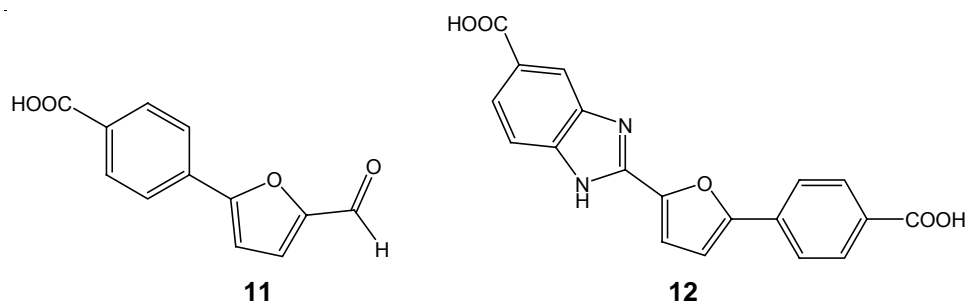
DMSO = Dimethylsulfoxid

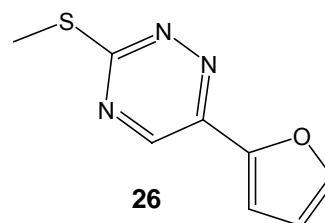
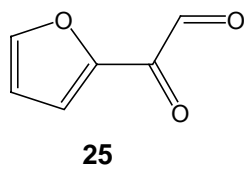
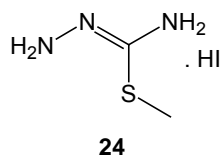
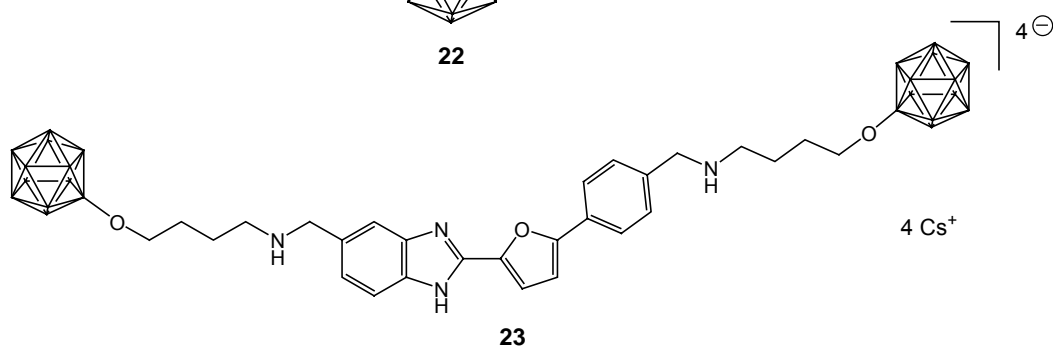
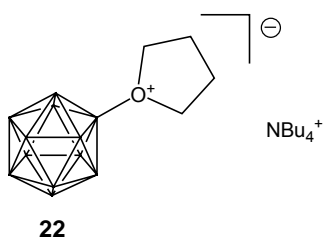
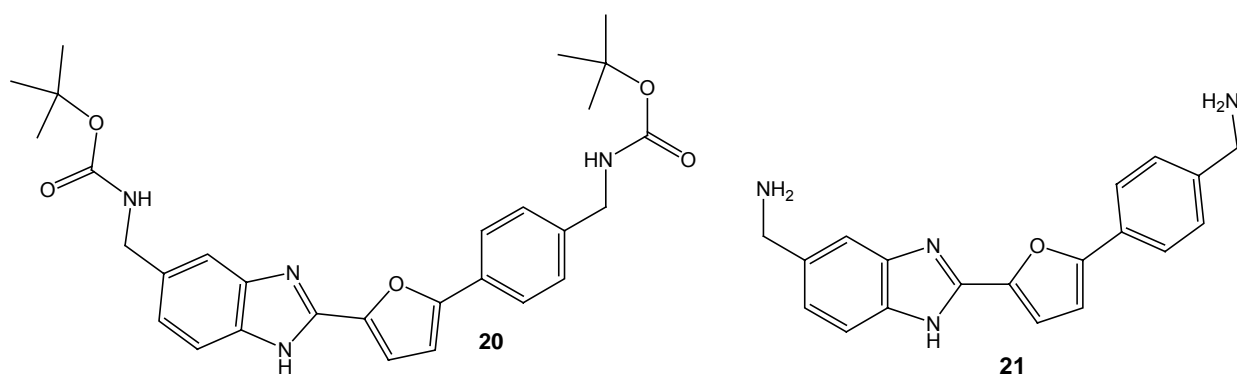
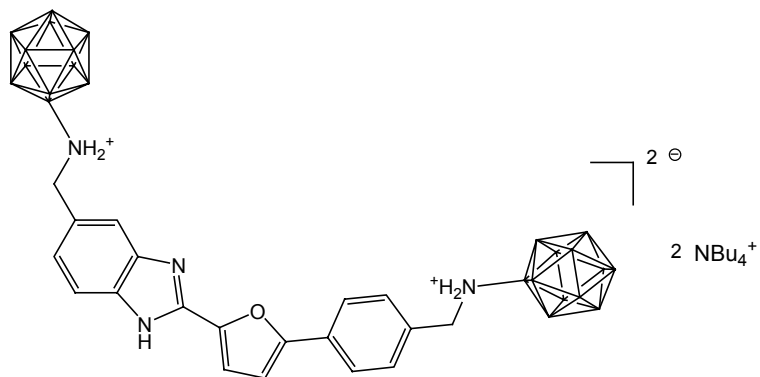
m-CPBA = meta-Chlorperbenzoesäure

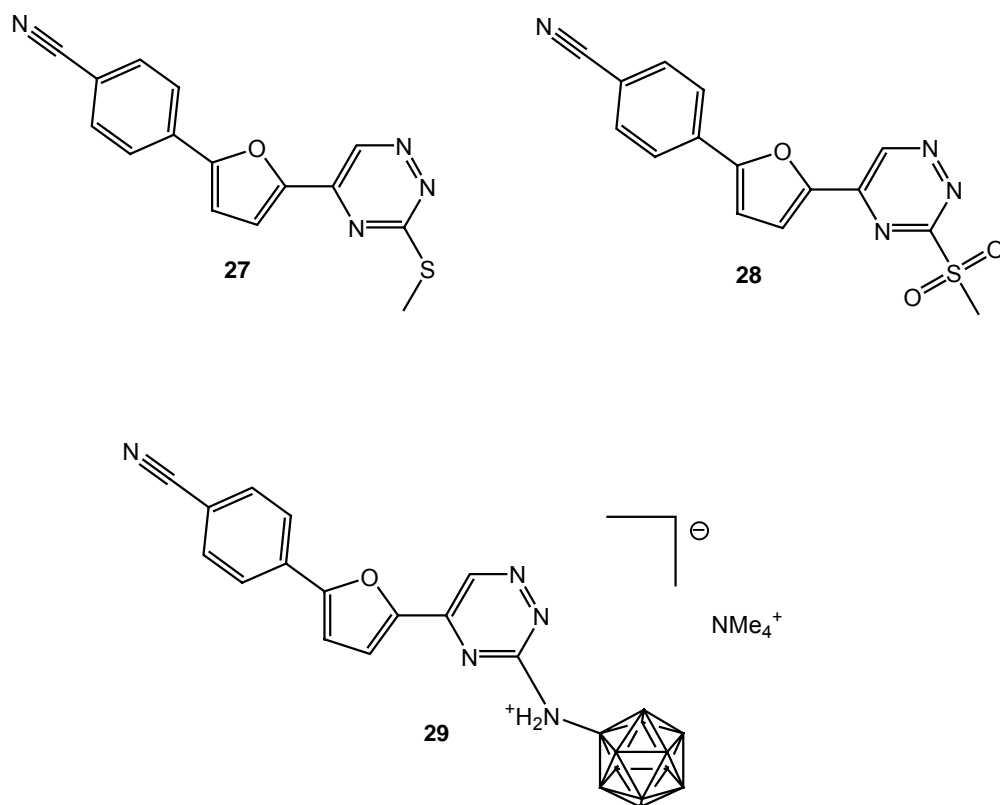
R.T. = Raumtemperatur

6.3 Übersicht der Verbindungen









A, B, C = Strukturen aus Hoffmann et al., 2005

* = nicht synthetisiert

$B_{12}H_{11}$ -containing guanidinium derivatives by reaction of carbodiimides with $H_3N-B_{12}H_{11}(1-)$. A new method for connecting boron clusters to organic compounds

Sascha Hoffmann *, Eugen Justus, Michal Ratajski, Enno Lork, Detlef Gabel

Department of Chemistry, University of Bremen, P.O. Box 330440, D-28334 Bremen, Germany

Received 20 September 2004; accepted 14 February 2005

Available online 13 April 2005

Abstract

The reaction of $B_{12}H_{11}NH_3(1-)$ with carbodiimides can form guanidinium salts containing the boron cluster. Depending on the side chains of the carbodiimide, these derivatives of the $B_{12}H_{12}(2-)$ cluster can be uncharged or can carry an overall positive or negative charge. This reaction allows the preparation of $B_{12}H_{11}NH_3^-$ derivatives with aliphatic side chains, in contrast to the acylation reaction of $B_{12}H_{11}NH_3^-$ and the formation of Schiff bases, both of which are successful only with aromatic acid chlorides or aromatic, respectively, α,β -unsaturated aldehydes. The acylation of $B_{12}H_{11}NH_3^-$ with benzoyl chloride gives an N-protonated form of an imidoacid, carrying a single overall charge.

© 2005 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Borates; Boron neutron capture therapy; Carbodiimides; Guanidinium salts; Imido acid

1. Introduction

For the use of cluster-containing compounds in boron neutron capture therapy (BNCT) [1], the charge of the compounds plays an important role. Carborane-containing organic compounds are often water-insoluble. In contrast, the (negative) charge of the $B_{12}H_{12}(2-)$ cluster conveys water solubility to the sodium salts of the substances, which is often required. Nevertheless, the negative charge of $B_{12}H_{12}(2-)$ might hinder the transport to and the passage into the target cells. $Na_2B_{12}H_{11}SH$, which is used successfully in BNCT, is found intracellularly [2,3]; the uptake mechanism, however, is still not known. We are interested in preparing water-soluble compounds containing the $B_{12}H_{12}(2-)$ cluster, in which one or both of the negative charges are compensated by

substituents, thereby possibly enabling transport and passage into target cells.

The $B_{12}H_{12}^{2-}$ cluster can be connected to organic compounds through exoskeletal substituents (S, O, N) linking the cluster and an organic moiety [4–7]. Of these substituents, N is of special interest as the nitrogen is usually positively charged, thereby reducing to overall charge to $(1-)$. The preparation and alkylation of $B_{12}H_{11}NH_3^-$ (**1**), which was first described by Hertler and Raasch [8], leads to mixtures of mono-, di- and trialkylated products [5]. The degree of alkylation is governed by the steric demand of the alkyl chain. The formation of a Schiff base, and subsequent reduction to a primary amine, has been reported for **1** with aromatic and α,β -unsaturated aldehydes [9]. This reaction fails for aliphatic aldehydes. Acylation of N with aliphatic acid chlorides also fails; with aromatic acid chlorides we obtained imidoacids. Interestingly **1** reacts readily with aliphatic carbodiimides to guanidinium salts. Depending on the choice of side chains of the

* Corresponding author. Tel.: +49 421 2182375; fax: +49 421 2182871.

E-mail address: hoffmann@chemie.uni-bremen.de (S. Hoffmann).

carbodiimide, the resulting structures can be neutral or even positively charged.

2. Results and discussion

2.1. Acylation of $B_{12}H_{11}NH_3^-$

Acylation of the nitrogen atom is limited to aromatic carboxylic acids; aliphatic carboxylic acids did not react. The resulting product carries a single negative charge, as the product exists in its protonated tautomeric imidoacid form, as in the case of the benzoyl derivate **2** (see Fig. 1). The increased basicity of the imidoacid might be seen as the result of the strong electron-donating power of the cluster, which manifests itself also in increased pK_A -values of the SH group in $B_{12}H_{11}SH(2-)$ [4] and of the $-NH_3(1+)$ group of **1**. The double bond character of the N–C bond is also reflected in the bond length of 1.293 Å (see Table 2) (**2** crystallizes with two molecules in the asymmetric unit and therefore the mean distances are given), which is substantially shorter than the standard amide bond length of 1.46 Å. The length of the C–O bond is 1.313 Å, slightly longer than the bond length in a standard amide bond. The bond length of the B–N bond is 1.53 Å and does not indicate a double bond character.

Due to the low acidity of **1**, the reaction with chloro-carbonyl derivatives requires the use of a strong base such as NaH.

2.2. Formation of guanidinium derivatives of $B_{12}H_{11}NH_3^-$

The reaction of amines with carbodiimides [10–13] offers a convenient approach for connecting **1** to organic moieties. When we reacted equimolar amounts of **1** with DCC (dicyclohexylcarbodiimide) **3** and a double molar amount of NaH in DMF, we obtained the corresponding guanidinium compound **4** carrying a single negative charge. With EDC (1-ethyl-3-(3-dimethylamino)propylcarbodiimide) **5**, we obtained the guanidinium compound **6**, which is neutral at pH 7. When isolated

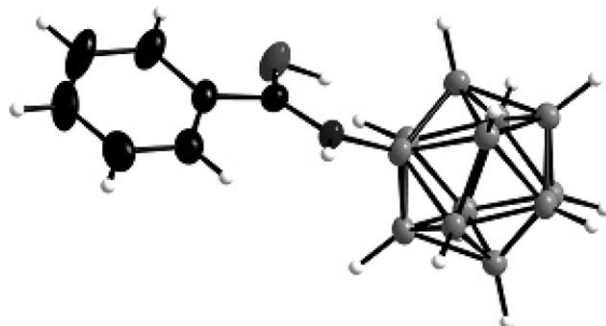
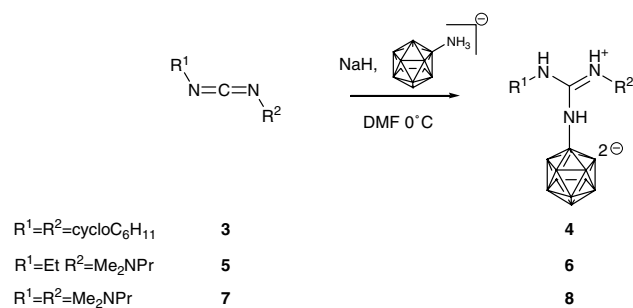


Fig. 1. View of **2** with vibrational ellipsoids.



Scheme 1.

from the basic reaction mixture, one molecule of TMA is associated with **6**. At neutral pH, the amino group is protonated, resulting in a neutral molecule. With DAPC (bis(*N,N*-dimethylaminopropyl)carbodiimide) **7** prepared according to the general method described by Appel et al. [14,15] from *N,N'*-bis(dimethylaminopropyl)urea, which can easily be prepared from *N,N*-dimethylaminopropylamine and urea in a one step synthesis [16,17], we obtained **8**, which again is isolated together with one molecule of TMA; it carries, however, one positive charge at pH 7. For recovery of the final compounds, the solvent was evaporated and the product was washed. Recrystallization was also possible, but usually not necessary. The yields of the reactions were between 83% and 95% (Scheme 1).

Compounds **6** and **8** are protonated on the amino group when dissolved in buffer of neutral pH; at physiological pH, they represent a neutral and a positively charged compound, respectively. The water solubility of the neutral compound **6** is moderate, whereas **8** is freely water soluble. As expected, the tetramethylammonium (TMA) salt of **4** is not water-soluble. Additionally the compounds **5** and **7** can be alkylated at the terminal N atoms, resulting in permanent positive charges at these atoms, which will be pertained in the final compounds **6** and **8**.

The ease of the reaction and the high yield make this reaction attractive for the synthesis of water-soluble boron compounds with suitable characteristics for in vivo application for BNCT.

3. Experimental

IR spectra were recorded on a Biorad FTS-IR 155 spectrometer. NMR spectra were recorded on a Bruker Avance DPX 200. For the boron atoms in positions 2 through 12 of the cluster occurring around -15.5 ppm, resolution was not sufficient to assign unique shifts and integrals. Integrals are given over the whole signal; when discernible peaks were found, their individual shifts are given, also when sufficient separation was not achieved. Signal forms for these peaks are not given.

Mass spectra were obtained on a Bruker MAT 95 or MAT 8200 (EI) and on a Bruker Esquire (ESI). For boron-containing compounds, the most intense peak of the pattern caused by the boron isotopes is indicated.

The carbodiimides **3** (DCC) and **5** (EDC) were obtained from Aldrich Chemical Co. Ammoniumundeca-hydro-closo-dodecaborate was prepared according to [8].

3.1. *N,N'*-(ω -dimethylaminopropyl)-urea

Dimethylamino-1-propylamine (Aldrich) (12.6 mL, 0.1 mol), 6 g (0.1 mol) urea and 3 mL water were refluxed for 4 h. The residue was cooled down to room temperature, diluted with CHCl_3 and filtered. The solvent was removed and the reaction product was distilled (b.p. 75 °C at 2×10^{-3} mbar). Yield: 15 g (65%). MS (EI) 70 eV m/z 230, 172, 159, 129, 58; IR (KBr) ν_{max} = 3327 (s) [$\nu(\text{N-H})$], 2940, 2864, 2773 (s) [$\nu(\text{CH}_2)$], 1643 (s) [$\nu(\text{C=O})$]; ^1H NMR $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ = 1.38 (m, 4H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 1.95 (s, 12H, $(\text{CH}_3)_2\text{N-}$), 2.06 (t, 4H, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.92 (q, 4H, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO-}$), 5.9 (s, 2H, $-\text{NH}-\text{CO-}$); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR $\delta_{\text{C}}(\text{CDCl}_3)$ = 28.21 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 39.02 ($-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 45.56 ($(\text{CH}_3)_2\text{N-}$), 57.47 ($-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO-}$), 159.86 ($-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH-}$).

3.2. *N,N'*-(ω -dimethylaminopropyl)-carbodiimide (7)

N,N'-(ω -dimethylaminopropyl)-urea (4 g, 17.4 mmol), 10 mL (0.105 mol) CCl_4 , 5 g (19 mmol) triphenylphosphine and 3.56 mL (26.1 mmol) triethylamine were dissolved in 30 mL dry CH_2Cl_2 and refluxed under a N_2 -atmosphere for 5 h. The solvent was removed to near dryness. The residue was extracted with 3×100 mL of dry pentane. The combined extracts were dried over anhydrous K_2CO_3 . The solvent was removed to give a brownish oil. Yield: 300 mg (8%). MS (EI) 70 eV m/z 212, 197, 169, 154, 58; IR (KBr) ν_{max} = 3523, 3419, 3327 (s) [$\nu(\text{N-H})$], 2948, 2860, 2769 (s) [$\nu(\text{CH}_2)$], 2130 (s) [$\nu(-\text{N}=\text{C}=\text{N-})$]; ^1H NMR $\delta_{\text{H}}(\text{benzene})$ = 1.49 (m, 4H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 1.96 (s, 12H, $(\text{CH}_3)_2\text{N-}$), 2.11 (t, 4H, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.92 (t, 4H, $-\text{CH}_2-\text{N}=\text{C}=\text{N-}$); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR $\delta_{\text{C}}(\text{benzene})$ = 29.78 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 45.19 ($-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 45.95 ($(\text{CH}_3)_2\text{N-}$), 57.29 ($-\text{CH}_2-\text{N}=\text{C}=\text{N-}$), 140.54 ($-\text{N}=\text{C}=\text{N-}$).

3.3. Benzoylimido-undecahydro-closo-dodecaborate(1-)(2)

1 as tetramethylammonium salt (500 mg, 0.432 mmol) was dissolved in 10 mL dry DMF. The solution was cooled to 0 °C and 55.4 mg (0.83 mmol) NaH (60% suspension in oil) were added. The reaction mixture was stirred until no gas bubbles (H_2) could be observed. Then a solution of 1.6 mL (13.77 mmol) benzoylchloride in

10 mL DMF was dropped to the solution and the reaction mixture was stirred for 2 h. Then the solvent was removed and 50 mL of diethylether was added to the residue. After 20 min of stirring, the ether was decanted and the crude product was recrystallized from water. Yield: 458.3 mg (63%). m.p. 185 °C. MS (ESI) negative: m/z 261, positive 74; IR (KBr) ν_{max} = 3361 (w), 3073 (m), 3029 (m), 2478 (s) [$\nu(\text{B-H})$], 2368 (m), 1640 (s) [$\nu(\text{C=N})$]; ^1H NMR $\delta_{\text{H}}(\text{DMSO})$ = 0.4–1.9 (m, 12H, H-B), 3.1 (s, 12H, $(\text{CH}_3)_4\text{N}^+$), 7.55–7.9 (3 m, 5H, Aryl-H), 9.78 (s, 1H, N-H). $^{11}\text{B}\{^1\text{H}\}$ NMR $\delta_{\text{B}}^{11}(\text{DMSO})$ = -6.88 (s, 1B, B-N), -14.90/-15.57 (11B).

The crystal data of **2** as *N,N*-bis(triphenylphosphonium)-ammonium salt are given in Table 1. Selected bond lengths and angles are given in Table 2.

3.4. General method for preparation of guanidinium derivatives of 1

1 as tetramethylammonium salt (100 mg, 0.432 mmol) was dissolved in 10 mL dry DMF. The

Table 1
Crystal data and structure refinement for **2**

Empirical formula	$\text{C}_{43}\text{H}_{48}\text{B}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}_2$
Formula weight	800.49
Temperature (K)	173(2)
Wavelength (pm)	154.178
Crystal system	Monoclinic
Space group	$C2/c$
Unit cell dimensions	
<i>a</i> (pm)	5714.9(9)
<i>b</i> (pm)	1441.7(2)
<i>c</i> (pm)	2177.7(3)
α (°)	90
β (°)	103.39(2)
γ (°)	90
Volume (nm^3)	17.45(1)
<i>Z</i>	16
Density (calculated) (mg/m^3)	1.218
Absorption coefficient (mm^{-1})	1.174
<i>F</i> (000)	6688
Crystal size (mm^3)	$0.4 \times 0.3 \times 0.2$
Theta range for data collection (°)	3.17–76.49
Index ranges	$0 \leq h \leq 72,$ $-18 \leq k \leq 0,$ $-27 \leq l \leq 26$
Reflections collected	18,654
Independent reflections	18,320 [$R_{\text{int}} = 0.0237$]
Completeness to theta = 76.49°	99.9%
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data/restraints/parameters	18,320/0/1100
Goodness-of-fit on F^2	1.036
Final <i>R</i> indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0495,$ $wR_2 = 0.1304$
<i>R</i> indices (all data)	$R_1 = 0.0558,$ $wR_2 = 0.1373$
Extinction coefficient	0.000335(14)
Largest difference in peak and hole ($\text{e} \text{ \AA}^{-3}$)	0.454 and -0.448
CCDC deposition number	252,153

Table 2

Selected bond lengths and bond angles for the two molecules of **2** in the asymmetric unit

B1	N1	1.534(4)	
N1	C1	1.295(7)	
C1	O1	1.314(11)	
B13	N2	1.530(3)	
N2	C11	1.291(8)	
C11	O2	1.313(3)	
B1	N1	C1	128.11(16)
N1	C1	O1	120.70(17)
N1	C1	C2	124.95(17)
B13	N2	C8	128.81(17)
N2	C7	O2	120.61(17)
N2	C7	C8	124.24(17)

solution was cooled to 0 °C and 55.4 mg (0.83 mmol) NaH (60% suspension in oil) was added. The reaction mixture was stirred until no gas bubbles (H₂) could be observed. Then, an equimolar amount of neat carbodiimide was added and the solution was stirred overnight at room temperature. The solvent was removed, and the crude reaction product was washed with CH₂Cl₂ and then with water. If necessary the product can be recrystallized from acetone/water.

As an alternative solvent for the reaction, THF can be used; this requires, however, the use of triethylammonium instead of tetramethylammonium as counter ion for **1**. Deprotonation was then carried out for 3 h at room temperature and subsequent 30 min of reflux, before the carbodiimide was added.

3.5. *N'*-ethyl-*N''*-(ω -dimethylaminopropyl)-guanidinium-undecahydro-closo-dodecaborate (**6**)

EDC-HCl salt, (**5**) was used. Yield: 112 mg (83%). m.p. 252 °C. MS (ESI) negative: *m/z* 314; IR (KBr) ν_{\max} = 3443, 3375 (s) [(N-H)], 3028 (w), 2924 (s), 2860, 2821, 2777 (m) [ν (C-H)], 2485 (s) [ν (B-H)], 1619 (s) [ν (guanidinium)]; ¹H NMR δ_{H} (DMSO) = -0.5–2.0 (m, 11H, H-B), 1.08 (t, 3H, CH₃-CH₂-N), 1.26 (q, 2H, CH₃-CH₂-N), 1.56 (m, 2H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2.85 (s, 6H, (CH₃)₂N), 3.07 (s, 12H, TMA), 3.13 (m, 2H, -CH₂-N=C), 3.15 (m, 2H, -CH₂-N(CH₃)₂), 5.1 (s, 1H), 6.8, 9.3 (s, 1H)(N-H); ¹¹B{¹H} NMR δ_{B}^{11} (DMSO) = -6.27(s, 1B, B-N), -15.84 (11B); ¹³C{¹H} NMR δ_{C} (DMSO) = 14.4 (CH₃-CH₂-N), 15.04 (-CH₂-CH₂-CH₂-), 20.09 (CH₃-CH₂-N), 23.91 (-CH₂-N(CH₃)₂), 43.26 ((CH₃)₂N), 55.22 (TMA), 58.45 (-CH₂-N=C), 156.43 (N₂=C=N).

3.6. *N'*,*N''*-dicyclohexyl-guanidinium-undecahydro-closo-dodecaborate (**4**)

Dicyclohexylcarbodiimide (**3**) was used. Yield: 135 mg (86%). m.p. 190 °C. MS (ESI) negative: *m/z* 364; IR (KBr) ν_{\max} = 3347 (m) [ν (N-H)], 2924 (s), 2852 (m) [ν (C-H)],

2493 (s) [ν (B-H)], 1623 (s) [ν (guanidinium)]; ¹H NMR δ_{H} (DMSO) = -0.2–2.0 (m, 11H, H-B), 1.2 (m, 4H, CH₂-(CH₂)₂-(CH₂)₂-CH-N), 1.6 (m, 4H, CH₂-(CH₂)₂-(CH₂)₂-CH-N), 1.7 (m, 2H, CH₂-(CH₂)₂-(CH₂)₂-CH-N), 3.07 (s, 12H, TMA), 3.45 (m, 1H, -CH-N=C), 6.87 (d, 2H, H-N⁺-H), ¹¹B{¹H} NMR δ_{B}^{11} (DMSO) = -5.89 (s, 1B, B-N), -15.92 (11B); ¹³C{¹H} NMR δ_{C} (DMSO) = 25.06 + 25.35 (CH₂-(CH₂)₂-(CH₂)₂-CH-N), 25.91 + 26.19 (CH₂-(CH₂)₂-(CH₂)₂-CH-N), 33.26 + 34.22 (CH₂-(CH₂)₂-(CH₂)₂-CH-N), 48.37 + 50.05 (-CH-N=C), 55.27 (TMA), 154.83 (N₂=C=N).

3.7. *N'*,*N''*-bis-(ω -dimethylaminopropyl)-guanidinium-undecahydro-closo-dodecaborate (**8**)

N,N'-(ω -dimethylaminopropyl)-carbodiimide (**7**) was used. Yield: 155 mg (97%). m.p. 220 °C. MS (ESI) negative: *m/z* 371; IR (KBr) ν_{\max} = 3367 (s) [ν (N-H)], 2952, 2821 (m) [ν (C-H)], 2481 (s) [ν (B-H)], 1631 (s) [ν (guanidinium)]; ¹H NMR δ_{H} (DMSO) = -0.5–2.0 (m, 11H, H-B), 0.73 (s, 2H, N-H), 1.46 (m, 4H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2.07 (s, 12H, CH₃-N-CH₃), 2.18 (t, 4H, -CH₂-N(CH₃)₂), 2.93 (m, 4H, -CH₂-N=C), 3.07 (s, 12H, TMA), 7.93 (s, 1H, N-H); ¹¹B{¹H} NMR δ_{B}^{11} (DMSO) = -5.71 (s, 1B, B-N), -15.40/-15.86 (11B); ¹³C{¹H} NMR δ_{C} (DMSO) = 31.58 (-CH₂-CH₂-CH₂-), 45.59 (-CH₂-N(CH₃)₂), 44.67 ((CH₃)₂N), 55.25(-CH₂-N=C), 55.33 (TMA), 166.82 (N₂=C=N).

References

- [1] M.F. Hawthorne, *Angew. Chem., Int. Ed.* 32 (1993) 950.
- [2] B. Otersen, D. Haritz, F. Grochalla, M. Bergmann, W. Sierralta, D. Gabel, *J. Neurooncol.* 33 (1997) 131.
- [3] M. Neumann, U. Kunz, H. Lehmann, D. Gabel, *J. Neurooncol.* 57 (2002) 97.
- [4] D. Gabel, D. Moller, S. Harfst, J. Rösler, H. Ketz, *Inorg. Chem.* 32 (1993) 2267.
- [5] T. Peymann, E. Lork, M. Schmidt, H. Nöth, D. Gabel, *Chem. Ber.* 130 (1997) 795.
- [6] T. Peymann, E. Lork, D. Gabel, *Inorg. Chem.* 35 (1996) 1355.
- [7] I.B. Sivaev, S. Sjöberg, V.I. Bregadze, D. Gabel, *Tetrahedron Lett.* 40 (1999) 3451.
- [8] W.R. Hertler, M.S. Raasch, *J. Am. Chem. Soc.* 85 (1963) 3661.
- [9] I.B. Sivaev, A.B. Bruskin, V.V. Nesterov, M.Y. Antipin, V.I. Bregadze, S. Sjöberg, *Inorg. Chem.* 38 (1999) 5887.
- [10] J.H. Short, U. Biermacher, D.A. Dunnigan, T.D. Leth, *J. Med. Chem.* 6 (1963) 275.
- [11] J.J. Nestor Jr., R. Tahilramani, T.L. Ho, G.I. McRae, B.H. Vickery, *J. Med. Chem.* 31 (1988) 65.
- [12] E.W. Thomas, E.E. Nishizawa, D.C. Zimmermann, D.J. Williams, *J. Med. Chem.* 32 (1989) 228.
- [13] I.T. Ibrahim, A. Williams, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (1982) 1455.
- [14] R. Appel, *Angew. Chem.* 87 (1975) 863.
- [15] R. Appel, R. Kleinstück, K.-D. Ziehn, *Chem. Ber.* 104 (1971) 1335.
- [16] A.R. Butler, I. Hussain, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (1981) 317.
- [17] C.E. Schweitzer, *J. Org. Chem.* 15 (1950) 471.