

Zugang zu potenziellen MRT-Kontrastmitteln für die Hyperpolarisation im Ultra-Low-Field Bereich

Dissertation

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Eberhard Karls Universität Tübingen
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von
Tomasz Misztal
aus Stettin/Polen

Tübingen
2020

Gedruckt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen.

Tag der mündlichen Qualifikation:

10.02.2021

Stellvertretender Dekan:

Prof. Dr. József Fortágh

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Hermann A. Mayer

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Michael Seitz

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Februar 2015 bis November 2020 am Institut für Anorganische Chemie der Eberhard Karls Universität unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Hermann A. Mayer angefertigt.

Meinem Doktorvater,

Herrn Prof. Dr. Hermann A. Mayer,

danke ich herzlich für die Aufnahme in Seinen Arbeitskreis und die Teilnahme an dem interessanten, interdisziplinären Forschungsthema, Seine Unterstützung und Zeit, viele anregende Diskussionen und wertvollen Beiträge, das hervorragende Arbeitsklima, viele persönlichen und wissenschaftlichen Freiheiten bei der Durchführung dieses Projektes und die Gelegenheit, meine Ergebnisse auf einer internationalen Konferenz zu präsentieren.

Der Universität Tübingen gilt mein Dank für die Förderung im Rahmen der Exzellenzinitiative.

Meinen Kommilitonen, Arbeitskreis- und Fakultäts-Kollegen Dr. Wolfgang Leis, Dr. Filiz Kocak, Dr. Helene Strauch, Dr. Farhad Jafarli, Dr. Farzia Hossain, Dr. Dennis Meisel, Dr. Fabian Deuring, Dr. Johannes Maisch, Dr. Sophie Wernitz, Dr. Christoph Hollfelder, Rita Stauder, Andrea Sonström, Akanksha Dohare, Björn Brodbeck, Stefanie Wagner, Fabio Fait, Tanno Schmidt, Dennis Burghardt und Johannes Schöntag für die stets angenehme und freundschaftliche Arbeitsatmosphäre, viele inspirierende Gespräche und die schöne gemeinsame Zeit.

Ich danke auch herzlich Dr. Kai Buckenmaier am Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik, sowie Dr. Matthias Rudolph an der physikalischen Fakultät der Universität Tübingen für die großartige Kooperation, die gemeinsamen Experimente und das angenehme und freundschaftliche Arbeitsklima.

Dr. Wolfgang Leis und meiner Arbeitskollegin und Freundin Rita Stauder danke ich außerdem für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Meinen Arbeitskollegen im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. Wesemann danke ich für Ihre Unterstützung und eine schöne gemeinsame Zeit.

Meinen Praktikanten, Niklas Weber, Franziska Miller, Christine Schedel, Xinyue Fu, Marco Koch und Dominic Grams danke ich für Ihre Arbeit und Ihre wertvollen Beiträge zu dieser Arbeit.

Frau Elke Nadler, Hilmar Adler, und Prof. Dr. Thomas Chassé für die zahlreichen REM- und RTEM-Aufnahmen.

Dr. Klaus Eichele, Dr. Wolfgang Leis, Kristina Strohmeier und Stefanie Wagner danke ich für die Durchführung zahlreicher Festkörper-NMR Untersuchungen und Ihre Unterstützung bei Fragen auf dem Feld der Magnetresonanz.

Herrn Wolfgang Bock danke ich für die Anfertigung der Elementaranalysen.

Der Massenspektrometrischen Abteilung der Universität Tübingen danke ich für die Durchführung der ESI-MS Spektren.

Dr. Wolfgang Leis, Dr. Christoph Hollfelder, Rita Stauder und Andrea Sonström danke ich herzlich für Ihre fachliche und moralische Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Meiner ganzen Familie danke ich von Herzen für Ihre Liebe und Unterstützung.

Beiträge

Teile dieser Arbeit sind die Ergebnisse einer Kooperation mit den Arbeitskreisen von Prof. Dr. Klaus Scheffler (Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik, Abteilung für Hochfeld-Magnetresonanz), sowie Prof. Dr. Reinhold Kleiner und Prof. Dr. Dieter Kölle (Physikalisches Institut – Experimentalphysik II).

Ultra-Low-Field Messungen, deren Ergebnisse in Kapitel 3.1.6 diskutiert und in der Abbildung 3.30 dargestellt werden, sind in Kooperation mit Dr. Kai Buckenmaier und Dr. Matthias Rudolph durchgeführt und in der Referenz [123] veröffentlicht worden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Bachelor-Arbeiten von Rita Stauder, Tanno Schmidt, Dennis Burghardt und Johannes Schöntag unter der Betreuung des Autors angefertigt. Im Einklang mit dem Betreuer dieser Dissertation sind einige der Ergebnisse und Verbindungen dieser Arbeiten ein Bestandteil dieser Dissertation.

Publikationen

K. Buckenmaier, M. Rudolph, C. Back, T. Misztal, U. Bommerich, P. Fehling, D. Koelle, R. Kleiner, H. A. Mayer, K. Scheffler, J. Bernarding, M. Plaumann, *Sci Rep*, **2017**, *7*, 13431, 1-9.

K. Buckenmaier, T. Misztal, M. Rudolph, D. Koelle, R. Kleiner, H. A. Mayer, K. Scheffler, *SQUID based magnetic resonance imaging for investigation of hyperpolarized contrast agents*, Poster, **2015**

Für Meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	iii
1 Einleitung	1
2 Allgemeiner Teil	3
2.1 Kernresonanz-Spektroskopie - NMR	3
2.2 Magnetresonanz Tomographie - MRT	3
2.3 MRT-Kontrastmittel	5
2.3.1 Relaxation steuernde Kontrastmittel	6
2.3.2 NMR-aktive Kontrastmittel	7
2.4 Hyperpolarisation	8
2.4.1 Dynamic Nuclear Polarisation	8
2.4.2 <i>Para</i> -Wasserstoff Hyperpolarisation	9
2.5 Sol-Gel Prozess	12
2.6 Polyhedrale Oligomere Silsesquioxane (POSS)	15
2.7 Atom Transfer Radical Polymerisation (ATRP)	17
2.8 Herausforderungen und Innovationen	19
3 SABRE <i>Para</i>-Wasserstoff Hyperpolarisation	20
3.1.1 Darstellung des SABRE-Katalysator Systems	20
3.1.2 SABRE-Cyclus	21
3.1.3 SABRE-Magnetisierungsübertragung	22
3.1.4 <i>Para</i> -Wasserstoff Anreicherung	24
3.1.2 <i>Para</i> -Wasserstoff Hyperpolarisation im Erdmagnetfeld	27
3.1.3 SABRE unter Ultra-Lowfield Bedingungen	49
4 Dynamic Nuclear Polarization (DNP)	52
4.1 Stoeber-Partikel als Träger für organische Radikale	53
4.1.1 Darstellung und Oberflächenaktivierung von Stoeber-Partikeln	55
Synthese oberflächenfunktionalisierter Silika-Partikel nach dem Stoeber-Verfahren	55
4.1.2 Darstellung hydrophiler, paramagnetischer Silika-Hybridmaterialien	62
Darstellung von PEGMA-funktionalisierten Stoeber-Partikeln	63
Funktionalisierung von 2@StS-Spezies mit DMAEMA-Derivaten	69
Funktionalisierung von 2@StS-Spezies mit TMPMA	72
5 Experimenteller Teil	78
5.1 Allgemeine Arbeitsmethoden	78
5.1.2 Lösungsmittel und Reagenzien	78

5.1.2 Proben-Vorbereitung und Aufreinigung	78
5.1.3 Analytische Methoden	79
Kernresonanz-Spektroskopie (NMR)	79
Diffuse Reflectance Infrared Fourier Transformation Spektroskopie (DRIFT)	79
Elementaranalyse	79
Dynamische Lichtstreuung (DLS)	80
Rasterelektronenmikroskopie (REM) / Rastertransmissionselektronenmikroskopie (RTEM)	80
ESR Spektroskopie	80
5.2 Synthesen	80
5.2.1 IMes-Iridium-Cyclooctadienchlorid Komplex (2)	80
5.2.3 Stoeber-Partikel (StS)	80
5.2.4 APTES funktionalisierte Stoeber-Partikel (1@StS)	81
Methode 1	81
Methode 2	82
5.2.5 BIBB funktionalisierte Stoeber-Partikel (2@StS)	83
5.2.6 PEGMA funktionalisierte Stoeber-Partikel (3a@StS)	84
5.2.7 Monomer (M1)	84
5.2.8 M1 funktionalisierte Stoeber-Partikel (3b@StS)	84
5.2.9 Monomer (M2)	85
5.2.10 M2 funktionalisierte Stoeber-Partikel (3c@StS)	85
5.2.11 Poly-TMPMA funktionalisierte Stoeber-Partikel (3d@StS)	86
5.2.12 Poly-TMA funktionalisierte Stoeber-Partikel (4@StS)	86
6 Literaturverzeichnis	87
7 Zusammenfassung	93
8 Anhang	A1

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
APTES	3-(Aminopropyl)-triethoxysilan
Äq.	Äquivalent
ATRP	Atom-Transfer-Radikalische-Polymerisation
BIBB	α -Bromisobuttersäurebromid
Bzw.	Beziehungsweise
CDCl ₃	Chloroform-d ₁
COSY	Correlation Spectroscopy
CT	Computed Tomography
CuBr	Kupfer(I)Bromid
CuBr ₂	Kupfer(II)Bromid
δ	Chemische Verschiebung [ppm] (NMR), Deformationsschwingung (IR)
DCM	Dichlormethan
DLS	Dynamische Lichtstreuung
DMAEMA	Dimethylaminoethylmethacrylat
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNP	Dynamic Nuclear Polarisation
DRIFT	Diffuse Reflectance Infrared Fourier Transformation
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ESR	Elektronenspinresonanz
g	Gramm
GMA	Glycidyl-Methacrylat
h	Stunde
HCl	Salzsäure
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMTETA	1,1,4,7,10,10-Hexamethyltriethylentetramin
Hz	Hertz
IR	Infrarot
KBr	Kaliumbromid
μm	Mikrometer
m	Multiplett (NMR), <i>meta</i> -
MAS	Magic Angle Spinning
mCPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
mg	Milligramm

ml	Milliliter
mmol	Millimol
mol	Mol
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
v	Valenzschwingung (IR), Resonanzfrequenz (NMR)
NH ₃	Ammoniak
NH ₄ OH	Ammoniumhydroxid
nm	Nanometer
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
o	<i>ortho-</i>
p	<i>para-</i>
PDI	Polydispersitätsindex
PEGMA	Polyethylenglycol-Methacrylsäureester
PMDETA	1,1,4,7,7-Pentamethyldiethylenetriamine
REM	Rasterelektronenmikroskopie
rpm	Revolutions per minute
RTEM	Rastertransmissionselektronenmikroskopie
s	Sekunde, Singulett
SQUID	Superconducting interference device
T ₁	Longitudinale Relaxationszeit
T ₂	Transversale Relaxationszeit
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl
THF	Tetrahydrofuran
TMPMA	2,2,6,6-Tetramethyl-4-piperidinylmethacrylat

1 Einleitung

Seit der Entdeckung der Röntgenstrahlen von W. C. Röntgen im Jahr 1895^[1], sind nicht-invasive, bildgebende Verfahren zu einem der wichtigsten Instrumente der medizinischen Forschung und Diagnostik geworden und ihre Entwicklung und Optimierung bildet ein breites, interdisziplinäres Forschungsfeld. Neben dem technischen Fortschritt, spielt dabei die Entwicklung von Kontrastmitteln, die eine differenzierte, intelligente und körperverträgliche Bildgebung ermöglichen, eine zentrale Rolle.

Eines der schonendsten und aufgrund seiner vergleichbar ökonomischen Verfügbarkeit^[2] am weitesten verbreiteten Verfahren ist die Sonographie, welche zur Bildgebung auf Ultraschall-Echos basiert und von Kontrastmitteln weitgehend unabhängig ist. Dennoch können für Untersuchungen von Kappilar-Blutgefäßen Nanopartikel, Emulsionen oder Gasblasen^[1,2,3] als kontrastverstärkendes Medium genutzt werden.

Als Weiterentwicklung der röntgendiagnostischen Verfahren, bietet die Computer-Tomographie (X-ray computed tomography; CT) die Möglichkeit, durch Computer gestützte Messungen, dreidimensionale Abbildungen des Körperinnenraumes zu erzeugen. Obwohl bei diesem Verfahren in den meisten Fällen auf Kontrastmittel verzichtet wird, können zur Diagnostik kontrastverstärkende Substanzen, wie Jod^[4,5,6], Schwermetalle^[7,8,9] oder Edelgase^[10] in Form von Elementen, molekularen Verbindungen oder Nanopartikeln^[1] eingesetzt werden. Durch ihre Röntgenstrahl absorbierende Wirkung, ermöglichen sie eine bessere Differenzierung von Gewebe, das mit ihnen angereichert ist.

Die Positronen-Emissionstomographie (positron-emission-tomography; PET) basiert auf der Detektion von Gamma-Strahlung, welche als Folge von Kollisionen zwischen Elektronen und als Zerfallsprodukt radioaktiver Kerne anfallenden Positronen entstehen^[7,10]. Obwohl zahlreiche Kerne passende Eigenschaften aufweisen, haben sich im PET-Verfahren hauptsächlich ¹⁸F-haltige Derivate etabliert^[11]. Solche, mit radioaktivem Fluor angereicherten Kontrastmittel, werden häufig auch in Kombination mit CT^[11]- oder MRT^[12]-Verfahren eingesetzt, wodurch eine komplementäre Informationsgewinnung erreicht werden kann.

Die Magnetresonanztomographie (magnetic resonance imaging, MRT bzw. MRI) hat etwa zur selben Zeit, wie die Computer Tomographie in den 1970er Jahren, im klinischen Bereich

Einzug gefunden, war dieser jedoch, trotz der qualitativ hochwertigen Bildgebung, bei der Differenzierung pathologischer Veränderungen des Körpers unterlegen^[13,14]. Ihre rasche Entwicklung verdankt die, auf Kernresonanz basierende Methode vor allem dem Aufkommen paramagnetischer Kontrastmittel, die in der Lage sind, Relaxationszeiten körpereigener Wasserprotonen stark herabzusetzen und dadurch einen hohen Kontrast zu langsamer relaxierenden Protonen zu erzeugen^[13].

Zu den ersten MRT-Kontrastmitteln, die seit ihrer Zulassung im Jahr 1988^[7,14] bis heute, in der klinischen Diagnostik breite Anwendung finden, zählen Gadolinium-Komplexe^[14]. Die Anfangs nur aus offenen oder cyclischen Amin-Derivaten bestehenden Liganden, haben einen Forschungszweig eröffnet, dessen Fokus auf der Darstellung selektiver und für physiologische Prozesse, sowie pathologische Gewebeveränderungen empfindlicher Systeme liegt. Dies hat die Entwicklung von Temperatur^[14]- und pH-sensitiven^[15], sowie substanzspezifischen^[16,17,18] Kontrastmittel und die Optimierung der Relaxationsaktivität^[19,20] der Komplexe selbst ermöglicht.

Zu den größten Nachteilen der MRT-Bildgebung zählt jedoch bis heute, die geringe Empfindlichkeit auf Kernresonanz basierender Verfahren. Um diese physikalischen Einschränkungen zu überwinden, wird die Steigerung der lokalen Konzentration relaxierender Einheiten durch Immobilisierung auf Nanopartikeln^[21] und Dendrimeren^[22], dem Einsatz von Mizellen^[23] und weiteren Verfahren^[24,25,26] untersucht.

Darüber hinaus hat in den letzten Jahren der Effekt der Hyperpolarisation^[27] als alternative Methode zur Steigerung der Signalintensität bei der MRT-Bildgebung zunehmendes Interesse in der Forschung gewonnen^[28,29]. Ziel dieser Arbeit soll es sein, einen Beitrag zur Untersuchung von Kontrastmitteln zu liefern, welche die Vorteile von Immobilisierung und Hyperpolarisation vereinen.

2 Allgemeiner Teil

2.1 Kernresonanz-Spektroskopie - NMR

Zahlreiche Elemente, deren Kerne eine ungerade Anzahl an Protonen und/oder Neutronen besitzen, verfügen über ein eigenes magnetisches Moment μ . Halten sich solche Kerne in einem homogenen Magnetfeld B_0 auf, erfahren ihre Kernspin-Energieniveaus eine Aufspaltung in $2I+1$ energetische Eigenzustände (Zeeman-Effekt); wobei I die Kernspin-Quantenzahl der jeweiligen Kerne ist. Dies ist die Grundlage für die Kernspin-Resonanz-Spektroskopie (Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy; NMR).

Bei der Durchführung von NMR-Experimenten werden, durch die Absorption von Energie vom Betrag ΔE , gemäß der Resonanzbedingung^[30], Kernspins vom Grundzustand in höhere Energieniveaus angeregt. Die Anzahl der Energieniveaus wird durch die Kernspin-Quantenzahl I und die magnetische Quantenzahl m festgelegt, welche die Werte $-m, -m+1, \dots, m-1, \text{ bis } m$ annehmen kann. Unter Normalbedingungen wird die Besetzung der jeweiligen energetischen Eigenzustände durch die Boltzmann-Verteilung beschrieben^[30].

Nach ihrer Anregung relaxieren die Kerne durch Abgabe der Anregungsenergie, in ihren energetischen Grundzustand zurück. Dabei beschreibt die Spin-Gitter (Longitudinale-) Relaxation die Abgabe von Energie in Form von Wärme auf die Umgebung (das ‚Gitter‘) mit der longitudinalen Relaxationszeit T_1 ^[30]. Die Spin-Spin (Transversale-) Relaxationszeit T_2 hingegen, geht auf die Verteilung von Energie durch Wechselwirkungsprozesse der magnetischen Momente der Kerne untereinander zurück^[30]. Zusätzlich wird die Relaxationszeit T_2^* durch lokale Magnetfeld-Inhomogenitäten beeinflusst^[31].

2.2 Magnetresonanz Tomographie - MRT

Die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT), bzw. Magnetic Resonance Imaging (MRI) basiert auf den bereits angeführten physikalischen Grundlagen der NMR-Spektroskopie^[30]. Als Signal gebendes Medium für die Untersuchung des menschlichen Körpers, werden hauptsächlich die Protonen von frei beweglichem Wasser genutzt, bei denen es sich um NMR-aktive Spin- $\frac{1}{2}$ Kerne handelt.

Physiologische Informationen werden dabei durch die Differenz der Signalintensität benachbarter Gewebearten gewonnen, deren Wasserkonzentration und deren Einfluss auf das Relaxationsverhalten der Protonen unterschiedlich sind. Darüber hinaus können die Kontraste zwischen benachbartem Gewebe, mit T_1 - bzw. T_2 -gewichteten Messmethoden und der Wahl des geeigneten Pulsprogrammes, selektiv hervorgehoben werden^[31].

Zur Erzeugung einer dreidimensionalen Projektion der physiologischen Informationen, müssen die Signale auch eine räumlich spezifische Information enthalten. Hierzu macht man sich den Effekt zu Nutze, dass die Larmor-Frequenz von Protonen von der Magnetfeldstärke abhängig ist.

Indem zusätzlich zum statischen Magnetfeld B_0 ein räumlich definierter Magnetfeld-Gradient in allen drei Raumrichtungen anlegt wird (siehe Formel {2.1}),

$$B(r) = B_0 + G_r \cdot r \quad \text{mit} \quad r = \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \end{bmatrix} \quad \{2.1\}$$

weisen die Protonen entsprechend der lokalen Feldstärke eine spezifische Larmor-Frequenz auf^[32]:

$$\nu_L(r) = \frac{\gamma}{2\pi} \cdot B(r) \quad \{2.2\}$$

Durch den Feldgradienten in z-Richtung, die beim MRT entlang des Körpers definiert wird, kann je nach Stärke des Gradienten und Frequenzbandbreite des eingesetzten RF-Pulses, ein Bereich mit variabler Dicke erzeugt werden, in dem die Protonen angeregt werden (siehe *Abb. 2.1*).

Wird nach der Anregung für eine definierte Zeit ein Gradient in y-Richtung angelegt, präzedieren die Kerne proportional zur lokalen Feldstärke schneller oder langsamer und erhalten so ebenfalls die ortsabhängige Eigenschaft einer Phasenkodierung.

Ein zusätzlicher Feldgradient in x-Richtung bewirkt schließlich auch einen graduellen Abfall der Larmor-Frequenz entlang der x-Koordinate. Wird nun das MR-Signal aufgenommen,

2. Allgemeiner Teil

erhält man entlang des Gradienten in x -Richtung kein einheitliches Signal, sondern ein Frequenz-Spektrum, das die entsprechenden räumlichen Informationen trägt^[31].

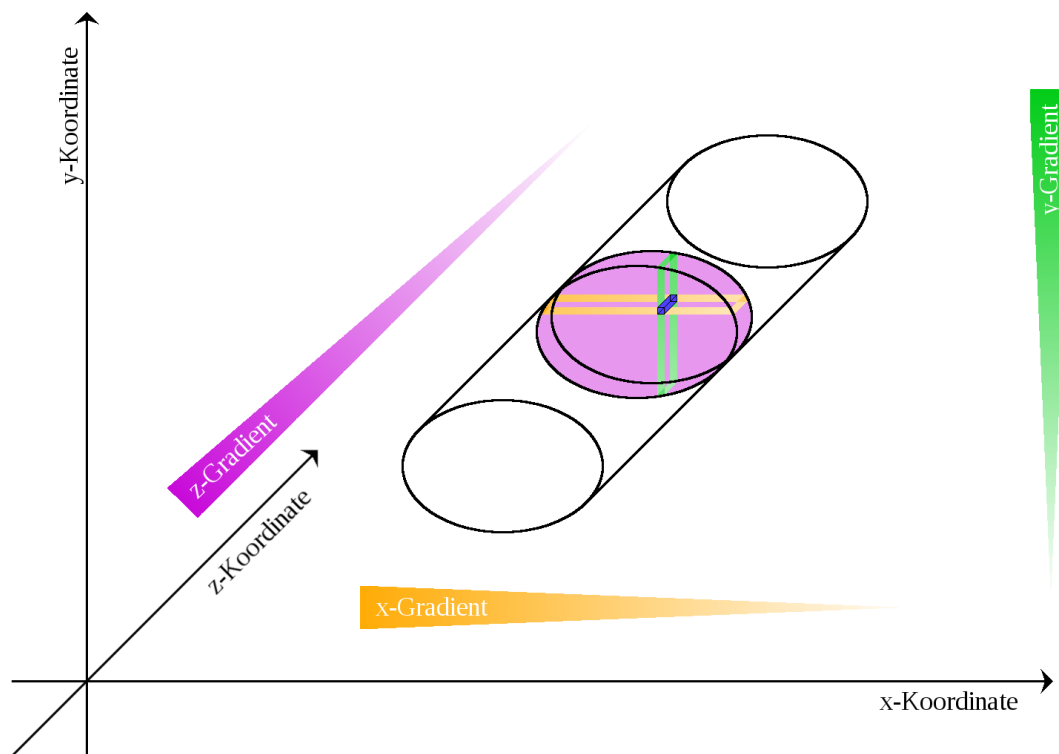


Abb. 2.1: Schematische Darstellung der räumlichen Schicht-, Phasen- und Frequenzkodierung von MR-Signalen im Körper durch Magnetfeld-Gradienten

Mit dieser Methode können jedem Volumenelement, dem sogenannten Voxel, spezifische Informationen (siehe Kapitel 2.3) zugeordnet und über zwei-, sowie dreidimensionale Fourier-Transformationen in Bilddaten umgerechnet werden.

2.3 MRT-Kontrastmittel

Durch die gewebespezifischen Eigenschaften der Wasserprotonen und mit Hilfe der Feldgradienten können sowohl physiologische, als auch räumliche Informationen gewonnen werden. Allerdings bleibt der Kontrast zwischen benachbarten Gewebearten durch die geringen Unterschiede ihrer Relaxationszeiten eingeschränkt. Neben dem Signal-zu-Rausch Verhältnis (Signal-to-Noise-Ratio, SNR), das durch zahlreiche Faktoren, wie die Magnetfeldstärke, angeregte Schichtdicke, Anzahl der Messungen, etc. beeinflusst wird^[31], stellen die geringe

Empfindlichkeit der Protonen, sowie deren Relaxationszeiten eine maßgebliche Beschränkung der Signalintensität dar, was sich ebenfalls negativ auf die Messzeit auswirken kann.

Um die Signalintensität zu steigern und zusätzliche Informationsinhalte über vitale Prozesse, sowie gewebespezifische Merkmale zu gewinnen, werden bei über 30 % der MRT-Messungen^[19] Kontrastmitteln eingesetzt. Diese können sich, je nach ihren Eigenschaften und der Messmethode, auf die Relaxationszeiten, die lokalen Feldstärken, die Protonendichte pro Voxel oder die Larmor-Frequenz auswirken^[31] und dadurch Bildkontraste fördern.

2.3.1 Relaxation steuernde Kontrastmittel

Substanzen, die sich auf die Relaxationszeiten von Protonen auswirken, zählen zu der am weitesten verbreiteten und am längsten eingesetzten Kontrastmittel-Klasse. Dabei dient die Relaxivität – eine Zeitkonstante, die sich aus dem Reziproken der Relaxationszeiten ergibt – als Maß für ihre Signalwirkung^[33]. Sie gibt an, um welche Rate die Relaxation einer wässrigen Kontrastmittellösung im Vergleich zu kontrastmittelfreiem Wasser ansteigt und ist auf eine Konzentration von 1 M bei 20 °C normiert^[31,34,35].

Zu den ersten klinisch zugelassenen Kontrastmitteln dieser Art zählen Gadolinium-Komplexe, mit Derivaten offener oder ringförmiger Amin-Liganden^[19,36,37,38] (siehe *Abb. 2*). Ihre Wirkung basiert auf den paramagnetischen Eigenschaften von Gadolinium-III Ionen, deren, von sieben ungepaarten Elektronen hervorgerufenen Dipol-Moment in Wechselwirkung mit umliegenden Wassermolekülen tritt und die Relaxation ihrer Protonen um ein Vielfaches beschleunigt^[32].

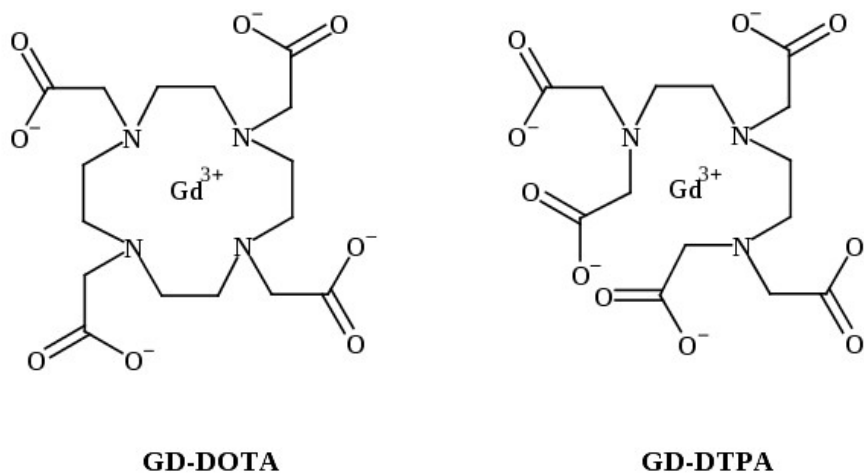


Abb. 2.2: Klinisch eingesetzte Gadolinium basierte MRT-Kontrastmittel

2. Allgemeiner Teil

Im Verlauf ihrer raschen Weiterentwicklung sind sowohl die Metallzentren, als auch die Ligand-Systeme der Kontrastmittel variiert und optimiert worden, um die Signalintensität durch Erhöhung der Relaxivität zu steigern und zusätzliche funktionelle Informationen gewinnen zu können. Unter den paramagnetischen Metallen, wie Chrom(III)^[39], Europium(III)^[40] oder Dysprosium(III)^[41] haben sich in der klinischen Diagnostik, neben Gadolinium-, vor allem Manganokomplexe^[34,42,43] durchgesetzt, da sie ebenfalls ein vergleichsweise hohes magnetisches Dipolmoment haben^[39] und durch ihre Redox-Eigenschaften auch als Redox sensitive Kontrastmittel eingesetzt werden können^[44].

Obwohl sich Eisen nicht als paramagnetisches Zentralatom für Chelat-Komplexe etablieren konnte, wird es in Form von „superparamagnetischen“ Eisenoxid-Nanopartikeln^[45,46,47] als MRT-Kontrastmittel eingesetzt. Auch Gadolinium-^[48,49] und Manganoxid-Nanopartikel^[50,51] stehen im Zentrum zahlreicher Untersuchungen.

Während die Optimierung von Kontrastmitteln durch Variation ihrer Metallzentren jedoch auf eine geringe Auswahl beschränkt bleibt, bietet die Funktionalisierung der Ligandensysteme ein breites Spektrum an Optimierungsmöglichkeiten für aktive und selektive Kontrastmittel. So können bifunktionelle Ligand-Systeme sowohl über einen chelatisierenden Teil zum Transport paramagnetischer Metalle, als auch eine Bindungs-Funktion für spezifische Moleküle oder funktionelle Gruppen verfügen und dadurch als Marker für Metabolismus-Produkte, Enzyme und Proteine dienen^[52,53,54,55].

Des Weiteren können Komplexe mit geeigneten funktionellen Gruppen zur Untersuchung von spezifischen physiologischen Eigenschaften, wie Temperatur, pH-Wert, Redox-Verhalten und der Ionenkonzentration genutzt werden^[53,56].

2.3.2 NMR-aktive Kontrastmittel

Neben Substanzen, die sich auf die Relaxationszeiten von körpereigenem Wasser oder auf die Wasser-Konzentration in spezifischen Gewebearten auswirken^[57] und damit nur indirekten Einfluss auf die Signalintensität haben, können bei MRT-Untersuchungen ebenfalls Kontrastmittel mit NMR-aktiven Kernen eingesetzt werden, die dadurch selbst als signalgebendes Medium dienen. Hierbei haben sich in erster Linie ¹⁹F haltige Verbindungen etabliert und ein breites Forschungsfeld zur Untersuchung von molekularen Substanzen^[58], Polymeren^[59], sowie Hybrid-Materialien^[60] eröffnet.

Eine weitere Alternative stellen hyperpolarisierte Verbindungen und Elemente dar. Diese können sowohl direkt für Messungen genutzt, als auch als physiologisch aktive MR-Marker verwendet werden.

Hyperpolarisierte Gase, wie Helium (^3He), Krypton (^{83}Kr) oder Xenon (^{129}Xe)^[61] werden zur MRT-Untersuchung von Körperhöhlräumen, wie den Nasennebenhöhlen oder der Lunge eingesetzt^[62], welche mit anderen bildgebenden Methoden nur bedingt zugänglich sind. In einer Trägermatrix eingeschlossen, können sie ebenfalls als intrinsische Kontrastmittel genutzt werden^[63].

2.4 Hyperpolarisation

Als Hyperpolarisation wird der Prozess bezeichnet, in dem NMR-aktive Kerne, deren Energiezustände in einem äußeren Magnetfeld eine Zeeman-Aufspaltung erfahren, weit über die Boltzmann-Verteilung hinaus, zugunsten eines Energiezustandes polarisiert werden^[64,28]. Dies führt bei NMR-Experimenten zu einer Signalverstärkung von 4 bis 8 Größenordnungen^[61].

Die geringe Empfindlichkeit von Kernen, die einen imperativen Faktor für die Limitierung der Anwendungsmöglichkeiten in der Magnetresonanz darstellt, kann mit dem Prozess der Hyperpolarisation gesteigert werden, was ihn zu einem wertvollen Werkzeug zur Untersuchung von Gasen, Flüssigkeiten und Feststoffen, sowohl im technischen, als auch im medizinischen Bereich macht. Zur Erzeugung von hyperpolarisierten Substraten haben sich unterschiedliche Methoden etabliert. Neben der ‚Brute Force‘ Methode, sowie dem ‚Spin Exchange Optical Pumping‘ (SEOP), sind in besonderem Maß die Dynamic Nuclear Polarisation (DNP) und die Hyperpolarisation durch *Para*-Wasserstoff von großem wissenschaftlichen Interesses^[62,28].

2.4.1 Dynamic Nuclear Polarisation

Dynamic Nuclear Polarisation (DNP) stellt einen Überbegriff für den Effekt der Magnetisierungsübertragung von Elektronen auf Atomkerne dar^[65]. Dabei werden ungepaarte Elektronenspins in einem äußeren Magnetfeld durch Mikrowellen-Strahlung angeregt. Wechselwirken die Elektronen als gekoppeltes Spin-System mit benachbarten Kernspins, können diese

2. Allgemeiner Teil

von der signifikant größeren Magnetisierung der Elektronen profitieren und hyperpolarisiert werden.

Im Fall von Metallen, ist dieser Effekt bereits 1953 von Overhauser postuliert worden^[66] und konnte in zahlreichen Versuchen experimentell nachgewiesen werden^[67]. In den folgenden Jahren konnte der Prozess auch bei organischen, paramagnetischen Systemen beobachtet werden^[68].

Im Fall von 2-Spin-Systemen erfolgt die Magnetisierungsübertragung von ungepaarten Elektronen auf Atomkerne, in Feststoffen, sowie gefrorenen Systemen, durch verbotene Spinübergänge. Bei mehr-Spin-Systemen wird der Vorgang über den sog. ‚Cross-Effekt‘, bzw. das ‚Thermal Mixing‘^[65] erklärt.

Beim Polarisations-Transfer in Lösungen handelt es sich hingegen um erlaubte Relaxationsprozesse, wie sie von Overhauser beschrieben worden und auf eine Hyperfein-Kopplung zwischen Elektronen- und Kernspins zurückzuführen sind^[69] (siehe Abb. 2.3). Um den technischen Aufwand der DNP, der oft mit kryostatischen Prozessen einhergeht, unter Erhalt möglichst hoher Polarisations-Effekte, zu minimieren, steht insbesondere die Lösungs-DNP (Overhauser-DNP) im Fokus zahlreicher Arbeiten.

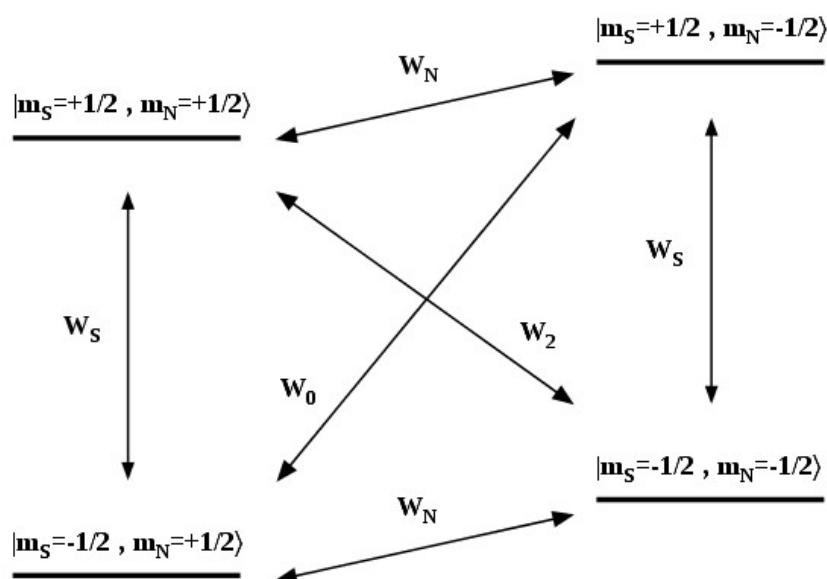


Abb. 2.3: Schematische Darstellung der Energielevel eines gekoppelten zwei-Spin Systems, bestehend aus dem Kernspin $N=1/2$ und dem Elektronenspin $S=1/2$, mit den Relaxationswegen W_S , W_N , W_0 und W_2

2.4.2 *Para*-Wasserstoff Hyperpolarisation

Im Gegensatz zur DNP, bei der als initiale Quelle der Magnetisierung zur Hyperpolarisation die angeregten Elektronenspins paramagnetischer Substanzen genutzt werden, kann eine Magnetisierungsübertragung auch direkt zwischen gekoppelten Kernspins erfolgen. Als Standard-Methode hat sich dabei die Verwendung von *Para*-Wasserstoff^[28,61] etabliert.

Wasserstoff, der in elementarer Form als zweiatomiges Molekül auftritt, kann, je nach Ausrichtung seiner Spin- $\frac{1}{2}$ Kerne, ein Singulett-, bzw. Triplett-Spin-Isomer mit jeweils unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften ausbilden (siehe *Abb. 2.4*)^[28,61].

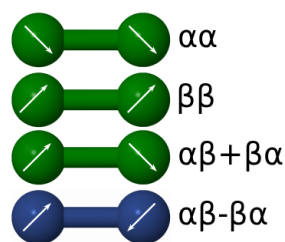


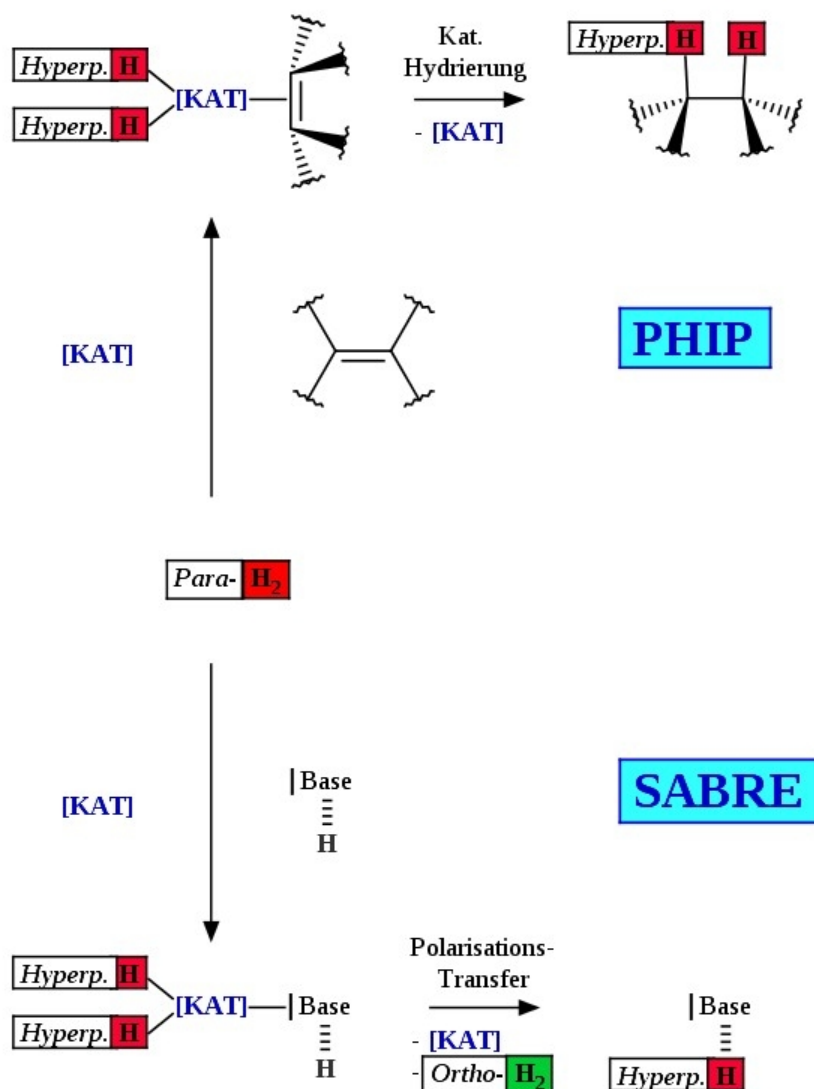
Abb. 2.4: Schematische Darstellung der Spin-Eigenzustände von Wasserstoff Spin-Isomeren: *Ortho*-Wasserstoff (Triplett-Zustand) - grün; *Para*-Wasserstoff (Singulett-Zustand) - blau

Para-Wasserstoff, der im singulett Kernspinzustand vorliegt und das stabilere Isomer ist, hat unter Normalbedingungen im thermischen Gleichgewicht einen Anteil von ca. 25 %; entsprechend hat *Ortho*-Wasserstoff im Triplett-Zustand einen Anteil von 75 %. Der spontane Wechsel zwischen Singulett- und Triplett-Zustand ist aus Symmetriegründen quantenmechanisch verboten^[61]. Das *Para*-Isomer kann jedoch, durch temporäre Bindung an einen heterogenen Katalysator, was einen Symmetriebruch zur Folge hat, unter kryostatischen Temperaturen angereichert werden^[28,61,70].

Diese selektive Überpopulation des singulett Spin-Zustandes stellt die Voraussetzung für den hyperpolarisierenden Effekt von *Para*-Wasserstoff dar. Geht dieser eine Bindung mit einem unsymmetrischen Molekül ein (siehe *Schema 2.1*), wird die Symmetrie des A_2 -Spin-Systems aufgehoben, wodurch die Magnetisierung der Eigenzustände durch eine NMR-Messung – entweder direkt an den entsprechenden Protonen, oder nach einem Magnetisierungstransfer auf koppelnde, NMR-aktive Kerne (entsprechend einem ABX-System) – abgerufen werden kann^[61].

2. Allgemeiner Teil

Für die Hyperpolarisation gewünschter Substanzen haben sich zwei Techniken etabliert: Der als *Para*-Hydrogen-Induced Polarization (PHIP) bekannte Prozess, sowie die Signal Amplification by Reversible Exchange (SABRE) Methode^[28,62,71] (siehe *Schema 2.1*).



*Schema 2.1: Schematische Darstellung der Hyperpolarisation von Substraten durch *Para*-Wasserstoff mittels PHIP-, bzw. SABRE-Verfahren*

Beide Verfahren setzen eine chemische Aktivierung des *Para*-Wasserstoff Moleküls an einem geeigneten Übergangsmetall-Katalysator voraus. Während PHIP im weiteren Reaktionsverlauf jedoch eine irreversible Hydrierung des Substrates mit dem aktivierten *Para*-Wasserstoff für die Hyperpolarisation voraussetzt, hat SABRE den Vorteil, das Substrat ohne chemische Modifikation anzuregen. Allerdings kommen für das SABRE-Verfahren bisher ausschließlich Substanzen in Frage, die über eine Lewis-Base als funktionelle Gruppe verfügen, mit denen sie reversibel an den Katalysator koordinieren können.

2.5 Sol-Gel Prozess

Bei dieser nasschemischen ‚Botton-Up‘-Methode handelt es sich um einen Prozess zur Herstellung von oxidischen Metall- und Halbmetall-Materialien, der auf einer stufenweise erfolgenden Hydrolyse und Polykondensation, Klusterbildung, Alterung und Trocknung von Alkoxy-Verbindungen beruht^[72]. Insbesondere durch die Arbeiten von Roy *et al.*^[73], sowie von Stoeber *et al.*^[74], welche die Darstellung von morphologisch homogenen Materialien ermöglicht haben, hat der Prozess seit den 1950er Jahren ein breites wissenschaftliches Interesse geweckt und zahlreiche Anwendungen im technischen und medizinischen Bereich ermöglicht.

Bei der Nomenklatur der Monomere und Polykondensate, gemäß den IUPAC Richtlinien, unterscheidet man nach ansteigender Zahl von Metall- bzw. Halbmetall-Sauerstoff Bindungen zum Zentralatom zwischen sog. Mⁿ-, Dⁿ-, Tⁿ- und Qⁿ-Gruppen. Die hochgestellten Ziffern n, geben dabei die Anzahl der Sauerstoff-Brücken der jeweiligen Gruppen an^[75,76] (siehe *Schema 2.2*).

Die Hydrolyse- und Kondensations-Gleichgewichte sind von zahlreichen Faktoren, wie den Eigenschaften des Zentralatoms (hinsichtlich ihrer Elektronegativität und ihres Koordinationsverhaltens), den Einflüssen der Alkoxy-Gruppen der Monomere, der Art und Konzentration des Katalysators, des Lösungsmittels, der Temperatur, dem pH-Wert, dem Verhältnis zwischen Alkoxy-Gruppen und Wasser, sowie der allgemeinen Mischverhältnisse des Reaktionsgemisches abhängig^[75,77,78]. Die dabei entstehenden Partikel können je nach Anwendungszweck bereits auf dieser Stufe – einer Sol-Suspension – isoliert und/oder funktionalisiert werden.

Durch Agglomeration und Kondensation der Sol-Partikel, bilden sich in der nächsten Reaktionsstufe, komplexe, dreidimensionale Klusterstrukturen oder Netzwerke aus. Die Suspension nimmt dabei zunehmend die makroskopischen Eigenschaften eines Gels an^[75].

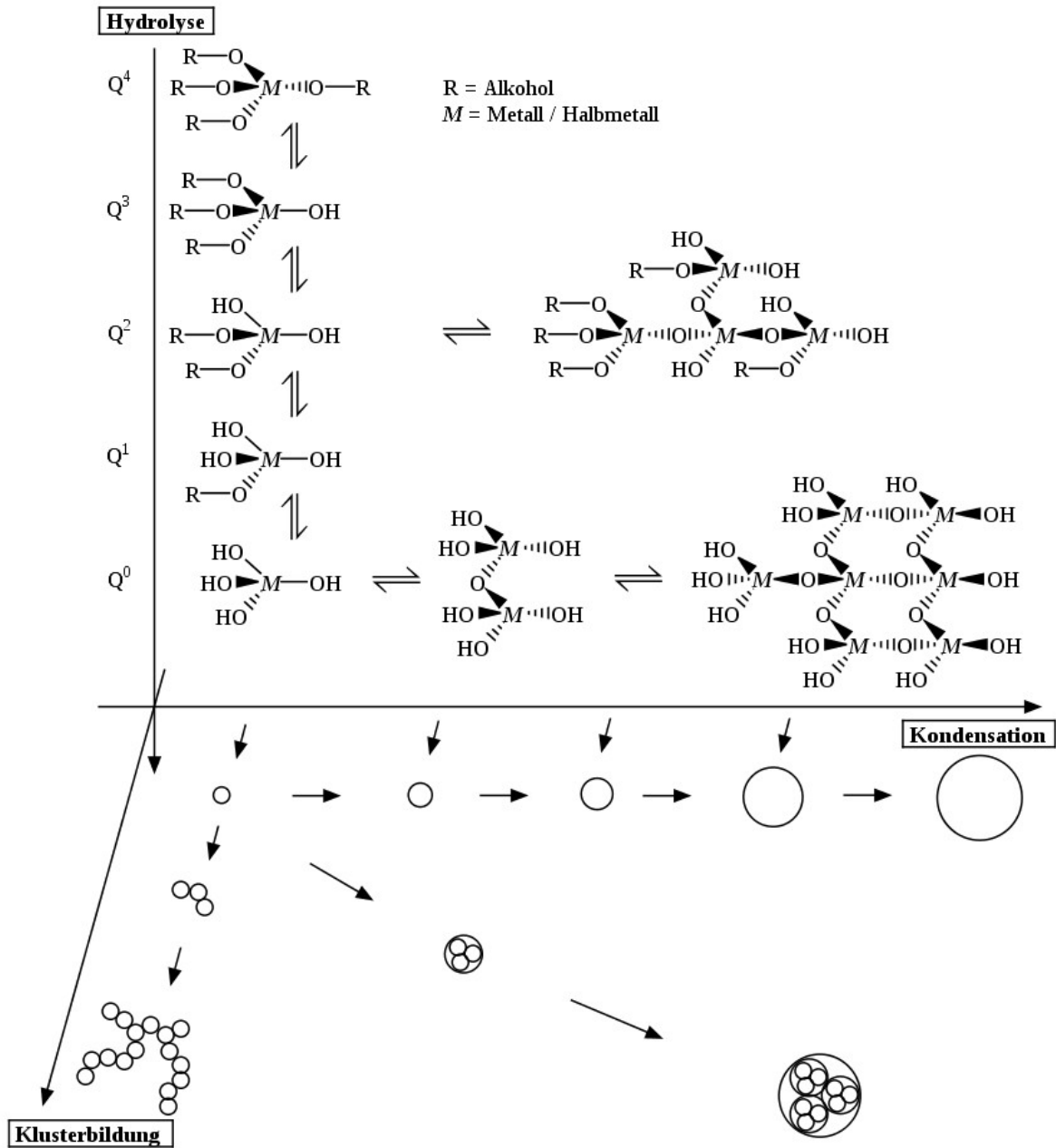
Im Verlauf der anschließenden sog. Alterung führen fortschreitende Hydrolyse- und Kondensations-Gleichgewichtsreaktionen an der Kluster-Oberfläche zu einer Umverteilung des Materials. Dabei lagern sich kleinere, freie Partikel bevorzugt an Spalten und Hohlräumen der größeren Kluster-Strukturen an und tragen zu deren Verhärtung bei^[75].

2. Allgemeiner Teil

Während der abschließenden Trocknung werden die flüchtigen Reaktionsprodukte, sowie Lösungsmittel aus den Poren des kondensierten Netzwerkes entfernt. Abhängig von den angewendeten Methoden, können sowohl poröse, als auch kompakte Materialien, bzw. Beschichtungen gewonnen werden^[75,78].

Darüber hinaus können, durch Anwendung weiterführender Variationen der Reaktionsbedingungen, wie der Nutzung von Mizellen als Reaktionsraum der Polykondensation, oder der Beimischung organischer, bzw. anorganischer Template, morphologisch anspruchsvolle Materialien dargestellt werden. Dies ermöglicht unter Anderem die Synthese geordneter, mesoporöser Strukturen^[79], poröser Sphären mit hohlen Innenräumen^[80], sowie Kern-Schale Partikeln mit variablen Zusammensetzungen^[81].

Unter den verschiedenen Sol-Gel Verfahren hat vor allem der sog. Stoeber-Prozess eine herausragende Bedeutung gewonnen^[74]. Der Einsatz von Ammoniak als basischen Katalysator, ermöglicht eine zuverlässig reproduzierbare und verunreinigungsfreie Synthese von unporösen, momodispersen, sphärischen Silika-Partikeln in Größenbereichen von 10 nm bis 2 μm ^[82]. Diese Materialien haben insbesondere in der HPLC, als auch in der heterogenen Katalyse Anwendung gefunden.



Schema 2.2: Schematische Darstellung der Hydrolyse, Kondensation und Klusterbildung von Siloxanen

2.6 Polyhedrale Oligomere Silsesquioxane (POSS)

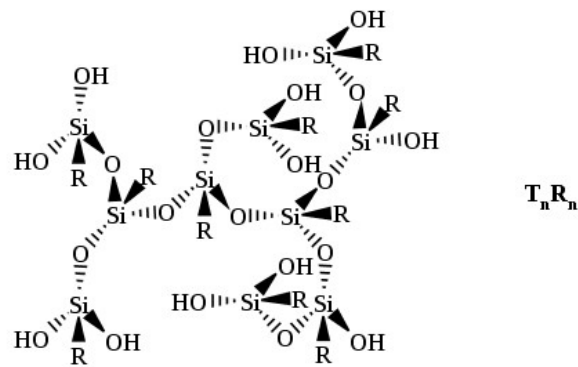
Die sog. Silsesquioxane stellen eine Sonderform von Sol-Gel Materialien dar, die auf T-Typ Siloxanen mit der allgemeinen Formel $(\text{RSiO}_{1,5})_n$ basieren^[25,76]. Gemäß der IUPAC-Nomenklatur werden diese Oligo- und Polykondensate von Trihalogen-, bzw. Trialkoxy-Silan Bausteinen entsprechend mit den Abkürzungen T^n gekennzeichnet, wobei n die Anzahl der Siloxan-Einheiten angibt^[75,76].

Aufgrund ihrer einzigartigen Eigenschaften, die einerseits auf dem anorganischen Siloxan-Grundgerüst und andererseits auf dessen variablen organischen Funktionen beruhen, stellen Silsesquioxan-Hybridmaterialien eine interessante Alternative zu rein organischen polymeren und dendrimeren Makromolekülen dar. Je nach Reaktionsbedingungen und den Eigenschaften ihrer organischen Reste, können diese Materialien sowohl die Form ungeordneter, als auch symmetrischer Leiter-, bzw. Käfigstrukturen annehmen^[26,75,76,83] (siehe *Abb. 2.5*).

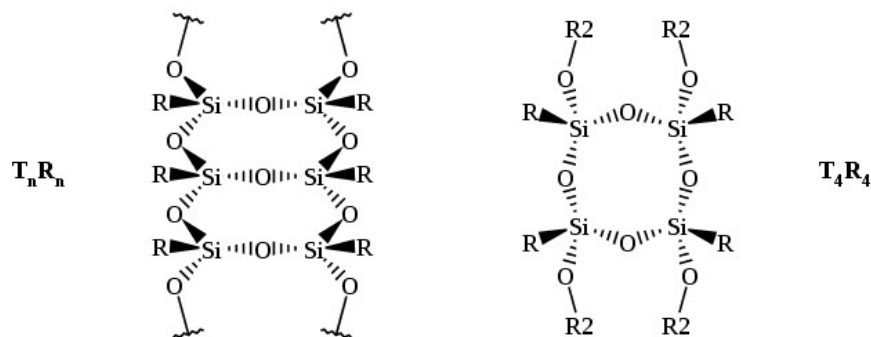
Ihre hohe thermische und mechanische Belastbarkeit, sowie optische Transparenz und Gaspermeabilität, eröffnen POSS-Materialien ein breites Feld an potenziellen Anwendungen in Membranen, als Beschichtungen und Füllstoffe in elektronischen und optischen Bauelementen, sowie als dielektrische Beschichtungen^[84,85]. Des Weiteren gewinnen die physiologisch inertesten Silsesquioxan-Komposit Systeme auch im biomedizinischen Sektor, als potentielle Kunststoffe für Zahnfüllungen^[86], Gewebe-Template^[87,88], sowie Bestandteile von Kardio-Implantaten^[89] zunehmend an Bedeutung.

Darüber hinaus wecken POSS-Nanopartikel, insbesondere aufgrund ihrer physiologischen Verträglichkeit, sowie ihrer definierten Größe und definierter Anzahl an derivatisierbaren organischen Gruppen, die je nach Anwendungszweck mit variablen Eigenschaften versehen werden können, auch im medizinischen Bereich ein breites wissenschaftliches Interesse als Trägersysteme für Medikamente^[90], als Biosensoren^[91] und MRT-Kontrastmittel^[25].

Ungeordnete Silsesquioxane



Symmetrische Ring- und Leiter-Silsesquioxane



Geschlossene und Offene Polyhedrale Oligomere Silsesquioxane

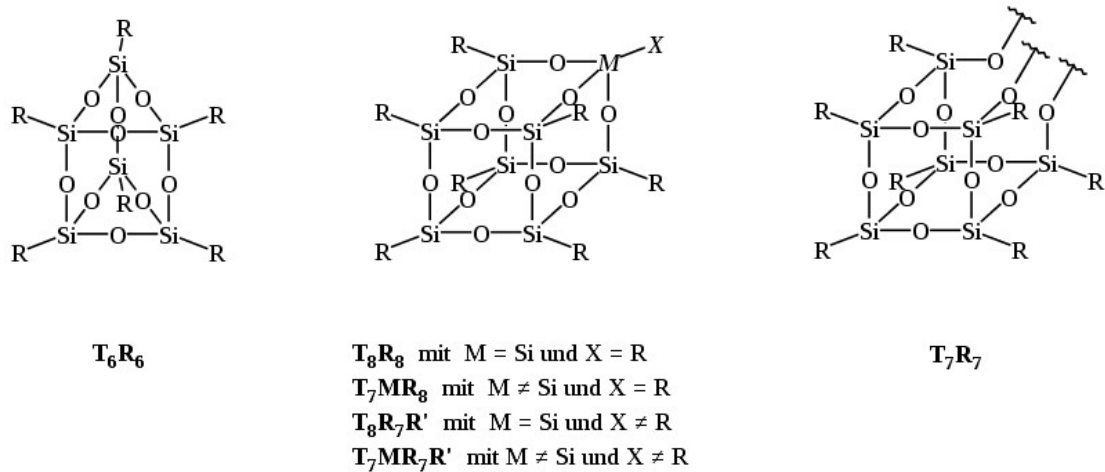


Abb. 2.5: Schematische Darstellung bekannter Silsesquioxan-Strukturen

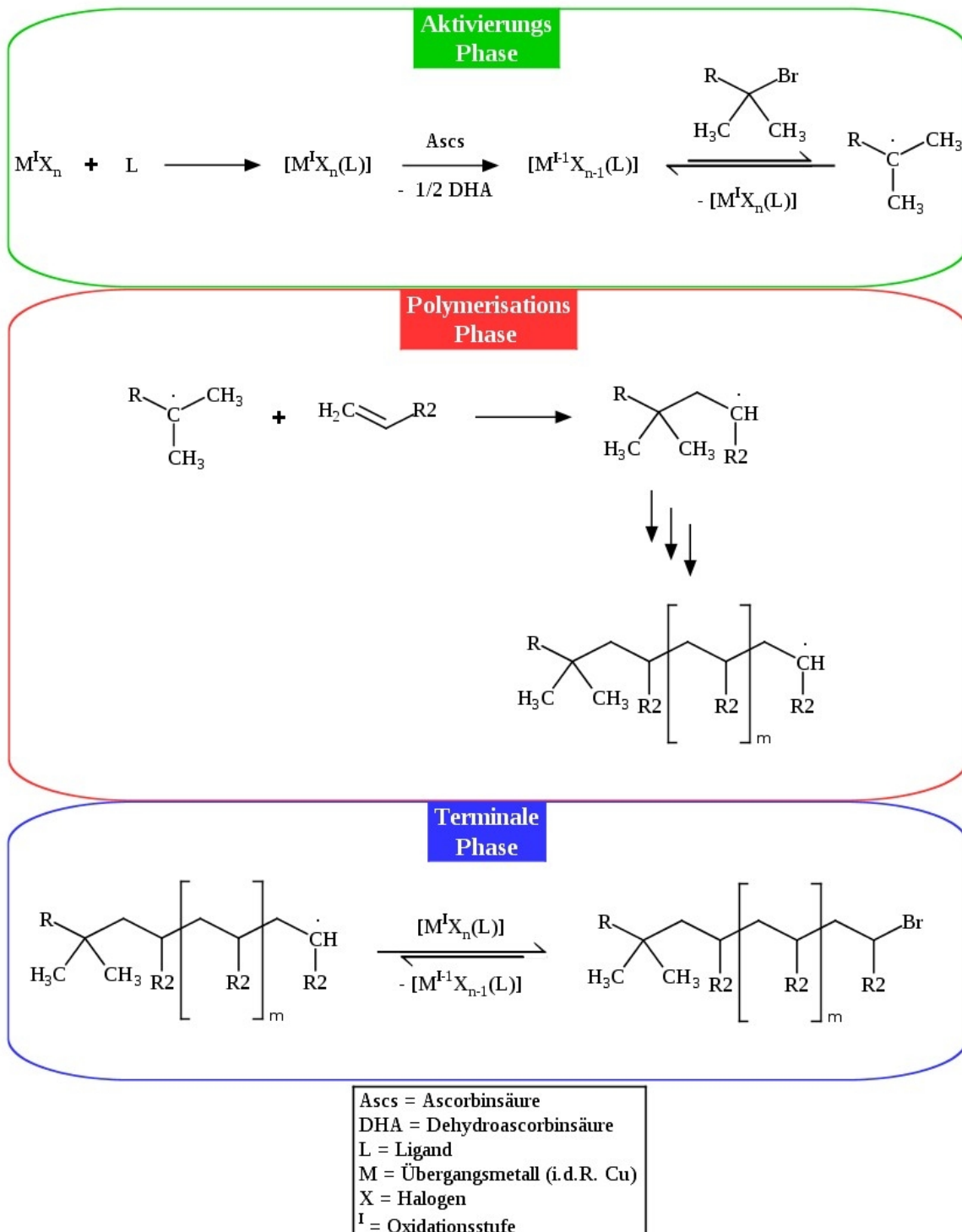
2.7 Atom Transfer Radical Polymerisation (ATRP)

Kaum eine andere Material-Klasse hat in den vergangenen Jahrzehnten einen so großen Einfluss auf unser Leben gehabt, wie Kunststoffe. Durch die Vielfalt ihrer physikalischen und chemischen Eigenschaften, sind sie zu einem integralen Element zahlreicher Produkte und Anwendungen geworden. Eine essenzielle Voraussetzung für die außergewöhnliche Diversität polymerer, synthetischer Materialien stellt jedoch ihre kontrollierte und anwendungsorientierte Herstellung dar.

Einen besonders großen industriellen Stellenwert nimmt dabei das Verfahren der lebenden radikalischen Polymerisation (RP)^[92] ein. Es wird für die Produktion von etwa 50 % der kommerziell erhältlichen Polymere, wie Styropor, Polyethylen oder Polyacrylamide eingesetzt^[92]. Jedoch blieb es lange Zeit auf die Synthese strukturell ungeordneter Materialien limitiert. Grund dafür ist die kurze Lebensspanne radikalisch aktivierter Polymer-Ketten von etwa 1 Sekunde, die keine reproduzierbaren und kontrollierten Modifikationen der reaktiven Spezies erlaubt.

Einen Meilenstein für die Integration der Methode zur Synthese topologisch anspruchsvoller Block-Copolymere^[93] mit selektiven Eigenschaften war das 1995 von Matyjaszewski *et al.* eingeführte Verfahren der Atom Transfer Radical Polymerisation (ATRP)^[94], sowie die (AGET)-ATRP Methode^[94] (siehe *Schema 2.3*). Während die konventionelle RP irreversibel reagierende Radikal-Starter nutzt und die Propagation von Polymer-Ketten durch irreversible Terminierungs-Reaktionen in der Regel auf einen ‚Lebenszyklus‘ limitiert ist, basiert die ATRP – ähnlich wie andere Methoden kontrollierter radikalischer Polymerisation (CRP)^[92] – auf einem dynamischen Gleichgewicht zwischen aktiver und deaktivierter Initiator-Spezies, sowie dem Einsatz reaktivierbarer Polymer-Kettenenden.

Durch die Kombination dieser beiden Effekte wird zum Einen die Korrelation zwischen der Radikal-Initiator Konzentration und der Anzahl und Größe der Polymer-Moleküle aufgehoben, wodurch diese Parameter gezielt über die Konzentration der Monomer-Einheiten reguliert werden können. Darüber hinaus bietet das Verfahren eine weitaus größere Kontrolle über die Dispersität des Polymer-Materials. Da das Gleichgewicht des Radikal-Initiators signifikant auf der Seite der inaktiven Spezies liegt, erfolgt die vergleichsweise schnelle Aktivierung der Kettenenden statistisch gleichmäßig. Der größte Vorteil der ATRP besteht jedoch in Möglichkeit, die Monomer-Spezies nach jedem Polymerisations-Cyclus zu variieren und dadurch Materialien mit maßgeschneiderten Eigenschaften zu gewinnen.



Schema 2.3: Schematische Darstellung der Activator Generated by Electron Transfer Atom Transfer Radical Polymerisation (AGET-ATRP)

2.8 Herausforderungen und Innovationen

Mit dieser raschen Weiterentwicklung in unterschiedlichen Bereichen der Forschung, Medizin und Technik, sowie des immer breiteren Sortiment an Werkzeugen und Methoden moderner Diagnostik, unter denen die Magnet-Resonanz-Tomographie, dank ihrer Vielseitigkeit einen besonderen Stellenwert einnimmt, stellt die Optimierung selektiver, intelligenter und physiologisch unbedenklicher Kontrastmittel, die den immer differenzierteren und anspruchsvolleren Anforderungen gerecht werden, eine zentrale Aufgabe internationaler Forschung dar (siehe Kapitel 2.2 und 2.3). Trotz ihrer Vorteile als leistungsstarkes und nichtinvasives diagnostisches Verfahren, weist die Kosten-Nutzen Effizienz der MRT jedoch weiterhin signifikante Defizite auf. Insbesondere in Hinsicht auf die Singalintensität resonanzaktiver Kerne, die aufgrund der Anforderungen der Zeeman-Aufspaltung die Nutzung hoher Magnetfeldstärken voraussetzt, bleibt die sowohl in der Anschaffung, als auch im Unterhalt überaus kostenintensive Methode weitgehend spezialisierten Institutionen vorbehalten.

Um einen Vorstoß zu leisten, die MRT-Diagnostik für einen breiten Einsatz rentabel, sowie für den mobilen Gebrauch zugänglich zu machen, ist in Kooperation mit den Arbeitsgruppen von C. Scheffler, K. Buckenmaier *et al.* am Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik, sowie D. Kölle, R. Kleiner *et al.* am Physikalischen Institut der Universität Tübingen ein interdisziplinäres Projekt zur Untersuchung von Kernspinresonanz-Bildgebung unter Ultra-Low-Field Bedingungen entstanden. In Aussicht die Signalintensität von Kernen MRT-relevanter Verbindungen, durch den Effekt der Hyperpolarisation, unabhängig vom äußeren Magnetfeld, signifikant zu steigern, richtet sich der Fokus dieses Projektes auf die Entwicklung eines metabolisch und physiologisch unbedenklichen Kontrastmittel-Systems, das eine dreidimensionale Bildgebung unter Low-Field Bedingungen erlaubt.

3 SABRE *Para*-Wasserstoff Hyperpolarisation

Sowohl das PHIP-, als auch das SABRE-Verfahren, welche die Hyperpolarisation von NMR-aktiven Kernen mittels *Para*-Wasserstoff erlauben, dienen bereits seit einigen Jahren bei der Untersuchung und Aufklärung von katalytischen Hydrier-Reaktionen^[95,96]. Abhängig von der Methode, ermöglicht die Erhöhung der Signalintensität ebenfalls die Detektion unterschiedlicher physiologisch verträglicher, sowie metabolisch aktiver Substanzen^[97].

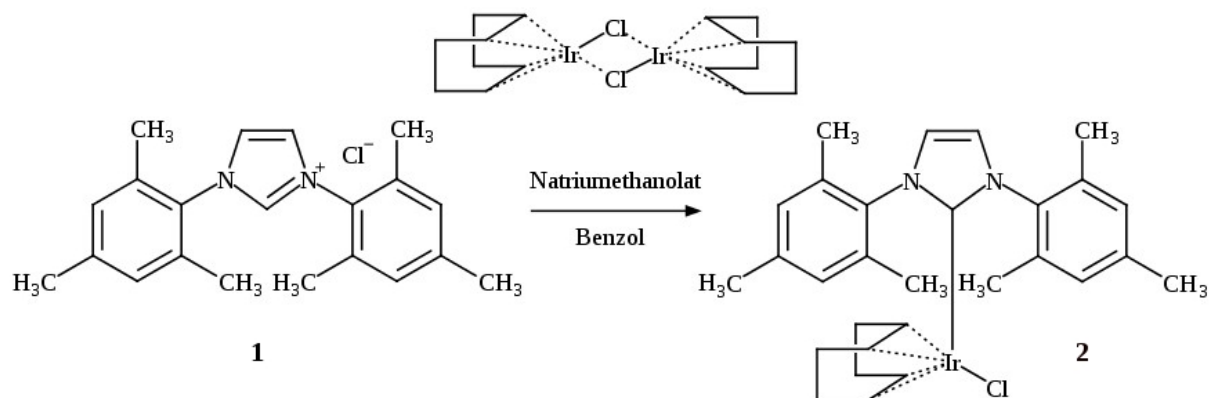
Aufgrund der chemischen Reaktionsbedingungen, die sowohl den Einsatz toxischer Schwermetall-Katalysatoren, als auch eine kontinuierliche Zufuhr von elementarem Wasserstoff erfordern, ist die Durchführung beider Verfahren jedoch ausschließlich unter *ex-vivo* Bedingungen möglich. Des Weiteren stellt die rasche Relaxation der hyperpolarisierten Kerne, einen stark limitierenden Faktor für ihre Anwendung dar.

Um den Effekt der *Para*-Wasserstoff Hyperpolarisation von potenziellen MRT-Kontrastmitteln dem Einsatz in der medizinischen Diagnostik näher zu bringen, und dabei über einen beliebig langen Zeitraum die simultane Magnetisierungsübertragung von hyperpolarisierten Wasserstoff-Spinzuständen auf variable, NMR-aktive Kerne einer möglichst großen Vielfalt physiologisch relevanter Verbindungen zu gewährleisten, bestehen die zentralen Ziele des ersten Teils der Arbeit darin, den Verlust von Signalintensität bei der Anregung von Substraten in physiologisch verträglichen Medien zu reduzieren. Zu diesem Zweck wird der Polarisations-Transfer hyperpolarisierter Protonen auf Heterokerne, unter Verwendung der SABRE-Methode, sowie hochsensibler SQUID-Detektions- und selektiver Ultra-Low-Field Magnetresonanz-Verfahren untersucht.

3.1.1 Darstellung des SABRE-Katalysator Systems

Als Katalysator-System dient dabei der IMes-Iridium-Cyclooctadienchlorid-Komplex (IMes = 1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)-imidazol-2-ylid) **2**, der aufgrund seines elektronenreichen NHC-Liganden bereits unter schonenden Bedingungen mit Wasserstoff und koordinierenden Substraten aktivierbar ist (siehe *Abb. 3.1*) und sich mit einer Liganden-Austauschrate^[98] von über 10 s^{-1} als Standard etabliert hat. Seine Darstellung erfolgt nach literaturbekannten Vorschriften, durch die Umsetzung der IMes-Vorstufe **1**, mit einem Iridium-Cyclooctadienchlorid-Dimer in Anwesenheit von Natriumethanolat^[99,100] (siehe *Schema 3.1*).

3. SABRE *Para*-Wasserstoff Hyperpolarisation



Schema 3.1: Reaktionsschema der Darstellung des Iridium-Katalysators 2

Die Analytischen Daten des Komplexes 2 stimmen mit den Literaturwerten^[100] (siehe Kapitel 5.2.1) überein und dienen als Referenz für nachfolgende Messungen. Darüber hinaus legen die spektroskopischen Ergebnisse einer Langzeitstudie nahe, dass der Komplex unter Argon-Atmosphäre und Lichtausschluss, auch im Verlauf von mehreren Jahren weitgehend zersetzungstresistent bleibt (siehe Anhang: *Abb. A.1a*, sowie *Abb. A.1b*).

3.1.2 SABRE-Cyclus

Die Aktivierung von 2 zur katalytisch aktiven Spezies 3, die für den SABRE-Zyklus verantwortlich ist, erfolgt durch die Zugabe eines koordinierenden Substrates, sowie der Sättigung der Probenlösung mit Wasserstoff (siehe *Abb. 3.1*).

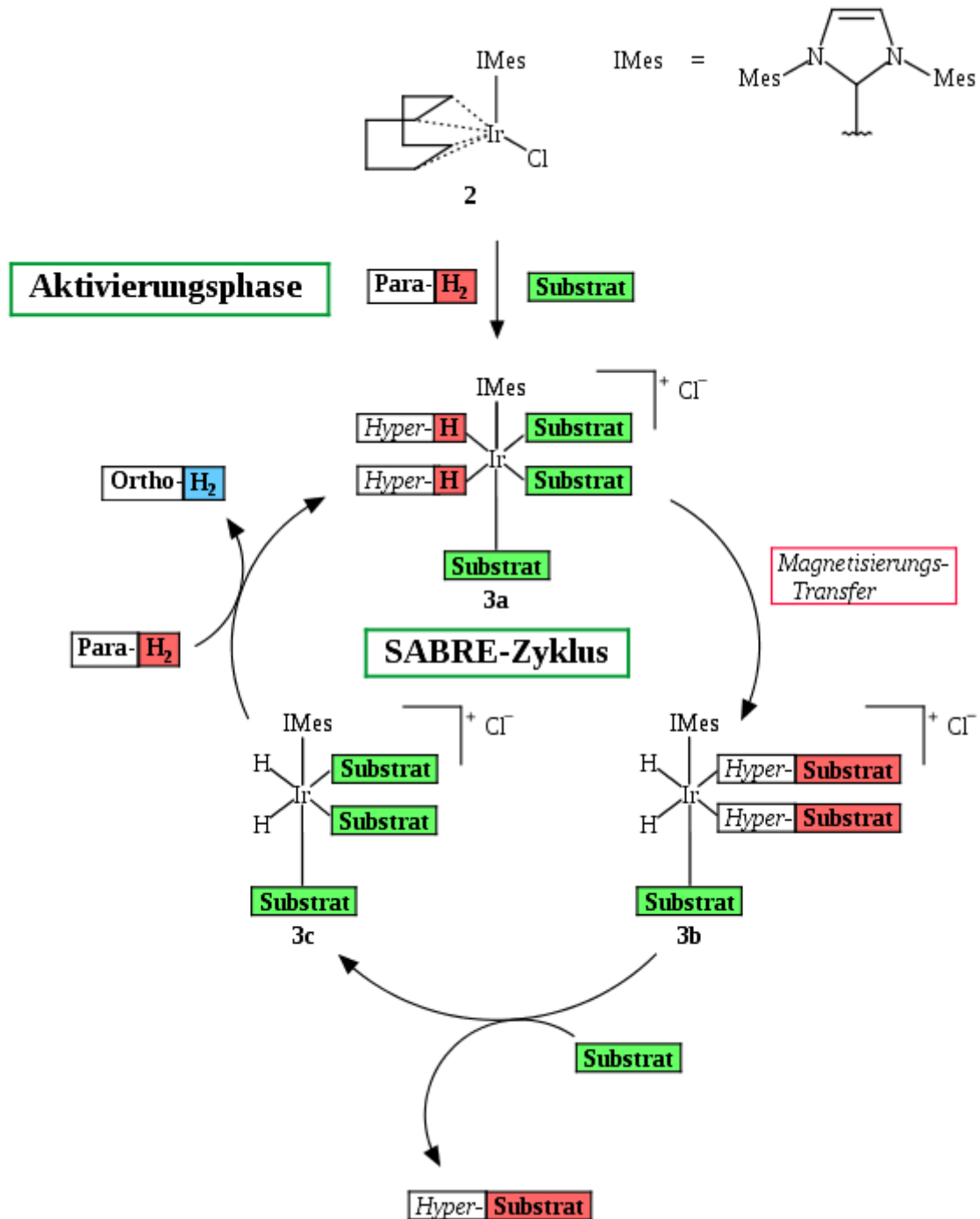


Abb 3.1: Allgemeines Schema der SABRE-Hyperpolarisation

3.1.3 SABRE-Magnetisierungsübertragung

Die erste Stufe des SABRE-Prozesses stellt die katalytische Addition von *Para*-Wasserstoff an den Iridium-Komplex dar, wodurch die magnetische Äquivalenz der Protonen aufgehoben wird (siehe Abb. 3.1). Die Verteilung der Population des latenten Spinzustandes des *Para*-Wasserstoffes im Komplex-Molekül ist dabei abhängig von der äußeren Magnetfeldstärke^[96,101].

3. SABRE *Para*-Wasserstoff Hyperpolarisation

Im Nullfeld ($|\nu_H - \nu_{H'}| = 0$; mit ν_H , bzw. $\nu_{H'}$ = Resonanzfrequenz der Wasserstoff-Kerne H, bzw. H') sind die triplett Spinzustände von Wasserstoff $|\alpha\alpha\rangle$, $|\beta\beta\rangle$ und $2^{-1/2}|\alpha\beta + \beta\alpha\rangle$ entartet (siehe Abb. 3.2) und der singulett Spinzustand $2^{-1/2}|\alpha\beta - \beta\alpha\rangle$, im Fall von angereichertem *Para*-Wasserstoff, liegt überpopuliert vor. Findet der Symmetriebruch des H₂-Moleküls durch die Aktivierung am Komplex unter hohen Magnetfeldstärken ($|\nu_H - \nu_{H'}| \gg J_{HH'}$) statt, wird die Population des singulett Eigenzustandes gleichmäßig auf die resultierenden singulett Eigenzustände der Hydrid-Protonen $|\alpha\beta\rangle$ und $|\beta\alpha\rangle$ verteilt. Erfolgt der Symmetriebruch jedoch bei niedrigen Feldstärken ($|\nu_H - \nu_{H'}| \ll J_{HH'}$), bleibt die Population weitgehend auf dem singulett Eigenzustand erhalten, bzw. konzentriert sich auf dem $|\alpha\beta\rangle$ Eigenzustand, wenn im Anschluss ein hohes Feld angelegt wird^[96,101].

Für eine spontane und konstante Magnetisierungsübertragung im 2. Schritt des SABRE-Verfahrens, welche von der Differenz der Larmor-Frequenzen und skalaren Kopplungen der Substrat-Kerne und der hyperpolarisierten Hydride abhängig ist^[28,102], können unterschiedliche Mechanismen verantwortlich sein. Als ein dominanter Prozess unter variierenden Magnetfeldstärken, wird dabei das Level-Anti-Crossing (LAC) postuliert^[29,103].

Die LAC-Bedingungen erlauben es in einem AA'B Spinsystem, die Polarisation zwischen den koppelnden Spins auszutauschen. Aufgrund der Magnetfeld-Abhängigkeit der Larmor-Frequenzen, setzt der LAC-Prozess jedoch eine spezifische Polarisations-Transfer-Feldstärke (PTF) voraus. Ihr Optimum wird unter der Bedingung

$$\omega_{Hydrid-Kern} - \omega_{Substrat-Kern} = 2\pi J \quad \text{Mit: } \begin{array}{l} \omega = \text{Frequenz der Substrat Kerne} \\ J = \text{Skalare Kopplung} \end{array} \quad \{3.1\}$$

erreicht. Die PTF ist von den skalaren Kopplungen und Zeeman-Wechselwirkungen der jeweiligen Kerne abhängig und kann daher unterschiedlich weit im Low-Field liegen^[29,103].

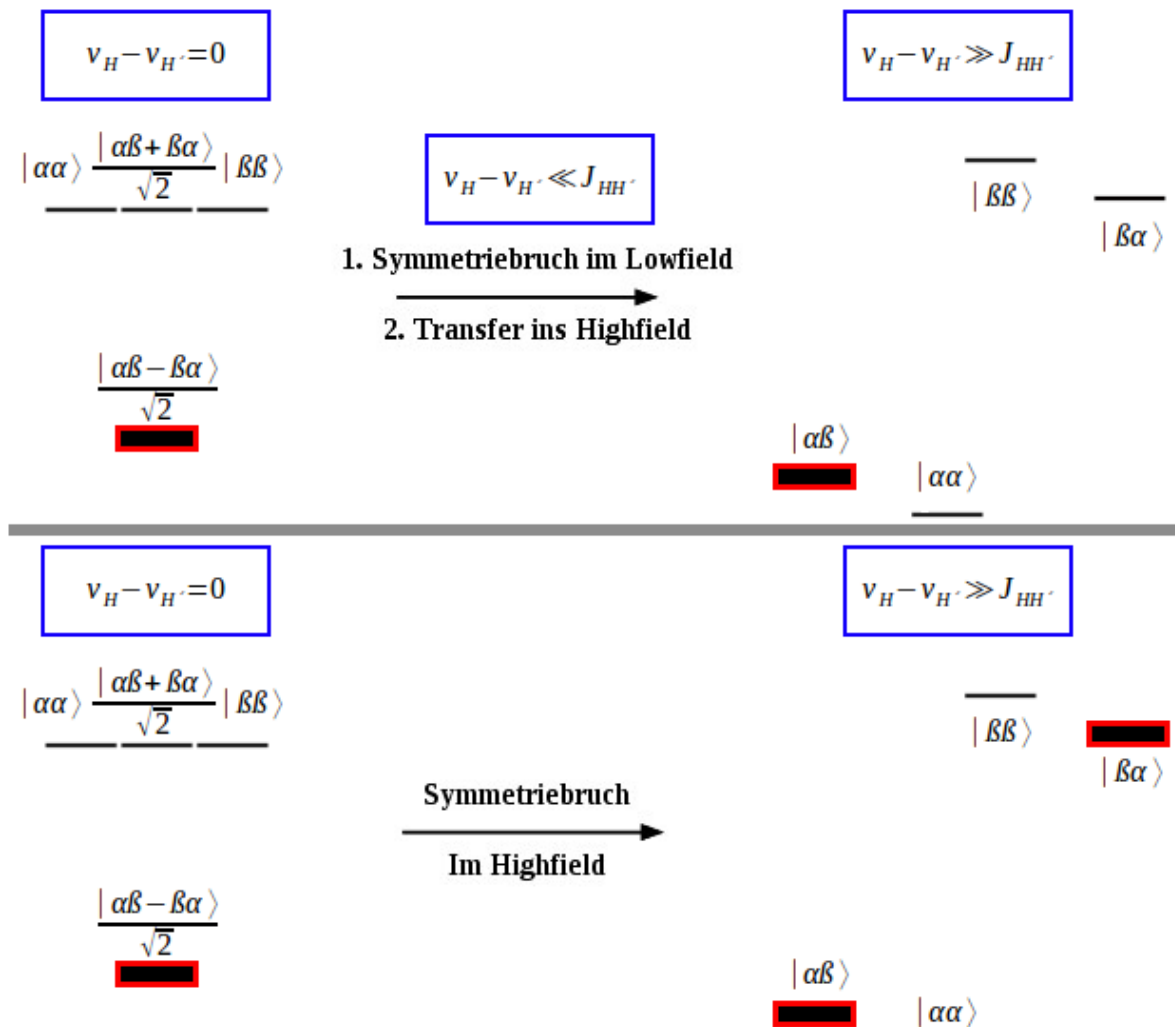


Abb. 3.2: Schema der Population der Spinzustände von *Para*-Wasserstoff unter Symmetriebruch: Im High-Field (unten); Im Low-Field und anschließendem Transfer ins High-Field (oben)

3.1.4 *Para*-Wasserstoff Anreicherung

Die Anreicherung des Wasserstoff Singulett-Isomers erfolgt unter kryostatischen Bedingungen, durch einen temporären Symmetriebruch des dimeren Wasserstoff-Moleküls (siehe Kapitel 2.4) an der Oberfläche von Aktivkohle-Pallets, bzw. Eisen(III)-Oxid Granulat. Hierzu werden unterschiedliche, mobile Generatoren entwickelt und im Haus konstruiert (siehe Abb. 3.3 und 3.4). Für die Kühlung wird flüssiger Stickstoff verwendet, dessen Siedetemperatur von 77 K eine Akkumulation von bis zu 51 % des *Para*-Isomers im Wasserstoff-Gemisch erlaubt^[29].

3. SABRE *Para*-Wasserstoff Hyperpolarisation

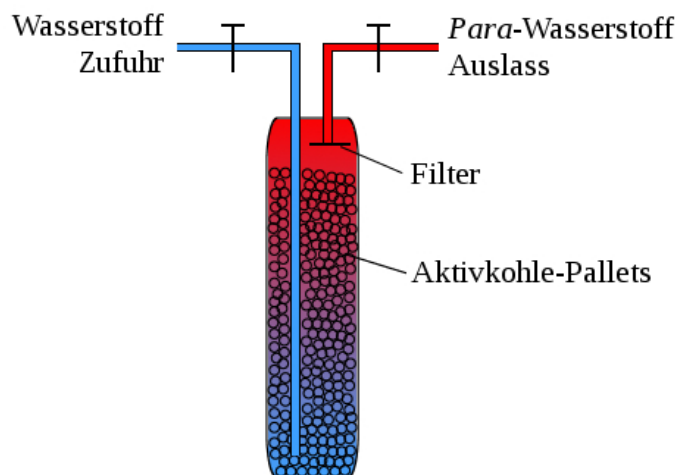


Abb. 3.3: Schematische Darstellung des *Para*-Wasserstoff Generators auf Aktivkohle-Basis

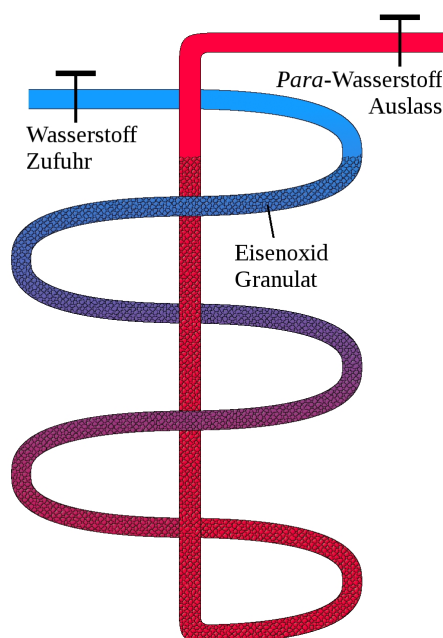


Abb. 3.4: Schematische Darstellung des *Para*-Wasserstoff Generators auf Eisenoxid-Basis

Trotz zahlreicher Vorteile unterliegt das SABRE-Verfahren einer anspruchsvollen Vielfalt von chemischen und physikalischen Parametern, wie den elektronischen, sterischen, symmetrischen und thermodynamischen Eigenschaften des eingesetzten Katalysator-Komplexes und den damit einher gehenden Koordinations- und Dissoziationsraten der Substrat- und Hydrid-Liganden, dem Anteil von Singulett-Isomer im Wasserstoff und dessen Sättigung in der Probelösung, der Polarisations-Transfer-Feldstärke (PTF), und der Relaxivität der Substrat-Spezies^[98,104-108]. Daher wird der Fokus der ersten Untersuchungsreihen, welche unter Laborbedingungen und unter Verwendung handelsüblicher NMR-Spektrometer durchgeführt wer-

den, auf die Optimierung der systematischen Rahmenbedingungen gelegt und die Einflüsse variabler Parameter quantifiziert.

In einer typischen SABRE-Versuchsanordnung wird der *Para*-Wasserstoff Generator vor Beginn der Messungen ca. 30 Minuten lang unter Flüssigstickstoff-Kühlung mit Wasserstoff der Reinheit 5.0 geflutet und anschließend mit einer Flussrate von ca. 2 Litern pro Stunde betrieben. Die folgenden Untersuchungen werden, sofern nicht auf eine Variation der Reaktionsparameter hingewiesen wird, von Probelösungen mit Pyridin- h_5 , bzw. partiell deuteriertem Pyridin- d_5 als Standard-Substrat durchgeführt. Es werden 10 Mol% des IMes-Ir-Katalysators **2** (relativ zur Substrat-Konzentration) in Methanol- d_4 vorgelegt und in NMR-Röhrchen überführt.

Die Aktivierungsphase, in deren Verlauf das *in-situ* angereicherte *Para*-Wasserstoff Gas, über einen Teflon-Schlauch mit ca. 0.2 mm Innen-Durchmesser, in die unbehandelte Probelösung eingeführt und der Katalysator-Komplex aktiviert wird, beträgt 1 bis 3 Minuten (siehe Abb. 3.5). Dabei ist eine leichte Entfärbung der gelben Lösung des Komplexes **2** zu beobachten.

Probelösungen mit bereits voraktiviertem SABRE-Katalysator werden für Folgemessungen nach demselben Verfahren mit *Para*-Wasserstoff angereichert. Die Dauer dieser Sättigungsphasen richtet sich nach den jeweiligen Untersuchungs-Parametern.

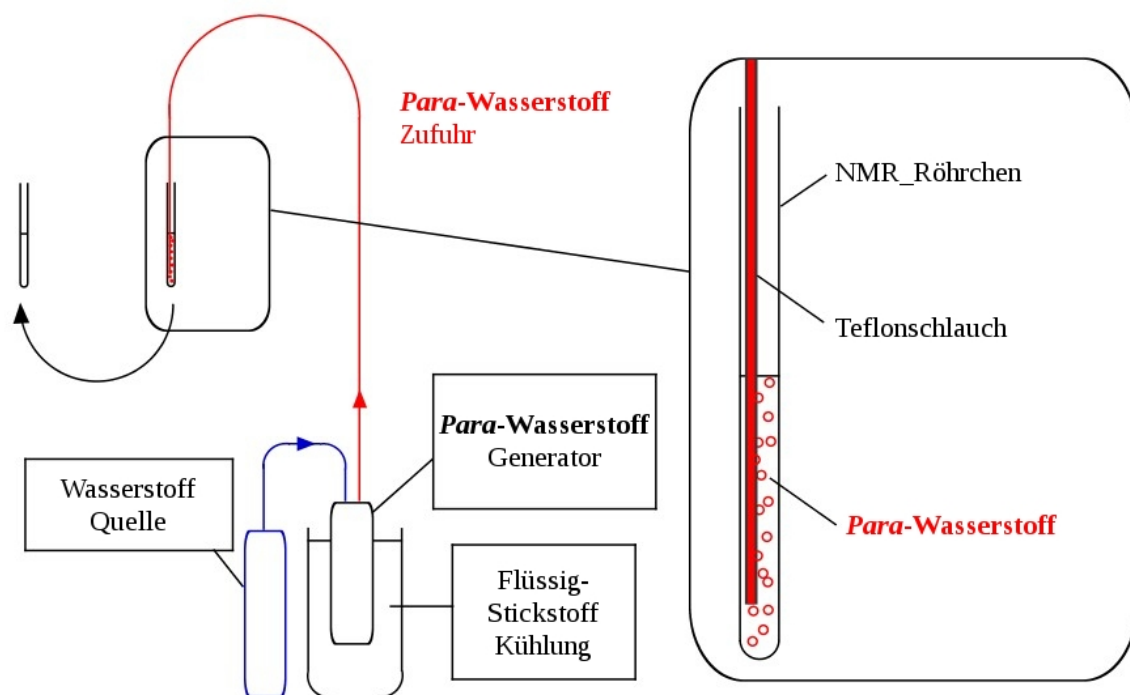


Abb. 3.5: Schematische Darstellung der *in-situ* Anreicherung von *Para*-Wasserstoff Gas und dessen Überführung in Probe-Lösungen

3. SABRE *Para*-Wasserstoff Hyperpolarisation

Werden die Bedingungen für einen Magnetisierungstransfer erfüllt, erfolgt in der Lösung, gemäß dem oben beschriebenen SABRE-Cyclus, eine Sättigung an hyperpolarisiertem Substrat. Die Probe wird anschließend unmittelbar in das jeweilige NMR-Spektrometer überführt und die Messung gestartet. Die Spektren von hyperpolarisierten Proben, sowie ihre Referenz-Messungen werden mit jeweils nur einem Puls aufgenommen.

Zur Quantifizierung der Magnetisierungsübertragung werden die Hyperpolarisations-Faktoren ϵ der jeweiligen Proben ermittelt. Sie werden als das Verhältnis des Betrages der Integrale diskriminierbarer Protonen-Signale der Substrat-Spezies aus den Spektren mit und ohne Hyperpolarisation, relativ zu den Protonen-Signalen von Wasser bestimmt.

3.1.2 *Para*-Wasserstoff Hyperpolarisation im Erdmagnetfeld

Die erste Messreihe wird nach der **Methode A** (siehe *Abb. 3.6*) an einem 250.13 MHz Bruker NMR-Spektrometer durchgeführt. Als ‚Proof of Principle‘ Methode wird dabei der Fokus, neben der Ermittlung von Referenz-Werten, auf die Optimierung der technischen Rahmenbedingungen des Verfahrens gelegt, um Einblick in die Voraussetzungen für die Durchführung von SABRE-Hyperpolarisations Experimenten zu gewinnen.

Um Verzögerungen zwischen der Aktivierungs-, bzw. Sättigungsphase und der Messung der Proben zu vermeiden und die kurzen T_1 -Zeiten der hyperpolarisierten Substrat-Spezies optimal zu nutzen, erfolgt die Zugabe von *Para*-Wasserstoff in unmittelbarer Nähe des Spektrometers im Erdmagnetfeld. Die Proben werden anschließend innerhalb weniger Sekunden manuell in das Spektrometer überführt und die Protonen-Signale mit einem Scan oder mit einer Reihe von Messungen mit jeweils einem Scan aufgezeichnet.

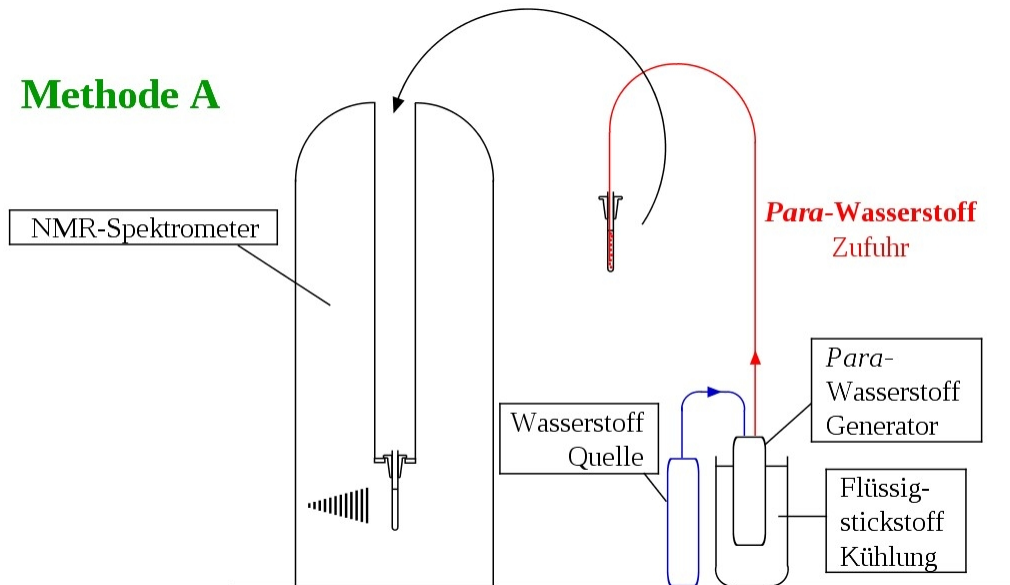


Abb. 3.6: Schematische Darstellung der SABRE-Hyperpolarisation von Pyridin im Erdmagnetfeld (**Methode A**)

Die Messreihe wird mit partiell deuteriertem Pyridin- d_5 als Substrat durchgeführt. Werden die Bedingungen für den Magnetisierungstransfer zwischen *Para*-Wasserstoff und Substrat-Protonen erfüllt, unterdrücken die Deuterium-Substituenten der isotopologen Pyridin-Spezies, durch skalare Kopplungen bedingte, intramolekulare Relaxations-Effekte, wodurch die Relaxationszeit des Substrates signifikant erhöht wird und zu einer weitaus höheren Akkumulation hyperpolarisierter Substrat-Spezies führt^[106]. Trotz der geringen Protonen-Dichte im Substrat, kann daher insgesamt von einer Begünstigung der Verstärkung der Signalintensität magnetisierter Protonen ausgegangen werden.

Darüber hinaus wird die Aktivierungsphase der Probe mit ca. 1 Minute relativ kurz gehalten, um Einblick in die Voraussetzungen für die Aktivierung des Katalysator-Komplexes zu bekommen. Die Sättigungsphasen der Folgemessungen betragen jeweils ca. 10 Sekunden. Die Spektren werden mit einem 30° -Puls aufgenommen.

3. SABRE *Para*-Wasserstoff Hyperpolarisation

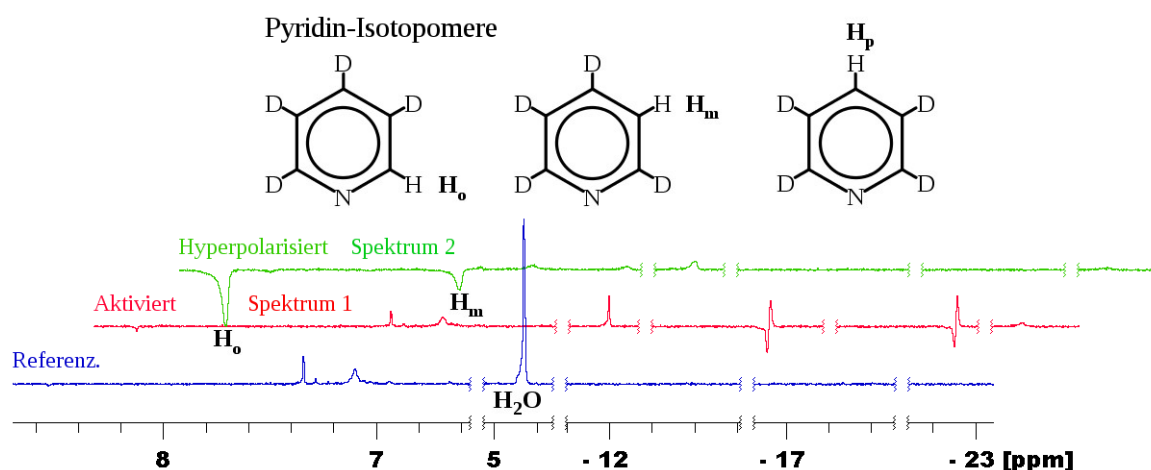


Abb. 3.7: ^1H -NMR Spektren von **2** und deuteriertem Pyridin in Methanol- d_4 , gemessen mit einem Scan im 250.13 MHz Bruker NMR-Spektrometer: Vor der Aktivierungsphase (**Referenz**); Nach der Aktivierungsphase (**Spektrum 1**); nach wiederholter 10 sekundiger Sättigung mit *Para*-Wasserstoff (**Spektrum 2**)

Die Konzentration der Protonen im partiell deuterierten Pyridin- d_5 ist so gering, dass ihre Signale im Referenzspektrum nach nur einem Scan nicht vom Hintergrundrauschen differenziert werden können (siehe Abb. 3.7). Im unmittelbar nach der Aktivierungsphase (erster Sättigungs-Cyclus) aufgenommenen **Spektrum 1** hingegen, ist bei 8.5 ppm bereits ein schwaches Signal des Pyridin *ortho*-Protons (mit der Intensität von 0.14 relativ zum Wasser-Signal) sichtbar.

Auffällig sind ebenfalls die stark ausgeprägten Dublett-Signale der hyperpolarisierten Iridium-Hydrate bei -12.4 und -17.4 ppm. Ihre Kopplungskonstanten betragen 3.68 Hz bzw. 3.25 Hz, was auf eine geminale $^2J_{\text{H-H}}$ -Wechselwirkung hindeutet. Sie können mit den Zwischenstufen des Aktivierungsprozesses von **2** zum vollständig substituierten Katalysator-Komplex **3** in Verbindung gebracht werden^[104].

Im Gegensatz zum Hydrid-Signal bei -22.8 ppm, das auch in allen Folgemessungen erscheint, ist die Intensität der Dublett-Signale nach dem zweiten Sättigungs-Cyclus bereits stark verringert, was ein Indiz dafür sein kann, dass die betreffende Molekül-Spezies, durch fortschreitende Zugabe von Wasserstoff, irreversibel abgebaut wird. Nach dem dritten Sättigungs-Cyclus sind sie nicht mehr zu beobachten.

Insgesamt werden 6 Messungen vorgenommen, wobei die Versuchs-Parameter innerhalb der Reihe nicht variiert werden. Eine quantitative Bestimmung des Hyperpolarisations-Faktors ϵ ist unter den Bedingungen dieser Messreihe, aufgrund des fehlenden Referenz-Signals des

3. SABRE *Para*-Wasserstoff Hyperpolarisation

Substrates, jedoch nicht durchführbar. Daher werden die relativen Werte der Signalintensitäten von Substrat-Protonen als Verhältnis zur Signalintensität des Wasser-Signals betrachtet.

Die größte Signalverstärkung des Substrates wird nach dem vierten Sättigungs-Cyclus (siehe *Abb. 3.7*, sowie *Tabelle 3.1*) erreicht. Hier beträgt die Signalintensität, im Fall des Pyridin *ortho*-Protons, das 7.34-Fache des Wasser-Signals.

Tabelle 3.1: Betrag der relativen Signalintensität von hyperpolarisiertem, partiell deuteriertem Pyridin-d₅*

Sättigungs-Cyclus:		1	2	3	4	5	6	R-S* ²
Relative Signalintensität*	Pyridin H _{ortho} , rel. zu H ₂ O	0.14	0.19	0.11	7.34	0.27	1.65	n.a.
	Pyridin H _{meta} , rel. zu H ₂ O	-	-	-	2.44	0.03	0.57	n.a.

* Relativ zur Intensität des Wasser-Signals des jeweiligen Spektrums

*² Referenz-Signal im Thermischen-Gleichgewicht

Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass der Iridium-Komplex, nach seiner Umsetzung zur katalytisch aktiven Spezies **3**, eine zuverlässige und erneuerbare Hyperpolarisation von Substrat-Protonen erlaubt. Die hohe Divergenz der erreichten Hyperpolarisation der Pyridin-Protonen lässt jedoch darauf schließen, dass die technischen und prozeduralen Anforderungen des SABRE-Verfahrens signifikante Einflüsse auf die Messergebnisse haben.

Um für nachfolgende Messungen belastbare Referenzwerte zu erhalten, wird in der 2. Messreihe undeuteriertes Pyridin-h₅ als Substrat eingesetzt. Die Messung der hyperpolarisierten Proben wird jeweils mit einem 90°-Puls durchgeführt, um Signalverluste der Substrat-Protonen zu reduzieren.

Des Weiteren wird, zur Verifizierung und Optimierung der Reproduzierbarkeit des SABRE-Verfahrens, im Rahmen dieser Messreihe, die Hyperpolarisation von zwei unabhängigen Proben mit identischen Konzentrationsverhältnissen untersucht. Die übrigen Versuchs-Parameter (Sättigungszeit, Magnetfeldstärke, Probenüberführung und Messung) bleiben konstant. Die Aktivierungsphase beider Proben beträgt 2 Minuten und die Sättigungsphasen der jeweiligen Folgemessungen 10 Sekunden. Letztere finden ebenfalls unmittelbar vor der Messung, im Erdmagnetfeld statt.

Zur Quantifizierung der Messergebnisse wird der Hyperpolarisations-Faktor ϵ als Verhältnis der Signalintensitäten (Integrale) S der Pyridin-Protonen relativ zur Signalintensität der Was-

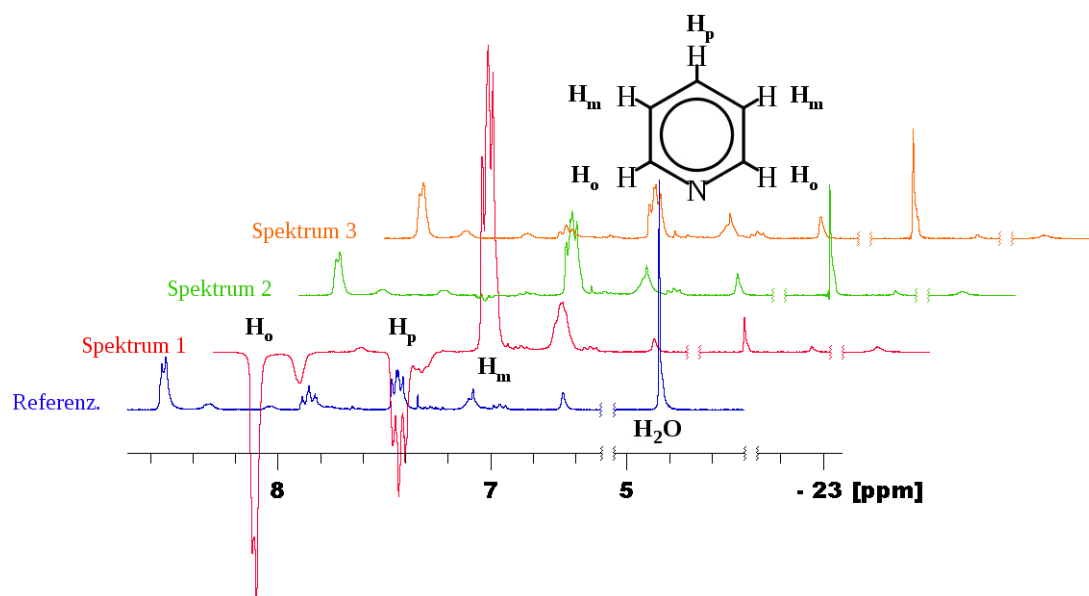
3. SABRE *Para*-Wasserstoff Hyperpolarisation

ser-Protonen anhand von Spektren mit und ohne Hyperpolarisation ermittelt (siehe Formel 3.2). Die Ergebnisse der ^1H -NMR Messungen von **Probe 2** und **Probe 3** werden in *Tabelle 3.2* bis 3.4, sowie in den Abbildungen 3.8 bis 3.12 wiedergegeben.

$$\epsilon = \frac{S(H)_{\text{Hyperpolarisiert}}}{S(H)_{\text{Relaxiert}}} = \frac{\left(\frac{|S_{\text{Pyridin}}(H)_{\text{Hyperpolarisiert}}|}{S_{\text{Wasser}}(H)_{\text{Hyperpolarisiert}}} \right)}{\left(\frac{S_{\text{Pyridin}}(H)_{\text{Relaxiert}}}{S_{\text{Wasser}}(H)_{\text{Relaxiert}}} \right)} \quad \{3.2\}$$

Tabelle 3.2: Maximale ϵ -Werte hyperpolarisierter Pyridin- h_5 Protonen nach einem 90° -Puls

Probe:		2	3
Hyperpolarisations-Faktor ϵ	Pyridin H_{ortho} :	20.26	28.12
	Pyridin H_{meta} :	38.34	35.19
	Pyridin H_{para} :	45.79	44.22



*Abb. 3.8: ^1H -NMR Spektren von **2** und Pyridin- h_5 in Methanol- d_4 , gemessen bei 250.13 MHz (**Probe 2**): Vor der Aktivierungsphase, mit einem 30° -Puls (**Referenz.**); Nach der Sättigungsphase, mit einem 90° -Puls (**Spektrum 1**); nach 23 Sekunden im Spektrometer mit einem 90° -Puls (**Spektrum 2**); nach weiteren 17 Sekunden im Spektrometer mit einem 90° -Puls (**Spektrum 3**)*

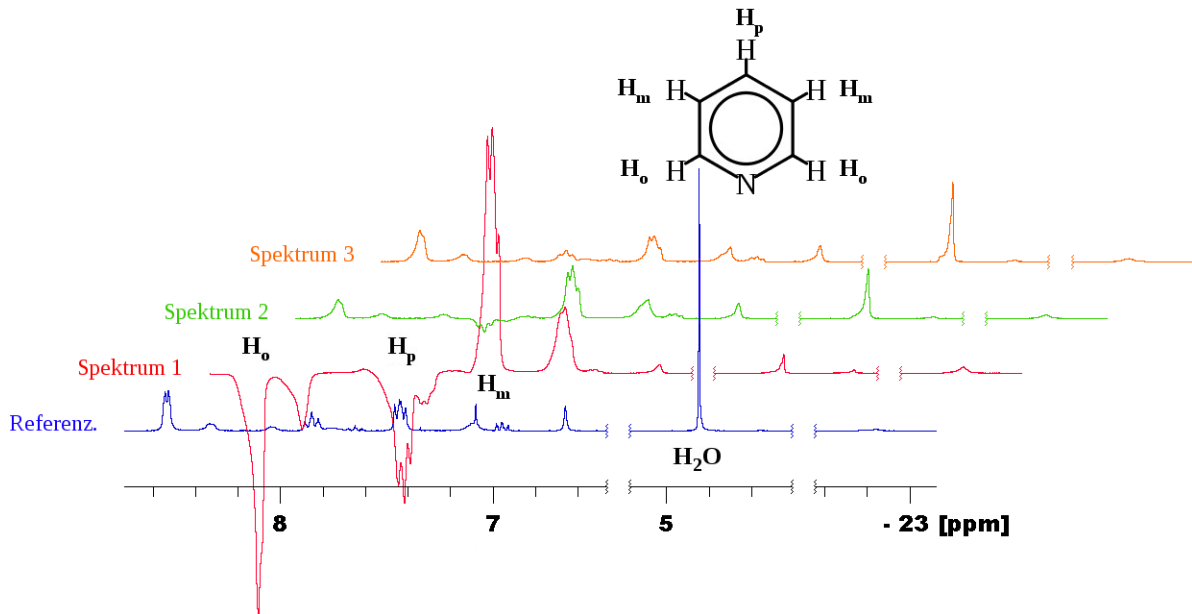


Abb. 3.9: ^1H -NMR Spektren von **2** und Pyridin- h_5 in Methanol- d_4 , gemessen mit einem 90° -Puls bei 250.13 (**Probe 3**): Nach der Aktivierungsphase im relaxierten Zustand (**Referenz.**); Nach der Sättigungsphase (**Spektrum 1**); nach 26 Sekunden im Spektrometer (**Spektrum 2**); nach weiteren 34 Sekunden im Spektrometer (**Spektrum 3**)

Der direkte Vergleich der maximalen ε -Werte der **Proben 2** und **3** (siehe *Tabelle 3.2*) lässt auf eine zuverlässige Reproduzierbarkeit des SABRE-Verfahrens unter Laborbedingungen schließen. Des Weiteren erlaubt die deutlich bessere Auflösung der Protonen-Signale ebenfalls Einblick in folgende Effekte:

- Das hyperpolarisierte Signal der *meta*-Protonen weist eine positive Phase auf.
- Die Spektren weisen Signale unterschiedlicher Pyridin-Spezies auf.
- Die Hyperpolarisation wird nach dem 90° -Puls nicht vollständig abgebaut.

Ob Signale NMR-aktiver Kerne in positiver oder negativer Phase auftreten, hängt von den Populations-Unterschieden ihrer Eigenzustände ab. Die Population konkreter Spin-Eigenzustände, ihr Polarisations-Transfer und die damit einhergehenden Relaxationsprozesse von koppelnden Systemen unterliegen beim SABRE-Verfahren jedoch den äußeren Magnetfeldstärken. Daher kann die Magnetisierungsübertragung zur Population von unterschiedlichen Energie-Niveaus führen, die ihrerseits über magnetfeldspezifische Null-, Ein- oder Mehr-Quanten Übergänge relaxieren.

Im Fall von Pyridin-Protonen beträgt der Bereich an Magnetfeldstärken, die einen effizienten Polarisations-Transfer erlauben, über $150\text{ G}^{[98]}$. Innerhalb dieser Feldstärken weisen die Signale hyperpolarisierter *ortho*- und *para*-Protonen ausschließlich absorbativen Charakter auf.

3. SABRE *Para*-Wasserstoff Hyperpolarisation

Die Magnetisierungsübertragung auf die Pyridin *meta*-Protonen führt jedoch, abhängig von der Stärke der PTF, sowohl zu negativen, wie auch – ab ca. 35 G – zu positiven Signalen^[98]. Es liegt daher nahe, dass die positiven *meta*-Signal-Intensitäten der Messreihe 2 auf die Sättigung der Proben mit *Para*-Wasserstoff im Erdmagnetfeld (ca. 50 μ T, bzw. 0.5 G) zurückzuführen sind.

Zur Verifizierung der Ergebnisse wird **Probe 3** nach **Methode B** (siehe Abb. 3.10) im Streufeld des 250.13 MHz Spektrometers mit *Para*-Wasserstoff gesättigt. Die Dauer der Sättigungsphase, sowie die übrigen Versuchs-Parameter bleiben dabei unverändert. Die Spektren werden mit dem Mess-Cyclus der Polarisation im Erdmagnetfeld (EMF) verglichen und die Ergebnisse in Abb. 3.11, sowie in Tabelle 3.3 zusammengefasst.

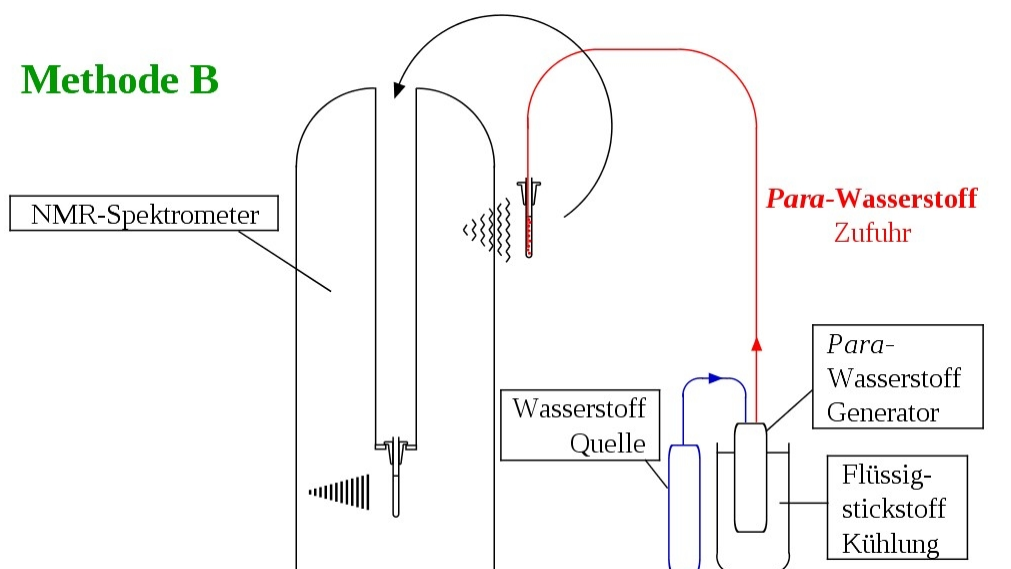


Abb. 3.10: Schematische Darstellung der SABRE-Hyperpolarisation von Pyridin im Spektrometer-Streufeld (**Methode B**)

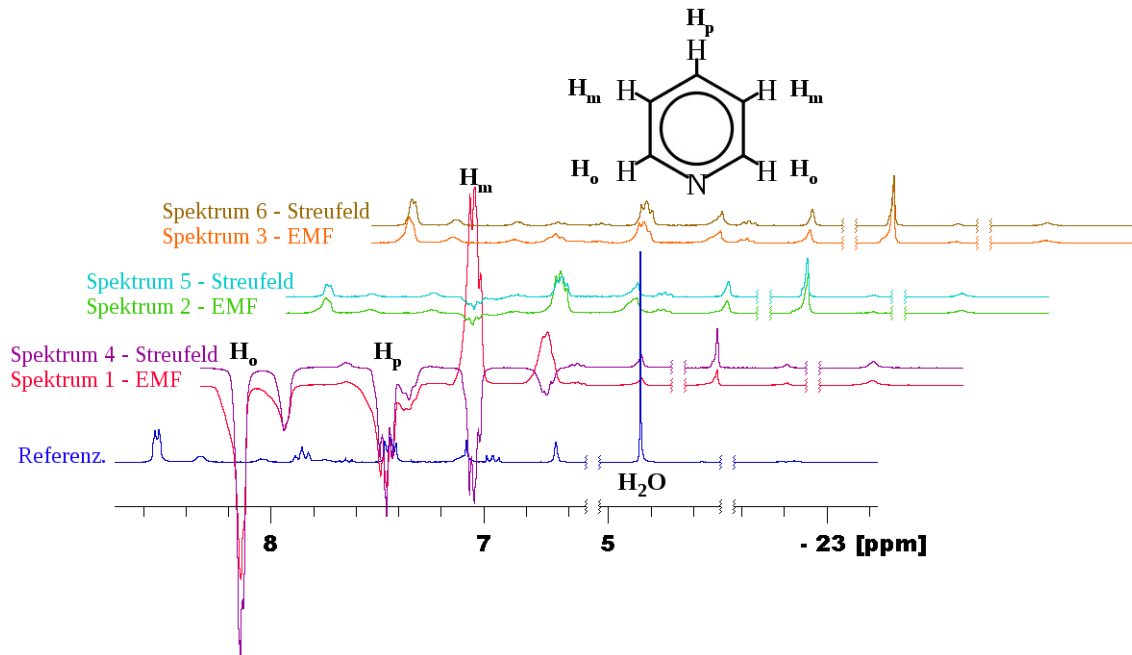


Abb. 3.11: ^1H -NMR Spektren von **2** und Pyridin- h_5 in Methanol- d_4 , gemessen mit einem 90° -Puls bei 250.13 MHz (**Probe 3**): Nach der Aktivierungsphase im relaxierten Zustand (**Referenz.**); Nach der Sättigungsphase im Erdmagnetfeld (EMF) (**Spektrum 1**); nach 26 Sekunden im Spektrometer (**Spektrum 2**); nach weiteren 34 Sekunden im Spektrometer (**Spektrum 3**); Nach der Sättigungsphase im Spektrometer-Streufeld (**Spektrum 4**); nach 15 Sekunden im Spektrometer (**Spektrum 5**); nach weiteren 17 Sekunden im Spektrometer (**Spektrum 6**)

Der Mess-Cyclus nach **Methode B** bestätigt einen deutlich negativen Charakter des *meta*-Protonensignals bei 7.44 ppm (Abb. 3.11, Spektrum 4). Interessant ist auch, dass die Signale der *meta*- und *ortho*-Protonen bereits nach 15 Sekunden eine positive Phase aufweisen (Abb. 3.11, Spektrum 5), während das Signal des *para*-Protons auch nach 26 Sekunden (Abb. 3.11, Spektrum 2) negativ bleibt, und erst in Spektrum 6 eine positive Phase aufweist.

Allerdings weisen die Messungen auch darauf hin, dass die Hyperpolarisations-Faktoren ϵ der im Streufeld polarisierten Pyridin-Protonen, um beinahe die Hälfte kleiner ausfallen, als die vergleichbaren Werte der EMF-Messfolge (siehe *Tabelle 3.3*).

Tabelle 3.3: ϵ -Werte hyperpolarisierter Pyridin- h_5 Protonen von **Probe 3** nach einem 90° -Puls

Polarisations-Transfer Feldstärke:		EMF	Streufeld
Hyperpolarisations-Faktor ϵ	Pyridin H_{ortho} :	28.12	18.15
	Pyridin H_{meta} :	35.19	10.83
	Pyridin H_{para} :	44.22	23.55

Des Weiteren lassen die Spektren der EMF-Messfolge auf die Anwesenheit einer sekundären Pyridin-Spezies schließen, deren *meta*-Protonen vergleichbaren Polarisations- und Relaxa-

3. SABRE *Para*-Wasserstoff Hyperpolarisation

tions-Prozessen zu unterliegen scheinen, wie das freie Pyridin. Diese – neben den Hauptsignalen der Pyridin-Protonen (bei 8.34, 7.75 und 7.10 ppm) auftretenden Peaks im aromatischen Bereich – können auf koordinierte Pyridin-Spezies zurückgeführt werden^[106].

Dabei legen die Signale im Referenz-Spektrum der **Probe 2** zwischen 7.50 und 6.80 ppm (siehe *Abb. 3.8*) nahe, dass der Ligandenaustausch am Katalysator-Komplex **2**, bereits vor der Sättigung der Lösung mit Wasserstoff stattfindet. Die Signale bei 8.03 und 6.66 ppm können den aromatischen Protonen des IMes-Liganden zugeordnet werden (siehe *Abb. 3.12*).

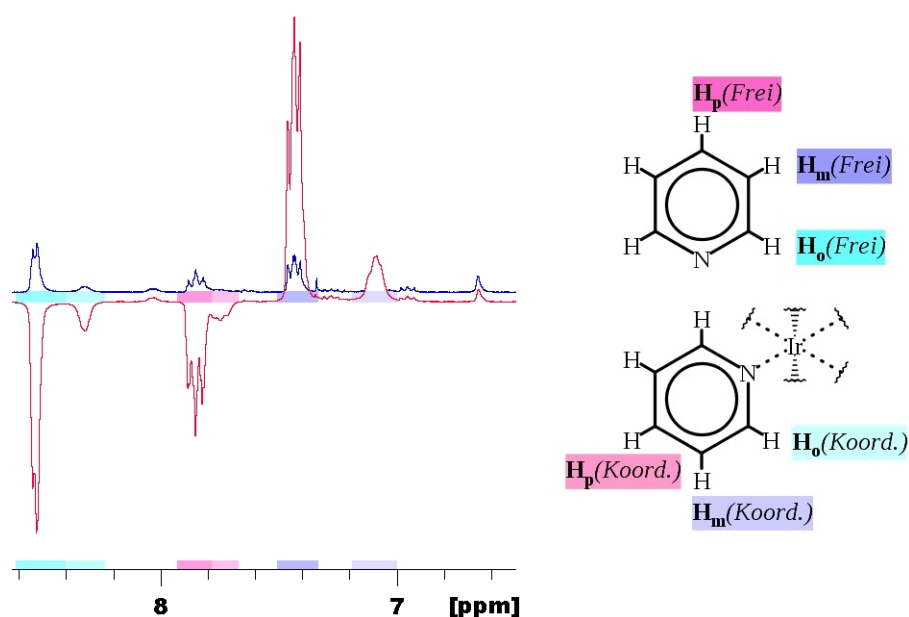


Abb. 3.12: ¹H-NMR Spektren von **2** und Pyridin-*h*₅ in Methanol-*d*₄, gemessen bei 250.13 MHz: Vor der Sättigung mit Wasserstoff (**Probe 2**; **Referenzspektrum**); Nach der Hyperpolarisation (**Probe 2**; **Spektrum 1**)

Tabelle 3.4: Relative* Signalintensitäten der Pyridin-Protonen nach 90°-Pulsen

Probe:			2	3
Relative Signalintensität*	Pyridin H _{ortho} :	Spektrum 1:	-18.45	-28.16
		Wartezeit:	23 Sekunden	26 Sekunden
		Spektrum 2:	1.15	0.81
		Wartezeit:	17 Sekunden	34 Sekunden
		Spektrum 3:	1.57	1.01
		R-S* ²	0.91	1.00
	Pyridin H _{meta} :	Spektrum 1:	32.79	34.30
		Wartezeit:	23 Sekunden	26 Sekunden
		Spektrum 2:	2.94	2.49
		Wartezeit:	17 Sekunden	34 Sekunden
		Spektrum 3:	1.99	1.05
		R-S* ²	0.86	0.97
	Pyridin H _{para} :	Spektrum 1:	-15.46	-21.16
		Wartezeit:	23 Sekunden	26 Sekunden
		Spektrum 2:	n.a.	-0.52
		Wartezeit:	17 Sekunden	34 Sekunden
		Spektrum 3:	0.51	0.47
		R-S* ²	0.34	0.46

* Relativ zur Intensität des Wasser-Signals des jeweiligen Spektrums

*² Referenz-Signal im Thermischen-Gleichgewicht

Die Ergebnisse der Messfolgen lassen darauf schließen, dass die Auswirkungen der Kopplungs- und Relaxations-Dynamik von hyperpolarisierten Kernen eine dominante Rolle bei der Optimierung der Effektivität des SABRE-Verfahrens einnehmen. Vor dem Hintergrund, eine möglichst hohe Sättigung an hyperpolarisierten Spezies in der Probe-Lösung zu erzeugen, und ihre Magnetisierung innerhalb kürzester Zeit in einer Messung abzurufen, wird in Messreihe 3 die Korrelation zwischen der Signalverstärkung und der Sättigung der Lösung mit *Para*-Wasserstoff untersucht; wobei unter konstanten Temperatur- und Druckverhältnissen ein asymptotisch verlaufender Anstieg der Hyperpolarisation, bis zum Gleichgewicht zwischen Polarisation und Relaxation der Substrat-Kerne zu erwarten ist. Hierzu wird die Dauer der Sättigungsphase von **Probe 4**, unmittelbar vor ihrer Messung variiert und die ϵ -Werte der Primär-Spektren (1. Messung des jeweiligen Cyclus) ermittelt.

Des Weiteren soll auch die Relaxations-Dynamik des Substrates näher untersucht werden. Um diese auch in den Sekundär-Spektren verfolgen zu können, wird die Messreihe an einem

3. SABRE *Para*-Wasserstoff Hyperpolarisation

400.13 MHz Spektrometer, unter Verwendung von 30°-Pulsen durchgeführt. Die Magnetisierungsübertragung erfolgt dabei nach **Methode A** im Erdmagnetfeld, um größere Schwankungen der Stärke der PTF innerhalb Streufeld-Gradienten des Spektrometers zu vermeiden.

Nach einer Aktivierungsphase von 2 Minuten werden nacheinander 5 Hyperpolarisations-Cyclen an **Probe 4**, mit jeweils 3 bis 6 Folgemessungen durchgeführt. Die Sättigungsphasen der einzelnen Cyclen betragen 5, 6, 9, 15, sowie 20 Sekunden.

*Tabelle 3.5: ϵ -Werte hyperpolarisierter Pyridin- h_5 Protonen von **Probe 4** nach einem 30°-Puls, in Abhängigkeit von der Dauer der Sättigungsphase*

Sättigungscyclus:		1	2	3	4	5
Dauer der Sättigungsphase [s]:		5	6	9	15	20
Hyperpolarisations-Faktor ϵ	Pyridin H _{ortho} :	3.87	5.10	6.11	8.67	5.58
	Pyridin H _{meta} :	5.88	7.58	10.70	15.93	11.57
	Pyridin H _{para} :	4.15	5.78	7.95	11.96	8.28

Die Ergebnisse der Protonen-Spektren deuten darauf hin, dass die ϵ -Werte der Pyridinsignale, bis zu einer Sättigungszeit von 15 Sekunden, einen stetigen Anstieg aufweisen (siehe *Tabelle 3.5*, sowie *Abb. 3.13* und *Abb. 3.14*). Die Wasserstoff-Konzentration der Probe scheint dabei mit der Magnetisierung zu korrelieren. Das angestrebte Gleichgewicht zwischen Hyperpolarisation und Relaxation unter Normalbedingungen scheint erst im Zeitraum zwischen 15 und 20 Sekunden erreicht zu werden. Die Verringerung des Hyperpolarisations-Faktors im 5. Sättigungs-Cyclus kann auf eine Verzögerung während der Probenüberführung in das Spektrometer zurückgeführt werden.

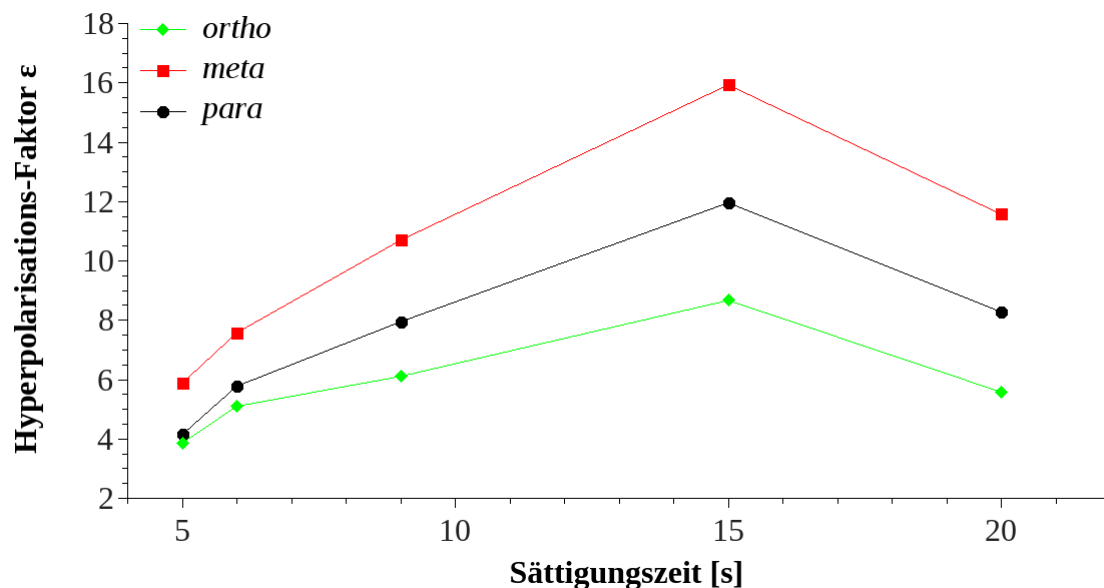


Abb. 3.13: Schema der Korrelation der Sättigungszeit und der ϵ -Werte der Pyridin-Protonen von **Probe 4**: in ortho-Stellung (**Grün**), in meta-Stellung (**Rot**), in para-Stellung (**Schwarz**)

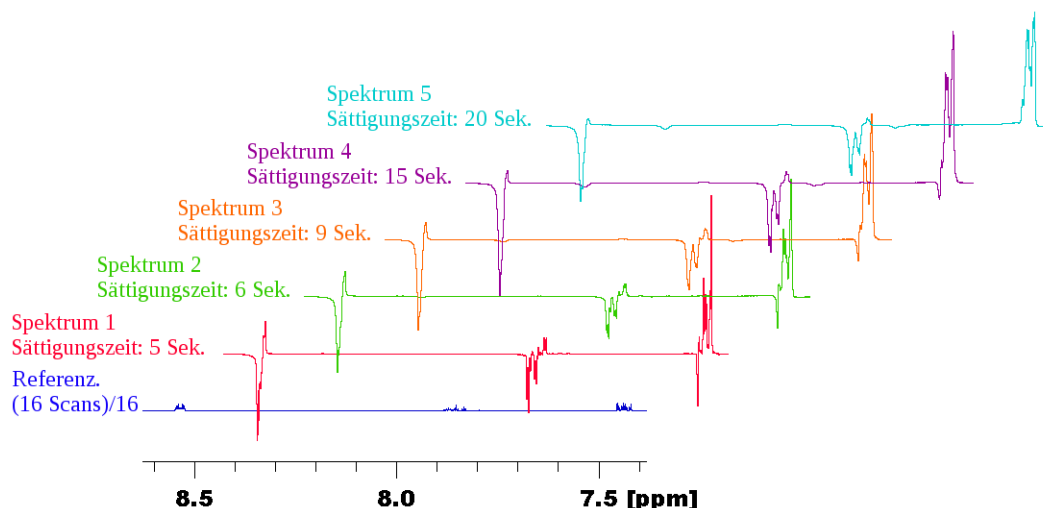


Abb. 3.14: ^1H -NMR Spektren von **2** und Pyridin- h_5 in Methanol- d_4 , gemessen mit 30° -Pulsen bei 400.13 (**Probe 4**): Vor der Aktivierungsphase (**Referenz.**); Nach 5 sekundiger Sättigungsphase (**Spektrum 1**); Nach 6 sekundiger Sättigungsphase (**Spektrum 2**); Nach 9 sekundiger Sättigungsphase (**Spektrum 3**); Nach 15 sekundiger Sättigungsphase (**Spektrum 4**); Nach 20 sekundiger Sättigungsphase (**Spektrum 5**)

Im Gegensatz zu den bisherigen, mit 90° -Pulsen aufgenommenen Spektren, weisen die Signale der Pyridin-Protonen der hyperpolarisierten **Probe 4** sowohl positive, als auch negative Phasenanteile auf (siehe Abb. 3.14). Der Vergleich mit den Primär-Spektren der jeweiligen Mess-Cyclen zeigt auch, dass die Intensität der Signal-Anteile, die einem Vorzeichen-Wechsel unterliegen, mit zunehmender Sättigungszeit sukzessiv abnimmt.

3. SABRE *Para*-Wasserstoff Hyperpolarisation

Der Vergleich der Sekundär-Spektren von Mess-Cyclus 3 lässt des Weiteren darauf schließen, dass auch die Änderung der Phase unter den Protonen-Signalen nicht einheitlich verläuft (siehe *Abb. 3.15*). Während die Signale der *meta*-Protonen (siehe Spektrum 2) bereits nach 15 Sekunden „phasenrein“ zu sein scheinen, weisen die Signale der *ortho*-Protonen nach 15 Sekunden Wartezeit, und die Signale *para*-Protonen (Spektrum 3) sogar nach 35 Sekunden weiterhin einen Phasen-Wechsel auf.

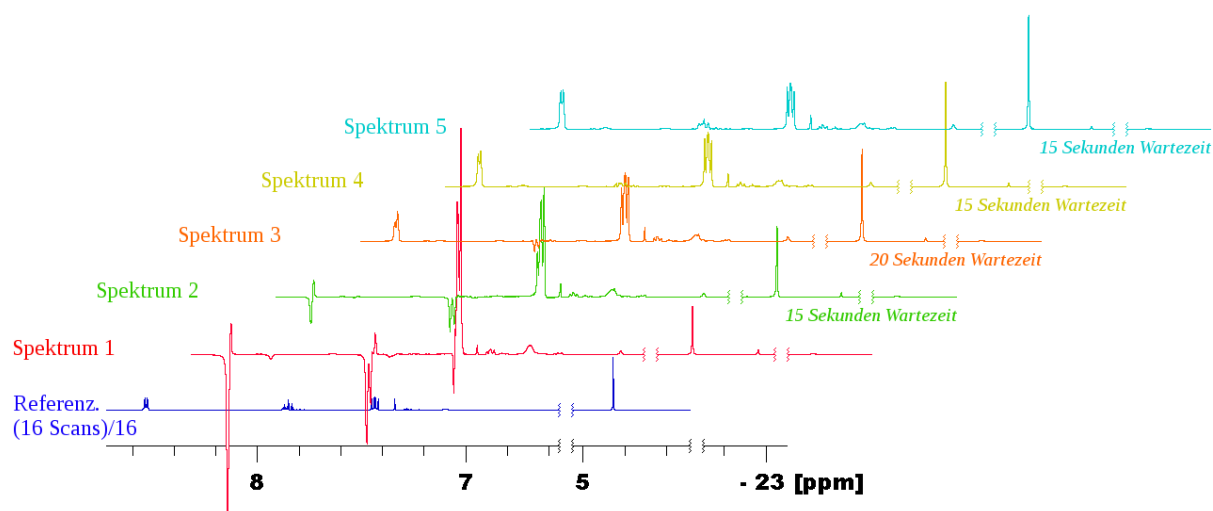


Abb. 3.15: ^1H -NMR Spektren von **2** und Pyridin- h_5 in Methanol- d_4 , gemessen mit jeweils einem 30° -Puls bei 400.13 MHz: Vor der Aktivierungsphase (**Referenz.**); Nach der Sättigungsphase (9 Sekunden) (**Spektrum 1**); nach 15 Sekunden (**Spektrum 2**), nach 35 Sekunden (**Spektrum 3**), nach 50 Sekunden (**Spektrum 4**), sowie nach 65 Sekunden im Spektrometer (**Spektrum 5**)

Eine detaillierte Betrachtung der relativen Signalintensitäten der Pyridin-Protonen im Verlauf der Folgemessungen von Sättigungs-Cyclus 3 (siehe *Tabelle 3.6*) legt nahe, dass die Relaxation der Hyperpolarisation unter den *ortho*-Protonen am schnellsten verläuft, während die Signale der *meta*- und *para*-Protonen auch nach über einer Minute signifikant von ihrem thermischen Gleichgewichts-Zustand entfernt sind. Die Relaxation der Phasen J-gekoppelter Zustände innerhalb des Multiplett-Signals der *meta*-Protonen scheint jedoch am schnellsten zu verlaufen. In beiden Fällen zeichnet sich das Signal der *para*-Protonen mit der langsamsten Relaxation aus.

Tabelle 3.6: Relative Signalintensität* von Pyridin- h_5 Protonen von **Probe 4**, Sättigungs-Cyclus 3, gemessen mit einem 30°-Puls: Direkt nach der Sättigungs-Phase, sowie nach 9, 15, 35, 50 und 65 Sekunden Wartezeit im Spektrometer

Spektrum:			1	2	3	4	5	S-R* ²
Relative Signalintensität*	Pyridin H _{ortho} :	Positiv:	+ 0.76	+ 0.29	+ 0.79	+ 1.00	+ 1.07	
		Negativ:	- 6.55	- 0.59	-	-	-	
		Betrag:	7.31	0.88	0.79	1.00	1.07	
	Pyridin H _{meta} :	Positiv:	+ 12.16	+ 5.02	+ 2.67	+ 1.98	+ 1.58	
		Negativ:	- 0.57	-	-	-	-	
		Betrag:	12.73	5.02	2.67	1.98	1.58	
	Pyridin H _{para} :	Positiv:	+ 0.65	+ 0.03	+ 0.05	+ 0.19	+ 0.36	
		Negativ:	- 5.08	- 1.20	- 0.18	-	-	
		Betrag:	5.73	1.23	0.22	0.19	0.36	

* Relativ zur Intensität des Wasser-Signals des jeweiligen Spektrums

*² Referenz-Signal im Thermischen-Gleichgewicht

Um einen tieferen Einblick in die Effekte der Relaxations-Dynamik der Pyridin-Protonen nach der Hyperpolarisation zu gewinnen, werden ihre NMR-Signale im Einzelnen, unter Berücksichtigung skalarer Kopplungswege betrachtet (siehe Abb. 3.16 bis Abb. 3.18). Dabei können die Phasen-Wechsel, die sich aus der Relaxation der Populations-Unterschiede der durch J-Kopplung erzeugten Spin-Zustände ergeben, ein hilfreiches Indiz bieten. Innerhalb des AA'BB'C Spin-Systems von Pyridin, welches sich, selbst unter Vernachlässigung von Wechselwirkungen mit anderen NMR-aktiven Kernen, aus insgesamt $2^n = 32$ Eigenzuständen zusammensetzt, ist eine differenzierte Zuordnung der Population und der Relaxations-Prozesse über Null-, Ein- oder Mehr-Quantenübergänge jedoch nicht zugänglich. Die Vielfalt potenzieller Wechselwirkungen von Spin-Eigenzuständen innerhalb einer skalaren Kopplungs-Domäne, spiegelt dennoch sowohl die Komplexität, als auch die Effektivität des SABRE-Verfahrens für homonuklear polarisierte Systeme wieder.

Die Signale der *para*-Pyridin Protonen mit und ohne Hyperpolarisation (**Probe 4**, Cyclus 3), sowie ihre Kopplungsmuster werden in Abb. 3.16 dargestellt. Ihre Multiplizität ergibt sich aus den ³J- und ⁴J-Kopplungen, die zur Aufspaltung in ein Tripletts eines Tripletts führen.

In Spektrum 1 weisen ihre Signale insgesamt zu 88.68 % eine negative, und zu 11.32 % eine positive Phase auf. Die Symmetrie der Aufspaltung, sowie die gute Auflösung des Multipletts – auch in den hyperpolarisierten Spektren – macht dabei die Überlagerung der negativen und

3. SABRE *Para*-Wasserstoff Hyperpolarisation

positiven Phasen-Anteile im Signal der *para*-Protonen deutlich. Letztere wiederum könnten auf die Wechselwirkung mit den *meta*-Protonensignalen zurückzuführen sein.

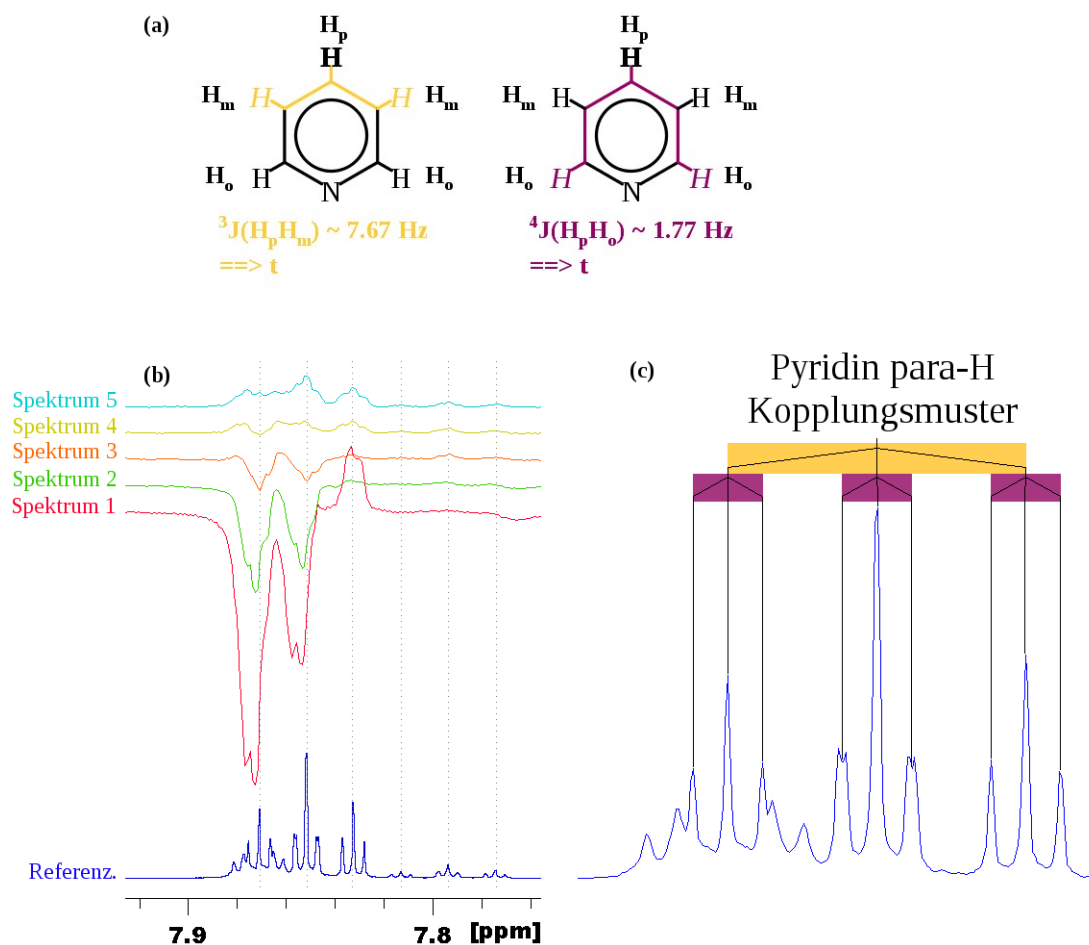


Abb. 3.16: Skizze skalarer Kopplungen von *para*-Pyridin Protonen (a); ${}^1\text{H}$ -NMR Spektren von **2** und Pyridin-*h*₅ in Methanol-*d*₄ (**Probe 4**), gemessen bei 400.13 MHz mit 16 30°-Pulsen (**Referenz.**); Nach dem 3. Sättigungs-Cyclus mit jeweils einem 30°-Puls: Nach der Sättigungsphase (**Spektrum 1**), nach 15 Sekunden (**Spektrum 2**), nach 35 Sekunden (**Spektrum 3**), nach 50 Sekunden (**Spektrum 4**), sowie nach 65 Sekunden im Spektrometer (**Spektrum 5**) (b); ${}^1\text{H}$ -NMR Signal von *para*-Pyridin Protonen (c)

Auch die Signale der *meta*- und *ortho*-Protonen von Pyridin scheinen diesen Effekten zu unterliegen, die jeweils ein N-Linien Spektrum bilden. Die Signale der *ortho*-Pyridin Protonen mit und ohne Hyperpolarisation (**Probe 4**, Cyclus 3) werden in Abb. 3.17 dargestellt. Ihre Multiplizität ist das Resultat der Überlagerung von Signalen, die sich aus der ${}^3J(\text{H}_o\text{H}_m)$, der ${}^4J(\text{H}_o\text{H}_p)$, der ${}^4J(\text{H}_o\text{H}_o)$, sowie der ${}^5J(\text{H}_o\text{H}_m)$ Kopplung ergeben.

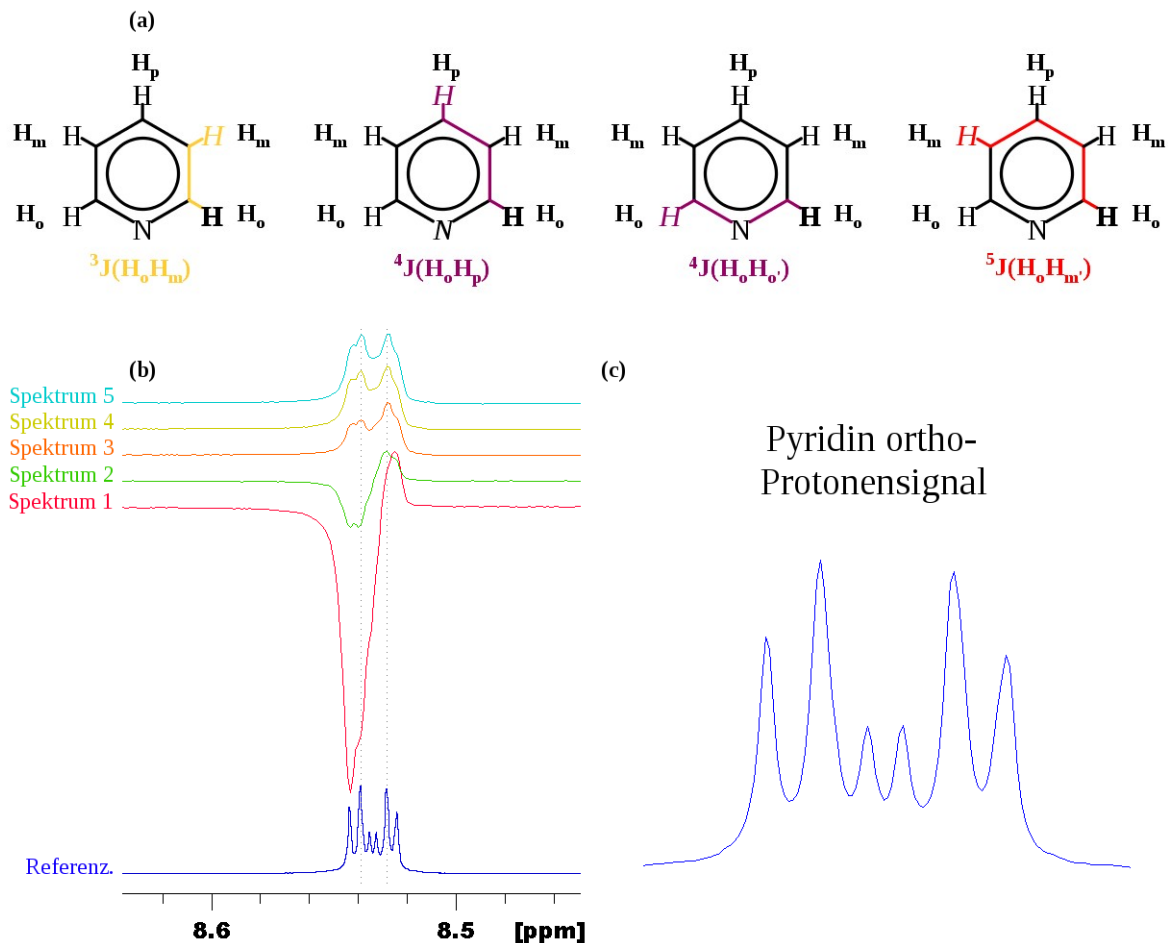


Abb. 3.17: Skizze skalarer Kopplungen der *ortho*-Pyridin Protonen (a); ${}^1\text{H}$ -NMR Spektren von 2 und Pyridin- h_5 in Methanol- d_4 (Probe 4), gemessen bei 400.13 MHz mit 16 30° -Pulsen (Referenz.), Nach dem 3. Sättigungs-Cyclus mit jeweils einem 30° -Puls: Nach der Sättigungsphase (Spektrum 1), nach 15 Sekunden (Spektrum 2), nach 35 Sekunden (Spektrum 3), nach 50 Sekunden (Spektrum 4), sowie nach 65 Sekunden im Spektrometer (Spektrum 5) (b); ${}^1\text{H}$ -NMR-Signal der *ortho*-Pyridin Protonen (c)

Dabei weist das Signal der *ortho*-Protonen in Spektrum 1 zu 89,65 % einen negativen, und zu 10,35 % einen positiven Charakter auf. Auffallend ist, dass die Maxima, sowie Minima des Signals der *ortho*-Protonen in Spektrum 1 (siehe Abb. 3.17) nicht der chemischen Verschiebung der Maxima im Spektrum ohne Hyperpolarisation zu entsprechen scheinen.

Die Signale der *meta*-Protonen wechselwirken ihrerseits mit den *ortho*- und *para*-Protonen, was sich auch auf ihre Phasen-Anteilen auszuwirken scheint (siehe Abb. 3.18). Dennoch liegen sie zu 95,54 % in positiver Phase und lediglich zu 4,46 % in negativer Phase vor.

3. SABRE *Para*-Wasserstoff Hyperpolarisation

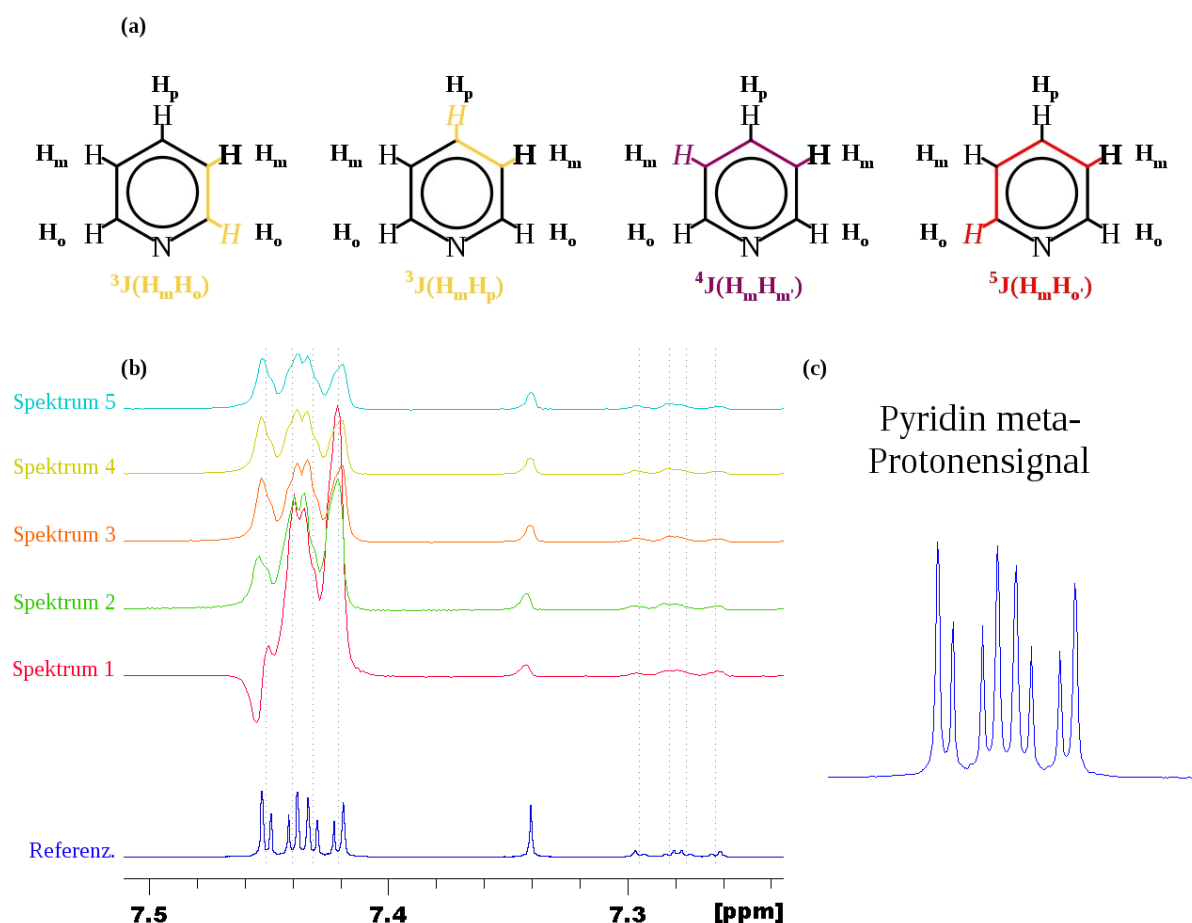


Abb. 3.18: Skizze skalarer Kopplungen von meta-Pyridin Protonen (a); ^1H -NMR Spektren von 2 und Pyridin- h_5 in Methanol- d_4 (**Probe 4**), gemessen bei 400.13 MHz mit 16 30° -Pulsen (**Referenz.**); Nach dem 3. Sättigungs-Cyclus mit jeweils einem 30° -Puls: Nach der Sättigungsphase (**Spektrum 1**), nach 15 Sekunden (**Spektrum 2**), nach 35 Sekunden (**Spektrum 3**), nach 50 Sekunden (**Spektrum 4**), sowie nach 65 Sekunden im Spektrometer (**Spektrum 5**) (b); ^1H -NMR-Signal von meta-Pyridinprotonen (c)

Auch ihr Kopplungsmuster ist ein Resultat von Wechselwirkungen höherer Ordnung, welche den $^3\text{J}(\text{H}_m\text{H}_o)$, $^3\text{J}(\text{H}_m\text{H}_p)$, $^4\text{J}(\text{H}_m\text{H}_{m'})$, sowie $^5\text{J}(\text{H}_m\text{H}_o)$ Kopplung unterliegen. Dabei sind, äquivalent zu den vorangehenden Signalen, innerhalb des Multipletts Linien mit positiver und negativer Phase zu beobachten.

Vor dem Hintergrund, das SABRE-Verfahren unter Laborbedingungen auch auf die Hyperpolarisation von Heterokernen auszuweiten, wird in der folgenden 4. Messreihe, der Fokus auf die Untersuchung der Einflüsse der Polarisationstransfer-Feldstärke auf die Magnetisierungsübertragung gelegt. Hierzu werden zwei weitere Proben, sowohl mit partiell deuteriertem (**Probe 5**), als auch mit undeuteriertem Pyridin (**Probe 6**) als Substrat vorbereitet und an einem 500.13 MHz NMR-Spektrometer gemessen. Zur Variation der Stärke der PTF werden die Proben neben den bereits beschriebenen **Methoden A** im Erdmagnetfeld und **B** im Spektrometer-Streufeld, auch nach **Methode C** (siehe Abb. 3.19) im Spektrometer-Hochfeld

polarisiert. Die Aktivierungsphase beider Proben beträgt 2 Minuten und ihre jeweiligen Sättigungsphasen ca. 15 Sekunden.

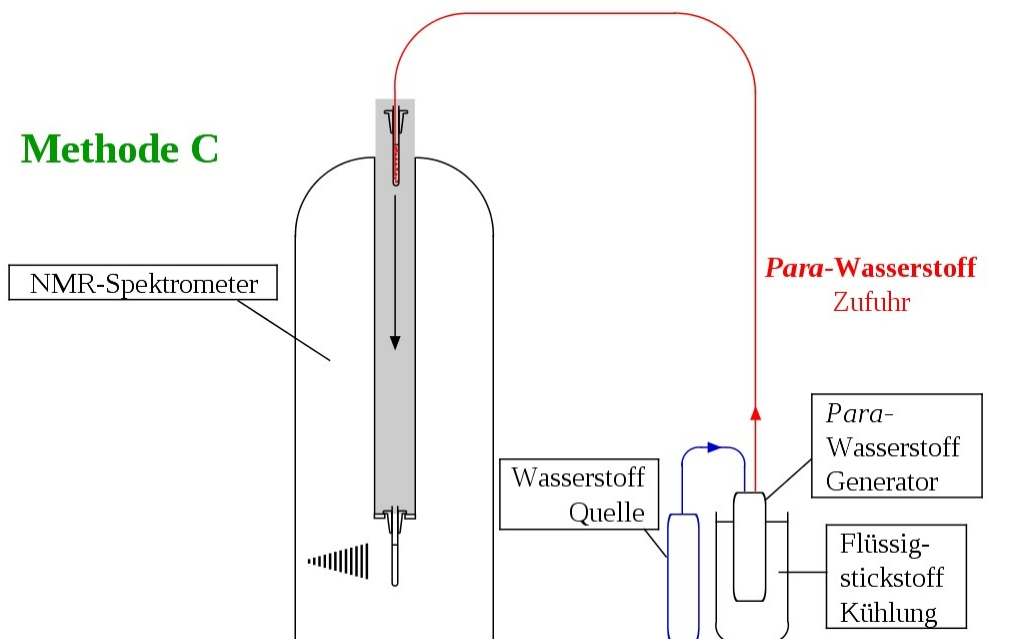
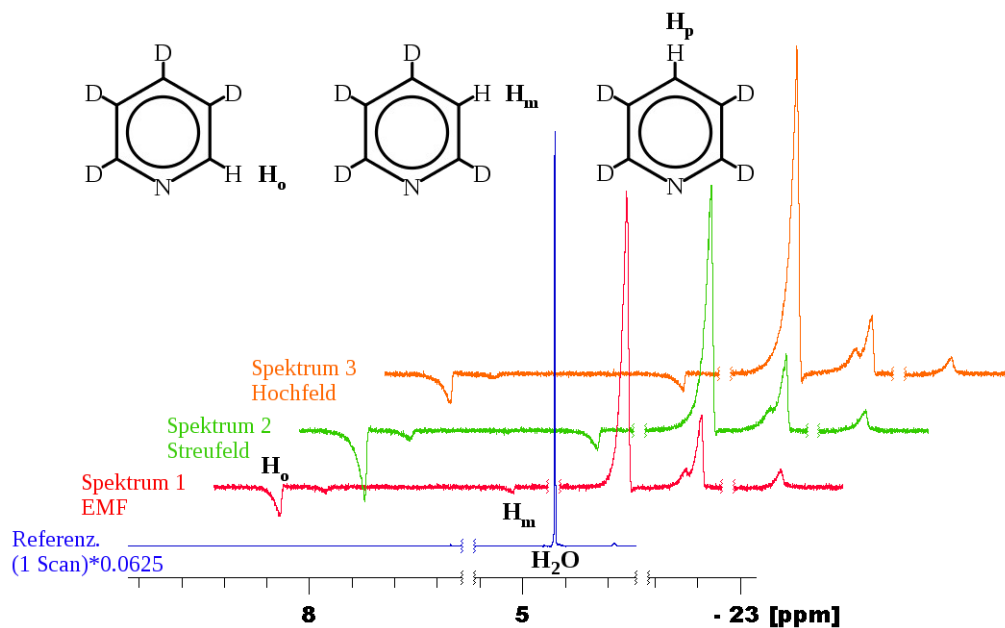


Abb. 3.19: Schematische Darstellung der SABRE-Hyperpolarisation von Pyridin im Spektrometer-Hochfeld (**Methode C**)

Die Ergebnisse der Hyperpolarisation von **Probe 5** werden in *Abbildung 3.20*, sowie *Tabelle 3.7* zusammengefasst. Die Messreihe bietet ein Indiz darauf, dass die Verstärkung der Signalintensität im Spektrometer-Streufeld am stärksten ausgeprägt zu sein scheint.



3. SABRE *Para*-Wasserstoff Hyperpolarisation

Abb. 3.20: ^1H -NMR Spektren von **2** und partiell deuteriertem Pyridin- d_5 in Methanol- d_4 , gemessen mit einem 90° -Puls bei 500.13 (**Probe 5**): Vor der Aktivierungsphase (**Referenz.**); Nach der Aktivierungsphase und der Sättigung: Im Erdmagnetfeld (EMF) (**Spektrum 1**); Im Spektrometer-Streufeld (**Spektrum 2**); Im Spektrometer-Hochfeld (**Spektrum 3**)

Tabelle 3.7: Betrag der relativen Signalintensität* von hyperpolarisiertem, partiell deuteriertem Pyridin- d_5

Polarisations-Feldstärke:		EMF	Streufeld	Hochfeld	R-S* ²
Relative Signalintensität*	Pyridin H _{ortho} , rel. zu H ₂ O	0.10	0.30	0.06	n.a.
	Pyridin H _{meta} , rel. zu H ₂ O	0.04	0.07	0.05	n.a.

* Relativ zur Intensität des Wasser-Signals des jeweiligen Spektrums

*² Referenz-Signal im thermischen-Gleichgewicht

Bei der Untersuchung von **Probe 6** wird, ergänzend zu den Ergebnissen von Messreihe 3, zusätzlich zur Variation der Polarisationstransfer-Feldstärke auch zwischen den Puls-Winkeln der Primär-Messungen unterschieden. Dabei sollen folgende Aspekte verifiziert und verglichen werden:

- Die Verstärkung der Signal-Intensität in Abhängigkeit von der Feldstärke
- Die Verstärkung der Signal-Intensität in Abhängigkeit vom Puls-Winkel
- Die Änderung der Phasen der Signale der Pyridin-Protonen in Abhängigkeit von Puls-Winkel und Polarisations-Feldstärke

Die Ergebnisse der Primär-Messungen (siehe Abb. 3.21 und Tabelle 3.8) deuten darauf hin, dass die Intensität der Signale der Pyridin-Protonen im Spektrometer-Hochfeld am höchsten zu sein scheint. Allerdings kann dieser Effekt auch mit der Zeit zur Überführung der Probe in das Spektrometer in Verbindung gebracht werden, die unter den Versuchsbedingungen von **Methode C** am kürzesten ist.

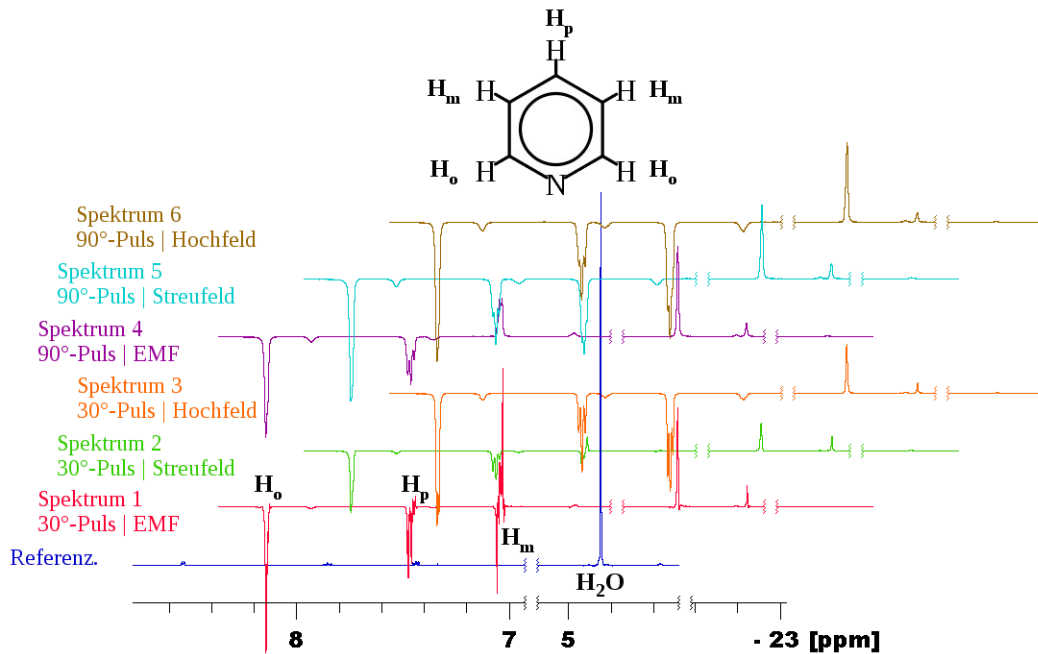


Abb. 3.21: ^1H -NMR Spektren von **2** und Pyridin- h_5 in Methanol- d_4 , gemessen bei 500.13 MHz (**Probe 6**): Mit einem 30° -Puls: Vor der Aktivierungsphase (**Referenz.**); Nach der Aktivierungsphase und der Sättigung: Im Erdmagnetfeld (EMF) (**Spektrum 1**); Im Spektrometer-Streufeld (**Spektrum 2**); Im Spektrometer-Hochfeld (**Spektrum 3**); Mit einem 90° -Puls: Nach der Aktivierungsphase und der Sättigung: Im Erdmagnetfeld (EMF) (**Spektrum 4**); Im Spektrometer-Streufeld (**Spektrum 5**); Im Spektrometer-Hochfeld (**Spektrum 6**)

Interessant ist jedoch, dass die Intensität nahezu aller Signale der Pyridin-Protonen nach einem 30° -Puls höher sind, als ihre Intensität in den äquivalenten 90° -Puls Messungen; obgleich letztere die vollständige Anregung der Magnetisierung begünstigen sollten. Einzige Ausnahme dabei bildet das Signal des im Streufeld polarisierten *meta*-Protons, dessen Intensität – im Vergleich zu den Singalen der *meta*-Protonen der übrigen Messungen – unter den gegebenen Bedingungen deutlich geringer zu sein scheint.

Tabelle 3.8: ϵ -Werte hyperpolarisierter Pyridin- h_5 Protonen von **Probe 6** in Abhängigkeit vom Puls-Winkel und von der Polarisations-Feldstärke

Mess-Verfahren:		30°-Puls			90°-Puls		
Polarisations-Feldstärke:		EMF	Streu-feld	Hoch-feld	EMF	Streu-feld	Hoch-feld
Hyperpolarisations-Faktor ϵ	Pyridin H_{ortho} :	9.86	15.96	22.13	8.26	11.57	12.04
	Pyridin H_{meta} :	6.78	3.59	16.67	3.23	7.66	10.64
	Pyridin H_{para} :	7.31	11.70	18.25	7.04	10.30	11.19

3. SABRE *Para*-Wasserstoff Hyperpolarisation

Die Ergebnisse weisen ebenfalls darauf hin, dass eine Wechselwirkung unter den Kernen, die zu einer uneinheitlichen Phase ihrer Signale führt, ausschließlich nach 30°-Pulsen auftritt. Des Weiteren scheinen die Signale der *meta*-Protonen – sowohl der freien, als auch der koordinierten Pyridin-Spezies – bei beiden Puls-Winkeln eine Phasen-Umkehr mit zunehmender Stärke der PTF zu erfahren. Die auffallend geringe Signal-Verstärkung der *meta*-Protonen bei Polarisations-Transfer im Streufeld könnte daher sowohl auf Polarisations- als auch auf Relaxations-Effekte zurückzuführen sein.

Tabelle 3.9: Relative Signalintensität* von Pyridin- h_5 Protonen von **Probe 6**, gemessen mit einem 30°-Puls unmittelbar nach der Sättigung im Erdmagnetfeld (EMF), im Spektrometer-Streufeld, sowie im Spektrometer-Hochfeld

Spektrum:			EMF		Streufeld		Hochfeld	
Relative Signalintensität*	Pyridin H_{ortho} :	Positiv:	< 0.01	0.17 %	< 0.01	0.09 %	-	-
		Negativ:	- 2.30	99.83 %	- 3.72	99.91 %	- 5.16	100 %
	Pyridin H_{meta} :	Positiv:	+ 1.31	70.02 %	+ 0.37	37.38 %	-	-
		Negativ:	- 0.56	29.98 %	- 0.62	62.62 %	- 4.60	100 %
	Pyridin H_{para} :	Positiv:	+ 0.06	4.94 %	-	-	-	-
		Negativ:	- 1.22	95.06	- 2.05	100 %	- 3.19	100 %

* Relativ zur Intensität des Wasser-Signals des jeweiligen Spektrums

In Vorbereitung der Heterokern Hyperpolarisations-Untersuchungen mit dem SABRE-Verfahren werden mit **Probe 6** auch zweidimensionale Spektren mit COSY- und HMBC-Pulssequenzen nach der Polarisation im Spektrometer-Streufeld (**Methode B**) aufgenommen. Dabei soll ermittelt werden, ob die Magnetisierung der Kerne im Verlauf komplexer Pulsfolgen erhalten bleibt. Sowohl die COSY-Messung, als auch die Spektren der HMBC-Untersuchung lassen jedoch keine Hyperpolarisation der Protonen- und ^{13}C -Signale unter den gewählten Messbedingungen erkennen (siehe *Abb. A.3a* und *A.3b*).

Zur Untersuchung der ^{13}C -SABRE Hyperpolarisation werden in Messreihe 5 daher Field-Cycling Methoden eingesetzt, um mittels temporärer elektromagnetischer Abschirmung der Probe die LAC-Bedingungen für die Magnetisierungsübertragung zwischen Wasserstoff- und Kohlenstoff-Kernen zu erfüllen (siehe *Abb. 3.26* und *Abb. 3.27*). Die Sättigungsphase wird dabei sowohl im Low-Field (**Methode D.1**), als auch im Erdmagnetfeld durchgeführt (**Methode D.2**).

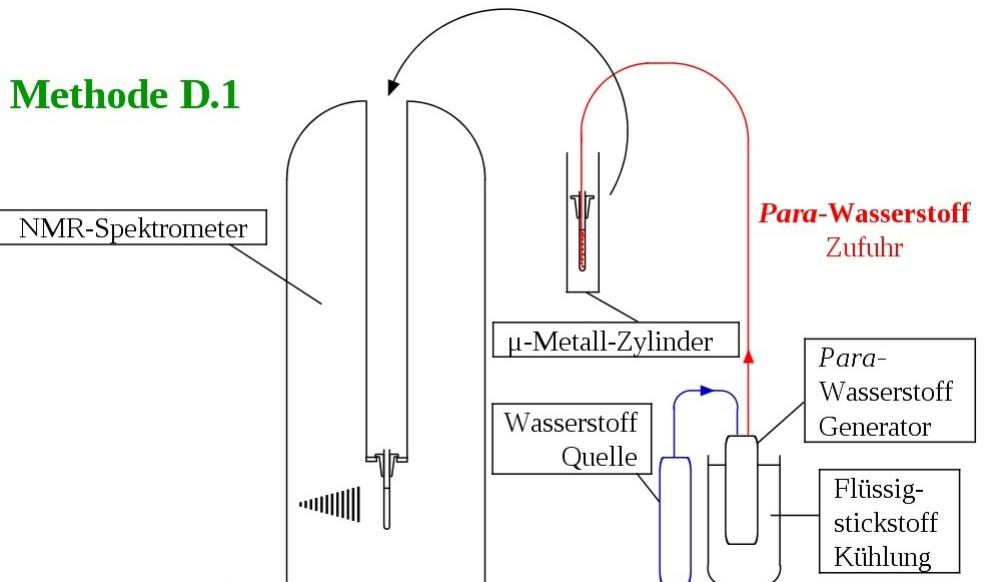


Abb. 3.26: Schematische Darstellung der SABRE-Hyperpolarisation von Pyridin unter Verwendung eines μ -Metall Zylinders: Im Low-Field (**Methode D.1**)

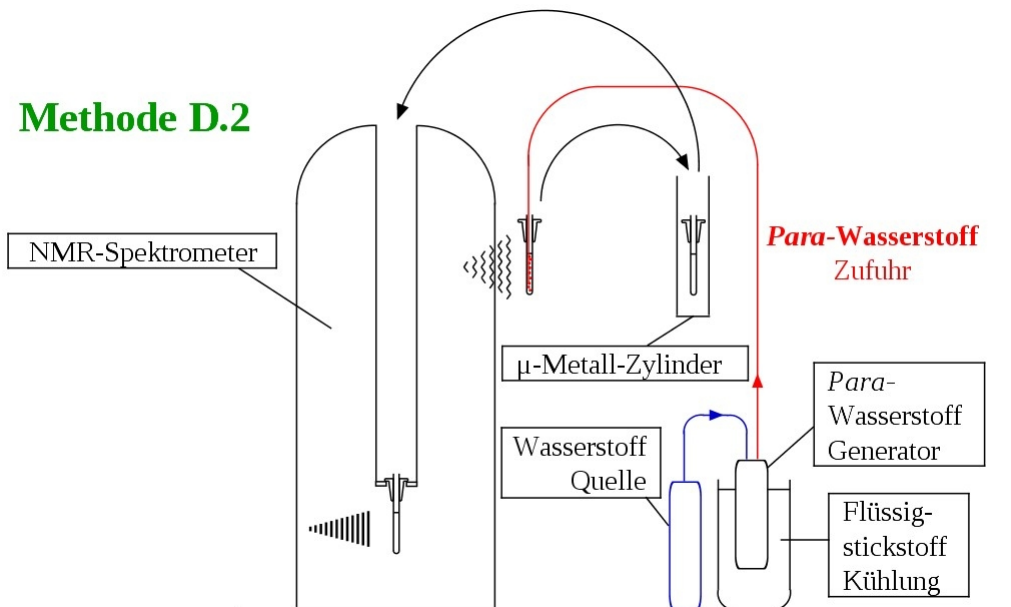


Abb. 3.27: Schematische Darstellung der SABRE-Hyperpolarisation von Pyridin unter Verwendung eines μ -Metall Zylinders: Im Spektrometer-Streifelfeld und anschließender Überführung ins Low-Field (**Methode D.2**)

Ogleich mit beiden Methoden eine Hyperpolarisation von Pyridin-Protonen erreicht werden kann, ist eine Magnetisierungsübertragung auf ^{13}C -Kerne unter Laborbedingungen jedoch nicht zu beobachten.

3.1.6 SABRE unter Ultra-Lowfield Bedingungen

Die Ergebnisse der SABRE-Hyperpolarisation im Labormaßstab unter Normalbedingungen, sowie unter Verwendung handelsüblicher NMR-Spektrometer und konventioneller präparativer und analytischer Methoden belegen die zuverlässige Reproduzierbarkeit des Verfahrens bei der Verstärkung von Protonen-Signalen. Allerdings machen die relativ geringen ϵ -Werte von undeuterten Substraten ebenfalls deutlich, wie stark die Optimierung der Methode durch technische und physikalische Faktoren limitiert ist. Darüber hinaus stellt die Umsetzung der Level-Anti-Crossing Bedingungen zum Magnetisierungs-Transfers unter Heterokernen (siehe *Formel 3.1*) weiterhin eine signifikante Herausforderung dar.

Daher wird, in Kooperation mit Prof. Dr. Klaus Scheffler und der Arbeitsgruppe von Dr. Kai Buckenmaier am Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik, Abteilung für Hochfeld-Magnetresonanz, sowie dem Arbeitskreis von Prof. Dr. Reinhold Kleiner an der Universität Tübingen ein System zur SABRE-Hyperpolarisation unter Ultra-Lowfield Bedingungen entwickelt^[28], um die Einschränkungen des Verfahrens zu überwinden und folgende Untersuchungs-Kriterien zu erfüllen:

- Zeitlich unbegrenzte Sättigung der Substrat-Lösung mit *Para*-Wasserstoff
- Zeitlich unverzögerte und repetitive Messung der Hyperpolarisation
- Frei variierbare Polarisations-Feldstärken für den Magnetisierungs-Transfer auf Heterokerne
- Effiziente Signal-Detektion unter Ultra Low-Field Bedingungen

Um über einen Zeitraum von mehreren Stunden eine konstante Population eines hyperpolarisierten Substrates zu erzeugen, wird eine Reaktionskammer mit einem Fassungs-Vermögen von ca. 10 ml, sowie einem integrierten Belüftungs-System entwickelt^[28] (siehe *Abb. 3.28*). An einen *Para*-Wasserstoff Generator angeschlossen, erlaubt diese Messanordnung einen sukzessiven Austausch der Singulett- und Triplett-Isomere in der Lösung, wodurch eine maximale Sättigung der Probe mit hyperpolarisiertem Substrat gewährleistet wird.

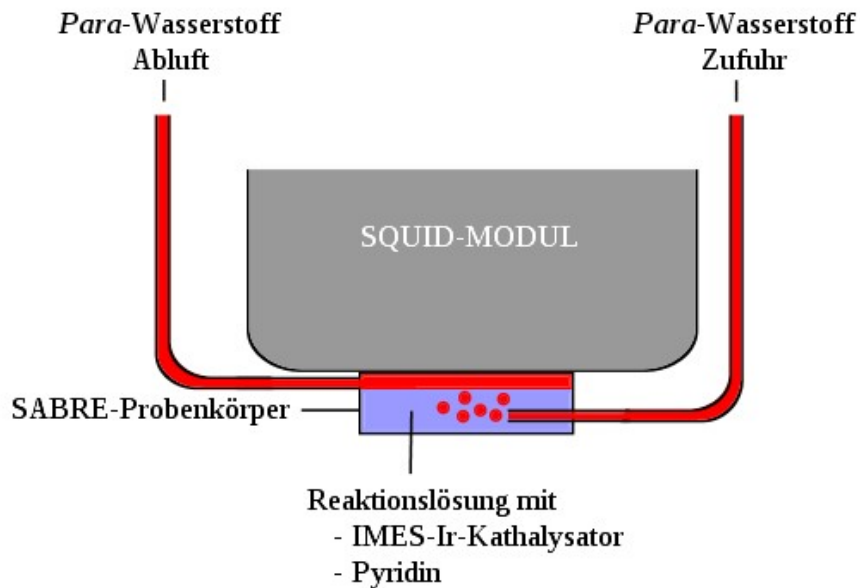


Abb. 3.28: Schematische Darstellung des SABRE-Systems für ULF-Untersuchungen

Die unmittelbare und kontrollierte Versorgung des Systems mit *Para*-Wasserstoff erlaubt es auch, den Proben-Körper direkt am Ort der Mess-Spule anzubringen. Dadurch können Messungen ohne zeitliche Verzögerungen, die zur Relaxation der Magnetisierung und damit zu Verlusten der Signal-Intensität führen würden, aufgenommen werden. Des Weiteren wird die Population des hyperpolarisierten Substrates nach jeder Anregung kontinuierlich wiederaufgebaut, was die Durchführung von Mess-Cyclen ohne manuelle Justierung der Proben ermöglicht.

Wie bereits in Absatz 3.1.1 ausgeführt, erfordert der Polarisations-Transfer unter Heterokernen, die Erfüllung kernspezifischer Resonanz-Bedingung für Level-Anti-Crossing Prozesse (siehe *Formel 3.1*). Diese wiederum setzt für Spin $\frac{1}{2}$ -Kerne Polarisations-Transfer Feldstärken von ca. 2 bis 10 mT voraus^[28].

Um die Stärke des PTF bis in den Ultra-Lowfield Bereich, frei und ohne Wechselwirkungen mit äußeren Magnetfeldern einstellen zu können, wird das SABRE NMR-System in einer, mit μ -Metall abgeschirmten Kammer aufgebaut. Der Proben-Körper wird dabei in einem speziell dafür angefertigten Spulen-System befestigt, mit dem sowohl das Polarisations-Feld B_p und das B_0 -Feld (mit $B_p > B_0$), als auch die Anregungs-Pulse B_1 erzeugt werden können (siehe *Abb. 3.29*).

Aufgrund des schwachen B_0 -Feldes ist das Signal-zu-Rausch Verhältnis des Systems, trotz der Signal-Verstärkung durch die Hyperpolarisation der Substrat-Kerne, sehr gering. Um die

3. SABRE *Para*-Wasserstoff Hyperpolarisation

Kernresonanz-Signale auch unter Low-Field Bedingungen bestmöglich erfassen zu können, wird das hochsensible SQUID-Modul (superconducting interference device) als Detektor-System eingesetzt^[28].

Als Reaktionsmedium wird eine undeuterierte, ethanolische Lösung mit Pyridin als Standard-Substrat verwendet. Die korrespondierenden Substrat- und Katalysator-Konzentrationsverhältnisse der vorangehenden Untersuchungen, werden beibehalten. Die Aktivierungsphase des Ir-Komplexes zur aktiven Spezies **3**, beträgt wenige Minuten. Die *Para*-Wasserstoff Fließgeschwindigkeit wird auf ca. 2 Liter pro Stunde eingestellt.

Der Mess-Cyclus wird mit 250 additiven Messungen mit einer jeweiligen Messzeit von 1 Sekunde und einer Relaxationsperiode von 2 Sekunden durchgeführt. Die Ergebnisse der Untersuchung deuten darauf hin, dass eine annähernd vollständige Regeneration der maximalen Population hyperpolarisierter Spezies, eine Zeitspanne von ca. 16 Sekunden erfordert (siehe *Abb. 3.20*).

Trotz der hohen Intensität der Signale im resultierenden Protonen-Spektrum, ist es nicht möglich, eine quantitative Bestimmung von ϵ -Werten der Substrat-Kerne durchzuführen. Zum Einen können die einzelnen Pyridin-Signale, aufgrund der schlechten Auflösung, nicht unterschieden werden. Des Weiteren ist es nicht möglich ein Referenz-Spektrum zu erstellen, da die Probe – selbst nach langwierigen Puls-Perioden – die Messung von Protonen-Signalen im thermischen Gleichgewicht verweigert.

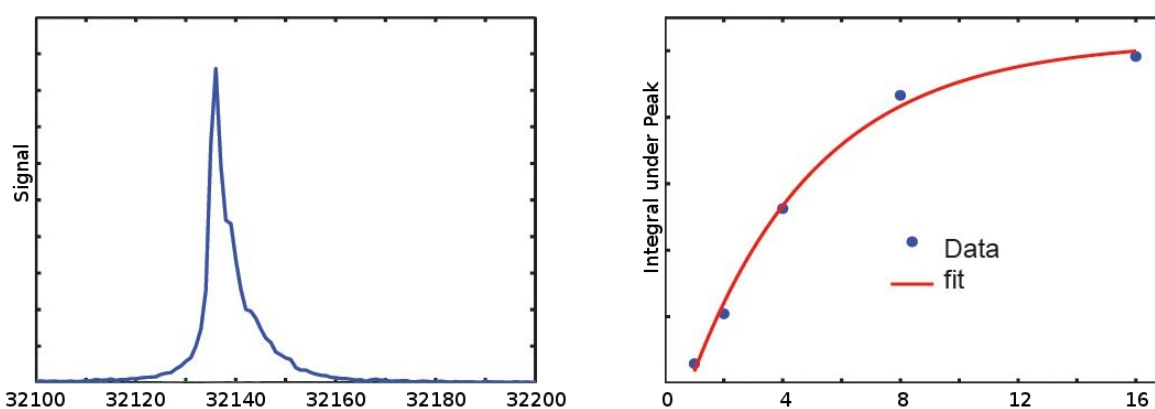


Abb. 3.30: ¹H-NMR Spektrum hyperpolarisierter Pyridin Protonen (Links); Zeitabhängige Bestimmung der Repopulation hyperpolarisierter Pyridin-Spezies (Rechts) | Bild entnommen aus Quelle [24]

Die Ergebnisse der Ultra-Low-Field SABRE-Hyperpolarisation zeigen, dass das interdisziplinär konzipierte System die Aufnahme von Spektren mit signifikanter Signal-Intensität ermöglicht und damit ein zuverlässiges Instrument zur Untersuchung katalytisch induzierter Hyperpolarisation darstellen kann.

4 Dynamic Nuclear Polarization (DNP)

Trotz der signifikanten Signal-Verstärkung, die mittels der SABRE-Methode unter High- und Low-Field Bedingungen erzielt werden kann, bleibt die anspruchsvolle chemische Reaktivierung der Hyperpolarisation von Substrat-Kernen ein limitierender Faktor für die Anwendung des Verfahrens in der MRT-Diagnostik unter *in-vivo* Bedingungen. Um einen repetitiven Polarisations-Transfer ohne chemische Aktivierung bzw. Derivatisierung signalverstärkender Substrate zu gewährleisten, wird daher im zweiten Teil des Projektes die Hyperpolarisation von Wasser-Protonen mittels Overhouser-DNP untersucht (siehe Kapitel 2.4).

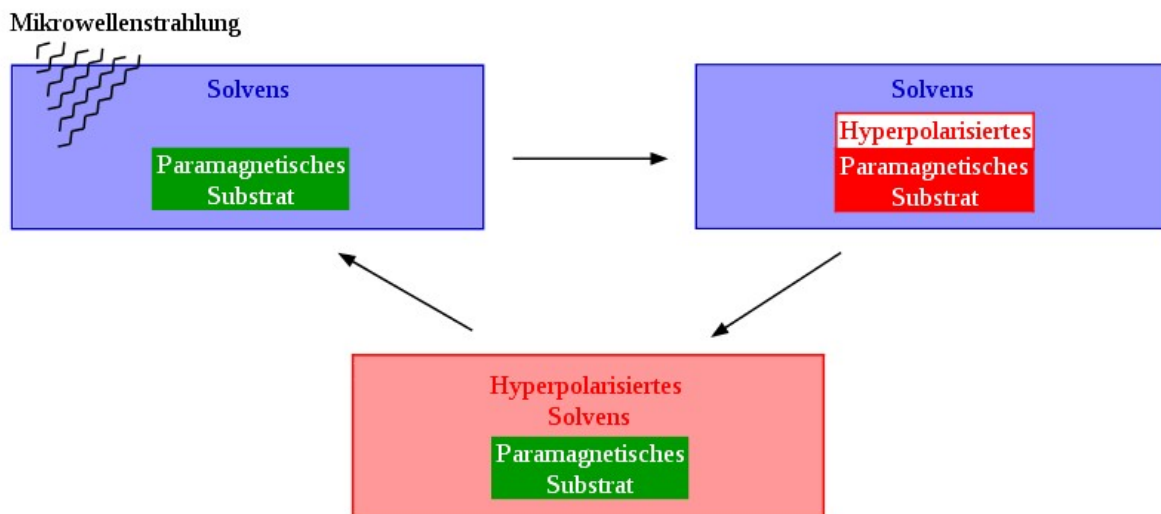


Abb. 4.1: Allgemeines Schema der Overhouser-DNP

Im Gegensatz zu den, auf *Para*-Wasserstoff basierenden Methoden, nutzt die Overhouser-DNP mit Mikrowellen-Strahlung angeregte Elektronenspins paramagnetischer Substanzen zur Hyperpolarisation sekundärer Substrate. Durch ihre wiederholte Aktivierung und Magnetisierungsübertragung (siehe Abb. 4.1), ermöglicht dieses Verfahren eine repetitive Hyperpolarisation des Mediums, ohne dabei reaktive Zwischenprodukte zu erzeugen. Um des Weiteren vitale Systeme vor schädlichen Reaktionen zu schützen und gleichzeitig eine hohe lokale

DNP-Aktivität zu erzielen, werden paramagnetische Hybrid-Materialien dargestellt und der Polarisations-Transfer auf umgebendes Solvens unter High- und Low-Field Bedingungen untersucht.

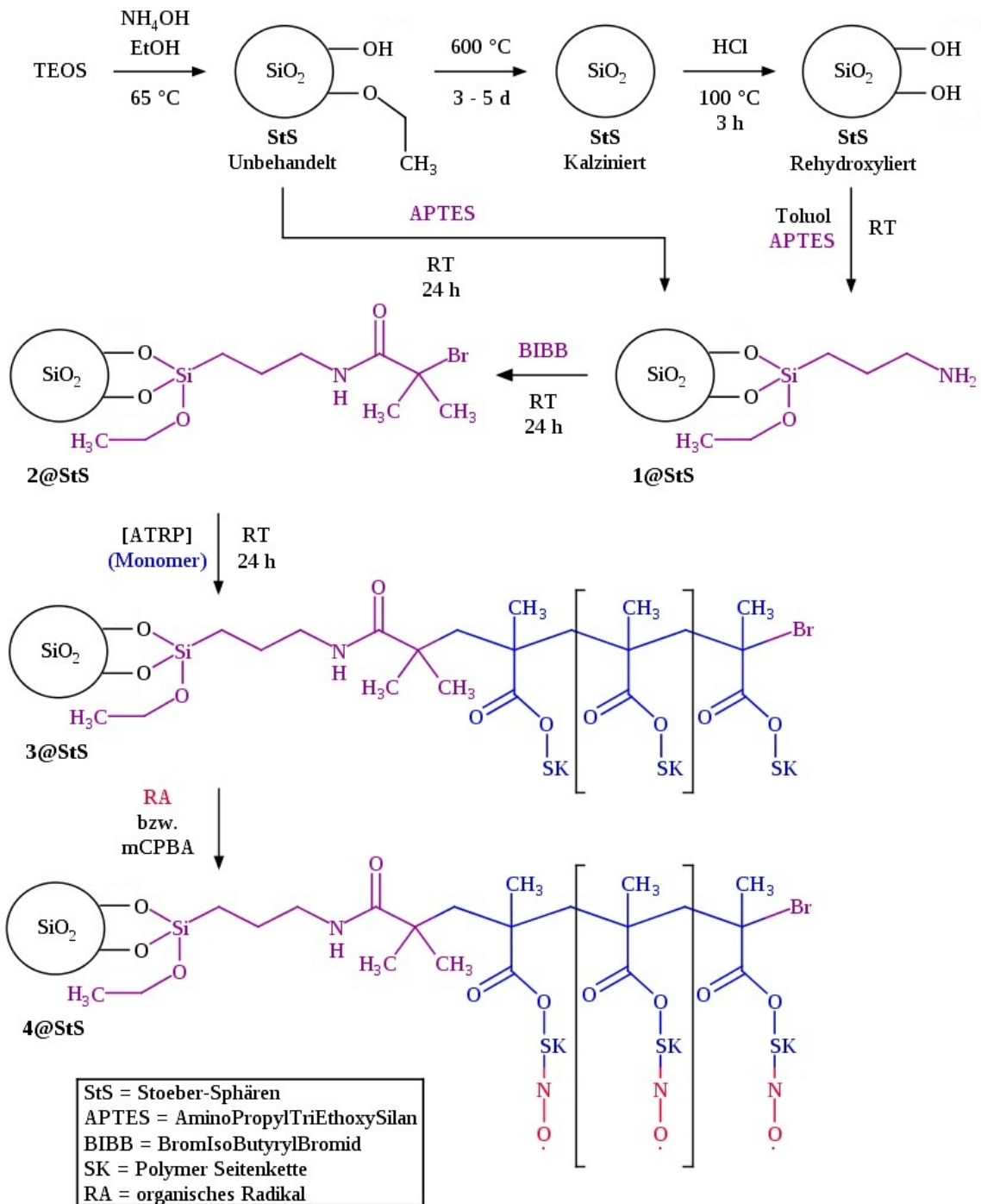
4.1 Stoeber-Partikel als Träger für organische Radikale

Das 2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidylloxyl (TEMPO) Radikal stellt eines der bekanntesten stabilen paramagnetischen organischen Systeme dar. Primär in molekularer Form, aber auch in heterogener Phase haben TEMPO-Derivate bereits breite Anwendung bei katalytischen Oxidations-Reaktionen^[110,111] von Alkoholen gefunden. Darüber hinaus dienen sie als reversible Initiator-Systeme für radikalische Polymerisationen^[112,113].

Aufgrund der sterisch anspruchsvollen chemischen Umgebung kann die Nitroxy-Radikal Spezies unter Standardbedingungen mehrere Wochen bis Monate lang beständig bleiben^[114]. Auch unter physiologischen Bedingungen erweisen sich TEMPO-Derivate daher als nicht mutagen, sowie vergleichsweise wenig cytotoxisch^[114], wodurch sie ein breites wissenschaftliches Interesse als Anti-Oxidantien^[114], und Kontrastmittel^[115] in der medizinischen Diagnostik geweckt haben.

Um auch als DNP-aktives Kontrastmittel zu dienen, was voraussetzt, eine hohe lokale Dichte paramagnetischer Funktionen zu gewährleisten, die Radikal-Gruppen dabei vor metabolischen Prozessen zu schützen und gleichzeitig eine hohe Magnetisierungsübertragung auf das Medium zu gewährleisten, sollen TEMPO-Derivate in eine hydrophile, polymere Matrix eingebaut und auf einem Nano-Träger immobilisiert werden. Dadurch soll eine hohe Austauschrate von Wasser innerhalb des Polymers – und damit eine hohe DNP-Aktivität – begünstigt, sowie potenzielle Wechselwirkung von Radikal-Funktionen mit vitalen Systemen unterbunden werden.

Als Träger-Material dienen oberflächenfunktionalisierte Stoeber-Partikel (**StS**), die mit einem organischen Polymer-Gerüst ausgestattet werden. Die Seitenketten des Polymers werden anschließend mit bzw. zu stabilen Radikal-Funktionen umgesetzt und bilden mit dem anorganischen Silika-Kern ein paramagnetisches Nano-Hybridmaterial (siehe *Schema 4.1*).



Schema 4.1: Allgemeines Reaktionsschema der Darstellung von paramagnetischen Stober Hybrid-Materialien

4.1.1 Darstellung und Oberflächenaktivierung von Stoeber-Partikeln

Synthese oberflächenfunktionalisierter Silika-Partikel nach dem Stoeber-Verfahren

Gemäß dem von Stoeber *et al.*^[74] vorgestellten und arbeitsgruppenintern modifizierten Verfahren werden im ersten Teil des Projektes sphärische Silika-Nanopartikel (siehe *Schema 4.1*) in den Größen 50 bis 300 nm dargestellt und derivatisiert. Aufgrund der Empfindlichkeit des Partikelwachstums hinsichtlich ihrer Reaktionsbedingungen (siehe Kapitel 2.5), werden zur Optimierung der Synthese zeitabhängige Wachstumsreihen durchgeführt. Im Fokus der Untersuchungen steht dabei der Einfluss der TEOS- und Ammoniumhydroxid-Konzentration, sowie der Temperatur. Die Größe der Partikel wird während der Wachstumsphase mittels DLS-Messungen verfolgt (siehe Anhang: *Abb. A.5 bis Abb. A.8*, sowie *Tabelle A.1 und A.2*). Die optimierte Synthese wird in Kapitel 5.2.3 angeführt.

Um darüber hinaus eine einheitliche und unporöse Oberflächenbeschaffenheit der Silika-Sphären zu erzielen, werden die isolierten Nano-Materialien im Anschluss, 3 bis 5 Tage lang im Röhrenofen bei 600 °C getempert, wodurch sowohl organische Reste entfernt, als auch die Poren der Partikel geschlossen und dabei ihre äußeren Silanol-Gruppen zu verbrückten Q⁴-Gruppen umgesetzt und inaktiviert werden. Zur Reaktivierung der Oberfläche werden die kalzinierten Spezies mehrere Stunden in einer 3.7 %igen, wässrigen Salzsäure-Lösung behandelt und die äußeren Siloxy-Gruppen zu Si-OH Gruppen rehydroxyliert. Dadurch werden die beiden Träger-Materialien **StS** in den Größen von 300 nm, sowie 50 nm erhalten.

Zur Evaluation der Dispersität der Sphären werden ebenfalls Proben der Reaktions-Suspension mittels DLS-Messungen untersucht, sowie REM-Aufnahmen der isolierten Partikel durchgeführt (siehe *Abb. 4.2*, sowie Anhang: *Tabelle A.3*). Erstere ergeben dabei einen durchschnittlichen DLS-Durchmesser von 67.9 nm, bei einem PDI von 0.079 für die 50 nm Spezies, sowie einen DLS-Durchmesser von 305.7 nm, bei einem PDI von 0,051 für die 300 nm Partikel. Die REM-Analysen ergeben einen mittleren Durchmesser der Partikel von 280.9 nm (bei einer Standardabweichung $\sigma = 15.0$ nm), bzw. 58.3 nm (mit $\sigma = 15.8$ nm).

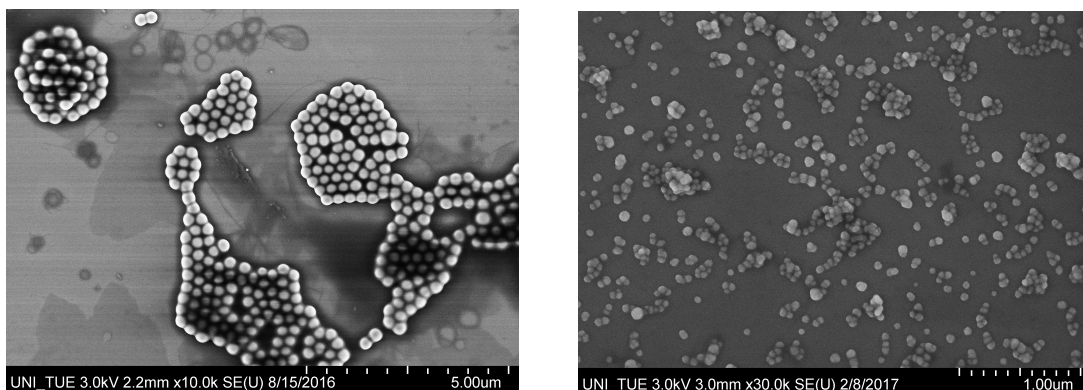


Abb 4.2: REM-Bilder: Silika-Partikel *StS(300)* (links); *2@StS(50)*-Spezies (rechts)

Die Ergebnisse der DRIFT-Spektroskopie aller drei Synthese-Stufen entsprechen den Literatur-Werten (siehe Abb. 4.3, sowie Anhang: Tabelle A.4). Charakteristisch dabei ist insbesondere die Bande der Si-OH Streckschwingung^[116] bei 950 cm^{-1} . Im Spektrum der unbehandelten Materialien sind ebenfalls C-H Deformationsschwingungen^[117] im Bereich zwischen 1485 bis 1450 cm^{-1} , sowie bei 1369 cm^{-1} zu beobachten. Interessanter Weise erscheinen Erstere ebenfalls bei der Untersuchung der rehydroxylierten Spezies, was u.a. auf Lösungsmittel-Verunreinigungen durch den Waschprozess zurückgeführt werden kann.

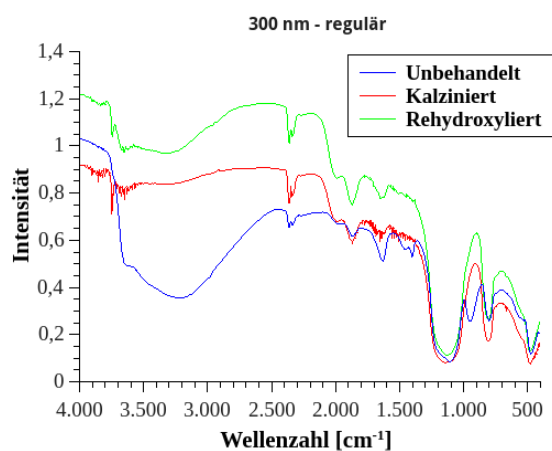


Abb. 4.3: DRIFT-Spektren von *StS(300)*-Spezies: Unbehandelt (blau), Kalziniert (rot), Rehydroxyliert (grün)

Die ^{29}Si CP/MAS NMR-Analysen der 300 nm Partikel entsprechen ebenfalls den Literatur-Daten^[116]. Sie werden im Folgenden im Zusammenhang mit der Untersuchung der weiterführenden Derivatisierung zu oberflächenaktivierten Hybrid-Materialien diskutiert.

Im zweiten Schritt werden die anorganischen Silika-Partikel mit einer organischen Beschichtung ausgestattet, die tertiäre, bromierte Kohlenstoff-Funktionen enthält. Hierzu wird die Oberfläche der Partikel zunächst mit Aminopropyltriethoxysilan (APTES) zu den Spezies

4. Dynamic Nuclear Polarisation

1@StS umgesetzt und deren Amin-Gruppen im Anschluss mit α -Bromisobuttersäurebromid (BIBB) zu den Materialien **2@StS** derivatisiert (siehe *Schema 4.1*).

Die Funktionalisierung der Stoeber-Partikel mit APTES wird dabei nach zwei unterschiedlichen Verfahren durchgeführt (siehe *Schema 4.1*). Zum Einen werden die reaktivierten Spezies **StS** – nach der Kalzinierung und Rehydroxylierung – mit APTES umgesetzt (**Methode 1**). Der Vorteil der Methode besteht in der homogenen und porenfreien Oberflächen-Beschaffenheit des Materials. Allerdings erschweren sowohl die wiederholten Reinigungsprozesse, die mit signifikanten Verlusten verbunden sind, als auch die relativ lange Synthesedauer von bis zu 3 Wochen, eine effiziente Darstellung der Materialien.

Zur Optimierung der Synthese wird als Alternative daher die *in-situ* Umsetzung der Stoeber-Partikel mit APTES nach **Methode 2** (siehe *Schema 4.1*, sowie Kapitel 5.2.4) untersucht. Dieses ‚Eintopf-Verfahren‘ erlaubt es, die oberflächenfunktionalisierten Spezies **1@StS** ohne die Aufbereitung von Zwischenstufen bereits nach zwei Tagen isolieren zu können.

Die anschließende Derivatisierung der APTES-Materialien, unabhängig von ihrer Syntheseroute, erfolgt durch Umsetzung mit BIBB in Anwesenheit von Triethylamin (siehe Kapitel 5.2.5). Die Produkt-Spezies **2@StS** kann nach einem Tag Reaktionszeit isoliert werden.

Die Charakterisierung der Synthese-Stufen **StS**, **1@StS**, sowie **2@StS** nach der regulären und der *in-situ* Methode in den Größen 50 nm, sowie 300 nm erfolgt mittels DRIFT- und Festkörper NMR-Spektroskopie. Des Weiteren werden Elementaranalysen der Materialien angefertigt.

Dabei weisen die DRIFT-Spektren aller Systeme (siehe *Abb. 4.4*, sowie Anhang: *Tabelle A.5 und A.6*) die charakteristischen Signale aliphatischer C-H Valenzschwingungen im Bereich zwischen 3000 und 2850 cm^{-1} , sowie O-H Valenzschwingungsbanden zwischen ca. 3850 und 2400 cm^{-1} auf. Letztere erscheinen in den Spektren der regulär (nach **Methode 1**) dargestellten Partikel jedoch deutlich schwächer ausgeprägt zu sein, was auf den Prozess der Kalzinierung und Rehydroxylierung zurückgeführt werden kann. Des Weiteren ist bei allen *in-situ* dargestellten Silika-Sphären die Si-OH Bande bei 955 cm^{-1} erkennbar, die nach der Kalzinierung nicht mehr beobachtet wird.

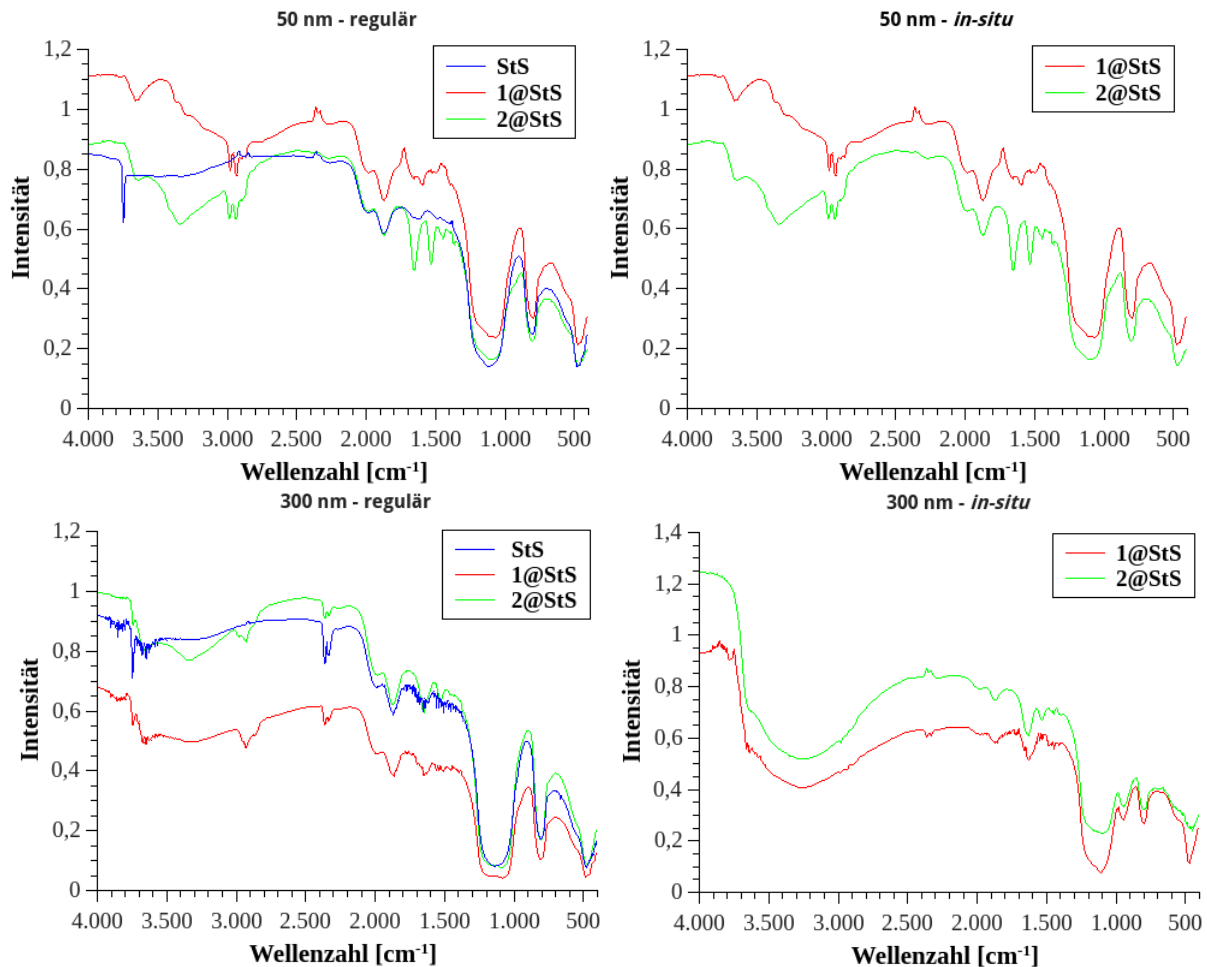


Abb. 4.4: DRIFT-Spektren von StS-, 1@StS-, sowie 2@StS-Spezies; 50 nm, regulär dargestellt (oben links); 50 nm, in-situ dargestellt (oben rechts); 300 nm, regulär dargestellt (unten links); 300 nm, in-situ dargestellt (unten rechts)

Auch das Signal der nicht assoziierten O-H Valenzschwingungen bei 3640 cm^{-1} – in den Spektren der 50 und 300 nm Materialien – ist nach der Umsetzung mit APTES nur in sehr schwacher Intensität zu beobachten, was auf eine effiziente Funktionalisierung der Oberfläche schließen lässt. Die Derivatisierung der Amin-Einheiten mit BIBB führt schließlich zur Ausbildung von Peptid-Bindungen, deren Schwingungen bei ca. 1530 (δ N-H Signal), sowie 1650 cm^{-1} (ν C=O Bande) zu beobachten sind (vgl. Anhang: *Tabelle A.5 und A.6*).

Die ^{29}Si Festkörper-NMR Untersuchung (mit 5 kHz MAS-Rotation) der Partikel, nach der Kalzinierung und Rehydroxylierung, zeigt ebenfalls die charakteristischen Signale für Silika-Partikel. Darin sind die Signale der Q²-Funktionen (vgl. Kapitel 2.5) bei -92.4 ppm , der Q³-Gruppen bei -100.7 ppm und die Peaks der Q⁴-Einheiten bei -109.7 ppm zu erkennen (siehe *Abb. 4.5*).

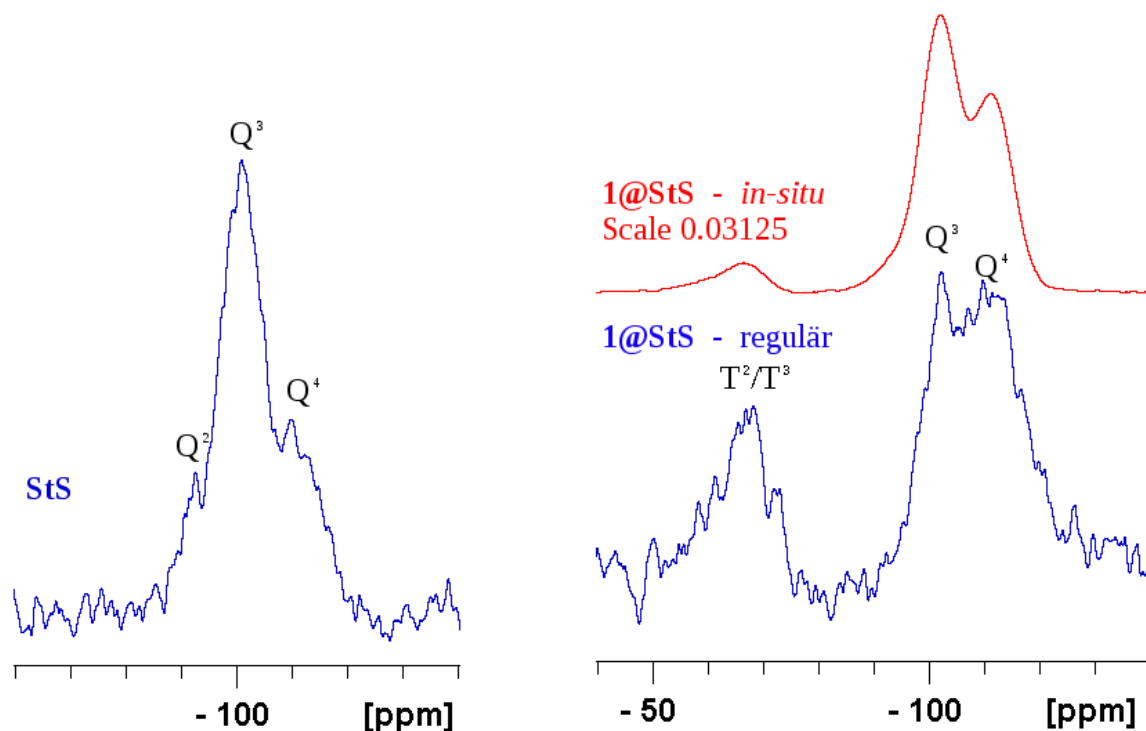


Abb. 4.5: ^{29}Si CP/MAS NMR-Spektrum (bei 5 kHz Rotationsgeschwindigkeit): regulär dargestellte **StS**(300)-Spezies (links); regulär und in-situ dargestellte **1@StS**(300)-Spezies (rechts)

Auch nach der Funktionalisierung zur **1@StS**-Spezies bleiben die Signale der Q-Gruppen erhalten. Der Vergleich der Spektren beider Darstellungs-Verfahren deutet des Weiteren auf die Anwesenheit von Siloxan-Funktionen bei -68.1 ppm (T-Gruppen) hin, was die Ergebnisse der IR-Analyse zu bestätigen scheint.

Die Untersuchungen der 50 nm **1@StS**- und **2@StS**-Spezies (bei 10 kHz Proben-Rotation) weisen nur geringfügige Unterschiede auf. In beiden Spektren sind die Signale der korrespondierenden T- und Q-Gruppen zu beobachten. Dies bietet ebenfalls ein Indiz dafür, dass die Umsetzung der Materialien mit BIBB auch unter basischen Reaktions-Bedingungen erfolgreich verläuft.

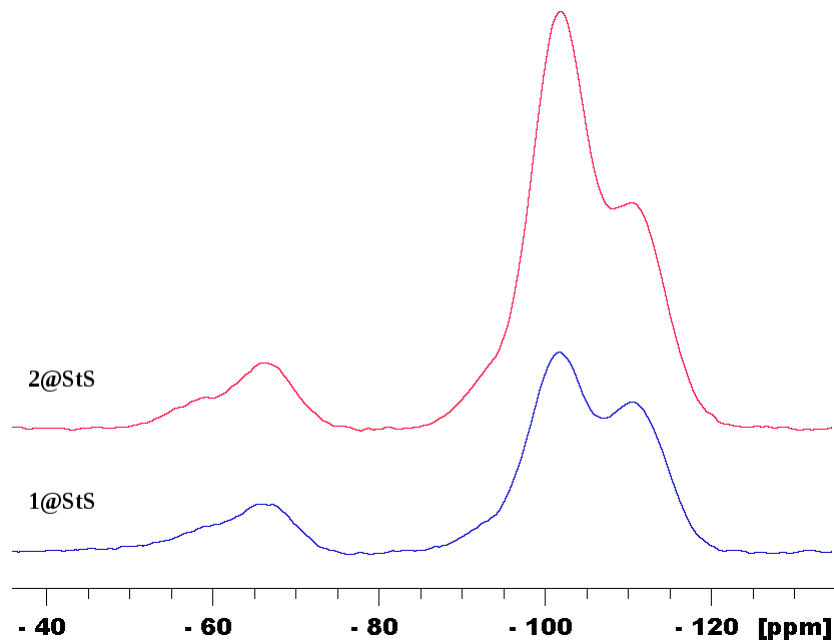


Abb. 4.6: ^{29}Si -CP/MAS NMR-Spektrum (bei 10 kHz Rotationsgeschwindigkeit): In-situ dargestellte $1@StS(50)$ (blau) und $2@StS(50)$ -Spezies (rot)

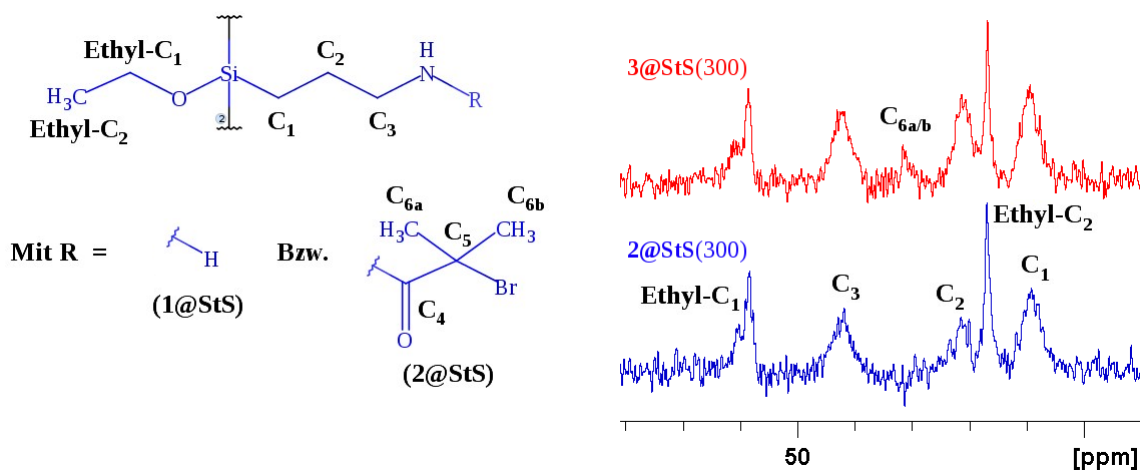


Abb. 4.7: ^{13}C -Festkörper CP/MAS NMR-Spektren der in-situ dargestellten 300 nm Spezies: $1@StS$ (blau); $2@StS$ (rot)

Die ^{13}C CP/MAS Festkörper-Spektren (bei 8 kHz Proben-Rotation) der *in-situ* dargestellten Spezies 1 - und $2@StS$ (siehe Abb. 4.7) deuten ebenfalls auf die Anwesenheit von ATPES- und BIBB-Funktionen auf der Oberfläche der Träger hin. Erstere erscheinen im Spektrum bei 42.5 ppm, 21.3 ppm und 9.5 ppm.

Aufgrund der Intensitäts-Erhöhung der Signale durch die Polarisations-Übertragung von ^1H -Kernen auf ^{13}C -Kerne bei den CP/MAS-Spektren, treten jedoch nur die Peaks der Methyl-Gruppen der BIBB-Einheiten bei 31.6 ppm im Spektrum der $2@StS$ -Partikel auf. Signale der quartären Kohlenstoffe werden unter den gewählten Messbedingungen nicht beobachtet.

4. Dynamic Nuclear Polarisation

Die Ergebnisse der Elementaranalyse (siehe *Tabelle 4.1 und 4.2*) bieten die Möglichkeit, die prozentualen und molaren Mengen organischer Gruppen auf den nach Methode **1** und **2** dargestellten Spezies **1-** und **2@StS** zu evaluieren. Ausgehend von der jeweils eingesetzten Masse der Partikel wird dabei die molare Stoffmenge von Kohlenstoff und Stickstoff pro Gramm Material ermittelt.

Für die regulär dargestellten **1@StS**-Spezies, ergeben die Untersuchungen einen Anstieg der Stickstoff-Stoffmenge der 50 nm Partikel um den Faktor 3.5, gegenüber 300 nm Trägern; was auf die erheblich größere reaktive Oberfläche des Materials pro Gewichts-Einheit zurückgeführt werden kann. Interessanter Weise zeigen die *in-situ* dargestellten APTES-Partikel jedoch sehr vergleichbare N-Stoffmengen, mit einer Differenz von lediglich 42.84 mmol (Faktor 1.1) pro Gramm Substanz. Dieses Ergebnis lässt darauf schließen, dass die APTES-Menge auf der Oberfläche der Träger, gegenüber der Besetzung der Poren-Strukturen, vernachlässigbar klein zu sein scheint.

Der Anstieg der molaren Kohlenstoff-Stoffmenge nach der Umsetzung zur **2@StS**-Spezies, variiert bei den untersuchten Systemen nur geringfügig und fällt für die regulär dargestellten, 50 nm großen Träger am größten (Faktor 1.8), sowie für die *in-situ* dargestellten **2@StS(300)**-Materialien am geringsten (Faktor 1.2) aus. Die 50 nm großen, *in-situ* Partikel weisen einen Rückgang der molaren C-Stoffmenge um den Faktor 1.014 auf, was ein Indiz für Leaching-Effekte der APTES-Einheiten darstellen könnte.

Auch der Vergleich der Stickstoff-Stoffmengen bekräftigt diese Annahme. Die Ergebnisse der Elementaranalyse deuten hier bei allen Systemen auf einen Verlust von Amin-Funktionen während der Derivatisierung mit BIBB hin. Dieser fällt bei den 50 nm, *in-situ* Materialien am größten und bei den 300 nm regulär dargestellten Materialien am geringsten aus.

Tabelle 4.1: Elementaranalyse der 1@StS-Spezies der Größen 300 nm, sowie 50 nm

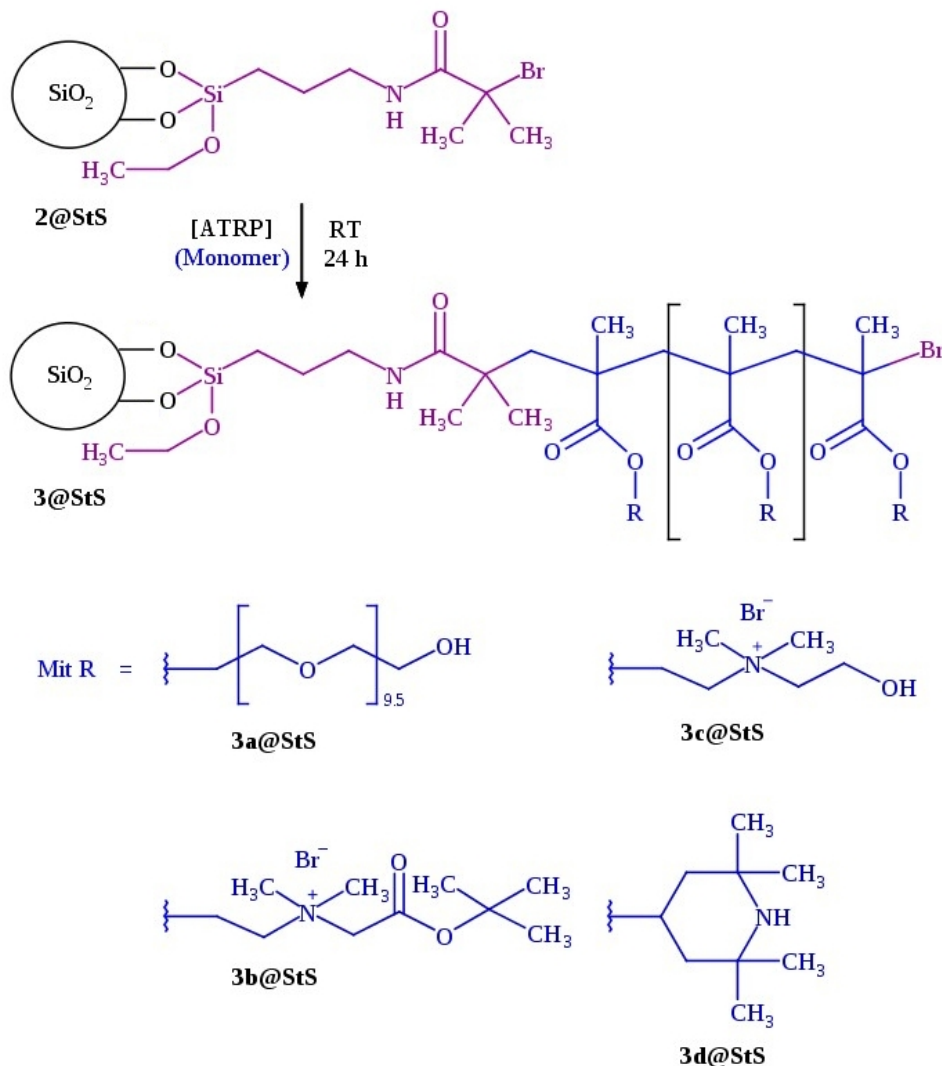
	Größe [nm]	Darstellungs-Methode	Gewichts %		Stoffmenge [$\mu\text{mol/g}$] 1@StS	
			C	N	C	N
1@StS	300	regulär	0.50	0.14	416.29	99.95
		<i>in-situ</i>	2.52	1.08	2098.08	771.06
	50	regulär	1.40	0.49	1165.60	349.83
		<i>in-situ</i>	6.44	1.02	5361.75	728.22

Tabelle 4.2: Elementaranalyse der 2@StS-Spezies der Größen 300 nm, sowie 50 nm

2@StS	Größe [nm]	Darstellungs-Methode	Gewichts %		Stoffmenge [$\mu\text{mol/g}$] 2@StS	
			C	N	C	N
300	300	regulär	0.79	0.12	657.73	85.67
		<i>in-situ</i>	3.00	0.82	2497.71	585.43
50	50	regulär	2.57	0.40	2139.71	285.76
		<i>in-situ</i>	6.35	0.83	5289.82	592.57

4.1.2 Darstellung hydrophiler, paramagnetischer Silika-Hybridmaterialien

Im zweiten Teil des Projektes wird der Fokus auf die Dispersions-Eigenschaften der Silika-Sphären in physiologischen Medien gelegt. Hierzu werden die hybriden Nano-Partikel mit hydrophilen Substraten umgesetzt.



Schema 4.2: Reaktionsschema der ATRP-Funktionalisierung der hybriden Nano-Materialien 2@StS zu 3@StS-Spezies

4. Dynamic Nuclear Polarisation

Um dabei eine möglichst hohe Besetzung des Träger-Materials zu erreichen, wird die Oberfläche der Partikel jedoch nicht mit einzelnen polaren Verbindungen angereichert, sondern mit einem Polymer aus hydrophilen Derivaten mittels dem ATRP-Verfahren nach Matyjaszewski^[92] ausgestattet (siehe Kapitel 2.7, sowie *Schema 4.2*).

Darstellung von PEGMA-funktionalisierten Stoeber-Partikeln

Als eines der bekanntesten hydrophilen Polymer-Systeme wird Polyethylenglycol (PEG) in Form von Polyethylenglycol-Methacrylsäureester (PEGMA) zur Modifizierung der Partikeleigenschaften herangezogen. Dessen NMR-Analyse (vgl. *Abb. 4.10*) deutet dabei auf eine statistische Verteilung der Ethylenglycol-Einheiten von durchschnittlich ca. 9.5 pro PEGMA-Molekül hin.

Die gute Wasserlöslichkeit des Monomers erlaubt es, die radikalische Polymerisation in einem Methanol:Wasser Gemisch im Verhältnis von 2:1 durchzuführen. Aufgrund der hohen Empfindlichkeit der ATRP gegenüber freien Radikalen wie Sauerstoff, wird die Partikel-Suspension vor der Zugabe der Reagenzien, durch das Einleiten von Stickstoff entgast.

Im Anschluss an die Polymerisation wird die Suspension über ein Diaphragma geleitet (vgl. Kapitel 5.1.2), um die hybriden Materialien von niedermolekularen Reaktions-Bestandteilen zu trennen. Die Spezies **3a@StS** wird durch Gefriertrocknung aus dem Lösungsmittel isoliert.

Zur Optimierung der Reaktionsbedingungen des ATRP-Verfahrens bei der Oberflächen-Funktionalisierung der Träger mit dem PEGMA-Polymer werden die Einflüsse der Monomer Konzentration auf die Polymer-Belegung *in-situ* dargestellter, 100 nm Partikel evaluiert^[118]. Die Ergebnisse dieser Versuchsreihen weisen auf eine Abhängigkeit der Kettenlänge des Polymer und der eingesetzten Menge des Monomers hin^[118], wie es der Mechanismus der kontrollierten lebenden Radikal-Polymerisation^[92] (siehe Kapitel 2.7) nahelegt. Allerdings lassen die Elementaranalysen der **3a@StS(100)**-Materialien ebenfalls darauf schließen, dass das Polymer-Wachstum nach 125 Äquivalenten Edukt, keine signifikanten Änderungen mehr erfährt^[118]. Des Weiteren weist die Anwesenheit niedermolekularer, organischer Verbindungen im Filtrat, das bei dem Reinigungs-Prozess der Partikel mittels Diaphragma anfällt, darauf hin, dass das Monomer unter den gewählten Reaktionsbedingungen nicht vollständig mit dem Träger-Material reagiert. Gründe dafür können unter Anderem in einer zu kurzen

Reaktionsdauer, sowie den sterisch anspruchsvollen Bedingungen auf der Oberfläche der Silika-Sphären liegen.

Mit den optimierten Synthese-Verfahren (siehe Kapitel 5.2.6) werden weiterführende Untersuchungen zur Bestimmung der Eigenschaften der PEGMA-funktionalisierten Materialien, hinsichtlich der Korrelation zwischen der Polymer-Dichte und dem Durchmesser des Träger-Materials, sowie der Reproduzierbarkeit der ATRP unter Verwendung regulär und *in-situ* dargestellter Silika-Spezies unternommen. Hierfür dienen 50 nm und 300 nm große **2@StS**-Partikel als Träger-Materialien.

Die Charakterisierung der isolierten Produkte erfolgt mittels NMR- und DRIFT-Spektroskopie, sowie RTEM und Elementaranalyse. Erstere werden in Form von Flüssig- (400.13 MHz Spektrometer) und Suspensions-NMR Messungen (500.13 MHz Spektrometer bei 4 kHz Rotation) durchgeführt.

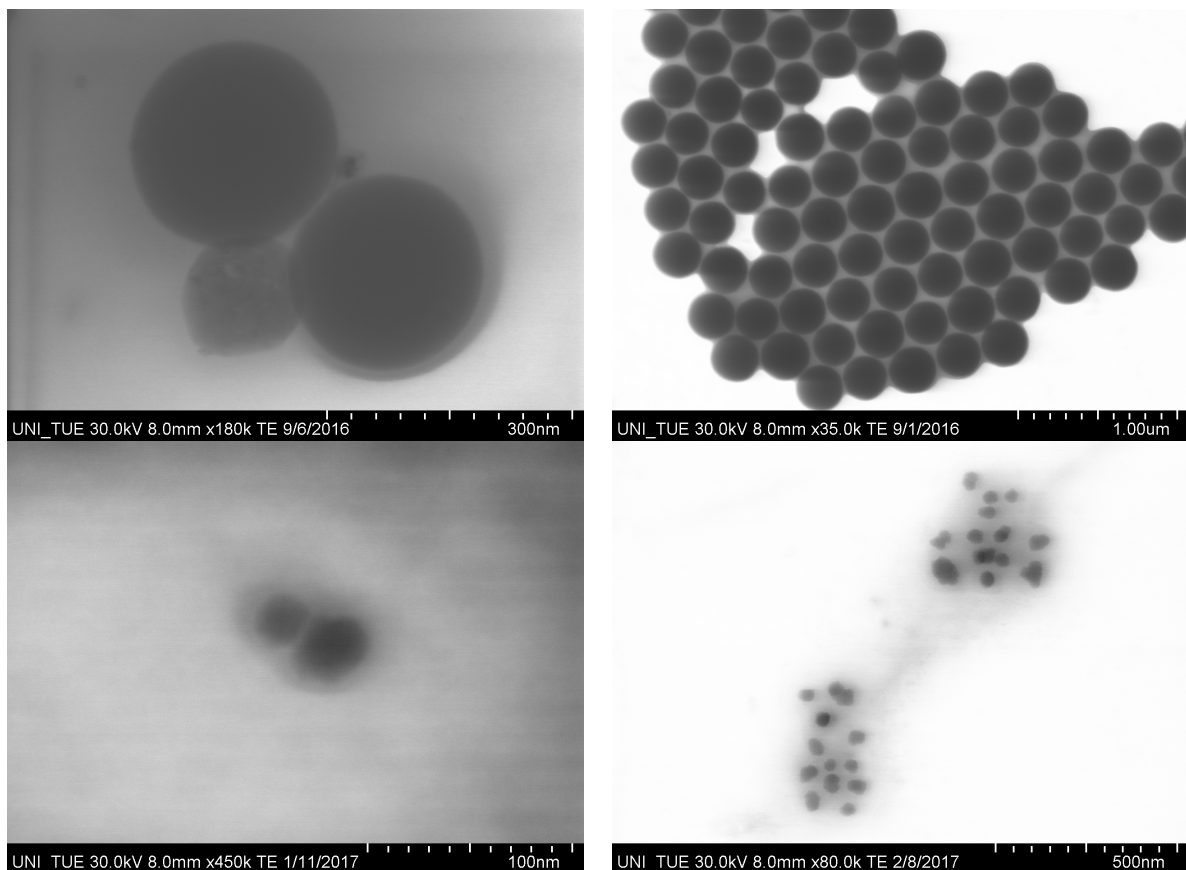


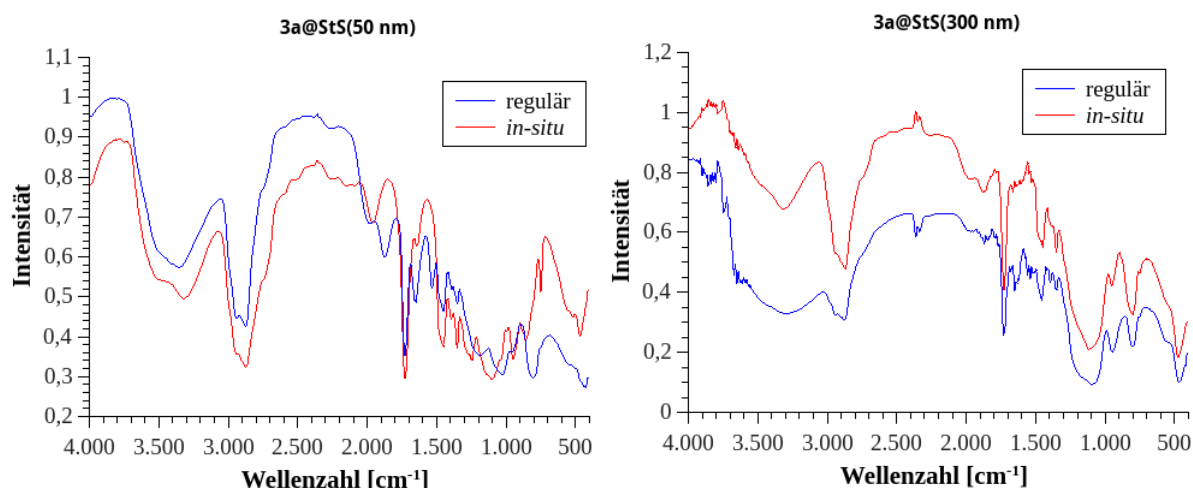
Abb. 4.8: TEM-Aufnahmen der **3a@StS**-Materialien: 300 nm, regulär dargestellt (oben links); 300 nm, *in-situ* dargestellt (oben, rechts); 50 nm, regulär dargestellt (unten links); 50 nm, *in-situ* dargestellt (unten rechts)

4. Dynamic Nuclear Polarisation

Sowohl die RTEM der 100 nm Partikel^[118], als auch die unabhängigen Untersuchungen der **3a@StS**-Materialien (siehe *Abb. 4.8*) deuten dabei auf eine selektive Polymerisation von PEGMA-Monomeren auf der Oberfläche der funktionalisierten **2@StS**-Träger hin. Während die Aufnahmen der 300 nm Partikel jedoch eine weitgehend gleichmäßige Verteilung des Polymers auf der Oberfläche nahelegen, scheinen die 50 nm Spezies eine größere Dispersität aufzuweisen.

Des Weiteren werden, mittels IR- und NMR-Messungen der **3a@StS**-Spezies, Signale nachgewiesen, die auf die Anwesenheit von PEGMA-Derivaten zurückgeführt werden könnten. Dies deutet ebenfalls auf eine erfolgreiche Funktionalisierung der Vorstufen mit PEGMA-Polymer hin.

So weisen die DRIFT-Spektren bei allen vier Systemen ein intensives Signal von Carbonyl-Valenzschwingungen bei 1726 bis 1730 cm^{-1} auf, die bei der Untersuchung von **2@StS**-Spezies nicht auftreten (vgl. *Abb. 4.9*, sowie Anhang: *Tabelle A.7*). Des Weiteren ist ein signifikanter Anstieg der Intensität von C-H Valenzschwingungen im Bereich von 3000 cm^{-1} bis 2600 cm^{-1} zu beobachten, die wiederum bei den Messungen der 50 nm Spezies stärker ausgeprägt zu sein scheinen, als bei 300 nm Spezies. Dies lässt ebenfalls eine höhere Polymer-Dichte des Materials vermuten.



*Abb 4.9: Ergebnisse der DRIFT Untersuchung der Materialien **3a@StS** mit regulär und in-situ dargestellten Silika-Trägern: 300 nm Durchmesser (links); 50 nm Durchmesser (rechts)*

Interessant ist auch, dass, aufgrund des Anstiegs der Menge an Alkyl-Funktionen, bei den Analysen der regulär dargestellten Träger Deformations-Schwingungen von C-H Gruppen im

Fingerprint-Bereich, bei 935 bis 960 cm^{-1} zu erkennen sind. Im Fall der *in-situ* hergestellten Materialien überlagern diese jedoch mit den Signalen der Si-OH Valenzschwingungen, und können daher nicht differenziert werden.

Für die NMR-Analyse sollen die funktionalisierten Materialien in Wasser suspendiert werden. Hierzu werden ca. 50 mg Substanz in 5 ml H_2O , bzw. D_2O für zwei Tage jeweils 3 h lang im Ultraschallbad behandelt und bei RT gelagert.

Mit den vorbehandelten Proben werden zum Einen, an einem 400 MHz Bruker NMR-Spektrometer reguläre Protonen-Messungen der Lösung aufgenommen. Des Weiteren werden, zur besseren Auflösung der Signale des polymeren Systems, am 500 MHz Spektrometer mit 4 kHz MAS-Rotation, Suspensions NMR-Spektren aufgenommen. Beide Charakterisierungsmethoden lassen, durch das Fehlen von Signalen ungesättigter Methacrylat-Gruppen, sowie das Auftreten von intensiven Signalen der PEGMA-Protonen, ebenfalls auf eine selektive radikalische Addition des Monomers auf der Partikel-Oberfläche schließen (siehe *Abb. 4.10*, sowie Anhang: *Abb. A.12*).

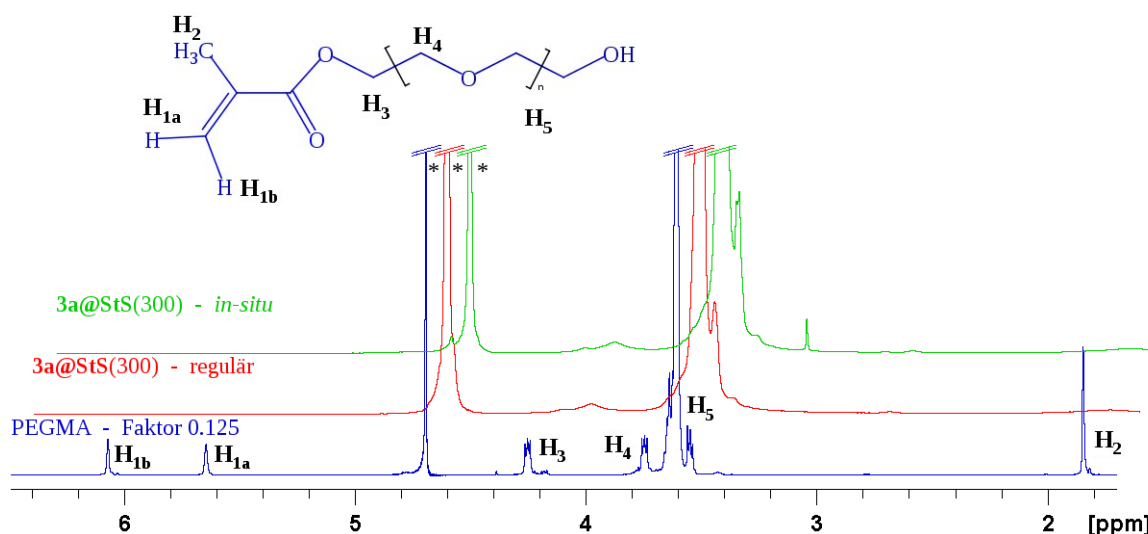


Abb. 4.10: ^1H NMR-Spektrum in D_2O : 300 nm 3a@StS , *in-situ* dargestellt, Suspensions-NMR mit 4 kHz MAS-Rotation bei 500 MHz B_0 (grün); 300 nm 3a@StS , regulär dargestellt, Suspensions-NMR mit 4 kHz Rotation bei 500 MHz B_0 (rot); PEGMA – Referenzmessung in Lösung (blau)

Allerdings konnte die NMR-Charakterisierung in suspendiertem Zustand ausschließlich an den 300 nm Spezies durchgeführt werden. Als Grund dafür hat sich die Konsistenz der $3\text{a@StS}(50)$ -Materialien erwiesen, die auch nach der Proben-Präparation (s.o.) keine Suspension ausgebildet hat (siehe *Abb. 4.11*).

4. Dynamic Nuclear Polarisation

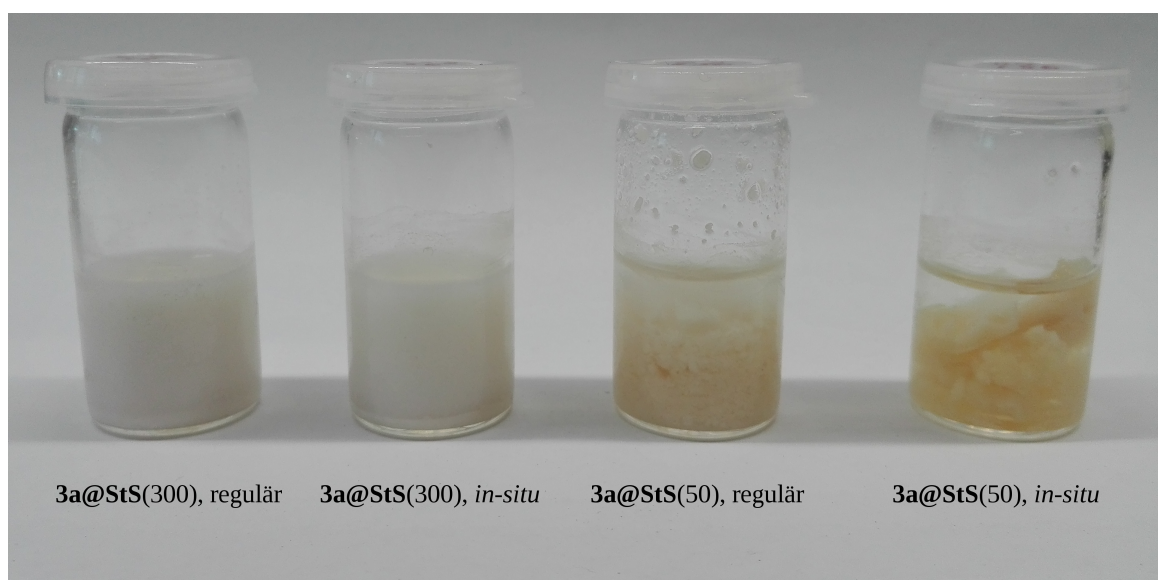


Abb. 4.11: **3a@StS**-Materialien, 48 h in D_2O und zwei mal 3 h Behandlung im Ultraschallbad

Für eine differenzierte Auswertung der Anbindung von PEGMA auf dem Träger-Material, sowie der Einflüsse der Edukt Spezies auf die Effektivität der ATR-Polymerisation, werden Elementaranalysen der *in-situ* und regulär dargestellten **3a@StS**-Partikel in den Größen 50 nm und 300 nm, angefertigt (siehe *Tabelle 4.3*). Dabei wird deutlich, dass die Größe der Partikel-Oberfläche einen signifikanten Einfluss auf die Menge an Polymer auf der Oberfläche zu haben scheint. Die Stoffmenge des polymeren PEGMAs variiert dabei, je nach Durchmesser der Träger, um den Faktor 3 bis 5.

Tabelle 4.3: Elementaranalyse der regulär und in-situ dargestellten Spezies 3@StS(50) und 3@StS(300)

Größe	Darstellung	Gewichts %		Stoffmenge [mmol/g] 3a@StS		Stoffmenge PEGMA [μ mol/g] 3a@StS
		C	N	C	N	
300	regulär	8.13	0.09	6768.80	64.26	276.70
	<i>in-situ</i>	13.32	0.39	11089.83	278.44	400.26
50	regulär	41.88	0.54*	34868.04	385.53*	1408.64*
	<i>in-situ</i>	43.66	0.07	36350.01	49.98	1576.38

* Ermittelt aus den Werten der Elementaranalyse der korrespondierenden Edukt-Spezies **2@StS(50)**

Auch für die jeweiligen Partikel-Größen zeigen sich, abhängig von der Darstellungs-Methode, Unterschiede bei der Stoffmenge des Polymers an der Oberfläche. Diese scheint bei beiden Systemen in ähnlichem Maß zuzunehmen ($\Delta(\text{PEGMA/g})_{300} = 123.56$; $\Delta(\text{PEGMA/g})_{50} = 167.74$), und vom Durchmesser der Träger unabhängig zu sein. Während diese Differenz bei

den 50 nm Spezies jedoch nur einen prozentualen Unterschied von 10.64 % der Polymer-Menge pro Gramm Material ausmacht, weisen 300 nm große *in-situ* Träger einen Polymer-Zuwachs von 30.87 % gegenüber den regulär dargestellten Vorstufen auf. Dies lässt darauf schließen, dass eine irreguläre Oberflächenstruktur der Silika-Partikel, die zur Anlagerung einer größeren Menge Initiator-Funktionen führt, die Effektivität der ATRP begünstigt. Des Weiteren lassen die Ergebnisse, im Zusammenhang mit der RTEM-Untersuchung, die eine erhöhte Dispersität der Polymer-Dichte der 50 nm Partikel indiziert, ebenfalls vermuten, dass die Monomer-Addition mit fortschreitender Akkumulation des polymeren Systems, zunehmend uneinheitlich verläuft.

Um darüber hinaus die Eigenschaften der **3a@StS(300)**-Spezies unter physiologischen Bedingungen, und damit ihre Anwendbarkeit als Kontrastmittel zu evaluieren, wird das Material einer Langzeit-DLS Messung in wässrigem Medium unterzogen (siehe *Abb. 3.12*). Eine weiterführende Untersuchung in Rinder-Serum konnte aufgrund der Inhomogenität der Substanz nicht durchgeführt werden.

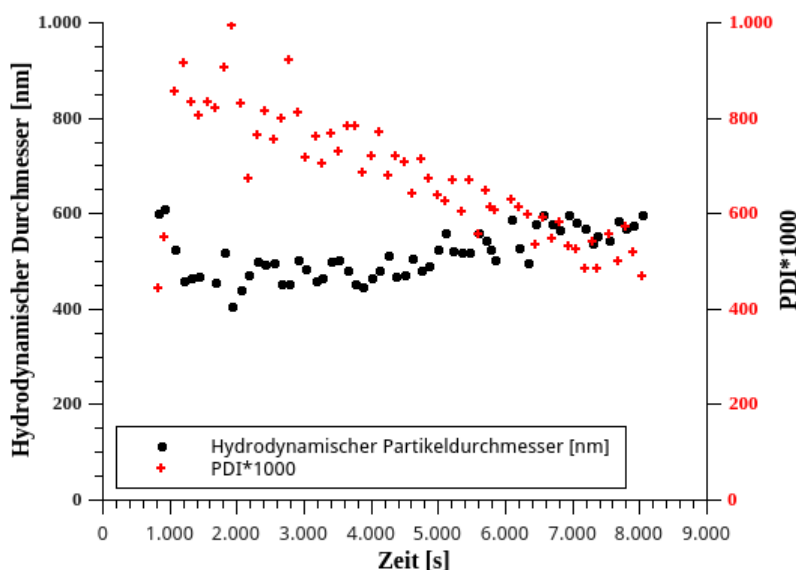


Abb. 4.12: Langzeit DLS-Untersuchung von 3a@StS(300)-Materialien in Wasser

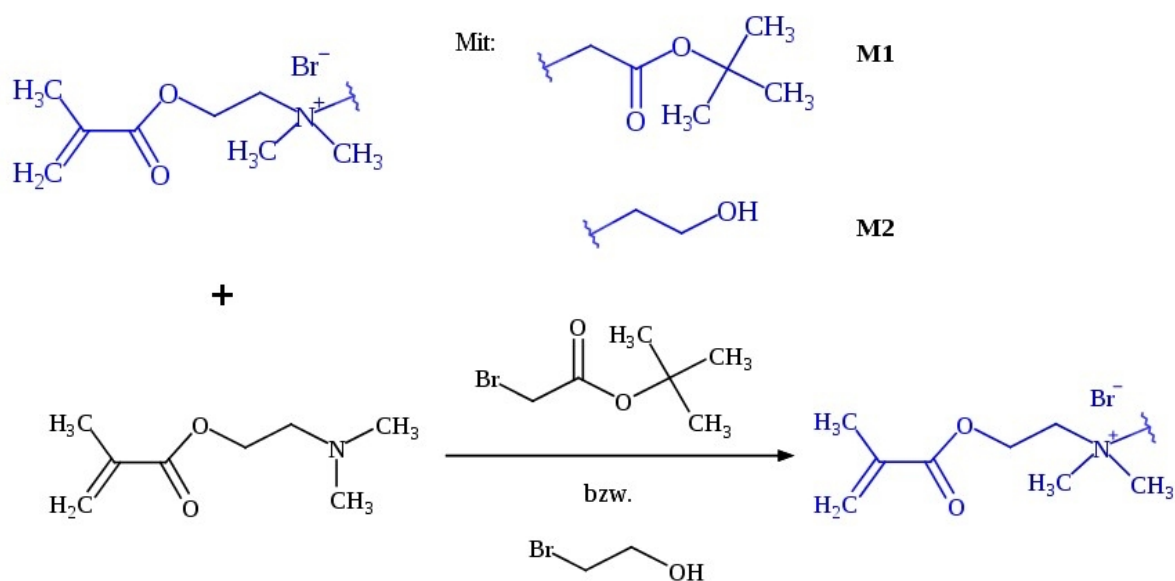
Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Hybrid-Partikel über mehrere Stunden eine stabile Suspension in einem kinetisch unbelasteten, wässrigen Medium aufrecht erhalten können. Dabei ist dennoch ein fortschreitender Anstieg der mittleren hydrodynamischen Durchmesser, sowie ein stetiger Rückgang der PDI-Werte zu beobachten, was auf Sedimentations-Effekte zurückgeführt werden kann. Interessanter Weise scheinen dabei größere Partikel, bzw. Agglomerate in Lösung stabiler zu sein, als kleinere Strukturen.

4. Dynamic Nuclear Polarisation

Aufgrund der ausgeprägten physikalischen Resistenz beider **3a@StS**-Spezies gegenüber einer Resolvatisierung in aprotischen, polaren Medien – was auf stark ineinander verwobene Polymer-Stränge schließen lässt – ist eine Derivatisierung der Materialien mit paramagnetischen Funktionen nicht durchführbar. Für die folgenden Synthesen werden daher Systeme in der Größenordnung von 100 bis 300 nm, sowie mit einer moderaten Polymer-Dichte untersucht.

Funktionalisierung von 2@StS-Spezies mit DMAEMA-Derivaten

Um die Löslichkeits-Eigenschaften des hybriden Materials zu optimieren, werden zwei monomere Substrate auf der Basis von Dimethylaminoethylmethacrylat (DMAEMA) dargestellt. Zum Einen wird dieses mit 2-Bromessigsäuretertbutylester zum Monomer **M1**, sowie mit 2-Bromethanol zum Monomer **M2** umgesetzt (siehe *Schema 3.4*, sowie Kapitel 5.2.7 und 5.2.9). Beide Monomer-Systeme werden mittels Lösungs-NMR Spektroskopie und Massenspektrometrie charakterisiert (vgl. Anhang: *Abb. A.10* und *A.11*). Als Träger-Materialien dienen 50, und 100 nm *in-situ* dargestellte **2@StS**-Spezies.



Schema 4.3: Darstellung der Monomer-Systeme M1 und M2

Aufgrund der guten Wasserlöslichkeit von **M1** und **M2** werden auch bei der Synthese der **3b@StS(50)**-, sowie **3c@StS(100)**-Materialien (vgl. *Schema 4.2*), die optimierten Reaktionsbedingungen der AGET-ATRP eingesetzt. Allerdings wird ihre Stoffmenge auf 25 (**M1**), bzw. 100 (**M2**) Äquivalente reduziert (siehe Kapitel 5.2.8 bis 5.2.10), um Agglomerations-Effekten des Polymerens auf der Oberfläche der Träger vorzubeugen. Des Weiteren wird die Umset-

zung mit **M2** in reinem Methanol durchgeführt. Die Charakterisierung der Hybrid-Materialien erfolgt mittels DRIFT- und Lösungs-NMR Untersuchungen.

Auch hier deutet die DRIFT-Spektren (siehe *Abb. 4.13*, sowie Anhang: *Tabelle A.8*), durch die Anwesenheit der charakteristischen Carbonyl-Banden^[117] bei 1736 cm^{-1} , bzw 1728 cm^{-1} auf eine selektive Polymerisation der Monomere auf der Oberfläche der Edukt-Partikel hin. Ebenfalls erkennbar, jedoch aufgrund der reduzierten Monomer-Menge deutlich schwächer ausgeprägt, sind die Signale der C-H Valenzschwingungen im Bereich 3000 cm^{-1} und 2850 cm^{-1} . Des Weiteren weist das Spektrum der **3b@StS**-Spezies eine für dimethylierte, quartäre Kohlenstoff-Signale typische Doppelbande bei $1396, 1371\text{ cm}^{-1}$ auf, welche auf die *tert*-Butyl Gruppe von **M1** zurückgeführt werden kann^[117].

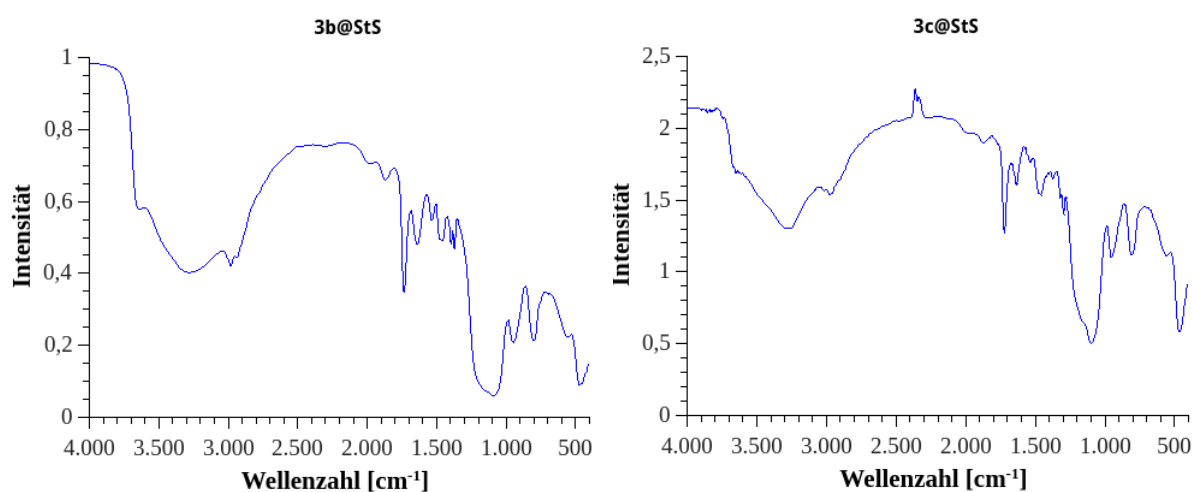


Abb. 4.13: DRIFT-Spektren der Materialien 3b@StS(50) (links); 3c@StS(100) (rechts)

Für die NMR-Analyse der polymerbeschichteten Hybrid-Materialien werden erneut Proben in deuteriertem Wasser aufgesetzt. Beide Systeme, unabhängig vom Durchmesser der Träger-Partikel und der Polymer-Dichte, erweisen sich dabei als vollständig in D_2O suspendierbar. Die stabilen Suspensionen erlauben es, bei einer Magnetfeldstärke von 400 MHz, differenzierte Protonen-NMR Signale des Polymers aufzunehmen (siehe *Abb. 4.14* und *Abb. 4.15*).

4. Dynamic Nuclear Polarisation

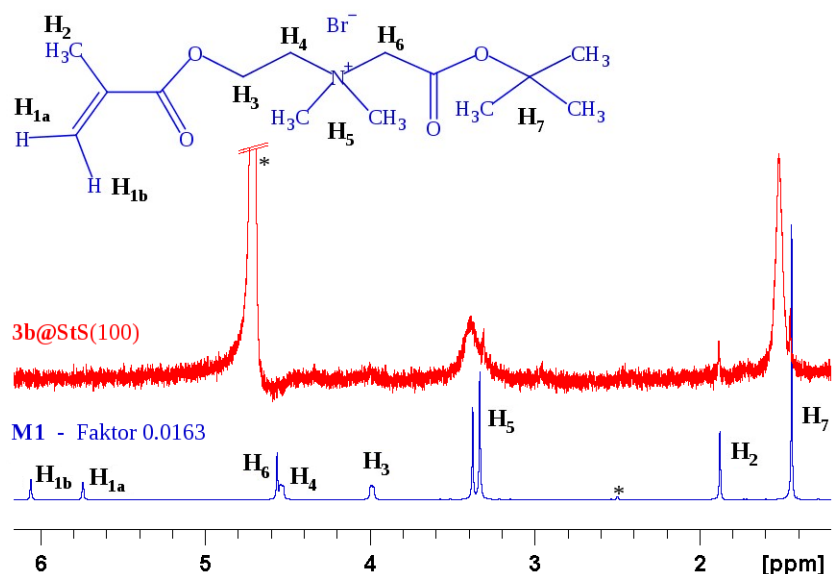


Abb. 4.14: ^1H -NMR Messung: Monomer **M1** in DMSO (blau); **3b@StS(50)** in D_2O (rot)

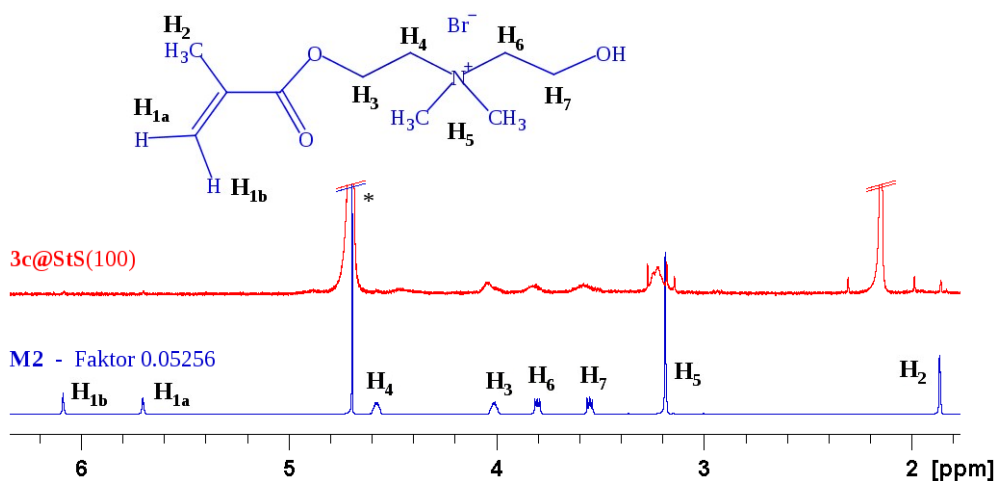


Abb. 4.15: ^1H -NMR Messung in D_2O : Monomer **M2** (blau); **3c@StS(100)** (rot)

Die gute Dispergierbarkeit der Materialien in Wasser und niederen Alkoholen kann dabei auf die permanente Ladung, sowie die sterisch weniger anspruchsvolle Beschaffenheit der Polymer-Seitenketten, im Vergleich zu PEGMA-Materialien, zurückgeführt werden. Beide Eigenschaften können dazu beitragen, die Permeabilität des Polymeren-Systems für Solvens-Moleküle zu steigern, sowie Agglomerations-Effekte der Ketten-Glieder zu reduzieren, was ebenfalls eine wichtige Voraussetzung für ihren Einsatz als DNP-aktive Kontrastmittel darstellt.

Funktionalisierung von 2@StS-Spezies mit TMPMA

Während die **3b**- und **3c@StS**-Spezies vorteilhafte Eigenschaften für Untersuchungen in protischen Medien und damit für potenzielle *in-vivo* Anwendungen aufweisen, verbleiben die Materialien gegenüber aprotischen, polaren Lösungsmitteln, wie Aceton, Chloroform, DCM und THF jedoch weiterhin sensationell invariant; wodurch ihre Funktionalisierung stark erschwert wird. Zur Optimierung der Derivatisierung ihrer Polymer-Systeme werden daher Hybrid-Materialien mit geringerer, bzw. variabler Polarität untersucht, deren Umsetzung mit paramagnetischen Substraten ohne die Erzeugung reaktiver Zwischenprodukte durchgeführt werden kann. Des Weiteren wird die ATRP unter aprotischen Reaktions-Bedingungen evaluiert.

Zunächst soll die **2@StS**-Spezies dabei mit Glycidyl-Methacrylat (GMA) umgesetzt werden. Dessen hohe Reaktivität gegenüber Nukleophilen bietet die Möglichkeit, radikalische Substrate in einer einstufigen Additions-Reaktion an das Polymer anzubinden.

Aufgrund seiner Empfindlichkeit wird für die Polymerisation des GMAs, anstelle des AGET-ATRP Verfahrens (vgl. Kapitel 2.7), die reguläre ATRP-Methode unter Einsatz einer Kupfer(I)-Spezies verwendet. Des Weiteren wird die Reaktion in Toluol als Lösungsmittel durchgeführt. Die übrigen Reaktions-Bedingungen werden aus den vorangehenden Untersuchungen übernommen. Eine Polymerisation kann jedoch nicht beobachtet werden, da der katalytisch aktive Kupfer-Bipyridin Komplex bereits nach wenigen Minuten inhibiert wird.

Als Alternative für GMA wird daher DMAEMA als Monomer untersucht. Auch dieses Substrat hat sich bei der Darstellung der **M1**- und **M2**-Spezies als attraktive Vorstufe für die additive Anbindung primärer Bromalkan-Derivate erwiesen. Allerdings stellen die tertiären Amin-Funktionen, aufgrund ihrer koordinativen Eigenschaften, einen limitierenden Faktor für den Einsatz metallkatalytischer Reagenzien dar. Um die Gleichgewichts-Reaktionen der Kupfer-Spezies während der radikalischen Polymerisation nicht durch die Koordination aller Bindungs-Stellen zu deaktivieren, wird – anstelle von Bipyridin – das mehrzählige und sterisch anspruchsvollere 1,1,4,7,7-Pentamethyldiethylenetriamine (PMDETA) als Chelat-Ligand eingesetzt. Die ATRP-Reaktion wird in reinem THF durchgeführt.

4. Dynamic Nuclear Polarisation

Um den Fortschritt der Polymerisation, sowie die Aktivität des Katalysator-Systems zu evaluieren, werden Proben der Lösung nach jeweils 5 Minuten, sowie 21 Stunden Reaktionszeit entnommen und mittels NMR-Spektroskopie (unter Verwendung von deuteriertem Chloroform als Standard) untersucht. Die Daten werden mit der Referenz-Messung von DMAEMA verglichen (siehe *Abb. 4.16*).

Dabei ist zu beobachten, dass nach einem Tag Reaktionszeit eine signifikante Verbreiterung der DMAEMA Protonen-Signale auftritt, was auf eine Verringerung der Homogenität der Probe, und damit eine fortschreitende Polymerisation des Systems hindeutet. Die Untersuchung bietet, durch das Auftreten der ungesättigten Methacryl-Signale bei 5.56 und 5.31 ppm ebenfalls ein Indiz dafür, dass das Monomer, unter den gewählten Reaktions-Bedingungen, nicht vollständig umgesetzt wird.

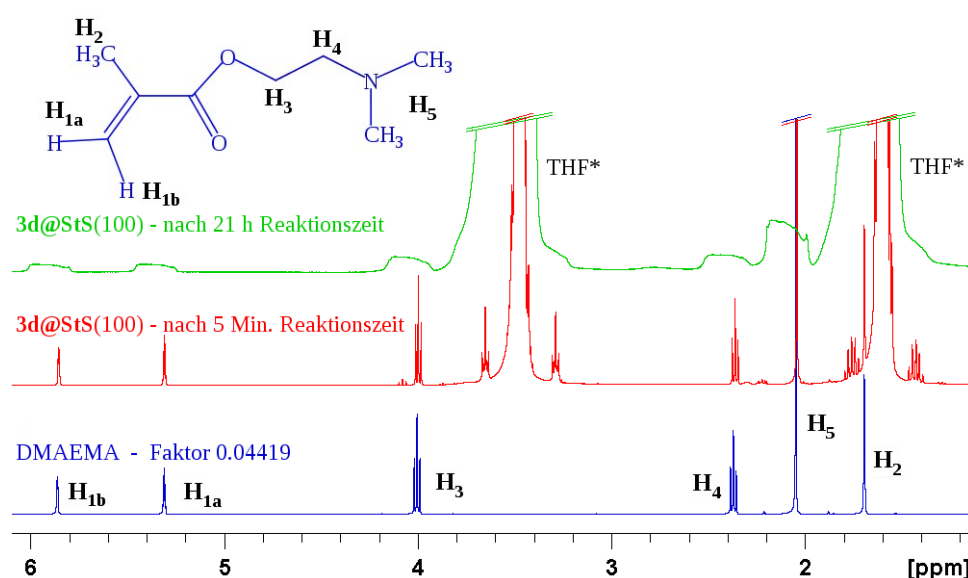
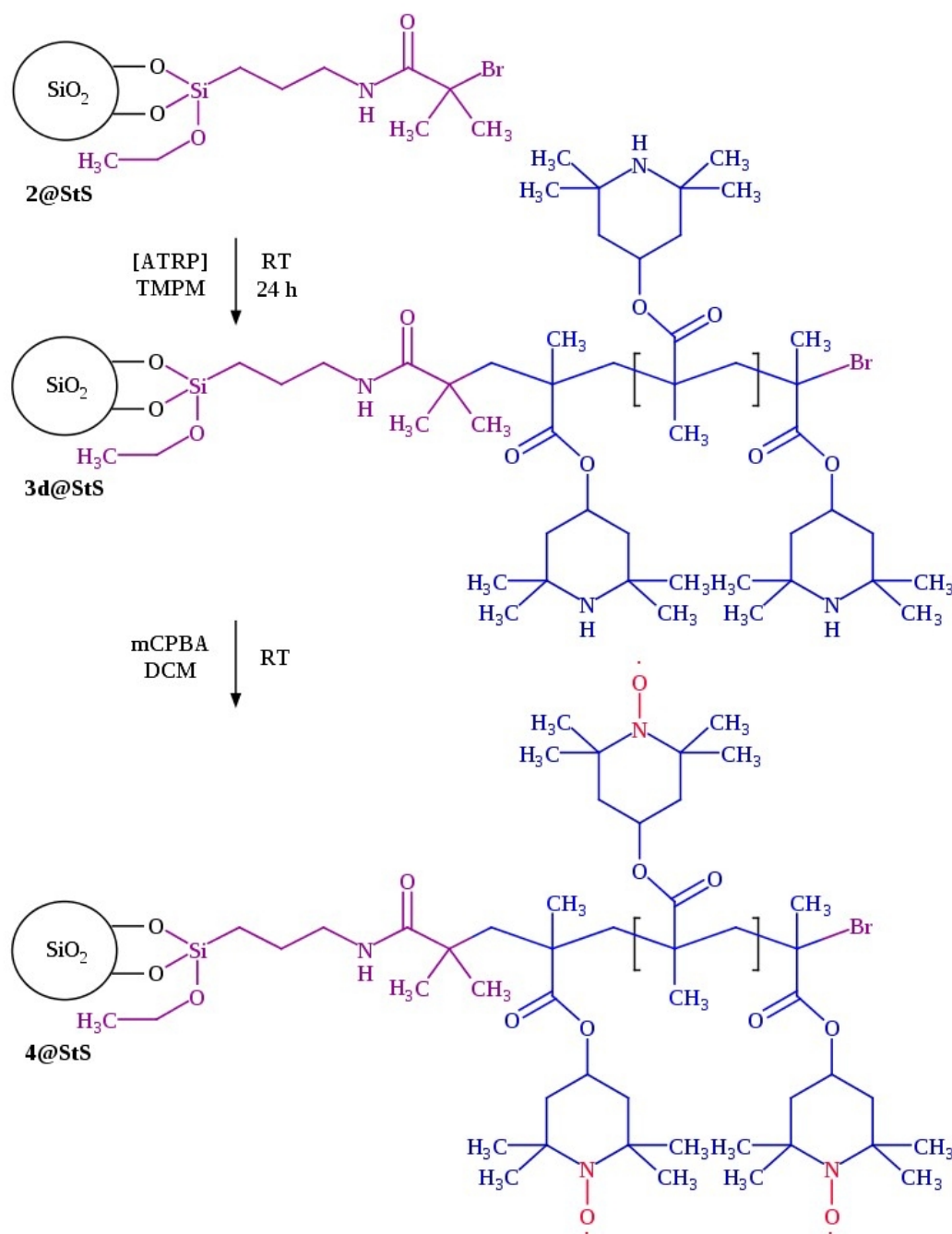


Abb 4.16: ¹H-NMR Spektrum von: DMAEMA in CDCl₃ (blau); ATRP-Reaktionslösung (THF) mit CDCl₃ als Referenz, nach 5 Minuten Reaktionszeit (rot); ATRP-Reaktionslösung (THF) mit CDCl₃ als Referenz, nach 21 h Reaktionszeit (grün)

Der Einsatz von mehrzähligen Liganden zum Schutz der katalytischen Aktivität des Kupfer-Komplexes bei der Durchführung des ATRP-Verfahrens unter aprotischen und stark koordinativen Reaktions-Bedingungen, bietet auch die Möglichkeit, **2@StS**-Spezies unmittelbar mit 2,2,6,6-Tetramethyl-4-piperidinylmethacrylat (TMPMA) zu funktionalisieren (siehe *Schema 3.5*). Dessen sekundäres Amin kann im Anschluss mit *mCPBA* direkt zum Nitroso-Radikal umgesetzt werden.

Dabei werden die Reaktions-Bedingungen aus den Vorversuchen mit DMAEMA, bei der ATRP-Derivatisierung von *in-situ* dargestellten **2@StS**(100)-Partikel^[119] mit TMPMA weitgehend beibehalten. Als Chelat-Reagenz wird jedoch das vierzählige 1,1,4,7,10,10-Hexamethyltriethylentetramin (HMTETA) eingesetzt. Des Weiteren werden, zur Evaluation der Material-Eigenschaften und dem Polymerisations-Verhalten des Monomers nicht angebundene Poly-TMPMA Systeme erzeugt und zur paramagnetischen Spezies umgesetzt^[119].



Schema 4.4: Reaktionsschema der ATRP-Derivatisierung von **2@StS** mit 2,2,6,6-Tetramethyl-4-piperidinylmethacrylat (TMPMA) zu **3d@StS** und dessen Umsetzung mit mCPBA zur **4@StS**-Spezies

4. Dynamic Nuclear Polarisation

Hinsichtlich der Löslichkeit zeigt die **3d@StS**-Spezies, trotz der latenten Basizität der Amin-Gruppen des Poly-TMPMA (pK_a ca. 10.1), ausgeprägte hydrophobe Eigenschaften^[119]. Bereits die Beimischung von Wasser zum THF-Reaktionsgemisch führt zur Ausfällung der Substanz, wodurch die Reinigung, anstatt mittels Diaphragma, durch wiederholte Zentrifugation und Resuspendierung in einem Aceton/Wasser Gemisch durchgeführt wird^[119].

Die Fähigkeit des Materials in aprotischen, polaren Medien stabile Dispersionen zu bilden, erlaubt es jedoch, die Derivatisierung des sekundärenamins zu paramagnetischen Nitroxyl-Radikalen, in einer DCM-Lösung durchzuführen (vgl. *Schema 4.4*). Hierzu werden die Partikel im Ultraschallbad resuspendiert und über Nacht in Gegenwart von mCPBA als Oxidationsmittel bei Raumtemperatur gerührt^[119]. Im Verlauf der Reaktion nimmt das farblose Gemisch dabei die charakteristische Orange-Färbung der Nitroxyl-Radikale an.

Zur Charakterisierung der polymeren und paramagnetischen Hybrid-Spezies **3d@StS** und **4@StS** werden DRIFT- und NMR-Spektren, Elementaranalysen, sowie TEM-Aufnahmen angefertigt. Des Weiteren werden ESR-Messungen durchgeführt, um die paramagnetischen Eigenschaften des Materials **4@StS** zu verifizieren.

Die DRIFT-Analyse (siehe *Abb. 4.17*) deutet durch intensive C-H Schwingungs-Banden im Bereich zwischen 2850 und 3041 cm⁻¹, sowie Carboxy-Schwingungen^[119] bei 1724 cm⁻¹ auf die Anwesenheit des polymeren Esters in beiden Materialien hin. Des Weiteren ist im Spektrum der **3d@StS**-Spezies ein intensives Signal der N-H Deformationsbande bei 1535 cm⁻¹ zu beobachten, welche auf die Zunahme an Amin-Funktionen auf den Trägern zurückgeführt werden kann.

Die signifikante Abnahme der Intensität dieses Signals in der Untersuchung der **4@StS** Synthese-Stufe kann ein Indiz für die nahezu vollständige Umsetzung der Amin-Gruppen zur paramagnetischen Nitroxyl-Einheiten sein. Ob die verbleibende N-H Bande auf underivatisiertes TMPMA oder auf N-H Schwingungen der Peptid-Gruppen zurückzuführen ist, kann anhand der DRIFT-Spektren jedoch nicht differenziert werden.

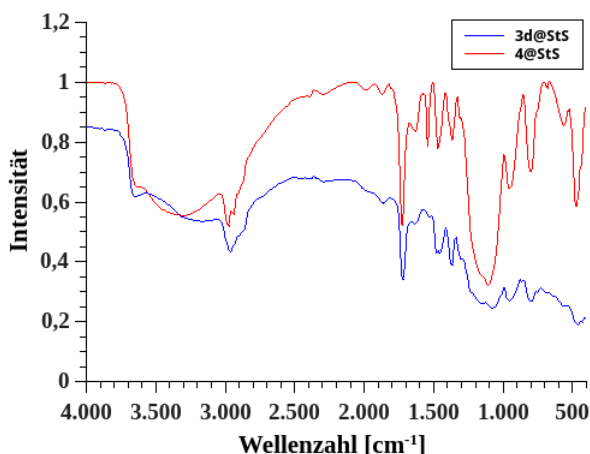


Abb. 4.17: DRIFT-Analyse der Materialien: **3d@StS(100)** (blau); **4@StS(100)** (rot) | Quelle [119]

Sowohl die ^1H -NMR Untersuchungen, als auch die ^{13}C - und ^{29}Si - Festkörper CP/MAS-Messungen von **3d@StS** deuten auf eine erfolgreiche Funktionalisierung des Trägers mit Poly-TMPMA in THF hin, welches kovalent an die Silika-Partikel angebunden zu sein scheint^[119]. Die chemischen Verschiebungen der Signale der Wasserstoff- und Kohlenstoff-Kerne entsprechen dabei den Ergebnissen von ungebundenem Poly-TMPMA^[119]. Des Weiteren sind im Silizium-Spektrum die charakteristischen Signale der T- und Q-Gruppen zu beobachten^[119].

Die Elementaranalysen^[119] (siehe *Tabelle 4.4*) zeigen ebenfalls einen signifikanten Anstieg der Stickstoff- (Faktor 4.69) und Kohlenstoff-Werte (Faktor 5.71) im Vergleich zum Edukt-Material. Die Ergebnisse lassen auf eine Polymer-Dichte von ca. 1.44 mol pro Gramm Material schließen. Dies wird auch von den TEM-Aufnahmen^[119] der **3d@StS**-Partikel bestätigt, die auf eine Core-Shell Struktur der Spezies hindeuten.

Tabelle 4.4: Elementaranalyse der 3d@StS(100)-Spezies | Quelle [119]

Spezies	Gewichts %		Stoffmenge / Gramm Material [$\mu\text{mol/g}$]	
	C	N	C	N
2@StS	3.48	0.54	2.90	0.39
3d@StS	27.39	2.57	16.55	1.83

Die ESR-Analyse des hybriden Materials wird sowohl in fester Phase, als auch in einer DCM-Suspension durchgeführt^[119]. Die Ergebnisse deuten auf einen Landé-Faktor von 2.002 im Festkörper, sowie 2.003 in DCM hin (siehe *Abb. 4.18*), was ein Indiz für die paramagne-

4. Dynamic Nuclear Polarisation

tischen Eigenschaften der **4@StS**-Spezies gibt^[119]. Die Werte sind des Weiteren vergleichbar mit den Ergebnissen der ESR-Messung des ungegrafteten, paramagnetischen Polymers (2.021 in festem Zustand und 2.002 in DCM)^[119].

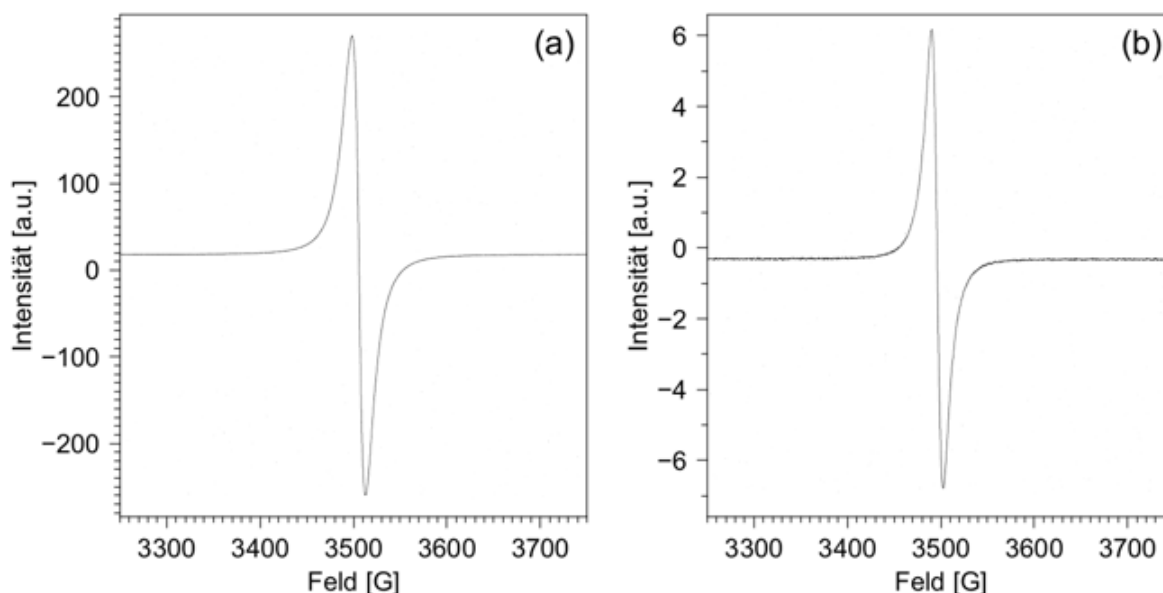


Abb. 4.18: ESR-Spektrum von **4@StS**: Festkörper (a); in DCM (b) | Bild entnommen aus Quelle [119]

Trotz der ausgeprägten paramagnetischen Eigenschaften der **4@StS**-Spezies, bleibt das Material, auch nach der Umsetzung der Amin-Funktionen zu Nitroxy-Gruppen, weitgehend hydrophob. Eine Disperion der Substanz in unbewegter, wässriger Lösung, sedimentiert innerhalb weniger Sekunden.

Des Weiteren scheint das Material, auch unter den Messbedingungen der SQUID-basierten Detektor-Spule, keine DNP-Aktivität zu zeigen. Ein Magnetisierungs-Transfer des paramagnetischen Systems auf Lösungsmittel-Moleküle (Wasser) kann nicht beobachtet werden.

Ein Grund dafür kann die hohe Relaxivität des makroskopischen Systems darstellen; dessen Hyperpolarisation angeregter Radikal-Elektronen schneller Abnimmt, als eine Polarisationsübertragung durchgeführt werden kann. Darüber hinaus kann die schlechte Permeabilität des Materials dazu beitragen, dass die Kontakt-Zone zwischen Radikal-Funktionen und Solvans-Molekülen zu gering ist, um eine Akkumulation hyperpolarisierter Spezies zu erreichen.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Arbeitsmethoden

Sofern nicht anders beschrieben wurden alle Synthesen und Analysen unter Standard-Bedingungen durchgeführt. Das Arbeiten unter Schutzgas-Bedingungen erfolgte unter Anwendung der Schlenk-Technik mit Argon, bzw. Stickstoff als Inert-Gas.

5.1.2 Lösungsmittel und Reagenzien

Sofern nicht anders beschrieben wurden die verwendeten Chemikalien ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. 2,4,6-Trimethylanilin 98 %, 2-Bromethanol 95 %, 2-Dimethylaminoethylmethacrylat 98 % (DMAEMA), 3-Aminopropyltriethoxysilane 99 % (APTES), α -Bromisobutylbromid 98 % (BIBB), Ammoniumhydroxid 29 %ige wässrige Lösung, Chloro(1,5-Cyclooctadiene)iridium(I)-Dimer 99 %, Kaliumbromid FT-IR grade \geq 99 %, Kupfer(II)Bromid 99%, *meta*-Chlorperbenzoesäure \leq 77 % (*m*CPBA), Polyethylenglycol-Methacrylsäureester $M_n = 500$ (PEGMA), Pyridin 99.9 % und Triethylamin wurden von der Firma *Sigma Aldrich* erworben. 1,1,4,7,7-Pentamethyldiethylenetriamine 98 % (PMDETA), 1,1,4,7,10,10-Hexamethyltriethylentetramin (HMTETA), 2,2,6,6-Tetramethyl-4-piperidinylmethacrylat (TMPMA), Bipyridin 99 %, Ethylendiamintetraessigsäure 99 % (EDTA), Glyoxal 40 % in Wasser, Kupfer(I)Bromid (98 %), Tetraethylorthosilicat \geq 99 % (TEOS), *tert*-Butylbromacetate 98 %, Salzsäure 4 mol/l in Dioxan, wurden von *ABCR* erworben. Ethanol \geq 99.9 % (Uvasol[®]) wurde von *EMD Millipore* erworben. L-Ascorbinsäure \geq 99 % wurde von *ROTH* erworben.

Trockene Lösungsmittel wurden an der SPS- (Solvent-Purification-System) Anlage *M. Braun* MB-SPS-800 getrocknet. Unaufgelistete Chemikalien wurden von der Chemikalienausgabe der Universität Tübingen bezogen.

5.1.2 Proben-Vorbereitung und Aufreinigung

Ultraschallbad: Zur Erzeugung homogener Partikel-Disperionen wird ein *Transsonic TI-H-10* Ultraschallbad von *Elma* eingesetzt.

Zentrifugen: Zum Zentrifugieren heterogener Suspensionen wird eine EBA 200 Zentrifuge von *Hettich L.T.* verwendet.

5. Experimenteller Teil

Ofen: Zur Kalzinierung von Stoeber-Partikeln wird ein *Heraeus* Röhren-Ofen RO 4/50 mit Thermicon P[®] Steuereinheit, sowie Quarzglas-Kolben verwendet.

Diafiltration: Polymerfunktionalisierte Partikel-Spezies werden mittels der Dialyse-Apparatur *Pall-MinimateTM Tangential Flow Filtration (TFF) System* von niedermolekularen Reaktanden gereinigt. Als Ultrafiltration-Membran wird eine *Pall MinimateTM Omega^{TI} 100K*, mit einer nominellen Porengröße von 10 nm, eingesetzt.

Gefriertrocknung: Zur Entfernung des Lösungsmittels aus der aufgereinigten Suspension der polymerfunktionalisierten Partikel, wird ein *Edwards Modulyo 4K* eingesetzt.

5.1.3 Analytische Methoden

Kernresonanz-Spektroskopie (NMR)

Flüssig-NMR Untersuchungen wurden an den Spektrometern *Bruker AVII+400* bei einer Messfrequenz von 400.13 MHz für Protonen-Messungen, bzw. 100.60 MHz bei Kohlenstoff-Messungen, *Bruker AVII+500* bei einer Messfrequenz von 500.13 MHz für Protonen-Messungen, und *Bruker DRX-250* bei einer Messfrequenz von 250.13 MHz für Protonen-Messungen, bzw. 49.69 bei Silizium-Messungen durchgeführt. Kohlenstoff (75.46 MHz) und Silizium (59.62 MHz) Festkörper-NMR Untersuchungen wurden an einem *Bruker DSX-200* Spektrometer mit einem 4 mm ZrO₂-Rotor, bzw. an einem *Bruker ASX 300* mit einem 7 mm ZrO₂-Rotor, mit Q₈M₈ als externem Standard für ¹³C und ²⁹Si chemische Verschiebungen aufgenommen. Die Rotationsgeschwindigkeiten wurden je nach Messung zwischen 4 kHz und 10 kHz variiert.

Diffuse Reflectance Infrared Fourier Transformation Spektroskopie (DRIFT)

IR-Spektren wurden mittels dem DRIFT-Verfahren an einem Vertex 70 FTIR-Spektrometer von Bruker bei einer Auflösung von 4 cm⁻¹ und 16 additiven Scans angefertigt. Das Probenmaterial wurde hierfür mit Kaliumbromid im Verhältnis von 70 mg KBr und 30 mg Substrat gemörsert. Für Hintergrund-Kalibrierungen wurde pulverförmig gemörsertes Kaliumbromid verwendet.

Elementaranalyse

Elementaranalysen wurden an einem *VarioMicro V1.9.2 cube* von *Elementar* durchgeführt.

Dynamische Lichtstreuung (DLS)

Für die DLS Messungen werden Partikel in 0.8 ml Ethanol, bzw. Wasser für 10 Minuten im Ultraschallbad resuspendiert. Die Suspension wird in 12 mm Polystyrol-Küvetten überführt. Die Messung wird an einem Zetasizer Nano ZS der Firma *Malvern Instruments* durchgeführt.

Rasterelektronenmikroskopie (REM) / Rastertransmissionselektronenmikroskopie (RTEM)^[120]

REM-Aufnahmen wurden mit einem SU8030 Mikroskop von *Hitachi* angefertigt. Zur Proben-Präparation wurden die Partikel in einer Ethanol-Lösung am Ultraschallbad 10 Minuten lang resuspendiert, bzw. direkt aus dem Sol-Gel Reaktions-Gemisch entnommen und in Ethanol verdünnt. Die Suspension wurde anschließend auf einen Silizium-Wafer überführt und mittels spincoating getrocknet. Für die Messungen wurde eine Primärstrahlung von 1 kV, bzw. 3 kV eingesetzt. Zur Durchführung von RTEM-Aufnahmen wurde die ethanolische Partikel-Suspension auf ein 200 mesh Kohlenstoff-Film aufgetragen. Die Messungen wurden mit einer Primärstrahlung von 30 kV angefertigt. Die Auswertung der Partikel-Durchmesser wurde manuell mit einer GIMP-Software durchgeführt.

ESR Spektroskopie

ESR-Messungen wurden an einem *Bruker EMXmicro* mit PremiumX Mikrowellenbrücke durchgeführt.

5.2 Synthesen

5.2.1 IMes-Iridium-Cyclooctadienchlorid Komplex (2)^[99,100,121]

Die Darstellung des Liganden-Systems **1**, sowie dessen Umsetzung mit Bis-Chloro(1,5-cyclooctadien)iridium(I) zum SABRE-Katalysator **2** werden gemäß Literatur-Forschriften durchgeführt. Die Ergebnisse ihrer Charakterisierung stimmen mit den Literaturwerten überein (vgl. Anhang: *Abb. A.1* und *A.2*).

5.2.3 Stoeber-Partikel (StS)^[74,116,118,119,122]

Stoeber-Partikel werden nach optimierten Synthese-Verfahren auf der Grundlage des Stoeber-Prozesses^[74], gruppeninterner Forschungsergebnisse^[118,119,122], sowie der Evaluierung von Wachstums-Untersuchungen (vgl. Kapitel 4.1.1 und Anhang: *Abb. A.5* bis *A.8*, sowie *Tabelle*

5. Experimenteller Teil

A.1 und A.2) durchgeführt. Die Reaktions-Bedingungen werden je nach angestrebter Größe der Materialien angepasst (siehe *Tabelle 4.1*). Die Ergebnisse ihrer Charakterisierung stimmen mit den Literaturwerten überein (vgl. Anhang: *Abb. A.9*, sowie *Tabelle A.3* und *A.4*)

In einem 1000 mL Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Thermometer und Septum werden 800 mL Ethanol – sowie nach Bedarf deionisiertes Wasser – vorgelegt und in einem Ölbad erwärmt. Sobald dieses eine Temperatur von 65 °C erreicht, werden eine wässrige NH₄OH-Lösung und TEOS hinzugegeben. Das Reaktions-Gemisch wird 3 h lang bei 65 °C und über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt.

Die verbliebenen Silika-Partikel werden gemörsert und im Röhrenofen fünf Tage lang bei 600 °C getempert. Nach der Kalzinierung werden die Materialien in 1 Liter Wasser eine Stunde lang im Ultraschallbad resuspendiert und in einer 4,3 %igen Salzsäurelösung 3,5 h unter Rückfluss gerührt. Die Flüssigkeit wird abdekantiert und die Partikel drei Mal mit Wasser und ein Mal mit Ethanol gewaschen, wobei sie bei jedem Waschgang für 30 Minuten im Ultraschallbad behandelt und 5 Minuten lang bei 7500 rpm zentrifugiert werden. Das isolierte Material wird bei 65 °C getrocknet.

Tabelle 5.1: Ansatz-Größen der Stoeber-Materialien StS der Größen 50 und 300 nm

Partikel-Größe [nm]	H ₂ O [ml]	NH ₄ OH (28-30% in H ₂ O) [ml]	TEOS [ml]
50	0	40.00	60.00
300	75.00	42.00	60.00

5.2.4 APTES funktionalisierte Stoeber-Partikel (1@StS)^[116]

Methode 1:

Die isolierten StS-Materialien werden in wasserfreiem Toluol vorgelegt und im Ultraschallbad für 30 min resuspendiert. Es wird APTES hinzugegeben und das Reaktions-Gemisch für 24 h unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und die verbleibenden Partikel drei Mal mit Toluol, sowie ein Mal mit Hexan gewaschen, wobei sie jeweils für 30 Minuten im Ultraschallbad behandelt und 5 Minuten lang bei 7500 rpm zentrifugiert werden. Das Material wird bei 65 °C getrocknet.

Tabelle 5.2: Ansatz-Größen der Darstellung von **1@StS**-Materialien der Größen 50 und 300 nm

Partikel-Größe [nm]	StS-Partikel [mg]	OH-Gruppen/g StS [μmol] ^[5]	APTES		
			Volumen [ml]	Stoffmenge [μmol]	Äq
50	6.2	552,99	2.25	9.63	2.5
300	11.54	145.99	0.71	3.03	1.8

DRIFT (KBr, cm^{-1}): $\nu(\text{OH})$ 3800-2500, $\nu(\text{OH}_{\text{frei}})$ 3742, $\nu(\text{CH}_n)$ 3100-2830, $\nu(\text{NH})$ 1651, $\nu_{\text{asym.}}$ (Si-O-Si) 1360-990, $\delta_{\text{asym.}}$ (Si-O-Si) 806, $\delta(\text{Si-O-Si})$ 482.

^{29}Si CP/MAS NMR (59.62 MHz): $\delta[\text{ppm}] = -84.5 - -1230.2$ (SiO_4).

Elementaranalyse: **1@StS(300)**: N[%] = 0.14, C[%] = 0.50, H[%] = 0.18. **1@StS(50)**: N[%] = 0.49, C[%] = 1.4, H[%] = 0.43.

Methode 2:

In einem 1000 mL Dreihalskolben mit Septum, KPG-Rührer und Thermometer werden 800 mL Ethanol – sowie nach Bedarf deionisiertes Wasser – vorgelegt und erwärmt. Sobald das Ölbad 65 °C erreicht, werden eine wässrige NH_4OH -Lösung, sowie TEOS hinzugegeben. Nach ca. 1 h (300 nm Partikel), bzw. 30 Minuten (50 nm Partikel) Reaktionszeit wird ein Überschuss APTES mittels Spritze und Septum hinzugefügt. Das Gemisch wird 3 h lang bei 65 °C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Feststoff ein Mal mit Wasser, zwei Mal mit einer Ethanol-Wasser Mischung (1:1) und ein Mal mit Ethanol gewaschen, wobei das Gemisch jeweils für 30 Minuten im Ultraschallbad behandelt und 5 Minuten lang bei 7500 rpm zentrifugiert wird. Das Material wird bei 65 °C getrocknet.

Tabelle 5.2: Ansatz-Größen der in-situ Darstellung von **1@StS**-Materialien der Größen 50 und 300 nm

Partikel-Größe [nm]	H_2O [ml]	NH_4OH (28-30% in H_2O) [ml]	TEOS [ml]	APTES [ml]
50	0	42.00	60.00	2.64
300	75.00	42.00	60.00	4.00

DRIFT (KBr, cm^{-1}): $\nu(\text{OH})$ 3930-2500, $\nu(\text{OH}_{\text{frei}})$ 3771-3763, $\nu(\text{CH}_n)$ 3000-2830, $\delta(\text{NH})$ 1663, $\nu_{\text{asym.}}$ (Si-O-Si) 800, $\delta(\text{Si-O-Si})$ 476.

5. Experimenteller Teil

^{13}C CP/MAS NMR (75.42 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 42.5$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 21.3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 9.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$). ^{29}Si CP/MAS NMR (59.62 MHz): $\delta[\text{ppm}] = -53.0 - -75.6$ (SiO_3CH_2), -89.7 - -123.9 (SiO_4).

Elementaranalyse: **1@StS(300)**: N[%] = 1.08, C[%] = 2.52, H[%] = 1.27. **1@StS(50)**: N[%] = 1.02, C[%] = 6.44, H[%] = 1.87.

5.2.5 BIBB funktionalisierte Stoeber-Partikel (2@StS)^[116]

In einem inertisierten Schlenkkolben werden **1@StS**-Materialien in wasserfreiem Dichlormethan suspendiert und 30 Minuten lang im Ultraschallbad behandelt. Zu der Suspension wird im Überschuss Triethylamin gegeben. Anschließend wird dem Gemisch unter Kühlung tropfenweise ein Überschuss BIBB hinzugegeben. Es wird 3 h lang bei 0 °C und anschließend über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Feststoff wird zwei Mal mit einer 1:1 Mischung aus Aceton und Wasser, sowie zwei Mal mit reinem Aceton gewaschen, wobei dieser jeweils für 30 Minuten im Ultraschallbad behandelt und bei 7500 rpm für 5 Minuten zentrifugiert wird. Das Produkt wird bei 65 °C getrocknet.

Tabelle 5.2: Ansatz-Größen der Darstellung von **2@StS**-Materialien der Größen 50 und 300 nm

Partikel-Größe [nm]	1@StS-Partikel [mg]	N/g 1@StS [μmol]*	BIBB		Triethylamin	
			Volumen [ml]	Stoffmenge [mmol]	Volumen [ml]	Stoffmenge [mmol]
50	5.21	349.83	2.00	15.86	1.00	99.5
300	11.47	99.95	1.00	8.19	2.00	14.42

DRIFT (KBr, cm^{-1}): $\nu(\text{OH})$ 3760-2400, $\nu(\text{OH}_{\text{frei}})$ 3742, $\nu(\text{CH}_n)$ 2990-2820, $\nu(\text{NH})$ 1653, $\delta(\text{NH}_2)$ 1535, $\nu_{\text{asym.}}(\text{Si-O-Si})$ 1360-990, $\delta_{\text{asym.}}(\text{Si-O-Si})$ 806, $\delta(\text{Si-O-Si})$ 478.

^{13}C CP/MAS NMR (75.42 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 43.0$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 29.8 ($\text{CBr}(\text{CH}_3)_2$), 22.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 9.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$). ^{29}Si CP/MAS NMR (59.62 MHz): $\delta[\text{ppm}] = -49.7 - -74.8$ (SiO_3CH_2), -86.8 - -120.8 (SiO_4).

Elementaranalyse: **1@StS(300)** regulär: N[%] = 0.12, C[%] = 0.79, H[%] = 0.22. **1@StS(300)** *in-situ*: N[%] = 0.82, C[%] = 3.00, H[%] = 1.73. **1@StS(50)** regulär: N[%] = 0.40, C[%] = 2.57, H[%] = 0.51. **1@StS(50)** *in-situ*: N[%] = 0.83, C[%] = 6.35, H[%] = 1.7.

5.2.6 PEGMA funktionalisierte Stoeber-Partikel (3a@StS)

In einem Schlenkkolben wird das **2@StS**-Material in einer 2:1 Methanol:Wasser vorgelegt und 30 Minuten lang im Ultraschallbad dispergiert. Die Suspension wird weitere 30 Minuten lang mit Stickstoff-Gas durchspült und dadurch entgast. Es werden unter Rühren, sowie unter Inertgas-Bedingungen PEGMA (200 Äq*), Kupfer(II)Bromid (1 Äq*), Bipyridin (2 Äq*), und zuletzt L-Ascorbinsäure (1 Äq*) hinzugegeben. Das Gemisch wird über Nacht bei 60 °C gerührt. Anschließend wird die Reaktion durch Zugabe von EDTA gequentscht. Das Gemisch wird mittels Diafiltration von molekularen Bestandteilen gereinigt. Das verbleibende Lösungsmittel wird mittels Gefriertrocknung entfernt.

* Bezogen auf die Stoffmenge Stickstoff in der korrespondierenden **2@StS**-Spezies

DRIFT (KBr, cm^{-1}): $\nu(\text{OH})$ 3752-2400, $\nu(\text{OH}_{\text{frei}})$ 3790, $\nu(\text{CH}_n)$ 3020-2760, $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1728, $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1665, $\delta_{\text{sym}}(\text{CH}_n)$ 1449, $\nu_{\text{asym}}(\text{Si}-\text{O}-\text{Si})$ 1335-976, $\delta(\text{CH}_n)$ 935, $\delta_{\text{asym}}(\text{Si}-\text{O}-\text{Si})$ 806, $\delta(\text{Si}-\text{O}-\text{Si})$ 474.

5.2.7 Monomer (M1)

Bromessigsäuretertbutoylester (3.3 ml, 21.9 mmol, 1 Äq) und (2-Dimethylamino)-ethylmethacrylat (2.7 mmol, 15.7 mmol) werden unter Inertbedingungen in abs. THF (12 ml) gelöst und 5 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der dabei anfallende Feststoff wird filtriert und mit Diethylether gewaschen. Ausbeute: 5.59 g

$^1\text{H-NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 5.98 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$ -cis), 5.66 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$ -trans), 4.49 (s, 2H, NCH_2COOR), 4.47-4.44 (m, 2H, NCH_2), 3.92-3.90 (m, 2H, NCH_2CH_2), 3.26 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 1.80 (s, 3H, CH_3), 1.36 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 165.8 (COOtBu), 163.9 (COOCH_2), 135.2 ($\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 126.6 ($\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 84.1($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 62.5 (NCH_2CH_2), 61.6($\text{NCH}_2\text{COOtBu}$), 58.1 (NCH_2CH_2), 51.6 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 27.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 17.9 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}_2$).

ESI-MS (m/z): 272.1 [M^+].

5.2.8 M1 funktionalisierte Stoeber-Partikel (3b@StS)

2@StS(50)-Material (500 mg, 1 Äq*) wird in 20 ml 2:1 Methanol:Wasser Lösung suspendiert und 30 Minuten lang im Ultraschallbad behandelt. Das Gemisch wird weitere 30 Minuten lang mit Stickstoff-Gas geflutet und entgast. Es werden das Monomer **M1**, sowie Kup-

5. Experimenteller Teil

fer(II)Bromid (1 Äq*), Bipyridin (2 Äq*), und zuletzt L-Ascorbinsäure (1 Äq*) hinzugegeben. Das Gemisch wird 48 h lang bei RT gerührt. Das Gemisch wird mittels Diafiltration von molekularen Bestandteilen gereinigt und gefriergetrocknet.

* Bezogen auf die Stoffmenge Stickstoff in der korrespondierenden 2@StS-Spezies

DRIFT (KBr, cm^{-1}): $\nu(\text{OH})$ 3572-3042, $\nu(\text{OH}_{\text{frei}})$ 3647, $\nu(\text{CH}_n)$ 3016-2845, $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1736, $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1639, $\delta_{\text{sym.}}(\text{NH})$ 1533, $\delta_{\text{sym.}}(\text{CH}_n)$ 1458, $\delta_{\text{sym.}}(\text{C}(\text{CH}_3)_2)$ 1396, 1371, $\nu_{\text{asym.}}(\text{Si-O-Si})$ 1234-1047, $\nu(\text{Si-OH})$ 953, $\delta_{\text{asym.}}(\text{Si-O-Si})$ 800, $\delta(\text{Si-O-Si})$ 474.

^{13}C CP/MAS NMR (75.42 MHz): δ [ppm] = 176.4 (COOtBu), 171.3 (NHCO), 164.6 (COOCH₃), 84.6 (OC(CH₃)₃), 45.3 (SiCH₂CH₂CH₂NH₂), 21.6 (SiCH₂CH₂CH₂NH₂), 10.0 (SiCH₂CH₂CH₂NH₂).

5.2.9 Monomer (M2)

2-Bromethanol (2.00 mL, 26.8 mmol, 1 Äq) wird in einem Schlenkkolben vorgelegt. Es wird unter Rühren mit 2-Dimethylaminoethylmethacrylat (9.22 mL, 53.6 mmol, 2 Äq) hinzugegeben. Das Gemisch wird über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wird im Überschuss trockenes THF hinzugegeben, wobei ein weißer Feststoff ausfällt. Dieser wird filtriert und jeweils drei Mal im Ultraschallbad in THF resuspendiert, sowie bei 7500 rpm zentrifugiert. Der Feststoff wird am Vakuum getrocknet. Ausbeute: 4.85 g

^1H NMR (400.13 MHz, D₂O): δ [ppm] = 6.16 (m, 1H, CH₂CCH₃), 5.72 (m, 1H, CH₂CCH₃), 4.65 (m, 2H, COOCH₂CH₂N), 4.04 (m, 2H, COOCH₂CH₂N), 3.90 (m, 2H, NCH₂CH₂OH), 3.63 (m, 2H, NCH₂CH₂OH), 3.29 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1.97 (m, 3H, CH₂CCH₃). ^{13}C -NMR (400.13 MHz, Methanol-d₄): δ [ppm] = 167.68 (C=O), 137.05 (CH₂CCH₃), 127.31 (CH₂CCH₃), 67.65 (COOCH₂CH₂N), 65.06 (NCH₂CH₂OH), 59.26 (NCH₂CH₂OH), 56.87 (COOCH₂CH₂N), 53.04 (N(CH₃)₂), 18.39 (CH₂CCH₃).

Elementaranalyse [%]: N = 5.18, C = 42.61, H = 7.13.

ESI-MS (m/z): 202.0 [M⁺].

5.2.10 M2 funktionalisierte Stoeber-Partikel (3c@StS)

2@StS(100)-Materialien (1 Äq*) werden in einem inertisierten Schlenkkolben vorgelegt und in 30 mL entgastem Methanol 30 Minuten lang im Ultraschallbad suspendiert. Es werden Kupfer(II)Bromid (1 Äq*), sowie 2,2-Bipyridin (2 Äq*) hinzugegeben und das Gemisch 30

Minuten lang mittels durchströmen von Stickstoff entgast. Anschließend wird **M2** (56 Äq*) in 34 ml entgastem Methanol, sowie L-Ascorbinsäure (1 Äq*) hinzugegeben. Das Gemisch wird 48 h lang unter inerten Bedingungen bei 60 °C gerührt. Das Gemisch wird mittels Diafiltration von molekularen Bestandteilen gereinigt und die gereinigte Suspension gefriergetrocknet.

* Bezogen auf die Stoffmenge Stickstoff in der korrespondierenden **2@StS**-Spezies^[118]

DRIFT (KBr, cm^{-1}): $\nu(\text{OH})$ 3780-2463, $\nu(\text{OH}_{\text{frei}})$ 3659, $\nu(\text{CH}_n)$ 2986, 2907, $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1728, $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1633, $\delta_{\text{sym.}}(\text{NH})$ 1560, $\delta_{\text{sym.}}(\text{CH}_n)$ 1480-1348, $\nu_{\text{asym.}}(\text{Si-O-Si})$ 1283-986, $\nu(\text{Si-OH})$ 951, $\delta_{\text{asym.}}(\text{Si-O-Si})$ 802, $\delta(\text{Si-O-Si})$ 470.

5.2.11 Poly-TMPMA funktionalisierte Stoeber-Partikel (**3d@StS**)^[119]

In einem inertisierten 50 ml Schlenkkolben wurden THF (40 ml) und HMTETA (18.4 μl , 0.068 mmol, 1 Äq*) entgast, indem 15 min Stickstoff eingeleitet wurde. Die Lösung wurde in ein inertisiertes 100 ml Schlenkrohr mit Kupfer(I)-bromid (9.71 mg, 0.068 mmol, 1 Äq*) und *in-situ* dargestelltem **2@StS**(100) (250.00 mg, 1 Äq*) überführt und 15 min im Ultraschallbad homogenisiert. Die Suspension wird anschließend zu TMPMA (3.064 g, 13.60 mmol, 200 Äq*) in einen inertisierten 50 ml Schlenkkolben gegeben und über Nacht bei 60 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird bei reduziertem Druck entfernt und der verbleibende Feststoff zwei Mal mit einem 1:1-Gemisch von Aceton und Wasser, sowie ein Mal mit reinem Aceton gewaschen, wobei die Partikel jeweils 10 Minuten lang im Ultraschallbad behandelt und 10 Minuten bei 8000 rpm zentrifugiert werden. Das Produkt wird über Nacht bei 80 °C im Trockenschrank getrocknet.^[119]

*Bezogen auf Kupfer(I)Bromid

5.2.12 Poly-TMA funktionalisierte Stoeber-Partikel (**4@StS**)^[119]

3d@StS (250.00 mg, 1.10 mmol Piperidinyl, 1 Äq.) wurden in DCM (5 ml) suspendiert und 10 Minuten lang im Ultraschallbad resuspendiert. Unter Rühren wird eine Lösung von *m*CPBA (569.45 mg, 3.30 mmol, 3 Äq.) in DCM (5 ml) tropfenweise hinzugegeben, wobei sich die Suspension blassorange färbte. Das Gemisch wird über Nacht bei RT gerührt, anschließend zentrifugiert und je ein Mal mit DCM, einem Aceton-Wasser Gemisch (1:1) und Aceton gewaschen, wobei der Feststoff jeweils 10 Minuten lang im Ultraschallbad behandelt und 10 Minuten lang bei 8000 rpm zentrifugiert wird. Die Partikel werden über Nacht bei 80 °C getrocknet und mittels, DRIFT-, Flüssig-NMR, sowie ESR-Analysen charakterisiert^[119].

6 Literaturverzeichnis

- [1] H. Lusic, M. W. Grinstaff, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3, 1641-1666.
- [2] R. Weissleder, *Molecular Imaging: Principles and Practice*, PMPH-USA, **2010**.
- [3] J. M. Correas, L. Bridal, A. Lesavre, *et al.*, *Eur Radiol*, **2001**, *11*, 1316-1328.
- [4] I. M. Newington, G. Humphries, N. Lasbistes, V. Morisson-Iveson, J. Nairne, J. Passmore, M. Thanning, L. G. Wistrand, D. Wynn, *Tetrahedron Letters*, **2011**, *52*, 24, 3065-3067.
- [5] P. Rongved, J. Klaveness, P. Strande, *Tetrahedron Letters*, **1997**, 297, 4, 325-331.
- [6] F. Hyafil, J. C. Cornily, J. E. Feig, R. Gordon, E. Vucic, V. Amirbekian, E. A. Fisher, V. Fuster, L. J. Feldman, Z. A. Fayad F. Hyafil, *Nat Med*, **2007**, *13*, 636-641.
- [7] H. Schmitt-Willich, M. Brehm, Ch. L. J. Ewers, G. Michl, A. Müller-Fahrnow, O. Petrov, J. Platzek, B. Radüchel, and D. Suülzle, *Inorg. Chem.*, **1999**, *38*, 6, 1134-1144.
- [8] E. E. Coche, F. D. Hammer, P. P. Goffette, *Eur Radiol*, **2001**, *11*, 2306-2309.
- [9] N. G. Anderson, A. P. Butler, N. J. A. Scott, *et al.*, *Eur Radiol* **2010**, *20*, 2126-2134.
- [10] T. C. Kreck, M. A. Krueger, W. A. Altmeier, S. E. Sinclair, H. T. Robertson, E. D. Shade, J. Hildebrandt, W. J. E. Lamm, D. A. Frazer, N. L. Polissar, M. P. Hlastata, *J. Appl. Physiol.*, **2001**, *91*, 1741-1749.
- [11] G. Antoch, L. S. Freudenberg, T. Beyer, A. Bockisch, J. F. Debatin, **2004**, *45*, 1, 56S-65S.
- [12] I. Umutlu, T. Beyer, J. S. Grueneisen, *et al.*, *A Consensus Recommendation, Nuklearmedizin* **2019**, *58*, 68-76.
- [13] W. Krause, *Contrast Agents I, Magnetic Resonance Imaging*, Springer, **2002**.
- [14] B. Yoo, M. D. Pagel, *Frontiers in Bioscience*, **2008**, *13*, 1733-1752.
- [15] S. Aime, D. D. Castelli, E. Terreno, *Angew. Chem. Int.*, **2002**, *41*, 22, 4334-4336.
- [16] B. Yoo, M. S. Raam, R. M. Rosenblum, M. D. Pagel, *Contrast Media Mol. Imaging*, **2007**, *2*, 189-198.
- [17] G. Liu, Y. Li, M. D. Pagel, *Magnetic Resonance in Medicine*, **2007**, *58*, 1249-1256.
- [18] P. Caravan, *Acc. Chem. Res.*, **2009**, *42*, 7, 851-862.
- [19] p. Caravan, *Chem. Soc. Rev.*, **2006**, *35*, 512-523.
- [20] E. J. Werner, A. Datta, Ch. J. Jocher, K. N. Raymond, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 8568-8580.
- [21] K. M. L. Taylor, J. S. Kim, W. J. Rieter, H. An, W. Lin, W. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7, 2154-2155.
- [22] S. Aime, D. D. Castelli, S. G. Crich, E. Gianolio, A. Terreno, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 7, 822-831.
- [23] M. S. Martina, J. P. Fortin, C. Ménager, O. Clément, G. Barratt, C. Grabielle-Madelmont, F. Gazeau, V. Cabuil, S. Lesieur, *J. AM. CHEM. SOC.*, **2005**, *127*, 10676-10685.

- [24] F. Kocak, *Dissertation*, Universität Tübingen, **2014**.
- [25] H. Strauch, *Dissertation*, Universität Tübingen, **2015**.
- [26] T. Misztal, *Diplom*, Universität Tübingen, **2015**.
- [27] M. Terekhov, J. Krummenacker, V. Denysenkov, K. Gerz, T. Prisner, L. M. Schreiber, *Magnetic Resonance in Medicine*, **2016**, 75, 985-996.
- [28] K. Buckenmaier, M. Rudolph, C. Back, T. Misztal, U. Bommerich, P. Fehling, D. Koelle, R. Kleiner, H. A. Mayer, K. Scheffler, J. Bernarding, M. Plaumann, *Sci Rep*, **2017**, 7, 13431, 1-9.
- [29] B. Hövener, A. N. Pravdivtsev, B. Kidd, C. R. Bowers, S. Glöggler, K. V. Kovtunov, M. Plaumann, R. Katz-Brull, K. Buckenmaier, A. Jerschow, F. Reineri, T. Theis, R. V. Shchepin, S. Wagner, P. Bhattacharya, N. M. Zacharias, E. Y. Chekmenev, *Angew.Chem. Int.Ed.* **2018**, 57, 11140-11162.
- [30] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, **1995**.
- [31] D. Weishaupt, V. D. Koechli, B. Marincek, *Wie funktioniert MRI?*, Springer Verlag Berlin, **2009**.
- [32] C. F. G. C. Geraldesa, S. Laurent, *Contrast Media Mol. Imaging*, **2009**, 4, 1-23.
- [33] S. Aime, M. Botta, M. Fasano, E. Terreno, *Chem. Soc. Rev.*, **1998**, 27, 19-29.
- [34] J. S. Troughton, M. T. Greenfield, J. M. Greenwood, S. Dumas, A. J. Wiethoff, J. Wang, M. Spiller, T. J. McMurry, P. Caravan, *Inorg. Chem.*, **2004**, 43, 6313-6323.
- [35] Peter Caravan, C. T. Farrar, L. Frullano, R. Uppal, *Contrast Media Mol. Imaging*, **2009**, 4, 89-100.
- [36] K. W.-Y. Chan, W.-T. Wong, *Coordination Chemistry Reviews*, **2007**, 251, 2428-2451.
- [37] M.V. Knopp, H. von Tengg-Kobligk, F. Floemer, S.O. Schoenberg, *JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING*, **1999**, 10, 314-316.
- [38] S. K. Morcos, *European Journal of Radiology*, **2008**, 66, 2, 175-179.
- [39] V. M. Runge, J. A. Clanton, C. M. Lukehart, C. L. Partain, A. E. James Jr, *American Journal of Roentgenology.*, **1983**, 141, 1209-1215.
- [40] S. J. Ratnakar, S. Viswanathan, Z. Kovacs, A. K. Jindal, K. N. Green, A. D. Sherry, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 13, 5798-5800.
- [41] B- R. Rosen, H. W. Belliveau, J. M. Vevea, T. J. Brad, *MAGNETIC RESONANCE IN MEDICINE*, **1990**, 14, 249-265.
- [42] S. Aime, M. Botta, E. Gianolio, E. Terreno, *Angew. Chem.*, **2000**, 112, 4, 763-766.
- [43] H. Brurok, J. Henrik Ardenkjær-Larsen, G. Hansson, S. Skarra, K. Berg, J. O. G. Karlsson, I. Laursen, P. Jynge, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **1999**, 254, 768-772.
- [44] G. S. Loving, S. Mukherjee, P. Caravan, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 12, 4620-4623.
- [45] Chu W. Jung, P. Jacobs, *Magnetic Resonance Imaging*, **1995**, 13, 5, 661-674.
- [46] L. Babes, B. Denizot, G. Tanguy, J. J. Le Jeune, P. Jallet, *Journal of Colloid and Interface Science*, **1999**, 212, 474-482.

- [47] YX. J. Wang, S. M. Hussain, G. P. Krestin, *Eur Radiol*, **2001**, *11*, 2319-2331.
- [48] J. Y. Park, M. J. Baek, E. S. Choi, S. Woo, J. H. Kim, T. J. Kim, J. Ch. Jung, K. S. Chae, Y. Chang, G. H. Lee†, *ACS Nano*, **2009**, *3*, *11*, 3663-3669.
- [49] L. Faucher, A.-A. Guay-Bégin, J. Lagueux, M.-F. Côté, É. Petitclerc, M.-A. Fortin, *Contrast Media Mol. Imaging*, **2011**, *6*, 209-218,
- [50] T. Kim, E. Momin, J. Choi, K. Yuan, H. Zaidi, J. Kim, M. Park, N. Lee, M. T. McMahon, A. Quinones-Hinojosa, J. W. M. Bulte, T. Hyeon, A. A. Gilad, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, *9*, 2955-2961.
- [51] J. Shin, R. M. Anisur, M. K. Ko, G. H. Im, J. H. Lee, I. S. Lee, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 321-324.
- [52] B. Yoo, M. D. Pagel, *Front Biosci*, **2008**, *13*, 1733-1752.
- [53] A. Merbach, L. Helm, É. Tóth, *The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging*, John Wiley & Sons, Ltd., **2013**.
- [54] D. Artemov, *Journal of Cellular Biochemistry*, **2003**, *90*, 518-524.
- [55] A. L. Nivorozhkin, A. F. Kolodziej, P. Caravan, M. T. Greenfield, R. B. Lauffer, T. J. McMurry, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, *15*, 2903-2906.
- [56] C. S Bonnet, É. Tóth, *Future Med. Chem.*, **2010**, *2*, *3*, 367-384.
- [57] K. C. P. Li, P. R. Tart, J. R. Fitzsimmons, B. L. Storm, J. Mao, R. J. Rolfes, *Magnetic Resonance Imaging*, **1991**, *9*, *2*, 141-150.
- [58] R. Díaz-López, N. Tsapis, E. Fattal, *Pharmaceutical Research*, 2010, *27*, *1*, 1-16.
- [59] M. Srinivas, L. J. Cruz, F. Bonetto, A. Heerschap, C. G. Figdor, I. J. M. de Vries., *Biomaterials*, **2010**, *31*, 7070-7077.
- [60] T. Nakamura, F. Sugihara, H. Matsushita, Y. Yoshioka, S. Mizukami, K. Kikuchi, *Chem. Sci.*, **2015**, *6*, 1986-1990.
- [61] D. A. Barskiy, A. M. Coffey, P. Nikolaou, D. M. Mikhaylov, B. M. Goodson, R. T. Branca, G. J. Lu, M. G. Shapiro, V.-V. Telkki, V. V. Zhivonitko, I. V. Koptug, O. G. Salnikov, K. V. Kovtunov, V. I. Bukhtiyarov, M. S. Rosen, M. J. Barlow, S. Safavi, I. P. Hall, L. Schröder, E. Y. Chekmenev, *Chemistry*, **2017**, *18*, *23(4)*, 725-751.
- [62] J. P. Mugler III, B. Driehuys, J. R. Brookeman, G. D. Cates, S. S. Berr, R. G. Bryant, T. M. Daniel, E. E. de Lange, J. H. Downs III, C. J. Erickson, W. Happer, D. P. Hinton, N. F. Kassel, T. Maier, C. D. Phillips, B. T. Saam, K. L. Sauer, M. E. Wagshul, *Magnetic Resonance in Medicine*, **1997**, *37*, *6*, 809-815.
- [63] O. Taratula, I. J. Dmochowski, *Current Opinion in Chemical Biology*, **2010**, *14*, *1*, 97-104.
- [64] P. Nikolaou, B M. Goodson, E Y. Chekmenev, *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 3156-3166.
- [65] C. Griesinger, *et al.*, *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, **2012**, *64*, 4-28.
- [66] A. W. Overhauser, *Physical Review*, **1953**, *89*, *4*, 689-700.
- [67] M. Gueron, C. Ryter, *Physical Review Letters*, **1959**, *3*, *7*, 338-340.
- [68] N. Van Nghia, M. R. Pearlman, R. H. Webb, *Chemical Physics Letters*, **1968**, *2*, *3*, 176-178.

- [69] R. Ravera, C. Luchinat, G. Parigi, *Journal of Magnetic Resonance*, **2016**, 264, 78-87.
- [70] B. Feng, A. M. Coffey, R. D. Colon, E. Y. Chekmenev, K. W. Waddell, *Journal of Magnetic Resonance*, **2012**, 214, 258-262.
- [71] J. Natterer, J. Bargon, *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, **1997**, 31, 4, 293-315.
- [72] L. L. Hench, J. West, *Chem. Rev.*, **1990**, 90, 33-72.
- [73] R. Roy, *Journal of the American Ceramic Society*, **1965**, 39, 4, 145-146.
- [74] W. Stöber, A. Fink, E. Bohn, *Journal of Colloid and Interface Science*, **1968**, 26, 1, 62-69.
- [75] C. J. Brinker, G. W. Scherer, *Sol-Gel Science, The Physics and Chemistry of Sol-Gel Processing*, ACADEMIC PRESS LIMITED, **1990**.
- [76] C. Hartmann-Thompson, *Applications of Polyhedral Oligomeric Silsesquioxanes*, Springer, **2013**.
- [77] M. E. Simonsen, E. G. Sjøgaard, *J Sol-Gel Sci Technol*, **2010**, 53, 485-497.
- [78] D. R. Abad, *Dissertation*, Universität Tübingen, **2008**.
- [79] Z. Li, J. C. Barnes, A. Bosoy, J. F. Stoddart, J. I. Zink, *Chemical Society Reviews*, **2012**, 41, 7, 2590-2605.
- [80] Z. Teng, Y. Han, J. Li, F. Yan, W. Yang, *Microporous and Mesoporous Materials*, 2010, 127(1-2), 67-72.
- [81] Y. Lu, Y. Yin, B. T. Mayers, Y. Xia, *Nano letters*, **2002**, 2, 3, 183-186.
- [82] I. A. Rahmen, V. Padavettan, *Journal of Nanomaterials*, **2012**, 2012, 1-16.
- [83] D. Gnanasekaran, K. Madhavan, B. S. R. Reddy, *Journal of Scientific & Industrial Research*, **2009**, 68, 437-464.
- [84] G. Li, L. Wang, H. Ni, Ch. U. Pittman Jr., *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers*, **2001**, 11, 123-154.
- [85] Ch.-M. Leu, Y.-T. Chang, K.-H. Wei, *Chem. Mater.*, **2003**, 15, 3721-3727.
- [86] H. Fong, S. H. Dickens, G. M. Flaim, *Dental Materials*, **2005**, 21, 520-529.
- [87] A. Gupta, D. S. Vara, G. Punshon, K. M. Sales, M. C. Winslet, A. M. Seifalian, *Biotechnology and applied biochemistry*, **2009**, 54, 4, 221-229.
- [88] J. Raghunath, H. Zhang, M. J. Edirisinghe, A. Darbyshire, P. E. Butler, A. M. Seifalian, *Biotechnology and applied biochemistry*, **2009**, 52, 1, 1-8.
- [89] H. Ghanbari, A. de Mel, A. M. Seifalian, *International journal of nanomedicine*, **2011**, 6, 775-786.
- [90] C. McCusker, J. B. Carroll, V. M. Rotello, *Chem. Commun.*, **2005**, 8, 996-998.
- [91] Q. C. Zou, Q. J. Yan, G. W. Song, S. L. Zhang, L. M. Wu, *Biosensors and Bioelectronics*, **2007**, 22, 7, 1461-1465.
- [92] W. A. Braunecker, K. Matyjaszewski, *Progress in Polymer Science*, **2007**, 32, 1, 93-146.
- [93] M. Li, K. Matyjaszewski, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, **2003**, 41, 22, 3606-3614.

- [94] W. Jakubowski, K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, **2005**, *38*, *10*, 4139-4146.
- [95] S. B. Duckett, R. E. Mewis, *Accounts of chemical research*, **2012**, *45*, *8*, 1247-1257.
- [96] D. Blazina, S. B. Duckett, J. P. Dunne, C. Godard, *Dalton transactions*, **2004**, *17*, 2601-2609.
- [97] A. M. Olaru, M. J. Burns, G. G. R. Green, S. B. Duckett, *Chemical science*, **2017**, *8*, *3*, 2257-2266.
- [98] M. J. Cowley, R. W. Adams, K. D. Atkinson, M. C. R. Cockett, S. B. Duckett, G. G. R. Green, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 6134-6137.
- [99] X. Bantreil, S. P. Nolan, *nature protocols*, **2011**, *6*, *1*, 69-77.
- [100] J. A. Brown, S. Irvine, A. R. Kennedy, W. J. Kerr, S. Andersson, G. N. Nilsson, *Chemical communications*, **2008**, *9*, 1115-1117.
- [101] M. G. Pravica, D. P. Weitekamp, *Chemical Physics Letters*, **1988**, *145*, *4*, 255-258.
- [102] R. E. Mewis, *Magnetic Resonance in Chemistry*, **2015**, *53*, *10*, 789-800.
- [103] K. L. Ivanov, A. N. Pravdivtsev, A. V. Yurkovskaya, H. M. Vieth, R. Kaptein, *Progress in nuclear magnetic resonance spectroscopy*, **2014**, *81*, 1-36.
- [104] C. M. Wong, M. Fekete, R. Nelson-Forde, M. R. Gatus, P. J. Rayner, A. C. Whitwood, B. A. Messerle, *Catalysis science & technology*, **2018**, *8*, *19*, 4925-4933.
- [105] R. E. Mewis, *Magnetic Resonance in Chemistry*, **2015**, *53*, *10*, 789-800.
- [106] P. Norcott, M. J. Burns, P. J. Rayner, R. E. Mewis, S. B. Duckett, *MAGNETIC RESONANCE IN CHEMISTRY*, **2018**.
- [107] E. B. Dücker, L. T. Kuhn, K., Münnemann, C. Griesinger, *Journal of Magnetic Resonance*, **2012**, *214*, 159-165.
- [108] P. J. Rayner, S. B. Duckett, *Angewandte Chemie International Edition*, **2018**, *57*, *23*, 6742-6753.
- [109] D. A. Barskiy, K. V. Kovtunov, I. V. Koptug, P. He, K. A. Groome, Q. A., Best, K. W. Waddell, *Journal of the American Chemical Society*, **2014**, *136*, *9*, 3322-3325.
- [110] J. S. Schulze, J. Migenda, M. Becker, S. M. Schuler, R. C., Wende, P. R. Schreiner, B. M. Smarsly, *Journal of Materials Chemistry A*, **2020**, *8*, *7*, 4107-4117.
- [111] Y. Shi, Y. Nabaie, T. Hayakawa, M. A. Kakimoto, *Rsc Advances*, **2015**, *5*, *3*, 1923-1928.
- [112] D. GRESZTA, K. MATYJASZEWSKI, *J. POLYM. SCI. PART A: POLYM. CHEM.*, **1997**, *35*, 1857-1861.
- [113] T. Tsoukatos, S. Pispas, N. Hadjichristidis, *Macromolecules*, **2020**, *33*, *26*, 9504-9511.
- [114] E. Damiani, L. Greci, P. Hrelia, *Free Radical Biology and Medicine*, **2020**, *28*, *3*, 330-336.
- [115] Z. Zhelev, R. Bakalova, I. Aoki, K. I. Matsumoto, V. Gadjeva, K. Anzai, I. Kanno, *Chemical communications*, **2008**, *1*, 53-55.
- [116] F. Jafarli, *Dissertation*, Universität Tübingen, **2017**.
- [117] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, **1991**.

- [118] J. Schöntag, *Bachelorarbeit*, Universität Tübingen, **2017**.
- [119] T. Schmidt, *Bachelorarbeit*, Universität Tübingen, **2017**.
- [120] J. Goldstein, D. E. Newbury, D. C. Joy, C. E. Lyman, P. Echlin, E. Lifshin, L. Sawyer, J. R. Michael, *Scanning Electron Microscopy and X-Ray Microanalysis*, Springer, **2003**.
- [121] L. D. Vazquez-Serrano, B. T. Owens, J. M. Buriak, *Inorganica chimica acta*, **2006**, 359, 9, 2786-2797.
- [122] N. Plumeré, A. Ruff, B. Speiser, V. Feldmann, H. A. Mayer, *Journal of colloid and interface science*, **2012**, 368, 1, 208-219.
- [123] K. Buckenmaier, T. Misztal, M. Rudolph, D. Koelle, R. Kleiner, H. A. Mayer, K. Scheffler, *SQUID based magnetic resonance imaging for investigation of hyperpolarized contrast agents*, Poster, **2015**

7 Zusammenfassung

Mit dem Effekt der Hyperpolarisation ist es möglich, die Signal-Intensitäten von Kern-Resonanz Experimenten signifikant zu erhöhen. Ziel dieser Arbeit war es, Hyperpolarisations-Kontrastmittel für Ultra-Low-Field MRT-Anwendungen darzustellen.

Im ersten Teil der Arbeit wurde zu diesem Zweck ein Iridium-Carben Katalysator zur Aktivierung von angereichertem *Para*-Wasserstoff synthetisiert und der Magnetisierungs-Transfer mittels dem SABRE-Verfahren untersucht. Zur Anreicherung des *Para*-Wasserstoffes wurden zwei Varianten eines Generators konstruiert, mit denen bei $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ (77 K), unter Verwendung von Aktivkohle-, bzw. Eisen(II)oxid-Granulat als heterogenes Katalysator-System, kontinuierlich singulett H_2 -Gas erzeugt werden konnte.

Um die SABRE-Aktivität zu untersuchen, wurden NMR-Messreihen mit partiell deuteriertem und nicht deuteriertem Pyridin als Modell-Substrat durchgeführt. Es wurden die Hyperpolarisations-Faktoren ϵ der Substrat-Protonen ermittelt und deren Abhängigkeit von der Sättigung der Proben mit *Para*-Wasserstoff, der Polarisations-Transfer-Feldstärke (PTF), sowie den NMR Mess-Parametern (Pulssequenz, Puls-Winkel und TR-Zeit) untersucht. Es wurde eine reproduzierbare Hyperpolarisation der Pyridin-Protonen, sowohl in freiem, als auch in koordiniertem Zustand erreicht. Dabei wurde festgestellt, dass die Phase der hyperpolarisierten Signale abhängig von mit der PTF, sowie dem Puls-Winkel ist. Darüber hinaus wurde der Polarisations-Transfer auf ^{13}C -Kerne des Pyridins mittels dem Field-Cycling Verfahren, unter Verwendung eines μ -Metall Zylinders untersucht. Eine Hyperpolarisation von Heterokernen konnte unter den gewählten Messbedingungen nicht beobachtet werden

Zur Evaluierung der Hyperpolarisation unter Ultra-Low-Field Bedingungen wurden Messungen in einer elektromagnetisch abgeschirmten μ -Metall Kammer unter Verwendung einer SQUID Detektor-Spule unter kontinuierlicher Zufuhr von *Para*-Wasserstoff in eine speziell dafür angefertigte Proben-Kammer durchgeführt. Es konnte eine signifikante Erhöhung der Protonen Signal-Intensität des Substrates beobachtet werden. Die Aufnahme eines Referenz-Signals im thermischen Gleichgewicht war unter Ultra-Low-Field Bedingungen jedoch nicht möglich.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurden paramagnetische Hybrid-Materialien mit einer Kern-Schale Struktur, auf der Basis von anorganischen Stoeber-Partikeln (Durchmesser 50 bis 300 nm) als MRT-Kontrastmittel mittels Overhauser Dynamic-Nuclear-Polarisation (Overhauser-DNP) hergestellt.

Ihre Dispersions-Eigenschaften in polaren Medien wurden durch Oberflächenfunktionalisierung mit variierenden Polymer-Strukturen optimiert, die mittels Atom-Transfer-Radical-Polymerisation (ATRP) aus hydrophilen Monomer-Systemen dargestellt wurden.

Hierzu wurden zunächst Synthese-Strategien zur Herstellung anorganischer Silika-Sphären unter Variation der Reaktions-Bedingungen, sowie der Konzentration der Reaktanden untersucht. Ihr Wachstums-Verhalten während des Sol-Gel Prozesses wurde mittels DLS-Messungen verfolgt, um die angestrebten Durchmesser der Träger-Systeme reproduzieren zu können. Zur Funktionalisierung ihrer Oberflächen mit reaktiven organischen Gruppen wurden sowohl kalzinierte und rehydroxylierte Stoeber-Partikel, als auch *in-situ* erzeugte Materialien mit 3-(Aminopropyl)triethoxysilan (APTES) und α -Bromisobuttersäurebromid (BIBB) umgesetzt. Die hybriden Materialien wurden mittels DRIFT-, und Festkörper NMR-Spektroskopie, sowie mittels REM-Aufnahmen und Elementaranalysen charakterisiert, wobei festgestellt wurde, dass die *in-situ* Systeme signifikant höhere Stoffmengen organischen Funktionen aufweisen, als die regulär dargestellten Materialien.

Um eine möglichst hohe lokale Konzentration paramagnetischer Nitroxy-Radikale auf den Trägern zu gewährleisten und eine homogene Dispersion der Materialien in polaren Medien zu ermöglichen, wurden sowohl handelsübliche, als auch *in-situ* dargestellte Monomer-Spezies auf Methacrylsäure-ester-Basis nach dem ATRP-Verfahren auf der Oberfläche der Silika-Partikel polymerisiert und die Dispersions-Eigenschaften der Kern-Schale Systeme hinsichtlich der Größe der Silika-Partikel, der Polarität des Polymers, sowie der Polymer-Dichte untersucht. Es wurde ein mit polymerem 2,2,6,6-Tetramethyl-4-piperidinylmethacrylat funktionalisiertes hybrides Material hergestellt. Zur Generierung radikaler Nitroxy-Gruppen wurden die sekundären Amin-Funktionen mit *m*CPBA umgesetzt. Die paramagnetischen Eigenschaften des resultierenden Materials konnten sowohl in Lösung, als auch in fester Phase mittels ESR-Spektroskopie nachgewiesen werden. Ein Polarisations-Transfer im Ultra-Low-Field konnte jedoch nicht beobachtet werden.

8 Anhang

8.1 – SABRE-Hyperpolarisation

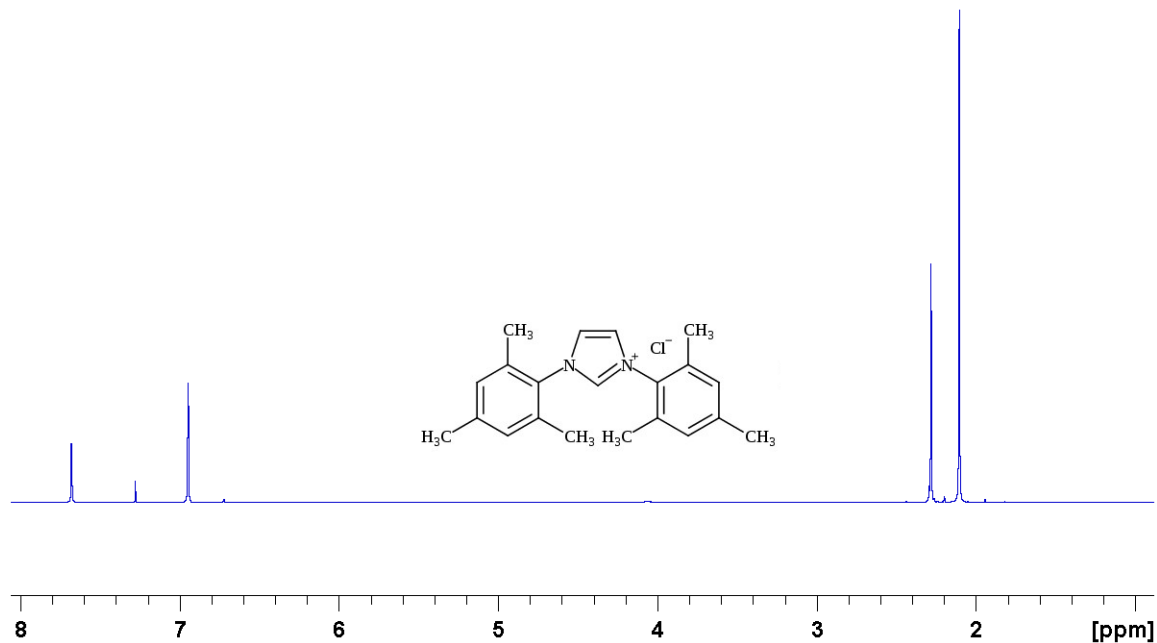


Abb. A.1: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum von **1** in CDCl_3

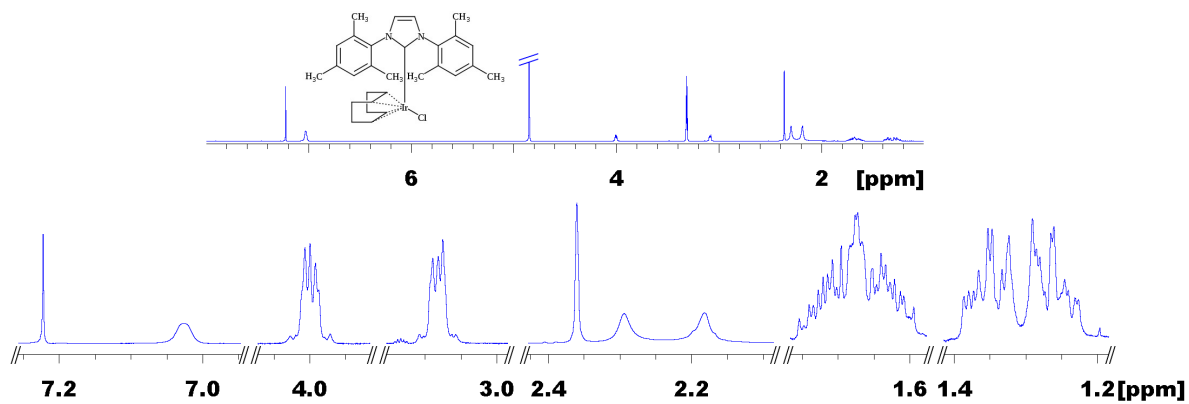


Abb. A.2: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum von **2** in Methanol-d_4 am 400.13 MHz NMR-Spektrometer (Februar 2015)

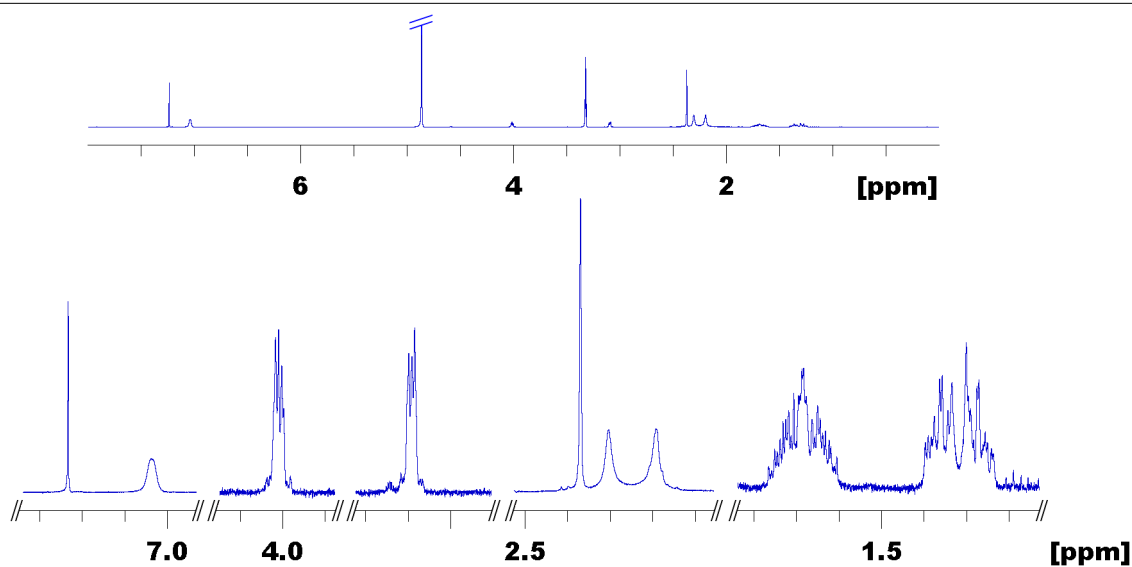


Abb. A.2b: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum von **2** in $\text{Methanol-}d_4$ am 400.13 MHz NMR-Spektrometer (August 2019)

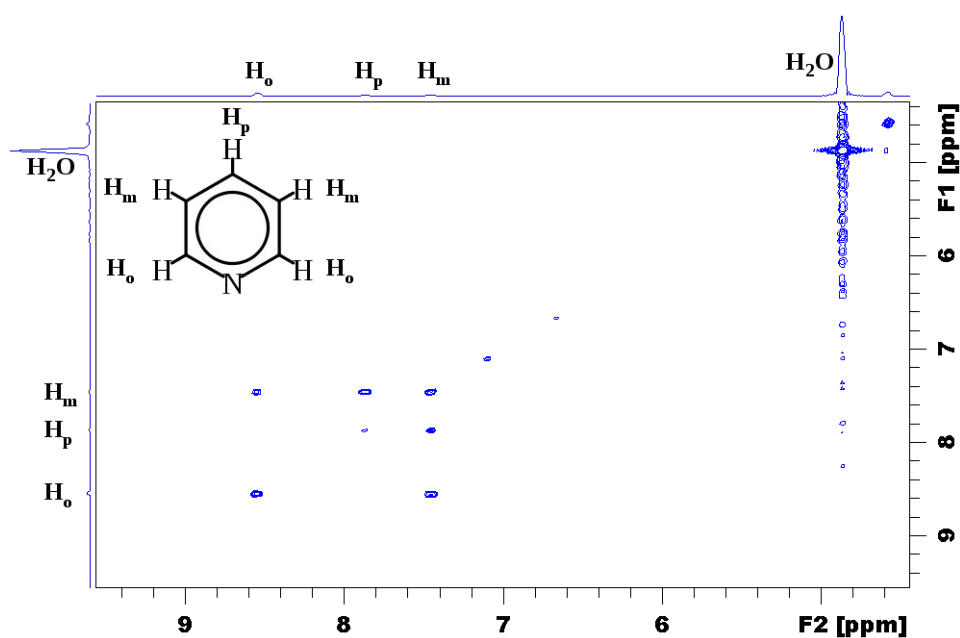


Abb. A.3a: $^1\text{H-COSY}$ NMR Spektrum von **2** und $\text{Pyridin-}h_5$ in $\text{Methanol-}d_4$, gemessen im 500.13 MHz Bruker NMR-Spektrometer nach der Sättigung im Streufeld (**Probe 6**)

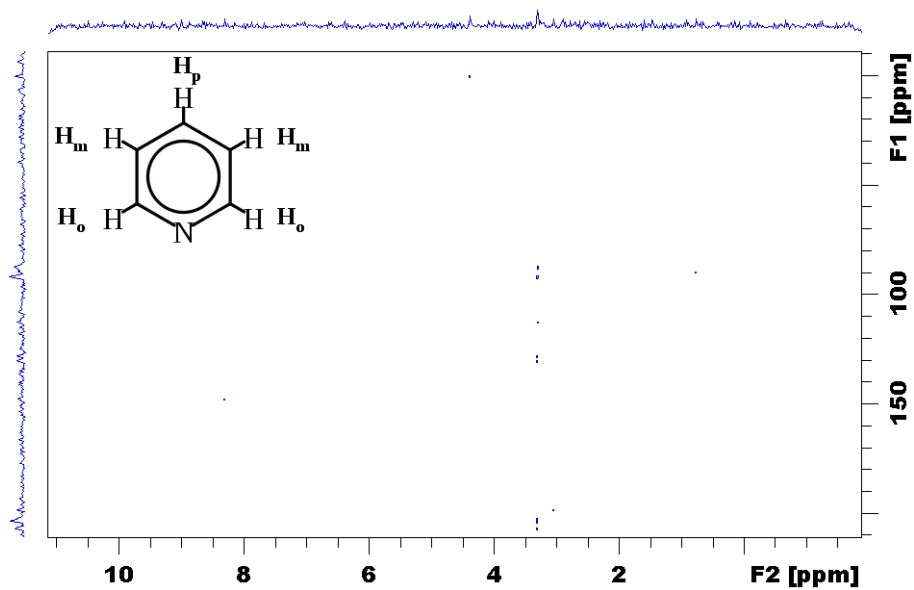


Abb. A.3b: ^1H - ^{13}C -HMBC NMR Spektrum von **2** und Pyridin- h_5 in Methanol- d_4 , gemessen im 500.13 MHz Bruker NMR-Spektrometer nach der Sättigung im Streufeld (**Probe 6**)

7.2 – Steober-Partikel

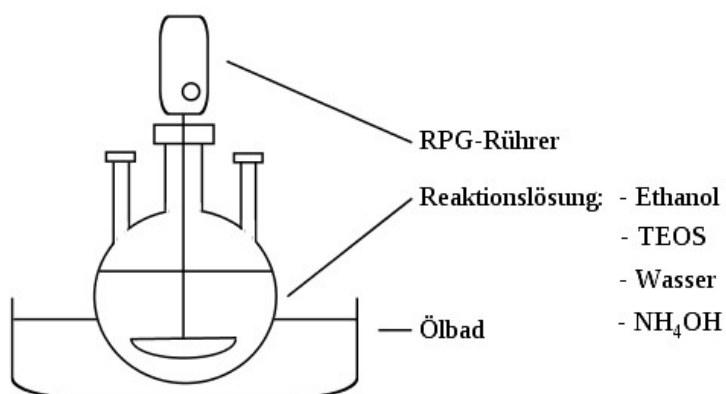


Abb. A.4: Schematische Darstellung des präparativen Aufbaus der Stober-Partikel Synthese

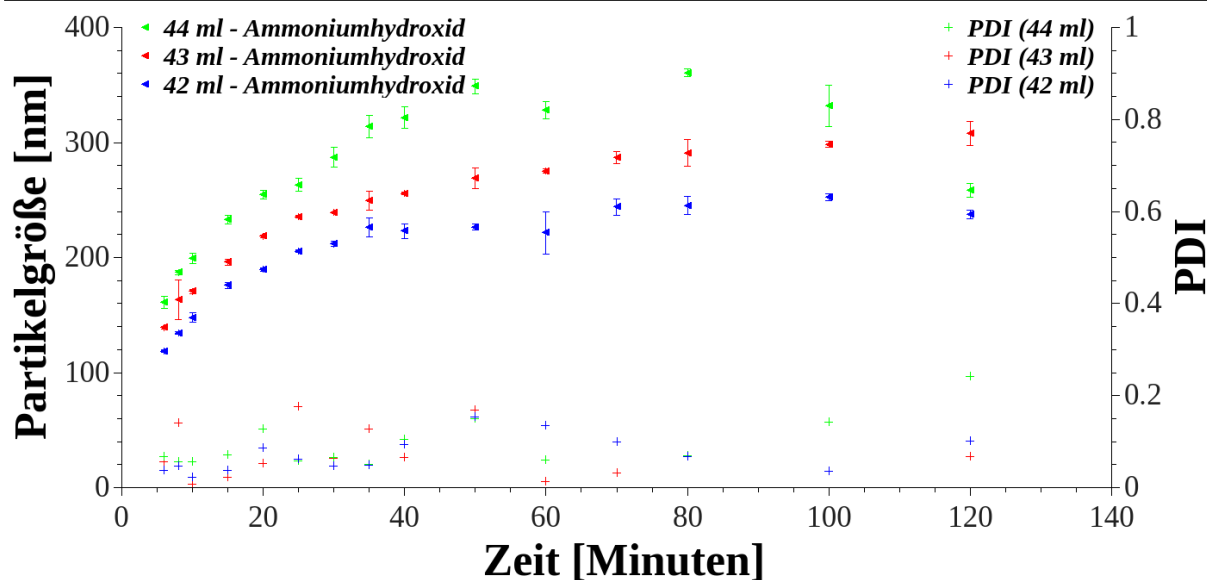


Abb. A.5: DLS-Untersuchung des Wachstums von *StS*(300) in Abhängigkeit von der Ammoniumhydroxid-Konzentration

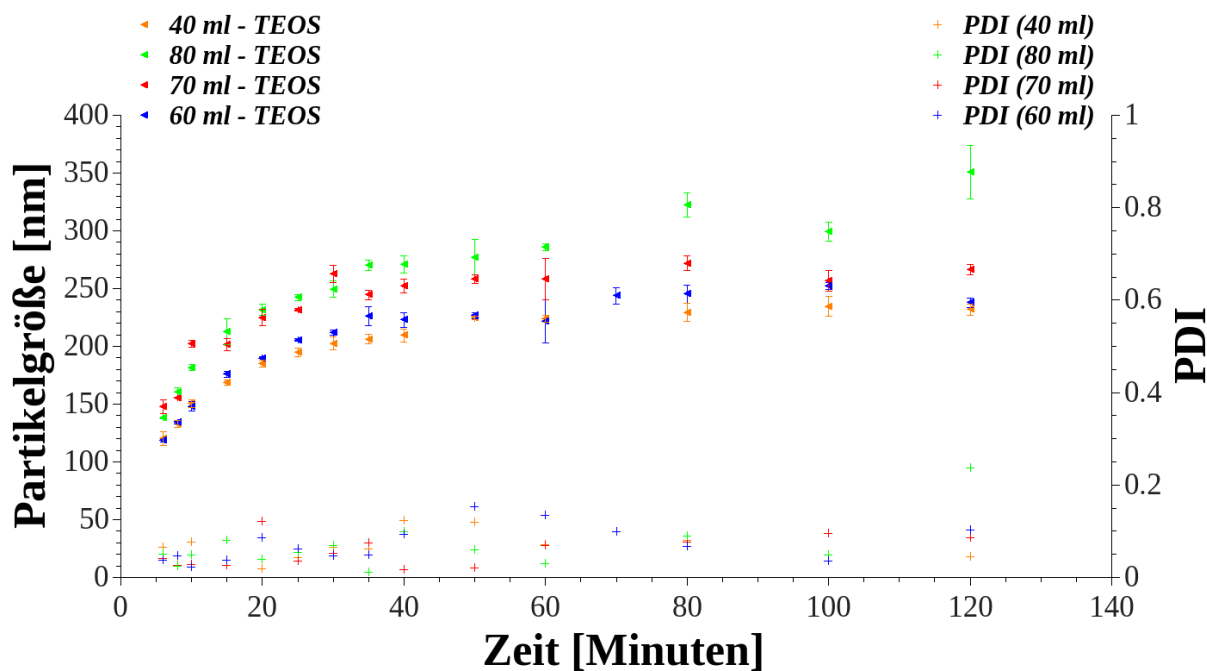


Abb. A.6: DLS-Untersuchung des Wachstums von *StS*(300) in Abhängigkeit von der Triethylorthosilikat-Konzentration

8. Anhang

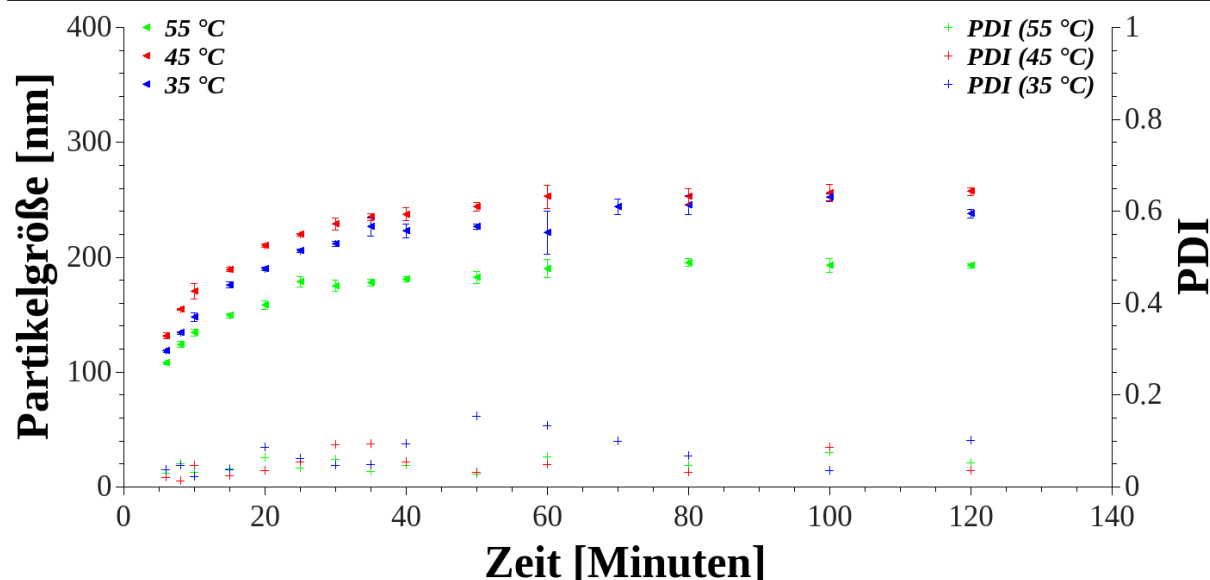


Abb. A.7: DLS-Untersuchung des Wachstums von **StS(300)** in Abhängigkeit von der Temperatur

Tabelle A.1: Werte der Langzeit-DLS Untersuchung des Wachstums von **StS(300)** in Abhängigkeit von der TEOS- und NH_4OH -Konzentration und der Temperatur

Reaktionsparameter*:		Reaktionszeit [h]	Partikelgröße [nm]	StD [nm]	PDI
TEOS-Anteil [ml] (Konzentration [mol/l]):	40	> 80	247.7	7.19	0.066
	70	80	301.8	8.762	0.056
	80	24	301.0	5.077	0.055
NH_4OH -Anteil [ml] (Konzentration [mol/l]):	43	80	276.3	12.2	0.380
	44	23	354.0	1.242	0.066
Temperatur [°C]:	45	26	262.1	3.287	0.124
	55	48	200.8	7.731	0.07

*In 800 ml Ethanol, unter Zugabe von 75 ml deionisiertem Wasser, 60 ml TEOS und 42 ml Katalysator als Standard

Tabelle A.2: Werte der Langzeit-DLS Untersuchung des Wachstums von **StS(50)** in Abhängigkeit von der NH_4OH -Konzentration

Reaktionsparameter*:		Reaktionszeit [h]	Partikelgröße [nm]	StD[nm]	PDI
NH_4OH -Anteil [ml] (Konzentration [mol/l]):	40	18	71.05	1.046	0.125
	40	19	58.83	0.997	0.062
	40	22	67.87	0.407	0.079

*In 800 ml Ethanol, unter Zugabe von 60 ml TEOS als Standard

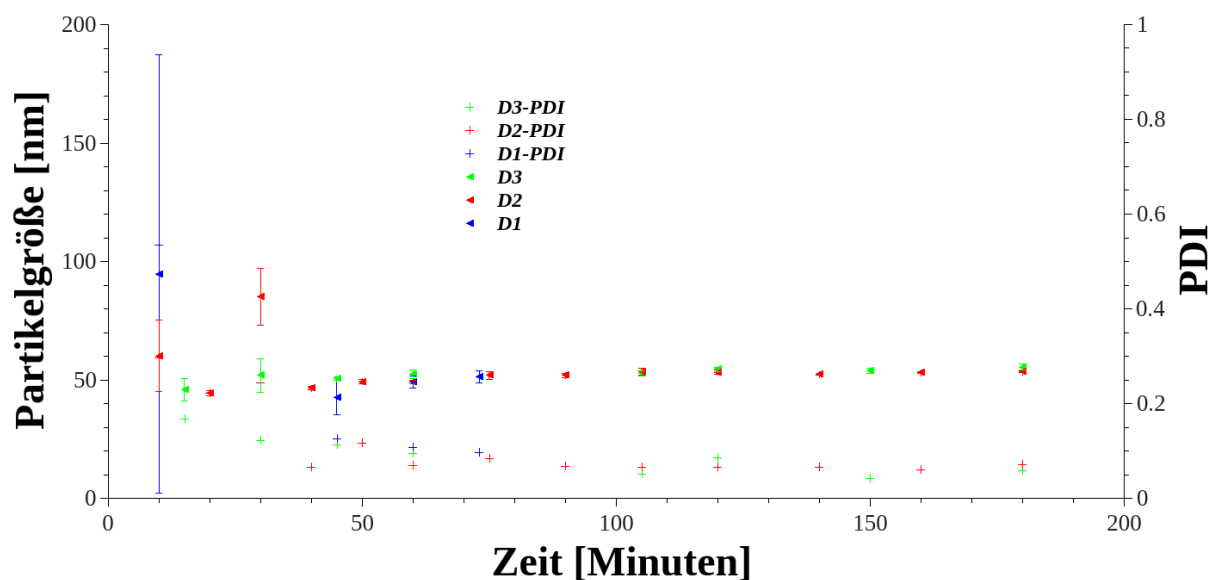


Abb. A.8: Werte der DLS-Untersuchung des Wachstums von StS(50) in Abhängigkeit von der Temperatur

Tabelle A.3: Mittlere Durchmesser der Träger-Materialien mittels REM- und DLS-Untersuchungen

Spezies	Darstellung	REM		DLS	
		Mittlerer Durchmesser [nm]	σ [nm]	Mittlerer Durchmesser [nm]	PDI
StS(300)	regulär	280.9	15.0	305.7	0.051
StS(300)	<i>in-situ</i>	306.8	21.0	269.2	0.033
2@StS(100)*	<i>in-situ</i>	120*	21.3*	168.9*	0.206*
2@StS(50)	regulär	58.3	15.8	57.1	0.054
2@StS(50)	<i>in-situ</i>	60.5	10.1	70.0	0.085

*Quelle | [119]

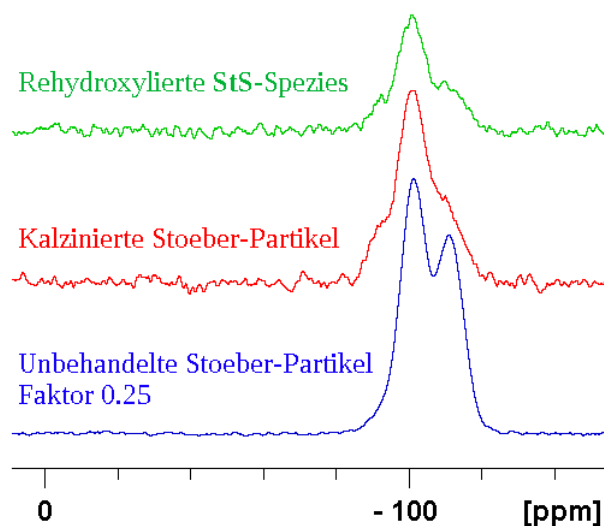


Abb. A.9: ^{29}Si -Festkörper NMR-Analyse (5 kHz Rotationsgeschwindigkeit) der unbehandelten, kalzinierten, und rehydroxylierten **StS**(300)-Spezies

Tabelle A.4: Ergebnisse der DRIFT Untersuchung der unbehandelten, kalzinierten, sowie rehydroxylierten **StS**-Spezies

Schwingung	Wellenzahl ν [cm^{-1}] <i>Unbehandelt</i>	Wellenzahl ν [cm^{-1}] <i>Kalziniert</i>	Wellenzahl ν [cm^{-1}] <i>Rehydroxyliert</i>
(ν) OH	3920-2500	3920-2500	3920-2500
(ν) OH _{frei}	3640	3669	3660
(ν) CH ₂ /CH ₃	2999-2891	-	2981-2821
Skelett (Oberton)	1973, 1875	1989, 1873	1991, 1879
(δ) H ₂ O	1628	1653	1665
($\delta_{\text{asym.}}$) CH _n	1485-1450	-	1498-1423
($\delta_{\text{sym.}}$) CH _n	1369	-	-
($\nu_{\text{asym.}}$) Si-O-Si	1222-1057	1246-1029	1246-1033
(ν) Si-OH	955	-	-
(δ) Si-O	800	816	812
(δ) O-Si-O	463	480	488

Tabelle A.5: DRIFT Untersuchung der 300 nm oberflächenfunktionalisierten, hybriden Materialien 1@StS und 2@StS nach dem regulären, sowie dem in-situ Darstellungs-Verfahren

Schwingung	Wellenzahl ν [cm ⁻¹] 1@StS(regulär)	Wellenzahl ν [cm ⁻¹] 1@StS(in-situ)	Wellenzahl ν [cm ⁻¹] 2@StS(regulär)	Wellenzahl ν [cm ⁻¹] 2@StS(in-situ)
(ν) OH	3800-2500	3930-2500	3760-2400	3800-2500
(ν) OH _{frei}	3742	3771-3763	3742	n.a.
(ν) CH ₂ /CH ₃	3100-2830	3000-2830	2990-2820	3005-2850
Skelett (Oberton)	1950-1790	1985-1865	1940-1800	1920-1800
(δ) NH ₂	1651	1663	n.a.	n.a.
(ν) C=O (Amid)	n.a.	n.a.	1653	1636
(ν) NH (Amid)	n.a.	n.a.	1535	1533
($\nu_{\text{asym.}}$) Si-O-Si	1360-990	1370-988	1360-990	1350-988
(ν) Si-OH	-	951	-	949
($\delta_{\text{asym.}}$) Si-O-Si	806	800	806	799
(δ) Si-O-Si	482	476	478	478

8. Anhang

Tabelle A.6: DRIFT-Untersuchung der 50 nm oberflächenfunktionalisierten, hybriden Materialien **1@StS** und **2@StS** nach dem regulären, sowie dem *in-situ* Darstellungsverfahren

Schwingung	Wellenzahl ν [cm ⁻¹] 1@StS(regulär)	Wellenzahl ν [cm ⁻¹] 1@StS(<i>in-situ</i>)	Wellenzahl ν [cm ⁻¹] 2@StS(regulär)	Wellenzahl ν [cm ⁻¹] 2@StS(<i>in-situ</i>)
(ν) OH	3495-2420	3800-2450	3587-2550	3800-2450
(ν) OH _{frei}	3639	n.a.	3640	n.a.
(ν) CH ₂ /CH ₃	3020-2870	3019-2860	3020-2870	3016-2860
Skelett (Oberton)	1877	1940-1800	1875	1940-1800
(δ) NH ₂	1597	1632	n.a.	n.a.
(ν) C=O (Amid)	n.a.	n.a.	1655	1653
(ν) NH (Amid)	n.a.	n.a.	1533	1530
($\nu_{\text{asym.}}$) Si-O-Si	1360-900	1381-991	1360-960	1344-989
(ν) Si-OH	n.a.	955	n.a.	945
($\delta_{\text{asym.}}$) Si-O-Si	804	802	804	800
(δ) Si-O-Si	476	467	469	465

Tabelle A.7: DRIFT Untersuchung der PEGMA-Funktionalisierten 50 und 300 nm Materialien **3a@StS** nach dem regulären, sowie dem *in-situ* Darstellungs-Verfahren

Schwingung	ν [cm^{-1}] 3a@StS (300 nm, regulär)	ν [cm^{-1}] 3a@StS (300 nm, <i>in-situ</i>)	ν [cm^{-1}] 3a@StS (50 nm, regulär)	ν [cm^{-1}] 3a@StS (50 nm, <i>in-situ</i>)
(ν) OH	3752-2400	3720-2400	3730-2460	3710-2460
(ν) OH _{frei}	3790	n.a.	n.a.	n.a.
(ν) CH ₂ /CH ₃	3020-2760	3020-2760	3057-2750	3071-2750
Skelett (Oberton)	1925-1825	1929-1813	1873	1960
(ν) C=O (Ester)	1728	1730	1728	1726
(ν) C=O (Amid)	1665	n.a.	1653	1641
(ν) NH (Amid)	n.a.	n.a.	1533	n.a.
(δ) _(sym.) CH _n	1449	1456	1452	1454
(ν) _{asym.} Si-O-Si	1335-976	1333-989	1381-972	1381-1005
(ν) Si-OH / (δ) CH _n	935	949	959	949
(δ) _{asym.} Si-O-Si	806	808	806	n.a.
(δ) Si-O-Si	474	463	426	467

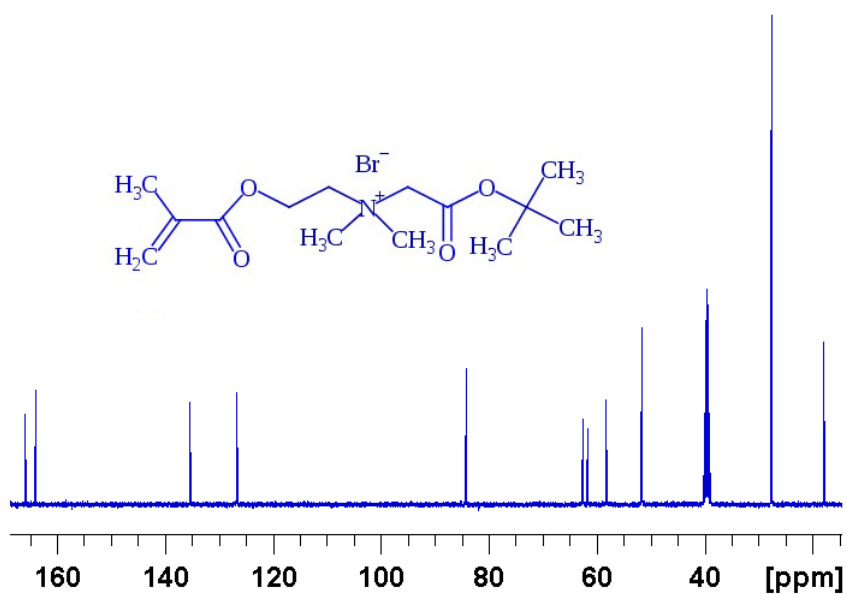


Abb. A.10: ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ -NMR Messung von **M1** in $\text{DMSO-}d_6$

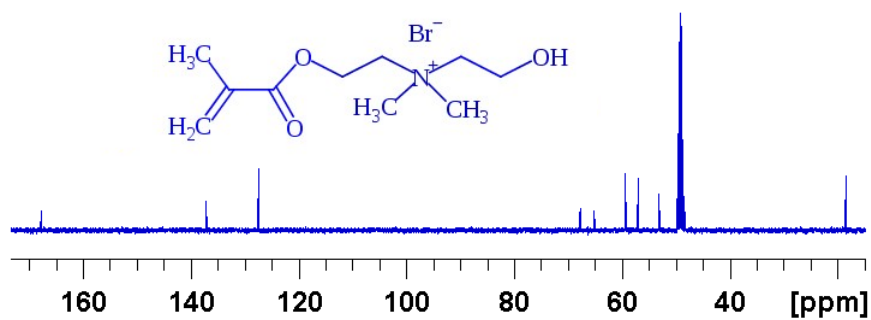


Abb. A.11: ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ -NMR Messung von **M2** in $\text{Methanol-}d_4$

Tabelle A.8: DRIFT Untersuchung der **M1**- und **M2**-Funktionalisierten 50 und 100 nm Materialien **3b@StS** und **3c@StS**, nach dem *in-situ* Darstellungs-Verfahren

Schwingung	Wellenzahl ν [cm^{-1}] 3b@StS	Wellenzahl ν [cm^{-1}] 3c@StS
(ν) OH	3572-3042	3780-2463
(ν) OH _{frei}	3647	3659
(ν) CH ₂ /CH ₃	3016-2845	2986, 2907
Skelett (Oberton)	1871	1873
(ν) C=O (Ester)	1736	1728
(ν) C=O (Amid)	1639	1633
(δ) NH (Amid)	1533	1560
(δ) CH _n	1458	1480-1348
($\delta_{\text{sym.}}$) C(CH ₃) ₂	1396, 1371	n.a.
($\nu_{\text{asym.}}$) Si-O-Si	1234-1047	1283-986
(ν) Si-OH	953	951
($\delta_{\text{asym.}}$) Si-O-Si	800	802
(δ) Si-O-Si	474	470

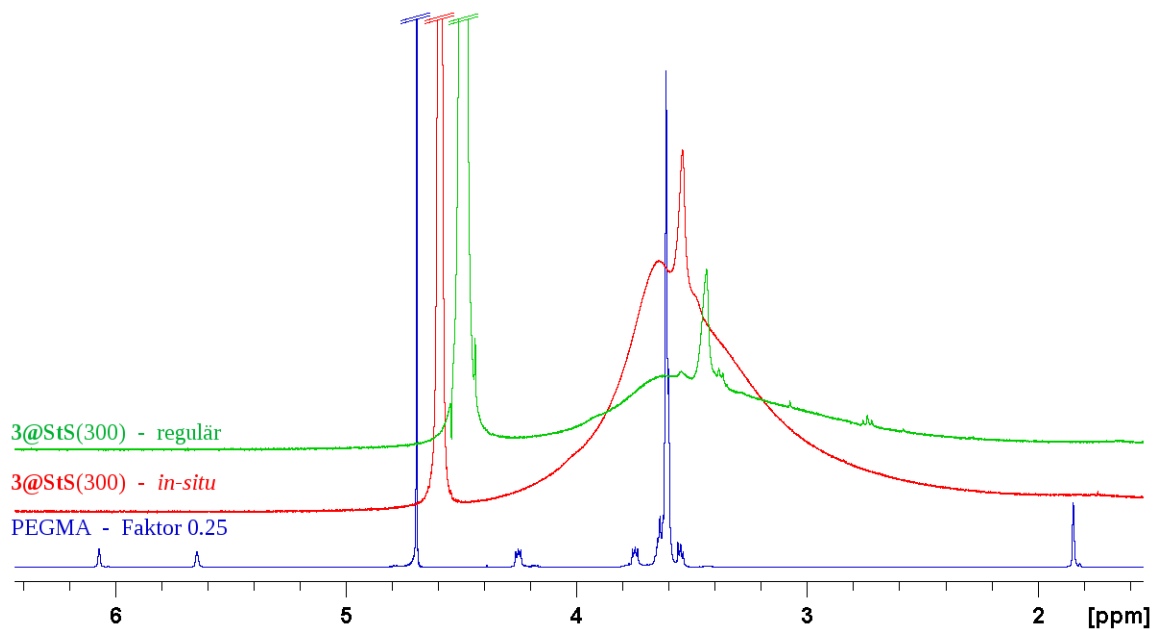


Abb. A.12: ¹H-NMR Messung in D₂O von: **3@StS(300)**