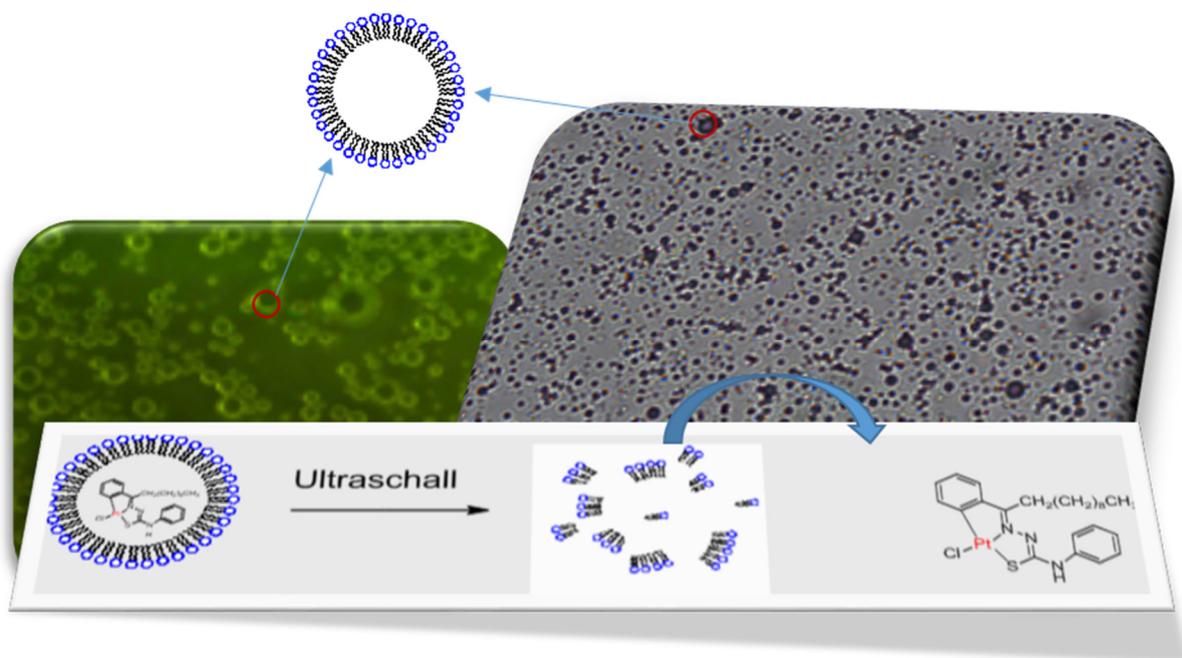


# Beladung von *Microbubbles* mit Platin(II)- oder Palladium(II)-Komplexen und Freisetzung unter Einwirkung von Ultraschall zur Behandlung von Glioblastomen



Dissertation zur Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades  
der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Viviane Mawamba Kemo

Würzburg, 2020



Eingereicht bei der Fakultät für Chemie und Pharmazie am

---

Gutachter der schriftlichen Arbeit

1. Gutachter: Prof. Dr. Ulrich Schatzschneider
2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. C. Hagemann

Prüfer des öffentlichen Promotionskolloquiums

1. Prüfer: \_\_\_\_\_

2. Prüfer: \_\_\_\_\_

3. Prüfer: \_\_\_\_\_

Datum des öffentlichen Promotionskolloquiums

---

Doktorurkunde ausgehändigt am

---



*„Ob wir wachen oder schlafen nie sollten wir uns durch etwas Anderes lenken lassen, als durch die Klarheit unserer Vernunft.“*

**René Descartes**



Die vorliegende Arbeit wurde von März 2014 bis Juli 2020  
am Institut für Anorganische Chemie der Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
unter der Anleitung von Prof. Dr. Ulrich Schatzschneider angefertigt.



## **Danksagung**

Während dieser Jahre der Arbeit an meiner Dissertation hatte ich die Chance, wunderbare Menschen kennenzulernen, ohne die diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre. Deswegen möchte ich von tiefen Herzen Danke sagen, danke an all jene, die in irgendeiner Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Meinem Doktorvater Prof. Dr. Ulrich Schatzschneider danke ich für die herzliche Aufnahme in seinem Arbeitskreis sowie die Bereitschaft zu einer interdisziplinären Zusammenarbeit über die Grenzen des Fachbereichs hinweg, für das jederzeit offene Ohr, die Aufgabenstellung sowie die wissenschaftliche Betreuung.

Priv.-Doz. Dr. Carsten Hagemann danke ich für die Übernahme des Zweitgutachtens sowie die wissenschaftliche Betreuung. Bei Priv.-Doz. Dr. Mario Löhr und Prof. Dr. Volker Sturm bedanke ich mich ebenfalls, dass ich im Rahmen der Kooperation an den Treffen der medizinischen Arbeitsgruppe teilnehmen und meine Arbeit vorstellen durfte.

Ebenfalls möchte ich mich herzlich bei allen technischen und wissenschaftlichen Mitarbeitern des Instituts für Anorganische Chemie bedanken. Insbesondere danke ich Marie-Luise Schäfer und Dr. Rudiger Berthermann für die NMR-Messungen, Liselotte Michels und Sabine Timmroth für die Elementaranalyse, Dr. Alexandra Friedrich für die Röntgenstrukturanalyse sowie Prof. Dr. Ulrich Schatzschneider, Kevin Lüken und Dominik Graf für die massenspektrometrischen Messungen. Weiterhin bedanke ich mich bei Manfred Reinhard für diverse "Bastelarbeiten" im Zusammenhang mit meiner Ultraschall-Behandlungsapparatur.

Prof. Dr. Uwe Gbureck und Friederike Kaiser vom Lehrstuhl für Funktionswerkstoffe der Medizin und der Zahnheilkunde danke ich für die ICP/MS-Messungen sowie Prof. Dr. Anke Krüger und Dr. Sarah Schweetberg vom Institut für Organische Chemie für die Möglichkeit, meine Proben mit Dynamische Lichtstreuung untersuchen zu können. Dr. Marcus Götz von der Firma MRC Systems GmbH danke ich für die Bereitstellung sowie die Reparaturen des Ultraschallgerätes.

Ganz besonders dankbar bin ich der Jörg Bernards-Stiftung in Köln für die großzügige Finanzierung des ersten Jahres meiner Doktorarbeit.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Arbeitskreises Schatzschneider danke ich für die schönen Jahre und das angenehme Arbeitsklima, insbesondere Dr. Nilab Feizy, Dr. Luisa Hirsch-Waag, Dr. Christoph Nagel, Dr. Sandesh PaiPatrick, Kun Peng, Dominic Graf, Jan Mösseler, Paul Günzel und Paul Schmid, Joseph Dey, Nuria Castillo, Maximilian Bachtler, Kevin Lüken, Nesrin Toptan, Marina Rincon Nocito und Patrick Schuster.

Ich möchte mich auch bei Siglingde Kühnel, Elisabeth Karl und Ellina Schulz vom Tumorbiologischen Labor der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Würzburg für die Einführung in die Zellkultur bedanken, insbesondere Ellina für die zahlreichen Zellviabilitätsmessungen.

Abschließend möchte ich mich bei den Menschen bedanken, die mein Leben bereichern und beleuchten und mich zu dem machen, was ich bin. Zunächst möchte ich meinem Mann Brice sowie unserem kleinen Sonnenschein Ryan Levy für die unermüdliche Stärkung und Motivation danken, Eure Liebe und Zärtlichkeit kennen keine Grenze. Zutiefst zu Dank verpflichtet bin ich meinen Eltern Martin und Esther und meinen Geschwistern, die mich nicht nur während der Doktorarbeit, sondern auch schon während meines gesamten Studiums tatkräftig unterstützt haben. Ein ganz besonderes Dankeschön geht an meine kleine Schwester Ornela für das Babysitten. Ihr seid und bleibt meine größte Inspirationsquelle „*je vous aime*“. Auch Dir Thomas danke ich für's Korrekturlesen. Meinen Freunde und all denen, die hier nicht namentlich genannt wurden, mein herzlicher Dank.

Danke *Merci Thank you Menssianeh Melapteh*

## Abkürzungsverzeichnis

ATR	<i>attenuated total reflection</i>
BBB	<i>blood-brain barrier</i>
bpy	2,2'-Bipyridin
cod	1,5-Cyclooctadien
ddtc	Diethyldithiocarbamat
DIL <sub>18</sub>	1,1'-Dioctadecyl-3,3,3',3'-tetramethylindocarbocyanin-Perchlorat
DMEM	<i>Dulbecco's Modified Eagles Medium</i>
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DPPA	1,2-Dipalmitoyl- <i>sn</i> -glycero-3-phosphat
DPPC	Dipalmytoylphosphatidylcholin
DSPD-PEG	1, 2-Distearoyl- <i>sn</i> -glycero-3-phosphoethanolamin- <i>N</i> -[methoxy(polyethylenglycol)-2000 Ammoniumsalz
GBM	<i>Glioblastoma multiforme</i>
HIFU	<i>high-intensity focused ultrasound</i>
iClick	<i>inorganic click</i>
LIFU	<i>low-intensity focused ultrasound</i>
phen	1,10-Phenantrolin
PBS	<i>phosphate-buffered saline</i>
PTA	1,3,5-Triaza-7-phosphaadamantan
US	Ultraschall
ZNS	Zentralnervensystem



## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1	Platin-basierte Antitumor-Wirkstoffe .....	1
1.1.1	Cisplatin .....	1
1.1.2	Carboplatin .....	3
1.1.3	Oxaliplatin.....	3
1.2	Wirkmechanismus.....	4
1.3	Palladium-Komplexe .....	6
1.4	Organometall-Verbindungen mit Antitumoraktivität.....	8
1.5	Tumorerkrankungen des Gehirns .....	11
1.5.1	<i>Glioblastoma multiforme</i> (GBM).....	12
1.6	Standard-Behandlungen .....	13
1.7	<i>Microbubbles</i> .....	14
1.7.1	Wirkstoffbeladung von <i>Microbubbles</i> und Wirkstofffreisetzung unter Einwirkung von Ultraschall	15
1.7.2	Methoden zur Herstellung von <i>Microbubbles</i> .....	18
1.8	Eigenschaften von Ultraschall.....	18
1.8.1	Therapeutische Anwendung von Ultraschall.....	20
1.9	„iClick“-Reaktion .....	21
<b>2</b>	<b>Motivation</b> .....	<b>23</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse und Diskussion</b> .....	<b>25</b>
3.1	Synthese der Ketone .....	25
3.2	Synthese und Charakterisierung der Thiosemicarbazon-Liganden HL <sup>1-3</sup> und ihrer Platin(II)-Komplexe .....	28
3.3	Synthese und Charakterisierung der Thiosemicarbazon-Liganden HL <sup>4-7</sup> und ihrer Palladium(II)- und Platin(II)-Komplexe .....	34
3.4	Synthese und Charakterisierung der Thiosemicarbazon-Liganden HL <sup>8,9</sup> und ihrer Palladium(II)- und Platin(II)-Komplexe .....	38
3.4.1	Synthese und „iClick“-Reaktion mit [M(N <sub>3</sub> )(L <sup>8,9</sup> )] mit M = Pd, Pt .....	42
3.4.2	Synthese und „iClick“-Reaktion mit [M(N <sub>3</sub> )(L <sup>4</sup> )] mit M = Pd, Pt .....	46
3.5	Untersuchung der Kinetik der iClick-Reaktion mittels <sup>1</sup> H NMR-Spektroskopie.....	51
3.6	Bestimmung der log <i>P</i> -Werte .....	53
3.7	Stabilitätsuntersuchung mit UV/Vis-Spektroskopie .....	54
3.8	Zellviabilitätsuntersuchungen mit dem MTT-Assay.....	55
3.9	Herstellung und Charakterisierung der <i>Microbubbles</i> .....	57
3.9.1	Stabilität der <i>Microbubbles</i> .....	58
3.9.2	Ultraschall-Behandlung der <i>Microbubbles</i> .....	59
3.9.3	Einfluss von Ultraschall auf die Zellviabilität .....	60
3.9.4	Beladung von <i>Microbubbles</i> mit [PtCl(L <sup>7</sup> )] (20).....	62
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>67</b>
4.1	Deutsche Version.....	67
4.2	English version.....	69

<b>5</b>	<b>Experimenteller Teil</b> .....	<b>71</b>
5.1	Allgemeine Reaktionsbedingungen und Messmethoden.....	71
5.2	Synthese der Liganden.....	74
5.3	Synthese der Palladium(II)- und Platin(II)-Komplexe.....	116
5.4	Synthese und „iClick“-Reaktion von $[M(N_3)(L^{8,9})]$ , M = Pd, Pt.....	162
5.5	Synthese und iClick-Reaktion von $[M(N_3)L^4]$ , M = Pd, Pt.....	190
5.6	Herstellung der <i>Microbubbles</i> .....	205
5.7	Bestimmung des <i>n</i> -Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten .....	206
5.8	Zellviabilitätsversuche .....	206
<b>6</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>208</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>209</b>
	<b>Selbstständigkeitserklärung</b> .....	<b>215</b>

### 1 Einleitung

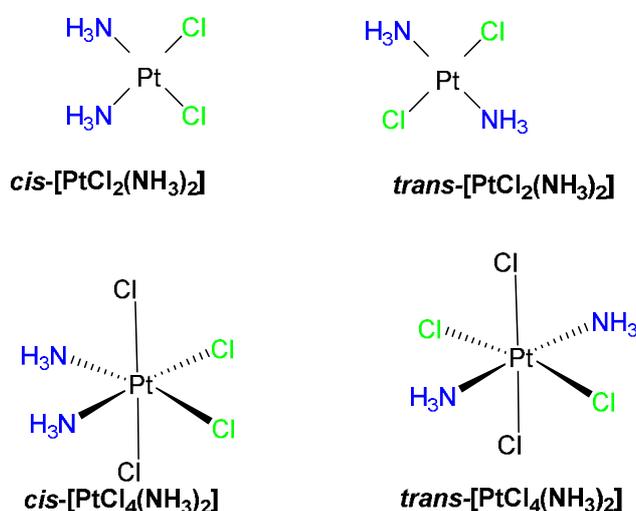
Viele Übergangsmetalle sind für das Leben essenziell, dennoch sind sie ab einer bestimmten Konzentration giftig. Wie schon Paracelsus erkannte gilt „*die Menge macht das Gift*“.<sup>[1]</sup> In der Zelle sind Metalle wie Eisen, Zink, Kupfer, Mangan, Molybdän und Cobalt an wichtigen physiologischen Prozesse beteiligt. So erfolgt beispielsweise der Sauerstofftransport im menschlichen Blut durch die Bindung von Disauerstoff an die Häm-Eisengruppe im Hämoglobin. Insulin, ein für die Regulation des Kohlenhydrat-Stoffwechsels wichtiges Protein, liegt im Golgi-Apparat über Zink-Ionen zu Hexameren verknüpft vor und wird so stabilisiert.<sup>[2]</sup> Etwa 30% aller Enzyme enthalten im aktiven Zentrum ein Übergangsmetall wie Eisen, Kupfer, Zink, Mangan oder Cobalt und sind an wichtigen Stoffwechselprozessen wie der mitochondrialen Atmungskette beteiligt.<sup>[3-4]</sup> Auch viele organische Wirkstoffe werden erst in der Zelle durch Metall-vermittelte enzymatische Prozesse in ihre aktive Form umgewandelt. Solche Verbindungen werden auch als „*prodrugs*“ bezeichnet.<sup>[3, 5]</sup> Neben dieser natürlichen Rolle von Übergangsmetallen in Zellen und Organismen werden Metallkomplexe aber auch in der medizinischen Diagnostik, als antimikrobielle Wirkstoffkandidaten und in der Chemotherapie von Krebserkrankungen eingesetzt.<sup>[6]</sup>

#### 1.1 Platin-basierte Antitumor-Wirkstoffe

##### 1.1.1 Cisplatin

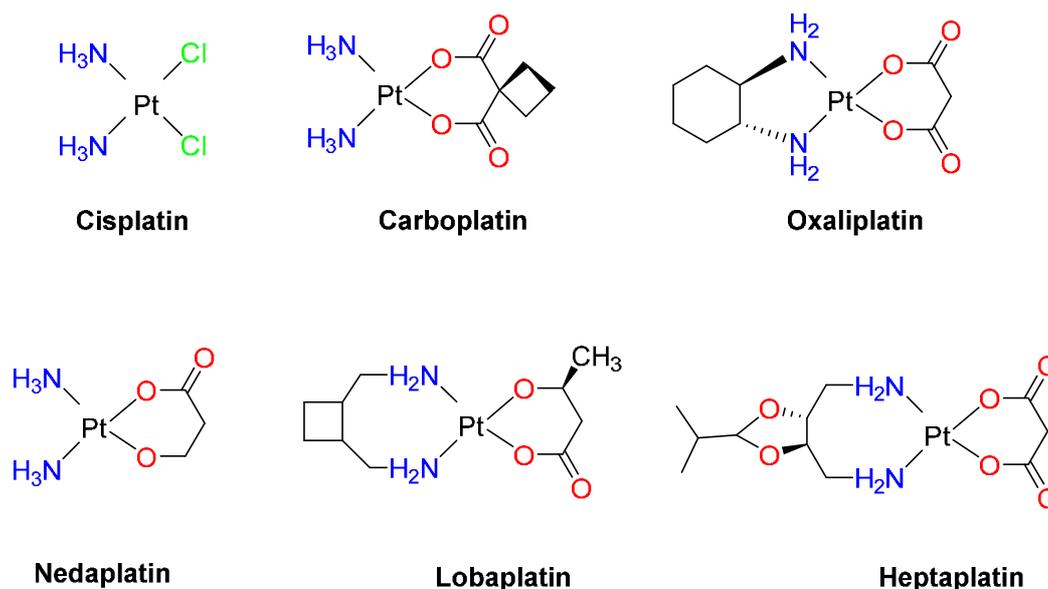
Cisplatin, *cis*-Diammindichloridoplatin(II), wurde erstmals Mitte des 19. Jahrhunderts von Peyrone synthetisiert.<sup>[7]</sup> Die biologische Aktivität dieser prototypischen Koordinationsverbindung wurde jedoch erst in den 1960er Jahren zufällig durch Rosenberg entdeckt, als er die Wirkung eines elektrischen Feldes auf das Wachstums von *E. coli* untersuchte.<sup>[8]</sup> Dabei zeigte sich, dass zwar die Teilung der Bakterienzellen gehemmt, das Zellwachstum selbst aber nicht wesentlich beeinflusst wird. In einer eingehenden Untersuchung stellte sich heraus, dass die bakterio-statische Wirkung nicht durch das elektrische Feld hervorgerufen wurde, sondern auf lösliche Metallkomplexe, da sich die fälschlich als inert angenommene Platin-Elektrode unter den gewählten Bedingungen teilweise aufgelöst hatte. Als aktives Produkt wurde ein Platinammin-Komplex vermutet, da die Lösung auch Ammoniumchlorid enthielt. Daher wurden die *cis*- und *trans*-Isomere von Diammintetrachloridoplatin(IV) und Diammindichloridoplatin(II) im Labormaßstab synthetisiert, um ihre biologische Aktivität separat zu testen (Abb. 1). Während die beiden *trans*-Komplexe keine Wirkung zeigten, erwiesen sich sowohl der oktaedrische wie der quadratisch-planare *cis*-Komplex als

vielversprechend. Insbesondere *cis*-Diammindichlorido-platin(II) zeigte eine hohe Aktivität gegen Sarkom 180- und murine Leukämie-Zellen.<sup>[9]</sup> Nach zahlreichen weiteren Studien, die eine Antitumor-Wirkung auch beim Menschen belegten, wurde Cisplatin schließlich 1972 für klinische Studien freigegeben.<sup>[10]</sup> Die Verbindung ist seit 1978 allgemein zugelassen und der weltweite Umsatz an Platin-haltigen Antitumor-Wirkstoffen beträgt mittlerweile mehr als eine Milliarde Euro pro Jahr.<sup>[10-12]</sup> Etwa 50% aller chemotherapeutischen Behandlungsansätze beruhen auf der Verwendung von Cisplatin und seinen neueren Derivaten.<sup>[11]</sup> Diese werden unter anderem bei Ovarial- und Blasen-Karzinomen sowie Tumoren im Kopf-Hals-Bereich eingesetzt.<sup>[13]</sup> Besonders hohe Erfolgsraten von über 90% werden in der Behandlung von Hodenkrebs erreicht, der zuvor praktisch nicht therapierbar war.<sup>[10]</sup>



**Abb. 1.1:** Strukturen der von Rosenberg synthetisierten und erstmalig auf ihre biologische Aktivität untersuchten Platin(II)- und Platin(IV)-Komplexe.

Die Behandlung mit Platin-basierten Chemotherapeutika geht jedoch mit schweren Nebenwirkungen einher, wie zum Beispiel Nephrotoxizität, Ototoxizität und Neuropathie.<sup>[14]</sup> Außerdem erfordert die intravenöse Gabe wiederholte stationäre Krankenhausaufenthalte. Die Suche nach neuen oral verfügbaren Wirkstoffkandidaten mit vergleichbarer Aktivität aber geringerer Toxizität als Cisplatin führte zur Entwicklung von Carboplatin und Oxaliplatin. Während diese beiden Verbindungen weltweit zugelassen sind, ist die Anwendung weiterer Analoga wie Nedaplatin, Lobaplatin und Heptaplatin bisher nur in Japan, China und Korea erlaubt (Abb. 1.2).



**Abb. 1.2:** Strukturen von Cisplatin und fünf weiteren Platin-basierten Antitumor-Wirkstoffen. Die oben gezeigten drei Verbindungen sind weltweit zugelassen, unten aufgeführtes Nedaplatin, Lobaplatin und Heptaplatin dagegen bisher nur in Asien.

### 1.1.2 Carboplatin

Carboplatin unterscheidet sich von Cisplatin durch die Anwesenheit eines zweizähligen Cyclobutan-1,1-dicarboxylat-Liganden. Dieser strukturelle Unterschied hat signifikante Veränderungen in den physikochemischen Eigenschaften, der Bioverteilung sowie der Toxizität zur Folge. Die Dicarboxylatgruppe ist auf Grund des Chelateffektes fester an das Metallzentrum gebunden als die Chlorido-Liganden, was zu einer Erhöhung der Löslichkeit führt, dabei aber die Antitumoraktivität um einen Faktor 10 reduziert.<sup>[15-16]</sup> Carboplatin ist für die Behandlung von Ovarialkarzinomen zugelassen.<sup>[14]</sup> Im Gegensatz zu Cisplatin weist es eine geringere generelle Toxizität auf, ist weniger nephrotoxisch und verursacht eine niedrigere Ototoxizität und nur moderate Neuropathie.<sup>[14]</sup> Allerdings ist auch Carboplatin unwirksam gegenüber Tumoren, die resistent gegen Cisplatin sind.

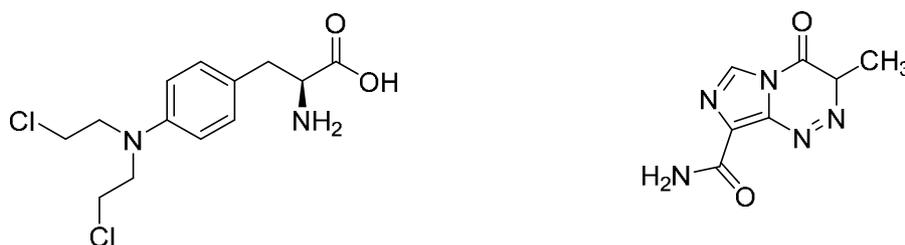
### 1.1.3 Oxaliplatin

Oxaliplatin unterscheidet sich von Carboplatin darin, dass es als bidentaten *O,O*-Chelator Malonsäure anstatt von Cyclobutan-1,1-dicarboxylat enthält. Die Verbindung unterscheidet sich sowohl in ihrem Aktivitätsspektrum wie auch im Wirk- und Resistenzmechanismus deutlich von Cisplatin und Carboplatin. Oxaliplatin ist wirksam gegen viele Tumorzelllinien einschließlich einiger, die gegen Cisplatin und Carboplatin resistent sind.<sup>[17]</sup>

Vielversprechende Ergebnisse wurden bei der Behandlung von Brust-, Kopf-, Hals- und Ovarialkarzinomen erzielt. Besonders wirksam ist die Verbindung jedoch insbesondere in der Behandlung von Dickdarmkrebs.<sup>[17]</sup>

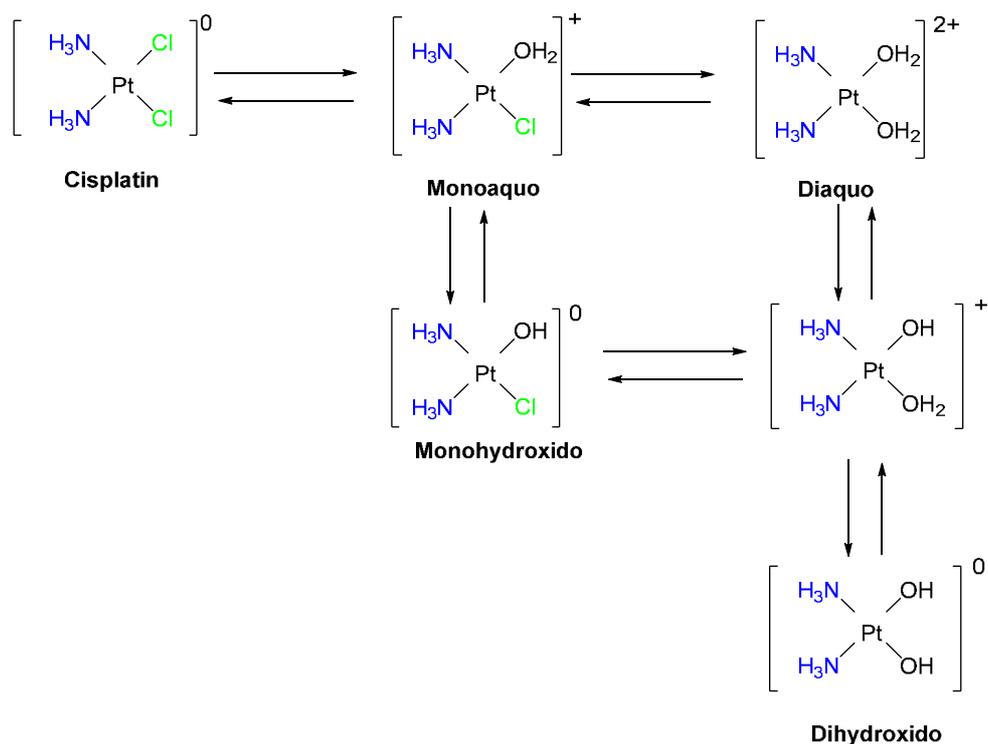
### 1.2 Wirkmechanismus

Der genaue Wirkmechanismus von Cisplatin ist bis heute nicht vollständig verstanden. Es wird allgemein angenommen, dass die Zytotoxizität auf einer kovalenten Modifizierung der DNA beruht, wie dies beispielsweise auch bei Melphalan oder Temozolomid der Fall ist (Abb. 1.3).



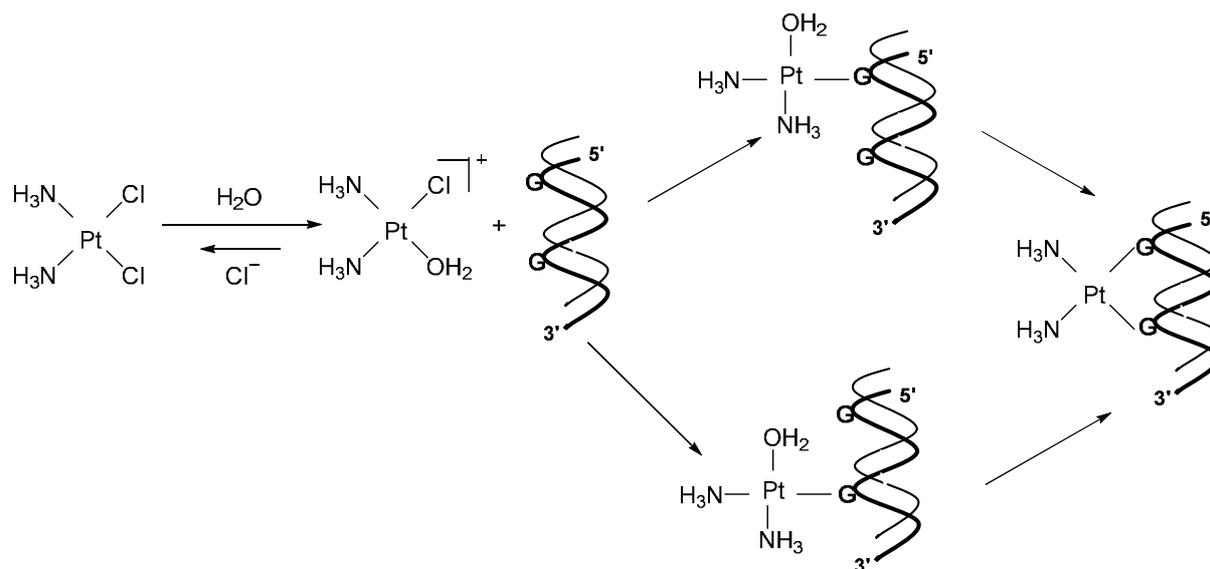
**Abb. 1.3:** Strukturformel von Melphalan (links) und Temozolomid (rechts).

Im Blutkreislauf liegt Cisplatin als neutrale Verbindung vor, da die Konzentration an Chloridionen im menschlichen Blut mit 100 mM hoch ist und das Dissoziationsgleichgewicht weit auf der Seite des Ausgangskomplexes liegt.<sup>[18]</sup> Die neutrale Verbindung kann daher durch passive Diffusion durch die Membran in das Zellinnere gelangen.<sup>[19]</sup> Dort ist die Chloridkonzentration mit etwa 5–20  $\mu\text{M}$  wesentlich geringer,<sup>[20]</sup> so dass die beiden Chloridoliganden schrittweise durch Wassermoleküle ersetzt werden und  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$  beziehungsweise die entsprechenden Hydroxido-Komplexe gebildet werden (Abb. 1.4). Dabei liegt ein kompliziertes System von gekoppelten Gleichgewichten vor.<sup>[14]</sup> In wässriger Lösung werden die Chloridionen schrittweise durch Wassermoleküle ersetzt und es bilden sich Mono- und Diaquo-Komplexe. Die Halbwertszeit beträgt dabei 1.7 h bei 37 °C.<sup>[6]</sup> Während die Aquokomplexe reaktiver als Cisplatin sind, ist dies für die entsprechenden Hydroxido-Spezies nicht der Fall. In der Regel wird davon ausgegangen, dass insbesondere die Monoaquokomplexe mit der DNA reagieren.<sup>[18]</sup> Sie sollen auch auf Grund der Reaktion mit Enzymen der proximalen Tubulusmembran mit für die Nephrotoxizität des Cisplatins verantwortlich sein. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass die Aquokomplexe auch die Proteinsynthese in Hamster-Medulloblastom-Zellen stärker hemmen als Cisplatin selbst.<sup>[21]</sup>



**Abb. 1.4:** Von der Chloridkonzentration im Medium abhängiger Ligandenaustausch bei Cisplatin unter Bildung von Monoaquo-, Diaquo- sowie Monohydroxido- und Dihydroxido-Komplexen.<sup>[18]</sup>

In einer folgenden Ligandenaustausch-Reaktion werden die Aquo- bzw. Hydroxido-Liganden dann durch biogene Stickstoff- oder Schwefel-Gruppen ersetzt. Neben einer Koordination an Serumproteine im Blut ist insbesondere die Koordination an die N7-Stickstoffatome der Nucleobasen Adenin (A) und Guanin (G) auf Grund der hohen Nucleophilie des Imidazolrings von besonderer Bedeutung.<sup>[14, 22]</sup> Neben Monoaddukten werden dabei auch die besonders lethalen Interstrang-GG-Kreuzvernetzungen gebildet, die die Transkription und Replikation behindern und somit zum kontrollierten Zelltod durch Apoptose führen (Abb. 1.5). Cisplatin und seine Derivate werden weltweit erfolgreich in der Behandlung vieler Tumorerkrankungen eingesetzt.<sup>[13]</sup> Auf Grund der hohen allgemeinen Toxizität, der Ausbildung von Resistenzen und einem eingeschränkten klinischen Wirkungsspektrum besteht aber weiterhin ein hoher Bedarf an neuen wirksameren und selektiveren Antitumor-Wirkstoffen.<sup>[23]</sup> Basierend auf einer Analyse der Aktivität einer Reihe von Platinkomplexen wurden empirischen Regeln formuliert, welche die Antitumorwirkung mit physikochemischen Eigenschaften in Beziehung setzen.

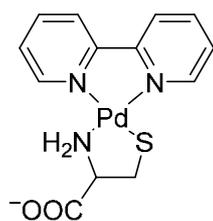


**Abb. 1.5:** Von der Chlorid-Konzentration abhängiger Ligandenaustausch in Cisplatin (links) und Bildung von Mono- und Bisaddukten mit der DNA durch Koordination an die N7-Positionen von Adenin (A) und Guanin (G).<sup>[6]</sup>

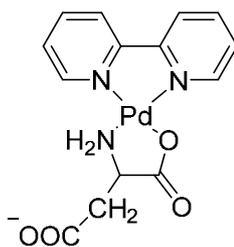
So sollten die Komplexe sowohl inerte wie labile Liganden enthalten und der Ligandenaustausch auf einer Zeitskala ablaufen, die eine Bindung an Serumproteine minimiert und eine Anreicherung in den Tumorzellen erlaubt.<sup>[24]</sup> Neben weiterer Cisplatin-Derivaten sind in letzter Zeit zunehmend auch Metallkomplexe anderer Metalle wie beispielweise Titan, Ruthenium, Rhodium, Palladium und Gold in den Fokus des Interesses gerückt.

### 1.3 Palladium-Komplexe

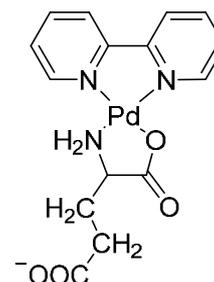
Als Alternative zu den genannten Platin(II)-Komplexen werden auch die entsprechenden Palladium(II)-Verbindungen untersucht. Wie Pt(II) zeigt auch Pd(II) eine Präferenz für eine quadratisch-planare  $ML_4$ -Koordinationsumgebung. Ein signifikanter Unterschied liegt jedoch in der Geschwindigkeit des Ligandenaustauschs, der beim Palladium(II) etwa eine Millionen Mal schneller als bei Platin(II) abläuft.<sup>[25-27]</sup> Dies führt dazu, dass solche Verbindungen in biologischen Systemen schneller deaktiviert werden.<sup>[25, 28]</sup> Außerdem sind die Addukte mit Bio(makro)molekülen kinetisch und thermodynamisch weniger stabil als die Platin-Analoga. Die höhere Labilität und Neigung *trans*-Isomere zu bilden ist für biologische Anwendungen unerwünscht.<sup>[28]</sup> Daher sollte der Austausch mit Wasser und biogenen Liganden durch stark koordinierte Donoratome wie Stickstoff, Schwefel und Phosphor verlangsamt werden.<sup>[26, 28]</sup> Vorteilhaft sind außerdem sterisch anspruchsvolle und stark koordinierende Chelatliganden. Lipophile Liganden verbessern darüber hinaus die Membrangängigkeit der Komplexe.<sup>[28]</sup>



**[Pd(cys)(bipy)]**



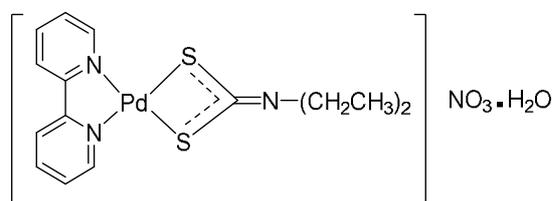
**[Pd(asp)(bipy)]**



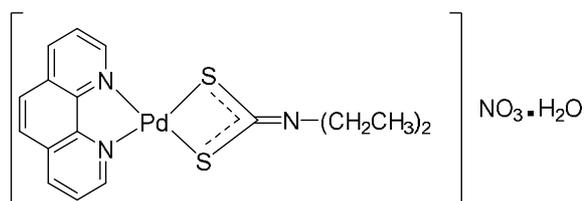
**[Pd(glu)(bipy)]<sup>+</sup>**

**Abb. 1.6:** Struktur von biologisch aktiven Palladium(II)-Komplexen mit einer gemischten Ligandensphäre aus 2,2'-Bipyridin (bpy) und chelatisierenden Aminosäuren (cys = Cystein, asp = Asparaginsäure, glu = Glutaminsäure).

*cis*-[PdCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] und verwandte Verbindungen zeigen im Gegensatz zu Cisplatin nur eine sehr geringere biologische Wirksamkeit.<sup>[29-30]</sup> Die Verwendung zweizähliger Chelatliganden auf der Basis von 2,2'-Bipyridin oder Aminosäuren wie Cystein, Asparagin- und Glutaminsäure führt dagegen zu Palladiumkomplexen mit hoher Antitumoraktivität (Abb. 1.6).<sup>[29]</sup>



**[Pd(bipy)(ddtc)]NO<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O**



**[Pd(phen)(ddtc)]NO<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O**

**Abb. 1.7:** Struktur zweier Antitumor-aktiver Palladium(II)-Dithiocarbamat-Komplexe (bpy = 2,2'-Bipyridin, phen = 1,10 Phenantrolin).

Daneben haben auch Palladium(II)komplexe mit Dithiocarbamat-Liganden Interesse gefunden (Abb. 1.7). Darin ist das Metallzentrum quadratisch-planar durch den *S,S*-Chelator und einen weiteren bidentaten Liganden wie 2,2'-Bipyridin (bpy) oder 1,10-Phenanthrolin (phen) koordiniert. Diese Verbindungen zeichnen sich durch eine im Vergleich zu Cisplatin 10-mal höhere Antitumoraktivität aus.<sup>[30-31]</sup>

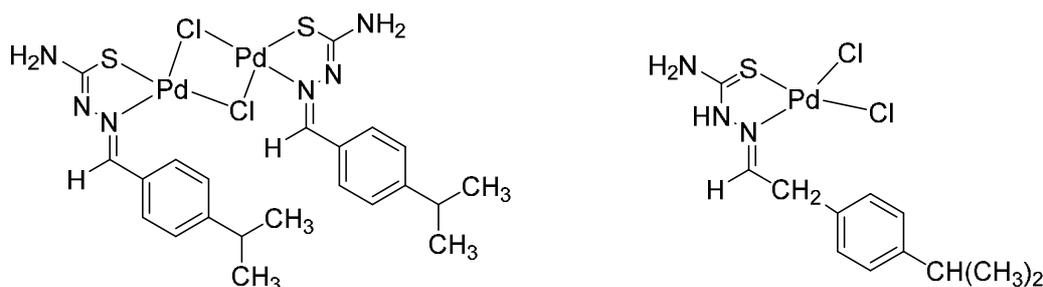


Abb. 1.8: Struktur zweier Palladium-Thiosemicarbazon-Komplexen mit Antitumoraktivität.

Ebenfalls aktiv sind Palladium(II)-Komplexe mit Thiosemicarbazon-Liganden, die eine höhere Antitumoraktivität als Cisplatin sowie eine Wirksamkeit gegen Cisplatin-resistente Zelllinien aufweisen (Abb. 1.8).<sup>[30, 32]</sup> In den letzten 30 Jahren sind mehr als verschiedene 850 Palladiumkomplexe auf ihre biologische Aktivität gegenüber Tumorzellen beschrieben worden. Obwohl einige Verbindungen *in vitro* und *in vivo* eine vielversprechende Antitumoraktivität zeigen ist bisher kein Palladiumkomplex in klinische Studien gelangt.<sup>[28]</sup>

#### 1.4 Organometall-Verbindungen mit Antitumoraktivität

Ferrocen ( $\text{FeCp}_2$ ) wurde als erste Sandwich-Verbindung 1951 zufällig von Pauson hergestellt, der so die Organometallchemie um eine ganz neue Substanzklasse bereichert hat.<sup>[33]</sup> Nur wenig später berichtete Birmingham über Bis- $\eta^5$ -Cyclopentadienyltitan(IV)chlorido-Komplexe (Abb. 1.9).<sup>[34]</sup> Im Gegensatz zu Ferrocen mit zehn gleichlangen Eisen-Kohlenstoff-Bindungen sind die Cp-Liganden in Titanocendichlorid jedoch gewinkelt um das Metallzentrum angeordnet, so dass die beiden Chlorido-Liganden ebenfalls direkt in einer *cis*-Anordnung an das Titan gebunden sind. Man spricht daher auch von einer *bent-Sandwich*-Konfiguration.

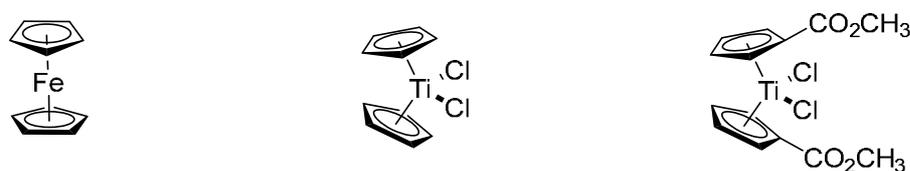
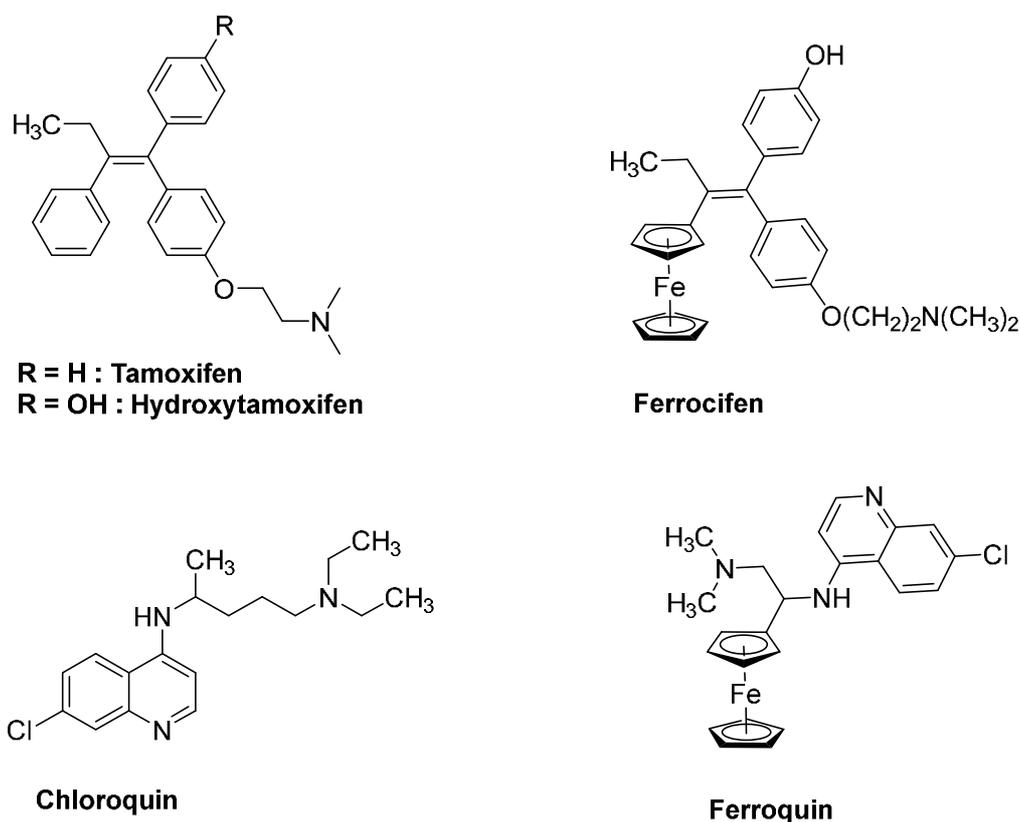


Abb. 1.9: Struktur verschiedener Metallocene: (links) Ferrocen, (Mitte) Titanocendichlorid und (rechts) funktionalisiertes Titanocendichlorid-Derivat.

Für Titanocendichlorid wurde 1979 als erstem nicht Pt-basiertem Komplex durch Köpf und Köpf-Maier eine zytotoxische Aktivität nachgewiesen. Seine biologische Wirkung beruht auf einer Koordination an das Phosphatrückgrat der DNA.<sup>[35]</sup> Ähnlich wie bei Cisplatin werden in wässrigem Medium die Chloridoliganden schrittweise durch Aquo- bzw. Hydroxidogruppen ausgetauscht, was zur Bildung wasserunlöslicher Titan-Oxo-Spezies führt. Diese können

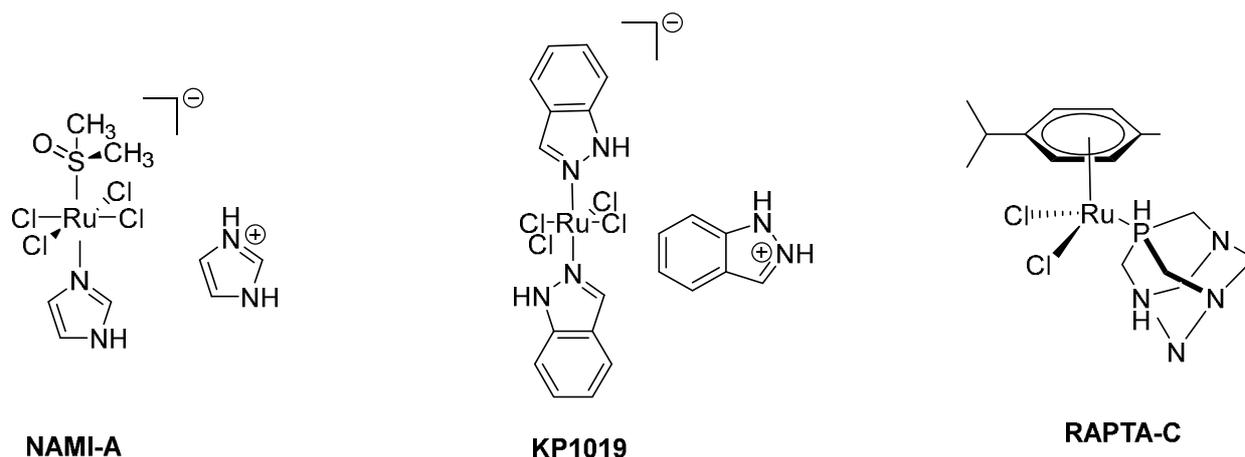
jedoch nach Protonierung und Verlust der beiden Cp-Ringe an Transferrin, ein Eisen-Transportprotein, binden, welches dann die weitere Antitumoraktivität vermittelt.<sup>[36]</sup> Titanocendichlorid wurde auf Wirksamkeit gegen ein Reihe von menschlichen Tumoren wie Darm-, Lungen- und Brustkrebs untersucht, ist jedoch unwirksam gegen verschiedene Gehirntumoren.<sup>[30]</sup> Aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen wurden die klinischen Studien jedoch nach der Phase II abgebrochen.<sup>[37]</sup>



**Abb. 1.10:** Struktur von (links) den organischen Wirkstoffen Tamoxifen, Hydroxytamoxifen und Chloroquin sowie (rechts) ihren Organometall-Derivaten Ferrocifen und Ferroquin.

Daneben werden jedoch auch andere Sandwich- und Halbsandwichkomplexe intensiv auf ihre biologische Aktivität untersucht, in denen die Cyclopentadienyl-Liganden fester gebunden sind.<sup>[37]</sup> Ein Schwerpunkt des Interesses gilt Ferrocifen und seinen Derivaten. Dabei handelt es sich um ein Ferrocen-Derivat von Tamoxifen, einem etablierten Wirkstoff für Patienten mit hormonabhängigem Brustkrebs (Abb. 1.10).<sup>[37-39]</sup> Darin ist der  $\beta$ -Phenylring des organischen Wirkstoffs durch eine Ferrocenyleinheit ersetzt, was zu einer deutlichen Erhöhung der Zytotoxizität führt.<sup>[37-38]</sup> Dieses Konzept lässt sich auch auf andere medizinische Anwendungen übertragen. So führt die Funktionalisierung von Chloroquin, einem Antimalaria-Wirkstoff, mit einer Ferrocenylgruppe zu Ferroquin. Diese Organometallverbindung befindet sich in vielversprechenden klinischen Studien der

Phase IIb.<sup>[37]</sup> Das antineoplastische Potential anderer Metallkomplexe wie Gallium und Ruthenium wird ebenfalls seit mehr als zwei Jahrzehnten untersucht. Bereits in den 1970er und 1980er Jahren wiesen erste Berichte auf die Antitumoraktivität von Rutheniumkomplexen hin.<sup>[23, 40]</sup> Die wichtigsten Koordinationsverbindungen sind in diesem Kontext NAMI-A und KP1019, die beide ein Ruthenium(III)-Zentrum in einer oktaedrischen Koordinationsumgebung enthalten (Abb. 1.11).<sup>[40-41]</sup>



**Abb. 1.11:** Strukturen von (links und Mitte) Ruthenium(III)-Koordinationsverbindungen NAMI-A und KP1019 sowie (rechts) der organometallischen Aren-Ruthenium(II)-Verbindung RAPTA-C.

Die Koordinationssphäre der Ruthenium(III)-Zentren besteht aus vier äquatorialen Chlorido-Liganden und zwei axialen Imidazol/DMSO- bzw. Indazol-Gruppen sowie Imidazolium- bzw. Indazolium-Gegenion. Während NAMI-A antimetastatische Eigenschaften zeigt, ist KP1019 besonders stabil gegen Hydrolyse und wird leicht von Zellen aufgenommen. Insbesondere wirkt es gegen primäre kolorektale Tumoren, die gegenüber Cisplatin resistent sind.<sup>[37]</sup> Beide Ruthenium(III)-Verbindungen waren in klinischen Studien der Phase I erfolgreich.<sup>[41-42]</sup> Viele Ruthenium-Komplexe zeichnen sich durch eine geringe Toxizität aus, die auf der Fähigkeit von Ruthenium beruht, sich bevorzugt in Tumorgewebe anzusammeln. Für den Transport spielt dabei möglicherweise eine Bindung an Transferrin eine wichtige Rolle.<sup>[41-43]</sup> Als Basis für die biologische Aktivität wird die sogenannten „*activation-by-reduction*“-Hypothese diskutiert. Nach dieser liegt das Ruthenium in der inaktiven Ru(III)-Oxidationsstufe vor, bis es in den Tumorzellen zum reaktiveren Ru(II) reduziert wird. Dieser Redoxprozess wird durch den niedrigeren Sauerstoffgehalt und pH-Wert in Tumorzellen im Vergleich zu normalem Gewebe begünstigt.<sup>[41-42, 44]</sup> Diese Erkenntnisse haben die Untersuchung von Ru(II)-Halbsandwichkomplexen inspiriert. Das wichtigste Beispiel aus dieser Substanzklasse

ist das wasserlösliche und luftstabile RAPTA-C, in dem eine  $\eta^6$ -Cymen-Gruppe an ein Ruthenium(II)-Zentrum koordiniert ist. Die weiteren Koordinationsstellen nehmen dann zwei Chlorido-Liganden und ein hydrophiler 1,3,5-Triaza-7-phosphaadamantan(PTA-)Ligand ein.<sup>[41, 45]</sup> Der hydrophobe aromatische Ring verbessert den Transport des Komplexes durch die Zellmembran und begünstigt auch die Bindung an Bio(makro)moleküle.<sup>[45]</sup>

### 1.5 Tumorerkrankungen des Gehirns

Tumoren des zentralen Nervensystems machen nur 2% aller Krebserkrankungen aus. Sie sind jedoch mit starken körperlichen Beschwerden und einer hohen Mortalität verbunden.<sup>[46]</sup> Nach den Zellen aus denen sie hervorgehen werden etwa 200 verschiedene Arten von Hirntumoren unterschieden.<sup>[47]</sup> Die häufigsten davon sind:

- Neuroepitheliale Tumoren (Gliome)
- Hirnmetastasen
- Tumoren der inneren und peripheren Nerven
- Tumoren der Hirnhaut (Meningeome)
- Lymphome und hämatopoetische Neoplasien
- Keimzelltumoren
- Tumoren der Sella-Region

Neuroepitheliale Tumoren werden meist als Gliome bezeichnet, da sie aus Gliazellen, die das strukturelle und metabolische Stützgewebe des Nervensystems bilden, entstehen.<sup>[48-49]</sup> Dazu zählen Oligodendrogliome, Ependymome und Astrozytome, die auch als astrozytäre Tumoren bezeichnet werden. Letztere zählen zu den häufigsten primären Tumoren. Sie sind gekennzeichnet durch ein infiltratives Wachstum in das umgebende Hirngewebe, was zu einem unscharfen Übergang von Tumor- zu normalem Hirngewebe führt. Die exakte Tumorgrenze ist in diesen Fällen nur äußerst schwer abgrenzbar, so dass eine komplette chirurgische Resektion mit vollständiger Heilung, bis auf wenige Ausnahmen, ausgeschlossen ist.<sup>[50]</sup> Die Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organisation*, WHO) hat diese primären Tumoren nach deren Malignitätsgrad eingeteilt.<sup>[51]</sup> Die Grade I und II beziehen sich auf niedriggradige Neoplasien, wobei Grad I-Tumoren vom umgebenden Gewebe deutlich abgrenzbar und chirurgisch mit hoher Wahrscheinlichkeit entfernbar sind. Sie treten meist bei Kindern auf. Grad II-Neoplasmen sind trotz niedriger profilierender Aktivität rezidiv.

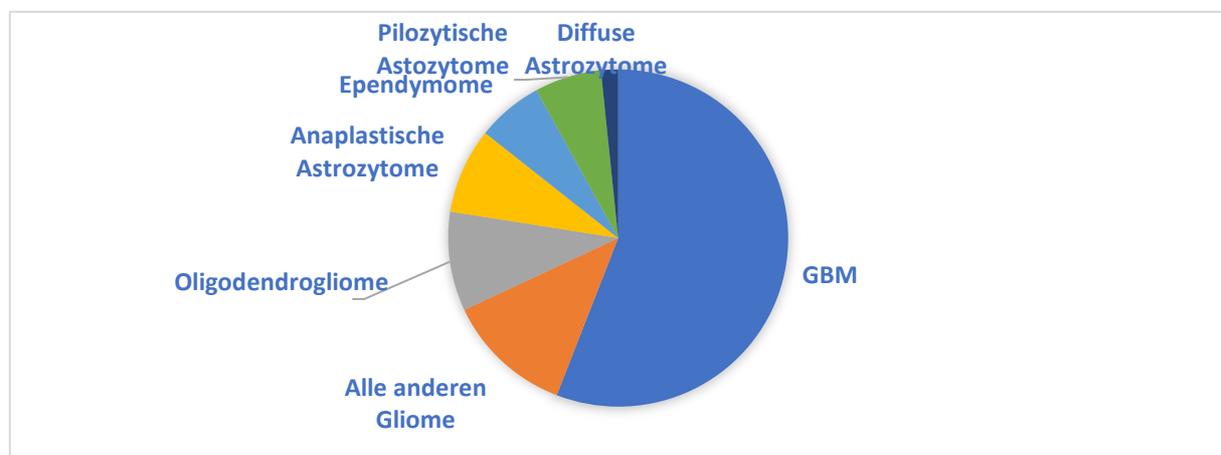
Manche Tumoren neigen zudem zu höheren Malignitätsgraden. Die Grade III und IV werden als hochgradig und somit maligne angesehen. Dazu zählen das anaplastische Astrozytom und das Glioblastom (GBM, *Glioblastoma multiforme*).

**Tabelle 1.1:** WHO-Klassifizierung von primären Tumoren nach ihrem Malignitätsgrad und der Histologie.<sup>[47, 51]</sup>

WHO-Grad	WHO-Bezeichnung	Histologische Kriterien
I	Pilozytisches Astrozytom	Niedrig zelluläre Dichte, Isomorphe Kerne
II	Astrozytom (niedrige Grade) Diffuses Astrozytom	Niedrig bis mittlere zelluläre Dichte spärliche Kern-Polymorphismen
III	Anaplastisches Astrozytom	Hohe zelluläre Dichte, vermehrt Kern-Polymorphismen, einige mitotische Figuren
IV	<i>Glioblastoma multiforme</i>	Hohe zelluläre Dichte, zahlreiche mitotische Figuren, Proliferation, nekrotische Areale

### 1.5.1 *Glioblastoma multiforme* (GBM)

Glioblastome machen über 70% aller astrozytären Tumoren und 25% aller bösartigen Tumoren des Nervensystems aus.<sup>[49]</sup> Sie bestehen aus schlecht differenzierten Zellen und weisen daher unter den Gliazelltumoren die höchste Malignität auf. Mit einem Überlebensrate von nur 12-15 Monaten gehört das GBM zu den am schnellen proliferierenden malignen Tumoren.<sup>[52-53]</sup> Es findet sich insbesondere in der Großhirnhemisphäre und enthält typischerweise neoplastisches und Stroma-Gewebe, die zur histologischen Heterogenität beitragen. Die histopathologischen Merkmale betreffen die Zell- und Kernpolymorphie, mitotische Aktivität und Gefäßthrombose. Hinzu kommen auch Bereiche mikrovaskulärer Wucherung und/oder Nekrose. Typisch ist auch ein unkontrolliertes Wachstum in das benachbarte Hirngewebe.<sup>[54-55]</sup> All diese Faktoren machen das Glioblastom zu einem der gefährlichsten Hirntumoren.



**Abb. 1.12:** Verteilung der neuroepithelialen Tumoren des zentralen Nervensystems.<sup>[55]</sup>

Auf Grund ihrer biologischen und genetischen Unterschiede lassen sich Glioblastome in zwei Untergruppen einteilen. Isozitatdehydrogenase (IDH) Wildtyp (Primäre) Glioblastome treten hauptsächlich bei Patienten über 50 Jahren auf (80% aller betroffenen Patienten). Die Isozitatdehydrogenase (IDH) (sekundäre) mutierte Form betrifft hingegen typischerweise jüngere Patienten. Hierbei entsteht das Glioblastom zunächst aus einem niedriggradigen Gliom und verwandelt sich langsam über einen Zeitraum von mehreren Jahren in ein Glioblastom.<sup>[55-58]</sup> Die auffälligen Zusammenhänge zwischen Alter, genetischen Veränderungen und klinischem Verhalten deuten auf charakteristische genetische Mechanismen in unterschiedlichen Altersgruppen während der Tumorentstehung hin.<sup>[56-57]</sup> Die primären Ursachen für diese genetischen Anomalien sind jedoch bis heute unbekannt.

### 1.6 Standard-Behandlungen

Bei der Behandlung von Hirntumoren ist eine Reihe von Faktoren zu berücksichtigen, wie der Ort, die Größe und Art des Tumors sowie der allgemeine gesundheitliche Zustand des Patienten. Die Behandlungsmöglichkeiten werden in 4 Gruppen unterteilt:

- Chirurgie

Die Erstbehandlung beruht in der Regel auf einem chirurgischen Eingriff. Dieser hilft außerdem dabei, eine histologische Charakterisierung zu erhalten. Darüber hinaus wird die Tumormasse reduziert und gleichzeitig werden wichtige neurologische Funktionen bewahrt.<sup>[59-60]</sup> Bei vielen gutartigen Tumoren ist der chirurgische Eingriff bereits ausreichend für eine Heilung. Wenn dies nicht möglich ist, stellt eine einfache Hirnbiopsie und stereotaktische Operation die zweite Option dar. Diese ist auch in neurologisch-kritischen Bereichen des Gehirns möglich, wo der Versuch einer Tumor-Resektion zum Tod oder zu einem schwerwiegenden neurologischen Defizit führen würde.<sup>[60]</sup> Allerdings können bei hochgradigen Tumoren Probleme auftreten. Um sicherzustellen, dass so viel wie möglich vom Tumorgewebe entfernt wird, werden dafür neuartigen Methoden, basierend auf einer Fluoreszenz-geführten chirurgischen Resektion, angewendet.<sup>[59, 61]</sup>

- Strahlentherapie

Die Strahlentherapie ist eine weitere Behandlungsmöglichkeit. Die externe Strahlentherapie (*external beam radiotherapy*) ist dabei nach wie vor ein wichtiges Instrument und kann in Kombination mit Chirurgie oder in einigen Fällen auch als Alternative eingesetzt werden.<sup>[59]</sup> Sie ist für einige Patienten heilend und verlängert meistens die Überlebensdauer.<sup>[60]</sup> Für Patienten mit metastatischen Hirntumoren, epiduralen Rückenmarksverdichtungen oder

leptomeningealen Metastasen ist die Strahlentherapie oft die primäre Behandlungsmethode. Eine Ganz-Hirn-Strahlentherapie wird bei bestimmten Tumoren wie dem Medulloblastom und primären ZNS-Lymphomen verwendet.<sup>[60]</sup> Aus Gründen des Strahlenschutzes sollte die Strahlung möglichst scharf auf den Tumor fokussiert werden. Allerdings ist eine einzelne hohe Strahlendosis in der Lage, sowohl Tumor- als auch normales Gewebe zu beschädigen. Das therapeutische Verhältnis kann daher durch Verabreichung von mehreren kleineren Strahlungsdosen verbessert werden.<sup>[60]</sup>

- Chemotherapie

Die Chemotherapie spielt eine zunehmend wichtige Rolle bei der Behandlung von primären Gehirntumoren. Einer der am häufigsten verwendeten Wirkstoffe ist dabei Temozolomid. Dabei handelt es sich um eine Prodrug, die im Körper in Methylhydrazin zerfällt. Dieses Alkylierungsreagenz methyliert dann die Nukleobasen der DNA, was zum kontrollierten Zelltod (Apoptose) führt. Temozolomid tritt durch die Blut-Hirn-Schranke hindurch, wodurch ein Zugang zum Tumorgewebe ermöglicht wird.<sup>[62]</sup> Nitroso-Harnstoffverbindungen wie Carmustin und Lomustin haben ebenfalls eine gewisse Antitumor-Aktivität, besonders bei Patienten mit Oligodendrogliom. Platin-basierte Wirkstoffe kommen vor allem gegen Medullblastome und Keimzelltumoren zum Einsatz. Bei Patienten mit primären ZNS-Lymphomen ist die hochdosierte Behandlungen mit Methotrexat von klinischem Nutzen.<sup>[60]</sup>

### 1.7 *Microbubbles*

Als *Microbubbles* werden Gasbläschen mit einem Durchmesser von wenigen Nanometern bis zu mehreren Mikrometern bezeichnet. Während einer echographischen Untersuchung stellt Gramiak Ende der 1960er Jahre fest, dass die Echogenität von Blut deutlich ansteigt, wenn eine zuvor heftig geschüttelte Salzlösung injiziert wurde.<sup>[63]</sup> Dabei zeigte sich, dass die im Blut zirkulierende Salzlösung mit kleinen Luftbläschen gesättigt war, die den Kontrast erhöhten. Die gebildeten *Microbubbles* waren jedoch zu groß, um das Kapillarbett der Lunge zu passieren. Zudem sind sie im Kreislauf nur wenige Sekunden stabil und lösen sich schnell in der umgebenden Flüssigkeit auf. Aufgrund der kurzen Lebensdauer sind solche einfachen *Microbubbles* für medizinische Untersuchungen nicht geeignet.<sup>[64]</sup> Trotzdem ist eine stabilisierte Form derartiger lufthaltiger Kontrastmittel in Deutschland als Echovist1 zugelassen und wird von der Firma Schering für die kardiale Shunt-Diagnostik vermarktet.<sup>[64-65]</sup> In einer zweiten Generation von *Microbubbles* werden diese durch eine Hülle aus Proteinen, Polymeren oder Tensiden stabilisiert. Biologische Hüllmaterialien sind dabei

besonders interessant, weil sie im Laufe der Zeit abgebaut und somit gefahrlos aus dem Körper entfernt werden.<sup>[66]</sup> Derartige *Microbubbles* haben im Vergleich zu denen der ersten Generation eine engere Größenverteilung, können durch die Lunge hindurchtreten und nach intravenöser Injektion in die linke Herzhälfte gelangen. Der instabile Luftkern führt jedoch zu einer Halbwertszeit im Blut von weniger als 5 min.<sup>[65]</sup> Bei Systemen der dritten Generation wurde Luft daher durch inerte Gase wie Schwefelhexafluorid oder Perfluoralkane ersetzt, die im Blut nur schwer löslich sind. Dadurch konnte die Halbwertszeit auf mehr als 15 min verlängert werden.<sup>[65]</sup> Diese Stabilität ermöglicht ein signifikantes Blutesosignal, wodurch auch unzugängliche Gewebe hervorgehoben werden können, was zu einer Verbesserung der Diagnose beiträgt.

**Tabelle 1.2:** Vermarktete *Microbubbles* der dritten Generation

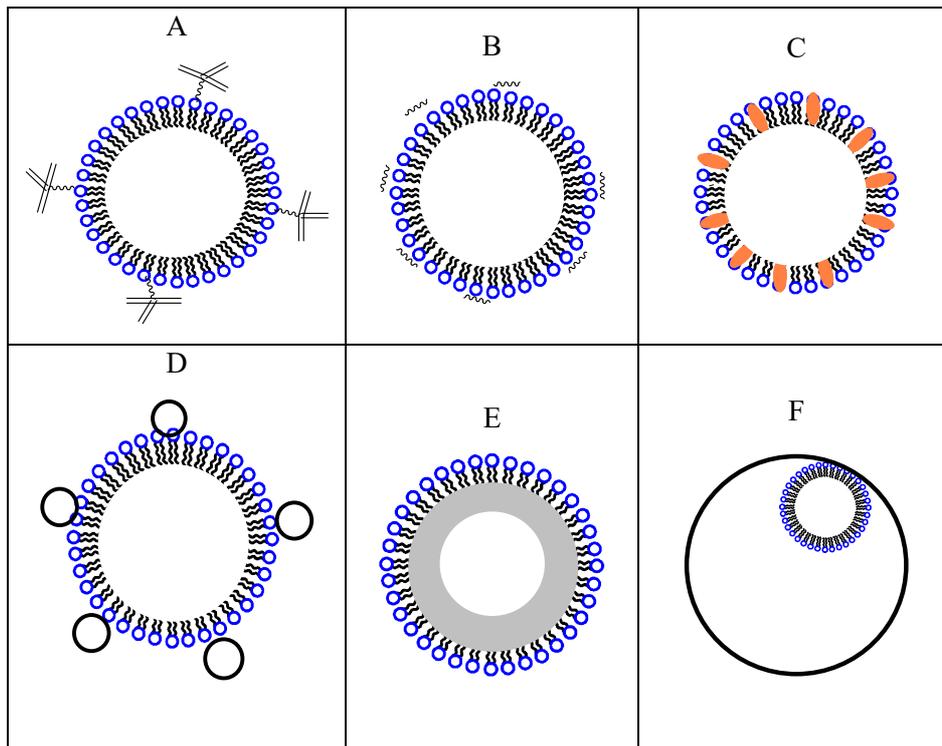
Name	Hersteller	Hüllmaterial	Füllgas
Optison	GE Healthcare	Albumin	Octafluorpropan
Sonovue	Bracco	Phospholipid	Schwefelhexafluorid
Definity	Bristol-Myers Squibb	Phospholipid	Octafluorpropan

Derzeit werden drei Typen von *Microbubbles* als Kontrastmittel für die Ultraschall-Diagnostik und Bildgebung unter den Namen Optison, Sonovue und Definity vermarktet (Tabelle 1.2).<sup>[67]</sup> Neben der Anwendung in der Kontrastbildgebung werden sie auch auf neue therapeutische Anwendungen wie beispielweise die Öffnung der Blut-Hirn-Schranke in Kombination mit Ultraschall hin untersucht.<sup>[68]</sup> Auf diese Weise lässt sich die zelluläre Aufnahme von Proteinen, Oligonukleotiden und anderen Wirkstoffen verbessern.<sup>[69-70]</sup> Dieser Effekt ist auf die sogenannte Kavitation zurückzuführen. Dabei handelt es sich um die Bildung bzw. Oszillation von Hohlräumen oder Blasen auf einem akustischen Feld, das durch den umgebenden oszillierenden Druck hervorgerufen wird.<sup>[69, 71]</sup> Diese Kavitationsblasen können auch einen natürlichen Ursprung haben. Sie entstehen durch hohe Zugkräfte in der Unterdruckphase einer Schallwelle oder können dieser hinzugefügt werden.<sup>[72-73]</sup>

### 1.7.1 Wirkstoffbeladung von *Microbubbles* und Wirkstofffreisetzung unter Einwirkung von Ultraschall

Die biologische Wirkung von Chemotherapeutika hängt von ihrer lokalen Konzentration im Tumorgewebe ab.<sup>[72]</sup> Bereits die *Microbubbles* alleine können die Kapillarpermeabilität im Zielgewebe vorübergehend erhöhen.<sup>[69]</sup> Daher ist deren Beladung mit Wirkstoff nicht zwingend erforderlich. In vielen Studien wurde gezeigt, dass bereits die gemeinsame

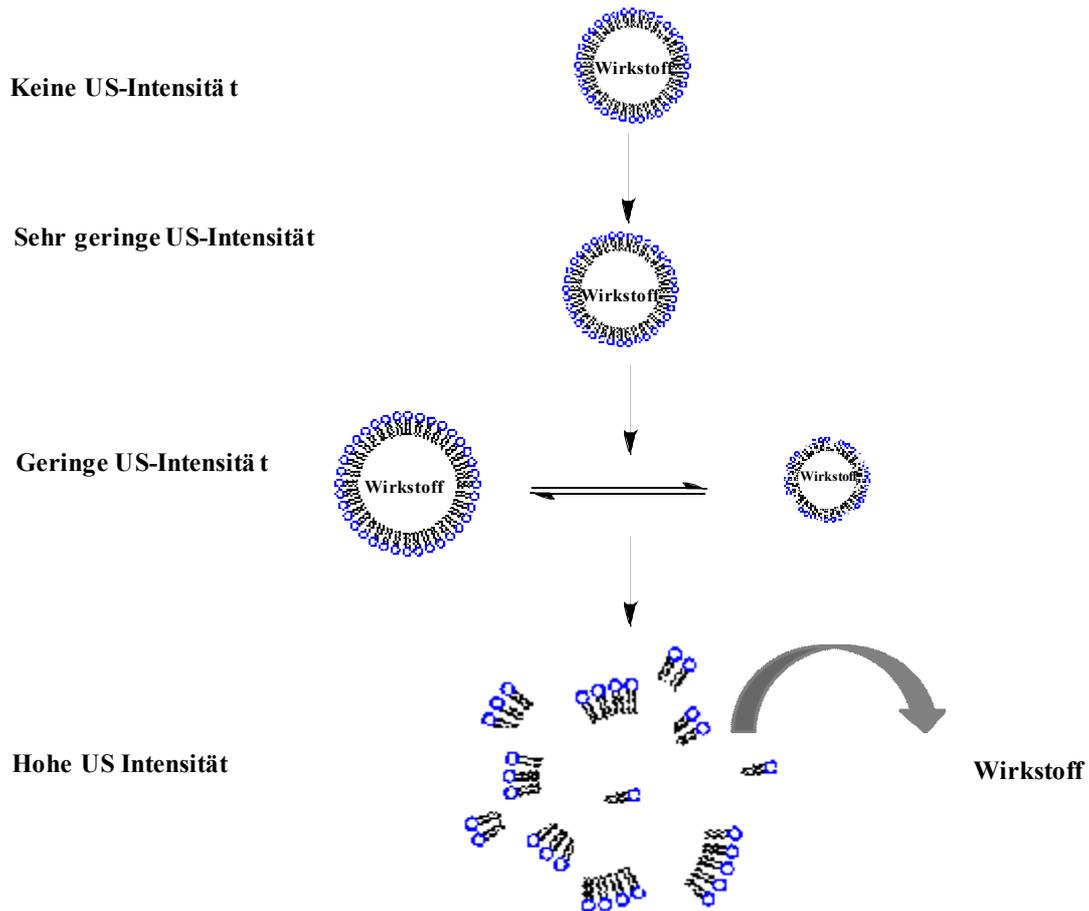
Verabreichung einer bioaktiven Substanz zusammen mit den *Microbubbles* eine deutlich verbesserte Aktivität gegenüber dem Wirkstoff allein zeigt. Um Nebenwirkungen außerhalb des betroffenen Gewebes zu minimieren und die lokale Konzentration weiter zu erhöhen ist es jedoch wünschenswert, den Wirkstoff direkt auf oder in die *Microbubbles* zu bringen. Eine solche Beladung der *Microbubbles* kann dabei auf unterschiedliche Weise erfolgen (Abb. 1.13).



**Abb. 1.13:** Unterschiedliche Varianten zur Beladung von *Microbubbles* mit bioaktiven Verbindungen. A: durch kovalente Bindung, B: elektrostatische Wechselwirkung, C: eingebettet in Phospholipidschicht, E: als ölige Lösung in dem Hüllmaterial, D: auf der Oberfläche durch Liposome, F: in Bläschen durch Liposome.

Sie können an der Oberfläche durch kovalente Bindung (A) oder elektrostatische Wechselwirkung (B) gebunden oder in der Phospholipidschicht eingebettet werden (C). Außerdem kann der Wirkstoff als ölige Lösung in das Hüllmaterial eingebaut werden (E). Eine andere Alternative besteht darin, die Wirkstoffe in Liposomen oder in Bläschen selbst einzuschließen und anschließend die Liposomen auf die Oberfläche des Bläschens zu beladen oder die beladenen Bläschen in Liposomen anzubringen (D, F). Wie eine Beladung erfolgt hängt von der Löslichkeit der Wirkstoffe ab (Abb. 1.13).<sup>[65]</sup> Das akustische Streusignal der *Microbubbles* ist von einer Reihe von Parametern abhängig. Dazu gehören die Kompressibilität des Füllgases, der Durchmesser der *Microbubbles*, die Viskosität, Dichte und Dicke des Hüllmaterials sowie die Eigenschaften des umgebenden Mediums. Auch die Frequenz, Amplitude und Leistung des eingesetzten Ultraschalls spielen dabei eine wichtige

Rolle. Der Durchmesser der *Microbubbles* verändert sich durch die Koaleszenz, Expansion oder Kontraktion des Gaskerns in Abhängigkeit von Temperatur und Druck.<sup>[70, 74]</sup>



**Abb. 1.14:** Verhalten von beladenen *Microbubbles* unter Ultraschall-Einwirkung zunehmender Intensität (von oben nach unten).

*Microbubbles* reagieren auf ein Ultraschall-Feld ihrer Resonanzfrequenz mit Oszillation. Bei höheren Ultraschall-Energien führen Oszillationen hoher Amplitude dagegen zu einem Zerplatzen der Bläschen. In der unmittelbaren Umgebung liegende Zellmembranen werden dann durch Sonoporation aufgebrochen.<sup>[75]</sup> Bei geringen Schallintensitäten oszillieren die *Microbubbles* zunächst symmetrisch und linear (Abb. 1.14). Steigt die Intensität der Schallwellen weiter an, ist eine weitere Kompression im Gegensatz zur Expansion nichtmehr möglich. Dieses Phänomen bezeichnet man als Kavitation.<sup>[69, 71]</sup> Diese führt zu nichtlinearer Oszillationen der Bläschen. Bei noch höheren Schallintensitäten erfahren die *Microbubbles* eine erzwungene Expansion und Kompression, was schließlich zu deren Zerplatzen führt.<sup>[70, 76-77]</sup>

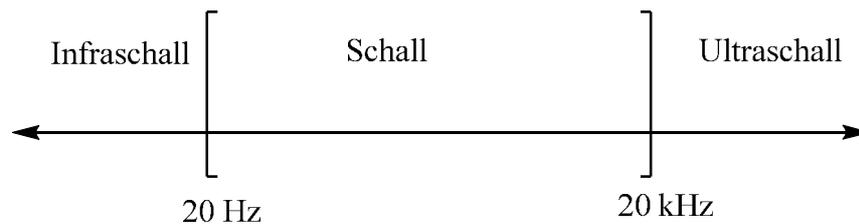
### 1.7.2 Methoden zur Herstellung von *Microbubbles*

Für die Herstellung von *Microbubbles* werden verschiedene Verfahren verwendet. Dazu zählen die Beschallungs-, Membranemulsions- und *Spray-Drying*-Methode sowie einfaches mechanisches Schütteln.<sup>[65, 78]</sup> Am häufigsten wird eine Ultraschallbehandlung bei niedriger Frequenz und höherer Intensität verwendet. Dafür wird ein Gas oder eine Flüssigkeit in einer wässrigen Suspension, die das Hüllmaterial enthält, unter Beschallung dispergiert. Diese Methode wird vor allem für Protein-basierte *Microbubbles* verwendet. Eine alternative Methode ist das mechanische Schütteln, das meistens zur Herstellung Phospholipid-basierter *Microbubbles* sowie Polymer-basierter Mikrokapseln verwendet wird. Dafür wird die Emulsion einer Polymerlösung aus einer wässrigen Suspension erzeugt, indem die Mischung auf einem mechanischen Schüttler mit mehreren tausend Schwingungen pro Minute geschüttelt wird. Als Stabilisator dient ein Lösemittel in dem Polymer und Wasser unlöslich sind. Ist das Lösemittel ausreichend flüchtig beginnt es zu verdampfen, wodurch das Polymer auf der Oberfläche der Tröpfchen ausfällt und daraus Mikrokapseln entstehen. Die Emulsionsmethode basiert dagegen auf der Herstellung und anschließenden Gefriertrocknung von Öl-in-Wasser-Emulsionen. Die innere Emulsionsphase besteht dabei aus einem lyophilisierbaren wasserunlöslichen organischen Lösemittel, einer flüchtigen festen Verbindung und dem Hüllmaterial. Im Gefriertrocknungsschritt werden die flüchtigen, wässrigen und organischen Bestandteile entfernt, wobei die Emulsionsmatrix zurückbleibt. Nach Befüllen mit Gas bilden sich sofort die *Microbubbles* im Injektionsmedium zurück. Der Vorteil dieser Methode liegt in der engeren Größenverteilung der Bläschen im Gegensatz zur mechanischen Schütteln- und Beschallungsmethode. Beim *Spray-Drying* werden häufig flüchtige Ammoniumsalze verwendet, um Poren und Hohlräume in den sprühgetrockneten Teilchen zu erzeugen. Alternativ können auch flüchtige organische Flüssigkeiten direkt in dem sprühgetrockneten Medium eingeschlossen werden.

### 1.8 Eigenschaften von Ultraschall

Das menschliche Ohr kann nur Schallwellen mit Frequenzen zwischen 20 Hz und 20 kHz wahrnehmen. Als Schall wird dabei eine mechanische Welle in Form molekularer Vibrationen bezeichnet, welche Energie von einer Position auf eine andere überträgt.<sup>[79]</sup> Frequenzen unterhalb von 20 Hz bezeichnet man als Infraschall. Ultraschall ist dagegen die Übertragung von Druckwellen durch ein Medium wie Luft oder Wasser bei Frequenzen von 20 kHz oder höher.<sup>[69]</sup> Diese Frequenzen sind zu hoch, um einen Höreindruck zu erzeugen. (Abb. 1.15). Ultraschall wird in drei Frequenzbereiche unterteilt. Als niedrige Frequenzen

bezeichnet man solche unter 1 MHz. Der mittlere Bereich umfasst Frequenzen von 1-5 MHz, während Ultraschall hoher Frequenz alle Schwingungen größer 5 MHz bezeichnet.<sup>[69]</sup> Man unterscheidet außerdem zwei Arten von Ultraschallwellen. Einerseits gibt es longitudinale Kompressionswellen, bei denen sich die Ultraschallwelle in dieselbe Richtung wie die verdrängten Partikel ausbreitet. Wenn die Teilchen dagegen senkrecht zur Ausbreitungsrichtung schwingen wird dies als transversale oder Scherwelle bezeichnet. Es sind jedoch die longitudinalen Wellen, die für medizinische Zwecke angewendet werden.<sup>[80]</sup>



**Abb. 1.15:** Einteilung des Schalls nach dem Frequenzbereich.

Ultraschall ist eine kostengünstige, nicht-invasive Bildgebungstechnik, die bei niedriger Intensität das durchdrungene Gewebe nicht schädigt. Dieser *low-intensity focused ultrasound* (LIFU) findet daher breite Anwendung in der medizinischen Diagnostik. Bei höheren Intensitäten zerstört Ultraschall dagegen das durchlaufene Gewebe. So stellte bereits Langévin um 1920 fest, dass die Beschallung einer Hand in einem Wassertank mit Ultraschall Schmerzen hervorruft.<sup>[81]</sup> Hochintensiver fokussierte Ultraschall (*high-intensity focused ultrasound*, HIFU) wird deshalb in der Neurochirurgie unter anderem dazu verwendet, um bei Parkinson-Patienten Teile der Basalganglien zu zerstören. Auch bei Patienten mit rheumatoider Arthritis wird die zerstörerische Heizwirkung vom Ultraschall zu therapeutischen Zwecken genutzt.<sup>[81-82]</sup> Die biologischen Effekte einer Ultraschall-Einwirkung lassen sich in thermische und mechanische Prozesse unterteilen. Sie hängen von der Intensität und der Frequenz des eingesetzten Ultraschalls ab. Bei hohen Energien ist insbesondere die Erwärmung von Bedeutung, während bei niedrigen Frequenzen vor allem die Bildung von Gasbläschen, auch als Kavitation (lat. *cavitare* „aushöhlen“) bezeichnet, eine wichtige Rolle spielt.<sup>[82]</sup> Die Absorption der Energie des Ultraschalls durch das durchdrungene Gewebe hängt von dessen Eigenschaften ab. Durch HIFU-Einwirkung induzierte Hyperthermie wird auch für eine gezielte Freisetzung von Wirkstoffen verwendet und erhöht deren Diffusion, Membranpermeabilität und Zellaufnahme.<sup>[69, 71]</sup> Solche thermischen Effekte lassen sich mit Hilfe der Ultraschall-Parameter genau vorhersagen. Die mechanische Wirkung ist dagegen qualitativ und quantitativ schwerer zu fassen.<sup>[73]</sup> Man unterscheidet dabei direkte Effekte, wie den Bruch der DNA-Doppelhelix, von einer

indirekten Wirkung, die auf der Bildung von freien Radikalen beruht, die zu einer oxidativen Schädigung der DNA und Veränderungen der Zellmembran führt.<sup>[83]</sup> Die Bläschenbildung wird außerdem in die transiente und stabile Kavitation unterteilt. Während die erstere schließlich zum Kollaps der Bläschen führt, geht die stabile Kavitation nur mit einer Expansion und Kontraktion der Bläschen einher.<sup>[69, 71]</sup>

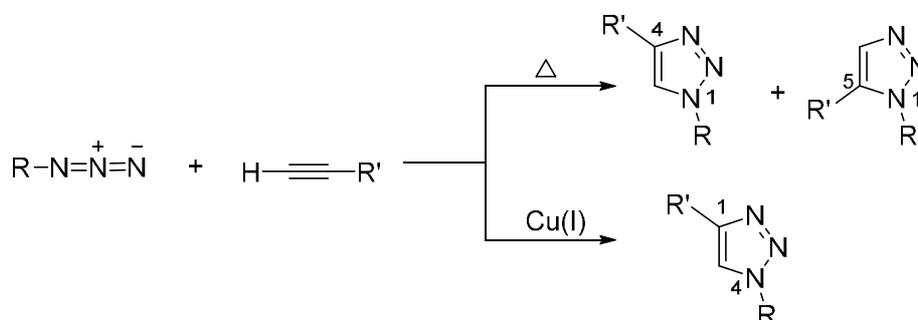
### 1.8.1 Therapeutische Anwendung von Ultraschall

Therapeutische Anwendungen von Ultraschall beruhen entweder auf der Schallwirkung selbst oder werden für die gezielte Freisetzung und Aufnahme von Wirkstoffen bei der Behandlung einer Vielzahl von Erkrankungen wie Diabetes, Schlaganfall, Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Infektionen, Osteoporose, Thrombose, Glaukom, Nervenschäden, Hautverletzungen und Knochenbrüchen verwendet.<sup>[84]</sup> Eine besondere Rolle spielt dabei die Öffnung der Blut-Hirn-Schranke (engl. *blood-brain barrier*, BBB) durch Ultraschall-Einwirkung. Bei der BBB handelt es sich um eine selektive, hoch regulierte Barriere, die von den Endothelzellen im Gehirngefäßsystem gebildet wird.<sup>[85-86]</sup> Sie schützt das Gehirn vor im Blut zirkulierenden Toxinen und Krankheitserregern. Gleichzeitig erschwert sie jedoch die Aufnahme von Wirkstoffen durch das Hirngewebe. Um die Blut-Hirn-Schranke in bestimmten Regionen selektiv zu öffnen werden verschiedene chirurgische, physikalisch-chemische und chemische Methoden verwendet. So können wohldefinierte Bereiche des Gehirns unter Verwendung stereotaktischer Methoden mit Nadeln oder Pumpen gezielt angesteuert werden, um Arzneimittel durch direkte Injektion zuzuführen.<sup>[86]</sup> Obwohl mit dieser Methode bei Parkinson und Alzheimer gute Erfolge erzielt werden, ist das Risiko sehr hoch, gesundes Gewebe durch die Nadelspur zu beschädigen.<sup>[87]</sup> Alternativ kann die BBB durch physikalisch-chemische oder chemische Methoden vorübergehend geöffnet werden. So fördert die Applikation von hochdosiertem Ethanol, Dimethylsulfoxid (DMSO) oder hyperosmotischen Lösungen aus Mannitol eine Aufnahme von Therapeutika in den betroffenen Hirnregionen.<sup>[68, 86, 88]</sup> Die physikalische Grundlage dafür ist ein Schrumpfen der Endothelzellen auf Grund von Entwässerung, wodurch die *tight junctions* zwischen den Zellen gedehnt werden und schlussendlich aufreißen, so dass Wirkstoffe austreten können. Sowohl osmotische als auch chemische Verfahren erfordern eine invasive intraarterielle Katheterisierung und erzeugen eine diffuse und vorübergehende BBB-Öffnung innerhalb des gesamten Gewebevolumens, die einige Stunden andauert. Dabei wird jedoch auch gesundes Gehirngewebe toxischen Verbindungen aus dem Blutkreislauf ausgesetzt, was Hirnschäden, Blutungen und Infektionen nach sich ziehen kann.<sup>[85-86]</sup>

Darüber hinaus kann die BBB auch durch Ultraschall geöffnet werden. Dieser Effekt beruht auf der transienten Kavitation, ohne dass dabei jedoch eine Temperaturerhöhung eintritt. Problematisch können jedoch eine Hämorrhagie und Zellschädigung sein.<sup>[86]</sup> Obwohl bereits durch die im Blut gelösten Gase eine Kavitation möglich ist, führt jedoch insbesondere die Kombination von Ultraschall mit *Microbubbles* zu einer gleichmäßigen und reproduzierbaren transienten Öffnung der BBB ohne das Hirngewebe zu schädigen.<sup>[87]</sup> Die *Microbubbles* fungieren dabei als Kavitationskerne und nehmen die Energie des Ultraschall auf. Dadurch wird die für das Aufbrechen der Blut-Hirn-Schranke benötigte Ultraschalleistung um einen Faktor 100 verringert.<sup>[89]</sup> Darüber hinaus sind lipophile Wirkstoffe und die Verwendung von Trägermolekülen wie Aminosäuren und Peptiden für einen Transport über die BBB hilfreich.<sup>[90]</sup>

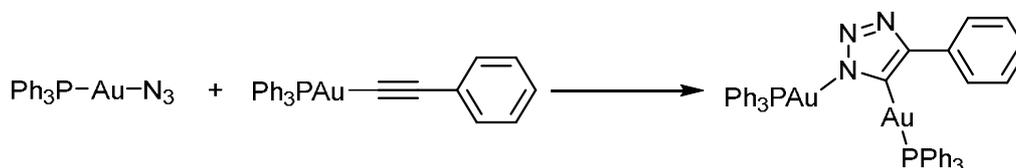
### 1.9 „iClick“-Reaktion

Der Begriff Click-Chemie wurde 2001 zum ersten Mal von Scharpless, Korb und Finn eingeführt und beschreibt Reaktionen, die kleine Einheiten und Heteroatome miteinander verbinden. Dabei handelt es sich um Reaktionen, die unter vielfältige Bedingungen durchzuführen sind und eine sehr hohe Ausbeute sowie geringe oder keine Nebenprodukte liefern.<sup>[91]</sup> Eine der beliebtesten Reaktionen ist die Cycloaddition von Huisgen zwischen einem Azid und einem Alkin, die zur Bildung eines Triazolrings führt. Die Cycloaddition verläuft ähnlich wie eine Diels Alder Reaktion und erfordert eine erhebliche thermische Aktivierung, was bei asymmetrischen Alkinen häufig zu einem Gemisch von 1,4- und 1,5-Triazole Regioisomeren führt.<sup>[92]</sup> Die Verwendung von Kupfer als Katalysator ermöglicht eine schnelle und sehr selektive Reaktion bei Raumtemperatur und führt vor allem die regioselektive Reaktion für das 1,4-Isomer bzw. 1,4-Triazolol durch (Abb.1.16).<sup>[93]</sup>



**Abb. 1.16:** 1,3-Dipolare Cycloaddition nach Huisgen (oben) und Kupfer(I)-katalysierte Azid-Alkin Cycloaddition CuAAC (unten).

Die anorganische Click-Reaktion-Variante wurde von Veige unter dem Begriff „iClick“ (*inorganic click*) eingeführt. Es handelt sich um eine Cycloaddition zwischen einem Metallazid Komplex (Triphenylphosphingold(I)azid) und einem Triphenylphosphingold(I)phenylacetylid, wobei das Gold-Ion von Triphenylphosphingold(I)azid über das Stickstoffatom N1 des Triazolats bindet (Abb. 1.17).<sup>[93]</sup>



**Abb. 1.17:** „iClick“-Reaktion zwischen Triphenylphosphingold(I)azid und Triphenylphosphingold(I)phenylacetylid unter Bildung von 4-Phenyl-1,5-bis-triphenylphosphingold(I)-1,2,3-triazolat

## 2 Motivation

Glioblastome gehören zu den seltenen Tumorerkrankungen, sind aber mit die häufigsten hirneigenen Tumoren mit tödlichen Verlauf. Aufgrund ihrer hoher Malignität und proliferierender Eigenschaften ist eine Standardbehandlung durch chirurgischen Eingriff, Strahlen- und/oder Chemotherapie nur mit sehr schlechter Prognose möglich. Die Gabe von Chemotherapeutika ist zudem meistens mit erheblicher Toxizität und Nebenwirkungen verbunden. Außerdem erreicht häufig nur ein kleiner Anteil der injizierten Wirkstoffmenge das Tumorgewebe, was oft nicht ausreichend ist, um ein erneutes unkontrolliertes Zellwachstum zu unterbinden. Eine Alternative besteht darin, Wirkstoffe in oder auf *Microbubbles*, kleinen mit Gas gefüllten Bläschen, zu immobilisieren und dann durch kontrollierte Freisetzung unter Ultraschall-Einwirkung eine deutlich höhere lokale Konzentration des Wirkstoffs im Tumorgewebe zu erreichen. Auf dieser Weise kann zudem die unerwünschte Wirkung auf gesunde Zellen minimiert werden, indem der Ultraschall ausschließlich auf das Tumorgewebe fokussiert wird.

Ein gängiger Metall-basierter Wirkstoff ist Cisplatin  $cis\text{-}[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$ , der jedoch in dieser Form nicht für eine Immobilisierung in oder auf *Microbubbles* geeignet ist. Im Rahmen dieser Arbeit sollten daher verschiedene N<sup>N</sup>S-Chelatliganden auf der Basis von Thiosemicarbazon und deren Platin(II)- oder Palladium(II)-Komplexe hergestellt werden, die in der Peripherie mit lipophilen Substituenten wie zum Beispiel langen Alkylketten versehen sind, um eine höhere Affinität für *Microbubbles* zu gewährleisten. Außerdem sollte der Einfluß aromatischer Gruppen mit unterschiedlich großer Oberfläche sowie die Länge der Alkylketten auf die Toxizität und Lipophilie der Verbindungen untersucht werden. Die Komplexe sollten dafür gegen verschiedene humane Glioblastom-Zelllinien auf ihre biologische Wirksamkeit getestet werden. Anschließend sollte eine Beladung der *Microbubbles* mit ausgewählten Metallkomplexen erfolgen, um die Wirkung dieser Systeme auf die Zellviabilität mit und ohne Ultraschall-Aktivierung zu untersuchen.

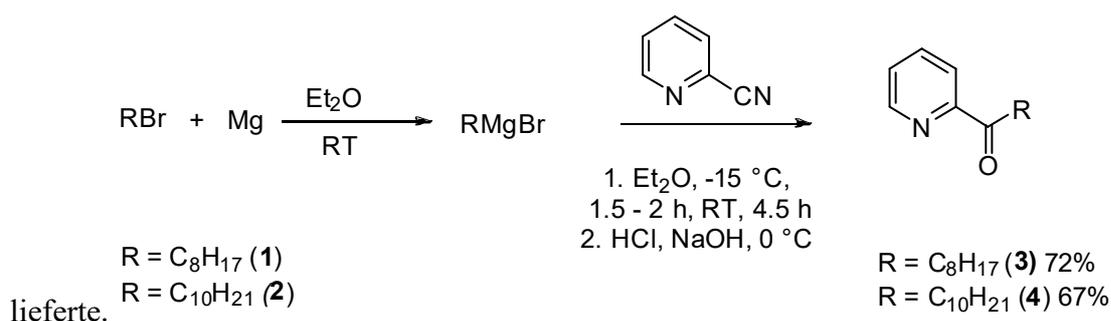


### 3 Ergebnisse und Diskussion

Thiosemicarbazone sind eine Klasse von Verbindungen, die durch Kondensation eines Thiosemicarbazids mit Ketonen oder Aldehyden hergestellt werden.<sup>[94]</sup> Sie werden als Zwischenprodukte in der Synthese von pharmazeutischen Wirkstoffen und bioaktiven Materialien verwendet<sup>[94]</sup> und weisen eine breite Palette an biologischen Aktivitäten auf, wie antimikrobielle, antivirale und Antitumor-Wirkung.<sup>[95]</sup> Darüber hinaus bilden Thiosemicarbazone stabile Metallkomplexe unter Ausbildung fünfgliedriger Chelatringe. Gewöhnlich verhalten sie sich als bidentate N<sup>^</sup>S-Chelatoren, wenn die Reste aber zusätzliche Donorstellen wie Pyridin enthalten ist auch eine tridentate N<sup>^</sup>N<sup>^</sup>S-Koordination möglich.<sup>[95]</sup> Die biologische Aktivität wird durch die Koordination an Metallzentren häufig verstärkt.<sup>[94-98]</sup>

#### 3.1 Synthese der Ketone

Für die Einführung der zusätzlichen koordinierenden Gruppe bieten sich Aldehyde und Ketone an. Neben kommerziell erhältlichem 2-Acetylpyridin und Pyridin-2-carboxaldehyd sollten daher zwei weitere Pyridylketone (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N)C(=O)R mit unterschiedlichen Substituenten R über eine Grignard-Reaktion synthetisiert werden (Schema 3.1). Im ersten Schritt der Synthese wurde daher aus einem entsprechenden Alkylbromid eine Lösung von Alkylmagnesiumbromid in Diethylether hergestellt und deren Konzentration durch Titration mit 1 M Oxalsäure-Lösung bestimmt. Die Einführung der Carbonylgruppe erfolgte dann im zweiten Schritt durch Reaktion mit 2-Cyanopyridin.<sup>[99-101]</sup> Dabei entsteht zunächst eine Magnesium-Imin-Verbindung, die nach hydrolytischer Aufarbeitung die jeweiligen Ketone



**Schema 3.1:** Die Grignard-Reaktion der Alkylbromide **1** und **2** mit 2-Cyanopyridin liefert die Alkylpyridylketone **3** und **4**.

Für die Synthese von **3** wurde eine Lösung von 2-Cyanopyridin in wasserfreiem Diethylether unter Stickstoff auf -15 °C kühlt und mit 2 M Octylmagnesiumbromid-Lösung versetzt. Dann wurde die Reaktionsmischung 90 min bei -15 °C gerührt und über 4 h auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von 2 M Salzsäure bei 0 °C

abgebrochen und die entstandene gelbe Lösung mit 2 M Natronlauge auf pH 8-9 eingestellt. Nach Abtrennung der organischen Phase wurde das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether und Essigsäureethylester (9:1 v/v) als Laufmittel aufgereinigt. Das Produkt wurde als gelbes Öl in einer Ausbeute von 72% erhalten. Verbindung **4** mit der längeren Decylkette wurde auf dieselbe Weise in ähnlich guter Ausbeute erhalten.

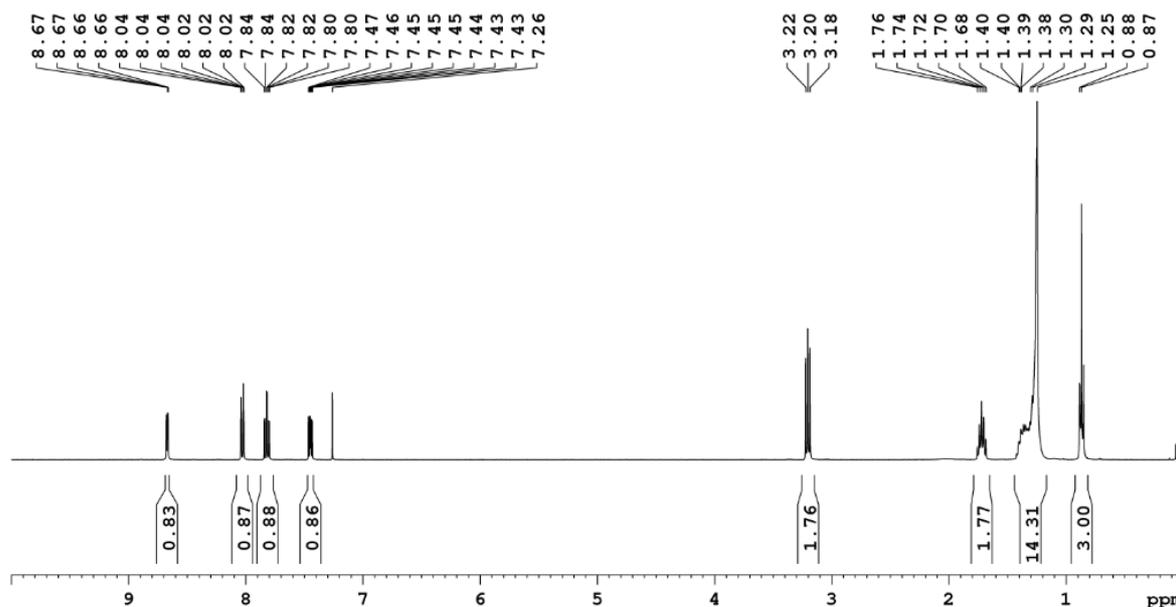
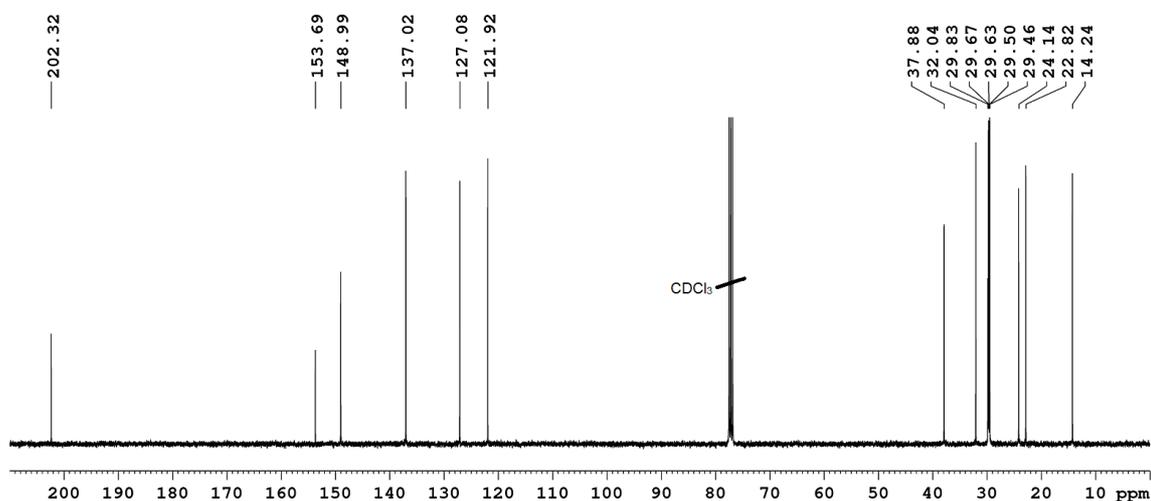


Abb. 3.1: 400.40 MHz <sup>1</sup>H NMR-Spektrum von (Pyridin-2-yl)undecan-1-on **4** in CDCl<sub>3</sub>.

Das <sup>1</sup>H NMR-Spektrum von Keton **4** zeigt im aromatischen Bereich vier Signale zwischen 8.65 und 7.43 ppm und vier weiteren im aliphatischen Bereich bei 3.21, 1.72, 1.41-1.25 und 0.85 ppm (Abb. 3.1). Das Dublett vom Dublett vom Dublett bei 8.65 ppm ist auf Grund der drei charakteristischen Kopplungskonstanten <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, <sup>4</sup>J = 1.7 Hz und <sup>5</sup>J = 0.9 Hz dem H6-Wasserstoff des Pyridinrings zuzuordnen. Die Signale bei 8.01 und 7.80 ppm zeigen jeweils Kopplungen von <sup>3</sup>J = 7.8 Hz und <sup>4</sup>J = 1.7 Hz und sind somit den H3- bzw. H4-Protonen zuzuordnen. Das Dublett vom Dublett vom Dublett bei 7.47 ppm ist auf Grund der Kopplungskonstanten <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz und <sup>4</sup>J = 1.3 Hz als H5 zu identifizieren. Das Triplet bei 3.18 ppm mit einer Intensität von 2H und einer Aufspaltung von <sup>3</sup>J = 7.3 Hz ist auf Grund seiner Tieffeldverschiebung und Aufspaltung der Methylengruppe zuzuordnen, die der Ketofunktion direkt benachbart ist. Das Pseudoquintett bei 1.70 ppm mit einer Intensität von ebenfalls 2H ist dann der benachbarten Methylengruppe COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> zuzuordnen. Das intensitätsstarke Multiplett mit einem Integral von 14H bei 1.41–1.25 ppm stammt von den

überlagerten Signalen der weiteren Methylen-Protonen der Decylkette. Das Triplet bei 0.85 ppm mit  $^3J = 7.0$  Hz muß dann folgerichtig von der terminalen Methylgruppe herrühren. In Verbindung **3** sind ganz ähnliche Signale zu beobachten, lediglich das intensitätstarke Multipllett 1.38–1.21 ppm weist aufgrund der kürzere Octylkette nur ein Integral von 10H auf.

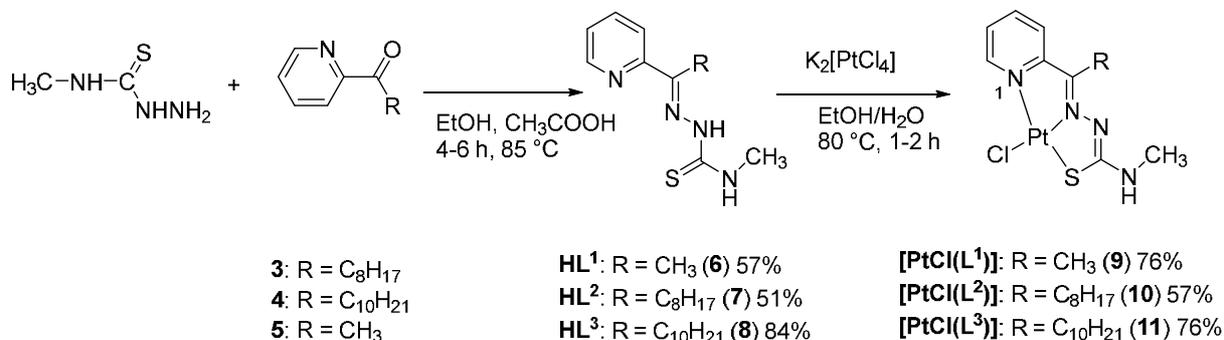


**Abb. 3.2:** 100.68 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum von 1-(Pyridin-2-yl)undecan-1-on **4** in  $\text{CDCl}_3$ .

Das  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum von Verbindung **4** zeigt Siebzehn Signale (Abb. 3.2). Im aliphatischen Bereich finden sich zehn Peaks bei 37.88, 32.04, 29.83, 29.67, 29.63, 29.50, 29.46, 24.14, 22.82, 14.24 ppm, während der aromatische Bereich sechs Signale bei 202.32, 153.68, 148.99, 136.94, 127.04, 121.85 ppm zeigt. Die Lage des am stärksten tieffeldverschobenen Peaks bei 202.32 ppm ist charakteristisch für das Carbonylkohlenstoffatom. Die Pyridin-Kohlenstoffatome C2 und C6 sind aufgrund der Nähe zum Stickstoffatom ebenfalls stark verschoben bei 153.69 und 148.99 ppm zu finden. Mit einer Verschiebung von 137.02 ppm folgt der Peak des C4-Atoms bei 137.02 ppm und die Peaks der benachbarten C5- und C3-Atome liegen bei 127.08 und 121.92. Das Signal der Ketogruppe benachbarte Methyleneneinheit findet sich bei 37.88 ppm. Die Signale der restlichen Methylenkohlenstoffatome der Decylkette finden sich bei 32.04, 29.83, 29.67, 29.63, 29.50, 29.46, 24.14 und 22.82 ppm, während der Peak der terminalen Methylgruppe mit 14.24 ppm die kleinste chemische Verschiebung aufweist. Die gleichen Signalgruppen mit ähnlichen Verschiebungen findet man auch für Verbindung **3**, es fehlen lediglich im aliphatischen Bereich auf Grund der kürzere Octylkette zwei Methylensignale.

### 3.2 Synthese und Charakterisierung der Thiosemicarbazon-Liganden HL<sup>1-3</sup> und ihrer Platin(II)-Komplexe

Die Synthese aller Thiosemicarbazon-Liganden wurde in Anlehnung an bekannte Vorschriften durchgeführt. Hierzu wurden die Ketone mit den entsprechenden Thiosemicarbaziden umgesetzt.<sup>[102-103]</sup>



**Schema:3.2:** Die Synthese Thiosemicarbazon-Liganden **6–8** erfolgt durch Kondensation der Pyridylketone **3–5** mit *N*-Methylhydrazincarbothioamid. Die anschließende Reaktion mit Kaliumtetrachloroplatinat liefert dann die Komplexe **9–11** mit unterschiedlich langen Seitenketten R (C<sub>1</sub>, C<sub>8</sub> und C<sub>10</sub>).

Für die Synthese des Liganden **HL<sup>1</sup>** (**6**) wurde *N*-Methylhydrazincarbothioamid in Methanol gelöst und dann 2-Acetylpyridin (**5**) zugetropft. Nach 4 h bei 70 °C wurde der ausgefallene Niederschlag mit Methanol und Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Produkt wurde als schwach gelber Feststoff in einer Ausbeute von 57% isoliert. Die analogen Verbindungen **HL<sup>2</sup>** (**7**) und **HL<sup>3</sup>** (**8**) mit längeren Seitenketten wurden auf ähnlichem Weg hergestellt und ebenfalls als schwach gelbe Feststoffe in 51 bzw. 84% Ausbeute erhalten (Schema 3.2).

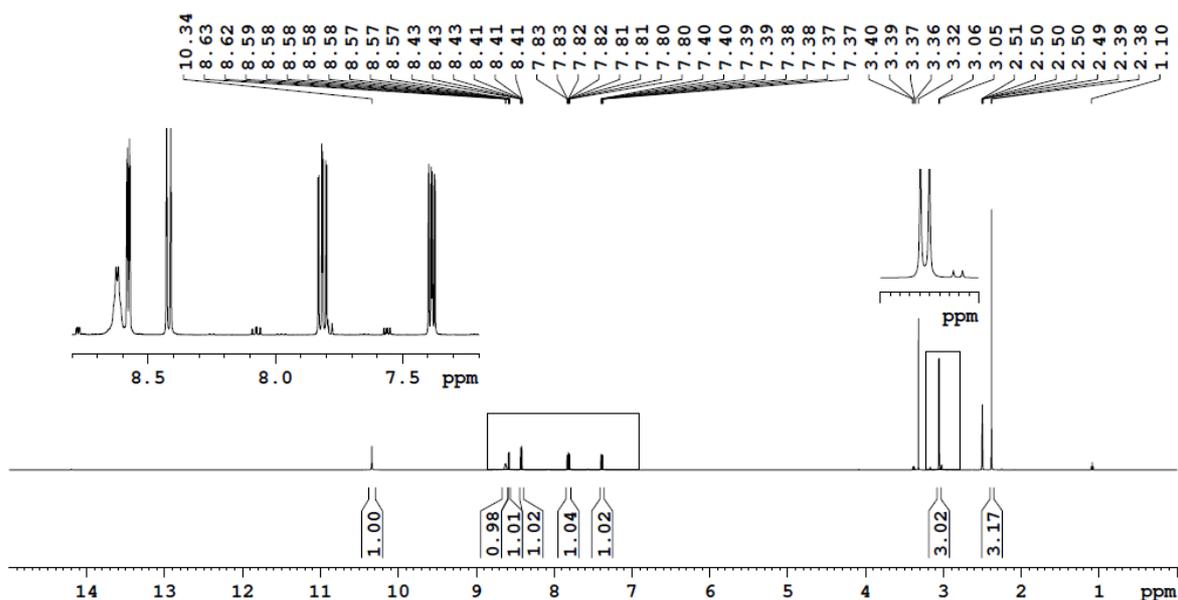
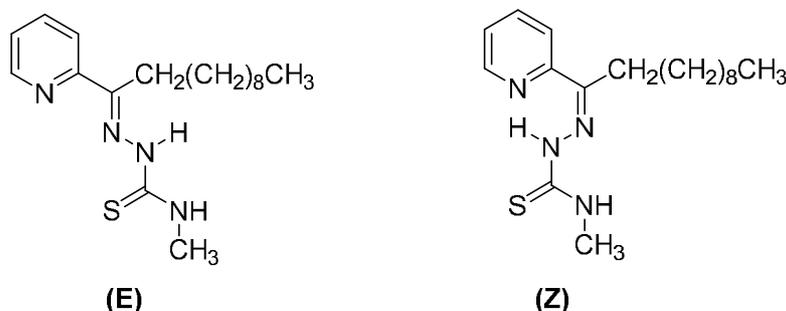


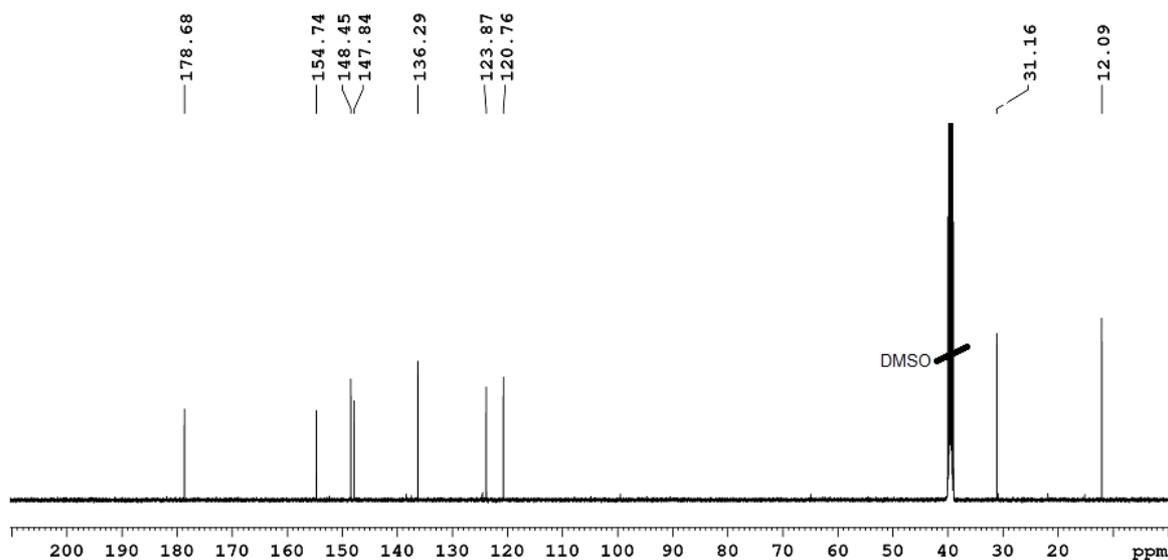
Abb. 3.3: 500.13 MHz <sup>1</sup>H NMR-Spektrum des Thiosemicarbazon-Liganden **HL**<sup>1</sup> (**6**) in DMSO-*d*<sub>6</sub>.

Das <sup>1</sup>H NMR-Spektrum von **HL**<sup>1</sup> (**6**) zeigt im aromatischen Bereich fünf und im aliphatischen Bereich zwei Peaks. Das Singulett bei 10.34 ppm ist auf Grund seiner starken Tieffeldverschiebung der NNH-Aminogruppe zuzuordnen während das Signal bei 8.62 ppm durch das terminale NH-Proton hervorgerufen wird, das durch die benachbarte Methylgruppe in ein Quartett mit  $^3J = 4.4$  Hz aufgespaltet ist. Das Dublett vom Dublett vom Dublett bei 8.58 ppm mit  $^3J = 4.8$  Hz,  $^4J = 1.8$  Hz und  $^5J = 1.0$  Hz ist wiederum dem Pyridin-H6-Proton zuzuordnen. Das Signal bei 8.42 ppm mit  $^3J = 8.1$  Hz und  $^4J = 1.1$  Hz stammt dann auf Grund der beiden typischen Kopplungskonstanten vom H3-Proton. Die beiden Signale bei 7.82 ppm mit  $^3J = 8.2$  Hz,  $^3J = 7.4$  Hz und  $^4J = 1.8$  Hz und 7.38 ppm mit  $J = 7.6$  Hz,  $^3J = 4.8$  Hz und  $^4J = 1.3$  Hz stammen von den H4 bzw. H5-Protonen. Das Dublett bei 3.05 ppm mit einem Integral von 3H und  $^3J = 4.6$  Hz rührt von der terminalen CH<sub>3</sub>NH-Methylgruppe her, während das Singulett bei 2.08 ppm auf die Methylgruppe in direkter Nachbarschaft zum Pyridinring zurückzuführen ist, da diese als einzige keine benachbarten Kupplungspartner aufweist. Die <sup>1</sup>H NMR-Spektren von **HL**<sup>2</sup> (**7**) und **HL**<sup>3</sup> (**8**) sind im aromatischen Bereich denen von **HL**<sup>1</sup> (**6**) sehr ähnlich. Aufgrund der langen Octyl- bzw. Decylketten zeigt der aliphatische Bereich jedoch charakteristische Unterschiede. Die Amin-NNH-Gruppe erscheint in **HL**<sup>2</sup> als Singulett bei 10.50 ppm und ist gegenüber **HL**<sup>1</sup> somit lediglich um 0.16 ppm zu tieferem Feld verschoben. Die Signale der zweiten Aminogruppe sowie des Pyridin-H6-Protons überlagern sich zu einem Multiplett bei 8.58–8.56 ppm. Die Methylengruppe in direkter Nachbarschaft zur Doppelbindung C(CH<sub>2</sub>)=N und die Methylgruppe am Amin NHCH<sub>3</sub> fallen zusammen und erscheinen als Multiplett bei 3.06–3.02 ppm. Die sechs weiteren Methylengruppen zeigen

sehr ähnliche Signale und werden daher als stark überlagertes Multiplett bei 1.39–1.22 ppm beobachtet. Die terminale Methylgruppe der Alkylkette führt zu dem Signal bei 0.82 ppm. Das Signalmuster von **HL**<sup>3</sup> ähnelt dem vom **HL**<sup>2</sup>. Allerdings liegt aufgrund der *E/Z*-Isomerie der C=N-Doppelbindung (Abb. 3.4) ein doppelter Signalsatz vor, was eine genaue Integration und Zuordnung erschweren.



**Abb. 3.4:** Die *E/Z*-Isomerie der C=N-Doppelbindung führt zu zwei Konfigurationsisomeren von Verbindung **8** die nicht getrennt werden konnten und somit im NMR mehrere Signalsätze hervorrufen.

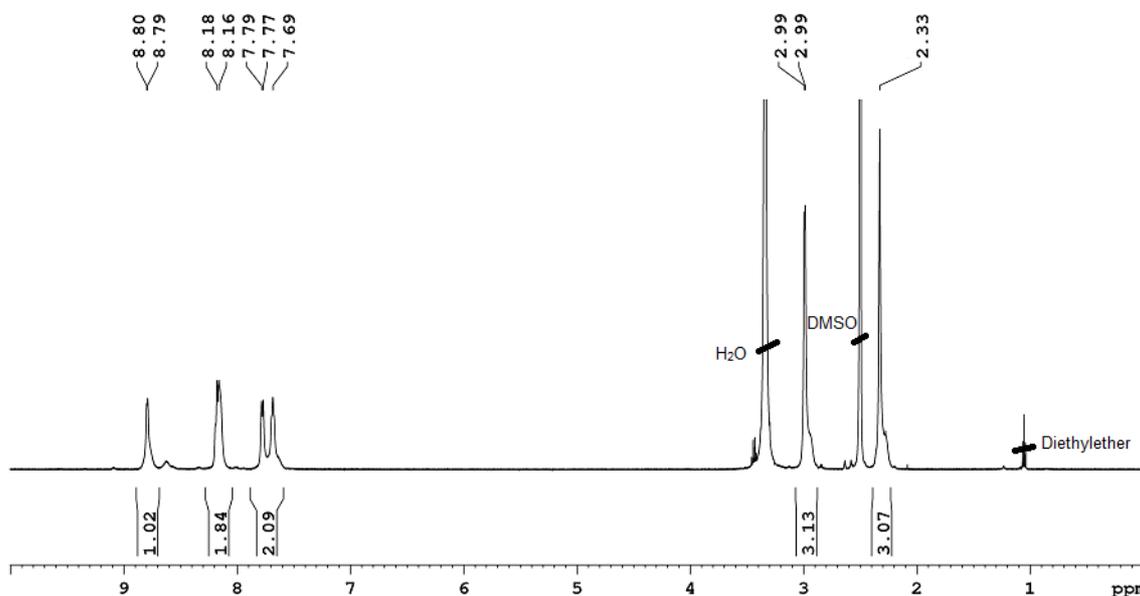


**Abb. 3.5:** 125.76 MHz <sup>13</sup>C NMR-Spektrum vom Thiosemicarbazone-Ligand **HL**<sup>1</sup> (**6**) in DMSO-*d*<sub>6</sub>.

Das <sup>13</sup>C NMR-Spektrum von **HL**<sup>1</sup> (**6**) zeigt sieben Signale im aromatischen Bereich bei 178.68, 154.74, 148.45, 147.84, 136.29, 123.87 und 120.76 ppm sowie zwei Peaks im aliphatischen Bereich bei 31.16 und 12.09 ppm (Abb. 3.5). Besonders stark tieffeldverschoben ist das Signal der C=S-Gruppe bei 178.68 ppm, gefolgt vom Peak des N=C(CH<sub>3</sub>)-Atoms bei 154.74 ppm. Die Signale der Pyridin-Kohlenstoffatome C2 und C6

sind wegen des benachbarten Stickstoffatoms wie in den bereits zuvor beschriebenen Verbindungen bei 154.74 und 147.87 ppm zu finden. Der Peak bei 136.29 ppm ist dem C4-Atom zuzuordnen, während die Signale bei 123.87 und 120.76 ppm von den C5- und C3-Kohlenstoffatomen im Pyridinring stammen. Die Peaks bei 31.16 und 12.09 rühren dann von den beiden Methylgruppen her, wobei das Signal der N=C(CH<sub>3</sub>)-Gruppe die kleinste chemische Verschiebung aufweist. Für die verwandten Liganden **HL**<sup>2</sup> (**7**) und **HL**<sup>3</sup> (**8**) werden dann zusätzliche Peaks im aliphatischen Bereich entsprechend der Anzahl der Methylengruppen der Seitenkette beobachtet.

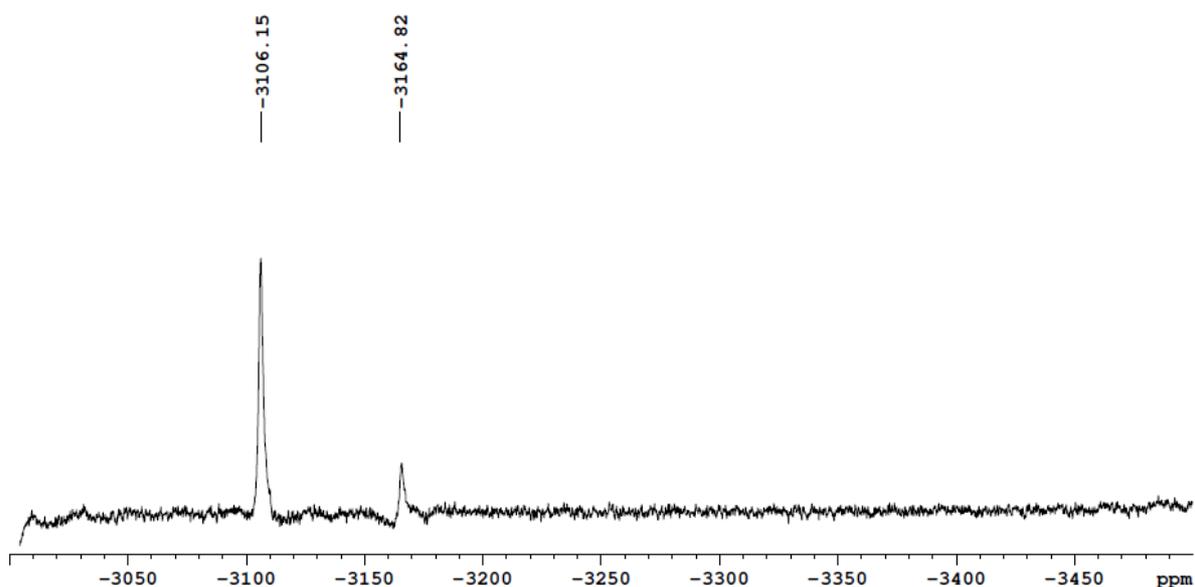
Die Synthese von **[PtCl(L<sup>1</sup>)]** (**9**) erfolgt durch Umsetzung des Thiosemicarbazon-Ligands **HL**<sup>1</sup> in Ethanol mit einer wässrigen Lösung von Kaliumtetrachloridoplatinat(II). Die Reaktionsmischung wurde 1–2 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur und anschließender Filtration wurde der Rückstand mit Wasser und Ethanol gewaschen und das Produkt als roter Feststoff in guter Ausbeute von 76% erhalten. Die analogen Komplexe **[PtCl(L<sup>2</sup>)]** (**10**) und **[PtCl(L<sup>3</sup>)]** (**11**) wurden auf ähnliche Weise ebenfalls als rote Feststoffe in 56 und 76% Ausbeute isoliert.<sup>[103-105]</sup>



**Abb. 3.6:** 500.13 MHz <sup>1</sup>H NMR-Spektrum von **[PtCl(L<sup>1</sup>)]** (**9**) in DMSO-*d*<sub>6</sub>.

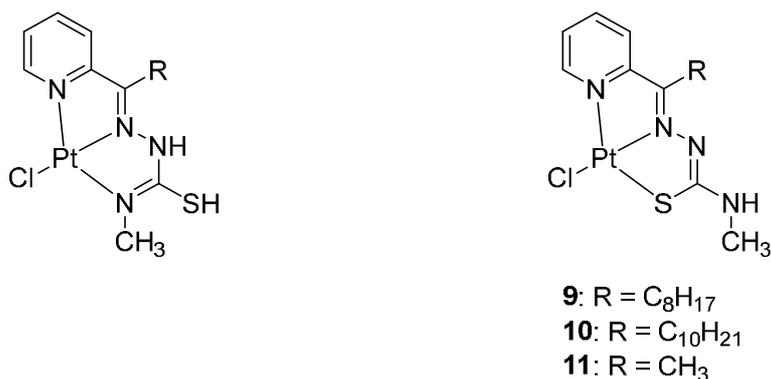
Das <sup>1</sup>H NMR-Spektrum von **[PtCl(L<sup>1</sup>)]** (**9**) zeigt vier Signale im aromatischen und zwei in den aliphatischen Bereichen (Abb. 3.6). Das Dublett bei 8.79 ppm mit <sup>3</sup>*J* = 4.5 Hz stammt vom H6-Proton und ist relativ zum Liganden **6** um 0.21 ppm tiefeldverschoben. Aufgrund der schlechten Auflösung fallen die Signale von H4 und CH<sub>3</sub>NH sowie die Peak der H3- und H5-

Protonen jeweils zusammen und finden sich als Multipletts bei 8.18–8.16 und 7.79–7.69 ppm. Die Signale von H<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>NH und H<sub>5</sub> sind gegenüber dem Ligand **6** um etwa 0.20 ppm zu tieferem Feld verschoben, während das H<sub>3</sub>-Proton um 0.63 ppm hochfeldverschoben ist. Das Dublett der NHCH<sub>3</sub>-Gruppe bei 3.99 ppm ist im Vergleich zu **6** um 0.94 ppm in Richtung Tieffeld verschoben. Für die Komplexe **10** und **11** mit den längeren Seitenketten treten zusätzliche Signale für die Methylengruppe im aliphatischen Bereich auf. Die terminale Methylgruppe findet man jeweils bei etwa 0.85 ppm.



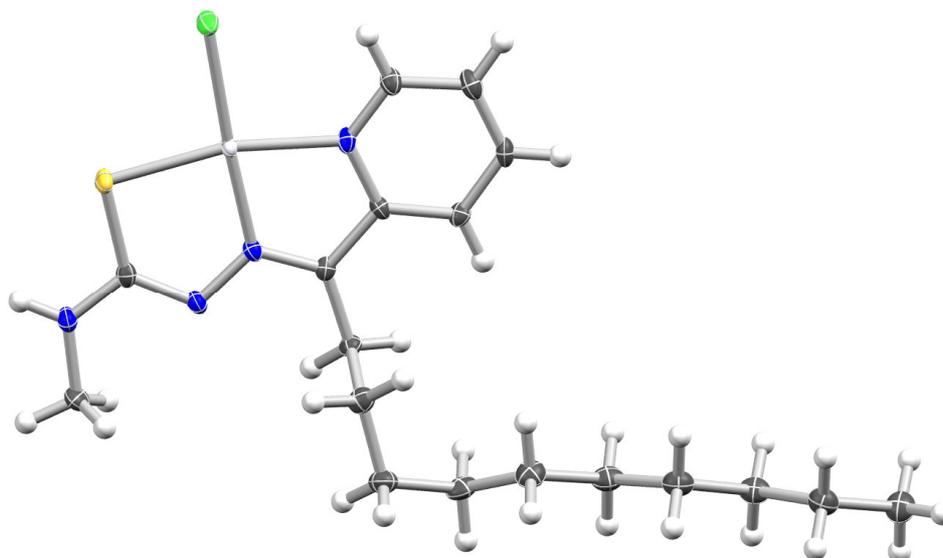
**Abb. 3.7:** 107.51 MHz <sup>195</sup>Pt NMR-Spektrum von [PtCl(L<sup>1</sup>)] (**9**) in DMSO-*d*<sub>6</sub>.

Das Platin-Isotop <sup>195</sup>Pt mit einem Anteil an der natürlichen Isotopenverteilung von 33.8% hat einen Kernspin von  $I = 1/2$  und ist somit NMR-aktiv. Das <sup>195</sup>Pt NMR von [PtCl(L<sup>1</sup>)] (**9**) zeigt zwei Peaks bei -3105 und -3165 ppm im Intensitätsverhältnis von ungefähr 21:3, was auf das Vorliegen zweier Isomere hindeutet. Die beiden anderen Verbindungen **10** und **11** weisen gegenüber **9** nur geringfügig verschobene <sup>195</sup>Pt NMR Signale auf, wobei die Abweichung bei etwa 7–8 ppm liegt. Angesichts des ausgesprochen breiten Spektralbereichs für <sup>195</sup>Pt NMR Signale und der starken Temperaturabhängigkeit der chemischen Verschiebung für dieses Isotop sind derartige Unterschiede nahezu unerheblich. Auch die beiden weiteren Verbindungen liegen als eine Mischung zweier Spezies im Verhältnis von etwa 22:4 bzw. 23:3 vor (Abb. 3.8).



**Abb.3.8:** Die Platin(II)-Komplexe **9-11** liegen als Gemisch zweier Isomere vor die sich in unterscheiden.

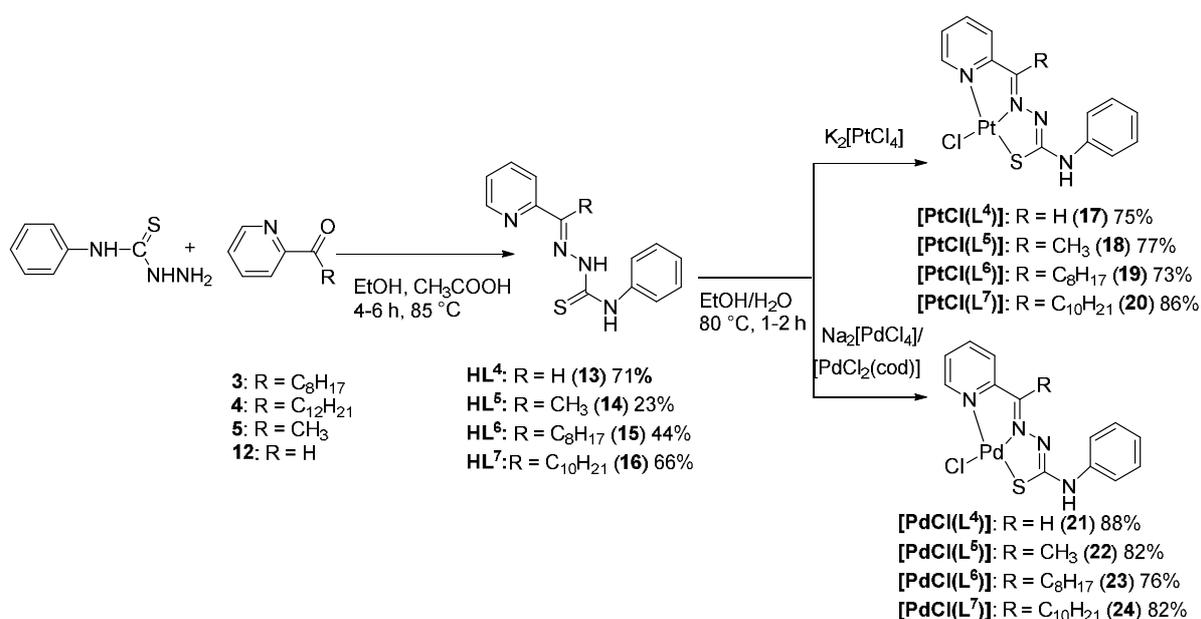
Von Verbindung **11** konnten durch langsames Verdampfen einer Lösung des Komplexes in einer Mischung aus Aceton und Dimethylsulfoxid (6:1 v/v) für die Röntgenstrukturanalyse taugliche Einkristalle erhalten. Die Verbindung kristallisiert in der monoklinen Raumgruppe  $P2_1/n$  (Abb. 3.9). Das Platin(II)-Zentralatom ist quadratisch-planar durch den N<sup>N</sup>S-Liganden und ein Chlorid-Anion koordiniert. Die Bindungslängen betragen für Pt1-Cl1 2.306(2) Å, für Pt1-S1 2.253(3) Å, für Pt1-N1 2.033(3) Å und für Pt1-N2 1.952(3) Å. Die Bindungswinkel liegen für S1-Pt1-Cl1 bei 97.39(4)°, für N1-Pt1-Cl1 bei 96.39 (9)°, für S1-Pt1-N2 bei 85.6(1)° und für N2-Pt1-N1 bei 80.6(1). Die C<sub>10</sub>-Kette befindet sich in einer nahezu linearen Anordnung und weist vom Metallzentrum weg. Die S-C-NH-CH<sub>3</sub>-Gruppe nimmt relativ zur N=CS-Bindung eine *trans*-Konformation ein, so dass beide Alkylketten in dieselbe Richtung zeigen.



**Abb. 3.9:** Molekulare Struktur von [PtCl(L<sup>3</sup>)] (**11**) mit thermischen Ellipsoiden auf dem 50%-Wahrscheinlichkeitsniveau dargestellt.

### 3.3 Synthese und Charakterisierung der Thiosemicarbazon-Liganden HL<sup>4-7</sup> und ihrer Palladium(II)- und Platin(II)-Komplexe

Da die terminale Methylgruppe zur Bildung von Isomergemischen der Metallkomplexe führt (siehe vorheriger Abschnitt), was für biologische Untersuchungen unerwünscht ist, sollte diese in einer weiteren Substanzfamilie durch eine Phenylgruppe ersetzt werden. Daher wurden die Thiosemicarbazon-Liganden **13–16** (HL<sup>4-7</sup>) durch Kondensation von *N*-Phenylhydrazincarbothioamid mit den Ketonen **3–6** synthetisiert.<sup>[102-103]</sup>



**Schema 3.3:** Die Kondensation von *N*-Phenylhydrazincarbothioamid mit den Ketonen **3–5** bzw. Aldehyd **12** liefert die Thiosemicarbazon-Liganden **13–16**. Durch Umsetzung mit Kaliumtetrachloroplatinat, Natriumtetrachloropalladat oder [PdCl<sub>2</sub>(cod)] erhält man daraus die Platin(II)- und Palladium(II)-Komplexe **17–24**.

Für die Synthese von **HL<sup>4</sup>** (**13**) wurde *N*-Phenylhydrazincarbothioamid in Ethanol gelöst, mit Essigsäure und 2-Pyridincarboxaldehyd (**12**) versetzt und für 4 h auf 85 °C erhitzt. Nach Aufarbeitung wurde das Produkt als schwach gelber Feststoff in einer guten Ausbeute von 71% erhalten. Auf dem gleichen Weg wurden auch die Liganden **HL<sup>5</sup>** (**14**), **HL<sup>6</sup>** (**15**) und **HL<sup>7</sup>** (**16**) in einer Ausbeute von etwa 25–60% isoliert. Verbindung **14** wurde zusätzlich aus Acetonitril/Ethanol (2:1 v/v) umkristallisiert, so dass hier die Ausbeute besonders gering war. Die Signale der vier Protonen im Pyridinring sind für **HL<sup>4</sup>** **13** nicht mehr als 0.02 ppm gegenüber denen in **HL<sup>1</sup>** verschoben. Die Amin CHNNH- und C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NH-Resonanzen bei 12.02 und 10.25 ppm liegen jedoch um 1.68 und 1.63 ppm bei tieferem Feld. Ein zusätzliches Signal bei 8.20 ppm stammt vom N=CH-Proton.

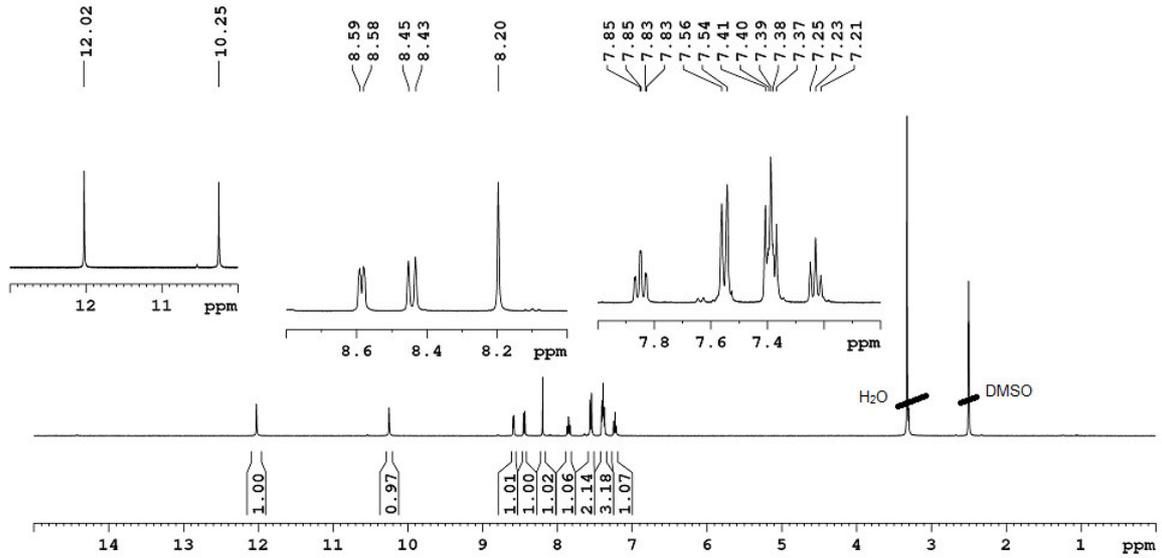


Abb. 3.10: 500.13 MHz <sup>1</sup>H NMR-Spektrum des Thiosemicarbazon-Liganden **HL**<sup>4</sup> (**13**) in DMSO-*d*<sub>6</sub>.

Hinzu kommen drei weitere Signale für die Phenylgruppe. Das Dublett bei 7.55 ppm mit einer Intensität von 2H mit  $^3J = 7.6$  Hz ist für die beiden symmetrieäquivalenten *ortho*-Phenylprotonen H2' und H6' zurückzuführen. Die Signale für die *meta*-ständigen Phenylprotonen H3'/H5' und das Pyridin-H5 sind überlagert und erscheinen als Multipllett bei 7.41–7.37 ppm. Das *para*-H4'-Proton im Phenylring ist in ein Triplett mit  $^3J = 7.4$  Hz aufgespalten und bei 7.23 ppm zu finden.

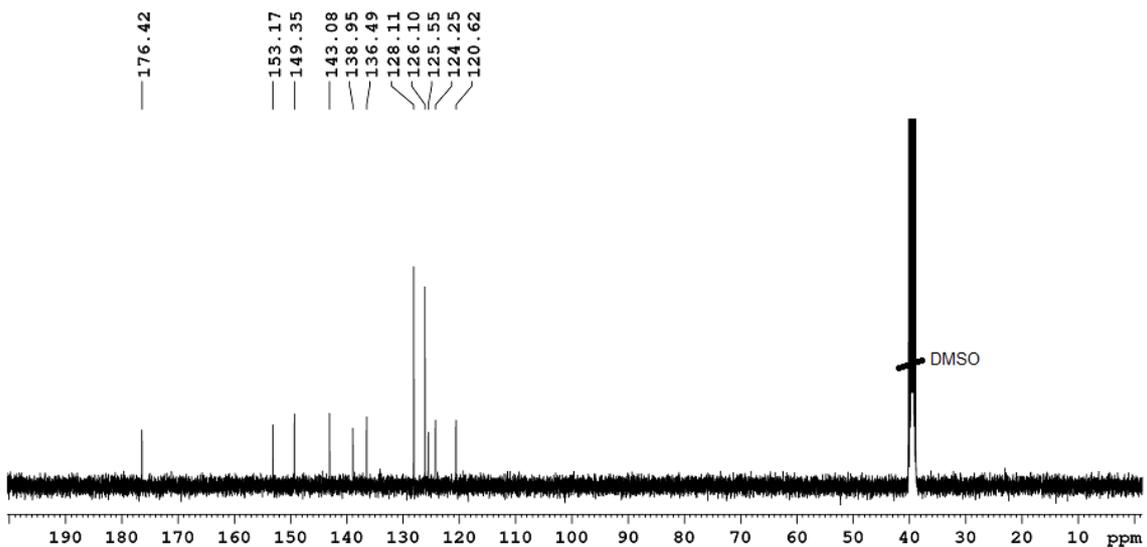


Abb. 3.11: 125.76 MHz <sup>13</sup>C NMR-Spektrum von **HL**<sup>4</sup> (**13**) in DMSO-*d*<sub>6</sub>.

Das  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum von **HL<sup>1</sup> (13)** zeigt insgesamt elf Signale (Abb. 3.11). Im Vergleich mit den Signallagen von **HL<sup>1</sup> (6)** fällt insbesondere auf, dass der Peaks der Thioketongruppe bei 176.42 ppm relativ zur Referenzverbindung um 2.74 ppm zu höherem Feld verschoben ist. Die Pyridin-Kohlenstoffatome C2 und C6 bei 153.17 und 149.35 ppm sind relativ zu **HL<sup>1</sup>** um 4.24 bzw. 0.97 ppm zu tieferem Feld verschoben. Der Peak des CH=N-Kohlenstoffatoms ist bei einer Verschiebung von 143.08 ppm zu finden. Die Signale der Pyridin-C3- und C4-Atome bei 120.62 und 136.45 ppm sind relativ zu **HL<sup>1</sup>** um 0.62 und 0.28 ppm hochfeldverschoben, während das Signal des Pyridin C5 bei 124.25 ppm um 0.10 ppm tieffeldverschoben auftritt. Der Peak des quartären Phenyl-C1'-Atoms ist bei 138.95 ppm zu finden. Die intensitätsstarken Signale bei 128.11 und 125.55 ppm stammen von den symmetrieäquivalenten C3'/C5'- und C2'/C6'-Atomen im Phenylring. Dazwischen findet sich bei 126.10 ppm der Peak für das C4'-Atom. Die Synthese des Platin(II)-Komplexes **[PtCl(L<sup>4</sup>)]** (**17**) erfolgte durch Umsetzung von *N*-Phenyl-2-(1-(Pyridin-2-yl)ethyliden)hydrazin-1-carbothioamid **13** mit einer wässrigen Lösung von Kaliumtetrachloroplatinat(II) in Ethanol für 2 h bei 80 °C. Das Produkt fiel als roter Feststoff aus, der abfiltriert, mit Wasser und Ethanol gewaschen und dann im Vakuum getrocknet wurde. Die Ausbeute betrug 77%. Nach demselben Verfahren wurden auch die analogen Verbindungen **[PtCl(L<sup>5</sup>)]** (**18**), **[PtCl(L<sup>6</sup>)]** (**19**) und **[PtCl(L<sup>7</sup>)]** (**20**) in einer guten Ausbeute von 70–85% als rote Feststoffe isoliert.<sup>[103-105]</sup>

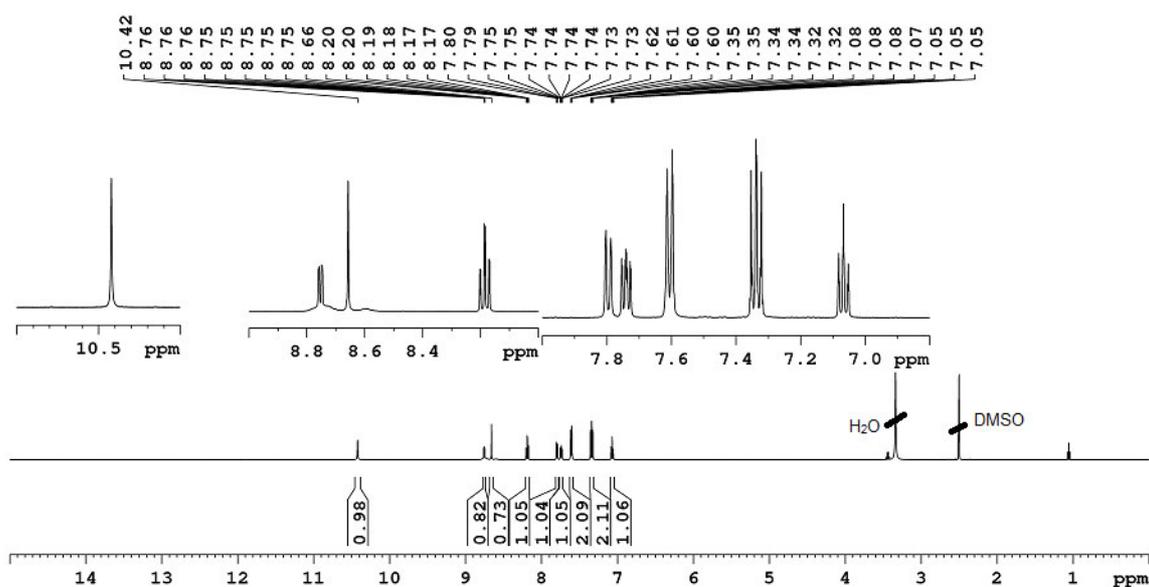


Abb. 3.12: 500.13 MHz  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum von **[PtCl(HL<sup>4</sup>)]** (**17**) in  $\text{DMSO-}d_6$ .

Das  $^1\text{H}$  NMR Spektrum von  $[\text{PtCl}(\text{L}^4)]$  (**17**) weist nur geringfügige Unterschiede relativ zu dem des freien Liganden **13** auf. Ähnliche koordinationsinduzierte Verschiebungen werden auch bei den Komplexen **18–20** beobachtet. Die verbliebene Amin  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$ -Gruppe bei 10.42 ppm findet man relativ zum freien Ligand **13** um 0.15 ppm zu höheren Resonanzfrequenzen verschoben. Das Multiplett, Singulett und Dublett vom Triplet bei 8.76–8.75, 8.66 und 8.18 ppm sind den H6-, CH=N- und H4-Protonen zuzuordnen. Diese Signale sind im Unterschied zum freien Ligand **13** um 0.17, 0.46 und 0.33 ppm zu tieferem Feld verschoben, während die Pyridin-H3- und Phenyl-H4'-Protonen bei 7.80 ppm und 7.08–7.05 um 0.64 bzw. 0.17 ppm hochfeldverschoben sind.

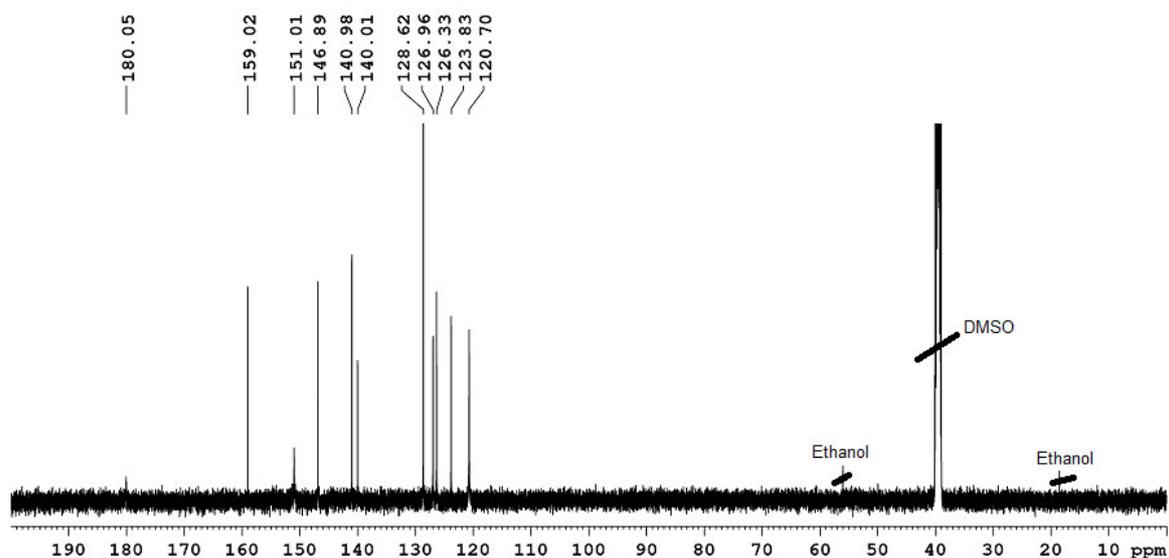


Abb. 3.13: 125.76 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum von  $[\text{PtCl}(\text{HL}^4)]$  (**17**) in  $\text{DMSO-}d_6$ .

Auch das  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum von **17** weist einige charakteristische Unterschiede auf. Während die Signale der Phenyl-Kohlenstoffatome C1' und C3'/C5' im Vergleich zum Ligand **13** nahezu unverschoben sind, (<0.05 ppm Unterschied) finden sich die Peaks der Kohlenstoffatome C=S, C6, C4, C5 und C4' um 3 und 2 ppm zu höheren Resonanzfrequenzen verschoben. Demgegenüber liegen die Signale der C2-, CH=N- und C3-Kohlenstoffatome bei 159.02, 151.01 und 126.96 ppm über 5 ppm weiter im Tieffeld. Die symmetrieäquivalenten Phenyl-Kohlenstoffatomen C2'/C6' bei 120.70 ppm sind demgegenüber um 6 ppm zu höherem Feld verschoben. In Komplex **18** ist zudem das Kohlenstoffatom der Methylgruppe bei 13.93 ppm um etwa 1.45 ppm zu höheren Resonanzfrequenzen verschoben. Die Methylen- und Methylgruppen von **19** und **20** liegen dagegen etwa in der gleichen Position wie im freien Liganden.

Das  $^{195}\text{Pt}$  NMR-Spektrum von **17** zeigt nur ein Signal bei -3153 ppm. Wie erhofft verhindert die Präsenz der Phenylgruppe also das noch bei **9–11** beobachtete Auftreten zweier Isomere. Die Komplexe **19** und **20** mit den längeren Alkylketten zeigen ebenfalls nur ein Signal, welches nahezu dieselbe chemische Verschiebung wie in **17** aufweist ( $\pm 1$  ppm Unterschied).

Die Synthese der Palladium(II)-Komplexe **21–24** folgte der gleichen Prozedur wie bereits für die Platinverbindungen **17–20** beschrieben. Als Ausgangsmaterial wurde zumeist Natriumtetrachloridopalladat(II) verwendet. Alternativ kann die Synthese auch mit  $[\text{PdCl}_2(\text{cod})]$  (cod = 1,5-Cyclooctadien) durchgeführt werden. Alle vier Verbindungen wurden als gelbe Feststoffe in einer guten Ausbeute von über 75% isoliert.

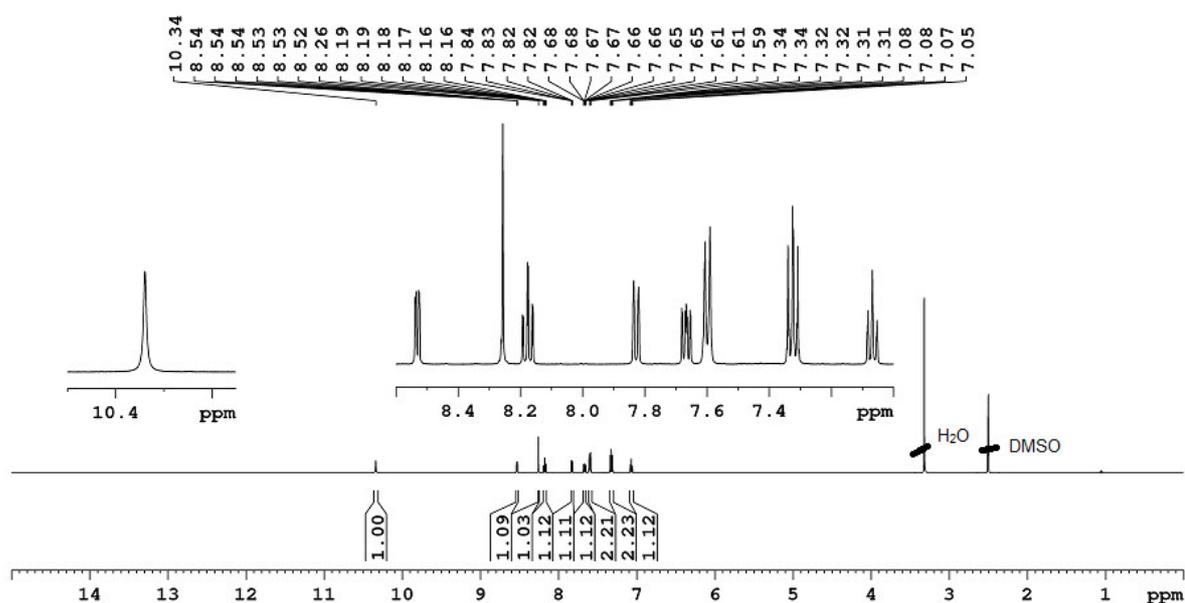


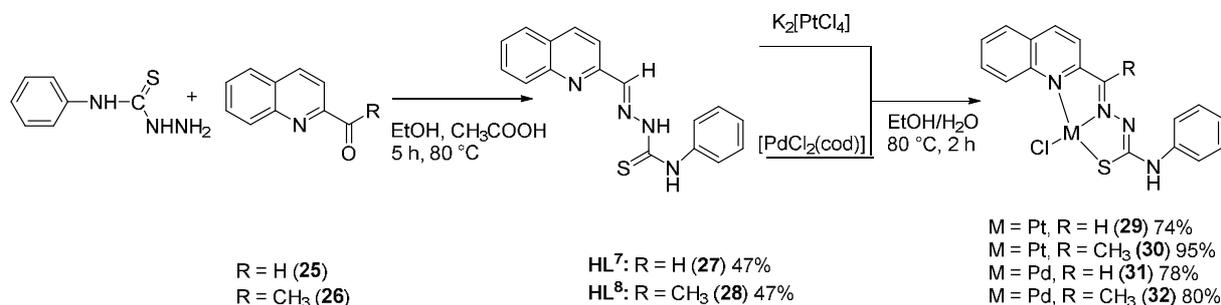
Abb. 3.14: 500.13 MHz  $^1\text{H}$  NMR von  $[\text{PdCl}(\text{HL}^4)]$  (**21**) in  $\text{DMSO-}d_6$ .

Das  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum von **21** ist dem des analogen Platinkomplexes **17** sehr ähnlich, lediglich das Multiplett bei 8.54–8.52 ppm, welches auf das Pyridin-H6-Proton zurückzuführen ist und das Singulett für das  $\text{CHN}$ -Proton bei 8.26 ppm sind um 0.08 bzw. 0.40 ppm hochfeldverschoben.

### 3.4 Synthese und Charakterisierung der Thiosemicarbazon-Liganden $\text{HL}^{8,9}$ und ihrer Palladium(II)- und Platin(II)-Komplexe

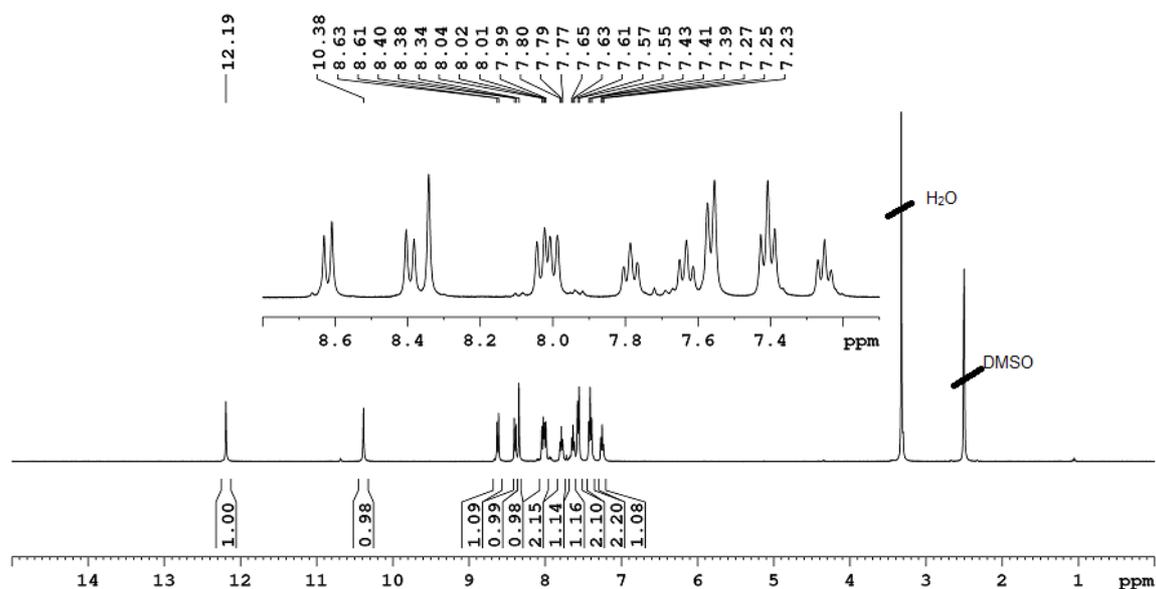
Um die Lipophilie der Komplexe weiter zu erhöhen ist neben der Einführung langer Alkylketten auch eine Vergrößerung der aromatischen Oberfläche der Liganden denkbar. Daher sollte die Pyridylgruppe in den Liganden  $\text{HL}^{1-7}$  durch eine größere Chinolin-Gruppe ersetzt werden.

Die Synthese erfolgte dabei ausgehend von den kommerziell erhältlichen Vorstufen Chinolin-2-carbaldehyd und 1-(Chinolin-2-yl)ethan-1-on in Anlehnung an eine Literaturvorschrift (Schema 3.4).<sup>[102-103]</sup>



**Schema 3.4:** Die Kondensation von *N*-Phenylhydrazinecarbothioamid mit Aldehyd **25** bzw. Keton **26** 3–5 bzw. Aldehyd **12** liefert die Thiosemicarbazon-Liganden **27** und **28** mit vergrößerter aromatischer Oberfläche. Durch Umsetzung mit Kaliumtetrachloroplatinat oder [PdCl<sub>2</sub>(cod)] erhält man daraus die Platin(II)- und Palladium(II)-Komplexe **29–32**.

Für die Synthese von **HL<sup>8</sup> (27)** wurde *N*-Phenylhydrazinecarbothioamid in Ethanol mit Chinolin-2-carbaldehyd für 5 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur und anschließender Lagerung bei 4 °C für 3 d wurde ein Niederschlag erhalten, der abfiltriert, mit kaltem Ethanol gewaschen und im Vakuum getrocknet wurde. Der schwach gelbe Feststoff wurde in 47% Ausbeute isoliert. Analog wurde **HL<sup>9</sup> (28)** nach der gleichen Prozedur unter Verwendung von 1-(Chinolin-2-yl)ethan-1-on ebenfalls als schwach gelber Feststoff in gleicher Ausbeute erhalten.



**Abb. 3.15:** 400.40 MHz <sup>1</sup>H NMR-Spektrum von **HL<sup>8</sup> (27)** in DMSO-*d*<sub>6</sub>.

Das  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum von **27** zeigt insgesamt elf Signale im aromatischen Bereich (Abb. 3.15). Die Peaks der Phenylgruppe sind gegenüber dem Ligand **HL**<sup>1</sup> um weniger als 0.02 ppm verschoben. Die beiden Singulets bei 12.19 ppm und 10.82 ppm sind den Amin  $\text{CHNNH}$ - und  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$ -Gruppen zuzuordnen und gegenüber **13** um 0.17 und 0.57 ppm in Richtung Tieffeld verschoben. Die zwei Dubletts bei 8.62 ppm mit  $^3J = 8.4$  Hz und 8.39 ppm mit  $^3J = 8.4$  Hz sind den Chinolin-H3- bzw. H4-Protonen zuzuordnen, gefolgt vom Singulett bei 8.34 ppm, welches vom  $\text{CHN}$ -Proton herrührt. Diese Signale sind im Vergleich zu Verbindung **13** um 0.18 bzw. 0.54 und 0.14 ppm zu tieferem Feld verschoben. Das Multiplett bei 8.11–7.99 ppm mit einer Intensität von 2H stammt von den überlagerten Signalen der Chinolin-Protonen H5 und H8. Die beiden Triplets bei 7.79 und 7.61 ppm mit jeweils  $^3J = 7.3$  Hz sind den H7- und H6-Protonen der Chinolingrouppe zuzuordnen. Für Verbindung **28** ist zudem ein Singulett bei 2.61 ppm mit einer Intensität von 3H zu finden, welches durch die Methylgruppe hervorgerufen wird.

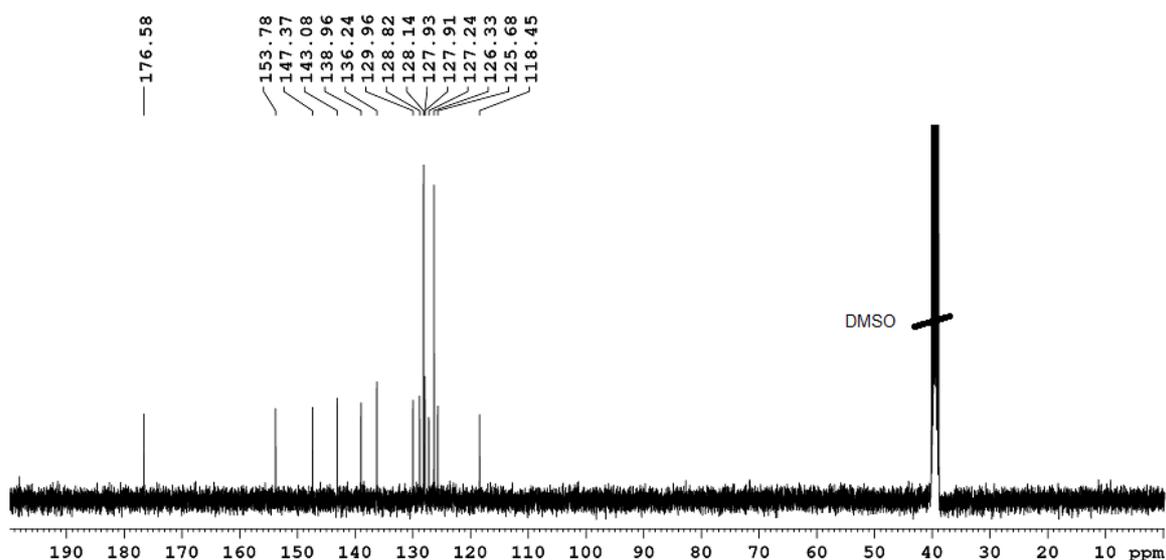


Abb. 3.16: 100.68 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum **HL**<sup>8</sup> (**27**) in  $\text{DMSO-}d_6$ .

Das  $^{13}\text{C}$  NMR von **27** zeigt fünfzehn Signale (Abb.3.16). Aufgrund der starken Tieffeldverschiebung ist der Peak bei 176.58 dem  $\text{C}=\text{S}$ -Atom zuzuordnen. Es folgen aufgrund der Nähe zum Stickstoffatom der Chinolingrouppe dann die Peaks der C2- und C8a-Atome bei 153.78 und 147.37 ppm. Die Signale von  $\text{C}=\text{S}$  und C2 sind gegenüber **13** um 0.16 bzw. 0.61 ppm zu tieferem Feld verschoben. Die Lage der Signale der Kohlenstoffatome  $\text{CH}=\text{N}$  und C1', C3'/C5' bleibt dagegen unverändert, während sich die Peaks der C2'/C6'- und C4'-Atome bei 127.24 und 126.33 ppm um 1.69 und 0.23 ppm im Tieffeld verschieben. Die Signale für Chinolin-C7- und C8 sind bei 129.96 ppm und 128.82 ppm zu finden und die

Peaks bei 127.93, 127.91 und 125.68 ppm sind den C5-, C6- und C4a-Atome zuzuordnen. Das Signal bei 118.45 ppm stammt vom C3-Kohlenstoffatom und ist gegenüber dem Ligand **13** deutlich um 2.17 ppm hochfeldverschoben. Außerdem findet sich für Verbindung **28** ein zusätzlicher Peak bei 12.24 ppm, der der Methylgruppe zuzuordnen ist. Die Palladium- und Platinkomplexe **29–32** wurden durch Umsetzung der Liganden **HL**<sup>8,9</sup> mit Kaliumtetrachloridoplatinat(II) oder [PdCl<sub>2</sub>(cod)] synthetisiert und so die Komplexe **29–32** erhalten. Während die Platin(II)-Verbindungen als schwarze Feststoffe in 74 bzw. 95% Ausbeute isoliert wurden (für **29** bzw. **30**) sind die analogen Palladium(II)-Komplexe rot bzw. orange (**31** bzw. **32**), wobei deren Ausbeute um 80% betrug.<sup>[103-105]</sup>

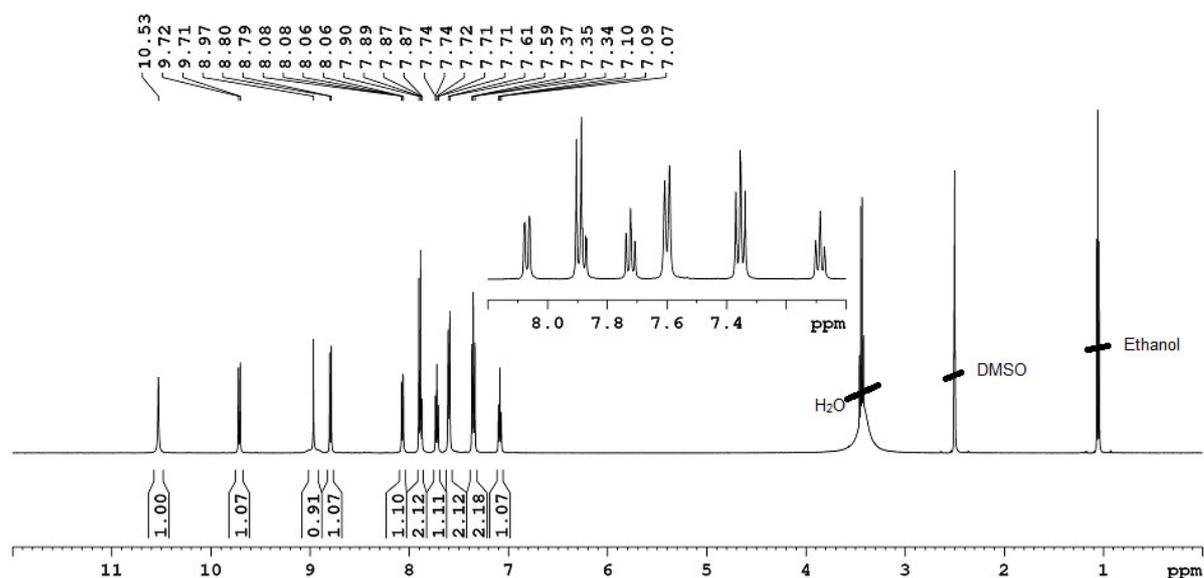
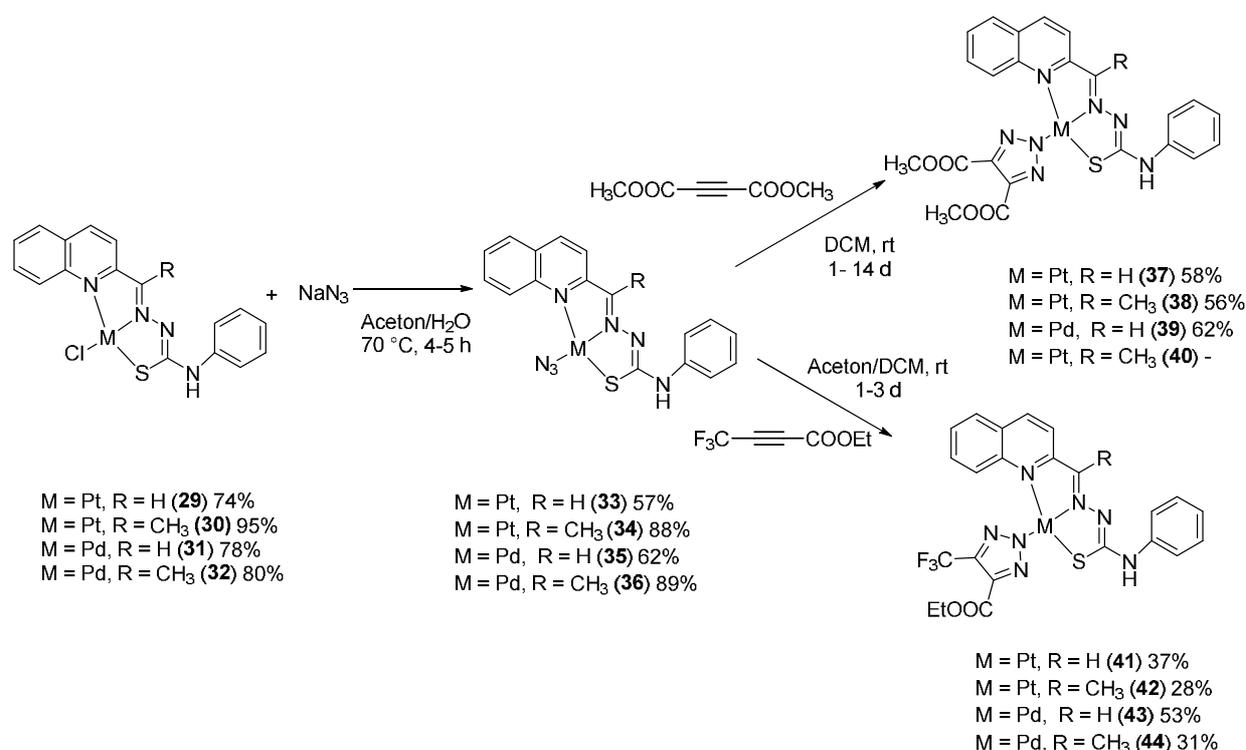


Abb. 3.17: 500.13 MHz <sup>1</sup>H NMR-Spektrum von [PtCl(L<sup>8</sup>)] (**29**) in DMSO-*d*<sub>6</sub>.

Das <sup>1</sup>H NMR Spektrum von [PtCl(L<sup>8</sup>)] (**29**) weist relativ zu dem des freien Liganden **27** nur geringfügige Unterschiede auf. Das Amin-Signal bei 10.53 ppm ist im Vergleich zum freien Ligand **27** um 0.29 ppm tieffeldverschoben. Die Signale der H3- bzw. H4-Protonen der Chinolingroupe bei 9.72 und 8.80 ppm sind gegenüber **27** um 1.10 bzw. 0.41 ppm zu höheren Resonanzfrequenzen verschoben. Das Signal des CHN-Protons bei 8.97 ppm ist um 0.63 ppm in Richtung Tieffeld gewandert. Das Triplett bei 7.09 ppm für das H4'-Proton ist um 0.16 ppm tieffeldverschoben. Ähnliche koordinationsinduzierte Verschiebungen werden auch für die Komplexe **30–32** beobachtet. Die <sup>195</sup>Pt NMR-Spektren der beiden Platin(II)-Verbindungen **29** und **30** zeigen jeweils nur ein einziges Signal bei -3021 bzw. -3045 ppm.

### 3.4.1 Synthese und „iClick“-Reaktion mit $[M(N_3)(L^{8,9})]$ mit $M = Pd, Pt$

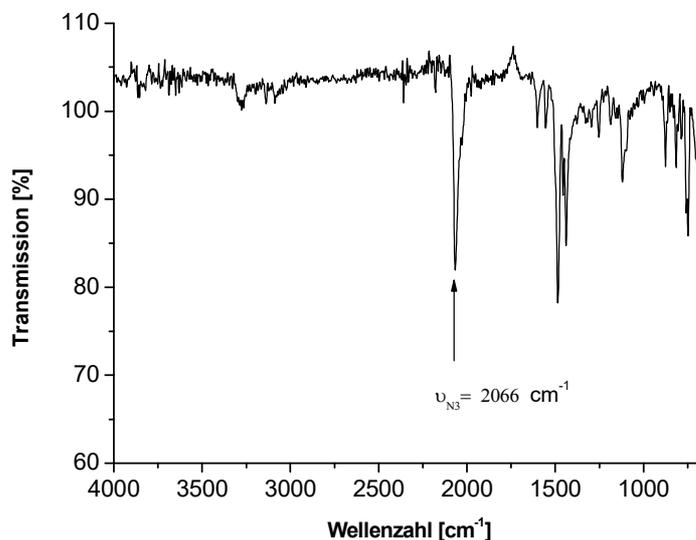
Eine weitere Möglichkeit zur Variation der Metallkomplexe ist die iClick-Reaktion der entsprechenden Azido-Verbindungen mit elektronenarmen Alkinen wie Dimethylacetylendicarboxylat (DMAD) oder  $F_3C-C\equiv C-COOEt$ . Die Azido-Verbindungen lassen sich sehr einfach in einem Schritt aus den bereits im vorherigen Abschnitt beschriebenen Chlorido-Komplexen **29–32** herstellen. Dafür wurden diese in einer Mischung aus Aceton und Wasser mit einem Überschuß an Natriumazid zum Rückfluss erhitzt. Nach teilweisem Entfernen des Lösemittels fallen die Produkte als Niederschlag aus. Dieser muß mit reichlich Wasser gewaschen werden, um überschüssiges Azid vollständig zu entfernen. Die Azido-Komplexe wurden in guter Ausbeute als schwarze (**33** und **34**), rote (**35**) oder braune (**36**) Feststoffe erhalten (Schema 3.5).



**Schema 3.2:** Aus den Chlorido-Komplexen **29–32** wurden durch Ligandenaustausch mit Natriumazid die Azido-Verbindungen **33–36** hergestellt, die dann wiederum mit Dimethylacetylendicarboxylat und 4,4-Trifluorobut-2-ensäureethylester in einer iClick-Reaktion zu den Triazolaten **37–44** umgesetzt wurden.

Das IR-Spektrum von  $[Pt(N_3)(L^8)]$  (**33**) zeigt eine charakteristische Bande  $2066\text{ cm}^{-1}$ , die im Ausgangsmaterial fehlt. Der Peak ist der Azid-Valenzschwingung zuzuordnen, die im Unterschied zu organischen Aziden und dem freie Azid-Ion, wo sie bei  $2137\text{ cm}^{-1}$  erscheint, zu kleineren Wellenzahlen verschoben ist.

Weiterhin zeigen sich die aliphatische CH<sub>2</sub>-Deformationsschwingung bei 1430 cm<sup>-1</sup> sowie die C-S Valenzschwingung bei 744 cm<sup>-1</sup>. Bei den anderen Verbindungen liegt die Azid-Valenzschwingung bei 2056 cm<sup>-1</sup> für **34** und 2050 cm<sup>-1</sup> für **36** und **45**.



**Abb. 3.18:** IR-Spektrum von [Pt(N<sub>3</sub>)(L<sup>8</sup>)] (**33**).

Die <sup>195</sup>Pt NMR-Spektren der Verbindungen [Pt(N<sub>3</sub>)(L<sup>8</sup>)] (**33**) und [Pt(N<sub>3</sub>)(L<sup>9</sup>)] (**34**) zeigen Signale bei -3065 bzw. -3080 ppm. Diese sind somit im Vergleich zu den Chloridokomplexen **29** und **30** um 44 bzw. 35 ppm hochfeldverschoben.

Im zweiten Schritt wurden die Azido-Komplexe **33–36** in Dichlormethan suspendiert, mit einem Überschuss an DMAD oder F<sub>3</sub>C-C≡C-COOEt versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Für die Synthese der Palladium-Triazolot-Komplexe **39**, **43** und **44** war eine Reaktionszeit von 24 h ausreichend, während im Fall der analogen Platinverbindungen **37**, **38**, **41** und **42** die Reaktionszeit teilweise auf bis zu 14 d ausgedehnt werden musste. Anschließend wurden die Produkte einfach mit Diethylether ausgefällt, gewaschen und getrocknet.

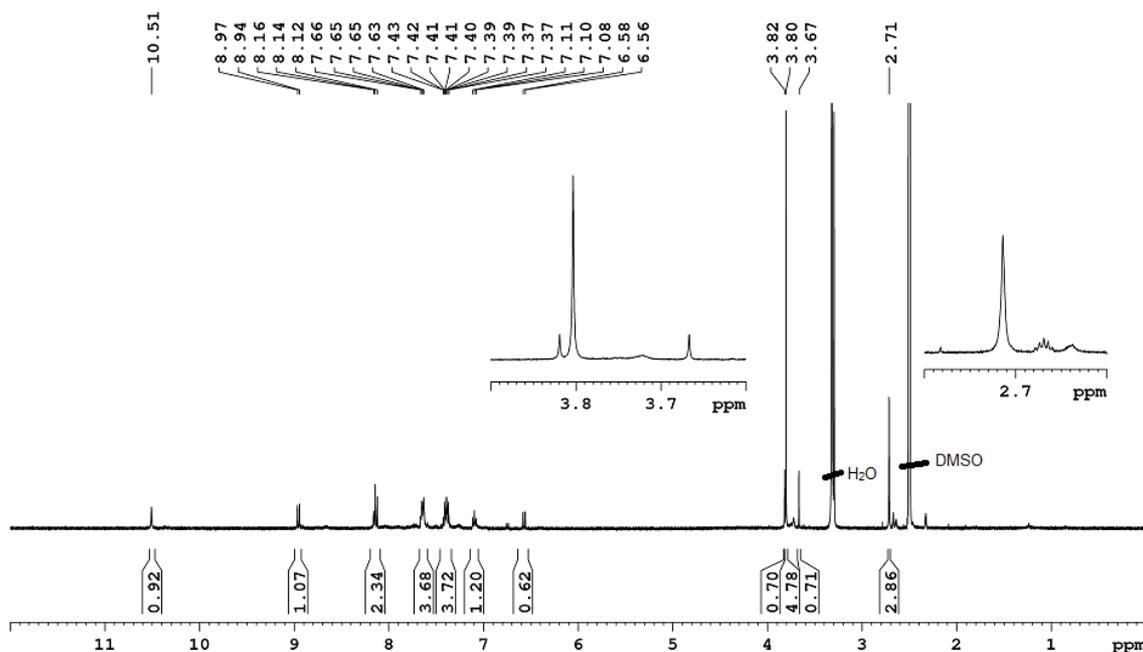


Abb. 3.19: 400.40 MHz  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum von **38** in  $\text{DMSO-}d_6$ .

Das  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum von **37** zeigt die gleichen Signalgruppen wie bei der Azid-Vorstufe **33**, weist jedoch zusätzlich ein Singulett bei 3.80 ppm auf, das auf zwei symmetrieäquivalente Methylestergruppen in 4- und 5-Position am Triazolol-Ring zugeordnet werden kann, wie es für eine N2-Koordination zu erwarten ist. Das Integral ist jedoch für 6H zu niedrig und es finden sich auch zwei weitere Signale niedrigerer Intensität bei 3.82 und 3.67 ppm, die auf die Anwesenheit eines weiteren N1-koordinierten Isomers hinweisen. Das Intensitätsverhältnis beträgt ungefähr 4:1. Bei Verbindung **37** ist das gleiche Signalmuster wie bei **38** zu beobachten. Die Signale liegen jedoch im Intensitätsverhältnis von ca. 3.5:1. Bei den Pd-Analoga **39** und **40** ist die intensitätsstärkere Signal bei 3.81 ppm und die zwei Signale niedrigerer Intensität bei 3.83 und 3.70 ppm zu finden. Die erwartete N2-Spezies liegt in fast gleichem Verhältnis mit der N1/N3-koordinierte Triazolate im einen Intensitätsverhältnis von ca. 3:2, was zu einer Verdopplung der Signale im aromatischen Bereich führt. Die Zuordnung und die Integration werden auch dadurch erschwert.

Für die iClick-Reaktion von **33–36** mit 4,4,4-Trifluorobut-2-insäureethylester wurde eine Mischung aus Aceton und Dichlormethan (1:1 v/v) verwendet, in der der Azidokomplex suspendiert, mit dem Alkin versetzt und für 52 h bei Raumtemperatur gerührt wurde. Die einfache Aufarbeitung erfolgte weitgehend analog zu der Umsetzung mit DMAD. Auch hier waren für die Platinverbindungen längere Reaktionszeiten als mit den Palladianaloga erforderlich (50 vs. 24 h). Generell lagen die Ausbeuten auch niedriger als mit DMAD erzielt.

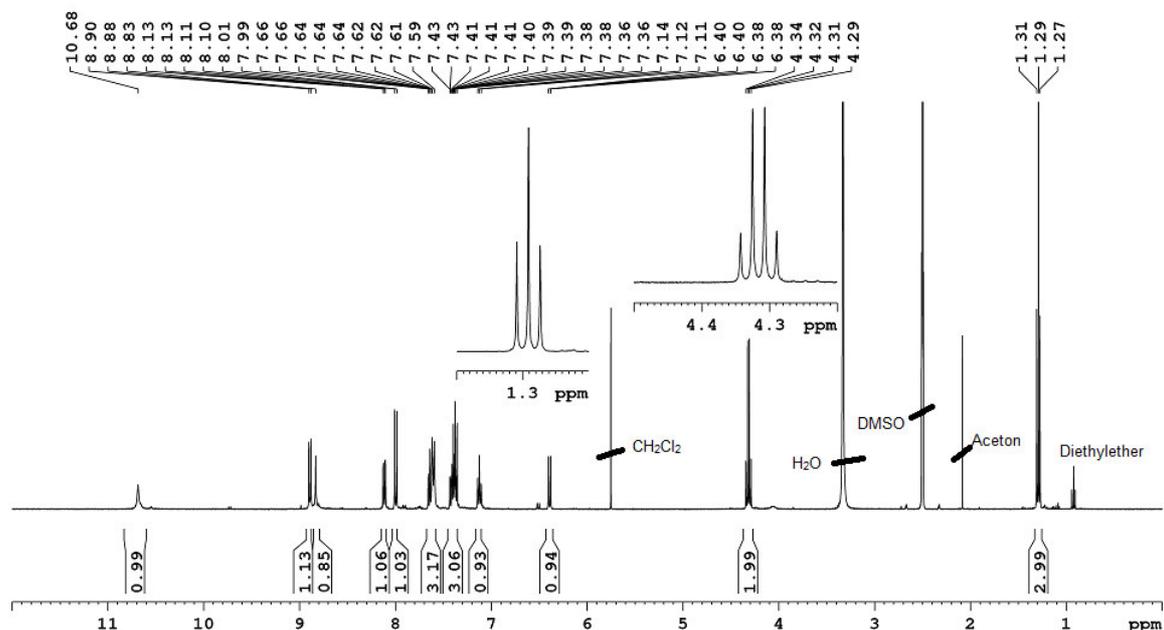


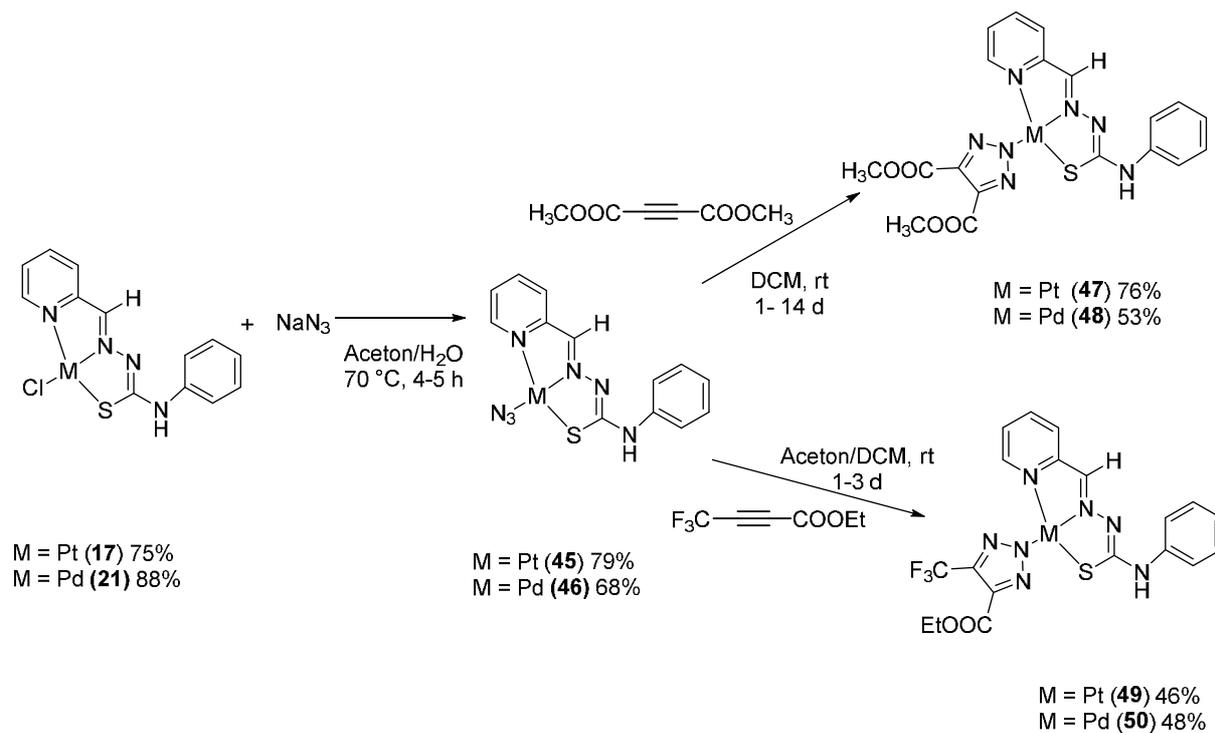
Abb. 3.20: 400.40 MHz <sup>1</sup>H NMR-Spektrum von **41** in DMSO-*d*<sub>6</sub>.

Beispielhaft ist in Abbildung 3.20 das <sup>1</sup>H NMR-Spektrum von Komplex **41** gezeigt. Gegenüber der Azid-Vorstufe **33** waren keine wesentlichen Verschiebungen zu beobachten. Auffällig sind jedoch das zusätzliche Triplet und Quartett mit einem Intensitätsverhältnis von 2:3 bei 4.32 und 1.29 ppm mit einer Aufspaltung von jeweils <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, so dass diese Signale der Ethylester-Gruppe zuzuordnen sind. Im <sup>19</sup>F NMR-Spektrum von **41** findet sich nur ein Peak bei -58.68 ppm, der im Vergleich zur Lage der CF<sub>3</sub>-Gruppe des freien Alkins um 7.81 ppm hochfeldverschoben ist. Für die anderen Triazolot-Komplexe **42** finden sich die Signale der CF<sub>3</sub>-Gruppe ebenfalls bei einer chemischen Verschiebung von -58.65 ppm. Für die Palladium-Triazolote **43** und **44** werden neben einem Signal bei -58.59 bzw. -58.57 ppm jeweils zwei zusätzliche Peaks geringerer Intensität bei -58.59 und -58.65 ppm bzw. -58.57 und -58.63 ppm im Intensitätsverhältnis von ca. 1:5:2 und 1:9:3 beobachtet. Dies weist daraufhin, dass hier in Lösung neben dem erwarteten N2-kordinierte Triazolot zusätzlich auch noch gewisse Mengen an N1- bzw. N3-kordiniertem Triazolot vorliegen.

Den IR-Spektren der resultierenden Triazolot-Komplexe **37-44** fehlt durchweg die ausgeprägte Bande für die koordinierte Azidgruppe um etwa 2050 cm<sup>-1</sup>. Stattdessen zeigen diese Spektren alle ein markantes Signal bei etwa 1730 cm<sup>-1</sup>, was auf die Ester-C=O-Valenzschwingung zurückzuführen ist und bestätigt somit auch die Cycloaddition.

### 3.4.2 Synthese und „iClick“-Reaktion mit $[M(N_3)(L^4)]$ mit $M = Pd, Pt$

Die erfolgreiche iClick-Reaktion mit den Liganden **33-36** legte nahe, diese Reaktion auch auf **45** und **46** auszudehnen. Daher wurden die Chloridokomplexe **17** und **21** mit einem Überschuß an Natriumazid in Aceton/Wasser bei 70 °C mehrere Stunden erhitzt, was zu den Azido-Verbindungen **45** und **46** führte (Schema 3.6).



**Schema 3.6:** Aus den Chlorido-Komplexen **29-32** wurden durch Ligandenaustausch mit Natriumazid die Azido-Verbindungen **45** und **46** hergestellt, die dann wiederum mit Dimethylacetylendicarboxylat (DMAD) und 4,4,4-Trifluorobut-2-insäureethylester in einer iClick-Reaktion zu den Triazolaten **47-50** umgesetzt wurden.

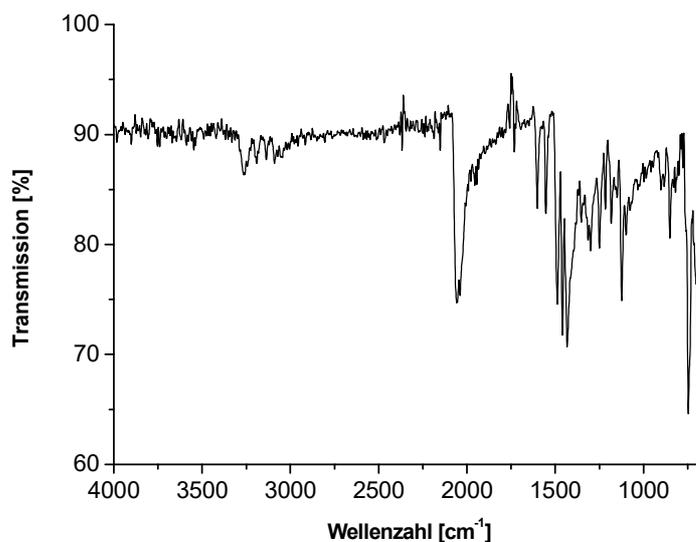


Abb. 3.21: IR-Spektrum von  $[\text{Pt}(\text{N}_3)\text{HL}^1]$  (**45**).

Das IR Spektrum von **45** zeigt eine starke Bande bei  $744\text{ cm}^{-1}$  und drei mittelintensiven Banden bei  $1121$ ,  $1430$  und  $2060\text{ cm}^{-1}$ . Letztere ist der Azid-Valenzschwingung zuzuordnen, die beiden anderen Peaks dagegen der aliphatischen  $\text{CH}_2$ -Deformationsschwingung und der C-S Valenzschwingung findet sich bei  $744\text{ cm}^{-1}$ . In Verbindung **46** liegt die Azid-Valenzschwingung dagegen bei  $2049\text{ cm}^{-1}$ .

Die  $^1\text{H}$  NMR-Spektren der Azido-Komplexe **45** und **46** zeigen für die Peaks der Aminogruppe sowie der Phenyl- und Pyridinprotonen keine Unterschiede im Vergleich zu den Signallagen der Chlorido-Komplexe **17** und **21**. Im  $^{195}\text{Pt}$  NMR liegt das Signal des Azido-Komplexes **45** bei  $-3093\text{ ppm}$  und ist somit im Vergleich zur Vorstufe **17** um  $60\text{ ppm}$  zu niedrigeren Resonanzfrequenzen verschoben.

Die Umsetzung der Azido-Komplexe **45** und **46** mit Dimethylacetylendicarboxylat (DMAD) in Dichlormethan bei Raumtemperatur für 1–14 d führt nach einfacher Aufarbeitung zu den gelben bzw. roten Triazolot-Verbindungen **47** und **48** in 53 und 76% Ausbeute.

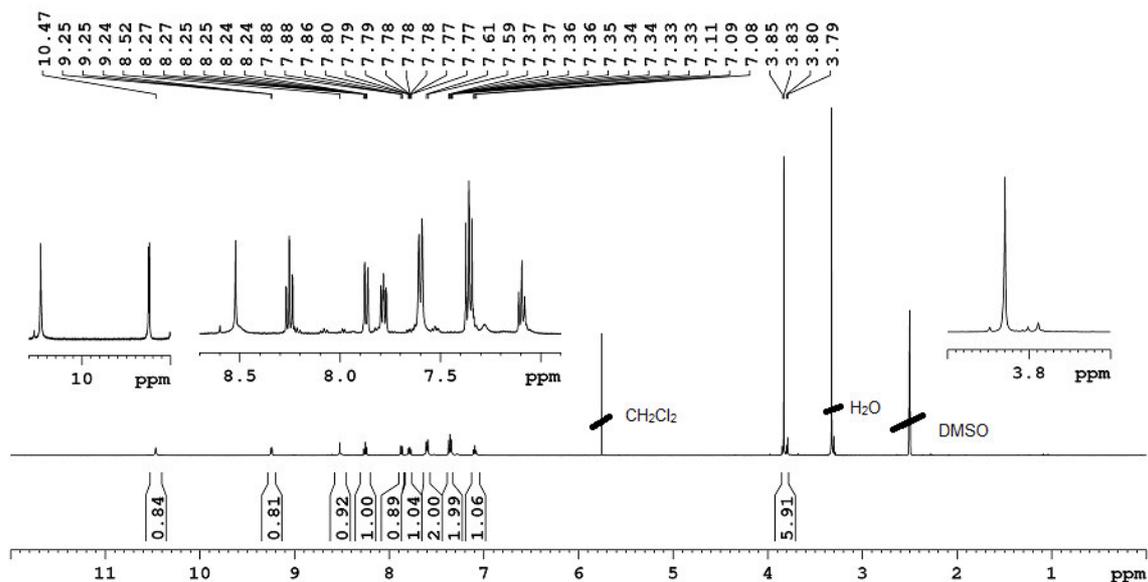


Abb. 3.22: 500.13 MHz  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum von **47** in  $\text{DMSO-}d_6$ .

Das  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum von Komplex **47** ist in Abbildung 3.22 gezeigt. Die beiden Pt-Triazolot-Verbindungen **47** und **48** zeigen für die Phenyl-, Pyridinprotonen und Aminproton Signallagen die im Vergleich zu jenen der jeweiligen Azidokomplexen um weniger als 0.05 ppm verschoben sind. Im aromatischen Bereich sind neun Signale zu erkennen, ergänzt um ein Singulett bei 3.83 ppm mit einer Intensität von 6H für die symmetrieäquivalenten Methylester-Gruppen. Für den Palladium(II)-Komplex **48** beobachtet man hingegen neben dem Singulett bei 3.82 ppm zwei weitere Signale geringerer Intensität bei 3.86 und 3.80 ppm, die zum Hauptpeak im Verhältnis von 4.3:1 stehen, was daraufhinweist das hier in Lösung auch gewisse Mengen an N1- bzw. N3-koordiniertem Triazolot vorliegen.

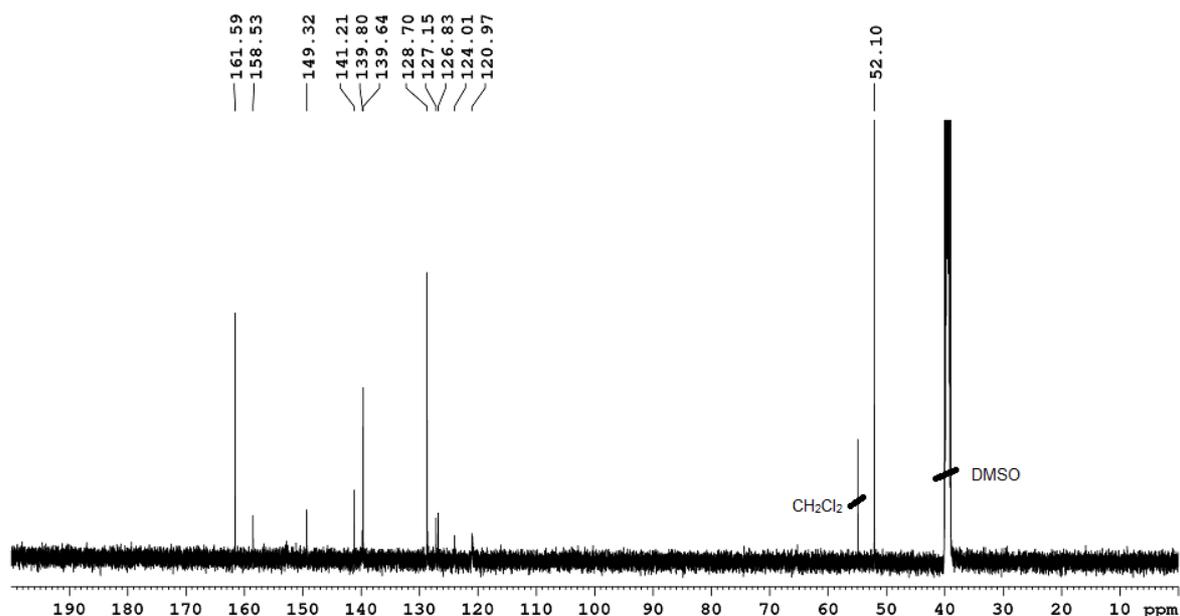


Abb. 3.23: 100.68 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR von **47** in  $\text{DMSO-}d_6$ .

Das  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum von **47** zeigt zwölf Signale (Abb. 3.23). Die Lage der Signale der Kohlenstoffatome  $\text{C}=\text{S}$  und  $\text{C}=\text{N}$  sowie der Pyridin- und Phenylgruppe von **47** und **48** unterscheiden sich kaum von den der jeweiligen Azid-Vorstufen **45** und **46**. Neu sind jedoch drei weitere Signale bei 161.83, 139.64 und 52.10 ppm, die den Kohlenstoffatomen der Estercarbonyl- und Methylgruppe sowie den symmetrieäquivalenten Kohlenstoffatomen in C4/C5-Position des Triazolatrings zuzuordnen sind.

Das  $^{195}\text{Pt}$  NMR von **47** zeigt nur ein Signal bei -3091 ppm, welches im Vergleich zur Vorstufe **45** gerinfügig um 8 ppm hochfeldverschoben ist.

Für die iClick-Reaktion mit 4,4,4-Trifluorobut-2-insäureethylester wurden die Azido-Komplexe **45** und **46** in einer Mischung aus Aceton/Dichlormethan (1:1 v/v) suspendiert, mit dem Alkin versetzt und für 1 bis 2 d bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösemittel bis auf etwa 2 mL entfernt, das Produkt mit Diethylether ausgefällt und gewaschen. Die Triazol-Verbindungen **49** und **50** wurden als roter bzw. oranger Feststoff in 46% bzw. 48% Ausbeute erhalten.

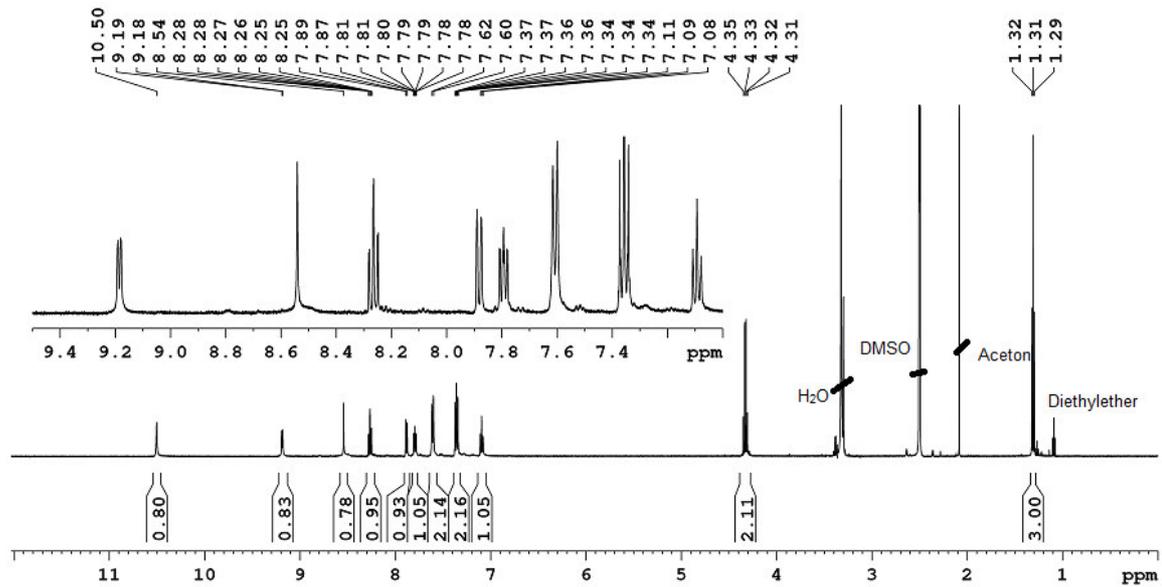


Abb. 3.24: 500.13 MHz  $^1\text{H}$  NMR von **49** in  $\text{DMSO-}d_6$ .

Die  $^1\text{H}$  NMR-Spektren der Triazolot-Verbindungen **49** und **50** zeigen im aromatischen Bereich sehr ähnliche Signalmuster wie **45**. Lediglich das Pyridin-H6 Signal ist von 8.58 nach 9.19 ppm deutlich tieffeldverschoben. Charakteristisch für das Produkt sind dagegen zwei neue Peaks bei 4.33 und 1.31 ppm, die in ein Tripletts bzw. Quartett mit Kupplungskonstanten von jeweils  $^3J = 7.1$  Hz aufgespalten sind und somit von der Ethylestergruppe stammen. Auch im  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum von **49** treten im wesentlichen die gleichen Signale wie in der Azido-Vorstufe **45** auf. Man findet jedoch zusätzlich drei neue Signale bei 159.40, 60.89 und 13.96 ppm. Diese sind der Ester-Carbonylgruppe sowie dem beiden Kohlenstoffatomen der Ethylgruppe zuzuordnen. Auf Grund der geringen Signalintensität quartärer Kohlenstoffzentren konnten die Peaks der Triazolot-C4- und C5-Atome sowie das Signal der Trifluormethyl-Gruppe nicht beobachtet werden, zumal diese in der Regel durch C,F-Kopplungen auch noch weiter aufgespalten sind. Von Verbindung **50** konnte aufgrund der geringen Löslichkeit kein  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum aufgenommen werden.

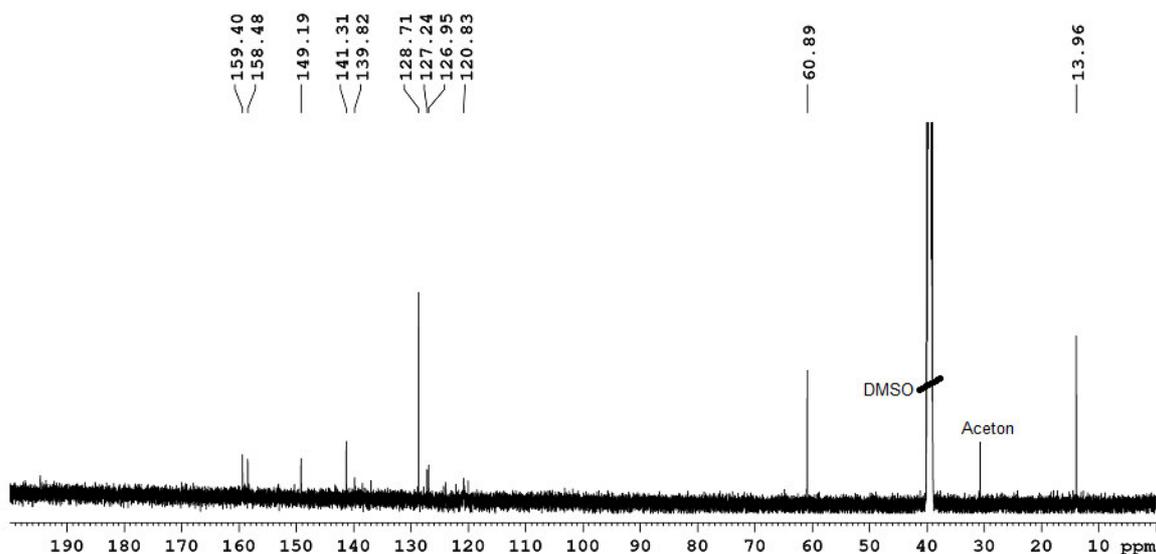


Abb. 3.25: 125.76 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum von **49** in  $\text{DMSO-}d_6$ .

Die  $^{19}\text{F}$  NMR-Spektren von **49** und **50** zeigen jeweils nur ein Signal für die Trifluormethyl-Gruppe bei -58.73 bzw. -58.62 ppm. Diese Signale sind gegenüber dem des Alkin-Ausgangsmaterials um etwa 7 ppm tieffeldverschoben, so dass eine erfolgreiche iClick-Reaktion auf diese Weise leicht bestätigt werden kann.

### 3.5 Untersuchung der Kinetik der iClick-Reaktion mittels $^1\text{H}$ NMR-Spektroskopie

Die Geschwindigkeit der iClick-Reaktion ist eine wichtige Größe um zu ermitteln ob diese zum Beispiel für die Funktionalisierung von Bio(makro)molekülen geeignet ist. Daher wurde die Kinetik der Reaktion von Platin(II)-Azido-Komplex **45** mit Dimethylacetylendicarboxylat (DMAD) mit  $^1\text{H}$  NMR-Spektroskopie untersucht. Da sich die chemischen Verschiebungen der Methylestersignale in DMAD und dem resultierenden Triazolatkomplex nur geringfügig unterscheiden wurde 1,3,5-Trioxan als interner Standard zugesetzt. Zunächst wurden das Alkin und 1,3,5-Trioxan im Verhältnis von 1:1 in  $\text{DMSO-}d_6$  gelöst, um aus dem Verhältnis der Integrale die Menge an DMAD zu bestimmen. Anschließend wurde in  $\text{DMSO-}d_6$  gelöster Pt(II)-Azidokomplex **45** zugegeben, wobei die Konzentration aller Spezies auf 4.4 mM eingestellt wurde. Schließlich wurden über 1 h in regelmäßigen Abständen  $^1\text{H}$  NMR-Spektren aufgenommen. Mit zunehmender Reaktionszeit nahm das Signal der Methylestergruppe in DMAD bei 3.81 ppm kontinuierlich ab, während das Signal der  $\text{COOCH}_3$ -Gruppen im Triazolatkomplex bei 3.83 ppm an Intensität gewann.

$$\frac{1}{A} - \frac{1}{A_0} = K_2 \cdot t \quad (\text{Gl.1})$$

Die Änderung der normalisierten Intensität des DMAD-Methylestersignals wurde gegen die Reaktionszeit aufgetragen und mit einem linearen Fit an das Geschwindigkeitsgesetz zweiter Ordnung angepasst (Gl. 1). Aufgrund der Zeitverzögerung zwischen dem Mischen der Reaktionspartner und dem Aufzeichnen des ersten Spektrums konnten während der ersten 8 min nach dem Mischen keine Daten gesammelt werden.

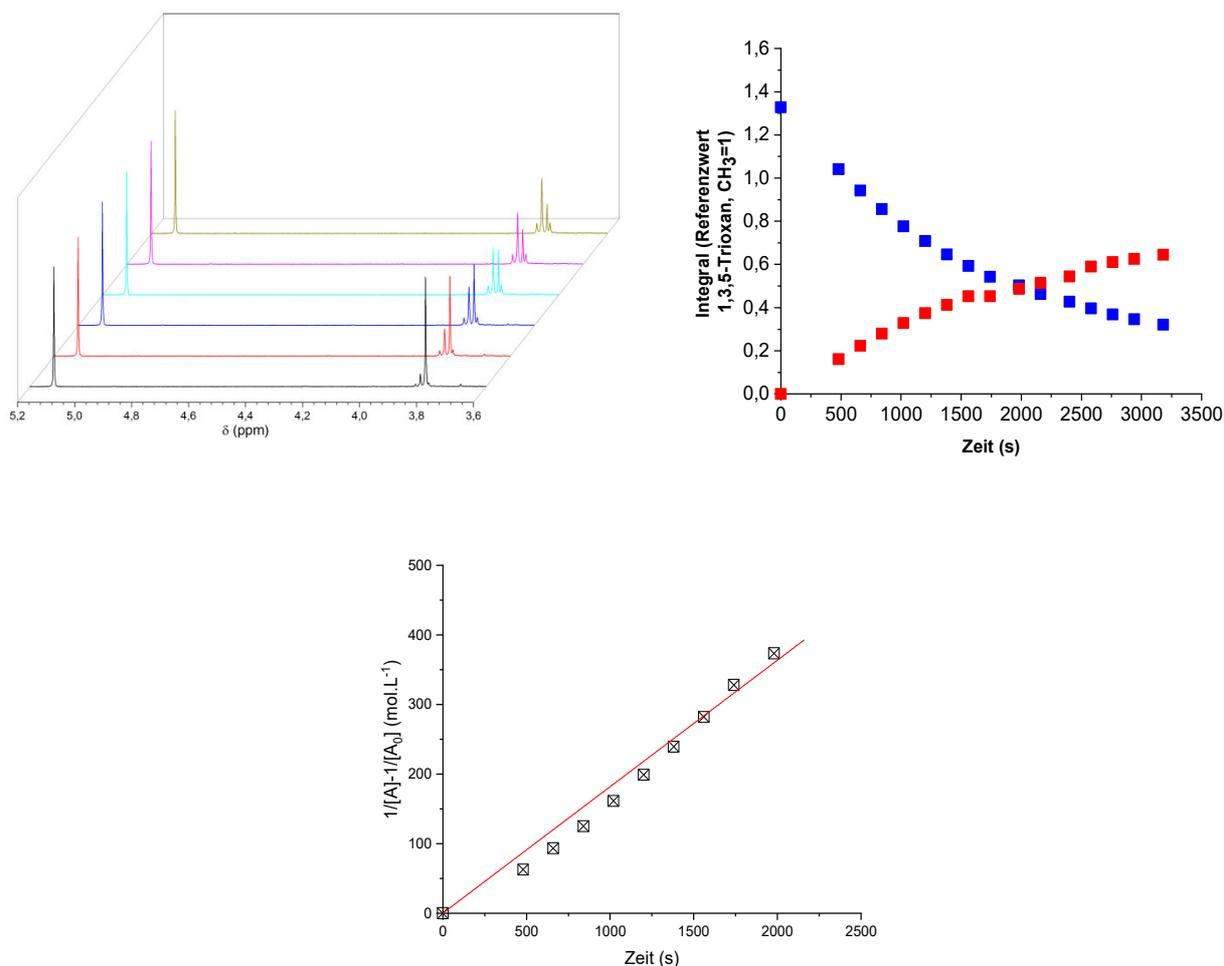


Abb. 3.26: (Oben links) Änderungen im 400 MHz <sup>1</sup>H NMR-Spektrum einer Mischung aus Platin(II)-Triazolot-Komplex **45** (4.4 mM), Dimethylacetylendicarboxylat (DMAD, 4.4 mM) und 1,3,5-Trioxan (4.4 mM) in DMSO-*d*<sub>6</sub> bei Raumtemperatur über 1 h, (oben rechts) Zeitliche Änderung in der Intensität des Signals der Methylesterprotonen in Metallkomplex **45** (rot) und DMAD (blau), (unten) Lineare Anpassung der Änderung der Intensität des DMAD-Methylester-Signals bei 3.81 ppm an das Geschwindigkeitsgesetz zweiter Ordnung (unten).

Die Geschwindigkeitskonstante wurde aus der Anpassung der zeitlichen Änderung der Intensität des Methylester-Signals in DMAD an das Geschwindigkeitsgesetz zweiter Ordnung zu  $k_2 = (1.82 \pm 0.05) \cdot 10^{-1} \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$  erhalten. Die iClick-Reaktion läuft also ähnlich schnell ab wie eine *strain-promoted azide-alkyne cycloaddition* (SPAAC), für die Geschwindigkeitskonstanten im Bereich von  $10^{-2}$  bis  $1 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  berichtet wurden.<sup>[106]</sup>

### 3.6 Bestimmung der $\log P$ -Werte

Um den Einfluss der verschiedenen Substituenten auf die Lipophilie der Metallkomplexe zu untersuchen wurde der Verteilungskoeffizient  $\log P$  in einem *n*-Octanol/Wasser-Gemisch bestimmt. Dieser Wert wird in pharmakologischen Modellen verwendet, um die Verteilung von Wirkstoffkandidaten zwischen Körperflüssigkeiten, Organen und Geweben vorherzusagen.<sup>[107]</sup> Verbindungen mit positiven  $\log P$ -Werten sind lipophil, solche mit negativen Werten hydrophil.<sup>[108]</sup> Zur Bestimmung wurde die "shake-flask"-Methode verwendet. Dafür werden zunächst gleiche Volumina an *n*-Octanol und PBS-Puffer zur Sättigung 72 h geschüttelt. Dann wurden 750  $\mu\text{L}$  jeder Phase mit 10  $\mu\text{L}$  einer Stammlösung der Metallkomplexe (1 mg in 200  $\mu\text{L}$  DMSO) vereinigt und 15 min geschüttelt. Anschließend wurden die Phasen durch Zentrifugation abgetrennt und UV/Vis-Spektren verschiedener Aliquots aufgenommen, auf denen dann die  $\log P$ -Werte berechnet wurden. Die Absorptionsmaxima der Komplexe liegen zwischen 400 und 460 nm.

**Tabelle 3.1:** Lage der Absorptionsmaxima und  $\log P$ -Werte ausgewählter Pt- und Pd-Chloridokomplexe.

Verbindung	Substituent R <sup>1</sup>	Substituent R <sup>2</sup>	Substituent R <sup>3</sup>	$\lambda_{\text{max}}$ (nm)	$\log P$
[PtCl(L <sup>4</sup> )] (17)	Pyridin	H	Phenyl	416	1.20 ± 0.16
[PtCl(L <sup>5</sup> )] (18)	Pyridin	CH <sub>3</sub>	Phenyl	408	1.12 ± 0.22
[PtCl(L <sup>6</sup> )] (19)	Pyridin	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	Phenyl	412	1.34 ± 0.15
[PtCl(L <sup>7</sup> )] (20)	Pyridin	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	Phenyl	412	1.90 ± 0.45
[PdCl(L <sup>4</sup> )] (21)	Pyridin	H	Phenyl	405	0.66 ± 0.09
[PdCl(L <sup>5</sup> )] (22)	Pyridin	CH <sub>3</sub>	Phenyl	400	0.86 ± 0.17
[PdCl(L <sup>6</sup> )] (23)	Pyridin	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	Phenyl	405	1.59 ± 0.09
[PdCl(L <sup>7</sup> )] (24)	Pyridin	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	Phenyl	403	1.26 ± 0.61
[Pt(Cl)L <sup>8</sup> ] (29)	Chinolin	H	Phenyl	453	1.06 ± 0.12
[Pt(Cl)L <sup>9</sup> ] (30)	Chinolin	CH <sub>3</sub>	Phenyl	451	1.45 ± 0.29
[Pd(Cl)L <sup>8</sup> ] (31)	Chinolin	H	Phenyl	435	0.85 ± 0.07
[Pd(Cl)L <sup>9</sup> ] (32)	Chinolin	CH <sub>3</sub>	Phenyl	426	1.23 ± 0.07

Alle Verbindungen zeigen positive  $\log P$ -Werte und sind somit lipophil, was im Einklang mit den Erwartungen für diese Neutralkomplexe ist. In der Serie der Platin(II)-Verbindungen **17–20** nimmt den  $\log P$ -Wert mit zunehmender Länge der Seitenkette R<sup>2</sup> von 1.20 auf 1.90 zu. Überraschenderweise sind die analogen Palladium(II)-Komplexe **21–24** weniger lipophil und

der Trend ist in dieser Serie auch weniger klar ausgeprägt. Insbesondere Verbindung **24** mit dem Decylrest ist etwas weniger lipophil als Komplex **23** mit der kürzeren Octylkette. Da der Ligandenaustausch an Palladium(II)-Zentren wesentlich schneller abläuft als bei Platin(II) ist denkbar, dass auf der Zeitskala des Experiments der Chlorido-Ligand in den Pd-Verbindungen teilweise dissoziiert und durch ein Lösemittel-Molekül ersetzt wird, was zu einer höheren Polarität und somit einem niedrigeren  $\log P$ -Wert führen könnte. Ähnliches ist auch für die vier Chinolin-Komplexe **29–32** zu beobachten, in denen die Palladium-Verbindungen ebenfalls weniger lipophil sind als die analogen Platin-Komplexe. Auf Grund der relativ großen Fehlergrenzen ist zudem im Vergleich der Pyridin- vs. Chinolin-substituierten Verbindungen kein wesentlicher Unterschied in den  $\log P$ -Werten festzustellen.

### 3.7 Stabilitätsuntersuchung mit UV/Vis-Spektroskopie

Exemplarisch wurde die Stabilität von  $[\text{PtCl}(\text{L}^5)]$  (**18**) in DMSO mittels UV/Vis-Spektroskopie untersucht. Der Metallkomplex (20 mM) wurde in eine Quartz-Küvette gegeben und über 24 h alle 30 min ein Spektrum aufgenommen (Abb. 3.27).

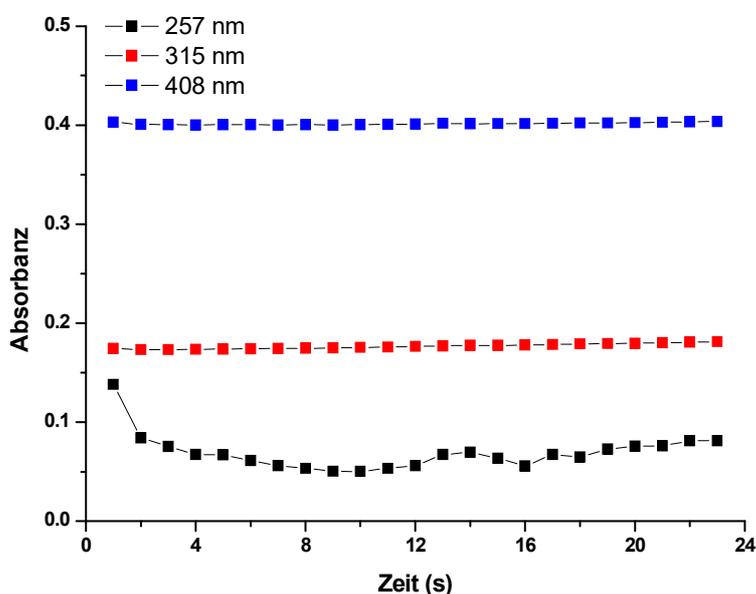


Abb. 3.27: Änderung der Absorption bei 257, 315 und 408 nm einer Lösung von **18** (20 mM) in DMSO.

Die Absorption wurde bei ausgewählten Wellenlängen gegen die Inkubationszeit aufgetragen. Es zeigten sich jedoch nur geringfügige Fluktuationen bei 257 nm, die vermutlich auf apparative Effekte zurückzuführen sind. Verbindung **18** ist also in DMSO bei Raumtemperatur an Luft für mindestens 24 h stabil.

### 3.8 Zellviabilitätsuntersuchungen mit dem MTT-Assay

Der MTT-Assay wird häufig verwendet, um die Lebensfähigkeit und Proliferation von Zellen zu untersuchen. Der gelbe Farbstoff 3-(4,5-Dimethylthiazolyl-2)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid (MTT) wird dabei in metabolisch aktiven Zellen durch das mitochondriale Enzym Succinat-Dehydrogenase reduziert. Die resultierende wasserunlösliche dunkelblaue Formazan-Form kann dann herausgelöst und spektrophotometrisch quantifiziert werden.<sup>[109]</sup> Eine abnehmende Aktivität des Enzyms gilt als Maß für eine akut toxische Wirkung.<sup>[110]</sup> Zur Bestimmung der Antitumorwirkung ausgewählter Metallkomplexe wurden daher verschiedene humane Glioblastom-Zelllinien (GaMG, U87, U343 und U138) ausgesät, je 100 µL der Zellsuspension in 96-Well-Mikrotiterplatten pipettiert und einen Tag bei 37 °C und 5% CO<sub>2</sub> inkubiert.

**Tabelle 3.2:** EC<sub>50</sub>-Werte in µM für die antiproliferative Aktivität ausgewählter Metallkomplexe auf vier verschiedene menschliche Glioblastom-Zelllinien.

Verbindung	Substituent R <sup>1</sup>	Substituent R <sup>2</sup>	Substituent R <sup>3</sup>	GaMG	U87	U138	U343
[PtCl(L <sup>4</sup> )] (17)	Pyridin	H	Phenyl	>50	†	†	†
[PtCl(L <sup>5</sup> )] (18)	Pyridin	CH <sub>3</sub>	Phenyl	9.1	11.9	17.3	12.6
[PtCl(L <sup>6</sup> )] (19)	Pyridin	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	Phenyl	13.0	30.4	32.7	26.9
[PtCl(L <sup>7</sup> )] (20)	Pyridin	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	Phenyl	6.0	17.3	30.6	13.3
[PdCl(L <sup>4</sup> )] (21)	Pyridin	H	Phenyl	7.6	†	†	†
[PdCl(L <sup>5</sup> )] (22)	Pyridin	CH <sub>3</sub>	Phenyl	4.2	7.5	6.2	11.6
[PdCl(L <sup>6</sup> )] (23)	Pyridin	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	Phenyl	12.0	16.4	19.0	15.4
[PdCl(L <sup>7</sup> )] (24)	Pyridin	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	Phenyl	36.9	†	33.8	16.8
[PtCl(L <sup>8</sup> )] (29)	Chinolin	H	Phenyl	>50	†	†	†
[PtCl(L <sup>9</sup> )] (30)	Chinolin	CH <sub>3</sub>	Phenyl	3.6	†	†	†
[PdCl(L <sup>8</sup> )] (31)	Chinolin	H	Phenyl	18.0	†	†	†
[PdCl(L <sup>9</sup> )] (32)	Chinolin	CH <sub>3</sub>	Phenyl	2.1	†	†	†
Cisplatin				3.4	3.4	1.8	3.1
Temozolomid				67.1	†	24.2	7.3

† Verbindung wurde unter diesen Bedingungen nicht vermessen.

Am nächsten Tag wurde das Medium abgesaugt und die verschiedenen entsprechend verdünnten Substanzen in Zellkulturflüssigkeit hinzugefügt. Nach 72 h wurde MTT und 4 h später eine Stopplösung zugegeben. Am nächsten Tag wurde dann die Menge an Formazan-

Farbstoff mit einem Microtiter-Plattenlesegerät bei 540 nm quantifiziert. Als Kontrolle wurden zudem die bekannten Wirkstoffe Cisplatin und Temozolomid getestet. Die Ergebnisse wurden mit GraphPadPrism ausgewertet und die  $EC_{50}$ -Werte bestimmt (Tabelle 3.2). Die GaMG-Zelllinie ist im Vergleich zu den anderen Zelllinien wesentlich sensitiver gegenüber den untersuchten Verbindungen. Daher beschränkt sich die folgende Analyse der Struktur-Eigenschaften-Beziehungen im wesentlichen auf diese Zelllinie. Bei den Platin(II)-Komplexe **17–20** mit "äußeren" Pyridin- und Phenylresten fällt zunächst auf, dass Verbindung **17** mit  $R^2 = H$  mit einem  $EC_{50}$ -Wert  $> 50 \mu M$  im wesentlichen inaktiv ist. Für die Komplexe **18–20** mit  $R^2 = CH_3, C_8H_{17}$  und  $C_{10}H_{21}$  liegen die  $EC_{50}$ -Werte mit 6–13  $\mu M$  etwa höher als für den Referenz-Wirkstoff Cisplatin ermittelt ( $EC_{50} = 3.4 \mu M$ ). Interessanterweise hat die "mittellange" Octylkette eine weniger starke Aktivität zur Folge als die Methyl- und Decylreste, wobei dieser Trend auch für die anderen untersuchten Zelllinien (U87, U138 und U343) beobachtet wird. In der Serie der analogen Palladium(II)-Verbindungen **21–24** führt eine Verlängerung der Seitenkette dagegen zu einer Zunahme der  $EC_{50}$ -Werte von etwa 4–8  $\mu M$  für die Komplexe mit  $R^2 = H$  bzw.  $CH_3$  über 12  $\mu M$  für den Ocyrest zu 37  $\mu M$  in der Verbindung mit der Decylkette. Im Vergleich der Pyridin- vs. Chinolin-substituierten Verbindungen ergibt sich ein uneinheitliches Bild. So ist zum Beispiel Komplex **29** mit  $EC_{50} > 50 \mu M$  ebenso inaktiv wie Verbindung **17**, so dass die fehlende Seitenkette auf Grund von  $R^2 = H$  hier einen größeren Einfluss hat als die Vergrößerung der Oberfläche des aromatischen Heterocyclus. Für die Komplexe mit  $R^2 = CH_3$  ist die Chinolin-Verbindung **30** dagegen um einen Faktor von etwa 2–3 aktiver als das Pyridin-Analog **18** ( $EC_{50}$  von 3.6 vs. 9.1  $\mu M$ ). Im Vergleich der Komplexe **21** und **31** führt ein Tausch von Pyridin gegen Chinolin dagegen zu einer geringeren Potenz ( $EC_{50}$  von 7.6 vs. 18.0  $\mu M$ ). Unabhängig von der aromatischen Gruppe zeigen die Palladium(II)-Komplexe mit  $R^2 = CH_3$  dagegen beide  $EC_{50}$ -Werte im unteren mikromolaren Bereich und die aktivste Verbindung **32** ist sogar geringfügig potenter als die Referenzsubstanz Cisplatin unter identischen Bedingungen ( $EC_{50}$  von 2.1 vs. 3.4  $\mu M$ ). Praktisch allen hier untersuchten Metallkomplexen mit Ausnahme von **17** und **29** sind zudem deutlich aktiver als der in breiter klinischer Anwendung befindliche organische Wirkstoff Temozolomid, für den ein  $EC_{50}$ -Wert von 67  $\mu M$  ermittelt wurde. Insgesamt zeigen also einige der synthetisierten Komplexe eine durchaus vielversprechende Aktivität gegen mehrere humane Glioblastom-Zelllinien.

### 3.9 Herstellung und Charakterisierung der *Microbubbles*

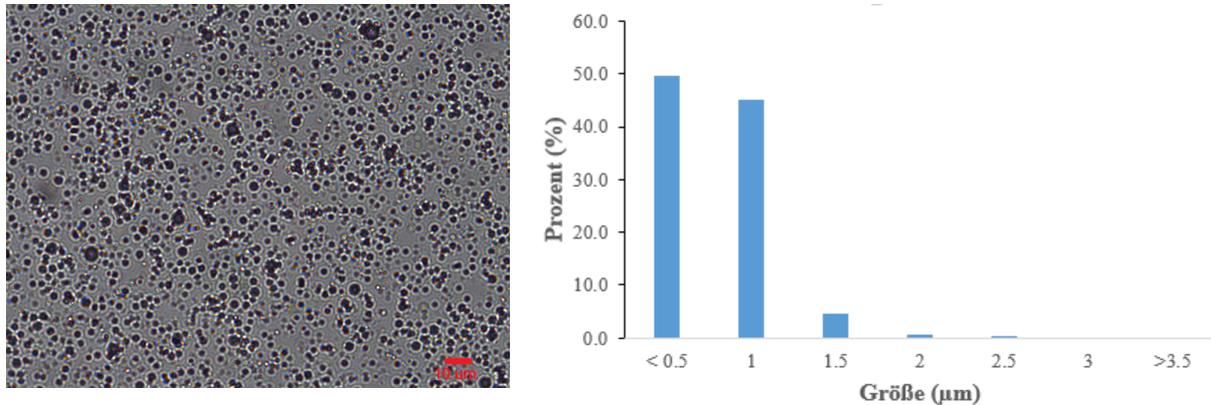
Die Herstellung der *Microbubbles* erfolgte nach einer modifizierten Literaturvorschrift.<sup>[111-112]</sup> Dafür wurden Dipalmytoylphosphatidylcholin, 1,2-Dipalmitoyl-*sn*-glycero-3 phosphat und 1,2-Distearoyl-*sn*-glycero-3-phosphoethanolamin-*N*-methoxy(polyethylenglycol)-2000 Ammoniumsalz in Chloroform gelöst. Für Untersuchungen mit dem Fluoreszenzmikroskop wurde auf dieser Stufe zusätzlich der Farbstoff 1,1'-Dioctadecyl-3,3,3',3'-tetramethylindocarbocyanin-Perchlorat zugegeben. Beim Verdampfen des Lösemittels im Abzug bildete sich dabei ein Lipidfilm. Dieser wurde mit einem Gemisch aus Glycerol und Kolliphor P188 für 1 h bei 37 °C und 120 rpm solubilisiert. Anschließend wurde die Suspension in 10 mL-Eppendorfgefäße überführt, entgast und in einer Atmosphäre aus Octafluorpropan mit einem Sonicator behandelt. Die Abtrennung der so gebildeten *Microbubbles* (MBs) erfolgte durch eine erste Zentrifugation für 10 min bei 300 RCF, wonach die untere klare Phase verworfen wurde. Nach Zugabe von PBS wurde das Gemisch 1 min bei 27 RCF ein zweites Mal zentrifugiert, um die kleinere *Microbubbles* (< 10 µm in Durchmesser) von den Großen zu trennen. Die untere Phase bzw. kleinere Bläschen wurde vorsichtig abgesaugt direkt eingesetzt oder bei 4 °C für maximal 4 h aufbewahrt. Die *Microbubbles* wurden als farblose oder - bei Zusatz von Farbstoff - schwach rosa milchige Suspension erhalten, die unter dem Mikroskop charakterisiert wurde (Abb. 3.28).



**Abb. 3.28:** (Links) Vergleich einer wässrigen *Microbubble*-Suspension (MB) mit reinem PBS-Puffer (rechts) Fluoreszenzmikroskopische Aufnahme von *Microbubbles*, die mit 1,1'-Dioctadecyl-3,3,3',3'-tetramethylindocarbocyanin-Perchlorat angefärbt wurden.

Die aufgenommenen Bilder wurden mit Hilfe der ImageJ-Software ausgewertet. Nach der Bläschen-Herstellung wurde die Konzentration durch Anfärbung mit Trypanblau bestimmt. Dafür wurde die Bubble-Suspension zunächst mit PBS 1:100 und anschließend 1:10 mit einer Trypanblau-Lösung verdünnt. 10 µL dieser Lösung wurde in eine Neubauer-Zählkammer

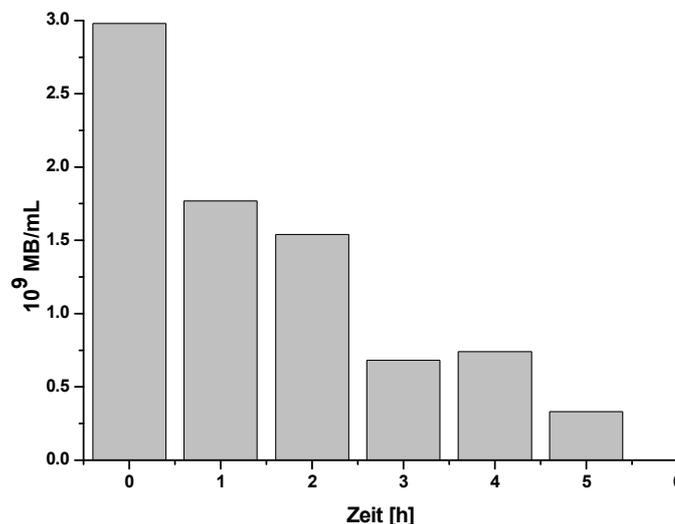
überführt und die Bläschen-Zahl manuell bestimmt. Die Konzentration lag bei diesen Versuchen bei etwa  $1.4 \times 10^9$  MB/mL. Die Suspension bestand zu etwa 90% aus *Microbubbles* die kleiner als  $1.5 \mu\text{m}$  im Durchmesser waren (Abb. 3.29).



**Abb. 3.29:** (Links) Lichtmikroskopische Aufnahme einer *Microbubble*-Suspension in PBS (rechts) Größenverteilung nach Auswertung mit ImageJ.

### 3.9.1 Stabilität der *Microbubbles*

Um die Stabilität der *Microbubbles* in Lösung zu untersuchen, wurde deren Konzentration wie oben beschrieben bestimmt, je  $500 \mu\text{L}$  der MB-Suspension in Eppendorf-Gefäße überführt und diese bei  $37 \text{ }^\circ\text{C}$  inkubiert. Im Abstand von je 1 h wurde eine Probe entnommen und die Bläschenzahl erneut ausgezählt. (Abb. 3.30).

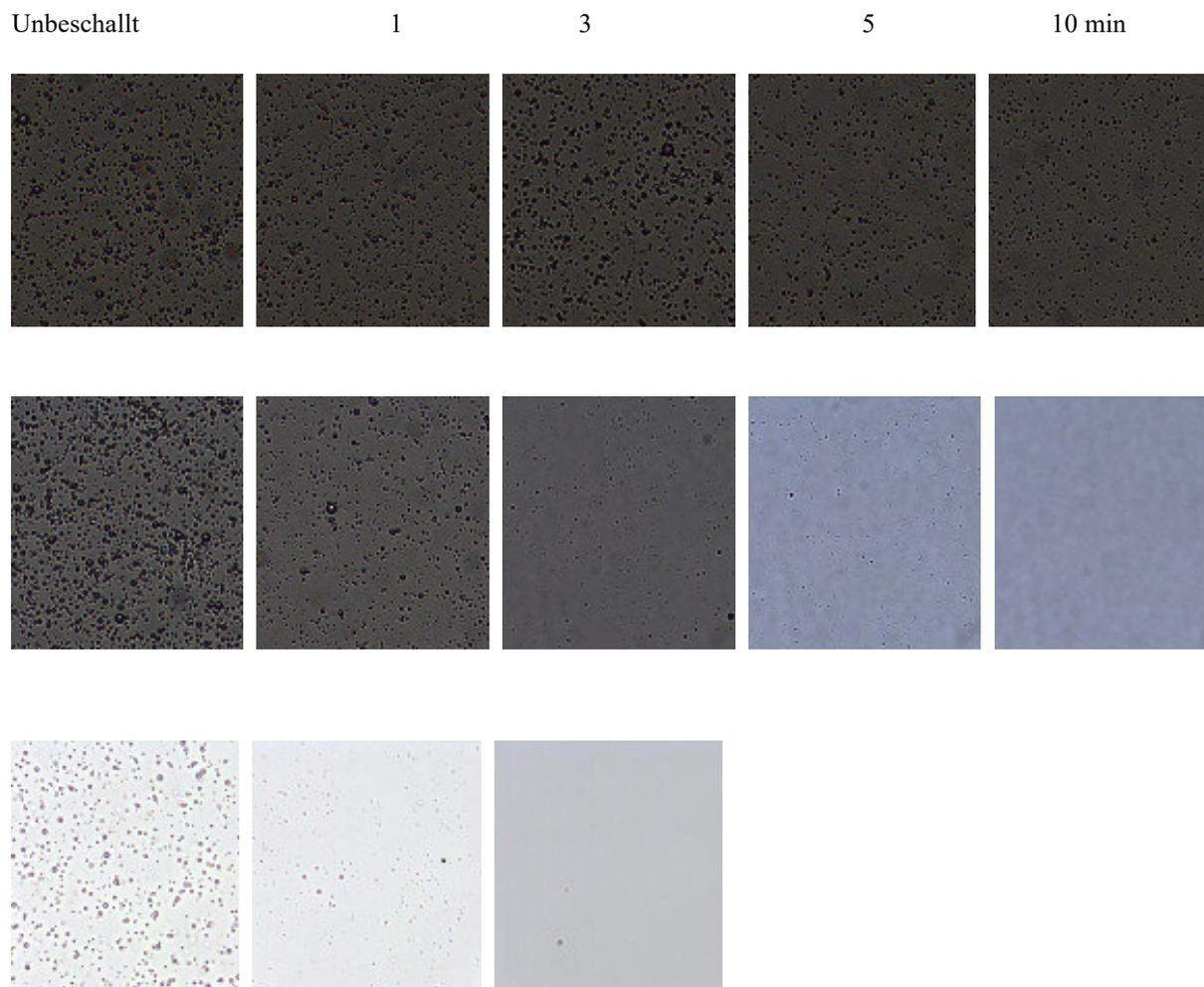


**Abb. 3.30:** Abnahme der Zahl der *Microbubbles* mit zunehmender Inkubation bei  $37 \text{ }^\circ\text{C}$

Innerhalb von 2 h nimmt die Zahl der *Microbubbles* um etwa die Hälfte ab und fällt dann weiter auf etwa ein Sechstel der ursprünglichen Menge (Abb. 3.30). Daher sollten die *Microbubbles* täglich frisch hergestellt und möglichst unmittelbar nach der Isolierung verwendet werden.

### 3.9.2 Ultraschall-Behandlung der *Microbubbles*

Um die Stabilität der *Microbubbles* unter Ultraschall-Behandlung zu untersuchen wurde 1 mL einer verdünnten Bläschen-Suspension ( $10^9$  MB/mL) in PBS-Puffer in einen Block aus 1% Agarose gegeben in den eine 1 cm tiefe Vertiefung eingeprägt war. Nach jeder Beschallung wurden 20  $\mu$ L Aliquote entnommen und diese unter dem Mikroskop untersucht. Die Frequenz und Amplitude der Ultraschallquelle wurde auf 500 Hz und 30 au festgelegt und Impulsfolgefrequenz sowie Pulsdauer variiert.



**Abb. 3.31:** Lichtmikroskopische Untersuchung einer *Microbubble*-Suspension vor und nach der Beschallung. In allen Untersuchungen wurde die Frequenz auf 500 Hz und die Amplitude auf 30 au eingestellt. Dann wurden die Impulzfrequenz und die Pulsdauer variiert. Oben (10 Hz, 10000  $\mu$ s), in der Mitte (100 Hz, 5000  $\mu$ s) und unten (99 Hz, 10000  $\mu$ s).

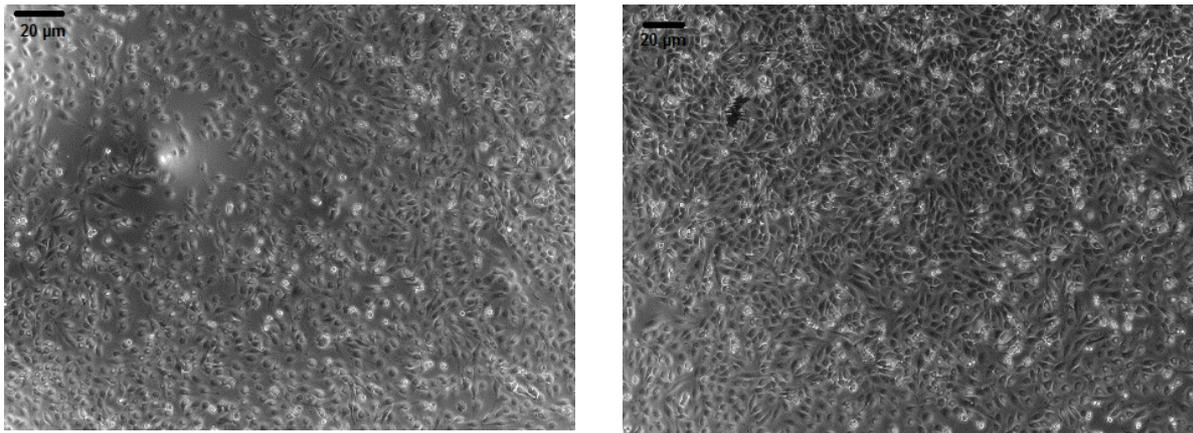
Bei 10 Hz Impulsfolgefrequenz und einer Pulsdauer von 10000  $\mu\text{s}$  über 10 min geht die Bläschenzahl nicht signifikant zurück (Abb. 3.31). Erhöht man dagegen die Impulsfolgefrequenz auf 100 Hz und halbiert die Pulsdauer auf 5000  $\mu\text{s}$ , so sind die meisten *Microbubbles* nach 10 min Beschallung zerplatzt. Bei einer Impulsfrequenz von 99 Hz und einer Pulsdauer von 10000  $\mu\text{s}$  sind die *Microbubbles* dann schon nach 3 min nahezu vollständig zerplatzt, sodass diese Einstellungen für alle weiteren Beschallungsversuche verwendet wurden. Das vollständige Zerplatzen der *Microbubbles* ist auch mit dem bloßen Auge sichtbar, da die zuvor milchige Suspension nach der Ultraschallbehandlung klar wurde (Abb. 3.32).



**Abb. 3.32:** (Links) Agaroseblock gefüllt mit einer *Microbubble*-Suspension in PBS-Puffer vor der Beschallung und (Mitte) nach der Beschallung. Die Ultraschallquelle ist von unten an den Agaroseblock gekoppelt und daher nicht sichtbar (rechts) In ein Glasgefäß überführte *Microbubble*-Suspension vor (v.) und nach (n.) dem Beschallen.

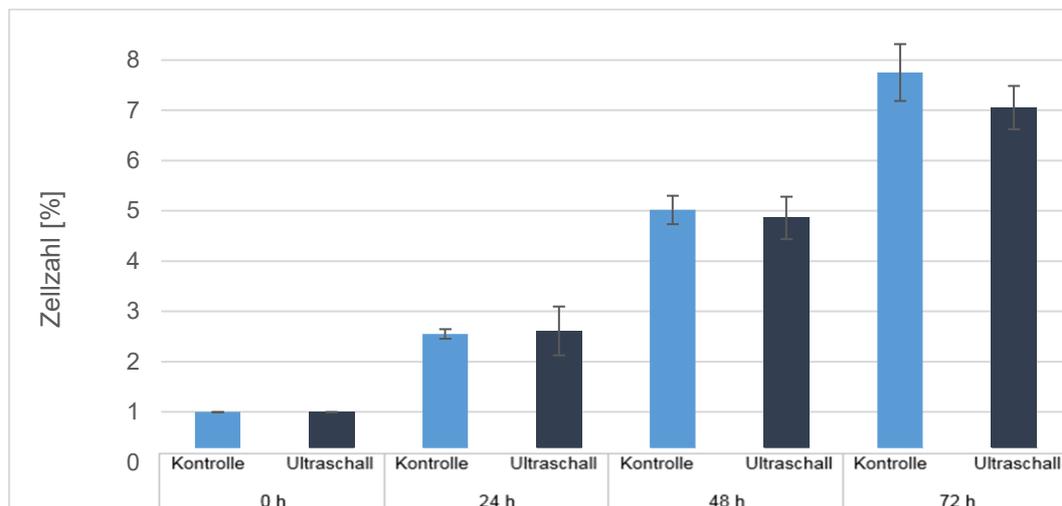
### 3.9.3 Einfluss von Ultraschall auf die Zellviabilität

Zusätzlich wurde die Einwirkung von Ultraschalls auf Tumorzellen untersucht. Im MTT-Assay (Tabelle 3.2) hatte sich die GaMG-Zelllinie als besonders responsiv erwiesen, daher wurden alle weiteren Versuche auf dieser Zelllinie beschränkt. Die Zellen wurden auf Deckgläschen ausplattiert und in 6-Wellplatte für 24 h kultiviert. Am folgenden Tag wurden zwei Deckgläschen aus der Kultur entnommen und gleichzeitig untersucht, eines wurde beschallt (500 Hz, 30 au, 99 Hz, 10000  $\mu\text{s}$ ), während das andere als Kontrolle diente. Die beiden Deckgläschen wurden im gleichen Zeitabstand nach der Ultraschall-Exposition mikroskopisch untersucht. Nach 3 min Beschallung waren jedoch keine morphologischen Veränderungen zu erkennen (Abb. 3.33).



**Abb. 3.33:** Lichtmikroskopische Aufnahmen von GaMG-Zellen: (Links) Kontrolle ohne Behandlung und (rechts) nach 3 min Behandlung (500 Hz, 30 au, 99 Hz, 10000 µs).

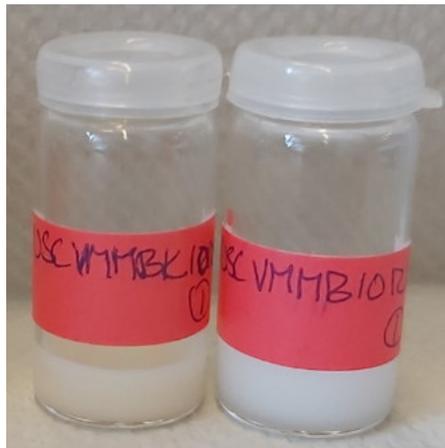
Außerdem wurde untersucht, ob die Zellen durch die Einwirkung von Ultraschall in ihrer Proliferationsfähigkeit beeinträchtigt werden. Dafür wurden Zellen in definierter Zahl (10 000) ausgesät, ausplattiert und am nächsten Tag beschallt. Nach jeweils 24, 48 und 72 h wurden die Zellen abgelöst und die Zellzahl wurde bestimmt. Der Vergleich mit unbehandelten Zellen zeigt, dass Ultraschall unter den gewählten Bedingungen das Zellwachstum nicht beeinflusst (Abb.3.34).



**Abb. 3.34:** Änderung der Zahl an GaMG-Zellen mit und ohne Beschallung mit Ultraschall (500 Hz, 30 au, 99 Hz, 10000 µs) für 24, 48 und 72 h.

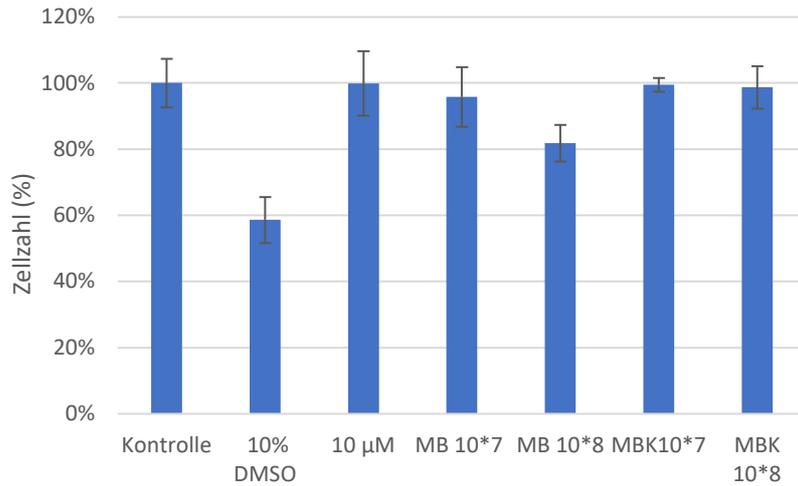
### 3.9.4 Beladung von *Microbubbles* mit [PtCl(L<sup>7</sup>)] (20)

Die Beladung der *Microbubbles* mit einem Metallkomplexe sollte für Verbindung **20** untersucht werden, da die lange Decylkette eine effiziente Verankerung im Lipid-Hüllmaterial der Bläschen erwarten lässt. Hierfür wurde eine Lösung des Komplexes (50  $\mu$ L, 8.38 mM) in DMSO zum *Hydration-Liquid* (3950 mL) zugegeben, die Herstellung der Bubbles ansonsten aber nach der beschriebenen Prozedur durchgeführt.



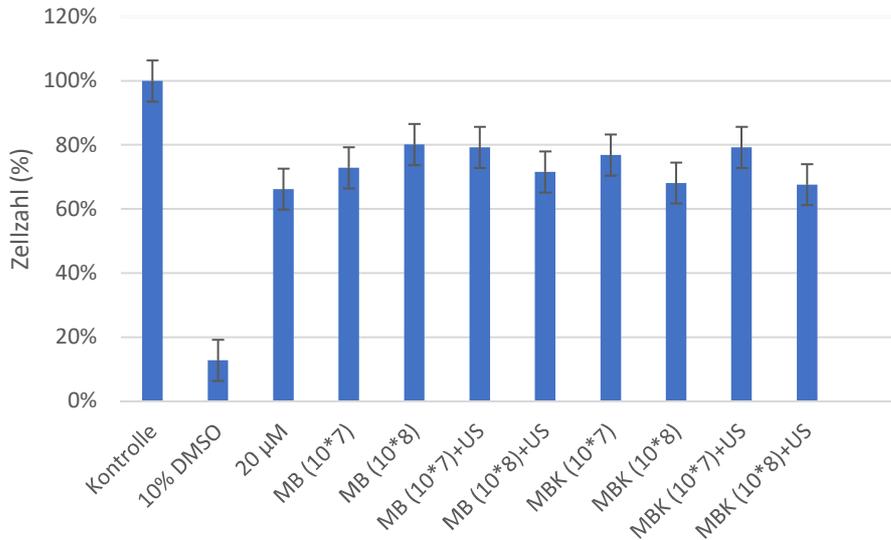
**Abb. 3.35:** *Microbubbles* (links) nach Beladung mit Verbindung **20** und (rechts) unbeladene MB.

Nach dieser Behandlung war die erhaltene *Microbubble*-Suspension schwach rosa gefärbt (Abb. 3.35). Zur Bestimmung der Konzentration an Bläschen wurde die Suspension zunächst 1:10 mit PBS-Puffer verdünnt und dann 10  $\mu$ L in eine Neubauerkammer überführt. Die Zählkammer wurde dann invertiert in das Mikroskop eingestellt und an mehreren Stellen Bilder aufgenommen, die mit ImageJ ausgewertet wurden. Für die beladenen *Microbubbles* wurde so ein Wert von  $1.11 \times 10^9$  MB/mL und für die unbeladenen Bläschen von  $1.96 \times 10^9$  MB/mL erhalten. Die Bläschenzahl in der beladenen Probe liegt also bei etwa der Hälfte des Wertes wie er für die unbeladene Probe ermittelt wurde. Unmittelbar im Anschluss an die MB-Herstellung wurde die Zellviabilität von GaMG-Zellen mit Hilfe des MTT-Assays ermittelt. Ziel dieses Experiments war die Wirkung der beladenen und unbeladenen Bläschen zu vergleichen. Die Endkonzentrationen der Komplexlösung in DMSO und der *Microbubbles*-Suspension wurden in warmen DMEM-Medium angesetzt. Zur Bestimmung der Aktivität in Abhängigkeit von der Zeit wurden die Zellen mit den Testsubstanzen für 4 h kultiviert, da die MB auch ohne Einwirkung vom Ultraschall nach 4 h zerplatzen. Anschließend folgte eine weitere Inkubation in frischem Medium für 68 h.



**Abb. 3.36:** Änderung der Zahl viabler Zellen relativ zur Kontrolle bei Behandlung mit (von links nach rechts) 10% DMSO, 10 µM einer Lösung von Komplex **20**, unbeladenen *Microbubbles* ( $10^7$  bzw.  $10^8$  MB/mL) und mit Komplex **20** beladenen *Microbubbles* ( $10^7$  und  $10^8$  MB/mL) bestimmt mit dem MTT-Assay 4 h nach Medienwechsel.

Relativ zur unbehandelten Kontrolle führt die Zugabe von 10% DMSO wie erwartet zu einer Reduktion der Zellzahl um ca. 40% (Abb. 3.36). Die Zugabe von Komplex **20** (10 µM) lässt nach nur 4 h Inkubationszeit keine Verringerung der Zahl viabler Zellen erkennen. Auch die *Microbubbles* haben unabhängig von ihrer Beladung nur einen geringen Einfluß auf die Zellviabilität. Lediglich bei Bläschenzahlen  $> 10^8$  MB/mL kommt es zu einer etwa 20%igen Reduktion der Zellzahl. Da Platin(II)-Komplexe häufig auf die DNA wirken und die Zellteilung stören ist es angesichts der Generationszeit der GaMG-Zellen nicht verwunderlich, dass nach nur 4 h keine Wirkung beobachtet wurde. In einem weiteren Versuch wurde deswegen auf den Mediumwechsel verzichtet. Dennoch sollte der Einfluss des Ultraschalls untersucht werden.



**Abb. 3.37:** Änderung der Zahl viable Zellen relativ zur Kontrolle bei Behandlung mit (von links nach rechts) 10% DMSO, 20 µM einer Lösung von Komplex **20**, unbeladene *Microbubbles* ( $10^7$  bzw.  $10^8$  MB/mL ohne und mit (+US) Ultraschallbehandlung), mit Komplex **20** beladene *Microbubbles* ( $10^7$  bzw.  $10^8$  MB/mL) ohne und mit (+US) Ultraschallbehandlung. Die Zahl viable Zellen wurde nach jeweils 72 h Inkubationszeit mit dem MTT-Assay bestimmt.

Im Gegensatz zu unbehandelten Zellen führt die Zugabe von 10% DMSO-Negativkontrolle erwartungsgemäß zu einer Verringerung der Zellzahl um 90% (Abb. 3.37). Die Zugabe von Komplex **20** (20 µM) führt dagegen zu einer Reduktion der Zahl viable Zellen um ca. 35%. Selbst die unbeladenen *Microbubbles* haben unabhängig von der Beschallung einen geringen Einfluß auf die Zellviabilität. Die Zellzahl wird um etwa 20 bis 30% reduziert. Die Beladung der *Microbubbles* mit dem Komplex **20** zeigt ebenfalls eine Reduktion der Zellzahl um ca. 25% und 35% für die Bläschenzahlen  $10^7$  und  $10^8$  MB/mL. Nach der Beschallung ist keine Änderung in der Zellzahl zu erkennen. Insgesamt ist jedoch kein nennenswerter Unterschied zwischen beladenen und unbeladenen *Microbubbles* zu erkennen. Daher ist die beobachtete Wirkung nicht auf den Komplex sondern auf die *Microbubbles* zurückzuführen.

Außerdem wurde die Platin-Konzentration der beladenen *Microbubble*-Suspension mit ICP/MS bestimmt. Diese wurde dafür in flüssigem Stickstoff eingefroren und am Lyophilisator vollständig getrocknet. Dann wurde 1–15 mg des zurückgebliebenen Rückstands in 69% Salpetersäure gelöst, anschließend mit vollentsalztem Wasser verdünnt und analysiert. Daraus ergab sich eine Konzentration zwischen 4–6 µM an Platin für die beiden oben mit MTT-Assay beschriebenen Versuche. Auf Grund der Pt-Bestimmung ist es nicht besonders auffällig, dass die beladenen und unbeladenen MB in etwa eine gleiche Wirkung zeigten, da durch die Verdünnung von  $10^9$  auf  $10^8$  MB/mL die Pt-Konzentration in den oberen nanomolaren Bereich fällt, um einen Faktor von etwa zehn niedriger als die bisher

bestimmten  $EC_{50}$ -Werte. In zukünftigen Versuchen muß daher die Beladung der *Microbubbles* mit den Platinkomplexen optimiert werden um eine höhere und biologisch relevante Konzentration zu erzielen.



## 4 Zusammenfassung

### 4.1 Deutsche Version

Metall-basierte Antitumorwirkstoffe wie Cisplatin, Carboplatin und Oxaliplatin sind weltweit für die Behandlung verschiedener Krebsarten zugelassen. Resistenzbildung, starke Nebenwirkungen und ein eingeschränktes Spektrum responsiver Tumoren schränken jedoch ihren Anwendungsbereich ein. Daher ist die Suche nach neuen Platinverbindungen mit verbesserten Eigenschaften sowie Antitumor-aktiven Metallkomplexen anderer Metalle ein aktuelles Forschungsthema. Durch die Einbettung der Wirkstoffe in entsprechende Trägermaterialien und eine Freisetzung mit präziser zeitlicher und räumlicher Kontrolle sollten sich zudem die Nebenwirkungen deutlich reduzieren lassen. Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurde daher eine Serie von quadratisch-planaren Platin(II)- und Palladium(II)-Komplexen mit N<sup>N</sup>S-Chelatliganden auf der Basis von *N*-Phenyl-2-(pyridin-2-ylmethyl)hydrazin-1-carbothioamid und *N*-Phenyl-2-(chinolin-2-ylmethyl)hydrazin-1-carbothioamid synthetisiert, die mit längeren Alkylketten funktionalisiert wurden, um eine hohe Affinität für Lipid-basierte *Microbubbles* als Träger zu erreichen, aus denen die Metallkomplexe dann unter Einwirkung von Ultraschall freigesetzt werden sollten. Es wurden drei verschiedene Ligandenfamilien ausgehend von der Grundstruktur  $L = R^1-CR^2=N-NH-C(S)-NH-R^3$  synthetisiert, wobei  $R^1 = 2$ -Pyridyl oder 2-Chinolinyl,  $R^2 = H, CH_3, C_8H_{17}$  oder  $C_{10}H_{21}$  und  $R^3 = CH_3$  oder  $C_6H_5$  gewählt wurden. Die Umsetzung der Liganden mit Kaliumtetrachloridoplatinat(II), Natriumtetrachloridopalladat(II) oder  $[PdCl_2(cod)]$  mit  $cod = 1,5$ -Cyclooctadien führte zu neutralen N<sup>N</sup>S-Komplexen  $[MCl(L)]$  mit  $M = Pd, Pt$  in allgemein guter Ausbeute. Die Kristallstruktur von  $[PtCl(L)]$  mit  $R^1 = 2$ -Pyridyl,  $R^2 = C_{10}H_{21}$  und  $R^3 = CH_3$  bestätigte zudem die quadratisch-planar Koordination des Metalls durch den N<sup>N</sup>S-koordinierten Liganden und ein Chlorid-Anion. Die Verbindungen mit  $R^3 = CH_3$  zeigen im  $^{195}Pt$  NMR zwei Peaks, was auf das Vorliegen eines Isomerengemischs hindeutet, wobei die Daten vermuten lassen, dass neben der N<sup>N</sup>S-gebundenen Hauptspezies noch eine weitere mit N<sup>N</sup>N-koordiniertem Liganden und freier SH-Gruppe vorliegt. Solche Isomerengemische sind für biologischen Anwendungen ungeeignet, da die Isomere eine unterschiedliche Aktivität aufweisen können. Die anderen Platin(II)-Komplexe zeigen dagegen im  $^{195}Pt$  NMR nur einen Peak und sind somit für Cytotoxizitätsstudien geeignet. Mit Hilfe des MTT-Assays wurden  $EC_{50}$ -Werte an verschiedenen Glioblastom-Zelllinien für zwölf einheitliche Komplexe bestimmt. Für die potentesten Verbindungen wurden  $EC_{50}$ -Werte im unteren mikromolaren Bereich ermittelt (2–9  $\mu M$ ), so dass die Aktivität teilweise sogar die

von Cisplatin als Referenzverbindung übertraf. Insbesondere die Variation der aromatischen Oberfläche in den Pyridyl- vs. Chinolinyilverbindungen hatte jedoch keinen wesentlichen Einfluss auf die  $EC_{50}$ -Werte. Zudem führte eine Verlängerung der  $R^2$ -Seitenkette bei den Palladium(II)-Verbindungen zu einer niedrigeren Aktivität. Die Verteilungskoeffizienten  $\log P$  ergaben für alle Verbindungen recht ähnliche positive Werte, was die Lipophilie der Neutralkomplexe belegte. Für eine weitere Strukturvariation wurden außerdem zwei Azido-Komplexe  $[M(N_3)(L)]$  mit  $M = Pd, Pt$  in moderater Ausbeute synthetisiert. Diese wurden dann in einer „iClick“-Reaktion unter sehr milden Bedingungen mit Dimethylacetylendicarboxylat (DMAD) und 4,4,4-Trifluorobut-2-insäureethylester zu den Triazolot-Komplexen  $[M(\text{triazolate}^{R,R'})(L)]$  umgesetzt. Durch  $^1H$  NMR- und  $^{19}F$  NMR-spektroskopische Untersuchungen wurden gezeigt, dass diese teilweise als Isomerengemische vorliegen, da das Triazolot entweder über das N1-, N2- oder N3-Stickstoffatom an das Metall gebunden sein kann. Für eine ausgewählte Verbindung mit  $M = Pt$  und DMAD als Alkin wurde die Kinetik der „iClick“-Reaktion mit Hilfe der  $^1H$  NMR Spektroskopie untersucht. Die ermittelte Geschwindigkeitskonstante 2. Ordnung  $k_2 = (1.82 \pm 0.05) \cdot 10^{-1} \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$  ist vergleichbar zum Beispiel der der etablierten *strain-promoted azide-alkyne cycloaddition* (SPAAC). Für die Einbettung der lipophilen Metallkomplexe in ein Ultraschall-aktivierbares Trägersystem wurden aus Dipalmytoylphosphatidylcholin, 1,2-Dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-phosphat, 1,2-Distearoyl-*sn*-glycero-3-phosphoethanolamin-*N*-methoxy(polyethylenglycol)-2000 Ammonium Salz und Komplexlösung unter Zusatz von Octafluoropropan gasgefüllte *Microbubbles* hergestellt. Stabilitätsversuche zeigten, dass die Bläschenzahl selbst unter Normalbedingungen innerhalb von 2 h um 50% abnimmt. Daher sollten die *Microbubbles* vor jeder Verwendung täglich frisch hergestellt und möglichst unmittelbar danach verwendet werden. Ein unmittelbares Zerplatzen der Bläschen wurde durch Behandlung mit Ultraschall bei 500 Hz erreicht. Die Viabilität der verwendeten GaMG-Zellen wurde unter diesen Bedingungen jedoch nicht beeinträchtigt. Dennoch war die auf die *Microbubbles* geladene Platin-Konzentration zu niedrig, um mit dem MTT-Assay einen signifikanten Unterschied zwischen beladenen und unbeladenen Bläschen zu erreichen, so dass hier in Zukunft noch weitere Optimierungen erforderlich sein werden.

## 4.2 English version

Metal-based anti-tumor agents such as cisplatin, carboplatin and oxaliplatin are approved worldwide for the treatment of various types of cancer. However, the development of resistancies, severe side effects and a limited range of responsive tumors limit their scope. Therefore, the search for new platinum compounds with improved properties as well as antitumor-active metal complexes of other metals is a highly active current research topic. By embedding the active compounds in appropriate carrier materials and releasing them with high temporal and spatial control, it should be possible to significantly reduce undesirable side effects. In this doctoral thesis, a series of square-planar platinum(II) and palladium(II) complexes with N<sup>N</sup>S chelate ligands based on *N*-phenyl-2-(pyridin-2-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide as well as *N*-phenyl-2-(quinolin-2-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide were synthesized, which were functionalized with long alkyl chains in order to achieve a high affinity for lipid-based microbubbles as carriers, from which the metal complex were to be released under exposure to ultrasound. Three different ligand families were synthesized based on the basic structure  $L = R^1-CR^2=N-NH-C(S)-NH-R^3$ , where  $R^1 = 2$ -pyridyl or 2-quinoliny,  $R^2 = H, CH_3, C_8H_{17}$  or  $C_{10}H_{21}$  and  $R^3 = CH_3$  or  $C_6H_5$ . The reaction of the ligands with potassium tetrachloridoplatinate(II), sodium tetrachloridopalladate(II) or  $[PdCl_2(cod)]$  with  $cod = 1,5$ -cyclooctadiene, led to neutral N<sup>N</sup>S complexes  $[MCl(L)]$  with  $M = Pd, Pt$  in good general yield. The crystal structure of  $[PtCl(L)]$  with  $R^1 = 2$ -pyridyl,  $R^2 = C_{10}H_{21}$  and  $R^3 = CH_3$  also confirmed the square-planar coordination of the metal by the N<sup>N</sup>S-coordinated ligand and a chloride anion. The compounds with  $R^3 = CH_3$  show two peaks in the  $^{195}Pt$  NMR, which indicates the presence of a mixture of isomers, suggesting that, in addition to the main N<sup>N</sup>S-bonded species, another complex with an N<sup>N</sup>N-coordinated ligand and free SH group is present. Such mixtures of isomers are unsuitable for biological applications, since the isomers can have different biological activity. On the other hand, the other platinum(II) complexes only show one  $^{195}Pt$  NMR peak and therefore are suitable for cytotoxicity studies. With the help of the MTT assay,  $EC_{50}$  values were determined in various glioblastoma cell lines for twelve pure complexes. For the most potent compounds,  $EC_{50}$  values in the lower micromolar range were determined (2–9  $\mu M$ ), with some activity even exceeding that of cisplatin used as a reference compound under similar conditions. Interestingly, variation of the aromatic surface area in the pyridyl vs. quinoliny compounds did not have any significant effect on the  $EC_{50}$  values. In addition, the extension of the  $R^2$  side chain in the case of the palladium(II) compounds led to a lower activity. The partition coefficient  $\log P$  was positive and quite similar for all studied

compounds, which demonstrates the lipophilicity of the neutral complexes. For further structural variation, two azido complexes  $[M(N_3)(L)]$  with  $M = Pd, Pt$  were synthesized in moderate yield. In an iClick reaction with dimethylacetylenedicarboxylate (DMAD) and ethyl 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate, they gave under very mild condition triazolone complexes  $[M(\text{triazolone}^{R,R})(L)]$ .  $^1H$  NMR and  $^{19}F$  NMR spectroscopic analysis showed that a mixture of isomers was present in the product, as the triazolone ligand can bind to the metal center via either the N1, N2, or N3 nitrogen atoms. For a selected compound with  $M = Pt$  and DMAD as the alkyne coupling partner, the kinetics of the iClick reaction was investigated by  $^1H$  NMR spectroscopy. The second order rate constant  $k_2$  was determined as  $(1.82 \pm 0.05) \cdot 10^{-1} \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$  and is comparable to that of the established strain-promoted acid-alkyne cycloaddition (SPAAC). To embed the lipophilic metal complexes in an ultrasound-activatable carrier, dipalmitoylphosphatidylcholine, 1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphate, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine-*N*-[methoxy(polyethylene-glycol)-2000 ammonium salt and a metal complex stock solution were mixed in an atmosphere of octafluoropropane to produce gas-filled microbubbles. Stability tests showed that the bubble concentration decreased by 50% within 2 h. Therefore, the microbubbles should be freshly prepared every day and used immediately afterwards. The bursting of the bubbles was achieved under ultrasound exposure at 500 Hz, which did not affect the growth of the cells. However, the platinum concentration loaded onto the microbubble was too low to induce significant differences between loaded and non-loaded microbubble, as determined by the MTT assay. Therefore, optimization of microbubble loading metal complexes has to be a major topic of future work.

## 5 Experimenteller Teil

### 5.1 Allgemeine Reaktionsbedingungen und Messmethoden

#### Chemikalien und Hilfsstoffe

Versuche mit Luft- und/oder feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen wurden in ausgeheizten Apparaturen unter Stickstoff- oder Argonatmosphäre unter Verwendung der Schlenktechnik durchgeführt. Alle kommerziell erworbenen Chemikalien und Lösemittel (Sigma-Aldrich, Strem, Merck) wurden ohne weitere Aufreinigung eingesetzt, sofern nichts anderes angegeben ist. Diethylether wurden über Molekularsieb 3 Å getrocknet und gelagert. 4,4,4-Trifluorobut-2-insäureethylether wurde in einer dreistufigen literaturbekannten Synthese durch Marvin Schock im Rahmen seines Masterpraktikums hergestellt.<sup>[113-114]</sup> Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel SC 60 von Merck verwendet.

#### Kernresonanz-Spektroskopie

NMR-Spektren wurden auf Bruker Avance 200, DPX 300, 400 (DPX und Avance III, Nanobay) und Avance 500-Spektrometern aufgenommen (<sup>1</sup>H 199.93, 300.13, 400.40 und 500.13 MHz; <sup>13</sup>C 100.68 und 125.76 MHz, <sup>19</sup>F: 376.82 und 470.69, <sup>195</sup>Pt: 86.09 und 107.51 MHz). Die chemische Verschiebung  $\delta$  in ppm zeigt die Tieffeldverschiebung relativ zu Tetramethylsilan (TMS) an und wurde auf das Resonanzsignal der Restprotonen des Lösemittels bezogen. Die <sup>19</sup>F und <sup>195</sup>Pt NMR chemischen Verschiebungen sind relativ zu CCl<sub>3</sub>F bzw. 1.2 M Na<sub>2</sub>[PtCl<sub>6</sub>] in D<sub>2</sub>O angegeben.<sup>[115-116]</sup> Die Kopplungskonstante  $J$  ist in Hertz angegeben und die Signalmultiplizitäten werden durch folgende Symbole bezeichnet: s = Singulett, d = Dublett, dd: Dublett vom Dublett, ddd = Dublett vom Dublett vom Dublett, dt = Dublett vom Triplett, td = Triplett vom Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quin= Quintett und m = Multipllett.

#### Massenspektrometrie

ASAP-, APCI-, LIFDI- und ESI-Massenspektren wurden auf einem ThermoFisher Exactive Plus-Instrument mit Orbitrap-Massenanalysator bei einer Auflösung von  $R = 70.000$  von Prof. Dr. Ulrich Schatzschneider, Dominic Graf und Kevin Lüken gemessen. Bei den ESI-Massenspektren betrug die Flussrate der Spritzenpumpe 5  $\mu\text{L min}^{-1}$ .

### ICP/MS

Die ICP/MS-Messungen wurden auf einem iCAP RQ ICP/MS vom ThermoFisher Scientific mit einer Helium-Kollisionszelle und einer  $\text{H}_2\text{PtCl}_6$ -Lösung als Standard in 7% Salzsäure von Friederike Kaiser am Lehrstuhl für Funktionswerkstoffe der Medizin und Zahnheilkunde der Universität Würzburg durchgeführt. Dabei wurden die Proben in 1 mL 69% Salpetersäure gelöst und anschließend 1:100 mit vollentsalztem Wasser verdünnt. Das Plasma wurde mit einem Gasfluss von 14.00 L/min betrieben.

### Infrarot-Spektroskopie

Alle IR-Spektren wurden an reinen Festsubstanzen mit den Nicolet 380 FT-IR und Jasco-FTIR Spektrometern, ausgestattet mit ATR-Aufsatz, gemessen. Die Position der Banden ist in Wellenzahlen ( $\text{cm}^{-1}$ ) angegeben.

### Elementaranalyse

Die CHNS-Analysenwerte wurden mit einem Elementar Vario MicroCube-Analysegerät von Elementar Analysensysteme bestimmt. Halogenhaltige Verbindungen wurden mit einem EA 3000 elemental Analyser von HEKAtech gemessen. Um insbesondere für Metallkomplexe brauchbare Analysenwerte zu erhalten wurde nach Bedarf Vanadiumpentoxid ( $\text{V}_2\text{O}_5$ ) zugesetzt.

### UV/Vis Spektroskopie

UV/Vis-Spektren wurden auf einem Agilent 8453 Diodenarray-Spektrophotometer in Quartzküvetten ( $d = 1 \text{ cm}$ ) mit Teflonstopfen aufgenommen.

### Lichtmikroskopie

Bilder von Zellen und *Mikrobubbles* wurden mit einem DMI3000B Mikroskop der Firma Leica aufgenommen. Die Aufnahme der *Mikrobubbles* erfolgte mit einem 100x Öl-Immersionsobjektiv oder in einer invertierten Neubauer-Kammer mit 40x Objektiv bei Raumtemperatur. Die Bilder wurden mit ImageJ 1.48g ausgewertet. Für die Zellen wurde ein 5x Objektiv eingesetzt. Die fluoreszenzmikroskopischen Aufnahmen erfolgten mit einer Anregungswellenlänge von 540 nm.

### Röntgenstrukturanalyse

Die Röntgenstrukturanalyse wurde von Dr. Alexandra Friedrich durchgeführt. Geeignete Kristalle wurden in Perfluorether-Öl auf einen MiTeGen microloop-Halter aufgebracht und auf einem Bruker X8-Apex II Diffraktometer mit CCD-Flächendetektor unter Verwendung eines Graphit-Monochromators und Mo K $\alpha$  Strahlung vermessen. Die Datenerfassung erfolgte bei 100 K unter Kühlung mit einem Bruker Kryoflex II. Die Kristallstruktur wurde durch intrinsische Phasenverfahren gelöst<sup>[117]</sup>, erweitert mit Fourier-Techniken und mit dem SHELXL-Programm verfeinert.<sup>[118]</sup> Alle nicht-Wasserstoffatome wurden anisotrop verfeinert, während die Wasserstome in Strukturfaktor-Berechnungen aufgenommen wurden und in idealisierten geometrischen Positionen zugeordnet wurden.

### Versuche unter Ultraschall-Einwirkung

Alle Versuche zur Einwirkung von Ultraschall wurden mit einer eigens für das Projekt entwickelten Quelle der Firma MRC aus Heidelberg durchgeführt. Das Gerät besteht aus drei verstärkenden Einheiten, die einen großen Impulsbereich bilden und eine breite Amplitude erreichbar macht. In den Experimenten wurden die folgenden Einstellungen verwendet:

$f = 0.01-18$  MHz                      Frequenz des angeschlossenen Ultraschall-Wandlers

PRF = 4-50000 Hz                      Impulsfolgefrequenz

PD = 10-32767 s                      Pulsdauer

Amplitude = 0-100 au

Phase = 0-348.75°                      Phase der angeregten Welle

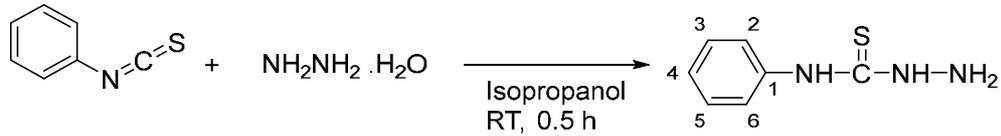
### Zellviabilitätsuntersuchungen

Alle Zellviabilitätsuntersuchungen wurden im Tumorbologischen Labor der Uniklinik Würzburg an humanen Glioblastomzelllinien (U87, U138, GaMG und U434) durchgeführt. Die Zahl der Zellen wurde mit den Zellzähl-Geräten Scepter der Firma Millipore oder Countess II FL von ThermoFisher bestimmt. Anschließend wurde die Zellviabilität mit Hilfe des MTT-Assays von der Firma Roche ermittelt. Für die Detektion wurde ein Mikrotiter-Plattenlesegerät von Tecan mit einer Wellenlänge von 540 nm verwendet.

## 5.2 Synthese der Liganden

### Synthese von *N*-Phenylhydrazincarbothioamid<sup>[119]</sup>

USC-VM021-01



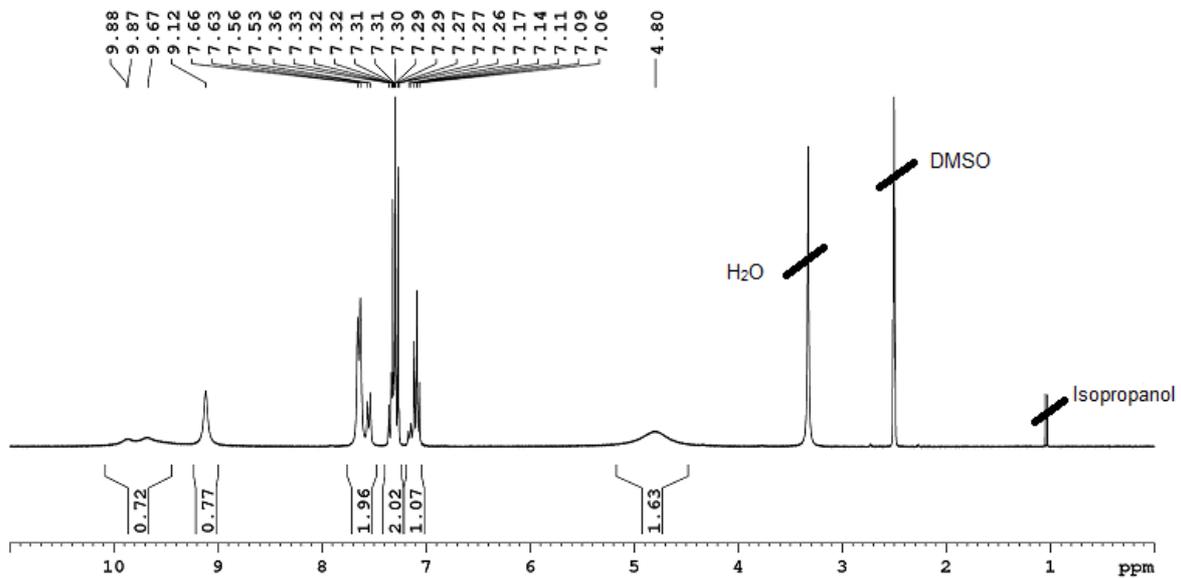
$C_7H_5NS$   
135.19 g/mol

$N_2H_6O$   
50.06 g/mol

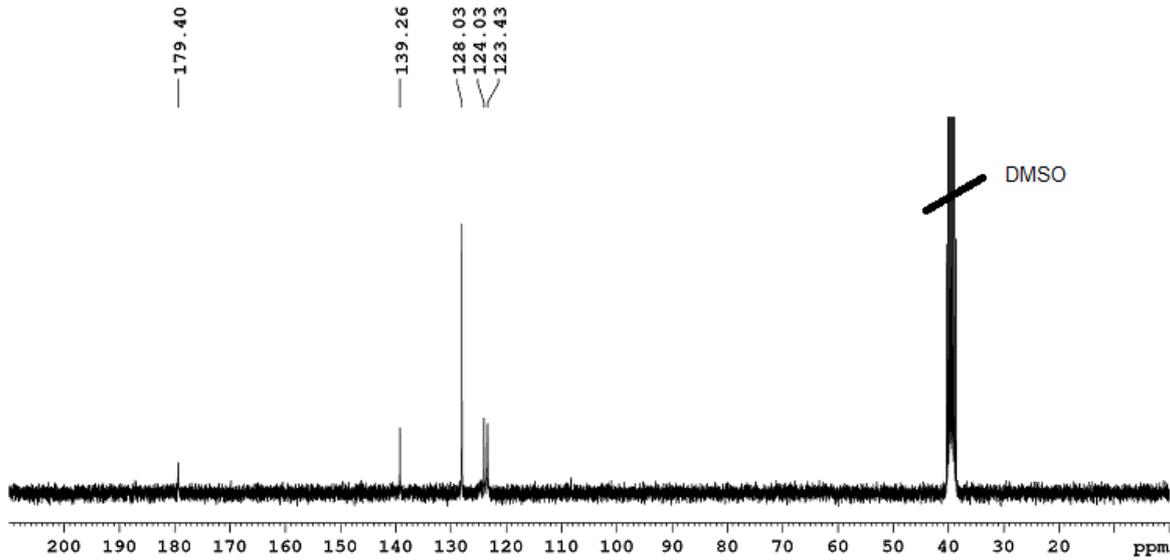
$C_7H_9N_3S$   
167.23 g/mol

In einem 100 mL-Rundkolben wurde Hydrazinhydrat (2 mL, 2.06 g, 41 mmol) unter Rühren in Isopropanol (20 mL) vorgelegt. Dann wurde Phenylisothiocyanat (2.5 mL, 2.84 g, 21 mmol) tropfenweise zugegeben, wobei sofort ein weißer Niederschlag ausfiel. Dennoch wurden weitere 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Niederschlag mit Isopropanol (3x5 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

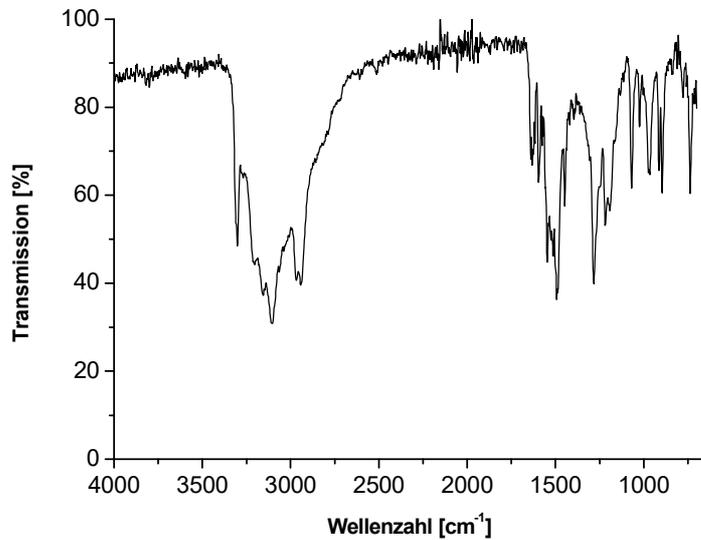
**Ausbeute:** 82% (2.74 g, 16.40 mmol)



**$^1H$  NMR** (500.13 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  = 9.81 (m, 1H,  $NHNH_2$ ), 9.11 (s, 1H,  $C_6H_5NH$ ), 7.66-7.53 (m, 2H, H2/H6), 7.37-7.28 (m, 2H, H3/H5), 7.09 (t, 1H,  $^3J$  = 7.3 Hz, H4), 4.80 (s, 2H,  $NHNH_2$ ) ppm.



$^{13}\text{C}$  NMR (125.76 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 179.88$  (C=S), 139.74 (C1), 128.51 (C2/C6), 124.51 (C3/C5), 123.91 (C4) ppm.



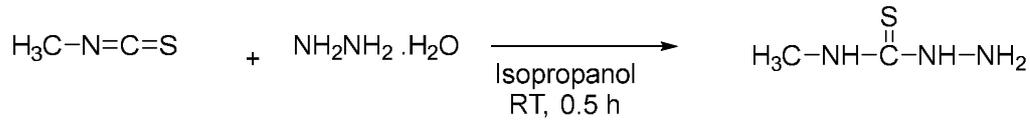
IR (ATR):  $\nu = 3301, 3155, 3103, 2943, 1596, 1546, 1521, 1447, 1282, 1218, 1192, 1068, 966, 913, 895, 737$  (C=S)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Elementaranalyse (%):**

Berechnet für $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_3\text{S}$ :	C 50.28	H 5.42	N 25.13	S 19.17
Gefunden:	C 50.18	H 5.19	N 23.29	S 19.39

Synthese von *N*-Methylhydrazincarbothioamid<sup>[119]</sup>

USC-VM026-01



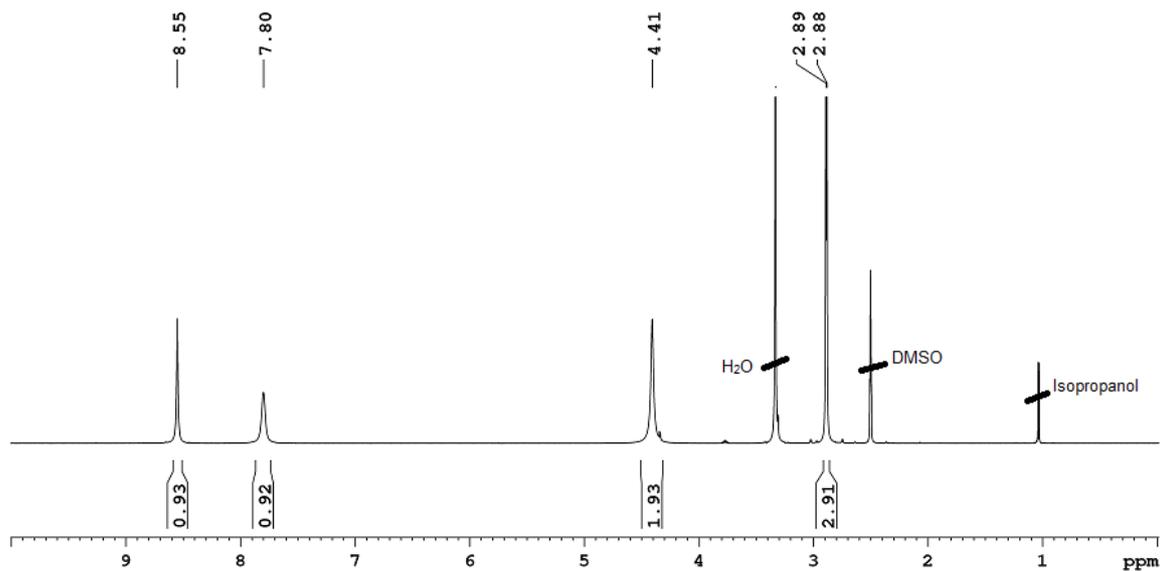
$\text{C}_2\text{H}_3\text{NS}$   
73.11 g/mol

$\text{N}_2\text{H}_6\text{O}$   
50.06 g/mol

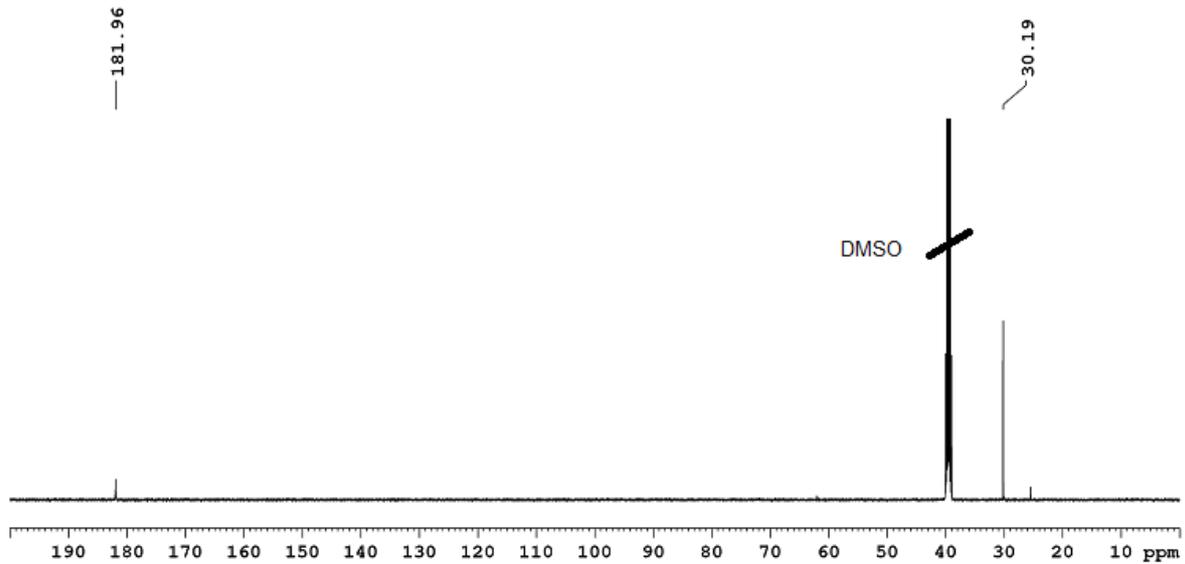
$\text{C}_2\text{H}_7\text{N}_3\text{S}$   
105.16 g/mol

In einem 100 mL-Rundkolben wurde Hydrazinhydrat (2 mL, 2.06 g, 41 mmol) unter Rühren in Isopropanol (20 mL) vorgelegt. Dann wurde langsam Methylisothiocyanat (1.51 g, 21 mmol) hinzugefügt. Es fiel sofort ein weißer Niederschlag aus. Dennoch wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Niederschlag mit Isopropanol (3x5 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

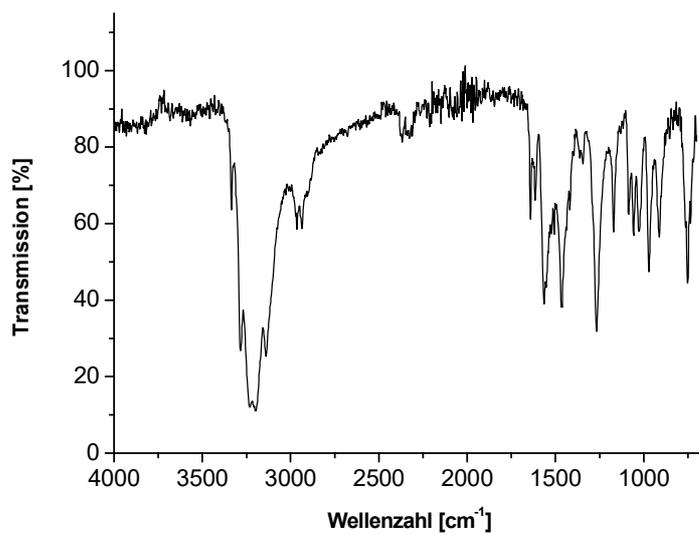
**Ausbeute:** 64% (1.43 g, 13.5 mmol)



<sup>1</sup>H NMR (500.13 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 8.55 (s, 1H, NHNH<sub>2</sub>), 7.80 (s, 1H, CH<sub>3</sub>NH), 4.41 (s, 2H, NHNH<sub>2</sub>), 1.03 (d, <sup>3</sup>J = 4.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.



$^{13}\text{C}$  NMR (125.76 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 182.43$  (C=S), 30.65 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.



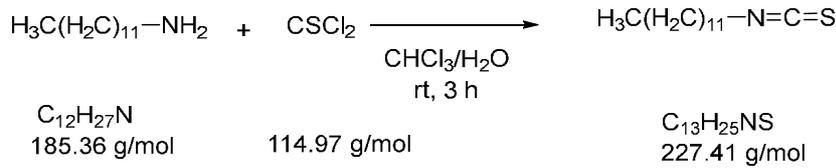
**IR** (ATR):  $\nu = 3283, 3196$  (NH), 3139, 2964, 2935, 1564, 1507, 1463, 1267, 1171, 1057, 1027, 971, 912, 751 (C=S)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Elementaranalyse (%)**:

Berechnet für $\text{C}_2\text{H}_7\text{N}_3\text{S}$ :	C 22.84	H 6.71	N 39.96	S 30.49
Gefunden:	C 22.70	H 6.61	N 41.55	S 31.55

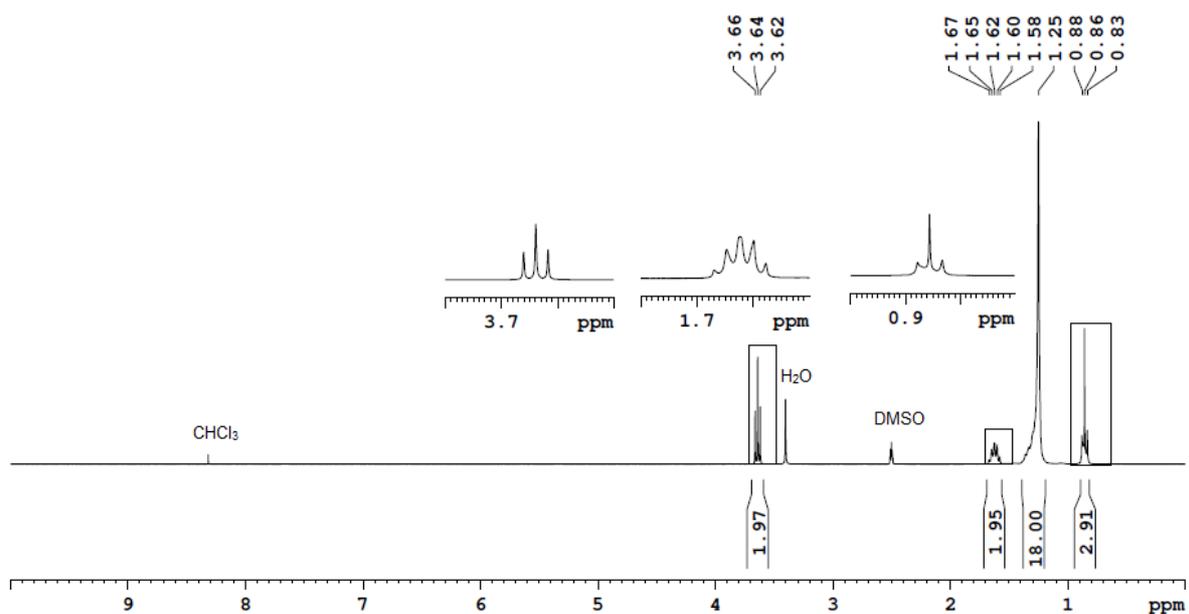
Synthese von 1-Isothiocyanatododecan<sup>[120]</sup>

USC-VM038-01

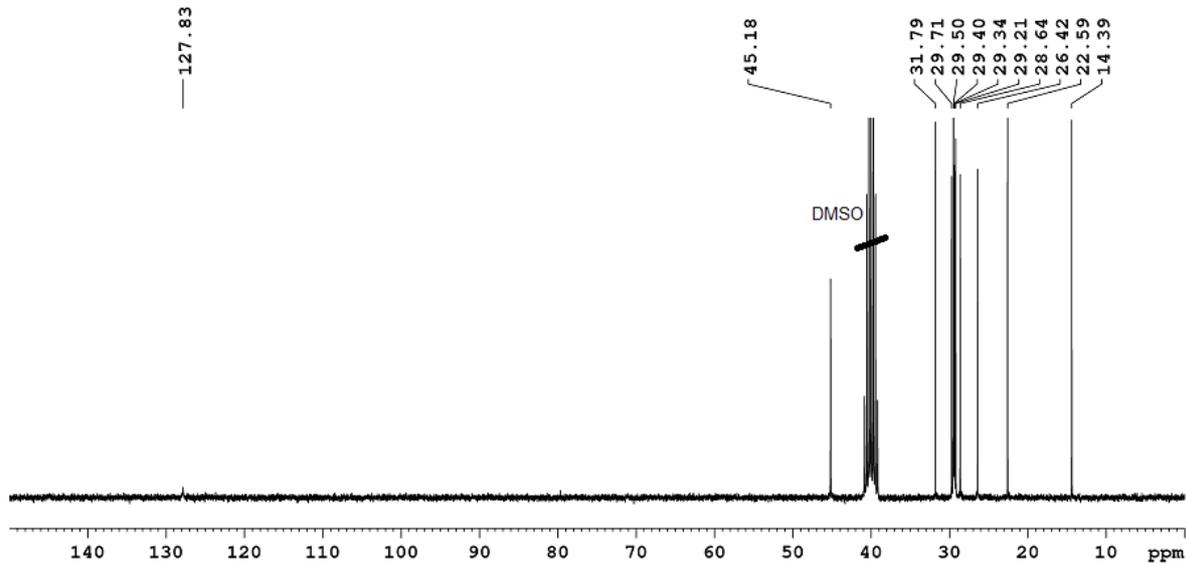


In einem 250 mL-Dreihalskolben mit Rückflusskühler wurde Thiophosgen (0.7 mL, 1.04 g, 9 mmol) in Chloroform (15 mL) gelöst. **VORSICHT - Thiophosgen ist eine stechend riechende, flüchtige und hochgradig toxische Verbindung. Die Substanz darf daher nur in einem gut ziehenden Abzug gehandhabt werden. Besondere Aufmerksamkeit ist beim Öffnen der Originalflasche geboten da diese häufig unter Druck steht.** Dann wurde Dodecylamin (1.85 g, 10 mmol) in Chloroform (10 mL) gelöst und mit einer Spritze unter Rühren langsam zu der orangefarbenen Lösung zugetropft. Anschließend wurde langsam Wasser (5 mL) hinzugefügt und anschließend 1 M Natronlauge (24 mL) hinzugegeben. Dabei wurde die Reaktionsmischung immer heller. Nach 3 h wurden Chloroform (10 mL) und *n*-Pentan (20 mL) zugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Chloroform (2x25 mL) und *n*-Pentan (2x25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel dann im Vakuum entfernt, wobei das Produkt als gelboranges Öl erhalten wurde.

**Ausbeute:** 86% (1.96 g, 8.6 mmol)



$^1\text{H NMR}$  (500.13 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 3.64$  (t, 2H,  $^3J = 6.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 1.62 (quin, 2H,  $^3J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCS}$ ), 1.25 (s, 18H,  $(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$ ), 0.86 (t, 3H,  $^3J = 6.7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.



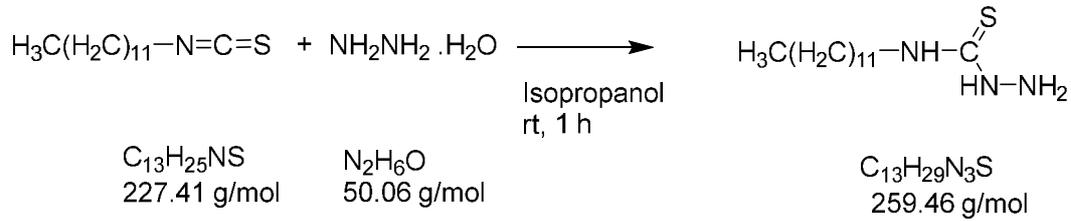
$^{13}\text{C NMR}$  (125.76 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 127.82$  (C=S), 45.18 ( $\text{CH}_2\text{NCS}$ ), 31.77 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 29.58 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCS}$ ), 29.54 ( $\text{CH}_2$ ), 29.50 ( $\text{CH}_2$ ), 29.49 ( $\text{CH}_2$ ), 29.31 ( $\text{CH}_2$ ), 29.19 ( $\text{CH}_2$ ), 26.82 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCS}$ ), 22.57 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 14.43 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

**Elementaranalyse (%)**:

Berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NS}$ :	C 68.66	H 11.08	N 6.16	S 14.10
Gefunden:	C 68.95	H 10.62	N 6.93	S 13.88

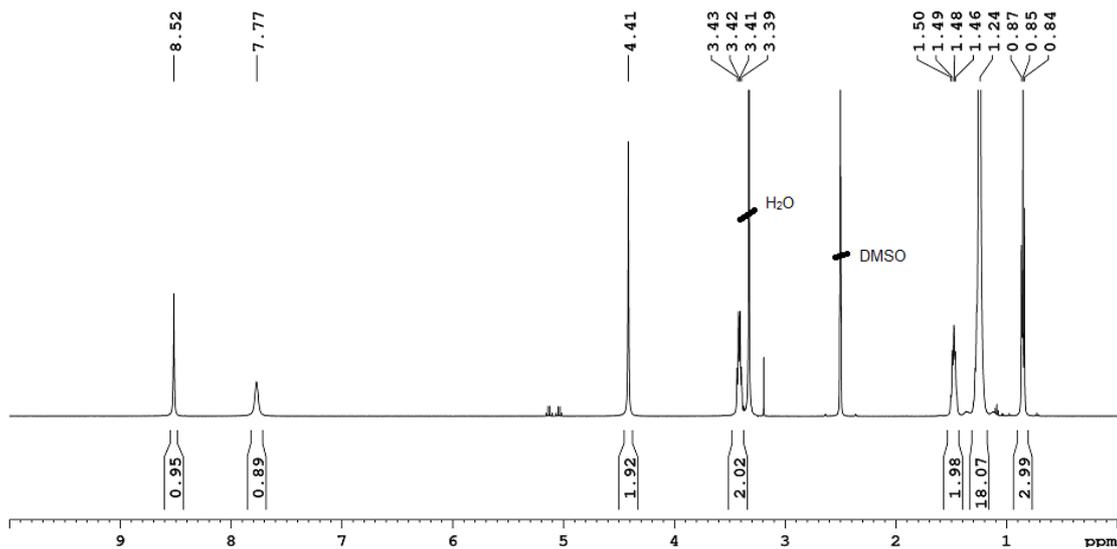
Synthese von *N*-Dodecylhydrazincarbothioamid<sup>[119]</sup>

USC-VM039-01



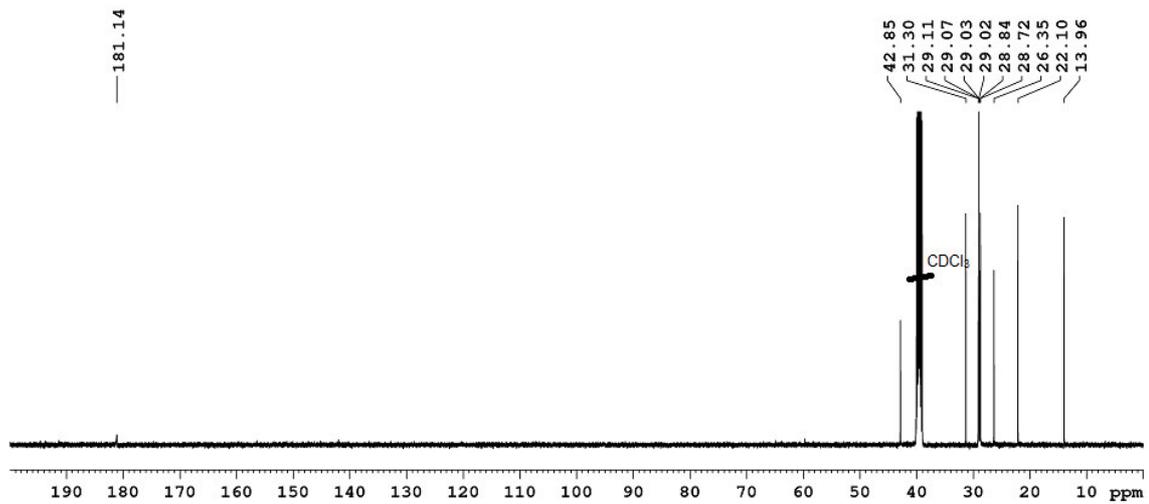
In einem 100 mL-Rundkolben wurde unter Rühren Hydrazin (0.5 mL, 0.516 g, 10.3 mmol) in Isopropanol (30 mL) gelöst. Dann wurde Dodecylisothiocyanat (1.35 mg, 6 mmol) tropfenweise hinzugegeben. Die gelbe Lösung entfärbte sich und nach ca. 20 min fiel ein Niederschlag aus. Nach weiteren 40 min Rühren bei Raumtemperatur wurde der farblose Feststoff abfiltriert, mit Isopropanol (3x5 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 49% (765 mg, 2.95 mmol)

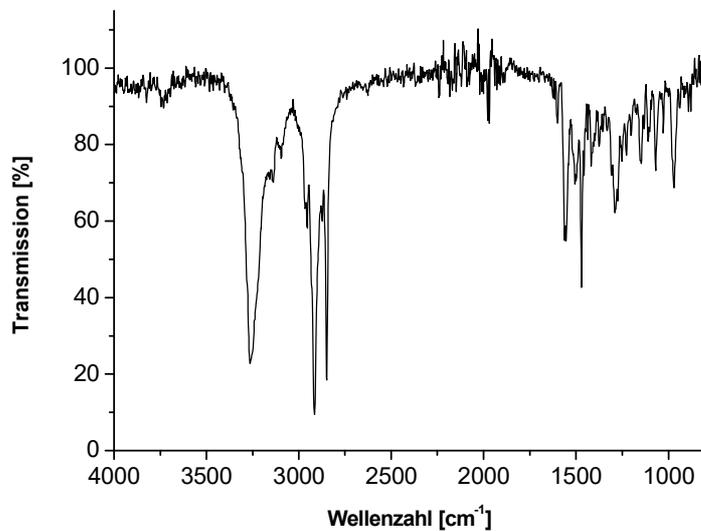


<sup>1</sup>H NMR (500.13 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8.52 (s, 1H, NHNH<sub>2</sub>), 7.77 (s, 1H, C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>NH), 4.41(s, 2H, NHNH<sub>2</sub>), 3.42 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 1.50-1.46 (quin, 2H, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz,

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 1.24 (s, 18H,  $(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$ ), 0.85 (t, 3H,  $^3J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.



$^{13}\text{C}$  NMR (125.76 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 181.14$  (C=S), 42.85 ( $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 31.30 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 29.11 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 29.07 ( $\text{CH}_2$ ), 29.03 ( $\text{CH}_2$ ), 29.02 ( $\text{CH}_2$ ), 28.84 ( $\text{CH}_2$ ), 28.72 ( $\text{CH}_2$ ), 26.35 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 22.10 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 13.96 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.



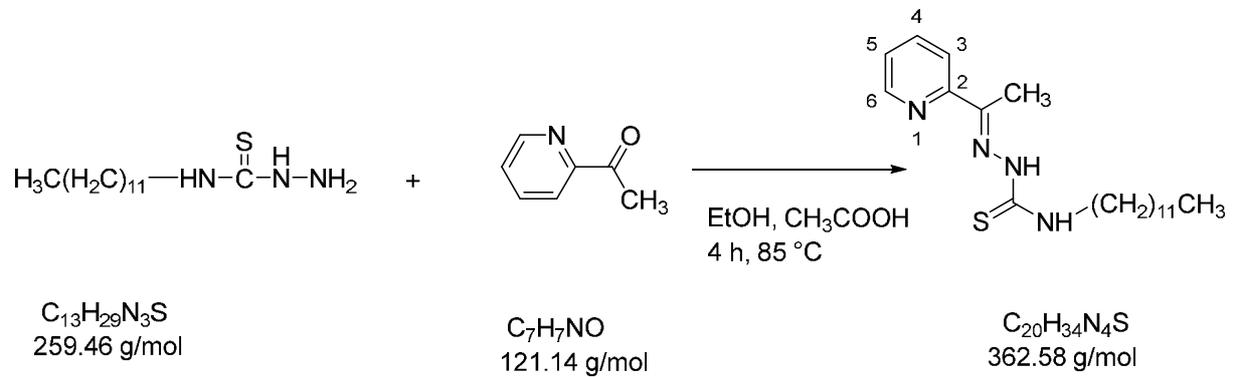
IR (ATR):  $\nu = 3264$  ( $\text{NH}_2$ ), 2915 ( $\text{CH}_2$ ), 2849 ( $\text{CH}_2$ ), 1562, 1555, 1471  $\text{cm}^{-1}$ .

**Elementaranalyse (%)**:

Berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{S}$ :	C 60.18	H 11.27	N 16.20	S 12.36
Gefunden:	C 60.29	H 11.55	N 16.25	S 11.97

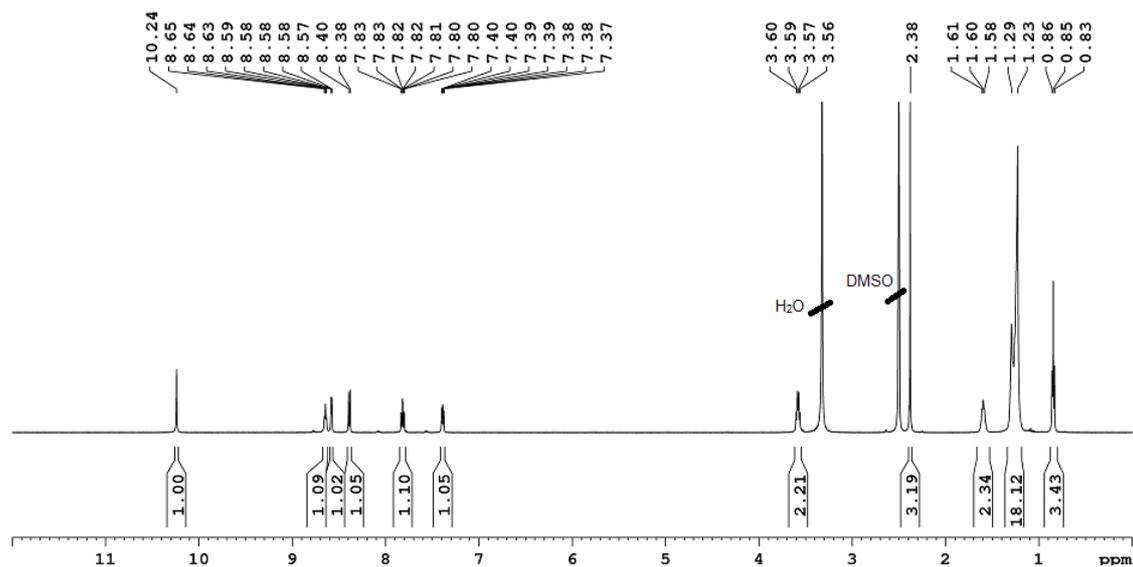
Synthese von *N*-Dodecyl-2-(1-(pyridin-2-yl)ethyliden)hydrazin-1-carbothioamid HL<sup>4[102-103]</sup>

USC-VM040-02

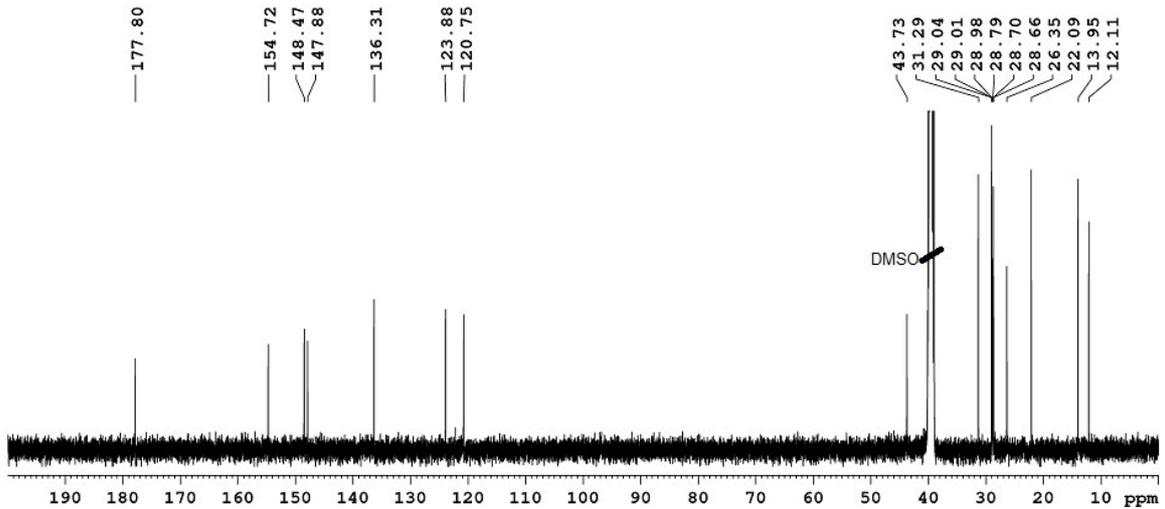


In einem 100 mL-Rundkolben wurde *N*-Dodecyl-2-(1-(pyridin-2-yl)ethyliden)hydrazin-1-carbothioamid (350 mg, 1.35 mmol) bei 50 °C in Ethanol (15 mL) gelöst. Dann wurden 2-Acetylpyridin (0.2 mL, 216 mg, 1.78 mmol) und Essigsäure (0.1 mL) hinzugegeben. Die gelbe Lösung wurde 5 h zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde das Lösemittel entfernt und der Rückstand aus Ethanol/Wasser (3:1 v/v) umkristallisiert. Danach wurde der schwach gelbe Feststoff mit Diethylether (2x5 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

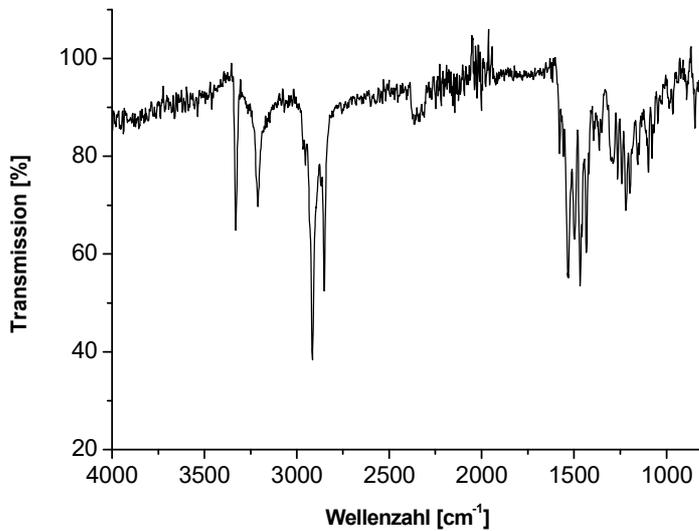
**Ausbeute:** 62% (303 mg, 0.84 mmol)



<sup>1</sup>H NMR (500.13 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 10.24 (s, 1H, C(CH<sub>3</sub>)NNH), 8.64 (t, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, 1H, C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>NH), 8.59-8.57 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 8.39 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, H<sub>3</sub>), 7.81 (dt, 1H, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, H<sub>4</sub>), 7.39 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, <sup>3</sup>J = 4.9 Hz, <sup>4</sup>J = 1.4 Hz, H<sub>5</sub>), 3.58 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, CH<sub>2</sub>NH), 2.38 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)NNH), 1.61-1.58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CH<sub>3</sub>), 1.29-1.23 (m, 18H, (CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CH<sub>3</sub>), 0.85 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.



$^{13}\text{C}$  NMR (125.76 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 177.80 (C=S), 154.72 (C2), 148.47 (C6), 147.88 (C(CH<sub>3</sub>)=N), 136.31 (C4), 123.88 (C5), 120.75 (C3), 43.73 (CH<sub>2</sub>NH), 31.76 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 29.04 (CH<sub>2</sub>), 29.01 (CH<sub>2</sub>), 28.98 (CH<sub>2</sub>), 28.79 (CH<sub>2</sub>), 28.70 (CH<sub>2</sub>), 28.66 (CH<sub>2</sub>), 26.82 (NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 22.57 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.43 (CH<sub>3</sub>), 12.58 (C(CH<sub>3</sub>)=N) ppm.



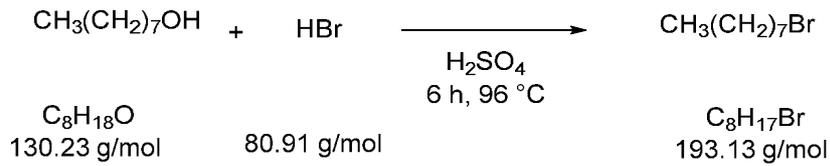
IR (ATR):  $\nu$  = 3330, 3211, 2916, 2851, 1532, 1498, 1467, 1458, 1434, 1265, 1243, 1220, 1199, 778  $\text{cm}^{-1}$ .

**Elementaranalyse (%)**:

Berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{S}$ :	C 66.25	H 9.45	N 15.45	S 8.84
Gefunden:	C 66.04	H 9.65	N 15.07	S 8.76

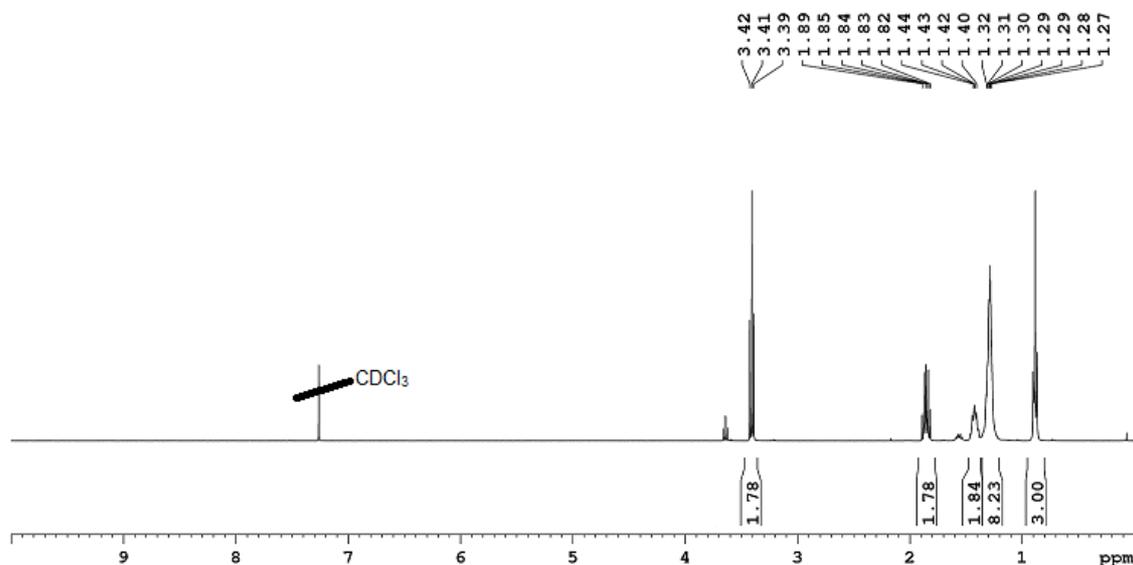
Synthese von 1-Bromooctan<sup>[121]</sup>

USC-VM034-06

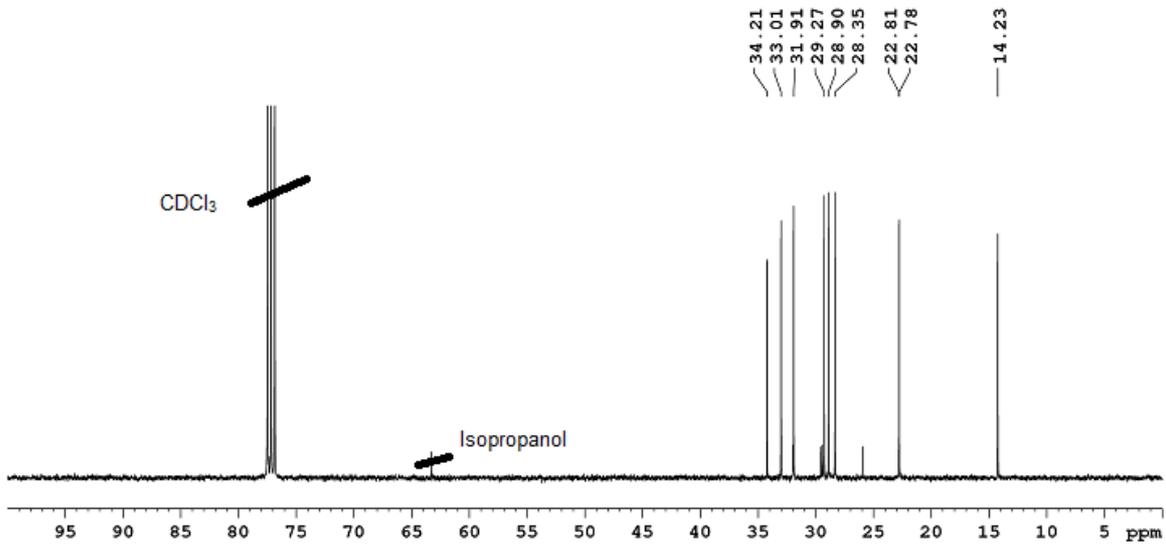


In einem 250 mL-Rundkolben mit Rückflußkühler wurden 48% Bromwasserstoffsäure (60 g, 0.74 mol), konzentrierte Schwefelsäure (11 mL, 20.16 g, 0.21 mol) und *n*-Octanol (30 mL, 24.6 g, 0.19 mol) vorgelegt. Die klare Lösung wurde für 6 h auf 96 °C erhitzt. Dann wurde Wasser (60 mL) dazugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und mit 10% wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung (90 mL) extrahiert. Anschließend wurde die wäßrige Phase mit Dichlormethan (2x20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die gelbe Flüssigkeit wurde im Vakuum destilliert (Sdp.: 81 °C, 10<sup>-2</sup> mbar). Die Hauptfraktion wurde gesammelt und das Produkt so als farblose Flüssigkeit erhalten.

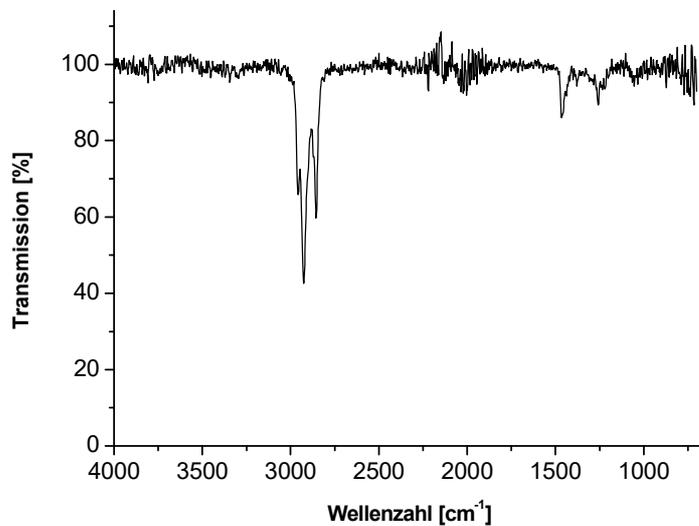
**Ausbeute:** 55% (20.35 g, 0.11 mol)



<sup>1</sup>H NMR (400.40 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.41 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, CH<sub>2</sub>Br), 1.85 (quin, 2H, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br), 1.42 (quin, 2H, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br), 1.32-1.27 (m, 8H, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 0.88 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>) ppm.



$^{13}\text{C}$  NMR (100.68 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 34.21$  ( $\text{CH}_2\text{Br}$ ),  $33.02$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ ),  $31.92$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ),  $29.27$  ( $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ),  $28.90$  ( $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ),  $28.35$  ( $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{Br}$ ),  $22.78$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ),  $14.23$  ( $\text{CH}_3$ ) ppm.



IR (ATR):  $\nu = 2957, 2925, 2855, 1465 \text{ cm}^{-1}$ .

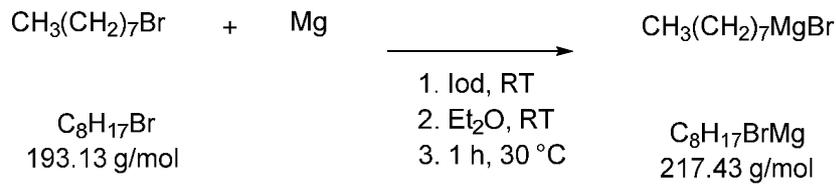
**Elementaranalyse (%)**:

**Berechnet für  $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{Br}$ :**                      C 49.75                      H 9.87

**Gefunden:**    C 51.76                      H 9.29

Die schlechte Übereinstimmung von berechneten und gefundenen CH-Werten ist vermutlich auf Spuren von *n*-Octanol im Produkt zurückzuführen, die nicht vollständig entfernt werden konnten.

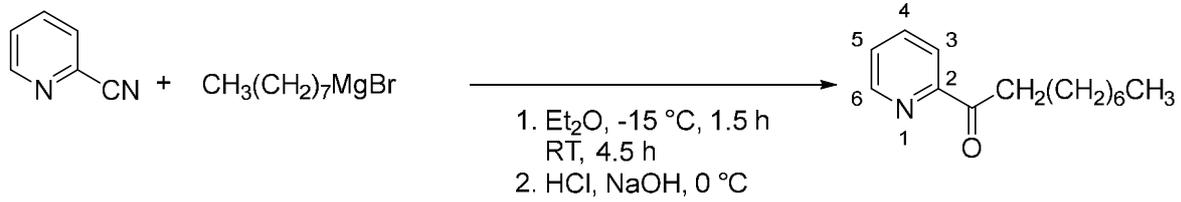
Synthese von *n*-Octylmagnesiumbromid<sup>[101]</sup>



In einem Dreihalskolben mit Tropftrichter wurden trockene Magnesiumspäne (1.34 g, 55.0 mmol) unter Schutzgas vorgelegt, mit einer Spatelspitze Iod übernacht aktiviert und dann mit Wasser- und Peroxid-freiem Diethylether (10 mL) überschichtet. In den Tropftrichter wurde dann eine Lösung aus 1-Bromooctan (8.75 mL, 9.71 g, 50.3 mmol) in Diethylether (10 mL) gegeben. Zuerst wurden etwa 0.7 mL dieser Lösung ohne Rühren zu den mit Diethylether überschichteten Magnesiumspänen gegeben. Nach einem lokalen heftigen Aufsieden des Ethers wurde die restliche Lösung tropfenweise zugegeben und anschließend die Reaktionsmischung noch 1 h zum Rückfluss erhitzt. Eine Probe des Reaktionsgemisches wurde mit 1 M Oxalsäure (2mL) gegen Phenolphthalein titriert und ergab eine Konzentration von 2 M. Die so erhaltene Lösung des Grignard-Reagenz wurde ohne weitere Aufreinigung oder Analyse direkt im nächsten Syntheseschritt verwendet.

Synthese von 1-(Pyridin-2-yl) nonan-1-on<sup>[99, 101]</sup>

USC-VM035-06



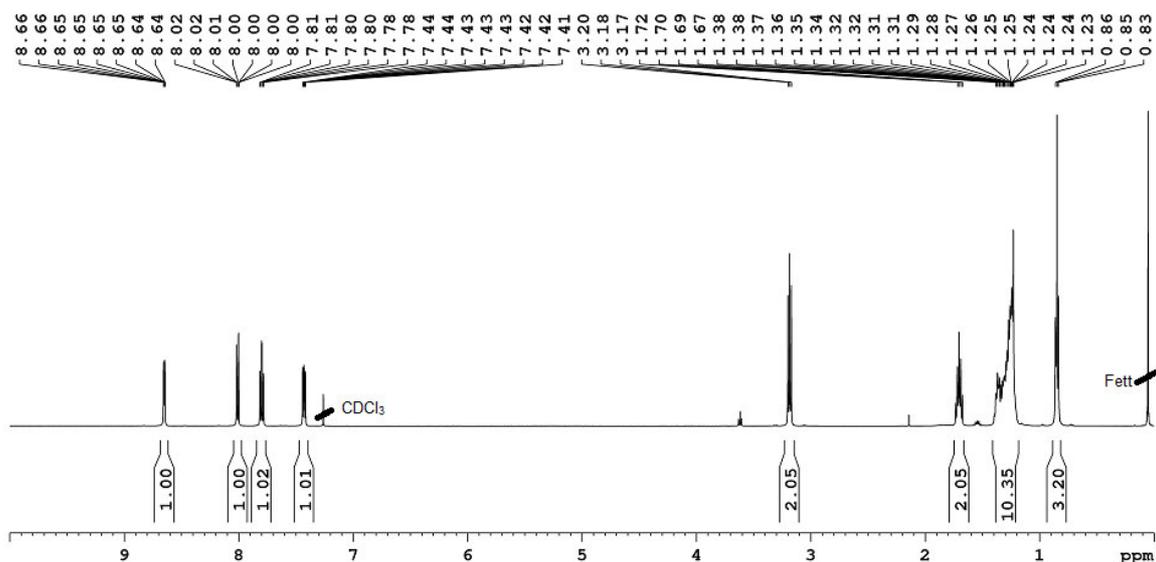
C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>  
104.11 g/mol

C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>MgBr  
217.44 g/mol

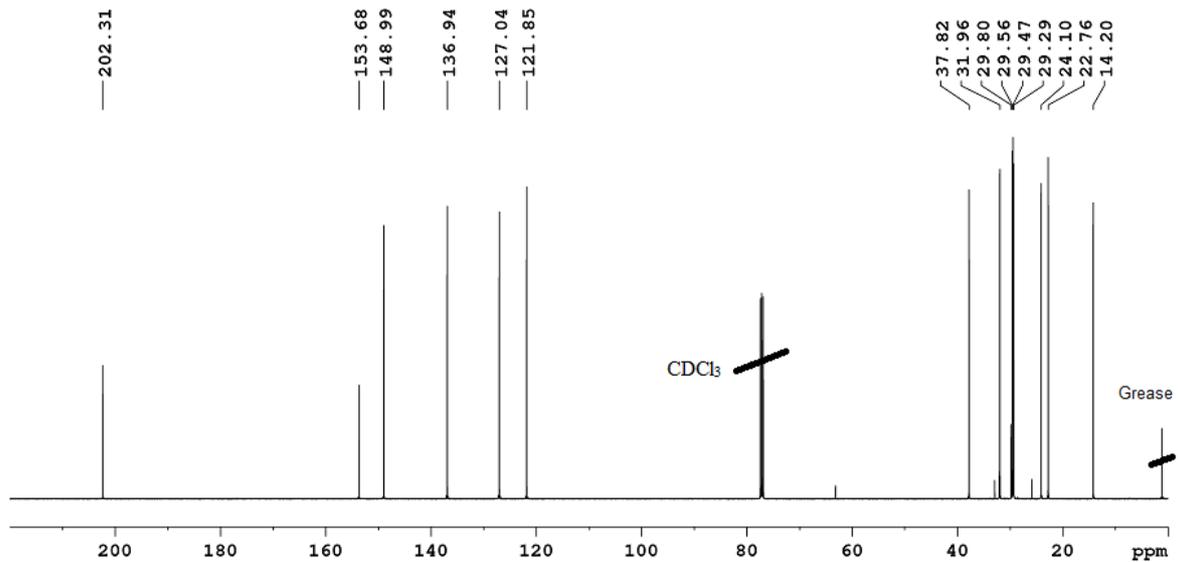
C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO  
219.33 g/mol

In einem Dreihalskolben wurde 2-Cyanopyridin (2.08 g, 20 mmol) in wasserfreiem Diethylether (40 mL) unter Stickstoff auf -15 °C abgekühlt. Dann wurde das durch Grignard-Reaktion synthetisierte 2 M *n*-Octylmagnesiumbromid (20 mL, 40 mmol) langsam zugetropft. Die Farbe der Lösung wechselte von farblos über gelb zu schwarz. Die Lösung wurde 1.5 h bei -15 °C gerührt und dann über 4.5 h auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von 2 M Salzsäure (15 mL) abgebrochen und 15 min bei 0 °C gerührt. Die entstandene gelbe Lösung wurde mit 2 M Natronlauge (15 mL) versetzt bis der pH-Wert 8-9 betrug. Die organische Phase wurde dann abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der feste Rückstand wurde auf Kieselgel 60 aufgetragen und mit einem Gemisch aus Petrolether und Essigsäureethylester (9:1 v/v) eluiert. Nach Entfernen des Lösemittels wurde das Produkt als gelbes Öl erhalten.

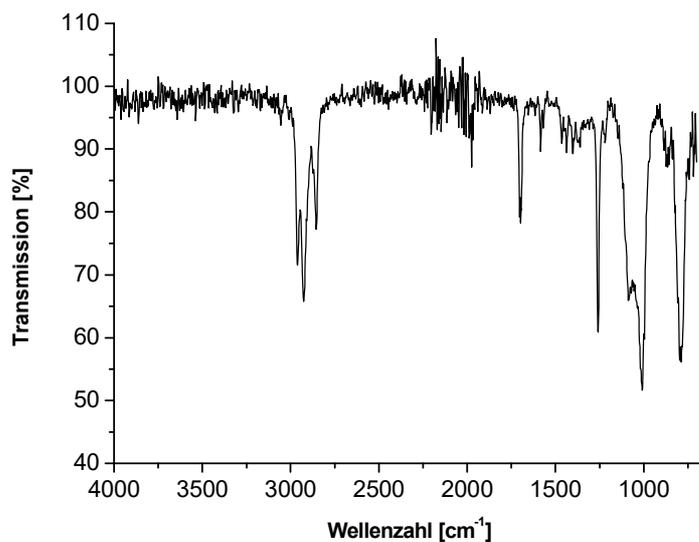
**Ausbeute:** 72% (3.16 g, 14.4 mmol)



**$^1\text{H}$  NMR** (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.65 (ddd, 1H,  $^3J$  = 4.8 Hz,  $^4J$  = 1.7 Hz,  $^5J$  = 0.9 Hz, H6), 8.01 (td, 1H,  $^3J$  = 7.8 Hz,  $^4J$  = 1.2 Hz, H3), 7.80 (dt, 1H,  $^3J$  = 7.7 Hz,  $^4J$  = 1.7 Hz, H4), 7.43 (ddd, 1H,  $^3J$  = 7.6 Hz,  $^3J$  = 4.8 Hz,  $^4J$  = 1.3 Hz, H5), 3.18 (t, 2H,  $^3J$  = 7.3 Hz,  $\text{C}(\text{CH}_2)=\text{O}$ ), 1.70 (quin, 2H,  $^3J$  = 7.3 Hz,  $\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{O}$ ), 1.38-1.21 (m, 10H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 0.85 (t, 3H,  $^3J$  = 7.0 Hz,  $\text{CH}_3$ ) ppm.



**$^{13}\text{C}$  NMR** (125.76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 202.31 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 153.68 (C2), 148.99 (C6), 136.94 (C4), 127.04 (C5), 121.85 (C3), 37.82 ( $\text{C}(\text{CH}_2)\text{O}$ ), 31.96 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 29.80 ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ), 29.56 ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$ ), 29.47 ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2$ ), 29.29 ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2$ ), 24.10 ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2$ ), 22.76 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 14.20 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.



**IR** (ATR):  $\nu$  = 2961, 2925, 2854, 1703 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1697, 1258, 1087, 1008, 795, 788  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS** (ASAP-MS):  $m/z$  = 220.1691 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$

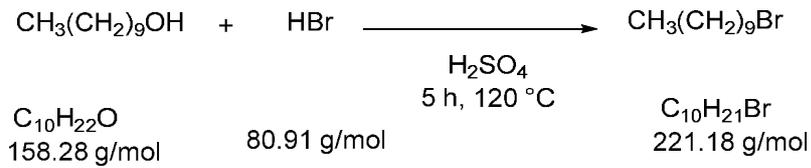
**Elementaranalyse (%):**

Berechnet für  $C_{14}H_{21}NO$ :    C 76.67    H 9.65    N 6.39

Gefunden:                    C 76.57    H 9.94    N 6.36

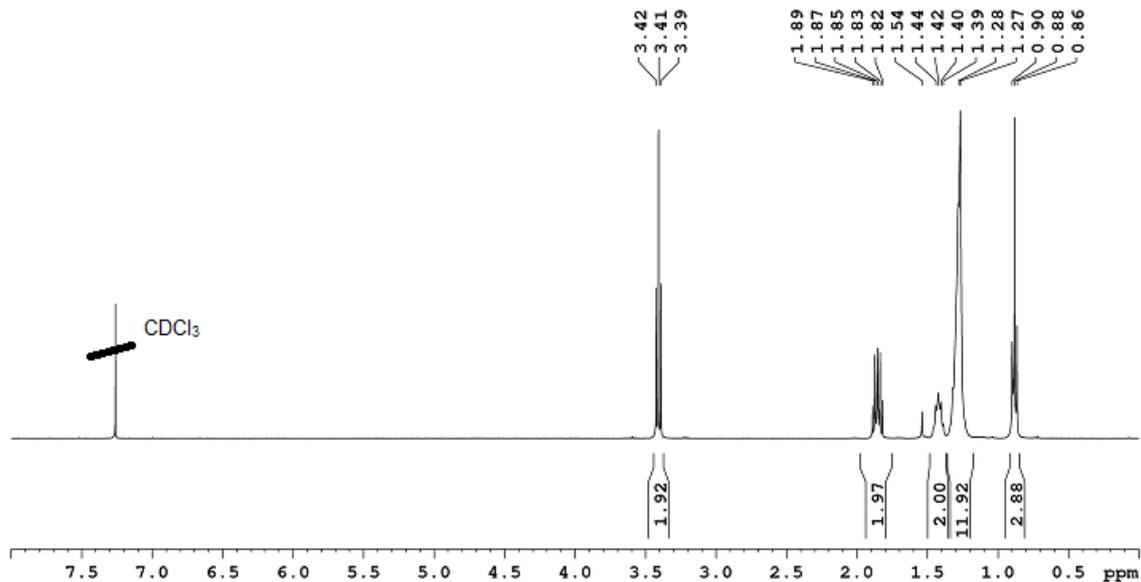
Synthese von 1-Bromdecan<sup>[121]</sup>

USC-VM050-05

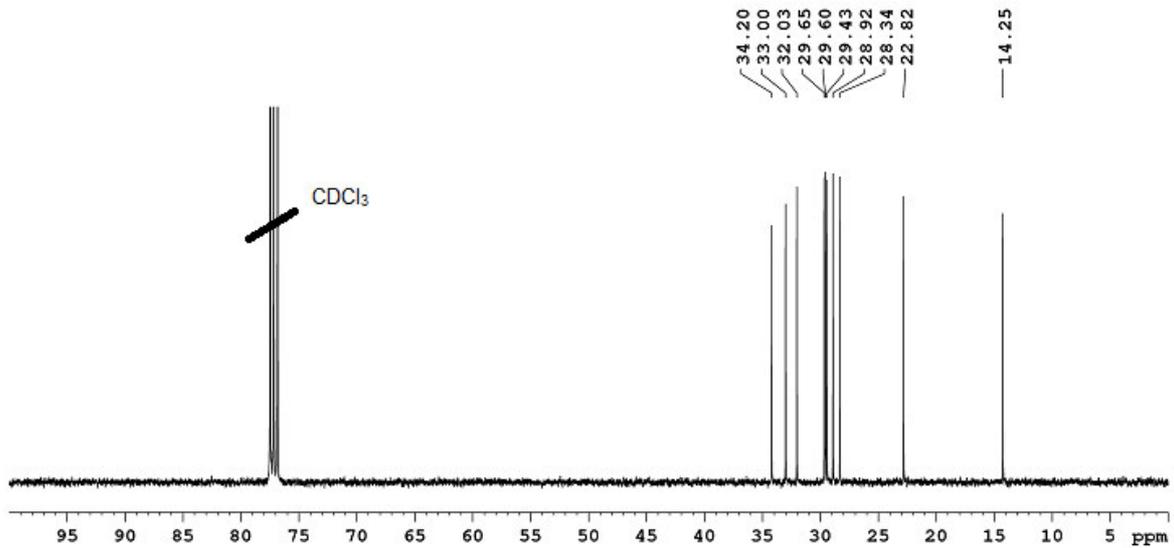


In einem 250 mL-Rundkolben im Eisbad wurde 1-Decanol (32 mL, 26.4 g, 0.17 mol) mit konzentrierter Schwefelsäure (6 mL, 0.11 mol) und 48% Bromwasserstoffsäure (52.4 g, 0.64 mol) versetzt. Die klare Lösung wurde 5 h zum Rückfluss erhitzt und dann mit Wasser (50 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde abgetrennt und vorsichtig mit kalter konzentrierter Schwefelsäure (2x10 mL) geschüttelt, um nicht umgesetztes 1-Decanol und weitere Nebenprodukte herauszuwaschen. Anschließend wurde die organische Phase mit einem Gemisch aus Methanol und Wasser (2:1 v/v, 20 mL) sowie Wasser (2x10 mL), 5% Natriumhydrogencarbonatlösung (20 mL) und erneut mit Wasser (10 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde dann über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die gelbe Flüssigkeit wurde im Vakuum destilliert (Sdp. 91 °C, 10<sup>-3</sup> mbar), die Hauptfraktion gesammelt und das Produkt als farblose Flüssigkeit erhalten.

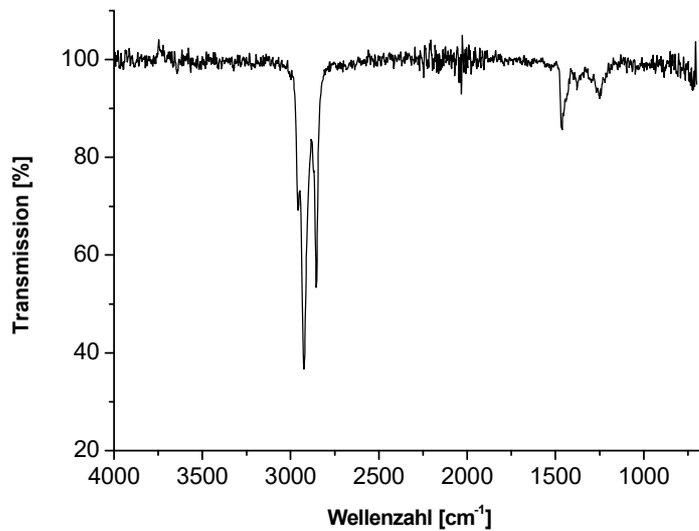
**Ausbeute:** 62% (23.46 g, 0.11 mol)



<sup>1</sup>H NMR (400.40 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.41 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, CH<sub>2</sub>Br), 1.85 (quin, 2H, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br), 1.42 (quin, 2H, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br), 1.28-1.27 (m, 12H, (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>3</sub>), 0.88 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, CH<sub>3</sub>) ppm.



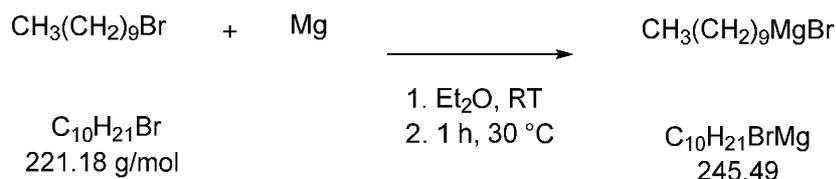
<sup>13</sup>C NMR (100.68 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 34.20 (CH<sub>2</sub>Br), 33.00 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br), 32.03 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 29.65 (CH<sub>2</sub>), 29.60 (CH<sub>2</sub>), 29.44 (CH<sub>2</sub>), 28.92 (CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br), 28.34 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br), 22.82 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 14.25 (CH<sub>3</sub>) ppm.



IR (ATR):  $\nu$  = 2957, 2934, 2884, 1466 cm<sup>-1</sup>.

**Elementaranalyse (%):**

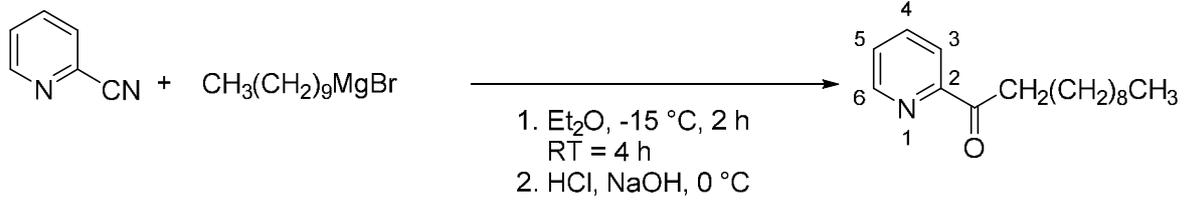
Berechnet für C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> Br:	C 54.30	H 9.57
Gefunden:	C 54.21	H 9.61

**Synthese von Decylmagnesiumbromid<sup>[101]</sup>**

In einem Dreihalskolben mit Tropftrichter wurden trockene Magnesiumspäne (521 mg, 21.4 mmol) unter Schutzgas gerührt und dann mit Wasser- und Peroxid-freiem Diethylether (15 mL) überschichtet. In den Tropftrichter wurde eine Lösung von 1-Bromodecan (5 mL, 5.35 g, 24.2 mmol) in Diethylether (10 mL) gegeben. Dann wurden etwa 0.7 mL der Lösung ohne Rühren zu den mit Diethylether überschichteten Magnesiumspänen gegeben. Die Lösung klarte auf bis ein lokales Aufsieden des Diethylethers zu beobachten war. Nun wurde die restliche Lösung tropfenweise zugegeben und anschließend die Reaktionsmischung noch 1 h zum Rückfluss erhitzt. Die so erhaltene Lösung des Grignard-Reagenz wurde ohne weitere Aufreinigung oder Analyse direkt im nächsten Syntheseschritt verwendet.

Synthese von 1-(Pyridin-2-yl)undecan-1-on<sup>[99, 101]</sup>

USC-VM051-12



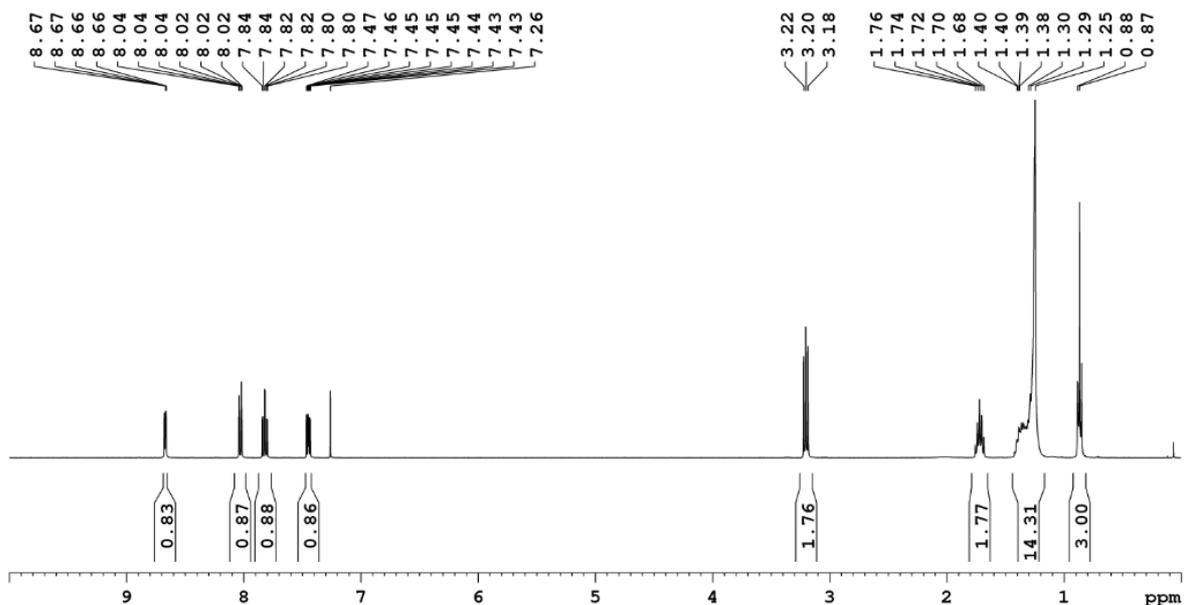
C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>  
104.11 g/mol

C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>MgBr  
245.48 g/mol

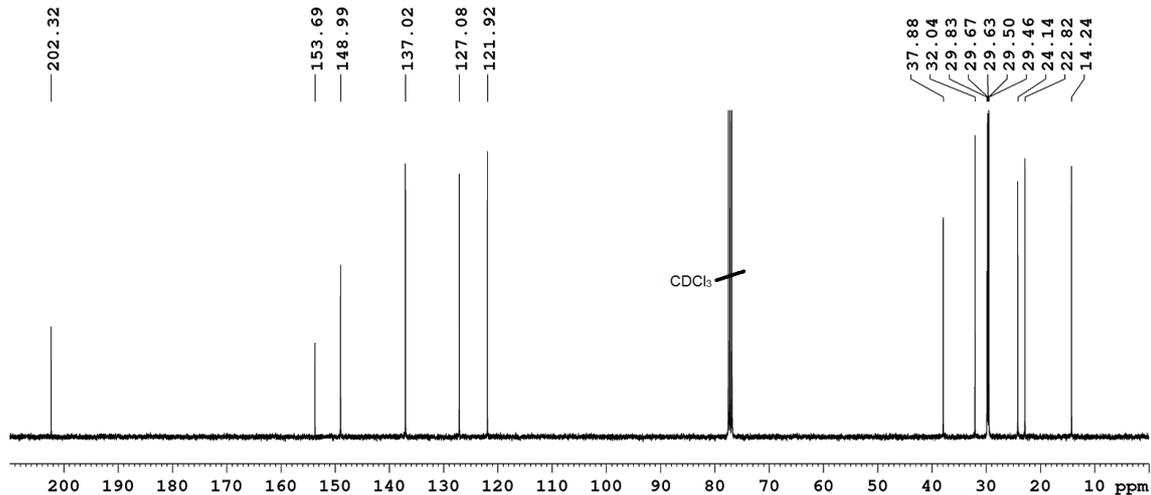
C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO  
247.38 g/mol

In einem Dreihalskolben wurde 2-Cyanopyridin (2.08 g, 20 mmol) in wasserfreiem Diethylether (40 mL) unter Stickstoff mit einer Mischung aus Salz und Eis auf -15 °C gekühlt. Dann wurde *n*-Decylmagnesiumbromid (15 mL, 30 mmol) langsam zutropft. Die Farbe der Lösung wechselte dabei von farblos zu gelb. Die Lösung wurde 2 h bei -15 °C gerührt und dann innerhalb von 4 h auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugaben von 2 M Salzsäure (11 mL) abgebrochen und noch 15 min bei 0 °C gerührt. Die entstandene gelbe Lösung wurde mit 2 M Natronlauge (10 mL) auf einen pH-Wert von 8-9 eingestellt. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde auf Kieselgel 60 aufgetragen und mit einer Mischung aus Petrolether und Essigsäureethylether (9:1 v/v) eluiert. Nach Entfernen des Lösemittels wurde das Produkt als gelbes Öl erhalten.

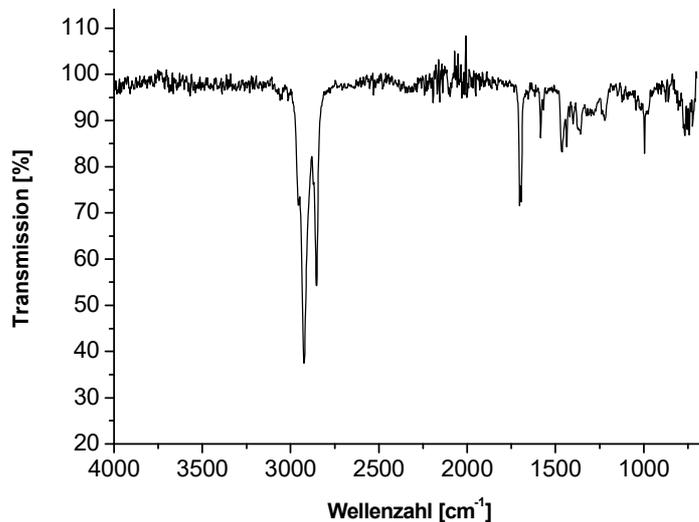
**Ausbeute:** 67% (3.25 g, 13.13 mmol)



**<sup>1</sup>H NMR** (400.40 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.68 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, <sup>4</sup>J = 1.7 Hz, <sup>5</sup>J = 0.9 Hz, H6), 8.03 (td, 1H, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, <sup>4</sup>J = 1.7 Hz, H3), 7.84 (dt, 1H, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, <sup>4</sup>J = 1.7 Hz, H4), 7.47 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, <sup>4</sup>J = 1.3 Hz, H5), 3.21 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 1.72 (quin, 2H, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 1.41-1.25 (m, 14H, (CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>), 0.85 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, CH<sub>3</sub>) ppm.



**<sup>13</sup>C NMR** (100.68 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 202.32 (C(CH<sub>2</sub>)=O), 153.69 (C2), 148.99 (C6), 137.02 (C4), 127.08 (C5), 121.92 (C3), 37.88 (C(CH<sub>2</sub>)=O), 32.04 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 29.83 (CH<sub>2</sub>), 29.80 (CH<sub>2</sub>), 29.67 (CH<sub>2</sub>), 29.63 (CH<sub>2</sub>), 29.50 (CH<sub>2</sub>), 28.46 (CH<sub>2</sub>), 24.14 (C(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)=O), 22.82 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) 14.24 (CH<sub>3</sub>) ppm.



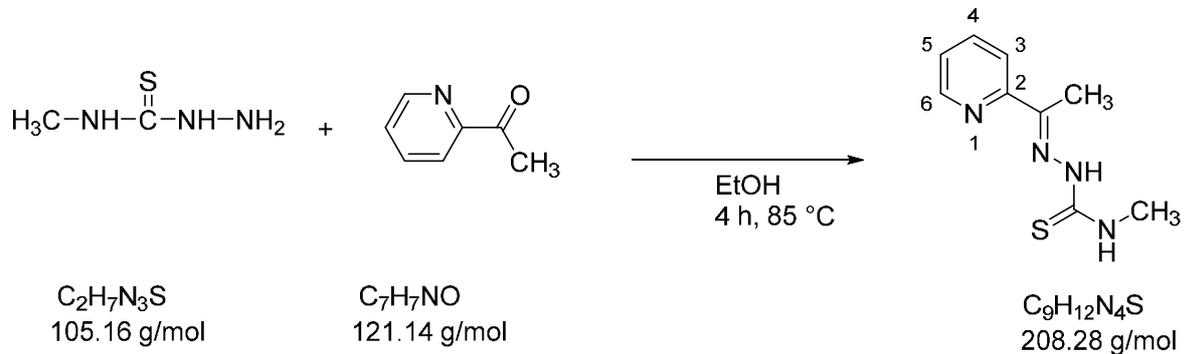
**IR** (ATR): ν = 3250, 2923, 2853, 1703 (C=O), 1693, 1584, 1463, 1436, 995 cm<sup>-1</sup>.

**Elementaranalyse (%)**:

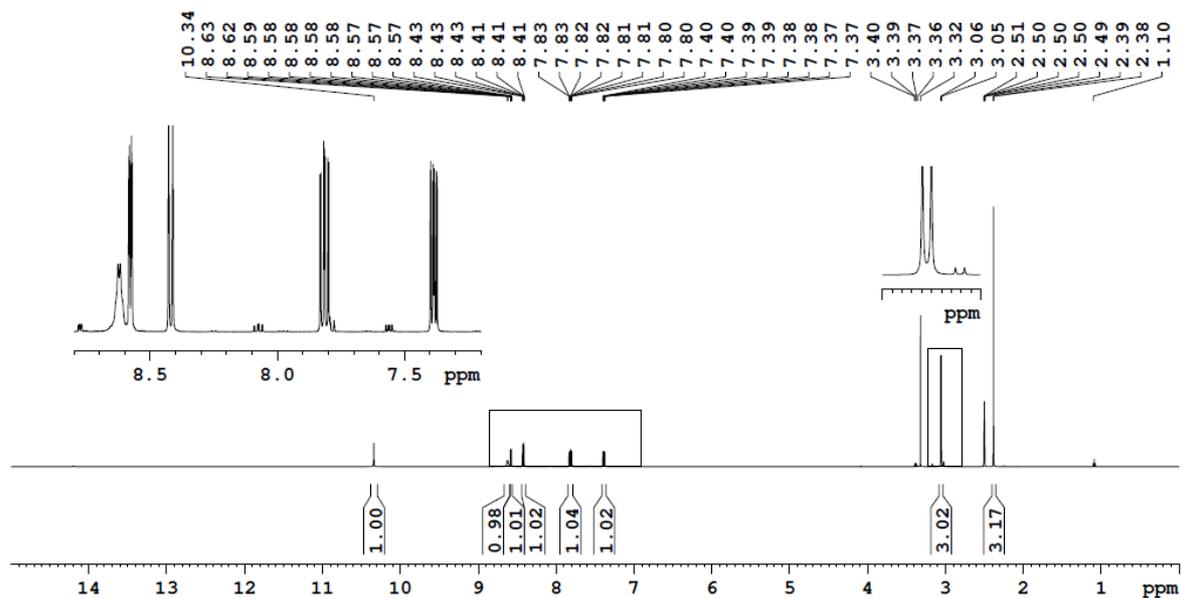
Berechnet für C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> NO:	C 77.68	H 10.19	N 5.66
Gefunden:	C 77.82	H 10.38	N 5.62

Synthese von *N*-Methyl-2-(1-(pyridin-2-yl)ethyliden)hydrazin-1-carbothioamid HL<sup>1</sup>[102-103]

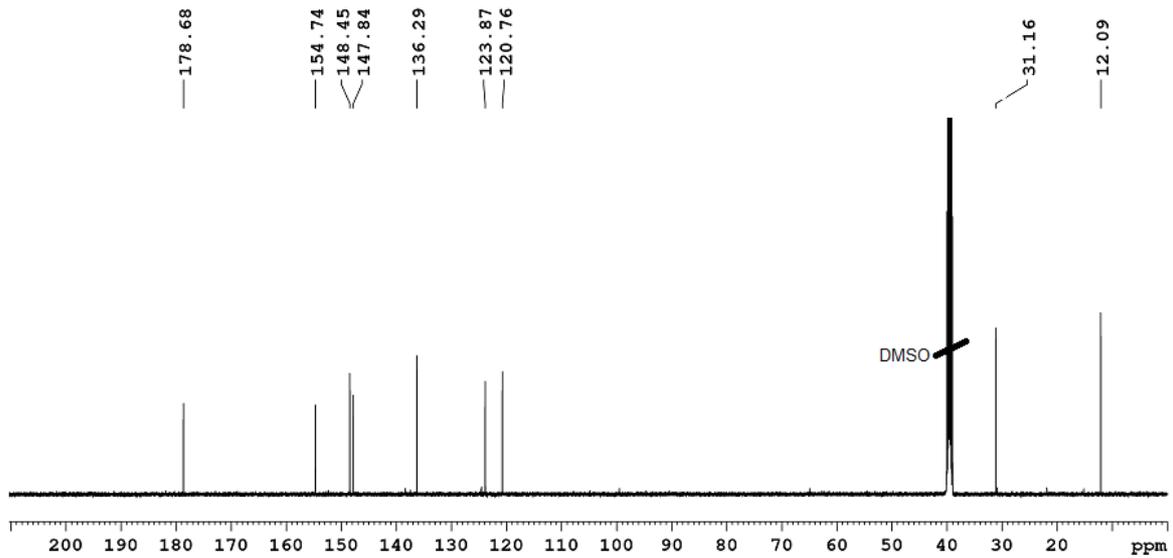
USC-VM028-02



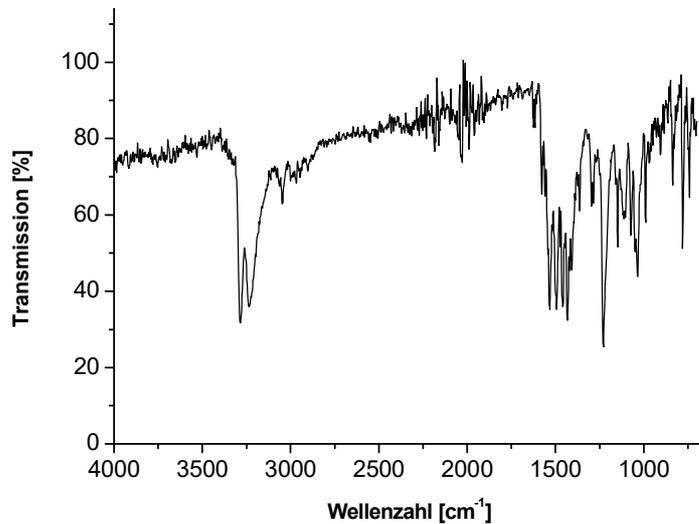
In einem 100 mL-Rundkolben mit Rückflußkühler wurde *N*-Methylhydrazinylcarbothioamid (500 mg, 4.75 mmol) in Methanol (30 mL) bei 70 °C gelöst. Dazu wurde 2-Acetylpyridin (0.56 mL, 605.7 mg, 5 mmol) gegeben. Die klare Lösung wurde für 4 h auf 70 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösemittel im Vakuum teilweise entfernt. Der resultierende schwach gelbe Niederschlag wurde durch eine Glasfilterfritte abfiltriert, mit Methanol (2x5 mL) und Diethylether (2x5 mL) gewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet. **Ausbeute:** 57% (572 mg, 2.75 mmol)



<sup>1</sup>H NMR (500.13 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 10.34 (s, 1H, C(CH<sub>3</sub>)NNH), 8.62 (q, 1H, <sup>3</sup>J = 4.4 Hz, CH<sub>3</sub>NH), 8.58 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, <sup>5</sup>J = 1.0 Hz, H6), 8.42 (td, 1H, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, <sup>4</sup>J = 1.1 Hz, H3), 7.82 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, H4), 7.38 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, <sup>4</sup>J = 1.3 Hz, H5), 3.05 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 4.6 Hz, CH<sub>3</sub>NH), 2.38 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)N) ppm.



$^{13}\text{C}$  NMR (125.76 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 179.16 (C=S), 155.22 (C2), 148.93 (C6), 148.32 (C(CH<sub>3</sub>)=N), 136.77 (C4), 124.35 (C5), 121.24 (C3), 31.64 (CH<sub>3</sub>NH), 12.57 (C(CH<sub>3</sub>)=N) ppm.



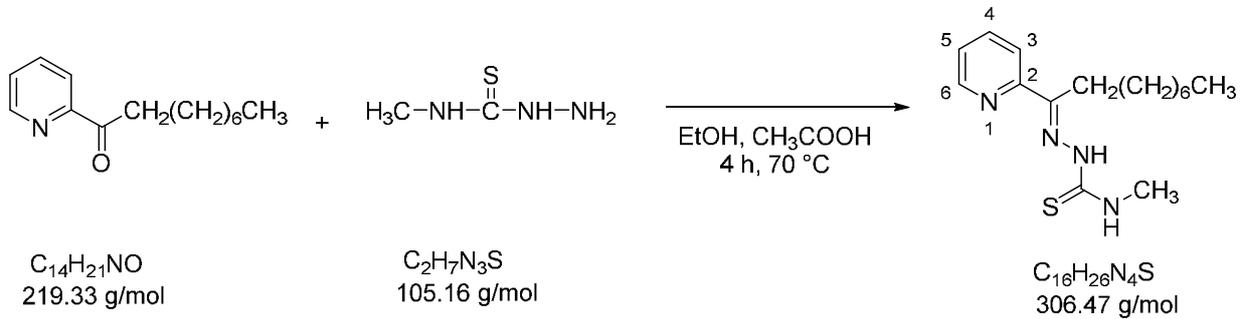
IR (ATR):  $\nu$  = 3281, 3228 (NH), 1535 (C=N), 1495, 1473, 1458, 1433, 1419, 1408, 1230, 1148, 1073, 1035, 779 (C-S)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Elementaranalyse (%):**

Berechnet für C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> S:	C 51.90	H 5.81	N 26.90	S 15.40
Gefunden:	C 51.44	H 5.94	N 26.59	S 15.84

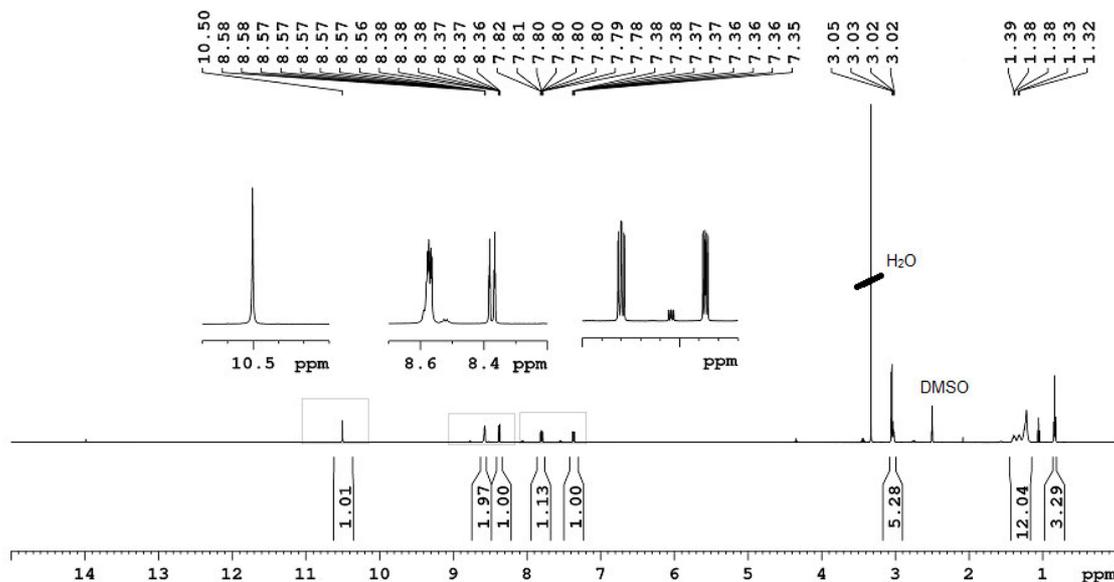
Synthese von *N*-Methyl-2-(1-(pyridin-2-yl)nonyliden)hydrazin-1-carbothioamid HL<sup>2</sup>[102-103]

USC-VM042-01

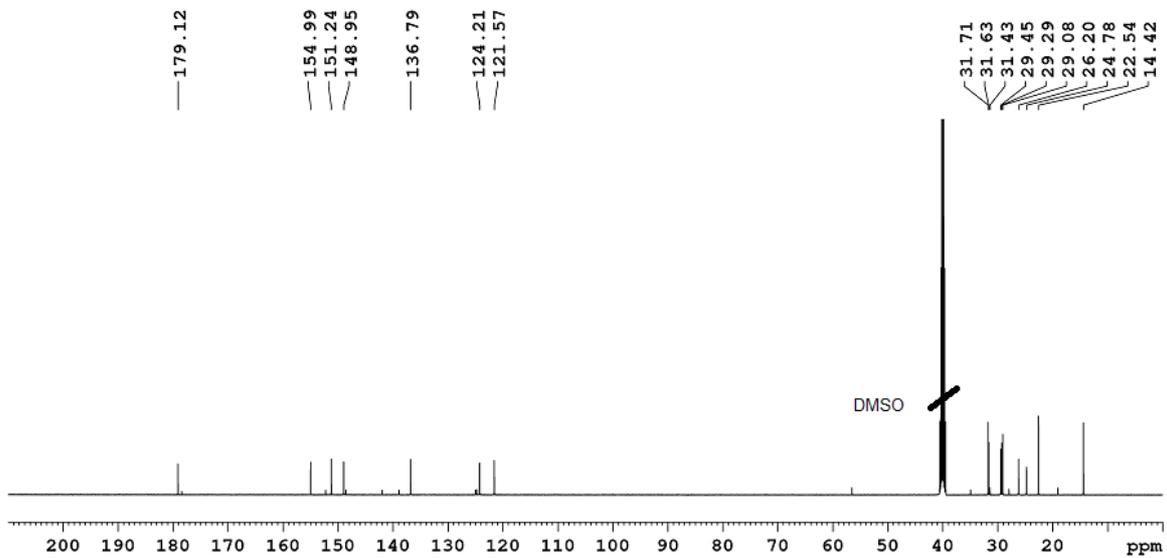


In einem 100 mL-Rundkolben mit Rückflußkühler wurde *N*-Methylhydrazincarbothioamid (193 mg, 1.84 mmol) in Ethanol (10 mL) vorgelegt. Dazu wurde Essigsäure (0.12 mL) und 1-(Pyridin-2-yl)nonan-1-on (424 mg, 1.93 mmol) in Ethanol (1 mL) gegeben. Die Lösung wurde für 5 h auf 85 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit einer Glasfilterfritte der schwach gelbe Niederschlag abfiltriert und mit Ethanol (2x5 mL) gewaschen. Der schwach gelbe Feststoff wurde dann im Vakuum getrocknet.

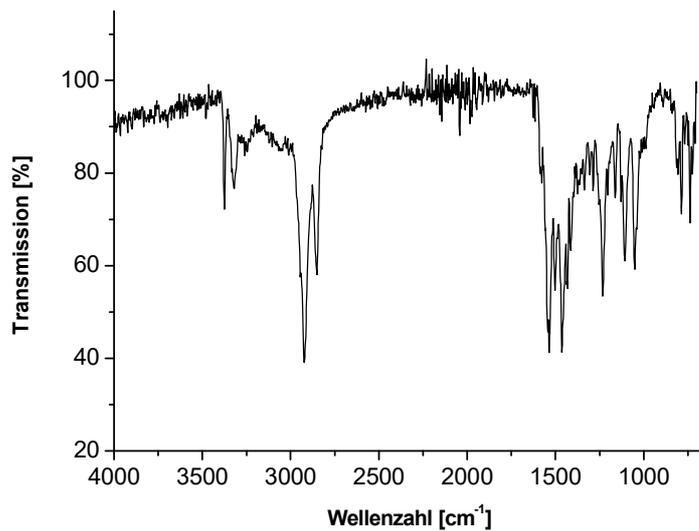
**Ausbeute:** 51% (424 mg, 1.38 mmol)



<sup>1</sup>H NMR (500.13 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 10.50 (s, 1H, C(CH<sub>2</sub>)NNH), 8.58-8.56 (m, 2H, H<sub>6</sub>, CH<sub>3</sub>NH), 8.37 (dt, 1H, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, <sup>4</sup>J = 1.0 Hz, H<sub>3</sub>), 7.80 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, H<sub>4</sub>), 7.37 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, <sup>4</sup>J = 1.2 Hz, H<sub>5</sub>), 3.06-3.02 (m, 5H, C(CH<sub>2</sub>)=N, CH<sub>3</sub>NH), 1.39-1.22 (m, 12H, (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>), 0.82 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.



$^{13}\text{C}$  NMR (125.76 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 179.16$  (C=S), 154.99 (C2), 152.24 (C6), 148.95 (C(CH<sub>2</sub>)=N), 136.79 (C4), 124.21 (C5), 121.57 (C3), 31.71 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 31.63 (CH<sub>3</sub>NH), 29.45 (CH<sub>2</sub>), 29.29 (CH<sub>2</sub>), 29.07 (CH<sub>2</sub>), 26.20 (C(CH<sub>2</sub>)=N), 24.78 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C=N), 22.54 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.41 (CH<sub>3</sub>) ppm.



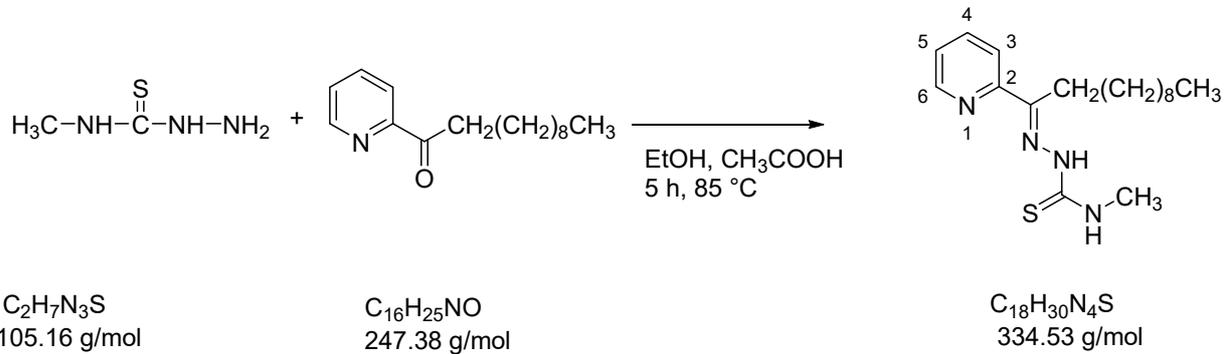
IR (ATR):  $\nu = 3375, 3319$  (NH), 2922, 2851, 1543 (C=N), 1536, 1502, 1463, 1431, 1414, 1375, 1336, 1286, 1232, 1204, 1161, 1128, 1107, 1051, 787 (C=S), 737  $\text{cm}^{-1}$ .

**Elementaranalyse (%)**:

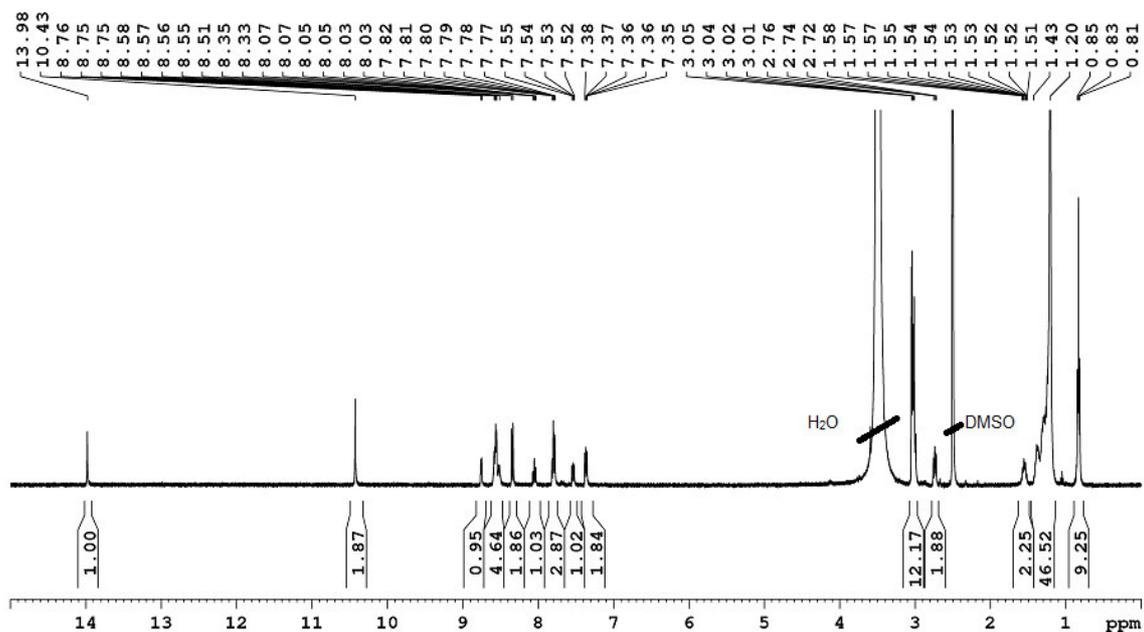
Berechnet für C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> S:	C 62.71	H 8.55	N 18.28	S 10.46
Gefunden:	C 62.90	H 8.79	N 17.18	S 10.49

Synthese von *N*-Methyl-2-(1-pyridin-2-yl)undecyliden)hydrazin-1-carbothiamid HL<sup>3|102-103|</sup>

USC-VM056-01

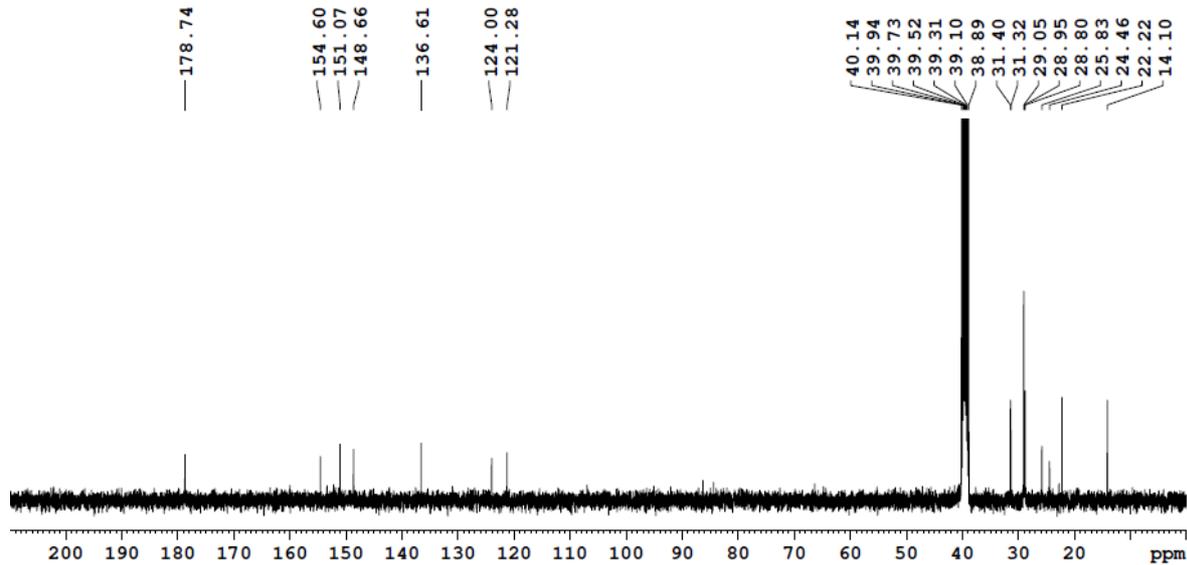


Zu einer Lösung von *N*-Methylhydrazincarbothioamid (194.1 mg, 1.85 mmol) in Ethanol (10 mL) wurde Essigsäure (0.12 mL) und 1-(Pyridin-2-yl) undecan-1-on (471 mg, 1.90 mmol) in Ethanol (1 mL) gegeben. Die gelbe Lösung wurde für 5 h auf 85 °C erhitzt. Der Rückstand wurde im Kühlschrank gestellt. Nach 3 d wurde ein schwach gelblicher Niederschlag abfiltriert und mit kaltem Ethanol (2x2 mL) gewaschen. Der schwach gelbliche Feststoff wurde im Vakuum getrocknet. **Ausbeute:** 84% (521.2 mg, 1.56 mmol)

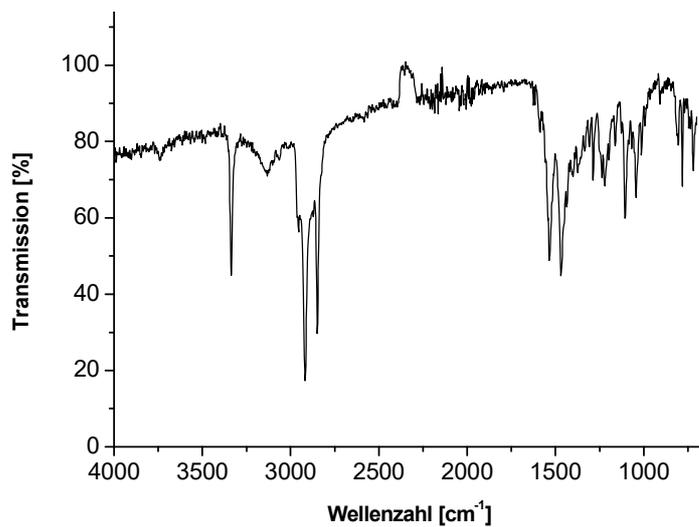


<sup>1</sup>H NMR (400.40 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 13.98 (s, 1H, C(CH<sub>2</sub>)NNH), 10.43 (s, 2H, CH<sub>3</sub>NH), 8.76-8.74 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 8.58-8.51 (m, 5H, H<sub>3</sub>), 8.34 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, H<sub>3</sub>), 8.05 (dt, 2H, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz, H<sub>4</sub>), 7.81-7.77 (m, 3H, H<sub>4</sub>), 7.53 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 7.38-7.35 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 3.05-3.01 (m, 12H, CH<sub>3</sub>NH, C(CH<sub>2</sub>)=N), 2.75-2.71 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.58-1.51 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.42-1.20 (m, 47H, CH<sub>2</sub>), 0.84 (t, 9H, CH<sub>3</sub>) ppm.

Die Verbindung liegt als Gemisch mehrerer Isomere vor. Die Überlagerung der Signale der verschiedenen Spezies im aliphatischen und aromatischen Bereich erlaubte daher keine genaue Integration, auch die Zuordnung wurde dadurch erschwert.



$^{13}\text{C}$  NMR (100.68 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 178.73 (C=S), 154.59 (C2), 151.06 (C6), 148.65 (C(CH<sub>2</sub>)=N), 136.60 (C4), 123.99 (C5), 121.27 (C3), 31.40 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 31.32 (CH<sub>3</sub>NH), 29.04 (CH<sub>2</sub>), 28.95 (CH<sub>2</sub>), 28.80 (CH<sub>2</sub>), 25.82 (C(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)=N), 24.46 (C(CH<sub>2</sub>)=N), 22.22 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.10 (CH<sub>3</sub>)



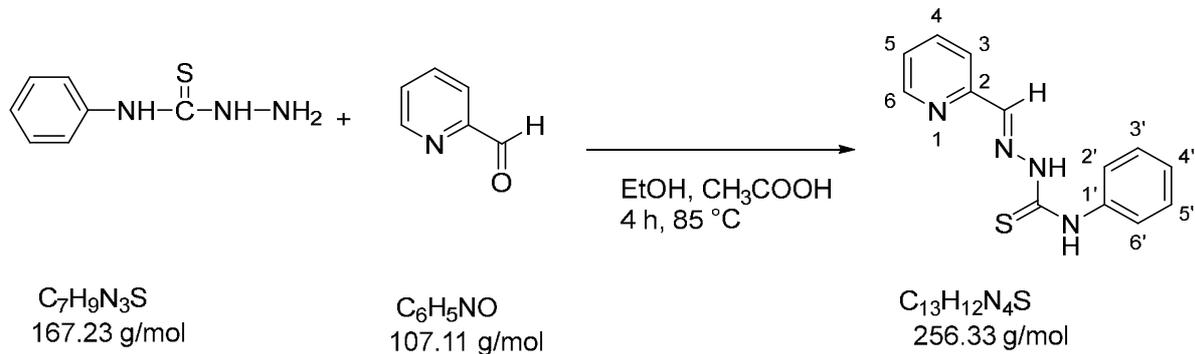
IR (ATR):  $\nu$  = 3360, 3132, 2954, 2917, 2848, 1535 (C=N), 1469, 1436, 1400, 1374, 1287, 1236, 1221, 1106, 1043, 781 (C=S), 719  $\text{cm}^{-1}$ .

**Elementaranalyse (%)**:

Berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{S}$ :	C 64.63	H 9.04	N 16.75	S 9.59
Gefunden:	C 65.12	H 9.27	N 16.09	S 9.01

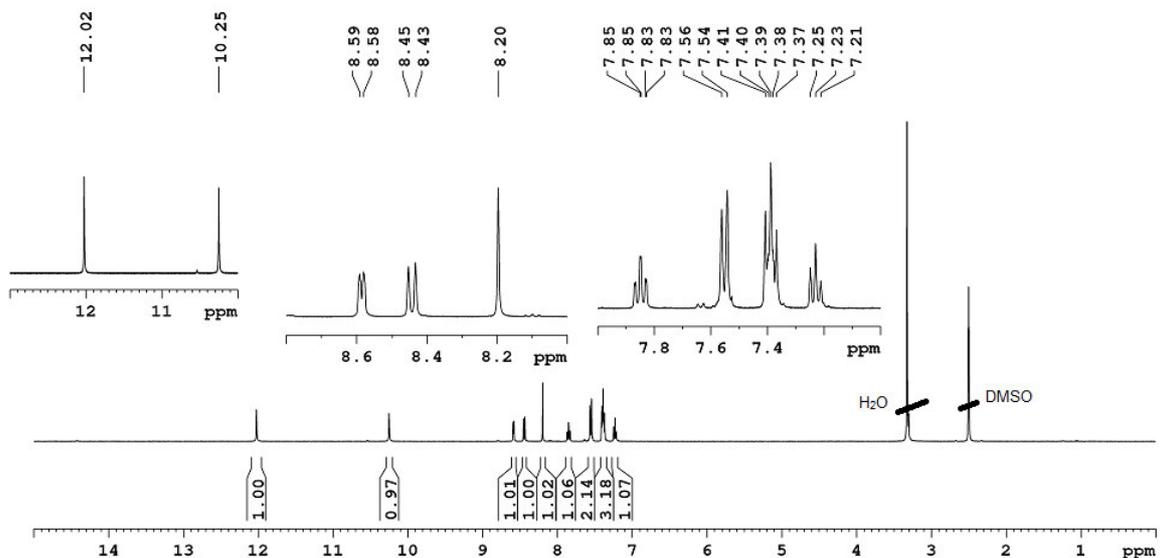
Synthese von *N*-Phenyl-2-(pyridin-2-ylmethyl)hydrazin-1-carbothioamid HL<sup>4</sup>[102-103]

USC-VM082-01

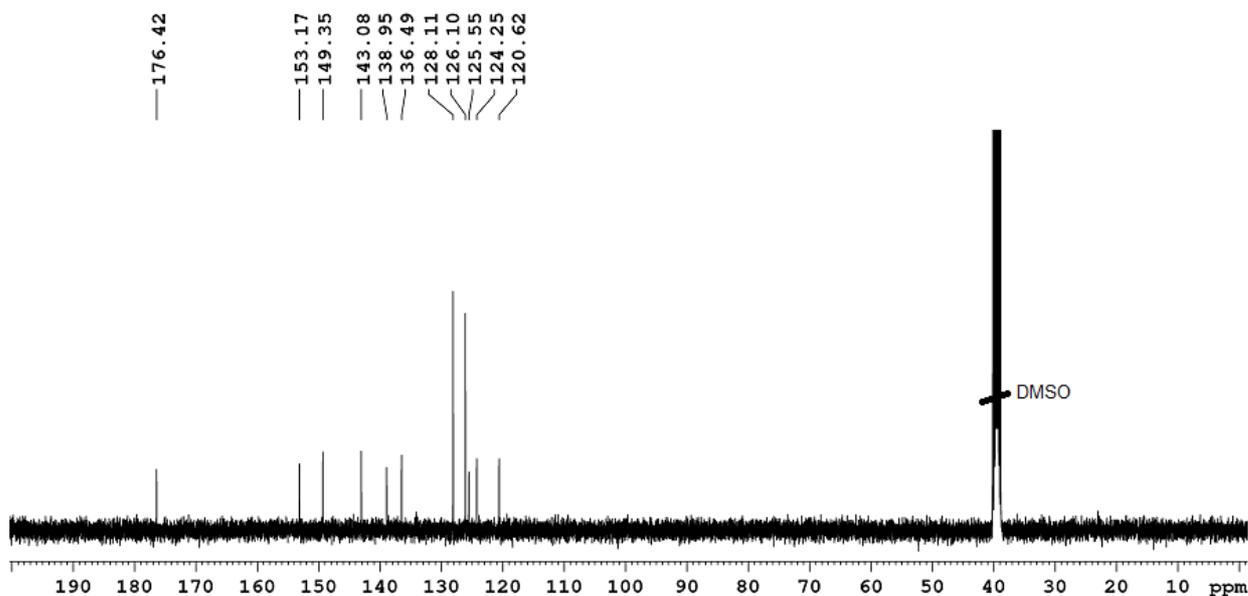


*N*-Phenylhydrazinylcarbothioamid (539 mg, 3.22 mmol) und 2-Pyridincarbaldehyd (0.35 mL, 394 mg, 4.24 mmol) wurden in Ethanol (30 mL) vorgelegt. Dazu wurde Essigsäure (0.25 mL) gegeben und die Suspension für 4 h auf 85 °C erhitzt, wobei ein Niederschlag ausfiel. Dieser wurde nach Abkühlen auf Raumtemperatur abfiltriert, mit Ethanol (2x10 mL) und Diethylether (2x5 mL) gewaschen und der erhaltene farblose Feststoff im Vakuum getrocknet.

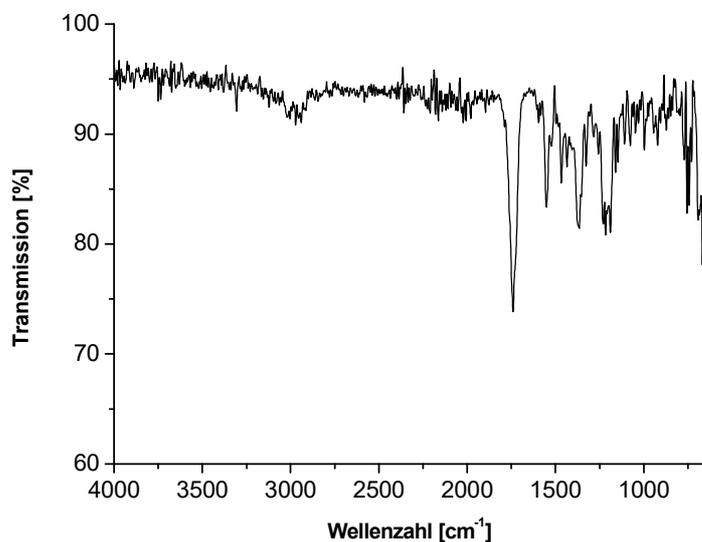
**Ausbeute:** 71% (582 mg, 2.27 mmol)



<sup>1</sup>H NMR (400.40 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 12.02 (s, 1H, CHNNH), 10.25 (s, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NH), 8.59 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 4.8 Hz, H6), 8.44 (d, H3, <sup>3</sup>*J* = 8.0 Hz, H3), 8.20 (s, 1H, CHN), 7.85 (dt, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.7 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.3 Hz, H4), 7.55 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, H2'/H6'), 7.41-7.37 (m, 3H, H3'/H5', H5), 7.23 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, H4') ppm.



$^{13}\text{C}$  NMR (100.68 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 176.42$  (C=S), 153.17 (C2), 149.35 (C6), 143.08 (CH=N), 138.95 (C1'), 136.49 (C4), 128.11 (C3'/C5'), 126.10 (C4'), 125.55 (C2'/C6'), 124.25 (C5), 120.62 (C3) ppm.



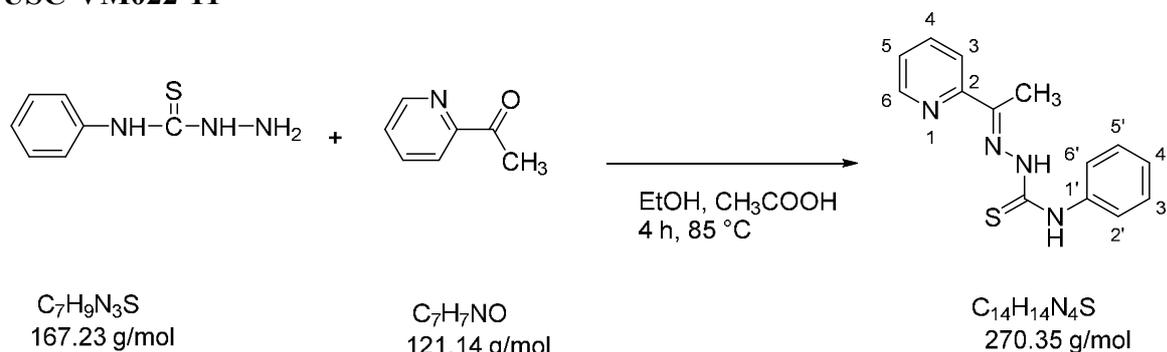
IR (ATR):  $\nu = 1740, 1549, 1465, 1369, 1219, 1191, 694, 666 \text{ cm}^{-1}$ .

Elementaranalyse (%):

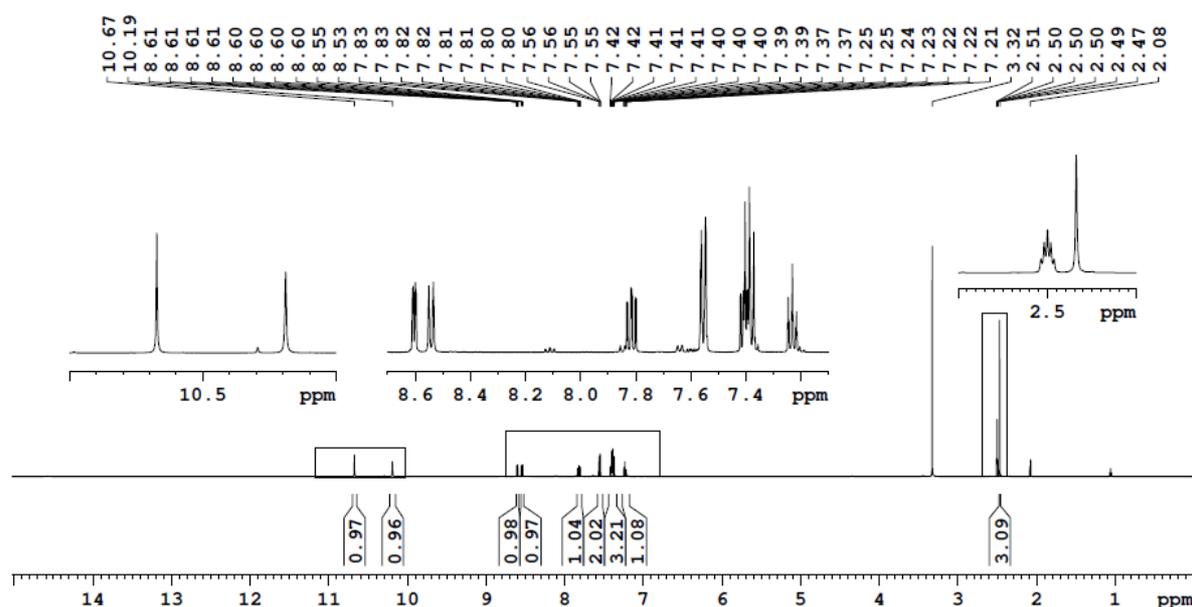
Berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{S}$ :	C 60.91	H 4.72	N 21.86	S 12.51
Gefunden:	C 60.79	H 4.81	N 21.99	S 12.45

Synthese von *N*-Phenyl-2-(1-(pyridin-2-yl)ethyliden)hydrazin-1-carbothioamid HL<sup>5[102-103]</sup>

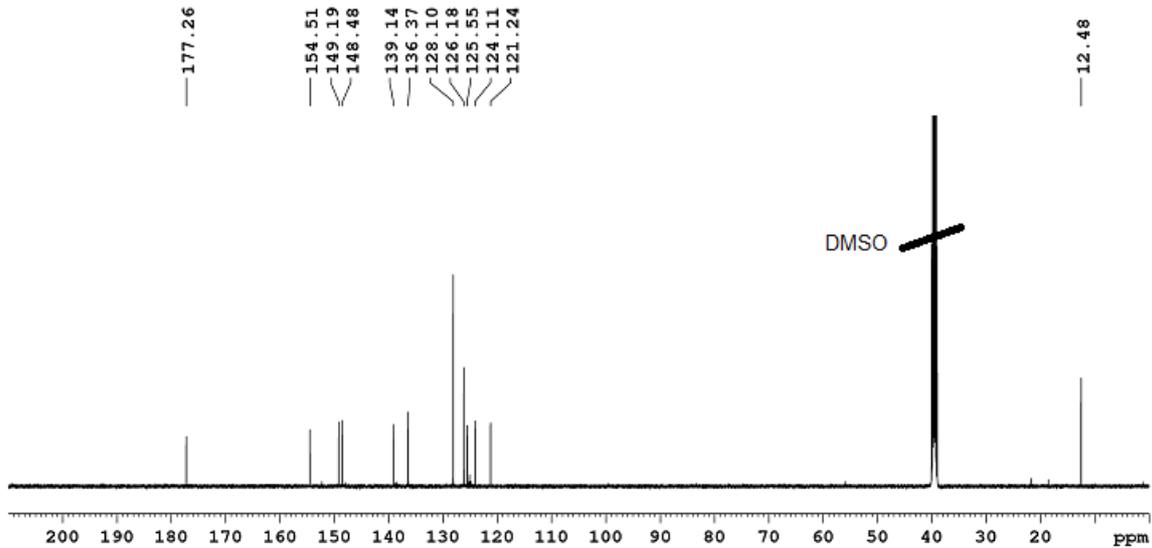
USC-VM022-11



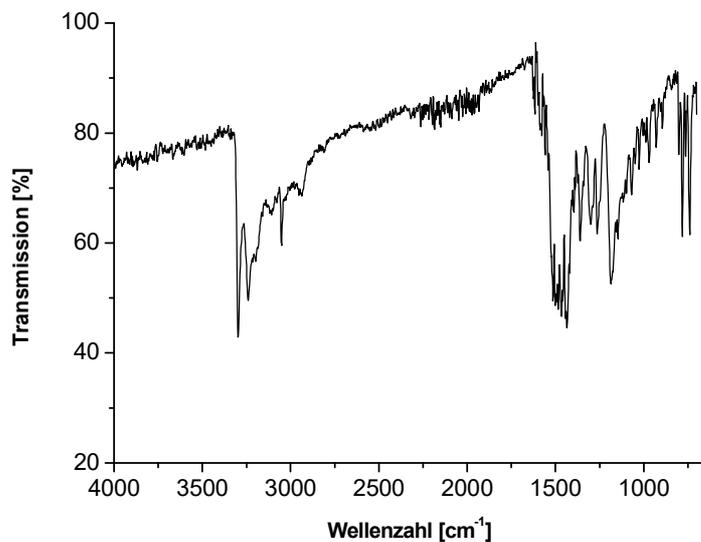
In einem 100 mL-Rundkolben mit Rückflußkühler wurde *N*-Phenylhydrazincarbothioamid (500 mg, 3.00 mmol) in Ethanol (15 mL) gelöst. Dazu wurden Essigsäure (0.25 mL) und 2-Acetylpyridin (0.35 mL, 324 mg, 3.12 mmol) gegeben. Die klare Lösung wurde für 4 h auf 85 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der ausgefallene schwach gelbe Niederschlag über eine Fritte abfiltriert und mit Ethanol (2 mL) gewaschen. Der Feststoff wurde dann im Vakuum getrocknet, aus Acetonitril/Ethanol (2:1 v/v, 40 mL) umkristallisiert und das Produkt als schwach gelber Feststoff erhalten. **Ausbeute:** 23% (186 mg, 0.69 mmol)



$^1H$  NMR (500.13 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  = 10.67 (s, 1H, C(CH<sub>3</sub>)NNH), 10.19 (s, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NH), 8.60 (ddd, 1H,  $^3J$  = 4.0 Hz,  $^4J$  = 1.8 Hz,  $^5J$  = 0.9 Hz, H6), 8.54 (d, 1H,  $^3J$  = 8.1 Hz, H3), 7.81 (ddd, 1H,  $^3J$  = 8.1 Hz,  $^3J$  = 7.6 Hz,  $^4J$  = 1.8 Hz, H4), 7.56 (dd, 2H,  $^3J$  = 8.4 Hz,  $^4J$  = 1.2 Hz, H2'/H6'), 7.42-7.37 (m, 3H, H3'/H5', H5), 7.25-7.21 (m, 1H, H4'), 2.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.



$^{13}\text{C}$  NMR (125.76 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 177.26$  (C=S), 154.51 (C2), 149.19 (C6), 148.48 ( $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}$ ), 139.14 (C1'), 136.37 (C4), 128.10 (C3'/C5'), 126.18 (C4'), 125.55 (C2'/C6'), 124.11 (C5), 121.24 (C3), 12.48 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.



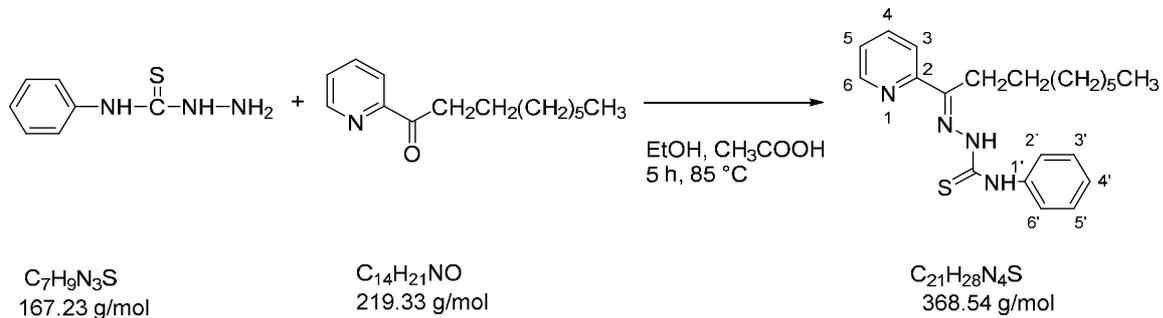
IR (ATR):  $\nu = 3298, 3239, 3051, 1514$  (C=N), 1495, 1484, 1466, 1458, 1436, 1419, 1395, 1361, 1299, 1263, 1186, 1156, 1146, 781 (C=S), 739  $\text{cm}^{-1}$ .

**Elementaranalyse (%)**:

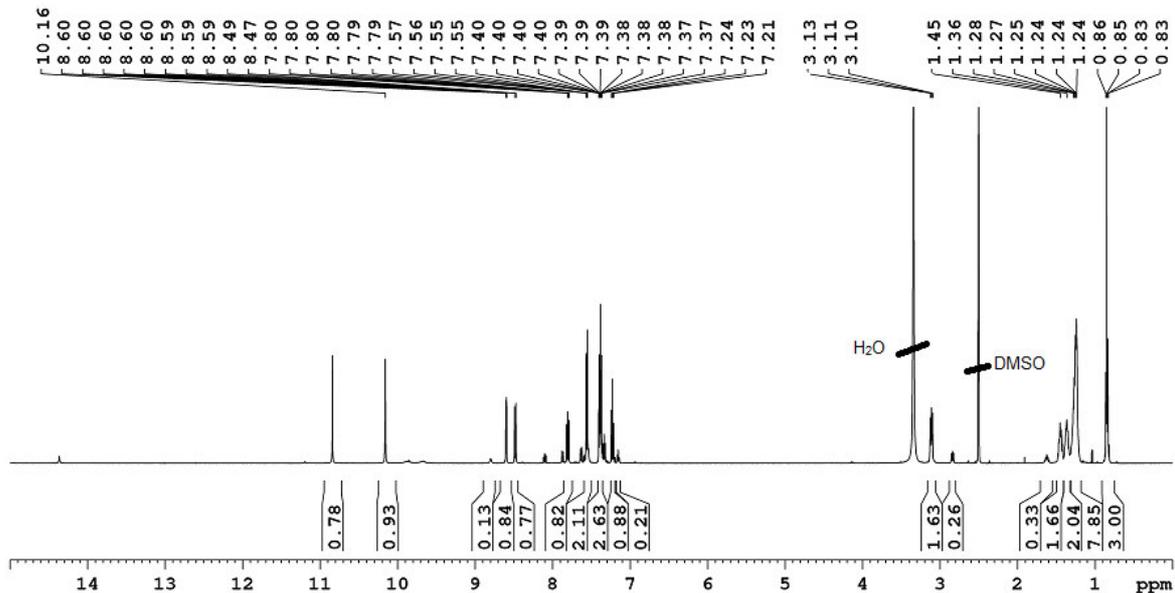
Berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{S}$	C 62.20	H 5.22	N 20.72	S 11.86
Gefunden	C 61.87	H 4.83	N 20.63	S 11.50

Synthese von *N*-Phenyl-2-(1-(pyridin-2-yl)nonyliden)hydrazin-1-carbothioamid HL<sup>6[102-103]</sup>

USC-VM037-15

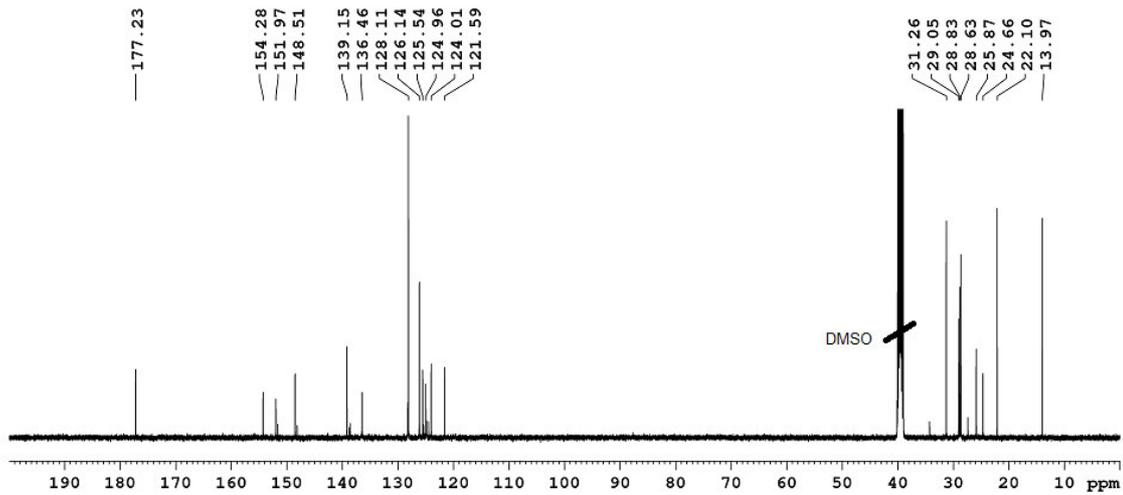


Zu einer Lösung von *N*-Phenylhydrazincarbothioamid (250 mg, 1.25 mmol) in Ethanol (9 mL) wurden einige Tropfen Essigsäure (0.12 mL) und das synthetisierte 1-(Pyridin-2-yl)nonan-1-on (351 mg, 1.6 mmol) gegeben. Die klare Lösung wurde für 5 h auf 85 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Rückstand in den Kühlschrank gestellt. Nach 3 d wurde der ausgefallene gelbe Niederschlag abfiltriert, mit Ethanol (2 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet. **Ausbeute:** 44% (244.5 mg, 0.66 mmol)

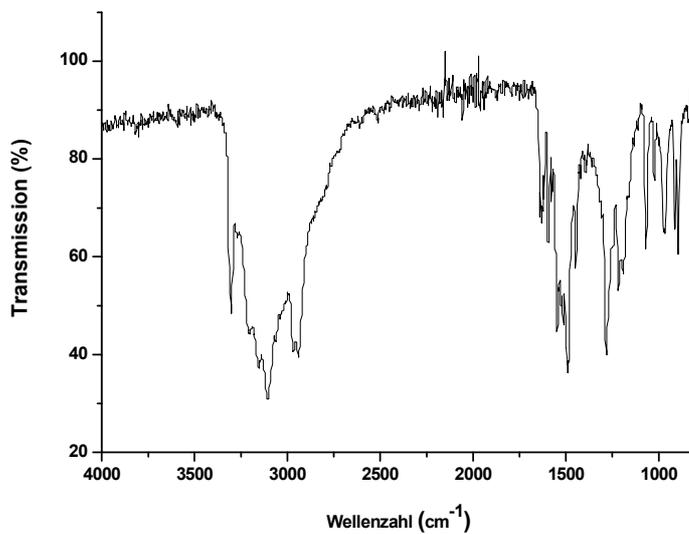


$^1H$  NMR (500.13 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 10.84 (s, 1H, C(CH<sub>2</sub>)NNH), 10.16 (s, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NH), 8.60 (ddd, 1H,  $^3J$  = 4.8 Hz,  $^4J$  = 1.8 Hz,  $^5J$  = 1.0 Hz, H6), 8.48 (d, 1H,  $^3J$  = 8.0 Hz, H3), 7.81 (ddd, 1H,  $^3J$  = 8.1 Hz,  $^3J$  = 7.7 Hz,  $^4J$  = 1.8 Hz, H4), 7.57 (dd, 2H,  $^3J$  = 8.2 Hz,  $^4J$  = 1.2 Hz, H2'/H6'), 7.40-7.33 (m, 3H, H3'/H5', H5), 7.24-7.21 (m, 1H, H4'), 3.11 (t, 2H,  $^3J$  = 7.6 Hz, C(CH<sub>2</sub>)=N), 1.45 (quin, 2H,  $^3J$  = 7.5 Hz, C(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)=N), 1.36-1.24 (m, 2H, C(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)=N),

1.29-1.24 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), 0.84 (m, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.



<sup>13</sup>C NMR (125.76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 177.23 (C=S), 154.28 (C2), 151.97 (C6), 148.51 (C(CH<sub>2</sub>=N)), 139.15 (C1'), 136.46 (C4), 128.11 (C3'/C5'), 126.14 (C4'), 125.53 (C2'/C6'), 124.96 (C5), 121.59 (C3), 31.26 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 29.05 (CH<sub>2</sub>), 28.83 (CH<sub>2</sub>), 28.63 (CH<sub>2</sub>), 25.87 (C(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)=N), 24.66 (C(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)=N), 22.09 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.97 (CH<sub>3</sub>) ppm.



IR (ATR): 3100, 2925, 2858, 1597, 1547 (C=N), 1537, 1507, 1497, 1475, 1457, 1438, 1417, 1371, 1345, 1251, 1182, 1156, 1129, 1092, 1070, 750 (C=S) cm<sup>-1</sup>.

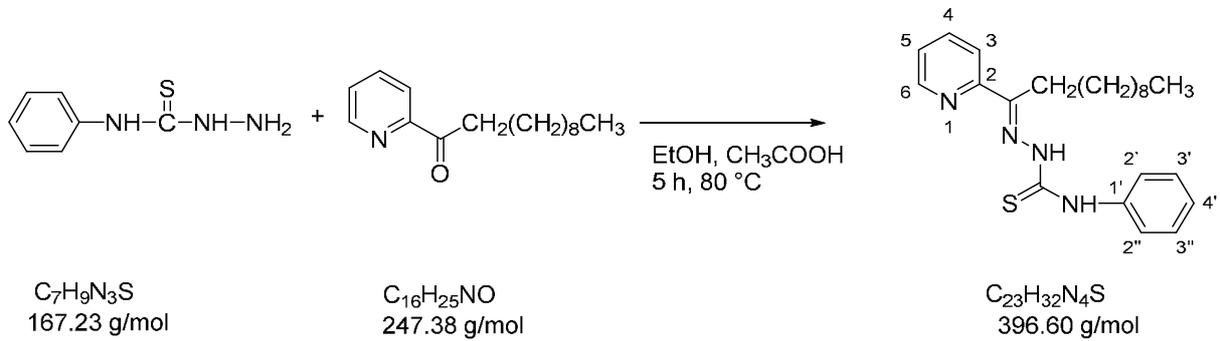
**Elementaranalyse (%):**

Berechnet für C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> S	C 68.44	H 7.66	N 15.20	S 8.70
Gefunden:	C 68.47	H 7.94	N 14.96	S 8.92

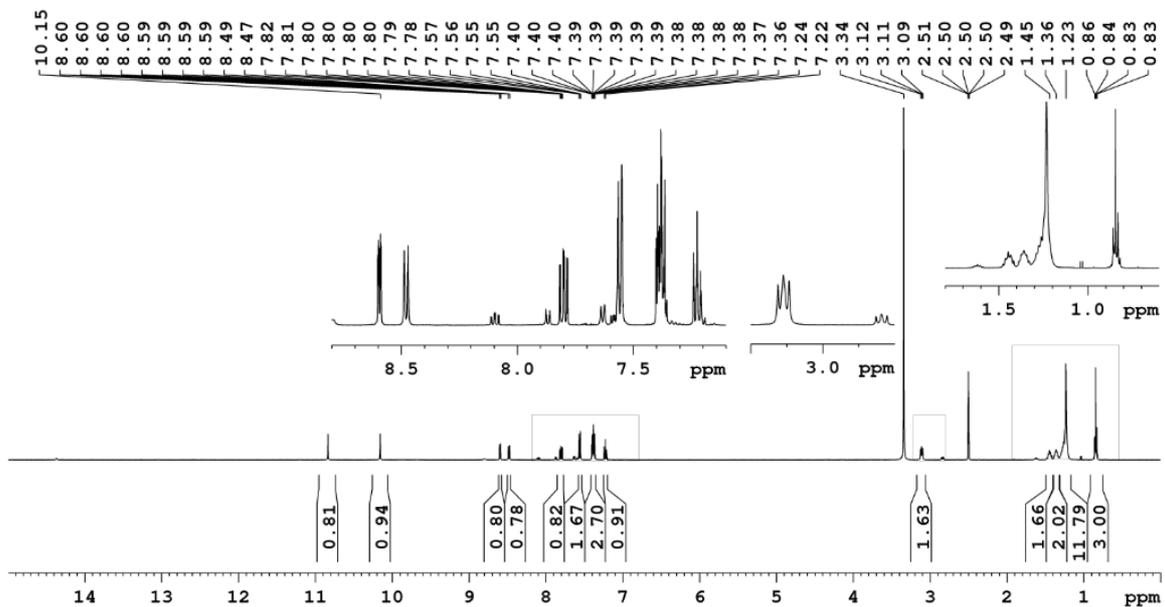
Synthese von *N*-Phenyl-2-(1-(pyridin-2-yl)undecylden)hydrazin-1-carbothioamid

HL<sup>7</sup>[102-103]

USC-VM052-06

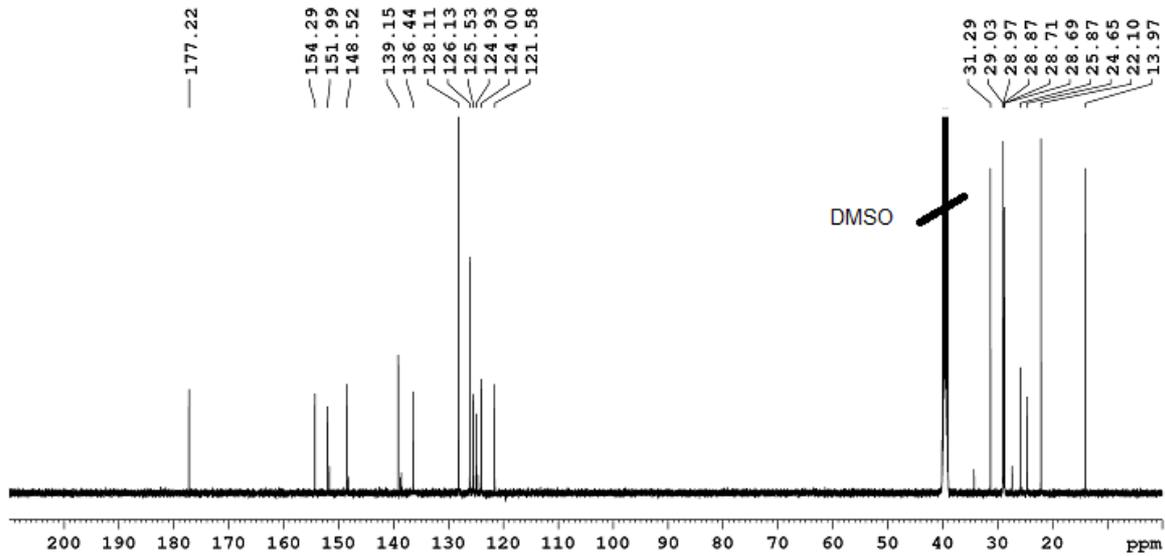


Zu einer Lösung von *N*-Phenylhydrazinylcarbothioamid (410.1 mg, 2.45 mmol) in Ethanol (30 mL) wurde Essigsäure (0.25 mL) und 1-(Pyridin-2-yl)undecan-1-on (676.62 mg, 2.74 mmol) in Ethanol (5 mL) gegeben. Die gelbe Lösung wurde für 5 h auf 80 °C erhitzt. Das Lösemittel wurde im Vakuum teilweise entfernt und der Rückstand in den Kühlschrank gestellt. Nach 2 d fiel ein gelber Feststoff aus. Dieser wurde aus Ethanol (20 mL) umkristallisiert, abfiltriert und mit kaltem Ethanol (2x2 mL) gewaschen. Der schwach gelbe Feststoff wurde dann im Vakuum getrocknet. **Ausbeute:** 66% (645 mg, 1.63 mmol)

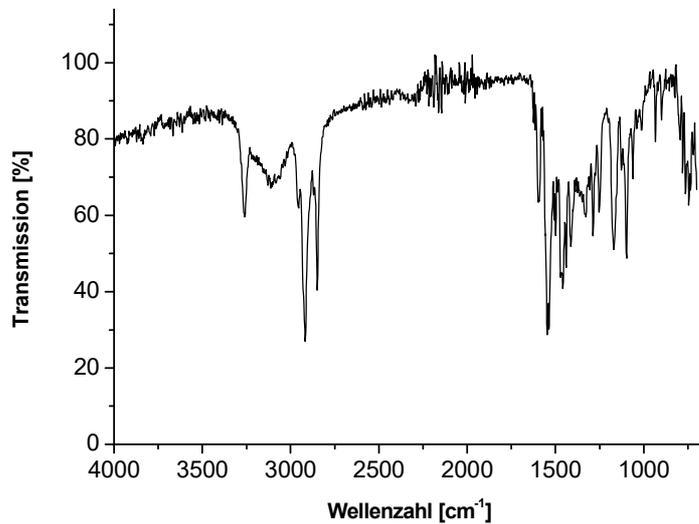


<sup>1</sup>H NMR (500.13 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 10.83 (s, H, C(CH<sub>2</sub>)NNH), 10.15 (s, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NH), 8.59 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J = 4.9 Hz, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, <sup>5</sup>J = 1.0 Hz, H6), 8.48 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 1H, H3), 7.80 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, H4), 7.55 (dd, 2H, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, <sup>4</sup>J = 1.4 Hz, H2'/H6'), 7.40-7.36 (m, 3H, H3'/H5', H5), 7.22 (m, 1H, H4'), 3.11 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.6

Hz, C(CH<sub>2</sub>)=N), 1.45 (quin, 2H, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, C(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)=N), 1.35 (quin, 2H, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, C(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)=N), 1.23 (m, 12H, (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>3</sub>), 0.84 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, CH<sub>3</sub>) ppm.



<sup>13</sup>C NMR (125.76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 177.22 (C=S), 154.29 (C<sub>2</sub>), 151.99 (C<sub>6</sub>), 148.47 (C(CH<sub>2</sub>)=N), 139.15 (C<sub>1</sub>'), 136.44 (C<sub>4</sub>), 128.19 (C<sub>3</sub>'/C<sub>5</sub>'), 126.13 (C<sub>4</sub>'), 124.93 (C<sub>2</sub>'/C<sub>6</sub>'), 123.99 (C<sub>5</sub>), 121.58 (C<sub>3</sub>), 31.29 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 29.03 (CH<sub>2</sub>), 28.97 (CH<sub>2</sub>), 28.87 (CH<sub>2</sub>), 28.71 (CH<sub>2</sub>), 28.69 (CH<sub>2</sub>), 25.87 (CH<sub>2</sub>), 24.65 (C(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)=N), 22.10 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.97 (CH<sub>3</sub>) ppm.



IR (ATR): ν = 3334 (NH), 2955, 2917, 2850, 1519 (C=N), 1468, 1451, 1420, 1372, 1458, 1181, 1100, 782 (C=S), 720 cm<sup>-1</sup>.

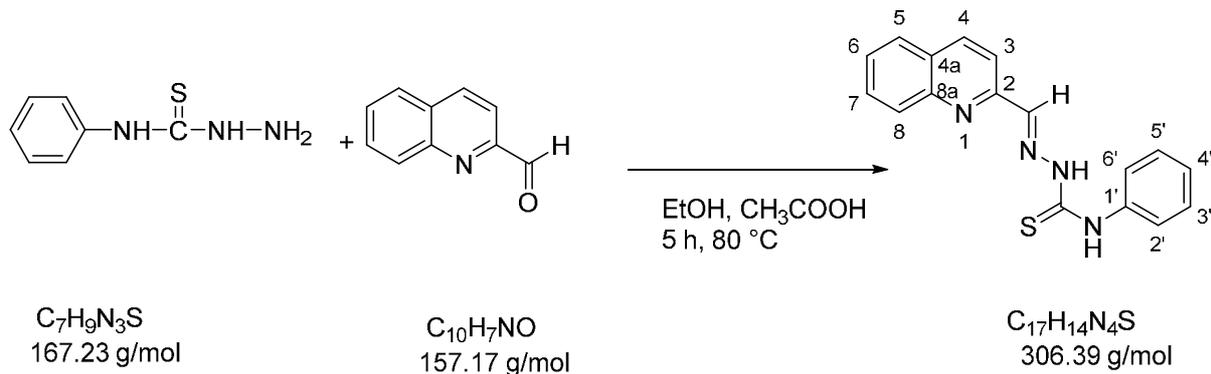
**Elementaranalyse (%)**:

Berechnet für C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> S	C 69.66	H 8.13	N 14.13	S 8.09
Gefunden	C 70.73	H 8.59	N 13.59	S 7.34

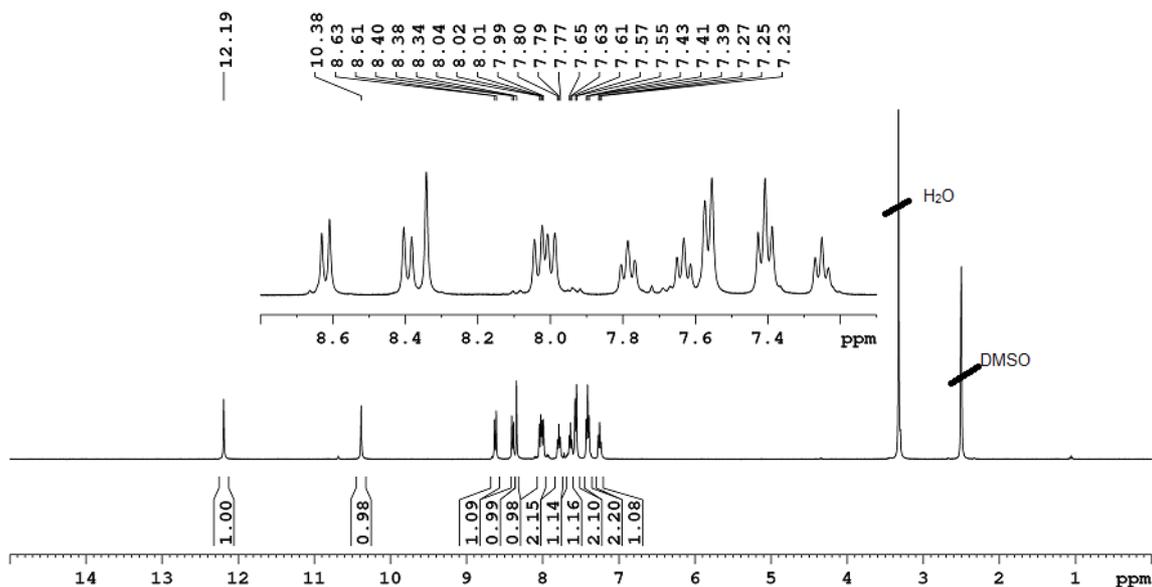


Synthese von *N*-Phenyl-2-(quinolin-2-ylmethyl)hydrazin-1-carbothioamid HL<sup>8</sup>[102-103]

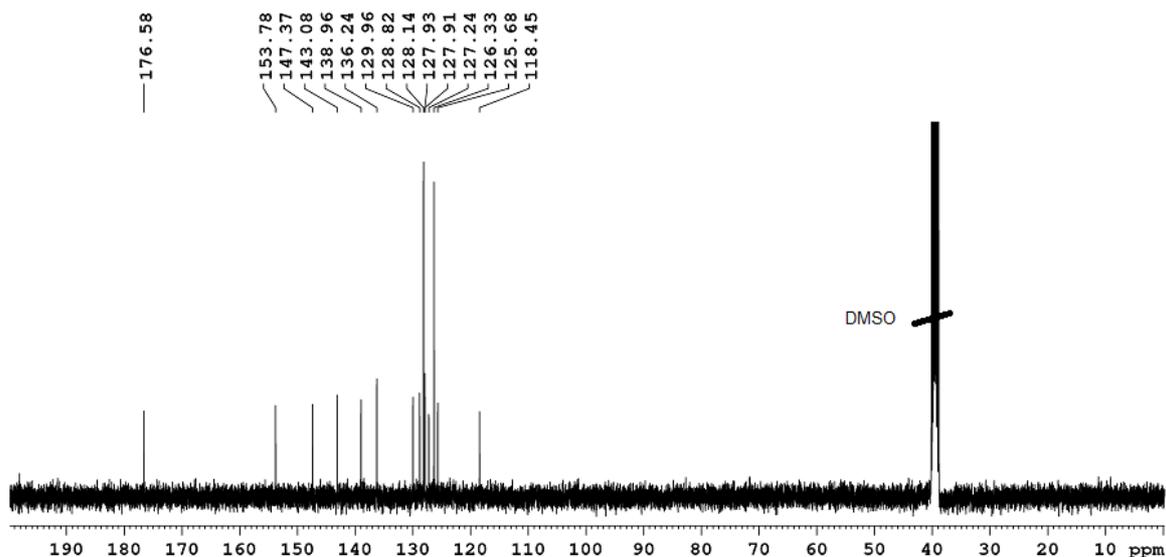
USC-VM062-05



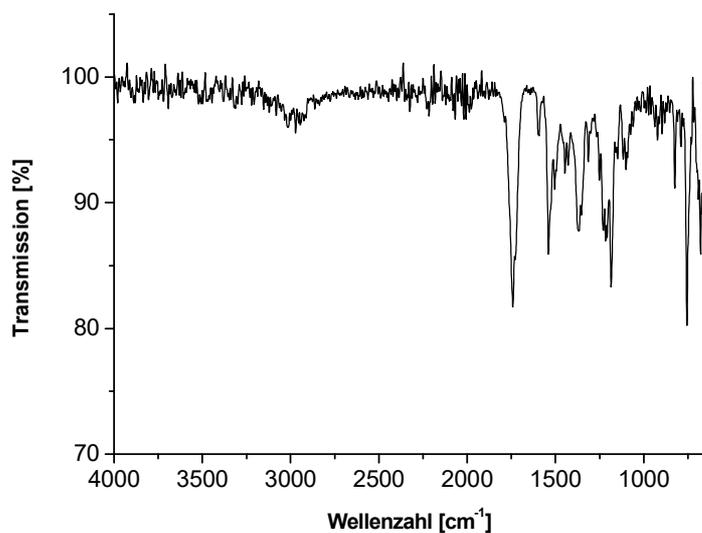
*N*-Phenylhydrazincarbothioamid (503.2 mg, 3.00 mmol) und Chinolin-2-carbaldehyd (497.3 mg, 3.16 mmol) wurden in Ethanol (50 mL) gelöst. Dazu wurde Essigsäure (0.5 mL) gegeben und die gelbe Lösung 5 h auf 80 °C erhitzt. Das Lösemittel wurde teilweise entfernt und der Rückstand in den Kühlschrank gestellt. Nach 3 d wurde ein schwach gelblicher Niederschlag erhalten, der abfiltriert und mit kaltem Ethanol (2x10 mL) gewaschen wurde. Das schwach gelbe Produkt wurde dann im Vakuum getrocknet. **Ausbeute:** 47% (428.4 mg, 1.40 mmol)



<sup>1</sup>HNMR (400.40 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 12.19 (s, 1H, CHNNH), 10.82 (s, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NH), 8.62 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.4 Hz, H3), 8.39 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.4 Hz, H4), 8.34 (s, 1H, CHN), 8.11-7.99 (m, 2H, H5, H8), 7.79 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, H7), 7.61 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, H6), 7.56 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 7.8 Hz, H2'/H6'), 7.43 (t, 2H, <sup>3</sup>*J* = 7.8 Hz, 2H, H3'/H5'), 7.25 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, 1H, H4') ppm.



$^{13}\text{C}$  NMR (100.68 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 176.58$  (C=S), 153.78 (C2), 147.37 (C8a), 143.08 (CH=N), 138.96 (C1'), 136.24 (C4), 129.96 (C7), 128.82 (C8), 128.14 (C3'/C5'), 127.93 (C5), 127.91 (C6), 127.24 (C2'/C6'), 126.33 (C4'), 125.68 (C4a), 118.45 (C3) ppm.



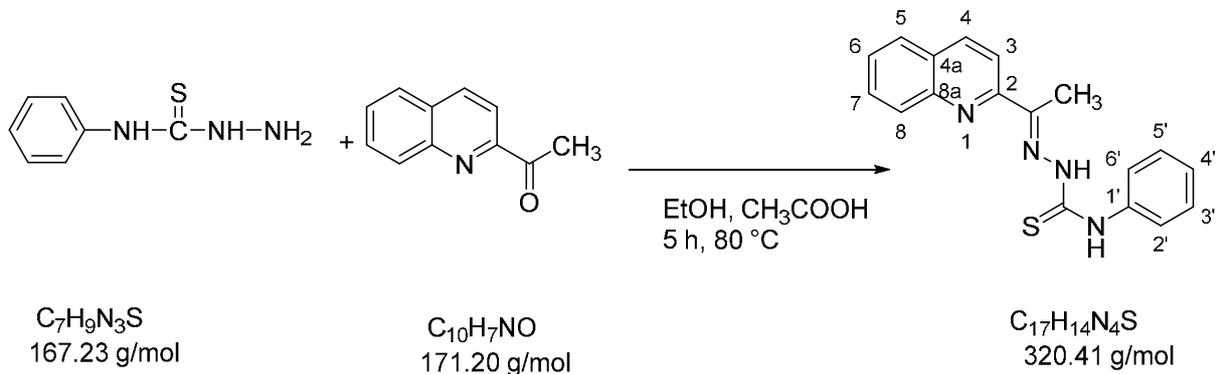
IR (ATR):  $\nu = 1740, 1543, 1521, 1365, 1234, 1215, 1183, 1098, 827, 756$  (C=S)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Elementaranalyse (%)**

Berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{S}$ :	C 66.64	H 4.61	N 18.29	S 10.47
Gefunden:	C 66.05	H 4.57	N 18.65	S 10.60

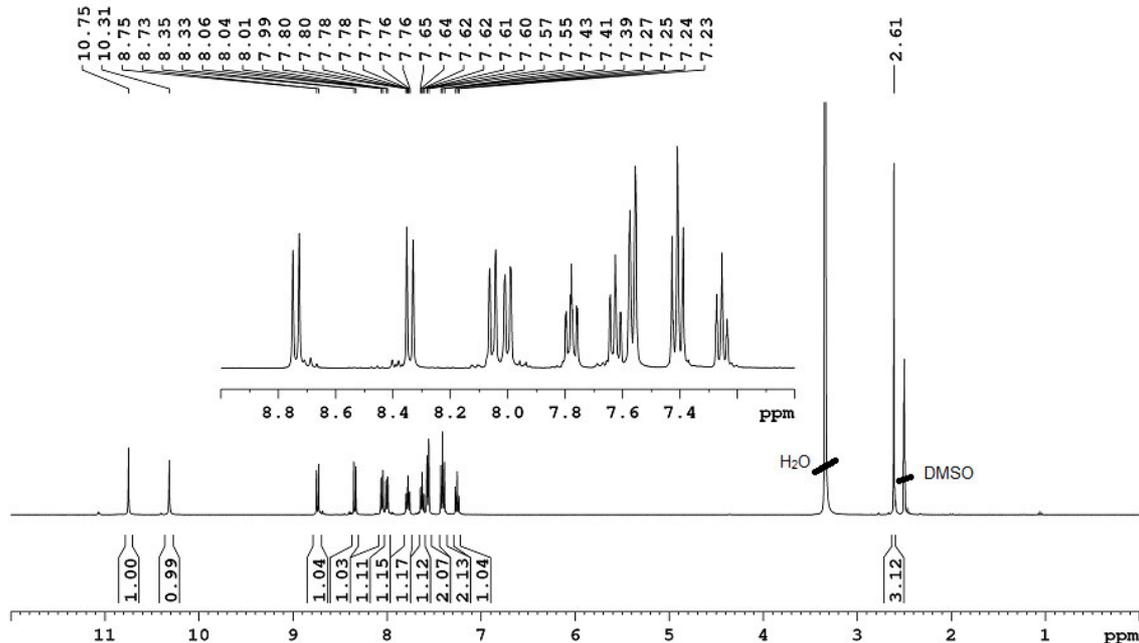
Synthese von *N*-Phenyl-2-(quinolin-2-ylethylen)hydrazin-1-carbothioamid HL<sup>9</sup>[102-103]

USC-VM091-01

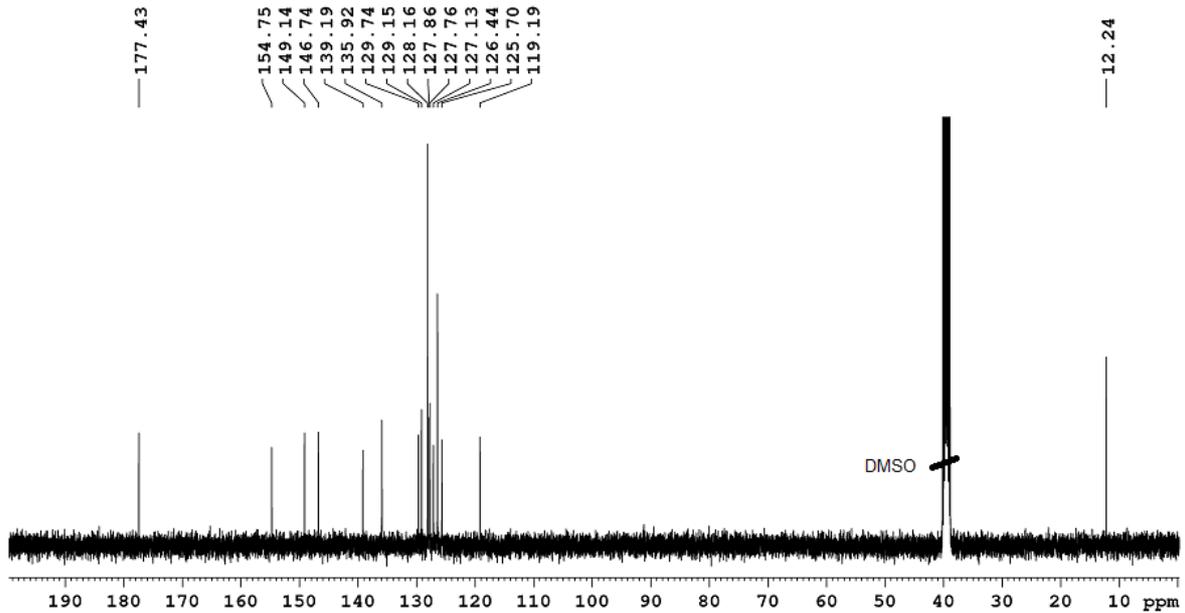


*N*-Phenylhydrazinylisothiocarbonylamine (234.6 mg, 1.40 mmol) und 1-(chinolin-2-yl)ethan-1-on (236.3 mg, 1.38 mmol) wurden in Ethanol (30 mL) gelöst. Dazu wurde Essigsäure (0.25 mL) gegeben. Die gelbe Lösung wurde für 6 h auf 85 °C erhitzt. Zur vollständigen Kristallisation wurde der Rückstand 1 h in den Kühlschrank gestellt. Der ausgefallene schwach gelbe Niederschlag wurde abfiltriert, mit kaltem Ethanol (2x10 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

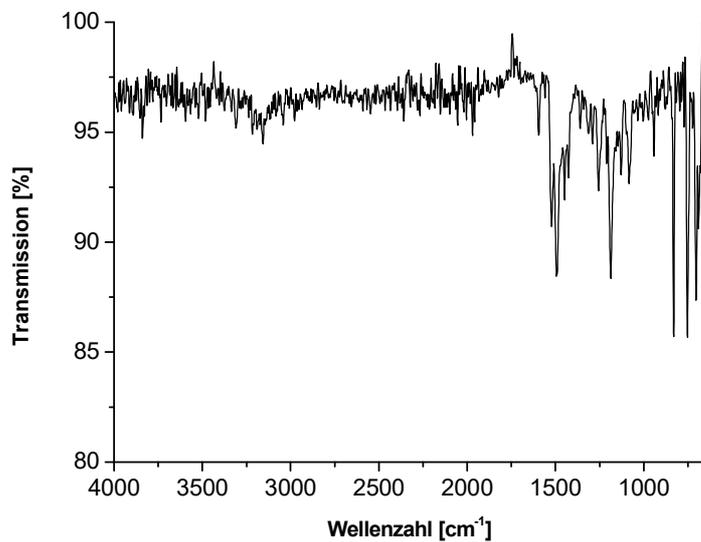
**Ausbeute:** 47% (209 mg, 0.65 mmol)



<sup>1</sup>H NMR (400.40 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 10.75 (s, 1H, C(CH<sub>3</sub>)NNH), 10.31 (s, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NH), 8.73 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, H3), 8.34 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, H4), 8.03 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, H8), 8.00 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, H5), 7.78 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J = 1.4 Hz, H7), 7.62 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, <sup>4</sup>J = 1.4 Hz, H6), 7.56 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, H2'/H6'), 7.41 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, H3'/H5'), 7.25 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, H4'), 2.61 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.



$^{13}\text{C}$  NMR (100.68 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 177.43$  ( $\text{C}=\text{S}$ ), 154.75 (C2), 149.14 (C8a), 146.74 ( $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}$ ), 138.19 (C1'), 135.92 (C4), 129.74 (C7), 129.15 (C8), 128.16 (C3'/C5'), 127.86 (C5), 127.76 (C6), 127.13 (C2'/C6'), 126.44 (C4'), 125.70 (C4a), 119.19 (C3), 12.24 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.



IR (ATR):  $\nu = 3159, 1521, 1493, 1448, 1257, 1183, 1127, 1082, 942, 829, 750, 705 \text{ cm}^{-1}$ .

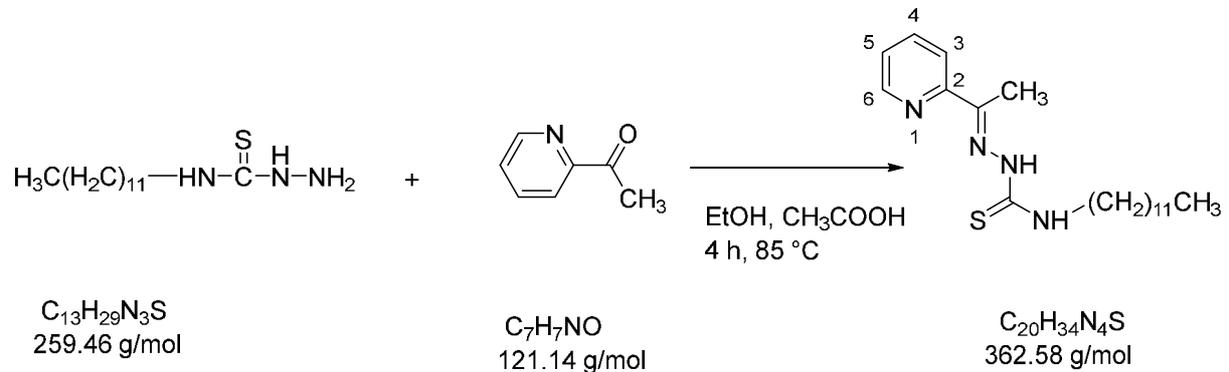
**Elementaranalyse (%):**

Berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{S}$ :	C 67.47	H 5.03	N 17.49	S 10.01
Gefunden:	C 67.30	H 4.92	N 17.98	S 9.74

Synthese von *N*-Dodecyl-2-(1-(pyridin-2-yl)ethyliden)hydrazin-1-carbothioamid

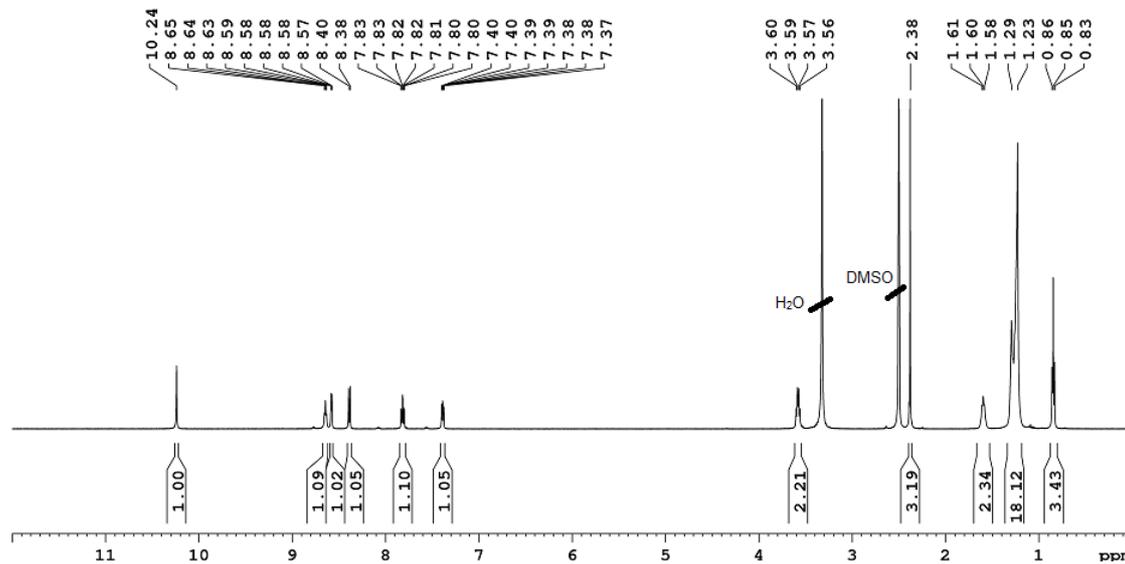
 HL<sup>10</sup>[102-103]

USC-VM040-02

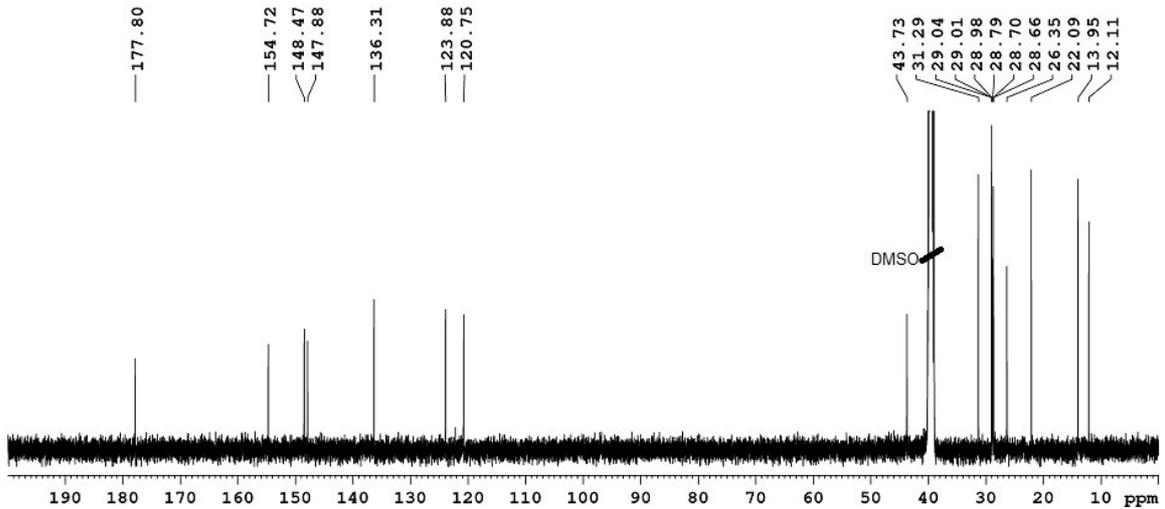


In einem 100 mL-Rundkolben wurde *N*-Dodecyl-2-(1-(pyridin-2-yl)ethyliden)hydrazin-1-carbothioamid (350 mg, 1.35 mmol) bei 50 °C in Ethanol (15 mL) gelöst. Dann wurden 2-Acetylpyridin (0.2 mL, 216 mg, 1.78 mmol) und Essigsäure (0.1 mL) hinzugegeben. Die gelbe Lösung wurde 5 h zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde das Lösemittel entfernt und der Rückstand aus Ethanol/Wasser (3:1 v/v) umkristallisiert. Danach wurde der schwach gelbe Feststoff mit Diethylether (2x5 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

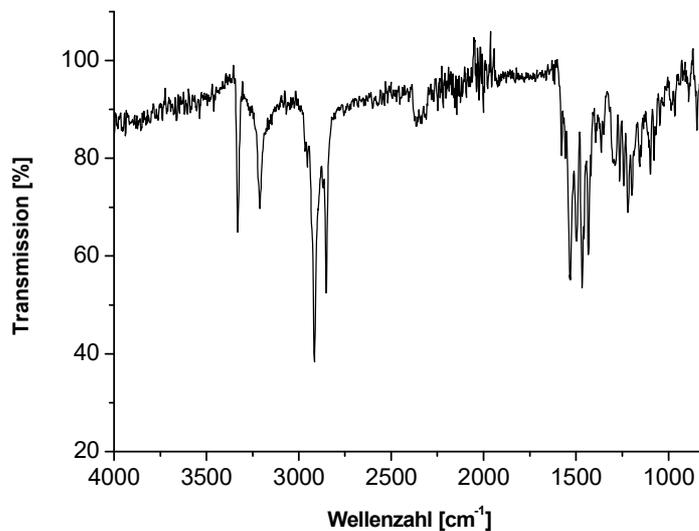
**Ausbeute:** 62% (303 mg, 0.84 mmol)



<sup>1</sup>H NMR (500.13 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 10.24 (s, 1H, C(CH<sub>3</sub>)NNH), 8.64 (t, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, 1H, C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>NH), 8.59-8.57 (m, 1H, H6), 8.39 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 1H, H3), 7.81 (dt, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, H4), 7.39 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, <sup>3</sup>J = 4.9 Hz, <sup>4</sup>J = 1.4 Hz, H5), 3.58 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, CH<sub>2</sub>NH), 2.38 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)NNH), 1.61-1.58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CH<sub>3</sub>), 1.29-1.23 (m, 18H, (CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CH<sub>3</sub>), 0.85 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.



$^{13}\text{C}$  NMR (125.76 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 177.80 (C=S), 154.72 (C2), 148.47 (C6), 147.88 (C(CH<sub>3</sub>)=N), 136.31 (C4), 123.88 (C5), 120.75 (C3), 43.73 (CH<sub>2</sub>NH), 31.76 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 29.04 (CH<sub>2</sub>), 29.01 (CH<sub>2</sub>), 28.98 (CH<sub>2</sub>), 28.79 (CH<sub>2</sub>), 28.70 (CH<sub>2</sub>), 28.66 (CH<sub>2</sub>), 26.82 (NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 22.57 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.43 (CH<sub>3</sub>), 12.58 (C(CH<sub>3</sub>)=N) ppm.



IR (ATR):  $\nu$  = 3330, 3211, 2916, 2851, 1532, 1498, 1467, 1458, 1434, 1265, 1243, 1220, 1199, 778 cm<sup>-1</sup>.

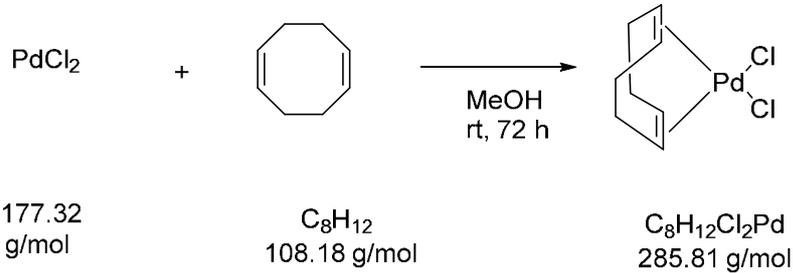
**Elementaranalyse (%)**:

Berechnet für C <sub>20</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> S:	C 66.25	H 9.45	N 15.45	S 8.84
Gefunden:	C 66.04	H 9.65	N 15.07	S 8.76

### 5.3 Synthese der Palladium(II)- und Platin(II)-Komplexe

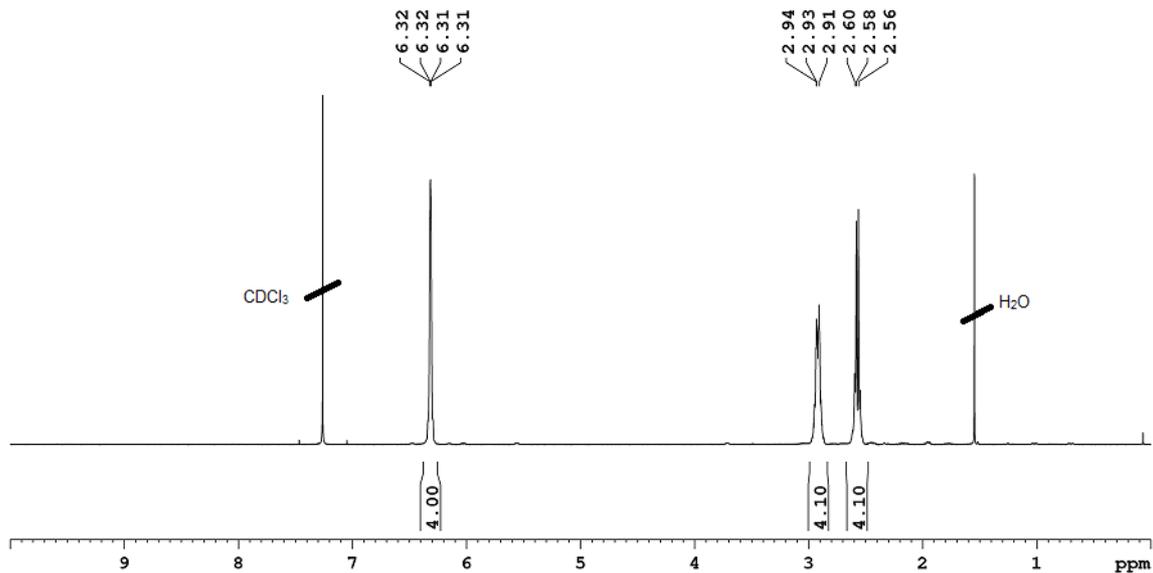
#### Synthese von [PdCl<sub>2</sub>(cod)]

USC-VM067-02

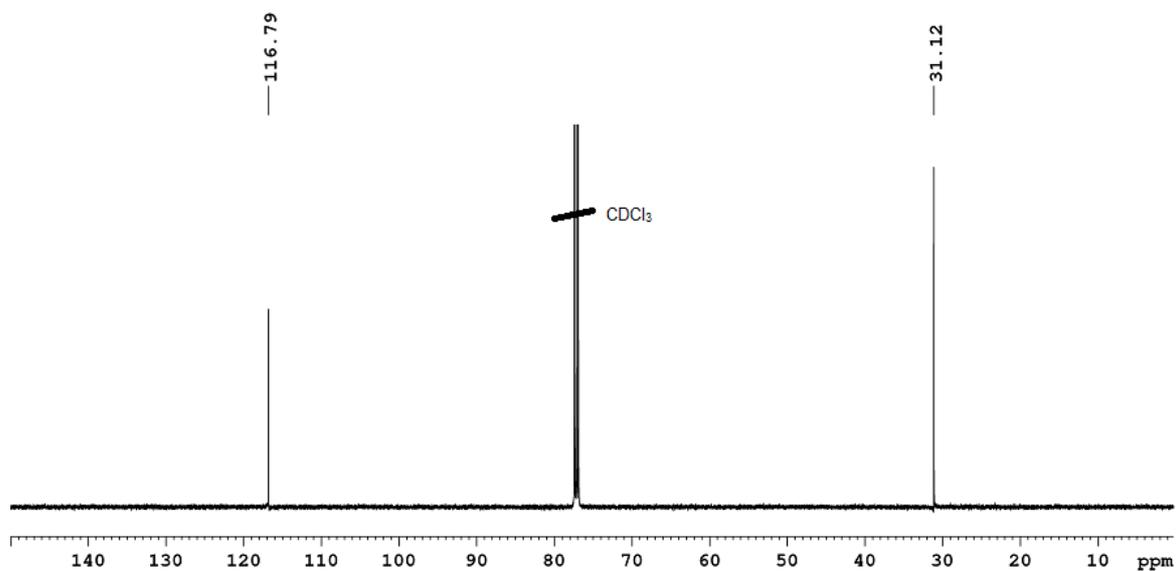


Palladium(II)chlorid (1679 mg, 9.47 mmol) wurde in Methanol (30 mL) suspendiert und dazu 1,5-Cyclooctadien (4.6 mL, 4.05 g, 37.35 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene gelbe Niederschlag wurde über eine Glasfritte abfiltriert, mit Methanol (2x10 mL) und Diethylether (2x5 mL) gewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 82% (2.22 g, 7.77 mmol)



<sup>1</sup>H NMR (500.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.32-6.31 (m, 4H, CH), 2.94-2.91 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.60-2.56 (m, 4H, CH<sub>2</sub>) ppm.



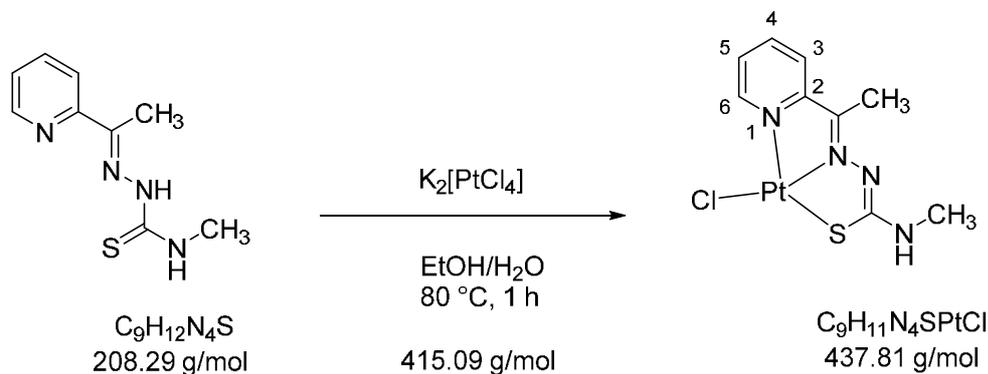
$^{13}\text{C}$  NMR (125.67 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 116.79$  ( $\text{CH}_2$ ),  $31.12$  ( $\text{CH}$ ) ppm.

**Elementaranalyse (%)**:

Berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_4\text{PdCl}_2$ :	C 33.66	H 4.24
Gefunden:	C 33.58	H 4.44

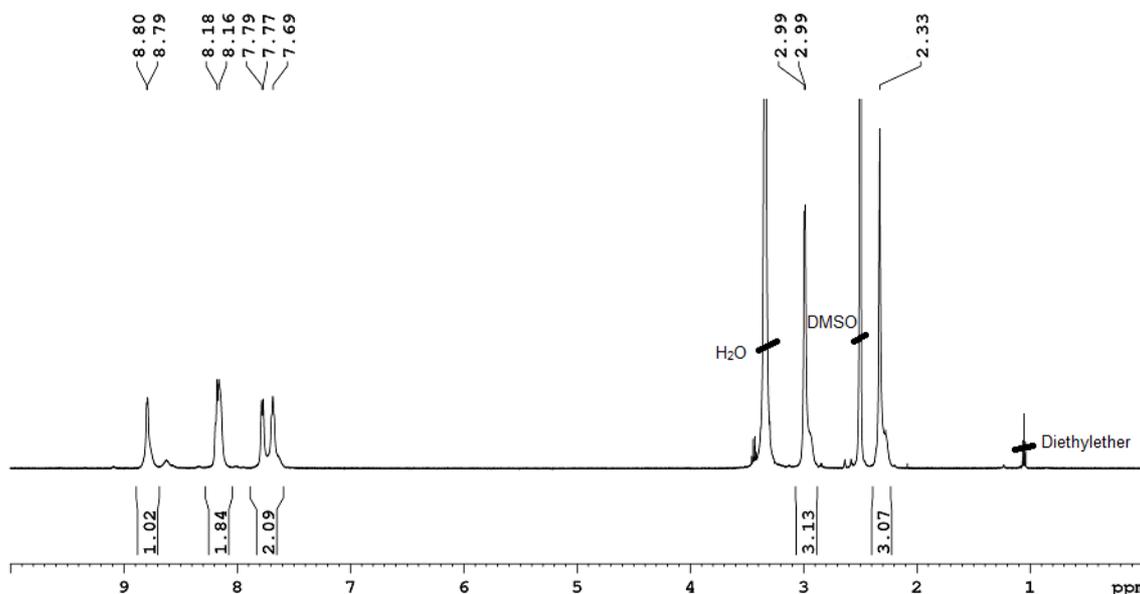
Synthese von  $[\text{PtCl}(\text{L}^1)]^{[103-105]}$ 

USC-VM031-05



In einem 100 mL-Rundkolben mit Rückflußkühler wurde *N*-Methyl-2-(1-(pyridin-2-yl)ethylidene)hydrazin-1-carbothioamid (40.3 mg, 0.193 mmol) in Ethanol (5 mL) bei 80 °C gelöst. Dazu wurde eine Lösung von Kaliumtetrachloroplatinat(II) (80 mg, 0.193 mmol) in Wasser (5 mL) langsam gegeben. Die Reaktionsmischung wurde dann für 1 h auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der ausgefallene rote Feststoff über eine Glasfilterfritte abfiltriert, mit Wasser (1 mL), Ethanol (2x2 mL) und Diethylether (2x5 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

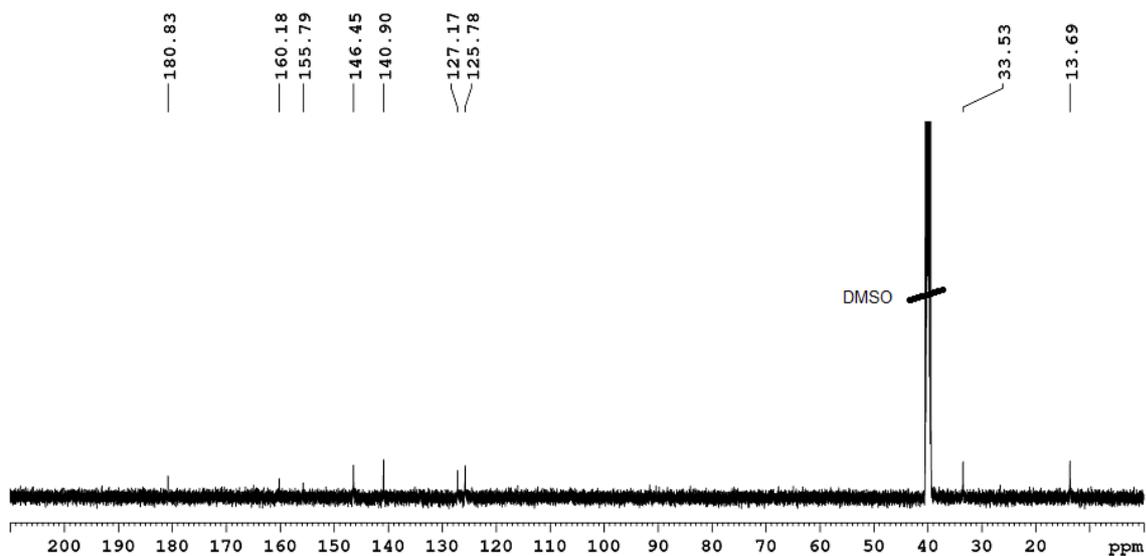
**Ausbeute:** 76% (64 mg, 0.146 mmol)



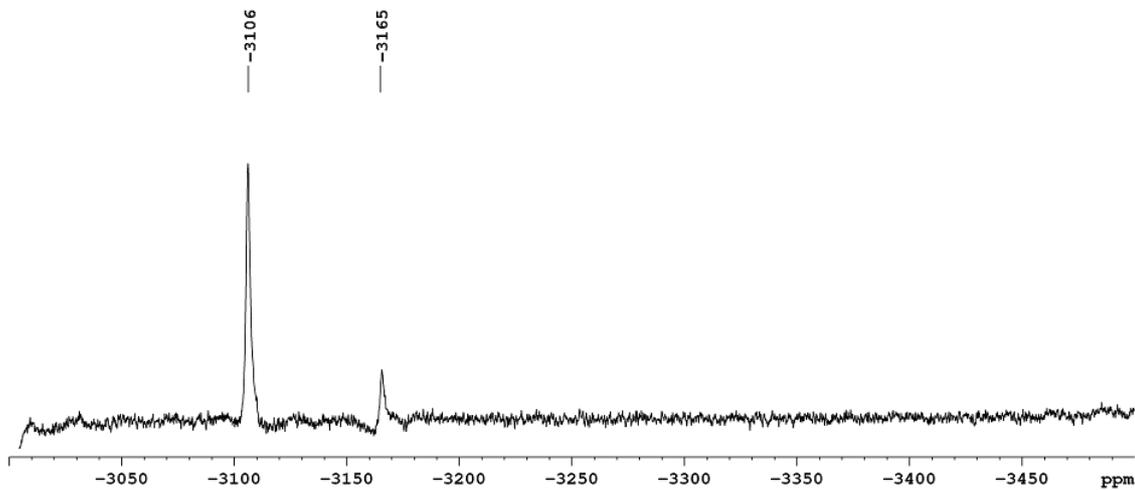
$^1\text{H NMR}$  (500.13 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 8.79 (d, 1H,  $^3J = 4.5$  Hz, H6), 8.18-8.16 (m, 2H, H4,  $\text{CH}_3\text{NH}$ ), 7.79-7.69 (m, 2H, H3, H5), 3.99 (d, 3H,  $^3J = 3.3$  Hz,  $\text{NHCH}_3$ ), 2.33 (s, 3H,

$C(CH_3)N$ 

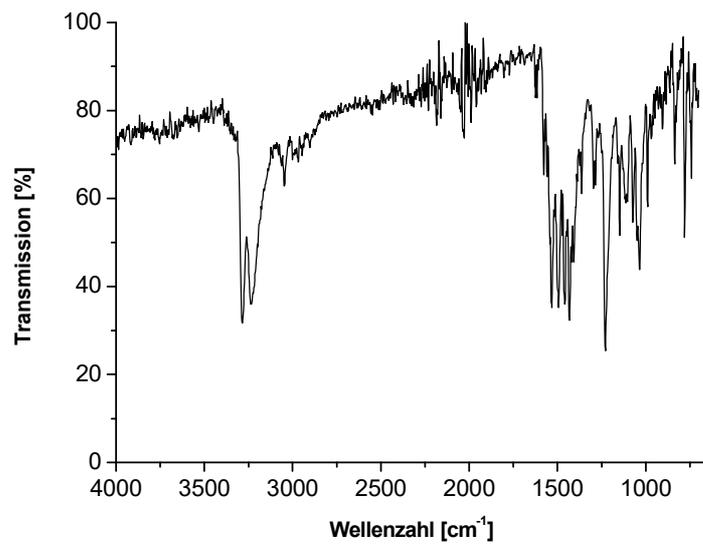
ppm.



$^{13}C$  NMR (125.76 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 182.83 (C-S), 160.18 ( $C(CH_3)=N$ ), 155.79 (C2), 146.44 (C6), 140.90 (C4), 127.17 (C5), 125.78 (C3), 33.53 ( $CH_3NH$ ), 13.69 ( $C(CH_3)=N$ ) ppm.



$^{195}Pt$  NMR (107.51 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = -3106, -3165 ppm.



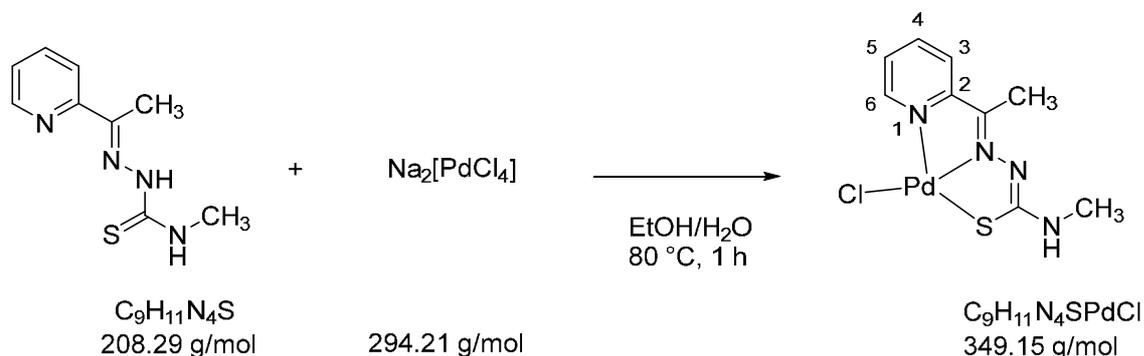
**IR (ATR):**  $\nu = 3306$  (NH),  $1524$  (C=N),  $1503$ ,  $1462$ ,  $1438$ ,  $1402$ ,  $1374$ ,  $1244$ ,  $1184$ ,  $765$  (C-S)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Elementaranalyse (%):**

Berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_4\text{SPtCl}$ :	C 24.69	H 2.53	N 12.80	S 7.32
Gefunden:	C 24.27	H 2.60	N 12.30	S 6.80

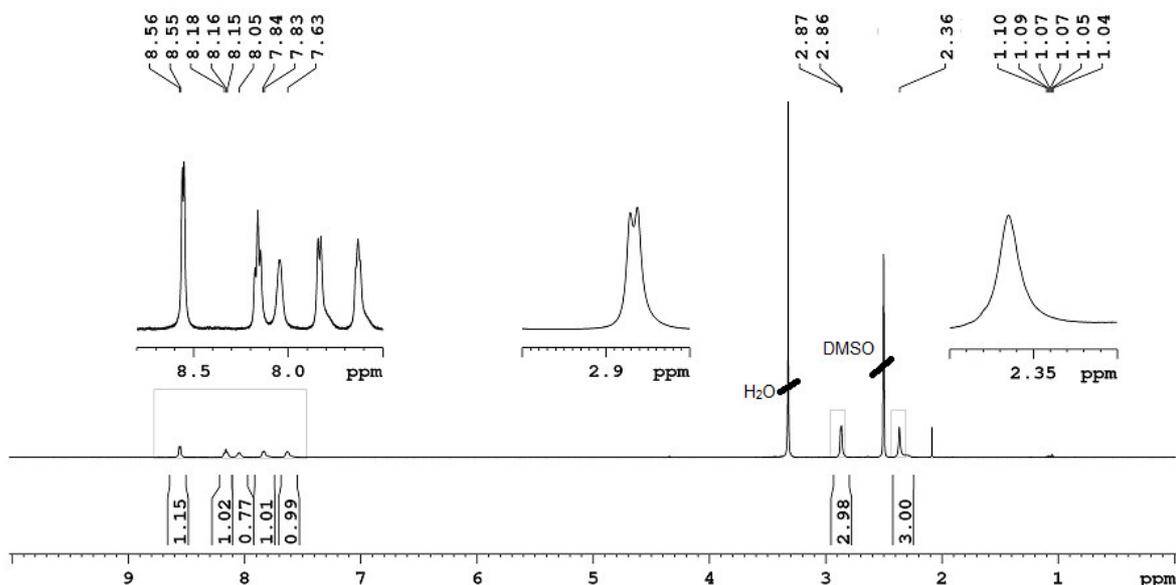
Synthese von  $[\text{PdCl}(\text{L}^1)]^{[103-105]}$ 

## USC-VM036-01

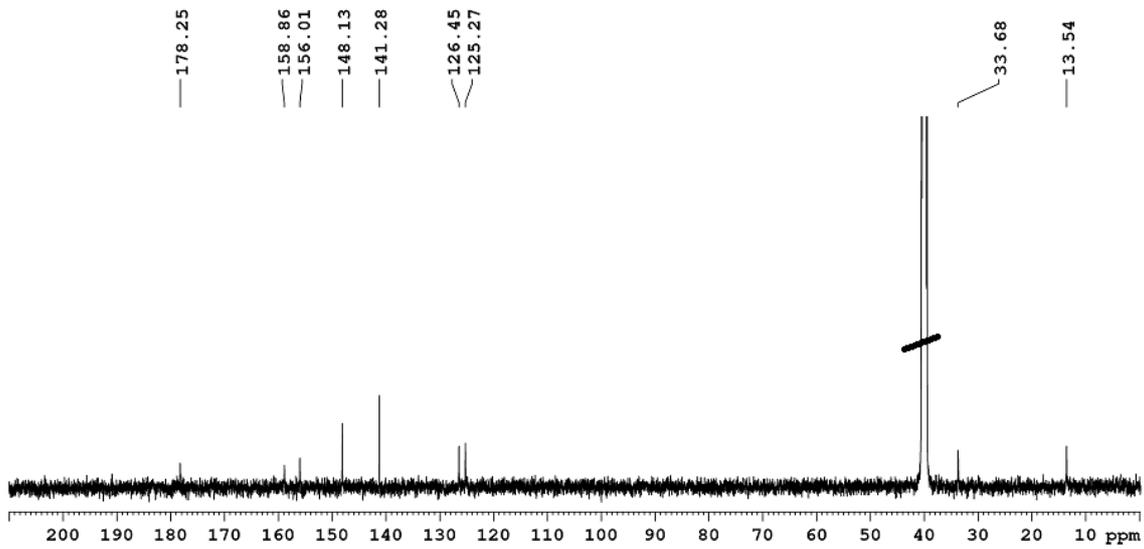


In einem 100 mL-Rundkolben mit Rückflußkühler wurde *N*-Methyl-2-(1-(Pyridin-2-yl)ethyliden)hydrazin-1-carbothioamid (56.3 mg, 0.27 mmol) in Ethanol (10 mL) bei 80 °C gelöst. Dazu wurde eine Lösung von Natriumtetrachloropalladat(II) (79.8 mg, 0.27 mmol) in Wasser (5 mL) langsam gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der ausgefallene gelbe Feststoff über eine Glasfilterfritte abfiltriert, mit Wasser (1 mL), Ethanol (2x2 mL) und Diethylether (2x5 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

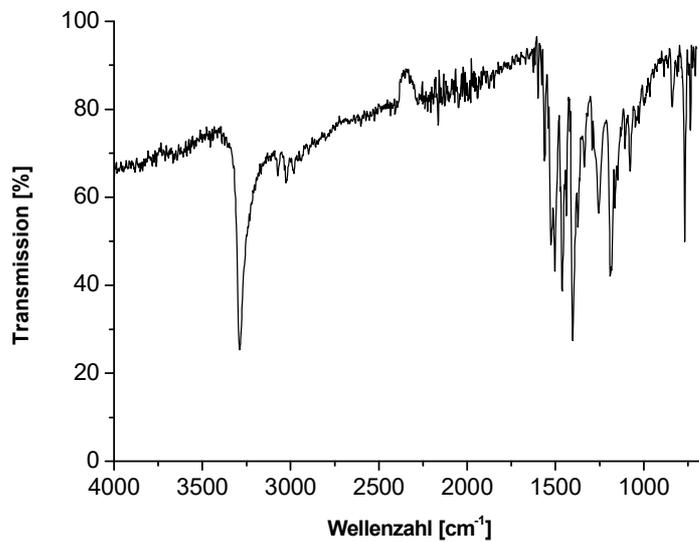
**Ausbeute:** 86% (81.1 mg, 0.23 mmol)



$^1\text{H NMR}$  (500.13 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 8.55 (d, 1H,  $^3J$  = 4.7 Hz, H6), 8.16 (t, 1H,  $^3J$  = 7.5 Hz, H4), 8.05 (s, 1H,  $\text{CH}_3\text{NH}$ ), 7.83 (d, 1H,  $^3J$  = 7.7 Hz, H3), 7.63 (t, 1H,  $^3J$  = 7.4 Hz, H5), 2.87 (d, 3H,  $^3J$  = 4.3 Hz,  $\text{CH}_3\text{NH}$ ), 2.36 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)\text{N}$ ) ppm.



$^{13}\text{C}$  NMR (125.76 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 178.25 (C-S), 158.86 (C(CH<sub>3</sub>)=N), 156.01 (C2), 148.12 (C6), 141.28 (C4), 126.45 (C5), 125.27 (C3), 33.68 (CH<sub>3</sub>NH), 13.54 (C(CH<sub>3</sub>)=N) ppm.



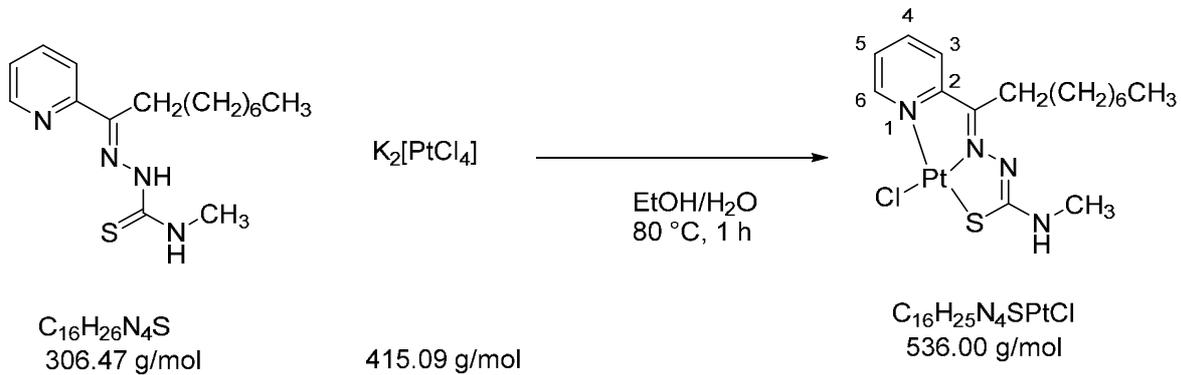
IR (ATR):  $\nu$  = 3286 (NH), 1525 (C=N), 1503, 1462, 1438, 1402, 1373, 1255, 1190, 1163, 767 (C-S) cm<sup>-1</sup>.

**Elementaranalyse (%):**

Berechnet für C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> N <sub>4</sub> SPdCl:	C 30.96	H 3.18	N 16.05	S 9.13
Gefunden:	C 30.89	H 3.20	N 15.89	S 8.82

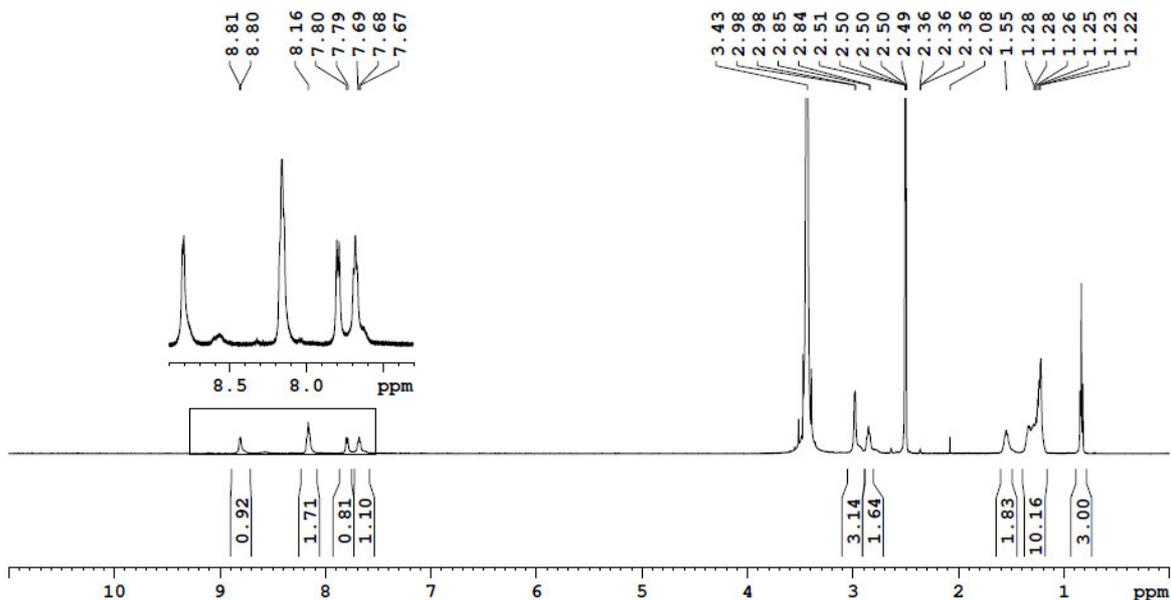
Synthese von  $[\text{PtCl}(\text{L}^2)]^{[103-105]}$

USC-VM044-01

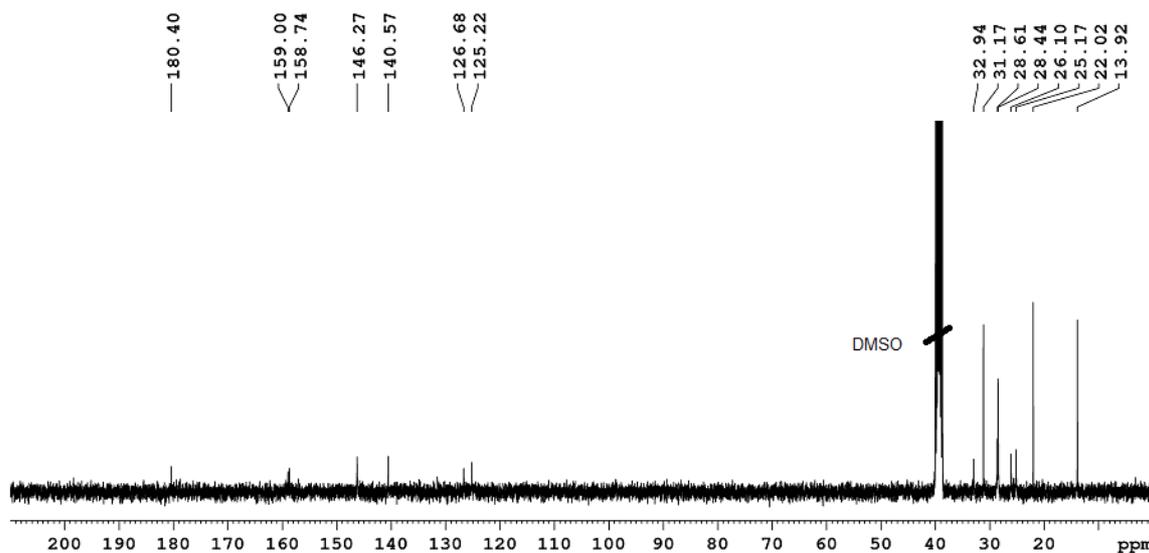


In einem 100 mL-Rundkolben mit Rückflußkühler wurde *N*-Methyl-2-(1-(pyridin-2-yl)nonyliden)hydrazin-1-carbothioamid (59.2 mg, 0.193 mmol) in Ethanol (5 mL) bei 80 °C gelöst. Dazu wurde Kaliumtetrachloroplatinat(II) (80.5 mg, 0.194 mmol) in Wasser (5 mL) gegeben. Die schwach rote Lösung wurde 1 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der ausgefallene rote Niederschlag über eine Glasfritte abfiltriert und mit Wasser (1 mL), Ethanol (1 mL), und Diethylether (1 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

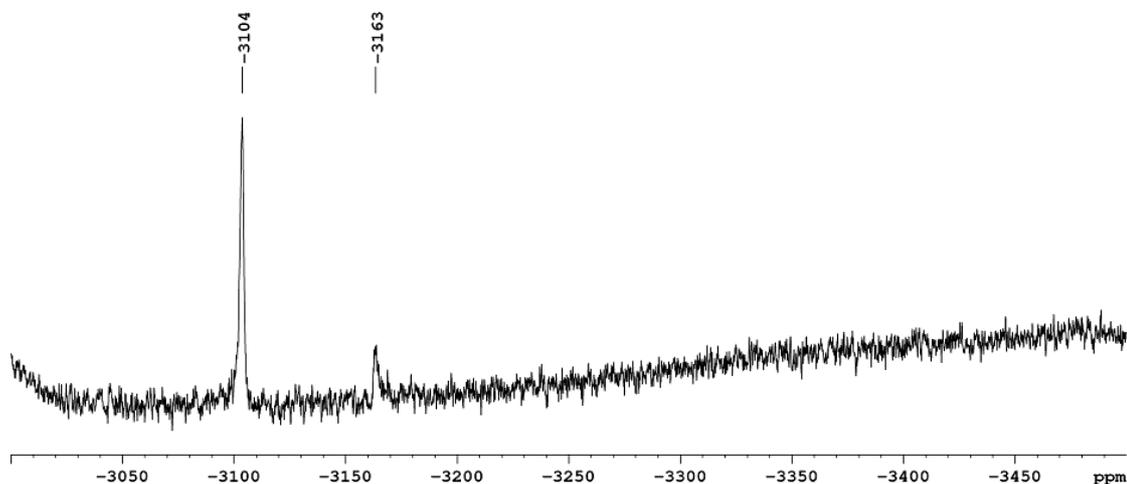
**Ausbeute:** 57% (58.6 mg, 0.109 mmol)



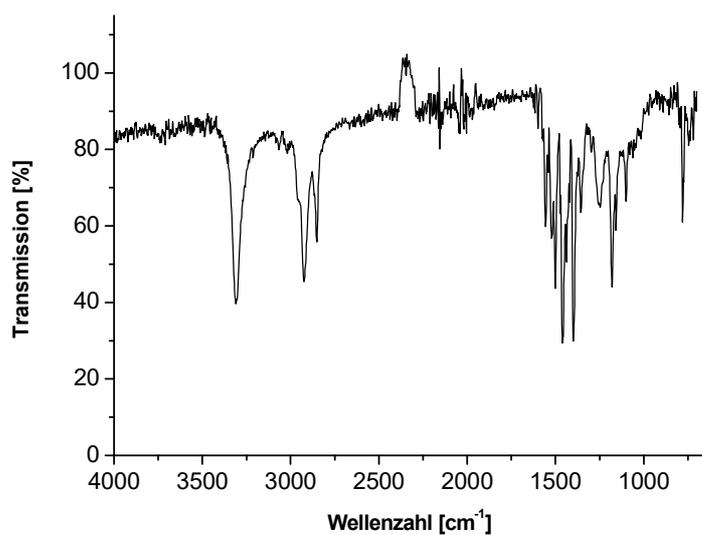
$^1\text{H}$  NMR (500.13 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 8.81 (d, 1H,  $^3J$  = 4.8 Hz, H6), 8.16 (s, 2H, H4,  $\text{CH}_3\text{NH}$ ), 7.79 (d, 1H,  $^3J$  = 7.5 Hz, H3), 7.68 (t, 1H,  $^3J$  = 6.7 Hz, H5), 2.98 (d, 3H,  $^3J$  = 4.1 Hz,  $\text{CH}_3\text{NH}$ ), 2.84 (t, 2H,  $^3J$  = 7.4 Hz,  $\text{C}(\text{CH}_2)=\text{N}$ ), 1.55 (quin, 2H,  $^3J$  = 8.5 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.28-1.22 (m, 10H,  $(\text{CH}_2)_5$ ), 0.82 (t, 3H,  $^3J$  = 6.9 Hz,  $\text{CH}_3$ ) ppm.



$^{13}\text{C}$  NMR (125.76 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 180.40$  (C-S), 158.99 ( $\text{C}(\text{CH}_2)=\text{N}$ ), 158.73 (C2), 146.27 (C6), 140.57 (C4), 126.68 (C5), 125.22 (C3), 32.94 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 31.17 ( $\text{CH}_3$ ), 28.61 ( $\text{CH}_2$ ), 28.44 ( $\text{CH}_2$ ), 26.10 ( $\text{C}(\text{CH}_2)=\text{N}$ ), 25.17 ( $\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2)=\text{N}$ ), 22.02 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 13.92 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.



$^{195}\text{Pt}$  NMR (107.51 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = -3104, -3163$  ppm.



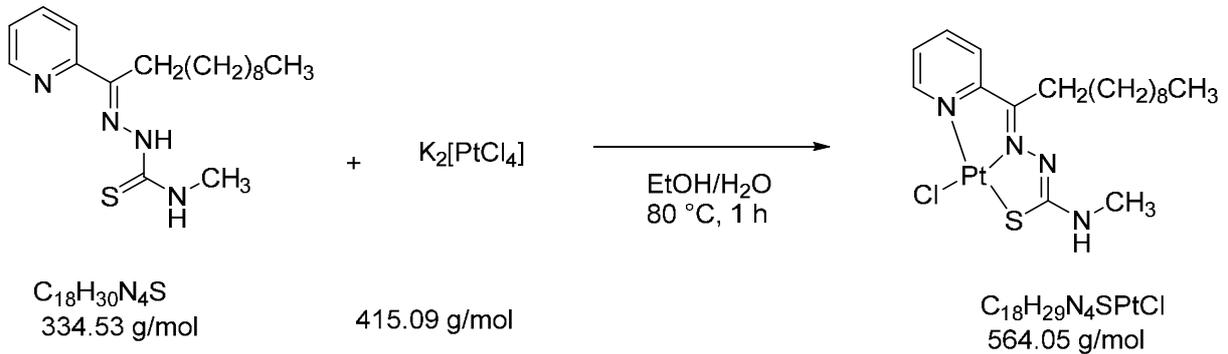
**IR (ATR):**  $\nu = 3310$  (NH), 2933, 2851, 1555, 1521 (C=N), 1501, 1472, 1461, 1437, 1420, 1399, 1356, 1247, 1180, 1157, 1100, 779 (C-S)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Elementaranalyse (%):**

Berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{SPtCl}$ :	C 35.85	H 4.70	N 10.45	S 5.98
Gefunden:	C 36.15	H 4.82	N 10.17	S 5.40

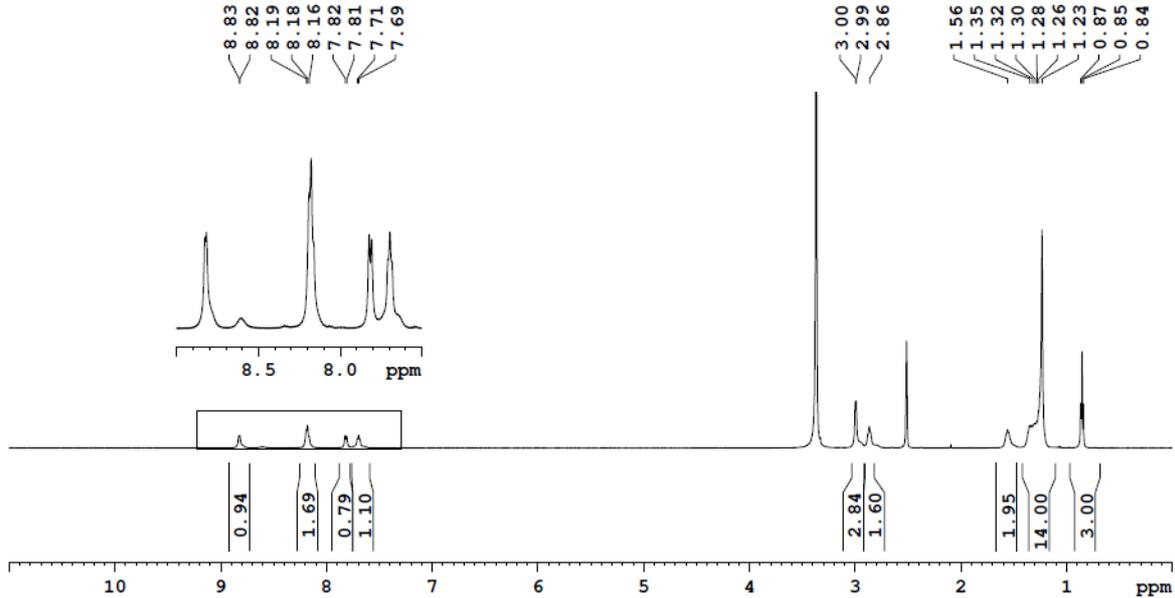
Synthese von  $[\text{PtCl}(\text{L}^3)]^{[103-105]}$

USC-VM057-01

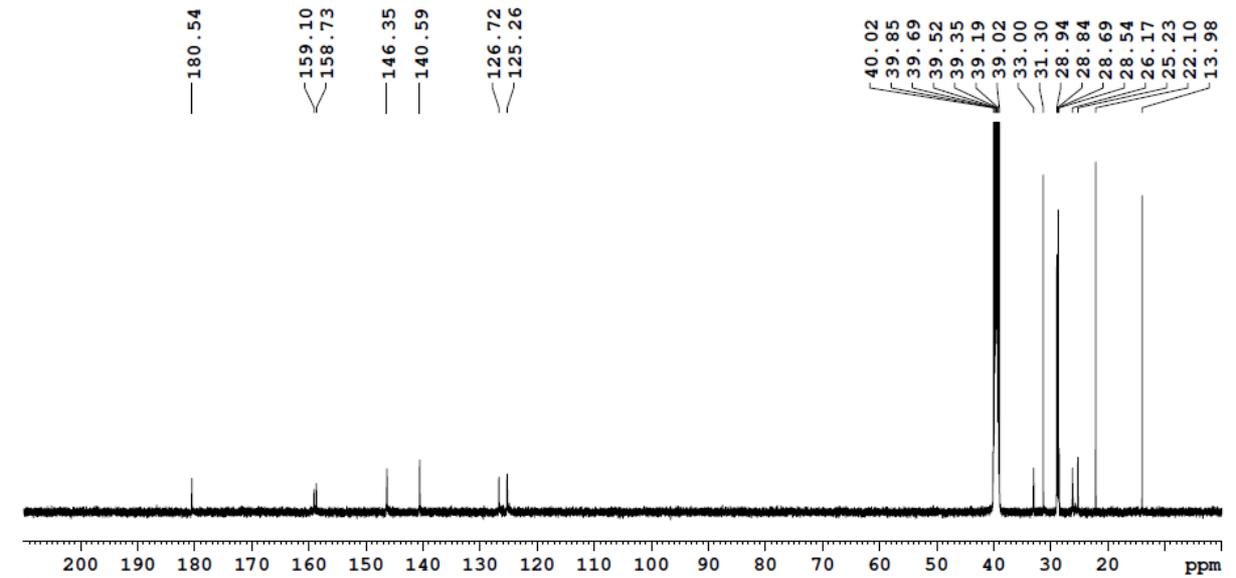


*N*-Methyl-2-(1-(pyridin-2-yl)undecyliden)hydrazin-1-carbothioamid (78.80 mg, 0.235 mmol) wurde in Ethanol (7 mL) bei 80 °C gelöst. Dazu wurde tropfenweise Kaliumtetrachloroplatinat(II) (99.80 mg, 0.240 mmol) in Wasser (7 mL) gegeben. Die Lösung wurde 1 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der ausgefallene rote Niederschlag über eine Glasfritte abfiltriert und mit Wasser (2x2 mL) und Ethanol (2x2 mL) gewaschen. Der rote Feststoff wurde dann im Vakuum getrocknet.

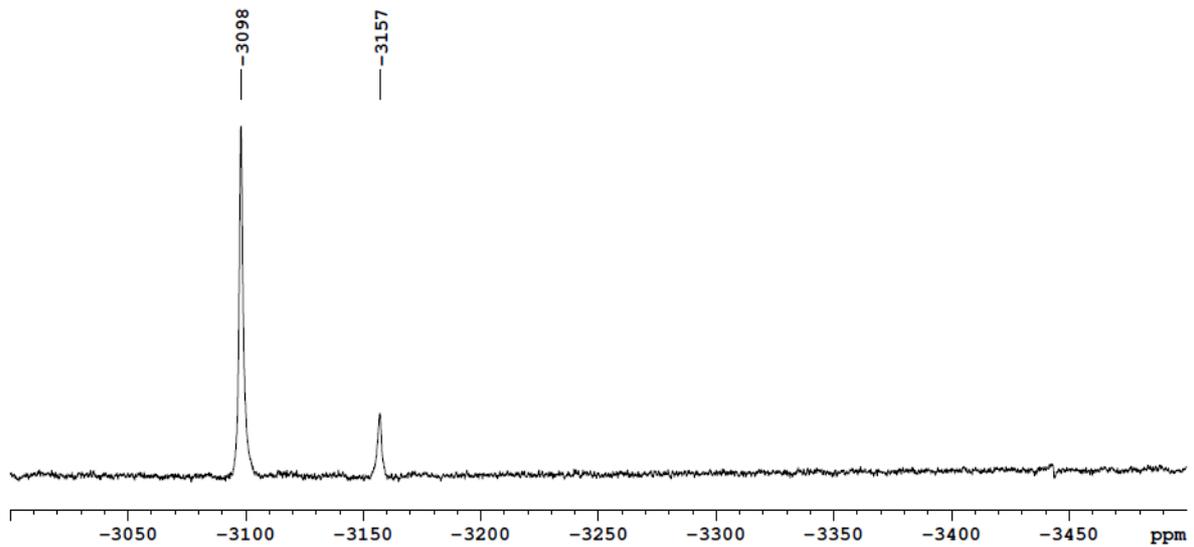
**Ausbeute:** 76% (101 mg, 0.179 mmol)



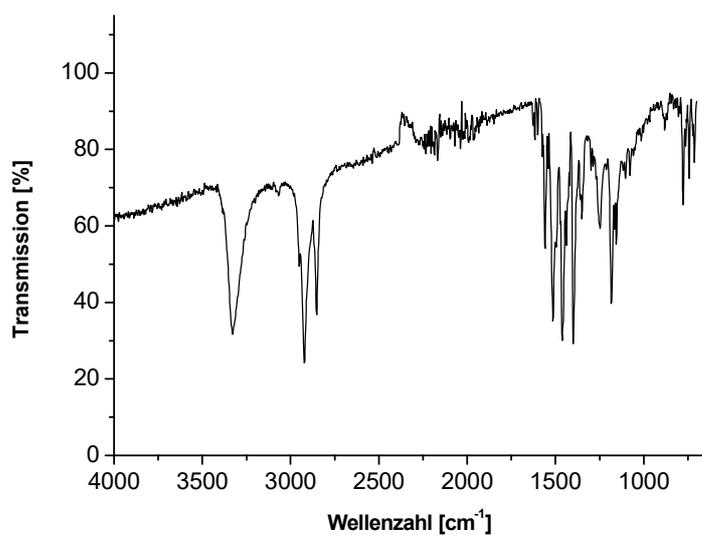
$^1\text{H NMR}$  (500.13 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 8.82 (d, 1H,  $^3J$  = 5.2 Hz, H6), 8.19-8.16 (m, 2H, H4,  $\text{CH}_3\text{NH}$ ), 7.80 (d, 1H,  $^3J$  = 7.9 Hz, H3), 7.68 (t, 1H,  $^3J$  = 6.1 Hz, H5), 2.98 (d, 3H,  $^3J$  = 3.6 Hz,  $\text{CH}_3\text{NH}$ ), 2.85 (t, 3H,  $^3J$  = 7.8 Hz,  $\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{N}$ ), 1.93 (quin, 2H,  $^3J$  = 6.7 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.22 (s, 14H,  $(\text{CH}_2)_7$ ), 0.84 (t, 3H,  $^3J$  = 6.9 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.



$^{13}\text{C}$  NMR (125.76 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 180.54$  (C-S), 159.10 ( $\text{C}(\text{CH}_2)=\text{N}$ ), 158.73 (C2), 146.35 (C6), 140.59 (C4), 126.72 (C5), 125.26 (C3), 33.00 ( $\text{CH}_2$ ), 31.30 ( $\text{CH}_3\text{NH}$ ), 28.94 ( $\text{CH}_2$ ), 28.84 ( $\text{CH}_2$ ), 28.69 ( $\text{CH}_2$ ), 28.54 ( $\text{CH}_2$ ), 26.17 ( $\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2)=\text{N}$ ), 25.23 ( $\text{C}(\text{CH}_2)=\text{N}$ ), 22.10 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 13.98 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.



$^{195}\text{Pt}$  NMR (107.51 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = -3098, -3157$  ppm.



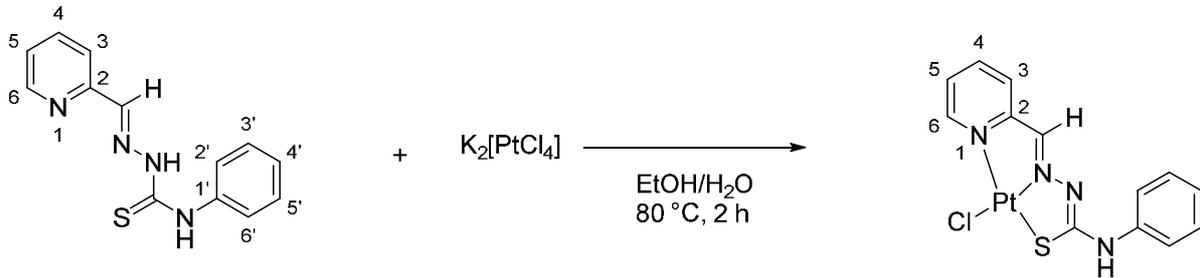
**IR (ATR):** 3328, 2950, 2921, 2852, 1559, 1513 (C=N), 1462, 1438, 1420, 1399, 1350, 1248, 1183, 1165, 1155, 777 (C-S)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Elementaranalyse (%):**

Berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{SPtCl}$ :	C 38.33	H 5.18	N 9.93	S 5.68
Gefunden:	C 37.20	H 5.11	N 9.60	S 5.27

Synthese von  $[\text{PtCl}(\text{L}^4)]^{[103-105]}$

USC-VM084-01



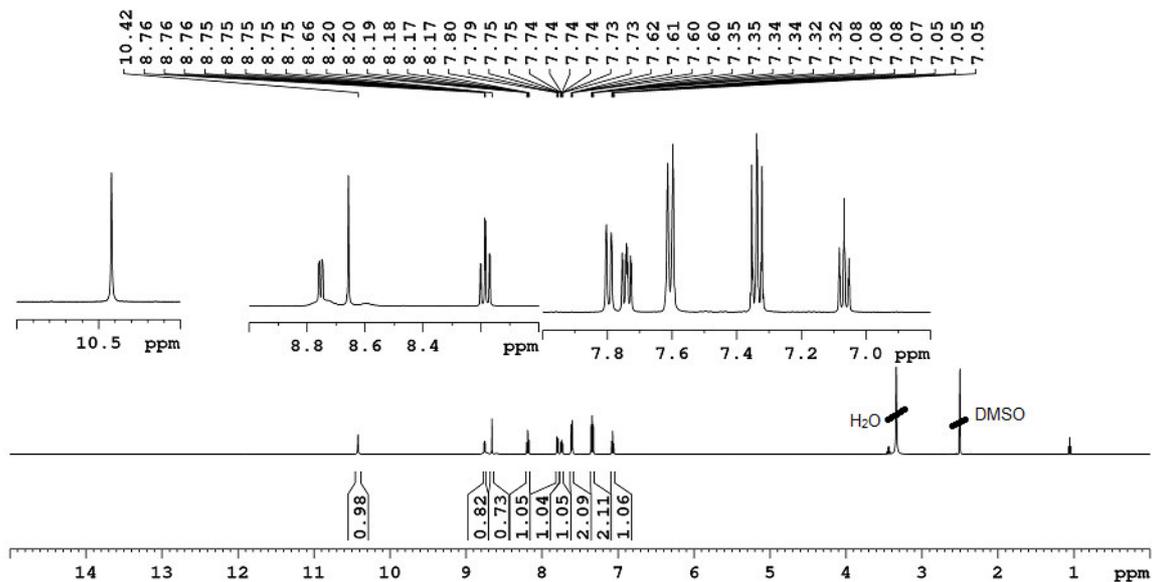
$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{S}$   
256.33 g/mol

415.08 g/mol

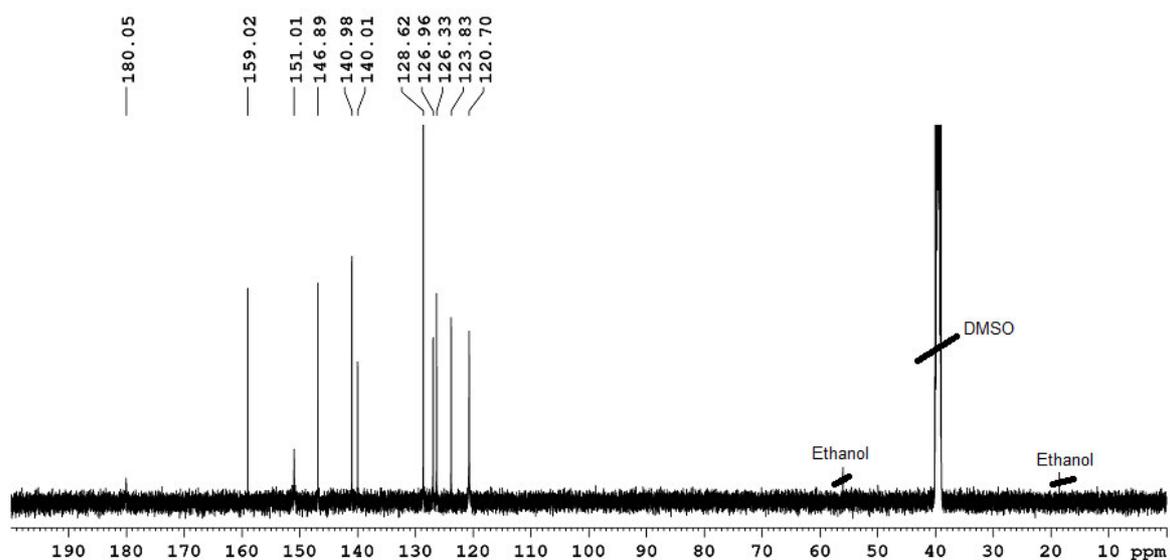
$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{PtSCl}$   
485.85 g/mol

*N*-Phenyl-2-(pyridin-2-ylmethyl)hydrazin-1-carbothioamid (94 mg, 0.367 mmol) wurde in Ethanol (40 mL) bei 80 °C gelöst. Dazu wurde Kaliumtetrachloroplatinat(II) (149.9 mg, 0.361 mmol) in Wasser (10 mL) gegeben. Die dunkelrote Lösung wurde für 2 h auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der ausgefallene rote Feststoff über eine Glasfritte abfiltriert, mit Wasser (2x5 mL), Ethanol (5 mL) und Diethylether (2x5 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

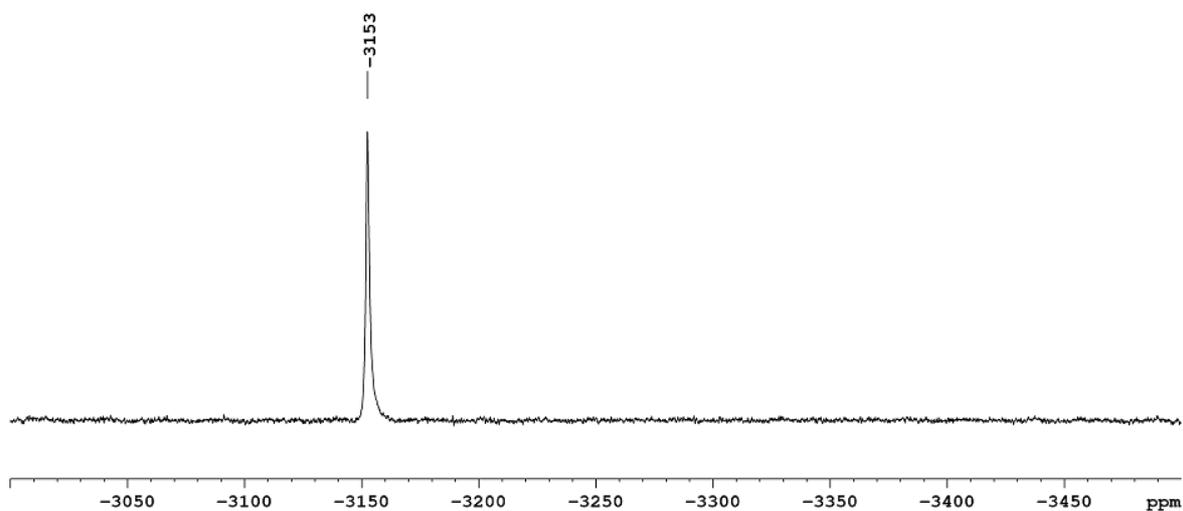
**Ausbeute:** 75% (132 mg, 0.272 mmol)



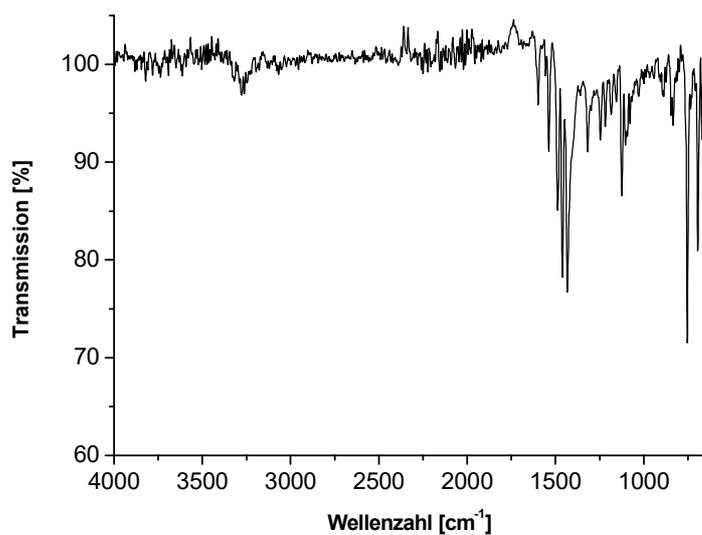
$^1\text{H NMR}$  (500.13 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 10.42 (s, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$ ), 8.76-8.75 (m, 1H, H6), 8.66 (s, 1H,  $\text{CHN}$ ), 8.18 (dt, 1H,  $^3J = 7.8$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, H4), 8.44 (d, 1H,  $^3J = 7.6$  Hz, H3), 7.74 (ddd, 1H,  $^3J = 7.8$  Hz,  $^3J = 5.6$  Hz,  $^4J = 1.4$  Hz, H5), 7.60 (dd, 2H,  $^3J = 8.6$  Hz,  $^4J = 1.0$  Hz, H2'/H6'), 7.35-7.32 (m, 2H, H3'/H5'), 7.08-7.05 (m, 1H, H4') ppm.



$^{13}\text{C}$  NMR (125.76 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 180.05$  (C-S), 159.02 (C2), 151.01 (CH=N), 146.89 (C6), 140.98 (C1'), 140.01 (C4), 128.62 (C3'/C5'), 126.96 (C3), 126.33 (C5), 123.83 (C4'), 120.70 (C2'/C6') ppm.



$^{195}\text{Pt}$  NMR (107.51 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = -3153$  ppm.



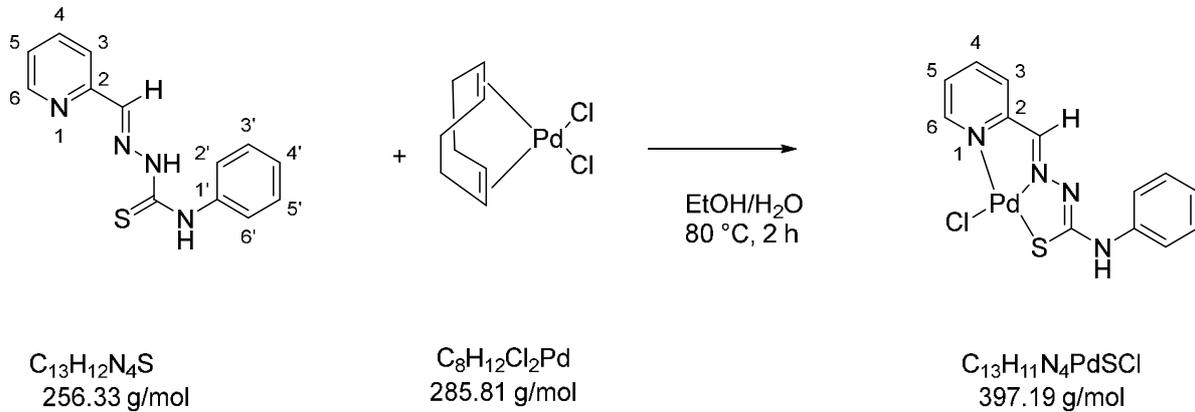
**IR (ATR):**  $\nu = 3276, 1598, 1537, 1487, 1559, 1430, 1320, 1245, 1122, 1103, 756, 693 \text{ cm}^{-1}$ .

**Elementaranalyse (%)**:

Berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{PtSCl}$ :	C 32.14	H 2.28	N 11.53	S 6.60
Gefunden:	C 32.26	H 2.32	N 11.14	S 6.24

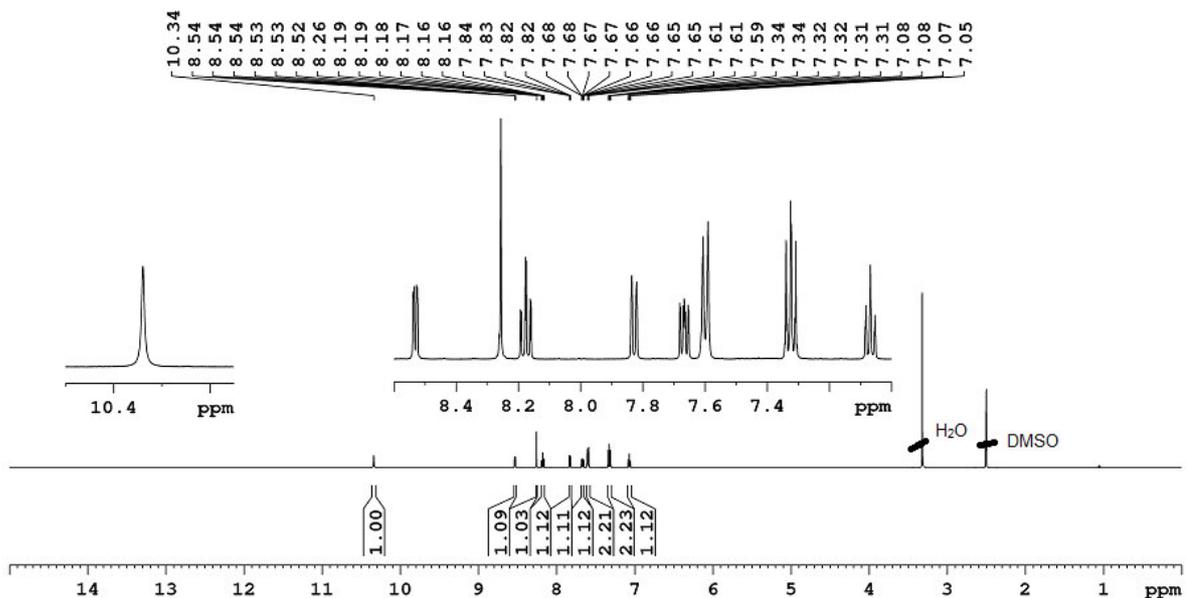
Synthese von  $[\text{PdCl}(\text{L}^4)]^{[103-105]}$

USC-VM083-01

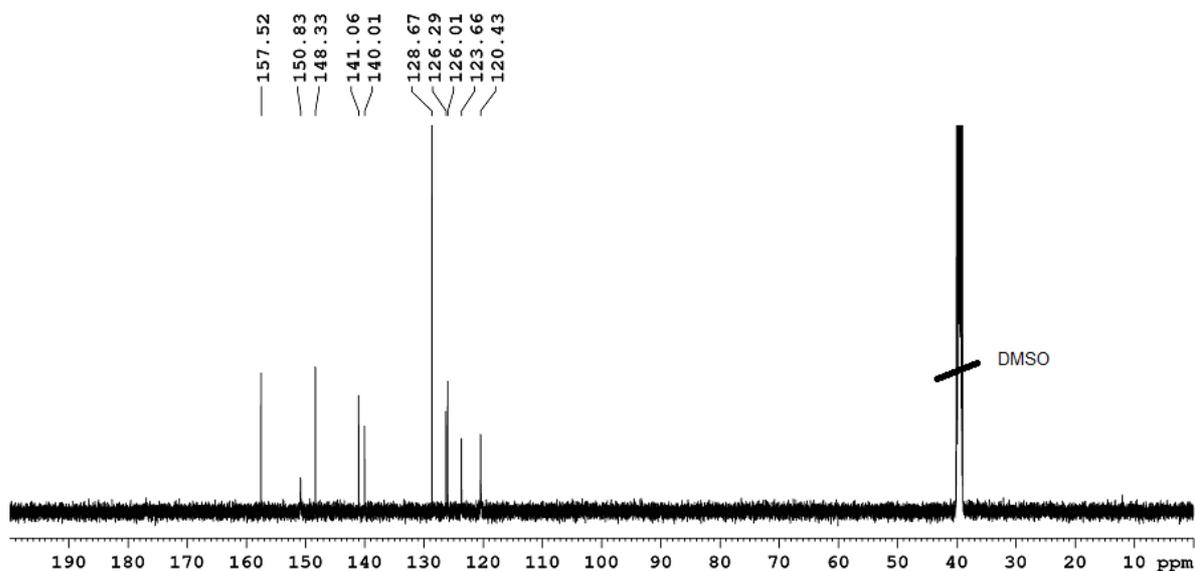


*N*-Phenyl-2-(pyridin-2-ylmethyl)hydrazin-1-carbothioamid (135.4 mg, 0.528 mmol) wurde in Ethanol (40 mL) bei 80 °C gelöst und dazu  $[\text{PdCl}_2(\text{cod})]$  (149.7 mg, 0.524 mmol) in Wasser (10 mL) gegeben. Die gelbe Lösung wurde für 2 h auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der ausgefallene gelbe Feststoff über eine Glasfritte abfiltriert, mit Wasser (2x5 mL), Ethanol (5 mL) und Diethylether (2x5 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

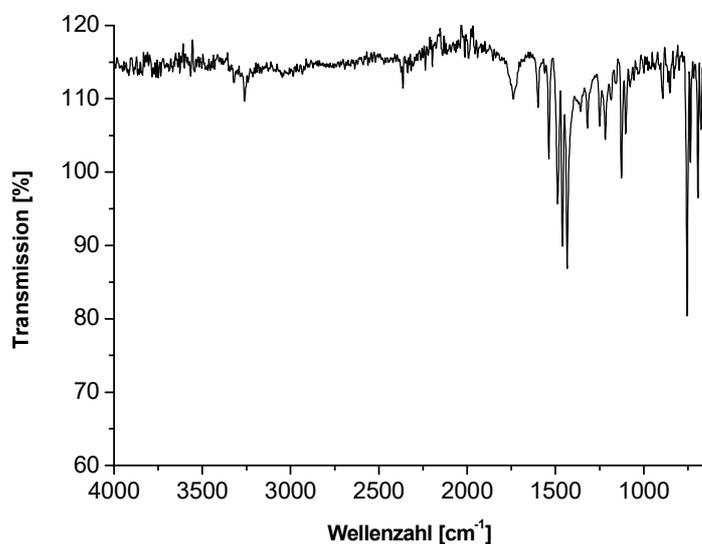
**Ausbeute:** 885 (183.7 mg, 0.462 mmol)



$^1\text{H NMR}$  (500.13 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 10.34 (s, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$ ), 8.54-8.52 (m, 1H, H6), 8.26 (s, 1H,  $\text{CHN}$ ), 8.18 (dt, 1H,  $^3J = 7.8$  Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, H4), 7.83 (dd, 1H,  $^3J = 8.0$  Hz,  $^3J = 1.2$  Hz, H3), 7.67 (ddd, 1H,  $^3J = 7.8$  Hz,  $^3J = 5.4$  Hz,  $^4J = 1.4$  Hz, H5), 7.60 (d, 2H,  $^3J = 8.7$  Hz, H2'/H6'), 7.34-7.31 (m, 2H, H3'/H5'), 7.08-7.05 (m, 1H, H4') ppm.



$^{13}\text{C}$  NMR (125.76 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 157.52$  (C2), 150.83 (CH=N), 148.33 (C6), 141.06 (C4), 140.01 (C1'), 128.67 (C3'/C5'), 126.29 (C5), 126.01 (C3), 123.66 (C4'), 120.43 (C2'/C6') ppm.



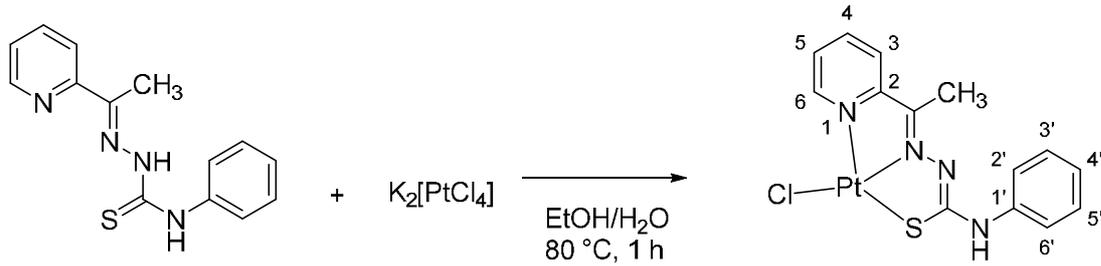
IR (ATR):  $\nu = 3263, 2364, 1740, 1599, 1537, 1487, 1464, 1432, 1126, 749, 693 \text{ cm}^{-1}$ .

Elementaranalyse (%):

Berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{PdSCl}$ :	C 39.31	H 2.79	N 14.11	S 8.07
Gefunden:	C 39.33	H 2.66	N 14.04	S 7.77

Synthese von  $[\text{PtCl}(\text{L}^5)]^{[103-105]}$

USC-VM024-15



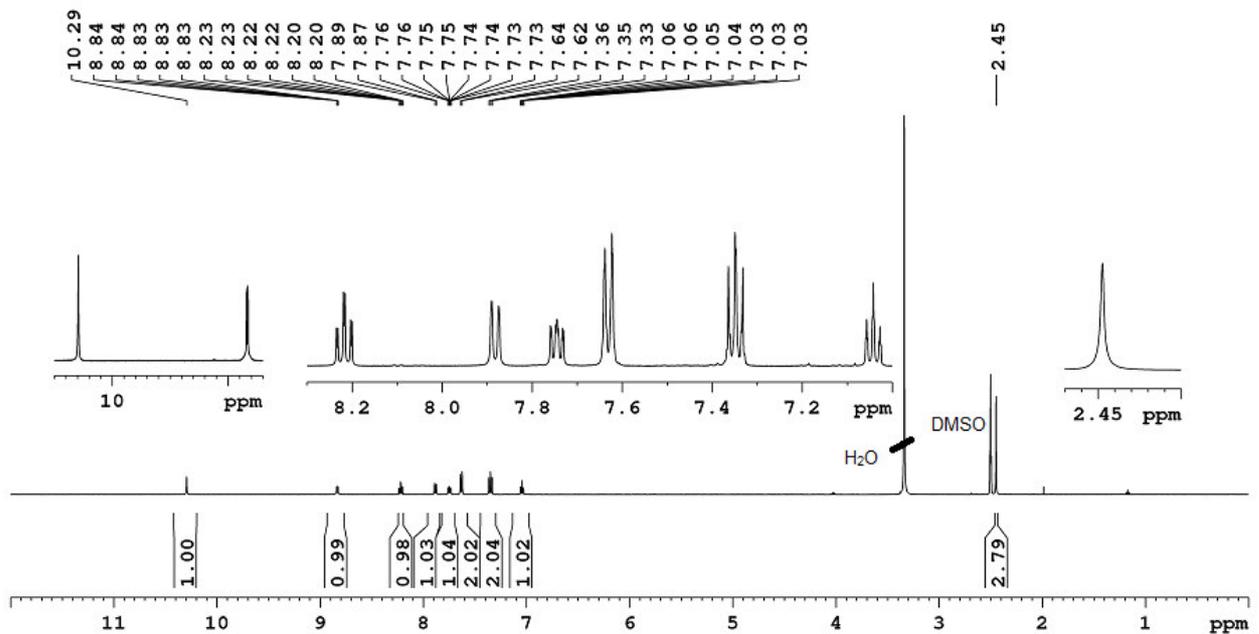
$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{S}$   
270.35 g/mol

415.09 g/mol

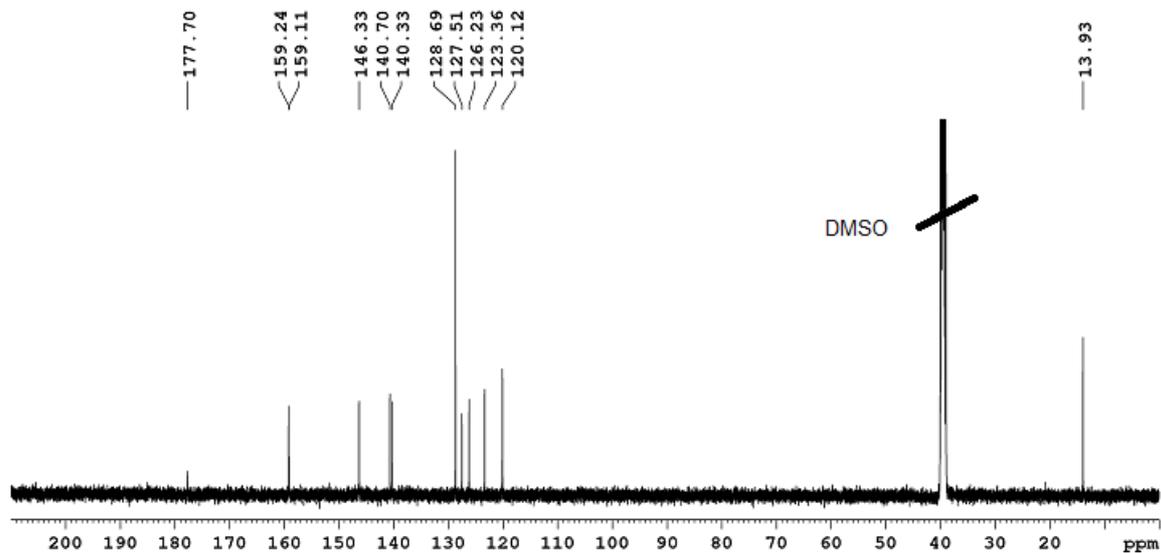
$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{SPtCl}$   
499.88 g/mol

In einem 100 mL-Rundkolben mit Rückflußkühler wurde *N*-Phenyl-2-(1-(pyridin-2-yl)ethylidene)hydrazin-1-carbothioamid (52.1 mg, 0.19 mmol) in Ethanol (15 mL) bei 80 °C gelöst. Dazu wurde Kaliumtetrachloroplatinat(II) (80.0 mg, 0.19 mmol) in Wasser (5 mL) unter Rühren gegeben. Die orange Lösung wurde für 1 h auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der ausgefallene rote Feststoff über eine Glasfritte abfiltriert, mit Ethanol (2x2 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

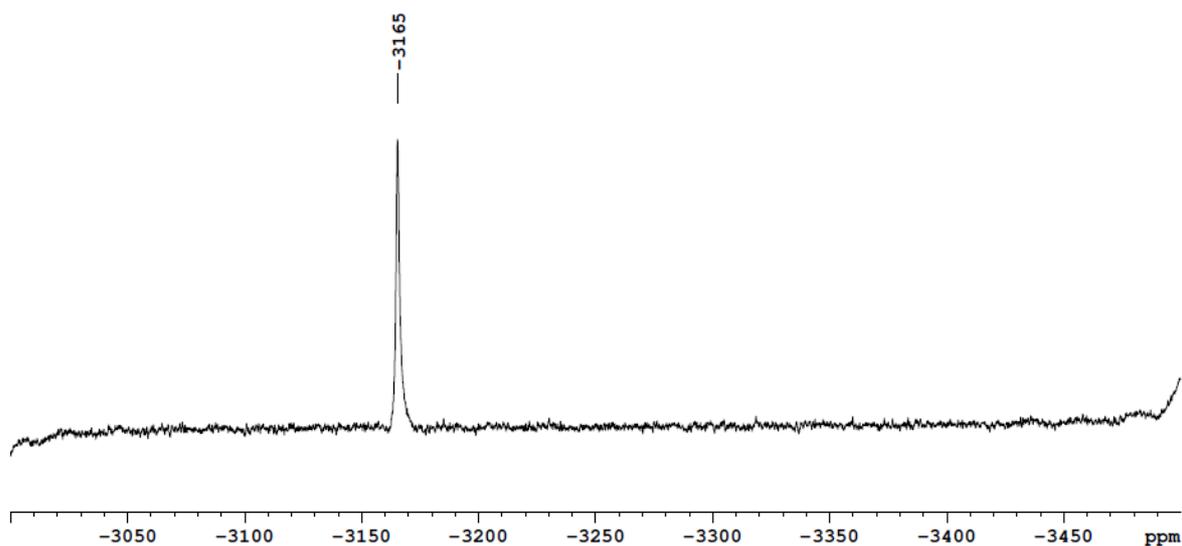
**Ausbeute:** 77% (74 mg, 0.15 mmol)



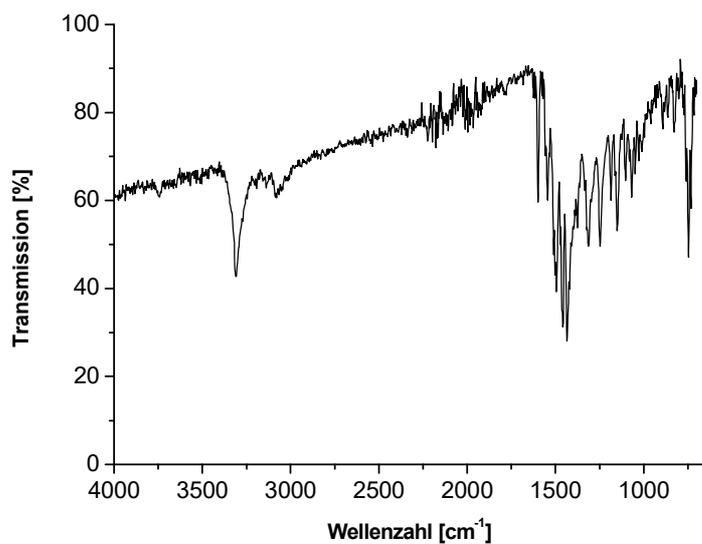
$^1\text{H NMR}$  (500.13 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 10.29 (s, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$ ), 8.83 (dd, 1H,  $^3J = 5.5$  Hz,  $^4J = 1.0$  Hz, H6), 8.21 (dt, 1H,  $^3J = 7.9$  Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, H4), 7.89 (d, 1H,  $^3J = 7.6$  Hz, H3), 7.75 (ddd, 1H,  $^3J = 7.6$  Hz,  $^3J = 5.5$  Hz,  $^4J = 1.3$  Hz, H5), 7.63 (dd, 2H,  $^3J = 7.7$  Hz,  $^4J = 0.9$  Hz, H2'/H6'), 7.35 (t, 2H,  $^3J = 7.3$  Hz, H3'/H5'), 7.04 (m, 1H, H4'), 2.45 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.



$^{13}\text{C}$  NMR (125.76 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 177.70$  (C-S), 159.24 ( $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}$ ), 159.11 (C2), 146.33 (C6), 140.70 (C1'), 140.33 (C4), 128.69 (C3'/C5'), 127.51 (C3), 126.23 (C5), 123.36 (C4'), 120.12 (C2'/C6'), 13.93 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.



$^{195}\text{Pt}$  NMR (107.51 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = -3165$  ppm.



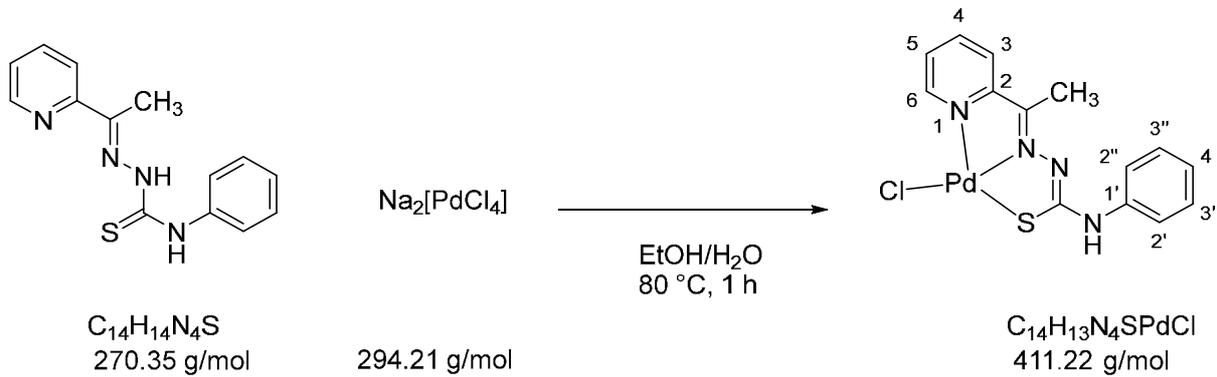
**IR (ATR):**  $\nu = 3308$  (NH), 1510 (C=N), 1502, 1494, 1472, 1457, 1434, 1375, 1313, 1247, 1151, 746 (C-S)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Elementaranalyse (%):**

Berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{SPtCl}$ :	C 33.83	H 2.62	N 11.21	S 6.41
Gefunden:	C 33.52	H 2.71	N 11.07	S 6.26

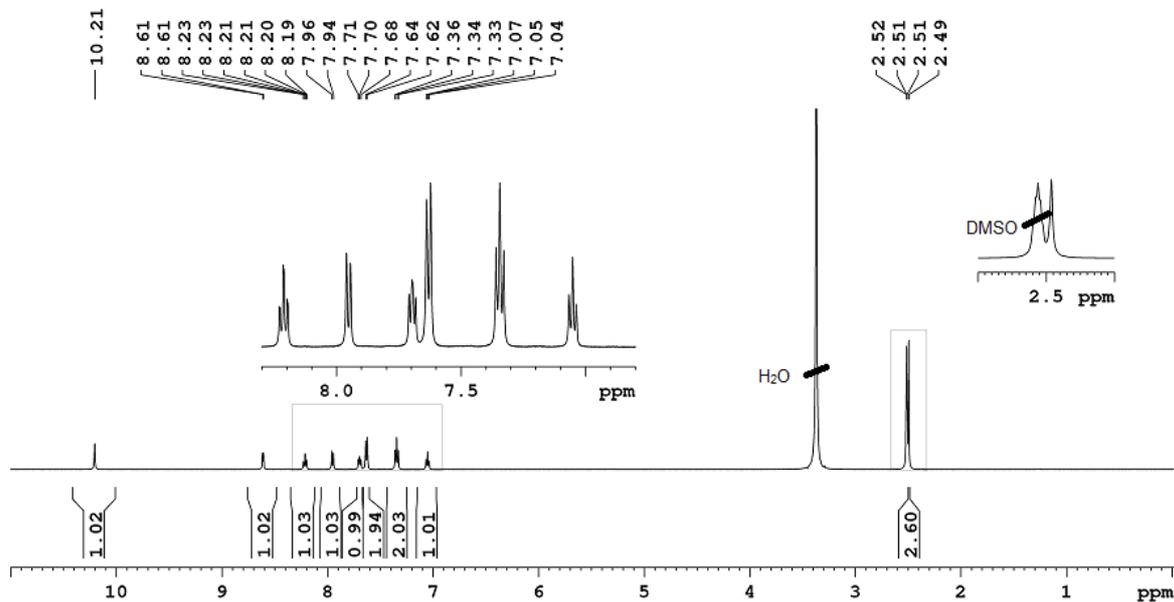
Synthese von  $[\text{PdCl}(\text{L}^5)]$ <sup>[103-105]</sup>

USC-VM048-01

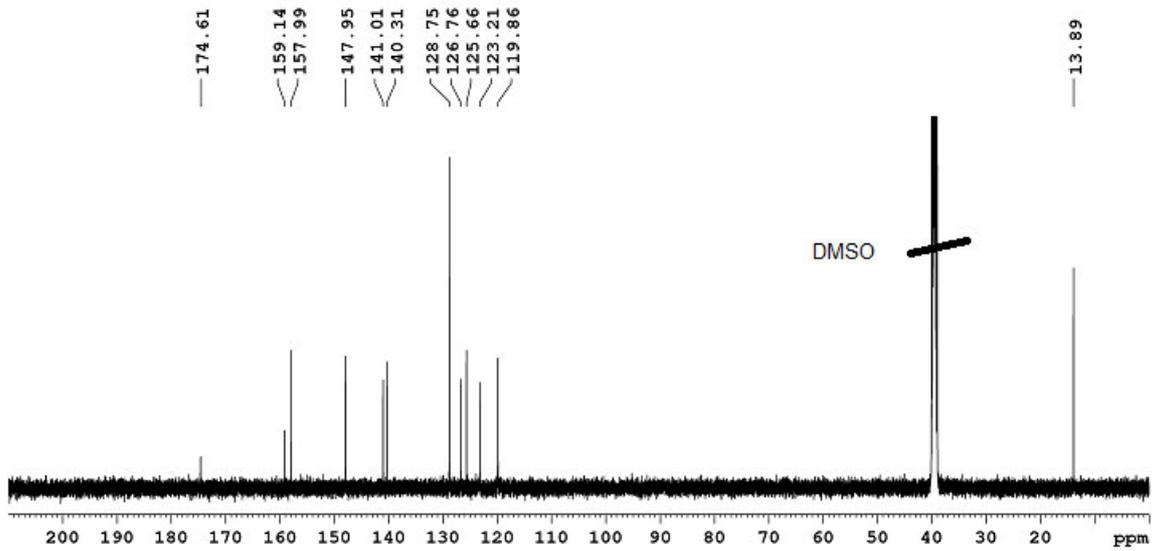


In einem 100 mL-Rundkolben mit Rückflußkühler wurde *N*-Phenyl-2-(1-(pyridin-2-yl)ethylidene)hydrazin-1-carbothioamid (71 mg, 0.26 mmol) bei 80 °C in Ethanol (5 mL) gelöst. Dann wurde eine Lösung von Natriumtetrachloropalladat(II) (76.4 mg, 0.26 mmol) in Wasser (5 mL) unter Rühren zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die orange Lösung für 1 h auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der ausgefallene gelbe Feststoff abfiltriert, mit Ethanol (2x2 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

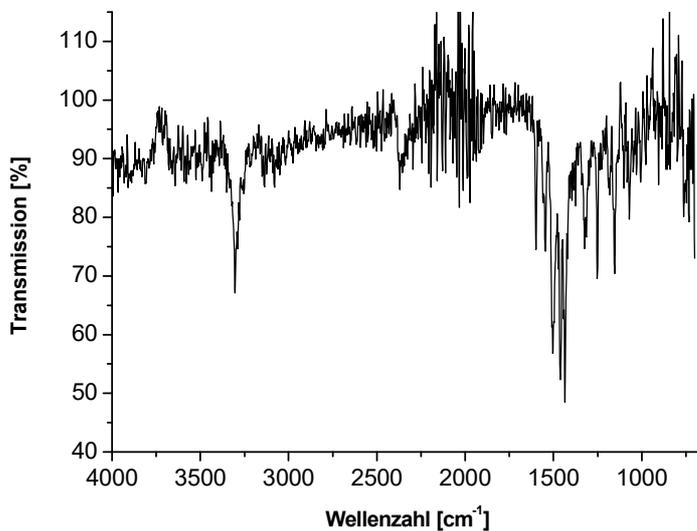
**Ausbeute:** 82% (87.7 mg, 0.21 mmol)



**$^1\text{H}$  NMR** (500.13 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 10.21$  (s, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$ ), 8.61 (d, 1H,  $^3J = 5.1$  Hz, H6), 8.21 (td, 1H,  $^3J = 7.9$  Hz,  $^4J = 1.4$  Hz, H4), 7.95 (d, 1H,  $^3J = 8.0$  Hz, H3), 7.70 (t, 1H,  $^3J = 6.3$  Hz, H5), 7.63 (d, 2H,  $^3J = 8.4$  Hz, H2'/H6'), 7.34 (t, 2H,  $^3J = 7.7$  Hz, H3'/H5'), 7.05 (t, 1H,  $^3J = 7.3$  Hz, H4'), 2.49 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.



$^{13}\text{C}$  NMR (125.76 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 174.61 (C-S), 159.14 ( $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}$ ), 157.99 (C2), 147.95 (C6), 141.01 (C1'), 140.31 (C4), 128.75 (C3'/C5'), 126.76 (C5), 125.66 (C3), 123.21 (C4'), 119.86 (C2'/C6'), 13.89 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.



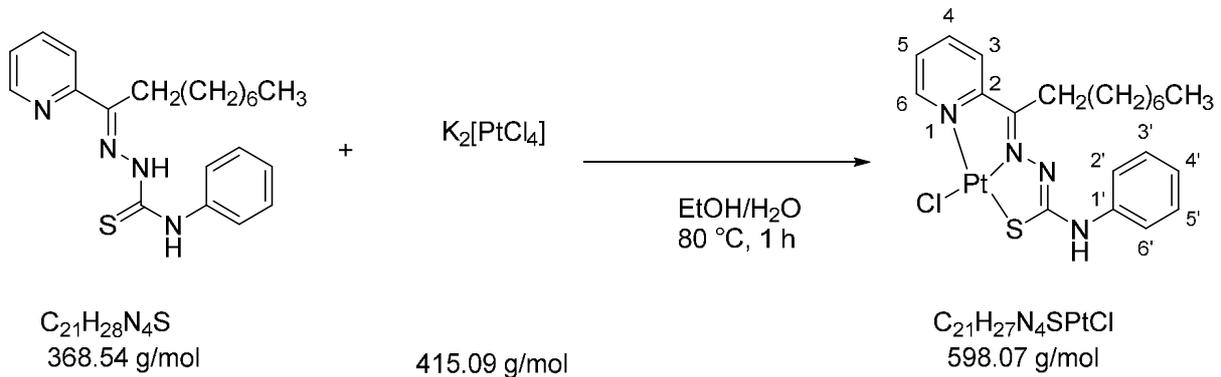
IR (ATR):  $\nu$  = 3288 (NH), 1599, 1546, 1503, 1465, 1435, 1251, 1154  $\text{cm}^{-1}$ .

Elementaranalyse (%):

Berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{SPdCl}$ :	C 40.89	H 3.19	N 13.68	S 7.80
Gefunden:	C 41.00	H 3.26	N 13.38	S 7.76

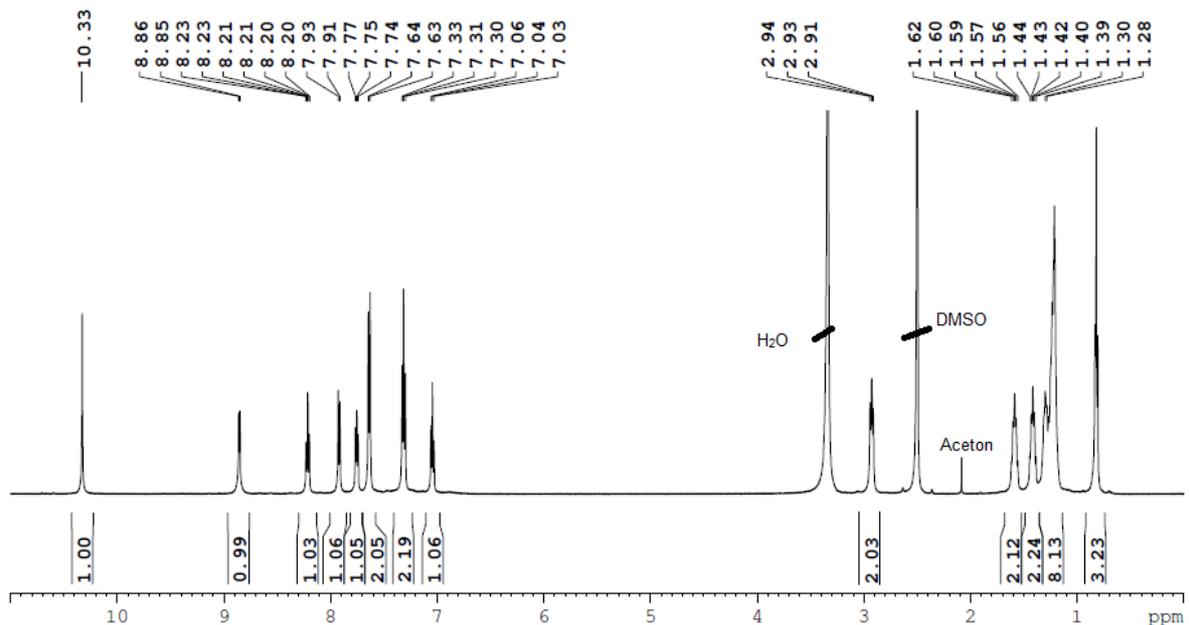
Synthese von  $[\text{PtCl}(\text{L}^6)]^{[103-105]}$

USC-VM046-01

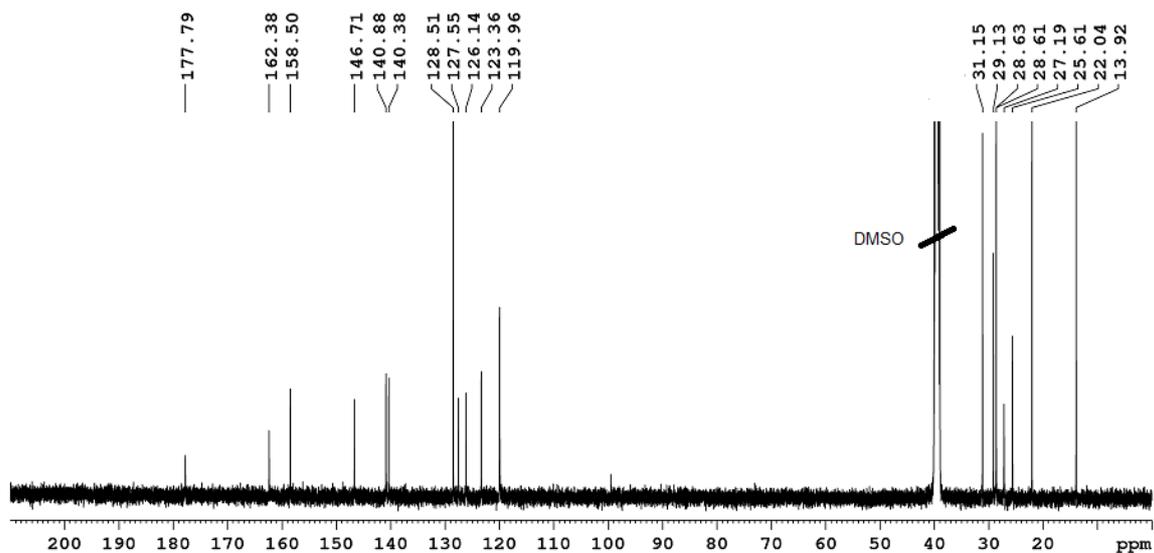


In einem 100 mL-Rundkolben mit Rückflußkühler wurde *N*-Phenyl-2-(1-(pyridin-2-yl)nonyliden)hydrazin-1-carbothioamid (71.50 mg, 0.194 mmol) in Ethanol (5 mL) bei 80 °C gelöst. Dazu wurde Kaliumtetrachloroplatinat(II) (80.20 mg, 0.193 mmol) in Wasser (5 mL) gegeben. Die schwach gelbe Lösung wurde für 1 h auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der ausgefallene rote Niederschlag abfiltriert, mit Wasser (1 mL), Ethanol (1 mL) und Diethylether (1 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

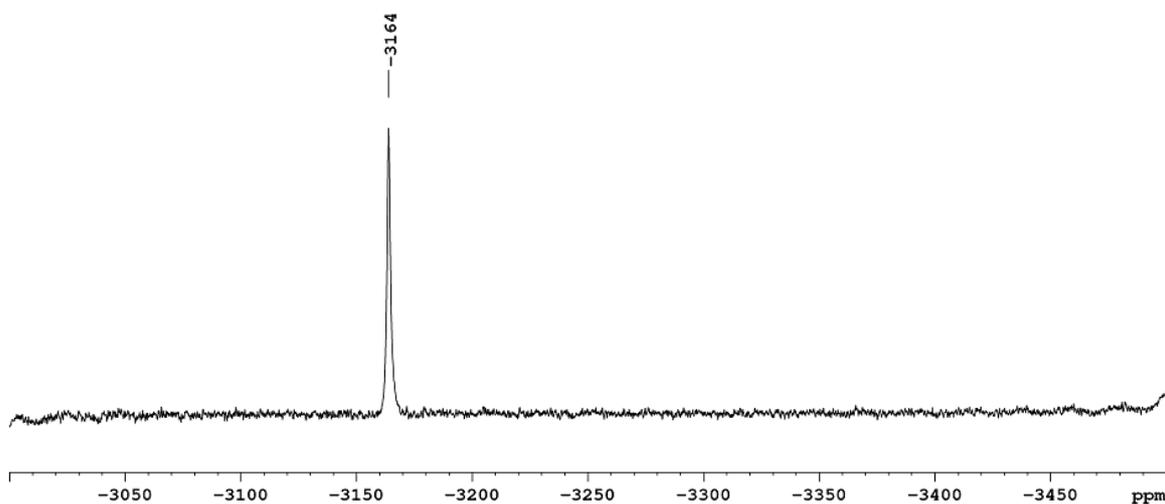
**Ausbeute:** 73% (84.70 mg, 0.142 mmol)



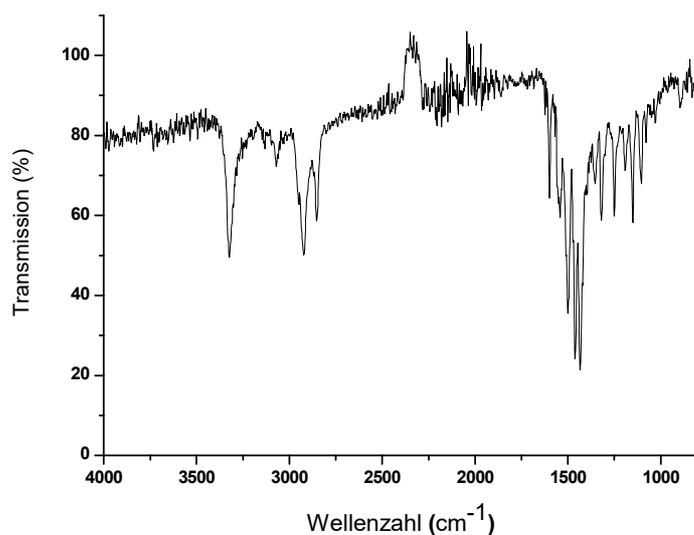
$^1\text{H}$  NMR (500.13 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 10.32 (s, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$ ), 8.86 (d, 1H,  $^3J = 5.2$  Hz, H6), 8.21 (td, 1H,  $^3J = 7.9$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, H4), 7.92 (d, 1H,  $^3J = 8.0$  Hz, H3), 7.75 (t, 1H,  $^3J = 6.8$  Hz, H5), 7.64 (d, 2H,  $^3J = 7.7$  Hz, H2'/H6'), 7.31 (t, 2H,  $^3J = 7.5$  Hz, H3'/H5'), 7.04 (t, 1H,  $^3J = 7.4$  Hz, H4'), 2.93 (t, 2H,  $^3J = 8.0$  Hz,  $\text{C}(\text{CH}_2)\text{N}$ ), 1.62-1.56 (m, 2H,  $\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{N}$ ), 1.44-1.39 (m, 2H,  $\text{C}(\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2)\text{N}$ ), 1.30-1.21 (m, 8H,  $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ ), 0.82 (t, 3H,  $^3J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_3$ ) ppm.



$^{13}\text{C}$  NMR (125.76 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 177.19$  (C-S), 162.38 ( $\text{C}(\text{CH}_2)=\text{N}$ ), 158.50 (C2), 146.71 (C6), 140.88 (C1'), 140.38 (C4), 128.51 (C3'/C5'), 127.55 (C5), 126.14 (C3), 123.36 (C4'), 119.96 (C2'/C6'), 31.15 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 29.13 ( $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ ), 28.63 ( $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ), 28.61 ( $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ), 27.19 ( $\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2)=\text{N}$ ), 25.61 ( $\text{C}(\text{CH}_2)=\text{N}$ ), 22.04 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 13.92 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.



$^{195}\text{Pt}$  NMR (107.51 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = -3164$  ppm.



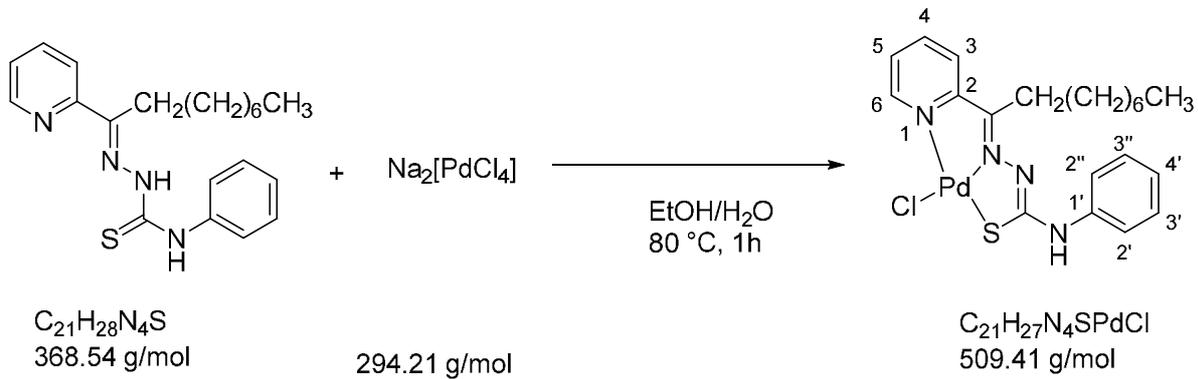
**IR (ATR):**  $\nu = 3323, 2923, 2853, 1599, 1542$  (C=N),  $1500, 1461, 1434, 1353, 1319, 1250, 1150, 1104, 751, 742$  (C-S)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Elementaranalyse (%)**:

Berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{SPtCl}$ :	C 42.17	H 4.55	N 9.37	S 5.36
Gefunden:	C 41.99	H 4.65	N 9.72	S 5.56

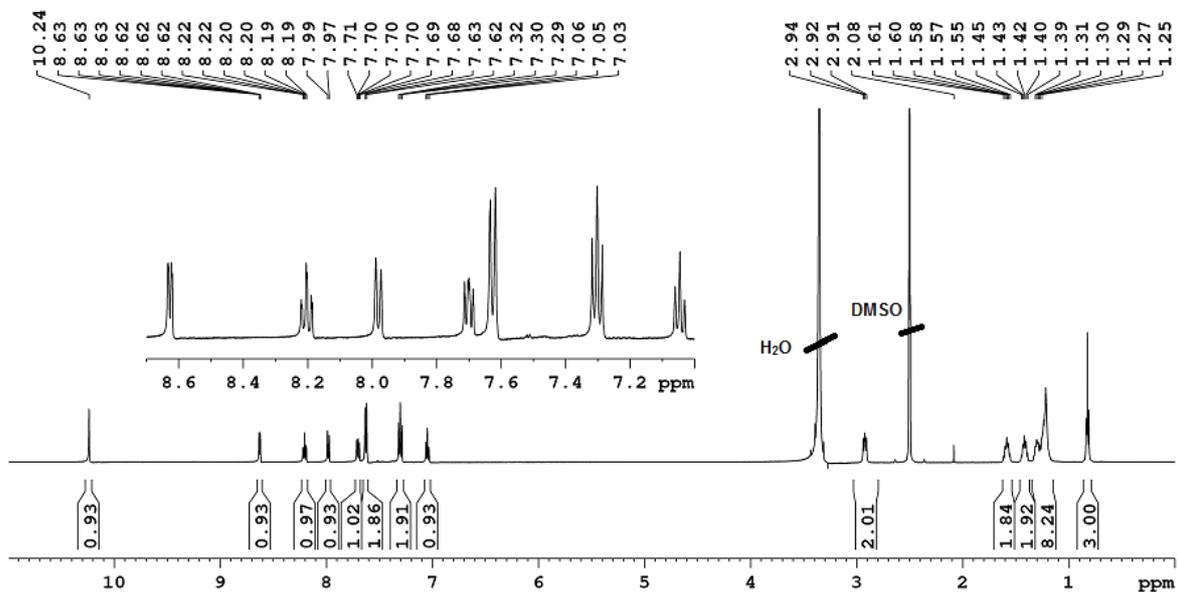
Synthese von  $[\text{PdCl}(\text{L}^6)]^{[103-105]}$ 

## USC-VM049-01

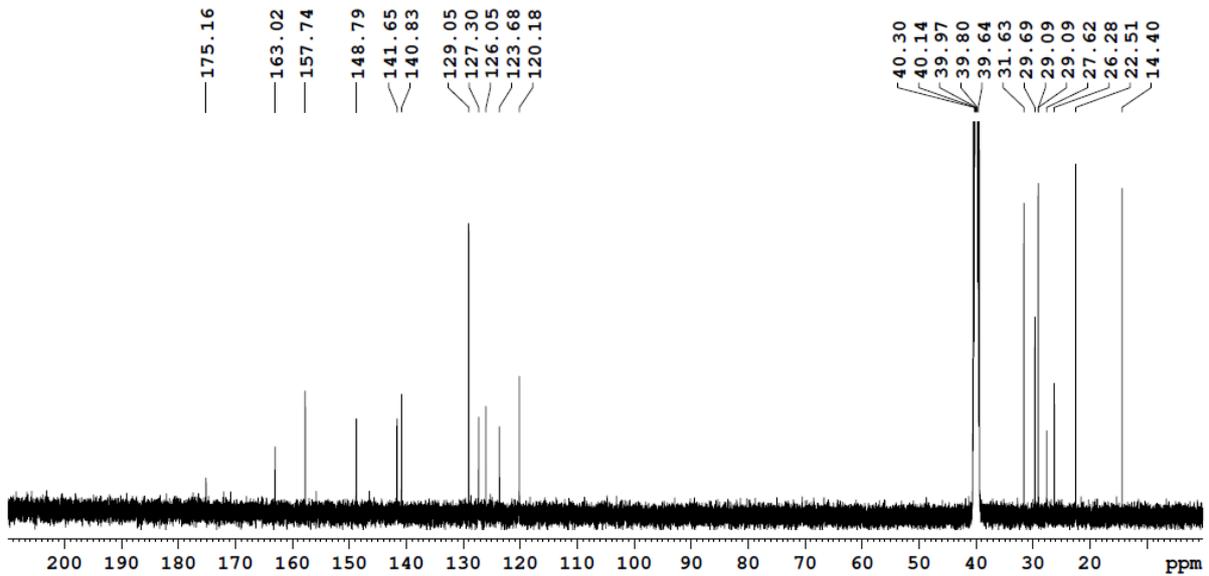


In einem 100 mL-Rundkolben mit Rückflußkühler wurde *N*-Phenyl-2-(1-(pyridin-2-yl)nonyliden)hydrazin-1-carbothioamid (79.3 mg, 0,215 mmol) in Ethanol (5 mL) bei 80 °C gelöst. Dazu wurde tropfenweise Natriumtetrachloropalladat(II) (64 mg, 0.217 mmol) in Wasser (5 mL) gegeben. Die schwach gelbe Lösung wurde 1 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der ausgefallene gelbe Niederschlag abfiltriert, mit Wasser, Ethanol und Diethylether (je 1 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

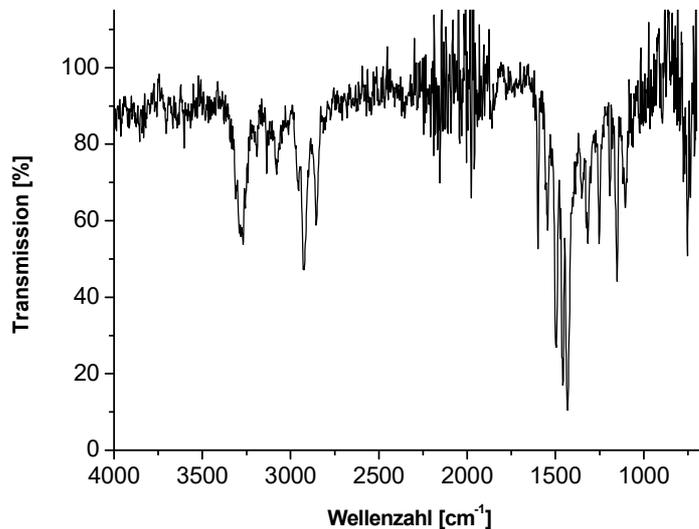
**Ausbeute:** 76% (82.9 mg, 0.163 mmol)



$^1\text{H NMR}$  (500.13 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 10.24$  (s, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$ ), 8.63-8.62 (m, 1H, H6), 8.20 (dt, 1H,  $^3J = 7.9$  Hz,  $^4J = 1.0$  Hz, H4), 7.98 (d, 1H,  $^3J = 8.0$  Hz, H3), 7.71-7.68 (m, 1H, H5), 7.62 (d, 2H,  $^3J = 7.7$  Hz, H2'/H6'), 7.30 (t, 2H,  $^3J = 7.5$  Hz, H3'/H5'), 7.04 (t, 1H,  $^3J = 7.8$  Hz, H4'), 2.92 (t, 2H,  $^3J = 7.7$  Hz,  $\text{C}(\text{CH}_2)\text{N}$ ), 1.61-1.55 (m, 2H,  $\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{N}$ ), 1.45-1.39 (m, 2H,  $\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{N}$ ), 1.30-1.22 (m, 8H,  $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ ), 0.82 (t, 3H,  $^3J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.



$^{13}\text{C}$  NMR (125.76 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 175.16 (C-S), 163.03 (C(CH<sub>2</sub>)=N), 157.74 (C2), 148.79 (C6), 141.65 (C1'), 140.83 (C4), 129.05 (C3'/C5'), 127.03 (C5), 126.05 (C3), 123.68 (C4'), 120.18 (C2'/C6'), 31.63 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 29.69 (CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 29.09 (CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 27.62 (C(CH<sub>2</sub>)=N), 26.28 (C(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)=N), 22.51 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.40 (CH<sub>3</sub>) ppm.



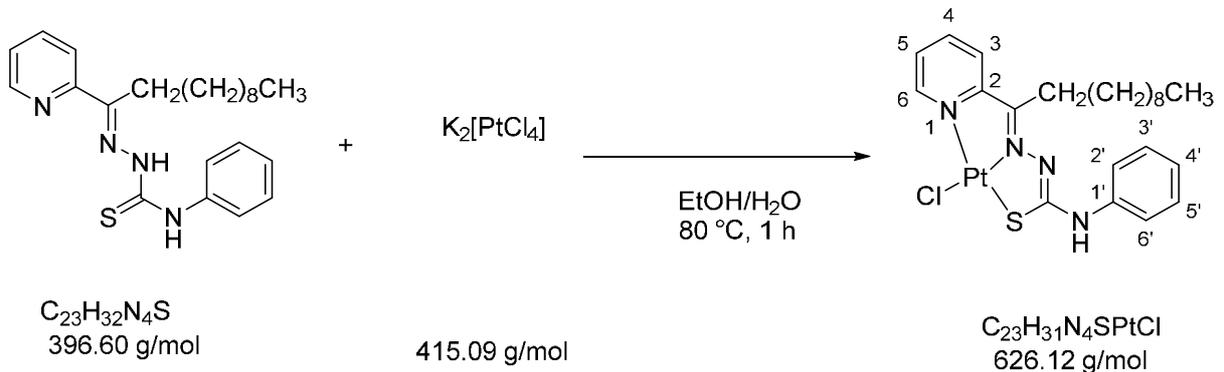
IR (ATR):  $\nu$  = 3269 (NH), 2923, 2855, 1599, 1544 (C=N), 1495, 1472, 1457, 1431, 1316, 1252, 1151, 752 (C-S)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Elementaranalyse (%)**:

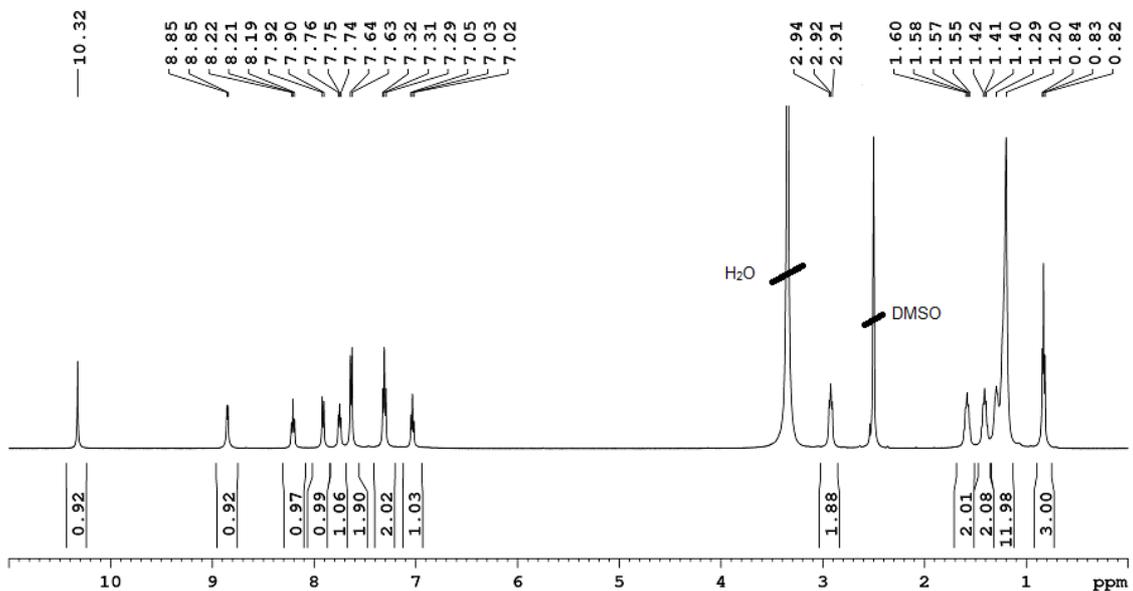
Berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{SPdCl}$ :	C 49.51	H 5.34	N 11.00	S 6.29
Gefunden:	C 49.61	H 5.43	N 11.10	S 6.55

Synthese von  $[\text{PtCl}(\text{L}^7)]^{[103-105]}$

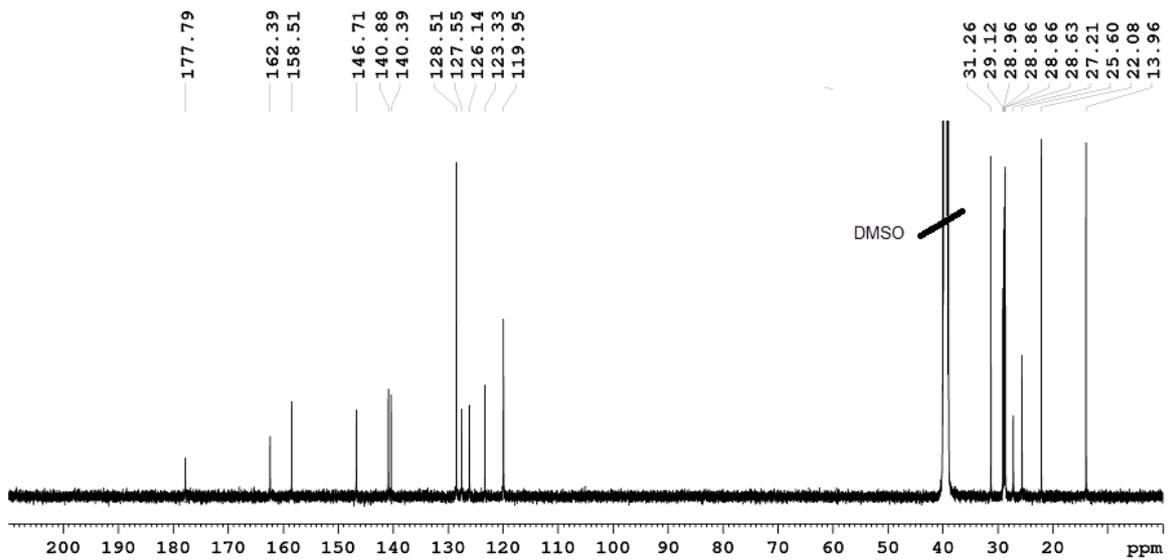
USC-VM054-10



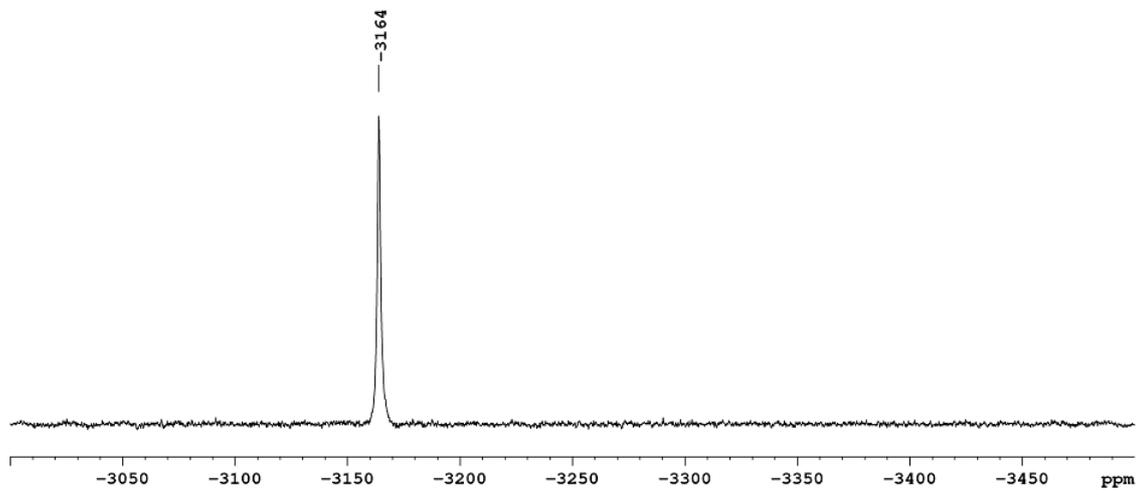
*N*-Phenyl-2-(1-(Pyridin-2-yl)undecyliden)hydrazin-1-carbothioamid (79.7 mg, 0.201 mmol) wurde bei 80 °C in Ethanol (7 mL) gelöst. Dazu wurde tropfenweise Kaliumtetrachloroplatinat(II) (87.8 mg, 0.211 mmol) in Wasser (7 mL) gegeben und die Lösung dann 1 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der ausgefallene rote Niederschlag abfiltriert, mit Wasser und Ethanol (je 2x1 mL) gewaschen und dann im Vakuum getrocknet. **Ausbeute:** 86% (107.7 mg, 0.172 mmol)



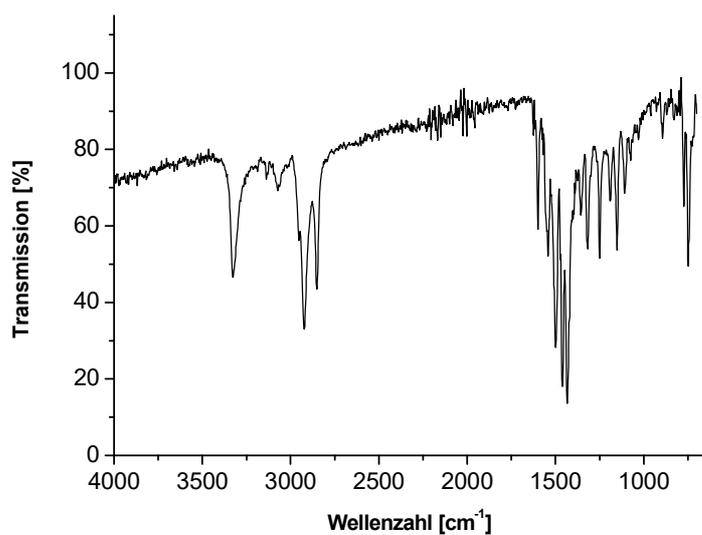
$^1\text{H NMR}$  (500.13 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 10.33 (s 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$ ), 8.86 (d, 1H,  $^3J=5.6$  Hz, H6), 8.20 (t, 1H,  $^3J=7.8$  Hz, H4), 7.92 (d, 1H,  $^3J=7.8$  Hz, H3), 7.75 (t, 1H,  $^3J=7.7$  Hz, H5), 7.63 (d, 2H,  $^3J=7.9$  Hz, H2'/H6'), 7.33-7.30 (t, 2H,  $^3J=7.8$  Hz, H3'/H5'), 7.03 (t, 1H,  $^3J=7.4$  Hz, H4') 2.92 (t, 2H,  $^3J=7.4$  Hz,  $\text{C}(\text{CH}_2)\text{N}$ ), 1.57 (quin, 2H,  $^3J=8.0$  Hz,  $\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{N}$ ), 1.41 (quin, 2H,  $^3J=6.3$  Hz,  $\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{N}$ ), 1.30-1.20 (m, 12H,  $(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ ), 0.83 (t, 3H,  $^3J=7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ) ppm.



$^{13}\text{C}$  NMR (125.76 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 177.79$  (C-S), 162.39 ( $\text{C}(\text{CH}_2)=\text{N}$ ), 158.51 (C2), 146.71 (C6), 140.88 (C1'), 140.39 (C4), 128.51 (C3'/C5'), 127.55 (C5), 126.14 (C3), 123.33 (C4'), 119.95 (C2'/C6'), 31.26 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 29.12 ( $\text{CH}_2$ ), 28.96 ( $\text{CH}_2$ ), 28.86 ( $\text{CH}_2$ ), 28.66 ( $\text{CH}_2$ ), 28.63 ( $\text{CH}_2$ ), 27.21 ( $\text{CH}_2$ ), 25.60 ( $\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2)=\text{N}$ ), 22.08 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 13.96 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.



$^{195}\text{Pt}$  NMR (107.51 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = -3164$  ppm.



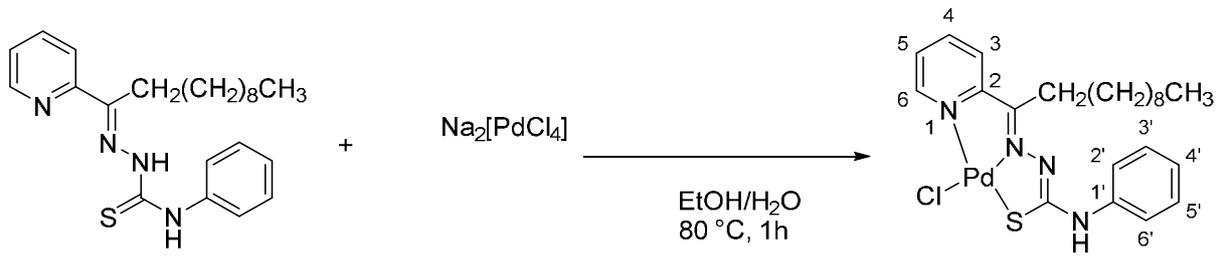
**IR (ATR):** 3325 (NH), 2922, 2852, 1597, 1542, 1499 (C=N), 1461, 1433, 1356, 1317, 1250, 1190, 1156, 773, 750 (C-S) cm<sup>-1</sup>.

**Elementaranalyse (%):**

Berechnet für C <sub>23</sub> H <sub>31</sub> N <sub>4</sub> SPtCl:	C 44.12	H 4.99	N 8.95	S 5.12
Gefunden	C 43.90	H 4.88	N 9.01	S 5.20

Synthese von  $[\text{PdCl}(\text{L}^7)]^{\text{[103-105]}}$

USC-VM058-01



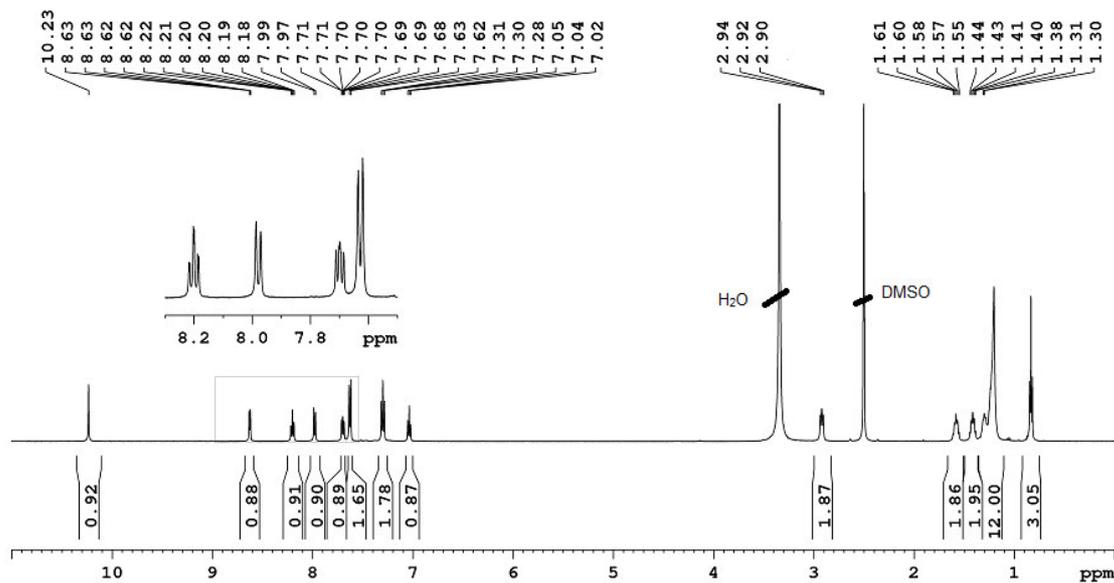
$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{S}$   
396.60 g/mol

294.21 g/mol

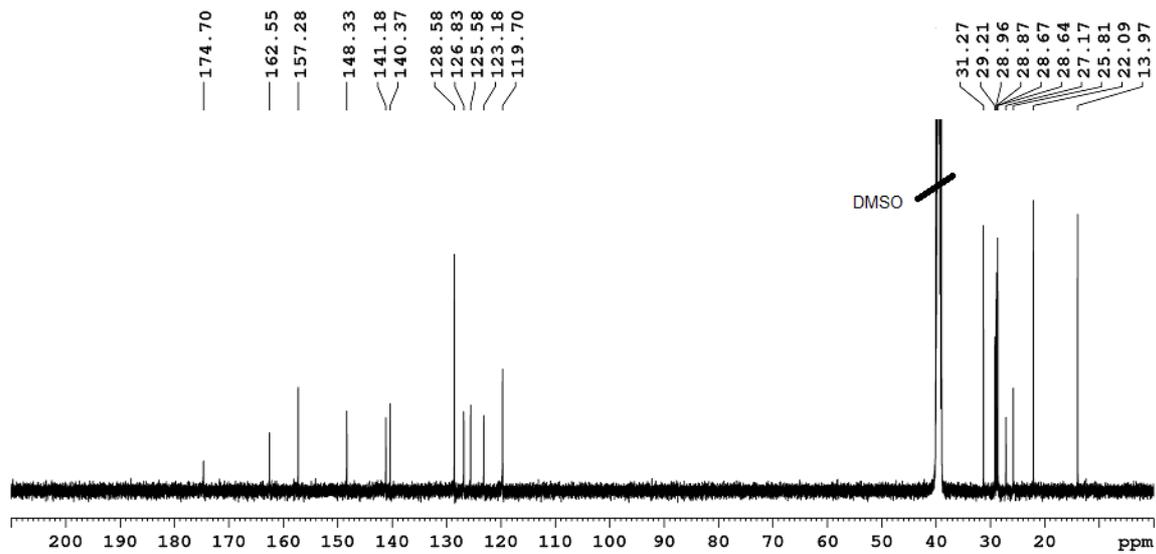
$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{SPdCl}$   
537.46 g/mol

*N*-Phenyl-2-(1-(pyridin-2-yl)undecyliden)hydrazin-1-carbothioamid (99.9 mg, 0.252 mmol) wurde in Ethanol (10 mL) bei 80 °C gelöst. Dazu wurde tropfenweise Natriumtetrachloropalladat(II) (77.29 mg, 0.211 mmol) in Wasser (10 mL) gegeben und die Lösung für 1 h auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der ausgefallene gelbe Niederschlag abfiltriert, mit Wasser (2x1 mL) und Ethanol (2x1 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

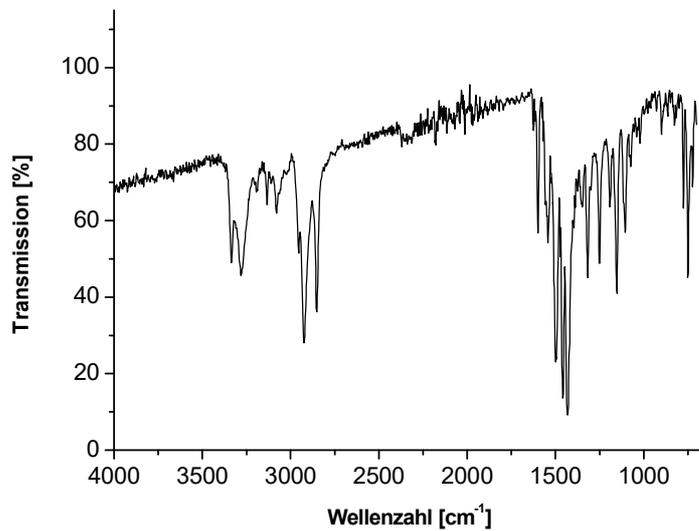
**Ausbeute:** 82% (110.5 mg, 0.206 mmol)



$^1\text{H NMR}$  (500.13 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 10.23 (s, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$ ), 8.63 (dd, 1H,  $^3J = 5.3$  Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, H6), 8.20 (dd, 1H,  $^3J = 7.8$  Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, H4), 7.98 (d, 1H,  $^3J = 7.8$  Hz, H3), 7.70 (ddd, 1H,  $^3J = 7.7$  Hz,  $^3J = 5.5$  Hz,  $^4J = 1.1$  Hz, H5), 7.63 (d, 2H,  $^3J = 7.8$  Hz, H2'/H6'), 7.30 (t, 2H,  $^3J = 7.5$  Hz, H3'/H5'), 7.04 (t, 1H,  $^3J = 8.1$  Hz, H4') 2.92 (t, 2H,  $^3J = 7.1$  Hz C( $\text{CH}_2$ )N), 1.58 (quin, 2H,  $^3J = 7.5$  Hz, C( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ )N), 1.41 (quin, 2H,  $^3J = 7.2$  Hz, C( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ )N), 1.31-1.20 (m, 12H, ( $\text{CH}_2$ ) $_6$ CH $_3$ ), 0.83 (t,  $^3J = 6.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.



$^{13}\text{C}$  NMR (125.76 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 174.70$  (C-S), 162.55 ( $\text{C}(\text{CH}_2)=\text{N}$ ), 157.28 (C2), 148.33 (C6), 141.18 (C1'), 140.37 (C4), 128.58 (C3'/C5'), 126.83 (C5), 125.58 (C3), 123.18 (C4'), 119.70 (C2'/C6'), 31.21 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 29.21 ( $\text{CH}_2$ ), 28.96 ( $\text{CH}_2$ ), 28.87 ( $\text{CH}_2$ ), 28.67 ( $\text{CH}_2$ ), 28.64 ( $\text{CH}_2$ ), 27.17 ( $\text{CH}_2$ ), 25.81 ( $\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2)=\text{N}$ ), 22.09 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 13.97 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.



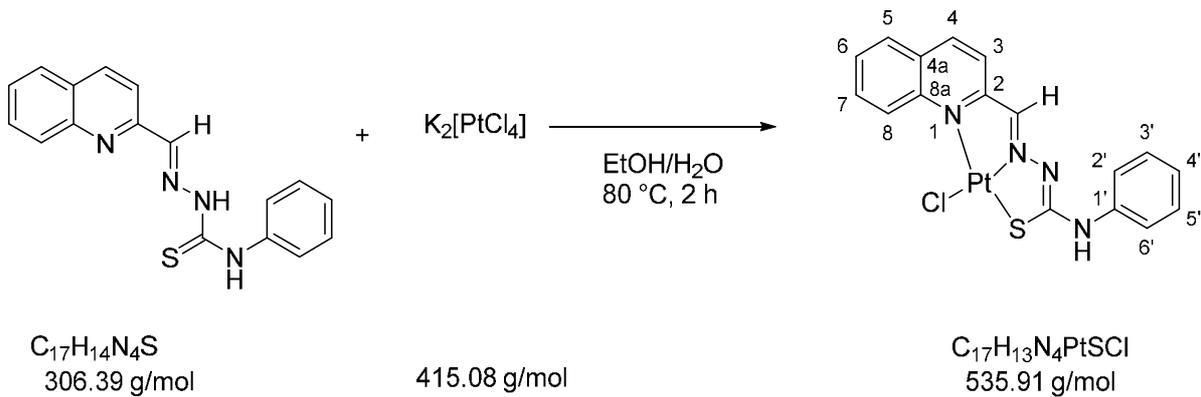
IR (ATR): 3335 (NH), 3280, 2954, 2923, 2852, 1599 1543, 1499 (C=N), 1472, 1457, 1431, 1317, 1251, 1152, 1104.51, 749 (C-S) cm<sup>-1</sup>.

**Elementaranalyse (%)**

Berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{S PdCl}$ :	C 51.40	H 5.81	N 10.42	S 5.97
Gefunden:	C 51.72	H 5.78	N 10.46	S 5.78

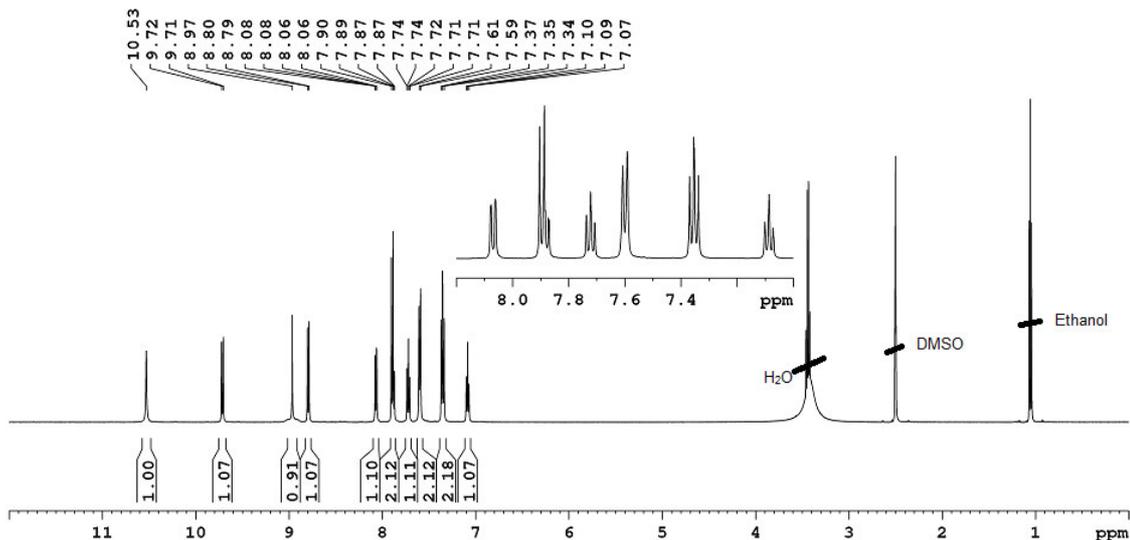
Synthese von  $[\text{PtCl}(\text{L}^8)]^{[103-105]}$

USC-VM065-05

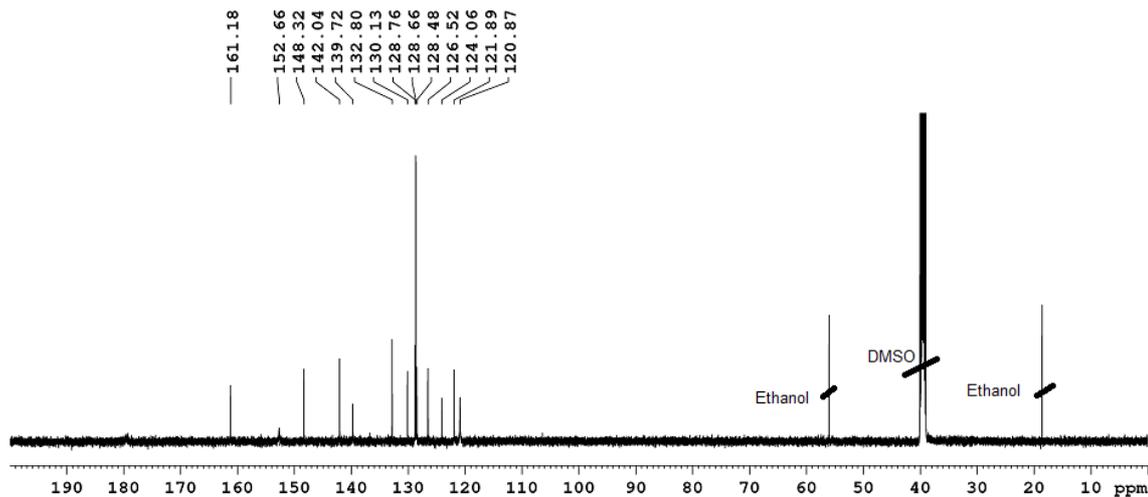


*N*-Phenyl-2-(quinolin-2-ylmethylene)hydrazin-1-carbothioamid (147.9 mg, 0.483 mmol) wurde in Ethanol (25 mL) bei 80 °C gelöst. Dazu wurde tropfenweise Kaliumtetrachloroplatinat(II) (199.9 mg, 0.482 mmol) in Wasser (15 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der ausgefallene Niederschlag über eine Glasfritte abfiltriert, mit Wasser (2x10 mL) und Ethanol (2x10 mL) gewaschen. Der schwarze Feststoff wurde getrocknet.

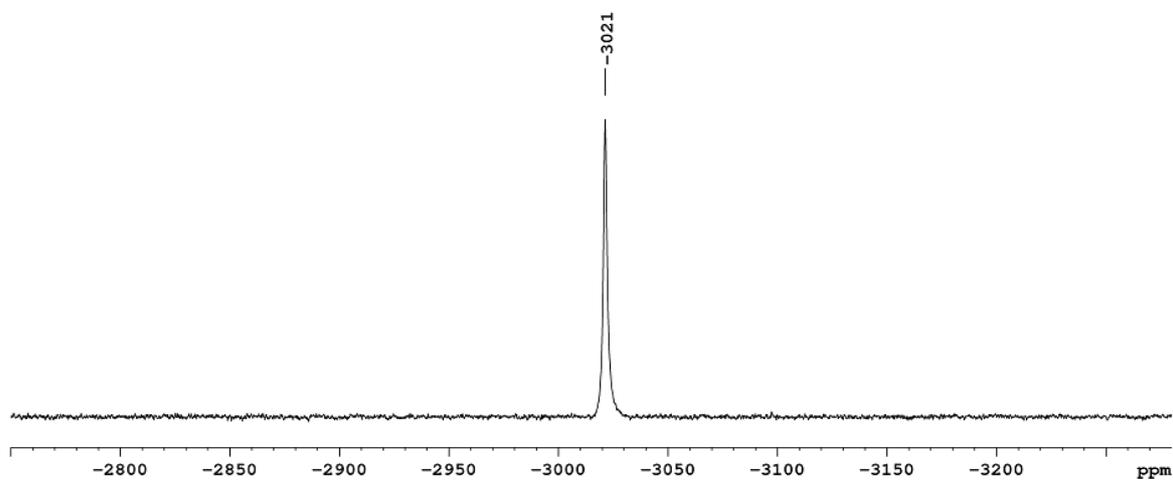
**Ausbeute:** 74% (150 mg, 0.358 mmol)



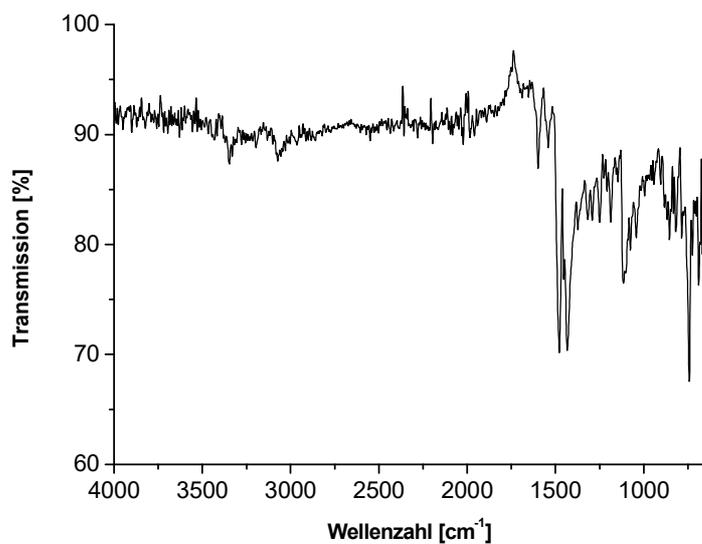
$^1\text{H NMR}$  (500.13 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 10.53$  (s, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$ ), 9.72 (d, 1H,  $^3J = 8.7$  Hz, H3), 8.97 (s, 1H, CHN), 8.80 (d, 1H,  $^3J = 8.4$  Hz, H4), 8.07 (dd, 1H,  $^3J = 8.2$  Hz,  $^4J = 1.1$  Hz, H8), 7.90-7.87 (m, 2H, H5, H6), 7.74-7.71 (m, 1H, H7), 7.60 (d, 2H,  $^3J = 7.7$  Hz, H2'/H6'), 7.37-7.34 (m, 2H, H3'/H5'), 7.09 (t, 1H,  $^3J = 7.4$  Hz, H4') ppm.



$^{13}\text{C}$  NMR (125.76 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 160.18$  (C2), 152.66 (CHN), 148.32 (C8a), 142.04 (C4), 139.72 (C1'), 132.80 (C6), 130.13 (C4a), 128.76 (C7), 128.66 (C3'/C5'), 128.48 (C8), 126.52 (C3), 124.06 (C4'), 121.89 (C5), 120.87 (C2'/C6') ppm.



$^{195}\text{Pt}$  NMR (107.51 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = -3021$  ppm.



**IR (ATR):**  $\nu = 3349, 3077, 1598, 1476, 1430, 1111, 736, 688 \text{ cm}^{-1}$ .

**Elementaranalyse (%):**

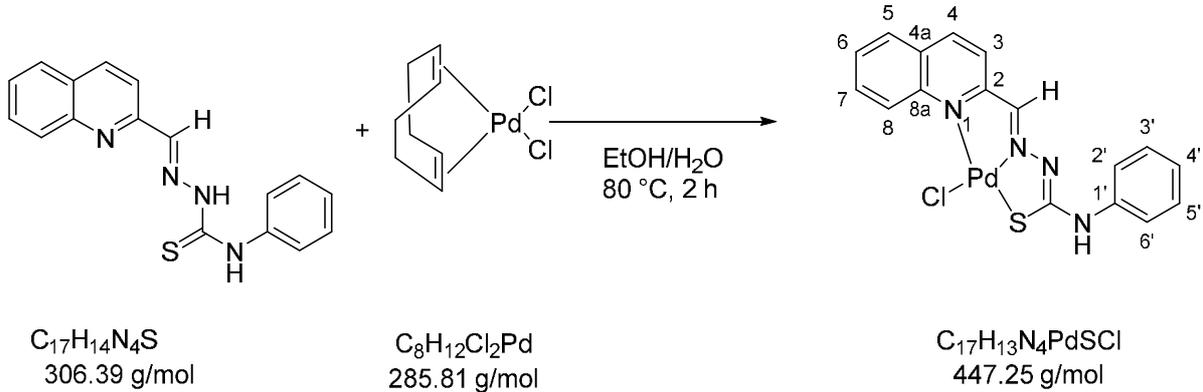
Berechnet für

$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{PtSCl}(\text{C}_2\text{H}_6\text{O})_{0.5}$ :      C 38.68      H 2.89      N 10.02      S 5.74

Gefunden:      C 38.45      H 2.94      N 9.62      S 5.50

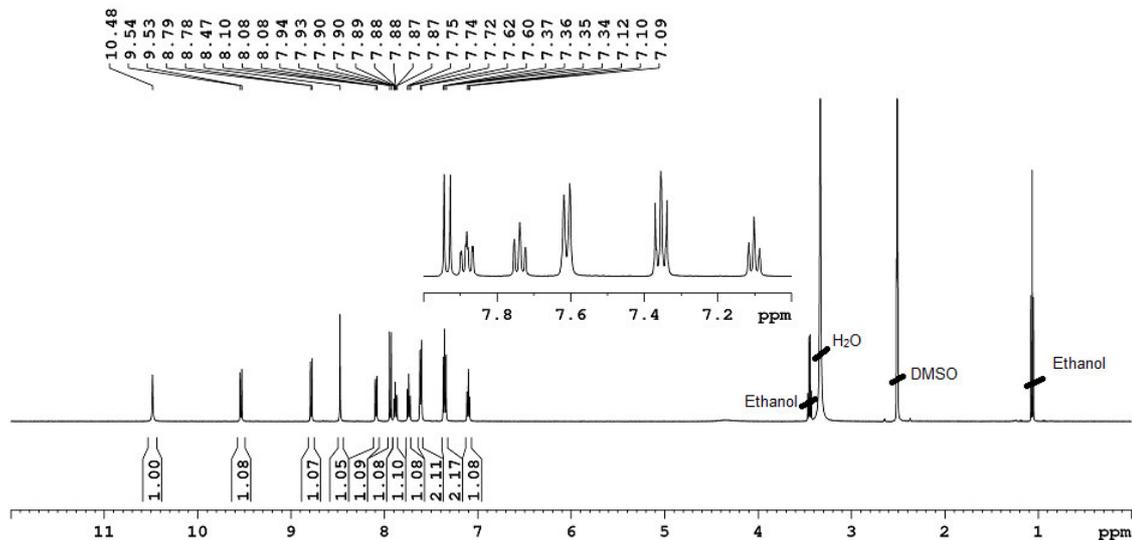
Synthese von  $[\text{PdCl}(\text{L}^8)]^{[103-105]}$

USC-VM068-05

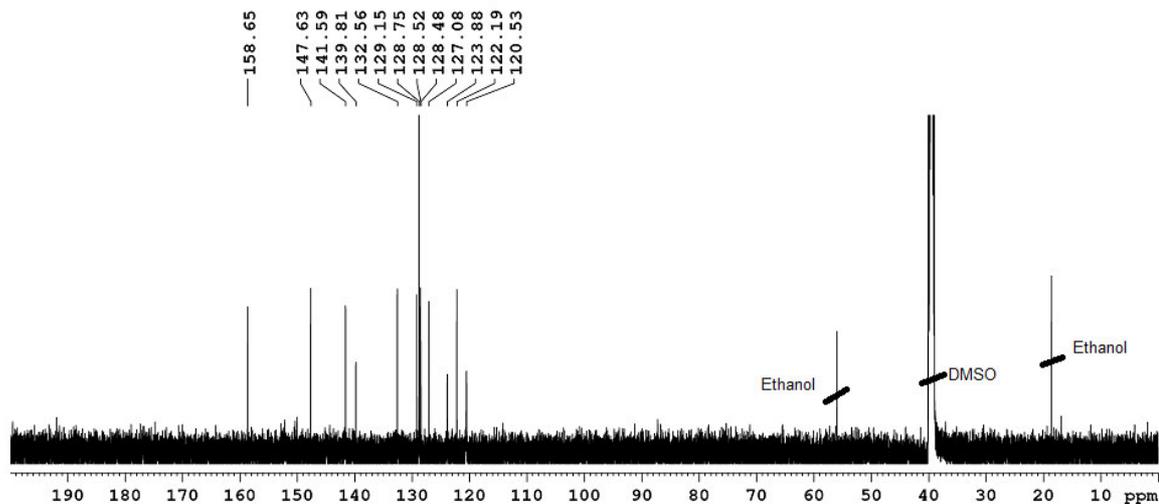


*N*-Phenyl-2-(quinolin-2-ylmethyl)hydrazin-1-carbothioamid (210.4 mg, 0.687 mmol) wurde bei 80 °C in Ethanol (40 mL) gelöst. Dazu wurde  $[\text{PdCl}_2(\text{cod})]$  (195.9 mg, 0.686 mmol) in Wasser (15 mL) gegeben. Die orange Lösung wurde für 2 h auf 80 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der ausgefallene rote Niederschlag über eine Glasfritte abfiltriert, mit Wasser und Ethanol (2x10 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

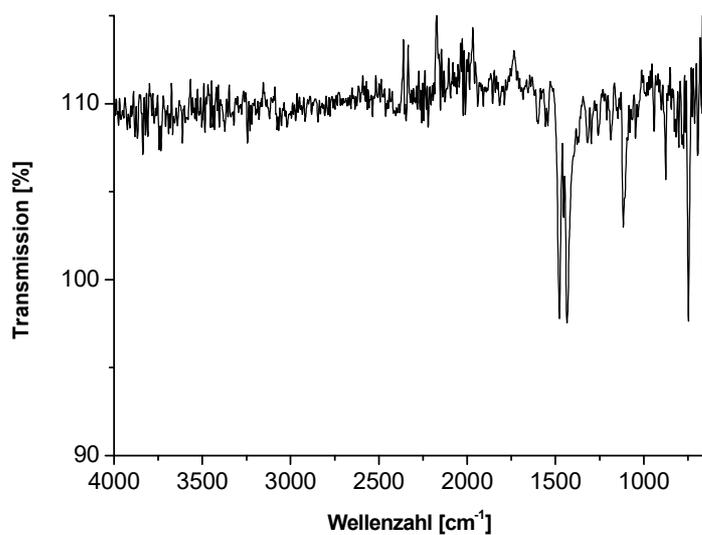
**Ausbeute:** 95% (292 mg, 0.653 mmol)



$^1\text{H}$  NMR (500.13 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 10.48 (s, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$ ), 9.54 (d, 1H,  $^3J = 8.9$  Hz, H3), 8.78 (d, 1H,  $^3J = 8.4$  Hz, H4), 8.47 (s, 1H,  $\text{CHN}$ ), 8.08 (d, 1H,  $^3J = 8.1$  Hz, H8), 7.94 (d, 1H,  $^3J = 8.4$  Hz, H5), 7.88 (t, 1H,  $^3J = 8.5$  Hz, H6), 7.74 (t, 1H,  $^3J = 8.5$  Hz, H7), 7.61 (d, 2H,  $^3J = 7.8$  Hz, H2'/H6'), 7.36 (t, 2H,  $^3J = 8.0$  Hz, H3'/H5'), 7.10 (t, 1H,  $^3J = 7.4$  Hz, H4') ppm.



$^{13}\text{C}$  NMR (125.76 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 158.65$  (C2), 147.63 (C8a), 141.59 (C4), 139.81 (C1'), 132.56 (C6), 129.15 (C7), 128.75 (C3'/C5'), 128.52 (C8), 127.08 (C3), 123.88 (C4'), 122.19 (C5), 120.53 (C2'/C6') ppm.



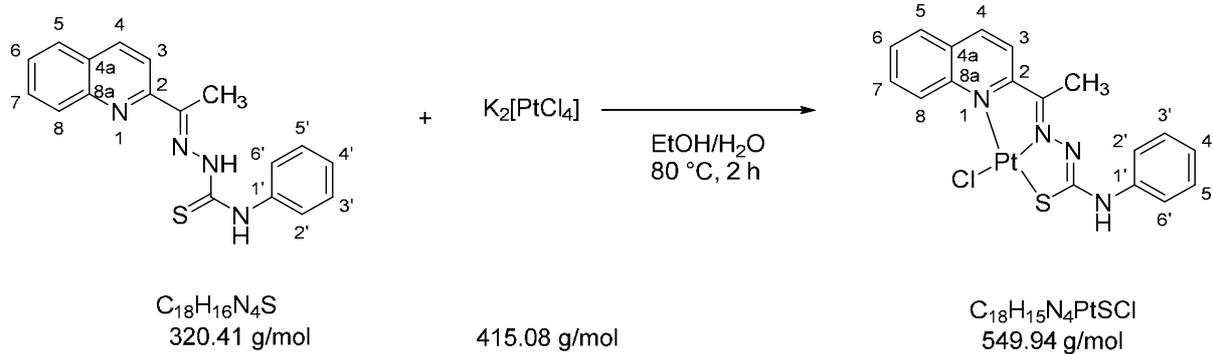
IR (ATR):  $\nu = 1481, 1429, 1116, 874, 744, 649 \text{ cm}^{-1}$ .

Elementaranalyse (%):

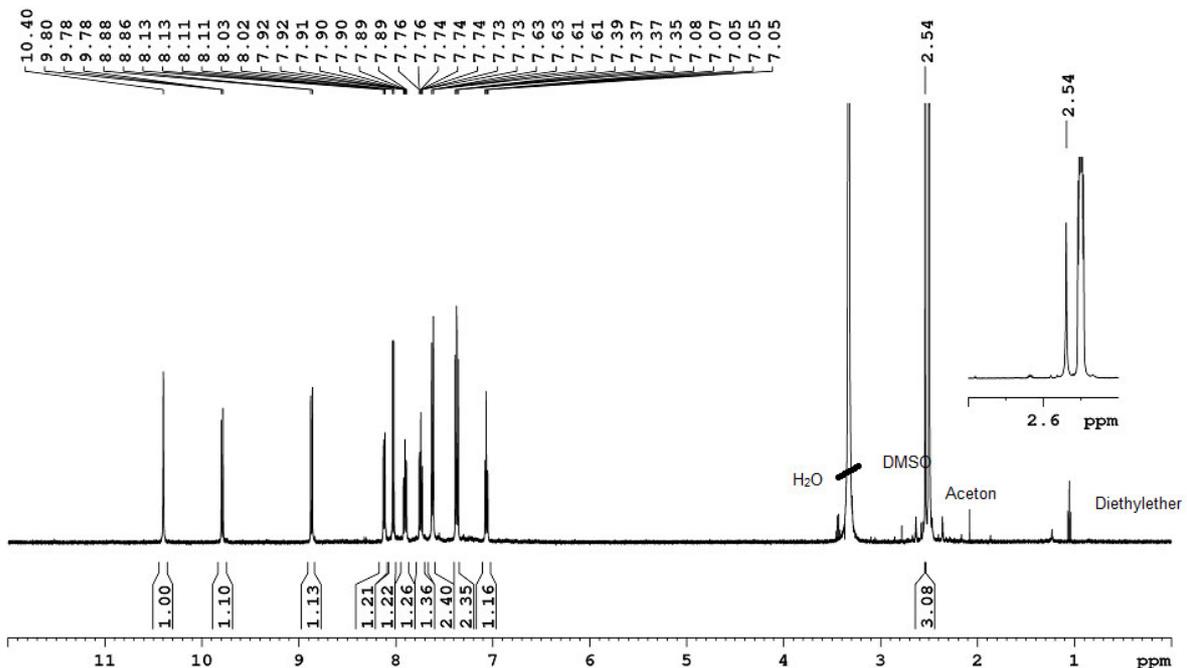
Berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{PdSCl}(\text{H}_2\text{O})_2$ :	C 42.25	H 3.55	N 11.59	S 6.63
Gefunden:	C 42.61	H 3.36	N 11.20	S 6.25

Synthese von  $[\text{PtCl}(\text{L}^9)]^{[103-105]}$

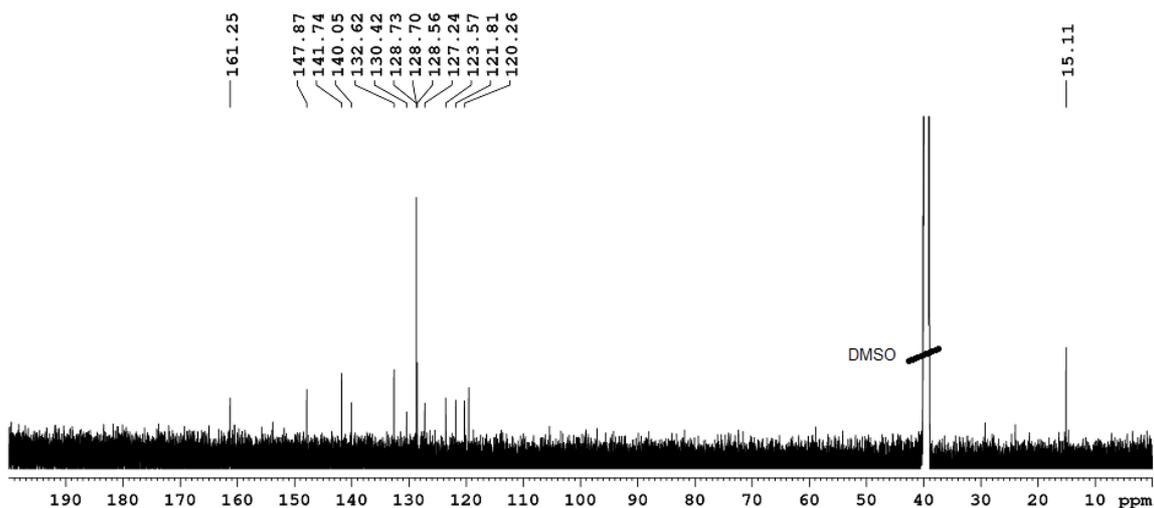
USC-VM092-01



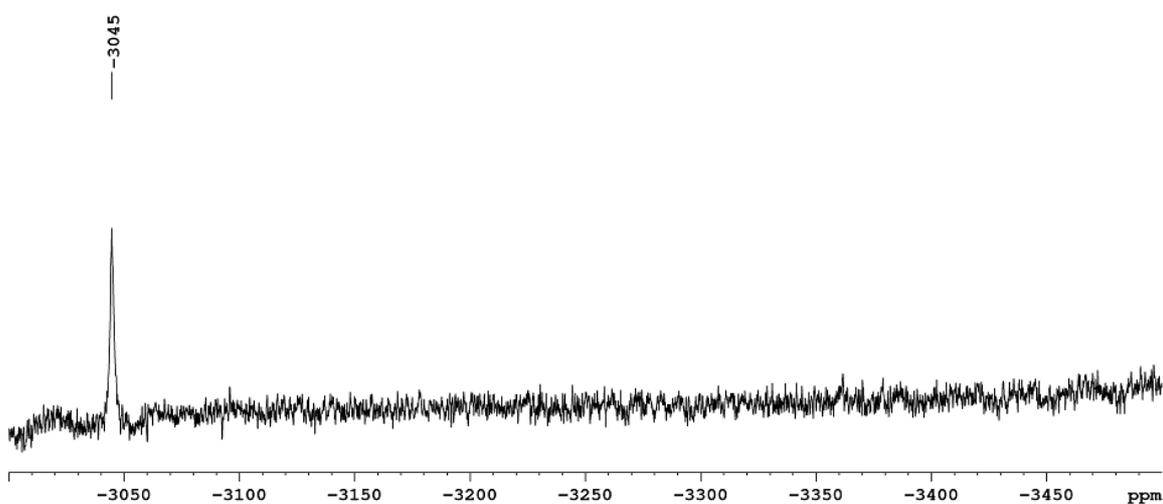
*N*-Phenyl-2-(1-(quinolin-2-yl)ethylidene)hydrazin-1-carbothioamid (96.7 mg, 0.304 mmol) wurde in Ethanol (25 mL) bei 80 °C gelöst. Dazu wurde Kaliumtetrachloroplatinat(II) (121mg, 0.292 mmol) in Wasser (10 mL) unter Rühren gegeben. Die rote Lösung wurde für 2 h auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der erhaltene schwarze Feststoff abfiltriert, mit Wasser (10 mL) und Ethanol (5 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet. **Ausbeute:** 78% (124.7 mg, 0.227 mmol)



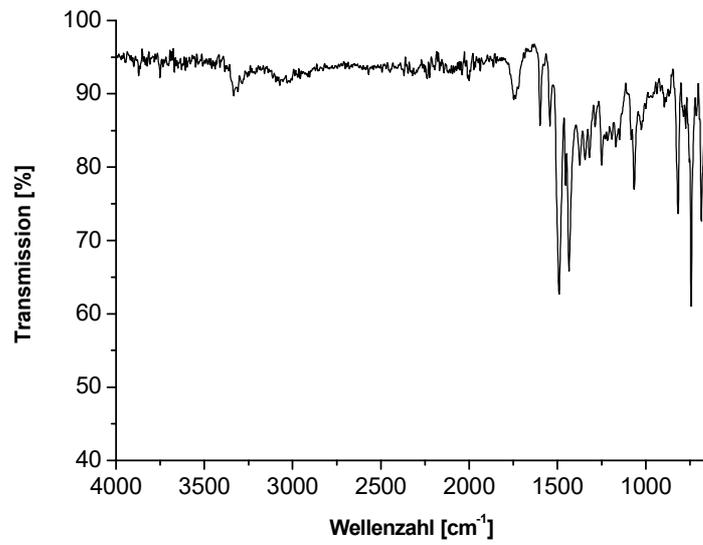
$^1\text{H NMR}$  (500.13 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 10.40$  (s, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$ ), 9.80 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz, H3), 8.87 (d, 1H,  $^3J = 8.6$  Hz, H4), 8.11 (d, 1H,  $^3J = 8.6$  Hz, H8), 8.03 (d, 1H,  $^3J = 8.4$  Hz, H5), 7.90 (ddd, 1H,  $^3J = 8.5$  Hz,  $^3J = 6.8$  Hz,  $^4J = 1.8$  Hz, H6), 7.74 (ddd, 1H,  $^3J = 8.5$  Hz,  $^3J = 6.6$  Hz,  $^4J = 1.0$  Hz, H7), 7.62 (dd, 2H,  $^3J = 8.6$  Hz,  $^4J = 0.9$  Hz, H2'/H6'), 7.39-7.35 (m, 2H, H3'/H5'), 7.08-7.05 (m, 1H, H4'), 2.54 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.



$^{13}\text{C}$  NMR (125.76 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 161.25$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}$ ), 147.87 (C8a), 141.74 (C4), 140.05 (C1'), 132.62 (C6), 130.42 (C4a), 128.73 (C7), 128.70 (C3'/C5'), 128.56 (C8), 127.24 (C3), 123.57 (C4'), 121.81 (C5), 120.26 (C2'/C6'), 15.11 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.



$^{195}\text{Pt}$  NMR (107.51 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = -3045$  ppm.



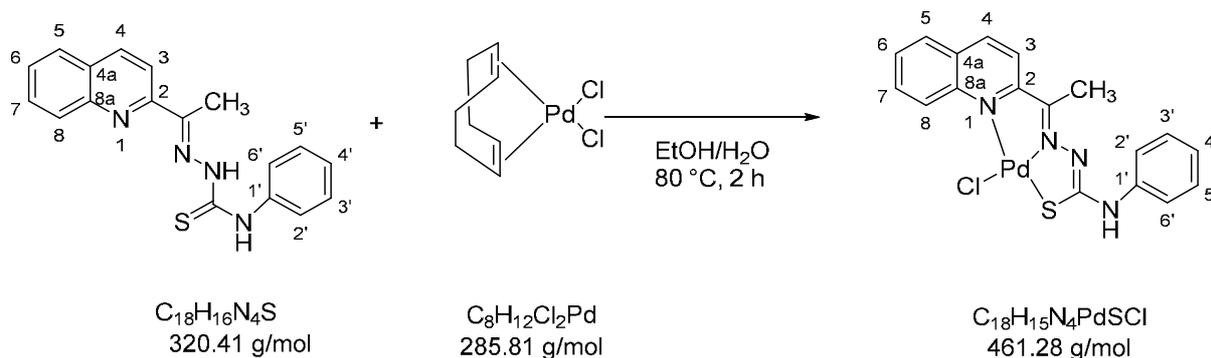
**IR (ATR):**  $\nu = 1492, 1431, 1065, 818, 744, 7683 \text{ cm}^{-1}$ .

**Elementaranalyse (%):**

Berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{PtS}$ :	C 39.31	H 2.75	N 10.19	S 5.83
Gefunden:	C 38.77	H 2.65	N 10.39	S 5.97

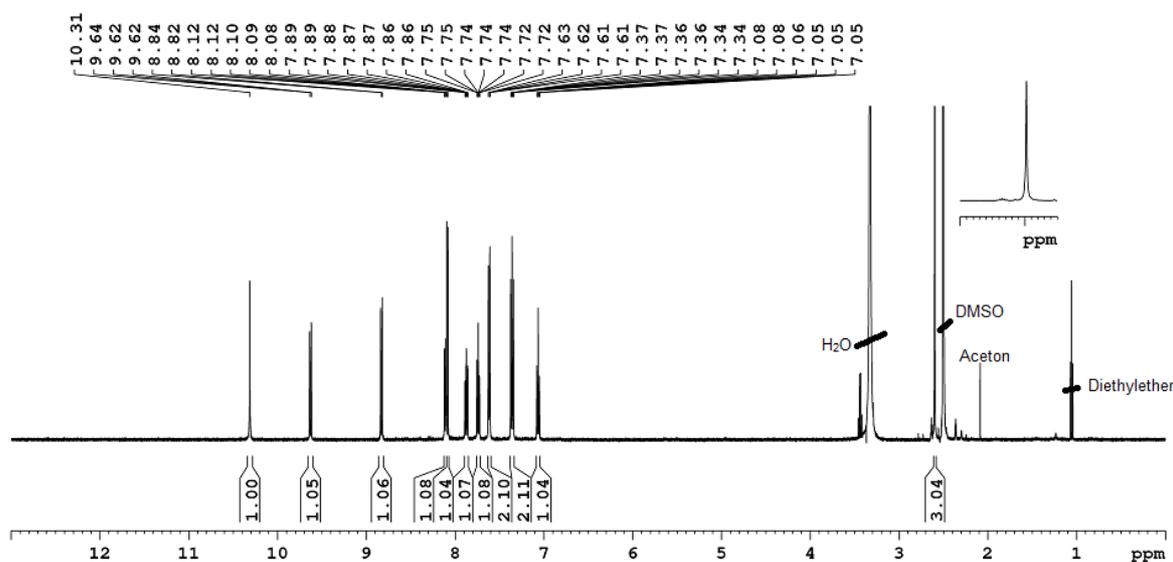
Synthese von  $[\text{PdCl}(\text{L}^9)]$ <sup>[103-105]</sup>

## USC-VM093-01

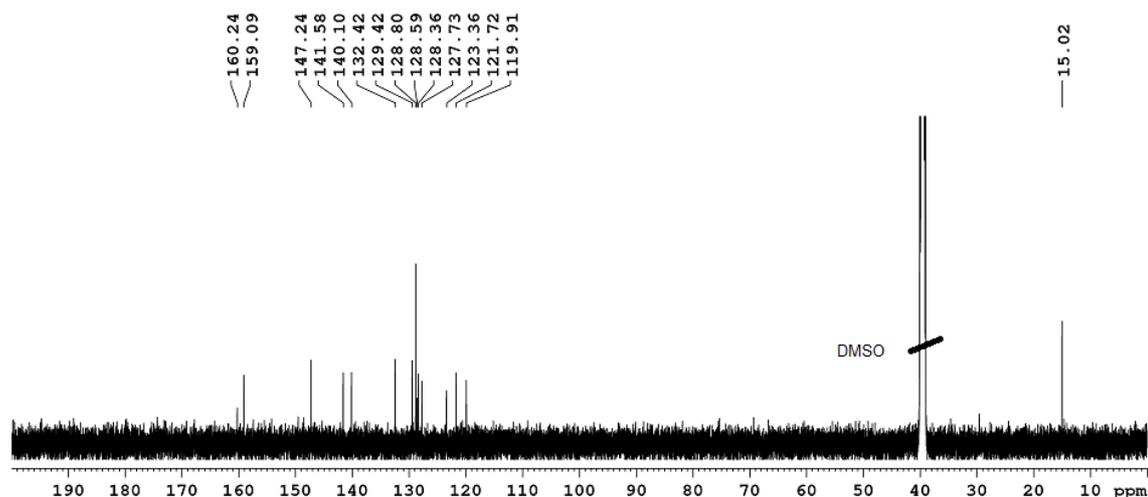


*N*-Phenyl-2-(1-(quinolin-2-yl)ethylidene)hydrazin-1-carbothioamid (70 mg, 0.218 mmol) wurde in Ethanol (20 mL) bei 80 °C gelöst. Dazu wurde  $[\text{PdCl}_2(\text{cod})]$  (63 mg, 0.221 mmol) in Wasser (5 mL) gegeben. Die Suspension wurde für 2 h auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der ausgefallene braune Niederschlag abfiltriert, mit Wasser (2x10 mL) und Ethanol (2x10 mL) gewaschen und dann im Vakuum getrocknet.

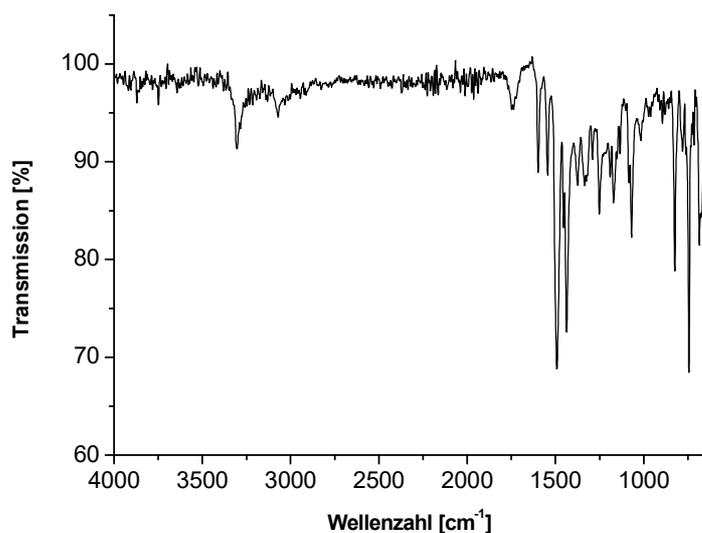
**Ausbeute:** 80% (81 mg, 0.176 mmol)



$^1\text{H NMR}$  (500.13 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 10.31$  (s, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$ ), 9.63 (d, 1H,  $^3J = 8.2$  Hz, H3), 8.82 (d, 1H,  $^3J = 8.5$  Hz, H4), 8.11 (dd, 1H,  $^3J = 8.4$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, H8), 8.09 (d, 1H,  $^3J = 8.7$  Hz, H5), 7.87 (ddd, 1H,  $^3J = 8.6$  Hz,  $^3J = 6.8$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, H6), 7.74 (ddd, 1H,  $^3J = 8.0$  Hz,  $^3J = 6.8$  Hz,  $^4J = 1.0$  Hz, H7), 7.62 (dd, 2H,  $^3J = 8.7$  Hz,  $^4J = 0.9$  Hz, H2'/H6'), 7.37-7.34 (m, 2H, H3'/H5'), 7.08-7.05 (m, 1H, H4'), 2.59 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.



$^{13}\text{C}$  NMR (125.76 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 160.24$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}$ ), 159.09 (C2), 147.24 (C8a), 141.58 (C4), 140.10 (C1'), 132.42 (C6), 129.42 (C4a), 128.80 (C7), 128.59 (C3'/C5'), 128.36 (C8), 127.73 (C3), 123.36 (C4'), 121.72 (C5), 119.91 (C2'/C6'), 15.02 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

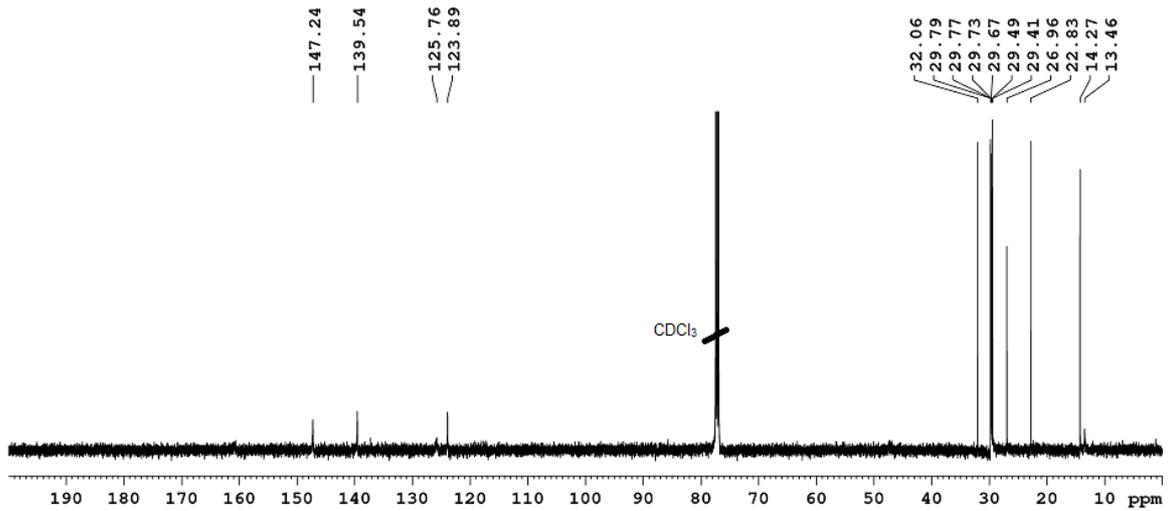


IR (ATR):  $\nu = 3298, 1600, 1543, 1493, 1437, 1251, 1167, 1071, 824, 744, 683 \text{ cm}^{-1}$ .

Elementaranalyse (%):

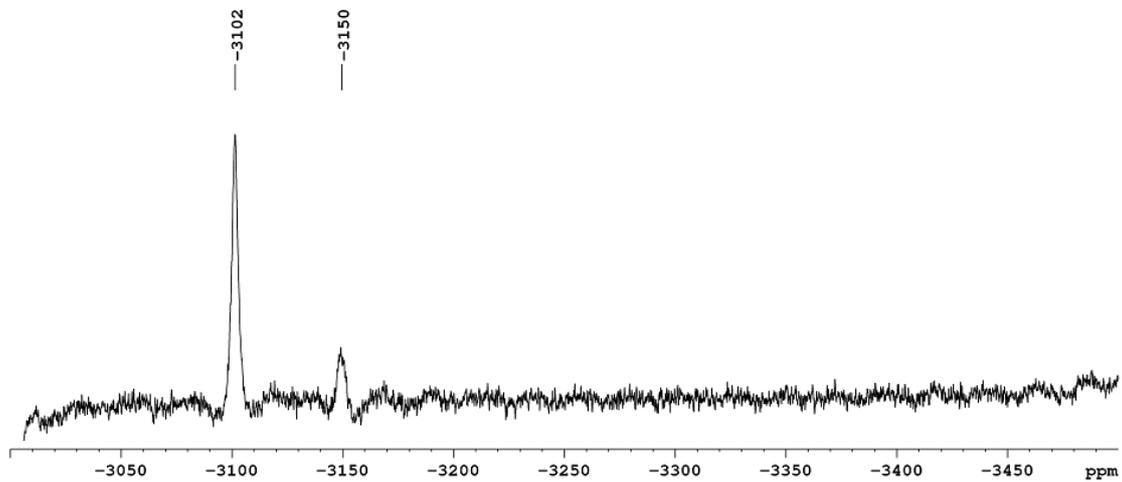
Berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{PdSCl}$ :	C 46.87	H 3.28	N 12.15	S 6.95
Gefunden:	C 46.07	H 3.29	N 12.38	S 6.93



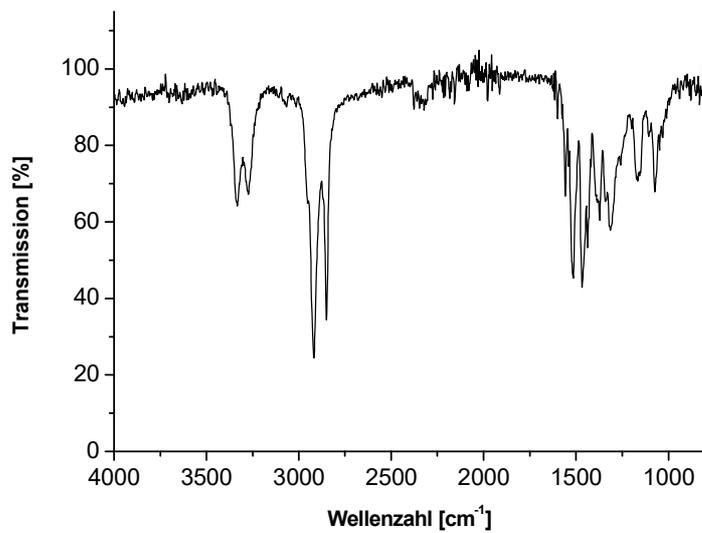


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 147.37 ( $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}$ ), 147.34 (C6), 139.54 (C4), 125.76 (C5), 123.89 (C3), 32.06 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 29.79 ( $\text{CH}_2$ ), 29.77 ( $\text{CH}_2$ ), 29.73 ( $\text{CH}_2$ ), 29.67 ( $\text{CH}_2$ ), 29.49 ( $\text{CH}_2$ ), 29.41 ( $\text{CH}_2$ ), 26.96 ( $(\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2)$ ), 22.83 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 14.27 ( $\text{CH}_3$ ), 13.46 ( $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}$ )

Auf Grund der geringen Signalintensität konnten die Signale C-S und py-C2 nicht identifiziert werden.



$^{195}\text{Pt}$  NMR (107.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -3102, -3150$  ppm.



**IR (ATR):**  $\nu = 3332, 3272, 2918, 2850, 1559, 1515, 1467, 1438, 1372, 1315, 1074, 763 \text{ cm}^{-1}$ .

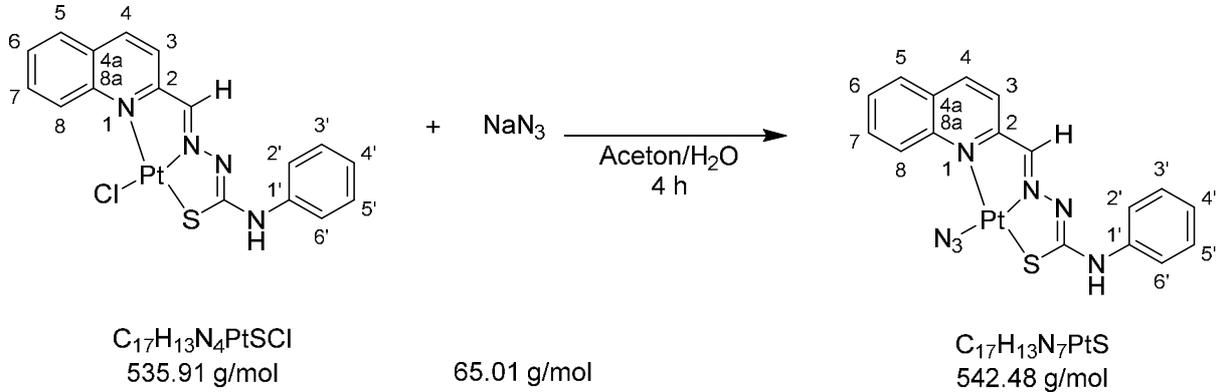
**Elementaranalyse (%):**

Berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{SPtCl}$ :	C 40.57	H 5.62	N 9.46	S 5.42
Gefunden:	C 40.41	H 5.55	N 9.30	S 5.11

5.4 Synthese und „iClick“-Reaktion von  $[M(N_3)(L^{8,9})]$ ,  $M = Pd, Pt$ 

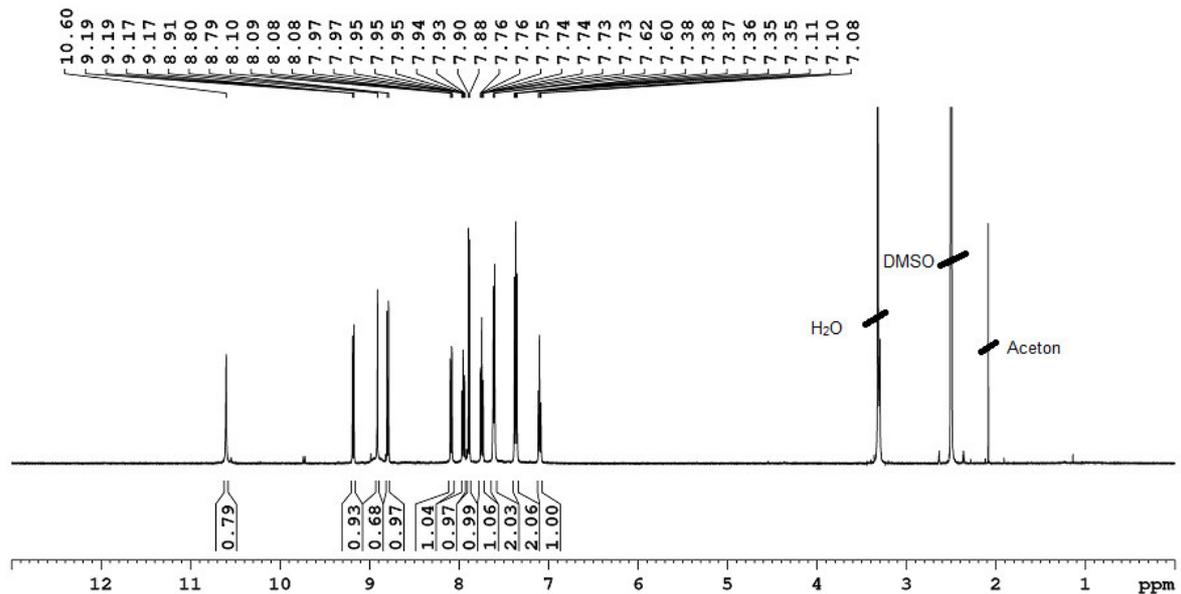
 Synthese von  $[Pt(N_3)(L^8)]$ 

## USC-VM070-01

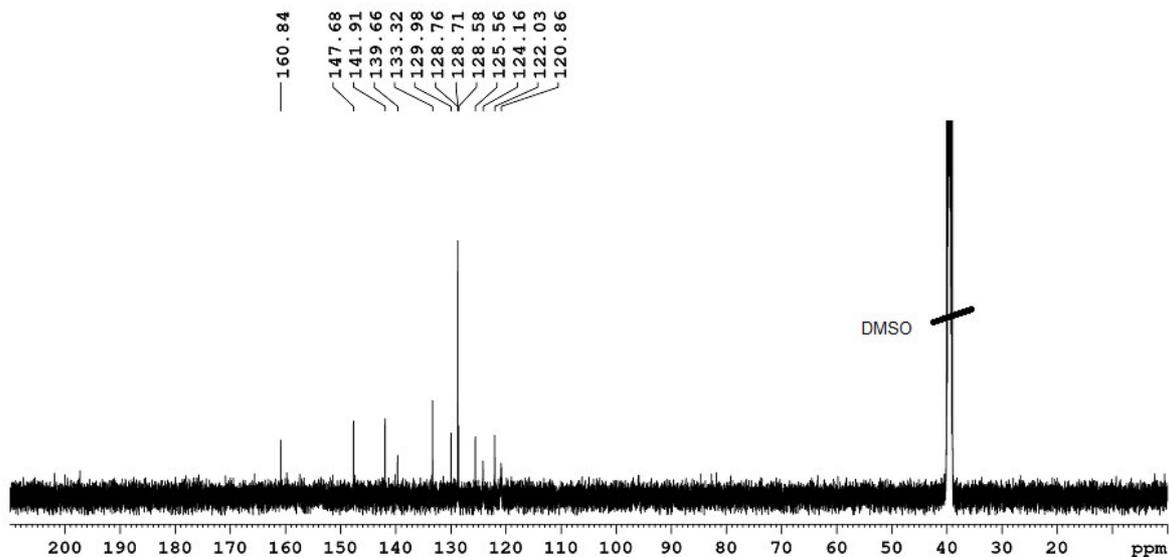


$[PtCl(L^8)]$  (100 mg, 0.187 mmol) wurde in Aceton (40 mL) gelöst und dazu eine Lösung von Natriumazid (248 mg, 3.81 mmol) in Wasser (10 mL) gegeben. Die rote Lösung wurde 4.5 h auf 70 °C erhitzt, der schwarze ausgefallene Feststoff wurde nach Abkühlen auf Raumtemperatur mit Hilfe einer Glasfritte abfiltriert, mit Wasser (2x10 mL) gewaschen und dann im Vakuum getrocknet.

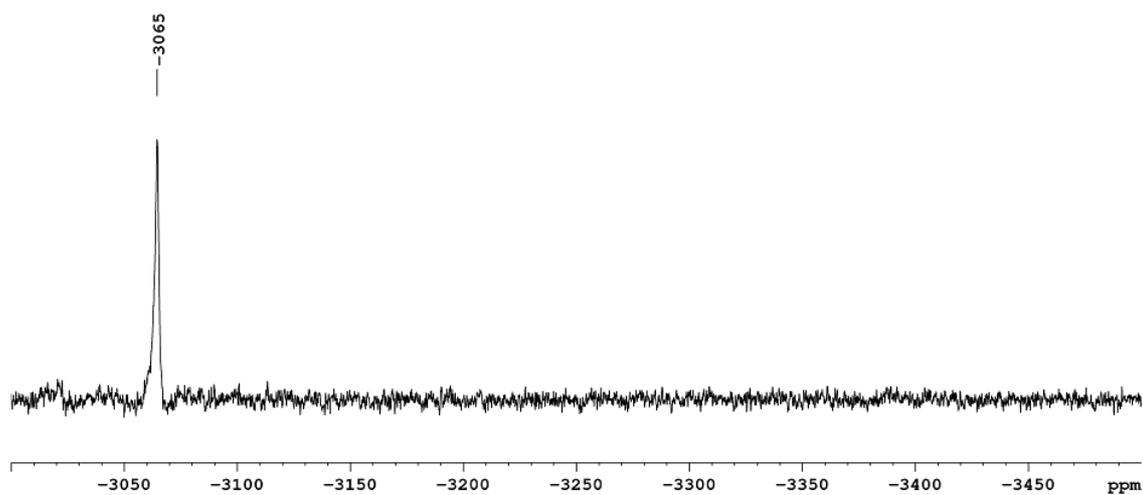
**Ausbeute:** 57% (58 mg, 0.107 mmol)



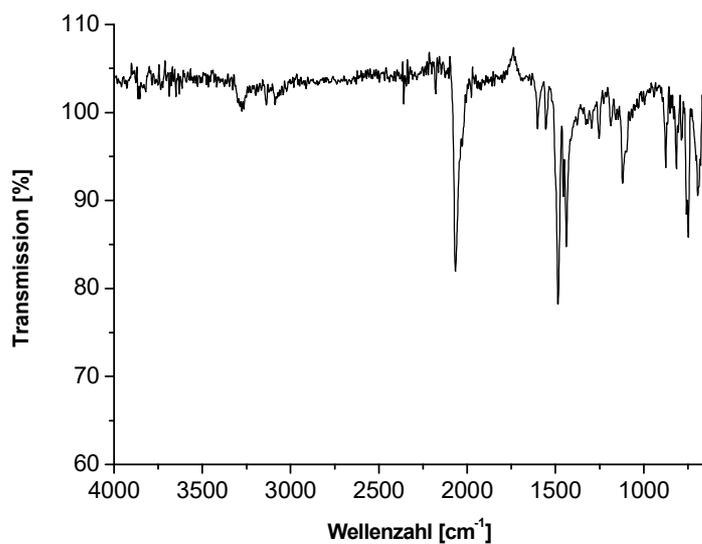
$^1H$  NMR (500.13 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta = 10.60$  (s, 1H,  $C_6H_5NH$ ), 9.18 (dd, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^4J = 0.9$  Hz, H4), 8.91 (s, 1H,  $CHN$ ), 8.79 (d, 1H,  $^3J = 8.4$  Hz, H3), 8.09 (dd, 1H,  $^3J = 8.2$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, H8), 7.95 (ddd, 1H,  $^3J = 8.6$  Hz,  $^3J = 6.9$  Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, H6), 7.88 (d, 1H,  $^3J = 8.5$  Hz, H5), 7.74 (ddd, 1H,  $^3J = 8.5$  Hz,  $^3J = 6.9$  Hz,  $^4J = 1.0$  Hz, H7), 7.65 (d, 2H,  $^3J = 7.6$  Hz, H2'/H6'), 7.38-7.35 (m, 2H, H3'/H5'), 7.10 (t, 1H,  $^3J = 7.3$  Hz, H4') ppm.



$^{13}\text{C}$  NMR (125.76 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 160.84$  (C2), 147.68 (C8a), 141.91 (C4), 139.66 (C1'), 133.32 (C6), 129.98 (C7), 128.76 (C3'/C5'), 128.71 (C8), 128.58 (C4a), 125.56 (C3), 124.16 (C4'), 122.03 (C5), 120.86 (C2'/C6') ppm.



$^{195}\text{Pt}$  NMR (107.51 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = -3065$  ppm.



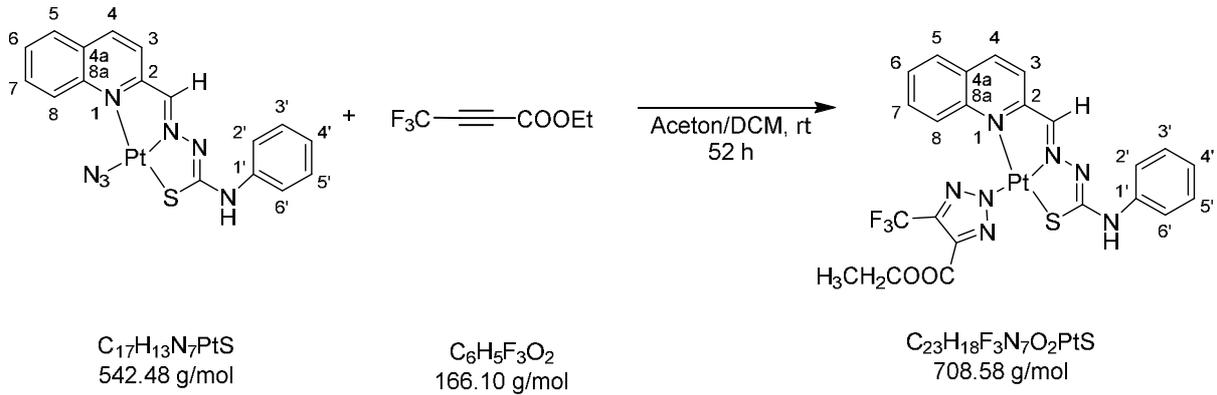
**IR (ATR):**  $\nu = 2066$  (N-N), 1486, 1439, 1120, 872, 812, 747, 694  $\text{cm}^{-1}$

**Elementaranalyse (%):**

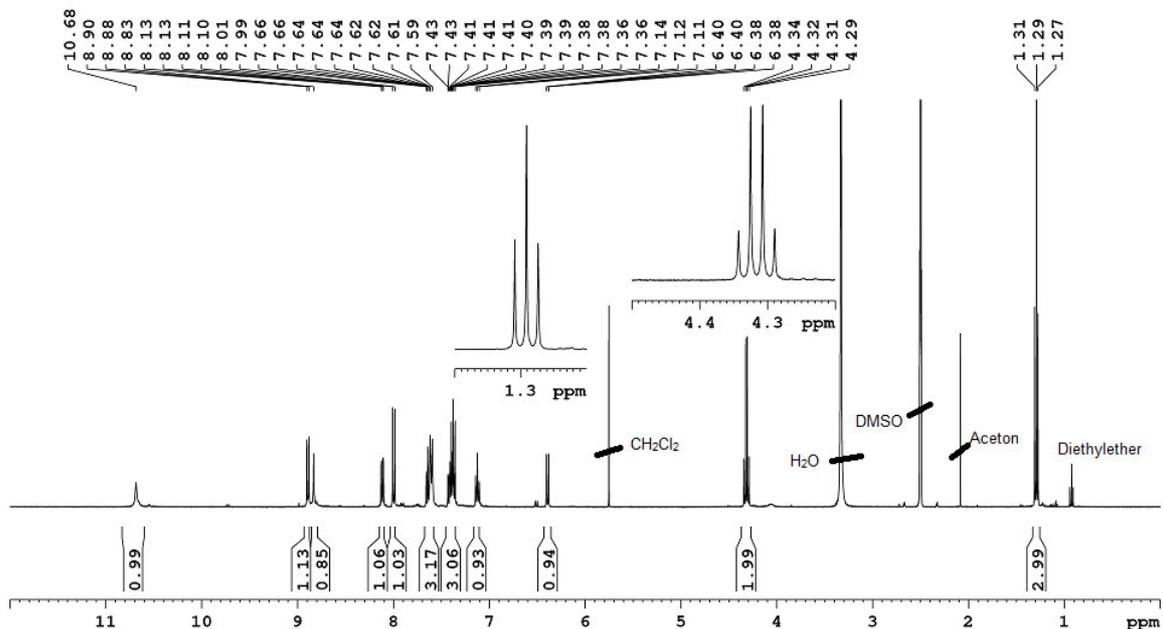
Berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{PtSCl}$ :	C 37.64	H 2.42	N 18.07	S 5.97
Gefunden:	C 37.20	H 2.34	N 17.84	S 5.84

Synthese von  $[\text{Pt}(\text{triazolat}^{\text{CF}_3, \text{COOEt}})(\text{L}^8)]$

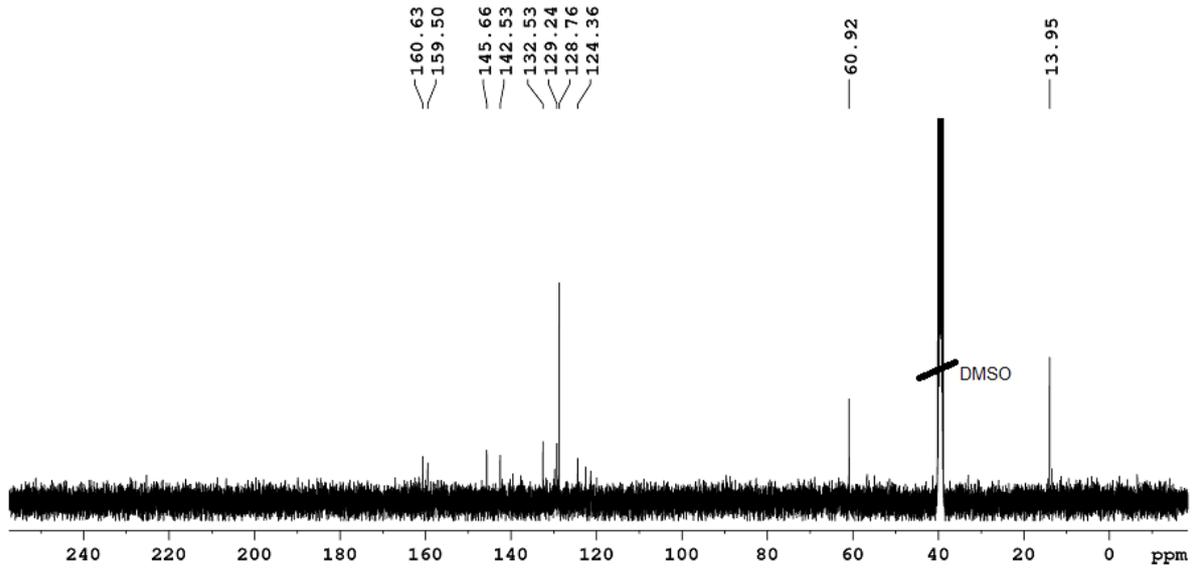
USC-VM072-25



$[\text{Pt}(\text{N}_3)(\text{L}^8)]$  (25 mg, 0.046 mmol) wurde in einer Mischung aus Aceton und Dichlormethan (1:1 v/v, 20 mL) suspendiert und anschließend mit 4,4,4-Trifluorobut-2-insäureethylester (8.2  $\mu\text{L}$ , 10.41 mg, 0.063 mmol) versetzt. Die orange Suspension wurde für 52 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösemittel bis auf ca. 2 mL im Vakuum entfernt und das Produkt durch Zugabe von Diethylether (5 mL) ausgefällt. Der so erhaltene dunkelbraune Feststoff wurde abfiltriert, mit Diethylether (2x5 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet. **Ausbeute:** 37% (12 mg, 0.017 mmol)

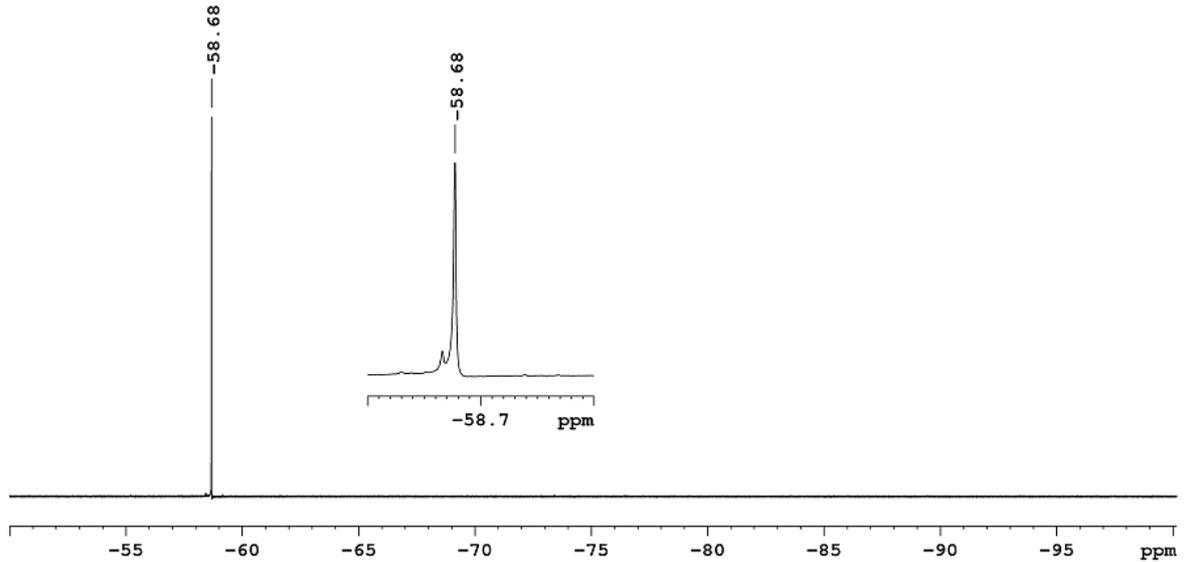


$^1\text{H NMR}$  (400.40 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 10.68 (s, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$ ), 8.89 (d, 1H,  $^3J = 8.1$  Hz, H3), 8.83 (s, 1H, CHN), 8.12 (dd, 1H,  $^3J = 8.3$  Hz,  $^4J = 1.2$ , H4), 8.00 (d, 1H,  $^3J = 8.4$  Hz, H8), 7.66-7.59 (m, 3H, H5, H2'/H6'), 7.42-7.36 (m, 3H, H6, H3'/H5'), 7.12 (t, 1H,  $^3J = 7.4$  Hz, H4'), 6.40 (d, 1H,  $^3J = 8.4$  Hz, H7), 4.31 (q, 2H,  $^3J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.29 (t, 3H,  $^3J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

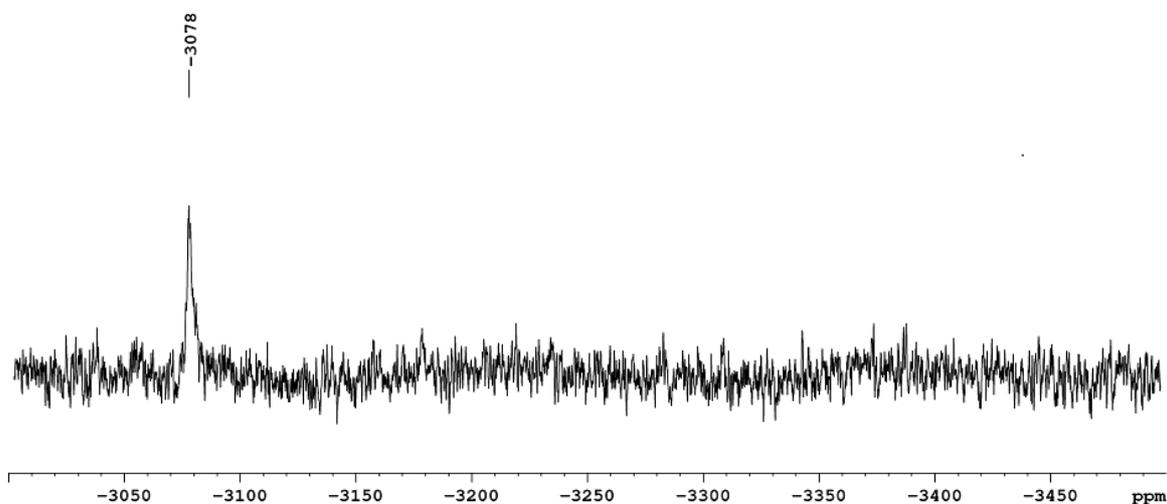


$^{13}\text{C}$  NMR (100.68 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 160.63$  (COOEt), 159.50 (C2), 145.66 (C8a), 142.53 (C4), 132.53 (C6), 129.24 (C8), 128.76 (C7), 124.36 (C4'), 60.92 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 13.95 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

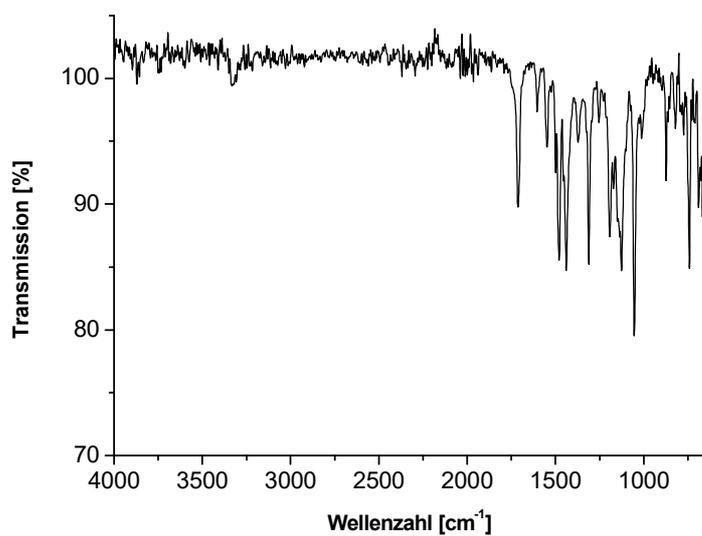
Wegen der geringen Signalintensität konnten die Kohlenstoffatome C1', C4, C5 und C4/C5-Triazolot nicht beobachtet werden.



$^{19}\text{F}$  NMR (376.75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = -58.68$  ( $\text{CF}_3$ ) ppm.



$^{195}\text{Pt}$  NMR (107.51 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = -3078$  ppm.



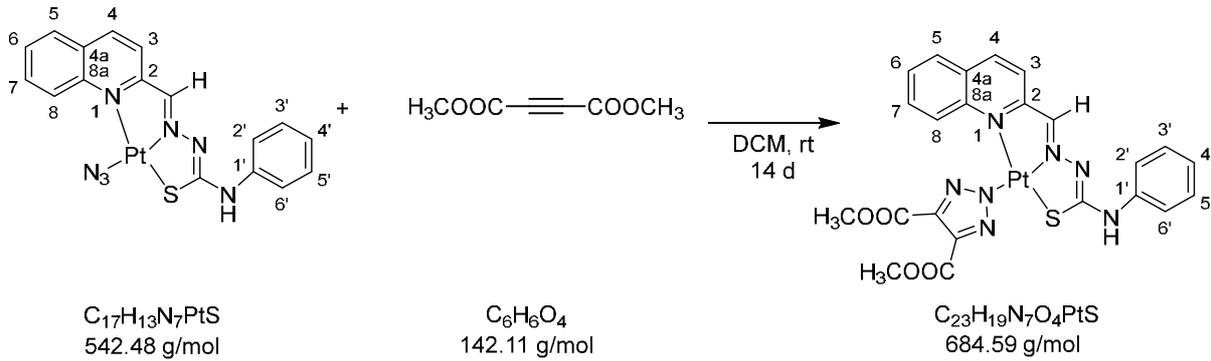
IR (ATR):  $\nu = 1712$  (C=O), 1543, 1476, 1438, 1313, 1187, 1125, 1054, 874, 739, 664  $\text{cm}^{-1}$

**Elementaranalyse (%)**:

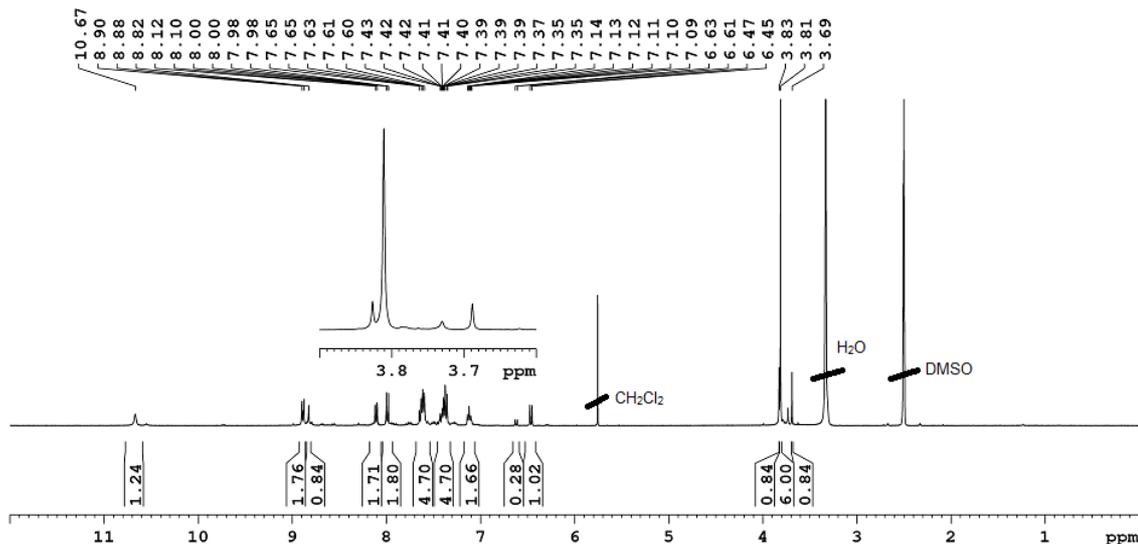
Berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_7\text{F}_3\text{O}_2\text{PtS}$ :	C 38.99	H 2.56	N 13.84	S 4.53
Gefunden:	C 39.00	H 2.52	N 13.45	S 4.42

Synthese von  $[\text{Pt}(\text{triazolat}^{\text{COOCH}_3, \text{COOCH}_3})(\text{L}^8)]$

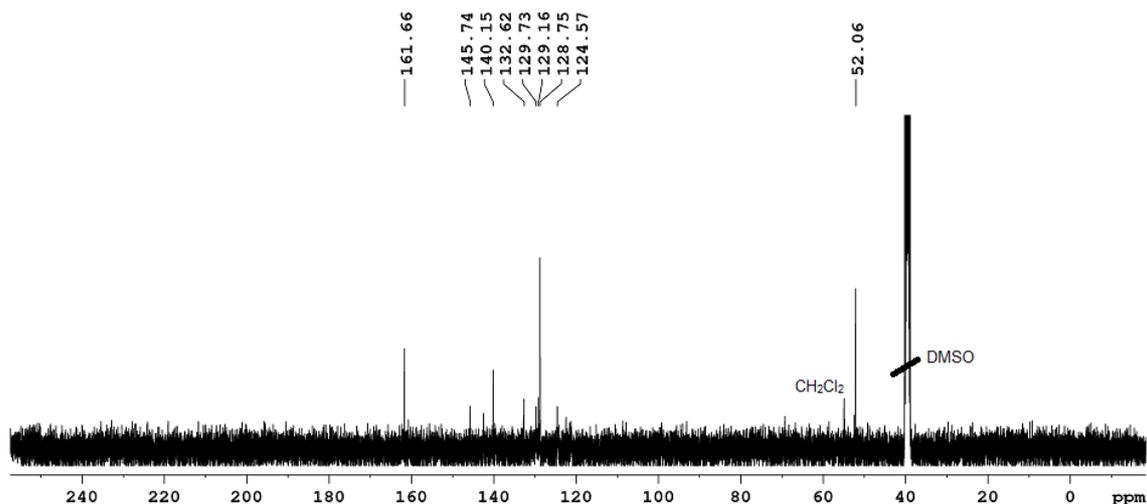
USC-VM078-20



$[\text{Pt}(\text{N}_3)(\text{L}^8)]$  (20 mg, 0.037 mmol) wurde in Dichlormethan (20 mL) suspendiert und mit Dimethylacetylendicarboxylat (18  $\mu\text{L}$ , 20.88 mg, 147 mmol) versetzt. Die orange Suspension wurde 14 d bei Raumtemperatur gerührt. Dabei wechselte die Farbe von orange zu tiefrot. Das Lösemittel wurde dann bis auf etwa 5 mL im Vakuum entfernt und das Produkt durch Zugabe von Diethylether (10 mL) ausgefällt. Der dunkel-lila Feststoff wurde abfiltriert, mit Diethylether (2x2 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet. **Ausbeute:** 58% (14.6 mg, 0.021 mmol)

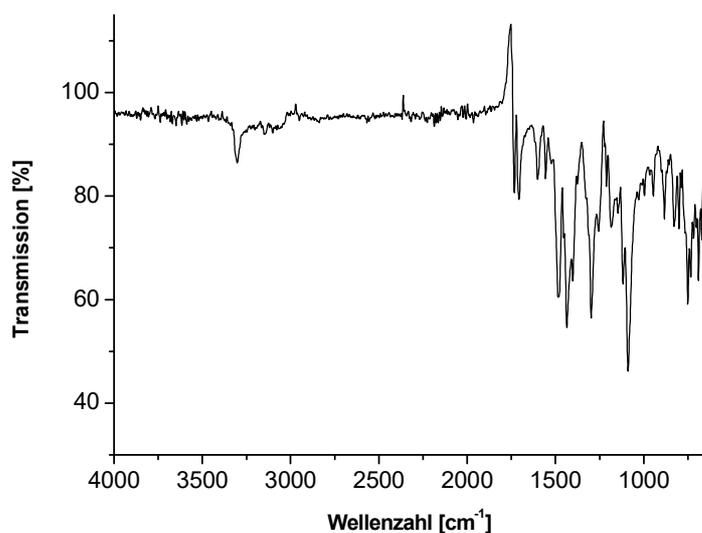


$^1\text{H NMR}$  (400.40 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 10.67 (s, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$ ), 8.89 (d, 1H,  $^3J = 8.4$  Hz, H3), 8.82 (s, 1H, CHN), 8.11 (d, 2H,  $^3J = 7.6$  Hz, H4), 8.11 (dd, 2H,  $^3J = 7.4$  Hz, H3), 7.64-7.59 (m, 5H, H8, H5), 7.43-7.35 (m, 5H, H6, H7, H2'/H6'), 7.14-7.09 (m, 2H, H3'/H5'), 6.46 (d,  $^3J = 9.0$  Hz, 1H, H4'), 3.69 (s, 1H,  $\text{CH}_3$ ), 3.81 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3.83 (s, 1H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.



<sup>13</sup>C NMR (100.68 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 161.66 (COOEt), 145.74 (C8a), 140.15 (C1'), 132.62 (C6), 129.24 (C8), 124.36 (C4'), 52.06 (CH<sub>3</sub>) ppm.

Auf Grund der geringen Konzentration konnten die Kohlenstoffatome CHN, C2, C4, C4a und C4/C5-Triazolol nicht beobachtet werden.



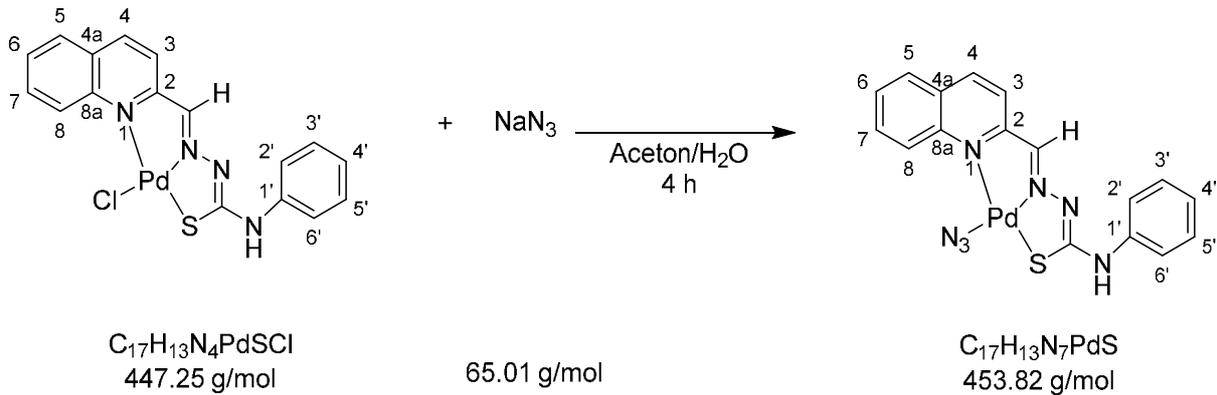
IR (ATR):  $\nu$  = 3298, 1735 (C=O), 1706, 1484, 1431, 1296, 1088, 750, 688 cm<sup>-1</sup>.

**Elementaranalyse (%)**:

Berechnet für C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>7</sub> O <sub>4</sub> PtS:	C 40.35	H 2.80	N 14.32	S 4.68
Gefunden:	C 38.79	H 2.74	N 12.96	S 4.60

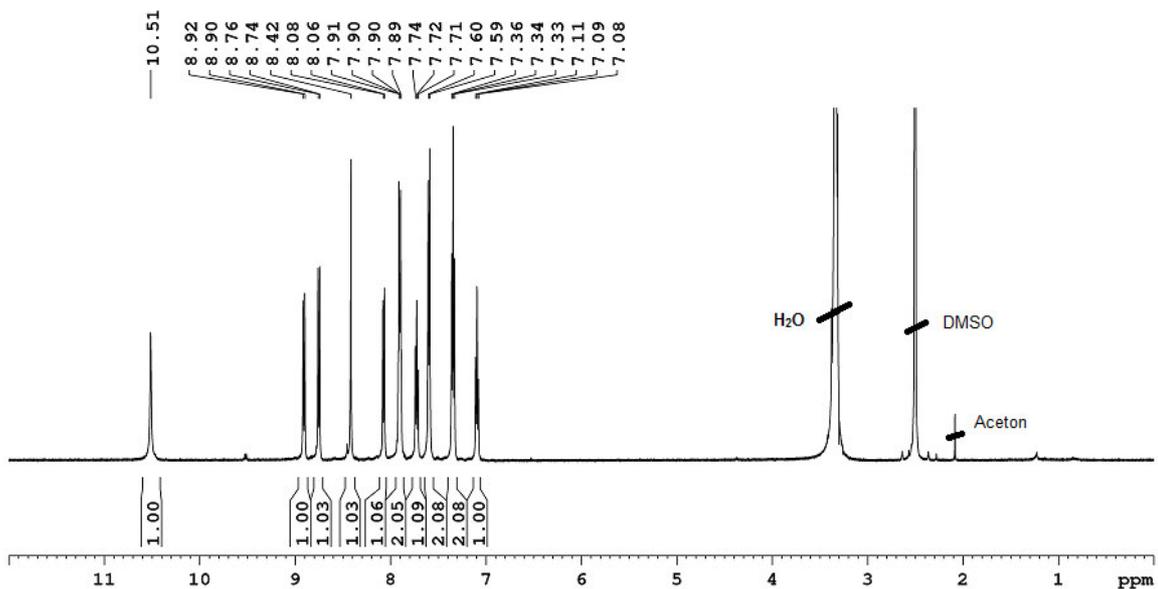
Synthese von  $[\text{Pd}(\text{N}_3)(\text{L}^8)]$

USC-VM071-01

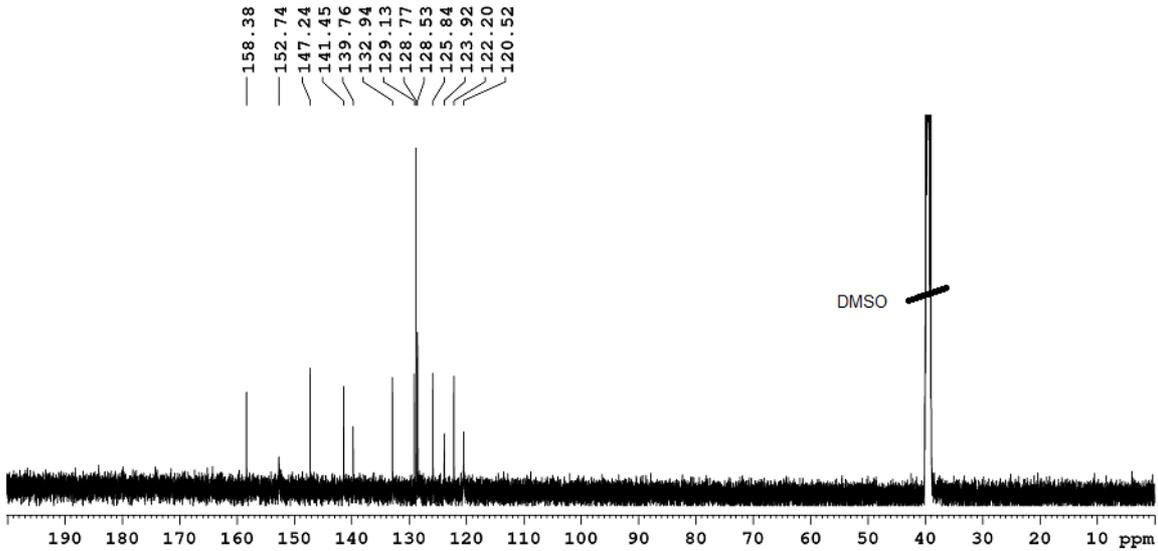


$[\text{Pd}(\text{Cl})(\text{L}^8)]$  (100 mg, 0.224 mmol) wurde in Aceton (60 mL) gelöst und dazu eine Lösung von Natriumazid (294.2 mg, 4.53 mmol) in Wasser (10 mL) gegeben. Die orange Lösung wurde für 4.5 h auf 70 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der ausgefallene rote Niederschlag über eine Glasfritte abfiltriert, mit Wasser (2x10 mL) gewaschen und dann im Vakuum getrocknet.

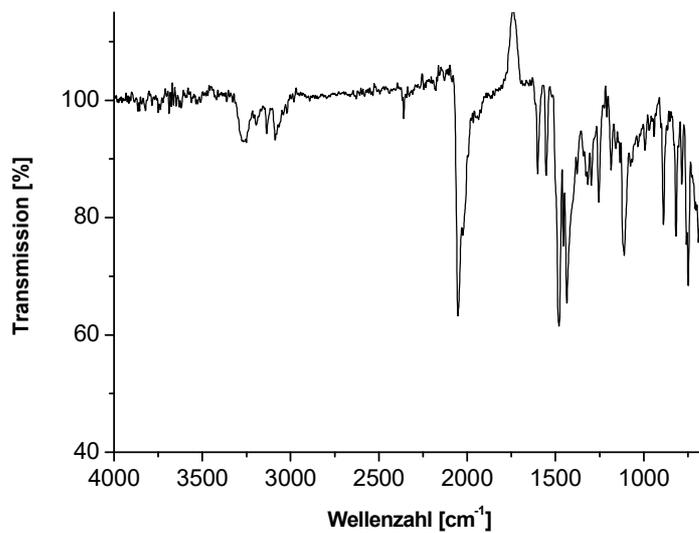
**Ausbeute:** 62% (63 mg, 0.137 mmol)



$^1\text{H NMR}$  (500.13 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 10.51$  (s, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$ ), 8.91 (d, 1H,  $^3J = 8.9$  Hz, H3), 8.75 (d, 1H,  $^3J = 8.4$  Hz, H4), 8.42 (s, 1H,  $\text{CHN}$ ), 8.07 (d, 1H,  $^3J = 8.1$  Hz, H8), 7.90-7.89 (m, 2H, H5, H6), 7.72 (t,  $^3J = 7.8$  Hz, 1H, H7), 7.65 (d, 2H,  $^3J = 7.8$  Hz, H2'/H6'), 7.34 (t, 2H,  $^3J = 7.9$  Hz, H3'/H5'), 7.09 (t, 1H,  $^3J = 7.3$  Hz, H4') ppm.



$^{13}\text{C}$  NMR (125.76 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 158.38 (C2), 152.74 (CHN), 147.24 (C8a), 141.45 (C4), 139.76 (C1'), 132.94 (C6), 129.13 (C7), 128.77 (C3'/C5'), 128.53 (C8), 125.84 (C3), 123.92 (C4'), 122.20 (C5), 120.52 (C2'/C6') ppm.



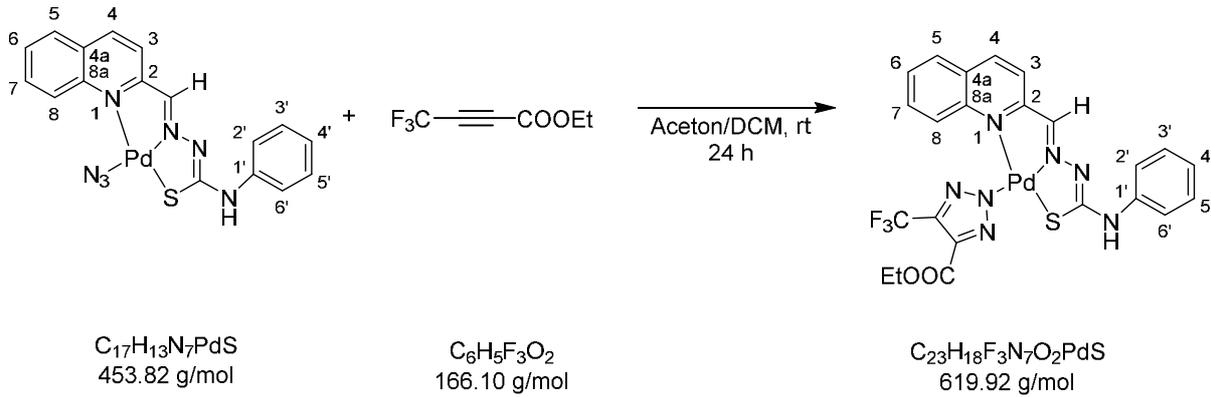
IR (ATR):  $\nu$  = 3259, 3084, 2359, 2050, 1594, 1547, 1476, 1431, 1251, 1110, 886, 817, 744, 688  $\text{cm}^{-1}$ .

Elementaranalyse (%):

Berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{PdSN}_3$ :	C 44.99	H 2.88	N 21.60	S 7.07
Gefunden:	C 44.45	H 2.92	N 21.45	S 7.06

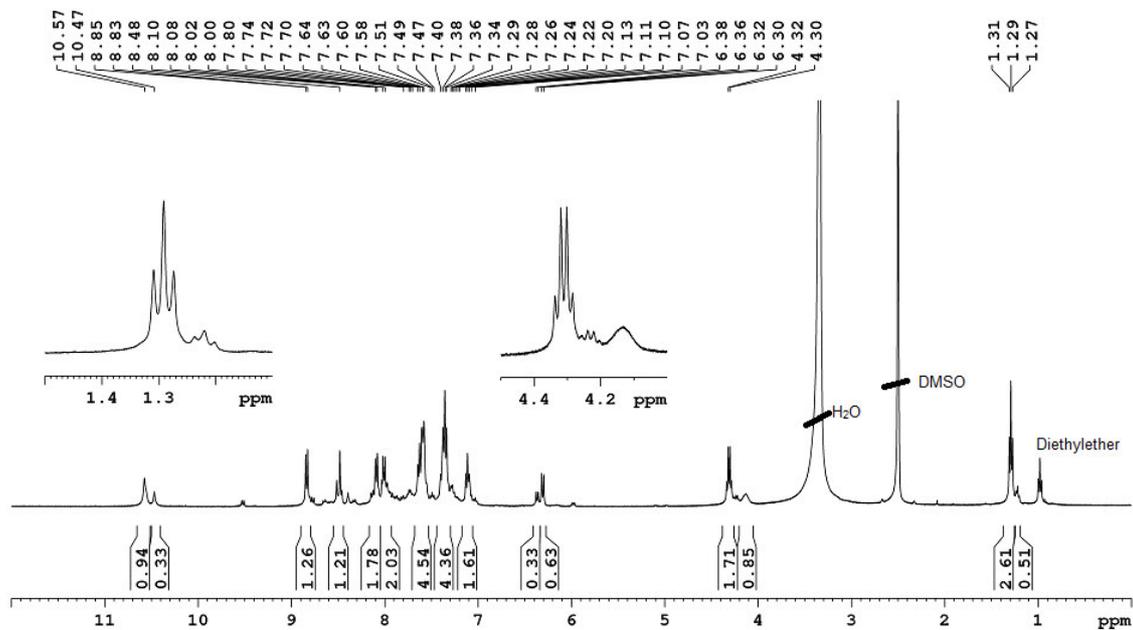
Synthese von  $[\text{Pd}(\text{triazolat}^{\text{CF}_3, \text{COOEt}})(\text{L}^8)]$

USC-VM073-25



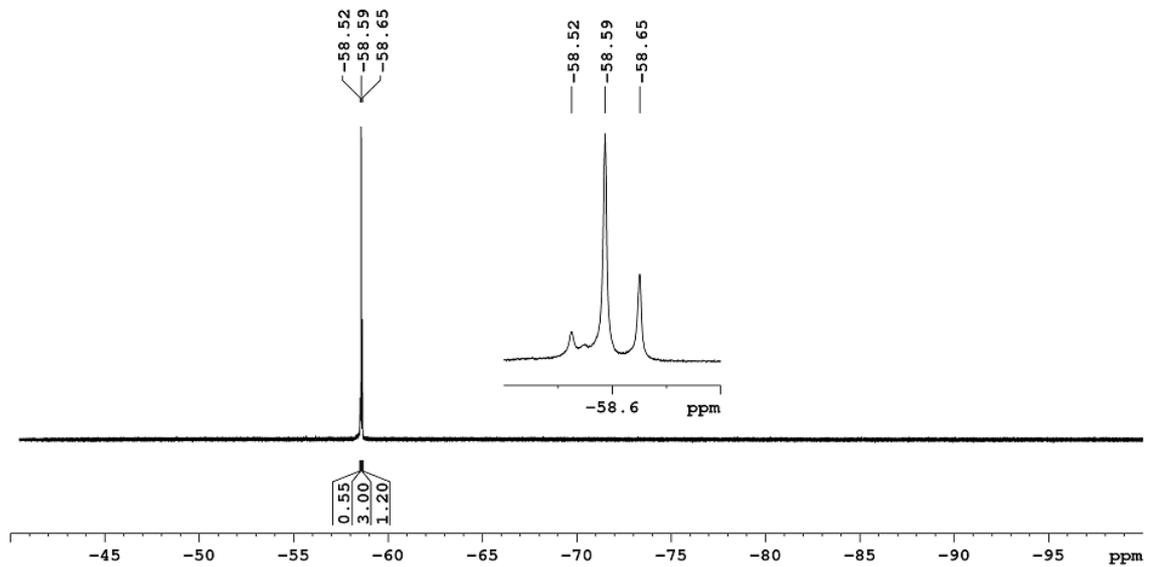
$[\text{Pd}(\text{N}_3)(\text{L}^8)]$  (25 mg, 0.055 mmol) wurde in einer Mischung aus Aceton und Dichlormethan (1:1, v/v, 20 mL) suspendiert und anschließend mit 4,4,4-Trifluorobut-2-insäureethylester (9  $\mu\text{L}$ , 11.46 mg, 0.069 mmol) versetzt. Die orange Suspension wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Dabei wechselte die Farbe der Reaktionsmischung von orange zu tiefrot. Das Lösemittel wurde bis auf etwa 2 mL im Vakuum entfernt, das dunkel-lila Produkt durch Zugabe von Diethylether (10 mL) ausgefällt, mit 5 mL gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 53% (18 mg, 0.029 mmol)

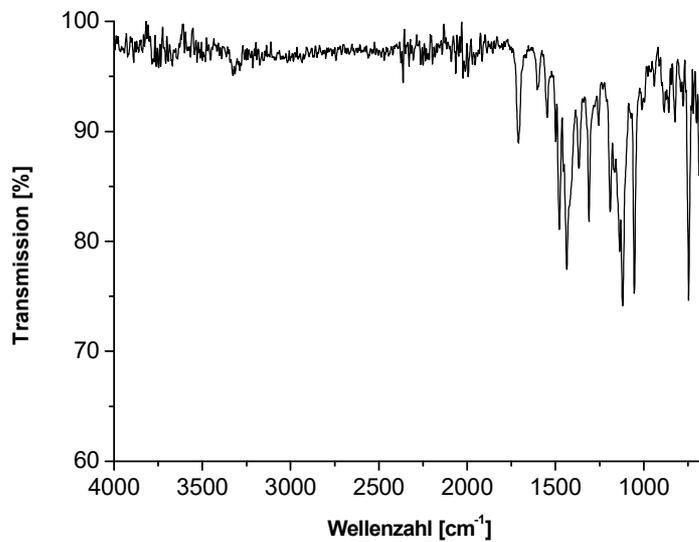


$^1\text{H NMR}$  (400.40 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 10.47$  (s, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$ ), 8.84 (d, 1H,  $^3J = 8.5$  Hz, H3), 8.51-8.56 (m, 1H, H4), 8.09-8.00 (m, 2H, H8, H5), 7.64-7.59 (m, 5H, H5, H7), 7.40-7.29 (m, 4H, H2'/H6'), 7.13-7.10 (m, 2H, H3'/H5'), 4.31 (q, 2H,  $^3J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.29 (t, 3H,  $^3J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

Das Produkt ist eine Mischung von drei Isomeren im Verhältnis 0.5:2.5:1, was zu einer Überlagerung vieler Banden führt und eine exakte Integration erschwert.



$^{19}\text{F}$  NMR (376.75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = -58.53$  ( $\text{CF}_3$ ),  $-58.59$  ( $\text{CF}_3$ ),  $-58.65$  ( $\text{CF}_3$ ) ppm.



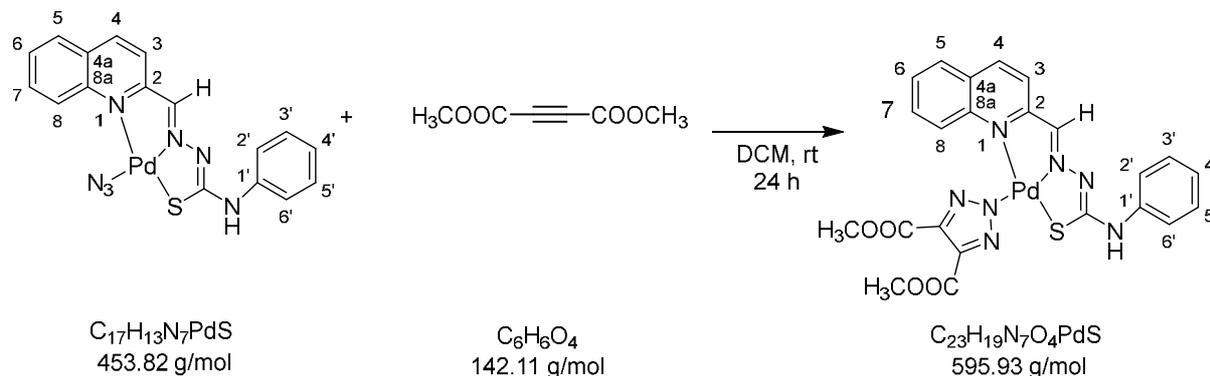
IR (ATR):  $\nu = 1707$  (C=O), 1476, 1448, 1307, 1195, 1116, 1054, 744, 683  $\text{cm}^{-1}$ .

Elementaranalyse (%):

Berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_7\text{F}_3\text{O}_2\text{PdS}$ :	C 44.56	H 2.96	N 15.82	S 5.17
Gefunden:	C 45.00	H 2.85	N 15.03	S 5.39

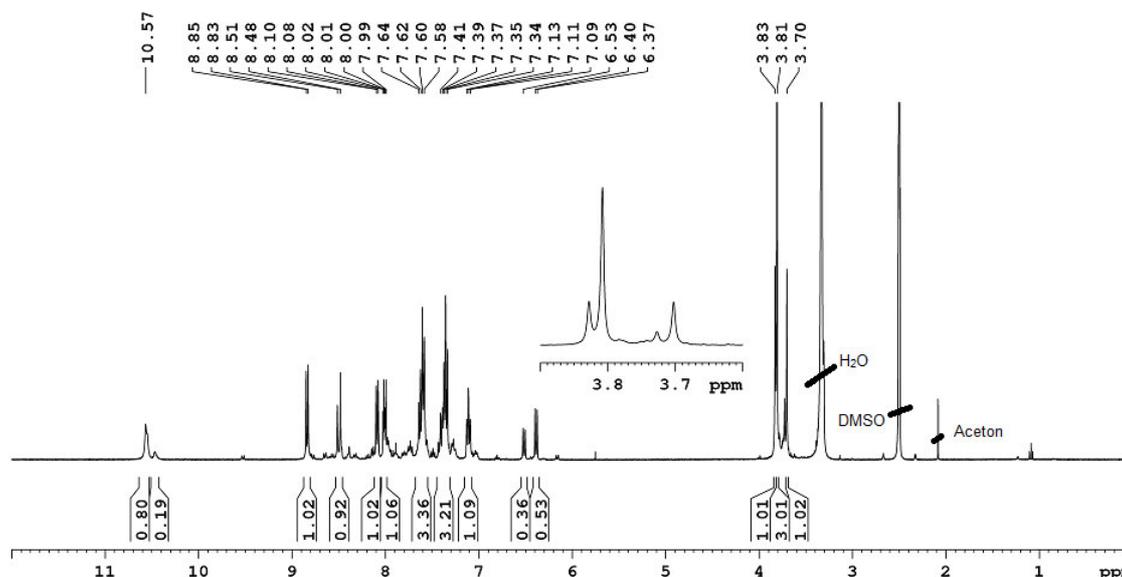
Synthese von  $[\text{Pd}(\text{triazolat}^{\text{CF}_3, \text{COOEt}})(\text{L}^8)]$ 

USC-VM077-21



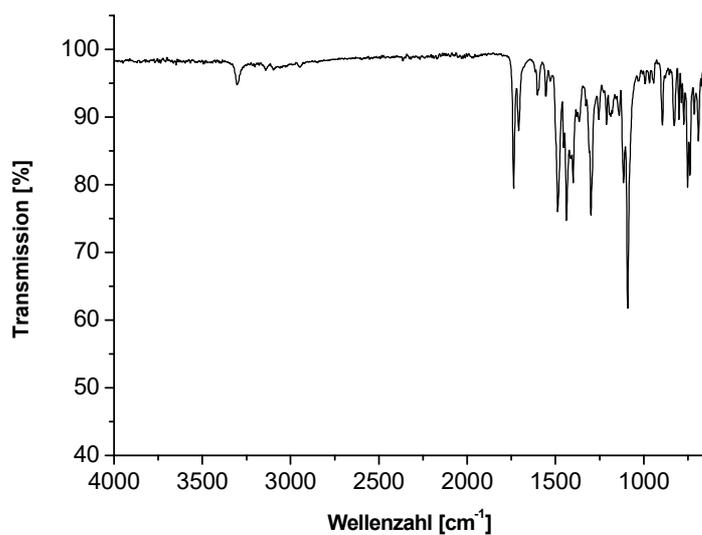
$[\text{Pd}(\text{N}_3)(\text{L}^8)]$  (17.2 mg, 0.038 mmol) wurde in Dichlormethan (15 mL) suspendiert und anschließend mit Dimethylacetylendicarboxylat (30  $\mu\text{L}$ , 34.8 mg, 0.245 mmol) versetzt. Die Suspension wurde für 22 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wurde bis auf etwa 5 mL in Vakuum entfernt und das Produkt dann durch Zugabe von Diethylether (10 mL) ausgefällt und mit (5 mL) gewaschen. Der rote Feststoff wurde dann abfiltriert und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 62% (14 mg, 0.023 mmol)



$^1\text{H NMR}$  (400.40 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 10.57$  (s, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$ ), 8.84 (d, 1H,  $^3J = 8.4$  Hz, H3), 8.51-8.48 (m, 1H, H4), 8.09 (d, 1H,  $^3J = 8.2$  Hz, H8), 8.02-8.00 (m, 2H, H5), 7.64-7.58 (m, 3H, H6, H2'/H6'), 7.41-7.34 (m, 3H, H3'/H5'), 7.11 (t, 1H,  $^3J = 7.8$  Hz, H4'), 6.39 (d, 1H,  $^3J = 8.9$  Hz, H7), 3.83 (s, 1H,  $\text{CH}_3$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.70 (s, 1H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

Die Isomermischung im Verhältnis (3:2) führt zu keiner exakten Integration. Die schlechte Löslichkeit ermöglicht die Aufnahme eines  $^{13}\text{C NMR}$ -Spektrums nicht.



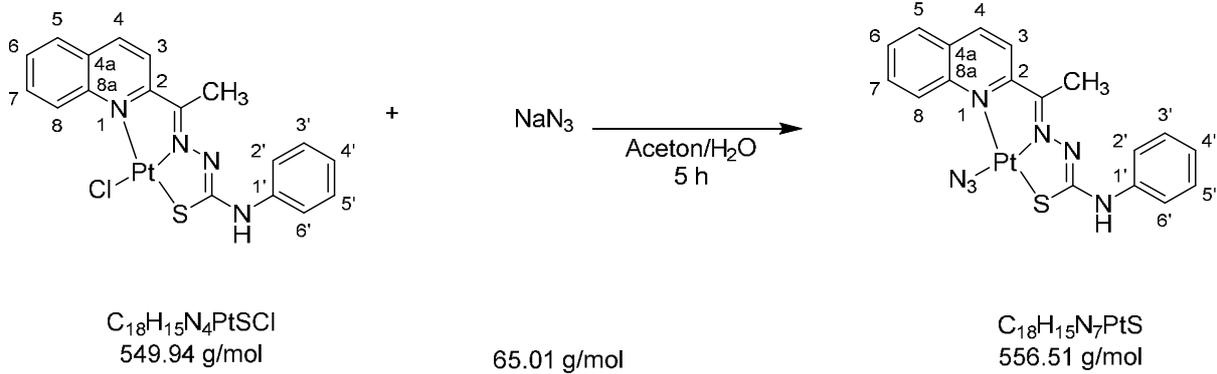
**IR (ATR):**  $\nu = 3304, 1734$  (C=O), 1711, 1436, 1397, 1296, 1115, 1093, 749, 687  $\text{cm}^{-1}$ .

**Elementaranalyse (%)**:

Berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_4\text{PdS}$ :	C 46.36	H 3.21	N 16.45	S 5.38
Gefunden:	C 46.12	H 3.13	N 15.58	S 5.66

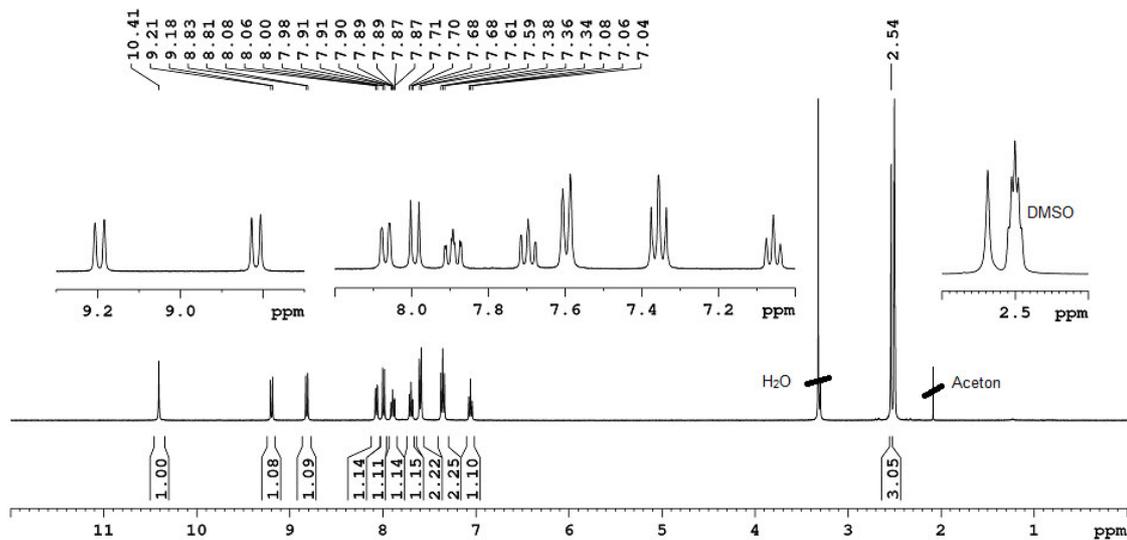
Synthese von  $[\text{Pt}(\text{N}_3)(\text{L}^9)]$

USC-VM094-01

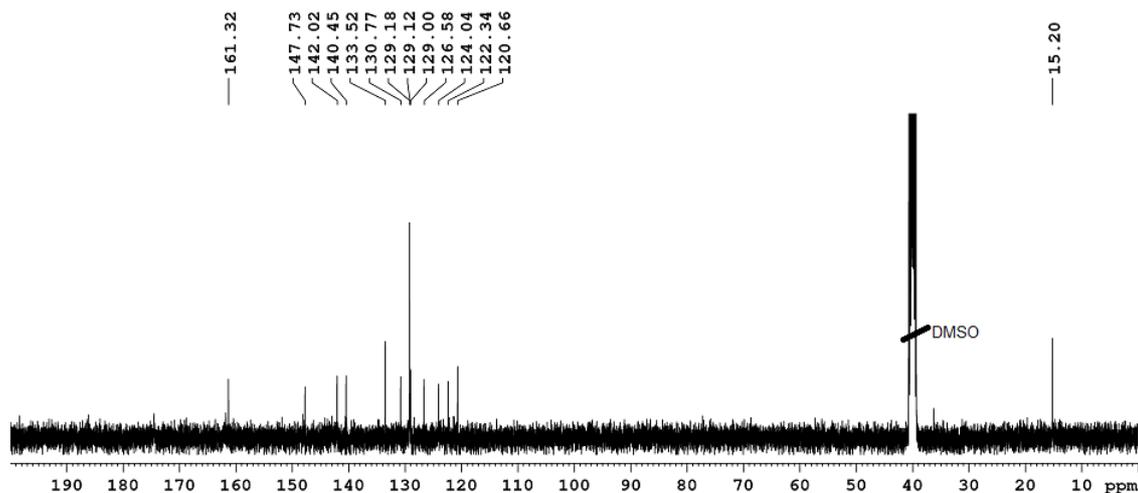


$[\text{Pt}(\text{Cl})(\text{L}^9)]$  (70 mg, 0.13 mmol) wurde in Aceton (25 mL) bei 70 °C gelöst. Dazu wurde Natriumazid (172 mg, 2.65 mmol) in Wasser (5 mL) gegeben. Die Suspension wurde für 5 h auf 70 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der ausgefallene schwarze Feststoff abfiltriert, mit Wasser (2x10 mL) gewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet.

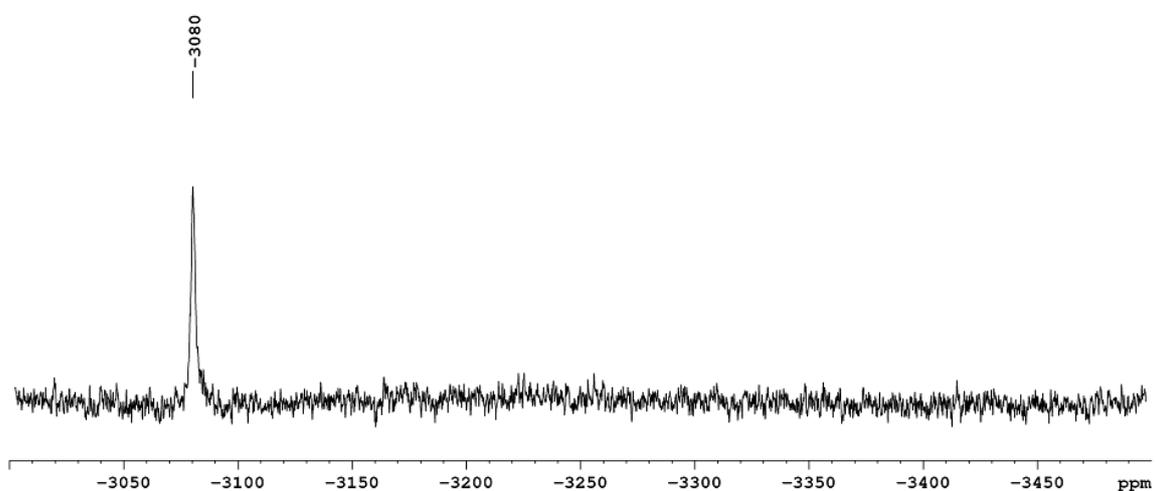
**Ausbeute:** 88% (61.4 mg, 0.18 mmol)



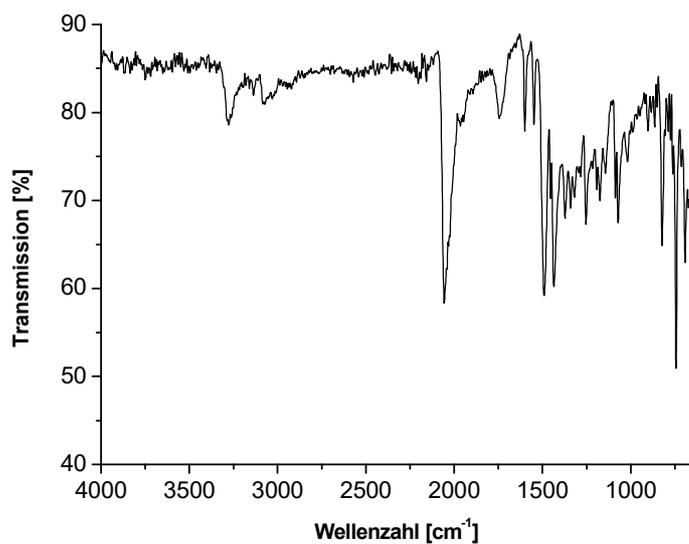
$^1\text{H NMR}$  (400.40 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 10.41$  (s, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$ ), 9.19 (d, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz, H4), 8.82 (d, 1H,  $^3J = 8.6$  Hz, H3), 8.07 (d, 1H,  $^3J = 7.5$  Hz, H8), 8.00 (d, 1H,  $^3J = 8.6$  Hz, H5), 7.89 (ddd, 1H,  $^3J = 8.7$  Hz,  $^3J = 6.9$  Hz,  $^4J = 1.4$  Hz, H6), 7.71-7.68 (m, 1H, H7), 7.60 (d, 2H,  $^3J = 7.7$  Hz, H2'/H6'), 7.35 (t, 2H,  $^3J = 7.9$  Hz, H3'/H5'), 7.06 (t, 1H,  $^3J = 7.4$  Hz, H4'), 2.54 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.



$^{13}\text{C}$  NMR (100.68 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 161.32$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}$ ), 147.24 ( $\text{C}8\text{a}$ ), 142.02 ( $\text{C}4$ ), 140.45 ( $\text{C}1'$ ), 133.52 ( $\text{C}6$ ), 130.77 ( $\text{C}7$ ), 129.18 ( $\text{C}3'/\text{C}5'$ ), 129.12 ( $\text{C}8$ ), 129.00 ( $\text{C}4\text{a}$ ), 126.58 ( $\text{C}3$ ), 124.04 ( $\text{C}4'$ ), 122.34 ( $\text{C}5$ ), 120.66 ( $\text{C}2'/\text{C}6'$ ), 14.65 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.



$^{195}\text{Pt}$  NMR (86.09 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = -3080$  ppm.



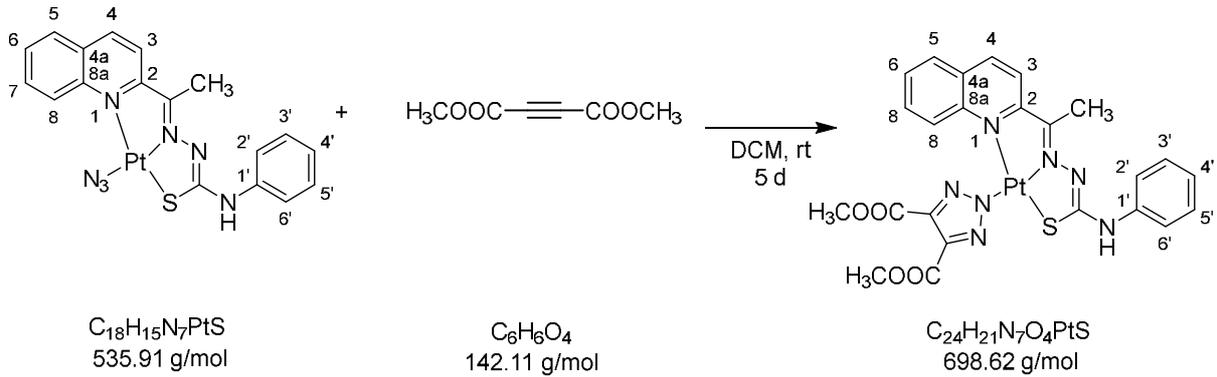
**IR (ATR):**  $\nu = 3280, 2056, 1488, 1431, 1374, 1257, 1178, 1071, 824, 744, 688 \text{ cm}^{-1}$ .

**Elementaranalyse (%)**:

Berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{PtS}$ :	C 38.85	H 2.72	N 17.62	S 5.76
Gefunden:	C 38.71	H 2.65	N 17.54	S 5.83

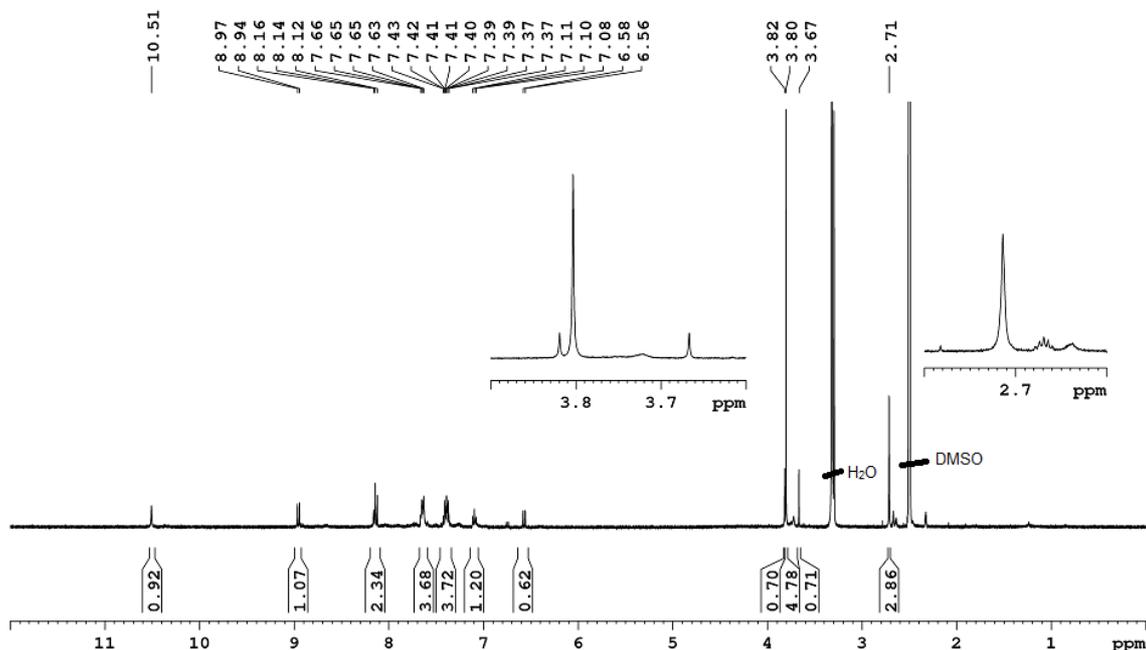
Synthese von  $[\text{Pt}(\text{triazolat}^{\text{COOCH}_3, \text{COOCH}_3})(\text{L}^9)]$

USC-VM098-01



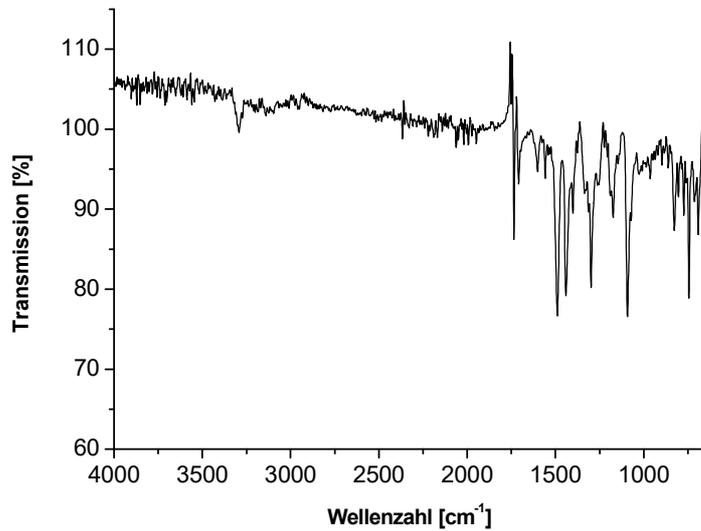
$[\text{Pt}(\text{N}_3)(\text{L}^9)]$  (20 mg, 0.037 mmol) wurde in Dichlormethan (20 mL) suspendiert und anschließend mit Dimethylacetylendicarboxylat (18  $\mu\text{L}$ , 21.5 mg, 0.151 mmol) versetzt. Die orange Suspension wurde für 14 d bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wurde im Vakuum bis auf etwa 5 mL entfernt und das Produkt durch Zugabe von Diethylether (10 mL) ausgefällt. Der graue Feststoff wurde abfiltriert, mit Diethylether (10 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 56% (14.6 mg, 0.021 mmol)



$^1\text{H NMR}$  (400.40 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 10.51$  (s, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$ ), 8.95 (d, 1H,  $^3J = 8.9$  Hz, H4), 8.14 (d, 1H,  $^3J = 8.6$  Hz, H3), 7.65-7.63 (m, 2H, H5, H8), 7.42-7.37 (m, 4H, H6, H7), 7.11-7.08 (m, 4H, H7), 6.58-6.57 (m, 1H, H4'), 3.80 (s, 5H,  $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}$ ), 3.82 (s, Triazolot- $\text{CH}_3$ ), 3.80 (s, Triazolot- $\text{CH}_3$ ), 3.82 (s, Triazolot- $\text{CH}_3$ ), 3.71 (s, Triazolot- $\text{CH}_3$ ), 2.71 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}$ ) ppm.

Das Produkt liegt als Mischung zweier Isomere im Verhältnis 4:1 vor, was zu Signalüberlagerungen führt die eine genaue Integration erschweren. Auf Grund der schlechten Löslichkeit der Substanz in gängigen Lösemitteln konnte kein  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum erhalten werden.



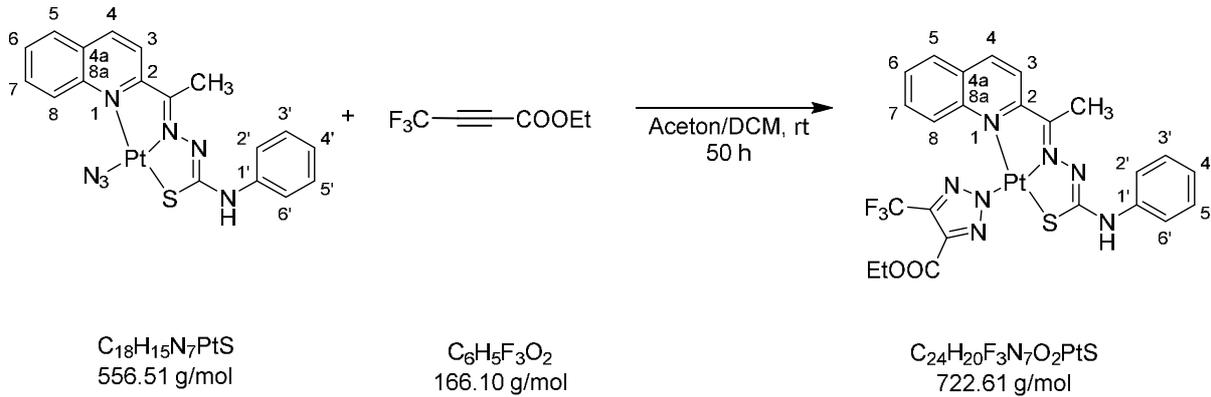
**IR (ATR):**  $\nu = 3298, 1734, 1711, 1493, 1442, 1296, 1177, 1098, 829, 744, 687 \text{ cm}^{-1}$ .

**Elementaranalyse (%)**:

Berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_4\text{PtS}$ :	C 41.26	H 3.03	N 14.03	S 4.59
Gefunden:	C 40.94	H 2.65	N 13.66	S 4.81

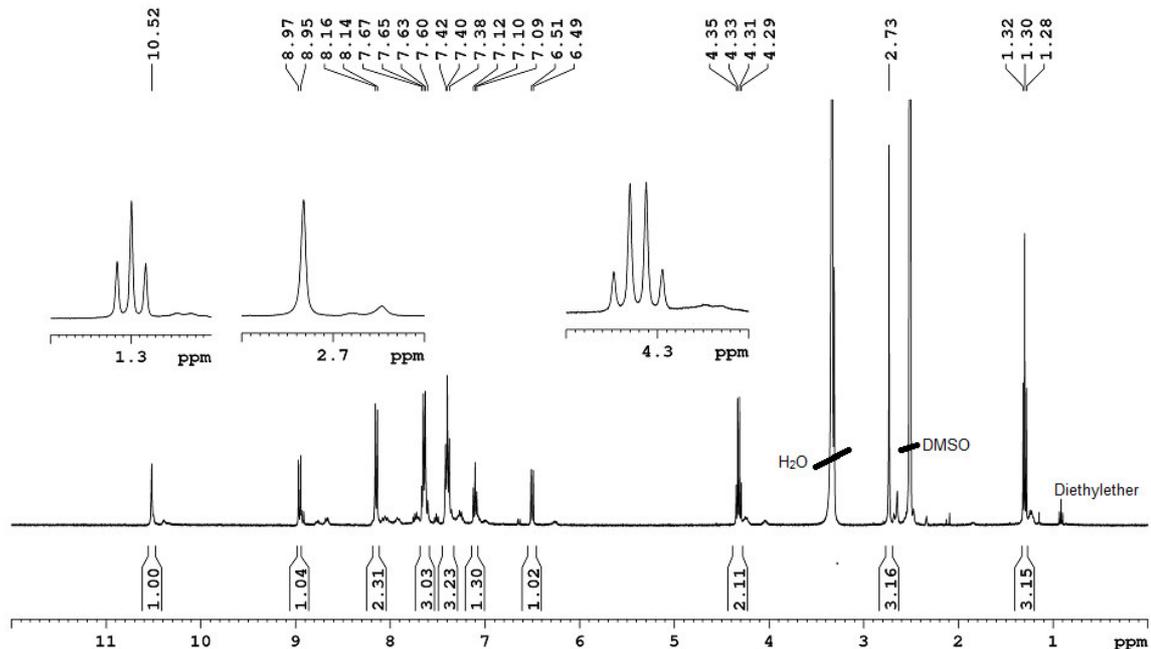
Synthese von  $[\text{Pt}(\text{triazolat}^{\text{CF}_3, \text{COOCH}_3})(\text{L}^9)]$

USC-VM096-05



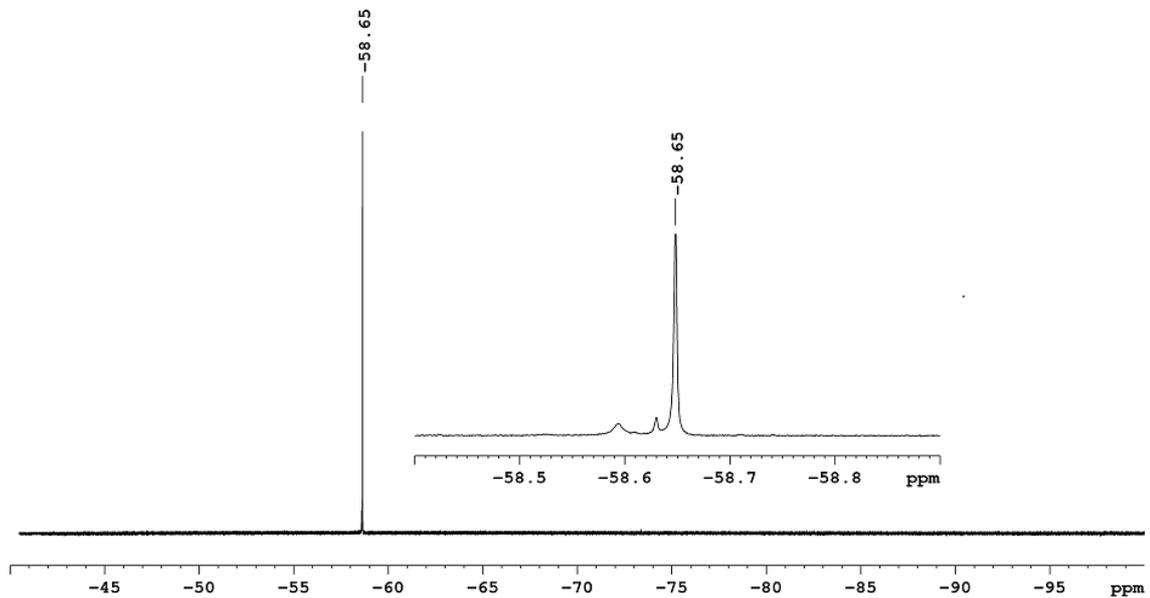
$[\text{Pt}(\text{N}_3)(\text{L}^9)]$  (15 mg, 0.027 mmol) wurde in Dichlormethan (15 mL) vorgelegt und mit 4,4,4-Trifluorobut-2-insäureethylester (5  $\mu\text{L}$ , 6.35 mg, 0.038 mmol) versetzt. Die Suspension wurde für 50 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wurde dann bis auf etwa 5 mL im Vakuum entfernt, das Produkt durch Zugabe von Diethylether (10 mL) ausgefällt und mit (10 mL) gewaschen. Der so erhaltene schwarze Feststoff wurde dann im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 28% (5.5 mg, 0.008 mmol).

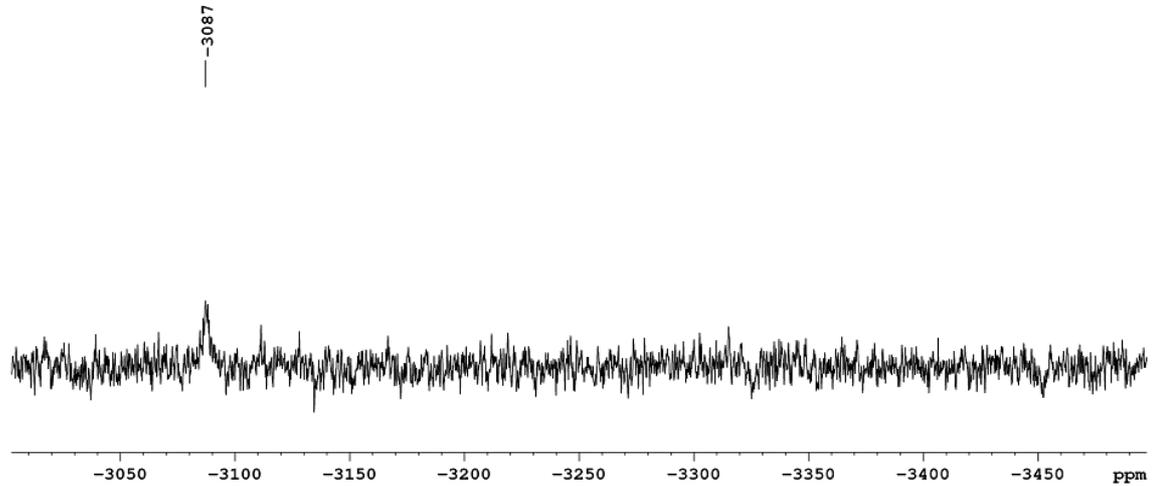


$^1\text{H NMR}$  (400.40 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 10.52$  (s, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$ ), 8.96 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz, H3), 8.16-8.14 (m, 2H, H4, H8), 7.66-7.59 (m, 3H, H2'/H6', H5), 7.42-7.38 (m, 3H, H3'/H5', H6), 7.12 (t, 1H,  $^3J = 7.3$  Hz, H4'), 6.40 (d, 1H,  $^3J = 9.1$  Hz, H7), 4.32 (q, 2H,  $^3J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.73 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)\text{N}$ ), 1.30 (t, 3H,  $^3J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

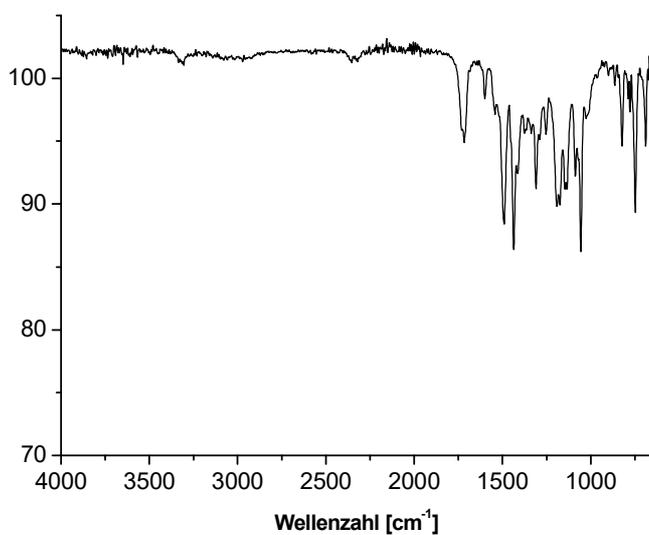
Auf Grund der schlechten Löslichkeit der Substanz in gängigen Lösemitteln konnte kein  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum erhalten werden.



$^{19}\text{F}$  NMR (376.75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = -58.65$  ( $\text{CF}_3$ ) ppm.



$^{195}\text{Pt}$  NMR (107.51 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = -3087$  ppm.



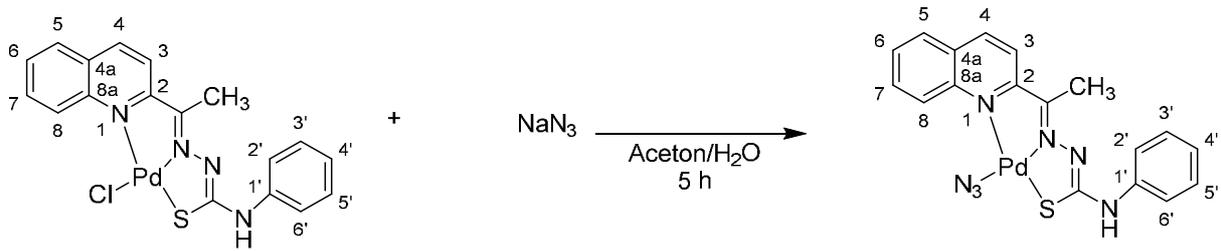
**IR (ATR):**  $\nu = 1716$  (C=O), 1487, 1436, 1305, 1194, 1175, 1138, 1054, 824, 744, 687 cm<sup>-1</sup>.

**Elementaranalyse (%):**

Berechnet für C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> F <sub>3</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub> PtS:	C 39.89	H 2.79	N 13.57	S 4.44
Gefunden:	C 39.67	H 2.94	N 12.60	S 4.75

Synthese von  $[\text{Pd}(\text{N}_3)(\text{L}^9)]$

USC-VM095-01



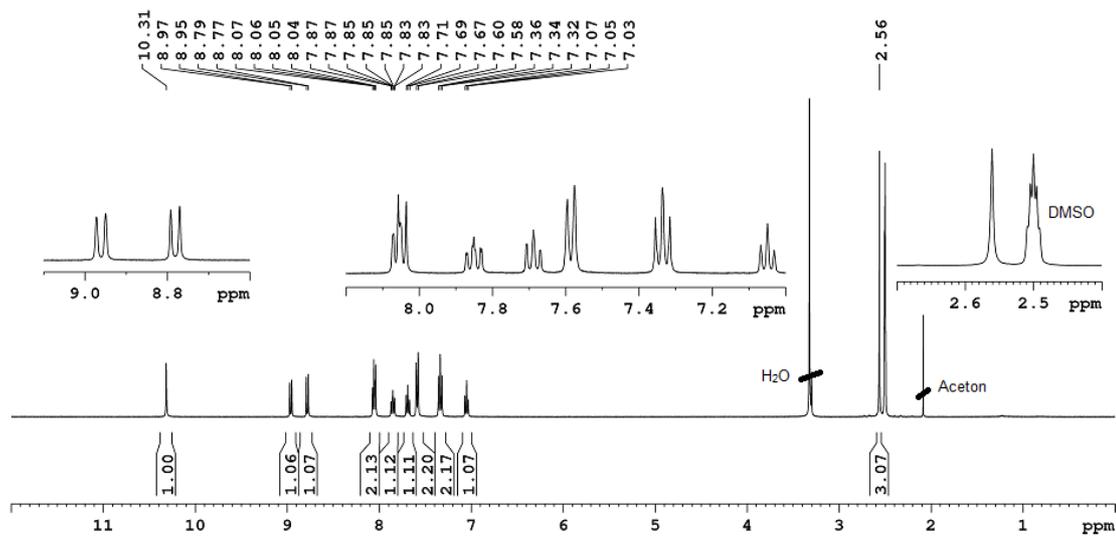
$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{PdSCl}$   
461.28 g/mol

65.01 g/mol

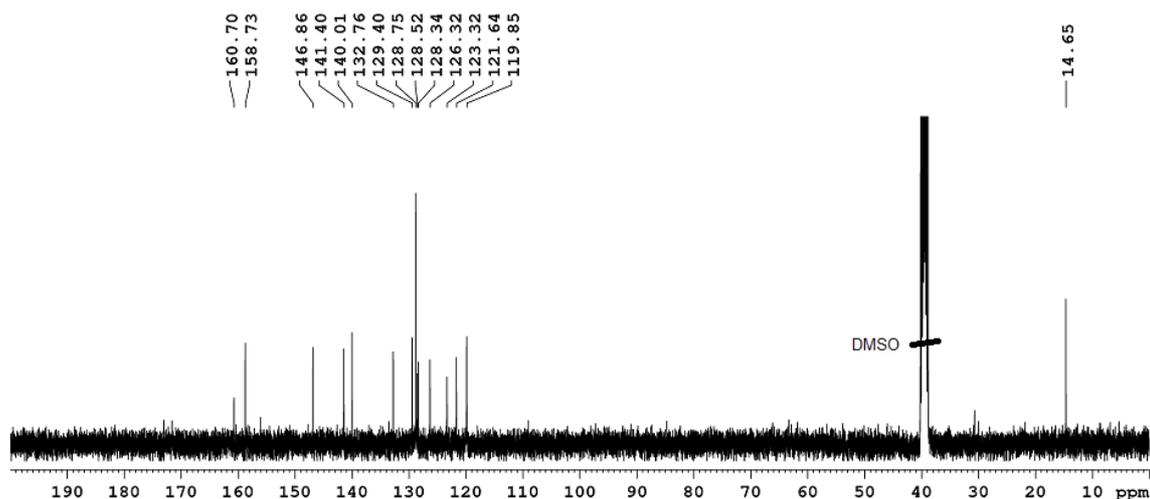
$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{PtS}$   
467.85 g/mol

$[\text{Pd}(\text{Cl})(\text{L}^9)]$  (49 mg, 0.106 mmol) wurde in Aceton (20 mL) bei 70 °C gelöst. Dazu wurde Natriumazid (149 mg, 2.29 mmol) in Wasser (5 mL) gegeben. Die Suspension wurde für 5 h auf 70 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der ausgefallene braune Feststoff abfiltriert, mit Wasser (2x10 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

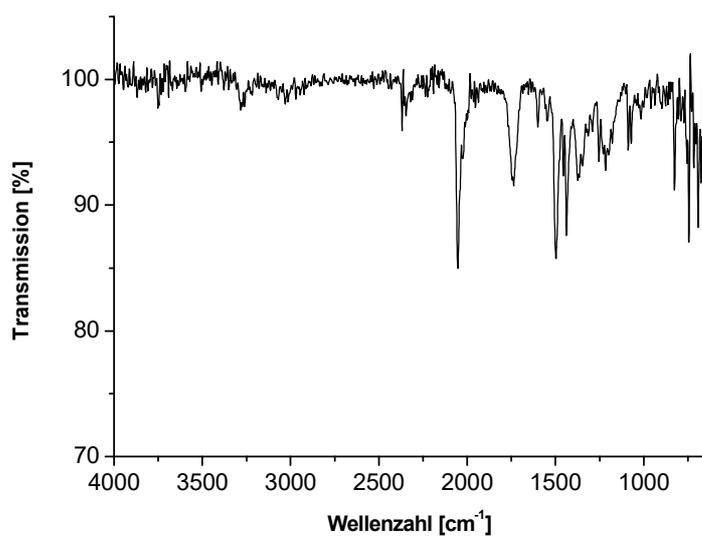
**Ausbeute:** 89% (44 mg, 0.068 mmol)



**$^1\text{H NMR}$**  (400.40 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 10.31$  (s, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$ ), 8.96 (d, 1H,  $^3J = 8.9$  Hz, H4), 8.78 (d, 1H,  $^3J = 8.7$  Hz, H3), 8.07-8.04 (m, 2H, H8, H5), 7.85 (ddd, 1H,  $^3J = 8.6$  Hz,  $^3J = 6.9$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, H6), 7.69 (t, 1H,  $^3J = 7.5$  Hz, H7), 7.59 (d, 2H,  $^3J = 7.8$  Hz, H2'/H6'), 7.33 (t, 2H,  $^3J = 7.8$  Hz, H3'/H5'), 7.05 (t, 1H,  $^3J = 7.3$  Hz, H4'), 2.56 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.



$^{13}\text{C}$  NMR (100.68 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 160.70$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}$ ),  $158.73$  (C2),  $147.24$  (C8a),  $141.58$  (C3),  $140.10$  (C1'),  $132.76$  (C6),  $129.40$  (C7),  $128.75$  (C3'/C5'),  $128.52$  (C8),  $128.34$  (C4a),  $126.32$  (C4),  $123.32$  (C4'),  $121.64$  (C5),  $119.85$  (C2'/C6'),  $14.65$  ( $\text{CH}_3$ ) ppm.



IR (ATR):  $\nu = 2050, 1735, 1499, 1437, 1369, 1217, 824, 744, 688 \text{ cm}^{-1}$

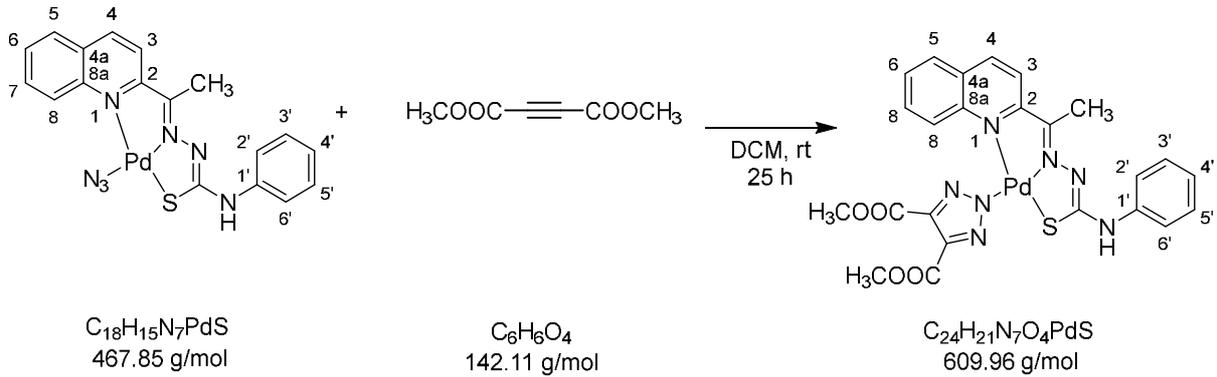
Elementaranalyse (%):

Berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{PdS}$ :      C 46.21      H 3.23      N 20.96      S 6.85

Gefunden:                                    C 45.84      H 3.18      N 21.07      S 6.86

Synthese von  $[\text{Pd}(\text{triazolat}^{\text{COOCH}_3, \text{COOCH}_3})(\text{L}^9)]$

USC-VM099-02

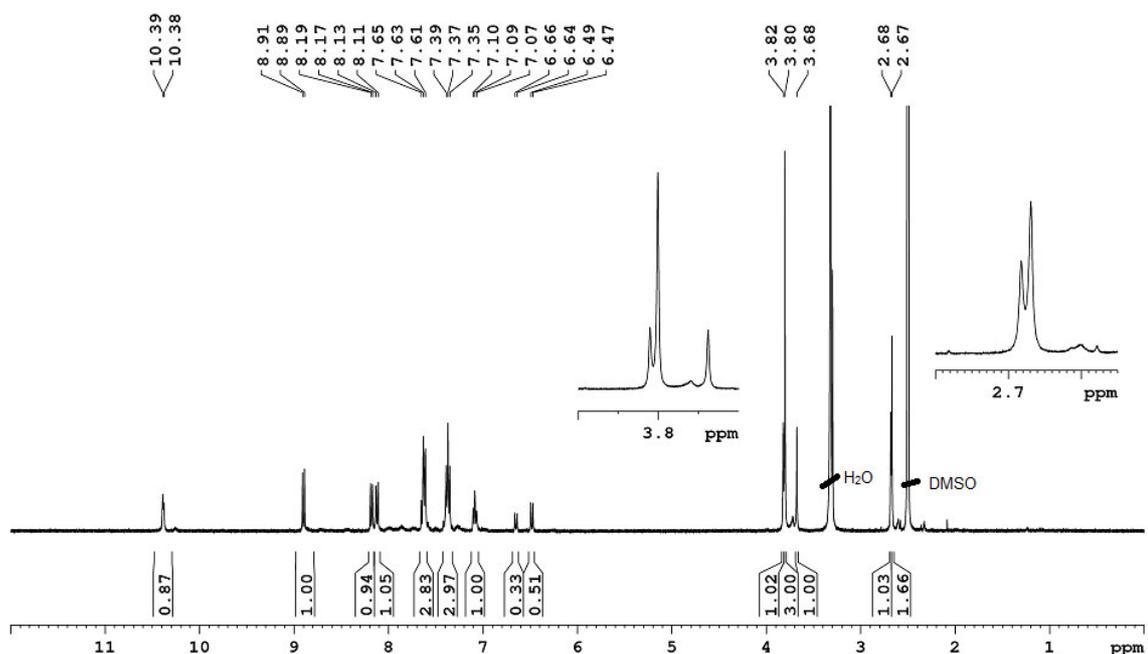


$[\text{Pd}(\text{N}_3)(\text{L}^9)]$  (18.5 mg, 0.035 mmol) wurde in Dichlormethan (15 mL) suspendiert und dann Dimethylacetylendicarboxylat (10  $\mu\text{L}$ , 11.6 mg, 0.082 mmol) zugegeben. Die Suspension wurde 25 h bei Raumtemperatur gerührt und danach das Lösemittel im Vakuum bis auf etwa 5 mL entfernt. Das Produkt wurde dann mit Diethylether (10 mL) ausgefällt, abfiltriert und mit Diethylether (10 mL) gewaschen. Der so erhaltene graue Feststoff wurde dann im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 86% (18.2 mg, 0.030 mmol)

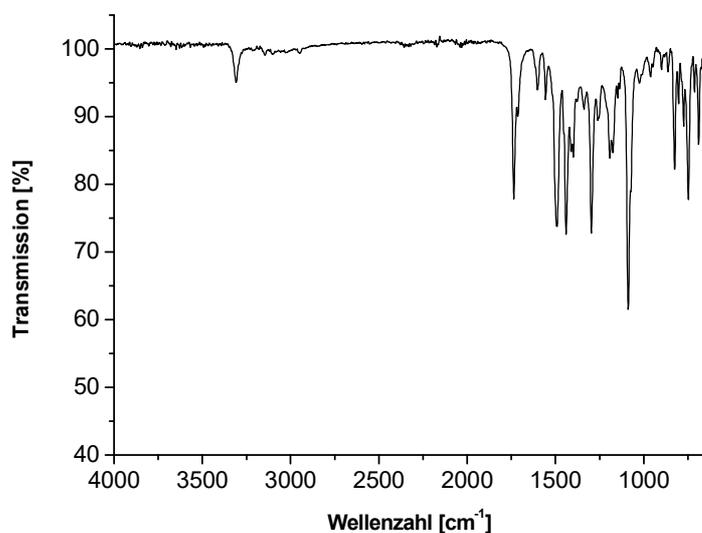
Da das Produkt noch Spuren von Azid-Komplex enthielt wurden 12 mg davon in Dichlormethan (10 mL) resuspendiert, mit Dimethylacetylendicarboxylat (5  $\mu\text{L}$ ) versetzt und weitere 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte durch Ausfällen und Waschen mit Diethylether (je 10 mL).

**Ausbeute:** 8 mg



**$^1\text{H}$  NMR** (400.40 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 10.39\text{-}10.38$  (m, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$ ), 8.90 (d, 1H,  $^3J = 8.7$  Hz, H3), 8.19-8.17 (m, 2H, H4), 8.13-8.11 (m, 2H, H8), 7.65-7.61 (m, 3H, H2'/H6', H5), 7.39-7.35 (m, H3'/H5', H6), 7.09 (t, 1H,  $^3J = 7.0$  Hz, H4'), 6.40 (d, 1H,  $^3J = 8.9$  Hz, H7), 3.82 (s, 1H,  $\text{CH}_3$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.68 (s, 1H,  $\text{CH}_3$ ), 2.73 (s, 3 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)\text{N}$ ) ppm.

Das Produkt liegt als Gemisch mehrerer Isomere vor. Auf Grund von Signalüberlagerung war eine exakte Integration und Zuordnung nur teilweise möglich. Wegen der schlechten Löslichkeit der Substanz in gängigen Lösemitteln konnte kein  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum aufgenommen werden.



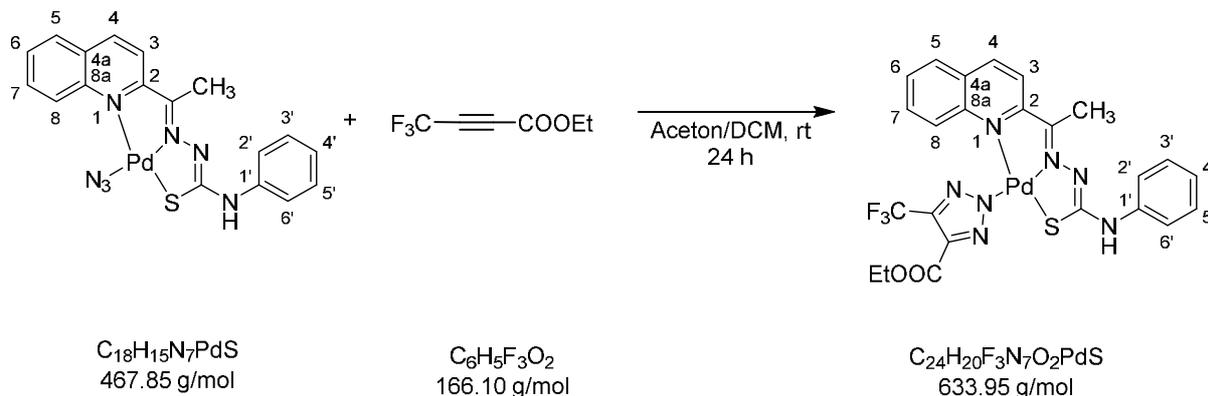
**IR** (ATR):  $\nu = 3309, 1738$  (C=O), 1492, 1442, 1299, 1192, 1087, 829, 749, 687  $\text{cm}^{-1}$

### Elementaranalyse (%):

Berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{PdS}(\text{H}_2\text{O})$ :	C 45.90	H 3.69	N 15.61	S 5.11
Gefunden:	C 46.36	H 3.37	N 15.13	S 5.71

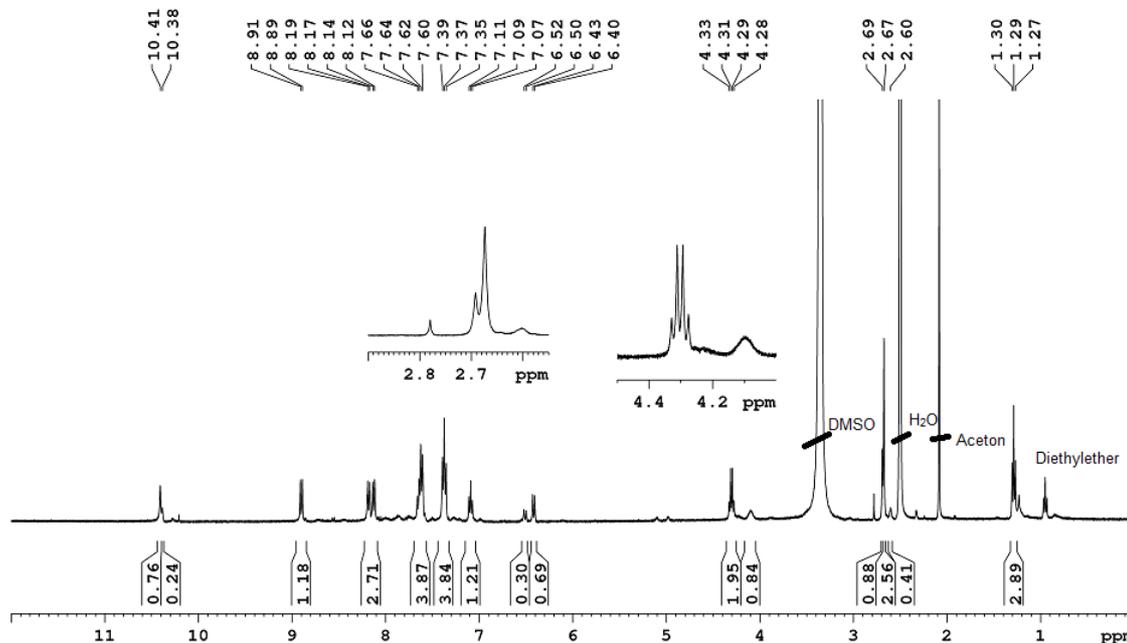
Synthese von  $[\text{Pd}(\text{triazolat}^{\text{CF}_3, \text{COOCH}_3})(\text{L}^9)]$ 

USC-VM097-05



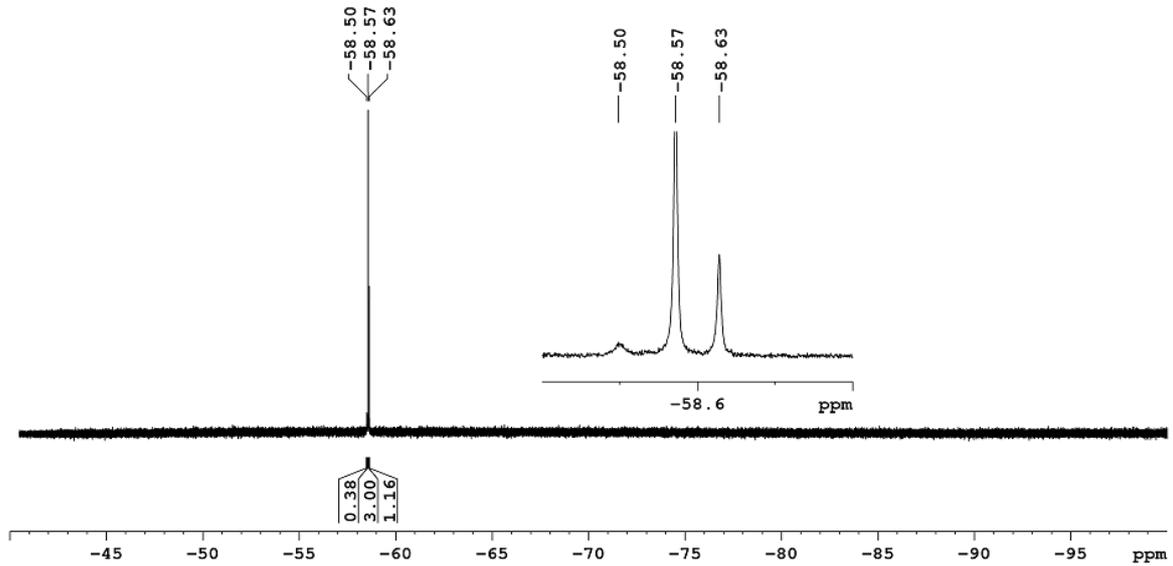
$[\text{Pd}(\text{N}_3)(\text{L}^9)]$  (13 mg, 0.028 mmol) wurde in Dichlormethan (15 mL) suspendiert und dann 4,4,4-Trifluorobut-2-insäureethylester (4.5  $\mu\text{L}$ , 1.27 g/mL, 5.72 mg, 0.034 mmol) zugegeben. Die Suspension wurde 23.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Lösemittel im Vakuum bis auf etwa 5 mL entfernt das Produkt mit Diethylether (10 mL) ausgefällt, abfiltriert und mit Diethylether (10 mL) gewaschen. Der so erhaltene rote Feststoff wurde dann im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 31% (5.5 mg, 0.009 mmol)

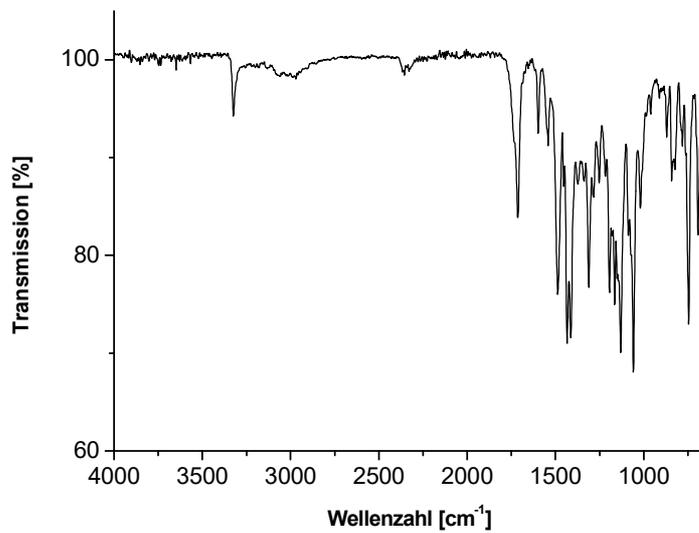


$^1\text{H NMR}$  (400.40 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 10.41$  (s,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$ ), 8.90 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz, H3), 8.15 (m, 3H, H4, H5, H8), 7.66-7.59 (m, 3H, H5, H2'/H6'), 7.42-7.38 (m, 3H, H6, H3'/H5'), 7.12 (t, 1H,  $^3J = 7.3$  Hz, H4'), 6.40 (d, 1H,  $^3J = 9.1$  Hz, H7), 4.32 (q, 2H,  $^3J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 2.73 (s, 3 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}$ ), 1.30 (t, 3H,  $^3J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ) ppm.

Auf Grund der schlechten Löslichkeit der Substanz in gängigen Lösemitteln konnte kein  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum aufgenommen werden.



$^{19}\text{F}$  NMR (376.75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = -58.50$  ( $\text{CF}_3$ ),  $-58.57$  ( $\text{CF}_3$ ),  $-58.63$  ( $\text{CF}_3$ ) ppm.



IR (ATR):  $\nu = 3320, 1717$  ( $\text{C}=\text{O}$ ),  $1487, 1436, 1414, 1312, 1194, 1166, 1132, 1059, 739, 693$   $\text{cm}^{-1}$ .

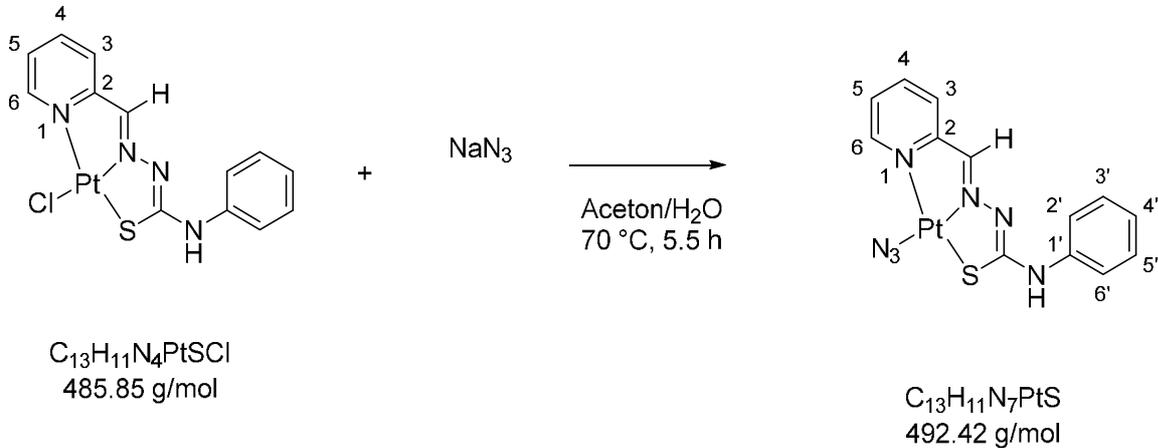
Elementaranalyse (%):

Berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_2\text{PdS}$ :	C 45.47	H 3.18	N 15.47	S 5.06
Gefunden:	C 45.40	H 3.24	N 15.00	S 5.39

5.5 Synthese und iClick-Reaktion von  $[M(N_3)L^4]$ ,  $M = Pd, Pt$ 

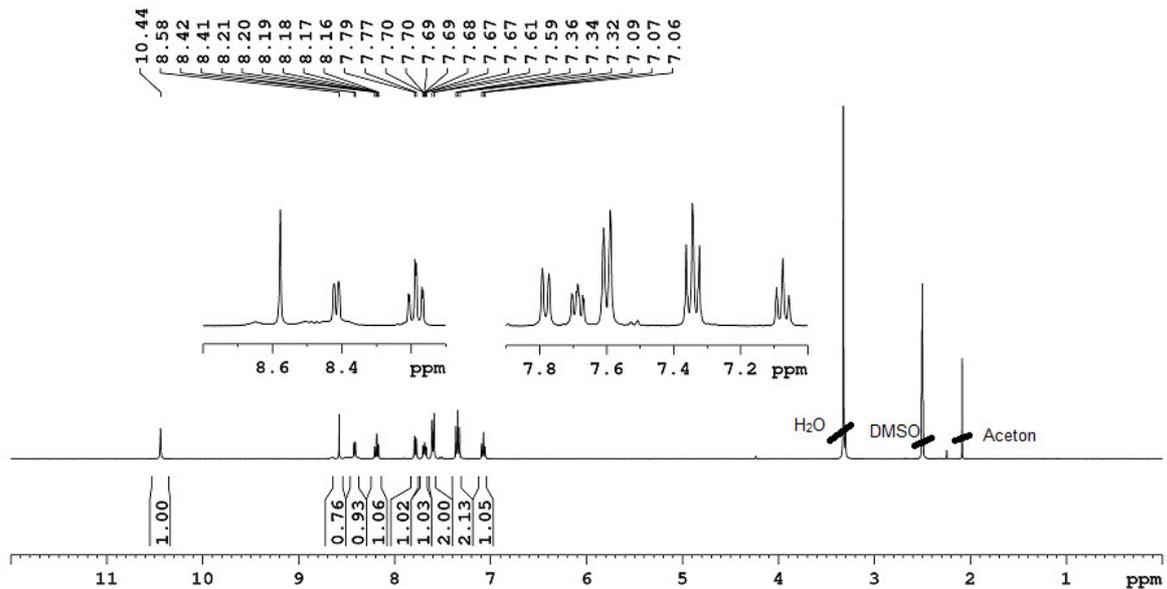
 Synthese von  $[Pt(N_3)(L^4)]$ 

## USC-VM086-01

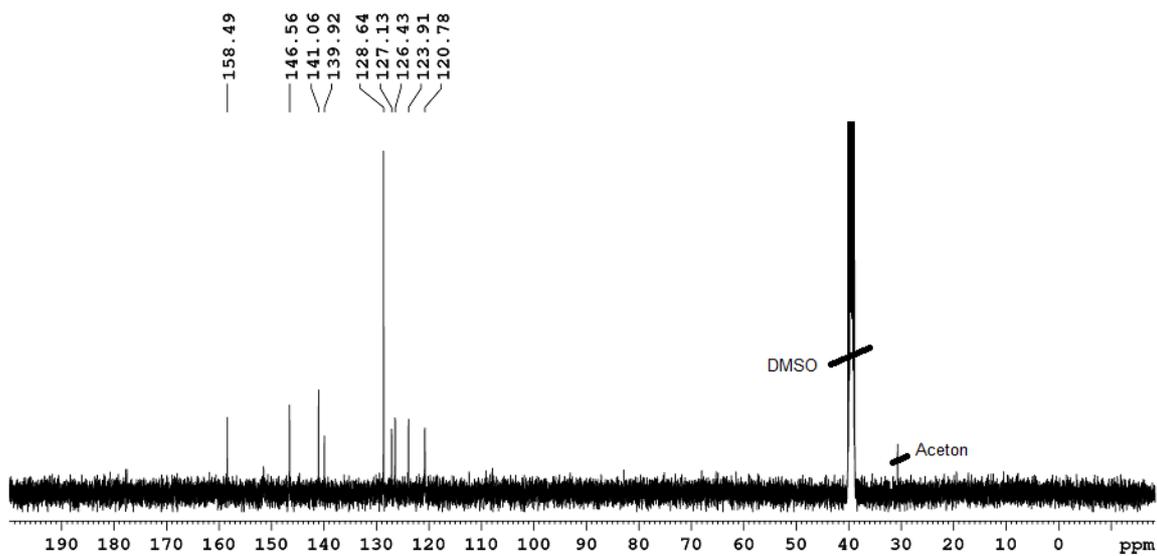


$[Pt(Cl)(L^4)]$  (100 mg, 0.206 mmol) wurde in Aceton (40 mL) gelöst und Natriumazid (266 mg, 4.12 mmol) in Wasser (10 mL) zugegeben. Die rote Lösung wurde 5.5 h auf 70 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der ausgefallene rotbraune Niederschlag über eine Glasfritte abfiltriert, mit Wasser (2x10 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

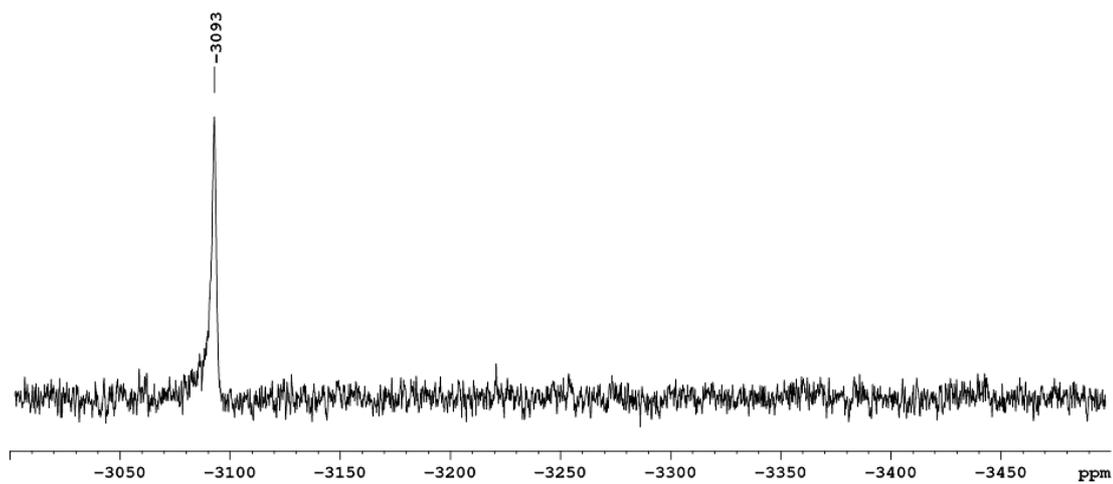
**Ausbeute:** 79% (80.3 mg, 0.163 mmol)



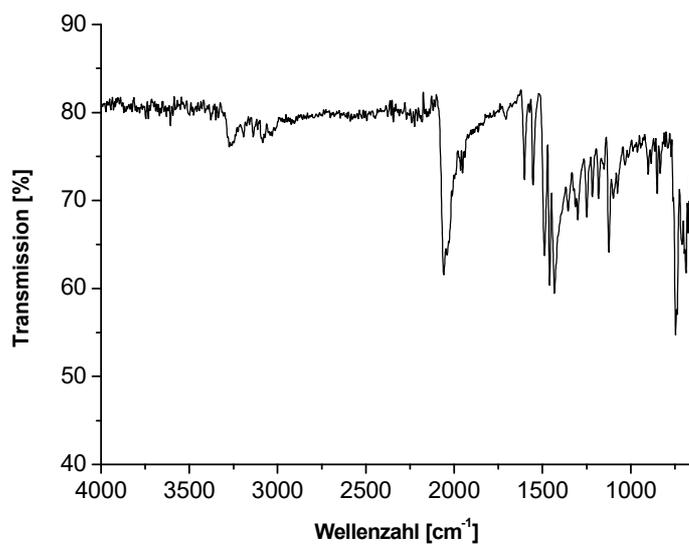
$^1H$  NMR (400.47 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  = 10.44 (s, 1H,  $C_6H_5NH$ ), 8.58 (d, 1H,  $^3J = 4.8$  Hz, H6), 8.42 (s, 1H,  $CHN$ ), 8.18 (dt, 1H,  $^3J = 7.8$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, H4), 7.78 (d, 1H,  $^3J = 7.5$  Hz, H3), 7.69 (ddd, 1H,  $^3J = 7.5$  Hz,  $^3J = 5.2$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, H5), 7.60 (d, 2H,  $^3J = 7.8$  Hz, H2'/H6'), 7.34 (t, 2H,  $^3J = 7.5$  Hz, H3'/H5'), 7.07 (t, 1H,  $^3J = 7.3$  Hz, H4') ppm.



$^{13}\text{C}$  NMR (100.68 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 158.49$  (C2), 146.56 (C6), 141.06 (C4), 139.92 (C1'), 128.64 (C3'/C5'), 127.13 (C3), 126.43 (C5), 123.91 (C4'), 120.78 (C2'/C6').



$^{195}\text{Pt}$  NMR (86.08 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = -3093$  ppm.



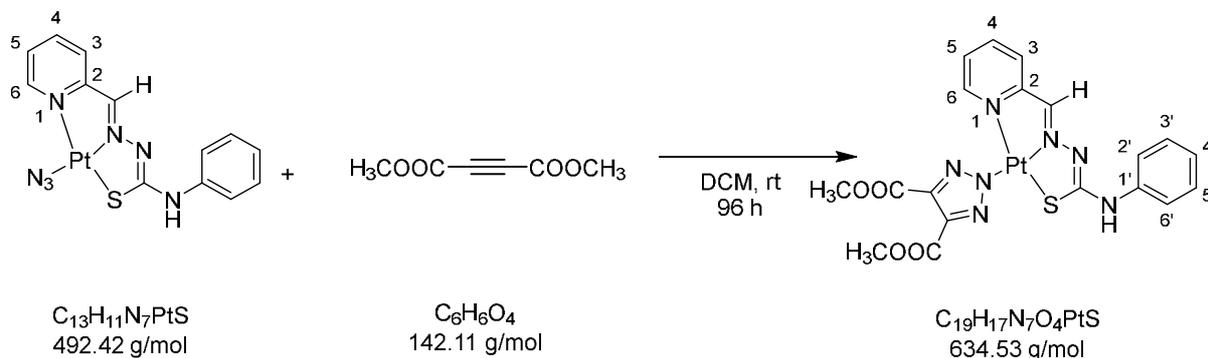
**IR (ATR):**  $\nu = 3263, 2060, 1605, 1548, 1487, 1458, 1430, 1121, 851, 744, 687 \text{ cm}^{-1}$ .

**Elementaranalyse (%)**:

Berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_7\text{PtS}$ :	C 31.71	H 2.25	N 19.91	S 6.51
Gefunden:	C 32.14	H 2.29	N 19.66	S 6.35

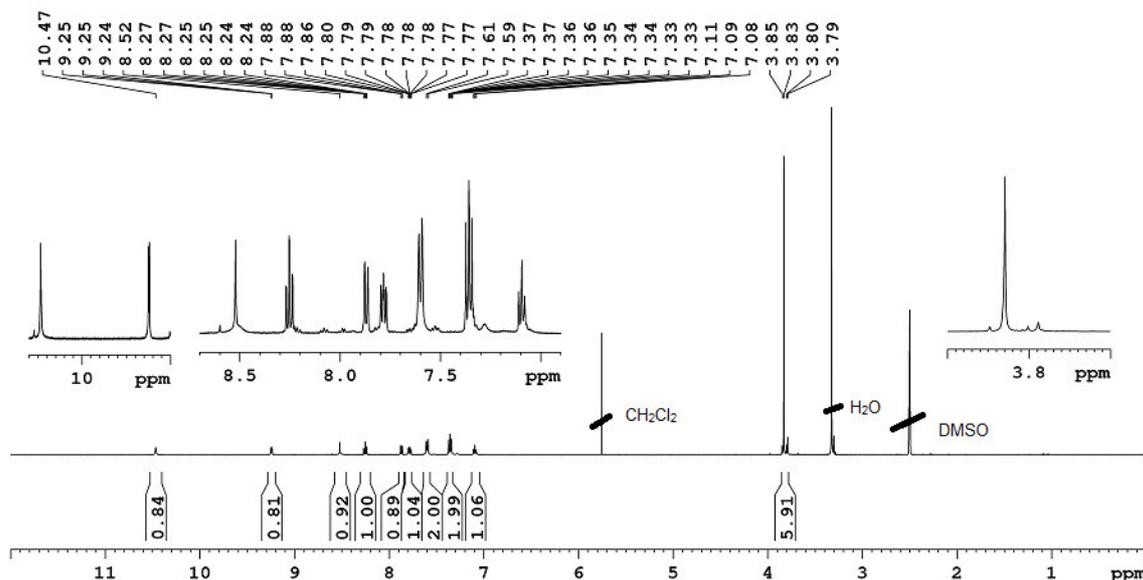
Synthese von  $[\text{Pt}(\text{triazolat}^{\text{COOCH}_3, \text{COOCH}_3})(\text{L}^4)]$ 

## USC-VM088-01

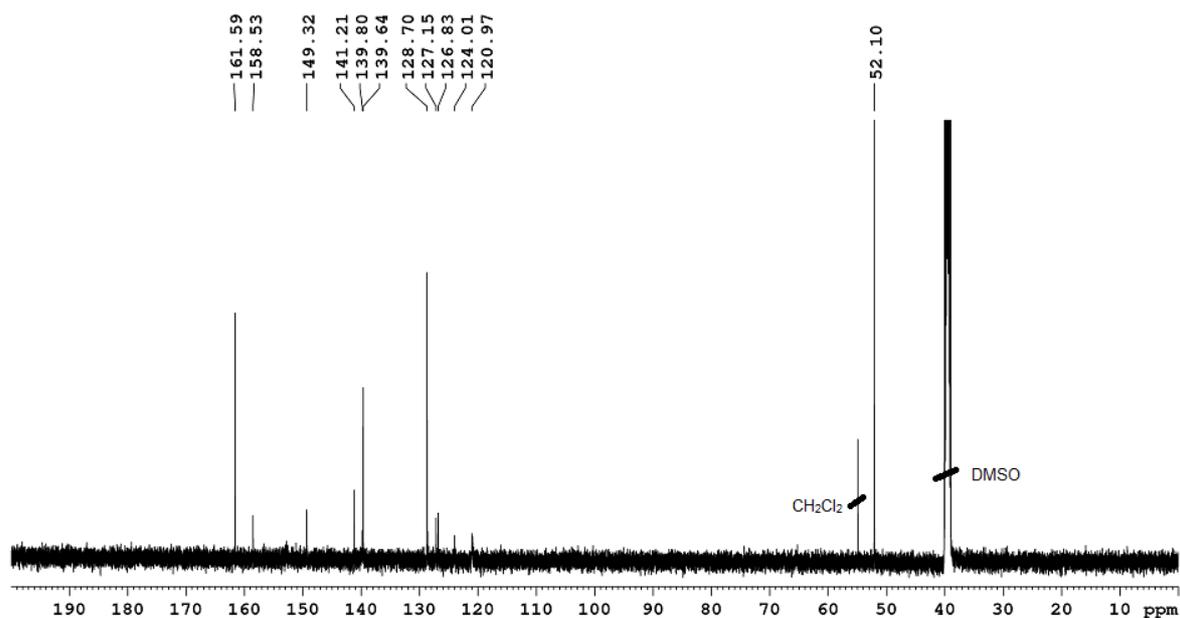


$[\text{Pd}(\text{N}_3)(\text{L}^4)]$  (20 mg, 0.040 mmol) wurde in Dichlormethan (15 mL) suspendiert und dann Dimethylacetylendicarboxylat (15  $\mu\text{L}$ , 17.4 mg, 0.122 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde dann 4 d bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösemittel im Vakuum bis auf etwa 2 mL entfernt. Das Produkt wurde dann mit Diethylether (10 mL) ausgefällt und der so erhaltene rote Feststoff abfiltriert, mit Diethylether (10 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

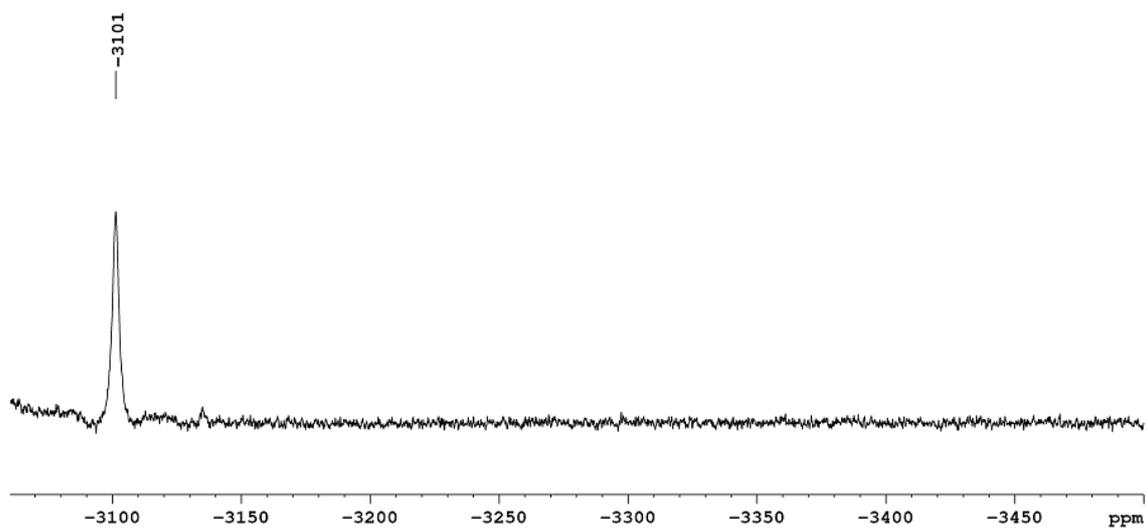
**Ausbeute:** 76% (19.4 mg, 0.031 mmol)



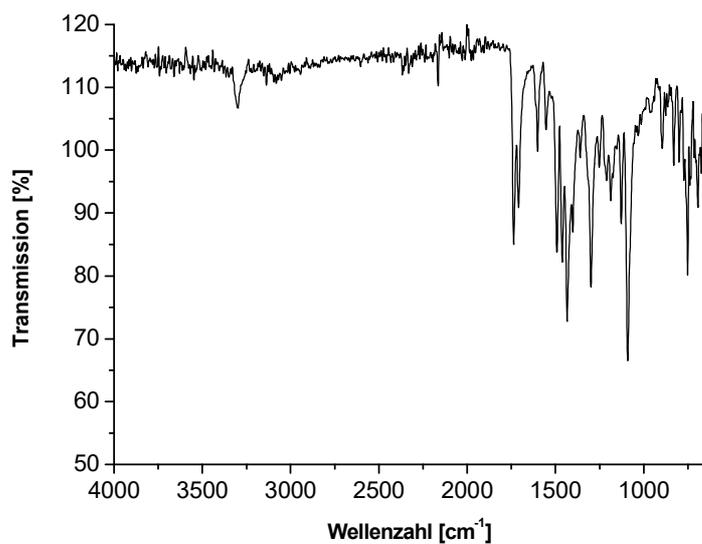
$^1\text{H NMR}$  (500.13 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  = 10.47 (s, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$ ), 9.24-9.23 (m, 1H, H6), 8.52 (s, 1H,  $\text{CHN}$ ), 8.25 (dt, 1H,  $^3J = 7.8$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, H4), 7.87-7.88 (m, 1H, H3), 7.78 (ddd, 1H,  $^3J = 7.7$  Hz,  $^3J = 5.6$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, H5), 7.60 (d, 2H,  $^3J = 7.8$  Hz, H2'/H6'), 7.37-7.33 (m, 2H, H3'/H5'), 7.09 (t, 1H,  $^3J = 7.4$  Hz, H4'), 3.83 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.



$^{13}\text{C}$  NMR (125.76 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 161.59$  ( $\text{COOCH}_3$ ), 158.53 (C2), 149.32 (C6), 141.21 (C4), 139.80 (C1'), 139.64 (Triazolot-C4/C5), 128.70 (C3'/C5'), 128.62 (C3), 126.83 (C5), 124.01 (C4'), 120.97 (C2'/C6'), 52.10 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.



$^{195}\text{Pt}$  NMR (107.51 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = -3101$  ppm.



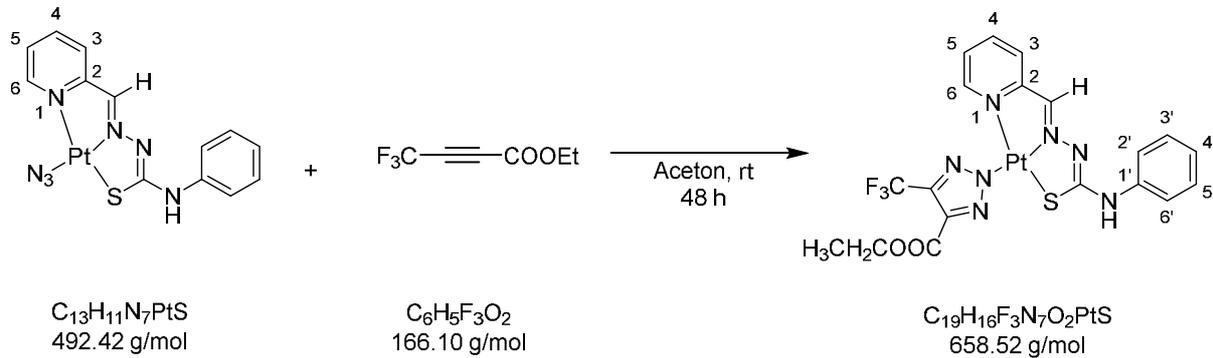
**IR (ATR):**  $\nu = 3302, 2162, 1735$  (C=O),  $1707, 1599, 1493, 1431, 1296, 1183, 1127, 1088, 750, 688$   $\text{cm}^{-1}$ .

**Elementaranalyse (%)**:

Berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_4\text{PtS}$ :	C 35.96	H 2.70	N 15.45	S 5.05
Gefunden:	C 35.21	H 2.68	N 13.66	S 4.73

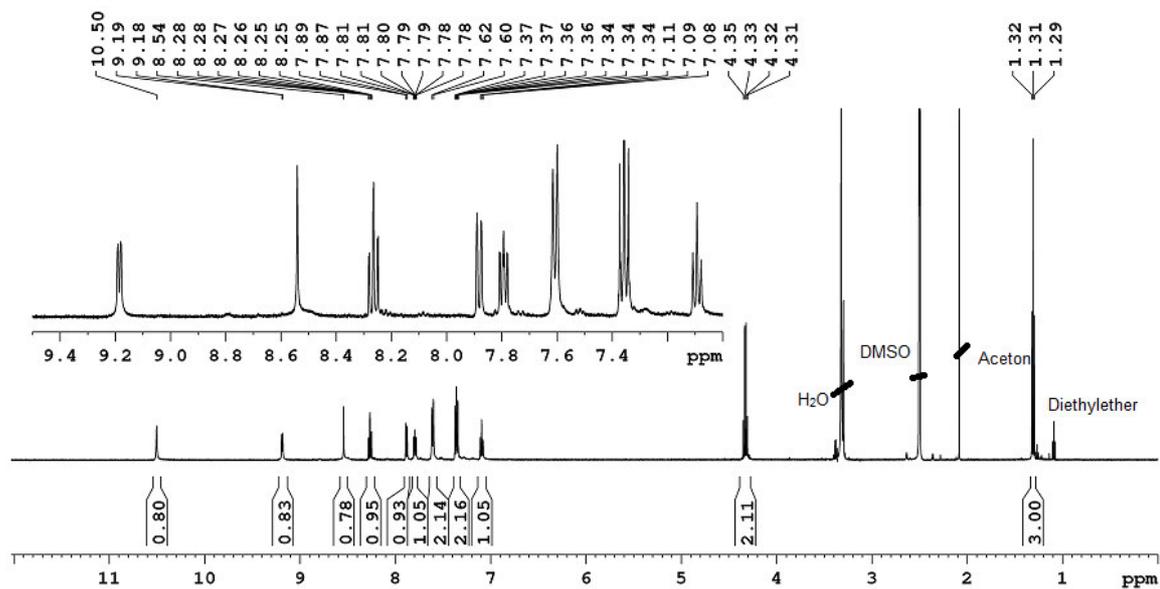
Synthese von  $[\text{Pt}(\text{triazolat}^{\text{CF}_3, \text{COOCH}_3})(\text{L}^4)]$

USC-VM090-10

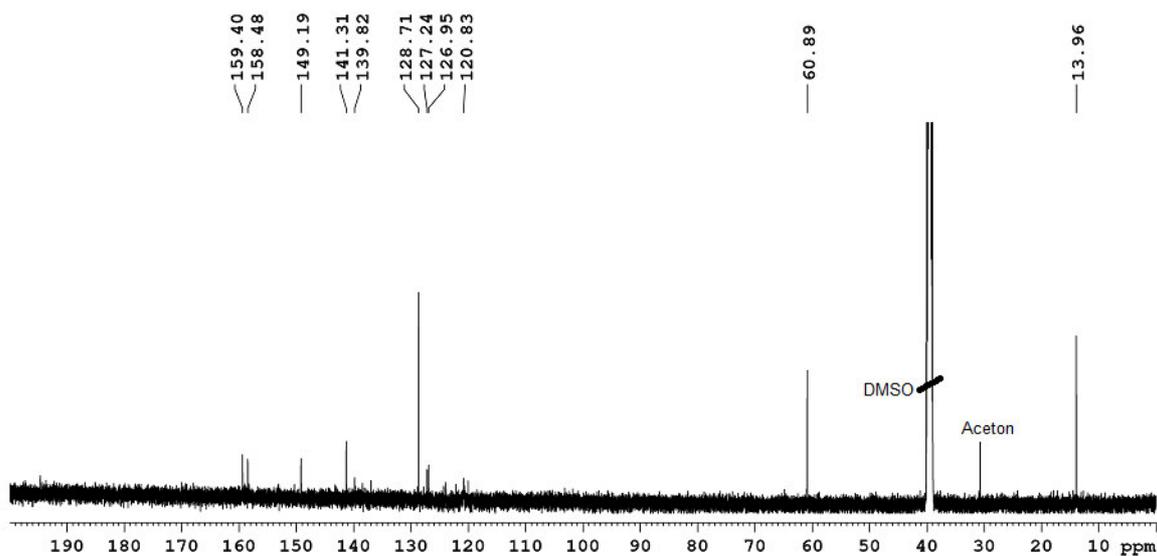


$[\text{Pt}(\text{N}_3)(\text{L}^4)]$  (25 mg, 0.051 mmol) wurde in einer Mischung aus Aceton und Dichlormethan (1:1 v/v, 20 mL) suspendiert und dann 4,4,4-Trifluorobut-2-insäureethylester (10  $\mu\text{L}$ , 12.7 mg, 0.076 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 48 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend das Lösemittel im Vakuum bis auf etwa 2 mL entfernt und das Produkt mit Diethylether (10 mL) ausgefällt. Der so erhaltene rote Feststoff wurde abfiltriert, erneut mit Diethylether (10 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 46% (16 mg, 0.024 mmol)

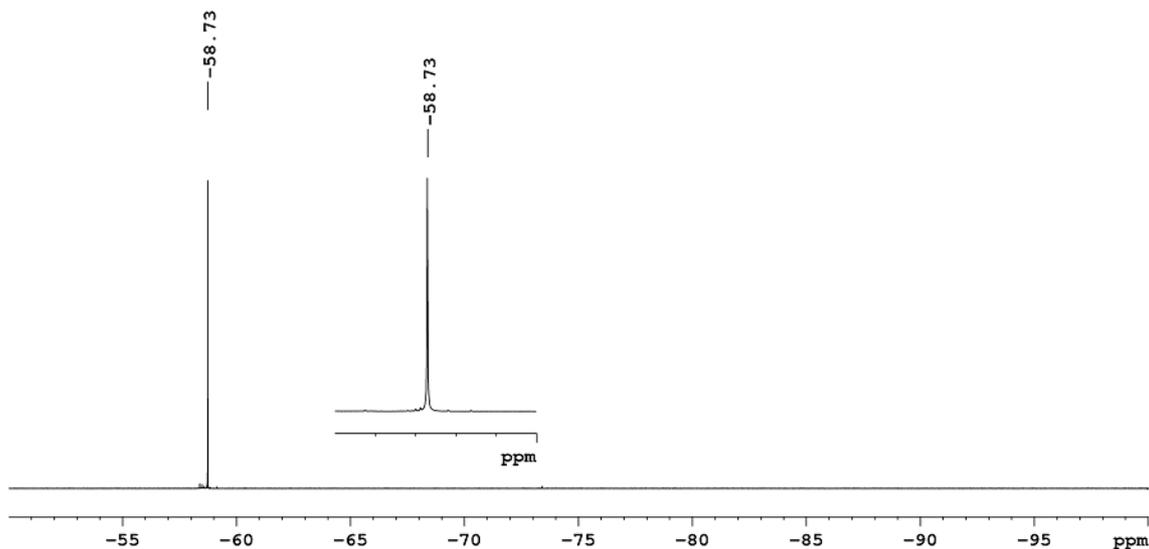


$^1\text{H NMR}$  (500.13 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 10.50 (s, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$ ), 9.19 (d, 1H,  $^3J = 4.7$  Hz, H6), 8.54 (s, 1H, CHN), 8.27 (dt, 1H,  $^3J = 7.8$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, H4), 7.88 (d, 1H,  $^3J = 7.4$  Hz, H3), 7.79 (ddd, 1H,  $^3J = 7.6$  Hz,  $^3J = 5.6$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, 1H, H5), 7.60 (d, 2H,  $^3J = 8.0$  Hz, H2'/H6'), 7.37-7.34 (m, 2H, H3'/H5'), 7.09 (t, 1H,  $^3J = 8.0$  Hz, H4'), 4.32 (q, 2H,  $^3J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.30 (t, 3H,  $^3J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ) ppm.

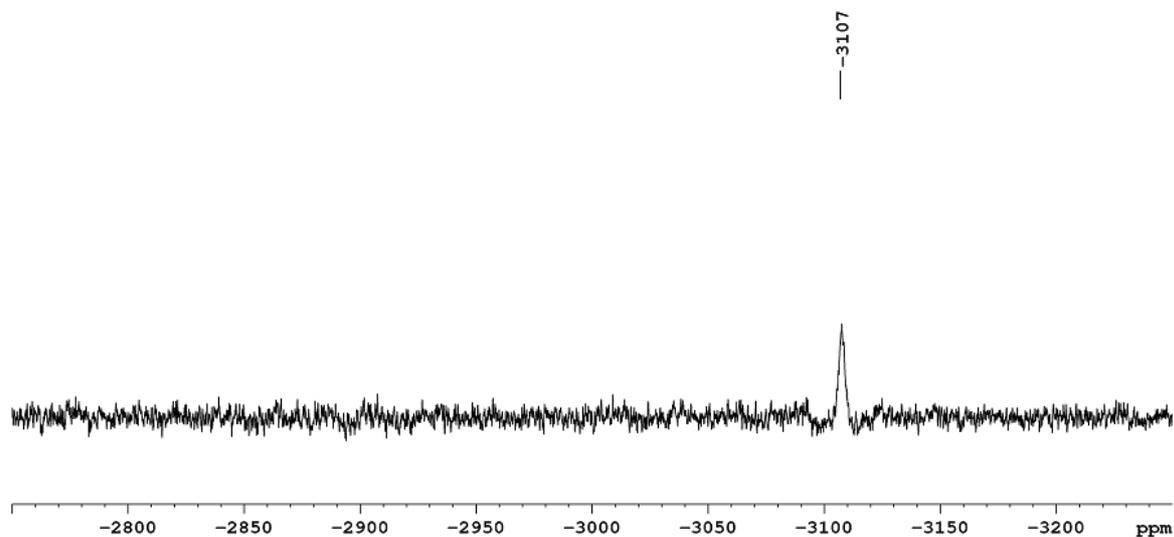


$^{13}\text{C}$  NMR (125.76 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 159.40$  (COOEt), 158.48 (C2), 149.19 (C6), 141.31 (C4), 139.82 (C1'), 128.71 (C3'/C5'), 127.24 (C3), 126.95 (C5), 120.83 (C2'/C6'), 60.89 ( $\text{CH}_2$ ), 13.96 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

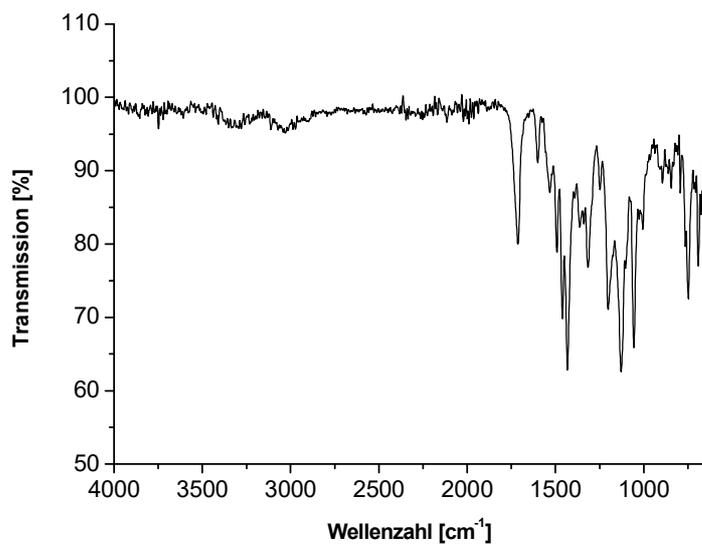
Auf Grund der geringen Signalintensität konnten die Peaks für das C-S und CHN-Kohlenstoffatom sowie Triazolot-C4/C5 nicht identifiziert werden.



$^{19}\text{F}$  NMR (470.69 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = -58.73$  ( $\text{CF}_3$ ) ppm.



$^{195}\text{Pt}$  NMR (107.51 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = -3107$  ppm.



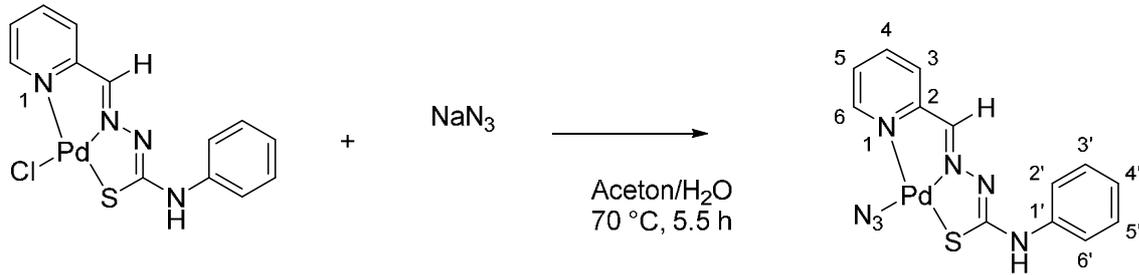
IR (ATR):  $\nu = 1712$  (C=O), 1493, 1459, 1431, 1313, 1200, 1127, 1054, 744, 688  $\text{cm}^{-1}$ .

Elementaranalyse (%):

Berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_7\text{F}_3\text{O}_2\text{PtS}$ :	C 35.72	H 2.70	N 14.58	S 4.77
Gefunden:	C 35.33	H 2.55	N 14.88	S 4.71

Synthese von  $[\text{Pd}(\text{N}_3)(\text{L}^1)]$

USC-VM085-01

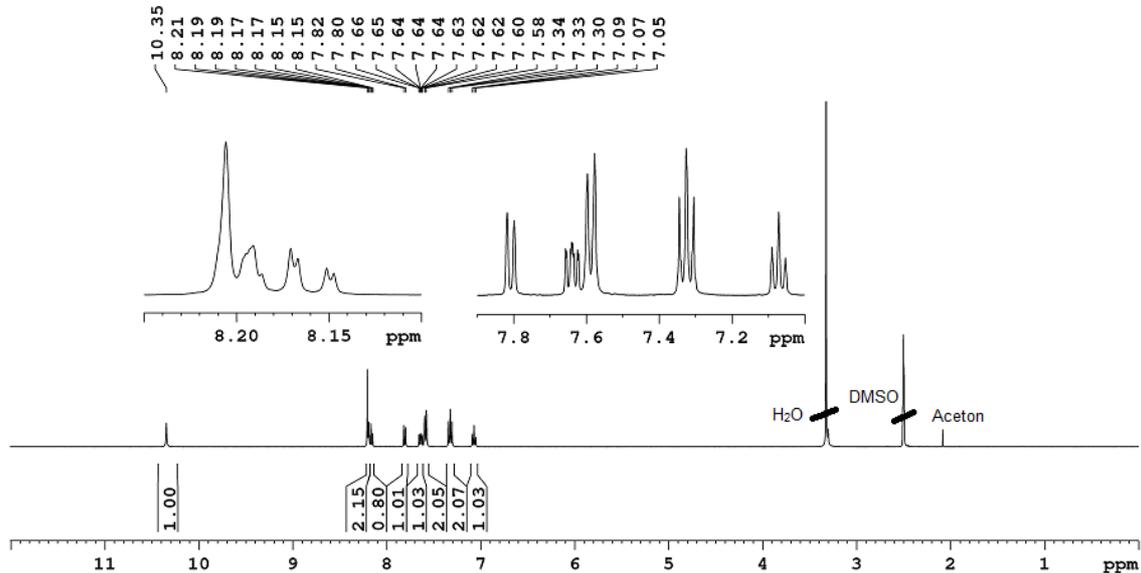


$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{PdSCl}$   
397.19 g/mol

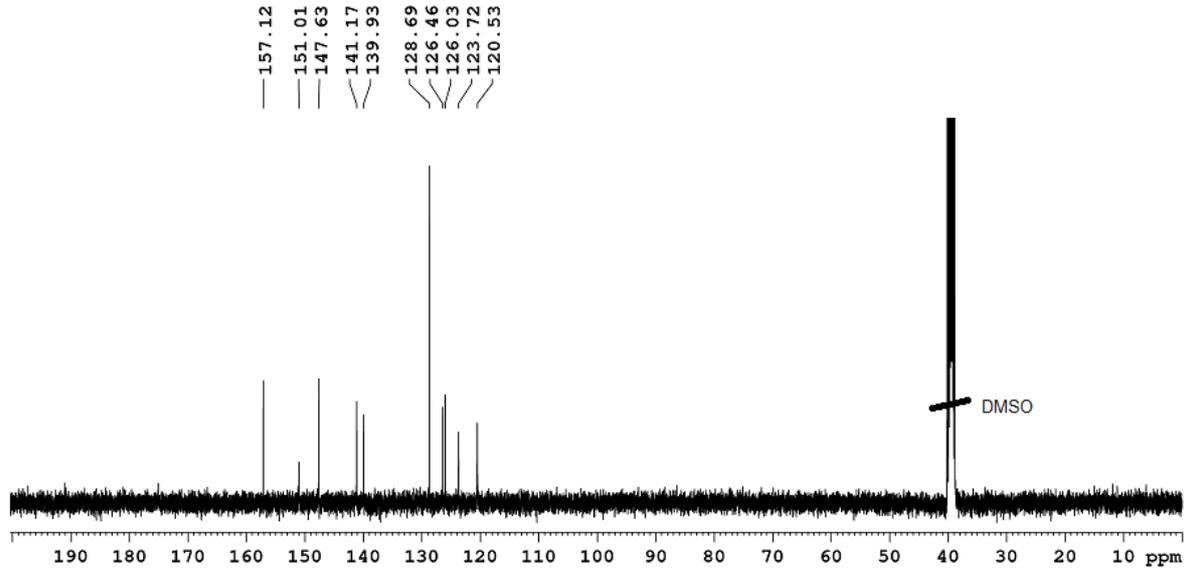
$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_7\text{PdS}$   
403.76 g/mol

$[\text{Pd}(\text{Cl})(\text{L}^1)]$  (118.2 mg, 0.302 mmol) wurde in Aceton (60 mL) gelöst und dann Natriumazid (395 mg, 6.076 mmol) in Wasser (10 mL) hinzugegeben. Die Lösung wurde 5.5 h auf 70 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der ausgefallene gelbe Niederschlag über eine Glasfritte abfiltriert, mit Wasser (2x10 mL) gewaschen und dann im Vakuum getrocknet.

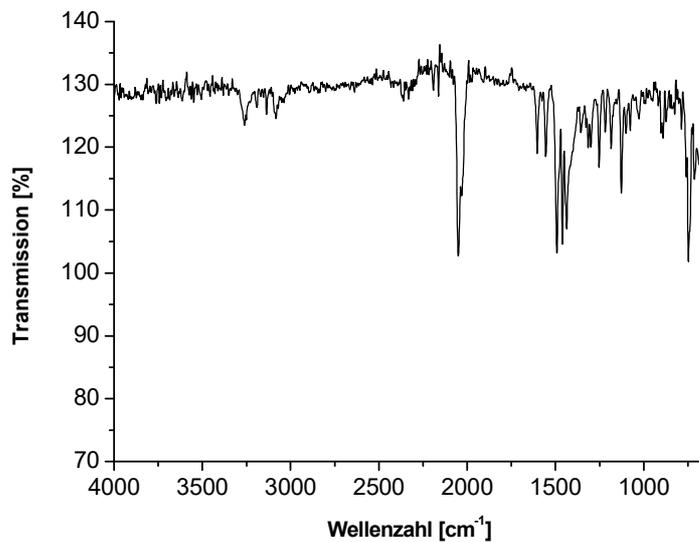
**Ausbeute:** 68% (83 mg, 0.206 mmol)



$^1\text{H NMR}$  (400.40 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 10.35$  (s, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$ ), 8.21-8.19 (m, 2H, H6, CHN), 8.16 (dd, 1H,  $^3J = 7.8$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, H4), 7.80 (d, 1H,  $^3J = 7.7$  Hz, H3), 7.64 (ddd, 1H,  $^3J = 7.7$  Hz,  $^3J = 5.4$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, H5), 7.59 (d, 2H,  $^3J = 7.7$  Hz, H2'/H6'), 7.33 (t, 2H,  $^3J = 7.9$  Hz, H3'/H5'), 7.07 (t, 1H,  $^3J = 7.4$  Hz, H4') ppm.



$^{13}\text{C}$  NMR (100.68 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 157.12$  (C2), 151.01 (CHN), 147.63 (C6), 141.17 (C4), 139.93 (C1'), 128.69 (C3'/C5'), 126.46 (C3), 126.03 (C5) 123.72 (C4'), 120.53 (C2'/C6') ppm.



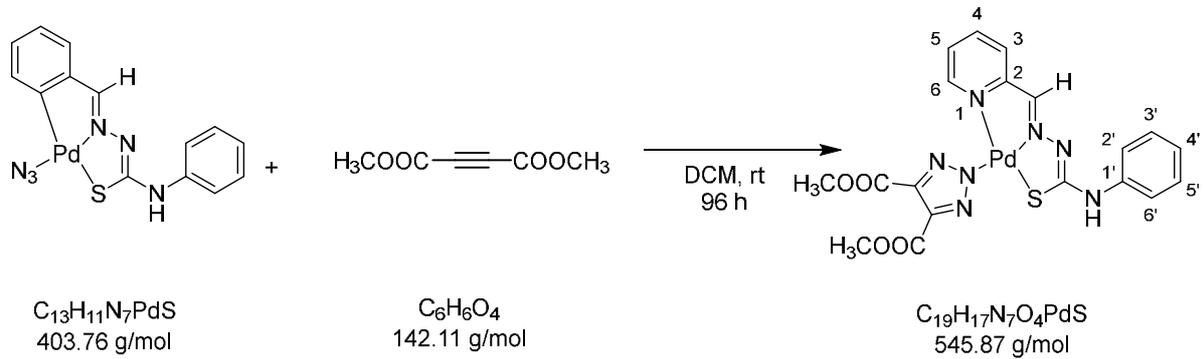
IR (ATR):  $\nu = 3259, 2049, 1605, 1554, 1492, 1458, 1436, 1250, 1126, 744 \text{ cm}^{-1}$ .

Elementaranalyse (%):

Berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_7\text{PdS}$ :	C 38.67	H 2.75	N 24.28	S 7.94
Gefunden:	C 38.64	H 2.54	N 24.14	S 7.57

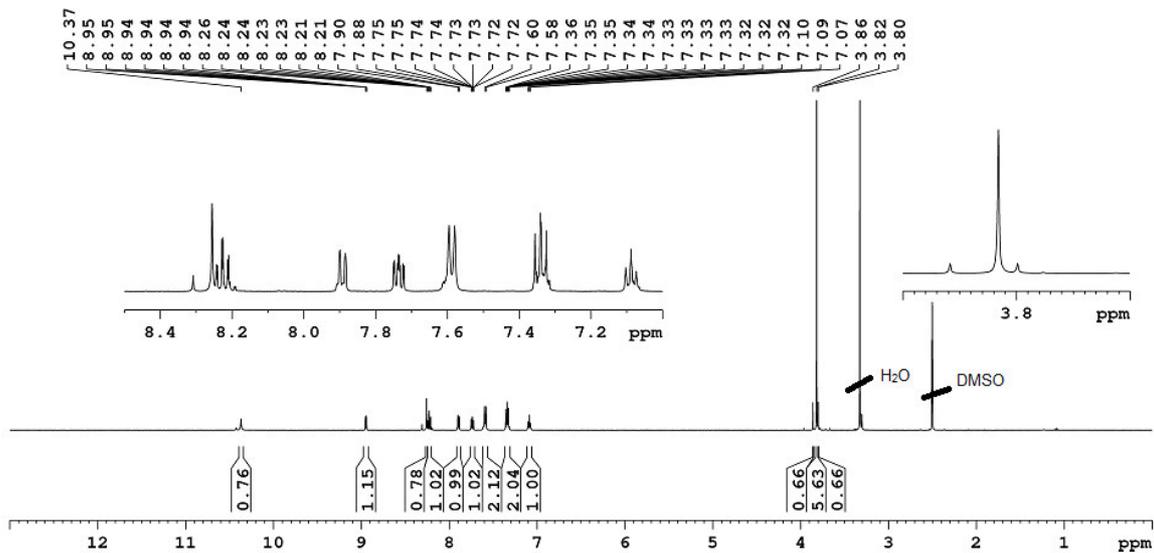
Synthese von  $[\text{Pd}(\text{triozalat}^{\text{COOCH}_3, \text{COOCH}_3})(\text{L}^4)]$

USC-VM087-01

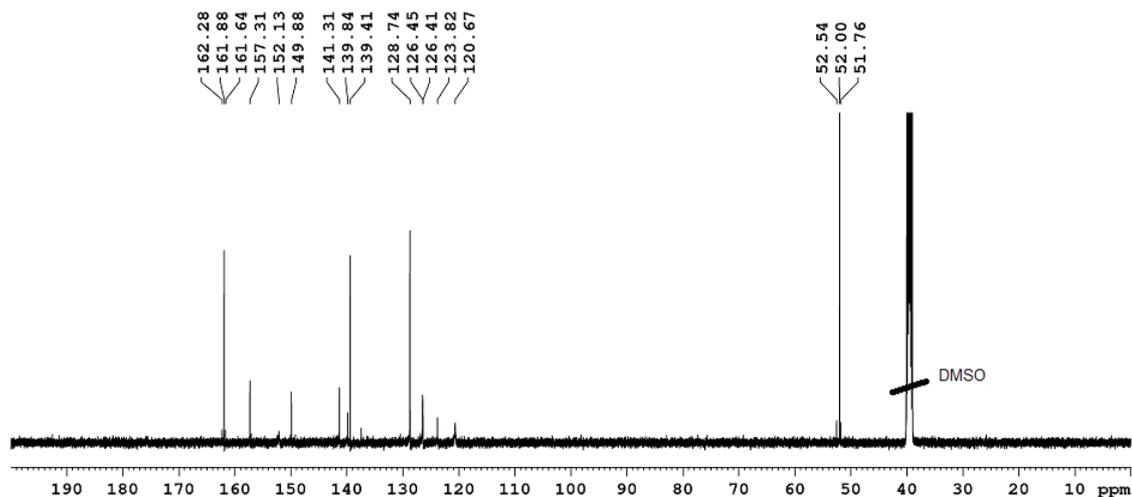


$[\text{Pd}(\text{N}_3)(\text{L}^4)]$  (19.4 mg, 0.048 mmol) wurde in Dichlormethan (15 mL) suspendiert und dann Dimethylacetylendicarboxylat (7.1  $\mu\text{L}$ , 8.19 mg, 0.057 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 4 d bei Raumtemperatur gerührt, anschließend das Lösemittel im Vakuum bis auf etwa 2 mL entfernt, der ausgefallene gelbe Feststoff abfiltriert, mit Diethylether (10 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

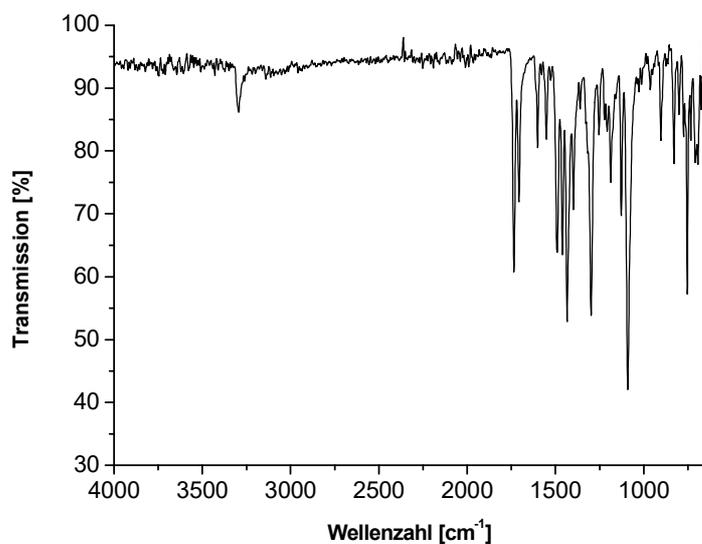
**Ausbeute:** 53% (14 mg, 0.026 mmol)



$^1\text{H NMR}$  (500.13 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 10.37$  (s, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$ ), 8.95-8.94 (m, 1H, H6), 8.26 (s, 1H,  $\text{CHN}$ ), 8.23 (dt, 1H,  $^3J = 7.8$  Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, H4), 7.90 (d, 1H,  $^3J = 7.4$  Hz, H3), 7.74 (ddd, 1H,  $^3J = 7.7$  Hz,  $^3J = 5.5$  Hz,  $^4J = 1.4$  Hz, H5), 7.59 (d, 2H,  $^3J = 7.8$  Hz, H2'/H6'), 7.36-7.32 (m, 2H, H3'/H5'), 7.09 (t, 1H,  $^3J = 7.4$  Hz, H4'), 3.82 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.



$^{13}\text{C}$  NMR (125.76 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 161.88$  ( $\text{COOCH}_3$ ), 157.31 (C2), 152.13 (CHN), 149.88 (C6), 141.31 (C4), 139.84 (C1'), 139.41 (Triazolot-C3/C5), 128.74 (C3'/C5'), 126.45 (C5), 126.41 (C3), 123.82 (C4'), 120.67 (C2'/C6'), 52.00 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.



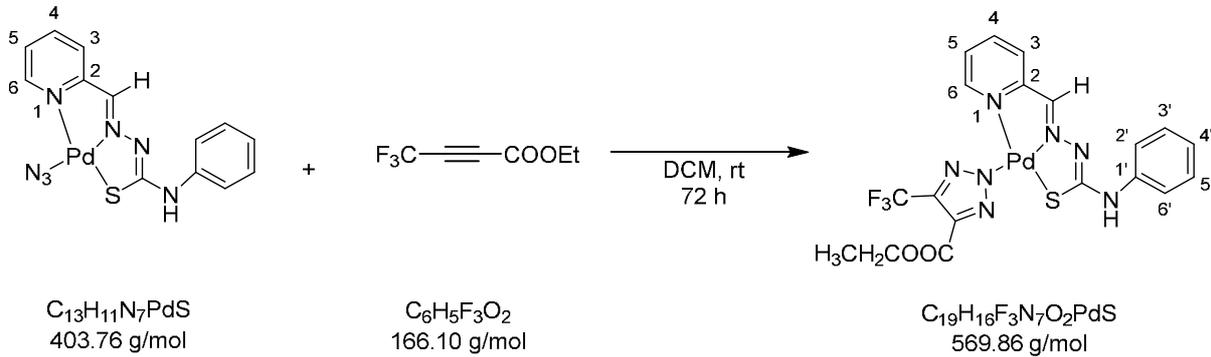
IR (ATR):  $\nu = 3292, 1734$  ( $\text{C=O}$ ), 1707, 1600, 1550, 1493, 1459, 1431, 1391, 1300, 1189, 1127, 1094, 902, 829, 756, 705, 694  $\text{cm}^{-1}$ .

**Elementaranalyse (%)**:

Berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_4\text{PdS}$ :	C 41.81	H 3.14	N 17.96	S 5.87
Gefunden:	C 41.35	H 3.12	N 17.44	S 5.68

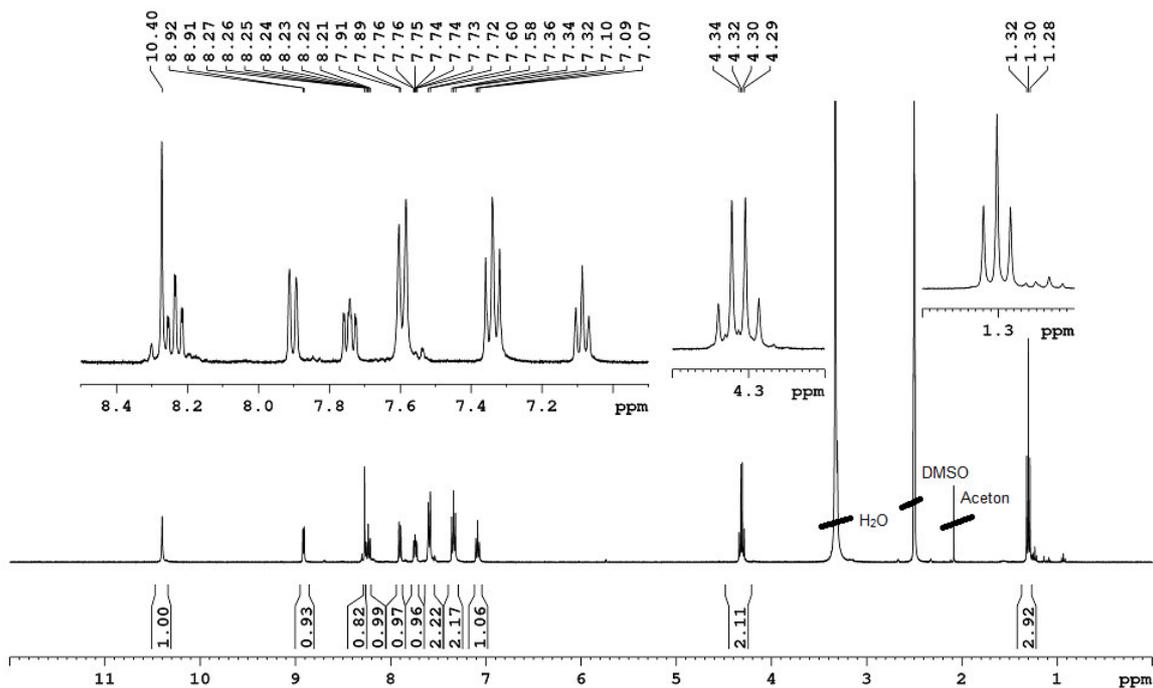
Synthese von  $[\text{Pd}(\text{triazolat}^{\text{CF}_3, \text{COOEt}})(\text{L}^4)]$

USC-VM089-10



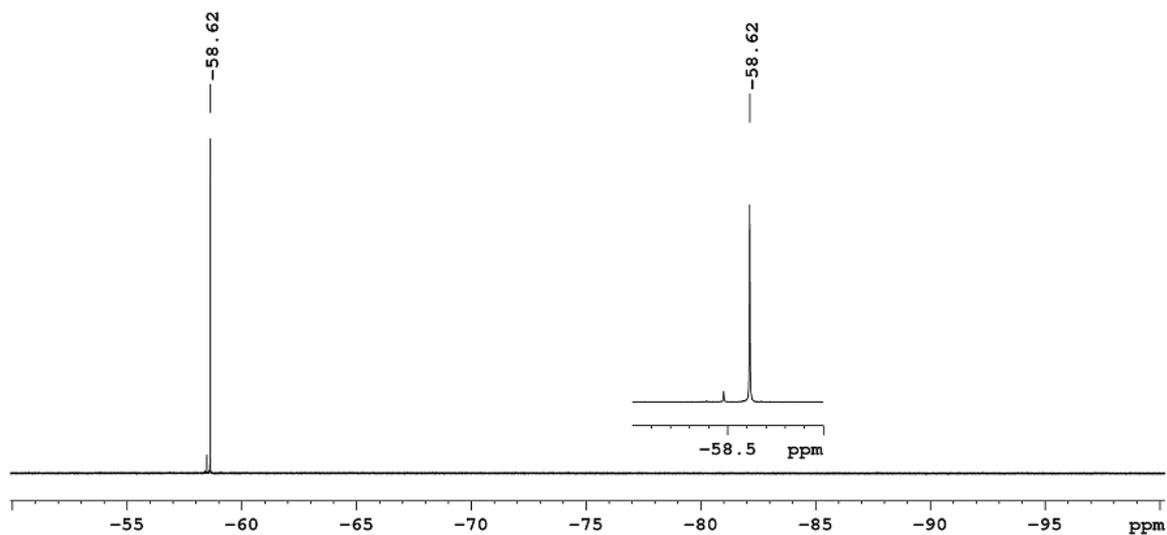
$[\text{Pd}(\text{N}_3)(\text{L}^4)]$  (25 mg, 0.062 mmol) wurde in einer Mischung aus Aceton und Dichlormethan (1:1 v/v, 20 mL) suspendiert und dann 4,4,4-Trifluorobut-2-insäureethylester (9.73  $\mu\text{L}$ , 12.35 mg, 0.074 mmol) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 4 d bei Raumtemperatur gerührt, anschließend das Lösemittel im Vakuum bis auf etwa 2 mL entfernt und der ausgefallene orange Feststoff mit Diethylether (10 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 48% (17.3 mg, 0.03 mmol)

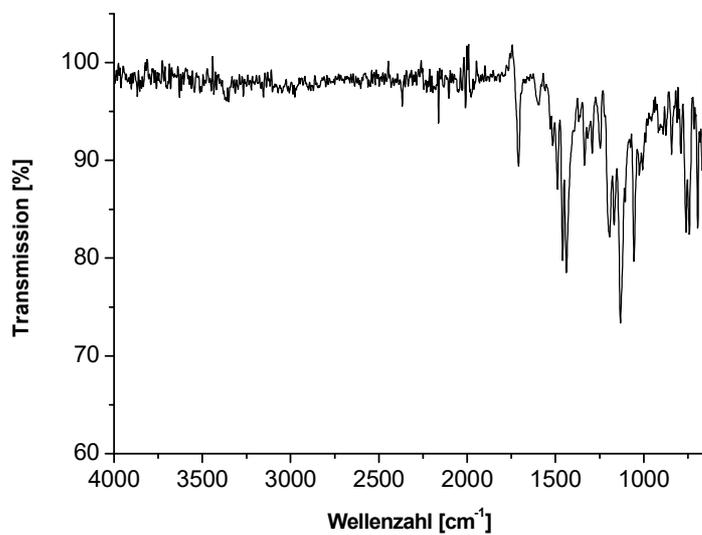


$^1\text{H NMR}$  (400.40 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 10.40 (s, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$ ), 8.91 (d, 1H,  $^3J = 4.9$  Hz, H6), 8.27 (s, 1 H,  $\text{CHN}$ ), 8.23 (dt, 1H,  $^3J = 7.8$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, H4), 7.90 (d, 1H,  $^3J = 7.5$  Hz, H4), 7.76-7.72 (m, 1H, H5), 7.59 (d, 2H,  $^3J = 7.9$  Hz, H2'/H6'), 7.34 (t, 2H,  $^3J = 8.0$  Hz, H3'/H5'), 7.09 (t, 1H,  $^3J = 7.3$  Hz, H4'), 4.31 (q, 2H,  $^3J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.30 (t, 3H,  $^3J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

Aufgrund der schlechten Löslichkeit der Substanz in gängigen Lösemitteln konnte kein  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum aufgenommen werden.



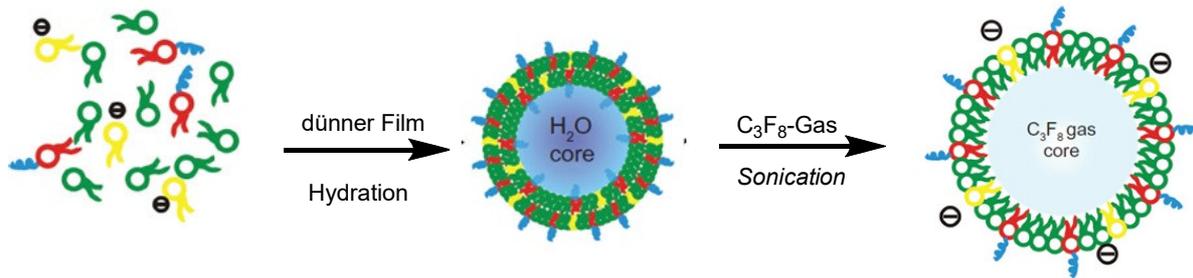
$^{19}\text{F}$  NMR (376.81 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = -58.62$  ( $\text{CF}_3$ ) ppm.



IR (ATR):  $\nu = 1712$  (C=O), 1487, 1438, 1335, 1200, 1167, 1133, 1054, 762, 739, 694  $\text{cm}^{-1}$ .

Elementaranalyse (%):

Berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FN}_7\text{O}_2\text{PdS}$ :	C 40.05	H 2.83	N 17.21	S 5.63
Gefunden:	C 39.66	H 2.50	N 16.62	S 5.16

5.6 Herstellung der *Microbubbles*

Die Herstellung der Microbubbles erfolgte nach einer modifizierten Literaturvorschrift.<sup>[111-112]</sup> Dafür wurden Dipalmytoylphosphatidylcholin (9 mg, 12.26 mmol), 1,2-Dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-phosphat (0.5 mg, 0.74 mmol) und 1,2-Distearoyl-*sn*-glycero-3-phosphoethanolamin-*N*-[methoxy(polyethylen glycol)-2000 Ammonium Salz (1.75 mg, 0.63 mmol) in Chloroform (3 mL) gelöst. Für Untersuchungen mit dem Fluoreszenzmikroskop wurde zusätzliche der Farbstoff 1,1'-Diocadecyl-3,3,3',3-tetramethylindocarbocyanin perchlorat (3  $\mu$ L, 1.23 mg/mL) zugegeben. Die klare bzw. rosa-lila Lösung wurde in eine Petrischale (Durchmesser 9 cm) überführt und 24 h im Abzug stehengelassen, wobei das Lösemittel langsam verdampft. Es bildet sich einen Film, der mit einer Hydratationslösung aus 10% Glycerol und Kolliphor P188 (2 mg/mL) in einem Inkubator (Orbital Shaker Incubator ES 20) 1 h bei 37 °C und 120 rpm geschüttelt wurde. Anschließend wurde die Suspension in ein 10 mL-Eppendorfgefäß transferiert und mit Octafluorpropan entgast. Das Probengefäß wurde dann mit Octafluorpropan "be-bubbelt" (3-5 min) und im Sonicator (Sonics Vibra Cell) für 5 min behandelt. Nach der ersten Zentrifugation (300 RCF für 10 min) wurde die klare untere Phase verworfen. Anschließend wurde PBS (2-3 mL) hinzugegeben, die Suspension in ein 2 mL-Eppendorfgefäß überführt und erneut zentrifugiert (27 RCF für 1 min). Schließlich wurde die untere Phase, die aus *Microbubbles* kleiner 10  $\mu$ m im Durchmesser bestand, mit einer Pipette abgesaugt und bei 4 °C für maximal 4 h aufbewahrt.

### 5.7 Bestimmung des *n*-Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten

Der Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient  $\log P$  wurde nach der "Shake-Flask"-Methode bestimmt. Dazu wurden gleiche Volumina an PBS (10 mM, pH 7.4) und *n*-Octanol auf einem Laborschüttler (IKA KS 130 basic) für 72 h geschüttelt und anschließend die Phasen getrennt. Dann wurden 750  $\mu\text{L}$  jeder Lösung zu einer Stammlösung von 10  $\mu\text{L}$  Metallkomplex in DMSO (ca. 1 mg in 200  $\mu\text{L}$ ) in Eppendorf-Gefäßen gegeben und 15 min auf einem Vortexer durchmischt. Zur besseren Phasentrennung wurde die Mischung zentrifugiert (3000 rpm, 5 min). Beide Phasen wurden anschließend im UV/Vis-Spektrometer vermessen. Die  $\log P$  Werte wurden dann mit Hilfe von Gl. 1 berechnet:<sup>[108]</sup>

$$\log P = \log \frac{A_{\text{Octanol (300 nm)}}}{A_{\text{PBS(300 nm)}}} \quad \text{Gl. 1}$$

### 5.8 Zellviabilitätsversuche

Für die Tests wurden die humanen Glioblastomzelllinien GaMG, U138, U87 und U343 verwendet. Alle Lösungen wurden vor Gebrauch auf 37 °C erwärmt. Als Medium diente DMEM (*Dulbecco's modified eagle's medium*) mit 10% FCS (*fetal calf serum*), 2% nicht essentiellen Aminosäuren und 0.4% Penicillin/Streptomycin. Die Zellen wurden in DMEM bei 37 °C und 5% CO<sub>2</sub> in 75 cm<sup>2</sup> Kulturflaschen kultiviert. Nach mikroskopischer Kontrolle wurde bei hoher Zelldichte die Zellkultur, wenn notwendig, gesplittet. Dafür wurde das verbrauchte Medium abgesaugt und die am Boden der Kulturflasche anhaftenden Zellen mit PBS-Puffer (5 mL) gewaschen. Dann wurde Trypsin (2 mL) hinzugefügt und die Flasche für ca. 3 min im Brutschrank bei 37 °C inkubiert. Durch mikroskopische Kontrolle wurde sichergestellt, dass sich die Zellen abgerundet und vom Boden abgelöst haben, ansonsten wurde weiter inkubiert. Das Trypsin wurde mit Medium (8 mL) versetzt, 1-2 mL der Zellsuspension wurden in eine neue leere Zellkulturflasche pipettiert, mit Medium (ca. 20 mL) gemischt und in den Brutschrank zurückgestellt. Zur Untersuchung der Einfluss der Ultraschall auf die Morphologie der Zelle wurden die Zellen dann in 6-Well-Mikrotiterplatte, die mit Deckgläschen bestückt waren, subkultiviert. Dabei wurde 1 bis 2 Tropfen der Zellsuspension auf jedes Deckgläschen pipetiert und für 1 h in Brutschrank gestellt, damit die Zellen auf die Deckgläschen haften. Dann wurde je Vertiefung ca. 2 mL Medium gegeben und am nächsten Tag, die Deckgläschen untersucht.

#### MTT-Assay

Für den MTT-Assay wurde nach dem Wasch- und Trypsinierungsschritt 10 mL Zellsuspension bei 4 °C kurz gelagert. Die Lebendzellzahl wurde in einer 10  $\mu\text{L}$  Suspension

bestehend aus Zellsuspension und Trypanblau (1:1 v/v, 20  $\mu$ L) mikroskopisch mit Hilfe einer Zählkammer bestimmt. Anschließend wurden 3000 Zellen pro Vertiefung in je 100  $\mu$ L Medium in eine 96-Well-Mikrotiterplatte gegeben. Die Platte wurde im Brutschrank 24 h bei 37 °C und 5% CO<sub>2</sub> inkubiert. Am folgenden Tag wurde das Medium abgesaugt und die zu untersuchende Substanz im passenden Medium hinzugefügt. Das Zellkulturmedium wurde wie folgt ergänzt und zu den Zellen gegeben:

- Medium +1.25% DMSO als Kontrolle
- Medium + 10% DMSO als Negativkontrolle
- Medium + Metallkomplex
- Medium + *Microbubble*-Suspension mit und ohne Komplexbeladung
- Medium + *Microbubble*-Suspension mit und ohne Einwirkung von Ultraschall

Nach 72 h Inkubation bei 37 °C wurde der wasserlösliche Farbstoff 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid (MTT, 10  $\mu$ L) hinzupipettiert und 4 h später eine Stoplösung aus 20% SDS 20, 49 mL Wasser und 1 mL 1 M Salzsäure. Am nächsten Tag erfolgte die Messung mit einem Mikrotiter-Plattenlesegerät (Teacan) bei 540 nm

## 6 Anhang

## Kristallographische Daten von Komplex 11.

Probencode	AF140_v2
Empirische Formel	C <sub>18</sub> H <sub>29</sub> ClN <sub>4</sub> PtS
Molare Masse (g·mol <sup>-1</sup> )	564.05
Temperatur (K)	100(2)
Strahlung, λ (Å)	MoKα 0.71073
Kristallsystem	Monoclinic
Raumgruppe	P2 <sub>1</sub> /n
<i>Größe der Elementarzelle</i>	
a (Å)	10.889(6)
b (Å)	10.493(7)
c (Å)	18.337(9)
α (°)	90.00(3)
β (°)	101.13(2)
γ (°)	90.00(3)
Volumen (Å <sup>3</sup> )	2056(2)
Z	4
Berechnete (mg·m <sup>-3</sup> )	1.822
Absorptionskoeffizient (mm <sup>-1</sup> )	7.066
F(000)	1104
Winkelbereich der Datenaufnahme	2.264 to 26.020°
Aufgenommene Reflektionen	19325
Unabhängige Reflektionen	4047
Minimum/maximum Transmission	0.0692/0.1689
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Daten / Parameter / Restraints	4047 / 228 / 0
<i>Goodness-of-fit</i> für F <sup>2</sup>	1.060
<i>Final R indices</i> [I>2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0.0252, wR <sup>2</sup> = 0.0631
<i>R indices</i> (alle Daten)	R <sub>1</sub> = 0.0298, wR <sup>2</sup> = 0.0653
Maximale/minimale Restelektronendichte (e·Å <sup>-3</sup> )	3.221 / -1.289

## 7 Literaturverzeichnis

- [1] G. Schwedt, in *Chemische Elemente und ihre Spezies* (Ed.: S.-V. GmbH), **2018**.
- [2] D. Neubauer, *Wöhlers Entdeckung – Eine andere Einführung in die Biochemie*, Springer-Verlag GmbH Deutschland, **2019**.
- [3] C. Orvig, M. J. Abrams, *Am. Chem. Soc.* **1999**, 99.
- [4] M. A. Jakupec, M. Galanski, V. B. Arion, C. G. Hartinger, B. K. Keppler, *Dalton Trans.* **2008**, 183–194
- [5] B. Testa, *Biochem. Pharm.* **2004**, 68, 2097–2106.
- [6] Z. Guo, P. J. Sadler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1512-1531.
- [7] M. Peyrone, *Annal. der Chemie und Pharm. Ll. Bds. 1. Heft* **1844**, 1-29.
- [8] B. Rosenberg, L. VanCamp, T. Krigas, *Nature* **1965**, 205, 698-699.
- [9] B. Rosenberg, L. VanCamp, J. E. Trosko, V. H. Mansour, *Nature* **1969**, 222, 385-386.
- [10] A. L. Pinto, S. J. Lippard, *Biochim. Biophys. Acta* **1985**, 780, 167-180.
- [11] M. Galanski, M. A. Jakupec, B. K. Keppler, *Curr. Med. Chem.* **2005**, 12, 2075-2094
- [12] N. J. Wheate, S. Walker, G. E. Craig, R. Oun, *Dalton Trans.* **2010**, 39, 8097–8340.
- [13] K. Wang, E. Gao, *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2014**, 14, 147-169 147.
- [14] B. A. Chabner, D. L. Longo, *Cancer Chemotherapy and Biotherapy* Lippencott-Raven, **1996**.
- [15] K. C. Micetich, D. Barnes, L. C. Erickson, *Cancer Res.* **1985**, 45, 4043-4047.
- [16] D. S. Alberts, P. T. Fanta, K. L. Running, L. P. Adair, J. D. J. Garcia, R. Liu-Stevens, S. E. Salmon, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1997**, 39, 493–497.
- [17] E. Raymond, S. G. Chaney, A. Taamma, E. Cvitkovi, *Annals Oncol.* **1998**, 9, 1053-1071.
- [18] A. Andersson, H. A. Edenmalmbi, B. Elfsson, H. Ehrsson, *J. Pharm. Sci.* **1994**, 83, 859-862.
- [19] M. Kartalou, J. M. Essigmann, *Mutat. Res.* **2001**, 478, 23-43.
- [20] W. Voigt, A. Dietrich, H.-J. Schmoll, *Pharm. Unserer Zeit* **2006**, 35, 134-143.
- [21] H. H. Kohl, M. E. Friedman, P. Melius, E. C. Mora, C. A. McAuliffe, *Chem. Biol. Interact.* **1979**, 24, 209-215.
- [22] J. Reedijk, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2499-2510.
- [23] M. J. Clarke, F. Zhu, D. R. Frasca, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2511-2533.
- [24] M. P. Hacker, E. B. Duple, I. H. Krakoff, *Platinum Coordination Complexes in Cancer Chemotherapy*, Boston, **1984**.

- [25] M. Fanelli, M. Formica, V. Fusi, L. Giorgi, M. Micheloni, P. Paolic, *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *310*, 41-79.
- [26] A. S. Abu-Surrah, H. H. Al-Sa'doni, M. Y. Abdalla, *Cancer Ther.* **2008**, *6*, 1-10.
- [27] H. Miyake, H. Tsukubeab, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 6977–6991.
- [28] S. G. Churusova, D. V. Aleksanyan, E. Y. Rybalkina, O. Y. Susova, V. V. Brunova, R. R. Aysin, Y. V. Nelyubina, A. S. Peregudov, E. I. Gutsul, Z. S. Klemenkova, V. A. Kozlov, *Inorg. Chem.* **2017**, *56*, 9834–9850.
- [29] K. H. Puthraya, T. S. Srivastava, A. J. Amonkar, M. K. Adwankar, M. P. Chitnis, *J. Inorg. Biochem.* **1986**, *26*, 45-54.
- [30] M. N. Alam, F. Huq, *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *316*, 36–67.
- [31] N. Jain, T. S. Srivastava, K. Satyamoorthy, M. P. Chitnis, *J. Inorg. Biochem.* **1988**, *33*, 1-9.
- [32] A. G. Quiroga, J. M. Pérez, I. López-Solera, J. R. Masaguer, A. Luque, P. Román, A. Edwards, C. Alonso, C. Navarro-Ranninger, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1399-1408.
- [33] T. J. Kealy, P. L. Pauson, *Nature* **1951**, *168*, 1039-1040.
- [34] G. Wilkinson, J. M. Birmingham, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4281-4284.
- [35] M. Guo, Z. Guo, P. P. Sadler, *J. Biol. Inorg. Chem* **2001**, *6*, 698-707.
- [36] P. M. Abeyasinghe, M. M. Harding, *Dalton Trans.* **2007**, 3474–3482.
- [37] W. Kaim, B. Schwerderski, A. Klein, *Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements in the Chemistry of Life*, John Wiley & Sons, Ltd, **2013**.
- [38] G. Jaouen, S. Top, A. Vessières, G. Leclercq, M. J. McGlinchey, *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 2505-2517
- [39] A. Nguyen, A. Vessières, E. A. Hillard, S. Top, P. Pigeon, G. Jaouen, *Chimia* **2007**, *61*, 716-723.
- [40] I. Ott, R. Gust, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2007**, *340*, 117–126.
- [41] R. E. Morris, R. E. Aird, P. d. S. Murdoch, H. Chen, J. Cummings, N. D. Hughes, S. Parsons, A. Parkin, G. Boyd, D. I. Jodrell, P. J. Sadler, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3616-3621.
- [42] W. H. Ang, E. Daldini, C. Scolaro, R. Scopelliti, L. Juillerat-Jeannerat, P. J. Dyson, *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 9006-9013.
- [43] C. A. Vock, A. K. Renfrew, R. Scopelliti, L. Juillerat-Jeanneret, P. J. Dyson, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 1661–1671.
- [44] A. Levina, A. Mitra, P. A. Lay, *Metallomics*, *2009*, *1*, 458–470 **2009**, *1*, 458–470.
- [45] S. Page, *Educ. Chem.* **2012**, 26-29.

- [46] S. A. Khuder, A. B. Mutgi, E. A. Schaub, *Am. J. Ind. Med.* **1998**, *34*, 252-260.
- [47] D. N. Louis, H. Ohgaki, O. D. Wiestler, W. K. Cavenee, P. C. Burger, A. Jouvet, B. W. Scheithauer, P. Kleihues, *Acta Neuropathol.* **2007**, 97-109.
- [48] J. T. Huse, H. S. Phillips, C. W. Brennan, *Glia* **2011**, *59*, 1190–1199.
- [49] S. Hoffman, J. M. Propp, B. J. McCarthy, *Neuro Oncol.* **2006**, *8*, 27-37.
- [50] M. V. Sofroniew, H. V. Vinters, *Acta Neuropathol.* **2010**, *119*, 7-35.
- [51] P. Kleihues, P. C. Burger, B. W. Scheithauer, *Brain Pathol.* **1993**, *3*, 255-268.
- [52] Y. P. Ramirez, J. L. Weatherbee, R. T. Wheelhouse, A. H. Ross, *Pharmaceuticals* **2013**, 1475-1506.
- [53] T. Pietsch, O. D. Wiestler, *J. Neuro Oncol.* **1997**, *35*, 211-222.
- [54] A. A. Brandes, A. Tosoni, E. Franceschi, M. Reni, G. Gatta, C. Vecht, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **2008**, *67*, 139-152.
- [55] C. Adamson, O. O. Kanu, A. I. Mehta, C. Di, N. Lin, A. K. Mattox, D. D. Bigner, *Expert Opin. Investig. Drugs* **2009**, *18*, 1061-1083.
- [56] J. W. Henson, *Neurol. Rev.* **2006**, 337-341.
- [57] F. E. Bleeker, R. J. Molenaar, S. Leenstra, *J. Neurooncol.* **2012**, *108*, 11-27.
- [58] D. Capper, G. Reifenberger, *Nervenarzt* **2015**, *86*, 672–683.
- [59] J. Timmons, *Scott. Med. J.* **2012**, *1*, 31-37.
- [60] J. C. Buckner, P. D. Brown, B. P. O'Neill, F. B. Meyer, C. J. Wetmore, J. H. Uhm, *Mayo Clin. Proc.* **2007**, *82*, 1271-1286.
- [61] S. Eljamel, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* **2010**, *7*, 76-85.
- [62] M. J. van den Bent, M. E. Hegi, R. Stupp, *Eur. J. Cancer* **2006**, *42*, 582-588.
- [63] R. Gramiak, P. M. Shah, *Invest. Radiol.* **1968**, *3*, 356–366.
- [64] S. Hernot, A. L. Klibanov, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2008**, *60*, 1153-1166.
- [65] S. Tinkov, R. Bekeredjian, G. Winter, C. Coester, *J. Pharm. Sci.* **2009**, *98*, 1935-1961.
- [66] O. Dechy-Cabaret, B. Martin-Vaca, D. Bourissou, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6147-6176.
- [67] Y. Fei, L. Lu, D. Zhiting, J. Qiaofeng, C. Juanjuan, Y. Wei, Y. Chih-Kuang, W. Junru, S. Robin, L. Xin, Z. Hairong, *J. Control. Release* **2013**, *166*, 246-255.
- [68] S. Meairs, A. Alonso, *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **2007**, *93*, 354-362.
- [69] G. A. Hussein, W. G. Pitt, A. M. Martins, *Colloids Surf. B Biointerfaces* **2014**, *123*, 364-386.
- [70] S. B. Barnett, H.-D. Rott, G. R. ter Haar, M. C. Ziskin, K. Maeda, *Ultrasound Med. Biol.* **1997**, *23*, 805-812.
- [71] W. G. Pitt, G. A. Hussein, B. J. Staples, *Expert Opin. Drug Deliv.* **2004**, *1*, 37-56.

- [72] R. Deckers, C. T. W. Moonen, *J. Control. Release* **2010**, *148*, 25-33.
- [73] J. Jenne, *Ultraschall Med* **2001**, *22*, 200-2007.
- [74] M. R. Böhmer, C. H. T. Chlon, B. I. Raju, C. T. Chin, T. Shevchenko, A. L. Klibanov, *J. Control. Release* **2010**, *148*, 18-24.
- [75] M. Ward, J. Wu, J.-F. Chiu, *Ultrasound Med. Biol.* **2000**, *26*, 1169–1175.
- [76] E. C. Unger, T. O. Matsunaga, T. McCreery, P. Schumann, R. Sweitzer, R. Quigley, *Eur. J. Radiol.* **2002**, *42*, 160-168.
- [77] S. B. Barnett, G. R. Ter Haar, M. C. Ziskin, W. L. Nyborg, K. Maeda, J. Bang, *Ultrasound Med. Biol.* **1994**, *20*, 205-218.
- [78] E. Stride, M. Edirisinghe, *Soft Matter* **2008**, *4*, 2350-2359.
- [79] E. Rezayat, I. G. Toostani, *Basic Clin. Neurosci.* **2016**, *7*, 187-193.
- [80] Y. Huang, N. I. Vykhodtseva, U. Hynynen, *Ultrasound Med. Biol.* **2013**, *39*, 1420-1428.
- [81] J. Woo, *History of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Part 1-3* **2008**.
- [82] T. Yu, Z. Wang, T. J. Mason, *Ultrason. Sonochem.* **11** **2004**, 95-103.
- [83] W. L. Nyborg, *Ultrasound Med. Biol.* **2001**, *27*, 301-333.
- [84] S. Mitragotri, *Nature Rev.* **2005**, *4*, 255-260.
- [85] M. R. Sage, *ARRS* **1982**, 127-138.
- [86] A. Burgess, K. Hynynen, *Expert Opin. Drug Deliv.* **2014**, *11*, 711-721.
- [87] K. Hynynen, N. McDannold, N. Vykhodtseva, F. A. Jolesz, *Radiology* **2001**, *220*, 640-646.
- [88] Z. I. Kovacs, S. Kima, N. Jikariaa, F. Qureshia, B. Miloa, B. K. Lewisa, M. Breslera, S. R. Burksa, J. A. Franka, *PNAS* **2016**, E75-E84.
- [89] K. Hynynen, *Ultrasonics* **2010**, *50*, 221-229.
- [90] K. Hynynen, *Expert Opin. Drug Deliv.* **2007**, *4*, 27-35.
- [91] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021.
- [92] B. T. Worrell, J. A. Malik, V. V. Fokin, *Science* **2013**, *340*, 457-460.
- [93] T. J. D. Castillo, S. Sarkar, K. A. Abboud, A. S. Veige, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 8140.
- [94] R. Tada, N. Chavda, M. K. Shah, *J. Chem. Pharm. Res.* **2011**, *3*, 290-297.
- [95] I. Pal, F. Basuli, S. Bhattacharya, *Proc. Indian Acad. Sci. (Chem. Sci.)* **2002**, *114*, 255-268.
- [96] P. Kalaivani, R. Prabhakaran, F. Dallemer, P. Poornima, E. Vaishnavi, E. Ramachandran, V. Vijaya Padma, R. Renganathand, K. Natarajan, *Metallomics* **2012**, *4*, 101-113.

- [97] J. Garcia-Tojal, A. Garcia-Orad, J. L. Serra, J. Pizarro, L. Pizarro, L. Lezama, M. I. Arriortua, T. Rojo, *J. Inorg. Biochem.* **1999**, *75*, 45-54.
- [98] D. Bahl, F. Athar, M. B. P. Soares, M. S. d. Sá, D. R. M. Moreira, R. M. Srivastava, A. C. L. Leite, A. Azam, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 6857–6864
- [99] A. Cuconati, X. Xu, M. Timothy, *PCT Int. Appl.* **2013**.
- [100] D. A. Klumpp, M. Garza, G. V. Sanchez, S. Lau, S. d. Leon, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8997-9000
- [101] E. Reimann, H.-L. Ziegler, *Liebigs Ann. Chem.* **1976**, 1351 - 1356.
- [102] A. Benmohammed, O. Khoumeri, A. Djafri, T. Terme, P. Vanelle, *Molecules* **2014**, *19*, 3068-3083.
- [103] K. S. O. Ferraz, L. Ferandes, D. Carrilho, M. C. X. Pinto, M. d. F. Leite, E. M. Souza-Fagundes, N. L. Speziali, I. C. Mendes, H. Beraldo, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17* 7138–7144.
- [104] K. O. S. Ferraz, G. M. M. Cardoso, C. M. Bertollo, E. M. Souza-Fagundes, N. Speziali, C. L. Zani, I. C. Mendes, M. A. Gomes, H. Beraldo, *Polyhedron* **2011**, *30*, 315–321
- [105] K. S. O. Ferraz, J. G. D. Silva, F. M. Costa, B. M. Mendes, B. L. Rodrigues, R. G. d. Santos, H. Beraldo, *Biometals* **2013**, *26*, 677–691
- [106] K. Lang, J. W. Chin, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 4764-4806.
- [107] P. D. Leeson, B. Springthorpe, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2006**, *6*, 881-809.
- [108] P. C. Kunz, W. Huber, A. Rojas, U. Schatzschneider, B. Springler, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 5558-5366.
- [109] M. B. Hansen, S. E. Nielsen, K. Berg, *J. Immunol. Methods* **1989**, *119*, 203-210.
- [110] E. Borenfreund, H. Babich, N. Martin-Alguacil, *Toxicol. in Vitro* **1988**, *2*, 1-6.
- [111] T. Yin, P. Wang, R. Zheng, B. Zheng, X. Zhang, X. Shuai, *Int. J. Nanomed.* **2012**, 895-904.
- [112] J. J. Kwan, *Vol. US 2011/0300078 A1*, US, **2011**.
- [113] B. Hamper, *Org. Synth* **1992**, *70*, 246.
- [114] L. Henry, C. Schneider, B. Mützel, P. V. Simpson, C. Nagel, K. Fucke, U. Schatzschneider, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 15692.
- [115] G. R. Fulmer, N. H. S. A. J. Miller, A. N. H.E. Gottlieb, B. M. Stolz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, *29*, 2176-2179.

- [116] R. K. Harris, E. D. Becker, S. M. C. D. Menezes, R. Goodfellow, P. Granger, *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 1795–1818
- [117] G. Sheldrick, *Acta Cryst.* **2015**, *A71*, 3-8.
- [118] G. Sheldrick, *Acta Cryst.* **2008**, *A64*, 112–122.
- [119] H. Huang, Q. Chen, X. Ku, L. Meng, L. Lin, X. Wang, C. Zhu, Y. Wang, Z. Chen, M. Li, H. Jiang, K. Chen, J. Ding, H. Liu, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3048–3064.
- [120] A. Kjær, R. B. Jensen, *Acta Chemi. Scand.* **1956**, *10*, 1365-1371.
- [121] M. Guzmán, P. Ortega, L. Vera, E. Astudillo, *J. Chil. Chem. Soc.* **2005**, *50*.
- [122] C. Nagel, ph. D thesis, Julius-Maximilians-Würzburg (Würzburg), **2015**.
- [123] L. Waag-Hiersch, ph. D thesis, Julius-Maximilians Universität (Würzburg), **2016**.
- [124] C. Rippke, BSc. thesis, Ruperto Carola Universität (Heidelberg), **2016**.
- [125] P. Li, Y. Zheng, H. Ran, J. Tan, Y. Lin, Q. Zhang, J. Ren, Z. Wang, *J. Control. Release* **2012**, *162*, 349-354.
- [126] S. P. Qin, C. F. Caskey, K. W. Ferrara, *Phys. Med. Biol.* **2009**, *54*, R27-R57.
- [127] T. M. Krupka, L. Solorio, R. E. Wilson, H. Wu, N. Azar, A. A. Exner, *Molecular Pharm.* **2009**, *7*, 49-59.
- [128] J. A. Feshitan, C. C. Chen, J. J. Kwan, M. A. Borden, *J. Colloid Interface Sci.* **2009**, *329*, 316-324.
- [129] V. Sboros, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2008**, *60*, 1117-1136.
- [130] A. Gedanken, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3840-3853.
- [131] M. A. Borden, G. V. Martinez, J. Ricker, N. Tsvetkova, M. Longo, R. J. Gillies, P. A. Dayton, K. W. Ferrara, *Langmiur* **2006**, *22*, 4291-4297.
- [132] K. R. Koch, *J. Coord. Chem.* **2009**, *22*, 289-298.

## Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die Dissertation

*„Beladung von Microbubbles mit Platin(II)- oder Palladium(II)-Komplexen und gezielte Freisetzung unter Einwirkung von Ultraschall für die Behandlung von Glioblastomen“*

selbstständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

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

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

Würzburg, den

---

Unterschrift

(Viviane Mawamba Kemo)

