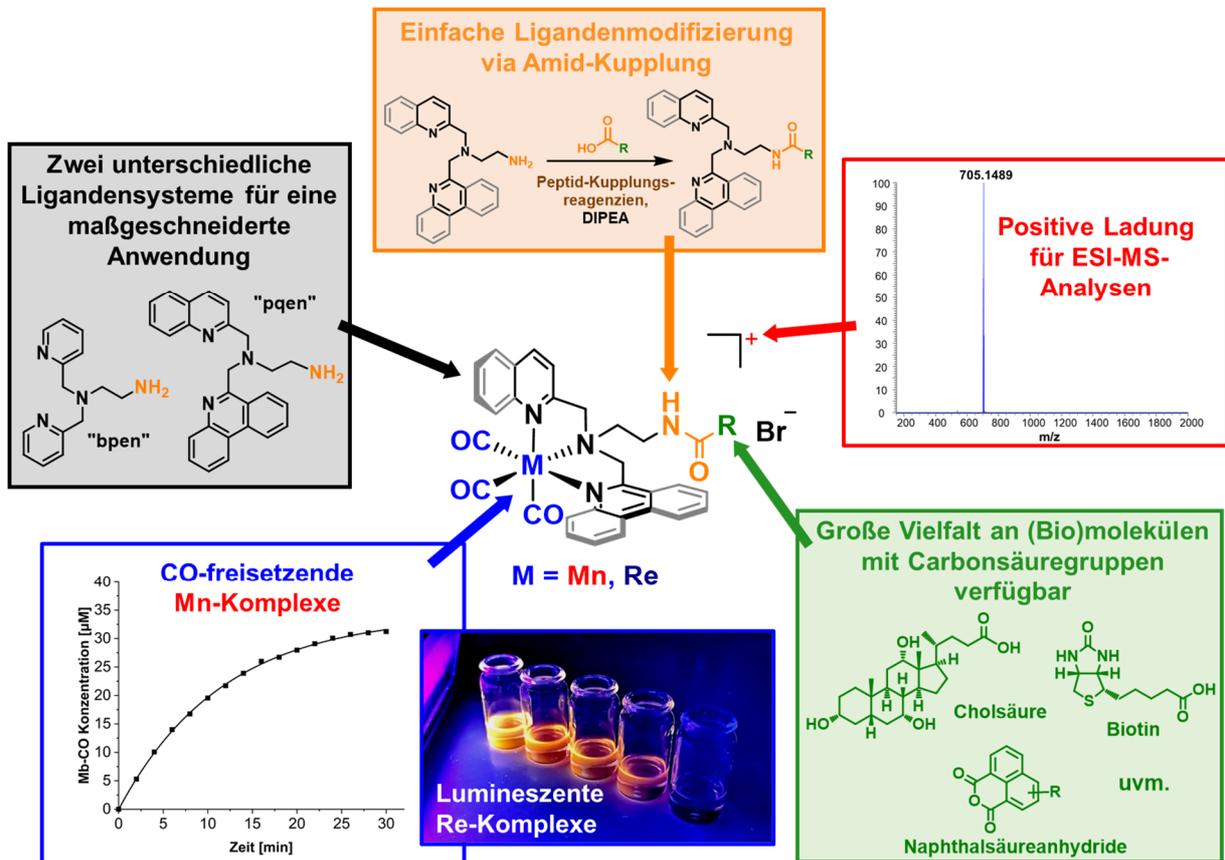


# Metaltricarbonyl-basierte *CO-releasing molecules* (CORMs): Variation der Freisetzungskinetik und Biokonjugation



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

vorgelegt von

**Patrick Roth**

aus Lauda-Königshofen

Würzburg, 2021



Eingereicht bei der Fakultät für Chemie und Pharmazie am

\_\_\_\_\_

Gutachter der schriftlichen Arbeit

1. Gutachter: \_\_\_\_\_

2. Gutachter: \_\_\_\_\_

Prüfer des öffentlichen Promotionskolloquiums

1. Prüfer: \_\_\_\_\_

2. Prüfer: \_\_\_\_\_

3. Prüfer: \_\_\_\_\_

Datum des öffentlichen Promotionskolloquiums

\_\_\_\_\_

Doktorurkunde ausgehändigt am

\_\_\_\_\_



***„Ein Gelehrter in einem Laboratorium ist nicht nur ein Techniker; er steht auch vor den Naturgesetzen wie ein Kind vor der Märchenwelt.“***

*Marie Curie*



Die vorliegende Arbeit wurde von November 2016 bis Januar 2021 am Institut für  
Anorganische Chemie der Julius-Maximilians-Universität Würzburg unter der Anleitung von  
Prof. Dr. Ulrich Schatzschneider angefertigt



## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn **Prof. Dr. Ulrich Schatzschneider** für die Bereitstellung des interessanten Themas und für die Möglichkeit, diese Arbeit in seinem Arbeitskreis anfertigen zu können. Ich danke ihm für die vielen hilfreichen Diskussionen und Anregungen, das mir entgegen gebrachte Vertrauen, sein stetes Engagement für den Fortgang und Erfolg meiner Arbeit und nicht zuletzt für das jahrelange freundschaftliche Verhältnis.

Zusätzlich möchte ich **Prof. Dr. Anke Krüger** für die Bereitschaft danken trotz ihres vollen Terminkalenders die Zweitbegutachtung meiner Arbeit zu übernehmen.

Weiterhin möchte ich mich bei allen ehemaligem und aktuellen Mitarbeitern des Arbeitskreises Schatzschneider, insbesondere bei **Dr. Luisa Waag-Hiersch, Dr. Nilab Feizy, Dr. Kun Peng, Dr. Viviane Mawamba-Kemo, Dominik Graf, Patrick Schuster, Claudia Kellner, Dominik Moreth** und **Victoria Müller**, bedanken. *Ich bin froh euch alle getroffen zu haben!*

Auch möchte ich meinen zahlreichen ehemaligen Praktikanten, Bacheloranden und Masteranden meinen Dank aussprechen, die mich im Verlauf der letzten Jahre begleitet haben. *Es war eine große Freude für mich, mit jedem einzelnen von euch zusammenarbeiten zu dürfen!*

In diesem Sinne möchte ich insbesondere namentlich **Leonie Fischer, Luca Craciunescu, Marleen Witzel, Heidi Stachel, Janik Miekisch, Angela Münch, Anika Höppel, Julia Burgrainer, Mona Frankmann** und **Veronika Berberich** für die tatkräftige Unterstützung bei den zahlreichen Synthesen und Messungen danken. *Ohne euch wäre diese Arbeit in dem Umfang nicht möglich gewesen!*

Ebenfalls möchte ich mich herzlich bei allen technischen und wissenschaftlichen Mitarbeitern des Instituts für Anorganische Chemie bedanken. Hierbei danke ich **Marie-Luise Schäfer** und **Dr. Rudiger Berthermann** für die NMR-Messungen, **Liselotte Michels** und **Sabine Timmroth** für die Elementaranalyse und **Prof. Dr. Ulrich Schatzschneider** und **Dominik Graf** für die massenspektrometrischen Messungen.

Mein Dank gilt weiterhin **Jono Betts, Calum Pattrick** und **Hannah Southam** der Arbeitsgruppen LA RAGIONE und POOLE für die Durchführung der antibakteriellen Assays und Studien der Cholsäure-Komplexe.

Zuletzt gilt meinen Eltern **Emma** und **Thomas** und meiner Freundin **Christine**, die mich immer unterstützt haben und somit einen großen Beitrag zum Gelingen dieser Arbeit geleistet haben, ein besonderes Dankeschön. *Ich liebe euch!*



## Abkürzungsverzeichnis

<b>ADP</b>	Adenosindiphosphat
<b>ANT</b>	<i>adenine nucleotide translocator</i>
<b>ATP</b>	Adenosintriphosphat
<b>ATR</b>	<i>attenuated total reflection</i>
<b>ANP</b>	Atriales natriuretisches Peptid
<b>BODIPY</b>	4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene
<b>bpa</b>	<i>N,N</i> -Bis(pyridin-2-ylmethyl)amin
<b>bpddn</b>	<i>N,N</i> -Bis(pyridin-2-ylmethyl)dodecan-1,12-diamin
<b>bpen</b>	<i>N,N</i> -Bis(pyridin-2-ylmethyl)ethan-1,2-diamin
<b>bpon</b>	<i>N,N</i> -Bis(pyridin-2-ylmethyl)octan-1,8-diamin
<b>bpy</b>	2,2'-Bipyridin
<b>CBS</b>	Cystathionin- $\beta$ -Synthase
<b>cGMP</b>	cyclisches Guanosinmonophosphat
<b>Chin</b>	Chinolin
<b>Chol</b>	Cholsäure
<b>CORM</b>	<i>CO-releasing molecule</i>
<b>COSer</b>	<i>CO sensor</i>
<b>COSY</b>	<i>correlation spectroscopy</i>
<b>CoQ</b>	Coenzym Q
<b>CSE</b>	Cystathionin- $\gamma$ -Lyase
<b>CT-DNA</b>	<i>calf thymus DNA</i>
<b>CytC</b>	Cytochrom c
<b>DAG</b>	1,2-Diacyl- <i>sn</i> -glycerin
<b>DCC</b>	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
<b>DeoMb</b>	Desoxy-Myoglobin
<b>DIPEA</b>	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
<b>DMF</b>	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
<b>DMSO</b>	Dimethylsulfoxid
<b>dppz</b>	Dipyrido[3,2-a:2',3'-c]phenazine
<b>EDCI</b>	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid
<b>ERDF</b>	<i>endothelium-derived relaxing factor</i>
<b>ESI</b>	<i>electrospray ionization</i>
<b>ET-CORM</b>	<i>enzyme-triggered CO-releasing molecule</i>
<b>FAD</b>	Flavin-Adenin-Dinukleotid
<b>GC</b>	Gaschromatographie
<b>Hb</b>	Hämoglobin

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

---

<b>HMBC</b>	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i>
<b>HO</b>	Häm-Oxygenase
<b>HOBt</b>	1-Hydroxybenzotriazol
<b>HRM</b>	Häm-regulatorisches Motiv
<b>HSQC</b>	<i>heteronuclear single quantum correlation</i>
<b>HYCO</b>	<i>hybrid CO-releasing molecule</i>
<b>iCORM</b>	<i>inactivated CO-releasing molecule</i>
<b>IP3</b>	Inositol-1,4,5-trisphosphat
<b>ISdG</b>	<i>iron-regulated surface determinant G-ike protein</i>
<b>LLC</b>	<i>large lipophilic Cation</i>
<b>MhuD</b>	<i>Mycobacterial heme utilization degrader</i>
<b>MIC</b>	<i>minimum inhibitory concentration</i>
<b>mtDNA</b>	mitochondriale DNA
<b>NADP</b>	Nicotinamidadeninukleotidphosphat
<b>Naph</b>	Naphthalimid
<b>NHS</b>	<i>N-Hydroxysuccinimid</i>
<b>NMR</b>	<i>nuclear magnetic resonance</i>
<b>NOS</b>	NO-Synthase
<b>PDE</b>	Phosphodiesterase
<b>Phen</b>	Phenanthridin
<b>PhotoCORM</b>	<i>photoactivatable CO-releasing molecule</i>
<b>PLP</b>	Pyridoxal-5'-phosphat
<b>PLC</b>	Phospholipase C
<b>pqa</b>	<i>N-(Phenanthridin-6-ylmethyl)-N-(chinolin-2-ylmethyl)amin</i>
<b>pqen</b>	<i>N-(Phenanthridin-6-ylmethyl)-N-(chinolin-2-ylmethyl)ethan-1,2-diamin</i>
<b>py</b>	Pyridin
<b>PyBOP</b>	Benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat
<b>ROS</b>	<i>reactive oxygen species</i>
<b>sGS</b>	<i>soluble guanylyl cyclase</i>
<b>TBAF</b>	Tetrabutylammoniumfluorid
<b>TEA</b>	Triethylamin
<b>TFA</b>	Trifluoressigsäure
<b>THF</b>	Tetrahydrofuran
<b>TOCSY</b>	<i>total correlation spectroscopy</i>
<b>TPA</b>	Phorbol-12-myristat-13-acetat
<b>TPP</b>	Triphenylphosphan
<b>VDAC</b>	<i>voltage-dependent anion channel</i>

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1	Biologische Bedeutung von Kohlenstoffmonoxid .....	1
1.2	CO-releasing molecules (CORMs).....	14
1.3	Spezifische Adressierung von Zellorganellen .....	24
<b>2</b>	<b>Motivation .....</b>	<b>40</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse und Diskussion.....</b>	<b>41</b>
3.1	Synthese der Liganden und Acetylkonjugate .....	41
3.2	Synthese und Eigenschaften der Referenzkomplexe .....	62
3.3	Carbonylkomplexe mit Cholsäure als Trägermolekül.....	73
3.4	Carbonylkomplexe mit Biotin .....	84
3.5	Carbonylkomplexe mit geladenen Seitenketten .....	93
3.6	Carbonylkomplexe mit Naphthalimid .....	99
3.7	Synthese eines neuartigen LLC-Naphthalimid-Hybrid-Komplexes.....	106
3.8	UV/vis-spektroskopische Untersuchungen .....	114
3.9	Antibakterielle Eigenschaften .....	128
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>130</b>
4.1	Deutsche Fassung.....	130
4.2	English version.....	134
<b>5</b>	<b>Experimenteller Teil .....</b>	<b>138</b>
5.1	Allgemeine Methoden.....	138
5.2	Synthesen .....	140
5.3	Fehlerrechnung .....	230
5.4	UV/Vis-Spektroskopie.....	230
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>238</b>

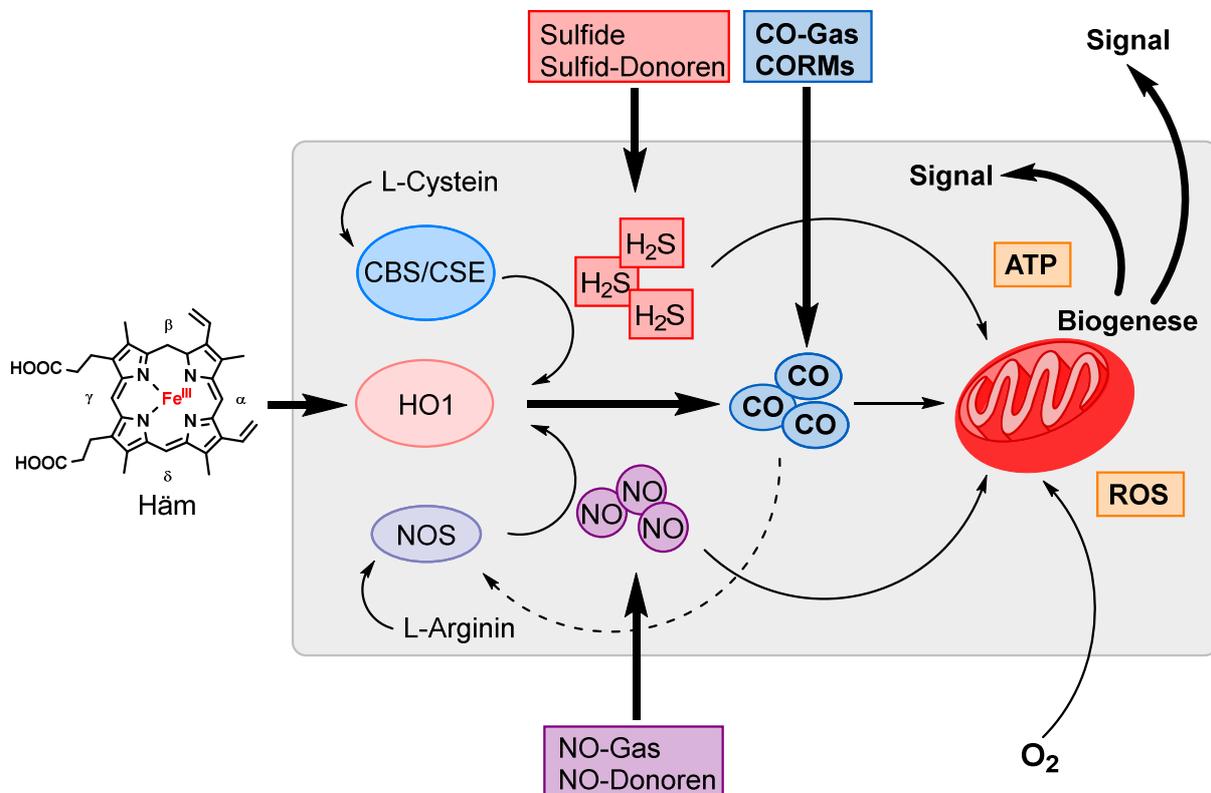


# 1 Einleitung

## 1.1 Biologische Bedeutung von Kohlenstoffmonoxid

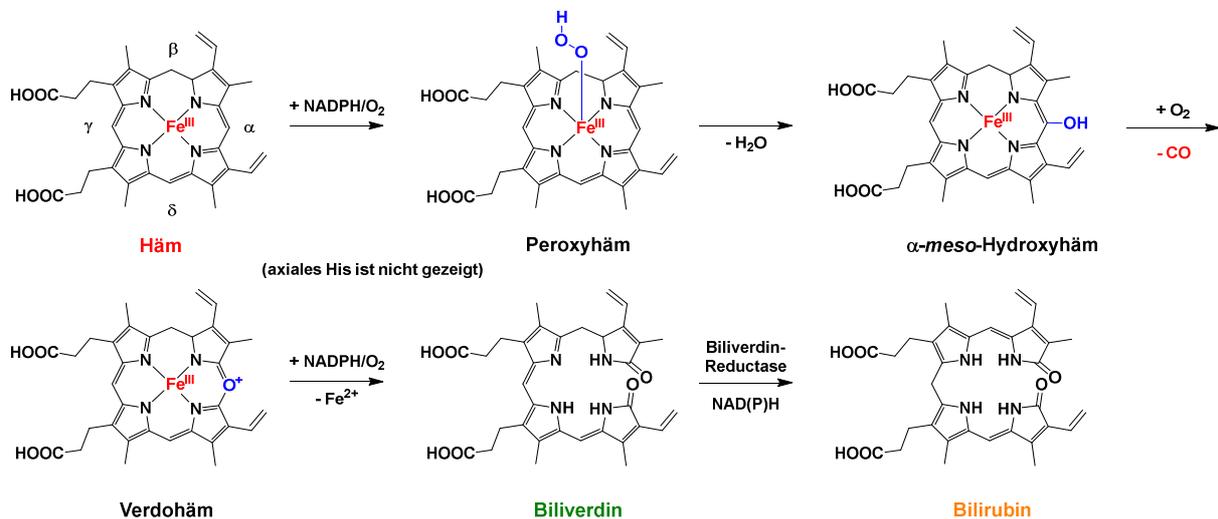
### 1.1.1 Enzymatische Produktion von CO

In den letzten Jahrzehnten ist die biologische Bedeutung dreier kleiner gasförmiger Moleküle unerwartet in den Fokus der Forschung gerückt. Es handelt sich hierbei um Kohlenstoffmonoxid (CO), Stickstoffmonoxid (NO) und Schwefelwasserstoff (H<sub>2</sub>S), die in zahlreichen physiologischen Vorgängen eine tragende Rolle einnehmen.<sup>[1]</sup> Als erstes wurde die biologische Bedeutung von Stickstoffmonoxid als Signalmolekül entdeckt, die bei der Relaxation der Gefäßmuskulatur von großer Bedeutung ist.<sup>[2]</sup> Inzwischen wurde eine Reihe von weiteren Signalkaskaden, z.B. die vasodilatative Wirkung von NO als *endothelium-derived relaxing factor* (EDRF), mit Stickstoffmonoxid in Verbindung gebracht.<sup>[3]</sup> Auch das in der Öffentlichkeit allgemein nur als farbloses, geruchloses und giftiges Gas bekannte Kohlenstoffmonoxid wird endogen in allen höheren Lebewesen, einschließlich des Menschen, durch den enzymatischen Abbau von Häm durch Häm-Oxygenase (HO) gebildet (**Abb. 1-1**).<sup>[4]</sup>



**Abb. 1-1:** Schematische Darstellung der endogenen enzymatischen Produktion von Kohlenstoffmonoxid, Stickstoffmonoxid und Schwefelwasserstoff mit ihren zellulären Zielstrukturen und wechselwirkenden Signalwegen. Abkürzungen: Cystathionin-β-Synthase (CBS), Cystathionin-γ-Lyase (CSE), NO-Synthase (NOS), Häm-Oxygenase (HO), *reactive oxygen species* (ROS) und *CO-releasing molecules* (CORMs).<sup>[4]</sup>

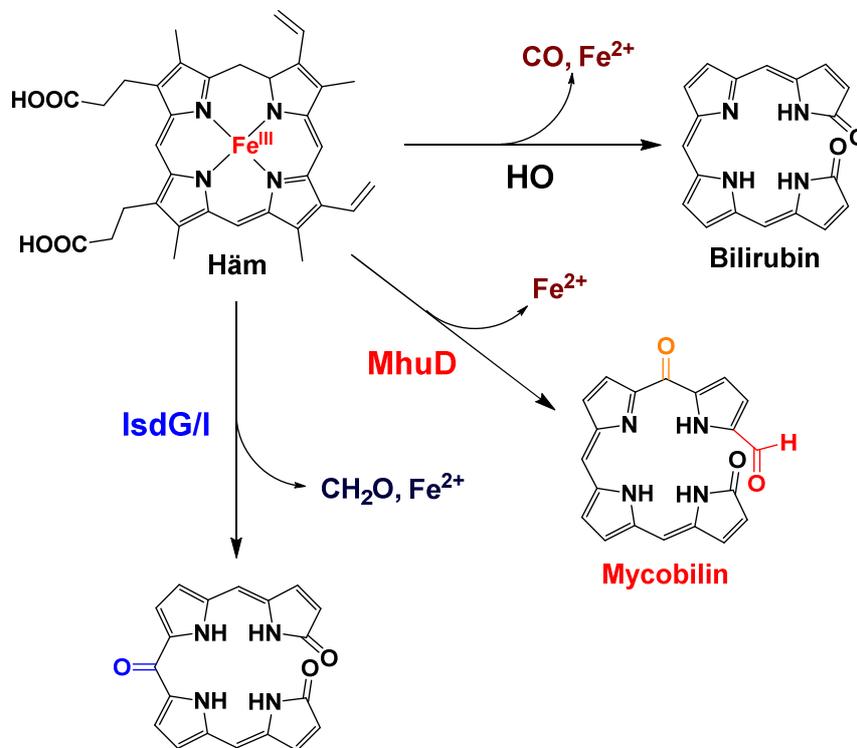
Im menschlichen Körper werden zwei Isoformen der Häm-Oxygenase (HO-1 und HO-2) gebildet. Hierbei wird HO-2 konstitutiv exprimiert und findet sich hauptsächlich in den Blutgefäßen von Hoden und zentralem Nervensystem. HO-1 ist dagegen induzierbar und liegt im ganzen Körper vor.<sup>[5]</sup> In einem Menschen werden täglich im Durchschnitt 3–6 mL CO gebildet.<sup>[6]</sup> Stickstoffmonoxid wird in zwei Schritten aus L-Arginin durch NO-Synthasen (NOS) gebildet, von denen es mehrere gewebespezifische Isoformen gibt. Schwefelwasserstoff entsteht ebenfalls aus Aminosäurevorstufen. Dabei wird insbesondere L-Cystein durch Cystathionin- $\beta$ -Synthase (CBS) und Cystathionin- $\gamma$ -Lyase (CSE) umgewandelt und dabei H<sub>2</sub>S freigesetzt.<sup>[7]</sup> Die Vorstufe von Kohlenstoffmonoxid ist dagegen der Tetrapyrrolring in Häm, welcher durch Häm-Oxygenase (HO) unter CO-Freisetzung oxidiert und in lineare Tetrapyrrole gespalten wird. Dabei kommt es zu einem komplexen Wechselspiel der drei kleinen Signalmoleküle, da zum einen NO und H<sub>2</sub>S die Häm-Oxygenase regulieren, zum anderen Kohlenstoffmonoxid aber auch die Aktivität der NOS beeinflusst.<sup>[8]</sup> Alle drei Signalmoleküle spielen außerdem eine Rolle in der Biogenese der Mitochondrien und sind somit essentiell für alle Organismen.<sup>[9]</sup> Im ersten Schritt des Abbaus von Häm wird der Porphyrinring regioselektiv unter Verbrauch eines Äquivalents NADPH durch Häm-Oxygenase zu  $\alpha$ -meso-Hydroxyhäm oxidiert (**Schema 1-1**).<sup>[10]</sup>



**Schema 1-1:** Bildung von Fe(II), CO und Biliverdin durch den graduellen Abbau von Häm durch die Häm-Oxygenase (HO).<sup>[10]</sup>

Die Aktivierung von Disauerstoff erfolgt dabei, wie in anderen Häm-Enzymen, z.B. der Cytochrom P450-Familie und den Peroxidasen, unter Bildung einer reaktiven Fe(III)-Hydroperoxo-Spezies. Während bei letzteren jedoch eine Spaltung der O–O-Bindung zur Entstehung einer Oxoferryl-Spezies (Fe(IV)=O) führt, hydroxyliert das Eisenhydroperoxid-

Intermediat im Fall der Häm-Oxygenase regioselektiv das *meso*-Kohlenstoff des Hämgerüsts. Dieser alternative Reaktionspfad wird durch eine hohe konformationelle Flexibilität der HOs sowie einem ausgedehnten Netzwerk an Wasserstoffbrückenbindungen ermöglicht.<sup>[11-12]</sup> Fe(III)- $\alpha$ -*meso*-Hydroxyhäm existiert als Hybrid unterschiedlicher mesomerer Radikalstrukturen und reagiert unter aeroben Bedingungen mit Sauerstoff zu einem instabilen Fe(IV)-Alkoxy-Radikal. Dieses zerfällt unter Abspaltung des  $\alpha$ -*meso*-Kohlenstoffes als CO zu dem positiv geladenem Verdohäm. Nach einer weiteren Reduktion mittels NADPH wird zunächst unter Ringöffnung das lineare Tetrapyrrol Biliverdin gebildet, welches im letzten Schritt schließlich durch die Biliverdin-Reduktase zu Bilirubin abgebaut wird.<sup>[12]</sup>



**Schema 1-2:** Reaktionsprodukte der der kanonischen HO und nicht-kanonische Häm-Oxygenasen IsdG/I und MhuD aus *Staphylococcus aureus*, *Bacillus anthracis* und *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>[11]</sup>

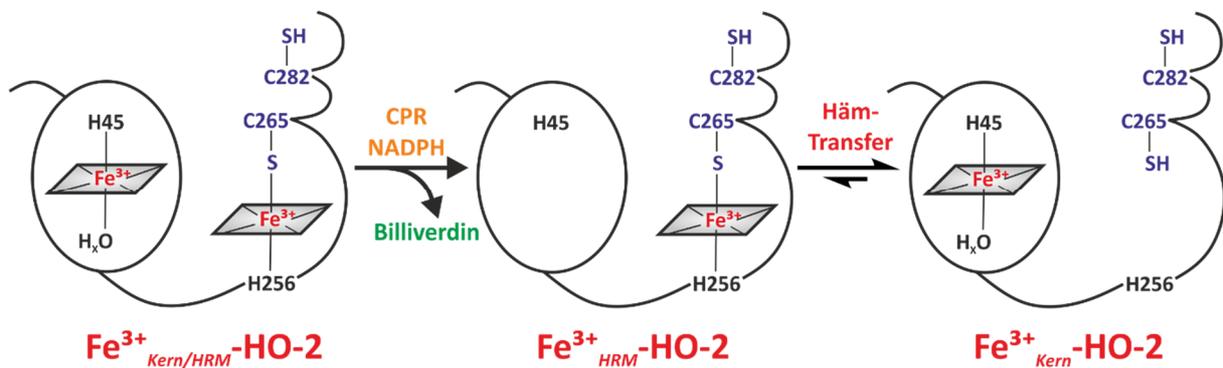
Neben den Häm-Oxygenasen wurden weitere Häm-abbauende Enzyme in Bakterien, wie *Staphylococcus aureus*, *Bacillus anthracis* und *Mycobacterium tuberculosis* entdeckt, welche alternative Abbauprodukte liefern. Die beiden erstgenannten Bakterien verwenden dabei sogenannte „iron-regulated surface determinant G-ike proteins“ (IsdG/I), die Häm unter Freisetzung von Formaldehyd und Eisen(II)-Ionen zu 5-Oxobilirubin und 15-Oxobilirubin zersetzen. *M. Tuberculosis* nutzt dafür das Protein MhuD (*Mycobacterial heme utilization degrader*), welches unter Freisetzung von Eisen(II) den *meso*-Kohlenstoff des Hämgerüsts acyliert (**Schema 1-2**).<sup>[11-12]</sup>

**Tabelle 1-1:** Induktion von HO-1 durch chemische und physikalische Stressfaktoren.<sup>[5]</sup>

Stressfaktoren	Zelllinie (Mensch)	induzierender Effekt auf
<b>ROS</b> H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , UVA-Strahlung	Fibroblasten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HO-1 mRNA Transkription und/oder Akkumulation</li> <li>• HO-1 Proteinexpression</li> </ul>
<b>reaktive Thiole, Natriumarsenit</b>	Lymphoblasten (Leukämiezelllinie)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HO-1 mRNA Transkription und/oder Akkumulation</li> </ul>
<b>Schwermetalle</b> Cadmiumchlorid, Zinnchlorid	HeLa (Gebärmutterhalskrebszelllinie)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HO-1 Proteinexpression</li> </ul>
<b>Metalloporphyrine</b> Häm	Macrophagen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HO-1 mRNA Transkription und/oder Akkumulation</li> </ul>
<b>Stickstoffoxide</b> NO-Donoren, NO (Gas)	HeLa (Gebärmutterhalskrebszelllinie)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HO-1 mRNA Transkription und/oder Akkumulation</li> <li>• HO-1 Promotor-Aktivität</li> </ul>
<b>Lipid-Metabolismus</b> Cyclopentenon-Prostaglandin 15d-PGJ <sub>2</sub>	HepG2 (Leberkrebszelllinie)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HO-1 mRNA Transkription und/oder Akkumulation</li> <li>• HO-1 Promotor-Aktivität</li> <li>• HO-1 Proteinexpression</li> </ul>
<b>Tumor-Promoter</b> Phorbol-12-myristat-13-acetat (TPA)	THP-1 (Leukämiezelllinie)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HO-1 mRNA Transkription und/oder Akkumulation</li> <li>• HO-1 Promotor-Aktivität</li> </ul>
<b>Sauerstoff-Konzentration</b> Hypoxie, Hyperoxie	Hepatome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HO-1 mRNA Transkription und/oder Akkumulation</li> </ul>
<b>Antioxidantien</b> Curcumin, Resveratrol	glatte Aortenmuskulatur	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HO-1 mRNA Transkription und/oder Akkumulation</li> <li>• HO-1 Promotor-Aktivität</li> </ul>
<b>Zytokinese und Wachstumsfaktoren</b> Interleukin-6 (IL-6)	Hepatome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HO-1 mRNA Transkription und/oder Akkumulation</li> </ul>
<b>Hormone</b> Atriales natriuretisches Peptid (ANP)	Endothel-Zellen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HO-1 Proteinexpression</li> </ul>

HO-1 erfüllt wichtige regulative und Schutzfunktionen innerhalb der Zelle. Das Enzym wird insbesondere durch zellulären Stress, verursacht durch UV-Licht, „reactive oxygen species“ (ROS), Hitze oder entzündungshemmende Faktoren wie Interleukin stimuliert (**Tabelle 1-1**).<sup>[5]</sup> In verschiedenen *in vivo* Studien wurde zudem gezeigt, dass eine erhöhte HO-1 Aktivität die Anfälligkeit gegenüber Krankheiten wie beispielsweise Sepsis oder cerebraler Malaria mindert.<sup>[13-16]</sup>

Weiterhin wurde nachgewiesen, dass HO-1 durch eine direkte Rückkopplung die HbCO-Konzentration im Blut reguliert. Bei niedrigen Werten induziert HO-1 eine vermehrte und beschleunigte endogene CO-Produktion, um dem entgegen zu wirken.<sup>[17]</sup> Die beiden Häm-Oxygenase-Isoformen weisen beide einen sehr ähnlichen katalytischen Mechanismus und Wirkung auf, was unter anderem auf die identische Häm-Bindungstasche zurückzuführen ist. Jedoch besitzt HO-2 außerhalb des aktiven Zentrums zwei zusätzliche Bereiche. Zum einen ist das N-terminale Ende des Peptides um 20 weitere Aminosäuren verlängert und außerdem liegt eine zusätzliche C-terminale Domäne vor, die zwei so genannte Häm-regulatorische Motive (HRMs) aufweist, die weitere Häm-Gruppen binden.<sup>[18]</sup>



**Schema 1-3:** Reversibler Transfer einer Häm-Gruppe zwischen dem Häm-regulatorischen Motiv (HRM) und dem aktivem Zentrum in HO-2.<sup>[19]</sup>

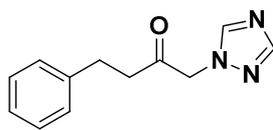
HO-2 weist je HRM zwei über eine Disulfid-Brücke verknüpfte Cystein-Reste auf. Werden diese reduziert, koordiniert der Schwefel dann das Eisen(II)-Zentrum der Häm-Gruppe. Dieser Vorgang findet unabhängig von der Aktivität des katalytischen Zentrums statt. An HRMs gebundenen Häm-Gruppen können außerdem reversibel auf das aktive Zentrum übertragen werden und sind somit für unterschiedliche biologische Funktionen von Proteinen ausschlaggebend (**Schema 1-3**).<sup>[19]</sup> Insgesamt ist über die spezifische Funktion der Häm-Oxygenase-2 jedoch noch recht wenig bekannt. **Tabelle 1-2** fasst die wesentlichen biologischen Aktivitäten zusammen, welche nachweislich auf HO-2 zurückzuführen sind.<sup>[20-21]</sup>

**Tabelle 1-2:** Wichtigen physiologische Funktionen der HO-2 und mögliche therapeutische Anwendungen.<sup>[21]</sup>

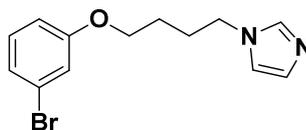
<b>Funktion</b>	<b>Hintergrund</b>	<b>Effekt</b>
<b>Neuroprotektion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schützenden Wirkung im Gehirn durch Freisetzung von CO und Bilirubin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vasodilative und anti-apoptotische Wirkung</li> <li>• Oxidationsmittelfänger</li> <li>• Supression von Cytochrom C</li> </ul>
<b>Intrazerebrale Blutung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pathologischer Zustand des Gehirnes bei ca. 10% aller Schlaganfälle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wirkt der neurotoxischen Wirkung von Hämoglobin entgegen</li> </ul>
<b>Schädel-Hirn-Trauma</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verletzung des Gehirns</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mindernder Effekt auf Lipid-Peroxidation</li> <li>• Schutz der Neuronen vor oxidativen Stress</li> </ul>
<b>Transhemisphärische Diaschisis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In Folge eines Hirninfarkts auftretender Blutmangel des Gehirns</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wirkt CBS-bedingter Produktion von H<sub>2</sub>S entgegen</li> <li>• Mindert Glucose-Oxidation</li> </ul>
<b>Neurodegenerative Krankheiten (z.B. Parkinson)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neurodegenerativer Zustand, charakterisiert durch diverse motorische Störungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schutz vor durch oxidativen Stress verursachten Schäden</li> </ul>
<b>Männliche Reproduktion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regulatorische Rolle bei Ejakulation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Entspannende Wirkung auf die glatte Blutgefäßmuskulatur</li> </ul>
<b>Hypoxie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sauerstoffmangel im Gewebe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regulatorischer Einfluss auf das Gleichgewicht zwischen Ventilation und Perfusion</li> </ul>
<b>Schwangerschaftshypertonie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deutlich erhöhter Blutdruck während der Schwangerschaft</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• vasodilative und antioxidative Wirkung in der Placenta</li> </ul>
<b>Diabetes und Metabolisches Syndrom</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stoffwechselkrankheiten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Induktion der Adiponectin-Oligomerisation</li> <li>• Reguliert Adipogenese</li> </ul>

Da die zytoprotektive Wirkung von HO-1 und HO-2 nicht nur bei normalen Zellen zu beobachten ist, sondern auch in Tumorzellen auftritt, führt dies zur Chemoresistenz gegenüber gängigen Antitumor-Wirkstoffe. Daher ist die Entwicklung von spezifischen Häm-Oxygenase-Inhibitoren in den Fokus der Forschung gerückt. Diese sollen, auf Grund der unterschiedlichen Funktionen der beiden Isoformen, selektiv und gezielt nach Bedarf entweder nur HO-1 oder nur HO-2 inhibieren.<sup>[20-21]</sup>

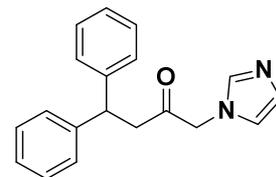
**unselektive Inhibitoren**



2.5  $\mu$ M / 18  $\mu$ M

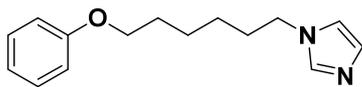


2.1  $\mu$ M / 2.2  $\mu$ M

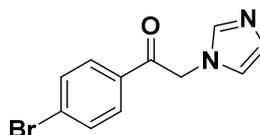


0.27  $\mu$ M / 0.46  $\mu$ M

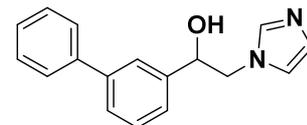
**Inhibitoren selektiv gegenüber HO-1**



10  $\mu$ M / ND

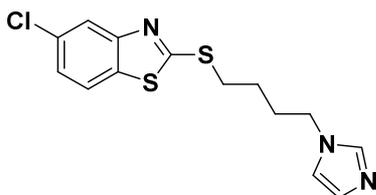


2.5  $\mu$ M / ND

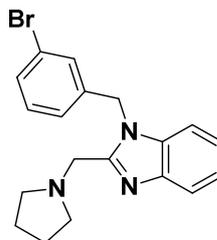


0.9  $\mu$ M / >100  $\mu$ M

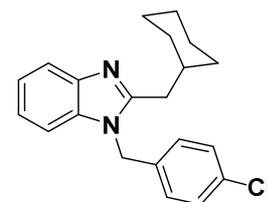
**Inhibitoren selektiv gegenüber HO-2**



>100  $\mu$ M / 0.9  $\mu$ M



>100  $\mu$ M / 1.5  $\mu$ M



>100  $\mu$ M / 5.4  $\mu$ M

**Abb. 1-2:** Auswahl an HO-1- und HO-2-selektiven sowie nicht-selektiven Inhibitoren der Häm-Oxygenasen mit Angabe der  $IC_{50}$ -Werte gegenüber HO-1 (rot) bzw. HO-2 (blau).<sup>[20-21]</sup>

Eine Auswahl an HO-1- und HO-2-selektiven sowie nicht-selektiven Häm-Oxygenase-Inhibitoren ist in **Abb. 1-2** gezeigt. Die Schlüsselfunktionalitäten für die HO-1-Inhibition sind zum einen der Imidazol/Triazol-Ring, welcher als „Anker“ fungiert und an das Eisenzentrum der Häm-Gruppe koordinieren kann, zum anderen ein Alkyl linker variabler Länger, der seinerseits verschiedene funktionelle Gruppen wie Alkohole oder Ether tragen kann und drittens ein hydrophobes Strukturelement.

Letzteres stabilisiert den Inhibitor durch nicht-kovalente Wechselwirkungen mit der aktiven Tasche des Enzyms. Als besonders geeignet haben sich hierbei aromatische Systeme erwiesen. Dagegen besitzen HO-2-Inhibitoren eine Imidazol- bzw. Imidazol-Derivat-Kernstruktur und benötigen nicht zwingend ein Azol-Strukturelement. Durch die Einführung von Phenylringen oder cyclischen Alkanen (z.B. Cyclohexan) an der Imidazol-C2 oder N1-Position, wird die Selektivität gegenüber HO-2 zudem weiter erhöht.<sup>[20-21]</sup> Inhibitoren für HO-1 werden unter anderem gegen die durch Hyperbilirubinämie verursachte neonatale Gelbsucht oder Alzheimer eingesetzt. Außerdem sollen diese der HO-1-Über-expression in Tumorzellen entgegenwirken und so das Tumorwachstum und Metastasen-Bildung verhindern. HO-2-selektive Inhibitoren werden dagegen zurzeit im Wesentlichen für fundamentale Studien zur Untersuchung dieses Enzyms eingesetzt und sind nicht für eine therapeutische Anwendung vorgesehen, da eine Inhibierung des konstitutiv exprimierten Enzyms zu den in **Tabelle 1-2** aufgeführten Krankheiten bzw. neuronalen Schäden führen kann.<sup>[20-21]</sup>

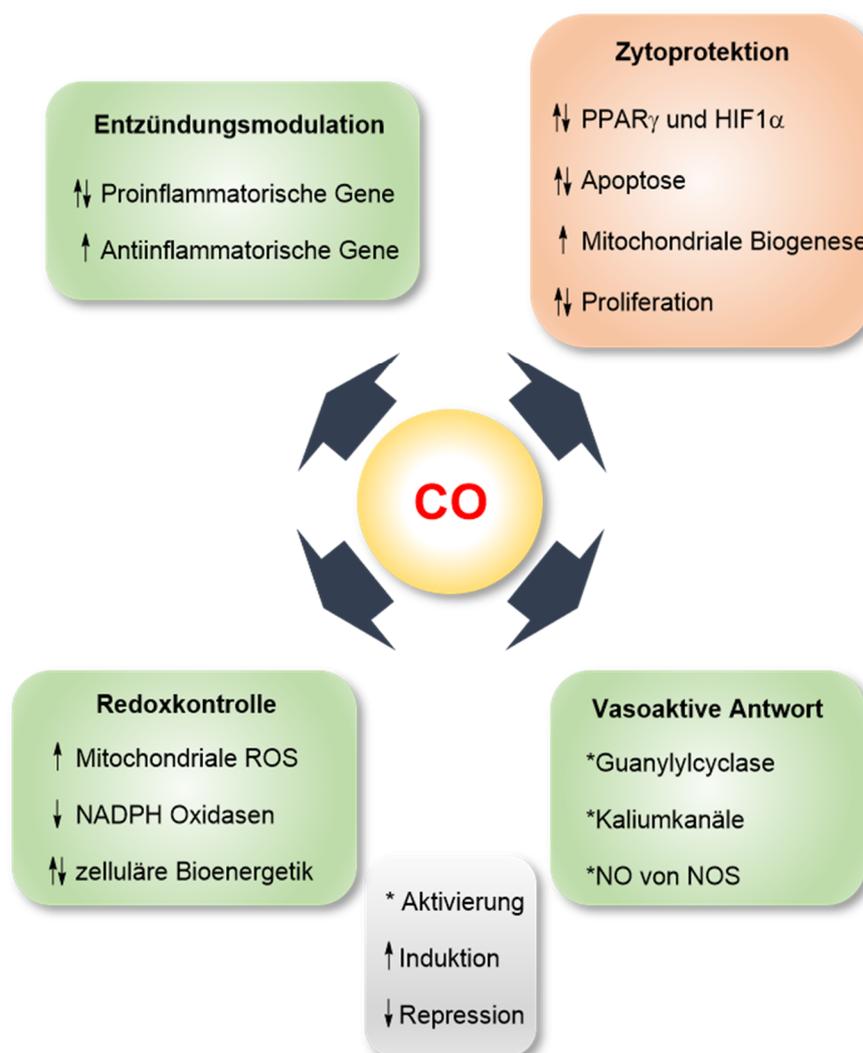
### 1.1.2 Zielstrukturen von Kohlenstoffmonoxid in Zellen

Die biologische Aktivität von Kohlenstoffmonoxid wird durch dessen Konzentration in Blut und Gewebe bestimmt. Hohe Konzentrationen führen zu den bekannten Vergiftungserscheinungen. In Tierversuchen wurde jedoch gezeigt, dass die Sauerstofftransportkapazität des Blutes entweder durch Verringerung der Konzentration an Hämoglobin (Hb) oder Austausch von Hb gegen HbCO auf 30-40% des Normalwertes reduziert werden kann, ohne dass für den Organismus schädliche Effekte auftreten (**Tabelle 1-3**).<sup>[22-23]</sup>

**Tabelle 1-3:** Tierversuch an Hunden mit unterschiedlicher Verabreichung und Konzentration an CO.<sup>[22-23]</sup>

Verabreichung und Konzentration von CO	Effekt
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 13% CO-Gas über Beatmungsbeutel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle Versuchstiere innerhalb von 1 h verstorben</li> <li>• Durchschnittliche HbCO-Konzentration im Blut von 65%</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blutentnahme bis zur schweren Anämie</li> <li>• Reinfusion von Blut mit einem Hb-Gehalt von 30% des Normalwertes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dauerhaft überlebt</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blutentnahme bis zur schweren Anämie</li> <li>• Reinfusion von Blut mit einem Gehalt von 80% HbCO</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dauerhaft überlebt</li> <li>• Durchschnittliche HbCO-Konzentration von 60%</li> </ul>

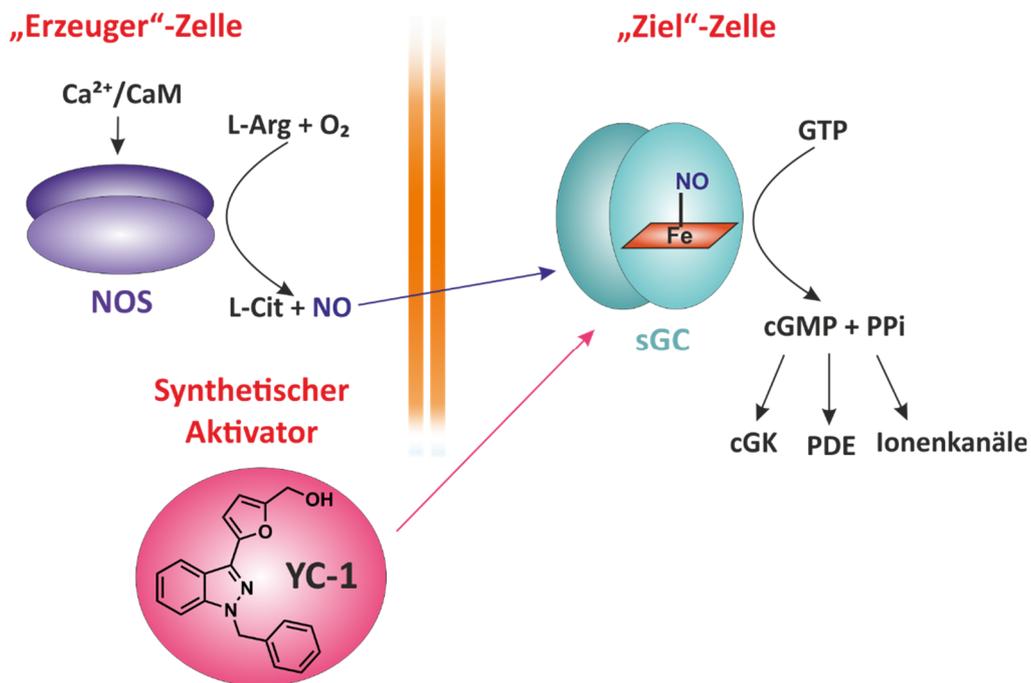
Das Experiment konnte belegen, dass nicht Hb-CO selbst für den Organismus schädlich ist, sondern die Menge an CO, die an das Gewebe abgegeben wird. Eine akute Kohlenmonoxidvergiftung tritt daher erst dann auf, wenn sich größere Mengen an CO in Gewebe anreichern.<sup>[22-23]</sup> In niedriger Konzentration und auf zellulärer Ebene weist CO dagegen entzündungshemmende, anti-apoptotische, anti-atherogenische und anti-proliferative Eigenschaften und wirkt zytoprotektiv, da es nicht nur bei der bereits erwähnten mitochondrialen Biogenese mitwirkt, sondern auch die Apoptose und Zellteilung steuert (**Abb. 1-3**).<sup>[4, 15-16, 24]</sup>



**Abb. 1-3:** Biologische Effekte von Kohlenstoffmonoxid auf zellulärer Ebene.<sup>[4]</sup>

Häm-Proteine stellen eine wichtige Klasse an zellulären Zielen für CO dar. So besitzt die lösliche Guanylylcyclase (engl. *soluble guanylyl cyclase*, sGC) eine über einen axialen Histidin-Liganden kovalent an das Protein gebundene Häm-Gruppe. Das fünffach-koordinierte Eisenzentrum weist somit eine freie Bindungsstelle für kleine Moleküle wie NO und CO auf.<sup>[25-26]</sup>

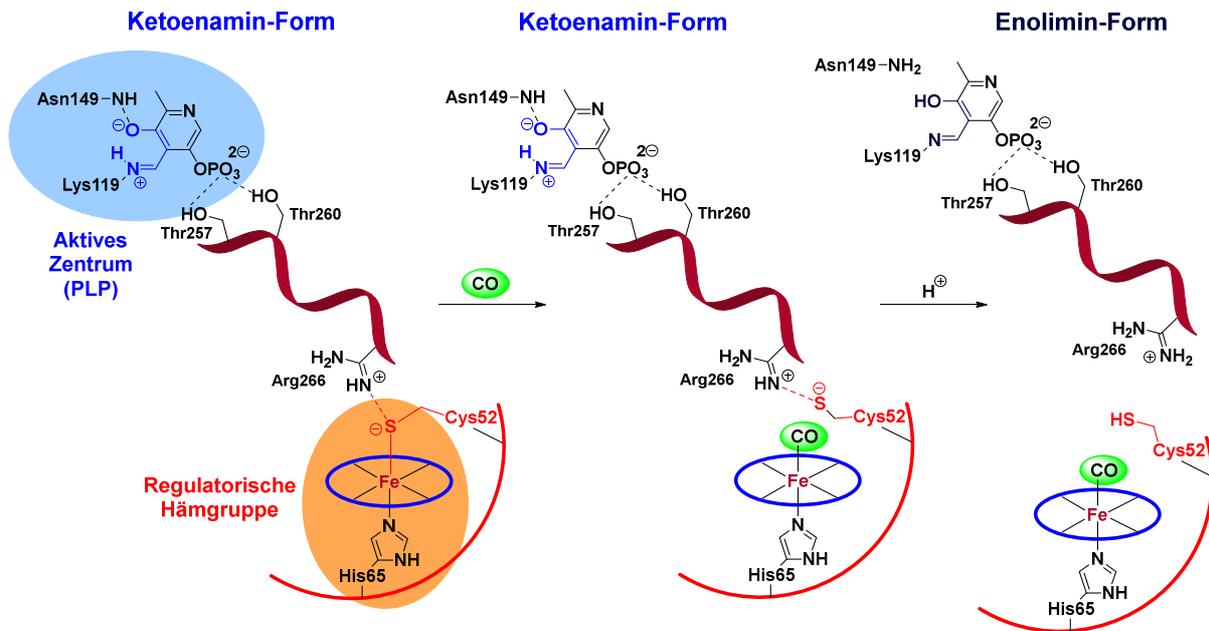
Die Aktivierung der sGC durch NO führt zu einer Erhöhung der Produktion von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) aus Guanosintriphosphat (GTP) um etwa zwei Größenordnungen. Der zelluläre Botenstoff cGMP löst seinerseits weitere Signalkaskaden aus, in denen die Aktivierung der Phosphodiesterase (PDE) und Proteinkinase cGK gesteuert bzw. die Aktivität Liganden-gesteuerter Ionenkanäle moduliert wird (**Abb. 1-4**).<sup>[26]</sup> Im Gegensatz zu NO führt die Bindung von CO an sGC dagegen lediglich zu einer zwei- bis vierfachen Erhöhung der cGMP-Produktion. Synthetische sGC-Aktivatoren wie YC-1 steigern zwar die Enzymaktivität, in der Natur wurden jedoch bisher keine Substanzen mit derartiger Wirkung gefunden.<sup>[27]</sup>



**Abb. 1-4:** Aktivierung der löslichen Guanylylcyclase (sGC, engl. *soluble guanylyl cyclase*) durch NO bzw. dem synthetischen Aktivator YC-1 steigert die Umwandlung von GTP in cGMP, welches dann weitere sekundäre Signalwege anspricht.<sup>[26-27]</sup>

Ein weiteres zelluläres Ziel für CO ist Cystathionin- $\beta$ -Synthase (CBS), ein Protein das in der Biosynthese von  $\text{H}_2\text{S}$  aus schwefelhaltigen Aminosäuren eine wichtige Rolle spielt.<sup>[28-30]</sup> Obwohl die katalytische Aktivität des Enzyms von dem gebundenen Cofaktor Pyridoxal-5'-phosphat (PLP) herrührt, trägt CBS eine zusätzliche Häm-Gruppe, welche eine regulatorische Rolle einnimmt. Es wird vermutet, dass die Bindung von CO an das Häm in menschlicher CBS (hCBS, engl. *human cystathionine- $\beta$ -synthase*) das Tautomerengleichgewicht zwischen Ketoenamin- und Enolimin-Form des PLP-Cofaktors beeinflusst. In der aktivierten Form stabilisiert die an das Eisenzentrum der Häm-Gruppe gebundene Aminosäure Cys52 über eine Salzbrücke zu Arg266 die kurze Helix, welche den PLP-Cofaktor verankert.

Wird Cys52 durch CO ersetzt, so wird gleichzeitig die Salzbrücke destabilisiert und kann leicht durch die Protonierung von Cys52 vollständig gespalten werden. Dies ruft Konformationsänderungen im Aktiven Zentrum hervor, das negativ geladene Phenolat-Sauerstoffatom der PLP-Gruppe kann nicht länger von Asn149 über eine Wasserstoffbrücke stabilisiert werden und PLP wechselt infolgedessen die inaktive Enolimin-Form (**Schema 1-4**).<sup>[29]</sup>



**Schema 1-4:** Vorgeschlagener Mechanismus der CO-mediierten Tautomerisierung der reaktiven Ketoamin-Form des Enzyms hCBS in die inaktive Enolimin-Form.<sup>[29]</sup>

*Nuclear hormone receptors*<sup>[31]</sup> und *gas sensor proteins*<sup>[32-33]</sup> sind weitere zelluläre Zielstrukturen für CO. So beeinflusst es beispielsweise den Rev-Erb $\beta$ -Rezeptor, der eine regulatorische Funktion in der Lipid- und Energiehomöostase sowie der *circadian clock* übernimmt.<sup>[31]</sup> Außerdem wirkt Kohlenstoffmonoxid auf das *gas sensor protein* CooA. Dieses ist Teil der nicht-spezifischen Immunantwort und tritt vor allem in der akuten Phase von Entzündungen vermehrt im ganzen Körper auf.<sup>[32]</sup> Sowohl Rev-Erb $\beta$  wie CooA enthalten im aktiven Zentrum CO-bindende Häm-Zentren (**Abb. 1-5**), wobei Rev-Erb $\beta$  jedoch nur monomer vorliegt, während CooA ein  $\alpha\beta$ -Heterodimer mit zwei Häm-Gruppen ist.<sup>[31-32]</sup> Besonders interessant ist der Einfluss von Kohlenstoffmonoxid auf die Aktivität verschiedener Ionenkanäle wie zum Beispiel BK<sub>Ca</sub> (auch bekannt als K<sub>Ca</sub>1.1), ENaC, K<sub>2P</sub>2.1, (auch bekannt als TREK-1), K<sub>v</sub>, P2X<sub>2</sub> und P2X<sub>4</sub>.<sup>[34-35]</sup>

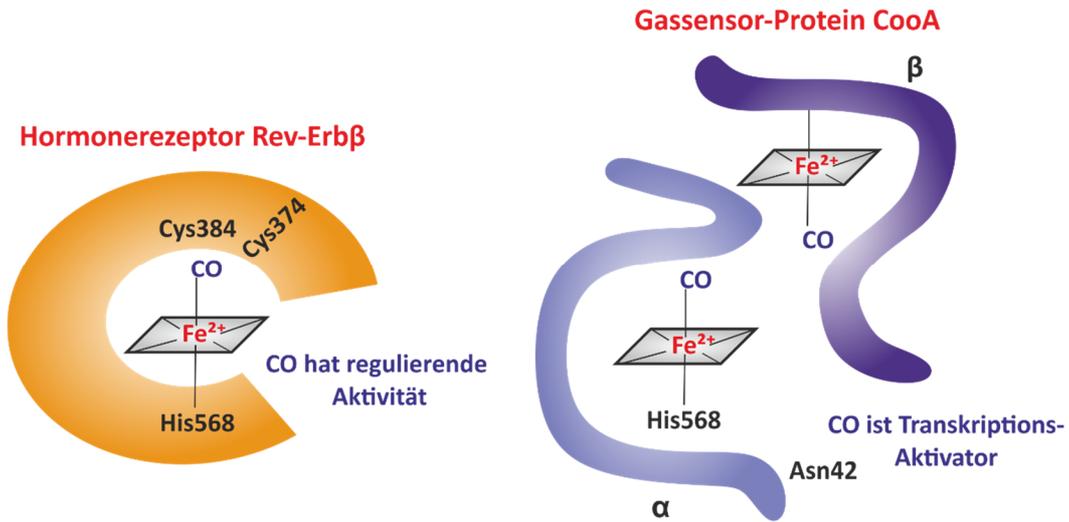


Abb. 1-5: Schematische Darstellung der Häm-Zentren im Kernhormonrezeptors Rev-Erb $\beta$  (links) und dem Gassensor-Proteins CooA (rechts).<sup>[31-32]</sup>

So wird der BK<sub>Ca</sub>-Kanal beispielsweise über Änderungen in der CO-Konzentration aktiviert bzw. inhibiert und fungiert somit ebenfalls als Gassensor. Durch Mutation von Histidin- und Asparagin-Resten in der RCK1-Subdomäne von BK<sub>Ca</sub>, insbesondere His365, His394 und Asp367, konnte gezeigt werden, dass dieselben Aminosäuren, die auch für die Empfindlichkeit des Kanals gegenüber Calciumionen und Protonen verantwortlich sind, ebenfalls mit Kohlenstoffmonoxid interagieren. Es wird vermutet, dass CO den Ionenfluss durch den Kanal verstärkt, indem das Molekül den positiven regulatorischen Einfluss von Ca<sup>2+</sup> auf den RCK1-Sensor nachahmt (Abb. 1-6).<sup>[36-37]</sup>

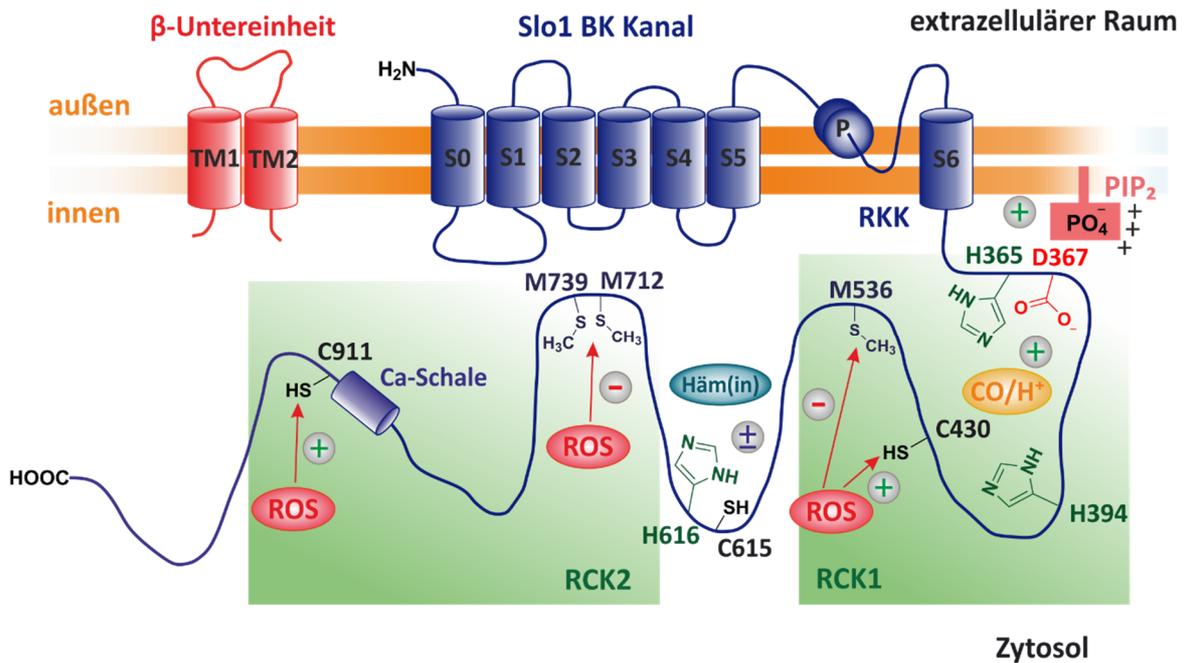
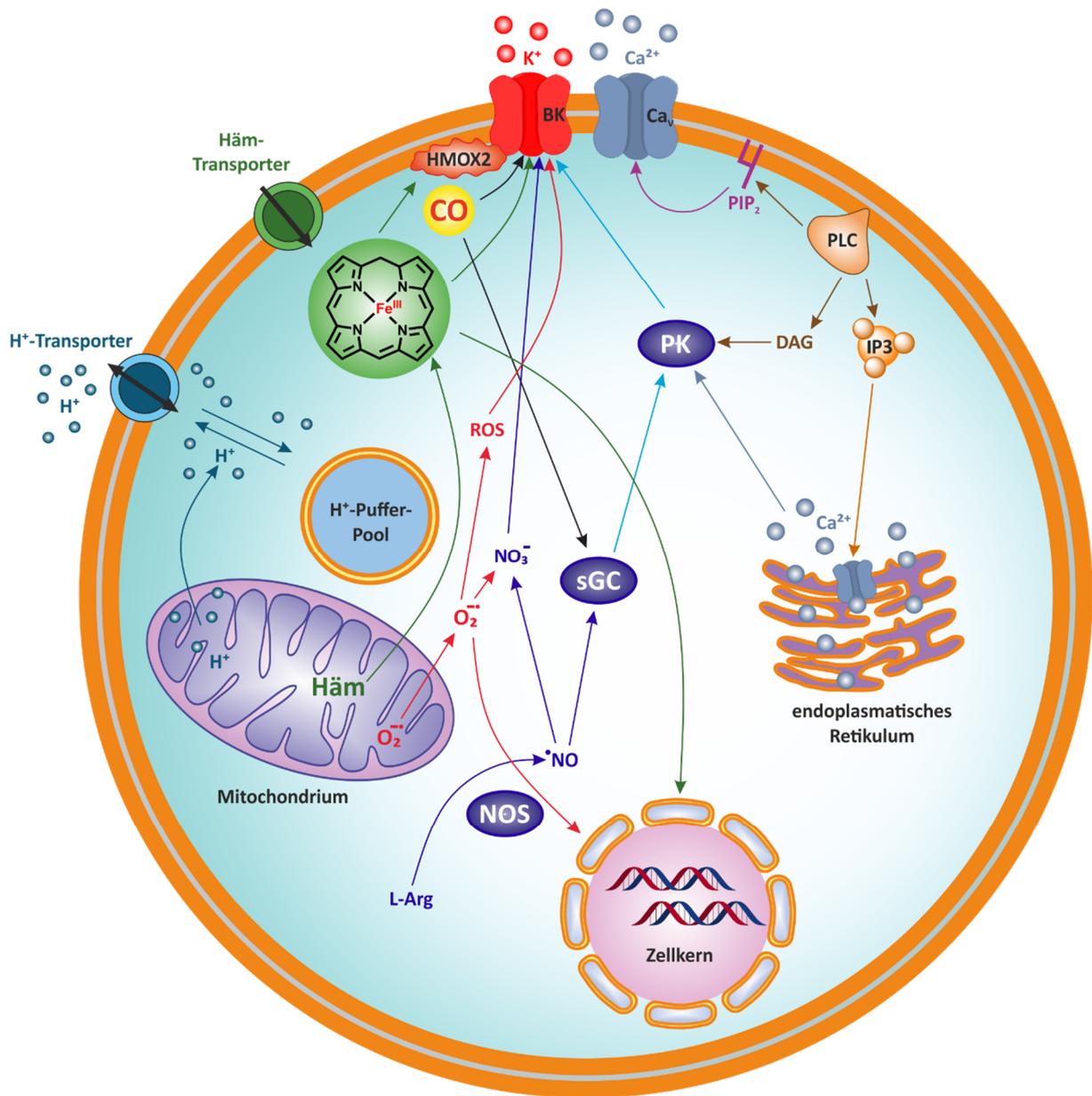


Abb. 1-6: Stimulierende (+) und inhibierende (-) Einflüsse auf den BK<sub>Ca</sub>-Ionenkanal und die an der Modulation beteiligten wichtigsten Aminosäuren.<sup>[36]</sup>



**Abb. 1-7:** Durch Regulation der BK<sub>Ca</sub>-Ionenkanäle beeinflusste intrazellulären Signalkaskaden und deren biologische Zielstrukturen.<sup>[36]</sup>

Die Rolle des Häms ist noch umstritten. So liegt die Vermutung nahe, dass Häm als Signalmolekül fungiert und ebenfalls einen regulatorischen Einfluss auf den Ionenfluss ausübt. Die Bindungstasche für das Eisenzentrum ist hierbei jedoch nicht die gleiche wie für CO, sondern findet sich in der Linkereinheit zwischen der RCK1 und RCK2-Domäne wieder. Dort wirkt das Häm als spannungsabhängiger Modulator. Daneben durch auch ein Einfluss der Sauerstoffkonzentration beobachtet. Hypoxische Bedingungen verringern die Aktivität der Häm-Oxygenase und somit auch die CO-Produktion, üben aber auch einen direkten inhibierenden Einfluss auf BK<sub>Ca</sub> aus (**Abb. 1-7**).<sup>[38-39]</sup>

Zu den intrazellulären Signalkaskaden, welche mit den BK<sub>Ca</sub>-Ionenkanäle im Zusammenhang stehen, sind neben CO auch Stickstoffmonoxid, Nitrat, Calcium(II)ionen und *reactive oxygen species* (ROS) beteiligt.<sup>[36]</sup> Auch scheint die Häm-Oxygenase 2 (HO-2) in diesem Netzwerk eine wichtige Funktion zu haben, da möglicherweise sowohl das durch HO-2 erzeugte Kohlenstoffmonoxid, als auch Fe(II)-Ionen aus dem Häm-Abbau innerhalb des Multi-Enzym-Clusters von BK<sub>Ca</sub> wandern und somit erst *in situ* das empfindliche aktive Zentrum bilden.<sup>[40]</sup>

## 1.2 CO-releasing molecules (CORMs)

### 1.2.1 Aufbau und Design

Obwohl die anti-inflammatorische Wirkung bei niedrigen Konzentrationen durch die Verwendung von CO-Gas in präklinischen Studien an Tiermodellen und in klinischen Studien am Menschen nachgewiesen und bestätigt werden konnten, stellt die genaue Dosierung und spezifische Adressierung von Zielstrukturen im Körper weiterhin ein Problem dar.<sup>[40-41]</sup>

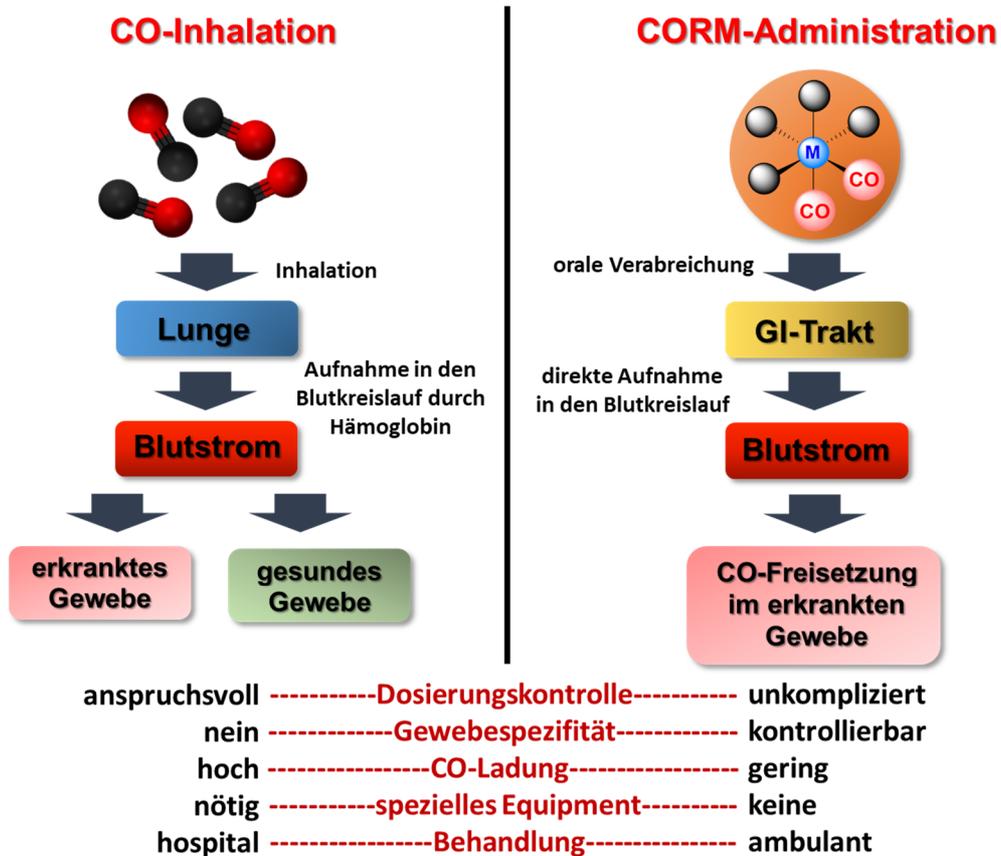
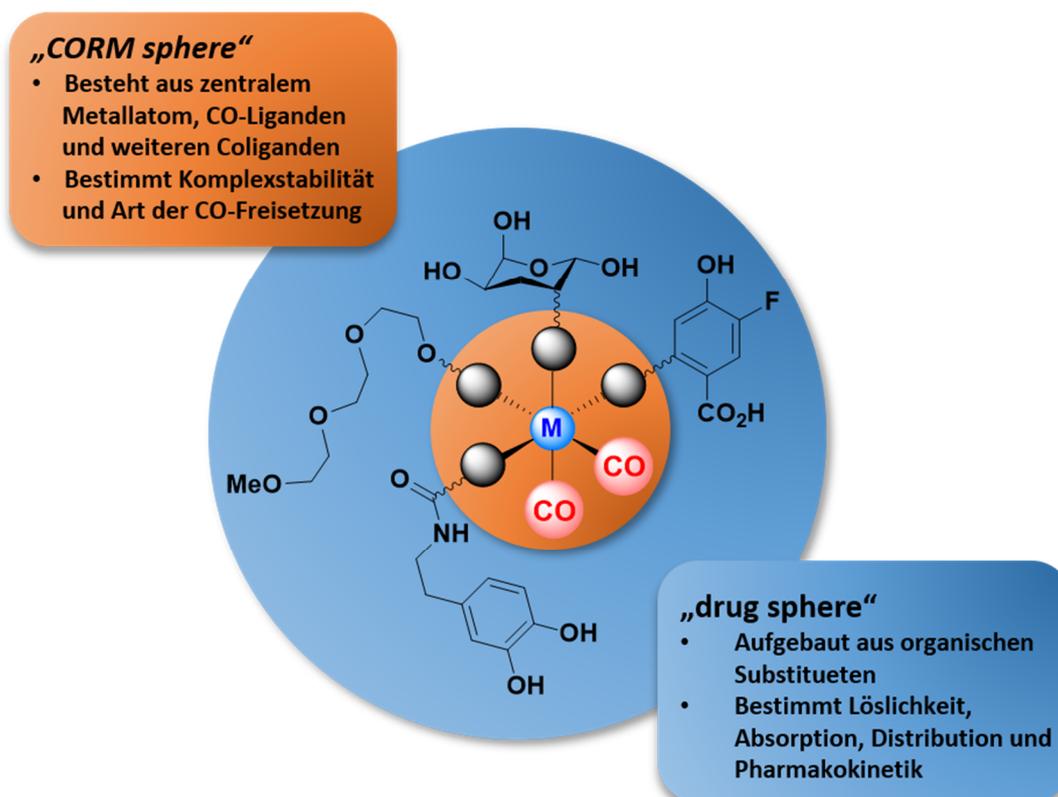


Abb. 1-8: Therapeutische Applikationswege von gasförmigen CO bzw. als CORM mit ihren Vor- und Nachteilen.<sup>[41]</sup>

Metallcarbonyl-Komplexe als Trägersysteme für die gezielte CO-Freisetzung, sogenannte *carbon monoxide-releasing molecules* (CORMs), sollen diese Problematiken lösen und eine örtliche und zeitliche Kontrolle der Freisetzung des COs im Zielgewebe ermöglichen. Die therapeutischen Applikationswege von gasförmigen CO bzw. als CORM sind in **Abb. 1-8** dargestellt. Im Allgemeinen lässt sich der Aufbau von CORMs mit Hilfe des von Romão entworfenen Modells beschreiben, welches ein Leitbild liefern soll, pharmazeutisch relevante Metallcarbonyl-Komplexe zu entwickeln (**Abb. 1-9**).<sup>[40-41]</sup>

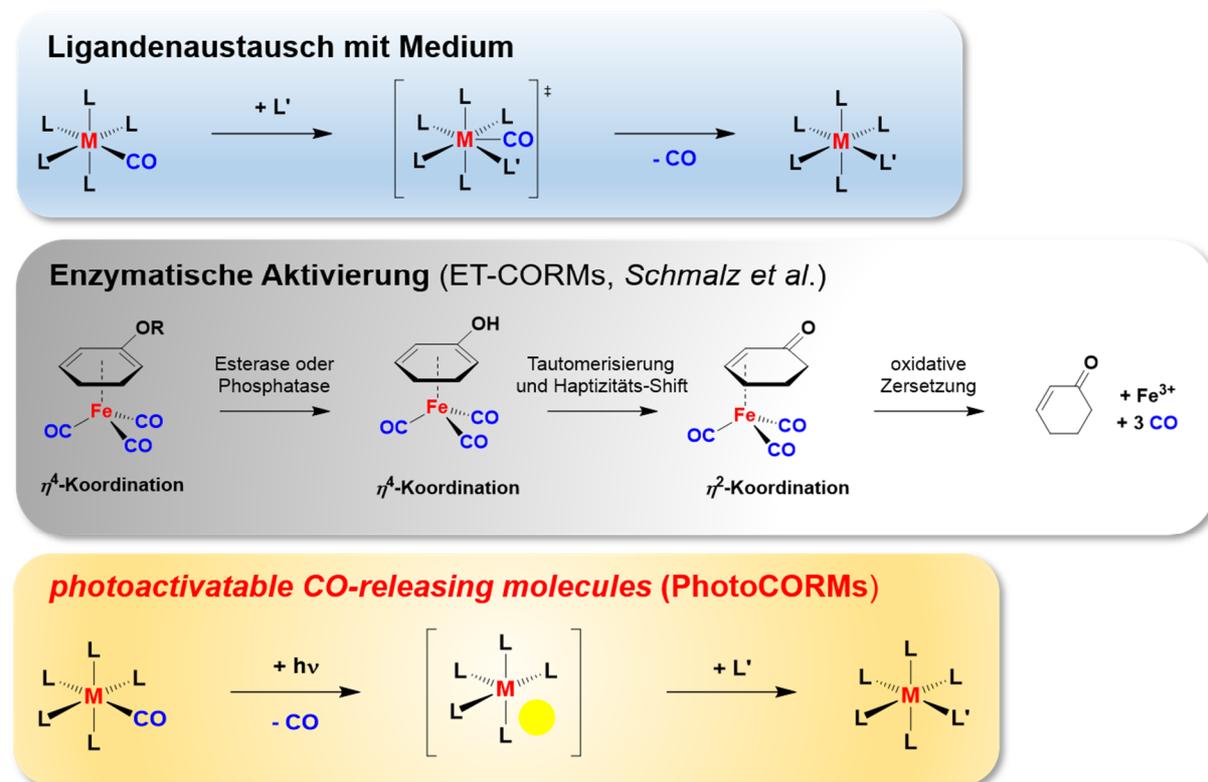


**Abb. 1-9:** Konzeptionelles Modell zur Entwicklung von pharmazeutisch relevanten CORMs.<sup>[41]</sup>

Hierbei ist zwischen der s.g. „*CORM sphere*“ und der „*drug sphere*“ zu unterscheiden. Erstere besteht aus einem zentralen Metallatom, einem oder mehreren gebundenen Carbonyl-liganden sowie weiteren Coliganden. Die *CORM sphere* bestimmt damit im Wesentlichen die Stabilität und Reaktivität des Komplexes und die Art und Kinetik der CO-Freisetzung. Die außenliegende *drugs sphere* ermöglicht gezielte Funktionalisierungen hinsichtlich einer spezifischen Anwendungsmöglichkeit. Hierzu zählt beispielsweise die Modulation der Wasserlöslichkeit oder eine Optimierung der Gewebeadressierung/-aufnahme (engl. *tissue targeting*). Unter anderem kommen z.B. Kohlenhydrate, Peptide, Glycole, substituierte Aromaten und zahlreiche unterschiedliche Naturstoffe zum Einsatz.<sup>[4, 10, 40]</sup>

### 1.2.2 Arten und Bestimmung der CO-Freisetzung

Der zuerst etablierte Aktivierungsmechanismus für die CO-Freisetzung, welcher auch bei CORM-2 und -3 beobachtet wird, beruht auf einem Ligandenaustausch zwischen dem Komplex und dem Medium. Dies führt jedoch häufig zu kurzen Halbwertszeiten und einer unkontrollierten Zersetzung der Verbindungen, vor allem unter simulierten physiologischen Bedingungen, weshalb sich der Schwerpunkt in der Entwicklung neuer CORMs neben einer Erhöhung der Bioverfügbarkeit, auch hinsichtlich der zielgenauen CO-Freisetzung mittels spezifischer extrinsischer oder intrinsischer Stimuli verschoben hat (**Schema 1-5**).<sup>[6, 40, 42-43]</sup>

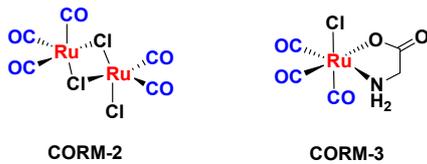


**Schema 1-5:** Übersicht über die unterschiedlichen Arten der CO-Freisetzung.<sup>[40]</sup>

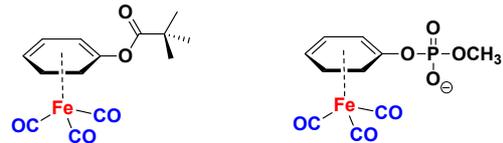
Der Arbeitsgruppe von SCHMALZ gelang mit den *enzyme-triggered CORMs* (ET-CORMs) die Einführung und Etablierung einer solchen neuen Verbindungsklasse. Die enzymatische Spaltung der C-O- oder P-O-Bindungen durch Esterasen oder Phosphatasen führt zu einer Änderung in der Haptizität des Liganden von von  $\eta^4$  zu  $\eta^2$  auf Grund der Tautomerisierung zum Enon. Diese gebildete reaktive Spezies zersetzt sich anschließend oxidativ unter CO-Freisetzung.<sup>[44]</sup>

Als dritte Variante wurde die lichtinduzierte CO-Freisetzung entwickelt. Solche *photoactivatable CORMs* (PhotoCORMs) können durch die Anregung mit Licht einer bestimmten Wellenlänge zielgenau aktiviert werden, was eine präzise räumliche und zeitliche Kontrolle der CO-Abgabe im Gewebe ermöglicht. **Abb. 1-10** zeigt eine kleine Übersicht über diverse CORMs mit unterschiedlichen CO-Freisetzungsmodi.<sup>[40, 45-47]</sup>

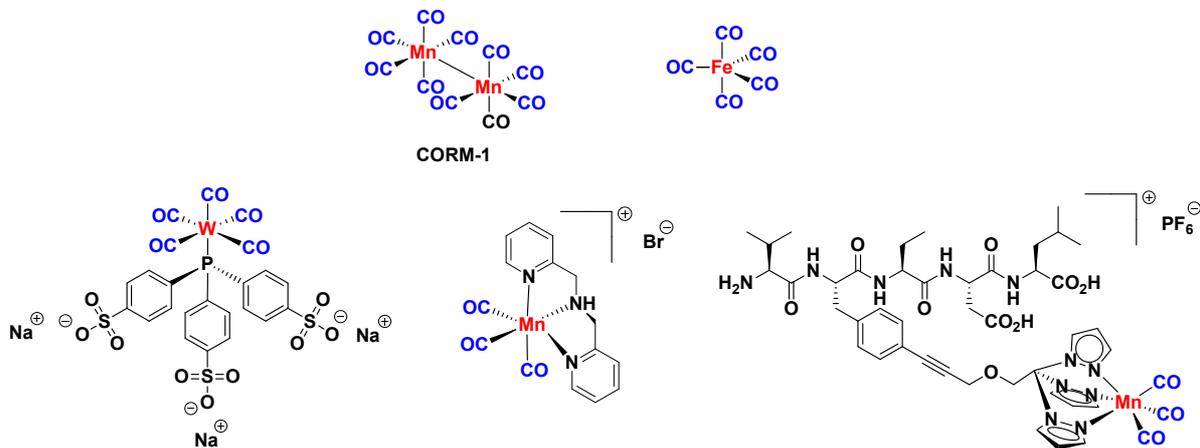
durch Ligandenaustausch aktivierte CORMs



enzyme-triggered CORMs (ET-CORMs)



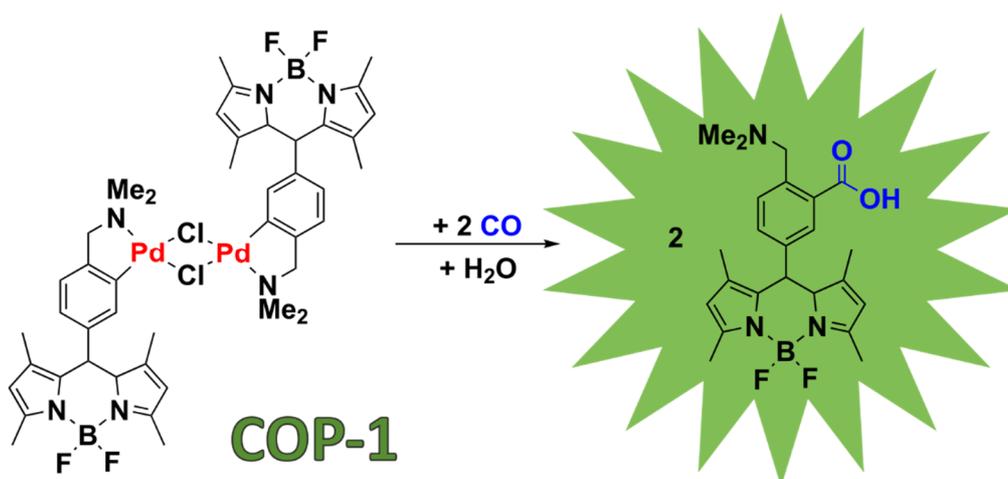
photoactivatable CORMs (PhotoCORMs)



**Abb. 1-10:** Ausgewählte Beispiele verschiedener CORMs mit unterschiedlichen Aktivierungsmechanismen.<sup>[40]</sup>

Um tiefere Einblicke in die Wirkungsweise der CORMs zu erhalten, ist es notwendig, die CO-Freisetzung der Komplexe zu bestimmen. Hierbei ergeben sich verschiedene Optionen. Zum einen wird das s.g. Myoglobin-Assay eingesetzt, um Aufschlüsse über die Anzahl an freigesetzten CO-Äquivalenten und die Freisetzungskinetik zu gewinnen. In der reduzierten Eisen(II)-Form bindet Myoglobin neben Sauerstoff auch Kohlenstoffmonoxid. Bei der Bindung von CO ändern sich Lage und Intensität der Soret- und Q-Bande im Absorptionsspektrum deutlich; das Maximum bei 560 nm wird dabei durch zwei neue Peaks bei 540 und 578 nm ersetzt, welche typisch für die Myoglobin-CO-Spezies (MbCO) sind. Zur Quantifizierung und Bestimmung der Freisetzungsgeschwindigkeit wird die Änderung der Absorbanz bei 540 nm herangezogen. Mit Hilfe des bekannten Extinktionskoeffizienten  $\epsilon_{540} = 15.4 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  lässt sich daraufhin die Konzentration an MbCO bestimmen.<sup>[48]</sup>

Weitere Methoden zur Bestimmung der Freisetzung ist die Verwendung einer CO-Elektrode, Gaschromatographie (GC)-Verfahren oder eine IR-spektroskopische Verfolgung. Letztere ist auf Grund der idealen Peak-Lage der Carbonylschwingungen im IR-Spektrum möglich, da diese zwischen  $1800 - 2200 \text{ cm}^{-1}$  vorzufinden sind und nur relativ selten mit anderen Signalen überlagern.<sup>[10]</sup> Bei der *in vitro/ in vivo* Detektion von CO wird auf Fluoreszenzsensor-Systeme, so genannten COSer (= CO sensor), zurückgegriffen. Das sind große fluoreszente „turn-on“ Proteine, welche über eine CO-affine Gruppe verfügen. Bindet CO an ein COSer, so führt dies zu einer Konformationsänderung innerhalb der Proteinstruktur und einer damit verbundenen detektierbaren Lichtemission.<sup>[49]</sup>



Schema 1-6: Fluoreszente CO-Probe 1 (COP-1).<sup>[49]</sup>

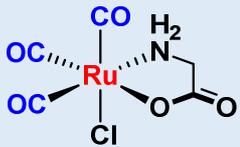
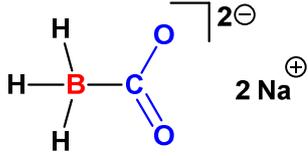
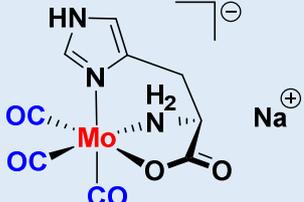
Weiterhin werden auch kleine „turn on“-Moleküle als CO-Sonden eingesetzt. Diese reagieren mit dem freigesetzten CO unter Bildung einer lumineszenten Spezies.<sup>[40]</sup> **Schema 1-6** zeigt den von *Chang et al.* entwickelten dimeren Palladiumkomplex „CO-Probe 1“ (COP-1), welcher mit zwei Äquivalenten CO im wässrigen Medium zu einer grün-emittierenden BODIPY-Carbonsäure reagiert.<sup>[49]</sup>

### 1.2.3 Medizinische Relevanz von CORMs

Viele der sich in Entwicklung befindliche CORMs müssen ausführlichen *in vivo*-Tests unterzogen werden, um deren medizinische Relevanz zu ermitteln und somit eine Applikation als Wirkstoff zu ermöglichen. **Tabelle 1-4** zeigt eine Übersicht über drei CORMs, welche in Studien an verschiedenen Tiermodellen positive biologische Aktivitäten aufwiesen.<sup>[10, 50]</sup>

Insbesondere CORM-3, CORM-A1 und ALF-186 gelten im Hinblick auf deren biologische Wirkung als Referenz für die Entwicklung neuer Metallcarbonyl-Komplexe, weshalb CORMs neuer Generationen einem stetigen Vergleich unterzogen werden müssen, um neue Kandidaten für Applikation von CO zu finden.<sup>[10]</sup>

**Tabelle 1-4:** Biologische Wirkung von CORM-3, CORM-A1 und ALF-186 in verschiedenen Tierstudien.<sup>[10, 50]</sup>

CORM	Tiermodell	Effekt
 <p style="text-align: center;"><b>CORM-3</b></p>	<p>Mäuse, Ratten, Hasen</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Längere Überlebensdauer nach Herztransplantation</li> <li>• Verbessert Funktion von Leber und Niere nach Transplantationen</li> <li>• Höhere Überlebenschance und verbesserte Immunantwort bei bakterieller Infektion</li> <li>• Verringert Schäden bei Herzinfarkt</li> <li>• Verbessert Nierenfunktion nach Cisplatin-verursachter Vergiftung</li> <li>• Verringert Augendruck</li> <li>• Reduziert rheumatoide Arthritis</li> </ul>
 <p style="text-align: center;"><b>CORM-A1</b></p>	<p>Nagetiere, Schweine</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbessert Bildung neuer Gefäßinnenhaut nach Verletzung</li> <li>• Cerebroprotektive Wirkung</li> </ul>
 <p style="text-align: center;"><b>ALF-186</b></p>	<p>Ratten</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verhindert gastrointestinale Nebenwirkungen nach Applikation nicht-steroidaler Entzündungshemmer oder Alkohol</li> <li>• Reduziert Reperfusionsschäden</li> </ul>

#### 1.2.4 Die neuste Generation CORMs

Aktuell steht die Entwicklung hochfunktionalisierter CORMs im Vordergrund, um nicht nur neue Wege zu finden, CO gezielt zu applizieren, sondern auch um weitere Kenntnisse über dessen biologische Wirkungsweise zu erhalten. Der Arbeitsgruppe SCHILLER gelang die Synthese der beiden in **Abb. 1-11** aufgeführten lumineszenten PhotoCORMs CORM-Dabsyl und CORM-Dansyl, welche eine schnelle CO-Freisetzung unter Belichtung mit 405 nm zeigen.

Beide Komplexen weisen eine geringe Zytotoxizität auf, was eine Anwendung in biologischen Systemen ermöglicht. CORM-Dabsyl eignet sich des Weiteren als „molekulares *OR gate*“, da der CO-release nicht nur durch Lichteinstrahlung, sondern auch via Oxidation mit Wasserstoffperoxid induziert werden kann.<sup>[51-52]</sup>

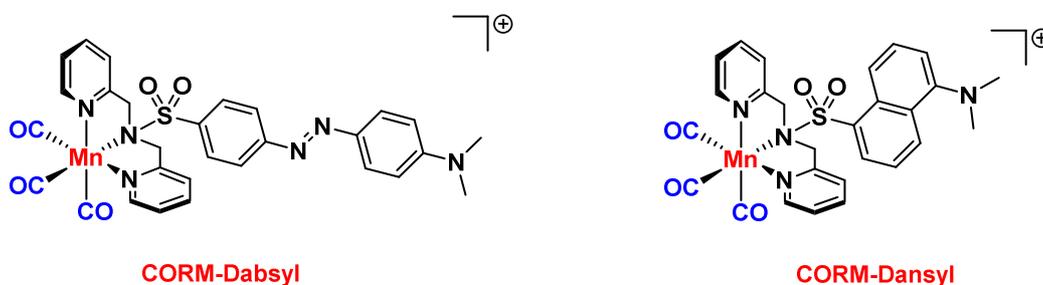
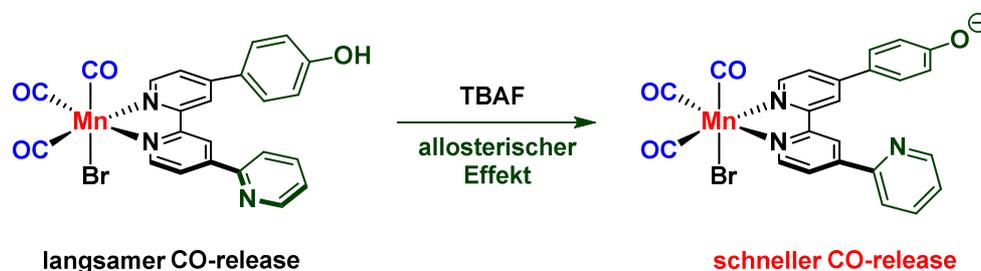


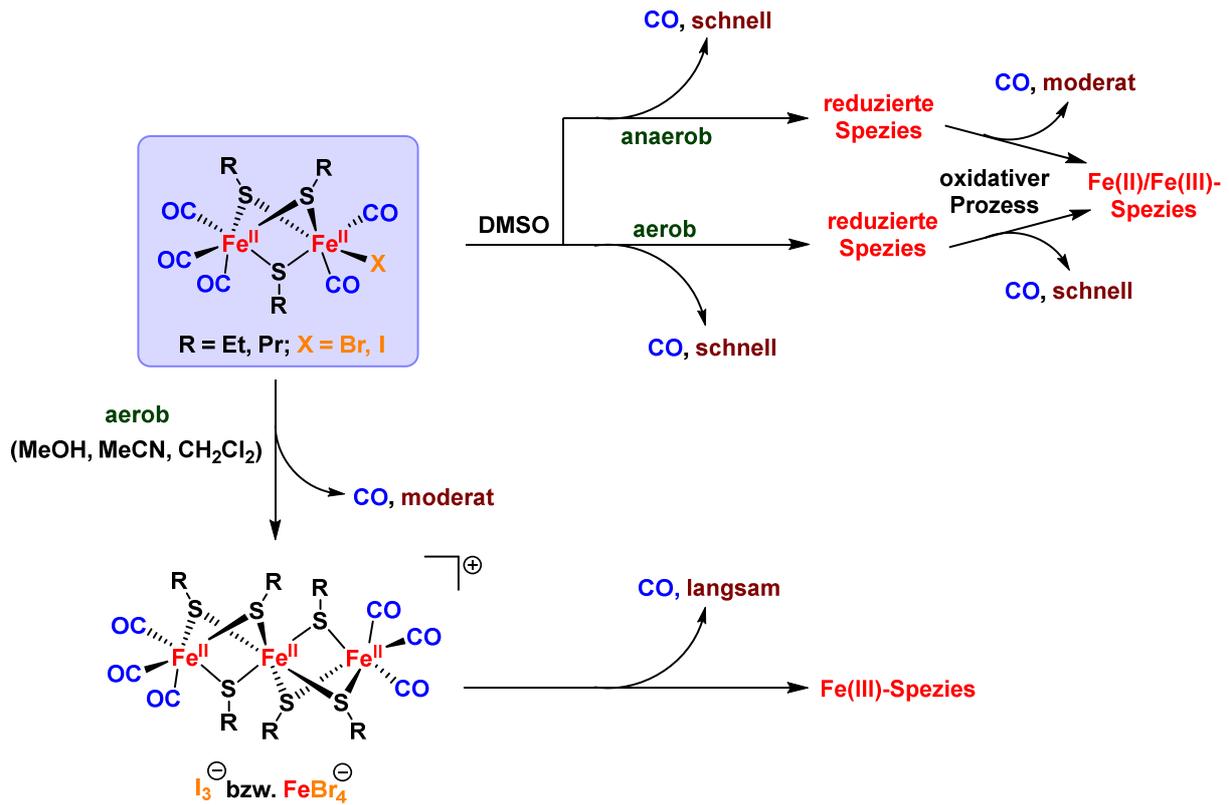
Abb. 1-11: PhotoCORMs CORM-Dabsyl und CORM-Dansyl der Arbeitsgruppe SCHILLER.<sup>[51-52]</sup>

Der in **Schema 1-7** abgebildete Mangankomplex  $[\text{MnBr}(\text{CO})_3(\text{terpy}^{\text{C6H4OH}})]$  ist das erste Beispiel eines CORMs, bei dem die CO-Freisetzung durch Zugabe eines allosterischen Regulators, hier Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF), stark beeinflusst werden kann. Die Deprotonierung des Phenolringes führt zu einer Konformationsänderung der Ligandenstruktur und beeinflusst so die photophysikalischen Eigenschaften Komplexes. Der resultierende farbige Phenolat-Komplex setzt CO bis zu zehnmals schneller frei als seine Vorstufe.<sup>[53]</sup>



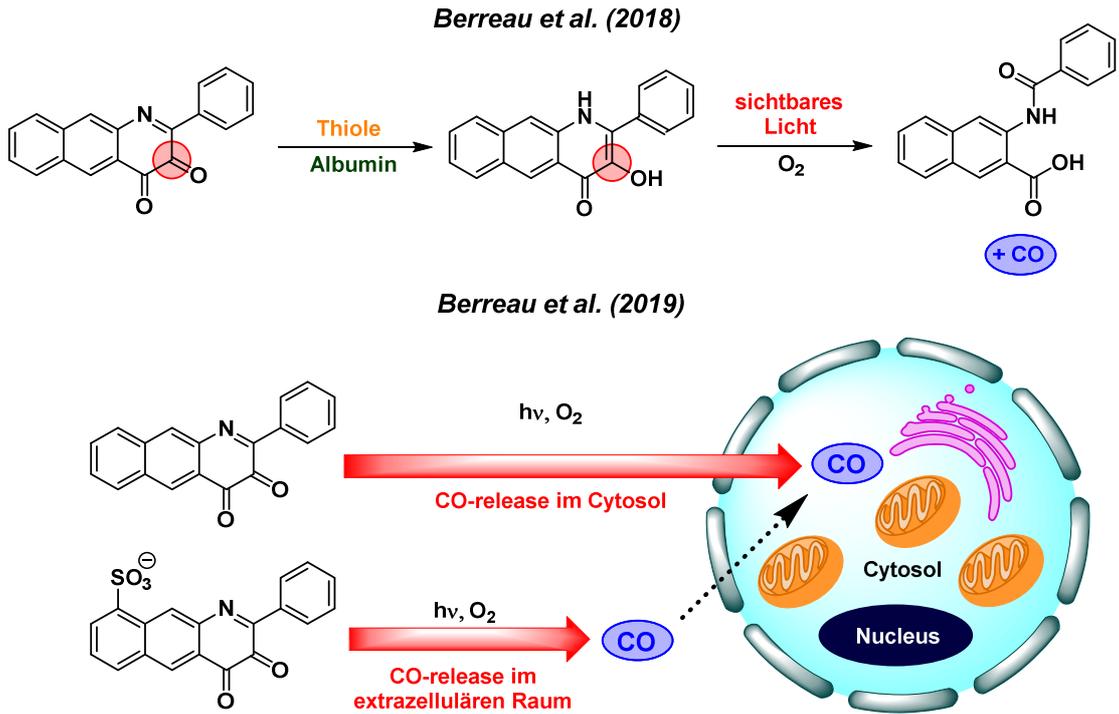
Schema 1-7: Allosterisch regulierte CO-Freisetzung von  $[\text{MnBr}(\text{CO})_3(\text{terpy}^{\text{C6H4OH}})]$ .<sup>[53]</sup>

Dinukleare Eisen(II)carbonyl-Komplexe der Struktur  $[\text{Fe}_2(\mu\text{-SR})_3(\text{CO})_5\text{X}]$  ( $\text{X} = \text{Br}, \text{I}$ ;  $\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_3, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) zeigen eine Lösemittelabhängige mehrstufige CO-Freisetzung (**Schema 1-8**). IR spektroskopische Untersuchungen konnten belegen, dass die Eisen-CORMs im Zuge ihrer Zersetzung in DMSO Intermediate niedriger Oxidationsstufen durchlaufen. Dagegen konnte in weniger polaren Lösemitteln wie Methanol, Acetonitril und Dichlormethan ein moderater CO-release unter Bildung trinuklearer Fe(II)-Spezies beobachtet werden. Die Zytotoxizität der Komplexe lässt sich zudem über Sulfid-Substituenten beeinflussen. So verbessern längere Alkylketten die Biokompatibilität.<sup>[54]</sup>



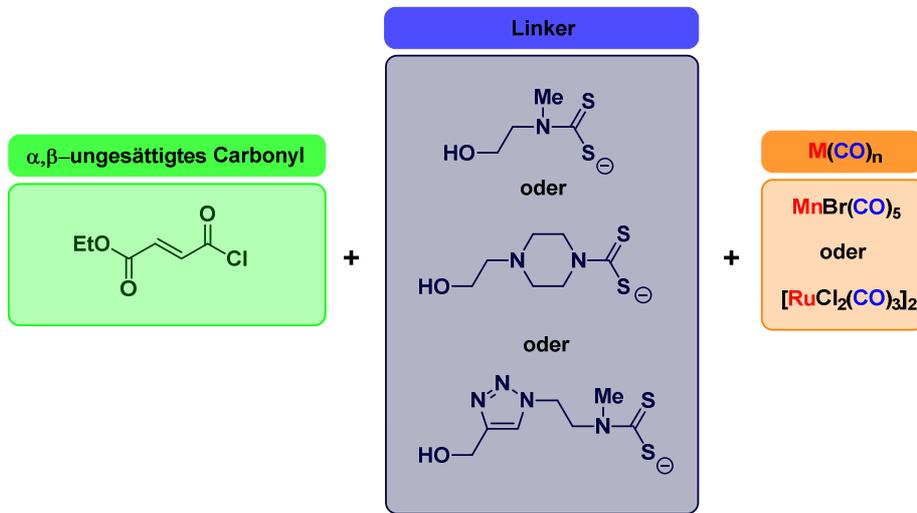
Schema 1-8: Solvent-abhängige CO-Freisetzung dinuklearer Eisen(II)-CORMs.<sup>[54]</sup>

Die Arbeitsgruppe um *Berreau et al.* untersucht lumineszente, organische CORMs als metallfreie Alternativen für die Applizierung von CO. Das neuartige PhotoCORM basiert auf einem 3-Hydroxybenzo[g]chinolon-Grundkörper und setzt bei der Belichtung mit sichtbarem Licht und unter biologischen Bedingungen ein Äquivalent CO frei. Die Verbindung kann zudem mittels Fluoreszenz-Mikroskopie verfolgt werden und fungiert als Prodrug, welche von zellulären Thiolen zu ihrer reaktiven Form reduziert wird (**Schema 1-9**).<sup>[55]</sup> Des Weiteren besitzt das organische PhotoCORM eine hohe Affinität gegenüber Albumin, einem Transportprotein, welches im Blutplasma und Extrazellulären Raum vorkommt und eine wichtige Rolle in der zellulären Energieversorgung von Tumorzellen einnimmt. Albumin kann als Träger eingesetzt werden, um die Aufnahme des CORMs deutlich zu verbessern.<sup>[55]</sup> Ferner konnte durch weitere biologische Studien mit einem negativ-geladenem, nicht membrangängigen Sulfonat-Analoga belegt werden, dass die extrazelluläre CO-Freisetzung bei gleichbleibender Wirkung weniger toxisch als der intrazelluläre Release ist.<sup>[56]</sup>

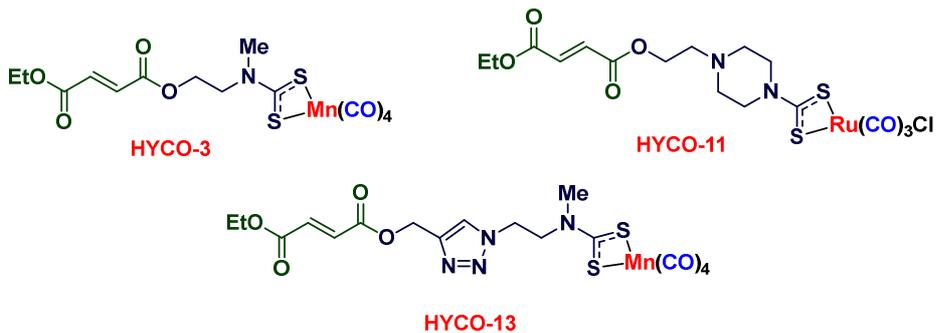


**Schema 1-9:** Oben: CO-Freisetzungsmechanismus des organischen 3-Hydroxybenzo[g]chinolon-basierten PhotoCORMs der Arbeitsgruppe BERREAU. Unten: Intra- vs. Extrazelluläre Freisetzung von CO.<sup>[55-56]</sup>

**Aufbauprinzip der HYCOs**

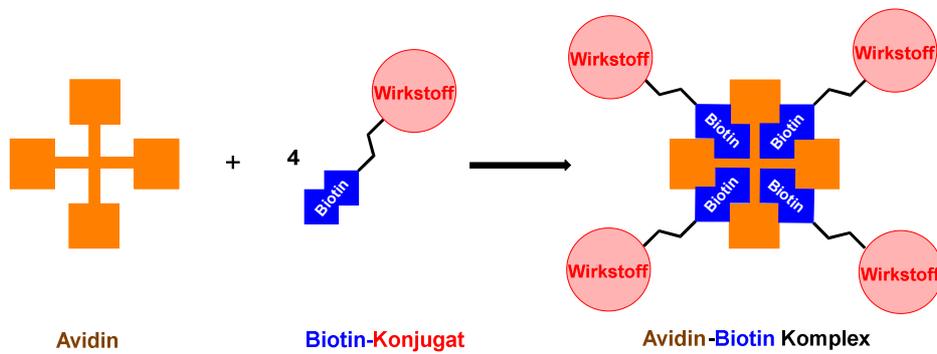


**Beispielkomplexe**

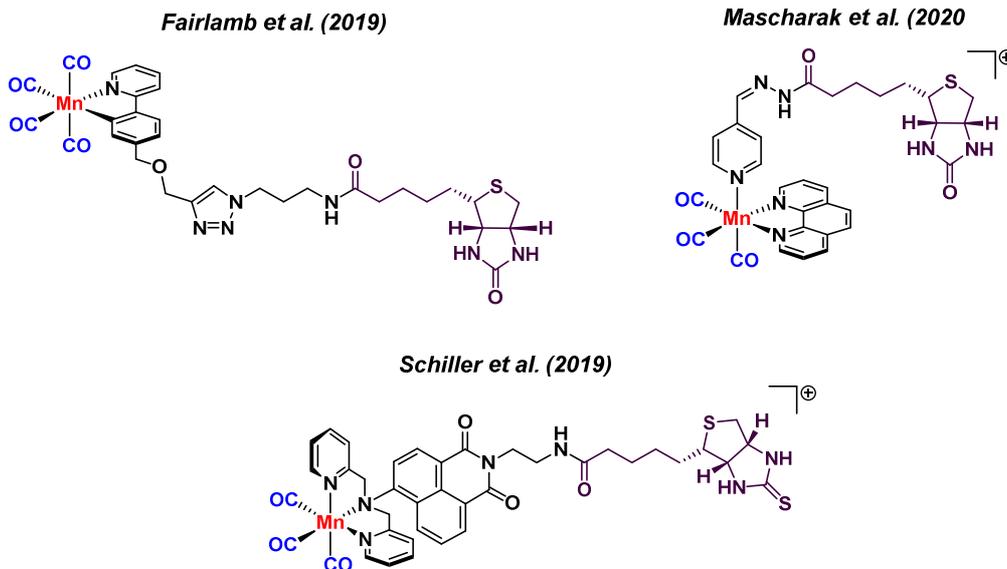


**Abb. 1-12:** Aufbau und Struktur von HYCOs mit ausgewählten Beispielen.<sup>[57]</sup>

MOTTERLINI gelang die Etablierung einer neuen CORM Unterklasse, den s.g. „*hybrid CORMs*“ (HYCOs). **Abb. 1-12** illustriert den Aufbau sowie die wesentlichen Strukturelemente dieser Verbindungsklasse. HYCOs bestehen aus einer  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonyleinheit, häufig einem Fumarsäure-Derivat, einem Amin-haltigen Linker, welcher eine koordinierende Thiocarbamat-Gruppe trägt und einem CO-Liganden tragenden Metallzentrum. Hierbei fungiert das angeknüpfte Dimethylfumarat als Transkriptionsfaktor für die Expression verschiedener zytoprotektiver Gene, unter anderem auch HO-1. Das Wirkungsprinzip der HYCOs ist somit ein zweiseitiges Schwert und beruht sowohl auf die Aktivierung der HO-1-Genexpression als auch der Freisetzung der gebundenen CO-Liganden.<sup>[57]</sup>



**Abb. 1-13:** Spezifische Bindung eines Biotin-markierten Wirkstoffes an Avidin unter Bildung eines Avidin-Biotin-Komplexes.



**Abb. 1-14:** Verschiedene mit Biotin funktionalisierte PhotoCORMs.<sup>[62-64]</sup>

Biotin-haltige Wirkstoffe sind für die medizinische Chemie bzw. Pharmazie von großem Interesse, da Biotin hochspezifisch an das tetramere Hühnereiweißprotein Avidin binden kann (**Abb. 1-13**). Die Biotin-Avidin-Interaktion ist eine der stärksten bekannten Wechselwirkung der Natur ( $K_a = 1 \times 10^{15} \text{ M}^{-1}$ ), was man sich bei der Detektion, Vernetzung und Immobilisierung einer Vielzahl an mit Biotin markierten Substanzen (Wirkstoffe, Enzyme, Nanotubes, Antikörper usw.) zu Nutze macht.<sup>[58-61]</sup> In **Abb. 1-14** sind drei unterschiedliche mit Biotin funktionalisierte CORMs zu sehen. FAIRLAMB *et al.* gelang die Synthese eines Biotin-CORM/Avidin-Adduktes, welches bei der Belichtung bei 400 nm CO freisetzt.<sup>[62]</sup> Dahingegen setzt die Arbeitsgruppe um MASCHARAK auf Avidin-markierte Antikörper, um auf diese Weise Biotin-haltige CORMs in Eierstockkrebszellen anzureichern.<sup>[63]</sup> Zuletzt konnten SCHILLER *et al.* ein lumineszentes Biotin-Naphthalimid-CORM synthetisieren, welches eine Zwei-Photonen-induzierte CO-Freisetzung im NIR-Bereich bei 800 nm zeigt.<sup>[64]</sup>

### 1.3 Spezifische Adressierung von Zellorganellen

#### 1.3.1 Membrane targeting

Durch die zunehmende Verbreitung antimikrobieller Resistenzen ist die Entwicklung neuer Klassen von Antibiotika wichtiger denn je. Im Gegensatz zu rein organischen Verbindungen bieten metallorganische Komplexe auf Grund der großen Anzahl an möglichen Metallzentren, der Liganden-Vielfalt und den dreidimensionalen Koordinationsgeometrien ein lukratives Ziel für die Entwicklung neuer Antibiotika.<sup>[65]</sup> Um ihre antibakterielle Wirkung zu entfalten müssen Antibiotika die Zellmembranen von Bakterien überwinden. **Abb. 1-15** zeigt den Aufbau der eukaryotischen und bakteriellen Zellmembran. Die unterschiedliche Membranzusammensetzung in grampositiven und gramnegativen Bakterien stellt nicht nur große Ansprüche an das Design neuer Antibiotika, sondern verlangt auch Kenntnisse über die Zielstrukturen und Wirkungsweise. Die eukaryotischen Plasmamembran lässt mit dem im Jahr 1972 erstmals vorgestellten Flüssig-Mosaik-Modell beschreiben. Demnach besteht die Membran im Wesentlichen aus Phospholipiden, Cholesterol und verschiedenen Proteinen, welche sich frei und fließend in der Membranebene bewegen. Hierbei bilden die Phospholipide, welche aus Glycerin und Phosphat („hydrophilen „Kopf“) sowie zwei langkettigen Fettsäuren („lipophiler Schwanz“) bestehen, eine negativ geladene Doppelschicht aus. Das Cholesterol lagert sich im Kern der Membran an und hilft Auswirkungen der Temperatur auf die Membran-Fluidität zu minimieren. Bei den Proteinen ist prinzipiell zwischen integralen Transmembranproteinen

bzw. eingelagerten Proteinen und peripheren Proteinen zu unterscheiden. An der äußeren Membranoberfläche befinden sich zudem Glycoproteine und Glykolipide. Die prokaryotische Zellmembran unterscheidet gegenüber der eukaryotischen grundlegend im Aufbau. Grampositiven Bakterien weisen nur eine einzelne Membran auf, welche von vielen Schichten des netzartigen Polysaccharids Murein umgeben ist. Diese Schichten sind mit Lipoteichonsäure durchzogen, einem anionischem Glycopolymer, das auf der Membran verankert ist und für die Adhärenz der Bakterien sorgt. Gramnegative besitzen dagegen nur wenige Lagen Murein und sind von einer weiteren, zweiten Zellwand umgeben. An dieser äußeren Membran sind auf der Außenseite Lipopolysaccharide befestigt, welche als Antigene wirken und die Phospholipid-Schicht abschirmen. Weiterhin ist die äußere Membran von dem Transmembranprotein Porin durchzogen, welches vor allem geladene Teilchen, beispielsweise Natrium-, Kalium- und Phosphationen, transportiert.<sup>[67-68]</sup>

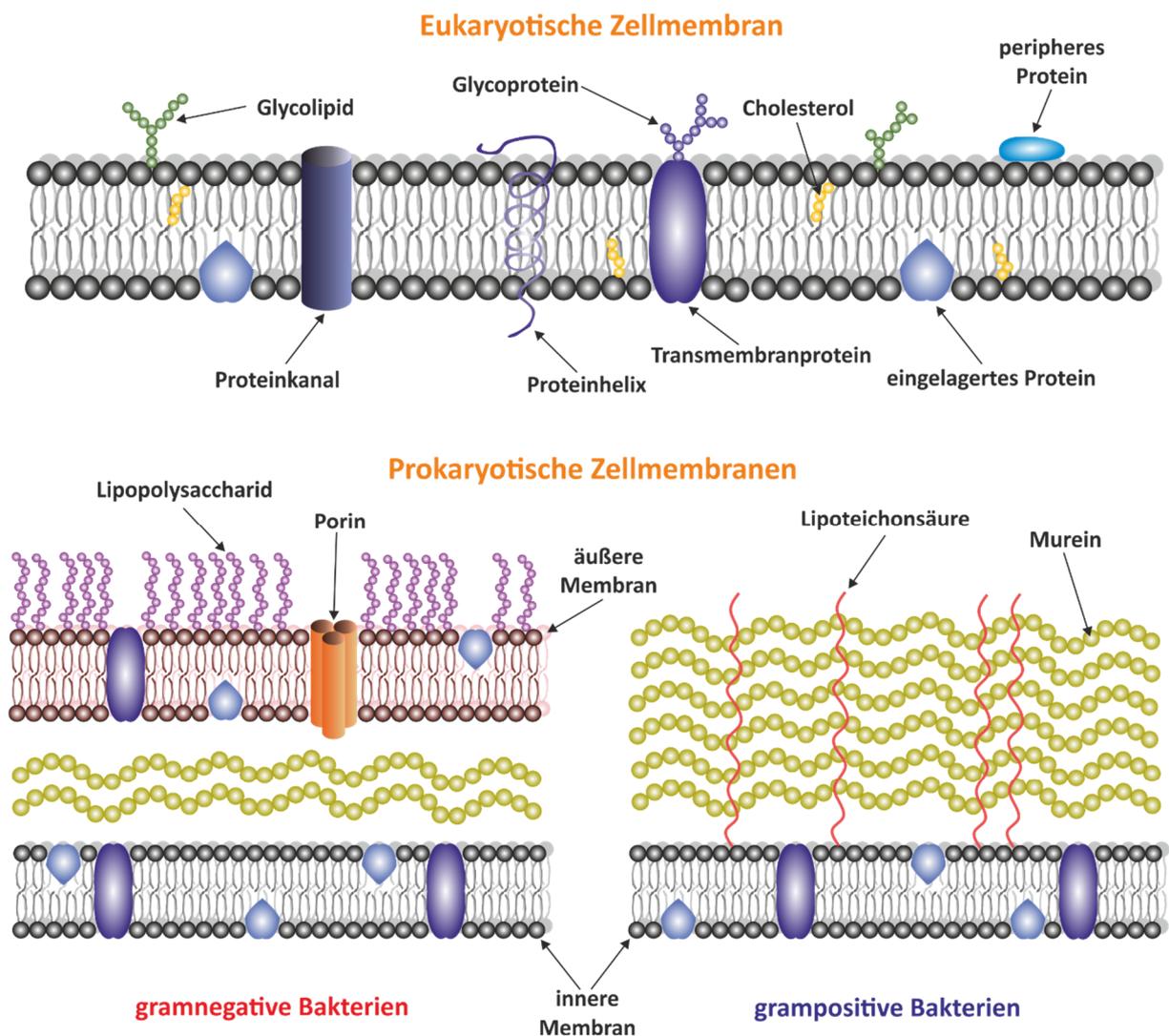


Abb. 1-15: Aufbau der unterschiedlichen Zellmembranen in Eukaryoten und Prokaryoten.<sup>[66-67]</sup>

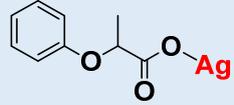
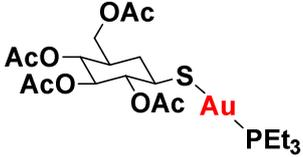
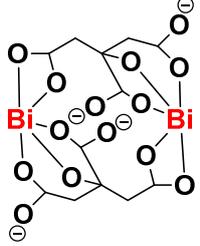
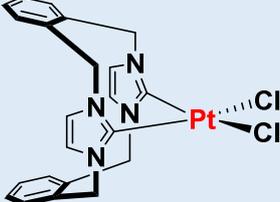
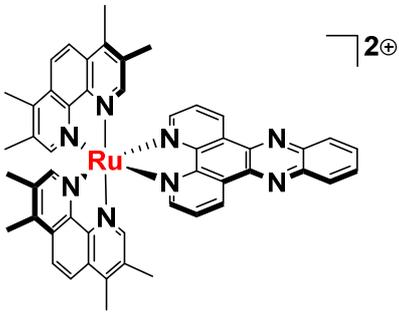
**Tabelle 1-5** listet die wichtigsten Bakterienarten auf, welche häufig Resistenzen gegen gängige Antibiotika-Klassen entwickeln und daher eine große Bedrohung für das Gesundheitssystem darstellen. Unter den grampositiven Krankheitserregern stellen insbesondere Methicillin-resistente *S. aureus*- (MRSA) und *Enterococcus*-Arten die größte Bedrohung dar. MRSA fordert in Amerika jedes Jahr mehr Todesopfer als HIV/AIDS, Parkinson und Mord zusammen. Gramnegative Krankheitserreger sind besonders besorgniserregend, weil sie gegen fast alle Antibiotika Resistenzen entwickeln können. Die schwerwiegendsten Infektionen werden hierbei häufig durch *Enterobacteriaceae* (meist *Klebsiella pneumoniae*), *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii* verursacht.<sup>[69]</sup>

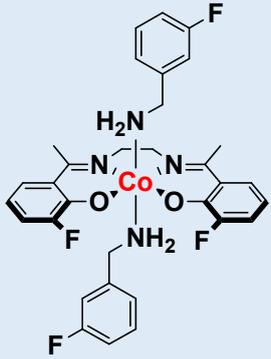
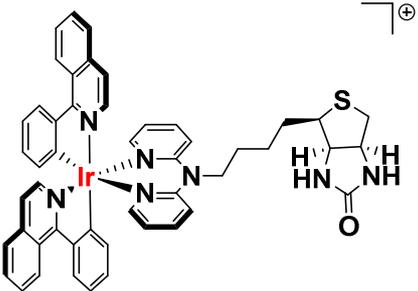
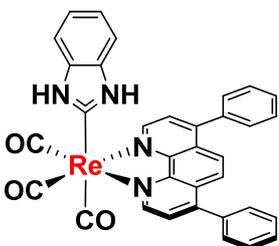
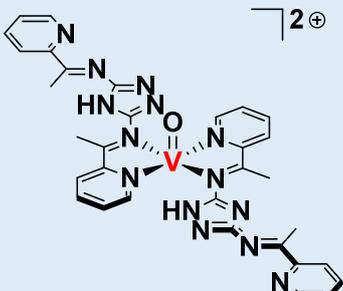
**Tabelle 1-5:** Übersicht über gängige Antibiotika-resistente Bakterienarten und ihre Klassifizierung.<sup>[70]</sup>

Bakterienart	Auslösende Krankheiten	Klassifizierung nach Gram
<i>Staphylococcus aureus</i>	divers, z.B. Hautentzündungen, Sepsis	grampositiv
<i>Enterococcus faecium</i>	nosokomiale Infektionen	grampositiv
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tuberkulose	grampositiv
<i>Acinetobacter baumannii</i>	nosokomiale Infektionen	gramnegativ
<i>Escherichia coli</i>	chronische Darmerkrankungen	gramnegativ
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Lungenentzündungen	gramnegativ
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	divers, z.B. Lungenentzündungen, Harnwegsinfekte, Meningitis	gramnegativ
<i>Enterobacter cloacae</i>	Lungen-, Wund- und Harnwegsinfektionen	gramnegativ
<i>Helicobacter pylori</i>	verschiedene Magenerkrankungen	gramnegativ

**Tabelle 1-6** zeigt einige ausgewählte Metallkomplexe, welche durch unterschiedliche Wirkungsweisen, wie der Erzeugung von ROS, der Inhibition des bakteriellen Metabolismus oder durch Membranschädigungen eine hohe antibakterielle Aktivität aufweisen. Viele der untersuchten Verbindungen wiesen jedoch, bedingt durch die schwer zu durchringende Doppelmembran, eine nur geringe Aktivität gegenüber gramnegativen Bakterien auf.<sup>[65, 70]</sup>

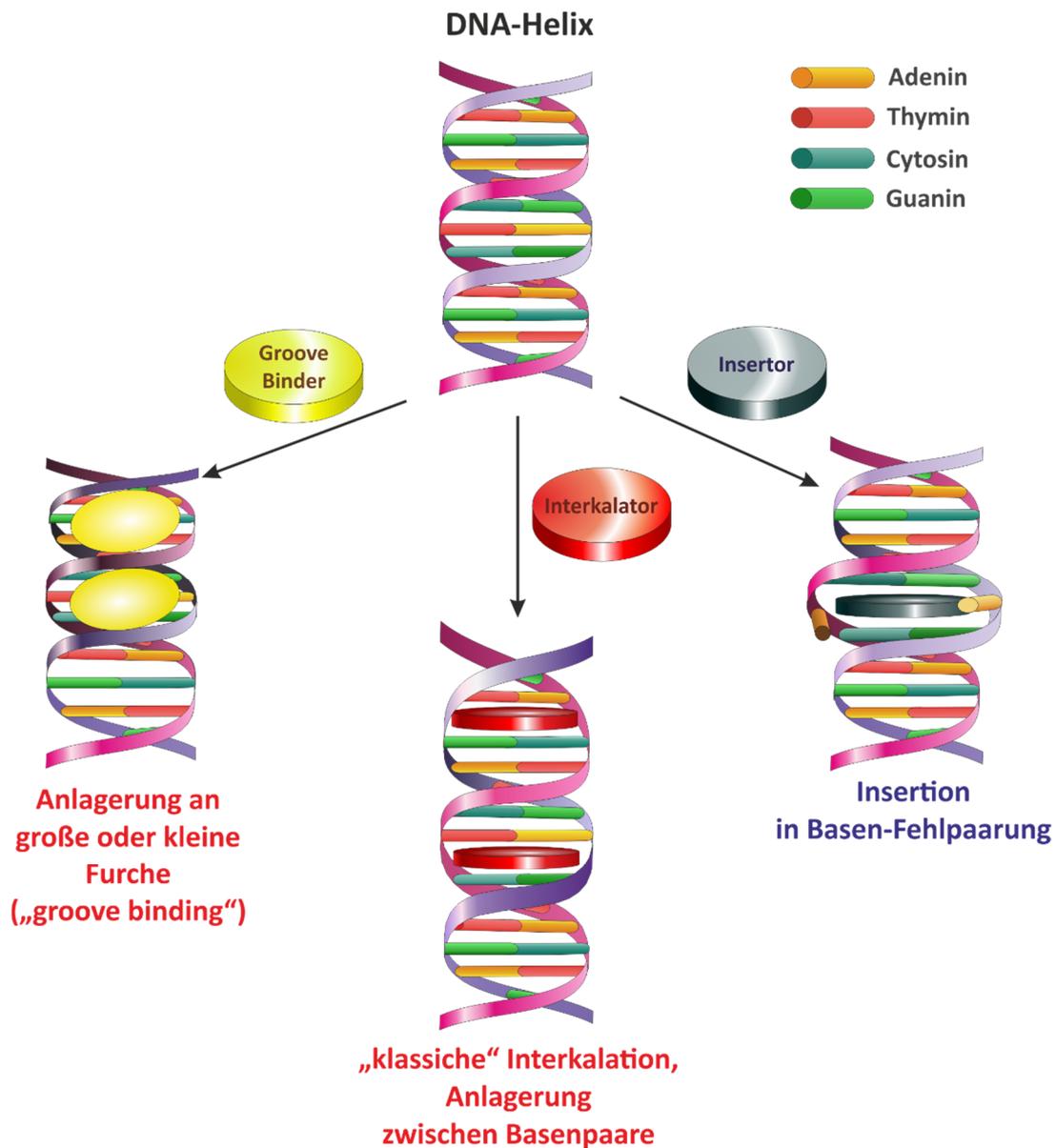
Tabelle 1-6: Übersicht über verschiedene antibakterielle Metallkomplexe.<sup>[65, 69, 71]</sup>

Strukturformel des Metallkomplexes	Antibakterielle Aktivität gegenüber	Wirkungsweise
	<p><i>Acinetobacter baumannii</i></p>	<p>Dissoziative Freisetzung von Silberionen</p>
	<p><i>Staphylococcus aureus</i> <i>Enterococcus faecium</i></p>	<p>Inhibiert Thioredoxinreduktase</p>
	<p><i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Acinetobacter baumannii</i></p>	<p>Inhibiert bakteriellen Eisenmetabolismus</p>
	<p><i>Helicobacter pylori</i></p>	<p>Inhibiert bakterielle Enzyme wie Metallo-β-Laktamasen</p>
	<p><i>Staphylococcus aureus</i></p>	<p>noch nicht näher bestimmt</p>
	<p><i>Staphylococcus aureus</i></p>	<p>Lichtinduzierte Erzeugung von ROS</p>

	<p><i>Staphylococcus aureus</i></p>	<p>Aktivität beruht vermutlich auf einem Ligandenaustausch; <b>noch nicht näher bestimmt</b></p>
	<p><i>Pseudomonas aeruginosa</i></p>	<p>Lichtinduzierte Erzeugung von ROS</p>
	<p><i>Staphylococcus aureus</i></p>	<p>SOD/catalase mimetic; <b>Aktivität nicht näher bestimmt</b></p>
	<p><i>Staphylococcus aureus</i></p>	<p>Schädigt vermutlich die bakterielle Zellmembran</p>
	<p><i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i></p>	<p><b>noch nicht näher bestimmt</b></p>

### 1.3.2 DNA targeting

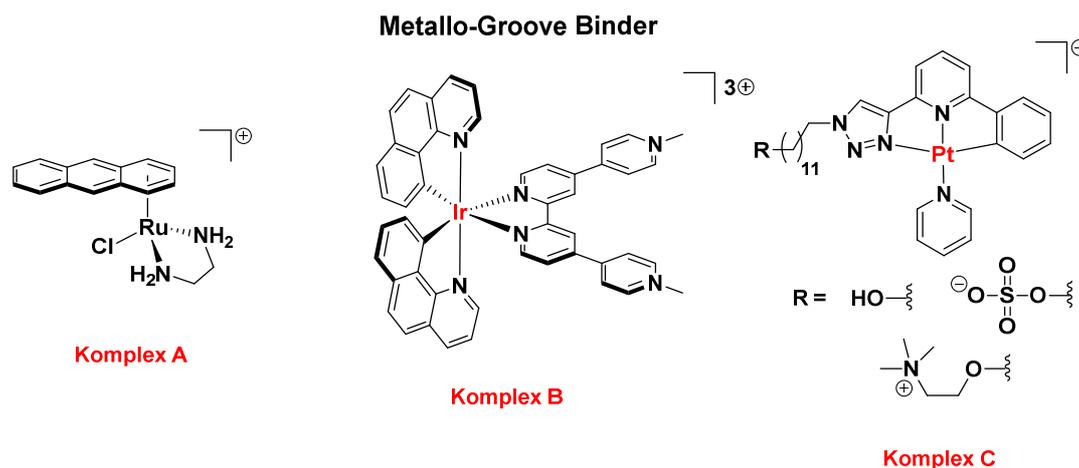
Im Gegensatz zur kovalenten DNA-Modifikation, bei der organische Verbindungen oder Metallkomplex beispielsweise irreversibel an das Phosphat-Rückgrat oder die Nukleinbasen binden, ist vor allem die nicht-kovalente Wechselwirkung zwischen Wirkstoffen und der DNA in den letzten Dekaden in das Forschungsinteresse gerückt.<sup>[72]</sup>



**Abb. 1-16:** Unterschiedliche Arten der nicht-kovalenten DNA-Bindung.<sup>[72-74]</sup>

Hierbei gibt es drei verschiedene mögliche Bindungsarten, die auch in **Abb. 1-16** zu sehen sind: Groove-Binding, Interkalation und Insertion. Groove-Binder binden an die großen oder kleinen Furchen der DNA durch die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen dem Gastkomplex und DNA-Rückgrat.

Hingehen lagern sich Interkalatoren zwischen den Basenpaaren an. Dies geschieht durch  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen zwischen den großen planaren  $\pi$ -Systemen der Interkalator-Komplexe und den aromatischen Nukleinbasen. Insertoren erkennen Basenfehlpaarungen, „klappen“ die betreffenden Nukleinbasen heraus, binden mit ihren aromatischen Resten in der freigewordenen Lücke der DNA und ersetzen so das falsche Basenpaar. Hierfür benötigen sie, genau wie Interkalatoren, ausgedehnte  $\pi$ -Systeme.<sup>[72]</sup>



**Abb. 1-17:** Beispiele von Metallo-Groove Bindern.<sup>[72, 75-76]</sup>

**Abb. 1-17** zeigt eine kleine Auswahl an Metallo-Groove Bindern. Rutheniumverbindung **A** ist Teil einer Serie von  $[(\eta^6\text{-Aren})\text{Ru}(\text{en})\text{Cl}]^+$ -Komplexen der Arbeitsgruppe SADLER und bindet bevorzugt an Guanidinreste der DNA-Doppelhelix. Es wird ferner vermutet, dass der Komplex sowohl in die Basenpaarstapel interkaliert als auch sich an die kleinen Furchen anlagert.<sup>[76]</sup> Iridiumkomplex **B** ist ein weiterer Groove-Binder, welcher mit dem negativen Potential des Phosphatrückgrates wechselwirkt.<sup>[72]</sup> Die Platin-Komplexserie **C** basiert auf einem tridentaten  $\text{N}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C}$ -Ligandensystem, bestehend aus einer Triazolol-, Pyridin und Phenylgruppe. Um den Einfluss der Nettoladung auf die DNA-Interaktion zu untersuchen, wurde der Triazolol-Rest mit einer neutralen Hydroxy-, einer anionischen Sulfat- und mit einer kationischen Tetraalkyl-Einheit funktionalisiert. Unter Bindung an die kleine Furche zeigen alle drei Komplexe zudem einen „*light-switch*“-Effekt und eignen sich somit für das Bioimaging.<sup>[75]</sup> Der Rhodiumkomplex **D** gehört zur ersten Generation an Metalloinsertoren und ersetzt GU-Fehlpaarungen (**Abb. 1-18**). Demgegenüber insertiert Verbindung **E** in CC-Fehlpaarungen und ist darüber hinaus auf Grund der reaktiven „*aniline mustard*“-Gruppe dazu fähig, Guanin-Reste zu alkylieren.<sup>[72]</sup>

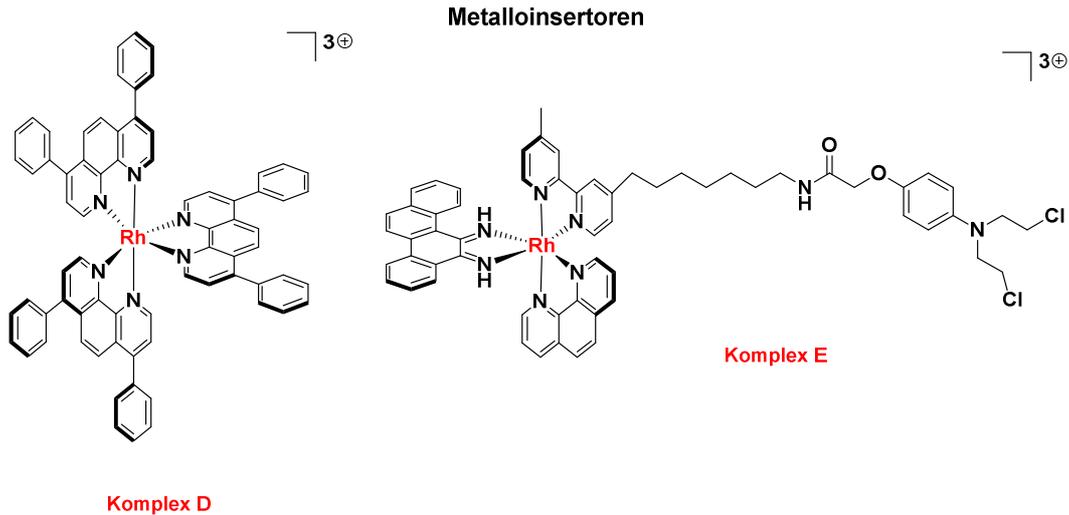


Abb. 1-18: Beispiele für Insertor-Komplexe.<sup>[72]</sup>

**Abb. 1-19** veranschaulicht eine Auswahl an unterschiedlichen Interkalatoren. Der Phenanthridin-Farbstoff Ethidiumbromid, ein bekannter Vertreter der organischen Interkalatoren, findet Anwendung als Fluoreszenz-Marker bei der Gelelektrophorese von Nukleinsäure-Strängen. Proflavin besitzt antitumorale Eigenschaften und bindet an AP-Basenpaare. Diese Stellen weisen, verursacht durch DNA-Schäden, weder Purin- noch Pyrimidin-Basen auf. Unter Anregung mit sichtbarem Licht erzeugt Proflavin ROS, welche DNA-Strangspaltungen und Modifikationen induzieren, was letztendlich zur Mutation bzw. Apoptose der Zelle führt.<sup>[72-73]</sup>

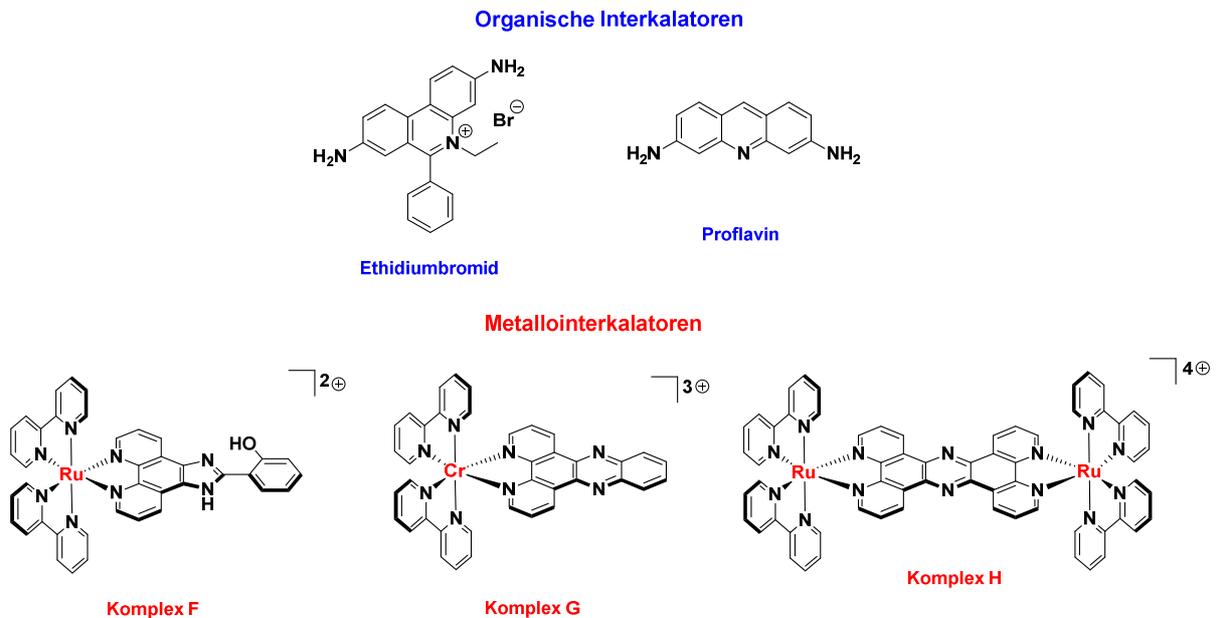


Abb. 1-19: Auswahl an unterschiedlichen DNA-Interkalatoren.<sup>[72-73]</sup>

Der Metallointerkalator-Komplex **F** weist in der inneren Peripherie den großen aromatischen Liganden 2-(2-Hydroxyphenyl)imidazol[4,5-f][1,10]phenanthrolin (hpi) als interkalierender Baustein auf, wohingegen in Chrom-Verbindung **G** Dipyrido[3,2-a:2',3'-c]phenazin (dppz) verwendet wird. **F** und dessen Derivate finden auf Grund ihrer Emission im Bereich von 680 – 860 nm zudem Einsatz als NIR *light switch probes*. Ru-Komplex **H** agiert dagegen als s.g. Bis-Interkalator oder auch „*threading intercalator*“. Die hantelartige Struktur des zweikernigen Komplexes resultiert im „*kinetic trapping*“ der Verbindung, was sich in einer hohen Halbwertszeit des Wirt-Gast-DNA-Komplexes zeigt.<sup>[72]</sup>

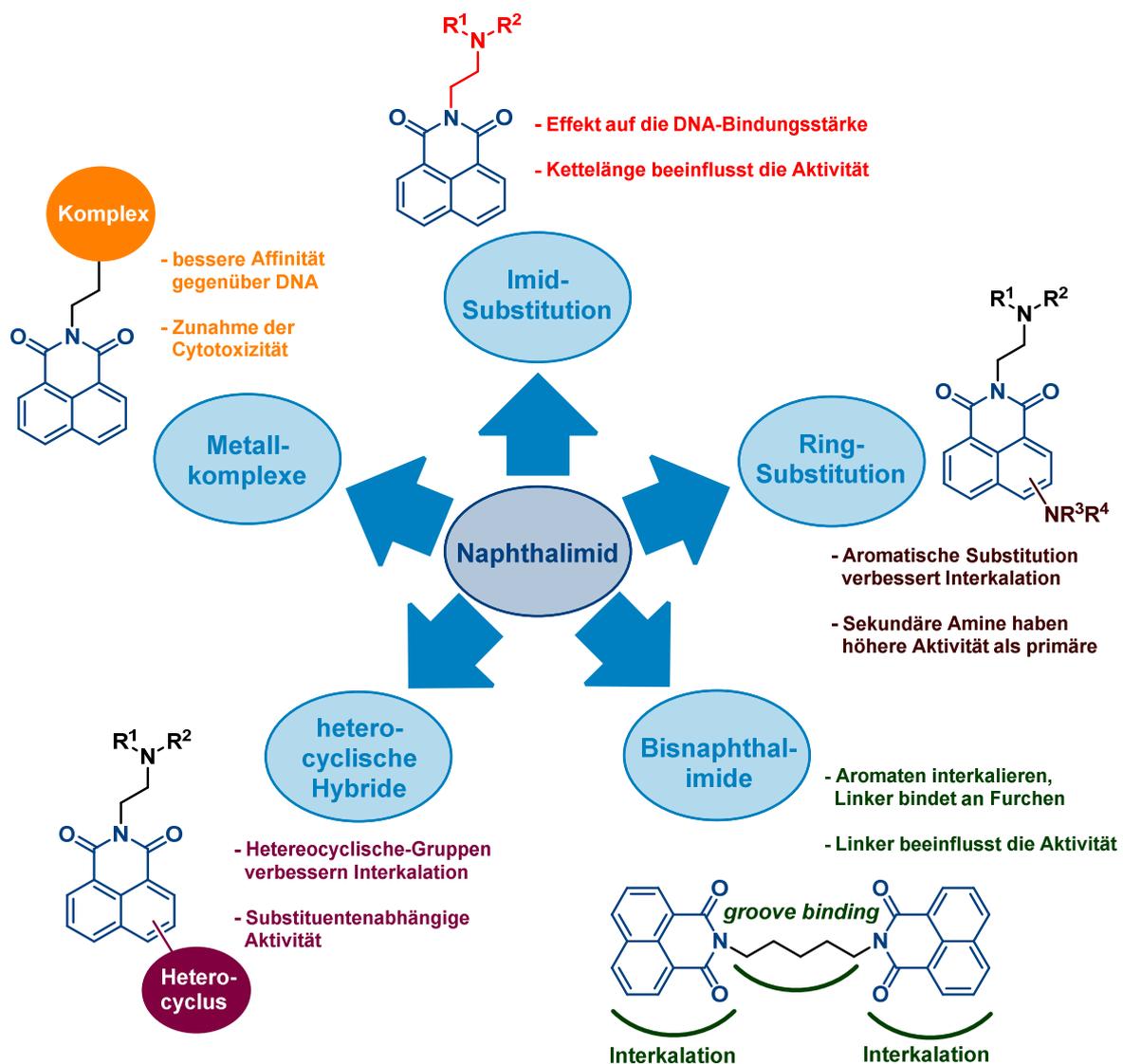
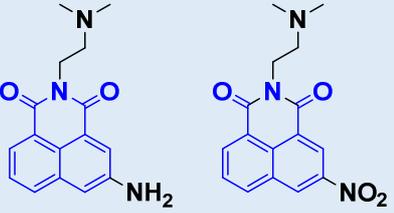
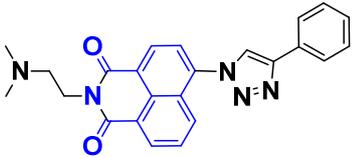
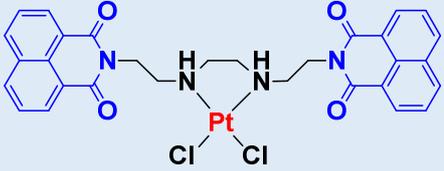
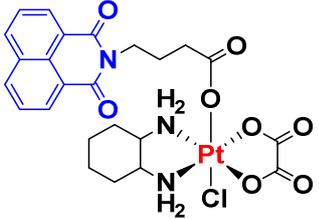
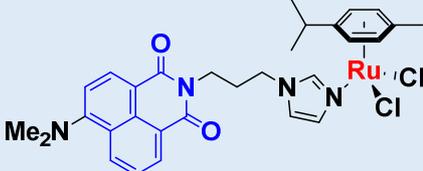
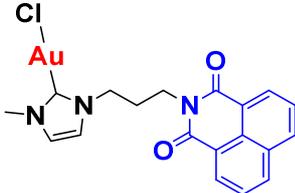
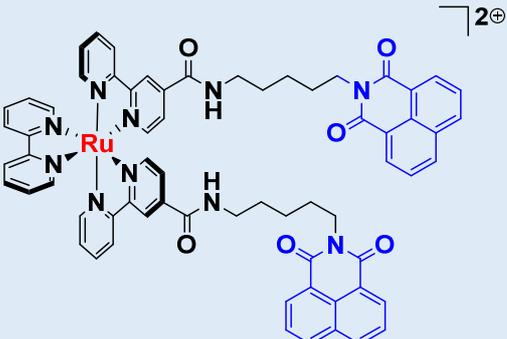


Abb. 1-20: Naphthalimide und ihre Funktionalisierungsmöglichkeiten.<sup>[77]</sup>

**Tabelle 1-7:** Verschiedene antitumorale Naphthalimid-haltige organische und Metallorganische Wirkstoffe und ihre Wirkungsweisen.<sup>[77-82]</sup>

Naphthalimid-Wirkstoff	Eigenschaften/Wirkungsweise
 <p><b>Amonafide</b>      <b>Mitonafide</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hohe Zytotoxizität gegenüber Krebszellen</li> <li>• Topo II Inhibitoren</li> <li>• <b>neurotoxisch</b></li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hohe Zytotoxizität gegenüber Krebszellen</li> <li>• photolytische DNA-Spaltung unter Belichtung mit 365 nm UV-Licht</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Träger für Cisplatin</li> <li>• Topo II Inhibitor</li> <li>• kombiniert Interkalation mit DNA-Platinierung</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• weniger Nebenwirkungen als Cisplatin</li> <li>• verbesserte Aufnahme in DNA</li> <li>• gute Aktivität gegenüber Cisplatin-Resistente Krebszellen</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• verbesserte Aufnahme in DNA</li> <li>• hohe Zytotoxizität gegenüber Krebszellen</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hohe Zytotoxizität gegenüber Krebszellen</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• verbesserte Aufnahme in DNA</li> <li>• zwei interkalierende Trägergruppen</li> <li>• Absorptions-Shift bei Interkalation ermöglicht Einsatz in der Theranostik</li> </ul>

Anstelle der Verwendung von ausgedehnten aromatischen Ligandensystemen, ist es auch möglich, Metallkomplex mit einem interkalierenden Trägermolekül zu funktionalisieren. Hierzu eignen sich beispielsweise Naphthalimide, welche nicht nur gute interkalierende Eigenschaften, sondern auch hohe Aktivitäten gegenüber Krebszellen aufweisen. Das Grundgerüst dieses annelierten, von Naphthalin abgeleiteten Aromaten lässt sich auf vielseitige Art und Weise funktionalisieren, um die antitumorale Aktivität und die Gewebespezifität weiter zu verbessern (**Abb. 1-20**).<sup>[77]</sup> **Tabelle 1-7** illustriert eine Auswahl an Naphthalimid-haltigen Wirkstoffen. Die aufgeführten metallorganischen Verbindungen, welche ihrerseits antitumoral wirken, nutzen hierbei die Naphthalimid-Gruppe als Carrier um eine verbesserte Aufnahme in den Zellkern zu erzielen. Die lumineszenten Eigenschaften ermöglicht zudem den Einsatz im Bioimaging.<sup>[77-82]</sup>

### 1.3.3 Mitochondria targeting

Mitochondrien sind in allen eukaryotischen Zellen vorkommende Zellorganellen und spielen insbesondere bei dem zellulären Energiestoffwechsel eine bedeutende Rolle. Innerhalb dieser „Kraftpakete“ werden nicht nur Zucker und langkettige Fettsäuren abgebaut, Steroide und Lipide synthetisiert, ADP in ATP umgewandelt und die mitochondriale DNA (mtDNA) repliziert, sondern sie sind auch ein wichtiger Teil vieler intrazellulärer Signalkaskaden. In **Abb. 1-21** ist der Aufbau eines Mitochondriums abgebildet. Mitochondrien besitzen zwei Membranen, eine äußere Membran, die die Organelle vom Zytosol abgrenzt und eine innere Membran, welche den Intermembranraum von der Matrix separiert und in *Cristae* gefaltet vorliegt.<sup>[83]</sup> Innerhalb der Matrix findet die ATP-Produktion statt, an der mehrere Megadalton-große Protein-komplexe beteiligt sind. Komplex I (NADH: Coenzym Q Oxidoreduktase) katalysiert die Oxidation von NADH zu NAD<sup>+</sup> unter Reduktion von Coenzym Q (CoQ) und setzt Protonen frei.<sup>[84]</sup> Komplex II (Succinat: Ubichinon-Oxidoreduktase) ist am Citratzyklus beteiligt und für den Elektronentransport innerhalb der mitochondrialen Atmungskette verantwortlich. Das Enzym erzeugt durch den Umsatz von Succinat zu Fumarat weitere Äquivalente Protonen, welche in den Intermembranraum abgegeben werden. Komplex III (Coenzym Q: Cytochrom c Oxidoreduktase) oxidiert CoQ unter Reduktion von Cytochrom c (CytC). Zuletzt findet in Komplex IV (Cytochrom c: Sauerstoff-Oxidoreduktase) die Oxidation von CytC statt. Hierbei wird zudem Sauerstoff zu Wasser reduziert.

Die von den Komplexen I bis IV erzeugten Protonen werden von den Enzymen aus der Matrix in den Intermembranraum transportiert und gelangen so zur ATP-Synthase, welche schließlich ADP zu ATP umsetzt. ATP wird zuletzt über die beiden Proteinkanäle „*adenine nucleotide translocator*“ (ANT) und „*voltage-dependent anion channel*“ (VDAC) durch die innere und äußere Membran ins Zytosol befördert.

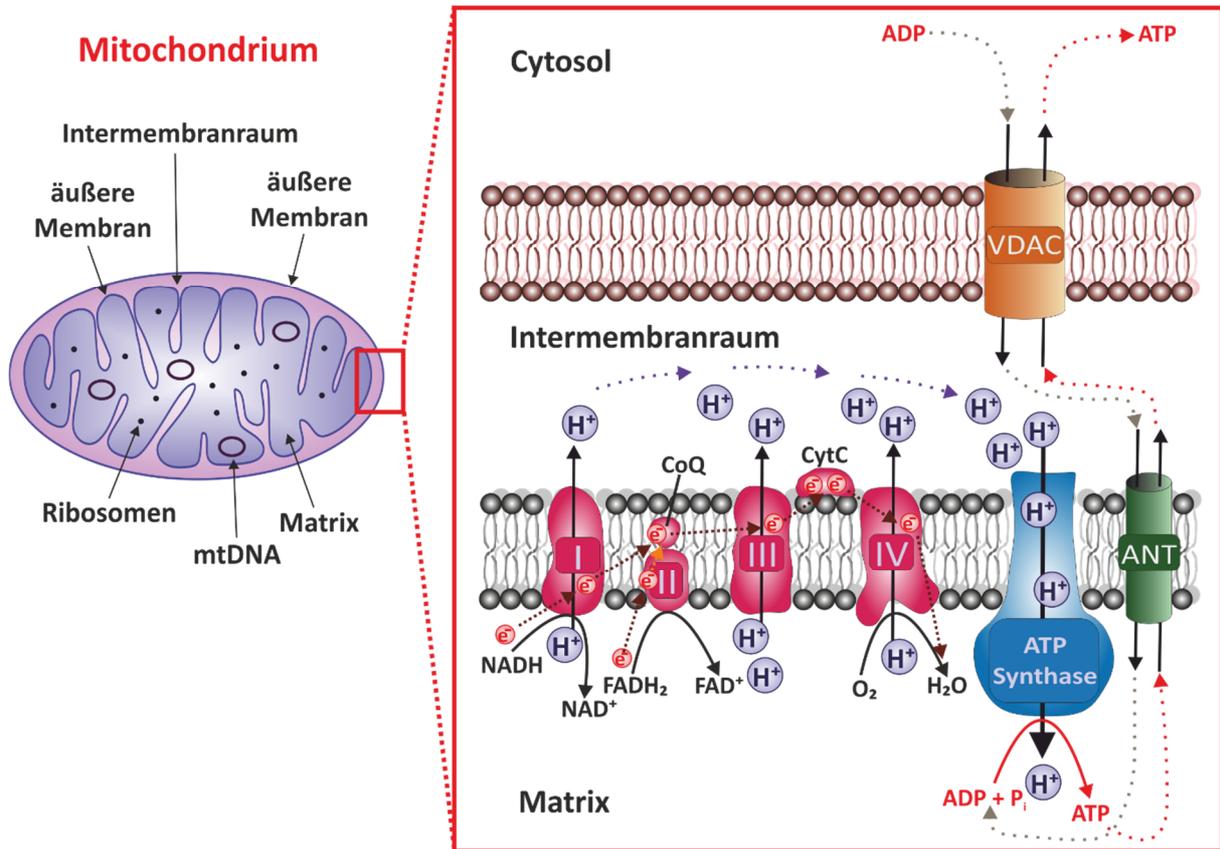


Abb. 1-21: Aufbau eines Mitochondriums mit detaillierter Darstellung der mitochondrialen Atmungskette.<sup>[84]</sup>

Eine Dysfunktion der Mitochondrien in Gewebe mit hohem Energiebedarf, wie Nervenzellen und Muskeln, kann unter anderem Muskelschwäche, Störungen der Bewegungskoordination wie unkontrollierte Muskelkontraktionen, Neuropathien sowie Beeinträchtigungen des Seh- oder Hörvermögens verursachen.<sup>[85]</sup> Des Weiteren werden Krankheiten wie Parkinson oder Demenz ebenfalls durch mitochondriale Defekte hervorgerufen.<sup>[86]</sup> Zudem führen Mutationen der mitochondrialen DNA zu Krebserkrankungen.<sup>[84]</sup> Um in die mitochondriale Matrix zu gelangen, müssen Wirkstoffe nicht nur die Plasmamembran der Zelle, sondern auch die äußere und innere Membran der Mitochondrien überwinden. Hierbei haben sich so genannte *large lipophilic Cations* (LLCs) in die Verwendung als Trägermoleküle als besonders effektiv erwiesen.

Zu dieser Klasse zählen unter anderem große Phosphonium-Salze wie z.B. Alkyltriphenylphosphoniumbromide.<sup>[87]</sup> Um Verbindungen aus der wässrigen Umgebung in das lipophile Innere der Zelle zu befördern, muss eine gewisse Aktivierungsenergie, die so genannte Born Energie ( $W_B$ ) aufgebracht werden (**Gleichung 1**).<sup>[85]</sup>

$$W_B = \frac{339 \cdot Z^2}{r} \quad (1)$$

Diese hängt von der Kernladungszahl  $Z$  und dem Ionenradius  $r$  der zu betrachtenden Spezies ab. Auf Grund der umgekehrt proportionalen Beziehung zwischen der Born-Energie und dem Ionenradius müssen LLCs wie das Triphenylphosphonium-Kation, bei dem die positive Ladung über eine große Oberfläche delokalisiert ist, nur wenig Energie aufwenden um die Membranen zu passieren.<sup>[85]</sup> Der Einbau weiterer lipophiler Strukturelemente, z.B. langer Alkylketten, kann die Aufnahmefähigkeit zusätzlich verstärken.<sup>[88]</sup> Die delokalisierte positive Ladung folgt dabei dem durch die mitochondriale Atmungskette bedingten Protonengradienten zwischen Zellinnerem und Äußerem.<sup>[89]</sup> Die Triebkraft der Aufnahme der LLCs ist der Ausgleich des elektrochemischen Potentials, das mit Hilfe der Nernst-Gleichung beschrieben wird (**Gleichung 2**):<sup>[88]</sup>

$$\Delta\psi = \frac{2.303 RT}{F} \log_{10} \left( \frac{[\text{Kation}_{\text{innen}}]}{[\text{Kation}_{\text{außen}}]} \right) \quad (2)$$

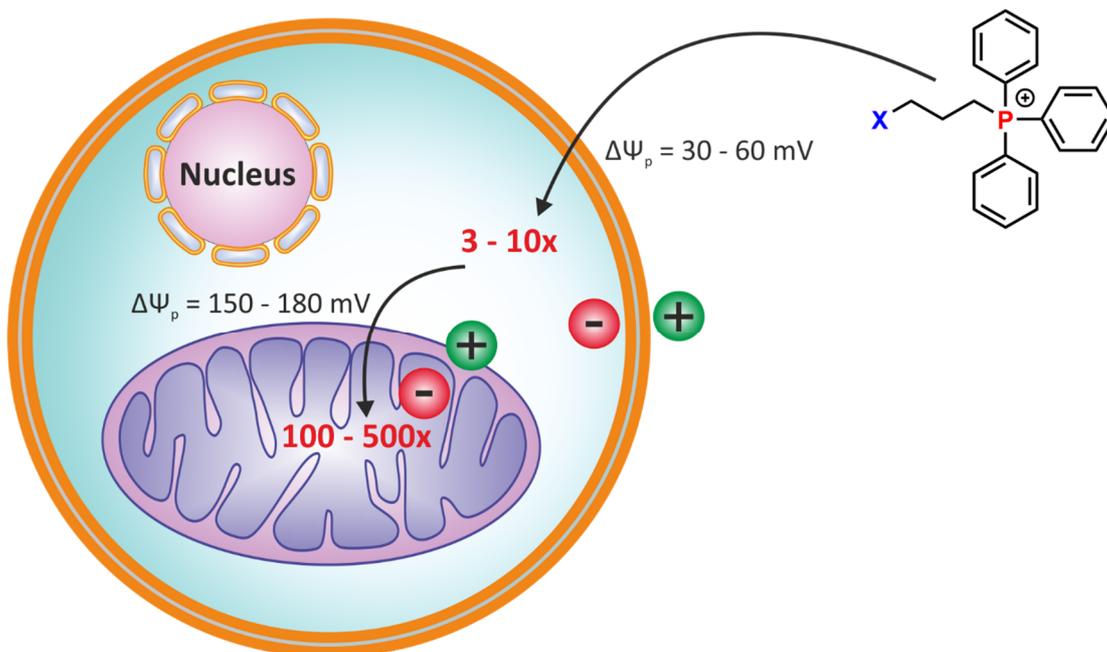
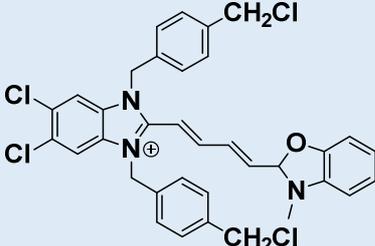
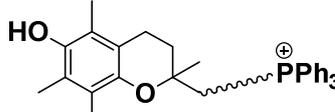
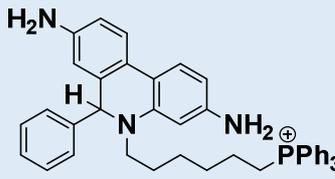
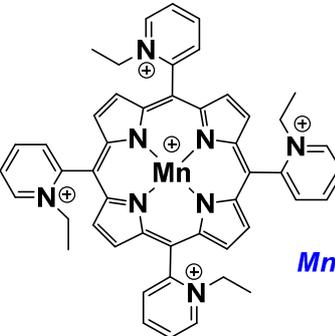
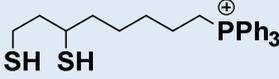
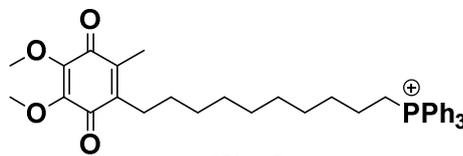
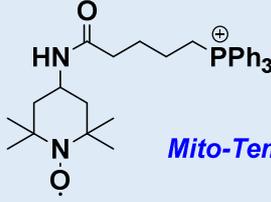
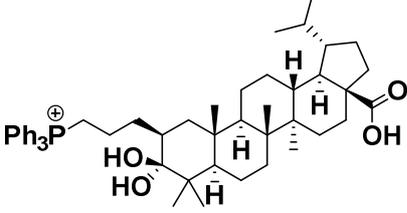
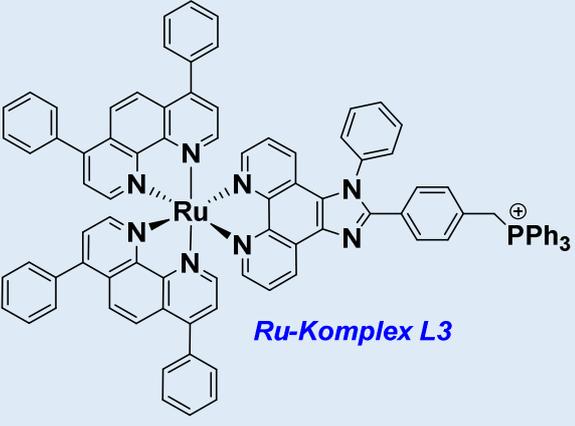
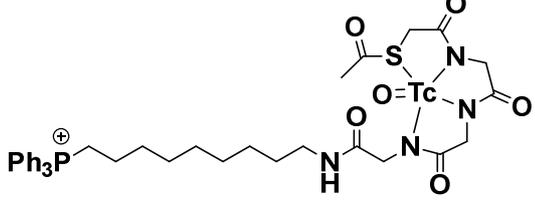


Abb. 1-22: Aufnahme von Alkyltriphenylphosphoniumkationen in Mitochondrien.<sup>[90]</sup>

Die Differenz des Plasmamembranpotentials  $\Delta\psi_p$  von 30-60 mV führt zu einer 3 – 10-fach höheren Akkumulation der Kationenspezies im Zellinneren und die Differenz des Mitochondrien-Membranpotentials  $\Delta\psi_m$  von 150-180 mV sogar zu einer 100 – 500-fach größeren LLC-Konzentration in der Matrix (**Abb. 1-22**).<sup>[90]</sup> Auf Grund ihres breiten Anwendungsspektrums werden LLCs beispielsweise als Lumineszenz-Farbstoffe für die Markierung von Mitochondrien, als „probe molecules“, Inhibitoren, Antitumor-Medikamente oder Diagnostika eingesetzt (**Tabelle 1-8**).<sup>[91]</sup>

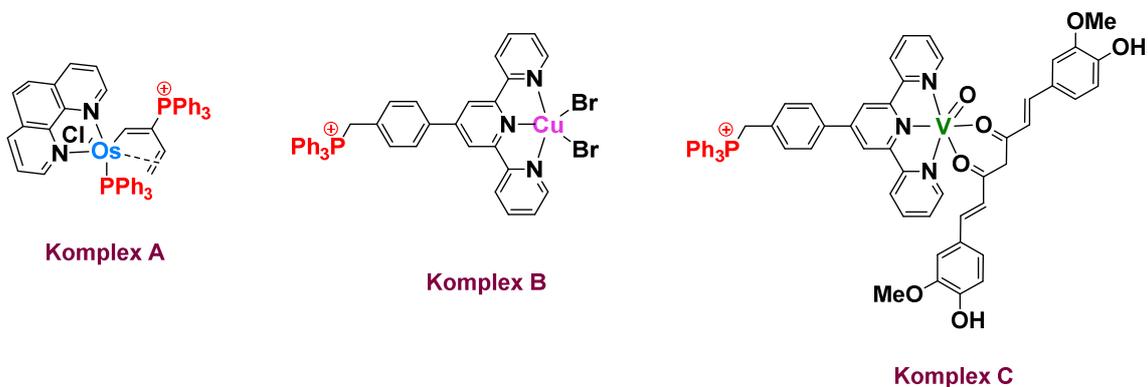
**Tabelle 1-8:** Übersicht verschiedener LLCs und ihre Anwendungsmöglichkeiten.<sup>[91]</sup>

Stoffklasse	Beispielverbindung	Anwendung
„MitoTracker“	 <p style="text-align: center;"><b>MitoTracker Green</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lumineszenz-Farbstoffe für die Mitochondrien-Markierung</li> <li>• In verschiedenen Farben erhältlich</li> </ul>
„Mitochondria-targeted Antioxidants“	 <p style="text-align: center;"><b>Mito-Vit E</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition der mitochondrialen Respiration</li> </ul>
„Mitochondria-targeted probes“	 <p style="text-align: center;"><b>Mito-HE</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Detektion von Superoxid-Anionen</li> </ul>
„Mitochondria-targeted macrocyclic SOD mimetics“	 <p style="text-align: center;"><b>MnTE-2-PyP<sup>5+</sup></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radioprotektive Wirkung</li> <li>• Umwandlung von Superoxid-Anionen in Wasserstoffperoxid</li> </ul>

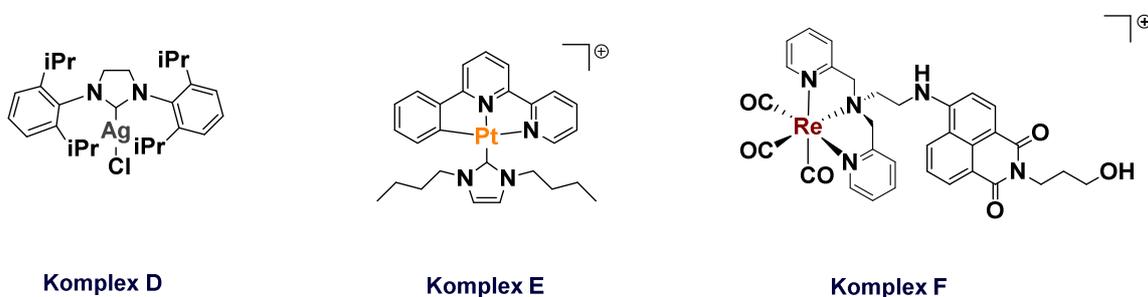
<p>„Mitochondria-targeted thioles“</p>	 <p><b>MitoLH<sub>2</sub></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schützt Mitochondrien vor Oxidantien und Elektrophilen</li> </ul>
<p>„Mitochondria-targeted quinones“</p>	 <p><b>MitoQ</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Akkumulation von Ubichinon (CoQ) in der mitochondrialen Matrix</li> <li>• Inhibition der Lipidperoxidation</li> </ul>
<p>„Mitochondria-targeted nitroxides“</p>	 <p><b>Mito-Tempo-C<sub>4</sub></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antioxidative Wirkung</li> <li>• Radioprotektive und cardioprotektive Wirkung</li> </ul>
<p>„Mitochondria-targeted terpenoids“</p>	 <p><b>Mito-dihydrobetulinsäure</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antitumorale Wirkung</li> </ul>
<p>„Mitochondria-targeted photosensitizers“</p>	 <p><b>Ru-Komplex L3</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Produktion von Singulett-Sauerstoff innerhalb der Mitochondrien</li> <li>• Selektiv gegenüber Tumorzellen</li> <li>• Antitumorale Wirkung durch Herbeiführung des Zelltotes</li> </ul>
<p>„Mitochondria-targeted agents in imaging“</p>	 <p><b><sup>99m</sup>Tc-Mito-MAG<sub>3</sub></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einsatz in der frühzeitigen Detektion von Brustkrebs</li> </ul>

Prinzipiell wird zwischen Metallkomplexen unterschieden, die eine LLC-Komponente in der Ligandensphäre aufweisen und solchen, die selbst als große geladene Kationen agieren und nicht auf zusätzliche Träger angewiesen sind (**Abb. 1-23**).<sup>[92-94]</sup> Osmiumkomplex **A** bewirkt bereits in submikromolaren Konzentrationen eine Depolarisierung der mitochondrialen Membran, was infolgedessen zur Apoptose der Zelle führt. Kupferkomplex **B** und Vanadiumkomplex **C** zeigen eine hohe antitumorale Aktivität gegenüber Cisplatin-resistenten HeLa-Krebszellen, welche auf der Erzeugung von ROS und der Membran-Depolarisierung beruht.<sup>[93]</sup>

### Metallkomplexe mit LLC-Trägerliganden



### lipophile kationische Komplexe



**Abb. 1-23:** Auswahl an medizinisch relevanten, Mitochondrien-gängigen Metallkomplexen.<sup>[92-94]</sup>

Die Komplexe **D** und **E** sind hochgradig zytotoxisch gegenüber einer Vielzahl an getesteten Krebszelllinien. Insbesondere Platinkomplex **E** besitzt eine um mehrere Größenordnungen höhere Aktivität als Cisplatin und ist gleichzeitig deutlich selektiver gegenüber erkrankten Zellen. Rheniumkomplex **F** findet Verwendung im Bioimaging. In niedrigen Konzentrationen bindet der lumineszente Komplex an die glatte endoplasmatische Membran, bei hohen an die mitochondrielle Membran und ist somit in der Lage, beide Zellorganellen konzentrationsabhängig zu markieren.<sup>[92]</sup>

## 2 Motivation

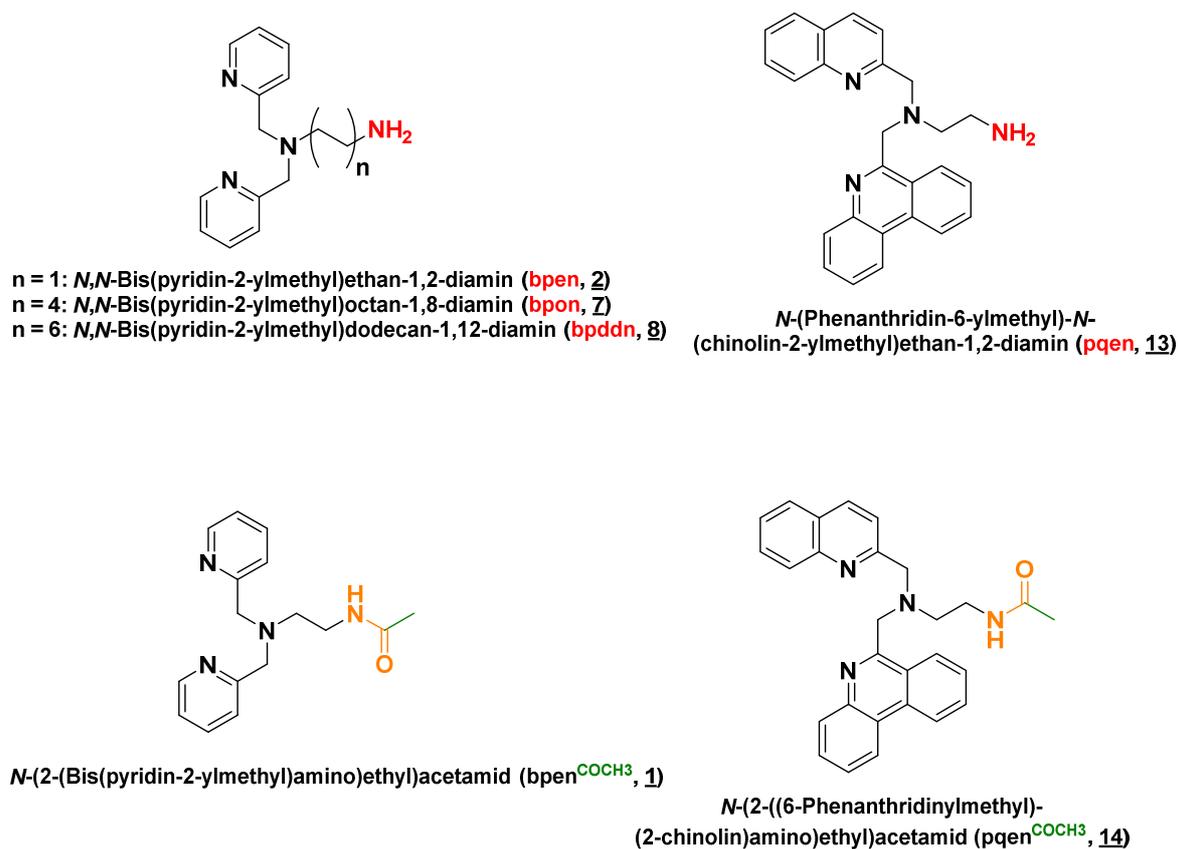
Kohlenstoffmonoxid ist ein kleines Signalmolekül, welches im menschlichen Körper endogen durch die Wirkung von Häm-Oxygenase (HO) auf Häm gebildet wird. Seine blutdrucksenkende, entzündungshemmende und zytoprotektive Wirkung ist für die Behandlung von Krankheiten von Interesse – eine therapeutische Anwendung wird jedoch durch die unspezifische Verteilung im Körper erschwert. Als Alternative werden daher *CO-releasing molecules* (CORMs) als Trägersysteme für Kohlenstoffmonoxid untersucht. Neben organischen Molekülen liegt der Fokus dabei insbesondere auf Metallcarbonyl-Komplexen, in denen die CO-Freisetzung durch die Auswahl von Metallzentrum und unmittelbar daran gebundenen Liganden („*CORM sphere*“) eingestellt wird, während die Modifikation der äußeren Ligandenperipherie („*drug sphere*“) eine spezifische Anreicherung im Zielgewebe ermöglicht. Die CORMs dienen dabei als „*prodrugs*“ aus denen Kohlenstoffmonoxid durch verschiedene Stimuli freigesetzt werden kann, wobei neben einem Ligandenaustausch mit biologischem Medium sowie einer enzymatischen Aktivierung (ET-CORMs, engl. *enzyme-triggered CORMs*) vor allem photoinduzierte Prozesse eine Rolle spielen (PhotoCORMs).

Ziel dieser Arbeit war die Konjugation von Mangantricarbonyl-basierten PhotoCORMs an Trägersysteme wie Cholsäure, *large lipophilic cations* (LLCs) und DNA-Interkalatoren, die eine gezielte Anreicherung in biologischen Membranen, Mitochondrien und Zellkernen ermöglichen. Diesen *CO-releasing molecules* sollten die isostrukturellen Rheniumtricarbonyl-Komplexe gegenübergestellt werden, die in der Regel eine intensive Lumineszenz aufweisen und daher als Marker für die Fluoreszenzmikroskopie dienen. Die unterschiedlichen Metallkomplexe sollten zudem hinsichtlich ihrer photophysikalischen und photochemischen Eigenschaften, insbesondere mit Fokus auf die Photolysekinetiken, CO-Freisetzung und Quantenausbeuten, sowie im Hinblick auf das DNA-Bindungsvermögen verglichen werden.

### 3 Ergebnisse und Diskussion

#### 3.1 Synthese der Liganden und Acetylkongugate

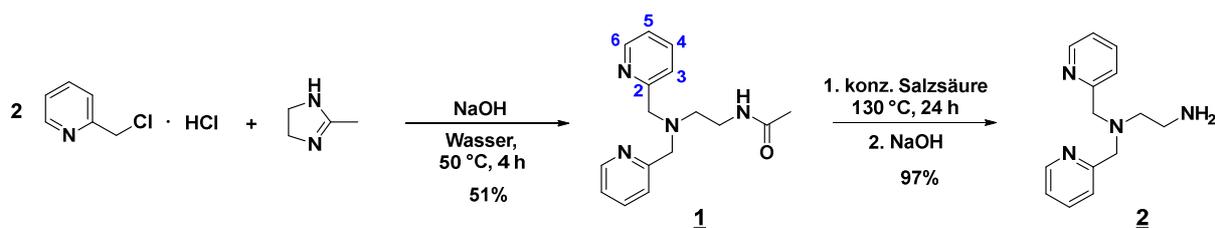
In dem ersten Kapitel wird die Synthese und Charakterisierung der organischen Vorstufen sowie der tridentaten *N,N,N*-Liganden *N,N*-Bis(pyridin-2-ylmethyl)ethan-1,2-diamin (*bpen*), *N,N*-Bis(pyridin-2-ylmethyl)octan-1,8-diamin (*bpon*), *N,N*-Bis(pyridin-2-ylmethyl)ethan-1,12-dodecan (*bpddn*) und *N*-(Phenanthridin-6-ylmethyl)-*N*-(chinolin-2-ylmethyl)ethan-1,2-diamin (*pqen*) diskutiert, welche Ausgangsverbindungen für zahlreiche Biokongugationen darstellen. Des Weiteren werden die beiden Referenz- und Modellkongugate *N*-(2-(Bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)acetamid (*bpen*<sup>COCH<sub>3</sub></sup>) und *N*-(2-((6-Phenanthridinylmethyl)-(2-chinolin)amino)ethyl)acetamid (*pqen*<sup>COCH<sub>3</sub></sup>) beschrieben (**Abb. 3-1**).



**Abb. 3-1:** Übersicht über alle Amin- und Referenzliganden.

### 3.1.1 Synthese und Charakterisierung der *N,N*-Bis(pyridin-2-ylmethyl)amin (bpa)-Stammverbindungen

Die Liganden-Klasse der *N,N*-Bis(pyridin-2-ylmethyl)amine (bpa) bietet ein breites Anwendungsspektrum und wird unter anderem für die Komplexbildung von Cu(II)- und Zn(II)-Ionen<sup>[95-96]</sup>, zur Synthese von Gruppe IV- (Cr, Mo, W) Carbonylkomplexen<sup>[97]</sup> oder im Radioimaging bzw. in der Radiotherapie in Form von <sup>99m</sup>Tc-bpa<sup>[98]</sup> bzw. <sup>188</sup>Re-bpa-Komplexen<sup>[99]</sup> eingesetzt. Des Weiteren sind auf bpa-basierte Mn(I)-Carbonylkomplexe in der Lage unter Lichteinstrahlung CO freizusetzen, weshalb sie in der Arbeitsgruppe SCHATZSCHNEIDER als PhotoCORMs verwendet werden.<sup>[100]</sup> Im Rahmen dieser Arbeit wurden drei unterschiedliche bpa-haltige Liganden mit unterschiedlichen Linkerlängen synthetisiert, welche primäre Aminogruppen für die Amidsynthese von Biokonjugaten tragen. Die Synthesen von *N*-(2-(Bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)acetamid (bpen<sup>COCH<sub>3</sub></sup>, **1**) und *N,N*-Bis(pyridin-2-ylmethyl)ethan-1,2-diamin (bpen, **2**) erfolgten nach einer Literaturvorschrift.<sup>[101]</sup> Hierzu wurde im ersten Schritt aus 2-Methyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol in Wasser *in situ* Acetylen-geschütztes Ethylendiamin freigesetzt, welches daraufhin in einer S<sub>N</sub>2-Reaktionen mit 2-(Chlormethyl)pyridin im stark Basischen zum Produkt umgesetzt wurde (**Schema 3-1**). Der acetylierte Ligand **1** konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung über neutralem Aluminiumoxid, sowie der Umkristallisation aus Ethylacetat, in mäßiger Ausbeute auf einer Grammskala erhalten werden.



**Schema 3-1:** Zweistufige Synthese des Amin-Liganden **2** über Acetyl-Ligand **1**.

Das <sup>1</sup>H NMR Spektrum von **1** zeigt im aromatischen Bereich zwei Dubletts vom Dublett vom Dublett (ddd) bei 8.47 und 7.24 ppm und ein Dublett vom Triplet (dt) bei 7.75 ppm. Zusätzlich ist ein weiteres Dublett bei 7.55 ppm zu erkennen. Weiterhin wird ein Triplet bei 7.84 ppm beobachtet. Die Multipletts im aromatischen Bereich integrieren sich zu 2H, während das Triplet eine Intensität von 1H aufweist.

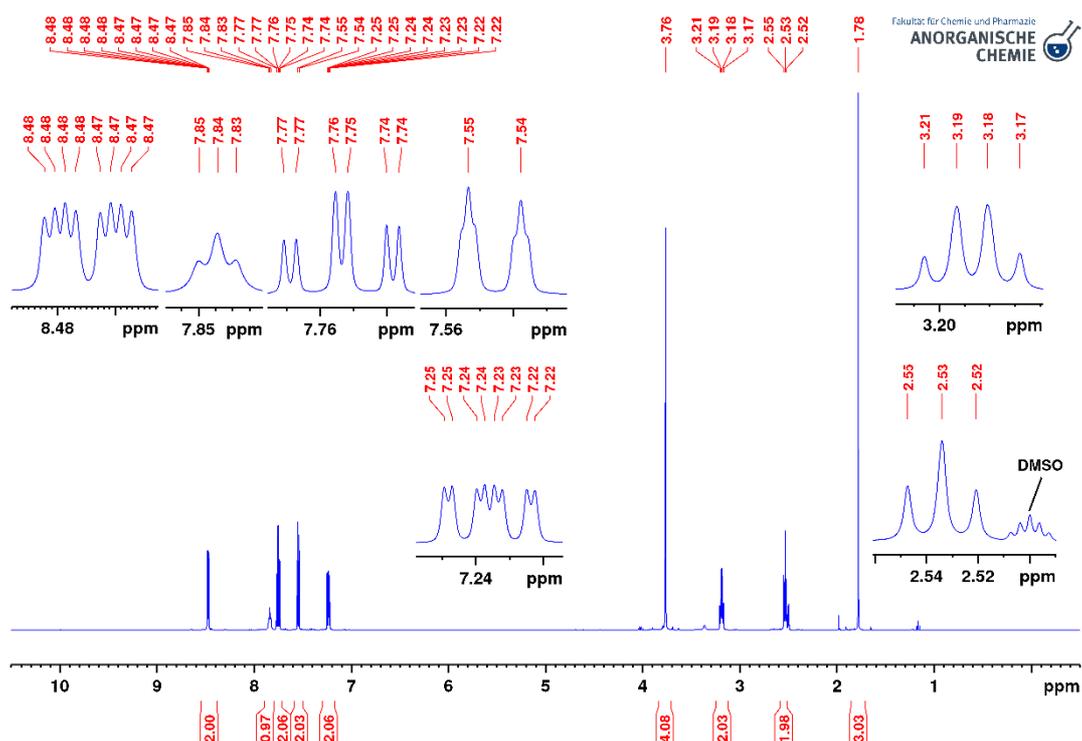
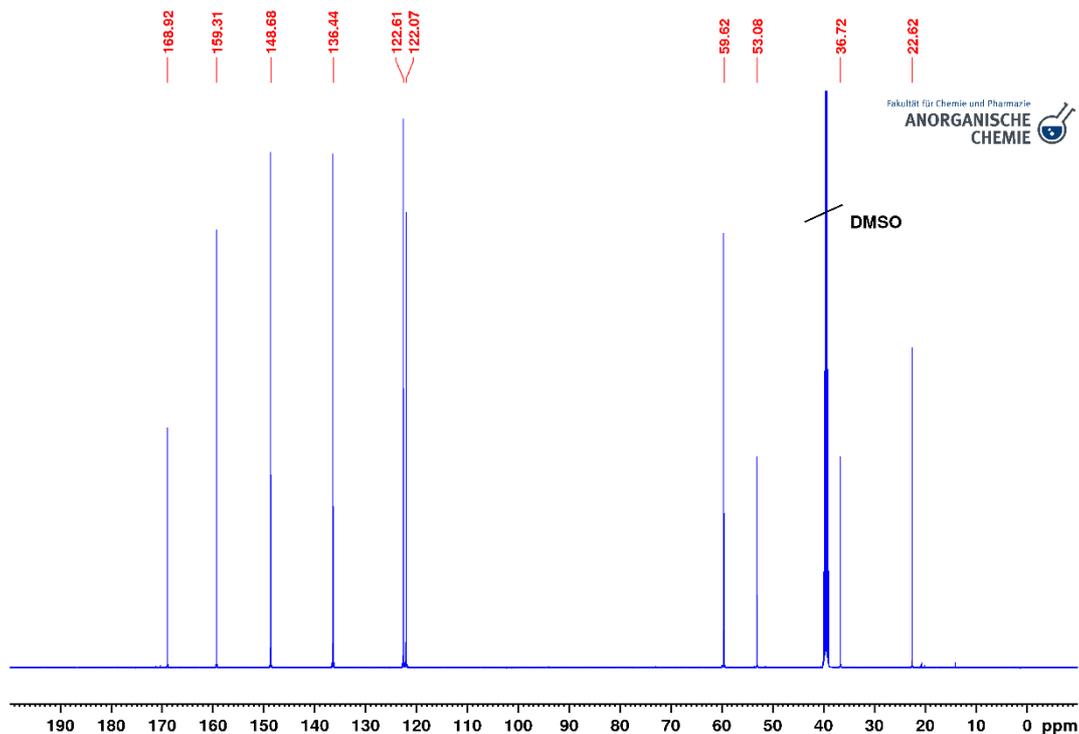


Abb. 3-2: 500.13 MHz  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum von **1** in  $\text{DMSO-}d_6$ .

Im aliphatischen Bereich sind zwei Singuletts bei 3.76 und 1.78 ppm zu erkennen, welche sich zu respektive 4H und 3H integrieren. Ferner wird ein Quartett bei 3.19 ppm und ein Tripletts bei 2.53 ppm beobachtet. Letztere Signale weisen Integrale von je 2H auf (**Abb. 3-2**). Das Signal bei 8.47 ppm ist den  $H_6$ -Protonen in den beiden symmetrieäquivalenten Pyridin-Ringen zuzuordnen, da diese auf Grund der Nähe zum freien Elektronenpaar des Stickstoffatoms die größte Tieffeld-Verschiebung aufweisen. Das  $^1\text{H}, ^1\text{H}$  COSY Spektrum zeigt Kreuzsignale zwischen vier Peaks des aromatischen Spinsystems, anhand welcher die einzelnen koppelnden Pyridinsignale zuzuordnen sind. Demnach ist der Peak bei 7.75 ppm dem  $H_4$ -Proton zuzuweisen. Die Signale bei 7.55 ppm und 7.24 ppm werden dagegen von den  $H_3$ - bzw.  $H_5$ -Protonen hervorgerufen. Das Tripletts bei 7.84 ppm rührt von dem Wasserstoff der Amidgruppe her. Das Singulett bei 3.76 ppm ist auf Grund eines Integrals von 4H den Methylengruppen der chemisch und magnetisch äquivalenten Pyridylmethyl-Einheiten ( $\text{Py-CH}_2$ ) zuzuordnen. Weiterhin ist das Quartett bei 3.19 ppm wegen der Multiplizität der  $\text{CH}_2$ -Gruppe in Nachbarschaft zur Amidgruppe ( $\text{CH}_2\text{NHCO}$ ) zuzuweisen. Dieses Signal zeigt zudem im  $^1\text{H}, ^1\text{H}$  COSY Spektrum ein Kreuzsignal zu dem vom Amid-Wasserstoff stammenden Tripletts bei 7.84 ppm.

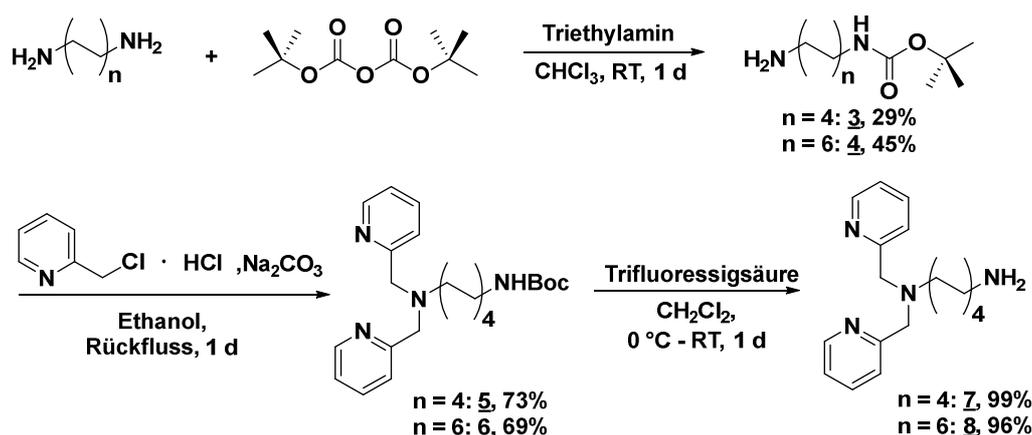
Das aliphatische Triplet bei 2.53 ppm stammt damit von der Methylengruppe, welche mit dem zentralen aliphatischen Stickstoffatom der Bis(pyridin-2-yl)methyl-Einheit (bpa-CH<sub>2</sub>) verknüpft ist. Zuletzt rührt das Singulett bei 1.78 ppm von der CH<sub>3</sub>-Gruppe des Acetyl-Bausteines her.



**Abb. 3-3:** 125.76 MHz <sup>13</sup>C NMR-Spektrum von 1 in DMSO-*d*<sub>6</sub>.

Das <sup>13</sup>C NMR Spektrum von 1 zeigt insgesamt zehn Signale bei 168.92, 159.31, 148.68, 136.44, 122.61, 122.07, 59.62, 53.08, 36.72 und 22.62 ppm (**Abb. 3-3**). Im HSQC-Spektrum von 1 sind Kreuzsignale zwischen *H*<sub>6</sub>, *H*<sub>4</sub>, *H*<sub>5</sub> bzw. *H*<sub>3</sub> und vier unterschiedlichen aromatischen Kohlenstoffsignalen zu erkennen. Demnach stammt das Signal bei 148.68 ppm von dem C<sub>6</sub>-Kohlenstoffatom im Pyridinring. Bei einer Verschiebung von 136.44 ppm findet sich der Peak von C<sub>4</sub>. Die Peaks bei 122.61 und 122.07 ppm sind C<sub>3</sub> und C<sub>5</sub> zuzuordnen. Entsprechend sind im aliphatischen Bereich die Signale bei 59.62, 53.08, 36.72 und 22.62 ppm respektive den Py-CH<sub>2</sub>-, bpa-CH<sub>2</sub>- und CH<sub>2</sub>NHCO-Methylengruppen, sowie der CH<sub>3</sub>-Einheit zuzuweisen. Die beiden Signale bei 168.92 und 159.31 ppm weisen kein Kreuzsignal im HSQC-Spektrum auf und wurden daher unter Anbetracht des <sup>13</sup>C,<sup>1</sup>H HMBC-Spektrums von 1 ermittelt.

In diesem sind für das Signal bei 168.92 ppm ein Kreuzsignal zu den  $\text{CH}_2\text{NHCO}$ -Methylenprotonen und für den Peak bei 159.31 ppm drei Kreuzsignale zu den  $H_6$ -,  $H_4$ - und  $H_3$ -Pyridinwasserstoffen zu erkennen. Damit rührt ersteres Signal von dem Carbonyl-Kohlenstoff der Amidgruppe und zweiteres vom Py-C6-Kohlenstoff her. Anschließend wurde das Amin **2** durch eintägiges Erhitzen von **1** unter Rückfluss in konzentrierter Salzsäure in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten (**Schema 3-1**). Ligand **2** wurde auf Grund der raschen Zersetzung bei Raumtemperatur ohne weitere Aufarbeitung direkt umgesetzt. In den NMR-Spektren von **2** liegen alle Pyridin-Signale gegenüber **1** lediglich geringfügig um  $< 0.01$  ppm im  $^1\text{H}$  NMR und um  $< 0.21$  ppm im  $^{13}\text{C}$  NMR verschoben vor und sind somit entsprechend zu **1** zuzuordnen. Somit rührt auch das Singulett bei 3.75 ppm im  $^1\text{H}$  NMR bzw. bei 60.04 ppm im  $^{13}\text{C}$  NMR von den Py- $\text{CH}_2$ -Methylengruppen her. Weiterhin weist Amin **2** im aliphatischen Bereich des  $^1\text{H}$  NMR-Spektrums zwei Triplets bei 2.63 und 2.50 ppm, sowie zwei Signale bei 57.23 und 39.40 ppm im  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum auf. Diese stammen von den Methylenprotonen der bpa- $\text{CH}_2$  und  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ -Gruppe. Zudem verschiebt sich das Signal der  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ -Protonen im  $^1\text{H}$  NMR von **2** im Vergleich zur Acetyl-Spezies um 0.56 ppm ins Hochfeld und im  $^{13}\text{C}$  NMR um 2.68 ppm ins Tieffeld. Der Peak der bpa- $\text{CH}_2$ -Gruppe ist um 0.10 ppm ( $^1\text{H}$  NMR) und 4.15 ppm ( $^{13}\text{C}$  NMR) zu höheren Resonanzfrequenzen verschoben. Zuletzt zeigt das Fehlen des Singuletts der  $\text{CH}_3$ -Gruppe im  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum die erfolgreiche Umsetzung an.



**Schema 3-2:** Dreistufige Synthese der Amin-Liganden **7** und **8**.

Die Synthesen der größeren Homologen *N,N*-Bis(pyridin-2-ylmethyl)octan-1,8-diamin (bpon, **7**), *N,N*-Bis(pyridin-2-ylmethyl)ethan-1,12-dodecan (bpddn, **8**) erfolgten ausgehend von den kommerziell erhältlichen Alkyldiaminen in je drei Schritten (**Schema 3-2**). Zunächst wurde nach einer modifizierten Literaturvorschrift ein Überschuss an 1,8-Octan-diamin bzw. 1,12-

Dodecandiamin bei Raumtemperatur mit Di-*tert*-butyldicarbonat in Chloroform zu den entsprechenden mono-Boc-geschützten Aminen **3** und **4** umgesetzt.<sup>[102]</sup> Nach dem Einengen der Reaktionsvolumina unter vermindertem Druck auf die Hälfte des ursprünglichen Volumens, wurden die farblosen Suspensionen filtriert und die Filtrate mit 50 °C warmem Wasser gewaschen, um die überschüssigen Äquivalente der Diamine zu entfernen. Die erhaltenen Rohproduktgemische wurden säulenchromatographisch an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (10:1 v/v) als Eluent gereinigt. **3** wurde mit einer Ausbeute von 29% als wachsartiges, farbloses Öl und **4** mit 45% als farbloser Feststoff erhalten. Beide Amine wurden ohne weitere Aufarbeitung direkt umgesetzt. In den <sup>1</sup>H NMR Spektren von **3** und **4** sind jeweils insgesamt sechs Signale im aliphatischen Bereich zu beobachten. Die Singulets bei 4.54 (**3**) bzw. 4.52 (**4**) und bei 1.66 bzw. 1.49 ppm sind dem Amidprotonen der Carbamat-Gruppen sowie den primären Aminogruppen zuzuordnen. Die Quartetts bei 3.07 bzw. 3.08 ppm stammen von den CH<sub>2</sub>NHBoc-, die Triplets bei 2.67 bzw. 2.66 ppm von den CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHBoc-Wasserstoffen. Weiterhin sind die breiten überlagerten Singulets bei 1.42 bzw. 1.43 ppm den CH<sub>3</sub>-Gruppen der Boc-Einheit, den CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHBoc- und H<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Protonen zuzuweisen. Zuletzt sind die Multipletts bei 1.28 bzw. 1.25 ppm auf die stark überlagerten restlichen Methylenprotonen der Alkyl linker zurück-zuführen. Die <sup>13</sup>C Spektren von **3** und **4** weisen insgesamt 11 bzw. 15 Signale auf. Die Signale bei 156.11 bzw. 156.12 ppm, 79.08 bzw. 79.10 ppm und 28.54 bzw. 28.55 ppm sind mit Hilfe der <sup>13</sup>C,<sup>1</sup>H HSQC-Spektren der Verbindungen den Carbonylgruppen sowie den quartären Kohlenstoffen und Methylgruppen der Boc-Einheit zuzuordnen. Ferner stammen die Peaks bei 42.23 bzw. 42.34 ppm und 40.70 bzw. 40.76 ppm von den NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- und CH<sub>2</sub>NHBoc-Methylenprotonen der Alkylketten. Die restlichen sechs (**3**) bzw. zehn (**4**) Signale können auf Grund der starken Überlagerung der korrespondierenden Protonensignale im <sup>1</sup>H NMR Spektrum nicht näher identifiziert werden.

Die Boc-geschützten Diamine **3** und **4** wurden anschließend in Anlehnung an eine Literaturvorschrift<sup>[103]</sup> mit zwei Äquivalenten 2-(Chlormethyl)pyridin-Hydrochlorid in Ethanol zu den entsprechenden bpa-Liganden **5** und **6** umgesetzt (**Schema 3-2**). Nach säulenchromatographischer Aufreinigung des Rohproduktes an Kieselgel mit Ethylacetat als Eluent wurden die Liganden als oranges Öl (**5**) bzw. oranger Feststoff (**6**) in guten Ausbeuten erhalten.

## ERGEBNISSE UND DISKUSSION

**Tabelle 3-1:** Zuordnung und Vergleich der  $^1\text{H}$  NMR-Signale der fünf bpa-Liganden **2**, **5**, **6**, **7** und **8**. Alle Spektren wurden bei 500.13 MHz in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  gemessen.

Zuordnung	Signale und Multiplizitäten [ppm]				
	bpen ( <b>2</b> )	bpon <sup>COOtBu</sup> ( <b>5</b> )	bpon ( <b>7</b> )	bpddn <sup>COOtBu</sup> ( <b>6</b> )	bpddn ( <b>8</b> )
<b>Aromatischer Bereich</b>					
Py-H6	8.49 (ddd)	8.47 (ddd)	8.48 (ddd)	8.47 (ddd)	8.47 (ddd)
Py-H4	7.64 (dt)	7.65 (dt)	7.65 (dt)	7.64 (dt)	7.64 (dt)
Py-H3	7.49 (d)	7.54 (td)	7.53 (d)	7.54 (td)	7.53 (td)
Py-H5	7.14 (ddd)	7.13 (ddd)	7.13 (ddd)	7.13 (ddd)	7.13 (ddd)
<b>Aliphatischer Bereich</b>					
Py-CH <sub>2</sub>	3.80 (s)	3.76 (s)	3.76 (s)	3.76 (s)	3.76 (s)
CH <sub>2</sub> NHR	2.75 (t)	3.04 (q)	2.64 (t)	3.06 (q)	2.62 (t)
bpa-CH <sub>2</sub>	2.61 (t)	2.49 (t)	2.49 (t)	2.49 (t)	2.49 (t)
NHR	1.73 (s)	4.61 (s)	2.15 (s)	4.59 (s)	1.46 (s)
<b>Zusätzliche Signale</b>					
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHR	-	1.52 (m)	1.51 (m)	1.52 (m)	1.52 (m)
bpa-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	-	1.41 <sup>a</sup> (m)	1.41 (m)	1.41 <sup>a</sup> (m)	1.39 (m)
Alkylkette	-	1.32 – 1.16 (m)	1.32 – 1.16 (m)	1.32 – 1.16 (m)	1.32 – 1.16 (m)
C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-	1.41 <sup>a</sup> (s)	-	1.41 <sup>a</sup> (s)	-

<sup>a</sup> Signale überlagern.

**Tabelle 3-2:** Zuordnung und Vergleich der  $^{13}\text{C}$  NMR-Signale der fünf bpa-Liganden **2**, **5**, **6**, **7** und **8**. Alle Spektren wurden bei 500.13 MHz in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  gemessen.

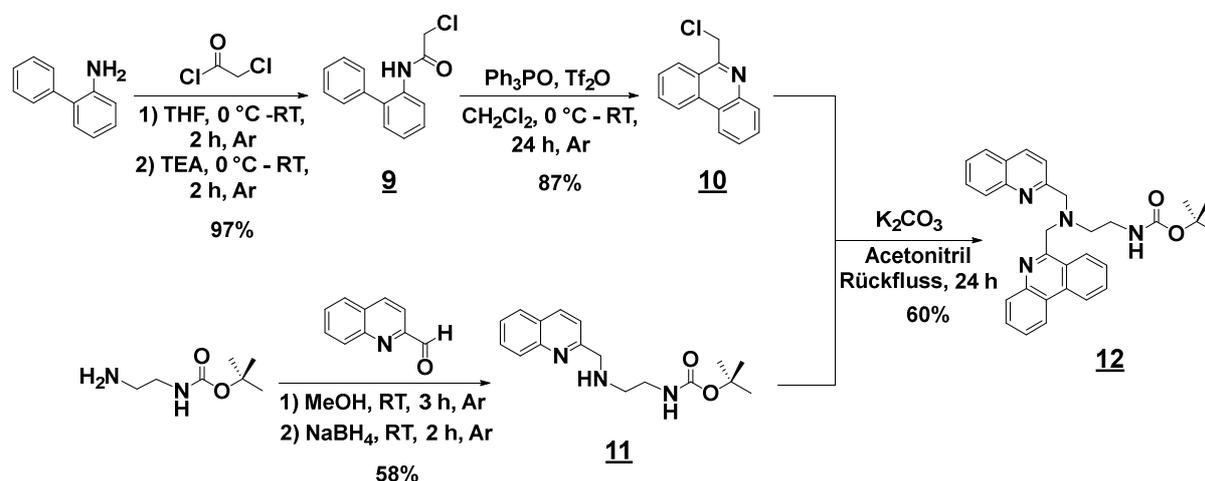
Zuordnung	Signale [ppm]				
	bpen ( <b>2</b> )	bpon <sup>COOtBu</sup> ( <b>5</b> )	bpon ( <b>7</b> )	bpddn <sup>COOtBu</sup> ( <b>6</b> )	bpddn ( <b>8</b> )
<b>Aromatischer Bereich</b>					
Py-C2	160.33	160.82	160.72	160.84	160.82
COOtBu	-	156.17	-	156.18	-
Py-C6	149.32	149.21	149.20	149.21	149.20
Py-C4	136.56	136.50	136.57	136.49	136.50
Py-C3	123.25	123.07	123.13	123.06	123.07
Py-C5	122.22	122.09	122.14	122.08	122.08
<b>Aliphatischer Bereich</b>					
Py-CH <sub>2</sub>	60.97	60.90	60.88	60.90	60.90
bpa-CH <sub>2</sub>	57.84	54.77	54.78	54.84	54.83
CH <sub>2</sub> NHR	40.08	40.95	42.36	40.98	42.60
<b>Zusätzliche Signale</b>					
C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-	78.90	-	78.91	-
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHR	-	30.45	33.72	30.49	34.41
Alkyl-CH <sub>2</sub>	-	29.76	29.80	29.99 <sup>a</sup>	30.05
Alkyl-CH <sub>2</sub>	-	29.64	29.78	29.99 <sup>a</sup>	30.01 <sup>a</sup>
Alkyl-CH <sub>2</sub>	-	27.58	27.60	29.96 <sup>a</sup>	30.01 <sup>a</sup>
Alkyl-CH <sub>2</sub>	-	27.55	27.47	29.96 <sup>a</sup>	30.00
Alkyl-CH <sub>2</sub>	-	27.14	27.20	29.87	29.94
Alkyl-CH <sub>2</sub>	-	-	-	29.72	29.88
Alkyl-CH <sub>2</sub>	-	-	-	27.67	27.68
Alkyl-CH <sub>2</sub>	-	-	-	27.60	27.58
Alkyl-CH <sub>2</sub>	-	-	-	27.20	27.32
C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-	28.54	-	28.54	-

<sup>a</sup> Signale überlagern.

**Tabelle 3-1** und **Tabelle 3-2** zeigen die Auflistung und Zuordnung aller in den  $^1\text{H}$  und  $^{13}\text{C}$  NMR Spektren auftretenden Signale der unterschiedlichen bpa-Liganden. Durch den Vergleich der Liganden **5** und **6** mit **2** sowie mit den Vorstufen **3** und **4** konnten alle Peaks eindeutig den Pyridin- und Linker-Einheiten zugewiesen werden. Insgesamt sind sowohl im  $^1\text{H}$  als auch  $^{13}\text{C}$  NMR nur äußerst geringe Unterschiede in den chemischen Verschiebungen festzustellen. Im dritten und letzten Schritt wurden die freien Amine **7** und **8** durch die Boc-Entschützung der Vorstufen mittels Trifluoressigsäure in Dichlormethan in jeweils nahezu quantitativen Ausbeuten erhalten (**Schema 3-2**). Die Zuordnung der Signale erfolgte analog zur den Vorstufen **5** und **6** (**Tabelle 3-1** und **Tabelle 3-2**).

### 3.1.2 Synthese und Charakterisierung der pqa-Stammverbindungen

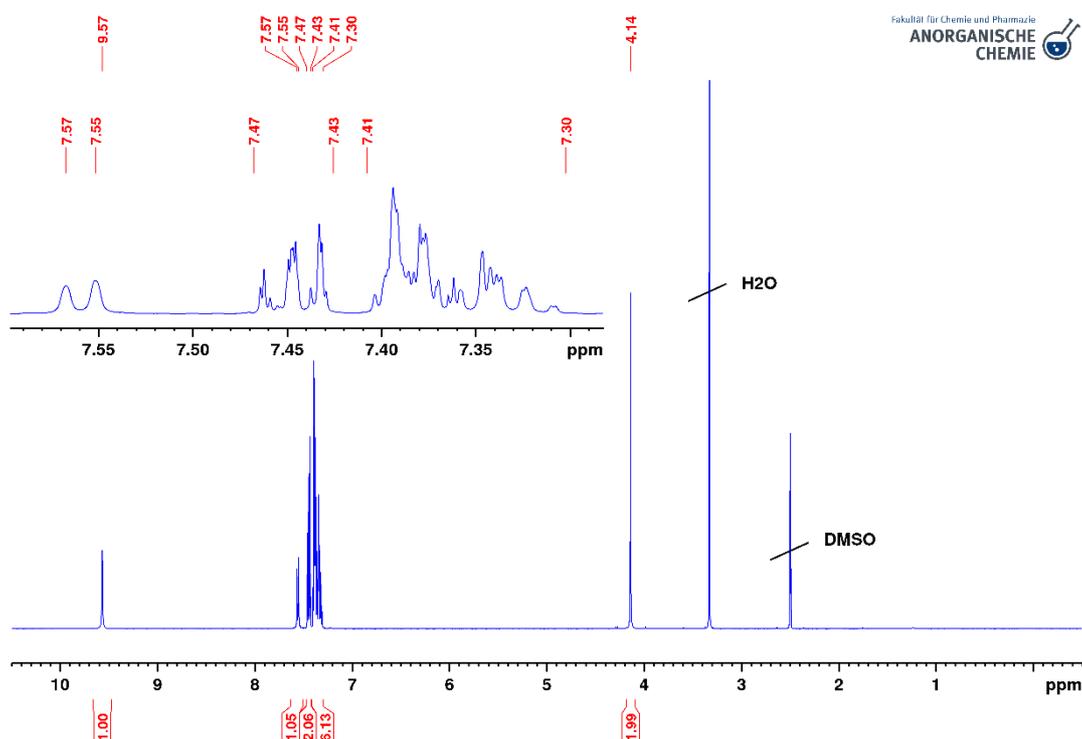
Der Arbeitsgruppe NOLTE *et. al.* gelang die Etablierung eines neuen tridentaten Ligandensystems, das auf einer *N*-(Phenanthridin-6-ylmethyl)-*N*-(chinolin-2-ylmethyl)amin-Einheit (pqa) basiert. Diese Ligandenklasse wird beispielsweise in der Synthese lumineszenter Re(I)carbonyl-Komplexe, welche in dem s.g. *Live Cell Imaging* für die Markierung von Zellkompartimenten Anwendung finden, eingesetzt.<sup>[104-106]</sup> In Anlehnung an diese Arbeiten wurde in einer mehrstufigen Synthese ein *N*-substituiertes Derivat hergestellt, welches eine für Amidsynthese geeignete primäre Aminogruppe trägt (**Abb. 3-1**).



**Schema 3-3:** Mehrstufige Syntheseroute für die Darstellung des Boc-geschützten pqa-Ligands **12**.

Der zum Aufbau des großen Ligandensystems benötigte 6-(Chlormethylphenanthridin-Baustein **10** wurde in einer Zweistufen-Synthese nach einer modifizierten Literaturvorschrift aus kommerziell erhältlichen Verbindungen synthetisiert.<sup>[107]</sup> Zunächst wurde im ersten Schritt Chloracetylchlorid mit 2-Aminobiphenyl in Tetrahydrofuran zum Säureamid

$N$ -([1,1'-Biphenyl]-2-yl)-2-chloroacetamid (**9**) umgesetzt (**Schema 3-3**). Anschließend wurde das Produkt durch die Zugabe von Wasser ausgefällt, über eine G3-Glasfritte abgetrennt, mit Wasser gewaschen und schließlich nach mehrtägigem Trocknen im Hochvakuum in Form von schwach beigen Kristallen in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten. Im  $^1\text{H}$  NMR von **9** sind fünf Signale zu beobachten; ein Singulett bei 9.57 ppm mit einer Intensität von 1H, ein Dublett bei 7.56 ppm, welches sich ebenfalls auf 1H integrieren lässt, zwei Multipllett bei 7.47 – 7.43 bzw. 7.41 – 7.30 ppm mit Integralen von 2H und 6H und ein weiteres Singulett bei 4.14 ppm mit einer Intensität von 2H (**Abb. 3-4**). Der Peak bei 9.75 ppm ist auf Grund der großen Tieffeldverschiebung dem Amidproton zuzuordnen. Das einzelne, aufgelöste Dublett bei 7.56 ppm stammt vom Phenyl-Wasserstoff in Nachbarschaft zur Amidgruppe. Das Multipllett bei 7.47 – 7.43 ppm setzt sich aus zwei überlagerten Dubletts von Dubletts von Dubletts zusammen und ist auf Grund des Integrals von 2H den Ph- $H_{3'}$  und Ph- $H_{5'}$ -Protonen des unsubstituierten Rings zuzuordnen. Das Multipllett bei 7.48 – 7.29 ppm stammt von den restlichen, stark überlagerten Protonensignalen.



**Abb. 3-4:** 500.13 MHz  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum von **9** in  $\text{DMSO-}d_6$ .

Mit Hilfe der  $^1\text{H},^1\text{H}$  COSY- und  $^1\text{H},^1\text{H}$  TOCSY-Spektren wurde eine grobe Peak-Abfolge der Phenyl-Wasserstoffe ermittelt, die für die exakte Zuordnung der korrespondierenden  $^{13}\text{C}$  NMR-Signale notwendig ist. Hierzu wurden mittels  $^1\text{H},^1\text{H}$  TOCSY die einzelnen Spinsysteme der beiden Aromaten identifiziert, separiert und via  $^1\text{H},^1\text{H}$  COSY anschließend ausgehend von Ph-H3 und Ph-H3'/H5' eine grobe Reihenfolge der überlagerten Peaks bestimmt. Die Abfolge lautet demnach: Ph-H4, Ph-H2'/H6', Ph-H4', Ph-H6, Ph-H5. Zuletzt rührt das aliphatische Singulett bei 4.14 ppm von den Methylenprotonen der  $\text{CH}_2\text{Cl}$ -Gruppe her.

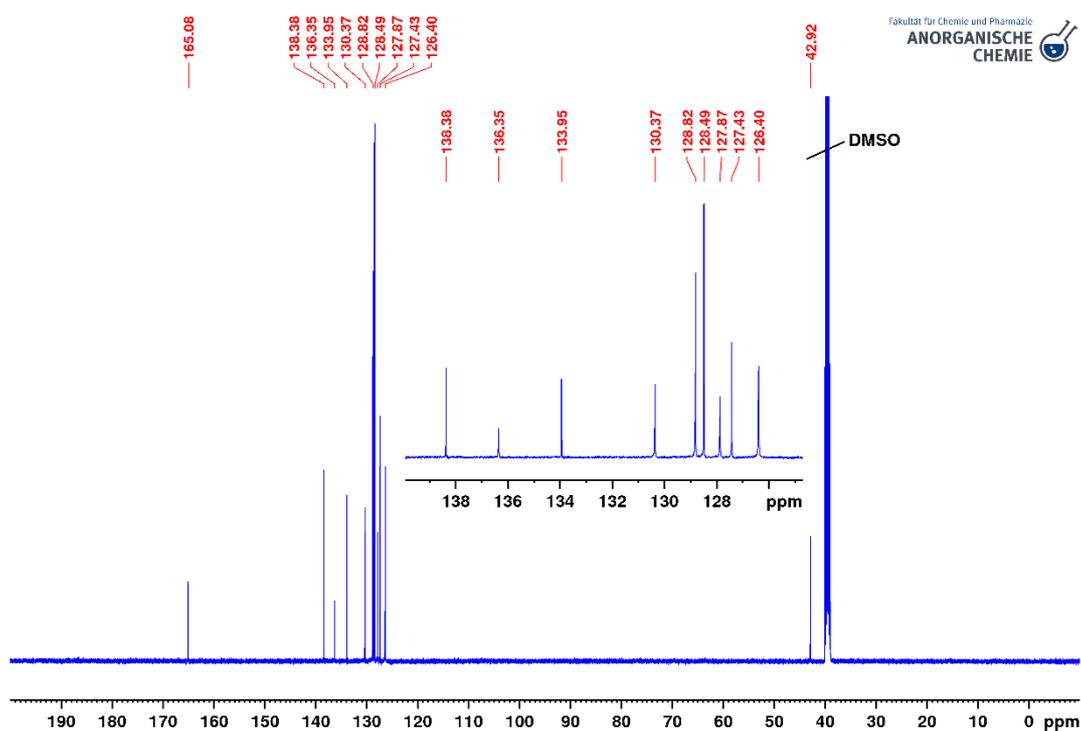
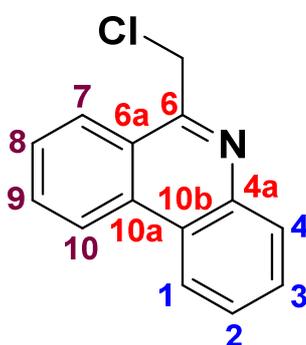


Abb. 3-5: 125.76 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum von **9** in  $\text{DMSO-}d_6$ .

Das  $^{13}\text{C}$  NMR von Amid **9** zeigt insgesamt elf Signale (**Abb. 3-5**). Der Peak bei 165.08 ppm ist auf Grund der Tieffeldverschiebung dem Amidkohlenstoff der Carbonylfunktion zuzuordnen. Die drei quartären Kohlenstoffsignale bei 138.38, 136.35 und 133.95 ppm weisen im  $^{13}\text{C},^1\text{H}$  HMBC-Spektrum Kreuzsignale zu Ph-H3'/H5' bzw. Ph-H3, Ph-H6 und Ph-H5 sowie Ph-H4 und Ph-H6 auf und stammen daher von den Ph-C1', Ph-C1 und Ph-C2-Kohlenstoffen. Unter Berücksichtigung der ermittelten Abfolge der überlagerten aromatischen Protonensignale, sind die Peaks bei 130.37, 128.82, 128.49, 127.87, 127.43 und 126.40 ppm den Ph-C6-, Ph-C2'/C6'-, Ph-C3'/C5'-, Ph-C4-, Ph-C4'- und Ph-C3+Ph-C5-Kohlenstoffen zuzuweisen. Das Signal bei 42.92 ppm stammt vom Methylenkohlenstoff der  $\text{CH}_2\text{Cl}$ -Gruppe.

Im nachfolgenden Schritt wurde Amid **9** in einer modifizierten Bischler-Napieralski-Reaktion zu 6-(Chlormethyl)phenanthridin (**10**) umgesetzt (**Schema 3-3**).<sup>[107]</sup> Dazu wurde Triphenylphosphanoxid bei 0 °C unter Argon in wasserfreiem, entgastem Dichlormethan gelöst. Daraufhin wurde Trifluormethansulfonsäureanhydrid langsam zugetropft und die Reaktionsmischung 40 min bei 0 °C gerührt. Nach der Zugabe von **9** in wasserfreiem Dichlormethan wurde der Ansatz 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit *n*-Hexan/Ethylacetat als Eluent (6:1 v/v) gereinigt. Dieser Schritt ist notwendig, um das im Überschuss eingesetzte Triphenylphosphanoxid zu entfernen, welches unter den gewählten Bedingungen auf der Säule verbleibt. Es ist jedoch zu vermerken, dass auf Grund der schlechten Löslichkeit des Produktes im verwendeten Laufmittel große Mengen an Eluent benötigt werden, um gute Ausbeuten zu erzielen. In der Praxis empfiehlt sich für die Aufreinigung von ca. 30 g Rohprodukt (inklusive Triphenylphosphanoxid) die Verwendung von ca. 300 g Kieselgel und 10 – 15 L Eluent. Aromat **10** wurde schließlich nach mehrtägigem Trocknen im Hochvakuum als watteartiger schwach gelber Feststoff in sehr guter Ausbeute erhalten.



**6-(Chlormethyl)phenanthridin (**10**)**

**Abb. 3-6:** Zählweise und Nummerierung der einzelnen aromatischen Gerüstatome in **10**. Die beiden unterschiedlichen Spinsysteme sind in den Farben blau und violett, die quartären Kohlenstoffe in rot gekennzeichnet.

**Abb. 3-6** zeigt die Zählweise und Nummerierung der einzelnen Positionen des aromatischen Gerüsts. Das <sup>1</sup>H NMR von **10** zeigt in der Summe acht d-, dd- und ddd-Signale im aromatischen und ein Singulett im aliphatischen Bereich (**Abb. 3-7**). Für die Zuordnung wurden zunächst im <sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H TOCSY-Spektrum von **10** alle Protonen den entsprechenden Spinsystemen der beiden Phenylringe zugewiesen.

Anschließend wurden alle direkten Kopplungspartner innerhalb eines Spinsystems über die Kreuzsignale der einzelnen Multipletts im  $^1\text{H},^1\text{H}$  COSY-Spektrum ermittelt sowie die Kopplungskonstanten der d-, dd- und ddd- Signale im  $^1\text{H}$  NMR bestimmt und verglichen. Als „Startpunkte“ für die Zuordnung fungieren dabei die Protonen Phen-H1 bzw. Phen-H10, welche auf Grund des Ringstrom-effektes und ihrer Lage nahe der Brückenkopfkohlenstoffe C10a und C10b den größten Tieffeld-Shift erfahren und demnach bei respektive 8.92 bzw. 8.83 ppm vorzufinden sind.<sup>[108]</sup>

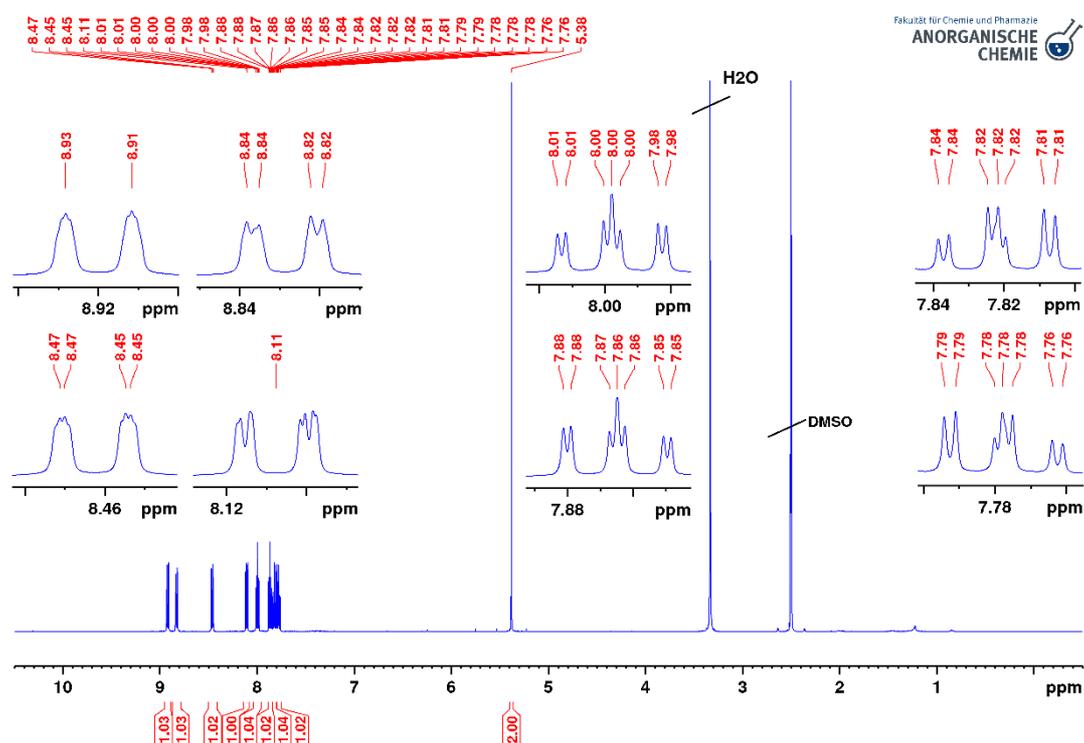


Abb. 3-7: 500.13 MHz  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum von **10** in  $\text{DMSO}-d_6$ .

Das Dublett vom Dublett vom Dublett bei 8.46 ppm, stammt von Phen-H4, die Signale bei 8.11 und 8.00 ppm von Phen-H7 und Phen-H2, die Peaks bei 7.86 und 7.82 ppm sind Phen-H3 und Phen-H8 zuzuordnen und das ddd-Signal bei 7.82 ppm rührt von dem Phen-H9-Wasserstoff her. Zuletzt ist das Singulett bei 5.38 ppm den Methylenprotonen zuzuweisen. Im  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrum von **10** sind 14 Signale zu beobachten (Abb. 3-8). Im  $^{13}\text{C},^1\text{H}$  HSQC-Spektrum gibt es insgesamt neun Kreuzsignale zwischen den aromatischen Protonen bzw. der  $\text{CH}_2\text{Cl}$ -Methylengruppe und den Kohlenstoff-Peaks.

So stammen die Signale bei 131.78, 129.60, 129.20, 128.02, 127.95, 126.61, 123.02, 122.81 und 45.68 ppm nacheinander von den Phen-C2-, C7-, C8-, C3-, C9-, C4-, C1-, C10- und CH<sub>2</sub>Cl-Kohlenstoffatomen. Die verbleibenden fünf quartären Kohlenstoffe von **10** wurden über *long-range*-Kopplungen aus dem <sup>13</sup>C,<sup>1</sup>H HMBC ermittelt. Die Peaks bei 156.14 und 142.67 ppm sind auf Grund der großen Tieffeldverschiebung den Phen-C6- und C4a-Kohlenstoffen in Nachbarschaft zum Stickstoff zuzuweisen. Somit gehören die drei Signale bei 132.78, 123.95 und 123.48 ppm zu den Brückenkopf-Kohlenstoffen Phen-C10a, C6a und C10b.

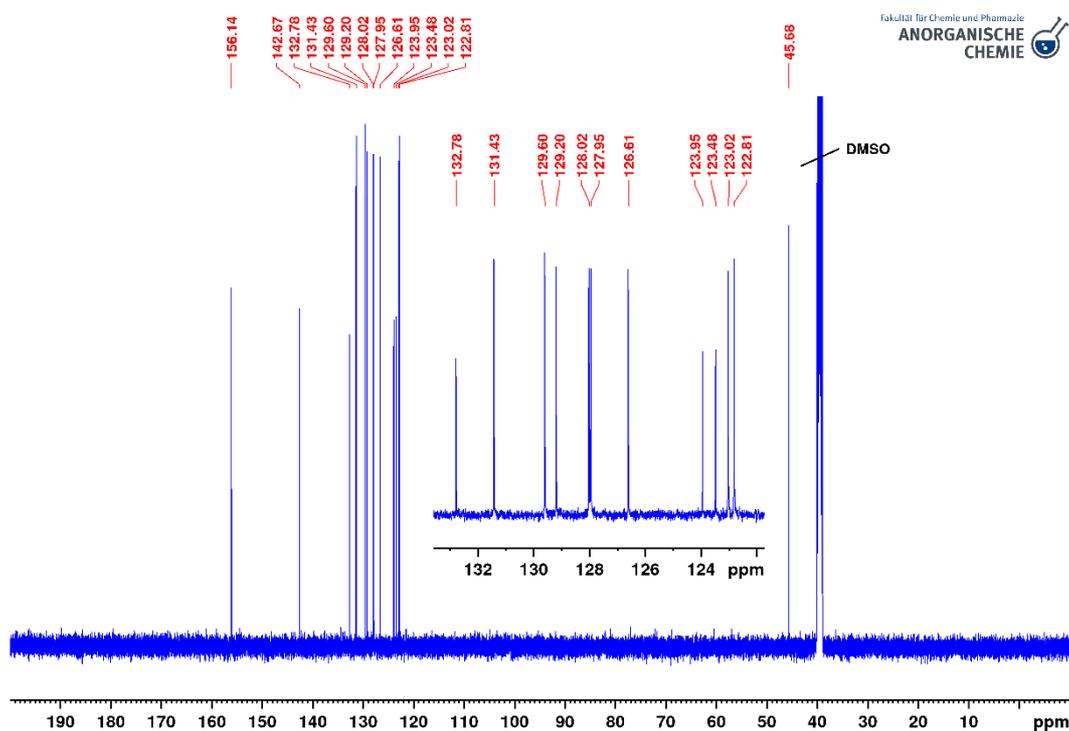
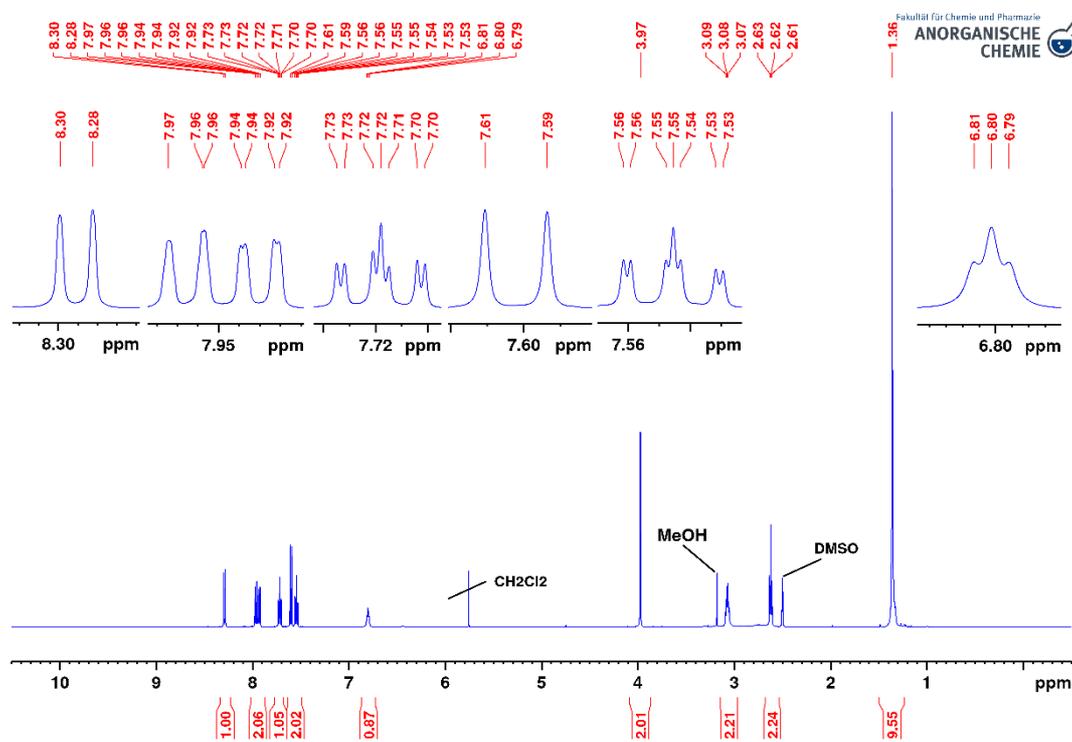


Abb. 3-6: 125.76 MHz <sup>13</sup>C NMR-Spektrum von **10** in DMSO-*d*<sub>6</sub>.

Parallel zur zweistufigen Synthese von **10** wurde der zum Aufbau des pqa-Ligandensystems benötigte Chinolin-Baustein **11** aus kommerziell erhältlichen Verbindungen nach einer modifizierten Literaturvorschrift hergestellt.<sup>[109]</sup> Hierzu wurden Chinolin-2-carbaldehyd und *N*-Boc-Ethylendiamin im Rahmen einer reduktiven Aminierung mit Natriumborhydrid in Methanol zu *tert*-Butyl-(2-((chinolin-2-ylmethyl)amino)ethyl)carbammat (**11**) umgesetzt (Schema 3-3). Das erhaltene ölige tiefbraune Rohprodukt wurde nach wässriger Aufarbeitung säulenchromatographisch an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (10:1 v/v) als Eluent gereinigt. Das Produkt wurde als viskoses oranges Öl in guter Ausbeute erhalten.

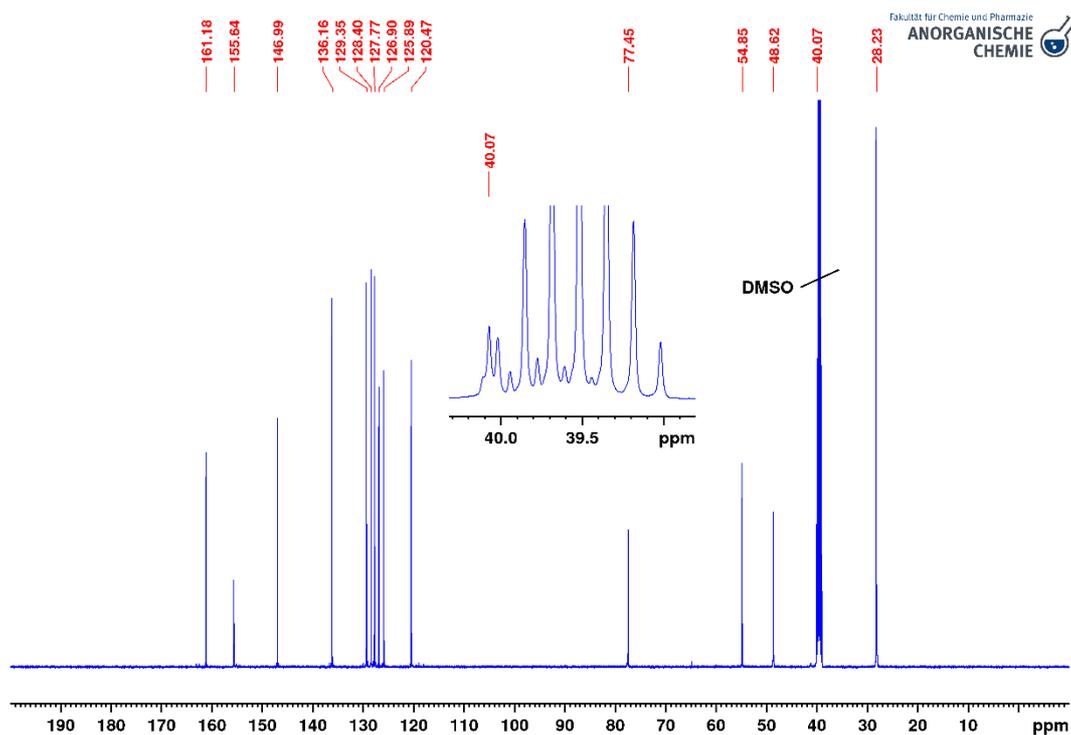
Im  $^1\text{H}$  NMR des Amins **11** sind sieben Signale im aromatischen und vier im aliphatischen Bereich zu erkennen (**Abb. 3-9**). Die beiden Dubletts bei 8.29 und 7.60 ppm sind auf Grund des Aufspaltungsmusters und der Kopplungskonstanten den Chin-*H4* und *H3*-Protonen zuzuordnen. Analog zu **10** erfahren auch in **11** die Wasserstoffe, welche sich in Nachbarschaft zu den Brückenkopf-Kohlenstoffatomen befinden, den stärksten Tieffeld-Shift. Daher stammen die beiden Signale bei 7.97 und 7.93 ppm von den Chin-*H8* und *H5*-Protonen. Die ddd-Signale bei 7.72 und 7.54 ppm wurden mittels  $^1\text{H}, ^1\text{H}$  COSY zugewiesen. Ersteres weist ein Kreuzsignal zu Chin-*H8*, zweiteres eines zu Chin-*H5* auf, weshalb die beiden Signale den Chin-*H7* und *H6*-Wasserstoffatomen zuzuordnen sind. Das Triplett bei 6.80 ppm rührt vom NH-Proton der Carbamat-Gruppe her.



**Abb. 3-7:** 500.13 MHz  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum von **11** in  $\text{DMSO-}d_6$ .

Das Singulett bei 3.97 ppm, das Quartett bei 3.07 ppm und das Triplett bei 2.62 ppm sind auf Grund ihrer Intensität von je 2H und ihrem Kopplungsmuster eindeutig den Chin- $\text{CH}_2$ -Methylenprotonen sowie den  $\text{CH}_2$ -Gruppen des Ethylendiamin-Linkers zuzuweisen. Das intensitätsstarke Singulett bei 1.36 ppm, mit einem Integral von 9H, stammt von den Methylgruppen der Boc-Einheit.

Das  $^{13}\text{C}$  NMR zeigt 15 unterscheidbare Peaks, wovon zehn im aromatischen und fünf im aliphatischen Bereich liegen (**Abb. 3-10**). Über die Kreuzsignale im  $^{13}\text{C},^1\text{H}$  HSQC-Spektrum von **11** sind die Signale bei 136.16, 129.35, 128.40, 127.77, 125.89, 120.47, 54.85, 48.62, 40.07 und 28.23 ppm den Chin-C4-, C7-, C8-, C5-, C6-, C3-, Chin-CH<sub>2</sub>-, Chin-CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>-, CH<sub>2</sub>NHCOOtBu- und CH<sub>3</sub>-Kohlenstoffen zuzuordnen. Die Peaks bei 161.18 und 146.99 ppm stammen von den Chin-C2- und C8a-Kohlenstoffen, welche auf Grund der Nähe zum aromatischen Stickstoffatom einen deutlichen Tieffeld-Shift erfahren. Das Signal bei 155.64 ppm weist keine Kreuzsignale im  $^{13}\text{C},^1\text{H}$  HMBC-Spektrum auf und gehört daher zum Carbonyl-Kohlenstoff der Carbamat-Gruppe. Ferner ist Chin-C4a bei 126.90 vorzufinden. Das quartäre Kohlenstoffatom der *tert*-Butylgruppe ist entsprechend zu den bpa-Liganden **5** und **6** dem Signal bei 77.45 ppm zuzuordnen.



**Abb. 3-8:** 125.76 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum von **11** in DMSO-*d*<sub>6</sub>.

Die Synthese von *tert*-Butyl-(2-((phenanthridin-6-ylmethyl)(chinolin-2-ylmethyl)amino)ethyl)-carbamate (p<sub>qen</sub><sup>COOtBu</sup>, **12**) erfolgte nach einer modifizierten Literaturvorschrift.<sup>[104]</sup> Hierzu wurden die beiden Bausteine **10** und **11** unter Argon und Lichtausschluss in Acetonitril mit Kaliumcarbonat in einer S<sub>N</sub>2-Reaktion zu dem p<sub>qen</sub>-Liganden **12** umgesetzt (**Schema 3-3**).

Nach wässriger Aufarbeitung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch unter Lichtausschluss an Kieselgel mit *n*-Hexan/Ethylacetat (6:1 v/v), gefolgt von reinem Ethylacetat als Eluent gereinigt. Der Ligand wurde nach mehrtägigem Trocknen im Hoch-vakuum als gelber feinpulvriger Feststoff in guter Ausbeute erhalten. Das Arbeiten unter Lichtausschluss ist während allen Reaktions- sowie Aufarbeitungsschritten besonders wichtig, da sich der Ligand langsam in Lösung bei Raumlicht zersetzt. Die Verwendung von Braunglas verlangsamt diesen Prozess zwar deutlich, dennoch wird eine zusätzliche Abdunkelung aller Gefäße mittels Alufolie empfohlen. Vor Licht geschützt kann **12** als Feststoff für min. 1 Jahr aufbewahrt werden, ohne dass eine erkennbare Zersetzung im <sup>1</sup>H NMR zu beobachten ist. Im <sup>1</sup>H NMR von **12** sind 15 zum Teil überlagerte Dupletts und Tripletts zu erkennen, welche sich je zu 1H integrieren. Im aliphatischen Bereich finden sich fünf weitere Signale, drei Singuletts, ein Quartett und ein Triplet wieder.

**Tabelle 3-3:** Zuordnung und Vergleich der <sup>1</sup>H NMR-Signale von p<sub>qen</sub><sup>COOtBu</sup> (**12**) mit denen der Vorstufen **10** und **11**. Alle Spektren wurden bei 500.13 MHz in DMSO-*d*<sub>6</sub> gemessen.

Zuordnung	Signale und Multiplizitäten [ppm]		
	p <sub>qen</sub> <sup>COOtBu</sup> ( <b>12</b> )	Vorstufen <b>10</b> und <b>11</b>	Differenz <sup>a</sup>
Phen-H1	8.75 (d)	8.92 (d)	- 0.17
Phen-H10	8.68 (d)	8.83 (dd)	- 0.15
Phen-H4	8.55 (d)	8.64 (ddd)	- 0.09
Phen-H7	8.12 (d)	8.11 (ddd)	+ 0.01
Phen-H2	7.86 (t)	8.00 (ddd)	- 0.14
Phen-H8	7.73 (t)	7.82 (ddd)	- 0.09
Phen-H3	7.68 (t)	7.86 (ddd)	- 0.18
Phen-H9	7.66 (ddd)	7.78 (ddd)	- 0.12
Phen-CH <sub>2</sub>	4.41 (s)	5.38 (s)	- 0.97
Chin-H4	8.18 (d)	8.29 (d)	- 0.11
Chin-H8	7.97 (d)	7.97 (d)	0
Chin-H5	7.87 (d)	7.93 (dd)	-0.06
Chin-H7	7.67 (t)	7.72 (ddd)	- 0.05
Chin-H3	7.54 (d)	7.60 (d)	- 0.06
Chin-H6	7.52 (t)	7.54 (ddd)	- 0.02
Chin-CH <sub>2</sub>	4.06 (s)	3.97 (s)	+ 0.09
NHCO	6.92 (t)	6.80 (t)	+ 0.12
CH <sub>2</sub> NHCOOtBu	3.16 (q)	3.07 (q)	+ 0.09
NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCOOtBu	2.75 (t)	2.62 (t)	+ 0.13
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	1.33 (s)	1.36 (s)	- 0.03

<sup>a</sup> Tieffeld-Shift wird mit „+“, Hochfeld-Shift mit „-“ angegeben.

Die Zuordnung der einzelnen Peaks erfolgte unter Vergleich von **12** mit **10** und **11** (Tabelle 3-3) sowie, falls notwendig, unter Einbezug der <sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H COSY- und <sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H TOCSY-Spektren der Verbindung. Insgesamt erfahren die Mehrheit der aromatischen Signale in **12** einen Hochfeld-Shift. Dieser ist für die Phenanthridin-Signale mit einer Spanne von 0.09 – 0.18 ppm in der Summe geringfügig größer als für die Chinolin-Gruppe mit 0.02 – 0.11 ppm.

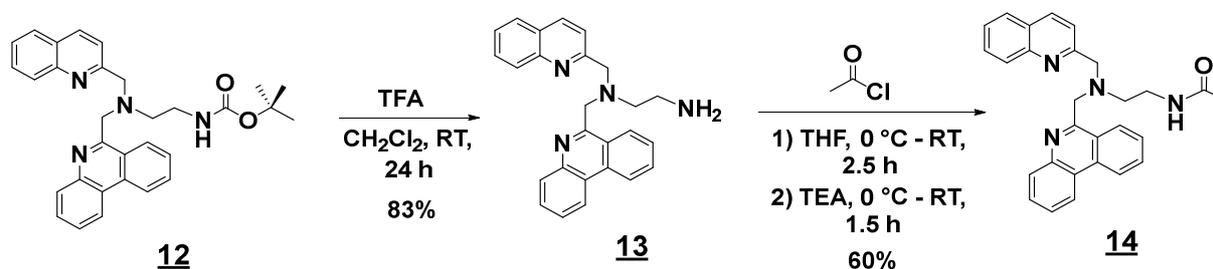
Zudem liegen Phen-*H*8 und Phen-*H*3 in **12** gegenüber **10** vertauscht vor. Die beiden Singulett bei 4.41 und 4.06 ppm sind analog zu den Vorstufen den Phen-CH<sub>2</sub>- und Chin-CH<sub>2</sub>-Methylenprotonen zuzuweisen. Ersteres Signal liegt im Vergleich zu **10** um nahezu 1.0 ppm deutlich hochfeldverschoben vor, während die Chinolin-Methylenprotonen einen kleinen Hochfeld-Shift um 0.09 ppm aufweisen. Die verbleibenden Signale bei 6.92, 3.16, 2.75 und 1.33 ppm stammen analog zu **11** von dem NH-Proton der Carbamat-Gruppe, den Methylenprotonen des Linkers und den Boc-CH<sub>3</sub>-Gruppen und liegen mehrheitlich tieffeldverschoben vor.

**Tabelle 3-4:** Zuordnung und Vergleich der <sup>13</sup>C NMR-Signale von p<sub>qen</sub><sup>COOtBu</sup> (**12**) mit denen der Vorstufen **10** und **11**. Alle Spektren wurden bei 125.76 MHz in DMSO-*d*<sub>6</sub> gemessen.

Zuordnung	Signale [ppm]		
	p <sub>qen</sub> <sup>COOtBu</sup> ( <b>12</b> )	Vorstufen <b>10</b> und <b>11</b>	Differenz
Phen-C6	158.46	156.14	+ 2.32
Phen-C4a	142.78	142.67	+ 0.11
Phen-C10a	132.28	132.78	- 0.50
Phen-C2	130.76	131.78	- 1.02
Phen-C7	129.45	129.60	- 0.15
Phen-C8	128.59	129.20	- 0.51
Phen-C4	127.22	126.61	+ 0.61
Phen-C3	127.14	128.02	- 0.88
Phen-C9	126.98	127.95	- 0.97
Phen-C6a	124.86	123.95	+ 0.91
Phen-C10b	123.63	123.48	+ 0.15
Phen-C10	122.48	122.81	- 0.33
Phen-C1	122.40	123.02	- 0.62
Phen-CH <sub>2</sub>	59.91	45.68	+ 14.23
Chin-C2	160.05	161.18	- 1.13
Chin-C8a	146.87	146.99	- 0.12
Chin-C4	135.98	136.16	- 0.18
Chin-C7	129.27	129.35	- 0.08
Chin-C8	128.49	128.40	+ 0.09
Chin-C5	127.67	127.77	- 0.10
Chin-C4a	126.85	126.90	- 0.05
Chin-C6	126.03	125.89	+ 0.14
Chin-C3	121.24	120.47	+ 0.77
Chin-CH <sub>2</sub>	60.33	54.85	+ 5.48
NHCO	155.41	155.64	- 0.23
C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	77.40	77.45	- 0.05
NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCOOtBu	53.73	48.62	+ 5.11
CH <sub>2</sub> NHCOOtBu	38.05	40.07	- 2.02
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	28.18	28.23	- 0.05

**Tabelle 3-4** zeigt die Zuweisung der <sup>13</sup>C NMR-Signale von **12**. Betrachtet man zunächst die Phenanthridin-Gruppe, so sind für einen Großteil der aromatischen Signale gegenüber den Vorstufen nur geringe Verschiebungsdifferenzen < 1 ppm festzustellen; die Signalzuweisung erfolgte somit analog zu **10**.

Lediglich das quartäre Phen-C6-Kohlenstoffsignal verschiebt sich um 2.32 ppm deutlich ins Tieffeld. Die unterschiedlichen Hoch- bzw. Tieffeld-Shifts haben jedoch einen Einfluss auf die Peak-Lagen, die Signalabfolge von Phen-C7, Phen-C4 und Phen-C8 sowie Phen-C1 und Phen-C10 dreht sich gegenüber **10** um. Das Signal der Phen-CH<sub>2</sub>-Gruppe erfährt mit > 14 ppm den größten Tieffeld-Shift aller Signale und liefert somit eine verlässliche Indikation für den Erfolg der Synthese. Die Chin-CH<sub>2</sub>- und NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHBoc-Kohlenstoffatome liegen mit einer Differenz von > 5 ppm ebenfalls stark tieffeldverschoben vor. Insgesamt sind alle Chinolin-Kohlenstoffe, welche im Mittel ≤ 1 ppm nur geringfügig zu höheren oder niedrigeren Resonanzfrequenzen verschoben sind, sowie alle aliphatischen Kohlenstoffatome der Linker- und Boc-Gruppe analog zu **11** zuzuordnen.



**Schema 3-4:** Saure Entschützung von **12** zu Amin-Ligand **13** und anschließender Acetylierung zu Referenz-Konjugat **14**.

Schließlich wurde der Amin-Ligand *N*-(Phenanthridin-6-ylmethyl)-*N*-(chinolin-2-ylmethyl)ethan-1,2-diamin (pqen, **13**) durch die saure Entschützung von **12** mittels Trifluoressigsäure in sehr guter Ausbeute erhalten (**Schema 3-4**). Auch in diesem Schritt muss strikt unter Lichtausschluss gearbeitet werden, um die langsame photolytische Zersetzung der Verbindung zu vermeiden. Die Synthese des Referenz-Konjugats *N*-(2-((Phenanthridin-6-yl-methyl)-(2-chinolin)amino)ethyl)acetamid (pqen<sup>COCH<sub>3</sub></sup>, **14**) erfolgte durch den Umsatz des Amins **13** mit Acetylchlorid in wasserfreiem Tetrahydrofuran unter Argon und Lichtausschluss (**Schema 3-4**). Der Acetyl-Ligand wurde nach wässriger Aufarbeitung und anschließendem Waschen mit Diethylether als hellgelber Feststoff in guter Ausbeute erhalten. **Tabelle 3-5** und **Tabelle 3-6** zeigen die Auflistungen und Zuordnungen aller <sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR- Signale der beiden Liganden **13** und **14** sowie deren Verschiebungsdifferenzen im Vergleich zu Boc-Vorstufe **12**.

**Tabelle 3-5:** Zuordnung und Vergleich der  $^1\text{H}$  NMR-Signale der beiden p<sub>q</sub>en-Liganden **13** und **14** mit **12**. Alle Spektren wurden bei 500.12 MHz in DMSO-*d*<sub>6</sub> gemessen.

Zuordnung	p <sub>q</sub> en <sup>COOtBu</sup> ( <b>12</b> )	p <sub>q</sub> en ( <b>13</b> )		p <sub>q</sub> en <sup>COCH<sub>3</sub></sup> ( <b>14</b> )	
	Signale [ppm]	Signale [ppm]	Differenz [ppm]	Signale [ppm]	Differenz [ppm]
Phen-H1	8.75 (d)	8.79 (d)	+ 0.04	8.80 (d)	+ 0.05
Phen-H10	8.68 (d)	8.72 (dd)	+ 0.04	8.73 (dd)	+ 0.05
Phen-H4	8.55 (d)	8.62 (d)	+ 0.07	8.60 (dd)	+ 0.05
Chin-H4	8.18 (d)	8.22 (d)	+ 0.04	8.26 (d)	+ 0.08
Phen-H7	8.12 (d)	8.07 (dd)	- 0.05	8.07 (dd)	- 0.05
Chin-H8	7.97 (d)	7.95 (d)	- 0.02	7.95 (d)	- 0.02
Chin-H5	7.87 (d)	7.89 (dd)	+ 0.02	7.91 <sup>b</sup> (dd)	+ 0.04
Phen-H2	7.86 (t)	7.90 (ddd)	+ 0.04	7.91 <sup>b</sup> (ddd)	+ 0.05
Phen-H8	7.73 (t)	7.74 (ddd)	+ 0.01	7.75 (ddd)	+ 0.02
Phen-H3	7.68 (t)	7.71 (ddd)	+ 0.03	7.72 (ddd)	+ 0.04
Chin-H7	7.67 (t)	7.70 (ddd)	+ 0.03	7.71 (ddd)	+ 0.04
Phen-H9	7.66 (ddd)	7.68 (ddd)	+ 0.02	7.69 (ddd)	+ 0.03
Chin-H3	7.54 (d)	7.49 (d)	- 0.05	7.59 (d)	+ 0.05
Chin-H6	7.52 (t)	7.53 (ddd)	+ 0.01	7.55 (ddd)	+ 0.03
NHR	6.92 (t)	-	-	7.61 (t)	+ 0.69
Phen-CH <sub>2</sub>	4.41 (s)	4.38 (s)	- 0.03	4.39 (s)	- 0.02
Chin-CH <sub>2</sub>	4.06 (s)	4.02 (s)	- 0.04	4.05 (s)	- 0.01
CH <sub>2</sub> NHR	3.16 (q)	2.67 – 2.58 (m)	<sup>a</sup>	3.22 (q)	+ 0.06
pqa-CH <sub>2</sub>	2.75 (t)	2.67 – 2.58 (m)	<sup>a</sup>	2.70 (t)	- 0.05
C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	1.33 (s)	-	-	-	-
CH <sub>3</sub>	-	-	-	1.62 (s)	-

<sup>a</sup> Differenz kann auf Grund der komplexen Multiplettaufspaltung nicht ermittelt werden.

<sup>b</sup> Signale unterscheiden sich erst in der dritten Nachkommastelle.

In der Summe ergeben sich für alle aromatischen Signale in beiden Spektren nur sehr geringe Signalverschiebungen um max. 0.07 ppm im  $^1\text{H}$  bzw. 0.33 ppm im  $^{13}\text{C}$  NMR, wobei die Mehrheit der Peaks in **13** und **14** gegenüber **12** einen geringen Tieffeld-Shift erfahren. Abgesehen davon, dass Chin-H3 und Chin-H6 im  $^1\text{H}$  NMR Spektrum von **13** vertauscht vorliegen, ist die Abfolge und Zuordnung der Phenanthridin- und Chinolin-Signale sowie der in Nachbarschaft zu beiden Gruppen befindlichen Methylengruppen in den  $^1\text{H}$  und  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektren aller drei Spezies identisch. Wesentliche Unterschiede treten erst im aliphatischen Bereich auf. Die beiden CH<sub>2</sub>-Gruppen des Ethyllinkers überlagern im  $^1\text{H}$  NMR Spektrum von **13** zu einem breiten Multiplett bei 2.67 – 2.58 ppm und können nicht mehr individuell zugeordnet werden. Dieses „zusammenrücken“ der Methylenprotonen wurde bereits für die bpa-Amin-Liganden **2**, **7** und **8** festgestellt. Zusätzlich weist das Fehlen der charakteristischen Carbamat-Signale in **13** auf die erfolgreiche Umsetzung hin.

**Tabelle 3-6:** Zuordnung und Vergleich der  $^{13}\text{C}$  NMR-Signale der beiden p<sub>qen</sub>-Liganden **13** und **14** mit **12**. Alle Spektren wurden bei 125.76 MHz in DMSO-*d*<sub>6</sub> gemessen.

Zuordnung	p <sub>qen</sub> <sup>CO<sub>2</sub>tBu</sup> ( <b>12</b> )	p <sub>qen</sub> ( <b>13</b> )		p <sub>qen</sub> <sup>COCH<sub>3</sub></sup> ( <b>14</b> )	
	Signale [ppm]	Signale [ppm]	Differenz [ppm]	Signale [ppm]	Differenz [ppm]
NHCO	155.41	-	-	168.79	+ 13.38
Chin-C2	160.05	160.27	+ 0.22	159.97	- 0.08
Phen-C6	158.46	158.79	+ 0.33	158.55	+ 0.09
Chin-C8a	146.87	146.89	+ 0.02	146.89	+ 0.02
Phen-C4a	142.78	142.83	+ 0.05	142.81	+ 0.03
Chin-C4	135.98	136.03	+ 0.05	136.05	+ 0.07
Phen-C10a	132.28	132.36	+ 0.08	132.37	+ 0.09
Phen-C2	130.76	130.79	+ 0.03	130.82	+ 0.06
Phen-C7	129.45	129.50	+ 0.05	129.50	+ 0.05
Chin-C7	129.27	129.36	+ 0.09	129.38	+ 0.11
Phen-C8	128.59	128.67	+ 0.08	128.69	+ 0.10
Chin-C8	128.49	128.53	+ 0.04	128.52	+ 0.03
Chin-C5	127.67	127.71	+ 0.04	127.74	+ 0.07
Phen-C4	127.22	127.42	+ 0.20	127.48	+ 0.26
Phen-C3	127.14	127.19	+ 0.05	127.23	+ 0.09
Phen-C9	126.98	127.02	+ 0.04	127.07	+ 0.09
Chin-C4a	126.85	126.86	+ 0.01	126.91	+ 0.06
Chin-C6	126.03	126.07	+ 0.03	126.11	+ 0.08
Phen-C6a	124.86	125.01	+ 0.15	124.96	+ 0.10
Phen-C10b	123.63	123.67	+ 0.04	123.69	+ 0.06
Phen-C10	122.48	122.53	+ 0.05	122.56	+ 0.08
Phen-C1	122.40	122.47	+ 0.07	122.45	+ 0.05
Chin-C3	121.24	121.28	+ 0.04	121.40	+ 0.16
Chin-CH <sub>2</sub>	60.33	61.14	+ 0.81	60.54	+ 0.21
Phen-CH <sub>2</sub>	59.91	60.83	+ 0.92	60.27	+ 0.36
pqa-CH <sub>2</sub>	53.73	58.02	+ 4.29	53.38	- 0.35
CH <sub>2</sub> NHCO	38.05	39.81	+ 1.76	36.44	- 1.61
C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	77.40	-	-	-	-
C(CH <sub>3</sub> )	28.18	-	-	-	-
CH <sub>3</sub>	-	-	-	22.50	-

**14** zeigt im aliphatischen Bereich entsprechend zu **12** zwei aufgelöste Signale im  $^1\text{H}$  NMR, ein Quartett bei 3.22 ppm und ein Triplett bei 2.70 ppm, welche auf Grund ihrer Lage und ihres Kopplungsmusters den  $\text{CH}_2\text{NH}$ - bzw. pqa- $\text{CH}_2$ -Gruppen zuzuordnen sind. Die Signale bei 7.61 und 1.62 ppm im  $^1\text{H}$  NMR sowie 168.79 und 22.50 ppm im  $^{13}\text{C}$  NMR sind der Acetamid-Einheit zuzuweisen und bestätigen somit die erfolgreiche Synthese der Verbindung (**Abb. 3-11** und **Abb. 3-12**).

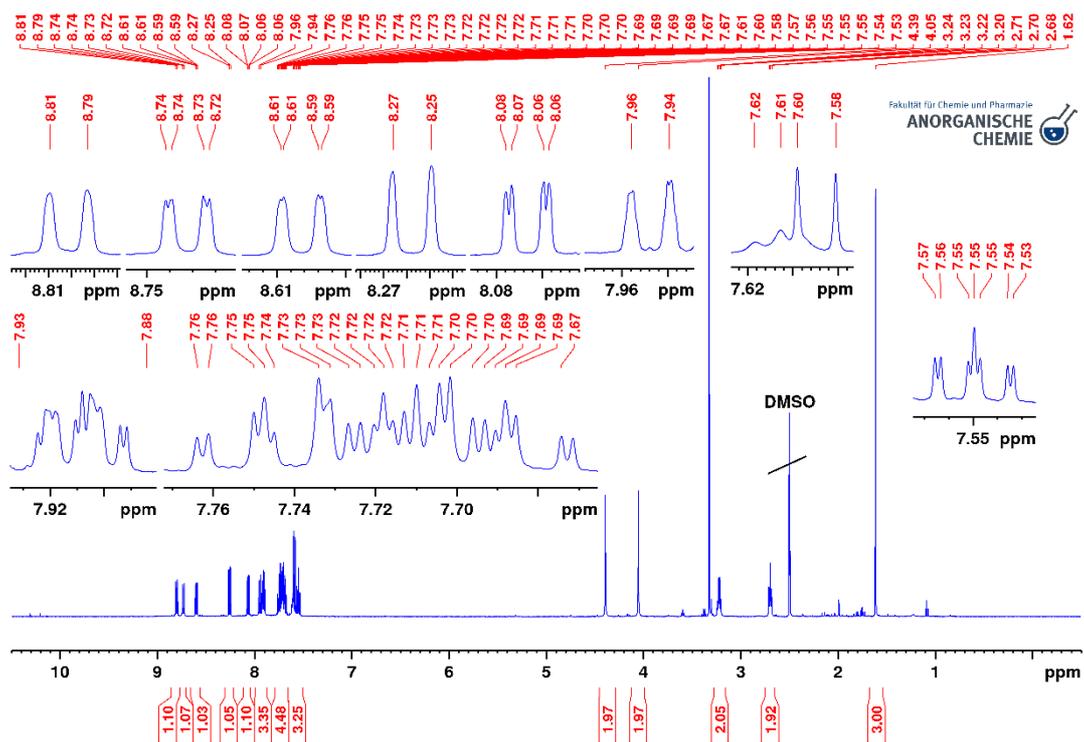


Abb. 3-9: 500.13 MHz  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum von **14** in  $\text{DMSO-}d_6$ .

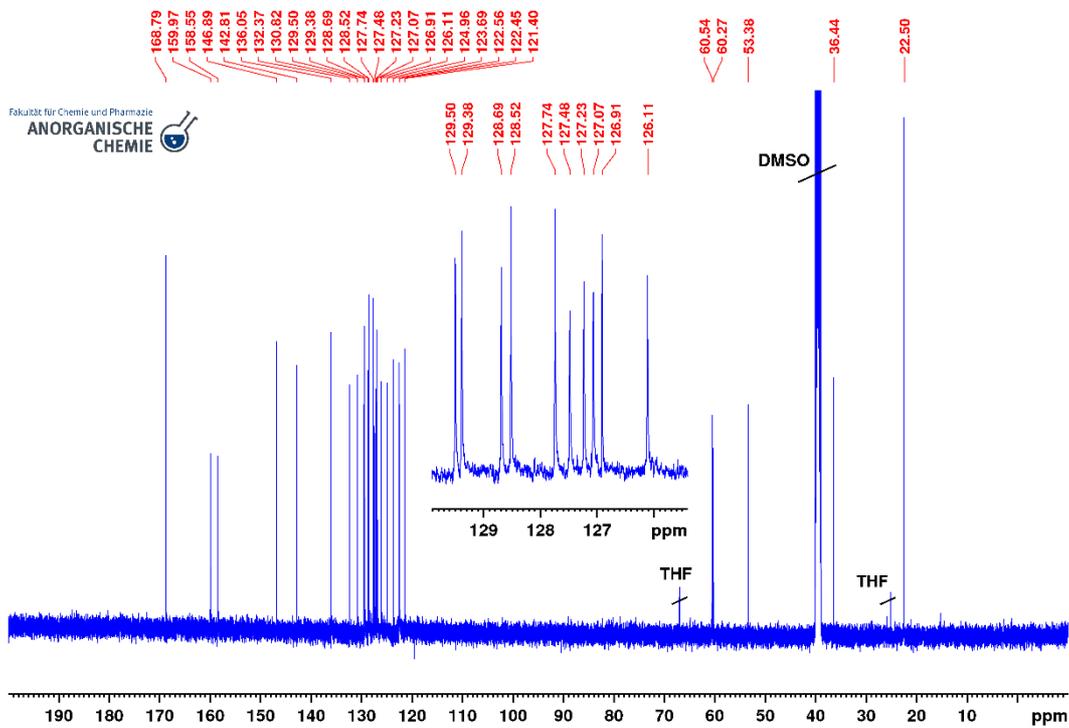


Abb. 3-10: 125.76 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum von **14** in  $\text{DMSO-}d_6$ .

### 3.2 Synthese und Eigenschaften der Referenzkomplexe

Dieses Kapitel widmet sich den in **Abb. 3-13** illustrierten oktaedrischen Tricarbonyl-Stammkomplexen. Die Acetyl-geschützten Mangan- und Rheniumkomplexe  $[\text{Mn}(\text{bpen}^{\text{COCH}_3})(\text{CO})_3]\text{Br}$  (**15**),  $[\text{Re}(\text{bpen}^{\text{COCH}_3})(\text{CO})_3]\text{Br}$  (**16**),  $[\text{Mn}(\text{pqen}^{\text{COCH}_3})(\text{CO})_3]\text{Br}$  (**17**) und  $[\text{Re}(\text{pqen}^{\text{COCH}_3})(\text{CO})_3]\text{Br}$  (**18**) stellen leicht zugängliche Kontrollverbindungen dar, welche in der *drug sphere* keine weiteren (Bio)modifikationen aufweisen und somit über keine zielgerichtete Funktion verfügen. Sie sollen nicht nur als Referenzverbindungen und wiederkehrende Strukturelemente in allen später beschriebenen, hochfunktionalisierten Metallkomplexen dienen, sondern auch als Kontrollverbindungen in biologischen Systemen ihren Einsatz finden.

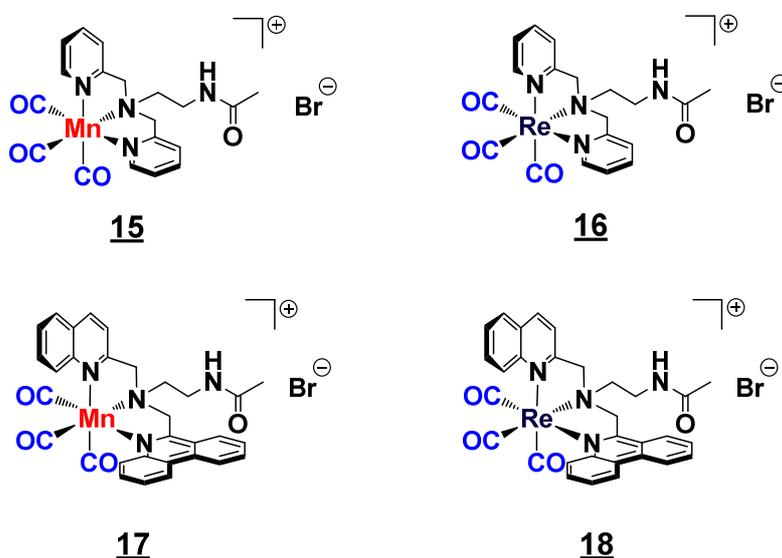
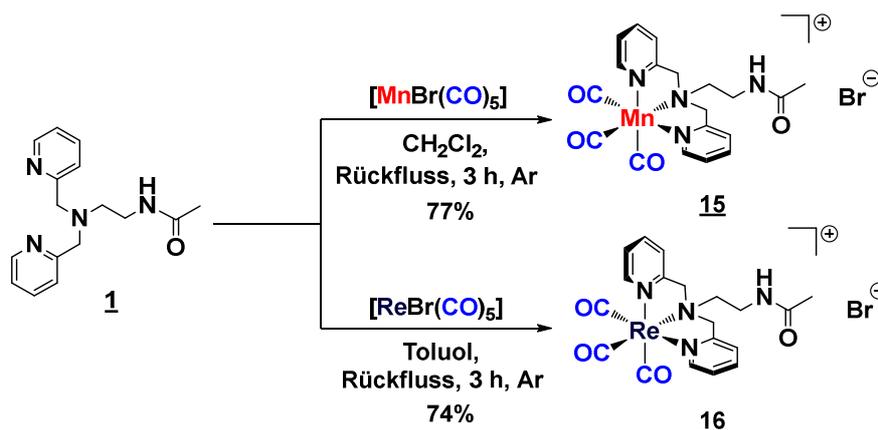


Abb. 3-11: Strukturen der vier Referenz- Mn(I)- und Re(I)tricarbonyl-Komplexe.

#### 3.2.1 Synthese und Charakterisierung der Mn(I)- und Re(I)-bpa-Referenzkomplexe

Die Synthesen der bpa-Komplexe folgen modifizierten Literaturvorschriften.<sup>[105, 110]</sup> Um Mangan-Komplex **15** zu erhalten, wurden Ligand **1** und Manganpentacarbonylbromid in Dichlormethan 3 h unter Argon und Lichtausschluss zum Rückfluss erhitzt (**Schema 3-5**). Für die Synthese des entsprechenden Re(I)-Komplexes **16** wurde anstelle von Dichlormethan Toluol verwendet.



Schema 3-5: Synthese der Carbonylkomplexe  $[\text{Mn}(\text{bpen}^{\text{COCH}_3})(\text{CO})_3]\text{Br}$  (**15**) und  $[\text{Re}(\text{bpen}^{\text{COCH}_3})(\text{CO})_3]\text{Br}$  (**16**).

Um eine partielle oxidative Zersetzung der empfindlichen Metallkomplex-Vorstufen zu vermeiden, wurden zudem wasserfreie Lösemittel eingesetzt und diese unmittelbar vor den Synthesen für mindestens 20 min mit Argon entgast. Beide Komplexe wurden nach dem Ausfällen und Waschen mit Diethylether und nach mehrtägigem Trocknen im Hochvakuum in guter Ausbeute als hellgelbes Pulver (**15**) bzw. schwach hellbrauner Feststoff (**16**) erhalten.

Tabelle 3-7: Zuordnung und Vergleich der  $^1\text{H}$  NMR-Signale der beiden Metallkomplexe **15** und **16** mit dem Liganden **1**. Alle Spektren wurden bei 500.12 MHz in  $\text{DMSO-}d_6$  gemessen.

Zuordnung	$\text{bpen}^{\text{COCH}_3}$ ( <b>1</b> )	$[\text{Mn}(\text{bpen}^{\text{COCH}_3})(\text{CO})_3]\text{Br}$ ( <b>15</b> )		$[\text{Re}(\text{bpen}^{\text{COCH}_3})(\text{CO})_3]\text{Br}$ ( <b>16</b> )		Differenz von <b>16</b> zu <b>15</b> [ppm]
	Signale [ppm]	Signale [ppm]	Differenz Ligand/Komplex [ppm]	Signale [ppm]	Differenz Ligand/Komplex [ppm]	
Py-H6	8.47 (ddd)	8.87 (d)	+ 0.40	8.80 (d)	+ 0.33	- 0.07
Py-H4	7.75 (dt)	7.91 (dt)	+ 0.16	8.00 (dt)	+ 0.25	+ 0.09
Py-H3	7.55 (d)	7.45 (d)	- 0.10	7.57 (d)	+ 0.02	+ 0.12
Py-H5	7.24 (ddd)	7.42 (t)	+ 0.18	7.41 (t)	+ 0.17	- 0.01
NHCO	7.84 (t)	8.16 (t)	+ 0.32	8.22 (t)	+ 0.38	+ 0.08
Py-CH <sub>2</sub>	3.76 (s)	4.89 (d)	+ 1.13	5.12 (d)	+ 1.36	+ 0.23
		4.71 (d)	+ 0.95	4.95 (d)	+ 1.19	+ 0.24
CH <sub>2</sub> NHCO	3.19 (q)	3.61 (q)	+ 0.42	3.60 (q)	+ 0.41	- 0.01
bpa-CH <sub>2</sub>	2.53 (t)	3.79 (t)	+ 1.26	3.85 (t)	+ 1.32	+ 0.06
CH <sub>3</sub>	1.78 (s)	1.90 (s)	+ 0.12	1.90 (s)	+ 0.12	0

Im Vergleich zu **1** sind für **15** und **16** sowohl im  $^1\text{H}$  als auch  $^{13}\text{C}$  NMR deutliche Unterschiede in den chemischen Verschiebungen zu beobachten, welche in **Tabelle 3-7** und **Tabelle 3-8** dargestellt sind. Generell erfahren alle Protonensignale, mit Ausnahme des Py-H3-Wasserstoffs, in **15** und **16** einen deutlichen Tieffeld-Shift, welcher 0.40 bzw. 0.33 ppm für Py-H6, 0.18 bzw. 0.17 ppm für Py-H5, 0.16 bzw. 0.25 ppm für Py-H4 und 0.32 bzw. 0.38 ppm für die NH-Protonen beträgt. Das Py-H3-Signal verschiebt sich in **15** um 0.10 ppm in das Hochfeld, während es im Re-Komplex **16** nahezu unverändert vorliegt (**Abb. 3-14**).

Das in **1** als Singulett aufgelöste Signal der symmetrieäquivalenten Py-CH<sub>2</sub>-Methylengruppen spaltet in den Komplexspektren in zwei unterscheidbare Dubletts auf, welche geminale <sup>2</sup>J-Kopplungen von ca. 17 Hz aufweisen. Diese Aufspaltung ist durch den Verlust der freien Drehbarkeit der Pyridin-Seitenarme durch die Koordination des Liganden an das Zentralatom zu erklären, was zur Folge hat, dass die beiden Protonen einer Methylengruppe nun unterschiedliche chemische Umgebungen aufweisen. Diese Dubletts liegen mit 0.95 bzw. 1.13 ppm in **15** und 1.19 bzw. 1.36 ppm in **16** stark tieffeldverschoben vor (**Abb. 3-15**). Durch die Koordination des zentralen aliphatischen Stickstoffatoms erfahren zudem die beiden Ethyllinker-CH<sub>2</sub>-Gruppen große Tieffeld-Shifts. So verschieben sich die Methylenprotonen in Nachbarschaft zum metallgebundenen Stickstoff um 1.26 bzw. 1.32 ppm ins Tieffeld, während die CH<sub>2</sub>-Gruppen nahe der Amid-Funktion ebenfalls um ca. 0.4 ppm tieffeldverschoben sind. Zuletzt ist ebenfalls für die CH<sub>3</sub>-Gruppe in beiden Komplexen eine Verschiebungsdifferenz von 0.12 ppm im Vergleich zu **1** zu beobachten. Vergleicht man **15** mit **16**, so fällt auf, dass die Mehrheit der <sup>1</sup>H NMR-Signale in **16** zu höheren Resonanzfrequenzen verschoben sind. Diese Verschiebungsdifferenz ist insbesondere für die Dubletts der Py-CH<sub>2</sub>-Gruppen mit > 0.20 ppm deutlich. Lediglich Py-H6 ist in **16** gegenüber Mn-Komplex **15** um 0.07 ppm hochfeldverschoben.

**Tabelle 3-8:** Zuordnung und Vergleich der <sup>13</sup>C NMR-Signale der beiden Metallkomplexe **15** und **16** mit dem Liganden **1**. Alle Spektren wurden bei 125.76 MHz in DMSO-d<sub>6</sub> gemessen.

Zuordnung	bpen <sup>COCH<sub>3</sub></sup> ( <b>1</b> )	[Mn(bpen <sup>COCH<sub>3</sub></sup> )(CO) <sub>3</sub> ]Br ( <b>15</b> )	Differenz Ligand/ Komplex [ppm]	[Re(bpen <sup>COCH<sub>3</sub></sup> )(CO) <sub>3</sub> ]Br ( <b>16</b> )	Differenz Ligand/ Komplex [ppm]	Differenz von <b>16</b> zu <b>15</b> [ppm]
	Signale [ppm]	Signale [ppm]		Signale [ppm]		
CO	-	218.92	-	196.39	-	- 22.53
CO	-	218.40	-	195.17	-	- 23.23
NHCO	168.92	169.71	+ 0.79	169.73	+ 0.81	+ 0.02
Py-C2	159.31	160.30	+ 0.99	160.56	+ 1.15	+ 0.16
Py-C6	148.68	152.10	+ 3.42	151.73	+ 3.05	- 0.37
Py-C4	136.44	139.61	+ 3.17	140.63	+ 4.19	+ 1.02
Py-C3	122.61	122.54	- 0.07	123.45	+ 0.84	+ 0.91
Py-C5	122.07	125.39	+ 3.32	125.74	+ 3.67	+ 0.35
Py-CH <sub>2</sub>	59.62	66.28	+ 6.66	66.93	+ 7.31	+ 0.65
bpa-CH <sub>2</sub>	53.08	66.85	+ 13.77	67.91	+ 14.83	+ 1.06
CH <sub>2</sub> NHCO	36.72	34.46	- 2.26	35.79	- 0.93	+ 1.33
CH <sub>3</sub>	22.62	22.64	+ 0.02	22.64	+ 0.02	0

Mit Ausnahme von Py-C3 in verschieben sich in den  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektren der Komplexe **15** und **16** alle aromatischen Kohlenstoffsignale um 0.79 – 4.19 ppm zu höheren Resonanzfrequenzen. Die beiden zusätzlichen Signale bei 218.92 und 218.40 ppm in **15** bzw. 196.39 und 195.17 in **16** stammen von den Carbonyl-Liganden. Im aliphatischen Bereich sind insbesondere für die Py-CH<sub>2</sub>- und bpa-CH<sub>2</sub>-Kohlenstoffe starke Tieffeld-Shifts mit 6.66 bzw. 7.31 ppm und 13.77 bzw. 14.83 ppm festzustellen. Insgesamt liegen nahezu alle Signale in Re-Komplex **16** im Vergleich zur Mangan-Verbindung **15** um ca. 1 ppm tieffeldverschoben vor. Ein weiterer Unterschied zwischen den Komplexen wird durch die Lage der Carbonyl-Liganden hervorgerufen, welche in **16** gegenüber dem Mangankomplex einen deutlichen Hochfeld-Shift > 20 ppm aufweisen.

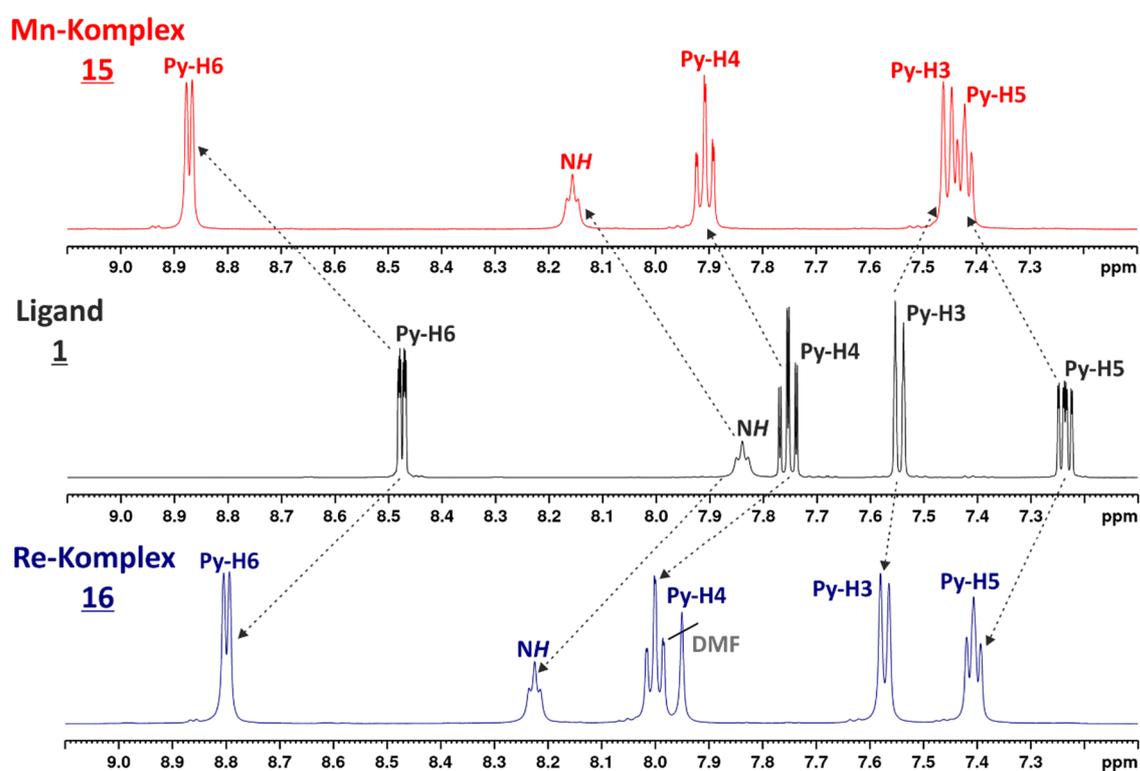


Abb. 3-12: Vergleich der aromatische  $^1\text{H}$  NMR-Signale der beiden Metallkomplexe **15** und **16** mit dem Liganden **1**.

In den IR-Spektren der beiden Komplexe sind jeweils zwei markante Banden bei 2030 und 1913  $\text{cm}^{-1}$  (**15**) bzw. 2023 und 1904  $\text{cm}^{-1}$  (**16**) zu sehen (Abb. 3-16). Diese sind den symmetrischen und antisymmetrischen Streckenschwingungen der Carbonylliganden zuzuordnen und liefern einen weiteren Beleg für die erfolgreiche Umsetzung.

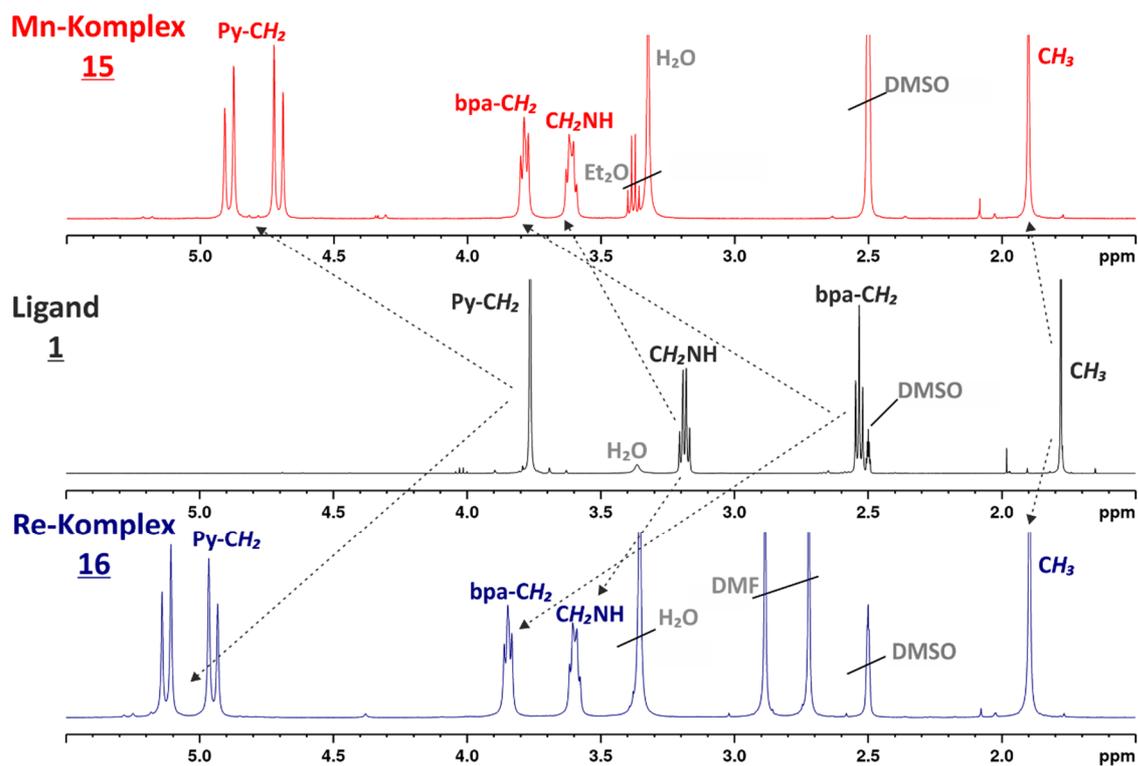


Abb. 3-13: Vergleich der aliphatischen  $^1\text{H}$  NMR-Signale der beiden Metallkomplexe **15** und **16** mit dem Liganden **1**.

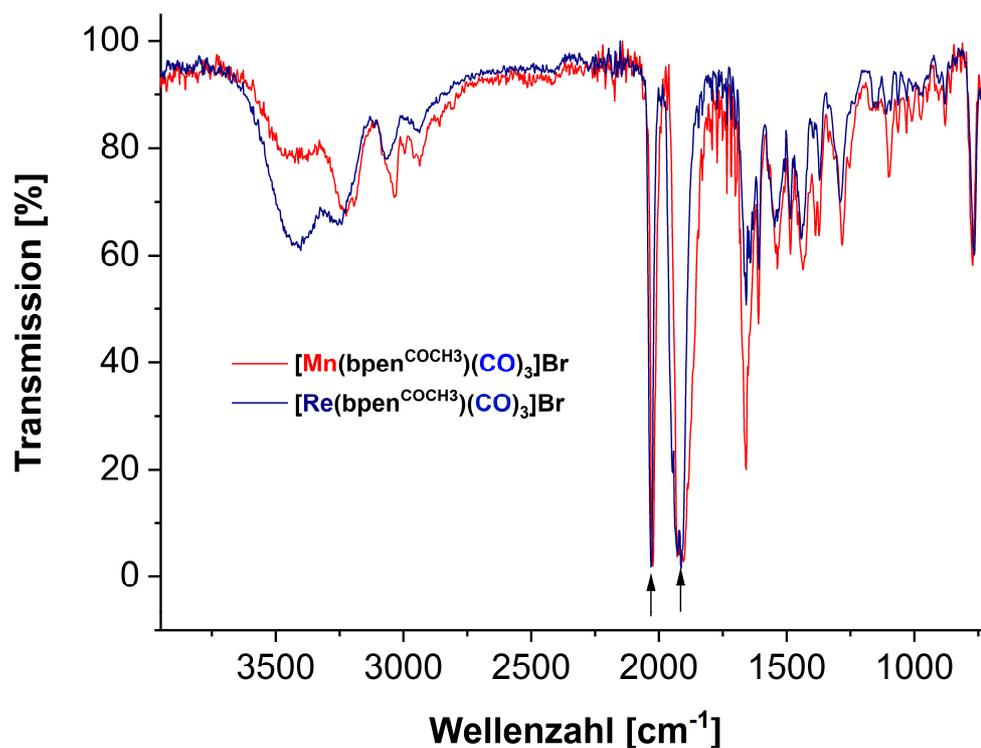
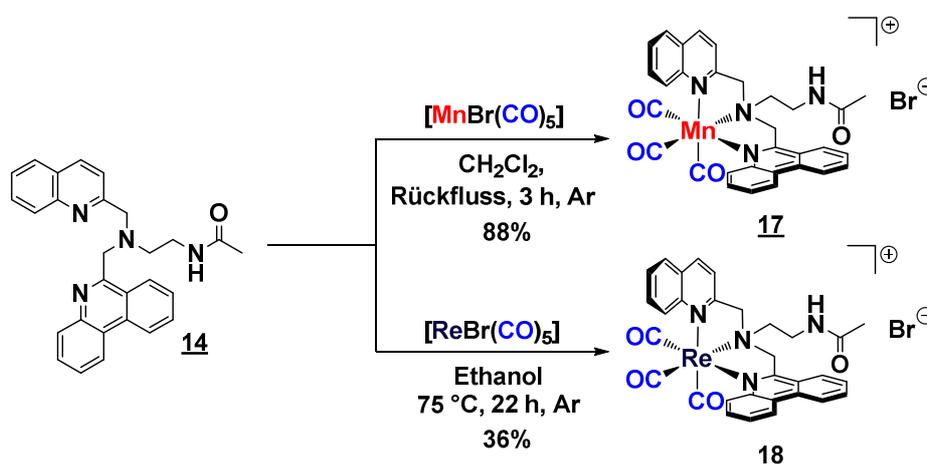


Abb. 3-14: IR-Spektren der Komplexe **15** und **16**.

### 3.2.2 Synthese und Charakterisierung der Mn(I)- und Re(I)-pqa-Referenzkomplexe

Die Synthese von  $[\text{Mn}(\text{pqa}^{\text{COCH}_3})(\text{CO})_3]\text{Br}$  (**17**) erfolgte analog zu **15** (Schema 3-6). Der Komplex wurde nach dem Entfernen des Lösemittels und dem Waschen des Rückstandes mit Diethylether als dunkelgelber Feststoff in sehr guter Ausbeute erhalten. Die Synthese des entsprechenden Re-Komplexes  $[\text{Re}(\text{pqa}^{\text{COCH}_3})(\text{CO})_3]\text{Br}$  (**18**) basiert auf einer modifizierten Literaturvorschrift.<sup>[106]</sup> Hierzu wurde **14** zusammen mit Rheniumpentacarbonylbromid für 22 h unter Lichtausschluss in wasserfreiem und entgastem Ethanol bei 75 °C erhitzt (Schema 3-6). Zwecks Aufarbeitung wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand portionsweise mit Aceton gewaschen und anschließend mehrtägig im Hochvakuum getrocknet. Der Komplex wurde in moderater Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten.



Schema 3-6: Synthese der Carbonylkomplexe  $[\text{Mn}(\text{pqa}^{\text{COCH}_3})(\text{CO})_3]\text{Br}$  (**17**) und  $[\text{Re}(\text{pqa}^{\text{COCH}_3})(\text{CO})_3]\text{Br}$  (**18**).

Die Auswertung der  $^1\text{H}$  NMR Signale ist in **Tabelle 3-9** dargestellt. Die Zuordnung der Signale erfolgte durch den Vergleich der Spektren der Komplexe mit dem freien Liganden und, sofern notwendig, unter Zuhilfenahme von  $^1\text{H},^1\text{H}$  COSY und  $^1\text{H},^1\text{H}$  TOCSY Spektren. Betrachtet man zunächst den aromatischen Bereich (**Abb. 3-17**), so fällt auf, dass für nahezu alle Protonensignale in den beiden Komplexspektren deutliche Tieffeld-Shifts zu beobachten sind. Dieser Unterschied in der chemischen Verschiebung ist für die Amidprotonen und Chin-*H8* mit 0.71 bzw. 0.47 ppm (**17**) und 0.65 bzw. 0.54 ppm (**18**) am stärksten. Chin-*H4*, Chin-*H5*, Chin-*H7* und Chin-*H7* verschieben sich in beiden Komplexen um 0.24 – 0.33 ppm ebenfalls deutlich zu höheren Resonanzfrequenzen. Dahingegen sind für den Großteil der Phenanthridin-Wasserstoffe kleinere Verschiebungsdifferenzen von 0.11 – 0.23 ppm festzustellen. Phen-*H8* und Chin-*H3* liegen sowohl in **17** als auch **18** nahezu unverschoben vor.

Für den Peak der Phen-*H4*-Protonen ist in beiden Komplex-Spektren im Gegensatz zu allen anderen Signalen ein deutlicher Hochfeld-Shift von 0.29 (**17**) bzw. 0.19 ppm (**18**) zu erkennen. Im Vergleich zu **17** liegen in **18** alle aromatischen Signale mit Ausnahme des Amidprotons geringfügig tieffeld-verschoben vor. Ein weiterer prinzipieller Unterschied zwischen den beiden Komplexen ist die Auflösung der einzelnen Multipletts. Kopplungen mit Quadrupolmoment des Mangankernes haben für Mangankomplexe, wie **17**, häufig Signalverbreiterungen und unvollständig aufgelöste Multipletts zur Folge, weshalb in **17** nur <sup>2</sup>*J*- bzw. <sup>3</sup>*J*-Kopplungen zu beobachten sind.

**Tabelle 3-9:** Zuordnung und Vergleich der <sup>1</sup>H NMR-Signale der beiden Metallkomplexe **17** und **18** mit dem Liganden **14**. Alle Spektren wurden bei 500.12 MHz in DMSO-*d*<sub>6</sub> gemessen.

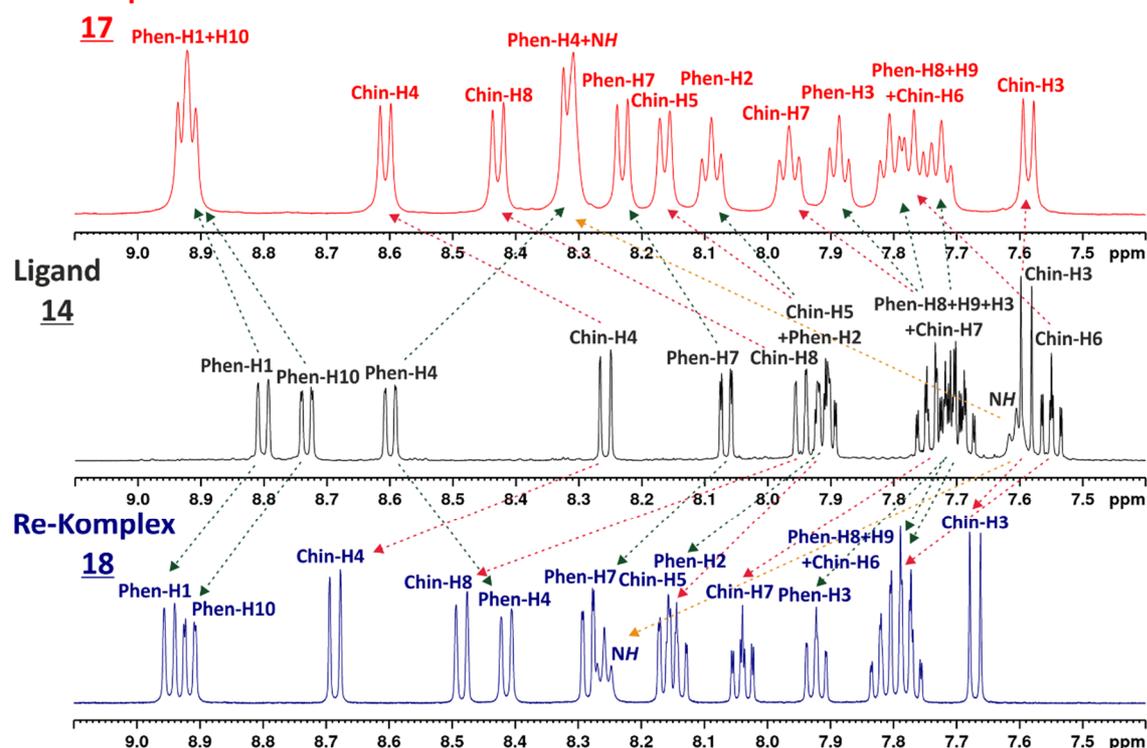
Zuordnung	pqen <sup>COCH<sub>3</sub></sup> ( <b>14</b> )	[Mn(pqen <sup>COCH<sub>3</sub></sup> )(CO) <sub>3</sub> ]Br ( <b>17</b> )		[Re(pqen <sup>COCH<sub>3</sub></sup> )(CO) <sub>3</sub> ]Br ( <b>18</b> )		Differenz von <b>18</b> zu <b>17</b> [ppm]
	Signale [ppm]	Signale [ppm]	Differenz Ligand/Komplex [ppm]	Signale [ppm]	Differenz Ligand/Komplex [ppm]	
Phen- <i>H1</i>	8.80 (d)	8.92 (d)	+ 0.12	8.95 (d)	+ 0.15	+ 0.03
Phen- <i>H10</i>	8.73 (dd)	8.90 (d)	+ 0.17	8.92 (dd)	+ 0.19	+ 0.02
Phen- <i>H4</i>	8.60 (dd)	8.31 (d)	- 0.29	8.41 (d)	- 0.19	+ 0.10
Chin- <i>H4</i>	8.26 (d)	8.60 (d)	+ 0.24	8.69 (d)	+ 0.33	+ 0.09
Phen- <i>H7</i>	8.07 (dd)	8.23 (d)	+ 0.16	8.29 (dd)	+ 0.22	+ 0.06
Chin- <i>H8</i>	7.95 (d)	8.42 (d)	+ 0.47	8.49 (d)	+ 0.54	+ 0.07
Chin- <i>H5</i>	7.91 <sup>a</sup> (dd)	8.15 (d)	+ 0.24	8.16 (dd)	+ 0.25	+ 0.01
Phen- <i>H2</i>	7.91 <sup>a</sup> (ddd)	8.08 (t)	+ 0.17	8.14 (ddd)	+ 0.23	+ 0.06
Phen- <i>H8</i>	7.75 (ddd)	7.72 (t)	- 0.03	7.77 (ddd)	+ 0.02	+ 0.05
Phen- <i>H3</i>	7.72 (ddd)	7.88 (t)	+ 0.16	7.92 (ddd)	+ 0.20	+ 0.04
Chin- <i>H7</i>	7.71 (ddd)	7.96 (t)	+ 0.25	8.04 (ddd)	+ 0.33	+ 0.08
Phen- <i>H9</i>	7.69 (ddd)	7.80 (t)	+ 0.11	7.82 (ddd)	+ 0.13	+ 0.02
Chin- <i>H3</i>	7.59 (d)	7.58 (d)	- 0.01	7.67 (d)	+ 0.08	+ 0.09
Chin- <i>H6</i>	7.55 (ddd)	7.76 (t)	+ 0.21	7.79 (ddd)	+ 0.24	+ 0.03
NHCO	7.61 (t)	8.32 (t)	+ 0.71	8.26 (t)	+ 0.65	- 0.06
Phen- <i>CH</i> <sub>2</sub>	4.39 (s)	5.70 (d)	+ 1.31	6.05 (d)	+ 1.66	+ 0.35
		5.58 (d)	+ 1.19	5.78 (d)	+ 1.39	+ 0.20
Chin- <i>CH</i> <sub>2</sub>	4.05 (s)	5.26 (d)	+ 1.21	5.37 (d)	+ 1.32	+ 0.11
		5.01 (d)	+ 0.96	5.33 (d)	+ 1.28	+ 0.32
CH <sub>2</sub> NHCO	3.22 (q)	3.84 (m)	+ 0.62	3.77 (m)	+ 0.55	- 0.07
pqa- <i>CH</i> <sub>2</sub>	2.70 (t)	4.00 (m)	+ 1.30	4.00 (m)	+ 1.30	0
CH <sub>3</sub>	1.62 (s)	1.92 (s)	+ 0.30	1.90 (s)	+ 0.28	- 0.02

<sup>a</sup> Signale unterscheiden sich erst in der dritten Nachkommastelle.

**Abb. 3-18** zeigt vergleichend zu **14** die aliphatischen Bereiche von **17** und **18**. Entsprechend zu **15** und **16** spalten die beiden Singulets der symmetrieäquivalenten Phen-*CH*<sub>2</sub>- und Chin-*CH*<sub>2</sub>-Protonen in **17** und **18** jeweils in zwei unterscheidbare Dubletts auf, welche mit 1.31 und 1.19 ppm bzw. 1.21 und 0.96 ppm in **17** sowie 1.66 und 1.39 ppm bzw. 1.32 und 1.28 ppm in **18** sehr große Tieffeld-Shifts erfahren. Sowohl das in **14** als Triplet aufgelöste Signal der Methylenprotonen in Nachbarschaft zum metallgebundenen Stickstoff als auch das Quartett

der  $\text{CH}_2$ -Gruppen nahe der Amidfunktion zeigen in **17** und **18** weitere, komplizierte Aufspaltungsmuster, was auf die unterschiedlichen chemischen Umgebungen der einzelnen Methylenprotonen, bedingt durch die im Komplex fixierte Geometrie des asymmetrischen Ligandensystems, zurückzuführen ist. Beide Linker- $\text{CH}_2$ -Gruppen erfahren zudem gegenüber **14** deutliche Tieffeldverschiebungen um ca. 0.50 – 1.30 ppm. Die Komplexbildung nimmt nicht zuletzt Einfluss auf die Peak-Lagen der  $\text{CH}_3$ -Gruppe in beiden Komplexen, welche ebenfalls um ca. 0.3 ppm zu höheren Resonanzfrequenzen verschoben sind.

### Mn-Komplex



**Abb. 3-15:** Vergleich der aromatischen  $^1\text{H}$  NMR-Signale der beiden Metallkomplexe **17** und **18** mit dem Liganden **14**.

Weiterhin liegen die Peaks der Phen- $\text{CH}_2$ - und Chin- $\text{CH}_2$ -Protonen in **18** zu höheren Resonanzfrequenzen verschoben vor, zum anderen ist für die beiden Dubletts der Chin- $\text{CH}_2$ -Gruppe ein starker Dacheffekt zu beobachten. Dies zeigt den Übergang zu einem Multiplett höherer Ordnung an. Des Weiteren verschieben sich die Linker-Methylengruppen in **18** im Vergleich **17** geringfügig in das Hochfeld.

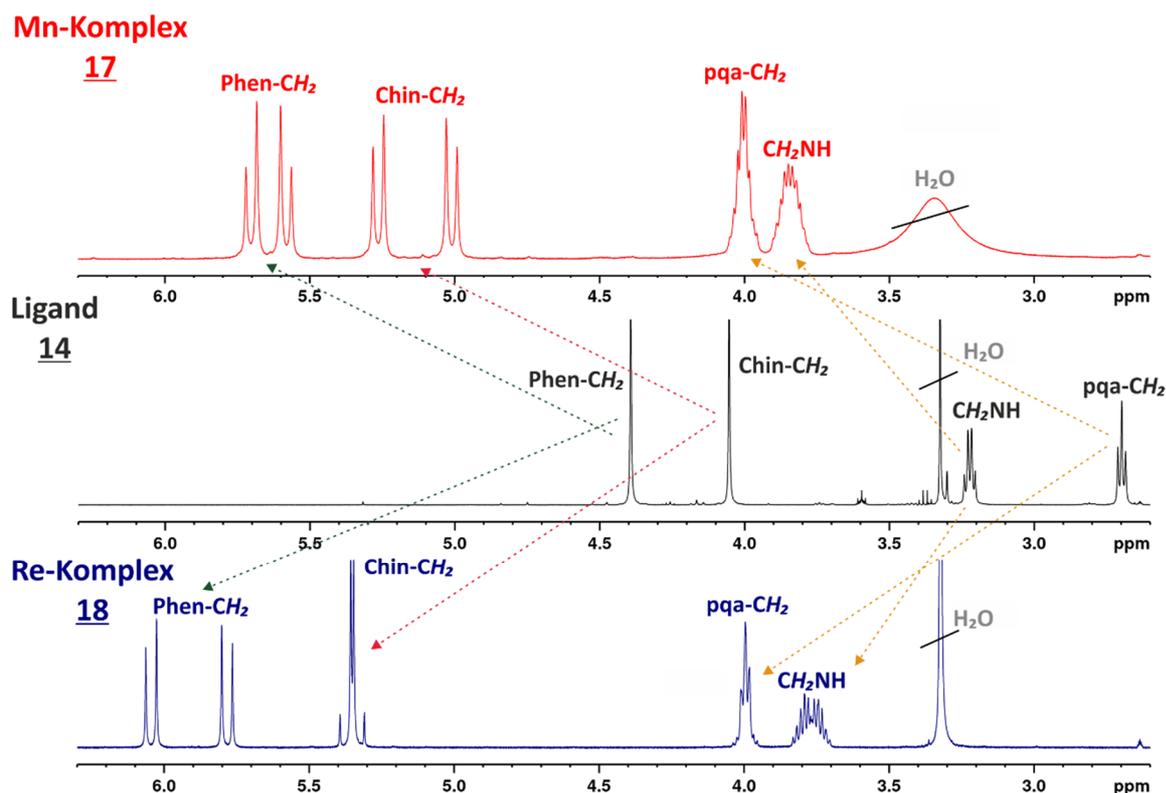


Abb. 3-16: Vergleich der aliphatischen  $^1\text{H}$  NMR-Signale der beiden Metallkomplexe **17** und **18** mit dem Liganden **14**.

**Tabelle 3-10** veranschaulicht die Auswertung der  $^{13}\text{C}$  NMR Spektren von **17** und **18**. Alle Peaks wurden durch den Vergleich der Komplexe mit dem Liganden **14** sowie unter Verwendung der  $^{13}\text{C},^1\text{H}$  HSQC- und  $^{13}\text{C},^1\text{H}$  HMBC-Spektren der Verbindungen zugewiesen. Auch hier liegt ein Großteil der Signale tieffeldverschoben vor. Dieser Shift nimmt für die beiden quartären Kohlenstoffe Phen-C2 und Phen-C6 mit 7.82 und 5.18 ppm in **17** bzw. 7.73 und 6.52 ppm in **18**, gefolgt von Chin-C4, Phen-C2 und Chin-C7 mit 4.35, 3.12, 2.87 bzw. 5.39, 3.83 und 3.73 ppm die höchsten Werte an. Die restlichen aromatischen Phenanthridin- und Chinolin-Signale sowie die Amid-Kohlenstoffatome weisen geringere Hochfeld- oder Tieffeld-Shifts  $< 3.0$  ppm auf. Die beiden aromatischen Peaks bei 219.06 und 218.23 ppm in **17** bzw. 194.56 und 193.97 ppm in **18** stammen von den Carbonyl-Liganden. Im aliphatischen Bereich sind insbesondere für die Phen- $\text{CH}_2$ - und Chin- $\text{CH}_2$ -Kohlenstoffe und die an das koordinierende zentrale Stickstoffatom gebundenen Methylengruppen sehr große Tieffeld-verschiebungen von ca. 7 – 12 ppm festzustellen.

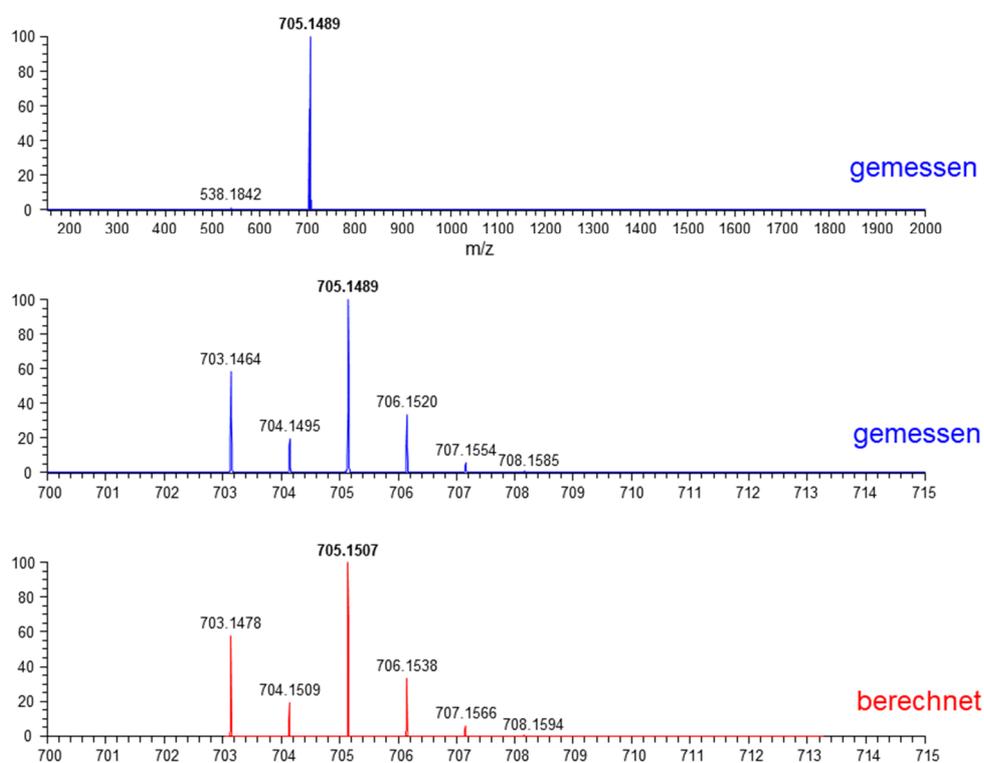
**Tabelle 3-10:** Zuordnung und Vergleich der  $^{13}\text{C}$  NMR-Signale der beiden Metallkomplexe **17** und **18** mit dem Liganden **14**. Alle Spektren wurden bei 125.76 MHz in  $\text{DMSO-}d_6$  gemessen.

Zuordnung	$\text{pqen}^{\text{COCH}_3}$ ( <b>14</b> )	$[\text{Mn}(\text{pqen}^{\text{COCH}_3})(\text{CO})_3]\text{Br}$ ( <b>17</b> )		$[\text{Re}(\text{pqen}^{\text{COCH}_3})(\text{CO})_3]\text{Br}$ ( <b>18</b> )		Differenz von <b>18</b> zu <b>17</b> [ppm]
	Signale [ppm]	Signale [ppm]	Differenz Ligand/Komplex [ppm]	Signale [ppm]	Differenz Ligand/Komplex [ppm]	
CO	-	219.06 <sup>a</sup>	-	194.56 <sup>a</sup>	-	- 24.50
CO	-	218.23	-	193.97	-	- 24.26
NHCO	168.79	169.65	+ 0.86	169.83	+ 1.04	+ 0.18
Chin-C2	159.97	165.15	+ 5.18	167.49	+ 6.52	+ 1.34
Phen-C6	158.55	166.37	+ 7.82	166.28	+ 7.73	- 0.09
Chin-C8a	146.89	146.72	- 0.17	145.95	- 0.94	- 0.77
Phen-C4a	142.81	141.91	- 0.90	141.21	- 1.60	- 0.70
Chin-C4	136.05	140.40	+ 4.35	141.44	+ 5.39	+ 1.04
Phen-C10a	132.37	132.15	- 0.22	132.52	+ 0.15	+ 0.37
Phen-C2	130.82	133.95	+ 3.13	134.65	+ 3.83	+ 0.69
Phen-C7	129.50	127.19	- 2.31	128.76	- 0.74	+ 1.57
Chin-C7	129.38	132.25	+ 2.87	133.11	+ 3.73	+ 0.86
Phen-C8	128.69	129.58	+ 0.89	130.19	+ 1.50	+ 0.61
Chin-C8	128.52	125.85	- 2.67	127.68	- 0.84	+ 1.83
Chin-C5	127.74	129.89	+ 2.15	129.98	+ 2.24	+ 0.09
Phen-C4	127.48	127.53 <sup>a</sup>	+ 0.05	128.26	+ 0.78	+ 0.73
Phen-C3	127.23	128.91	+ 1.68	129.35	+ 2.12	+ 0.44
Phen-C9	127.07	128.28	+ 1.21	128.84	+ 1.77	+ 0.56
Chin-C4a	126.91	128.34	+ 1.43	128.05	+ 1.14	- 0.29
Chin-C6	126.11	127.53 <sup>a</sup>	+ 1.42	128.12	+ 2.01	+ 0.63
Phen-C6a	124.96	124.96	0	124.81	- 0.17	- 0.17
Phen-C10b	123.69	122.50	- 1.19	119.52	- 4.17	- 2.98
Phen-C10	122.56	123.96	+ 1.40	124.13	+ 1.57	+ 0.17
Phen-C1	122.45	122.77	+ 0.32	123.05	+ 0.60	+ 0.28
Chin-C3	121.40	119.41	- 1.99	120.15	- 1.25	+ 0.74
Chin-CH <sub>2</sub>	60.54	67.54	+ 7.00	68.47	+ 7.93	+ 0.93
Phen-CH <sub>2</sub>	60.27	67.04	+ 6.77	67.73	+ 7.46	+ 0.79
pqa-CH <sub>2</sub>	53.38	64.39	+ 11.01	65.74	+ 12.36	+ 1.35
CH <sub>2</sub> NHCO	36.44	34.90	- 1.54	35.94	- 0.50	+ 1.04
CH <sub>3</sub>	22.50	22.51	+ 0.01	22.63	+ 0.13	+ 0.12

<sup>a</sup> Zwei überlagerte Signale.

Der Vergleich zwischen den beiden Komplexen zeigt, dass die meisten Kohlenstoffsignale in Re-Komplex **18** gegenüber Mn-Komplex **17** zu höheren Resonanzfrequenzen verschoben sind. Diese Differenz ist jedoch mit < 2 ppm deutlich geringer als der Unterschied zwischen den Komplexen und dem Liganden **14**. Die markantesten Unterschiede ergeben sich in der Lage der Carbonyl-Liganden-Kohlenstoffe sowie dem quartären Phen-C10b-Brückenkopfatom. Erstere liegen mit einer Verschiebungsdifferenz von > 24 ppm in **18** gegenüber **17** deutlich hochfeldverschoben vor, letzteres weist einen Hochfeld-Shift von ca. 3 ppm auf.

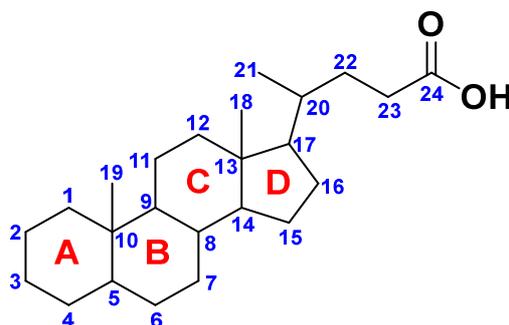
In den IR-Spektren der beiden Komplexe sind jeweils zwei intensitätsstarke Banden bei 2030 und 1913  $\text{cm}^{-1}$  (**17**) bzw. 2027 und 1889  $\text{cm}^{-1}$  (**18**) zu sehen. Diese stammen von den symmetrischen und antisymmetrischen Streckschwingungen der Carbonylliganden und weisen somit auf eine erfolgreiche Komplexierung hin. Die kationische Nettoladung der Komplexe ermöglicht ferner die massenspektrometrische Untersuchung mittels ESI<sup>+</sup>. **Abb. 3-19** zeigt beispielhaft das Massenspektrum von **18**. Der Peak bei  $m/z = 705.1489$  ist dem  $[\text{M-Br}]^+$ -Molekülkation zuzuordnen und zeigt eine sehr gute Übereinstimmung mit der Simulation.



**Abb. 3-17:** ESI<sup>+</sup>-Massenspektrum von **18**.

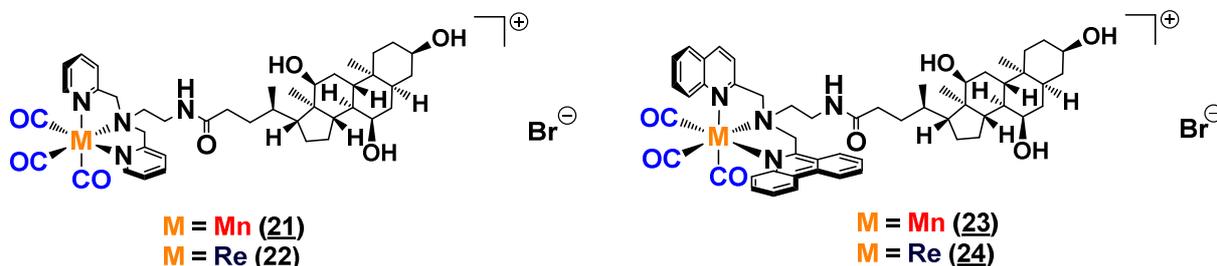
### 3.3 Carbonylkomplexe mit Cholsäure als Trägermolekül

Die Cholsäure zählt zur Gruppe der Gallensäuren (**Abb. 3-20**), welche auf Grund ihres lipophilen Steroid-Gerüsts Micellen bilden können. Dadurch ist sie in der Lage, als Transport-Lipid zu fungieren, um auf die Weise andere lipophile Substanzen durch die wässrige Grenzschicht der Darmwand zu befördern. Zu den weiteren Aufgaben zählt die Förderung der Resorption von lipophilen Vitaminen und Arzneistoffen, die Aktivierung von Zell-Rezeptoren als Signalmolekül und Entzündungsmediator sowie die Steuerung des Lipid-, Glucose- und Energiemetabolismus.<sup>[111-112]</sup>



**Abb. 3-18:** Steroid-Grundgerüsts der Gallensäuren mit Nummerierungsschema der Kohlenstoffe.

Als primäre Gallensäure wird die Cholsäure in der Leber durch oxidativen Abbau von Cholesterin gebildet und anschließend mit Glycin oder Taurin konjugiert. Im Magen folgt die enzymatische, bakterielle Reduktion zur Desoxycholsäure, einer sekundären Gallensäure, welche insbesondere bei der Fettverdauung eine wichtige Rolle spielt. Letztendlich gelangt diese über den enterohepatischen Kreislauf zurück in die Leber und wird dort in der Lebergalle konzentriert und gespeichert.<sup>[111-112]</sup>

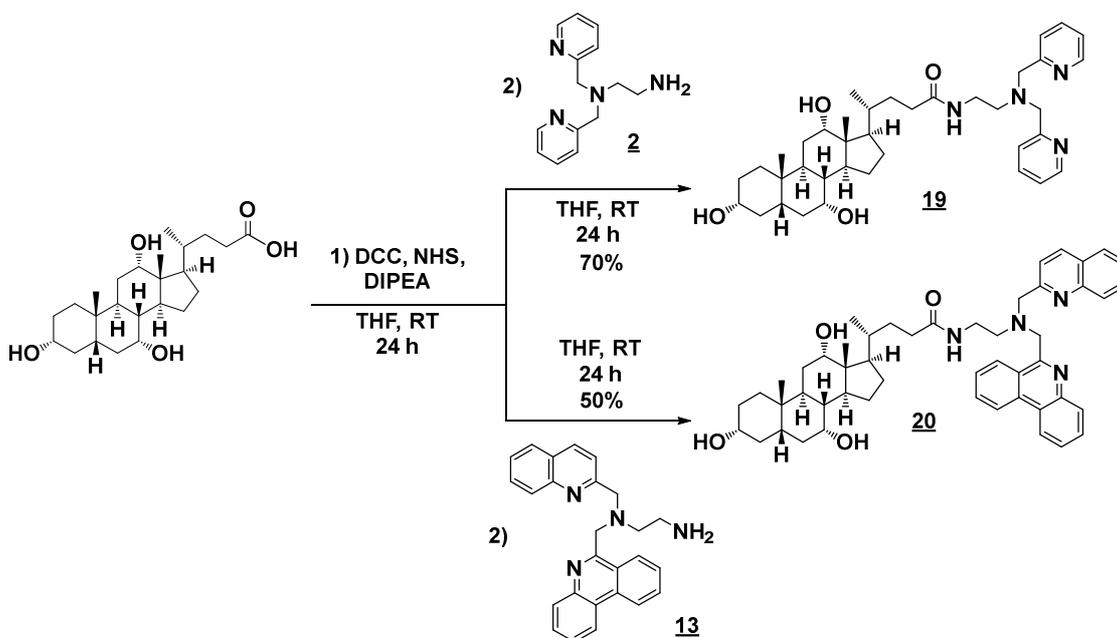


**Abb. 3-19:** Strukturen der vier Mn(I)- und Re(I)-Cholsäure-Komplexe.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden vier unterschiedliche Metalltricarbonyl-Cholsäure-Komplexe synthetisiert (**Abb. 3-21**), welche auf Grund des Cholsäure-Restes in der Lage sein sollen, lipophile Zellmembranen zu durchdringen und so eine intrazelluläre Freisetzung von CO zu ermöglichen.

### 3.3.1 Synthese und Charakterisierung der Cholsäurekonjugate

Die Cholsäure-Konjugate **19** und **20** wurden in einer Eintopfsynthese aus kommerziell erhältlicher Cholsäure und den entsprechenden Aminliganden **2** und **13** hergestellt (Schema 3-7). Hierzu wurde Cholsäure zunächst mit den Peptidkupplungsreagenzien *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und *N*-Hydroxysuccinimid (NHS) mit *N,N*-Diisopropylethylamin (DIPEA) als Hilfsbase nach 24 h rühren bei Raumtemperatur zur reaktiven NHS-Spezies umgesetzt. Der dabei ausgefallene *N,N'*-Dicyclohexylharnstoff wurde über einen Faltenfilter abgetrennt. Anschließend wurden die Amine **2** und **13** direkt zur Reaktionslösung gegeben und weitere 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung wurden die jeweiligen Rohprodukte an Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt. Die Konjugate wurden als farblose, feinpulvrige Feststoffe in guten Ausbeuten erhalten.



Schema 3-7: Umsetzung von Cholsäure mit den Aminliganden **2** und **13** zu den entsprechenden Konjugaten **19** und **20**.

Im  $^1\text{H}$  NMR Spektrum von **19** sind insgesamt fünf Signale im aromatischen Bereich sowie drei Dubletts bei 4.32, 4.10 und 4.01 ppm, drei Multipletts bei 3.78, 3.61 und 3.19 ppm, ein Singulett bei 3.76 ppm, ein Triplett bei 2.54 ppm, ein großes, ausgedehntes Multiplett bei 2.33 – 0.73 ppm und ein weiteres Singulett bei 0.56 ppm im aliphatischen Bereich zu sehen. **Tabelle 3-11** veranschaulicht die Zuordnung der Liganden-Signale anhand des Referenzliganden **1**. Insgesamt liegen alle Pyridin-Signale und  $\text{CH}_2$ -Gruppen nahezu unverschoben vor. Lediglich das Amidproton weist einen mäßigen Hochfeld-Shift von 0.07 ppm auf.

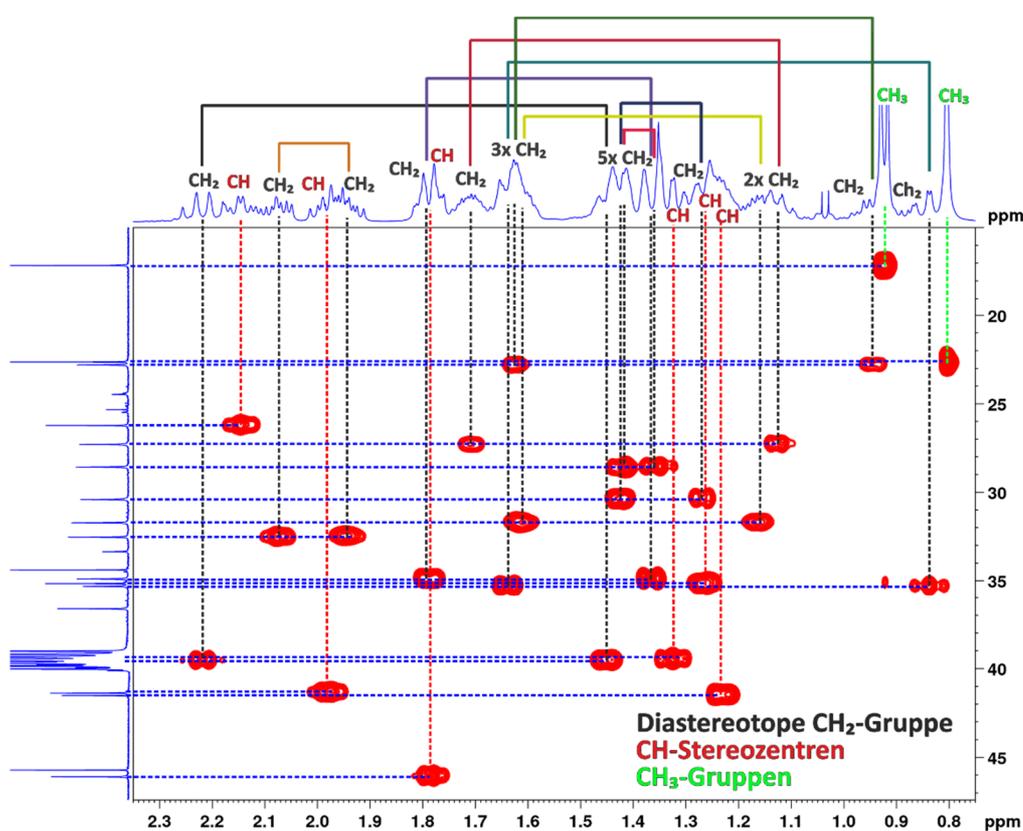
**Tabelle 3-11:** Zuordnung und Vergleich der Ligandensignale in den  $^1\text{H}$  NMR-Spektren der Konjugate **19** und **20** mit den jeweiligen entsprechenden Referenzverbindungen **1** und **14**. Alle Spektren wurden bei 500.12 MHz in  $\text{DMSO}-d_6$  gemessen.

Zuordnung	bpen <sup>COCH<sub>3</sub></sup> ( <b>1</b> ) vs. bpen <sup>cholamid</sup> ( <b>19</b> )			Zuordnung	pqlen <sup>COCH<sub>3</sub></sup> ( <b>14</b> ) vs. pqlen <sup>cholamid</sup> ( <b>20</b> )		
	Signal bpen <sup>COCH<sub>3</sub></sup> [ppm]	Signal bpen <sup>cholamid</sup> [ppm]	$\Delta$ [ppm]		Signal pqlen <sup>COCH<sub>3</sub></sup> [ppm]	Signal pqlen <sup>cholamid</sup> [ppm]	$\Delta$ [ppm]
Py-H6	8.47 (ddd)	8.47 (ddd)	0	Phen-H1	8.80 (d)	8.80 (d)	0
Py-H4	7.75 (dt)	7.74 (dt)	- 0.01	Phen-H10	8.73 (dd)	8.73 (dd)	0
Py-H3	7.55 (d)	7.53 (d)	- 0.02	Phen-H4	8.60 (dd)	8.58 (dd)	- 0.02
Py-H5	7.24 (ddd)	7.24 (ddd)	0	Chin-H4	8.26 (d)	8.24 (d)	- 0.02
NHCO	7.84 (t)	7.77 (t)	- 0.07	Phen-H7	8.07 (dd)	8.06 (dd)	- 0.01
Py-CH <sub>2</sub>	3.76 (s)	3.76 (s)	0	Chin-H8	7.95 (d)	7.95 (d)	0
CH <sub>2</sub> NHCO	3.19 (q)	3.19 (m)	0	Chin-H5	7.91 <sup>a</sup> (dd)	7.91 <sup>a</sup> (dd)	0
bpa-CH <sub>2</sub>	2.53 (t)	2.54 (t)	+ 0.01	Phen-H2	7.91 <sup>a</sup> (ddd)	7.91 <sup>a</sup> (ddd)	0
				Phen-H8	7.75 (ddd)	7.74 (ddd)	- 0.01
				Phen-H3	7.72 (ddd)	7.71 (ddd)	- 0.01
				Chin-H7	7.71 (ddd)	7.70 (ddd)	- 0.01
				Phen-H9	7.69 (ddd)	7.69 (ddd)	0
				Chin-H3	7.59 (d)	7.58 (d)	- 0.01
				Chin-H6	7.55 (ddd)	7.55 (ddd)	0
				NHCO	7.61 (t)	7.48 (t)	- 0.13
				Phen-CH <sub>2</sub>	4.39 (s)	4.40 (s)	+ 0.01
				Chin-CH <sub>2</sub>	4.05 (s)	4.05 (s)	0
				CH <sub>2</sub> NHCO	3.22 (q)	3.23 (q)	+ 0.01
				pqa-CH <sub>2</sub>	2.70 (t)	2.71 (t)	+ 0.01

<sup>a</sup> Signale unterscheiden sich erst in der dritten Nachkommastelle.

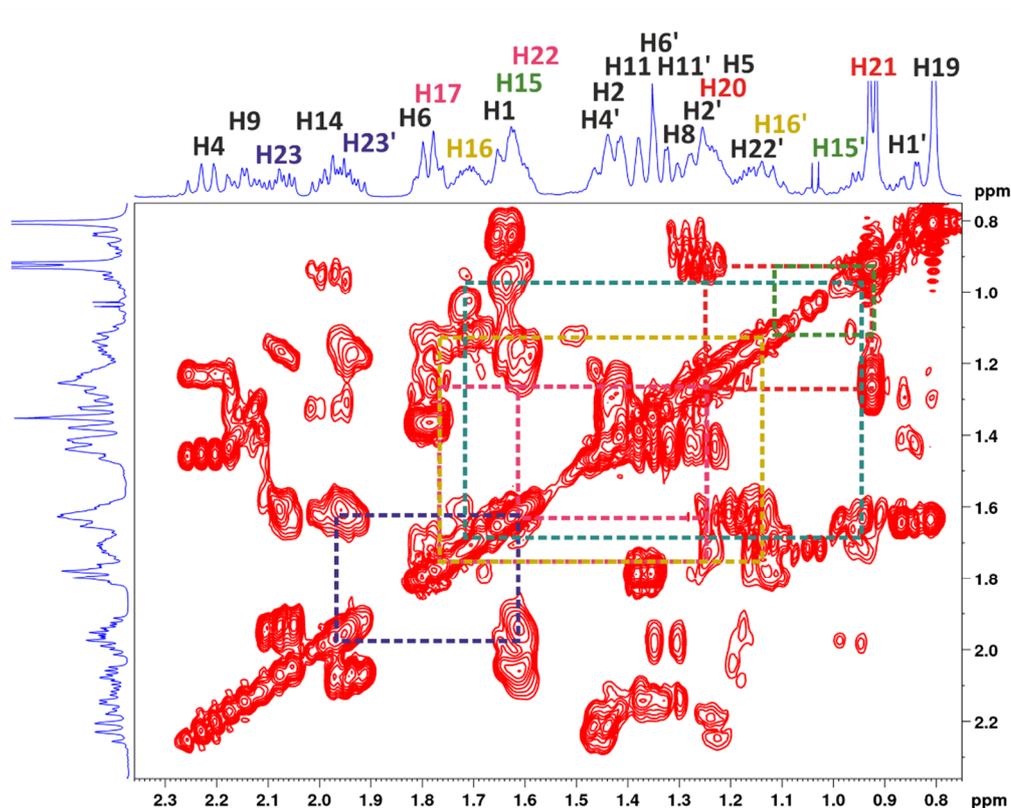
Für die Zuweisung der Cholsäure-Signale wurde das  $^1\text{H}$  NMR Spektrum von **19** zunächst mit verschiedenen literaturbekannten Spektren von Cholsäure und ähnlichen Steroid-Molekülen verglichen.<sup>[113-114]</sup> Demnach sind die Multipletts bei 3.78, 3.61 und 3.19 ppm den Hydroxid-Gruppen-tragenden CH-Stereozentren *H*12, *H*3 und *H*7 zuzuordnen. Diese liegen im Vergleich zur Literatur jeweils um ca. 0.2 – 0.3 ppm hochfeldverschoben vor, was darauf zurückzuführen ist, dass in der Literatur anstelle von  $\text{DMSO}-d_6$   $\text{D}_2\text{O}$  als Lösemittel verwendet wurde. Die entsprechenden Hydroxid-Protonen wurden über ihre Kreuzsignale zu den CH-Wasserstoffen im  $^1\text{H},^1\text{H}$  COSY zugewiesen und sind entsprechend bei 4.32 ppm (HOCH an C3), 4.10 ppm (HOCH an C7) und 4.01 ppm (HOCH an C12) vorzufinden. Weiterhin stammen die beiden scharf aufgelösten Singulets bei 0.80 und 0.56 ppm von den  $\text{CH}_3$ -Gruppen *H*19 und *H*18. Das Dublett bei 0.92 ppm mit einer Kopplungskonstante von  $^3J = 6.5$  Hz, ist der verbleibenden  $\text{CH}_3$ -Gruppe *H*21 zuzuordnen. Eine genaue Zuweisung der restlichen aliphatischen Steroid-Gerüstprotonen ist hinsichtlich der starken Überlagerung der einzelnen Signale nicht möglich. Jedoch wurden mit Hilfe der  $^{13}\text{C},^1\text{H}$  HSQC- und  $^1\text{H},^1\text{H}$  COSY-Spektren die relativen Peak-Lagen ermittelt, welche letztendlich notwendig sind, um alle Kohlenstoffe im  $^{13}\text{C}$  NMR eindeutig zu bestimmen.

Diese Vorgehensweise wird im Nachfolgenden detailliert beschrieben. Hierzu wurde zunächst im  $^{13}\text{C}, ^1\text{H}$  HSQC Spektrum von **19** eine grobe Einteilung der einzelnen überlagerten Multipletts in CH-, CH<sub>2</sub>- oder CH<sub>3</sub>-Gruppen durchgeführt (**Abb. 3-22**). Die diastereotopen Methylenprotonen weisen jeweils zwei Kreuzsignale zu demselben Kohlenstoff auf und unterscheiden sich damit von den CH- und CH<sub>3</sub>-Protonen, welche jeweils nur ein Kreuzsignale zeigen. Da die drei CH<sub>3</sub>-Gruppen bereits zugewiesen werden konnten, stammen demnach alle verbleibenden Kohlenstoffatome mit nur einem Signal von den unterschiedlichen CH-Stereozentren. Darüber hinaus wurden alle zusammengehörige diastereotop CH<sub>2</sub>-Wasserstoffe mit farbigen Linien verbunden.



**Abb. 3-20:** Identifizierung der einzelnen Cholsäure-Multipletts als CH-, CH<sub>2</sub>- oder CH<sub>3</sub>-Gruppen im aliphatischen Bereich von **19** mit Hilfe des  $^{13}\text{C}, ^1\text{H}$  HSQC-Spektrums. Diastereotop Protonen, welche an demselben Kohlenstoff sitzen, sind aus Gründen der Übersichtlichkeit mit einer farbigen Linie verbunden.

Nun wurden im nächsten Schritt, ausgehend von dem bereits zugewiesenen Dublett der CH<sub>3</sub>-Gruppe „H21“, alle weiteren aliphatischen Signale über ihre Kreuzsignale im  $^1\text{H}, ^1\text{H}$  COSY-Spektrum zugeordnet (**Abb. 3-23**). Hierbei ist die exakte Kalibrierung des 2D-Spektrums von großer Relevanz.



**Abb. 3-21:** Vollständige Zuordnung aller Protonen-Signale im aliphatischen Bereich von **19** unter Zuhilfenahme des  $^1\text{H},^1\text{H}$  COSY-Spektrums. Für einige Signale wird beispielhaft durch die Markierung relevanter Peaks (farbige Boxen) die Ermittlung der Kopplungspartner gezeigt.

Im  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrum von **19** sind insgesamt 32 Signale zu erkennen. Analog zum  $^1\text{H}$  NMR wurden alle Signale der bpen-Gruppe durch den Vergleich von **19** mit Stammverbindung **1** zugewiesen und liegen praktisch unverändert vor. Die Zuordnung der Cholsäure-Peaks erfolgte mit Hilfe des  $^{13}\text{C},^1\text{H}$  HSQC-Spektrums der Verbindung (**Abb. 3-24**) und ist in **Tabelle 3-12** aufgelistet. Zuletzt wurden die beiden quartären Kohlenstoffatome C13 und C10 mittels  $^{13}\text{C},^1\text{H}$  HMBC den Peaks bei 45.71 und 34.38 ppm zugeteilt. Die Auswertung des entsprechenden p $\eta$ n-Cholsäure-Konjugats **20** erfolgte ebenfalls durch Vergleiche der NMR-Spektren mit denen der Stammverbindung **14**. Auch hier liegen nahezu alle Liganden-Signale sowohl im  $^1\text{H}$  als auch  $^{13}\text{C}$  NMR nur um  $< 0.10$  ppm leicht verschoben vor (**Tabelle 3-11**). Die Zuweisung der Cholsäure-Peaks in **20** ist zudem identisch zu **19**. Wie in **Tabelle 3-12** zu sehen, liegen alle Cholsäure-Kohlenstoffatome in **20** gegenüber **19** um  $< 0.18$  ppm zu niedrigeren Resonanzfrequenzen verschoben vor.

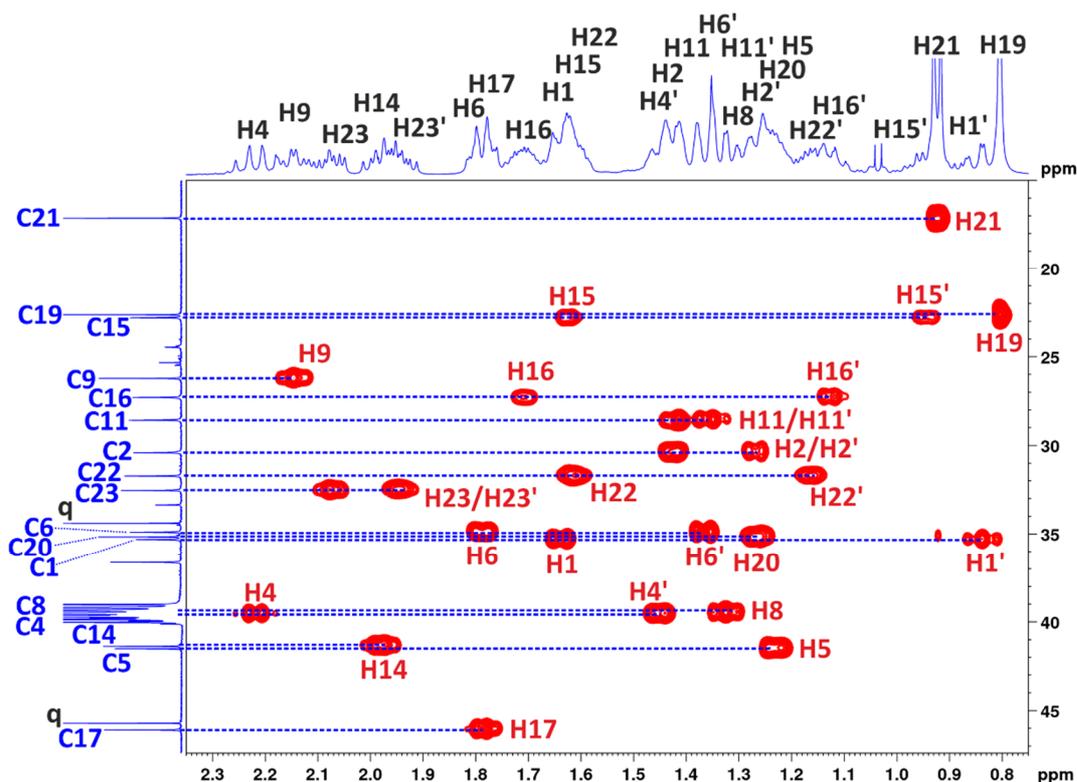


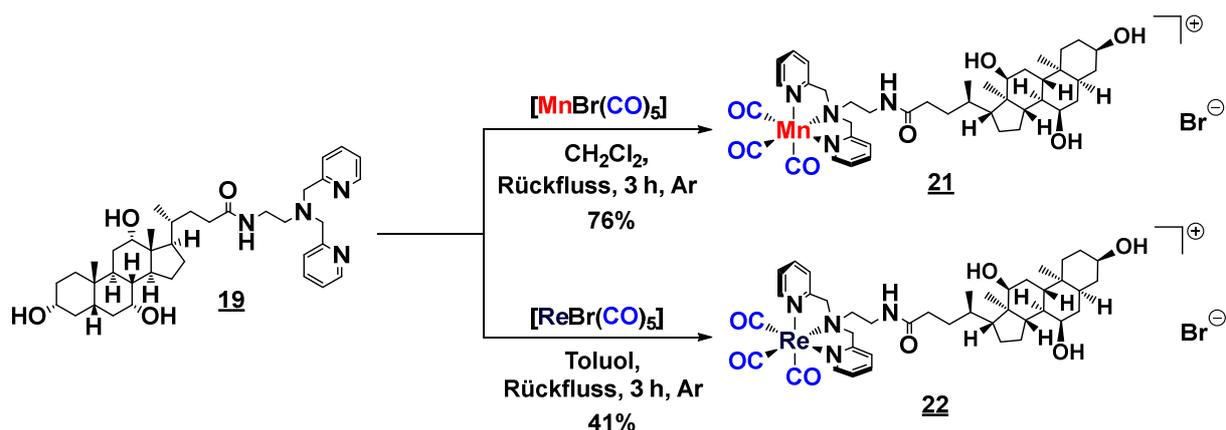
Abb. 3-22: Vollständige Zuordnung aller nicht-quartären Kohlenstoff-Signale im aliphatischen Bereich von **19** unter Zuhilfenahme des  $^{13}\text{C}, ^1\text{H}$  HSQC-Spektrums.

Tabelle 3-12: Zuordnung und Vergleich der  $^{13}\text{C}$  NMR-Cholsäursignale der beiden Konjugate **19** und **20**. Alle Spektren wurden bei 125.76 MHz in  $\text{DMSO}-d_6$  gemessen.

Zuordnung	Signale [ppm]		Differenz
	<b>bpen<sup>cholamid</sup> (19)</b>	<b>pqen<sup>cholamid</sup> (20)</b>	
Chol-C12	71.00	70.99	- 0.01
Chol-C3	70.43	70.44	+ 0.01
Chol-C7	66.24	66.23	- 0.01
Chol-C17	46.09	45.99	- 0.10
Chol-C13	45.71	45.67	- 0.04
Chol-C5	41.52	41.52	0
Chol-C14	41.38	41.34	- 0.04
Chol-C4	40.04	40.04	0
Chol-C8	39.95	39.92	- 0.03
Chol-C1	35.31	35.31	0
Chol-C20	35.15	35.00	- 0.15
Chol-C6	34.89	34.90	+ 0.01
Chol-C10	34.38	34.39	+ 0.01
Chol-C23	32.53	32.39	- 0.14
Chol-C22	31.71	31.53	- 0.18
Chol-C2	30.40	30.40	0
Chol-C11	28.57	28.56	- 0.01
Chol-C16	27.29	27.20	- 0.09
Chol-C9	26.22	26.20	- 0.02
Chol-C15	22.79	22.74	- 0.05
Chol-C19	22.63	22.62	- 0.01
Chol-C21	17.12	17.07	- 0.05
Chol-C18	12.33	12.28	- 0.05

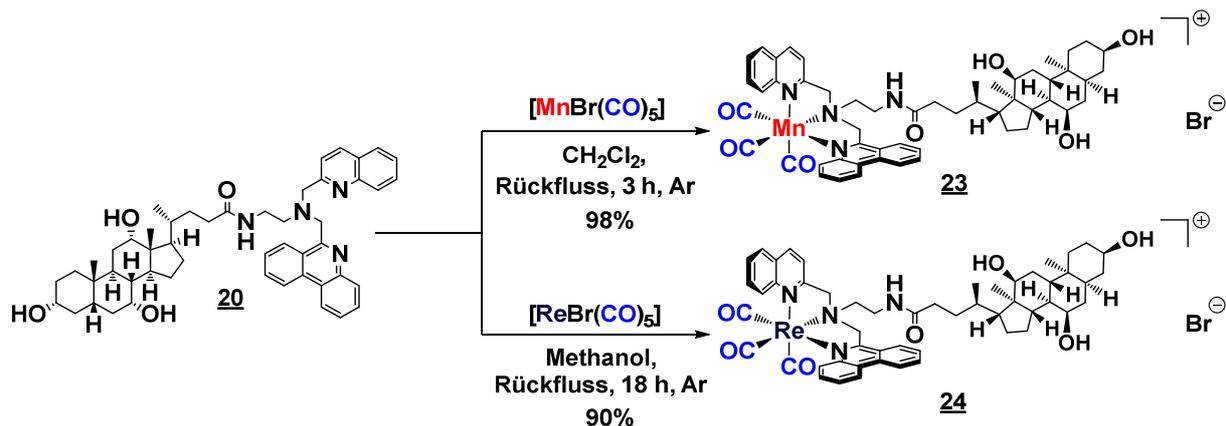
### 3.3.2 Synthese und Charakterisierung der Cholsäure-Carbonylkomplexe

Die Synthese der Metallcarbonyl-Komplexe **21** und **22** erfolgte analog zu den Stammverbindungen **15** und **16** (Schema 3-8). Hierzu wurde Konjugat **19** in Dichlormethan bzw. Toluol mit der jeweiligen Metallvorstufe unter Rückfluss zur Mn- bzw. Re-Verbindung umgesetzt. **21** wurde nach dem Waschen mit Diethylether als schwach gelber Feststoff in guter Ausbeute, **22** als farbloser Feststoff in mäßiger Ausbeute erhalten.



Schema 3-8: Synthese der Carbonylkomplexe  $[\text{Mn}(\text{bpen}^{\text{cholanamid}}\text{CO})_3]\text{Br}$  (**21**) und  $[\text{Re}(\text{bpen}^{\text{cholanamid}})(\text{CO})_3]\text{Br}$  (**22**).

Die Zuordnung der  $^1\text{H}$  und  $^{13}\text{C}$  NMR-Liganden-Signale beider Komplexspezies erfolgte entsprechend zu den jeweiligen Mn- und Re-Acetyl-Stammverbindungen **15** und **16**. Ferner wurden alle Cholsäure-Peaks gemäß **19** zugewiesen. In den IR-Spektren der beiden Komplexe sind jeweils zwei intensitätsstarke Banden bei  $2023$  und  $1914\text{ cm}^{-1}$  (**21**) bzw.  $2028$  und  $1902\text{ cm}^{-1}$  (**22**) zu sehen, welche von den symmetrischen und antisymmetrischen Streck-schwingungen der Carbonylliganden stammen. Weiterhin zeigen die ESI<sup>+</sup>-Massenspektren der beiden Verbindungen in einer hohen Reinheit die  $[\text{M-Br}]^+$ -Molekülkationen bei  $m/z = 771.3474$  (**21**) bzw.  $903.3672$  (**22**) an. Die korrespondierenden pqaen-Komplexe **23** und **24** wurden ebenfalls analog zu ihren Stammverbindungen **17** und **18** hergestellt (Schema 3-9). Als einziger Unterschied wurde für die Synthese von Re-Komplex **24** Methanol anstelle von Ethanol gewählt, da das Konjugat **20** in ersterem eine bessere Löslichkeit aufwies. Beide Verbindungen wurden nach dem Waschen mit Ether als gelber (**23**) bzw. hellroter Feststoff (**24**) in sehr guter, bis nahezu quantitativer Ausbeute erhalten.



Schema 3-9: Synthese der Carbonylkomplexe  $[\text{Mn}(\text{pqen}^{\text{holamid}}\text{CO})_3]\text{Br}$  (**23**) und  $[\text{Re}(\text{pqen}^{\text{holamid}})(\text{CO})_3]\text{Br}$  (**24**).

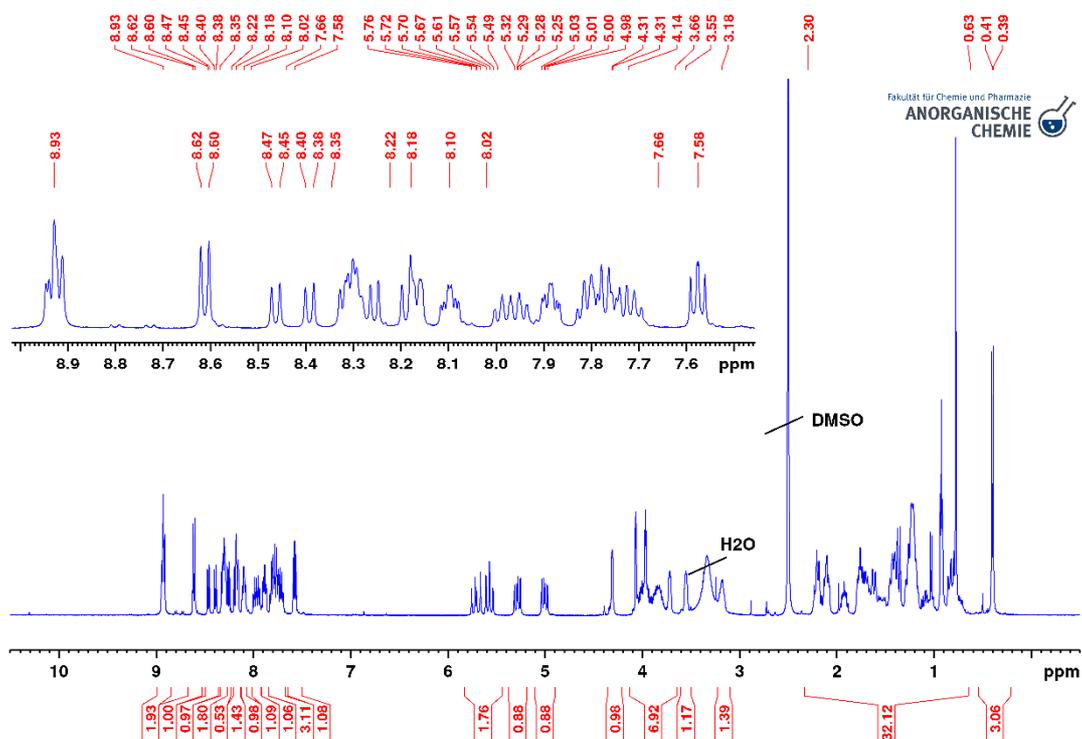
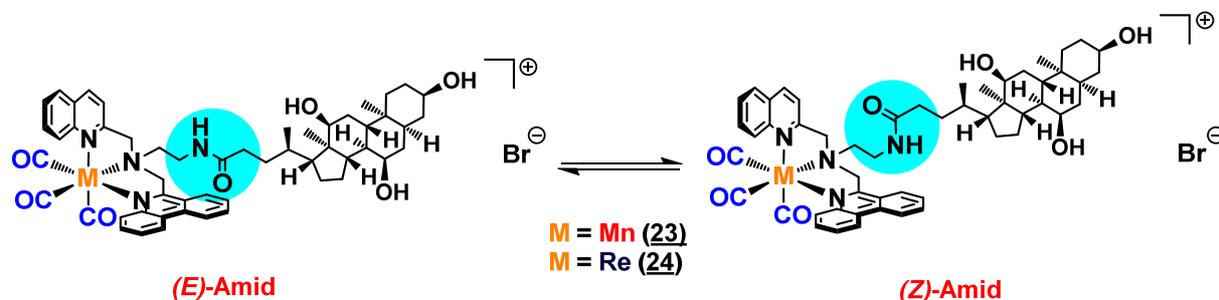


Abb. 3-23: 500.13 MHz  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum von **23** in  $\text{DMSO}-d_6$ .

In den  $^1\text{H}$  NMR-Spektren der beiden Komplexe **23** und **24** sind im Vergleich zu den Acetyl-Komplexen **17** und **18** zusätzliche Signalsätze im aromatischen und aliphatischen Bereich zu beobachten. Wie in **Abb. 3-25** zu erkennen, spalten einige Signale wie Chin-*H8*, Chin-*H5*, Phen- $\text{CH}_2$ , Chin- $\text{CH}_2$  und Chol-*H18* jeweils in zwei unterscheidbare Signale im Verhältnis von 1:1 auf. Mono-substituierte Amide können auf Grund des partiellen Doppelbindungscharakters der C-N-Bindung als Rotameren-Gemisch vorliegen.

In Lösung stellt sich hierbei ein dynamisches Gleichgewicht zwischen *E*- und *Z*-Form ein. Mit zunehmender sterischer Hinderung steigt jedoch die für die Überwindung der Rotationsbarriere notwendige Energie deutlich an; beide Formen können nicht mehr ineinander überführt werden.<sup>[115]</sup> **Abb. 3-26** veranschaulicht deutlich, dass im Falle der beiden Metallkomplexe **23** und **24** beide Rotamere sowohl auf Grund des asymmetrischen, fixierten Ligandensystems als auch der räumlichen Struktur der Cholsäure unterschiedliche chemische Umgebungen aufweisen, was letztendlich die Signalaufspaltung hervorruft. So zeigt die Carbonylgruppe im *E*-Isomer in Richtung des Phenanthridinrings, während diese im *Z*-Isomer eher dem Chinolin-Rest räumlich nahe ist. **Tabelle 3-13** fasst alle Protonensignale zusammen, welche auf Grund der Isomerisierung in zwei unterschiedliche Signale aufgespalten werden.



**Abb. 3-24:** *E/Z*-Isomerie der Komplexe **23** und **24**.

**Tabelle 3-13:** Auflistung aller aufgespaltenen Signale im <sup>1</sup>H NMR der Cholsäure-Komplexe **23** und **24**.

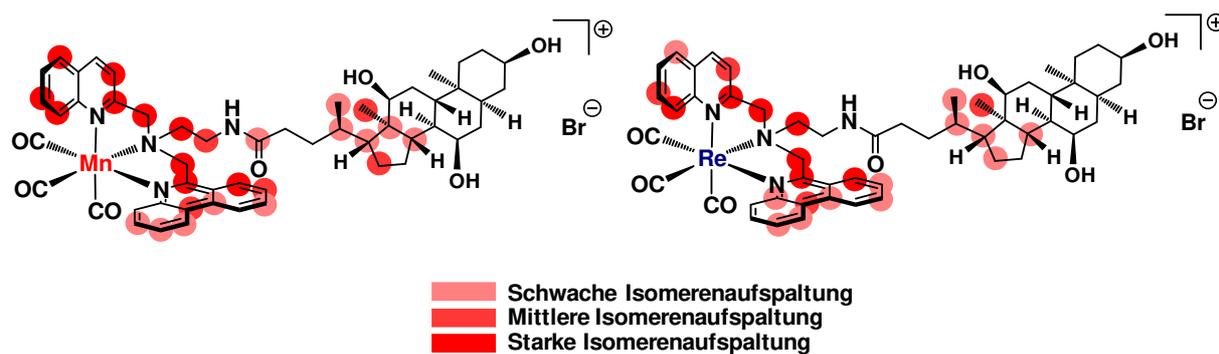
Zuordnung	[Mn(pqen <sup>cholanid</sup> )(CO) <sub>3</sub> ]Br ( <b>23</b> )			[Re(pqen <sup>cholanid</sup> )(CO) <sub>3</sub> ]Br ( <b>24</b> )		
	Signal Rotamer A [ppm]	Signal Rotamer B [ppm]	Δ <sub>AB</sub> [ppm]	Signal Rotamer A [ppm]	Signal Rotamer B [ppm]	Δ <sub>AB</sub> [ppm]
Phen-H1	8.94	8.93	0.01	8.96	8.95	0.01
Chin-H8	8.46	8.39	0.07	8.49	8.45	0.04
Phen-H4	8.32	8.31	0.01	-	-	-
Phen-H7	-	-	-	8.31	8.26	0.05
Chin-H5	8.26	8.19	0.07	8.17	8.16	0.01
Phen-H2	8.10	8.09	0.01	8.15	8.14	0.01
Quin-H7	7.99	7.95	0.04	8.04	8.02	0.02
Phen-H3	7.89	7.88	0.01	-	-	-
Chin-H3	7.58	7.57	0.01	7.68	7.67	0.01
Phen-CH <sub>2</sub>	5.74	5.68	0.06	6.07	6.04	0.03
Phen-CH <sub>2</sub>	5.55	5.59	0.04	5.77	5.82	0.05
Chin-CH <sub>2</sub>	5.30	5.27	0.03	5.42	5.38	0.04
Chin-CH <sub>2</sub>	4.99	5.02	0.03	5.35	5.38	0.03
HO an Chol-C7	3.97	3.96	0.01	-	-	-
Chol-H21	0.93	0.92	0.01	0.93	0.92	0.01
Chol-H18	0.41	0.39	0.02	0.45	0.44	0.01

**Abb. 3-27** illustriert zudem mittels einer Heatmap-Grafik, wie groß die Isomeren-Shifts der einzelnen Atompositionen sind. Hierbei ist deutlich zu erkennen, dass insbesondere jene Wasserstoff- und Kohlenstoffatome einen starken isomeren Shift erfahren, welche entweder in Nachbarschaft zum zentralen koordinierenden Stickstoffatom oder zur Amidgruppe liegen. Insgesamt sind im  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum beider Komplexe fast alle aromatischen Protonensignale, die Phen- und Chin- $\text{CH}_2$ -Gruppen sowie die OH-Gruppe an Cholsäure-C7 und die beiden  $\text{CH}_3$ -Gruppen Chol-H21 und Chol-H18, aufgespalten. Die größten Signaldifferenzen sind für Chin-H8 und Chin-H5 mit 0.07 ppm sowie für Phen- $\text{CH}_2$  mit 0.06 ppm in **23** bzw. für Phen-H7 und Phen- $\text{CH}_2$  mit 0.05 ppm sowie für Chin-H8 und Chin- $\text{CH}_2$  mit 0.04 ppm in **24** zu verzeichnen.

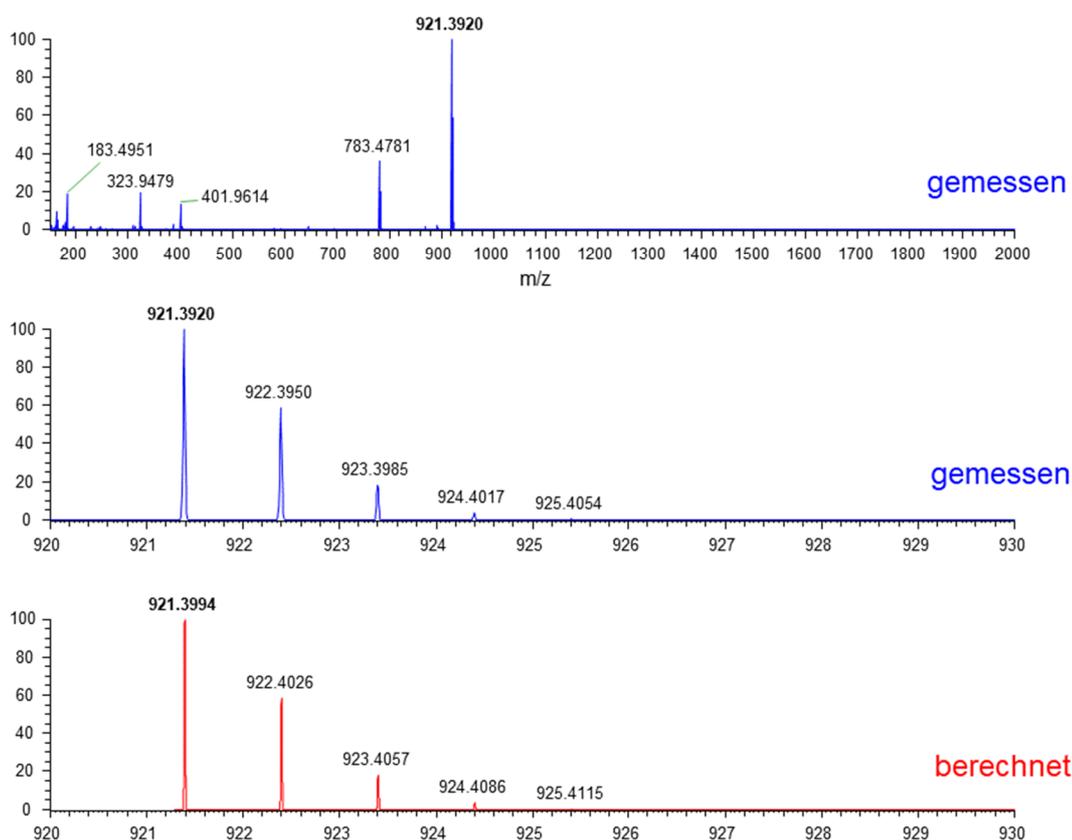
**Tabelle 3-14:** Auflistung aller aufgespaltenen Signale im  $^{13}\text{C}$  NMR der Cholsäure-Komplexe **23** und **24**.

Zuordnung	$[\text{Mn}(\text{pqn}^{\text{chalamid}})(\text{CO})_3]\text{Br}$ ( <b>23</b> )			$[\text{Re}(\text{pqn}^{\text{chalamid}})(\text{CO})_3]\text{Br}$ ( <b>24</b> )		
	Signal Rotamer A [ppm]	Signal Rotamer B [ppm]	$\Delta_{\text{AB}}$ [ppm]	Signal Rotamer A [ppm]	Signal Rotamer B [ppm]	$\Delta_{\text{AB}}$ [ppm]
Phen-C6	166.48	166.41	0.07	167.52	167.43	0.09
Chin-C2	165.33	165.21	0.12	166.29	166.17	0.12
Phen-C4a	-	-	-	141.24	141.23	0.01
Chin-C7	132.45	132.38	0.07	133.11	133.07	0.04
Phen-C10a	132.35	132.33	0.02	132.55	132.53	0.02
Chin-C5	130.05	130.02	0.03	129.98	129.96	0.02
Phen-C8	129.74	129.70	0.04	130.20	130.18	0.02
Chin-C6	127.61	127.60	0.01	-	-	-
Phen-C9	-	-	-	128.84	128.82	0.02
Phen-C7	127.36	127.31	0.05	-	-	-
Chin-C8	126.04	126.00	0.04	127.70	127.63	0.07
Phen-C10b	122.66	122.61	0.05	123.05	123.01	0.04
Chin-C3	119.53	119.46	0.07	120.18	120.13	0.05
Chin- $\text{CH}_2$	67.58	67.41	0.17	68.40	68.28	0.12
Phen- $\text{CH}_2$	67.09	66.99	0.10	67.63	67.57	0.06
pqa- $\text{CH}_2$	64.95	64.82	0.13	66.07	65.97	0.10
Chol-C17	46.07	46.04	0.03	46.10	46.08	0.02
Chol-C13	45.57	45.56	0.01	-	-	-
Chol-C14	41.27	41.24	0.03	41.34	41.32	0.02
Chol-C20	34.98	34.96	0.02	35.05	35.03	0.02
$\text{CH}_2\text{NHCO}$	34.92	34.89	0.03	-	-	-
Chol-C16	27.31	27.27	0.04	27.34	27.30	0.04
Chol-C18	12.06	12.02	0.04	12.18	12.15	0.03

Die  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektren der Cholsäure-Komplexe zeigen ebenfalls eine Aufspaltung vieler einzelner Peaks in zwei unterscheidbare Signale (**Tabelle 3-14**), wobei der Unterschied zwischen den Rotameren mit maximal 0.17 ppm in **23** bzw. 0.12 ppm in **24** hier verhältnismäßig kleiner ausfällt als in den korrespondierenden  $^1\text{H}$  NMR-Spektren.



**Abb. 3-25:** Heatmap-Grafik der Cholsäure-Komplexe **23** und **24**. Die unterschiedlichen Rottöne geben an für welche Atompositionen eine Signalaufspaltung in den  $^1\text{H}$  und/oder  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektren der Verbindungen zu beobachten sind und welche zueinander relative Größe diese aufweisen.



**Abb. 3-26:** ESI<sup>+</sup>-Massenspektrum von **23**.

Analog zu **21** und **22** sind in den ESI<sup>+</sup>-Massenspektren der beiden Verbindungen die  $[\text{M}-\text{Br}]^+$ -Molekülkationen bei  $m/z = 921.3920$  (**23**, **Abb. 3-28**) bzw.  $1053.086$  (**24**) vorzufinden und deuten somit zusätzlich auf eine erfolgreiche Umsetzung hin.

### 3.4 Carbonylkomplexe mit Biotin

Biotin ist in der Lage hochspezifisch an das tetramere Hühnereiweißprotein Avidin zu binden. Die Biotin-Avidin-Interaktion ist mit  $K_D = 1 \times 10^{15} \text{ M}^{-1}$  eine der stärksten bekannten Wechselwirkung der Natur. Diese intermolekulare Bindung ermöglicht die Vernetzung und Immobilisierung einer Vielzahl an mit Biotin markierten Substanzen an Oberflächen, Nanomaterialien, Proteinen, Antikörpern und vielen weiteren Strukturen.<sup>[58-61]</sup> Im Rahmen dieses Kapitels sollen verschiedene Biotin-Konjugate und deren Mangan- und Rhenium-Komplexe betrachtet werden (Abb. 3-29).

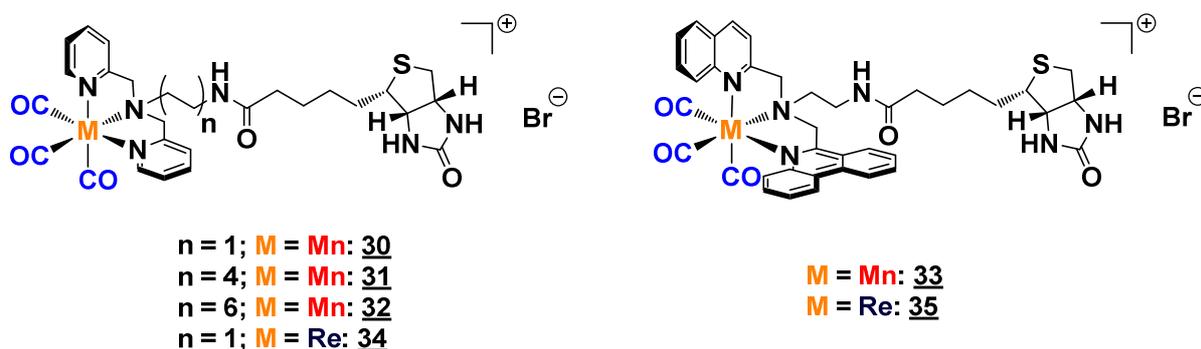
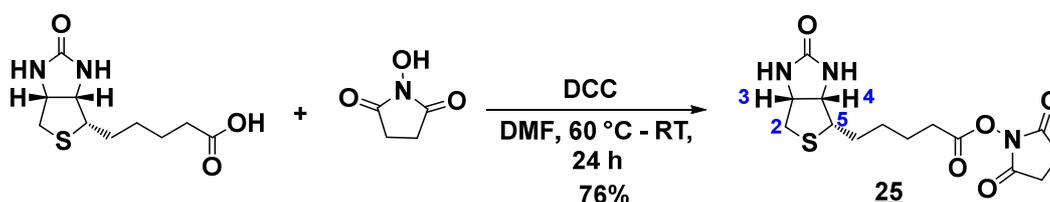


Abb. 3-27: Strukturen der Mn(I)- und Re(I)-Biotin-Komplexe.

Hierbei unterscheiden sich die Komplexe nicht nur hinsichtlich der Größe des Ligandensystems und des Metallzentrums, sondern ebenfalls in der Länge des Linkers zwischen dem zentralen koordinierenden Stickstoffatom und der Amidgruppe. Die unterschiedlichen Liganden-Variationen sollen hierbei eine Aussage über den Einfluss der besagten sterischen Faktoren auf die Avidin/Biotin-Wechselwirkung ermöglichen.

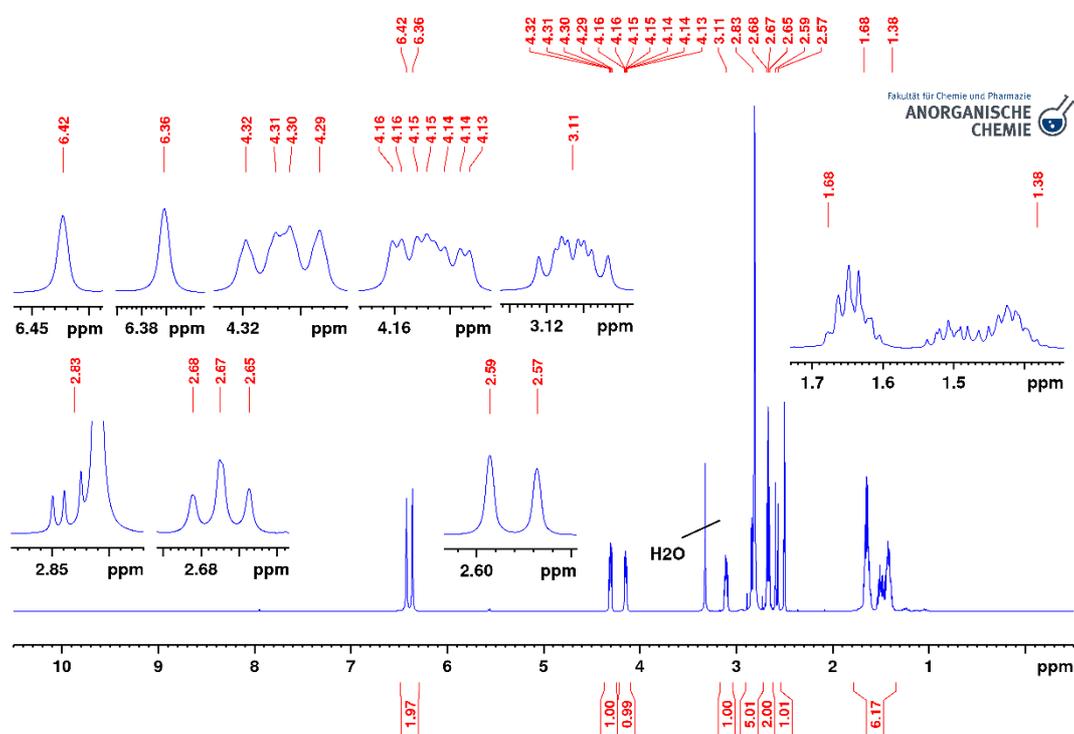
#### 3.4.1 Synthese und Charakterisierung der Vorstufen und Konjugate

Im ersten Schritt wurde Biotin nach einer Literaturvorschrift in *N,N*-Dimethylformamid mit NHS und DCC zum Aktivester **25** umgesetzt (Schema 3-10).<sup>[116]</sup> Das Produkt wurde nach dem Waschen mit Wasser, Methanol und Diethylether als farbloser Feststoff in guter Ausbeute erhalten.



Schema 3-10: Umsetzung von Biotin mit NHS und DCC zu *N*-Succinimidylbiotin (**25**).

Im  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum von **25** sind insgesamt zwei Singulets bei 6.42 und 6.36 ppm im aromatischen Bereich, ein Dublett vom Dublett bei 4.31 ppm, zwei Dubletts vom Dublett vom Dublett bei 4.15 und 3.11 ppm, ein Dublett vom Dublett bei 2.83 ppm, welches mit einem intensitätsstarken Singulett bei 2.81 ppm überlagert, ein Triplet bei 2.67 ppm, ein Dublett bei 2.58 ppm und ein breites Multiplett bei 1.68 – 1.38 ppm im aliphatischen Bereich zu erkennen (**Abb. 3-30**). Die beiden Singulets bei 6.42 und 6.36 ppm sind auf Grund ihres starken Tieffeld-Shifts den beiden NH-Protonen der Harnstoffgruppe zuzuordnen. Die Protonen des Tetrahydrothiophen-Rings wurden durch den Vergleich der einzelnen Kopplungskonstanten sowie mit Hilfe des  $^1\text{H},^1\text{H}$  COSY-Spektrums der Verbindung zugewiesen (**Tabelle 3-15**).



**Abb. 3-28:** 500.13 MHz  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum von **25** in  $\text{DMSO}-d_6$ .

Das dd-Signal bei 4.31 ppm weist Kreuzsignale zu den beiden Signalen bei 4.15 bzw. 2.83 ppm, sowie zwei Kopplungskonstanten mit  $^3J_{\text{H}_3,\text{H}_4} = 7.6$  Hz und  $^3J_{\text{H}_3,\text{H}_2} = 5.2$  Hz auf und stammt wegen der Tieffeldverschiebung von dem  $\text{H}_3$ -Wasserstoff am Brückenkopf. Entsprechend ist der Peak bei 4.15 ppm dem  $\text{H}_4$ -Proton zuzuordnen. Das Signal bei 3.11 ppm zeigt ein Kreuzsignal zu dem  $\text{H}_4$ -Brückenkopf-Wasserstoff und weitere Kreuzsignale zu dem großen Multiplett bei 1.68 – 1.38 ppm und gehört folglich zu dem  $\text{H}_5$ -Wasserstoff.

Weiterhin ist für das Dublett vom Dublett bei 2.83 ppm neben dem bereits erwähnten Kreuzsignal zu dem  $H_3$ -Wasserstoff ein weiteres Signal zu dem Dublett bei 2.58 ppm zu erkennen. Auf Grund der große Kopplungskonstante von 12.4 Hz ist darauf zu schließen, dass es sich hierbei entweder um das diastereotope  $H_2$ - oder das  $H_2'$ -Proton handelt. Beide Protonen dieser Gruppe spalten wegen der Nähe zum Stereozentrum am Brückenkopf in zwei unterscheidbare Signale auf, weshalb eine geminale  $^2J$ -Kopplung beobachtet werden kann.

**Tabelle 3-15:** Auswertung und Vergleich der Kopplungskonstanten für alle aliphatischen Signale im  $^1\text{H}$  NMR von **25**.

Signal [ppm]	4.31 (dd)	4.15 (ddd)	3.11 (ddd)	2.83 (dd)	2.81 (s)	2.67 (t)	2.58 (d)	1.68 – 1.38 (m)
4.31 (dd)		7.4 Hz	-	5.3 Hz	-	-	-	-
4.15 (ddd)	7.6 Hz		4.5 Hz	-	-	-	-	-
3.11 (ddd)	-	4.8 Hz		-	-	-	-	a
2.83 (dd)	5.2 Hz	-	-		-	-	12.4 Hz	-
2.81 (s)	-	-	-	-		-	-	-
2.67 (t)	-	-	-	-	-		-	a
2.58 (d)	-	-	-	12.6 Hz	-	-		-
1.68 – 1.38 (m)	-	-	8.0 Hz 6.5 Hz	-	-	7.4 Hz	-	

<sup>a</sup> Kopplungskonstanten können auf Grund starker Signalüberlagerungen nicht ermittelt werden.

Die Größe der  $^3J$ -Kopplungskonstante zum nächsten Kopplungspartner kann über die Karplus-Beziehung beschrieben werden. Diese besagt, dass die Kopplungskonstante bei Diederwinkeln nahe  $90^\circ$  kleine und bei Winkeln von  $0^\circ$  und  $180^\circ$  große Werte einnimmt.<sup>[117]</sup> Die fixierte Geometrie der Biotin-„Briefumschlag“-Struktur führt dazu, dass eines dieser beiden Protonen, in diesem Fall  $H_2$ , einen kleinen Diederwinkel zu  $H_3$  aufweist, während für  $H_2'$  ein Winkel von näherungsweise  $90^\circ$  festzustellen ist. Folglich ist das Dublett vom Dublett bei 2.81 ppm dem  $H_2$  und das Dublett bei 2.58 ppm auf Grund der fehlenden Kopplung zu  $H_3$  dem  $H_2'$ -Wasserstoff zuzuordnen. Weiterhin stammt das Singulett bei 2.81 ppm von den symmetrie-äquivalenten  $\text{CH}_2$ -Gruppen des Succinimidyl-Restes. Das Triplett bei 2.58 ppm gehört auf Grund der Tieffeldverschiebung zur Methylengruppe in Nachbarschaft zur Ester-Funktion. Zuletzt rührt das Multipllett bei 1.68 – 1.38 ppm von den restlichen  $\text{CH}_2$ -Gruppen der Butylkette her. Eine genaue Zuordnung letzterer ist wegen der starken Überlagerung der einzelnen Signale jedoch nicht möglich.

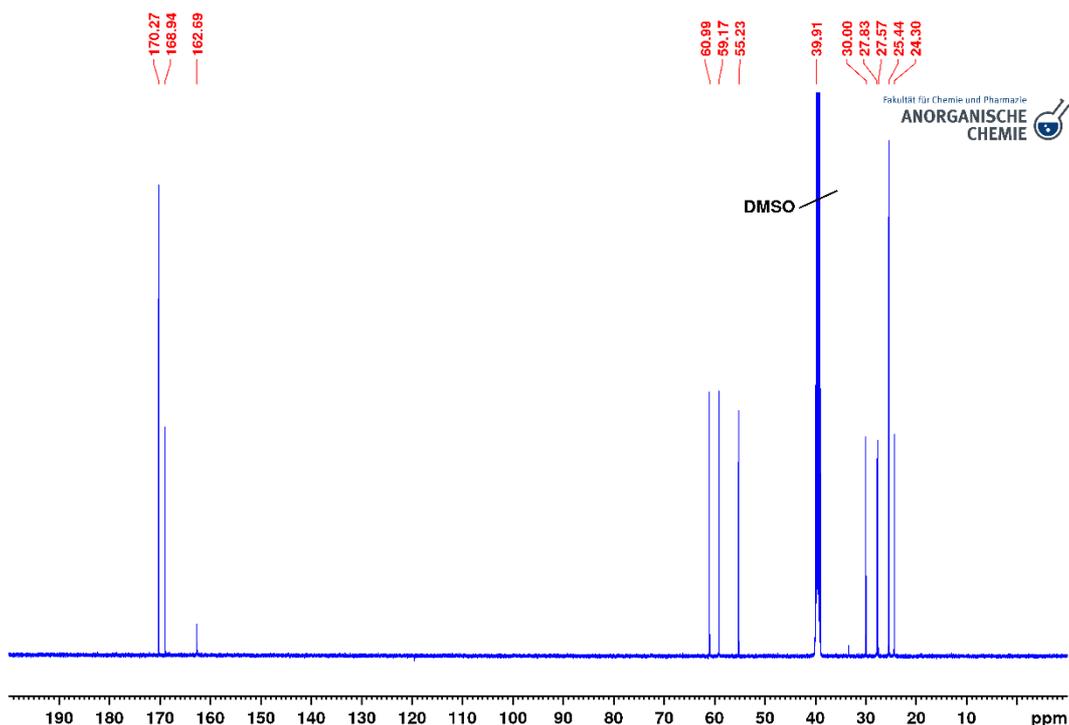
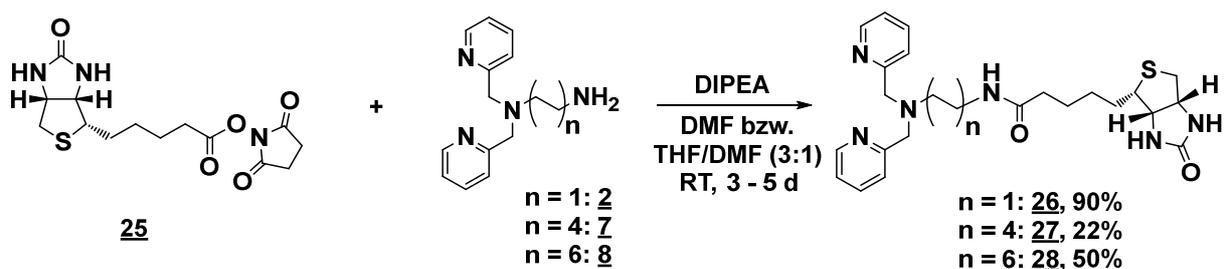


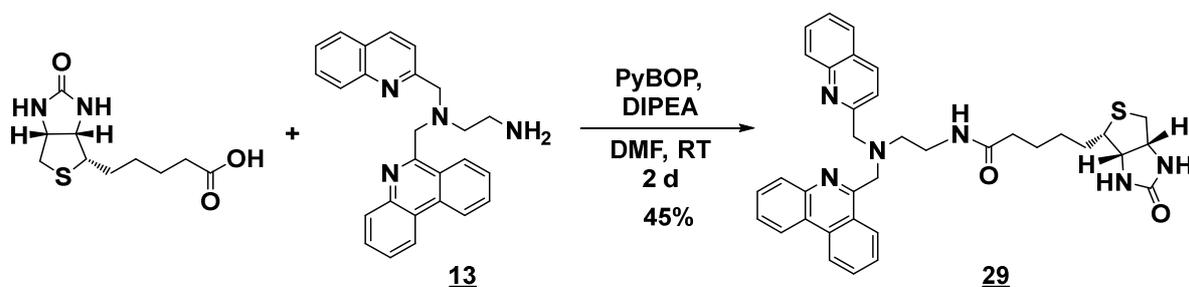
Abb. 3-29: 125.76 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum von **25** in  $\text{DMSO-}d_6$ .

Im  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrum von Biotinester **25** sind insgesamt 12 Signale zu sehen (**Abb. 3-31**). Die beiden Signale bei 170.27 und 168.94 ppm sind auf Grund des Intensitätsverhältnisses von ca. 2:1 sowie deren großer Tieffeldverschiebung den Succinimid-Carbonylgruppen, sowie dem Biotin-Harnstoff zuzuweisen. Die Kohlenstoffsignale bei 60.99, 59.17, 55.23, 40.38 und 30.00 ppm zeigen Kreuzsignale zu den aliphatischen Biotin-Wasserstoffen und stammen demnach nacheinander von den C4-, C3-, C5-, C2- und  $\text{CH}_2\text{COON}$ -Kohlenstoffen. Zusätzlich rührt der Peak bei 25.44 ppm von den Succinimidyl- $\text{CH}_2$ -Gruppen her. Die verbleibenden drei Kohlenstoffsignale bei 27.83, 27.57 und 24.30 ppm sind den restlichen  $\text{CH}_2$ -Gruppen der Butanketten zuzuordnen.



Schema 3-11: Umsetzung von Biotin-Aktivester **25** mit den Amin-Liganden **2, 7** und **8** zu den entsprechenden Biotin-Konjugaten **26, 27** und **28**.

Im nächsten Schritt wurde der Aktivester **25** mit den drei bpa-Aminliganden **2**, **7** und **8** nach mehrtägigem Rühren mit DIPEA zu den entsprechenden Konjugaten **26**, **27** und **28** umgesetzt (**Schema 3-11**). Die stark variierenden Ausbeuten der einzelnen Konjugate sind auf die unterschiedlichen Aufarbeitungsmethoden zurückzuführen. **26** wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (10:1 v/v), gefolgt von reinem Methanol als Eluent gereinigt und als schwach gelber Feststoff in sehr guter Ausbeute erhalten. Dahingegen wurde **27** zwecks Aufreinigung in Aceton gelöst, mit Diethylether ausgefällt und anschließend mehrmals mit Diethylether/Aceton (10:1 v/v) gewaschen. Die geringe Ausbeute resultiert hierbei vom Materialverlust durch das wiederholte Waschen. Die Synthese von Konjugat **28** wurde auf Grund der schlechten Löslichkeit von **8** in einem Gemisch aus THF/DMF (3:1 v/v) durchgeführt. Das Produkt wurde nach dem Entfernen des THF-Anteils unter vermindertem Druck mittels Ethylacetat und Diethylether ausgefällt und als hellbraunes Pulver in moderater Ausbeute erhalten. Zudem wurde pqa-Konjugat **29** durch die Umsetzung von reinem Biotin mit **13** unter Verwendung des Peptid-Kupplungsreagenzes Benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat (PyBOP) erhalten (**Schema 3-12**). Das Konjugat wurde analog zu **26** säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgradient von Dichlormethan/Methanol (10:1 v/v) zu Dichlormethan/Methanol (1:1 v/v) gereinigt und als oranger kristalliner Feststoff in moderater Ausbeute erhalten.



**Schema 3-12:** Umsetzung von Biotin mit Aminligand **13** zum Biotin-Konjugaten **29**.

Die Zuordnung der einzelnen Wasserstoff- und Kohlenstoffsignale in den  $^1\text{H}$  und  $^{13}\text{C}$  NMR Spektren der vier Konjugate erfolgte entsprechend zu den Acetyl-Liganden **2** und **14** sowie Biotinester **25**. Insgesamt sind für alle Verbindungen nur sehr geringe Verschiebungsdifferenzen festzustellen, weshalb im Folgenden Abschnitt nur die Unterschiede der Biotin-Signale diskutiert werden.

**Tabelle 3-16:** Zuordnung und Vergleich der  $^1\text{H}$  NMR-Biotin-Signale der vier Konjugate **26** – **29**. Alle Spektren wurden bei 500.13 MHz in  $\text{DMSO-}d_6$  gemessen.

Zuordnung	$\text{bpen}^{\text{biotin}}$ ( <b>26</b> )	$\text{bpon}^{\text{biotin}}/\text{bpddn}^{\text{biotin}}$ ( <b>27/28</b> )		$\text{pqen}^{\text{biotin}}$ ( <b>29</b> )	
	Signale [ppm]	Signale [ppm]	Differenz zu <b>26</b> [ppm]	Signale [ppm]	Differenz zu <b>26</b> [ppm]
Biotin-NH	6.43 (s)	6.42/6.42 (s)	- 0.01	6.40 (s)	- 0.03
Biotin-NH	6.36 (s)	6.36/6.36 (s)	0	6.35 (s)	- 0.01
Biotin-H3	4.30 (dd)	4.29/4.30 (dd)	- 0.01/0	4.27 (dd)	- 0.03
Biotin-H4	4.11 (ddd)	4.12/4.12 (ddd)	+ 0.01	4.06 (m)	- 0.05
Biotin-H5	3.07 (ddd)	3.08/3.08 (ddd)	+ 0.01	3.00 (ddd)	- 0.07
Biotin-H2	2.81 (dd)	2.80/2.80 (dd)	- 0.01	2.77 (dd)	- 0.04
Biotin-H2'	2.57 (d)	2.57/2.57 (d)	0	2.56 (d)	- 0.01
NHCOCH <sub>2</sub>	2.04 (t)	2.03/2.04 (d)	- 0.01/0	1.86 (t)	- 0.18
Biotin-CH <sub>2</sub>	1.66 – 1.20 (m)	1.64 – 1.12/ 1.66 – 1.06 (m)	-	1.61 – 1.12 (m)	-

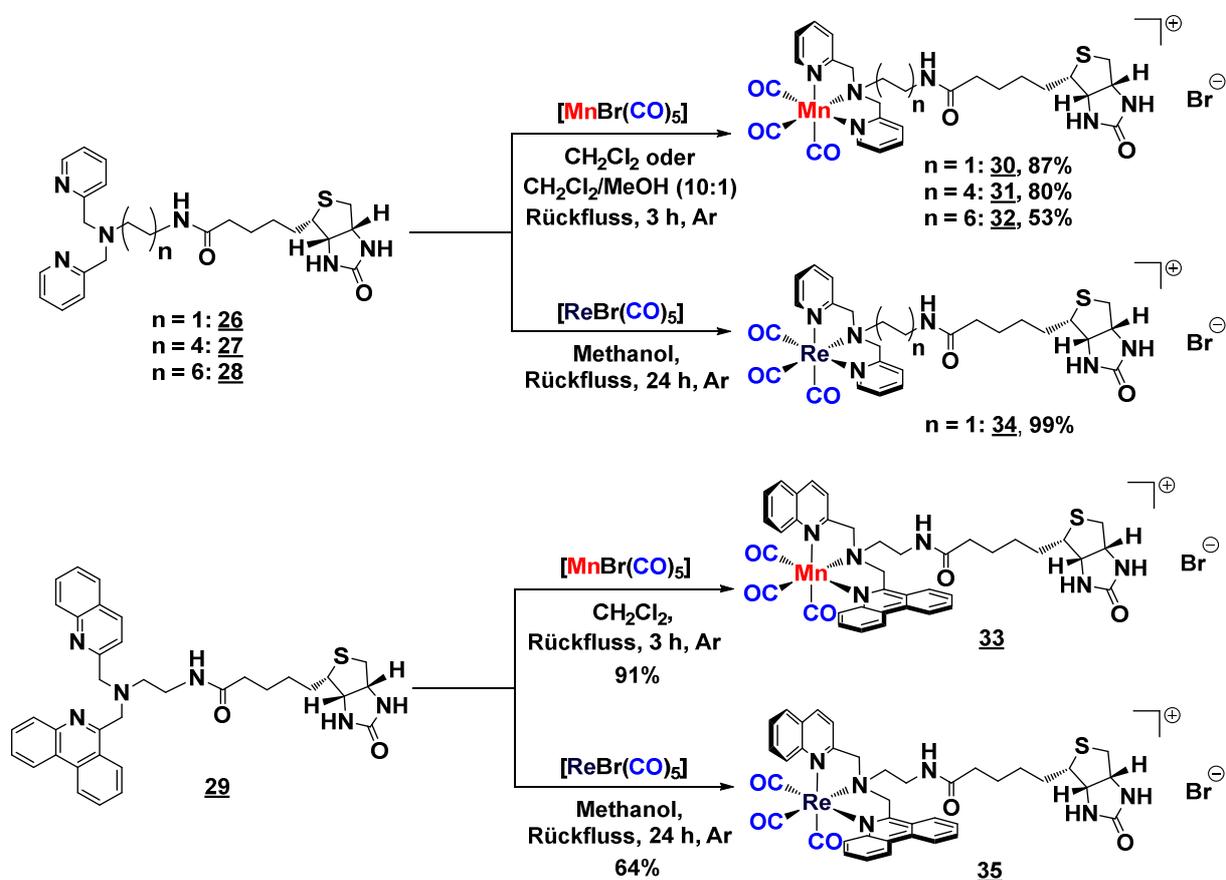
Wie in **Tabelle 3-16** zu erkennen ist, gibt es zwischen den Biotin-Signallagen in den  $^1\text{H}$  NMR-Spektren der drei bpa-Komplexe **26**, **27** und **28** keinerlei nennenswerte Unterschiede. Jedoch sind in **29** für alle Peaks Hochfeld-Shifts zu verzeichnen. Dieser ist insbesondere für die CH<sub>2</sub>-Gruppe in Nachbarschaft zur Amidfunktion mit 0.18 ppm deutlich. **Tabelle 3-17** fasst die entsprechenden Verschiebungsdifferenzen im  $^{13}\text{C}$  NMR zusammen. Die Biotin-Konjugate **27** und **28** weisen auch hier sehr ähnliche Peak-Lagen auf, jedoch sind in den Spektren einige Abweichungen zu **26** zu beobachten. Beispielsweise verschiebt sich die Harnstoff-Carbonylgruppe in **27** und **28** um mehr als 3 ppm ins Hochfeld. In **29** liegen alle Signale, wie bereits im  $^1\text{H}$  NMR zu beobachten war, relativ zu **26** zu niedrigeren Resonanzfrequenzen verschoben vor.

**Tabelle 3-17:** Zuordnung und Vergleich der  $^{13}\text{C}$  NMR-Biotin-Signale der vier Konjugate **26** – **29**. Alle Spektren wurden bei 125.76 MHz in  $\text{DMSO-}d_6$  gemessen.

Zuordnung	$\text{bpen}^{\text{biotin}}$ ( <b>26</b> )	$\text{bpon}^{\text{biotin}}/\text{bpddn}^{\text{biotin}}$ ( <b>27/28</b> )		$\text{pqen}^{\text{biotin}}$ ( <b>29</b> )	
	Signale [ppm]	Signale [ppm]	Differenz zu <b>26</b> [ppm]	Signale [ppm]	Differenz zu <b>26</b> [ppm]
HNCONH	162.70	159.51/159.51	- 3.29/- 3.29	162.70	0
Biotin-C4	61.03	61.03/61.05	0/+ 0.02	61.00	- 0.03
Biotin-C3	59.60	59.18/59.20	- 0.42/- 0.40	59.17	- 0.43
Biotin-C5	55.41	55.44/55.46	+ 0.03/+ 0.05	55.39	- 0.02
Biotin-C2	40.32	40.32/40.31	0/- 0.01	40.29	- 0.03
NHCOCH <sub>2</sub>	35.35	35.21/35.23	- 0.14/- 0.12	35.18	- 0.17
Biotin-CH <sub>2</sub>	28.26	28.20/28.22	- 0.06/- 0.04	28.22	- 0.04
Biotin-CH <sub>2</sub>	28.06	28.04/28.05	- 0.02/- 0.01	28.01	- 0.05
Biotin-CH <sub>2</sub>	25.26	25.35/25.36	+ 0.09/+ 0.10	25.13	- 0.13

### 3.4.2 Synthese und Charakterisierung der Biotin-Carbonylkomplexe

Die Synthese der drei Mangankomplexe **30**, **31** und **33** erfolgte analog zu den Stammverbindungen. Die Umsetzung von **28** zu **32** wurde auf Grund der schlechten Löslichkeit des Konjugats in einem Gemisch aus Dichlormethan/Methanol (10:1 v/v) durchgeführt (**Schema 3-13**). Nach dem Wachen mit Diethylether wurden die vier Mangankomplexe als gelbe Feststoffe in moderater, bis sehr guter Ausbeute erhalten. Zusätzlich wurde bpen-Biotin-Konjugat **26** und ppen-Verbindung **29** zur entsprechenden Rhenium-Carbonylverbindung umgesetzt. Hierbei wurde **34** als farbloser kristalliner Feststoff in nahezu quantitativer Ausbeute, **35** als oranger Feststoff in guter Ausbeute erhalten.



**Schema 3-13:** Umsetzung der Biotin-Konjugate **26** – **29** zu den entsprechenden Metallcarbonyl-Komplexe **30** – **35**.

Die Zuordnung der einzelnen Liganden-Signale in den  $^1\text{H}$  bzw.  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektren der sechs Komplexe erfolgte durch Vergleiche mit den vier Referenzverbindungen **15** und **16** bzw. **17** und **18**. Insgesamt ergeben sich für alle Mangan- und Rheniumverbindungen nur sehr geringe Unterschiede, weshalb alle Peaks entsprechend zu den Stammverbindungen zuzuordnen sind. Alle Biotin-Signale wurden zudem analog zu den Konjugaten zugewiesen.

**Tabelle 3-18:** Auflistung aller aufgespaltenen Signale im  $^1\text{H}$  NMR der p<sub>qen</sub>-Biotin-Komplexe **33** und **35**.

Zuordnung	[Mn(p <sub>qen</sub> <sup>biotin</sup> )(CO) <sub>3</sub> ]Br ( <b>33</b> )			[Re(p <sub>qen</sub> <sup>biotin</sup> )(CO) <sub>3</sub> ]Br ( <b>35</b> )		
	Signal Rotamer A [ppm]	Signal Rotamer B [ppm]	$\Delta_{AB}$ [ppm]	Signal Rotamer A [ppm]	Signal Rotamer B [ppm]	$\Delta_{AB}$ [ppm]
Chin-H8	8.46	8.46	<< 0.01	8.48	8.47	0.01
Chin-H3	-	-	-	7.68	7.67	0.01
Biotin-H2	a	a	a	2.78	2.76	0.02
Biotin-H2'	a	a	a	2.55	2.54	0.01

<sup>a</sup> Signale beider Isomere sind stark überlagert und können nicht unterschieden werden.

Wie in **Tabelle 3-18** und **Tabelle 3-19** aufgezeigt, sind für die beiden p<sub>qen</sub>-Komplexe **33** und **35**, analog zu den Cholsäure-Komplexen **23** und **24**, zusätzliche Signalaufspaltungen in den NMR-Spektren zu beobachten. Hiervon sind im  $^1\text{H}$  NMR Chin-H8, Chin-H3 sowie Biotin-H2/H2' betroffen, wobei die größte Signal-Differenz für Biotin-H2' mit 0.02 ppm festgestellt wurde. Im  $^{13}\text{C}$  NMR liegen vier Kohlenstoffsignale in **33** bzw. sechs Kohlenstoffsignale in **35** als Pseudo-Dubletts vor. Die größte Aufspaltung wurde hierbei für die Chin-CH<sub>2</sub>-Gruppe mit 0.05 bzw. 0.04 ppm ermittelt. Wie bereits für **23** und **24** besprochen, sind die Signalaufspaltungen den zwei unterschiedlichen Amid-Rotameren zuzusprechen.

**Tabelle 3-19:** Auflistung aller aufgespaltenen Signale im  $^{13}\text{C}$  NMR der p<sub>qen</sub>-Biotin-Komplexe **33** und **35**.

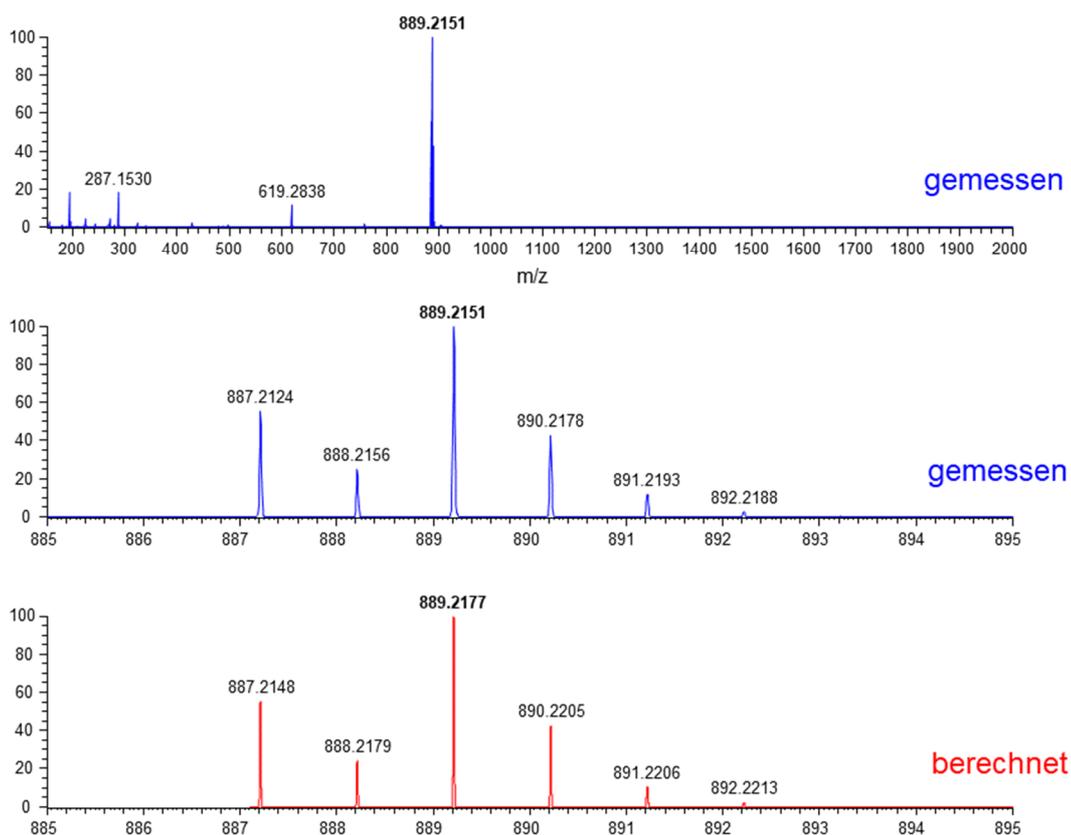
Zuordnung	[Mn(p <sub>qen</sub> <sup>biotin</sup> )(CO) <sub>3</sub> ]Br ( <b>33</b> )			[Re(p <sub>qen</sub> <sup>biotin</sup> )(CO) <sub>3</sub> ]Br ( <b>35</b> )		
	Signal Rotamer A [ppm]	Signal Rotamer B [ppm]	$\Delta_{AB}$ [ppm]	Signal Rotamer A [ppm]	Signal Rotamer B [ppm]	$\Delta_{AB}$ [ppm]
Phen-C6	a	a	a	167.49	167.47	0.02
Chin-C2	a	a	a	166.28	166.25	0.03
Chin-CH <sub>2</sub>	67.65	67.60	0.05	68.55	68.51	0.04
Phen-CH <sub>2</sub>	67.25	67.23	0.02	67.82	67.79	0.03
Biotin-C4	-	-	-	59.20	59.19	0.01
Biotin-C5	-	-	-	55.42	55.41	0.01

<sup>a</sup> Peaks sind deutlich verbreitert. Die Signale werden auf Grund niedrigem Signal-zu-Rausch-Verhältnis nicht als Dubletts aufgelöst.

**Tabelle 3-20** fasst die mittels IR-Spektroskopie gemessenen Bandenlagen der symmetrischen und asymmetrischen CO-Streckschwingungen der sechs Biotin-Komplexe **30** – **35** zusammen.

**Tabelle 3-20:** Auflistung und Vergleich der symmetrischen und asymmetrischen CO-Streckschwingungen der sechs Biotin-Komplexe **30** – **35** mittels IR-Spektroskopie.

Komplex	symmetrische CO-Streckschwingung [cm <sup>-1</sup> ]	asymmetrische CO-Streckschwingung [cm <sup>-1</sup> ]
<b>30</b>	2032	1915
<b>31</b>	2029	1913
<b>32</b>	2030	1914
<b>33</b>	2027	1912
<b>34</b>	2025	1896
<b>35</b>	2026	1898

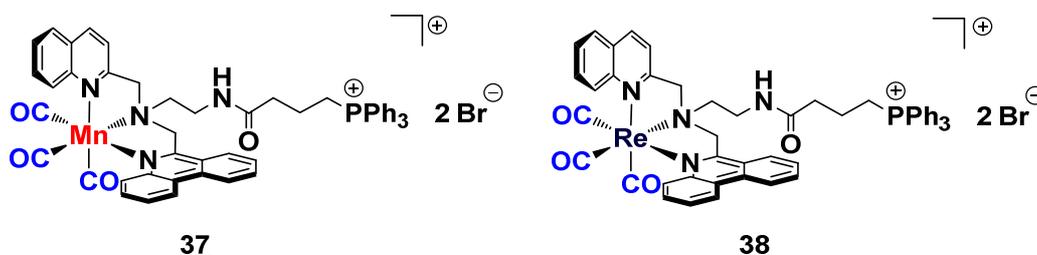


**Abb. 3-30:** ESI<sup>+</sup>-Massenspektrum von **35**.

Alle vier Mangankomplexe weisen hierbei nahezu identische Peak-Lagen auf, während beide Schwingungen in den Re-Komplexen **34** und **35** geringfügig zu niedrigeren Wellenzahlen hin verschoben vorliegen. **Abb. 3-32** zeigt zudem exemplarisch das ESI<sup>+</sup>-Massenspektrum von **35**. Der Peak bei  $m/z = 889.2151$  ist dem  $[M-Br]^+$ -Molekülkation zuzuordnen und zeigt eine sehr gute Übereinstimmung mit der Simulation.

### 3.5 Carbonylkomplexe mit geladenen Seitenketten

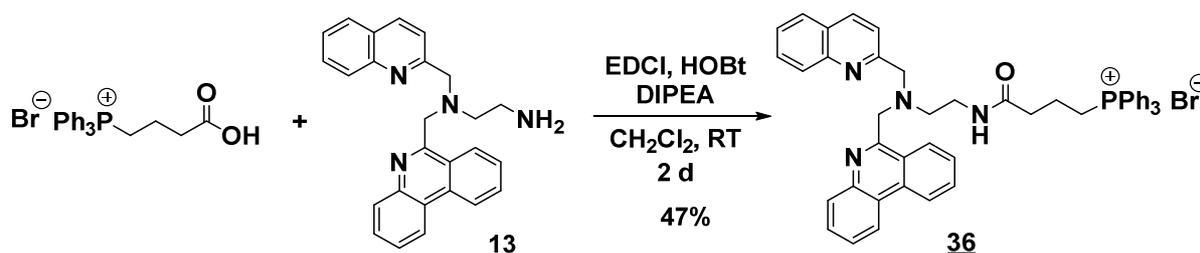
In diesem Kapitel werden zwei Metallcarbonylkomplexe beschrieben, welche über eine als *large lipophilic cation* (LLC) fungierende Triphenylphosphonium-Gruppe (TPP) verfügen (**Abb. 3-33**). Diese Trägergruppe soll gezielt die Aufnahme der Verbindungen in die Mitochondrien ermöglichen.



**Abb. 3-31:** Strukturen der beiden Mn- und Re-Carbonylkomplexe **37** und **38** mit einer Triphenylphosphonium-Gruppe (TPP).

#### 3.5.1 Synthese und Charakterisierung von (4-Oxo-4-((2-((phenanthridin-6-ylmethyl)-(chinolin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)butyl)triphenylphosphoniumbromid (pqen<sup>CO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>PPh<sub>3</sub>Br</sup>)

Die Umsetzung von 3-(Carboxypropyl)triphenylphosphonium-Bromid und Amin-Ligand **13** zu TPP-Konjugat **36** wurde unter Verwendung der Peptidkupplungsreagenzien 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid (EDCI) und 1-Hydroxybenzotriazol-Monohydrat (HOBt) zusammen mit DIPEA als Hilfsbase in Dichlormethan durchgeführt (**Schema 3-14**).



**Schema 3-14:** Umsetzung von 3-(Carboxypropyl)triphenylphosphonium-Bromid und Aminligand **13** zu Konjugat **36** unter Verwendung der Peptidkupplungsreagenzien 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid (EDCI) und 1-Hydroxybenzotriazol-Monohydrat (HOBt).

Nach wässriger Aufarbeitung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel unter Lichtausschluss mit einem Laufmittelgradient von Dichlormethan/Methanol (10:1 v/v) zu Dichlormethan/Methanol (1:1 v/v) gereinigt. **36** wurde als farbloser kristalliner Feststoff in moderater Ausbeute erhalten.

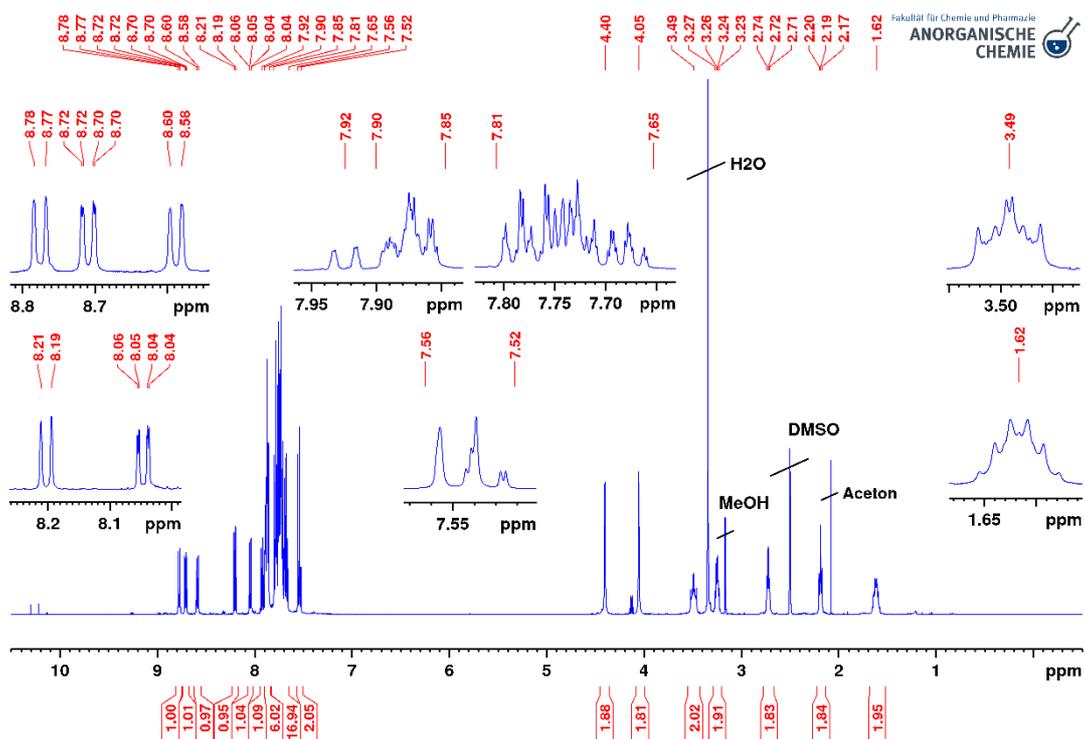


Abb. 3-32: 500.13 MHz  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum von **36** in  $\text{DMSO}-d_6$ .

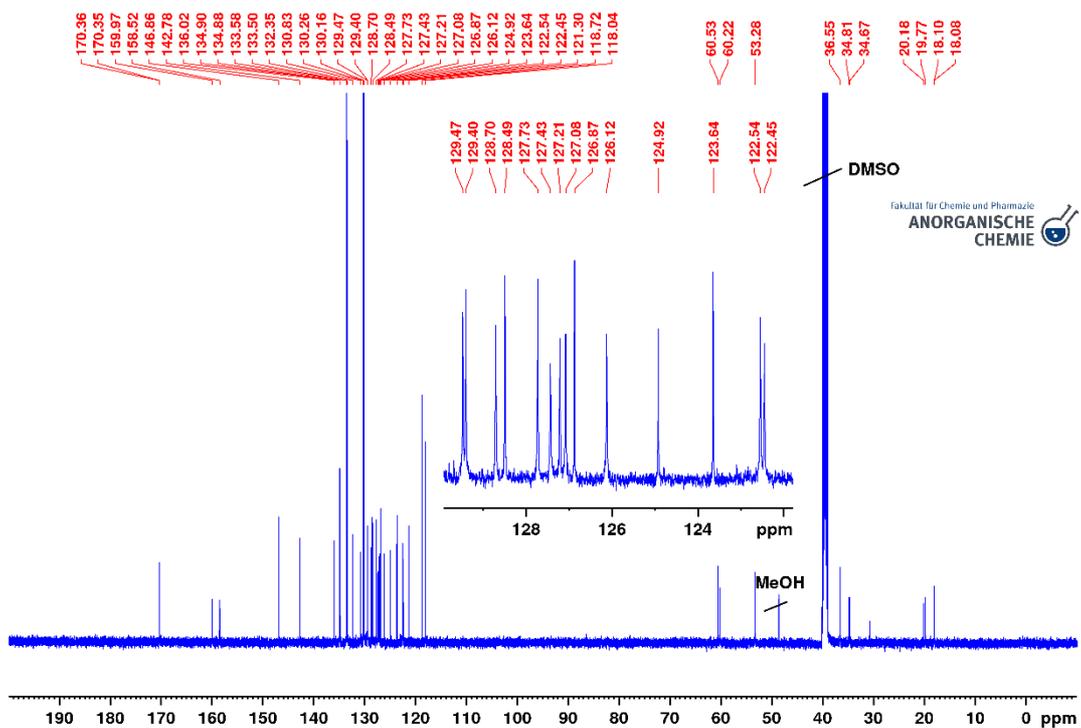
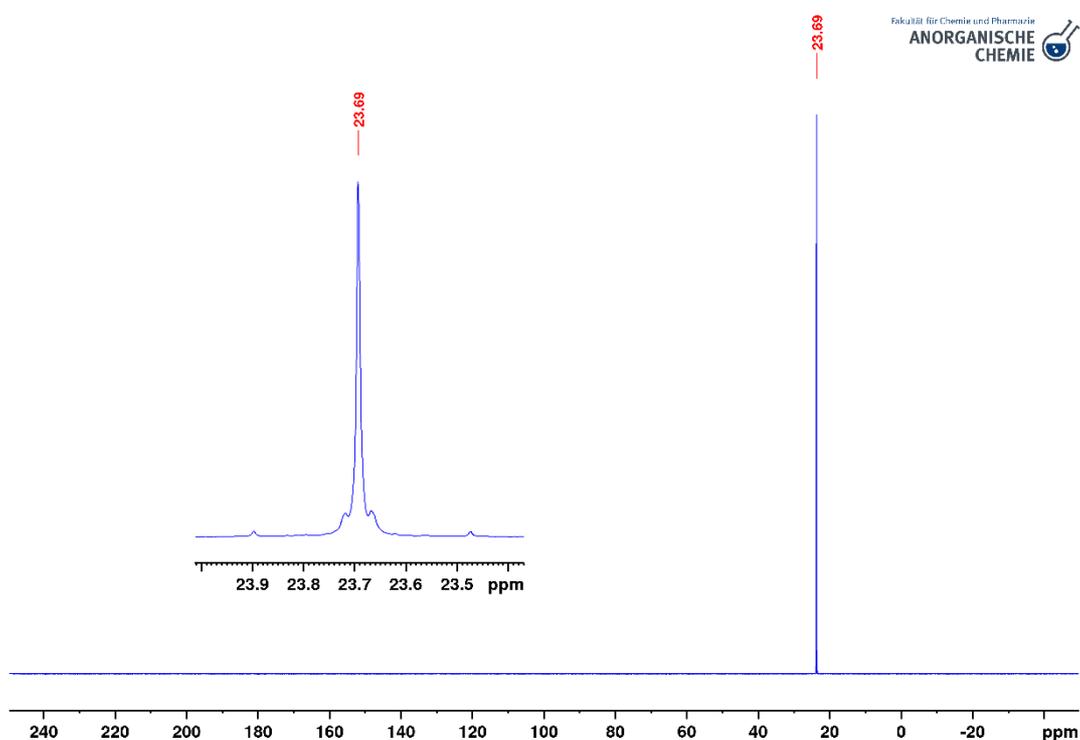


Abb. 3-33: 125.76 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum von **36** in  $\text{DMSO}-d_6$ .

Im  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum von **36** sind insgesamt neun unterschiedliche Signalgruppen im aromatischen Bereich und sieben Peaks im aliphatischen Bereich zu erkennen (**Abb. 3-34**). Die Signale bei 8.78, 8.70, 8.59, 8.20, 8.05 und 7.92 ppm sind entsprechend zur Stammverbindung **14** Phen-*H1*, Phen-*H10*, Phen-*H4*, Chin-*H4*, Phen-*H7* und Chin-*H8* zuzuordnen. Die beiden großen Multipletts bei 7.90 – 7.85 und 7.81 – 7.65 ppm, welche auf 6H und 16H integrieren, sind auf die restlichen Phenanthridin- und Chinolin-Signalen sowie die stark überlagerten Phenyl-Protonen zurückzuführen und können nicht näher analysiert werden. Ferner stammt das Multiplett bei 7.56 – 7.52 ppm von den Chin-*H3*- und Chin-*H6*-Wasserstoffen. Im aliphatischen Bereich sind die Singulets bei 4.40 und 4.05 ppm, das Quartett bei 3.25 ppm und das Triplet bei 2.72 ppm analog zu **14** den Phen- $\text{CH}_2$ - und Chin- $\text{CH}_2$ -Gruppen sowie dem Ethyllinker zuzuweisen. Zusätzlich sind drei weitere Signale bei 3.49, 2.19 und 1.62 ppm zu erkennen. Das Multiplett bei 3.49 ppm zeigt ein Aufspaltungsmuster höherer Ordnung, was auf die Kopplung mit dem Phosphor-Atom der TPP-Gruppe zurückzuführen ist und rührt auf Grund der Tieffeldverschiebung von der  $\text{CH}_2$ -Gruppe in Nachbarschaft zur  $\text{PPh}_3$ -Einheit her. Das Signal zeigt im  $^1\text{H}, ^1\text{H}$  COSY-Spektrum ein Kreuzsignal zu dem Multiplett bei 1.62 ppm. Folglich ist dieses Multiplett der mittleren Methylengruppe der Alkylkette zuzuweisen.

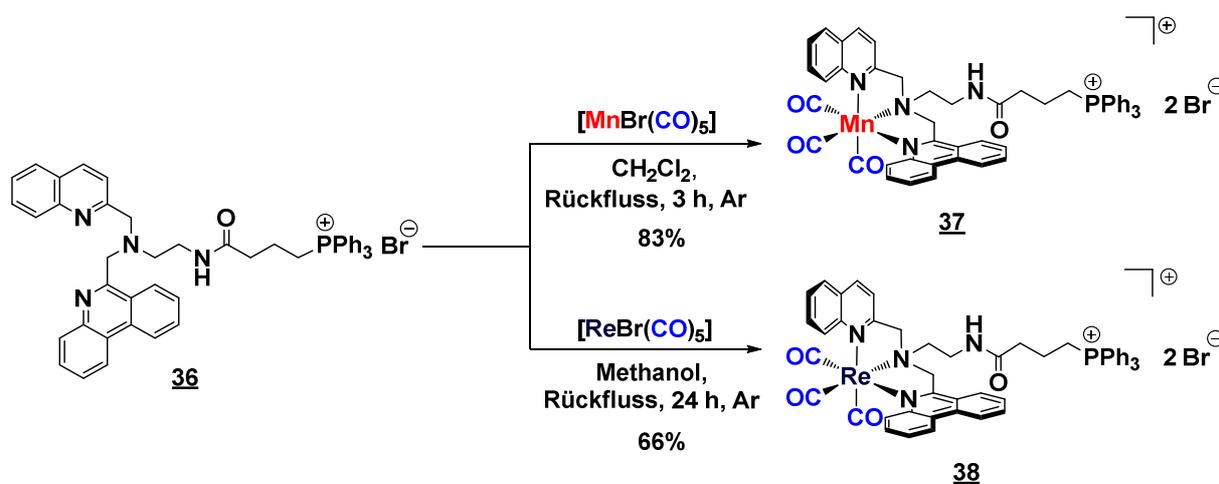


**Abb. 3-34:** 202.44 MHz  $^{31}\text{P}$  NMR-Spektrum von **36** in  $\text{DMSO-}d_6$ .

Zuletzt ist das Triplet bei 2.19 ppm mittels  $^1\text{H},^1\text{H}$  COSY der  $\text{CH}_2$ -Gruppe neben der Carbonylfunktion zuzuordnen. Das  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum von Konjugat **36** zeigt in der Summe 34 Peaks an (**Abb. 3-35**). Hierbei sind 26 Signale analog zum Acetyl-Konjugat **14** der pphen-Gruppe zuzuweisen. Die übrigen acht Signale bei 170.35, 134.89, 133.54, 130.21, 118.38, 34.74, 19.98 und 18.09 ppm liegen alle als unterschiedlich stark aufgespaltene Dubletts vor und wurden daher über die Größe der Kopplungskonstanten sowie unter Zuhilfenahme des  $^{13}\text{C},^1\text{H}$  HSQC-Spektrums den unterschiedlichen Kohlenstoffen des konjugierten LLCs zugewiesen. Dem zu Folge sind die aromatischen Peaks bei 170.35 ppm mit  $^4J_{\text{C,P}} = 1.1$  Hz, 134.89 ppm mit  $^4J_{\text{C,P}} = 3.1$  Hz, 133.54 ppm mit  $^3J_{\text{C,P}} = 10.1$  Hz, 130.21 ppm mit  $^2J_{\text{C,P}} = 12.4$  Hz und 118.38 ppm mit  $^1J_{\text{C,P}} = 85.8$  Hz nacheinander der Carbonylgruppe, Ph-C4, Ph-C3, Ph-C2 und Ph-C1 zuzuordnen. Die drei übrigen Dubletts im aliphatischen Bereich bei 34.74 ppm mit  $^3J_{\text{C,P}} = 17.8$  Hz, 19.98 ppm mit  $^1J_{\text{C,P}} = 50.9$  Hz und 18.09 ppm mit  $^2J_{\text{C,P}} = 3.0$  Hz wurden auf Grund der Kreuzsignale zu den aliphatischen Protonensignalen der Propylkette den  $\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2$ -,  $\text{CH}_2\text{PPh}_3$ - und  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_3$ -Gruppen zugeteilt. Im  $^{31}\text{P}$  NMR der Verbindung ist ein einziges Signal bei 23.69 ppm zu erkennen, welches von der  $\text{PPh}_3$ -Gruppe stammt (**Abb. 3-36**).

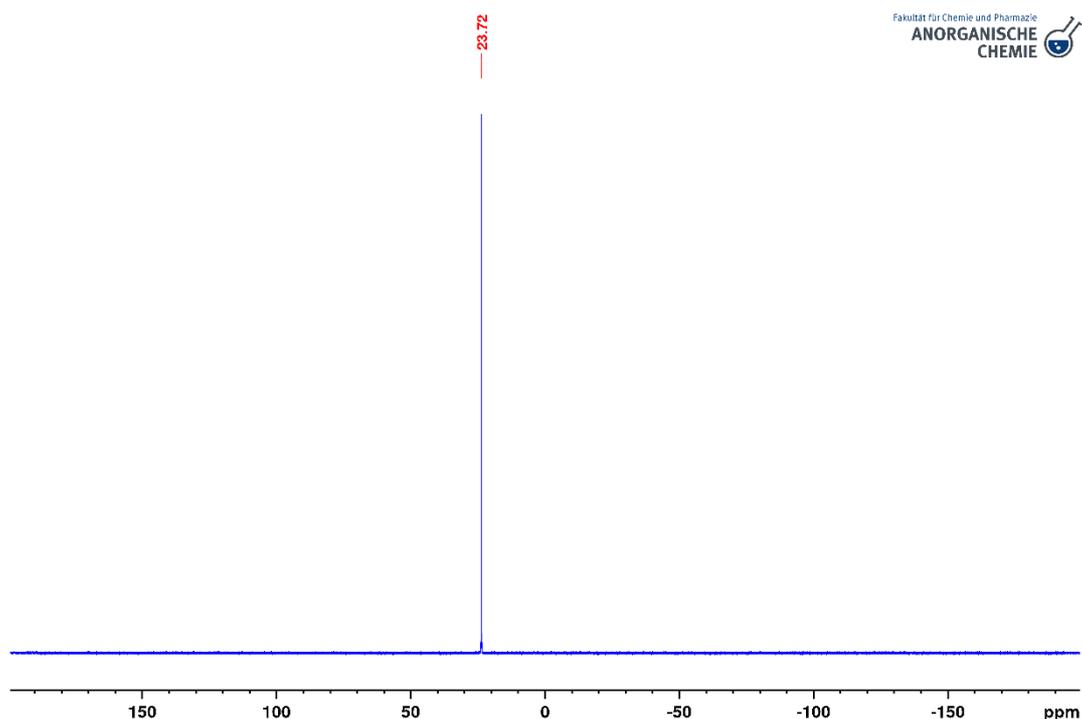
### 3.5.2 Synthese und Charakterisierung der Carbonylkomplexe

Die pphen-Komplexe **37** und **38** wurden analog zu den Cholsäure-Komplexen **23** und **24** hergestellt (**Schema 3-15**). Mangankomplex **37** wurde aus Dichlormethan durch die Zugabe von Diethylether ausgefällt und nach dem Waschen als orangeroter Feststoff in sehr guter Ausbeute erhalten.



Schema 3-15: Umsetzung von TPP-Konjugat **36** zu den Mn- und Re-Komplexen **37** und **38**.

Zwecks Aufreinigung wurde Re-Komplex **38** zunächst mittels Ether-Zugabe ausgefällt, gewaschen, in Aceton resuspendiert, die unlöslichen Anteile abfiltriert und zuletzt das Lösemittel des Filtrates unter vermindertem Druck entfernt. Die Verbindung wurde schließlich als tieforanger, feinpulvriger Feststoff in guter Ausbeute erhalten. Für die Zuordnung der einzelnen Signale in den  $^1\text{H}$  und  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektren der Komplexe **37** und **38** wurden die Spektren mit denen der Stammverbindungen **17** und **18** sowie der Vorstufe **36** verglichen. Da in der Summe nur sehr geringe bis keine Unterschiede in den chemischen Verschiebungen zu beobachten sind, wird die Auswertung im nachfolgenden nicht näher diskutiert. In den  $^{31}\text{P}$  NMR-Spektren der Komplexe (**Abb. 3-37** und **Abb. 3-38**) ist jeweils nur einziges intensitätsstarkes Signal bei 23.72 bzw. 23.73 ppm zu sehen, welches der  $\text{PPh}_3$ -Gruppe zuzuweisen ist.



**Abb. 3-35:** 202.44 MHz  $^{31}\text{P}$  NMR-Spektrum von **37** in  $\text{DMSO}-d_6$ .

In den  $\text{ESI}^+$ -Massenspektren der beiden Komplexe sind die  $[\text{M}-\text{Br}]^+$ -Molekülkationen bei  $m/z = 921.3920$  (**37**) bzw.  $1053.086$  (**38**, **Abb. 3-39**) vorzufinden und deuten somit zusätzlich auf eine erfolgreiche Umsetzung hin.

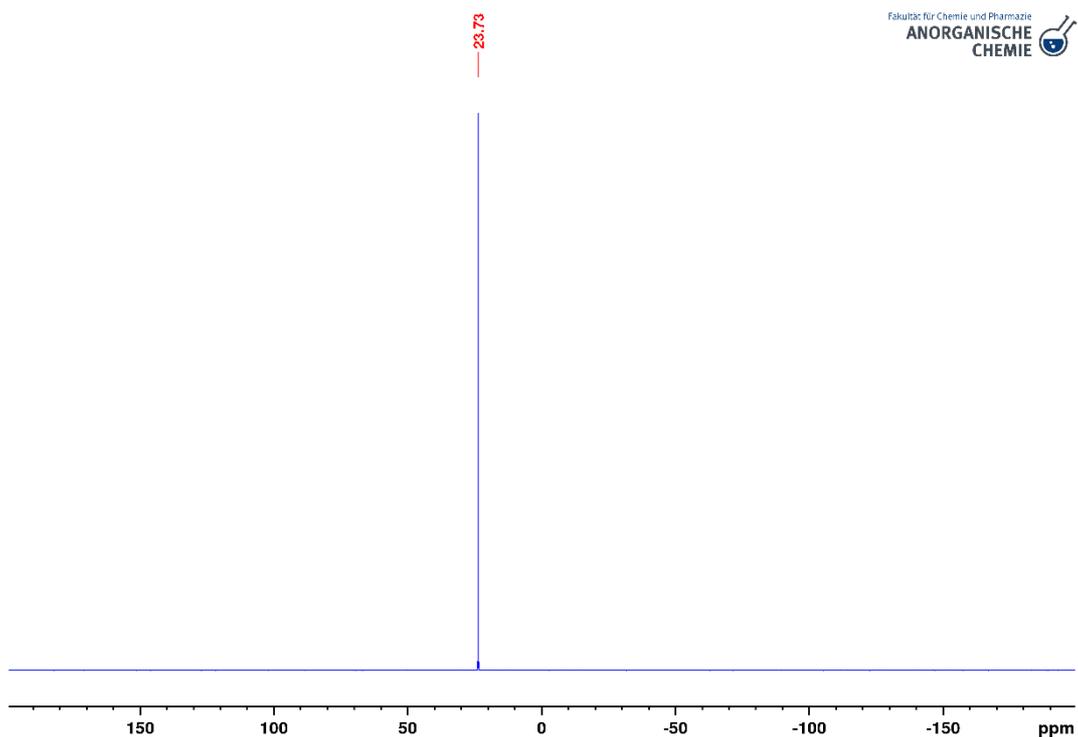


Abb. 3-36: 202.44 MHz  $^{31}\text{P}$  NMR-Spektrum von **38** in  $\text{DMSO-}d_6$ .

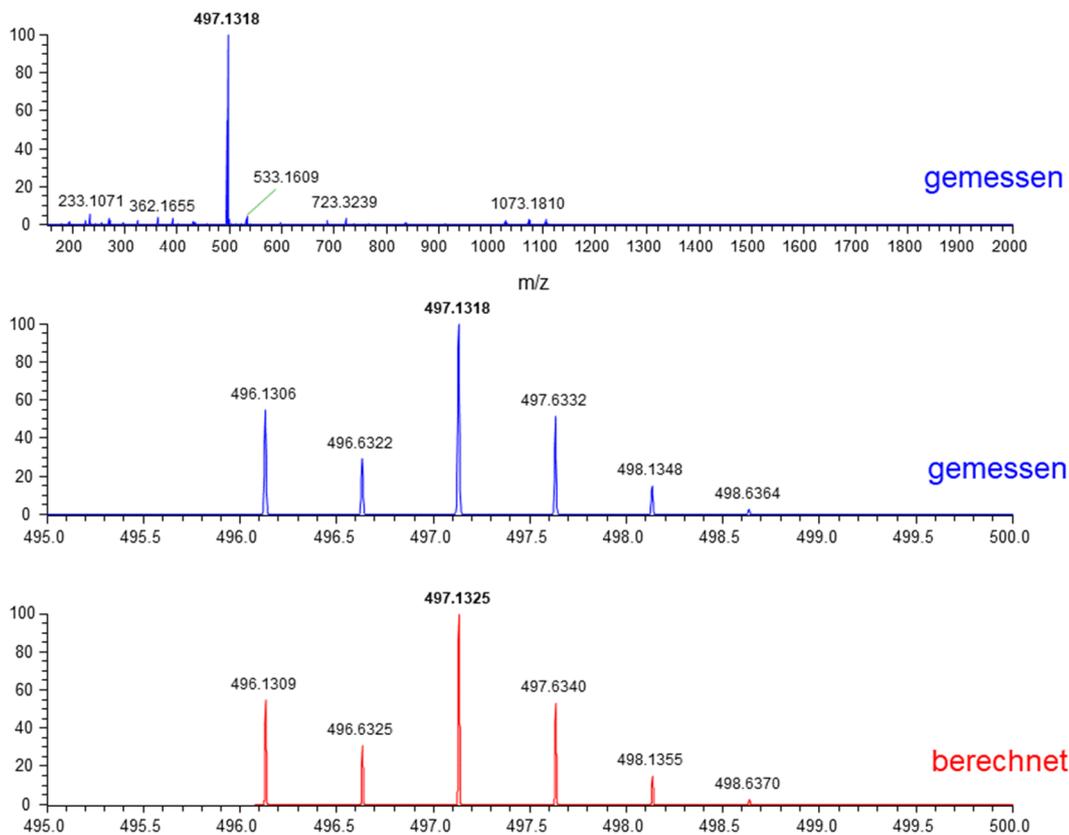


Abb. 3-37: ESI<sup>+</sup>-Massenspektrum von **38**.

### 3.6 Carbonylkomplexe mit Naphthalimid

Naphthalimide weisen nicht nur herausragende lumineszente Eigenschaften auf, sondern sind auch auf Grund ihrer planaren, aromatischen Struktur in der Lage in die DNA zu interkalieren.<sup>[77]</sup> Die in **Abb. 3-40** aufgeführten Naphthalimid-haltigen pqen-Komplexe stellen Stammverbindungen einer neuen und via Substitution leicht zugänglichen Stoffklasse dar, welche gegenüber den acetylierten Referenz-Komplexen gezielt bzw. stärker an die DNA binden sollen.

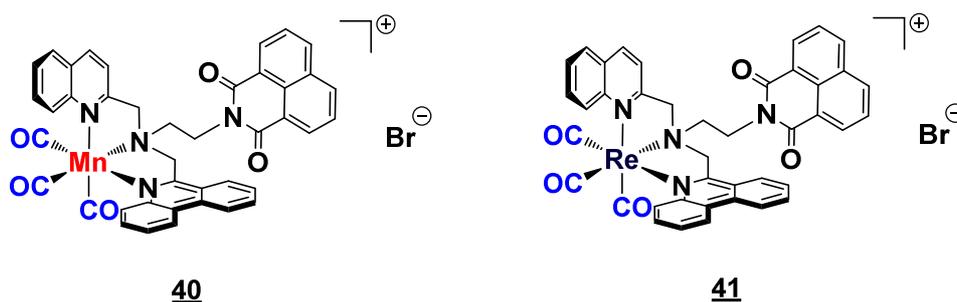
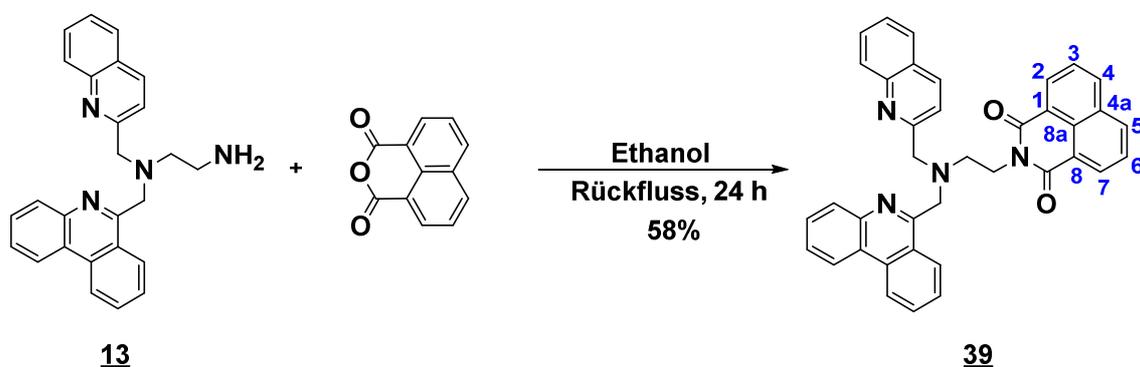


Abb. 3-38: Struktur der Naphthalimid-Komplexe **40** und **41**.

#### 3.6.1 Synthese und Charakterisierung von *N*-(2-((Phenanthridin-6-ylmethyl)(chinolin-2-ylmethyl)amino)ethyl)-1,8-naphthalimid (pqen<sup>naph</sup>)

Zur Synthese von Naphthalimid-Ligand **39** wurde Amin-Verbindung **13** mit 1,8-Naphthalsäureanhydrid in Ethanol 24 h unter Rückfluss erhitzt (**Schema 3-16**). Ligand **39** fiel beim Abkühlen der Reaktionslösung als farbloser Niederschlag aus, wurde mit eiskaltem Ethanol gewaschen und schließlich als mikrokristalliner, farbloser Feststoff in guter Ausbeute erhalten.



Schema 3-16: Umsetzung von Amin **13** mit 1,8-Naphthalsäureanhydrid in Ethanol zu Naphthalimid-Verbindung **39**.

Das  $^1\text{H}$  NMR von **39** zeigt insgesamt 17 Multipletts im aromatischen und vier Signale im aliphatischen Bereich. Für die Zuordnung der einzelnen Signale wurden im ersten Schritt, analog zur Auswertung von **12** und **14**, alle unterschiedlichen Spinsysteme mittels  $^1\text{H}, ^1\text{H}$  TOCSY-Spektrum ermittelt. Anschließend wurden über die chemischen Verschiebungen, den Vergleich der einzelnen Kopplungskonstanten sowie unter Zuhilfenahme des  $^1\text{H}, ^1\text{H}$  COSY-Spektrums alle einzelnen Peaks den entsprechenden Wasserstoffen zugewiesen. **Tabelle 3-21** listet die Zuordnung aller Signale von **39** sowie deren Verschiebungsdifferenz gegenüber Acetyl-Konjugat **14** auf.

**Tabelle 3-21:** Zuordnung und Vergleich der  $^1\text{H}$  NMR-Signale von **39** mit Referenzligand **14**. Alle Spektren wurden bei 500.13 MHz in  $\text{DMSO}-d_6$  gemessen.

Zuordnung	Signale [ppm]		
	pqen <sup>COCH<sub>3</sub></sup> ( <b>14</b> )	pqen <sup>naph</sup> ( <b>39</b> )	Differenz
Phen-H1	8.80 (d)	8.33 (dd)	- 0.47
Phen-H10	8.73 (dd)	7.92 <sup>a</sup> (dd)	- 0.81
Phen-H4	8.60 (dd)	7.97 (d)	- 0.63
Chin-H4	8.26 (d)	8.30 (d)	+ 0.04
Phen-H7	8.07 (dd)	7.77 (d)	- 0.30
Chin-H8	7.95 (d)	7.93 (dd)	- 0.02
Chin-H5	7.91 <sup>a</sup> (dd)	7.94 (dd)	+ 0.03
Phen-H2	7.91 <sup>a</sup> (ddd)	7.62 (ddd)	- 0.29
Phen-H8	7.75 (ddd)	6.55 (ddd)	- 1.20
Phen-H3	7.72 (ddd)	7.70 (ddd)	- 0.02
Chin-H7	7.71 (ddd)	7.72 <sup>a</sup> (ddd)	+ 0.01
Phen-H9	7.69 (ddd)	6.89 (ddd)	- 0.70
Chin-H3	7.59 (d)	7.88 (d)	+ 0.29
Chin-H6	7.55 (ddd)	7.58 (ddd)	+ 0.03
NHCO	7.61 (t)	-	-
Phen-CH <sub>2</sub>	4.39 (s)	4.12 (s)	- 0.27
Chin-CH <sub>2</sub>	4.05 (s)	4.22 (s)	+ 0.17
CH <sub>2</sub> NCO	3.22 (q)	4.19 (t)	+ 0.97
pqa-CH <sub>2</sub>	2.70 (t)	3.01 (t)	+ 0.31
Naph-H2/H7	-	8.37 (dd)	-
Naph-H4/H5	-	7.92 <sup>a</sup> (dd)	-
Naph-H3/H6	-	7.72 <sup>a</sup> (dd)	-

<sup>a</sup> Signale unterscheiden sich erst in der dritten Nachkommastelle.

Im Vergleich zu **14** liegen in **39** nahezu alle aromatischen Phenanthridin-Signale, mit Ausnahme von Phen-H3, stark hochfeldverschoben vor. Diese Verschiebungsdifferenz reicht von 0.29 ppm für Phen-H2 bis zu hin zu 1.20 ppm für Phen-H8. Dahingegen sind für die Chinolin-Gruppe eher geringe Shifts von 0.01 – 0.04 ppm zu detektieren. Lediglich Chin-H3 erfährt in **39** gegenüber **14** einen großen Tieffeld-Shift von 0.29 ppm. Die drei zusätzlichen Dubletts vom Dublett bei 8.37, 7.92 und 7.72 ppm sind auf die Naph-H2/H7, Naph-H4/H5 und Naph-H3/H6-Protonen zurückzuführen. Im aliphatischen Bereich sind ebenfalls große Abweichungen erkennbar.

So liegt der Phen-CH<sub>2</sub>-Peak in **39** um 0.27 ppm hochfeldverschoben und das Chin-CH<sub>2</sub>-Signal um 0.17 ppm tieffeldverschoben vor, was eine Umkehr der Signalabfolge beider Peaks zur Folge hat. Zuletzt weisen die Methylengruppen des Ethyllinkers deutliche Tieffeld-Shifts von 0.97 (CH<sub>2</sub>NCO) und 0.31 ppm (pqa-CH<sub>2</sub>) auf. Dies resultiert von der stark elektronenziehenden Eigenschaft der Naphthalimid-Gruppe.

**Tabelle 3-22:** Zuordnung und Vergleich der <sup>13</sup>C NMR-Signale von **39** mit Referenzligand **14**. Alle Spektren wurden bei 125.76 MHz in DMSO-*d*<sub>6</sub> gemessen.

Zuordnung	Signale [ppm]		
	pqen <sup>COCH<sub>3</sub></sup> ( <b>14</b> )	pqen <sup>naph</sup> ( <b>39</b> )	Differenz
NHCO	168.79	-	-
CONCO	-	162.94	-
Chin-C2	159.97	159.42	- 0.55
Phen-C6	158.55	158.09	- 0.46
Chin-C8a	146.89	146.92	+ 0.03
Phen-C4a	142.81	142.62	- 0.19
Chin-C4	136.05	135.97	- 0.08
Phen-C10a	132.37	131.71	- 0.66
Phen-C2	130.82	126.69	- 4.13
Phen-C7	129.50	126.24 <sup>a</sup>	- 3.26
Chin-C7	129.38	129.39	+ 0.01
Phen-C8	128.69	125.76	- 2.93
Chin-C8	128.52	129.35	+ 0.83
Chin-C5	127.74	127.78	+ 0.04
Phen-C4	127.48	128.68	+ 1.20
Phen-C3	127.23	128.38	+ 1.10
Phen-C9	127.07	129.19	+ 2.12
Chin-C4a	126.91	126.96	+ 0.05
Chin-C6	126.11	126.24 <sup>a</sup>	+ 0.13
Phen-C6a	124.96	124.06	- 0.90
Phen-C10b	123.69	123.28	- 0.41
Phen-C10	122.56	120.91	- 1.65
Phen-C1	122.45	122.34	- 0.11
Chin-C3	121.40	122.11	+ 0.71
Chin-CH <sub>2</sub>	60.54	61.14	+ 0.60
Phen-CH <sub>2</sub>	60.27	59.60	- 0.57
pqa-CH <sub>2</sub>	53.38	49.98	- 3.40
CH <sub>2</sub> NCO	36.44	37.17	+ 0.73
Naph-C2/C7	-	133.82	-
Naph-C4a	-	131.16	-
Naph-C4/C5	-	130.01	-
Naph-C8a	-	126.95	-
Naph-C3/C6	-	126.81	-
Naph-C1/C8	-	121.60	-

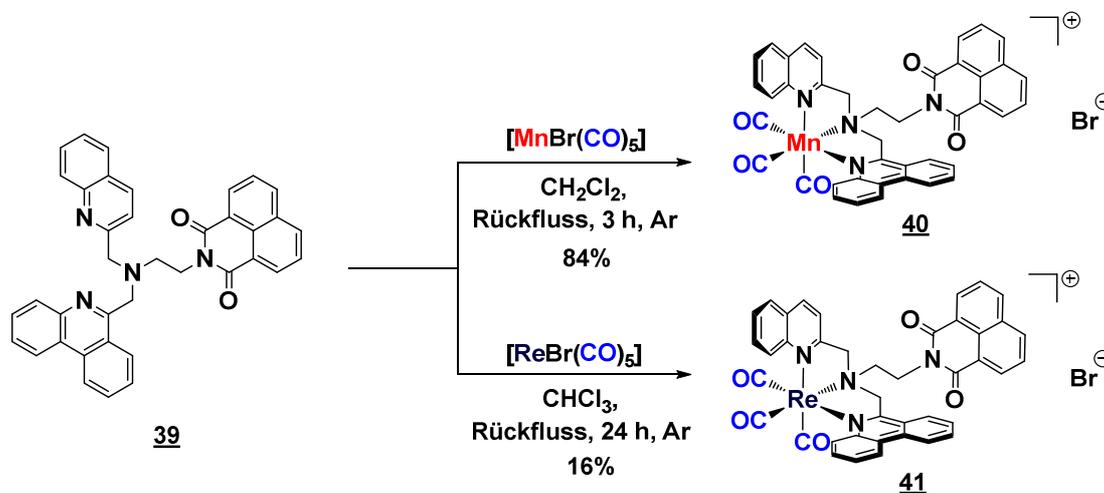
<sup>a</sup> Zwei überlagerte Signale.

Die Auswertung des <sup>13</sup>C NMR-Spektrums von **39** wird in **Tabelle 3-22** gezeigt. Unterstützend zum Vergleich der einzelnen Signallagen mit der Acetyl-Verbindung **14**, wurden die <sup>13</sup>C,<sup>1</sup>H HSQC- und <sup>13</sup>C,<sup>1</sup>H HMBC-Spektren der Verbindung für die Zuordnung der unterschiedlichen Kohlenstoffe herangezogen.

In der Summe liegen die Phenanthridin-Kohlenstoffsignale überwiegend zu niedrigeren Resonanzfrequenzen verschoben vor. Dieser Hochfeld-Shift ist insbesondere groß für Phen-C2 mit 4.13 ppm und Phen-C7 mit 3.26 ppm. Dahingegen verschieben sich die Peaks der Phen-C4-, Phen-C3- und Phen-C9-Kohlenstoffe um 1.10 – 2.12 ppm in das Tieffeld. Entsprechend zum  $^1\text{H}$  NMR liegen die Chinolin-Kohlenstoffe, mit Ausnahme von Chin-C8 und Chin-C3, nur geringfügig verschoben vor. Ferner weisen Chin-CH<sub>2</sub> sowie CH<sub>2</sub>NCO Tieffeld-Shifts von 0.60 bzw. 0.73 ppm und Phen-CH<sub>2</sub> sowie pqa-CH<sub>2</sub> Hochfeld-Shifts von 0.57 bzw. 3.40 ppm auf. Die sechs aromatischen Signale bei 133.82, 131.16, 130.01, 126.95, 126.81 und 121.60 ppm stammen von Naph-C2/C7, Naph-C4a, Naph-C4/C5, Naph-C8a, Naph-C3/C6 und Naph-C1/C8 und deuten somit eine erfolgreiche Umsetzung an.

### 3.6.2 Synthese und Charakterisierung der Carbonylkomplexe

Im nächsten Schritt wurde der Naph-Ligand **39** zu den beiden Carbonylkomplexen **40** und **41** umgesetzt (Schema 3-17). Die Synthese von Mangankomplex **40** erfolgte analog zu **17**. Die Verbindung wurde nach dem Waschen mit Diethylether als orangeroter Feststoff in sehr guter Ausbeute erhalten.



Schema 3-17: Umsetzung von **39** zu den Mn- und Re-Komplexen **40** und **41**.

Dahingegen wurde **41** durch den Umsatz von **39** mit Rheniumpentacarbonylbromid in Chloroform erhalten. Hierbei erwies sich Chloroform auf Grund der schlechten Löslichkeit des Liganden in Methanol als Lösemittel der Wahl. Das Rohprodukt wurde zunächst mit Ethylacetat/Aceton/*N,N*-Dimethylformamid (10:1:0.1 v/v/v) gewaschen und im Folgenden säulenchromatographisch an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (20:1 v/v) als Eluent gereinigt.

**41** wurde schließlich als gelber kristalliner Feststoff in geringer Ausbeute erhalten. Die Auswertung der  $^1\text{H}$  NMR- und  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektren der beiden Komplexe **40** und **41** wird in **Tabelle 3-23** und **Tabelle 3-24** zusammengefasst. Im aromatischen Bereich liegen in den Komplex-Spektren gegenüber **39** nahezu alle Protonensignale deutlich zu höheren Resonanzfrequenzen verschoben vor. Der Unterschied in der chemischen Verschiebung ist für Phen-*H8*, Phen-*H10* und Phen-*H9* mit 1.00, 0.98 bzw. 0.70 ppm in **40** und 1.25, 1.00 bzw. 0.94 ppm in **41** am größten. Alle weiteren Phenanthridin-Signale verschieben sich in beiden Komplexen um 0.22 – 0.61 ppm ebenfalls deutlich in das Tieffeld.

**Tabelle 3-23:** Zuordnung und Vergleich der  $^1\text{H}$  NMR-Signale der beiden Metallkomplexe **40** und **41** mit dem Liganden **39**. Alle Spektren wurden bei 500.12 MHz in  $\text{DMSO-}d_6$  gemessen.

Zuordnung	pqen <sup>naph</sup> ( <b>39</b> )	Mn-Komplex <b>40</b>		Re-Komplex <b>41</b>		Differenz von <b>41</b> zu <b>40</b> [ppm]
	Signale [ppm]	Signale [ppm]	Differenz Ligand/Komplex [ppm]	Signale [ppm]	Differenz Ligand/Komplex [ppm]	
Naph- <i>H2/H7</i>	8.37 (dd)	8.52 (d)	+ 0.15	8.55 (dd)	+ 0.18	+ 0.03
Phen- <i>H1</i>	8.33 (dd)	8.90 <sup>a</sup> (s)	+ 0.57	8.95 (d)	+ 0.62	+ 0.05
Chin- <i>H4</i>	8.30 (d)	8.63 (d)	+ 0.33	8.73 (d)	+ 0.43	+ 0.10
Phen- <i>H4</i>	7.97 (d)	8.33 (d)	+ 0.36	8.41 (d)	+ 0.44	+ 0.08
Chin- <i>H5</i>	7.94 (dd)	8.16 (d)	+ 0.22	8.18 (dd)	+ 0.24	+ 0.02
Chin- <i>H8</i>	7.93 (dd)	8.38 (d)	+ 0.45	8.46 (d)	+ 0.53	+ 0.08
Phen- <i>H10</i>	7.92 <sup>a</sup> (dd)	8.90 <sup>a</sup> (s)	+ 0.98	8.92 (dd)	+ 1.00	+ 0.02
Naph- <i>H4/H5</i>	7.92 <sup>a</sup> (dd)	8.46 (d)	+ 0.54	8.50 (dd)	+ 0.58	+ 0.04
Chin- <i>H3</i>	7.88 (d)	7.66 (d)	- 0.22	7.76 (d)	- 0.12	+ 0.10
Phen- <i>H7</i>	7.77 (d)	8.26 (d)	+ 0.49	8.35 (dd)	+ 0.58	+ 0.09
Chin- <i>H7</i>	7.72 <sup>a</sup> (ddd)	7.99 – 7.60 <sup>b</sup> (m)	<sup>c</sup>	8.02 (ddd)	+ 0.30	<sup>c</sup>
Naph- <i>H3/H6</i>	7.72 <sup>a</sup> (dd)	7.99 – 7.60 <sup>b</sup> (m)	<sup>c</sup>	7.91 (dd)	+ 0.19	<sup>c</sup>
Phen- <i>H3</i>	7.70 (ddd)	7.99 – 7.60 <sup>b</sup> (m)	<sup>c</sup>	7.92 (ddd)	+ 0.22	<sup>c</sup>
Phen- <i>H2</i>	7.62 (ddd)	8.08 (t)	+ 0.46	8.15 (ddd)	+ 0.53	+ 0.07
Chin- <i>H6</i>	7.58 (ddd)	7.99 – 7.60 <sup>b</sup> (m)	<sup>c</sup>	7.78 (ddd)	+ 0.20	<sup>c</sup>
Phen- <i>H9</i>	6.89 (ddd)	7.99 – 7.60 <sup>b</sup> (m)	+ 0.70 <sup>d</sup>	7.83 (ddd)	+ 0.94	<sup>c</sup>
Phen- <i>H8</i>	6.55 (ddd)	7.99 – 7.60 <sup>b</sup> (m)	+ 1.00 <sup>d</sup>	7.80 (ddd)	+ 1.25	<sup>c</sup>
Chin- <i>CH</i> <sub>2</sub>	4.22 (s)	5.43 (d)	+ 1.21	5.58 (d)	+ 1.36	+ 0.15
		5.24 (d)	+ 1.02	5.52 (d)	+ 1.30	+ 0.28
Phen- <i>CH</i> <sub>2</sub>	4.12 (s)	5.85 (d)	+ 1.73	6.19 (d)	+ 2.07	+ 0.34
		5.76 (d)	+ 1.64	5.94 (d)	+ 1.82	+ 0.18
<i>CH</i> <sub>2</sub> <i>N(CO)</i> <sub>2</sub>	4.19 (t)	5.00 – 4.70 (m)	+ 0.66 <sup>d</sup>	4.86 – 4.71 (m)	+ 0.60 <sup>d</sup>	- 0.06
pqa- <i>CH</i> <sub>2</sub>	3.01 (t)	4.28 (m)	+ 1.27	4.31 (t)	+ 1.30	+ 0.03

<sup>a</sup> Signale unterscheiden sich erst in der dritten Nachkommastelle.

<sup>b</sup> Signale überlagern.

<sup>c</sup> Differenz kann auf Grund der Überlagerung nicht ermittelt werden.

<sup>d</sup> Bei den angegebenen Werten handelt es sich um eine abgeschätzte untere Grenze der Signal-Differenz. Die genauen Werte können auf Grund der Überlagerung nicht näher bestimmt werden.

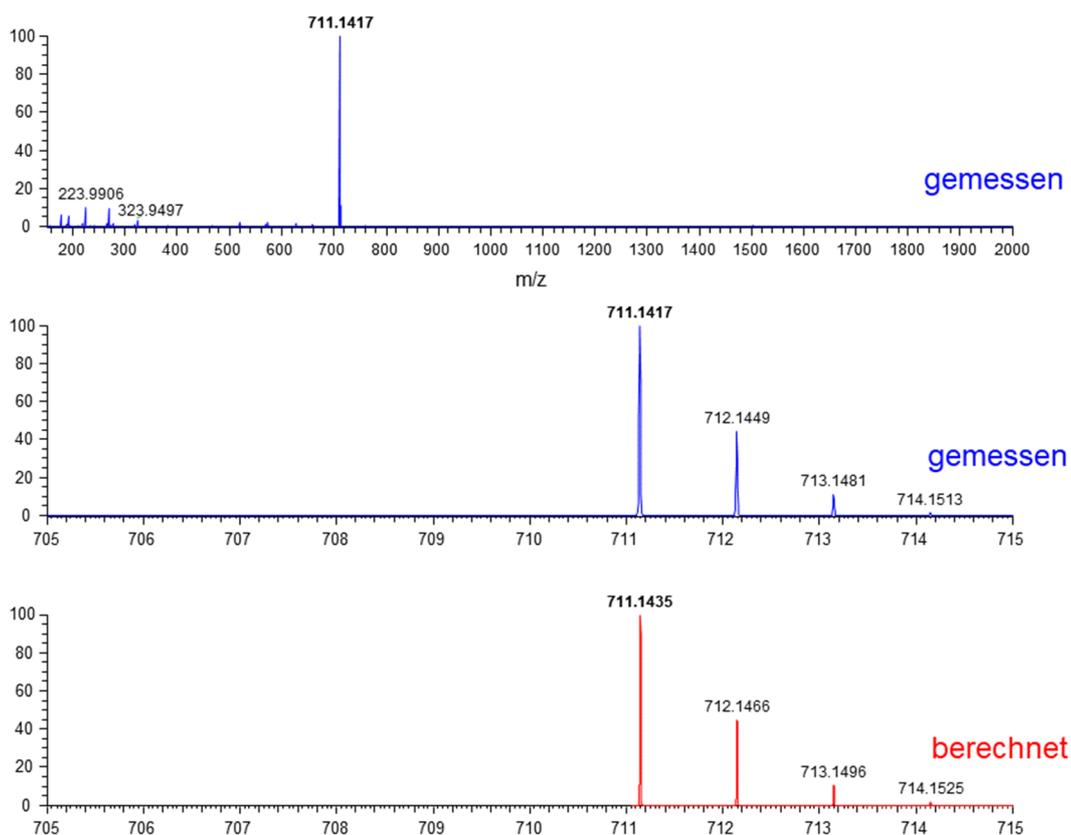
**Tabelle 3-24:** Zuordnung und Vergleich der  $^{13}\text{C}$  NMR-Signale der beiden Metallkomplexe **40** und **41** mit dem Liganden **39**. Alle Spektren wurden bei 125.76 MHz in  $\text{DMSO-}d_6$  gemessen.

Zuordnung	$\text{pqen}^{\text{naph}}$ ( <b>39</b> )	<b>Mn-Komplex 40</b>		<b>Re-Komplex 41</b>		Differenz von <b>41</b> zu <b>40</b> [ppm]
	Signale [ppm]	Signale [ppm]	Differenz Ligand/Komplex [ppm]	Signale [ppm]	Differenz Ligand/Komplex [ppm]	
CO	-	219.06	-	196.14	-	- 22.92
CO	-	218.65	-	194.33	-	- 24.32
CO	-	218.03	-	193.92	-	- 24.11
CONCO	162.94	163.51	+ 0.57	163.78	+ 0.84	+ 0.27
Chin-C2	159.42	164.97	+ 5.55	166.14	+ 6.72	+ 1.17
Phen-C6	158.09	166.33	+ 8.24	167.66	+ 9.57	+ 1.33
Chin-C8a	146.92	146.67	- 0.25	145.99	- 0.93	- 0.68
Phen-C4a	142.62	141.85	- 0.77	141.24	- 1.38	- 0.61
Chin-C4	135.97	140.40	+ 4.43	141.51	+ 5.54	+ 1.11
Naph-C2/C7	133.82	130.51	- 3.31	130.83	- 2.99	+ 0.32
Phen-C10a	131.71	132.07	+ 0.36	132.50	+ 0.79	+ 0.43
Naph-C4a	131.16	131.03	- 0.13	131.34	+ 0.18	+ 0.31
Naph-C4/C5	130.01	134.22	+ 4.21	134.56	+ 4.55	+ 0.34
Chin-C7	129.39	132.15	+ 2.76	133.07	+ 3.68	+ 0.92
Chin-C8	129.35	125.76	- 3.59	127.60 <sup>a</sup>	- 1.75	+ 1.84
Phen-C9	129.19	128.21	- 0.98	128.85	- 0.34	+ 0.64
Phen-C4	128.68	127.47	- 1.21	128.13 <sup>a</sup>	- 0.55	+ 0.66
Phen-C3	128.38	128.84	+ 0.46	129.35	+ 0.97	+ 0.51
Chin-C5	127.78	129.81	+ 2.03	129.97	+ 2.19	+ 0.16
Chin-C4a	126.96	128.29	+ 1.33	128.11	+ 1.15	- 0.18
Naph-C8a	126.95	127.30	+ 0.35	127.60 <sup>a</sup>	+ 0.65	+ 0.30
Naph-C3/C6	126.81	126.95	+ 0.14	127.27	+ 0.36	+ 0.22
Phen-C2	126.69	133.87	+ 7.18	134.63	+ 7.94	+ 0.76
Chin-C6	126.24 <sup>a</sup>	127.34	+ 1.10	128.13 <sup>a</sup>	+ 1.89	+ 0.79
Phen-C7	126.24 <sup>a</sup>	127.10	+ 0.86	128.83	+ 2.59	+ 1.73
Phen-C8	125.76	129.56	+ 3.80	130.25	+ 4.49	+ 0.69
Phen-C6a	124.06	124.87	+ 0.81	124.82	+ 0.76	- 0.05
Phen-C10b	123.28	122.44	- 0.84	123.06 <sup>a</sup>	- 0.22	+ 0.62
Phen-C1	122.34	122.71	+ 0.37	123.06 <sup>a</sup>	+ 0.72	+ 0.35
Chin-C3	122.11	119.42	- 2.69	120.28	- 1.83	+ 0.86
Naph-C1/C8	121.60	121.98	+ 0.38	122.24	+ 0.64	+ 0.26
Phen-C10	120.91	123.90	+ 2.99	124.15	+ 3.24	+ 0.25
Chin-CH <sub>2</sub>	61.14	67.61	+ 6.47	68.72	+ 7.58	+ 1.11
Phen-CH <sub>2</sub>	59.60	66.93	+ 7.33	67.72	+ 8.12	+ 0.79
pqa-CH <sub>2</sub>	49.98	62.96	+ 12.98	64.58	+ 14.60	+ 1.62
CH <sub>2</sub> N(CO) <sub>2</sub>	37.17	35.61	- 1.56	36.70	- 0.47	+ 1.09

<sup>a</sup> Signale sind überlagert.

Dahingegen sind für den Großteil der Chinolin-Wasserstoffe kleinere Verschiebungsdifferenzen von 0.22 – 0.53 ppm festzustellen. Für den Peak der Chin-H3-Protonen ist ein Hochfeldshift von 0.22 ppm in **40** bzw. 0.12 ppm in **41** zu beobachten. Ebenso sind für die drei unterschiedlichen aromatischen Naph-Signale deutliche Tieffeldverschiebungen von 0.15 – 0.58 ppm zu verzeichnen. Im aliphatischen Bereich spalten, analog zu **17** und **18**, die beiden Singulets der symmetrieäquivalenten Phen-CH<sub>2</sub>- und Chin-CH<sub>2</sub>-Protonen in **40** und **41** jeweils in zwei unterscheidbare Dubletts auf, welche mit 1.73 und 1.64 ppm bzw. 1.21 und

1.02 ppm in **40** sowie 2.07 und 1.82 ppm bzw. 1.36 und 1.30 ppm in **41** sehr große Tieffeld-Shifts gegenüber dem Konjugat **39** erfahren. Beide Linker-Gruppen sind mit 0.66 bzw. 0.60 ppm ( $\text{CH}_2\text{N}(\text{CO})_2$ ) und 1.27 bzw. 1.30 ppm ( $\text{pqa-CH}_2$ ) ebenfalls stark tieffeldverschoben. Der Vergleich von **41** mit **40** zeigt, dass alle Signale in **41**, abgesehen von  $\text{CH}_2\text{N}(\text{CO})_2$ , zu höheren Resonanzfrequenzen verschoben sind. Auch im  $^{13}\text{C}$  NMR liegt ein Großteil der Komplex-Signale im Vergleich zu dem Liganden **39** tieffeldverschoben vor. Die Verschiebungsdifferenz nimmt für die beiden quartären Kohlenstoffe Phen-C2 und Phen-C6 mit 7.18 und 8.24 ppm in **40** bzw. 7.94 und 9.57 ppm in **41**, gefolgt von Chin-C2, Chin-C4, Naph-C4/C5, Phen-C8 und Phen-C10 mit 5.55, 4.43, 4.21, 3.80 und 2.99 ppm bzw. 6.72, 5.54, 4.55, 4.49 und 3.24 ppm die höchsten Werte an. Die restlichen aromatischen Phenanthridin- und Chinolin-signale sowie die Amidkohlenstoffe weisen Hochfeld- oder Tieffeldshifts  $< 3.0$  ppm auf. Die drei aromatischen Peaks bei 219.06, 218.65 und 218.03 ppm in **40** bzw. 196.14, 194.33 und 193.92 in **41** stammen von den Carbonylliganden.

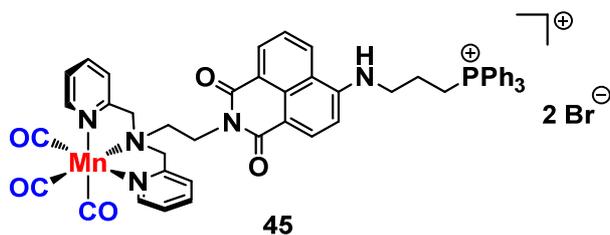


**Abb. 3-39:** ESI<sup>+</sup>-Massespektrum von **40**.

Im aliphatischen Bereich des  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrums sind insbesondere für die Phen- $\text{CH}_2$ - und Chin- $\text{CH}_2$ -Kohlenstoffe und die an das koordinierende zentrale Stickstoffatom gebundene Methylengruppen sehr große Tieffeldverschiebungen von ca. 6 – 15 ppm festzustellen. In den IR-Spektren der beiden Komplexe sind jeweils zwei charakteristische Banden bei 2027 und 1913  $\text{cm}^{-1}$  bzw. 2024 und 1895  $\text{cm}^{-1}$  zu sehen. Diese sind den symmetrischen und anti-symmetrischen Streckenschwingungen der Carbonylliganden zuzuordnen. In den ESI<sup>+</sup>-Massenspektren der beiden Komplexe sind die  $[\text{M}-\text{Br}]^+$ -Molekülkationen bei  $m/z = 711.1417$  (**37**, **Abb. 3-41**) bzw. 843.1592 (**38**) vorzufinden.

### 3.7 Synthese eines neuartigen LLC-Naphthalimid-Hybrid-Komplexes

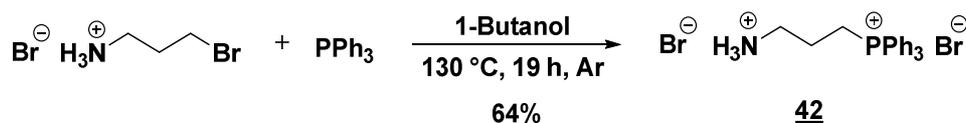
Das letzte Kapitel widmet sich der Synthese eines neuartigen Hybrid-Komplexes, welcher die interkalierenden Eigenschaften des Naphthalimid-Grundkörpers mit der Mitochondrien-Gängigkeit der TPP-Kationen kombinieren soll (**Abb. 3-42**). Die starke Lumineszenz der Naph-4-NH-Gruppe soll zudem das Tracken des CORMs in der Zelle erleichtern und damit Aussagen über die zellulären Zielstrukturen ermöglichen.<sup>[64]</sup>



**Abb. 3-40:** Struktur von  $[\text{Mn}(\text{bpen}^{\text{naph-4-NH}(\text{CH}_2)_3\text{PPh}_3\text{-K}^3\text{N})(\text{CO})_3]_2\text{Br}$  (**45**).

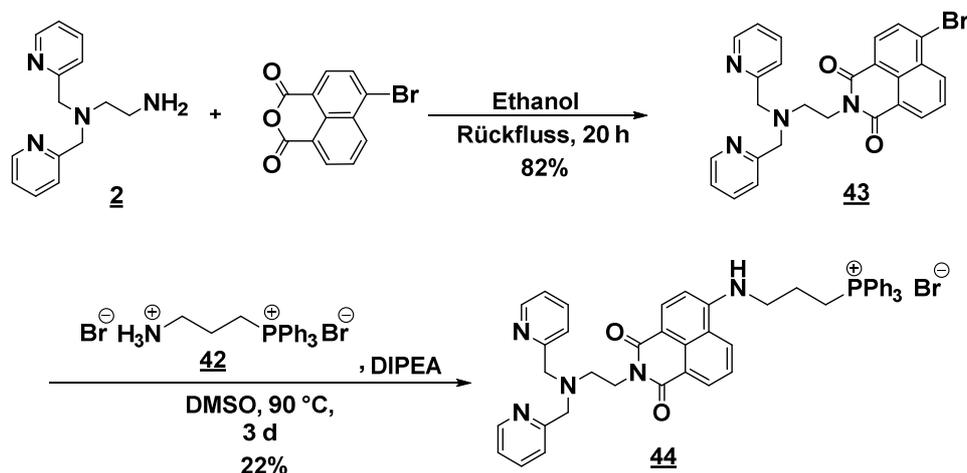
#### 3.7.1 Synthese und Charakterisierung der Vorstufen

Die Synthese von (3-Aminopropyl)triphenylphosphoniumbromid-Hydrobromid (**42**) erfolgte nach einer optimierten Literaturvorschrift.<sup>[118]</sup> Hierzu wurde 3-Bromopropylamin-Hydrobromid mit Triphenylphosphan in wasserfreiem und entgastem 1-Butanol in einer  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion zum Ammoniumsalz **42** umgesetzt (**Schema 3-18**).



**Schema 3-18:** Umsetzung von 3-Bromopropylamin-Hydrobromid mit Triphenylphosphan in 1-Butanol zu (3-Aminopropyl)triphenylphosphoniumbromid-Hydrobromid (**42**).

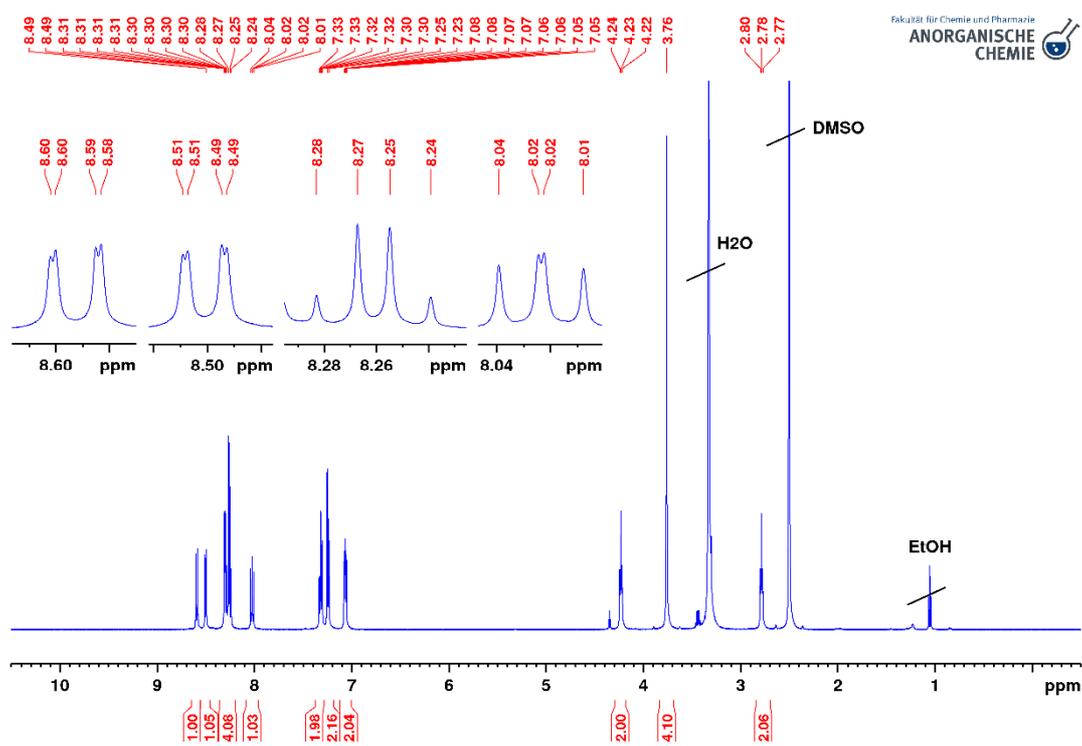
Nach dem Umkristallisieren des Rohproduktes aus Isopropanol, wurde das Salz als kristalliner, farbloser Feststoff in guter Ausbeute erhalten. Im  $^1\text{H}$  NMR von **42** sind insgesamt zwei Multipletts im aromatischen und drei weitere im aliphatischen Bereich zu erkennen. Das Multiplett bei 7.96 – 7.90 ppm ist auf Grund des Integrals von 3H den drei symmetrie-äquivalenten Ph-*H3*-Protonen zuzuordnen. Das große Multiplett bei 7.87 – 7.76 ppm, welches sich zu 15H integrieren lässt, stammt von den restlichen Phenyl-Protonen sowie von der  $\text{NH}_3^+$ -Gruppe. Zuletzt wurden die aliphatischen Signale bei 3.73, 2.99 und 1.84 ppm entsprechend zu **36** den unterschiedlichen  $\text{CH}_2$ -Gruppen der Propylkette zugewiesen. Das  $^{13}\text{C}$  NMR zeigt insgesamt sechs Dubletts mit unterschiedlich großen Kopplungskonstanten bei 135.14, 133.59, 130.38, 118.01, 20.09 und 18.16 ppm an, welche ebenfalls analog zu **36** auf die Ph-C4-, Ph-C3-, Ph-C2- und Ph-C1-Kohlenstoffe sowie die mittlere  $\text{CH}_2$ -Gruppe und die  $\text{CH}_2$ -Gruppe in Nachbarschaft zur TPP-Einheit zurückzuführen sind. Das fehlende Signal der  $\text{H}_3\text{NCH}_2$ -Gruppe liegt unter dem Lösemittelpeak. Im  $^{31}\text{P}$  NMR von **42** ist ein Singulett bei 23.68 ppm zu erkennen, welches von der TPP-Gruppe herrührt. Parallel zur Synthese von **42** wurde *N*-(2-Bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)-4-brom-1,8-naphthalimid ( $\text{bpen}^{\text{naph-4-Br}}$ , **43**) aus **2** und 4-Brom-1,8-naphthalsäureanhydrid hergestellt (**Schema 3-19**). Der Ligand wurde bei  $-23\text{ }^\circ\text{C}$  direkt aus der Reaktionslösung auskristallisiert und nach dem Waschen mit eiskaltem Ethanol als brauner, kristalliner Feststoff in guter Ausbeute erhalten.



**Schema 3-19:** Zweistufige Synthese von TPP-Naph-Ligand **44** aus **2** und 4-Brom-1,8-naphthalsäureanhydrid über das Zwischenprodukt *N*-(2-Bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)-4-brom-1,8-naphthalimid (**43**).

Im  $^1\text{H}$  NMR von **43** sind neun Peaks im aromatischen und drei im aliphatischen Bereich zu erkennen (**Abb. 3-43**). Die Multipletts bei 8.30, 7.32, 7.24, 7.06, 4.23, 3.76 und 2.78 ppm sind entsprechend zu **1** den vier Pyridin-Protonen sowie den drei unterschiedlichen  $\text{CH}_2$ -Gruppen

zuzuordnen. Das Dublett vom Dublett bei 8.53 ppm mit  $^3J_{\text{Naph-H5,Naph-H6}} = 8.5 \text{ Hz}$  und  $^4J_{\text{Naph-H5,Naph-H7}} = 1.0 \text{ Hz}$  ist auf Grund der für Brückenkopf-Wasserstoffe üblichen  $^3J$ -Kopplungskonstanten von  $> 8 \text{ Hz}$  dem Naph-*H5*-Proton zuzuordnen. Somit stammt das dd-Signal bei 8.50 ppm vom Naph-*H7*-Wasserstoff. Ferner zeigt das Dublett bei 8.28 ppm im  $^{13}\text{C},^1\text{H}$  HMBC-Spektrum ein Kreuzsignal zur Carbonylgruppe am Naph-*C1*-Kohlenstoff und ist somit Naph-*H2* zuzuweisen. Folglich rührt das Dublett bei 8.25 ppm von dem Naph-*H3*-Wasserstoff her. Zuletzt ist das Dublett vom Dublett bei 8.02 ppm mit  $^3J_{\text{Naph-H6,Naph-H5}} = 8.4 \text{ Hz}$  und  $^4J_{\text{Naph-H6,Naph-H7}} = 7.4 \text{ Hz}$  auf das Naph-*H6*-Proton zurückzuführen. Im  $^{13}\text{C}$  NMR von **43** sind in der Summe 20 unterschiedliche Signale zu beobachten, wovon acht entsprechend zu **1** der Pyridin-2-ylmethyl- und Ethyllinker-Einheit zuzuweisen sind (**Abb. 3-44**). Die restlichen Signale wurden mittels  $^{13}\text{C},^1\text{H}$  HSQC und  $^{13}\text{C},^1\text{H}$  HMBC zugeordnet. So stammen die beiden stark tieffeldverschobenen Peaks bei 162.82 und 162.79 ppm wegen den Kreuzsignalen zu Naph-*H6* bzw. Naph-*H2* von den beiden Carbonylgruppen in Nachbarschaft zu Naph-*C8* bzw. Naph-*C1*. Die fünf Kohlenstoff-Signale bei 132.66, 131.60, 131.43, 131.00 und 128.87 ppm weisen Kreuzsignale zu den einzelnen aromatischen Protonen des Naphthalimid-Gerüsts auf und sind demnach auf Naph-*C5*, Naph-*C7*, Naph-*C3*, Naph-*C2* und Naph-*C6* zurückzuführen.



**Abb. 3-41:** 500.13 MHz  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum von **43** in  $\text{DMSO-}d_6$ .

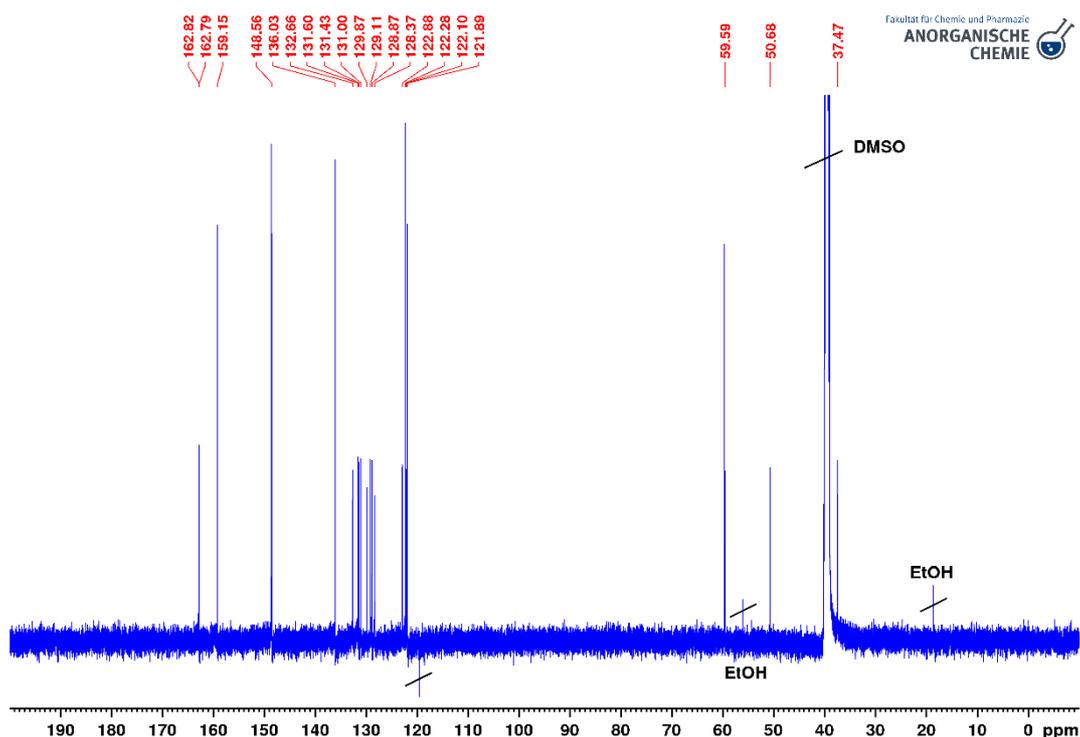


Abb. 3-42: 125.76 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum von **43** in  $\text{DMSO-}d_6$ .

Das quartäre Kohlenstoff-Signal bei 129.87 ppm zeigt zwei Kreuzsignale zu Naph-*H3* und Naph-*H6* und rührt somit vom Naph-C4a-Brückenkopf her. Weiterhin ist das Signal bei 129.11 ppm auf Grund der Kreuzsignale zu Naph-*H5* und Naph-*H3* dem Brom-tragenden Naph-C4-Kohlenstoff zuzuordnen. Zudem sind für das quartäre Kohlenstoffsignal bei 128.37 ppm drei Kreuzsignale zu Naph-*H5*, Naph-*H7* und Naph-*H2* festzustellen, weshalb dieser Peak dem Naph-C8a-Brückenkopfatom zuzuweisen ist. Zuletzt zeigen die beiden übrigen Signale bei 122.88 und 122.10 ppm Kreuzsignale zu Naph-*H6* bzw. Naph-*H3* und stammen daher entsprechend von Naph-C8 und Naph-C1. Im nächsten Schritt wurden in Anlehnung an eine Literaturvorschrift *N*-(2-Bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)-4-brom-1,8-naphthalimid (**43**) und (3-Aminopropyl)triphenyl-phosphoniumbromid-Hydrobromid (**42**) in wasserfreiem Dimethylsulfoxid zu Ligand **44** ( $\text{bpen}^{\text{naph-4-NH(CH}_2\text{)}_3\text{-PPh}_3\text{Br}}$ ) umgesetzt (Schema 3-19).<sup>[119]</sup>

Nach wässriger Aufarbeitung wurde das dunkelbraune Rohprodukt mit Isopropanol gewaschen, das Volumen der stark grüngelb lumineszierenden organische Phase unter vermindertem Druck eingengt und der Rückstand mit Diethylether versetzt. Das ausgefallene Produkt wurde schließlich über eine G3-Glasfritte abgetrennt, mit Ether gewaschen und nach mehrtägigem Trocknen im Hochvakuum als grüngelber Feststoff in geringer Ausbeute erhalten.

**Tabelle 3-25:** Zuordnung und Vergleich der  $^1\text{H}$  NMR-Signale von Ligand **44** mit Vorstufe **43**. Alle Spektren wurden bei 500.13 MHz in  $\text{DMSO-}d_6$  gemessen.

Zuordnung	Signale [ppm]		
	$\text{bpen}^{\text{naph-4-Br}}$ ( <b>43</b> )	$\text{bpen}^{\text{naph-4-NH(CH}_2)_3\text{PPh}_3\text{Br}}$ ( <b>44</b> )	Differenz
<b>bpen-Signale</b>			
Py-H6	8.30 (ddd)	8.37 (ddd)	+ 0.07
Py-H4	7.32 (dt)	7.33 (dt)	+ 0.01
Py-H3	7.24 (d)	7.29 (td)	+ 0.05
Py-H5	7.06 (ddd)	7.10 (dd)	+ 0.04
$\text{CH}_2\text{N(CO)}_2$	4.23 (t)	4.23 (t)	-
Py- $\text{CH}_2$	3.76 (s)	3.78 (s)	+ 0.02
bpa- $\text{CH}_2$	2.78 (t)	2.75 (t)	- 0.03
<b>Naph-Signale</b>			
Naph-H5	8.59 (dd)	8.70 (d)	+ 0.11
Naph-H7	8.50 (dd)	8.38 (dd)	- 0.12
Naph-H2	8.28 (d)	8.18 (d)	- 0.10
Naph-H3	8.25 (d)	6.76 (d)	- 1.49
Naph-H6	8.02 (dd)	7.90 – 7.68 (m)	-
<b>zusätzliche Signale</b>			
NH	-	7.92 (t)	-
Ph-H's	-	7.90 – 7.68 (m)	-
$\text{CH}_2\text{PPh}_3$	-	3.80 (m)	-
NH- $\text{CH}_2$	-	3.62 (q)	-
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_3$	-	1.99 (m)	-

Die Auswertung des  $^1\text{H}$  NMR-Spektrums von **44** wird in **Tabelle 3-25** gezeigt. Während die Signallagen des bpen-Ligandenbausteins nur um  $< 1.0$  ppm von der Vorstufe **43** abweichen, ergeben sich für die Naphthalimid-Gruppe größere Unterschiede. Insbesondere Naph-H3 liegt in **44** um 1.49 ppm deutlich zu niedrigeren Resonanzfrequenzen verschoben vor. Dem entgegen erfahren Naph-H5, Naph-H7 und Naph-H2 mit ca. 0.1 ppm deutlich kleinere Shifts. Das Multiplett bei 7.90 – 7.68 ppm sowie die drei aliphatischen Signale bei 3.80, 3.62 und 1.99 ppm stammen entsprechend zu **42** von den Phenyl- und Propyl-Wasserstoffatomen. Zuletzt ist das Triplet bei 7.92 ppm dem NH-Proton der sekundären Aminogruppe zuzuweisen und zeigt somit eine erfolgreiche Umsetzung an.

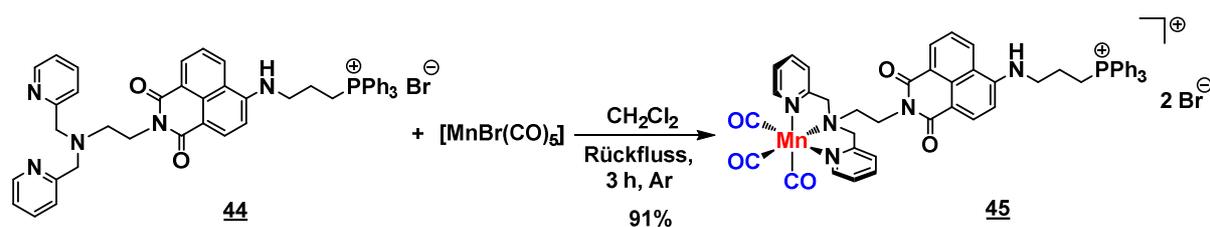
**Tabelle 3-26:** Zuordnung und Vergleich der  $^{13}\text{C}$  NMR-Signale von Ligand **44** mit Vorstufe **43**. Alle Spektren wurden bei 125.76 MHz in  $\text{DMSO-}d_6$  gemessen.

Zuordnung	Signale [ppm]		
	$\text{bpen}^{\text{naph-4-Br}}$ ( <b>43</b> )	$\text{bpen}^{\text{naph-4-NH(CH}_2)_3\text{PPh}_3\text{Br}}$ ( <b>44</b> )	Differenz
<b>bpen-Signale</b>			
Py-C2	159.15	159.27	+ 0.12
Py-C6	148.56	148.59	+ 0.03
Py-C4	136.03	136.01	- 0.02
Py-C3	122.28	122.14	- 0.14
Py-C5	121.89	121.89	-
Py-CH <sub>2</sub>	59.59	59.54	- 0.05
bpa-CH <sub>2</sub>	50.68	51.21	+ 0.53
CH <sub>2</sub> N(CO) <sub>2</sub>	37.47	36.94	- 0.53
<b>Naph-Signale</b>			
C=O an Naph-C8	162.82	163.70	+ 0.88
C=O an Naph-C1	162.79	162.92	+ 0.13
Naph-C5	132.66	128.70	- 3.96
Naph-C7	131.60	130.73	- 0.87
Naph-C3	131.43	103.77	- 27.66
Naph-C2	131.00	134.03	+ 3.03
Naph-C4a	129.87	120.25	- 9.62
Naph-C4	129.11	150.11	+ 21.00
Naph-C6	128.87	124.40	- 4.47
Naph-C8a	128.37	129.41	+ 1.04
Naph-C8	122.88	121.98	- 0.90
Naph-C1	122.10	108.27	-
<b>zusätzliche Signale</b>			
Ph-C4	-	134.96 (d)	-
Ph-C3	-	133.58 (d)	-
Ph-C2	-	130.26 (d)	-
Ph-C1	-	118.35 (d)	-
NHCH <sub>2</sub>	-	42.73	-
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> PPh <sub>3</sub>	-	20.84 (d)	-
CH <sub>2</sub> PPh <sub>3</sub>	-	18.40 (d)	-

Im  $^{13}\text{C}$  NMR von **44** sind insgesamt 27 Signale zu erkennen, wovon sechs als Dubletts aufgelöst werden. Die Zuordnung der Kohlenstoff-Atome erfolgte analog zu den beiden Bausteinen **42** und **43** und ist in **Tabelle 3-26** aufgezeigt. Naph-C3 erfährt mit 27.66 ppm gegenüber **43** einen starken Hochfeldshift, während Naph-C4 um 21.00 ppm deutlich zu höheren Resonanzfrequenzen verschoben wird. Ferner zeigen Naph-C4a, Naph-C6 und Naph-C5 ebenfalls größere Hochfeldverschiebungen von 9.62, 4.47 und 3.96 ppm an. Im  $^{31}\text{P}$  NMR des Liganden **44** ist zudem ein einzelnes Singulett bei 24.44 ppm zu erkennen, welches auf die TPP-Gruppe zurückzuführen ist.

### 3.7.2 Synthese von $[\text{Mn}(\text{bpen}^{\text{naph-4-NH}(\text{CH}_2)_3\text{PPh}_3-\text{K}^3\text{N}})(\text{CO})_3]\text{Br}_2$

Die Synthese von Mangankomplex **45** erfolgte analog zu **15** (Schema 3-20). Der Komplex wurde nach dem Waschen mit Diethylether als orangegelber Feststoff in sehr guter Ausbeute erhalten. Die Zuordnungen der einzelnen Peaks im  $^1\text{H}$ -  $^{13}\text{C}$ - und  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum der Verbindung erfolgten entsprechend zu Ligand **44** und Acetyl-Referenz-Komplex **15** und werden auf Grund geringer Unterschiede in den chemischen Verschiebungen nicht näher diskutiert.



Schema 3-20: Umsetzung von Ligand **44** mit Manganpentacarbonylbromid zu dem Hybrid-Komplex **45**.

Tabelle 3-27: Vergleich aller Metallcarbonyl-Komplexe hinsichtlich der Lage der symmetrischen und asymmetrischen CO-Streckschwingungen.

Komplex	symmetrische CO-Streckschwingung [ $\text{cm}^{-1}$ ]	asymmetrische CO-Streckschwingung [ $\text{cm}^{-1}$ ]
<b>Mangan(I)tricarbonyl-Komplexe</b>		
$[\text{Mn}(\text{bpen}^{\text{COCH}_3})(\text{CO})_3]\text{Br}$ ( <b>15</b> )	2030	1913
$[\text{Mn}(\text{pqen}^{\text{COCH}_3})(\text{CO})_3]\text{Br}$ ( <b>17</b> )	2030	1913
$[\text{Mn}(\text{bpen}^{\text{chol}})(\text{CO})_3]\text{Br}$ ( <b>21</b> )	2023	1914
$[\text{Mn}(\text{pqen}^{\text{chol}})(\text{CO})_3]\text{Br}$ ( <b>23</b> )	2031	1927
$[\text{Mn}(\text{bpen}^{\text{biotin}})(\text{CO})_3]\text{Br}$ ( <b>30</b> )	2032	1915
$[\text{Mn}(\text{bpon}^{\text{biotin}})(\text{CO})_3]\text{Br}$ ( <b>31</b> )	2029	1913
$[\text{Mn}(\text{bpddn}^{\text{biotin}})(\text{CO})_3]\text{Br}$ ( <b>32</b> )	2030	1914
$[\text{Mn}(\text{pqen}^{\text{biotin}})(\text{CO})_3]\text{Br}$ ( <b>33</b> )	2027	1912
$[\text{Mn}(\text{pqen}^{\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{PPh}_3})(\text{CO})_3]\text{Br}_2$ ( <b>37</b> )	2028	1915
$[\text{Mn}(\text{pqen}^{\text{naph}})(\text{CO})_3]\text{Br}$ ( <b>40</b> )	2027	1913
$[\text{Mn}(\text{bpen}^{\text{naph-4-NH}(\text{CH}_2)_3\text{PPh}_3})(\text{CO})_3]\text{Br}_2$ ( <b>45</b> )	2032	1916
<b>Rhenium(I)tricarbonyl-Komplexe</b>		
$[\text{Re}(\text{bpen}^{\text{COCH}_3})(\text{CO})_3]\text{Br}$ ( <b>16</b> )	2023	1904
$[\text{Re}(\text{pqen}^{\text{COCH}_3})(\text{CO})_3]\text{Br}$ ( <b>18</b> )	2027	1889
$[\text{Re}(\text{bpen}^{\text{chol}})(\text{CO})_3]\text{Br}$ ( <b>22</b> )	2028	1902
$[\text{Re}(\text{pqen}^{\text{chol}})(\text{CO})_3]\text{Br}$ ( <b>24</b> )	2029	1906
$[\text{Re}(\text{bpen}^{\text{biotin}})(\text{CO})_3]\text{Br}$ ( <b>34</b> )	2025	1896
$[\text{Re}(\text{pqen}^{\text{biotin}})(\text{CO})_3]\text{Br}$ ( <b>35</b> )	2026	1898
$[\text{Re}(\text{pqen}^{\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{PPh}_3})(\text{CO})_3]\text{Br}_2$ ( <b>38</b> )	2025	1900
$[\text{Re}(\text{pqen}^{\text{naph}})(\text{CO})_3]\text{Br}$ ( <b>41</b> )	2024	1895

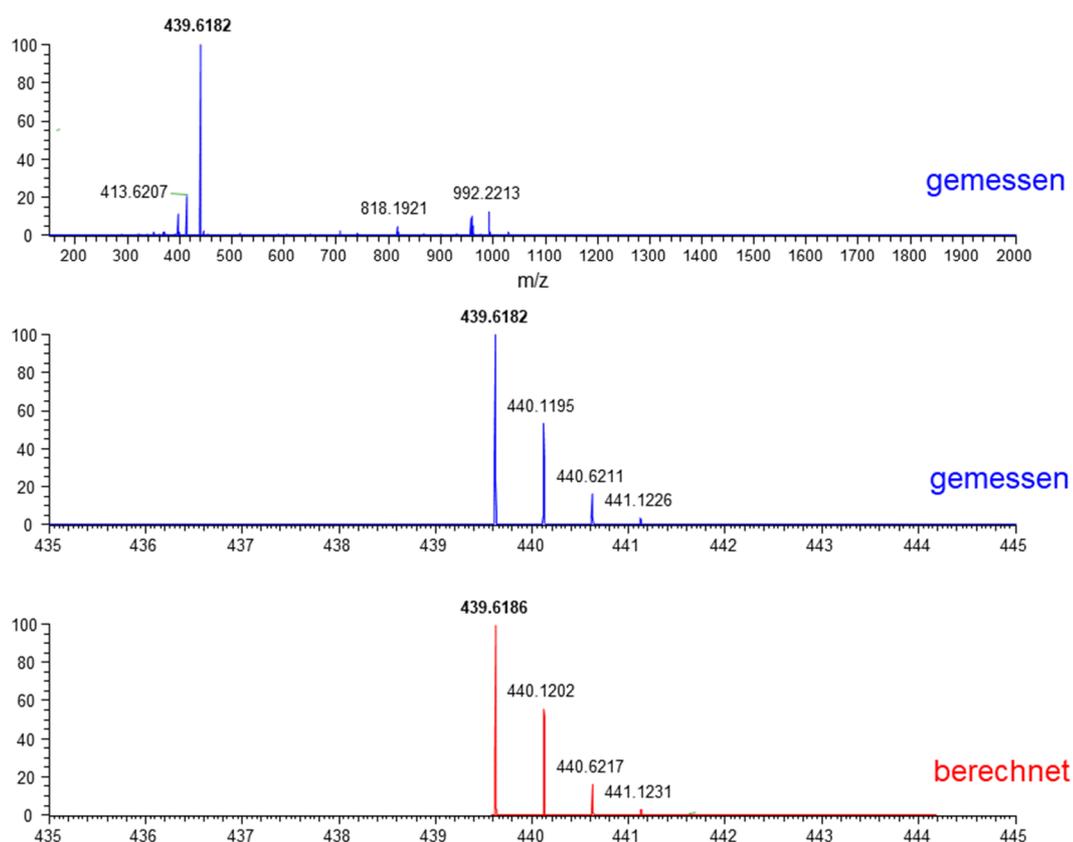


Abb. 3-43: ESI<sup>+</sup>-Massenspektrum von **45**.

In dem IR-Spektrum von **45** sind die beiden intensitätsstarken Banden der symmetrischen und antisymmetrischen CO-Streckschwingung bei 2032 und 1916  $\text{cm}^{-1}$  vorzufinden. **Tabelle 3-27** fasst abschließend die Lagen aller CO-Streckschwingungen der 19 Metallcarbonyl-Komplexe zusammen. Betrachtet man zunächst die Mangankomplexe, so sind für beide Schwingungsmodi kaum Unterschiede zwischen den einzelnen Verbindungen zu erkennen. Hierbei sind die beiden Banden im Mittel bei 2030 und 1915  $\text{cm}^{-1}$  vorzufinden. In den korrespondierenden Re-Komplexen liegen die CO-Streckschwingungen dagegen mit durchschnittlich 2026 und 1899  $\text{cm}^{-1}$  um respektive 4 bzw. 16  $\text{cm}^{-1}$  hin zu niedrigeren Wellenzahlen verschoben vor. Zuletzt ist im ESI<sup>+</sup>-Massenspektrum von **45** der  $[\text{M}-2\text{Br}]^{2+}$ -Peak als intensitätsstärkstes Signal bei  $m/z = 439.6182$  zu erkennen (**Abb. 3-45**).

### 3.8 UV/vis-spektroskopische Untersuchungen

#### 3.8.1 Extinktionskoeffizienten

Um die Extinktionskoeffizienten der unterschiedlichen Mangan- und Rheniumtricarbonyl-Stammverbindungen zu bestimmen, wurden jeweils drei Löslichkeitsreihen bestehend aus fünf einzelnen Messkurven der Verbindungen in Wasser bzw. Dimethylsulfoxid aufgenommen. Hierzu wurden Konzentrationsspannen von 5 – 200  $\mu\text{M}$  gewählt, so dass die Absorption im betrachteten Bereich stets  $< 1$  war. **Tabelle 3-28** zeigt eine Auflistung aller experimentell bestimmten Extinktionskoeffizienten relevanter Banden, Schultern und Maxima der unterschiedlichen Metallcarbonyl-Komplexe. Die entsprechenden Spektren der Stammverbindungen sind in **Abb. 3-46** aufgezeigt.

**Tabelle 3-28:** Zusammenfassung aller experimentell bestimmten Extinktionskoeffizienten.

Komplex/ Lösemittel	Extinktionskoeffizient [ $\text{mM}^{-1} \text{cm}^{-1}$ ]					
	Wellenlänge [nm] 					
	$\epsilon_{\lambda}$ , Bande 1 ( $< 300$ )	$\epsilon_{\lambda}$ , Bande 2 ( $300 - 315$ )	$\epsilon_{\lambda}$ , Bande 3 ( $315 - 330$ )	$\epsilon_{\lambda}$ , Bande 4 ( $330 - 350$ )	$\epsilon_{\lambda}$ , Bande 5 ( $350 - 370$ )	$\epsilon_{\lambda}$ , Bande 6 ( $> 400$ )
[Mn(bpen <sup>COCH3</sup> )(CO) <sub>3</sub> ]Br (15) Wasser	-	<b>4.3 ± 0.2</b> (302 nm)	-	-	<b>2.1 ± 0.1</b> (360 nm)	-
[Re(bpen <sup>COCH3</sup> )(CO) <sub>3</sub> ]Br (16) Wasser	<b>10.3 ± 0.6</b> (264 nm)	<b>6.6 ± 0.4</b> (300 nm)	-	-	-	-
[Mn(pqen <sup>COCH3</sup> )(CO) <sub>3</sub> ]Br (17) DMSO	-	<b>10.8 ± 0.4</b> (308 nm)	<b>9.6 ± 0.3</b> (321 nm)	<b>7.0 ± 0.2</b> (343 nm)	<b>6.6 ± 0.2</b> (360 nm)	-
[Re(pqen <sup>COCH3</sup> )(CO) <sub>3</sub> ]Br (18) DMSO	-	-	<b>14.5 ± 0.5</b> (323 nm)	<b>9.3 ± 0.4</b> (345 nm)	<b>5.9 ± 0.4</b> (365 nm)	-
[Mn(pqen <sup>CO(CH2)3PPh3</sup> )(CO) <sub>3</sub> ]Br <sub>2</sub> (37) DMSO	-	<b>10.2 ± 0.4</b> (308 nm)	<b>8.6 ± 0.4</b> (321 nm)	<b>5.8 ± 0.3</b> (343 nm)	<b>5.2 ± 0.3</b> (360 nm)	-
[Re(pqen <sup>CO(CH2)3PPh3</sup> )(CO) <sub>3</sub> ]Br <sub>2</sub> (38) DMSO	-	-	<b>12.5 ± 0.1</b> (323 nm)	<b>8.2 ± 0.1</b> (345 nm)	<b>5.4 ± 0.1</b> (365 nm)	-
[Mn(pqen <sup>chol</sup> )(CO) <sub>3</sub> ]Br (23) DMSO	-	<b>11.4 ± 0.6</b> (308 nm)	<b>9.8 ± 0.4</b> (321 nm)	<b>6.8 ± 0.3</b> (343 nm)	<b>6.4 ± 0.3</b> (360 nm)	-
[Re(pqen <sup>chol</sup> )(CO) <sub>3</sub> ]Br (24) DMSO	-	-	<b>12.3 ± 0.4</b> (323 nm)	<b>8.1 ± 0.4</b> (345 nm)	<b>5.0 ± 0.3</b> (365 nm)	-
[Mn(pqen <sup>biotin</sup> )(CO) <sub>3</sub> ]Br (33) DMSO	-	<b>9.9 ± 0.4</b> (308 nm)	<b>8.7 ± 0.4</b> (321 nm)	<b>6.4 ± 0.3</b> (343 nm)	<b>6.1 ± 0.3</b> (360 nm)	-
[Re(pqen <sup>biotin</sup> )(CO) <sub>3</sub> ]Br (35) DMSO	-	-	<b>12.3 ± 0.3</b> (323 nm)	<b>8.1 ± 0.2</b> (345 nm)	<b>5.0 ± 0.1</b> (365 nm)	-
[Mn(pqen <sup>naph</sup> )(CO) <sub>3</sub> ]Br (40) DMSO	-	<b>14.6 ± 0.3</b> (308 nm)	<b>18.0 ± 0.2</b> (322 nm)	<b>19.3 ± 0.2</b> (336 nm)	<b>17.4 ± 0.2</b> (352 nm)	-
[Re(pqen <sup>naph</sup> )(CO) <sub>3</sub> ]Br (41) DMSO	-	-	<b>21.7 ± 0.6</b> (324 nm)	<b>21.9 ± 0.6</b> (335 nm)	<b>18.6 ± 0.5</b> (352 nm)	-
[Mn(bpen <sup>naph-4-NH(CH2)3-PPh3</sup> )(CO) <sub>3</sub> ]Br <sub>2</sub> (45) DMSO	-	-	<b>5.9 ± 0.3</b> (326 nm)	<b>4.6 ± 0.3</b> (341 nm)	<b>4.1 ± 0.2</b> (360 nm)	<b>15.2 ± 0.2</b> (444 nm)

Mangan-Referenz-Komplex **15** (rote Kurve) weist im UV/Vis-Spektrum zwei Schultern bei 302 und 360 nm mit den dazugehörigen Extinktionskoeffizienten  $\epsilon_{302} = 4.3 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  und  $\epsilon_{360} = 2.1 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  auf. Rhenium-Analog **16** (blaue Kurve) zeigt ein Maximum bei 264 nm und eine Schulter bei 300 nm. Die Extinktionskoeffizienten betragen  $\epsilon_{262} = 10.3 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  und  $\epsilon_{300} = 6.6 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ . Insgesamt ist das Spektrum von **16** im Kontrast zu **15** hypso- und hyperchrom verschoben. Das Absorptionsspektrum von **17** (dunkelrote Kurve) zeigt vier Banden bei 308, 321, 343 und 360 nm. Die entsprechenden Extinktionskoeffizienten betragen  $\epsilon_{308} = 10.8 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ,  $\epsilon_{321} = 9.6 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ,  $\epsilon_{343} = 7.0 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  und  $\epsilon_{360} = 6.6 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ , nehmen mit steigender Wellenlänge ab und sind um den Faktor zwei bis drei größer als die des korrespondierenden bpa-Komplexes **15**. Die drei pqen-Komplexe **23**, **33** und **37** weisen ebenfalls vier Banden bei 308, 321, 343 und 360 nm auf und unterscheiden sich in ihren Extinktionskoeffizienten nur um  $< 1.5 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  voneinander bzw. von Stammverbindung **17**. Die Absorptionsspektren der entsprechenden Re-Verbindung **18** (dunkelblaue Kurve) sowie der Biokonjugate **24**, **35** und **38** zeigen jeweils ein globales Maximum bei 323 nm und zwei kleine Schultern bei 345 und 365 nm.

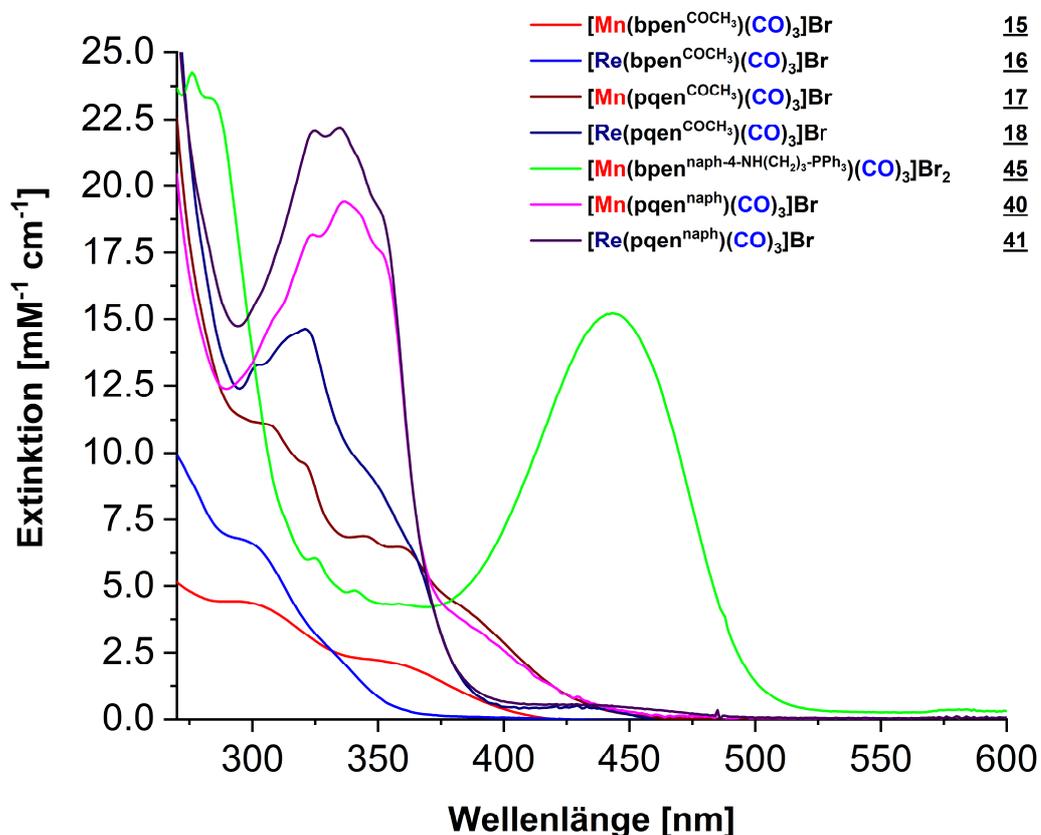


Abb. 3-44: UV/vis-Spektren der Stammverbindungen.

Die Spektren der Re-Komplexe sind gegenüber den Mn-Verbindungen hypso- und hyperchrom verschoben, weshalb die Extinktionskoeffizienten insbesondere im Bereich von 300 – 350 nm, mit Werten von bis zu  $14.5 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  in **18** um den Faktor 1.5 größer sind. Die Konjugate **24**, **35** und **38** weisen im Vergleich zur Acetyl-Verbindung **18** im Mittel um  $1.0 - 2.0 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  kleinere Extinktionskoeffizienten auf. In den UV/Vis-Spektren der Naphthalimid-Komplexe **40** (magentafarbene Kurve) bzw. **41** (violette Kurve) sind vier bzw. drei Banden im Bereich zwischen 308 und 352 nm zu erkennen. Insgesamt ist **41** gegenüber **40** leicht hyperchrom verschoben. Die Extinktionskoeffizienten in **40** betragen  $\epsilon_{308} = 14.6 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ,  $\epsilon_{322} = 18.0 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ,  $\epsilon_{336} = 19.3 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  und  $\epsilon_{352} = 17.4 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ , wohingegen für Re-Verbindung **41** Werte von  $\epsilon_{324} = 21.7 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ,  $\epsilon_{335} = 21.9 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ,  $\epsilon_{352} = 18.6 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  bestimmt wurden. Das UV/Vis-Spektrum von Mangankomplex **45** (grüne Kurve) zeigt ein breites Maximum im sichtbaren Bereich mit einem Extinktionskoeffizienten  $\epsilon_{444} = 15.2 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ .

### 3.8.2 Hatchard-Parker-Aktinometrie

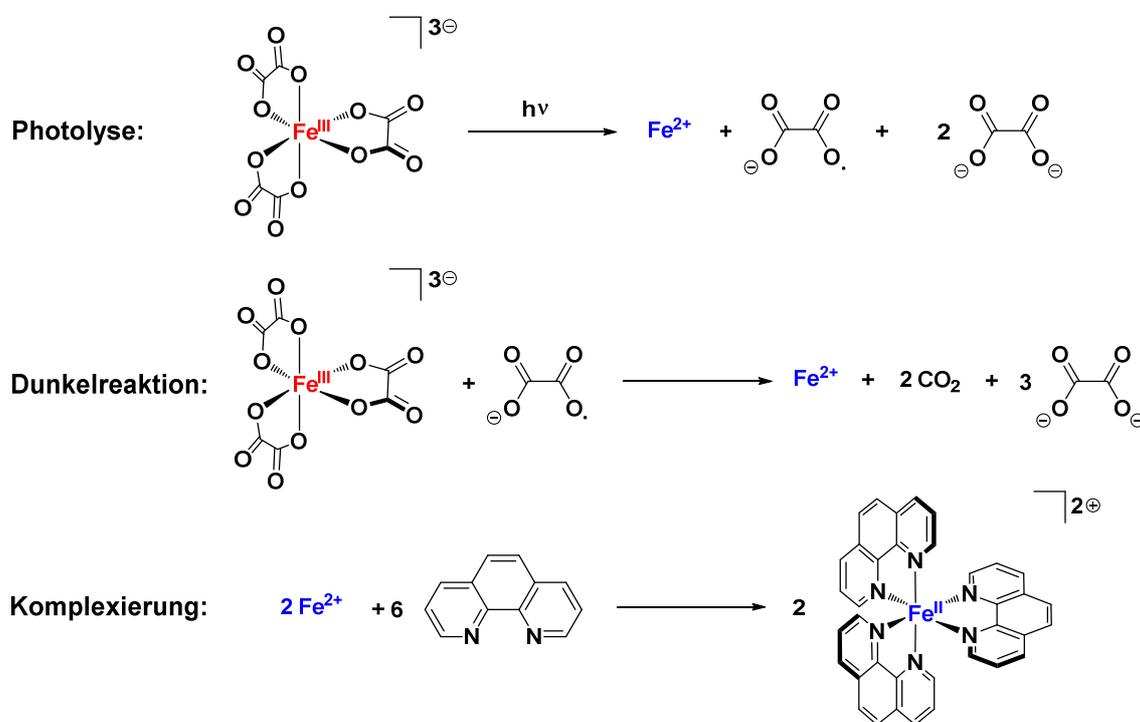
Das auch als Ferrioxalataktinometer genannte HATCHARD-PARKER-Aktinometer gehört zu den Flüssigphasen-Aktinometern. Bei diesem wird in einer Phototreaktion Eisen(III)oxalat zu Eisen(II) reduziert (**Schema 3-21**). Hierbei wird im ersten Schritt Eisen(III)oxalat photolytisch zu Fe(II),  $\text{C}_2\text{O}_4^{\cdot-}$  und freiem Oxalat zersetzt. Im Rahmen der nachfolgenden Dunkelreaktion reduziert das  $\text{C}_2\text{O}_4^{\cdot-}$ -Radikal unter der Bildung von Kohlenstoffdioxid ein weiteres Äquivalent Eisen(III)oxalat zu Fe(II). Die erzeugten zwei Äquivalente an Fe(II)-Ionen werden zuletzt durch Zugabe von 1,10-Phenanthrolin komplexiert. Der spektrale Messbereich liegt zwischen 250 – 500 nm. Ab 450 nm muss die Belichtungszeit deutlich erhöht werden, da der Eisenkomplex ab dieser Wellenlänge nur noch sehr geringe Extinktionen aufweist.<sup>[120-122]</sup>

**Tabelle 3-29** zeigt die unterschiedlichen wellenlängenabhängigen Quantenausbeuten  $\Phi_\lambda$  der Eisen(III)oxalat-Photolyse, welche zur Berechnung des Photonenflusses benötigt werden.<sup>[123-124]</sup>

**Tabelle 3-29:** Quantenausbeuten der Eisen(III)oxalat-Photolyse.<sup>[123-124]</sup>

Wellenlänge $\lambda$ [nm]	Quantenausbeute $\Phi_\lambda$
254 – 366 nm	1.20 – 1.26
405 nm	1.14
436 nm	1.11
458 nm	1.12
488 nm	1.08
514 nm	0.93

Mit Hilfe der Hatchard-Parker-Aktinometrie wurden die Photonenflüsse  $\Phi_p$  vier unterschiedlicher Lichtquellen bestimmt. Als Lichtquelle dienten entweder eine kommerziell erhältliche UV-Handlampe oder selbst gebaute LED-Arrays mit den Wellenlängen 410 (violett), 468 (blau) und 525 nm (grün).



Schema 3-21: Reaktionsabfolge bei der HATCHARD-PARKER-Aktinometrie.<sup>[121-122]</sup>

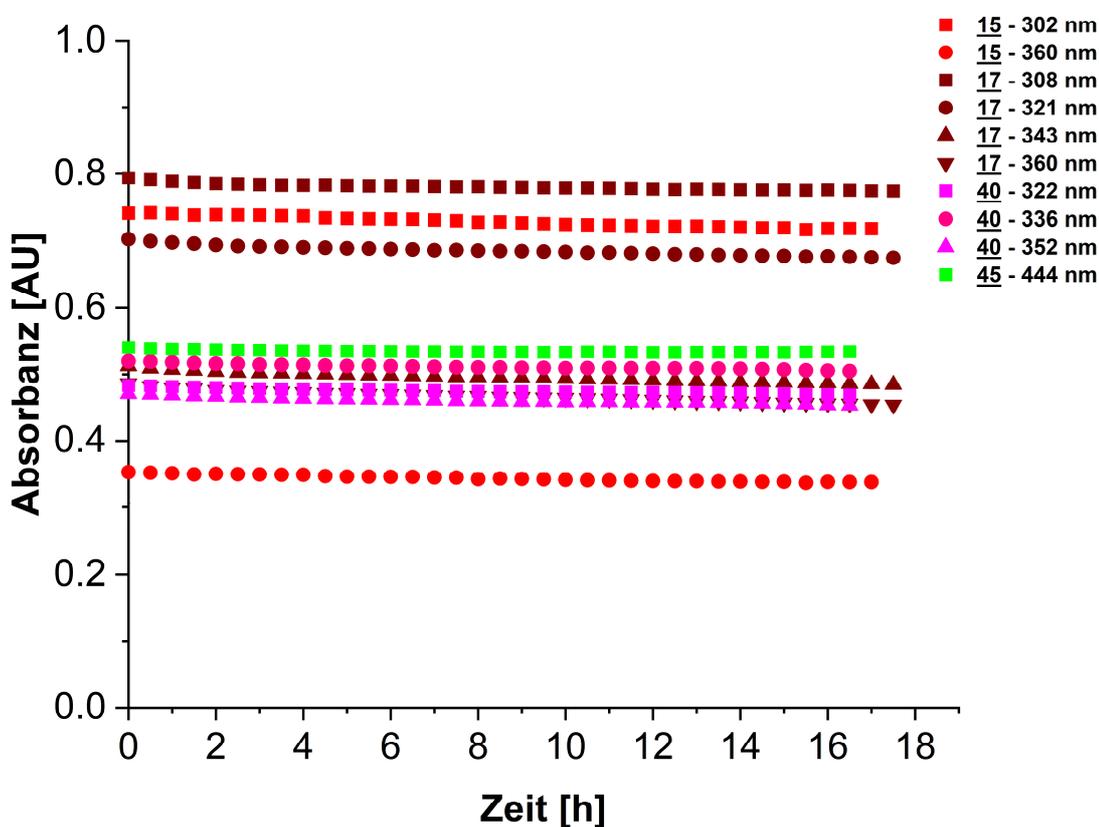
**Tabelle 3-30** fasst die Ergebnisse der Aktinometrie für die unterschiedlichen Lichtquellen zusammen. Während für die UV-Handlampe ein Photonenfluss  $\Phi_p = 3.1 \cdot 10^{-9}$  Einstein  $s^{-1}$  bestimmt wurde, wurden für die drei LED-Lampen Werte von  $\Phi_p = 2.5 \cdot 10^{-10}$  Einstein  $s^{-1}$  bei 410 nm,  $\Phi_p = 1.2 \cdot 10^{-8}$  Einstein  $s^{-1}$  bei 468 nm und  $\Phi_p = 7.1 \cdot 10^{-10}$  Einstein  $s^{-1}$  bei 525 nm ermittelt. Somit ergibt sich ein ungefähres Verhältnis der Photonenflüsse von 12:1:48:3 (365 nm/410 nm/468 nm/525 nm).

**Tabelle 3-30:** Ergebnisse der experimentell bestimmten Photonenflüsse für die vier verwendeten Lichtquellen.

Wellenlänge $\lambda$ (nm)	Photonenfluss $\Phi_p$ [Einstein $s^{-1}$ ]
365 (UV)	$3.1 \pm 0.3 \cdot 10^{-9}$
410 (violett)	$2.5 \pm 0.3 \cdot 10^{-10}$
468 (blau)	$1.2 \pm 0.2 \cdot 10^{-8}$
525 (grün)	$7.1 \pm 1.4 \cdot 10^{-10}$

### 3.8.3 Dunkelstabilitäten, Photolysekinetiken und Quantenausbeuten

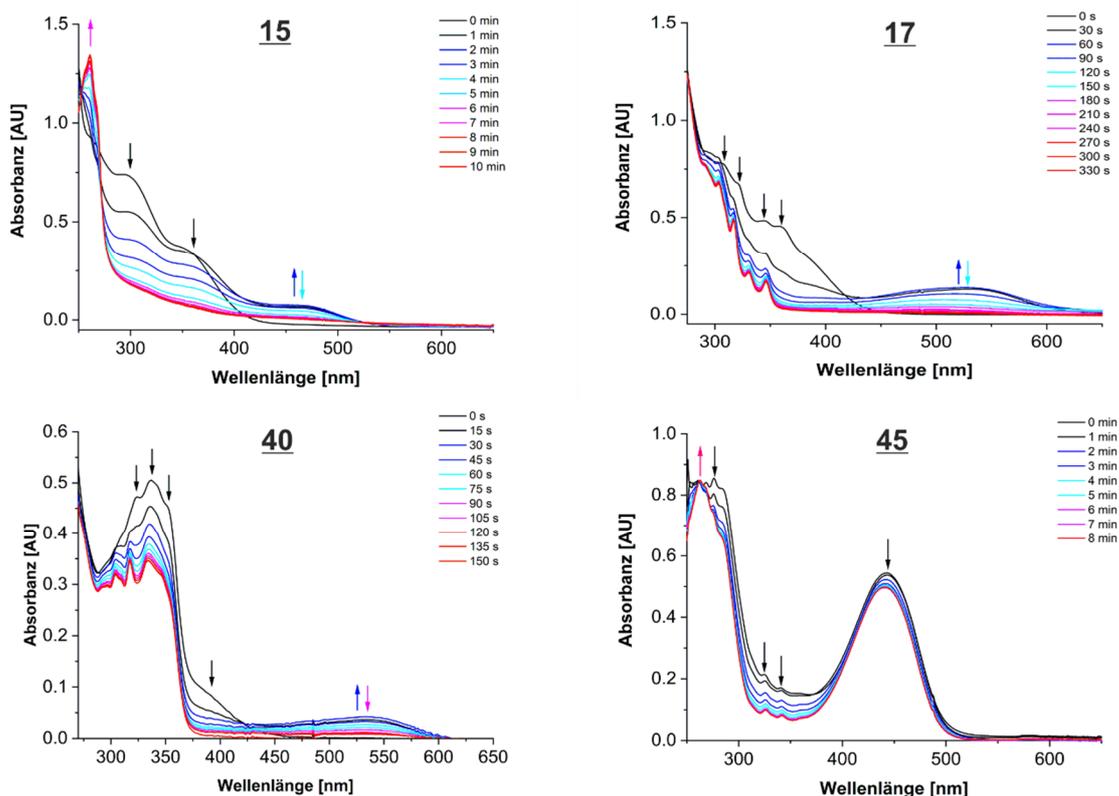
Zur Bestimmung der Dunkelstabilitäten wurden zunächst 30 – 200  $\mu\text{M}$  Stammlösungen der Mangan(I)tricarbonyl-Komplexe in Wasser (15) bzw. Dimethylsulfoxid (17, 40 und 45) angesetzt. Anschließend wurde über einen Zeitraum von 16 bis 18 h unter Lichtausschluss jede halbe Stunde ein Spektrum aufgenommen und die Absorption unterschiedlicher Banden gegen die Zeit aufgetragen. Wie in **Abb. 3-47** zu erkennen, ist für alle vier Referenz-Verbindungen kein nennenswerter Abfall der Absorbanz für die betrachteten Wellenlängen zu beobachten. Es ist daher zu schlussfolgern, dass alle vier Komplexe demnach in Lösung für mindestens 16 – 18 h im Dunkeln stabil sind.



**Abb. 3-45:** Dunkelstabilität der Mangankomplexe 15, 17, 40 und 45 über einen Zeitraum von bis zu 16 h.

Zur Bestimmung der Photolysekinetiken wurden die einzelnen Mangankomplexe jeweils bei unterschiedlichen Wellenlängen belichtet und in regelmäßigen Zeitintervallen UV/Vis-Spektren aufgenommen. Unter der Annahme, dass der zu betrachtende Komplex mittels Lichteinstrahlung vollständig photolytisch zersetzt wird, kann die Photoreaktion näherungsweise mit einem Kinetikmodell erster Ordnung als Funktion der exponentiell abnehmenden

Komplexkonzentration beschrieben werden. **Abb. 3-48** illustriert die Photolyseprofile der Stammverbindungen **15**, **17**, **40** und **45** bei der Belichtung bei 365 nm. Die dazugehörigen Geschwindigkeitskonstanten und Halbwertszeiten sind in **Tabelle 3-31** aufgelistet. Für die beiden Acetylverbindungen **15** und **17** wurde bei der Belichtung bei 365 nm jeweils eine sehr schnelle spektrale Veränderung beobachtet. Die Mangankomplexe zeigen hierbei im Bereich einen deutlichen Rückgang der Absorbanz oberhalb von 300 nm.



**Abb. 3-46:** Photolysen der vier unterschiedlichen Stammverbindungen **15**, **17**, **40** und **45** bei 365 nm.

Das Zersetzungsprodukt von **15** weist ein intensitätsstarkes Maximum unterhalb von 290 nm auf, wohingegen in **17** vier neue einzelne Maxima im Bereich von 300 – 350 nm entstehen. Die Photolyse war mit  $t_{1/2} = 30$  s für **17** zudem um einen Faktor von drei schneller als für die analoge bpen-Verbindung. Für den ppen-Komplex wurde ferner mit energieärmerem Licht bei 410 bzw. 468 nm eine photolytische Zersetzung beobachtet, die mit Halbwertszeiten von 20 bzw. 2 min jedoch deutlich langsamer erfolgt als bei einer Anregung bei 365 nm. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die verwendete 410 nm-Lichtquelle apparativ bedingt eine um den Faktor 12 bzw. 48 geringere Intensität aufweist als die 365 bzw. 468 nm Lampen.

Die Halbwertszeiten für die photolytische Zersetzung der pqen-Komplexe **23**, **33** und **37** liegen bei einer Anregungswellenlänge von 365 bei 32, 47 und 30 s und weichen somit nur geringfügig von der Stammverbindung **17** ab.

**Tabelle 3-31:** Auswertung der Photolysekinetiken der Mangantricarbonyl-Komplexe bei unterschiedlichen Anregungswellenlängen.

Komplex	Anregungswellenlänge $\lambda$ [nm]	Extinktion bei Anregungswellenlänge $\epsilon_{\lambda}$ [ $M^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ]	Geschwindigkeitskonstante $k$ [ $s^{-1}$ ]	$t_{1/2}$ (s)
[Mn(bpen <sup>COCH<sub>3</sub></sup> )(CO) <sub>3</sub> ]Br ( <b>15</b> )	365	1900 ± 100	$7.7 \pm 0.3 \cdot 10^{-3}$	91 ± 3
[Mn(pqen <sup>COCH<sub>3</sub></sup> )(CO) <sub>3</sub> ]Br ( <b>17</b> )	365	6200 ± 200	$2.2 \pm 0.1 \cdot 10^{-2}$	32 ± 2
	410	2000 ± 100	$5.5 \pm 0.09 \cdot 10^{-4}$	1250 ± 20
	468	40 ± 10	$5.4 \pm 0.3 \cdot 10^{-3}$	129 ± 7
[Mn(pqen <sup>CO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>PPH<sub>3</sub></sup> )(CO) <sub>3</sub> ]Br <sub>2</sub> ( <b>37</b> )	365	4900 ± 300	$2.3 \pm 0.9 \cdot 10^{-2}$	30 ± 1
[Mn(pqen <sup>chol</sup> )(CO) <sub>3</sub> ]Br ( <b>23</b> )	365	6000 ± 300	$2.2 \pm 0.7 \cdot 10^{-2}$	32 ± 1
[Mn(pqen <sup>biotin</sup> )(CO) <sub>3</sub> ]Br ( <b>33</b> )	365	5700 ± 300	$1.5 \pm 0.1 \cdot 10^{-2}$	47 ± 4
[Mn(pqen <sup>naph</sup> )(CO) <sub>3</sub> ]Br ( <b>40</b> )	365	7700 ± 100	$3.0 \pm 0.06 \cdot 10^{-2}$	23 ± 0.5
	410	1800 ± 30	$1.3 \pm 0.04 \cdot 10^{-3}$	537 ± 15
	468	100 ± 10	$5.8 \pm 0.2 \cdot 10^{-3}$	120 ± 5
[Mn(bpen <sup>naph-4-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-PPH<sub>3</sub></sup> )(CO) <sub>3</sub> ]Br <sub>2</sub> ( <b>45</b> )	365	4200 ± 200	$6.8 \pm 0.6 \cdot 10^{-3}$	102 ± 9
	410	9200 ± 500	$2.9 \pm 0.4 \cdot 10^{-4}$	2370 ± 320
	468	10400 ± 500	$1.0 \pm 0.1 \cdot 10^{-1}$	6.9 ± 0.7
	525	330 ± 20	$2.6 \pm 0.3 \cdot 10^{-4}$	2700 ± 270

Für Naphthalimid-Komplex **40** wurden bei den Anregungswellenlängen von 365, 410 und 468 nm Halbwertszeiten von 20 s, 9 min und 2 min bestimmt. Entsprechend zu **17** ist mit fortschreitender photolytischer Zersetzung eine hypochrome Verschiebung der Absorbanz, so wie die Bildung drei neuer Maxima im Bereich von 300 – 350 nm, zu beobachten. Dagegen wurden für Hybrid-Komplex **45** bei der Belichtung bei 365, 410, 468 und 525 nm Halbwertszeiten von  $t_{1/2} = 100$  s, 40 min, 7 s und 45 min erhalten. Hierbei ist eine hypochrome Verschiebung der Absorbanz im gesamten Spektralbereich zu beobachten. Des Weiteren bildet sich ein einzelnes Maximum unterhalb von 290 nm. **Tabelle 3-32** fasst die Reaktionsquantenausbeuten der beschriebenen Photolysen zusammen. Für Stammverbindung **15** wurde  $\Phi = 0.29$  bei 365 nm bestimmt, wohingegen für den pqen-Komplex **17** eine Reaktionsquantenausbeute von  $\Phi = 0.29, 0.15$  und  $0.03$  für Anregungswellenlängen von 365, 410 und 468 nm erhalten wurden. Die Photolyseeffizienz nimmt also mit zunehmender Wellenlänge ab. Die Reaktionsquantenausbeuten der drei pqen-Konjugate unterscheiden sich mit  $\Phi = 0.30$  für **23**,  $\Phi = 0.29$  für **33** und  $\Phi = 0.28$  für **37** bei einer Anregungswellenlänge

von 365 nm praktisch kaum von dem für die Acetylverbindung **17** ermittelten Wert. Des Weiteren wurden für Naphthalimid-Komplex **40** für eine Anregung bei 365, 410 und 468 nm eine entsprechende Reaktionsquantenausbeute von  $\Phi = 0.18$ , 0.18 und 0.01 bestimmt. Zudem wurden für **45** bei 365, 410, 468 und 525 nm Werte von  $\Phi = 0.04$ , 0.05, 0.10 und 0.01 berechnet. Die insgesamt niedrigeren Reaktionsquantenausbeuten der beiden Naph-Komplexen **40** und **45** sind auf die stark absorbierenden Naphthalimid-Gruppen zurückzuführen, welche einen Teil der übertragenen Energie der Photonen in Form von thermischen Prozessen abgeben.

Tabelle 3-32: Berechnete Reaktionsquantenausbeuten bei unterschiedlichen Wellenlängen.

Metall-Komplex	Anregungswellenlänge $\lambda$ [nm]	Reaktionsquantenausbeute $\Phi$
<b>[Mn(bpen<sup>COCH<sub>3</sub></sup>)(CO)<sub>3</sub>]Br (<b>15</b>)</b>	365	0.29 ± 0.04
<b>[Mn(pqen<sup>COCH<sub>3</sub></sup>)(CO)<sub>3</sub>]Br (<b>17</b>)</b>	365	0.29 ± 0.04
	410	0.15 ± 0.02
	468	0.03 ± 0.005
<b>[Mn(pqen<sup>CO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>PPh<sub>3</sub></sup>)(CO)<sub>3</sub>]Br<sub>2</sub> (<b>37</b>)</b>	365	0.28 ± 0.04
<b>[Mn(pqen<sup>chol</sup>)(CO)<sub>3</sub>]Br (<b>23</b>)</b>	365	0.30 ± 0.04
<b>[Mn(pqen<sup>biotin</sup>)(CO)<sub>3</sub>]Br (<b>33</b>)</b>	365	0.29 ± 0.04
<b>[Mn(pqen<sup>naph</sup>)(CO)<sub>3</sub>]Br (<b>40</b>)</b>	365	0.18 ± 0.02
	410	0.18 ± 0.02
	468	0.01 ± 0.002
<b>[Mn(bpen<sup>naph-4-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-PPh<sub>3</sub></sup>)(CO)<sub>3</sub>]Br<sub>2</sub> (<b>45</b>)</b>	365	0.04 ± 0.006
	410	0.05 ± 0.008
	468	0.10 ± 0.02
	525	0.01 ± 0.004

Bei der Belichtung mit UV-Licht bei 365 nm zeigen die Re-pqen-Komplexe **18**, **24**, **35** und **38** in Lösung eine intensive orangegelbe Lumineszenz, welche mit dem bloßen Auge erkennbar ist (**Abb. 3-49**). Für Naph-Komplex **41** ist jedoch keine Emission zu beobachten, was vermutlich durch die inter- oder intramolekulare Auslöschung der Emission, beispielweise durch Wechselwirkungen zwischen der Naphthalimid- und pqen-Tricarbonyl-Einheit, bedingt wird. Zusätzlich wurde die Stabilität der Rhenium-Verbindungen **16**, **18** und **41** gegenüber Licht unterschiedlicher Wellenlängen getestet. Hierzu wurden 20 – 100  $\mu$ M Stammlösungen der Komplexe für 10 h bei 365, 410 und 468 nm belichtet und die Absorbanzen in regelmäßigen Zeitabständen gemessen. Für die drei Rhenium-Komplexe **16**, **18** und **41** wurden im gesamten Zeitraum keine nennenswerten Unterschiede in der Absorbanz festgestellt; die Verbindungen sind somit bei der Belichtung bei 365, 410 und 468 nm bis zu 10 h stabil.

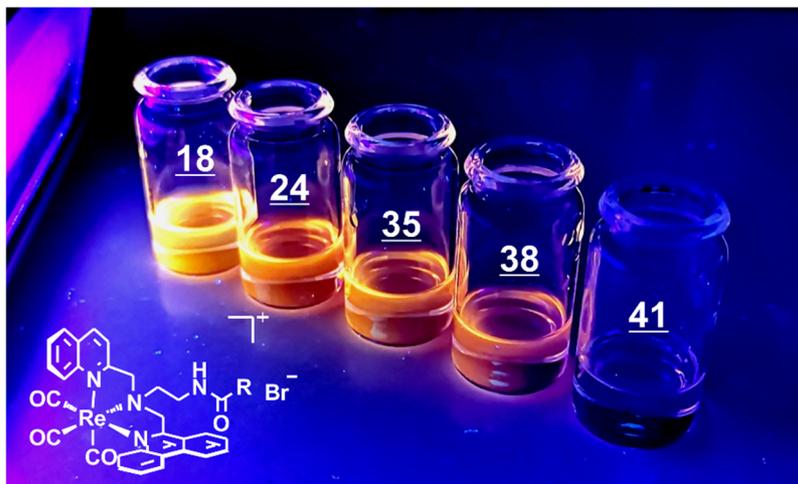


Abb. 3-47: Sichtbare Emission der Re-Komplexe 18, 24, 35 und 37 in DMSO unter Belichtung bei 365 nm.

### 3.8.4 CO-Freisetzung

Bei der Reaktion von reduziertem Myoglobin, dem sogenannten Deoxy-Myoglobin (Mb), mit Kohlenstoffmonoxid entsteht Myoglobin-CO (MbCO). Dies führt zu einer charakteristischen Absorptionsänderung der Q-Bande im Bereich zwischen 500 und 600 nm (**Abb. 3-50**). Die Änderung der Absorption wird genutzt, um die Konzentration von MbCO zu bestimmen. Die Auswertung des Myoglobin-Assays ermöglicht es, die freigesetzten CO-Äquivalente sowie die Ratenkonstanten und Halbwertszeit der CO-Freisetzung zu bestimmen.<sup>[48]</sup>

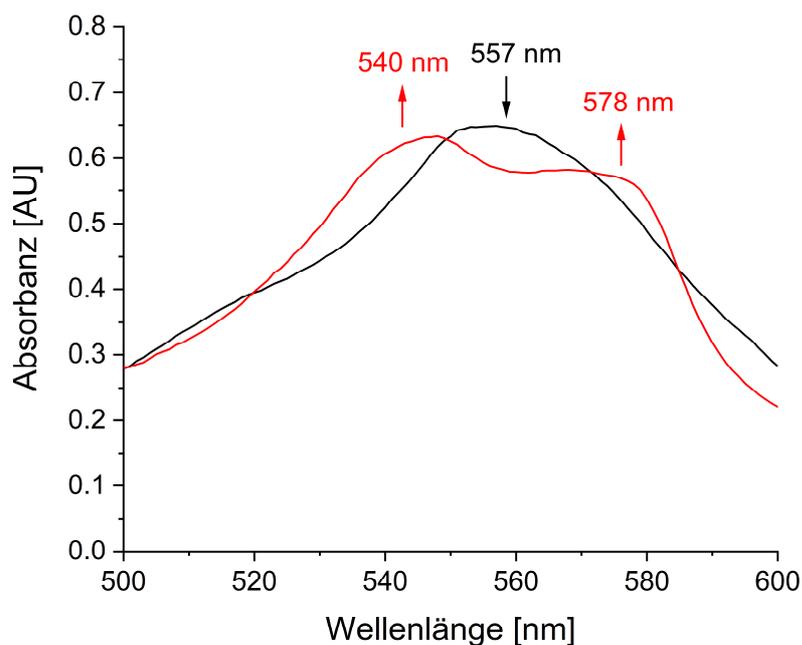
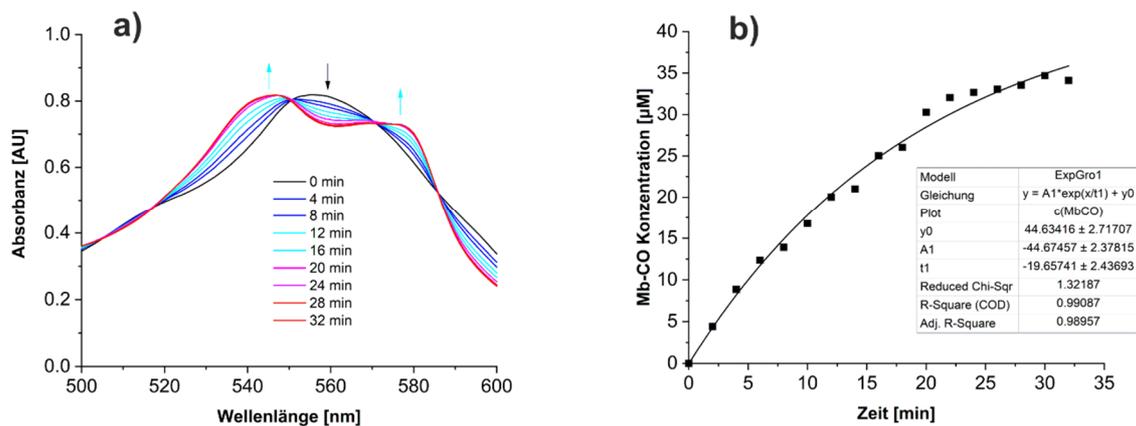


Abb. 3-48: Absorptionsspektrum von Myoglobin-CO (rot) und Deoxy-Myoglobin (schwarz).

**Abb. 3-51** zeigt die exemplarische Auswertung einer einzelnen Messreihe am Beispiel von Acetyl-Komplex **15**; wie zu erkennen ist, kann die Bildung von MbCO mit einer Kinetik 1. Ordnung, genauer gesagt durch ein beschränktes Wachstum, beschrieben werden. **Tabelle 3-33** fasst die Ergebnisse der CO-Freisetzungsmessungen für die vier Stammverbindungen **15**, **17**, **40** und **45** zusammen. Bei einer Photoaktivierung mit einer 365 nm-Lampe setzen alle vier Mangankomplexe drei Äquivalente CO frei.



**Abb. 3-49:** Exemplarische Auswertung einer einzelnen Messreihe am Beispiel von Komplex **15**. **a)** zeigt die zeitliche Veränderung der Absorption der Q-Bande an. **b)** illustriert die Auftragung der MbCO-Konzentration gegen die Zeit sowie den dazugehörige exponentielle Fit der Datenpunkte.

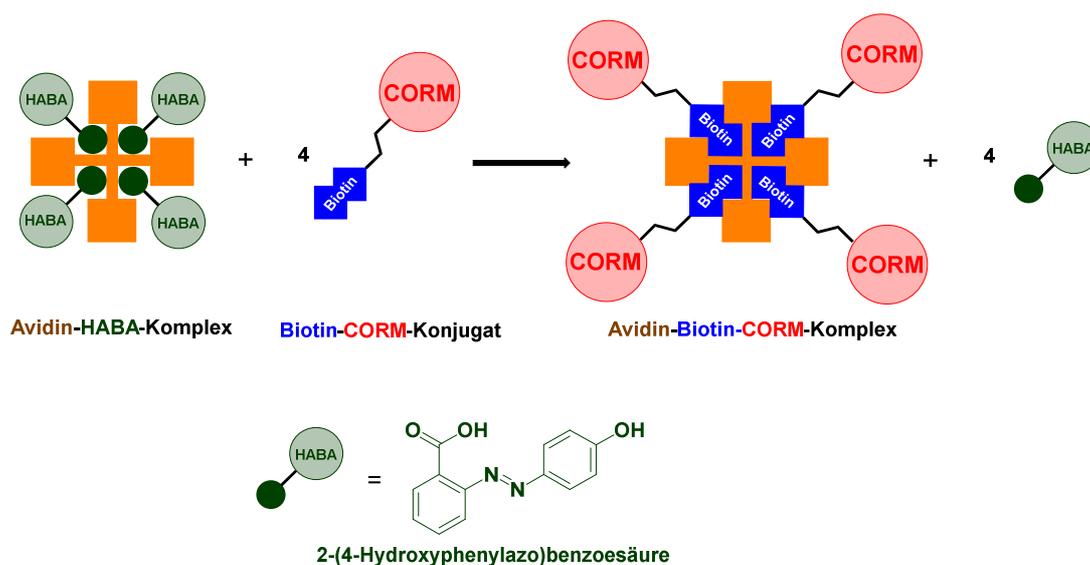
Die Halbwertszeiten betragen dabei ca. 14 min für **15**, 7 min für **17**, 17 min für **40** und 21 min für **45**. Um den Einfluss der unterschiedlichen Lampen zu testen, wurde die CO-Freisetzung von **45** zudem bei 410, 468 und 525 nm untersucht. Der Komplex setzt unter Belichtung mit blauem Licht bei 468 nm, mit  $t_{1/2} = 25$  s, sehr schnell 2.3 äquivalente CO frei. Die Bestimmung der Freisetzungskinetiken bei 410 und 525 nm gelang nicht, da sich DeoMb in beiden Fällen bereits vor dem Abschluss der Messungen nach über drei Stunden unter konstanter Belichtung zersetzte.

**Tabelle 3-33:** Auswertung der Myoglobin-Assays der Stammverbindungen.

Mangankomplex	Anregungs-wellenlänge $\lambda$ [nm]	$c(\text{MbCO}_{\text{max}})$ [ $\mu\text{M}$ ]	freigesetzte CO-Äquivalente	$k$ [ $\text{s}^{-1}$ ]	$t_{1/2}$ [min]
<b>15</b>	365	$30.6 \pm 2.5$	3.1	$8.4 \pm 0.9 \cdot 10^{-4}$	$13.7 \pm 1.5$
<b>17</b>	365	$29.1 \pm 4.0$	2.9	$1.6 \pm 0.2 \cdot 10^{-3}$	$7.3 \pm 1.1$
<b>40</b>	365	$27.6 \pm 0.9$	2.8	$7.0 \pm 0.7 \cdot 10^{-4}$	$16.6 \pm 1.7$
<b>45</b>	365	$27.5 \pm 0.3$	2.8	$5.5 \pm 0.6 \cdot 10^{-4}$	$21.4 \pm 2.2$
	410	Freisetzungskinetik kann nicht bestimmt werden			
	468	$22.9 \pm 2.9$	2.3	$2.9 \pm 0.6 \cdot 10^{-2}$	$0.41 \pm 0.08$
	525	Freisetzungskinetik kann nicht bestimmt werden			

### 3.8.5 Biotin-Avidin-Bindungsstudien

Mit dem sogenannten HABA-Assay kann im Zuge einer einfachen und schnellen UV/Vis-Messung überprüft werden, ob eine mit Biotin modifizierte Verbindung in der Lage ist an Avidin zu binden. Hierbei wird ein Avidin-HABA-Komplex eingesetzt, welcher bei 500 nm eine charakteristische Absorptionsbande aufweist. Wird nun eine biotinylierte Verbindung zugesetzt, so führt dies zur Verdrängung des Farbstoffes, was mit einer messbaren Abnahme der Absorbanz einhergeht (**Abb. 3-52**).



**Abb. 3-50:** Verdrängung des an Avidin gebundenen Farbstoffes HABA (2-(4-Hydroxyphenylazo)benzoesäure) durch vier Biotin-markierte CORMs unter Bildung eines Avidin-Biotin-Komplexes.

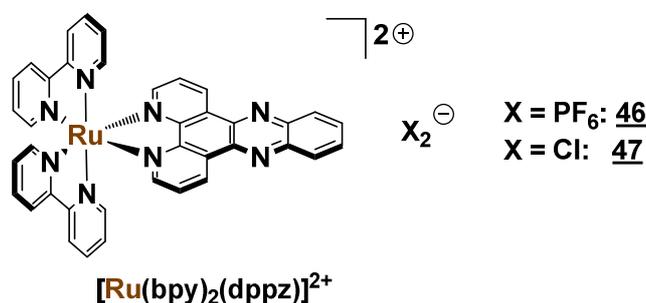
Auf diese Weise wurde die Avidin-Bindungseffizienz für alle sechs unterschiedlichen Biotin-Metallkomplexe **30** – **35** sowie für reines Biotin als Referenz in Abhängigkeit von der Art des Metallzentrums und der Coliganden sowie der Linkerlänge untersucht. Hierzu wurde für jeden einzelnen Komplex mit Hilfe des HABA-Assays der Quotient (= Stoffmengenverhältnis) aus der an Avidin gebundenen Stoffmenge an Metallkomplex und der eingewogenen Stoffmenge ermittelt (**Tabelle 3-34**). Ist das Stoffmengenverhältnis  $\geq 1$ , so bindet die Biotin-Verbindung quantitativ an Avidin, wohingegen ein Quotient  $< 1$  eine unvollständige Bindung schlussfolgert. Insgesamt wurde für alle Komplexe sehr ähnliche Ergebnisse erhalten, so dass davon auszugehen ist, dass alle Verbindungen quantitativ an Avidin binden. Die Art des Metallzentrums, die Größe des Ligandensystems und die Länge des Alkylketten-Linkers haben somit keinen Einfluss auf die Bindung.

**Tabelle 3-34:** Ermitteltes Verhältnis aus der an Avidin gebundenen Stoffmenge an Metallkomplex und der eingewogenen Stoffmenge mit Hilfe des HABA-Assays.

Verbindung	$\frac{n(\text{Biotin}_{\text{gebunden}})}{n(\text{Biotin}_{\text{eingewogen}})}$
<b>Biotin</b>	<b>1.23 ± 0.02</b>
[Mn(bpen <sup>biotin</sup> )(CO) <sub>3</sub> ]Br (30)	1.13 ± 0.04
[Re(bpen <sup>biotin</sup> )(CO) <sub>3</sub> ]Br (34)	1.09 ± 0.02
[Mn(bpon <sup>biotin</sup> )(CO) <sub>3</sub> ]Br (31)	1.04 ± 0.02
[Mn(bpddn <sup>biotin</sup> )(CO) <sub>3</sub> ]Br (32)	0.96 ± 0.05
[Mn(pqen <sup>biotin</sup> )(CO) <sub>3</sub> ]Br (33)	1.13 ± 0.15
[Re(pqen <sup>biotin</sup> )(CO) <sub>3</sub> ]Br (35)	1.01 ± 0.02

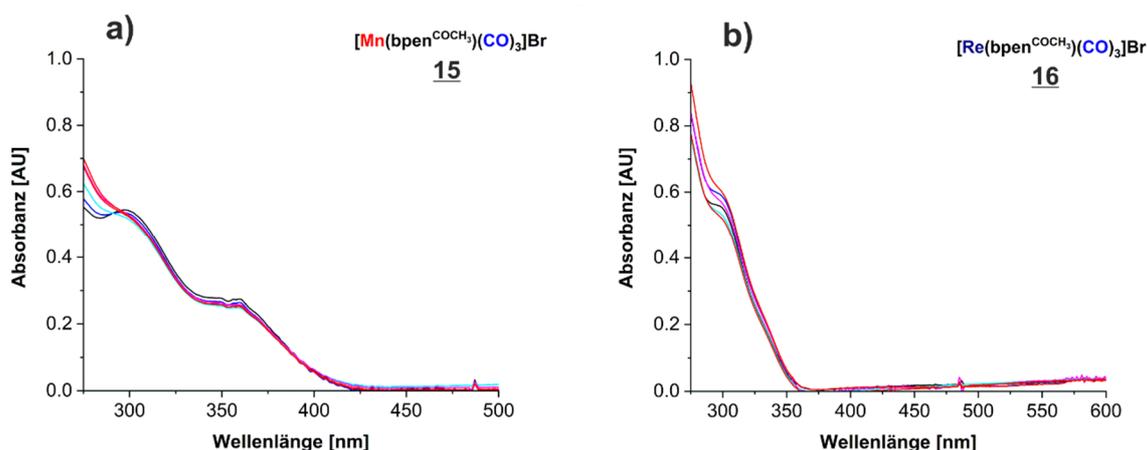
### 3.8.6 DNA-Bindungsstudien

Für die Ermittlung der DNA-Bindungskonstanten der unterschiedlichen Stammverbindungen wurde das sogenannte Kalbsthymus-DNA-Assay (CT-DNA-Assay) herangezogen. Hierzu wurde eine Auswahl an unterschiedlichen Metallkomplexen sowie der prototypische Interkalator-Komplex [Ru(bpy)<sub>2</sub>(dppz)]<sup>2+</sup> (**Abb. 3-53**) mit CT-DNA titriert und anschließend aus den Änderungen der Absorbanzen die Bindungskonstanten nach dem Modell von SCHMECHEL und CROTHERS bestimmt (**Tabelle 3-35**).

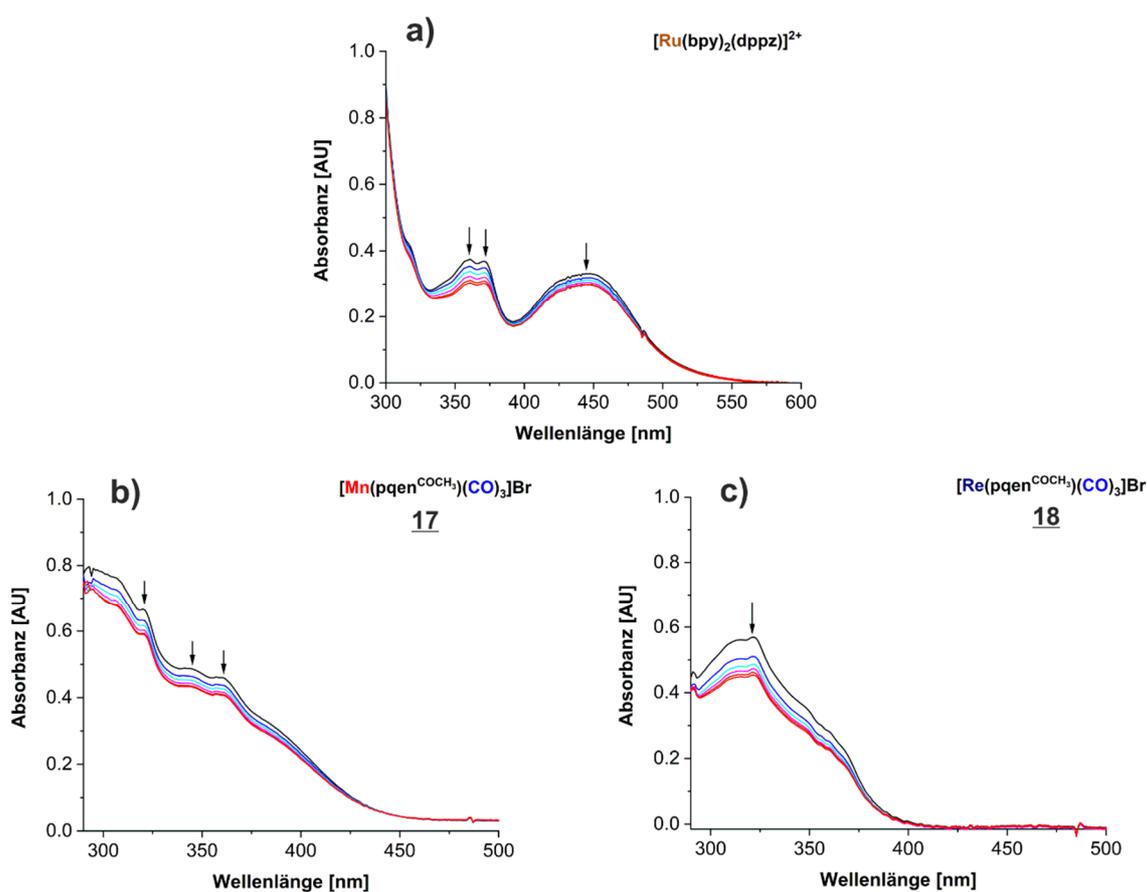


**Abb. 3-51:** Struktur von [Ru(bpy)<sub>2</sub>(dppz)]<sup>2+</sup>.

**Abb. 3-54** zeigt die Kurvenverläufe der CT-DNA-Titration der beiden Acetyl-Stammverbindungen **15** und **16**. Wie zu erkennen ist, ändert sich die Absorbanz oberhalb von 300 nm nicht mit zunehmender DNA-Konzentration. Die Absorptionzunahme unterhalb von 300 nm ist hierbei auf die CT-DNA zurückzuführen. Es ist somit auszugehen, dass beide Komplexe nicht an die DNA binden. In **Abb. 3-55** sind die UV/Vis-Spektren der DNA-Titration von [Ru(bpy)<sub>2</sub>(dppz)]<sup>2+</sup> und der pqen-Acetylkomplexen **17** und **18** zu sehen. [Ru(bpy)<sub>2</sub>(dppz)]<sup>2+</sup> wurde als Hexafluorophosphat- (**46**) und Chlorid-Salz (**47**) eingesetzt, um den Einfluss des Gegenions zu untersuchen.

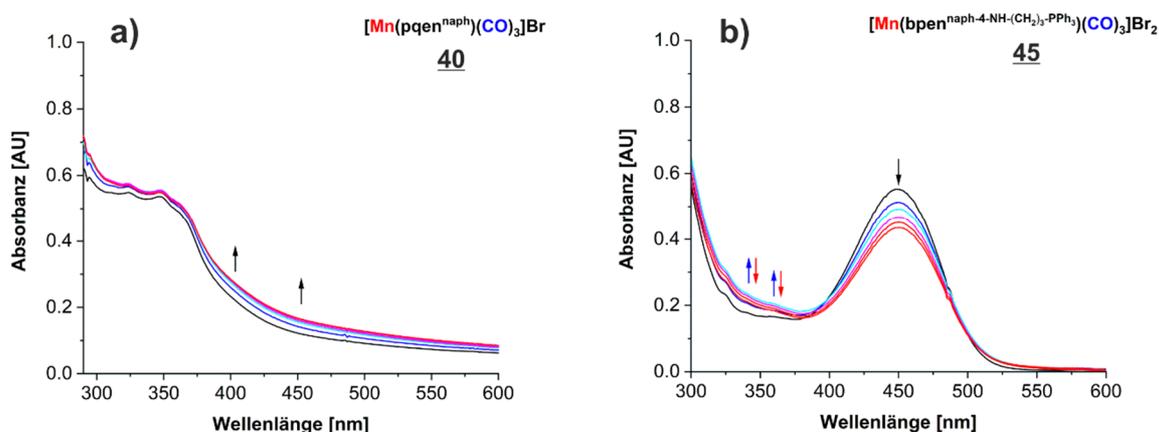


**Abb. 3-52:** UV/Vis-spektroskopische CT-DNA-Titration der Acetylstammverbindungen **15** und **16**. a) und b) zeigen jeweils die Kurvenverläufe sowie auftretenden Änderungen der Absorbanzen einer repräsentativen Messreihe.



**Abb. 3-53:** UV/Vis-spektroskopische CT-DNA-Titration der Acetylstammverbindungen **17**, **18** sowie  $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{dppz})]^{2+}$ . a), b) und c) zeigen jeweils die Kurvenverläufe sowie auftretenden Änderungen der Absorbanzen einer repräsentativen Messreihe.

Unter gradueller Zugabe von CT-DNA wurde für den Ru-dppz-Komplex eine hypochrome Verschiebung der Absorbanz im gesamten Spektrum beobachtet. Hierbei wurde kein Unterschied zwischen den beiden Spezies **46** und **47** festgestellt. Die Absorbanz-Änderung ist für die Maxima bei 361 und 371 nm in etwa doppelt so groß wie für das Maximum bei 450 nm. Für **46** und **47** wurden entsprechend Bindungskontanten von  $1.4 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$  und  $1.6 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$  ermittelt. Das Gegenion hat somit keinen Einfluss auf die Wechselwirkung zwischen der DNA und dem Metallkomplex. Während für  $\text{PF}_6$ -Salz **46** keine literaturbekannten Vergleichsdaten vorliegen, werden für **47** Bindungskonstanten von  $1-6 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$  angegeben.<sup>[125-127]</sup> Der experimentell bestimmte Wert von  $1.6 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$  ist somit um zwei Größenordnungen kleiner als die publizierten Bindungskonstanten. **17** und **18** zeigen ebenfalls mit zunehmender DNA-Konzentration eine hypochrome Verschiebung der Absorbanz oberhalb von 300 nm. Die Lage der jeweiligen Banden ändert sich in beiden Verbindungen nicht. Für **17** und **18** wurde jeweils eine Bindungskonstante von  $9.0 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$  bestimmt. Die beiden p<sub>q</sub>en-Stammkomplexe binden demnach um nahezu eine Größenordnung stärker an die DNA als  $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{dppz})]^{2+}$ .



**Abb. 3-54:** UV/Vis-spektroskopische CT-DNA-Titration der Naphthalimid-Komplexe **40** und **45**. a) und b) zeigen jeweils die Kurvenverläufe sowie auftretenden Änderungen der Absorbanzen einer repräsentativen Messreihe.

**Abb. 3-56** zeigt die CT-DNA-Titration der Naphthalimid-Komplexe **40** und **45**. Bei der DNA-Zugabe wurde für **40** eine hyperchrome und bathochrome Verschiebung der Absorbanz, insbesondere für Wellenlängen  $> 400 \text{ nm}$ , beobachtet. Die Interpretation dieser spektralen Veränderung gestaltet sich als schwierig, da bei nicht-kovalenter DNA-Wechselwirkung üblicherweise ein hypochromer Shift der MLCT-Banden zu beobachten ist.<sup>[125]</sup> Eine Auswertung nach SCHMECHEL und CROTHERS ist folglich nicht möglich.

Für Re-Analog **41** konnten auf Grund geringer Löslichkeit im wässrigen Puffer keine Bindungskontante bestimmt werden. Dahingegen wurde für **45** mit ansteigender DNA-Konzentration oberhalb von 400 nm ein starker hypochromer Shift der Absorbanz beobachtet. Die ermittelte Bindungskontante des Naphthalimid-Komplexes beträgt  $3.5 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$  und liegt somit grob in derselben Größen-ordnung wie die von  $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{dppz})]^{2+}$ .

**Tabelle 3-35:** Übersicht über die ermittelten DNA-Bindungskonstanten der unterschiedlichen Metallkomplexe.

Komplex	Bindungskonstante $K_B$ [ $\text{M}^{-1}$ ]
$[\text{Mn}(\text{bpen}^{\text{COCH}_3})(\text{CO})_3]\text{Br}$ ( <b>15</b> )	bindet nicht an DNA
$[\text{Re}(\text{bpen}^{\text{COCH}_3})(\text{CO})_3]\text{Br}$ ( <b>16</b> )	bindet nicht an DNA
$[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{dppz})](\text{PF}_6)_2$ ( <b>46</b> )	$1.4 \cdot 10^4 \pm 3.2 \cdot 10^3$
$[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{dppz})]\text{Cl}_2$ ( <b>47</b> )	$1.6 \cdot 10^4 \pm 5.7 \cdot 10^3$
$[\text{Mn}(\text{pqn}^{\text{COCH}_3})(\text{CO})_3]\text{Br}$ ( <b>17</b> )	$9.0 \cdot 10^4 \pm 3.2 \cdot 10^4$
$[\text{Re}(\text{pqn}^{\text{COCH}_3})(\text{CO})_3]\text{Br}$ ( <b>18</b> )	$9.0 \cdot 10^4 \pm 4.0 \cdot 10^4$
$[\text{Mn}(\text{pqn}^{\text{naph}})(\text{CO})_3]\text{Br}$ ( <b>40</b> )	Auswertung nicht möglich <sup>a</sup>
$[\text{Re}(\text{pqn}^{\text{naph}})(\text{CO})_3]\text{Br}$ ( <b>41</b> )	Komplex unlöslich in PBS <sup>b</sup>
$[\text{Mn}(\text{bpen}^{\text{naph-4-NH}(\text{CH}_2)_3\text{-PPh}_3})(\text{CO})_3]\text{Br}_2$ ( <b>45</b> )	$3.5 \cdot 10^4 \pm 1.5 \cdot 10^4$

<sup>a</sup> Atypischer Kurvenverlauf. Assay konnte nicht nach dem Model von SCHMECHEL und CROTHERS ausgewertet werden.

<sup>b</sup> Assay konnte auf Grund der schlechten Löslichkeit des Komplexes im Puffer nicht durchgeführt werden.

### 3.9 Antibakterielle Eigenschaften

Die Cholsäure-Komplexe **21** und **22** wurden hinsichtlich ihrer antibakteriellen Aktivität mit dem Fokus auf Methicillin-sensible (MSSA) vs. Methicillin-resistente (MRSA) *Staphylococcus aureus* getestet. **Tabelle 3-36** fasst die Ergebnisse der antibakteriellen Untersuchungen zusammen. Beide Komplexe zeigten eine hohe antibakterielle Aktivität gegen sowohl MSSA als auch MRSA im niedrigen mikromolaren Bereich (2 – 4  $\mu\text{M}$ ). Für Mangankomplexes **21** konnte Unterschiede zwischen belichteten und nicht-belichteten Proben festgestellt werden. Hierbei führte die Belichtung zu einer deutlichen Minderung der Aktivität gegen die anfälligen Gram-positiven Bakterienstämme, während die Belichtung des anlogenen Re-Komplexes keinen Einfluss auf die MIC-Werte hatte. Dies deutet darauf hin, dass die antibakterielle Wirkung der Komplexe nicht auf die Freisetzung von CO zurückzuführen ist, sondern ferner auf andere Aktivierungsmodi beruht. Zudem wiesen beide Komplexe gegen die getesteten Gram-negativen Stämme von *E. coli* und *A. baumannii* nur geringe Aktivitäten auf. In dem *Galleria mellonella larvae* Modell erwiesen sich **21** und **22** auch in einer 100fachen MIC-Konzentration (200 – 300  $\mu\text{M}$ ) als ungiftig. Insbesondere der Mangankomplex führte zu einer deutlich gesteigerten Überlebensrate der mit MSSA und MRSA infizierten Larven von 88% in der behandelten vs. 46% in der nicht-behandelten Gruppen.<sup>[128]</sup>

## ERGEBNISSE UND DISKUSSION

**Tabelle 3-36:** MIC-Werte der Cholsäure-Komplexe **21** und **22** vs. Methicillin-resistenten *S. aureus* (MRSA), Methicillin-sensible *S. aureus*, *E. coli* (MG1655, EC958) und *A. baumannii* (AB184, AB210). UV +/- zeigt an, ob die Proben für 6 min bei 365 nm belichtet wurden oder nicht.<sup>[128]</sup>

Bakterienstamm	UV	Durchschnittliche „minimal inhibitory concentration“ (MIC) von [M(bpen <sup>cholamid</sup> )(CO) <sub>3</sub> ]Br [μM]	
		<b>21</b> (M = Mn)	<b>22</b> (M = Re)
<b>MSSA NCTC 12981</b>	-	<b>3.1</b>	<b>3.4</b>
<b>MSSA SH1000<sup>a</sup></b>	-	<b>2.3</b>	<b>2.7</b>
<b>MRSA NCTC 12493</b>	-	<b>2.3</b>	<b>2.7</b>
<b>MRSA USA300<sup>a</sup></b>	-	<b>2.3</b>	<b>2.0</b>
<b>SH1000<sup>a</sup></b>	-	<b>4</b>	<b>4</b>
	+	<b>32</b>	<b>4</b>
<b>USA300<sup>a</sup></b>	-	<b>8</b>	<b>4</b>
	+	<b>16</b>	<b>4</b>
<b>MG1655</b>	-	<b>&gt;1024</b>	<b>1024</b>
	+	<b>&gt;1024</b>	<b>1024</b>
<b>EC958</b>	-	<b>&gt;1024</b>	<b>256</b>
	+	<b>&gt;1024</b>	<b>256</b>
<b>AB210</b>	-	<b>256</b>	<b>64</b>
	+	<b>256</b>	<b>64</b>
<b>AB184</b>	-	<b>64</b>	<b>32</b>
	+	<b>128</b>	<b>32</b>

<sup>a</sup> Die MSSA vs. MRSA Experimente wurden von zwei unterschiedlichen Forschungsgruppen unter leicht veränderten Bedingungen durchgeführt.

## 4 Zusammenfassung

### 4.1 Deutsche Fassung

Kohlenstoffmonoxid ist ein wichtiges kleines Signalmolekül das im menschlichen Körper durch die enzymatische Wirkung von Häm-Oxygenase (HO) auf Häm produziert wird. Für eine therapeutische Anwendung werden Metallcarbonyl-Komplexe als *CO-releasing molecules* (CORMs) untersucht, die eine kontrollierte Freisetzung in biologischen Zielstrukturen erlauben. Dafür wird entweder die Ligandenperipherie ("*drug sphere*") modifiziert oder die CORMs an biomolekulare Trägersysteme konjugiert.

Im Rahmen dieser Arbeit stand dabei die lichtinduzierte Freisetzung von Kohlenstoffmonoxid aus Mangan(I)tricarbonyl-Komplexen im Vordergrund. Die oktaedrische Koordinationssphäre des Metallzentrums wurde dabei durch verschiedene faciale tridentate Liganden komplettiert, welche außerdem eine einfache und modulare Verknüpfung mit biologischen Trägermolekülen ermöglichen sollten. Als Chelatoren wurden Derivate von *N,N*-Bis(pyridin-2-ylmethyl)amin (bpa) ausgewählt, in denen das zentrale Stickstoffatom mit Alkylaminen unterschiedlicher Kettenlänge funktionalisiert ist, welche über Amid-Bindungen mit Carboxylat-modifizierten Trägermolekülen verknüpft werden können. Diesen bpa-Liganden sollte ein neuartiges Ligandensystem auf der Basis von *N*-(Phenanthridin-6-ylmethyl)-*N*-(chinolin-2-ylmethyl)ethan-1,2-diamin (pqen) gegenübergestellt werden, in denen die Phenanthridin-Gruppe interessante photophysikalische und photochemische Eigenschaften erwarten lässt. Die *CO-releasing molecules* sollten zudem mit den isostrukturellen Rhenium(I)tricarbonyl-Komplexen verglichen werden, die als Marker für die Fluoreszenzmikroskopie dienen.

Zunächst wurde eine Serie von bpa-Liganden der allgemeinen Formel  $\text{bpa}(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$  mit  $n = 2, 8$  und  $12$  synthetisiert und um den Phenanthridin-Liganden ergänzt. Diese wurden dann über eine Amidkupplung mit Cholsäure und Biotin sowie einem Carboxyalkyl-funktionalisierten Triphenylphosphoniumsalz verknüpft. Außerdem wurde zur Kontrolle die Aminogruppe durch Acetylierung blockiert. Die Umsetzung mit Mangan- oder Rheniumpentacarbonylbromid ergab die Metallkomplexe der generellen Formel  $[\text{M}(\text{N}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{N})(\text{CO})_3]\text{Br}$  mit  $\text{M} = \text{Mn}, \text{Re}$  und  $\text{N}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{N} = \text{bpa}^{\text{R}}$  oder  $\text{pqen}^{\text{R}}$  in guter bis sehr guter Ausbeute und hoher Reinheit. Die Dunkelstabilität in Lösung und die lichtinduzierte CO-Freisetzung wurde an den Acetyl-funktionalisierten Modellverbindungen  $[\text{Mn}(\text{N}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{N})(\text{CO})_3]\text{Br}$  mit  $\text{N}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{N} = \text{bpen}^{\text{COCH}_3}$  und

pqen<sup>COCH<sub>3</sub></sup> mittels UV/Vis-Spektroskopie untersucht. Unabhängig vom tridentaten Liganden waren die Komplexe in DMSO und Wasser unter Lichtausschluss bis zu 16 h stabil. Anschließend wurden die Verbindungen mit einer UV-Lampe bei 365 nm belichtet. Für beide Komplexe wurde eine sehr schnelle spektrale Veränderung beobachtet, die auf eine CO-Freisetzung schließen lässt. Dieser Prozesse war mit  $t_{1/2} = 30$  s für den pqen-Komplex um einen Faktor von drei schneller als für die analoge bpen-Verbindung. Für [Mn(pqen<sup>COCH<sub>3</sub></sup>)(CO)<sub>3</sub>]Br wurde auch bei der Verwendung von energieärmerem Licht (410 bzw. 468 nm) eine photolytische Zersetzung beobachtet, die mit Halbwertszeiten von 20 bzw. 2 min jedoch deutlich langsamer erfolgt als bei einer Anregung mit 365 nm. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die verwendete 410 nm-Lichtquelle apparativ bedingt eine wesentlich geringere Intensität aufweist als die beiden anderen Lampen. Daher wurde mit Hilfe der Ferrioxalat-Aktinometrie der Photonenfluss aller verwendeten Lichtquellen bestimmt und auf dieser Basis die Reaktionsquantenausbeute bei verschiedenen Wellenlängen ermittelt. Für [Mn(bpen<sup>COCH<sub>3</sub></sup>)(CO)<sub>3</sub>]Br ist  $\Phi = 0.29$  bei 365 nm, während für den pqen-Komplex Werte von  $\Phi = 0.29, 0.15$  und  $0.03$  für Anregungswellenlängen von 365, 410 und 468 nm bestimmt wurden. Die Photolyseeffizienz nimmt also mit zunehmender Wellenlänge ab. Des Weiteren wurde die CO-Freisetzung mit Hilfe des Myoglobin-Assays untersucht. Bei einer Photoaktivierung mit einer 365 nm-Lampe setzen beide Stammkomplexe drei Äquivalente CO frei. Die Halbwertszeit nimmt dabei für bpen vs. pqen von 14 auf 7 min ab. Die analogen Re(I)-Komplexe sind dagegen auch unter Belichtung unabhängig von der Anregungswellenlänge für bis zu 10 h stabil. Für [Re(pqen<sup>COCH<sub>3</sub></sup>)(CO)<sub>3</sub>]Br ist jedoch in Lösung bei einer Anregung bei 365 nm bereits mit bloßem Auge eine intensive orange-gelbe Lumineszenz zu beobachten die bei den Mangankomplexen nicht auftritt. Die Cholsäure-Konjugate der allgemeinen Formel [M(bpen<sup>Cholsäure</sup>)(CO)<sub>3</sub>]Br mit M = Mn, Re waren in guter Ausbeute zugänglich und zeigten gegenüber Methicillin-sensible *Staphylococcus aureus* (MSSA) und Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) auch ohne Belichtung eine hohe antibakterielle Aktivität mit MIC-Werten im unteren mikromolaren Bereich. Interessanterweise war dabei kein Unterschied zwischen den Mangan- und Rheniumkomplexen zu beobachten. Dies lässt vermuten, dass eine CO-Freisetzung für diese Aktivität keine Rolle spielt. Auch die Biotin-Konjugate [M(N<sup>N</sup>N)(CO)<sub>3</sub>]Br mit M = Mn, Re und N<sup>N</sup>N = bpa-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH-Biotin ( $n = 2, 8$  und  $12$ ) sowie pqen-Biotin waren leicht zugänglich. Für diese Serie wurde dann die Avidin-Bindungseffizienz in Abhängigkeit von Art des Metallzentrums und der Coliganden sowie der

Linkerlänge mit Hilfe des HABA-Assays untersucht, bei dem die Verdrängung von 2-(4-Hydroxyphenylazo)benzoesäure aus der Bindungstasche von Avidin mit UV/Vis-Spektroskopie verfolgt wird. Alle untersuchten Komplexe zeigten jedoch sehr ähnlich Ergebnisse mit vier gebundenen Konjugaten pro Avidin-Molekül, so dass man davon ausgehen kann, dass die Verknüpfung von Biotin mit den Metallcarbonyl-Bausteinen die Bindung an Avidin nicht beeinflusst. Die Komplexe  $[M(\text{pqen}^{\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{PPh}_3})(\text{CO})_3]\text{Br}_2$  mit  $M = \text{Mn, Re}$  tragen in der Peripherie eine als *large lipophilic cation* (LLC) fungierende Triphenylphosphonium-Gruppe, welche eine gezielte Anreicherung in die Mitochondrien ermöglicht. Die Konjugate wurden in guter Ausbeute und sehr hoher Reinheit erhalten. Die Dunkelstabilität in Lösung und Photolyse-Eigenschaften waren identisch zu denen der Acetyl-funktionalisierten Stammverbindung. Außerdem wurden die analogen Naphthalimid-Konjugate  $[M(\text{pqen}^{\text{naph}})(\text{CO})_3]\text{Br}$  mit  $M = \text{Mn, Re}$  synthetisiert, in denen die Verknüpfung über die „Anhydrid-Seite“ der Naphthalimid-Gruppe erfolgt. Auf Grund des ausgedehnten aromatischen Ringsystems zeigen diese gegenüber  $[M(\text{pqen}^{\text{COCH}_3})(\text{CO})_3]\text{Br}$  jedoch eine hypsochrome Verschiebung der Absorptionsmaxima um ca. 10 nm. Die entsprechenden Extinktionskoeffizienten sind dabei im Bereich von 300 bis 360 nm um das 1.5- bis 3-fache größer als die der Stammverbindungen. Der Mangankomplex ist im Dunkeln in DMSO für bis zu 16 h stabil. Die Halbwertszeit für die photolytische Zersetzung liegt bei einer Anregungswellenlänge von 365, 410 und 468 nm bei 20, 540 und 120 s. Auch hier ist jedoch die unterschiedliche Intensität der verschiedenen Lichtquellen zu berücksichtigen. Für eine Anregung bei 365, 410 und 468 nm wurde eine Reaktionsquantenausbeute von  $\Phi = 0.18, 0.18$  und  $0.01$  bestimmt. Das Naphthalimid-Konjugat setzt bei einer Belichtung bei 365 nm drei Äquivalente CO frei und die aus dem Myoglobin-Assay bestimmte Halbwertszeit beträgt 17 min. In  $[\text{Mn}(\text{bpen}^{\text{naph-4-NH}(\text{CH}_2)_3\text{-PPh}_3})(\text{CO})_3]\text{Br}_2$  sind die bpa- und Triphenylphosphonium-Gruppe über eine Naphthalimid-Brücke verknüpft. Die Verbindung ist im Dunkeln in DMSO für bis zu 16 h stabil. Bei einer Anregungswellenlänge von 365, 410, 468 und 525 nm wurden Halbwertszeiten von  $t_{1/2} = 100$  s, 40 min, 7 s und 45 min ermittelt. Zudem wurde bei 365, 410, 468 und 525 nm die entsprechenden Reaktionsquantenausbeuten von  $\Phi = 0.04, 0.05, 0.10$  und  $0.01$  bestimmt. Der Komplex setzt bei der Belichtung bei 365 nm drei Äquivalente CO frei, bei einer Anregung mit 468 nm werden dagegen nur zwei Äquivalente CO freigesetzt. Mit Hilfe des Myoglobin-Assays wurde zudem bei 365 bzw. 468 nm eine Halbwertszeit von 21 min bzw. 25 s ermittelt, was jedoch teilweise auf die deutlich intensivere blaue Lichtquelle zurückzuführen ist.

Zudem wurde die DNA-Bindungskonstante ausgewählter Verbindungen mit dem CT-DNA-Assay bestimmt. Für  $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{dppz})]^{2+}$  als Referenz wurde eine Bindungskonstanten  $K_B = 1.4 - 1.6 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$  bestimmt, wobei eine geringfügige Variation mit dem Gegenion (Hexafluorophosphat vs. Chlorid) beobachtet wurde. Die Komplexe  $[\text{M}(\text{N}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{N})(\text{CO})_3]\text{Br}$  mit  $\text{M} = \text{Mn}, \text{Re}$  und  $\text{N}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{N} = \text{bpen}^{\text{COCH}_3}$  zeigten keine Veränderung des UV/Vis-Spektrums mit zunehmender CT-DNA-Konzentration. Für  $\text{N}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{N} = \text{pqen}^{\text{COCH}_3}$  wurde jedoch unabhängig von der Art des Metallzentrums  $K_B = 9.0 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$  erhalten. Beide pqen-Verbindungen binden also fast eine Größenordnung stärker an die Kalbsthymus-dann (CT-DNA) als der prototypische Ruthenium-dppz-Komplex. Für  $[\text{Mn}(\text{bpen}^{\text{naph-4-NH}(\text{CH}_2)_3\text{-PPh}_3})(\text{CO})_3]\text{Br}_2$  wurde eine Bindungskonstante von  $K_B = 3.5 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$  ermittelt. Die Naphthalimid-Verbindung  $[\text{Mn}(\text{pqen}^{\text{naph}})(\text{CO})_3]\text{Br}$  zeigte dagegen bei DNA-Zugabe eine atypische hyperchrome und bathochrome Verschiebung der Absorbanz, weshalb eine Bestimmung der Bindungskonstante nach dem Modell von Schmechel und Crothers nicht möglich ist. Für den analogen Rheniumkomplex konnte auf Grund seiner geringen Löslichkeit in wässrigem Puffer ebenfalls keine Bindungskonstante ermittelt werden.

Durch die flexible Synthesestrategie auf der Basis der Aminoalkyl-funktionalisierten bpa- und pqa-Liganden wurde eine breite Palette an Mangan(I)- und Rhenium(I)tricarbonyl-Bio-konjugaten synthetisiert, die vielversprechende biologische Eigenschaften aufweisen. In zukünftigen Arbeiten sollte dann insbesondere die Zellaufnahme der stark lumineszenten pqen-Rheniumkomplexe mittels Fluoreszenzmikroskopie untersucht werden. Die Biotin-Konjugate sollten außerdem für eine CORM-Fixierung auf Avidin-modifizierten Oberflächen von Interesse sein.

## 4.2 English version

In many organisms, carbon monoxide is generated in a controlled fashion by the degradation of heme by heme oxygenase (HO) enzymes. This small signaling molecule is involved in the control of blood pressure and possess anti-inflammatory, anti-apoptotic, and cytoprotective properties. However, a key issue is the tissue-specific delivery of carbon monoxide without concomitant formation of elevated toxic levels of CO in blood. In that context, metal carbonyl complexes show great potential for a safe CO delivery in a spatially and temporally well-controlled manner. Such *CO-releasing molecules* (CORMs) are composed of an inner "CORM sphere", which determines the CO release kinetics, and an outer "drug sphere", which controls bioavailability and tissue-specific uptake.

In the context of this work, a series of photoactivatable CO-releasing molecules based on manganese(I) tricarbonyl groups was synthesized. In these systems, the octahedral coordination sphere of the metal center is completed by a variety of facial tridentate N<sup>N</sup>N ligands. Derivatives of bis(2-pyridylmethyl)amine (bpa) were selected as the chelator, in which the central tertiary nitrogen atom is functionalized with alkylamines of different chain lengths that can be linked to carboxylate-modified biological carrier molecules *via* amide bonds. The series of bpa ligands was contrasted with a novel ligand system based on *N*-(phenanthridin-6-ylmethyl)-*N*-(quinolin-2-ylmethyl)ethane-1,2-diamine (pqen), in which the phenanthridine group possesses interesting photophysical and photochemical properties. The series of CO-releasing molecules was complemented with the isostructural rhenium(I) tricarbonyl complexes, which might serve as markers for fluorescence microscopy.

In the first part of the work, a series of bpa and pqen ligands of the general formula bpa-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub> with n = 2, 8 and 12 were synthesized. These were then conjugated by amide coupling to cholic acid and biotin as well as a carboxyalkyl-functionalized triphenylphosphonium group. In addition, a control compound was prepared in which the amino group was blocked by acetylation. Reaction with manganese or rhenium pentacarbonyl bromide gave the metal complexes of the general formula [M(N<sup>N</sup>N)(CO)<sub>3</sub>]Br with M = Mn, Re and N<sup>N</sup>N = bpa<sup>R</sup> or pqen<sup>R</sup> in good to very good yield and high purity. The solution stability as well as light-induced CO release were then investigated for the acetyl-functionalized model compound [Mn(N<sup>N</sup>N)(CO)<sub>3</sub>]Br with N<sup>N</sup>N = bpen<sup>COCH<sub>3</sub></sup> and pqen<sup>COCH<sub>3</sub></sup> using UV/vis spectroscopy. Independent of the nature of the tridentate ligand, the complexes were stable

in DMSO and water under exclusion of light for up to 16 h. Upon photolysis with an UV lamp at 365 nm, very rapid spectral changes were observed for both complexes, which are indicative of CO release. With  $t_{1/2} = 30$  s, this process was three times faster for the pqen complex than for the analogous bpen compound. For  $[\text{Mn}(\text{pqen}^{\text{COCH}_3})(\text{CO})_3]\text{Br}$ , photolytic decomposition was also triggered upon exposure to low-energy light (410 or 468 nm). However, the half-lives decreased to 20 and 2 min and the photolysis thus is significantly slower than upon excitation at 365 nm. However, the 410 nm light source has a noticeably lower intensity than the other two lamps used. Therefore, the photon flux of all light sources was determined by ferrioxalate actinometry. For  $[\text{Mn}(\text{bpen}^{\text{COCH}_3})(\text{CO})_3]\text{Br}$ , a reaction quantum yield of  $\Phi = 0.29$  at 365 nm was calculated, whereas the corresponding pqen complex shows  $\Phi = 0.29, 0.15$  and  $0.03$  at an excitation wavelength of 365, 410, and 468 nm. The photolysis efficiency therefore decreases with increasing wavelength. The CO release was then studied with the myoglobin assay. Upon exposure to UV light at 365 nm, both acetyl control complexes release three equivalents of CO and the half-life decreases from 14 min for the bpen complex to 7 min for the pqen compound with  $t_{1/2} = 7$  min. On the other hand, upon light exposure, the analogous Re (I) complexes are stable for up to 10 h independent of the excitation wavelength. When illuminated at 365 nm,  $[\text{Re}(\text{pqen}^{\text{COCH}_3})(\text{CO})_3]\text{Br}$  exhibits an intense orange-yellow luminescence which can even be observed with the naked eye. The cholic acid conjugates of the general formula  $[\text{M}(\text{bpen}^{\text{cholic acid}})(\text{CO})_3]\text{Br}$  with  $\text{M} = \text{Mn}, \text{Re}$ , were obtained in good yield and demonstrated a high antibacterial activity against Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) and Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) with MIC values in the lower micromolar range, even without light exposure. Interestingly, no difference was observed between the manganese and rhenium complexes, which suggests, that CO does not play a role in the antibacterial activity of those compounds. Furthermore the biotin conjugates  $[\text{M}(\text{N}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{N})(\text{CO})_3]\text{Br}$  with  $\text{M} = \text{Mn}, \text{Re}$  and  $\text{N}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{N} = \text{bpa}-(\text{CH}_2)_n\text{NH-Biotin}$  ( $n = 2, 8$  und  $12$ ) as well as the pqen analogue were readily available *via* amide coupling. In this series of compound, the avidin binding efficiency was studied as a function of metal center and coligands, as well as linker length with the HABA assay, which is based on UV/Vis quantification of 2-(4-hydroxyphenylazo)benzoic acid release from avidin. However, all complexes showed very similar affinity, with four biotin conjugates bound per avidin molecule. Therefore, the metal carbonyl moiety does not have an effect on avidin binding. The complexes  $[\text{M}(\text{pqen}^{\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{PPh}_3})(\text{CO})_3]\text{Br}_2$  with  $\text{M} = \text{Mn}$  were conjugated to a triphenyl-

phosphonium group acting as a large lipophilic cation (LLC), to enable selective mitochondrial uptake. The dark stability in solution as well as photolysis properties were identical to those of the acetyl-functionalized control compound. In addition, two naphthalimide conjugates  $[M(\text{pqen}^{\text{naph}})(\text{CO})_3]\text{Br}$  with  $M = \text{Mn, Re}$  were synthesized by condensation of pqen and naphthalic anhydride. Compared to  $[M(\text{pqen}^{\text{COCH}_3})(\text{CO})_3]\text{Br}$ , the absorption maxima of these compounds are hypsochromically shifted by about 10 nm. The absorbance at 300 to 360 nm is also approx. 1.5 to 3 times larger than those of the acetyl control compounds. Under exclusion of light, the manganese complex is stable in DMSO for up to 16 h. Under photoactivation at 365, 410, and 468 nm, the half-lives of this compound are 20, 540 and 120 s. However, as discussed previously, differences in the intensity of the light sources also need to be considered. With photoexcitation at 365, 410 and 468 nm, a reaction quantum yield of  $\Phi = 0.18, 0.18,$  and  $0.01$  was determined. Upon exposure to 365 nm UV light, the naphthalimide conjugate releases three equivalents of CO with a half-life of 17 min. In  $[\text{Mn}(\text{bpen}^{\text{naph-4-NH}(\text{CH}_2)_3\text{-PPh}_3})(\text{CO})_3]\text{Br}_2$ , the bpa and triphenylphosphonium moieties are linked by a Naphthalimide group. The hybrid compound is stable in the dark in DMSO for up to 16 h. At an excitation wavelength of 365, 410, 468 and 525 nm, half-lives of  $t_{1/2} = 100$  s, 40 min, 7 s and 45 min were determined. In addition, the corresponding reaction quantum yields are  $\Phi = 0.04, 0.05, 0.10$  and  $0.01$  at 365, 410, 468 and 525 nm. When photoactivated at 365 nm, the complex releases three equivalents of CO, while exposure to 468 nm light leads to liberation of only two equivalents of CO. The half-lives are 21 min and 25 s, respectively, when excited at 365 and 468 nm.

Furthermore, the DNA binding constants of selected compounds were determined using the CT-DNA assay. For  $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{dppz})]^{2+}$  used as a reference, a binding constant of  $K_B = 1.4 - 1.6 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$  was determined, with only a minor influence of the nature of the counter ion (hexafluorophosphate vs. chloride). Interestingly, no changes in the UV/vis spectrum were observed upon addition of CT-DNA to a solution of  $[M(\text{N}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{N})(\text{CO})_3]\text{Br}$  with  $M = \text{Mn, Re}$  and  $\text{N}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{N} = \text{bpen}^{\text{COCH}_3}$ . On the other hand, for  $\text{N}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{N} = \text{pqen}^{\text{COCH}_3}$ , a significant DNA binding with  $K_B = 9.0 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$  was observed, independent of the metal ( $M = \text{Mn, Re}$ ). In conclusion, the DNA binding constants of both pqen complexes are almost one order of magnitude larger than the determined binding constants for the prototypical ruthenium-dppz complex. The Naphthalimide compound  $[\text{Mn}(\text{bpen}^{\text{naph-4-NH}(\text{CH}_2)_3\text{-PPh}_3})(\text{CO})_3]\text{Br}_2$  also exhibited significant DNA affinity with a binding constant of  $K_B = 3.5 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ . On the other hand, upon

addition of DNA,  $[\text{Mn}(\text{pqen}^{\text{naph}})(\text{CO})_3]\text{Br}$  showed an atypical hyperchromic and bathochromic shift of the main absorbance and therefore, a binding constant could not be obtained using the mode of Schmechel and Crothers. No binding constant could be determined for the analogous rhenium complex due to insufficient solubility in aqueous buffer.

The flexible bioconjugation strategy develop in this thesis, which is based on aminoalkyl-functionalized bpa and pqa ligands, gave access to wide range of manganese(I) and rhenium(I) tricarbonyl compounds with promising biological properties. In the future, study of the cell uptake of the highly luminescent pqen-rhenium complexes with fluorescence microscopy holds particular promise. Furthermore, the biotin conjugates offer an opportunity for CORM immobilization on avidin-modified surfaces.

## 5 Experimenteller Teil

### 5.1 Allgemeine Methoden

#### **Arbeitsmethoden und verwendete Reagenzien**

Alle Reaktionen wurden in wasserfreien, ausgeheizten Glasgeräten und wenn notwendig unter Argon durchgeführt. Die kommerziell erworbenen Chemikalien der Firmen *Sigma-Aldrich*, *Merck*, *Alfa Aesar*, *Iris Biotech*, *Roth*, *Fisher Chemicals* und *abcr* wurden ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Das verwendete Methanol wurde durch eine Destillation über 4 Å Molekularsieb vorgetrocknet, über Magnesium (ca. 1 – 1.5 g/L) und Iod (70 – 75 mg/L) mehrere Stunden zum Rückfluss erhitzt und anschließend unter Schutzgas über 3 Å Molekularsieb abdestilliert. Zur Reinigung und Trocknung von Ethanol wurde selbiges zunächst mit 7 – 10 g/L Natrium versetzt und solange gerührt, bis alles Natrium in Lösung gegangen war. Dann wurden ca. 30 g/L Phthalsäurediethylester zugegeben, das Lösemittel 3 h zum Rückfluss erhitzt und über 3 Å Molekularsieb abdestilliert. Dichlormethan wurde zwecks Vortrocknung 24 h über Calciumchlorid gelagert und anschließend mit ca. 5 – 10 g/L Phosphorpentoxid 2 h zum Rückfluss erhitzt, unter Schutzgas abdestilliert und in einer dunklen Flasche über 4 Å Molekularsieb aufbewahrt. Das eingesetzte Toluol wurde durch eine azeotrope Destillation gefolgt von einer 24 h Lagerung über Calciumchlorid vorgetrocknet, erneut destilliert und unter Schutzgas über 4 Å Molekularsieb aufbewahrt.

Der Reaktionsfortschritt wurde mittels Dünnschichtchromatographie überprüft. Verwendet wurden mit Kieselgel 60 F<sub>254</sub> beschichtete Aluminiumfolien von *Merck KGaA* sowie Polyesterfolie von *Macherey-Nagel*. Die Detektion der farblosen Verbindungen erfolgte durch UV-Licht bei 254 und 365 nm nach Entwicklung in einer Iodkammer (100 mg Iod vermengt mit 10 – 15 g Kieselgel) oder unter Verwendung von Tauchlösungen, etwa einer verdünnten Kaliumpermanganat-Lösung (3 g Kaliumpermanganat, 20 g Kaliumcarbonat und 5 mL 5% Natronlauge gelöst in 300 mL Wasser), einer Vanillin-Lösung (8.6 g Vanillin und 2.5 mL einer konzentrierten Schwefelsäure gelöst in 200 mL Ethanol) und einer Ninhydrin-Lösung (0.5 g Ninhydrin gelöst in 250 mL Ethanol).

Die Aufreinigung mittels Säulenchromatographie erfolgte in selbstgepackten Glasfritten und Säulen verschiedener Größen mit Kieselgel (Korngröße 4 - 63 µm, *Merck*) oder Aluminiumoxid (neutral, Brockmann I, Korngröße 50 – 200 µm, Firma *Acros*). Der entsprechende Eluent ist jeweils in der Beschreibung der Experimente angegeben.

**Kernresonanz-Spektroskopie**

Die 1D und 2D NMR-Spektren wurden auf einem *Bruker Avance III Nanobay* und *Bruker Avance 200, 400* und *500* Spektrometern aufgenommen ( $^1\text{H}$  bei 199.93, 400.40 und 500.13 MHz;  $^{13}\text{C}$  bei 100.68 und 125.76 MHz und  $^{31}\text{P}$  bei 202.44 MHz). Als interner Standard wurde das Signal der Restprotonen des jeweils verwendeten deuterierten Lösemittels verwendet.<sup>[129]</sup> Die chemischen Verschiebungen  $\delta$  sind in ppm und die Kopplungskonstanten  $J$  in Hz angegeben. Die Multiplizität der Peaks ist als Singulett (s), Dublett (d), Dublett vom Dublett (dd), Dublett vom Dublett vom Dublett (ddd), Dublett vom Triplett (dt), Dublett vom Dublett vom Triplett (ddt), Triplett (t), Triplett vom Dublett (td), Triplett vom Triplett (tt), Quartett (q), Quartett vom Dublett (qd) oder Multipllett (m) gekennzeichnet.

**Infrarot-Spektroskopie**

Alle Infrarot-Spektren wurden an festen und flüssigen Proben gemessen. Verwendet wurde ein *Nicolet 380 FT-IR* Spektrometer mit smart iFTR-Aufsatz und ein *Jasco FT/IR-4100* FT-IR-Spektrometer. Die Wellenzahlen sind in  $\text{cm}^{-1}$  angegeben. Die Intensitäten der Peaks sind mit vs (*very strong*), s (*strong*), m (*medium*), w (*weak*) oder br (*broad*) gekennzeichnet.

**Elementaranalyse**

Die elementare Zusammensetzung der synthetisierten Verbindungen wurde mit einem CHN-Analysator *Elementar Vario Micro Cube* bestimmt.

**ESI-Massenspektrometrie**

Die Elektrospray-Massenspektren wurden auf einem *ThermoFisher Exactive Plus*-Gerät mit *Orbitrap*-Massenanalysator aufgenommen. Es wurde eine HESI-Ionenquelle mit folgenden Parametern verwendet: Auflösung  $R = 140000$ , *sheath gas flow rate* 15, *aux gas flow rate* 5, *spray voltage* 3.10 kV, *capillary temperature* 180°C, *S-lens level* 50.00, *aux gas heater temperature* 180°C, Flussrate 100  $\mu\text{L}/\text{min}$ .

**UV/Vis-Spektroskopie**

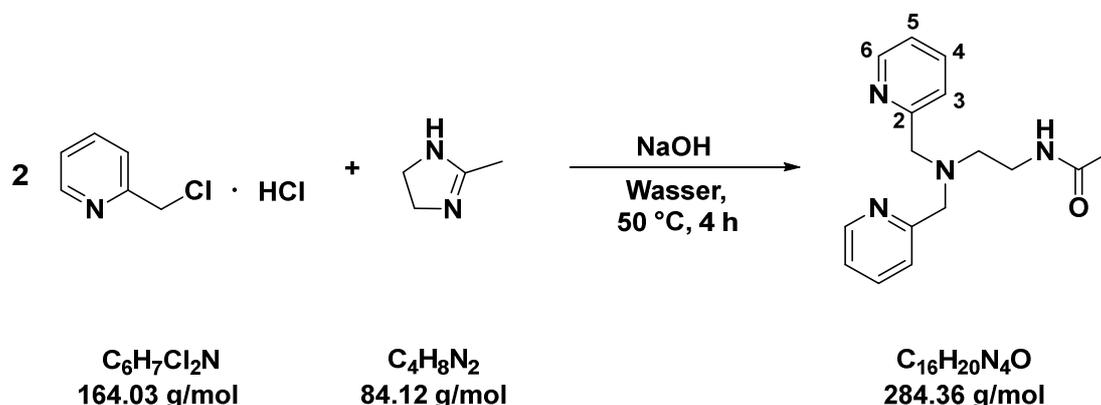
Die UV/Vis-Spektren wurden auf einem *Agilent 8453* Diodenarray-Spektrophotometer, sofern nicht anders angegeben, in Quarzküvetten ( $d = 1 \text{ cm}$ ) mit Teflonstopfen aufgenommen.

## 5.2 Synthesen

### 5.2.1 Synthese der Liganden und Vorstufen

#### 5.2.1.1 Synthese von *N*-(2-(Bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)acetamid (*bpen*<sup>COCH<sub>3</sub></sup>)<sup>[101]</sup>

USC-PR046-03



2-Methyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol (5.14 g, 61.1 mmol) wurde in Wasser (5 mL) gelöst und 2 h auf 75 °C erhitzt. Anschließend wurde die abgekühlte gelbe Lösung zu einer Lösung aus 2-(Chlormethyl)pyridin-Hydrochlorid (20.1 g, 122 mmol) in Wasser (50 mL) gegeben und auf 50 °C erhitzt. In der Wärme und unter kräftigem Rühren wurde nun innerhalb von 2 h langsam 10 M Natronlauge (24.5 mL, 245 mmol) zugetropft. Dabei fand ein Farbumschlag von hellbraun nach rot-violett statt. Die Reaktionslösung wurde für weitere 2 h auf 50 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die wässrige Lösung mit Dichlormethan gewaschen (4 x 50 mL), die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Der schwarzrote ölige Rückstand wurde in Ethylacetat (15 mL) gelöst und auf eine Glasfritte gefüllt mit neutralem Aluminiumoxid (100 mL) aufgetragen. Das orangegelbe Produkt wurde durch Elution mit Ethylacetat (ca. 300 mL) von den adsorbierten roten Verunreinigungen getrennt. Nach Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck wurde das Produkt in Form eines amorphen beigen Feststoffes in guter Ausbeute erhalten.

**Ausbeute:** 51% (8.70 g, 30.6 mmol)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3244 (m), 3056 (m), 2821 (w), 1666 (s), 1566 (m), 1430 (m), 1370 (w), 1284 (w), 758 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (500.13 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  = 8.47 (ddd, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>H6,H5</sub> = 4.9 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>H6,H4</sub> = 1.8 Hz, <sup>5</sup>*J*<sub>H6,H3</sub> = 0.9 Hz, Py-*H6*), 7.84 (t, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>NH,CH2</sub> = 5.4 Hz, NHCO), 7.75 (dt, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>H4,H5/H3</sub> = 7.6 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>H4,H6</sub> = 1.9 Hz, Py-*H4*), 7.55 (d, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>H3,H4</sub> = 7.9 Hz, Py-*H3*), 7.24 (ddd, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>H5,H4</sub> = 7.5 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>H5,H6</sub> = 4.9 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>H5,H3</sub> = 1.2 Hz, Py-*H5*), 3.76 (s, 4H, Py-*CH*<sub>2</sub>), 3.19 (q, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>CH2,CH2</sub> = 6.3 Hz, *CH*<sub>2</sub>NHCO), 2.53 (t, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>CH2,CH2</sub> = 6.7 Hz, bpa-*CH*<sub>2</sub>), 1.78 (s, 3H, *CH*<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR (125.76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**:  $\delta$  = 168.92 (C=O) 159.31 (Py-*C2*), 148.68 (Py-*C6*), 136.44 (Py-*C4*), 122.61 (Py-*C3*), 122.07 (Py-*C5*), 59.62 (Py-*CH*<sub>2</sub>), 53.08 (bpa-*CH*<sub>2</sub>), 36.72 (*CH*<sub>2</sub>NHCO), 22.62 (*CH*<sub>3</sub>) ppm.

**Elementaranalyse (%):**

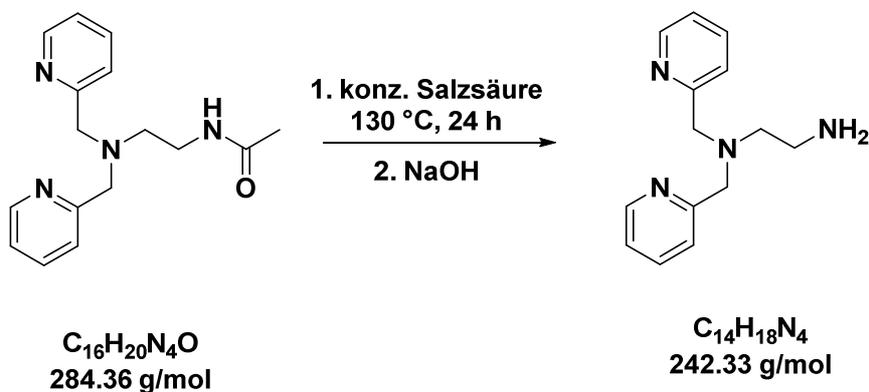
Berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O: C 67.58, H 7.09, N 19.70

gefunden: C 67.32, H 7.07, N 19.70

**MS (ESI<sup>+</sup>, CH<sub>3</sub>OH):** *m/z* = 307.1513 [M+Na]<sup>+</sup>, 285.1694 [M+H]<sup>+</sup>.

5.2.1.2 Synthese von *N,N*-Bis(pyridin-2-ylmethyl)ethan-1,2-diamin (bpen)<sup>[101]</sup>

USC-PR079-02



*N*-(2-(Bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)acetamid (4.73 g, 16.6 mmol) wurde in konzentrierter Salzsäure (50 mL) gelöst und 24 h auf 130 °C erhitzt. Anschließend wurde die schwach gelbe Lösung mit Wasser (150 mL) verdünnt und portionsweise festes Natriumhydroxid zugegeben bis ein pH-Wert > 10 erreicht wurde. Die wässrige Lösung wurde dann mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde als schwach gelbes Öl in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten. Da sich die Verbindung rasch bei Raumtemperatur zersetzt, wurde sie direkt umgesetzt und daher keine vollständige Charakterisierung durchgeführt.

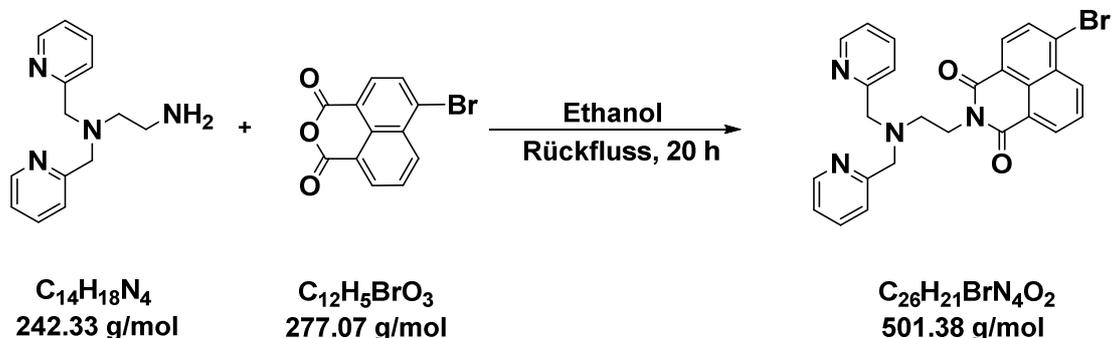
**Ausbeute:** 97% (3.89 g, 16.0 mmol)

**<sup>1</sup>H NMR (500.13 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 8.48 (ddd, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>H6,H5</sub> = 4.9 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>H6,H4</sub> = 1.8 Hz, <sup>5</sup>*J*<sub>H6,H3</sub> = 0.9 Hz, Py-*H*6), 7.75 (dt, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>H4,H5/H3</sub> = 7.7 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>H4,H6</sub> = 1.9 Hz, Py-*H*4), 7.54 (td, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>H3,H4</sub> = 7.7 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>H3,H5</sub> = 1.0 Hz, <sup>5</sup>*J*<sub>H3,H6</sub> = 1.0 Hz, Py-*H*3), 7.24 (ddd, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>H5,H4</sub> = 7.5 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>H5,H6</sub> = 4.9 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>H5,H3</sub> = 1.2 Hz, Py-*H*5), 3.75 (s, 4H, Py-*CH*<sub>2</sub>), 2.63 (t, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>CH<sub>2</sub>,CH<sub>2</sub></sub> = 6.5 Hz, *CH*<sub>2</sub>*NH*<sub>2</sub>), 2.50 (t, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>CH<sub>2</sub>,CH<sub>2</sub></sub> = 6.5 Hz, (bpa-*CH*<sub>2</sub>, überlagert mit Lösemittel-Peak) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR (125.76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 159.52 (Py-*C*2), 148.70 (Py-*C*6), 136.43 (Py-*C*4), 122.59 (Py-*C*3), 122.01 (Py-*C*5), 60.04 (Py-*CH*<sub>2</sub>), 57.23 (bpa-*CH*<sub>2</sub>), 39.40 (*CH*<sub>2</sub>*NH*<sub>2</sub>, überlagert mit Lösemittel-Peak) ppm.

### 5.2.1.3 Synthese von *N*-(2-Bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)-4-brom-1,8-naphthalimid (bpen<sup>naph-4-Br</sup>)

USC-PR140-03



*N,N*-Bis(pyridin-2-ylmethyl)ethan-1,2-diamin (2.20 g, 9.08 mmol) wurde in Ethanol (150 mL) gelöst. Nach der Zugabe von 4-Brom-1,8-naphthalsäureanhydrid (2.29 g, 8.25 mmol) wurde die braune Mischung 20 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die tiefbraune Mischung heiß filtriert, das Volumen des klaren dunkelbraunen Filtrats unter vermindertem Druck auf ca. ein Drittel vermindert und die Lösung über Nacht bei -23 °C gelagert. Der ausgefallene kristalline braune Niederschlag wurde über eine G3-Glasfritte abgetrennt und mit eiskaltem Ethanol (3 x 50) gewaschen. Das Produkt wurde nach mehrtägigem Trocken als kristalliner brauner Feststoff in guter Ausbeute erhalten.

**Ausbeute:** 82% (3.40 g, 6.78 mmol)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 2814 (w), 1698 (m), 1656 (s), 1588 (m), 1567 (m), 1374 (m), 1337 (m), 1231 (m), 784 (m), 767 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (500.13 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  = 8.59 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>Naph-H5,Naph-H6</sub> = 8.5 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>Naph-H5,Naph-H7</sub> = 1.0 Hz, Naph-H5), 8.50 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>Naph-H7,Naph-H6</sub> = 7.4 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>Naph-H7,Naph-H5</sub> = 1.1 Hz, Naph-H7), 8.30 (ddd, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>Py-H6,Py-H5</sub> = 4.8 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>Py-H6,Py-H4</sub> = 1.6 Hz, <sup>5</sup>*J*<sub>Py-H6,Py-H3</sub> = 0.8 Hz, Py-H6), 8.28 (d, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>Naph-H2,Naph-H3</sub> = 7.9 Hz, Naph-H2), 8.25 (d, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>Naph-H3,Naph-H2</sub> = 7.9 Hz, Naph-H3), 8.02 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>Naph-H6,Naph-H5</sub> = 8.4 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>Naph-H6,Naph-H7</sub> = 7.4 Hz, Naph-H6), 7.32 (dt, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>Py-H4,Py-H5/H3</sub> = 7.6 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>Py-H4,Py-H6</sub> = 1.8 Hz, Py-H4), 7.24 (d, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>Py-H3,Py-H4</sub> = 7.8 Hz, Py-H3), 7.06 (ddd, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>Py-H5,Py-H4</sub> = 7.3 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>Py-H5,Py-H6</sub> = 4.9 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>Py-H5,Py-H3</sub> = 1.1 Hz, Py-H5), 4.23 (t, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>CH2,CH2</sub> = 6.0 Hz, CH<sub>2</sub>-Naph), 3.76 (s, 4H, Py-CH<sub>2</sub>), 2.78 (t, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>CH2,CH2</sub> = 6.0 Hz, bpa-CH<sub>2</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR (125.76 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 162.82 (C=O an Naph-C8), 162.79 (C=O an Naph-C1), 159.15 (Py-C2), 148.56 (Py-C6), 136.03 (Py-C4), 132.66 (Naph-C5), 131.60 (Naph-C7), 131.43 (Naph-C3), 131.00 (Naph-C2), 129.87 (Naph-C4a), 129.11 (Naph-C4), 128.87 (Naph-C6), 128.37 (Naph-C8a), 122.88 (Naph-C8), 122.28 (Py-C3), 122.10 (Naph-C1), 121.89 (Py-C5), 59.59 (Py-CH<sub>2</sub>), 50.68 (bpa-CH<sub>2</sub>), 37.47 (CH<sub>2</sub>-Naph) ppm.

**Elementaranalyse (%):**

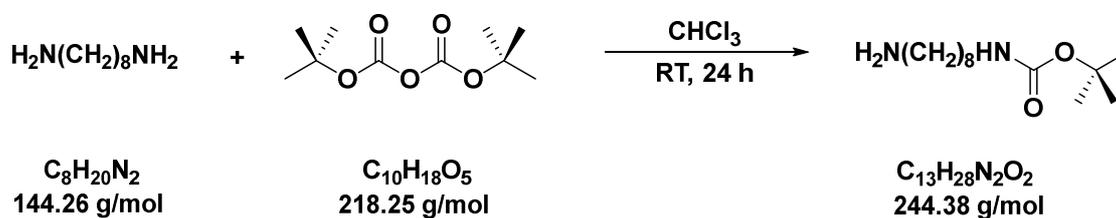
Berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: C 62.29, H 4.22, N 11.17

gefunden: C 62.09, H 4.35, N 11.07

**MS (ESI<sup>+</sup>, CH<sub>3</sub>OH):**  $m/z$  = 503.0890 [M+H]<sup>+</sup>.

5.2.1.4 Synthese von *N*-Boc-Octan-1,8-diamin<sup>[102]</sup>

USC-PR052-04



Unter Rühren wurden bei Raumtemperatur 1,8-Octandiamin (7.21 g, 50.0 mmol) und Triethylamin (27.88 mL, 20.24 g, 200.0 mmol) in Chloroform (500 mL) gelöst. Dann wurde über 4 h langsam Di-*tert*-butyldicarbonat (5.75 mL, 5.46 g, 25.0 mmol) gelöst in Chloroform (125 mL) zugetropft. Dabei fiel ein farbloser Niederschlag aus. Anschließend wurde die Mischung weitere 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen der Reaktionsmischung unter vermindertem Druck auf die Hälfte des ursprünglichen Volumens wurde die farblose Suspension filtriert. Das klare Filtrat wurde dann mit 50 °C warmem Wasser (3 x 100 mL) gewaschen, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (10:1 v/v) als Eluent gereinigt. Das in moderater Ausbeute erhaltene wachsartige farblose Produkt ( $R_f \approx 0.1$ ) zeigte im  $^1\text{H}$  NMR weiterhin die Anwesenheit kleiner Verunreinigungen an, welche nicht vollständig entfernt werden konnten. Die Verbindung wurde daher direkt umgesetzt und keine weitere Charakterisierung durchgeführt.

**Ausbeute:** 29% (1.80 g, 7.40 mmol)

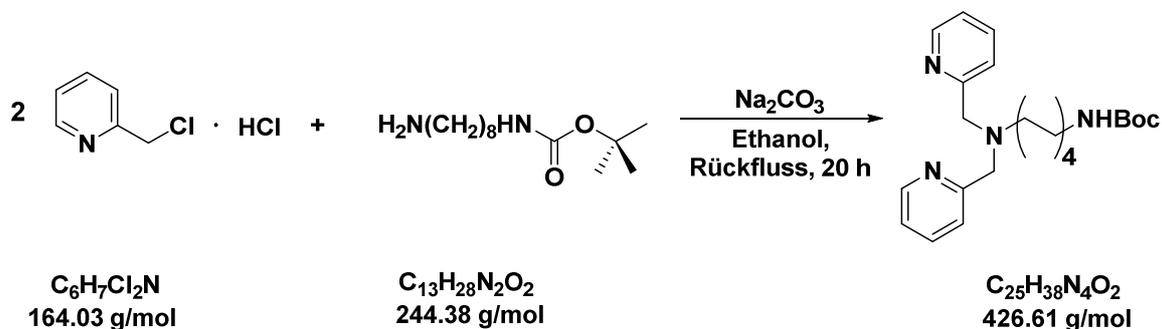
$^1\text{H}$  NMR (199.93 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.54 (s, 1H, *NHBoc*), 3.07 (q, 2H,  $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2} = 6.6$  Hz, *CH<sub>2</sub>NHBoc*), 2.67 (t, 2H,  $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2} = 6.8$  Hz, *H<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>*), 1.66 (s, 2H, *NH<sub>2</sub>*), 1.42 (s, 13H, *C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>+CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHBoc+H<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>*), 1.28 (m, 8H, *Octan-CH<sub>2</sub>*) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (100.68 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 156.11 (*NHCOOtBu*), 79.08 (*C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*), 42.23 (*NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>*), 40.70 (*CH<sub>2</sub>NHBoc*), 33.64 (*Octan-CH<sub>2</sub>*), 30.16 (*Octan-CH<sub>2</sub>*), 29.47 (*Octan-CH<sub>2</sub>*), 29.34 (*Octan-CH<sub>2</sub>*), 28.54 (*C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*), 26.88 (*Octan-CH<sub>2</sub>*) 26.84 (*Octan-CH<sub>2</sub>*) ppm.

5.2.1.5 Synthese von *tert*-Butyl-(8-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)octyl)carbamat

 (bpon<sup>Boc</sup>)<sup>[103]</sup>

USC-PR054-02



2-(Chlormethyl)pyridin-Hydrochlorid (2.52 g, 15.4 mmol), *N*-Boc-Octan-1,8-diamin (1.79 g, 7.3 mmol) und Natriumcarbonat (3.26 g, 30.7 mmol) wurden unter Argon in wasserfreiem Ethanol (80 mL) vorgelegt und 20 h zum Rückfluss erhitzt. Dabei trat zunächst nach wenigen Minuten ein Farbumschlag von braungelb nach rotviolett und nach mehreren Stunden eine weitere Änderung von rotviolett nach orange ein. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Mischung durch einen Faltenfilter filtriert, die abgetrennten Rückstände verworfen und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Aufreinigung des Rohproduktes an Kieselgel mit Ethylacetat als Eluent wurde das Produkt ( $R_f = 0.16$ ) als viskoses oranges Öl in guter Ausbeute erhalten.

**Ausbeute:** 73% (2.28 g, 5.3 mmol)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3344$  (br), 2927 (s), 2856 (m), 1710 (s), 1590 (w), 1433 (w), 1365 (w), 1249 (m), 1170 (s), 759 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (500.13 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):**  $\delta = 8.47$  (ddd, 2H,  $^3J_{\text{H}_6,\text{H}_5} = 4.9$  Hz,  $^4J_{\text{H}_6,\text{H}_4} = 1.8$  Hz,  $^5J_{\text{H}_6,\text{H}_3} = 0.9$  Hz, Py-H6), 7.65 (dt, 2H,  $^3J_{\text{H}_4,\text{H}_5/\text{H}_3} = 7.7$  Hz,  $^4J_{\text{H}_4,\text{H}_6} = 1.8$  Hz, Py-H4), 7.54 (td, 2H,  $^3J_{\text{H}_3,\text{H}_4} = 7.8$  Hz,  $^4J_{\text{H}_3,\text{H}_5} = 1.0$  Hz,  $^5J_{\text{H}_3,\text{H}_6} = 1.0$  Hz, Py-H3), 7.13 (ddd, 2H,  $^3J_{\text{H}_5,\text{H}_4} = 7.4$  Hz,  $^3J_{\text{H}_5,\text{H}_6} = 4.9$  Hz,  $^4J_{\text{H}_5,\text{H}_3} = 1.3$  Hz, Py-H5), 4.61 (s, 1H, NHBoc), 3.76 (s, 4H, Py-CH<sub>2</sub>), 3.04 (q, 2H,  $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2} = 6.6$  Hz, CH<sub>2</sub>NHBoc), 2.49 (t, 2H,  $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2} = 7.4$  Hz, bpa-CH<sub>2</sub>), 1.52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHBoc), 1.41 (s, 11H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>+bpa-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.32 – 1.16 (m, 8H, Octan-CH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR (125.76 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):**  $\delta$  = 160.82 (Py-C2), 156.17 (C=O), 149.21 (Py-C6), 136.50 (Py-C4), 123.07 (Py-C3), 122.09 (Py-C5), 78.90 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 60.90 (Py-CH<sub>2</sub>), 54.77 (bpa-CH<sub>2</sub>), 40.95 (CH<sub>2</sub>NHBoc), 30.45 (Octan-CH<sub>2</sub>), 29.76 (Octan-CH<sub>2</sub>), 29.64 (Octan-CH<sub>2</sub>), 28.54 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.58 (Octan-CH<sub>2</sub>), 27.55 (Octan-CH<sub>2</sub>), 27.14 (Octan-CH<sub>2</sub>) ppm.

**Elementaranalyse (%):**

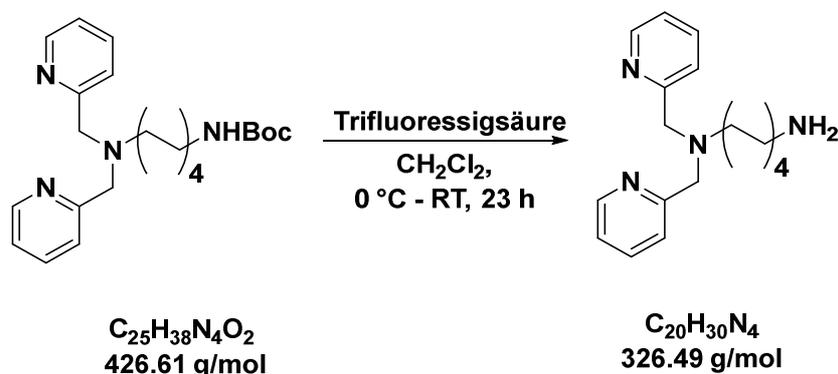
berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: C 70.39, H 8.98, N 13.13

gefunden: C 69.75, H 9.08, N 13.19

**MS (ESI<sup>+</sup>, CH<sub>3</sub>OH):**  $m/z = m/z = 449.2874$  [M+Na]<sup>+</sup>, 427.056 [M+H]<sup>+</sup>.

5.2.1.6 Synthese von *N,N*-Bis(pyridin-2-ylmethyl)octan-1,8-diamin (bpon)<sup>[103]</sup>

USC-PR056-01



*tert*-Butyl-(8-(Bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)octyl)carbamate (1.90 g, 4.45 mmol) wurde in Dichlormethan (30 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. In der Kälte wurde unter Rühren langsam Trifluoressigsäure (3.43 mL, 5.08 g, 44.50 mmol) zugetropft. Die gelbe Lösung wurde dann 1 h bei 0 °C und anschließend 23 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck wurde der braungelbe Rückstand in Dichlormethan (100 mL) gelöst, die dunkelgelbe organische Lösung mit 1 M Natronlauge (3 x 70 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde als orangegelbes Öl in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten.

**Ausbeute:** 99% (1.44 g, 4.41 mmol)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 2927 (s), 2853 (m), 1589 (m), 1469 (m), 1433 (m), 1310 (w), 761 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (500.13 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):**  $\delta$  = 8.48 (ddd, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H6,H5</sub> = 4.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H6,H4</sub> = 1.8 Hz, <sup>5</sup>J<sub>H6,H3</sub> = 0.9 Hz, Py-H6), 7.65 (dt, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H4,H5/H3</sub> = 7.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H4,H6</sub> = 1.9 Hz, Py-H4), 7.53 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H3,H4</sub> = 7.8 Hz, Py-H3), 7.13 (ddd, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H5,H4</sub> = 7.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H5,H6</sub> = 4.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H5,H3</sub> = 1.2 Hz, Py-H5), 3.76 (s, 4H, Py-CH<sub>2</sub>), 2.64 (t, 2H, <sup>3</sup>J<sub>CH<sub>2</sub>,CH<sub>2</sub></sub> = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 2.49 (t, 2H, <sup>3</sup>J<sub>CH<sub>2</sub>,CH<sub>2</sub></sub> = 7.4 Hz, bpa-CH<sub>2</sub>), 2.15 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 1.51 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 1.41 (m, 2H, bpa-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.24 (m, 8H, Octan-CH<sub>2</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR (125.76 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  = 160.72 (Py-C2), 149.20 (Py-C6), 136.57 (Py-C4), 123.13 (Py-C3), 122.14 (Py-C5), 60.88 (Py-CH<sub>2</sub>), 54.78 (bpa-CH<sub>2</sub>), 42.36 (CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 33.72 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 29.80 (Octan-CH<sub>2</sub>), 29.78 (Octan-CH<sub>2</sub>), 27.60 (Ocan-CH<sub>2</sub>), 27.47 (Octan-CH<sub>2</sub>), 27.20 (Octan-CH<sub>2</sub>) ppm.

**Elementaranalyse (%):**

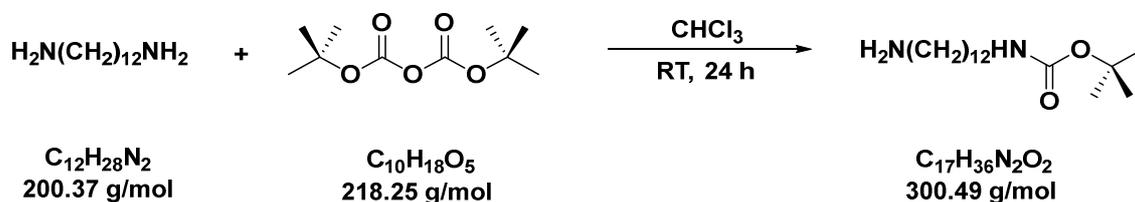
Berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_4 \cdot 1.5 \text{H}_2\text{O}$ : C 67.95, H 9.41, N 15.85

gefunden: C 67.38, H 8.86, N 15.78

**MS (ESI<sup>+</sup>, CH<sub>3</sub>OH):**  $m/z$  = 349.2355 [M+Na]<sup>+</sup>, 327.2534 [M+H]<sup>+</sup>.

### 5.2.1.7 Synthese von *N*-Boc-Dodecan-1,12-diamin<sup>[102]</sup>

USC-PR053-03



Unter Rühren wurden bei Raumtemperatur 1,12-Dodecandiamin (5.01 g, 25.0 mmol) und Triethylamin (13.94 mL, 10.12 g, 100.0 mmol) in Chloroform (250 mL) gelöst. Dann wurde über 2 h langsam Di-*tert*-butyldicarbonat (2.87 mL, 2.73 g, 12.5 mmol) in Chloroform (60 mL) zugetropft, wobei ein farbloser Niederschlag ausfiel. Anschließend wurde die Mischung weitere 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Einengen des Reaktionsgemischs unter vermindertem Druck auf die Hälfte des ursprünglichen Volumens wurde die farblose Suspension filtriert. Das klare Filtrat wurde mit 50 °C warmem Wasser (3 x 80 mL) gewaschen, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Der feste Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (10:1 v/v) als Eluent gereinigt. Der in moderater Ausbeute erhaltene farblose Feststoff ( $R_f \approx 0.1$ ) zeigte im  $^1\text{H}$  NMR weiterhin die Anwesenheit kleiner Verunreinigungen an, welche nicht vollständig entfernt werden konnten. Die Verbindung wurde daher direkt umgesetzt und keine weitere Charakterisierung durchgeführt.

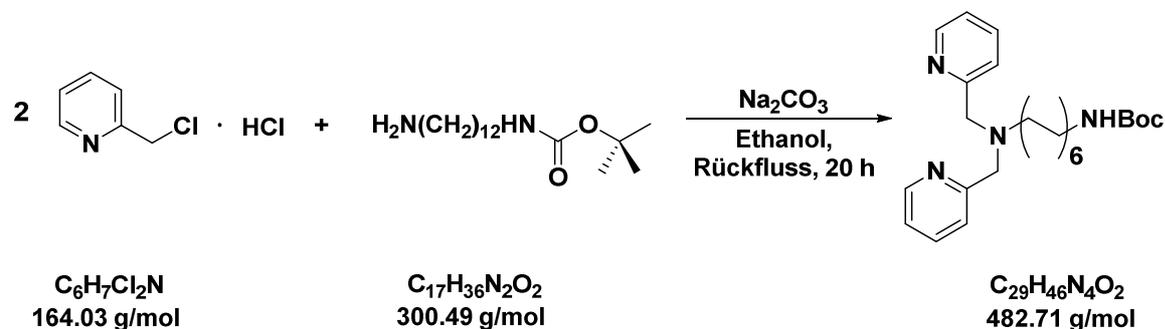
**Ausbeute:** 45% (1.69 g, 5.6 mmol)

$^1\text{H}$  NMR (199.93 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.52 (s, 1H, *NH*Boc), 3.08 (q, 2H,  $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2} = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NH}$ Boc), 2.66 (t, 2H,  $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2} = 6.8$  Hz,  $\text{H}_2\text{NCH}_2$ ), 1.49 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 1.43 (s, 13H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3 + \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ Boc +  $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.25 (m, 16H, Dodecan- $\text{CH}_2$ ) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (100.68 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 156.12 ( $\text{NHCOOtBu}$ ), 79.10 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 42.34 ( $\text{NH}_2\text{CH}_2$ ), 40.76 ( $\text{CH}_2\text{NH}$ Boc), 33.88 (Dodecan- $\text{CH}_2$ ), 31.03 (Dodecan- $\text{CH}_2$ ), 30.18 (Dodecan- $\text{CH}_2$ ), 29.72 (Dodecan- $\text{CH}_2$ ), 29.68 (Dodecan- $\text{CH}_2$ ), 29.66 (Dodecan- $\text{CH}_2$ ), 29.60 (Dodecan- $\text{CH}_2$ ), 29.40 (Dodecan- $\text{CH}_2$ ), 28.55 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.00 (Dodecan- $\text{CH}_2$ ), 26.92 (Dodecan- $\text{CH}_2$ ) ppm.

5.2.1.8 Synthese von *tert*-Butyl-(12-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)dodecyl)carbamat  
(bpdn<sup>Boc</sup>)<sup>[103]</sup>

USC-PR055-02



2-(Chlormethyl)pyridin-Hydrochlorid (1.94 g, 11.8 mmol), *N*-Boc-Dodecan-1,12-diamin (1.69 g, 5.6 mmol) und Natriumcarbonat (2.50 g, 23.6 mmol) wurden unter Argon in wasserfreiem Ethanol (50 mL) vorgelegt und 20 h zum Rückfluss erhitzt. Dabei trat nach wenigen Minuten ein Farbumschlag von braungelb nach rotviolett und nach mehreren Stunden eine weitere Änderung von rotviolett nach orange ein. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Mischung durch einen Faltenfilter filtriert, die abgetrennten Rückstände verworfen und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Aufreinigung des Rohproduktes an Kieselgel mit Ethylacetat als Eluent wurde das Produkt ( $R_f = 0.21$ ) als oranger Feststoff in guter Ausbeute erhalten.

**Ausbeute:** 69% (1.88 g, 3.9 mmol)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3344$  (br), 2927 (s), 2856 (m), 1710 (s), 1590 (w), 1433 (w), 1365 (w), 1249 (m), 1170 (s), 759 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (500.13 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):**  $\delta = 8.47$  (ddd, 2H,  $^3J_{\text{H6,H5}} = 4.9$  Hz,  $^4J_{\text{H6,H4}} = 1.9$  Hz,  $^5J_{\text{H6,H3}} = 1.0$  Hz, Py-H6), 7.64 (dt, 2H,  $^3J_{\text{H4,H5/H3}} = 7.7$  Hz,  $^4J_{\text{H4,H6}} = 1.9$  Hz, Py-H4), 7.54 (td, 2H,  $^3J_{\text{H3,H4}} = 7.8$  Hz,  $^4J_{\text{H3,H5}} = 1.1$  Hz,  $^5J_{\text{H3,H6}} = 1.1$  Hz, Py-H3), 7.13 (ddd, 2H,  $^3J_{\text{H5,H4}} = 7.4$  Hz,  $^3J_{\text{H5,H6}} = 4.9$  Hz,  $^4J_{\text{H5,H3}} = 1.3$  Hz, Py-H5), 4.59 (s, 1H, NHBoc), 3.76 (s, 4H, Py-CH<sub>2</sub>), 3.06 (q, 2H,  $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2} = 6.7$  Hz, CH<sub>2</sub>NHBoc), 2.49 (t, 2H,  $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2} = 7.4$  Hz, bpa-CH<sub>2</sub>), 1.52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHBoc), 1.41 (m, 11H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>+bpa-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.32 – 1.16 (m, 16H, Dodecan-CH<sub>2</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR (125.76 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  = 160.84 (Py-C2), 156.18 (C=O), 149.21 (Py-C6), 136.49 (Py-C4), 123.06 (Py-C3), 122.08 (Py-C5), 78.91 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 60.90 (Py- $\text{CH}_2$ ), 54.84 (bpa- $\text{CH}_2$ ), 40.98 ( $\text{CH}_2\text{NHBoc}$ ), 30.49 (Dodecan- $\text{CH}_2$ ), 29.99 (Dodecan- $\text{CH}_2$ , zwei überlagerte Signale), 29.96 (Dodecan- $\text{CH}_2$ , zwei überlagerte Signale), 29.87 (Dodecan- $\text{CH}_2$ ), 29.72 (Dodecan- $\text{CH}_2$ ), 28.54 (3C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.67 (Dodecan- $\text{CH}_2$ ), 27.60 (Dodecan- $\text{CH}_2$ ), 27.20 (Dodecan- $\text{CH}_2$ ) ppm.

**Elementaranalyse (%):**

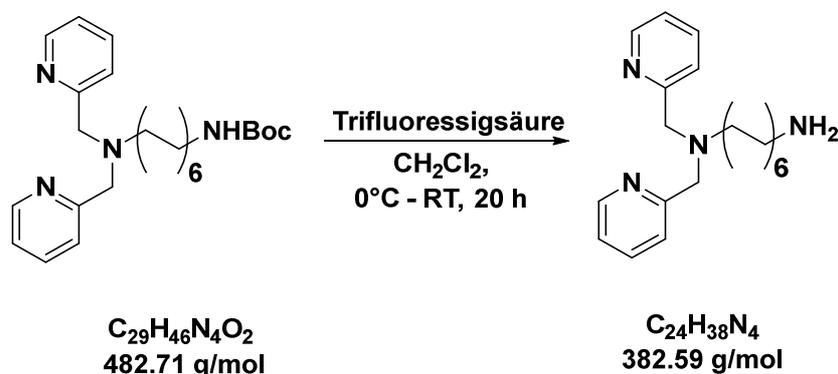
Berechnet für  $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_2$ : C 72.16, H 9.60, N 11.61

gefunden: C 71.58, H 10.04, N 11.64

**MS (ESI<sup>+</sup>,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ):**  $m/z$  = 505.3497 [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>, 483.3680 [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup>.

5.2.1.9 Synthese von *N,N*-Bis(pyridin-2-ylmethyl)dodecan-1,12-diamin (bpddn)<sup>[103]</sup>

USC-PR061-02



*tert*-Butyl-(12-(Bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)dodecyl)carbamate (1.75 g, 3.63 mmol) wurde in Dichlormethan (15 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. In der Kälte wurde unter Rühren langsam Trifluoressigsäure (2.77 mL, 4.13 g, 36.3 mmol) zugetropft. Dabei fand eine Farbänderung von orangegelb zu dunkelviolett statt. Die Lösung wurde 1 h bei 0 °C und anschließend 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck wurde der dunkelviolette Rückstand in Dichlormethan (100 mL) gelöst, die organische Lösung mit 1 M Natronlauge (3 x 50 mL) gewaschen, was einen erneuten Farbumschlag der organischen Phase von violett auf dunkelgelb zur Folge hatte, diese über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde als orangegelbes Öl in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten.

**Ausbeute:** 96% (1.34 g, 3.50 mmol)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 2923 (vs), 2852 (s), 1589 (m), 1469 (m), 1433 (m), 1308 (w), 762 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (500.13 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):**  $\delta$  = 8.47 (ddd, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H6,H5</sub> = 4.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H6,H4</sub> = 1.8 Hz, <sup>5</sup>J<sub>H6,H3</sub> = 0.9 Hz, Py-H6), 7.64 (dt, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H4,H5/H3</sub> = 7.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H4,H6</sub> = 1.8 Hz, Py-H4), 7.53 (td, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H3,H4</sub> = 7.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H3,H5</sub> = 1.1 Hz, <sup>5</sup>J<sub>H3,H6</sub> = 1.1 Hz, Py-H3), 7.13 (ddd, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H5,H4</sub> = 7.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H5,H6</sub> = 4.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H5,H3</sub> = 1.3 Hz, Py-H5), 3.76 (s, 4H, Py-CH<sub>2</sub>), 2.62 (t, 2H, <sup>3</sup>J<sub>CH2,CH2</sub> = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 2.49 (t, 2H, <sup>3</sup>J<sub>CH2,CH2</sub> = 7.4 Hz, bpa-CH<sub>2</sub>), 1.52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 1.46 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 1.39 (m, 2H, bpa-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.25 (m, 16H, Dodecan-CH<sub>2</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR (125.76 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  = 160.82 (Py-C2), 149.20 (Py-C6), 136.50 (Py-C4), 123.07 (Py-C3), 122.08 (Py-C5), 60.90 (Py-CH<sub>2</sub>), 54.83 (bpa-CH<sub>2</sub>), 42.67 (CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 34.41 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 30.05 (Dodecan-CH<sub>2</sub>), 30.01 (Dodecan-CH<sub>2</sub>, zwei überlagerte Signale), 30.00 (Dodecan-CH<sub>2</sub>), 29.94 (Dodecan-CH<sub>2</sub>), 29.88 (Dodecan-CH<sub>2</sub>), 27.68 (Dodecan-CH<sub>2</sub>), 27.58 (Dodecan-CH<sub>2</sub>), 27.32 (Dodecan-CH<sub>2</sub>) ppm.

**Elementaranalyse (%):**

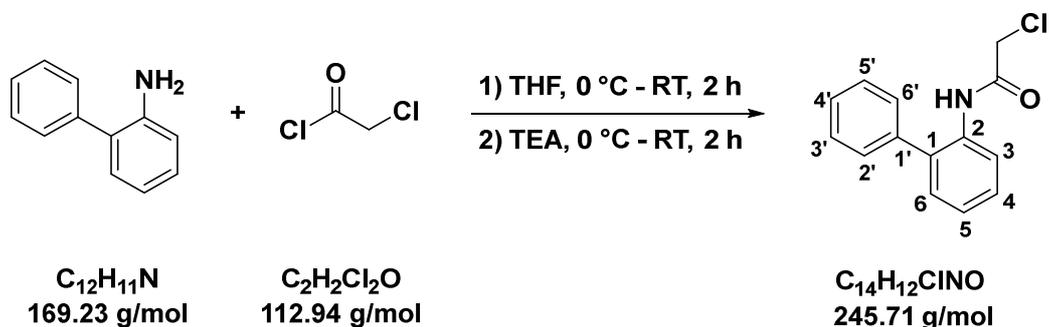
Berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_4 \cdot 1.5 \text{H}_2\text{O}$ : C 70.37, H: 10.09, N: 13.68

gefunden: C 70.96, H: 9.96, N: 14.32

**MS (ESI<sup>+</sup>, CH<sub>3</sub>OH):**  $m/z$  = 405.2979 [M+Na]<sup>+</sup>, 383.3159[M+H]<sup>+</sup>.

5.2.1.10 Synthese von *N*-([1,1'-Biphenyl]-2-yl)-2-chloroacetamid<sup>[107]</sup>

USC-JH001-20



Chloroacetylchlorid (3.01 mL, 4.27 g, 37.8 mmol) wurde bei 0 °C in Tetrahydrofuran (15 mL) gelöst und 15 min gerührt. Dann wurde in der Kälte über 30 min 2-Aminobiphenyl (6.40 g, 37.8 mmol) in Tetrahydrofuran (11 mL) zugetropft. Dabei färbte sich die zuvor farblose klare Lösung zunächst braun, später bildete sich eine hellviolette breiartige Mischung. Der Ansatz wurde weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend bei 0 °C zu der nun weinroten bis dunkelvioletten Lösung langsam Triethylamin (5.23 mL, 3.82 g, 37.8 mmol) zugetropft (Achtung: Rauch- und Wärmeentwicklung!). Dabei fiel ein farbloser Niederschlag aus und die Lösung färbte sich braungelb. Die Mischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 2 h kräftig gerührt. Nun wurde Wasser (130 mL) zugegeben, der ausgefallene beige Niederschlag über eine G3-Glasfritte abgetrennt, mit Wasser (3 x 50 mL) gewaschen und über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt wurde als schwach beiger kristalliner Feststoff in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten.

**Ausbeute:** 97% (9.03 g, 36.8 mmol)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3371 (m), 3060 (w), 1679 (s), 1584 (m), 1530 (s), 1438 (m), 1396 (m), 1312 (m), 1263 (m), 758 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (500.13 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 9.57 (s, 1H, NH), 7.56 (d, 1H,  $^3J_{\text{H}_3,\text{H}_4}$  = 7.8 Hz, H3), 7.47 – 7.43 (m, 2H, Ph-H3'/H5'), 7.41 – 7.30 ppm (m, 6H, Ph-H4+Ph-H2'/H6'+Ph-H4'+Ph-H6+Ph-H5), 4.14 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR (125.76 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 165.08 (CONH), 138.38 (Ph-C1'), 136.35 (Ph-C1), 133.95 (Ph-C2), 130.37 (Ph-C6), 128.82 (Ph-C2'+Ph-C6'), 128.49 (Ph-C3'+Ph-C5'), 127.87 (Ph-C4), 127.43 (Ph-C4'), 126.40 (Ph-C3+Ph-C5), 42.92 (CH<sub>2</sub>Cl) ppm.

**Elementaranalyse (%):**

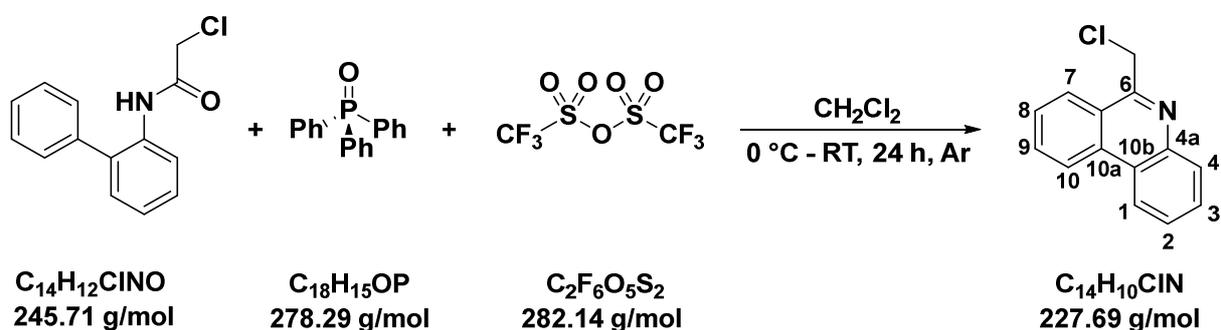
Berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClNO: C 68.44, H 4.92, N 5.70

gefunden: C 68.41, H 4.89, N 5.62

**MS (ESI<sup>-</sup>, CH<sub>3</sub>OH):**  $m/z = 244.0536$  [M-H]<sup>-</sup>.

5.2.1.11 Synthese von 6-(Chlormethyl)phenanthridin<sup>[107]</sup>

USC-JH003-01



Triphenylphosphanoxid (19.7 g, 71.7 mmol) wurde bei 0 °C in wasserfreiem, entgastem Dichlormethan (200 mL) gelöst und langsam Trifluormethansulfonsäureanhydrid (6.3 mL, 10.1 g, 35.9 mmol) zugetropft, wobei ein farbloser Feststoff ausfiel. Die Reaktionsmischung wurde 40 min bei 0 °C gerührt. Dann wurde *N*-Biphenyl-2-yl-2-chloracetamid (5.9 g, 23.9 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (20 mL) zugetropft, wobei die farblose Mischung orangebraun färbte. Nach dem Entfernen des Kältebads wurde das Reaktionsgemisch 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (200 mL) zugeben. Dabei wurde ein erneuter Farbumschlag von orangebraun nach dunkelgelb beobachtet, der farblose Niederschlag löste sich innerhalb weniger Minuten vollständig auf. Die organische Phase wurde dann mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 x 200 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 x 200 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit *n*-Hexan/Ethylacetat als Eluent (6:1 v/v) gereinigt. Das Produkt ( $R_f = 0.38$ ) wurde als schwach gelber voluminöser Feststoff in sehr guter Ausbeute erhalten.

**Ausbeute:** 87% (4.73 g, 20.8 mmol)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3067$  (w), 1611 (m), 1574 (m), 1487 (m), 1440 (m), 1366 (m), 1252 (m), 1142 (m), 851 (m), 759 (s), 726 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (500.13 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta = 8.92$  (d, 1H,  $^3J_{\text{H}1,\text{H}2} = 8.3$  Hz, H1), 8.83 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H}10,\text{H}9} = 8.0$  Hz,  $^4J_{\text{H}10,\text{H}8} = 1.5$  Hz, H10), 8.46 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{H}4,\text{H}3} = 8.3$  Hz,  $^4J_{\text{H}4,\text{H}2} = 1.1$  Hz,  $^5J_{\text{H}4,\text{H}1} = 0.5$  Hz, H4), 8.11 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{H}7,\text{H}8} = 8.0$  Hz,  $^4J_{\text{H}7,\text{H}9} = 1.5$  Hz,  $^5J_{\text{H}7,\text{H}10} = 0.6$  Hz, H7), 8.00 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{H}2,\text{H}3} = 8.3$  Hz,  $^3J_{\text{H}2,\text{H}1} = 7.1$  Hz,  $^4J_{\text{H}2,\text{H}4} = 1.3$  Hz, H2), 7.86 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{H}3,\text{H}2} = 8.2$  Hz,

$^3J_{H3,H4} = 7.0$  Hz,  $^4J_{H3,H1} = 1.2$  Hz, *H3*), 7.82 (ddd, 1H,  $^3J_{H8,H9} = 8.1$  Hz,  $^3J_{H8,H7} = 7.0$  Hz,  $^4J_{H8,H10} = 1.5$  Hz, *H8*), 7.78 (ddd, 1H,  $^3J_{H9,H8} = 8.1$  Hz,  $^3J_{H9,H10} = 7.0$  Hz,  $^4J_{H9,H7} = 1.5$  Hz, *H9*), 5.38 (s, 2H, Phen-CH<sub>2</sub>Cl) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR (125.76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta = 156.14$  (C6), 142.67 (C4a), 132.78 (C10a), 131.78 (C2), 129.60 (C7), 129.20 (C8), 128.02 (C3), 127.95 (C9), 126.61 (C4), 123.95 (C6a), 123.48 (C10b), 123.02 (C1), 122.81 (C10), 45.68 (CH<sub>2</sub>Cl) ppm.

**Elementaranalyse (%):**

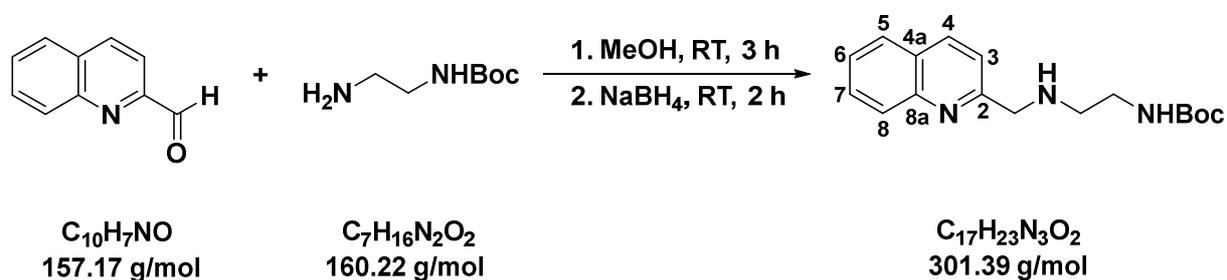
Berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>ClN: C 73.85, H 4.43, N 6.15

gefunden: C 73.72, H 4.32, N 6.07

**MS (ESI<sup>+</sup>, CH<sub>3</sub>OH):**  $m/z = 228.0574$  [M+H]<sup>+</sup>.

5.2.1.12 Synthese von *tert*-Butyl-(2-((chinolin-2-ylmethyl)amino)ethyl)carbamat<sup>[109]</sup>

USC-JH002-02



Chinolin-2-carbaldehyd (5.23 g; 33.3 mmol) und *N*-Boc-Ethyldiamin (5.27 mL; 5.33 g, 33.3 mmol) wurden in Methanol (30 mL) gelöst und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde bei 0 °C portionsweise Natriumborhydrid (3.16 g, 83.6 mmol) zu der dunkelbraunen Lösung gegeben und diese 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Dabei trat eine Farbänderung von braun nach orangerot ein. Nach Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (100 mL) wurde das Methanol unter vermindertem Druck entfernt und die verbliebene wässrige Lösung mit Ethylacetat (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (3 x 50 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das tiefbraune ölige Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (10:1, v/v) als Eluent gereinigt und so ein viskoses oranges Öl ( $R_f = 0.36$ ) in guter Ausbeute erhalten.

**Ausbeute:** 58% (5.79 g, 19.2 mmol)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3333$  (br), 2974 (w), 1692 (s), 1504 (m), 1364 (m), 1249 (m), 1167 (s), 1037 (w), 823 (m), 750 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (500.13 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta = 8.29$  (d, 1H,  $^3J_{\text{H4,H3}} = 8.4$  Hz, H4), 7.97 (d, 1H,  $^3J_{\text{H8,H7}} = 8.7$  Hz, H8), 7.93 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H5,H6}} = 8.3$  Hz,  $^4J_{\text{H5,H7}} = 1.2$  Hz, H5), 7.72 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{H7,H8}} = 8.4$  Hz,  $^3J_{\text{H7,H6}} = 6.9$  Hz,  $^4J_{\text{H7,H5}} = 1.5$  Hz, H7), 7.60 (d, 1H,  $^3J_{\text{H3,H4}} = 8.5$  Hz, H3), 7.54 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{H6,H5}} = 8.1$  Hz,  $^3J_{\text{H6,H7}} = 6.9$  Hz,  $^4J_{\text{H6,H8}} = 1.2$  Hz, H6), 6.80 (t, 1H,  $^3J_{\text{NH,CH2}} = 5.4$  Hz, NHCOOtBu), 3.97 (s, 2H, Chin- $\text{CH}_2$ ), 3.07 (q, 2H,  $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2/\text{NHCO}} = 6.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NHCOOtBu}$ ), 2.62 (t, 2H,  $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2} = 6.4$  Hz, Chin- $\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ ), 1.36 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR (125.76 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 161.18 (C2), 155.64 (NHCOOtBu), 146.99 (C8a), 136.16 (C4), 129.35 (C7), 128.40 (C8), 127.77 (C5), 126.90 (C4a), 125.89 (C6), 120.47 (C3), 77.45 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 54.85 (Chin-CH<sub>2</sub>), 48.62 (Chin-CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>), 40.07 (CH<sub>2</sub>NHCOOtBu, überlagert mit dem Lösemittel-Signal), 28.23 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

**Elementaranalyse (%):**

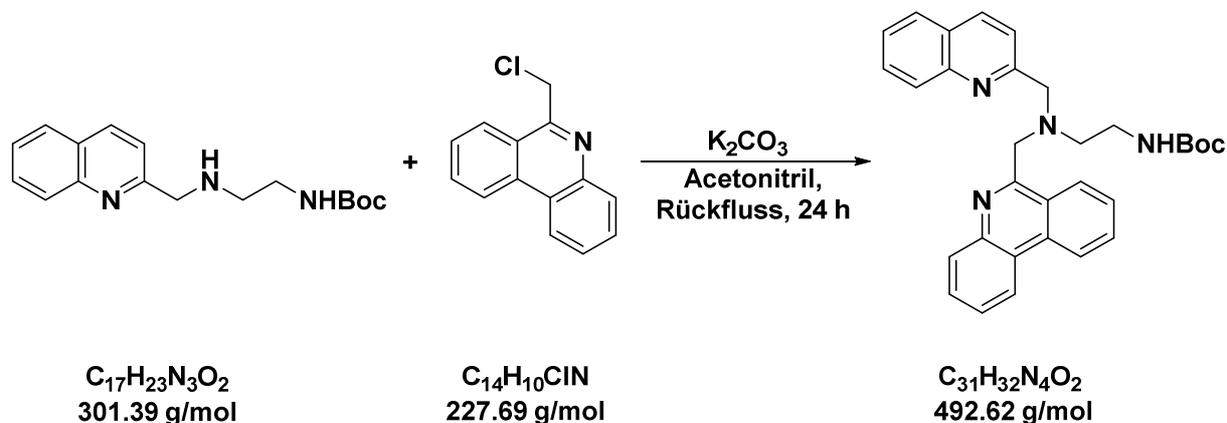
Berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · 0.5 H<sub>2</sub>O:            C 65.78, H 7.79, N 13.54

gefunden:    C 65.92, H 7.58, N 13.87

**MS (ESI<sup>+</sup>, CH<sub>3</sub>OH):**  $m/z$  = 302.1860 [M+H]<sup>+</sup>.

### 5.2.1.13 Synthese von *tert*-Butyl-(2-((phenanthridin-6-ylmethyl)(chinolin-2-ylmethyl)-amino)ethyl)carbamat (p<sub>qen</sub><sup>Boc</sup>)<sup>[104]</sup>

USC-PR089-12



6-(Chlormethyl)phenanthridin (5.42 g, 23.8 mmol), *tert*-Butyl-(2-((chinolin-2-ylmethyl)-amino)ethyl)carbamate (7.17 g, 23.8 mmol) und Kaliumcarbonat (6.58 g, 47.6 mmol) wurden unter Argon in entgastem Acetonitril (160 mL) gelöst und unter Rühren und Lichtausschluss 24 h zum Rückfluss erhitzt. Dabei wechselte die Farbe der Lösung von orange nach dunkelgelb. Nach dem Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand in einer Mischung aus gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (100 mL) und Dichlormethan (100 mL) aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (4 x 75 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch unter Lichtausschluss an Kieselgel mit einem Gradienten aus *n*-Hexan/Ethylacetat (6:1 v/v) nach reinem Ethylacetat als Eluent gereinigt. Das Produkt wurde nach mehrtägigem Trocknen im Hochvakuum als feinpulvriger gelber Feststoff mit  $R_f = 0.40$  (Ethylacetat) in guter Ausbeute erhalten.

**Ausbeute:** 60% (7.02 g, 14.3 mmol)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 2973$  (w), 1702 (s), 1504 (m), 1363 (m), 1247 (m), 1166 (s), 755 (s), 725 (s)  $cm^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (500.13 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 8.75 (d, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>Phen-H1,Phen-H2</sub> = 8.3 Hz, Phen-*H1*), 8.68 (d, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>Phen-H10,Phen-H9</sub> = 7.9 Hz, Phen-*H10*), 8.55 (d, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>Phen-H4,Phen-H3</sub> = 8.4 Hz, Phen-*H4*), 8.18 (d, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>Chin-H4,Chin-H3</sub> = 8.4 Hz, Chin-*H4*), 8.12 (d, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>Phen-H7,Phen-H8</sub> = 8.2 Hz, Phen-*H7*), 7.97 (d, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>Chin-H8,Chin-H7</sub> = 8.4 Hz, Chin-*H8*), 7.87 (d, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>Chin-H5,Chin-H6</sub> = 7.8 Hz, Chin-*H5*), 7.86 (t, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>Phen-H2,Phen-H1/H3</sub> = 7.2 Hz, Phen-*H2*, überlagert mit Chin-*H5*), 7.73 (t, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>Phen-H8,Phen-H7/H9</sub> = 7.6 Hz, Phen-*H8*), 7.68 (t, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>Phen-H3,Phen-H4/H2</sub> = 7.5 Hz, Phen-*H3*, überlagert mit Chin-*H7* und Phen-*H9*), 7.67 (t, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>Chin-H7,Chin-H8/H6</sub> = 7.4 Hz, Chin-*H7*, überlagert mit Phen-*H3* und Phen-*H9*), 7.66 (ddd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>Phen-H9,Phen-H10</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>Phen-H9,Phen-H8</sub> = 7.0 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>Phen-H9,Phen-H7</sub> = 1.1 Hz, Phen-*H9*, überlagert mit Phen-*H8* und Chin-*H7*), 7.54 (d, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>Chin-H3,Chin-H4</sub> = 8.5 Hz, Chin-*H3*), 7.52 (t, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>Chin-H6,Chin-H5</sub> = 7.7 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>Chin-H6,Chin-H7</sub> = 7.7 Hz, Chin-*H6*, überlagert mit Chin-*H3*), 6.92 (t, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>NH,CH2</sub> = 4.8 Hz, NHCO), 4.41 (s, 2H, Phen-*CH*<sub>2</sub>), 4.06 (s, 2H, Chin-*CH*<sub>2</sub>), 3.16 (q, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>CH2,CH2/NH</sub> = 6.0 Hz, CH<sub>2</sub>NHCO), 2.75 (t, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>CH2,CH2</sub> = 6.2 Hz, pqa-*CH*<sub>2</sub>), 1.33 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR (125.76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 160.05 (Chin-*C2*), 158.46 (Phen-*C6*), 155.41 (NHCO), 146.87 (Chin-*C8a*), 142.78 (Phen-*C4a*), 135.98 (Chin-*C4*), 132.28 (Phen-*C10a*), 130.76 (Phen-*C2*), 129.45 (Phen-*C7*), 129.27 (Chin-*C7*), 128.59 (Phen-*C8*), 128.49 (Chin-*C8*), 127.67 (Chin-*C5*), 127.22 (Phen-*C4*), 127.14 (Phen-*C3*), 126.98 (Phen-*C9*), 126.85 (Chin-*C4a*), 126.03 (Chin-*C6*), 124.86 (Phen-*C6a*), 123.63 (Phen-*C10b*), 122.48 (Phen-*C10*), 122.40 (Phen-*C1*), 121.24 (Chin-*C3*), 77.40 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 60.33 (Chin-*CH*<sub>2</sub>), 59.91 (Phen-*CH*<sub>2</sub>), 53.73 (pqa-*CH*<sub>2</sub>), 38.05 (CH<sub>2</sub>NHCO), 28.18 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

**Elementaranalyse (%):**

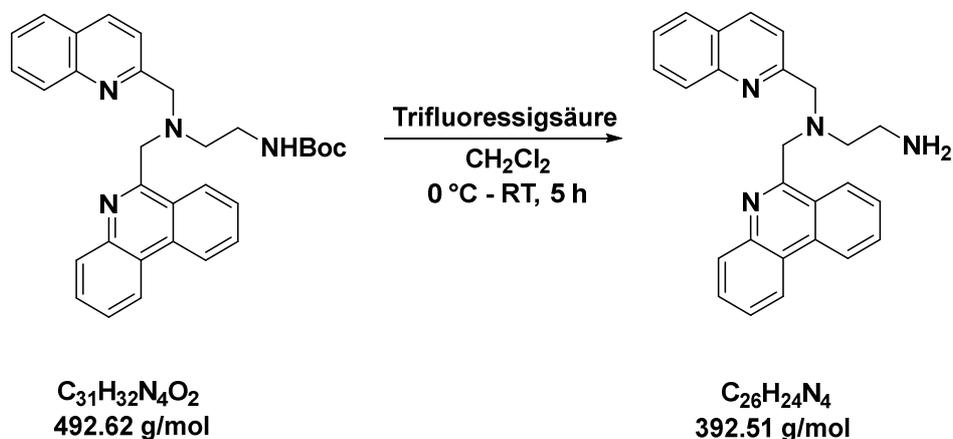
berechnet für C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: C 75.58, H 6.55, N 11.37

gefunden: C 74.95, H 6.65, N 11.50

**MS (ESI<sup>+</sup>, CH<sub>3</sub>OH):** *m/z* = 493.2590 [M+H]<sup>+</sup>.

### 5.2.1.14 Synthese von *N*-(Phenanthridin-6-ylmethyl)-*N*-(chinolin-2-ylmethyl)ethan-1,2-diamin (pqen)<sup>[103]</sup>

USC-PR092-20



*tert*-Butyl-(2-((phenanthridin-6-ylmethyl)(chinolin-2-ylmethyl)amino)ethyl)carbamate (6.00 g, 12.18 mmol) wurde unter Argon und Lichtausschluss in wasserfreiem Dichlormethan (30 mL) gelöst und die gelbe Lösung auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von Trifluoressigsäure (9.32 mL, 13.89 g, 121.8 mmol) wurde das Reaktionsgemisch zunächst 1 h bei 0 °C und dann 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand in einer Mischung aus 1 M Natronlauge (300 mL) und Dichlormethan (100 mL) aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 x 75 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde als orangegelber Feststoff in guter Ausbeute erhalten.

**Ausbeute:** 83% (3.96 g, 10.10 mmol)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 2827 (w), 1599 (m), 1503 (m), 1425 (w), 1351 (w), 1309 (w), 1115 (m), 829 (m), 755 (vs), 725 (vs)  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (500.13 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 8.79 (d, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>Phen-H1,Phen-H2</sub> = 8.2 Hz, Phen-*H1*), 8.72 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>Phen-H10,Phen-H9</sub> = 7.9 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>Phen-H10,Phen-H8</sub> = 1.4 Hz, Phen-*H10*), 8.62 (d, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>Phen-H4,Phen-H3</sub> = 8.2 Hz, Phen-*H4*), 8.22 (d, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>Chin-H4,Chin-H3</sub> = 8.5 Hz, Chin-*H4*), 8.07 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>Phen-H7,Phen-H8</sub> = 8.1 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>Phen-H7,Phen-H9</sub> = 1.1 Hz, Phen-*H7*), 7.95 (d, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>Chin-H8,Chin-H7</sub> = 8.4 Hz, Chin-*H8*), 7.90 (ddd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>Phen-H2,Phen-H1/H3</sub> = 8.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>Phen-H2,Phen-H3</sub> = 7.1 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>Phen-H2,Phen-H4</sub> = 1.2 Hz, Phen-*H2*), 7.89 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>Chin-H5,Chin-H6</sub> = 8.2 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>Chin-H5,Chin-H7</sub> = 1.1 Hz,

Chin-*H5*, überlagert mit Phen-*H2*), 7.74 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H8,Phen-H7}} = 8.2$  Hz,  $^3J_{\text{Phen-H8,Phen-H9}} = 6.9$  Hz,  $^4J_{\text{Phen-H8,Phen-H10}} = 1.3$  Hz, Phen-*H8*, überlagert mit Phen-*H3*), 7.71 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H3,Phen-H4}} = 8.2$  Hz,  $^3J_{\text{Phen-H3,Phen-H2}} = 7.0$  Hz,  $^4J_{\text{Phen-H3,Phen-H1}} = 1.2$  Hz, Phen-*H3*, überlagert mit Phen-*H8* und Chin-*H7*), 7.70 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H7,Chin-H8}} = 8.3$  Hz,  $^3J_{\text{Chin-H7,Chin-H6}} = 6.9$  Hz,  $^4J_{\text{Chin-H7,Chin-H5}} = 1.4$  Hz, Chin-*H7*, überlagert mit Phen-*H3* und Phen-*H9*), 7.68 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H9,Phen-H10}} = 8.1$  Hz,  $^3J_{\text{Phen-H9,Phen-H8}} = 6.9$  Hz,  $^4J_{\text{Phen-H9,Phen-H7}} = 1.3$  Hz, Phen-*H9*, überlagert mit Chin-*H7*), 7.53 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H6,Chin-H5}} = 8.1$  Hz,  $^3J_{\text{Chin-H6,Chin-H7}} = 6.9$  Hz,  $^4J_{\text{Chin-H6,Chin-H8}} = 1.2$  Hz, Chin-*H6*), 7.49 (d, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H3,Chin-H4}} = 8.5$  Hz, Chin-*H3*), 4.38 (s, 2H, Phen-*CH2*), 4.02 (s, 2H, Chin-*CH2*), 2.67 – 2.58 (m, 4H, *CH2NH2*+pqa-*CH2*) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR (125.76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta = 160.27$  (Chin-*C2*), 158.79 (Phen-*C6*), 146.89 (Chin-*C8a*), 142.83 (Phen-*C4a*), 136.03 (Chin-*C4*), 132.36 (Phen-*C10a*), 130.79 (Phen-*C2*), 129.50 (Phen-*C7*), 129.36 (Chin-*C7*), 128.67 (Phen-*C8*), 128.53 (Chin-*C8*), 127.71 (Chin-*C5*), 127.42 (Phen-*C4*), 127.19 (Phen-*C3*), 127.02 (Phen-*C9*), 126.86 (Chin-*C4a*), 126.07 (Chin-*C6*), 125.01 (Phen-*C6a*), 123.67 (Phen-*C10b*), 122.53 (Phen-*C10*), 122.47 (Phen-*C1*), 121.28 (Chin-*C3*), 61.14 (Chin-*CH2*), 60.83 (Phen-*CH2*), 58.02 (pqa-*CH2*), 39.81 (*CH2NH2*, Signal vom Lösemittel-Peak überdeckt und daher aus DEPT135-Spektrum ermittelt) ppm.

**Elementaranalyse (%):**

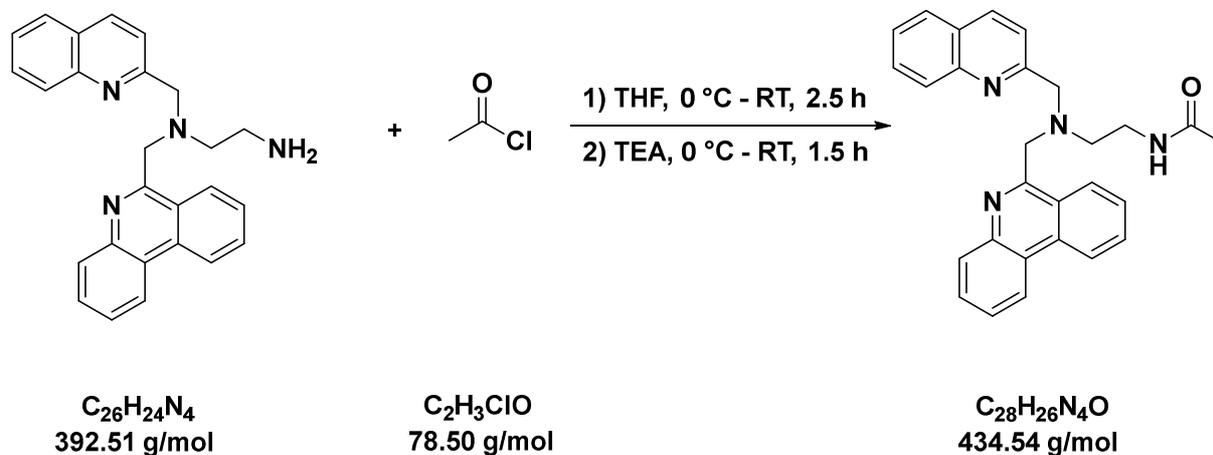
berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ : C 76.07, H 6.38, N 13.65

gefunden: C 76.45, H 6.03, N 13.52

**MS (ESI<sup>+</sup>, CH<sub>3</sub>OH):**  $m/z = 393.2065$  [M+H]<sup>+</sup>.

### 5.2.1.15 Synthese von *N*-(2-((6-Phenanthridinylmethyl)-(2-chinolin)amino)ethyl)acetamid (p<sub>qen</sub><sup>COCH<sub>3</sub></sup>)

USC-PR104-21



Acetylchlorid (472  $\mu\text{L}$ , 519 mg, 6.62 mmol) wurde unter Argon in wasserfreiem Tetrahydrofuran (40 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann wurde in der Kälte portionsweise *N*-(Phenanthridin-6-ylmethyl)-*N*-(chinolin-2-ylmethyl)ethan-1,2-diamin (1.73 g; 4.41 mmol) zugegeben, wobei ein voluminöser hellgelber Feststoff ausfiel. Die Mischung wurde unter Lichtausschluss zunächst 30 min bei 0 °C und anschließend 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde erneut auf 0 °C gekühlt und unter Eiskühlung Triethylamin (923  $\mu\text{L}$ , 670 mg, 6.62 mmol) zugetropft. Die hellgelbe Mischung wurde unter Lichtausschluss weitere 30 min bei 0 °C und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Wasser (300 mL) zugegeben, die Mischung mit Dichlormethan (3 x 75 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (3 x 100 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde zuletzt mit Diethylether (3 x 100 mL) gewaschen und mehrere Tage im Hochvakuum getrocknet um das Produkt als hellgelber Feststoff in guter Ausbeute zu erhalten.

**Ausbeute:** 60% (1.16 g, 2.66 mmol)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3272 (br), 3061 (w), 2824 (w), 1653 (s), 1504 (m), 1426 (m), 1368 (m), 1283 (w), 1140 (w), 829 (m), 756 (vs), 726 (vs)  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (500.13 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 8.80 (d, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>Phen-H1,Phen-H2</sub> = 8.2 Hz, Phen-*H1*), 8.73 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>Phen-H10,Phen-H9</sub> = 8.1 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>Phen-H10,Phen-H8</sub> = 1.3 Hz, Phen-*H10*), 8.60 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>Phen-H4,Phen-H3</sub> = 8.2 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>Phen-H4,Phen-H2</sub> = 0.7 Hz, Phen-*H4*), 8.26 (d, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>Chin-H4,Chin-H3</sub> = 8.3 Hz, Chin-*H4*), 8.07 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>Phen-H7,Phen-H8</sub> = 8.1 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>Phen-H7,Phen-H9</sub> = 1.2 Hz, Phen-*H7*), 7.95 (d, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>Chin-H8,Chin-H7</sub> = 8.2 Hz, Chin-*H8*), 7.91 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>Chin-H5,Chin-H6</sub> = 8.1 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>Chin-H5,Chin-H7</sub> = 1.4 Hz, Chin-*H5*, überlagert mit Phen-*H2*), 7.91 (ddd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>Phen-H2,Phen-H1/H3</sub> = 8.3 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>Phen-H2,Phen-H3</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>Phen-H2,Phen-H4</sub> = 1.4 Hz, Phen-*H2*, überlagert mit Chin-*H5*), 7.75 (ddd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>Phen-H8,Phen-H7</sub> = 8.1 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>Phen-H8,Phen-H9</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>Phen-H8,Phen-H10</sub> = 1.3 Hz, Phen-*H8*, überlagert mit Phen-*H3*), 7.72 (ddd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>Phen-H3,Phen-H4</sub> = 8.1 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>Phen-H3,Phen-H2</sub> = 6.7 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>Phen-H3,Phen-H1</sub> = 1.3 Hz, Phen-*H3*, überlagert mit Phen-*H8*, Chin-*H7* und Phen-*H9*), 7.71 (ddd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>Chin-H7,Chin-H8</sub> = 8.5 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>Chin-H7,Chin-H6</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>Chin-H7,Chin-H5</sub> = 1.6 Hz, Chin-*H7*, überlagert mit Phen-*H3* und Phen-*H9*), 7.69 (ddd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>Phen-H9,Phen-H10</sub> = 8.1 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>Phen-H9,Phen-H8</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>Phen-H9,Phen-H7</sub> = 1.4 Hz, Phen-*H9*, überlagert mit Phen-*H8* und Chin-*H7*), 7.61 (t, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>NH,CH2</sub> = 5.7 Hz, NHCO, überlagert mit Chin-*H3*), 7.59 (d, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>Chin-H3,Chin-H4</sub> = 8.5 Hz, Chin-*H3*), 7.55 (ddd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>Chin-H6,Chin-H5</sub> = 8.1 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>Chin-H6,Chin-H7</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>Chin-H6,Chin-H8</sub> = 1.2 Hz, Chin-*H6*), 4.39 (s, 2H, Phen-*CH*<sub>2</sub>), 4.05 (s, 2H, Chin-*CH*<sub>2</sub>), 3.22 (q, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>CH2,CH2/NH</sub> = 6.3 Hz, CH<sub>2</sub>NHCO), 2.70 (t, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>CH2,CH2</sub> = 6.7 Hz, pqa-*CH*<sub>2</sub>), 1.62 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR (125.76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 168.79 (NHCO), 159.97 (Chin-*C2*), 158.55 (Phen-*C6*), 146.89 (Chin-*C8a*), 142.81 (Phen-*C4a*), 136.05 (Chin-*C4*), 132.37 (Phen-*C10a*), 130.82 (Phen-*C2*), 129.50 (Phen-*C7*), 129.38 (Chin-*C7*), 128.69 (Phen-*C8*), 128.52 (Chin-*C8*), 127.74 (Chin-*C5*), 127.48 (Phen-*C4*), 127.23 (Phen-*C3*), 127.07 (Phen-*C9*), 126.91 (Chin-*C4a*), 126.11 (Chin-*C6*), 124.96 (Phen-*C6a*), 123.69 (Phen-*C10b*), 122.56 (Phen-*C10*), 122.45 (Phen-*C1*), 121.40 (Chin-*C3*), 60.54 (Chin-*CH*<sub>2</sub>), 60.27 (Phen-*CH*<sub>2</sub>), 53.38 (pqa-*CH*<sub>2</sub>), 36.44 (Ligand-*CH*<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 22.50 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**Elementaranalyse (%):**

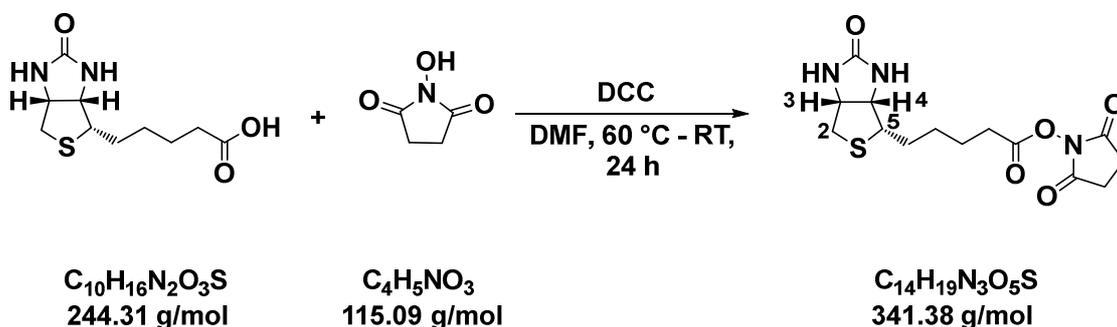
Berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O · 0.5 H<sub>2</sub>O: C 75.82, H 6.14, N 12.63

gefunden: C 75.54, H 6.11, N 12.48

**MS (ESI<sup>+</sup>, CH<sub>3</sub>OH):** *m/z* = 457.1995 [M+Na]<sup>+</sup>, 435.2175 [M+H]<sup>+</sup>.

5.2.1.16 Synthese von Biotin-*N*-succinimidylester<sup>[116]</sup>

USC-PR048-03



Biotin (5.00 g, 20.5 mmol) und *N*-Hydroxysuccinimid (2.36 g, 20.5 mmol) wurden in *N,N*-Dimethylformamid (150 mL) gegeben. Die farblose Suspension wurde dann unter kräftigem Rühren auf 60 °C erhitzt bis der Feststoff vollständig gelöst war (ca. 20 min). Dann wurde in der Wärme Dicyclohexylcarbodiimid (5.50 g, 26.7 mmol) zugeben, die farblose Lösung langsam auf Raumtemperatur gekühlt und weitere 24 h gerührt. Dabei fiel ein farbloser kristalliner Feststoffes aus, der über einen Faltenfilter abgetrennt und verworfen wurde. Das Filtrat wurde vollständig eingeeengt, der farblose pulverige Rückstand mit Wasser (5 x 50 mL), Methanol (4 x 50 mL) und Diethylether (3 x 50 mL) gewaschen und über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt als feinpulvriger farbloser Feststoff in guter Ausbeute erhalten.

**Ausbeute:** 76% (5.33 g, 15.6 mmol)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3226 (s), 2942 (m), 1723 (vs), 1692 (vs), 1467 (w), 1369 (w), 1210 (s), 1061 (s), 859 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (500.13 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 6.42 (s, 1H, Biotin-NH), 6.36 (s, 1H, Biotin-NH), 4.31 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>H3,H4</sub> = 7.6 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>H3,H2</sub> = 5.2 Hz, Biotin-H3), 4.15 (ddd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>H4,H3</sub> = 7.4 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>H4,H5</sub> = 4.8 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>H4,H2</sub> = 2.0 Hz, Biotin-H4), 3.11 (ddd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>Biotin-H5,CH2 trans (Kette)</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>Biotin-H5,CH2 cis (Kette)</sub> = 6.5 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>Biotin-H5,Biotin-H4</sub> = 4.5 Hz, Biotin-H5), 2.83 (dd, 1H, <sup>2</sup>*J*<sub>H2,H2'</sub> = 12.6 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>H2,H3</sub> = 5.3 Hz, Biotin-H2), 2.81 (s, 4H, Succinimid-CH<sub>2</sub>), 2.67 (t, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>CH2,CH2</sub> = 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>COON), 2.58 (d, 1H, <sup>2</sup>*J*<sub>H2',H2</sub> = 12.4 Hz, Biotin-H2'), 1.68 – 1.38 (m, 6H, Biotin-CH<sub>2</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR (125.76 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 170.27 (Succinimid-CO), 168.94 (COON), 162.69 (Biotin-HNCONH), 60.99 (Biotin-C4), 59.17 (Biotin-C3), 55.23 (Biotin-C5), 40.38 (Biotin-C2, Signal vom Lösemittel-Peak überdeckt und daher aus DEPT135-Spektrum ermittelt), 30.00 (Biotin-CH<sub>2</sub>COON), 27.83 (Biotin-CH<sub>2</sub>) 27.57 (Biotin-CH<sub>2</sub>), 25.44 (Succinimid-CH<sub>2</sub>), 24.30 (Biotin-CH<sub>2</sub>) ppm.

**Elementaranalyse (%):**

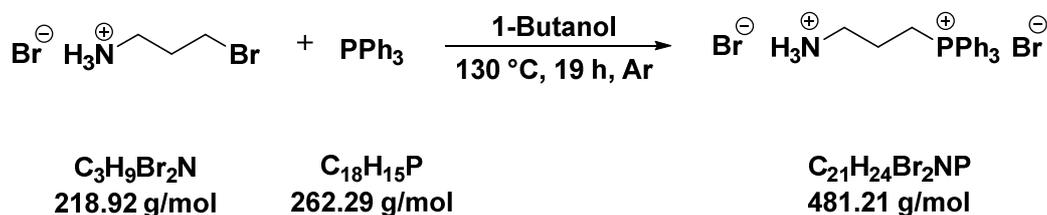
berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: C 49.26, H 5.61, N 12.31, S 9.39

gefunden: C 49.61, H 5.58, N 12.21, S 8.81

**MS (LIFDI, THF):**  $m/z$  = 342.1106 [M+H]<sup>+</sup>.

5.2.1.17 Synthese von (3-Aminopropyl)triphenylphosphoniumbromid-Hydrobromid<sup>[118]</sup>

USC-XB241-21



3-Bromopropylamin-Hydrobromid (5.04 g, 23.0 mmol) und Triphenylphosphan (6.48 g, 24.7 mmol) wurden in wasserfreiem entgastem 1-Butanol (60 mL) gelöst und unter Argon 19 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abschluss der Reaktion wurde eine Mischung aus Diethylether (200 mL) und Toluol (200 mL) hinzugegeben, der resultierende farblose Niederschlag über eine G3-Glassfritte abgetrennt und mit Diethylether (3 x 100 mL) gewaschen. Nach dem Umkristallisieren des Rohproduktes aus Isopropanol (400 mL) und mehrtägigem Trocknen im Hochvakuum wurde das Produkt als farbloser kristalliner Feststoff in guter Ausbeute erhalten.

**Ausbeute:** 64% (7.11 g, 14.8 mmol)

<sup>1</sup>H NMR (400.47 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 7.96 – 7.90 (m, 3H, H<sub>3</sub>N), 7.87 – 7.76 (m, 15H, Ph), 3.74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub>), 2.99 (t, 2H, <sup>3</sup>J<sub>CH<sub>2</sub>,CH<sub>2</sub></sub> = 7.4 Hz, H<sub>3</sub>N-CH<sub>2</sub>), 1.84 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (100.70 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 135.14 (d, <sup>4</sup>J<sub>C<sub>4</sub>,P</sub> = 2.8 Hz, C<sub>4</sub>), 133.59 (d, <sup>3</sup>J<sub>C<sub>3</sub>,P</sub> = 10.2 Hz, C<sub>3</sub>), 130.38 (d, <sup>2</sup>J<sub>C<sub>2</sub>,P</sub> = 12.5 Hz, C<sub>2</sub>), 118.01 (d, <sup>1</sup>J<sub>C<sub>1</sub>,P</sub> = 86.2 Hz, C<sub>1</sub>), 20.09 (d, <sup>2</sup>J<sub>CH<sub>2</sub>,P</sub> = 3.2 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub>), 18.16 (d, <sup>1</sup>J<sub>CH<sub>2</sub>,P</sub> = 52.8 Hz, CH<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub>) ppm. Das Signal der H<sub>3</sub>NCH<sub>2</sub>-Gruppe wird vom Lösemittelpk überlagert.

<sup>31</sup>P NMR (162.11 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 23.68 (s, PPh<sub>3</sub>) ppm.

**Elementaranalyse (%):**

Berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>Br<sub>2</sub>NP: C 50.42, H 5.03, N 2.91

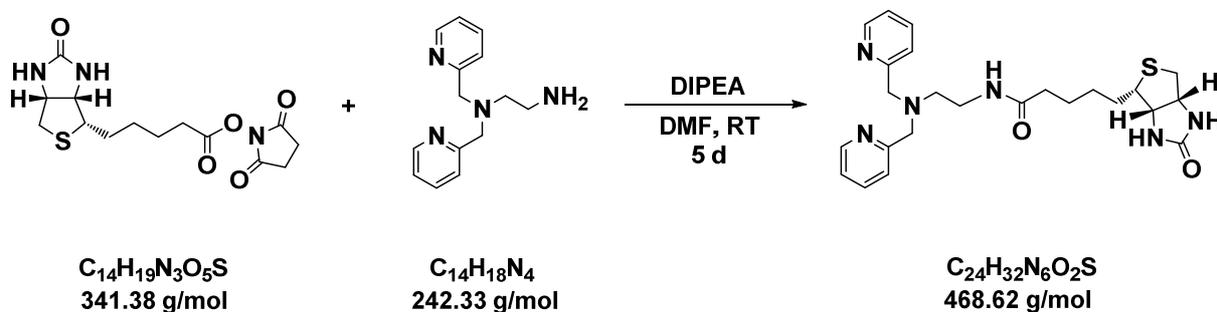
Gefunden: C 52.07, H 5.09, N 2.74.

**MS (ESI<sup>+</sup>, CH<sub>3</sub>OH):** *m/z* = 320.1562 [M-2Br-H]<sup>+</sup>.

## 5.2.2 Synthese der Biokonjugate

### 5.2.2.1 Synthese von *N*-(2-(Bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)biotinamid (bpen<sup>biotin</sup>)

USC-ZB001-04 (= USC-ZD001-04)



*N,N*-Bis-(2-pyridinylmethyl)ethan-1,2-diamin (510 mg, 2.10 mmol), Biotin-*N*-succinimidyl-ester (717 mg, 2.10 mmol) und *N,N*-Diisopropylethylamin (768  $\mu\text{L}$ , 570 mg, 4.41 mmol) wurden in *N,N*-Dimethylformamid (35 mL) gelöst und die hellgelbe Lösung 5 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Gradienten aus Dichlormethan/Methanol (10:1 v/v) nach Methanol als Eluent gereinigt. Das Produkt wurde nach mehrtägigem Trocknen im Hochvakuum als schwach gelber amorpher Feststoff mit  $R_f = 0.01$  (Dichlormethan/Methanol) in sehr guter Ausbeute erhalten.

**Ausbeute:** 90% (880 mg, 1.88 mmol)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3252$  (br), 2925 (m), 1694 (s), 1644 (s), 1543 (m), 1431 (m), 1250 (m), 1150 (m), 758 (s).

**$^1\text{H NMR}$  (500.13 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta = 8.47$  (ddd, 2H,  $^3J_{\text{Py-H6,Py-H5}} = 4.8$  Hz,  $^4J_{\text{Py-H6,Py-H4}} = 1.8$  Hz,  $^5J_{\text{Py-H6,Py-H3}} = 0.9$  Hz, Py-*H6*), 7.79 (t, 1H,  $^3J_{\text{CONH,CH2}} = 5.5$  Hz, Biotin-*CONH*-Ligand), 7.75 (dt, 2H,  $^3J_{\text{Py-H4,Py-H5/H3}} = 7.7$  Hz,  $^4J_{\text{Py-H4,Py-H6}} = 1.9$  Hz, Py-*H4*), 7.54 (d, 2H,  $^3J_{\text{Py-H3,Py-H4}} = 7.8$  Hz, Py-*H3*), 7.24 (ddd, 2H,  $^3J_{\text{Py-H5,Py-H4}} = 7.5$  Hz,  $^3J_{\text{Py-H5,Py-H6}} = 4.8$  Hz,  $^4J_{\text{Py-H5,Py-H3}} = 1.2$  Hz, Py-*H5*), 6.43 (s, 1H, Biotin-*NH*), 6.36 (s, 1H, Biotin-*NH*), 4.30 (dd, 1H, dd, 1H,  $^3J_{\text{Biotin-H3,Biotin-H4}} = 7.7$  Hz,  $^3J_{\text{Biotin-H3,Biotin-H2}} = 5.5$  Hz, Biotin-*H3*), 4.11 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{Biotin-H4,Biotin-H3}} = 7.6$  Hz,  $^3J_{\text{Biotin-H4,Biotin-H5}} = 4.5$  Hz,  $^4J_{\text{Biotin-H4,Biotin-NH}} = 1.9$  Hz, Biotin-*H4*), 3.76 (s, 4H, Py-*CH*<sub>2</sub>), 3.20 (q, 2H,  $^3J_{\text{CH2,CH2/CONH}} = 6.3$  Hz, Ligand-*CH*<sub>2</sub>*NHCO*-Biotin), 3.07 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{Biotin-H5,CH2 trans (Kette)}} = 8.6$  Hz,  $^3J_{\text{Biotin-H5,CH2 cis (Kette)}} = 6.0$  Hz,  $^3J_{\text{Biotin-H5,Biotin-H4}} = 4.5$  Hz, Biotin-*H5*), 2.81 (dd, 1H,  $^2J_{\text{Biotin-H2,Biotin-H2'}} = 12.4$  Hz,  $^3J_{\text{Biotin-H2,Biotin-H3}} = 5.1$  Hz, Biotin-*H2*), 2.57 (d, 1H,

$^2J_{\text{Biotin-H2',Biotin-H2}} = 12.5$  Hz, Biotin-*H2'*), 2.54 (t, 2H,  $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2} = 6.5$  Hz, bpa-*CH*<sub>2</sub>), 2.04 (t, 2H,  $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2} = 7.5$  Hz, Ligand-NHCOCH<sub>2</sub>-Biotin), 1.66 – 1.20 (m, 6H, Biotin-*CH*<sub>2</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR (125.76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta = 171.81$  (Biotin-CONH-Ligand), 162.70 (HNCONH), 159.31 (Py-*C*<sub>2</sub>), 148.69 (Py-*C*<sub>6</sub>), 136.45 (Py-*C*<sub>4</sub>), 122.61 (Py-*C*<sub>3</sub>), 122.09 (Py-*C*<sub>5</sub>), 61.03 (Biotin-*C*<sub>4</sub>), 59.60 (Biotin-*C*<sub>3</sub>), 59.18 (Py-*CH*<sub>2</sub>), 55.41 (Biotin-*C*<sub>5</sub>), 53.17 (bpa-*CH*<sub>2</sub>), 40.32 (Biotin-*C*<sub>2</sub>, Signal vom Lösemittel-Peak überdeckt und daher aus DEPT135-Spektrum ermittelt), 36.62 (Ligand-*CH*<sub>2</sub>NHCO-Biotin), 35.35 (Ligand-NHCOCH<sub>2</sub>-Biotin), 28.26 (Biotin-*CH*<sub>2</sub>), 28.06 (Biotin-*CH*<sub>2</sub>), 25.26 (Biotin-*CH*<sub>2</sub>) ppm.

**Elementaranalyse (%):**

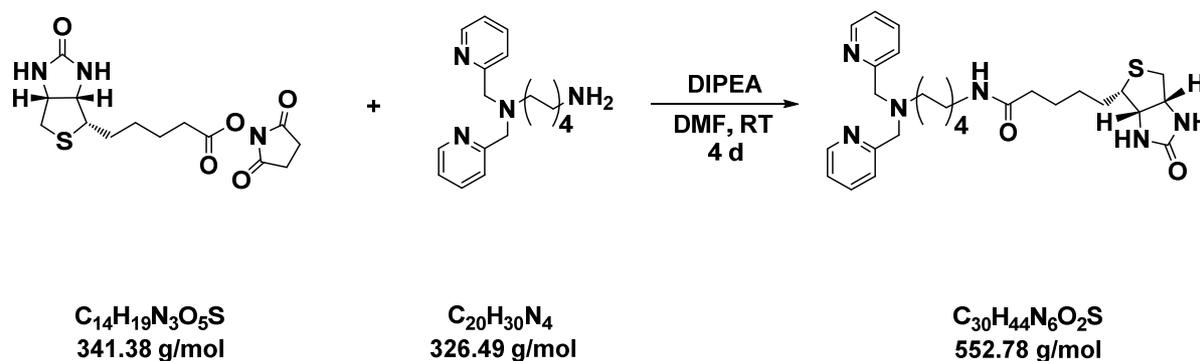
Berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S · 2 H<sub>2</sub>O: C 57.12, H 7.19, N 16.65, S 6.35

Gefunden: C 57.71, H 6.98, N 16.99, S 6.33

**MS (ESI<sup>+</sup>, CH<sub>3</sub>OH):**  $m/z = 491.2193$  [M+Na]<sup>+</sup>, 469.2375 [M+H]<sup>+</sup>.

5.2.2.2 Synthese von *N*-(8-(Bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)octyl)biotinamid (bpon<sup>biotin</sup>)

USC-PR057-03



*N,N*-Bis(pyridin-2-ylmethyl)-octan-1,8-diamin (723 mg, 2.21 mmol), Biotin-*N*-succinimidylester (756 mg, 2.21 mmol) und *N,N*-Diisopropylethylamin (753  $\mu\text{L}$ , 573 mg, 4.43 mmol) wurden in *N,N*-Dimethylformamid (30 mL) gelöst und 4 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand in Dichlormethan (50 mL) gelöst, mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (3 x 80 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Zur Aufreinigung wurde der gelbe Rückstand in Aceton gelöst (10 mL) und die resultierende Lösung mit Diethylether (100 mL) versetzt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Diethylether/Aceton (10:1 v/v, 3 x 50 mL) gewaschen und mehrere Tage im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt wurde als schwachgelber amorpher Feststoff in mäßiger Ausbeute erhalten.

**Ausbeute:** 22% (271 mg, 0.49 mmol)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3246 (br), 2928 (s), 2854 (m), 1703 (s), 1640 (m), 1552 (m), 1462 (m), 1433 (m), 758 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (500.13 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 8.47 (ddd, 2H,  $^3J_{\text{Py-H6,Py-H5}} = 4.9$  Hz,  $^4J_{\text{Py-H6,Py-H4}} = 1.8$  Hz,  $^5J_{\text{Py-H6,Py-H3}} = 0.9$  Hz, Py-*H6*), 7.76 (dt, 2H,  $^3J_{\text{Py-H4,Py-H5/H3}} = 7.7$  Hz,  $^4J_{\text{Py-H4,Py-H6}} = 1.9$  Hz, Py-*H4*), 7.71 (t, 1H,  $^3J = 5.7$  Hz, Biotin-CONH-Ligand), 7.51 (d, 2H,  $^3J_{\text{Py-H3,Py-H4}} = 7.8$  Hz, Py-*H3*), 7.24 (ddd, 2H,  $^3J_{\text{Py-H5,Py-H4}} = 7.5$  Hz,  $^3J_{\text{Py-H5,Py-H6}} = 4.8$  Hz,  $^4J_{\text{Py-H5,Py-H3}} = 1.2$  Hz, Py-*H5*), 6.42 (s, 1H, Biotin-NH), 6.36 (s, 1H, Biotin-NH), 4.29 (dd, 1H,  $^3J_{\text{Biotin-H3,Biotin-H4}} = 7.7$  Hz,  $^3J_{\text{Biotin-H3,Biotin-H2}} = 5.2$  Hz, Biotin-*H3*), 4.12 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{Biotin-H4,Biotin-H3}} = 7.6$  Hz,  $^3J_{\text{Biotin-H4,Biotin-H5}} = 4.5$  Hz,  $^4J_{\text{Biotin-H4,Biotin-NH}} = 1.9$  Hz, Biotin-*H4*), 3.72 (s, 4H, Py-*CH*<sub>2</sub>), 3.08 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{Biotin-H5,CH}_2 \text{ trans (Kette)}} = 8.6$  Hz,  $^3J_{\text{Biotin-H5,CH}_2 \text{ cis (Kette)}} = 6.2$  Hz,  $^3J_{\text{Biotin-H5,Biotin-H4}} = 4.2$  Hz, Biotin-*H5*), 2.98 (q, 2H,  $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2} = 6.6$  Hz,

Ligand-CH<sub>2</sub>NHCO-Biotin), 2.80 (dd, 1H,  $^2J_{\text{Biotin-H2,Biotin-H2}'} = 12.4$  Hz,  $^3J_{\text{Biotin-H2,Biotin-H3}} = 5.1$  Hz, Biotin-H2), 2.57 (d, 1H,  $^2J_{\text{Biotin-H2}',\text{Biotin-H2}} = 12.4$  Hz, Biotin-H2'), 2.43 (t, 2H,  $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2} = 7.2$  Hz, bpa-CH<sub>2</sub>), 2.03 (t, 2H,  $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2} = 7.4$  Hz, Ligand-NHCOCH<sub>2</sub>-Biotin), 1.64 – 1.12 (m, 18H, Biotin-CH<sub>2</sub>+Octan-CH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR (125.76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta = 171.74$  (Biotin-CONH-Ligand), 162.69 (Py-C2), 159.51 (HNCONH), 148.67 (Py-C6), 136.42 (Py-C4), 122.54 (Py-C3), 122.03 (Py-C5), 61.03 (Biotin-C4), 59.84 (Py-CH<sub>2</sub>), 59.18 (Biotin-C3), 55.44 (Biotin-C5), 53.44 (bpa-CH<sub>2</sub>), 40.32 (Biotin-C2, Signal vom Lösemittel-Peak überdeckt und daher aus DEPT135-Spektrum ermittelt), 38.34 (Ligand-CH<sub>2</sub>NHCO-Biotin), 35.21 (Ligand-NHCOCH<sub>2</sub>-Biotin), 29.15 (Octan-CH<sub>2</sub>), 28.72 (Octan-CH<sub>2</sub>), 28.69 (Octan-CH<sub>2</sub>), 28.20 (Biotin-CH<sub>2</sub>), 28.04 (Biotin-CH<sub>2</sub>), 26.56 (Octan-CH<sub>2</sub>), 26.43 (Octan-CH<sub>2</sub>), 26.38 (Octan-CH<sub>2</sub>), 25.35 (Biotin-CH<sub>2</sub>) ppm.

**Elementaranalyse (%):**

Berechnet für C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S · H<sub>2</sub>O: C 63.13, H 8.12, N 14.72, S 5.62

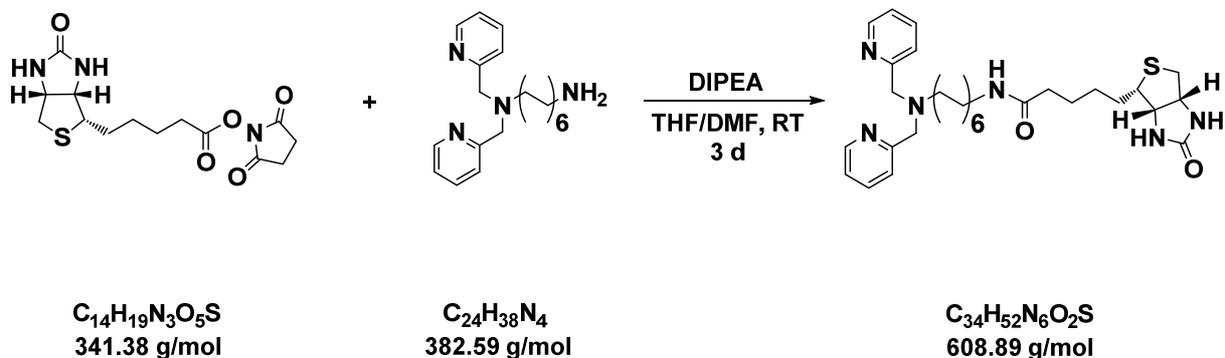
gefunden: C 63.19, H 7.98, N 15.04, S 5.43

**MS (ESI<sup>+</sup>, CH<sub>3</sub>OH):**  $m/z = 575.3127$  [M+Na]<sup>+</sup>, 553.3309 [M+H]<sup>+</sup>.

### 5.2.2.3 Synthese von *N*-(12-(Bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)dodecyl)biotinamid

(bpddn<sup>biotin</sup>)

USC-PR064-02



*N,N*-Bis(pyridin-2-yl-methyl)-dodecan-1,12-diamin (604 mg, 1.58 mmol), Biotin-*N*-succinimidylylester (539 mg, 1.58 mmol) und *N,N*-Diisopropylethylamin (550  $\mu\text{L}$ , 408 mg, 3.16 mmol) wurden in einer Mischung aus Tetrahydrofuran und *N,N*-Dimethylformamid (3:1 v/v, 20 mL) gelöst und 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung unter vermindertem Druck auf 1/4 des ursprünglichen Volumens eingengt und mit Ethylacetat (50 mL) versetzt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit Wasser (3 x 50 mL) gewaschen. Das gelbe organische Filtrat wurde ebenfalls mit Wasser (3 x 80 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck auf 1/10 des ursprünglichen Volumens eingengt. Die Zugabe von Diethylether (50 mL) führte zum Ausfall von weiterem Produkt, welches abfiltriert und mit Diethylether (10 mL) gewaschen wurden. Die vereinigten Feststoffe wurden mehrere Tage im Hochvakuum getrocknet und das Produkt als hellbraunes Pulver in moderater Ausbeute erhalten.

**Ausbeute:** 50% (478 mg, 0.79 mmol)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3235 (br), 2924 (s), 2852 (m), 1703 (s), 1640 (m), 1552 (m), 1468 (m), 1432 (m), 757 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (500.13 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 8.47 (ddd, 2H,  $^3J_{\text{Py-H6,Py-H5}}$  = 4.8 Hz,  $^4J_{\text{Py-H6,Py-H4}}$  = 1.7 Hz,  $^5J_{\text{Py-H6,Py-H3}}$  = 0.9 Hz, Py-H6), 7.75 (dt, 2H,  $^3J_{\text{Py-H4,Py-H5/H3}}$  = 7.7 Hz,  $^4J_{\text{Py-H4,Py-H6}}$  = 1.8 Hz, Py-H4), 7.73 (t, 1H,  $^3J$  = 5.5 Hz, Biotin-CONH-Ligand), 7.51 (d, 2H,  $^3J_{\text{Py-H3,Py-H4}}$  = 7.9 Hz, Py-H3), 7.23 (ddd, 2H,  $^3J_{\text{Py-H5,Py-H4}}$  = 7.4 Hz,  $^3J_{\text{Py-H5,Py-H6}}$  = 4.9 Hz,  $^4J_{\text{Py-H5,Py-H3}}$  = 1.0 Hz, Py-H5), 6.42 (s, 1H, Biotin-NH), 6.36 (s, 1H, Biotin-NH), 4.30 (dd, 1H,  $^3J_{\text{Biotin-H3,Biotin-H4}}$  = 7.6 Hz,  $^3J_{\text{Biotin-H3,Biotin-H2}}$  = 5.3 Hz, Biotin-

*H3*), 4.12 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{Biotin-H4,Biotin-H3}} = 7.6$  Hz,  $^3J_{\text{Biotin-H4,Biotin-H5}} = 4.4$  Hz,  $^4J_{\text{Biotin-H4,Biotin-NH}} = 1.8$  Hz, Biotin-*H4*), 3.72 (s, 4H, Py-*CH*<sub>2</sub>), 3.08 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{Biotin-H5,CH}_2 \text{ trans (Kette)}} = 8.9$  Hz,  $^3J_{\text{Biotin-H5,CH}_2 \text{ cis (Kette)}} = 5.8$  Hz,  $^3J_{\text{Biotin-H5,Biotin-H4}} = 4.4$  Hz, Biotin-*H5*), 3.00 (q, 2H,  $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2} = 6.5$  Hz, Ligand-*CH*<sub>2</sub>NHCO-Biotin), 2.80 (dd, 1H,  $^2J_{\text{Biotin-H2,Biotin-H2}'}$  = 12.4 Hz,  $^3J_{\text{Biotin-H2,Biotin-H3}} = 5.1$  Hz, Biotin-*H2*), 2.57 (d, 1H,  $^2J_{\text{Biotin-H2}',\text{Biotin-H2}} = 12.4$  Hz, Biotin-*H2'*), 2.43 (t, 2H,  $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2} = 7.0$  Hz, bpa-*CH*<sub>2</sub>), 2.04 (t, 2H,  $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2} = 7.4$  Hz, Ligand-NHCOCH<sub>2</sub>-Biotin), 1.66 – 1.06 (m, 26H, Biotin-*CH*<sub>2</sub>+Dodecan-*CH*<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR (125.76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta = 171.78$  (Biotin-CONH-Ligand), 162.71 (Py-*C*<sub>2</sub>), 159.51 (HNCONH), 148.68 (Py-*C*<sub>6</sub>), 136.43 (Py-*C*<sub>4</sub>), 122.55 (Py-*C*<sub>3</sub>), 122.04 (Py-*C*<sub>5</sub>), 61.05 (Biotin-*C*<sub>4</sub>), 59.84 (Py-*CH*<sub>2</sub>), 59.20 (Biotin-*C*<sub>3</sub>), 55.46 (Biotin-*C*<sub>5</sub>), 53.45 (bpa-*CH*<sub>2</sub>), 40.31 (Biotin-*C*<sub>2</sub>, Signal vom Lösemittel-Peak überdeckt und daher aus DEPT135-Spektrum ermittelt), 38.37 (Ligand-*CH*<sub>2</sub>NHCO-Biotin), 35.23 (Ligand-NHCOCH<sub>2</sub>-Biotin), 29.18 (Dodecan-*CH*<sub>2</sub>), 29.01 (Dodecan-*CH*<sub>2</sub>), 28.99 (Dodecan-*CH*<sub>2</sub>), 28.98 (Dodecan-*CH*<sub>2</sub>), 28.95 (Dodecan-*CH*<sub>2</sub>), 28.77 (Dodecan-*CH*<sub>2</sub>), 28.73 (Dodecan-*CH*<sub>2</sub>), 28.22 (Biotin-*CH*<sub>2</sub>), 28.05 (Biotin-*CH*<sub>2</sub>), 26.58 (Dodecan-*CH*<sub>2</sub>), 26.43 (Dodecan-*CH*<sub>2</sub>, zwei überlagerte Signale), 25.36 (Biotin-*CH*<sub>2</sub>) ppm.

**Elementaranalyse (%):**

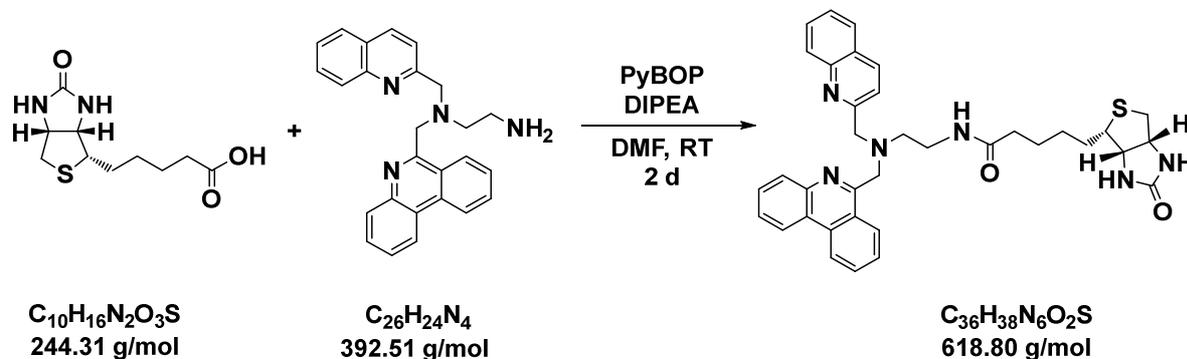
berechnet für C<sub>34</sub>H<sub>52</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S · 3 H<sub>2</sub>O: C 61.60, H 8.82, N 12.68, S 4.84

gefunden: C 62.00, H 8.65, N 12.54, S 4.31

**MS (ESI<sup>+</sup>, CH<sub>3</sub>OH):**  $m/z = 631.3752$  [M+Na]<sup>+</sup>, 609.3934 [M+H]<sup>+</sup>.

### 5.2.2.4 Synthese von *N*-(2-((6-Phenanthridinylmethyl)-(2-chinolin)amino)ethyl)biotinamid (p<sub>qen</sub><sup>biotin</sup>)

USC-PR127-03



*N*-(Phenanthridin-6-ylmethyl)-*N*-(chinolin-2-ylmethyl)ethan-1,2-diamin (823 mg, 2.10 mmol), Biotin (513 mg; 2.10 mmol) und *N,N*-Diisopropylethylamin (805  $\mu\text{L}$ , 597 mg; 4.62 mmol) wurden in *N,N*-Dimethylformamid (40 mL) gelöst. Zu der goldgelben Lösung wurde dann portionsweise PyBOP (1202 mg; 2.31 mmol) Lösung gegeben und diese 2 d unter Lichtausschluss bei Raumtemperatur gerührt. Dabei erfolgte ein Farbumschlag von gelb nach orangerot. Anschließend wurde die Lösung mit Ethylacetat (250 mL) versetzt, die organische Phase mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (3 x 200 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (3 x 200 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde zunächst mit Diethylether (3 x 100 mL) gewaschen und anschließend säulenchromatographisch unter Lichtausschluss an Kieselgel mit einem Gradienten aus Dichlormethan/Methanol (10:1 v/v) nach Dichlormethan/Methanol (1:1 v/v) gereinigt. Das Produkt ( $R_f = 0.05$ ) wurde nach mehrtägigem Trocknen im Hochvakuum als oranger kristalliner Feststoff in moderater Ausbeute erhalten.

**Ausbeute:** 45% (589 mg, 0.95 mmol)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3258$  (br), 2925 (w), 1696 (s), 1505 (w), 1459 (w), 1262 (w), 1142 (w), 1118 (w), 840 (s), 757 (s), 726 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H NMR (500.13 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 8.80 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>Phen-H1,Phen-H2</sub> = 8.3 Hz, Phen-*H1*), 8.73 (m, 1H, Phen-*H10*), 8.58 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>Phen-H4,Phen-H3</sub> = 8.0 Hz, Phen-*H4*), 8.25 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>Chin-H4,Chin-H3</sub> = 8.3 Hz, Chin-*H4*), 8.07 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>Phen-H7,Phen-H8</sub> = 8.3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>Phen-H7,Phen-H9</sub> = 1.2 Hz, Phen-*H7*), 7.95 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>Chin-H8,Chin-H7</sub> = 8.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>Chin-H8,Chin-H6</sub> = 1.1 Hz, Chin-*H8*), 7.91 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>Chin-H5,Chin-H6</sub> = 8.2 Hz, <sup>4</sup>J<sub>Chin-H5,Chin-H7</sub> = 1.3 Hz Chin-*H5*, überlagert mit Phen-*H2*), 7.91 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>Phen-H2,Phen-H1/H3</sub> = 8.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Phen-H2,Phen-H3</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>Phen-H2,Phen-H4</sub> = 1.4 Hz, Phen-*H2*, überlagert mit Chin-*H5*), 7.75 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>Phen-H8,Phen-H7</sub> = 8.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Phen-H8,Phen-H9</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>Phen-H8,Phen-H10</sub> = 1.4 Hz, Phen-*H8*), 7.71 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>Phen-H3,Phen-H4</sub> = 8.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Phen-H3,Phen-H2</sub> = 7.0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>Phen-H3,Phen-H1</sub> = 1.5 Hz, Phen-*H3*, überlagert mit Chin-*H7* und Phen-*H9*), 7.71 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>Chin-H7,Chin-H8</sub> = 8.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Chin-H7,Chin-H6</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>Chin-H7,Chin-H5</sub> = 1.3 Hz, Chin-*H7*, überlagert mit Phen-*H3* und Phen-*H9*), 7.69 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>Phen-H9,Phen-H10</sub> = 8.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Phen-H9,Phen-H8</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>Phen-H9,Phen-H7</sub> = 1.4 Hz, Phen-*H9*, überlagert mit Phen-*H8* und Chin-*H7*), 7.58 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>Chin-H3,Chin-H4</sub> = 8.5 Hz, Chin-*H3*), 7.55 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>Chin-H6,Chin-H5</sub> = 8.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Chin-H6,Chin-H7</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>Chin-H6,Chin-H8</sub> = 1.2 Hz, Chin-*H6*), 7.52 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>NH,CH2</sub> = 5.4 Hz, Ligand-NH), 6.40 (s, 1H, Biotin-NH), 6.35 (s, 1H, Biotin-NH), 4.40 (s, 2H, Phen-CH<sub>2</sub>), 4.27 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>Biotin-H3,Biotin-H4</sub> = 7.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Biotin-H3,Biotin-H2</sub> = 5.3 Hz, Biotin-*H3*), 4.12 – 4.02 (m, 3H, Biotin-*H4*+Chin-CH<sub>2</sub>), 3.24 (q, 2H, <sup>3</sup>J<sub>CH2,CH2/NH</sub> = 6.2 Hz, Ligand-CH<sub>2</sub>NHCO-Biotin), 3.00 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>Biotin-H5,CH2 trans (Kette)</sub> = 8.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Biotin-H5,CH2 cis (Kette)</sub> = 6.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Biotin-H5,Biotin-H4</sub> = 4.5 Hz, Biotin-*H5*), 2.77 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>Biotin-H2,Biotin-H2'</sub> = 12.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Biotin-H2,Biotin-H3</sub> = 5.1 Hz, Biotin-*H2*), 2.72 (t, 2H, <sup>3</sup>J<sub>CH2,CH2</sub> = 6.4 Hz, pqa-CH<sub>2</sub>), 2.56 (d, 1H, <sup>2</sup>J<sub>Biotin-H2',Biotin-H2</sub> = 12.5 Hz, Biotin-*H2'*), 1.86 (t, 2H, <sup>3</sup>J<sub>CH2,CH2</sub> = 7.5 Hz, Ligand-NHCOCH<sub>2</sub>-Biotin), 1.61 – 1.12 (m, 6H, Biotin-CH<sub>2</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (125.76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 171.69 (NHCO), 162.70 (HNCNH), 159.98 (Chin-C2, schwach aufgelöst), 158.52 (Phen-C6, schwach aufgelöst), 146.89 (Chin-C8a), 142.80 (Phen-C4a), 136.08 (Chin-C4), 132.37 (Phen-C10a), 130.85 (Phen-C2), 129.49 (Phen-C7), 129.41 (Chin-C7), 128.71 (Phen-C8), 128.51 (Chin-C8), 127.76 (Chin-C5), 127.44 (Phen-C4), 127.26 (Phen-C3), 127.09 (Phen-C9), 126.91 (Chin-C4a), 126.14 (Chin-C6), 124.94 (Phen-C6a), 123.68 (Phen-C10b), 122.56 (Phen-C10), 122.47 (Phen-C1), 121.41 (Chin-C3), 61.00 (Biotin-C4), 60.51 (Chin-CH<sub>2</sub>, schwach aufgelöst), 60.23 (Phen-CH<sub>2</sub>, schwach aufgelöst), 59.17 (Biotin-C3), 55.39 (Biotin-C5), 53.51 (pqa-CH<sub>2</sub>), 40.29 (Biotin-C2, Signal vom Lösemittel-Peak überdeckt und daher aus DEPT135-Spektrum ermittelt), 36.36 (Ligand-CH<sub>2</sub>NHCO-Biotin), 35.18 (Ligand-NHCOCH<sub>2</sub>-Biotin), 28.22 (Biotin-CH<sub>2</sub>), 28.01 (Biotin-CH<sub>2</sub>), 25.13 (Biotin-CH<sub>2</sub>) ppm.

**Elementaranalyse (%):**

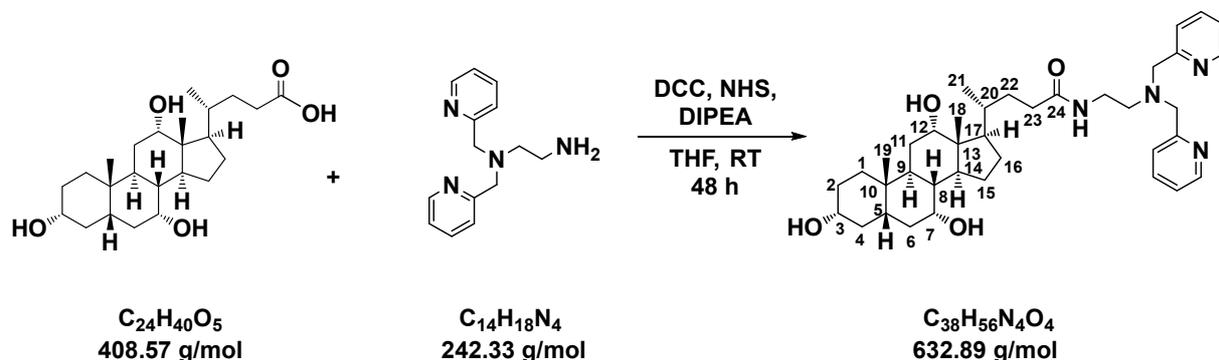
berechnet für  $C_{36}H_{38}N_6O_2S \cdot 2 H_2O$ : C 66.03, H 6.46, N 12.83, S 4.90

gefunden: C 65.61, H 6.12, N 12.79, S 4.76

**MS (ESI<sup>+</sup>, CH<sub>3</sub>OH):**  $m/z = 641.2659 [M+Na]^+$ ,  $619.2841 [M+H]^+$ .

5.2.2.5 Synthese von *N*-(2-(Bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)cholamid (bpen<sup>cholamid</sup>)

USC-PR039-04



Cholsäure (1.68 g, 4.12 mmol), *N*-Hydroxysuccinimid (0.52 g, 4.53 mmol) und *N,N*-Dicyclohexylcarbodiimid (0.93 g, 4.53 mmol) wurden in Tetrahydrofuran (30 mL) gelöst und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Dabei fiel ein farbloser Niederschlag aus, der über einen Faltenfilter abgetrennt, mit Tetrahydrofuran (10 mL) gewaschen und verworfen wurde. Zum farblosen Filtrat wurden langsam *N,N*-Bis(pyridin-2-ylmethyl)ethan-1,2-diamin (1.00 g, 4.12 mmol) und *N,N*-Diisopropylethylamin (1.54 mL, 1.17 g, 9.06 mmol) gegeben und die resultierende hellgelbe Lösung 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Dabei erfolgte ein Farbumschlag von hellgelb nach goldgelb. Anschließend wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in Dichlormethan (50 mL) gelöst, nacheinander mit Wasser (100 mL), konzentrierter Ammoniumchlorid-Lösung (50 mL), gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (50 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (3 x 50 mL) gewaschen, die gelbe organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Der schwachgelbe Feststoff wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (5:1 v/v) gereinigt und das Produkt ( $R_f = 0.45$ ) als farbloses Pulver in guter Ausbeute erhalten.

**Ausbeute:** 70% (1.84 g, 2.91 mmol)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3222$  (m), 2933 (m), 2862 (w), 1633 (s), 1570 (m), 764 (s)  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR (500.13 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta = 8.47$  (ddd, 2H,  $^3J_{H_6,H_5} = 4.9$  Hz,  $^4J_{H_6,H_4} = 1.8$  Hz,  $^5J_{H_6,H_3} = 0.9$  Hz, Py-*H*<sub>6</sub>), 7.77 (t, 1H,  $^3J_{NH,CH_2} = 5.8$  Hz, CONH, überlagert mit Py-*H*<sub>4</sub>), 7.74 (dt, 2H,  $^3J_{H_4,H_5/H_3} = 7.7$  Hz,  $^4J_{H_4,H_6} = 1.8$  Hz, Py-*H*<sub>4</sub>), 7.53 (d, 2H,  $^3J_{H_3,H_4} = 7.8$  Hz, Py-*H*<sub>3</sub>), 7.24 (ddd, 2H,  $^3J_{H_5,H_4} = 7.5$  Hz,  $^3J_{H_5,H_6} = 4.9$  Hz,  $^4J_{H_5,H_3} = 1.2$  Hz, Py-*H*<sub>5</sub>), 4.32 (d, 1H,  $^3J_{OH,CH} = 4.4$  Hz, HOCH an

Cholsäure-C3), 4.10 (d, 1H,  $^3J_{\text{OH,CH}} = 3.6$  Hz, HOCH an Cholsäure-C12), 4.01 (d, 1H,  $^3J_{\text{OH,CH}} = 3.5$  Hz, HOCH an Cholsäure-C7), 3.78 (m, 1H, Cholsäure-H12), 3.76 (s, 4H, Py-CH<sub>2</sub>), 3.61 (m, 1H, Cholsäure-H3), 3.19 (m, 3H, CH<sub>2</sub>NHCO-Cholsäure+Cholsäure-H7), 2.54 (t, 2H,  $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2} = 6.6$  Hz, (bpa-CH<sub>2</sub>), 2.33 – 0.73 (m, 30H, Cholsäure-CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>/CH), 0.56 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, Cholsäure-C18) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR (125.76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta = 172.43$  (CONH), 159.34 (Py-C2), 148.68 (Py-C6), 136.41 (Py-C4), 122.59 (Py-C3), 122.08 (Py-C5), 71.00 (Cholsäure-C12), 70.43 (Cholsäure-C3), 66.24 (Cholsäure-C7), 59.59 (Py-CH<sub>2</sub>), 53.17 (bpa-CH<sub>2</sub>), 46.09 (Cholsäure-C17), 45.71 (Cholsäure-C13), 41.52 (Cholsäure-C5), 41.38 (Cholsäure-C14), 40.04 (Cholsäure-C4, Signal vom Lösemittel-Peak überdeckt und daher aus DEPT135-Spektrum ermittelt), 39.95 (Cholsäure-C8, Signal vom Lösemittel-Peak überdeckt und daher aus DEPT135-Spektrum ermittelt), 36.62 (CH<sub>2</sub>NHCO-Cholsäure), 35.31 (Cholsäure-C1), 35.15 (Cholsäure-C20), 34.89 (Cholsäure-C6), 34.38 (Cholsäure-C10), 32.53 (Cholsäure-C23), 31.71 (Cholsäure-C22), 30.40 (Cholsäure-C2), 28.57 (Cholsäure-C11), 27.29 (Cholsäure-C16), 26.22 (Cholsäure-C9), 22.79 (Cholsäure-C15), 22.63 (Cholsäure-C19), 17.12 (Cholsäure-C21), 12.33 (Cholsäure-C18) ppm.

**Elementaranalyse (%):**

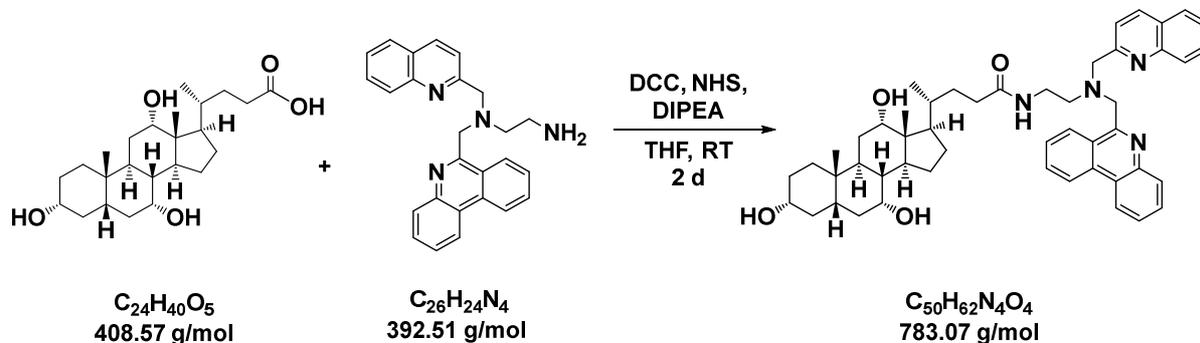
Berechnet für C<sub>38</sub>H<sub>56</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>O:      C 70.12, H 8.98, N 8.61

gefunden:                                      C 69.67, H 8.97, N 8.79

**MS (ESI<sup>+</sup>, CH<sub>3</sub>OH):**  $m/z = 1287.8439$  [2M+Na]<sup>+</sup>, 655.4163 [M+Na]<sup>+</sup>, 633.4343 [M+H]<sup>+</sup>.

5.2.2.6 Synthese von *N*-(2-((Phenanthridin-6-ylmethyl)(chinolin-2-ylmethyl)amino)ethyl)-cholamid (p<sub>qen</sub><sup>cholamid</sup>)

USC-PR094-03



Cholsäure (833 mg, 2.04 mmol), *N*-Hydroxysuccinimid (258 mg, 2.24 mmol) und *N,N*-Dicyclohexylcarbodiimid (462 g, 2.24 mmol) wurden in Tetrahydrofuran (35 mL) gelöst und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Dabei fiel ein farbloser Niederschlag aus, der über einen Faltenfilter abgetrennt, mit Tetrahydrofuran (3 x 3 mL) gewaschen und verworfen wurde. Zum farblosen Filtrat wurden langsam *N*-(Phenanthridin-6-ylmethyl)-*N*-(chinolin-2-ylmethyl)-ethan-1,2-diamin (800 mg, 2.04 mmol) und *N,N*-Diisopropylethylamin (710 µL, 527 mg, 4.08 mmol) gegeben und die resultierende gelbe Lösung 24 h unter Lichtausschluss bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in Dichlormethan (80 mL) gelöst, mit Wasser (100 mL), mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (3 x 80 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (3 x 50 mL) gewaschen, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch unter Lichtausschluss an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (10:1 v/v) als Eluent gereinigt und das Produkt ( $R_f = 0.06$ ) als feinpulvriger farbloser Feststoff in moderater Ausbeute erhalten.

**Ausbeute:** 50% (798 mg, 1.02 mmol)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3387$  (br), 2924 (s), 2862 (s), 1650 (m), 1503 (w), 1445 (m), 1375 (m), 1079 (m), 1039 (w), 755 (m), 728 (m)  $cm^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (500.13 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 8.80 (d, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H1,Phen-H2}} = 8.6$  Hz, Phen-*H1*), 8.73 (dd, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H10,Phen-H9}} = 8.2$  Hz,  $^4J_{\text{Phen-H10,Phen-H8}} = 1.2$  Hz, Phen-*H10*), 8.58 (d, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H4,Phen-H3}} = 8.3$  Hz, Phen-*H4*), 8.24 (d, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H4,Chin-H3}} = 8.5$  Hz, Chin-*H4*), 8.06 (dd, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H7,Phen-H8}} = 8.3$  Hz,  $^4J_{\text{Phen-H7,Phen-H9}} = 1.3$  Hz, Phen-*H7*), 7.95 (d, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H8,Chin-H7}} = 8.7$  Hz, Chin-*H8*), 7.91 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H2,Phen-H1/H3}} = 8.2$  Hz,  $^3J_{\text{Phen-H2,Phen-H3}} = 7.0$  Hz,  $^4J_{\text{Phen-H2,Phen-H4}} = 1.1$  Hz, Phen-*H2*, überlagert mit Chin-*H5*), 7.91 (dd, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H5,Chin-H6}} = 8.2$  Hz,  $^4J_{\text{Chin-H5,Chin-H7}} = 0.9$  Hz Chin-*H5*, überlagert mit Phen-*H2*), 7.74 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H8,Phen-H7}} = 8.2$  Hz,  $^3J_{\text{Phen-H8,Phen-H9}} = 7.0$  Hz,  $^4J_{\text{Phen-H8,Phen-H10}} = 1.4$  Hz, Phen-*H8*), 7.71 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H3,Phen-H4}} = 8.5$  Hz,  $^3J_{\text{Phen-H3,Phen-H2}} = 6.9$  Hz,  $^4J_{\text{Phen-H3,Phen-H1}} = 1.6$  Hz, Phen-*H3*, überlagert mit Chin-*H7* und Phen-*H9*), 7.70 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H7,Chin-H8}} = 8.3$  Hz,  $^3J_{\text{Chin-H7,Chin-H6}} = 7.0$  Hz,  $^4J_{\text{Chin-H7,Chin-H5}} = 1.2$  Hz, Chin-*H7*, überlagert mit Phen-*H3* und Phen-*H9*), 7.69 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H9,Phen-H10}} = 8.2$  Hz,  $^3J_{\text{Phen-H9,Phen-H8}} = 7.0$  Hz,  $^4J_{\text{Phen-H9,Phen-H7}} = 1.3$  Hz, Phen-*H9*, überlagert mit Phen-*H8* und Chin-*H7*), 7.58 (d, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H3,Chin-H4}} = 8.5$  Hz, Chin-*H3*), 7.55 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H6,Chin-H5}} = 8.1$  Hz,  $^3J_{\text{Chin-H6,Chin-H7}} = 6.9$  Hz,  $^4J_{\text{Chin-H6,Chin-H8}} = 1.2$  Hz, Chin-*H6*), 7.48 (t, 1H,  $^3J_{\text{NH,CH}_2} = 5.6$  Hz, Ligand-NH), 4.40 (s, 2H, Phen-*CH*<sub>2</sub>), 4.32 (d, 1H,  $^3J_{\text{OH,CH}} = 4.3$  Hz, HOCH an Cholsäure-C3), 4.10 (d, 1H,  $^3J_{\text{OH,CH}} = 3.6$  Hz, HOCH an Cholsäure-C12), 4.05 (s, 2H, Chin-*CH*<sub>2</sub>), 4.01 (d, 1H,  $^3J_{\text{OH,CH}} = 3.4$  Hz, HOCH an Cholsäure-C7), 3.74 (d, 1H,  $^3J_{\text{CH,OH}} = 2.7$  Hz, Cholsäure-*H12*), 3.60 (m, 1H, Cholsäure-*H3*), 3.23 (q, 2H,  $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2} = 6.2$  Hz, Ligand-*CH*<sub>2</sub>NHCO-Cholsäure), 3.19 (m, 1H, Cholsäure-*H7*), 2.71 (t, 2H,  $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2} = 6.5$  Hz, bpa-*CH*<sub>2</sub>), 2.29 – 0.74 (m, 30H, Cholsäure-*CH*<sub>3</sub>/*CH*<sub>2</sub>/*CH*), 0.50 (s, 3H, *CH*<sub>3</sub>, Cholsäure-C18) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR (125.76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 172.27 (NHCO), 160.01 (Chin-C2), 158.54 (Phen-C6), 146.91 (Chin-C8a), 142.81 (Phen-C4a), 136.05 (Chin-C4), 132.38 (Phen-C10a), 130.86 (Phen-C2), 129.49 (Phen-C7), 129.39 (Chin-C7), 128.68 (Phen-C8), 128.51 (Chin-C8), 127.76 (Chin-C5), 127.42 (Phen-C4), 127.24 (Phen-C3), 127.07 (Phen-C9), 126.91 (Chin-C4a), 126.12 (Chin-C6), 124.94 (Phen-C6a), 123.68 (Phen-C10b), 122.56 (Phen-C10), 122.49 (Phen-C1), 121.37 (Chin-C3), 70.99 (Cholsäure-C12), 70.44 (Cholsäure-C3), 66.23 (Cholsäure-C7), 60.54 (Chin-*CH*<sub>2</sub>), 60.25 (Phen-*CH*<sub>2</sub>), 53.49 (pqa-*CH*<sub>2</sub>), 45.99 (Cholsäure-C17), 45.67 (Cholsäure-C13), 41.52 (Cholsäure-C5), 41.34 (Cholsäure-C14), 40.04 (Cholsäure-C4, Signal vom Lösemittel-Peak überdeckt und daher aus DEPT135-Spektrum ermittelt), 39.92 (Cholsäure-C8, Signal vom Lösemittel-Peak überdeckt und daher aus DEPT135-Spektrum ermittelt), 36.38 (Ligand-*CH*<sub>2</sub>NHCO-Cholsäure), 35.31 (Cholsäure-C1), 35.00 (Cholsäure-C20), 34.90 (Cholsäure-C6), 34.39 (Cholsäure-C10), 32.39 (Cholsäure-C23), 31.53 (Cholsäure-C22), 30.40 (Cholsäure-C2),

28.56 (Cholsäure-C11), 27.20 (Cholsäure-C16), 26.20 (Cholsäure-C9), 22.74 (Cholsäure-C15),  
22.62 (Cholsäure-C19), 17.07 (Cholsäure-C21), 12.28 (Cholsäure-C18) ppm.

**Elementaranalyse (%):**

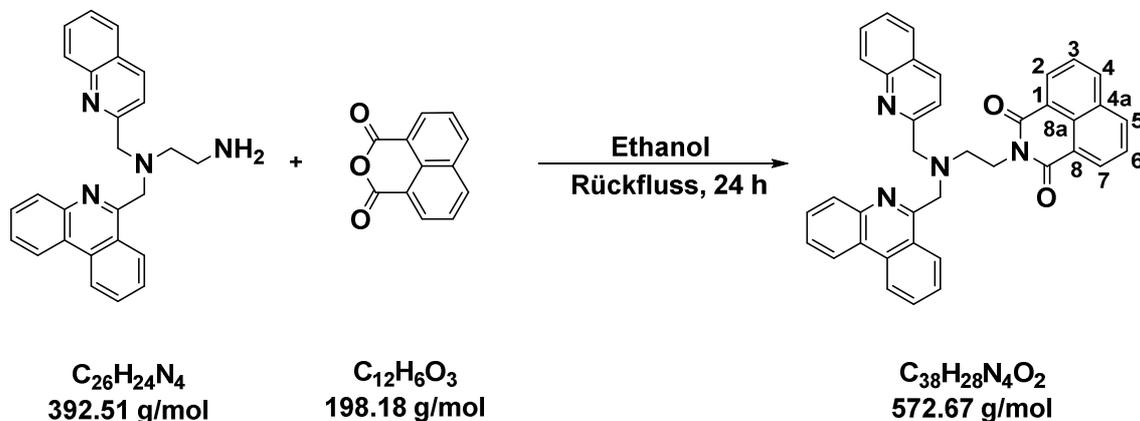
Berechnet für  $C_{50}H_{62}N_4O_4 \cdot H_2O$ : C 74.97, H 8.05, N 6.99

gefunden: C 74.63, H 8.04, N 6.81

**MS (ESI<sup>+</sup>, CH<sub>3</sub>OH):**  $m/z = 783.4827$  [M+H]<sup>+</sup>.

### 5.2.2.7 Synthese von *N*-(2-((Phenanthridin-6-ylmethyl)(chinolin-2-ylmethyl)amino)ethyl)-1,8-naphthalimid (p<sub>gen</sub><sup>naph</sup>)

USC-PR128-02



*N*-(Phenanthridin-6-ylmethyl)-*N*-(chinolin-2-ylmethyl)ethan-1,2-diamin (762 mg, 1.92 mmol) wurde in Ethanol (50 mL) gelöst. Nach der Zugabe von 1,8-Naphthalsäureanhydrid (380 mg, 1.92 mmol) wurde die goldgelbe Suspension 24 h unter Lichtausschluss zum Rückfluss erhitzt. Dabei bildete sich in der Siedehitze eine klare orange Lösung. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch 24 h bei Raumtemperatur gelagert. Der ausgefallene beige Niederschlag wurde über eine G3-Glassfritte abgetrennt und mit eiskaltem Ethanol (3 × 50 mL) gewaschen. Nach mehrtägigem Trocknen im Hochvakuum wurde das Produkt als farbloser mikrokristalliner Feststoff in guter Ausbeute erhalten.

**Ausbeute:** 58% (642 mg, 1.12 mmol)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3065 (w), 2819 (m), 1698 (s), 1659 (s), 1590 (m), 1382 (m), 1328 (m), 1234 (m), 1139 (w), 1090 (m), 853 (m), 764 (vs), 723 (vs)  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (500.13 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 8.37 (dd, 2H,  $^3J_{\text{Naph-H2/H7,Naph-H3/H6}}$  = 8.4 Hz,  $^4J_{\text{Naph-H2/H7,Naph-H4/H5}}$  = 1.0 Hz, Naph-*H2/H7*), 8.33 (dd, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H1,Phen-H2}}$  = 8.3 Hz,  $^4J_{\text{Phen-H1,Phen-H3}}$  = 1.1 Hz, Phen-*H1*), 8.30 (d, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H4,Chin-H3}}$  = 8.3 Hz, Chin-*H4*), 7.97 (d, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H4,Phen-H3}}$  = 8.4 Hz, Phen-*H4*), 7.94 (dd, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H5,Chin-H6}}$  = 8.8 Hz,  $^4J_{\text{Chin-H5,Chin-H7}}$  = 1.3 Hz, Chin-*H5*, überlagert mit Chin-*H8*, Phen-*H10* und Naph-*H4/H5*), 7.93 (dd, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H8,Chin-H7}}$  = 8.1 Hz,  $^4J_{\text{Chin-H8,Chin-H6}}$  = 1.3 Hz, Chin-*H8*, überlagert mit Chin-*H5*, Phen-*H10* und Naph-*H4/H5*), 7.92 (dd, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H10,Phen-H9}}$  = 8.1 Hz,  $^4J_{\text{Phen-H10,Phen-H8}}$  = 1.0 Hz, Phen-*H10*, überlagert mit Chin-*H5*, Chin-*H8* und Naph-*H4/H5*), 7.92 (dd, 2H,  $^3J_{\text{Naph-H4/H5,Naph-H3/H6}}$  = 7.2 Hz,

$^4J_{\text{Naph-H4/H5,Naph-H2/H7}} = 1.0$  Hz, Naph-*H4/H5*, überlagert mit Chin-*H5*, Chin-*H8* und Phen-*H10*), 7.88 (d, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H3,Chin-H4}} = 8.4$  Hz, Chin-*H3*), 7.77 (d, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H7,Phen-H8}} = 8.2$  Hz, Phen-*H7*), 7.72 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H7,Chin-H8}} = 8.1$  Hz,  $^3J_{\text{Chin-H7,Chin-H6}} = 6.7$  Hz,  $^4J_{\text{Chin-H7,Chin-H5}} = 1.4$  Hz, Chin-*H7*, überlagert mit Naph-*H3/H6* und Phen-*H3*), 7.72 (dd, 2H,  $^3J_{\text{Naph-H3/H6,Naph-H2/H7}} = 8.1$  Hz,  $^3J_{\text{Naph-H3/H6,Naph-H4/H5}} = 7.2$  Hz, Naph-*H3/H6*, überlagert mit Chin-*H7* und Phen-*H3*) 7.70 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H3,Phen-H4}} = 8.0$  Hz,  $^3J_{\text{Phen-H3,Phen-H2}} = 6.7$  Hz,  $^4J_{\text{Phen-H3,Phen-H1}} = 1.4$  Hz, Phen-*H3*, überlagert mit Chin-*H7* und Naph-*H3/H6*), 7.62 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H2,Phen-H1}} = 8.2$  Hz,  $^3J_{\text{Phen-H2,Phen-H3}} = 6.9$  Hz,  $^4J_{\text{Phen-H2,Phen-H4}} = 1.3$  Hz, Phen-*H2*), 7.58 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H6,Chin-H5}} = 8.1$  Hz,  $^3J_{\text{Chin-H6,Chin-H7}} = 6.9$  Hz,  $^4J_{\text{Chin-H6,Chin-H8}} = 1.2$  Hz, Chin-*H6*), 6.89 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H9,Phen-H10}} = 8.1$  Hz,  $^3J_{\text{Phen-H9,Phen-H8}} = 7.2$  Hz,  $^4J_{\text{Phen-H9,Phen-H7}} = 1.0$  Hz Phen-*H9*), 6.55 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H8,Phen-H7}} = 8.2$  Hz,  $^3J_{\text{Phen-H8,Phen-H9}} = 7.0$  Hz,  $^4J_{\text{Phen-H8,Phen-H10}} = 1.0$  Hz Phen-*H8*), 4.22 (s, 2H, Chin-*CH<sub>2</sub>*), 4.19 (t, 2H,  $^3J_{\text{CH<sub>2</sub>,CH<sub>2 Hz, pqa-*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>*-Naph), 4.12 (s, 2H, Phen-*CH<sub>2</sub>*), 3.01 (t, 2H,  $^3J_{\text{CH<sub>2</sub>,CH<sub>2 Hz, pqa-*CH<sub>2</sub>*) ppm.</sub>$</sub>$

**$^{13}\text{C}$  NMR (125.76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta = 162.94$  (CONCO), 159.42 (Chin-*C2*), 158.09 (Phen-*C6*), 146.92 (Chin-*C8a*), 142.62 (Phen-*C4a*), 135.97 (Chin-*C4*), 133.82 (Naph-*C2/C7*), 131.71 (Phen-*C10a*), 131.16 (Naph-*C4a*), 130.01 (Naph-*C4/C5*), 129.39 (Chin-*C7*), 129.35 (Chin-*C8*), 129.19 (Phen-*C9*), 128.68 (Phen-*C4*), 128.38 (Phen-*C3*), 127.78 (Chin-*C5*), 126.96 (Chin-*C4a*), 126.95 (Naph-*C8a*), 126.81 (Naph-*C3/C6*), 126.69 (Phen-*C2*), 126.24 (Phen-*C7*, Chin-*C6*, zwei überlagerte Signale), 125.76 (Phen-*C8*), 124.06 (Phen-*C6a*), 123.28 (Phen-*C10b*), 122.34 (Phen-*C1*), 122.11 (Chin-*C3*), 121.60 (Naph-*C1/C8*), 120.91 (Phen-*C10*), 61.14 (Chin-*CH<sub>2</sub>*), 59.60 (Phen-*CH<sub>2</sub>*), 49.98 (pqa-*CH<sub>2</sub>*), 37.17 (pqa-*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>*-Naph) ppm.

**Elementaranalyse (%):**

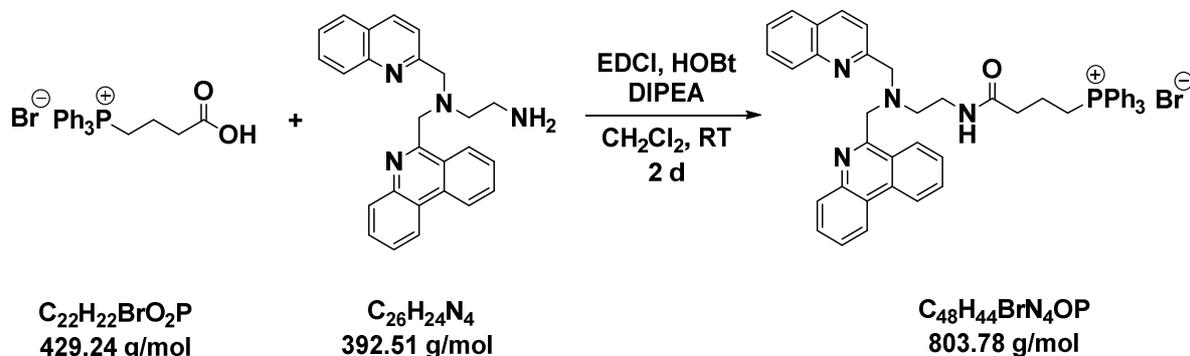
berechnet für C<sub>38</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: C 79.70, H 4.93, N 9.78

gefunden: C 79.46, H 5.05, N 9.66

**MS (ESI<sup>+</sup>, CH<sub>3</sub>OH):**  $m/z = 573.2272$  [M+H]<sup>+</sup>.

5.2.2.8 Synthese von (4-Oxo-4-((2-((phenanthridin-6-ylmethyl)(chinolin-2-ylmethyl)-amino)ethyl)amino)butyl)triphenylphosphoniumbromid (p<sub>qen</sub><sup>CO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>PPh<sub>3</sub>Br</sup>)

USC-PR125-04



*N*-(Phenanthridin-6-ylmethyl)-*N*-(chinolin-2-ylmethyl)ethan-1,2-diamin (1.12 g, 2.60 mmol), 3-(Carboxypropyl)triphenylphosphonium-Bromid (1.12 g, 2.60 mmol) und *N,N*-Diisopropylethylamin (1.33 mL, 1.00 g, 7.80 mmol) wurden in wasserfreiem Dichlormethan (100 mL) gelöst. Nach Kühlen auf 0 °C wurden 1-Hydroxybenzotriazol-Monohydrat (398 mg, 2.60 mmol) und 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-Hydro-chlorid (498 mg, 2.60 mmol) zugegeben und die goldgelbe Lösung zunächst 30 min unter Lichtausschluss bei 0 °C und anschließend 2 d bei Raumtemperatur gerührt. Die gelbe Lösung wurde dann mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (3 x 150 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (3 x 100 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel unter Lichtausschluss mit einem Gradienten aus Dichlormethan/Methanol (10:1 v/v) nach Dichlormethan/Methanol (1:1 v/v) gereinigt. Das Produkt wurde nach mehrtägigem Trocknen im Hochvakuum als farbloser kristalliner Feststoff mit  $R_f = 0.29$  (Dichlormethan/Methanol 10:1 v/v) in moderater Ausbeute erhalten.

**Ausbeute:** 47% (981 mg, 1.22 mmol)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3230$  (br), 3056 (w), 1650 (m), 1550 (w), 1438 (m), 1112 (m), 995 (w), 831 (w), 755 (s), 724 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (500.13 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 8.78 (d, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H1,Phen-H2}}$  = 8.2 Hz, Phen-H1), 8.70 (dd, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H10,Phen-H9}}$  = 8.0 Hz,  $^4J_{\text{Phen-H10,Phen-H8}}$  = 1.4 Hz, Phen-H10), 8.59 (d, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H4,Phen-H3}}$  = 8.3 Hz, Phen-H4), 8.20 (d, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H4,Chin-H3}}$  = 8.4 Hz, Chin-H4), 8.05 (dd, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H7,Phen-H8}}$  = 8.3 Hz,  $^4J_{\text{Phen-H7,Phen-H9}}$  = 1.4 Hz, Phen-H7), 7.92 (dd, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H8,Chin-H7}}$  = 8.4 Hz,  $^4J_{\text{Chin-H8,Chin-H6}}$  = 0.9 Hz, Chin-H8), 7.90 – 7.85 (m, 6H, Phen-H2,+Chin-H5+Ph-H4+NH), 7.81 – 7.65 (m, 16H, Phen-H8+Phen-H3+Chin-H7+Phen-H9+Ph-H3+Ph-H4), 7.56 – 7.52 (m, 2H, Chin-H3+Chin-H6), 4.40 (s, 2H, Phen-CH<sub>2</sub>), 4.05 (s, 2H, Chin-CH<sub>2</sub>), 3.49 (m, 2H, CH<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub>), 3.25 (q, 2H,  $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2/\text{NH}}$  = 6.3 Hz, Ligand-CH<sub>2</sub>NHCO), 2.72 (t, 2H,  $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2}$  = 6.6 Hz, pqa-CH<sub>2</sub>), 2.19 (t, 2H,  $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2}$  = 7.1 Hz, Ligand-CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>2</sub>), 1.62 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR (125.76 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 170.35 (d,  $^4J_{\text{C,P}}$  = 1.1 Hz, NHCO), 159.97 (Chin-C2), 158.52 (Phen-C6), 146.86 (Chin-C8a), 142.78 (Phen-C4a), 136.02 (Chin-C4), 134.89 (d,  $^4J_{\text{C,P}}$  = 3.1 Hz, Ph-C4), 133.54 (d,  $^3J_{\text{C,P}}$  = 10.1 Hz, Ph-C3), 132.35 (Phen-C10a), 130.83 (Phen-C2), 130.21 (d,  $^2J_{\text{C,P}}$  = 12.4 Hz, Ph-C2), 129.47 (Phen-C7), 129.40 (Chin-C7), 128.70 (Phen-C8), 128.49 (Chin-C8), 127.73 (Chin-C5), 127.43 (Phen-C4), 127.21 (Phen-C3), 127.08 (Phen-C9), 126.89 (Chin-C4a), 126.12 (Chin-C6), 124.92 (Phen-C10b), 123.64 (Phen-C6a), 122.54 (Phen-C10), 122.45 (Phen-C1), 121.30 (Chin-C3), 118.38 (d,  $^1J_{\text{C,P}}$  = 85.8 Hz, Ph-C1), 60.53 (Chin-CH<sub>2</sub>), 60.22 (Phen-CH<sub>2</sub>), 53.28 (pqa-CH<sub>2</sub>), 36.55 (Ligand-CH<sub>2</sub>NHCO), 34.74 (d,  $^3J_{\text{C,P}}$  = 17.8 Hz, Ligand-CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>2</sub>), 19.98 (d,  $^1J_{\text{C,P}}$  = 50.9 Hz, CH<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub>), 18.09 (d,  $^2J_{\text{C,P}}$  = 3.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub>) ppm.

**$^{31}\text{P}$  NMR (202.44 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 23.69 (PPh<sub>3</sub>Br) ppm.

**Elementaranalyse (%):**

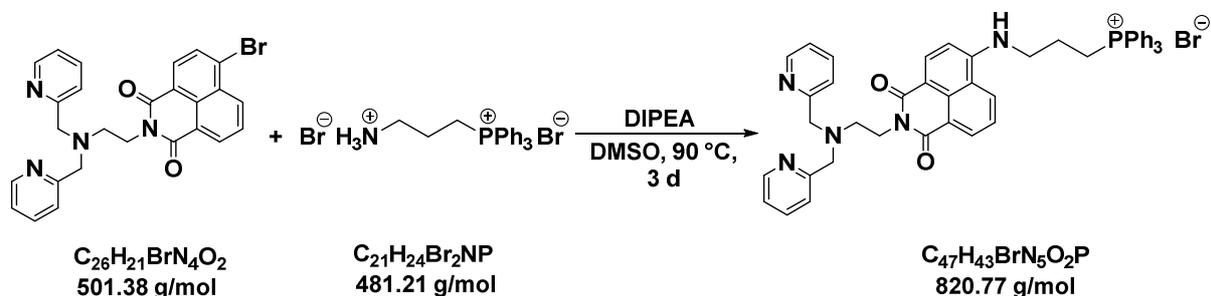
berechnet für C<sub>48</sub>H<sub>44</sub>BrN<sub>4</sub>OP: C 71.73, H 5.52, N 6.97

gefunden: C 72.07, H 5.73, N 7.11

**MS (ESI<sup>+</sup>, CH<sub>3</sub>OH):**  $m/z$  = 723.3228 [M-Br]<sup>+</sup>, 362.1656 [M+H-Br]<sup>2+</sup>.

### 5.2.2.9 Synthese von *N*-(2-(Bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)-4-((3-(bromotriphenyl- $\lambda^5$ -phosphaneyl)propyl)amino)-1,8-naphthalimid (bpen<sup>naph-4-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-PPh<sub>3</sub>Br)</sup>[119]

USC-PR143-16



*N*-(2-Bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)-4-brom-1,8-naphthalimid (1.38 g, 2.75 mmol) und (3-Aminopropyl)triphenylphosphoniumbromid-Hydrobromid (2.0 g, 4.13 mmol) wurden in wasserfreiem und entgastem Dimethylsulfoxid (20 mL) suspendiert. Nach Zugabe von wasserfreiem *N,N*-Diisopropylethylamin (2.40 mL, 1.78 mg, 13.75 mmol) wurde die braune Mischung 3d auf 90° C erhitzt. Anschließend wurde die resultierende schwarzgelbe und grüngelb lumineszierende Mischung mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (200 mL) versetzt und mit Dichlormethan (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Der braune, feste Rückstand wurde anschließend in eine G3-Glasfritte überführt und portionsweise mit Isopropanol (10x 50 mL) gewaschen, bis das anfangs stark lumineszierende gelbe Filtrat nur noch eine schwache gelbe Farbe aufwies. Der braune Rückstand wurde verworfen, während das Volumen des leuchtend gelben Filtrats unter vermindertem Druck auf ca. 10 mL eingengt und die Lösung dann mit Diethylether (200 mL) versetzt wurde. Der ausgefallene gelbe Feststoff wurde über eine G3-Fritte abgetrennt und mit Diethylether (3 x 100 mL) gewaschen. Das Produkt wurde nach mehrtägigem Trocknen als gelber Feststoff in mäßiger Ausbeute erhalten.

**Ausbeute:** 22% (500 mg, 0.609 mmol)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3260 (br), 3055 (w), 2814 (w), 1640 (m), 1576 (s), 1434 (m), 1364 (m), 1340 (m), 1244 (w), 1109 (m), 1045 (w), 995 (w), 743 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (500.13 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  = 8.70 (d, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>Naph-H5,Naph-H6</sub> = 8.6 Hz, Naph-*H5*), 8.38 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>Naph-H7,Naph-H6</sub> = 7.1 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>Naph-H7,Naph-H5</sub> = 0.8 Hz, Naph-*H7*, überlagert mit Py-*H6*), 8.37 (ddd, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>Py-H6,Py-H5</sub> = 4.8 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>Py-H6,Py-H4</sub> = 1.7 Hz, <sup>5</sup>*J*<sub>Py-H6,Py-H3</sub> = 0.9 Hz, Py-*H6*, überlagert mit Naph-*H7*), 8.18 (d, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>Naph-H2,Naph-H3</sub> = 8.5 Hz, Naph-*H2*), 7.92 (t, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>NH,CH2</sub> = 5.3 Hz, NH), 7.90 – 7.68 (m, 16H, Naph-*H6*+Ph-*H4*+Ph-*H3*/*H5*+Ph-*H2*/*H6*), 7.33 (dt, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>Py-H4,Py-H5/H3</sub> = 7.5 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>Py-H4,Py-H6</sub> = 1.8 Hz, Py-*H4*), 7.29 (td, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>Py-H3,Py-H4</sub> = 7.7 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>Py-H3,Py-H5</sub> = 1.1 Hz, <sup>5</sup>*J*<sub>Py-H3,Py-H6</sub> = 1.1 Hz, Py-*H3*), 7.10 (ddd, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>Py-H5,Py-H4</sub> = 7.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>Py-H5,Py-H6</sub> = 4.9 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>Py-H5,Py-H3</sub> = 1.4 Hz, Py-*H5*), 6.76 (d, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>Naph-H3,Naph-H2</sub> = 8.7 Hz, Naph-*H3*), 4.23 (t, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>CH2,CH2</sub> = 6.1 Hz, CH<sub>2</sub>-Naph), 3.85 – 3.72 (m, 6H, CH<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub>+Py-CH<sub>2</sub>), 3.62 (q, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>CH2,CH2/NH</sub> = 6.5 Hz, naph-NH-CH<sub>2</sub>), 2.75 (t, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>CH2,CH2</sub> = 6.2 Hz, bpa-CH<sub>2</sub>), 1.99 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR (125.76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**:  $\delta$  = 163.70 (C=O an Naph-C8), 162.92 (C=O an Naph-C1), 159.27 (Py-C2), 150.11 (Naph-C4), 148.59 (Py-C6), 136.01 (Py-C4), 134.96 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>C4,P</sub> = 2.9 Hz, Ph-C4), 134.03 (Naph-C2), 133.58 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C3,P</sub> = 10.2 Hz, Ph-C3), 130.73 (Naph-C7), 130.26 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C2,P</sub> = 12.4 Hz, Ph-C2), 129.41 (Naph-C8a), 128.70 (Naph-C5), 124.40 (Naph-C6), 122.14 (Py-C3), 121.98 (Naph-C8), 121.89 (Py-C5), 120.25 (Naph-C4a), 118.35 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C1,P</sub> = 86.0 Hz, Ph-C1), 108.27 (Naph-C1), 103.77 (Naph-C3), 59.54 (Py-CH<sub>2</sub>), 51.21 (bpa-CH<sub>2</sub>), 42.73 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>CH2,P</sub> = 19.7 Hz, Naph-NH-CH<sub>2</sub>), 36.94 (CH<sub>2</sub>-Naph), 20.84 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>CH2,P</sub> = 3.6 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub>), 18.40 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>CH2,P</sub> = 52.1 Hz, CH<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>31</sup>P NMR (202.44 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**:  $\delta$  = 24.44 (s, PPh<sub>3</sub>) ppm.

**Elementaranalyse (%):**

Berechnet für C<sub>47</sub>H<sub>43</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>P · H<sub>2</sub>O: C 67.30, H 5.41, N 8.35

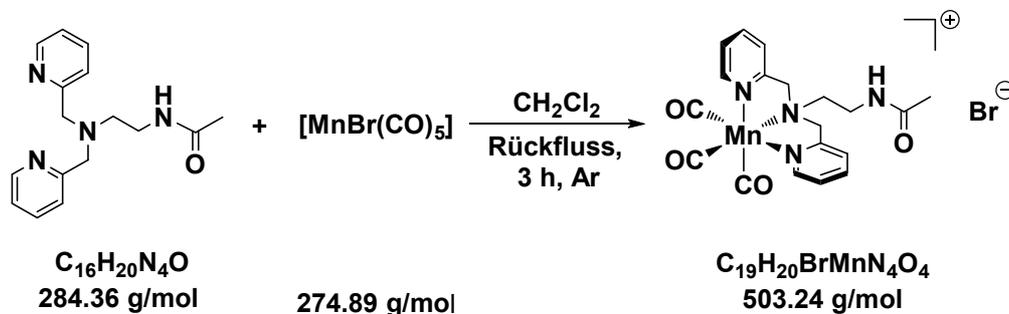
gefunden: C 66.84, H 5.56, N 7.96

**MS (ESI<sup>+</sup>, CH<sub>3</sub>OH)**: *m/z* = 740.3133 [M-Br]<sup>+</sup>, 370.6606 [M+H-Br]<sup>2+</sup>.

5.2.3 Synthese der Metallkomplexe<sup>[105-106, 110]</sup>

 5.2.3.1 Synthese von  $[\text{Mn}(\text{bpen}^{\text{COCH}_3\text{-K}^3\text{N}})(\text{CO})_3]\text{Br}$ 

USC-PR047-02



Manganpentacarbonylbromid (290 mg, 1.06 mmol) und *N*-(2-(Bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)acetamid (300 mg, 1.06 mmol) wurden unter Argon in wasserfreiem, entgastem Dichlormethan (50 mL) gelöst und unter Lichtausschluss 3 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde Lösung unter vermindertem Druck auf 1/5 des ursprünglichen Volumens eingengt und mit Diethylether (50 mL) versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wurde über eine G4-Glasfritte abfiltriert, mit Diethylether (3 x 10 mL) gewaschen und mehrere Tage im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt wurde als hellgelber Feststoff in guter Ausbeute erhalten.

**Ausbeute:** 77% (410 mg, 0.82 mmol)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3402 (br), 3072 (w), 2030 (vs), 1913 (vs), 1658 (s), 1608 (m), 1547 (m), 1442 (m), 1290 (m), 766 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (500.13 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 8.87 (d, 2H,  $^3J_{\text{H}_6,\text{H}_5}$  = 5.2 Hz, Py-H6), 8.16 (t, 1H,  $^3J_{\text{NH},\text{CH}_2}$  = 5.1 Hz, NHCO), 7.91 (dt, 2H,  $^3J_{\text{H}_4,\text{H}_5/\text{H}_3}$  = 7.7 Hz,  $^4J_{\text{H}_4,\text{H}_6}$  = 1.4 Hz, Py-H4), 7.45 (d, 2H,  $^3J_{\text{H}_3,\text{H}_4}$  = 7.9 Hz, Py-H3), 7.42 (t, 2H,  $^3J_{\text{H}_5,\text{H}_4/\text{H}_6}$  = 6.6 Hz, Py-H5), 4.89 (d, 2H,  $^2J$  = 16.8 Hz, Py-CH<sub>2</sub>), 4.71 (d, 2H,  $^2J$  = 16.8 Hz, Py-CH<sub>2</sub>), 3.79 (t, 2H,  $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2}$  = 7.1 Hz, bpa-CH<sub>2</sub>), 3.61 (q, 2H,  $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2}$  = 6.6 Hz, CH<sub>2</sub>NHCO), 1.90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR (125.76 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 218.92 (CO), 218.40 (CO), 169.71 (CONH) 160.30 (Py-C2), 152.10 (Py-C6), 139.61 (Py-C4), 125.39 (Py-C5), 122.54 (Py-C3), 66.85 (bpa-CH<sub>2</sub>), 66.28 (Py-CH<sub>2</sub>), 34.46 (CH<sub>2</sub>NHCO), 22.64 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**Elementaranalyse (%):**

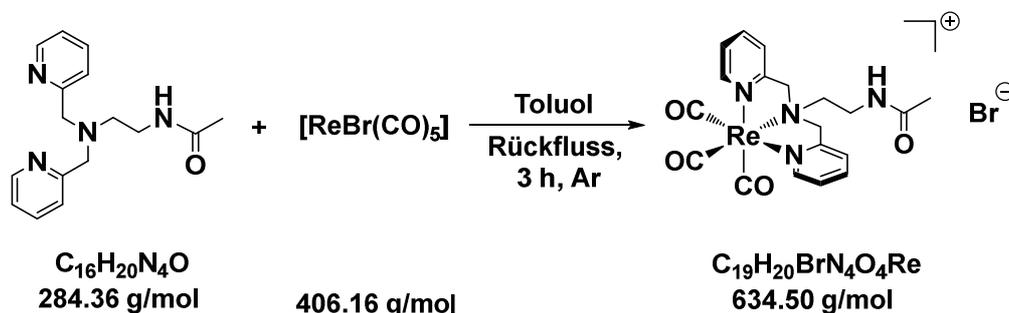
Berechnet für  $C_{19}H_{20}BrMnN_4O_4 \cdot H_2O$ : C 43.78, H 4.25, N 10.75

gefunden: C 43.51, H 4.24, N 10.34

**MS (ESI<sup>+</sup>, CH<sub>3</sub>OH):**  $m/z = 423.0837$  [M-Br]<sup>+</sup>.

5.2.3.2 Synthese von  $[\text{Re}(\text{bpen}^{\text{COCH}_3}\text{-K}^3\text{N})(\text{CO})_3]\text{Br}$ 

USC-PR072-01



Rheniumpentacarbonylbromid (286 mg, 0.70 mmol) und *N*-(2-(Bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)acetamid (200 mg, 0.70 mmol) wurden unter Argon in wasserfreiem, entgastem Toluol (15 mL) gelöst und 3 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in *N,N*-Dimethylformamid (3 mL) gelöst und mit Diethylether (80 mL) versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wurde über eine G4-Glasfritte abfiltriert, mit Diethylether (3 x 10 mL) gewaschen und mehrere Tage im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt wurde als hellbraunes Pulver in guter Ausbeute erhalten.

**Ausbeute:** 74% (330 mg, 0.52 mmol)

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  = 3224 (br), 3036 (w), 2023 (vs), 1904 (vs), 1659 (s), 1610 (m), 1536 (m), 1436 (m), 1283 (m), 772 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (500.13 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 8.80 (d, 2H,  $^3J_{\text{H}_6,\text{H}_5}$  = 5.4 Hz, Py-H6), 8.22 (t, 1H,  $^3J_{\text{NH},\text{CH}_2}$  = 5.3 Hz, NHCO), 8.00 (dt, 2H,  $^3J_{\text{H}_4,\text{H}_5/\text{H}_3}$  = 7.8 Hz,  $^4J_{\text{H}_4,\text{H}_6}$  = 1.1 Hz, Py-H4), 7.57 (d, 2H,  $^3J_{\text{H}_3,\text{H}_4}$  = 7.9 Hz, Py-H3), 7.41 (t, 2H,  $^3J_{\text{H}_5,\text{H}_4/\text{H}_6}$  = 6.5 Hz, Py-H5), 5.12 (d, 2H,  $^2J$  = 16.5 Hz, Py-CH<sub>2</sub>), 4.95 (d, 2H,  $^2J$  = 16.5 Hz, Py-CH<sub>2</sub>), 3.85 (t, 2H,  $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2}$  = 7.1 Hz, bpa-CH<sub>2</sub>), 3.60 (q, 2H,  $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2}$  = 6.5 Hz, CH<sub>2</sub>NHCO), 1.90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR (125.76 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 196.39 (CO), 195.17 (CO), 169.73 (CONH) 160.56 (Py-C2), 151.73 (Py-C6), 140.63 (Py-C4), 125.74 (Py-C5), 123.45 (Py-C3), 67.91 (bpa-CH<sub>2</sub>), 66.93 (Py-CH<sub>2</sub>), 35.79 (CH<sub>2</sub>NHCO), 22.64 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**Elementaranalyse (%):**

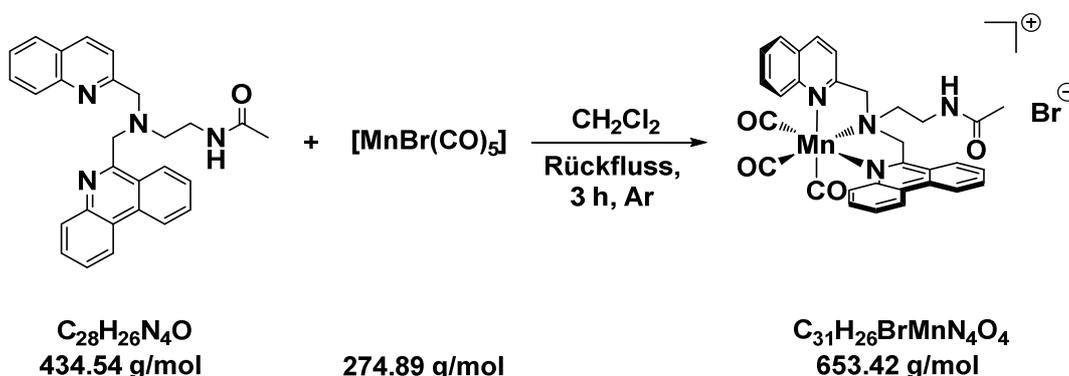
berechnet für  $C_{19}H_{20}BrN_4O_4Re \cdot H_2O$ : C 34.97, H 3.40, N 8.59

gefunden: C 34.76, H 3.96, N 8.76

**MS (ESI<sup>+</sup>, CH<sub>3</sub>OH):**  $m/z = 555.1021$  [M-Br]<sup>+</sup>.

5.2.3.3 Synthese von  $[\text{Mn}(\text{pqen}^{\text{COCH}_3}\text{-}\kappa^3\text{N})(\text{CO})_3]\text{Br}$ 

USC-PR105-01



Manganpentacarbonylbromid (82 mg, 0.30 mmol) und *N*-(2-((6-Phenanthridinylmethyl)-(2-chinolin)amino)ethyl)acetamid (130 mg, 0.30 mmol) wurden unter Argon in wasserfreiem, entgastem Dichlormethan (20 mL) gelöst und unter Lichtausschluss 3 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand mit Diethylether (3 x 30 mL) gewaschen und über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt wurde als braungelber Feststoff in sehr guter Ausbeute erhalten.

**Ausbeute:** 88% (172 mg, 0.26 mmol)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3231$  (br), 3051 (w), 2969 (w), 2030 (vs), 1913 (vs), 1679 (s), 1546 (m), 1433 (m), 1365 (w), 1286 (w), 1148 (w), 1118 (w), 754 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (500.13 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):**  $\delta = 8.92$  (d, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H1,Phen-H2}} = 8.2$  Hz, Phen-*H1*, überlagert mit Phen-*H10*), 8.90 (d, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H10,Phen-H9}} = 8.0$  Hz, Phen-*H10*, überlagert mit Phen-*H1*), 8.60 (d, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H4,Chin-H3}} = 8.4$  Hz, Chin-*H4*), 8.42 (d, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H8,Chin-H7}} = 8.6$  Hz, Chin-*H8*), 8.32 (t, 1H,  $^3J_{\text{NH,CH}_2} = 6.2$  Hz, NHCO, überlagert mit Phen-*H4*), 8.31 (d, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H4,Phen-H3}} = 8.5$  Hz, Phen-*H4*, überlagert mit NHCO), 8.23 (d, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H7,Phen-H8}} = 8.2$  Hz, Phen-*H7*), 8.15 (d, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H5,Chin-H5}} = 7.7$  Hz, Chin-*H5*), 8.08 (t, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H2,Phen-H1/H3}} = 7.3$  Hz, Phen-*H2*), 7.96 (t, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H7,Chin-H8/H6}} = 7.6$  Hz, Chin-*H7*), 7.88 (t, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H3,Phen-H2/H4}} = 7.6$  Hz, Phen-*H3*), 7.80 (t, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H9,Phen-H8/H10}} = 7.2$  Hz, Phen-*H9*), 7.76 (t, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H6,Chin-H5/H7}} = 7.5$  Hz, Chin-*H6*), 7.72 (t, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H8,Phen-H7/H9}} = 7.6$  Hz, Phen-*H8*), 7.58 (d, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H3,Chin-H4}} = 8.2$  Hz, Chin-*H3*), 5.70 (d, 2H,  $^2J = 18.7$  Hz, Phen- $\text{CH}_2$ ), 5.58 (d, 2H,  $^2J = 18.9$  Hz, Phen- $\text{CH}_2$ ), 5.26 (d, 2H,  $^2J = 18.6$  Hz, Chin- $\text{CH}_2$ ), 5.01 (d, 2H,  $^2J = 18.7$  Hz, Chin- $\text{CH}_2$ ), 4.00 (m, 2H, pqa- $\text{CH}_2$ ), 3.84 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NHCO}$ ), 1.92 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR (125.76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 219.06 (CO, zwei überlagerte Signale), 218.23 (CO), 169.65 (NHCO, sehr schwach aufgelöst), 166.37 (Phen-C6), 165.15 (Chin-C2), 146.72 (Chin-C8a), 141.91 (Phen-C4a), 140.40 (Chin-C4), 133.95 (Phen-C2), 132.25 (Chin-C7), 132.15 (Phen-C10a), 129.89 (Chin-C5), 129.58 (Phen-C8), 128.91 (Phen-C3), 128.34 (Chin-C4a), 128.28 (Phen-C9), 127.53 (Phen-C4+Chin-C6), 127.19 (Phen-C7), 125.85 (Chin-C8), 124.96 (Phen-C6a), 123.96 (Phen-C10), 122.77 (Phen-C1), 122.50 (Phen-C10b), 119.41 (Chin-C3), 67.54 (Chin-CH<sub>2</sub>), 67.04 (Phen-CH<sub>2</sub>), 64.39 (pqa-CH<sub>2</sub>), 34.90 (CH<sub>2</sub>NHCO), 22.51 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**Elementaranalyse (%):**

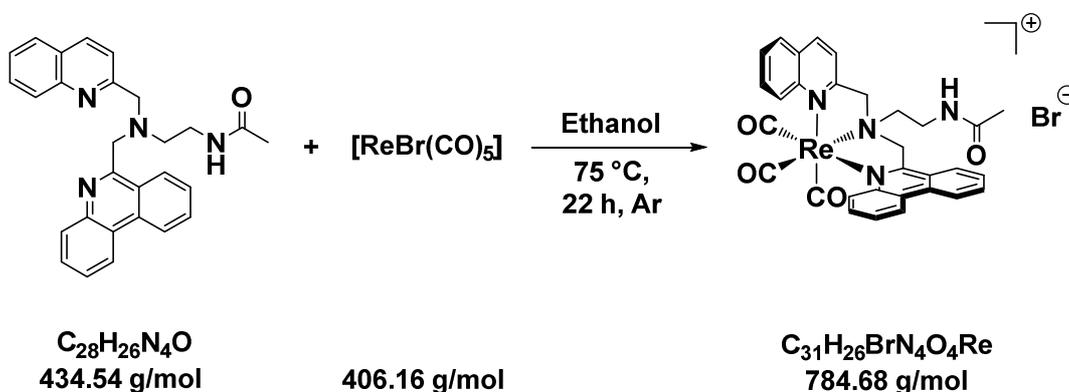
Berechnet für C<sub>31</sub>H<sub>26</sub>BrMnN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · 3 H<sub>2</sub>O:     C 52.63, H 4.56, N 7.92

gefunden:   C 52.49, H 4.18, N 7.79

**MS (ESI<sup>+</sup>, CH<sub>3</sub>OH):**  $m/z$  = 573.1317 [M-Br]<sup>+</sup>.

5.2.3.4 Synthese von  $[\text{Re}(\text{pqen}^{\text{COCH}_3}\text{-K}^3\text{N})(\text{CO})_3]\text{Br}$ 

USC-PR106-23



Rheniumpentacarbonylbromid (453 mg, 1.12 mmol) und *N*-(2-((6-Phenanthridinylmethyl)-(2-chinolin)amino)ethyl)acetamid (484 mg, 1.12 mmol) wurden unter Argon und Lichtausschluss in wasserfreiem, entgastem Ethanol (50 mL) gelöst und 22 h auf 75 °C erhitzt. Anschließend wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der ölige rote Rückstand mit Aceton (10 x 20 mL) gewaschen. Das Produkt wurde nach mehrtägigem Trocknen im Hochvakuum als farbloser Feststoff in mäßiger Ausbeute erhalten.

**Ausbeute:** 36% (315 mg, 0.40 mmol)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3202 (w), 3048 (w), 2027 (vs), 1889 (vs), 1680 (s), 1516 (m), 1437 (m), 1352 (w), 1285 (m), 1146 (m), 754 (vs), 716 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (500.13 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 8.95 (d, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H1,Phen-H2}} = 8.4$  Hz, Phen-*H1*), 8.92 (dd, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H10,Phen-H9}} = 8.3$  Hz,  $^4J_{\text{Phen-H10,Phen-H8}} = 1.4$  Hz, Phen-*H10*), 8.69 (d, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H4,Chin-H3}} = 8.4$  Hz, Chin-*H4*), 8.49 (d, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H8,Chin-H7}} = 8.7$  Hz, Chin-*H8*), 8.41 (d, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H4,Phen-H3}} = 8.3$  Hz, Phen-*H4*), 8.29 (dd, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H7,Phen-H8}} = 8.4$  Hz,  $^4J_{\text{Phen-H7,Phen-H9}} = 1.3$  Hz, Phen-*H7*), 8.26 (t, 1H,  $^3J_{\text{NH,CH}_2} = 5.4$  Hz, NHCO), 8.16 (dd, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H5,Chin-H6}} = 7.9$  Hz,  $^4J_{\text{Chin-H5,Chin-H7}} = 1.7$  Hz Chin-*H5*, überlagert mit Phen-*H2*), 8.14 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H2,Phen-H1}} = 8.3$  Hz,  $^3J_{\text{Phen-H2,Phen-H3}} = 7.4$  Hz,  $^4J_{\text{Phen-H2,Phen-H4}} = 1.0$  Hz, Phen-*H2*, überlagert mit Chin-*H5*), 8.04 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H7,Chin-H8}} = 8.8$  Hz,  $^3J_{\text{Chin-H7,Chin-H6}} = 7.1$  Hz,  $^4J_{\text{Chin-H7,Chin-H5}} = 1.6$  Hz, Chin-*H7*), 7.92 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H3,Phen-H4}} = 8.3$  Hz,  $^3J_{\text{Phen-H3,Phen-H2}} = 7.3$  Hz,  $^4J_{\text{Phen-H3,Phen-H1}} = 1.0$  Hz, Phen-*H3*), 7.82 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H9,Phen-H10}} = 8.2$  Hz,  $^3J_{\text{Phen-H9,Phen-H8}} = 7.1$  Hz,  $^4J_{\text{Phen-H9,Phen-H7}} = 1.2$  Hz, Phen-*H9*, überlagert mit Chin-*H6*), 7.79 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H6,Chin-H5}} = 8.2$  Hz,  $^3J_{\text{Chin-H6,Chin-H7}} = 7.2$  Hz,

$^4J_{\text{Chin-H6,Chin-H8}} = 1.1$  Hz, Chin-*H6*, überlagert mit Phen-*H9* und Phen-*H8*), 7.77 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H8,Phen-H7}} = 8.5$  Hz,  $^3J_{\text{Phen-H8,Phen-H9}} = 7.2$  Hz,  $^4J_{\text{Phen-H8,Phen-H10}} = 1.5$  Hz, Phen-*H8*, überlagert mit Chin-*H6*), 7.67 (d, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H3,Chin-H4}} = 8.6$  Hz, Chin-*H3*), 6.05 (d, 2H,  $^2J = 18.3$  Hz, Phen-*CH*<sub>2</sub>), 5.78 (d, 2H,  $^2J = 18.3$  Hz, Phen-*CH*<sub>2</sub>), 5.37 (d, 2H,  $^2J = 18.3$  Hz, Chin-*CH*<sub>2</sub>), 5.33 (d, 2H,  $^2J = 18.3$  Hz, Chin-*CH*<sub>2</sub>), 4.00 (m, 2H, pqa-*CH*<sub>2</sub>), 3.77 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>NHCO), 1.90 (s, 3H, *CH*<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR (125.76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta = 194.56$  (CO, zwei überlagerte Signale, sehr schwach aufgelöst), 193.97 (CO, sehr schwach aufgelöst), 169.83 (NHCO), 167.49 (Phen-C6), 166.28 (Chin-C2), 145.95 (Chin-C8a), 141.44 (Chin-C4), 141.21 (Phen-C4a), 134.65 (Phen-C2), 133.11 (Chin-C7), 132.52 (Phen-C10a), 130.19 (Phen-C8), 129.98 (Chin-C5), 129.35 (Phen-C3), 128.84 (Phen-C9), 128.76 (Phen-C7), 128.26 (Phen-C4), 128.12 (Chin-C6), 128.05 (Chin-C4a), 127.68 (Chin-C8), 124.81 (Phen-C6a), 124.13 (Phen-C10), 123.05 (Phen-C1), 120.15 (Chin-C3), 119.52 (Phen-C10b), 68.47 (Chin-*CH*<sub>2</sub>), 67.73 (Phen-*CH*<sub>2</sub>), 65.74 (pqa-*CH*<sub>2</sub>), 35.94 (*CH*<sub>2</sub>NHCO), 22.63 (*CH*<sub>3</sub>) ppm.

**Elementaranalyse (%):**

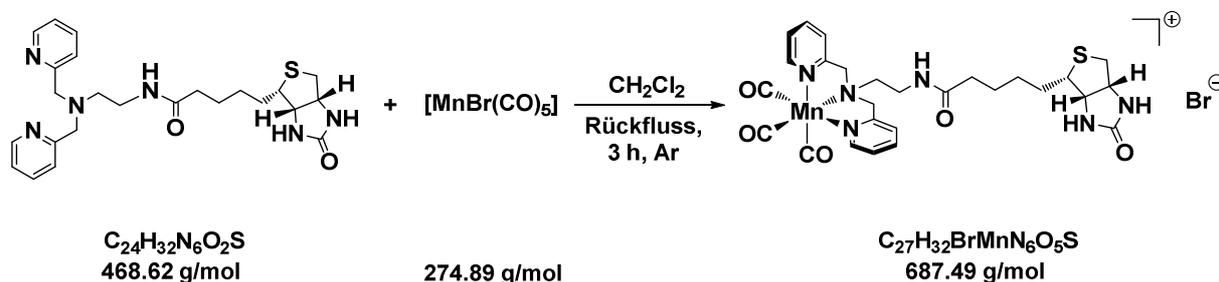
Berechnet für C<sub>31</sub>H<sub>26</sub>MnN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Re: C 47.45, H 3.34, N 7.19

gefunden: C 47.04, H 3.39, N 7.02

**MS (ESI<sup>+</sup>, CH<sub>3</sub>OH):**  $m/z = 705.1489$  [M-Br]<sup>+</sup>.

5.2.3.5 Synthese von  $[\text{Mn}(\text{bpen}^{\text{biotin}}-\kappa^3\text{N})(\text{CO})_3]\text{Br}$ 

USC-PR041-11



Manganpentacarbonylbromid (205 mg, 0.75 mmol) und *N*-(2-(Bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)biotinamid (350 mg, 0.75 mmol) wurden unter Argon in wasserfreiem, entgastem Dichlormethan (50 mL) gelöst und unter Lichtausschluss 3 h zum Rückfluss erhitzt, wobei gelber Feststoff ausfiel. Dieser wurde über eine G4-Glasfritte abfiltriert, mit Diethylether (3 x 50 mL) gewaschen und über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt wurde als voluminöser hellgelber Feststoff in sehr guter Ausbeute erhalten.

**Ausbeute:** 87% (447 mg, 0.65 mmol)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3277 (br), 2925 (w), 2032 (vs), 1915 (vs), 1690 (s), 1656 (m), 1531 (m), 1452 (m), 774 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (500.13 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 8.87 (d, 2H,  $^3J_{\text{Py-H6,Py-H5}} = 5.3$  Hz, Py-H6), 8.11 (s, 1H, Biotin-CONH-Ligand), 7.91 (t, 2H,  $^3J_{\text{Py-H4,Py-H5/H3}} = 7.7$  Hz, Py-H4), 7.43 (m, 4H, Py-H3, Py-H5), 6.41 (s, 1H, Biotin-NH), 6.36 (s, 1H, Biotin-NH), 4.89 (d, 2H,  $^2J = 16.7$  Hz, Py-CH<sub>2</sub>), 4.68 (d, 2H,  $^2J = 16.8$  Hz, Py-CH<sub>2</sub>), 4.30 (dd, 1H,  $^3J_{\text{Biotin-H3,Biotin-H4}} = 6.2$  Hz,  $^3J_{\text{Biotin-H3,Biotin-H2}} = 5.8$  Hz, Biotin-H3), 4.13 (dd, 1H,  $^3J_{\text{Biotin-H4,Biotin-H3}} = 6.3$  Hz,  $^3J_{\text{Biotin-H4, Biotin-H5}} = 5.1$  Hz, Biotin-H4), 3.79 (m, 2H, bpa-CH<sub>2</sub>), 3.62 (s, 2H, Ligand-CH<sub>2</sub>NHCO-Biotin), 3.10 (m, 1H, Biotin-H5), 2.80 (dd, 1H,  $^2J_{\text{Biotin-H2,Biotin-H2}'} = 12.9$  Hz,  $^3J_{\text{Biotin-H2,Biotin-H3}} = 4.8$  Hz, Biotin-H2), 2.57 (d, 1H,  $^2J_{\text{Biotin-H2}',Biotin-H2} = 12.3$  Hz, Biotin-H2'), 2.17 (t, 2H,  $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2} = 7.1$  Hz, Ligand-NHCOCH<sub>2</sub>-Biotin), 1.72 – 1.19 (m, 6H, Biotin-CH<sub>2</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR (125.76 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 218.89 (CO), 218.39 (CO), 172.58 (Biotin-CONH-Ligand), 160.27 (Py-C2), 152.10 (Py-C6), 139.62 (Py-C4), 125.39 (Py-C5), 122.52 (Py-C3), 66.89 (bpa-CH<sub>2</sub>), 66.30 (Py-CH<sub>2</sub>), 61.04 (Biotin-C4), 59.18 (Biotin-C3), 55.42 (Biotin-C5), 40.31 (Biotin-C2, Signal vom Lösemittel-Peak überdeckt und daher aus DEPT135-Spektrum ermittelt), 35.12

(Ligand-CH<sub>2</sub>NHCO-Biotin), 34.46 (Ligand-NHCOCH<sub>2</sub>-Biotin), 28.23 (Biotin-CH<sub>2</sub>), 28.07 (Biotin-CH<sub>2</sub>), 25.13 (Biotin-CH<sub>2</sub>) ppm.

Das Signal für das HNCONH-Biotin-Kohlenstoffatom war auf Grund zu geringer Intensität nicht zu identifizieren.

**Elementaranalyse (%):**

berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>BrMnN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S · 2 H<sub>2</sub>O: C 44.82, H 5.01, N 11.62, S 4.43

gefunden: C 44.24, H 4.96, N 11.24, S 3.94

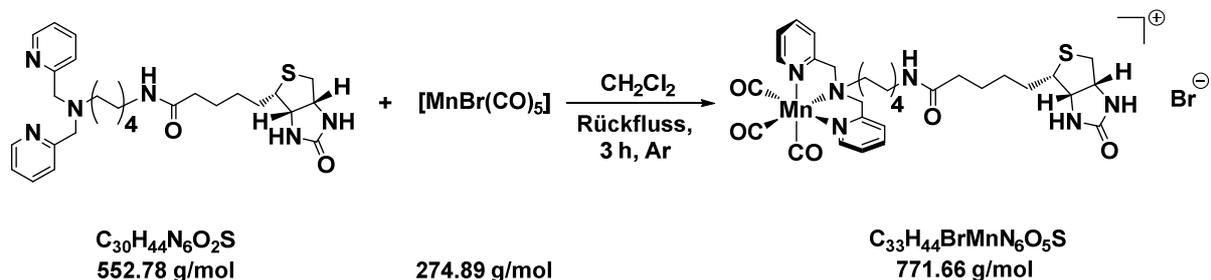
**MS (ESI<sup>+</sup>, CH<sub>3</sub>OH):**  $m/z = 607.1493[M-Br]^+$ .





5.2.3.7 Synthese von  $[\text{Mn}(\text{bpon}^{\text{biotin}}-\kappa^3\text{N})(\text{CO})_3]\text{Br}$ 

USC-PR059-02



Manganpentacarbonylbromid (117 mg, 0.43 mmol) und *N*-(8-(Bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)octyl)biotinamid (235 mg, 0.43 mmol) wurden unter Argon in wasserfreiem, entgastem Dichlormethan (30 mL) gelöst und unter Lichtausschluss 3 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Lösung unter vermindertem Druck auf 1/3 des ursprünglichen Volumens eingengt und mit Diethylether (50 mL) versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wurde über eine G4-Glasfritte abfiltriert, mit Diethylether (3 x 30 mL) gewaschen und über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt wurde als hellgelber Feststoff in sehr guter Ausbeute erhalten.

**Ausbeute:** 80% (263 mg, 0.34 mmol)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3239 (br), 2930 (m), 2857 (w), 2029 (vs), 1913 (vs), 1692 (s), 1641 (m), 1547 (w), 1444 (m), 766 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H NMR}$  (500.13 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):**  $\delta$  = 8.87 (d, 2H,  $^3J_{\text{Py-H6,Py-H5}} = 5.4$  Hz, Py-*H6*), 7.90 (dt, 2H,  $^3J_{\text{Py-H4,Py-H5/H3}} = 7.7$  Hz,  $^4J_{\text{Py-H4,Py-H6}} = 1.1$  Hz, Py-*H4*), 7.76 (t, 1H,  $^3J_{\text{NH,CH}_2} = 5.5$  Hz, Biotin-CONH-Ligand), 7.45 (d, 2H,  $^3J_{\text{Py-H3,Py-H4}} = 7.9$  Hz, Py-*H3*), 7.42 (t, 2H,  $^3J_{\text{Py-H5,Py-H4/H6}} = 6.5$  Hz, Py-*H5*), 6.41 (s, 1H, Biotin-NH), 6.36 (s, 1H, Biotin-NH), 4.85 (d, 2H,  $^2J = 16.9$  Hz, Py-*CH*<sub>2</sub>), 4.57 (d, 2H,  $^2J = 17.0$  Hz, Py-*CH*<sub>2</sub>), 4.31 (dd, 1H,  $^3J_{\text{Biotin-H3,Biotin-H4}} = 7.3$  Hz,  $^3J_{\text{Biotin-H3,Biotin-H2}} = 5.2$  Hz, Biotin-*H3*), 4.12 (dd, 1H,  $^3J_{\text{Biotin-H4,Biotin-H3}} = 7.4$  Hz,  $^3J_{\text{Biotin-H4,Biotin-H5}} = 4.2$  Hz, Biotin-*H4*), 3.68 (m, 2H, bpa-*CH*<sub>2</sub>), 3.09 (m, 1H, Biotin-*H5*), 3.03 (q, 2H,  $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2} = 6.4$  Hz, Ligand-*CH*<sub>2</sub>NHCO-Biotin), 2.82 (dd, 1H,  $^2J_{\text{Biotin-H2,Biotin-H2}'} = 12.4$  Hz,  $^3J_{\text{Biotin-H2,Biotin-H3}} = 5.1$  Hz, Biotin-*H2*), 2.58 (d, 1H,  $^2J_{\text{Biotin-H2}',\text{Biotin-H2}} = 12.4$  Hz, Biotin-*H2*'), 2.05 (t, 2H,  $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2} = 7.4$  Hz, Ligand-NHCO-*CH*<sub>2</sub>-Biotin), 1.85 (m, 2H, bpa-*CH*<sub>2</sub>), 1.69 – 1.16 (m, 16H, Biotin-*CH*<sub>2</sub>+Octan-*CH*<sub>2</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR (125.76 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 219.01 (CO), 218.39 (CO), 171.79 (Biotin-CONH-Ligand), 162.65 (HNCONH, sehr schwach aufgelöstes Signal), 160.59 (Py-C2), 152.05 (Py-C6), 139.53 (Py-C4), 125.29 (Py-C5), 122.47 (Py-C3), 68.92 (bpa-CH<sub>2</sub>), 66.34 (Py-CH<sub>2</sub>), 61.02 (Biotin-C4), 59.17 (Biotin-C3), 55.42 (Biotin-C5), 40.34 (Biotin-C2, Signal vom Lösemittel-Peak überdeckt und daher aus DEPT135-Spektrum ermittelt), 38.29 (Ligand-CH<sub>2</sub>NHCO-Biotin), 35.21 (Ligand-NHCOCH<sub>2</sub>-Biotin), 29.17 (Octan-CH<sub>2</sub>), 28.86 (Octan-CH<sub>2</sub>), 28.57 (Octan-CH<sub>2</sub>), 28.19 (Biotin-CH<sub>2</sub>), 28.04 (Biotin-CH<sub>2</sub>), 26.31 (Octan-CH<sub>2</sub>), 26.25 (Octan-CH<sub>2</sub>), 25.34 (Biotin-CH<sub>2</sub>), 23.97 (Octan-CH<sub>2</sub>) ppm.

**Elementaranalyse (%):**

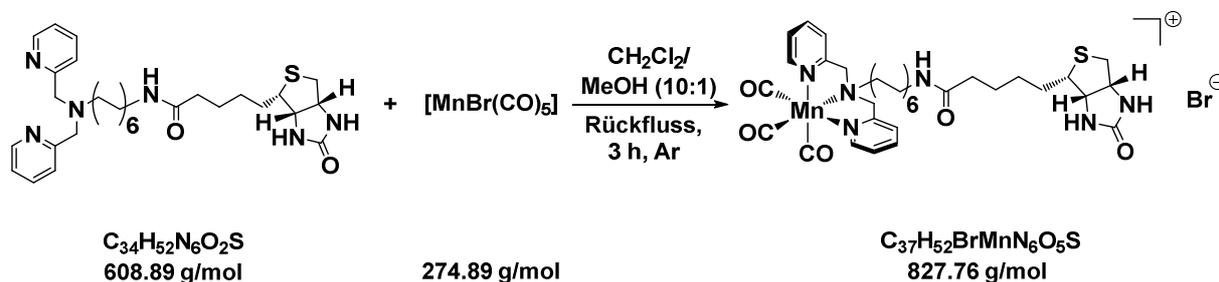
berechnet für  $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{BrMnN}_6\text{O}_5\text{S} \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ : C 46.98, H 6.21, N 9.96, S 3.80

gefunden: C 46.86, H 5.74, N 9.64, S 3.43

**MS (ESI<sup>+</sup>, CH<sub>3</sub>OH):**  $m/z$  = 691.2466 [M-Br]<sup>+</sup>.

5.2.3.8 Synthese von  $[\text{Mn}(\text{bpddn}^{\text{biotin}}-\kappa^3\text{N})(\text{CO})_3]\text{Br}$ 

USC-PR066-01



Manganpentacarbonylbromid (195 mg, 0.71 mmol) und *N*-(12-(Bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)dodecyl)biotinamid (432 mg, 0.71 mmol) wurden unter Argon in einer Mischung aus wasserfreiem, entgastem Dichlormethan und Methanol (10:1 v/v, 22 mL) gelöst und unter Lichtausschluss 3 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand mit Diethylether (3 x 30 mL) gewaschen und über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt wurde als feines dunkelgelbes Pulver in moderater Ausbeute erhalten.

**Ausbeute:** 53% (312 mg, 0.38 mmol)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3246$  (br), 2926 (s), 2854 (m), 2030 (vs), 1914 (vs), 1693 (m), 1641 (m), 1552 (w), 1443 (w), 767 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H NMR}$  (500.13 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):**  $\delta = 8.87$  (d, 2H,  $^3J_{\text{Py-H6,Py-H5}} = 5.4 \text{ Hz}$ , Py-H6), 7.90 (t, 2H,  $^3J_{\text{Py-H4,Py-H5/H3}} = 7.5 \text{ Hz}$ , Py-H4), 7.76 (t, 1H,  $^3J_{\text{NH,CH}_2} = 5.2 \text{ Hz}$ , Biotin-CONH-Ligand), 7.45 (d, 2H,  $^3J_{\text{Py-H3,Py-H4}} = 7.8 \text{ Hz}$ , Py-H3), 7.42 (t, 2H,  $^3J_{\text{Py-H5,Py-H4/H6}} = 6.4 \text{ Hz}$ , Py-H5), 6.42 (s, 1H, Biotin-NH), 6.36 (s, 1H, Biotin-NH), 4.85 (d, 2H,  $^2J = 17.1 \text{ Hz}$ , Py-CH<sub>2</sub>), 4.59 (d, 2H,  $^2J = 17.1 \text{ Hz}$ , Py-CH<sub>2</sub>), 4.30 (dd, 1H,  $^3J_{\text{Biotin-H3,Biotin-H4}} = 6.8 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{Biotin-H3,Biotin-H2}} = 5.2 \text{ Hz}$ , Biotin-H3), 4.12 (dd, 1H,  $^3J_{\text{Biotin-H4,Biotin-H3}} = 6.3 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{Biotin-H4,Biotin-H5}} = 4.5 \text{ Hz}$ , Biotin-H4), 3.68 (m, 2H, bpa-CH<sub>2</sub>), 3.09 (m, 1H, Biotin-H5), 3.00 (q, 2H,  $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2} = 6.2 \text{ Hz}$ , Ligand-CH<sub>2</sub>NHCO-Biotin), 2.81 (dd, 1H,  $^2J_{\text{Biotin-H2,Biotin-H2}'} = 12.3 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{Biotin-H2,Biotin-H3}} = 5.0 \text{ Hz}$ , Biotin-H2), 2.58 (d, 1H,  $^2J_{\text{Biotin-H2}',\text{Biotin-H2}} = 12.5 \text{ Hz}$ , Biotin-H2'), 2.04 (t, 2H,  $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2} = 7.3 \text{ Hz}$ , Ligand-NHCOCH<sub>2</sub>-Biotin), 1.86 (m, 2H, (bpa-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.68 – 1.15 (m, 24H, Biotin-CH<sub>2</sub>+Dodecan-CH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR (125.76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 219.01 (CO), 218.39 (CO), 171.76 (Biotin-CONH-Ligand), 162.72 (HNCONH, sehr schwaches Signal), 160.60 (Py-C2), 152.03 (Py-C6), 139.52 (Py-C4), 125.28 (Py-C5), 122.49 (Py-C3), 68.92 (bpa-CH<sub>2</sub>), 66.33 (Py-CH<sub>2</sub>), 61.02 (Biotin-C4), 59.17 (Biotin-C3), 55.42 (Biotin-C5), 40.32 (Biotin-C2, Signal vom Lösemittel-Peak überdeckt und daher aus DEPT135-Spektrum ermittelt), 38.31 (Ligand-CH<sub>2</sub>NHCO-Biotin), 35.19 (Ligand-NHCOCH<sub>2</sub>-Biotin), 29.15 (Dodecan-CH<sub>2</sub>), 29.00 (Dodecan-CH<sub>2</sub>), 28.98 (Dodecan-CH<sub>2</sub>), 28.96 (Dodecan-CH<sub>2</sub>), 28.91 (Dodecan-CH<sub>2</sub>, zwei überlagerte Signale), 28.74 (Dodecan-CH<sub>2</sub>), 28.18 (Biotin-CH<sub>2</sub>), 28.03 (Biotin-CH<sub>2</sub>), 26.49 (Dodecan-CH<sub>2</sub>), 26.31 (Dodecan-CH<sub>2</sub>), 25.34 (Biotin-CH<sub>2</sub>), 24.02 (Dodecan-CH<sub>2</sub>) ppm.

**Elementaranalyse (%):**

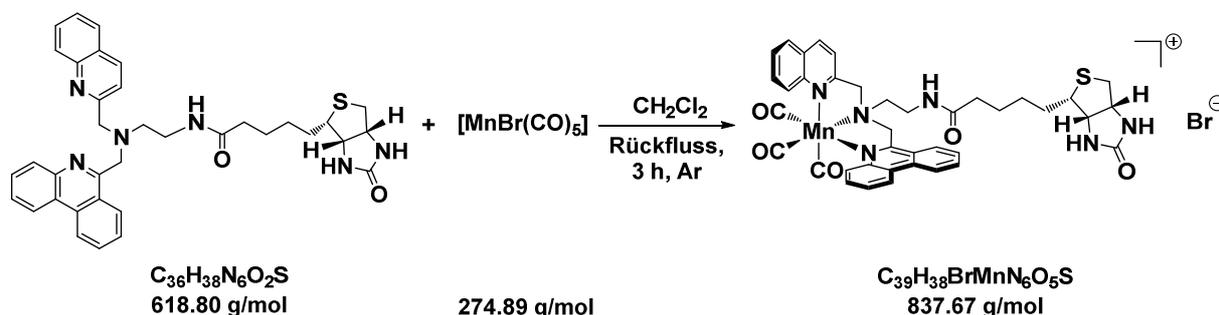
berechnet für C<sub>37</sub>H<sub>52</sub>BrMnN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S · H<sub>2</sub>O:      C 52.54, H 6.44, N 9.45, S 3.79

gefunden:    C 52.55, H 6.37, N 9.57, S 3.20

**MS (ESI<sup>+</sup>, CH<sub>3</sub>OH):**  $m/z$  = 747.3085 [M-Br]<sup>+</sup>.

5.2.3.9 Synthese von  $[\text{Mn}(\text{pqen}^{\text{biotin}}-\kappa^3\text{N})(\text{CO})_3]\text{Br}$ 

USC-PR133-01



Manganpentacarbonylbromid (47 mg, 0.17 mmol) und *N*-(2-((Phenanthridin-6-ylmethyl)-(chinolin-2-ylmethyl)amino)ethyl)biotinamid (105 mg, 0.17 mmol) wurden unter Argon in wasserfreiem, entgastem Dichlormethan (10 mL) gelöst und unter Lichtausschluss 3 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand mit Diethylether (3 x 15 mL) gewaschen und über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt wurde als gelber Feststoff in sehr guter Ausbeute erhalten.

**Ausbeute:** 91% (130 mg, 0.16 mmol)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3244 (br), 2027 (vs), 1912 (vs), 1694 (s), 1656 (s), 1515 (w), 1436 (m), 1351 (w), 1236 (w), 843 (s), 757 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H NMR}$  (500.13 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 8.94 (d, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H1,Phen-H2}} = 8.2$  Hz, Phen-*H1*, überlagert mit Phen-*H10*), 8.92 (d, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H10,Phen-H9}} = 7.7$  Hz, Phen-*H10*, überlagert mit Phen-*H1*), 8.61 (d, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H4,Chin-H3}} = 8.5$  Hz, Chin-*H4*), 8.46 (t, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H8A,Chin-H7A}} = 7.3$  Hz,  $^3J_{\text{Chin-H8B,Chin-H7B}} = 6.8$  Hz, Chin-*H8A/H8B*), 8.31 (d, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H4,Phen-H3}} = 8.1$  Hz, Phen-*H4*), 8.25 (m, 1H, NHCO), 8.21 (t, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H7,Phen-H6/H8}} = 7.2$  Hz, Phen-*H7*), 8.17 (d, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H5,Chin-H6}} = 7.5$  Hz, Chin-*H5*), 8.10 (t, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H2,Phen-H1/H3}} = 7.3$  Hz, Phen-*H2*), 7.99 (m, 1H, Chin-*H7*), 7.90 (t, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H3,Phen-H2/H4}} = 7.4$  Hz, Phen-*H3*), 7.79 (m, 2H, Phen-*H9*+Chin-*H6*), 7.72 (m, 1H, Phen-*H8*), 7.57 (d, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H3,Chin-H4}} = 8.8$  Hz, Chin-*H3*), 6.41 (s, 1H, Biotin-NH), 6.36 (s, 1H, Biotin-NH), 5.68 (d, 2H,  $^2J = 18.7$  Hz, Phen- $\text{CH}_2$ ), 5.58 (d, 2H,  $^2J = 18.3$  Hz, Phen- $\text{CH}_2$ ), 5.26 (d, 2H,  $^2J = 18.4$  Hz, Chin- $\text{CH}_2$ ), 4.99 (d, 2H,  $^2J = 18.7$  Hz, Chin- $\text{CH}_2$ ), 4.28 (m, 1H, Biotin-*H3*), 4.11 (m, 1H, Biotin-*H4*), 4.07 – 3.94 (m, 2H, pqa- $\text{CH}_2$ ), 3.92 – 3.76 (m, 2H, Ligand- $\text{CH}_2\text{-NHCO-Biotin}$ ), 3.07 (m, 1H, Biotin-*H5*), 2.82 – 2.70 (m, 1H, Biotin-*H2*), 2.54 (m, 1H, Biotin-

$H_2'$ , überlagert mit Lösemittel-Peak), 2.19 (t, 2H,  $^3J_{CH_2,CH_2} = 7.0$  Hz, Ligand-NHCOCH<sub>2</sub>-Biotin), 1.68 – 1.20 (m, 6H, Biotin-CH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR (125.76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta =$  219.24 (CO, zwei überlagerte Signale), 218.36 (CO), 172.66 (Ligand-NHCO-Biotin), 166.47 (Phen-C6), 165.36 (Chin-C2), 146.90 (Chin-C8a), 142.09 (Phen-C4a), 140.58 (Chin-C4), 134.14 (Phen-C2), 132.48 (Chin-C7), 132.34 (Phen-C10a), 130.08 (Chin-C5), 129.74 (Phen-C8), 129.07 (Phen-C3), 128.51 (Chin-C4a), 128.46 (Phen-C9), 127.73 (Phen-C4), 127.65 (Chin-C6), 127.35 (Phen-C7), 126.05 (Chin-C8), 125.14 (Phen-C6a), 124.13 (Phen-C10), 122.96 (Phen-C1), 122.70 (Phen-C10b), 119.53 (Chin-C3), 67.65 (Chin-CH<sub>2</sub>A), 67.60 (Chin-CH<sub>2</sub>B), 67.25 (Phen-CH<sub>2</sub>A), 67.23 (Phen-CH<sub>2</sub>B), 64.59 (pqa-CH<sub>2</sub>), 61.00 (Biotin-C3), 59.15 (Biotin-C4), 55.38 (Biotin-C5), 40.27 (Biotin-C2, Signal vom Lösemittel-Peak überdeckt und daher aus DEPT135-Spektrum ermittelt), 35.17 (Ligand-CH<sub>2</sub>NHCO-Biotin), 35.03 (Ligand-NHCOCH<sub>2</sub>-Biotin), 28.22 (Biotin-CH<sub>2</sub>), 28.06 (Biotin-CH<sub>2</sub>), 25.18 (Biotin-CH<sub>2</sub>) ppm.

**Elementaranalyse (%):**

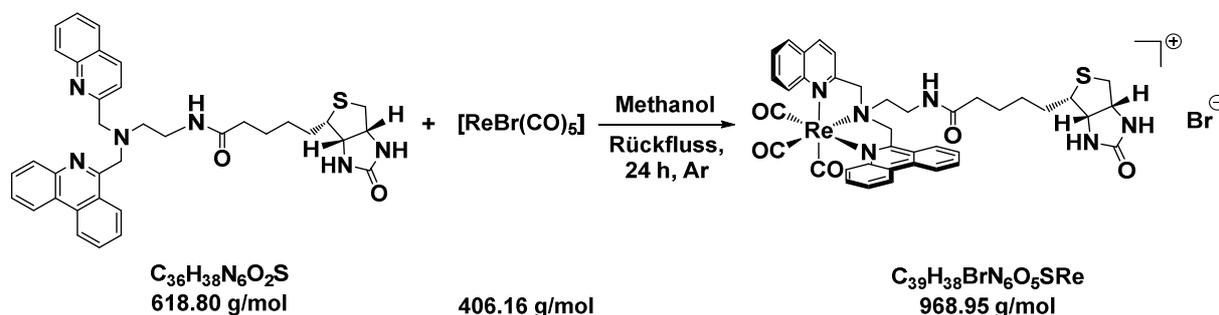
berechnet für C<sub>39</sub>H<sub>38</sub>BrMnN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S · H<sub>2</sub>O · CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: C 51.08, H 4.50, N 8.93, S 3.41

gefunden: C 51.12, H 4.57, N 8.84, S 3.10

**MS (ESI<sup>+</sup>, CH<sub>3</sub>OH):**  $m/z = 757.1979$  [M-Br]<sup>+</sup>.

5.2.3.10 Synthese von  $[\text{Re}(\text{pqen}^{\text{biotin-}\kappa^3\text{N}})(\text{CO})_3]\text{Br}$ 

USC-PR134-01



Rheniumpentacarbonylbromid (66 mg, 0.16 mmol) und *N*-(2-((Phenanthridin-6-ylmethyl)-(chinolin-2-ylmethyl)amino)ethyl)biotinamid (100 mg, 0.16 mmol) wurden unter Argon und Lichtausschluss in wasserfreiem, entgastem Methanol (10 mL) gelöst und 24 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt, der tieforange Rückstand mit Ethylacetat (50 mL) gewaschen und über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt wurde als oranger Feststoff in guter Ausbeute erhalten.

**Ausbeute:** 64% (100 mg, 0.10 mmol)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3251(br), 2026 (vs), 1898 (vs), 1685 (s), 1517 (m), 1456 (m), 1430 (m), 1262 (w), 840 (s), 757 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H NMR}$  (500.13 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):**  $\delta$  = 8.94 (d, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H1,Phen-H2}} = 8.5$  Hz, Phen-*H1*), 8.91 (dd, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H10,Phen-H9}} = 8.3$  Hz,  $^4J_{\text{Phen-H10,Phen-H8}} = 1.3$  Hz, Phen-*H10*), 8.69 (d, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H4,Chin-H3}} = 8.4$  Hz, Chin-*H4*), 8.48 (d, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H8,Chin-H7}} = 8.9$  Hz, Chin-*H8A*, überlagert mit Chin-*H8B*), 8.47 (d, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H8,Chin-H7}} = 8.6$  Hz, Chin-*H8B*, überlagert mit Chin-*H8A*), 8.44 (d, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H4,Phen-H3}} = 8.3$  Hz, Phen-*H4*), 8.32 – 8.26 (m, 2H, Phen-*H7A/7B+NHCO*), 8.16 (d, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H5,Chin-H6}} = 7.7$  Hz, Chin-*H5*, überlagert mit Phen-*H2*), 8.14 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H2,Phen-H1}} = 8.3$  Hz,  $^3J_{\text{Phen-H2,Phen-H3}} = 7.5$  Hz,  $^4J_{\text{Phen-H2,Phen-H4}} = 0.8$  Hz, Phen-*H2*, überlagert mit Chin-*H5*), 8.07 – 7.99 (m, 1H, Chin-*H7A/7B*), 7.92 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H3,Phen-H4}} = 8.3$  Hz,  $^3J_{\text{Phen-H3,Phen-H2}} = 7.5$  Hz,  $^4J_{\text{Phen-H3,Phen-H1}} = 0.8$  Hz, Phen-*H3*), 7.84 – 7.73 (m, 3H, Phen-*H9+Chin-H6+Phen-H8*), 7.68 (d, 1,  $^3J_{\text{Chin-H3,Chin-H4}} = 8.5$  Hz, Chin-*H3A*, überlagert mit Chin-*H3B*), 7.67 (d, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H3,Chin-H4}} = 8.5$  Hz, Chin-*H3B*, überlagert mit Chin-*H3A*), 6.42 (s, 1H, Biotin-*NH*), 6.37 (s, 1H, Biotin-*NH*), 6.09 (d, 2H,  $^2J = 18.4$  Hz, Phen-*CH*<sub>2</sub>), 5.77 (d, 2H,  $^2J = 18.6$  Hz, Phen-*CH*<sub>2</sub>), 5.38 (s, 2H, Chin-*CH*<sub>2</sub>), 4.29 (t, 1H,  $^3J_{\text{Biotin-H3,Biotin-H4}} = 6.2$  Hz,  $^3J_{\text{Biotin-H3,Biotin-H2}} = 6.2$  Hz, Biotin-*H3*), 4.11

(dd, 1H,  $^3J_{\text{Biotin-H4,Biotin-H3}} = 6.8$  Hz,  $^3J_{\text{Biotin-H4, Biotin-H5}} = 5.9$  Hz, Biotin-H4), 4.01 (t, 2H,  $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2} = 6.9$  Hz, pqa-CH<sub>2</sub>), 3.85 – 3.72 (m, 2H, Ligand-CH<sub>2</sub>NHCO-Biotin), 3.07 (m, 1H, Biotin-H5), 2.78 (dd, 1H,  $^2J_{\text{Biotin-H2,Biotin-H2}'} = 12.4$  Hz,  $^3J_{\text{Biotin-H2,Biotin-H3}} = 5.0$  Hz, Biotin-H2A, überlagert mit Biotin-H2B), 2.76 (dd, 1H,  $^2J_{\text{Biotin-H2,Biotin-H2}'} = 12.6$  Hz,  $^3J_{\text{Biotin-H2,Biotin-H3}} = 5.2$  Hz, Biotin-H2B, überlagert mit Biotin-H2A), 2.55 (d, 0.5H,  $^2J_{\text{Biotin-H2}',\text{Biotin-H2}} = 12.5$  Hz, Biotin-H2'A, überlagert mit Biotin-H2'B), 2.54 (d, 1H,  $^2J_{\text{Biotin-H2}',\text{Biotin-H2}} = 12.3$  Hz, Biotin-H2'B, überlagert mit Biotin-H2'A), 2.18 (t, 2H,  $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2} = 7.4$  Hz, Ligand-NHCOCH<sub>2</sub>-Biotin), 1.67 – 1.24 (m, 6H, Biotin-CH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR (125.76 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta = 196.17$  (CO), 194.59 (CO), 194.01 (CO), 172.72 (Ligand-NHCO-Biotin), 167.49 (Phen-C6A), 167.47 (Phen-C6B), 166.28 (Chin-C2A), 166.25 (Chin-C2B), 162.71 (HNCONH), 145.95 (Chin-C8a), 141.46 (Chin-C4), 141.22 (Phen-C4a), 134.66 (Phen-C2), 133.10 (Chin-C7), 132.52 (Phen-C10a), 130.18 (Phen-C8), 129.99 (Chin-C5), 129.36 (Phen-C3), 128.84 (Phen-C9), 128.77 (Phen-C7), 128.28 (Phen-C4), 128.12 (Chin-C6), 128.06 (Chin-C4a), 127.68 (Chin-C8), 124.81 (Phen-C6a), 124.13 (Phen-C10), 123.05 (Phen-C1, Phen-C10b, zwei überlagerte Signale), 120.18 (Chin-C3), 68.55 (Chin-CH<sub>2</sub> A), 68.51 (Chin-CH<sub>2</sub> B), 67.82 (Phen-CH<sub>2</sub> A), 67.79 (Phen-CH<sub>2</sub> B), 65.85 (pqa-CH<sub>2</sub>), 61.04 (Biotin-C3), 59.20 (Biotin-C4 A), 59.19 (Biotin-C4 B), 55.42 (Biotin-C5 A), 55.41 (Biotin-C5 B), 40.29 (Biotin-C2, Signal vom Lösemittel-Peak überdeckt und daher aus DEPT135-Spektrum ermittelt), 35.97 (Ligand-CH<sub>2</sub>NHCO-Biotin), 35.16 (Ligand-NHCOCH<sub>2</sub>-Biotin), 28.25 (Biotin-CH<sub>2</sub>), 28.08 (Biotin-CH<sub>2</sub>), 25.19 (Biotin-CH<sub>2</sub>) ppm.

**Elementaranalyse (%):**

berechnet für C<sub>39</sub>H<sub>38</sub>BrN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>SRe · 3 H<sub>2</sub>O: C 45.79, H 4.34, N 8.22, S 3.13

gefunden: C 46.08, H 4.35, N 7.91, S 3.93

**MS (ESI<sup>+</sup>, CH<sub>3</sub>OH):**  $m/z = 889.2151$  [M-Br]<sup>+</sup>.



ermittelt), 39.94 (Cholsäure-C8, Signal vom Lösemittel-Peak überdeckt und daher aus DEPT135-Spektrum ermittelt), 35.26 (Cholsäure-C1), 35.12 (Cholsäure-C20), 34.86 (Cholsäure-C6), 34.40 (Ligand-CH<sub>2</sub>NHCO-Cholsäure), 34.34 (Cholsäure-C10), 32.46 (Cholsäure-C23), 31.61 (Cholsäure-C22), 30.36 (Cholsäure-C2), 28.53 (Cholsäure-C11), 27.33 (Cholsäure-C16), 26.19 (Cholsäure-C9), 22.76 (Cholsäure-C15), 22.60 (Cholsäure-C19), 17.07 (Cholsäure-C21), 12.25 (Cholsäure-C18) ppm.

**Elementaranalyse (%):**

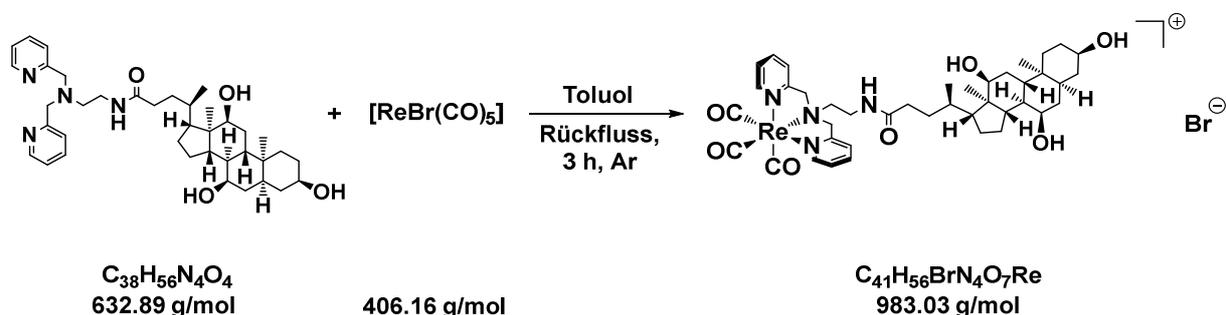
Berechnet für C<sub>41</sub>H<sub>56</sub>BrMnN<sub>4</sub>O<sub>7</sub> · 2 H<sub>2</sub>O: C 55.47, H 6.81, N 6.31

gemessen: C 55.67, H 6.77, N 6.68

**MS (ESI<sup>+</sup>, CH<sub>3</sub>OH):**  $m/z = 771.3471$  [M-Br]<sup>+</sup>.

5.2.3.12 Synthese von  $[\text{Re}(\text{bpen}^{\text{cholamid}}-\kappa^3\text{N})(\text{CO})_3]\text{Br}$ 

USC-PR073-01



Rheniumpentacarbonylbromid (320 mg, 0.79 mmol) und *N*-(2-(Bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)cholamid (500 mg, 0.79 mmol) wurden unter Argon in wasserfreiem, entgastem Toluol (20 mL) gelöst und 3 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in einem Gemisch aus Dichlormethan, Aceton und Ethanol (10:10:1 v/v/v, 52.5 mL) gelöst und mit Diethylether (100 mL) versetzt. Der ausgefallene voluminöse farblose Feststoff wurde über eine G4-Glasfritte abfiltriert, mit Diethylether (20 mL) gewaschen und über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff in moderater Ausbeute erhalten.

**Ausbeute:** 41% (318 mg, 0.32 mmol)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3383 (br), 2930 (m), 2028 (vs), 1902 (vs), 1657 (w), 1611 (w), 1535 (w), 1441 (w), 767 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (500.13 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 8.80 (d, 2H,  $^3J_{\text{H}_6, \text{H}_5}$  = 5.3 Hz, Py-H6), 8.10 (t, 1H,  $^3J_{\text{NH}, \text{CH}_2}$  = 5.2 Hz, CONH), 7.99 (dt, 2H,  $^3J_{\text{H}_4, \text{H}_5/\text{H}_3}$  = 8.3 Hz,  $^4J_{\text{H}_4, \text{H}_6}$  = 1.4 Hz, Py-H4), 7.55 (d, 2H,  $^3J_{\text{H}_3, \text{H}_4}$  = 7.8 Hz, Py-H3), 7.40 (t, 2H,  $^3J_{\text{H}_5, \text{H}_4/\text{H}_6}$  = 6.5 Hz, Py-H5), 5.04 (d, 2H,  $^2J$  = 17.1 Hz, Py-CH<sub>2</sub>), 4.95 (d, 2H,  $^2J$  = 16.5 Hz, Py-CH<sub>2</sub>), 4.32 (d, 1H,  $^3J_{\text{OH}, \text{CH}}$  = 4.3 Hz, HOCH an Cholsäure-C3), 4.10 (d, 1H,  $^3J_{\text{OH}, \text{CH}}$  = 3.3 Hz, HOCH an Cholsäure-C12), 4.00 (d, 1H,  $^3J_{\text{OH}, \text{CH}}$  = 3.1 Hz, HOCH an Cholsäure-C7), 3.83 (t, 2H,  $^3J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2}$  = 7.0 Hz, bpa-CH<sub>2</sub>), 3.78 (m, 1H, Cholsäure-H12), 3.60 (m, 3H, Ligand-CH<sub>2</sub>NHCO-Cholsäure+Cholsäure-H7), 3.19 (m, 1H, Cholsäure-H3), 2.28 – 0.74 (m, 30H, Cholsäure-CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>/CH), 0.58 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, Cholsäure-C18) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR (125.76 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 196.38 (CO), 195.16 (CO), 173.19 (CONH), 160.52 (Py-C2), 151.78 (Py-C6), 140.65 (Py-C4), 125.76 (Py-C5), 123.40 (Py-C3), 70.99 (Cholsäure-C12),

70.40 (Cholsäure-C3), 67.87 (bpa-CH<sub>2</sub>), 66.99 (Py-CH<sub>2</sub>), 66.22 (Cholsäure-C7), 46.12 (Cholsäure-C17), 45.71 (Cholsäure-C13), 41.49 (Cholsäure-C5), 41.40 (Cholsäure-C14), 40.03 (Cholsäure-C4, Signal vom Lösemittel-Peak überdeckt und daher aus DEPT135-Spektrum ermittelt), 39.94 (Cholsäure-C8, Signal vom Lösemittel-Peak überdeckt und daher aus DEPT135-Spektrum ermittelt), 35.29 (Cholsäure-C1), 35.15 (Cholsäure-C20), 34.89 (Cholsäure-C6/C10, zwei überlagerte Signale), 34.37 (Ligand-CH<sub>2</sub>NHCO-Cholsäure), 32.46 (Cholsäure-C23), 31.63 (Cholsäure-C22), 30.39 (Cholsäure-C2), 28.56 (Cholsäure-C11), 27.36 (Cholsäure-C16), 26.22 (Cholsäure-C9), 22.79 (Cholsäure-C15), 22.63 (Cholsäure-C19), 17.10 (Cholsäure-C21), 12.30 (Cholsäure-C18) ppm.

**Elementaranalyse (%):**

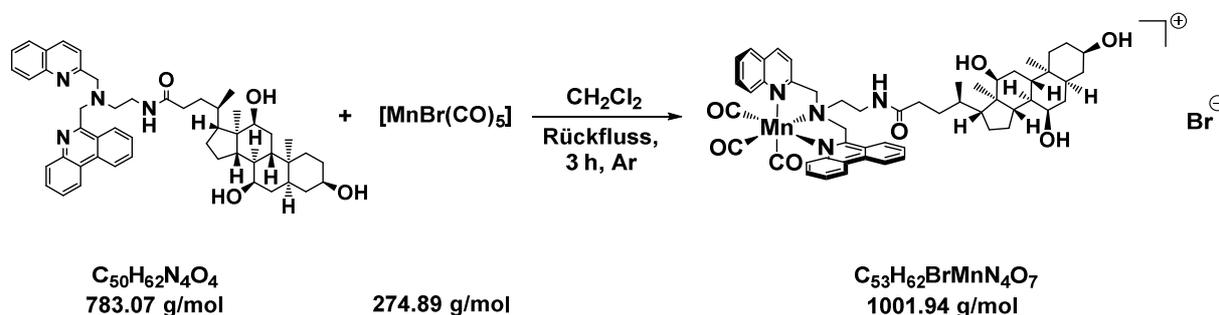
berechnet für C<sub>41</sub>H<sub>56</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>Re · 4 H<sub>2</sub>O:      C 46.67, H 6.11, N 5.31

gemessen:    C 45.86, H 5.99, N 5.60

**MS (ESI<sup>+</sup>, CH<sub>3</sub>OH):** *m/z* = 903.3671 [M-Br]<sup>+</sup>.

5.2.3.13 Synthese von  $[\text{Mn}(\text{pqa}^{\text{cholamid-}\kappa^3\text{N}})(\text{CO})_3]\text{Br}$ 

USC-PR099-01



Manganpentacarbonylbromid (140 mg, 0.51 mmol) und *N*-(2-((Phenanthridin-6-ylmethyl)-(Chinolin-2-ylmethyl)amino)ethyl)cholamid (400 mg, 0.51 mmol) wurden unter Argon in wasserfreiem, entgastem Dichlormethan (15 mL) gelöst und unter Lichtausschluss 3 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand mit Diethylether (3 x 15 mL) gewaschen und über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt wurde als gelber Feststoff in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten.

**Ausbeute:** 98% (500 mg, 0.50 mmol)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3390$  (br), 2928 (s), 2031 (vs), 1927 (vs), 1659 (m), 1515 (m), 1443 (w), 1375 (w), 1076 (w), 1042 (w), 756 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H NMR}$  (500.13 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ): Isomer A:**  $\delta = 8.94$  (d, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H1,Phen-H2}} = 8.5$  Hz), 8.92 (d, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H10,Phen-H9}} = 8.1$  Hz, Phen-H10, überlagert mit Phen-H1A), 8.61 (d, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H4,Chin-H3}} = 8.5$  Hz, Chin-H4), 8.46 (d, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H8,Chin-H7}} = 8.7$  Hz, Chin-H8A), 8.32 (d, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H4,Phen-H3}} = 8.2$  Hz, Phen-H4A), 8.29 (t, 1H,  $^3J_{\text{NH,CH}_2} = 5.4$  Hz, NHCO), 8.26 (d, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H5,Chin-H6}} = 8.5$  Hz, Chin-H5A), 8.17 (d, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H7,Phen-H6}} = 8.4$  Hz, Phen-H7), 8.10 (t, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H2,Phen-H1/H3}} = 7.5$  Hz, Phen-H2A), 7.99 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H7,Chin-H8}} = 8.6$  Hz,  $^3J_{\text{Chin-H7,Chin-H6}} = 7.7$  Hz,  $^4J_{\text{Chin-H7,Chin-H5}} = 1.1$  Hz, Chin-H7A), 7.89 (t, 0.5H,  $^3J_{\text{Phen-H3,Phen-H2/H4}} = 7.5$  Hz, Phen-H3A), 7.84 – 7.68 (m, 3H, Phen-H9+Chin-H6+Phen-H8), 7.58 (d, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H3,Chin-H4}} = 8.4$  Hz, Chin-H3A), 5.74 (d, 1H,  $^2J = 18.6$  Hz, Phen-CH<sub>2</sub>A), 5.55 (d, 1H,  $^2J = 18.2$  Hz, Phen-CH<sub>2</sub>A), 5.30 (d, 1H,  $^2J = 18.6$  Hz, Chin-CH<sub>2</sub>A), 4.99 (d, 1H,  $^2J = 18.5$  Hz, Chin-CH<sub>2</sub>A), 4.31 (d, 1H,  $^3J_{\text{OH,CH}} = 3.9$  Hz, HOCH an Cholsäure-C3), 4.14 – 3.09 (m, 9H, HOCH an Cholsäure-C12/C7+pqa-CH+Ligand-CH<sub>2</sub>NHCO-Cholsäure+Cholsäure-H12+Cholsäure-H7+Chol-

säure-*H3*, überlagert mit dem Wasser-Peak), 2.29 – 0.63 (m, 30H, Cholsäure-*CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>/CH*), 0.41 (s, 3, *CH<sub>3</sub>*, Cholsäure-C18A) ppm.

**Isomer B:**  $\delta = 8.93$  (d, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H1,Phen-H2}} = 8.6$  Hz, Phen-*H1B*), 8.92 (d, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H10,Phen-H9}} = 8.1$  Hz, Phen-*H10*, überlagert mit Phen-*H1B*), 8.61 (d, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H4,Chin-H3}} = 8.5$  Hz, Chin-*H4*), 8.39 (d, 0.5H,  $^3J_{\text{Chin-H8,Chin-H7}} = 8.8$  Hz, Chin-*H8B*), 8.31 (d, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H4,Phen-H3}} = 7.9$  Hz, Phen-*H4B*), 8.29 (t, 1H,  $^3J_{\text{NH,CH2}} = 5.4$  Hz, *NHCO*, überlagert mit Phen-*H4B*), 8.19 (d, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H5,Chin-H6}} = 8.8$  Hz, Chin-*H5B*, überlagert mit Phen-*H7*), 8.17 (d, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H7,Phen-H6}} = 8.4$  Hz, Phen-*H7*, überlagert mit Chin-*H5B*), 8.09 (t, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H2,Phen-H1/H3}} = 7.7$  Hz), 7.95 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H7,Chin-H8}} = 8.8$  Hz,  $^3J_{\text{Chin-H7,Chin-H6}} = 7.6$  Hz,  $^4J_{\text{Chin-H7,Chin-H5}} = 1.2$  Hz, Chin-*H7B*), 7.88 (t, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H3,Phen-H2/H4}} = 7.5$  Hz, Phen-*H3B*), 7.84 – 7.68 (m, 3H, Phen-*H9*+Chin-*H6*+Phen-*H8*), 7.57 (d, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H3,Chin-H4}} = 8.4$  Hz, Chin-*H3B*), 5.68 (d, 1H,  $^2J = 18.9$  Hz, Phen-*CH<sub>2</sub> B*), 5.59 (d, 1H,  $^2J = 18.0$  Hz, Phen-*CH<sub>2</sub> B*), 5.27 (d, 1H,  $^2J = 18.4$  Hz, Chin-*CH<sub>2</sub> B*), 5.02 (d, 1H,  $^2J = 18.5$  Hz, Chin-*CH<sub>2</sub> B*), 4.31 (d, 1H,  $^3J_{\text{OH,CH}} = 3.9$  Hz, *HOCH* an Cholsäure-C3), 4.14 – 3.09 (m, 9H, *HOCH* an Cholsäure-C12/*C7*+*pqa-CH<sub>2</sub>*+Ligand-*CH<sub>2</sub>NHCO-Cholsäure*+Cholsäure-*H12*+Cholsäure-*H7*+Cholsäure-*H3*, überlagert mit dem Wasser-Peak), 2.29 – 0.63 (m, 30H, Cholsäure-*CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>/CH*), 0.39 (s, 3H, *CH<sub>3</sub>*, Cholsäure-C18B) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR (125.76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): Isomer A:**  $\delta = 219.21$  (CO, zwei überlagerte Signale), 219.02 (CO, sehr schwach aufgelöstes Signal), 173.19 (Ligand-*NHCO-Cholsäure*), 166.48 (Phen-*C6A*), 165.33 (Chin-*C2A*), 146.90 (Chin-*C8a*), 142.09 (Phen-*C4a*), 140.58 (Chin-*C4*), 134.12 (Phen-*C2*), 132.45 (Chin-*C7A*), 132.35 (Phen-*C10aA*), 130.05 (Chin-*C5A*), 129.74 (Phen-*C8A*), 129.03 (Phen-*C3*), 128.52 (Chin-*C4a*), 128.44 (Phen-*C9*), 127.70 (Phen-*C4*), 127.61 (Chin-*C6A*), 127.36 (Phen-*C7A*), 126.04 (Chin-*C8A*), 125.13 (Phen-*C6a*), 124.10 (Phen-*C10*), 122.93 (Phen-*C1*), 122.66 (Phen-*C10bA*), 119.53 (Chin-*C3A*), 70.90 (Cholsäure-*C12*), 70.35 (Cholsäure-*C3*), 67.58 (Chin-*CH<sub>2</sub> A*), 67.09 (Phen-*CH<sub>2</sub> A*), 66.13 (Cholsäure-*C7*), 64.95 (*pqa-CH<sub>2</sub> A*), 46.07 (Cholsäure-*C17A*), 45.57 (Cholsäure-*C13A*), 41.43 (Cholsäure-*C5*), 41.27 (Cholsäure-*C14A*), 40.01 (Cholsäure-*C4*, Signal vom Lösemittel-Peak überdeckt und daher aus DEPT135-Spektrum ermittelt), 39.86 (Cholsäure-*C8*, Signal vom Lösemittel-Peak überdeckt und daher aus DEPT135-Spektrum ermittelt), 35.22 (Cholsäure-*C1*), 34.98 (Cholsäure-*C20A*), 34.92 (Ligand-*CH<sub>2</sub>NHCO-Cholsäure A*), 34.82 (Cholsäure-*C6*), 34.29 (Cholsäure-*C10*), 32.42 (Cholsäure-*C23*), 31.64 (Cholsäure-*C22*), 30.33 (Cholsäure-*C2*), 28.46 (Cholsäure-*C11*), 27.31 (Cholsäure-*C16A*),

26.11 (Cholsäure-C9), 22.66 (Cholsäure-C15), 22.60 (Cholsäure-C19), 16.99 (Cholsäure-C21), 12.06 (Cholsäure-C18A) ppm.

**Isomer B:** 219.21 (CO, zwei überlagerte Signale), 219.02 (CO, sehr schwach aufgelöstes Signal), 173.19 (Ligand-NHCO-Cholsäure), 166.41 (Phen-C6B), 165.21 (Chin-C2B), 146.90 (Chin-C8a), 142.09 (Phen-C4a), 140.58 (Chin-C4), 134.12 (Phen-C2), 132.38 (Chin-C7B), 132.33 (Phen-C10aB), 130.02 (Chin-C5B), 129.70 (Phen-C8B), 129.03 (Phen-C3), 128.52 (Chin-C4a), 128.44 (Phen-C9), 127.70 (Phen-C4), 127.60 (Chin-C6B), 127.31 (Phen-C7B), 126.00 (Chin-C8B), 125.13 (Phen-C6a), 124.10 (Phen-C10), 122.93 (Phen-C1), 122.61 (Phen-C10bB), 119.46 (Chin-C3B), 70.90 (Cholsäure-C12), 70.35 (Cholsäure-C3), 67.41 (Chin-CH<sub>2</sub> B), 66.99 (Phen-CH<sub>2</sub> B), 66.13 (Cholsäure-C7), 64.82 (pqa-CH<sub>2</sub> B), 46.04 (Cholsäure-C17B), 45.56 (Cholsäure-C13B), 41.43 (Cholsäure-C5), 41.24 (Cholsäure-C14B), 40.01 (Cholsäure-C4, Signal vom Lösemittel-Peak überdeckt und daher aus DEPT135-Spektrum ermittelt), 39.86 (Cholsäure-C8, Signal vom Lösemittel-Peak überdeckt und daher aus DEPT135-Spektrum ermittelt), 35.22 (Cholsäure-C1), 34.96 (Cholsäure-C20B), 34.89 (Ligand-CH<sub>2</sub>NHCO-Cholsäure B), 34.82 (Cholsäure-C6), 34.29 (Cholsäure-C10), 32.42 (Cholsäure-C23), 31.64 (Cholsäure-C22), 30.33 (Cholsäure-C2), 28.46 (Cholsäure-C11), 27.27 (Cholsäure-C16B), 26.11 (Cholsäure-C9), 22.66 (Cholsäure-C15), 22.60 (Cholsäure-C19), 16.99 (Cholsäure-C21), 12.02 (Cholsäure-C18B) ppm.

**Elementaranalyse (%):**

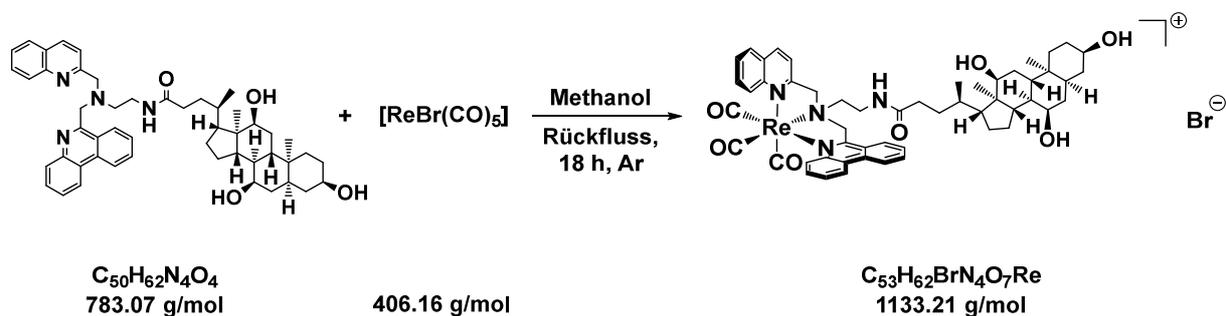
Berechnet für C<sub>56</sub>H<sub>62</sub>BrMnN<sub>4</sub>O<sub>7</sub> · 2 H<sub>2</sub>O: C 61.33, H 6.41, N 5.40

gefunden: C 61.43, H 6.25, N 5.34

**MS (ESI<sup>+</sup>, CH<sub>3</sub>OH):** *m/z* = 921.3920 [M-Br]<sup>+</sup>.

5.2.3.14 Synthese von  $[\text{Re}(\text{pqn}^{\text{cholamid-}\kappa^3\text{N}})(\text{CO})_3]\text{Br}$ 

USC-PR100-01



Rheniumpentacarbonylbromid (104 mg, 0.26 mmol) und *N*-(2-((Phenanthridin-6-ylmethyl)-(Chinolin-2-ylmethyl)amino)ethyl)cholamid (200 mg, 0.26 mmol) wurden unter Argon in wasserfreiem, entgastem Methanol (15 mL) gelöst und 18 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt, der rote Rückstand in Dichlormethan (5 mL) gelöst und mit Diethylether (30 mL) versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wurde über eine G4-Glasfritte abfiltriert, mit Diethylether (3 x 20 mL) gewaschen und über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt wurde als hellroter Feststoff in sehr guter Ausbeute erhalten.

**Ausbeute:** 90% (260 mg, 0.230 mmol)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3424$  (br), 2932 (s), 2864 (m), 2029 (vs), 1906 (vs), 1659 (m), 1517 (m), 1434 (w), 1376 (w), 1079 (m), 1042 (m), 757 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H NMR}$  (500.13 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ): Isomer A:**  $\delta = 8.96$  (d, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H1,Phen-H2}} = 8.5$  Hz, Phen-*H1A*), 8.92 (dd, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H10,Phen-H9}} = 8.2$  Hz,  $^4J_{\text{Phen-H10,Phen-H8}} = 1.4$  Hz, Phen-*H10*), 8.69 (d, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H4,Chin-H3}} = 8.6$  Hz, Chin-*H4*), 8.49 (d, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H8,Chin-H7}} = 8.5$  Hz, Chin-*H8A*), 8.43 (d, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H4,Phen-H3}} = 9.5$  Hz, Phen-*H4*), 8.31 (dd, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H7,Phen-H8}} = 8.4$  Hz,  $^4J_{\text{Phen-H7,Phen-H9}} = 1.2$  Hz, Phen-*H7A*), 8.26 (m, 1H, *NHCO*), 8.17 (dd, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H5,Chin-H6}} = 7.9$  Hz,  $^4J_{\text{Chin-H5,Chin-H7}} = 1.5$  Hz, Chin-*H5A*, überlagert mit Phen-*H2A*), 8.15 (ddd, 0.5H,  $^3J_{\text{Phen-H2,Phen-H1}} = 8.4$  Hz,  $^3J_{\text{Phen-H2,Phen-H3}} = 7.5$  Hz,  $^4J_{\text{Phen-H2,Phen-H4}} = 1.3$  Hz, Phen-*H2A*, überlagert mit Chin-*H5A*), 8.04 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H7,Chin-H8}} = 8.7$  Hz,  $^3J_{\text{Chin-H7,Chin-H6}} = 7.1$  Hz,  $^4J_{\text{Chin-H7,Chin-H5}} = 1.6$  Hz, Chin-*H7A*), 7.91 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H3,Phen-H4}} = 8.4$  Hz,  $^3J_{\text{Phen-H3,Phen-H2}} = 7.3$  Hz,  $^3J_{\text{Phen-H3,Phen-H1}} = 1.0$  Hz, Phen-*H3A*), 7.84 – 7.73 (m, 3H, Phen-*H9*+Chin-*H6*+Phen-*H8*), 7.68 (d, 0.5H,  $^3J_{\text{Chin-H3,Chin-H4}} = 8.6$  Hz, Chin-*H3A*), 6.07 (d, 1H,  $^2J = 18.8$  Hz, Phen-*CH*<sub>2</sub> A), 5.77 (d, 1H,  $^2J = 18.2$  Hz, Phen-*CH*<sub>2</sub> A), 5.42 (d, 1H,

$^2J = 18.6$  Hz, Chin- $CH_2$  A), 5.35 (d, 0.5H,  $^2J = 18.7$  Hz, Chin- $CH_2$  A), 4.30 – 3.00 (m, 10H, HOCH an Cholsäure-C3/C12/C7+pqa- $CH_2$ +Ligand- $CH_2$ NHCO-Cholsäure+Cholsäure-H12+Cholsäure-H7+Cholsäure-H3, überlagert mit dem Wasser-Peak), 2.32 – 0.68 (m, 30H, Cholsäure- $CH_3/CH_2/CH$ ), 0.45 (s, 3H,  $CH_3$ , Cholsäure-C18A) ppm.

**Isomer B:**  $\delta = 8.95$  (d, 1H,  $^3J_{Phen-H1,Phen-H2} = 8.6$  Hz, Phen-H1B), 8.92 (dd, 1H,  $^3J_{Phen-H10,Phen-H9} = 8.2$  Hz,  $^4J_{Phen-H10,Phen-H8} = 1.4$  Hz, Phen-H10), 8.69 (d, 1H,  $^3J_{Chin-H4,Chin-H3} = 8.6$  Hz, Chin-H4), 8.45 (d, 1H,  $^3J_{Chin-H8,Chin-H7} = 9.3$  Hz, Chin-H8B, überlagert mit Phen-H4), 8.43 (d, 1H,  $^3J_{Phen-H4,Phen-H3} = 9.5$  Hz, Phen-H4, überlagert mit Chin-H8B), 8.27 (dd, 1H,  $^3J_{Phen-H7,Phen-H8} = 8.4$  Hz,  $^4J_{Phen-H7,Phen-H9} = 1.2$  Hz, Phen-H7B, überlagert mit NHCO), 8.26 (m, 1H, NHCO, überlagert mit Phen-H7B), 8.16 (dd, 1H,  $^3J_{Chin-H5,Chin-H6} = 7.9$  Hz,  $^4J_{Chin-H5,Chin-H7} = 1.4$  Hz, Chin-H5B, überlagert mit Phen-H2B), 8.14 (ddd, 1H,  $^3J_{Phen-H2,Phen-H1} = 8.6$  Hz,  $^3J_{Phen-H2,Phen-H3} = 7.2$  Hz,  $^4J_{Phen-H2,Phen-H4} = 1.1$  Hz, Phen-H2B, überlagert mit Chin-H5B), 8.02 (ddd, 1H,  $^3J_{Chin-H7,Chin-H8} = 9.0$  Hz,  $^3J_{Chin-H7,Chin-H6} = 7.1$  Hz,  $^4J_{Chin-H7,Chin-H5} = 1.6$  Hz, Chin-H7B), 7.91 (ddd, 1H,  $^3J_{Phen-H3,Phen-H4} = 8.3$  Hz,  $^3J_{Phen-H3,Phen-H2} = 7.4$  Hz,  $^3J_{Phen-H3,Phen-H1} = 1.2$  Hz, Phen-H3B), 7.84 – 7.73 (m, 3H, Phen-H9+Chin-H6+Phen-H8), 7.67 (d, 1H,  $^3J_{Chin-H3,Chin-H4} = 8.6$  Hz, Chin-H3B), 6.04 (d, 1H,  $^2J = 18.9$  Hz, Phen- $CH_2$  B), 5.82 (d, 1H,  $^2J = 18.6$  Hz, Phen- $CH_2$  B), 5.38 (s, 1H, Chin- $CH_2$  B), 4.30 – 3.00 (m, 10H, HOCH an Cholsäure-C3/C12/C7+pqa- $CH_2$ +Ligand- $CH_2$ NHCO-Cholsäure+Cholsäure-H12+Cholsäure-H7+Cholsäure-H3,, überlagert mit dem Wasser-Peak), 2.32 – 0.68 (m, 30H, Cholsäure- $CH_3/CH_2/CH$ ), 0.44 (s, 3H,  $CH_3$ , Cholsäure-C18B) ppm.

**$^{13}C$  NMR (125.76 MHz, DMSO- $d_6$ ): Isomer A:**  $\delta = 196.14$  (CO, schwach aufgelöstes), 194.48 (CO, sehr schwach aufgelöstes), 193.94 (CO, sehr schwach aufgelöst), 173.26 (NHCO), 167.52 (Phen-C6A), 166.29 (Chin-C2A), 145.97 (Chin-C8a), 141.47 (Chin-C4), 141.24 (Phen-C4aA), 134.66 (Phen-C2), 133.11 (Chin-C7A), 132.55 (Phen-C10aA), 130.20 (Phen-C8A), 129.98 (Chin-C5A), 129.33 (Phen-C3), 128.84 (Phen-C9A), 128.73 (Phen-C7), 128.24 (Phen-C4), 128.12 (Chin-C6), 128.08 (Chin-C4a), 127.70 (Chin-C8A), 124.83 (Phen-C6a), 124.13 (Phen-C10), 123.05 (Phen-C1, Phen-C10bA, zwei überlagerte Signale), 120.18 (Chin-C3A), 70.95 (Cholsäure-C12), 70.39 (Cholsäure-C3), 68.40 (Chin- $CH_2$  A), 67.63 (Phen- $CH_2$  A), 66.29 (Cholsäure-C7), 66.07 (pqa- $CH_2$  A), 46.10 (Cholsäure-C17A), 45.64 (Cholsäure-C13), 41.48 (Cholsäure-C5), 41.34 (Cholsäure-C14A), 40.02 (Cholsäure-C4, Signal vom Lösemittel-Peak überdeckt und daher aus DEPT135-Spektrum ermittelt), 39.88 (Cholsäure-C8, Signal vom

Lösemittel-Peak überdeckt und daher aus DEPT135-Spektrum ermittelt), 35.80 (Ligand-CH<sub>2</sub>NHCO-Cholsäure), 35.28 (Cholsäure-C1), 35.05 (Cholsäure-C20A), 34.88 (Cholsäure-C6), 34.35 (Cholsäure-C10), 32.42 (Cholsäure-C23), 31.65 (Cholsäure-C22), 30.38 (Cholsäure-C2), 28.53 (Cholsäure-C11), 27.34 (Cholsäure-C16A), 26.18 (Cholsäure-C9), 22.73 (Cholsäure-C15), 22.63 (Cholsäure-C19), 17.06 (Cholsäure-C21), 12.18 (Cholsäure-C18A) ppm.

**Isomer B:**  $\delta$  = 196.14 (CO, schwach aufgelöstes), 194.48 (CO, sehr schwach aufgelöstes), 193.94 (CO, sehr schwach aufgelöst), 173.26 (NHCO), 167.43 (Phen-C6B), 166.17 (Chin-C2B), 145.97 (Chin-C8a), 141.47 (Chin-C4), 141.23 (Phen-C4aB), 134.66 (Phen-C2), 133.07 (Chin-C7B), 132.53 (Phen-C10aB), 130.18 (Phen-C8B), 129.96 (Chin-C5B), 129.33 (Phen-C3), 128.82 (Phen-C9B), 128.73 (Phen-C7), 128.24 (Phen-C4), 128.12 (Chin-C6), 128.08 (Chin-C4a), 127.63 (Chin-C8B), 124.83 (Phen-C6a), 124.13 (Phen-C10), 123.05 (Phen-C1), 123.01 (Phen-C10bB), 120.13 (Chin-C3B), 70.95 (Cholsäure-C12), 70.39 (Cholsäure-C3), 68.28 (Chin-CH<sub>2</sub> B), 67.57 (Phen-CH<sub>2</sub> B), 66.29 (Cholsäure-C7), 65.97 (pqa-CH<sub>2</sub> B), 46.08 (Cholsäure-C17B), 45.64 (Cholsäure-C13), 41.48 (Cholsäure-C5), 41.32 (Cholsäure-C14B), 40.02 (Cholsäure-C4, Signal vom Lösemittel-Peak überdeckt und daher aus DEPT135-Spektrum ermittelt), 39.88 (Cholsäure-C8, Signal vom Lösemittel-Peak überdeckt und daher aus DEPT135-Spektrum ermittelt), 35.80 (Ligand-CH<sub>2</sub>NHCO-Cholsäure), 35.28 (Cholsäure-C1), 35.03 (Cholsäure-C20B), 34.88 (Cholsäure-C6), 34.35 (Cholsäure-C10), 32.42 (Cholsäure-C23), 31.65 (Cholsäure-C22), 30.38 (Cholsäure-C2), 28.53 (Cholsäure-C11), 27.30 (Cholsäure-C16B), 26.18 (Cholsäure-C9), 22.73 (Cholsäure-C15), 22.63 (Cholsäure-C19), 17.06 (Cholsäure-C21), 12.15 (Cholsäure-C18B) ppm.

**Elementaranalyse (%):**

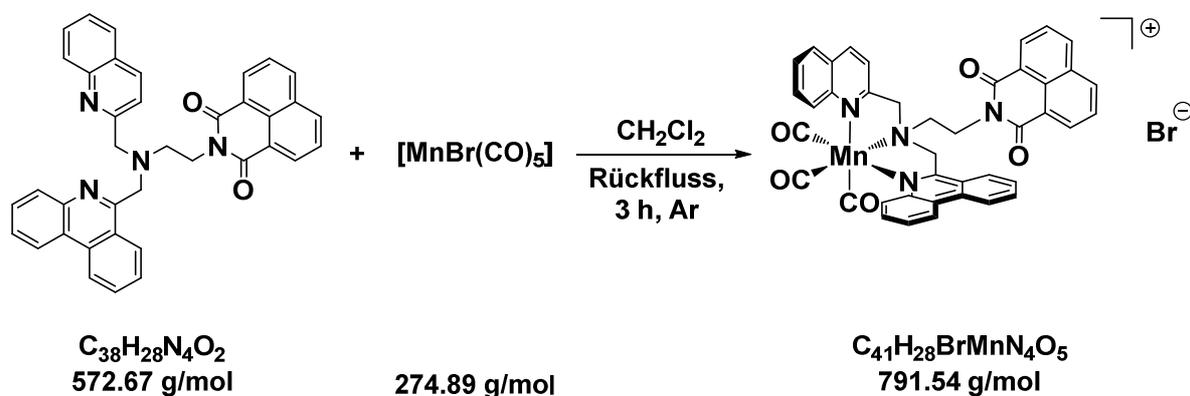
Berechnet für C<sub>56</sub>H<sub>62</sub>MnN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>Re · 3 H<sub>2</sub>O: C 53.18, H 5.77, N 4.72

gefunden: C 53.41, H 5.35, N 5.04

**MS (ESI<sup>+</sup>, CH<sub>3</sub>OH):**  $m/z$  = 1053.4086 [M-Br]<sup>+</sup>.

5.2.3.15 Synthese von  $[\text{Mn}(\text{pqen}^{\text{naph-k}^3\text{N}})(\text{CO})_3]\text{Br}$ 

USC-PR131-01



Manganpentacarbonylbromid (123 mg, 0.45 mmol) und *N*-(2-((Phenanthridin-6-ylmethyl)-(chinolin-2-ylmethyl)amino)ethyl)-1,8-naphthalimid (257 mg, 0.45 mmol) wurden unter Argon in wasserfreiem, entgastem Dichlormethan (20 mL) gelöst und unter Lichtausschluss 3 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand mit Diethylether (3 x 20 mL) gewaschen und über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt wurde als orangeroter Feststoff in sehr guter Ausbeute erhalten.

**Ausbeute:** 84% (300 mg, 0.38 mmol)

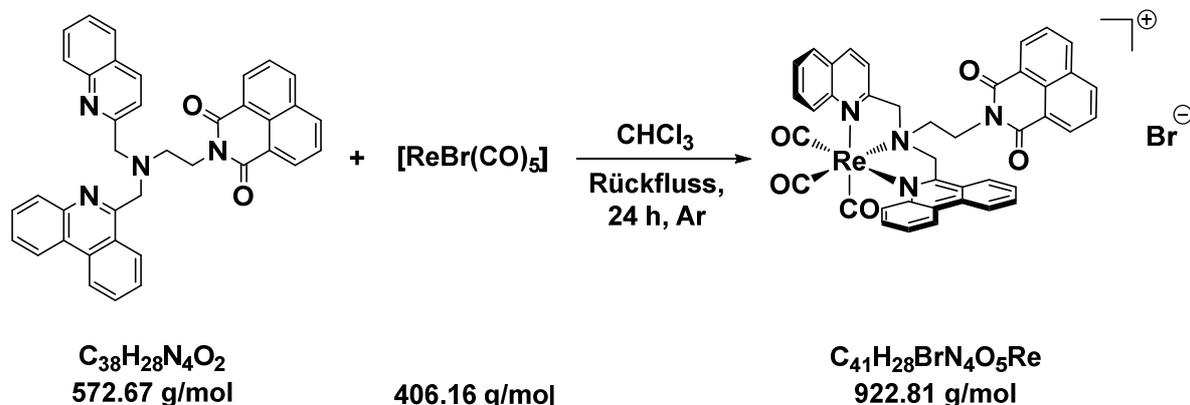
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3377$  (br), 2027 (vs), 1913 (vs), 1697 (m), 1656 (s), 1587 (m), 1437 (m), 1349 (m), 1235 (m), 778 (s), 756 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (500.13 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta = 8.90$  (s, 2H, Phen-*H*1, Phen-*H*10), 8.63 (d, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H4,Chin-H3}} = 8.0$  Hz, Chin-*H*4), 8.52 (d, 2H,  $^3J_{\text{Naph-H2/H7,Naph-H3/H6}} = 5.6$  Hz, Naph-*H*2/*H*7), 8.46 (d, 2H,  $^3J_{\text{Naph-H4/H5,Naph-H3/H6}} = 6.5$  Hz, Naph-*H*4/*H*5), 8.38 (d, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H8,Chin-H7}} = 7.8$  Hz, Chin-*H*8), 8.33 (d, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H4,Phen-H3}} = 7.1$  Hz, Phen-*H*4), 8.26 (d, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H7,Phen-H8}} = 7.3$  Hz, Phen-*H*7), 8.16 (d, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H5,Chin-H6}} = 6.7$  Hz, Chin-*H*5), 8.08 (t, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H2,Phen-H1/H3}} = 7.9$  Hz, Phen-*H*2), 7.99 – 7.60 (m, 7H, Chin-*H*7+Phen-*H*2+Naph-*H*3/*H*6+Phen-*H*8+Phen-*H*9+Chin-*H*6), 7.66 (d, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H3,Chin-H4}} = 7.6$  Hz, Chin-*H*3), 5.85 (d, 2H,  $^2J = 18.6$  Hz, Phen-*CH*<sub>2</sub>), 5.76 (d, 2H,  $^2J = 20.2$  Hz, Phen-*CH*<sub>2</sub>), 5.43 (d, 2H,  $^2J = 18.3$  Hz, Chin-*CH*<sub>2</sub>), 5.24 (d, 2H,  $^2J = 17.7$  Hz, Chin-*CH*<sub>2</sub>), 5.00 – 4.70 (m, 2H, pqa-*CH*<sub>2</sub>*CH*<sub>2</sub>-Naph), 4.28 (m, 2H, pqa-*CH*<sub>2</sub>) ppm.



5.2.3.16 Synthese von  $[\text{Re}(\text{pqen}^{\text{naph}}\text{-}\kappa^3\text{N})(\text{CO})_3]\text{Br}$ 

USC-PR132-03



Rheniumpentacarbonylbromid (227 mg, 0.56 mmol) und *N*-(2-((phenanthridin-6-ylmethyl)-(chinolin-2-ylmethyl)amino)ethyl)-1,8-naphthalimid (320 mg, 0.56 mmol) wurden unter Argon und Lichtausschluss in wasserfreiem, entgastem Chloroform (40 mL) gelöst und 24 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der tieforange Rückstand mit Ethylacetat/Aceton/*N,N*-Dimethylformamid (10:1:0.1 v/v/v, 3 x 30 mL) gewaschen. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (20:1 v/v) als Eluent gereinigt. Das Produkt wurde als gelber kristalliner Feststoff ( $R_f = 0.16$ ) in geringer Ausbeute erhalten.

**Ausbeute:** 16% (80 mg, 0.087 mmol)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 2024$  (s), 1895 (vs), 1697 (m), 1656 (s), 1588 (m), 1349 (m), 1236 (m), 1128 (w), 779 (s), 757 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H NMR}$  (500.13 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta = 8.95$  (d, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H1,Phen-H2}} = 8.4$  Hz, Phen-*H1*), 8.92 (dd, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H10,Phen-H9}} = 7.9$  Hz,  $^4J_{\text{Phen-H10,Phen-H8}} = 1.7$  Hz, Phen-*H10*), 8.73 (d, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H4,Chin-H3}} = 8.4$  Hz, Chin-*H4*), 8.55 (dd, 2H,  $^3J_{\text{Naph-H2/H7,Naph-H3/H6}} = 7.3$  Hz,  $^4J_{\text{Naph-H2/H7,Naph-H4/H5}} = 0.9$  Hz, Naph-*H2/H7*), 8.50 (dd, 2H,  $^3J_{\text{Naph-H4/H5,Naph-H3/H6}} = 8.3$  Hz,  $^4J_{\text{Naph-H4/H5,Naph-H2/H7}} = 0.9$  Hz, Naph-*H4/H5*), 8.46 (d, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H8,Chin-H7}} = 8.9$  Hz, Chin-*H8*), 8.41 (d, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H4,Phen-H3}} = 8.5$  Hz, Phen-*H4*), 8.35 (dd, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H7,Phen-H8}} = 7.9$  Hz,  $^4J_{\text{Phen-H7,Phen-H9}} = 1.5$  Hz, Phen-*H7*), 8.18 (dd, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H5,Chin-H6}} = 8.3$  Hz,  $^4J_{\text{Chin-H5,Chin-H7}} = 1.2$  Hz, Chin-*H5*), 8.15 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H2,Phen-H1}} = 8.3$  Hz,  $^3J_{\text{Phen-H2,Phen-H3}} = 7.2$  Hz,

$^4J_{\text{Phen-H2,Phen-H4}} = 0.9$  Hz, Phen-*H2*), 8.02 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H7,Chin-H8}} = 8.7$  Hz,  $^3J_{\text{Chin-H7,Chin-H6}} = 7.2$  Hz,  $^4J_{\text{Chin-H7,Chin-H5}} = 1.5$  Hz, Chin-*H7*), 7.92 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H3,Phen-H4}} = 8.7$  Hz,  $^3J_{\text{Phen-H3,Phen-H2}} = 7.1$  Hz,  $^4J_{\text{Phen-H3,Phen-H1}} = 1.0$  Hz, Phen-*H3*), 7.91 (dd, 2H,  $^3J_{\text{Naph-H3/H6,Naph-H4/H5}} = 8.2$  Hz,  $^4J_{\text{Naph-H3/H6,Naph-H2/H7}} = 7.4$  Hz, Naph-*H3/H6*), 7.83 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H9,Phen-H10}} = 8.2$  Hz,  $^3J_{\text{Phen-H9,Phen-H8}} = 7.0$  Hz,  $^4J_{\text{Phen-H9,Phen-H7}} = 1.2$  Hz, Phen-*H9*, überlagert mit Phen-*H8*), 7.80 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H8,Phen-H7}} = 8.7$  Hz,  $^3J_{\text{Phen-H8,Phen-H9}} = 7.2$  Hz,  $^4J_{\text{Phen-H8,Phen-H10}} = 1.4$  Hz, Phen-*H8*, überlagert mit Phen-*H8* und Chin-*H6*), 7.78 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H6,Chin-H5}} = 8.5$  Hz,  $^3J_{\text{Chin-H6,Chin-H7}} = 7.6$  Hz,  $^4J_{\text{Chin-H6,Chin-H8}} = 1.0$  Hz, Chin-*H6*, überlagert mit Phen-*H9*), 7.76 (d, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H3,Chin-H4}} = 8.5$  Hz, Chin-*H3*), 6.19 (d, 2H,  $^2J = 18.6$  Hz, Phen-*CH*<sub>2</sub>), 5.94 (d, 2H,  $^2J = 18.6$  Hz, Phen-*CH*<sub>2</sub>), 5.58 (d, 2H,  $^2J = 18.4$  Hz, Chin-*CH*<sub>2</sub>), 5.52 (d, 2H,  $^2J = 18.2$  Hz, Chin-*CH*<sub>2</sub>), 4.86 – 4.71 (m, 2H, pqa-*CH*<sub>2</sub>*CH*<sub>2</sub>-Naph), 4.31 (t, 2H,  $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2} = 6.5$  Hz, pqa-*CH*<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR (125.76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta = 196.14$  (CO), 194.33 (CO), 193.92 (CO), 167.66 (Phen-*C6*), 166.14 (Chin-*C2*), 163.78 (OCNCO), 145.99 (Chin-*C8a*), 141.51 (Chin-*C4*), 141.24 (Phen-*C4a*), 134.63 (Phen-*C2*), 134.56 (Naph-*C4/C5*), 133.07 (Chin-*C7*), 132.50 (Phen-*C10a*), 131.34 (Naph-*C4a*), 130.83 (Naph-*C2/C7*), 130.25 (Phen-*C8*), 129.97 (Chin-*C5*), 129.35 (Phen-*C3*), 128.85 (Phen-*C9*), 128.83 (Phen-*C7*), 128.13 (Phen-*C4*+Chin-*C6*), 128.11 (Chin-*C4a*), 127.60 (Chin-*C8*+Naph-*C8a*), 127.27 (Naph-*C3/C6*), 124.82 (Phen-*C6a*), 124.15 (Phen-*C10*), 123.06 (Phen-*C1*+Phen-*C10b*), 122.24 (Naph-*C1/C8*), 120.28 (Chin-*C3*), 68.72 (Chin-*CH*<sub>2</sub>), 67.72 (Phen-*CH*<sub>2</sub>), 64.58 (pqa-*CH*<sub>2</sub>), 36.70 (pqa-*CH*<sub>2</sub>*CH*<sub>2</sub>-Naph) ppm.

**Elementaranalyse (%):**

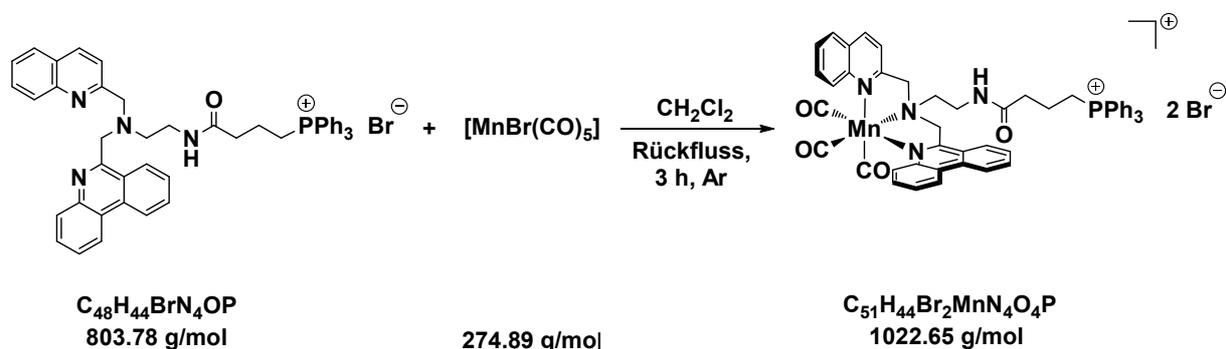
berechnet für C<sub>41</sub>H<sub>28</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Re · H<sub>2</sub>O · 0.5 DMF: C 52.23, H 3.45, N 6.45

gefunden: C 52.67, H 3.82, N 6.75

**MS (ESI<sup>+</sup>, CH<sub>3</sub>OH):**  $m/z = 843.1592$  [M-Br]<sup>+</sup>.

5.2.3.17 Synthese von  $[\text{Mn}(\text{pqen}^{\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{PPh}_3-\text{K}^3\text{N}})(\text{CO})_3]\text{Br}_2$ 

USC-PR129-01



Manganpentacarbonylbromid (171 mg, 0.62 mmol) und (4-Oxo-4-((2-((phenanthridin-6-ylmethyl)(chinolin-2-ylmethyl)amino)-ethyl)amino)butyl)triphenylphosphoniumbromid (475 mg, 0.62 mmol) wurden unter Argon in wasserfreiem, entgastem Dichlormethan (15 mL) gelöst und unter Lichtausschluss 3 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand mit Diethylether (3 x 30 mL) gewaschen und über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt wurde als orangeroter Feststoff in guter Ausbeute erhalten.

**Ausbeute:** 83% (500 mg, 0.49 mmol)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3377$  (br), 3053 (w), 2028 (vs), 1915 (vs), 1655 (m), 1515 (w), 1437 (s), 1112 (s), 995 (w), 752 (s), 722 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H NMR}$  (500.13 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):**  $\delta = 8.93$  (d, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H1,Phen-H2}} = 8.5$  Hz, Phen-*H1*, überlagert mit Phen-*H10*), 8.92 (d, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H10,Phen-H9}} = 8.2$  Hz, Phen-*H10*, überlagert mit Phen-*H1*), 8.61 (d, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H4,Chin-H3}} = 8.4$  Hz, Chin-*H4*), 8.54 (t, 1H,  $^3J_{\text{NH,CH}_2} = 5.0$  Hz, NH), 8.42 (d, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H8,Chin-H7}} = 8.7$  Hz, Chin-*H8*), 8.31 (d, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H4,Phen-H3}} = 8.3$  Hz, Phen-*H4*), 8.23 (d, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H7,Phen-H8}} = 8.2$  Hz, Phen-*H7*), 8.17 (d, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H5,Chin-H5}} = 7.8$  Hz, Chin-*H5*), 8.08 (t, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H2,Phen-H1/H3}} = 7.7$  Hz, Phen-*H2*), 7.97 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H7,Chin-H8}} = 8.6$  Hz,  $^3J_{\text{Chin-H7,Chin-H6}} = 7.4$  Hz,  $^4J_{\text{Chin-H7,Chin-H5}} = 1.2$  Hz, Chin-*H7*), 7.92 – 7.68 (m, 19H, Ph-*H4*+Phen-*H3*+Phen-*H9*,+Phen-*H8*+Chin-*H6*+Ph-*H3*+Ph-*H2*), 7.57 (d, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H3,Chin-H4}} = 8.4$  Hz, Chin-*H3*), 5.67 (d, 2H,  $^2J = 18.7$  Hz, Phen-*CH*<sub>2</sub>), 5.59 (d, 2H,  $^2J = 18.6$  Hz, Phen-*CH*<sub>2</sub>), 5.24 (d, 2H,  $^2J = 18.5$  Hz, Chin-*CH*<sub>2</sub>), 5.03 (d, 2H,  $^2J = 18.8$  Hz, Chin-*CH*<sub>2</sub>), 4.00 (m, 2H, pqa-*CH*<sub>2</sub>), 3.85 (m, 2H, Ligand-*CH*<sub>2</sub>-

NHCO), 3.60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub>), 2.48 (t, 2H, <sup>3</sup>J<sub>CH<sub>2</sub>,CH<sub>2</sub></sub> = 7.2 Hz, Ligand-CH<sub>2</sub>NHCO-CH<sub>2</sub>, überlagert mit dem Lösemittel-Peak), 1.78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR (125.76 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ = 219.16 (CO, zwei überlagerte Signale), 218.40 (CO), 171.21 (d, <sup>4</sup>J<sub>C,P</sub> = 1.1 Hz, NHCO), 166.47 (Phen-C6), 165.22 (Chin-C2), 146.85 (Chin-C8a), 142.05 (Phen-C4a), 140.54 (Chin-C4), 134.91 (d, <sup>4</sup>J<sub>C,P</sub> = 2.8 Hz, Ph-C4), 134.10 (Phen-C2), 133.53 (d, <sup>3</sup>J<sub>C,P</sub> = 10.0 Hz, Ph-C3), 132.44 (Chin-C7), 132.30 (Phen-C10a), 130.21 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,P</sub> = 12.7 Hz, Ph-C2), 130.05 (Chin-C5), 129.76 (Phen-C8), 129.01 (Phen-C3), 128.48 (Chin-C4a), 128.46 (Phen-C9), 127.72 (Phen-C4), 127.65 (Chin-C6), 127.32 (Phen-C7), 125.98 (Chin-C8), 125.09 (Phen-C6a), 124.13 (Phen-C10), 122.94 (Phen-C1), 122.62 (Phen-C10b), 119.52 (Chin-C3), 118.34 (d, <sup>1</sup>J<sub>C,P</sub> = 85.8 Hz, Ph-C1), 67.73 (Chin-CH<sub>2</sub>), 67.21 (Phen-CH<sub>2</sub>), 64.44 (pqa-CH<sub>2</sub>), 35.07 (Ligand-CH<sub>2</sub>-NHCO), 34.91 (d, <sup>3</sup>J<sub>C,P</sub> = 17.7 Hz, Ligand-CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>2</sub>), 19.98 (d, <sup>1</sup>J<sub>C,P</sub> = 50.8 Hz, CH<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub>), 18.11 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,P</sub> = 4.2 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>31</sup>P NMR (202.44 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ = 23.72 (PPh<sub>3</sub>Br) ppm.

**Elementaranalyse (%):**

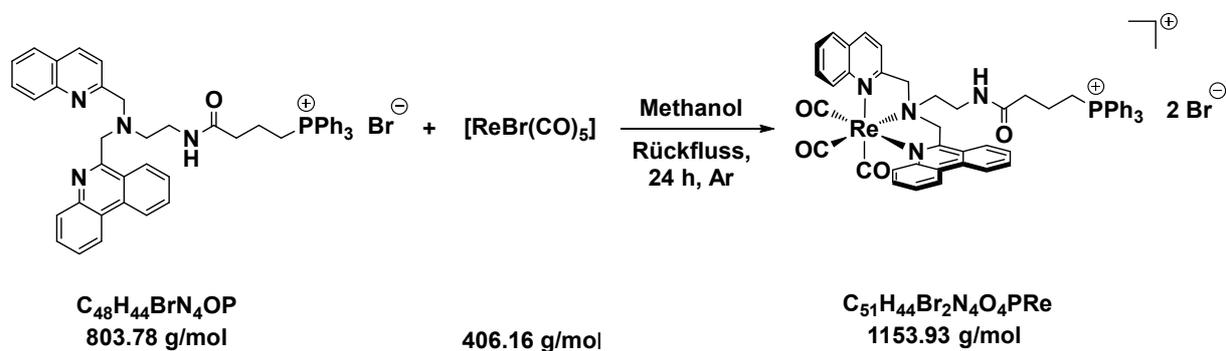
berechnet für C<sub>51</sub>H<sub>44</sub>Br<sub>2</sub>MnN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>P · H<sub>2</sub>O:      C 58.86, H 4.46, N 5.38

gefunden:    C 58.24, H 4.44, N 5.23

**MS (ESI<sup>+</sup>, CH<sub>3</sub>OH):** m/z = 431.1230 [M-2Br]<sup>2+</sup>.

5.2.3.18 Synthese von  $[\text{Re}(\text{pqen}^{\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{PPh}_3-\kappa^3\text{N}})(\text{CO})_3]\text{Br}_2$ 

USC-PR130-32



Rheniumpentacarbonylbromid (252 mg, 0.62 mmol) und (4-Oxo-4-((2-(phenanthridin-6-ylmethyl)(chinolin-2-ylmethyl)amino)ethyl)amino)butyl)triphenylphosphoniumbromid (500 mg, 0.62 mmol) wurden unter Argon und Lichtausschluss in wasserfreiem, entgastem Methanol (80 mL) gelöst und 24 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die orangerote Lösung unter vermindertem Druck auf 1/4 des ursprünglichen Volumens eingengt und vorsichtig mit Diethylether (250 mL) überschichtet. Dabei fiel innerhalb eines Zeitraumes von 7 d ein hellbrauner Niederschlag aus. Die überstehende Lösung wurde daraufhin abdekantiert und der bräunliche Rückstand mit Diethylether (3 x 50 mL) gewaschen. Das orangebraune Rohprodukt wurde nun in Aceton (300 mL) gelöst, der unlösliche dunkelbraune Rückstand über einen Faltenfilter abgetrennt und verworfen und das Lösemittel des orangeroten Filtrates unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde nach mehrtägigem Trocknen im Hochvakuum als feinpulvriger tieforanger Feststoff in guter Ausbeute erhalten.

**Ausbeute:** 66% (473 mg, 0.40 mmol)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3048$  (w), 2025 (vs), 1900 (vs), 1655 (m), 1515 (w), 1437 (s), 1112 (s), 996 (w), 906 (w), 722 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H NMR}$  (500.13 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta = 8.94$  (d, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H1,Phen-H2}} = 8.5$  Hz, Phen-H1), 8.91 (dd, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H10,Phen-H9}} = 8.2$  Hz,  $^4J_{\text{Phen-H10,Phen-H8}} = 2.0$  Hz, Phen-H10, überlagert mit Phen-H1), 8.69 (d, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H4,Chin-H3}} = 8.3$  Hz, Chin-H4), 8.68 (t, 1H,  $^3J_{\text{NH,CH}_2} = 5.5$  Hz, NH, überlagert mit Chin-H4), 8.45 (d, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H4,Phen-H3}} = 8.0$  Hz, Phen-H4), 8.43 (d, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H8,Chin-H7}} = 8.5$  Hz, Chin-H8, überlagert mit Chin-H4), 8.31 (dd, 1H,  $^3J_{\text{Phen-H7,Phen-H8}} = 8.2$  Hz,  $^4J_{\text{Phen-H7,Phen-H9}} = 1.4$  Hz, Phen-H7), 8.16 (dd, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H5,Chin-H6}} = 8.1$  Hz,  $^4J_{\text{Chin-H5,Chin-H7}} = 1.4$  Hz, Chin-H5), 8.12 (ddd, 1H,

$^3J_{\text{Phen-H2,Phen-H1}} = 8.2$  Hz,  $^3J_{\text{Phen-H2,Phen-H3}} = 7.3$  Hz,  $^4J_{\text{Phen-H2,Phen-H4}} = 1.0$  Hz, Phen-H2), 8.01 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H7,Chin-H8}} = 8.7$  Hz,  $^3J_{\text{Chin-H7,Chin-H6}} = 7.1$  Hz,  $^3J_{\text{Chin-H7,Chin-H5}} = 1.6$  Hz, Chin-H7), 7.93 – 7.71 (m, 19H, Ph-H4+Phen-H3+Phen-H9+Phen-H8+Chin-H6+Ph-H3+Ph-H2), 7.69 (d, 1H,  $^3J_{\text{Chin-H3,Chin-H4}} = 8.6$  Hz, Chin-H3), 6.11 (d, 2H,  $^2J = 18.5$  Hz, Phen-CH<sub>2</sub>), 5.79 (d, 2H,  $^2J = 18.5$  Hz, Phen-CH<sub>2</sub>), 5.46 (d, 2H,  $^2J = 18.3$  Hz, Chin-CH<sub>2</sub>), 5.37 (d, 2H,  $^2J = 18.3$  Hz, Chin-CH<sub>2</sub>), 4.02 (m, 2H, pqa-CH<sub>2</sub>), 3.80 (m, 2H, Ligand-CH<sub>2</sub>NHCO), 3.62 (m, 2H, CH<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub>), 2.48 (t, 2H,  $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2} = 7.1$  Hz, Ligand-CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>2</sub>, überlagert mit dem Lösemittel-Peak), 1.76 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR (125.76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta = 196.14$  (CO), 194.52 (CO), 194.09 (CO), 171.26 (d,  $^4J_{\text{C,P}} = 1.4$  Hz, NHCO), 167.60 (Phen-C6), 166.12 (Chin-C2), 145.91 (Chin-C8a), 141.45 (Chin-C4), 141.21 (Phen-C4a), 134.94 (d,  $^4J_{\text{C,P}} = 3.0$  Hz, Ph-C4), 134.64 (Phen-C2), 133.58 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 10.2$  Hz, Ph-C3+Chin-C6), 133.06 (Chin-C7), 132.48 (Phen-C10a), 130.25 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 12.4$  Hz, Ph-C2), 129.97 (Chin-C5), 129.32 (Phen-C3), 128.85 (Phen-C9), 128.80 (Phen-C7), 128.33 (Phen-C4), 128.12 (Phen-C8), 128.05 (Chin-C4a), 127.58 (Chin-C8), 124.77 (Phen-C6a), 124.14 (Phen-C10), 123.04 (Phen-C1), 122.98 (Phen-C10b), 120.22 (Chin-C3), 118.39 (d,  $^1J_{\text{C,P}} = 85.8$  Hz, Ph-C1), 68.67 (Chin-CH<sub>2</sub>), 67.75 (Phen-CH<sub>2</sub>), 65.75 (pqa-CH<sub>2</sub>), 36.11 (Ligand-CH<sub>2</sub>-NHCO), 34.94 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 18.1$  Hz, Ligand-CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>2</sub>), 20.02 (d,  $^1J_{\text{C,P}} = 50.6$  Hz, CH<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub>), 18.15 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 3.0$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>31</sup>P NMR (202.44 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta = 23.73$  (PPh<sub>3</sub>Br) ppm.

**Elementaranalyse (%):**

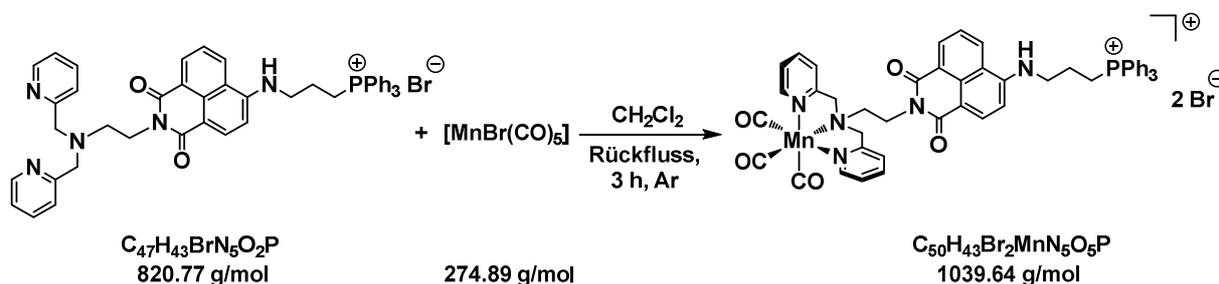
berechnet für C<sub>51</sub>H<sub>44</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Pre: C 53.08, H 3.84, N 4.86

gefunden: C 52.55, H 4.23, N 4.80

**MS (ESI<sup>+</sup>, CH<sub>3</sub>OH):**  $m/z = 497.1318$  [M-2Br]<sup>2+</sup>.

5.2.3.19 Synthese von  $[\text{Mn}(\text{bpen}^{\text{naph-4-NH}(\text{CH}_2)_3\text{-PPh}_3\text{-}\lambda^3\text{N}})(\text{CO})_3]\text{Br}_2$ 

USC-PR143-02



Manganpentacarbonylbromid (146 mg, 0.53 mmol) und *N*-(2-(Bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)-4-((3-(bromotriphenyl- $\lambda^5$ -phosphaneyl)propyl)amino)-1,8-naphthalimid (395 mg, 0.48 mmol) wurden unter Argon in wasserfreiem, entgastem Dichlormethan (40 mL) gelöst und unter Lichtausschluss 3 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Lösung unter vermindertem Druck auf 1/4 des ursprünglichen Volumens eingengt. Nach der Zugabe von Diethylether (100 mL) wurde der ausgefallene Niederschlag über eine G4-Glasfritte abgetrennt, mit Diethylether (3 x 30 mL) gewaschen und über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt wurde als orangegelber Feststoff in sehr guter Ausbeute erhalten.

**Ausbeute:** 91% (456 mg, 0.44 mmol)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3285$  (br), 2032 (s), 1916 (vs), 1680 (w), 1637 (m), 1575 (s), 1547 (m), 1437 (w), 1361 (m), 1249 (w), 1108 (m), 756 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H NMR}$  (500.13 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta = 8.88$  (d, 2H,  $^3J_{\text{Py-H6,Py-H5}} = 3.6 \text{ Hz}$ , Py-H6), 8.78 (s, 1H, Naph-H5), 8.47 (d, 1H,  $^3J_{\text{Naph-H7,Naph-H6}} = 6.6 \text{ Hz}$ , Naph-H7), 8.25 (d, 1H,  $^3J_{\text{Naph-H2,Naph-H3}} = 7.4 \text{ Hz}$ , Naph-H2), 8.04 (s, 1H, NH), 7.93 (s, 2H, Py-H4), 7.90 – 7.64 (m, 16H, Naph-H6+Ph), 7.51 (s, 2H, Py-H3), 7.44 (s, 2H, Py-H5), 6.77 (d, 1H,  $^3J_{\text{Naph-H3,Naph-H2}} = 7.5 \text{ Hz}$ , Naph-H3), 4.95 (s, 4H, Py-CH<sub>2</sub>), 4.60 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Naph), 3.94 (s, 2H, bpa-CH<sub>2</sub>), 3.84 (s, 2H, CH<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub>), 3.61 (s, 2H, naph-NH-CH<sub>2</sub>), 1.97 (s, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$  (125.76 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta = 218.47$  (CO), 218.20 (CO), 163.67 (C=O an Naph-C8), 162.74 (C=O an Naph-C1), 159.89 (Py-C2), 151.85 (Py-C6), 150.17 (Naph-C4), 139.37 (Py-C4), 134.67 (d,  $^4J_{\text{C4,P}} = 2.6 \text{ Hz}$ , Ph-C4), 134.00 (Naph-C2), 133.31 (d,  $^3J_{\text{C3,P}} = 10.1 \text{ Hz}$ , Ph-C3), 130.67 (Naph-C7), 129.98 (d,  $^2J_{\text{C2,P}} = 12.5 \text{ Hz}$ , Ph-C2), 129.36 (Naph-C8a), 128.92 (Naph-C5), 125.19 (Py-C5), 124.12 (Naph-C6), 122.42 (Py-C3), 121.55 (Naph-C8), 120.01 (Naph-C4a), 118.07 (d,

$^1J_{C1,P} = 86.0$  Hz, Ph-C1), 107.65 (Naph-C1), 103.58 (Naph-C3), 66.03 (Py-CH<sub>2</sub>), 65.12 (bpa-CH<sub>2</sub>), 42.43 (d,  $^3J_{CH2,P} = 20.5$  Hz, Naph-NH-CH<sub>2</sub>), 34.66 (CH<sub>2</sub>-Naph), 20.54 (d,  $^2J_{CH2,P} = 3.1$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub>), 18.19 (d,  $^1J_{CH2,P} = 51.5$  Hz, CH<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub>) ppm.

**$^{31}P$  NMR (202.44 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta = 24.43$  (s, PPh<sub>3</sub>) ppm.

**Elementaranalyse (%):**

Berechnet für C<sub>50</sub>H<sub>43</sub>Br<sub>2</sub>MnN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>P · 4 H<sub>2</sub>O: C 54.02, H 4.62, N 6.30

gefunden: C 54.20, H 4.29, N 6.06

**MS (ESI<sup>+</sup>, CH<sub>3</sub>OH):**  $m/z = 439.6182$  [M-2Br]<sup>2+</sup>.

### 5.3 Fehlerrechnung

Die Standardabweichung  $s$  der unterschiedlichen Fit-Funktionen wurde mit *OriginPro 2020b* berechnet. Das arithmetische Mittel  $\bar{x}$  ist durch **Gleichung 1** gegeben. Über **Gleichung 2** wurde zudem die totale Standardabweichung  $s_T$  zwischen mehreren Messreihen aus den einzelnen Standardabweichungen  $s$ , dem arithmetischen Mittel  $\bar{x}$  und den einzelnen Messgrößen  $x$  bestimmt.

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \quad (1)$$

$$s_T = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^k s_i^2 + \sum_{i=1}^k (\bar{x} - x_i)^2}{\sum_{i=1}^k n_i}} \quad (2)$$

Es sind  $s_i^2$  die Standardabweichungen der einzelnen Messreihen,  $\bar{x}$  das arithmetische Mittel über alle Messreihen,  $x_i$  die einzelnen Messgrößen und  $n_i$  die Anzahl der Messreihen.

### 5.4 UV/Vis-Spektroskopie

#### 5.4.1 Bestimmung der Extinktionskoeffizienten

Zur Ermittlung der Extinktionskoeffizienten wurden die Metallcarbonyl-Komplexe in Wasser oder DMSO gelöst, um eine 10 mM Stammlösung herzustellen. Anschließend wurde 1 mL des entsprechenden Lösemittels in eine Quartküvette gegeben und die Basislinie aufgezeichnet. Nun wurde in gleichmäßigen Schritten von jeweils 0.5 bis 2.5  $\mu\text{L}$  Stammlösung zugegeben und ein UV/Vis-Spektrum aufgenommen. Die finale Absorbanz sollte dabei zwischen 0.6 und 1.0 AU liegen. Anschließend wurde für jeden Schritt die Konzentration nach **Gleichung 3** berechnet. Dann wurde die Absorbanz bei ausgewählten Wellenlängen gegen die Konzentrationen aufgetragen und die Extinktionskoeffizienten  $\varepsilon_\lambda$  über einen linearem Fit bestimmt (**Gleichung 4**).

$$c_n = c_0 \cdot \frac{V_n}{1000 \mu\text{L} + V_n} \quad (3)$$

Dabei ist  $V_n$  das zugegebene Gesamtvolumen an Stammlösung für die entsprechende Messreihe.

$$A_\lambda = \varepsilon_\lambda \cdot c \quad (4)$$

### 5.4.2 Hatchard-Parker Aktinometrie

Benötigt werden die folgenden Materialien: Kaliumtrioxalatoferrat(III)trihydrat (*abcr*, Artikelnummer AB128962), wasserfreies 1,10-Phenanthrolin (*Strem*, Artikelnummer: 07-1650), Schwefelsäure (>95%, *Fisher Chemicals*, Artikelnummer: S/9240/PB17), 1 M Natriumacetat-Puffer pH 3.5), ultrareines Wasser (Sigma-Aldrich, Artikelnummer: 270733). Vor dem Beginn der UV/Vis-Messungen wurden daraus die folgenden vier Lösungen hergestellt:

- 1) **Lösung A1:** Für Messungen unterhalb von 380 nm: In einem 50 mL Messkolben wurde Kaliumtrioxalatoferrat(III)trihydrat (147.5 mg, 337.4  $\mu\text{mol}$ ) in destilliertem Wasser (40 mL) gelöst. Dazu wurde 0.05 M Schwefelsäure (5 mL) gegeben und anschließend mit destilliertem Wasser auf 50 mL aufgefüllt, um eine 0.6 mM Lösung zu erhalten.
- 2) **Lösung A2:** Für Messungen zwischen 380 und 550 nm: In einem 25 mL Messkolben wurde Kaliumtrioxalatoferrat(III)trihydrat (1.478 g, 3.381 mmol) in destilliertem Wasser (16 mL) gelöst. Dazu wurde 0.05 M Schwefelsäure (2 mL) gegeben und anschließend mit destilliertem Wasser auf 25 mL aufgefüllt, um eine 0.15 M Lösung zu erhalten.
- 3) **Lösung B:** In einem 50 mL Messkolben wurde wasserfreies 1,10-Phenanthrolin (50 mg, 0.277 mmol) in destilliertem Wasser (50 mL) gelöst, um eine 5.5 mM Lösung zu erhalten.
- 4) **Lösung C:** In einem 25 mL Messkolben wurde wasserfreie Natriumacetat (2.05 g, 25.0 mmol) wurde in destilliertem Wasser (25 mL) gelöst. Von dieser Lösung wurden 15 mL in einem weiteren 25 mL Messkolben mit 0.5 M Schwefelsäure (9 mL) versetzt und mit destilliertem Wasser auf 25 mL aufgefüllt um eine 1 M Lösung zu erhalten.

Als Lichtquelle dienten entweder eine kommerziell erhältliche UV-Handlampe (*UVITEC*, Cambridge, LF-206.LS, 6 W, 365 nm) oder durch die Elektronikwerkstatt des Instituts für Anorganische Chemie selbst gebaute LED-Arrays mit Bausteinen von *Kingbright Elec. Co.*, Taipei. Verwendet wurden die folgenden Wellenlängen: 525 nm (Artikelnummer L-34ZGC), 410 nm (Artikelnummer 181000-05 bzw. YDG-504VC) und 468 nm (Artikelnummer BL0106-15-299).

Je nach Lichtquelle wurde **Lösung A1** oder **A2** (1 mL) in die Messküvette gegeben und die Lösung anschließend mehrere Minuten in einem Abstand von 2 cm zur jeweiligen Lichtquelle belichtet. Dann wurde der Küvetteninhalt in einen 10 mL Messkolben überführt und mit **Lösung B** (1 mL), **Lösung C** (0.5 mL) und destilliertem Wasser (7.5 mL) versetzt. Auf dem

gleichen Weg wurde eine Referenzlösung hergestellt, für die nicht-belichtete **Lösung A1** oder **A2** verwendet wurde. Beide Lösungen wurden 1 h im Dunkeln gelagert. Nach der Aufnahme einer Basislinie mit einer Küvette mit reinem Wasser wurde jeweils ein UV/Vis-Spektrum der Mess- und Referenzlösung aufgenommen. Der gesamte Vorgang wurde für alle Lichtquellen und unterschiedliche Belichtungszeiten mehrfach wiederholt. Zwecks Auswertung wurde zunächst nach **Gleichung 5** die gebildete Stoffmenge an Fe(II) berechnet. Mit Hilfe von **Gleichung 6** wurde dann den Photonenfluss  $\Phi_p$  in Abhängigkeit von der Belichtungsdauer  $t$  und der Quantenausbeute  $\Phi_\lambda$  des Systems bei der betrachteten Wellenlänge berechnet.<sup>[122]</sup>

$$n(\text{Fe}^{2+}) = \frac{V_1 \cdot V_3 \cdot \Delta A_{510}}{10^3 \cdot V_2 \cdot d \cdot \epsilon_{510}} \quad (5)$$

Dabei ist  $V_1$  das Volumen der belichteten Lösung,  $V_2$  das Volumen das aus der belichteten Lösung für die Bestimmung der Eisenionen entnommen wurde,  $V_3$  das Endvolumen nach Komplexierung mit **Lösung B** und **C**,  $\Delta A_{510}$  die Differenz der Absorbanz zwischen belichteter Lösung und der unbelichteter Referenzprobe,  $d$  die Schichtdicke der Küvette in cm und  $\epsilon_{510}$  der molare Extinktionskoeffizient von  $[\text{Fe}(\text{phen})_3]^{2+}$  ( $\epsilon_{510} = 11100 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) sowie  $\Phi_\lambda$  die Quantenausbeute bei der betrachteten Wellenlänge  $\lambda$ .

$$\Phi_p = \frac{n(\text{Fe}^{2+})}{t \cdot \Phi_\lambda} \quad (6)$$

### 5.4.3 Photolysen mit UV/Vis-Detektion, kinetische Messungen und Bestimmung der Quantenausbeute

Wasser (Artikelnummer: 270733) wurden von *Sigma Aldrich* und Dimethylsulfoxid (Artikelnummer: 1.02950.0500) von *Merck* bezogen. Vor dem Beginn der UV/Vis-Messungen wurden die Metallcarbonyl-Komplexe (ca. 1 mg) in Wasser (1 mL) oder DMSO (1 mL) gelöst und durch Verdünnen 30 – 150  $\mu\text{M}$  Stammlösungen hergestellt. Die Konzentrationen wurden dabei für jede Verbindung entsprechend so gewählt, dass die Absorbanzen zwischen 0.6 und 1.0 AU lagen. Nun wurde 1 mL des entsprechenden Lösemittels in eine Quartküvette gegeben und die Basislinie aufgezeichnet. Anschließend wurde die Stammlösung (1 mL) in eine Küvette gegeben und ein Spektrum der Verbindung aufgenommen. Daraufhin wurde die Lösung mit den bereits in den Aktinometrie-Experimenten beschriebenen Lichtquellen in einem Abstand von 2 cm belichtet. Es wurde abhängig von der verwendeten Lichtquelle und dem eingesetzten Metallkomplex alle 5 s, 15 s, 30 s, 1 min, 3 min, 15 min oder 20 min ein UV/Vis-

Spektren aufgenommen, bis drei direkt aufeinander folgende Messungen keine spektralen Veränderungen mehr zeigten. Der gesamte Vorgang wurde für alle Lichtquellen und unterschiedliche Belichtungszeiten mehrfach wiederholt. Zwecks Auswertung wurde zunächst die Anfangskonzentration des Komplexes nach **Gleichung 7** berechnet. Anschließend wurde die Konzentration der Verbindung zum Zeitpunkt  $t$  nach **Gleichung 8** bestimmt. Die Halbwertszeit und Geschwindigkeitskonstante wurden schließlich für jede Verbindung aus dem exponentiellen Fit der Komplex-Konzentration gegen die Zeit ermittelt. Die Messdaten wurden mit *OriginPro 2020b* bearbeitet und an das exponentielle „ExpDec1“-Modell mit der Gleichung  $y = A1 \cdot \exp(-x/t1) + y0$ , mit  $y0 = 0$ , angepasst. Mit Hilfe von **Gleichung 9** wurde dann der Extinktionskoeffizient des Photolyse-Zersetzungsproduktes (= iCORM) berechnet. Zuletzt wurde die Stoffmenge des iCORMs zum Zeitpunkt  $t$  und die resultierende Reaktionsquantenausbeute  $QE$  mit den **Gleichungen 10+11** bestimmt.

$$c_0 = \frac{A_\lambda(t=0)}{\varepsilon_\lambda \cdot d} \quad (7)$$

$$c(t) = - \frac{c_0}{\Delta A_{f_\lambda}} \cdot \Delta A_\lambda(t) + c_0 \quad (8)$$

Dabei ist  $\Delta A_{f_\lambda}$  die Differenz der Absorbanz  $A_\lambda$  des Komplexes zum Zeitpunkt  $t = 0$  und  $t = \max$ .

$$\varepsilon_\lambda(\text{iCORM}) = \frac{A_\lambda(t = \max)}{c_0 \cdot d} \quad (9)$$

$$n(\text{iCORM}, t) = \left( \left( \frac{A_\lambda(t)}{d} - \frac{A_\lambda(t=0)}{d} \right) \cdot \frac{1}{\varepsilon_\lambda(\text{iCORM}) - \frac{A_\lambda(t=0)}{c_0 \cdot d}} \right) \cdot V \quad (10)$$

$$QE = \frac{n(\text{iCORM}, t)}{\Phi_p \cdot t} \quad (11)$$

#### 5.4.4 Myoglobin-Assay

PBS-Puffer (10x konzentriert), Myoglobin (Artikelnummer: M1882) und Wasser (Artikelnummer: 270733) wurden von *Sigma Aldrich* sowie Dimethylsulfoxid (Artikelnummer: 1.02950.0500) und Natriumdithionit (Artikelnummer: 1.06507.0500) von *Merck*. 10x PBS-Puffer (10 mL) wurde mit Wasser (90 mL) verdünnt und vor jedem Experiment für mindestens 20 min mit Argon entgast. Dann wurden Myoglobin (5.0 – 6.0 mg) und Natriumdithionit (8.0 – 10.0 mg) jeweils in 1x PBS-Puffer (2 mL bzw. 1 mL) gelöst. Die Metallkomplexe wurden in DMSO gelöst und so eine 10 mM Stammlösung hergestellt. Dabei ist es wichtig, dass die Dithionitlösung vor jedem Versuch frisch hergestellt wird. Dann mit 1x PBS-Puffer eine

Basislinie. Anschließend wurden in eine Küvette Myoglobinlösung (500  $\mu\text{L}$ ), 1x PBS-Puffer (399  $\mu\text{L}$ ), Dithionitlösung (100  $\mu\text{L}$ ) und Metallkomplex-Lösung (1  $\mu\text{L}$ ) gegeben. Die finalen Konzentrationen betragen somit: 50 – 60  $\mu\text{M}$  Myoglobin, 10 mM Dithionit und 10  $\mu\text{M}$  Metall-Komplex. Die Lösung wurde für mindestens 30 min im Dunkeln gelagert und anschließend mit den bereits in den Aktinometrie-Experimenten beschriebenen Lichtquellen in einem Abstand von 2 cm belichtet. Es wurde abhängig von der verwendeten Lichtquelle und dem eingesetzten Metallkomplex alle 30 s, 3 min oder 15 min ein UVVis-Spektrum aufgenommen, bis drei direkt aufeinander folgende Messungen keine spektralen Veränderungen mehr zeigten. Die Auswertung der Messdaten erfolgt nach FAIRLAMB.<sup>[48]</sup> Dafür wurde zunächst die Konzentration an Desoxy-Myoglobin (DeoMb) nach **Gleichung 12** bestimmt. Anschließend wurden alle Absorptionswerte bei 540 nm ( $A_{540}$ ) nach **Gleichungen 13+14** korrigiert, um die Hintergrundabsorptionen des jeweiligen Komplexes zu eliminieren. Die korrigierte Absorptionsänderung der Q-Bande bei 540 nm ( $\Delta A_{c540}$ ) wurde nach **Gleichung 15** bestimmt und schließlich die Konzentration an Carboxymyoglobin (MbCO) zum Zeitpunkt  $t$  nach **Gleichung 16** berechnet. Die Halbwertszeit, Zahl an freigesetzten CO-Äquivalenten und Geschwindigkeitskonstante wurde schließlich für jede Verbindung aus dem exponentiellen Fit der MbCO-Konzentration gegen die Belichtungszeit  $t$  ermittelt. Die Messdaten wurden mit *OriginPro 2020b* bearbeitet und an das exponentielle „ExpGro1“-Modell mit der Gleichung  $y = y_0 + A_1 \cdot \exp(x/t_1)$  angepasst.

$$c_0(\text{DeoMb}) = \frac{A_{557}(t=0)}{\epsilon_{557} \cdot d} = \frac{A_{557}(t=0)}{13.8 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot 1 \text{ cm}} \quad (12)$$

$$\Delta A_{510} = A_{510}(t=0) - A_{510}(t) \quad (13)$$

$$A_{c540} = A_{540}(t) + \Delta A_{510}(t) \quad (14)$$

$$\Delta A_{c540} = A_{c540}(t=0) - A_{c540}(t) \quad (15)$$

$$c(\text{MbCO}) = \left( \frac{A(t)}{d} - \frac{A(t=0)}{d} \right) \cdot \frac{1}{\epsilon_{540}(\text{MbCO}) - \frac{A(t=0)}{c_0(\text{DeoMb}) \cdot d}} =$$

$$\left( \frac{A(t)}{1 \text{ cm}} - \frac{A(t=0)}{1 \text{ cm}} \right) \cdot \frac{1}{15.4 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1} - \frac{A(t=0)}{c_0(\text{DeoMb}) \cdot 1 \text{ cm}}} \quad (16)$$

#### 5.4.5 HABA/Avidin-Assays

Das HABA/Avidin-Reagenz (Artikelnummer: H2153-1VL) wurde von *Sigma Aldrich* und Biotin von *abcr* bezogen. Die Biotin-Biokonjugate sowie reines Biotin wurden in Wasser (5 mL) gelöst und auf diese Weise 80 µM Stammlösungen hergestellt. Das HABA/Avidin-Reagenz wurde im Originalvial unter mehrminütigem Schwenken in Wasser (10 mL) gelöst. Für die Bestimmung der Basislinie wurden dann 100 µL Stammlösung und 900 µL Wasser in eine Küvette gegeben und ein UV/Vis-Spektrum aufgenommen. Anschließend wurde HABA/Avidin-Reagenz (900 µL) in eine Küvette pipettiert und ein weiteres Spektrum aufgenommen. Dann wurde eine Stammlösung des Biotinkonjugats (100 µL) hinzugefügt, die Lösung 5 min lang mit einem Glasstab gerührt und anschließend ein weiteres Spektrum aufgenommen. Für die Auswertung wurde zunächst Differenz in der Absorbanz vor ( $A_{500}(\text{initial})$ ) und nach ( $A_{500}(\text{final})$ ) der Zugabe des Biotinkonjugats bestimmt (**Gleichung 17**). Anschließend wurde die Stoffmenge an gebundenen Biotin-Einheiten in Form von µmol Biotin/mL und der Quotient aus gemessener und eingewogener Menge an Biotin bestimmt (**Gleichung 18**)

$$\Delta A_{500} = 0.9 \cdot (A_{500}(\text{initial}) - A_{500}(\text{final})) \quad (17)$$

$$\frac{\mu\text{mol biotin}}{\text{mL}} = \left( \frac{\Delta A_{500}}{\epsilon_{500} \cdot d} \right) \cdot 10 = \left( \frac{\Delta A_{500}}{34.0 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot 1 \text{ cm}} \right) \cdot 10 \quad (18)$$

#### 5.4.6 CT-DNA-Assays

CT-DNA (*Sigma Aldrich*, Artikelnummer: D4522) wurde in 1x PBS-Puffer (6 mL) gelöst und über Nacht bei +4 °C aufbewahrt. Dann wurde ein UV/Vis-Spektrum aufgenommen und die Absorbanz der Lösung bei 260 und 280 nm ermittelt. Das Verhältnis  $A_{260}/A_{280}$  zeigte mit Werten von 1.8 – 1.9 die Abwesenheit von Protein-Verunreinigungen an. Anschließend wurde in einer Küvette CT-DNA-Stammlösung (200 µL) mit 1x PBS-Puffer (600 µL) verdünnt und ein UV/Vis-Spektrum aufgenommen. Die Konzentration an CT-DANN wurde anschließend mit Hilfe von **Gleichung 19** aus der Absorbanz der Lösung bei 260 nm ( $A_{260}$ ) und dem bekannten

molaren Extinktionskoeffizient ( $\epsilon_{260} = 6600 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) berechnet. Danach wurde eine 10 mM Stammlösung des jeweiligen Metallkomplexes in DMSO hergestellt (**S-1**). Diese Stammlösung wurde mit 1x PBS-Puffer auf 500  $\mu\text{M}$  verdünnt (**S-2**). Vor Beginn der eigentlichen Messung wurden die folgenden beiden Lösungen hergestellt:

- 1) **Lösung A:** 30 – 150  $\mu\text{M}$  Metallkomplex in PBS: In einem 5 mL Messkolben wurde **S-2**-Stammlösung vorlegt und mit PBS-Puffer auf ein Gesamtvolumen von 5 mL verdünnt. Die Konzentrationen wurden dabei für jede Verbindung entsprechend so gewählt, dass die Absorbanzen zwischen 0.6 und 1.0 AU lagen. Das benötigte Volumen **S-2**-Stammlösung wurde für jede Verbindung gemäß der benötigten Konzentration nach **Gleichung 20** berechnet.
- 2) **Lösung B:** 30 – 150  $\mu\text{M}$  Metallkomplex und 200  $\mu\text{M}$  CT-DNA: In einem 5 mL Messkolben wurden die nach **Gleichungen 20+21** berechneten Volumen **S-2**- und CT-DNA-Stammlösungen vorlegt und mit PBS-Puffer auf ein Gesamtvolumen von 500  $\mu\text{L}$  verdünnt.

Dann wurden drei Einweg-Messküvetten aus Polystyrol (*Brand*, Artikelnummer: 759015) mit je 750  $\mu\text{L}$  **Lösung A** befüllt. Die Verwendung der Einwegküvetten ist hierbei notwendig, da sich die geladenen Komplexe in den Quarzküvetten langsam in Form eines sichtbaren Filmes an den Innenwänden der Küvette abscheiden, was zu einem konstanten Konzentrationsabfall führt. Um eventuelle Konzentrationsschwankungen bzw. -abfälle der Komplex-Lösungen festzustellen, wurden die drei mit **Lösung A** befüllten Messküvetten gut verschlossen, mindestens 12 h im Dunkeln bei Raumtemperatur gelagert und in regelmäßigen Abständen ein UV/Vis-Spektrum aufgenommen. Daraufhin wurde schrittweise 5, 10 oder 20  $\mu\text{L}$  **Lösung B** zur Messküvette pipettiert und solange UV/Vis-Spektren in Intervallen von ca. 3 min aufgenommen, bis keine spektrale Veränderung mehr zu beobachten waren. Nach jeder Zugabe wurde die Messküvette mehrmals mit einer Eppendorf-Pipette gut durchmischt und anschließend für 3 min ruhen gelassen. Die Auswertung erfolgte nach dem Model von SCHMECHEL und CROTHERS.<sup>[130]</sup> Dafür wurde für jede Messreihe zunächst die CT-DNA-Konzentration nach **Gleichung 22** ermittelt. Die Differenz der Extinktionskoeffizienten  $\Delta\epsilon_{\text{ap}}$  wurde nach **Gleichung 23** aus den gemessenen Absorptionen berechnet. Die Bindungskonstante  $K_{\text{B}}$  wurde dann aus einem linearen Fit der Auftragung von  $c_{\text{DNA}}/\Delta\epsilon_{\text{ap}}$  gegen  $c_{\text{DNA}}$  bestimmt (**Gleichungen 24+25**). Der relative Fehler der Bindungskonstante  $\Delta K_{\text{B}}/K_{\text{B}}$  entspricht der Summe der relativen Fehler der Fit-Parameter  $a$  und  $b$  (**Gleichung 26**).

$$c_{DNA}(\text{Stammlösung}) = \left( \frac{A_{260}}{\varepsilon_{260}} \right) \cdot \frac{800 \mu\text{L}}{200 \mu\text{L}} = \left( \frac{A_{260}}{6600 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}} \right) \cdot 4 \quad (19)$$

$$V_A = \frac{c_{\text{Komplex}}}{500 \mu\text{M}} \cdot 5000 \mu\text{L} \quad \text{bzw.} \quad V_B = \frac{c_{\text{Komplex}}}{500 \mu\text{M}} \cdot 500 \mu\text{L} \quad (20)$$

Dabei sind die  $V_A$  bzw.  $V_B$  die für die Herstellung der **Lösungen A und B** benötigten Volumina der Stammlösung **S-2** und  $c_{\text{Komplex}}$  die benötigte Konzentration des Komplexes.

$$V_{DNA} = \frac{200 \mu\text{M}}{c_{DNA}(\text{Stammlösung})} \cdot 500 \mu\text{L} \quad (21)$$

$$c_{DNA} = 200 \mu\text{M} \cdot \frac{V_{\text{Lösung B}}}{750 \mu\text{L} + V_{\text{Lösung B}}} \quad (22)$$

$$\Delta\varepsilon_{ap} = \frac{A_{\lambda}(C_{DNA=x})}{c_{\text{Komplex}}} - \frac{A_{\lambda}(C_{DNA=0})}{c_{\text{Komplex}}} \quad (23)$$

$$\frac{c_{DNA}}{\Delta\varepsilon_{ap}} = \frac{1}{\Delta\varepsilon} \cdot \frac{1}{K_B} + \frac{1}{\Delta\varepsilon} \cdot c_{DNA} = a + b \cdot c_{DNA} \quad (24)$$

$$K_B = \frac{b}{a} \quad (25)$$

$$\frac{\Delta K_B}{K_B} = \frac{\Delta a}{a} + \frac{\Delta b}{b} \quad (26)$$

## 6 Literaturverzeichnis

- [1] L. Wu, R. Wang, *Pharmacol. Rev.* **2005**, *57*, 585-630.
- [2] L. J. Ignarro, R. E. Byrns, G. M. Buga, K. S. Wood, *Circ. Res.* **1987**, *61*, 866-879.
- [3] P. J. A. Hutchinson, R. M. J. Palmer, S. Moncada, *Eur. J. Pharmacol.* **1987**, *141*, 445-451.
- [4] R. Motterlini, L. E. Otterbein, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2010**, *9*, 728-743.
- [5] S. W. Ryter, J. Alam, A. M. Choi, *Physiol. Rev.* **2006**, *86*, 583-650.
- [6] T. R. Johnson, B. E. Mann, J. E. Clark, R. Foresti, C. J. Green, R. Motterlini, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3722-3729.
- [7] B. Wegiel, D. J. Gallo, K. G. Raman, J. M. Karlsson, B. Ozanich, B. Y. Chin, E. Tzeng, S. Ahmad, A. Ahmed, C. J. Baty, L. E. Otterbein, *Circ. Res.* **2010**, *121*, 537-548.
- [8] C. L. Hartsfield, I. F. McMurtry, D. D. Ivy, K. G. Morris, S. Vidmar, D. M. Rodman, K. A. Fagan, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **2004**, *287*, H2009-H2015.
- [9] B. S. Zuckerbraun, B. Y. Chin, B. Wegiel, T. R. Billiar, E. Czimadia, J. Rao, L. Shimoda, E. Ifedigbo, S. Kanno, L. E. Otterbein, *J. Exp. Med.* **2006**, *203*, 2109-2119.
- [10] B. E. Mann, *Organometallics* **2012**, *31*, 5728-5735.
- [11] A. Wilks, G. Heinzl, *Arch. Biochem. Biophys.* **2014**, *544*, 87-95.
- [12] A. Wilks, M. Ikeda-Saito, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2291-2298.
- [13] S. M. Keyse, R. M. Tyrrell, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1989**, *86*, 99-103.
- [14] T. S. Lee, L. Y. Chau, *Nat. Med.* **2002**, *8*, 240-246.
- [15] M. P. Soares, F. H. Bach, *Trends. Mol. Med* **2009**, *15*, 50-58.
- [16] F. H. Bach, *FASEB J.* **2016**, *19*, 1216-1219.
- [17] H. Kitagishi, S. Minegishi, A. Yumura, S. Negi, S. Taketani, Y. Amagase, Y. Mizukawa, T. Urushidani, Y. Sugiura, K. Kano, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5417-5425.
- [18] B. A. Kochert, A. S. Fleischhacker, T. E. Wales, D. F. Becker, J. R. Engen, S. W. Ragsdale, *J. Biol. Chem.* **2019**, *294*, 8259-8272.
- [19] A. S. Fleischhacker, A. L. Gunawan, B. A. Kochert, L. Liu, T. E. Wales, M. C. Borowy, J. R. Engen, S. W. Ragsdale, *J. Biol. Chem.* **2020**, *295*, 5177-5191.
- [20] L. Salerno, G. Floresta, V. Ciaffaglione, D. Gentile, F. Margani, R. Turnaturi, A. Rescifina, V. Pitalla, *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *167*, 439-453.
- [21] S. Intagliata, L. Salerno, V. Ciaffaglione, C. Leonardi, A. N. Fallica, G. Carota, E. Amata, A. Agostino, M. Marrazzo, V. Pitalla, G. Romeo, *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *183*, 111703.
- [22] L. R. Goldbaum, R. G. Ramirez, K. B. Absalon, *Aviat. Space Environ. Med.* **1975**, *45*, 1289-1291.
- [23] R. Foresti, R. Motterlini, *Curr. Drug. Targets* **2010**, *11*, 1595-1604.
- [24] D. E. Baranano, S. H. Snyder, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2001**, *98*, 10996-11002.
- [25] T. L. Poulos, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2006**, *16*, 736-743.
- [26] E. R. Derbyshire, M. A. Marletta, *Annu. Rev. Biochem* **2012**, *81*, 533-559.
- [27] M. Ibrahim, E. R. Derbyshire, M. A. Marletta, T. G. Spiro, *Biochemistry* **2010**, *49*, 3815-3823.
- [28] M. Puranik, C. L. Weeks, D. Lahaye, Ö. Kabil, S. Taoka, S. B. Nielsen, J. T. Groves, R. Banerjee, T. G. Spiro, *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 13433-13438.
- [29] C. L. Weeks, S. Singh, P. Madzellan, R. Banerjee, T. G. Spiro, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12809-12816.
- [30] L. Li, P. Rose, P. K. Moore, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2011**, *51*, 169-187.
- [31] N. Gupta, S. W. Ragsdale, *J. Biol. Chem.* **2011**, *286*, 4392-4403.
- [32] T. Uchida, T. Kitagawa, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 662-670.
- [33] L. M. Podust, A. Ioanoviciu, P. R. O. d. Montellano, *Biochemistry* **2008**, *47*, 12523-12531.
- [34] S. P. H. Alexander, H. E. Benson, E. Faccenda, A. J. Pawson, J. L. Sharman, M. Spedding, J. A. Peters, A. J. Harmar, *Br. J. Pharmacol.* **2013**, *170*, 1582-1606.
- [35] S. P. H. Alexander, H. E. Benson, E. Faccenda, A. J. Pawson, J. L. Sharman, W. A. Catterall, M. Spedding, J. A. Peters, A. J. Harmar, *Br. J. Pharmacol.* **2013**, *170*, 1607-1651.
- [36] S. Hou, S. H. Heinemann, T. Hoshi, *Physiology* **2009**, *24*, 36-35.
- [37] S. Hou, R. Xu, S. H. Heinemann, T. Hosh, *PNAS* **2008**, *105*, 4039-4043.

- [38] H. P. Kim, S. Ryter, A. M. K. Choi, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2006**, *46*, 411-449.
- [39] S. E. J. Williams, P. Wootton, H. S. Mason, J. Bould, D. E. Iles, D. Riccardi, C. Peers, P. J. Kemp, *Science* **2004**, *306*, 2093-2097.
- [40] U. Schatzschneider, *Br. J. Pharmacol.* **2015**, *172*, 1638-1650.
- [41] C. C. Romao, W. A. Blättler, J. D. Seixas, G. J. L. Bernardes, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3571-3583.
- [42] R. Motterlini, P. Sawle, S. Bains, J. Hammad, R. Alberto, R. Foresti, C. J. Green, *FASEB J.* **2004**, *18*, 284-286.
- [43] U. Schatzschneider, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 1451-1467.
- [44] S. Romanski, B. Kraus, U. Schatzschneider, J.-M. Neudörfl, S. Amslinger, H.-G. Schmalz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2392-2396.
- [45] S. B. Brown, E. A. Brown, I. Walker, *Lancet Oncol.* **2004**, *5*, 497-508.
- [46] J. F. Lovell, T. W. B. Liu, J. Chen, G. Zheng, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2839-2857.
- [47] R. D. Rimmer, H. Richter, P. C. Ford, *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 1180-1185.
- [48] A. J. Atkin, J. M. Lynam, B. E. Moulton, P. Sawle, R. Motterlini, N. M. Boyle, M. T. Pryced, I. J. S. Fairlamb, *Dalton Trans.* **2011**, 5755-5761.
- [49] B. W. Michel, A. R. Lippert, C. J. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15668-15671.
- [50] F. Ulbrich, C. Hagmann, H. Buerkle, C. C. Romao, N. Schallner, U. Goebel, J. Biermann, *J. Neuroinflammation* **2017**, *14*, 1-14.
- [51] U. R. G. J. Axthelm, P. Hoffmann, N. Taye, S. Gläser, H. Görls, S. L. Hopkins, W. Plass, U. Neugebauer, S. Bonnet, A. Schiller, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 4991-4994.
- [52] U. Reddy, J. Liu, P. Hoffmann, J. Steinmetzer, H. Görls, S. Kupfer, S. H. C. Askes, U. Neugebauer, S. Gräfe, A. Schiller, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 6555-6560.
- [53] R. Sakla, A. Singh, R. Kaushik, P. Kumar, D. A. Jose, *Inorg. Chem.* **2019**, *58*, 10761-10768.
- [54] Z. Xiao, R. Jiang, J. Jin, X. Yang, B. Xu, X. Liu, Y. He, Y. He, *Dalton Trans.* **2019**, *48*, 468-477.
- [55] M. Popova, T. Soboleva, S. Ayad, A. D. Benninghoff, L. M. Berreau, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *140*, 9721-9729.
- [56] T. Soboleva, C. R. Simons, A. Arcidiacono, A. D. Benninghoff, L. M. Berreau, *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 9990-9995.
- [57] A. Ollivier, R. Foresti, Z. E. Ali, T. Martens, H. Kitagishi, R. Motterlini, M. Rivard, *ChemMedChem* **2019**, *14*, 1684-1691.
- [58] F. A. Gutierrez, M. D. Rubianes, G. A. Rivas, *Anal. Chim. Acta* **2019**, *1065*, 12-20.
- [59] X.-y. Du, J.-i. Anzui, T. Om, R. Motohashi, *Electroanalysis* **1996**, *8*, 813-816.
- [60] W. Gorczyca, J. Gong, Z. Darzynkiewicz, *Cancer Res.* **1993**, *53*, 1945-1951.
- [61] M. I. Salmain, N. Fischer-Durand, L. Cavalier, B. Rudolf, J. Zakrzewski, G. Jaouen, *Bioconjugate Chem.* **2002**, *13*, 693-698.
- [62] J. S. Ward, A. D. Palo, B. J. Aucott, J. W. B. Moir, J. M. Lynam, I. J. S. Fairlamb, *Dalton Trans.* **2019**, *48*, 16233-16241.
- [63] B. Kawahara, L. Gao, W. Cohn, J. P. Whitelegge, S. Sen, C. Janzenc, P. K. Mascharak, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 467-473.
- [64] V. Ramu, G. U. Reddy, J. Liu, P. Hoffmann, R. Sollapur, R. Wyrwa, S. Kupfer, C. Spielmann, S. Bonnet, U. Neugebauer, A. Schiller, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 8453-8458.
- [65] A. Frei, J. Zuegg, A. Elliott, M. Baker, S. Bräse, C. Brown, F. Chen, C. Dowson, G. Dujardin, N. Jung, A. P. King, A. Mansour, M. Massi, J. Moat, H. Mohamed, A. Renfrew, P. J. Rutledge, P. J. Sadler, M. Todd, C. E. Willans, J. J. Wilson, M. Cooper, M. A. T. Blaskovich, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 2627-2639.
- [66] G. M. Cooper, in *The Cell: A Molecular Approach*, 2. ed., Sinauer Associates, Sunderland (MA), **2000**.
- [67] T. J. Silhavy, D. Kahne, S. Walker, *Gold Spring Harb. Perspect. Biol.* **2010**, *2*, 1-16.
- [68] H. Strahl, J. Errington, *Annu. Rev. Microbiol.* **2017**, *71*, 519-538.
- [69] C. L. Ventola, *Pharm. Ther.* **2015**, *40*, 277-283.
- [70] A. Frei, *Antibiotics* **2020**, *9*, 1-24.

- [71] Z. H. Chohan, S. H. Sumrra, M. H. Youssoufi, T. B. Hadda, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2739-2747.
- [72] U. Schatzschneider, *Met. Ions Life Sci.* **2018**, *18*, 387-435.
- [73] H.-K. Liu, P. J. Sadler, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 349-359.
- [74] S. Neidle, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 291-309.
- [75] M. Hebenbrock, D. González-Abradelo, C. A. Strassert, J. Müller, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2018**, *644*, 671-682.
- [76] O. Novakova, H. Chen, O. Vrana, A. Rodger, P. J. Sadler, V. Brabec, *Biochemistry* **2003**, *42*, 11544-11554.
- [77] R. Tandon, V. Luxami, H. Kaur, N. Tandon, K. Paul, *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 956-993.
- [78] Z. Chen, X. Liang, H. Zhang, H. Xie, J. Liu, Y. Xu, W. Zhu, Y. Wang, X. Wang, S. Tan, D. Kuang, X. Qian, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2589-2600.
- [79] X. Li, Y. Lin, Q. Wang, Y. Yuan, H. Zhang, X. Qian, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1274-1279.
- [80] J. M. Perez, I. Lopez-Solera, E. I. Montero, M. F. Brana, C. Alonso, S. P. Robinson, C. Navarro-Ranninger, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5482-5486.
- [81] Z. Li, Y. Chen, Z. Liu, Q. Wang, Y. Zhao, J. Wei, M. Liu, Z. Wang, D. Li, J. Han, *Monatsh. Chem.* **2020**, *151*, 353-367.
- [82] K. J. Kilpin, C. M. Clavel, F. Edafe, P. J. Dyson, *Organometallics* **2012**, *31*, 7031-7039.
- [83] H. M. McBride, M. Neuspiel, S. Wasiak, *Current Biology* **2006**, *16*, R551-R560.
- [84] D. C. Wallace, *Science* **1999**, *283*, 1482-1488.
- [85] M. P. Murphy, R. A. J. Smith, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2007**, *47*, 629-656.
- [86] M. Zeviani, S. D. Donato, *Brain* **2004**, *127*, 2153-2172.
- [87] R. A. J. Smith, C. M. Porteous, A. M. Gane, M. P. Murphy, *PNAS* **2003**, *100*, 5407-5412.
- [88] M. F. Ross, T. D. Ros, F. H. Blaikie, T. A. Prime, C. M. Porteous, I. I. Severina, V. P. Skulachev, H. G. Kjaergaard, R. A. J. Smith, M. P. Murphy, *Biochem. J.* **2006**, *400*, 199-208.
- [89] L. B. Chen, *Annu. Rev. Cell Biol.* **1988**, *4*, 155-181.
- [90] M. P. Murphy, *Biochim. Biophys. Acta* **2008**, *1777*, 1028-1031.
- [91] J. Zielonka, J. Joseph, A. Sikora, M. Hardy, O. Ouari, J. Vasquez-Vivar, G. Cheng, M. Lopez, B. Kalyanaraman, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 10043-10120.
- [92] J. Skiba, T. Bernas, D. Trzybinski, K. Wozniak, G. Ferraro, D. Marasco, A. Merlino, M. Z. Shafikov, R. Czerwieniec, K. Kowalski, *Molecules* **2017**, *22*, 1-17.
- [93] A. Erxleben, *Curr. Med. Chem.* **2019**, *26*, 694-728.
- [94] F.-X. Wang, J.-H. Liang, H. Zhang, Z.-H. Wang, Q. Wan, C.-P. Tan, L.-N. Ji, Z.-W. Mao, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2019**, *11*, 13123-13133.
- [95] Y.-H. Chiu, G. J. Gabriel, J. W. Canary, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 40-44.
- [96] Y. Mikata, S. Fujii, M. Naemura, K. Takahashib, Y. Noguchib, *Dalton Trans.* **2009**, 10305-10310.
- [97] J. G. Dunn, D. A. Edwards, *J. Organomet. Chem.* **1972**, *36*, 153-161.
- [98] T. Yoshimura, K. Nagata, T. Shiroyama, Y. Kino, T. Takayama, T. Sekinef, A. Shinoharab, *Dalton Trans.* **2018**, *47*, 16027-16030.
- [99] R. T. M. d. Rosales, C. Finucane, J. Foster, S. J. Mather, P. J. Blower, *Bioconjugate Chem.* **2010**, *21*, 811-815.
- [100] C. Nagel, S. McLean, R. K. Poole, H. Braunschweig, T. Kramera, U. Schatzschneider, *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 9986-9997.
- [101] Y.-H. Chiu, J. W. Canary, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 5107-5116.
- [102] G. Y. Qi Zhang, W.-J. Wang, H. Yuan, B.-G. Li, S. Zhu, *Langmuir* **2012**, *28*, 5940-5946.
- [103] L. Yan, Z. Ye, C. Peng, S. Zhang, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2725-2727.
- [104] L. J. Raszeja, A. Maghnoij, S. Hahn, N. Metzler-Nolte, *ChemBioChem* **2011**, *12*, 371-376.
- [105] M. Strack, A. Bedini, K. T. Yip, S. Lombardi, D. Siegmund, R. Stoll, S. M. Spampinato, N. Metzler-Nolte, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 14605-14610.
- [106] L. J. Raszeja, D. Siegmund, A. L. Cordes, J. Güldenhaupt, K. Gerwert, S. Hahn, N. Metzler-Nolte, *Chemical Communications* **2017**, *53*, 905-908.
- [107] H. Qian, Y.-Y. Wang, D.-S. Guo, I. Aprahamian, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1037-1040.

- [108] A. N. Veselkov, A. O. Lantushenko, D. A. Veselkov, D. B. Davies, *J. Struct. Chem.* **2002**, *43*, 234-241.
- [109] F. Rosati, G. Roelfes, *ChemCatChem* **2011**, *3*, 973-977.
- [110] P. V. Simpson, C. Nagel, H. Bruhn, U. Schatzschneider, *Organometallics* **2015**, *34*, 3809-3815.
- [111] E. Sievänen, *Molecules* **2007**, *12*, 1859-1889.
- [112] J. Y. L. Chiang, *J. Lipid Res.* **2009**, *50*, 1955-1966.
- [113] D. V. Waterhous, S. Barnes, D. D. Muccio, *J. Lipid Res.* **1985**, *26*, 1068-1078.
- [114] O. B. Ijare, B. S. Somashekar, Y. Jadegoud, G. A. N. Gowda, *Lipids* **2005**, *40*, 1031-1041.
- [115] H. Kessler, *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 201.
- [116] S. Singh, A. K. Tiwari, R. Varshney, R. Mathur, G. Shukla, N. Bag, B. Singh, A. K. Mishra, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2016**, *153*, 566-571.
- [117] M. Karplus, *J. Chem. Phys.* **1959**, *30*, 11-15.
- [118] Q. Zeng, Q. Guo, Y. Yuan, Y. Yang, B. Zhang, L. Ren, X. Zhang, Q. Luo, M. Liu, L.-S. Bouchard, X. Zhou, *Anal. Chem.* **2017**, *89*, 2288-2295.
- [119] A. Lizzul-Jurse, L. Bailly, M. Hubert-Roux, C. Afonso, P.-Y. Renard, C. Sabot, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7777-7791.
- [120] S. L. Murov, G. L. Hug, I. Carmichael, *Handbook of photochemistry*, M. Dekker, New York, **1993**.
- [121] W. C. Leighton, G. S. Forbes, *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 3139-3152.
- [122] H. J. Kuhn, S. E. Braslavsky, R. Schmidt, *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 2105-2146.
- [123] C. A. Parker, *Proc. R. Soc. London, Ser. A* **1953**, *220A*, 104-116.
- [124] C. G. Hatchard, C. A. Parker, *Proc. R. Soc. London, Ser. A* **1956**, *235A*, 518-536.
- [125] N. Deepika, Y. P. Kumar, C. S. Devi, P. V. Reddy, A. Srishailam, S. Satyanarayana, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2013**, *18*, 751-766.
- [126] A. E. Friedman, J.-C. Chambron, J.-P. Sauvage, N. J. Turro, J. K. Barton, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4960-4962.
- [127] R. B. Nair, E. S. Teng, S. L. Kirkland, C. J. Murphy, *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 139-141.
- [128] J. W. Betts, P. Roth, C. A. Patrick, H. M. Southam, R. M. L. Ragione, R. K. Poole, U. Schatzschneider, *Metallomics* **2020**, *12*, 1563-1575
- [129] Gregory R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M., *Organometallics* **2010**, *29*, 2176-2179.
- [130] N. Metzler-Nolte, U. Schatzschneider, *Bioinorganic Chemistry: A Practical Course*, De Gruyter, Berlin, **2009**.

# Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die Dissertation

## **„Metalltricarbonyl-basierte *CO-releasing molecules* (CORMs): Variation der Freisetzungskinetik und Biokonjugation“**

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 in 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 \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
(Patrick Roth)

