

**EIN NEUES PRO-PRODRUG-KONZEPT ZUR SYNTHESE
ANTITUMORALER WIRKSTOFFE**

SOWIE

**SYNTHESE *N,C*- UND *C,C*-VERKNÜPFTER
DIMERER UND TRIMERER PORPHYRINE**

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



vorgelegt von
Franziska Witterauf
aus Lichtenfels

Würzburg 2015

Eingereicht am: _____

bei der Fakultät für Chemie und Pharmazie

1. Gutachter: _____

2. Gutachter: _____

der Dissertation

1. Prüfer: _____

2. Prüfer: _____

3. Prüfer: _____

Des Öffentlichen Promotionskolloquiums

Tag des Öffentlichen Promotionskolloquiums: _____

Doktorurkunde ausgehändigt am: _____

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom Oktober 2010 bis September 2015
am Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg angefertigt

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. mult. G. Bringmann danke ich für
die stete Unterstützung bei der Durchführung der interdisziplinären Arbeiten,
die gewährleisteten wissenschaftlichen Freiräume
und die exzellenten Arbeitsbedingungen.

Teile der im Rahmen dieser Arbeit erzielten Ergebnisse waren bereits Gegenstand von
Publikationen^[152,163,188] und Posterpräsentationen.

**Denen, die mich auf meinem Weg
begleitet, unterstützt, gefördert
und mit mir gelacht haben.**

'Trust yourself. If you don't, who will?'

Dave Duncan, 1990,
Magic Casement, Part One of A Man of His Word

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	V
ALLGEMEINER TEIL.....	1
1 Einleitung.....	1
2 Onkologische Therapie.....	7
3 Ein neues Pro-Prodrug-Konzept zur Synthese antitumorale Wirkstoffe.....	15
3.1 Ein geschichtlicher Exkurs zur Krankheit Krebs.....	15
3.2 Wichtige Vorarbeiten und aktueller Wissenstand.....	20
3.2.1 Ein Wandel in der Krebstherapie.....	20
3.2.2 Die Regulation des Zellzyklus und die Funktion der CDKs.....	21
3.2.3 ERK – Ein wichtiges Enzym der Signaltransduktion.....	23
3.2.4 Simultane Aktivität der Enzyme ERK und CDK2.....	25
3.3 Das Pro-Prodrug-Konzept.....	29
3.3.1 Prodrugs – strategische Arzneimittel.....	29
3.3.2 Strategie zur Entwicklung antitumorale Pro-Prodrug-Wirkstoffe.....	30
3.4 Ausarbeitung der Leitstruktur und retrosynthetische Überlegungen.....	36
3.4.1 Ausarbeitung der Leitstruktur.....	36
3.4.2 Retrosynthetische Überlegungen.....	41
3.4.2.1 Harnstoff-Derivate mit Linker Typ I.....	41
3.4.2.2 Thioharnstoff-Derivate mit Linker Typ I.....	42
3.4.2.3 (Thio-)Harnstoff-Derivate mit Linker Typ II.....	43
3.5 Synthese potenzieller Vorstufen eines möglichen Wirkstoffs.....	44
3.5.1 Synthese erster Modellsubstanzen in Analogie an die Leitstrukturen.....	44
3.5.1.1 Synthese der Harnstoff-Derivate mit Linker Typ I.....	44
3.5.1.2 Synthese der Thioharnstoff-Derivate mit Linker Typ I.....	48
3.5.1.3 Synthese der Isocyanid-Derivate mit Linker Typ II.....	49
3.5.1.4 Synthese von (Thio-)Harnstoff-Derivaten mit endständiger Säurefunktion..	50

3.5.2	Synthese erster Biosensoren für die Kinase CDK2	54
3.5.2.1	Synthese der Substrate mit Harnstoff-Funktionalität und Linker Typ I	54
3.5.2.2	Synthese der Substrate mit Thioharnstoff-Funktionalität und Linker Typ I	55
3.6	Ergebnisse der <i>In-vitro</i> -Phosphorylierung durch die Kinasen	57
4	Synthese <i>N,C</i>- und <i>C,C</i>-verknüpfter Porphyrin-Dimere und <i>C,C</i>-verknüpfter Trimere	61
4.1	Synthese <i>N,C</i> - und <i>C,C</i> -verknüpfter Porphyrin-Dimere	61
4.1.1	Bisherige Entwicklung und Forschung	61
4.1.2	Retrosynthetische Überlegungen	64
4.1.3	Synthese von Porphyrin-Dimeren mittels Ullmann-Bedingungen	65
4.1.3.1	Darstellung dimerer Porphyrine	65
4.1.3.2	Quantenchemische Rechnungen und vorliegende Chiralität der Systeme	67
4.1.4	Oxidative Kupplung der Aminoporphyrine zu Porphyrin-Dimeren	69
4.1.4.1	Regiokontrollierte oxidative Dimerisierung: <i>N,C</i> - vs. <i>C,C</i> -Kupplung	69
4.1.4.2	Synthese bismetallierter β,β' -Diaminobisporphyrine und deren Festkörperstruktur	71
4.1.4.3	Spektroskopische Eigenschaften und Enantiomerentrennung	74
4.1.4.4	Postulierter Mechanismus der oxidativen Kupplung	78
4.2	Synthese $\beta,meso$ -verknüpfter Dimere	83
4.3	Synthese von $\beta,meso,\beta$ -Trimeren	87
4.3.1	Konstitutionell symmetrische $\beta,meso,\beta$ -Trimere	87
4.3.2	Konstitutionell unsymmetrische $\beta,meso,\beta$ -Trimere	91
5	Aufklärung der Stereostruktur neuartiger chiraler Poly-Pyrrole	95
5.1	Siamesische Zwillingsporphyrine	95
5.2	BODIPY-Dimere	101
6	Zusammenfassung	109
7	Summary	119

EXPERIMENTELLER TEIL	129
1 Allgemeine Methoden.....	129
1.1 Verwendete Apparaturen und Messgeräte	129
1.2 Chromatographische Methoden	131
1.3 Quantenchemische Rechnungen	132
1.4 Chemikalien.....	133
2 Synthese potenzieller Vorstufen eines möglichen Wirkstoffs.....	135
2.1 Synthese der Fluoreszenz-Bausteine mit Linker Typ I.....	135
2.2 Synthese der Harnstoff-Derivate mit Linker Typ I.....	146
2.3 Synthese der Thioharnstoff-Derivate mit Linker Typ I	151
2.4 Synthese von Thioharnstoff-Derivaten mit endständiger Säurefunktion.....	154
2.5 Synthese der Isocyanid-Derivate mit Linker Typ II.....	155
2.6 Synthese an der Festphase.....	165
3 Synthese dimerer und trimerer Porphyrine	167
3.1 Synthese monomerer Porphyrin-Bausteine.....	167
3.2 Synthese <i>N,C</i> -verknüpfter Porphyrin-Dimere	171
3.3 Synthese <i>C,C</i> -verknüpfter Porphyrin-Dimere	181
3.4 Synthese <i>β,meso</i> -verknüpfter Di- und Trimere.....	187
3.4.1 Synthese Dimere.....	187
3.4.1.1 Synthese Dimere ohne freie <i>meso</i> -Position.....	187
3.4.1.2 Synthese Dimere mit freier <i>meso</i> -Position	190
3.4.2 Synthese <i>β,meso,β</i> -verknüpfter Trimere	191
LITERATUR UND ANMERKUNGEN.....	193

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AAV	Allemeine Arbeitsvorschrift
Äquiv.	Äquivalent
AgCO₂CF₃	Silber(I)-trifluoracetat
AgPF₆	Silber(I)-hexafluorophosphat
Ala	Alanin
ALIE	averaged local ionization energy (\bar{I}_s)
Al₂O₃	Aluminiumoxid
Arg	Arginin
ATP	Adenosintriphosphat
ber.	Berechnet
Bn	Benzyl-
BnBr	Benzylbromid
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
BODIPY	Bordipyrrol (4,4-Difluor-4-bora-3a,4a-diaza- <i>s</i> -indacen)
<i>t</i>Bu	<i>tert</i> -Butyl-
CC	coupled cluster
CD	Circulardichroismus
CDK	cyclin-depentend kinase
CH₂Cl₂ / DCM	Dichlormethan
CHCl₃	Chloroform
ClCO₂Me	Chlorameisensäuremethylester
Cs₂CO₃	Cäsiumcarbonat
CuTC	Kupfer(I)-thiophen-2-carboxylat
Δ_{ESI}	enantiomeric-similarity index / Enantiodifferenzierungs-Index
DC	Dünnschichtchromatographie
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DIC	<i>N,N</i> -Diisopropylcarbodiimid
DIPEA	Diisopropylethylamin (Hünig Base)
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPP	Diphenylporphyrin
ECD	elektronischer Circulardichroismus
ECM	exciton-chirality-Methode

ERK	extracellular-signal regulated kinase
ESR	Elektronenspinresonanz
Et	Ethyl-
EtOAc	Essigsäureethylester
exp.	Experimentell
FeCl₃	Eisen(III)chlorid
Gly	Glycin
GPC	Gelpermeationschromatographie
H₂O	Wasser
HATU	[<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorophosphat]
HCl	Salzsäure
HCO₂H	Ameisensäure
His	Histidin
HOBt(·H₂O)	1-Hydroxybenzotriazol-hydrat
HOMO	highest occupied molecular orbital
HPLC	high-pressure liquid chromatography
I₂	Iod
IR	Infra-Rot
KOH	Kaliumhydroxid
Leu	Leucin
LiOH	Lithiumhydroxid
LUMO	lowest unoccupied molecular orbital
Lys	Lysin
Me	Methyl-
MeCN / CH₃CN	Acetonitril
MeOH	Methanol
MgSO₄	Magnesiumsulfat
NaCl	Natriumchlorid
Na₂CO₃	Natriumcarbonat
NaHCO₃	Natriumhydrogencarbonat
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NEt₃	Triethylamin
NH₄Cl	Ammoniumchlorid
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
NMR	nuclear magnetic resonance
Pbf	2,2,4,6,7-Pentamethyldihydrobenzofuran-5-sulfonyl-
Pd(PPh₃)₄	Tetrakis(triphenylphosphin)Palladium(II)

PDT	Photodynamische Therapie
Ph	Phenyl-
Phe	Phenylalanin
PIFA	Phenylod(III)bis(trifluoracetat)
POCl₃	Phosphoroxchlorid
Pro	Prolin
<i>rac</i>	racemisch
Rb	Retinoblastom-Protein
RT	Raumtemperatur
ruf	ruffled / gekräuselt
sad	saddled / gesattelt
Ser	Serin
SPPS	solid phase peptide synthesis
TBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium tetrafluoroborat
TD	time-depentend
TDM	transition-dipole moment / Übergangsdipolmoment
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
ThioCDI	Thiocarbonyldiimidazol
Thr	Threonin
TPP	Tetraphenylporphyrin
t_R	Retentionszeit
UV/vis	ultra-violet/visible
VCD	vibrational circular dichroism / Schwingungscirculardichroismus

ALLGEMEINER TEIL

1 Einleitung

Eine Fülle an Anregungen und Impulsen, die zur Entwicklung neuer Medikamente geführt haben, aber auch Vorbild für das Design neuer Materialien waren, kamen aus der Natur. Auch unsere Arbeitsgruppe nutzt Leitstrukturen aus der Natur für die Suche nach neuen Wirkstoffen zur Behandlung tropischer Infektionskrankheiten^[1-8] oder Krebserkrankungen, wie etwa des multiplen Myeloms.^[9,10] Aber auch für die Entwicklung neuartiger Materialien, die beispielsweise im Bereich der Photosynthese-Forschung^[11,12] maßgeschneiderte physikalische Eigenschaften aufweisen müssen, stand die Natur Pate.

Die vorliegende Dissertation befasst sich mit zwei unterschiedlichen Themenbereichen, die von Prozessen und Molekülen aus der Natur inspiriert wurden.

Das erste Projekt hatte die Synthese antitumoraler Wirkstoffe zum Ziel. Naturstoffe in Form von Extrakten aus Pflanzen zur Behandlung von Krankheiten werden seit Jahrtausenden von Menschen genutzt.^[13] Hierbei fanden bis heute verschiedenste Substanzen für unterschiedliche Krankheiten Anwendung. Auch der Gebrauch von Pflanzenextrakten wurde mittlerweile von universitären Forschungseinrichtungen und Pharma-Unternehmen bei der Suche und Entwicklung von Medikamenten fortgeführt.^[13] Die wohl bekanntesten Naturstoffe mit antitumoraler Wirkung sind beispielsweise das Vinca-Alkaloid Vinblastin (Velbe[®])^[13,14] und das semisynthetische Epipodophyllotoxin-Derivat Paclitaxel (Taxol[®])^[14] (Abbildung 1).

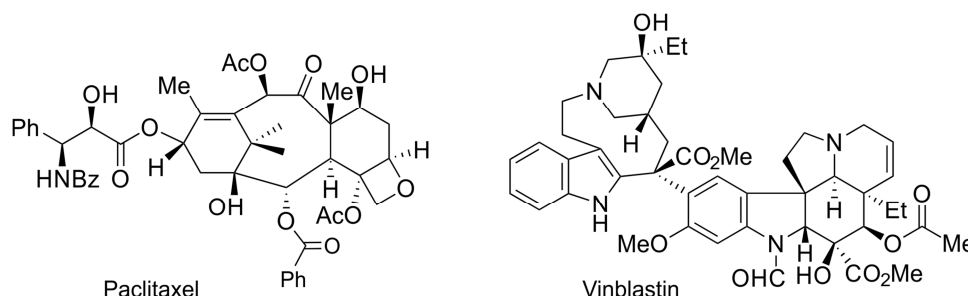


Abbildung 1. Strukturen der antitumoralen Wirkstoffe Vinblastin und Paclitaxel.

Die aktuelle Forschung auf dem Gebiet der Krebserkrankungen beschäftigt sich neben der Suche nach neuen antitumoralen Wirkstoffen zunehmend auch mit der Entwicklung neuer Therapieansätze, vor allem vor dem Hintergrund neuartiger Erkenntnisse zu den komplexen

biochemischen Prozessen, die in einer Tumorzelle ablaufen. Das im Rahmen dieser Arbeit näher untersuchte Konzept wurde erst kürzlich in Zusammenarbeit unserer Arbeitsgruppe mit dem Universitätsklinikum Würzburg entwickelt. Hierbei wurde aufbauend auf bekannte natürliche enzymatische Prozesse, die in Tumorzellen und gesunden Zellen allerdings zeitlich versetzt ablaufen, eine Leitstruktur für einen darauf abgezielten Wirkstoff erarbeitet. Dieser sollte die Eigenschaften eines Pro-Prodrugs aufweisen, welches eine erweiterte Form eines Prodrugs ist (Abbildung 2).

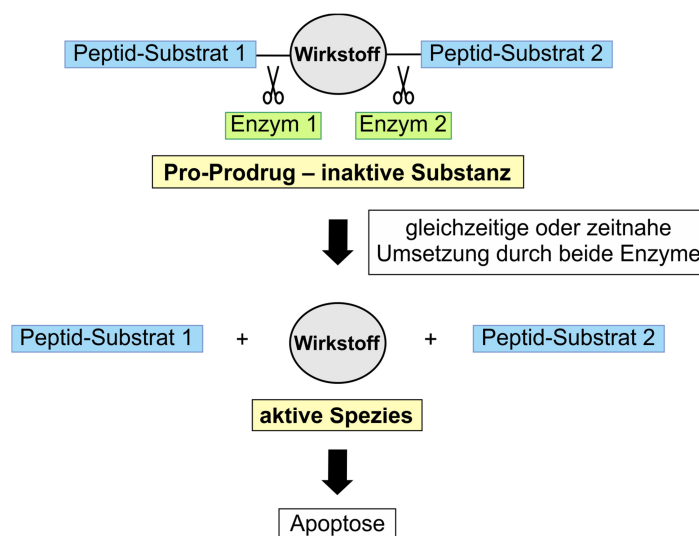


Abbildung 2. Struktureller Aufbau und schematischer Wirkmechanismus des geplanten Pro-Prodrugs.

Da bis dato keine Synthesearbeiten auf diesem Gebiet vorlagen, wurde im Rahmen dieser Dissertation erst damit begonnen. Für erste Untersuchungen und zur Etablierung eines geeigneten Syntheseprotokolls sollte zunächst ein Testsystem, in Form eines Biosensors, dargestellt werden. Eine Leitstruktur, die hier entwickelt wurde, ist in Abbildung 3 gezeigt. Notwendige Bestandteile waren die benötigte Aminosäuresequenz des Peptid-Substrats für die Wechselwirkung mit dem Enzym und ein Fluorophor für die Detektion.

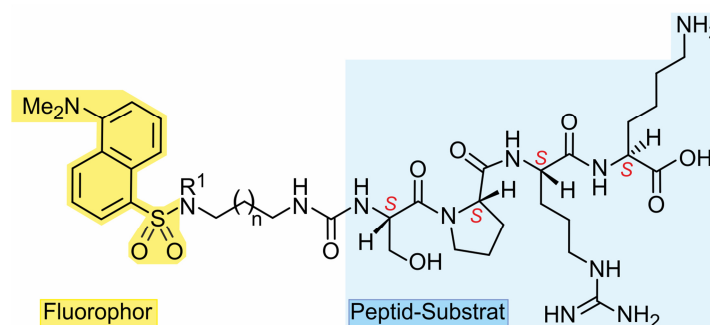


Abbildung 3. Leitstruktur und erste Zielverbindung des geplanten Biosensors.

Das zweite Hauptthema der vorliegenden Arbeit beschäftigt sich mit Porphyrin-Derivaten, einem Strukturmotiv, das Bestandteil verschiedener Naturstoffe ist, so z.B. des roten Blutfarbstoffs Hämoglobin^[15-17] (Abbildung 4a) oder des grünen Blattpigments Chlorophyll^[18,19] (Abbildung 4b). Der rote Blutfarbstoff Hämoglobin, ein eisenhaltiger Proteinkomplex bestehend aus vier Häm-Untereinheiten (Abbildung 4a), ist verantwortlich für den Sauerstofftransport im Organismus von Wirbeltieren.^[20,21] Pionierarbeiten zur Strukturaufklärung und zur darauffolgenden erstmaligen Totalsynthese des Häm-Moleküls wurden von R. Willstätter und H. Fischer Anfang bis Mitte des 19. Jahrhunderts geleistet.^[15-17] Zur selben Zeit klärten die beiden Wissenschaftler außerdem die Struktur des grünen Blattfarbstoffs auf, der in der Natur als ein Gemisch aus zwei Verbindungen, nämlich Chlorophyll *a* und Chlorophyll *b* vorliegt.^[18,19] Einige Zeit später – Anfang der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts – wurde Chlorophyll *a* von R. Woodward erstmals synthetisch dargestellt.^[22] Die beiden Naturstoffe Häm und Chlorophyll unterscheiden sich zwar stark in ihrer Erscheinung und in ihrer biologischen Funktion, sind aber strukturell sehr eng verwandte Systeme.^[20] Beide Verbindungen bestehen aus einem tetrapyrrolichen Porphin-Grundgerüst (Abbildung 4c). Während das Häm ein Porphyrin-Derivat mit acht β -Substituenten und Eisen als Zentralmetall ist, so tritt das Chlorophyll als ein Magnesiumkomplex auf und gehört zu den Chlorinen, welche auch als Dihydroporphyrine bezeichnet werden.

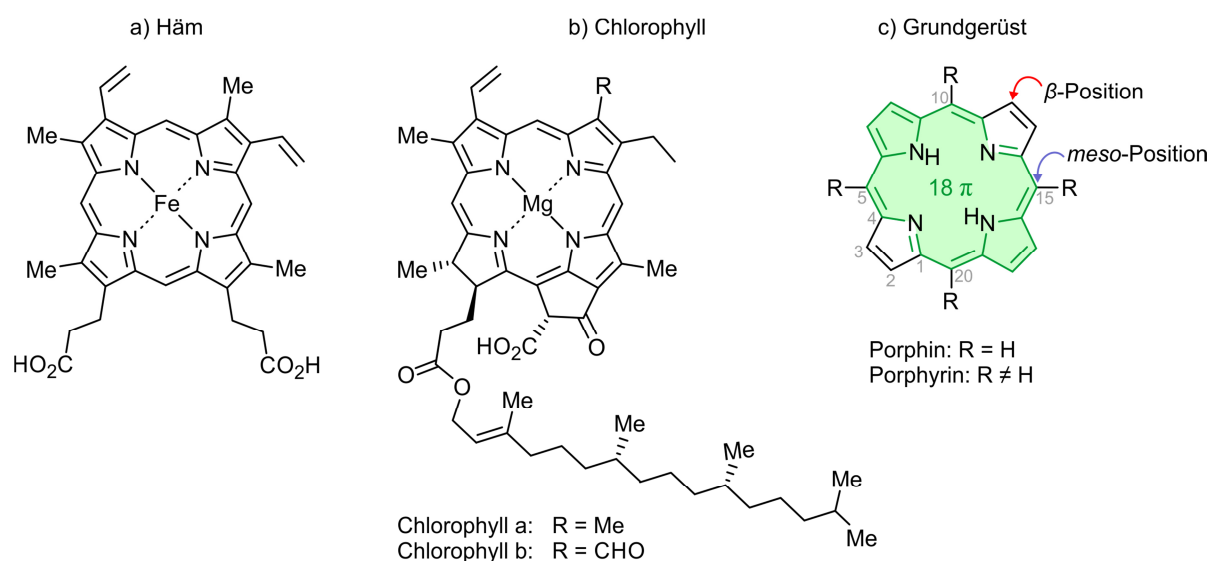


Abbildung 4. Strukturen der Naturstoffe a) Häm und b) Chlorophyll, sowie c) das Porphin als Grundgerüst der Porphyrine und die entsprechende Nomenklatur nach IUPAC.^[23]

Natürliche Tetrapyrrole sind an sehr vielen unterschiedlichen biologischen Prozessen beteiligt: Das Hämoglobin dient als Transportmolekül von Sauerstoff und das Myoglobin zu dessen Speicherung. Weitere Systeme wie beispielsweise die Cytochrome sind wichtige Überträger von Elektronen.^[21] Die wohl wichtigsten Vertreter, die für höher entwickeltes Leben auf der Erde eine essentielle Bedeutung darstellen, sind die Chlorophylle *a/b* und die Bacteriochlorophylle. Diese Verbindungen sind zentrale Bestandteile verschiedener Schritte der Photosynthese und dienen daher als Vorbild für Lichtsammelsysteme und stehen noch heute im Fokus der Photosynthese-Forschung. Porphyrine sind Gegenstand vieler verschiedener aktueller Forschungsarbeiten, beispielsweise erlangten *achirale* Tetrapyrrole eine enorme Bedeutung in den Bereichen der metallorganischen Katalyse oder den Materialwissenschaften.^[24] Die *chiralen* Vertreter werden in der chiralen Erkennung^[25,26] und der asymmetrischen Synthese^[27,28] eingesetzt. Einige der Porphyrin-Systeme finden aber auch Anwendung in der aktuellen Krebstherapie, beispielsweise als Transport-Moleküle für Antitumor-Reagenzien bei der sogenannten Boron Neutron Capture Therapy (BNCT)^[29-31] oder als Photosensibilisatoren in der Photodynamischen Therapie (PDT).^[32-34]

Dem Phänomen der Chiralität wurde im Bereich der Porphyrin-Chemie lange Zeit keine Beachtung geschenkt. Unsere Arbeitsgruppe hingegen beschäftigt sich speziell mit Substanzen, die stereochemisch von besonderem Interesse sind. Auf dem Gebiet der Tetrapyrrole wurde erstmals ein intrinsisch axial-chirales β,β' -verknüpftes Porphyrin-Dimer (Abbildung 5a) in unserer Gruppe synthetisiert.^[35,36] Diese als Racemate dargestellten Systeme wurden eingehend auf ihre physikalischen und chiroptischen Eigenschaften untersucht^[36] und könnten als vielversprechende Kandidaten in der enantioselektiven Synthese oder in elektronischen oder optischen Anwendungsbereichen Verwendung finden.

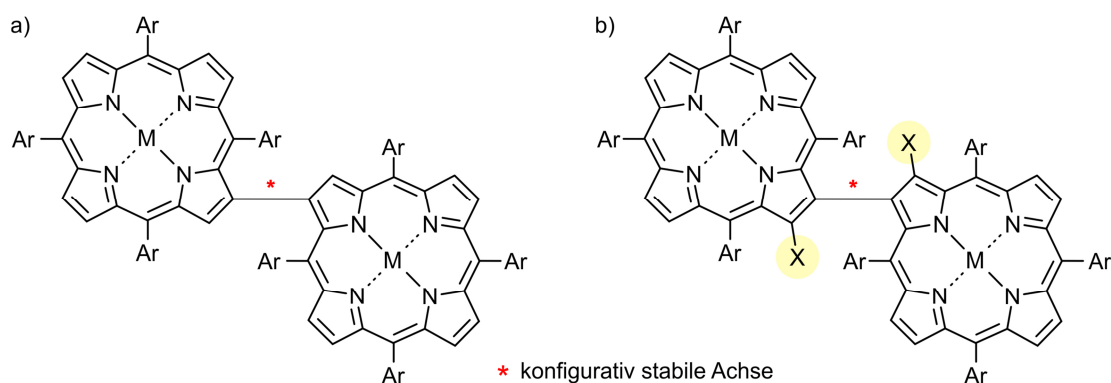


Abbildung 5. Struktur der β,β' -verknüpften Bisporphyrine a) ohne und b) mit Substituenten direkt neben der C,C-Verbindungsachse.

Die Variation der Zentralmetalle und Arylsubstituenten lieferte eine Vielzahl an synthetisierten Derivaten und bietet so die Möglichkeit zur Feinjustierung der spektralen Eigenschaften der Systeme. Zusätzliche Substituenten direkt neben der C,C-Verbindungsachse erhöhen die Atropisomerisierungsbarriere und eröffnen je nach Art des Substituenten noch weitere Einsatzmöglichkeiten, beispielsweise zur Komplexierung verschiedener Metalle (Abbildung 5b).

Im Einzelnen ergaben sich für die vorliegende Dissertation folgende Aufgabenstellungen auf dem Themengebiet des Pro-Prodrug-Konzepts für die Synthese antitumoraler Wirkstoffe:

- Ausarbeitung verschiedener Leitstrukturen antitumoraler Wirkstoffe nach einem neuartigen Prodrug- und Pro-Prodrug-Konzept (Kapitel 3),
- Etablierung einer Syntheseroute durch die Darstellung verschiedener Fluoreszenz-markierter Modellschubstanzen in Analogie an die Leitstruktur (Kapitel 3),
- Darstellung Fluoreszenz-markierter Substrate in Analogie an die Leitstruktur zur Testung auf deren Wirksamkeit als Biosensoren mittels Durchführung von *In-vitro*-Phosphorylierungen durch die entsprechenden Enzyme (Kapitel 3).

Auf dem Themengebiet der Porphyrine wurden im Rahmen der vorliegenden Dissertation die folgenden Aufgabenstellungen bearbeitet:

- Synthese *N,C*-verknüpfter Porphyrin-Dimere (Kapitel 4),
- Etablierung eines effizienten Synthesezugangs zu intrinsisch axial-chiralen Bisporphyrinen mit zusätzlichen Substituenten direkt neben der Achse (Kapitel 4),
- Zugang zu verschiedenen β ,*meso*-verknüpften dimeren und trimeren Porphyrinen ausgehend von 2-Aminotetraarylporphyrinen als β -Bausteinen und verschiedenen *meso*-unsubstituierten Porphyrinen als *meso*-Bausteinen (Kapitel 4).

Darüber hinaus wurden zwei Projekte in Kooperation mit externen Arbeitsgruppen bearbeitet:

- Stereochemische Untersuchungen strukturell neuartiger chiraler Porphyrinoide (synthetisiert in der AG Prof. C. Brückner) sowie axial-chiraler dimerer Bordipyrrolfarbstoffe (synthetisiert in der AG Prof. M. Bröring) mittels HPLC-CD-Kopplung in Kombination mit quantenchemischen CD-Rechnungen durch theoretische Chemiker unserer Arbeitsgruppe (Kapitel 5).

2 Onkologische Therapie

„Wer nicht Chemie oder Medizin studiert hat, wird sich nicht darüber im Klaren sein, wie unendlich schwierig die Krebstherapie in Wahrheit ist. Sie ist fast – nicht ganz, aber fast – so, als gälte es, einen Wirkstoff zu finden, der beispielsweise das linke Ohr spurlos auflöst, das rechte aber unversehrt lässt.“^[37]

Mit diesen Worten beschrieb William Woglom, der 1936/37 die Position des Präsidenten der *American Association for Cancer Research* innehatte, die Problematik, eine *effektive* Therapie gegen Krebs zu finden.^[37,38] Eine grundlegende Schwierigkeit liegt darin, dass Krebs nicht *eine* Krankheit ist, sondern *viele* Krankheiten, deren gemeinsames Wesensmerkmal das abnormale Wachstum von Zellen ist.^[37]

Medizinisch gesehen werden Tumore im Allgemeinen in gutartige (benigne) und bösartige (maligne) Formen klassifiziert. Deren Unterschiede bestehen im Wesentlichen darin, dass ein gutartiger Tumor ein langsames, verdrängendes Wachstum ohne Invasion des umliegenden Gewebes aufweist und daher gut von diesem abgrenzbar ist. Die malignen Formen hingegen zeigen ein schnelles, häufig invasiv-destruierendes Wachstum, das eine Abgrenzung von gesundem Gewebe erschwert. Zudem besitzen sie die Fähigkeit der Metastasierung – der Verschleppung von Tumorzellen in entfernte Körperregionen mit Ausbildung einer Tochtergeschwulst ohne Kontinuität mit dem Primärtumor.^[39-41]

Grundsätzlich können sich in allen Organen, auch im Blut, Tumorzellen bilden. Die verschiedenen auftretenden Krebsarten, deren gut- und bösartige Formen sowie die Fähigkeit der Metastasierung erhöhen die Komplexität dieser Krankheit und verhindern bislang die Entwicklung einer universellen Behandlung. Die von William Halsted durchgeführte Mastektomie,^[42] Sidney Farbers Antifolate^[43] und die von Conrad Röntgen entdeckten X-Strahlen^[44,45] sind Entdeckungen während der letzten 120 Jahre, die in der heutigen Krebstherapie die Grundlagen der drei großen Pfeiler Chirurgie, Chemotherapie und Strahlentherapie bilden.^[39,40]

Neben der Kombination der drei Behandlungsarten untereinander gibt es noch viele Therapiemaßnahmen, die zusätzlich angewandt werden (Abbildung 6), um zielführend eine Heilung (kurativ) oder eine Linderung (palliativ) zu erzielen.^[39-41] Ob ein kurativer oder ein palliativer Therapieansatz gewählt wird, hängt von der Histologie, der Lokalisation und der Ausdehnung des Tumors unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes des Patienten ab.^[41]

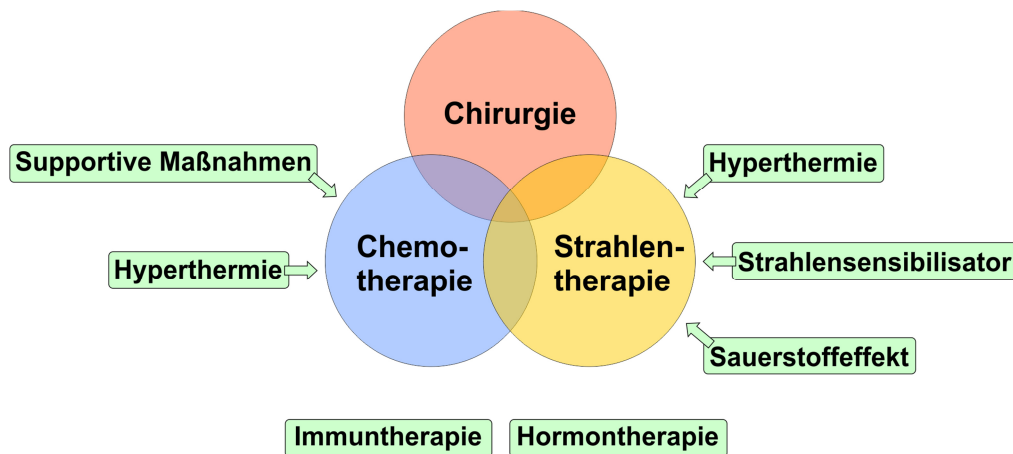


Abbildung 6. Die drei üblichen Therapieansätze bei gängigen malignen Tumoren, die einzeln, aber sehr häufig in Kombination angewendet werden. Außerdem einige Methoden, von denen manche einzeln, die meisten aber zusätzlich zur Unterstützung bei der Behandlung Anwendung finden.

Schon beim Verdacht auf einen Tumor – also noch vor einer eigentlichen Therapie – spielt die Chirurgie eine entscheidende Rolle, denn die Durchführung einer diagnostischen Operation wird für die Entnahme einer Gewebeprobe zur Aufstellung einer sicheren histologischen Diagnose benötigt.^[40,41] Bis vor wenigen Jahren wurden noch sehr viele Radikaloperationen durchgeführt, um eine kurative Heilung zu erzielen, doch inzwischen hat sich gezeigt, dass zum Erhalt der Lebensqualität oftmals kein radikaler operativer Eingriff nötig ist.^[41] Somit ist die Chirurgie heutzutage keine alleinige Behandlungsmethode mehr, sondern ein wichtiger Bestandteil multimodaler Therapieansätze, der oft in Kombination mit nicht operativen, präoperativen (neoadjuvanten) und postoperativen (adjuvanten) Maßnahmen wie der Strahlen- oder der Chemotherapie eingesetzt wird.^[39]

Die Chemotherapie kommt grundsätzlich bei allen bösartigen Neubildungen von Tumoren in Frage und findet ihre systematische Anwendung hauptsächlich bei Leukämien, fortgeschrittenen malignen Systemerkrankungen sowie metastasierten soliden Tumoren.^[41] Sie basiert auf der Gabe von Medikamenten, die in den Stoffwechsel oder in die Teilungsvorgänge der Zellen eingreifen, diese dadurch zerstören (zytotoxisch) oder ihre

Proliferation hemmen (zytostatisch). Die verabreichten Substanzen führen unter anderem zur Apoptose, zur Zelldifferenzierung oder zur Seneszenz der Tumorzellen.^[39,40] Die Unterschiede im Wachstumsverhalten von gesunden und bösartigen Zellen ermöglichen den Einsatz solcher Medikamente.^[41] In Bezug auf den Angriffspunkt im Zellzyklus lassen sich die Wirkstoffe in drei Arten unterteilen. Die zyklusabhängigen und phasenspezifisch wirkenden Zytostatika greifen die sich teilenden Zellen an ganz bestimmten Stellen des Zellzyklus an, beispielsweise in der Synthese-Phase (S-Phase) oder in der Mitose-Phase (M-Phase). Dagegen wenden sich die zyklusabhängigen und phasenunspezifisch wirkenden Zytostatika in allen Zyklusphasen nur gegen die proliferierenden Zellen. Darüber hinaus greifen die zyklusunabhängig wirkenden Zytostatika auch sich nicht teilende Zellen in der G₀-Phase an.^[41] Angesichts dieser verschiedenen Wirkungsweisen findet heute die Kombinations-Chemotherapie viel häufiger Anwendung als die Mono-Chemotherapie. Dafür muss jedes Medikament, das in Kombination verabreicht wird, auch als einzelne Substanz wirksam sein.^[40] Durch die Gabe mehrerer Zytostatika wird die Zerstörung einer größeren Anzahl an Zellen in verschiedenen Zellphasen bewirkt. Eine mögliche Resistenzentwicklung lässt sich auf diesem Wege ebenfalls verhindern oder zumindest hinauszögern.^[40,41] Bei den verwendeten Pharmazeutika handelt es sich um verschiedene Substanzklassen, wie beispielsweise alkylierende Reagenzien, pflanzliche Alkaloide und sonstige Naturprodukte, Antimetabolite – zu denen auch die Klasse der Antifolate zählt, die von Sidney Faber entdeckt wurde – sowie Antibiotika und noch weitere chemisch definierte Zytostatika.^[40] Aufgrund der geringen Unterschiede im Intermediärstoffwechsel von Tumorzellen und normalen Zellen führt eine Chemotherapie allerdings automatisch auch zur Schädigung von gesunden Zellen.^[46] Einige dadurch hervorgerufenen Nebenwirkungen äußern sich in der temporären Beeinträchtigung des Immunsystems und manche Medikamente haben auch eine toxische Auswirkung auf Herz, Verdauungstrakt oder Nieren.^[39]

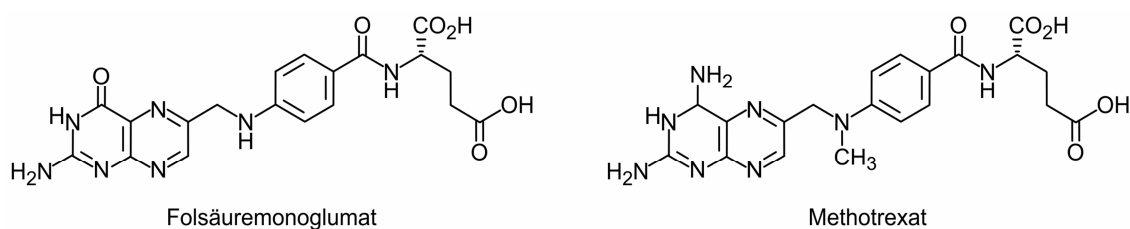


Abbildung 7. Strukturen des Folsäuremonoglutamats und des Antifolats Methotrexat.

Bei der alleinigen Therapiemethode mittels Zytostatika liegt die Erfolgsrate auf eine kurative Behandlung bei allen Tumorpatienten allerdings unter 5%.^[41] Daher wird sehr häufig eine Kombination mit den anderen zwei großen Therapiemethoden angewandt. Beispielsweise sollen bei einer adjuvanten Chemotherapie mikroskopisch kleine Tumorzellnester nach Entfernung des Primärtumors durch Operation oder Bestrahlung im Organismus verbleiben und erst vier bis sechs Wochen nach dem Eingriff mittels zytostatischer Behandlungsmethoden eliminiert werden.^[40]

Unter dem Aspekt der medikamentösen Therapie haben die Hormon- und die Immuntherapie ebenfalls einen wichtigen Stellenwert. Durch Gabe von Hormonen, die an die Zielzelle über spezifische Rezeptoren binden, wird die Bindungsstelle blockiert und für natürliche Hormone unangreifbar gemacht. Bei Patienten mit hormonabhängigen Tumoren führt dies zum Beispiel bei 30-40% aller Mammakarzinome und bei 80% der Prostatakarzinome zu einer Tumorrückbildung, jedoch nicht zu einer endgültigen Heilung.^[41] Bei der Immuntherapie wird entweder das Immunsystem so stimuliert, dass dieses die Tumorzellen bekämpft (aktive Immuntherapie), oder dem Patienten werden fertige Antikörper „gegen“ die Tumorzellen verabreicht (passive Immuntherapie).^[39]

Eine neuartige Substanzklasse, die seit kurzer Zeit zur Tumorbehandlung eingesetzt wird und immer mehr an Bedeutung gewinnt, sind die sogenannten *small molecules*. Diese Verbindungen hemmen gezielt Protein-Protein-Wechselwirkungen in Tumorzellen, indem sie spezifisch an Proteinschnittstellen binden. Bei Entwicklung neuer antitumoraler Wirkstoffe auf dem Gebiet der *small molecules* scheinen Protein-Komplexen mittlerweile eine sehr große Rolle zu spielen.^[47,48]

Die biologische Wirkung der Strahlentherapie, die sich ionisierender Strahlung bedient,^[40] beruht auf Veränderung an biologisch aktiven Molekülen wie Enzymen, Membranbestandteilen und DNA. Der zentrale antineoplastische Effekt der Strahlentherapie beruht auf Veränderungen an der DNA.^[40] Physikalisch-chemisch betrachtet treten zwei Prozesse auf: Zum einen ergibt sich eine direkte Wirkung der Strahlung durch Ionisation, zum anderen spricht man von einer indirekten Wirkung durch die Radiolyse von Wasser, bei der aggressive H- und OH-Radikale gebildet werden, die wiederum chemische Wechselwirkungen mit biologisch wichtigen Molekülen auslösen.^[40] Die Folgen einer Strahlenbelastung sind eine Induktion akuter entzündlicher Prozesse sowie die Schädigung des Metabolismus und der Teilungsfähigkeit der Zellen, was bis zum Zelltod führen kann.^[40]

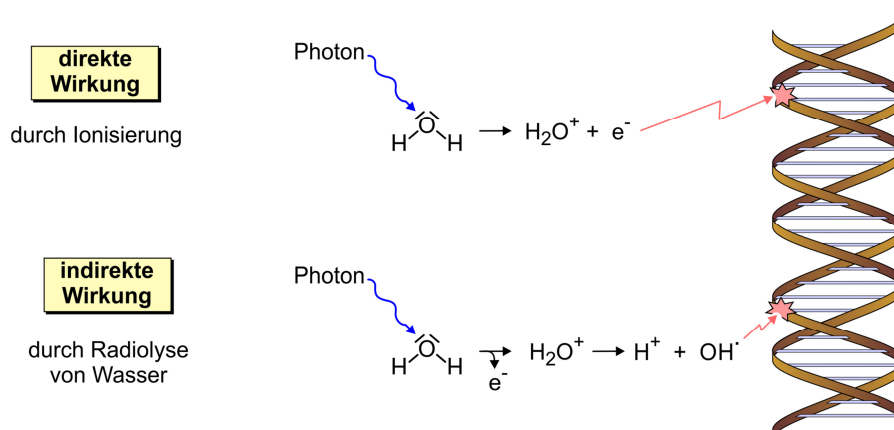


Abbildung 8. Direkte und indirekte Strahlenwirkungen, die zur Veränderung der DNA führen.^[49]

Die Strahlenempfindlichkeit von Gewebe ist sehr unterschiedlich und abhängig von verschiedenen natürlichen Faktoren: der Entwicklung (Differenzierung) der Zelle, der Zellteilungsrate von Gewebe und auch der Zellzyklusphase. Die Absterberate der bestrahlten Zellen ist abhängig von der applizierten Dosis.^[40] Sinnvoll ist es, die Therapie in einem Bereich zu wählen, in dem eine hohe Wahrscheinlichkeit der Tumornekrose bei noch vertretbarem Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen gegeben ist.^[40,50] Die therapeutische Breite ist ebenso wie bei der Chemotherapie relativ gering, was sich im geringen Unterschied zwischen Tumorzellen und gesunden Zellen widerspiegelt. Daher spielt im Vorfeld die Bestrahlungsplanung eine entscheidende Rolle. Ihre Aufgabe ist es, mit geeigneten Strahlenarten und Bestrahlungstechniken durch eine ausreichende Strahlendosis bei bestmöglicher Schonung von gesundem Gewebe eine hohe Wirkung zu erzielen.^[40] Die Strahlentherapie ist eine Methode, die hauptsächlich bei neoplastischen Erkrankungen eingesetzt wird. Sie wird entweder allein oder in Kombination mit anderen Behandlungsmethoden im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzepts bei ca. $\frac{2}{3}$ aller Krebspatienten angewandt.^[39] Sie ist – wie auch die Chirurgie – eine wichtige lokale Therapiemethode, die eine großvolumigere Behandlung als mit operativen Eingriffen ermöglicht. Auch ist die lokale Tumorkontrolle nach hochdosierter Strahlenbehandlung signifikant effektiver als nach einer systemischen Chemotherapie.^[40]

Eine sehr effektive Methode, die zusätzlich angewandt wird, ist die Hyperthermie, die zu den am besten untersuchten Modifikatoren der Strahlenwirkung gehört und der wohl stärkste Radiosensibilisator ist. Die Behandlung sieht hierbei eine Erwärmung des Tumorgewebes auf 40-41.5 °C vor, was einen sensibilisierenden Effekt auslöst. Temperaturen oberhalb von 41 °C zeigen schon als alleinige Maßnahme einen tumoriziden Effekt. Ohne weitere

Behandlungsmethoden erzielt die Hyperthermie allerdings keine kurative Wirkung, aber durch Kombination mit der Strahlentherapie wird häufiger eine komplette oder partielle Remission erreicht als mit alleiniger Strahlentherapie. Dies lässt sich darauf zurückführen, dass die Wirkung der Strahlung durch Temperaturerhöhung um das Zwei- bis Vierfache verstärkt wird. Eine weitere Wirkung der Hyperthermie zeigt sich durch den zytotoxischen Effekt, der sich auf strahlenresistente Zellen auswirkt und die Sensibilität gegenüber der Strahlung erhöht.^[41]

Der zusätzliche Einsatz von diagnostischen Methoden wie Sonographie, Computertomographie (CT) sowie Magnetresonanztomographie (MRT) ermöglicht eine gute Anpassung an die individuelle Morphologie des Patienten und ist für eine gute Planung unerlässlich. Aufgrund der hohen Weichteilkontraste und der guten Reproduzierbarkeit, die bei der Verwendung von CT und MRT erreicht werden können, bereichern diese Methoden die Behandlung. Außerdem umfassen sie eine sehr gute digitale Datenerfassung mit allen Möglichkeiten der Bildverarbeitung und -überlagerung.^[40]

Die Stammzellentransplantation nimmt eine zentrale Rolle bei nahezu allen hämatologischen Systemerkrankungen nach einer Knochenmark eliminierenden (myeloablativen) Therapie ein. Bei dieser Behandlungsmaßnahme wird durch gezielte Ganzkörperstrahlung und/oder Hochdosis-Chemotherapie eine irreversible Schädigung der hämatopoetischen Stammzellen und damit der Knochenmarkfunktion erreicht. Die zerstörten Stammzellen müssen durch eine Transplantation ersetzt werden, wobei zwischen zwei Möglichkeiten unterschieden wird: der autologen Transplantation, bei der patienteneigene Stammzellen, die vor der Therapie gesammelt und konserviert wurden, zurückgegeben werden, und der allogenen Transplantation, bei der genetisch differenziertes Material eines gesunden Individuums verwendet wird. Mittlerweile werden beide Formen der Stammzellentransplantation als grundsätzlich unterschiedliche Therapiemodalitäten angesehen.^[40]

Im Rahmen dieser Arbeit ist außerdem die photodynamische Therapie (PDT) als Behandlungsmethode von Tumorzellen von besonderem Interesse. Das Konzept basiert auf der Ansammlung von Photosensibilisatoren im erkrankten Gewebe und dessen anschließender Bestrahlung mit Licht einer bestimmten Wellenlänge. Dies löst eine photochemische Reaktion aus, den sogenannten photodynamischen Effekt, der eine Zerstörung des Zellgewebes einleitet.^[32,51,52]

Die physikalisch-chemischen Grundlagen zur Auslösung des photodynamischen Effekts lassen sich mit Hilfe des von Jablonski vorgeschlagenen Termschemas erklären (Abbildung 9). Mittels Absorption von Licht wird ein Übergang des Sensibilisators von einem Grundzustand S_0 in einen Triplett-Zustand T_1 über einen kurzlebigen Singulett-Zustand S_1 ausgelöst. Für das System bestehen nun zwei Möglichkeiten, vom angeregten T_1 -Zustand zurück in den energieärmeren S_0 -Grundzustand zu gelangen. Zum einen kann ein Elektronentransfer mit biologischen Substraten durch Bildung von Radikalen oder Radikationen, die mit Sauerstoff oxygenierte Produkte wie O_2^- bilden (Typ 1), stattfinden. Zum anderen kann ein photochemischer Prozess durchlaufen werden (Typ 2),^[52] wobei der stabile natürlich vorkommende Triplett-Sauerstoff (3O_2) in hochreaktiven Singulett-Sauerstoff (1O_2) umgewandelt wird. Die Reaktion unter der Generierung von Singulett-Sauerstoff (Typ 2) dominiert gegenüber der Bildung von biologischen Radikalen oder Radikationen (Typ 1).^[53]

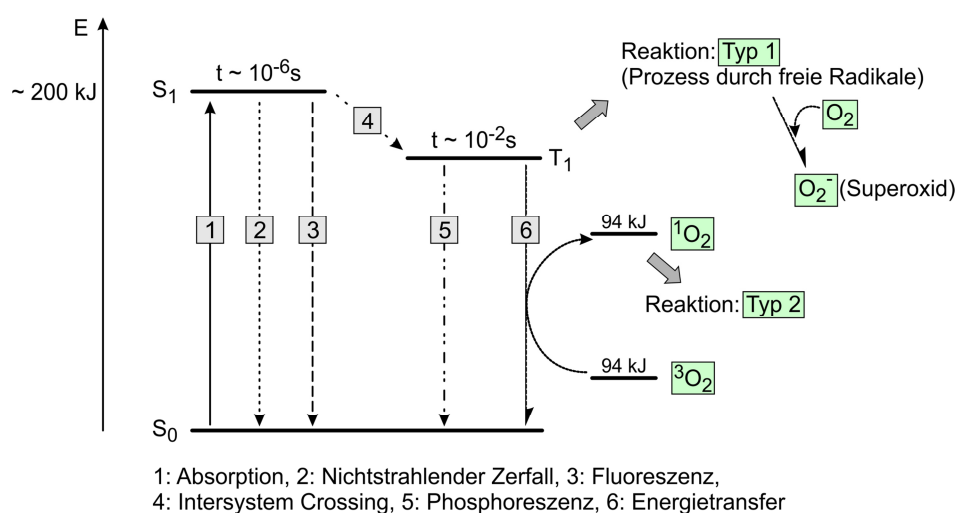


Abbildung 9. Modifizierte Variante des Jablonski-Diagramms zur Verdeutlichung des Prozesses, der in der PDT genutzt wird.^[32]

An einen idealen Photosensibilisator müssen einige spezielle Anforderungen gestellt werden, so dass eine erfolgreiche Behandlung erzielt werden kann. Dieser muss chemisch rein sein, eine hohe Quantenausbeute bei der Singulett-Sauerstoff Bildung sowie eine signifikante Absorption bei langen Wellenlängen (700-800 nm) aufweisen, eine Tumor-Lokalisierung bevorzugen, kaum oder allenfalls verzögert zytotoxisch wirken. Außerdem müssen sie in der Injektionslösung stabil und gut löslich sein.^[32]

Die meisten Photosensibilisatoren sind Porphyrine oder Porphyrin-basierte Moleküle, da sie eine hohe Quantenausbeute bei der Singulett-Sauerstoff Bildung erreichen.^[54,55] Als bislang einziges anerkanntes Medikament für die PDT-Behandlung von Krebs wird Photofrin[®] (Abbildung 10) vertrieben.^[56,57] Dieses Arzneimittel erfüllt einige – aber eben nicht alle – Punkte eines optimalen Photosensibilisators. Es weist nämlich auch ein paar Nachteile auf: Es besteht aus einer komplexen Mischung aus monomeren und oligomeren Porphyrinen, deren Absorption bei 630 nm auftritt, was unterhalb der benötigten Wellenlänge für eine maximale Eindringung in das Gewebe liegt. Außerdem ist es ein großer Nachteil dieses Photosensibilisators, dass er eine anhaltende erhöhte Lichtempfindlichkeit der Haut hervorruft. Daher ist eine eingehende Forschung auf diesem Gebiet für die Entwicklung neuer geeigneter Photosensibilisatoren für die PDT von enormer Bedeutung.

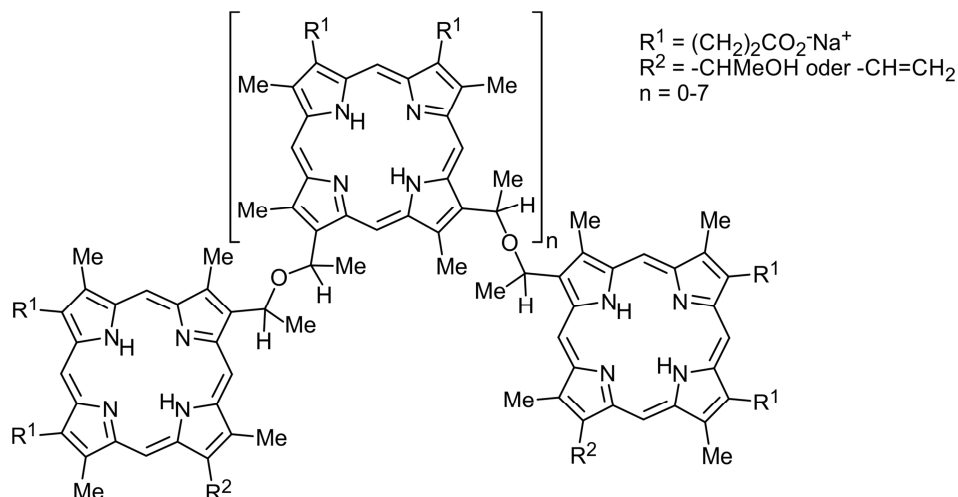


Abbildung 10. Eine Hauptkomponente ($n = 1$) des Medikamentes Photofrin[®].^[32]

Vorteil der Porphyrine ist ihr aromatischer Makrocyclus mit 18 π -Elektronen, der eine Soret-Bande bei 400 nm und vier Q-Banden im sichtbaren Bereich zeigt. Zudem existieren im System zwei kreuzkonjugierte Doppelbindungen in den Pyrroleinheiten, die eine variable Modifikation zur Einstellung des Absorptionsbereichs gut ermöglichen.^[58,59] Einige Photofrin[®]-analoge Derivate mit unterschiedlichen Substitutionsmustern wurden bereits von verschiedenen Arbeitsgruppen synthetisiert.^[60-63] Die Anwendung dieser Substanzen lieferte eine Reihe an neuen Informationen über die Effizienz und Wirksamkeit als Photosensibilisatoren der einzelnen Derivate.^[60-63]

3 Ein neues Pro-Prodrug-Konzept zur Synthese antitumoraler Wirkstoffe

3.1 Ein geschichtlicher Exkurs zur Krankheit Krebs

Krebs ist die Krankheit, vor der wir uns am meisten fürchten. Sie ist in medizinischer, wissenschaftlicher und politischer Hinsicht derart bestimmend und alles durchdringend und gilt daher häufig als *die* Krankheit unserer Generation.^[37] Es existieren verschiedene Überlieferungen, die das Auftreten von Tumoren bei Menschen schon weit vor Christi Geburt beschreiben. Die Entdeckung des sogenannten Edwin-Smith-Papyrus, die Abschrift eines um 2500 v. Chr. verfassten Manuskripts, brachte das gesammelte medizinische Wissen Imhoteps ans Tageslicht.^[64-66] Imhotep lebte um 2625 v. Chr., war ein Würdenträger am Hofe des ägyptischen Königs Djoser und praktizierte neben der Neurochirurgie auch Architektur, Astrologie und Astronomie. Er verfasste eine sehr sachlich gehaltene Abhandlung über 48 Fälle verschiedener Verletzungen und Krankheiten. Bei einer Patientin (Fall Nr. 45) beschrieb er das Auftreten einer geschwollenen Masse in der Brust. Die Schwellungen waren weder körnig, noch enthielten sie Flüssigkeiten oder entließen Körpersäfte. Außerdem waren sie kühl, groß, hart und breiteten sich aus. Im Gegensatz zu den anderen 47 Fällen, bei denen Imhotep genaue Informationen zur Behandlung aufführte, beschränkte er sich hier auf die Bemerkung, dass es keine Therapiemöglichkeit gebe.^[37,64-66]

Der griechische Geschichtsschreiber Herodot berichtete 440 v. Chr. von dem Leiden der persischen Königin Atossa. Sie litt an einem blutenden Knoten in der Brust, der ihr entfernt wurde. Der weitere Verlauf der Krankheit wurde nicht überliefert, allerdings rettete ihr der Eingriff das Leben.^[37] Die Beschreibung der Krankheit in beiden Überlieferungen lässt zwar darauf schließen, dass die Frauen an Brustkrebs litten, ob es sich dabei allerdings um echte Neoplasien handelte oder um Abszesse, Geschwüre, Warzen oder Muttermale bleibt ungewiss.^[37]

Da nun anhand dieser und auch noch anderer Schilderungen bekannt war, dass die Krankheit *Krebs* existiert, suchten einige Ärzte und Wissenschaftler nach den Ursachen. Der griechische Arzt und Anatom Claudius Galen (ca. 130-200 n. Chr.) praktizierte seinerzeit auf der Basis der hippokratischen 'Viersäftelehre',^[67] welche den Gesundheits- bzw. Krankheitszustand mit Hilfe der vier Säfte – Blut, Schleim, gelber Galle und schwarzer Galle – klassifizieren ließ. Die Krankheiten Krebs und Depressionen assoziierte er mit der schwarzen Galle.^[68] Da Galen davon ausging, dass diese die Ursache für einen *Tumor* sei, riet er vom operativen Entfernen

verschiedenster Geschwülste ab, denn so würde man zwar den Auswuchs entfernen, nicht aber die ursächliche Flüssigkeit der Krankheit.^[37] Auch noch nach seinem Tod wurde auf diese Theorie vertraut, was vielen Menschen zur damaligen Zeit eine 'höhere' Lebenserwartung zukommen ließ, da sie nicht infolge der Operation und der damals herrschenden schlechten hygienischen Verhältnissen starben. Im 16. Jahrhundert machte es sich Andreas Vesalius zur Aufgabe, die galenische Anatomie und Pathologie zu studieren. Bei der Erstellung einer menschlichen Landkarte stellte er durch die Obduktion vieler Leichen fest, dass drei der postulierten vier Körpersäfte existieren, die schwarze Galle allerdings fand er nicht.^[37] So musste nun die Ursache für den Krebs wieder neu gefunden werden.

Auch wenn Krebs noch im Schatten von weiter verbreiteten Krankheiten wie Pocken, Typhus und Tuberkulose stand,^[37] so wurden dennoch ab Ende des 19. Jahrhunderts viele wertvolle Erkenntnisse gewonnen. Rudolf Virchow (1862-1902) erweiterte die These, dass alle lebenden Organismen aus den Grundbausteinen, den Zellen, bestünden, indem er einen wesentlichen Grundsatz hinzufügte: *omnis cellula e cellula*. Zellen gehen durch Teilung aus anderen Zellen hervor.^[69] Außerdem erweiterte er seine Zelltheorie um die Begriffe Hyperplasie, die vermehrte Zellteilung, und Hypertrophie, das Wachsen der Zelle bei gleichbleibender Zellanzahl. Anhand dieser Definitionen beschrieb Virchow Krebs als eine Hyperplasie in extremer Form. Die anomale unkontrollierte Zellteilung erzeugt wucherndes Gewebe, das in Organe eindringt und normales Gewebe zerstört.^[37]

In Anbetracht der vielen ausgereiften Theorien über die Ursachen und den Verlauf der Krankheit *Krebs* wurde ihr seit Ende des 19. Jahrhunderts immer mehr Aufmerksamkeit geschenkt und die Forschung nach effektiven Behandlungsmethoden wurde aus abgeschiedenen Laborräumen in den Krankenhausbetrieb verlagert. Entgegen Galens Anraten führte der Chirurg William Halsted in den 1890er Jahren die Mastektomie am Johns Hopkins Hospital ein.^[37,42] Kurze Zeit später gelang es dem Knochenchirurgen William Coley, durch das Auslösen eines hohen Fiebers bei ungefähr 20% seiner Patienten eine Rückbildung von Tumoren zu erzielen. Das Fieber erzeugte er durch eine Infektion mittels Injektion einer Mischung aus abgetöteten Bakterien der Arten *Streptococcus pyogenes* und *Serratia marcescens*, was mittlerweile als 'Coleys Toxin' bekannt ist, in das Tumorgewebe. Seitdem gilt William Coley als 'Vater der Immuntherapie'.^[70] Nach Entdeckung der Röntgenstrahlen durch Wilhelm Conrad Röntgen^[44,45] Ende des neunzehnten Jahrhunderts wurden Krebszellen mittels lokaler Bestrahlung zerstört.^[37] Allerdings wurde kurze Zeit später nachgewiesen, dass diese Methode zu Mutationen führt,

wofür Hermann Joseph Muller 1946 den Nobelpreis erhielt.^[71] Der berühmte Pathologe Sidney Farber^[43] beschritt 1947 einen ganz neuen Weg in der Krebsforschung. Die Behandlung mittels Chemotherapie begann durch das Verabreichen der synthetischen Substanz Aminopterin, die Faber als ein 'Antivitamin' bezeichnete, da sie als ein Antagonist der Folsäure wirkte und somit Enzyme blockiert.^[43] Bei Fabers erstem Patienten, dem zweijährigen Robert Sandler, erzielte die Gabe von Aminopterin eine verheißungsvolle, allerdings nur kurze, Remission bei akuter lymphatischer Leukämie. Auch viele andere Patienten sprachen auf die Therapie an und ein Teil von ihnen lebte nach Erhalt der Diagnose immerhin noch sechs Monate.^[37]

Auch wenn nun schon einige Therapieansätze zur Behandlung von Krebserkrankungen in der Medizin etabliert wurden, so sind die Ursachen, die Krebs auslösen, noch immer nicht vollständig bekannt. Dies belegten die Arbeiten von Harald zur Hausen, der 2008 den Nobelpreis für Medizin erhielt.^[72] Er postulierte, dass ungefähr 20% aller Krebserkrankungen weltweit auf infektiöse Agentien, wie Viren, Bakterien oder Parasiten, zurückzuführen sind.^[72] Die Schwierigkeit bei dieser Thematik liegt darin, infektiöse Faktoren als Ursache für Krebserkrankungen zu erkennen, da Krebs nicht als akute Folge einer Infektion auftritt, sondern erst mit einer Latenzzeit von 15 bis 40 Jahren.^[72] Diese komplexen Zusammenhänge, die erst kürzlich publiziert wurden, zeigen erneut die enorme Wichtigkeit, auf diesem Gebiet weiter zu forschen.

Womöglich ist Krebs also eine der ältesten Krankheiten der Menschheit. Sie wurde allerdings viele Jahrtausende wegen des seltenen Auftretens kaum wahrgenommen, da sie typischerweise erst im Alter ausbricht. Kinder, Jugendliche und junge Menschen sind kaum betroffen. Erst der medizinische Fortschritt, der uns Medikamente gegen damals todbringende Krankheiten lieferte, steigerte die Lebenserwartung der Menschen. Aufgrund der immer besser werdenden medizinischen und hygienischen Verhältnisse war Krebs im Jahre 1926 – direkt nach den Herzerkrankungen – nun schon auf Platz 2 der häufigsten Todesursachen und ist dies auch heute noch.

Die geschätzte Anzahl der an Krebs erkrankten Kinder (0-14 Jahren) lag im Jahre 2012 bei 165.000.^[73] Bei den Erwachsenen wurden ca. 14.1 Mio. Neuerkrankungen und ungefähr 8.2 Mio. Tote weltweit gezählt,^[73,74] wobei Männer insgesamt etwas öfter betroffen waren als Frauen. Hinsichtlich der erkrankten Organe gab es, wie in Abbildung 11 deutlich zu sehen ist, geschlechterspezifische Unterschiede.^[73] Die fünf häufigsten Krebsarten – betroffen hierbei sind die Organe Lunge, Brust, Darm, Prostata und Magen – machten in Summe knapp 50% der gesamten Krebserkrankungen aus.^[73]

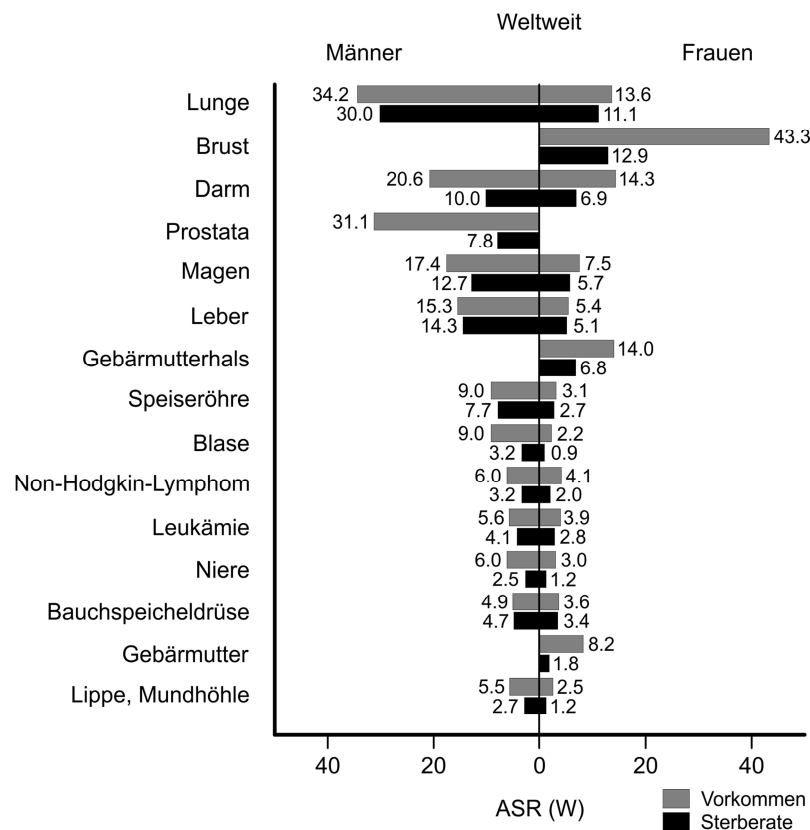


Abbildung 11.^a Geschätztes weltweites Krebsvorkommen sowie die Sterberate ('age-standardized (World) cancer incidence and mortality rates (ASR) per 100.000') hinsichtlich Geschlecht des Erkrankten und Art der Krebserkrankungen.^[75]

Die Epidemiologie beschäftigt sich mit verschiedensten Aspekten, wie beispielsweise den möglichen Ursachen, den Lebensumständen, der globalen Verbreitung und den Folgen der Krankheitsausbreitung. Es existieren mittlerweile sehr viele Studien und Statistiken, die für die Verbesserung von Präventionsprogrammen und Therapiemodellen hilfreich sind.^[39,73,76-78]

^a Reproduced with permission from Stewart B.W., Wild C.P. (Eds). World Cancer Report 2014; IARC, Lyon France and Forman D, Bray F, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, Steliarova-Foucher E, Swaminathan R and Ferlay J, editors (2013) Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X (electronic version). Lyon: International Agency for Research on Cancer. Available from: <http://ci5.iarc.fr>

Eine Prognose der jährlichen Neuerkrankungen geht von einem Anstieg weltweit auf 20 Mio. im Jahre 2025 aus.^[73] Daher ist es umso wichtiger, eine oder mehrere effektive Therapiemöglichkeiten zu finden, sei es in Form von neuen oder verbesserten Medikamenten oder anderen Behandlungsmethoden. Dazu könnte die Synthese potenzieller antitumoraler Wirkstoffe, die basierend auf einem hier erarbeiteten Pro-Prodrug-Konzept entwickelt werden, beitragen.

3.2 *Wichtige Vorarbeiten und aktueller Wissenstand*

Dreh- und Angelpunkt dieses Projekts – einen Wirkstoff gegen Tumorzellen (Multiple-Myelom-Zellen) zu entwickeln – sind die Kinasen ERK und CDK2 sowie deren Hauptaufgabe: die Phosphorylierung entsprechender Substrate. Die Grundlagen, auf die dieses Konzept aufgebaut sind, nämlich die Aktivität und die Aufgaben der Enzyme während des Zellzyklus sowie die Substratspezifitäten, wurden schon zuvor eingehend untersucht und beschrieben.^[79-86] Das nun entwickelte Pro-Prodrug-Konzept ist eine Erweiterung des bekannten Prodrug-Prinzips.^[87-89] Hierbei geht es darum, dass eine inaktive oder wenig aktive Substanz erst nach der Verstoffwechslung im Organismus ihre pharmazeutische Wirkung entfaltet – möglichst zum geeigneten Zeitpunkt am geeigneten Ort.

3.2.1 *Ein Wandel in der Krebstherapie*

Im Jahre 2008 wurden Meilensteine in der genomischen Analyse von Krebs geschaffen, die in den renommierten Journalen *Science* und *Nature* veröffentlicht wurden.^[79-81] Die Autoren leisteten enorme Beiträge vor allem zur genomischen Analyse zum einen von Pankreaskarzinomen^[79] und zum anderen von *Glioblastoma multiforme*, dem häufigsten bösartigen hirneigenen Tumor bei Erwachsenen.^[80,81] Neben der eingehenden Genanalyse und der Sequenzierung der Genome sowie der Lokalisation der Mutationen in den erkrankten Zellen lieferten diese Ergebnisse tiefgründigen Einblicke eine wesentliche Erkenntnis: Die Störung des Zellzyklus führt zu Krebs.^[82] Diese Studien belegten außerdem, dass beispielsweise gleiche Krebsarten zwar genetische Variationen aufzeigen, allerdings im *protein pathway level* Gemeinsamkeiten aufweisen. Der bekannte Krebsforscher B. Vogelstein sprach sich basierend auf seinen neuen Erkenntnisse für ein Umdenken in der Krebstherapie aus: '*from gen-centric to pathway-centric*'.^[82] Seine genetischen Studien untermauerten ebenfalls die Tatsache, dass Krebs eine Krankheit der *protein pathways* ist. Auf diese Weise lassen sich Medikamente entwickeln, die im Allgemeinen besser gegen einen bestimmten Krebstyp oder eben gegen verschiedene Krebsarten wirken. Dies ist therapeutisch zielführender, als individuelle Mutationen oder Gene ins Visier zu nehmen.^[82]

3.2.2 Die Regulation des Zellzyklus und die Funktion der CDKs

Verfolgt man nun den Ansatz, anstelle der genetischen Mutationen ihre Auswirkung auf unseren Mechanismus zu betrachten, so muss man sich vor allem mit dem Zellzyklus eines erwachsenen Menschen beschäftigen. Dieser besteht aus vier verschiedenen Phasen (Abbildung 12). Die G_0/G_1 -Phase, in der zum einen Zellbestandteile ergänzt und die mRNAs sowie Replikationsenzyme produziert werden (G_1) und zum anderen Zellen, die sich nicht weiter vermehren sollen, aussortiert werden (G_0). In der darauffolgenden S-Phase beginnt die Replikation der DNA-Helix. Nachdem die Verdopplung des Erbgutes abgeschlossen ist, begibt sich die Zelle in die G_2 -Phase, in der die für die Mitose wichtigen RNA-Moleküle und für die Zellteilung spezifische Enzyme und Proteine vorbereitet werden. In der Mitose (M-Phase) findet die Zweiteilung der Chromosomen, des Zellkernes und der Zelle statt. Ein vollständiger Zellzyklus dauert bei den meisten Säugerzellen bis zu 24 Stunden.^[90,91]

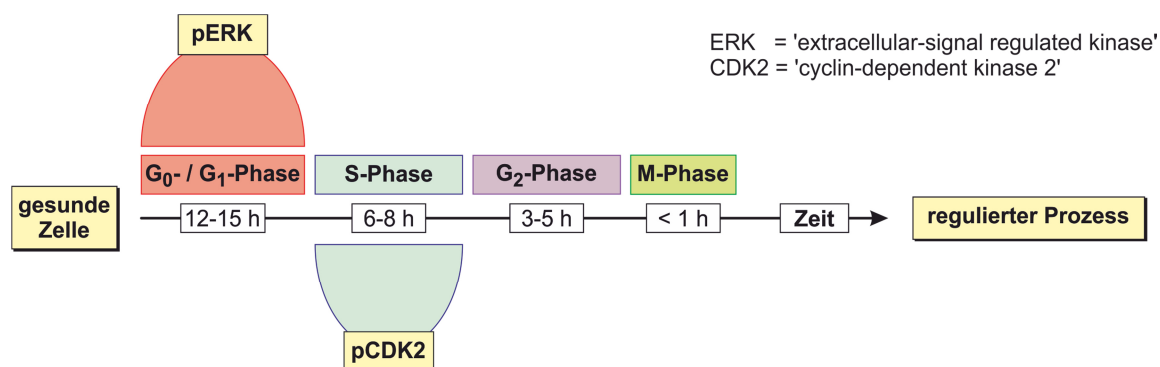


Abbildung 12. Vereinfachte schematische Darstellung des Zellzyklus einer gesunden Zelle.

Während die Zellteilung in gesunden Zellen ein strikt regulierter Prozess ist, wurde beobachtet, dass eine kranke Zelle die Regulation über die verschiedenen Phasen verloren hat oder dass der Verlust der Zellregulierung ausweglos zu einer Erkrankung führt. Auch wenn schon seit ungefähr drei Jahrzehnten auf diesem Gebiet geforscht wird, so ist das Wissen über die komplexen Zusammenhänge immer noch begrenzt.^[83] Allerdings wurden auch schon sehr viele Forschungsergebnisse erzielt, durch die bisherige Therapiemethoden optimiert wurden und zukünftig bei der Bekämpfung von Krebserkrankungen von großem Nutzen sein werden.

Vor zehn Jahren wurde festgestellt, dass die meisten onkogenen Veränderungen die G_1 -Progression und den G_1/S -Übergang beeinträchtigen. Die G-Phasen dienen dazu, die Synthese- und Mitose-Phase vorzubereiten, und bieten die Möglichkeit, eventuelle Schäden

an der DNA zu reparieren.^[83] Verschiedene Faktoren (wie Metabolismus, Stress und Reaktion benachbarter Zellen), die während der G₁-Phase auf die Zelle einwirken, haben einen enormen Einfluss darauf, ob die S-Phase eingeleitet oder der Zellzyklus abgebrochen wird (Abbildung 13a). Darüber hinaus kann die Zelle die Entscheidung treffen, ob sie sich erneuert, sich unterschiedlich entwickelt oder stirbt. Verlaufen in dieser wichtigen Entscheidungsphase der Zelle Fehler, so kann dies zu Krebs führen. Ebenso stehen viele onkogene und karzinogene Suppressorgene, wie auch die dafür vorgesehenen Therapien, mit der fehlerhaften Kontrolle der G₁-Phase in direktem Zusammenhang.^[83]

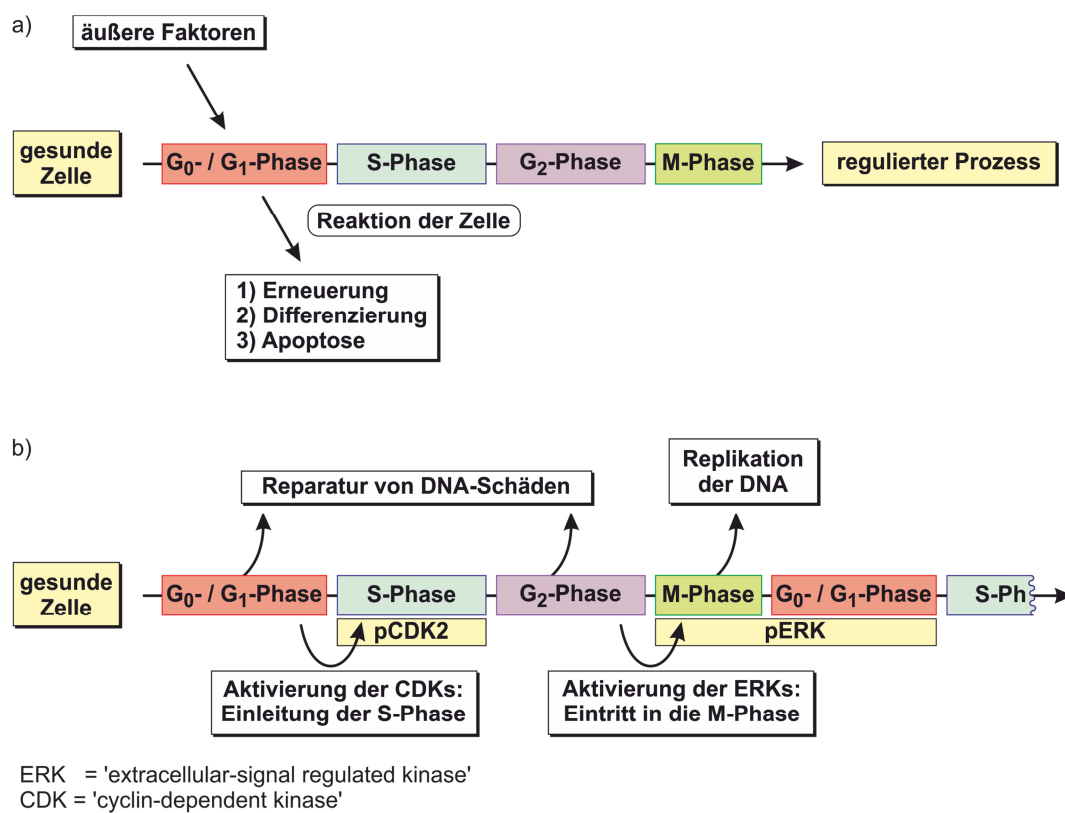


Abbildung 13. a) Einfluss äußerer Faktoren auf die Zelle während der G₀/G₁-Phase; b) eine kleine Auswahl an Funktionen und aktiven Enzymen in den verschiedenen Phasen.

Im Gegensatz zur DNA-Replikation und der Mitose, die sich von Zelle zu Zelle nur gering unterscheiden, ist der Eintritt in die G₁-Phase und deren Verlauf stark vom Zelltyp abhängig.^[83] Um die S-Phase einzuleiten, müssen alle Zellen dieselbe notwendige Voraussetzung erfüllen: die Aktivierung Cyclin-abhängiger Kinasen (CDKs = 'cyclin-dependent kinases') (Abbildung 13b).^[83] Diese Protein-Kinasen benötigen eine Bindung zu einer Cyclin-Untereinheit, um katalytisch aktiv zu sein.^[92,93] Cyclin-CDK-Komplexe werden durch deren Phosphorylierung und Protein-Interaktionen reguliert, welche den Zeitablauf und den Umfang der CDK-Aktivierung straff regeln. Die enorme Bedeutung dieses Enzyms wird

durch die Tatsache gefestigt, dass der Zellzyklus nicht weiter fortschreitet, solange zum einen noch eine bestimmte Konzentration an CDK-Aktivität am Ende der M-Phase vorliegt, und zum anderen wird die Mitose erst dann beendet, wenn die Replikation der Doppelhelix abgeschlossen ist. Zusammen garantieren diese Faktoren, dass die DNA nur einmal pro Zellzyklus verdoppelt werden kann.^[83,94,95]

3.2.3 *ERK – Ein wichtiges Enzym der Signaltransduktion*

Neben der CDK-Aktivierung ist ein weiterer sehr wichtiger Bestandteil während des Zellzyklus die Signaltransduktion. Ausgelöst durch äußere oder innere Reize werden mittels einer komplexen Signalkaskade, an der eine Vielzahl an Enzymen und sekundären Botenstoffen beteiligt ist, die Informationen übermittelt und die gewünschte Reaktion darauf eingeleitet. Verschiedene Proteine innerhalb der Zelle und der Zellmembran nehmen die Signale auf und leiten diese meist über komplexe Kaskaden an das Zellinnere weiter.

Ein für dieses Projekt wichtiges Enzym ist ERK (ERK = 'extracellular-signal regulated kinase'), eine Serin-/Threonin-Kinase, die ein bedeutendes Signalmodul darstellt, das in Säugerzellen *via* Stimulierung von Rezeptor-Tyrosinkinasen, G-Protein-gekoppelten Rezeptoren und Integrinen aktiviert wird^[96] und anschließend zahlreiche Substrate in allen zellulären Bereichen phosphorylieren kann.^[97] Die ERK-Aktivität ist essentiell für das Zellwachstum^[98] und sorgt für entsprechende Reaktionen: Sie steigert die Nucleotidsynthese, aktiviert die Transkription vieler Gene, stimuliert die Proteinsynthese und vereinfacht die Bildung eines aktiven cyclinD-CDK4-Komplexes.^[84]

Die Gruppe um J. Pouyssegur zeigte schon vor 20 Jahren, dass nicht-mitogene Faktoren nur eine kurzlebige ERK-Aktivierung hervorrufen, was nicht zu einem Start des Zellzyklus führt, sondern sich in einer fortwährenden Ruhephase der Zelle äußert. Mitogene hingegen induzieren eine Zellvermehrung und eine langanhaltende Stimulation von ERK.^[99] Ebenso wurde beschrieben, dass eine starke ERK-Aktivierung die Zelle vor der Apoptose schützt,^[100] dass allerdings eine moderate ERK-Aktivierung nötig ist, um die Apoptose herbeizuführen.^[101] Der ERK-Weg muss in seiner Dauer und der subzellulären Lokalisation strikt kontrolliert werden, dass der passende Ausgang bestimmter biologischer Reaktionen wie die Zellvermehrung, die Zelldifferenzierung und das Überleben der Zellen gesichert ist.^[84]

Die mitogene Stimulation löst die ERK-Aktivierung in vier Phasen aus: Zuerst gibt es einen anfänglichen Schwung der Aktivierung, der schon beim Übergang der G₂- in die M-Phase eintritt. Danach erfolgt eine schnelle Inaktivierung, gefolgt von einer langandauernden Aktivierung. Schlussendlich verringert sich die Konzentration des aktiven ERKs allmählich und bis zum Ende der G₁-Phase des Zellzyklus wird die ERK-Aktivität auf ein minimales Level reduziert.^[84] Die Lokalisation der Kinase zu den unterschiedlichen Zeiten und Aktivierungszuständen während der Stimulation wurde mit Hilfe eines Serums in den Fibroblasten NIH-3T3 durchgeführt (Abbildung 14a). Wie auch für andere Zelllinien beschrieben, reicherten sich die ERKs im Cytoplasma an. Innerhalb von 10 min nach Stimulierung verlagerte sich der Großteil der Kinase in den Zellkern. Die Verteilung über die gesamte Zelle hielt einige Stunden an, wobei interessanterweise 2 h nach der Stimulierung die Konzentration von ERK im Nucleus am größten war. Nach 6 h fand man ERK hauptsächlich wieder im Cytoplasma.^[84] Außerdem wurde die ERK-Phosphorylierung lokalisiert (Abbildung 14b). Vor Beginn der Stimulierung wurde – wie erwartet – keine ERK-Aktivität detektiert. Nach 10 min wurde eine Verteilung im Cytoplasma und Zellkern beobachtet. Nach 1 h nahm die Konzentration an phosphoryliertem ERK im Nucleus zusehends ab, was auf eine Inaktivierung von ERK durch die Übertragung der Phosphatgruppe auf andere Enzyme im Zellkern schließen ließ.^[84]

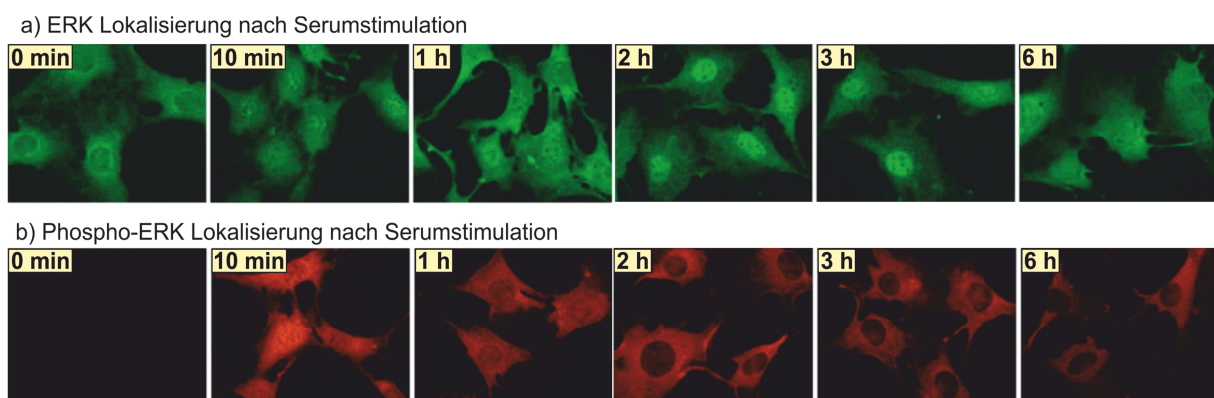


Abbildung 14.^b Präparierte NIH-3T3 Zellen für die Lokalisierung der ERK-Aktivität und zur Beobachtung der Veränderung vor und nach der Stimulierung zu bestimmten Zeitintervallen.^[84]

Die Kinase ERK ist ein wichtiges Modul der Signaltransduktion, und deren Aktivierung in ihrer Intensität, Dauer und subzelluläre Lokalisierung wird strikt reguliert. Erst beim Eintritt in die M-Phase wird ERK aktiviert und bis zum Ende der G₁-Phase wieder inaktiviert.^[84]

^b Reprinted from *Biochemical Pharmacology*; Vol. 64; J. Pouyssegur, V. Volmat, P. Lenormand, Fidelity and Spatio-Temporal Control in MAP Kinase (ERKs) Signalling; 755-763; 2002; with permission of Elsevier.

3.2.4 *Simultane Aktivität der Enzyme ERK und CDK2*

Neben Enzymaktivität und Funktion der beiden Kinasen ERK und CDK2 während des Zellzyklus nimmt vor allem die Substratspezifität eine sehr wichtige Rolle bei der Entwicklung des Pro-Prodrug-Konzeptes ein. Die Gruppe um Cantley etablierte eine Peptidbibliothek, mit deren Hilfe die entsprechenden Substrate verschiedener Serin- und Threonin-Kinasen sehr schnell und zuverlässig ermittelt werden konnten.^[85,86] Nach der Zugabe der gewünschten Kinase zu einer Mischung aus 2.5 Milliarden Substraten wurden die phosphorylierten Peptide abgetrennt und charakterisiert. Die vorliegenden Aminosäuresequenzen wurden untereinander verglichen, Präferenzwerte für die Aminosäuren an den verschiedenen Positionen ermittelt und anhand dieser Faktoren wurde das optimale Peptid-Substrat festgelegt. Es kristallisierte sich heraus, dass bestimmte Aminosäuren an spezifischen Positionen für die erfolgreiche Phosphorylierung von größerer Bedeutung sind als andere. Daher ergibt sich in vielen Fällen ein essentieller Teil des Peptids. Die optimalen Aminosäuresequenzen für die Peptid-Substrate von ERK und CDK2 lassen sich den Ergebnissen von Cantley *et al.* entnehmen (Abbildung 15).^[85,86]

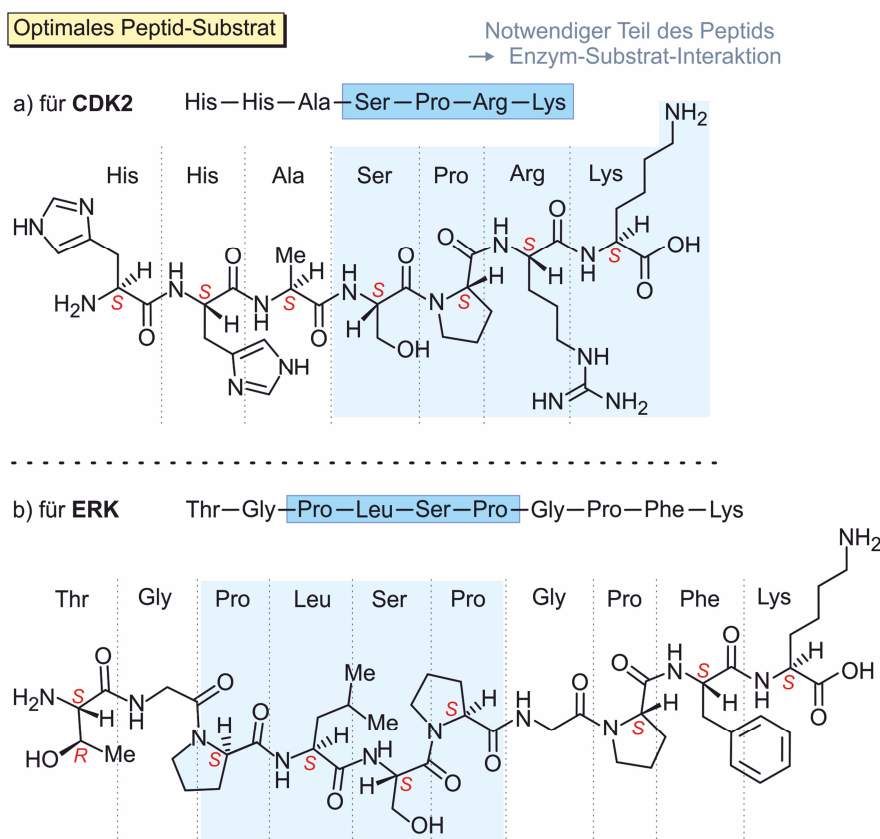


Abbildung 15. Die Aminosäuresequenzen der optimalen Peptid-Substrate für a) CDK2 und b) ERK.

Der Abgleich mit schon publizierten experimentellen Daten zur Substratspezifität einiger der getesteten Enzyme bestätigte die Zuverlässigkeit dieser Methode.^[85,86] Brown *et al.* erzeugten Einkristalle, um so Einblicke in die Struktur und die Bindungseigenschaften des Enzym-Substrat-Komplexes zu erhalten (Abbildung 16).^[102]

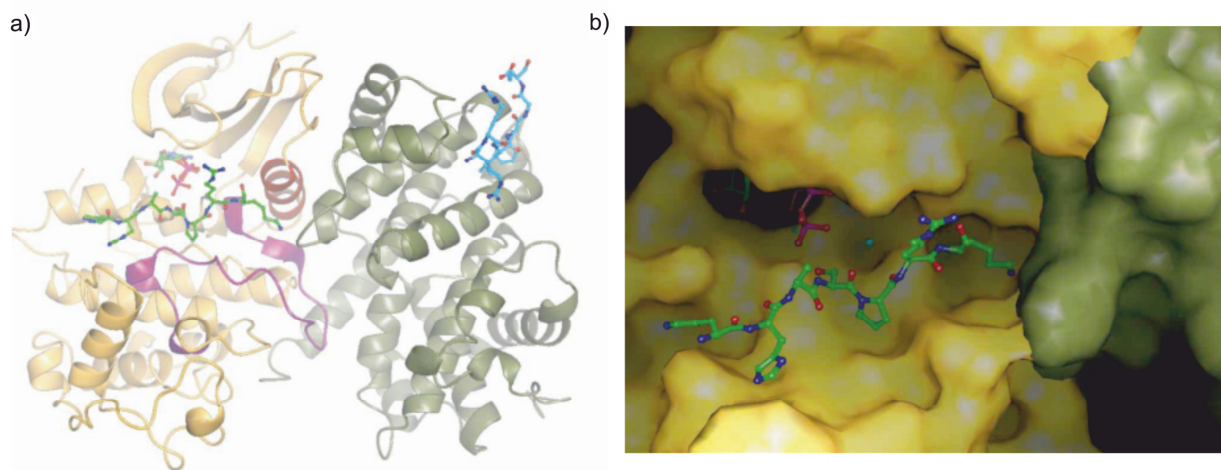


Abbildung 16.^c a) Ansicht des CDK2-CyclinA3-Komplexes; (die CDK2-Einheit ist in gelber Farbe und das Peptid-Substrat als grünes *ball-and-stick*-Modell abgebildet; b) eine Oberflächenpräsentation zeigt den Ausschnitt der Substrat-Peptid-Bindungstasche.

Die Gruppe um Morris verwendete fluoreszierende Biosensoren, um die Funktion der CDKs für die Entwicklung von Krebswirkstoffen eingehend zu untersuchen.^[103,104] Experimente, um z.B. den Wirkort oder die Aktivitäten von Enzymen nachzuweisen, werden generell mit Hilfe von Biosensoren durchgeführt. In vielen Fällen verwendet man beispielsweise Fluorescein^[103] (**1**) oder einen Dansyl-Rest^[105] (**2**) als Fluoreszenzmarker, der meistens über einen Linker an das Substrat verknüpft ist, das an das aktive Zentrum des Enzyms bindet und damit interagiert (Abbildung 17).

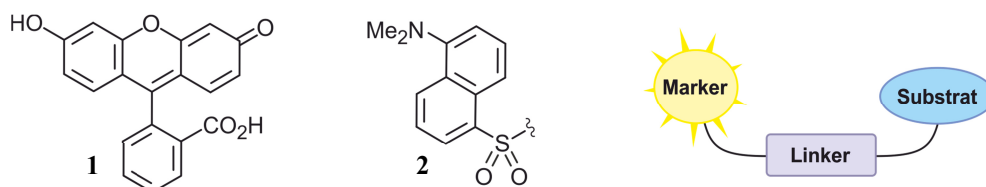


Abbildung 17. Die gängigen Fluoreszenzmarker Fluorescein (**1**) und Dansyl (**2**) und der schematische Aufbau einer Fluoreszenz-Sonde zur Identifizierung von Wirkort oder Aktivitäten in Zielproteinen.

^c Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd on behalf of Cancer Research UK: *Nature Cell Biology*; Vol. 1; N. R. Brown, M. E. M. Noble, J. A. Endicott, L. N. Johnson; The Structural Basis for Specificity of Substrate and Recruitment Peptides for Cyclin-Dependent Kinases; 438-443; 1999.

PD Dr. G. Stuhler (Helios Kliniken, Wiesbaden) beschäftigt sich seit einigen Jahren mit dem Zellzyklus von gesunden Zellen und Tumorzellen. Dass die Regulation des sonst so strikt geordneten Vorgangs normaler Zellen in Tumorzellen außer Kraft gesetzt ist, ist schon lange bekannt.^[83,84] So sind die verschiedenen Phasen nicht mehr streng in Reihe geschaltet und der Übergang ist nicht mehr abhängig von den verschiedenen Faktoren der Signaltransduktion oder von der vorliegenden Konzentration bestimmter Proteine, sondern eine neue Phase kann schon beginnen, bevor eine andere abgeschlossen ist. Diese Aufhebung der Regulation hat zur Folge, dass verschiedene Komponenten, die zum Beispiel in gesunden Zellen strikt getrennt in ihren entsprechenden Phasen auftreten, nun eine simultane Aktivität aufweisen können, zumindest für eine gewisse, aber nicht definierte, Zeitspanne. Dies wurde für die Enzyme ERK und CDK2 nachgewiesen, deren gleichzeitige Aktivität die Basis für das hier entwickelte Pro-Prodrug-Konzept bildet (Abbildung 18).

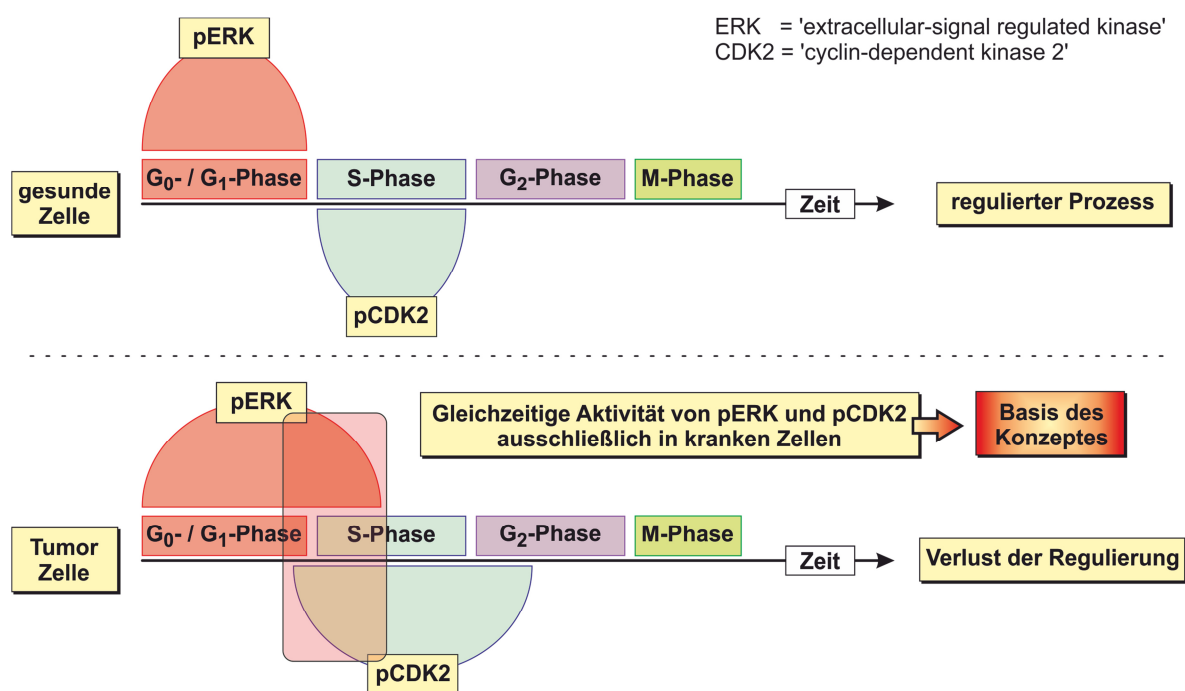


Abbildung 18. Beispielhafter Vergleich der Zellzyklen einer gesunden Zelle mit einer Tumorzelle. Hervorgehoben ist eine mögliche Überlappung zweier Phasen (G₀-/G₁- und S-Phase). Hierbei kommt es zu einer simultanen Aktivität der Enzyme ERK und CDK2.

Um einen Einblick in die Deregulation des Zellzyklus zu erhalten, stimulierte G. Stuhler in ersten Experimenten verschiedene Zellformen (hämatopoetische Stammzellen, Myelom- und auch andere Tumorzellen) und erforschte anschließend die spezifische Phosphorylierung von ERK (pERK) und dem Tumorsuppressor-Protein Retinoblastom Rb (pRb) mittels Durchfluscytometrie. Die Beobachtungen waren konform mit früheren Ergebnissen.^[84]

In gesunden Zellen erfolgte nach 30 min eine kurzzeitige Phosphorylierung von ERK und ein schneller Rückgang des Signals. Die Phosphorylierung von Rb ließ sich 15-24 h nach der Auslöschung des flüchtigen ERK-Signals beobachten. In kranken Zellen hingegen wurde 30 min nach der Anregung eine schnelle Aktivierung von Rb beobachtet, die allmählich nachließ (Abbildung 19). Diese Tests wurden ebenfalls mit CDK2 anstelle von ERK durchgeführt und lieferten die gleichen Ergebnisse. Die wichtigste Erkenntnis war, dass eine ERK-Phosphorylierung in Anwesenheit von aktivem Rb oder aktivem CDK2 (mit unterschiedlichen Laufzeiten zwischen 30 min und 24 h nach Stimulierung) hervorgerufen wurde. Das ließ auf eine simultane statt auf eine aufeinanderfolgende Aktivität von ERK und CDK2 in Tumorzellen schließen.

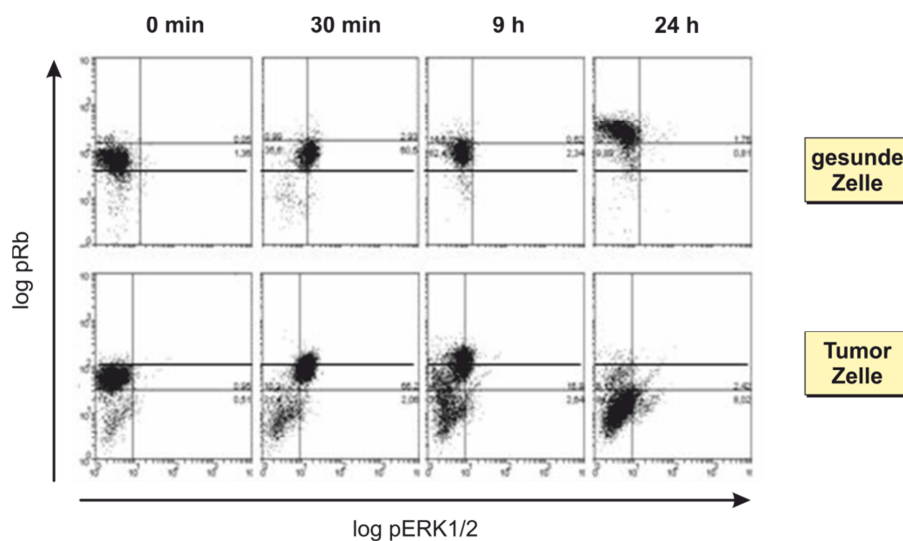


Abbildung 19. Die simultane Phosphorylierung von ERK und Rb wird ausschließlich in Tumorzellen beobachtet.

3.3 Das Pro-Prodrug-Konzept

3.3.1 Prodrugs – strategische Arzneimittel

Das Pro-Prodrug-Konzept baut auf das schon weit bekannte Prodrug-Prinzip^[87-89] auf. Hierbei handelt es sich um weniger aktive oder inaktive Substanzen, die ihre pharmakologische Wirkung erst nach der Verstoffwechslung im Organismus entfalten. Schon 1888 wurde von der Firma *Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer & Co.* ein solches Prodrug als erster firmeneigener Arzneistoff hergestellt.^[106] Die Substanz *p*-Acetphenetidin (**3**) (Abbildung 20a) kam unter dem Namen Phenacetin als ein fiebersenkendes Mittel auf den Markt. Zwei Schweizer Forscher wiesen 1953 nach, dass die regelmäßige Einnahme von phenacetinhaltigen Medikamenten in größeren Mengen und über lange Zeit vor allem zu Nierenschäden führt.^[106] Daher wurde der Wirkstoff in den 90er Jahren aus dem Handel genommen und gegen den Metaboliten Paracetamol (**4**) (Abbildung 20a) ersetzt.^[107] Ein aktuelleres Beispiel für ein gängiges Prodrug ist Levodopa (**5**), eine Vorstufe in der Biosynthese der Neurotransmitter Adrenalin (**6**), Noradrenalin (**7**) und Dopamin (**8**), welches bei der Behandlung der Parkinson-Krankheit verwendet wird (Abbildung 20b). Nach Passieren der Blut-Hirn-Schranke wird die Substanz Levodopa (**5**) zu Dopamin (**8**) verstoffwechselt, welches die gewünschte pharmakologische Wirkung entfaltet.^[87]

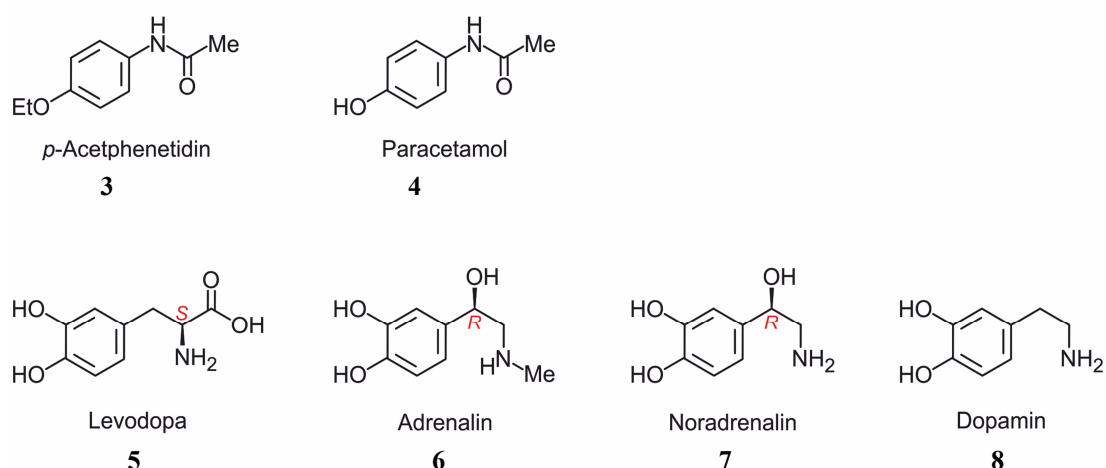


Abbildung 20. Strukturen verschiedener Prodrugs und Neurotransmitter.

Auch einige Zytostatika, die bei einer Chemotherapie Anwendung finden, werden heutzutage als Prodrugs verabreicht. Beispielsweise besitzt das Oxazaphosphorin Cyclophosphamid (**9**), das zur Klasse der alkylierenden Substanzen zählt, selbst keine toxische Wirkung. Erst die Metabolisierung in der Leber durch Oxygenasen wandelt die Substanz in eine Form um, die nun auf dem Blutweg in die Zellen gelangen kann. Die anschließende intrazelluläre Spaltung setzt den zytostatisch aktiven Metabolit **10** (Phosphoramid-Lost) frei.^[40,87]

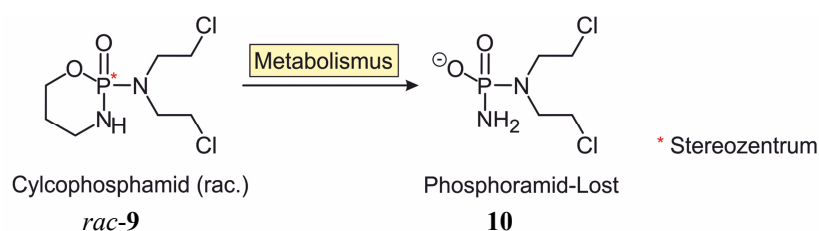


Abbildung 21. Das Zytostatika Cyclophosphamid (*rac-9*) wird erst durch die Verstoffwechslung im Körper in den Wirkstoff Phosphoramid-Lost (**10**) umgewandelt.

3.3.2 Strategie zur Entwicklung antitumoraler Pro-Prodrug-Wirkstoffe

Das hier entwickelte Pro-Prodrug-Konzept basiert teils auf den Erkenntnissen der bisher beschriebenen Vorarbeiten, teils auf neuen chemischen Ideen. Der strukturelle Aufbau des geplanten Pro-Prodrugs besteht aus zwei Substraten, die mit einem Inhibitor kombiniert sind. Dieser soll, nach seiner Freisetzung in die Tumorzelle, die Apoptose der Zelle erzwingen (Abbildung 22). Die nachgewiesene simultane Aktivität der beiden Enzyme ERK und CDK2, die ausschließlich in Tumorzellen existiert, soll zu einer hoch selektiven Anwendung des Wirkstoffs führen. Das Pro-Prodrug würde seine Wirkung gegen Multiple-Myelom-Zellen erst dann entfalten, wenn es von *beiden* Enzymen, ERK und CDK2, durch Abspaltung der entsprechenden Substratsequenzen umgesetzt wurde. In gesunden Zellen würde, aufgrund der normalerweise sequenziellen Aktivität der Enzyme, immer jeweils nur *eine* Substratkette des Pro-Prodrugs durch das entsprechend aktive Enzym abgespalten werden, bevor die Substanz auf natürliche Weise vom Organismus ausgeschieden wird.

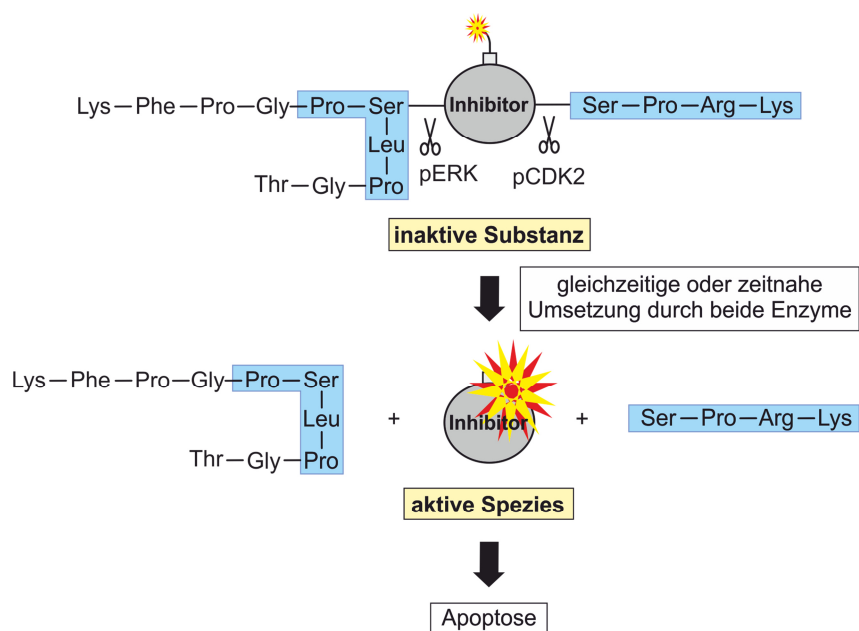


Abbildung 22. Struktureller Aufbau und schematischer Wirkmechanismus des geplanten Pro-Prodrugs.

Die Entwicklung eines strukturell so anspruchsvollen antitumoralen Wirkstoffs in Form eines Pro-Prodrugs sollte für erste orientierende Studien zunächst auf die entsprechenden Prodrug-Analoga reduziert werden (Abbildung 23a). Das Prodrug würde von einem der Enzyme gespalten werden (z.B. ERK, Abbildung 23a links) und könnte so einen Inhibitor des entsprechend anderen Enzyms (demnach einen CDK2-Inhibitor, Abbildung 23a links) als aktive Spezies freisetzen. Auf diese Weise ließe sich durch die Kontrolle der Enzymaktivität (in diesem Fall von CDK2) der Erfolg der Abspaltung überprüfen. Die vorgesehene Spaltung wäre auch über Fluoreszenz-markierte Verbindungen sehr einfach detektierbar. Daher sollte für die Etablierung des Konzepts anstelle des Inhibitors zunächst ein Fluorophor eingebracht werden (Abbildung 23b).

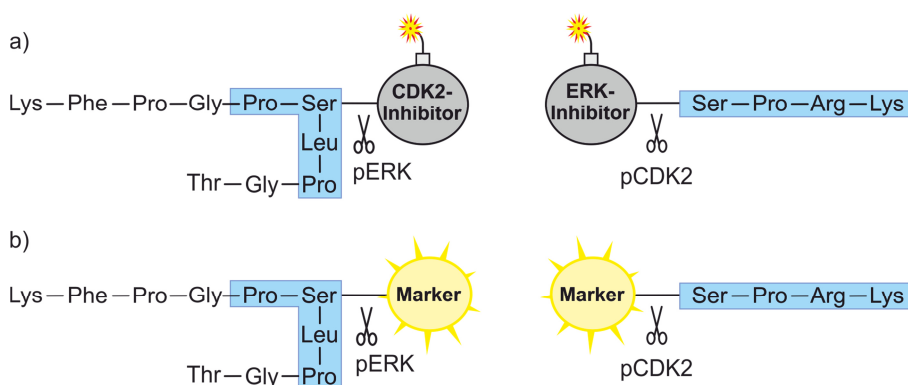


Abbildung 23. Struktureller Aufbau zweier möglicher a) Prodrugs für die Kinasen ERK und CDK2 oder b) zweier Biosensoren.

Mithilfe des Biosensors ließe sich detektieren, ob sich zum einen ein Enzym-Substrat-Komplex ausgebildet hat und ob zum anderen durch die gewünschte Spaltung der Fluoreszenzmarker erfolgreich freigesetzt wurde. Der im Rahmen des Pro-Prodrug-Konzepts entwickelte Mechanismus wird im Folgenden exemplarisch anhand von nur einem Enzym (hier CDK2) und dem dazugehörigen Biosensor beschrieben (Abbildung 24). Nach Ausbildung des Enzym-Substrat-Komplexes wird die Alkoholfunktion des Serins, welches am *N*-terminalen Ende des essentiellen Teils der Aminosäuresequenz positioniert ist, von der Kinase phosphoryliert (Schritt A). Dieser im natürlichen Umfeld enzymatische Prozess, der eigentlich nur zum Transfer von Phosphatgruppen im Organismus dient, sollte im Rahmen des hier entwickelten Konzeptes nun eine Reaktionskaskade – nämlich eine neuartige Phosphorylierungs-induzierte Peptidspaltung – zur Freisetzung des Fluoreszenzmarkers auslösen. Die neu entstandene funktionelle Gruppe am Serin ist ein Phosphorsäuremonoester, welcher im Rahmen des neuen Konzeptes als eine sehr gute Abgangsgruppe genutzt werden könnte. Durch das ausgearbeitete Design der Verbindung sollte die Phosphorylierung des Serins unter Abspaltung des Phosphats einen spontanen intramolekularen Ringschluss einleiten (Schritt B). Das so entstandene Intermediat ist ein Iminiumion, welches durch die Addition von Wasser die vorliegende C-N-Bindung spalten könnte, was zu einem Amin und einer Carbonylverbindung führen würde (Schritt C). Das während der Reaktionskaskade gebildete Iminiumion sollte also durch die vorherrschenden physiologischen Bedingungen *in situ* hydrolysiert werden. Auf diese Weise würden das Peptid-Substrat sowie der Fluorophor in die Zelle freigesetzt werden (Abbildung 24).

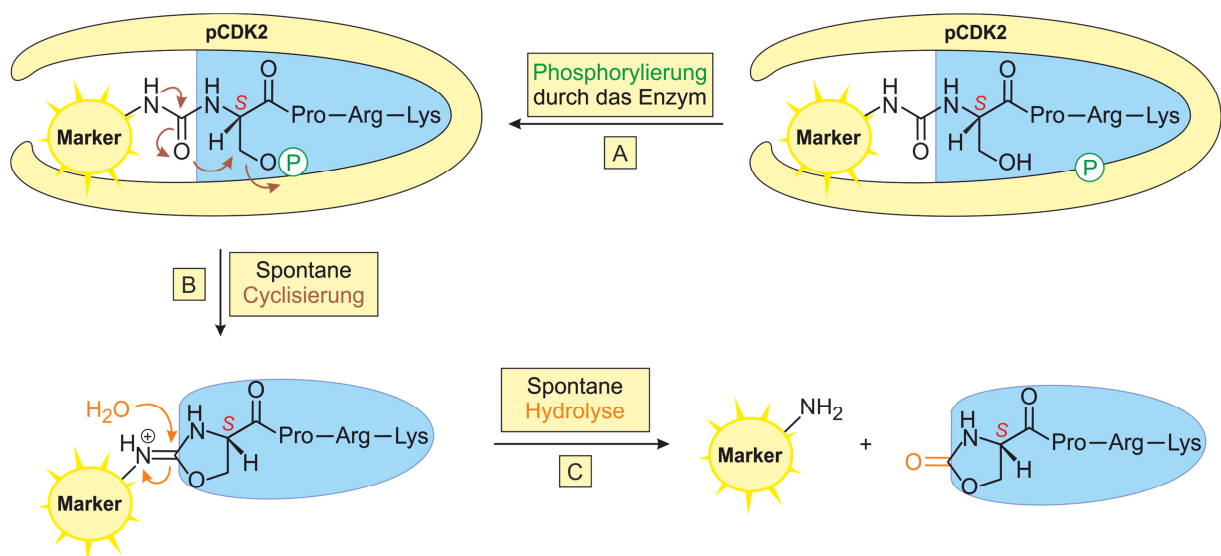


Abbildung 24. Mechanismus der geplanten Phosphorylierungs-induzierten Spaltung des Biosensors.

Betrachtet man die Strategie der geplanten Phosphorylierungs-induzierten Spaltung, so fällt auf, dass einige Voraussetzungen an das System gestellt werden müssen:

- Die notwendige Aminosäuresequenz, welche die Enzym-Substrat-Interaktion gewährleistet, kann nicht variiert werden (Abbildung 24).
- Der zweite wichtige Bestandteil ist im Falle des geplanten Biosensors der Fluorophor, der es erlaubt, die Ausbildung des Enzym-Substrat-Komplexes und den möglichen anschließenden Verlauf der Phosphorylierungs-induzierten Spaltung zu beobachten. Im Falle des authentischen Prodrugs wäre es dann entsprechend ein Inhibitor (Abbildung 24).
- Für die angedachte spontane Ringschlussreaktion muss das System eine wohl definierte Funktionalität in Nachbarschaft zum Serin, das von der Kinase phosphoryliert wird und somit die Cyclisierung einleiten soll, aufweisen. In Abbildung 24 ist die Ausbildung eines 5-Rings gezeigt, der durch die Wahl eines Harnstoffs als funktionelle Gruppe entstehen sollte.

Der wesentliche Bestandteil, nämlich die passende Aminosäuresequenz, ist nicht variiierbar, aber relativ einfach zugänglich. Als Fluorophor, der für den Biosensor benötigt wird, waren verschiedene Substanzen denkbar. Im Rahmen dieser Arbeit wurde als Fluoreszenzmarker ein Dansylrest verwendet, da dieser in unserer Arbeitsgruppe bei pharmakologischen Untersuchungen schon gute Ergebnisse geliefert hatte.^[105] Der gezeigte Ringschluss, allerdings unter Bildung eines Lactons durch Anwesenheit verschiedener Abgangsgruppen am Alkohol, ist für einige ähnliche Beispiele in der organischen Synthese literaturbekannt.^[108,109] Beispielsweise lieferte eine Iodlactonisierung^[108] oder eine *O*-Mesitylierung der Alkoholfunktion^[109] den intramolekularen Ringschluss zum Lacton. Da für die bislang unbekannte Phosphorylierungs-induzierte Spaltung allerdings eine weit komplexere Reaktionskaskade angestrebt wurde, war der Aufbau der Funktionalität neben der Aminosäure Serin entscheidend für den erfolgreichen Ablauf der geplanten Spaltung. Für die Funktionalität, die am Ringschluss beteiligt wäre, sind in Abbildung 25 zwei Möglichkeiten gezeigt, die zu zwei unterschiedlichen Ringgrößen führen würden. Wäre die Ausgangssubstanz ein Harnstoff, so erhielte man nach dem Ringschluss ein 5-gliedriges cyclisiertes Carbamat. Ginge man von einem Amid aus, so lieferte die Cyclisierung ein 6-Ring-Lacton. Rein formal sollten beide Ringsysteme zum gewünschten Ablauf der Reaktion

führen können, und da sich nicht vorhersagen lässt, welches der beiden Varianten vielversprechender ist, sollten beide Möglichkeiten untersucht werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde mit den 5-gliedrigen Ringsystemen begonnen, da 5-Ringe im Allgemeinen die kinetisch bevorzugteren Produkte sind. Außerdem sollte der Harnstoff durch die beiden elektronenreichen Stickstoffatome die Elektronendichte am Sauerstoffatom erhöhen, so dass der Ringschluss begünstigt wird. Die spontane Hydrolyse sollte dann für beide Ringsysteme mit wahrscheinlich ähnlicher Reaktivität ablaufen.

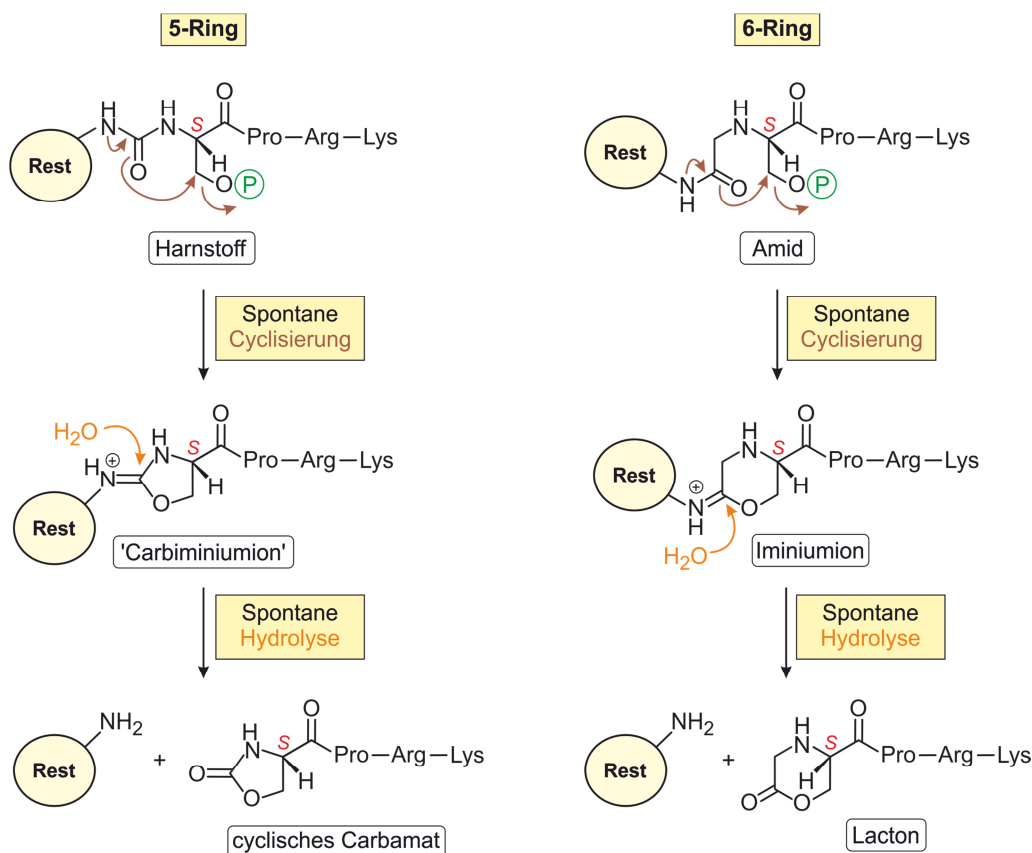


Abbildung 25. Schlüssel-Funktionalität des Substrats, die den intramolekularen Ringschluss einleitet und deren Aufbau die Größe des Ringsystems, das gebildet wird, beeinflusst.

Zusammenfassend sollte zunächst ein Zugang zu den beiden Biosensoren geschaffen werden und mit Hilfe des Fluorophors die Phosphorylierungs-induzierte Spaltung kontrolliert werden. Nach erfolgreichem Ablauf der geplanten Freisetzung des Fluoreszenzmarkers ließe sich der Aufbau des Systems auf die zwei möglichen Prodrugs übertragen und deren Wirksamkeit in ersten *In-vitro*-Studien erproben. Die auf diesem Weg gesammelten Erfahrungen der potenziellen Vorstufen würden als Orientierung der Entwicklung des entsprechenden Pro-Prodrugs dienen. Die beiden Substratketten sollten mit dem Wirkstoff, der aktiv gegen Multiple-Myelom-Zellen wirkt, so verknüpft werden, dass durch jedes der

beiden Enzyme die Phosphorylierungs-induzierte Spaltung die Aminosäureketten abtrennen und somit die aktive Substanz in die Zelle freigesetzt werden würde.

Die Strategie des entwickelten Pro-Prodrug-Konzepts würde durch den hoch spezifischen Aufbau des Substrates ermöglichen, verschiedene Substanzen, wie Fluorophore oder Inhibitoren, in die Zelle zu transportieren und diese dort durch die Umsetzung durch das entsprechende Enzym freizusetzen. Die Verwendung der individuellen Aminosäuresequenz für die dazugehörigen Kinasen ließe erwarten, dass die Ausbildung des Enzym-Substrat-Komplexes und die darauffolgende Reaktion der Phosphorylierungs-induzierten Spaltung hoch selektiv verlaufen würden.

3.4 *Ausarbeitung der Leitstruktur und retrosynthetische Überlegungen*

3.4.1 *Ausarbeitung der Leitstruktur*

Im Fokus der synthetischen Arbeit stand die Etablierung einer Syntheseroute, die nach erfolgreicher Darstellung erster Modellsubstanzen den Zugang zu Biosensoren mit dem Peptid-Substrat für die Kinase CDK2 ermöglichen sollte.

Wie schon im Kapitel 3.3.2 beschrieben, wurden einige Bedingungen an die Struktur des Systems gestellt:

- die exakte Aminosäuresequenz,
- der Fluorophor,
- die passende Schlüssel-Funktionalität für die angedachte Cyclisierung zum 5-Ring,
- eine adäquate Linkereinheit zwischen Fluoreszenzmarker und Schlüssel-Funktionalität.

Ein schematischer Aufbau mit den vier verschiedenen, aber entscheidenden, Bausteinen der Zielverbindung ist in Abbildung 26 gezeigt, ebenso der retrosynthetische Schritt, der die Substanz in die zwei direkten Vorstufen zerlegt.

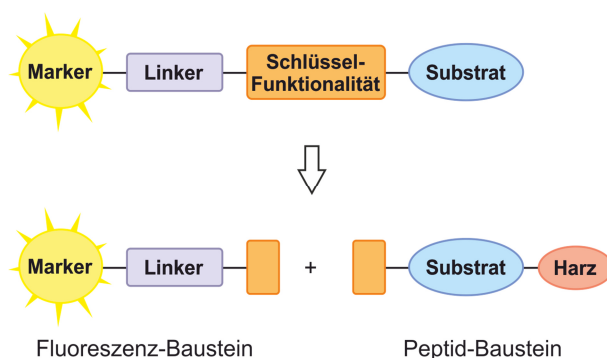


Abbildung 26. Schematischer Aufbau einer Modellsubstanz mit vier wesentlichen Bausteinen sowie eine erste retrosynthetische Überlegung.

Bei der Wahl des Peptid-Bausteins (Abbildung 26, unten rechts) schien die Verwendung einer Aminosäuresequenz, die noch am Harz gebunden war, am besten geeignet, da dieses zudem mit entsprechenden Schutzgruppen an den Seitenketten der Aminosäuren ausgestattet war (Abbildung 27), was unerwünschte Nebenreaktionen ausschloß. Somit ist die reaktive Stelle des Peptids für die Verknüpfung der beiden Bausteine die endständige Aminofunktion, an die der Fluoreszenz-Baustein in Form einer Reaktion an der Festphase geknüpft werden sollte. Die abschließende Stufe beinhaltete die Umsetzung des präparierten Harzes mit einem

Abspaltungsreagenz, das die Schutzgruppen der Seitenketten und das gewünschte Zielsubstrats selbst vom Harz entfernen würde.^[110]

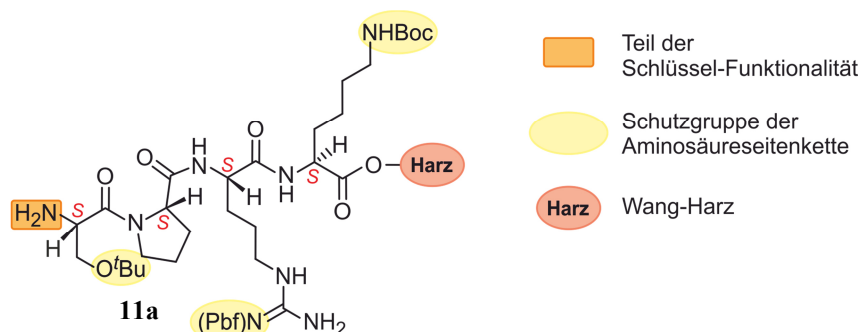


Abbildung 27. Struktur des Peptids **11a** mit entsprechenden Schutzgruppen gebunden am Wang-Harz.

Abbildung 28 zeigt beispielhaft eine Modellschubstanz mit sechs variierbaren Bauelementen. Anstelle des Peptid-Bausteins sollte zur Etablierung der Synthesestrategie zunächst ein Serin-Derivat, L-Serin-*O*-Benzylester, Verwendung finden. Die Schlüssel-Funktionalität war, wie im Kapitel 3.3.2 beschrieben, ein Harnstoff ($X = O$) oder ein Thioharnstoff ($X = S$), da eine *In-situ*-Cyclisierung zum 5-Ring angestrebt wurde. Über eine variierbare Linkereinheit wurde der Fluoreszenzmarker Dansyl^[105] angebracht. Die Verknüpfungsstelle von Linkereinheit und Fluorophor konnte über den Sulfonsäureamid-Stickstoff auch eine Seitenkette (R^1) tragen. Ebenso denkbar war die Anbringung eines Restes (R^2) direkt neben der Schlüssel-Funktionalität, der sich auf die Cyclisierung und die spontane Hydrolyse auswirken könnte.

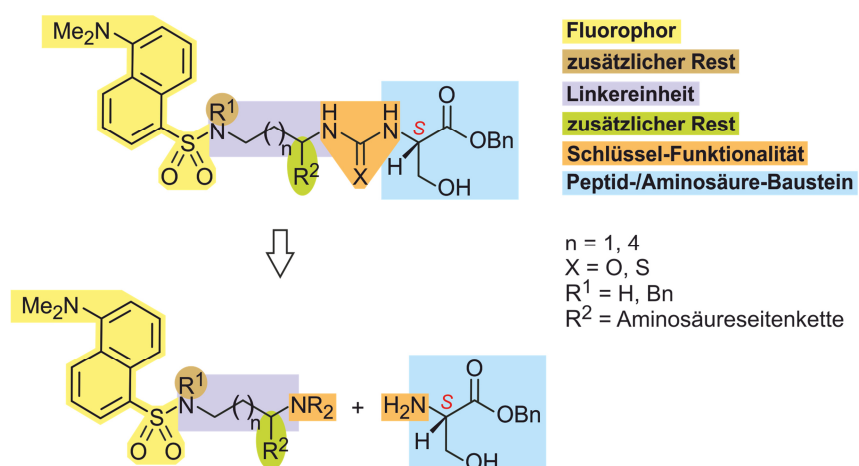
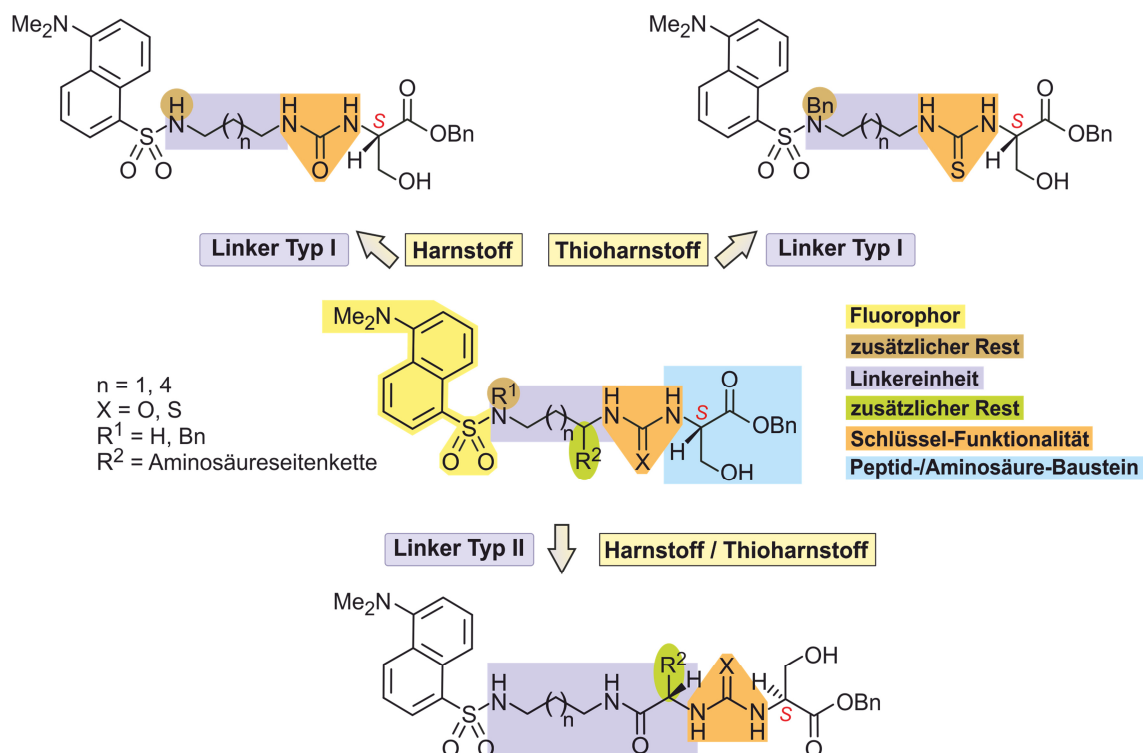


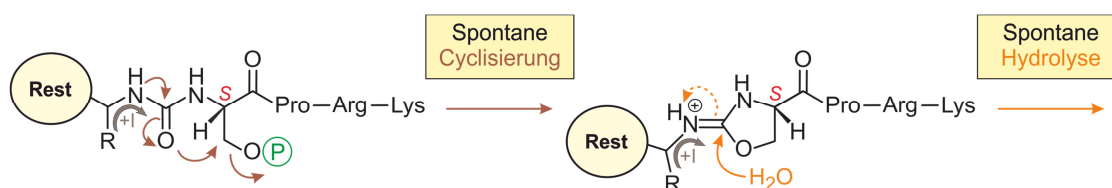
Abbildung 28. Struktur einer Modellschubstanz mit sechs verschiedenen Bauelementen, die teilweise variierbar sind.

Bei der Variation der einzelnen Bauelemente wurde vorerst darauf verzichtet, den Fluorophor (Dansyl) und das Aminosäure-Derivat (L-Serin-O-Benzylester) zu ändern. Für die Schlüssel-Funktionalität wurden zwei Möglichkeiten in Betracht gezogen: die Synthese eines Harnstoff- oder eines Thioharnstoff-Derivats (Schema 1, oben). In den oberen Modellsubstanzen sollte als Linkereinheit (Linker Typ I) ein Diaminoalkan verwendet werden, das unterschiedliche Kettenlängen aufwies. Das Sulfonsäureamid konnte unsubstituiert (Schema 1, oben links) oder mit einer Schutzgruppe ausgestattet sein, z.B. mit Benzyl (Schema 1, oben rechts). Die zusätzliche Seitenkette (R^2) neben der (Thio-)Harnstoff-Funktionalität konnte durch die Erweiterung des Linkers Typ I durch einen zusätzlichen Baustein z.B. in Form eines Amids (Schema 1, unten) realisiert werden, was eine Verbindung mit einer komplexeren Linkereinheit (Linker Typ II) lieferte.



Schema 1. Variation der verschiedenen Bauelemente liefert eine Vielzahl an Substraten, die sich in zwei Hauptklassen (Harnstoff und Thioharnstoff) mit zwei unterschiedlichen Linkereinheiten unterteilen lässt.

Natürlich war zu erwarten, dass die verschiedenen Bauelemente unterschiedliche Auswirkungen auf den angestrebten Wirkmechanismus haben würden. Die Schlüssel-Funktionalität war von enormer Bedeutung für die spontane Ringschlussreaktion nach der Phosphorylierung des Substrats sowie beim Schritt der *In-situ*-Hydrolyse. Die Möglichkeit der Cyclisierung von Harnstoff-^[108,109] und Thioharnstoff-Derivaten^[111-113] wurde bereits für andere Systeme beschrieben. Ein Hydrolyseschritt der Carbaminium-Fünfringsysteme war bislang allerdings präzedenzlos. Ebenfalls einen Einfluss auf die eben genannten Faktoren hätte eine zusätzliche Seitenkette, beispielsweise eine Alkylkette, in direkter Nachbarschaft zur Schlüssel-Funktionalität. Hierbei könnte der (+I)-Effekt des Restes eine entscheidende Rolle spielen (Schema 2). Ein Substituent, der die Elektronendichte am Carbonylsauerstoff erhöht, würde die Ringbildung erleichtern. Allerdings könnte solch ein Substituent die nachfolgende Hydrolyse erschweren. Daher sollte durch die Synthese verschiedener Modellsubstanzen ein geeignetes System gefunden werden, das beide Reaktionen spontan ablaufen ließe und so das gewünschte Ergebnis erzielt werden würde.



Schema 2. Schematischer Ablauf der spontanen Cyclisierung und der *In-situ*-Hydrolyse unter Einbeziehung eines Restes mit +I-Effekt neben der Harnstoff-Funktionalität.

Ein wichtiger genereller Aspekt beim Design der Substrate war: die Ausbildung des Enzym-Substrat-Komplexes. Neben der notwendigen Aminosäuresequenz, die eine Interaktion im aktiven Zentrum des Enzyms versprach, enthielt das Substrat noch die anderen Bauelemente, die ebenfalls mit dem Enzym wechselwirken könnten. Zum Beispiel könnten die freien Aminogruppen oder die Amidfunktion Wasserstoffbrückenbindungen in der Peripherie der Enzymtasche ausbilden. Auch die Länge des Linkers hätte einen Einfluss darauf, wie gut die Substanz in das aktive Zentrum der Kinase passt. Unter Verwendung einer kurzen Kohlenstoffkette wäre die Substanz an sich kleiner, wohingegen aber eine längere Kette prinzipiell für mehr Flexibilität sorgen würde. Ein weiterer Punkt war die Wahl des zusätzlichen Restes neben der Schlüssel-Funktionalität. Wäre dieser sterisch zu anspruchsvoll, erschwere dies wohlmöglich die Ausbildung des Enzym-Substrat-Komplexes. Zuletzt könnte

auch die Schlüssel-Funktionalität Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden, was wiederum die spontane Cyclisierung und die darauffolgende Hydrolyse beeinflussen könnte.

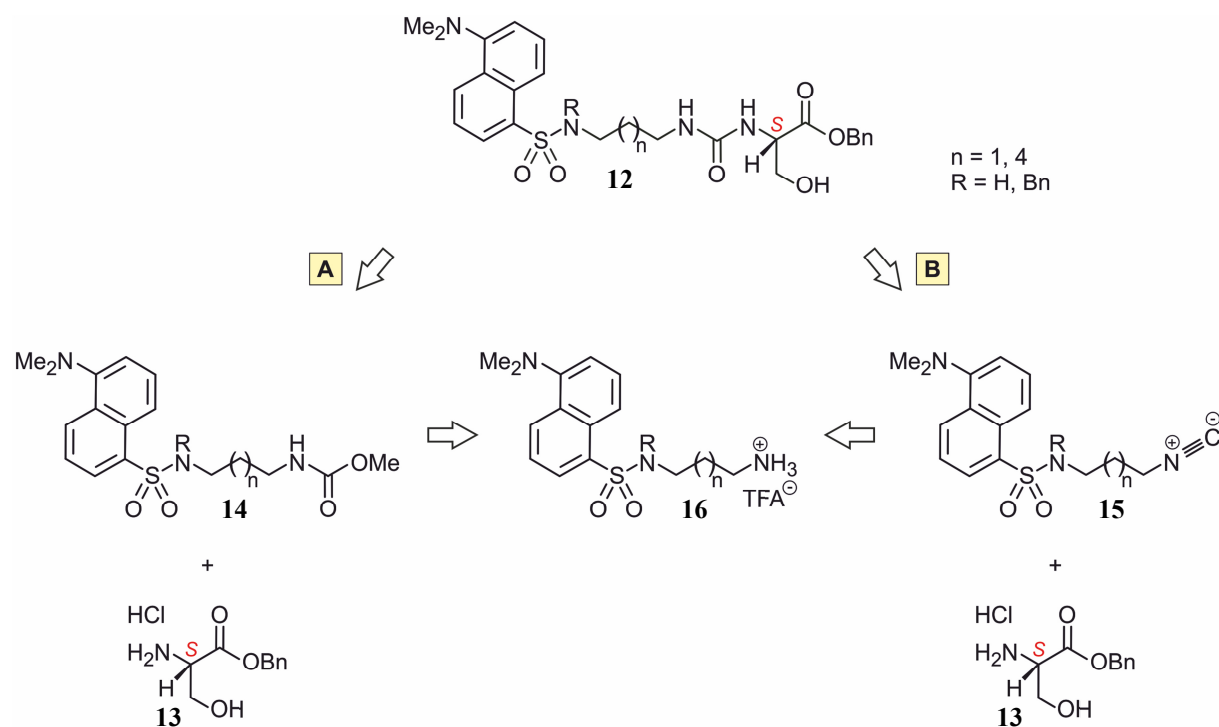
Der am Ende entscheidende Punkt, der allerdings erst durch die *In-vitro*- und *In-vivo*-Testungen wirklich untersucht werden könnte, wäre die Umsetzung des Substrats durch das Enzym unter physiologischen Bedingungen. Die Kombination verschiedener Bauelemente sollte ein breites Spektrum an Testverbindungen eröffnen. So ließen sich nach erfolgreicher Etablierung der Syntheserouten eine große Anzahl an Biosensoren darstellen, die anschließend *in vitro* und *in vivo* getestet werden könnten und somit ein tieferes Verständnis für die strukturellen Anforderungen an ein effektives Pro-Prodrug liefern würden.

3.4.2 Retrosynthetische Überlegungen

Im folgenden Kapitel wird die Retrosynthese der in Schema 1 (Kapitel 3.4.1, Seite 38) gezeigten Hauptklassen beschrieben.

3.4.2.1 Harnstoff-Derivate mit Linker Typ I

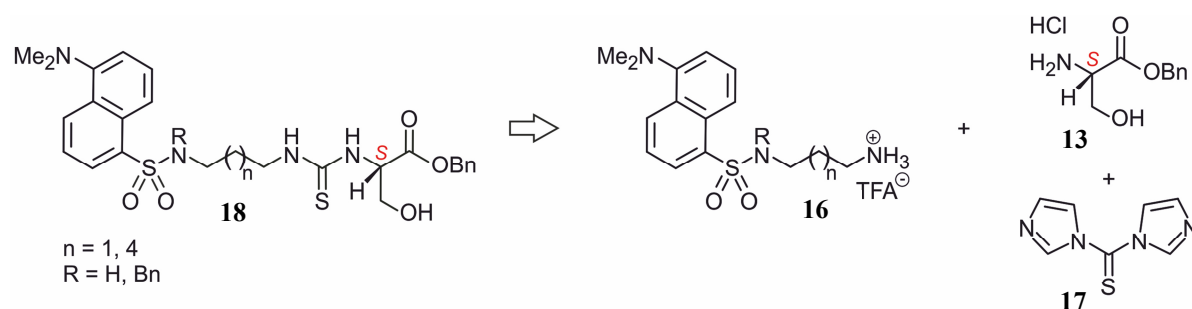
Als erste Zielverbindung wurde die Modellsubstanz **12** angestrebt. Diese enthielt als Linkereinheit eine Diaminoalkankette und einen Harnstoff als Schlüssel-Funktionalität. Für die Synthese wurden durch retrosynthetische Überlegungen zwei Zugangsmöglichkeiten in Betracht gezogen (Schema 3). Hierfür sollte für den entscheidenden Verknüpfungsschritt der beiden Bausteine jeweils das Aminosäure-Derivat L-Serin-*O*-Benzylester (**13**) mit dem Fluoreszenz-Baustein umgesetzt werden. Eine Möglichkeit war die Reaktion des Fluorophors in Form eines Carbamidmethylesters **14** mit dem Aminosäure-Derivat **13** (Schema 3, Variante A). Variante B ging von einem Dansyl-Isocyanid **15** aus, das mit der Aminosäure **13** zur Modellsubstanz **12** reagieren sollte. Die beiden Substanzen **14** und **15** könnten aus einer gemeinsamen Vorstufe, dem literaturbekannten Trifluoressigsäureammoniumsalz **16**,^[114] dargestellt werden. Bei der Synthese dieser Substanzen sollten auch die Variation der Kettenlänge und das Einbringen der Benzylschutzgruppe am Sulfonsäureamid zum Einsatz kommen.



Schema 3. Retrosynthetische Überlegungen zur Synthese der Modellsubstanz **12** mit Diaminoalkankette als Linkereinheit und Harnstofffunktion als Schlüssel-Funktionalität.

3.4.2.2 Thioharnstoff-Derivate mit Linker Typ I

Eine gängige Methode zur Darstellung von symmetrischen sowie unsymmetrischen Thioharnstoff-Derivaten wäre die Verknüpfung zweier Amine mithilfe von Thiophosgen^[115,116] oder von Kohlenstoffdisulfid.^[117,118] Eine andere Variante wäre die Verwendung von Thiocarbonyldiimidazol (ThioCDI, **17**), eines einfach zu handhabenden Feststoffs und im Gegensatz zu den vorher genannten Reagenzien relativ geruchsneutral.^[119,120] Durch den Einsatz des Aminosäure-Bausteins **13** mit ThioCDI (**17**) und Fluoreszenz-Bausteinen **16** unterschiedlicher Kettenlänge mit endständiger Aminfunktion ließe sich eine Reihe an Thioharnstoff-Derivaten der gewünschten Modellschubstanz **18** realisieren.



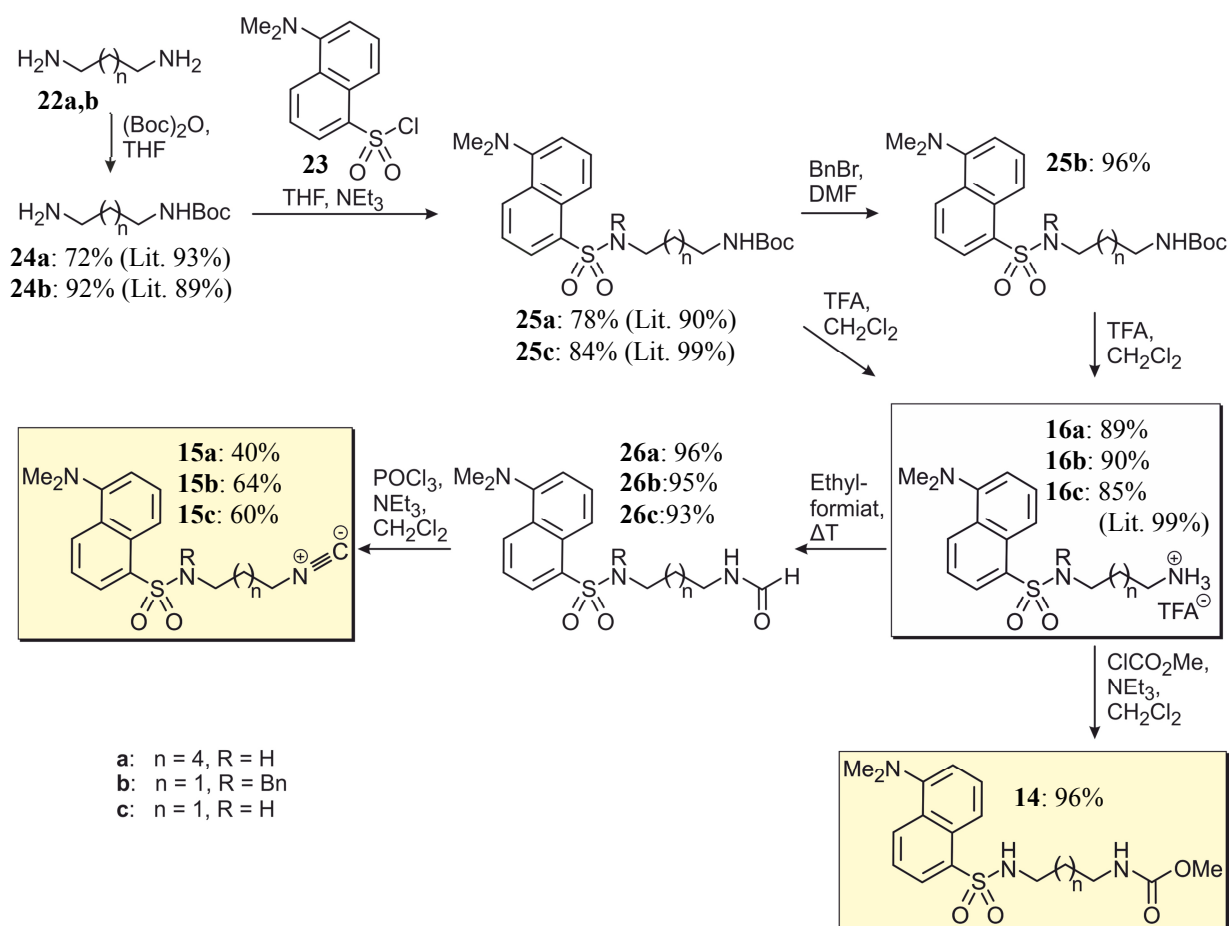
Schema 4. Retrosynthese der Modellschubstanz **18** mit Thioharnstoff als Schlüssel-Funktionalität.

3.5 Synthese potenzieller Vorstufen eines möglichen Wirkstoffs

3.5.1 Synthese erster Modellsubstanzen in Analogie an die Leitstrukturen

3.5.1.1 Synthese der Harnstoff-Derivate mit Linker Typ I

Ausgehend von einer literaturbekannten Synthesesequenz^[114] (Schema 6) wurde zunächst eine Aminofunktion von 1,6-Diaminohexan (**22a**) und 1,3-Diaminopropan (**22b**) mit einer Boc-Gruppe geschützt. Anschließend wurde der Fluoreszenzmarker Dansylchlorid (**23**) an die Linkereinheit (**24**) geknüpft und die Boc-Schutzgruppe wieder entfernt. Dies lieferte für beide Kettenlängen den gewünschten Baustein **16a** und **16c** mit einer endständigen Aminofunktion. Ein zusätzliches Amin-Derivat **16b** wurde durch Umsetzung von **25c** mit Benzylbromid in DMF^[121] und die anschließende Abspaltung der Boc-Schutzgruppe der Verbindung **25b** zugänglich gemacht. Somit ergaben sich drei verschiedene Derivate des Typs **16**, die nun für die entsprechenden Syntheserouten weiter umgesetzt wurden.

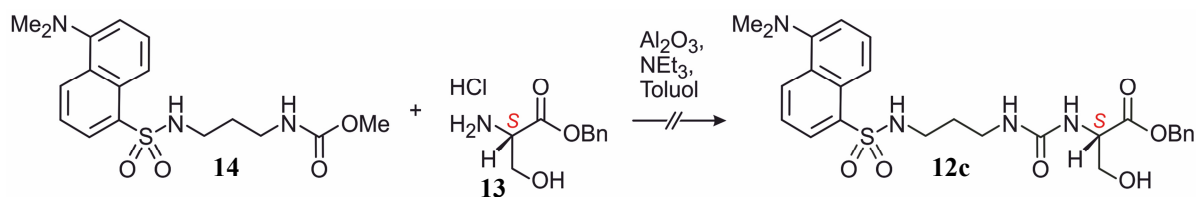


Schema 6. Synthese des Carbamidmethyl esters **14** und der Isocyanide **15a-c**, die als Ausgangssubstanzen für die geplante Verknüpfungsreaktion zum Aufbau der Harnstoffgruppe eingesetzt wurden.

Der Carbamidmethylester **14**, Ausgangssubstanz für die Variante A (Schema 3), wurde in sehr guten Ausbeuten durch die Umsetzung von **16c** mit Chlorameisensäuremethylester in CH_2Cl_2 erhalten (Schema 6). Für die Route B ließen sich die Formamide **26a-c** ausgehend von den Aminen **16a-c** durch Rühren unter Rückfluss in Ethylformiat darstellen.^[122] Anschließende Reaktion mit NEt_3 und POCl_3 in CH_2Cl_2 ergab die gewünschten Isocyanide **15a-c** (Schema 6).

Versuch der Synthese der Modells substanz **12** über den Carbamidmethylesters **14**

Analog einer literaturbekannten Vorschrift^[123] zur Synthese von Harnstoffen wurden der Carbamidmethylesters **14** und das Aminosäure-Derivat **13** mit Aluminiumoxid und NEt_3 umgesetzt (Schema 7). Bei Verwendung von neutralem oder basischem Aluminiumoxid in siedendem Toluol erfolgte allerdings keine Reaktion und nach der Aufarbeitung wurden die eingesetzten Edukte **13** und **14** reisoliert.

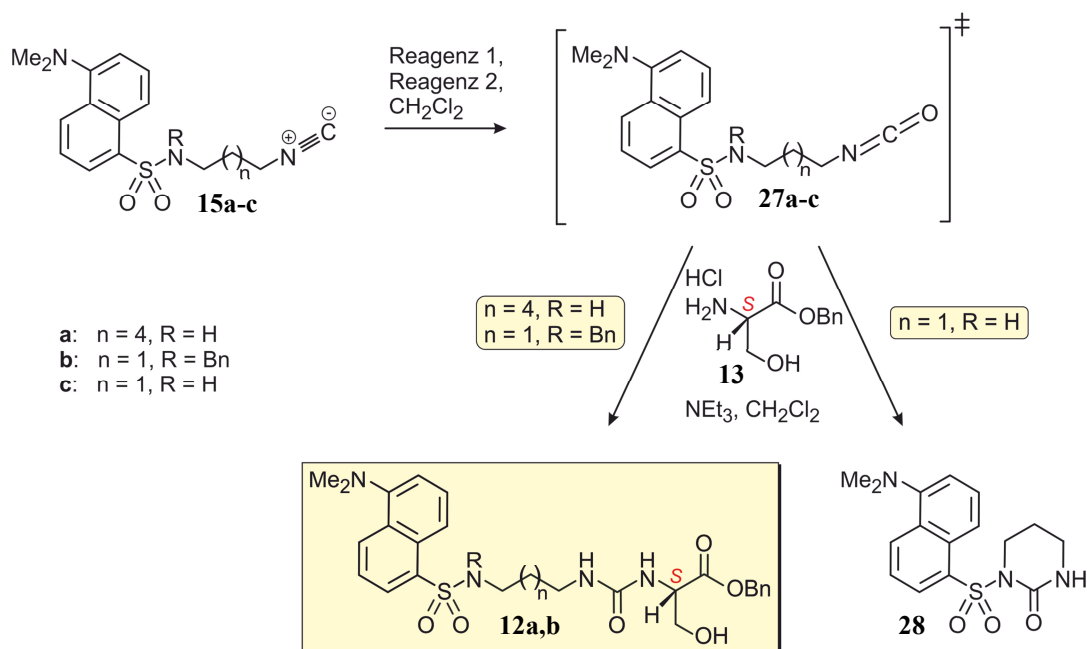


Schema 7. Versuche zur Darstellung der Modells substanz **12** mit Aluminiumoxid in siedendem Toluol.

Synthese der Modells substanz **12** über die Isocyanide **15**

In Anlehnung an ein literaturbekanntes Protokoll^[124] zum Aufbau von Harnstoffen wurde die Verknüpfung des Isocyanid-Bausteins **15a-c** mit dem Aminosäure-Baustein **13** durchgeführt (Tabelle 1). Bei dieser Methode wurde *in situ* ein reaktives Isocyanat **27** generiert, das mit L-Serin-O-benzylester (**13**) und NEt_3 als Base zum gewünschten Produkt **12** führte. Bei der Reaktion von **15c**, über das Isocyanat **27c**, erhielt man anstelle des gewünschten Produkts **12c** ausschließlich das Derivat **28** (Tabelle 1, Eintrag 5), welches durch einen intramolekularen Ringschluss von **27c** gebildet wurde. Unterzog man die Derivate **15a** bzw. **15b**, die sich von **15c** durch die Kettenlänge bzw. durch die zusätzliche Benzylgruppe am Sulfonsäureamid-Stickstoff unterschieden, den gleichen Bedingungen, so erhielt man die beiden gewünschten Harnstoffe **12a** und **12b**. Die Bildung eines

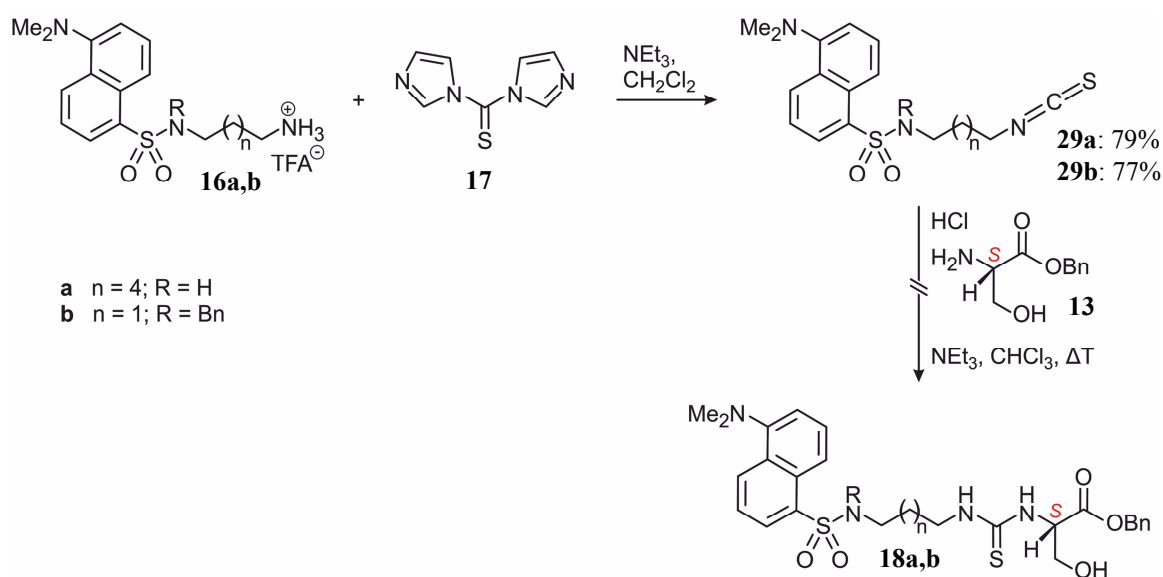
Nebenproduktes wurde in beiden Fällen nicht beobachtet, da durch die längere Kohlenstoffkette in **27a** der intramolekulare Ringschluss thermodynamisch äußerst ungünstig war und die zusätzliche Benzylgruppe in **27b** eine intramolekulare Reaktion des Sulfonsäureamid-Stickstoffs an der Isocyanatfunktionalität verhinderte. Es wurde zusätzlich noch ein anderes Syntheseprotokoll^[125] erprobt, um eine mögliche Verbesserung der Ausbeuten zu erzielen. Dafür wurden die Reagenzien I₂ und Pyridin-*N*-Oxid verwendet (Tabelle 1, Einträge 2 und 4). Dabei lieferte das bereits zu Beginn durchgeführte Protokoll von Le *et al.*^[124] geringfügig bessere Ergebnisse (Tabelle 1, Einträge 1 und 3). Bei der Reaktion mit TFAA und DMSO^[124] musste für einen vollständigen Umsatz eine erneute Zugabe der Reagenzien erfolgen, was allerdings auch zu Ausbeuteeinbußen führte. Daher fiel die Wahl der Reaktionsbedingungen für die Synthese an der Festphase und auch für weitere Modellverbindungen auf die Variante von Ichikawa *et al.*,^[125] da diese zuverlässigere Ergebnisse lieferte. Alle Reaktionen wurden unter zusätzlicher Verwendung von Molekularsieb (3Å) durchgeführt, dass vorhandene Wassermoleküle gebunden wurden, die sonst die jeweiligen Isocyanat-Intermediate **27** zersetzen könnten.

Tabelle 1. Synthesebedingungen zur Verknüpfung der beiden Bausteine **15** und **13** über *in situ* generierte Isocyanate **27**.

Nr.	Isocyanid	Reagenz 1 (Äquiv.)	Reagenz 2 (Äquiv.)	t [h]	NEt_3 [Äquiv.]	13 [Äquiv.]	t [h]	12 [%]	28 [%]
1	15a	TFAA (3.0)	DMSO (2.0)	2	3.0	1.05	3	47	-
2	15a	Iod (0.25)	Pyridin- <i>N</i> - Oxid (3.0)	1	3.0	1.05	3	45	-
3	15b	TFAA (3.0)	DMSO (2.0)	2	3.0	1.05	3	38	-
4	15b	Iod (0.25)	Pyridin- <i>N</i> - Oxid (3.0)	1	3.0	1.05	3	33	-
5	15c	TFAA (3.0)	DMSO (2.0)	1.5	3.0	1.05	3	-	91

3.5.1.2 Synthese der Thioharnstoff-Derivate mit Linker Typ I

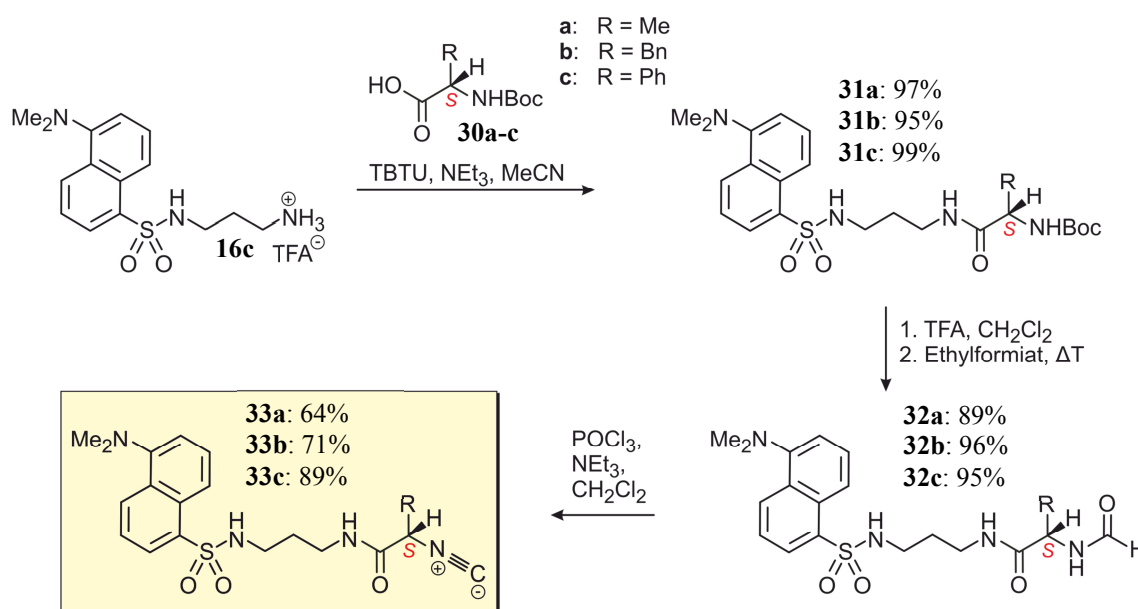
Die Synthese der Thioharnstoff-Derivate wurde mit den Dansyl-Aminen **16a** und **16b** begonnen und analog einer literaturbekannten Vorschrift durchgeführt.^[119] Die Umsetzung des Fluoreszenz-Bausteins **16** mit ThioCDI (**17**) lieferte nach vollständiger Reaktion und säulenchromatographischer Aufreinigung das Thioisocyanat **29** in guten Ausbeuten (Schema 8). Die Reaktion der Bausteine **29a** bzw. **29b** mit dem Aminosäure-Derivat **13** ergab das gewünschte Produkt **18a** bzw. **18b** nur in Spuren, wobei die gewünschte Substanz nicht von den Nebenprodukten getrennt werden konnte.



Schema 8. Angedachte Syntheseroute zu den Modellsubstanzen **18a** und **18b** mit Thioharnstoff-Funktionalität.

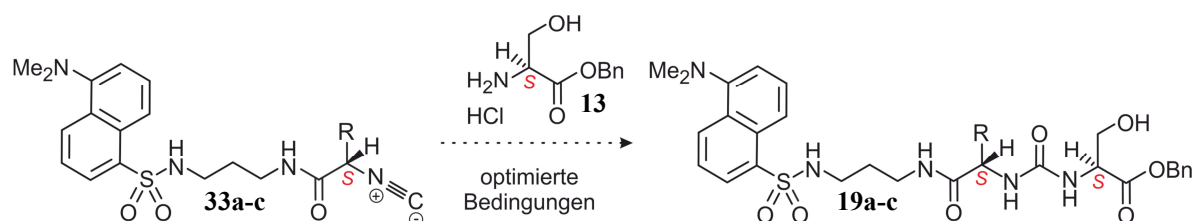
3.5.1.3 Synthese der Isocyanid-Derivate mit Linker Typ II

Nach erfolgreicher Synthese der ersten Modellsubstanz **12** mit Harnstoff-Funktionalität sollten die Bedingungen nun auf die Darstellung der Derivate mit der komplexeren Linkereinheit übertragen werden. Als Ausgangssubstanz wurde der schon bekannte Fluoreszenz-Baustein **16c** verwendet, an den nun eine Boc-geschützte Aminosäure **30a-c** unter gängigen Amidierungs-Bedingungen^[126] gebunden wurde. Die Reaktion verlief für alle drei Verbindungen in sehr guten Ausbeuten und die entstandenen Derivate **31a-c** wurden nach der bereits etablierten Syntheseroute (Schema 6) über die Formamide **32a-c** zu den Isocyaniden **33a-c** umgesetzt.



Schema 9. Synthese der Isocyanide **33a-c** mit Amidfunktion innerhalb der Linkereinheit.

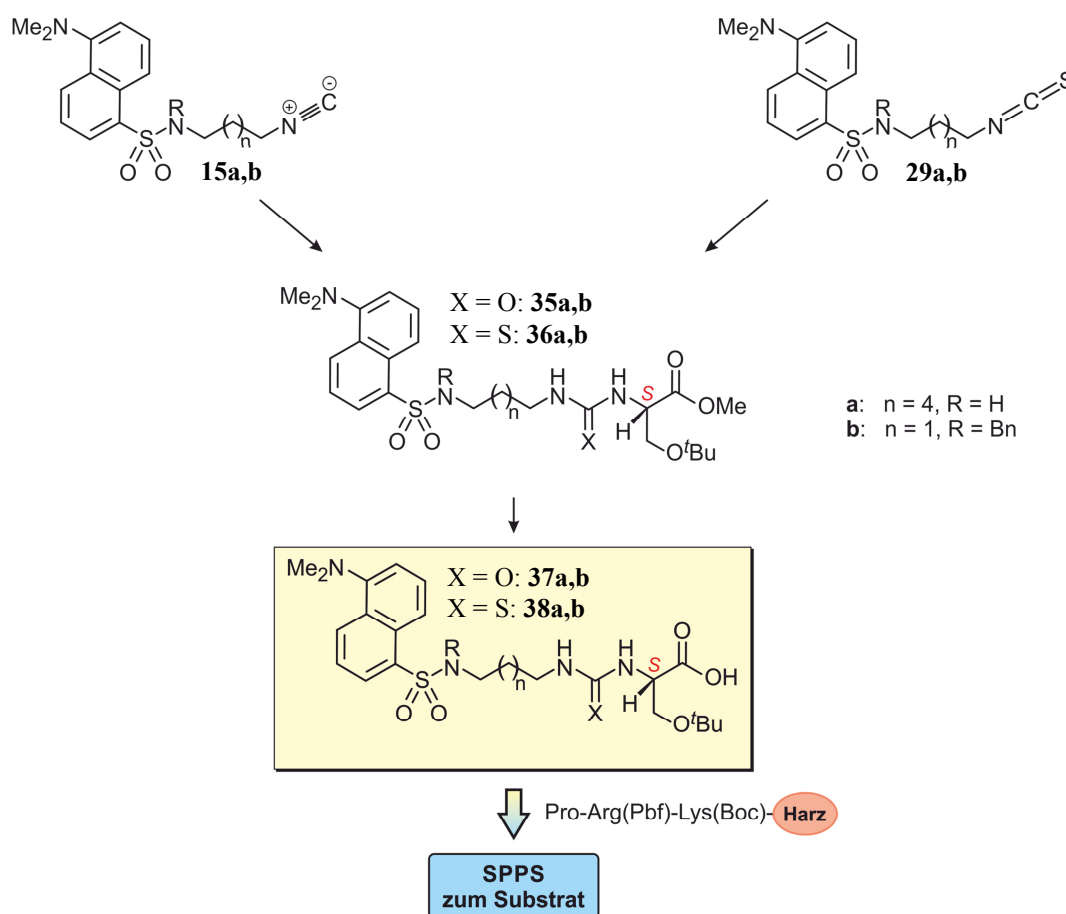
Die Verknüpfung mit dem Aminosäure-Baustein **13** zur Modellsubstanz **19** könnte analog zur in Tabelle 1 beschriebenen Reaktion durchgeführt werden, allerdings wären auch die Ausbeuten in diesem Bereich (33-47%) zu erwarten. Daher war es erforderlich, zunächst den finalen Reaktionsschritt zu optimieren und die Darstellung von **19** wurde zurückgestellt.



Schema 10. Syntheseschritt vom Isocyanid **33** zur Modellsubstanz **19**.

3.5.1.4 Synthese von (Thio-)Harnstoff-Derivaten mit endständiger Säurefunktion

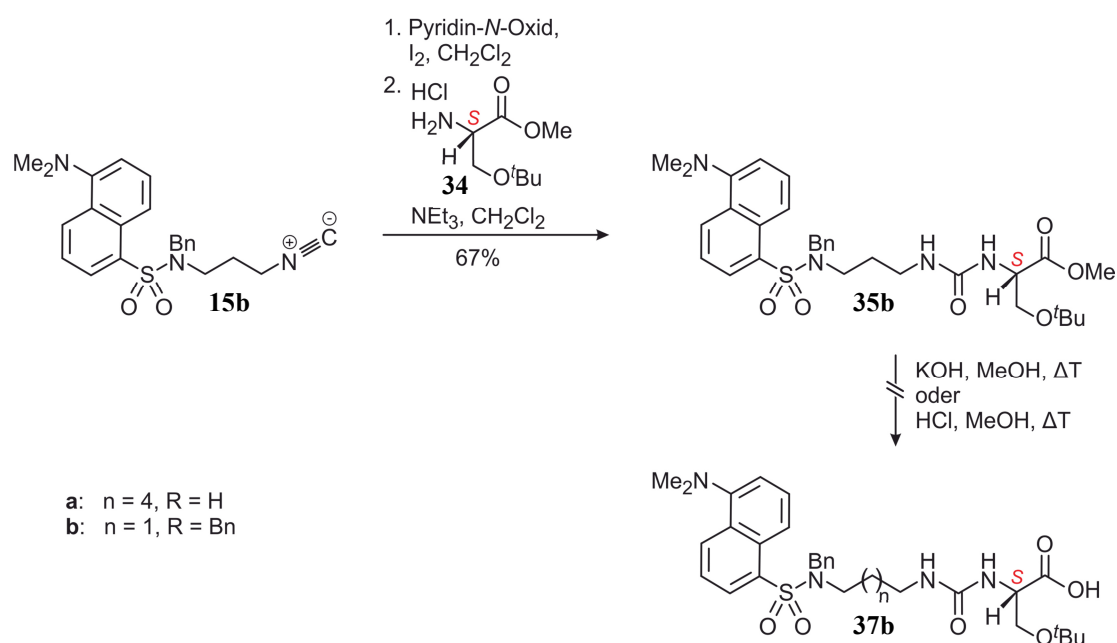
Bei der Synthese der Modellsubstanzen **12** über die Isocyanide **15a** und **15b** wurden nur Ausbeuten von bis zu 47% erreicht (Tabelle 1), alle Versuche zur Darstellung der Thioharnstoff-Derivate **18** führten nicht zum gewünschten Produkt (Schema 8). Als mögliche Ursache für die schlechten Ausbeuten der Reaktion wurde die freie Alkoholfunktion des Aminosäure-Derivats L-Serin-O-Benzylester (**13**) vermutet. Daher wurde für die Darstellung der Harnstoff- und der Thioharnstoff-Derivate mit L-(OtBu)Serin-methylester (**34**) eine strukturell sehr ähnliche, zugleich kommerziell erhältliche Substanz verwendet. Die Darstellung der beiden Modellsubstanzen **35** und **36** eröffnete zusätzlich eine alternative Route zur Synthese der geplanten Substrate (Schema 11). Die Verseifung des Methylesters sollte zu den Fluoreszenz-Bausteinen **37** und **38** führen, welche unter Standardbedingungen für die Festphasen-Peptidsynthese (SPPS) an das entsprechende Harz geknüpft werden könnten.



Schema 11. Mögliche alternative Syntheseroute zur Darstellung zweier Biosensoren mit einer Harnstoff- oder einer Thioharnstoff-Funktionalität über die Substanzen **37** oder **38**.

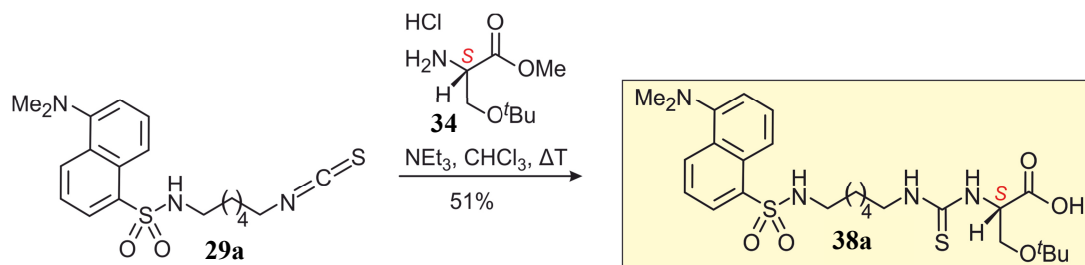
Die Modellsubstanzen **37** und **38** trugen eine *tert*-Butyl-Schutzgruppe am Serinalkohol. Diese Funktionalität lag ebenfalls in der Aminosäuresequenz am Wang-Harz vor. Nach erfolgreicher Verknüpfung des Fluoreszenz-Bausteins mit der Aminosäuresequenz am Harz mittels Festphasensynthese sollte die Entfernung der Schutzgruppen der Aminosäureseitenketten parallel zur Abspaltung der Substanz vom Harz erfolgen. Daher war die *tert*-Butanolatfunktion eine passende Schutzgruppe für die Verbindungen **37** und **38** zur Realisierung der alternativen Route.

Die Darstellung des neuen Harnstoff-Derivats **35** über das bekannte Isocyanid **15b** mit der Aminosäure **34** unter Verwendung der Reagenzien Pyridin-*N*-Oxid, Iod und NEt₃ lieferte das gewünschte Produkt in guten Ausbeuten von 67% (Schema 12). Die Variante mit der *tert*-Butyl-Schutzgruppe steigerte also die Ausbeuten von 47% (ohne Schutzgruppe) auf 67% (mit Schutzgruppe). Erste Testversuche zur Verseifung des Methylesters **35** zur Säure **37** mittels KOH in MeOH schlugen allerdings fehl, ebenso die Variante unter sauren Bedingungen durch Verwendung von HCl in siedendem MeOH. Denkbar wären weitere Reaktionsbedingungen zur Spaltung des Esters mit einer anderen Base, beispielsweise LiOH,^[127] oder eine Reduktion zum Alkohol mit anschließender Oxidation zur Säure. Dies war allerdings nicht mehr Inhalt dieser Arbeit.



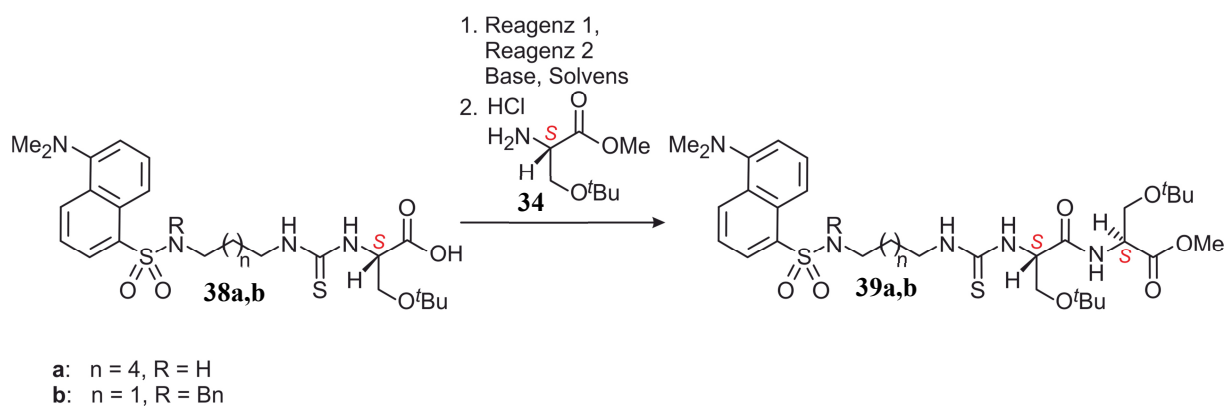
Schema 12. Syntheseroute zur Modellsubstanz **35** und dem Fluoreszenz-Baustein **37**.

Die Reaktion des Thioisocyanats **29** mit dem Aminosäure-Derivat **34** unter basischen Bedingungen lieferte durch simultane Verseifung direkt die Säure **38** mit einer Ausbeute von 51% (Schema 13).



Schema 13. Synthese des Fluoreszenz-Bausteins **38a** in einem Schritt ausgehend vom Thioisocyanat **29a**.

Für die Darstellung des Zielmoleküls müsste der Baustein **38**, der Thioharnstoff mit endständiger Säurefunktion, nur noch an das entsprechende Harz gebunden werden. Für erste Untersuchungen wurde zur Erarbeitung der optimalen Bedingungen die Reaktion vorerst mit dem Aminosäure-Derivat L-(OtBu)Serin-methylester (**34**) unter gängigen Kupplungsbedingungen^[110] durchgeführt. Allerdings wurde bei keiner der drei durchgeführten Reaktionsbedingungen das gewünschte Produkt **39** erhalten. Unter Verwendung zum einen von TBTU in Acetonitril mit DIPEA als Base (Tabelle 2, Eintrag 1) und zum anderen von HATU in DMF mit DIPEA als Base (Tabelle 2, Eintrag 3) wurde keine Umsetzung der Verbindung **38** beobachtet und das Ausgangsmaterial wurde quantitativ zurückgewonnen. Bei der Umsetzung von **38** mit TBTU, HOBt($\cdot\text{H}_2\text{O}$) und NEt_3 in DMF wurde dünnschichtchromatographisch eine vollständige Reaktion beobachtet, bei der aber anstelle des gewünschte Produktes ein Gemisch aus verschiedenen Substanzen gebildet wurde, die jedoch nicht identifiziert werden konnten. Die Ausarbeitung weiterer Kupplungsbedingungen war nicht mehr Inhalt dieser Arbeit.

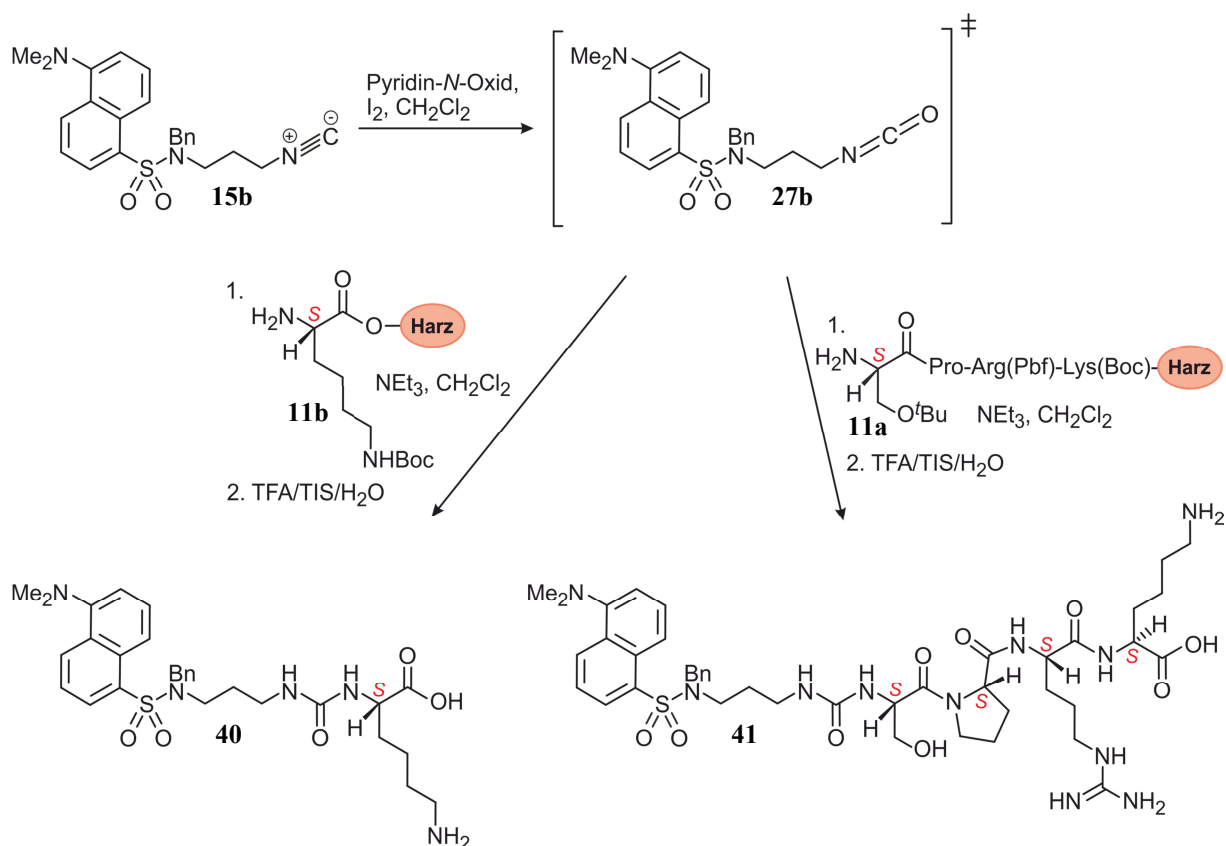
Tabelle 2. Versuche zur Etablierung der Synthesebedingungen zur Verknüpfung der Säure **38** mit dem Aminosäure-Derivat **34**.

Nr.	Säure	Reagenz 1 (Äquiv.)	Reagenz 2 (Äquiv.)	Base (Äquiv.)	Solvens	t [h]	39 [%]	38 [%]
1	38a	TBTU (1.0)	-	DIPEA (2.0)	MeCN	24	0	98
2	38a	TBTU (1.5)	HOBt·H ₂ O (2.0)	NEt ₃ (3.0)	DMF	21	0	0
3	38b	HATU (1.0)	-	DIPEA (2.0)	DMF	24	0	98

3.5.2 Synthese erster Biosensoren für die Kinase CDK2

3.5.2.1 Synthese der Substrate mit Harnstoff-Funktionalität und Linker Typ I

Der finale Schritt zur Darstellung der gewünschten Substrate war unter Reaktionsbedingungen für die Festphasen-Peptidsynthese.^[110] Hierfür wurde ausgehend vom Isocyanid-Derivat **15b** das bereits erfolgreich etablierte Protokoll^[125] erprobt und für eine erste Testreaktion wurde das Lysin-Wang-Harz **11c** verwendet (Schema 14). Nach der *In-situ*-Herstellung des Isocyanats **27b** gab man diese Lösung zu einer Suspension aus dem Wang-Harz **11c** und NEt₃ in CH₂Cl₂. Nach 14 h wurde das Harz abfiltriert und man versetzte es mit einem gängigen Abspaltungsreagenz.^[128] Die Bildung des gewünschten Substrats konnte mittels hochauflösender Massenspektrometrie nachgewiesen werden. Die Versuche, das abgespaltene Produkt als Reinstoff auszufällen, waren allerdings nicht erfolgreich. Die Aufreinigung der Verbindung **40** (Schema 14, links) gelang durch Trennung des Reaktionsgemisches mittels präparativer HPLC an einer Symmetry-C₁₈-Säule (Fa. Waters; 19 x 300 mm; H₂O/MeCN + 0.05% TFA) mit 3% Ausbeute.



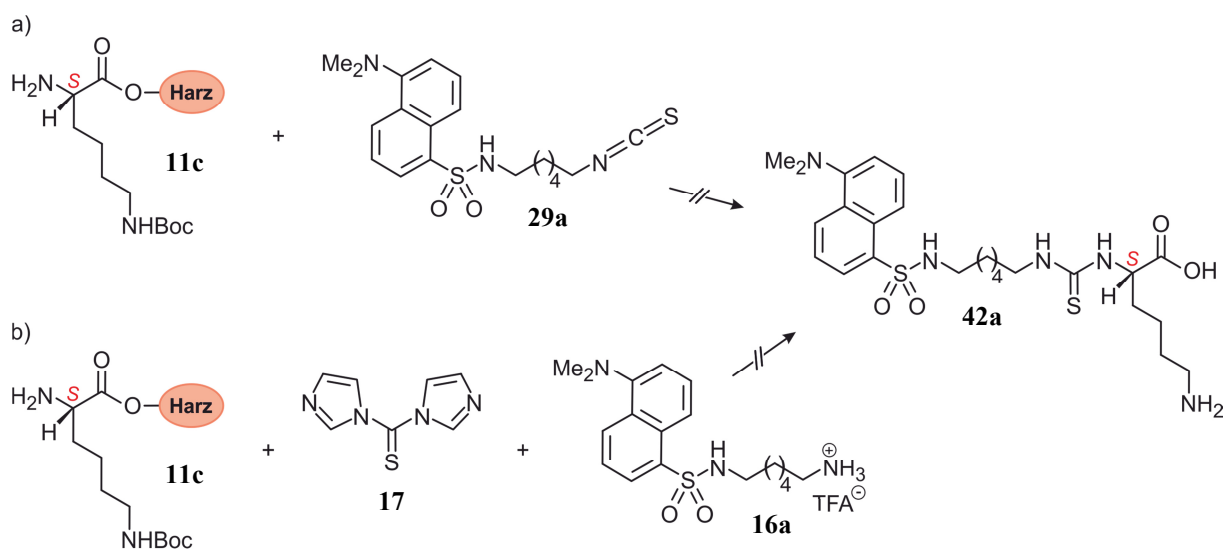
Schema 14. Festphasen-Peptidsynthese zur Darstellung der Verbindung **40** und des gewünschten Peptids **41**.

Analog zu dieser Synthese wurde unter Verwendung des Ser(*t*Bu)ProArg(Pbf)Lys(Boc)-Wang-Harzes (**11a**) das Zielsubstrat **41** hergestellt (Schema 14, rechts). Nach erfolgreicher Aufreinigung mittels präparativer HPLC an einer Symmetry-C₁₈-Säule erhielt man **41** mit einer Ausbeute von 5%.

Auch die Verwendung der Reaktionsbedingungen von Le *et al.*^[124] zur *In-situ*-Generierung des Isocyanats lieferte nach der Reaktion an der Festphase geringe Mengen an Rohprodukt. Die Bildung des gewünschten Substrats **40** ließ sich nur mittels Massenspektrometrie nachweisen. Die isolierte Menge der Zielverbindung **41** war ausreichend für die Messung eines ¹H-NMR-Spektrums.

3.5.2.2 *Synthese der Substrate mit Thioharnstoff-Funktionalität und Linker Typ I*

Die Verknüpfung des Thioisocyanats **29a** mit dem Lysin-Wang-Harz wurde unter Schutzgasatmosphäre und Erhitzen unter Rückfluss in CHCl₃ mit NEt₃ als Base durchgeführt (Schema 15a). Der Verlauf der Reaktion wurde mithilfe des Chloraniltests, einer sehr gängigen Methode in der Festphasen-Peptidsynthese,^[110,129] kontrolliert. Hierzu wurden ein paar Harzkugeln mit jeweils einem Tropfen der Testlösung versetzt. Verfärbte sich das Wang-Harz rot, war das ein Anzeichen, dass noch keine Reaktion stattgefunden hatte und somit noch eine freie Aminofunktion an der ans Harz geknüpften Aminosäuresequenz vorlag. Die Färbung ließ sich zwar bereits mit bloßem Auge erkennen, dennoch war es aber zu empfehlen, das Ergebnis ebenfalls unter dem Mikroskop zu betrachten. Eine Reaktionskontrolle nach 4 h lieferte grünliche Kügelchen, was auf eine vollständige Reaktion hindeutete. Das Harz wurde abfiltriert, mit CH₂Cl₂ nachgewaschen und mit dem Abspaltungsreagenz 16 h lang gerührt. Nach Abfiltrieren des Harzes wurde das Filtrat eingeeengt und die erhaltene Substanz analysiert. Allerdings lieferten weder die NMR- noch die Massenspektren Hinweise auf die erwarteten Substrate.

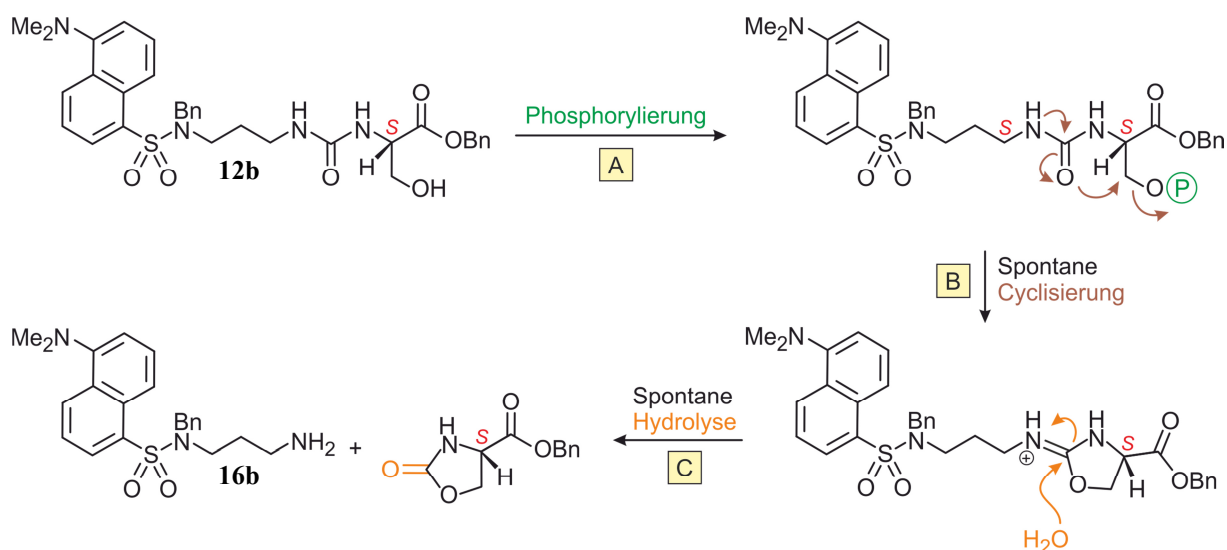


Schema 15. Zwei Varianten der geplanten Synthese zur Darstellung der Verbindung **42**.

Auch die Variante, zur Suspension des Lysin-Wang-Harzes **11c** bis zur vollständigen Umsetzung ThioCDI (**17**) zuzugeben und für die Verknüpfung zu dieser Lösung den Fluoreszenz-Baustein **16** zuzusetzen sowie die Lösung unter Rückfluss zu erhitzen, lieferte nicht das gewünschte Produkt **42** (Schema 15b).

3.6 Ergebnisse der *In-vitro*-Phosphorylierung durch die Kinasen

Nach erfolgreicher Synthese der Modellsubstanz **12b**, wurde in einem ersten Experiment die *In-vitro*-Phosphorylierung mit dieser Verbindung erprobt. Der Mechanismus, den die Substanz bei der Phosphorylierungs-induzierten Spaltung durchlaufen sollte, ist in Schema 16 gezeigt. Die Phosphorylierung der Alkoholfunktion durch das Enzym (Schritt A) sollte eine *In-situ*-Cyclisierung unter Abspaltung der Phosphatgruppe induzieren (Schritt B). Im letzten Schritt sollte die Substanz durch die spontane Hydrolyse in das Dansyl-Amin **16b** und das entsprechende cyclisierte Carbamat-Derivat des Aminosäurebenzylesters gespalten werden (Schritt C). Daher diene zur Kontrolle dieser Reaktion als Referenzsubstanz die Verbindung **16b**, die als Zwischenstufe während der Syntheseroute isoliert worden war.



Schema 16. Geplanter Ablauf der Phosphorylierungs-induzierten Spaltung gezeigt anhand der Modellsubstanz **12b**.

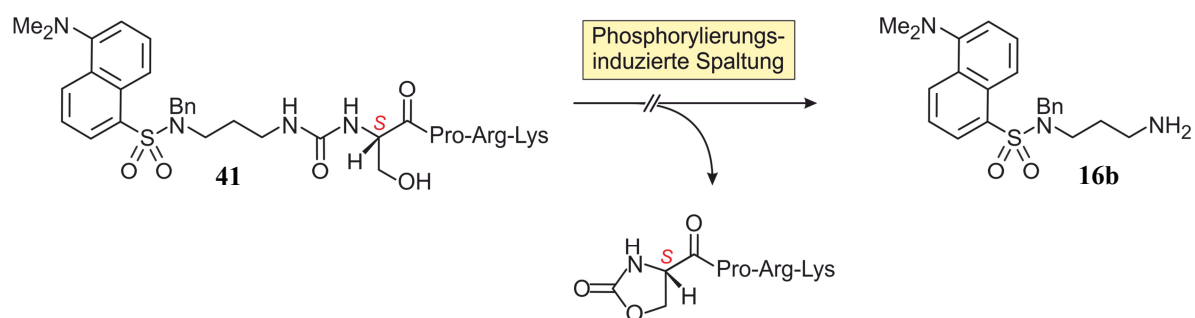
Die *In-vitro*-Phosphorylierung der Substanzen durch die Enzyme wurden von C. Fenner und S. Körner in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. med. H. Salih an der Universität Tübingen durchgeführt. Für die *In-vitro*-Tests wurde von Frau C. Fenner die Modellsubstanz **12b** sowohl einzeln mit den Enzymen ERK und CDK2 als auch zusammen mit beiden Kinasen umgesetzt. Die einzelnen Bestandteile der vier hergestellten Lösungen für die Experimente sind Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3. Zusammensetzung der vier Lösungen für die *In-vitro*-Phosphorylierung der Modellsubstanz **12b**.

Nr.	Substanz 12b	Puffer	ATP	CDK2	ERK
1	x	x	x	-	-
2	x	x	x	x	-
3	x	x	x	-	x
4	x	x	x	x	x

Der Verlauf der Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt, zeigte allerdings keine Phosphorylierungs-induzierte Spaltung der Modellsubstanz **12b**. Da für alle Lösungen die Dünnschichtchromatographie dasselbe Ergebnis lieferte, war davon auszugehen, dass die Substanz nicht phosphoryliert wurde. Eine plausible Erklärung könnte die fehlende Passgenauigkeit der Modellverbindung **12b** für die Kinase und dadurch die ausbleibende Reaktion sein. Möglicherweise blieb die benötigte Bildung des Enzym-Substrat-Komplexes aus, da nur eine Aminosäure und nicht das Tetrapeptid vorlag. Somit hätte die Substanz gar nicht von der Kinase phosphoryliert werden können.

Nach erfolgreicher Synthese der ersten Fluoreszenz-markierten Prodrug-Modellverbindung **41** wurden die benötigten Lösungen analog der Tabelle 3 von S. Körner hergestellt und die *In-vitro*-Experimente durchgeführt. Die Reaktion wurde ebenfalls dünnschichtchromatographisch kontrolliert. Allerdings wurde auch beim Substrat **41** keine gewünschte Phosphorylierungs-induzierte Spaltung beobachtet (Schema 17). Die Dünnschichtchromatographie zeigte hier ebenfalls nur unveränderte Ausgangssubstanz. Zur Kontrolle wurden die Proben in unserer Arbeitsgruppe noch im analytischen Maßstab mittels HPLC kontrolliert. Dies bestätigte das Ausbleiben der Phosphorylierungs-induzierten Spaltung, denn es wurde lediglich die Prodrug-Modellverbindung **41** detektiert.



Schema 17. Geplante Phosphorylierungs-induzierte Spaltung der Fluoreszenz-markierten Prodrug-Modellsubstanz **41**.

Auch wenn die biologischen Testungen der ersten neuartigen Prodrug-Modellverbindung **41** fehlschlagen, zeigt dies deutlich, dass eine weitere Variation der Bauelemente nötig ist, um zunächst die Phosphorylierung der Substrate zu bewirken und anschließend eine erfolgreiche Phosphorylierungs-induzierte Spaltung erzeugen zu können. Jedenfalls wurden durch die Durchführung der *In-vitro*-Experimente mit diesen Substanzen schon viele wichtige Erfahrungen gesammelt. Außerdem wurden geeignete Bedingungen (HPLC-Säule, Eluentenzusammensetzung) etabliert, so dass die Kontrolle der Experimente mit Hilfe eines HPLC-Systems gegeben wäre.

4 Synthese *N,C*- und *C,C*-verknüpfter Porphyrin-Dimere und *C,C*-verknüpfter Trimere

4.1 Synthese *N,C*- und *C,C*-verknüpfter Porphyrin-Dimere

4.1.1 Bisherige Entwicklung und Forschung

Chirale Porphyrine gewannen in den letzten zehn bis 20 Jahren immer mehr an Bedeutung in verschiedenen Anwendungsgebieten, beispielsweise als Katalysatoren in der asymmetrischen Synthese,^[27,28] als Chelatliganden und als Substrate für die chirale Erkennung.^[25,26] Die Mannigfaltigkeit der Chiralität, wie sie in Porphyrin-Systeme eingeführt werden kann, wurde erst kürzlich von Tomé *et al.* in einem Übersichtsartikel beschrieben.^[130] Einen recht kleinen Teil davon bieten bislang chirale Tetrapyrrol-Makrocyclen, die direkt über eine Porphyrin-Porphyrin-Achse miteinander verknüpft sind. Unsere Arbeitsgruppe beschrieb erstmals die Synthese intrinsisch axial-chiraler β,β' -Bisporphyrine *rac*-**43** durch eine Pd-katalysierte *C,C*-Kreuzkupplung zweier monomerer Porphyrin-Systeme unter Suzuki-Bedingungen.^[35,36] Mithilfe des etablierten Syntheseprotokolls wurde eine Vielzahl an Derivaten mit verschiedenen Arylsubstituenten und unterschiedlichen Metallen dargestellt (Abbildung 29a). Neben elektrochemischen und spektroskopischen Untersuchungen wurden auch stereochemische Analysen durchgeführt, die die Aufklärung der Absolutkonfiguration der zentralen Achse ermöglichten. Kinetische Experimente und deren Auswertung mit Hilfe der Eyring-Gleichung zur Berechnung der freien Aktivierungsenergie ergaben, dass die Rotationsbarriere stark von den Zentralmetallen abhängig ist. Der Vergleich mit den Ergebnissen von quantenchemischen Berechnungen ergab die gleiche Reihenfolge, woraufhin man die untersuchten Bisporphyrine entsprechend ihrer konfigurativen Stabilität klassifizierte. Als rotationsstabile Verbindung wurde lediglich das mit Zink dimetallierte Porphyrin identifiziert.^[36,131] Diese Ergebnisse zeigten, dass mindestens ein Substituent neben der Verbindungsachse und möglicherweise auch die Insertion bestimmter Metalle für die Gewinnung enantiomerenreiner β,β' -verknüpfter Porphyrin-Dimere notwendig ist, so dass eine Atropisomerisierung verhindert werden kann. Dies ist für die Verwendung solcher Substanzen in enantiomerenreiner Form beispielsweise als Katalysator in der enantioselektiven Synthese oder als chiraler Chelatligand von enormer Wichtigkeit. D. Götz gelang im Rahmen seiner Dissertation des Weiteren die Synthese eines Derivats *rac*-**44** mit einem zusätzlicher Substituenten, einer Methylgruppe, direkt neben der Achse. Die dadurch entstandene sterische Hinderung trug zur Erhöhung der Rotationsbarriere bei (Abbildung 29b).^[131]

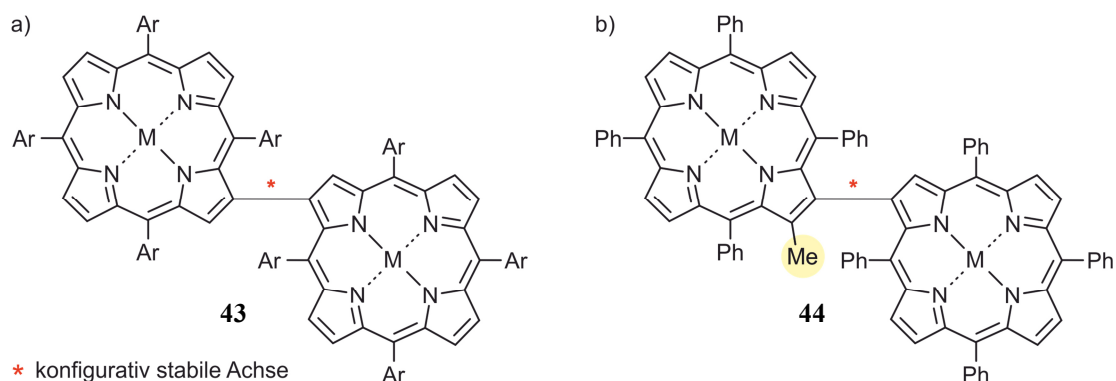
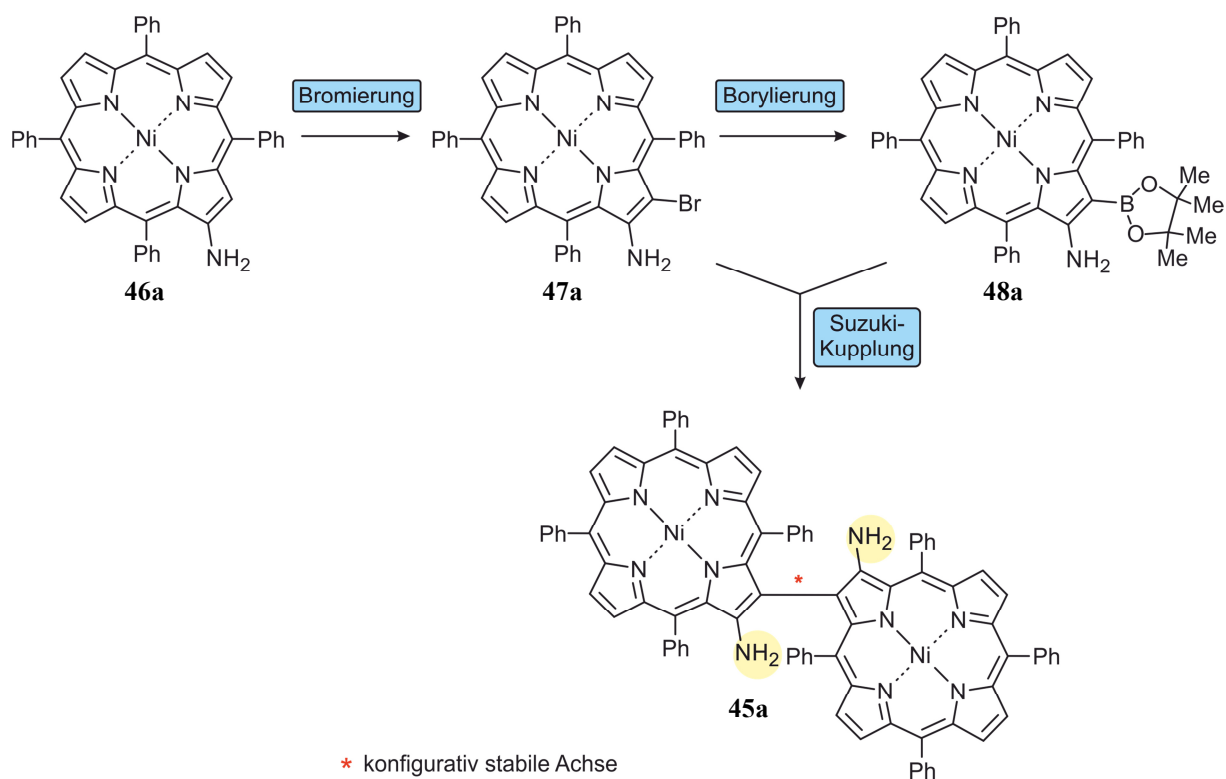


Abbildung 29. Intrinsisch axial-chirale β,β' -Bisporphyrine a) ohne Substituenten und b) mit einem zusätzlichen β -Substituenten direkt neben der zentralen Achse.

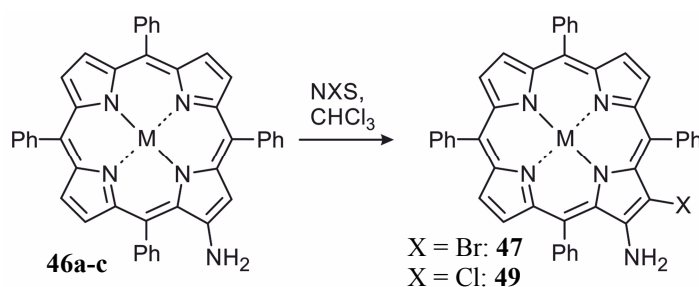
Des Weiteren versuchte D. Götz β,β' -Diaminobisporphyrine **45**, Vertreter mit zwei zusätzlichen Substituenten neben der C,C -Achse, mit Hilfe der Pd-katalysierten Suzuki-Kupplung darzustellen. Ausgehend von (2-Aminotetraphenylporphyrinato)Nickel(II) (**46a**) wurden zwei monomere Bausteine benötigt: In direkter Nachbarschaft zur Aminogruppe sollte das eine Edukt **47** ein Bromatom und das andere Edukt **48** einen Boronsäureester tragen (Schema 18).



Schema 18. Geplante Synthese zu β,β' -Diaminobisporphyrinen **45** unter Verwendung eines Suzuki-Syntheseprotokolls.

Die Bromierung von **46** im Sinne einer elektrophilen aromatischen Substitution gelang D. Götz durch Verwendung von *N*-Bromsuccinimid (NBS) (Tabelle 1).^[131] Auch wurde auf diese Weise die Einführung anderer Halogen-Substituenten untersucht. Die Bromierung der Nickel- und Kupfer-Derivate mit NBS sowie die analoge Chlorierung mit NCS erfolgte annähernd quantitativ und hoch regioselektiv in 3-Position (Tabelle 4, Einträge 1-2 und 4-5). Hingegen war die Iodierung mit NIS nicht erfolgreich (Tabelle 4, Eintrag 3), vermutlich weil das gewünschte iodierte Produkt nicht stabil in Gegenwart von Licht und Sauerstoff ist. Ebenso war zu beobachten, dass die Umsetzung der freien Base **46c** in erster Linie Zersetzungsprodukte lieferte (Tabelle 4, Eintrag 6), was auf die Instabilität des Aminoporphyrins **46c** zurückzuführen ist.

Tabelle 4. Halogenierung von 2-Aminotetraphenylporphyrinen (**46a-c**) in 3-Position.



Nr.	Edukt	M	NXS	X	Ausbeute [%]
1	46a	Ni	NBS	Br	97 (47a)
2	46a	Ni	NCS	Cl	76 (49a)
3	46a	Ni	NIS	I	Zersetzung
4	46b	Cu	NBS	Br	94 (47b)
5	46b	Cu	NCS	Cl	92 (49b)
6	46c	2H	NBS	Br	Zersetzung

Die Synthese des zweiten Bausteins, des Boronsäureesters **48**, konnte jedoch unter den etablierten Bedingungen,^[36,131] nämlich durch Umsetzung des bromierten Aminoporphyrins **47a** mit Bis(pinacolato)diboran, nicht realisiert werden, da die Hydrodebromierung zum Aminoporphyrin **46b** bevorzugt ist.^[131] Daher wurde mittels Suzuki-Kupplung kein Zugang zu β,β' -Diaminobisporphyrinen erreicht.

4.1.2 Retrosynthetische Überlegungen

Da die Versuche zu *C,C*-verknüpften Diaminobisporphyrinen **45** via Suzuki-Kupplung fehlschlugen, wurden nun die folgenden zwei Konzepte verfolgt (Abbildung 30):

Einerseits wurde eine Homokupplung ausgehend von einem 2-Brom-3-Aminotetraphenylporphyrin (**47**) unter Ullmann-Bedingungen angedacht. Eine solche Reaktion ist bislang präzedenlos und auf dem Gebiet der Ullmann-Kupplung in der Porphyrin-Chemie existieren nur wenige publizierte Beispiele, die sich allerdings hauptsächlich mit der Verknüpfung von Bausteinen in der Peripherie des Tetrapyrrol-Makrocyclus beschäftigen.^[132-134] Neben den klassischen Ullmann-Bedingungen, nämlich der Reaktion mit aktiviertem Kupferpulver in siedendem DMF,^[135] sollte auch eine mildere Variante, bei der Kupfer(I)-thiophen-2-carboxylat (CuTC) als Reagenz dient, getestet werden. Diese Methode zur Darstellung *C,C*-verknüpfter Biaryle und Heterobiaryle veröffentlichten Zhang *et al.*,^[136] wobei in dieser Publikation die Synthese auf Amide oder sekundäre und tertiäre Amine beschränkt war. Eine Reaktion von primären Aminen, wie in diesem Fall, wurde nicht beschrieben.

Andererseits wurde eine Kupplung unter oxidativen Bedingungen in Erwägung gezogen, denn in der Literatur waren verschiedenste Oxidationsmittel zur Darstellung verschiedener dimerer oder auch oligomerer Porphyrin-Systeme verwendet worden. Beispielsweise hatte die Gruppe um Osuka ZnDPP unter Verwendung von AgPF₆ erfolgreich unter Ausbildung einer *meso,meso*-Verknüpfung dimerisiert.^[137] Auch viel komplexere Multiporphyrin-Systeme mit einem Tetrapyrrol-Makrocyclus, der mit Zink metalliert war und freie *meso*-Positionen aufwies, waren unter diesen Bedingungen – allerdings zu windmühlenartigen Porphyrin-Arrays – verknüpft worden.^[138,139]

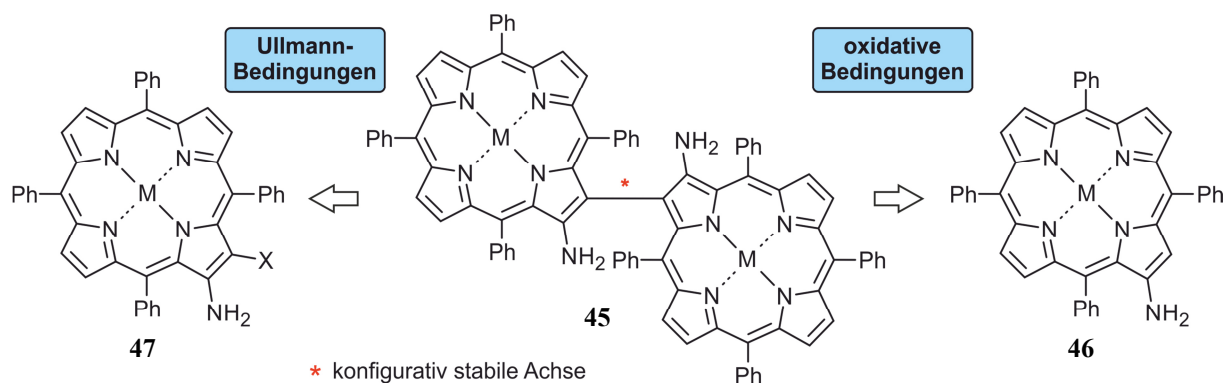


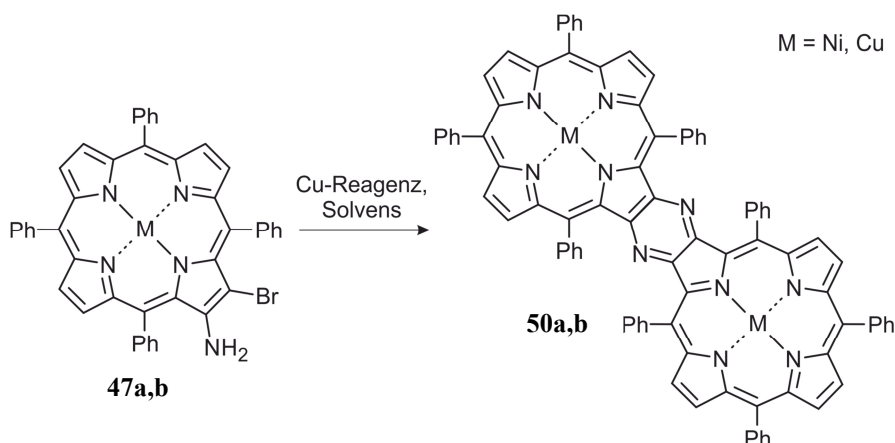
Abbildung 30. Retrosynthetische Überlegungen zur Synthese β,β' -verknüpfter Diaminobisporphyrine **45**.

4.1.3 Synthese von Porphyrin-Dimeren mittels Ullmann-Bedingungen

4.1.3.1 Darstellung dimerer Porphyrine

Die Kupplung unter Ullmann-Bedingungen wurde für die bromierten Nickel- und Kupfer-Derivate **47a** und **47b** durchgeführt. Hierbei wurde zum einen frisch aktiviertes Kupferpulver in DMF^[135] und zum anderen Kupfer(I)-thiophen-2-carboxylat (CuTC) in *N*-Methyl-2-pyrrolidinon (NMP)^[136] verwendet. Bei beiden Varianten wurde allerdings nicht das gewünschte *C,C*-verknüpfte Dimer *rac*-**45**, sondern ausschließlich ein *N,C*-verbrücktes Dimer **50** erhalten. Die Reaktionen verliefen unter den klassischen Ullmann-Bedingungen (Tabelle 5, Einträge 1 und 3) zwar langsamer, ergaben jedoch die besseren Ausbeuten. Im Vergleich zum Ni(II)-Dimer **50a** besitzt das Cu(II)-Derivat **50b** eine schlechtere Löslichkeit, was nach der säulenchromatographischen Reinigung zu moderaten Ausbeuten führte (Tabelle 5, Einträge 3 und 4).

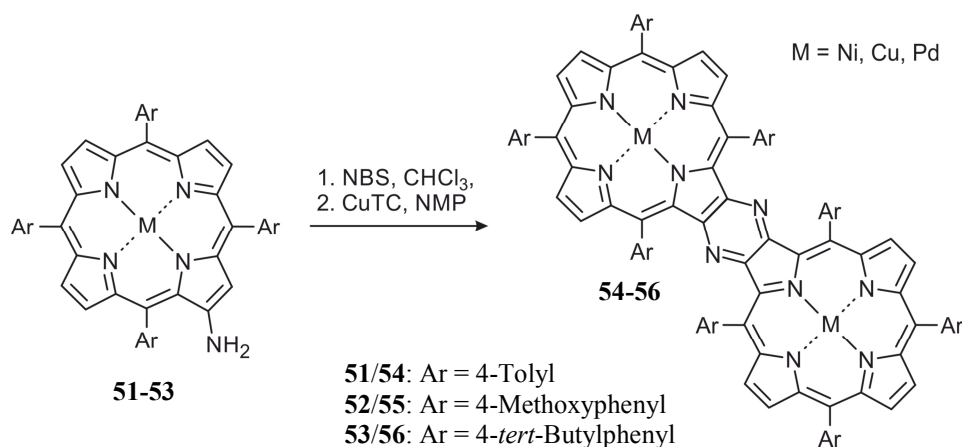
Tabelle 5. Reaktion unter Ullmann-Bedingungen zum *C,N*-verknüpften Dimer **50**.



Nr.	Edukt	M	Cu-Reagenz	Solvens	<i>T</i> [°C]	<i>t</i> [h]	Ausbeute [%]
1	47a	Ni	Cu-Pulver	DMF	RT	4	78 (50a)
2	47a	Ni	CuTC	NMP	RT	1.5	58 (50a)
3	47b	Cu	Cu-Pulver	DMF	RT	18	38 ^[a] (50b)
4	47b	Cu	CuTC	NMP	RT	2.5	20 ^[a] (50b)

[a] Die geringen Ausbeuten sind vermutlich auf die schlechte Löslichkeit von **50b** zurückzuführen.

Nachdem nun diese Route in guten Ausbeuten zu *N,C*-verknüpften Dimeren geführt hatte, wurden durch Variation der Arylsubstituenten und Zentralmetalle weitere Vertreter dieser Substanzklasse synthetisiert.^[140] Allerdings wurde dafür die *N,C*-Kupplung mit CuTC in NMP und bei Raumtemperatur durchgeführt.^[136] Bei der Synthesesequenz wurden die bromierten Derivate direkt nach der Aufreinigung weiter umgesetzt. Grund hierfür war die zunehmende Instabilität, die durch die elektronenreichen Arylsubstituenten und vor allem von den unterschiedlichen Metallen in diesem System ausgeht. Bei der Wahl der Arylsubstituenten ließ sich feststellen, dass beim Einsatz von Tetra(4-tolyl)porphyrin **51** und von Tetra(4-methoxyphenyl)porphyrin **52** die Ausbeuten der entsprechenden Dimere zwischen 50-65% (Tabelle 6, Einträge 1, 2 und 4) und beim Einsatz des sterisch anspruchsvolleren Tetra(4-*tert*-butylphenyl)porphyrins **53** die Ausbeuten bei nur 15% lagen (Tabelle 6, Eintrag 3). Zudem dauerte die Reaktion des sterisch anspruchsvollen Tetrapyrrol-Makrocyclus **53** insgesamt 6 d und fand nicht bei Raumtemperatur statt, sondern die Lösung wurde bei 70°C erhitzt. Bei der Verwendung der instabileren Derivate erhielt man das mit Palladium metallierte dimere Produkt **54c** in nur 5% Ausbeute. Bei der Synthese des mit Zink metallierten Derivats ließ sich nur die Bildung von Zersetzungsprodukten beobachten. Auf diese Weise wurden insgesamt sieben – und davon sechs neue – Vertreter Pyrazin-verbrückter Porphyrin-Dimere isoliert und vollständig charakterisiert.

Tabelle 6. Synthese *C,N*-verknüpfter Dimere ausgehend von verschiedenen metallierten 2-Amino-tetraarylporphyrinen.

Nr.	Edukt	M	<i>T</i> [°C]	<i>t</i> [h]	Ausbeute [%]
1	51a	Ni	RT	8	65 (54a) ^[a]
2	52a	Ni	RT	24	57 (55) ^[a]
3	53a	Ni	25-70°C	144	15 (56) ^[a]
4	51b	Cu	RT	46	50 (54b) ^[a]
5	51c	Pd	RT	24	5 (54c) ^[b]
6	51d	Zn	RT	24	Zersetzung

[a] Ausbeute über zwei Stufen. [b] Ausbeute über drei Stufen.

4.1.3.2 Quantenchemische Rechnungen und vorliegende Chiralität der Systeme

Für die auf dem Papier so hochsymmetrisch wirkenden *N,C*-verknüpften Porphyrin-Dimere berechnete T. Bruhn aus unserer Gruppe die entsprechenden Minimumstrukturen für die phenylsubstituierten Nickel- und Kupfer-Derivate **50a** und **50b**. Hierbei ergaben sich zwei mögliche Konformere A und B (Abbildung 31). Konformer A weist eine *C_i*-Symmetrie auf und ist somit achiral (Abbildung 31a). Das Konformer B ist *D₂*-symmetrisch, was bedeutet, dass hier Chiralität bestehen könnte. Betrachtet man das Molekül frontal, lässt sich eindeutig eine Helizität erkennen (Abbildung 31b, rechts).

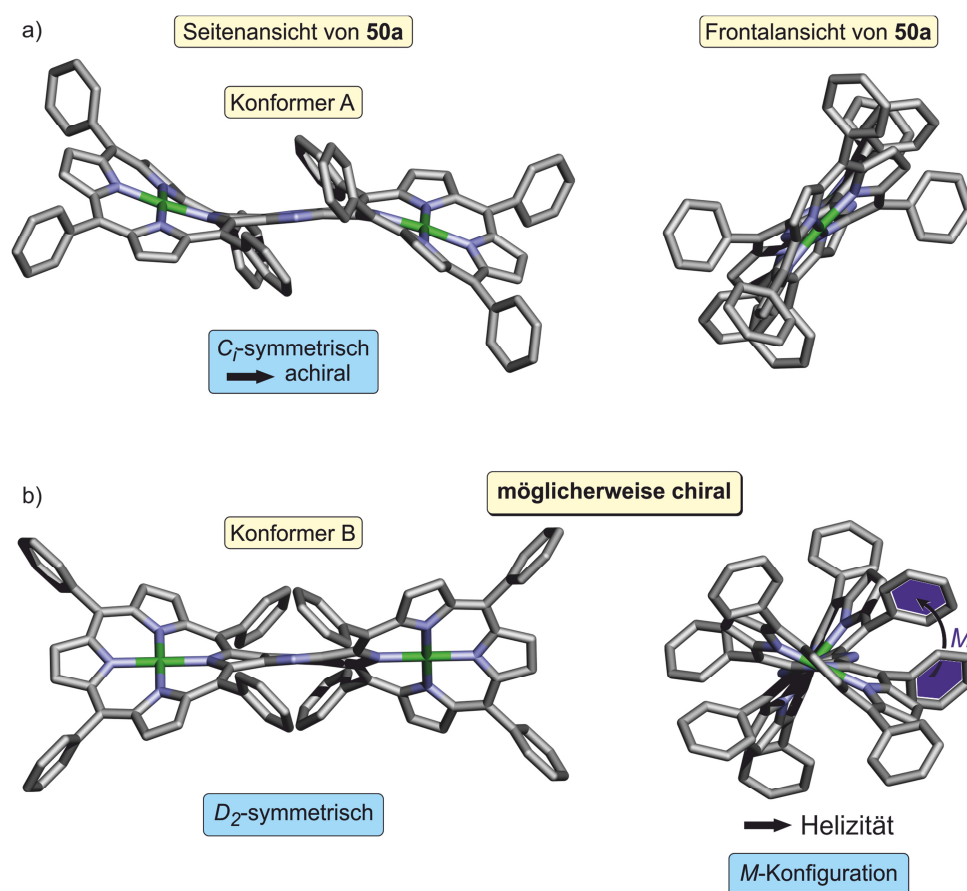


Abbildung 31. Berechnete Konformere A und B von **50a**.

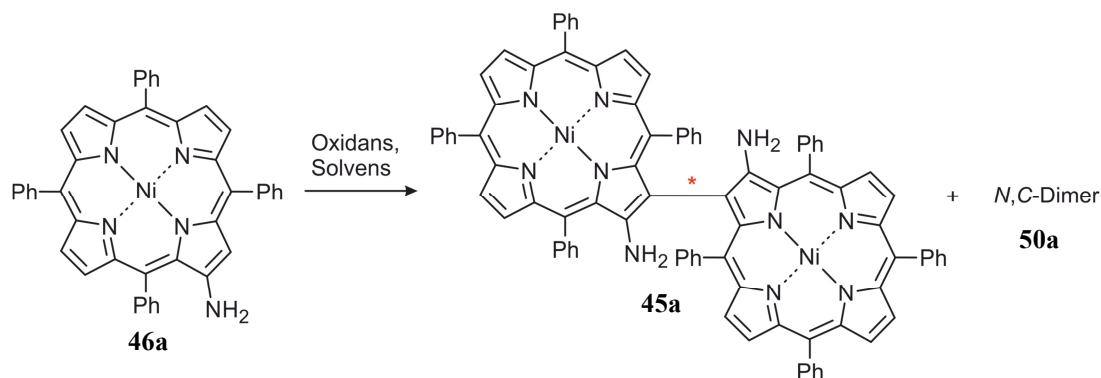
Quantenchemische Berechnungen zeigten, dass die Energiedifferenzen zwischen den Konformeren abhängig vom Zentralmetall sind. So sollten aufgrund der niedrigen ΔE -Werte beide Konformere des Kupfer-Derivats **50b** in Lösung zu finden sein. Das Nickel-Derivat **50a** hingegen bevorzugt die D_2 -Symmetrie und sollte somit als racemisches Gemisch seiner beiden Enantiomere vorliegen. Für eine Trennung mittels HPLC wurden verschiedene chirale Säulen (Chirex[®], Chiralpak[®] IA, Chiralpak[®] IB) mit unterschiedlichen Eluentenzusammensetzungen ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -Hexan, EtOAc/ n -Hexan) und Flussraten (0.4 mL min^{-1} bis 1.5 mL min^{-1}) getestet. Allerdings konnte die Substanz **50a** unter keiner der Bedingungen in die Stereoisomere getrennt werden. Es ist sehr gut denkbar, dass die Rotationsbarriere dieses Systems zu klein ist, so dass in keinem Fall eine Antrennung möglich ist. Daher wurde versucht, die Vertreter mit sterisch anspruchsvolleren Arylsubstituenten, bei denen die Rotationsbarriere viel höher liegen sollte, unter den oben genannten Bedingungen an chiraler Phase zu trennen. Allerdings gelang auch bei diesen Derivaten keine Trennung der möglichen Enantiomere.

4.1.4 *Oxidative Kupplung der Aminoporphyrine zu Porphyrin-Dimeren*

4.1.4.1 *Regiokontrollierte oxidative Dimerisierung: N,C- vs. C,C-Kupplung*

Ein anderer Ansatz, der zur Gewinnung der β,β' -verknüpften Diaminobisporphyrine *rac*-**45** durchgeführt wurde, war die oxidative Kupplung. Durch Variation des Oxidationsmittels und des Solvens sowie durch Zugabe eines Additivs ließ sich die Reaktion, bei der sowohl die *N,C*- als auch die *C,C*-Verknüpfung auftraten, kontrollieren und weitestgehend in eine Richtung lenken. AgPF_6 und FeCl_3 in CHCl_3 waren die Reaktionsbedingungen der Wahl zur Darstellung β,β' -verknüpfter Diaminobisporphyrine *rac*-**45a** in exzellenten Ausbeuten (Tabelle 7, Einträge 2, 3 und 13). Wechselte man das Lösungsmittel zu THF, so verringerten sich die Ausbeuten drastisch und in manchen Fällen trat die Konkurrenzreaktion zum *N,C*-verbrückten Dimer **50a** ein (Tabelle 7, Einträge 5, 6, 14). Das Dimer **50a**, das allerdings nur mit einer maximalen Ausbeute von 24% isoliert wurde, wurde vorzugsweise in THF (Tabelle 7, Einträge 4, 6, 9, 10 und 14) und vor allem unter Verwendung von AgCO_2CF_3 (Tabelle 7, Einträge 7-10) gebildet. Führt man die Reaktion unter den Bedingungen durch, die ausschließlich und nahezu quantitativ das *C,C*-verknüpfte Produkt *rac*-**45a** lieferten, und versetzte die Reaktionslösung zusätzliche mit einer Base, ließ sich das Gleichgewicht auf die Seite des Pyrazin-verbrückten Dimers **50a** verlagern. Dies wurde am Beispiel der Reaktion mit AgPF_6 in CHCl_3 getestet. Gab man vor Zugabe des Oxidationsmittels DIPEA zur Lösung hinzu, so wurde die Ausbeute des *C,C*-Kupplungsprodukts von 93% auf 44% verringert und die des *N,C*-Kupplungsprodukts von 0% auf 14% erhöht (Tabelle 7, Einträge 2 und 17). Bei der Verwendung von NEt_3 als Additiv blieb die Bildung von *rac*-**45a** komplett aus und das Pyrazin-verbrückte Dimer **50a** wurde mit Ausbeuten von 16% und 24% isoliert (Tabelle 7, Einträge 15 und 16).

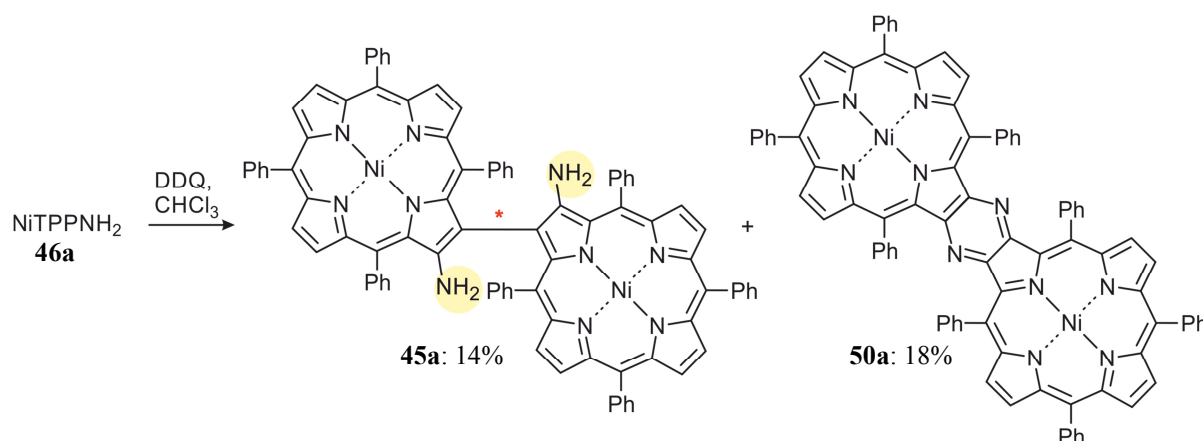
Tabelle 7. Oxidative Kupplung des 2-Aminoporphyrins **46a** (50 mg, 72.8 μmol ; bei RT) zum C,C- und/oder zum N,C-verknüpften Dimer.



Nr.	Oxidans	Äquiv.	Solvens	V [mL]	t [h]	Ausbeute 45a [%]	Ausbeute 50a [%]
1	AgPF ₆	1.2	CHCl ₃	15	4	54	0
2	AgPF ₆	1.2	CHCl ₃	80	3	93	0
3	AgPF ₆	0.6	CHCl ₃	80	36	94	0
4 ^[a]	AgPF ₆	0.6	THF	80	36	20	6
5	AgPF ₆	1.2	THF	15	4	50	0
6	AgPF ₆	1.2	THF	80	68	32	10
7	AgCO ₂ CF ₃	1.2	CHCl ₃	15	20	34	16
8	AgCO ₂ CF ₃	1.2	CHCl ₃	80	42	14	16
9	AgCO ₂ CF ₃	1.2	THF	80	200	0	16
10	AgCO ₂ CF ₃	5.0	THF	80	5	0	16
11	FeCl ₃	1.0	CHCl ₃	15	5	76	0
12	FeCl ₃	1.0	CHCl ₃	80	2.5	85	0
13	FeCl ₃	0.6	CHCl ₃	80	3.5	95	0
14	FeCl ₃	1.2	THF	80	160	22	8
15 ^[b]	AgPF ₆	0.6	CHCl ₃	80	20	0	24
16 ^[b]	AgPF ₆	5.0	CHCl ₃	80	36	0	16
17 ^[c]	AgPF ₆	1.0	CHCl ₃	80	30	44	14

[a] 25 mg (50%) Edukt reisoliert, [b] 200 μL NEt₃ und [c] 500 μL DIPEA zugegeben.

Parallel zu diesen Ergebnissen veröffentlichte die Gruppe um Shinokubo ebenfalls eine oxidative Variante zur Darstellung von β,β' -Diaminobisporphyrinen sowie Pyrazin-verbrückter Dimeren unter Verwendung von DDQ.^[141] Allerdings handelte es sich in diesem Fall um eine Konkurrenzreaktion, bei der beide Substanzen *rac*-**45a** und **50a** in nur geringen Ausbeuten und in einem Verhältnis von annähernd 1:1 isoliert wurden (Schema 19).



Schema 19. Oxidative Kupplung von (2-Aminotetraphenylporphyrinato)Nickel(II) (**46a**) zu *C,C*- und *C,N*-verknüpften Porphyrin-Dimeren (**45a** und **50a**) nach Shinokubo *et al.*^[141]

Erst vor kurzem optimierten Shinokubo und Mitarbeiter die Bedingungen für diese Reaktion. Durch Verwendung von Benzotrifluorid als Lösungsmittel und durch Zugabe von TFA im Überschuss erhielten sie ausschließlich das *N,C*-verknüpfte Derivat. Bei diesen Experimenten wurden sogar sterisch anspruchsvollere Arylsubstituenten, nämlich 1,3,5-Trimethylphenyl und 1,5-Dimethyl-3-*tert*-butylphenyl, verwendet. Dabei lagen die Ausbeuten bei 97% (kleinerer Arylrest) und 67% (größerer Arylrest).^[142]

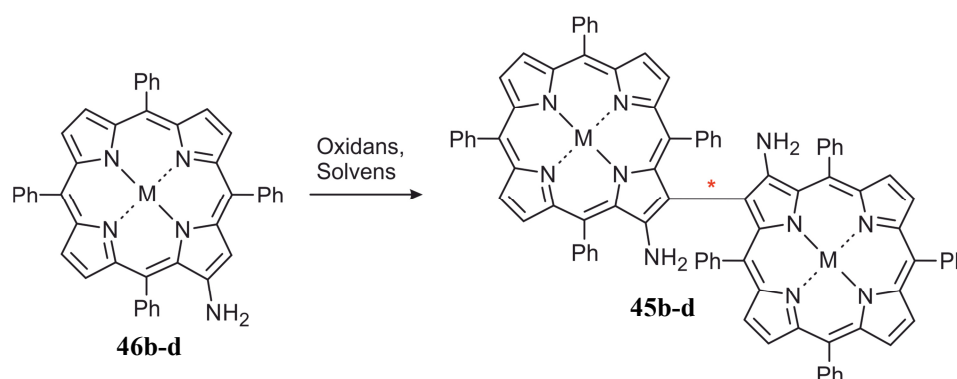
Auch diese Erkenntnisse unterstreichen, dass sich die Wahl der oxidativen Reaktionsbedingungen entscheidend auf den Verlauf der Reaktion auswirkt und somit durch geschickte Variation das gewünschte Produkt erhalten werden kann.

4.1.4.2 *Synthese bimetallierter β,β' -Diaminobisporphyrine und deren Festkörperstruktur*

Unter Verwendung der optimalen Bedingungen wurden drei weitere dimetallierte Dimere *rac*-**45b-d** synthetisiert (Tabelle 8). Allerdings musste hier das Oxidationsmittel variiert werden. Während bei der Reaktion des Cu(II)-Derivats **46b** die Verwendung von AgPF_6 die besseren Ausbeuten lieferte (Tabelle 8, Eintrag 2), war bei der Kupplung des Pd(II)-Dimers

46c und des Zn(II)-Derivats **46d** FeCl₃ das Reagenz der Wahl (Tabelle 8, Einträge 7 und 9). Das etwas mildere Oxidationsmittel FeCl₃ war geeigneter für die Reaktion der empfindlicheren Aminoporphyrine **46c** und **46d**. Da das Zn(II)-Porphyrin **45d** anfälliger gegenüber Licht und Sauerstoff war als das Pd(II)-Derivat **45c**, waren die Ausbeuten entsprechend geringer (Tabelle 8, Eintrag 9).

Tabelle 8. Gezielte Synthese der verschiedenen metallierten β,β' -Diaminobisporphyrine **45b-d** unter den optimierten Kupplungsbedingungen.



Nr.	Edukt (M)	Oxidans	Äquiv.	<i>t</i> [h]	Produkt	Ausbeute [%]
1	46b (Cu)	AgPF ₆	0.6	16	45b	94
2	46b (Cu)	AgPF ₆	1.2	16	45b	98
3	46b (Cu)	FeCl ₃	0.6	20	45b	91
4	46b (Cu)	FeCl ₃	1.2	4	45b	78
5	46c (Pd)	AgPF ₆	0.6	14	45c	84
6	46c (Pd)	FeCl ₃	0.6	18	45c	87
7	46c (Pd)	FeCl ₃	1.2	4	45c	94
8	46d (Zn)	AgPF ₆	0.6	48	45d	10
9	46d (Zn)	FeCl ₃	0.6	48	45d	30

Von den axial-chiralen β,β' -Diaminobisporphyrinen **45a** und **45c** wurden jeweils Einkristalle des racemischen Gemisches durch Überschichten einer in CHCl₃ gesättigten Lösung des entsprechenden Porphyrins mit *n*-Hexan erhalten (Abbildung 32, Kristallstrukturanalyse durchgeführt von M. Würtemberger in der Arbeitsgruppe von Prof. U. Radius).

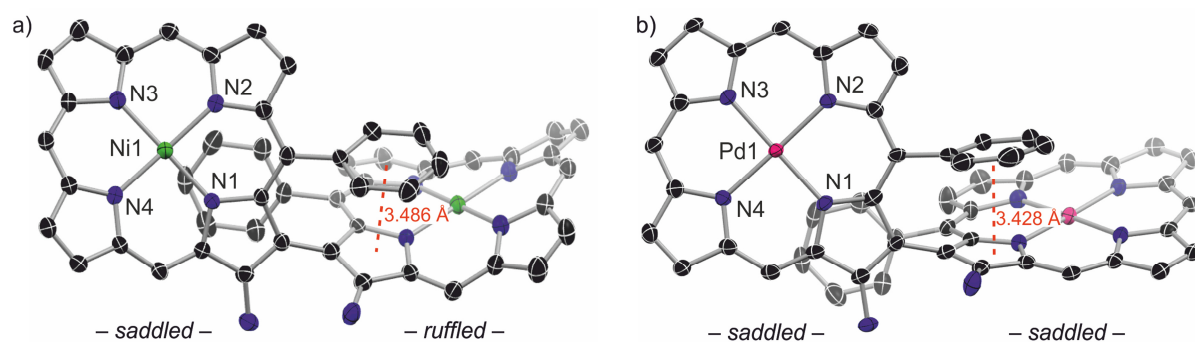


Abbildung 32. Kristallstruktur von a) **45a** und b) **45c**. Die Phenylsubstituenten an Position 10, 15 und 20 wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen.

Die Kristallstruktur des Dimers **45a** war bereits von der Arbeitsgruppe um Shinokubo beschrieben worden.^[141] Allerdings war in deren Verbindung in der asymmetrischen Einheit des Kristalls ein Chlorbenzol-Molekül enthalten anstelle eines Wasser-Moleküls wie in der Kristallstruktur des Dimers **45a**. Bemerkenswert an der Struktur von **45a** ist, dass die beiden Porphyrin-Einheiten eine unterschiedliche Konformation und die Verbindung somit keine C_2 -Symmetrie aufweist. Eine Hälfte bildet die für monomere Ni(II)-Porphyrine typische^[143,144] *ruf*-Konformation (von engl. 'ruffled' = 'gekräuselt')^[145-147] aus, wohingegen der andere Makrocyclen eine *sad*-Konformation (von engl. 'saddled' = 'gesattelt')^[145-147] aufweist (Abbildung 32, links). Die Phenylsubstituenten direkt neben der *C,C*-Achse zeigen deutlich ein π -stacking mit dem benachbarten Tetrapyrrol-Makrocyclen. Die durchschnittlichen Abstände zwischen der Pyrroleinheit und dem entsprechenden Phenylsubstituenten liegen zwischen 3.486 und 3.265 Å. Diese räumliche Nähe ist in Lösung NMR-spektroskopisch durch die deutlich hochfeldverschobenen Protonensignale des Phenylsubstituenten zu erkennen. Der Winkel der Porphyrin-Einheiten zueinander weist 54° auf. Der Diederwinkel zwischen den Pyrroleinheiten an der Achse beträgt 76° .

Die Tetrapyrrol-Makrocyclen im Palladium-Dimer **45c** weisen eine leichte *sad*-Konformation auf und sind beide fast planar. Die Phenylsubstituenten, die das π -stacking ausbilden, stehen eher peripher und nicht zentral über der benachbarten Pyrroleinheit, wie es im Nickel-Derivat der Fall ist. Die Abstände zwischen der Phenyl- und der Pyrroleinheit liegen auch hier im für β,β' -Bisporphyrine gängigen Bereich zwischen 3.428 und 3.388 Å. Die räumliche Nähe des Phenylsubstituenten zur Pyrroleinheit zeigt sich deutlich im NMR-Spektrum. Der Winkel zwischen den Ebenen der Porphyrin-Einheiten liegt bei 60° und der Diederwinkel zwischen den Pyrroleinheiten ist 84° . Beide Winkel sind damit deutlich größer als im Nickel-Derivat **45a**.

4.1.4.3 Spektroskopische Eigenschaften und Enantiomerentrennung

Alle β,β' -Diaminobisporphyrine **45a-d** zeigen, verglichen mit dem monomeren Aminoporphyrin **46a**, eine starke Verbreiterung der Soret-Bande. Das Davydov-Splitting der Soret-Bande, das für die meisten β,β' -Bisporphyrine **43** ohne Aminofunktionen typisch ist,^[36] tritt allerdings nicht auf (Abbildung 33a). Vergleicht man die Spektren der metallierten Derivate untereinander (Abbildung 33b), sieht man, dass diese kleine Unterschiede aufweisen. Die Soret-Bande des Pd(II)-Dimers **45c** ist geringfügig schmaler als die der anderen. Dies lässt sich im direkten Vergleich mit dem Ni(II)-Dimer **45a** anhand der Winkel an der C,C-Achse begründen. Diese sind im Pd(II)-Derivat **45c** signifikant größer als im Ni(II)-Derivat **45a**, dementsprechend beobachtet man im UV-Spektrum von **45c** ein schmaleres Signal für die Soret-Bande. Dass der Winkel zwischen den Porphyrin-Einheiten einen wichtigen Einfluss auf das UV-Spektrum hat, war schon in früheren Fällen^[148,149] beobachtet worden: je kleiner der Winkel, desto breiter das Signal der Soret-Bande. Die Soret-Bande in den Spektren der Cu(II)- und Zn(II)-Derivate zeigt eine leichte Schulter, was auf ein Davydov-Splitting hinweist.

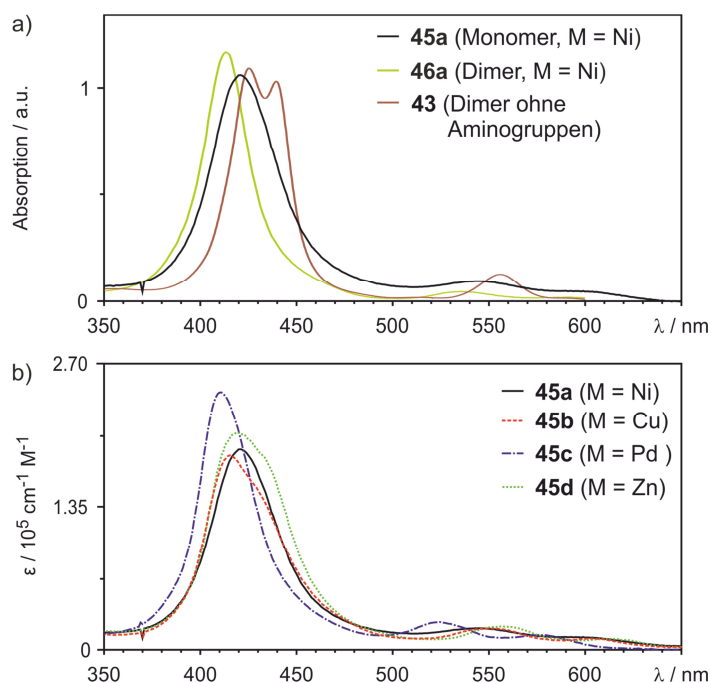


Abbildung 33. a) Vergleich der UV-Spektren des Aminoporphyrin-Monomers **46a** (grün), des entsprechenden Dimers **45a** (schwarz) und des β,β' -Bisporphyrins **43** ohne Aminofunktion neben der C,C-Achse (braun); b) UV-Spektren der vier verschiedenen metallierten β,β' -Diaminobisporphyrine **45a-d**.

Für eine eingehende stereochemische Analyse wurden die synthetisierten racemischen Gemische *rac*-**45a-d** mittels HPLC an chiraler Phase in ihre entsprechenden Atrop-Enantiomere getrennt. Hierfür wurde eine Chiralpak[®] IA-Säule (Fa. *Chiral Technologies Europe*) verwendet,

wobei die Enantiomerentrennung für die Derivate *rac-45a-c* mit einem isokratischen Lösungsmittelgemisch aus CH_2Cl_2 und *n*-Hexan (20:80, Fluss: 1.0 mL min^{-1}) erfolgte. Für die Substanz *rac-45d* wurde das Eluentenverhältnis $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -Hexan auf 40:60 geändert und der isokratischen Fluss auf 1.2 mL min^{-1} erhöht. Auf diese Weise wurden für die vier Racemate *rac-45a-d* die entsprechenden elektronischen CD-Spektren (ECD) im 'stopped-flow'-Modus erfolgreich vermessen. In Kombination mit quantenchemischen Rechnungen (durchgeführt von T. Bruhn) ließ sich die Absolutkonfiguration der Atrop-Enantiomere bestimmen (Abbildung 34). Für alle vier Derivate *rac-45a-d* war das schneller eluierende Stereoisomer *M*-konfiguriert und das langsamer eluierende Enantiomer wies die *P*-Konfiguration auf. Die 'enantiomeric similarity indices'^[150] (Δ_{ESI} , berechnet für den Bereich 350-500 nm) zeigten eine sehr gute Übereinstimmung $\Delta_{\text{ESI}} > 90\%$ für die Derivate **45a-c** und eine akzeptable $\Delta_{\text{ESI}} > 60\%$ für **45d**. Dies unterstreicht die hohe Zuverlässigkeit der Zuordnung durch die CD-Rechnungen.

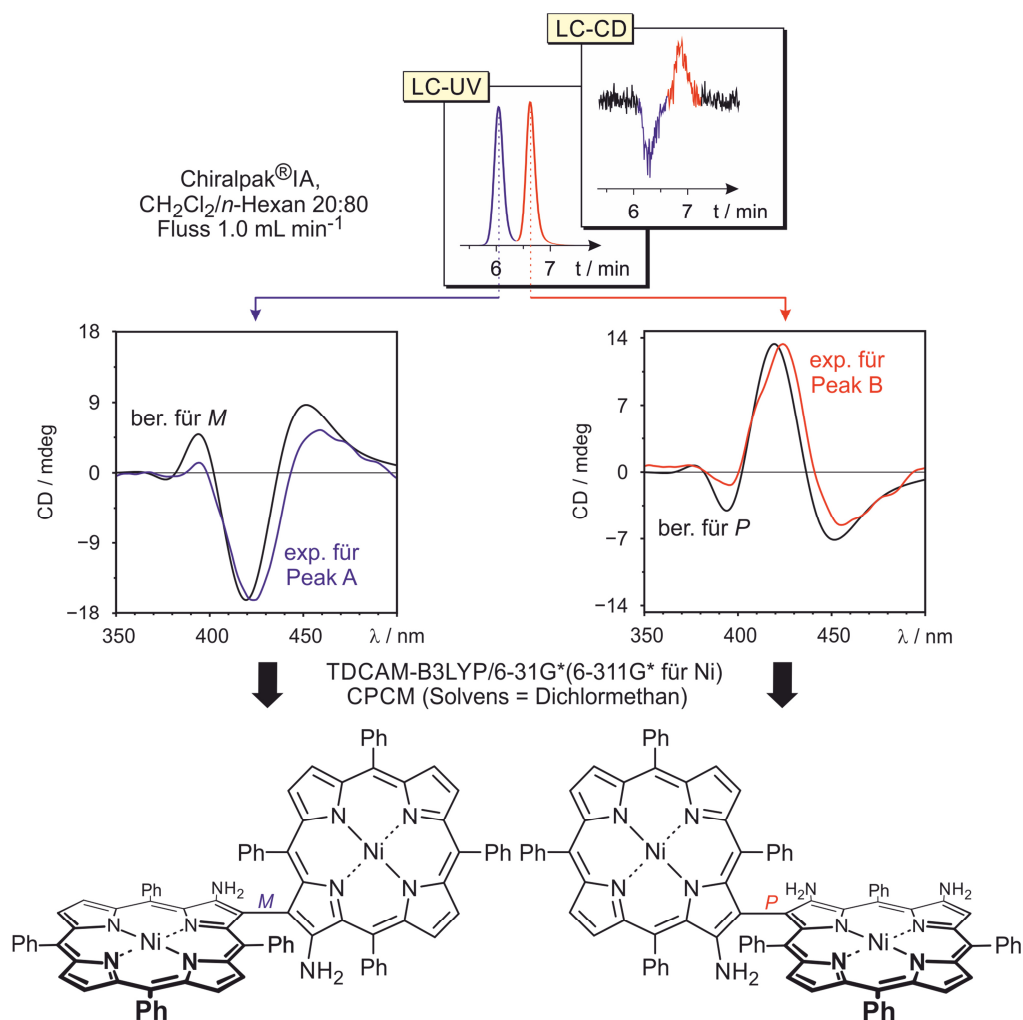


Abbildung 34. Stereochemische Analyse des β,β' -Diaminobisporphyrins **45a** mittels HPLC-CD und quantenchemischen CD-Rechnungen.

Zusätzlich zu der analytischen Enantiomertrennung erfolgte eine präparative Reinigung und Isolierung der einzelnen Enantiomere unter Verwendung einer semipräparativen Chiralpak[®] IA-Säule. Auf diesem Weg wurden jeweils 4-5 mg enantiomerenreines Material der vier Dimere **45a-d** erhalten. In den *offline* vermessenen ECD-Spektren (Abbildung 35) der einzelnen Substanzen wies das Pd(II) -Derivat **45c** die größte und das Ni(II)-Derivat die schwächste Intensität auf. Die Intensitäten der Signale von **45b** (Cu) und **45d** (Zn) lagen dazwischen.

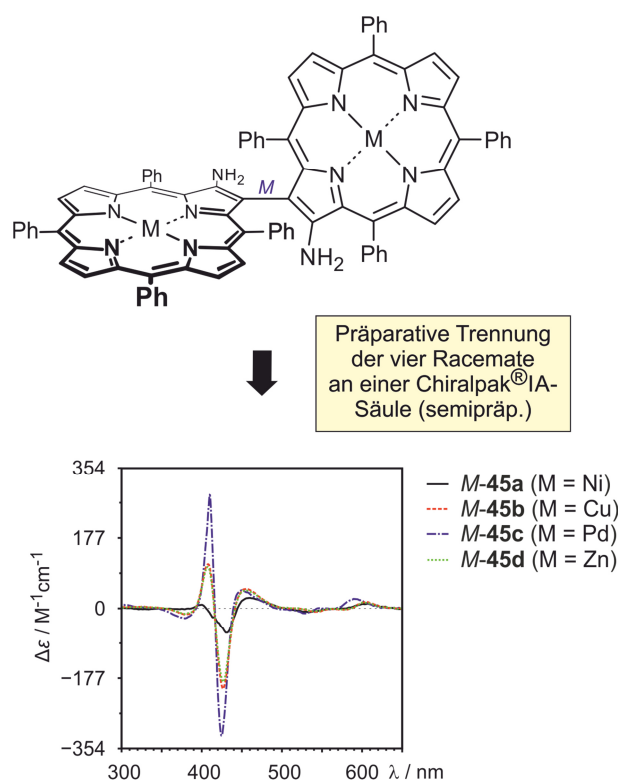


Abbildung 35. Experimentelle Offline-CD-Spektren der *M*-konfigurierten Atrop-Enantiomere **45a-d**.

Ebenso ist erwähnenswert, dass die experimentellen Spektren der *M*-konfigurierten Substanzen **45a-d** spiegelbildlich zu den Spektren der entsprechenden β,β' -Bisporphyrine *M-43* sind, die keine Aminogruppe tragen.^[36] Dies zeigt deutlich, dass selbst bei strukturell sehr ähnlichen Substanzen die quantenchemischen Berechnungen von CD-Spektren unerlässlich sind, da sonst eine falsche Zuordnung erfolgen könnte.

Intensive Vorarbeiten von D. Götz zu den Rotationsbarrieren der β,β' -Bisporphyrine **43** hatten deutlich gezeigt, dass die konfigurative Stabilität sehr stark vom Zentralmetall abhängt.^[36,131] Während das Ni/Ni- β,β' -Bisporphyrin eine konfigurativ labile Achse aufweist, ist das Ni/Ni- β,β' -Diaminobisporphyrin rotationsstabil. Eine Lösung aus enantiomerenreinem *M-45a* oder *P-45a* in Toluol erhitzte man auf verschiedene Temperaturen (60°C, 90°C, 110°C) und über eine bestimmte Zeit wurden nach definierten Zeitintervallen Proben entnommen, die mittels HPLC an chiraler Phase auf ihre Reinheit überprüft wurden. Selbst bei 110°C ließ sich anstatt der Atropisomerisierung nur eine Zersetzung beobachten. Durch die zusätzlichen Substituenten neben der zentralen Achse wurde die Rotationsbarriere stark erhöht.

4.1.4.4 Postulierter Mechanismus der oxidativen Kupplung

Neben den synthetischen und spektroskopischen Ergebnissen wurde der genaue Mechanismus der Reaktion mit Berechnungen und Experimenten detailliert untersucht. Zum einen fiel auf, dass nur ein halbes Äquivalent an Oxidationsmittel für die vollständige Homokupplung ausreichte. Dies war einfach damit zu erklären, dass 0.5 Äquivalente des Porphyrins zum Radikalkation oxidiert werden mussten, das sofort nach dessen Bildung mit der gleichen Menge an neutralem Aminoporphyrin unter Dimerisierung reagierte. Dies ist vergleichbar mit der schon lange bekannten^[137] Reaktion der oxidativen Kupplung von DPP. Hierbei entsteht ein DPP-Radikal, das in *meso*-Position die *C,C*-Bindung durch einen elektrophilen Angriff auf ein neutrales DPP bildet und durch abschließende Oxidation mit Luftsauerstoff bei der Aufarbeitung das gewünschte *meso,meso*-Dimer ergibt.^[137,151]

Ein anderer wichtiger Punkt ist die hohe Regioselektivität der Kupplung, die durch Variation der Reaktionsbedingungen gezielt *C,C*- oder *N,C*-Bindungen bildet.^[142,152] Der vermutete radikalische Mechanismus ließ sich mittels ESR-Spektroskopie bestätigen (Abbildung 36, ESR-Messung durchgeführt von I. Krummenacher in der Arbeitsgruppe von Prof. H. Braunschweig). Hierfür wurde die Probe kurz vor der Messung, direkt im Messröhrchen, präpariert und zeitnah vermessen. Das Spektrum zeigte deutlich ein Signal mit dem Landé-Faktor $g = 2.006$, was eindeutig auf ein organisches Radikal hinwies. Für die Probe wurden die Reaktionsbedingungen verwendet, die ausschließlich das *C,C*-verknüpfte Dimer lieferten. Eine Lokalisierung des Radikals an einer bestimmten Position ließ sich anhand des Spektrums nicht bestimmen. Die Regioselektivität der Reaktion wird im Folgenden mit Hilfe von Spindichte-Berechnungen (Abbildung 37b) näher erläutert.

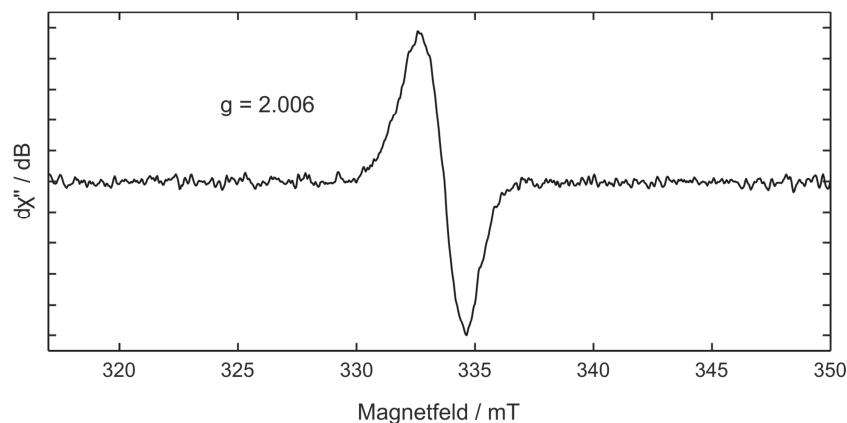
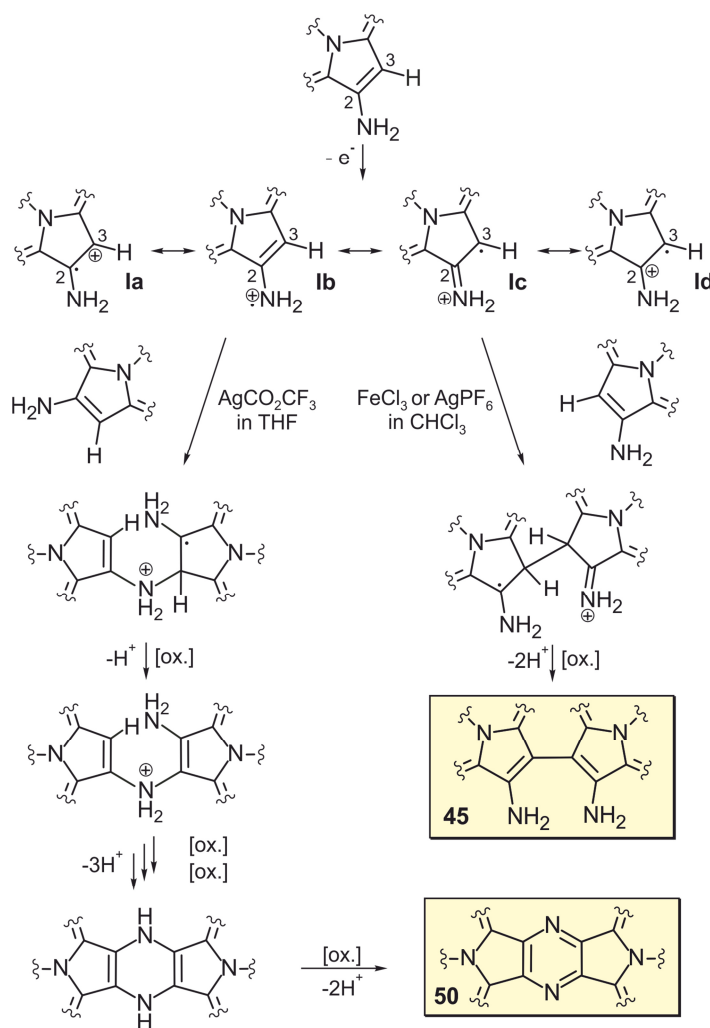


Abbildung 36. ESR-Spektrum der oxidativen Kupplung des Aminoporphyrins **46a** mit AgPF_6 in CH_2Cl_2 bei 80 K.

Für einen detaillierteren Einblick in den Mechanismus wurden zunächst die vier möglichen mesomeren Grenzstrukturen **Ia-d** des Radikalkations und dessen Reaktion mit einem neutralen Aminoporphyrin zum entsprechenden Dimer betrachtet (Schema 20). Während das Radikalkation **Ib** die Vorstufe zum *N,C*-verbrückten Dimer war, stellte **Ic** den Vorläufer für die *C,C*-Kupplung.



Schema 20. Möglicher Mechanismus für die Bildung der *C,C*- und *N,C*-verknüpften Dimere **45** und **50**.

Unter Verwendung der ω B97xD/6-31G*-Methode (6-311G* für Nickel) sollten die quantenchemischen Berechnungen beider Reaktionspartner einen weiteren Aufschluss über den postulierten Mechanismus ergeben. Für die Beurteilung der Nucleophilie des neutralen Aminoporphyrins **46a** wurden 'averaged local ionization energy' (ALIE) Oberflächen berechnet (Abbildung 37a). Diese ALIE-Oberflächen werden seit Kurzem dafür genutzt, Regioselektivitäten bei Reaktionen einfacher aromatischer Systeme vorherzusagen.^[153] T. Bruhn aus unserer Arbeitsgruppe übertrug diese Methode erstmals auf Porphyrin-Systeme.

Anhand der Färbung der Moleküloberfläche, wofür Ionisierungsdifferenzen ΔI von 0.0 bis 0.4 eV festgesetzt wurden, lassen sich die zwei reaktiven Positionen in der Verbindung **46a** erkennen (Abbildung 37a). Das Metallzentrum, was für unsere Reaktion allerdings keine Rolle spielt, weist eine geringe Ionisierungsenergie aufgrund seiner Elektronenkonfiguration und der damit verbundenen Oxidierbarkeit auf. Somit ist das Kohlenstoffatom in direkter Nachbarschaft zur Aminogruppe die einzige reaktive Position für einen nucleophilen Angriff. Da die Ionisierungsenergie direkt auf dem Kohlenstoffatom lokalisiert ist, lassen sich mit Hilfe dieser Methode die experimentell beobachteten Substitutionsreaktionen sowohl vorhersagen als auch bestätigen. Denn nicht nur die Halogenierung des Aminoporphyrins **46a** verläuft annähernd quantitativ und hochgradig regioselektiv, sondern auch die oxidative Homokupplung zum C,C-verknüpften Dimer unter Verwendung von AgPF_6 oder FeCl_3 .

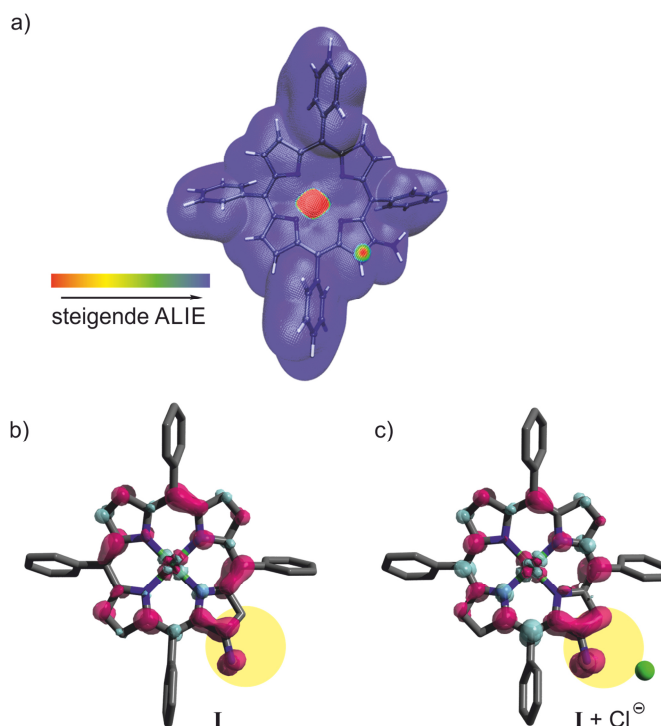


Abbildung 37. a) 'Averaged local ionization energy' (ALIE) Oberfläche des Aminoporphyrins **46a**. Berechnete Spindichte des Aminoporphyrinradikals **I** b) in Abwesenheit und c) in Anwesenheit eines Chloridions (grüne Kugel).

Die Berechnungen der Spindichte des Radikalkations **I** zeigen, dass die Spindichte hauptsächlich am Stickstoff und nicht am Kohlenstoff lokalisiert ist (Abbildung 37b). Die experimentellen Ergebnisse belegen, dass die Wahl des Lösungsmittels und des Oxidationsmittels, aber auch die Zugabe von Additiven einen Einfluss auf den Ausgang der Reaktion haben. Daher wurden diese Aspekte ebenso in weiteren Rechnungen berücksichtigt.

Die alleinige Einbeziehung der verschiedenen Lösungsmittel THF und CHCl_3 zeigt erwartungsgemäß keine Änderung der berechneten Spindichten. Allerdings ändert sich die Lage der Spindichte zusätzlich auf den Kohlenstoff C-3 bei der Anwesenheit eines Gegenions, in diesem Fall eines Chloridions (Abbildung 37c). Bei der Reaktion des Aminoporphyrins **46a** mit AgPF_6 in THF entsteht neben dem β,β' -Diaminobisporphyrin **45a** das Pyrazin-verbrückte Dimer **50a**. Eine Erklärung lässt sich anhand der bekannten Tatsache finden, dass das Silbersalz mit THF Komplexe ausbildet und so auch das Oxidationspotenzial von AgPF_6 herabgesetzt wird.^[154] Durch diese Komplexbildung des Silbersalzes wird der Lösung das Gegenion entnommen, was einen großen Einfluss auf die Lage der Spindichte im Radikalkation **I** zur Folge hat (Abbildung 37b und c). Die Zugabe der Additive NEt_3 oder DIPEA in CHCl_3 scheinen einen ähnlichen Effekt auf das Silbersalz AgPF_6 zu haben, denn auch hier wird die Bildung des *N,C*-gekuppelten Dimers **50a** beobachtet. Somit lässt sich durch die Verwendung verschiedener Reaktionsbedingungen die Lokalisation der Spindichte von der Aminofunktion auf die gesamte Enamin-Funktionalität ($\text{NH}_2\text{-C-2-C-3}$) verteilen, wohingegen eine alleinige Lokalisation am Kohlenstoff C-3 nicht möglich zu sein scheint. Dies stimmt mit dem Ergebnis der ESR-Spektroskopie überein: Bei der Probe wird keine Lokalisation des Radikals an einer bestimmten Position gemessen. Für diesen Reaktionstyp muss das Radikal auch über die Enamin-Funktionalität verteilt sein, da sonst keine *C,C*-Bindung gebildet werden kann. Auch findet unter diesen Reaktionsbedingungen ausschließlich die thermodynamisch günstigere *C,C*-Verknüpfung statt, was eindeutig an den annähernd quantitativen Ausbeuten zu erkennen ist.

Die erst kürzlich publizierten Ergebnisse^[142] der Gruppe um Shinokubo untermauern ebenfalls diese These. Denn die Zugabe von einem Überschuss an TFA und die Verwendung von Trifluorbenzol als Lösungsmittel bei der Durchführung der oxidativen Reaktion mittels DDQ lieferte ausschließlich die Bildung einer Pyrazin-verbrückten Verbindung. Somit war anzunehmen, dass TFA in Trifluorbenzol die Ausbildung der Spindichte am Kohlenstoff-Atom verhinderte und demzufolge anstelle der thermodynamisch günstigeren *C,C*-Bindung die *N,C*-Bindung geknüpft wurde.

Während mit Hilfe der in Abbildung 37a gezeigten ALIE-Berechnungen primär die Frage beantwortet wird, ob das System überhaupt eine Reaktion eingeht und welche Positionen im Molekül geringe Ionisierungsenergien aufweisen, lässt sich auch ein direkter Vergleich ähnlicher Verbindungen, wie der unterschiedlich metallierten Aminoporphyrine **46a-d**, aufstellen. Hierbei wird die Verbindung mit dem kleinsten ΔI -Wert als Standard festgelegt, woraus sich die Werte der relativen Ionisierungsenergien der anderen Substanzen ergeben. Anhand dieser Methode wird eine Vergleichsreihe für die Aminoporphyrine **46a-d** erstellt (Abbildung 38). Die Reaktivitäten der Verbindungen liegen alle in einem ähnlichen Bereich, was auch schon experimentell durch die sehr guten Ausbeuten erwiesen wurde.

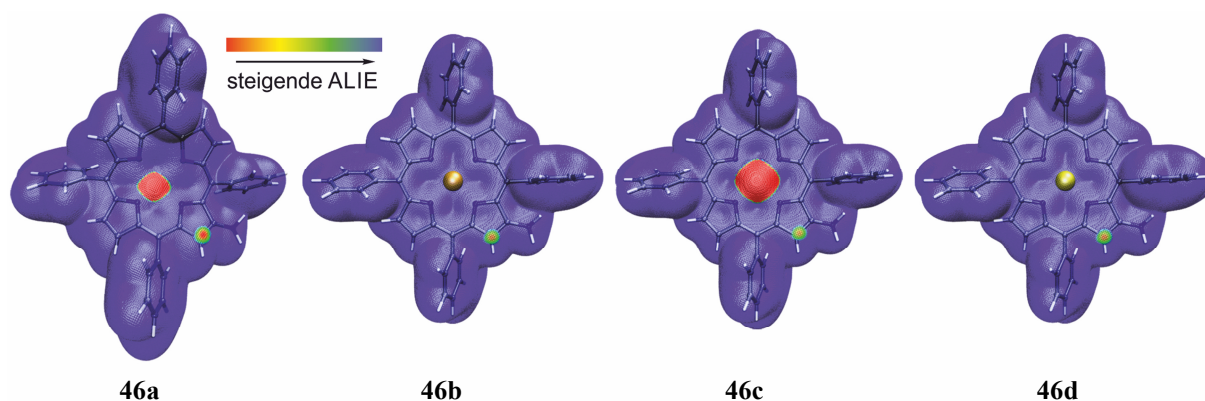
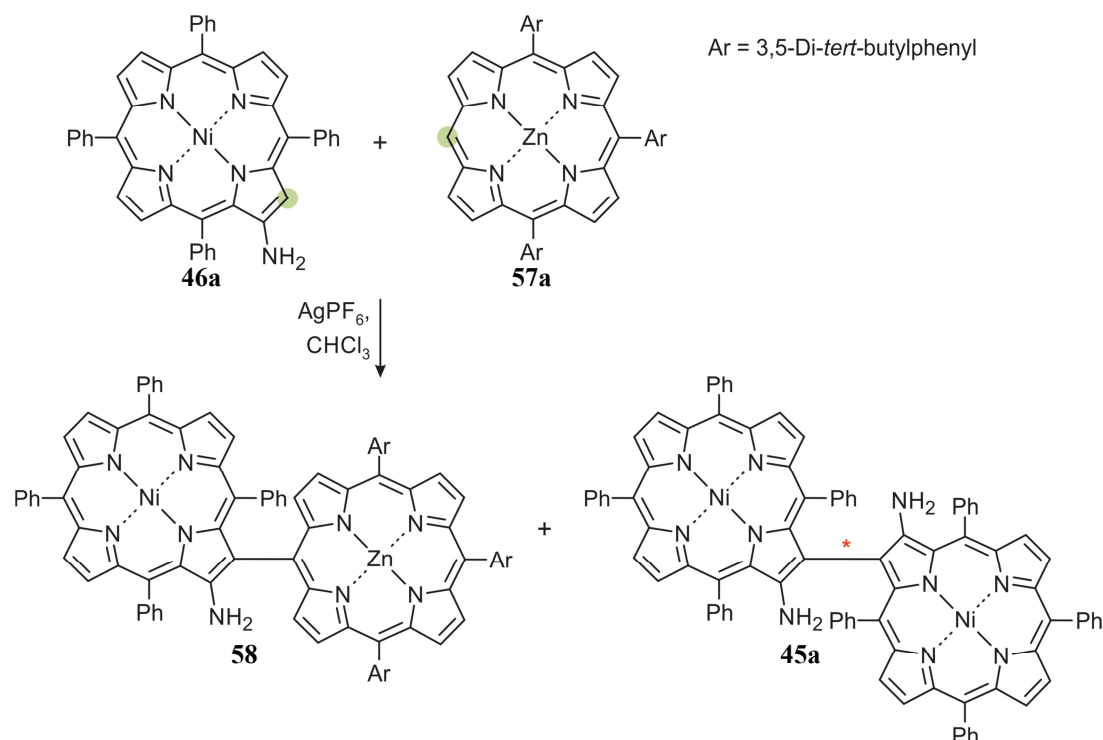


Abbildung 38. Vergleich der ALIE-Oberflächen der verschiedenen metallierten Aminoporphyrine **46a-d**.

4.2 *Synthese β ,meso-verknüpfter Dimere*

Nach erfolgreicher Synthese der β,β' -Diaminiobisporphyrine **45a-d** mittels einer oxidativen Homokupplung sollte nun unter den schon etablierten Bedingungen eine Kreuzkupplung zu β ,*meso*-verknüpften Porphyrin-Dimeren erprobt werden. Hierbei kam wiederum das Aminoporphyrin **46a** als β -Baustein zum Einsatz. Als *meso*-Baustein wurde [5,10,15-tris(3,5-di-*tert*-butylphenyl)porphyrinato]Zink(II) (**57a**) verwendet, das nur eine freie *meso*-Position trug (Tabelle 9). Setzte man jeweils ein Äquivalent der beiden Bausteine mit AgPF_6 um, so erhielt man ein Produktgemisch aus dem homogekuppelten Dimer **45a** und dem gewünschten Kreuzkupplungsprodukt **58** (A_3 - β TAP-Typ^[155]), das allerdings nur mit einer Ausbeute von 15% gebildet wurde, und das Dimer **45a** mit einer Ausbeute von 36% (Tabelle 9, Eintrag 1). Gab man den *meso*-Baustein **57** im Überschuss (3.0 Äquiv.) zu, erfolgte ausschließlich die gewünschte Kreuzkupplung in moderaten Ausbeuten von 45% (Tabelle 9, Eintrag 2). Zusätzlich wurde in manchen Fällen auch ein β ,*meso*-Dimer ohne Zink in geringen Mengen (bis 5%) isoliert. Demnach wurde das β ,*meso*-Dimer unter den sauren Reaktionsbedingungen demetalliert.

Bei dieser Kreuzkupplung sollte in der Theorie auch eine Homokupplung des *meso*-Bausteins stattfinden, was allerdings nicht beobachtet wurde. Die direkte Synthese des *meso,meso*-Produkts ausgehend von **57a** unter denselben Bedingungen gelang, allerdings mit einer viel längeren Reaktionsdauer im Gegensatz zu der der β,β' -Homokupplung. Führte man die Reaktion mit dem *meso*-Baustein [5,10,15-tris(3,5-di-*tert*-butylphenyl)porphyrinato]-Nickel(II) (**57b**) durch (Tabelle 9, Einträge 3 und 4), so beobachtete man lediglich die Bildung des β,β' -Diaminiobisporphyrins **45a** und der *meso*-Baustein wurde annähernd quantitativ reisoliert. Bei dem Versuch, eine gezielte Homokupplung der Verbindung **57b** durchzuführen, wurde dünnschichtchromatographisch keine Umsetzung detektiert.

Tabelle 9. Oxidative Kreuzkupplung zu β ,*meso*-verknüpften Porphyrin-Dimeren.

Nr.	Edukt (46a)	Äquiv.	Edukt (M)	Äquiv.	AgPF_6 [Äquiv.]	Ausbeute (58) [%]	Ausbeute (45a) [%]
1	46a	1.0	57a (Zn)	1.0	0.6	15	36
2	46a	1.0	57a (Zn)	3.0	0.6	45	0
3	46a	1.0	57b (Ni)	1.0	0.6	0	74
4	46a	1.0	57b (Ni)	3.0	0.6	0	89

Demnach scheint die Reaktivität des *meso*-Bausteins sehr stark vom Zentralmetall abhängig zu sein. Außerdem weisen die beiden Bausteine offensichtlich einen großen Unterschied in ihrem Oxidationspotenzial und in ihrer Nucleophilie auf. Beispiele, bei denen ähnliche Ergebnisse beobachtet wurden, waren die Arbeiten von Osuka *et al.* zur Synthese diverser Multiporphyrin-Systeme, wie beispielsweise die lineare Polymerisation von Zink(II)-5,15-Diarylporphyrinen^[137,156] oder die Homokupplung oligomerer Porphyrin-Systeme, mit unterschiedlich metallierten *meso*-unsubstituierten Einheiten, zu windmühlenartigen Antennen-Komplexen, bei deren Aufbau die *meso,meso*-Kupplung ausschließlich an den mit Zink(II) und nie an den mit Nickel(II) metallierten Tetrapyrrol-Makrocyclen stattgefunden. Die Gruppe um Zheng beschrieb eine starke Metallabhängigkeit

bei der PIFA-unterstützten Homokupplung zu *meso,meso*-verknüpften und zu dreifach-verknüpften Porphyrin-Dimeren.^[157]

Die experimentellen Ergebnisse (Tabelle 9, Einträge 1-4) zeigten, dass das Aminoporphyrin **46a** ein höheres Oxidationspotenzial als der eingesetzte *meso*-Baustein **57a** oder **57b** aufwies. Denn es wurde ausschließlich die Verbindung **46a** oxidiert und es wurde keine *meso,meso*-Homokupplung beobachtet. Allerdings reagierten beide Derivate **46a** und **57a** als Nucleophile, worauf die Konkurrenzreaktion hinwies, nämlich die Bildung des $\beta,meso$ - und des β,β -verknüpften Dimers. Durch das Erhöhen der Äquivalente an **57a** wurde die Homokupplung vollständig unterbunden (Tabelle 9, Einträge 1 und 2). Das Ausbleiben der $\beta,meso$ -Kreuzkupplung bei der Verwendung des mit Nickel metallierten Triarylporphyrins **57b** war ein Hinweis auf dessen geringe Nucleophilie an der freien *meso*-Position (Tabelle 9, Einträge 3 und 4). Die von T. Bruhn durchgeführten quantenchemischen Berechnungen der ALIE-Oberflächen der entsprechenden *meso*-Bausteine geben einen detaillierteren Einblick in die Reaktivität und Selektivität der eingesetzten Porphyrine und bestätigen die bislang durch die Experimente getroffenen Aussagen (Abbildung 39). Die Nucleophilie der Triarylporphyrine mit einer freien *meso*-Position ist, wie schon experimentell ersichtlich, sehr stark vom Zentralmetall abhängig. Im direkten Vergleich der beiden neutralen Porphyrine **57a** und **57b** zeigen die ALIE-Oberflächen eine geringe Ionisierungsenergie an der freien *meso*-Position des Triarylporphyrins **57a** mit Zink als Zentralmetall, was die gute Reaktivität als Nucleophil erklärt. Im Gegensatz dazu weist das Derivat **57b** mit Nickel als Zentralmetall eine höhere Ionisierungsenergie an der freien *meso*-Position auf. Aufgrund seiner Elektronenkonfiguration zeigt das Zentralmetall Zink eine sehr hohe und Nickel hingegen eine sehr geringe Ionisierungsenergie. Dies ist auf das Oxidationspotenzial der Metalle zurückzuführen und wie auch schon beim Aminoporphyrin **46a** für den Verlauf der Reaktion zu vernachlässigen. Die Färbung der Bindung zwischen den β -Positionen an den Pyrroleinheiten deutet auf eine mögliche Additionsreaktion hin, welche allerdings keinen Einfluss auf die durchgeführte Reaktion und deren verwendete Bedingungen hat.

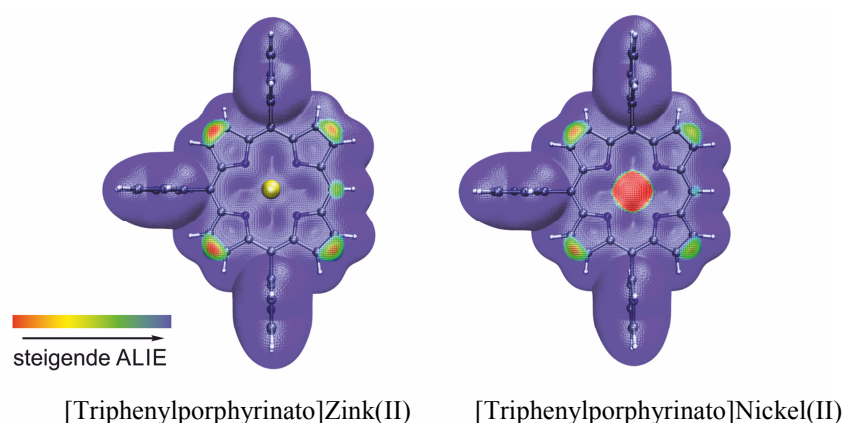


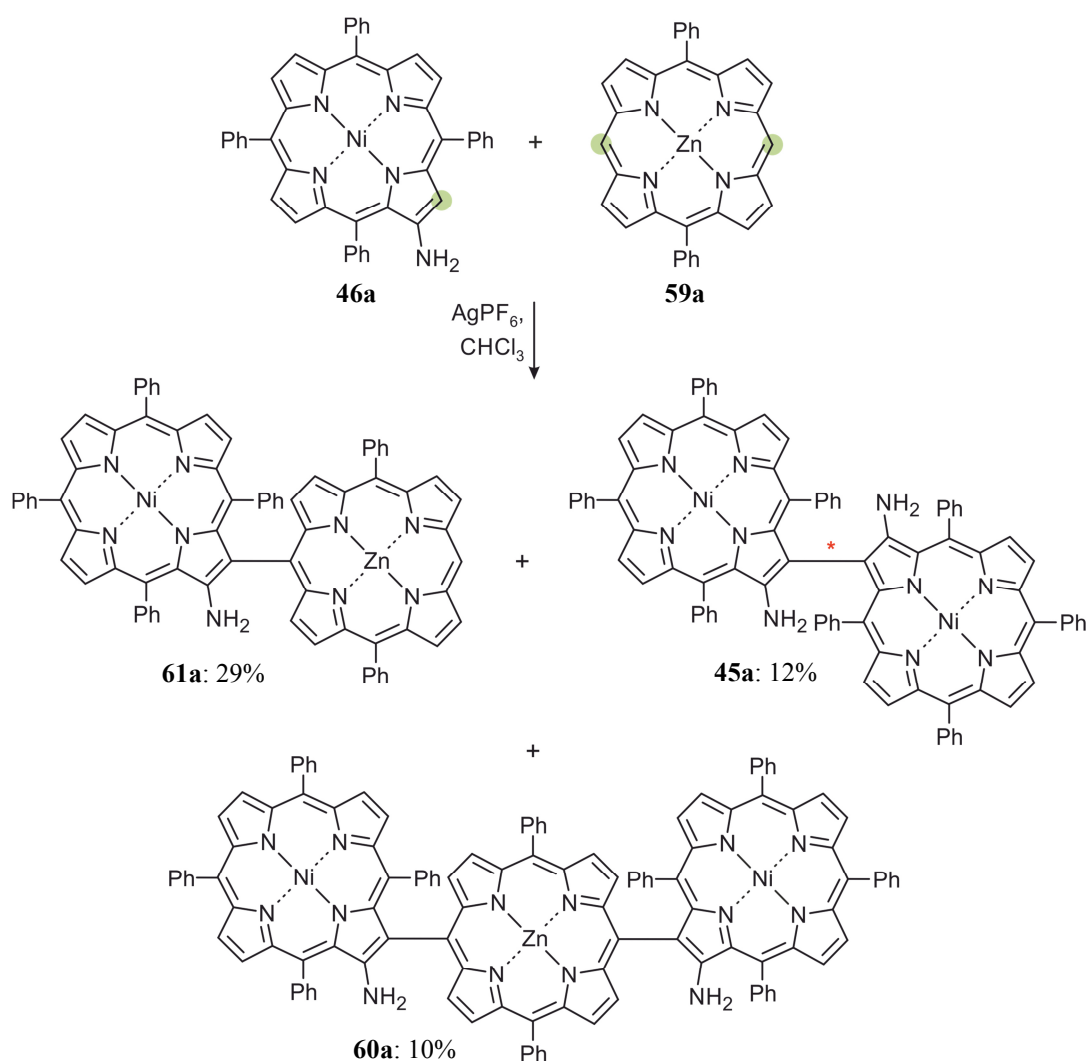
Abbildung 39. Berechnete ALIE-Oberflächen zweier unterschiedlich metallierter Triphenylporphyrine.

Zusammenfassend ließen sich anhand der durchgeführten Synthese zum β ,*meso*-verknüpften Porphyrin-Dimer **58** erste entscheidende Erfahrungen und Informationen hinsichtlich der unterschiedlichen Reaktivitäten der eingesetzten Bausteine und deren Metallabhängigkeit sammeln. Diese wurden verglichen mit in der Literatur beschriebenen Fällen^[137,156,157] auch erwartet und wurden durch quantenchemische Berechnungen in unserer Gruppe detailliert aufgeklärt. Die berechneten ALIE-Oberflächen lieferten eine Begründung für die experimentell erhaltenen Ergebnisse und sollten auch in zukünftigen Fällen zuverlässig die Selektivität und Effektivität verschiedener Reaktionen vorhersagen können.

4.3 *Synthese von β ,meso, β -Trimeren*

4.3.1 *Konstitutionell symmetrische β ,meso, β -Trimere*

Nach erfolgreicher Darstellung des β ,meso-Dimers sollten nun auch β ,meso, β -Trimere mit zusätzlichen Aminosubstituenten direkt neben den *C,C*-Verbindungsachsen in den äußeren Porphyrinen synthetisiert werden. Hierbei war das Vorgehen analog der schon beschriebenen Kreuzkupplung (Kapitel 4.2) zum Dimer, nur dass in diesem Fall ein mit Zink metalliertes Diphenylporphyrin(DPP)-Derivat **59a** mit zwei freien *meso*-Positionen Verwendung fand.



Schema 21. Synthese eines β ,meso, β -verknüpften Porphyrin-Trimers **60** unter oxidativen Bedingungen (AgPF₆, 1.2 Äquiv.) ausgehend von NiTPPNH₂ (**46a**, 2.2 Äquiv.) und ZnDPP (**59a**, 1.0 Äquiv.).

Bei der Wahl fester Äquivalente an Porphyrin-Monomeren und an Oxidationsmittel entstand immer ein Gemisch aus dem β,β' -verknüpften Dimer **45a**, dem $\beta,meso$ -Dimer **61** und dem gewünschten $\beta,meso,\beta$ -Trimer **60**. Die erneute Zugabe von Aminoporphyrin **46a** und vom Oxidationsmittel während der Reaktion ließ das $\beta,meso$ -Dimer **61** vollständig weiterreagieren. Das gewünschte Trimer **60** wurde unter den optimierten Methoden jedoch nur mit einer geringfügig besseren Ausbeute von 17% isoliert. Wie schon bei der Synthese des $\beta,meso$ -Dimers **58** wurde auch bei dieser Reaktion die Entfernung des Zinks aus dem Porphyrin beobachtet, sowohl auf der Stufe des Dimers als auch auf der Stufe des Trimers. Unter Verwendung von Ni(II)DPP **59b**, Pd(II)DPP **59c** oder der freien Base **59d** fand ausschließlich die Homokupplung des Aminoporphyrins **46a** zum β,β' -verknüpften Dimer **45a** statt und der entsprechende *meso*-Baustein wurde fast vollständig zurückgewonnen.

Auch bei dieser Synthese sollten die Reaktivitäten der verwendeten Substanzen, speziell die der *meso*-Bausteine, eingehend untersucht werden. Setzte man nur Zn(II)DPP **59a** mit AgPF_6 in CHCl_3 um, ließ sich eine Homokupplung des *meso*-Bausteins verfolgen. Bei der Reaktion der Substanz Ni(II)DPP **59b** unter den gleichen Bedingungen war jedoch keine Umsetzung zu beobachten. Die von T. Bruhn durchgeführten Rechnungen zeigen deutlich, dass in den Radikalkationen der beiden Systeme **59a** und **59b** die Spindichte an den *meso*-Positionen lokalisiert ist (Abbildung 40). Bei der oxidativen Homokupplung der beiden Diphenylporphyrine – wie schon aufgrund der vorherigen Ergebnisse erwartet – reagiert nur das mit Zink metallierte Derivat **59a** und die mit Nickel metallierte Verbindung **59b** nicht. Dies ist ein erneuter Hinweis darauf, dass die Nucleophilie der *meso*-Bausteine stark vom Metall abhängt.

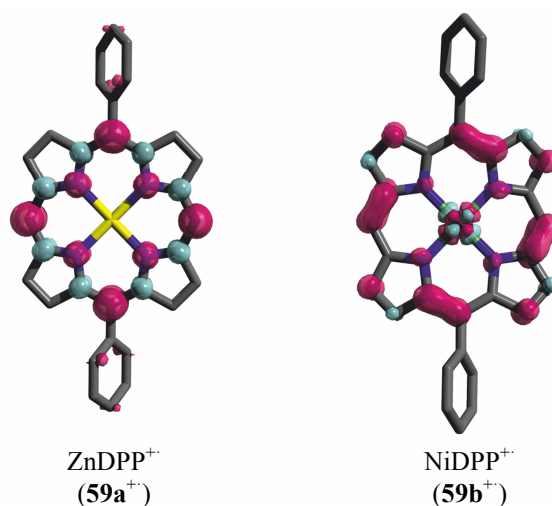
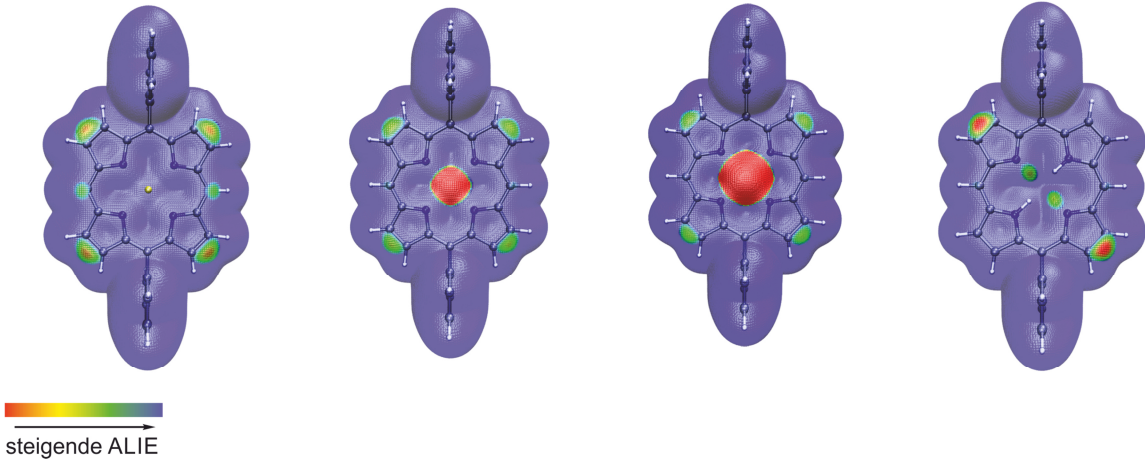


Abbildung 40. Berechnete Spindichten der Radikalkationen von ZnDPP und NiDPP.

Daher wurden von T. Bruhn auch für diese Systeme begleitend zu den Experimenten quantenchemische Berechnungen der ALIE-Oberflächen verschiedener DPP-Derivate durchgeführt. Unter Verwendung der ΔI -Werte der Substanz **59a** als Standard werden die relativen Ionisierungsenergien der unterschiedlich metallierten Verbindungen ermittelt und eine Reaktivitätsreihe aufgestellt, die einen direkten Vergleich ermöglicht (Tabelle 10). Auch diese Systeme weisen analog zu den Triarylporphyrinen (Kapitel 4.2) ebenfalls eine starke Abhängigkeit der Reaktivität vom insertierten Zentralmetall auf. Wie schon anhand der Experimente erwartet, zeigt das mit Zink metallierte Diphenylporphyrin **59a** eine hohe Nucleophilie an den freien *meso*-Positionen. Das Pd(II)DPP **59b** hingegen besitzt hier eine etwas höhere Ionisierungsenergie. Das mit Nickel metallierte DPP **59c** und die freie Base **59d** weisen keine Nucleophilie an den freien *meso*-Positionen auf. Die experimentellen Ergebnisse dazu – jeweils unter Verwendung des entsprechenden *meso*-Bausteins **59b** oder **59c** – gehen mit den Berechnungen einher, denn es wird kein $\beta,meso,\beta$ -verknüpftes Trimer gebildet.

Tabelle 10. ALIE-Oberflächen unterschiedlich metallierter DPP-Derivate und deren Reaktivität als *meso*-Bausteine bei der oxidativen Synthese von $\beta,meso,\beta$ -Trimeren.



ZnDPP (59a)	NiDPP (59b)	PdDPP (59c)	2HDPP (59d)
Reaktion 17% Trimer isoliert	Keine Reaktion	Keine Reaktion	Keine Reaktion

Die Ausbeuteeinbußen bei der Synthese des Trimers lagen wahrscheinlich auch an der beobachteten Demetallierung des zentralen Porphyrins. Denn unter Berücksichtigung ALIE-Oberflächen sollte das β ,*meso*-verknüpfte Dimer ohne Zink an seiner freien *meso*-Position wohl ähnlich unreaktiv sein wie die *meso*-Positionen der monomeren freien Base **59d** (Tabelle 10).

Die synthetisierten Trimere können, abhängig vom Substitutionsmuster der Reste an den *meso*-Positionen, sowohl achiral als auch chiral sein. Selbst achirale Triporphyrine weisen aufgrund der sterischen Hinderung der Phenylsubstituenten an C-5' und C-5'' eine *cis/trans*-Isomerie auf (Abbildung 41). Diese wurde bereits ausgiebig in den Vorarbeiten von D. Götz und A. Gehrold analysiert und diskutiert.^[131,155,158] Das im Rahmen dieser Arbeit synthetisierte Trimer **60** wurde als ein reines Diastereomer isoliert, von dem sich allerdings die vorliegende Konformation mittels NMR-spektroskopischer Analyse angesichts der symmetrischen Konstitution nicht bestimmen ließ. Sehr wahrscheinlich hatte sich das sterisch weniger gehinderte *trans*-Isomer gebildet.

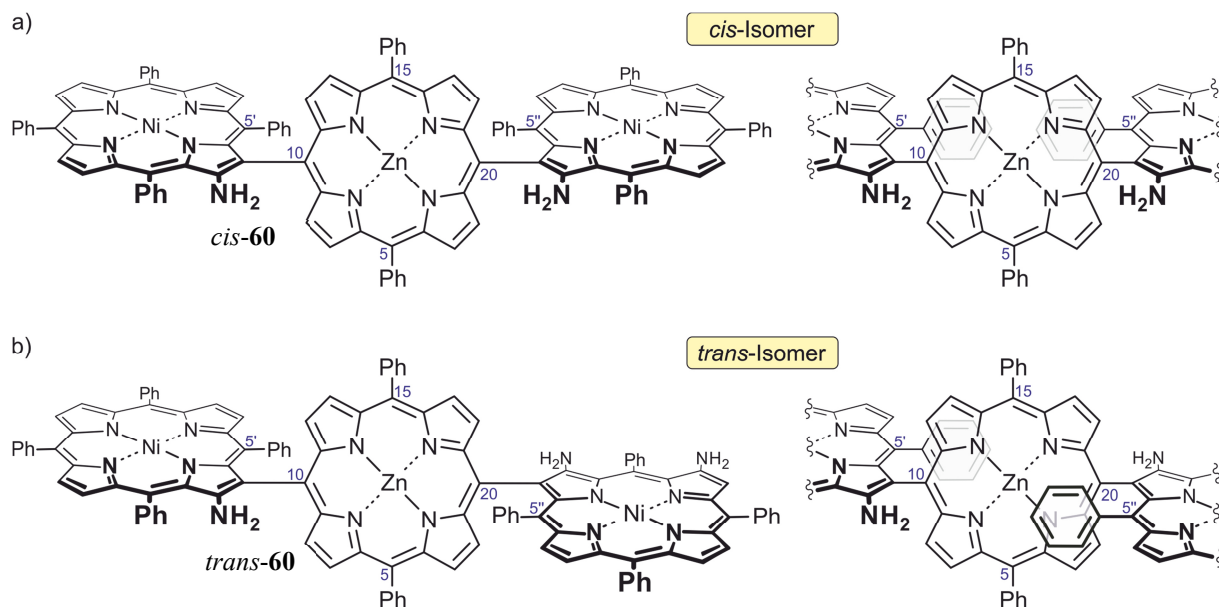


Abbildung 41. Zwei mögliche stabile Konformationen der *cis/trans*-Isomerie bei β ,*meso*, β -verknüpften Trimeren. Anordnung der Phenylsubstituenten an den Positionen C-5' und C-5'' a) auf derselben Seite oder b) auf der gegenüberliegenden Seite des *meso*-Bausteins.

4.3.2 Konstitutionell unsymmetrische β ,*meso*, β -Trimere

Für 2D-NMR-spektroskopische Analysen zur Aufklärung der *cis/trans*-Isomerie sollte ein eng verwandtes, aber konstitutionell unsymmetrisches, Trimer **62** synthetisiert werden (Abbildung 42).

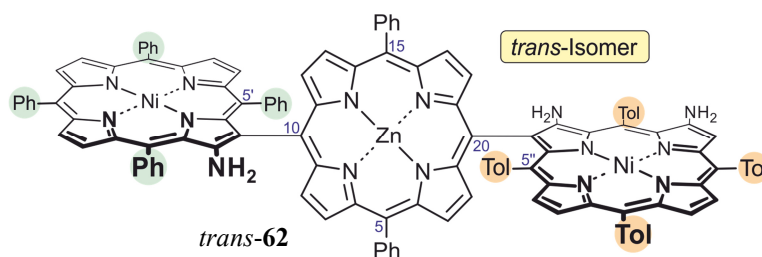
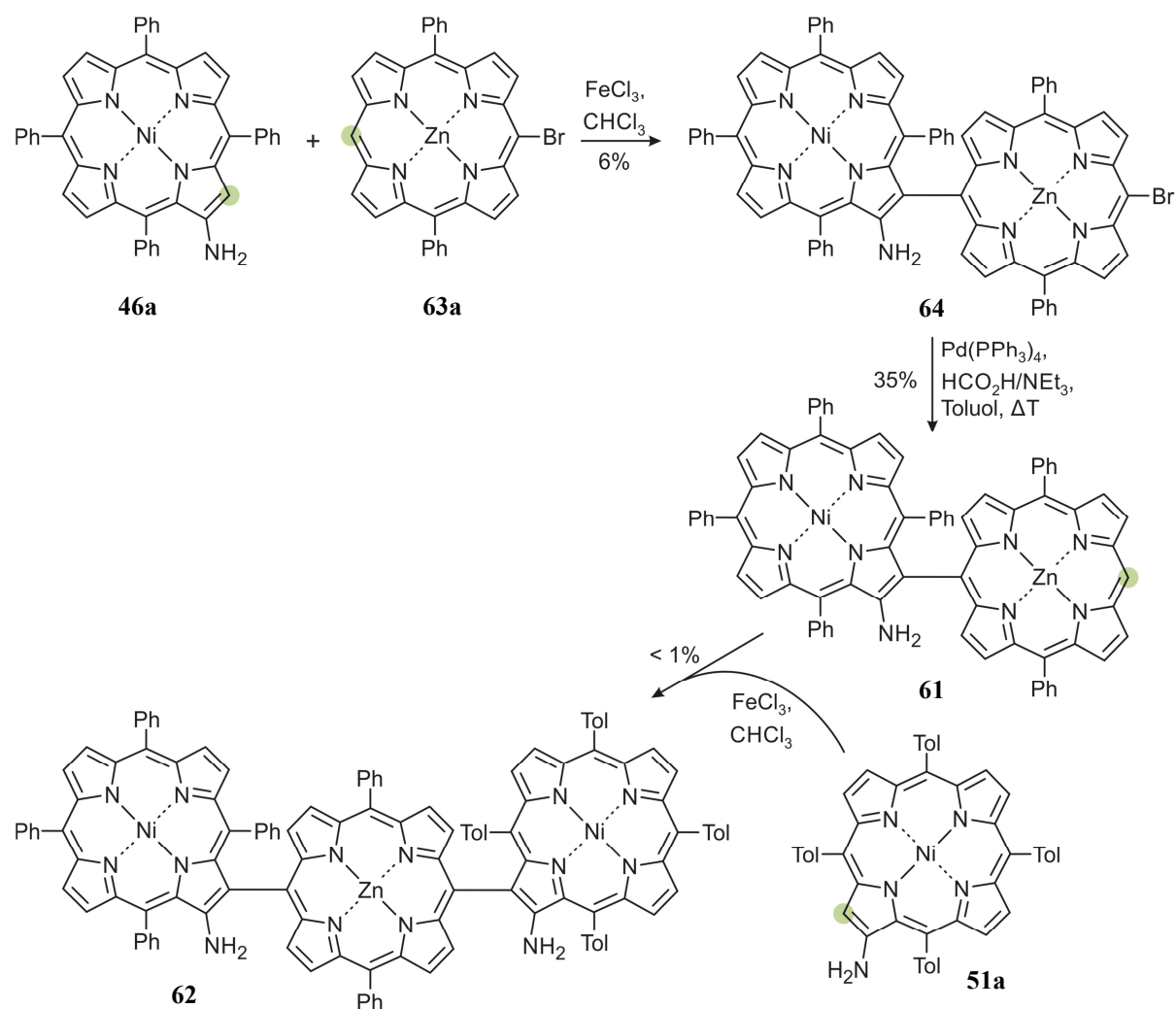


Abbildung 42. *trans*-Diastereomer eines konstitutionell unsymmetrischen Trimers **62**.

Das unsymmetrische Trimer **62** sollte in zwei getrennten oxidativen Kupplungsschritten aufgebaut werden. Da über die durchgeführte Synthesesequenz zum symmetrischen Trimer **60** (Schema 21) das benötigte β ,*meso*-verknüpfte Dimer **61** nicht gezielt in guten Ausbeuten zugänglich war, wurde eine etwas abgeänderte Route gewählt. Diese ist in Schema 22 gezeigt und sollte von der Verwendung eines monounsubstituierten Diphenylporphyrins **63a** profitieren, in dem die zweite Position mit einem Bromatom blockiert war. Dieses sollte sich nach in der Literatur^[159] beschriebenen Bedingungen leicht abspalten lassen. Der benötigte *meso*-Baustein, das monobromierte Zn(II)DPP **63a**, wurde ausgehend von Zn(II)DPP **59a** in Anlehnung an die Literatur^[160] synthetisiert. Die beiden Bausteine, das Aminoporphyrin **46a** und das bromierte Diphenylporphyrin **63a**, wurden in CHCl₃ mit dem Oxidationsmittel FeCl₃ versetzt. Das gewünschte Dimer **64** wurde allerdings nur mit einer Ausbeute von 6% isoliert. Hauptsächlich wurde – wie erwartet – das β , β' -verknüpfte Dimer **45a** gebildet. Im nächsten Schritt folgte die Hydrodebromierung der dimeren Verbindung **64** unter literaturbekannten Bedingungen, was das gewünschte Dimer **61** mit freier *meso*-Position in 35% Ausbeute ergab. Die abschließende oxidative Kupplung der dimeren Verbindung **61** mit dem Aminoporphyrin **51a** unter Verwendung von FeCl₃ lieferte das gewünschte unsymmetrische Trimer **62**, jedoch nur in Spuren, die massenspektrometrisch nachgewiesen wurde.



Schema 22. Syntheseroute zur Darstellung eines konstitutionell unsymmetrischen Trimers **62**.

Nachdem der erste Reaktionsschritt nur sehr schlechte Ausbeuten geliefert hatte, wurden von T. Bruhn auch hierzu ALIE-Rechnungen für den entsprechenden *meso*-Baustein **63a** durchgeführt (Abbildung 43). Experimentell wurde zwar nur das Zn(II)-Derivat **63a** verwendet, allerdings wurde aufgrund der bislang gesammelten Erfahrungen ebenfalls auch das Pd(II)-Derivat **63b** berechnet. Die berechneten ALIE-Oberflächen zeigen deutlich, dass – lässt man das Metallzentrum außer Acht – die reaktivste Stelle im Molekül das Bromatom ist. Die freie *meso*-Position weist sowohl im Zn(II)DPP- als auch im Pd(II)DPP-Derivat eine sehr hohe Ionisierungsenergie auf. Somit sind die Verbindungen **63a,b** für die gewünschte nucleophile Substitution nicht geeignet.

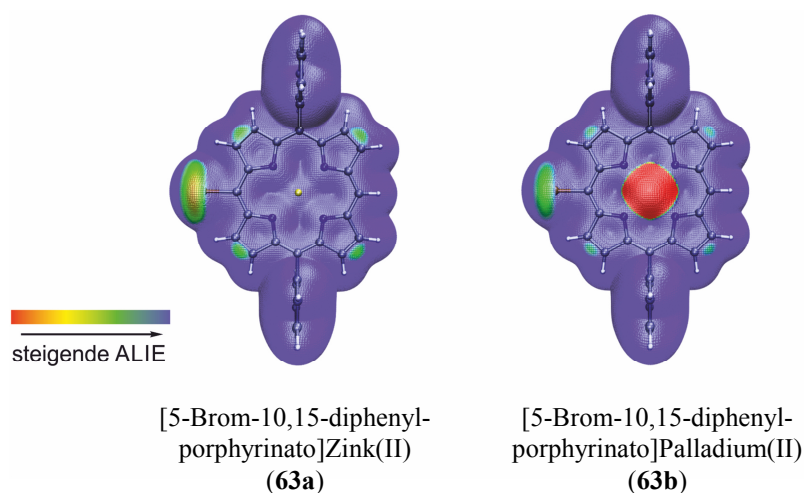


Abbildung 43. ALIE-Oberflächen der einfach bromierten Zn(II)- und Pd(II)-Diphenylporphyrine **63a** und **63b**.

Bei der Synthese der Trimere fiel auf, dass das mit Zink metallierte Diphenylporphyrin **59a** zwar hinsichtlich der Ionisierungsenergie der geeignetste Baustein ist, aber auch das Metallporphyrin ist, aus dem sich das Zentrallmetall am leichtesten unter sauren Bedingungen aus entfernen lässt. Die beobachtete Demetallierung könnte wahrscheinlich ein Grund dafür sein, dass bei der Synthese des symmetrischen Trimers **60** (Schema 21) und auch beim abschließenden Reaktionsschritt zum unsymmetrischen Trimer **62** (Schema 22) die Ausbeuten so schlecht ausfielen. Denn wie schon in Tabelle 10 (Kapitel 4.3.1, Seite 89) gezeigt, ist die Ionisierungsenergie an der freien *meso*-Position an einem metallfreien Porphyrin-Makrocyclus sehr hoch. Ein weiterer Grund für die geringen Ausbeuten war eine mögliche Zersetzung der Systeme unter den verwendeten Bedingungen. Dies konnte zwar nicht nachgewiesen werden, war allerdings nicht auszuschließen.

5 Aufklärung der Stereostruktur neuartiger chiraler Poly-Pyrrole

5.1 Siamesische Zwillingssporphyrine

Nicht nur die bekannten Vertreter der Tetrapyrrol-Makrocyclen, wie z. B. die Porphyrine, stehen aufgrund ihrer elektrochemischen und physikalischen Eigenschaften im Fokus der aktueller Forschung, sondern auch andere polypyrrolische Systeme, wie expandierte Porphyrine, erweisen sich als interessante Substanzen. Diese unterscheiden sich vom klassischen Tetrapyrrol-Makrocyclus durch ihre elektronischen Eigenschaften, ihre Reaktivitäten und ihr Koordinationsverhalten. Sehr bemerkenswert ist die Ausbildung von Möbius-aromatischen oder antiaromatischen Systemen, die zudem verdrillte Strukturen haben.^[161]

In enger Kooperation der Arbeitsgruppen C. Brückner (University of Connecticut) und F. Meyer (Universität Göttingen) wurden drei Derivate eines sogenannten siamesischen Zwillingssporphyrins von L. Blusch synthetisiert. Die Struktur dieser Substanzklasse basiert auf einem Hexaphyrin-Grundgerüst, wobei die zwei zentralen Fünfringe keine Pyrrole, sondern Pyrazole sind, so dass das System wie eine Verschmelzung zweier Porphyrin-Einheiten zu einem siamesischen Zwilling wirkt (Abbildung 44).^[162]

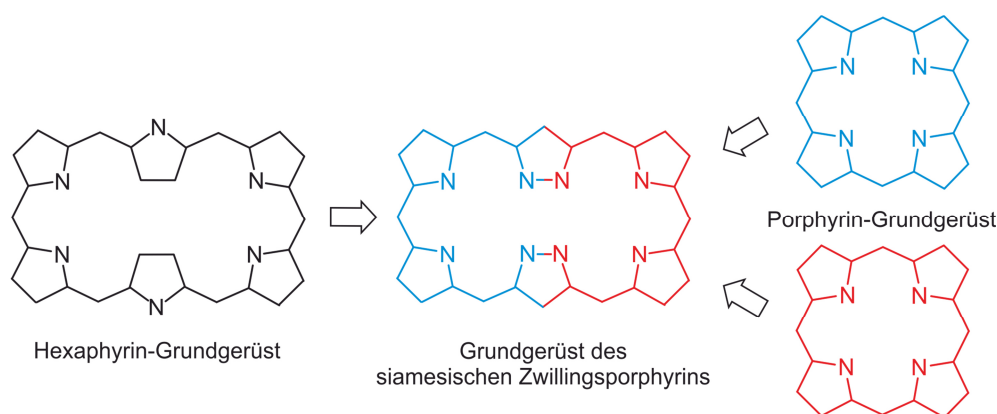
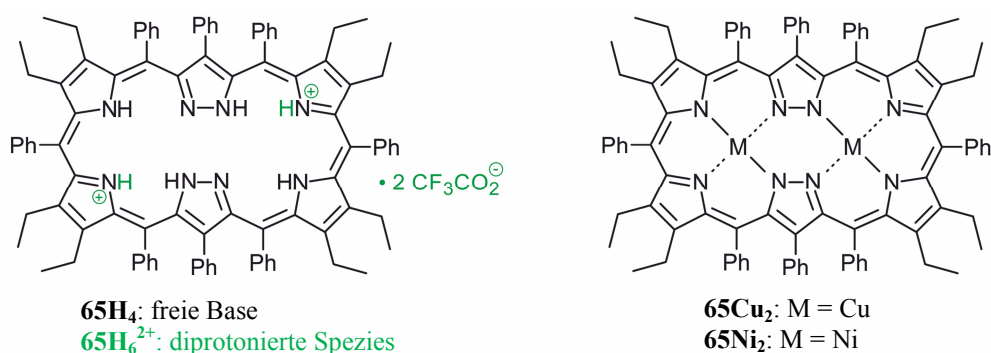


Abbildung 44. Struktur des siamesischen Zwillingssporphyrins basierend auf einem Hexaphyrin-Grundgerüst und augenscheinlich einer Fusion zweier Porphyrin-Einheiten miteinander.

Die Synthese des siamesischen Zwillingssporphyrins **65** gelang über eine 3+3-Kondensation einer Pyrazol-Pyrrol-Hybridverbindung mit Benzaldehyd und lieferte die freie Base **65H₄** des siamesischen Zwillingssporphyrins (Abbildung 45). Durch Zugabe von TFA bildete sich die diprotonierte Spezies **65H₆²⁺**. Die Komplexierung der neutralen Verbindung **65H₄** mit Kupfer(II) oder Nickel(II) ergab die entsprechenden Dimetallkomplexe **65Cu₂** und **65Ni₂** (Abbildung 45).^[162,163]

Abbildung 45. Struktur der verschiedenen Derivate der Verbindung **65**.

NMR-spektroskopische Untersuchungen im Rahmen einer Titrationsreihe der Verbindung **65H₄** mit TFA sowie analoge UV-Titrationsen ergeben, dass der Ligand **65H₆²⁺** ein nichtaromatisches π -System im Gegensatz zum analogen 26 π -System des Hexaphyrins aufweist.^[162,163] Die Röntgenstrukturanalyse am Einkristall der Verbindung **65H₆²⁺** weist anhand der Bindungsabstände im System ebenfalls auf das Vorliegen zweier unabhängiger π -Systeme im Pyrazol-expandierten Porphyrinoid hin (Abbildung 46a). Die Struktur der Verbindung **65H₆²⁺** zeigt eine starke Verdrillung des Makrocyclus auf (Abbildung 46b).^[163]

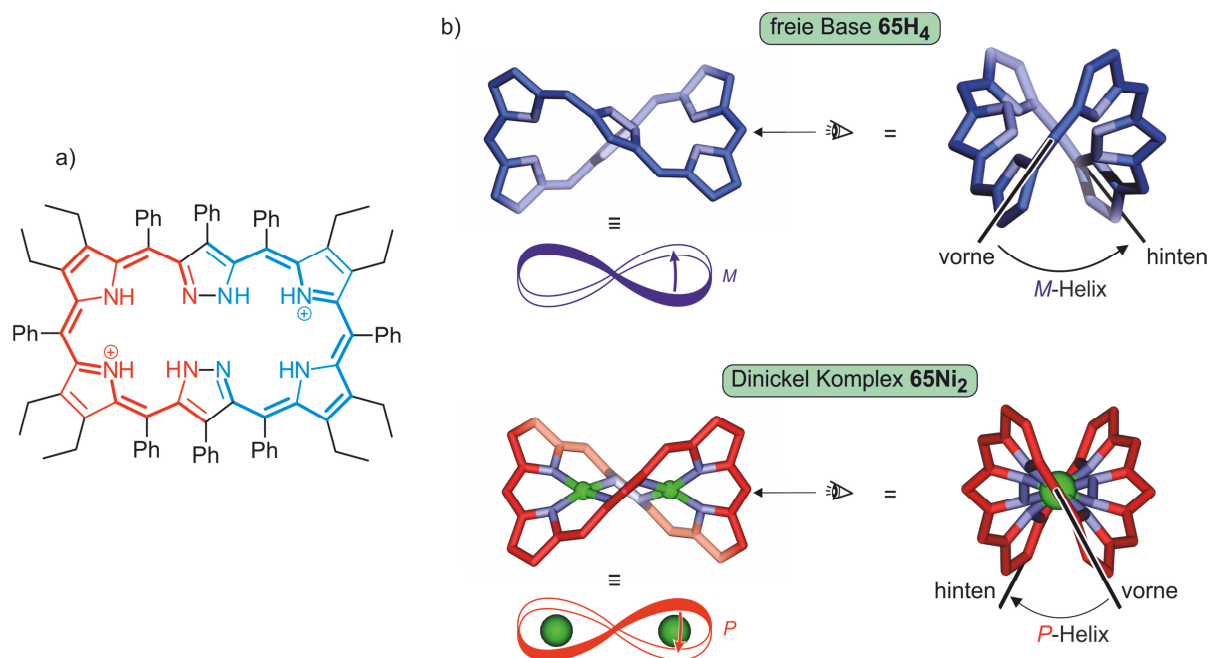


Abbildung 46. a) Unterteilung der π -Elektronen in zwei unabhängige π -Systeme; b) quantenchemische Berechnungen der Strukturen zeigen eine schematische Präsentation der bestehenden helikalen Chiralität, verursacht durch die Verdrillung des gesamten Makrocyclus. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind die organischen Reste und die H-Atome nicht gezeigt.

Die Röntgenstrukturanalyse am Einkristall der Verbindung **65Cu₂** bestätigt die Bildung des Dikupfermetallkomplexes und zeigt eine starke, sattelförmliche Deformation der Bindungstaschen. Ebenso wie die Struktur der diprotonierten Spezies liegt eine helikale Verdrillung des gesamten Systems vor.^[162] Das Grundgerüst des siamesischen Zwillingporphyrins (Abbildung 44) ist ein planares System, dessen Verdrillung erst durch die Substituenten oder durch die Diprotonierung hervorgerufen wird. Durch die vorliegende Verdrillung des makrocyclischen Rückgrats besitzen die siamesischen Zwillingporphyrine ein stereogenes Element: die Helizität (Abbildung 46b). Die für dieses Projekt benötigten quantenchemischen Berechnungen zur Strukturoptimierung sowie der UV- und CD-Spektren wurden von Y. Hemberger in unserer Arbeitsgruppe durchgeführt.

Zur Aufklärung der Stereostruktur wurden die Verbindungen mittels HPLC an chiraler Phase getrennt und Online-ECD-Spektren im 'stopped-flow'-Modus aufgenommen. Der Vergleich der experimentell gemessenen Spektren mit den quantenchemisch berechneten Kurven lieferte die Absolutkonfiguration der enantiomeren Verbindungen.

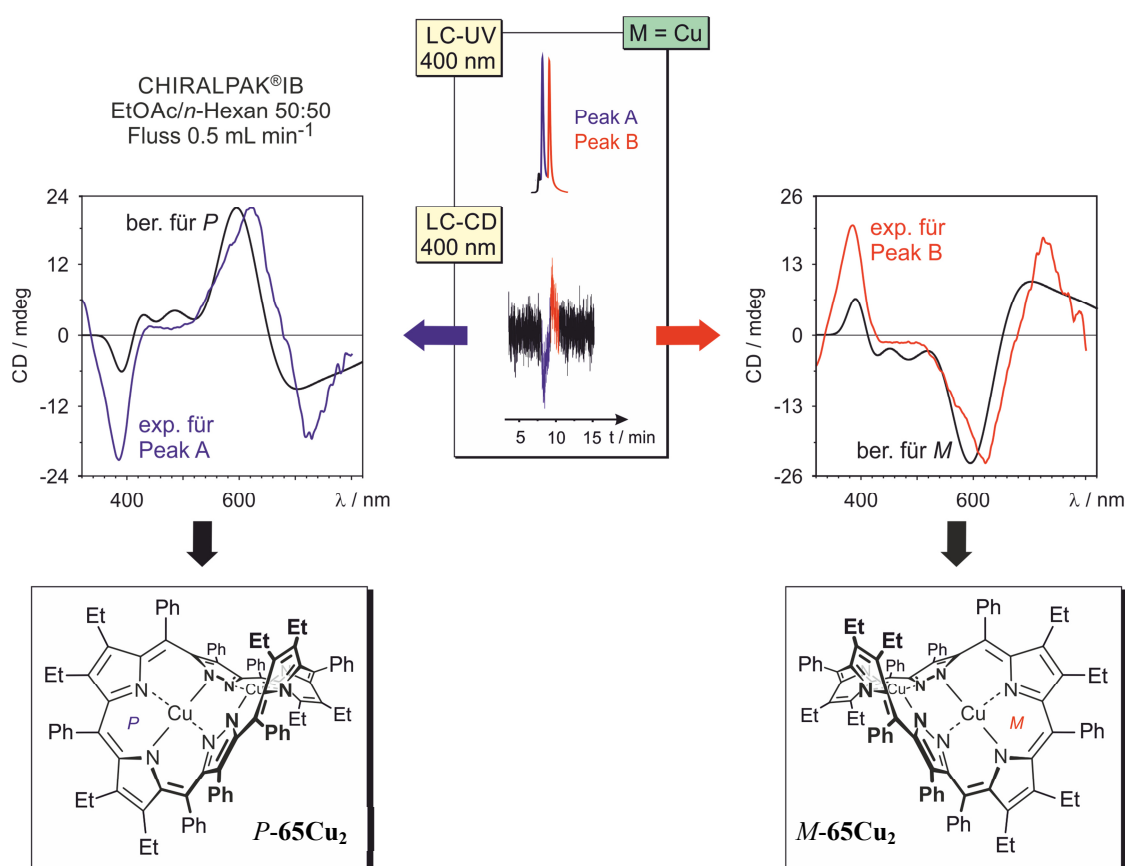


Abbildung 47. HPLC-UV-Chromatogramm und dazugehörige ECD-Spur der Verbindung **65Cu₂**; Der Vergleich der gemessenen ECD-Spektren mit den berechneten Kurven lieferte die Absolutkonfiguration der entsprechenden Enantiomere.

Die Substanz **65Cu₂** wurde an einer Chiralpak[®]IB-Säule (Fa. *Chiral Technologies Europe*) mit einem isokratischen Laufmittelgemisch (EtOAc/*n*-Hexan 50:50, Flussrate: 0.5 mL min⁻¹; Abbildung 47) in ihre beiden Enantiomeren getrennt. Die entsprechende ECD-Spur, die bei 385 nm gemessen wurde, deutete auf die erwartete Anwesenheit eines Enantiomerenpaares hin. Der Vergleich der experimentellen ECD-Spektren mit den berechneten ergab die *P*-Konfiguration für die chromatographisch schneller eluierende Substanz (Peak A) und die *M*-Konfiguration für die entsprechend langsamer eluierende Substanz (Peak B) (Abbildung 47).

Durch analoges Vorgehen wurde die mit Nickel(II) bimetallierte Verbindung **65Ni₂** ebenfalls an der Chiralpak[®]IB-Säule unter isokratischen Bedingungen (EtOAc/*n*-Hexan 50:50, Flussrate: 1.5 mL min⁻¹; Abbildung 48) getrennt. Der Vergleich der entsprechenden Spektren ergab für das chromatographisch schneller eluierende Stereoisomer die *M*-Konfiguration und für das langsamer eluierende Stereoisomer die *P*-Konfiguration.

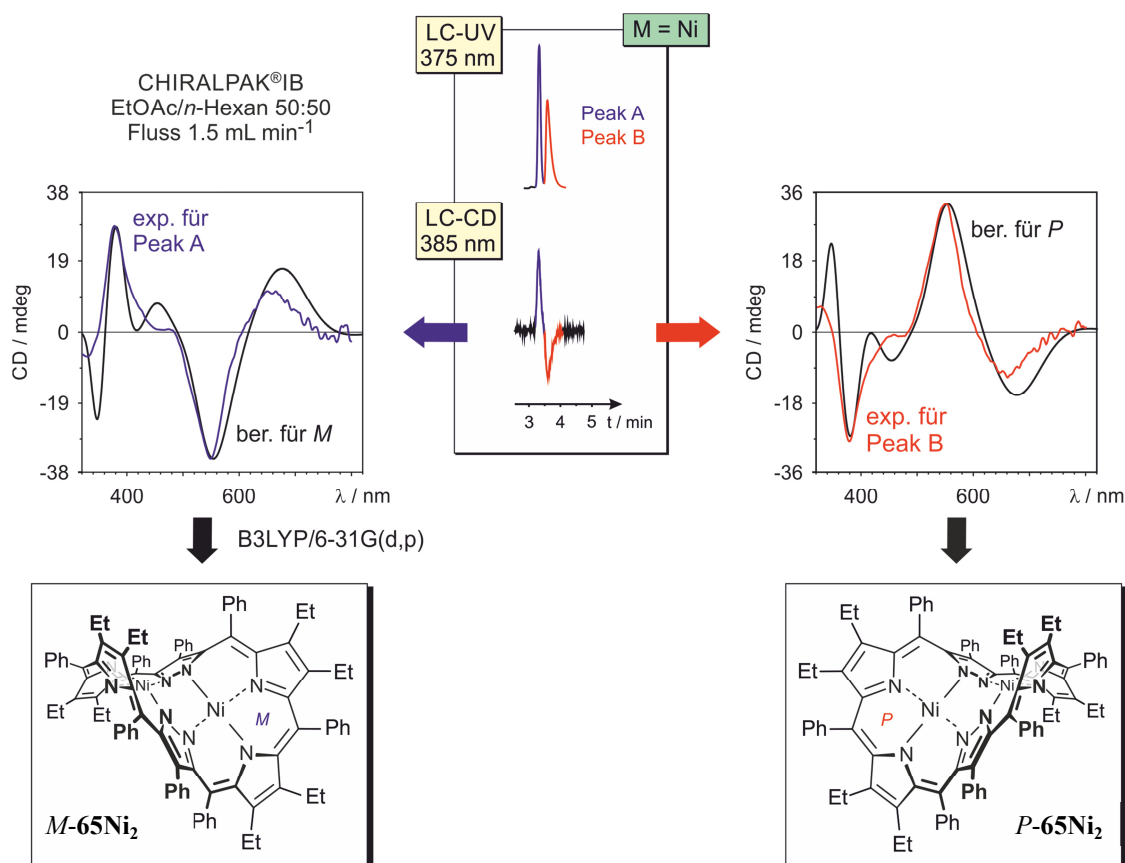


Abbildung 48. Trennung des racemischen Gemisches der Verbindung **65Ni₂** mittels HPLC an chiraler Phase, UV-Chromatogramm bei 375 nm und dazugehörige ECD-Spur bei 385 nm; Vergleich der gemessenen ECD-Spektren mit den berechneten Spektren; aufgeklärte Absolute Konfiguration der entsprechenden Enantiomere.

Die beiden Enantiomere der freien Base **65H₄** konnten unter den für die anderen zwei Derivate bereits erfolgreich angewendeten Bedingungen nicht getrennt werden. Die Chromatogramme der Trennversuche unter den verschiedensten Laufmittelgemischen (EtOAc/*n*-Hexan, CH₂Cl₂/*n*-Hexan) und unter Verwendung verschiedener Säulen (Chiralpak[®] IA, Chiralpak[®] IB, Chirex[®]) zeigten keinen einzelnen scharfen Peak, sondern ein sehr breites Signal, das sich über einige Minuten zieht. Erst unter Verwendung von TFA als Additiv im Laufmittel, was die Bildung der diprotonierte Spezies **65H₆²⁺** erzeugte, war ein relativ scharfer Peak im Chromatogramm zu sehen (Abbildung 49). Auch wenn im UV-Chromatogramm keine Trennung des Enantiomerenpaares erkennbar war, so zeigte die Messung der ECD-Spur doch deutlich zwei entgegengesetzte Signale. Diese 'Trennung' wurde durch die Benutzung einer Chiralpak[®] IA-Säule mit einem isokratischen Laufmittelgemisch (EtOAc + 0.05% TFA/*n*-Hexan 30:70, Flussrate: 0.8 mL min⁻¹; Abbildung 49) erreicht.

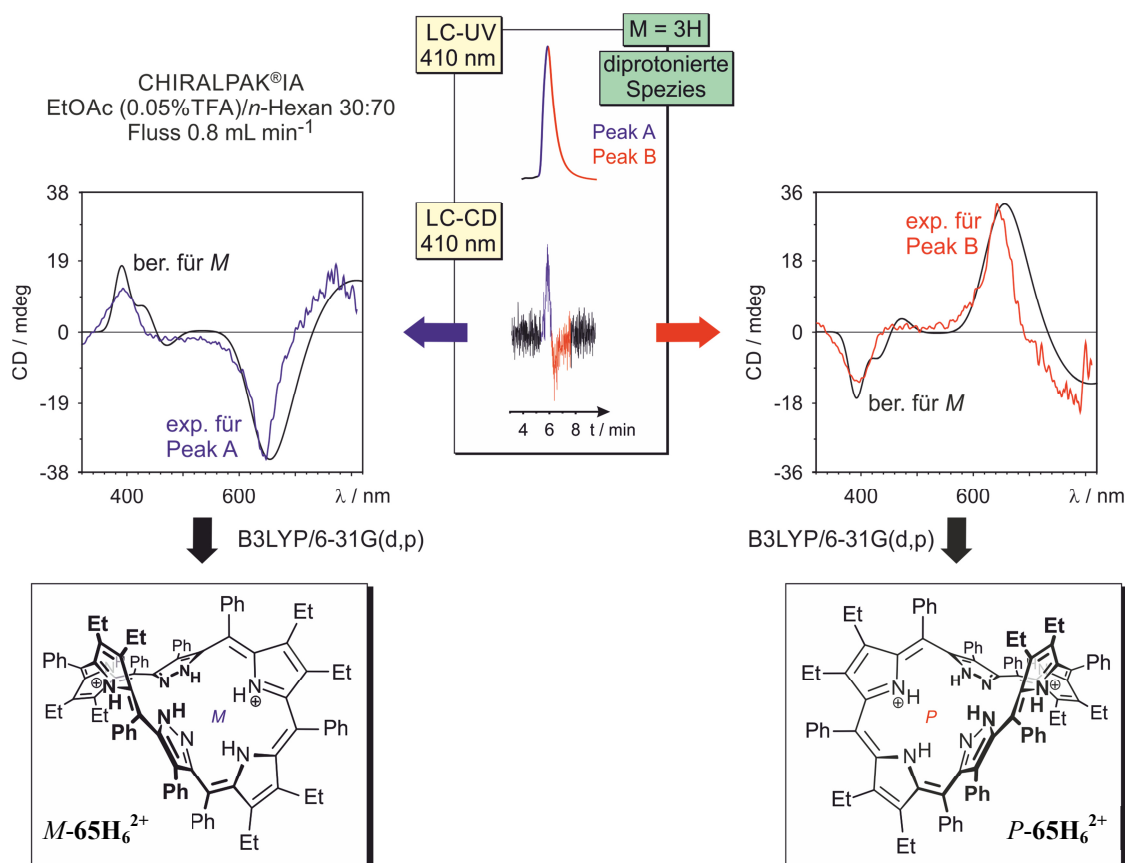


Abbildung 49. HPLC-UV-Chromatogramm der Verbindung **65H₄²⁺** ergab nur einen Peak, die dazugehörige ECD-Spur zwei Peaks; Vergleich der gemessenen ECD-Spektren mit den berechneten Kurven lieferte die Absolute Konfiguration der entsprechenden Enantiomere.

Die chromatographisch schneller eluierende Verbindung wurde durch den Vergleich der experimentellen mit den berechneten ECD-Spektren als *M*-Stereoisomer identifiziert und die langsamer eluierende Substanz als *P*-Stereoisomer. Die Verbindung **65H₆²⁺** ist ein spezieller Fall, denn im UV-Chromatogramm war keine Trennung der Enantiomere zu erkennen, aber durch die Technik der HPLC-CD-Kopplung wurde eine Antrennung der Atropisomere in der ECD-Spur beobachtet, so dass die Messung der experimentellen ECD-Spektren dennoch möglich war. Dies verdeutlicht das Potenzial der HPLC-CD-Kopplung zur Aufklärung der Stereostruktur von chiralen Substanzen (Abbildung 49). Ein ähnlicher Fall, nämlich die Strukturaufklärung verschiedener Paracyclophane, wurde bereits in unserer Arbeitsgruppe untersucht.^[164] Hierbei war im UV-Chromatogramm die Antrennung der Stereoisomere nur durch einen Peak mit Doppelspitze erkennbar, die für die Messung der Online-ECD-Spektren schon ausreichend war. Durch den Vergleich der experimentellen Spektren mit den quantenchemisch berechneten Kurven wurde die Absolutkonfiguration der Verbindungen erfolgreich bestimmt.^[164]

Die von Brückner und Meyer synthetisierten siamesischen Zwillingsporphyryne **65** sind eine neuartige Klasse Pyrazol-expandierter Porphyrinoide, die nicht nur chemisch durch die Unterbrechung der Aromatizität aufgrund der zwei individuellen π -Systeme sondern auch stereochemisch sehr interessant sind. Die Verdrillung des Makrocyclus durch das vorliegende Substitutionsmuster impliziert eine Helizität der Systeme. Zusammen mit unserer Arbeitsgruppe – im Zuge der hier beschriebenen Arbeiten – gelang die vollständige stereochemische Charakterisierung der drei Derivate **65H₆²⁺**, **65Cu₂** und **65Ni₂**.^[163]

5.2 BODIPY-Dimere

Ihre einzigartigen Eigenschaften und ihre vielseitigen Anwendungsmöglichkeiten machen 4,4-Difluor-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (BODIPYs, Abbildung 50) zu einer interessanten Verbindungsklasse. Dieser Fluorophor wurde erstmals 1968 von Treibs und Kreuzer beschrieben.^[165] Diese Substanzklasse steht aufgrund ihrer guten Photolumineszenz, die vor allem bei der Anwendung als Laserfarbstoffe, für die Photosensibilisierung und für das Biolabeling gefragt ist, im Fokus der Forschung.^[166,167] Die Arbeitsgruppe von Prof. M. Bröring (Universität Braunschweig) beschäftigt sich mit der Synthese verschiedener dimerer und oligomerer BODIPYs, sowie mit deren spektroskopischen, elektrochemischen und photophysikalischen Eigenschaften.^[168-175] Die drei von J. Ahrens synthetisierten Bordipyrrrol-Farbstoffe sind – jeweils an den entsprechenden Positionen der Monomere (**66**, **67** und **68**) – durch Homokupplung aufgebaute Dimere (**69**, **70** und **71**) (Abbildung 50).

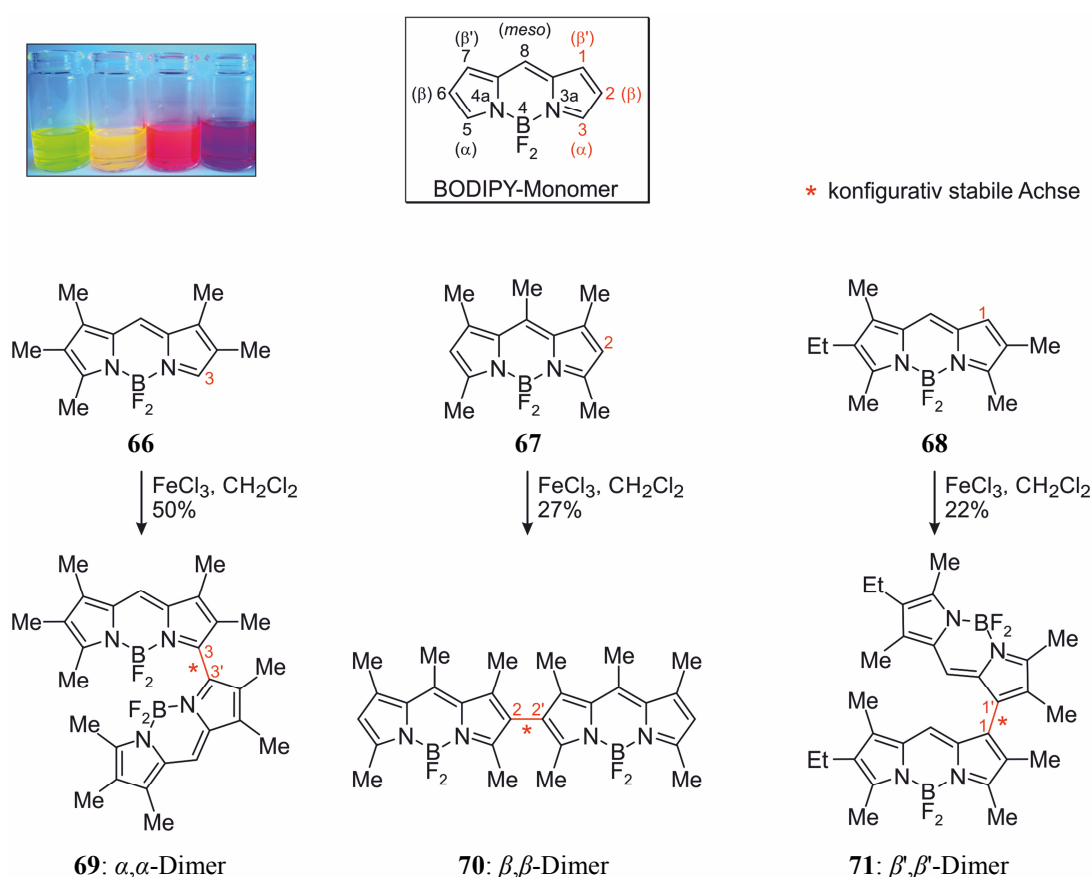


Abbildung 50. Nomenklatur des BODIPY-Monomers und Synthese der drei verschiedenen Bordipyrrrol-Dimere mittels oxidativer Homokupplung.

Durch die Methylgruppe in direkter Nachbarschaft zur aufgebauten C,C-Verbindungsachse sind die Verbindungen konfigurativ stabil, was eine intrinsische axiale Chiralität hervorruft. Diese Form der Stereochemie wurde bei dieser Substanzklasse bislang noch nicht beschrieben. Im Gegensatz dazu sind chirale BODIPYs bekannt, bei denen beispielsweise die Monomere eine zentrale, axiale oder helikale Chiralität^[176-181] aufweisen. Auch werden Multichromophorsysteme in der Literatur beschrieben, die an chirale Bausteine gebunden sind.^[182-186] Bislang wurde der Circular dichroismus bei dieser Substanzklasse ausschließlich dazu eingesetzt eine mögliche Chiralität nachzuweisen. Daher existieren auch keine Beispiele, bei denen die Absolutkonfiguration durch den Vergleich von experimentellen CD-Spektren mit den quantenchemisch berechneten Kurven aufgeklärt wurde.

Die Racemate der drei BODIPY-Derivate **69-71** wurden durch HPLC an chiraler Phase (Chirex[®], Fa. Phenomenex) unter jeweils ähnlichen Bedingungen (CH₂Cl₂/*n*-Hexan) getrennt (Abbildung 51). Die aufgenommenen ECD-Spuren der Verbindungen zeigten durch die gegenläufigen Peaks, dass die Dimere als Atropisomerengemisch synthetisiert worden waren.

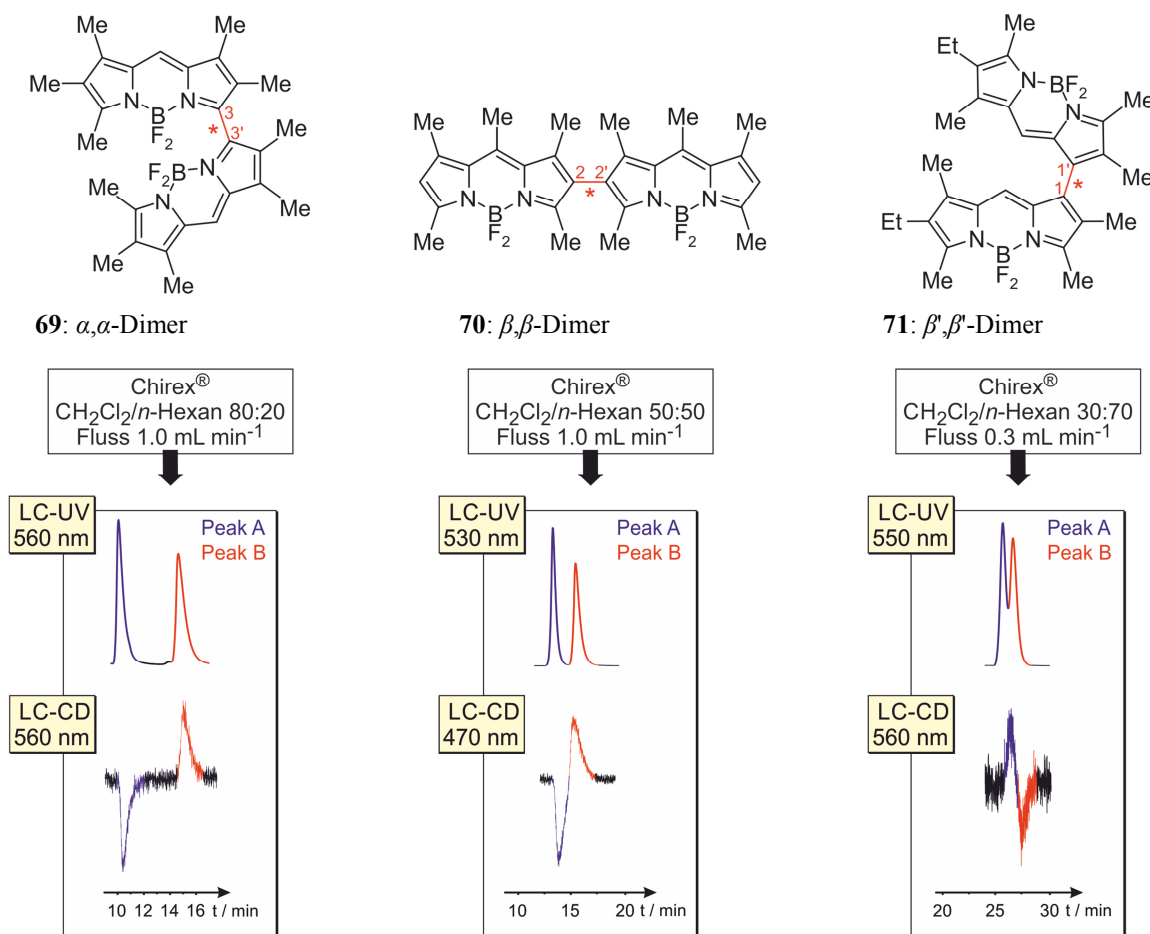


Abbildung 51. Enantiomerentrennung der drei chiralen BODIPY-Dimere **69-71** mittels HPLC an chiraler Phase.

In Abbildung 51 zeigt sich schon eine erste Auffälligkeit der Substanzen, nämlich in den Wellenlängen, bei denen das UV-Chromatogramm und die CD-Spur des des β,β -Dimers **70** (2,2'-verknüpft) aufgenommen wurden. Diese unterscheiden sich um 60 nm. Typischerweise liegen die Werte maximal 10 nm auseinander, da im CD-Spektrum der Nulldurchgang des Couplets bei der Wellenlänge des UV-Maximums zu finden ist.

Des Weiteren wiesen die gemessenen ECD-Spektren der Derivate bereits *online* einen sehr großen Unterschied in der Intensität ihrer Signale auf. Für weitere Untersuchungen wurden die Atropisomere der Substanzen semipräparativ an chiraler Phase getrennt und isoliert. Die Offline-Spektren (Abbildung 52) des jeweils schneller eluierenden Stereoisomers zeigten deutlich, dass die Intensität des ECD-Signals des α,α -Dimers **69** (3,3'-verknüpft) um den Faktor fünf größer war als das des β',β' -Dimers **71** (1,1'-verknüpft), obwohl die fast identischen Chromophore der beiden Substanzen eine sehr ähnliche Ausrichtung zueinander aufwiesen und daher eine ähnliche Intensität zu erwarten gewesen wäre. Das ECD-Signal des β,β -Dimers **70** (2,2'-verknüpft) war von allen drei Derivaten am wenigsten intensiv, mit einem minimalen $\Delta\varepsilon$ -Wert von $-12 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Allerdings waren die Chromophore und auch deren Übergangsdipolmomente in diesem Kupplungstyp linear ausgerichtet.

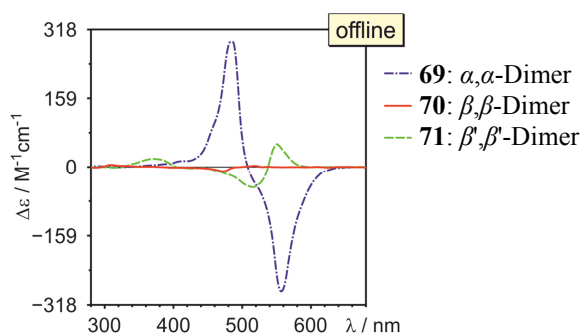


Abbildung 52. Offline-ECD-Spektren des jeweils schneller eluierenden Enantiomers der drei Derivate **69-71**.

Die für dieses Projekt benötigten quantenchemischen Berechnungen wurden zum größten Teil von A. Schaumlöffel aus unserer Arbeitsgruppe durchgeführt. Durch die direkte Verknüpfung der beiden monomeren Chromophore miteinander wurde die – für solche biarylischen Systeme gängige – Exciton-Chiralitäts-Methode (ECM) angewandt.^[187] Dieser Methode liegt die 'Excitonenkopplung' zugrunde. Hierbei reagieren einzelne Bestandteile eines Multichromophorsystems nicht unabhängig voneinander auf eine Anregung, sondern durch die Kopplung von Excitonen, die zu einem meist vorhersagbaren CD-Couplet führen.^[187]

Die Orientierung der elektronischen Übergangsdipolmomente der Monomere ist nach der ECM entscheidend für die Intensität des ECD-Signals und damit auch dafür, ob überhaupt ein Excitencouplet erwartet wird. Dies wird im Einzelnen bei der Untersuchung der verschiedenen BODIPY-Derivate näher erläutert.

Zunächst sollte die Absolutkonfiguration des α,α -Dimers **69** aufgeklärt werden. Die Trennung der Enantiomere verlief an einer Chirex[®]-Säule (Fa. Phenomenex) mit einem Laufmittelgemisch aus CH₂Cl₂/*n*-Hexan (80:20; Flussrate: 1.0 mL min⁻¹; Abbildung 53a). Die Spektren wiesen ein negatives Couplet bei 510 nm für die schneller eluierende Verbindung auf (Peak A; Abbildung 53b) und spiegelbildlich dazu ein positives Couplet für die langsamer eluierende Verbindung (Peak B; Abbildung 53c).

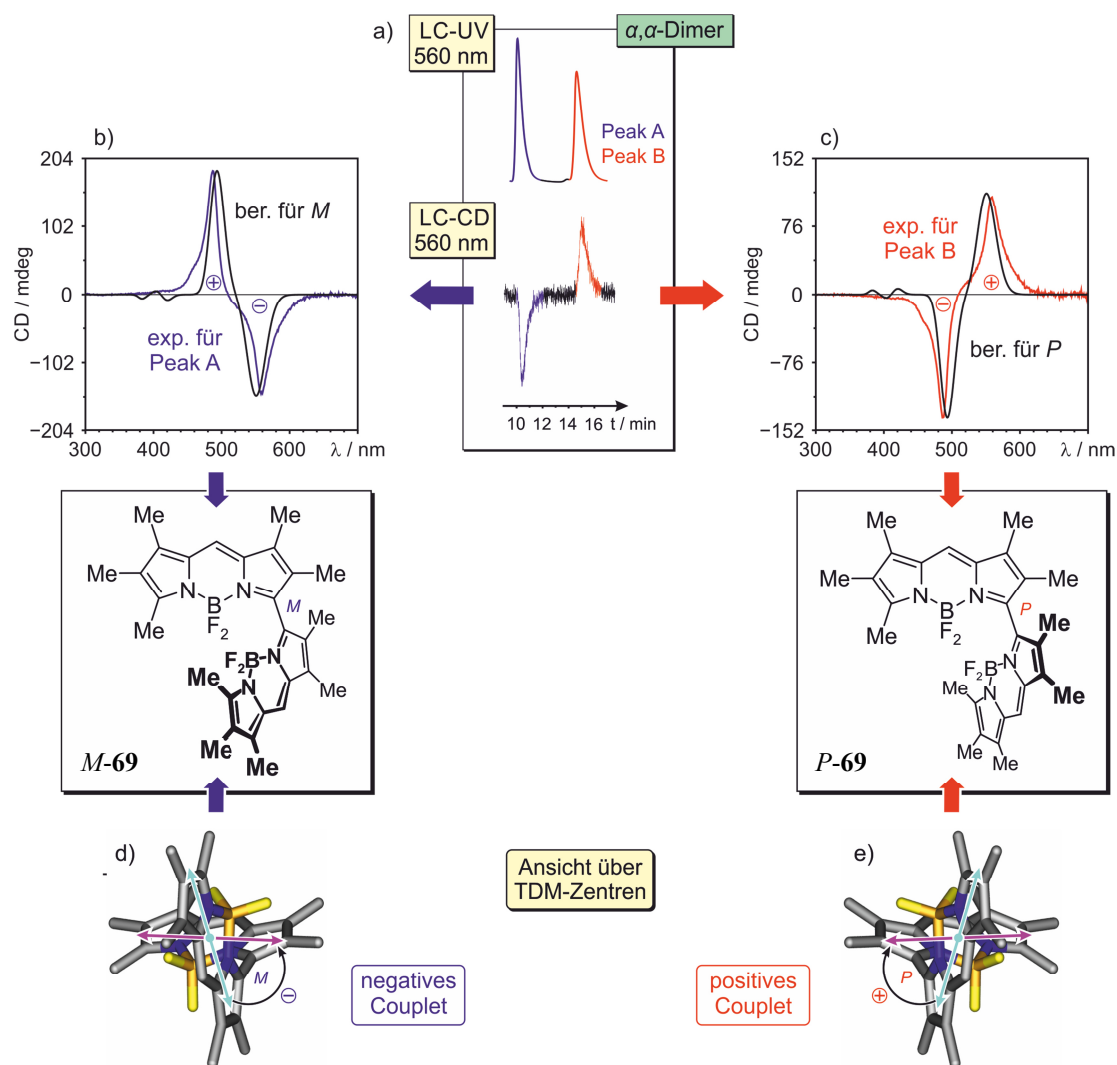


Abbildung 53. Bestimmung der Absolutkonfiguration der mittels HPLC getrennten Enantiomere der Verbindung **69** durch Vergleich der gemessenen ECD-Spektren mit den quantenchemisch berechneten Kurven und durch Vorhersage mit Hilfe der Exciton-Chiralitäts-Methode.

Für eine zuverlässige Zuordnung wurden zunächst Potenzialhyperflächen des Dimers **69** mittels B3LYP/6-31G* berechnet. Die Berechnung der ersten fünf bzw. zehn angeregten Zustände des Monomers und des Dimers mittels TD-CAM-B3LYP/6-311+G*[CPCM:DCM] dienten einerseits zum Vergleich der Monomer- und Dimer-Absorptionen und andererseits resultierten daraus die für die ECM nötigen Übergangsdipolmomente (TDMs). Die elektronischen TDMs des Dimers **69** spannten ein Array negativer Chiralität für das *M*-Stereoisomer auf, welches der schneller eluierenden Verbindung (Peak A; Abbildung 53d) zuzuordnen ist. Das *P*-Atropisomer wies spiegelbildlich dazu eine positive Chiralität durch die Orientierung der entsprechenden TDMs auf und entsprach somit Peak B (Abbildung 53e). Zur Absicherung wurden von A. Schaumlöffel zusätzlich die ECD-Spektren berechnet und mit den vorhandenen experimentellen Kurven verglichen (Abbildung 53b und c). Die sehr gute Übereinstimmung der Spektren und die daraus resultierende Unterscheidbarkeit ($\Delta_{\text{ESI}}^{[150]} = 86\%$) lieferte eine eindeutige Zuordnung der *M*-Konfiguration für Peak A und der *P*-Konfiguration für Peak B und bestätigte somit auch die mit Hilfe der ECM durchgeführte Zuordnung der Absolutkonfiguration.

Als nächstes wurde das β,β -Dimer **71** (1,1'-verknüpft) untersucht. Die Trennung der Enantiomere erfolgte ebenfalls an einer Chirex[®]-Säule, hier mit einem Laufmittelgemisch aus CH₂Cl₂/*n*-Hexan (30:70) und einer Flussrate von 0.3 mL min⁻¹ (Abbildung 54a). Dies lieferte nach 25 min zwar nur eine Antrennung der Atropisomere, war aber für die Aufnahme der Online-ECD-Spektren ausreichend (Abbildung 54b und c). Nach Trennung und Isolierung der Verbindung **71** an chiraler Phase im semipräparativen Maßstab (Chirex[®], 5 μm , 250 x 10 mm, Fa. Phenomenex) wurden die enantiomerenreinen Atropisomere unter Erhalt der Absolutwerte *offline* vermessen (Abbildung 54e). Für das chromatographisch langsamer eluierende Stereoisomer wurde aufgrund des negativen Couplets bei 530 nm im ECD-Spektrum (Abbildung 54c) durch Anwendung der ECM zunächst die *M*-Konfiguration angenommen (Abbildung 54f). Überraschenderweise lieferten die TD-DFT-Rechnungen der ECD-Kurven allerdings für das eben beschriebene Atropisomer die *P*-Konfiguration und für die schneller eluierende Verbindung die *M*-Konfiguration (Abbildung 54b). Aufgrund dieser gegenläufigen Aussagen der quantenchemischen Berechnungen wurde zusätzlich eine Coupled-Cluster-Methode hinzugezogen. Die mit Hilfe der RI-SCS-CC2-Methode durchgeführten Rechnungen ergaben diegleiche Zuordnung für die entsprechenden Enantiomere wie die TD-DFT-Rechnungen (Abbildung 54e), aber wiederum gegensätzliche im Vergleich zu jenen, die mit Hilfe der *exiton-chirality*-Methode erhalten wurden.

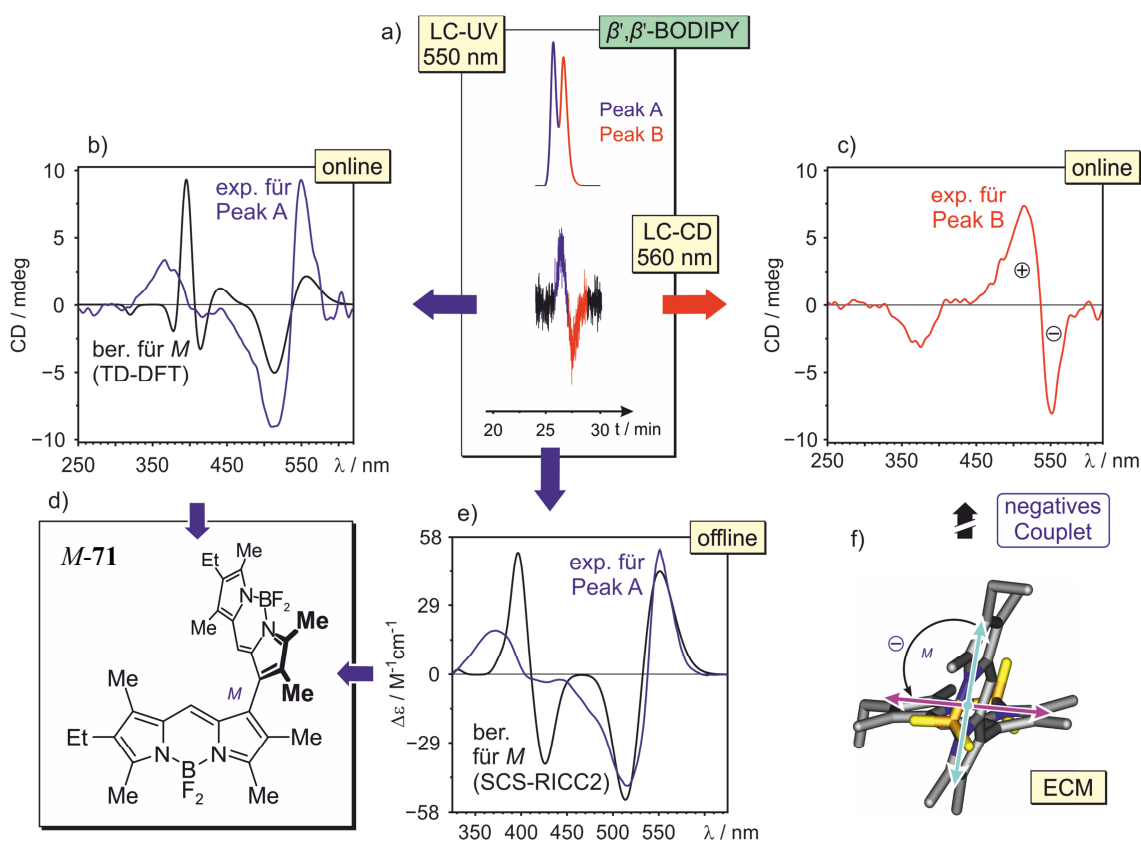


Abbildung 54. Vergleich verschiedener quantenchemischer Berechnungen zur Aufklärung der Absolutkonfiguration des schneller eluierenden Atropisomers der Substanz **71**: b) TD-DFT-Rechnungen, e) Coupled-Cluster-Rechnungen und f) Exciton-Chiralitäts-Methode.

Zusätzlich zu den bereits erarbeiteten Ergebnissen wurden von Prof. G. Pescitelli (Università di Pisa, Italien) Untersuchungen mittels Schwingungscirculardichroismus (VCD)-Spektroskopie durchgeführt, die nun endgültig Aufschluss über die Absolutkonfiguration der Substanzen geben sollten. Das VCD-Spektrum der enantiomerenreinen Verbindung **71** wurde in Tetrachlorkohlenstoff vermessen. Die dazugehörigen Rechnungen wurden von T. Bruhn mittels B3LYP/6-311+G* durchgeführt. Der Vergleich der resultierenden Kurven miteinander lieferte eindeutig die *M*-Konfiguration für die schneller eluierende Verbindung (Abbildung 55). Dies war dieselbe Absolutkonfiguration, die zuvor durch die TD-DFT-Rechnungen und die Coupled-Cluster-Methode bestimmt worden war. Die Konsequenz aus den durchgeführten Messungen und Rechnungen war, dass in diesem Fall – zur Bestimmung der Absolutkonfiguration des β,β' -Dimers **71** – die Exciton-Chiralitäts-Methode offenbar eine falsche Zuordnung ergab.

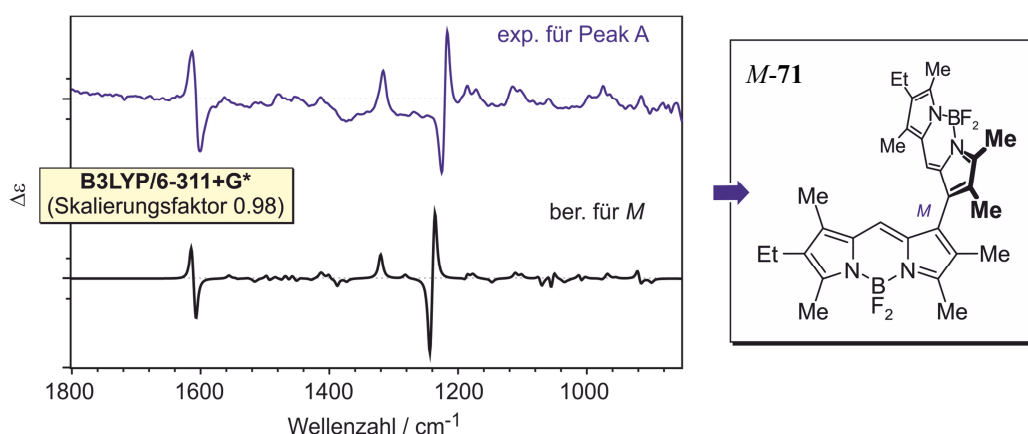


Abbildung 55. Bestimmung der Absolutkonfiguration des schneller eluierenden Stereoisomers der Substanz **71** durch Vergleich der experimentell gemessenen und quantenchemisch berechneten VCD-Spektren.

Die Gründe dafür wurden von T. Bruhn in Kooperation mit der Gruppe von Prof. G. Pescitelli und Prof. B. Mennucci (Università di Pisa, Italien) weiter untersucht und erklärt.^[188,189] Eine Grundvoraussetzung für eine zuverlässige Anwendung der ECM ist, dass das magnetische Übergangsdipolmoment vernachlässigt werden kann. Bisher war kein Fall bekannt, bei dem das magnetische TDM so stark ausgeprägt war, dass dieses ein entgegengesetztes Vorzeichen des CD-Couplets lieferte.^[188,189]

Die Trennung des β,β -Dimers **70** (2,2'-verknüpft) erfolgte ebenfalls an einer Chirex[®]-Säule mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -Hexan als Laufmittelgemisch (50:50; Flussrate: 1.0 mL min^{-1}). Dabei ergaben die beiden Atropisomere zwei basisliniengetrennte Peaks, von denen jeweils das ECD-Spektrum gemessen wurden (Abbildung 56).

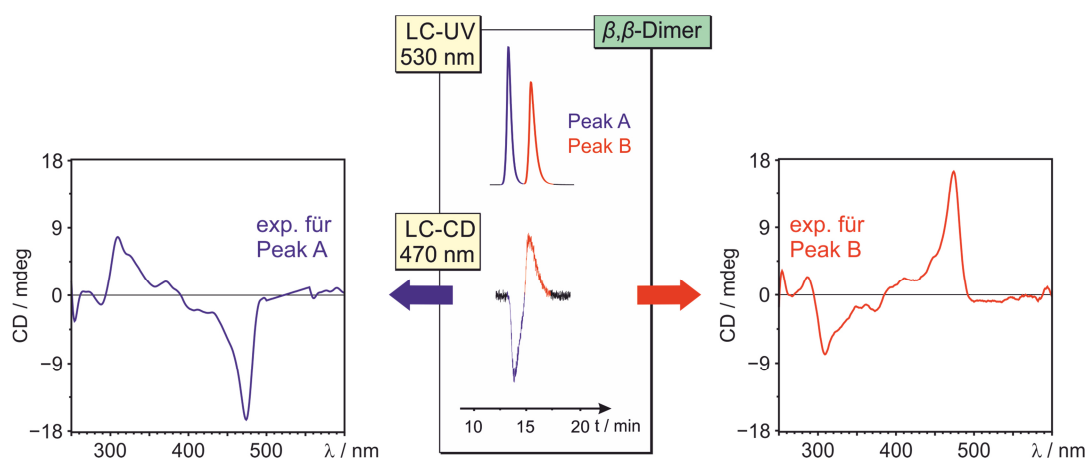


Abbildung 56. Trennung des BODIPY-Dimers **70** an chiraler Phase und gemessene CD-Spektren der beiden Atrop-Enantiomere.

Die quantenchemischen Berechnungen der Verbindung **70** ergaben eine lineare Anordnung der jeweiligen Übergangsdipolmomente der verknüpften Chromophore (Abbildung 57a). Diese Orientierung der TDMs stellt einen Grenzfall der ECM dar und lässt bei solchen Systemen kein ECD-Signal erwarten. Daher zeigte auch die ECD-Spur in dem Bereich, in dem diese normalerweise vermessen wird, nämlich 10 nm neben dem UV-Maximum, keinen Ausschlag (Abbildung 57b). Bei einer Wellenlänge von 470 nm, bei der im CD-Spektrum ein Maximum erkennbar war, zeigte sich deutlich ein gegenläufiger Verlauf für das Enantiomerenpaar (Abbildung 56). Wie erwartet, lieferten die gemessenen Spektren kein typisches CD-Couplet und waren deshalb nicht mit der ECM interpretierbar. Zudem waren auch die Berechnungen der ECD-Spektren durch vorhandene starke vibronische Effekte in diesem System nicht machbar.^[187] Daher wurde auch dieses BODIPY-Derivat an der *semipräparativen* Chirex[®]-Säule (5 μm , 250 x 10 mm, Fa. *Phenomenex*) getrennt und die Enantiomere isoliert. Von diesem enantiomerenreinen Material wurden von Prof. G. Pescitelli VCD-Spektren aufgenommen, mit den berechneten Spektren verglichen (durchgeführt von T. Bruhn mittels B3LYP/6-311+G*) und so die Absolutkonfiguration der Atropisomere bestimmt.

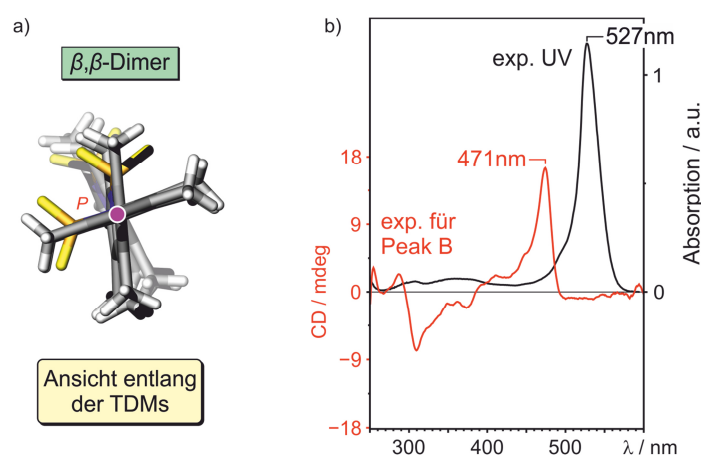


Abbildung 57. a) Lineare Anordnung der Übergangsdipolmomente des BisBODIPYS; b) Vergleich des UV-Spektrums von **70** mit dem CD-Spektrum des langsamer eluierenden Stereoisomers des β,β -Dimers **70**.

Die Aufklärung der Absolutkonfigurationen der dimeren Bordipyrrrol-Farbstoffe, die von Prof. M. Bröring *et al.* synthetisiert wurden, war ein Ziel dieser Arbeit. Diese – auf den ersten Blick relativ trivialen – axial-chiralen Verbindungen zeigten einige Besonderheiten in ihren chiroptischen Eigenschaften auf. Mittels intensiver und vielseitiger Untersuchungen – auch dank der Hilfe der Arbeitsgruppe von Prof. G. Pescitelli – gelang uns die vollständige stereochemische Charakterisierung der drei unterschiedlichen BODIPY-Dimere.

6 Zusammenfassung

Seit Anfang des 20. Jahrhunderts ist die Krankheit Krebs die zweithäufigste Todesursache. Die immer besser werdende Diagnostik zur Früherkennung von Krebserkrankungen bringt zudem mit sich, dass eine steigende Anzahl an Krankheitsfällen bekannt wird; gleichzeitig hat eine sichere Erkennung im Frühstadium einen hohen Stellenwert, da nur so frühzeitig therapeutische Maßnahmen ergriffen werden können.^[37,73] Obwohl zur kurativen oder zur palliativen Behandlung schon lange viele ausgereifte Therapiemethoden und -konzepte erfolgreich angewendet werden, sind bis heute viele Krebserkrankungen noch immer unheilbar und es gibt bislang in vielen Fällen noch keine potenten Arzneistoffe für eine wirkungsvolle Therapie. Die Suche nach neuen Wirkstoffen ist daher ein Schwerpunkt aktueller Forschung. Auch unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit dieser Thematik und hat in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Würzburg ein neuartiges Pro-Prodrug-Konzept für antitumorale Wirkstoffe entwickelt.

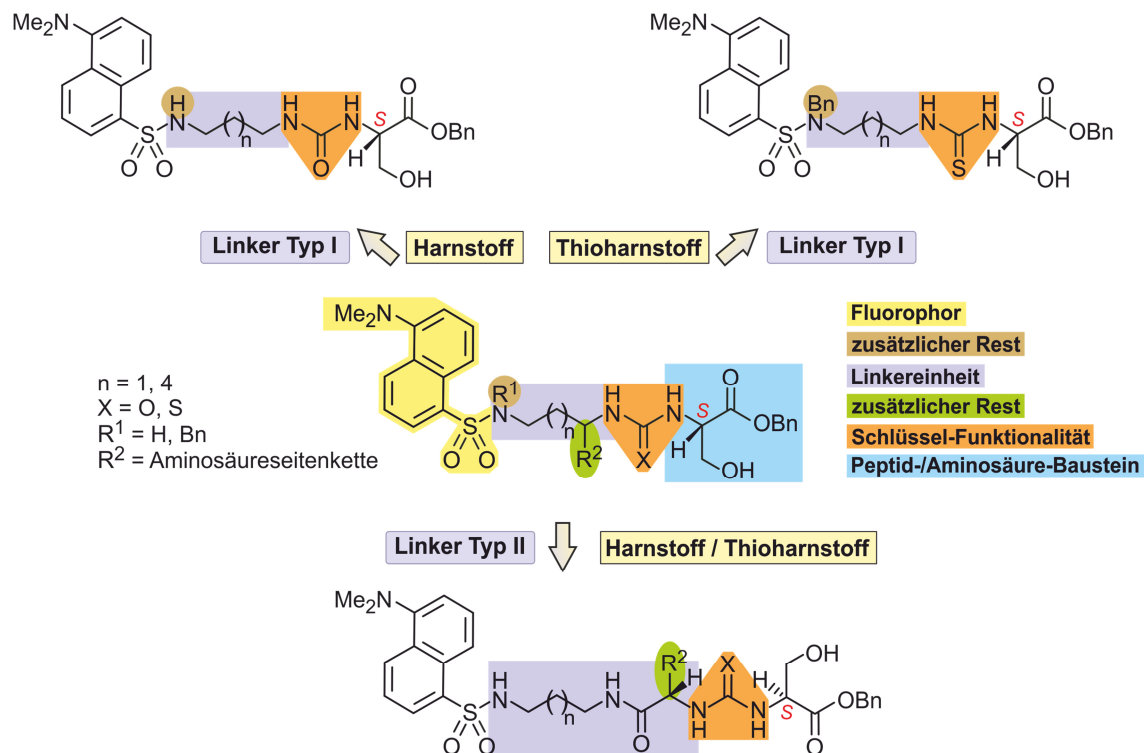
Daher war es ein Ziel der vorliegenden Arbeit, aufbauend auf medizinischen und biochemischen Vorarbeiten, eine Leitstruktur für antitumorale Wirkstoffe zu erarbeiten, die auf dem hier vorgestellten Pro-Prodrug-Konzept basiert, und eine entsprechende Syntheseroute zur Gewinnung erster Fluoreszenz-markierter Pro-Prodrug-Modellverbindungen zu etablieren.

Eine andere interessante Substanzklasse, die nicht nur aufgrund ihrer Wirkeigenschaften als Photosensibilisatoren in der photodynamischen Therapie bereits Gegenstand intensiver Forschung ist, sondern auch in weiteren Bereichen der angewandten Chemie, wie beispielsweise in der metallorganischen Katalyse oder in den Materialwissenschaften Anwendung findet, sind die Porphyrine. Neben den achiralen Vertretern finden die chiralen Porphyrinoide Anwendung in der chiralen Erkennung^[25,26] oder in der asymmetrischen Synthese.^[27,28]

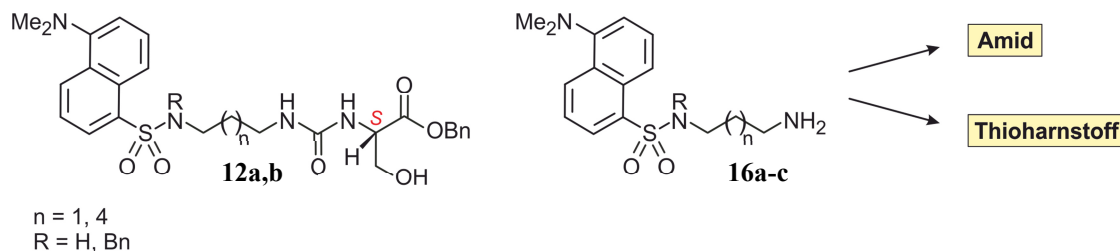
Auf dem Gebiet der Porphyrine war das Ziel der vorliegenden Arbeit die gezielte Synthese *N,C*- und *C,C*-verknüpfter dimerer und trimerer Porphyrine, einhergehend mit intensiven Untersuchungen der Reaktivität der verwendeten Bausteine, des Reaktionsmechanismus und der hohen Regioselektivität. Da einige der synthetisierten Substanzen Axial- oder Helikalchiralität aufweisen, wurden diese durch HPLC-CD eingehend auf ihre chiroptischen Eigenschaften untersucht.

Im Einzelnen wurden folgende Ergebnisse erzielt:

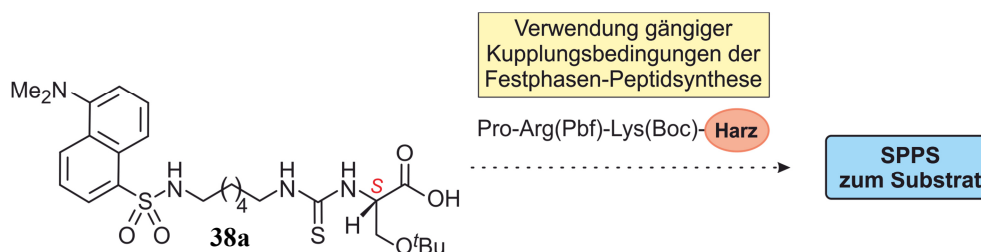
- Es gelang die Ausarbeitung einer Leitstruktur der ersten Generation Fluoreszenz-markierter Prodrug-Wirkstoffe. Die Wahl verschiedener, definierter Bausteine eröffnete durch deren Variation untereinander einen großen Pool an ersten Pro-Prodrug-Modellverbindungen.



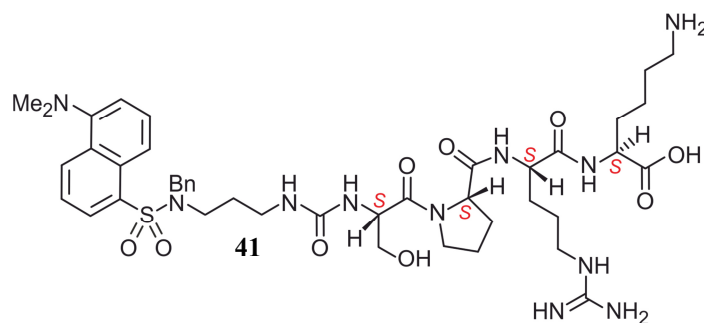
- Einige Modellsbstanz, zum Beispiel **12a** und **12b**, wurden erfolgreich dargestellt. Die dabei synthetisierten Zwischenstufen, die Amin-Derivate **16a-c**, waren denkbare Vorstufen für die Synthese weiterer Modellverbindungen. Dies sollte einen effizienten Zugang zu einer Vielzahl an Bausteinen ermöglichen, die durch Kombination und Variation die strukturelle Vielfalt der geplanten Pro-Prodrug-Wirkstoffe erhöhen könnte.



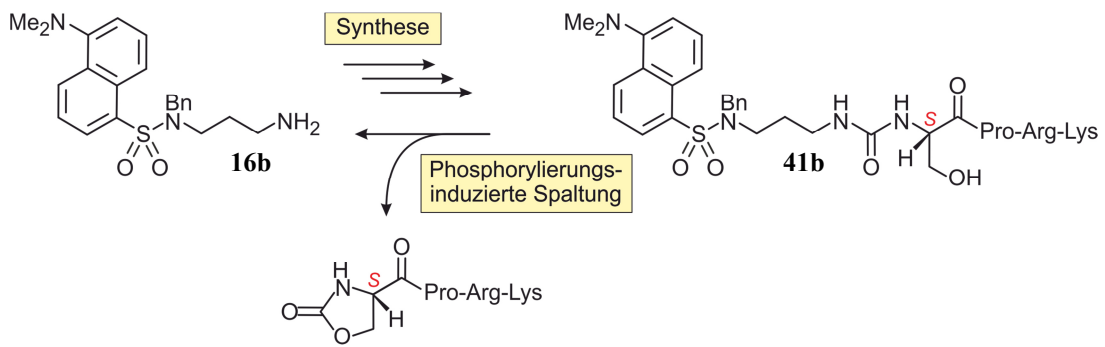
- Durch ihre endständige Säurefunktion war die Verbindung **38a** ein wertvoller Baustein bei der Synthese zu weiteren geplanten Fluoreszenz-markierten Prodrug-Modellverbindungen unter Verwendung gängiger Bedingungen der Festphasen-Peptidsynthese (SPPS).



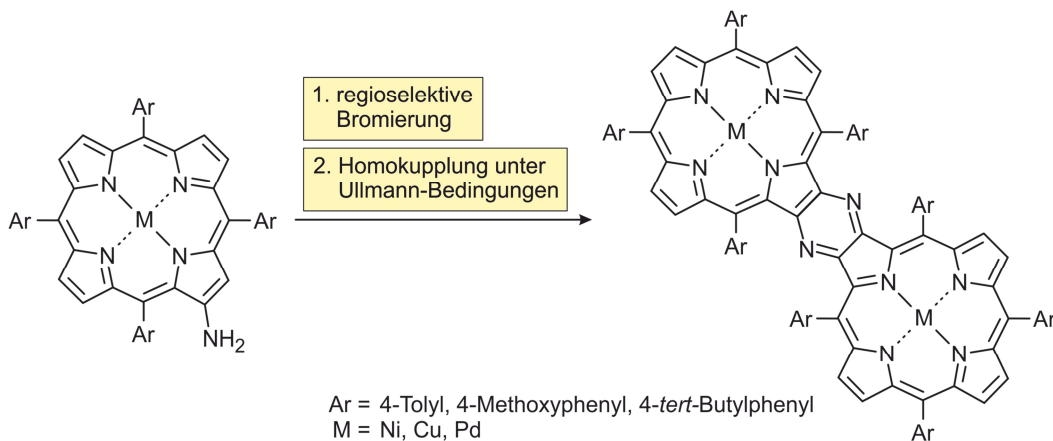
- Außerdem gelang die Synthese einer ersten Fluoreszenz-markierten Prodrug-Verbindung **41**. Für dieses Substrat wurden Tests zu einer möglichen *In-vitro*-Phosphorylierung durch die Enzyme unter Anwesenheit von ATP durchgeführt; die erhoffte Phosphorylierungs-induzierte Spaltung blieb jedoch aus, woraus deutlich wurde, dass eine weitere Variation der Bauelemente nötig war, damit die gewünschte Freisetzung des antitumoralen Wirkstoffs zukünftig erzielt werden kann.



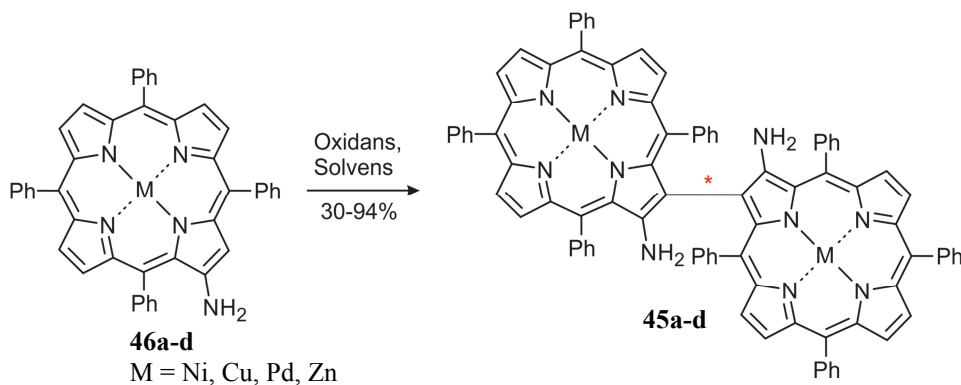
- Bei erfolgreicher Phosphorylierungs-induzierter Spaltung der Fluoreszenz-markierten Pro-Prodrug-Modellverbindung **41** sollte diese in das Amin-Derivat **16b** und das entsprechende cyclisierte Carbamat-Derivat des Aminosäurebenzylesters gespalten werden. Für die biologischen Untersuchungen sollte das Amin **16b** verwendet werden, das auch schon eine Zwischenstufe bei der Synthese der Modellverbindungen war und somit bereits als Referenzmaterial zur Verfügung stand. Da sowohl die Synthesen der Pro-Prodrug-Modellverbindungen als auch deren geplante Phosphorylierungs-induzierte Spaltung nach dem gleichen Prinzip durchgeführt werden sollten, würde das benötigte Referenzmaterial zur Kontrolle der Spaltung bereits während der Synthese dargestellt werden. Dies zeigt deutlich einen weiteren Vorteil der gewählten Synthesestrategie auf.



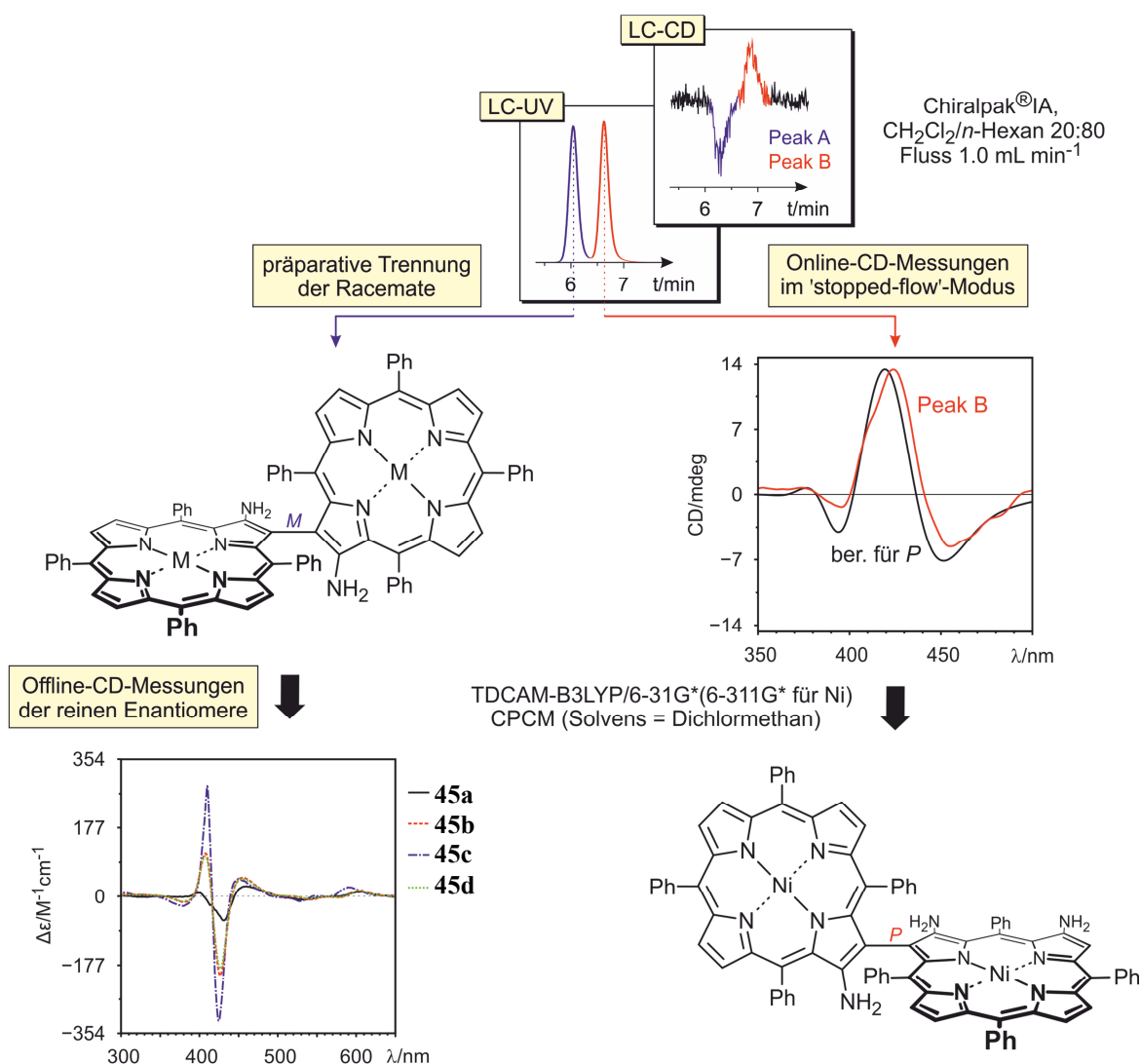
- Verschiedene Aminotetraarylporphyrinen wurden zunächst regioselektiv in direkter Nachbarschaft zur Aminogruppe bromiert. In einem weiteren Reaktionsschritt unter Ullmann-Bedingungen ließen sich aus diesen funktionalisierten Bausteinen Pyrazinverbrückte Porphyrin-Dimere darstellen.



- Ausgehend von 2-Aminoporphyrinen wurde unter oxidativen Bedingungen ein effektiver Zugang zu β,β' -verknüpften Diaminobisporphyrinen geschaffen.

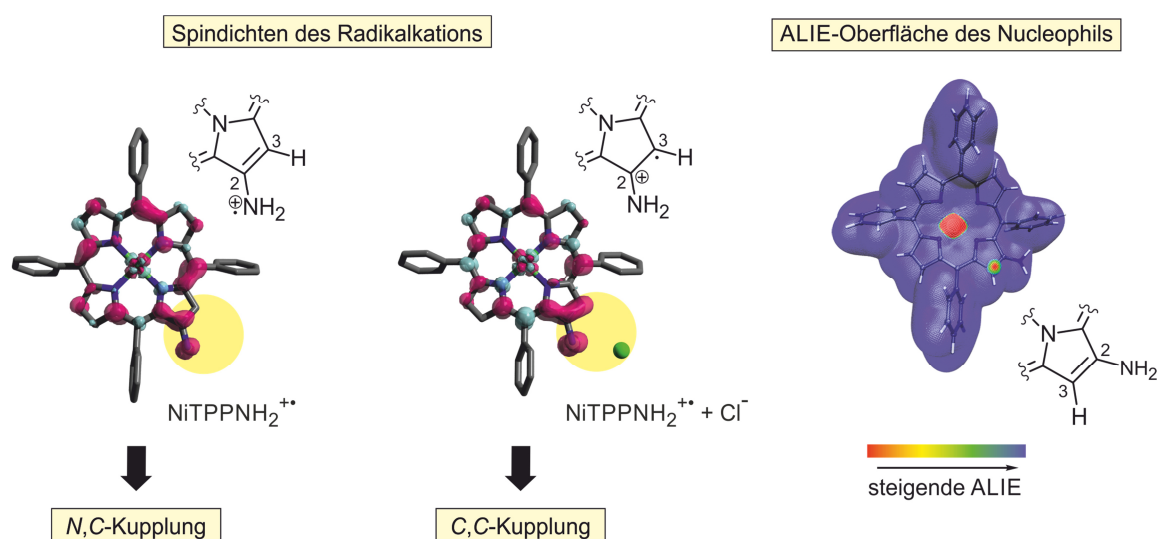


- Die synthetisierten β,β' -Diaminobisporphyrine wurden durch Kombination von Online-ECD-Messungen im 'stopped-flow'-Modus und quantenchemischen CD-Rechnungen (durchgeführt von T. Bruhn in unserer Gruppe) stereochemisch vollständig charakterisiert. Kinetische Untersuchungen zur konfigurativen Stabilität der zentralen Achse ergaben, dass die Verbindungen bis mindestens 212,00°F rotationsstabil sind. Daher wurden die einzelnen Enantiomere der vier dimetallierten β,β' -Diaminobisporphyrine mittels HPLC an chiraler Phase unter semipräparativen Bedingungen getrennt und isoliert. Offline-ECD-Messungen lieferten die Intensitäten der ECD-Signale in Abhängigkeit vom Metallzentrum.

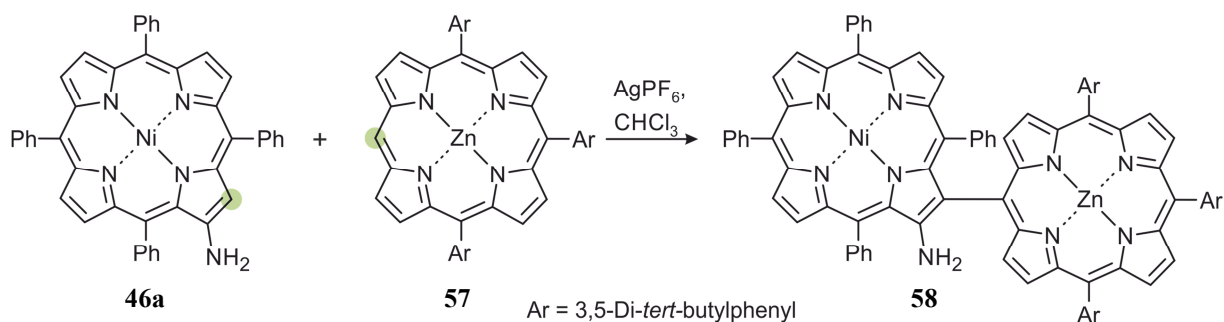


- Bei der Synthese der Aminoporphyrin-Dimere unter oxidativen Bedingungen ließ sich durch Variation der Oxidationsmittel und Lösungsmittel das Verhältnis der möglichen Produkte – des β,β' -Diaminobisporphyrins und des Pyrazin-verbrückten Porphyrin-

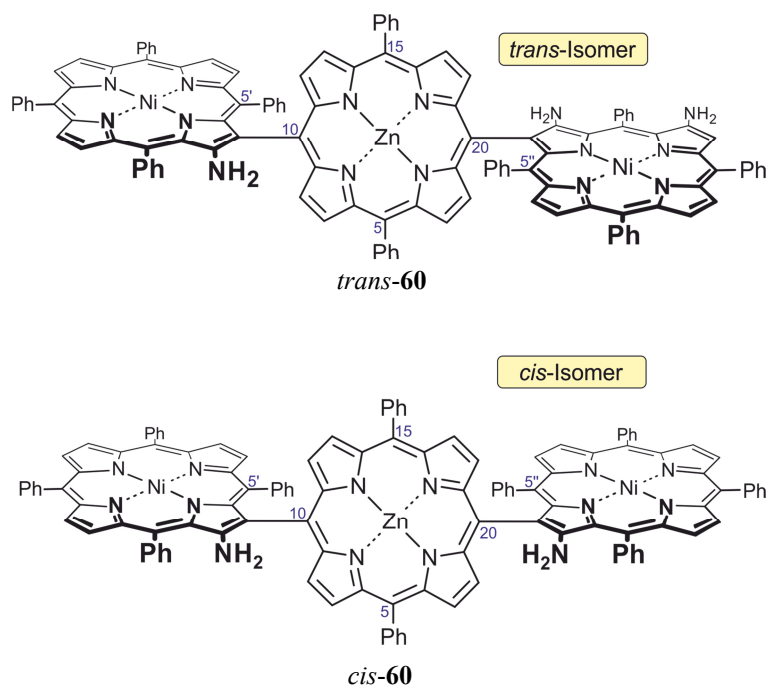
Dimers – verschieben. Man erhielt entweder quantitativ das *C,C*-verknüpfte Produkt, ein Gemisch der beiden Dimere oder ausschließlich das *N,C*-verbrückte Porphyrin-Dimer. Mit Hilfe von quantenchemischen Berechnungen der Spindichten und der ALIE-Oberflächen (durchgeführt von T. Bruhn in unserer Gruppe) der beteiligten Verbindungen, sowie mittels ESR-Untersuchungen (durchgeführt von I. Krummenacher aus der Gruppe von Prof. H. Braunschweig) wurde nicht nur der postulierte radikalische Mechanismus, sondern auch die auftretende Regioselektivität in Abhängigkeit der Reaktionsbedingungen erklärt.



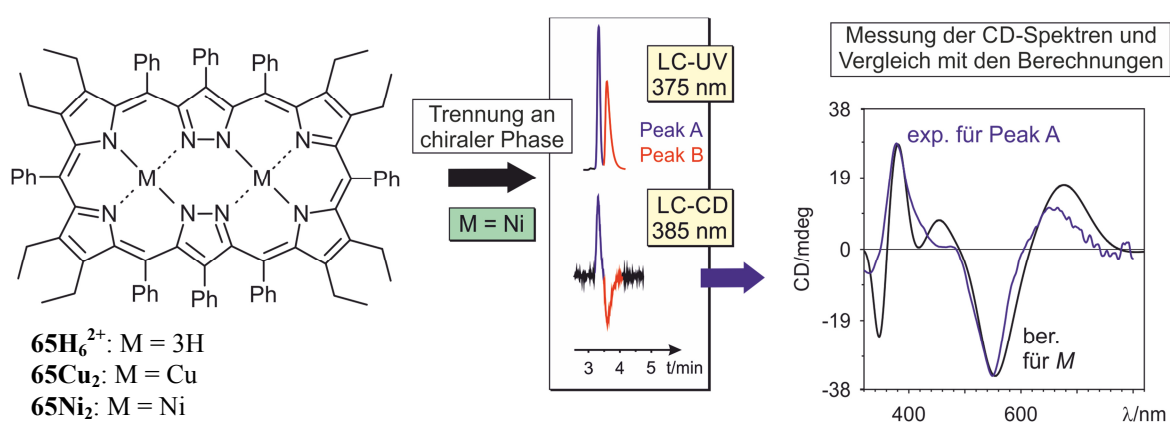
- Desweiteren wurde die Anwendung der oxidativen Synthesestrategie auf die Kreuzkupplung zu β ,*meso*-verknüpften Dimeren ausgehend von Aminoporphyrinen und Triarylporphyrinen erprobt. Der Einsatz des *meso*-Bausteins im Überschuss lieferte das gewünschte β ,*meso*-verknüpfte Dimer in moderaten Ausbeuten. Quantenchemische Berechnungen gaben zusätzlich Aufschluss über die Funktion des *meso*-Bausteins als Nucleophil, wobei diese stark vom Zentralmetall abhängig war.



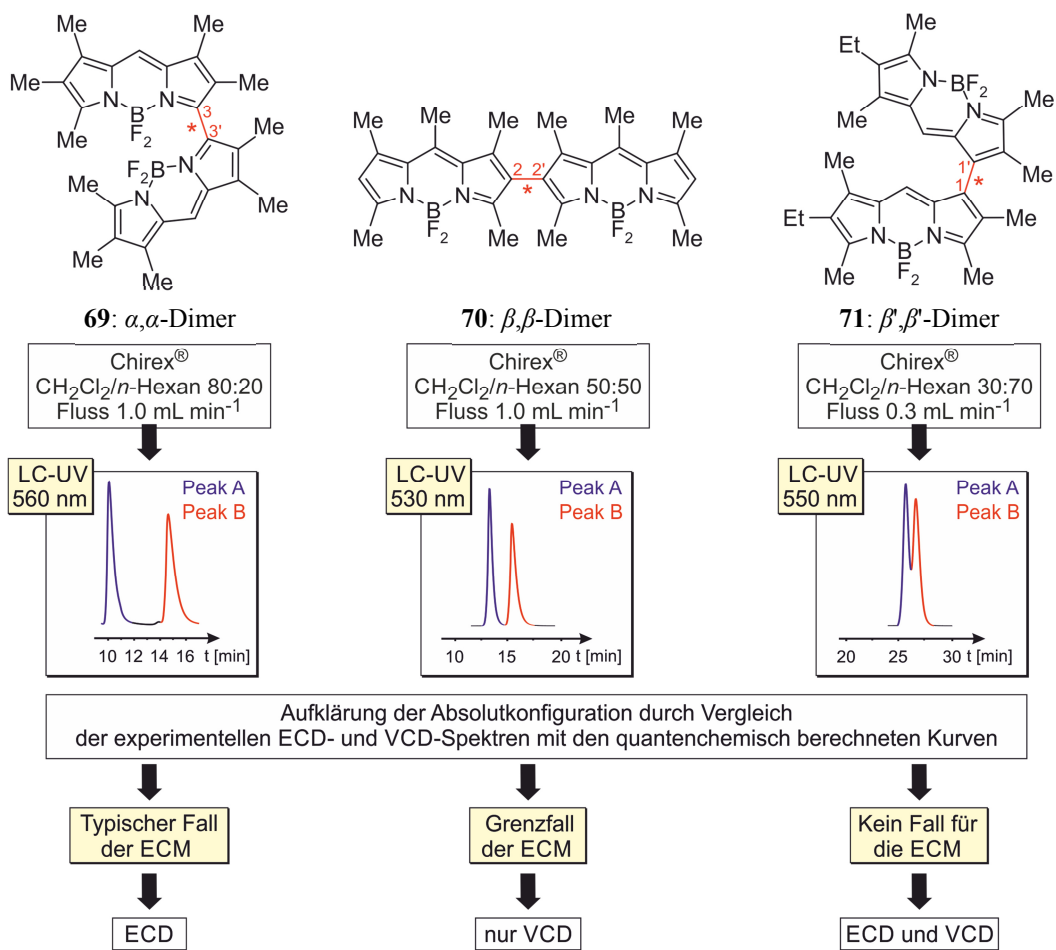
- Die Übertragung der Reaktionsbedingungen auf die Synthese $\beta,meso,\beta$ -verknüpfter trimerer Porphyrine ausgehend von 10,20-unsubstituierten Diarylporphyrinen lieferte ein symmetrisch aufgebautes Derivat, welches als eines von zwei möglichen Stereoisomeren gebildet worden war und mit hoher Wahrscheinlichkeit in seiner *trans*-Konformation vorlag.



- Zusätzlich wurde in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe um Prof. F. Meyer (Universität Göttingen) und Prof. C. Brückner (University of Connecticut) die Chiralität der neuartigen siamesischen Zwillingsporphyrine **65H₆²⁺**, **65Cu₂** und **65Ni₂** mit Hilfe moderner HPLC-CD-Kopplungstechniken stereochemisch untersucht. Nach erfolgreicher Trennung der Enantiomere mittels HPLC an chiraler Phase wurden die ECD-Spektren der Atropisomere im 'stopped-flow'-Modus vermessen. Der Vergleich der Spektren mit den quantenchemisch berechneten Kurven, durchgeführt von Y. Hemberger, lieferte die Absolutkonfiguration der einzelnen Verbindungen.



- Die drei von der Arbeitsgruppe von Prof. M. Bröring (Universität Braunschweig) synthetisierten intrinsisch axial-chiralen BisBODIPYs wurden durch HPLC-CD-Kopplung sowie durch VCD-Spektroskopie jeweils in Kombination mit quantenchemischen Berechnungen stereochemisch vollständig charakterisiert. Während für das α,α -Dimer **69** (3,3'-verknüpft) die Exciton-Chiralitäts-Methode zur Bestimmung der Absolutkonfiguration erfolgreich angewendet wurde, waren die Dimere **70** (2,2'-verknüpft) und **71** (1,1'-verknüpft) Ausnahmefälle, deren Stereostrukturen nicht mit Hilfe der ECM bestimmt werden konnten. Daher wurden von den enantiomerenreinen Atropisomeren in Zusammenarbeit mit Prof. G. Pescitelli (Università di Pisa) VCD-Spektren gemessen und diese mit quantenchemisch berechneten Kurven (durchgeführt von T. Bruhn) verglichen. Auf diese Weise wurden die Absolutkonfigurationen aller Atropisomere aufgeklärt.



7 Summary

Since the beginning of the 20th century cancer has been the second most common cause of death. Due to the continuously improving diagnosis for the early detection of cancer the number of cases that becomes apparent, rises, but coincidentally a clear identification in the early stage is very important to start with the adequate therapy timely.^[37,73] Although various well established therapy methods and concepts for the curative or the palliative treatment have been existed for a long time, many cancer diseases, are still incurable and there are no potential drugs for a therapy, so far. Hence, the identification of novel drugs and active agents is a major current research task. Our research group is also involved with this topic and in cooperation with the University Hospital of Würzburg a novel pro-prodrug concept for antitumoral drugs was developed.

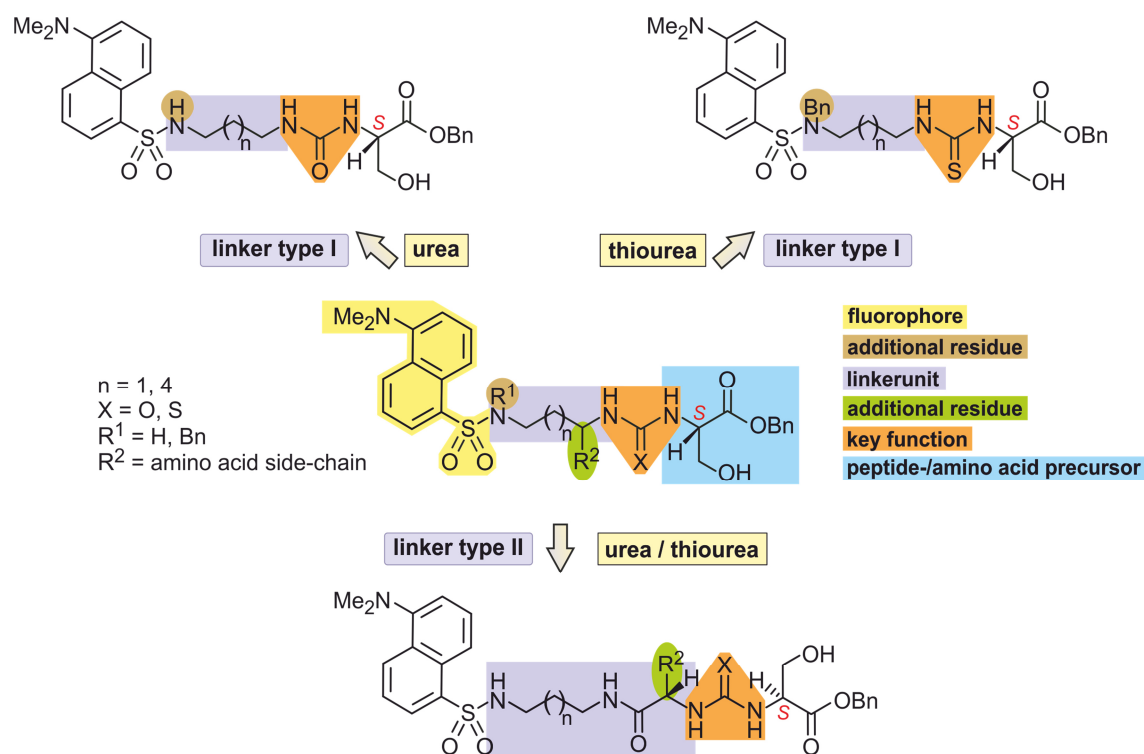
Thus, one aim of the present work was, based on previous medical and biochemical work, to develop a lead structure for antitumoral drugs using the pro-prodrug concept described herein and to establish a synthetic route to first fluorescence-labelled pro-prodrug model compounds.

Another interesting class of compounds that is not only a current subject of intensive research because of its properties as photosensitizers in the photodynamic therapy, but also plays a crucial role in modern applied chemistry, *e.g.*, in metalorganic catalysis or in the field of material science, are the porphyrins. Besides the achiral representatives, the chiral porphyrinoids are used for chiral recognition^[25,26] or in asymmetric synthesis.^[27,28]

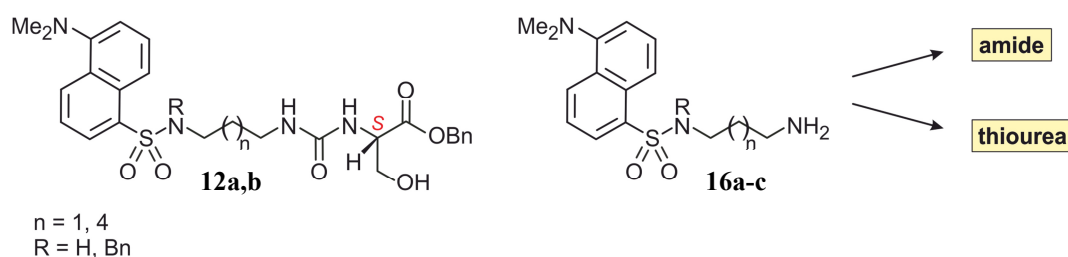
In the field of porphyrins the aim of the present work was the directed synthesis of *N,C*- and *C,C*-linked dimeric und trimeric porphyrins, together with intensive investigations on the reactivity of the used building blocks, on the reaction mechanism and on the high regioselectivity. Some of the synthesized compounds are axially or helically chiral, therefore, HPLC-CD measurements were carried out to investigate their chiroptical features.

In detail, the following results were obtained:

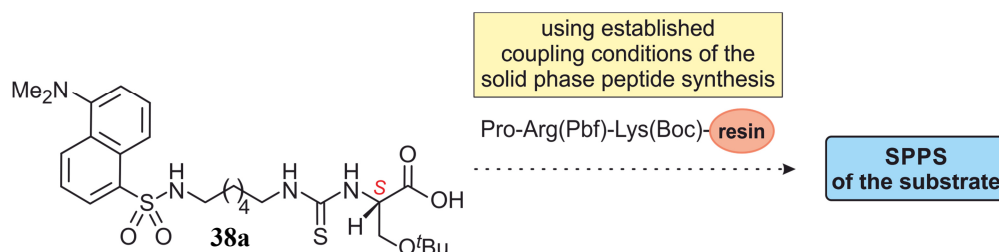
- The development of a lead structure of the first generation of fluorescence-labelled prodrugs was successful. The choice of different, well-defined precursors that can be interchanged and varied, provided an access to a plethora of first pro-prodrug model systems.



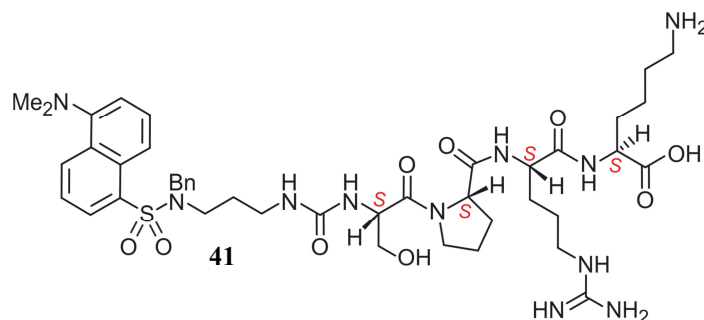
- Some model compounds, for example **12a** and **12b**, were successfully synthesized. The intermediates, the amino derivatives **16a-c**, were conceivable precursors for further model substances. This provided an efficient access to a great number of building blocks, which by their combination and variation should further increase the structural variety of the planned pro-prodrugs.



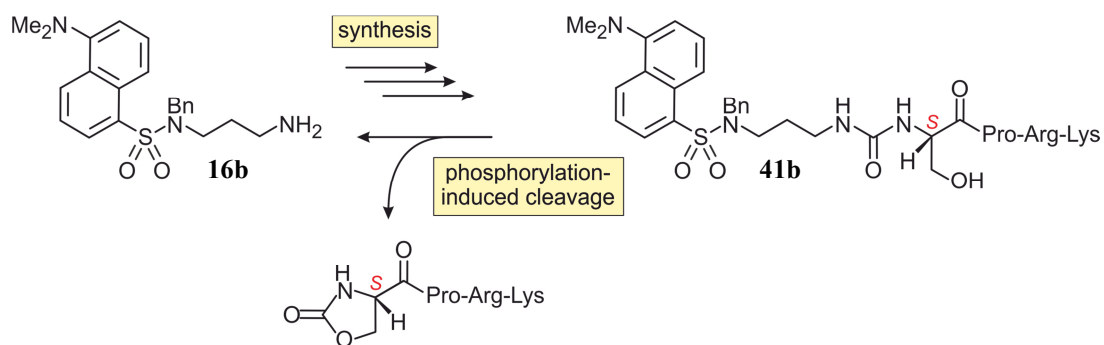
- Due to its terminal acid function the derivative **38a** was a precious building block for the synthesis of more fluorescence-labelled prodrug model compounds by using well-established conditions of solid phase peptide synthesis.



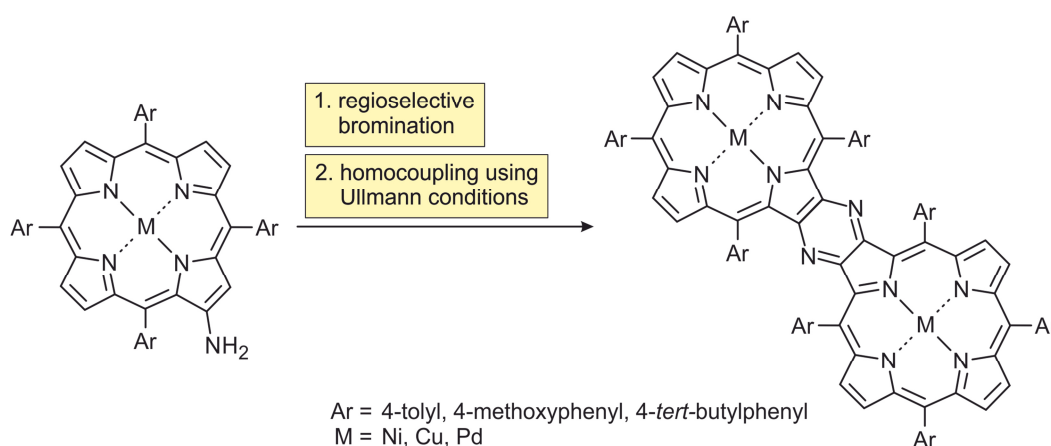
- Furthermore, the synthesis of a first fluorescence-labelled prodrug **41** succeeded. For this compound biological testings for a potential *in vitro* phosphorylation by the enzymes in presence of ATP were performed. However, the desired phosphorylation-induced cleavage failed, which showed that a further variation of the building blocks was necessary to optimize the system to achieve the desired release of the antitumoral drug.



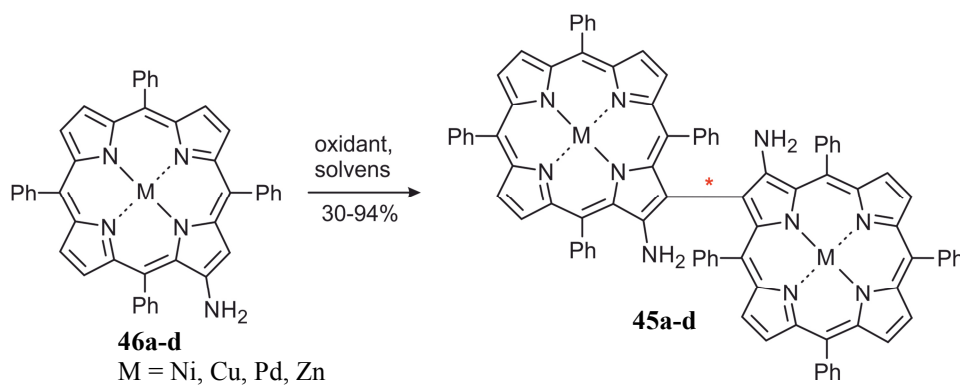
- According to the proposed mechanism of the phosphorylation-induced substrate cleavage of the fluorescence-labelled pro-prodrug **41** predicts the release of the amine derivative **16b** and the respective cyclized carbamate derivative of the amino acid benzylester. For the biological tests the amine **16b** should be used, which was an intermediate during the synthesis of the model compounds and therefore available as a reference material. The synthesis of further pro-prodrugs as well as the planned phosphorylation-induced cleavage should be performed according to the same principle. Thus, for all target compounds the reference material was synthesized during the route and can now be used to monitor the cleavage reaction. This clearly shows another advantage of the chosen synthetic strategy.



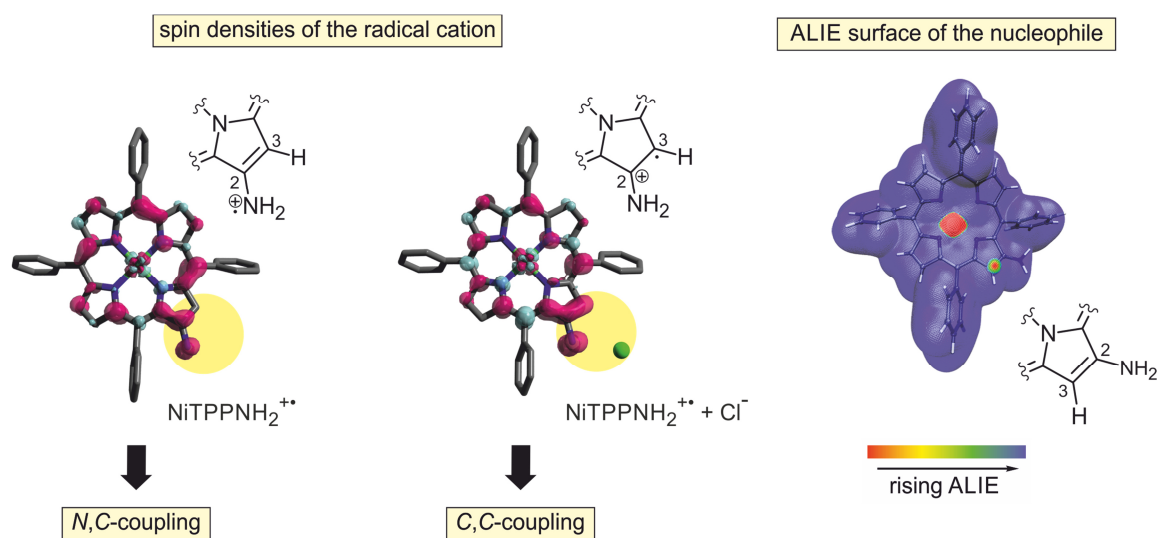
- Different 2-aminotetraarylporphyrins were regioselectively brominated adjacent to the amino function. In an additional reaction step these functionalized building blocks yielded *N,C*-linked porphyrin dimers, when subjected to Ullmann conditions.



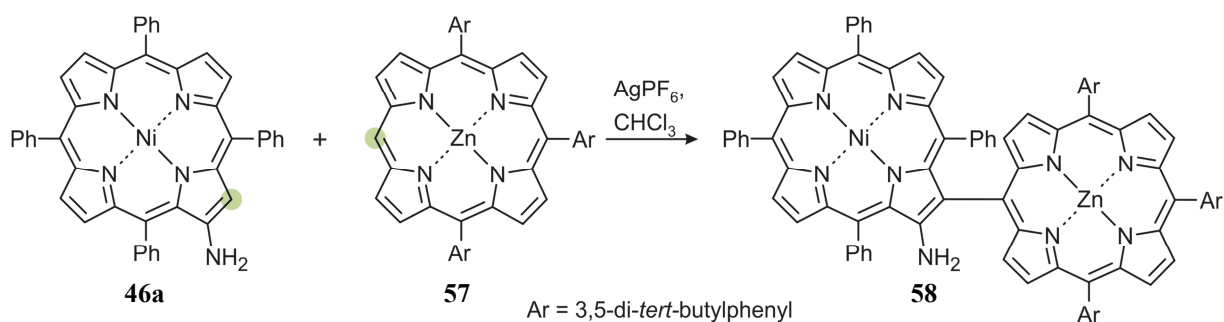
- An effective route to β,β' -linked diaminobisporphyrins was established using 2-aminotetraphenylporphyrines under oxidative conditions.



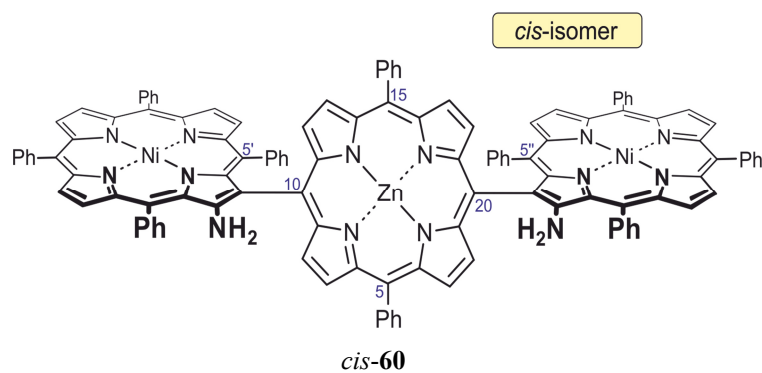
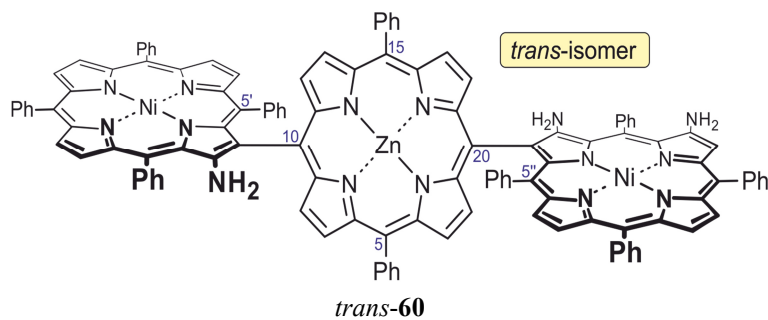
- By simple variation of the oxidants and the solvents, it is possible to change the ratio of the products – the β,β' -diaminobisporphyrins and the pyrazine-fused dimers. This yielded either quantitatively the *C,C*-linked product, a mixture of both dimers, or exclusively the *NC*-linked porphyrin dimer. By combining quantum-chemical calculations of spin densities and ALIE surfaces (done by T. Bruhn in our group) of the respective compounds, and EPR measurements (carried out by I. Krummenacher in the group of Prof. H. Braunschweig) not only the postulated mechanism *via* radicals, but also the observed regioselectivity in dependence on the reaction conditions was successfully explained.



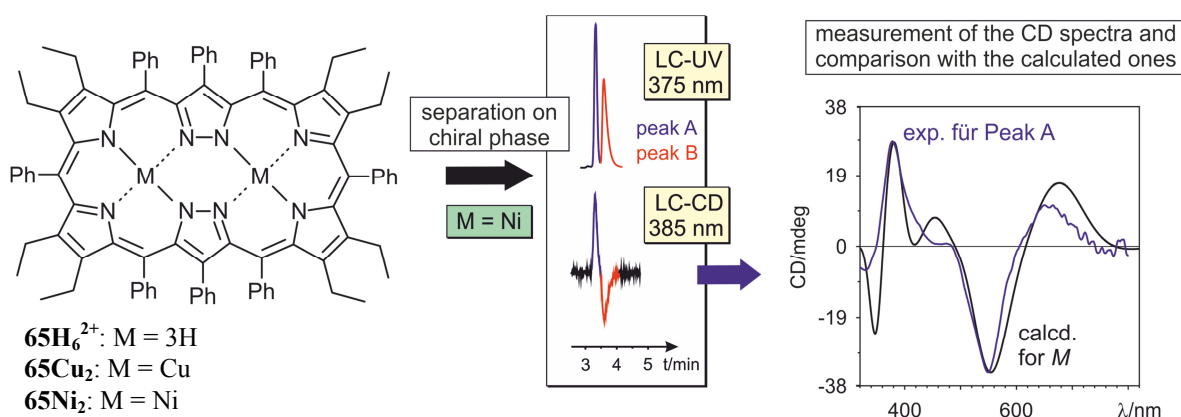
- Furthermore, the use of this oxidative strategy was adopted to the cross-coupling of aminoporphyrins and triarylporphyrins to yield $\beta,meso$ -linked dimers. By using an excess of the *meso*-building block, the desired cross-coupling dimer was formed in moderate yields. Quantum-chemical calculations corroborated the role of the *meso*-porphyrin reacting as the nucleophile. This nucleophilicity was highly dependent on the central metal.



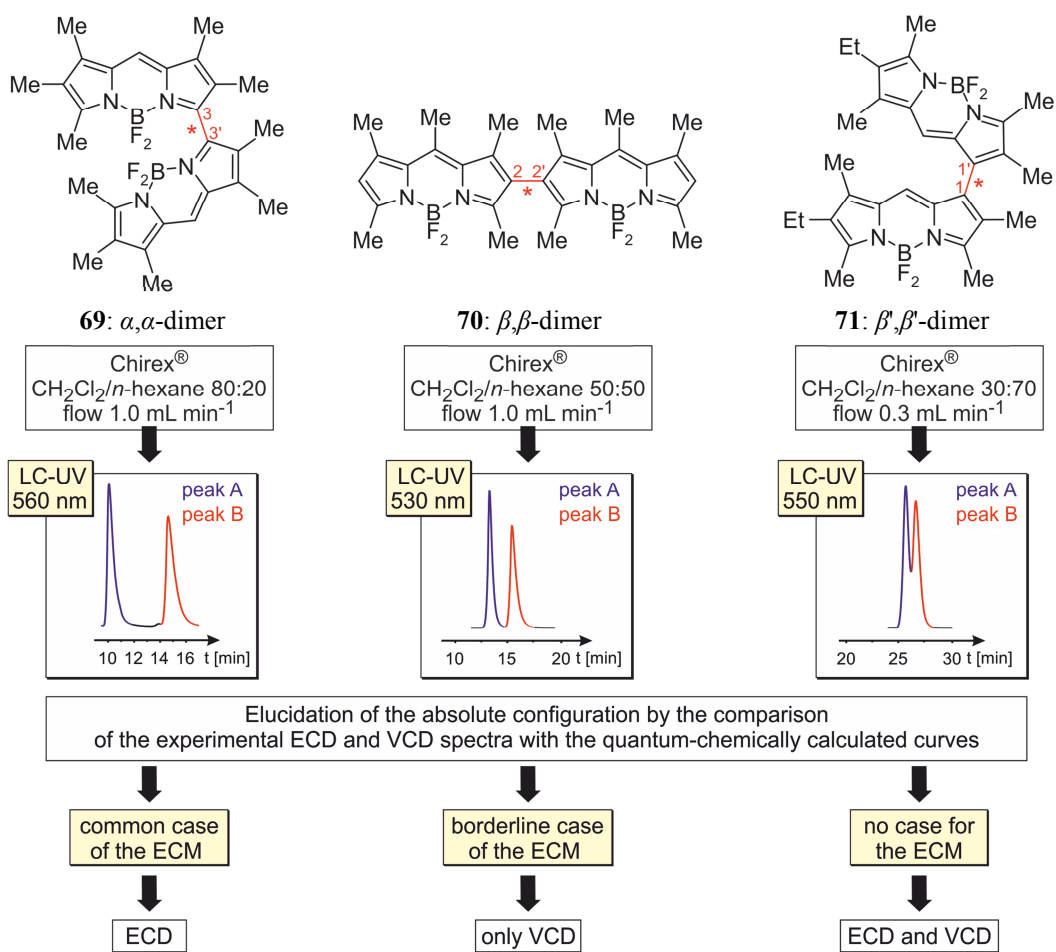
- Under the conditions observed before, 10,20-unsubstituted porphyrins yielded symmetric β ,*meso*, β -coupled trimer, which had been formed as only one of two possible stereoisomers, most probably the one with *trans*-conformation.



- Moreover, in cooperation with the group of Prof. F. Meyer (Universität Göttingen) and Prof. C. Brückner (University of Connecticut), the chiroptical features of the novel, so called, siamese-twin porphyrins **65H₆²⁺**, **65Cu₂** and **65Ni₂** were fully stereochemically characterized by using modern HPLC-CD coupling techniques. After successful enantiomeric resolution by HPLC on a chiral phase, the ECD spectra of the atropisomers were measured in the 'stopped-flow' mode. By comparison of the experimental spectra with the quantum-chemically calculated curves (done by Y. Hemberger) the absolute configurations of the respective atropisomers were assigned.



- The group of Prof. M. Böring (Universität Braunschweig) synthesized three intrinsically axially-chiral BisBODIPYs. Their stereochemical characterization was achieved for the first time by using HPLC-CD coupling and VCD spectroscopy, all together in combination with quantum-chemical calculations. It was not possible to assign the absolute configuration of the different systems by common methods for biaryls alone. For the α,α -dimer **69** (3,3'-coupled) the *exciton chirality* method was successfully applied for the elucidation of the absolute configuration. The β,β -dimer **70** (2,2'-coupled) and the dimer **71** (1,1'-coupled) were exceptions to the ECM. Therefore, offline VCD spectra of the enantiomerically pure atropisomers were measured in the group of Prof. G. Pescitelli (Università di Pisa) and compared with the quantum-chemically calculated ones (carried out by T. Bruhn). Hereby, the absolute configuration of all atropisomers were successfully assigned.



EXPERIMENTELLER TEIL

1 Allgemeine Methoden

1.1 Verwendete Apparaturen und Messgeräte

Schmelzpunkt (Schmp.): Sämtliche Schmelzpunkte wurden an einem Thermovar-Kofler-Heiztisch-Mikroskop der Fa. *Reichert* bestimmt. Die angegebenen Werte sind nicht korrigiert.

Infrarotspektroskopie (IR): Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit dem Spektrometer FT-IR-410 der Fa. *Jasco*. $\tilde{\nu}$ bezeichnet die Wellenzahl in cm^{-1} . Die Intensitäten der Absorptionsbanden sind gekennzeichnet durch: s = stark, m = mittel, w = schwach und br = breit. Der Analyt wurde in Reinform mit Hilfe eines ATR-Aufsatzes bei RT vermessen.

Kernresonanzspektroskopie ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$): Die Kernresonanzspektren wurden an den Spektrometern Avance 400 oder Avance III HD (400 bzw. 600 MHz für Protonenspektren und 100 bzw. 150 MHz für ^{13}C -Spektren) der Fa. *Bruker* bei Umgebungstemperatur aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen der Signale wurden in Einheiten der δ -Skala angegeben und beziehen sich bei den ^1H - und ^{13}C -Spektren auf $\delta(\text{TMS}) = 0$. Zur Kalibrierung der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren nutzte man die Resonanzsignale der Restprotonen des deuterierten Lösungsmittels als internen Standard: $\delta(\text{CDCl}_3) = 7.26$; $\delta(\text{MeOD}) = 3.32$. Die Eichung der ^{13}C -Spektren erfolgte über das ^{13}C -Signal des Lösungsmittels: $\delta(\text{CDCl}_3) = 77.00$; $\delta(\text{MeOD}) = 49.00$. Die Auswertung der aufgenommenen Spektren erfolgte mit den Softwarepaketen 'Win-NMR' oder 'Topspin' (beide Fa. *Bruker*). Die Signalmultiplizitäten sind wie folgt abgekürzt: Singulett = s, Dublett = d, doppeltes Dublett = dd, Triplett = t, Quartett = q, Quintett = qui, Multiplett = m. In Spinsystemen höherer Ordnung bezeichnet die Signalmultiplizität erweitert durch den Vorsatz 'app' (= apperent) die phänomenologische Signalform. Die Angabe der Kopplungskonstanten J erfolgte in Hertz (Hz). Bei der Schreibweise nJ gibt 'n' die Anzahl der zwischen den Kopplungspartnern liegenden Bindungen wieder. Aufgrund des hohen Quadrupolmoments des Stickstoffes können die ^{13}C -Signale in der Nähe eines Stickstoffes kaum bestimmt werden.

Massenspektrometrie (MS): Elektronenstoß-Massenspektren (EI) wurden mit dem Spektrometer *Finnigan MAT-8200* bei einem Ionisationspotential von 70 eV aufgenommen. Die in Klammern gesetzten Werte geben die Intensitäten der Signale in Prozent relativ zum Basispeak ($I = 100\%$) wieder. Zur Messung von Elektronenspray-Massenspektren (ESI), stand das micrOTOF-focus der Fa. *Bruker* bereit. Gemessen wurden die Spektren bei einer Kapillartemperatur von 210 °C und einer Spannung von 3.5-4.0 kV mit N_2 als Trägergas. Die zu vermessenden Analyten wurden hierzu in der Regel mit CH_2Cl_2 , $CHCl_3$ (Porphyrine) oder in MeOH (Dansyl-Derivate) gelöst. Die Matrix-unterstützten Massenspektren (MALDI) wurden mit dem Gerät *Autoflex II* der Fa. *Bruker* aufgezeichnet. Als Matrix diente DCTB (trans-2-[3-(4-tert-Butylphenyl)-2-methyl-2-propenylyden]malonsäurenitril, Fa. *Fluka*). Die Konzentration der Matrixlösung betrug 40 mg mL^{-1} in $CHCl_3$. Die Probenlösung (1 mg mL^{-1}) wurde im Verhältnis 1:10 mit der Matrixlösung verdünnt und $1 \mu\text{L}$ auf das Target präpariert. Die Messungen erfolgten meist im 'reflection mode'.

Ultraviolett-Spektroskopie (UV-Vis): Für die Aufnahme der UV-Vis-Spektren stand das Spektrophotometer *Cary 50 Conc* der Fa. *Varian* bereit. Die Messungen wurden jeweils im angegebenen Lösungsmittel bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Konzentration der Messlösungen betrug in der Regel ca. $1 \text{ mg}/100\text{mL}$. Die Wellenlängen (λ) und Extinktionskoeffizienten ($\log \epsilon$) der Absorptionsmaxima sind angegeben. In seltenen Fällen erfolgte die Angabe von λ_{max} jeweils relativ zur stärksten Absorptionsbande. Das Kürzel 'sh' bezeichnet eine Schulter im UV-Vis-Spektrum.

Circular dichroismus-Spektroskopie (CD): Offline-CD-Spektren wurden an einem J-715-Spektropolarimeter (Fa. *Jasco*) aufgenommen und mit der dazugehörigen *Jasco*-Software verarbeitet. Die Scangeschwindigkeit betrug in der Regel 200 nm min^{-1} bei einer Bandbreite von 1.0 nm sowie einer Antwortzeit von 0.25 s. Die differentiellen Absorptionskoeffizienten $\Delta \epsilon [\text{cm}^2 \text{ mol}^{-1}]$ bei einer gegebenen Wellenlänge $\lambda [\text{nm}]$ wurden im jeweils angegebenen Lösungsmittel bestimmt. Zur Korrektur der gemessenen Spektren wurde jeweils das Spektrum des verwendeten reinen Lösungsmittels subtrahiert. Die erhaltenen CD-Kurven wurden mit einem Smoothing-Faktor von 5-21 geglättet.

Röntgenbeugungsanalysen: Die Aufnahme der Röntgenbeugungsanalysen wurde von Dipl.-Chem. Max Würtemberger (Arbeitsgruppe Prof. Radius) am Institut für Anorganische Chemie der Universität Würzburg vorgenommen. Die Messung der Reflexintensitäten erfolgte an einem X8APEX-Diffraktometer (Fa. Bruker) mit CCD-Flächendetektor unter Verwendung von monochromatischer Mo-Strahlung. Die Strukturen wurden durch direkte Methoden in SHELXS gelöst und mittels SHELXL verfeinert. Alle Schweratome wurden anisotrop verfeinert. Die Wasserstoffatome wurden auf ideale Positionen festgesetzt, die anhand der Hybridisierung des Bindungsatoms zugewiesen wurden. Die zugehörigen Wasserstoffschwingungsparameter wurden auf Vielfache (1.5 oder 1.2) des Bindungspartners fixiert.

1.2 *Chromatographische Methoden*

Dünnschichtchromatographie (DC): Für die Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgel-Aluminiumfolien 60 F₂₅₄ (5 x 10 cm) der Fa. Merck verwendet. Die Detektion der Substanzen erfolgte durch Fluoreszenzlöschung bei 254 nm, Eigenfluoreszenz bei 365 nm oder gegebenenfalls durch Anfärben mit einer Ninhydrin-Lösung (0.3 g Ninhydrin in 100 mL Ethanol und 3 mL Eisessig^[190]).

Säulenchromatographie: Als Säulenfüllmaterial verwendete man Kieselgel der Fa. Merck (Korngröße: 0.063 mm und 0.2 mm). Die Säulen wurden nass befüllt. Die Angaben über die Laufmittelzusammensetzung beziehen sich jeweils auf Volumeneinheiten.

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC): Die Analyse von Proben mittels HPLC wurde auf einer computergesteuerten Anlagen der Firma Jasco durchgeführt (Entgasungseinheit DG-2080-53 oder CD-2080-54, Mischer LG-980-02S oder LG-2080-04, Pumpe-PU1580, Probengeber AS-2055, Diodenarray-Detektor MD-2010). Zur Auswertung der Messergebnisse wurden die Programmpakete 'Galaxie' (bzw. in manchen Fällen die Vorversion 'Chrompass') der Fa. Agilent verwendet. Die verwendeten Lösungsmittelsysteme, Gradienten und Säulen sind in den entsprechenden Kapiteln detailliert beschrieben. Die Abkürzung 't_R' bezeichnet die Retentionszeit einer Verbindung.

HPLC-CD-Kopplung: Das HPLC-System der Fa. Jasco bestand aus einer PU-1580-Pumpe, einem DG-2080-53-Entgaser, einem LG-980-02S-Gradientenmischer, einem AS-2055-Probengeber und einem Diodenarray-Detektor MD-2010. Als CD-Detektor wurde ein J-715-Spektropolarimeter (Fa. Jasco), das mit einer über ein Motorventil 7010 (Fa. Besta) geschalteten 5-mm-Standardflusszelle der Fa. Jasco betrieben wurde. Säulen, Lösungsmittelsysteme und UV-Messbereich wurden den Analyten entsprechend angepasst und sind in den jeweiligen Kapiteln detailliert beschrieben. Die Messung der Online-CD-Spektren erfolgte im 'stopped-flow'-Modus mit drei bis zehn Akkumulationen im angegebenen Wellenlängenbereich, bei einer Scangeschwindigkeit von 200-500 nm min⁻¹, einer Antwortzeit von 0.5-1.0 s und einer Bandbreite von 0.5-1.0 nm. Das aus diesen Messungen gemittelte Spektrum wurde durch Subtraktion des CD-Spektrums des jeweiligen Laufmittelgemisches basislinienkorrigiert und mit einem Smoothing-Faktor von 5-21 geglättet.

Präparative Gel-Permeations-Chromatographie im Recycling-Modus (Recycling-GPC): Präparative Trennungen mittels Recycling-GPC wurden an einer computergesteuerten Anlage der Fa. Shimadzu durchgeführt (Mischer mit Entgasungseinheit DGU-20A3, Pumpe LC-20AD, Schaltventil FCV-20AH2, UV-Vis-Detektor SPD-20A, Interfacemodul CMB-20A). Die Trennung erfolgte bei Raumtemperatur an zwei in Reihe geschalteten Phenogel[®]-Säulen (600 x 21.2 mm, Porengröße 100 Å) der Fa. Phenomenex. Als Eluent wurde CHCl₃ bei konstantem Fluss von 3.0-4.5 mL min⁻¹ verwendet.

1.3 Quantenchemische Rechnungen

Die in der Arbeit beschriebenen quantenchemischen Berechnungen wurden in unserer Arbeitsgruppe von Herrn Dr. Torsten Bruhn sowie Frau Dipl.-Chem. Anu Schaumlöffel oder Frau Dipl.-Chem. Yasmin Hemberger mit den Programm-Paketen Gaussian03, ORCA oder Turbomole durchgeführt. Die im Einzelnen verwendeten Funktionale und Basissätze sind – zusammen mit entsprechender Literatur – in den jeweiligen Kapiteln angeführt.

1.4 Chemikalien

Lösungsmittel: H₂O für die HPLC wurde über eine Milli-Q-Anlage der Fa. *Millipore* gereinigt und deionisiert. Dichlormethan, Ethylacetat, *n*-Hexan und Acetonitril für die HPLC (Chromasolv[®], HPLC gradient grade, Fa. *Sigma-Aldrich*) sowie Dichlormethan für UV-Messungen und CD-Messungen (Uvasol[®], Fa. *Merck*) wurden ebenso wie Trifluoressigsäure (TFA, Fa. *Sigma-Aldrich*) gekauft und ohne weitere Reinigung verwendet. Für die HPLC wurden die Laufmittel von mechanischen Entgaser-Einheiten entgast. Für die Recycling-GPC verwendete man Amylen- oder EtOH-stabilisiertes CHCl₃ der Fa. *Sigma-Aldrich*. Die für die Säulenchromatographie eingesetzten Lösungsmittel Dichlormethan (CH₂Cl₂), Essigsäureethylester (EtOAc), und *n*-Hexan wurden kommerziell erworben und ohne weitere Reinigung eingesetzt. In allen Experimenten verwendete man destillierte oder absolutierte Lösungsmittel. Deren Reinigung und Trocknung erfolgte nach Standardverfahren und unter Schutzgas.^[76] Die Lagerung der absolutierten Lösungsmittel erfolgte über Molekularsieb 3 Å und unter Stickstoffatmosphäre. Tetrahydrofuran (THF) wurde, nach Vortrocknung über CaH₂, unmittelbar vor Gebrauch über Kalium destilliert. Versuche mit luft- und/oder feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen wurden in ausgeheizten Apparaturen unter Stickstoffatmosphäre und unter Verwendung der Schlenktechnik durchgeführt.^[77]

Sonstige Chemikalien: Kommerziell erhältliches *N*-Bromsuccinimid (NBS) wurde aus H₂O umkristallisiert.^[191] Alle sonstigen käuflich erworbenen Substanzen (Fa. *Sigma-Aldrich*, Fa. *ABCR*, Fa. *Alfa Aesar*, Fa. *Merck*) wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt. Das Ser(*t*Bu)ProArg(Pbf)Lys(Boc)-Wang-Harz (**11a**) wurde bei der Firma Peptide Specialty Laboratories GmbH käuflich erworben und direkt eingesetzt.

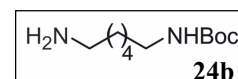
2 Synthese potenzieller Vorstufen eines möglichen Wirkstoffs

2.1 Synthese der Fluoreszenz-Bausteine mit Linker Typ I

Boc-geschütztes 1,6-Diaminohexan 24a

Eine Lösung von Di-*tert*-butyldicarbonat (3.80 g, 17.4 mmol, 0.17 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (40 mL) wurde innerhalb von 2 h zu einer Lösung von 1,6-Diaminpropan (**22a**, 12.0 g, 103 mmol, 1.0 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (250 mL) bei 0°C zugetropft. Nach 12 h Rühren bei RT wurde der entstandene Niederschlag abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Den Rückstand nahm man in EtOAc auf und wusch mit NaCl-Lösung. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel entfernt.

Farbloses Öl.



Ausbeute: 3.35 g (15.5 mmol, 89%); Lit.^[192] 93%.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3366 (m), 2987 (w), 2934 (m), 2855 (m), 1684 (s), 1519 (s), 1478 (s), 1389 (m), 1363 (s), 1339 (m), 1266 (s), 1250 (s), 1222 (w), 1167 (s), 1049 (m), 994 (w), 978 (w), 870 (w), 821 (w), 780 (w), 729 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.09–1.24 (m, 4H, CH₂), 1.38–1.49 (m, 4H, CH₂), 1.41 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.65 (t, ³J = 6.9 Hz, 2H, CH₂), 3.01–3.12 (m, 2H, CH₂), 4.57 (br, 1H, NH) ppm.

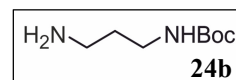
MS (EI, 70eV): m/z (%) = 216.2 (2) [M]⁺, 143.2 (29) [O^tBu]⁺, 86.2 (39), 57.2 (76) [^tBu]⁺, 30.2 (100).

Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.^[192]

Boc-geschütztes 1,3-Diaminopropan 24b

Eine Lösung von Di-*tert*-butyldicarbonat (4.00 g, 18.3 mmol, 0.1 Äquiv.) in THF (100 mL) wurde langsam zu einer Lösung von 1,3-Diaminopropan (**22b**, 13.2 g, 15.0 mL, 178 mmol, 1.0 Äquiv.) in THF (100 mL) zugetropft. Nach 12 h Rühren bei RT wusch man die Reaktionsmischung mit einer Na₂CO₃-Lösung, trocknete über MgSO₄, entfernte das Lösemittel und erhielt das Produkt als farbloses Öl.

Farbloses Öl.



Ausbeute: 2.97 g (17.0 mmol, 93%); Lit.^[114] 89%.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3358 (m), 2979 (w), 2871 (w), 1680 (s), 1587 (m), 1523 (s), 1497 (s), 1477 (m), 1440 (w), 1391 (w), 1365 (m), 1330 (w), 1284 (s), 1269 (s), 1247 (s), 1165 (s), 1114 (m), 1047 (m), 1021 (w), 928 (w), 877 (w), 844 (w), 818 (w), 777 (m), 715 (w), 643 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.38 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.51–1.61 (m, 2H, CH₂), 2.69–2.72 (t, ³J = 6.7 Hz, 2H, CH₂), 3.13–3.15 (d, ³J = 6.2 Hz, 2H, CH₂), 5.02 (s, 1H, NH) ppm.

Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.^[114]

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung Boc-geschützter Dansyl-Derivate 25 (AAV1)

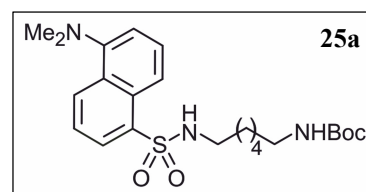
Unter Schutzgasatmosphäre tropfte man zu einer Lösung Dansylchlorid (3.71 mmol, 1.0 Äquiv.) in abs. THF (70 mL) eine Lösung eines einfach Boc-geschützten Diaminoalkans (**24**, 4.82 mmol, 1.3 Äquiv.) und Triethylamin (14.5 mmol, 3.0 Äquiv.) in abs. THF (50 mL) innerhalb 1 h zu. Das Reaktionsgemisch wurde 12 h gerührt, mit einer Na₂CO₃-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, EtOAc/*n*-Hexan 1:1) lieferte einen gelben klebrigen Feststoff.

Boc-geschütztes Dansyl-Derivat 25a

Die Synthese erfolgte analog zur AAV1 aus 1.00 g (3.71 mmol) Dansylchlorid in abs. THF (70 mL), 1.04 g (4.81 mmol) *tert*-Butyl-(6-aminohexyl)carbammat (**24a**) und 2.0 mL (14.4 mmol) Triethylamin in abs. THF (50 mL). Man erhielt 1.30 g (2.89 mmol) des gewünschten Produkts.

Gelber Schaum.

Ausbeute: 1.30 g (2.89 mmol, 78%); Lit.^[193] 94%.



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3299 (br), 2975 (w), 2933 (m), 2861 (w), 2789 (w), 1685 (s), 1613 (w), 1588 (w), 1574 (w), 1515 (m), 1477 (w), 1455 (m), 1392 (w), 1364 (m), 1312 (s), 1273 (m), 1250 (m), 1200 (w), 1160 (s), 1141 (s), 1092 (m), 1072 (m), 1063 (m), 944 (w), 864 (w), 789 (s), 683 (w), 623 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.05–1.17 (m, 4H, CH_2), 1.22–1.30 (m, 2H, CH_2), 1.30–1.39 (m, 2H, CH_2), 1.42 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.84–2.93 (m, 2H, CH_2), 2.89 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.93–3.02 (m, 2H, CH_2), 4.48 (br, 1H, NH), 4.81 (br, 1H, NH), 7.18 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 1H, Ar-H), 7.49–7.58 (m, 2H, Ar-H), 8.24 (dd, $^4J = 1.3$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz, 1H, Ar-H), 8.30 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1H, Ar-H), 8.54 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

MS (MALDI, positiv): 449.176 $[\text{M}]^+$.

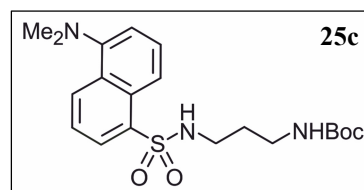
Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.^[193]

Boc-geschütztes Dansyl-Derivat 25c

Die Synthese erfolgte analog zur AAV1 aus 1.00 g (3.71 mmol) Dansylchlorid in abs. THF (70 mL), 840 mg (4.82 mmol) *tert*-butyl-(3-aminopropyl)carbamat (**24b**) und 2.0 mL (14.5 mmol) Triethylamin in abs. THF (50 mL). Man erhielt 2.13 g (5.22 mmol) des gewünschten Produkts.

Gelber öliger Schaum.

Ausbeute: 1.85 g (4.53 mmol, 94%); Lit.^[114] 99%.



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3297 (br), 2976 (w), 2939 (w), 2870 (w), 2833 (w), 2788 (w), 1685 (s), 1613 (w), 1588 (w), 1574 (w), 1511 (m), 1478 (w), 1454 (m), 1406 (w), 1392 (w), 1365 (m), 1314 (s), 1273 (m), 1252 (m), 1200 (w), 1160 (s), 1141 (s), 1092 (m), 1072 (m), 1062 (m), 1047 (m), 1013 (w), 944 (m), 892 (w), 856 (w), 839 (w), 788 (s), 736 (w), 683 (w), 623 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.33 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.46–1.55 (m, 2H, CH_2), 2.89 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.90–2.97 (m, 2H, CH_2), 3.02–3.12 (m, 2H, CH_2), 4.63 (br, 1H, NH), 5.84 (br, 1H, NH), 7.19 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 1H, Ar-H), 7.47–7.57 (m, 2H, Ar-H), 8.21 (dd, $^4J = 1.2$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz, 1H, Ar-H), 8.35 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1H, Ar-H), 8.54 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

MS (MALDI, positiv): 407.109 $[\text{M}]^+$.

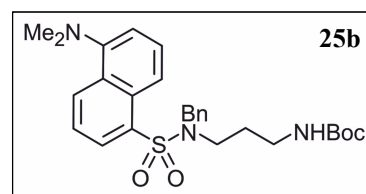
Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.^[114]

Boc-geschütztes Dansyl-Derivat 25b

Das Boc-geschützte Dansyl-Derivat **25c** (650 mg, 1.60 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde mit Cs₂CO₃ (2.08 g, 6.38 mmol, 4.0 Äquiv.) in DMF (120 mL) vorgelegt und eine Lösung von Benzylbromid (273 mg, 189 µL, 1.60 mmol, 1.0 Äquiv.) in DMF (100mL) langsam zugetropft und anschließend 12 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde destillativ entfernt und das erhaltene Rohprodukt in EtOAc aufgenommen. Man wusch mit einer Na₂CO₃-Lösung und trocknete über MgSO₄. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man ein gelbes Öl.

Gelber öliger Schaum.

Ausbeute: 746 mg (1.50 mmol, 94%).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3371 (br), 2976 (w), 2941 (w), 2831 (w), 1690 (m), 1587 (w), 1573 (w), 1509 (w), 1455 (m), 1392 (w), 1365 (w), 1312 (m), 1251 (m), 1159 (s), 1140 (s), 1074 (w), 1061 (w), 1023 (s), 944 (w), 902 (w), 874 (w), 838 (w), 790 (s), 729 (s), 698 (s), 622 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.40 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.47–1.57 (m, 2H, CH₂), 2.90 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.92–2.99 (m, 2H, CH₂), 3.27 (t, ³J = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 4.45 (s, 2H, NCH₂Ph), 4.49 (br, 1H, NH), 7.11–7.16 (m, 2H, Ph-H), 7.18–7.24 (m, 3H, Ph-H, 1H, Ar-H), 7.47–7.54 (m, 1H, Ar-H), 7.54–7.60 (m, 1H, Ar-H), 8.18 (d, ³J = 6.7 Hz, 1H, Ar-H), 8.35 (d, ³J = 8.6 Hz, 1H, Ar-H), 8.56 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 27.8 (CH₂), 28.3 (C(CH₃)₃), 37.1 (CH₂), 44.2 (CH₂), 45.3 (N(CH₃)₂), 51.0 (NCH₂Ph), 78.9 (C(CH₃)₃), 115.2 (Ar-CH), 119.3 (Ar-CH), 123.0 (Ar-CH), 127.8 (Ar-CH), 128.2 (Ar-CH), 128.4 (Ar-CH), 128.5 (Ar-CH), 129.5 (Ar-CH), 130.0 (Ar-C_q), 130.4 (Ar-CH), 134.9 (Ar-C_q), 135.8 (Ar-C_q), 151.8 (Ar-C_q), 155.8 (CO) ppm.

MS (MALDI, positiv): 496.155 [M-H]⁺.

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₂₇H₃₅N₃NaO₄S [M+Na]⁺ 520.2241; gem. 520.2240.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung verschiedener Dansyl-Formamide 26 bzw. 32 (AAV2)

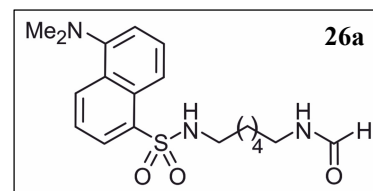
Das Boc-geschützte Dansyl-Derivat (**25** bzw. **31**, 1.27 g, 3.11 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in CH₂Cl₂ (30 mL) gelöst und mit TFA (3.0 mL, 4.44 g, 38.9 mmol, 12.5 Äquiv.) versetzt. Nach 40 h Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in Ameisensäureethylester (200 mL, 184 g, 2.48 mol, 800 Äquiv.) gelöst und 48 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc/*n*-Hexan 1:1) die Formamide **26** bzw. **32**.

Dansyl-Formamid 26a

Gemäß AAV2 wurden 1.00 g (2.22 mmol) Boc-geschütztes Dansylamin **25a** in CH₂Cl₂ (25 mL) gelöst und mit 3.7 mL Trifluoressigsäure versetzt. Nach vollständiger Reaktion und Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Ameisensäureethylester (170 mL) aufgenommen. Säulenchromatographische Reinigung lieferte ein gelbes Öl.

Gelbes Öl.

Ausbeute: 689 mg (1.82 mmol, 82%).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3297 (br), 2983 (w), 2940 (w), 1737 (s), 1692 (w), 1575 (w), 1526 (w), 1372 (m), 1305 (w), 1235 (s), 1145 (w), 1094 (w), 1043 (s), 939 (w), 918 (w), 847 (w), 792 (m), 734 (w), 685 (w), 626 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.08–1.19 (m, 4H, CH₂), 1.27–1.40 (m, 4H, CH₂), 2.82–2.91 (m, 2H, CH₂), 2.88 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.14 (q, ³J = 6.7 Hz, 2H, CH₂), 5.36 (t, ³J = 6.1 Hz, 1H, NH), 5.94 (br, 1H, NH), 8.18 (d, ³J = 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.47–7.56 (m, 2H, Ph-H), 8.20 (app d, ^{app}J = 1.6 Hz, 1H, Ar-H), 8.21 (dd, ⁴J = 1.2 Hz, ³J = 7.3 Hz, 1H, Ar-H), 8.32 (d, ³J = 8.6 Hz, 1H, Ar-H), 8.53 (d, ³J = 8.5 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.6 (CH₂), 25.8 (CH₂), 29.1 (CH₂), 29.2 (CH₂), 37.7 (CH₂), 42.9 (CH₂), 45.4 (N(CH₃)₂), 115.2 (Ar-CH), 118.9 (Ar-CH), 123.3 (Ar-CH), 128.3 (Ar-CH), 129.5 (2 Signale, Ar-CH, Ar-C_q), 129.6 (Ar-C_q), 129.8 (Ar-C_q), 130.2 (Ar-CH), 134.9 (Ar-C_q), 151.7 (Ar-C_q), 161.3 (CHO) ppm.

MS (MALDI, positiv): 377.154 [M]⁺.

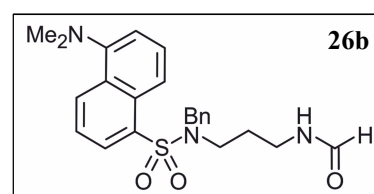
HRMS (ESI, positiv): ber. für C₁₉H₂₇N₃O₃S [M]⁺ 377.1768; gem. 377.1766.

Dansyl-Formamid **26b**

Gemäß AAV2 wurden 2.44 g (4.91 mmol) Boc-geschütztes Dansylamin **25b** in CH₂Cl₂ (60 mL) gelöst und mit 5.5 mL Trifluoressigsäure versetzt. Nach vollständiger Reaktion und Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Ameisensäureethylester (350 mL) aufgenommen. Säulenchromatographische Reinigung lieferte ein gelbes Öl.

Gelbes Öl.

Ausbeute: 1.80 g (4.22 mmol, 86%).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2981 (w), 2907 (w), 1737 (s), 1447 (w), 1372 (m), 1301 (w), 1233 (s), 1159 (w), 1097 (w), 1043 (s), 938 (w), 918 (w), 847 (w), 787 (w), 736 (w), 634 (w), 607 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.52–1.60 (m, 2H, CH₂), 2.90 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.19–3.23 (m, 2H, CH₂), 3.33 (t, ³J = 6.6 Hz, 2H, CH₂), 4.41 (s, 2H, NCH₂Ph), 5.96 (s, 1H, NH), 7.07–7.12 (m, 2H, Ph-H), 7.17–7.24 (m, 3H, Ph-H, 1H, Ar-H), 7.46–7.53 (m, 1H, Ar-H), 7.53–7.61 (m, 1H, Ar-H), 8.04 (s, 1H, CHO), 8.12 (dd, ⁴J = 1.2 Hz, ³J = 7.3 Hz, 1H, Ar-H), 8.32 (d, ³J = 8.7 Hz, 1H, Ar-H), 8.56 (d, ³J = 8.5 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 27.6 (CH₂), 34.5 (CH₂), 44.7 (CH₂), 45.4 (N(CH₃)₂), 51.6 (NCH₂Ph), 115.4 (Ar-CH), 119.4 (Ar-CH), 123.2 (Ar-CH), 128.0 (Ar-CH), 128.1 (Ar-C_q), 128.3 (Ar-CH), 128.5 (2 Signale, Ar-CH), 128.6 (Ar-CH), 128.7 (Ar-CH), 129.3 (Ar-CH), 129.7 (Ar-C_q), 130.0 (Ar-C_q), 130.5 (Ar-CH), 134.8 (Ar-C_q), 135.7 (Ar-C_q), 161.2 (CHO) ppm.

MS (MALDI, positiv): 425.092 [M]⁺.

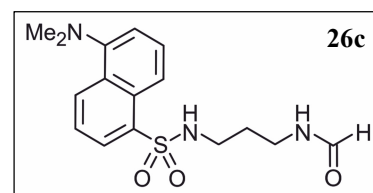
HRMS (ESI, positiv): ber. für C₂₃H₂₈N₃O₃S [M+H]⁺ 426.1846; gem. 426.1844.

Dansyl-Formamid 26c

Gemäß AAV2 wurden 1.27 g (3.11 mmol) Boc-geschütztes Dansylamin **25c** in CH₂Cl₂ gelöst und mit 3.0 mL Trifluoressigsäure versetzt. Nach vollständiger Reaktion und Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Ameisensäureethylester (200 mL) aufgenommen. Säulenchromatographische Reinigung lieferte ein dunkelgelbes Öl.

Dunkelgelbes Öl.

Ausbeute: 824 mg (2.46 mmol, 79%).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2983 (w), 2962 (w), 1737 (s), 1446 (w), 1372 (m), 1301 (w), 1233 (s), 1161 (w), 1096 (w), 1043 (s), 938 (w), 918 (w), 847 (w), 790 (w), 735 (w), 634 (w), 607 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.61 (qui, ³J = 6.2 Hz, CH₂), 2.89 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.95 (app q, ^{app}J = 6.2 Hz, 2H, CH₂), 3.33 (app q, ^{app}J = 6.3 Hz, 2H, CH₂), 5.50 (t, ³J = 6.6 Hz, 1H, NH), 5.84 (s, 1H, NH), 7.20 (d, ³J = 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.45–7.62 (m, 2H, Ar-H), 8.10 (d, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, Ar-H), 8.22 (dd, ⁴J = 1.2 Hz, ³J = 7.3 Hz, 1H, Ar-H), 8.30 (d, ³J = 8.6 Hz, 1H, Ar-H), 8.55 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 29.3 (CH₂), 34.7 (CH₂), 40.0 (CH₂), 45.3 (N(CH₃)₂), 115.2 (Ar-CH), 118.7 (Ar-CH), 123.1 (Ar-CH), 128.3 (Ar-CH), 129.0 (Ar-C_q), 129.4 (Ar-CH), 129.4 (Ar-C_q), 129.8 (Ar-C_q), 130.3 (Ar-CH), 134.9 (Ar-C_q), 151.8 (Ar-C_q), 162.1 (CHO) ppm.

MS (MALDI, positiv): 335.004 [M]⁺.

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₁₆H₂₁N₃O₃S [M]⁺ 335.1298; gem. 335.1300.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung verschiedener Dansyl-Isocyanide 15 (AAV3)

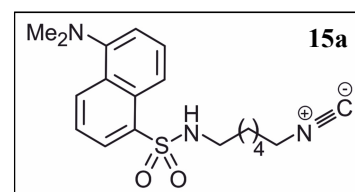
Das Dansyl-Formamid (**26**, 300 mg, 894 μmol , 1.0 Äquiv.) wurde in abs. THF (20 mL) gelöst, auf 0°C gekühlt und mit Triethylamin (459 μL , 335 mg, 3.31 mmol, 3.7 Äquiv.) und POCl₃ (122 μL , 206 mg, 1.34 mmol, 1.5 Äquiv.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf RT erwärmt und nach 3-4 h Rühren bei RT wurde K₂CO₃-Lösung zugegeben. Das Gemisch wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc/*n*-Hexan 1:1) lieferte die Isocyanide als dunkelgelbes Öl.

Dansyl-Isocyanid 15a

Analog AAV3 wurden 300 mg (795 μmol) des Formamids **26a** in abs. THF (20 mL) gelöst, auf 0°C gekühlt und mit Triethylamin (408 μL , 298 mg, 2.94 mmol) und POCl₃ (109 μL , 183 mg, 1.19 mmol) versetzt. Man erhielt ein gelbes Öl.

Dunkelgelbes Öl.

Ausbeute: 197 mg (548 μmol , 69%).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3301 (br), 2982 (w), 2933 (w), 2858 (w), 1738 (s), 1462 (w), 1373 (m), 1304 (w), 1238 (s), 1161 (w), 1146 (w), 1095 (w), 1045 (s), 939 (w), 848 (w), 793 (w), 627 (w), 609 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.09–1.24 (m, 4H, CH₂), 1.31–1.41 (m, 2H, CH₂), 1.41–1.52 (m, 2H, CH₂), 2.83–2.94 (m, 2H, CH₂), 2.88 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.16–3.27 (m, 2H, CH₂), 5.01 (s, 1H, NH), 7.18 (d, ³J = 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.45–7.62 (m, 2H, Ar-H), 8.24 (d, ³J = 7.2 Hz, 1H, Ar-H), 8.32 (d, ³J = 8.6 Hz, 1H, Ar-H), 8.54 (d, ³J = 8.5 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

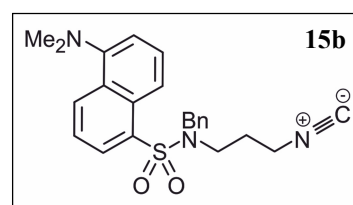
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.4 (CH₂), 25.6 (CH₂), 28.7 (CH₂), 29.2 (CH₂), 41.3 (CH₂), 43.0 (CH₂), 45.4 (N(CH₃)₂), 115.2 (Ar-CH), 118.7 (Ar-CH), 123.2 (Ar-CH), 128.4 (Ar-CH), 129.6 (Ar-C_q), 129.7 (Ar-CH), 129.8 (Ar-C_q), 130.4 (Ar-CH), 134.7 (Ar-C_q), 152.0 (Ar-C_q), 155.8 (N⁺C⁻) ppm.

MS (MALDI, positiv): 359.198 [M]⁺.

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₁₉H₂₆N₃O₂S [M+H]⁺ 360.1743; gem. 360.1740.

Dansyl-Isocyanid **15b**

Analog AAV3 wurden 300 mg (705 μmol) des Formamids **26b** in abs. THF (20 mL) gelöst, auf 0°C gekühlt und mit Triethylamin (362 μL, 264 mg, 2.61 mmol) und POCl₃ (96.5 μL, 162 mg, 1.06 mmol) versetzt. Man erhielt ein gelbes Öl.



Gelber öliger Schaum.

Ausbeute: 184 mg (451 μmol, 64%).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2985 (w), 2952 (w), 1737 (s), 1446 (w), 1372 (m), 1301 (w), 1233 (s), 1160 (w), 1146 (w), 1097 (w), 1043 (s), 938 (w), 918 (w), 847 (w), 788 (w), 736 (w), 634 (w), 607 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.64–1.74 (m, 2H, CH₂), 2.91 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.15 (t, ³J = 6.5 Hz, 2H, CH₂), 3.32 (t, ³J = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 4.46 (s, 2H, NCH₂Ph), 7.17–7.24 (m, 3H, Ph-H), 7.24–7.29 (m, 2H, Ph-H, 1H, Ar-H), 7.51–7.61 (m, 2H, Ar-H), 8.23 (dd, ⁴J = 1.3 Hz, ³J = 7.3 Hz, 1H, Ar-H), 8.35 (d, ³J = 8.7 Hz, 1H, Ar-H), 8.58 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 27.7 (CH₂), 38.8 (CH₂), 44.1 (CH₂), 45.4 (N(CH₃)₂), 51.8 (NCH₂Ph), 115.2 (Ar-CH), 119.1 (Ar-CH), 123.2 (Ar-CH), 128.1 (Ar-CH), 128.3 (Ar-CH), 128.5 (Ar-CH), 128.7 (Ar-CH), 130.1 (Ar-CH), 130.8 (Ar-CH), 134.2 (Ar-C_q), 135.6 (Ar-C_q), 151.9 (Ar-C_q), 156.6 (N⁺C⁻) ppm.

MS (MALDI, positiv): 408.231 [M]⁺.

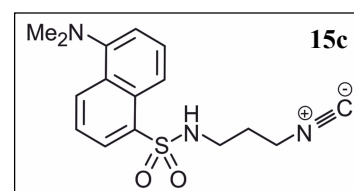
HRMS (ESI, positiv): ber. für C₂₃H₂₆N₃O₃S [M+H]⁺ 408.1740; gem. 408.1739.

Dansyl-Isocyanid 15c

Analog AAV3 wurden 300 mg (894 μmol) des Formamids **26c** in abs. THF (20 mL) gelöst, auf 0°C gekühlt und mit Triethylamin (459 μL , 335 mg, 3.31 mmol) und POCl₃ (122 μL , 206 mg, 1.34 mmol) versetzt. Man erhielt ein gelbes Öl.

Gelbes Öl.

Ausbeute: 187 mg (590 μmol , 66%).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3303 (br), 2942 (w), 2832 (w), 2791 (w), 1727 (w), 1588 (w), 1575 (w), 1455 (m), 1407 (w), 1354 (w), 1312 (m), 1232 (w), 1201 (w), 1142 (s), 1092 (m), 1022 (s), 945 (w), 839 (w), 790 (s), 736 (w), 683 (w), 623 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.72–1.24 (m, 2H, CH₂), 2.89 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.99–3.06 (m, 2H, CH₂), 3.34 (t, ³J = 6.4 Hz, 2H, CH₂), 5.36 (t, ³J = 6.3 Hz, 1H, NH), 7.19 (d, ³J = 7.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.50–7.58 (m, 2H, Ar-H), 8.23–8.30 (m, 2H, Ar-H), 8.56 (d, ³J = 8.5 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 29.1 (CH₂), 38.5 (CH₂), 39.6 (CH₂), 45.3 (N(CH₃)₂), 115.3 (Ar-CH), 118.4 (Ar-CH), 123.2 (Ar-CH), 128.5 (Ar-CH), 129.4 (Ar-C_q), 129.8 (2 Signale, Ar-C_q, Ar-CH), 130.7 (Ar-CH), 134.0 (Ar-C_q), 152.0 (Ar-C_q), 156.4 (N⁺C⁻) ppm.

MS (MALDI, positiv): 317.147 [M]⁺.

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₁₆H₁₉N₃O₂S [M]⁺ 317.1193; gem. 317.1192.

2.2 *Synthese der Harnstoff-Derivate mit Linker Typ I*

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung verschiedener Harnstoffe 12 (AAV4)

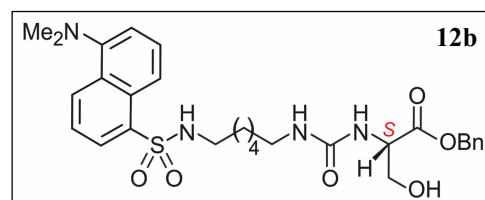
Unter Schutzgasatmosphäre wurde das Isocyanid **15** (40.0 mg, 111 μmol , 1.0 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (2 mL) gelöst und etwas Molsieb 3 Å zugegeben. Eine Lösung aus Pyridin-*N*-Oxid (31.7 mg, 334 μmol , 3.0 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) und eine Lösung aus Iod (7.06 mg, 27.8 μmol , 0.25 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) wurden gleichzeitig zugetropft. Nach 1 h Rühren bei RT wurde zur Reaktionsmischung eine Lösung aus L-Serin-*O*-Benzylester Hydrochlorid **13** (38.7 mg, 167 μmol , 1.0-1.5 Äquiv.) und Triethylamin (46.3 μL , 33.8 mg, 334 μmol , 3.0 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (2 mL) zugegeben und weitere 3 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit NaHCO_3 versetzt und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit NaCl-Lösung und H_2O gewaschen, anschließend mit MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, EtOAc) gereinigt und man erhielt ein grellgelbes Öl.

Dansyl-Harnstoff 12a

Analog AAV4 wurden 40.0 mg (111 μmol) Isocyanid **15a** in CH_2Cl_2 (2 mL) vorgelegt und eine Lösung aus Pyridin-*N*-Oxid (31.7 mg, 334 μmol) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) und eine Lösung aus Iod (7.06 mg, 27.8 μmol) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) gleichzeitig zugetropft. L-Serin-*O*-Benzylester Hydrochlorid **13** (25.8 mg, 111 μmol , 1.0 Äquiv.) und Triethylamin (46.3 μL , 33.8 mg, 334 μmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) wurden zur Reaktionslösung zugegeben. Nach Aufarbeitung erhielt man ein gelbes Öl.

Gelbes Öl.

Ausbeute: 52.0 mg (91.1 μmol , 45%).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3309 (br), 2933 (w), 2859 (w), 2789 (w), 1736 (m), 1645 (m), 1559 (s), 1499 (w), 1455 (m), 1407 (w), 1392 (w), 1310 (s), 1230 (w), 1200 (m), 1177 (m), 1160 (m), 1141 (s), 1074 (m), 944 (w), 908 (m), 839 (w), 791 (s), 730 (s), 697 (m), 683 (w), 645 (w), 624 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.05–1.20 (m, 4H, CH_2), 1.20–1.36 (m, 4H, CH_2), 2.79–2.91 (m, 2H, CH_2), 2.88 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.00–3.10 (m, 2H, CH_2), 3.85–3.98 (m, 2H, CHCH_2), 4.60 (br, 1H, CH), 5.11–5.20 (m, 2H, OCH_2Ph), 5.22 (br, 1H, NH), 5.51 (br, 1H, NH), 5.81 (br, 1H, NH), 7.17 (d, $^3J = 7.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.27–7.35 (m, 5H, Ph-H), 7.45–7.57 (m, 2H, Ar-H), 8.21 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 1H, Ar-H), 8.32 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1H, Ar-H), 8.53 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 25.6 (CH_2), 25.7 (CH_2), 29.1 (CH_2), 29.4 (CH_2), 39.9 (CH_2), 42.8 (CH_2), 45.4 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 55.7 (CH), 63.9 (CHCH_2), 67.3 (OCH_2Ph), 115.3 (Ar-CH), 119.1 (Ar-CH), 123.3 (Ar-CH), 128.0 (Ph-CH), 128.3 (2 Signale, Ph-CH, Ar-CH), 128.6 (Ph-CH), 129.4 (Ar-CH), 129.6 (Ar- C_q), 129.7 (Ar- C_q), 130.2 (Ar-CH), 135.0 (Ar- C_q), 135.3 (Ph- C_q), 151.6 (Ar- C_q), 158.4 (N_2CO), 171.8 (CO_2Bn) ppm.

MS (MALDI, positiv): 570.217 $[\text{M}]^+$.

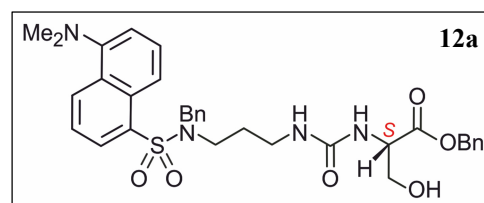
HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 571.2585; gem. 571.2579.

Dansyl-Harnstoff **12b**

Analog AAV4 wurden 80.0 mg (196 μmol) Isocyanid **15b** in CH_2Cl_2 (2 mL) vorgelegt und eine Lösung aus Pyridin-*N*-Oxid (56.0 mg, 589 μmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) und eine Lösung aus Iod (12.5 mg, 27.8 μmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) gleichzeitig zugetropft. L-Serin-*O*-Benzylester Hydrochlorid **13** (45.5 mg, 196 μmol , 1.0 Äquiv.) und Triethylamin (81.6 μL , 59.6 mg, 589 μmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) wurden zur Reaktionslösung zugegeben. Nach Aufarbeitung erhielt man ein gelbes Öl.

Gelbes Öl.

Ausbeute (5a): 40.0 mg (64.6 μmol , 33%).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3382 (br), 3062 (w), 3032 (w), 2929 (w), 2870 (w), 2789 (w), 1737 (m), 1644 (m), 1565 (s), 1496 (w), 1477 (w), 1455 (s), 1406 (w), 1392 (w), 1311 (s), 1267 (w), 1229 (w), 1199 (m), 1183 (m), 1158 (m), 1140 (s), 1092 (w), 1073 (m), 1061 (m), 1024 (w), 943 (w), 905 (w), 838 (w), 790 (s), 733 (s), 696 (s), 622 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.48\text{--}1.58$ (m, 2H, CH_2), 2.92 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.99–3.07 (m, 2H, CH_2), 3.28 (t, $^3J = 6.7$ Hz, 2H, CH_2), 3.88–3.91 (m, 2H, CHCH_2), 4.36–4.46 (m, 2H, OCH_2Ph), 4.49–4.55 (m, 1H, CHCH_2), 4.74 (s, 1H, CH_2NH), 5.18 (s, 2H, NCH_2Ph), 5.27 (s, 1H, NHCH), 7.06–7.12 (m, 2H, Ph-H), 7.18–7.25 (m, 3H, Ph-H, 1H, Ar-H), 7.29–7.35 (m, 5H, Ph-H), 7.48–7.54 (m, 1H, Ar-H), 7.55–7.61 (m, 1H, Ar-H), 8.16 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 1H, Ar-H), 8.35 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1H, Ar-H), 8.58 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 27.9$ (CH_2), 36.8 (CH_2), 44.5 (CH_2), 45.4 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 51.1 (NCH_2Ph), 55.6 (CHCH_2), 63.8 (CHCH_2), 67.2 (OCH_2Ph), 115.3 (Ar-CH), 119.4 (Ar-CH), 123.2 (Ar-CH), 127.8 (Ph-CH), 128.0 (Ph-CH), 128.3 (Ph-CH), 128.5 (2 Signale, Ph-CH, Ar-H), 129.7 (Ar-CH), 130.0 (Ph- C_q), 130.5 (Ar-CH), 134.7 (Ar- C_q), 135.3 (Ph- C_q), 135.6 (Ar- C_q), 151.7 (Ar- C_q), 158.1 (N_2CO), 171.4 (CO_2Bn) ppm.

MS (MALDI, positiv): 618.273 $[\text{M}]^+$.

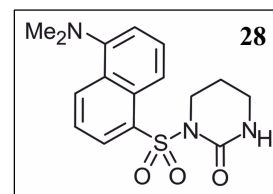
HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 619.2585; gem. 619.2581.

Nebenreaktion zur cyclisierten Verbindung 28 bei der Synthese ausgehend vom Isocyanid 15c

Gemäß der AAV4 wurde unter Schutzgasatmosphäre das Isocyanid **15c** (50.0 mg, 158 μmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) gelöst und etwas Molsieb 3 Å zugegeben. Eine Lösung aus Pyridin-*N*-Oxid (45.0 mg, 473 μmol) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) und eine Lösung aus Iod (9.20 mg, 36.2 μmol) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) wurden gleichzeitig zugetropft.

Gelber öliger Schaum.

Ausbeute: 48.0 mg (144 μmol , 91%).



IR (ATR) $\tilde{\nu} = 3342$ (br), 2975 (w), 2932 (w), 1686 (s), 1514 (s), 1454 (m), 1391 (w), 1365 (m), 1248 (s), 1166 (s), 1026 (m), 867 (w), 777 (w), 736 (m), 697 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.05\text{--}2.12$ (m, 2H, CH_2), 2.88 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.19–3.27 (m, 2H, CH_2), 4.13–4.21 (m, 2H, CH_2), 5.10 (br, 1H, NH), 7.16 (d, $^3J = 7.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.48–7.60 (m, 2H, Ar-H), 7.98 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 8.48 (d, $^3J = 7.2$ Hz, 1H, Ar-H), 8.55 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.8$ (CH_2), 40.3 (CH_2), 44.1 (CH_2), 45.4 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 114.9 (Ar-CH), 116.3 (N_2CO), 118.1 (Ar-CH), 123.2 (Ar-CH), 128.1 (Ar-CH), 129.5 (Ar- C_q), 129.6 (Ar- C_q), 130.6 (Ar-CH), 132.3 (Ar-CH), 135.2 (Ar- C_q), 151.8 (Ar-CH) ppm.

MS (MALDI, positiv): 333.152 [M] $^+$.

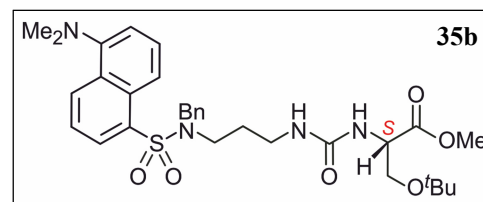
HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ [M] $^+$ 333.1142; gem. 333.1144.

Dansyl-Harnstoff **35b**

Analog AAV4 wurden 80.0 mg (196 μmol) Isocyanid **15b** in CH_2Cl_2 (20 mL) vorgelegt und Pyridin-*N*-Oxid (56.0 mg, 589 μmol) und Iod (12.5 mg, 49.1 μmol) zugegeben. *O*-*tert*-Butyl-L-Serinmethylester Hydrochlorid **34** (62.3 mg, 294 μmol , 1.5 Äquiv.) und Triethylamin (82.0 μL , 59.6 mg, 589 μmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) wurden zur Reaktionslösung zugegeben. Nach Aufarbeitung erhielt man ein gelbes Öl.

Gelbes Öl.

Ausbeute: 78.7 mg (131 μmol , 67%).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3355$ (br), 2973 (w), 2947 (w), 2872 (w), 2789 (w), 1742 (m), 1638 (m), 1566 (s), 1496 (w), 1455 (m), 1437 (m), 1392 (w), 1362 (m), 1311 (s), 1230 (s), 1199 (s), 1158 (s), 1141 (s), 1093 (s), 1060 (m), 1047 (m), 1022 (m), 943 (w), 903 (w), 839 (w), 790 (s), 732 (s), 698 (s), 623 (s) cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.13$ (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.50–1.59 (m, 2H, CH_2), 2.91 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.99–3.09 (m, 2H, CH_2), 3.24–3.34 (m, 2H, CH_2), 3.52 (dd, $^2J = 9.0$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{O}^t\text{Bu}$), 3.70 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.76 (dd, $^2J = 9.0$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{O}^t\text{Bu}$), 4.43 (s, 2H, NCH_2Ph), 4.46–4.54 (m, 1H, CHCH_2 , 1H, NH), 5.00 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 1H, NH), 7.10–7.16 (m, 2H, Ph-H), 7.19–7.25 (m, 3H, Ph-H, 1H, Ar-H), 7.49–7.55 (m, 1H, Ar-H), 7.55–7.62 (m, 1H, Ar-H), 8.17 (dd, $^4J = 1.2$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz, 1H, Ar-H), 8.36 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1H, Ar-H), 8.58 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 27.3$ ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.8 (CH_2), 36.8 (CH_2), 44.5 (CH_2), 45.4 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 51.2 (NCH_2Ph), 52.1 (CH / CH_3), 53.8 (CH / CH_3), 62.6 (OCH_2CH), 73.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 115.4 (Ar-CH), 119.6 (Ar-CH), 123.2 (Ar-CH), 127.8 (Ar-CH), 128.2 (Ar-CH), 128.5 (Ar-CH), 128.6 (Ar-CH), 129.6 (Ar-CH), 129.9 (Ar- C_q), 130.0 (Ar- C_q), 130.4 (Ar-CH), 135.0 (Ar- C_q), 135.8 (Ar- C_q), 151.5 (Ar- C_q), 157.4 (N_2CO), 172.0 (CO_2CH_3) ppm.

MS (MALDI, positiv): 621.397 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 599.2898; gem. 599.2893.

2.3 *Synthese der Thioharnstoff-Derivate mit Linker Typ I*

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung verschiedener Isothiocyanate 29 (AAV5)

Unter Schutzgasatmosphäre wurde das Dansyl-Ammonium TFA-Salz **16** (200 mg, 503 μmol , 1.0 Äquiv.) zusammen mit Triethylmin (209 μL , 153.0 mg, 1.51 mmol, 3.0 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (30 mL) vorgelegt. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt, ThioCDI (98.6 mg, 553 μmol , 1.0-1.3 Äquiv.) zugegeben und langsam auf RT erwärmt. Nach 1-3 h Rühren wurde die Lösung mit NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Kieselgel, EtOAc/*n*-Hexan 1:1) lieferte die Isothiocyanate **29a,b** als gelbe Öle.

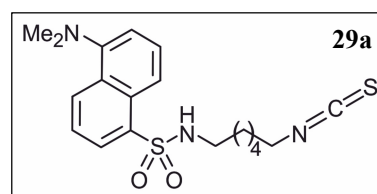
Die Reaktion lieferte die besten Ergebnisse (65-80%) unter Verwendung von 50-250 mg des Dansyl-Derivats **16c**. Setzte man über 300 mg der Ausgangssubstanz ein, so verschlechterten sich die Ausbeuten drastisch (15-35%).

Dansyl-Isothiocyanat 29a

Analog AAV5 wurden 50 mg (143 μmol) Dansyl-Ammonium TFA-Salzes **16a** in abs. CH_2Cl_2 (20 mL) gelöst, auf 0°C gekühlt und mit Triethylamin (60.0 μL , 43.4 mg, 429 μmol , 3.0 Äquiv.) und ThioCDI (33.1 mg, 186 μmol , 1.3 Äquiv.) versetzt. Man erhielt ein gelbes Öl.

Gelber öliger Schaum.

Ausbeute: 36.0 mg (91.5 μmol , 64%).



IR (ATR) $\tilde{\nu}$ = 3294 (br), 2938 (w), 2860 (w), 2833 (w), 2788 (w), 2174 (m), 2096 (s), 1715 (w), 1612 (w), 1587 (w), 1574 (w), 1503 (w), 1454 (m), 1408 (m), 1347 (m), 1310 (s), 1231 (w), 1201 (w), 1159 (s), 1141 (s), 1072 (m), 944 (m), 909 (m), 839 (w), 789 (s), 729 (s), 682 (m), 623 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.12–1.22 (m, 4H, CH_2), 1.34–1.43 (m, 2H, CH_2), 1.45–1.54 (m, 2H, CH_2), 2.85–2.93 (m, 2H, CH_2), 2.89 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.36 (t, 3J = 6.6 Hz, 2H, CH_2), 4.69 (app t, $^{\text{app}}J$ = 6.2 Hz, 1H, NH), 7.19 (dd, 4J = 0.8 Hz, 3J = 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.50–7.60 (m, 2H, Ar-H), 8.23–8.31 (m, 2H, Ar-H), 8.53–8.56 (m, 1H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 25.6 (CH_2), 25.7 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.4 (CH_2), 39.8 (CH_2), 42.7 (CH_2), 45.4 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 115.4 (Ar-CH), 118.3 (Ar-CH), 123.3 (Ar-CH), 128.3 (Ar-CH), 128.9 (Ar-CH), 129.7 (Ar- C_q), 130.4 (Ar-CH), 134.5 (Ar- C_q), 135.7 (Ar- C_q), 151.9 (Ar- C_q) ppm.

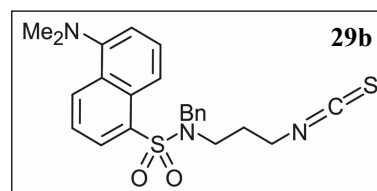
MS (MALDI, positiv): 392.162 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Dansyl-Isothiocyanat **29b**

Analog AAV5 wurden 200 mg (391 μmol) des Amins **16b** in abs. CH_2Cl_2 (80 mL) gelöst, auf 0°C gekühlt und mit Triethylamin (163 μL , 119 mg, 1.17 mmol, 3.0 Äquiv.) und ThioCDI (69.7 mg, 391 μmol , 1.0 Äquiv.) versetzt. Man erhielt ein gelbes Öl.

Gelber öliger Schaum.

Ausbeute: 133 mg (303 μmol , 77%).



IR (ATR) $\tilde{\nu}$ = 2938 (w), 2869 (w), 2833 (w), 2787 (w), 2177 (w), 2096 (s), 1732 (w), 1611 (w), 1587 (w), 1572 (m), 1503 (w), 1496 (w), 1477 (w), 1454 (s), 1408 (w), 1392 (w), 1319 (s), 1230 (m), 1200 (m), 1141 (s), 1074 (m), 1060 (m), 1014 (m), 943 (m), 908 (m), 858 (w), 838 (w), 788 (s), 728 (s), 697 (m), 621 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.64–1.71 (m, 2H, CH_2), 2.91 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.24–3.31 (m, 4H, CH_2), 4.46 (s, 2H, NCH_2Ph), 7.17–7.23 (m, 3H, Ph-H), 7.25–7.30 (m, 2H, Ph-H, 1H, Ar-H), 7.51–7.62 (m, 2H, Ar-H), 8.25 (dd, 4J = 1.3 Hz, 3J = 7.4 Hz, 1H, Ar-H), 8.35 (d, 3J = 8.7 Hz, 1H, Ar-H), 8.58 (d, 3J = 8.5 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.5$ (CH_2), 42.3 (CH_2), 44.3 (CH_2), 45.4 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 51.9 (NCH_2Ph), 115.3 (Ar-CH), 119.3 (Ar-CH), 123.3 (Ar-CH), 128.1 (Ar-CH), 128.3 (Ar-CH), 128.6 (Ar-CH), 128.8 (Ar-CH), 130.1 (2 Signale, C_q), 130.2 (Ar-CH), 130.4 (C_q), 130.7 (Ar-CH), 134.3 (C_q), 135.7 (C_q), 151.9 (C_q) ppm.

MS (MALDI, positiv): 439.056 $[\text{M}]^+$.

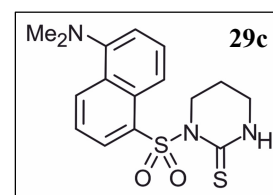
HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}]^+$ 439.1383 ; gem. 439.1384 .

Nebenreaktion zur cyclisierten Verbindung 29c ausgehend vom Dansyl-Derivat 16c

Analog AAV5 wurden 50 mg (119 μmol) des Amins **16c** in abs. CH_2Cl_2 (10 mL) gelöst, auf 0°C gekühlt und mit Triethylamin (49.3 μL , 36.1 mg, 357 μmol , 3.0 Äquiv.) und ThioCDI (21.1 mg, 119 μmol , 1.0 Äquiv.) versetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung lieferte ein gelbes Öl.

Gelber öliger Schaum.

Ausbeute: 34.1 mg (97.6 μmol , 82%).



IR (ATR) $\tilde{\nu} = 3286$ (br), 2940 (w), 2861 (w), 2832 (w), 2787 (w), 2189 (m), 2089 (s), 1611 (w), 1587 (w), 1574 (m), 1503 (w), 1453 (m), 1407 (m), 1310 (s), 1231 (m), 1200 (w), 1159 (s), 1140 (s), 1073 (s), 977 (w), 944 (m), 867 (w), 838 (w), 787 (s), 682 (m), 622 (s) cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.75$ – 1.82 (m, 2H , CH_2), 2.90 (s, 6H , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.00 (app q, $^{\text{app}}J = 6.4$ Hz, 2H , CH_2), 3.49 (t, $^3J = 6.4$ Hz, 2H , CH_2), 4.95 (t, $^3J = 6.3$ Hz, 1H , NH), 7.20 (d, $^3J = 7.3$ Hz, 1H , Ar-H), 7.52 – 7.61 (m, 2H , Ar-H), 8.23 – 8.29 (m, 2H , Ar-H), 8.57 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1H , Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 30.0$ (CH_2), 40.1 (CH_2), 42.0 (CH_2), 45.4 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 115.4 (Ar-CH), 118.5 (Ar-CH), 123.3 (Ar-CH), 128.6 (Ar-CH), 129.5 (C_q), 129.9 (C_q), 130.0 (Ar-CH), 130.8 (Ar-CH), 131.0 (C_q), 134.0 (C_q), 152.0 (C_q) ppm.

MS (MALDI, positiv): 349.040 $[\text{M}]^+$.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 350.0913 ; gem. 350.0988 .

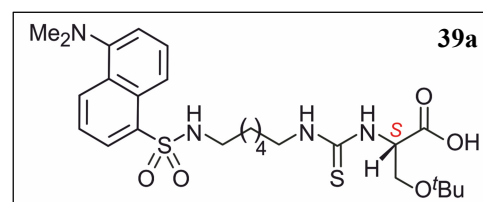
2.4 *Synthese von Thioharnstoff-Derivaten mit endständiger Säurefunktion*

Dansyl-Thioharnstoff 39a

Es wurden 180 mg (460 μmol) Isothiocyanats **29a** in CHCl_3 (60 mL) vorgelegt und eine Lösung aus *O*-*tert*-Butyl-L-Serinmethylester Hydrochlorid **34** (138 mg, 552 μmol) und Triethylamin (191 μL , 140 mg, 1.38 mmol) in CHCl_3 (15 mL) zugegeben. Nach 12 h Rühren unter Rückfluss wurde das Lösungsmittel entfernt und mittels säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc) erhielt man ein gelbes Öl.

Gelbes Öl.

Ausbeute: 128.6 mg (233 μmol , 51%).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3287 (br), 2974 (w), 2936 (w), 2863 (w), 2786 (w), 2359 (w), 1740 (m), 1575 (w), 1501 (w), 1461 (w), 1438 (w), 1408 (w), 1349 (m), 1316 (m), 1264 (m), 1232 (w), 1190 (w), 1158 (s), 1142 (s), 1092 (m), 944 (w), 876 (w), 790 (s), 732 (s), 701 (s), 624 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.11–1.22 (m, 4H, CH_2), 1.13 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.32–1.40 (m, 2H, CH_2), 1.47–1.57 (m, 2H, CH_2), 2.84–2.94 (m, 2H, CH_2), 2.91 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.50 (dd, $^3J = 7.1$ Hz, $^2J = 9.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{O}^t\text{Bu}$), 3.68 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, CH_2), 3.73 (dd, $^3J = 3.2$ Hz, $^2J = 9.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{O}^t\text{Bu}$), 4.14–4.18 (m, 1H, CHCH_2), 4.99 (t, $^3J = 6.0$ Hz, CH_2NH), 7.21 (d, $^3J = 7.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.49–7.59 (m, 2H, Ar-H), 7.61 (br, 1H, CO_2H), 8.24 (dd, $^4J = 1.2$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz, 1H, Ar-H), 8.34 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1H, Ar-H), 8.57 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 25.8 (CH_2), 27.2 (2 Signale, CH_2 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 29.3 (CH_2), 40.8 (CH_2), 43.0 (CH_2), 45.5 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 60.1 (CHCH_2), 61.1 (CHCH_2), 74.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 115.3 (Ar-CH), 119.1 (Ar-CH), 123.3 (Ar-CH), 128.2 (Ar-CH), 129.6 (Ar- C_q), 129.6 (Ar-CH), 130.2 (Ar-CH), 134.8 (Ar- C_q), 151.5 (Ar- C_q), 172.3 (C_q), 184.3 (C_q) ppm.

MS (MALDI, positiv): 534.245 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$ $[\text{M}-\text{OH}]^+$ 535.2407; gem. 535.2413.

2.5 *Synthese der Isocyanid-Derivate mit Linker Typ II*

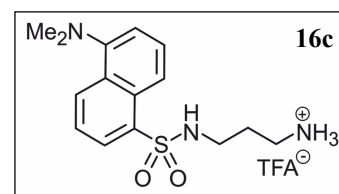
Dansyl-Ammonium-Trifluoracetat Derivat 16c

Das Boc-geschützte Dansyl-Derivat **25c** (3.00 g, 7.36 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (150 mL) gelöst und mit TFA (15 mL) versetzt. Nach 48 h Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt aus MeOH/Et₂O umkristallisiert.

Grellgelbes Pulver.

Ausbeute: 2.64 g (6.26 mmol, 85%).

Schmp.: 158 °C (MeOH/Et₂O);



IR (ATR) $\tilde{\nu}$ = 3317 (br), 2952 (w), 2874 (w), 2837 (w), 2792 (w), 1670 (s), 1611 (w), 1587 (w), 1576 (w), 1518 (m), 1480 (w), 1460 (w), 1420 (m), 1403 (w), 1341 (w), 1310 (s), 1265 (w), 1232 (w), 1199 (s), 1173 (s), 1127 (s), 1082 (s), 1058 (m), 998 (w), 943 (m), 888 (w), 835 (s), 815 (m), 799 (m), 784 (s), 721 (s), 681 (m), 627 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, MeOD): δ = 1.75–1.84 (m, 2H, CH₂), 2.89 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.89–2.99 (m, 4H, CH₂), 7.29 (dd, ⁴J = 0.8 Hz, ³J = 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.55–7.63 (m, 2H, Ar-H), 7.29 (dd, ⁴J = 1.2 Hz, ³J = 7.3 Hz, 1H, Ar-H), 8.30–8.35 (m, 1H, Ar-H), 8.55–8.61 (m, 1H, Ar-H), ppm.

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 307.0 (39) [M]⁺, 279.0 (14), 234.9 (15), 171.0 (85), 167.0 (40), 149.0 (100), 69.0 (44), 57.1 (25), 45.0 (46).

Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.^[114]

*Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung verschiedener Dansyl-Amide **31** mit endständiger Boc-geschützter Aminofunktionalität (AAV6)*

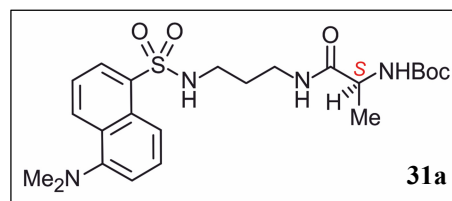
Unter Schutzgasatmosphäre wurde eine Boc-geschützte Aminosäure **30** (453 mg, 1.71 mmol, 1.2 Äquiv.) zusammen mit Triethylamin (592 μ L, 432.0 mg, 4.27 mmol, 3.0 Äquiv.) in MeCN (30 mL) vorgelegt. Nach Zutropfen einer Lösung aus TBTU (686 mg, 2.14 mmol, 1.5 Äquiv.) in MeCN (20 mL) rührte man 1 h bei RT und gab eine Lösung aus dem Dansyl-Ammonium TFA-Salz **16c** (600 mg, 1.42 mmol, 1.0 Äquiv.) und Triethylamin (592 μ L, 432.0 mg, 4.27 mmol, 3.0 Äquiv.) in MeCN (20 mL) langsam zum Reaktionsgemisch und rührte weitere 2 h. Die Lösung wurde mit EtOAc versetzt und mit NaCl-Lösung und H₂O gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phasen über MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels erhielt man mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc/*n*-Hexan 2:1) die Dansyl-Amide **31a-c** als gelbes Öl.

*Dansyl-Amid **31a** mit endständiger Boc-geschützter Aminofunktion*

Gemäß AAV6 wurde 323 mg (1.71 mmol) *N*-Boc-Alanin (**30a**) mit Triethylamin (592 μ L, 4.27 mmol,) in MeCN (30 mL) gelöst und TBTU (686 mg, 2.14 mmol) in MeCN (20 mL) zugegeben. Nach 1 h tropfte man eine Lösung aus Dansyl TFA-Salz **16c** (600 mg, 1.42 mmol) und Triethylamin (592 μ L, 4.27 mmol,) in MeCN (20 mL) zu. Nach Säulenchromatographischer Aufreinigung erhielt man ein gelbes Öl.

Gelbes Öl.

Ausbeute: 661 mg (1.38 mmol, 97%).



IR (ATR) $\tilde{\nu}$ = 3297 (br), 2977 (w), 2936 (w), 2872 (w), 2831 (w), 2790 (w), 1769 (w), 1699 (m), 1644 (m), 1588 (w), 1574 (w), 1505 (m), 1453 (m), 1365 (m), 1315 (m), 1247 (m), 1200 (w), 1160 (s), 1143 (s), 1092 (m), 1061 (s), 1023 (m), 945 (w), 913 (w), 860 (w), 790 (s), 734 (m), 683 (w), 623 (s) cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.22$ (d, $^3J = 7.0$ Hz, 3H, CHCH_3), 1.36 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.49–1.58 (m, 2H, CH_2), 2.88 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.88–2.93 (m, 2H, CH_2), 3.17–3.28 (m, 2H, CH_2), 3.99 (br, 1H, CH), 5.11 (d, $^3J = 7.4$ Hz, 1H, NH), 6.14 (app t, $^{\text{app}}J = 6.4$ Hz, 1H, NH), 6.65 (app t, $^{\text{app}}J = 6.2$ Hz, 1H, NH), 7.18 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 1H, Ar-H), 7.46–7.58 (m, 2H, Ar-H), 8.19 (dd, $^4J = 1.2$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz, 1H, Ar-H), 8.34 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1H, Ar-H), 8.53 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.2$ (CH/ CH_3), 29.6 (CH_2), 35.8 (CH_2), 38.5 (CH/ CH_3), 39.8 (CH_2), 45.4 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 115.3 (Ar-CH), 119.4 (Ar-CH), 123.3 (Ar-CH), 128.2 (Ar-CH), 129.1 (Ar-CH), 129.5 (Ar- C_q), 130.0 (Ar-CH), 135.4 (Ar- C_q), 151.4 (Ar- C_q), 155.4 (Ar- C_q), 165.7 (CO), 173.6 (CO) ppm.

MS (MALDI, positiv): 478.276 $[\text{M}]^+$.

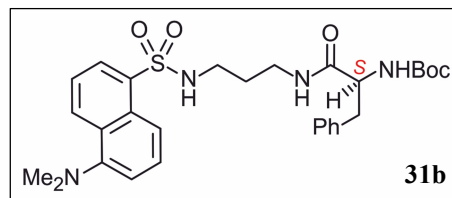
HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{NaO}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 501.2142; gem. 501.2141.

Dansyl-Amid 31b mit endständiger Boc-geschützter Aminofunktion

Gemäß AAV6 wurde 453 mg (1.71 mmol) *N*-Boc-Phenylalanin (**30b**) mit Triethylamin (592 μL , 4.27 mmol) in MeCN (30 mL) gelöst und TBTU (686 mg, 2.14 mmol) in MeCN (20 mL) zugegeben. Nach 1 h tropfte man eine Lösung aus Dansyl TFA-Salz **16c** (600 mg, 1.42 mmol) und Triethylamin (592 μL , 4.27 mmol) in MeCN (20 mL) zu. Man erhielt einen gelben öligen Schaum.

Gelber öliger Schaum.

Ausbeute: 750 mg (1.35 mmol, 95%).



IR (ATR) $\tilde{\nu} = 3293$ (br), 2980 (w), 2939 (w), 2871 (w), 2832 (w), 2788 (w), 1654 (m), 1577 (w), 1498 (m), 1454 (m), 1391 (w), 1365 (m), 1310 (m), 1247 (m), 1201 (w), 1160 (s), 1142 (s), 1090 (m), 1074 (m), 1048 (m), 1022 (m), 945 (w), 856 (w), 790 (s), 742 (m), 700 (m), 624 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.36$ (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.37–1.47 (m, 2H, CH_2), 2.66–2.75 (m, 2H, CH_2), 2.83–2.94 (m, 2H, CH_2), 2.88 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.11–3.20 (m, 2H, CH_2), 4.20–4.25 (m, 1H, CH), 5.00 (app d, $^3J = 7.2$ Hz, 1H, NH), 5.83 (app d, $^3J = 6.3$ Hz, 1H, NH), 6.12 (br, 1H, NH), 7.02–7.08 (m, 2H, Ph-H), 7.09–7.17 (m, 3H, Ph-H), 7.20 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 1H, Ar-H), 7.48–7.55 (m, 1H, Ar-H), 7.56–7.63 (m, 1H, Ar-H), 8.19 (dd, $^4J = 1.2$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz, 1H, Ar-H), 8.35 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1H, Ar-H), 8.55 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.2$ ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 29.6 (CH_2), 35.8 (CH_2), 38.4 (CH_2), 39.7 (CHCH_2), 45.4 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 56.1 (CHCH_2), 115.3 (Ar-CH), 119.2 (Ar-CH), 123.2 (Ar-CH), 126.9 (Ar-CH), 128.3 (Ar-CH), 128.6 (Ar-CH), 129.2 (Ar-CH), 129.2 (Ar- C_q), 129.6 (Ar- C_q), 129.8 (Ar- C_q), 130.2 (Ar-CH), 135.3 (Ar- C_q), 136.5 (Ar- C_q), 151.9 (Ar- C_q), 155.3 (CO), 171.9 (CO) ppm.

MS (MALDI, positiv): 554.219 $[\text{M}]^+$.

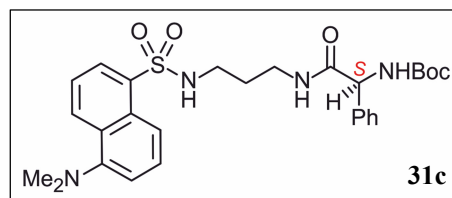
HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}]^+$ 554.2557; gem. 554.2634.

Dansyl-Amid 31c mit endständiger Boc-geschützter Aminofunktion

Gemäß AAV6 wurde 716 mg (2.85 mmol) *N*-Boc-Phenylglycin (**30b**) mit Triethylamin (987 μL , 7.12 mmol) in MeCN (30 mL) gelöst und TBTU (1.14 g, 3.56 mmol) in MeCN (5 mL) zugegeben. Nach 1 h tropfte man eine Lösung aus Dansyl TFA-Salz **16c** (1.00 g, 2.37 mmol) und Triethylamin (987 μL , 7.12 mmol) in MeCN (20 mL) zu. Man erhielt einen gelben öligen Schaum.

Gelber öliger Schaum.

Ausbeute: 1.26 g (2.33 mmol, 98%).



IR (ATR) $\tilde{\nu} = 3302$ (br), 2976 (w), 2938 (w), 2871 (w), 2833 (w), 2792 (w), 1768 (w), 1660 (m), 1495 (m), 1454 (m), 1392 (w), 1366 (m), 1314 (m), 1243 (m), 1201 (w), 1159 (s), 1143 (s), 1060 (m), 1053 (m), 1047 (m), 945 (w), 885 (w), 849 (w), 790 (s), 730 (m), 698 (s), 624 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.37$ (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.37–1.52 (m, 2H, CH_2), 2.57–2.82 (m, 2H, CH_2), 2.89 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.08–3.31 (m, 2H, CH_2), 5.08 (br, 1H, CH / NH), 5.68 (app d, $^{\text{app}}J = 5.1$ Hz, 1H, CH / NH), 5.92 (br, 1H, CH / NH), 6.39 (br, 1H, CH / NH), 7.15–7.23 (m, 5H, Ph-H, 1H, Ar-H), 7.46–7.53 (m, 1H, Ar-H), 7.53–7.60 (m, 1H, Ar-H), 8.13 (dd, $^4J = 1.0$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz, 1H, Ar-H), 8.33 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1H, Ar-H), 8.56 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.2$ ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 29.5 (CH_2), 35.9 (CH_2), 39.6 (CH_2), 45.4 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 58.4 (CH), 80.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 115.4 (Ar-CH), 119.3 (Ar-CH), 123.3 (Ar-CH), 126.9 (Ar-CH), 128.2 (2 Signale, Ar-CH), 128.8 (Ar-CH), 129.1 (Ar-CH), 129.5 (Ar- C_q), 129.7 (Ar- C_q), 130.1 (Ar-CH), 135.2 (Ar- C_q), 135.2 (Ar- C_q), 151.4 (Ar- C_q), 155.1 (CO), 171.0 (CO) ppm.

MS (MALDI, positiv): 540.239 $[\text{M}]^+$.

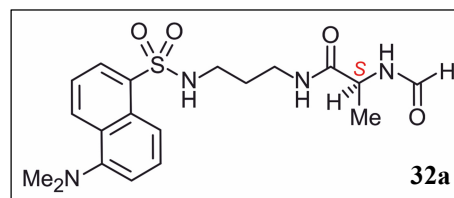
HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 541.2479; gem. 541.2478.

Dansyl-Formamid **32a**

Analog der AAV2 wurden 680 mg (1.42 mmol) das Boc-geschützten Dansyl-Derivats **31a** in CH_2Cl_2 (15 mL) gelöst und mit TFA (2.4 mL) versetzt. Nach 3 d Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in Ameisensäureethylester (85 mL) aufgenommen und 4 d unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man mittels Säulenchromatographie einen gelben Schaum.

Gelber Schaum.

Ausbeute: 469 mg (1.15 mmol, 81%).



IR (ATR) $\tilde{\nu} = 3283$ (br), 2939 (w), 2870 (w), 2788 (w), 1649 (s), 1587 (w), 1573 (w), 1530 (m), 1478 (w), 1452 (m), 1389 (m), 1354 (w), 1308 (s), 1231 (m), 1201 (w), 1159 (m), 1140 (s), 1092 (m), 1073 (m), 1062 (m), 973 (w), 944 (w), 878 (w), 838 (w), 779 (s), 736 (m), 682 (m), 622 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.31$ (d, $^3J = 7.0$ Hz, 3H, CHCH_3), 1.55–1.63 (m, 2H, CH_2), 2.83–2.94 (m, 2H, CH_2), 2.89 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.18–3.38 (m, 2H, CH_2), 4.41–4.51 (m, 1H, CHCH_3), 5.90 (br, 1H, NH), 6.43 (br, 1H, NH), 6.66 (br, 1H, NH), 7.19 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 1H, Ar-H), 7.48–7.61 (m, 2H, Ar-H), 8.08 (s, 1H, CHO), 8.21 (d, $^3J = 7.2$ Hz, 1H, Ar-H), 8.32 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1H, Ar-H), 8.54 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.3$ (CH_3), 29.3 (CH_2), 36.2 (CH_2), 40.1 (CH_2), 45.4 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 47.7 (CH), 115.3 (Ar-CH), 119.0 (Ar-CH), 123.3 (Ar-CH), 128.3 (Ar-CH), 129.4 (Ar-CH), 129.5 (Ar- C_q), 129.8 (Ar- C_q), 130.4 (Ar-CH), 134.9 (Ar- C_q), 152.0 (Ar- C_q), 161.0 (CHO), 172.4 (NCO) ppm.

MS (MALDI, positiv): 406.118 $[\text{M}]^+$.

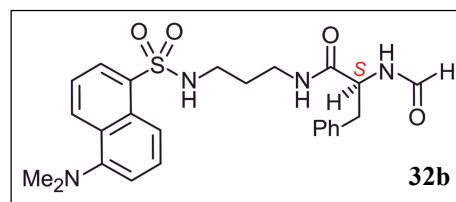
HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}]^+$ 406.1669; gem. 406.1668.

Dansyl-Formamid **32b**

Analog der AAV2 wurden 716 mg (1.29 mmol) das Boc-geschützten Dansyl-Derivats **31b** in CH_2Cl_2 (15 mL) gelöst und mit TFA (2.5 mL) versetzt. Nach 2 d Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in Ameisensäureethylester (80 mL) aufgenommen und 3 d unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man mittels Säulenchromatographie einen gelben Schaum.

Gelber öliger Schaum.

Ausbeute: 598 mg (1.24 mmol, 96%).



IR (ATR) $\tilde{\nu} = 3283$ (br), 2942 (w), 2871 (w), 2789 (w), 1646 (s), 1573 (w), 1539 (w), 1477 (w), 1454 (w), 1390 (w), 1355 (w), 1309 (m), 1232 (m), 1201 (m), 1159 (m), 1138 (s), 1092 (m), 1075 (m), 1062 (m), 945 (w), 838 (w), 779 (s), 742 (m), 720 (m), 699 (s), 624 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.38–1.49 (m, 2H, CH_2), 2.64–2.72 (m, 2H, CH_2), 2.88 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.91–3.07 (m, 2H, CHCH_2), 3.13–3.28 (m, 2H, CH_2), 4.65 (br, 1H, CH / NH), 5.72 (br, 1H, CH / NH), 6.29 (br, 1H, CH / NH), 6.47 (br, 1H, CH / NH), 7.07–7.21 (m, 5H, Ph-H, 1H, Ar-H), 7.49–7.61 (m, 2H, Ar-H), 8.06 (s, 1H, CHO), 8.18 (dd, $^4J = 0.9$ Hz, $^3J = 7.2$ Hz, 1H, Ar-H), 8.30 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1H, Ar-H), 8.54 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 28.8 (CH_2), 36.3 (CH_2), 38.2 (CH_2), 40.0 (CH_2), 45.4 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 53.4 (CH), 115.3 (Ar-CH), 118.9 (Ar-CH), 123.2 (Ar-CH), 127.0 (Ar-CH), 128.4 (Ar-CH), 128.6 (Ar-CH), 129.2 (Ar-CH), 129.3 (Ar-CH), 129.5 (Ar- C_q), 129.8 (Ar- C_q), 130.4 (Ar-CH), 134.7 (Ar- C_q), 136.0 (Ar- C_q), 151.8 (Ar- C_q), 161.7 (CHO), 171.1 (NCO) ppm.

MS (MALDI, positiv): 482.051 $[\text{M}]^+$.

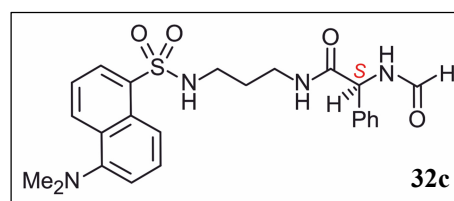
HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}]^+$ 482.1982; gem. 482.1979.

Dansyl-Formamid **32c**

Analog der AAV2 wurden 1.27 g (2.35 mmol) das Boc-geschützten Dansyl-Derivats **31c** in CH_2Cl_2 (30 mL) gelöst und mit TFA (4.5 mL) versetzt. Nach 26 h Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in Ameisensäureethylester (160 mL) aufgenommen und 4 d unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man mittels Säulenchromatographie einen gelben Schaum.

Gelber öliger Schaum.

Ausbeute: 1.05 g (2.23 mmol, 95%).



IR (ATR) $\tilde{\nu}$ = 3283 (br), 2923 (w), 2853 (w), 1651 (s), 1573 (w), 1519 (w), 1455 (m), 1384 (w), 1354 (w), 1311 (m), 1201 (s), 1181 (m), 1139 (s), 1092 (m), 1023 (w), 945 (w), 908 (w), 837 (w), 791 (s), 722 (s), 698 (s), 624 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.44\text{--}1.57$ (m, 2H, CH_2), 2.66–2.81 (m, 2H, CH_2), 2.93 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.19–3.37 (m, 2H, CH_2), 5.42 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 1H, CH), 5.65 (br, 1H, NH), 6.31 (br, 1H, NH), 6.96 (br, 1H, NH), 7.21–7.29 (m, 5H, Ph-H, 1H, Ar-H), 7.50–7.63 (m, 2H, Ar-H), 8.13–8.17 (m, 1H, Ar-H, 1H, CHO), 8.35 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 1H, Ar-H), 8.56 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 29.2$ (CH_2), 36.3 (CH_2), 39.8 (CH_2), 45.5 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 55.8 (CH), 115.4 (Ar-CH), 119.5 (Ar-CH), 123.4 (Ar-CH), 127.0 (Ar-CH), 128.2 (Ar-CH), 128.5 (Ar-CH), 129.0 (Ar-CH), 129.3 (Ar-CH), 129.5 (Ar- C_q), 129.7 (Ar- C_q), 130.1 (Ar-CH), 135.0 (Ar- C_q), 137.3 (Ar- C_q), 151.2 (Ar- C_q), 160.8 (CHO), 170.3 (NCO) ppm.

MS (MALDI, positiv): 491.137 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

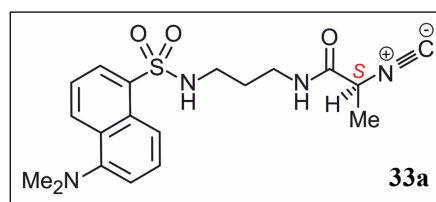
HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 469.1904; gem. 469.1902.

Dansyl-Isocyanid **33a**

Analog AAV3 wurden 100 mg (244 μmol) des Formamids **32a** in abs. THF (15 mL) gelöst, auf 0°C gekühlt und mit Triethylamin (125 μL , 91.4 mg, 904 μmol) und POCl_3 (33.4 μL , 56.2 mg, 366 μmol) versetzt. Man erhielt ein gelbes Öl.

Gelber Schaum.

Ausbeute: 61.2 mg (157 μmol , 64%).



IR (ATR) $\tilde{\nu} = 3285$ (br), 2939 (w), 2869 (w), 2832 (w), 2787 (w), 1613 (w), 1587 (w), 1573 (w), 1530 (m), 1478 (w), 1453 (m), 1389 (m), 1371 (w), 1354 (w), 1308 (s), 1231 (m), 1201 (w), 1159 (m), 1140 (s), 1092 (m), 1073 (m), 1062 (m), 973 (w), 944 (w), 878 (w), 838 (w), 779 (s), 736 (m), 682 (m), 622 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.49$ (d, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CHCH_3), 1.54–1.61 (m, 2H, CH_2), 2.83 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.82–2.89 (m, 2H, CH_2), 3.26–3.31 (m, 2H, CH_2), 4.14 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 1H, CHCH_3), 5.81 (app t, $^{\text{app}}J = 6.6$ Hz, 1H, NH), 6.93 (app t, $^3J = 5.8$ Hz, 1H, NH), 7.13 (dd, $^4J = 0.6$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, 1H, Ar-H), 7.43–7.53 (m, 2H, Ar-H), 8.19 (dd, $^3J = 7.3$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, Ar-H), 8.25 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 1H, Ar-H), 8.48 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.7$ (CH_3), 29.3 (CH_2), 36.4 (CH_2), 39.8 (CH_2), 45.4 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 53.3 (CH), 115.2 (Ar-CH), 118.7 (Ar-CH), 123.2 (Ar-CH), 128.4 (Ar-CH), 129.4 (Ar-C_q), 129.5 (Ar-CH), 129.8 (Ar-C_q), 130.5 (Ar-CH), 134.7 (Ar-C_q), 152.0 (Ar-C_q), 160.7 (N^+C^-), 166.9 (NCO) ppm.

MS (MALDI, positiv): 388.122 $[\text{M}]^+$.

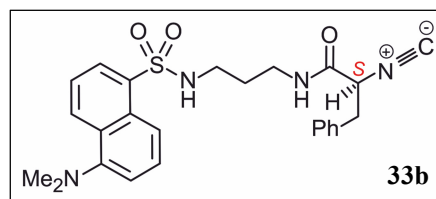
HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 389.1642; gem. 389.1643.

Dansyl-Isocyanid **33b**

Analog AAV3 wurden 200 mg (414 μmol) des Formamids **32b** in abs. THF (20 mL) gelöst, auf 0°C gekühlt und mit Triethylamin (230 μL , 168 mg, 1.66 mmol, 4.0 Äquiv.) und POCl_3 (56.7 μL , 95.3 mg, 622 μmol , 1.5 Äquiv.) versetzt. Man erhielt ein gelbes Öl.

Gelber öliger Schaum.

Ausbeute: 136 mg (293 μmol , 71 %).



IR (ATR) $\tilde{\nu} = 3285$ (br), 2939 (w), 2874 (w), 2835 (w), 2788 (w), 1733 (w), 1668 (m), 1612 (w), 1573 (w), 1534 (w), 1497 (w), 1454 (m), 1407 (w), 1373 (w), 1354 (w), 1311 (s), 1232 (m), 1200 (w), 1159 (s), 1141 (s), 1074 (m), 1045 (m), 945 (w), 839 (w), 790 (s), 735 (w), 699 (s), 623 (s) cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.45$ – 1.56 (m, 2H, CH_2), 2.59– 2.77 (m, 2H, CH_2), 2.88 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.04– 3.20 (m, 2H, CH_2), 3.20– 3.43 (m, 2H, CH_2), 4.34– 4.39 (m, 1H, CHCH_2), 5.28 (br, 1H, NH), 6.53 (br, 1H, NH), 7.14– 7.22 (m, 5H, Ph-H, 1H, Ar-H), 7.50– 7.65 (m, 2H, Ar-H), 8.24 (dd, $^4J = 1.2$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz, 1H, Ar-H), 8.30 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1H, Ar-H), 8.57 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 29.3$ (CH_2), 36.2 (CH_2), 38.4 (CH_2), 39.4 (CH_2), 45.4 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 59.5 (CH), 115.2 (Ar-CH), 118.6 (Ar-CH), 123.2 (Ar-CH), 127.0 (Ar-CH), 128.4 (Ar-CH), 128.5 (Ar-CH), 129.4 (Ar-C_q), 129.5 (Ar-CH), 129.6 (Ar-CH), 129.8 (Ar-C_q), 130.4 (Ar-CH), 134.3 (Ar-C_q), 134.7 (Ar-C_q), 152.0 (Ar-C_q), 162.57 (N^+C^-), 165.4 (NCO) ppm.

MS (MALDI, positiv): 464.182 [M]⁺.

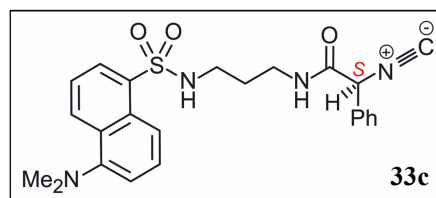
HRMS (ESI, positiv): ber. für C₂₅H₂₈N₄O₃S [M]⁺ 464.1882; gem. 464.1881.

Dansyl-Isocyanid **33c**

Analog AAV3 wurden 300 mg (640 μmol) des Formamids **32c** in abs. THF (30 mL) gelöst, auf 0°C gekühlt und mit Triethylamin (357 μL, 259 mg, 2.56 mmol, 4.0 Äquiv.) und POCl₃ (87.6 μL, 147 mg, 960 μmol, 1.5 Äquiv.) versetzt. Man erhielt ein gelbes Öl.

Gelber öliger Schaum.

Ausbeute: 256 mg (568 μmol, 89%).



IR (ATR) $\tilde{\nu}$ = 3289 (br), 2942 (w), 2871 (w), 2833 (w), 2785 (w), 1672 (m), 1573 (w), 1531 (w), 1454 (m), 1408 (w), 1354 (w), 1310 (s), 1231 (w), 1202 (w), 1141 (s), 1074 (m), 945 (w), 877 (w), 840 (w), 789 (s), 729 (m), 696 (s), 623 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.53–1.63 (m, 2H, CH₂), 2.75–2.85 (m, 2H, CH₂), 2.91 (s, 6H, N(CH₃)₃), 3.30–3.43 (m, 2H, CH₂), 5.20 (br, 1H, NH), 6.68 (br, 1H, NH), 7.21 (d, ³J = 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.34–7.40 (m, 3H, Ph-H), 7.41–7.45 (m, 2H, Ph-H), 7.50–7.63 (m, 2H, Ar-H), 8.22 (dd, ⁴J = 1.3 Hz, ³J = 7.3 Hz, 1H, Ar-H), 8.26 (d, ³J = 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 8.57 (d, ³J = 8.1 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 29.4 (CH₂), 36.3 (CH₂), 39.6 (CH₂), 45.4 (N(CH₃)₂), 61.9 (CH), 115.3 (Ar-CH), 118.6 (Ar-CH), 123.3 (Ar-CH), 126.2 (Ar-CH), 128.5 (Ar-CH), 129.1 (Ar-CH), 129.3 (Ar-CH), 129.4 (Ar-C_q), 129.5 (Ar-CH), 129.8 (Ar-C_q), 130.5 (Ar-CH), 132.4 (Ar-C_q), 134.7 (Ar-C_q), 152.0 (Ar-C_q), 162.4 (N⁺C⁻), 165.4 (NCO) ppm.

MS (MALDI, positiv): 450.162 [M]⁺.

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₂₄H₂₇N₄O₃S [M+H]⁺ 451.1798; gem. 451.1784.

2.6 *Synthese an der Festphase*

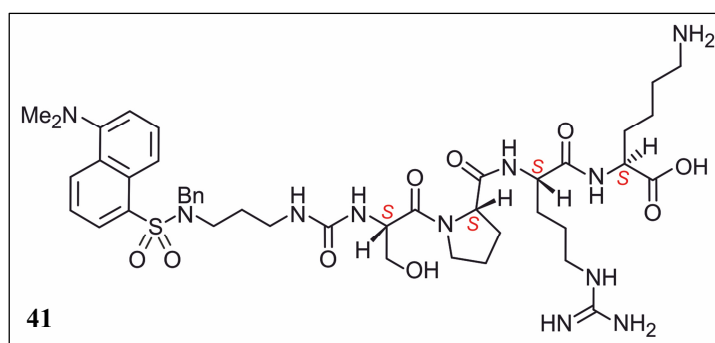
Dansyl-Substrat 41

Analog AAV4 wurden 159 mg (390 μmol , 5.0 Äquiv.) Isocyanid **15b** in CH_2Cl_2 (5 mL) vorgelegt und eine Lösung aus Pyridin-*N*-Oxid (111 mg, 1.17 nmol, 15 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (2 mL) und eine Lösung aus Iod (24.8 mg, 97.5 μmol , 1.25 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (2 mL) gleichzeitig zugetropft. Nachdem das Ser(*t*Bu)ProArg(Pbf)Lys(Boc)-Wang-Harzes (**11a**, 100 mg, 78.0 μmol , 1.0 Äquiv.) nach gängigen Methoden^[110] aufgequell wurde, wurde es unter Schutzgasatmosphäre in CH_2Cl_2 aufgenommen, mit Triethylamin (28.8 μL , 39.5 mg, 390 μmol , 5.0 Äquiv.) versetzt und für 15 min gerührt. Anschließend wurde die Isocyanat-Reaktionsmischung zugegeben und die Suspension für 3 d bei RT gerührt. Das Harz wurde abfiltriert, mit CH_2Cl_2 nachgewaschen und mit dem Abspaltungsreagenz^[89] versetzt und weitere 5 d bei Raumtemperatur gerührt. Das Harz wurde abfiltriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC an einer Symmetry- C_{18} -Säule (Fa. Waters; 19 x 300 mm; $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN} + 0.05\%$ TFA) aufgereinigt und lieferte das Produkt.

Gelber öliger Feststoff.

Ausbeute:

3.55 mg (3.90 μmol , 5%).



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, MeOD): $\delta = 1.49\text{--}1.56$ (m, 4H, CH_2), $1.60\text{--}1.80$ (m, 6H, CH_2), $1.87\text{--}2.03$ (m, 4H, CH_2), $2.19\text{--}2.29$ (m, 2H, CH_2), 2.90 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), $2.87\text{--}2.94$ (m, 4H, CH_2), 2.96 (t, $^3J = 6.4$ Hz, 2H, CH_2), $3.16\text{--}3.23$ (m, 2H, CH_2), $3.64\text{--}3.72$ (m, 1H, CHCH_2), $3.74\text{--}3.82$ (m, 2H, CHCH_2), $3.82\text{--}3.88$ (m, 1H, CH_2), $4.34\text{--}4.41$ (m, 2H, CH_2), $4.44\text{--}4.47$ (m, 2H, CH_2Ph), $4.47\text{--}4.50$ (m, 1H, CH_2), 4.60 (t, $^{\text{app}}J = 6.4$ Hz, 1H, CHCH_2), $7.08\text{--}7.14$ (m, 2H, Ph-H), $7.17\text{--}7.22$ (m, 3H, Ph-H), 7.29 (d, $^3J = 7846$ Hz, 1H, Ar-H), $7.55\text{--}7.62$ (m, 2H, Ar-H), 8.18 (dd, $^3J = 7.3$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, Ar-H), 8.30 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1H, Ar-H), 8.58 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (125 MHz, MeOD): $\delta = 23.7$ (CH₂), 25.9 (CH₂), 26.0 (CH₂), 27.8 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.9 (CH₂), 30.6 (CH₂), 32.0 (CH₂), 38.1 (CH₂), 40.6 (CH₂), 41.9 (CH₂), 45.8 (N(CH₃)₂), 46.0 (CH₂), 48.9 (CH₂), 49.8 (CH), 52.1 (NCH₂Ph), 54.1 (CH), 54.9 (CH), 62.0 (CH), 63.7 (CH₂), 116.5 (Ar-CH), 120.7 (Ar-CH), 124.4 (Ar-CH), 128.8 (Ph-CH), 129.2 (Ar-CH), 129.5 (2 Signale, Ph-CH), 130.6 (Ar-CH), 131.3 (Ar-C_q), 131.4 (Ar-C_q), 131.6 (Ar-CH), 136.5 (Ar-C_q), 137.6 (Ph-C_q), 153.3 (Ar-C_q), 158.6 (CO₂N / CO₂H), 160.1 (N₂CO), 173.3 (CO₂N / CO₂H), 173.5 (CO₂N / CO₂H), 174.5 (CO₂N / CO₂H) ppm.

MS (MALDI, positiv): 910.551 [M+H]⁺.

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₄₃H₆₄N₁₁O₉S [M+H]⁺ 910.4604; gem. 910.4604.

3 Synthese dimerer und trimerer Porphyrine

3.1 Synthese monomerer Porphyrin-Bausteine

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung halogener Aminoporphyrine 47 und 49 (AAV7)

Zu einer Lösung eines 2-Amino-5,10,15,20-tetraphenylporphyrins **46** (72.8 μmol , 1.0 Äquiv.) in CHCl_3 (10 mL) wurde bei 0°C NXS (76.4 μmol , 1.05 Äquiv.) gegeben und 1 h gerührt. Die Lösung wurde über Kieselgel abfiltriert, mit CH_2Cl_2 nachgewaschen, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und man erhielt ein violettes Pulver.

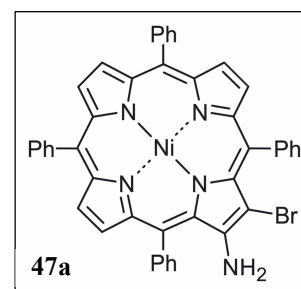
(3-Amino-2-Brom-5,10,15,20-tetraphenylporphyrinato)Nickel(II) (47a)

Analog AAV7 wurde zu einer Lösung aus (2-Amino-5,10,15,20-tetraphenylporphyrinato)Nickel(II) (**46a**) (50.0 mg, 72.8 μmol , 1.0 Äquiv.) in CHCl_3 (10 mL) bei 0°C NBS (13.6 mg, 76.4 μmol , 1.05 Äquiv.) gegeben und 1 h gerührt. Man erhielt ein violettes Pulver.

Violettes Pulver.

Ausbeute: 54.1 mg (70.7 μmol , 97%).

Schmp.: $> 300^\circ\text{C}$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3486$ (w), 3383 (w), 3053 (w), 3022 (w), 2957 (w), 2922 (w), 2852 (w), 1613 (m), 1597 (m), 1517 (w), 1439 (m), 1348 (m), 1259 (m), 1175 (m), 1068 (m), 1005 (s), 962 (m), 789 (s), 745 (s), 712 (s), 694 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.47$ (s, 2H, NH_2), 7.58–7.75 (m, 12H, Ph-H), 7.82–7.86 (m, 2H, Ph-H), 7.91–7.94 (m, 2H, Ph-H), 7.96–8.00 (m, 4H, Ph-H), 8.54 (d, $^3J = 5.0$ Hz, 1H, β -Pyrrol-H), 8.62–8.67 (m, 4H, β -Pyrrol-H), 8.70 (d, $^3J = 5.0$ Hz, 1H, β -Pyrrol-H) ppm.

^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 95.6$ (C_q), 114.5 (C_q), 115.7 (C_q), 118. (C_q)₈, 120.0 (C_q), 126.9 (CH, 3 Signale), 127.7 (CH), 127.8 (CH, 2 Signale), 128.3 (CH), 130.1 (C_q), 130.8 (CH), 131.6 (CH), 131.8 (CH), 131.9 (CH), 132.2 (CH), 132.5 (CH, 2 Signale), 133.5 (CH), 133.6 (CH), 133.9 (CH), 136.7 (C_q), 139.5(C_q), 139.9 (C_q), 140.5 (C_q), 141.0 (C_q), 141.6 (C_q), 141.7 (C_q), 142.4 (C_q), 142.5 (C_q), 144.0 (C_q), 151.0 (C_q) ppm.

MS (MALDI, positiv): 763.058 / 765.081 $[\text{M}]^+$.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{44}\text{H}_{28}\text{BrN}_5\text{Ni}$ $[\text{M}]^+$ 763.0876; gem. 763.0889.

UV-Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\log \varepsilon$) = 415.0 (5.19), 537.0 (4.01), 583.0 sh (3.75) nm.

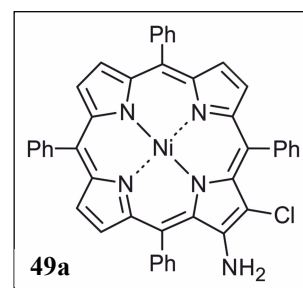
(3-Amino-2-Chlor-5,10,15,20-tetraphenylporphyrinato)Nickel(II) (49a)

Analog AAV7 wurde zu einer Lösung aus (2-Amino-5,10,15,20-tetraphenylporphyrinato)Nickel(II) (**46a**) (50.0 mg, 72.8 μmol , 1.0 Äquiv.) in CHCl_3 (10 mL) bei 0°C NCS (10.2 mg, 76.4 μmol , 1.05 Äquiv.) gegeben und 1 h gerührt. Man erhielt ein violett Pulver.

Violettes Pulver.

Ausbeute: 39.9 mg (55.4 μmol , 76%).

Schmp.: $> 300^\circ\text{C}$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3311$ (br), 3053 (w), 2952 (m), 2917 (s), 2849 (m), 1730 (m), 1615 (m), 1597 (w), 1517 (w), 1455 (m), 1376 (m), 1348 (w), 1264 (m), 1177 (m), 1102 (w), 1068 (w), 1046 (w), 1006 (s), 834 (w), 791 (m), 738 (s), 697 (s) cm^{-1} .

^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.31$ (s, 2H, NH_2), 7.57–7.75 (m, 12H, Ph-H), 7.82–7.87 (m, 2H, Ph-H), 7.90–7.95 (m, 2H, Ph-H), 7.95–8.01 (m, 4H, Ph-H), 8.55 (d, $^3J = 5.0$ Hz, 1H, β -Pyrrol-H), 8.63–8.69 (m, 4H, β -Pyrrol-H), 8.70 (d, $^3J = 5.0$ Hz, 1H, β -Pyrrol-H) ppm.

^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 108.5$ (C_q), 114.2 (C_q), 116.0 (C_q), 118.8 (C_q), 120.1 (C_q), 126.8 (CH), 126.9 (CH, 2 Signale), 127.7 (CH, C_q), 127.8 (CH), 128.3 (CH), 128.8 (CH), 129.7 (C_q), 130.7 (CH), 131.6(CH), 131.9 (CH), 132.2 (CH), 132.3 (CH), 132.6 (CH), 133.4

(CH), 133.5 (CH), 133.6 (CH), 136.4 (C_q), 139.5 (C_q), 139.9 (C_q), 140.5 (C_q), 141.0 (C_q), 141.6 (C_q), 141.7 (C_q), 142.4 (C_q), 142.4 (C_q), 144.0 (C_q), 148.6 (C_q) ppm.

MS (MALDI, positiv): 719.139 / 720.142 [M]⁺.

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₄₄H₂₈ClN₅Ni [M]⁺ 719.1381; gem. 719.1381.

UV-Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (log ε) = 415.0 (5.27), 537.0 (4.08), 584.0 (3.80) nm.

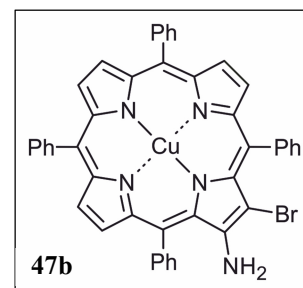
(3-Amino-2-Brom-5,10,15,20-tetraphenylporphyrinato)Kupfer(II) (47b)

Analog AAV7 wurde zu einer Lösung aus (2-Amino-5,10,15,20-tetraphenylporphyrinato)Kupfer(II) (**46b**) (50.0 mg, 72.3 μmol, 1.0 Äquiv.) in CHCl₃ (10 mL) bei 0°C NBS (13.5 mg, 75.9 μmol, 1.05 Äquiv.) gegeben und 1 h gerührt. Man erhielt ein violettes Pulver.

Violettes Pulver.

Ausbeute: 52.4 mg (68.9 μmol, 94%).

Schmp.: > 300 °C (CH₂Cl₂/MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3475 (w), 3364 (w), 3050 (w), 3021 (w), 2959 (w), 2922 (w), 2851 (w), 1718 (w), 1606 (m), 1598 (m), 1487 (m), 1441 (m), 1342 (w), 1259 (m), 1175 (w), 1070 (s), 1003 (s), 953 (m), 793 (s), 747 (s), 699 (s) cm⁻¹.

MS (MALDI, positiv): 768.046 / 770.080 [M]⁺.

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₄₄H₂₈BrCuN₅ [M]⁺ 768.0819; gem. 768.0814.

UV-Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (log ε) = 414.0 (5.13), 545.0 (4.04), 593.0 (3.73) nm.

Aufgrund ihres Paramagnetismus konnten keine NMR-Daten der Verbindung erhalten werden.

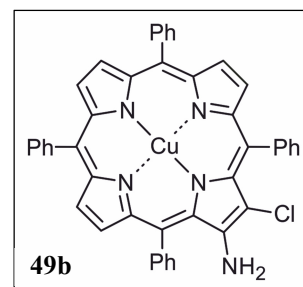
(3-Amino-2-Chlor-5,10,15,20-tetraphenylporphyrinato)Kupfer(II) (49b)

Analog AAV7 wurde zu einer Lösung aus (2-Amino-5,10,15,20-tetraphenylporphyrinato)Kupfer(II) (**46b**) (50.0 mg, 72.3 μmol , 1.0 Äquiv.) in CHCl_3 (10 mL) bei 0°C NCS (10.1 mg, 75.9 μmol , 1.05 Äquiv.) gegeben und 1 h gerührt. Man erhielt ein violettes Pulver.

Violettes Pulver.

Ausbeute: 48.6 mg (67.0 μmol , 92%).

Schmp.: $> 300^\circ\text{C}$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/n\text{-Hexan}$).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3470$ (w), 3365 (w), 3098 (w), 3012 (w), 1609 (m), 1563 (w), 1485 (m), 1440 (m), 1342 (m), 1176 (w), 1100 (m), 1069 (m), 1003 (s), 959 (w), 793 (s), 741 (m), 718 (m), 700 (s) cm^{-1} .

MS (MALDI, positiv): 724.143 / 726.154 $[\text{M}]^+$.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{44}\text{H}_{28}\text{ClCuN}_5$ $[\text{M}]^+$ 724.1324; gem. 724.1319.

UV-Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 412.0 (5.31), 545.0 (4.19), 592.0 (3.83) nm.

Aufgrund ihres Paramagnetismus konnten keine NMR-Daten der Verbindung erhalten werden.

3.2 *Synthese N,C-verknüpfter Porphyrin-Dimere*

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese Pyrazin-verbrückter Porphyrin-Dimere 50, 54, 55, und 56 (AAV8)

Variante A

Unter Schutzgasatmosphäre wurde zu einer Lösung aus einem metallierten 3-Amino-2-Brom-5,10,15-tetraarylporphyrin (**47**) (131 μmol , 1.0 Äquiv.) in NMP (10 mL) CuTC (328 μmol , 2.5 Äquiv.) gegeben und für 4-46 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über Kieselgel filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n\text{-Hexan}$ 1:1) lieferte einen braunen Feststoff.

Variante B

Unter Schutzgasatmosphäre wurde zu einer Lösung einem metallierten 3-Amino-2-Brom-5,10,15-tetraarylporphyrin (**47**) (131 μmol , 1.0 Äquiv.) in DMF (10 mL) frisch aktiviertes Kupferpulver (26.2 mmol, 200 Äquiv.) gegeben und für 4 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über Kieselgel filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n\text{-Hexan}$ 1:1) lieferte einen braunen Feststoff.

Aufgrund der Empfindlichkeit gegenüber Sauerstoff und Licht der Aminotetraarylporphyrine und auch der entsprechenden bromierten Spezies wurden einige Aminotetraarylporphyrine analog der AAV7 bromiert und direkt im Anschluss ohne weitere Charakterisierung nach AAV8 zum Pyrazin-verbrückten Dimer umgesetzt. In einem Fall wurde sogar bei der Stufe des Nitrotetraarylporphyrins begonnen und nach der Reduktion zum Amin wurde gemäß AAV7 und AAV8 das *N,C*-verbrückte Dimer dargestellt.

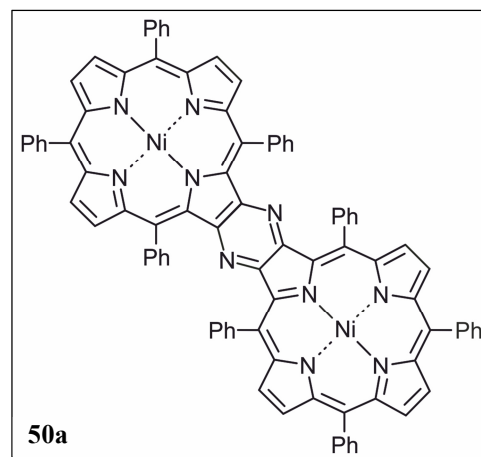
Pyrazin-verbrücktes Porphyrin-Dimer (50a)

Analog AAV8-B wurde zu einer Lösung aus (3-Amino-2-Brom-5,10,15-tetraphenylporphyrinato)Nickel(II) (**47a**) (100 mg, 131 μmol , 1.0 Äquiv.) in DMF (10 mL) frisch aktiviertes Kupferpulver (200 mg, 3.15 mmol, 24 Äquiv.) gegeben und für 4 h bei RT gerührt. Säulenchromatographische Reinigung lieferte einen braunen Feststoff.

Brauner Feststoff.

Ausbeute: 70.0 mg (51.2 μmol , 78 %).

Smp.: > 300 °C.



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3050 (w), 3025 (w), 2921 (w), 2851 (w), 1598 (w), 1575 (w), 1458 (w), 1441 (m), 1351 (m), 1316(w), 1282 (w), 1211 (m), 1191 (m), 1179 (m), 1071 (m), 1006 (s), 964 (w), 907 (w), 822 (m), 798 (s), 746 (s), 717 (s), 695 (s), 667 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.18–7.25 (m, 8H, Ph-H), 7.30–7.39 (m, 4H, Ph-H), 7.39–7.43 (m, 8H, Ph-H), 7.62–7.72 (m, 12H, Ph-H), 7.93–7.97 (m, 8H, Ph-H), 7.99 (d, 3J = 4.9 Hz, 4H, β -Pyrrol-H), 8.52 (d, 3J = 4.9 Hz, 4H, β -Pyrrol-H), 8.60 (s, 4H, β -Pyrrol-H), ppm.

MS (MALDI, positiv): 1364.319 $[\text{M}]^+$

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{88}\text{H}_{53}\text{N}_{10}\text{Ni}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1365.3156; gem. 1365.3146.

UV-Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 422 (3.35), 462 (sh), 492 (4.04), 590 (3.63), 625 (3.27) nm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[141]

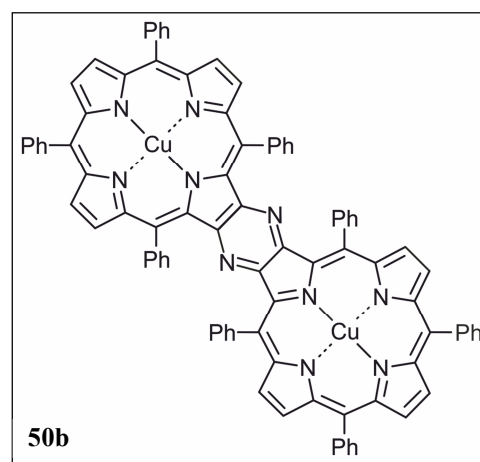
Pyrazin-verbrücktes Porphyrin-Dimer (50b)

Gemäß AAV8-B wurde zu einer Lösung aus (3-Amino-2-Bromo-5,10,15-tetraphenylporphyrinato)Kupfer(II) (**47b**) (100 mg, 130 μmol , 1.0 Äquiv.) in DMF (10 mL) frisch aktiviertes Kupferpulver (200 mg, 3.15mmol, 24 Äquiv.) gegeben und für 4 h bei RT gerührt. Säulenchromatographische Reinigung lieferte einen braunen Feststoff.

Brauner Feststoff.

Ausbeute: 33.9 mg (24.7 μmol , 38 %).

Smp.: > 300 °C.



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2953 (w), 2921 (w), 2852 (w), 1461 (m), 1377 (w), 1345 (w), 1261 (w), 1236 (w), 1211 (w), 1185 (m), 1073 (m), 1004 (s), 819 (m), 798 (s), 748 (s), 719 (s), 697 (s), 677 (w) cm^{-1} .

MS (MALDI, positiv): 1374.321 $[\text{M}]^+$

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{88}\text{H}_{53}\text{N}_{10}\text{Cu}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1375.3041; gem. 1375.3047.

UV-Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 423 (3.51), 463 (sh), 491 (4.19), 588 (3.79), 624 (3.42) nm.

Aufgrund ihres Paramagnetismus konnten keine NMR-Daten der Verbindung erhalten werden.

Pyrazin-verbrücktes Porphyrin-Dimer (54a)

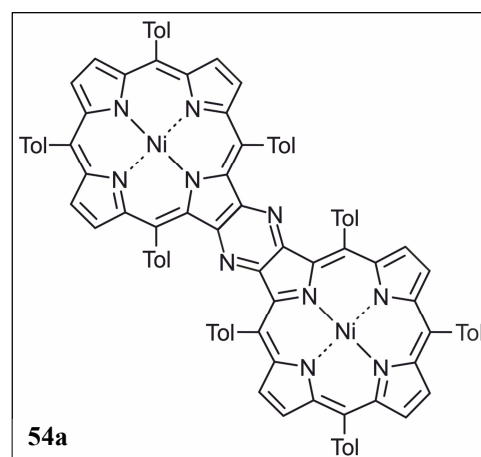
Analog AAV7 wurden unter Lichtausschluss 70.0 mg (94.3 μmol , 1.0 Äquiv.) (2-Amino-5,10,15-tetratolylporphyrinato)Nickel(II) (**51a**) in CHCl_3 (10 mL) gelöst und auf 0°C gekühlt. 30 min nach Zugabe von NBS (19.1 mg, 107 μmol , 1.1 Äquiv.) wurde die Lösung über Kieselgel abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Gemäß AAV8-A wurde der Feststoff in abs. NMP (10 mL) gelöst, die Lösung mit einem Stickstoffstrom entgast und mit CuTC (44.8 mg, 236 μmol , 2.5 Äquiv.) unter Lichtausschluss versetzt. Nach 20 h Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel destillativ entfernt, der Rückstand in CH_2Cl_2 aufgenommen und über Kieselgel abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde entfernt und säulenchromatographische Reinigung des Rückstands lieferte einen braunen Feststoff.

Brauner Feststoff.

Ausbeute: 45.4 mg (30.7 μmol , 65 %).

32.8 mg (22.2 μmol , 45 %).

Smp.: $> 300^\circ\text{C}$



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3020$ (w), 2918 (w), 2854 (w), 1610 (w), 1509 (w), 1440 (w), 1403 (w), 1348 (m), 1275 (m), 1262 (m), 1212 (m), 1181 (m), 1108 (w), 1072 (w), 1057 (w), 1031 (w), 1009 (s), 900 (w), 863 (w), 839 (w), 791 (s), 764 (s), 750 (s), 721 (m), 660 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.61$ (s, 12H, CH_3), 2.66 (s, 12H, CH_3), 7.01 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 8H, Ar-H), 7.30 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 8H, Ar-H), 7.46 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 8H, Ar-H), 7.83 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 8H, Ar-H), 8.05 (d, $^3J = 4.9$ Hz, 4H, β -Pyrrol-H), 8.55 (d, $^3J = 4.9$ Hz, 4H, β -Pyrrol-H), 8.61 (s, 4H, β -Pyrrol-H), ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.4$ (CH_3), 21.6 (CH_3), 115.8 (C_q), 120.5 (C_q), 124.4 (CH), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 127.6 (C_q), 127.7 (CH), 127.8 (CH), 131.6 (CH), 132.2 (CH), 132.6 (CH), 132.7 (CH), 133.3 (CH), 134.5 (CH), 135.8 (C_q), 136.2 (C_q), 137.0 (C_q), 137.3 (C_q), 137.5 (2 Signale, C_q), 137.8 (C_q), 138.1 (C_q), 138.3 (C_q), 140.4 (C_q), 141.7 (C_q), 144.0 (C_q), 144.6 (C_q), 147.2 (C_q) ppm.

MS (MALDI, positiv): 1476.419 [M]⁺

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₉₆H₆₉N₁₀Ni₂ [M+H]⁺ 1477.4408; gem. 1477.4433.

UV-Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (log ε) = 427 (sh), 461 (4.98), 490 (5.12), 585 (4.63), 622 (4.22) nm.

Pyrazin-verbrücktes Porphyrin-Dimer (54b)

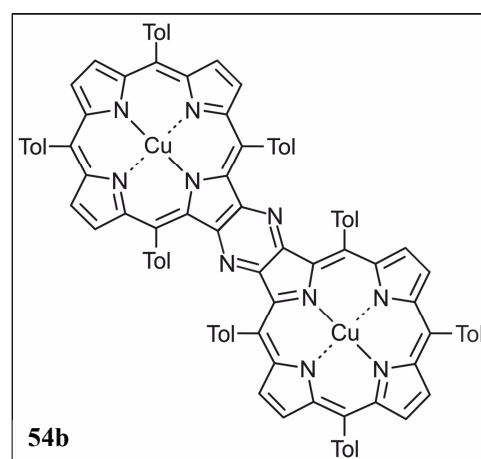
Analog AAV7 wurden unter Lichtausschluss 70.0 mg (93.7 μmol , 1.0 Äquiv.) (2-Amino-5,10,15-tetratolylporphyrinato)Kupfer(II) (**51b**) in CHCl_3 (10 mL) gelöst und auf 0°C gekühlt. 20 min nach Zugabe von NBS (18.3 mg, 103 μmol , 1.1 Äquiv.) wurde die Lösung über Kieselgel abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne Charakterisierung direkt umgesetzt. Hierfür wurde der Feststoff analog der AAV8-A in abs. NMP (10 mL) gelöst, die Lösung mit einem Stickstoffstrom entgast und mit CuTC (44.5 mg, 234 μmol , 2.5 Äquiv.) unter Lichtausschluss versetzt. Nach 46 h Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel destillativ entfernt, der Rückstand in CH_2Cl_2 aufgenommen und über Kieselgel abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde entfernt und säulenchromatographische Reinigung des Rückstands lieferte einen braunen Feststoff.

Brauner Feststoff.

Ausbeute: 34.7 mg (23.3 μmol , 50 %).

13.5 mg (9.07 μmol , 19 %).

Smp.: $> 300^\circ\text{C}$



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3021$ (w), 2959 (w), 2919 (w), 2851 (w), 1505 (w), 1446 (w), 1403 (w), 1376 (w), 1339 (w), 1276 (w), 1260 (m), 1209 (m), 1179 (m), 1069 (w), 1052 (w), 1001 (s), 906 (w), 860 (w), 843 (w), 791 (s), 780 (s), 766 (s), 750 (s), 723 (m), 664 (w) cm^{-1} .

MS (MALDI, positiv): 1488.433 $[\text{M}]^+$

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{96}\text{H}_{68}\text{Cu}_2\text{N}_{10}$ $[\text{M}]^+$ 1486.4210; gem. 1486.4212.

UV-Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\log \varepsilon$) = 407 (4.93), 468 (sh), 491 (5.01), 590 (4.57), 621 (sh) nm.

Aufgrund ihres Paramagnetismus konnten keine NMR-Daten der Verbindung erhalten werden.

Pyrazin-verbrücktes Porphyrin-Dimer (54c)

Unter Lichtausschluss wurde in einem Lösungsmittelgemisch aus abs. CH_2Cl_2 (6 mL) und abs. MeOH (6 mL) (2-Nitro-5,10,15,20-tetra-*o*-tolylporphyrinato)-Palladium(II) (60.0 mg, 73.1 μmol , 1.0 Äquiv.) gelöst und mit 10-proz. Pd/C (42.7 mg) und Natriumborhydrid (70.3 mg, 1.85 mmol) versetzt. Nach 2 h Rühren bei RT wurde die Reaktionsmischung über Kieselgelabfiltriert, mit CH_2Cl_2 nachgewaschen und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde gemäß AAV7 in CHCl_3 (7.5 mL) aufgenommen, auf 0°C gekühlt und unter Lichtausschluss mit NBS (14.3 mg, 80.4 μmol) versetzt. Nach 75 min wurde die Reaktionslösung über Kieselgel abfiltriert, das Filtrat bis zur Trockne eingeeengt und der Feststoff analog AAV8-A in abs. NMP (10 mL) gelöst, die Lösung mit einem Stickstoffstrom entgast und mit CuTC (34.7 mg, 183 μmol) unter Lichtausschluss versetzt. Nach 24 h Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel destillativ entfernt und säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes lieferte einen braunen Feststoff mit 5% Ausbeute.

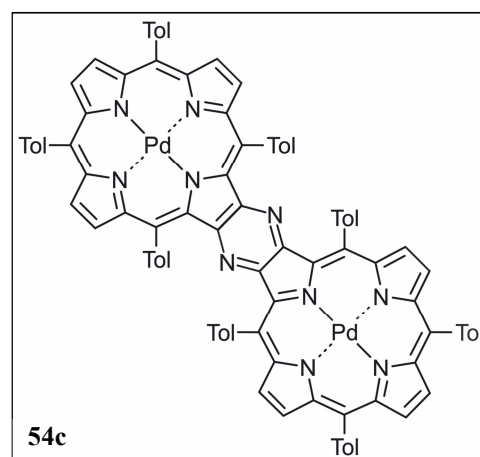
Dieser wurde allerdings nicht als Reinstoff isoliert. Die Bildung des gewünschten Dimers wurde mittels MALDI-MS nachgewiesen.

Brauner Feststoff.

Ausbeute: 2.88 mg (1.83 μmol , 5 %).

Smp.: $> 300^\circ\text{C}$

MS (MALDI, positiv): 1574.278 $[\text{M}]^+$



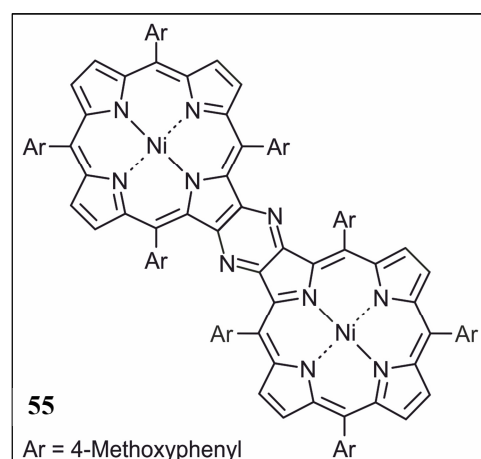
Pyrazin-verbrücktes Porphyrin-Dimer (55)

Analog AAV7 wurden unter Lichtausschluss 70.0 mg (86.8 μmol , 1.0 Äquiv.) (2-Amino-5,10,15-tetra-4-methoxyphenylporphyrinato)Nickel(II) (**52**) in CHCl_3 (9 mL) gelöst und auf 0°C gekühlt. 20 min nach Zugabe von NBS (17.0 mg, 95.5 μmol , 1.1 Äquiv.) wurde die Lösung über Kieselgel abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne Charakterisierung direkt umgesetzt. Hierfür wurde der Feststoff analog der AAV8-A in abs. NMP (10 mL) gelöst, die Lösung mit einem Stickstoffstrom entgast und mit CuTC (41.3 mg, 217 μmol , 2.5 Äquiv.) unter Lichtausschluss versetzt. Nach 24 h Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel destillativ entfernt, der Rückstand in CH_2Cl_2 aufgenommen und über Kieselgel abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde entfernt und säulenchromatographische Reinigung des Rückstands lieferte einen braunen Feststoff.

Brauner Feststoff.

Ausbeute: 39.6 mg (30.7 μmol , 65 %).

Smp.: $> 300^\circ\text{C}$



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3315$ (w), 3033 (w), 2953 (w), 2922 (m), 2851 (w), 1605 (w), 1576 (w), 1532 (w), 1505 (m), 1462 (w), 1437 (w), 1409 (w), 1348 (w), 1289 (w), 1239 (s), 1211 (m), 1189 (m), 1171 (s), 1104 (w), 1077 (w), 1064 (w), 1029 (m), 1003 (s), 958 (w), 940 (w), 906 (w), 844 (w), 795 (s), 784 (s), 716 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.84$ (s, 12H, OCH_3), 4.02 (s, 12H, OCH_3), 6.76 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 8H, Ar-H), 7.19 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 8H, Ar-H), 7.34–7.37 (m, 8H, Ar-H), 7.86 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 8H, Ar-H), 8.04 (d, $^3J = 4.9$ Hz, 4H, β -Pyrrol-H), 8.56 (d, $^3J = 4.9$ Hz, 4H, β -Pyrrol-H), 8.61 (s, 4H, β -Pyrrol-H), ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 55.0$ (OCH_3), 55.5 (OCH_3), 112.3 (CH), 112.6 (CH), 115.5 (C_q), 120.1 (C_q), 131.5 (C_q), 131.6 (CH), 131.7 (C_q), 132.4 (C_q), 132.5 (CH), 132.6 (CH),

133.9 (CH), 134.4 (CH), 140.6 (C_q), 141.9 (C_q), 144.9 (C_q), 147.5 (C_q), 158.5 (C_q), 159.5 (C_q) ppm.

MS (MALDI, positiv): 1606.342 [M]⁺

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₉₆H₆₈N₁₀Ni₂O₂ [M]⁺ 1604.3923; gem. 1604.3913.

UV-Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (log ε) = 428 (4.94), 467 (sh), 491 (5.12), 585 (4.67), 617 (sh) nm.

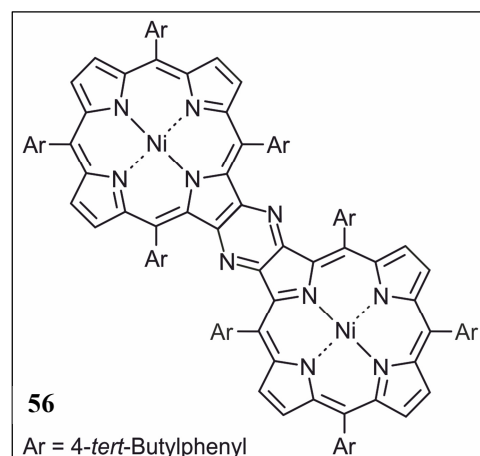
Pyrazin-verbrücktes Porphyrin-Dimer (**56**)

Analog AAV7 wurden unter Lichtausschluss 75.0 mg (82.4 μmol, 1.0 Äquiv.) (2-Amino-5,10,15-tetra-4-*tert*-butylphenylporphyrinato)Nickel(II) (**53**) in CHCl₃ (9 mL) gelöst und auf 0°C gekühlt. 20 min nach Zugabe von NBS (16.0 mg, 89.9 μmol, 1.1 Äquiv.) wurde die Lösung über Kieselgel abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne Charakterisierung direkt umgesetzt. Hierfür wurde der Feststoff analog der AAV8-A in abs. NMP (10 mL) gelöst, die Lösung mit einem Stickstoffstrom entgast und mit CuTC (39.2 mg, 206 μmol, 2.5 Äquiv.) unter Lichtausschluss versetzt. Nachdem nach 36 h Rühren bei RT noch keine vollständige Umsetzung erfolgt war, wurde für weitere 92 h auf 70 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde destillativ entfernt, der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen und über Kieselgel abfiltriert. Das Filtrat wurde bis zur Trockne eingengt und säulenchromatographische Reinigung des Rückstands lieferte einen braunen Feststoff.

Brauner Feststoff.

Ausbeute: 11.2 mg (6.17 μmol, 15 %).
6.40 mg (3.51 μmol, 9 %).

Smp.: > 300 °C



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3021$ (w), 2953 (w), 2921 (m), 2854 (m), 1691 (w), 1502 (w), 1459 (w), 1393 (w), 1349 (m), 1265 (m), 1213 (w), 1194 (w), 1109 (m), 1069 (w), 1008 (s), 814 (m), 793 (s), 717 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 1.33$ (s, 36H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.51 (s, 36H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 7.28 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 8H, Ar-H), 7.37 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 8H, Ar-H), 7.55 (s, 4H, Ar-H), 7.68 (d, $^3J = 7.4$ Hz, 8H, Ar-H), 7.98 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, Ar-H), 8.07 (d, $^3J = 4.8$ Hz, 4H, β -Pyrrol-H), 8.58 (d, $^3J = 4.9$ Hz, 4H, β -Pyrrol-H), 8.61 (s, 4H, β -Pyrrol-H), ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 31.8$ (2 Signale, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 35.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 35.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 116.3 (C_q), 121.2 (C_q), 124.2 (CH), 124.6 (CH), 132.0 (CH), 132.1 (CH), 132.3 (CH), 133.1 (CH), 133.6 (CH), 133.7 (CH), 136.9 (C_q), 137.5 (C_q), 140.9 (C_q), 142.2 (C_q), 145.2 (C_q), 147.5 (C_q), 149.5 (C_q), 151.4 (C_q) ppm.

MS (MALDI, positiv): 1814.822 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{120}\text{H}_{116}\text{N}_{10}\text{Ni}_2$ $[\text{M}]^+$ 1812.8086; gem. 1812.8079.

UV-Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 420 (4.89), 458 (sh), 489 (5.01), 585 (4.51), 615 (sh) nm.

3.3 *Synthese C,C-verknüpfter Porphyrin-Dimere*

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese von β,β' -Diaminobisporphyrinen 45 (AAV9)

Unter Schutzgasatmosphäre wurde zu einer Lösung aus dem metallierten 2-Amino-5,10,15-tetraphenylporphyrin (**46a-d**, 72.8 μmol , 1.0 Äquiv.) in CHCl_3 (80 mL) AgPF_6 oder FeCl_3 (43.7 μmol , 0.6 Äquiv.) gegeben und für 4-36 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über Kieselgel filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n\text{-Hexan}$ 1:1) lieferte einen violetten Feststoff.

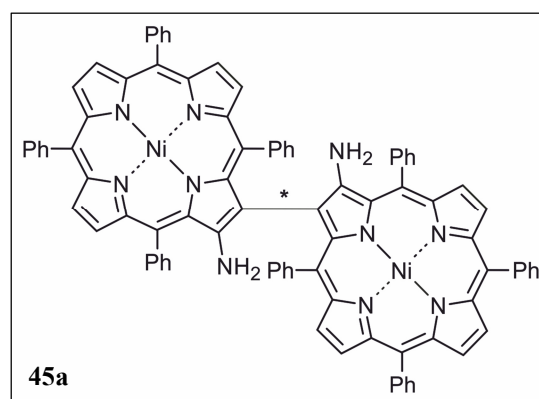
Nickel- β,β' -Diaminobisporphyrin (45a)

Analog AAV9 wurde zu einer Lösung aus (2-Amino-5,10,15-tetraphenylporphyrinato)Nickel(II) (**46a**, 50.0 mg, 72.8 μmol , 1.0 Äquiv.) in CHCl_3 (80 mL) AgPF_6 (11.0 mg, 43.7 μmol , 0.6 Äquiv.) gegeben und für 36 h bei RT gerührt. Säulenchromatographische Reinigung lieferte einen violetten Feststoff.

Violetter Feststoff.

Ausbeute: 47.1 mg (34.2 μmol , 94%).

Schmp.: > 300 °C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/n\text{-Hexan}$).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3473$ (w), 3366 (w), 2921 (w), 2851 (w), 1620 (w), 1596 (w), 1489 (w), 1439 (m), 1348 (m), 1174 (w), 1070 (m), 1007 (s), 936 (w), 904 (w), 835 (w), 790 (s), 747 (s), 714 (w), 696 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.41$ (bs, 2H, 5-Ph-H), 4.41 (bs, 4H, NH_2), 5.10 (app t, $^{\text{app}}J = 7.4$ Hz, 2H, 5-Ph-H), 5.93 (bs, 2H, 5-Ph-H), 6.47 (bs, 2H, 5-Ph-H), 7.30 (bs, 2H, 5-Ph-H), 7.56–7.63 (m, 6H, Ph-H), 7.68–7.77 (m, 12H, Ph-H), 7.79 (bs, 2H, Ph-H), 7.89 (d, $^3J = 5.0$ Hz, 2H, β -Pyrrol-H), 7.91–7.98 (m, 4H, Ph-H), 8.05–8.11 (m, 4H, Ph-H), 8.24 (bs, 2H, Ph-H), 8.39 (d, $^3J = 5.0$ Hz, 2H, β -Pyrrol-H), 8.62 (d, $^3J = 4.9$ Hz, 2H, β -Pyrrol-H), 8.65

(d, $^3J = 4.9$ Hz, 2H, β -Pyrrol-H), 8.69 (d, $^3J = 4.9$ Hz, 2H, β -Pyrrol-H), 8.71 (d, $^3J = 4.9$ Hz, 2H, β -Pyrrol-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 114.9$ (C_q , *meso*), 115.1 (C_q , *meso*), 115.9 (C_q), 118.1 (C_q , *meso*), 119.7 (C_q , *meso*), 123.9 (2 Signale, CH, 5-Ph), 124.9 (CH, 5-Ph), 126.8 (2 Signale, CH, Ph), 127.5 (CH, Ph), 127.7 (CH, Ph), 128.5 (CH, Ph), 129.5 (CH, 5-Ph), 130.3 (CH, β -Pyrrol, C-7), 130.9 (CH, β -Pyrrol, C-13), 131.4 (CH, 5-Ph), 131.4 (2 Signale, CH, β -Pyrrol, C-8, C-12), 131.8 (CH, β -Pyrrol, C-18), 132.0 (CH, β -Pyrrol, C-17), 133.6 (2 Signale, CH, Ph), 138.7 (C_q , 5-Ph), 139.9 (C_q , Ph), 140.4 (C_q , α -Pyrrol), 140.7 (C_q , Ph), 140.9 (C_q , Ph), 141.0 (C_q , α -Pyrrol), 141.1 (C_q , α -Pyrrol), 142.3 (C_q , α -Pyrrol), 142.4 (C_q , α -Pyrrol), 142.9 (C_q , α -Pyrrol), 144.2 (C_q , α -Pyrrol), 150.8 (C_q) ppm.

MS (MALDI, positiv): 1368.242 $[\text{M}]^+$

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{88}\text{H}_{56}\text{N}_{10}\text{NaNi}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 1391.3289; gem. 1391.3282.

UV-Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\log \varepsilon$) = 421.0 (5.51), 546.0 (4.51), 605.0 (4.18) nm.

Die Enantiomere *rac*-**45a** wurden mittels HPLC an chiraler Phase unter folgenden Bedingungen getrennt: Chiralpak[®]IA (Fa. *Chiral Technologies Europe*, 5 μ , 250 mm x 4.6 mm); CH_2Cl_2 (A), *n*-Hexan (B); Flussrate: 1.0 mL min^{-1} ; isokratisches Lösungsmittelsystem: 20% (A) und 80% (B); $t_{\text{R}}(\text{M-45a}) = 6.1$ min, $t_{\text{R}}(\text{P-45a}) = 6.7$ min.

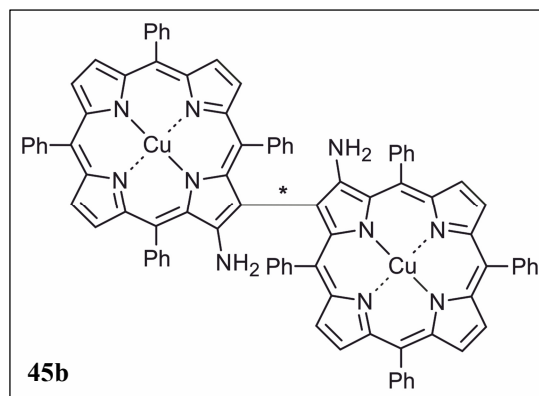
Kupfer- β,β' -Diaminobisporphyrin (45b)

Gemäß AAV9 wurde zu einer Lösung aus (2-Amino-5,10,15-tetraphenylporphyrinato)Kupfer(II) (**46b**, 50.0 mg, 72.3 μmol , 1.0 Äquiv.) in CHCl_3 (80 mL) AgPF_6 (11.0 mg, 43.4 μmol , 0.6 Äquiv.) gegeben und für 16 h bei RT gerührt. Säulenchromatographische Reinigung lieferte einen violetten Feststoff.

Violetter Feststoff.

Ausbeute: 46.9 mg (34.2 μmol , 94%).

Schmp.: > 300 °C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/n\text{-Hexan}$).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3471$ (w), 3372 (w), 3051 (w), 2923 (w), 2850 (w), 1596 (w), 1486 (w), 1439 (m), 1341 (m), 1174 (w), 1109 (w), 1070 (m), 1004 (s), 934 (w), 904 (w), 846 (w), 833 (w), 794 (s), 749 (s), 719 (s), 697 (s), 660 (m) cm^{-1} .

MS (MALDI, positiv): 1380.224 $[\text{M}]^+$.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{88}\text{H}_{56}\text{Cu}_2\text{N}_{10}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 1401.3174; gem. 1401.3177.

UV-Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 415.0 (5.21), 437.0 (sh, 5.10), 547.0 (4.28), 603.0 (2.30) nm.

Die Enantiomere *rac*-**45b** wurden mittels HPLC an chiraler Phase unter folgenden Bedingungen getrennt: Chiralpak[®]IA (Fa. *Chiral Technologies Europe*, 5 μ , 250 mm x 4.6 mm); CH_2Cl_2 (A), *n*-Hexan (B); Flussrate: 1.2 mL min^{-1} ; isokratisches Lösungsmittelsystem: 20% (A) und 80% (B); $t_{\text{R}}(M\text{-45b}) = 5.4$ min, $t_{\text{R}}(P\text{-45b}) = 6.1$ min.

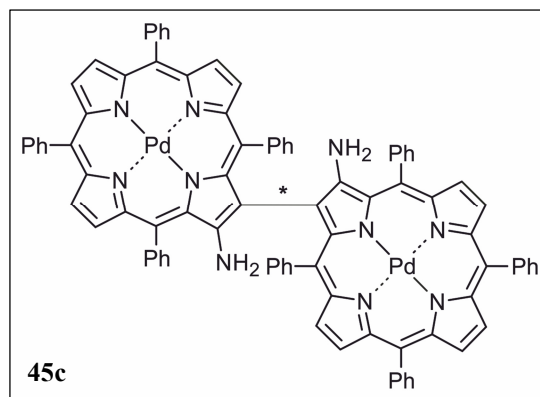
Palladium- β,β' -Diaminobisporphyrin (45c)

Analog AAV9 wurde zu einer Lösung aus (2-Amino-5,10,15-tetraphenylporphyrinato)Palladium(II) (**46c**, 50.0 mg, 68.1 μmol , 1.0 Äquiv.) in CHCl_3 (80 mL) AgPF_6 (10.3 mg, 40.9 μmol , 0.6 Äquiv.) gegeben und für 14 h bei RT gerührt. Säulenchromatographische Reinigung lieferte einen violetten Feststoff.

Violetter Feststoff.

Ausbeute: 41.9 mg (28.6 μmol , 84%).

Schmp.: > 300 °C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/n\text{-Hexan}$).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3476$ (w), 3372 (w), 2922 (w), 2852 (m), 2360 (w), 1618 (w), 1596 (m), 1536 (w), 1487 (w), 1440 (s), 1348 (m), 1303 (w), 1175 (w), 1147 (w), 1110 (w), 1070 (s), 1011 (s), 935 (w), 835 (w), 794 (s), 750 (s), 715 (m), 698 (s), 674 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.92$ (app t, $^{\text{app}}J = 7.6$ Hz, 2H, 5-Ph-H), 4.57 (bs, 4H, NH_2), 5.04 (app t, $^{\text{app}}J = 7.5$ Hz, 2H, 5-Ph-H), 6.27 (app d, $^{\text{app}}J = 7.8$ Hz, 2H, 5-Ph-H), 6.54 (app t, $^{\text{app}}J = 7.4$ Hz, 2H, 5-Ph-H), 7.32 (app d, $^{\text{app}}J = 7.5$ Hz, 2H, 5-Ph-H), 7.60–7.70 (m, 6H, Ph-H), 7.70–7.76 (m, 2H, Ph-H), 7.76–7.84 (m, 8H, Ph-H), 7.84–7.90 (m, 2H, Ph-H), 7.87 (d, $^3J = 5.0$ Hz, 2H, β -Pyrrol-H), 8.04–8.20 (m, 8H, Ph-H), 8.25–8.30 (m, 2H, Ph-H), 8.32–8.38 (m, 2H, Ph-H), 8.43 (d, $^3J = 5.0$ Hz, 2H, β -Pyrrol-H), 8.48 (d, $^3J = 4.9$ Hz, 2H, β -Pyrrol-H), 8.76 (d, $^3J = 4.1$ Hz, 2H, β -Pyrrol-H), 8.77 (d, $^3J = 4.1$ Hz, 2H, β -Pyrrol-H), 8.81 (d, $^3J = 4.9$ Hz, 2H, β -Pyrrol-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 114.3$ (C_q), 118.2 (C_q), 118.4 (C_q), 120.9 (C_q), 122.7 (C_q), 123.2 (CH, 5-Ph), 124.0 (CH, 5-Ph), 124.6 (CH, 5-Ph), 126.6 (CH, Ph), 126.7 (CH, Ph), 127.5 (CH, Ph), 127.7 (CH, Ph), 127.8 (CH, β -Pyrrol), 128.4 (CH, Ph), 128.6 (CH, Ph), 129.5 (CH, 5-Ph), 129.6 (CH, β -Pyrrol), 129.9 (CH, β -Pyrrol), 130.1 (CH, β -Pyrrol), 130.5 (CH, β -Pyrrol), 130.9 (CH, β -Pyrrol), 131.4 (C_q), 131.9 (CH, 20-Ph), 132.2 (CH, Ph), 132.8 (CH, Ph), 134.0 (CH, Ph), 134.1 (CH, Ph), 139.9 (C_q), 140.1 (C_q), 140.3 (C_q), 140.7 (C_q), 141.2 (C_q), 141.3 (C_q), 141.9 (C_q), 142.0 (C_q), 142.1 (C_q), 143.2 (C_q), 143.8 (C_q), 150.1 (C_q) ppm.

MS (MALDI, positiv): für $X+10^{[194]}$ 1466.282 $[M]^+$.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $X+10^{[194]}$ $C_{88}H_{56}N_{10}Pd_2 [M]^+$ 1466.2792; gem. 1466.2800.

UV-Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 414.0 (5.31), 534.0 (4.40), 587.0 (4.12) nm.

Die Enantiomere *rac*-**45c** wurden mittels HPLC an chiraler Phase unter folgenden Bedingungen getrennt: Chiralpak[®]IA (Fa. *Chiral Technologies Europe*, 5 μ , 250 mm x 4.6 mm); CH_2Cl_2 (A), *n*-Hexan (B); Flussrate: 1.0 mL min^{-1} ; isokratisches Lösungsmittelsystem: 20% (A) und 80% (B); $t_R(M\text{-45c}) = 7.5$ min, $t_R(P\text{-45c}) = 7.9$ min.

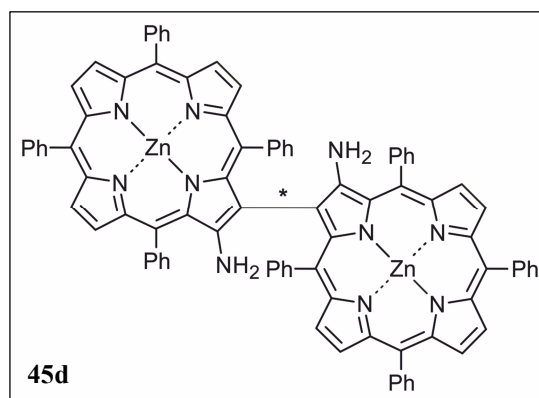
Zink- β,β' -Diaminobisporphyrin (**45d**)

Gemäß AAV9 wurde zu einer Lösung aus (2-Amino-5,10,15-tetraphenylporphyrinato)Zink(II) (**46d**) (50.0 mg, 72.1 μ mol, 1.0 Äquiv.) in $CHCl_3$ (80 mL) $FeCl_3$ (10.9 mg, 43.3 μ mol, 0.6 Äquiv.) gegeben und für 48 h bei RT gerührt. Säulenchromatographische Reinigung lieferte einen violetten Feststoff.

Violetter Feststoff.

Ausbeute: 15.0 mg (10.8 μ mol, 30%).

Schmp.: > 300 °C ($CHCl_3$).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3475$ (w), 3369 (w), 2921 (m), 2850 (w), 1595 (w), 1439 (m), 1417 (w), 1376 (w), 1335 (w), 1274 (w), 1174 (w), 1069 (m), 1003 (s), 993 (s), 932 (w), 831 (w), 793 (s), 749 (s), 721 (m), 698 (s) cm^{-1} .

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.52$ (app t, $^{app}J = 7.4$ Hz, 2H, 5-Ph-H), 4.57 (app t, $^{app}J = 7.4$ Hz, 2H, 5-Ph-H), 4.73 (bs, 4H, NH_2), 6.19 (app d, $^{app}J = 7.6$ Hz, 2H, 5-Ph-H), 6.32 (app t, $^{app}J = 7.5$ Hz, 2H, 5-Ph-H), 7.42 (app d, $^{app}J = 7.4$ Hz, 2H, 5-Ph-H), 7.61–7.71 (m, 6H,

Ph-H), 7.74–7.87 (m, 12H, Ph-H), 7.91 (d, $^3J = 4.8$ Hz, 2H, β -Pyrrol-H), 8.07 (app d, $^{\text{app}}J = 7.5$ Hz, 2H, Ph-H), 8.17–8.29 (m, 6H, Ph-H), 8.37–8.42 (m, 4H, Ph-H), 8.56 (d, $^3J = 4.8$ Hz, 2H, β -Pyrrol-H), 8.67 (d, $^3J = 4.6$ Hz, 2H, β -Pyrrol-H), 8.87 (d, $^3J = 4.6$ Hz, 2H, β -Pyrrol-H), 8.93 (d, $^3J = 4.6$ Hz, 2H, β -Pyrrol-H), 8.94 (d, $^3J = 4.9$ Hz, 2H, β -Pyrrol-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 115.4$ (C_q), 117.8 (C_q), 117.9 (C_q), 120.2 (C_q), 121.6 (CH), 122.4 (C_q), 123.5 (CH), 123.7 (CH), 126.4 (CH), 126.5 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 127.8 (CH), 128.4 (CH), 130.1 (CH), 130.6 (CH), 130.7 (CH), 131.0 (CH), 131.4 (CH), 131.6 (CH), 132.6 (C_q), 132.7 (CH), 133.1 (CH), 134.3 (CH), 139.7 (C_q), 141.4 (C_q), 142.4 (C_q), 142.9 (C_q), 143.0 (C_q), 148.3 (C_q), 148.9 (C_q), 149.5 (C_q), 150.3 (C_q), 151.1 (C_q), 151.7 (C_q), 152.0 (C_q) ppm.

MS (MALDI, positiv): 1380.262 $[\text{M}]^+$.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{X}+4^{[195]}\text{C}_{88}\text{H}_{56}\text{N}_{10}\text{Zn}_2$ $[\text{M}]^{++}$ 1384.3251; gem. 1384.3260.

UV-Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\log \varepsilon$) = 419.0 (5.32), 433 (sh, 5.26), 556.0 (4.33), 620.0 (3.94) nm.

Die Enantiomere *rac*-**45d** wurden mittels HPLC an chiraler Phase unter folgenden Bedingungen getrennt: Chiralpak[®]IA (Fa. *Chiral Technologies Europe*, 5 μ , 250 mm x 4.6 mm); CH_2Cl_2 (A), *n*-Hexan (B); Flussrate: 1.2 mL min^{-1} ; isokratisches Lösungsmittelsystem: 40% (A) und 60% (B); $t_{\text{R}}(\text{M-45d}) = 4.1$ min, $t_{\text{R}}(\text{P-45d}) = 5.2$ min.

3.4 *Synthese β ,meso-verknüpfter Di- und Trimere*

3.4.1 *Synthese Dimere*

3.4.1.1 *Synthese Dimere ohne freie meso-Position*

β ,meso-verknüpftes Dimer 58

Unter Schutzgasatmosphäre wurde zu einer Lösung aus (2-Amino-5,10,15-tetraphenylporphyrinato)Nickel(II) (**46a**, 28.0 mg, 40.8 μmol , 1.0 Äquiv.) und (5,10,15-tri-(2,4-di-*tert*-butylphenyl)porphyrinato)Zink(II) (**57a**, 115 mg, 122.5 μmol , 3.0 Äquiv.) in CHCl_3 (200 mL) AgPF_6 (5.2 mg, 20.4 μmol , 0.5 Äquiv.) gegeben und für 14 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über Kieselgel filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung lieferte ein violettes Pulver. Außerdem konnte der *meso*-Baustein **57a** reisoliert werden (70.0 mg, 1.9 Äquiv.).

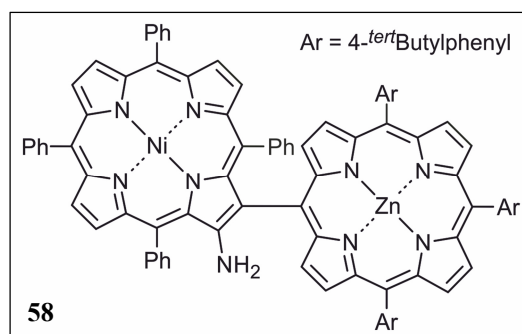
Violettes Pulver.

Ausbeute: 30.0 mg (18.4 μmol , 45%).

Schmp.: 258 °C (CHCl_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3475$ (w), 3369 (w), 2952 (m), 2915 (m), 2842 (w), 1591 (m), 1441 (m), 1392 (w), 1362 (m), 1287 (w), 1246 (m), 1199 (w), 1070 (m), 1005 (s), 945 (w), 930 (m), 899 (w), 881 (m), 823 (m), 795 (s), 751 (s), 715 (s), 699 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.49$ (s, 18H, CH_3), 1.53 (s, 9H, CH_3), 1.54 (s, 18H, CH_3), 1.59 (s, 9H, CH_3), 3.68 (app t, $^{\text{app}}J = 7.4$ Hz, 1H, 5-Ph-H), 4.42 (app t, $^{\text{app}}J = 7.6$ Hz, 2H, 5-Ph-H), 4.53 (s, 2H, NH_2), 6.39 (app d, $^{\text{app}}J = 8.0$ Hz, 2H, 5-Ph-H), 7.59–7.67 (m, 4H, Ar-H), 7.69–7.74 (m, 5H, Ar-H), 7.76 (t, $^4J = 1.9$ Hz, 2H, Ar-H), 7.83 (t, $^4J = 1.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.87 (d, $^3J = 5.0$ Hz, 1H, β -Pyrrol-H), 7.94–7.98 (m, 2H, Ar-H), 8.03 (t, $^4J = 1.7$ Hz, 2H, Ar-H), 8.07–8.11 (m, 3H, Ar-H), 8.17 (t, $^4J = 1.7$ Hz, 2H, Ar-H), 8.19–8.23 (m, 3H, Ar-H), 8.42 (d, $^3J = 5.0$ Hz, 1H, β -Pyrrol-H), 8.68 (d, $^3J = 5.0$ Hz, 1H, β -Pyrrol-H), 8.74 (d, $^3J = 4.9$ Hz, 1H, β -Pyrrol-H), 8.75 (d, $^3J = 4.9$ Hz, 1H, β -Pyrrol-H), 8.77 (d, $^3J = 4.6$ Hz, 2H, β -Pyrrol-H),



8.79 (d, $^3J = 4.9$ Hz, 1H, β -Pyrrol-H), 8.87 (d, $^3J = 4.7$ Hz, 2H, β -Pyrrol-H), 9.00–9.03 (m, 4H, β -Pyrrol-H) ppm.

^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 31.7$ (CH_3), 31.8 (CH_3 , 2 Signale), 35.0 (C_q , 2 Signale), 35.1 (C_q), 113.5 (C_q), 116.5 (C_q), 116.7 (C_q), 118.3 (C_q), 119.0 (C_q), 119.9 (C_q), 120.8 (CH), 120.7 (CH), 121.8 (CH), 122.4 (C_q), 122.8 (C_q), 123.6 (C_q), 126.8 (CH), 126.9 (CH, 2 Signale), 127.6 (CH), 127.7 (CH, 2 Signale), 128.3 (CH), 128.6 (CH), 129.5 (CH), 129.7 (CH, 2 Signale), 130.7 (CH), 130.8 (CH), 131.2 (CH), 131.3 (C_q), 131.7 (CH, 2 Signale), 131.8 (CH), 132.0 (CH, 2 Signale), 132.1 (CH), 132.2 (CH), 132.5 (CH), 132.7 (CH), 133.6 (CH), 133.7 (CH, 2 Signale), 138.2 (C_q), 140.0 (C_q), 140.7 (C_q), 140.9 (C_q , 3 Signale), 141.4 (C_q), 141.6 (C_q), 141.8 (C_q), 142.0 (C_q), 142.5 (C_q), 142.6 (C_q), 143.3 (C_q), 144.6 (C_q), 145.3 (C_q), 148.5 (C_q , 3 Signale), 150.0 (C_q), 150.1 (C_q), 150.5 (C_q), 151.9 (C_q), 152.8 (C_q) ppm.

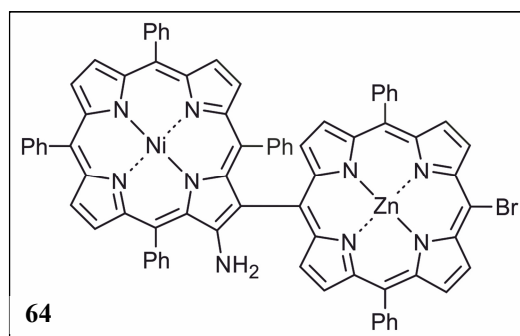
MS (MALDI, positiv): 1619.679 $[\text{M}]^+$.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{106}\text{H}_{99}\text{N}_9\text{NiZn} [\text{M}]^+$ 1619.6663; gem. 1619.6675.

UV-Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\log \varepsilon$) = 411.0 (5.13), 436.0 (5.39), 558.0 (4.48), 597.0 (4.17) nm.

β ,meso-verknüpftes Dimer 64

Unter Schutzgasatmosphäre wurde zu einer Lösung aus (2-Amino-5,10,15-tetraphenylporphyrinato)Nickel(II) (**46a**, 221 mg, 322 μmol , 1.0 Äquiv.) und (5-Brom-10,20-diphenylporphyrinato)Zink(II) (**63**, 195 mg, 322 μmol , 1.0 Äquiv.) in CHCl_3 (2200 mL) FeCl_3 (31.3 mg, 193 μmol , 0.6 Äquiv.) gegeben und für 4 h bei RT gerührt. Da die Reaktion mittels DC keine vollständige Umsetzung zeigte, wurden innerhalb von 1 h (2-Amino-5,10,15-tetraphenylporphyrinato)Nickel(II) (**46a**, 50 mg, 72.8 μmol , 0.23 Äquiv.) und FeCl_3 (10.0 mg, 61.6 μmol , 0.2 Äquiv.) gegeben und weitere 3 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über Kieselgel filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n\text{-Hexan}$ 1:1) lieferte einen violetten Feststoff.



Violettes Pulver.

Ausbeute: 25.0 mg (20.4 μmol , 6%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.48 (app t, $^{\text{app}}J = 7.4$ Hz, 1H, 5-Ph-H), 4.29 (app t, $^{\text{app}}J = 7.7$ Hz, 2H, 5-Ph-H), 4.50 (s, 2H, NH_2), 6.32 (app d, $^{\text{app}}J = 6.8$ Hz, 2H, 5-Ph-H), 7.60–7.66 (m, 4H, Ph-H), 7.68–7.80 (m, 11H, Ph-H), 7.87 (d, $^3J = 5.0$ Hz, 1H, β -Pyrrol-H), 7.95–7.99 (m, 2H, Ph-H), 8.08–8.12 (m, 2H, Ph-H), 8.16–8.23 (m, 4H, Ph-H), 8.34–8.38 (m, 2H, Ph-H), 8.42 (d, $^3J = 5.0$ Hz, 1H, β -Pyrrol-H), 8.69 (d, $^3J = 4.9$ Hz, 1H, β -Pyrrol-H), 8.75 (d, $^3J = 4.9$ Hz, 1H, β -Pyrrol-H), 8.76 (d, $^3J = 4.9$ Hz, 1H, β -Pyrrol-H), 8.79–8.81 (m, 3H, β -Pyrrol-H), 8.94 (d, $^3J = 4.6$ Hz, 2H, β -Pyrrol-H), 9.11 (d, $^3J = 4.5$ Hz, 2H, β -Pyrrol-H), 9.42 (d, $^3J = 4.6$ Hz, 2H, β -Pyrrol-H), 10.3 (s, 1H, *meso*-H) ppm.

MS (MALDI, positiv): 1207.423 $[\text{M}]^+$.

Die Verbindung **64** wurde ohne vollständige Charakterisierung weiter umgesetzt.

3.4.1.2 Synthese Dimere mit freier meso-Position

β,meso-verknüpftes Dimer 61

Zu einer Lösung aus 25.0 mg des bromierten *meso*-Bausteins **64** (20.4 μmol, 1.0 Äquiv.) in Toluol (10 mL) wurden unter Schutzgasatmosphäre Tetrakis-triphenyl-Palladium (7.07 mg, 6.11 μmol, 0.3 Äquiv), Ameisensäure (18.4 mg, 15 μL, 408 μmol, 20 Äquiv.) und NEt₃ (41.3 mg, 52 μL, 408 μmol, 20 Äquiv.) zugegeben und 5 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde über Kieselgel abfiltriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, CH₂Cl₂/*n*-Hexan 1:1) lieferte das Produkt als violettes Pulver.

Violettes Pulver.

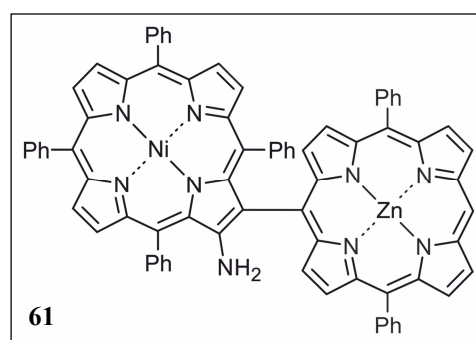
Ausbeute: 8.00 mg (7.00 μmol, 35%).

Schmp.: > 300 °C (CHCl₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3479 (w), 3374 (w), 2919 (m), 2849 (w), 1597 (w), 1489 (w), 1440 (m), 1410 (w), 1377 (w), 1349 (w), 1198 (w), 1175 (w), 1154 (w), 1121 (w), 1063 (m), 1004 (s), 994 (s), 968 (m), 847 (m), 793 (s), 749 (s), 715 (s), 698 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.48 (app t, ^{app}J = 7.4 Hz, 1H, 5-Ph-H), 4.29 (app t, ^{app}J = 7.7 Hz, 2H, 5-Ph-H), 4.50 (s, 2H, NH₂), 6.32 (app d, ^{app}J = 6.8 Hz, 2H, 5-Ph-H), 7.60–7.66 (m, 4H, Ph-H), 7.68–7.80 (m, 11H, Ph-H), 7.87 (d, ³J = 5.0 Hz, 1H, β-Pyrrol-H), 7.95–7.99 (m, 2H, Ph-H), 8.08–8.12 (m, 2H, Ph-H), 8.16–8.23 (m, 4H, Ph-H), 8.34–8.38 (m, 2H, Ph-H), 8.42 (d, ³J = 5.0 Hz, 1H, β-Pyrrol-H), 8.69 (d, ³J = 4.9 Hz, 1H, β-Pyrrol-H), 8.75 (d, ³J = 4.9 Hz, 1H, β-Pyrrol-H), 8.76 (d, ³J = 4.9 Hz, 1H, β-Pyrrol-H), 8.79–8.81 (m, 3H, β-Pyrrol-H), 8.94 (d, ³J = 4.6 Hz, 2H, β-Pyrrol-H), 9.11 (d, ³J = 4.5 Hz, 2H, β-Pyrrol-H), 9.42 (d, ³J = 4.6 Hz, 2H, β-Pyrrol-H), 10.3 (s, 1H, *meso*-H) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 106.2 (CH), 114.4 (C_q), 116.3 (C_q), 116.7 (C_q), 118.3 (C_q), 120.0 (C_q), 121.7 (CH), 122.5 (CH), 123.4 (C_q), 126.6 (CH, 2 Signale), 126.8 (CH), 126.9 (CH), 127.4 (CH), 127.6 (CH), 127.8 (CH), 128.3 (CH), 128.6 (CH), 130.7 (CH), 130.8 (CH), 131.1 (C_q), 131.3 (CH), 131.6 (CH), 131.7 (CH), 131.8 (CH), 132.1 (CH), 132.3 (CH), 132.5



(CH), 133.6 (CH), 133.6 (C_q), 134.5 (CH), 134.6 (CH), 138.2 (C_q), 140.0 (C_q), 140.7 (C_q), 140.8 (C_q), 140.9 (C_q), 141.4 (C_q), 141.7 (C_q), 142.6 (C_q), 142.7 (C_q), 143.3 (C_q), 144.5 (C_q), 145.4 (C_q), 149.7 (C_q), 149.8 (C_q), 150.2 (C_q), 151.6 (C_q), 152.8 (C_q) ppm.

MS (MALDI, positiv): 1207.423 [M]⁺.

HRMS (ESI, positiv): ber. für X+2^[196] C₇₆H₄₇N₉NiZn [M]⁺ 1209.2584; gem. 1209.2581.

UV-Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (log ε) = 427.0 (5.30), 551.0 (4.42), 590.0 (3.95) nm.

3.4.2 Synthese β,meso,β-verknüpfter Trimere

β,meso,β-verknüpftes Trimer **60**

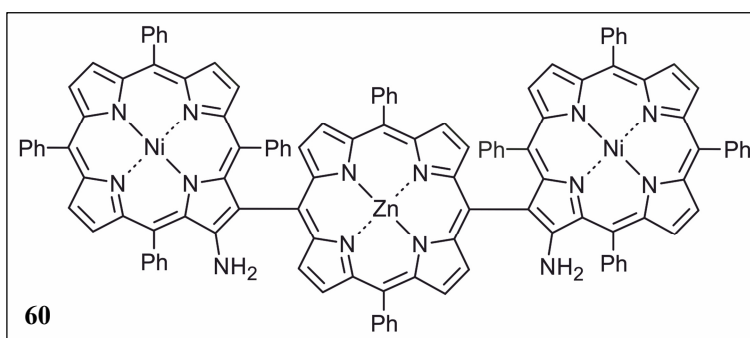
Zu einer Lösung aus (2-Amino-5,10,15-tetraphenylporphyrinato)Nickel(II) (**46a**, 28.0 mg, 40.8 μmol, 1.0 Äquiv.) und (5,10,15-tri-(2,4-di-*tert*-butylphenyl)porphyrinato)Zink(II) (**57a**, 115 mg, 122.5 μmol, 1.0 Äquiv.) in CHCl₃ (200 mL) wurde AgPF₆ (5.2 mg, 20.4 μmol, 0.5 Äquiv.) gegeben und für 14 h bei RT gerührt. Erneute portionsweise Zugaben vom Aminoporphyrin **46a** (jeweils 0.5 Äquiv.) und geringe Mengen an AgPF₆ ergaben eine vollständige Umsetzung des *meso*-Bausteins **57a** und des β,*meso*-gekuppelten Dimers. Säulenchromatographische Reinigung lieferte ein violettes Pulver.

Violettes Pulver.

Ausbeute:

39.4 mg (20.8 μmol, 17%).

Schmp.: 249 °C (CHCl₃).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3470 (w), 3376 (w), 2939 (w), 2920 (m), 2840 (w), 1597 (w), 1490 (w), 1441 (m), 1410 (w), 1375 (w), 1348 (m), 1261 (w), 1195 (m), 1176 (m), 1069 (m), 1005 (s), 966 (m), 831 (m), 793 (s), 749 (s), 715 (m), 699 (s) cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.16$ (s, 4H, NH_2), 4.67 (app t, $^{\text{app}}J = 7.5$ Hz, 2H, Ph-H), 5.11 (app t, $^{\text{app}}J = 7.8$ Hz, 4H, Ph-H), 6.85 (app d, $^{\text{app}}J = 8.0$ Hz, 4H, Ph-H), 7.55–7.61 (m, 30H, Ph-H), 8.00–8.06 (m, 4H, Ph-H), 8.08–8.17 (m, 10H, Ph-H, 2H, β -Pyrrol-H), 8.33 (app d, $^{\text{app}}J = 7.4$ Hz, 2H, Ph-H), 8.55 (d, $^3J = 5.0$ Hz, 2H, β -Pyrrol-H), 8.67–8.73 (m, 8H, β -Pyrrol-H), 8.77–8.79 (m, 4H, β -Pyrrol-H), 8.86 (d, $^3J = 4.7$ Hz, 4H, β -Pyrrol-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 114.2$ (C_q), 116.4 (C_q), 116.6 (C_q), 118.4 (C_q), 120.0 (C_q), 120.9 (C_q), 122.3 (CH), 123.1 (C_q), 123.5 (CH), 126.5 (C_q , 2 Signale), 126.9 (CH), 127.0 (CH), 127.4 (CH), 127.6 (CH), 127.8 (CH), 128.2 (CH), 128.5 (CH), 130.7 (CH), 131.1 (C_q), 131.3 (CH), 131.7 (CH), 131.8 (CH), 131.9 (CH), 132.0 (CH), 132.1 (CH), 132.2 (CH, 2 Signale), 132.4 (CH), 133.7 (CH, 2 Signale), 134.3 (CH), 134.6 (CH), 138.9 (C_q), 139.9 (C_q), 140.8 (C_q , 2 Signale), 140.9 (C_q), 141.5 (C_q), 141.7 (C_q), 142.6 (C_q), 142.8 (C_q), 143.3 (C_q), 144.7 (C_q), 145.3 (C_q), 149.9 (C_q), 151.6 (C_q), 154.0 (C_q) ppm.

MS (MALDI, positiv): 1890.424 $[\text{M}]^+$.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{X}+4^{[197]} \text{C}_{120}\text{H}_{73}\text{N}_{14}\text{Ni}_2\text{Zn} [\text{M-H}]^+$ 1893.4126; gem. 1893.4137.

UV-Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\log \varepsilon$) = 417.0 (5.27), 451.0 (5.22), 541.0 (4.49), 564.0 (4.53), 601 (4.32) nm.

LITERATUR UND ANMERKUNGEN

- [1] G. Bringmann, G. Zhang, T. Büttner, G. Bauckmann, T. Kupfer, H. Braunschweig, R. Brun, V. Mudogo; Jozimine A2: The First Dimeric Dioncophyllaceae-Type Naphthylisoquinoline Alkaloid, with Three Chiral Axes and High Antiplasmodial Activity; *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 916-923.
- [2] K. F. Schwedhelm, M. Horstmann, J. H. Faber, Y. Reichert, G. Bringmann, C. Faber; The Novel Antimalarial Compound Dioncophylline C Forms a Complex with Heme in Solution; *ChemMedChem* **2007**, *2*, 541-548.
- [3] G. Bringmann, B. K. Lombe, C. Steinert, K. N. Ioset, R. Brun, F. Turini, G. Heubl, V. Mudogo; Mbandakamines A and B, Unsymmetrically Coupled Dimeric Naphthylisoquinoline Alkaloids, from a Congolese *Ancistrocladus* Species; *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2590-2593.
- [4] G. François, G. Timperman, W. Eling, L. A. Assi, J. Holenz, G. Bringmann; Naphthylisoquinoline Alkaloids against Malaria: Evaluation of the Curative Potentials of Dioncophylline C and Dioncopeltine A against *Plasmodium berghei* *in vivo*; *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 2533-2539.
- [5] G. Bringmann, W. Saeb, D. Koppler, G. François; Jozimine A ('Dimeric' Dioncophylline A), a Non-Natural Michellamine Analog with High Antimalarial Activity; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13409-13418.
- [6] E. Izumi, T. Ueda-Nakamura, B. P. Dias Filho, V. F. Veiga Junior, C. V. Nakamura; Natural Products and Chagas' Disease: a Review of Plant Compounds Studied for Activity against *Trypanosoma Cruzi*; *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 809-823.
- [7] K. Kaur, M. Jain, T. Kaur, R. Jain; Antimalarials from Nature; *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 3229-3256.
- [8] V. Kumar, A. Mahajan, K. Chibale; Synthetic Medicinal Chemistry of Selected Antimalarial Natural Products; *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2236-2275.
- [9] G. Bringmann, G. Zhang, A. Hager, M. Moos, A. Irmer, R. Bargou, M. Chatterjee; Anti-Tumoral Activities of Dioncoquinones B and C and Related Naphthoquinones Gained from Total Synthesis or Isolation from Plants; *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5778-5789.
- [10] G. Bringmann, S. Rüdener, A. Irmer, T. Bruhn, R. Brun, T. Heimberger, T. Stühmer, R. Bargou, M. Chatterjee; Antitumoral and Antileishmanial Dioncoquinones and Ancistroquinones from Cell Cultures of *Triphyophyllum peltatum* (Dioncophyllaceae) and *Ancistrocladus abbreviatus* (Ancistrocladaceae); *Phytochemistry* **2008**, *69*, 2501-2509.
- [11] D. Gust, T. A. Moore, A. L. Moore; Mimicking Photosynthetic Solar Energy Transduction; *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 40-48.
- [12] T. S. Balaban, A. D. Bhise, M. Fischer, M. Linke-Schaetzl, C. Roussel, N. Vanthuyne; Controlling Chirality and Optical Properties of Artificial Antenna Systems with Self-Assembling Porphyrins; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2140-2144; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2189-2194.

- [13] M. S. Butler; The Role of Natural Product Chemistry in Drug Discovery; *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 2141-2153.
- [14] G. M. Cragg, D. J. Newman; Discovery and Development of Antineoplastic Agents from Natural Sources; *Cancer Invest.* **1999**, *17*, 153-163.
- [15] H. Fischer, H. Orth; *Die Chemie des Pyrrols; Vol. 1*, Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig, **1934**.
- [16] H. Fischer, H. Orth; *Die Chemie des Pyrrols; Vol. 2*, Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig, **1937**.
- [17] H. Fischer, H. Orth; *Die Chemie des Pyrrols; Vol. 3*, Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig, **1940**.
- [18] R. Willstätter, A. Stoll; *Untersuchungen über Chlorophyll*, Springer Verlag, Berlin, **1913**.
- [19] R. Willstätter; Chlorophyll; *J. Am. Chem. Soc.* **1915**, *37*, 323-345.
- [20] A. R. Battersby; Tetrapyrroles: the Pigments of Life; *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 507-526.
- [21] D. Nelson, M. Cox; *Lehninger - Biochemie*, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, **2001**.
- [22] R. B. Woodward, W. A. Ayer, J. M. Beaton, F. Bickelhaupt, R. Bonnett, P. Buchschacher, G. L. Closs, H. Dutler, J. Hannah, F. P. Hauck, S. Itō, A. Langemann, E. Le Goff, W. Leimgruber, W. Lwowski, J. Sauer, Z. Valenta, H. Volz; The Total Synthesis of Chlorophyll a; *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7599-7659.
- [23] G. P. Moss; Nomenclature of Tetrapyrroles; *Pure Appl. Chem.* **1987**, *59*, 779-832.
- [24] K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard; *The Porphyrin Handbook, Applications: Past, Present and Future; Vol. 6*, Academic Press, San Diego, **2000**.
- [25] H. Ogoshi, T. Mizutani; Multifunctional and Chiral Porphyrins: Model Receptors for Chiral Recognition; *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 81-89.
- [26] H. Ogoshi, T. Mizutani, T. Hayashi, Y. Kuroda; Porphyrins and Metalloporphyrins as Receptor Models in Molecular Recognition; in *The Porphyrin Handbook* (Hrsg.: K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard), Bd. 6, Academic Press, San Diego, **2000**, S. 279-340.
- [27] E. Rose, B. Andrioletti, S. Zrig, M. Quelquejeu-Ethève; Enantioselective Epoxidation of Olefins with Chiral Metalloporphyrin Catalysts; *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 573-583.
- [28] J.-C. Marchon, R. Ramasseul; Chiral Metalloporphyrins and their Use in Enantiocontrol; in *The Porphyrin Handbook* (Hrsg.: K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard), Bd. 11, Academic Press, San Diego, **2003**, S. 75-132.
- [29] A. H. Soloway, W. Tjarks, B. A. Barnum, F.-G. Rong, R. F. Barth, I. M. Codogni, J. G. Wilson; The Chemistry of Neutron Capture Therapy; *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1515-1562.
- [30] H. Ali, J. E. van Lier; Metal Complexes as Photo- and Radiosensitizers; *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2379-2450.

- [31] R. F. Barth, J. A. Coderre, M. G. H. Vicente, T. E. Blue; Boron Neutron Capture Therapy of Cancer: Current Status and Future Prospects; *Clin. Cancer Res.* **2005**, *11*, 3987-4002.
- [32] R. K. Pandey, G. Zheng; Porphyrins as Photosensitizers in Photodynamic Therapy; in *The Porphyrin Handbook* (Hrsg.: K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard), Bd. 6, Academic Press, San Diego, **2000**, S. 157-230.
- [33] R. Bonnett; Photosensitizers of the Porphyrin and Phthalocyanine Series for Photodynamic Therapy; *Chem. Soc. Rev.* **1995**, *24*, 19-33.
- [34] I. J. MacDonald, T. J. Dougherty; Basic Principles of Photodynamic Therapy; *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2001**, *5*, 105-129.
- [35] G. Bringmann, S. Ruedenauer, D. C. G. Goetz, T. A. M. Gulder, M. Reichert; Axially Chiral Directly β,β -Linked Bisporphyrins: Synthesis and Stereostructure; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4743-4746.
- [36] G. Bringmann, D. C. G. Götz, T. A. M. Gulder, T. H. Gehrke, T. Bruhn, T. Kupfer, K. Radacki, H. Braunschweig, A. Heckmann, C. Lambert; Axially Chiral β,β -Bisporphyrins: Synthesis and Configurational Stability Tuned by the Central Metals; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17812-17825.
- [37] S. Mukherjee; *Der König aller Krankheiten: Krebs - eine Biografie*, DuMont Buchverlag, Köln, **2012**.
- [38] M. J. Eisen; Obituary: William H. Woglom (1879-1953); *Cancer Res.* **1954**, *14*, 155-156.
- [39] H. Leischner; *BASICS Onkologie*, Elsevier GmbH, München, **2007**.
- [40] H. D. Bruhn, U. R. Fölsch, M. Kneba, H. Löffler; *Onkologische Therapie*, Schattauer GmbH, Stuttgart, **2004**.
- [41] R. Sauer; *Strahlentherapie und Onkologie*, Elsevier GmbH, München, **2010**.
- [42] J. S. Rankin; William Stewart Halsted: A Lecture by Dr. Peter D. Olch; *Ann. Surg.* **2006**, *243*, 418-425.
- [43] H. R. Wiedemann; Sidney Farber; *Eur. J. Pediatr.* **1994**, *153*, 223.
- [44] W. C. Röntgen; Über eine neue Art von Strahlen (Vorläufige Mittheilung); in *Sonderabdruck aus den Sitzungsberichten der Würzburger Physik.-medic. Gesellschaft*, Stahel'sche K. Hof- und Universitätsbuch- und Kunsthandlung, Würzburg, **1895**.
- [45] http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/1901/rontgen-facts.html - Seite aufgerufen 03/2015
- [46] K. Schumacher; *Therapie maligner Tumoren*, Schattauer GmbH, Stuttgart, **2000**.
- [47] M. Arkin; Protein-Protein Interactions and Cancer: Small Molecules Going in for the Kill; *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, *9*, 317-324.
- [48] A. Ribas; Tumor Immunotherapy Directed at PD-1; *N. Engl. J. Med.* **2012**, *366*, 2517-2519.
- [49] Eigener Entwurf der Abbildung 13.6 auf Seite 109; R. Sauer; *Strahlentherapie und Onkologie*, Elsevier GmbH, München, **2010**.

- [50] E. Scherer; 100 Jahre Röntgenstrahlen; *Strahlenther. Onkol.* **1995**, *171*, 709-714.
- [51] B. W. Henderson, T. J. Dougherty; How does Photodynamic Therapy work?; *Photochem. Photobiol.* **1992**, *55*, 145-157.
- [52] B. W. Henderson, T. J. Dougherty; *Photodynamic Therapy: Basic Principles and Clinical Application*, Marcel Dekker, New York, **1992**.
- [53] J. V. Moore, C. M. L. West, C. Whitehurst; The Biology of Photodynamic Therapy; *Phys. Med. Biol.* **1997**, *42*, 913-935.
- [54] J. Moan; On the Diffusion Length of Singlet Oxygen in Cells and Tissues; *J. Photochem. Photobiol. B* **1990**, *6*, 343-344.
- [55] A. A. Gorman, M. A. J. Rodgers; Singlet Molecular Oxygen; *Chem. Soc. Rev.* **1981**, *10*, 205-231.
- [56] J. Moan, Q. Peng, J. F. Evensen, K. Berg, A. Western, C. Rimington; Photosensitizing Efficiencies, Tumor- and Cellular Uptake of Different Photosensitizing Drugs Relevant for Photodynamic Therapy of Cancer; *Photochem. Photobiol.* **1987**, *46*, 713-721.
- [57] T. J. Dougherty; Photosensitizers: Therapy and Detection of Malignant Tumors; *Photochem. Photobiol.* **1987**, *45*, 879-889.
- [58] K. M. Smith; *Porphyrins and Metalloporphyrins*, Elsevier Scientific Publication, Amsterdam, **1975**.
- [59] D. Dolphin; *The Porphyrins, Vol. I-VII*, Academic Press, New York, **1978**.
- [60] J. F. Evensen, S. Sommer, C. Rimington, J. Moan; Photodynamic Therapy of C3H Mouse Mammary Carcinoma with Haematoporphyrin Di-Ethers as Sensitizers; *Br. J. Cancer* **1987**, *55*, 483-486.
- [61] D. A. Bellnier, B. W. Henderson, R. K. Pandey, W. R. Potter, T. J. Dougherty; Murine Pharmacokinetics and Antitumor Efficacy of the Photodynamic Sensitizer 2-[1-Hexyloxyethyl]-2-Devinyl Pyropheophorbide-A; *J. Photochem. Photobiol. B* **1993**, *20*, 55-61.
- [62] K. W. Woodburn, N. J. Vardaxis, J. S. Hill, A. H. Kaye, D. R. Phillips; Subcellular Localization of Porphyrins Using Confocal Laser Scanning Microscopy; *Photochem. Photobiol.* **1991**, *54*, 725-732.
- [63] M. Tronconi, A. Colombo, M. De Cesare, R. Marchesini, K. W. Woodburn, J. A. Reiss, D. R. Phillips, F. Zunino; Biodistribution of Haematoporphyrin Analogues in a Lung Carcinoma Model; *Cancer Lett.* **1995**, *88*, 41-48.
- [64] P. Sykes; The Edwin Smith Papyrus (ca. 16th Century BC); *Ann. Plas. Surg.* **2009**, *62*, 3-4.
- [65] J. H. Breasted; *The Edwin Smith Surgical Papyrus, Volume 1: Hieroglyphic Transliteration, Translation, and Commentary.*, The University of Chicago Press, Chicago, **1930**.
- [66] J. H. Breasted; *The Edwin Smith Surgical Papyrus, Volume 2: Facsimile Plates and Line for Line Hieroglyphic Transliteration.*, The University of Chicago Press, Chicago, **1930**.

- [67] H. Diller; *Hippokrates Schriften - Die Anfänge der Abendländischen Medizin*, Rowohlt, Hamburg, **1962**.
- [68] H. Schott; Krebs, Krieg, Krankheit. Medizinhistorische Schlaglichter und Assoziationen; in *Scheidewege* Bd. 39, S. Hirzel Verlag GmbH & Co., Stuttgart, **2009/2010**, S. 341.
- [69] M. Schultz; Rudolf Virchow; *Emerg. Infect. Dis.* **2008**, *14*, 1480-1481.
- [70] <http://www.cancermonthly.com/inp/view.asp?ID=207>; Seite aufgerufen 02/2015.
- [71] http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1946/ - Seite aufgerufen 02/2015
- [72] H. zur Hausen; The Search for Infectious Causes of Human Cancers: Where and Why (Nobel Lecture); *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5798-5808; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5910-5920.
- [73] B. W. Stewart, C. P. Wild; *World Cancer Report 2014*, International Agency for Research on Cancer, Lyon, **2014**.
- [74] J. Ferlay, I. Soerjomataram, M. Ervik, R. Dikshit, S. Eser, C. Mathers, M. Rebelo, D. M. Parkin, D. Forman, F. Bray; *GLOBOCAN 2012 v1.0*, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; **2013**. Verfügbar unter <http://globocan.iarc.fr> - Seite aufgerufen 06/2015
- [75] B. W. Stewart, C. P. Wild; *World Cancer Report 2014*, International Agency for Research on Cancer, Lyon, **2014**.
- [76] WHO; Global Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases; *WHAA 2000, A53/14*.
- [77] G. Rose; *The Strategy of Preventive Medicine*, Oxford University Press, Oxford, **1992**.
- [78] P. Puska, E. Vartiainen, L. T., P. Jousilahti, M. Paavola; *The North Karelia Project: From North Karelia to National Action*, National Institute of Health and Welfare, Helsinki, **2009**.
- [79] S. Jones, X. Zhang, D. W. Parsons, J. C.-H. Lin, R. J. Leary, P. Angenendt, P. Mankoo, H. Carter, H. Kamiyama, A. Jimeno, S.-M. Hong, B. Fu, M.-T. Lin, E. S. Calhoun, M. Kamiyama, K. Walter, T. Nikolskaya, Y. Nikolsky, J. Hartigan, D. R. Smith, M. Hidalgo, S. D. Leach, A. P. Klein, E. M. Jaffee, M. Goggins, A. Maitra, C. Iacobuzio-Donahue, J. R. Eshleman, S. E. Kern, R. H. Hruban, R. Karchin, N. Papadopoulos, G. Parmigiani, B. Vogelstein, V. E. Velculescu, K. W. Kinzler; Core Signaling Pathways in Human Pancreatic Cancers Revealed by Global Genomic Analyses; *Science* **2008**, *321*, 1801-1806.
- [80] D. W. Parsons, S. Jones, X. Zhang, J. C.-H. Lin, R. J. Leary, P. Angenendt, P. Mankoo, H. Carter, I.-M. Siu, G. L. Gallia, A. Olivi, R. McLendon, B. A. Rasheed, S. Keir, T. Nikolskaya, Y. Nikolsky, D. A. Busam, H. Tekleab, L. A. Diaz, J. Hartigan, D. R. Smith, R. L. Strausberg, S. K. N. Marie, S. M. O. Shinjo, H. Yan, G. J. Riggins, D. D. Bigner, R. Karchin, N. Papadopoulos, G. Parmigiani, B. Vogelstein, V. E. Velculescu, K. W. Kinzler; An Integrated Genomic Analysis of Human Glioblastoma Multiforme; *Science* **2008**, *321*, 1807-1812.

- [81] The Cancer Genome Atlas Research Network; Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways; *Nature* **2008**, *455*, 1061-1068.
- [82] D. Jones; Pathways to Cancer Therapy; *Nat. Rev. Drug Discovery* **2008**, *7*, 875-876.
- [83] J. Massague; G1 Cell-cycle Control and Cancer; *Nature* **2004**, *432*, 298-306.
- [84] J. Pouyssegur, V. Volmat, P. Lenormand; Fidelity and Spatio-Temporal Control in MAP Kinase (ERKs) Signalling; *Biochem. Pharmacol.* **2002**, *64*, 755-763.
- [85] Z. Songyang, S. Blechner, N. Hoagland, M. F. Hoekstra, H. Piwnica-Worms, L. C. Cantley; Use of an Oriented Peptide Library to Determine the Optimal Substrates of Protein Kinases; *Curr. Biol.* **1994**, *4*, 973-982.
- [86] Z. Songyang, K. P. Lu, Y. T. Kwon, L. H. Tsai, O. Filhol, C. Cochet, D. A. Brickey, T. R. Soderling, C. Bartleson, D. J. Graves, A. J. DeMaggio, M. F. Hoekstra, J. Blenis, T. Hunter, L. C. Cantley; A Structural Basis for Substrate Specificities of Protein Ser/Thr Kinases: Primary Sequence Preference of Casein Kinases I and II, NIMA, Phosphorylase Kinase, Calmodulin-dependent Kinase II, CDK5, and Erk1; *Mol. Cell. Biol.* **1996**, *16*, 6486-6493.
- [87] K. M. Huttunen, H. Raunio, J. Rautio; Prodrugs - from Serendipity to Rational Design; *Pharmacol. Rev.* **2011**, *63*, 750-771.
- [88] A. Albert; Chemical Aspects of Selective Toxicity; *Nature* **1958**, *182*, 421-423.
- [89] P. Etmayer, G. L. Amidon, B. Clement, B. Testa; Lessons Learned from Marketed and Investigational Prodrugs; *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2393-2404.
- [90] R. A. Weinberg; *The Biology of Cancer*, Garland Science, Taylor & Francis Group, New York, **2007**.
- [91] B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter; *Molekularbiologie der Zelle*, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co KGaA, Weinheim, **2004**.
- [92] D. O. Morgan; Cyclin-dependent Kinases: Engines, Clocks, and Microprocessors; *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **1997**, *13*, 261-291.
- [93] A. W. Murray; Recycling the Cell Cycle: Cyclins Revisited; *Cell* **2004**, *116*, 221-234.
- [94] T. J. Kelly, G. W. Brown; Regulation of Chromosome Replication; *Annu. Rev. Biochem.* **2000**, *69*, 829-880.
- [95] S. G. Prasanth, J. Méndez, K. V. Prasanth, B. Stillman; Dynamics of Pre-Replication Complex Proteins During the Cell Division Cycle; *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* **2004**, *359*, 7-16.
- [96] C. Widmann, S. Gibson, M. B. Jarpe, G. L. Johnson; Mitogen-Activated Protein Kinase: Conservation of a Three-Kinase Module From Yeast to Human; *Physiol. Rev.* **1999**, *79*, 143-180.
- [97] T. S. Lewis, P. S. Shapiro, N. G. Ahn; Signal Transduction through MAP Kinase Cascades; in *Advances in Cancer Research* (Hrsg.: F. V. W. George, K. George), Bd. 74, Academic Press, **1998**, S. 49-139.
- [98] G. Pagès, P. Lenormand, G. L'Allemain, J. C. Chambard, S. Meloche, J. Pouyssegur; Mitogen-activated Protein Kinases p42mapk and p44mapk are Required for Fibroblast Proliferation; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 8319-8323.

- [99] C. Kahan, K. Seuwen, S. Meloche, J. Pouyssegur; Coordinate, Biphasic Activation of p44 Mitogen-Activated Protein Kinase and S6 Kinase by Growth Factors in Hamster Fibroblasts. Evidence for Thrombin-Induced Signals Different from Phosphoinositide Turnover and Adenylylcyclase Inhibition; *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 13369-13375.
- [100] M. Le Gall, J.-C. Chambard, J.-P. Breittmayer, D. Grall, J. Pouyssegur, E. Van Obberghen-Schilling; The p42/p44 MAP Kinase Pathway Prevents Apoptosis Induced by Anchorage and Serum Removal; *Mol. Biol. Cell* **2000**, *11*, 1103-1112.
- [101] O. Zugasti, W. Rul, P. Roux, C. Peyssonnaud, A. Eychene, T. F. Franke, P. Fort, U. Hibner; Raf-MEK-Erk Cascade in Anoikis Is Controlled by Rac1 and Cdc42 via Akt; *Mol. Cell. Biol.* **2001**, *21*, 6706-6717.
- [102] N. R. Brown, M. E. M. Noble, J. A. Endicott, L. N. Johnson; The Structural Basis for Specificity of Substrate and Recruitment Peptides for Cyclin-Dependent Kinases; *Nat. Cell Biol.* **1999**, *1*, 438-443.
- [103] L. Kurzawa, M. Pellerano, J. B. Coppolani, M. C. Morris; Fluorescent Peptide Biosensor for Probing the Relative Abundance of Cyclin-Dependent Kinases in Living Cells; *PLoS ONE* **2011**, *6*, e26555.
- [104] C. Prével, L. Kurzawa, T. N. N. Van, M. C. Morris; Fluorescent Biosensors for Drug Discovery New Tools for Old Targets – Screening for Inhibitors of Cyclin-dependent Kinases; *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *88*, 74-88.
- [105] Unsere Forschungsgruppe machte schon einige Erfahrungen mit dem Fluorophor Dansyl. Beispielsweise wurde bereits das C,C-verknüpfte Alkaloid Dioncophyllin A mit einem Dansyl-Rest über einen 1,6-Diaminohexan-Linker markiert. Dies findet sich in folgender Literatur: G. Bringmann, C. M. Gampe, Y. Reichert, T. Bruhn, J. H. Faber, M. Mikyna, M. Reichert, M. Leippe, R. Brun, C. Gelhaus; Synthesis and Pharmacological Evaluation of Fluorescent and Photoactivatable Analogues of Antiplasmodial Naphthylisoquinolines; *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6104-6115.
- [106] E. Verg; Phenacetin - das erste Pharmaprodukt; in *Meilensteine. 125 Jahre Bayer*, Bayer AG, Leverkusen, **1988**, S. 90-93.
- [107] N. Rietbrock, A. H. Staib, D. Loew; *Klinische Pharmakologie: Ein Leitfaden für die Praxis*, Steinkopff Verlag, Darmstadt, **1991**.
- [108] M. Kato, M. Kageyama, A. Yoshikoshi; A Convenient Synthesis of Cyclic Ether-lactones from Olefinic Hydroxy-acids; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 1305-1308.
- [109] T. Tsuritani, S. Kii, A. Akao, K. Sato, N. Nonoyama, T. Mase, N. Yasuda; A Short and Efficient Synthesis of Isoindolin-1-ones; *Synlett* **2006**, 801-803.
- [110] W. C. Chan, P. S. White; *Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis. A Practical Approach*, Oxford University Press, U.S.A., **2000**.
- [111] A. L. Bernacki, L. Zhu, D. D. Hennings; A Selective and Convenient Method for the Synthesis of 2-Phenylaminothiazolines; *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5526-5529.
- [112] T. H. Kim, N. Lee, G.-J. Lee, J. N. Kim; A Mild Cyclodesulfurization of N-(2-Hydroxyethyl)-N'-phenylthioureas to 2-Phenylamino-2-oxazolines using TsCl/NaOH; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7137-7141.

- [113] T. H. Kim, J. K. Min, G.-J. Lee; One-pot Synthesis of 2-Phenylaminothiazolines from *N*-(2-Hydroxyethyl)-*N'*-phenylthioureas; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8201-8204.
- [114] S. Barik, W. G. Skene; Selective Chain-End Postpolymerization Reactions and Property Tuning of a Highly Conjugated and All-Thiophene Polyazomethine; *Macromolecules* **2010**, *43*, 10435-10441.
- [115] R. Herges, A. Dikmans, U. Jana, F. Köhler, Peter G. Jones, I. Dix, T. Fricke, B. König; Design of a Neutral Macrocyclic Ionophore: Synthesis and Binding Properties for Nitrate and Bromide Anions; *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002*, 3004-3014.
- [116] S. L. Black, C. Chauvignac, P. Grundt, C. N. Miller, S. Wood, J. R. Traynor, J. W. Lewis, S. M. Husbands; Guanidino *N*-Substituted and *N,N*-Disubstituted Derivatives of the κ -Opioid Antagonist GNTI; *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5505-5511.
- [117] M. R. Maddani, K. R. Prabhu; A Concise Synthesis of Substituted Thiourea Derivatives in Aqueous Medium; *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2327-2332.
- [118] T. Stringer, D. Taylor, C. de Kock, H. Guzgay, A. Au, S. H. An, B. Sanchez, R. O'Connor, N. Patel, K. M. Land, P. J. Smith, D. T. Hendricks, T. J. Egan, G. S. Smith; Synthesis, Characterization, Antiparasitic and Cytotoxic Evaluation of Thioureas Conjugated to Polyamine Scaffolds; *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *69*, 90-98.
- [119] J. Fuentes, J. M. Illangua, F. J. Sayago, M. Angulo, C. Gasch, M. Á. Pradera; D-Ribofuranosylenamine: A Versatile Starting Material for Preparing Azasugar Thioglycosides and Building Blocks for Thioureylene-di-Nucleosides; *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3783-3789.
- [120] V.-D. Le, C.-H. Wong; Synthesis of 2-Substituted Polyhydroxytetrahydropyrimidines (*N*-Hydroxy Cyclic Guanidino-Sugars): Transition-State Mimics of Enzymatic Glycosidic Cleavage; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2399-2409.
- [121] Analog folgender Synthesevorschrift, wobei K_2CO_3 durch Cs_2CO_3 ersetzt wurde: P. Passaniti, M. Maestri, P. Ceroni, G. Bergamini, F. Vogtle, H. Fakhrnabavi, O. Lukin; First Generation TREN Dendrimers Functionalized with Naphthyl and/or Dansyl Units. Ground and Excited State Electronic Interactions and Protonation Effects; *Photochem. Photobiol. Sci.* **2007**, *6*, 471-479.
- [122] S. K. Bischof; Qsar-geleitete Synthese von strukturell vereinfachten antiplasmodialen Naphthylisochinolininen und Synthese von antiprotozoischen Arylchinolinium-Salzen; Dissertation, Julius-Maximilians-Universität, Würzburg, **2013**.
- [123] I. Vauthey, F. Valot, C. Gozzi, F. Fache, M. Lemaire; An Environmentally Benign Access to Carbamates and Ureas; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6347-6350.
- [124] H. V. Le, B. Ganem; Trifluoroacetic Anhydride-Catalyzed Oxidation of Isonitriles by DMSO: A Rapid, Convenient Synthesis of Isocyanates; *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2584-2585.
- [125] Y. Ichikawa, H. Watanabe, H. Kotsuki, K. Nakano; Anomeric Effect of the Nitrogen Atom in the Isocyano and Urea Groups; *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 6331-6337.
- [126] S. Balalaie, M. Mahdidoust, R. Eshaghi-Najafabadi; 2-(1H-Benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-Tetramethyluronium Tetrafluoro Borate (TBTU) as an Efficient Coupling Reagent for the Esterification of Carboxylic acids with Alcohols and Phenols at Room Temperature; *Chin. J. Chem.* **2008**, *26*, 1141-1144.

- [127] J. E. Beddow, S. G. Davies, K. B. Ling, P. M. Roberts, A. J. Russell, A. D. Smith, J. E. Thomson; Asymmetric Synthesis of β^2 -Amino Acids: 2-Substituted-3-Aminopropanoic Acids from *N*-Acryloyl SuperQuat Derivatives; *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2812-2825.
- [128] Das Abspaltungsreagenz setzt sich folgendermaßen zusammen: Trifluoressigsäure (TFA), Triisopropylsilan (TIS) und Wasser in einem Volumenverhältnis von TFA/TIS/Wasser 95:2.5:2.5.
- [129] Für den Test werden zwei Lösungen gebraucht: a) 2% *p*-Chloranil in DMF (w/v) und b) 2% Acetaldehyd in DMF (v/v). Es werden jeweils ein Tropfen der Lösungen auf ein paar Harzkügelchen gegeben. Sollten nach 10 Minuten noch rot-/blau-gefärbte Harzkugeln zu sehn sein, so ist die Umsetzung noch nicht vollständig verlaufen.
- [130] A. C. Tomé, A. M. S. Silva, I. Alkorta, J. Elguero; Atropisomerism and Conformational Aspects of *meso*-Tetraarylporphyrins and Related Compounds; *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2011**, *15*, 1-28.
- [131] D. C. G. Götz; Synthese intrinsisch axial-chiraler mono-, di- und trimerer Porphyrine sowie Strukturaufklärung und stereochemische Analyse von chiralen Porphyrinoiden und Naturstoffen durch HPLC-NMR und HPLC-CD-Kopplung; Dissertation, Julius-Maximilians-Universität, Würzburg, **2010**.
- [132] J. Haumesser, A. M. V. M. Pereira, J.-P. Gisselbrecht, K. Merahi, S. Choua, J. Weiss, J. A. S. Cavaleiro, R. Ruppert; Inexpensive and Efficient Ullmann Methodology to Prepare Donor-Substituted Porphyrins; *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6282-6285.
- [133] C.-Y. Huang, Y. O. Su; Spectral and Redox Properties of Zinc Porphyrin Core Dendrimers with Triarylaminas as Dendron; *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 8306-8312.
- [134] Y.-Q. Weng, F. Yue, Y.-R. Zhong, B.-H. Ye; A Copper(II) Ion-Selective On-Off-Type Fluoroionophore Based on Zinc Porphyrin-Dipyridylamino; *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 7749-7755.
- [135] F. Monnier, M. Taillefer; Catalytic *C,C*- *C,N*- and *C,O*-Ullmann-Type Coupling Reactions; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 6954-6971; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7088-7105.
- [136] S. Zhang, D. Zhang, L. S. Liebeskind; Ambient Temperature, Ullmann-like Reductive Coupling of Aryl, Heteroaryl, and Alkenyl Halides; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2312-2313.
- [137] A. Osuka, H. Shimidzu; *meso, meso*-Linked Porphyrin Arrays; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 135-137; *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 93-95.
- [138] A. Nakano, A. Osuka, I. Yamazaki, T. Yamazaki, Y. Nishimura; Windmill-Like Porphyrin Arrays as Potent Light-Harvesting Antenna Complexes; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 3023-3027; *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3172-3176.
- [139] A. Nakano, T. Yamazaki, Y. Nishimura, I. Yamazaki, A. Osuka; Three-Dimensionally Arranged Windmill and Grid Porphyrin Arrays by AgI-Promoted *meso,meso* Block Oligomerization; *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3254-3271.
- [140] M. Sapotta; Synthese *N,C*-verknüpfter Porphyrin Dimere; Bachlorarbeit, Julius-Maximilians-Universität, Würzburg, **2013**.

- [141] M. Akita, S. Hiroto, H. Shinokubo; Oxidative Annulation of β -Aminoporphyrins into Pyrazine-Fused Diporphyrins; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 2894-2897; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 2948-2951.
- [142] S. Ito, S. Hiroto, S. Lee, M. Son, I. Hisaki, T. Yoshida, D. Kim, N. Kobayashi, H. Shinokubo; Synthesis of Highly Twisted and Fully π -Conjugated Porphyrinic Oligomers; *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 142-145.
- [143] Y. Song, R. E. Haddad, S.-L. Jia, S. Hok, M. M. Olmstead, D. J. Nurco, N. E. Schore, J. Zhang, J.-G. Ma, K. M. Smith, S. Gazeau, J. Pécaut, J.-C. Marchon, C. J. Medforth, J. A. Shelnutt; Energetics and Structural Consequences of Axial Ligand Coordination in Nonplanar Nickel Porphyrins; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1179-1192.
- [144] M. O. Senge; Database of Tetrapyrrole Crystal Structure Determinations; in *The Porphyrin Handbook* (Hrsg.: K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard), Bd. 10, Academic Press, San Diego, **2000**, S. 1-218.
- [145] C. J. Medforth, M. O. Senge, K. M. Smith, L. D. Sparks, J. A. Shelnutt; Nonplanar Distortion Modes for Highly Substituted Porphyrins; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9859-9869.
- [146] M. O. Senge; Highly Substituted Porphyrins; in *The Porphyrin Handbook* (Hrsg.: K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard), Bd. 1, Academic Press, San Diego, **2000**, S. 239-348.
- [147] D. J. Nurco, C. J. Medforth, T. P. Forsyth, M. M. Olmstead, K. M. Smith; Conformational Flexibility in Dodecasubstituted Porphyrins; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10918-10919.
- [148] S. Cho, M.-C. Yoon, J. M. Lim, P. Kim, N. Aratani, Y. Nakamura, T. Ikeda, A. Osuka, D. Kim; Structural Factors Determining Photophysical Properties of Directly Linked Zinc(II) Porphyrin Dimers: Linking Position, Dihedral Angle, and Linkage Length; *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 10619-10627.
- [149] M. Kullmann, A. Hipke, P. Nuernberger, T. Bruhn, D. C. G. Götz, M. Sekita, D. M. Guldi, G. Bringmann, T. Brixner; Ultrafast Exciton Dynamics after Soret- or Q-band Excitation of a directly β,β -linked Bisporphyrin; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14*, 8038-8050.
- [150] T. Bruhn, A. Schaumlöffel, Y. Hemberger, G. Bringmann; SpecDis: Quantifying the Comparison of Calculated and Experimental Electronic Circular Dichroism Spectra; *Chirality* **2013**, *25*, 243-249.
- [151] K. M. Smith, G. H. Barnett, B. Evans, Z. Martynenko; Novel *meso*-Substitution Reactions of Metalloporphyrins; *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5953-5961.
- [152] T. Bruhn, F. Witterauf, D. C. G. Götz, C. T. Grimmer, M. Würtemberger, U. Radius, G. Bringmann; *C,C*- and *N,C*-Coupled Dimers of 2-Aminotetraphenylporphyrins: Regiocontrolled Synthesis, Spectroscopic Properties, and Quantum-Chemical Calculations; *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 3998-4006.
- [153] J. J. Brown, S. L. Cockroft; Aromatic Reactivity Revealed: Beyond Resonance Theory and Frontier Orbitals; *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1772-1780.
- [154] N. G. Connelly, W. E. Geiger; Chemical Redox Agents for Organometallic Chemistry; *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 877-910.

- [155] D. C. G. Götz, T. Bruhn, M. O. Senge, G. Bringmann; Synthesis and Stereochemistry of Highly Unsymmetric β ,*meso*-Linked Porphyrin Arrays; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8005-8020.
- [156] N. Aratani, A. Osuka, Y. H. Kim, D. H. Jeong, D. Kim; Extremely Long, Discrete *meso,meso*-Coupled Porphyrin Arrays; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 1458-1462; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1517-1521.
- [157] Q. Ouyang, Y.-Z. Zhu, C.-H. Zhang, K.-Q. Yan, Y.-C. Li, J.-Y. Zheng; An Efficient PIFA-Mediated Synthesis of Fused Diporphyrin and Triply-Singly Interlacedly Linked Porphyrin Array; *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5266-5269.
- [158] A. C. Gehrold; Synthese und Stereochemie sterisch gehinderter Porphyrin-Di- und Trimere; Diplomarbeit, Julius-Maximilians-Universität, Würzburg, **2010**.
- [159] A. K. Sahoo, Y. Nakamura, N. Aratani, K. S. Kim, S. B. Noh, H. Shinokubo, D. Kim, A. Osuka; Synthesis of Brominated Directly Fused Diporphyrins through Gold(III)-Mediated Oxidation; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4141-4144.
- [160] M. Fazekas, M. Pintea, M. O. Senge, M. Zawadzka; Synthetic Strategies and Porphyrin Building Blocks for Unsymmetrical Multichromophores; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2236-2239.
- [161] S. Saito, A. Osuka; Expanded Porphyrins: Intriguing Structures, Electronic Properties, and Reactivities; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 4342-4373; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 4432-4464.
- [162] L. K. Frensch, K. Pröpper, M. John, S. Demeshko, C. Brückner, F. Meyer; Siamese-Twin Porphyrin: A Pyrazole-Based Expanded Porphyrin Providing a Bimetallic Cavity; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1420-1424; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1456-1460.
- [163] L. K. Blusch, Y. Hemberger, K. Pröpper, B. Dittrich, F. Witterauf, M. John, G. Bringmann, C. Brückner, F. Meyer; Siamese-Twin Porphyrin: A Pyrazole-Based Expanded Porphyrin of Persistent Helical Conformation; *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 5868-5880.
- [164] G. Bringmann, T. A. M. Gulder, K. Maksimenka, D. Kuckling, W. Tochtermann; A Borderline Case Between *meso* and Stable C1: An Axially Chiral, Yet Configurationally Semi-stable Biphenyl with two Oppositely Configured [10]Paracyclophane Portions; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7241-7246.
- [165] A. Treibs, F.-H. Kreuzer; Difluorboryl-Komplexe von Di- und Tripyrrylmethenen; *Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *718*, 208-223.
- [166] A. Loudet, K. Burgess; BODIPY Dyes and their Derivatives: Syntheses and Spectroscopic Properties; *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891-4932.
- [167] G. Ulrich, R. Ziessel, A. Harriman; The Chemistry of Fluorescent Bodipy Dyes: Versatility Unsurpassed; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1184-1201; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1202-1219.
- [168] M. Bröring, R. Krüger, S. Link, C. Kleeberg, S. Köhler, X. Xie, B. Ventura, L. Flamigni; Bis(BF₂)-2,2'-Bidipyrrins (BisBODIPYs): Highly Fluorescent BODIPY Dimers with Large Stokes Shifts; *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2976-2983.

- [169] M. Bröring, F. Brégier, R. Krüger, C. Kleeberg; Functional Porphyrinoids from a Biomimetically Decorated Bipyrrrole; *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 5505-5512.
- [170] B. Ventura, G. Marconi, M. Bröring, R. Krüger, L. Flamigni; Bis(BF₂)-2,2'-bidipyrrins, a Class of BODIPY Dyes with New Spectroscopic and Photophysical Properties; *New J. Chem.* **2009**, 33, 428-438.
- [171] X. Xie, Y. Yuan, R. Krüger, M. Bröring; Conformational Dynamics of Bis(BF₂)-2,2'-bidipyrrins Revealed by Through-Space ¹³C-¹⁹F and ¹⁹F-¹⁹F Couplings; *Magn. Reson. Chem.* **2009**, 47, 1024-1030.
- [172] A. B. Nepomnyashchii, M. Bröring, J. Ahrens, R. Krüger, A. J. Bard; Electrochemistry and Electrogenated Chemiluminescence of n-Pentyl and Phenyl BODIPY Species: Formation of Aggregates from the Radical Ion Annihilation Reaction; *J. Phys. Chem. C* **2010**, 114, 14453-14460.
- [173] M. Bröring, Y. Yuan, R. Krüger, C. Kleeberg, X. Xie; Solution and Solid State Structure of a BisBODIPY Fluorophor; *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2010**, 636, 518-523.
- [174] A. B. Nepomnyashchii, M. Bröring, J. Ahrens, A. J. Bard; Chemical and Electrochemical Dimerization of BODIPY Compounds: Electrogenated Chemiluminescent Detection of Dimer Formation; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 19498-19504.
- [175] A. B. Nepomnyashchii, M. Bröring, J. Ahrens, A. J. Bard; Synthesis, Photophysical, Electrochemical, and Electrogenated Chemiluminescence Studies. Multiple Sequential Electron Transfers in BODIPY Monomers, Dimers, Trimers, and Polymer; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 8633-8645.
- [176] A. Gossauer, F. Fehr, F. Nydegger, H. Stöckli-Evans; Synthesis and Conformational Studies of Urobilin Difluoroboron Complexes. Unprecedented Solvent-Dependent Chiroptical Properties of the BF₂ Chelate of an Urobilinoid Analogue; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1599-1608.
- [177] H. Kim, A. Burghart, M. B. Welch, J. Reibenspies, K. Burgess; Synthesis and Spectroscopic Properties of a New 4-Bora-3a,4a-diaza-s-indacene (BODIPY) Dye; *Chem. Commun.* **1999**, 1889-1890.
- [178] A. Gossauer, F. Nydegger, T. Kiss, R. Slezziak, H. Stöckli-Evans; Synthesis, Chiroptical Properties, and Solid-State Structure Determination of Two New Chiral Dipyrroin Difluoroboryl Chelates; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1772-1780.
- [179] C. Ikeda, T. Maruyama, T. Nabeshima; Convenient and Highly Efficient Synthesis of Boron-Dipyrroins Bearing an Arylboronate Center; *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3349-3351.
- [180] A. Haefele, C. Zedde, P. Retailleau, G. Ulrich, R. Ziessel; Boron Asymmetry in a BODIPY Derivative; *Org. Lett.* **2010**, 12, 1672-1675.
- [181] R. I. Lerrick, T. P. L. Winstanley, K. Haggerty, C. Wills, W. Clegg, R. W. Harrington, P. Bultinck, W. Herrebout, A. C. Benniston, M. J. Hall; Axially Chiral BODIPYs; *Chem. Commun.* **2014**, 50, 4714-4716.
- [182] G. Beer, C. Niederalt, S. Grimme, J. Daub; Redox Switches with Chiroptical Signal Expression Based on Binaphthyl Boron Dipyrromethene Conjugates; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 3252-3255; *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3385-3388.

- [183] G. Beer, K. Rurack, J. Daub; Chiral Discrimination with a Fluorescent Boron-Dipyrromethene Dye; *Chem. Commun.* **2001**, 1138-1139.
- [184] Y. Wu, X. Mao, X. Ma, X. Huang, Y. Cheng, C. Zhu; Synthesis and Fluorescence Properties of Chiral Near-Infrared Emissive Polymers Incorporating BODIPY Derivatives and (*S*)-Binaphthyl; *Macromol. Chem. Phys.* **2012**, *213*, 2238-2245.
- [185] H. Xi, C.-X. Yuan, Y.-X. Li, Y. Liu, X.-T. Tao; Crystal Structures and Solid-State Fluorescence of BODIPY Dyes Based on Λ -Shaped Troeger's Base; *CrystEngComm* **2012**, *14*, 2087-2093.
- [186] P. Bonaccorsi, M. C. Aversa, A. Barattucci, T. Papalia, F. Puntoriero, S. Campagna; Artificial Light-Harvesting Antenna Systems Grafted on a Carbohydrate Platform; *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10550-10552.
- [187] A. L. Schaumlöffel; Quantenchemische Studien der Chiroptischen Eigenschaften Ausgedehnter π -Systeme sowie Beiträge zu SpecDis; Dissertation, Julius-Maximilians-Universität, Würzburg, **2014**.
- [188] T. Bruhn, G. Pescitelli, S. Jurinovich, A. Schaumlöffel, F. Witterauf, J. Ahrens, M. Bröring, G. Bringmann; Axially Chiral BODIPY DYEmers: An Apparent Exception to the Exciton Chirality Rule; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 14592-14595; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 14821-14824.
- [189] S. Jurinovich, C. A. Guido, T. Bruhn, G. Pescitelli, B. Mennucci; The Role of Magnetic-Electric Coupling in Exciton-Coupled ECD Spectra: the Case of Bis-Phenanthrenes; *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 10498-10501.
- [190] Autorenkollektiv; *Organikum*, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, **2004**.
- [191] H. J. Dauben, L. L. McCoy; *N*-Bromosuccinimide. I. Allylic Bromination, a General Survey of Reaction Variables; *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4863-4873.
- [192] C. Dardonville, C. Fernandez-Fernandez, S.-L. Gibbons, G. J. Ryan, N. Jagerovic, A. M. Gabilondo, J. J. Meana, L. F. Callado; Synthesis and pharmacological studies of new hybrid derivatives of fentanyl active at the μ -opioid receptor and I2-imidazoline binding sites; *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6570-6580.
- [193] M. Adamczyk, S. R. Akireddy, P. G. Mattingly, R. E. Reddy; Synthesis of Hapten-Phosphoramidites from 2'-Deoxyuridine; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5749-5761.
- [194] Aufgrund des breiten Isotopen-Musters (verursacht durch die beiden Pd(II)-Metallzentren) konnte der monoisotopische Molekül-Peak nicht vermessen werden. Daher ermittelte man die exakte Masse des intensivsten Signals X+10 (X = Massenrepräsentant) und verglich diese mit dem entsprechenden berechneten Wert. Die Berechnung der exakten Masse erfolgte mit Hilfe des Moduls 'Bruker Daltonics Isotope Pattern' (Software: Compass 1.1, Bruker Daltonic GmbH).
- [195] Aufgrund des breiten Isotopen-Musters (verursacht durch die beiden Zn(II)-Metallzentren) konnte der monoisotopische Molekül-Peak nicht vermessen werden. Daher ermittelte man die exakte Masse des intensivsten Signals X+4 (X = Massenrepräsentant) und verglich diese mit dem entsprechenden berechneten Wert. Die Berechnung der exakten Masse erfolgte mit Hilfe des Moduls 'Bruker Daltonics Isotope Pattern' (Software: Compass 1.1, Bruker Daltonic GmbH).

- [196] Aufgrund des breiten Isotopen-Musters (verursacht durch das Zn(II)-Metallzentrum) konnte der monoisotopische Molekül-Peak nicht vermessen werden. Daher ermittelte man die exakte Masse des intensivsten Signals $X+2$ (X = Massenrepräsentant) und verglich diese mit dem entsprechenden berechneten Wert. Die Berechnung der exakten Masse erfolgte mit Hilfe des Moduls 'Bruker Daltonics Isotope Pattern' (Software: Compass 1.1, Bruker Daltonic GmbH).
- [197] Aufgrund des breiten Isotopen-Musters (verursacht durch das Zn(II)-Metallzentrum) konnte der monoisotopische Molekül-Peak nicht vermessen werden. Daher ermittelte man die exakte Masse des intensivsten Signals $X+4$ (X = Massenrepräsentant) und verglich diese mit dem entsprechenden berechneten Wert. Die Berechnung der exakten Masse erfolgte mit Hilfe des Moduls 'Bruker Daltonics Isotope Pattern' (Software: Compass 1.1, Bruker Daltonic GmbH).

