

INAUGURALDISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Naturwissenschaftlich-Mathematischen Gesamtfakultät

der

Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

2013

vorgelegt von

Dipl.-Chem. Henning Rudolf

aus Mannheim

Tag der mündlichen Prüfung: 24. Oktober 2013

**Neue Bispidin-Liganden
mit potenzieller Anwendung in der
Nuklearmedizin**

Gutachter: Prof. Dr. Peter Comba
Prof. Dr. Roland Krämer

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Februar 2010 bis August 2013 unter der Betreuung von Prof. Dr. Peter Comba am Anorganisch-Chemischen Institut der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg angefertigt.

Radiomarkierungen und Challenge-Experimente wurden von Madlen Matterna, Bestimmung des Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten von Jamine Partsch unter der Betreuung von Dr. Holger Stephan, am Institut für radiopharmazeutische Krebsforschung und Bioverteilungsstudien von Prof. Dr. Jens Pietzsch am Institut für radiopharmazeutische und chemische Biologie, des Helmholtz-Zentrums, Dresden-Rossendorf durchgeführt.

Teile dieser Arbeit wurden im Rahmen einer Bachelorarbeit von Saskia Krieg durchgeführt.

Fluoreszenzexperimente wurden im Arbeitskreis von Prof. Dr. Dirk-Peter Herten am Physikalisch-Chemischen Institut der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg durchgeführt.

Meiner Familie

“Non est ad astra mollis e terris via.”
(Lucius Annaeus Seneca)

Mein Dank gilt an dieser Stelle

Prof. Peter Comba für die Bereitstellung dieses interessanten und anwendungsbezogenen Themas und den Freiraum um kreativ zu arbeiten,

Marion Kerscher für die vielen offenen Ohren und hilfreichen Ratschläge,

Bodo Martin für alles was mit 0 und 1 zusammenhängt,

Michael Morgen für das amüsante Laborklima und das wortlose Hinnehmen diverser Wutausbrüche,

Philipp Butzug für das Messen einiger Kristallstrukturen,

Heidrun Haungs für das Messen der anderen Kristallstrukturen,

Prof. Hubert Wadepohl für das Lösen einiger Strukturen und für ausgiebige Diskussion bei Problemen die das Lösen und Verfeinern von Strukturen betreffen,

Maik Jakob für das Bereitstellen einiger Vorstufen,

Madlen Matterna, Jamine Partsch und Dr. Holger Stephan für die radiochemischen Experimente,

Prof. Dr. Jens Pietzsch für die Bioverteilung,

Saskia Krieg für Funktionalisierung zweier Zyklen,

Arina Rybina für die Hilfe beim Messen der Fluoreszenzspektren und Lebensdauern,

Michael Großhauser für die SQUID-Messung,

Karin Stelzer und Marlies von Schoenebeck-Schlli für alles Administrative,

den Damen und Herren von ACI und OCI für das Messen der Massespektren und für die Elementaranalysen,

Stefan Helmle für die Zeit und Anleitung zum Lösen von Kristallstrukturen,

Dr. Rudolf Ohlig, Philipp Ohlig und Marion Kerscher für das Korrigieren meines Pamphlets,

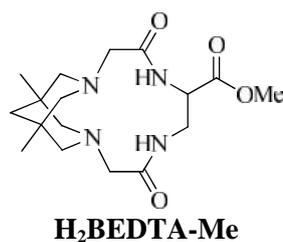
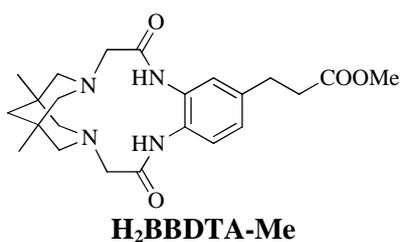
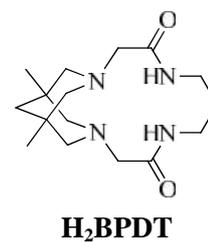
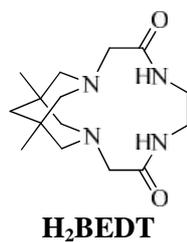
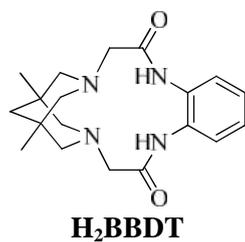
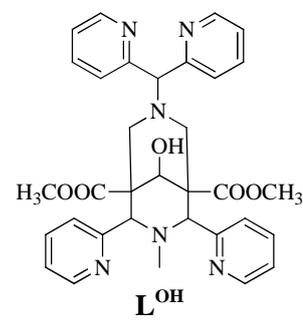
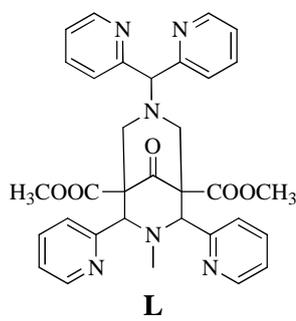
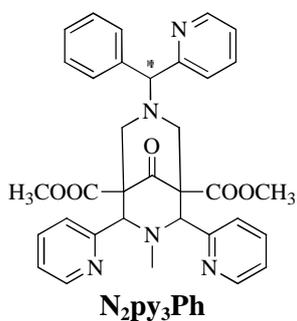
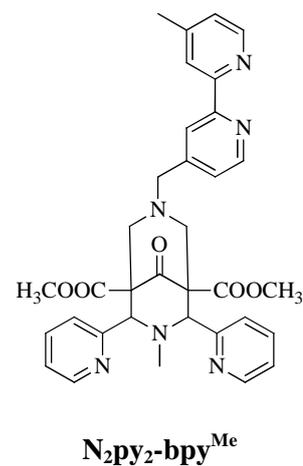
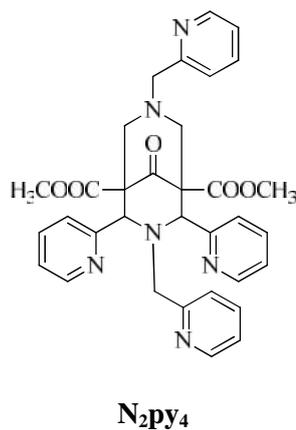
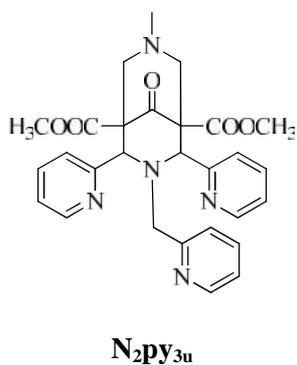
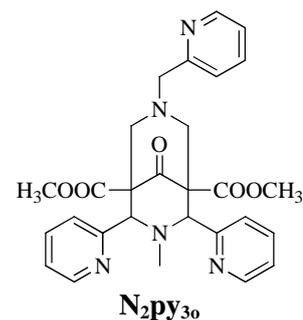
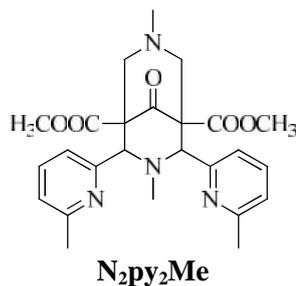
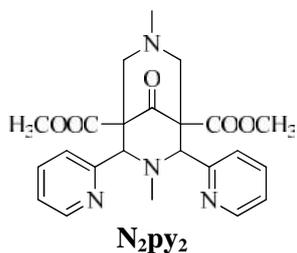
Arkadius Waleska, Kathrin Benzing, den Michaels Morgen, Westphal und Großhauser, Stefan Helme, Christoph Busche, Martin Maurer, Steffen Wunderlich, Christina Haaf, Marion Kerscher, den Ninas Dovalil und Mehrkens, Marta Zajaczkowski-Fischer, Dennis Müller, Anna Rennsland, Markus Rössler, Johannes Straub, Simone Bosch, Avik Sanjal, Sebastian Wiesner, Bodo Martin, Maik Jakob, Sascha Hausberg und Peter Comba für die familiäre Atmosphäre und die schöne Doktorandenzeit,

und in besonderem Maße meiner Familie für einfach alles.

| | |
|--|-----------|
| 1. KENNTNISSTAND | 1 |
| 1.1. Bildgebende Verfahren in der Medizin | 1 |
| 1.1.1. Nanopartikel (NP) | 3 |
| 1.1.2. Kern-Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) | 5 |
| 1.1.3. Computer-Tomographie (CT) | 6 |
| 1.1.4. Ultraschall (US) | 6 |
| 1.1.5. Optische Bildgebungsverfahren (OI) (Fluoreszenz und Biolumineszenz) | 7 |
| 1.1.6. Einzel-Photonen-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT) | 9 |
| 1.1.7. Positronen-Emissions-Tomographie (PET) | 10 |
| 1.2. Ligandensysteme für Metall-Nukleotid-Radiopharmaka | 14 |
| 1.2.1. Makrozyklische und azyklische Chelatoren | 15 |
| 1.2.2. Dioxotetraazamakrozyklen | 17 |
| 1.2.3. Bispidine | 19 |
| 1.3. Bifunktionelle Chelatoren (BFCn) | 26 |
| 1.3.1. Kupplungsmodalitäten | 26 |
| 1.3.2. Biokonjugate | 27 |
| 1.4. Zielsetzung | 30 |
| 2. RESULTATE UND DISKUSSION | 31 |
| 2.1. Substituierte Diazabicyclo[3.3.1]nonane zur bimodalen Bildgebung | 31 |
| 2.1.1. Synthese | 31 |
| 2.1.2. Synthese und Eigenschaften der (bpy) ₂ Ru ^{II} - und (bpy) ₂ Ru ^{II} Cu ^{II} -Komplexe | 34 |
| 2.1.3. Synthese und Eigenschaften der Cu ^{II} -Komplexe | 45 |
| 2.1.4. Synthese und Eigenschaften der Eisenkomplexe | 52 |
| 2.1.5. Synthese und Eigenschaften des Mn ^{II} -Komplexes | 58 |
| 2.2. Bispidindioxotetraazamakrozyklen | 65 |
| 2.2.1. Synthese | 66 |
| 2.2.2. Strukturelle Untersuchung | 67 |
| 2.2.3. UV/vis-Spektroskopie | 73 |
| 2.2.4. ESR-Spektroskopie | 74 |
| 2.2.5. Elektrochemie | 75 |
| 2.2.6. Funktionalisierung von Bispidindioxotetraazamakrozyklen | 78 |
| 2.2.7. Evaluation für eine radiopharmazeutische Applikation | 85 |
| 2.3. Zusammenfassung und Ausblick | 95 |

| | |
|---|------------|
| 3. EXPERIMENTELLER TEIL | 99 |
| 3.1. Allgemeines | 99 |
| 3.2. Synthesen | 102 |
| 3.2.1. Synthese der Liganden L und L ^{OH} | 102 |
| 3.2.2. Komplexe der Liganden L und L ^{OH} | 111 |
| 3.2.3. Synthese der Bispidindioxotetraazamakrozyklen | 117 |
| 3.2.4. Kupfer(II)komplexe der Liganden H ₂ BBDT, H ₂ BEDT und H ₂ BPDT | 123 |
| 3.2.5. Synthese der funktionalisierten Bispidindioxotetraazamakrozyklen | 125 |
| 3.2.6. Kupfer(II)komplexe der Liganden H ₂ BBDTA-Me und H ₂ BEDTA-Me | 137 |
| 3.2.7. Radiochemische Experimente | 138 |
| 4. LITERATURVERZEICHNIS | 145 |
| ANHANG | 155 |

Ligandenverzeichnis



Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Liganden **L**, **L^{OH}**, **H₂BBDT**, **H₂BEDT**, **H₂BPDT**, **H₂BBDTA-Me** und **H₂BEDTA-Me** dargestellt. Die Abbildung der anderen Liganden dient zur Verbesserung der Übersicht.

Abkürzungsverzeichnis:

| | |
|----------|--|
| Å | Angström |
| ATSM | Diacetyl-bis (<i>N</i> -4-methylthiosemicarbazon) |
| a.u. | ohne Einheit (<i>arbitrary unit</i>) |
| abs. | absolut |
| acac | Acetylacetonat |
| arom. | aromatisch |
| atm | Atmosphäre |
| B.M. | Bohrsches Magneton |
| ber. | berechnet |
| BFC | bifunktionelle Chelatoren |
| BN | Bombesin |
| bpy | 2,2'-Bispyridin |
| bztpen | <i>N</i> -benzyl- <i>N,N',N'</i> -tris(2-methylpyridyl)ethylendiamin |
| CT | Computer-Tomographie |
| CV | Cyclovoltammetrie |
| d | Tag |
| DC | Dünnschichtchromatographie |
| DCM | Dichlormethan |
| | chemische Verschiebung |
| DIAMSTAR | 3,6,10,13,16,19-Hexaazabicyclo[6.6.6]eicosane-1,8-diamin |
| DMF | <i>N,N</i> -Dimethylformamid |
| DOTA | 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure |
| dpm | Di-(2-pyridyl)methyl |
| DTPA | <i>N,N,N',N'',N''</i> -Diethylentriaminpentaessigsäure |
| EDTA | <i>N,N,N',N'</i> -Ethylendiamintetraessigsäure |
| EGFR | <i>epidermal growth factor receptor</i> |
| em | Emission |
| | molarer Extinktionskoeffizient [$M^{-1}cm^{-1}$] |
| eq | Äquivalent |
| ESI | Elektron-Spray-Ionisation |
| ESR | Elektronen-Spin-Resonanz |
| EtOAc | Ethylacetat |
| EtOH | Ethanol |
| exc | Anregung (<i>excitation</i>) |
| FAB | <i>Fast-Atom-Bombardment</i> |
| Fc | Ferrocen |
| FDA | <i>Food and Drug Administration</i> |
| FDG | Fluoro-2-desoxy-D-glukose |
| FET | O-(2-Fluoroethyl)-L-Tyrosin |
| G | Gauß |
| GBq | Gigabequerel |
| GRP | <i>Gastrin-Releasing-Peptide</i> |
| GRP-R | <i>Gastrin-Releasing-Peptide</i> -Rezeptor |
| h | Stunde |
| H | magnetisches Feld |

| | |
|--------------------|---|
| HPLC | Hochleistungs Flüssigkeitschromatographie (<i>high performance liquid chromatography</i>) |
| HR | hoch aufgelöst (<i>high resolution</i>) |
| hs | <i>high-spin</i> |
| HSAB | <i>Hard-Soft-Acids-Bases</i> |
| HV | Hochvakuum |
| K | Kelvin |
| keV | Kiloelektronenvolt |
| konz. | konzentriert |
| | Wellenlänge [nm] |
| LC | <i>ligand centered</i> |
| LO | Lipoxydase |
| ls | <i>low-spin</i> |
| mAb | monoklonaler Antikörper |
| max. | maximal |
| MC | <i>metal centered</i> |
| MeCN | Acetonitril |
| μ_{eff} | effektives magnetisches Moment |
| MeOH | Methanol |
| MES | 2-(<i>N</i> -Morpholino)ethansulfonsäure |
| MeV | Megaelektronenvolt |
| MHz | Megahertz |
| min | Minute |
| MLCT | <i>metal ligand charge transfer</i> |
| MRT | Magnet-Resonanz-Tomographie |
| MS | Massen-Spektrometrie |
| mV | Millivolt |
| NHE | Normal-Wasserstoff-Elektrode |
| NIRF | Nah-Infrarot-Farbstoffe |
| NMR | Kernmagnetresonanz-Spektroskopie (<i>nuclear magnetic resonance</i>) |
| NOTA | 1,4,7-Triazacyclononan-1,4,7-triessigsäure |
| NP | Nanopartikel |
| NPOE | 1-(2-Nitrophenoxy)octan |
| Npy ₄ | <i>N,N</i> -Bis-(2-pyridylmethyl)- <i>N</i> -(bis-2-pyridylmethyl)amin |
| ns | Nanosekunde |
| | Wellenzahl [cm ⁻¹] |
| o-13N ₄ | 1,4,7,10-Tetraazacyclotridecan-3,8-dion (Dioxo(13)aneN ₄) |
| o-14N ₄ | 1,4,8,11-Tetraazacyclotetradecan-3,9-dion (Dioxo(14)aneN ₄) |
| oAc | Acetat |
| OC | Octeotrid |
| Oe | Oersted |
| OI | optische Bildgebungsverfahren (<i>optical imaging</i>) |
| PEG | Polyethylenglykol |
| PET | Positronen-Emissions-Tomographie |
| phen | 1,10-Phenanthrolin |
| ppm | <i>parts per million</i> |
| py | Pyridin |

| | |
|-----------|---|
| QD | Quantumdot |
| R_f | Retentionsfaktor |
| rpm | Umdrehungen pro Minute (<i>rounds per minute</i>) |
| RT | Raumtemperatur |
| S | Spinmultiplizität |
| SCE | Standart-Calomel-Elektrode |
| SOD | Superoxid-Dismutase |
| SPECT | <i>Single-Photon-Emission-Tomographie</i> |
| SSR | Somatostatin-Rezeptor |
| T | Tesla |
| T | Temperatur [K] |
| $t_{1/2}$ | Halbwertszeit |
| TACN | 1,4,7-Triazacyclononan |
| TBAHF | Tetra(- <i>n</i> -butyl)ammoniumhexafluorophosphat |
| TBATB | Tetra(- <i>n</i> -butyl)ammoniumtetrafluoroborat |
| | Lebensdauer |
| TEA | Triethylamin |
| TETA | 1,4,8,11-Tetraazacyclotetradecan-1,4,8,11-tetraessigsäure |
| TPA | Tris-(2-pyridylmethyl)amin |
| tpen | <i>N,N,N',N'</i> -Tetrakis(2-pyridylmethyl)ethylen-1,2-diamin |
| TsOH | <i>p</i> -Toluolsulfonsäure |
| ucnp | <i>upconverting nanoparticle</i> |
| US | Ultraschall |
| UV | Ultraviolett |
| vis | sichtbarer Bereich des Lichtspektrums (<i>visible</i>) |

Abstract

Due to our current way of life and the environmental influences we are exposed in the industrial nations, cancer diseases turn out to be a more and more serious threat to our civilization. The ongoing research during the last decades leads to a better insight in cancer diseases and enables an earlier recognition of developing carcinoma. The detection of pathological tissue changes at an early stage increases the patients' chances of cure. Magnetic resonance tomography (MRT) and computed tomography (CT) as well as radiopharmaceutically assisted imaging techniques, like positron emission tomography (PET) and scintigraphy are an indispensable clinical tool in the oncological early diagnosis. By the development of multimodality imaging agents that combine the benefits of several imaging techniques, the early recognition of tumors can be more efficient and in consequence a matching therapy can be applied.

This thesis deals with the synthesis of novel bispidine based ligands and their transition metal complexes as potential mono- and bimodal imaging agents for a ^{64}Cu -assisted radiopharmaceutical application in positron emission tomography (PET) and optical imaging (OI). The synthesized ligands **L** and **L^{OH}** are offering the opportunity to build up a ruthenium(II) polypyridine complex by one of the ligand's donor sets (Figure I), to act as a fluorescence dye for optical imaging (OI), and to coordinate $^{64}\text{Cu}^{\text{II}}$ by the ligand's vacant cavity for positron emission tomography (PET). The Ru^{II} complex exhibits two different fluorescence activities with two different lifetimes and only one of the two fluorescences is quenched by subsequent complexation of Cu^{II} . The calculated Cu^{II} stability constant of **L** and **L^{OH}** is similar to that of the isomeric ligand N_2py_2 which has been already evaluated as a ^{64}Cu -radiotracer. Further transition metal complexes of Fe^{II} , Fe^{III} and Mn^{II} are dealing with interesting structural properties like pentagonal bipyramidal geometries.

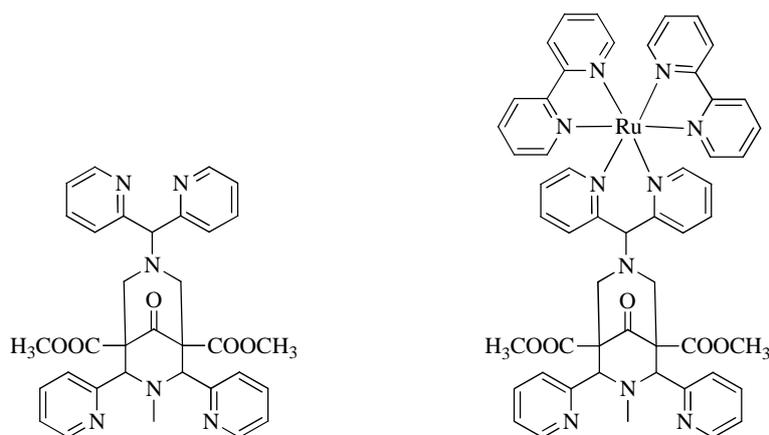


Figure I: Ligand **L** and the $(\text{bpy})_2\text{Ru}^{\text{II}}$ -complex of **L**.

For the development of stable and uncharged $^{64}\text{Cu}^{\text{II}}$ complex for positron emission tomography, three cyclic bispidine ligands containing amide donors were synthesized (Figure II). These bispidine dioxo tetraaza macrocycles represent a new class of highly preorganized cyclic bispidine ligands by fusing the rigid bispidine backbone with the motif of a macrocyclic diamide. Due to the deprotonatable amides, they form stable, uncharged square-planar respectively square-pyramidal Cu^{II} complexes and show also the stabilization of copper in the oxidation state +III.

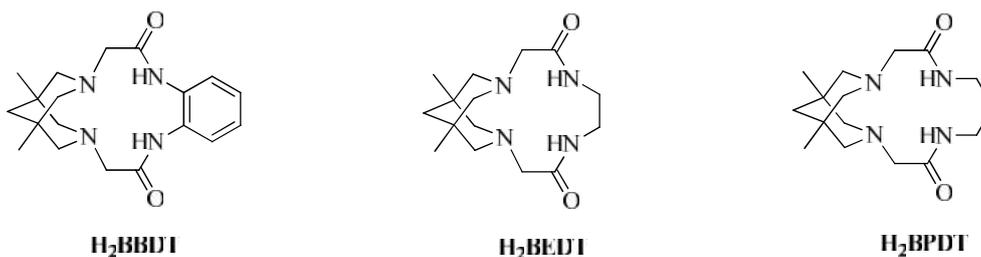


Figure II: Bispidine dioxo tetraaza macrocycles.

In evaluation experiments of the bispidine dioxo tetraaza macrocycles for a radiopharmaceutical application as ^{64}Cu tracer for positron emission tomography, these ligands are showing an efficient radiolabeling with ^{64}Cu >95% on benefiting timescale (60 min, tops) and a distinct specific activity up to 26 GBq/ μmol . In particular the ligand H₂BBDT features a high stability versus EDTA and in human blood plasma. In radio challenge experiments, merely 8% of transchelation was detected against a 20fold excess of EDTA and nearly no decomplexation in human blood plasma after 48 h. Biodistribution studies in Kyoto-Wistar rats are showing a rapid and nearly complete clearance from blood and normal tissue after 60 min pi (post injection). The Cu^{II} complex of the methyl propionate functionalized macrocycle H₂BBDTA-Me (Figure III) offers the opportunity to couple its saponificated methyl propionate linker to biovectors, nanoparticles or fluorescence labels.

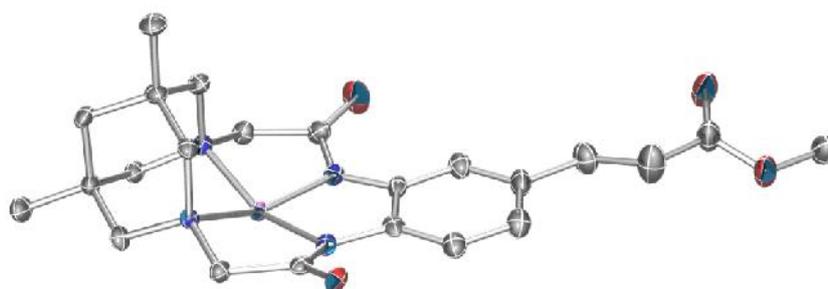


Figure III: Cu^{II} complex of the functionalized ligand H₂BBDTA-Me.

Kurzfassung

Bedingt durch unsere Lebensweise und die Umwelteinflüsse denen wir in den Industrienationen ausgesetzt sind, stellen Krebserkrankungen heutzutage ein immer ernster zu nehmendes Problem dar. Dank der stetigen Forschung der letzten Dekaden war ein besseres Verständnis der Krankheit möglich, das es uns erlaubt durch weiterentwickelte gezielte Diagnoseverfahren den Ausbruch von Krebserkrankungen in immer früheren Stadien zu bemerken. Durch eine frühzeitige Erkennung von krankhaften Gewebsveränderungen ist es möglich, eine adäquate Therapie zu entwickeln, um dem Patienten die größtmöglichen Chancen auf eine Heilung zu ermöglichen. Diagnostische Bildgebungsverfahren wie z.B. Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) und Computer-Tomographie (CT) sowie nuklearmedizinisch unterstützte Diagnoseverfahren wie z.B. Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Szintigraphie, um nur einige zu nennen, stellen in der Früherkennung wichtige klinische Werkzeuge dar, die aus der onkologischen Diagnostik nicht mehr wegzudenken sind. Durch die Kombination der Vorteile der verschiedenen Diagnosemethoden, kann eine effizientere Früherkennung der Tumore und somit eine schnellere und besser angepasste Therapie realisiert werden. Zu diesem Zweck stehen multimodale Kontrastmittel für klinische Bildgebungsverfahren im derzeitigen Fokus der Forschung.

Diese Arbeit befasst sich mit der Synthese neuartiger bispidinbasierter Liganden und ihren Übergangsmetallkomplexen als potentielle mono- oder bimodale Kontrastmittel für eine radiopharmazeutische Anwendung mittels des Radioisotops ^{64}Cu in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Die zwei synthetisierten Liganden **L** und **L^{OH}** offerieren die Möglichkeit der Ausbildung eines Ruthenium(II)polypyridinkomplexes mittels eines Donorsets des Liganden (Abbildung I), der als Fluoreszenzmarker fungieren kann und nachfolgend kann die Komplexierung von $^{64}\text{Cu}^{\text{II}}$ durch die noch vakante Kavität des Liganden erfolgen um eine Verbindung zwischen den bildgebenden Verfahren der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und der optischen Methoden (OI) zu schaffen. Der $(\text{bpy})_2\text{Ru}^{\text{II}}$ -Komplex des Liganden **L** zeigt zwei unterschiedliche Fluoreszenz-aktive Banden mit unterschiedlichen Lebensdauern von denen lediglich eine durch die weitere Koordination von Cu^{II} gelöscht wird. Des Weiteren zeigen die Liganden **L** und **L^{OH}** eine approximierete Cu^{II} -Stabilitätskonstante, die mit der des isomeren Liganden N_2py_4 , der bereits als ^{64}Cu -Radiopharmakon evaluiert wurde, vergleichbar ist. Weitere Übergangsmetallkomplexe Fe^{II} , Fe^{III} und Mn^{II} zeigen interessante strukturelle Eigenschaften auf wie z.B. die Ausbildung pentagonal-bipyramidaler Koordinationspolyeder.

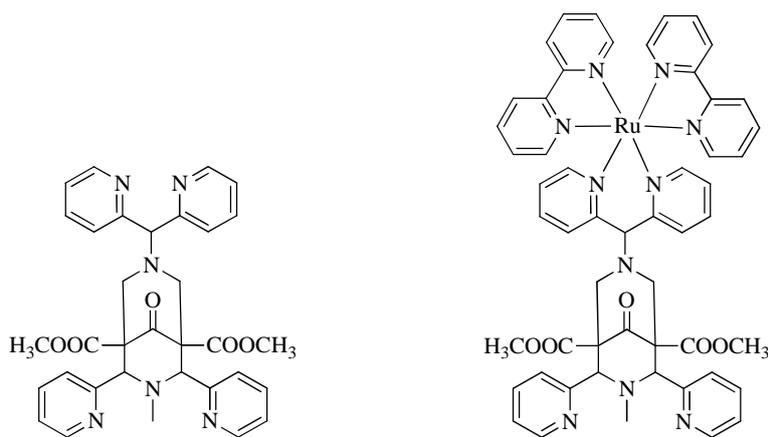


Abbildung I: Ligand L und (bpy)₂Ru^{II}-Komplex des Liganden L.

Zur Ausbildung stabiler und ungeladener ⁶⁴Cu^{II}-Komplexe für die Positronen-Emissions-Tomographie wurden drei zyklische Bispidinliganden mit Amidendonoren entwickelt (Abbildung II). Diese Bispidindioxotetraazamakrozyklen stellen durch die Fusion des äußerst rigiden Bispidinrückgrats mit dem Motiv eines makrozyklischen Diamids eine neue Klasse an hochgradig präorganisierten Bispidinliganden dar. Durch zwei deprotonierbare amidische Donoren bilden sie quadratisch-planare bzw. quadratisch-pyramidale hoch stabile, ungeladene Cu^{II}-Komplexe aus, die auch die Stabilisierung von Kupfer in der Oxidationsstufe +III zeigen.

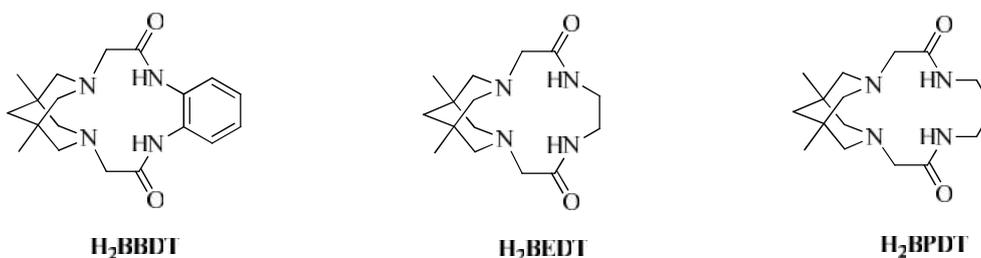


Abbildung II: Bispidindioxotetraazamakrozyklen.

In der Evaluation für eine radiopharmazeutische Anwendung als Tracer für die Positronen-Emissions-Tomographie mit dem Radioisotop ⁶⁴Cu^{II}, zeigen die Bispidindioxotetraazamakrozyklen eine schnelle und effiziente Radiomarkierung >95% nach maximal 60 Minuten und eine ausgeprägte spezifische Aktivität von bis zu 26 GBq/μmol. Insbesondere ein Ligand (H₂BBDT) weist in Radio-Challenge-Experimenten gegen EDTA und in humanem Blutplasma eine hohe Stabilität auf, mit einer Transchelatisierung von maximal 8% gegen einen 20-fachen Überschuss an EDTA und keiner verzeichneten Dekomplexierung in humanem Blutplasma nach jeweils 48 h.

Aus Bioverteilungsstudien in Kyoto-Wistar-Ratten geht eine nahezu vollständige Ausschleusung des leicht lipophilen Komplexes [^{64}Cu]Cu-BBDT aus dem Organismus nach einer Stunde nach erfolgter Injektion hervor. Der Cu^{II} -Komplex des Propionsäuremethylester-funktionalisierten Zyklus $\text{H}_2\text{BBDTA-Me}$ (Abbildung III) ermöglicht die Kupplung an ein Zielvektormolekül, Nanopartikel oder ein Fluoreszenzlabel zur Darstellung multimodaler Kontrastmittel.

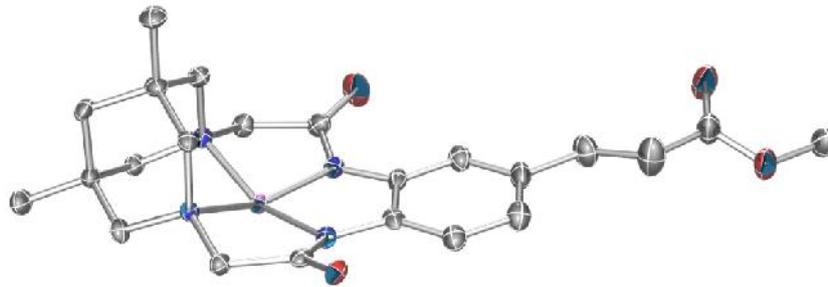


Abbildung III: Cu^{II} -Komplex des funktionalisierten Liganden $\text{H}_2\text{BBDTA-Me}$.

1. Kenntnisstand

1.1. Bildgebende Verfahren in der Medizin

Durch nicht-invasive Bildgebungsverfahren wie Kernmagnet-Resonanz-Tomographie (MRT), Ultraschall (US), Computer-Tomographie (CT), Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und optische Methoden (OI) ist es möglich, anatomische und physiologische Informationen eines lebenden Organismus zu erhalten. So können biologische Prozesse auch auf zellulärer und sub-zellulärer Ebene studiert werden. Dies ermöglicht nicht nur ein besseres Verständnis der systemischen Biologie, sondern fördert auch eine frühere Erkennung und Charakterisierung krankhafter Veränderungen, wodurch eine geeignete Behandlung zeitnah evaluiert werden kann. Diese Bildgebungsverfahren sind so weit entwickelt, dass sie durch ihre Uniformität in einen Automatismus integriert werden können und die Messungen zu verschiedenen Zeitpunkten wiederholbar sind. Jedoch hat jedes dieser *in vivo*-Verfahren seine Stärken und Schwächen in Hinblick auf räumliche und zeitliche Auflösung (Abbildung 1.1). Verfahren wie CT, MRT (zum Teil mit Hilfe injizierter Kontrastmittel) und US liefern hauptsächlich Informationen auf anatomischer Ebene mit hoher räumlicher Auflösung. Dies macht jedoch eine Detektion einer Erkrankung erst möglich, sobald es zu strukturellen Veränderungen des Gewebes kommt. So kann beispielsweise ein wachsender Tumor erst erkannt werden, wenn seine Größe oberhalb der Auflösungsgrenze der Methode liegt. Molekulare Bildgebungsverfahren wie z.B. PET (mit Hilfe injizierter Radiopharmaka, die als Kontrastmittel fungieren) ermöglichen die Detektion krankhafter Veränderungen auf zellulärer und molekularer Ebene, also bevor es durch einen Tumor zu Veränderungen der makroskopischen Gewebestruktur kommt. Allerdings besitzen diese Methoden beim heutigen Stand der Technik nur eine geringe räumliche Auflösung und sind durch das verwendete Radionukleotid limitiert.^[1, 2]

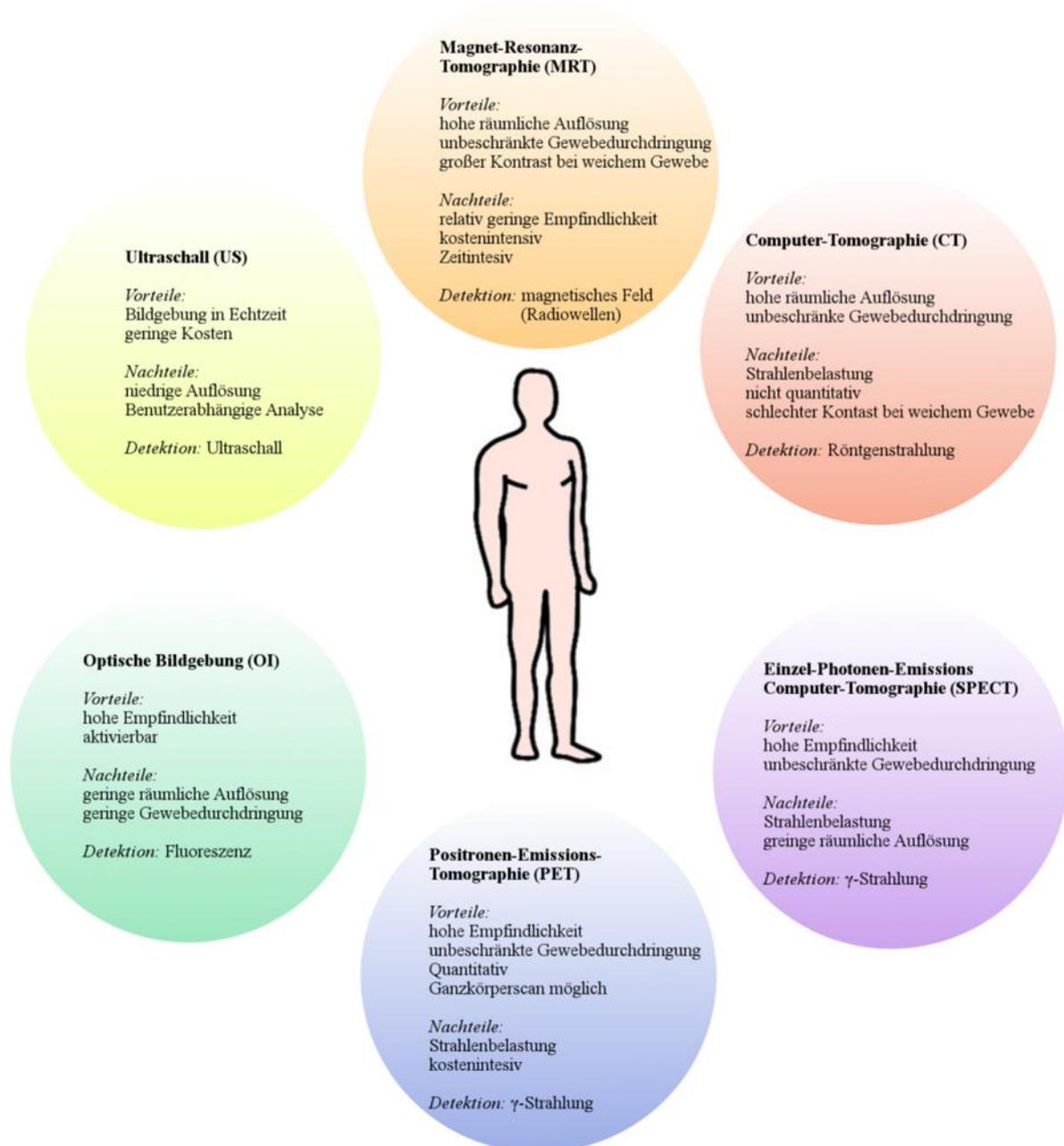


Abbildung 1.1: Vor- und Nachteile verschiedener medizinischer Bildgebungsverfahren.

Um verlässliche Informationen im Bereich des Krankheitsherdes zu erhalten, versucht man die jeweiligen intrinsischen Beschränkungen, die einer jeden Messmethode inhärent sind, durch Kombination geeigneter Methoden zu kompensieren. So haben die Kombinationen PET/CT und PET/MRT das Potenzial zur Verbesserung der diagnostischen Bildgebung.

Durch PET werden einerseits mit hoher Empfindlichkeit biochemische oder physiologische Informationen über die krankhafte Veränderung erhalten und durch Methoden wie CT oder MRT ist es möglich, anatomische Details in hoher Auflösung darzustellen. Die Kombination mehrerer Methoden wird als multimodale Bildgebung (*engl: multimodality imaging* [MI]) bezeichnet. Da für einige Methoden Hilfsstoffe benötigt werden wie z.B. zur Verbesserung der visuellen Darstellung ein Kontrastmittel oder wie im Fall von PET das Radiopharmakon, das für die Bildgebung unerlässlich ist, ist es zweckmäßig, bei einer Fusion der Verfahren ebenso die Hilfsstoffe miteinander zu verbinden. Dies bietet einerseits den Vorteil, dass weniger Zeit für die Applikation und Biodistribution der einzelnen Stoffe im Organismus des Patienten benötigt wird und Messungen direkt hintereinander durchgeführt werden können, zum anderen erfährt der Organismus des Patienten nur eine Belastung durch eine einzige Fremdschubstanz. Neben der Kommerzialisierung des ersten PET/CT-Kombinationsgerätes 2001 wurden ebenso in großem Maß funktionalisierte Nanopartikel (NP) als multimodale Kontrastmittel dargestellt. Zusätzlich zu PET/CT wurden auch Kombinationen wie OI/MRT, OI/CT, OI/PET etc. evaluiert ^[3].

1.1.1. Nanopartikel (NP)

Anorganische NP haben den Vorteil, dass mehrere Kontrastmittel oder auch Therapeutika auf die Oberfläche des NPs gesetzt werden können, und sie somit als multifunktionale nanoskalige Plattformen für Diagnose und Therapie dienen können. Doch nicht nur die Oberfläche der NP ist nutzbar; einige NP weisen Hohlräume auf, die mit Pharmazeutika beladen werden können. Durch das Anbringen von biologischen Targetmolekülen wie Peptiden oder Antikörpern, sowie durch physikochemische Optimierung der Größe und Oberflächeneigenschaften der NP ist es möglich, die Pharmazeutika und Kontrastmittel zielgerichtet zum Krankheitsherd zu transportieren^[1]. Dabei wird zwischen aktiver (*active targeting*) und passiver Pharmakotherapie (*passive targeting*) unterschieden.^[4] Im Fall der passiven Zielsuche wird der EPR-Effekt ausgenutzt (*enhanced permeation and retention*). Dieser Effekt kommt zustande, da sich Tumorgewebe in physiologischer und biochemischer Sicht von gesundem Gewebe unterscheidet. Durch extensive Ausbildung neuer Blutgefäße (Angiogenese) und damit verbundener erhöhter Versorgung mit Blutgefäßen (Hypervaskularisierung) kommt es zu Defekten in der vaskulären Struktur und größeren Öffnungen in den Endothelzellen der Kapillaren (Fensterung). Hierdurch wird eine erhöhte Permeabilität des Gewebes bewirkt, wodurch es den NPn erleichtert wird, in die Zelle einzudiffundieren.

Durch erhebliche Mängel im lymphatischen System maligner Tumore ist zudem ein Abtransport von Fremdstoffen erschwert, wodurch es zu einer längeren Retentionszeit in der Zelle kommt.^[5]

Bei aktiver Pharmakotherapie werden zum Zweck des *targeting* entsprechende Peptide oder Antikörper verwendet, die sich selektiv an erkranktes Gewebe binden. Einigen Nanopartikeln ist zudem die Eigenschaft als Kontrastmittel für ein bestimmtes Bildgebungsverfahren inhärent. So eignen sich Eisenoxid-NP für MRT, Gold-NP für CT und fluoreszierende Quantum-Dots für OI^[1]. Aufgrund der hohen Variabilität der Oberfläche der NP und der großen Oberfläche selbst, sind NP ein guter Ausgangspunkt für die Darstellung multifunktionaler Abbildungsreagenzien. Jedoch ist auch die Konzentration der zu applizierenden Kontrastmittel ein limitierender Faktor. Für PET und NIRF (Nah-Infrarot-Fluoreszenz) werden zum Beispiel nur geringe Konzentrationen benötigt (im nanomolaren Bereich), für MRT und CT dagegen höhere Konzentrationen (im millimolaren Bereich). Gewünschtes Ziel eines multimodalen Abbildungsreagenz wäre z.B. die Kombination eines MRT-aktiven NPs wie Fe_2O_3 dessen Oberfläche mit einem Chelator mit komplexiertem ^{64}Cu für PET, Fluoreszenzfarbstoffen für OI und Zielvektormolekülen für ein verbessertes *targeting* beladen wäre (Abbildung 1.2). Im Folgenden soll ein Überblick über die verschiedenen Bildgebungsverfahren und Kontrastmittel im klinischen Bereich gegeben werden.



Abbildung 1.2: Schematische Darstellung eines multimodalen Kontrastmittels

1.1.2. Kern-Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)

Die Kern-Magnet-Resonanz-Tomographie stellt ein relativ empfindliches medizinisches Bildgebungsverfahren zur Darstellung struktureller und funktioneller Veränderungen des Gewebes dar. Die Anwendung des Verfahrens selbst ist durch das Vorhandensein bestimmter Atomkerne limitiert, die magnetische Eigenschaften aufweisen und einen „Spin“, also einen Bandrehimpuls, besitzen wie z.B. ^1H und ^{31}P . So bildet das Wasser aus dem der Mensch zum Großteil besteht, eine ideale Quelle für das MRT-Signal. Durch Anlegen eines statischen, magnetischen Feldes um den Patienten beginnen die magnetischen Momente der Wasserstoffprotonen des Gewebewassers in einer durch die Stärke des Magnetfeldes bestimmten Frequenz zu präzedieren. Die magnetischen Dipolmomente richten sich dabei parallel zum angelegten magnetischen Feld aus, woraus eine Gewebemagnetisierung resultiert. Durch einen hochfrequenten Radioimpuls wird ein magnetisches Wechselfeld induziert, das die Ausrichtung der magnetischen Momente dephasiert, je nach Pulssequenz um 90° oder 180° . Nach dem Puls wird die Relaxation der magnetischen Momente detektiert, die die Zeit zur Rückkehr in die Ausrichtung parallel zum statischen Magnetfeld beschreibt. Es wird hierbei zwischen zwei Relaxationen unterschieden, einerseits der Longitudinalrelaxation (T_1) bzw. Spin-Gitter-Relaxation, die die Rephasierung in Bezug auf die z-Achse beschreibt, und die Transversalrelaxation (T_2) bzw. Spin-Spin-Relaxation, die sich auf die xy-Ebene bezieht. Durch Gradientenfelder (G_x , G_y , G_z) kann eine Ortskodierung erzeugt werden, woraus Volumenelemente (Voxel) erhalten werden, die für das Erstellen der Schnittbilder der MRT notwendig sind.^[6] Je nach Gewebisdichte und Umgebung kommt es zu unterschiedlichen Relaxationszeiten; so beträgt die T_1 -Relaxation für Liquor (Hirnwasser) beispielsweise ca. 4s bei 1,5T und die der grauen Hirnsubstanz ca. 1,2s.^[7] Zur Verbesserung der Darstellung werden bei Untersuchungen mittels MRT paramagnetische Substanzen als Kontrastmittel eingesetzt. Es wird hierbei zwischen zwei Arten von Kontrastmittel unterschieden, positive MR-Kontrastmittel („Weißmacher“) wie Gd^{III} und Mn^{II} -Verbindungen und negative MR-Kontrastmittel („Schwarzmacher“) wie Eisenoxid. Positive MR-Kontrastmittel, auch T_1 -Kontrastmittel genannt, verkürzen die T_1 -Relaxationszeit bei nur marginaler Linienverbreiterung. Negative MR-Kontrastmittel haben Einfluss auf die T_2 -Relaxation und führen zu einer drastischen Linienverbreiterung. Die Kontrastveränderung resultiert aus einer Spin-Spin-Interaktion durch den Raum zwischen den ungepaarten Elektronen des paramagnetischen Metalls und den Protonen der koordinierten oder diffusen Wassermoleküle. So haben an Gd^{III} koordinierte Wassermoleküle eine erhöhte Signalintensität im MRT verglichen mit der Intensität „nackter“ Wassermoleküle.^[8]

1.1.3. Computer-Tomographie (CT)

In der Computer-Tomographie erfolgt die Darstellung über Röntgenstrahlung. Eine fokussierte Röntgenquelle rotiert radial um den Patienten, der sich in der Mitte des CT-Gerätes befindet, und wird teilweise durch den Patienten absorbiert. Die Restintensität der Röntgenstrahlung wird durch einen der Quelle gegenüber angeordneten Detektor registriert. Je nach Gewebe wird ein unterschiedlicher Anteil an Strahlung absorbiert, wobei die Absorption antiproportional zur Gewebesdichte ist. Durch Computerberechnungen der Absorptionsdaten ist es möglich, hochaufgelöste transaxiale Schichtbilder des Patienten zu erhalten. Ein Nachteil der Methode ist jedoch der geringe Kontrast bei der Untersuchung von weichem Gewebe. Durch Gabe von Kontrastmitteln kann dieser zwar erhöht werden, jedoch ist meist die intravenöse Applikation im Gramm-Bereich notwendig. Zudem wird der Patient bei Untersuchungen mittels CT einer größeren Menge an Strahlung exponiert; insofern sollte der Einsatz der Methode genau eruiert werden.^[2]

1.1.4. Ultraschall (US)

Untersuchungen mittels Ultraschall, auch Sonographie genannt, sind im medizinischen Bereich die wohl bekanntesten und am häufigsten durchgeführten. Dies gründet sich einerseits in der einfachen Durchführbarkeit der Messungen und andererseits im geringen apparativen Aufwand. Als Ultraschall werden hochfrequente Schallwellen im Bereich zwischen 1 und 40 MHz bezeichnet. Nachdem die Schallwellen durch den Schallkopf emittiert wurden, propagieren sie durch das Gewebe, und durch Analyse der Reflexionen ist es möglich, eine visuelle Darstellung zu erhalten. Je nach Gewebearart und dessen akustischen Eigenschaften sowie der eingestrahnten Frequenz kommt es zu einer Abschwächung der Intensität des Signals. Bei höheren Frequenzen ist somit auch der Energieverlust bei Gewebepenetration größer, woraus eine geringere Eindringtiefe resultiert. Jedoch bedeutet eine höhere Frequenz auch eine kleinere Wellenlänge und somit eine bessere räumliche Auflösung.^[9] Es gilt also, die Frequenz je nach zu untersuchendem Gewebe abzuwägen. Technische Weiterentwicklungen wie z.B. Doppler-Sonographie ermöglichen die dynamische Darstellung von Flüssigkeitsströmen, wie z.B. des Blutflusses. Durch Zuhilfenahme der Sonographie können auch Pharmaka gezielter in bestimmte Organe appliziert werden.

Zur Verbesserung des Kontrastverhältnisses ist es auch bei der Sonographie möglich, Kontrastmittel zu verwenden. Sonographische Kontrastmittel sind Materialien, die im Gegensatz zum umliegenden Gewebe unterschiedliche akustische Eigenschaften aufweisen. Diese Kontrastmittel, wie z.B. mit Gas gefüllte Mikrobubbles („*microbubbles*“), erhöhen die Intensität des reflektierten Signals und ermöglichen eine bessere Abgrenzung der verschiedenen anatomischen Strukturen.^[10] So stellt die Sonographie eine nicht-invasive, preiswerte, schnelle, relativ genaue und einfach durchzuführende Untersuchungsmethode ohne Strahlenbelastung dar. Die Einschränkungen liegen jedoch in der geringeren Eindringtiefe verglichen mit CT und MRT, sowie im Versagen der Methode bei der Untersuchung von gasgefüllten Organen und Knochen.

1.1.5. Optische Bildgebungsverfahren (OI) (Fluoreszenz und Biolumineszenz)

Optische Bildgebungsverfahren *in vivo* können formal in Verfahren auf der Grundlage von Fluoreszenz bzw. Phosphoreszenz und Biolumineszenz unterteilt werden. Beide Verfahren bieten den Vorteil einer einfachen und schnellen Durchführbarkeit, gepaart mit einer hohen Empfindlichkeit (bis zu 10^{-15} mol/l) bei einer maximalen Eindringtiefe von wenigen Millimetern. Das Phänomen der Fluoreszenz bzw. Phosphoreszenz beruht auf dem Prinzip der Anregung eines Fluoreszenz-aktiven Farbstoffes (Fluorophor) durch eine externe Lichtquelle, wobei Licht einer bestimmten Wellenlänge durch das Fluorophor absorbiert wird. Nach der Absorption emittiert das Fluorophor in der Regel langwelligeres und somit energieärmeres Licht („*Stokes Shift*“). Phosphoreszenz unterscheidet sich von Fluoreszenz phänomenologisch lediglich durch den Umstand, dass nach Abschalten der Anregungsstrahlung weiterhin Licht emittiert wird. Dieses Nachleuchten tritt bei Fluoreszenz nicht auf. Als Fluorophore werden derzeit diverse Verbindungen in der Medizin angewendet bzw. für ihre Verwendung evaluiert. Neben dem grün-fluoreszierenden Protein (GFP – *green fluorescence protein*) sowie dessen Mutanten, die wie das *red fluorescence protein* eine bathochrome Verschiebung aufweisen^[2], wurden auch viele organische und metallorganische Farbstoffe studiert. So haben sich aus einem Pool von möglichen Verbindungen wie Porphyrinen, Phtalocyaninen und Oxonolfarbstoffen die Cyaninfarbstoffe als gut anwendbar herauskristallisiert. Ein Vertreter dieser Farbstoffklasse, das Indigocyaningrün (ICG) und seine Derivate, haben sich für die optische Mammographie,^[11] Funktionsuntersuchungen der Leber^[12] und zur Untersuchung der Herz-Kreislauf-Physiologie^[13] als geeignet erwiesen.

Als Farbstoffe zeigen unter anderem auch Ruthenium(II)komplexe ein Potenzial zur Anwendung als optische Kontrastmittel, wie z.B. Derivate des als phosphoreszierend bekannten $\text{Ru}^{\text{II}}(\text{bpy})_3$ -Komplexes (bpy = 2,2'-Bispyridin) bzw. $\text{Ru}^{\text{II}}(\text{bpy})_2(\text{phen})$ (phen = 1,10-Phenanthrolin) (Abbildung 1.3). Einerseits kann der Komplex als nanoskaliges Koordinationspolymer (NCP) mit einer Polyethylenglycol (PEG)-funktionalisierten Oberfläche eine Anwendung zur optischen Lokalisation von Karzinomen finden.^[14] Andererseits bietet das Phänomen der Fluoreszenzlöschung von Ru^{II} -Komplexen durch molekularen Sauerstoff eine Anwendung zur Darstellung und Diagnose von Sauerstoffmangelkrankungen, der so genannten Hypoxie.^[15]

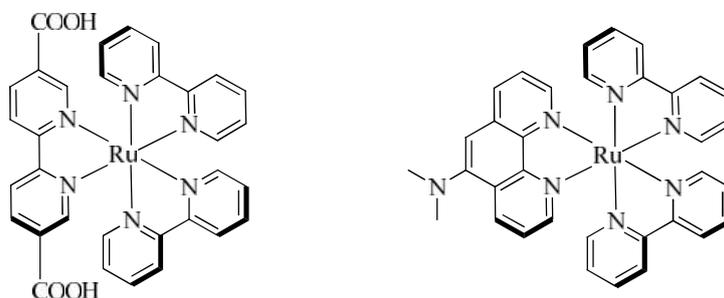


Abbildung 1.3: Zwei in der optischen Bildgebung eingesetzte Ru^{II} -Komplexe

Auch fluoreszierende anorganische Nanopartikel wurden weiträumig erforscht. Die sogenannten Quantum-Dots (QDs) zeichnen sich zwar als stabile und leuchtstarke Kontrastmittel aus, deren Emissionswellenlänge durch Zusammensetzung und Größe gesteuert werden kann, jedoch ist die Anwendung durch den Einsatz von giftigen Elementen in ihrem Aufbau sowie der Tatsache, dass sie nicht abbaubar sind, in vielen Bereichen eingeschränkt. Neben organischen Fluorophoren und QDs bilden *upconverting nanoparticles* (UCNPs) eine neue und interessante Klasse von Fluoreszenzaktiven anorganischen Verbindungen. Es handelt sich dabei um Keramiken, die mit Seltenen Erden dotiert werden. Die Besonderheit liegt in ihrem Emissionsverhalten. UCNPs absorbieren Licht längerer Wellenlänge, in der Regel im NIR Bereich, und emittieren kürzer welligere Strahlung („*Anti-Stokes-Shift*“), im Gegensatz zu organischen Fluorophoren und QDs („*down-converters*“), die eine Stokes-Emission zeigen.^[16]

Optische Bildgebung mit Hilfe von Biolumineszenz nimmt sich die Natur als Vorbild. Durch die Reaktion der Naturstoffe aus der Gruppe der Luciferine, die auch in bestimmten lumineszenten Organismen wie z.B. dem nordamerikanischen Glühwürmchen (*Phyontius pyralis*) zu finden sind, mit dem Enzym Luciferase und Sauerstoff wird Licht emittiert. Die Visualisierung via Biolumineszenz wurde bereits mit Hilfe spezifischer Marker und dem Luciferin-Luciferase-System zur Mammographie bei Mäusen getestet.^[17]

1.1.6. Einzel-Photonen-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT)

Klassische klinische Bildgebungsverfahren, die ohne Zuhilfenahme radioaktiver Isotope agieren, wie beispielsweise die Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT), und detaillierte anatomische Informationen liefern, haben sich innerhalb der letzten Dekaden fest in der Diagnostik etabliert. Dank stetiger Forschung und Weiterentwicklung auf dem Gebiet der Radiopharmaka, deren Funktionsweise auf der Strahlungsemission radioaktiver Isotope basiert, sind auch diese als Diagnostika und Therapeutika aus der Onkologie nicht mehr wegzudenken.

In letzter Zeit konnten die Radiopharmaka zielgerichteter entwickelt werden und ermöglichen nun eine wesentlich bessere Lokalisation und in der Folge eine angepasstere Therapie der Krankheit. Die Auflösung der Bildgebungsverfahren durch radioaktive Isotope wie beispielweise Positronen-Emissions-Tomographie (PET) (2-5 mm) und Einzel-Photonen-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT) (6-8 mm) ist im Vergleich zu den „klassischen“ Bildgebungsverfahren wie CT (0,2-0,5 mm) und MRT (0,5-2 mm) zwar geringer, jedoch zeigen diese Verfahren eine höhere Empfindlichkeit und ermöglichen unter anderem die Untersuchung von Vorgängen auf zellulärer Ebene mit einer selektiven Bildgebung vom Krankheitsherd, nicht nur auf dem Gebiet der Krebsdiagnostik, sondern auch bei neurologischen oder kardiovaskulären Erkrankungen.^[18, 19]

Die Methode SPECT (*engl: single photon emission computed tomography*) basiert, wie auch die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), auf dem Prinzip der Szintigraphie, einem bildgebenden Verfahren der Nuklearmedizin, bei dem radiomarkierte Stoffe (Radiopharmaka) in den Körper des Patienten eingebracht werden und sich im krankhaften Zielgewebe akkumulieren. Für die Visualisierung mittels SPECT werden Radiopharmaka mit Radioisotopen eingesetzt, die Gammastrahlung einer oder mehrerer definierter Energien emittieren. Durch eine Gamma-Kamera, die um den Patienten rotiert, kann das applizierte Radiopharmakon lokalisiert und dessen Verteilung untersucht werden.

Durch den Kollimator der Gamma-Kamera werden Strahlen, die durch den Patienten eine Streuung erfahren, absorbiert. Strahlung, die parallel zum Kollimator einfällt, wird mittels eines Szintillationskristalls (z.B. Thallium-aktiviertes Natriumiodid NaI(Tl), das eine hohe intrinsische Effizienz für γ -Photonen mit einer Energie $< 200 \text{ keV}$ aufweist) detektiert und proportional der Energie des γ -Photons in ein elektrisches Signal transformiert.

1.1.7. Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Ein Radiopharmakon wie es z.B. in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) eingesetzt wird, auch kurz *PET-Tracer* genannt, besteht aus einem PET-Nukleotid das via eines Linkers an ein zielspezifisches Pharmakophor (Zielvektor) gebunden ist (Abbildung 1.4). Das Pharmakophor stellt sicher, dass das PET-Nukleotid nur zum Zielgewebe transportiert wird und dort verbleibt, da es sich spezifisch an bestimmte Rezeptoren bindet.

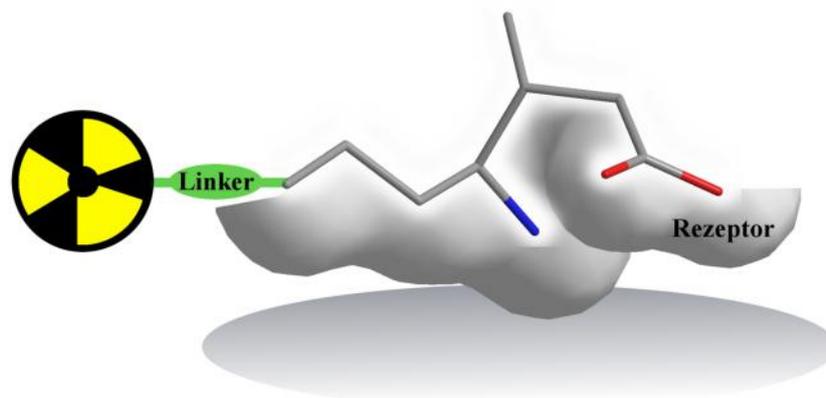
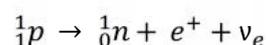


Abbildung 1.4: Schematische Darstellung eines Radiopharmakons

Das PET-Nukleotid ist ein radioaktives Isotop, das durch spontanen radioaktiven β^+ -Zerfall ein Neutron (n), ein elektrisch neutrales Neutrino (ν_e) und ein Positron (e^+) emittiert:



Im Organismus wird der PET-Tracer zum Zielgewebe transportiert, dort akkumuliert, und das PET-Isotop zerfällt spontan unter Positronenemission. Trifft ein Positron, das Antiteilchen zum Elektron, bei abnehmender kinetischer Energie nach einer mittleren freien Weglänge von 1-2mm und einer Reihe zufälliger und folgeloser Kollisionen auf ein energetisch passendes Elektron, so annihilieren sich beide Teilchen unter Emission von zwei Gammaphotonen mit einer Energie von 511 keV. Diese zwei Gammaphotonen werden im Winkel von 180° zueinander und orthogonal zum Kollisionsvektor emittiert (Abbildung 1.5). Durch die um den Patienten ringförmig angeordneten Detektoren werden die unterschiedlichen Zeitpunkte registriert, zu denen die Gammaphotonen eintreffen, woraus der Ursprung der Strahlung errechnet werden kann. Durch folgende computerunterstützte Datenverarbeitung können die seriellen Schnittbilder zu einer dreidimensionalen Struktur zusammengesetzt werden.^[20]

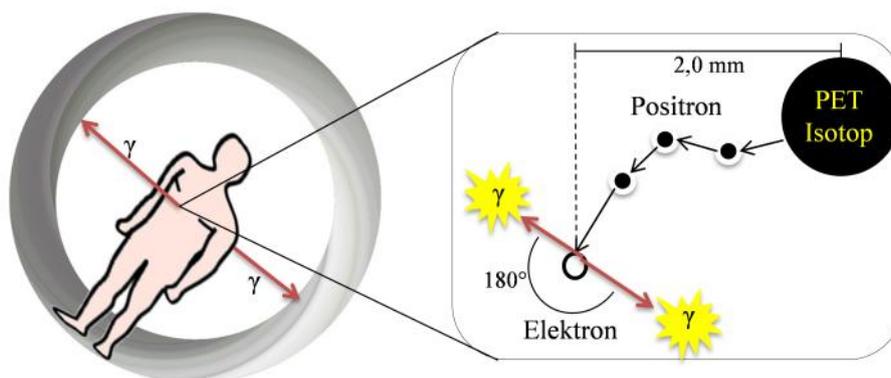


Abbildung 1.5: Schematische Darstellung der Detektion und Entstehung der γ -Photonen bei PET

Den limitierenden Faktor stellen bei dieser Methode die PET-Isotope dar. Zum einen durch die Halbwertszeit der Isotope und deren Verbindung mit dem Pharmakophor. Zum anderen durch die Gewinnung der Isotope, die über ein Zyklotron oder durch einen Generator via eines Mutter-Nukleotids erfolgen kann (Tabelle 1.1).

Die Vorteile der Methode gegenüber PET liegen in der simultanen Anwendung zweier unterschiedlicher Radioisotope wie z.B. ^{99m}Tc und ^{111}In , die in der Studie klar differenzierbar sind. Zudem ist SPECT weniger arbeits- und kostenintensiv, da meistens langlebigere Radioisotope Einsatz finden wie z.B. ^{99m}Tc (140 keV, $t_{1/2}=6\text{h}$), ^{111}In (171 keV und 245 keV, $t_{1/2}=2,8\text{d}$) und ^{123}I (27 keV und 159 keV, $t_{1/2}=8\text{d}$). Die Nachteile von SPECT gegenüber PET liegen in der geringeren räumlichen Auflösung und der geringeren Empfindlichkeit der Kamera.

Da SPECT wie auch PET hauptsächlich Informationen auf molekularer Ebene liefert („*molecular imaging*“), wie z.B. bei der Untersuchung von Stoffwechselabläufen, lässt sich die Morphologie dagegen nur rudimentär beurteilen. Dem kann jedoch ebenso durch Kombination geeigneter Messmethoden begegnet werden. So findet analog der bei PET vorhandenen Kombination auch die SPECT/CT-Paarung Einsatz.^[2, 21]

Tabelle 1.1: Ausgewählte Radionukleotide für Positronen-Emissions-Tomographie^[22]

| | $t_{1/2}$ [min] | E_{β^+} max. [MeV] | Reichweite max./mittel [mm] | Darreichungsform |
|-----------------|-----------------|--------------------------|--------------------------------|---|
| ^{11}C | 20 | 0,96 | 4,1/1,2 | kovalent gebunden |
| ^{13}N | 10 | 1,2 | 5,4/1,6 | $^{13}\text{NH}_3$ / kovalent gebunden |
| ^{15}O | 2 | 1,7 | 8,2/2,7 | Wasser oder Kohlendioxid |
| ^{18}F | 110 | 0,64 | 2,4/0,6 | Anion (Knochenbildgebung), kovalent an Zucker gebunden |
| ^{86}Y | 884 | 3,17 | 15/5 | komplexiert / als Citrat |

| | $t_{1/2}$ [min] | Mutter- Nukleotid | E_{β^+} max. [MeV] | Räumliche Auflösung [mm] | Darreichungsform |
|------------------|-----------------|----------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------|
| ^{62}Cu | 9,74 | ^{62}Zn | 2,93 | 4,0 | komplexiert |
| ^{64}Cu | 762 | ^{64}Ni | 0,65 | 1,4 | komplexiert |
| ^{68}Ga | 68,1 | ^{68}Ge | 1,90 | 2,4 | komplexiert |
| ^{82}Rb | 1,27 | ^{82}Sr | 3,35 | 4,7 | als Kation |

So ist die Wahl eines geeigneten Radionukleotids von essenzieller Bedeutung, da diese sich in ihren physikalischen Eigenschaften wie Halbwertszeit, Energie der emittierten Strahlung und somit auch in der Tiefe, mit der sie das Gewebe durchdringen, unterscheiden. Zudem hängt die Wahl des Radioisotops mit der Wahl des geeigneten Zielvektormoleküls (*targeting vector*) zusammen und der Art und Weise, wie diese miteinander verknüpft werden können. Dies kann einerseits durch Komplexierung, wie im Fall der Übergangsmetalle geschehen, wobei hier meist der Vektor mit dem entsprechenden Liganden verknüpft werden muss der das Radiometall komplexiert, oder durch kovalente Bindung, wie im Fall der Hauptgruppenelemente. Jedoch bedarf die kovalente Bindung an den *targeting vector* meist einer mehrstufigen Synthesesequenz, die mit der kurzen Halbwertszeit der nicht-metallischen Radionukleotide vereinbar sein muss.

Der bekannteste und am häufigsten eingesetzte biogene Radiotracer ist die [^{18}F]Fluoro-2-desoxy-D-glukose ([^{18}F]FDG) (Abbildung 1.6), die 1977 durch Ido *et al.* entwickelt wurde.^[23]

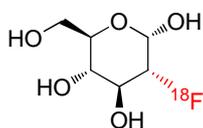


Abbildung 1.6: Struktur der [^{18}F]Fluoro-2-desoxy-D-glukose ([^{18}F]FDG)

Da lediglich eine Hydroxyl-Gruppe der D-Glukose, einem wichtigen Energieträger im menschlichen Organismus, durch das radioaktive Isotop ^{18}F substituiert wurde, imitiert [^{18}F]FDG das Molekül D-Glukose und wird ebenso aufgenommen und in die Zelle geschleust. Zur selektiven, visuellen Darstellung von Tumoren mittels [^{18}F]FDG dient der intrinsisch erhöhte Glukosemetabolismus der Tumorzellen, der auch als Warburg-Effekt bezeichnet wird.^[24] Durch die strukturelle Ähnlichkeit zu D-Glukose wird auch [^{18}F]FDG durch den GLU-1 Glukosetransporter in die Zelle transportiert. Ebenso findet eine Phosphorylierung des [^{18}F]FDG an der 6-Hydroxylgruppe statt. Da durch das Fluoratom an Position 2 keine weitere Glykolyse des phosphorylierten [^{18}F]FDG stattfinden kann und es kein Substrat für den Rücktransport durch den Glukosetransporter darstellt, bleibt das [^{18}F]FDG in der Zelle metabolisch gefangen und wird somit akkumuliert. Die Visualisierung des Tumors erfolgt mit multimodalen PET/CT-Methoden.^[22] Neben radioaktiv markierter D-Glukose finden in der Tumordiagnostik zudem noch [^{11}C]Cholin^[25] bzw. [^{18}F]Cholin-Derivate^[26] sowie [^{18}F]-Thymidin-Derivate^[27] und ^{18}F markierte Aminosäuren wie das O-(2-[^{18}F]fluoroethyl)-L-Tyrosin ([^{18}F]FET),^[28] Einsatz.

PET als Bildgebungsverfahren bietet durch die Anwendung des ^{64}Cu als Radionukleotid die Möglichkeit, maßgeschneiderte Ligandensysteme zu entwickeln und diese im Vorfeld auch im Sinne klassischer Koordinationschemie zu untersuchen, da die Koordinationschemie von Cu^{II} ein gut erforschtes Feld darstellt. Die Herstellung eines Chelators, der die Methoden PET und OI kombiniert ist nicht nur aus synthetischer Sicht gut durchführbar, da die für die Verlinkung mit einem NIR-Farbstoff nötigen Funktionalitäten in der Syntheseroute gut einführbar sind, sondern auch aus rein praktischen Gründen in der späteren Anwendung.

1.2. Ligandensysteme für Metall-Nukleotid-Radiopharmaka

Bei der Komplexierung eines Radiometalls sollte der Chelator bzw. der resultierende Metallkomplex die folgenden, für die Anwendung in der Nuklearmedizin notwendigen Eigenschaften aufweisen:

- vorteilhafte Komplexierungskinetik
- hohe Stabilität *in vivo*
- gute Wasserlöslichkeit
- hohe Markierungsausbeute
- Funktionalität zur Kupplung (Multimodalität, Vektor) unter Beibehaltung aller o.g. Eigenschaften
- Reaktionsbedingungen außerhalb der Denaturierungsgrenze der zu markierenden Verbindung
- geringe Beeinflussung von Vektormolekül und anderen Systemen (z.B. NIRF)

Jedoch hat nicht nur der Chelator einen Einfluss auf die Stabilität des Radiometall-Chelat-Komplexes, sondern auch das komplexierte Metallion. Der Einfluss beider Komponenten muss bei der Entwicklung neuer Liganden berücksichtigt werden. Eine gute Abschätzung zur Komplexstabilität bietet hier das HSAB (*Hard Soft Acids and Bases*)-Prinzip,^[29-31] sowie die Irving-Williams-Reihe.^[32, 33]

Da die derzeit am häufigsten verwendeten Radiometalle Ga^{3+} , In^{3+} , Y^{3+} und Lu^{3+} bei den harten Säuren einzuordnen sind, präferieren diese auch harte Donoren wie Sauerstoff und Stickstoff-Liganden.

$^{64}\text{Cu}^{\text{II}}$ hat in der letzten Zeit mehr und mehr die Aufmerksamkeit der Forschung auf sich gezogen, da es durch seine kurze Reichweite der Positronenstrahlung (im Mittel 1,4 mm), die lange Halbwertszeit (12,7h) und die Möglichkeit der kommerziellen Produktion größerer Chargen mit hoher Aktivität ein Agieren innerhalb eines größeren Zeitfensters sowie die Untersuchung eines biologischen Prozesses auf einer größeren Zeitskala erlaubt. Des Weiteren eröffnet die Verwendung zweier Kupferisotope ^{64}Cu und ^{67}Cu , die ein „*matched pair*“ bilden, die Möglichkeit der Kombination eines diagnostischen Ansatzes im Sinne eines PET-Scans mittels des Positronenemitters ^{64}Cu ($\beta^+ = 18\%$, $E_{\beta^+ \text{max.}} = 653 \text{ keV}$) mit einem therapeutischen Ansatz mit Hilfe des Betastrahlers ^{67}Cu ($\beta^- = 37\%$, $E_{\beta^- \text{max.}} = 578 \text{ keV}$). Die Darstellung von ^{64}Cu kann einerseits durch einen Kernreaktor durch eine $^{64}\text{Zn}(n,p)^{64}\text{Cu}$ Reaktion erfolgen, wobei ein Nebenprodukt dieser Reaktion ^{65}Zn ($T_{1/2} = 245 \text{ d}$) ist, das einen limitierenden Faktor darstellt.^[34] Andererseits kann die Gewinnung von ^{64}Cu durch eine $^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$ Reaktion in einem Zyklotron erfolgen, was die derzeit am häufigsten angewendete Methode darstellt.^[35, 36]

Für den Einsatz als komplexiertes Radiometall gilt es jedoch grundlegende Besonderheiten von Kupfer zu beachten. Einerseits nimmt Cu^{II} in Hinblick auf das HSAB Prinzip als „borderline acid“ eine Sonderstellung an der Grenze zwischen hart und weich ein. Andererseits ist Cu^{II} *in vivo* auch Reduktionsprozessen unterworfen. Diese Prozesse finden hauptsächlich in hypoxischen Gewebe statt und beschränken sich nicht nur auf „freie“ Kupferionen, sondern inkludieren auch komplexiertes Cu^{II} . Das durch die Reduktion gebildete Cu^{I} , das wesentlich weicher ist als Cu^{II} , bildet mit dem gleichen Liganden – der mit Cu^{II} einen stabilen Komplex bildet – labilere Komplexe, woraus eine Dekomplexierung und ein Verlust des Radioisotops resultieren. Das „freie“ Kupferion würde sofort durch Proteine *in vivo* abgefangen werden. Einerseits durch das Protein der Familie der Superoxid-Dismutasen (SOD), das im Zytosol der Leber, der Niere und in den roten Blutkörperchen vorkommt, und andererseits durch Ceruloplasmin, ein Kupfer beinhaltendes Serumprotein, das ebenfalls in der Leber präsent ist. Somit kann die Akkumulation von Radioaktivität im Blut, der Leber oder Lunge, ein Indiz für die Labilität des Komplexes sein.^[37, 38] Da es sich bei Cu^{II} um ein Biometall handelt, stehen viele entsprechende Proteine zur Dekomplexierung Verfügung.

Eine unerlässliche Bedingung, die der Chelator für das Radioisotop ^{64}Cu erfüllen muss, ist die Gewährleistung einer hinreichend hohen Stabilität des Cu^{2+} Komplexes. Es hat sich herausgestellt, dass es für die Anwendung *in vivo* wichtiger ist, dass die Komplexe bzw. Konjugate kinetisch inert sind, als thermodynamisch stabil.^[38-40]

1.2.1. Makrozyklische und azyklische Chelatoren

Makrozyklische Liganden sind im Allgemeinen bei vergleichbarer thermodynamischer Stabilität kinetisch inerte als azyklische Systeme.^[41-44] Jedoch weisen azyklische Liganden eine deutlich vorteilhaftere Komplexierungskinetik auf und benötigen weniger drastische Reaktionsbedingungen bei der Komplexierung als Makrozyklen, was für die Komplexierung kurzlebiger Isotope durchaus von Vorteil sein kann.^[45-48] Durch die Einführung von Seitenketten an den vier Ringstickstoffen ist es möglich, die Komplexierung schneller und bei mildereren Bedingungen durchzuführen. Zudem können die Funktionalitäten an den Seitenketten, sofern sie nicht an das Kupfer koordinieren, zur Biokonjugation herangezogen werden. Eine Auswahl an zyklischen und azyklischen Liganden für ^{64}Cu ist in Abbildung 1.7 gezeigt. Populäre Gerüstbausteine sind die Tri- und Tetraazamakrozyklen Cyclam (1,4,8,11-Tetraazacyclotetradecan), Cyclen (1,4,7,10-Tetraazacyclododecan) und TACN (1,4,7-Triazacyclononan).

Als zusätzliche Donorgruppen werden häufig Carboxylate eingeführt, da sie über Peptidsynthese einfach an Bio-Targets zu koppeln sind, die Hydrophilie positiv beeinflussen und zu einem neutralen bzw. negativ geladenen Komplex führen, der sich, im Gegensatz zu einem mit positiver Ladung, auch ohne Vektormolekül in tumorösem Gewebe akkumulieren kann.

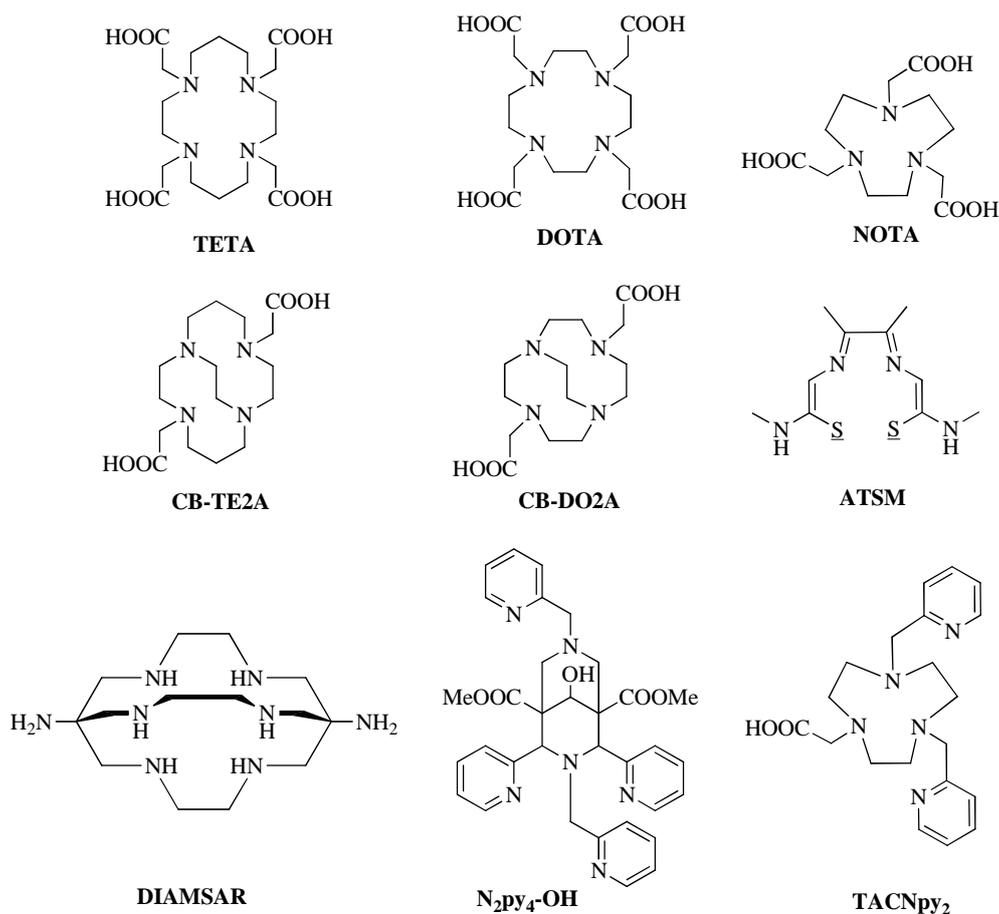


Abbildung 1.7: Auswahl an Chelatoren für ^{64}Cu : TETA,^[49-51] DOTA,^[49-51] NOTA,^[52, 53] CB-TE2A,^[54, 55] CB-DO2A,^[40, 54] ATSM,^[56, 57] DIAMSAR,^[58] N₂py₄OH,^[59] TACNpy₂.^[60]

Der TETA-Ligand (1,4,8,11-Tetraazacyclotetradecan-1,4,8,11-tetraessigsäure) (Abbildung 1.7) war lange Objekt ausgiebiger klinischer Studien mit Kupfer-Radioisotopen in der Tumordiagnostik und –therapie. Anderson *et al.* haben jedoch gezeigt, dass TETA nicht der am besten geeignete Kandidat für die medizinische Anwendung ist, da es in der Leber von Ratten zur Dissoziation von ^{64}Cu aus dem [^{64}Cu]CuTETA-D-Phe¹-octeotrid-Komplex mit anschließender Bindung zum Enzym Superoxid-Dismutase (SOD) kommt.^[38]

Durch die Einführung einer querverbindenden Ethylenbrücke im Makrozyklus konnten Weisman und Wong^[55, 61] ein Ligandensystem mit mehr Rigidität generieren (Abbildung 1.7), das im Vergleich zu den nicht verbrückten Analoga ebenfalls einen abweichenden Koordinationsmodus aufweist. Durch Studien der Bioverteilung und des Metabolismus der Kupferkomplexe verbrückter diacetat-funktionalisierter Makrozyklen konnte von Anderson *et al.* aufgezeigt werden, dass diese eine höhere *in-vivo*-Stabilität besitzen. Zudem erfahren sie eine schnellere Clearance über das Blut, die Leber und die Niere.^[40] Im Vergleich von Cu-TETA und Cu-DOTA fällt zudem auf, dass eine hohe thermodynamische Stabilität nicht zwangsläufig ein Indiz für eine hohe *in-vivo*-Stabilität sein muss. Durch die größere Kavität des TETA-Makrozyklus gegenüber dem DOTA-Liganden (1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure) (Abbildung 1.7) kommt es in Hinblick auf den Ionenradius des relativ kleinen Cu^{2+} -Ions zu einer Reduktion der Stabilitätskonstanten ($\log K (\text{H}_2\text{O}) \text{DOTA} = 22,25$, $\log K (\text{H}_2\text{O}) \text{TETA} = 21,13$.^[62] Der Cu-TETA Komplex zeigt jedoch eine bessere Stabilität *in vivo*, also eine höhere kinetische Inertheit bzw. Stabilität auf als Cu-DOTA, da sich weniger ^{64}Cu -Metabolite in Blut, Leber und Niere finden.^[40]

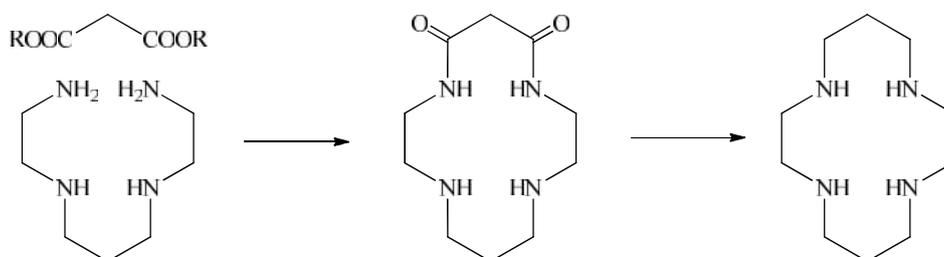
1.2.2. Dioxotetraazamakrozyklen

Neben Carboxylat-funktionalisierten Azamakrozyklen sind auch Dioxotetraazamakrozyklen als potenzielle Liganden für radiopharmazeutische Anwendungen in den Fokus der Forschung geraten. Diese Liganden eignen sich gut zur Komplexierung von divalenten Metallionen (Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} und Pd^{2+}) unter gleichzeitiger Deprotonierung der beiden Amidfunktionen. Aus dem Ladungsausgleich der zwei deprotonierten Amide resultiert eine Stabilisierung der höheren Oxidationsstufen des Metalls; somit sind die Imidanionen auch in der Lage, trivalente Kationen von Cu^{III} und Ni^{III} zu stabilisieren. Im Fall von Kupfer kann somit bei einer Anwendung als Radiotracer die Reduktion zu Kupfer der Oxidationsstufe +I durch endogene Redoxprozesse minimiert werden, die eine Dekomplexierung des Tracers zur Folge hat.

Eine Reihe von Übergangsmetallkomplexen der makrozyklischen Dioxotetramine wurde bereits untersucht; sie zeigen interessante Eigenschaften auch in Hinblick auf das Nachahmen biologischer Funktionen. So wurden Cu^{II} -Komplexe als Modell für die Enzymfamilie der Superoxid-Dismutasen verwendet,^[63] Ni^{II} -Komplexe als Modell für die Enzymklasse der Mono-Oxygenasen^[64] und des Enzyms Coenzym-*M*-Reduktase,^[65] sowie als Katalysatoren zur Olefinoxidation.^[66] Ni^{II} - und Co^{II} -Komplexe haben die Möglichkeit, durch reversible O_2 -Absorption als Sauerstofftransporter zu fungieren.^[67, 68]

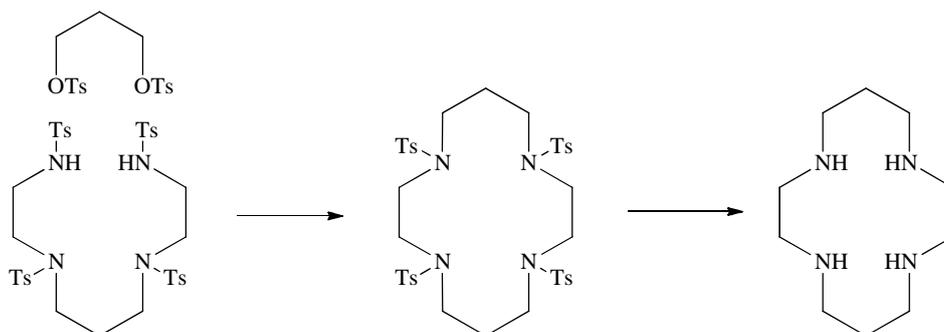
Zudem wurden die zyklischen Diamid-Ligandensysteme auch in Hinblick auf ihre Anwendung als Radio-Tracer durch Komplexierung der Radioisotope $^{64}\text{Cu}^{\text{II}}$ und $^{68}\text{Ga}^{\text{III}}$ untersucht.^[69, 70]

Die Synthese der Dioxotetraazamakrozyklen kann auf mehreren Wegen erfolgen. Einerseits durch die von Tabushi *et al.*^[71] publizierte Methode durch Umsetzung eines Diamins mit einer α, ω -Dicarbonsäure bzw. einem α, ω -Dicarbonsäureester (Schema 1.1). Die Methode bietet den Vorteil, dass es keiner Schutzgruppen am Stickstoff bedarf und dass keine hohen Verdünnungen gefahren werden müssen. Die Nachteile sind jedoch sehr geringe Ausbeuten, Reaktionszeiten von drei bis sieben Tagen, chromatographische Aufarbeitung. Die Tabushi-Methode ist zudem durch die Stellung der Oxogruppen im Makrozyklus limitiert.



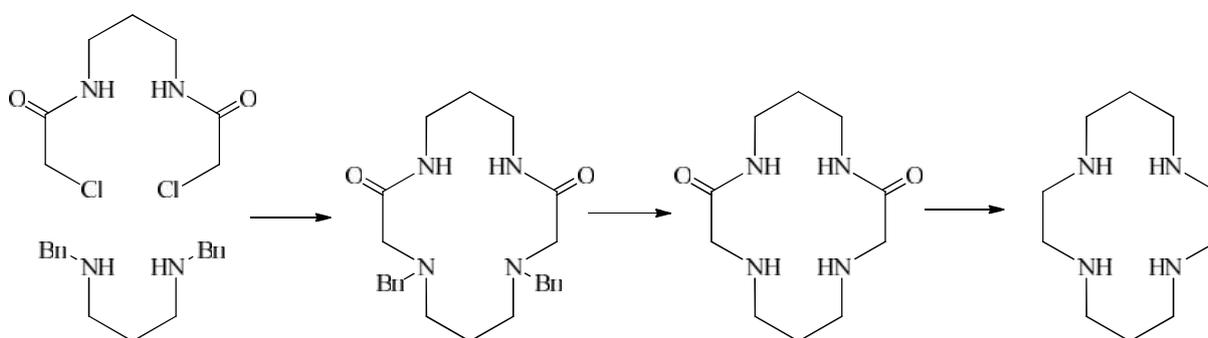
Schema 1.1: Darstellung eines Azamakrozyklus via Dioxoaza-Intermediat nach Tabushi *et al.*

Die Kondensation von Richman und Atkins hingegen geht von einem tosylierten Alkohol aus, der mit einem tosylierten Diamin umgesetzt wird (Schema 1.2). Diese Methode wird weiträumig zur Darstellung diverser Makrozyklen sowie z.B. Kronenether genutzt, ist jedoch zur Darstellung von Oxomakrozyklen nur bedingt geeignet, da es fraglich ist, ob die Amide die drastischen Bedingungen der Detosylierung überstehen.^[72]



Schema 1.2: Darstellung eines Azamakrozyklus nach Richman und Atkins

Eine weiteres Verfahren wurde von Bradshaw *et al.*^[73] publiziert (Schema 1.3). Hierbei stellt eine Komponente ein Bis-(-chloramid) dar, das durch Umsetzung eines Diamins mit Chloressigsäurechlorid erhalten wird, und die andere Komponente ein benzylgeschütztes Diamin. Durch Kondensation beider Fragmente und Abspaltung der Benzylschutzgruppen wird der Dioxotetraazamakrozyklus erhalten, der daraufhin zum Tetraazamakrozyklus reduziert werden kann. Es muss jedoch auch hier hinreichend verdünnt gearbeitet werden, so dass nur das gewünschte 1:1-Kondensationsprodukt erhalten wird.



Schema 1.3: Darstellung eines Azamakrozyklus via Dioxoaza-Intermediat nach Bradshaw *et al.*

1.2.3. Bispidine

Auch Bispidone (3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on) und deren an C9 reduzierte Spezies, die Bispidine (3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan), wurden als potenzielle Chelatoren für ⁶⁴Cu-Radiopharmaka evaluiert.^[59] Diese Liganden-Klasse bildet bekanntermaßen besonders stabile Cu^{II}-Komplexe aus und stellt durch die Mannigfaltigkeit an Syntheserouten und Eduktvariabilität eine ausgezeichnete Basis zur Darstellung von maßgeschneiderten Cu^{II}-Liganden dar. Bispidone bzw. Bispidine lassen sich anhand ihrer Substituenten formal in drei Klassen gliedern. (Abbildung 1.8). Die Bispidone der Generation „null“ zeichnen sich durch die einfach durchzuführende Substitution an den Stickstoffen N3 und N7 aus, wodurch eine große Bandbreite weiterer Donoren eingeführt werden kann. Die Bispidone erster Generation fungieren durch die Pyridine an C2 und C4 schon ohne donorfähige Substituenten an N3 und N7 als tetradentate Liganden, deren Dentizität sich durch unterschiedliche Substituenten an N3 und N7 erweitern lässt. Die Bispidone zweiter Generation wiederum benötigen, wie die der Generation „null“, donorfähige Reste an den Ringstickstoffen um als tetradentate Chelatoren zu agieren.

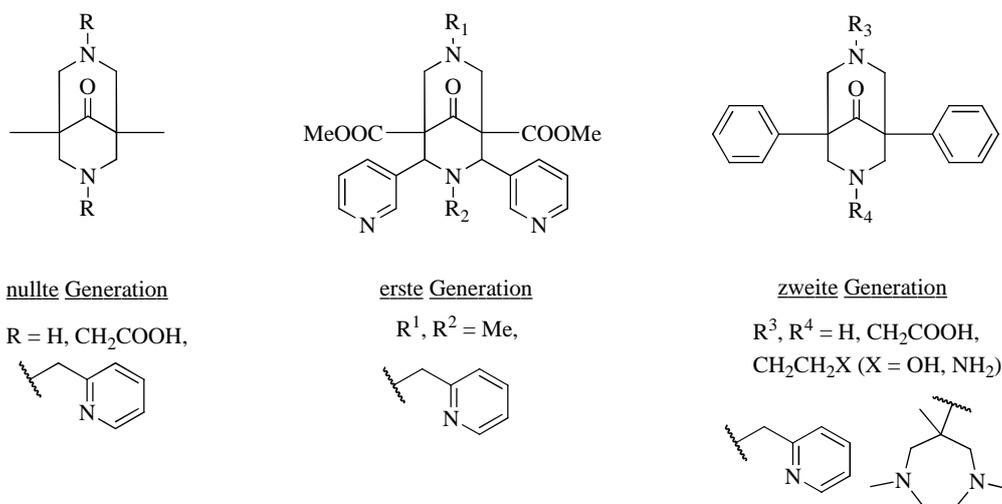


Abbildung 1.8: Bispidine verschiedener Generationen

Das Grundgerüst der Bispidine findet sich im Naturstoff Spartein und diversen anderen Alkaloiden wieder (Abbildung 1.9). Das Spartein, das in die Klasse der Chinolizidin-Alkaloide einzuordnen ist und dessen Vorkommen sich hauptsächlich auf Lupinengewächse (Wolfsbohne) konzentriert, hat bereits diverse medizinische Anwendungen gefunden, unter anderem als hoch wirksames Antiarrhythmikum.^[74]

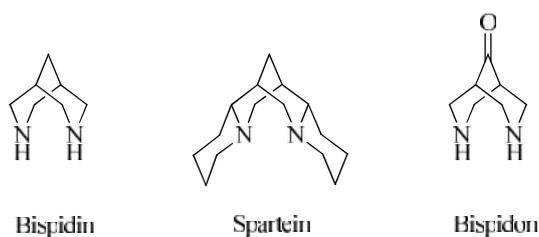
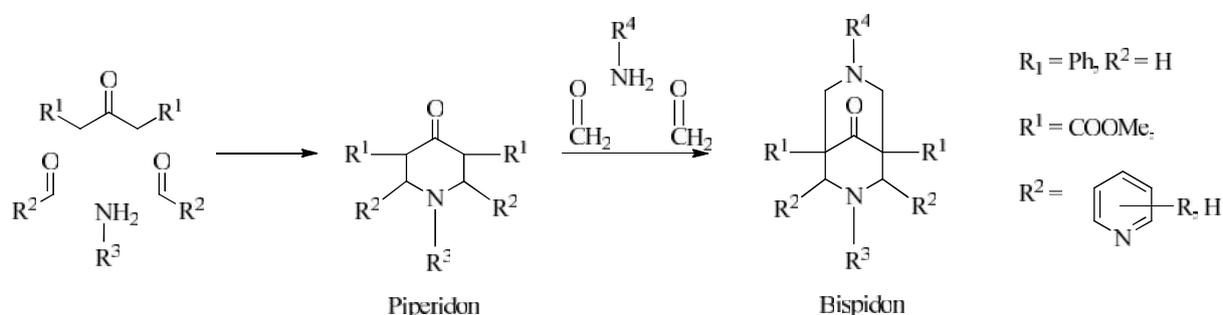


Abbildung 1.9: Bispidin, Spartein und Bispidon

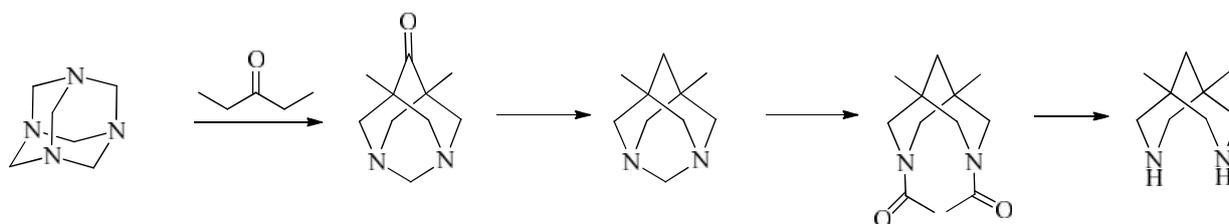
Die Darstellung erster Bispidinderivate erfolgte von Mannich und Mohs.^[75] In den 1950er- und 60er-Jahren wurden die ersten Metallkomplexe dieser Liganden dargestellt und charakterisiert.^[76, 77] Die allgemeine Synthese der Bispidine erster und zweiter Generation erfolgt durch zwei aufeinanderfolgende doppelte Mannichreaktionen (Schema 1.4). Im ersten Schritt bildet sich durch Umsetzung der Aminkomponente mit dem Aldehyd ein Iminiumion, das mit dem CH-aciden Reaktanden zum Piperidon reagiert, einer isolierbaren Zwischenstufe.

Unter Zusatz zweier weiterer Äquivalente Formaldehyd und einem Äquivalent eines Amins erfolgt die zweite doppelte Mannichreaktion zum Bispidon. Im Falle symmetrisch substituierter Bispidone der zweiten Generation muss das Piperidon nicht isoliert werden, sondern die zwei doppelten Mannichreaktionen finden als Eintopf-Prozess statt.^[78] Der Name Bispidon leitet sich hierbei durch die formale Kondensation zweier Piperidongerüste von „Bis-Piperidon“ ab. Durch den Einsatz diverser Amine und CH-acider Verbindungen, die sich jedoch auf Acetonderivate beschränken, ist es möglich eine, große Bandbreite symmetrischer und unsymmetrisch substituierter Bispidone verschiedener Dentizität und mit verschiedene Kombinationen an Donoren herzustellen.



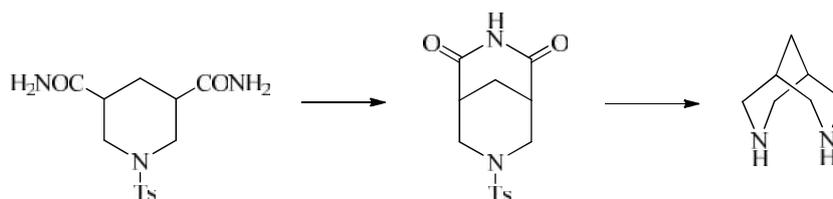
Schema 1.4: Synthese des Bispidins via doppelte Mannichreaktion

Jedoch ist die doppelte Mannichreaktion nicht die einzige Syntheseroute zur Darstellung eines Bispidins wie es bei der Synthese eines Bispidins „nullter Generation“ der Fall ist. So führt die Reaktion von 3-Pentanon mit Urotropin zum Diazaadamantan-9-on, das durch Wolff-Kishner-Reduktion an der C9-Position zur Methylengruppe reduziert werden kann. Daraufhin werden die Stickstoffe mit Acetylchlorid acyliert, um die Methylenebrücke zwischen N3 und N7 zu entfernen. Die so eingeführten Schutzgruppen werden mit 6M Salzsäure wieder entfernt, wodurch das freie Bispidin erhalten wird.^[79] (Schema 1.5)



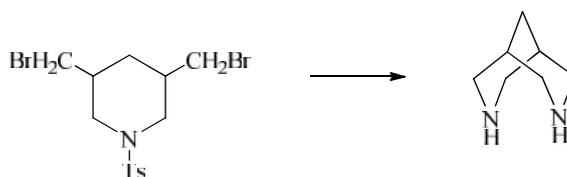
Schema 1.5: Synthese des Bispidins via Diazaadamanton

Zur Darstellung des substituierten und unsubstituierten Diazabicyclo[3.3.1]nonans stehen noch weitere Reaktionen zur Disposition, die nicht von Acetonderivaten als Edukt ausgehen. So kann aus *N*-Tosylpiperidin-3,5-dicarboxamid beim Erhitzen in Methylnaphthalen das 2,4-Dioxo-7-tosylbispidin erhalten werden und durch nachfolgende Reduktion mit LiAlH_4 und Eliminierung der Tosylgruppe entsteht das unsubstituierte Bispidin (Schema 1.6).^[77, 80]



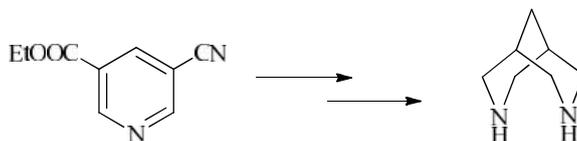
Schema 1.6: Synthese des Bispidins aus *N*-Tosylpiperidin-3,5-dicarboxamid

Aus 3,5-Bis-(bromomethyl)-piperidin kann durch Kondensation mit Ammoniak ebenfalls das Bispidin dargestellt werden (Schema 1.7).^[81]



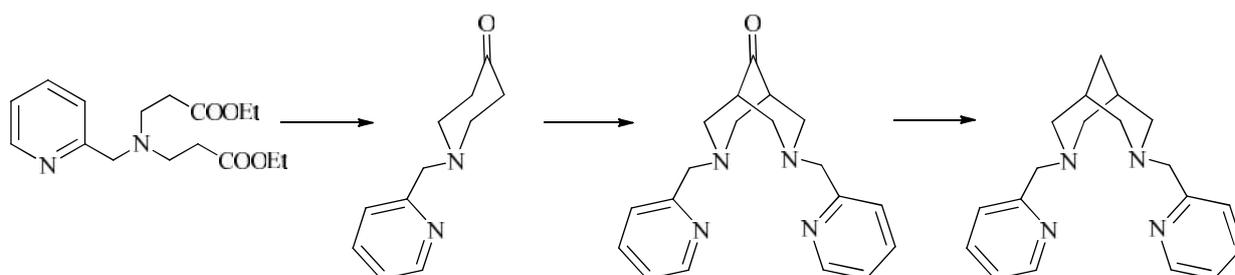
Schema 1.7: Synthese des Bispidons aus 3,5-Bis(bromomethyl)-piperidin

Durch katalytische Hydrierung von 5-Cyano-nicotinsäureethylester mit nachfolgender Reduktion des erhaltenen Bispidin-2-ons kann ebenfalls das gleiche Bispidin generiert werden (Schema 1.8).^[82]



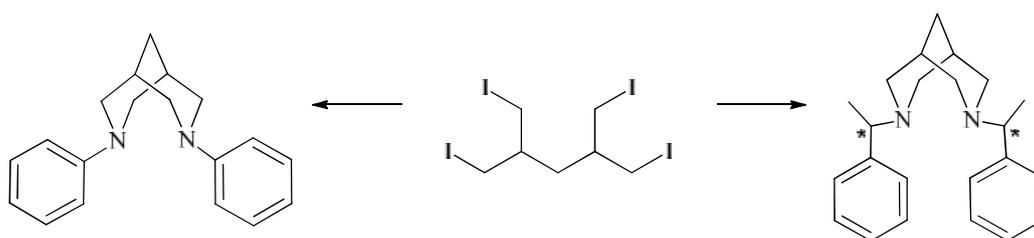
Schema 1.8: Synthese eines Bispidons ausgehend von 5-Cyano-nicotinsäureethylester

Weitere Synthesestrategien inkludieren eine intramolekulare Zyklisierung, aus der *N, N'*-substituierte Bispidine resultieren. So kann *N, N'*-Bis-(ethoxycarbonyl)ethyl-*N*-(2-pyridylmethyl)amin zu 1-(2-pyridylmethyl)-piperidin-4-on zyklisiert und durch Mannichreaktion mit 2-Picolylamin und Formaldehyd das *N, N'*-Bis(2-pyridylmethyl)-Bispidone gebildet werden. Durch Reduktion der Ketofunktion an C9 wird das *N, N'*-Bis(picolyl)-substituierte Bispidin erhalten (Schema 1.9).^[83]



Schema 1.9: Synthese eines *N, N'*-substituierten Bispidins durch zweifache Zyklisierung ausgehend von *N, N'*-Bis-(ethoxycarbonyl)ethyl-*N*-(2-pyridylmethyl)amin

Aus der Vorstufe 1,5-Diiodo-2,4-bis-(iodomethyl)pentan kann durch doppelte Zyklisierung mit einem primären Amin, z. B. Anilin^[84] oder 1-Phenylethylamin,^[85] das entsprechende Bispidin in einem Schritt dargestellt werden (Schema 1.10). Durch die Vielzahl an synthetischen Routen ist es möglich, eine große Bandbreite an höchst unterschiedlich funktionalisierten Liganden verschiedenster Dentizität mittels eines Minimums an synthetischen Schritten zu generieren.



Schema 1.10: Synthese zweier Bispidine durch doppelte Zyklisierung ausgehend von 1,5-Diiodo-2,4-bis-(iodomethyl)pentan

Die intrinsische Rigidität des Grundgerüsts und das große Maß an Präorganisation zeichnen Bispidine und Bispidone als besonders gute Liganden zur Koordination von Übergangsmetallkationen aus. Da es sich hier jedoch um ein bicyclisches System handelt, sind theoretisch drei Konformationen für das Diazabicyclononan-Gerüst möglich (Abbildung 1.10), die nicht alle zur Koordination befähigt sind. Die Sessel-Sessel-Konformation ist gegenüber der Sessel-Boot-Konformation präferiert, jedoch durch van-der-Waals- und Dipol-Dipol-Interaktion destabilisiert.^[86] Die Boot-Boot-Konformation ist aus theoretischer Sicht zwar möglich, aus energetischen Aspekten jedoch sehr ungünstig. Eine Präferenz der Boot-Sessel-Konformation wird jedoch durch sterisch anspruchsvolle Substituenten sowie Erhöhung der Temperatur erreicht.^[86] Ebenso wurde eine Zunahme dieser Konformation im Festkörper beobachtet.^[87] Eine Interaktion der nicht-bindenden Elektronenpaare der bipyklischen Stickstoffe zum Zentralion, aus der eine erfolgreiche Koordination resultiert, kann jedoch nur in der Sessel-Sessel-Konformation stattfinden.

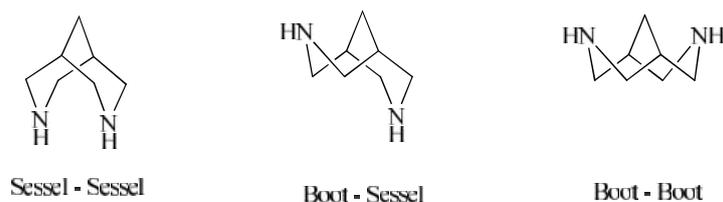


Abbildung 1.10: Konformere des Bispidin-Grundgerüsts

Sofern das Gerüst eine Substitution an den Positionen C2 und C4 aufweist, können diese Substituenten diverse Orientierungen einnehmen (Abbildung 1.11). Präferenz findet hier die äquatoriale Orientierung beider Substituenten, auch als *endo-endo* bezeichnet. Diese ist gegenüber dem *exo-endo*-Isomer energetisch günstiger ausgerichtet, das *exo-exo*-Isomer ist hingegen nicht existent.

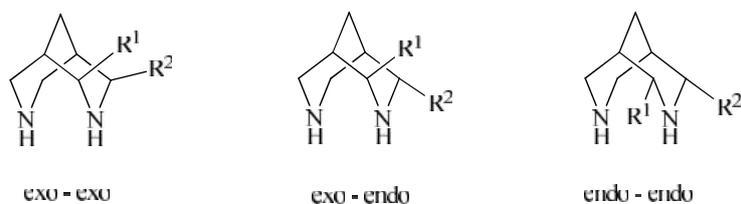


Abbildung 1.11: Isomere des C2 und C4 substituierten Bispidins

Aus koordinationschemischer Sicht sind Liganden vom Bispidin-Typus sehr interessant, da sie als polydentate Chelate in der Lage sind, eine Reihe von Übergangsmetallkationen zu komplexieren. Durch den Abstand der beiden zyklischen Stickstoffe von 2,9-3,1 Å ist eine sehr stabile Koordination der Übergangsmetalle der ersten Periode in diversen Oxidationsstufen wie $V^{4+/5+}$, $Fe^{2+/3+}$, $Co^{2+/3+}$, Mn^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} und in besonderem Maße des Jahn-Teller-aktiven Cu^{2+} möglich. Durch Art, Anzahl und Position der Donoren ist es somit möglich, eine für das Metallzentrum maßgeschneiderte Koordinationsumgebung hinsichtlich Größe, Geometrie - wie beispielweise Jahn-Teller-verzerrt im Falle von Cu^{2+} - und elektronischer Eigenschaften zu generieren.^[88]

So zeigen die Metallkomplexe der an der C2- und C4-Position mit aromatischen Stickstoffheterozyklen substituierten Systeme (erste Generation) verzerrte tetragonale Koordinationsgeometrien. Durch ihre extreme Rigidität forcieren sie *cis*-oktaedrische bzw. quadratisch-pyramidale Geometrien, aus denen interessante Eigenschaften resultieren, die eine potentielle Nutzbarmachung ermöglichen wie z.B. als effiziente Modelle für sauerstoffaktivierende Kupfer- und Eisenenzyme,^[89-92] technische^[93] und medizinische Anwendungen als Radio-Tracer.^[59]

Durch die Kombination des rigiden Adamantan-Rückgrates unsubstituierter Bispidone mit einem makrozyklischen Motiv war es möglich, Azamakrozyklen^[94] und Aza-Oxo-Makrozyklen^[95] zu synthetisieren.

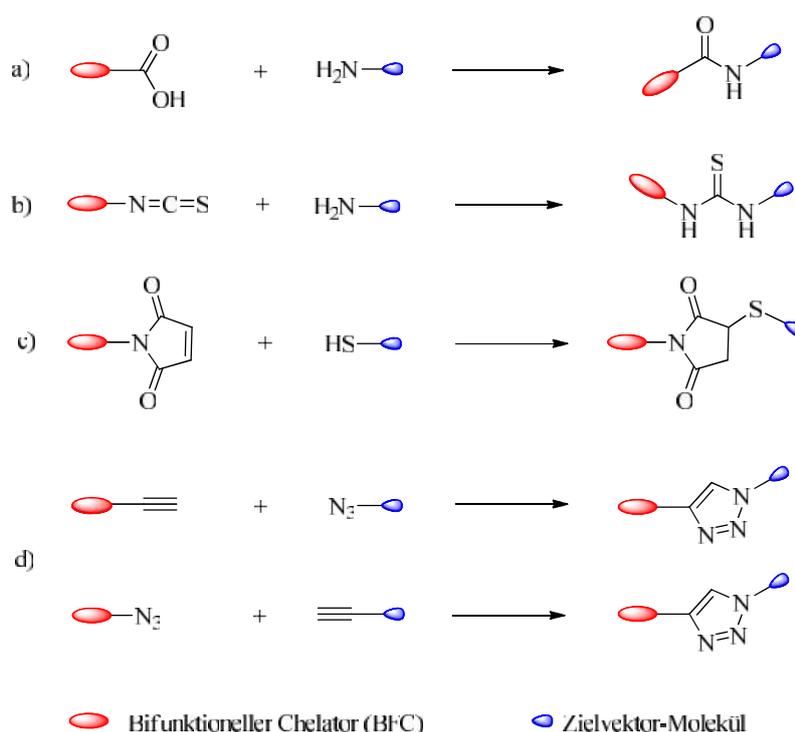
1.3. Bifunktionelle Chelatoren (BFCn)

Da für die klinische Anwendung nicht nur die stabile Koordination des Radioisotops notwendig ist, sondern ebenso eine zielgerichtete Bioverteilung mit Akkumulation im Zielgewebe, sollte der Ligand über mindestens eine Funktionalität verfügen, die es ermöglicht, das Vektormolekül zu integrieren; solche Liganden werden als bifunktionelle Chelatoren (BFCn) bezeichnet. Das Vorhandensein mehrerer Funktionalitäten am Chelator ermöglicht neben der Integration des Targets auch die Verbindung mit Fluoreszenzfarbstoffen, MRT-aktiven Eisenoxid-NPn und anderen Kontrastmitteln im Sinne des *Multimodality Imaging*.

1.3.1. Kupplungsmodalitäten

Zur Biokonjugation des BFCs mit einem Vektor steht eine Mannigfaltigkeit an Reaktionen zur Disposition. Die meistverwendete funktionelle Gruppe ist hier die Carboxylgruppe, da sie im Sinne der Peptid-Synthese leicht aktiviert und durch ein Amin angegriffen werden kann (Schema 1.11a). In der Regel ist das die Aminogruppe der Aminosäure Lysin, die in Antikörpern bzw. Peptiden oft präsent ist.^[96] Neben Peptidbindungen werden in der Literatur auch andere Funktionalitäten genannt; so ergeben Isothiocyanate mit Aminogruppen stabile Thioharnstoffderivate (Schema 1.11b).^[97, 98] Auch Anhydride sind weiträumig bekannt. So bilden Maleimide eine andere reaktive Gruppe, die mit Thiolen unter milden Bedingungen reagiert (Schema 1.11c). Thiole finden sich auch oft in der Struktur von Proteinen, und diese Kupplung hat den Vorteil, dass Maleimide mit Thiolen ca. 1000-mal schneller bei neutralem pH reagieren als mit Aminen.^[99] Großes Interesse und Bekanntheit hat die „Klick-Reaktion“ (Huisgen-Reaktion) aufgrund ihrer milden Reaktionsbedingungen und ihres breiten Anwendungsspektrums erhalten. Hierbei reagiert ein Alkin mit einem Azid, und es wird als Produkt ein 1,2,3-Triazol erhalten (Schema 1.11d).^[100, 101]

Um die pharmakologischen Eigenschaften des Konjugates zu modifizieren, kann zwischen dem BFC und dem Vektormolekül ein Spacer eingefügt werden. Die Hauptaufgabe des Spacers besteht in der Beeinflussung der Pharmakokinetik und der Bioverteilung des fertigen Pharmakons. So kann die Hydrophilie durch Einfügen einer PEG-Kette erhöht werden oder durch Einfügen einer aliphatischen Kette die Lipophilie. Zudem können Linker eingefügt werden, die *in vivo* spaltbar sind, wie bestimmte Peptidsequenzen^[102, 103] oder Disulfidbrücken,^[104] was zu einem besseren Abbau im Körper und einer schnelleren Ausschleusung aus dem Organismus (*clearance*) führt.



Schema 1.11: Auswahl verschiedener Modalitäten zur Kupplung eines Vektormoleküls an ein BFC

1.3.2. Biokonjugate

Um sicher zu stellen, dass das Kontrastmittel hauptsächlich im erkrankten, tumorösen Gewebe akkumuliert wird, bedarf es eines Vektormoleküls, das zielgerichtet an das Tumorgewebe absorbiert. Das Konjugat sollte hierfür eine hinreichend hohe Stabilität gegenüber enzymatischen Angriffen aufweisen, um das Zielgewebe in intakter Form zu erreichen. Es wurde schon in den 1980-er Jahren via Autoradiographie gezeigt, dass biologisch aktive Peptide bei einer Vielzahl von Gewebsarten an spezifische Stellen binden.^[105, 106] Zudem wurde beobachtet, dass bei Tumoren das Bindungsvermögen erhöht ist.^[107]

Eines der biologisch aktiven Peptide, das als Vektormolekül eingesetzt werden kann, ist das amphibische Tetradecapeptid Bombesin (BN) (Abbildung 1.12). Das aus der Haut der Rotbauchunke (*Bombina bombina*) isolierte Peptidhormon bildet das Pendant zu dem in Menschen und Säugetieren nachgewiesenen *Gastrin-Releasing-Peptide* (GRP), das neben der Regulierung der Gastrin-Freisetzung auch an der Proliferation von Krebszellen beteiligt ist.^[108] Es wurde beobachtet, dass die GRP-Rezeptoren (GRP-R) auf einer Vielzahl von menschlichen Tumoren wie Prostatakarzinomen, Brustkarzinomen, Lungenkarzinomen und Nierenkarzinomen überexprimiert sind.^[109-112]

Die Konjugation von BN als Vektormolekül wurde an diversen BFCs und Radionukleotiden wie ^{64}Cu -DOTA bzw. NOTA und deren Derivate,^[113] $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -gelabelten Bombesinderivaten,^[114] ^{64}Cu -TACN-Derivaten^[37] und ^{64}Cu -Bispidon-Komplexen^[59] bereits durchgeführt.

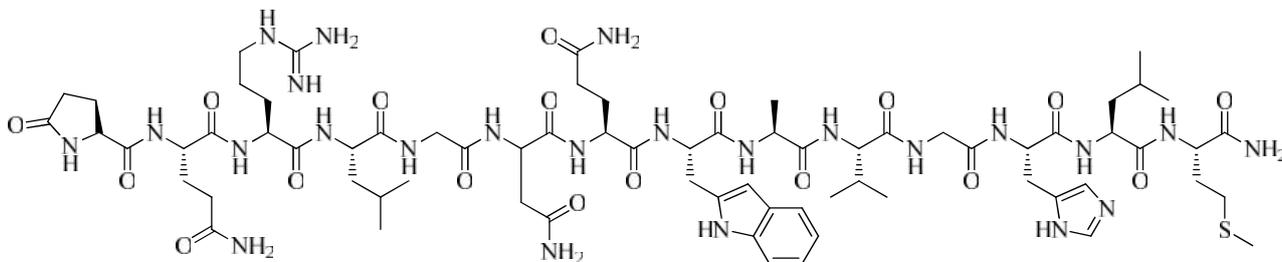


Abbildung 1.12: Tetradecapeptid Bombesin

Neben dem GRP-R wird noch der Somatostatin-Rezeptor (SSR) durch Somatostatin-Analoga als Ziel der Vektormoleküle angesprochen. Das zyklische Tetradecapeptid Somatostatin wurde erstmals im Hypothalamus identifiziert, wo es die Ausschüttung von Wachstumshormonen inhibiert. SST-Peptide sind eines der Hauptsysteme, wenn es um die Regulation der endokrinen Sekretion geht, einerseits durch direkte Einwirkung auf das endokrine Gewebe – wie in der Pankreas, der Leber oder der Nebenniere – oder durch indirekte Einwirkung über Kontrollzentren; wie in der Hypophyse.^[115] Da diverse Tumore des neuroendokrinen Systems, des zentralen Nervensystems, der Lunge und der Brust SSR-positiv sind, macht sie das zu idealen Zielen für ein Targeting mit Somatostatin-analogen Vektormolekülen. Eines der bekanntesten Somatostatin-Analoga ist das zyklische Octapeptid Octreotid (OC) (Abbildung 1.13).^[116] Im Vergleich zu nativem Somatostatin besitzt OC eine längere biologische Halbwertszeit, da es sehr stabil gegenüber enzymatischen Angriffen und dem daraus resultierenden Abbau des Peptids ist.^[117] *In-vivo*- und *In-vitro*-Studien mit ^{64}Cu -TETA-OC Konjugaten wurden bereits vor 20 Jahren durchgeführt.^[118] Diese wurden mit ^{111}In -DTPA-OC (DTPA = Diethylentriaminpentaessigsäure) verglichen, das für die Somatostatin-Rezeptor-Szintigrafie (OctreoScan) mittels SPECT seit 1992 für die klinische Anwendung zur Diagnose von neuroendokrinen Tumoren in den USA und Europa zugelassen ist.^[119]

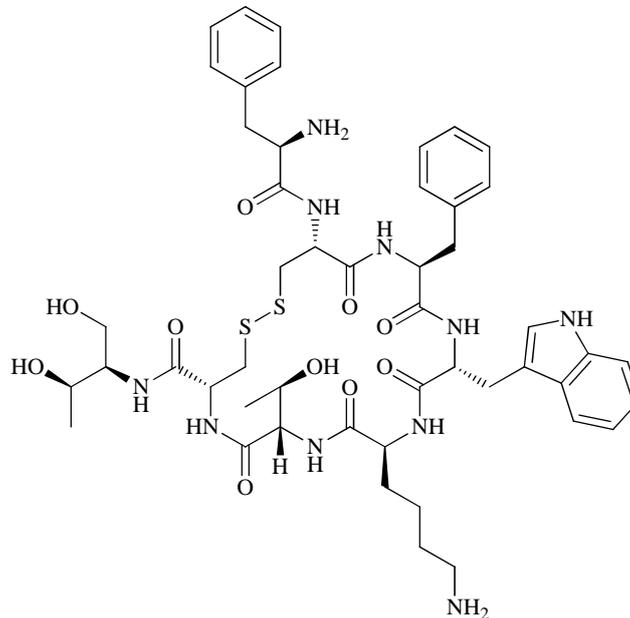


Abbildung 1.13: Octapeptid Octreotid (OC)

Es kann zudem vermutet werden, dass - unabhängig vom jeweiligen Zielrezeptor - OC durch seine zyklische Struktur eine höhere Stabilität gegenüber Peptidasen aufweist als das offenkettige BN.

Neben biologisch aktiven Peptiden sind auch Antikörper-Konjugate Gegenstand der Forschung. Immunszintigraphie (Szintigraphie mittels Antikörper-Konjugaten) hat den Vorteil einer sehr hohen Spezifität und Selektivität im Targeting durch Antikörper. Einer der bereits für die klinische Verwendung durch die FDA zugelassenen Antikörper ist Cetuximab. Es handelt sich hierbei um einen chimären monoklonalen Antikörper (mAb), der an den Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors (EGFR – *epidermal growth factor receptor*) bindet. Der EGFR ist bei vielen Tumoren des Epithels überexprimiert, und die Fehlregulierung des EFGR geht mit vielen Schlüsselprozessen wie autonomer Proliferation, Inhibition der Apoptose und Metastasierung einher.^[120, 121]

1.4. Zielsetzung

Bispidone haben sich auf Grund ihres starren Rückgrates und ihres hohen Präorganisationsgrades bereits als hervorragende Liganden für Cu^{II} -Ionen etabliert und kommen somit auch als Chelatoren für ^{64}Cu -beinhaltende Radiotracer in Betracht.^[59, 122] Für die Entwicklung von Chelatoren stehen zwei komplementäre Modelle zur Verfügung. Einerseits das Modell des hoch stabilen ^{64}Cu -Komplexes, der im Zielgewebe akkumuliert wird, und andererseits das Modell des schaltbaren ^{64}Cu -Komplex, der im Zielgewebe dekomplexiert und nach Reduktion das entstandene $^{64}\text{Cu}^{\text{I}}$ im Zielgewebe angereichert wird. Im Sinne der diagnostischen Effizienz rücken Multimodale Kontrastmittel mehr und mehr in den Vordergrund, da sie durch die Verbindung verschiedener bildgebender Verfahren dem Patienten durch eine verbesserte Detektion und Lokalisation der Tumore im Nachhinein eine zielgerichtete und wirkungsvollere Therapie ermöglichen.

Ziel dieser Arbeit war zum einen die Entwicklung neuer Liganden für ^{64}Cu , die eine Kupplung an einen Fluoreszenzfarbstoff ermöglichen um im Sinne der multimodalen Bildgebung die Verfahren PET und OI zu verbinden. Zum anderen sollten stabile Liganden für ^{64}Cu entwickelt werden, die zu ungeladenen oder negativ geladenen Komplexen führen, da diese – im Gegensatz zu positiv geladenen Spezies – eine schneller Ausscheidung über die Niere sowie eine geringere Leberakkumulation aufzeigen.

2. Resultate und Diskussion

2.1. Substituierte Diazabicyclo[3.3.1]nonane zur bimodalen Bildgebung

2.1.1. Synthese

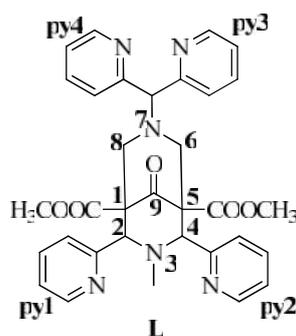
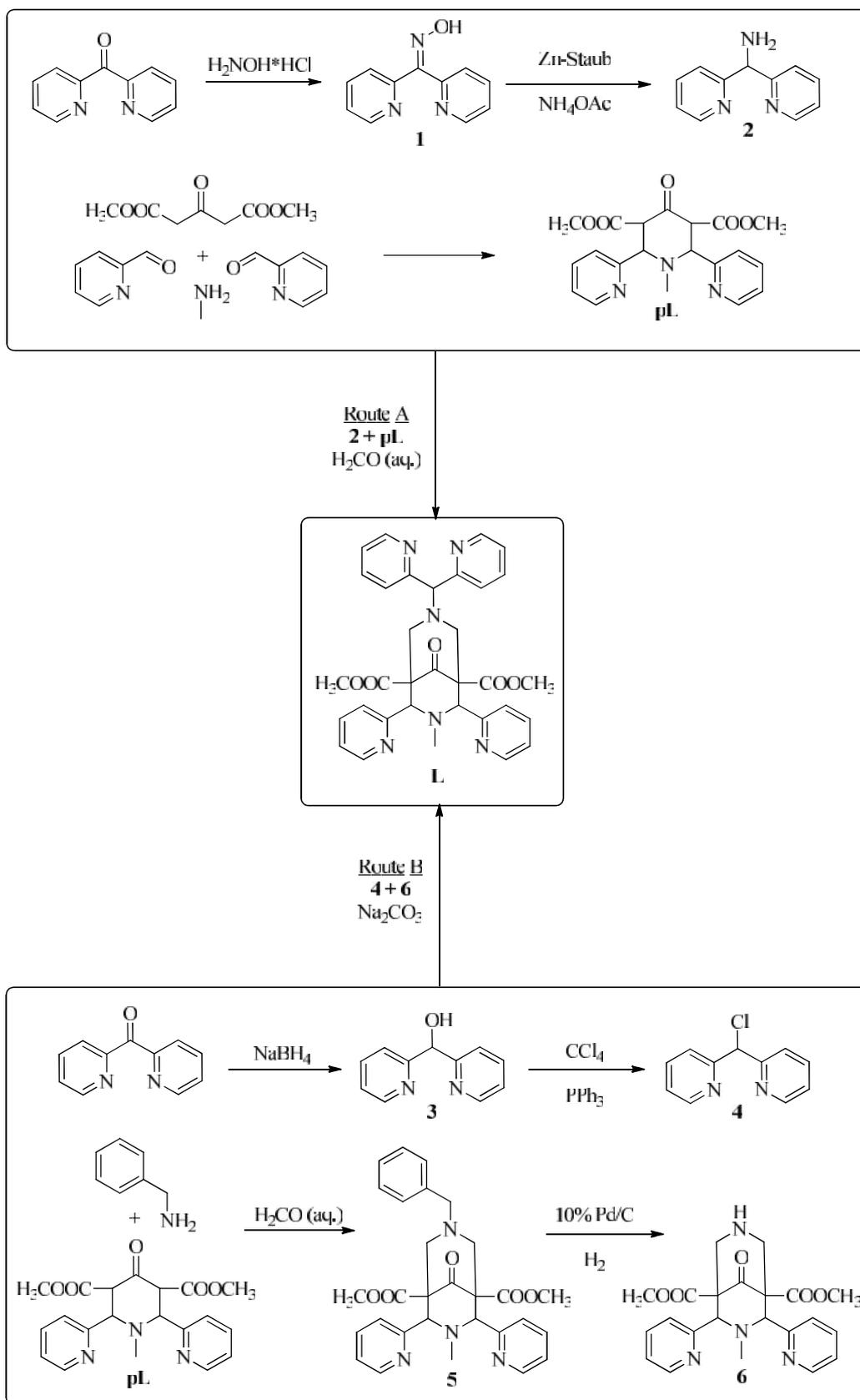


Abbildung 2.1: Ligand L

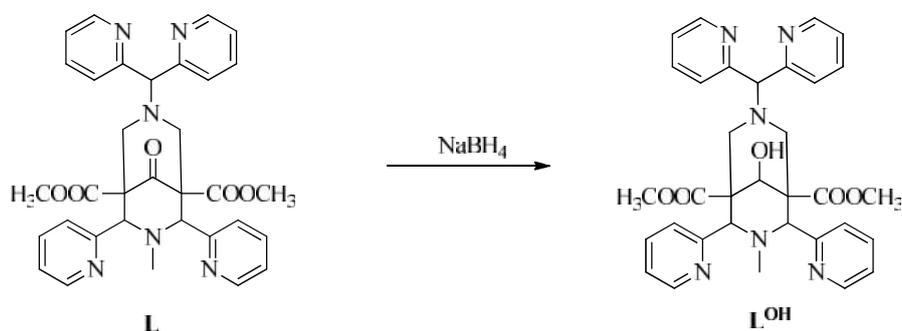
Zur Kupplung des Bispidons an ein Farbstoffmolekül stehen mehrere Funktionalitäten des Liganden zur Disposition. Entweder kann die Verbindung über die Ketogruppe am C9 (Abbildung 2.1) oder über einen der beiden seitlichen Ester erfolgen. Die Ketogruppe am C9, die für eine Kupplung zum Alkohol reduziert werden muss, zeigt jedoch eine gewisse Reaktionsträgheit, so dass die Anbringung eines Fluoreszenzlabels an dieser Position synthetisch nur schwer realisierbar wäre. Die Estergruppen die sich an C1 und C5 befinden (Abbildung 2.1) eignen sich auch nur bedingt zur Verbindung mit einem Farbstoff, da die Verseifung der Ester und die nachfolgende Kupplung nicht selektiv an einer Position stattfinden kann. Insofern sollte an der Position N7 ein Rest eingeführt werden der eine Koordination an $[(bpy)_2Ru]^{2+}$ ermöglicht, sodass der resultierende Ruthenium(II)polypyridinkomplex als Fluoreszenzlabel agieren kann und die noch freie Kavität des Bispidons zur Koordination von $^{64}Cu^{II}$ zur Verfügung steht.

Die Synthese des Liganden **L** (Abbildung 2.1) erfolgte zuerst nach der klassischen Route über zwei aufeinander folgende doppelte Mannichreaktionen. Das Einführen der Di-(2-pyridyl)methyl-Donoreinheit erfolgte über die Mannichreaktion des literaturbekannten Di-(2-pyridyl)methylamins^[123] (**2**) mit wässriger Formaldehydlösung und dem bekannten Npy₂-Piperidon (**pL**)^[88]. Das Di-(2-pyridyl)amin (**2**) wurde in der publizierten 2-Stufen-Sequenz dargestellt.^[123] Das kommerziell erhältliche Di-(2-pyridyl)keton wird hierbei mit Hydroxylamin-Hydrochlorid in das entsprechende Oxim (**1**) überführt, aus dem durch Reduktion mit Zinkstaub das entsprechende Amin (**2**) erhalten werden kann. Da die letzte Stufe der Ligandensynthese zu **L** jedoch nur eine maximale Ausbeute von 16% aufwies, wurde eine weitere Syntheseroute entwickelt, die den entsprechenden Di-(2-pyridyl)methyl-Rest über eine S_N2-Alkylierung am freien Stickstoff N7 einer Bispidon-Vorstufe einführt. Um ein sekundäres Amin an der N7-Position zu erhalten, wurde analog der bereits publizierten Synthese von Black *et al.*^[95] verfahren. Bei Verwendung von Benzylamin als Aminkomponente zur Komplettierung des Bispidons, wurde am Stickstoff N7 eine latente Benzylschutzgruppe eingeführt. Durch Hydrierung von (**5**) mit 10% Palladium auf Aktivkohle konnte der Benzylrest abgespalten werden, um das freie Amin (**6**) zu erhalten.^[124] Der Di-(2-pyridyl)methyl-Rest wurde in dieser konvergenten Synthese durch Alkylierung des N7-Stickstoffs mit Di-(2-pyridyl)methylchlorid (**4**), Na₂CO₃ als Hilfsbase und katalytischen Mengen NaI eingeführt. Das Di-(2-pyridyl)methylhalogenid (**4**) wurde nach einer leicht abgeänderten zweistufigen Synthese^[125] hergestellt. Das in der ersten Route verwendete Di-(2-pyridyl)keton wurde im ersten Schritt mittels NaBH₄ zum sekundären Alkohol (**3**) reduziert. Im nächsten Schritt wurde das Di-(2-pyridyl)methanol (**3**) in einer Appel-Reaktion zum entsprechenden Chlorid funktionalisiert. Durch diese Reaktionsführung war es möglich, nach der Alkylierung an N7, den Liganden **L** in einer Ausbeute von 53% zu erhalten. Da das Bispidon bei Reaktions-Route A mittels des Di-(2-pyridyl)methylamin (**2**) gebildet wird und dieser Rest einen intrinsisch hohen sterischen Anspruch hat, kann angenommen werden, dass die geringe Ausbeute von nur 16% aus einer bevorzugten Bildung eines anderen Isomers, wie z.B. der *endo-exo*-Konfiguration des Bispidongerüsts, resultiert. Das Vorliegen dieser Konfiguration wurde bei Route A jedoch nicht nachgewiesen. Da es sich bei der Mannichreaktion um eine Gleichgewichtsreaktion handelt, kann die geringe Ausbeute auch auf die Lage des Gleichgewichtes zurückzuführen sein, das sich in diesem Fall zu Gunsten des Eduktes ausrichtet. Die beiden Syntheserouten sind in Schema 2.1 einander gegenübergestellt.



Schema 2.1: Synthese des Liganden **L** auf zwei verschiedenen Routen

Da sich Bispidone, die eine Ketofunktion an der C9-Position besitzen, bedingt durch das Gleichgewicht der Mannich-Reaktion in stark saurem bzw. stark alkalischem Milieu durch Retro-Mannich-Reaktion zersetzen, wurde die Ketofunktion zum korrespondierenden sekundären Alkohol reduziert. Die Reduktion erfolgte analog der von Holzgrabe *et. al.*^[126] publizierten Reaktionsführung mittels NaBH_4 in 1,4-Dioxan-Wasser-Gemisch in 93%iger Ausbeute (Schema 2.2). Diese Reaktionsführung hat zudem den Vorteil, dass nur eines der zwei möglichen Epimere des Alkohols gebildet wird.



Schema 2.2: Reduktion des Liganden **L** zu **L^{OH}**

Mit den so synthetisierten Liganden **L** und **L^{OH}** wurden mit einer Reihe von Übergangsmetallen (Cu^{II} , Fe^{II} , Mn^{II}) Komplexe dargestellt. Diese wurden röntgenkristallographisch und spektroskopisch charakterisiert und mit Komplexen ähnlicher Liganden verglichen.

2.1.2. Synthese und Eigenschaften der $(\text{bpy})_2\text{Ru}^{\text{II}}$ - und $(\text{bpy})_2\text{Ru}^{\text{II}}\text{Cu}^{\text{II}}$ -Komplexe

Der Ligand **L** wurde mit einem Äquivalent $[\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{Cl}_2]$ umgesetzt, um durch die Koordination der Di-(2-pyridyl)methyl-Einheit an ein Ru^{II} -Zentrum einen Fluoreszenz-aktiven Ruthenium-Komplex zu generieren. Der so erhaltene Komplex wurde auf die Lebensdauer der Fluoreszenz hin untersucht. Des Weiteren wurde die Löschung der Fluoreszenz durch Koordination eines Cu^{II} -Ions durch die noch vakante Kavität des Liganden studiert. Wenn keine Löschung der Fluoreszenz zu beobachten wäre, würde sich der $\text{Cu}^{\text{II}}\text{Ru}^{\text{II}}$ -Komplex als bimodales Kontrastmittel eignen, da hier das formale System $[(\text{bpy})_2\text{Ru}(\text{L})]^{2+}$ für *optical imaging* zur Verfügung stünde und durch Koordination von $^{64}\text{Cu}^{\text{II}}$ das formale System $[(\text{L})^{64}\text{Cu}]^{2+}$ als PET-Tracer fungieren würde

Ru^{II} polypyridinkomplexe sind für ihre einzigartige Kombination aus Stabilität, besonderen Redoxeigenschaften, Lumineszenz und ihre lange Lebensdauer im angeregten Zustand bekannt. Als Prototyp ist $[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{bpy})_3]^{2+}$ die am ausgiebigsten studierte und derivatisierte Verbindung. Für den durch Absorption eines Photons erreichten angeregten Zustand A^* einer Spezies sind verschiedene Wege der Relaxation und Deaktivierung zum Erreichen des Grundzustands möglich (Abbildung 2.2). Einerseits kann eine photochemische Reaktion (wie z.B. Ligandenaustausch, Elektronentransfer und Oxidation) stattfinden, bei der das angeregte Edukt A^* in ein Produkt transformiert wird oder durch Stoß mit einer anderen Komponente B kann es zu Deaktivierungsprozessen kommen, woraus das Edukt A im Grundzustand resultiert oder das Produkt aus einer Reaktion mit B. Andererseits kann es durch strahlungslose Relaxationsprozesse zu einer Deaktivierung von A^* unter Wärmeentwicklung kommen oder durch Emission von Strahlung zu Lumineszenz.

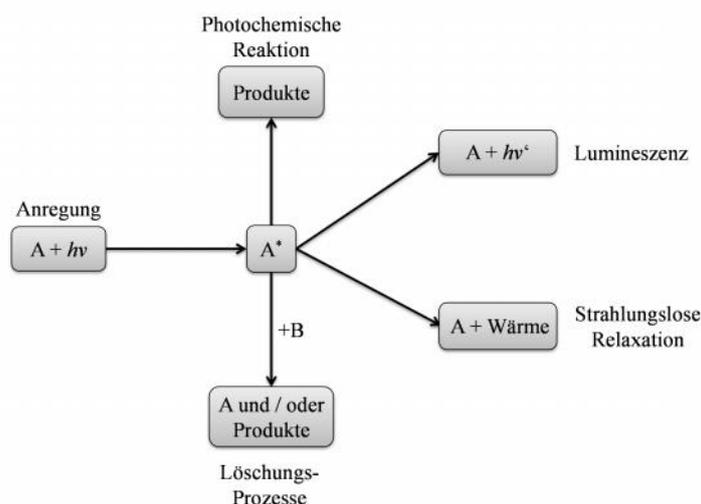


Abbildung 2.2: Mögliche Relaxationsprozesse von angeregten Ruthenium(II)polypyridinkomplexen

Lumineszenz als Überbegriff lässt sich in Fluoreszenz und Phosphoreszenz unterteilen, die durch die Lebensdauer ihres angeregten Zustands definiert sind, sowie durch die Spinmultiplizität von Grund- und angeregtem Zustand. Das Jablonski-Diagramm (Abbildung 2.3) zeigt die nach Anregung aus einem Singulett-Grundzustand (S_0) in einen angeregten Singulett-Zustand (S_1) möglichen Pfade der Deaktivierung. Nach Absorption eines Photons $\text{A}(S_0) \rightarrow \text{A}^*(S_1)$ kann der angeregte Singulett-Zustand entweder strahlungslos (*internal conversion*) oder durch Fluoreszenz mittels Emission eines Photons relaxieren. Übergänge zwischen Zuständen gleicher Spinmultiplizität gelten als erlaubt und zeichnen sich durch intensive Banden und kurze Lebensdauern aus.

Der angeregte Triplett-Zustand (T_1) lässt sich durch das bestehende Symmetrieverbot nicht direkt aus dem Singulett-Grundzustand (S_0) populieren, jedoch durch Deaktivierung der höheren angeregten Zustände $S_1 \rightarrow T_1$ (*intersystem crossing*). Die Relaxation aus dem T_1 -Zustand kann nun entweder strahlungslos durch weiteres *intersystem crossing* ($T_1 \rightarrow S_0$) oder durch Emission von Strahlung mittels Phosphoreszenz erfolgen. Da der Übergang zwischen Zuständen verschiedener Spinmultiplizität allgemein hin als verboten anzusehen ist, zeichnen sich diese Übergänge zwar durch weniger intensive Banden aus, jedoch auch durch verlängerte Lebensdauern des angeregten Zustands, woraus das bei der Phosphoreszenz beobachtbare Nachleuchten nach beendeter Anregung resultiert.^[127]

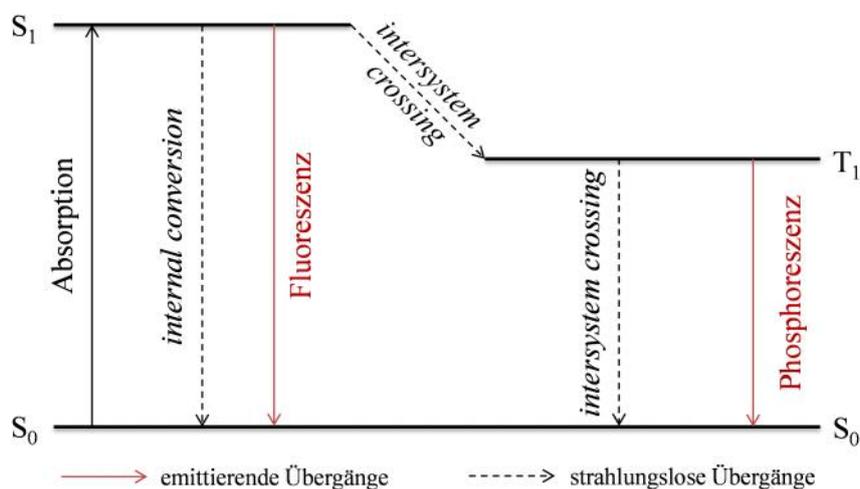


Abbildung 2.3: Jablonski-Diagramm

Die Synthese des $[(bpy)_2Ru(L)]^{2+}$ Komplexes wurde analog der in der Literatur publizierten Methode durchgeführt. Für die Untersuchung des Einflusses der Koordination von Cu^{II} auf das Fluoreszenzverhalten des Komplexes $[(bpy)_2Ru(L)]^{2+}$ wurde erst der Ru^{II} -Komplex gebildet und im zweiten Schritt das Cu^{II} koordiniert. Bei einer Koordination von $^{64}Cu^{II}$ wäre die Sequenz analog. Im Gegensatz dazu erfolgte die Synthese des dinuklearen $Cu^{II}Ru^{II}$ -Komplexes, ebenfalls analog der Literatur, in zwei Stufen, wobei erst der Cu^{II} -Komplex gebildet wurde und in einem zweiten Schritt die $Ru(bpy)_2$ -Einheit an den dpm-Donor koordinierte, da dies hinsichtlich der Ausbeuten vorteilhafter war und für den resultierenden Komplex nicht von Relevanz sein sollte.^[128]

Elektronische Eigenschaften:

Für Ru^{2+} als d^6 -System sind drei Übergänge zu beachten (Abbildung 2.4). Die jeweiligen Niveaus können Singulett- oder Triplett-Charakter haben.^[129-132] Das UV/vis-Spektrum von $[(\text{L})\text{Ru}(\text{bpy})_2](\text{PF}_6)_2$ in MeOH (Abbildung 2.5) zeigt die für Ru^{II} polypyridin-Komplexe typische Absorption bei 458 nm, die dem MLCT-Übergang (*metal ligand charge transfer*) ($M \rightarrow L^*$) zugeordnet werden kann, ebenso wie die Absorption bei 247 nm. Die intensive Bande bei 349 nm sowie die Schulter bei 425 nm könnte dem ^3MC -Übergang (*metal centered*) ($M \rightarrow M^*$) zugeordnet werden. Im weiteren Vergleich mit dem Absorptionsspektrum von $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ kann die Bande bei 290 nm dem LC-Übergang (*ligand centered*) ($L \rightarrow L^*$) der Bipyridin-Liganden zugeordnet werden.^[127]

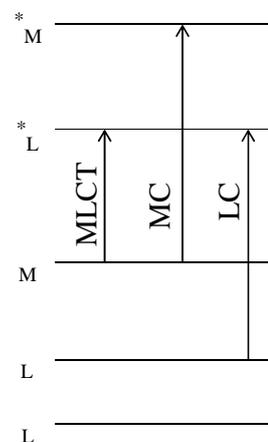


Abbildung 2.4: Mögliche Übergänge des Ru^{II}

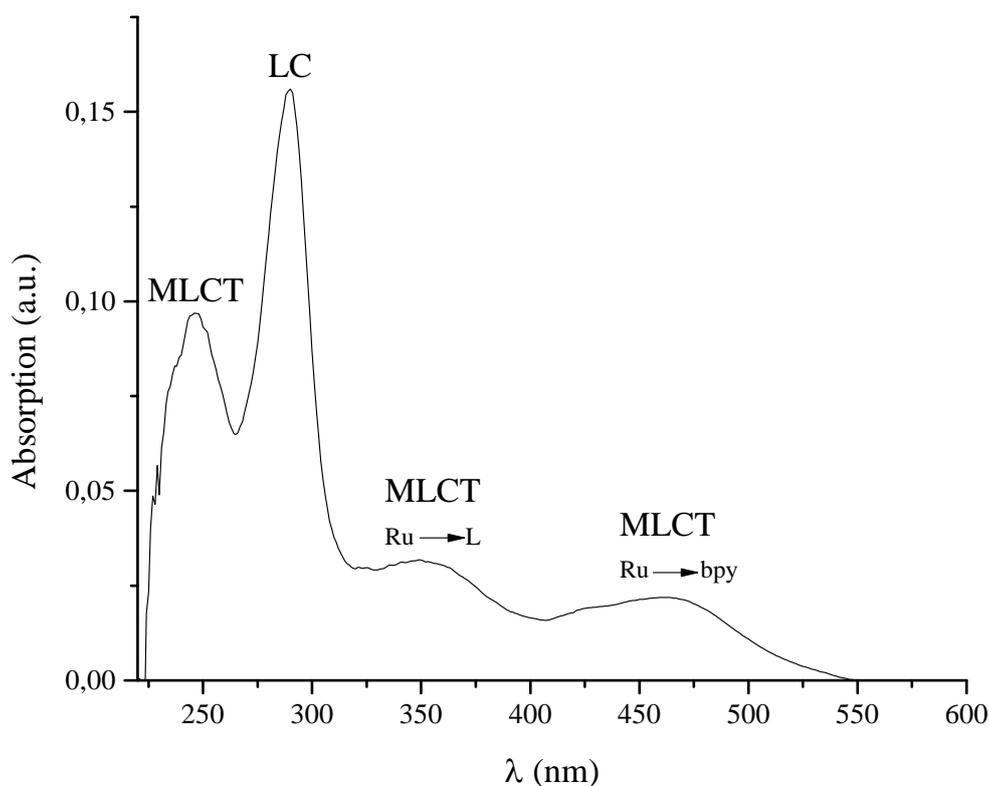


Abbildung 2.5: UV/vis-Spektrum des Komplexes $[(\text{bpy})_2\text{Ru}(\text{L})]^{2+}$ 10^{-5}M in MeOH

Das Auftreten des ^3MC -Übergangs, der den niedrigsten aktivierten Zustand darstellt, wäre bei Raumtemperatur in dieser Intensität eher ungewöhnlich. Dennoch fällt nicht nur in der Gegenüberstellung von $[(\text{bpy})_2\text{Ru}(\text{L})]^{2+}$ mit $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$, sondern auch neben einem anderen $\text{Ru}(\text{bpy})_2$ -Bispidon $[(\text{bpy})_2\text{Ru}(\text{N}_2\text{py}_2\text{-bpy}^{\text{Me}})]^{2+}$ (Abbildung 2.6)^[128] die relativ große Intensität dieser Bande im Absorptionsspektrum von $[(\text{bpy})_2\text{Ru}(\text{L})]^{2+}$ auf. Da jedoch Ru^{II} -Komplexen mit einem heterogenen Ligandensystem wie z.B. $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{biq})_1]^{2+}$ ^[133] ($\text{biq} = 2,2'$ -Biquinolin) und $[\text{Ru}(\text{phen})_{2-n}(\text{pq})_{1+n}]^{2+}$ ^[134] ($n = 0,1$) ($\text{phen} = 1,10$ -Phenanthrolin, $\text{pq} = 2$ -(2-Pyridyl)quinolin) zwei getrennte MLCT-Übergänge im Absorptionsspektrum zeigen, die jeweils einem der Ligandensysteme zugeordnet werden, und das Ligandensystem des Komplexes $[(\text{bpy})_2\text{Ru}^{\text{II}}(\text{L})]^{2+}$ ebenfalls heterogen ist, kann davon ausgegangen werden, dass es sich bei der Absorption bei 349nm nicht um einen ^3MC -Übergang handelt, sondern vielmehr um einen MLCT-Übergang zum Liganden L.

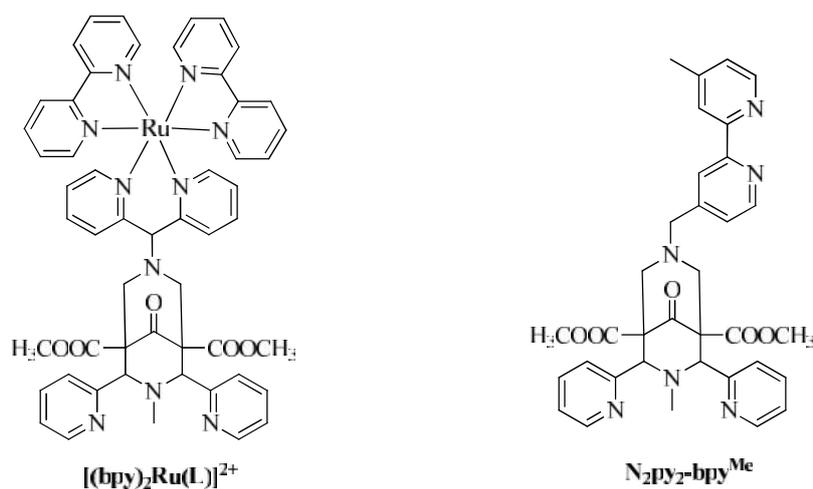


Abbildung 2.6: Struktur des dargestellten Komplexes $[(\text{bpy})_2\text{Ru}(\text{L})]^{2+}$ sowie eines weiteren bekannten Liganden ($\text{N}_2\text{py}_2\text{-bpy}^{\text{Me}}$) mit Möglichkeit zur Ausbildung eines $(\text{bpy})_2\text{Ru}^{\text{II}}$ -Komplexes^[128]

Fluoreszenzeigenschaften

Zur Untersuchung der Lumineszenz-Eigenschaften von $[(bpy)_2Ru(L)]^{2+}$ wurden Emissionsspektren bei Anregung von 450 nm und 370 nm gemessen (Abbildung 2.7) und die Lebensdauern der jeweiligen angeregten Zustände bestimmt. Die Bestimmung der Lebensdauern erfolgte gegen den Standard LUDOX (10^{-6} M in Wasser). Die erhaltenen Daten wurden mittels des Integrals (I) gegen den Standard gefittet. Durch Zugabe von Cu^{II} wurde untersucht, ob eine Löschung der jeweiligen Lumineszenz stattfindet, wenn Cu^{II} koordiniert. Das Integral (I) beschreibt die Entfaltung des Messsignals, da die gemessene Intensität mit einer Funktion der Anregungsquelle gefaltet ist. Die Funktion der Antwort des Systems auf einen Impuls IRF (*impulse response function*) wäre mit einer δ -Funktion für den Anregungsimpuls und einer δ -Funktion für die Impulsantwort des Instruments zu beobachten. Jeder Anregungspuls wird als eine Reihe von δ -Funktionen mit verschiedenen Amplituden angesehen, die die Probe zu einer Impulsantwort anregen; mit einer Intensität proportional zur Amplitude der δ -Funktion. Die Funktion $I(t)$ beschreibt das Integral über die Summe aller Impulsantworten, die durch die einzelnen δ -Funktionen des Anregungsimpulses zu den Zeitpunkten t hervorgerufen wurden.^[135]

$$I(t) = \int_{-\infty}^t IRF(t') \sum_{i=1}^n A_i e^{-\frac{t-t'}{\tau}} dt' \quad (\text{I})$$

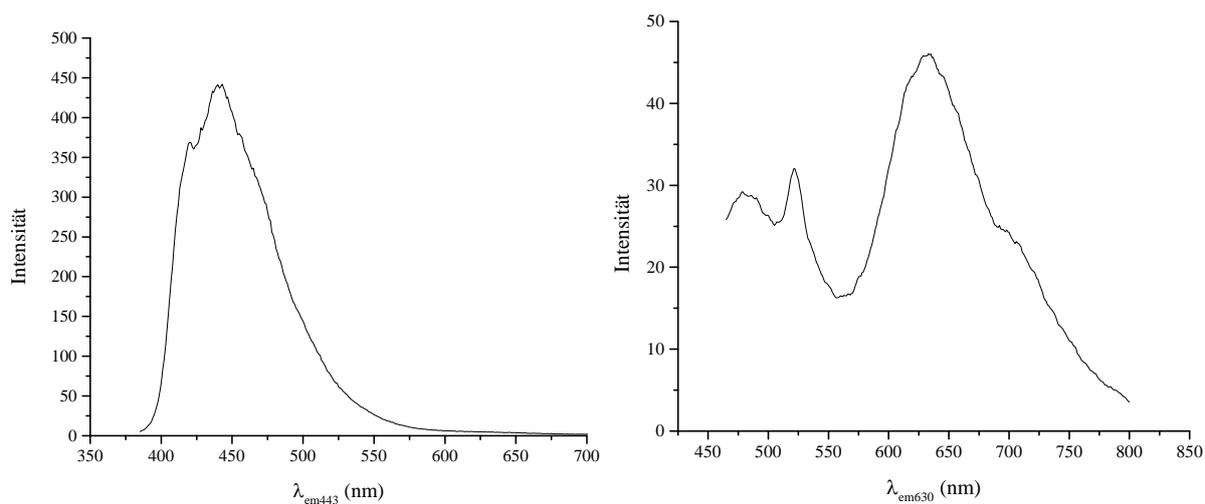


Abbildung 2.7: Fluoreszenzspektren des Komplexes $[(bpy)_2Ru(L)](PF_6)_2$ 10^{-5} M in MeOH bei Anregung von 370 nm (links) und 450 nm (rechts)

Die Anregung bei 450nm der MLCT Bande führt zu der für Ru^{II}polypyridin-Komplexe typischen Emission bei 630nm, jedoch ist die Lumineszenz in Hinblick auf ihre Intensität relativ schwach ausgeprägt. Die Bestimmung der Lumineszenzlebensdauern (Abbildung 2.8) führte zu zwei Komponenten verschiedener Lebensdauern. Anhand der Intensitäten lässt sich jedoch die Komponente mit der Lebensdauer von $\tau = 71,2(\pm 2,2)$ ns, die zu 96,8% vorhanden ist, als Hauptkomponente identifizieren, im Gegensatz zu der zu 3,2% vorhandenen Komponente mit einer Lebensdauer von $2,49(\pm 0,36)$ ns.

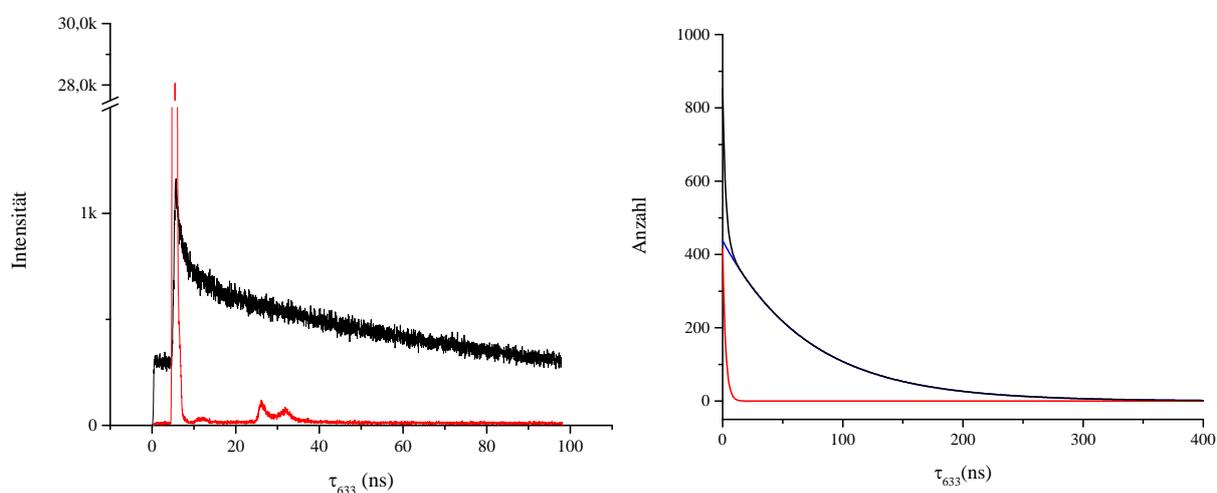


Abbildung 2.8: Bestimmung der Fluoreszenzlebensdauer von $[(bpy)_2Ru(L)](PF_6)_2$ 10^{-5} M in MeOH bei Anregung mit 450nm (links, schwarze Linie) im Vergleich mit LUDOX 10^{-6} M in H₂O (links, rote Linie), Häufigkeit der jeweiligen Lebensdauer (rechts, rot: $2,49(\pm 0,36)$ ns, blau: $71,2(\pm 2,2)$ ns, schwarz: Summe)

Nicht nur die Absorptionsbande von 450nm Lumineszenz-aktiv, bei Anregung mit einer Wellenlänge von 370nm wurde eine weitere Emission bei 443nm detektiert. Dieses Verhalten ist durchaus nicht ungewöhnlich und wurde ebenfalls bei dem Komplex $[Ru(phen)_{2-n}(pq)_{1+n}]^{2+}$ ($n=0,1$) beobachtet der zwei Emissionen bei 560nm und 650nm zeigt.^[134] Diese Emission zeichnet sich, verglichen mit der Emission bei 633nm, durch ihre hohe Intensität aus. Die Bestimmung der Fluoreszenzlebensdauer führte in diesem Fall eindeutig zu nur einer Komponente mit einer Lebensdauer von $\tau = 3,20(\pm 0,05)$ ns (Abbildung 2.9). Da zwei Absorptionsbanden mit zugehöriger Emission detektiert wurden, die jeweils auch verschiedene Fluoreszenzlebensdauern aufweisen, kann von zwei getrennten Lumineszenz-relaxierenden Übergängen ausgegangen werden. Einer der Übergänge ist der Übergang MLCT (Ru \rightarrow bpy). Diesem Übergang kann die für Ru-Bipyridine charakteristische Absorptionsbande von 458nm mit der dazugehörigen ebenso charakteristischen Emission bei 633nm zugeordnet werden.

Der andere via Lumineszenz relaxierende Übergang ist MLCT (Ru→L). Diesem Übergang kann die Absorptionsbande bei 370nm mit der zugehörigen Emission bei 450nm zugeordnet werden sowie die sehr kurze Lebensdauer von $\tau = 3,20(\pm 0,05)$ ns. Die ungewöhnlich kurze Lebensdauer kann durch die fehlende Möglichkeit der Delokalisation im dpm-Rest erklärt werden, die im Gegensatz dazu bei Bipyridinliganden gegeben ist und einen großen Einfluss auf das Fluoreszenzverhalten von Ruthenium(II)polypyridinkomplexen hat.^[136] Ausgewählte spektroskopische Daten sind mit denen von Vergleichskomplexen in Tabelle 2.1 aufgelistet.

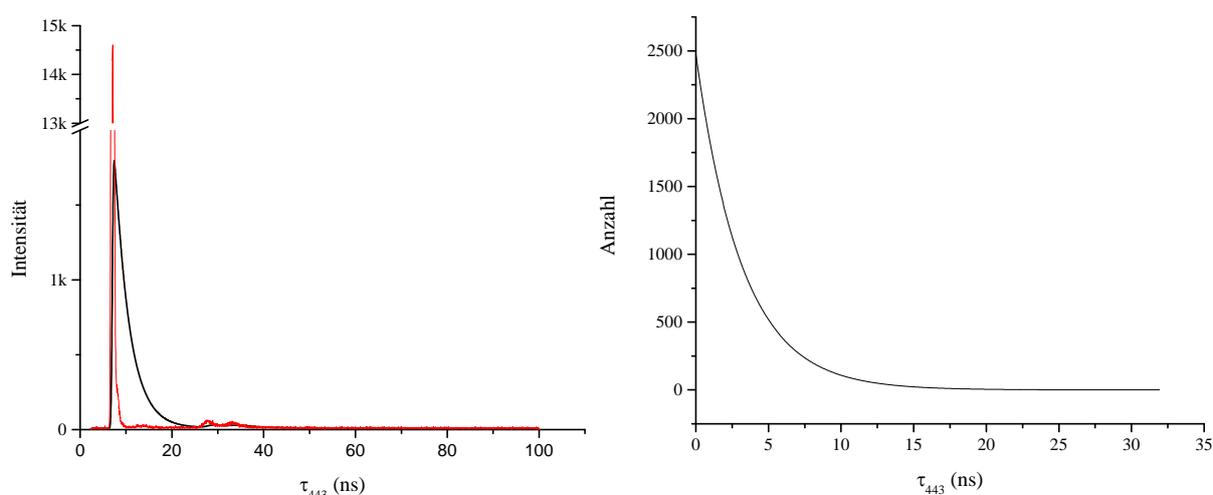


Abbildung 2.9: Bestimmung der Fluoreszenzlebensdauer von $[(bpy)_2Ru(L)](PF_6)_2$ $10^{-5}M$ in MeOH bei Anregung mit 370nm (links, schwarze Linie) im Vergleich mit LUDOX $10^{-6}M$ in H_2O (links, rote Linie), Häufigkeit der jeweiligen Lebensdauer (rechts)

Tabelle 2.1: Ausgewählte spektroskopische Daten der mononuklearen Ru^{II} und der dinuklearen $Cu^{II}Ru^{II}$ -Komplexe der Liganden L und $N_2py_2-bpy^{Me}$ sowie von $[Ru(bpy)_3]^{2+}$

| | abs [nm] ($[M^{-1}cm^1]$) | em [nm] | [ns] |
|--|------------------------------|---------|---------------------|
| $[(bpy)_2Ru(L)]^{2+}$ | 458 (2192) | 633 | 71,2 ($\pm 2,2$) |
| | 349 (3148) | 443 | 3,20 ($\pm 0,05$) |
| $[(bpy)Ru(N_2py_2-bpy^{Me})]^{2+}$ | 453 (16100) ^[128] | 618 | 172 |
| $[Ru(bpy)_3]^{2+}$ | 453 (14650) ^[136] | 620 | 720 |
| $[(bpy)_2Ru(\mu-L)Cu(Cl)_2]^{2+}$ | 484 (5968) | — | — |
| $[(bpy)_2Ru(\mu-(N_2py_2-bpy^{Me}))Cu(Cl)_2]^{2+}$ | 453 (18100) ^[128] | — | — |

Der Einfluss der Koordination von Cu^{II} durch die vakante Kavität des Bispidons des Komplexes $[(\text{L})\text{Ru}(\text{bpy})_2](\text{PF}_6)_2$ auf das Lumineszenzverhalten wurde in mehreren Stufen studiert. Nach der Zugabe von 1 eq $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{ClO}_4)_2$ wurden Fluoreszenzspektren bei 450 nm und 370 nm aufgenommen. Nach einer Wartezeit von 20 Minuten erfolgte die Aufnahme des nächsten Spektrums und nach der Zugabe von weiteren 2 eq $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{ClO}_4)_2$, wodurch ein Überschuss an Cu^{II} garantiert ist, wurde ein weiteres Spektrum aufgenommen. Die Spektren der jeweiligen Anregungswellenlänge sind in Abbildung 2.10 gezeigt.

Es fällt auf, dass die erwartete Fluoreszenzlöschung fast ausschließlich bei der Anregung von 370 nm zu beobachten ist. Direkt nach Zugabe des Cu^{II} sinkt die Intensität der Fluoreszenz auf 21%, um dann stetig weiter abzunehmen. Im Vergleich mit der Intensität der Fluoreszenz ohne Cu^{II} zeigt die letzte Messung eine Intensitätsabnahme 91%. Die Lumineszenz bei $\lambda_{\text{em}} 633 \text{ nm}$ ($\lambda_{\text{exc}} 450 \text{ nm}$) wird im Vergleich zu der anderen Bande kaum gelöscht. Da $\text{Cu}^{\text{II}}\text{Ru}^{\text{II}}$ -Komplexe für ihren photoinduzierten Elektronentransfer bekannt sind, wäre anzunehmen, dass die Fluoreszenzlöschung der Bande $\lambda_{\text{em}} 443 \text{ nm}$ ($\lambda_{\text{exc}} 370 \text{ nm}$) durch einen Elektronentransfer zwischen Ru^{II} und Cu^{II} als strahlungslose Deaktivierung zustande kommt.

Die marginale Löschung der Lumineszenz bei $\lambda_{\text{em}} 633 \text{ nm}$ ($\lambda_{\text{exc}} 450 \text{ nm}$) wäre dadurch zu erklären, dass dieser Zustand nicht an einem photoinduzierten Elektronentransfer beteiligt ist und weiterhin durch Emission relaxiert.

Die Ergebnisse der Löschungsexperimente untermauern die Annahme der zwei getrennten Lumineszenz-relaxierenden Übergänge. Die Löschung der Fluoreszenz bei $\lambda_{\text{em}} 443 \text{ nm}$ ($\lambda_{\text{exc}} 370 \text{ nm}$) des Übergangs ($\text{Ru} \rightarrow \text{L}$) könnte durch die räumliche Nähe zum Cu-Zentrum erklärt werden, wodurch es zu einem Elektronentransfer kommen kann. Die Emission bei $\lambda_{\text{em}} 633 \text{ nm}$ ($\lambda_{\text{exc}} 450 \text{ nm}$) Übergangs ($\text{Ru} \rightarrow \text{bpy}$) würde aufgrund der größeren Entfernung zum Cu-Zentrum kaum gelöscht. Jedoch bleibt zu sagen, dass die Mechanismen der Fluoreszenzlöschung sowie die photoelektronischen Eigenschaften dieses Komplexes noch nicht vollständig geklärt sind.

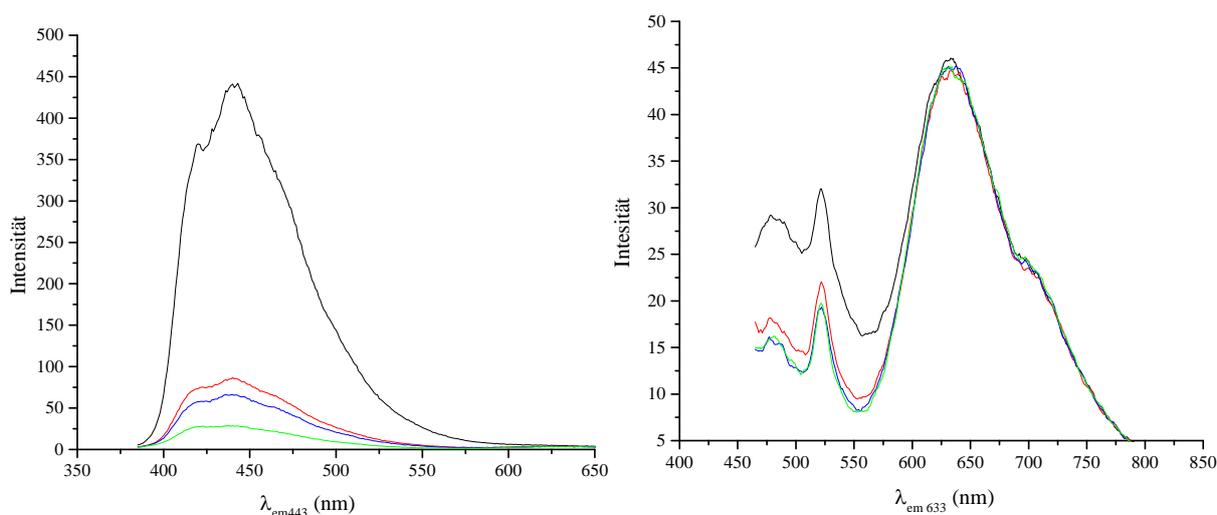


Abbildung 2.10: Experiment zur Fluoreszenzlöschung, Fluoreszenzspektren des Komplexes von $[(bpy)_2Ru(L)](PF_6)_2$ $10^{-5}M$ in MeOH bei Anregung mit 370 nm (links) und 450 nm (rechts), schwarz: 0 eq Cu(II); rot: 1 eq Cu(II), blau: 1 eq Cu(II), 20 min Wartezeit; grün: nach 20 min Wartezeit erneute Zugabe von weiteren 2 eq Cu(II).

Da es bei der Koordination von Cu^{II} durch $[(L)Ru(bpy)_2]^{2+}$ nur eine der beiden Fluoreszenzen gelöscht wird, wäre die Anwendung des Systems als bimodales Kontrastmittel für die Kombination PET/OI prinzipiell möglich. Jedoch kann angenommen werden, dass die Lumineszenz bei $\lambda_{em} 633nm$ ($\lambda_{exc} 450nm$) für eine Anwendung im optischen Bildgebungsverfahren eine zu geringe Intensität aufweist. Allerdings könnte dieses System für eine Anwendung als Sensor, der durch Fluoreszenzlöschung das Vorhandensein spezifischer, divalenter Übergangsmetallionen wie z.B. Cu^{II} anzeigt, bzw. für eine Anwendung in der photoinduzierten Katalyse evaluiert werden.^[128]

Tabelle 2.2: Redoxpotentiale der mononuklearen Ru^{II} bzw. Cu^{II} -Komplexe und der dinuklearen $Cu^{II}Ru^{II}$ -Komplexe der Liganden L und $N_2py_2-bpy^{Me}$ ^[128] sowie weiterer Ru^{II} bipyridylkomplexe^[127]

| | $E_{1/2}$ [mV] (vs. Fc) in MeCN | |
|---|---------------------------------|----------------|
| | Ru^{II}/Ru^{III} | Cu^I/Cu^{II} |
| $[(bpy)_2Ru(L)]^{2+}$ | +495 | — |
| $[Cu(L)](ClO_4)_2$ | — | -678 |
| $[(bpy)_2Ru(\mu-L)Cu(Cl)_2]^{2+}$ | +447 | -657 |
| $[(bpy)_2Ru(N_2py_2-bpy^{Me})]^{2+}$ | +986 | — |
| $[Cu(N_2py_2-bpy^{Me})](ClO_4)_2$ | — | -699 (irr.) |
| $[(bpy)_2Ru(\mu-(N_2py_2-bpy^{Me})Cu(Cl)_2]^{2+}$ | +991 | -771 (irr.) |
| $[Ru(bpy)_3]^{2+}$ | 620 | — |
| $[(bpy)_2Ru(Cl)_2]$ | -280 | — |
| $[(bpy)_2Ru(CO)_2]$ | 1270 | — |

Es ist bekannt, dass ein Ligandenaustausch am Rutheniumzentrum, ausgehend von $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$, einen immensen Einfluss auf das Redoxpotential hat. Da die publizierten Redoxpotentiale gegen NHE referenziert sind, wurden sie zum Vergleich gegen Fc/Fc^+ umgerechnet, wobei für das Fc/Fc^+ -Paar ein Wert von 630 mV vs. NHE angesetzt wurde.^[137] So befindet sich das Redoxpotential von $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ bei 620 mV (umgerechnet vs. Fc/Fc^+);^[127] wird jedoch ein bpy-Ligand durch zwei Chloro-Liganden ausgetauscht ($[(\text{bpy})_2\text{Ru}(\text{Cl})_2]$), sinkt das Potential auf -280 mV (umgerechnet vs. Fc/Fc^+).^[127] Liganden wie CO, die als starke π -Akzeptoren fungieren, erhöhen das Potential auf über 1,27 V (umgerechnet vs. Fc/Fc^+).^[127] Das Redoxpotential des mononuklearen Komplexes $[(\text{bpy})_2\text{Ru}(\text{L})]^{2+}$ liegt reversibel bei 495 mV (vs. Fc/Fc^+) und kann dem metall-zentrierten $\text{Ru}^{\text{II}}/\text{Ru}^{\text{III}}$ Prozess zugeordnet werden. Verglichen mit dem anderen mononuklearen Bispidon-Rutheniumkomplex $[(\text{bpy})_2\text{Ru}(\text{N}_2\text{py}_2\text{-bpy}^{\text{Me}})]^{2+}$, dessen Potential bei 986 mV (vs. Fc/Fc^+) detektiert wurde, ist es deutlich negativer. Dies ist durch die unterschiedlichen Liganden zu erklären, die sich als Reste an der Bispidoneinheit befinden. Da es sich im Fall des hier vorgestellten Liganden **L** nicht um ein 2,2'-Bipyridin handelt, sondern um einen Di-(2-pyriyl)methyl-Rest (dpm), verhindert die Methylengruppe des dmp-Restes eine Delokalisation über beide Pyridinsysteme, wodurch ein kleineres Ligandenfeld induziert wird und ein negativeres Potential resultiert. Zudem ist anzunehmen, dass durch den Bipyridin-Rest im Komplex $[(\text{bpy})_2\text{Ru}(\text{N}_2\text{py}_2\text{-bpy}^{\text{Me}})]^{2+}$ eine Delokalisation über alle drei Bipyridin-Liganden stattfinden kann, was bei dem Komplex $[(\text{bpy})_2\text{Ru}(\text{L})]^{2+}$ nicht gegeben ist (Tabelle 2.2).

Das Cyclovoltammogramm des dinuklearen Komplexes $[(\text{bpy})_2\text{Ru}(\mu\text{-L})\text{Cu}(\text{Cl})_2](\text{ClO}_4)_2$ zeigt eine Verschiebung des $\text{Ru}^{\text{II}}/\text{Ru}^{\text{III}}$ -Potentials von 495 mV zu 447 mV, das $\text{Cu}^{\text{I}}/\text{Cu}^{\text{II}}$ Potential ändert sich jedoch nur geringfügig von -678 mV auf -657 mV, was auf eine Verschiebung der Elektronendichte von Ruthenium zum Kupferzentrum zurückzuführen sein könnte.

Die gemessenen Fluoreszenzlebensdauern und Redoxpotentiale mononuklearen Rutheniumkomplexes $[(\text{bpy})_2\text{Ru}(\text{L})](\text{PF}_6)_2$ bestätigen das im Allgemeinen schwächere Lumineszenz- und Redoxverhalten der Rutheniumkomplexe vom Typ $\text{Ru}(\text{LL})_n(\text{LL}')_{3-n}^{2+}$ (heterogenes Ligandensystem) gegenüber $\text{Ru}(\text{LL})_3^{2+}$ bzw. $\text{Ru}(\text{LL}')_3^{2+}$ (homogenes Ligandensystem), da bei Komplexen mit gemischten Ligandensystemen, keine vollständige Delokalisation über alle drei Liganden stattfinden kann, wie es auch beim Komplex $[(\text{bpy})_2\text{Ru}(\text{L})]^{2+}$ der Fall ist. Hier ist nur eine partielle Delokalisation über die beiden bpy-Liganden möglich, über den dpm-Liganden nicht.^[133, 134, 136]

Da der Ligand **L** bzw. **L^{OH}** ein Isomeres zu N_2py_4 bzw. $\text{N}_2\text{py}_4\text{OH}$ darstellt und N_2py_4 der bisher beste Ligand aus der Reihe der Bispidone für eine radiopharmazeutische Anwendung ist,^[59] wurden ebenfalls die Cu^{II} -Komplexe der Liganden **L** und **L^{OH}** näher untersucht.

2.1.3. Synthese und Eigenschaften der Cu^{II}-Komplexe

Die Synthese der Cu^{II}-Komplexe der Liganden **L** und **L^{OH}** erfolgte durch Vereinigung methanolischer Lösungen mit je einem Äquivalent des Liganden und einem Äquivalent wasserfreiem Cu(BF₄)₂, woraufhin sich die Lösung sofort tief-blau verfärbte. Nach dem Rühren der Lösungen bei RT für 16h wurde zur Kristallisation Diethylether in die Komplexlösungen eindiffundiert. Die resultierenden blauen Nadeln wurden röntgenkristallographisch und spektroskopisch in Lösung charakterisiert. Die Röntgenkristallstrukturen der Komplexe [(L)Cu^{II}]²⁺ und [(L^{OH})Cu^{II}]²⁺ sind in Abbildung 2.11 gezeigt. Das Koordinationspolyeder zeigt nicht den erhofften 6-fach koordinierten Komplex, sondern einen 5-fach koordinierten in Form einer quadratischen Pyramide. Das Bispidon-Gerüst koordiniert wie erwartet mit dem Ringstickstoff N7 als axialem Liganden sowie mit dem Ringstickstoff N3 und den Pyridinen py1, py2 und py3 als äquatoriale Liganden. Obwohl bei diesem hexadentaten Liganden **L** bei Absättigung aller Koordinationsstellen entweder eine pentagonale Pyramide oder ein verzerrtes trigonales Prisma theoretisch möglich wäre, zeigt die Struktur das gleiche Koordinationsverhalten wie im Fall des bekannten Bispidons N₂py₃₀ (siehe Ligandenverzeichnis). So koordiniert von dem Di-(2-pyridyl)methyl-Rest lediglich der Pyridinstickstoff von py3. Der andere Pyridindonor py4 zeigt zwar in Richtung des Metallzentrums, befindet sich jedoch in der Peripherie und ist mit 3,8930 Å verhältnismäßig weit vom Cu^{II}-Zentrum entfernt, aufgrund der Orientierung des Donors py4 kann jedoch eine Interaktion mit dem Cu^{II}-Zentrum vermutet werden. Denn im Vergleich mit den Komplexen des Liganden N₂py₃Ph^[138] (dieser trägt statt py4 einen Phenylrest) fällt auf, dass sich dieser Phenylrest in allen Strukturen oberhalb des Pyridins py3 befindet und nicht wie das Pyridin py4 im Fall von [(L)Cu]²⁺ und [(L^{OH})Cu]²⁺ neben py3. Da der dritte Pyridin-Donor py3 in äquatorialer Position *trans* zu N3 koordiniert, also außerhalb der Jahn-Teller-Achse, befindet sich die Bindungslänge im Bereich der anderen beiden Pyridindonoren py1 und py2, wenngleich sie etwas eingekürzt ist. Die Jahn-Teller-Achse des Komplexes verläuft entlang N7–Cu. Da in diesem Fall durch das nicht-koordinierende Gegenion BF₄ die zweite apikale Position *trans* zu N7 nicht besetzt ist, ist die Elongation entlang der Jahn-Teller-Achse mit 2,237 Å (Cu–N7) nicht so stark ausgeprägt wie im Falle des 6-fach koordinierten Chloro-Komplexes von N₂py₃₀ 2,368 Å (Cu–N7).

Zudem ist eine deutlichen Winkelaufweitung des Winkel N7–Cu–py1 um ca. 15° (im Vergleich mit $[(N_2py_{30})Cu]^{2+}$) ersichtlich, woraus eine leichte Verzerrung der quadratischen Grundfläche der Pyramide resultiert. Durch das Vorhandensein des zusätzlichen Pyridinrings, der nur als „Zuschauerligand“ fungiert, ist die freie Drehbarkeit an der Methylengruppe des dpm-Restes eingeschränkt, verglichen mit der Methylengruppe des Picolylrestes im Komplex des Liganden N_2py_{30} . Dieses und die sterischen Einflüsse, die hierdurch auf den Komplex wirken, führen zu einer Bindungskontraktion der Bindung Cu–py3 im Komplex im Vergleich mit $[(N_2py_{30})Cu]^{2+}$. Im Vergleich mit dem Cu^{II} -Komplex des isomeren Liganden N_2py_4 fällt nur die unterschiedliche Lage der Jahn-Teller-Achse auf, die im Komplex $[(N_2py_4)Cu^{II}]^{2+}$ nicht entlang N7–Cu–N3 verläuft, sondern entlang py1–Cu–py2. Es ist bekannt, dass die Ketogruppe am C9 nur unter wasserfreien Bedingungen als Ketofunktion erhalten bleibt, in nicht wasserfreiem Medium neigt sie zur Hydratbildung, bzw. wie im Falle von $[(L)Cu](BF_4)_2$ zur Ausbildung eines Halbacetals mit MeOH, da dies das zur Kristallisation verwendete Lösungsmittel darstellte. Ausgewählte Bindungslängen und Bindungswinkel sind in Tabelle 2.3 aufgelistet.

Tabelle 2.3: Ausgewählte Bindungslängen und Bindungswinkel der $Cu(II)$ -Komplexe der Liganden **L**, **L^{OH}** und der Vergleichsliganden N_2py_{30} und N_2py_4

| Distanz [Å] | $[(L)Cu^{II}]^{2+}$ | $[(L^{OH})Cu^{II}]^{2+}$ | $[(N_2py_{30})Cu^{II}Cl]^{+ [139]}$ | $[(N_2py_4)Cu]^{2+ [140]}$ |
|-----------------------|---------------------|--------------------------|-------------------------------------|----------------------------|
| Cu–N7 | 2,237(3) | 2,233(2) | 2,368(2) | 2,045(3) |
| Cu–N3 | 2,003(3) | 1,993(2) | 2,036(2) | 2,087(3) |
| Cu–py1 | 2,047(3) | 2,052(2) | 2,028(2) | 2,573(3) |
| Cu–py2 | 2,040(3) | 2,039(2) | 2,029(2) | 2,208(3) |
| Cu–py3 | 1,984(4) | 1,976(2) | 2,029(2) | 2,028(3) |
| Cu–py4 | 3,8930 | 3,8535 | — | 2,009(3) |
| N3–N7 | 2,934(4) | 2,929(8) | 2,915 | 2,83 |
| py1–py2 | 3,986(3) | 3,9935(1) | 3,995 | 4,67 |
| Bindungswinkel | | | | |
| [°] | | | | |
| N3–Cu–N7 | 87,41(13) | 87,57(8) | 82,53(6) | 86,43(12) |
| N3–Cu–py1 | 80,89(14) | 80,84(9) | 81,39(7) | — |
| N3–Cu–py2 | 80,73(14) | 80,79(9) | 80,94(7) | — |
| N3–Cu–py3 | 168,79(14) | 169,18(9) | 160,82(7) | 154,39(13) |
| N7–Cu–py1 | 104,53(14) | 103,72(8) | 88,32(6) | — |
| N7–Cu–py2 | 91,97(12) | 92,52(8) | 98,43(6) | — |
| py1–Cu–py2 | 154,62(13) | 154,84 | 160,07(7) | 148,53 |
| N7–Cu–py3 | 82,81(12) | 83,11(8) | 79,27(7) | — |

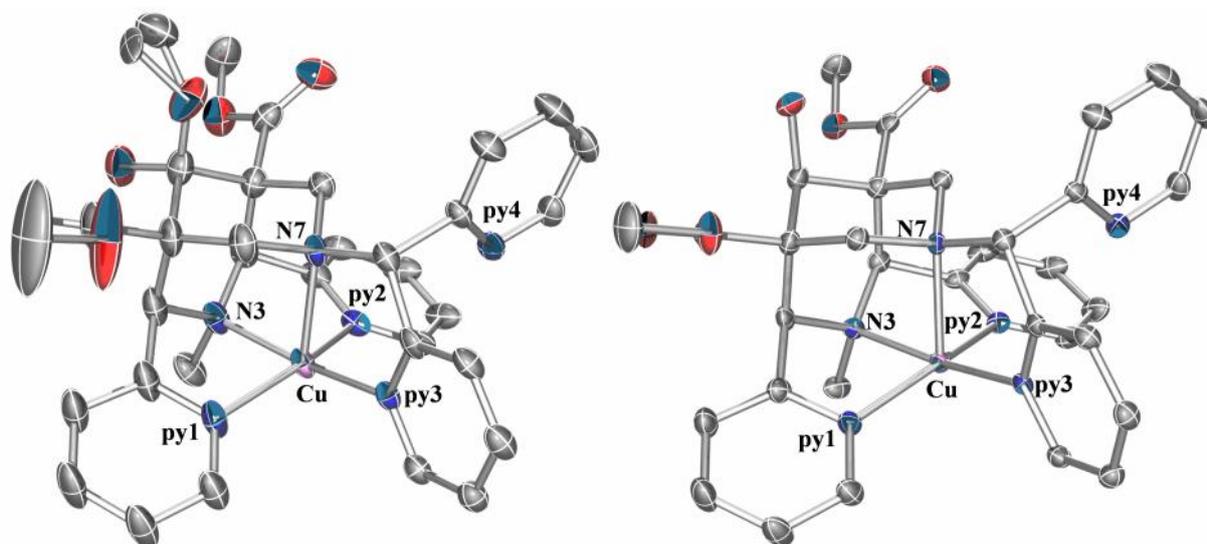


Abbildung 2.11: POV-Ray-Plots^[141] von $[(L)Cu^{II}]^{2+}$ (links) und $[(L^{OH})Cu^{II}]^{2+}$ (rechts), auf die Darstellung der Wasserstoffatome wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet. Ellipsoide sind mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% dargestellt.

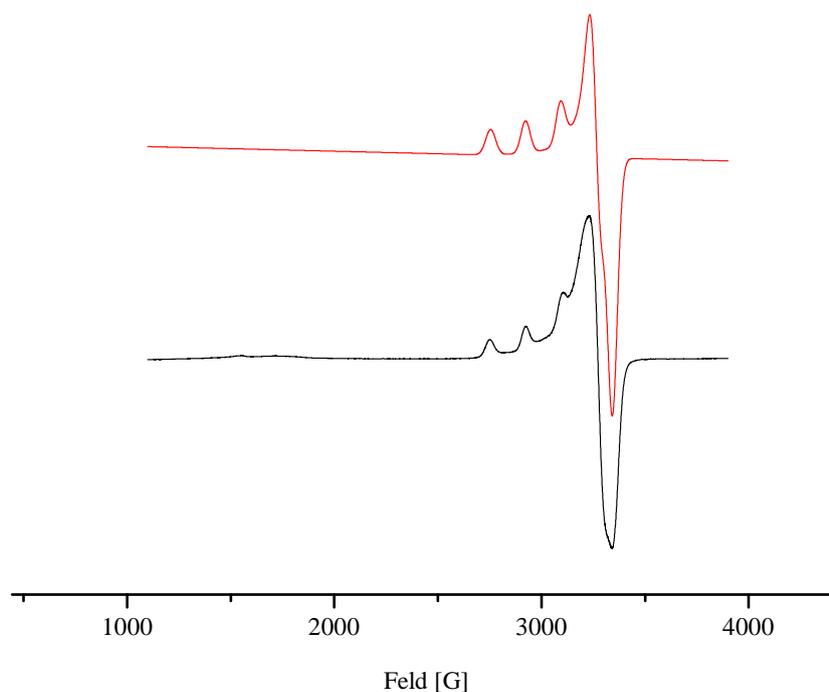
Die Redoxpotentiale der Cu^{II} -Komplexe der Liganden **L** und **L^{OH}** sowie deren spektroskopische Daten sind in Tabelle 2.4 aufgelistet. Als Vergleichswerte sind Potentiale der Kupferkomplexe der Liganden N_2py_{30} (2-Picolylrest an N7) und N_2py_2 (2-Picolylrest an N3 und N7) mitgelistet. Die Potentiale in MeCN sind positiver als die der Vergleichskomplexe, woraus eine geringere Stabilisierung der Cu^{II} -Spezies resultiert. Wie erwartet zeigt der an C9 zum Alkohol reduzierte Ligand **L^{OH}** im Komplex ein leicht negatives Potential als der Komplex des Liganden **L**, der an C9 die Ketofunktion bzw. das Hydrat trägt. Interessanterweise zeigt sich in Wasser als Lösungsmittel der entgegengesetzte Trend, was aber auch bei den Vergleichskomplexen N_2py_4 und dessen an C9 reduzierter Spezies N_2py_4-OH in gleichem Maße zu beobachten ist. Die Absorptionen der dd-Übergänge der Cu^{II} -Komplexe von **L** und **L^{OH}** befinden sich in dem für quadratisch-pyramidal koordinierte Cu^{II} -Bispidin-Komplexe erwarteten Bereich.

Tabelle 2.4: Spektroskopische Daten der Cu^{II}-Komplexe von **L**, **L^{OH}** sowie von Vergleichskomplexen^[142]

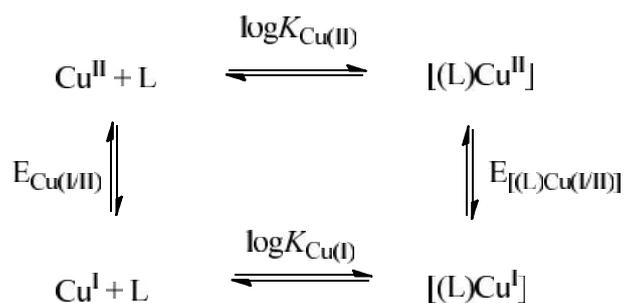
| | Cu ^I /Cu ^{II} [mV] | | dd Cu ^{II} [nm] (MeOH) |
|--|--|--|---|
| | MeCN | H ₂ O | (ϵ [M ⁻¹ cm ⁻¹]) |
| [(L)Cu](BF ₄) ₂ | -651 (-602) | -786 ^a (-515 ^b) | 626 (119) |
| [(L ^{OH})Cu](BF ₄) ₂ | -671 (-538) | -730 ^a (-459 ^b) | 630 (112) |
| [(L)Cu](ClO ₄) ₂ | -678 (-594) | — | — |
| [(N ₂ py ₃)Cu](BF ₄) ₂ | -776 (-603) | -523 ^b | 617 (108) |
| [(N ₂ py ₄)Cu] ²⁺ | -745 (-573) | -502 ^b | 620 (125) |
| [(N ₂ py ₄ -OH)Cu] ²⁺ | — | -433 ^b | 573 |

MeCN vs. Fc/Fc⁺ (vs. Ag/AgNO₃); H₂O ^a: vs. K₃[Fe(CN)₆] ^b: vs. Ag/AgCl

Das experimentelle X-Band-ESR-Spektrum wurde in einem MeOH/EtOH (9:1)-Glass bei 5K aufgenommen. Die Simulation des Spektrums erfolgte mittels des Softwarepaketes X-Sophe^[143] (Abbildung 2.12). Es zeigt die für Cu mit $I = 3/2$ erwarteten vier Linien. Die g-Tensoren mit $g_z = 2,237$ und $g_{x,y} = 2,061$ und A-Tensoren mit $A_z = 172,9$ und $A_{x,y} = 8,5$ deuten auf die erwartete tetragonale, axiale Symmetrie in einer quadratisch-pyramidalen Koordinationsumgebung hin – für eine trigonal-bipyramidale Symmetrie wäre $A_z \approx A_{x,y}$ zu erwarten^[144] und liegen im Bereich bekannter Werte für quadratisch-pyramidale Cu^{II}-Bispidinkomplexe.^[139]


Abbildung 2.12: X-Band ESR von [(L)Cu^{II}]²⁺ in MeOH/EtOH (9:1), bei T = 5 K, $\nu = 9,423336$ GHz; schwarze Linie (experimentelles Spektrum), rote Linie (simuliertes Spektrum)

Die Stabilität eines Komplexes stellt einen wichtigen Faktor dar, wenn die betreffenden Metallkomplexe einer Anwendung zugeführt werden sollen, der ein Verlust des Metallions aus dem Komplex abträglich wäre, wie es bei der Verwendung als Radio-Tracer der Fall ist. In der Regel erfolgt die Bestimmung der Stabilitätskonstante durch potentiometrische Titration. Da diese Messung aus zeitlichen Gründen im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr durchführbar war, sollen die Stabilitätskonstanten der Komplexe $[(L)Cu]^{2+}$ und $[(L^{OH})Cu]^{2+}$ anhand der Komplexstabilitäten ähnlicher Bispidinsysteme, die bereits durch potentiometrische Titration bestimmt wurden,^[142] abgeschätzt werden. Hierzu bietet Kupfer als Zentralion die Möglichkeit, die Cu^I/Cu^{II} Redoxpotentiale mit vorhandenen Komplexstabilitäten ähnlicher Ligandensysteme zu korrelieren. Diese lineare Korrelation wurde erstmals von Rorabacher *et al.*^[145] beschrieben. Hierdurch ist bei bekanntem Redoxpotential die Stabilität des Cu^{II} -Komplexes approximativ bestimmbar. Dies ist möglich, da Komplexstabilitäten der Cu^I -Komplexe ähnlicher Ligandensysteme durch Variationen des Donors oder der Struktur kaum tangiert werden. Dies soll in Schema 2.3 verdeutlicht werden. Einerseits stellt das $Cu^{II/I}$ -Potential des freien Kupfers ($E_{Cu(I/II)}$) eine konstante Größe dar, und andererseits können die Stabilitätskonstanten der $[(L)Cu^I]$ -Komplexe ($\log K_{Cu(I)}$), da sie kaum variieren ebenfalls als konstant angesehen werden. Somit ist eine Korrelation der anderen beiden Variablen – des Redoxpotentials des Komplexes $[(L)Cu^{II}]$ ($E_{[(L)Cu(I/II)]}$) sowie dessen Stabilitätskonstante ($\log K_{Cu(II)}$) – möglich. Zudem kann angenommen werden, dass ein $Cu(II)$ -Komplex umso stabiler ist, je negativer das $Cu^{II/I}$ -Potential des $Cu(II)$ -Komplexes ist.



Schema 2.3: Abhängigkeiten zwischen Stabilitätskonstanten und Redoxpotentialen zwischen Cu^I und Cu^{II}

In Tabelle 2.5 sind die $\text{Cu}^{\text{I/II}}$ Potentiale bekannter Cu^{II} -Bispidinkomplexe sowie ihre durch potentiometrische Titration bestimmten Stabilitätskonstanten aufgeführt. Durch Korrelation dieser Daten mittels einer linearen Regressionsanalyse der Potentiale gegen die Stabilitätskonstanten ist eine Näherung der $\text{Cu}(\text{II})$ -Stabilitätskonstanten der Komplexe $[(\text{L})\text{Cu}]^{2+}$ und $[(\text{L}^{\text{OH}})\text{Cu}]^{2+}$ möglich (Abbildung 2.13). Die Ergebnisse sind ebenfalls in Tabelle 2.5 aufgeführt.

Die errechneten Stabilitätskonstanten der Cu^{II} Komplexe der Liganden **L** und **L^{OH}** zeigen mit einem $\log K$ von 16,0 bzw. 16,3 eine niedrigere Stabilität als $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-N}_2\text{py}_{3\text{o}}$,^[142] jedoch liegt der $\log K$ im Bereich des Cu^{II} -Komplexes des isomeren Liganden N_2py_4 , der hinsichtlich der Anwendung als $^{64}\text{Cu}^{\text{II}}$ -Radiotracer die beste *in-vivo*-Stabilität der aller getesteten Bispidinliganden aufweist.^[59] Wie erwartet zeigt der an C9-Position zum Alkohol reduzierte Komplex eine leicht höhere Stabilität.

Tabelle 2.5: Für die Korrelation verwendete Redoxpotentiale und Stabilitätskonstanten verschiedener Cu^{II} -Bispidinkomplexe^[142]

| | $E(\text{Cu}^{\text{I/II}})$ [mV] (MeCN vs. Fc) | $\log K(\text{Cu}^{\text{II}})$ |
|------------------------------------|---|---------------------------------|
| N_2py_2 | -598 | 16,56(5) |
| $\text{N}_2\text{py}_2(\text{Me})$ | -270 | 9,60(7) |
| $\text{N}_2\text{py}_{3\text{o}}$ | -776 | 18,31(12) |
| $\text{N}_2\text{py}_{3\text{u}}$ | -661 | 15,66(3) |
| N_2py_4 | -745 | 16,28(10) |
| L | -651 | 16,0 |
| L^{OH} | -671 | 16,3 |

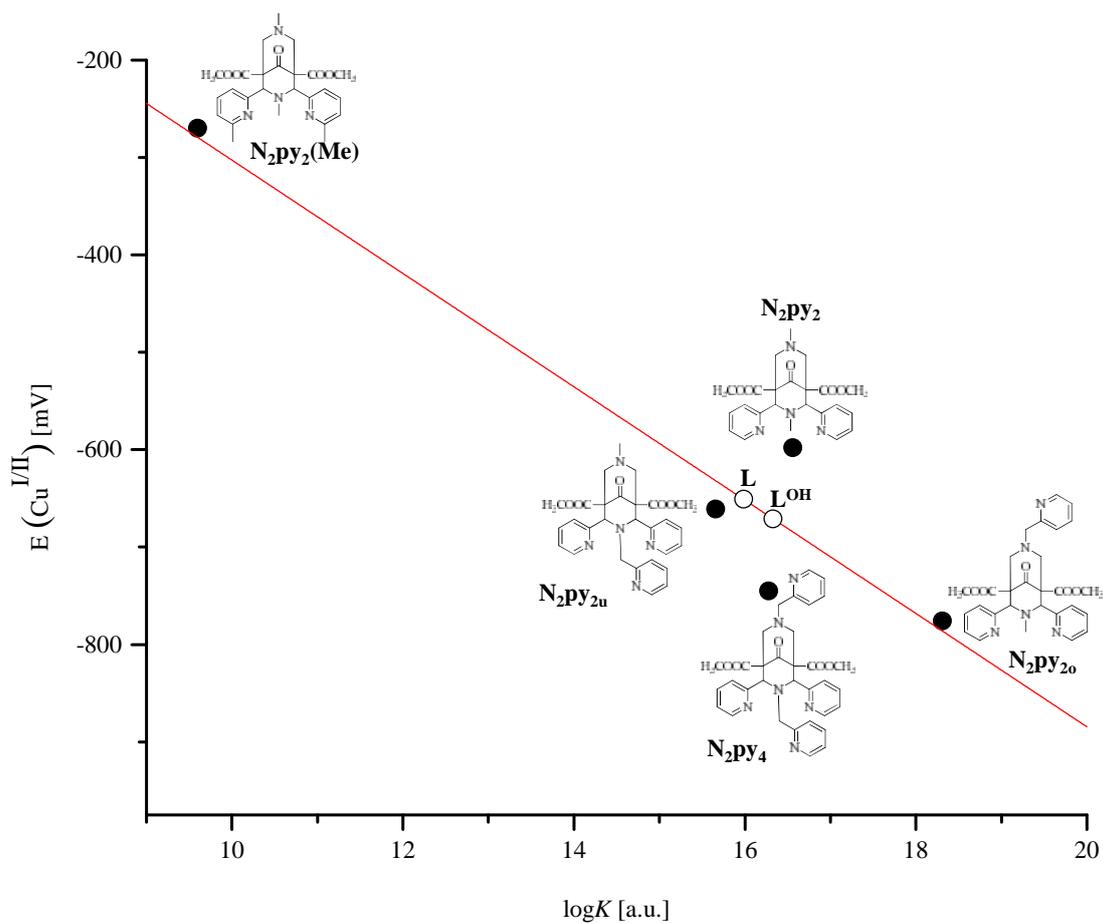


Abbildung 2.13: Lineare Regression der Daten aus Tabelle 2.3 – „Rorabacher-Plot“

Da der Ligand **L** bzw. L^{OH} auch aus koordinationschemischer Sicht interessant ist und mit Cu^{II} nicht den erhofften 6-fach koordinierten Komplex ausgebildet hat, wurden auch Komplexe mit anderen Übergangsmetallkationen dargestellt, um zu untersuchen ob, die Absättigung aller sechs Donoren möglich ist. Die Wahl fiel hierbei auf Fe^{II} und Mn^{II} , da diese Metalle bekanntermaßen nicht nur 6-fach koordinierte Komplexe, sondern auch höhere Koordinationszahlen einnehmen können.^[146-149]

2.1.4. Synthese und Eigenschaften der Eisenkomplexe

Nebst der Tatsache, dass Eisenkomplexe abseits der typischen Koordinationszahl 6- auch 7-fach koordinierte Komplexe ausbilden,^[146, 147] sind sie aus koordinationschemischer Sicht insofern interessant, da sie als d^6 -Systeme verschiedene Spinzustände einnehmen können. So kann einerseits der paramagnetische Spinzustand $S = 2$ (*high spin* - *hs*) eingenommen werden, der z.B. im Oktaeder mit der Orbitalbesetzung ($t_{2g}^4 e_g^2$) eine schwache Jahn-Teller-Verzerrung aufweist, der diamagnetische *low-spin*-Zustand (*ls*) $S = 0$ und andererseits der Zustand $S = 1$ der als *intermediate spin* bezeichnet wird und im Koordinationspolyeder der pentagonalen Pyramide denkbar wäre. Des Weiteren zeigen einige Fe^{II} -Systeme eine Änderung des Spinzustands, der durch äußere Einflüsse wie Druck oder Temperaturänderung induziert wird. Diese Änderung des Spinzustands wird als *Spin Crossover* bezeichnet und führt zu strukturellen und magnetischen Veränderungen.^[150-152] Bispidin-Eisenkomplexe wurden auf Grund ihrer vielfältigen Eigenschaften schon zum Einsatz als Katalysatoren bei der Oxidation von Olefinen^[89, 153, 154] und Alkanen^[155] sowie der Alkanhalogenierung^[156] evaluiert. Es wird vermutet, dass der Spinzustand des reaktiven Intermediats – das auch einen *Spin Crossover* aufweisen kann – einen großen Einfluss auf die katalytische Aktivität hat.^[157] Neben diversen Fe^{II} -*hs*-Bispidin-Komplexen sind bisher nur zwei Fe^{II} -*ls*-Bispidin-Komplexe literaturbekannt.^[158] Durch die strukturelle Ähnlichkeit zu den von Toftlund^[159] dargestellten Liganden, die z.T. reine Fe^{II} -*ls*-Komplexe ausbilden, könnte der Ligand **L** bzw. **L^{OH}**, falls er mit allen Donoren koordiniert, ebenso in der *low-spin*-Konfiguration mit $S=0$ bzw. in der *intermediate-spin*-Konfiguration mit $S = 1$ vorliegen oder eine *Spin Crossover* Aktivität zeigen.

Die Darstellung der Komplexe erfolgte durch Vereinigung einer Lösung des jeweiligen $Fe(II)$ -Salzes ($FeCl_2$, $Fe(BF_4)_2$ und $Fe(ClO_4)_2$) in MeCN ($FeCl_2$) oder MeOH ($Fe(BF_4)_2$, $Fe(ClO_4)_2$) mit einer Suspension des Liganden **L** ($FeCl_2$, $Fe(BF_4)_2$, $Fe(ClO_4)_2$) bzw. **L^{OH}** ($FeCl_2$). Nach dem Rühren bei RT über Nacht wurde zur Ausbildung von Kristallen Diethylether in die Lösung eindiffundiert, wobei von den Komplexen-Kationen $[(L^{OH})Fe^{II}Cl]^+$, $[(L)Fe^{II}(HOMe)]^{2+}$ und $[(L)Fe^{III}(OMe)]^{2+}$ geeignete Kristalle für eine röntgenkristallographische Untersuchung erhalten wurden. Die Struktur des Komplexes $[(L^{OH})FeCl]^+$ zeigt das für Fe^{II} -Bispidone typische Oktaeder. Jedoch koordiniert das Bispidon ebenso wie im Fall von Cu^{II} mit fünf der sechs Donoren. Der Ringstickstoff N7 koordiniert in apikaler Position und die Donoren N3, py1, py2 und py3 in der Ebene. Gegenüber des Stickstoffs N7 koordiniert in z-Richtung ein Cl-Ion, das das Oktaeder komplettiert. Da jedoch alle Donoren des Liganden abgesättigt sein sollten, wurde auf ein nicht koordinierendes Gegenion gewechselt. Die Struktur des Komplexes des Liganden **L** mit $Fe(BF_4)_2$ zeigt jedoch auch nicht die erhoffte Koordination aller sechs Donoren in der pentagonalen Pyramide oder im verzerrten trigonalen Prisma.

Es bildet sich zwar ein Oktaeder, jedoch wird im Fall der Komplexierung mit einem nicht koordinierenden Gegenion die zweite axiale Position durch ein Solvensmolekül besetzt, wie in diesem Fall durch MeOH und nicht mit dem vierten Pyridinstickstoff. Auch drastischere Reaktionsbedingungen wie 16-stündiges Refluxieren führten nicht zum gewünschten hexakoordinierten Komplex ohne koordinierendes Solvensmolekül. Das Ergebnis ist mit $\text{Fe}(\text{BF}_4)_2$ ebenso wie mit $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_2$ ein Koordinationsoktaeder mit einem Solvensmolekül in der Achse *trans* zu N7, bei dem ein Pyridindonor des dpm-Restes lediglich als „Zuschauerligand“ fungiert. Auffällig ist jedoch die Winkelaufweitung des Winkels py1–Fe–py3 (bzw. py2–Fe–py3 für $[(\text{L})\text{FeCl}]^+$) (Abbildung 2.14), die mit einer Winkelkompression der Winkel py1–Fe–py2 einhergeht. Die Kompression der Winkel beträgt verglichen mit dem Komplex $[(\text{N}_2\text{py}_3)_6\text{Fe}(\text{Cl})]^+$ - $8,22^\circ$ ($[(\text{L}^{\text{OH}})\text{Fe}(\text{Cl})]^+$) und $13,92^\circ$ ($[(\text{L})\text{Fe}(\text{HOMe})]^{2+}$). Da die beobachtete Winkelaufweitung im Einflussgebiet des nicht koordinierenden Pyridindonors py4 liegt, kann vermutet werden, dass diese Aufweitung durch diesen Pyridinring induziert. Der Stickstoff des Pyridinrings zeigt zwar in Richtung des Metallzentrums woraus sich schließen lässt, dass eine Interaktion stattfindet, jedoch ist der Donor mit einem Abstand von $3,353(5)\text{Å}$ ($[(\text{L}^{\text{OH}})\text{Fe}(\text{Cl})]^+$) bzw. $3,032(6)\text{Å}$ ($[(\text{L})\text{Fe}(\text{HOMe})]^{2+}$) verhältnismäßig weit vom Fe-Zentrum entfernt, verglichen mit den Bindungsabständen der anderen Donoren zum Fe^{II} . Die größere Winkelaufweitung im Falle von $[(\text{L})\text{Fe}(\text{HOMe})]^{2+}$ lässt sich durch die kürzere Entfernung des Pyridinstickstoffs py3 erklären.

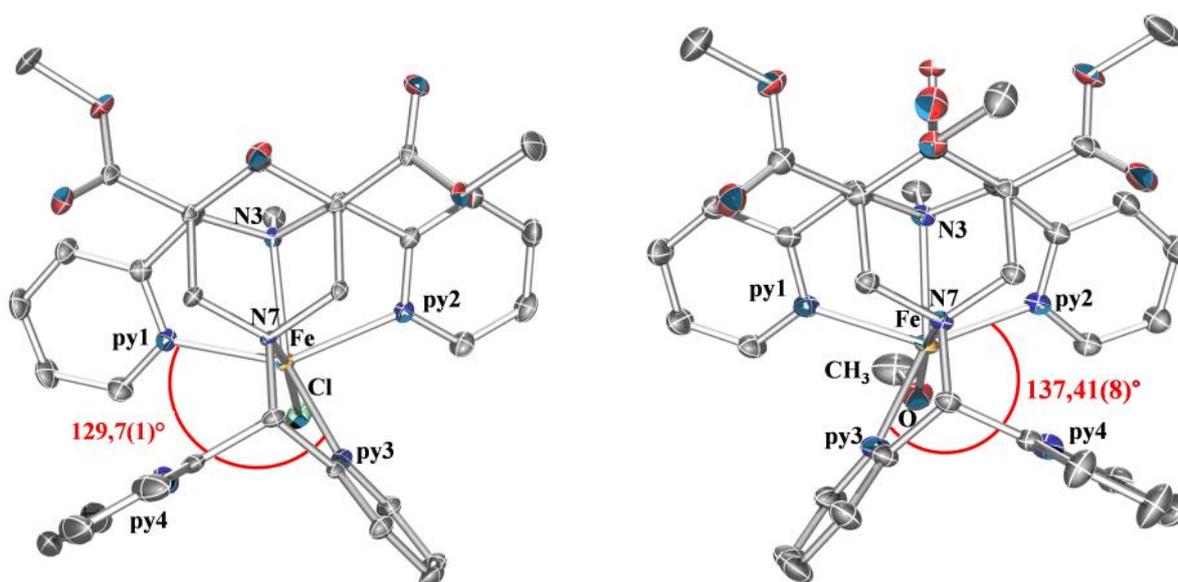


Abbildung 2.14: POV-Ray-Plot^[141] von $[(\text{L}^{\text{OH}})\text{FeCl}]^+$ (links) und $[(\text{L})\text{Fe}(\text{HOMe})]^{2+}$ (rechts), Blick von oben entlang der Achse N7–Fe–X (X = Cl, MeOH), auf die Darstellung der Wasserstoffatome wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet. Ellipsoide sind mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% dargestellt.

Wird die Struktur dieses Komplexes mit der des Komplexes $[(N_2py_3Ph)Fe]^{2+}$ verglichen, der statt des vierten Pyridinringes am dpm-Rest einen Phenylring trägt, so fällt auf, dass bei dem Komplex $[(N_2py_3Ph)Fe]^{2+}$ der Phenylring nicht zum Eisenzentrum ausgerichtet ist, sondern sich weiter oberhalb des koordinierenden Pyridins befindet. Ebenso ist auch hier eine Kontraktion des Winkels $py1-Fe-py2$ mit $151,05(8)^\circ$ und eine so deutliche Aufweitung des Winkels $py1-Fe-py3$ mit $115,83(8)^\circ$ nicht zu verzeichnen.^[138] Insofern kann von einer Interaktion des Stickstoffs von $py4$ mit dem Eisenzentrum ausgegangen werden.

Auffällig indes ist die Struktur des Komplexes mit $Fe(ClO_4)_2$. Die extrem kurze Bindungslänge zum Methanolmolekül in apikaler Position mit $1,793(2) \text{ \AA}$ ist charakteristisch für einen Fe^{III} -Methoxy-Komplex.^[160-162] Da hier auf Luftabschluss während der Komplexierung verzichtet wurde, kann angenommen werden, dass es zu einer Oxidation des Eisenzentrums von $Fe^{II} \rightarrow Fe^{III}$ kam. Im Gegensatz zum Fe^{II} -Komplex $[(L)Fe^{II}(HOMe)]^{2+}$, bei dem der Sauerstoff des Methanols koordiniert, findet in diesem Fall die Besetzung der axialen Vakanz durch ein Methoxymolekül statt. Vergleiche mit literaturbekannten Fe^{III} -Methoxykomplexen wie dem des Npy_4 - ($Npy_4 = N,N$ -Bis(2-pyridylmethyl)- N -(bis-2-pyridylmethyl)amine)^[163] und des $bztpen$ -Liganden ($bztpen = N$ -benzyl- N,N',N' -tris(2-methylpyridyl)ethylendiamin)^[164] zeigen eine strukturelle Ähnlichkeit hinsichtlich der Bindungslängen auf. Der Winkel $Fe-O-CH_3$ im Komplex $[(L)Fe^{III}(OMe)]^{2+}$ mit $149,0(1)^\circ$ lässt auf eine *high-spin* Konfiguration schließen.^[163, 164]

Die Änderung dieses Winkels stellt bei der Differenzierung der Spinzustände von *Spin-Crossover*-Systemen eine charakteristische Größe dar und ermöglicht die Unterscheidung zwischen *low-spin*-Zustand ($S=1/2$) und *high-spin*-Zustand ($S=5/2$) des untersuchten Festkörpers, der Zustand des *intermediate-spin* ($S=3/2$) wird hierbei nicht berücksichtigt. So ist bei zunehmender Linearität des $Fe-O-CH_3$ von einem *high-spin*-Komplex auszugehen, wie im Falle des $[(bztpen)Fe^{III}(OMe)]^{2+}$ Komplexes gezeigt. Hier wird ein Winkel von $129,9(9)^\circ$ dem *low-spin*- und ein Winkel von $153,9(12)^\circ$ dem *high-spin*-Komplex zugeordnet. Gleiches gilt für den Komplex $[(Npy_4)Fe^{III}(OMe)]^{2+}$, der in der *high-spin*-Konfiguration einen $Fe-O-CH_3$ Winkel von $171,5(3)^\circ$ aufweist und in der *low-spin*-Konfiguration $136,5^\circ$. Zudem untermauern längere $Fe-N_{py}$ -Bindungsabstände die Annahme der *high-spin* Konfiguration, im Komplex $[(L)Fe^{III}(OMe)]^{2+}$ liegen die $Fe-N_{py}$ -Abstände im Mittel bei $2,16 \text{ \AA}$, was sich mit den Abständen der literaturbekannten (TPA) Fe^{III} -*high-spin*-Komplexe wie $[(6-Me-TPA)Fe(acac)]^{2+}$ ($2,13 \text{ \AA}$)^[165] und $[(TPA)Fe(Cl)_2]^+$ ($2,15 \text{ \AA}$)^[166] deckt. *Low-spin*-Komplexe weisen eine deutlich kürzere Bindungslänge auf, wie beispielsweise $[(5-Me_3-TPA)Fe(acac)]^{2+}$ mit $1,95 \text{ \AA}$.^[165] Ausgewählte Bindungslängen und Winkel sind in Tabelle 2.6 aufgelistet

Die Röntgenkristallstrukturen der Komplexe $[(L^{OH})Fe^{II}(Cl)]^+$ und $[(L)Fe^{III}(OMe)]^{2+}$ sind in Abbildung 2.15 dargestellt, da sich die Komplexe $[(L)Fe^{II}(HOMe)]^{2+}$ und $[(L)Fe^{III}(OMe)]^{2+}$ nur in Bindungswinkeln und Abständen unterscheiden, im Koordinationspolyeder jedoch nur marginal differieren, wird der POV-Ray-Plot von $[(L)Fe^{III}(OMe)]^{2+}$ stellvertretend für beide in Abbildung 2.15 dargestellt. Auch der Komplex $[(L)Fe^{III}(OMe)]^{2+}$ zeigt eine deutliche Winkelaufweitung des Winkels py1–Fe–py3, die bei einem Blick von oben entlang der Achse N7–Fe–OMe gut sichtbar ist (Abbildung 2.16), folglich findet auch hier eine Interaktion zwischen dem Pyridinstickstoff py4 und dem Fe-Zentrum statt.

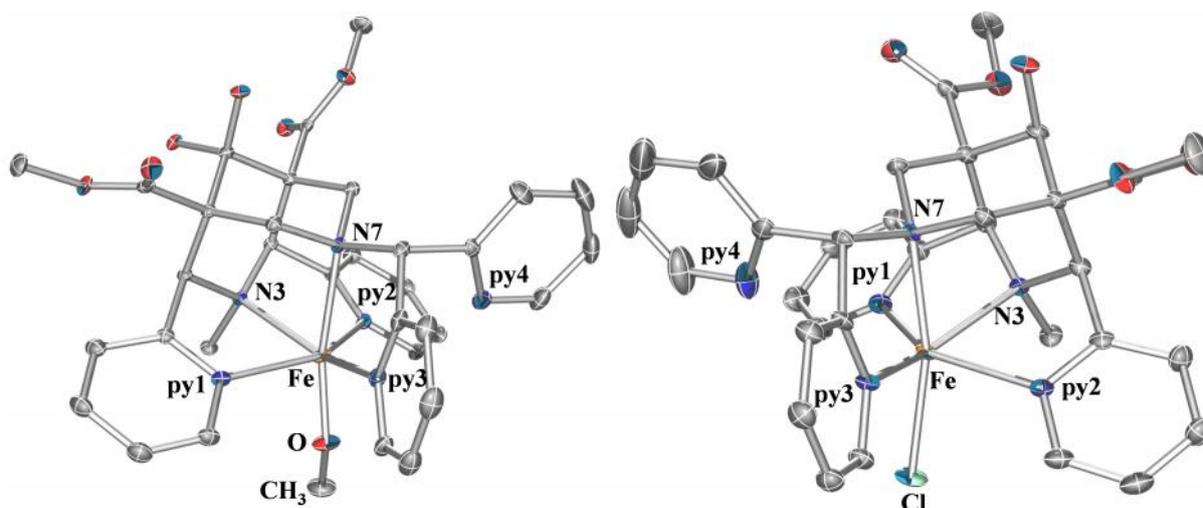


Abbildung 2.15: POV-Ray-Plots^[141] der Komplexe $[(L)Fe(OMe)]^{2+}$ (links) und $[(L^{OH})Fe(Cl)]^+$ (rechts), auf die Darstellung der Wasserstoffatome wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet. Ellipsoide sind mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% dargestellt.

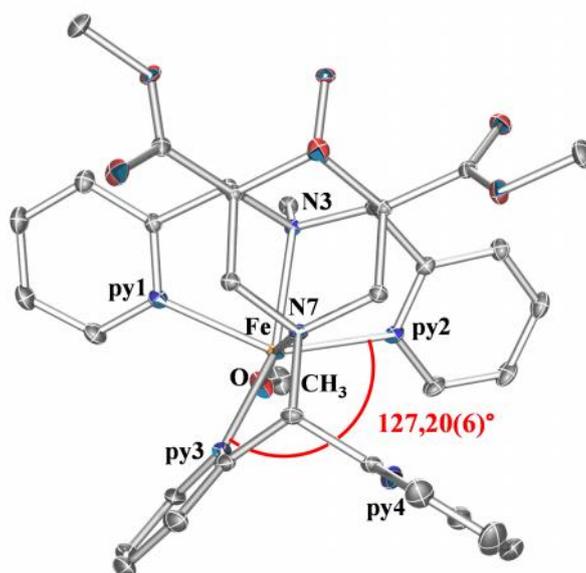


Abbildung 2.16: POV-Ray-Plot des Komplexes $[(L)Fe^{III}(OMe)]^{2+}$, Blick von oben entlang der Achse N7–Fe–OMe, auf die Darstellung der Wasserstoffe wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet. Ellipsoide sind mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% dargestellt.

Tabelle 2.6: Ausgewählte Bindungslängen und -winkel der Fe(II)- und Fe(III)-Komplexe der Liganden L und L^{OH}, sowie weiterer Fe(II)-Bispidinkomplexe

| Distanz [Å] | [(L ^{OH})Fe ^{II} - (Cl)] ⁺ | [(N ₂ py ₃)Fe ^{II} - (Cl)] ^{+[167]} | [(L)Fe ^{II} - (OHMe)] ²⁺ | [(N ₂ py ₃)Fe ^{II} - (HOMe)] ^{2+[168]} | [(L)Fe ^{III} - (OMe)] ²⁺ | [(N ₂ py ₃ Ph)Fe ^{II} - (Cl)] ^{+[169]} | [(N ₂ py ₄)Fe ^{II} - (SO ₄) ^[167] |
|---------------------------------|---|---|---|--|---|---|---|
| Fe–N7 | 2,310(3) | 2,362(2) | 2,2482(18) | 2,293(3) | 2,2951(15) | 2,342(2) | 2,274(10) |
| Fe–N3 | 2,236(3) | 2,194(2) | 2,289(2) | 2,177(3) | 2,1916(15) | 2,213(2) | 2,215(9) |
| Fe–py1 | 2,191(3) | 2,182(2) | 2,265(2) | 2,163(3) | 2,2281(17) | 2,232(2) | 2,206(10) |
| Fe–py2 | 2,292(3) | 2,142(2) | 2,184(2) | 2,231(3) | 2,1425(16) | 2,173(2) | 2,172(10) |
| Fe–py3 | 2,170(3) | 2,134(2) | 2,209(2) | 2,110(3) | 2,1099(16) | 2,143(2) | 2,195(10) |
| Fe–py4 | 3,354(3) | — | 3,025(1) | — | 3,240(1) | — | 5,27(1) |
| Fe–X _A ^{a)} | 2,395(1) ^{b)} | 2,416(1) ^{b)} | 2,0939(19) ^{c)} | 2,120(3) ^{c)} | 1,7923(14) ^{d)} | 2,3616(7) | 1,957(8) ^{e)} |
| N3 ⋯ N7 | 2,907(5) | 2,879(2) | 2,897(6) | 2,923 | 2,861(1) | 2,938(3) | 2,883(9) |
| py1 ⋯ py2 | 4,258(4) | 4,195(2) | 4,150(6) | — | 4,177(3) | 4,265(3) | 4,245(10) |
| Winkel [°] | | | | | | | |
| N3–Fe–N7 | 79,5(1) | 78,27(5) | 79,50(7) | 81,6(1) | 79,19(6) | 80,29(7) | 79,94(3) |
| N3–Fe–py1 | 73,3(7) | 76,00(5) | 70,92(7) | 77,0(1) | 73,59(6) | 76,07(8) | 76,32(3) |
| N3–Fe–py2 | 72,5(1) | 76,48(6) | 72,05(7) | 76,5(1) | 74,18(6) | 75,35(8) | 76,01(3) |
| N7–Fe–py1 | 89,6(1) | 94,12(5) | 99,06(7) | — | 95,66(6) | 87,21(7) | 89,18(3) |
| N7–Fe–py2 | 97,1(1) | 86,15(5) | 93,61(7) | — | 89,48(6) | 92,41(7) | 91,75(3) |
| py1–Fe–py2 | 143,6(1) | 151,82(6) | 137,70(7) | — | 145,73(5) | 151,05(8) | 151,70(4) |
| py1–Fe–py3 | 127,7(1) | 93,68(6) | 84,87(8) | — | 86,85(6) | 92,18(8) | 92,1(4) |
| py2–Fe–py3 | 86,53(9) | 113,73(6) | 137,41(8) | — | 127,20(6) | 115,83(8) | 77,1(4) |
| Fe–O–CH ₃ | — | — | 130,97(18) | — | 149,12(12) | — | — |

^{a)}Koordinationsstelle *trans* zu N7, ^{b)} Chloroligand, ^{c)} gebunden an den Sauerstoff eines Methanolmoleküls, ^{d)} gebunden an den Sauerstoff eines Methanolutions, ^{e)} gebunden an den Sauerstoff eines Sulfations, jedoch *trans* zu N3

Spektroskopische Daten sind in Tabelle 2.7 aufgelistet. Das Fe^{III/II}-Potenzial der Eisenkomplexe befindet sich im mittleren Bereich der für Bispidin-Eisenkomplexe bekannten Potenziale, ebenso wie die dd-Übergänge.

Tabelle 2.7: Spektroskopische Daten der Fe^{II}-Komplexe von L und weiterer Vergleichskomplexe

| | Fe ^{III/Fe^{II}} [mV] | | | dd Fe ^{II} [nm] |
|--|--|--------------------|-------------------|--------------------------|
| | H ₂ O ^{a)} | MeOH ^{b)} | MeCN | MeCN |
| [(L)FeCl] ⁺ | 225 | | 222 ^{c)} | 341, 412 |
| [(L)Fe(OHMe)] ²⁺ | 474 | | — | 364 |
| [(N ₂ py ₃)Fe(Cl)] ^{2+[167]} | — | 156 | — | 309; 402 |
| [(N ₂ py ₄)Fe] ^{2+[167]} | — | — | 661 ^{b)} | 376; 402; 457; 564 |
| [(N ₂ py ₃ Ph)Fe(OTf)] ^{+[170]} | — | | 773 ^{c)} | — |

^{a)}vs. K₃[Fe(CN)₆], ^{b)}vs. Ag/AgNO₃, ^{c)}vs. Fc/Fc⁺

Die Messung des magnetischen Moments mittels Evans-NMR in D₃CCN liefert für [(L^{OH})Fe^{II}(Cl)]⁺ ein effektives magnetisches Moment von $\mu_{\text{eff}} = 4,8734$ B.M. bei einer molaren Suszeptibilität von $1,0079 \cdot 10^{-2} \text{ cm}^3/\text{mol}$, was wie erwartet für einen Fe^{II}-Komplex in *d⁶-high-spin* Konfiguration mit $S = 2$ spricht (spin only Fe^{II}-hs: $\mu_{\text{eff}} = 4,899$ B.M.). Gleiches gilt für den Komplex [(L)Fe^{II}(HOMe)]²⁺, dessen magnetisches Moment von $\mu_{\text{eff}} = 4,9612$ B.M. und der molaren Suszeptibilität von $1,0438 \cdot 10^{-2} \text{ cm}^3/\text{mol}$ klar das Vorliegen einer *d⁶-high spin* Konfiguration mit $S = 2$ des Komplexes anzeigt. Die Messung des magnetischen Momentes des Komplexes [(L)Fe^{III}(OMe)]²⁺ liefert einen Wert von $\mu_{\text{eff}} = 5,1882$ B.M. und eine molare Suszeptibilität von $1,1415 \cdot 10^{-2} \text{ cm}^3/\text{mol}$.

Dieser Wert liegt zwar unterhalb des Idealwertes von $\mu_{\text{eff}} = 5,916$ B.M. für eine Fe^{III}-*d⁵-high-spin*-Konfiguration mit $S = 5/2$, jedoch weit abseits des magnetischen Moments von $\mu_{\text{eff}} = 1,732$ B.M. für eine *d⁵-low-spin*-Konfiguration mit $S = 1/2$. Insofern kann in Einklang mit den beobachteten Röntgenstrukturdaten von einer *d⁵-high-spin*-Konfiguration ($S = 5/2$) ausgegangen werden. Da Komplexe in Lösung ein anderes Verhalten zeigen als im Festkörper, kann die Abweichung vom Idealwert des magnetischen Momentes durch das Vorhandensein eines kleinen Prozentsatzes der *low-spin*-Konfiguration ($S = 1/2$) erklärt werden und würde ein Indiz für eine *Spin Crossover*-Aktivität darstellen. Um dies zu validieren, bedarf es jedoch noch weiterer Experimente.

2.1.5. Synthese und Eigenschaften des Mn^{II}-Komplexes

Da es bei der Komplexbildung von Cu^{II} und Fe^{II} nicht gelang, alle sechs Donoren des Liganden **L** an das Metallzentrum zu koordinieren, stellt sich die Frage, ob dies beim Liganden **L** denn generell möglich ist, oder ob er auf Grund der Rigidität im Komplex zu einem zu gespannten System führen würde, das aus thermodynamischer Sicht energetisch zu ungünstig ist. Aus diesem Grund wurde auch ein Mn^{II}-Komplex dargestellt, da sich analog zu Eisen auch Mn^{II} bekanntermaßen nicht nur auf die Koordinationszahl 6 beschränkt, sondern darüber hinaus höhere Koordinationspolyeder als das Oktaeder ausbildet, und somit die Möglichkeit besteht, alle Donoren des Liganden **L** zu koordinieren.^[148, 149] Mögliche höhere Koordinationspolyeder wären z.B. die pentagonale Bipyramide oder das einfach überkappede trigonale Prisma.^[148] Die pentagonale Bipyramide bietet den Vorteil, dass die Winkel in der Ebene hinreichend spitz sind, als dass beide Pyridine des dpm-Restes koordinieren können. Abseits des rein koordinationschemischen Interesses zeigen Mn^{II}-Komplexe durch ihre fünf ungepaarten Elektronen mit $S = 5/2$ und der langsamen Relaxation interessante magnetische Eigenschaften, die einen Einsatz als MRT-Kontrastmittel ermöglichen.^[171, 172] Da Mn(II) auch im aktiven Zentrum diverser Metalloenzyme wie Superoxid-Dismutase (SOD),^[173] Oxalat-Oxidase,^[174, 175] Oxalat-Decarboxylase^[174, 176] und Lipoxydase (LO)^[177] zugegen ist, könnten Bispidin-Mn^{II}-Komplexe die Möglichkeit der Anwendung als Enzymmimetika offerieren.

Die Darstellung des Komplexes [(L)Mn^{II}(Cl)]⁺ erfolgte durch Zugabe einer methanolischen Lösung von MnCl₄ zu einer Suspension des Liganden **L** in MeOH in der Hitze, woraufhin die Lösung klar wurde. Durch Eindiffundieren von Diethylether in die Komplexlösung konnten farblose Kristalle erhalten werden, die röntgenkristallographisch charakterisiert wurden. Die Röntgenstrukturanalyse des Mn^{II}-Komplexes (Abbildung 2.17) von **L** zeigt im Gegensatz zu den Fe^{II}-, Fe^{III}- und Cu^{II}-Komplexen des Liganden **L** eine Koordination beider Pyridin-Donoren py3 und py4 des dpm-Restes. Das resultierende Koordinationspolyeder ist somit eine pentagonale Bipyramide. Ausgewählte Bindungslängen und -winkel sind in Tabelle 2.7 aufgelistet. Da sich zwei Komplexe in der asymmetrischen Einheit befinden, sind die Daten für beide tabelliert.

Als Gegenion findet sich [MnCl₄]²⁻, das sich im Laufe der Komplexbildungsreaktion ausgebildet hat. Die Bildung komplexer Anionen vom Typ [M^{II}Cl₄]²⁻ (M = Zn, Cd, Cu, Co) wurde auch schon für andere Übergangsmetalle beobachtet.^[178] Als Vergleichskomplexe sind in Tabelle 2.8 die strukturellen Daten eines weiteren Mn(II)-Bispidinkomplexes mit dem pentadentaten Liganden N₂py₃₀ aufgelistet, sowie die Daten eines heptakoordinierten Komplexes mit dem hexadentaten Liganden Tetracycloethyldiamin (tpen = *N,N,N',N'*-Tetrakis-(2-pyridylmethyl)ethylen-1,2-diamin).

Auffällig ist die etwas längere Bindung zu einem Pyridinstickstoff des dpm-Restes Mn–py4 im Komplex $[(L)MnCl]^+$ von 2,645 Å bzw. 2,531 Å. Diese Elongation lässt sich einerseits durch die Repulsion zwischen den sterisch anspruchsvollen Pyridin-Resten erklären und andererseits durch die Spannung, die bei der Koordination beider Pyridine des dpm-Restes herrscht. Im Mittel liegen die Mn–N Bindungslängen bei 2,41 Å, was im Bereich mittlerer Abstände bekannter Komplexe wie $[(N_2py_{3o})MnCl](ClO_4)_2$ (2,27 Å) und $[(tpen)MnCl]^+$ (2,47 Å) liegt. Der Winkel N7–Mn–Cl misst 164,8(8) bzw. 166,8(8)°, was die pyramidale Anordnung bestätigt, obwohl die pentagonale Grundfläche der Bipyramide – bedingt durch die Rigidität des Liganden – keine Planarität aufweist, da N3 1,196 Å bzw. 1,199 Å oberhalb der Ebene liegt, die durch die vier Pyridindonoren aufgespannt wird und als Basis der Bipyramide angesehen werden kann. Der Abstand Mn–Cl entspricht dem für Mn(II)-Bispidinkomplexe erwarteten Wert. Die Elongation der Bindung Mn–N7 indes ist nicht so stark ausgeprägt und entspricht eher dem Komplex $[(N_2py_{3o})Mn(OH_2)]^{+168}$, der in apikaler Position statt eines Chlorids ein Wassermolekül koordiniert.

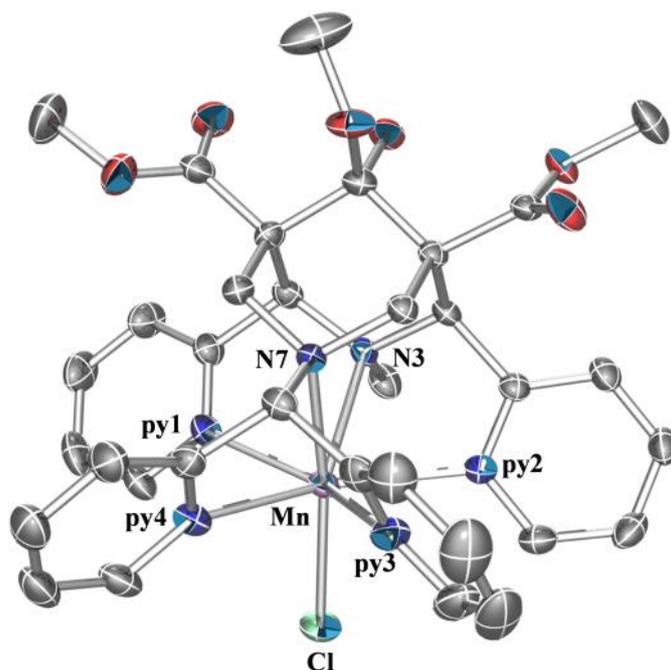


Abbildung 2.17: POV-Ray-Plot^[141] des Komplexes $[(L)MnCl]^+$, auf die Darstellung der Wasserstoffatome wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet. Ellipsoide sind mit 50% Wahrscheinlichkeit dargestellt.

Ein Overlay der Struktur des Mn^{II} -Komplexes von L mit der eines Fe^{II} -Komplexes (Abbildung 2.18) zeigt keine strukturellen Besonderheiten auf, die für die Koordination beider Donoren py3 und py4 verantwortlich gemacht werden können. Lediglich das Pyridin py2 ist leicht nach unten gebogen verglichen mit dem in der Fe^{II} -Struktur. Die Koordination wird im Mn^{II} -Komplex jedoch nicht durch Drehung der Pyridine py1 und py2 in die Vertikale ermöglicht und somit kann eine Repulsion der -Wasserstoffe der Pyridine py1 und py3 bzw. py2 und py4 als Grund für die nicht stattgefundene Koordination aller Donoren im Fall der Komplexierung von Cu^{II} und Fe^{II} ausgeschlossen werden. Folglich kann angenommen werden, dass die längeren Bindungsabstände zum Mn^{II} -Zentrum (im Mittel $0,1098 \text{ \AA}$ länger im Vergleich zu $[(\text{L})\text{Fe}^{\text{II}}(\text{OHMe})]^{2+}$ und $0,283 \text{ \AA}$ länger im Vergleich zu $[(\text{L})\text{Cu}^{\text{II}}]^{2+}$) die Spannung innerhalb des Liganden des resultierenden Komplexes soweit reduzieren, dass einer Koordination von py4 ermöglicht wird.

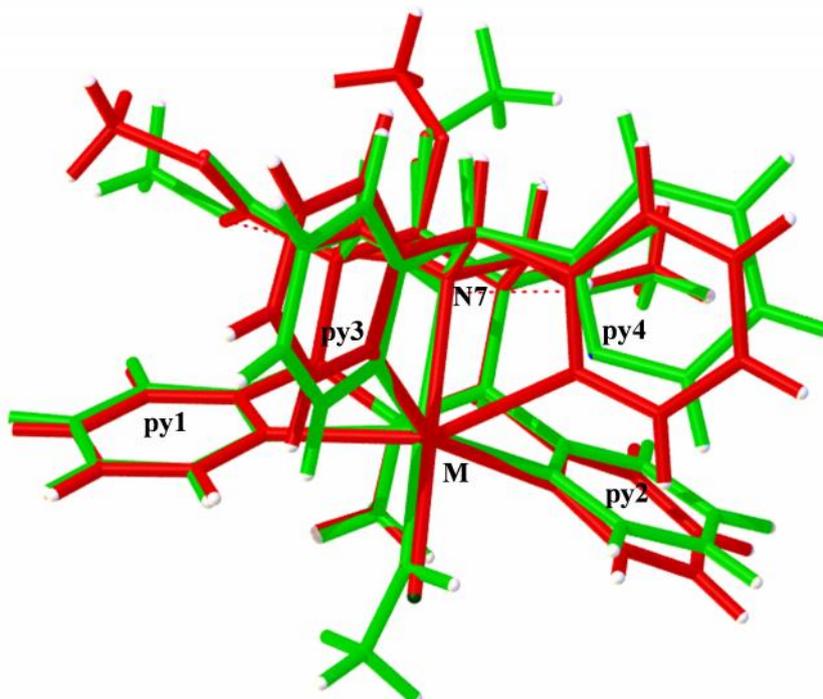


Abbildung 2.18: Overlay der Strukturen von $[(\text{L})\text{Mn}(\text{Cl})]^+$ (rot, $\text{M} = \text{Mn}^{\text{II}}$) und $[(\text{L})\text{Fe}(\text{OHMe})]^{2+}$ ($\text{M} = \text{Fe}^{\text{II}}$).

Tabelle 2.8: Ausgewählte Bindungslängen und -winkel des Komplexes $[(L)MnCl]^+$ sowie zweier Vergleichskomplexe.

| Distanz [Å] | $[(L)Mn^{II}Cl]^+$ | $[(N_2py_{3o})Mn^{II}(Cl)]^{+168}$ | $[(tpen)Mn^{II}Cl]^{+148}$ | |
|-------------------|--------------------|------------------------------------|----------------------------|-----------|
| Mn–N7 | 2,329(2) | 2,339(3) | 2,4151(1) | 2,444(2) |
| Mn–N3 | 2,433(3) | 2,483(3) | 2,2829(1) | 2,485(2) |
| Mn–py1 | 2,390(3) | 2,364(4) | 2,2714(1) | 2,262(2) |
| Mn–py2 | 2,308(3) | 2,340(3) | 2,2622(1) | 2,490(2) |
| Mn–py3 | 2,347(3) | 2,414(3) | 2,1910 | 2,297(2) |
| Mn–py4 | 2,645(4) | 2,531(8) | — | 2,498(2) |
| Mn–Cl | 2,393(1) | 2,407(1) | 2,3914(1)(2) | 2,4544(7) |
| N3–N7 | 2,928(4) | 2,922(4) | 2,943 | — |
| py1–py2 | 4,274(5) | 4,247(5) | — | — |
| Winkel [°] | | | | |
| N3–Mn–N7 | 75,9(9) | 74,5(1) | 77,507(2) | — |
| N3–Mn–py1 | 67,6(1) | 66,0(1) | 73,599(2) | — |
| N3–Mn–py2 | 68,2(14) | 66,8(1) | 74,010(2) | — |
| N3–Mn–py3 | 127,5(1) | 127,2(1) | 149,085(2) | — |
| N3–Mn–py4 | 133,7(1) | 132,5(1) | — | — |
| N7–Mn–py1 | 94,9(1) | 92,2(1) | — | — |
| N7–Mn–py2 | 94,6(1) | 95,0(2) | 85,5(1) | — |
| N7–Mn–py4 | 73,1(1) | 73,2(1) | — | — |
| N7–Mn–py3 | 69,7(1) | 70,6(1) | — | — |
| py1–Mn–py2 | 131,0(1) | 129,0(1) | 144,4(1) | — |
| N7–Mn–Cl | 164,8(8) | 166,8(8) | 112,147(1) | 139,44(6) |

Da der Komplex $[(L)Mn(Cl)]^+$ in Lösung im vis-Bereich keine feststellbaren Absorptionen zeigte, wurde auf die Tabellierung der Daten verzichtet. Lediglich der Pyridin \rightarrow * -Übergang des Liganden konnte im UV bei 240nm beobachtet werden; da er jedoch jedem Spektrum der Liganden **L** und **L^{OH}** inhärent ist, wird er nicht weiter diskutiert. Das $Mn^{III/II}$ -Potential des Komplexes $[(L)Mn(Cl)]^+$ ist nach Umrechnung gegen SCE deutlich positiver als das des Komplexes $[(tpen)Mn(Cl)]^+$ und zeigt somit eine geringere Tendenz zur Oxidation zu Mn^{III} . Gleiches gilt für den Vergleich mit den Mn^{II} -Komplexen von EDTA und NOTA, die für eine bessere Vergleichbarkeit gegen SCE umgerechnet wurden (Tabelle 2.9). Für eine Anwendung als SOD-Mimetikum scheidet der Komplex $[(L)Mn^{II}(Cl)]^+$ anhand seines $Mn^{III/II}$ -Potentials aus, da sich das mittlere Potential solcher Mn^{II} -Komplexe bei +116 mV (vs. SCE) liegt und die Obergrenze bei +616 mV (vs. SCE).^[179]

Für eine potentielle Anwendung als MRT-Kontrastmittel wäre das hohe $\text{Mn}^{\text{II/III}}$ -Potential ein Vorteil, da der Komplex $[(\text{L})\text{Mn}(\text{Cl})]^+$ hierdurch den oxidativen Vorgängen im Organismus nur geringfügig unterworfen wäre und die Oxidation von Mn^{II} zu Mn^{III} durch Luftsauerstoff zu einer geringeren Relaxivität im MRT führt. Für diese Anwendung stellt der hier aufgestellte Vergleich jedoch nur eine grobe Abschätzung dar, da als MRT-Kontrastmittel Aqua-Komplexe eingesetzt werden.^[171] Da allerdings negativ geladene Liganden, wie im Fall von $[(\text{L})\text{Mn}(\text{Cl})]^+$ der Cl-Ligand zu einer Absenkung des $\text{Mn}^{\text{II/III}}$ -Potentials führen, kann angenommen werden dass der Komplex $[(\text{L})\text{Mn}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ kein negativeres Potential aufweisen würde als der korrespondierende Chloro-Komplex. Die Darstellung des Komplexes $[(\text{L})\text{Mn}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ sowie dessen Charakterisierung steht jedoch noch aus.

Tabelle 2.9: Redoxpotentiale der Komplexe $[(\text{L})\text{MnCl}_2][\text{MnCl}_4]$ und weiterer Vergleichskomplexe.

| | $\text{Mn}^{\text{II}}/\text{Mn}^{\text{III}}$ [mV] |
|--|---|
| | MeCN vs. SCE (vs. Fc) |
| $[(\text{L})\text{MnCl}]^+$ | 1171 ^a (791) |
| $[(\text{tpen})\text{Mn}(\text{Cl})]^{+[148]}$ | 1050 |
| $[(\text{NOTA})\text{Mn}]^{[171]}$ | 496 ^b |
| $[(\text{EDTA})\text{Mn}]^{[171]}$ | 566 ^b |

Für die Umrechnung gegen SCE wurde ein Wert von

$${}^aE(\text{Fc}/\text{Fc}^+) = 380 \text{ mV vs. SCE und } {}^bE(\text{SHE}) = -244 \text{ mV vs. SCE angenommen. }^{[137]}$$

Hinsichtlich des magnetischen Verhaltens zeigt der Komplex $[(\text{L})\text{Mn}(\text{Cl})]_2[\text{MnCl}_4]$ in Bezug auf die reduzierte Magnetisierung (Abbildung 2.19, rechts) keine Aufspaltung der Isfeldlinien und besitzt somit keine Nullfeldaufspaltung. Die Messung der magnetischen Suszeptibilität (Abbildung 2.19, links) der gepulverten Kristalle in einem Temperaturfenster von 2-300 K und einem angelegten Magnetfeld von 500 G ergibt einen Wert von $6,253 \text{ cm}^3 \text{ K mol}^{-1}$. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die gepulverten Kristalle die Zusammensetzung $[(\text{L})\text{Mn}(\text{Cl})]_2[\text{MnCl}_4]$ haben, wurde zur Berechnung der magnetischen Suszeptibilität von $[(\text{L})\text{Mn}(\text{Cl})]^+$ von der Molmasse des halben Komplexes $[(\text{L})\text{Mn}(\text{Cl})][\text{MnCl}_4]_{0,5}$ ausgegangen. Insofern wird als magnetische Suszeptibilität ein korrigierter Wert von $4,168 \text{ cm}^3 \text{ K mol}^{-1}$ erhalten. Dieser Wert stimmt gut mit dem erwarteten Wert für das paramagnetische Verhalten einer $\text{Mn}(\text{II})$ *high-spin- d^5* ($S = 5/2$) Konfiguration ($4,337 \text{ cm}^3 \text{ K mol}^{-1}$ für $g = 2$) überein. Bei der Korrektur des Wertes wurde für das komplexe Anion $[\text{MnCl}_4]^{2-}$ eine *high-spin*-Konfiguration ($S = 5/2$) angenommen.^[180] Der kleine Peak bei ca. 6 K, der im Rahmen der Messung der magnetischen Suszeptibilität auffällt, kann ein Hinweis auf eine Interaktion zwischen den Manganzentren innerhalb des Komplexes $[(\text{L})\text{Mn}(\text{Cl})]_2[\text{MnCl}_4]$ sein.

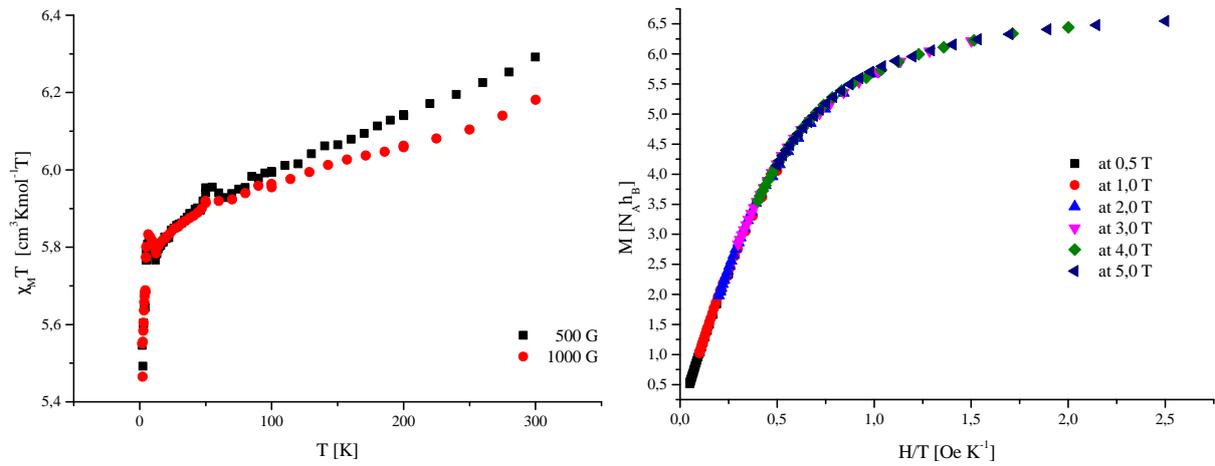


Abbildung 2.19 Plot der Messung der magnetischen Suszeptibilität (links) und der reduzierten Magnetisierung (rechts) des Komplexes $[(L)MnCl_2][MnCl_4]$

Der Mn^{II} -Komplex hat gezeigt, dass durch Metallionen, die längere Bindungsabstände präferieren es durchaus möglich ist alle sechs Donoren unter Ausbildung einer pentagonalen Pyramide als Koordinationspolyeder an das Metallzentrum zu koordinieren. Kürzere Abstände scheinen zu einem zu gespannten System zu führen, so dass nur einer der Pyridin-Donoren koordiniert, woraus lediglich eine quadratisch-pyramidale Koordination resultiert.

2.2. Bispindindioxotetraazamakrozyklen

Dioxotetraazamakrozyklen haben sich in bisherigen Studien durch Ausbildung sehr stabiler Cu^{II} -Komplexe mit einer Stabilitätskonstanten von 17,4 und einer hohen Stabilität in Serum und in Challenge-Experimenten gegen einen 100-fachen Überschuss von DTPA als gute Liganden ausgezeichnet.^[69] Zudem stellen die Markierungsausbeuten mit ^{67}Cu von $>98\%$ ^[69] und die schnelle Ausschleusung des ^{64}Cu -Komplexes aus dem Körper nach 1 bis 2h nach erfolgter Injektion^[70] eine gute Basis für eine radiopharmazeutische Anwendung dar. Da ebenfalls Bispidin-Liganden sehr stabiler Cu^{II} -Komplexe ausbilden und deren Einsatz als Chelator in der Radiopharmazie bereits evaluiert wurde,^[59] sollte die Fusion beider Motive in einem Liganden resultieren, der von den Vorteilen beider Ligandenklassen profitiert. Einerseits bietet das zyklische Amid durch die beiden deprotonierbaren Amid-Stickstoffe den Zugang zu neutralen Kupferkomplexen verbunden mit der erhöhten Stabilität eines Makrozyklus und andererseits trägt das Diazabicyclo[3.3.1]nonan-Gerüst durch seine Rigidität positiv zum Präorganisationsgrad der Verbindung bei. So konnten durch eine zweistufige Synthese drei Vertreter, 2,9-Dioxo-6,19-dimethyl-1,4,8,11-tetraazatetracyclo-[10.4.3.3.1^{6,19,0}]^{12,17}heneicosa-1(12),14,16-trien (H_2BBDT), 2,9-Dioxo-6,15-dimethyl-1,4,8,11-tetraazatricyclo[8.3.3.1^{6,15}]heptadecan (H_2BEDT), 2,9-Dioxo-6,16-dimethyl-1,4,8,11-tetraazatricyclo-[9.3.3.1^{6,16}]octadecan (H_2BPDT) (Abbildung 2.20), einer neuen Ligandenklasse mit variabler Kavitätsgröße und einem hohem Präorganisationsgrad synthetisiert werden.

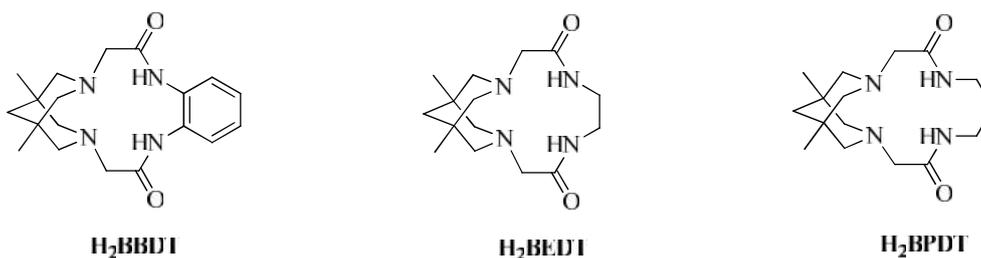
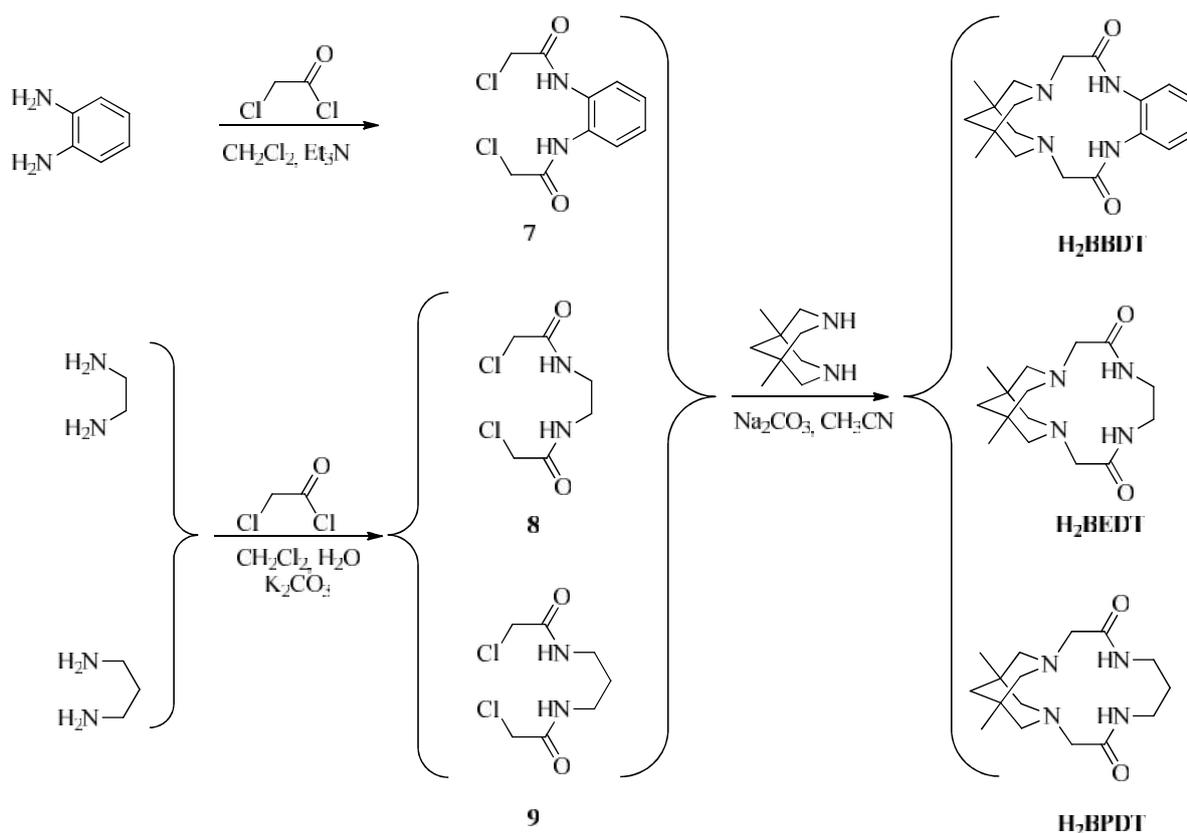


Abbildung 2.20: Struktur der drei synthetisierten Bispindindioxotetraazamakrozyklen

2.2.1. Synthese

Die Synthese der drei Amid-Makrozyklen erfolgte durch „crab-like“ [1+1]-Kondensation eines literaturbekannten Bispidinbaustein, dem 5,7-Dimethyl-1,3-diazabicyclo[3.3.1]nonan,^[79] und je einer Bis-(2-chloracetamid)-Komponente des korrespondierenden Diamins (Schema 2.4).



Schema 2.4: Synthese der Liganden H₂BBDT, H₂BEDT und H₂BPDT

Der Einsatz von Bis-(2-chloroacetamiden) wurde erstmals von Bradshaw *et al.*^[181] beschrieben und fand auch weitere Anwendung in der Synthese von Dioxotetraazamakrozyklen.^[69] Die eingesetzten Diamine *o*-Phenyldiamin, 1,2-Ethyldiamin und 1,3-Propyldiamin wurden mit Chloroacetylchlorid kondensiert, um die jeweiligen Bis(2-chloroacetamide) (**7**, **8**, **9**) zu erhalten. Die [1+1]-Kondensation mit dem Bispidinbaustein (5,7-Dimethyl-1,3-diazabicyclo[3.3.1]nonan) erfolgte in Acetonitril mit K₂CO₃ als Base in guten bis mäßigen Ausbeuten von 65% (H₂BBDT), 34% (H₂BEDT) und 74% (H₂BPDT). Da die Liganden aus einem Ethanol-Wasser-Gemisch durch langsame Evaporation bei Raumtemperatur auskristallisierten, bedurfte es keiner weiteren Aufreinigung, und es bot sich zudem die Möglichkeit der Kristallstrukturanalyse der einzelnen Liganden.

Die Darstellung der jeweiligen Cu^{II}-Komplexe erfolgte durch die Umsetzung des Liganden mit einer äquimolaren Menge an Cu(OAc)₂·2H₂O in Methanol bei Raumtemperatur. Durch langsames Eindiffundieren von Diethylether in die methanolische Lösung der Komplexe war es möglich, geeignete Kristalle für eine röntgenkristallographische Untersuchung zu erhalten.

2.2.2. Strukturelle Untersuchung

Die Röntgenkristallstruktur der drei Liganden (Abbildung 2.21) zeigt, dass eines der Amidprotonen in Richtung des gegenüberliegenden tertiären Amins zeigt und durch eine Wasserstoffbrückenbindung N3-H[⋯]N1 mit einem Abstand von 2.021 Å (H₂BEDT), 2.787 Å (H₂BBDT) und 2.906 Å (H₂BPDT) stabilisiert wird. Das andere Amidproton N2-H hingegen ist proximal zur mittleren N₄-Ebene – die gemittelte Ebene, die durch die vier Ringstickstoffe aufgespannt wird – orientiert. Die Kavitätsgröße der Liganden, berechnet als mittlerer Abstand der Stickstoffe zum Kavitätszentrum, erhöht sich in der Reihenfolge 1.875 Å (H₂BBDT) < 1.962 Å (H₂BEDT) < 2.042 Å (H₂BPDT), da auch die Länge der Brücke zwischen den amidischen Stickstoffen in dieser Reihenfolge C_{arom.} = C_{arom.} < CH₂CH₂ < CH₂-CH₂CH₂ zunimmt und den Liganden H₂BPDT als den für Cu^{II} – mit einer präferierten Cu^{II}-N Bindungslänge von 2,03 Å^[182] – am besten geeigneten erscheinen lässt. Dieser Ligand zeigt auch ein großes Maß an Präorganisation im Festkörper, da alle vier Ringstickstoffe in einer Ebene angeordnet sind. Das Maximum an Präorganisation zeigt der Ligand H₂BBDT. Die phenylische Brücke mit den zwei anschließenden planaren Amidbindungen einerseits, sowie das Bispidinrückgrat andererseits versteifen dieses System derart, dass die Struktur im Festkörper ebenso wie im Falle des H₂BPDT eine hohe Präorganisation und Ausbildung einer planaren N₄-Ebene zeigt, es jedoch angenommen werden kann, dass dieses System in so geringem Maß flexibel ist, dass auch in Lösung die planare Orientierung der Ringstickstoffe und die damit verbundene Präorganisation der Koordinationsstellen erhalten bleibt. Der Ligand H₂BEDT hingegen besitzt durch die Ethylbrücke ein geringeres Maß an Flexibilität. Bedingt durch die eingeschränkte Drehbarkeit ist keine Ausrichtung der vier Stickstoffe in einer Ebene möglich und es resultiert eine leichte Verdrillung. Die genaue Berechnung des Präorganisationsgrads erfolgt an einer anderen Stelle.

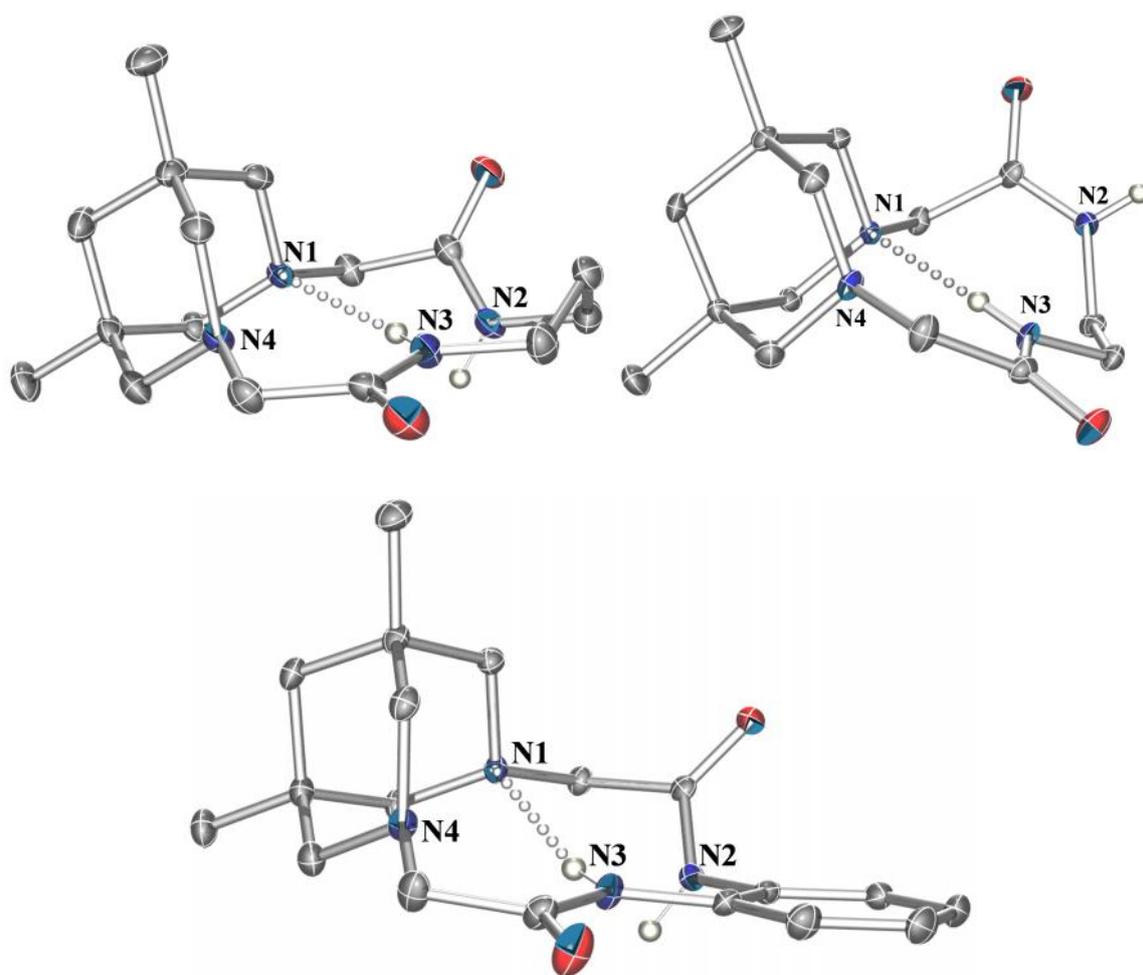


Abbildung 2.21: POV-Ray-Plots^[141] der Liganden H₂BPDT (oben, links), H₂BEDT (oben, rechts) und H₂BBDT (unten), auf die Darstellung des Großteil der Wasserstoffatome wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet. Ellipsoide sind mit 50% Wahrscheinlichkeit dargestellt:

Die Röntgenkristallstrukturen der Cu^{II}-Komplexe von H₂BBDT, H₂BEDT und H₂BPDT sind in Abbildung 2.22 gezeigt. Tabelle 2.10 listet ausgewählte Bindungsabstände sowie Bindungswinkel auf. Die Kristallstrukturen zeigen, dass bei der Komplexbildung wie erwartet die beiden zyklischen Amid-Stickstoffe aller drei Liganden deprotoniert wurden, woraus ein ungeladener Komplex resultiert. Eine weitere Evidenz für das Vorhandensein eines ungeladenen Komplexes ist die Abwesenheit von Gegenionen in der Struktur, einzig vereinzelte Solvensmoleküle sind in der Peripherie präsent. Auf den ersten Blick scheint der Komplex [Cu(BBDT)]_n eine quadratisch planare Koordinationsgeometrie aufzuweisen, obwohl eher eine quadratisch pyramidale zu erwarten gewesen wäre, die jedoch in Lösung zu vermuten ist, da apikale Vakanzen durch Solvensmoleküle okkupiert werden. Das Cu^{II}-Zentrum befindet sich 0,38 Å distal zur N₄-Ebene, bedingt durch die für das Cu^{II}-Ion zu kleine Öffnung des Liganden und die Rigidität des Systems, die unter anderem durch die Planarität der Amidbindung erhöht wird.

Die Betrachtung eines Ausschnittes aus der Elementarzelle enthüllt jedoch ein latentes quadratisch-pyramidales Koordinationspolyeder. Die apikale Position ist hierbei durch den Amid-Sauerstoff eines proximalen Komplexes besetzt, der bezogen auf die Koordinationsebenen eine orthogonale Orientierung einnimmt (Abbildung 2.23). Dieses intermolekulare Netzwerk proliferiert persistent durch den ganzen Festkörper, so dass sich ein Netzwerk ausbildet, in dem die Hälfte aller Moleküle orthogonal zur anderen Hälfte orientiert ist.

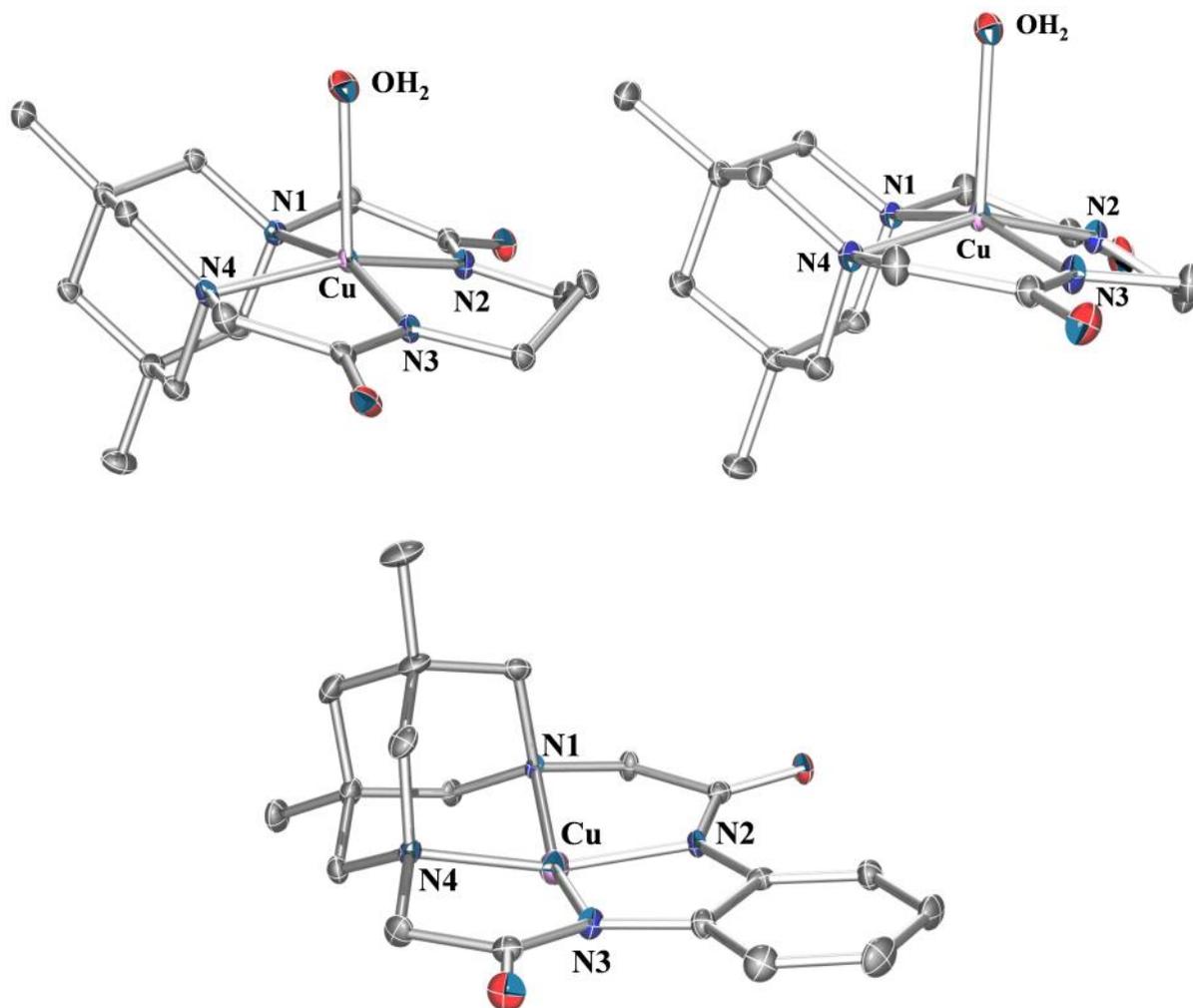


Abbildung 2.22: POV-Ray-Plots^[141] der Komplexe [Cu(BPDT)(OH₂)] (oben, links), [Cu(BEDT)(OH₂)] (oben, rechts) und [Cu(BBDT)] (unten), auf die Darstellung der Wasserstoffatome wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet. Ellipsoide sind mit 50% Wahrscheinlichkeit dargestellt.

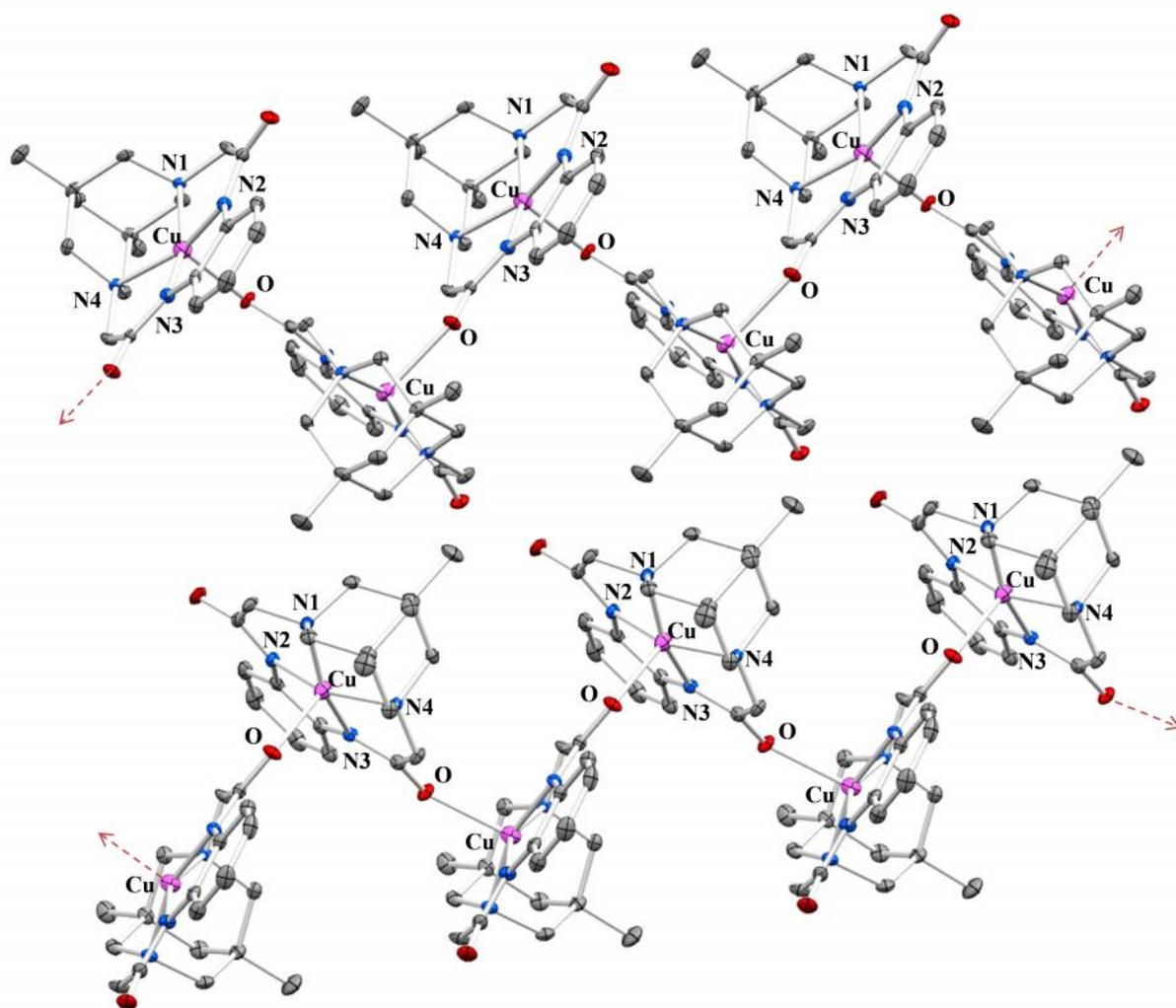


Abbildung 2.23: Ausschnitt aus der Elementarzelle des Komplexes $[\text{Cu}(\text{BBDT})]_n$, POV-Ray-Plot^[141], auf die Darstellung der Wasserstoffatome wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet. Ellipsoide sind mit 50% Wahrscheinlichkeit dargestellt, die roten Pfeile geben die Proliferationsrichtung des Netzwerks an.

Tabelle 2.10: Ausgewählte Bindungslängen und -winkel der Komplexe [Cu(BBDT)]_n, [Cu(BEDT)(OH₂)] und [Cu(BPDT)(OH₂)].

| Abstand [Å] | [Cu(BBDT)] _n | [Cu(BEDT)(OH ₂)] | [Cu(BPDT)(OH ₂)] |
|-------------|-------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Cu–N1 | 1,973(3) | 1,994(1) | 2,019(2) |
| Cu–N2 | 1,894(2) | 1,901(9) | 1,936(2) |
| Cu–N3 | 1,895(3) | 1,889(1) | 1,933(1) |
| Cu–N4 | 1,985(2) | 1,984(8) | 2,035(2) |
| Cu–O | 2,304(2) | 2,324(7) | 2,394(2) |
| N1–N4 | 2,864(3) | 2,878(1) | 2,819(2) |

| Winkel [°] | [Cu(BBDT)] _n | [Cu(BEDT)(OH ₂)] | [Cu(BPDT)(OH ₂)] |
|------------|-------------------------|------------------------------|------------------------------|
| N1–Cu–N2 | 87,4(1) | 87,05(4) | 84,84(7) |
| N2–Cu–N3 | 85,3(1) | 85,82(4) | 96,94(7) |
| N3–Cu–N4 | 87,4(1) | 86,23(4) | 85,45(7) |
| N4–Cu–N1 | 92,7(1) | 92,71(4) | 88,08(7) |

Der [Cu(BEDT)(OH₂)]-Komplex zeigt ein ähnliches Verhalten wie der andere 13-gliedrige Makrozyklus [Cu(BBDT)]_n. Die Bindungsabstände zum Kupferzentrum sind im Mittel nur 0,004 Å länger, was bei Betrachtung der Standardabweichung nur eine marginale Varianz darstellt. Verglichen mit [Cu(BBDT)(OH₂)] ist die Auslenkung des Kupferzentrums aus der mittleren Stickstoffebene mit 0,367 Å um 0,013 Å kleiner, was durch erhöhte Lochgröße des Liganden zu erklären ist. Auch hier ist das Koordinationspolyeder eine quadratische Pyramide, im Gegensatz zu [Cu(BBDT)]_n ist jedoch in axialer Position ein Wassermolekül koordiniert und nicht der Amidsauerstoff eines proximalen Komplexes. Auch im Fall der Bindungswinkel N(1)–Cu–N(4) und N(2)–Cu–N(3) ist zwischen den beiden Verbindung nur eine mittlere Abweichung von 0,5° zu verzeichnen. Da die Ethylbrücke jedoch nicht die gleiche Rigidität besitzt wie die Phenylbrücke, die sich im Komplex in einer Ebene mit den vier Stickstoffen befindet, zeigt die Ethylbrücke eine Torsion von 33,6° in Bezug auf die mittlere N₄-Ebene.

Der H₂BPDT-Ligand stellt das 14-gliedrige Pendant zu H₂BEDT dar. Bedingt durch den größten Hohlraum ist das Kupferzentrum im Vergleich zu [Cu(BEDT)(OH₂)] um 0,087 Å mehr in der mittleren N₄-Ebene lokalisiert, bzw. 0,1 Å im Vergleich zu [Cu(BBDT)]_n. Dennoch beträgt die *out-of-plane* Auslenkung noch immer 0,28 Å. Die Bindungsabstände sind verglichen mit den 13-gliedrigen Makrozyklen im Mittel um 0,038 Å ([Cu(BEDT)(OH₂)] bzw. 0,044 Å ([Cu(BBDT)]_n) elongiert. Die Abstände der beiden Bispidin-Stickstoffe N(1) und N(4) sind jedoch um 0,059 Å ([Cu(BEDT)(OH₂)] bzw. 0,053 Å ([Cu(BBDT)]_n) verkürzt, einhergehend mit einer Winkelkompression des Winkels N(1)–Cu–N(4) um 4,63° ([Cu(BEDT)(OH₂)] bzw. 4,21° ([Cu(BBDT)]_n). Dies resultiert aus der längeren Propylbrücke, die die Stickstoffe N(2) und N(3) verbindet. Hierdurch wird der Winkel N(2)–Cu–N(3) um 11,12° ([Cu(BEDT)(OH₂)] bzw. 11,64° ([Cu(BBDT)]_n) expandiert. Analog zum Cu-Komplex des Liganden H₂BEDT zeigt auch der [Cu(BPDT)(OH₂)]-Komplex eine quadratisch-pyramidale Koordination mit einem apikalen Aqua-Liganden.

Durch den strukturellen Reorganisationsparameter^[183] ist eine Berechnung des Präorganisationsgrads des Liganden möglich. Die strukturelle Reorganisation ist hierbei durch die Summe der Auslenkungen der Donoratome des Liganden durch die Komplexierung eines Metallions beschrieben. Es werden hierfür die Beträge der Differenzen zwischen d_n ($n = 1-6$) (Abbildung 2.24) in den Kristallstrukturen des freien Liganden und des Komplexes aufsummiert. Eine relativ kleine Summe $\sum_{n=1}^6 |\Delta d_n|$ ist somit ein Indiz für ein hohes Maß an Präorganisation. Die berechneten strukturellen Reorganisationsparameter bestätigen die Annahme, dass das Maß an Präorganisation in der Reihe H₂BBDT (0,44) > H₂BPDT (0,91) > H₂BEDT (1,21) abnimmt.

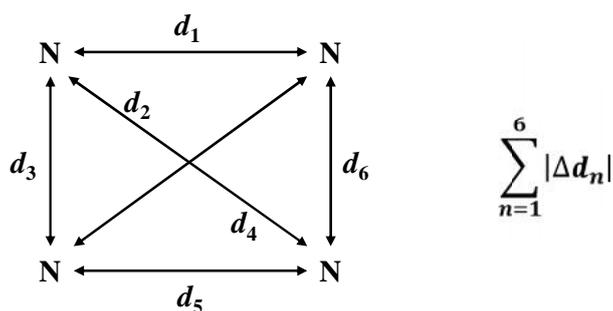


Abbildung 2.24: Die sechs intramolekularen Stickstoff-Stickstoff-Abstände der Bispindindioxotetraazamakrozyklen (links), struktureller Reorganisationsparameter (rechts)

2.2.3. UV/vis-Spektroskopie

Die UV/vis-Spektren wurden von methanolischen Lösungen der Komplexe aufgenommen, Absorptionsmaxima und Extinktionskoeffizienten sind in Tabelle 2.11 aufgeführt. Verglichen mit den 13-gliedrigen Makrozyklen zeigt der Cu^{II}-Komplex des 14-gliedrigen Liganden H₂BPDT eine deutliche bathochrome Verschiebung. Durch das schwächere Ligandenfeld ist das Absorptionsmaximum des violett gefärbten Komplexes bei 524 nm (19084 cm⁻¹) lokalisiert, nahe des d-d-Übergangs des Cu^{II}-Dioxocyclam-Komplexes, der bei 505 nm (19802 cm⁻¹) absorbiert. Die Kupferkomplexe der Makrozyklen kleinerer Lochgröße weisen ein höher energetisches Maximum in der Absorption auf. Der Übergang des [Cu(BBDT)]_n findet bei einer Wellenlänge von 483 nm (20704 cm⁻¹) statt und der des ebenfalls in Lösung rot gefärbten Komplexes [Cu(BEDT)(OH₂)] leicht hypsochrom verschoben bei 476 nm (21008 cm⁻¹). Aus den Absorptionsmaxima lässt sich schließen, dass der Komplex [Cu(BEDT)(OH₂)] das größte äquatoriale Ligandenfeld hat und folglich ist hier die Überlappung der Lonepairs der vier Stickstoffe mit dem d_{x²-y²}-Orbital des Cu^{II}-Zentrums am größten. Dies und der kleine Extinktionskoeffizient können ein Hinweis darauf sein, dass der Komplex [Cu(BEDT)(OH₂)] in Lösung nicht quadratisch-pyramidal sondern quadratisch-planar vorliegt. Gleiches kann auch für den Komplex [Cu(BBDT)]_n angenommen werden. Analog kann die bathochrome Verschiebung des Komplexes [Cu(BPDT)(OH₂)] in Einheit mit dem Intensitätsanstieg eine Folge der Koordination eines apikalen Liganden und der resultierenden Verzerrung des Koordinationspolyeders hin zu einer quadratischen Pyramide sein;^[184] wie es beim Cu^{II}-Komplex von dioxo(12)aneN₄ der Fall ist.^[185]

Tabelle 2.11: Daten der elektronischen Spektren der Komplexe [Cu(BBDT)]_n, [Cu(BEDT)(OH₂)] und [Cu(BPDT)(OH₂)] in MeOH sowie von anderen Cu^{II}-Dioxotetraazamakrozyklen^[186]

| | [nm] | [cm ⁻¹] | [M ⁻¹ cm ⁻¹] |
|------------------------------|------|---------------------|-------------------------------------|
| [Cu(BBDT)] _n | 483 | 20704 | 134 |
| [Cu(BPDT)(OH ₂)] | 524 | 19084 | 200 |
| [Cu(BEDT)(OH ₂)] | 476 | 21008 | 92 |
| dioxo(12)aneN ₄ | 620 | 16129 | 150 |
| dioxo(13)aneN ₄ | 520 | 19231 | 100 |
| dioxo(14)aneN ₄ | 505 | 19802 | 100 |
| dioxo(15)aneN ₄ | 520 | 19231 | 100 |

2.2.4. ESR-Spektroskopie

Die experimentellen X-Band-ESR-Spektren wurden in einem MeOH/EtOH (9:1)-Glass bei der unter dem Spektrum angegebenen Temperatur und Frequenz aufgenommen. Die Simulation der Spektren erfolgte mittels des Softwarepaketes X-Sophe^[143] (Abbildung 2.25). Die g- und A-Tensoren sind in Tabelle 2.12 zusammengefasst. Die simulierten Tensoren weisen durch die relativ großen Werte für $A_z > 200$ und $g_z \approx 2,17$ auf eine quadratisch-planare Koordinationsumgebung hin. Für eine Koordination außerhalb der Ebene, möglicherweise mit quadratisch-pyramidaler Geometrie, wäre ein umgekehrter Trend bezüglich A_z und g_z feststellbar.^[185, 187] Der große A_z -Wert der Komplexe $[\text{Cu}(\text{BEDT})(\text{OH}_2)]$ und $[\text{Cu}(\text{BBDT})]_n$ zeigt, analog der elektronischen Spektren, dass diese Komplexe das größte äquatoriale Ligandenfeld besitzen. Durch die leichte Varianz zwischen A_x/g_x und A_y/g_y kann von einer marginalen Verzerrung der x-y-Ebene ausgegangen werden. Die A- und g-Werte der Komplexe $[\text{Cu}(\text{BEDT})(\text{OH}_2)]$, $[\text{Cu}(\text{BPDT})(\text{OH}_2)]$ und $[\text{Cu}(\text{BEDT})]_n$ befinden sich im Bereich der für Cu^{II} -Dioxotetraazamakrozyklen bekannten Werte.^[185]

Tabelle 2.12: g- und A- Tensoren der Cu^{II} -Komplexe der Bispidindioxotetraazamakrozyklen und zweier Vergleichskomplexe.^[185]

| | $[\text{Cu}(\text{BBDT})]_n$ | $[\text{Cu}(\text{BEDT})(\text{OH}_2)]$ | $[\text{Cu}(\text{BPDT})(\text{OH}_2)]$ | o-13N₄ | o-14N₄ |
|-----------|------------------------------|---|---|--------------------------|--------------------------|
| g_z | 2,154 | 2,157 | 2,179 | 2,171 | 2,176 |
| g_x | 2,046 | 2,047 | 2,044 | 2,046 | 2,049 |
| g_y | 2,018 | 2,019 | 2,037 | 2,046 | 2,049 |
| A_z | 209,8 | 208,8 | 203,9 | 202,8 | 207,4 |
| A_x | 25,1 | 22,6 | 26,0 | 28,5 | 37,1 |
| A_y | 27,4 | 22,6 | 24,3 | 28,5 | 37,1 |
| $A_{N,z}$ | 10,9 | 9,9 | 11,0 | — | — |
| $A_{N,x}$ | 11,7 | 12,3 | 13,2 | — | — |
| $A_{N,y}$ | 12,9 | 13,0 | 13,1 | — | — |

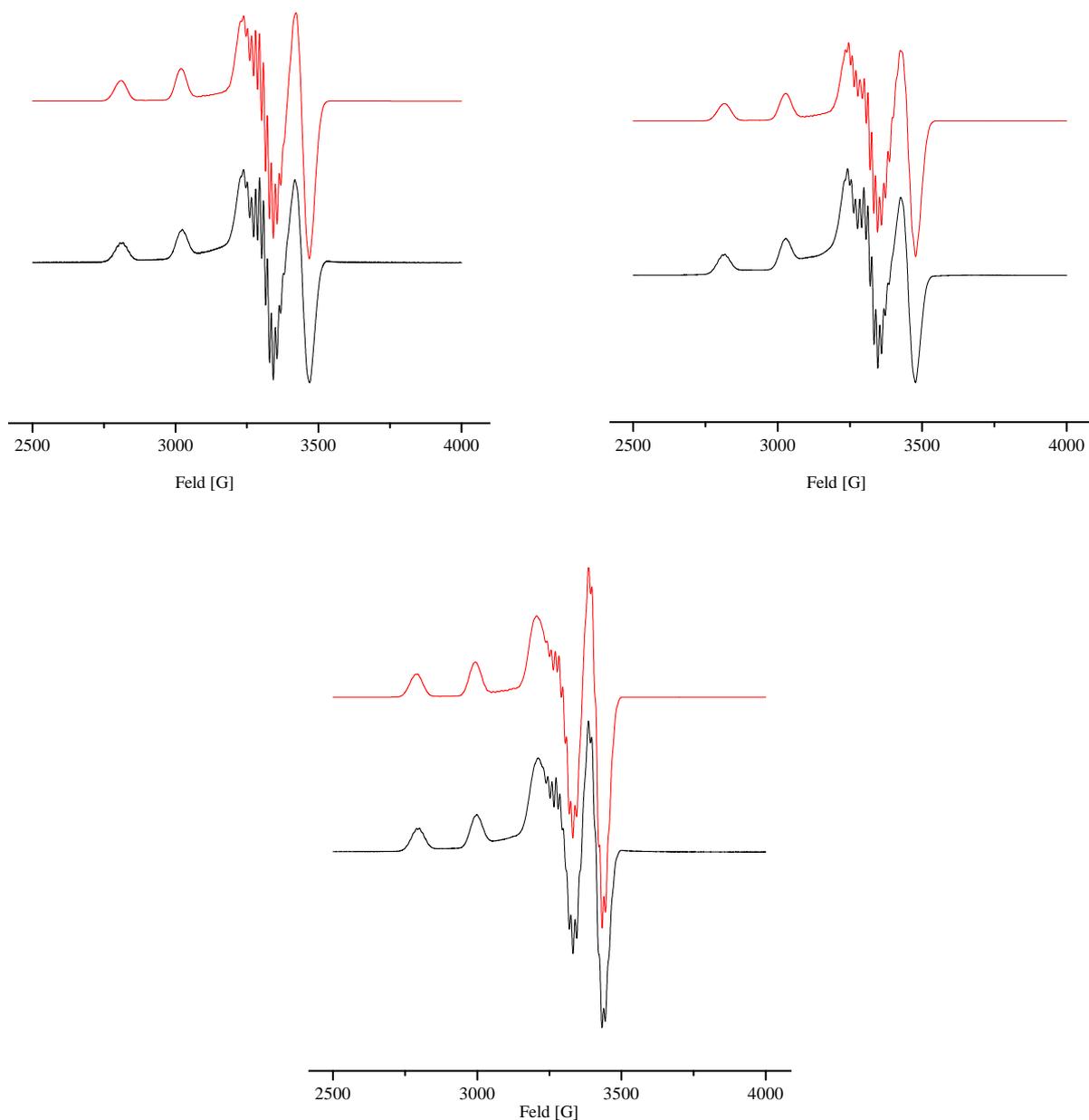


Abbildung 2.25: X-Band-ESR-Spektren der Komplexe $[\text{Cu}(\text{BEDT})(\text{OH}_2)]$ (oben links) bei 107 K; $\nu = 9,438382 \text{ GHz}$; $[\text{Cu}(\text{BBDT})]_n$ (oben rechts) bei 109 K, $\nu = 9,448705 \text{ GHz}$ und $[\text{Cu}(\text{BPDT})(\text{OH}_2)]$ (unten) bei 106 K; $\nu = 9,441338 \text{ GHz}$; in MeOH/EtOH (9:1). Experimentelles Spektrum (schwarz), simuliertes Spektrum (rot).

2.2.5. Elektrochemie

Die elektrochemischen Eigenschaften der Cu^{II} -Komplexe von H_2BBDT , H_2BEDT und H_2BPDT wurden im wässrigen und nicht-wässrigen Medium in Methanol (MeOH), Acetonitril (MeCN) und *N,N*-Dimethylformamid (DMF) mittels Cyclovoltammetrie untersucht. Die Experimente wurden in einer 3-Elektroden-Glaszelle unter Argon-Atmosphäre durchgeführt.

Als Arbeitselektrode wurden eine Glassy-Carbon-Elektrode, als Gegenelektrode ein Platindraht und als Referenz eine Ag/AgCl-Elektrode unter wässrigen Bedingungen und eine Ag/AgNO₃-Elektrode (0,01 M Ag⁺) unter wasserfreien Bedingungen verwendet. Als Leitsalzlösungen wurde 3 M NaCl in Wasser, 0,1 M Bu₄NPF₆ in MeCN und 0,1 Bu₄NBF₄ in MeOH bzw. DMF verwendet. Referenziert wurden die erhaltenen Daten unter wässrigen Bedingungen gegen K₃[Fe(CN)₆] mit einem Potential von 298 mV und unter wasserfreien Bedingungen gegen Ferrocen mit einem Potential von -94 mV (DMF), 120 mV (MeOH) und -87 mV (MeCN). Die Resultate der Messungen sind in Tabelle 2.13 aufgelistet.

Tabelle 2.13: Redoxpotentiale der Komplexe [Cu(BEDT)(OH₂)], [Cu(BBDT)]_n und [Cu(BPDT)(OH₂)],

| | MeCN [mV] ^a | H ₂ O [mV] ^b | MeOH [mV] ^a | DMF [mV] ^a |
|------------------------------|------------------------|------------------------------------|------------------------|---------------------------|
| [Cu(BEDT)(OH ₂)] | 121 | 71 | -88 | 118; -2116 (irrev. Red.) |
| [Cu(BBDT)] _n | 310 | 219 | -17 | -29; -2264 (irrev. Red.) |
| [Cu(BPDT)(OH ₂)] | 451 | 418 | 266 | -258; -2253 (irrev. Red.) |

^a vs. Fc/Fc⁺ MeOH, DMF (0,1M TBATB), MeCN (0,1M TBAHP); ^b vs. K₃[Fe(CN)₆], H₂O (3M NaCl)

Tabelle 2.14: Cu^{III/II}-Potenziale von Cu^{II}-Dioxotetraazamakrozyklen^[186]

| | E ⁰ (Cu ^{III/II}) [mV] (vs. Fc/Fc ⁺) |
|----------------|---|
| Dioxo(12)aneN4 | 40 |
| Dioxo(13)aneN4 | 180 |
| Dioxo(14)aneN4 | 260 |
| Dioxo(15)aneN4 | 310 |
| Dioxo(16)aneN4 | 550 |

Die reversiblen Potentiale der Messungen in MeCN, MeOH, H₂O und DMF können einem Übergang Cu^{III/II} zugeordnet werden. Die Stabilisierung der Oxidationsstufe +III des Kupfers durch Dioxotetraazamakrozyklen und daraus resultierende relativ leichte elektrochemische Oxidation im Bereich bis +451 mV ([Cu(BPDT)(OH₂)]) ist nicht unüblich für diese Ligandenklasse und durchaus literaturbekannt. Zum Vergleich sind in Tabelle 2.14 die Cu^{III/II} Potentiale diverser Cu^{II}-Dioxotetraazamakrozyklen gelistet.^[186] Da diese Potentiale in der Literatur gegen SCE referenziert sind, wurden sie zur besseren Vergleichbarkeit gegen Fc/Fc⁺ umgerechnet, wobei für das Fc/Fc⁺-Paar ein Potential von 380 mV vs. SCE angenommen wird.^[137]

Analog zur Abstufung der Kavitätsgröße, die in der Reihenfolge $H_2BBDT < H_2BEDT < H_2BPDT$ zunimmt, scheint der Ligand H_2BEDT im Hinblick auf die Oxidation des Kupferzentrums der für Cu^{III} präferierte zu sein. Da die Cu^{3+} -Ligand Bindungslängen 0,12-0,17 Å kürzer sind,^[188] müsste ein Ligand, der ein kleinere Kavität aufweist, besser zur Komplexierung von Cu^{3+} geeignet sein. Hier kann die Reihenfolge $H_2BEDT < H_2BBDT < H_2BPDT$ aufgestellt werden. Das Potential Cu^{III} konnte nur durch eine Messung in DMF als irreversibles kathodisches Spitzenpotential bei Werten $< -2V$ detektiert werden, da dieses Lösungsmittel ein hinreichend großes elektrochemisches Fenster bietet. So scheint der Ligand H_2BPDT im Sinne der Kavitätsgröße der am besten geeignete für Cu^{II} zu sein, der Vergleich der Redoxpotentiale und der Absorptionsdaten favorisiert jedoch die Liganden mit kleinerer Lochgröße. Im Sinne der Abschätzung nach Rorabacher (s. Kapitel 2.1.3, Seite 49) müssten die Cu^{II} -Komplexe der Liganden H_2BBDT , H_2BEDT und H_2BPDT , da sie ein sehr negatives Cu^{II} -Potential aufweisen, auch eine außerordentlich hohe Stabilität besitzen. Dies macht sie zu geeigneten Kandidaten für weitere Experimente, um ihre Stabilität unter simulierten physiologischen Bedingungen zu untersuchen, was für eine Anwendung als Radiotracer zwingend notwendig ist.

2.2.6. Funktionalisierung von Bispidindioxotetraazamakrozyklen

Die Arbeiten in diesem Kapitel wurden von Saskia Krieg im Rahmen einer Bachelorarbeit durchgeführt.

Um die dargestellten zyklischen Amide H_2BBDT , H_2BEDT und H_2BPDT als BFCn nutzbar zu machen, bedarf es einer kupplungsfähigen Funktionalität, an die das Zielvektormolekül angeheftet werden kann. Eine Carboxylgruppe bietet die Vorteile einer relativ einfachen Syntheseroute und offeriert zudem das nötige Maß an Variabilität für eine spätere Biofunktionalisierung. Einerseits kann über Carboxylate ein breites Spektrum an Spacern eingeführt werden, durch die z.B. ein Tuning der Hydrophilie möglich wäre. Andererseits erlaubt die Carboxylgruppe eine Kupplung an das Zielvektormolekül durch einfache Peptidsynthese oder das Einfügen eines Maleimid-funktionalisierten Spacers, wodurch eine milde und einfache Kupplung zu einem Thiol-funktionalisierten Peptid möglich wäre.

Da zu diesem Zeitpunkt noch keine Evaluation der Liganden für eine radiopharmazeutische Anwendung im Sinne von Markierbarkeit und Stabilität vorlag, wurde die Wahl der zu derivatisierenden Makrozyklen durch die in der Literatur verfügbaren Syntheserouten limitiert. Es wurde somit versucht, in die Makrozyklen H_2BBDT und H_2BEDT je ein Carboxylat bzw. einen Ester einzuführen. So wurden die funktionalisierten Liganden $H_2BEDTA-Me$ und $H_2BBDTA-Me$ synthetisiert (Abbildung 2.26)

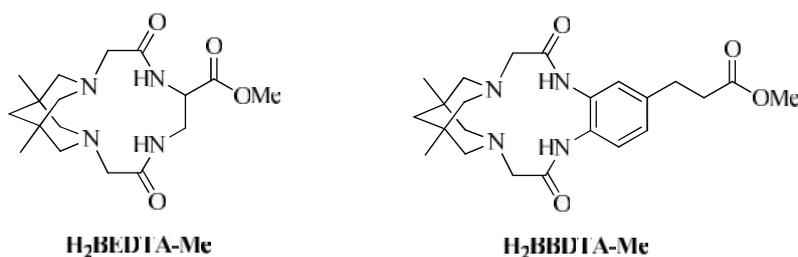
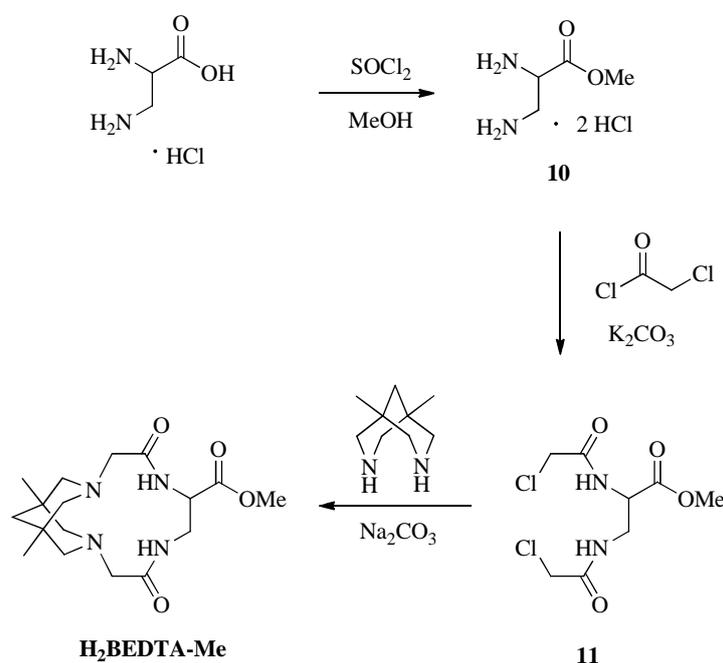


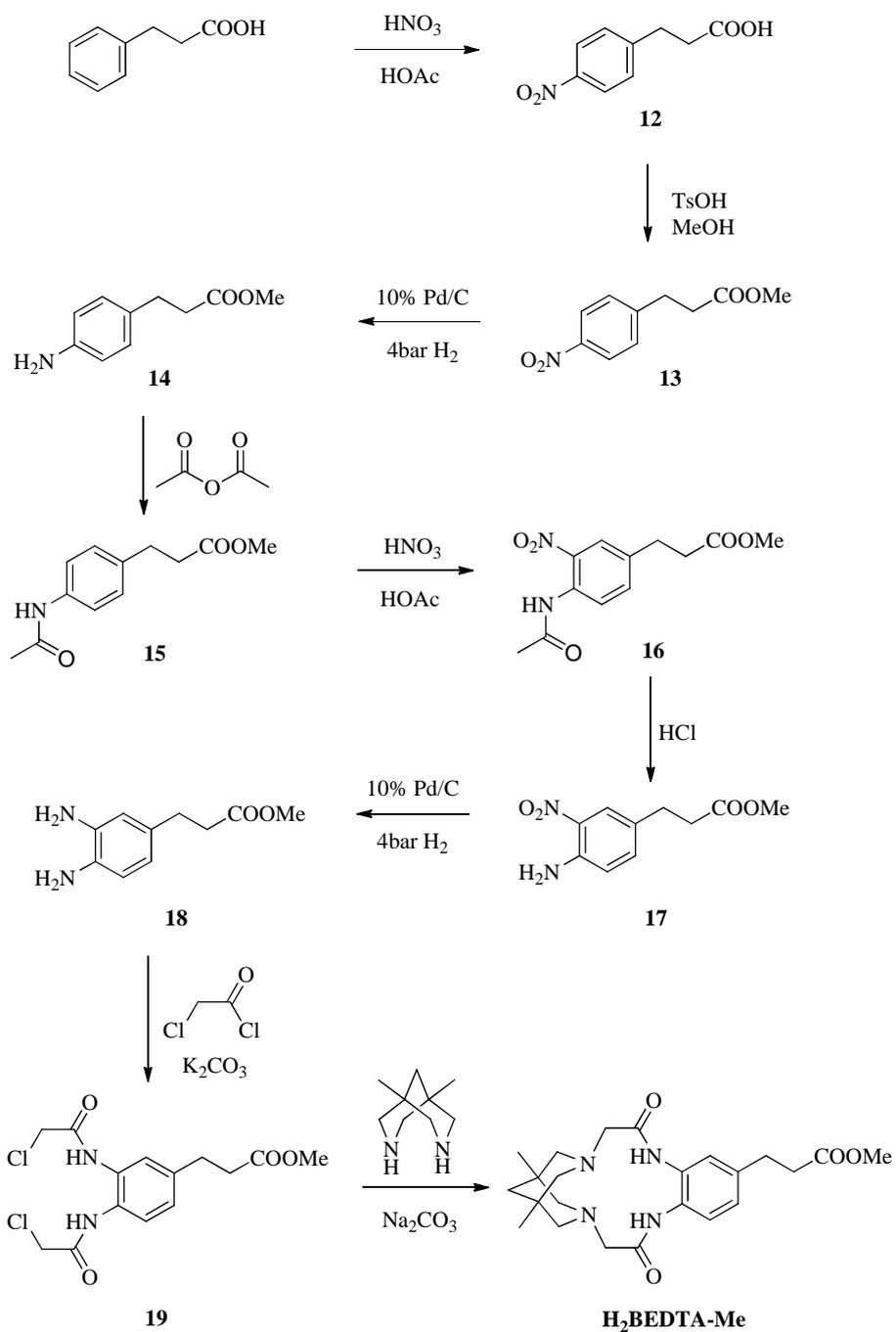
Abbildung 2.26: Struktur der funktionalisierten Bispidindioxotetraazamakrozyklen

Die Synthese des Liganden H₂BEDTA-Me (Schema 2.5) erfolgte ausgehend vom kommerziell zugänglichen 2,3-Diaminopropionsäure-Monohydrochlorid, das mittels Thionylchlorid mit Methanol verestert wurde.^[189] Der so erhaltene 2,3-Diaminopropionsäuremethylester bildet das Diamino-Fragment, das durch Reaktion mit Chloracetylchlorid zum Bis-(2-chloroacetamid) nach bekannter Reaktionsfolge(s. Kapitel 2.2.1; Seite 64) umgesetzt wird. Im letzten Schritt folgt die [1+1]-Kondensation mit dem Bispidinfragment 1,5-Dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan zum Makrozyklus H₂BEDTA-Me.



Schema 2.5: Synthese des funktionalisierten Bispindindioxotetraazamakrozyklus H₂BEDTA-Me

Die Synthese des Liganden H₂BBDTA-Me ist in Schema 2.6 gezeigt. Das funktionalisierte Diamino-Fragment für den Makrozyklus konnte über eine abgewandelte Route von Shalaby *et al.*^[190] erhalten werden. Die Abwandlung bestand im Ersatz des Nitrierungsverfahrens. Durch die literaturbekannte Nitrierung von kommerziell erhältlicher 3-Phenylpropionsäure mit rauchender HNO₃ und Eisessig konnte die gewünschte 3-(4-Nitrophenyl)propionsäure (**12**) in mäßiger Ausbeute von 38% erhalten werden.^[191] Um die Carboxylfunktion zu blockieren wurde (**12**) mit katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure in MeOH zum 3-(4-Nitrophenyl)propionsäuremethylester (**13**) verestert. Die Reduktion der Nitrogruppe zum 3-(4-Aminophenyl)propionsäuremethylester (**14**) erfolgte im Autoklaven mit 10% Palladium auf Aktivkohle als Hydrierungskatalysator bei 4 bar Wasserstoffdruck. Auffällig war der große Temperaturabfall von 22°C auf -18°C während der Hydrierung. Es kann angenommen werden, dass nach Wiedererreichen der Ausgangstemperatur die Reaktion nahezu beendet ist, da zu diesem Zeitpunkt auch keine weitere H₂-Aufnahme zu verzeichnen war. Zum Schutz der erhaltenen Aminfunktion während der nachfolgenden zweiten Nitrierung wurde (**14**) mit Essigsäureanhydrid zum 3-(4-*N*-Acetamidophenyl)propionsäuremethylester (**15**) acyliert. Die zweite Nitrierung zum 3-(4-*N*-Acetamido-3-nitrophenyl)propionsäuremethylester (**16**) in *meta*-Position wurde analog der ersten durchgeführt. Nach Abspaltung der Acyl-Schutzgruppe mit HCl folgte die Hydrierung des erhaltenen 3-(4-Amino-3-nitrophenyl)propionsäuremethylesters (**17**) zum 3-(3,4-Diaminophenyl)propionsäuremethylester (**18**) nach dem oben beschriebenen Verfahren. Das so erhaltene Diamino-Fragment (**18**) wurde nach bekannter Vorgehensweise (s. Kapitel 2.2.1, Seite 64) mit Chloracetylchlorid zum Bis-(2-chloracetamido)-Baustein 3-(3,4-Bis-(2-chloroacetamido)phenyl)propionsäuremethylester (**19**) umgesetzt. Dem folgte die [1+1] Kondensation zum Makrozyklus H₂BBDTA-Me mit dem Bispidin-Baustein 1,5-Dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan.



Schema 2.6: Synthese des funktionalisierten Bispidindioxotetraazamakrozyklus $H_2BBDTA-Me$

Die Darstellung der Cu^{II}-Komplexe erfolgte durch Vereinigung der Liganden H₂BBDTA-Me bzw. H₂BEDTA-Me mit einer äquimolaren Menge Cu(OAc)₂·2H₂O in MeOH und Rühren bei RT über Nacht wobei nach dem Zusammenführen der Lösungen ein sofortiger Farbumschlag feststellbar war. Geeignete Kristalle für die Röntgenstrukturanalyse wurden durch Eindiffundieren von Diethylether in die methanolische Lösung der Komplexe erhalten. Bei Komplexierung von Cu^{II} durch H₂BBDTA-Me war die gewohnte Farbänderung nach rot-violett mit anschließender Niederschlagsbildung zu beobachten, die auch schon bei Komplexierung des unfunktionalisierten Analogons beobachtet wurde. Die Komplexierung von Cu^{II} durch H₂BEDTA-Me indes zeigt nicht die erwartete Farbänderung nach rot-violett, sondern die Lösung verfärbte sich tief-blau, auch das erwartete Präzipitat blieb aus. Im Vergleich der spektroskopischen Daten der Cu^{II}-Komplexe der funktionalisierten Makrozyklen H₂BBDTA-Me und H₂BEDTA-Me mit den Daten ihrer unfunktionalisierten Analoga H₂BBDT und H₂BEDT wird ein unterschiedliches Verhalten des Cu^{II}-Komplexes eines funktionalisierten Zyklus deutlich (Tabelle 2.4). Der Komplex des phenylverbrückten Zyklus zeigt eine nur marginal verschobene Absorption des dd-Übergangs, ebenso befindet sich das Cu^{II/III}-Potential, wenn auch leicht verschoben, im Bereich des Potentials des unfunktionalisierten Komplexes [Cu(BBDT)]_n. Insofern hat der Propionsäuremethylester-Rest des Liganden H₂BBDTA-Me keinen signifikanten Einfluss auf das Koordinationsverhalten und den resultierenden Komplex. Im Vergleich der röntgenkristallographischen Daten zeigen sich auch nur kleine Variationen in Bindungslängen und -winkeln (Tabelle 2.15). Analog zur Struktur des Komplexes [Cu(BBDT)]_n zeigt der Komplex [Cu(BBDTA-Me)]_n eine quadratisch-planare Koordination (Abbildung 2.28) in der asymmetrischen Einheit bzw. eine quadratisch-pyramidale in der Elementarzelle. Auch der Komplex [Cu(BBDTA-Me)]_n bildet wie sein unfunktionalisiertes Analogon durch axiale Koordination des Amidsauerstoffs eines Nachbarkomplexes ein Netzwerk aus (Abbildung 2.29). Im Vergleich der ethylverbrückten Zyklen fällt jedoch eine starke bathochrome Verschiebung von 134 nm der dd-Bande des funktionalisierten Komplexes [Cu(BEDTA-Me)] auf, was auch schon während der Komplexierung zu beobachten war. Die Verschiebung der dd-Bande von 476 nm ([Cu(BEDT)(OH)₂] auf 610 nm ([Cu(BEDTA-Me)]) kann durch einen veränderten Koordinationsmodus des Makrozyklus erklärt werden. Es kann angenommen werden, dass bedingt durch die räumliche Nähe der Esterfunktion zum Cu^{II}-Zentrum zusätzlich oder statt eines Ringstickstoffs die Carbonylfunktion der Estergruppe koordiniert, wodurch ein schwächeres Ligandenfeld induziert wird und die bathochrome Verschiebung der dd-Bande resultiert. (Abbildung 2.27)

Tabelle 2.15: Spektroskopische Daten der Komplexe $[\text{Cu}(\text{BBDTA-Me})_n]$ und $[\text{Cu}(\text{BEDTA-Me})]$, sowie der Komplexe ihrer unfunktionalisierten Analoga $[\text{Cu}(\text{BBDT})_n]$ und $[\text{Cu}(\text{BEDT})(\text{OH}_2)]$.

| | [nm] | $[\text{cm}^{-1}]$ | $[\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}]$ | $E^0(\text{Cu}^{\text{II/III}})$ [mV] ^a |
|---|------|--------------------|--------------------------------------|--|
| $[\text{Cu}(\text{BBDT})_n]$ | 483 | 20704 | 134 | 310 |
| $[\text{Cu}(\text{BBDTA-Me})_n]$ | 487 | 20534 | 153 | 355 |
| $[\text{Cu}(\text{BEDT})(\text{OH}_2)]$ | 476 | 21008 | 92 | 121 |
| $[\text{Cu}(\text{BEDTA-Me})]$ | 610 | 16393 | 92 | — |

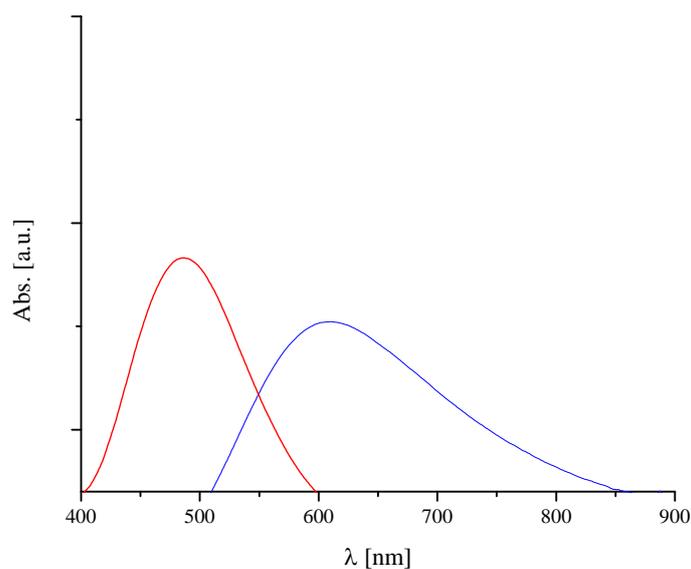
^a in MeCN (0,1M TBATB) vs Fc/Fc⁺

Abbildung 2.27: UV/vis-Spektren der Komplexe $[\text{Cu}(\text{BBDTA-Me})_n]$ (rot) und $[\text{Cu}(\text{BEDTA-Me})]$ (blau) in MeOH.

Tabelle 2.16: Ausgewählte Bindungslängen und -winkel der Komplexe $[\text{Cu}(\text{BBDT})_n]$ und $[\text{Cu}(\text{BBDTA-Me})_n]$.

| Abstand [Å] | $[\text{Cu}(\text{BBDT})_n]$ | $[\text{Cu}(\text{BBDTA-Me})_n]$ |
|-------------------|------------------------------|----------------------------------|
| Cu–N1 | 1,973(3) | 1,989(5) |
| Cu–N2 | 1,894(2) | 1,914(5) |
| Cu–N3 | 1,895(3) | 1,898(5) |
| Cu–N4 | 1,985(2) | 1,980(5) |
| Cu–O | 2,304(2) | 2,278(5) |
| N1–N4 | 2,864(3) | 2,848(3) |
| Winkel [°] | | |
| N1–Cu–N2 | 87,4(1) | 86,8(2) |
| N2–Cu–N3 | 85,3(1) | 85,2(2) |
| N3–Cu–N4 | 87,4(1) | 87,1(2) |
| N4–Cu–N1 | 92,7(1) | 91,7(2) |

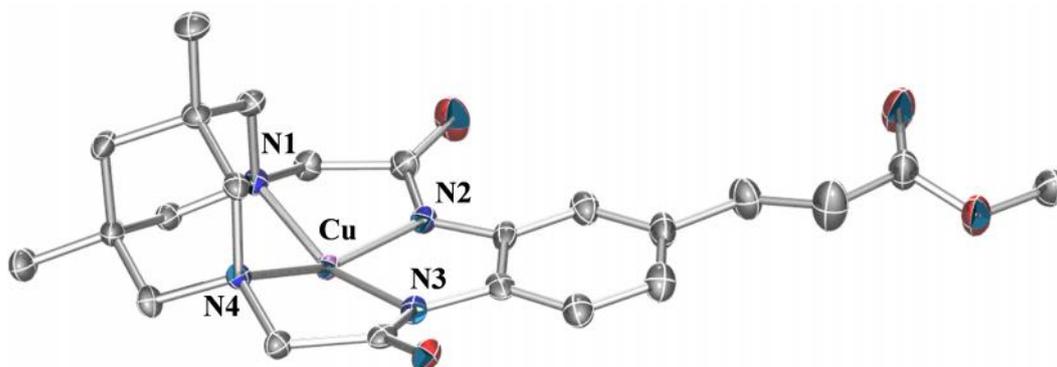


Abbildung 2.28: POV-Ray-Plot^[141] des Komplexes $[\text{Cu}(\text{BBDTA-Me})]_n$, auf die Darstellung der Wasserstoffe wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet. Ellipsoide sind mit 50% Wahrscheinlichkeit dargestellt.

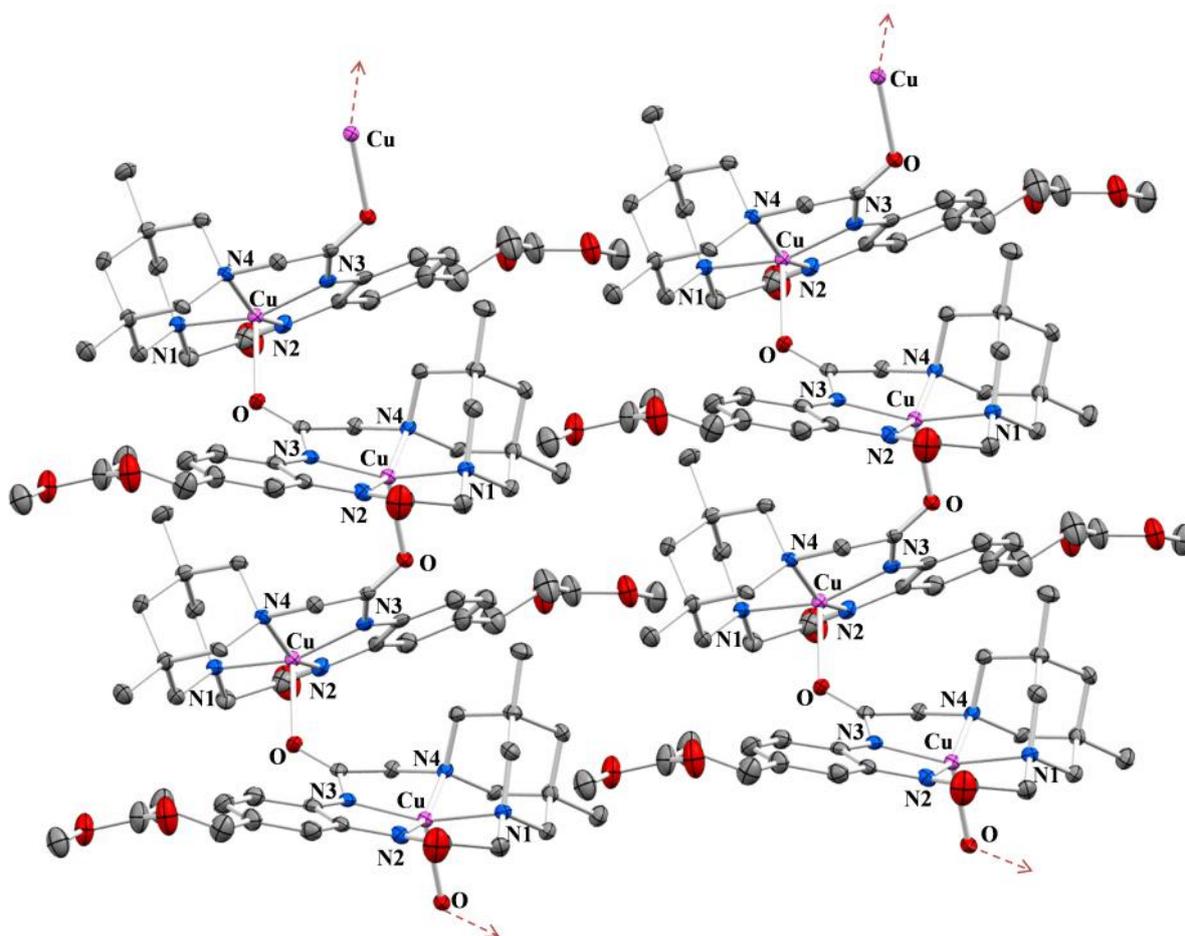


Abbildung 2.29: Ausschnitt aus der Elementarzelle des Komplexes $[\text{Cu}(\text{BBDTA-Me})]_n$, POV-Ray-Plot,^[141] auf die Darstellung der Wasserstoffe wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet. Ellipsoide sind mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% dargestellt, rote Pfeile geben die Proliferationsrichtung des Netzwerkes an.

2.2.7. Evaluation für eine radiopharmazeutische Applikation

Im Allgemeinen wird die Eignung eines Chelators für eine radiopharmazeutische Anwendung im humanmedizinischen Bereich durch eine Reihe von *in-vitro*- und *in-vivo*-Studien evaluiert. Diese Studien geben Aufschluss über die Markierungseigenschaften, wie radiochemische Reinheit, spezifische Aktivität und Markierungsausbeute. Neben den Markierungsexperimenten gilt es zudem, die Stabilität des radioaktiven Komplexes näher zu betrachten. Hierzu werden sogenannte Challenge Experimente durchgeführt. In Challenge-Experimenten wird die Dekomplexierung des Tracer-Komplexes durch Konkurrenzliganden mit intrinsisch hoher Komplexstabilität verfolgt, wie z.B. durch EDTA. Des Weiteren wird die Stabilität des markierten Chelators in humanem Blutplasma und gegen das Enzym Superoxid-Dismutase untersucht, das durch Reduktion des Kupferzentrums zur Dekomplexierung des Tracers führt. Da die Komplexe $[\text{Cu}(\text{BBDT})]_n$, $[\text{Cu}(\text{BEDT})(\text{OH}_2)]$ und $[\text{Cu}(\text{BPDT})(\text{OH}_2)]$ in vorhergehenden cyclovoltammographischen Experimenten ein außergewöhnlich niedriges Cu^{II} -Potenzial gezeigt haben, das einzig in DMF bei $< -2\text{ V}$ detektiert werden konnte, kann angenommen werden, dass diese Komplexe eine hinreichend hohe Stabilität aufweisen, um in Challenge-Experimenten gegen EDTA und SOD zu bestehen. Ebenso wichtig ist die Bestimmung der Komplexierungskinetik, da die Zeitskala der Anwendung von Radionukleotiden durch ihre Halbwertszeit limitiert ist. So würde eine Komplexierungsdauer von 24 Stunden die Anwendung von ^{64}Cu , das eine Halbwertszeit von 12,7 Stunden aufweist, negieren. Zudem wird der Oktanol-Wasser-Koeffizient ($\log P$) ermittelt, der Aufschluss über das lipophile bzw. hydrophile Verhalten des Tracers gibt und eine Abschätzung erlaubt, in welchem Gewebe sich die Substanz anreichern kann. Nach Abschluss dieser *in vitro* Studien folgen die Untersuchungen am lebenden Gewebe, in *ex-vivo* Studien wird der radioaktiv markierte Komplex Versuchstieren injiziert und die Akkumulation der Verbindung zu bestimmten Zeitpunkten nach der Injektion bestimmt.

Die Studien in diesem Abschnitt wurden durch Madlen Matterna und Jamine Partsch am Institut für radiopharmazeutische Krebsforschung des Helmholtz-Zentrums Dresden-Rossendorf, durchgeführt.

Bioverteilungsstudien wurden durch Prof. Dr. Jens Pietzsch am Institut für radiopharmazeutische und chemische Biologie des Helmholtz-Zentrums Dresden-Rossendorf durchgeführt.

Radiomarkierung mit $^{64}\text{Cu}^{\text{II}}$

Um die Radiomarkierung und die Challenge-Experimente durchzuführen, musste im Vorfeld ein DC-System entwickelt werden, das einerseits den markierten Komplex von unkomplexiertem ^{64}Cu separiert, sowie eine Differenzierung zwischen ^{64}Cu -Tracer-Komplex, ^{64}Cu -Konkurrenz-Komplex und freiem ^{64}Cu ermöglicht. Für die Separation der ^{64}Cu -Komplexe von H_2BBDT , H_2BEDT und H_2BPDT , die im Folgenden als $[\text{}^{64}\text{Cu}]\text{Cu-BBDT}$, $[\text{}^{64}\text{Cu}]\text{Cu-BEDT}$ und $[\text{}^{64}\text{Cu}]\text{Cu-BPDT}$ bezeichnet werden, hat sich Al_2O_3 (neutral) mit 2 M $\text{NH}_4\text{OAc}/\text{MeOH}$ (1:1) als geeignet erwiesen, da die Komplexe R_f -Werte von 0,78 ($[\text{}^{64}\text{Cu}]\text{Cu-BBDT}$), 0,67 ($[\text{}^{64}\text{Cu}]\text{Cu-BPDT}$), 0,62 ($[\text{}^{64}\text{Cu}]\text{Cu-BEDT}$) aufweisen und unkomplexiertes ^{64}Cu auf der Startlinie verbleibt. Für die Quantifizierung der Dekomplexierung wurde bei gleicher mobiler Phase RP-18 als stationäre Phase gewählt, da hier $[\text{}^{64}\text{Cu}]\text{Cu-EDTA}$ einen R_f -Wert von ca. 0,78 aufweist, freies ^{64}Cu ca. 0,37 und die $^{64}\text{Cu}^{\text{II}}$ -Komplexe von H_2BBDT , H_2BEDT und H_2BPDT ca. 0,1. Als Reaktionsmedium wurde MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5) verwendet und $[\text{}^{64}\text{Cu}]\text{CuCl}_2$ in HCl (0,01 M) mit einer Ausgangsaktivität von 288,7 MBq. Die Komplexierung erfolgte bei 50°C und 750 rpm im Thermomixer für eine Dauer von 80 min. Pro DC-Platte wurde ein Volumen von 1 μl aufgetragen was einer Aktivität von ca. 150 kBq/DC-Platte entspricht.

Bestimmung der spezifischen Aktivität

Durch Markierungsexperimente mit verschiedenen Ligand-Konzentrationen auf einer Zeitskala von 5 bis 60 min wurden die Markierungsausbeuten und damit die spezifischen Aktivitäten der jeweiligen Komplexe bestimmt. Die spezifische Aktivität beschreibt die Anzahl an Zerfällen pro Zeiteinheit, bezogen auf die Stoffmenge, und stellt eine wichtige Größe für das praktische Arbeiten mit Tracern in der Nuklearmedizin dar. Die spezifischen Aktivitäten der Komplexe sind in Tabelle 2.17 aufgelistet, Abbildung 2.30 zeigt die Zeit- und Konzentrationsabhängigkeit der $[\text{}^{64}\text{Cu}^{\text{II}}]$ -Markierung für den jeweiligen Liganden. Diese Abhängigkeit zeigt auf, dass der Ligand H_2BEDT erst bei Konzentrationen ab 50 $\mu\text{g}/100\mu\text{l}$ eine Markierungsausbeute von über 80% erreicht, jedoch dies schon nach fünf Minuten. Die maximale Markierungsausbeute von 96,4% wird jedoch erst nach 45 min erreicht. Der Ligand BPDT zeigt im Bereich von 5 $\mu\text{g}/100\mu\text{l}$ bis 100 $\mu\text{g}/100\mu\text{l}$ pro Zeitpunkt keine großen Unterschiede in der Ausbeute, wobei ein leichter Anstieg mit jedem weiteren Zeitpunkt zu verzeichnen ist. Die maximale Ausbeute von 98,8% an $[\text{}^{64}\text{Cu}]\text{Cu-BPDT}$ wird jedoch erst bei einer Konzentration von 100 $\mu\text{g}/100\mu\text{l}$ und nach einer Stunde erreicht.

Der Ligand H₂BBDT erreicht seine maximale Ausbeute von 94,4% an ⁶⁴Cu^{II}-markiertem Komplex zwar schon nach 15 min, jedoch auch nur bei der höchsten verwendeten Konzentration von 100 µg/100 µl. Doch eine Markierung von über 90% ist bei 100 µg/100 µl schon nach 10 min und bei der halben Konzentration schon nach 15 min zu beobachten. Hinsichtlich der spezifischen Aktivität zeichnet sich der Ligand H₂BBDT ebenfalls als der bessere aus, da der markierte Komplex eine spezifische Aktivität von 26,08 GBq/µmol aufweist, wohingegen bei den Komplexen der Liganden H₂BEDT und H₂BPDT lediglich eine Aktivität von 21,85 GBq/µmol errechnet werden konnte, somit liegen alle berechneten spezifischen Aktivitäten oberhalb der Anwendungsgrenze von 20 GBq/µmol.

Tabelle 2.17: spezifische Aktivität der radioaktiven Komplexe [⁶⁴Cu]CuBBDT, [⁶⁴Cu]CuBEDT und [⁶⁴Cu]CuBPDT.

| | spezifische Aktivität [GBq/µmol] |
|----------------------------|---|
| [⁶⁴ Cu]Cu-BBDT | 26,08 |
| [⁶⁴ Cu]Cu-BEDT | 21,85 |
| [⁶⁴ Cu]Cu-BPDT | 21,85 |

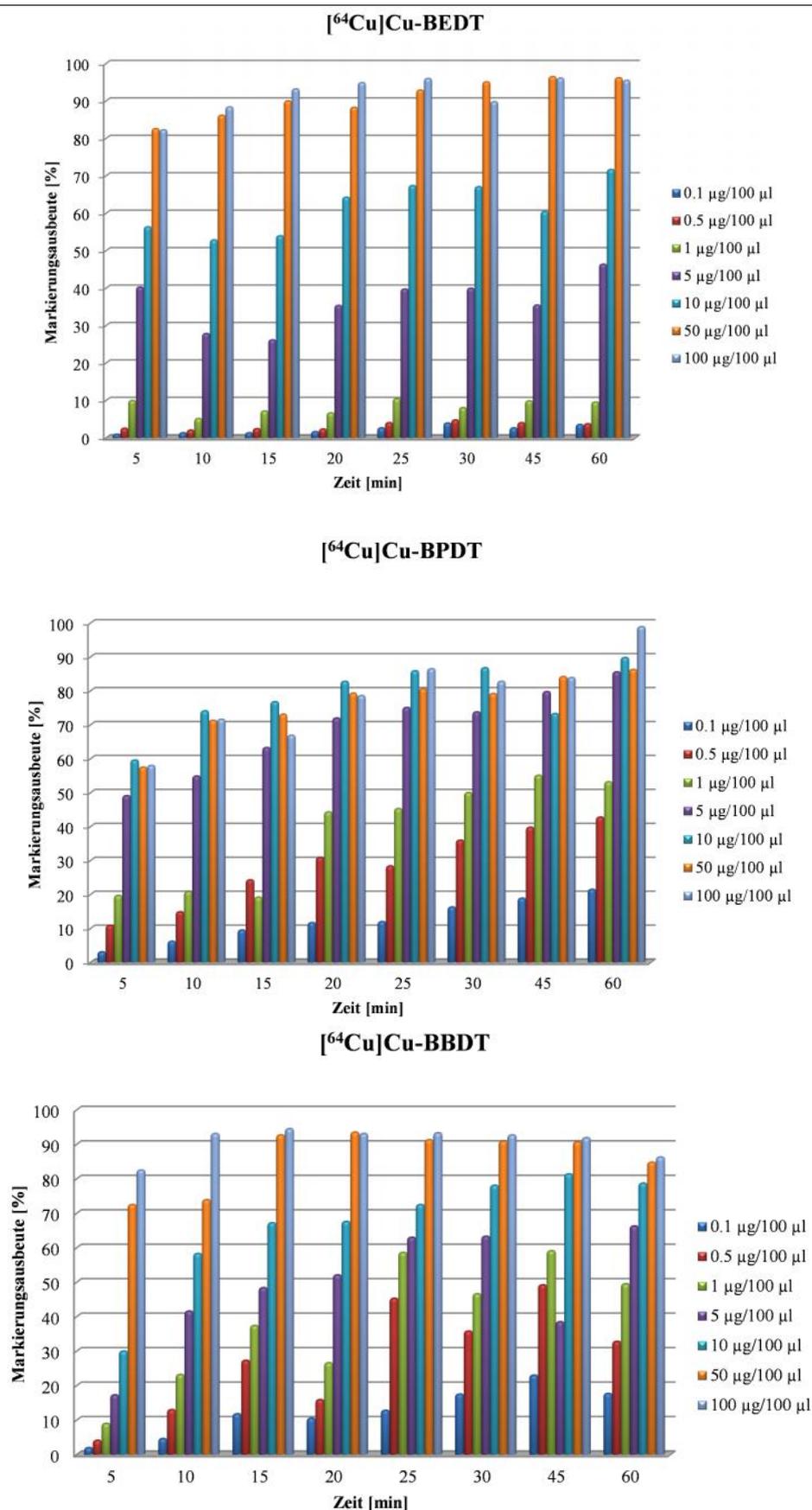


Abbildung 2.30: Zeit- und konzentrationsabhängige Markierungsausbeuten der Liganden, H₂BEDT (oben), H₂BPDT (Mitte) und H₂BBDT (unten).

Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizient

Der 1-Oktanol-Wasser-Koeffizient gibt das Verhältnis der Verteilung einer ungeladenen Spezies in einem System zweier nicht mischbarer Phasen an. Der Logarithmus dieses Verhältnisses, auch bekannt als $\log P$, wird weiträumig zur Beschreibung des lipophilen bzw. hydrophilen Charakters einer Substanz genutzt.^[192] Für ionisierte Spezies wie z.B. Metallkomplexe wird der $\log D$ verwendet, der die Summe der Verteilung aller Spezies, ionisiert und nicht-ionisiert, beschreibt. Im Gegensatz zum $\log P$ ist der $\log D$ pH-Wert abhängig. Für physikochemische Studien sind die relevantesten $\log D$ -Werte die bei $\text{pH} = 7,4$ was dem pH-Wert des Blutserums entspricht. Der $\log P$ -Wert stellt eine wichtige Größe bei der Abschätzung von medizinischen Eigenschaften dar, wie z.B. der Durchdringung der Haut,^[193, 194] der biologischen Aktivität^[195] und der Bewegung zwischen wässrigen Systemen und Lipid-Doppelschichten^[196] wie bei der Überwindung der Blut-Hirn-Schranke. Hinsichtlich der Entwicklung neuer Radiopharmaka bietet die Bestimmung des $\log P$ -Wertes eine bessere Voraussage über die physikochemischen Eigenschaften des Radiotracers, da bekanntermaßen die Lipophilie einen großen Einfluss auf die Rezeptorbindung, die Aufnahme durch die Zellen und die Bioverfügbarkeit hat. Die Bestimmung des Verteilungskoeffizienten kann durch die konventionelle Schüttel-Methode^[197] durchgeführt werden oder mittels HPLC (Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie – *high performance liquid chromatography*)^[198]. Die Ergebnisse der Bestimmung des $\log D$ -Wertes für die Cu^{II} -Komplexe der Liganden H_2BBDT , H_2BEDT und H_2BPDT sind in Tabelle 2.18 aufgeführt. Da es sich bei den Komplexen dieser Liganden um ungeladene Spezies handelt kann der $\log P$ dem $\log D$ gleichgesetzt werden. Die Komplexe der Liganden H_2BEDT und H_2BPDT zeigen durch ihren negativen $\log D$ eine deutliche Hydrophilie aus, während der Komplex des Liganden H_2BBDT leicht lipophil ist, was eine Folge des Phenylrings ist. Die leichte Lipophilie des Komplexes $[\text{}^{64}\text{Cu}]\text{Cu-BBDT}$ befindet sich innerhalb des von Ghose *et al.*^[199] aufgestellten Bereichs von $\log P$ -0,4 bis +5,6; der eine gute Bioverfügbarkeit voraussagt. Zudem weist das geringe lipophile Verhalten darauf hin, dass keine Akkumulation des Komplexes im Fettgewebe und in der Leber stattfindet und es zu einer schnellen Ausscheidung aus dem Organismus kommt.

Tabelle 2.18: Experimentell bestimmte $\log D$ -Werte für die $^{64}\text{Cu}^{\text{II}}$ -Komplexe der Liganden H_2BBDT , H_2BPDT und H_2BEDT bei verschiedenen pH-Werten.

| | pH: 7,2 | pH: 7,4 | pH: 7,6 |
|---|---------|---------|---------|
| $[\text{}^{64}\text{Cu}]\text{Cu-BBDT}$ | 0,21 | 0,21 | 0,22 |
| $[\text{}^{64}\text{Cu}]\text{Cu-BPDT}$ | -2,22 | -2,22 | -2,15 |
| $[\text{}^{64}\text{Cu}]\text{Cu-BEDT}$ | -2,35 | -2,33 | -2,77 |

Challenge-Experimente

Das Challenge-Experiment beschreibt eine Konkurrenzreaktion (*challenge*) des zu untersuchenden Komplexes mit einem Chelator, dem eine hohe Stabilität inhärent ist. Als „Benchmark“-Chelator wurde EDTA im Überschuss verwendet, der eine Stabilitätskonstante von $\log K = 18,7$ besitzt. Wird bei der EDTA-Challenge in großem Maße eine Transchelatisierung beobachtet, kann davon ausgegangen werden, dass der untersuchte Ligand zu labil für eine Anwendung im radiopharmazeutischen Sinne ist und es im Organismus zu einer Dekomplexierung kommt.

Besteht der Komplex gegen die Transchelatisierung durch EDTA, folgen weitere Untersuchungen in Humanplasma und gegen SOD. Durch die Untersuchung der Stabilität in humanem Blutplasma ist es möglich auszuschließen, dass es zu einer Dekomplexierung des Tracers durch Plasmaproteine wie z.B. Glutathion kommt.

In Tabelle 2.19 sind die Daten der EDTA Challenge für die $^{64}\text{Cu}^{\text{II}}$ -Komplexe der Liganden, H_2BEDT und H_2BPDT aufgelistet. Wie auch die Radiochromatogramme zeigen, wird der Komplex $[\text{}^{64}\text{Cu}]\text{Cu-BEDT}$ (Abbildung 2.32) nach 24 Stunden und der Komplex $[\text{}^{64}\text{Cu}]\text{Cu-BPDT}$ (Abbildung 2.33) bereits nach einer Stunde durch ein Äquivalent EDTA zu ca. 60% transchelatisiert. Hieraus lässt sich schließen, dass die Liganden H_2BEDT und H_2BPDT keine ausreichend stabilen Komplexe bilden um einer radiopharmazeutischen Anwendung zugeführt werden zu können.

Tabelle 2.19: Prozentualer Anteil an $[\text{}^{64}\text{Cu}]$ -markiertem Komplex in der Challenge mit 1 eq EDTA

| Zeit [h] | $[\text{}^{64}\text{Cu}]\text{CuBEDT}$ | $[\text{}^{64}\text{Cu}]\text{CuBPDT}$ |
|----------|--|--|
| 0,5 | 82,9 % | 73,9 % |
| 1 | — | 28,8 % |
| 24 | 34,2 % | — |

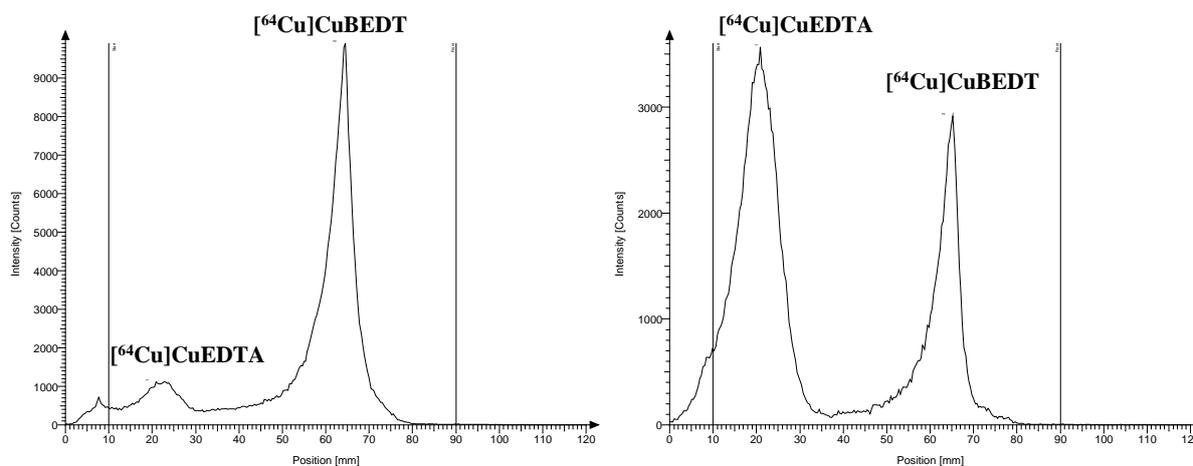


Abbildung 2.31: Radiochromatogramme des Komplexes $[^{64}\text{Cu}]\text{Cu-BEDT}$ in der Konkurrenz mit 1 eq EDTA nach 30 min (links) und 24 h (rechts)

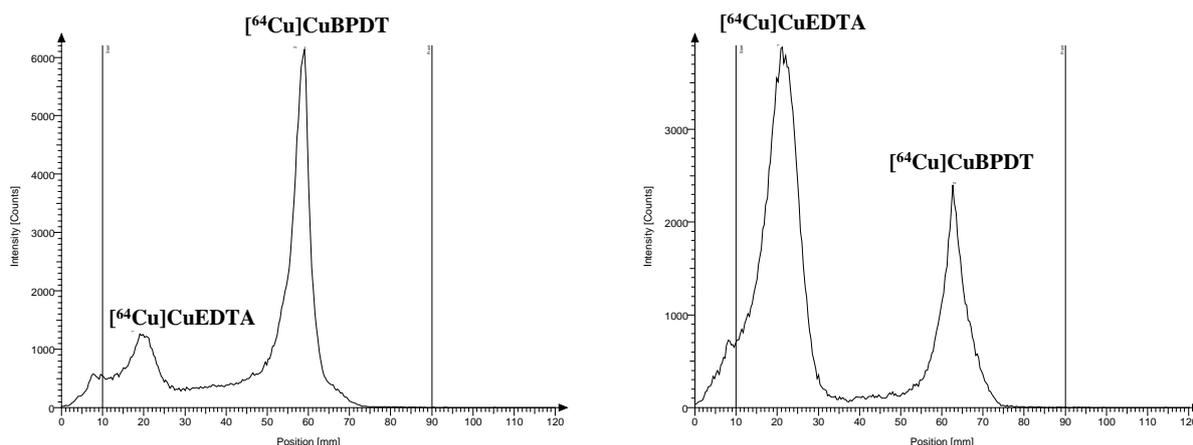


Abbildung 2.32: Radiochromatogramme des Komplexes $[^{64}\text{Cu}]\text{Cu-BPDT}$ in der Konkurrenz mit 1 eq EDTA nach 30 min (links) und 60 min (rechts)

Der Komplex $[^{64}\text{Cu}]\text{Cu-BBDT}$ hingegen wurde einer intensiveren Stabilitätsstudie unterzogen. Es wurde eine Challenge mit einem 10fachen sowie einem 20fachen Überschuss an EDTA zu Zeitpunkten von 1, 2, 4, 24, und 48 Stunden durchgeführt. Zudem erfolgte die Untersuchung der Stabilität des Komplexes in humanem Blutplasma. In Tabelle 2.20 sind die prozentualen Anteile des Komplexes $[^{64}\text{Cu}]\text{Cu-BBDT}$ aufgelistet, errechnet aus den Integralen der Radiochromatogramme.

Tabelle 2.20: Daten der Challenge-Experimente des Komplexes $[^{64}\text{Cu}]\text{Cu-BBDT}$ vs. EDTA und in humanem Blutplasma, als prozentualer Anteil an $[^{64}\text{Cu}]\text{Cu-BBDT} \pm 5\%$.

| Zeit [h] | <u>Überschuss EDTA</u> | | <u>humanes Blutplasma ($V_{\text{Komplex}} : V_{\text{Plasma}}$)</u> | |
|----------|------------------------|--------|---|-----|
| | 10fach | 20fach | 1:2 | 1:4 |
| 1 | 93 | 95 | 99 | 99 |
| 2 | 88 | 84 | 97 | 97 |
| 4 | 94 | 87 | 98 | 98 |
| 24 | 96 | 95 | 100 | 100 |
| 48 | 95 | 87 | 98 | 97 |

Die Schwankungsbreite der Messung beträgt ca. 5%. Aus den EDTA-Challenge Studien lässt sich schließen, dass der Komplex $[^{64}\text{Cu}]\text{CuBBDT}$ eine höhere Komplexstabilität als EDTA aufweist bzw. kinetisch inerter ist. Über einen Zeitraum von 48 h kommt auch bei einem 20fachen Überschuss an EDTA innerhalb der Schwankungsbreite der Messung zu einer Transchelatisierung von nur ca. 8%. Aus dem Challenge-Experiment in humanem Blutplasma geht der Komplex $[^{64}\text{Cu}]\text{Cu-BBDT}$ nach der gleichen Zeitspanne zu nahezu 100% unverändert wieder hervor.

Bioverteilung

Die Daten der Bioverteilung in Kyoto-Wistar-Ratten (Abbildung 2.33) zeigen eine schnelle Ausschleusung aus dem Organismus nach 5 und 60min hauptsächlich über den Darm, nach 24h fast nur über die Niere. Es zeigt sich, neben der erwarteten Akkumulation in der Niere auch eine leichte Akkumulation in der Leber und in weißem Fettgewebe, die jedoch nach 24h nicht mehr existent ist. Die leichte Akkumulation in der Leber und des weißen Fettgewebes, sowie die teilweise Ausscheidung über den Darm kann durch das leicht lipophile Verhalten des Komplexes bedingt sein. Nach 60min ist der Komplex $^{64}\text{Cu-BBDT}$ fast vollständig ausgeschieden, in Leber und Niere ist er lediglich zu 0,5% präsent und nach 24h p.i (nach Injektion) ist kein Komplex mehr im Organismus zu finden. Die sehr schnelle Ausschleusung aus dem Blut und dem Gewebe (%ID/g ca. 0 für die meisten Organe und ca. 0,25 für die Niere) bestätigen die sehr hohe Stabilität des Komplexes $^{64}\text{Cu-BBDT}$. Diese Evaluationsexperimente zeigen, dass der Ligand H_2BBDT ein idealer Chelator für die Entwicklung neuer BFCn für die Positronen-Emissions-Tomographie darstellt.

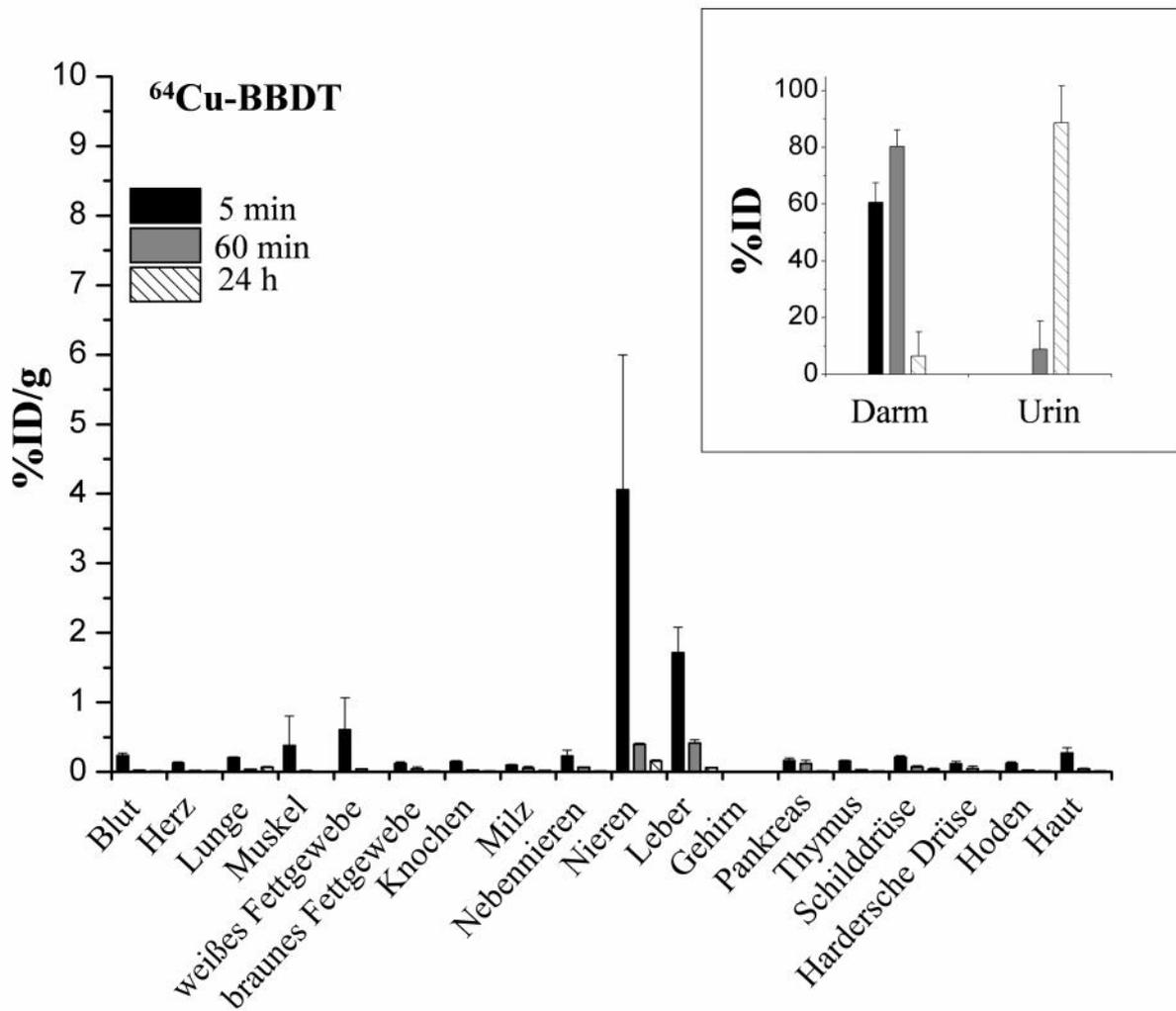


Abbildung 2.33: Bioverteilung des Komplexes ^{64}Cu -BBDT nach 5 min, 60 min und 24 h p.i. (vier Kyoto-Wistar-Ratten pro Zeitpunkt, Mittelwert \pm Standardabweichung)

2.3. Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit konnten zwei Bispidin-Liganden mit einem dpm-Rest **L** und **L^{OH}** synthetisiert werden, die die Möglichkeit der Koordination des dpm-Restes an eine $[(bpy)_2Ru^{II}]^{2+}$ -Einheit ermöglichen, so dass der resultierende Komplex $[(bpy)_2Ru^{II}(L)]^{2+}$ als Fluoreszenzfarbstoff agieren kann und die noch vakante Kavität des Liganden weiterhin zur Koordination von Cu^{II} zur Disposition steht. Die Synthese des Liganden **L** konnte durch die Änderung der traditionellen Syntheseroute hin zu einer modularen Synthesestrategie optimiert werden, die es erlaubt sterisch anspruchsvolle Reste nach Ausbildung des Diazabicyclo[3.3.1]nonan-Gerüsts einzuführen, da diese das Gleichgewicht der Mannichreaktion negativ beeinflussen. Der Komplex $[(bpy)_2Ru^{II}(L)]^{2+}$ zeigte im Absorptionsspektrum zwei unterschiedliche MLCT-Banden, die einem Übergang vom Ru^{II} -Zentrum zu dem jeweiligen Liganden des heterogenen Ligandensystems zugeordnet werden konnten. In Fluoreszenzexperimenten wiesen beide MLCT-Banden bei der jeweiligen Anregungswellenlänge eine eigenständige Fluoreszenzaktivität mit unterschiedlichen Fluoreszenzlebensdauern auf. Bei der Untersuchung der Fluoreszenzlöschung durch die weitere Koordination von Cu^{II} durch den Komplex $[(bpy)_2Ru^{II}(L)]^{2+}$ konnte die Löschung von nur einer der zwei Fluoreszenzen festgestellt werden. Die Cu^{II} -Komplexe der Liganden **L** und **L^{OH}** wiesen eine approximierete Komplexstabilität auf die im Bereich des für eine radiopharmazeutische Anwendung evaluierten Liganden N_2py_4 liegt. Die Cu^{II} -Komplexe konnten eingehend charakterisiert werden. Weitere Übergangsmetallkomplexe wie der des Mn^{II} zeigten interessante strukturelle Merkmale auf, wie die Ausbildung eines pentagonalen-bipyramidalen Koordinationspolyeders, sowie eine relativ hohe Inertheit gegenüber Oxidation zu Mn^{III} . Die dargestellten Fe^{II} , Fe^{III} und Mn^{II} -Komplexe konnten durch strukturelle Untersuchung sowie Evans-NMR und SQUID-Messungen als *high-spin*-Komplexe identifiziert werden.

Da der Komplex $[(bpy)_2Ru^{II}(L)]$ bei Koordination von Cu^{II} nur die Löschung einer Fluoreszenzaktiven Bande erfährt, wäre dieses System prinzipiell als bimodales Kontrastmittel einsetzbar, dennoch ist die Intensität der nicht tangierten Fluoreszenz relativ schwach. So könnte z.B. durch eine Derivatisierung des bpy-Ligandensystems eine Intensitätssteigerung erreicht werden, die für eine praktische Anwendung als bimodales Kontrastmittel für die Kombination der Methoden PET/OI vorteilhaft wäre. Desweiteren eröffnet die Löschung der Fluoreszenz die Möglichkeit des Einsatzes als molekulare Cu^{II} -Sonde; bei einer erwiesenen spezifischen Löschung durch Kupfer(II). Die Komplexe mit weiteren Übergangsmetallkationen wie Fe^{II} und Fe^{III} stellen interessante Ausgangspunkte als potentielle Katalysesysteme für eine CH-Aktivierung bzw. Sauerstoffaktivierung dar. Anhand des $Mn^{II/III}$ -Potentials des Komplexes $[(L)Mn(Cl)]^+$ könnte der korrespondierende Aqua-Komplex bei entsprechender Relaxivität als potentielles MRT-Kontrastmittel in Erwägung gezogen werden.

Des Weiteren wird die Synthese von drei unterschiedlich verbrückten Bispidindioxotetraazamakrozyklen (H_2BBDT , H_2BEDT , H_2BPDT) beschrieben, die einen hohen Grad an Präorganisation aufweisen und drei Vertreter einer neuartigen Ligandenklasse darstellen. Der Komplex $[Cu(BBDT)]_n$ zeigte in der Röntgenkristallstruktur die Ausbildung eines Netzwerkes durch Koordination des Amidsauerstoffs eines proximalen Komplexes. Durch die Ausbildung ungeladener Cu^{II} -Komplexe stellen diese Liganden gute Kandidaten für eine radiopharmazeutische Anwendung dar, da sie als ungeladene Komplexe im Sinne des *passive targeting* möglicherweise auch ohne Zielvektormolekül angewendet werden können. In cyclovoltammographischen Experimenten zeigen sie die Stabilisierung der Oxidationsstufe Cu^{III} und eine hohe Stabilität der Cu^{II} -Komplexe. Zudem weisen die UV/vis- und ESR-Spektren die Induktion eines starken äquatorialen Ligandenfeldes durch die makrozyklischen Amidliganden auf.

Durch die Einführung eines Propionsäureesters konnte der Ligand H_2BBDT für eine Anwendung als BFC funktionalisiert werden, durch den ein Zielvektormolekül für eine zielgerichtete Diagnostik an den Liganden gekuppelt werden kann. Die Charakterisierung des funktionalisierten Zyklus $H_2BBDTA-Me$ zeigte keinen Einfluss der Kupplungsmodalität auf die Eigenschaften des resultierenden Cu^{II} -Komplexes die eine spätere Anwendung negieren.

Die Evaluation für eine radiopharmazeutische Anwendung wiesen eine schnelle Radiomarkierung $>95\%$ aller drei unfunktionalisierten Makrozyklen mit $^{64}Cu^{II}$ nach maximal 60 min und eine hohe spezifische Aktivität von bis zu $26\text{ GBq}/\mu\text{mol}$ auf, die eine Anwendung in der Bildgebung ermöglicht. Die Stabilitätsmessungen der Liganden im Challenge-Experiment mit EDTA und humanem Blutplasma zeigten eine ausgeprägte Stabilität des Liganden H_2BBDT im Komplex mit ^{64}Cu , der auch nach 48 h noch zu 95-100% intakt bleibt. Die Bestimmung des Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten lieferte eine leichte Lipophilie für den $^{64}Cu^{II}$ -Komplex von H_2BBDT was aus physikochemischer Sicht vorteilhaft ist. In Bioverteilungsstudien in Kyoto-Wistar-Ratten wurde der Komplex $[^{64}Cu]Cu-BBDT$ eine Stunde nach erfolgter Injektion fast vollständig und nach 24 Stunde ausschließlich renal aus dem Organismus ausgeschieden. Die schnelle und effiziente Markierung des Liganden H_2BBDT , die ausgeprägte Stabilität gegen EDTA und in humanem Blutplasma, die hohe spezifische Aktivität des ^{64}Cu -Komplexes und die Funktionalisierung machen H_2BBDT zu einem aussichtsreichen Kandidaten für eine radiopharmazeutische Anwendung.

Somit kann im Weiteren die Kupplung des funktionalisierten Analogons zu H_2BBDT zu einem Vektormolekül (Bombesin, Octeotrid, Cetuximab) erfolgen und die Verteilung und Evaluation des biofunktionalisierten BFCs studiert werden.

Nebst ^{64}Cu bieten zudem alle in dieser Arbeit vorgestellten Liganden die Möglichkeit der Koordination von ^{68}Ga , das ebenso eine radiopharmazeutische Anwendung als PET-Tracer ermöglicht. Da ein ähnliches System wie das der Liganden H_2BBDT , H_2BEDT und H_2BPDT eine erfolgreiche Koordination von $^{99\text{m}}\text{Tc}$ als Monooxo-Komplex zeigt,^[200] könnten diese drei Liganden, falls sie ein ähnliches Verhalten zeigen, für eine szintigraphische Anwendung in Betracht gezogen werden.

3. Experimenteller Teil

3.1. Allgemeines

Chemikalien:

Alle Reaktionen wurden, wenn nicht anders beschrieben unter aeroben Bedingungen durchgeführt. Chemikalien und Lösungsmittel wurden von Sigma-Aldrich Chemie GmbH (Taufkirchen, Deutschland), ABCR GmbH & Co. KG (Karlsruhe, Deutschland) oder Merck KGaA (Darmstadt, Deutschland) bezogen und ohne weitere Reinigung umgesetzt. 5,7-Dimethyl-1,3-diazabicyclo[3.3.1]nonan^[79] und das Piperidon (**pL**)^[88] wurden analog der publizierten Literaturvorschriften synthetisiert.

Elektrochemie:

Cyclovoltamogramme wurden mit einem Electrochemical Workstation CHI660D von CH Instruments aufgenommen, die mit einem Picoamp Booster ausgerüstet ist. Alle elektrochemischen Messungen wurden in einer abgeschlossenen Glaszelle mit Teflonverschluss unter Argon-Atmosphäre innerhalb eines Faraday'schen Käfigs durchgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel enthielten folgende Elektrolytkonzentrationen: 0,1 M Bu₄NBF₄ (MeOH, DMF); 0,1 M Bu₄NPF₆ (MeCN) und 3 M NaCl (H₂O). Alle Messungen wurden mit einem 3-Elektroden Setup durchgeführt, mit einer Glassy-Carbon Arbeitselektrode, einem Platindraht als Gegenelektrode und einer Ag/AgCl-Referenzelektrode in wässrigem Medium bzw. einer Ag/AgNO₃-Referenzelektrode (0,01 M Ag⁺) unter wasserfreien Bedingungen. Die erhaltenen Spektren wurden gegen K₃[Fe(CN)₆] (in H₂O) bzw. gegen Ferrocen (in MeOH, MeCN und DMF) normalisiert. Es wurden folgende Potentiale erhalten: K₃[Fe(CN)₆] 298 mV (H₂O), Fc/Fc⁺ -94 mV (DMF), 120 mV (MeOH), -87 mV (MeCN).

UV/vis-Spektroskopie:

Messungen fanden an einem Jasco V-570 UV-vis-NIR Spektrometer in den genannten Lösungsmitteln statt.

NMR-Spektroskopie:

Kernmagnetresonanzspektren wurden mit einem Bruker Avance I (200 MHz) aufgenommen, die chemischen Verschiebungen von ^1H und ^{13}C wurden auf die Lösungsmittelresonanzen referenziert. Als Abkürzungen wurden verwendet: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), qi (Quintett), m (Multipllett), br (breit), dd (Dublett von Dublett).

Magnetische Messungen:

Für die Untersuchung der magnetischen Eigenschaften der synthetisierten Komplexe wurde die Temperatur- und Feldabhängigkeit der Suszeptibilität (χ) in einem Temperaturbereich von 2-300 K und einem Feldbereich von 0-5 T gemessen. Das verwendete Gerät ist ein MPMS-XL 5T SQUID-Magnetometer der Firma Quantum Design. Die gepulvert Proben wurden in PTFE-Band eingepresst, um eine feldinduzierte Ausrichtung des Pulvers zu vermeiden, und in einem Kunststoffstrohalm als Probenhalter befestigt. Die Daten wurden für den Diamagnetismus des Probenhalters korrigiert. Zur Korrektur des diamagnetischen Anteils der Probe wurden die Pascal-Konstanten verwendet.^[201]

Fluoreszenzmessungen:

Emissionsspektren wurden mit einem Varian Cary Eclipse Fluoreszenzspektrophotometer aufgenommen. Die Messung der Lumineszenzlebensdauern erfolgte mit einem FluoTime 100 (PicoQuant) unter Verwendung von zeitkorrelierter Einzelphotonenzählung (TCSPC - *time-correlated single-photon counting*). Zur Anregung wurde eine gepulste LED mit einer Emissionswellenlänge von 370 nm bzw. 450 nm verwendet, mit einer Pulsbreite von < 600 ps bei einem Betrieb von 10 MHz.

Massenspektrometrie:

(HR-)ESI-MS-Spektren wurden mit einem Bruker ApexQe Hybrid 9.4 FT-ICR oder Finnigan LCQ (quadrupole ion trap) aufgenommen und FAB-MS-Spektren mit einem JEOL JMS-700 (magnetic sector) in einer 1-(2-Nitrophenoxy)octan (NPOE)-Matrix.

Mikroanalyse:

Die CHN-Analyse wurde mittels eines CHN-O-Vario EL durch das Mikroanalytische Labor, des Organisch-Chemischen-Institutes der Universität Heidelberg durchgeführt.

Kristallstrukturanalyse:

Die Daten der röntgenkristallographischen Bestimmung sowie die Einzelheiten der jeweiligen Messungen sind im Anhang gelistet. Die Messungen wurden an einem STOE IPDS I bzw. Bruker AXS Smart 1000 CCD Diffraktometer (Mo-K Strahlung mit versiegelter Röhre und einem Graphit-Monochromator) oder mit einem Agilent Technologies Supernova E CCD Diffraktometer (Mo- oder Cu-K Strahlung mit einer Mikrofokus-Röhre und einem mehrschichtigen optischen Spiegelsystem) durchgeführt. Es wurden Korrekturen für Absorption durch Luft und durch den Detektor durchgeführt, sowie für Lorenz- und Polarisierungseffekte.^[202, 203] Zur Korrektur der Kristallabsorption wurden entweder semiempirische Multiscan Methoden,^[202, 204-206] analytische Methoden,^[202, 207] oder numerische Methoden eingesetzt.^[202, 204, 207] Das Lösen und Verfeinern der Strukturen wurde mit dem Olex2 Programmpaket durchgeführt.^[208] Zum Lösen wurden entweder Charge-Flipping Methoden^[209] oder konventionelle, direkte Methoden^[210-212] herangezogen. Die Verfeinerung fand über die Methode des kleinsten Fehlerquadrates basierend auf F^2 und über die ganze Matrix gegen einzelne Reflexe statt.^[210-212] Alle Nichtwasserstoffatome wurden an die berechnete Stelle gesetzt und mit einem Ridging-Modell verfeinert.

Folgende Strukturen wurden durch Prof. Dr. Hubert Wadepohl gelöst und verfeinert: co_hr08, co_hr10, co_hr21, co_hr23, co_hr24_5.

ESR-Spektroskopie:

Die Messungen fanden an einem Bruker ELEXSYS-E-500 Gerät statt. Die Probe wurde in MeOH/EtOH (9:1) gelöst und durch flüssigen Stickstoff auf ca. 110 K gekühlt oder durch flüssiges Helium auf 5 K. Die Spin-Hamiltonian-Parameter wurden durch die Simulation der Spektren mit dem Softwarepaket XSophe erhalten.^[213, 214]

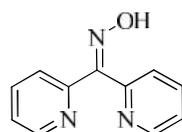
Radiochemische Experimente:

Die verwendeten radioaktiven DC-Platten wurden mit einem RITA Star (Beta-Radioactivity-Intelligent-Thin-Layer-Analyzer) der Firma RAYTEST ausgewertet. Die Bestimmung der $\log D$ -Werte erfolgte in flüssigen radioaktiven Proben mittels eines Wizard3[®], 1480 Automatic Gamma-Counter (⁶⁴Cu) der Firma Perkin Elmer.

3.2. Synthesen

3.2.1. Synthese der Liganden L und L^{OH}

Di-(2-pyridyl)oxime (1)



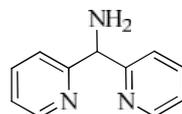
Natriumacetat-Trihydrat (2,96 g; 21,71 mmol; 2 eq) wird mit Hydroxylamin-Hydrochlorid (1,51 g; 21,71 mmol; 2 eq) in Wasser (20,00 ml) gelöst und für eine Stunde bei 60°C gerührt. Di-(2-pyridyl)keton (2,00 g; 10,86 mmol; 1 eq) wird in MeOH (4,00 ml) gelöst zugegeben und die braune Lösung rührt bei 60°C über Nacht. Die fahl rote Reaktionslösung wird auf 0°C gekühlt, wobei das Produkt als fahl rosafarbene Nadeln ausfällt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit wenig kaltem Wasser gewaschen und im HV getrocknet.

Ausbeute: 2,10 g (10,54 mmol; 97%)

Habitus: fahl rosafarbene Kristalle

Elementaranalyse: Analysenbericht-Nr.: 28891 (C₁₁H₁₁N₃O₂)
berechnet (%) C (60,82) H (5,10) N (19,34)
gefunden (%): C (61,10) H (5,04) N (19,28)

FAB-MS: m/z = 200,10 (ber: 200,08) [1+H]⁺

Di-(2-pyridyl)methylamin (2)

Das Di-(2-pyridyl)oxim (**1**) (2,08 g; 10,44 mmol; 1 eq) wird mit NH_4OAc (1,37 g; 17,75 mmol; 1,7 eq) und 26%iger NH_4OH -Lösung (3,31 ml) in einem EtOH/Wasser-Gemisch (2:1; 63,00 ml) gelöst und auf 80°C erhitzt. Zinkstaub (3,07 g; 46,99 mmol; 4.5 eq) wird in kleinen Portionen über einen Zeitraum von 30 min. eingetragen und die Reaktionsmischung refluxiert für weitere drei Stunden. Nach dem Rühren über Nacht bei RT, werden alle festen Bestandteile mittels Filtration entfernt, mit wenig Wasser gewaschen und das EtOH wird aus dem Filtrat mit dem Rotationsverdampfer evaporiert. Der wässrige Rückstand wird mit 10M NaOH alkalisiert, das Rohprodukt wird mit DCM extrahiert und ohne weitere Aufarbeitung umgesetzt.

Ausbeute: 1,37 g (7,40 mmol; 71%)

Habitus: gelb-braunes Öl

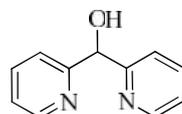
$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 200 MHz)

[ppm] = 2,44 (br s, NH_2 , 2H); 5,17 (m, CH , 1H); 6,95 (m, $\text{H}_{\text{arom.}}$, 2H); 7,22 (m, $\text{H}_{\text{arom.}}$, 2H); 7,42 (m, $\text{H}_{\text{arom.}}$, 2H); 8,37 (m, $\text{H}_{\text{arom.}}$, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 50 MHz):

[ppm] = 62,26; 121,68; 121,99; 136,54; 149,08; 162,70.

Di-(2-pyridyl)methanol (3)



Di-(2-pyridyl)keton (5,00 g; 27,10 mmol; 1 eq) wird in MeOH (50,00 ml) gelöst und bei 0°C wird NaBH₄ (1,03 g; 27,10 mmol; 1 eq) in kleinen Portionen eingetragen. Das Eisbad wird entfernt und die Mischung rührt bei RT über Nacht. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer bis zur Trockene evaporiert, der Rückstand mit Wasser (20,00 ml) aufgenommen und mit 2N HCl angesäuert. Nach dem Rühren für 10 min. wird die Lösung mit konz. NH₄OH-Lösung alkalisiert und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet und evaporiert. Nach dem Trocknen im HV wird das Produkt ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.

Ausbeute: 4,93 g (26,48 mmol; 98%)

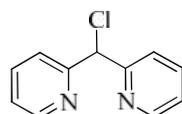
Habitus: braunes Öl

¹H-NMR: (CDCl₃, 200 MHz)

[ppm] = 6,03 (s, **CH**, 1H); 6,05 (s, **OH**, 1H); 7,26 (m, **H_{arom.}**, 2H);
7,60-7,64 (m, **H_{arom.}**, 2H); 7,73 (d, ³J_{H-H} = 7,33 Hz, **H_{arom.}**, 2H);
8,58-8,61 (m, **H_{arom.}**, 2H).

¹³C-NMR: (CDCl₃, 50 MHz):

[ppm] = 74,86; 121,65; 122,80; 125,10; 126,23; 136,62; 137,55; 147,56; 149,13;
154,53; 160,42.

Di-(2-pyridyl)methylchlorid (4)

Di-(2-pyridyl)methanol (**3**) (4,61 g; 24,67 mmol; 1 eq) wird in MeCN (52,00 ml) vorgelegt und PPh₃ (7,79 g; 29,71 mmol; 1,2 eq) wird, in CCl₄ (42,00 ml) gelöst, bei 0°C über einen Zeitraum von 90 min. langsam zugetropft. Die Lösung wird über Nacht bei +4°C gelagert und nach dem Aufwärmen auf RT durch 15-minütiges Rühren mit MeOH (6,00 ml) gequencht. Die Lösung wird auf 25,00 ml eingengt, mit Wasser (52,00 ml) versetzt und mit CHCl₃ (2 x 52,00 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit K₂CO₃ neutralisiert und mit Diethylether extrahiert (4 x 35,00 ml). Die vereinten ätherischen Extrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet und evaporiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgearbeitet (SiO₂, 30 x 6; DCM/MeOH 10:1; R_f 0,46).

Ausbeute: 2,37 g (11,58 mmol; 47%)

Habitus: fahl-rosa Kristalle

¹H-NMR: (CDCl₃, 200 MHz)

[ppm] = 6.24 (s, CHCl, 1H); 7.14 – 7.21 (m, H_{arom.}, 2H); 7.61 – 7.74 (m, H_{arom.}, 4H);
8.48 – 8.52 (m, H_{arom.}, 2H)

¹³C-NMR: (CDCl₃, 50 MHz):

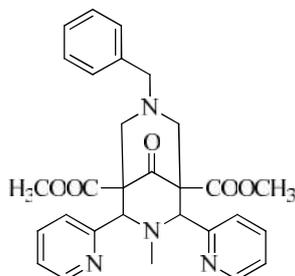
[ppm] = 63,76; 123,10; 137,36; 148,79; 158,29.

Elementaranalyse: (C₁₁H₉ClN₂)

berechnet (%): C (64,56) H (4,43) N (13,69)

gefunden (%): C (64,48) H (4,56) N (13,54)

Dimethyl-(7-benzyl-3-methyl-9-oxo-2,4-bis-(2-pyridyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan)-1,5-dicarboxylat (5)



Analog einer bekannten Vorschrift^[124] wird das Piperidon (**pL**)^[88] (10,00 g; 26,29 mmol, 1 eq) in EtOH (60,00 ml) vorgelegt, mit Benzylamin (3,44 ml; 31,55 mmol; 1,2 eq) und 37%iger wässriger Formaldehydlösung (4,70 ml; 63,09 mmol; 2,4 eq) versetzt und für vier Stunden refluxiert. Die schwarze Lösung rührt bei RT über Nacht wobei das Produkt ausfällt. Das Präzipitat wird abfiltriert, mit EtOH gewaschen und aus EtOH umkristallisiert, um das Produkt zu erhalten.

Ausbeute: 6,69 g (13,00 mmol; 49%)

Habitus: weißer Feststoff

¹H-NMR: (CDCl₃, 200 MHz)

[ppm] = 2,01 (s, CH₃, 3H); 2,58 (d, ²J_{H-H} = 11,87 Hz, CH_{2,eq}, 2H); 3,09 (d, ²J_{H-H} = 12,09 Hz, CH_{2,ax}, 2H); 3,40 (s, NCH₂Ph, 2H); 3,86 (s, OCH₃, 6H); 4,73 (s, CH, 2H); 7,13-7,20 (m, H_{arom.}, 2H); 7,39-7,55 (m, H_{arom.}, 7H); 7,29 (d, ³J_{H-H} = 7,80 Hz, H_{arom.}, 2H); 8,46-8,49 (m, H_{arom.}, 2H).

¹³C-NMR: (CDCl₃, 50 MHz):

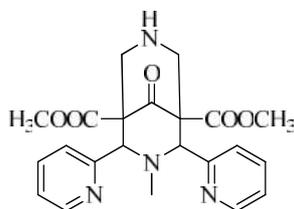
[ppm] = 42,26; 52,46; 59,01; 61,17; 62,47; 73,81; 122,87; 123,45; 127,65; 128,43; 130,42; 136,16; 136,94; 149,08; 158,47; 168,53; 203,45.

Elementaranalyse: Analysenbericht-Nr: 31987 (C₂₉H₃₀N₄O₅)

berechnet (%): C (67,88) H (5,88) N (10,89)

gefunden (%): C (67,83) H (5,90) N (10,82)

Dimethyl-(3-methyl-9-oxo-2,4-bis-(2-pyridyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan)-1,5-dicarboxylat (6)



Analog einer bekannten Vorschrift^[124] wird eine Lösung von **5** (4,00 g; 7,77 mmol; 1 eq) in EtOAc (100,00 ml) wird mit wassernassem 10% Pd/C (0,40 g) versetzt und bei 70°C und 1 atm H₂ über Nacht hydriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in DCM aufgenommen und der Katalysator über Celite abfiltriert. Nach Evaporation des Lösungsmittels wird das Produkt aus EtOH unkristallisiert.

Ausbeute: 2,53 g (5,95 mmol; 77%)

Habitus: farblose Nadeln

¹H-NMR: (CDCl₃, 200 MHz)

[ppm] = 1,73 (s, NCH₃, 3H); 3,14 (m, CH₂ ax/eq, 2H); 3,64 (s, OCH₃, 6H); 3,82 (m, CH₂ ax/eq, 2H); 4,56 (s, CH, 2H); 7,18 (m, H_{py}, 2H); 7,37 (m, H_{py}, 2H); 7,63 (m, H_{py}, 2H); 8,60 (m, H_{py}, 2H).

¹³C-NMR: (CDCl₃, 50 MHz):

[ppm] = 41,61; 52,20; 55,06; 64,42; 73,73; 123,22; 124,39; 136,53; 150,05; 157,29; 168,70; 202,91.

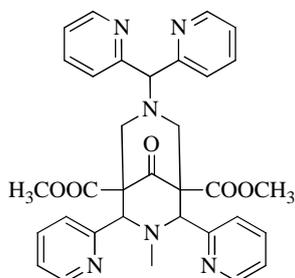
Elementaranalyse: Analysenbericht-Nr: 31986 (C₂₂H₂₄N₄O₅)

berechnet (%): C (62,25) H (5,70) N (13,20)

gefunden (%): C (62,39) H (5,75) N (13,20)

ESI-MS: m/z = 425,1 (100%); 426,1 (24%) [6+H]⁺

Dimethyl-(3-methyl-7-bis(2-pyridyl)methyl-9-oxo-2,4-bis-(2-pyridyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]nonan)-1,5-dicarboxylat (L)



Methode A: Das Piperidon (**pL**)^[88] (2,74 g; 2,7 mmol; 1 eq) wird in MeOH (15,00 ml) suspendiert. Di-(2-pyridyl)methylamine (**2**) (1,60 g; 8,64 mmol; 1,2 eq) und 37%ige wässrige Formaldehydlösung (1,29 ml; 17,28 mmol; 2,4 eq) werden zugefügt und für 60 min refluxiert. Nach Evaporation des Lösungsmittels wird der Rückstand in heißem EtOH umkristallisiert, um das analytisch reine Produkt zu erhalten.

Methode B: Di-(2-pyridyl)methylchlorid (**4**) (0,50 g; 2,44 mmol; 1 eq) wird mit **6** (1,03 g; 2,44 mmol; 1 eq) und Na₂CO₃ (0,52 g; 4,89 mmol; 2 eq), sowie einer katalytischen Menge NaI für 24 h in MeCN (10,00 ml) refluxiert. Das Lösungsmittel wird bis zur Trockene evaporiert und der Rückstand in DCM und Wasser aufgenommen. Die Phasen werden separiert und die wässrige Phase nochmals mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet und evaporiert. Der Rückstand wird aus EtOH umkristallisiert, um das analysenreine Produkt zu erhalten.

Ausbeute: 0,67 g (1,13 mmol; 16%) Methode A
 0,76 g (1,28 mmol; 53%) Methode B

Habitus: weißer Feststoff

¹H-NMR: (CDCl₃, 200 MHz)

[ppm] = 12,98 (s, NCH₃, 3H); 3,06 (d, ²J_{H-H} = 12,3 Hz, CH_{2,ax}, 2H);
3,48 (d, ²J_{H-H} = 11,4 Hz, CH_{2,eq}, 2H); 3,67 (s, OCH₃, 6H); 4,51 (s, CH, 2H);
5,20 (s, NCH, 1H); 7,03-7,10 (m, H_{py}, 4H); 7,49-7,66 (m, H_{py}, 6H);
7,78 (d, ³J_{H-H} = 7,8 Hz, H_{py}, 2H); 8,36-8,49 (m, H_{py}, 4H).

¹³C-NMR: (CDCl₃, 50 MHz):

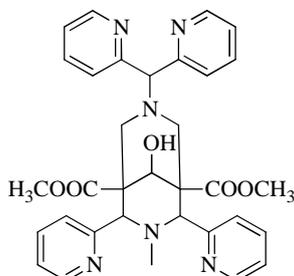
[ppm] = 42,45; 52,36; 56,31; 63,08; 74,34; 77,95; 122,46; 122,84; 124,20; 124,48;
135,26; 149,08; 149,18; 157,90; 159,23; 168,82; 202,73.

Elementaranalyse: Analysenbericht-Nr: 32196 (C₃₃H₃₂N₆O₅)

berechnet (%): C (66,88) H (5,44) N (14,18)

gefunden (%): C (62,67) H (5,56) N (14,08)

Dimethyl-(3-methyl-7-bis-(2-pyridyl)methyl-9-hydroxo-2,4-bis(2-pyridyl)-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonan)-1,5-dicarboxylat (L^{OH})



Der Ligand **L** (0,32 g, 0,54 mmol; 1 eq) wird in 1,4-Dioxan-Wasser-Gemisch (3:1; 12,00 ml) gelöst und mittels eines Kryostaten auf -5°C gekühlt. NaBH₄ (0,01 g; 0,27 mmol; 0,5 eq) wird in 1,4-Dioxan-Wasser-Gemisch (2:1; 4,00 ml) gelöst und langsam zugetropft. Die Lösung wärmt auf 0°C auf und rührt über Nacht. Die Mischung wird mit konz. H₂SO₄ angesäuert bis die Trübung verschwunden ist und sie klar bleibt. Nach drei Stunden rühren bei 0°C wird die Lösung mit 20%iger NaOH alkalisiert und das reduzierte Bispidon wird mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel evaporiert und das Produkt aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 0,30 g (0,5 mmol; 93%)

Habitus: weißer Feststoff

Elementaranalyse: Analysenbericht-Nr: 29984 (C₃₃H₃₄N₆O₅)
 berechnet (%): C (66,11) H (6,03) N (13,61)
 gefunden (%): C (66,01) H (5,77) N (13,83)

ESI-MS: m/z = 595,2 [L^{OH}+H]⁺; 617,3 [L^{OH}+Na]⁺

3.2.2. Komplexe der Liganden L und L^{OH}

[(L)Cu^{II}](BF₄)₂·3H₂O

L (100 mg; 168,73 μmol; 1 eq) wird bei 70°C in MeCN (4,00 ml) gelöst und mit einer Lösung aus trockenem Cu(BF₄)₂ (40 mg; 168,73 μmol; 1 eq) in MeCN (1,00 ml) versetzt. Die blaue Lösung refluxiert für 60 min und wird dann bis zur Trockne evaporiert. Der Rückstand wird in MeOH aufgenommen und zur Kristallisation einer Diethylether-Diffusion unterworfen.

Ausbeute: 104 mg (124,86 μmol; 74%)

Habitus: blaue Nadeln

UV/vis: MeCN:
= 626 nm (15974 cm⁻¹); = 119 M⁻¹cm⁻¹

CV: MeCN (vs. Fc/Fc⁺): -651 mV
H₂O (vs. K₃[Fe(CN)₆]): -786 mV

Elementaranalyse: Analysenbericht-Nr.: 32312 (C₃₃H₃₂N₆O₅CuB₂F₈+3H₂O)
berechnet (%): C (44,84) H (4,33) N (9,51)
gefunden (%): C (44,66) H (4,35) N (9,38)

Röntgenstrukturanalyse: co_hr21

[(L^{OH})Cu^{II}](BF₄)₂·2H₂O

L^{OH} (0,05 g; 84,08 μmol; 1 eq) wird in MeCN (4,00 ml) in der Hitze gelöst und mit einer Lösung von trockenem Cu(BF₄)₂ (20,00 mg; 84,08 μmol, 1 eq) in MeCN (1,00 ml) versetzt. Die tief-blaue Lösung rührt bei RT über Nacht. Durch Eindiffundieren von Diethylether in die Komplexlösung werden geeignete Kristalle für die Röntgenstrukturanalyse erhalten.

Ausbeute: 39 mg (45,40 μmol; 54%)

Habitus: blaue Nadeln

UV/vis: MeCN:

$$= 630 \text{ nm } (15873 \text{ cm}^{-1}); \quad = 112 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$$

CV: MeCN (vs. Fc/Fc⁺): -671 mV

H₂O (vs. K₃[Fe(CN)₆]): -728 mV

Elementaranalyse: Analysenbericht-Nr.: 32312 (C₃₃H₃₄N₆O₅CuB₂F₈ + 2 H₂O)

berechnet (%): C (45,67) H (4,41) N (9,68)

gefunden (%): C (45,76) H (4,52) N (9,72)

Röntgenstrukturanalyse: co_hr23

[(L)Cu^{II}](ClO₄)₂·MeOH

Zu einer Suspension von **L** (0,15 g; 253,10 μmol; 1 eq) in MeOH (1,50 ml) wird eine Lösung von Cu(ClO₄)₂·6 H₂O in MeOH/H₂O (1:1; 3,00 ml) gegeben und die blaue Lösung für 60 min refluxiert. Die Lösung wird auf die Hälfte ihres Volumens eingeeengt und bei +4°C gelagert wobei der Komplex auskristallisiert.

Ausbeute: 180 mg (202,90 μmol; 80%)

Habitus: blaue Kristalle

CV: MeCN (vs. Fc/Fc⁺): -678 mV

Elementaranalyse: Analysenbericht-Nr.: 32341 (C₃₃H₃₂N₆O₁₃CuCl₂ + MeOH)

berechnet (%): C (46,03) H (4,09) N (9,47)

gefunden (%): C (45,85) H (4,26) N (9,63)

[(L)Fe^{II}](Cl)(Cl)

Unter Ar-Atmosphäre wird **L** (78,00 mg; 131,61 μmol; 1 eq) bei 50°C in wasserfreiem MeCN (3,00 ml) gelöst und unter Rühren mit einer Lösung von FeCl₂ (17,00 mg; 131,16 μmol; 1 eq) in abs. MeCN (1,60 ml) versetzt. Die gelbe Mischung wird noch 30 min refluxiert, das Lösungsmittel bis zur Trockne evaporiert, der Rückstand in MeOH aufgenommen und zur Kristallisation einer Diethyletherdiffusion unterworfen.

Ausbeute: 45 mg (63,17 μmol; 48%)

Habitus: gelbe Nadeln

UV/vis MeCN:
 = 412 nm (24271 cm⁻¹); = 1381 M⁻¹cm⁻¹
 341 nm (29326 cm⁻¹); = 1712 M⁻¹cm⁻¹
 259 nm (38610 cm⁻¹); = 10996 M⁻¹cm⁻¹
CV: MeCN (vs. Fc/Fc⁺) 225 mV
FAB-MS: (NPOE-Matrix)
 m/z = 683,22 [(L)FeCl]⁺; 701,24 [(L)FeCl]⁺+H₂O; 715,28 [(L)FeCl]⁺+MeOH

[(L)Fe^{II}(NCCH₃)](BF₄)₂·2H₂O

Unter Ar-Atmosphäre wird **L** (100,00 mg; 168,74 μmol; 1 eq) mit Fe(BF₄)₂·6H₂O (57,00 mg; 168,74 μmol; 1 eq) in MeOH (3,00 ml) bei RT über Nacht gerührt. Zur Kristallisation wird die gelbe Lösung einer Etherdiffusion unterworfen.

Ausbeute: 78 mg (91,11 μmol; 54%)

Habitus: gelbe Nadeln

UV/vis: MeCN:
 = 364 nm (27472 cm⁻¹); = 1245 M⁻¹cm⁻¹

CV: H₂O (vs. K₃[Fe(CN)₆]): 474 mV

Evans-NMR: μ_{eff} = 4,9613 B.M.; mol. Suszeptibilität: 1,0438·10⁻² cm³/mol

Elementaranalyse: Analysenbericht-Nr.: 32312 (C₃₃H₃₄N₆O₅CuB₂F₈ + 2 H₂O)
 berechnet (%): C (45,67) H (4,41) N (9,68)
 gefunden (%): C (45,76) H (4,52) N (9,72)

Röntgenstrukturanalyse: co_hr08

[(L)Fe^{III}(OMe)](ClO₄)₂

Zu einer Suspension von **L** (50,00 mg; 84,37 μmol; 1 eq) in MeOH (4,00 ml) wird Fe(ClO₄)₂ (41,00 mg; 168,73 μmol; 2 eq) gegeben wobei sich ein gelblicher Niederschlag bildet. Die Mischung rührt bei RT über Nacht, der Feststoff wird abfiltriert und im HV getrocknet. Das Rohprodukt wird in MeCN aufgenommen und zur Ausbildung von Kristallen wird Diethylether in die Lösung eindiffundiert.

Ausbeute: 36,2 mg (41,34 μmol; 49%)

Habitus: gelbe-braune Nadeln

Evans-NMR: μ_{eff} = 5,1882 B.M.; mol. Suszeptibilität: 1,1415 · 10⁻² cm³/mol

Röntgenstrukturanalyse: co_hr10

[(L^{OH})Fe^{II}(Cl)]Cl·1,5H₂O

Zu einer Suspension von **L** (25,00 mg; 42,04 μmol; 1 eq) in abs. MeCN (2,00 ml) wird unter Ar-Atmosphäre FeCl₂ (5,30 mg; 42,04 μmol, 1 eq) gegeben. Die gelbe Mischung rührt bei RT über Nacht und die Lösung wird zur Kristallisation einer Etherdiffusion unterworfen.

Ausbeute: 15,9 mg (21,98 μmol; 52%)

Habitus: gelbe Nadeln

UV/vis: MeCN:
 = 315 nm (31348 cm⁻¹); = 709 M⁻¹ cm⁻¹
 416 nm (24038 cm⁻¹); = 1481 M⁻¹ cm⁻¹

Evans-NMR: μ_{eff} = 4,8734 B.M.; mol. Suszeptibilität: 1,0079 · 10⁻² cm³/mol

Elementaranalyse: Analysenbericht-Nr.: 32313 (C₃₃H₃₄N₆O₅FeCl₂ + 1,5 H₂O)
 berechnet (%): C (52,96) H (4,98) N (11,23)
 gefunden (%): C (53,03) H (4,91) N (11,11)

Röntgenstrukturanalyse: co_hr06

$$[(L)MnCl]_2[Mn^{II}Cl_4] \cdot 4MeOH \cdot 3H_2O$$

L (50,00 mg; 0,08 mmol; 1 eq) wird in MeCN (2,00 ml) suspendiert und auf 50°C erhitzt, bis der Ligand vollständig in Lösung gegangen ist. $MnCl_2 \cdot 4H_2O$ (17,00 mg; 0,08 mmol; 1 eq) wird in MeCN/MeOH (1:1; 2,00 ml) gelöst zugegeben und die farblose Lösung rührt bei RT über Nacht. Nach Evaporation des Lösungsmittels wird der Rückstand in MeOH aufgenommen und der Überstand dekantiert. Durch langsames Eindiffundieren von Diethylether in den farblosen Überstand werden geeignete Kristalle für röntgenkristallographische Untersuchungen erhalten.

Ausbeute: 33 mg (81,68 μ mol; 56%)

Habitus: farblose Nadeln

magnetische Suszeptibilität: 4,168 $cm^3 K mol^{-1}$

CV: MeCN (vs. Fc/Fc⁺): 791 mV

Elementaranalyse: Analysenbericht-Nr.: 29856 ($C_{66}H_{64}Cl_6Mn_3N_{12}O_{10} + 4MeOH + 3H_2O$)

berechnet (%): C (48,18) H (4,97) N (9,63)

gefunden (%): C (48,13) H (4,55) N (9,63)

Röntgenstrukturanalyse: HRU13

$$[(bpy)_2Ru^{II}(\mu-L)](PF_6)_2 \cdot 3H_2O$$

Eine Suspension von **L** (100,00 mg; 168,74 μ mol, 1 eq) und $[Ru(bpy)_2Cl_2]$ (81,70 mg; 168,74 μ mol, 1 eq) in EtOH/H₂O (95:5; 6,00 ml) wird unter Ar-Atmosphäre für 16 h refluxiert. Die tiefrote Lösung wird auf die Hälfte eingengt und mit einer 10%igen wässrigen NH_4PF_6 Lösung (2,00 ml) versetzt. Der rote Niederschlag wird abfiltriert, mit wenig H₂O gewaschen und im HV getrocknet.

Ausbeute: 21,8 mg (16,18 μ mol; 10%)

Habitus: roter Feststoff

UV/vis MeOH:

= 462 nm (21645 cm^{-1}); = 2192 $M^{-1}cm^{-1}$

349 nm (28653 cm^{-1}); = 3184 $M^{-1}cm^{-1}$

290 nm (34483 cm^{-1}); = 15598 $M^{-1}cm^{-1}$

247 nm (40486 cm^{-1}); = 9684 $M^{-1}cm^{-1}$

CV: MeCN (vs. Fc/Fc⁺): 495 mV

| | | | | |
|--------------------------|----------------------------|---|----------|-----------|
| <i>Elementaranalyse:</i> | Analysenbericht-Nr.: 33744 | (C ₅₃ H ₄₈ F ₁₂ RuN ₁₀ O ₅ P ₂ + 3H ₂ O) | | |
| | berechnet (%): | C (47,15) | H (4,03) | N (10,37) |
| | gefunden (%): | C (47,23) | H (3,78) | N (10,20) |

[(bpy)₂Ru^{II}(μ-L)Cu^{II}(Cl)₂](ClO₄)₂·2,5H₂O·0,5EtOH

[(L)Cu](ClO₄)₂·MeOH (180,00 mg; 210,50 μmol; 1 eq) wird in EtOH (35,00 ml) vorgelegt, **[Ru(bpy)₂Cl₂]** (102,00 mg; 210,50 μmol; 1 eq) zugegeben und die Mischung für 12 h refluxiert. Die Lösung wird auf die Hälfte ihres Volumens konzentriert und bei +4°C gelagert um das Produkt auszufällen.

Ausbeute: 73,3 mg (54,73 μmol; 26%)

Habitus: violetter Feststoff

UV/vis MeOH:

= 546 nm (18315 cm⁻¹); = 6589 M⁻¹cm⁻¹

484 nm (20661 cm⁻¹); = 5968 M⁻¹cm⁻¹

366 nm (27322 cm⁻¹); = 8626 M⁻¹cm⁻¹

296 nm (33784 cm⁻¹); = 46845 M⁻¹cm⁻¹

254 nm (39370 cm⁻¹); = 36359 M⁻¹cm⁻¹

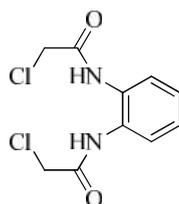
CV: MeCN (vs. Fc/Fc⁺): 447 mV

-657 mV

| | | | | |
|--------------------------|----------------------------|--|----------|-----------|
| <i>Elementaranalyse:</i> | Analysenbericht-Nr.: 31733 | (C ₅₃ H ₄₈ RuCuN ₁₀ O ₁₃ Cl ₄ +2,5H ₂ O+0,5EtOH) | | |
| | berechnet (%): | C (46,68) | H (3,92) | N (10,08) |
| | gefunden (%): | C (46,75) | H (4,11) | N (9,86) |

3.2.3. Synthese der Bispidindioxotetraazamakrozyklen

N,N'-Bis-(2-chloroacetyl)-1,2-phenylendiamin (7)



Zu einer Lösung von *o*-Phenyldiamin (2,50 ml; 29,35 mmol; 1 eq) und TEA (7,93 ml; 57,24 mmol; 1,95 eq) in DCM (60,00 ml) wird Chloracetylchlorid (4,55 ml; 57,24 mmol; 1,95 eq) bei 0°C langsam zugetropft. Die Mischung rührt bei RT über Nacht, der pinke Feststoff wird abgesaugt und aus MeCN umkristallisiert, um das Produkt als fahl-rosige, filzige Nadeln zu erhalten.

Ausbeute: 4,99 g; (19,11 mmol; 65%)

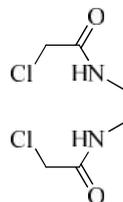
Habitus: fahl-rosige, filzige Nadeln

Elementaranalyse: Analysenbericht-Nr.: 32471

berechnet (%): C (46,00) H (3,85) N (10,73)

gefunden (%): C (45,99) H (3,51) N (10,76)

***N,N'*-Bis-(2-chloroacetyl)-1,2-ethyldiamin (8)**



Zu einer Mischung von 1,2-Ethyldiamin (2,00 ml; 29,95 mmol; 1 eq) und K_2CO_3 (10,35 g; 74,88 mmol; 2,5 eq) in DCM (22,50 ml) und Wasser (17,50 ml) wird Chloracetylchlorid (4,76 ml; 59,90 mmol; 2 eq) langsam bei 0°C über den Zeitraum von einer Stunde zugetropft. Die Mischung rührt daraufhin bei RT über Nacht. Das DCM wird am Rotationsverdampfer evaporiert, der entstandene weiße Feststoff abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im HV getrocknet. Das Produkt wurde ohne weitere Aufreinigung umgesetzt, analytisch reines Produkt kann durch Umkristallisieren aus MeCN erhalten werden.

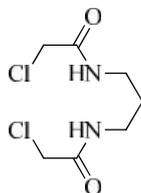
Ausbeute: 5,06 g (23,75 mmol; 79%)

Habitus: weißer Feststoff

Elementaranalyse: Analysenbericht-Nr.: 32472

berechnet (%): C (33,82) H (4,73) N (13,15)

gefunden (%): C (33,79) H (4,82) N (13,12)

***N,N'*-Bis-(2-chloracetyl)-1,3-propylendiamin (9)**

Die Synthese erfolgt anhand einer abgewandelten Literaturvorschrift.^[215] Zu einer Mischung von 1,3-Propylendiamin (2,00 ml; 23,96 mmol; 1 eq) und K_2CO_3 (8,28 g; 59,90 mmol; 2,5 eq) in DCM (18,00 ml) und Wasser (14,00 ml) wird Chloracetylchlorid (3,81 ml; 47,92 mmol; 2 eq) langsam bei 0°C über den Zeitraum von einer Stunde zugetropft. Die Mischung rührt daraufhin bei RT über Nacht. Das DCM wird am Rotationsverdampfer evaporiert, der entstandene weiße Feststoff abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im HV getrocknet. Das Produkt wurde ohne weitere Aufreinigung umgesetzt, analytisch reines Produkt kann durch Umkristallisieren aus MeCN erhalten werden.

Ausbeute: 2,83 g (12,64 mmol; 52%)

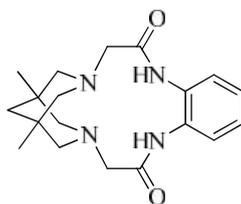
Habitus: weißer Feststoff

Elementaranalyse: Analysenbericht-Nr.: 32521

berechnet (%): C (37,02) H (5,33) N (12,34)

gefunden (%): C (37,00) H (5,38) N (12,29)

**2,9-Dioxo-6,19-dimethyl-1,4,8,11-tetraazatetracyclo[10.4.3.3.1^{6,19}.0^{12,17}]heneicosa-1(12),
14, 16-trien (H₂BBDT)**



1,5-Dimethyl-diazabicyclo[3.3.1]nonan^[79] (0,77 g; 5,00 mmol; 1 eq) wird mit *N,N'*-Bis-(2-chloacetyl)-*o*-phenylendiamin (**7**) (1,30 g, 5,00 mmol; 1 eq) und Na₂CO₃ (5,30 g; 50,00 mmol, 10 eq) in MeCN (250,00 ml) für 24 h refluxiert. Nach dem Abkühlen werden alle festen Bestandteile abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationverdampfer evaporiert. Der Rückstand wird in wenig EtOH gelöst und mit so viel Wasser versetzt, dass die Lösung sich nicht trübt. Durch langsame Evaporation des Lösungsmittels bei RT kristallisiert das Produkt als farblose Nadeln und Blöcke aus, die nach Separation von der Mutterlauge im HV getrocknet werden.

Ausbeute: 1,11 g (3,24 mmol; 65%)

Habitus: farblose Kristalle

¹H-NMR: (CDCl₃, 200 MHz)
[ppm] = 0,80 (s, CH₃, 6H); 1,17 (s, CH₂, 2H); 2,15 (d, CH₂, _{ax,eq}, ²J_{H-H} = 10,7 Hz, 4H),
2,77 (d, CH₂, _{ax,eq}, ²J_{H-H} = 11,0 Hz, 4H); 2,97 (s, NCH₂C=O, 4H);
7,06 – 7,11 (m, H_{arom}, 2H); 7,94 – 7,98 (m, H_{arom}, 2H); 9,50 (bs, NH, 2H).

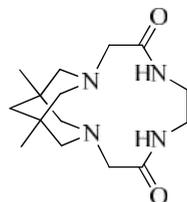
¹³C-NMR: (CDCl₃, 50 MHz):
[ppm] = 25,12; 33,10; 46,18; 62,58; 63,90; 120,08; 124,80; 127,81; 169,20.

Elementaranalyse: Analysenbericht-Nr.: 32539 (C₁₉H₂₆N₄O₂)
berechnet (%) C (66,65) H (7,65) N (16,36)
gefunden (%): C (66,73) H (7,65) N (16,36)

HR-ESI-MS: m/z = 343,21299 (ber: 343,21340) [H₂BBDT+H]⁺; 365,19490
(ber: 365,19535) [H₂BBDT+Na]⁺; 381,16887 (ber: 381,16928) [H₂BBDT+K]⁺;
707,40063 (ber: 707,40092) [2 H₂BBDT+Na]⁺; 1049,60673 (ber: 1049,60650) [3
H₂BBDT+Na]⁺.

Röntgenstrukturanalyse: co_hr15

2,9-Dioxo-6,15-dimethyl-1,4,8,11-tetraazatricyclo[8.3.3.1^{6,15}]heptadecan (H₂BEDT)



1,5-Dimethyl-diazabicyclo[3.3.1]nonan^[79] (0,77 g; 5,00 mmol; 1 eq) wird mit *N,N'*-Bis-(2-chloacetyl)-1,2-ethylendiamin (**8**) (1,06 g; 5,00 mmol; 1 eq) und Na₂CO₃ (5,30 g, 50,00 mmol, 10 eq) in MeCN (250,00 ml) für 24 h refluxiert. Feste Bestandteile werden abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer evaporiert. Der Rückstand wird aus heißem Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 0,50 g (1,70 mmol; 34%)

Habitus: kleine, weiße Kristalle

¹H-NMR: (CDCl₃, 200 MHz)
 [ppm] = 0,85 (s, CH₃, 6H); 1,16 (s, CH₂, 2H); 1,89 (d, CH₂,_{ax,eq}, ²J_{H-H} = 11,3 Hz, 2H);
 2,40 (d, CH₂,_{ax,eq}, ²J_{H-H} = 10,8 Hz, 2H); 2,60 (d, CH₂,_{ax,eq}, ²J_{H-H} = 10,8 Hz, 2H);
 2,91 (d, CH₂,_{ax,eq}, ²J_{H-H} = 11,3 Hz, 2H); 2,97 (s, NCH₂C=O, 4H); 3,29 (m, NHCH₂, 2H);
 3,49 (m, CH₂NH, 2H).

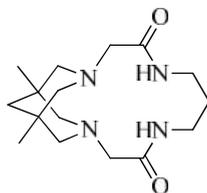
¹³C-NMR: (CDCl₃, 50 MHz):
 [ppm] = 25,47; 32,88; 35,45; 41,39; 42,79; 46,10; 58,76; 60,59; 62,54; 65,05; 171,36;
 174,11.

Elementaranalyse: Analysenbericht-Nr.: 32540 (C₁₅H₂₆N₄O₂+H₂O)
 berechnet (%) C (57,65) H (9,03) N (17,93)
 gefunden (%): C (57,59) H (8,90) N (17,96)

HR-ESI-MS: m/z = 295,21298 (ber: 295,21340) [H₂BEDT+H]⁺ (86%);
 611,40053 (ber: 611,40092) [2 H₂BEDT+Na]⁺ (100%); 905,60640 (ber: 905,60650)
 [3 H₂BEDT+Na]⁺ (40%).

Röntgenstrukturanalyse: co_hr16

2,9-Dioxo-6,16-dimethyl-1,4,8,11-tetraazatricyclo[9.3.3.1^{6,16}]octadecan (H₂BPDT)



1,5-Dimethyl-diazabicyclo[3.3.1]nonan^[79] (0,77 g; 5,00 mmol; 1 eq) wird mit *N,N'*-Bis-(2-chloacetyl)-1,3-propylendiamin (**9**) (1,13 g, 5,00 mmol; 1 eq) und Na₂CO₃ (5,30 g; 50,00 mmol, 10 eq) in MeCN (250,00 ml) für 24 h refluxiert. Nach dem Abkühlen werden alle festen Bestandteile abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationverdampfer evaporiert. Der Rückstand wird in wenig EtOH gelöst und mit so viel Wasser versetzt, dass die Lösung sich nicht trübt. Durch langsame Evaporation des Lösungsmittels bei RT, kristallisiert das Produkt als farblose Nadeln aus, die nach Separation von der Mutterlauge im HV getrocknet werden.

Ausbeute: 1,14 g (3,71 mmol; 74%)

Habitus: farblose Kristalle

¹H-NMR: (CDCl₃, 200 MHz):
 [ppm] = 0,78 (s, CH₃, 6H); 1,09 (s, CH₂, 2H); 1,72 (qi, ³J_{H-H} = 5,56 Hz, CH₂CH₂CH₂, 2H); 1,99 (d, ²J_{H-H} = 10,7 Hz, CH₂_{ax,eq}, 4H); 2,70 (d, ²J_{H-H} = 10,9 Hz, CH₂_{ax,eq}, 4H); 2,82 (s, NCH₂C=O, 2H); 3,41 (q, ³J_{H-H} = 5,18 Hz, CH₂, 4H).

¹³C-NMR: (CDCl₃, 50 MHz):
 [ppm] = 25,08; 28,57; 32,89; 39,72; 46,53; 62,36; 64,58; 170,96.

Elementaranalyse: Analysenbericht-Nr.: 32541 (C₁₆H₂₈N₄O₂+H₂O)
 berechnet (%) C (58,87) H (9,26) N (17,16)
 gefunden (%): C (58,86) H (9,42) N (17,08)

HR-ESI-MS: m/z = 309,22859 (ber: 309,22905) [H₂BPDT+H]⁺ (100%); 331,21054 (ber: 331,21100) [H₂BPDT+Na]⁺ (41%); 347,18449 (ber: 347,18493) [H₂BPDT+K]⁺ (21%); 617,44981 (ber: 617,45028) [2 H₂BPDT+H]⁺ (64%).

Röntgenstrukturanalyse: co_hr14

3.2.4. Kupfer(II)komplexe der Liganden H₂BBDT, H₂BEDT und H₂BPDT

[Cu^{II}(BBDT)]_n·MeOH

Der Ligand H₂BBDT (50,0 mg; 156,01 μmol; 1 eq) wird in MeOH (1,00 ml) gelöst und unter Rühren mit einer Lösung von Cu(OAc)₂·2 H₂O (29,2 mg; 146,01 μmol; 1 eq) in MeOH (1,00 ml) versetzt. Die violette Lösung rührt bei RT über Nacht und der ausgefallene violette Komplex wird abgesaugt. Um Einkristalle zu erhalten, wird der Komplex in MeOH gelöst und die rote Lösung einer Etherdiffusion unterworfen wobei lange violette Nadeln erhalten werden.

Ausbeute: 33 mg (81,68 μmol; 56%)

Habitus: violette, lange dünne Nadeln

UV/vis: MeOH:

$$= 483 \text{ nm } (20704 \text{ cm}^{-1}); \quad = 149 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$$

CV: MeCN (vs. Fc/Fc⁺): 310 mV

MeOH (vs. Fc/Fc⁺): -17 mV

DMF (vs. Fc/Fc⁺): -29 mV

-2264 mV (irrev. Red)

H₂O (vs. K₃[Fe(CN)₆]): 219 mV

Elementaranalyse: Analysenbericht-Nr.: 32777 (C₁₉H₂₄N₄O₂Cu+MeOH)

berechnet (%): C (55,09) H (6,47) N (12,85)

gefunden (%): C (54,96) H (6,29) N (13,02)

Röntgenstrukturanalyse: co_hr17

[Cu^{II}(BEDT)(OH₂)]·0,5H₂O

Der Ligand H₂BEDT (50,0 mg; 169,84 μmol; 1 eq) wird in MeOH (1,00 ml) gelöst und unter Rühren mit einer Lösung von Cu(OAc)₂·2 H₂O (34 mg; 169,84 μmol; 1 eq) in MeOH (1,00 ml) versetzt. Die violette Lösung rührt bei RT über Nacht und der ausgefallene violette Komplex wird abgesaugt. Zur Aufreinigung wird der Komplex in wenig MeOH gelöst, mit der gleichen Menge an Wasser versetzt und durch langsame Evaporation bei RT werden kleine tief violette Kristalle erhalten.

Ausbeute: 30 mg (84,29 μmol; 49%)

Habitus: kleine, tief violette Kristalle

| | |
|--------------------------------|--|
| <i>UV/vis:</i> | MeOH: = 476 nm (21008 cm ⁻¹); = 189 M ⁻¹ cm ⁻¹ |
| <i>CV:</i> | MeCN (vs. Fc/Fc ⁺): 121 mV MeOH (vs. Fc/Fc ⁺): -88 mV DMF (vs. Fc/Fc ⁺): 118 mV -2116 mV (irrev. Red.) H ₂ O (vs. K ₃ [Fe(CN) ₆]): 71 mV |
| <i>Elementaranalyse::</i> | Analysenbericht-Nr.: 32779 (C ₁₅ H ₂₄ N ₄ O ₂ Cu+1,5MeOH) berechnet (%): C (49,06) H (7,48) N (13,87) gefunden (%): C (49,10) H (7,56) N (14,05) |
| <i>Röntgenstrukturanalyse:</i> | co_hr20 |

[Cu^{II}(BPDT)(OH₂)]·1H₂O·0,5MeOH

Der Ligand H₂BPDT (50,0 mg; 162,12 μmol; 1 eq) wird in MeOH (1,00 ml) gelöst und unter Rühren mit einer Lösung von Cu(OAc)₂·2 H₂O (32 mg; 162,12 μmol; 1 eq) in MeOH (1,00 ml) versetzt. Die blau-violette Lösung rührt bei RT über Nacht. Zur Aufreinigung wird das Lösungsmittel bis zur Trockene entfernt, der Rückstand in wenig MeOH gelöst, mit der gleichen Menge an Wasser versetzt und durch langsame Evaporation bei RT werden kleine tief violette Kristalle erhalten.

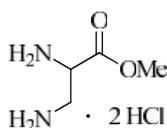
Ausbeute: 39 mg (98,25 μmol; 61%)

Habitus: kleine, violette Kristalle

| | |
|--------------------------------|--|
| <i>UV/vis</i> | MeOH: = 524 nm (19084 cm ⁻¹); = 117 M ⁻¹ cm ⁻¹ |
| <i>CV:</i> | MeCN (vs. Fc/Fc ⁺): 451 mV MeOH (vs. Fc/Fc ⁺): 266 mV DMF (vs. Fc/Fc ⁺): -258 mV -2253 mV (irrev. Red.) H ₂ O (vs. K ₃ [Fe(CN) ₆]): 418 mV |
| <i>Elementaranalyse:</i> | Analysenbericht-Nr.: 32778 (C ₁₆ H ₂₆ N ₄ O ₂ Cu+2H ₂ O+0,5MeOH) berechnet (%): C (46,96) H (7,64) N (13,28) gefunden (%): C (46,63) H (7,38) N (13,37) |
| <i>Röntgenstrukturanalyse:</i> | co_hr19 |

3.2.5. Synthese der funktionalisierten Bispindioxotetraazamakrozyklen

2,3-Diaminopropionsäuremethylester-Hydrochlorid (10)



Analog einer Literaturvorschrift^[189] wird zu einer Lösung von 2,3-Diaminopropionsäure-Monohydrochlorid (2,33 g; 16,58 mmol; 1 eq) in MeOH (115,00 ml) langsam SOCl_2 (1,86 ml; 25,64 mmol; 1,55 eq) bei 0°C zugetropft. Die Lösung wird für 6 h refluxiert und konzentriert, wobei ein gelber Feststoff ausfällt. Das Rohprodukt wird in MeOH gelöst und die Lösung nochmals eingengt. Das dabei ausfallende Produkt wird abgesaugt und im HV getrocknet.

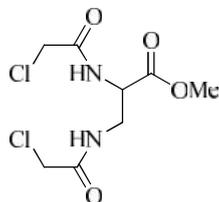
Ausbeute: 3,12 g (16,42 mmol; 99%)

Habitus: gelblicher Feststoff

¹H-NMR: (D_2O , 200 MHz):

[ppm] = 3,39-3,60 (m, CH_2 , 2H); 3,81 (s, CH_3 , 3H); 4,41-4,48 (m, CH , 1H).

2,3-*N,N'*-Bis-(2-chloracetamido)propionsäuremethylester (11)



Zu einer Lösung von **10** (3,10 g; 16,22 mmol, 1 eq) und K_2CO_3 (11,26 g; 81,48 mmol; 5 eq) in DCM (45,00 ml) und H_2O (30,00 ml) wird Chloracetylchlorid (2,68 ml; 33,70 mmol; 2,1 eq) bei $0^\circ C$ über einen Zeitraum von 30 min langsam zugetropft und die Lösung bei RT über Nacht gerührt. Die organische Phase wird separiert und die wässrige Phase mit DCM (4 x 20,00 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt um das Produkt zu erhalten.

Ausbeute: 1,5 g (5,53 mmol; 34%)

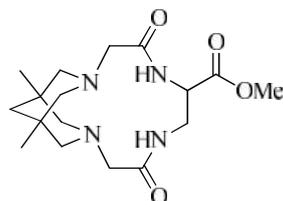
Habitus: gelblicher Feststoff

1H -NMR: ($CDCl_3$, 200 MHz):

[ppm] = 3,66-3,72 (m, CH_2 , 2H); 3,74 (s, CH_3 , 3H); 3,99 (s, CH_2Cl , 2H); 4,02 (s, CH_2Cl , 2H); 4,62 (ddd, $^3J = 11,37$ Hz; $^3J = 6,57$ Hz; $^4J = 2,02$ Hz; CH , 1H), 7,07 (bs, NH , 1H); 7,57 (bs, NH , 1H).

^{13}C -NMR: ($CDCl_3$, 50 MHz):

[ppm] = 41,44; 42,27; 42,39; 53,06; 53,18; 166,80; 167,41; 169,83.

H₂BEDTA-Me

11 (1,5 g; 5,53 mmol, 1 eq) und 1,5-Dimethyl-3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan^[79] (0,85 g; 5,51 mmol; 1 eq) werden in MeCN (250,00 ml) gelöst. Nach Zugabe von Na₂CO₃ (5,83 g; 55,33 mmol; 10 eq) refluxiert die Mischung für 24 h. Feste Bestandteile werden abfiltriert und das Filtrat eingengt. Nach dem Eindiffundieren von Diethylether wird der ausgefallene Feststoff abfiltriert und das Filtrat evaporiert um des Produkt zu erhalten.

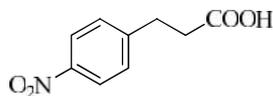
Ausbeute: 1,02 g (2,89 mmol; 52%)

Habitus: gelblicher Feststoff

Elementaranalyse: Analysenbericht-Nr.: 33740 (C₁₇H₂₈N₄O₄ + 2 H₂O)
 berechnet (%) C (58,87) H (9,26) N (17,16)
 gefunden (%): C (58,86) H (9,42) N (17,08)

ESI-MS: m/z =.353,4 (ber.: 353,43) [H₂BEDTA-Me+H]⁺ (100%); 705,4 (ber.: 705,42) [2H₂BEDTA-Me +H]⁺ (46%); 727,4 (ber.: 727,41) [2H₂BEDTA-Me +Na]⁺ (19%); 1057,6 (ber.: 1057,64) [3H₂BEDTA-Me +H]⁺ (20%).

3-(4-Nitrophenyl)propionsäure (12)



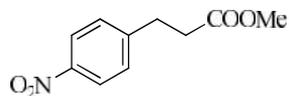
Analog einer Literaturvorschrift^[191] wird 3-Phenylpropionsäure (15,02 g; 100,00 mmol, 1 eq) in Eisessig (35,00 ml) vorgelegt und bei 0°C rauchende HNO₃ (30,00 ml) langsam zugetropft. Die orangene Lösung rührt für 4 h bei RT und wird danach auf Eis (200,00 ml) gegossen. Das gelbliche Präzipitat wird abgesaugt und mit kaltem H₂O (2 x 100,00 ml) gewaschen. Um das *para*-Produkt zu isolieren, wird das Rohprodukt nach dem Trocknen im HV aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 7,37 g (37,76 mmol; 38%)

Habitus: farbloser Feststoff.

¹H-NMR: (CDCl₃, 200 MHz):

[ppm] = 2,76 (t, ³J = 7,33 Hz, CH₂, 2H); 3,00 (t, ³J = 7,45 Hz, CH₂, 2H);
7,32 (d, ³J = 8,72 Hz, CH_{arom}, 2H); 8,10 (d, ³J = 8,72 Hz, CH_{arom}, 2H).

3-(4-Nitrophenyl)propionsäuremethylester (13)

Analog einer Literaturvorschrift^[190] wird **12** (7,37 g; 37,76 mmol; 1 eq) mit *p*-Toluolsulfonsäure (0,15 g; 0,87 mmol, 0,02 eq) in MeOH (75,00 ml) gelöst und 20 h refluxiert. Nach Evaporation des Lösungsmittels wird der Rückstand in DCM aufgenommen und mit H₂O (3 x 50,00 ml) gewaschen. Die organischen Extrakte werden über MgSO₄ getrocknet und evaporiert um das Produkt zu erhalten.

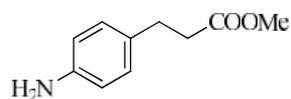
Ausbeute: 6,86 g (32,79 mmol; 87%)

Habitus: gelblicher Feststoff

¹H-NMR: (CDCl₃, 200 MHz):
[ppm] = 2,68 (t, ³J = 7,45 Hz, CH₂, 2H); 3,06 (t, ³J = 7,45 Hz, CH₂, 2H); 3,67 (s, CH₃, 3H); 7,37 (d, ³J = 8,72 Hz, CH_{arom}, 2H); 8,15 (d, ³J = 8,72 Hz, CH_{arom}, 2H).

¹³C-NMR: (CDCl₃, 50 MHz):
[ppm] = 30,63; 34,79; 51,78; 123,75; 129,21; 146,74; 148,25; 172,54.

3-(4-Aminophenyl)propionsäuremethylester (14)



13 (3,43 g; 16,40 mmol, 1 eq) wird mit 10% Pd/C (0,34 g) in MeOH (30,00 ml) bei RT und 4 bar H₂ über Nacht hydriert, wobei die Temperatur anfangs auf -18°C sinkt. Der Katalysator wird über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel evaporiert um das Produkt zu erhalten.

Ausbeute: 2,32 g (12,94 mmol; 79%)

Habitus: rosafarbener Feststoff

¹H-NMR: (CDCl₃, 200 MHz):

[ppm] = 2,58 (t, ³J = 8,08 Hz, CH₂, 2H); 2,85 (t, ³J = 8,08 Hz, CH₂, 2H); 3,67 (s, CH₃, 3H); 6,62 (d, ³J = 8,34 Hz, CH_{arom}, 2H); 6,99 (d, ³J = 8,46 Hz, CH_{arom}, 2H).

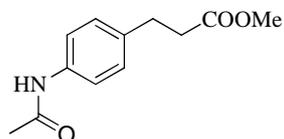
¹³C-NMR: (CDCl₃, 50 MHz):

[ppm] = 30,20; 36,15; 51,52; 115,32; 129,08; 130,50; 144,71; 173,56.

Elementaranalyse: Analysenbericht-Nr.: 33630 (C₁₀H₁₃NO₂ + 0,5 MeOH)

berechnet (%) C (64,59) H (7,74) N (7,17)

gefunden (%): C (64,63) H (7,48) N (7,10)

3-(4-N-Acetamidophenyl)propionsäuremethylester (15)

Analog einer Literaturvorschrift^[190] wird Essigsäureanhydrid (3,3 ml; 34,91 mmol; 2,7 eq) vorgelegt und **14** (2,3 g; 12,83 mmol; 1 eq) bei 0°C in kleinen Portionen zugegeben. Die Mischung rührt bei 70°C für eine weitere Stunde wonach das Lösungsmittel unter Vakuum abdestilliert wird. Das ausfallende Produkt wird im HV getrocknet.

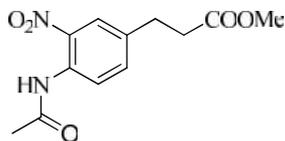
Ausbeute: 2,70 g (12,20 mmol; 95%)

Habitus: rötlicher Feststoff

¹H-NMR: (CDCl₃, 200 MHz):
[ppm] = 2,15 (s, CH₃, 3H); 2,60 (t, ³J = 7,45 Hz, CH₂, 2H); 2,91 (t, ³J = 7,45 Hz, CH₂, 2H); 3,66 (s, CH₃, 3H); 7,13 (d, ³J = 8,34 Hz, CH_{arom}, 2H); 7,42 (d, ³J = 8,46 Hz, CH_{arom}, 2H); 7,57 (bs, NH, 1H).

¹³C-NMR: (CDCl₃, 50 MHz):
[ppm] = 24,41; 30,61; 35,70; 51,60; 120,23; 128,75; 129,73; 136,24; 168,49; 173,31.

3-(4-*N*-Acetamido-3-nitrophenyl)propionsäuremethylester (16)



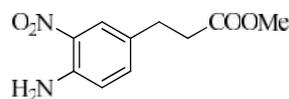
Zu einer Lösung von **15** (2,7 g; 12,20 mmol; 1 eq) in Eisessig (10,00 ml) wird bei 0°C rauchende HNO₃ (3,6 ml) langsam zutropft. Das Gemisch rührt für 4 h bei RT bevor es auf Eis (200,00 ml) gegeben wird. Der hierbei ausfallende leuchtend gelbe Feststoff wird abgesaugt, mit H₂O (2 x 50,00 ml) gewaschen und im HV getrocknet.

Ausbeute: 2,56 g (9,62 mmol; 79%)

Habitus: leuchtend gelber Feststoff

¹H-NMR: (CDCl₃, 200 MHz):
 [ppm] = 2,29 (s, CH₃, 3H); 2,65 (t, ³J = 7,58 Hz, CH₂, 2H); 2,98 (t, ³J = 7,33 Hz, CH₂, 2H); 3,67 (s, CH₃, 3H); 7,50 (dd, ³J = 8,72 Hz, ⁴J = 2,15 Hz, CH_{arom}, 1H); 8,05 (d, ⁴J = 2,15 Hz, CH_{arom}, 1H); 8,63 (d, ³J = 8,59 Hz, CH_{arom}, 1H); 10,24 (bs, NH, 1H).

¹³C-NMR: (CDCl₃, 50 MHz):
 [ppm] = 25,44; 29,77; 34,94; 51,84; 122,58; 125,05; 132,32; 136,05; 136,30; 136,48; 169,35; 172,64.

3-(4-Amino-3-Nitrophenyl)propionsäuremethylester (17)

Analog einer Literaturvorschrift^[190] wird **16** (2,54 g; 9,54 mmol; 1 eq) in MeOH (70,00 ml) gelöst, mit konz. HCl (1,4 ml) versetzt und für 20 h refluxiert. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Feststoff aus MeOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1,36 g (6,07 mmol; 64%)

Habitus: feine, rote Nadeln

¹H-NMR: (CDCl₃, 200 MHz):

[ppm] = 2,61 (t, ³J = 7,33 Hz, CH₂, 2H); 2,87 (t, ³J = 7,58 Hz, CH₂, 2H); 3,67 (s, CH₃, 3H); 5,55 (bs, NH₂, 2H); 6,75 (d, ³J = 8,59 Hz, CH_{arom}, 1H); 7,23 (dd, ³J = 8,59 Hz, ⁴J = 2,02 Hz, CH_{arom}, 1H); 7,95 (d, ⁴J = 2,02 Hz, CH_{arom}, 1H).

¹³C-NMR: (CDCl₃, 50 MHz):

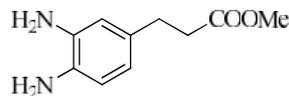
[ppm] = 29,54; 35,34; 51,68; 119,04; 124,98; 129,36; 132,08; 136,39; 143,26; 172,96.

Elementaranalyse: Analysenbericht-Nr.: 33672 (C₁₀H₁₂N₂O₄)

berechnet (%) C (53,58) H (5,39) N (12,49)

gefunden (%): C (53,47) H (5,37) N (12,46)

3-(3,4-Diaminophenyl)propionsäuremethylester (18)



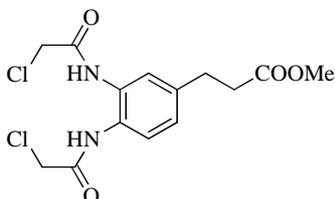
Eine Lösung von **17** (1,30 g; 5,80 mmol, 1 eq) in MeOH (40,00 ml) wird mit Pd/C (10%; 0,13 g) bei RT und 4 bar H₂ über Nacht hydriert, wobei die Temperatur anfangs auf -18°C sinkt. Der Katalysator wird über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel evaporiert. Der resultierende braune Feststoff wird unter Schutzgasatmosphäre aus MeOH umkristallisiert und bis zur weiteren Verwendung im Kühlschrank gelagert.

Ausbeute: 0,89 g (4,58 mmol; 79%)

Habitus: brauner Feststoff

¹H-NMR: (CDCl₃, 200 MHz):
 [ppm] = 2,49 (t, ³J = 7,95 Hz, CH₂, 2H); 2,74 (t, ³J = 8,08 Hz, CH₂, 2H);
 3,26 (bs, NH₂, 4H); 3,59 (s, CH₃, 3H); 6,43-6,58 (m, CH_{arom}, 3H).

¹³C-NMR: (CDCl₃, 50 MHz):
 [ppm] = 30,38; 36,10; 51,52; 116,65; 117,08; 119,77; 132,70; 132,76; 135,00; 173,60.

3-(3,4-*N,N'*-Bis-(2-chloracetamido)phenyl)propionsäuremethylester (19)

18 (0,80 g; 4,12 mmol; 1 eq) wird in DCM (3,50 ml) gelöst und mit einer Lösung von K_2CO_3 (1,42 g; 10,30 mmol; 2,5 eq) in H_2O (2,50 ml) versetzt. Bei $0^\circ C$ wird über einen Zeitraum von 30 min Chloroacetylchlorid (0,65 ml; 8,24 mmol; 2 eq) in DCM (2,00 ml) langsam zugetropft und die Mischung bei RT über Nacht gerührt. Nach der Evaporation des DCM wird der ausfallende rot-braune Feststoff abfiltriert, mit H_2O (2 x 10,00 ml) gewaschen und im HV getrocknet.

Ausbeute: 1,32 g (3,80 mmol; 92%)

Habitus: rot-brauner Feststoff

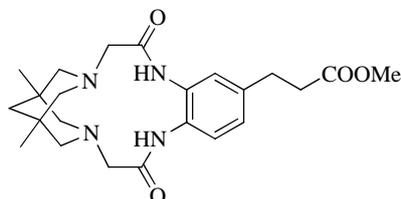
1H -NMR: ($CDCl_3$, 200 MHz):

[ppm] = 2,61 (t, $^3J = 7,56$ Hz, CH_2 , 2H); 2,93 (t, $^3J = 7,58$ Hz, CH_2 , 2H); 3,66 (s, CH_3 , 3H); 4,18 (s, CH_2Cl , 4H); 7,10 (dd, $^3J = 8,21$ Hz, $^4J = 2,02$ Hz, CH_{arom} , 1H); 7,33 (d, $^4J = 1,89$ Hz, CH_{arom} , 1H); 7,37 (d, $^3J = 8,21$ Hz, CH_{arom} , 1H); 8,73 (bs, NH , 2H);.

^{13}C -NMR: ($CDCl_3$, 50 MHz):

[ppm] = 30,17; 35,15; 42,71; 51,66; 125,50; 125,67; 127,02; 129,68; 139,91; 165,36; 172,94.

H₂BBDTA-Me



Zu einer Lösung von **19** (1,32 g; 3,80 mmol, 1 eq) und 1,5-Dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan^[79] (0,58 g; 3,80 mmol, 1 eq) in MeCN (200,00 ml) wird Na₂CO₃ (4,03 g; 38,02 mmol; 10 eq) gegeben und für 24 h refluxiert. Feste Bestandteile werden abfiltriert und das Filtrat evaporiert um das Produkt zu erhalten..

Ausbeute: 1,2 g (2,80 mmol; 74%)

Habitus: brauner Feststoff

¹H-NMR: (CDCl₃, 200 MHz)
 [ppm] = 0,80 (s, CH₃, 6H); 1,17 (s, CH₂, 2H); 2,15 (d, CH₂, *ax,eq*, ²J_{H-H} = 11,0 Hz, 4H); 2,56 (t, CH₂COOMe ³J_{H-H} = 7,7 Hz, 2H); 2,79 (d, CH₂, *ax,eq*, ²J_{H-H} = 11,0 Hz, 4H); 2,88 (t, CH₂CH₂COOMe ³J_{H-H} = 7,9 Hz, 2H); 2,96 (s, NCH₂C=O, 4H); 6,92 (d, H_{arom}, ³J_{H-H} = 8,2 Hz, 1H); 7,44 (d, H_{arom}, ³J_{H-H} = 8,0 Hz, 2H) 9,35 (bs, NH, 1H); 9,56 (bs, NH, 1H).

¹³C-NMR: (CDCl₃, 50 MHz):
 [ppm] = 25,74; 30,71; 33,04; 35,71; 46,16; 51,62; 62,47; 63,85; 121,00; 121,65; 124,54; 125,97; 128,24; 137,41; 169,22; 173,22.

Elementaranalyse: Analysenbericht-Nr.: 33741 (C₂₃H₃₂N₄O₄ + 0,5 H₂O)
 berechnet (%) C (63,14) H (7,60) N (12,81)
 gefunden (%): C (63,31) H (7,34) N (12,87)

ESI-MS: m/z = 429,4 (ber.: 429,3) [H₂BBDTA-Me+H]⁺ (93%); 857,1 (ber.: 857,4) [2 H₂BBDTA-Me+H]⁺ (72%); 879,1 (ber.: 879,4) [2 H₂BBDTA-Me+Na]⁺ (100%).

3.2.6. Kupfer(II)komplexe der Liganden H₂BBDTA-Me und H₂BEDTA-Me

[Cu^{II}(BEDTA-Me)]

Zu einer Lösung von H₂BEDTA-Me (50,00 mg, 141,8 μmol, 1 eq) in MeOH (1,00 ml) wird eine Lösung von Cu(OAc)₂·2H₂O (30,8 mg, 141,8 μmol, 1 eq) gegeben. Die Mischung wird zum Reflux erhitzt und rührt daraufhin bei RT. Zur Aufreinigung wird eine Diethylether in die methanolische Komplexlösung eindiffundiert.

Ausbeute: 23 mg (56,68 μmol; 40%)

Habitus: blaue, dünne Nadeln

UV/vis MeOH:
= 610 nm (16393 cm⁻¹); = 92 M⁻¹cm⁻¹

[Cu^{II}(BBDTA-Me)]_n·H₂O

Zu einer Lösung von H₂BBDTA-Me (50,00 mg; 116,68 μmol; 1 eq) in MeOH (1,00 ml) wird eine Lösung von Cu(OAc)₂·2H₂O (25,4 mg; 116,7 μmol; 1 eq) in MeOH (1,00 ml) gegeben. Die Mischung wird zum Reflux erhitzt und rührt über Nacht bei RT. Zur Kristallisation wird Diethylether in die methanolische Komplexlösung eindiffundiert.

Ausbeute: 40 mg (81,62 μmol; 70%)

Habitus: violette, lange dünne Nadeln

UV/vis MeOH:
= 487 nm (20533 cm⁻¹); = 153 M⁻¹cm⁻¹

CV: MeCN (vs. Fc/Fc⁺): 355 mV

Elementaranalyse: Analysenbericht-Nr.: 32777 (C₂₃H₃₂N₄O₄Cu + H₂O)
berechnet (%): C (54,37) H (6,35) N (11,07)
gefunden (%): C (54,52) H (6,50) N (11,23)

Röntgenstrukturanalyse: co_hr24_5

3.2.7. Radiochemische Experimente

Diese Experimente wurden Madlen Matterna und Jamine Partsch (logD-Bestimmung) unter Aufsicht von Dr. Holger Stephan, am Institut für radiopharmazeutische Krebsforschung des Helmholtz-Zentrums Dresden-Rossendorf, durchgeführt. Bioverteilungsstudien erfolgten durch Prof. Dr. Jens Pietzsch, Institut für radiopharmazeutische und chemische Biologie des Helmholtz-Zentrums Dresden-Rossendorf.

Bestimmung der spezifischen Aktivität und Konzentrations- und Markierungsabhängigkeit

H₂BBDT:

Stammlösung: 1 mg H₂BBDT/ml MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5) + 10 % Ethanol

Ausgangsaktivität: 331,2 MBq [⁶⁴Cu]CuCl₂ in 114 µl HCl (0,01 M)

Ansatz I: 0,1 µg H₂BBDT/0,1 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5) + 10 % Ethanol
+ 99,9 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5)
+ 35,02 MBq [⁶⁴Cu]CuCl₂ in 12 µl HCl (0,01 M)

Ansatz II: 0,5 µg H₂BBDT/0,5 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5) + 10 % Ethanol
+ 99,5 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5)
+ 35,00 MBq [⁶⁴Cu]CuCl₂ in 12 µl HCl (0,01 M)

Ansatz III: 1 µg H₂BBDT/1 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5) + 10 % Ethanol
+ 99 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5)
+ 35,53 MBq [⁶⁴Cu]CuCl₂ in 12 µl HCl (0,01 M)

Ansatz IV: 5µg H₂BBDT/5 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5) + 10 % Ethanol
+ 95 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5)
+ 35,05 MBq [⁶⁴Cu]CuCl₂ in 12 µl HCl (0,01 M)

Ansatz V: 10 µg H₂BBDT/10 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5) + 10 % Ethanol
+ 90 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5)
+ 35,09 MBq [⁶⁴Cu]CuCl₂ in 12 µl HCl (0,01 M)

Ansatz VI: 50 µg H₂BBDT/50 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5) + 10 % Ethanol
+ 50 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5)
+ 35,14 MBq [⁶⁴Cu]CuCl₂ in 12 µl HCl (0,01 M)

Ansatz VII: 100 µg H₂BBDT/100 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5) + 10 % Ethanol
+ 34,41 MBq [⁶⁴Cu]CuCl₂ in 12 µl HCl (0,01 M)

Reaktion bei 50 °C und 750 rpm

Zeitabhängigkeit: 5 min; 10 min; 15 min; 20 min; 25 min; 30 min; 45 min; 60 min

DC-System: Al₂O₃-Platten (neutral, Aluminium) in 2 M NH₄OAc/CH₃OH (1/1), 1 µl pro DC-Platte
(ca, 312 kBq/DC-Platte), R_f = 0,75

H₂BEDT:

Stammlösung: 1 mg H₂BEDT/ml MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5) + 10 % Ethanol

Ausgangsaktivität: 311 MBq [⁶⁴Cu]CuCl₂ in 78 µl HCl (0,01 M)

Ansatz I: 0,1 µg H₂BEDT /0,1 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5) + 10 % Ethanol
+ 99,9 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5)
+ 38,7 MBq [⁶⁴Cu]CuCl₂ in 9,9 µl HCl (0,01 M)

Ansatz II: 0,5 µg H₂BEDT /0,5 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5) + 10 % Ethanol
+ 99,5 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5)
+ 38,5 MBq [⁶⁴Cu]CuCl₂ in 9,9 µl HCl (0,01 M)

Ansatz III: 1 µg H₂BEDT /1 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5) + 10 % Ethanol
+ 99 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5)
+ 39,0 MBq [⁶⁴Cu]CuCl₂ in 9,9 µl HCl (0,01 M)

Ansatz IV: 5µg H₂BEDT /5 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5) + 10 % Ethanol
+ 95 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5)
+ 38,7 MBq [⁶⁴Cu]CuCl₂ in 9,9 µl HCl (0,01 M)

Ansatz V: 10 µg H₂BEDT /10 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5) + 10 % Ethanol
+ 90 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5)
+ 38,7 MBq [⁶⁴Cu]CuCl₂ in 9,9 µl HCl (0,01 M)

Ansatz VI: 50 µg H₂BEDT /50 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5) + 10 % Ethanol
+ 50 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5)
+ 38,5 MBq [⁶⁴Cu]CuCl₂ in 9,9 µl HCl (0,01 M)

Ansatz VII: 100 µg H₂BEDT /100 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5) + 10 % Ethanol
+ 38,5 MBq [⁶⁴Cu]CuCl₂ in 9,9 µl HCl (0,01 M)

Reaktion bei 50 °C und 750 rpm

Zeitabhängigkeit: 5 min; 10 min; 15 min; 20 min, 25 min, 30 min; 45 min; 60 min

DC-System: Al₂O₃-Platten (neutral, Aluminium) in 2 M NH₄OAc/CH₃OH (1/1),1 µl pro DC-Platte
(ca, 345 kBq/DC-Platte), R_f = 0,62

H₂BPDT:

Stammlösung: 1 mg H₂BPDT/ml MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5) + 10 % Ethanol

Ausgangsaktivität: 317,3 MBq [⁶⁴Cu]CuCl₂ in 85 µl HCl (0,01 M)

Ansatz I: 0,1 µg H₂BPDT /0,1 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5) + 10 % Ethanol
+ 99,9 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5)
+ 37,5 MBq [⁶⁴Cu]CuCl₂ in 10 µl HCl (0,01 M)

Ansatz II: 0,5 µg H₂BPDT /0,5 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5) + 10 % Ethanol
+ 99,5 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5)
+ 37,6 MBq [⁶⁴Cu]CuCl₂ in 10 µl HCl (0,01 M)

Ansatz III: 1 µg H₂BPDT /1 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5) + 10 % Ethanol
+ 99 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5)
+ 37,2 MBq [⁶⁴Cu]CuCl₂ in 10 µl HCl (0,01 M)

Ansatz IV: 5µg H₂BPDT /5 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5) + 10 % Ethanol
+ 95 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5)
+ 38 MBq [⁶⁴Cu]CuCl₂ in 10 µl HCl (0,01 M)

Ansatz V: 10 µg H₂BPDT /10 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5) + 10 % Ethanol
+ 90 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5)
+ 37,6 MBq [⁶⁴Cu]CuCl₂ in 10 µl HCl (0,01 M)

Ansatz VI: 50 µg H₂BPDT /50 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5) + 10 % Ethanol
+ 50 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5)
+ 37,1 MBq [⁶⁴Cu]CuCl₂ in 10 µl HCl (0,01 M)

Ansatz VII: 100 µg H₂BPDT /100 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5) + 10 % Ethanol
+ 36,9 MBq [⁶⁴Cu]CuCl₂ in 10 µl HCl (0,01 M)

Reaktion bei 50 °C und 750 rpm

Zeitabhängigkeit: 5 min; 10 min; 15 min; 20 min, 25 min, 30 min; 45 min; 60 min

DC-System: Al₂O₃-Platten (neutral, Aluminium) in 2 M NH₄OAc/CH₃OH (1/1), 1 µl pro DC-Platte
(ca, 336 kBq/DC-Platte), R_f = 0,66

EDTA-Challenge:**H₂BPDT:**

Stammlösung: 1 mg H₂BPDT/ml MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5) + 10 % Ethanol

Ausgangsaktivität: 331,2 MBq [⁶⁴Cu]CuCl₂ in 114 µl HCl (0,01 M)

Ansatz: 100 µg H₂BPDT/100 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5) + 10 % Ethanol
+ 9,44 MBq [⁶⁴Cu]CuCl₂ in 3,7 µl HCl (0,01 M)

Reaktion bei 50 °C und 750 rpm

Zeitabhängigkeit: 60 min

DC-System: Al₂O₃-Platten (neutral, Aluminium) in 2 M NH₄OAc/CH₃OH (1/1), 1 µl pro DC-Platte
(ca, 90 kBq/DC-Platte), R_f = 0,66

H₂BEDT

Stammlösung: 1 mg H₂BEDT/ml MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5) + 10 % Ethanol

Ausgangsaktivität: 331,2 MBq [⁶⁴Cu]CuCl₂ in 114 µl HCl (0,01 M)

Ansatz: 100 µg H₂BEDT/100 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5) + 10 % Ethanol
+ 9,44 MBq [⁶⁴Cu]CuCl₂ in 3,7 µl HCl (0,01 M)

Reaktion bei 50 °C und 750 rpm

Zeitabhängigkeit: 60 min

DC-System: Al₂O₃-Platten (neutral, Aluminium) in 2 M NH₄OAc/CH₃OH (1/1), 1 µl pro DC-Platte
(ca, 90 kBq/DC-Platte), R_f = 0,62

Stabilitätsbestimmung gegen EDTA und in humanem Blutplasma**H₂BBDT:**

Stammlösung: 1 mg H₂BBDT/ml MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5) + 10 % Ethanol

4,267 mg EDTA/ml MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5)

Ausgangsaktivität: 288,7 MBq [⁶⁴Cu]CuCl₂ in 65 µl HCl (0,01 M)

- Ansatz I:* 100 µg H₂BBDT/100 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5) + 10 % Ethanol
+ 100 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5)
+ 30,95 MBq [⁶⁴Cu]CuCl₂ in 6,8 µl HCl (0,01 M)
+ 200 µl EDTA-Lösung (2,92µmol; 10-facher Überschuss) in MES-Puffer (0,1 M, pH = 6,5)
- Ansatz II:* 100 µg H₂BBDT/100 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5) + 10 % Ethanol
+ 100 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5)
+ 30,81 MBq [⁶⁴Cu]CuCl₂ in 6,8 µl HCl (0,01 M)
+ 200 µl EDTA-Lösung (2,92µmol; 10-facher Überschuss) in MES-Puffer (0,1 M, pH = 6,5)
- Ansatz III:* 100 µg H₂BBDT/100 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5) + 10 % Ethanol
+ 100 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5)
+ 30,57 MBq [⁶⁴Cu]CuCl₂ in 6,8 µl HCl (0,01 M)
+ 200 µl Humanplasma
- Ansatz IV:* 100 µg H₂BBDT/100 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5) + 10 % Ethanol
+ 100 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5)
+ 30,42 MBq [⁶⁴Cu]CuCl₂ in 6,8 µl HCl (0,01 M)
+ 200 µl Humanplasma
- Ansatz V:* 50 µg H₂BBDT/50 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5) + 10 % Ethanol
+ 150 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5)
+ 30,63 MBq [⁶⁴Cu]CuCl₂ in 6,8 µl HCl (0,01 M)
+ 200 µl EDTA-Lösung (2,92µmol; 20-facher Überschuss) in MES-Puffer (0,1 M, pH = 6,5)
- Ansatz VI:* 50 µg H₂BBDT/50 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5) + 10 % Ethanol
+ 150 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5)
+ 30,69 MBq [⁶⁴Cu]CuCl₂ in 6,8 µl HCl (0,01 M)
+ 200 µl EDTA-Lösung (2,92µmol; 20-facher Überschuss) in MES-Puffer (0,1 M, pH = 6,5)
- Ansatz VII:* 50 µg H₂BBDT/50 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5) + 10 % Ethanol
+ 150 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5)
+ 30,63 MBq [⁶⁴Cu]CuCl₂ in 6,8 µl HCl (0,01 M)
+ 200 µl Humanplasma

Ansatz VIII: 50 µg H₂BBDT/50 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5) + 10 % Ethanol
+ 150 µl MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5)
+ 30,31 MBq [⁶⁴Cu]CuCl₂ in 6,8 µl HCl (0,01 M)
+ 200 µl Humanplasma

Reaktion bei 37 °C und 750 rpm

Zeitabhängigkeit: 1 h, 2 h, 4 h, 24 h

DC-System I: Al₂O₃-Platten (neutral, Aluminium) in 2 M NH₄OAc/CH₃OH (1/1) R_f = 0,77

DC-System II: RP-18-Platten (Aluminium) in 2 M NH₄OAc/CH₃OH (1/1) R_f = 0,10

1 µl pro DC-Platte aufgetragen (ca, 75 kBq/DC-Platte)

Bestimmung des Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten (logD):

Stammlösung: 1 mg/ml Ligand in MES-Puffer (0,1 M; pH = 6,5) mit 10 % Ethanol

H₂BBDT:

171,2 µl H₂BBDT (20·10⁻⁴ mol/l) in MES-Puffer (0,1 M, pH = 6,5) mit 10 % Ethanol werden in einer 1,5 ml Tube vorgelegt, es werden 323,4 µl MES-Puffer (0,1 M, pH = 6,5) und 5,4 µl [⁶⁴Cu]CuCl₂ (ca, 10,1 MBq) zugefügt

H₂BPDT:

154,2 µl H₂BPDT (20·10⁻⁴ mol/l) in MES-Puffer (0,1 M, pH = 6,5) mit 10 % Ethanol werden in einer 1,5 ml Tube vorgelegt, es werden 340,4 µl MES-Puffer (0,1 M, pH = 6,5) und 5,4 µl [⁶⁴Cu]CuCl₂ (ca, 10,1 MBq) zugefügt,

H₂BEDT:

147,2 µl H₂BEDT (20·10⁻⁴ mol/l) in MES-Puffer (0,1 M, pH = 6,5) mit 10 % Ethanol werden in einer 1,5 ml Tube vorgelegt, es werden 347,4 µl MES-Puffer (0,1 M, pH = 6,5) und 5,4 µl [⁶⁴Cu]CuCl₂ (ca, 10,1 MBq) zugefügt,

Alle Ansätze werden bei 50°C und 750 rpm für 16 h im Thermomixer geschüttelt, Pro DC-Platte werden 2 µl aufgetragen (ca, 40 kBq). R_f = 0,71 (H₂BBDT), R_f = 0,57 (H₂BPDT) und R_f = 0,56 (H₂BEDT)

Bioverteilung von [⁶⁴Cu]Cu-BBDT:

Es wird eine Stammlösung von 1 mg/ml hergestellt in MES-Puffer (0.1 M; pH = 6.5) mit 10 % Ethanol hergestellt. Dazu wird der Ligand in Ethanol an gelöst und für 10 min bei 750 rpm und 50°C im Thermomixer inkubiert. In ein neues Eppendorftube (1.5 ml) werden 221 µl MES-Puffer (0.1 M; pH = 6.5) vorgelegt. Dazu werden 10 µl des Ligand BBDT (29.2 nmol) pipettiert und 19 µl [⁶⁴Cu]CuCl₂ (120.4 MBq) in 0.01 M HCl. Der Reaktionsansatz wird für 15 h bei 750 rpm und 50°C im Thermomixer inkubiert. Danach erfolgte eine DC-Überprüfung mittels den Al₂O₃ (alu, neutral) Platten im Laufmittel 2 M NH₄OAC/CH₃OH (1/1). Pro DC-Platte wurde 1 µl aufgetragen (ca. 2 MBq) $R_f = 0,71$.

4. Literaturverzeichnis

1. Lee, D.-E.; Koo, H.; Sun, I.-C.; Ryu, J.H.; Kim, K.; Kwon, I.C.; *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2656.
2. Willmann, J.K.; van Bruggen, N.; Dinkelborg, L.M.; Gambhir, S.S.; *Nat. Rev. Drug Disc.* **2008**, *7*, 591.
3. Louie, A.; *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3146.
4. Koo, H.; Sun, I.C.; Yuk, H.; Choi, K.; Kim, K.; Kwon, I.C.; *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 1018.
5. Shi, M.L., J.; Shoichet, M.S.; *J. Mater. Chem.* **2009**, *19*, 5485.
6. Xu, H.; Othman, S.F.; Magin, R.L.; *J. Biosci. Bioeng.* **2008**, *106*(6), 515.
7. Rooney, W.D.; Johnson, G.; Li, X.; Chohen, E.R.; Kim, S.; Ugurbil, K.; Springer, C.S.J.; *Mag. Res. Med.* **2007**, *57*, 308.
8. Frullano, L.; Meade, T.J.; *Biol. Inorg. Chem.* **2007**, *12*, 939.
9. Groß, M., *Sonographie*, **2007**, Elsevier GmbH, München. 3-437-23630
10. Lindner, J.R.; *Nat. Rev. Drug Disc.* **2004**, *3*, 527.
11. Riefke, B.; Licha, K.; Semmler, W.; *Radiologie* **1997**, *37*, 749.
12. Leevy, C.M.; Smith, F.; Longueville, J.; Paumgartner, G.; Howard, M.M.; *JAMA* **1967**, *200*, 236.
13. Schad, H.; Brechtelsbauer, H.; Kramer, K.; *Pfluegers Arch.* **1977**, *370*, 139.
14. Liu, D.; Huxford, R.C.; Lin, W.; *Angew. Chem. Int Ed. Comm.* **2011**, *50*, 3696.
15. Komatsu, H.; Yoshihara, K.; Yamada, H.; Kimura, Y.; Son, A.; Nishimoto, S.; Tanabe, K.; *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 1971.
16. Barreto, J.A.; O'Malley, W.; Kubeil, M.; Graham, B.; Stephan, H.; Spiccia, L.; *Adv. Mater.* **2011**, *23*, H18.
17. Lim, E.; Modi, K.D.; Kim, J.; *J. Vis. Exp.* **2009**, *26*, 1210.
18. Wirrwar, A.; Schramm, N.; Vosberg, H.; Muller-Gartner, H.W.; *Rev. Neurosci.* **2001**, *12*, 187.
19. Buscombe, J.R.; Holloway, B.; Roche, N.; Bombardieri, E.; *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2004**, *48*, 109.
20. Herzog, H.; Rösch, F.; *Pharm. Unserer Zeit* **2005**, *34*, 468.
21. Madsen, M.T.; *J. Nucl. Med.* **2007**, *48*(4), 661.
22. Bauser, M.; Lehmann, L.; *Chem. Unserer Zeit* **2012**, *46*, 80.
23. Ido, T.; Wan, C.N.; Fowler, J.S.; Wolf, A.P.; *J. Org. Chem.* **1977**, *42*(13), 2341.
24. Son, P.; Atkins, H.E.; *J. Nucl. Med.* **1980**, *21*, 670.

25. Roivainen, A.; Forsback, S.; Gronroos, T.; Lehikoinen, P.; Kahkonen, M.; Sutinen, E.; *Eur. J. Nucl. Med.* **2000**, *27*, 25.
26. DeGrando, T.R.; Coleman, R.E.; Wang, S.; Baldwin, S.W.; Orr, M.D.; Robertson, C.N.; *Cancer Res.* **2001**, *61*, 110.
27. Cleaver, J.E.; *Front. Biol.* **1967**, *6*, 43.
28. Zuhara, M.; Alfteimi, A.; von Forstner, C.; Lützen, U.; Meller, B.; Henze, E.; *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7441.
29. Pearson, R.G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*(22), 3533.
30. Pearson, R.G., *Hard and soft acids and bases*, **1973**, Dowsen, Hutchinson & Ross, Stroudsburg.
31. Pearson, R.G.; *J. Chem. Educ.* **1987**, *64*, 561.
32. Irving, H.; Williams, R.J.P.; *Nature* **1948**, *162*, 746.
33. Irving, H.; Williams, R.J.P.; *J. Chem. Soc.* **1953**, 3192.
34. Zinn, K.R.; Chaudhuri, T.R.; Cheng, T.P.; Morris, J.S.; Meyer, W.A.; *Cancer* **1994**, *73*, 774.
35. Szelecsenyi, F.; Blessing, G.; Qaim, S.M.; *Appl. Radiat. Isot.* **1993**, *44*, 575.
36. McCarthy, D.W.; Shefer, R.E.; Klinkowstein, R.E.; Bass, L.A.; Margeneau, W.H.; Cutler, C.S.; Anderson, C.J.; Welch, M.J.; *Nucl. Med. Biol.* **1997**, *24*, 35.
37. Gasser, G.; Tjioe, L.; Graham, B.; Belousoff, M.J.; Juran, S.; Walter, M.; Kunstler, J.U.; Bergmann, R.; Stephan, H.; Spiccia, L.; *Bioconj. Chem.* **2008**, *19*, 719.
38. Bass, L.A.; Wang, M.; Welch, M.J.; Anderson, C.J.; *Bioconj. Chem.* **2000**, *11*(4), 527.
39. Anderson, C.J.; Welch, M.J.; *Chem. Rev.* **1999**, *99*(9), 2219.
40. Boswell, C.A.; Sun, X.; Niu, W.; Weisman, G.R.; Wong, E.H.; Rheingold, A.L.; Anderson, C.J.; *J. Med. Chem.* **2004**, *47*(6), 1465.
41. Conti, P.S.; White, C.; Pieslor, P.; Molina, A.; Aussie, J.; Foster, P.; *J. Nucl. Med.* **2005**, *46*, 1812.
42. Horning, S.J.; Younes, A.; Jain, V.; Kroll, S.; Lucas, J.; Podoloff, D.; Goris, M.; *J. Clin. Oncol.* **2005**, *23*, 712.
43. Boerman, O.C.; van Schaijk, F.G.; Oyen, W.J.; Corstens, F.H.; *J. Nucl. Med.* **2003**, *44*, 400.
44. De Jong, M.; Boerman, O.C.; Krenning, E.P.; *Cancer Biother. Radiopharm.* **2003**, *18*, 591.
45. Kukis, D.L.; DeNardo, S.J.; DeNardo, G.L.; O'Donnell, R.T.; Meares, C.F.; *J. Nucl. Med.* **1998**, *39*(12), 2105.
46. Jang, Y.H.; Blanco, M.; Dasgupta, S.; Keire, D.A.; Shively, J.E.; Goddard, W.A.I.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*(26), 6142.
47. Liu, S.; Edwards, D.A.; *Bioconj. Chem.* **2001**, *12*(1), 7.
48. Moreau, J.; Guillon, E.; Pierrard, J.-C.; Rimbault, J.; Port, M.; Aplin-court, M.; *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*(20), 5218.

-
49. Martell, A.E.; Motekaitis, R.J.; Clarke, E.T.; Delgado, R.; Sun, Y.; Ma, R.; *Supramol. Chem.* **1996**, *6(3-4)*, 353.
50. Chaves, S.; Delgado, R.; Frausto da Silva, J.J.R.; *Talanta* **1992**, *39(3)*, 249.
51. Delgado, R.; Frausto da Silva, J.J.R.; *Talanta* **1982**, *29(10)*, 815.
52. Martell, A.E.; Hancock, *Metal complexes in aqueous solution*. Modern inorganic chemistry, ed. J.P. Fackler. Vol. 27. **1996**, Plenum Press, New York London.
53. Bevilacqua, A.; Gelb, R.I.; Hebard, W.B.; Zompa, L.J.; *Inorg. Chem.* **1987**, *26(16)*, 2699.
54. Woodin, K.S.; Heroux, K.J.; Boswell, C.A.; Wong, E.H.; Weisman, G.R.; Niu, W.; Tomellini, S.A.; Anderson, C.J.; Zakharov, L.N.; Rheingold, A.L.; *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, *23*, 4829.
55. Wong, E.H.; Weisman, G.R.; Hill, D.C.; Reed, D.P.; Rogers, M.E.; Condon, J.P.; Fagan, M.A.; Calabrese, J.C.; Lam, K.-C.; Guzei, I.A.; Rheingold, A.L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10561.
56. Holland, J.P.; Barnard, P.J.; Collison, D.; Dilworth, J.R.; Edge, R.; Green, J.C.; Heslop, J.M.; McInnes, E.J.L.; Salzmann, C.G.; Thompson, A.L.; *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, *22*, 3549.
57. Bu, H.X.; Zhang, Z.H.; An, D.L.; Chen, Y.T.; Shionoya, M.; Kimura, E.; *Inorg. Chim. Acta* **1996**, *241(1)*, 125.
58. Bernhardt, P.V.; Bramley, L.M.; Engelhardt, L.M.; Harrowfield, J.M.; Hockless, D.C.R.; Korybutdaszkiewicz, B.R.; Krausz, E.R.; Morgan, T.; Sargeson, A.M.; Skelton, B.W.; White, A.H.; *Inorg. Chem.* **1995**, *34(14)*, 3589.
59. Juran, S.; Walther, M.; Stephan, H.; Bergmann, R.; Steinbach, J.; Kraus, W.; Emmerling, F.; Comba, P.; *Bioconj. Chem.* **2009**, *20*, 347.
60. Gasser, G.; Tjioe, L.; Graham, B.; Belousoff, M.J.; Juran, S.; Walther, M.; Künstler, J.-U.; Bergmann, R.; Stephan, H.; Spiccia, L.; *Bioconj. Chem.* **2008**, *19*, 719.
61. Weisman, G.R.; Wong, E.H.; Hill, D.C.; Rogers, M.E.; Reed, D.P.; Calabrese, J.C.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1996**, 947.
62. Chaves, S.; Delgado, R.; Dasilva, J.J.R.F.; *Talanta* **1992**, *39*, 249.
63. Kimura, E.; Yatsunami, T.; Watanabe, A.; Michida, R.; Koike, T.; Fujioka, H.; Kuramoto, Y.; Sumomogi, K.; Kunimitsu, K.; Yamashita, A.; *Biochim. Biophys. Acta* **1983**, *745*, 37.
64. Kimura, E.; Machida, R.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 499.
65. Zhang, Z.; Petersen, J.L.; Stolzenberg, A.M.; *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 4649.
66. Wagler, T.R.; Fang, Y.; Burrows, C.J.; *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1584.
67. Machide, R.; Kimura, E.; Kodama, M.; *Inorg. Chem.* **1983**, *22*, 2055.
68. Chen, D.; Motekaitis, R.J.; Martell, A.E.; *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 1396.
69. Antunes, P.; Delgado, R.; Drew, M.G.B.; Félix, V.; Maecke, H.; *Inorg. Chem.* **2007**, *46(8)*, 3144.
70. Barnard, J.P.; Holland, J.P.; Bayly, S.R.; Wadas, T.J.; Anderson, C.J.; Dilworth, J.R.; *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 7117.
-

71. Tabushi, I.; Okino, H.; Kuroda, Y.; *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4339.
 72. Atkins, T.J.; Richman, J.E.; Oettle, W.F.; *Org. Synth.* **1978**, *58*, 86.
 73. Krakowiak, K.E.; Bradshaw, J.S.; Izatt, R.M.; *Synlett* **1993**, *9*, 611.
 74. Thies, P.W.; *Pharmazie in unserer Zeit* **1986**, *15(6)*, 172.
 75. Mannich, C.; Mohs, P.; *Chem. Ber.* **1930**, *B63*, 608.
 76. Haller, R.; *Arch. Pharm.* **1969**, *302*, 113.
 77. Stetter, H.; Merten, R.; *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 868.
 78. Black, D.S.C.; Deacon, G.B.; Rose, M.; *Tetrahedron* **1995**, *51(7)*, 2055.
 79. A.I., K.; Basargin, E.B.; Ba, M.K.; Moskovin, A.S.; Miroshnichenko, I.V.; Bosnikov, M.Y.; *Khim. Getero. Soedin. Sb.* **1989**, 647.
 80. Stetter, H.; Hennig, H.; *Chem. Ber.* **1955**, *88(6)*, 789.
 81. Galinovsky, F.; Langer, H.; *Mh. Chem.* **1955**, *86(3)*, 449.
 82. Bohlmann, F.; Ottawa, N.; Keller, R.; *Liebigs Ann. Chem.* **1954**, *587*, 162.
 83. Hosken, G.D.; Allan, C.C.; Boeyens, J.C.A.; Hancock, R.D.; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1995(22)**, 3705.
 84. Zefirov, N.S.; Rogozina, S.V.; *Tetrahedron* **1974**, *30(15)*, 2345.
 85. Gogoll, A.; Johansson, C.; Axen, A.; Grennberg, H.; *Chem. Eur. J.* **2001**, *7(2)*, 396.
 86. Bhattacharjee, S.K.; Chako, K.K.; *Tetrahedron* **1979**, *35*, 1999.
 87. Mastryukov, V.S.; Popik, M.V.; Dorofeeva, O.V.; Golubinskii, A.V.; Vilkov, L.V.; Belikova, N.A.; Allinger, N.L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1981(103)**, 1333.
 88. Comba, P.; Kerscher, M.; Schiek, W.; *Prog. Inorg. Chem.* **2007**, *55*, 613.
 89. Bautz, J.; Comba, P.; Lopez de Laorden, C.; Menzel, M.; Rajaraman, G.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8067.
 90. Börzel, H.; Comba, P.; Hagen, K.S.; Kerscher, M.; Pritzkow, H.; Schatz, M.; Schindler, S.; Walter, O.; *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 5440.
 91. Börzel, H.; Comba, P.; Pritzkow, H.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2001**, 97.
 92. Bukowski, M.R.; Comba, P.; Limberg, C.; Merz, M.; Que Jr., L.; Wistuba, T.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43(10)*, 1283.
 93. Börzel, H.; Comba, P.; Hage, R.; Kerscher, M.; Lienke, A.; Merz, M.; *Ligand and complex for catalytically bleaching a substrate.* **2002**; Patent WO 0248301 A1 (2002-06-20), Patent US 2002/014900 (2002-10-17)
 94. Comba, P.; Pritzkow, H.; Schiek, W.; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2556.
 95. Black, D.S.C.; Horsham, M.A.; Rose, M.; *Tetrahedron* **1995**, *51(16)*, 4819.
 96. Brinkley, M.; *Bioconj. Chem.* **1992**, *3*, 2.
 97. Langereis, S.; Dirksen, A.; de Waal, B.F.M.; van Genderen, M.H.P.; de Lussanet, Q.G.; Hackeng, T.M.; Meijer, E.W.; *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2534.
-

-
98. Martin, V.V.; Keana, J.F.W.; *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 3625.
 99. Wong, S.S., *Chemistry of Protein Conjugation and Crosslinking*, **1991**, CRC Press, Boca Raton.
 100. Moses, J.E.; Moorehouse, A.D.; *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1249.
 101. Mindt, T.L.; Müller, C.; Stuker, F.; Salazar, J.-F.; Hohn, A.; Mueggler, T.; Rudin, M.; Schibli, R.; *Bioconj. Chem.* **2009**, *20*, 1940.
 102. Li, M.; Meares, C.F.; *Bioconj. Chem.* **1993**, *4*, 275.
 103. Studer, M.; Meares, C.F.; *Bioconj. Chem.* **1992**, *3*, 420.
 104. Lu, Z.-R.; Wang, X.; Parker, D.L.; Goodrich, K.C.; Buswell, H.R.; *Bioconj. Chem.* **2003**, *14*, 715.
 105. Patel, Y.C.; Amherdt, M.; Drei, L.; *Science* **1982**, *217*, 1155.
 106. Reubi, J.C.; Maurer, R.; *Neuroscience* **1985**, *15*, 1183.
 107. Reubi, J.C.; Kvols, L.K.; Waser, B.; *Cancer Res.* **1990**, *50*, 5969.
 108. Dietrich, J.B.; *Cell. Mol. Biol.* **1994**, *40*, 731.
 109. Pansky, A.; De Weerth, A.; Falser-Kahn, E.V.; Boulay, J.L.; Schulz, M.; Ketterer, S.; Selck, C.; Beglinger, C.; Von Schrenck, T.; Hildebrand, P.; *J. Am. Soc. Nephrol.* **2000**, *11*, 1409.
 110. Moody, T.W.; Pert, C.B.; Gazdar, A.F.; Carney, D.N.; *Science* **1981**, *214*, 1246.
 111. Markwalder, R.; Reubi, J.C.; *Cancer Res.* **1999**, *59*, 1152.
 112. Gugger, M.; Reubi, J.C.; *Am. J. Pathol.* **1999**, *155*, 2067.
 113. Ait-Mohand, S.; Fournier, P.; Dumulon-Perreault, V.; Kiefer, G.E.; Jurek, P.; Ferreira, C.L.; Bénard, F.; Guérin, B.; *Bioconj. Chem.* **2011**, *22*, 1729.
 114. Gourni, E.; Paravatou, M.; Bouziotis, P.; Zikos, C.; Fani, M.; Xanthopoulos, S.; Archimandritis, S.C.; Livaniou, E.; Varvarigou, A.D.; *Anticancer Res.* **2006**, *26*, 435.
 115. Patel, Y.C.; *Front. Neuroendocrinol.* **1999**, *20*, 157.
 116. Shokeen, M.; Anderson, C.J.; *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*(7), 832.
 117. Bauer, W.; Briner, U.; Doepfner, W.; Haller, R.; Huguenin, R.; Marbach, P.; Petcher, T.J.; Pless, J.; *Life Sci.* **1982**, *31*, 1133.
 118. Anderson, C.J.; Pajeau, T.S.; Edwards, W.B.; Sherman, E.L.; Rogers, B.E.; Welch, M.J.; *J. Nucl. Med.* **1995**, *36*, 2315.
 119. Krenning, E.P.; Bakker, W.H.; Kooij, P.P.; Breeman, W.A.; Oei, H.Y.; de Jong, M.; Reubi, J.C.; Visser, T.J.; Bruns, C.; Kwekkeboom, D.J.; *J. Nucl. Med.* **1992**, *33*, 652.
 120. Schlessinger, J.; *Cell* **2000**, *103*, 211.
 121. Starling, N.; Cunningham, D.; *Curr. Opin. Oncol.* **2004**, *16*, 385.
 122. Comba, P.; Haaf, C.; *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2010**, *53*, 162.
 123. Nájera, C.; Gil-Moltó, J.; Karström, S.; *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1798.
 124. Benzing, K., *Diplomarbeit*, **2010**, Ruprecht-Karls-Universität: Heidelberg.
-

-
125. Roelfes, G.; Vrajmasu, V.; Chen, K.; Ho, R.Y.N.; Rohde, J.-U.; Zondervan, C.; la Crois, R.M.; Schudde, E.P.; Lutz, M.; Spek, A.L.; Hage, R.; Feringa, B.L.; Münck, E.; Que Jr., L.; *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 2639.
126. Samhammer, A.; Holzgrabe, U.; Haller, R.; *Arch. Pharm.* **1989**, *322*, 551.
127. Juris, A.; Balzani, V.; Barigelletti, F.; Campagna, S.; Belser, P.; von Zelewsky, A.; *Coord. Chem. Rev.* **1988**, *84*, 85.
128. Busche, C.; Comba, P.; Mayboroda, A.; Wadepohl, H.; *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 1295.
129. Crosby, G.A.; *Act. Chem. Res.* **1975**, *8*, 231.
130. Cros, G.; *Adv. Chem. Ser.* **1976**, *150*, 149.
131. Kober, E.M.; Meyer, T.J.; *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 3967.
132. Mandal, K.; Pearson, T.D.L.; Krug, W.P.; Demas, J.N.; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 701.
133. Barigelletti, F.; Juris, A.; Balzani, V.; Belser, P.; von Zelewsky, A.; *Inorg. Chem.* **1983**, *22*, 3335.
134. Cocks, A.T.; Wright, R.D.; Seddon, K.R.; *Chem. Phys. Lett.* **1982**, *85(3)*, 369.
135. Lakowicz, J.R., *Principles of Fluorescence Spectroscopy 2nd Ed.*, **1999**, Kluwer Academic / Plenum Publishers, New York. 0-306-46093-9
136. Juris, A.; Barigelletti, F.; Balzani, V.; Belser, P.; von Zelewsky, A.; *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 202.
137. Pavlishchuk, V.V.; Addison, A.W.; *Inorg. Chim. Acta* **2000**, *298*, 97.
138. Comba, P.; Wadepohl, H.; Wiesner, S.; *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, 2610.
139. Comba, P.; Merz, M.; Pritzkow, H.; *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 1711.
140. Bleiholder, C.; Börzel, H.; Comba, P.; Ferrari, R.; Heydt, A.; Kerschler, M.; Kuwata, S.; Laurency, G.; Lawrance, G.A.; Lienke, A.; Martin, B.; Merz, M.; Nuber, B.; Pritzkow, H.; *Inorg. Chem.* **2005**, *44(22)*, 8145.
141. Cason, C.; Froehlich, T.; Kopp, N.; Parker, R., *POV-Ray for Windows*, **2005**, Persistence of Vision Raytracer Pyt. Ltd.
142. Born, K.; Comba, P.; Ferrari, R.; Kuwata, S.; Lawrance, G.A.; Wadepohl, H.; *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 458.
143. Hanson, G.R.; Gates, K.E.; Noble, C.J.; Griffin, M.; Mitchell, A.; Benson, S.; *J. Inorg. Biochem.* **2004**, *98*, 903.
144. Barbucci, R.; Campell, M.J.M.; *Inorg. Chimica Acta* **1975**, *15*, L15.
145. Ambundo, E.A.; Deydier, M.-V.; Grall, A.J.; Agnera-Vega, N.; Dressel, L.T.; Cooper, T.H.; Heeg, N.J.; Ochrymowycz, L.A.; Rorabacher, D.B.; *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 4233.
146. Lui, G.-F.; Filipovic, M.; Heinemann, F.W.; Ivanovic-Burmazovic, I.; *Inorg. Chem.* **2007**, *46(21)*, 8825.
147. Lonnon, D.G.; Ball, G.E.; Taylor, I.; Craig, D.C.; Colbran, S.B.; *Inorg. Chem* **2009**, *48(11)*, 4863.
-

-
148. Groni, S.; Hureau, C.; Guillot, R.; Blondin, G.; Blain, G.; Anxolabéhère-Mallart, E.; *Inorg. Chem* **2008**, *47*, 11783.
149. El Ghachtouli, S.; Mohamadou, A.; Barbier, J.-P.; *Inorg. Chim. Acta* **2005**, *358*, 3872.
150. Gütlich, P.; Hauser, A.; *Coord. Chem. Rev.* **1990**, *97*, 1.
151. Gütlich, P.; Garcia, Y.; Goodwin, H.A.; *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 419.
152. Gütlich, P.; Ksenofontov, V.; Gaspar, A.B.; *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 1811.
153. Comba, P.; Rajaraman, G.; *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 78.
154. Bukowski, M.R.; Comba, P.; Lienke, A.; Limberg, C.; Lopez de Laorden, C.; Mas-Balleste, R.; Merz, M.; Que Jr., L.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3446.
155. Comba, P.; Maurer, M.; Vadivelu, P.; *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 10389.
156. Comba, P.; Wunderlich, S.; *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7293.
157. Bautz, J.; Comba, P.; Que Jr., L.; *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 7077.
158. Kolanowski, J.L.; Jeanneau, E.; Steinhoff, R.; Hasserodt, J.; *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8839.
159. Toftlund, H.; *Coord. Chem. Rev.* **1989**, *94*, 67.
160. Goldsmith, C.R.; Jonas, R.T.; Stack, T.D.P.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 83.
161. Jonas, R.T.; Stack, T.D.P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8566.
162. Hatano, K.; Uno, T.; *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1990**, *63*, 1825.
163. Roelfes, G.; Lubben, M.; Chen, K.; Ho, R.Y.N.; Meetsma, A.; Genseberger, S.; Hermant, R.M.; Hage, R.; Mandal, S.K.; Young Jr., V.G.; Zang, Y.; Kooijman, H.; Spek, A.L.; Que Jr., L.; Feringa, B.L.; *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 1929.
164. Ortega-Villar, N.A.; Muñoz, M.C.; Real, J.A.; *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 5563.
165. Zang, Y.; Kim, J.; Dong, Y.; Wilkinson, E.C.; Appelman, E.H.; Que Jr., L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4197.
166. Kojima, T.; Leising, R.A.; Yan, S.; Que Jr., L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11328.
167. Börzel, H.; Comba, P.; Hagen, K.S.; Merz, M.; Lampeka, Y.D.; Lienke, A.; Linti, G.; Pritzkow, H.; Tsymbal, L.V.; *Inorg. Chim. Acta* **2002**, *337*, 407.
168. Helmle, S., *Dissertation*, **2010**, Ruprecht-Karls-Universität, Heidelberg.
169. Comba, P.; Wadepohl, H.; Wiesner, S.; *submitted*.
170. Wiesner, S., *Dissertation*, **2009**, Ruprecht-Karls-Universität, Heidelberg.
171. Drahos, B.; Lukes, I.; Toth, E.; *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, *12*, 1975.
172. Schwert, D.D.; Davies, J.A.; Richardson, N.; *Top. Curr. Chem.* **2002**, *221*, 165.
173. Fridovich, I.; *Annu. Rev. Biochem.* **1995**, *64*, 97.
174. Svedruzic, D.; Jonsson, S.; Toyota, C.G.; Reinhardt, L.A.; Ricagno, S.L., Y.; Richards, N.G.J.; *Arch. Biochim. Biophys.* **2005**, *433*, 176.
175. Opaleye, O.; Rose, R.-S.; Whittaker, M.M.; Woo, E.-J.; Whittaker, J.W.; Pickersgill, R.W.; *Biol. Chem.* **2006**, *281*, 6428.
-

176. Just, V.J.; Stevenson, C.E.M.; Bowater, L.; Tanner, A.; Lawson, D.M.; Bornemann, S.J.; *Biol. Chem.* **2004**, *279*, 19867.
177. Su, C.; Oliw, E.H.; *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 13072.
178. Brinkman, U.A.T.; de Vries, G.; van Dalen, D.; *ZAAC* **1967**, *351(1-2)*, 73.
179. Clares, P.; Blasco, S.; Inclán, M.; del Castillo Agudo, L.; Verdejo, B.; Soriano, C.; Doménech, A.; Latorre, J.; Garcia-Espana, E.; *Chem. Com.* **2011**, *47*, 5988.
180. Rao, D.V.R.; Naik, S.K.; *Curr. Science* **1964**, *33(4)*, 109.
181. Bradshaw, J.S.; Krakowiak, K.E.; An, A.; Izatt, R.M.J.; *Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 2113.
182. Thoem, V.J.; Boyens, J.A.; McDougall, G.J.; Hancock, R.D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3198.
183. Comba, P.; Fath, A.; Kühner, A.; Nuber, B.; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, 1889.
184. Fabbrizzi, L.; Micheloni, M.; Paoletti, P.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 833.
185. Miyoshi, K.; Tanaka, H.; Kimura, E.; Tsuboyama, S.; Murata, S.; Shimizu, H.; Ishizu, K.; *Inorg. Chim. Acta* **1983**, *78*, 23.
186. Kimura, E.; *J. Coord. Chem.* **1986**, *15*, 1.
187. Sawada, T.; Fukumaru, K.; Sakurai, H.; *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44(5)*, 1009.
188. Diaddario, L.L.; Robinson, W.R.; Margerum, D.W.; *Inorg. Chem.* **1983**, *22*, 1021.
189. Park, Y.; Kang, S.; Lee, Y.J.; Kim, T.-S.; Jeong, B.-S.; Park, H.-g.; Jew, S.-s.; *Org. Lett.* **2009**, *11(16)*, 3738.
190. Shalaby, S.W.; Lapinski, R.L.; Turi, E.A.; *J. Polym. Sci. A* **1974**, *12(12)*, 2891.
191. Pinto, O.; Sardinha, J.; Vaz, P.D.; Piedade, F.; Calhorda, M.J.; Abramovitch, R.; Nazareth, N.; Pinto, M.; Nascimento, M.S.J.; Rauter, A.P.; *J. Med. Chem.* **2011**, *54(9)*, 3175.
192. Leo, A.; Hansch, C.; Elkins, D.; *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 525.
193. Potts, P.O.; Guy, R.H.; *Pharm. Res.* **1992**, *9*, 663.
194. Carrupt, P.A.; Geinoz, S.; Guy, R.H.; *Pharm. Res.* **2004**, *21*, 83.
195. Kerns, E.H.; *J. Pharm. Sci.* **2001**, *90*, 1838.
196. Hansch, C.; Dunn III, W.J.; *J. Pharm. Sci.* **1972**, *61*, 1.
197. Sangster, J.; *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1989**, *18*, 1111.
198. Tolls, J.; Bodo, K.; De Felip, E.; Dujardin, R.; Kim, Y.H.; Moller-Jensen, L.; Mullee, D.; Nakajima, A.; Paschke, A.; Pawliczek, J.G.; Schneider, J.; Tadeo, J.L.; Tognucci, A.C.; Webb, J.; Zwijzen, A.C.; *Environ. Toxicol. Chem.* **2003**, *22*, 1051.
199. Ghose, A.K.; Viswanadhan, V.N.; Wendoloski, J.J.; *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 55.
200. Bettes, H.M.; Barnard, P.J.; Bayly, S.R.; Dilworth, J.R.; Gee, A.D.; Holland, J.P.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8416.
201. Pascal, P.; Pacault, A.; Hoarau, J.; *Comptes Rendus des Seances de L'Academie des Sciences* **1951**, *233*, 1078.
202. *CrysAlis Pro*, **2011**, Agilent Technologies, XRD Products: Yarton, UK.

-
203. *SAINT Bruker AXS*, 1997-2008: Madison, Wisconsin.
 204. Sheldrick, G.M., *SADABS*, **2004-2008**, Bruker AXS: Karlsruhe.
 205. Sheldrick, G.M., *TWINABS*, **2004-2008**, Bruker AXS: Karlsruhe.
 206. Blessing, R.H.; *Acta Cryst.* **1995**, *A51*(33-38).
 207. Clark, R.C.; Reid, J.S.; *Acta Cryst.* **1995**, *A51*, 887.
 208. Dolomanov, O.V.; Bourhis, L.J.; Gildea, R.J.; Howard, J.A.K.; Puschmann, H.; *J. App. Cryst.* **2009**, *42*, 339.
 209. Palatinus, L., *SUPERFLIP*, **2007**, EPF Lausanne: Switzerland.
 210. Sheldrick, G.M.; *Acta Cryst.* **2008**, *A64*, 112.
 211. Sheldrick, G.M., *SHELXL-97*, **1997**, Universität Göttingen: Göttingen.
 212. Sheldrick, G.M., *SHELXL-2012*, **2012**, Universität Göttingen: Göttingen.
 213. Wang, D.; Hanson, G.R.; *Appl. Magn. Reson.* **1996**, *11*, 401.
 214. Wang, D.; Hanson, G.R.; *J. Magn. Reson. A* **1995**, *117*, 1.
 215. Tempkin, O.; Kapa, P.; *Process For Preparing 1,4,8,11-Tetraazacyclotetradecane*. **1997**; WO 97/08157; PCT/GB96/02089

Anhang

Kristallstrukturdaten:

| Bezeichnung | co_hr21 | co_hr23 |
|--|------------------------------------|----------------------------------|
| Summenformel | $C_{33,57}H_{34,13}B_2CuF_8N_6O_6$ | $C_{33}H_{38}B_2CuF_8N_6O_7$ |
| Kristallsystem | Monoklin | monoklin |
| Raumgruppe | P2 ₁ /c | P2 ₁ /c |
| a [Å] | 20,74985(19) | 20,7553(3) |
| b [Å] | 10,42825(8) | 10,30900(12) |
| c [Å] | 17,69608(16) | 17,8036(2) |
| [°] | 90,00 | 90,00 |
| [°] | 102,4417(9) | 103,2779(13) |
| [°] | 90,00 | 90,00 |
| V [Å ³] | 3739,23(6) | 3707,55(8) |
| Z | 4 | 4 |
| Molmasse [g/mol] | 854,75 | 867,85 |
| F(000) | 1746 | 1780 |
| Dichte _{ber.} [g cm ⁻³] | 1,518 | 1,555 |
| Absorptionskoeffizient [mm ⁻¹] | 1,652 | 0,685 |
| Bereich [°] | 4,769...70,813° | 3,232...25,695 |
| Index Bereich | -25 h 25 -12 k 12 -21 l 21 | -25 h 25 -12 k 12 -21 l 21 |
| Gesammelte Reflexe | 92804 | 70356 |
| Unabhängige Reflexe (R_{int}) | 7169 (0,0403) | 7025 (0,0649) |
| Daten / Restraints | 7169 / 23 | 7025 / 10 |
| Verfeinerte Parameter | 528 | 524 |
| Goof on F^2 | 1,050 | 1,042 |
| Finale R Indizes [$I > 2$ (I)] $R(F)$, $wR(F^2)$ | 0,0803; 0,2317 | 0,0434; 0,0991 |
| R Indizes (alle Daten) $R(F)$, $wR(F^2)$ | 0,0830; 0,2343 | 0,0556; 0,1055 |
| Größte Diff. peak/hole [$e \text{ Å}^{-3}$] | 2,137 / -1,166 | 0,908 / -0,773 |

| Bezeichnung | co_hr06 | co_hr08 |
|--|----------------------------|---|
| Summenformel | $C_{33}H_{34}Cl_2FeN_6O_5$ | $C_{38,68}H_{48,73}B_2F_8FeN_6O_{7,68}$ |
| Kristallsystem | triklin | monoklin |
| Raumgruppe | P-1 | P2 ₁ /n |
| a [Å] | 8,40726(19) | 10,538(5) |
| b [Å] | 14,6959(3) | 15,040(7) |
| c [Å] | 15,2169(4) | 27,068(14) |
| [°] | 79,632(2) | 90,00 |
| [°] | 84,430(2) | 99,311(8) |
| [°] | 76,8063(18) | 90,00 |
| V [Å ³] | 1797,48(7) | 4233(3) |
| Z | 2 | 4 |
| Molmasse [g/mol] | 721,41 | 950,18 |
| F(000) | 748 | 1969 |
| Dichte _{ber.} [g cm ⁻³] | 1,333 | 1,491 |
| Absorptionskoeffizient [mm ⁻¹] | 0,615 | 0,450 |
| Bereich [°] | 3,29...29,88 | 1,525...31,029 |
| Index Bereich | -11 h 11 | -15 h 15 |
| | -20 k 20 | -21 k 21 |
| | -21 l 21 | -39 l 39 |
| Gesammelte Reflexe | 97442 | 103429 |
| Unabhängige Reflexe (R_{int}) | 9872 (0,0727) | 13502 (0,0516) |
| Daten / Restraints | 9872 / 0 | 13502 / 28 |
| Verfeinerte Parameter | 428 | 613 |
| GooF on F^2 | 1,153 | 1,043 |
| Finale R Indizes [$I > 2 \langle I \rangle$] R(F), wR(F ²) | 0,0711; 0,1456 | 0,0589; 0,1608 |
| R Indizes (alle Daten) R(F), wR(F ²) | 0,0826; 0,1501 | 0,0809; 0,1757 |
| Größte Diff. peak/hole [e Å ⁻³] | 2,20 / -1,61 | 1,504 / -0,788 |

| | | |
|--|-------------------------------|--|
| Bezeichnung | co_hr10 | hru13 |
| Summenformel | $C_{36}H_{42}Cl_2FeN_7O_{16}$ | $C_{34,5}H_{38}Cl_3Mn_{1,5}N_6O_{6,5}$ |
| Kristallsystem | triklin | monoklin |
| Raumgruppe | P-1 | P2 ₁ /a |
| a [Å] | 13,353(6) | 20,546(2) |
| b [Å] | 13,488(6) | 15,8473(17) |
| c [Å] | 13,681(6) | 23,647(2) |
| [°] | 61,283(7) | 90,00 |
| [°] | 69,065(14) | 104,361(12) |
| [°] | 68,674(11) | 90,00 |
| V [Å ³] | 1962,1(15) | 7458,9(14) |
| Z | 2 | 8 |
| Molmasse [g/mol] | 955,51 | 829,47 |
| F(000) | 990 | 3420 |
| Dichte _{ber.} [g cm ⁻³] | 1,617 | 1,477 |
| Absorptionskoeffizient [mm ⁻¹] | 0,606 | 0,784 |
| Bereich [°] | 1,680...32,453 | 5,2...61,06 (2) |
| Index Bereich | -19 h 20 | -29 h 29 |
| | -20 k 20 | -22 k 22 |
| | -20 l 20 | -33 l 32 |
| Gesammelte Reflexe | 50130 | 90050 |
| Unabhängige Reflexe (R_{int}) | 13127 (0,0449) | 22313 (0,0947) |
| Daten / Restraints | 13127 / 0 | 22313 / 0 |
| Verfeinerte Parameter | 571 | 940 |
| GooF on F^2 | 1,133 | 0,885 |
| Finale R Indizes [$I > 2 \sigma(I)$] R(F), wR(F ²) | 0,0429; 0,1030 | 0,0625; 0,1723 |
| R Indizes (alle Daten) R(F), wR(F ²) | 0,0646; 0,1152 | 0,1188; 0,1903 |
| Größte Diff. peak/hole [e Å ⁻³] | 0,893 / -0,688 | 3,82 / -1,01 |

| Bezeichnung | co_hr15 | co_hr16 | co_hr14 |
|---|---|---|---|
| Summenformel | C ₁₉ H ₂₆ N ₄ O ₂ | C ₃₀ H ₅₆ N ₈ O ₆ | C ₁₆ H ₃₀ N ₄ O ₃ |
| Kristallsystem | triklin | triklin | monoklin |
| Raumgruppe | P-1 | P-1 | P2 ₁ /n |
| a [Å] | 8,7776(18) | 10,479(2) | 8,20476(6) |
| b [Å] | 9,1619(18) | 11,737(2) | 11,30927(7) |
| c [Å] | 22,6710(5) | 14,384(3) | 18,96606(11) |
| [°] | 90,04(3) | 68,94(3) | 90,00 |
| [°] | 96,88(3) | 78,41(3) | 91,6010(6) |
| [°] | 90,05(3) | 87,72(3) | 90,00 |
| V [Å ³] | 1810,06 | 1616,2(6) | 1759,17(2) |
| Z | 4 | 2 | 4 |
| Molmasse [g/mol] | 342,44 | 294,39 | 326,44 |
| F(000) | 736 | 680,0 | 712,0 |
| Dichte _{ber.} [g cm ⁻³] | 1,257 | 1,284 | 1,233 |
| Absorptionskoeffizient [mm ⁻¹] | 0,084 | 0,090 | 0,696 |
| 2. Bereich [°] | 1,8...64,74 | 3,1...64,86 | 9,1...143,9 |
| Index Bereich | -12 h 13 -13 k 13 -33 l 32 | -15 h 15 -17 k 16 -21 l 21 | -9 h 10 -13 k 13 -23 l 23 |
| Gesammelte Reflexe | 44146 | 416009 | 78306 |
| Unabhängige Reflexe (R_{int}) | 11944 (0,0468) | 10853 (0,0539) | 3449 (0,0496) |
| Daten / Restraints | 11944 / 0 | 10853 / 0 | 3449 / 0 |
| Verfeinerte Parameter | 455 | 407 | 213 |
| GooF on F^2 | 1,030 | 1,024 | 1,025 |
| Finale R Indizes [$I > 2(I)$] R(F), wR(F ²) | 0,0505, 0,1173 | 0,0515, 0,1162 | 0,0362, 0,0935 |
| R Indizes (alle Daten) R(F), wR(F ²) | 0,0813, 0,1333 | 0,0900, 0,1365 | 0,0374, 0,0945 |
| Größte Diff. peak/hole [e Å ⁻³] | 0,46 / -0,45 | 0,55 / -0,33 | 0,29 / -0,21 |

| Bezeichnung | co_hr17 | co_hr19 | co_hr20 |
|---|---|---|---|
| Summenformel | C ₂₀ H ₂₈ CuN ₄ O ₃ | C ₁₆ H ₃₀ CuN ₄ O ₄ | C ₁₅ H ₂₈ CuN ₄ O ₄ |
| Kristallsystem | monoklin | monoklin | monoklin |
| Raumgruppe | P2 ₁ | P2 ₁ | P2 ₁ /n |
| a [Å] | 21,55268(12) | 7,66855(17) | 12,93109(7) |
| b [Å] | 8,46554(3) | 9,09065(13) | 10,12665(4) |
| c [Å] | 24,00872(15) | 12,5218(2) | 13,53679(7) |
| [°] | 90,00 | 90,00 | 90,00 |
| [°] | 115,2762(7) | 91,7065(18) | 105,6680(6) |
| [°] | 90,00 | 90,00 | 90,00 |
| V [Å ³] | 3961,12(4) | 872,53(3) | 1706,757(14) |
| Z | 8 | 2 | 4 |
| Molmasse [g/mol] | 436,00 | 405,98 | 391,95 |
| F(000) | 1832,0 | 430,0 | 828,0 |
| Dichte _{ber.} [g cm ⁻³] | 1,462 | 1,545 | 1,525 |
| Absorptionskoeffizient [mm ⁻¹] | 1,132 | 1,282 | 1,307 |
| 2. Bereich [°] | 3,36...52° | 6,52...64,82 | 6,5...64,7° |
| Index Bereich | -26 h 26 -10 k 10 -29 l 29 | -11 h 11, -13 k 13, -18 l 18 | -19 h 19 -15 k 15 -20 l 20 |
| Gesammelte Reflexe | 170738 | 39788 | 188301 |
| Unabhängige Reflexe (<i>R_{int}</i>) | 15202 (0,0525) | 5985 (0,0609) | 5979 (0,0347) |
| Daten / Restraints | 15202 / 1 | 5985 / 1 | 5979 / 0 |
| Verfeinerte Parameter | 1026 | 232 | 223 |
| GooF on <i>F</i> ² | 1,044 | 1,056 | 1,042 |
| Finale <i>R</i> Indizes [<i>I</i> > 2 (<i>I</i>)] <i>R</i> (<i>F</i>), <i>wR</i> (<i>F</i> ²) | 0,0433, 0,1232 | 0,0357, 0,0824 | 0,0230, 0,0660 |
| <i>R</i> Indizes (alle Daten) <i>R</i> (<i>F</i>), <i>wR</i> (<i>F</i> ²) | 0,0437, 0,1236 | 0,0405, 0,0847 | 0,0247, 0,0669 |
| Größte Diff. peak/hole [e Å ⁻³] | 0,51 / -1,27 | 0,91 / -0,75 | 0,96 / -0,89 |

| | |
|---|---|
| Bezeichnung | co_hr24_5 |
| Summenformel | C ₂₃ H ₃₂ CuN ₄ O ₅ |
| Kristallsystem | orthorhombisch |
| Raumgruppe | P 21 21 21 |
| a [Å] | 8,131(10) |
| b [Å] | 12,633(15) |
| c [Å] | 22,23(3) |
| [°] | 90,00 |
| [°] | 90,00 |
| [°] | 90,00 |
| V [Å ³] | 2283(5) |
| Z | 4 |
| Molmasse [g/mol] | 508,06 |
| F(000) | 1068 |
| Dichte _{ber.} [g cm ⁻³] | 1,478 |
| Absorptionskoeffizient [mm ⁻¹] | 1,712 |
| Bereich [°] | 5,301...71,183 |
| Index Bereich | -9 h 9 -15 k 15 -27 l 27 |
| Gesammelte Reflexe | 76496 |
| Unabhängige Reflexe (<i>R_{int}</i>) | 13288 (0,070) |
| Daten / Restraints | 13288 / 0 |
| Verfeinerte Parameter | 305 |
| Goof on <i>F</i> ² | 1,066 |
| Finale <i>R</i> Indizes [<i>I</i> > 2 (<i>I</i>)] <i>R</i> (<i>F</i>), <i>wR</i> (<i>F</i> ²) | 0,0567; 0,1447 |
| <i>R</i> Indizes (alle Daten) <i>R</i> (<i>F</i>), <i>wR</i> (<i>F</i> ²) | 0,0611; 0,1473 |
| Größte Diff. peak/hole [e Å ⁻³] | 0,377 / -0,562 |