

INAUGURAL – DISSERTATION

**Synthese und Charakterisierung neuer Bispidin-
Liganden und ihrer Metall-Komplexe für die
radiopharmazeutische Anwendung**

zur Erlangung der Doktorwürde

der

Naturwissenschaftlich-Mathematischen Gesamtfakultät

der

Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

vorgelegt von

Miriam Starke, geb. Knopf, M.Sc. Chemie

aus St. Leon-Rot

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der
Naturwissenschaftlich-Mathematischen Gesamtfakultät
der
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

vorgelegt von
Miriam Starke, geb. Knopf, M.Sc. Chemie
aus St. Leon-Rot

Tag der mündlichen Prüfung: 12.07.2019

**Synthese und Charakterisierung neuer Bispidin-
Liganden und ihrer Metall-Komplexe für die
radiopharmazeutische Anwendung**

Gutachter:

Prof. Dr. Peter Comba

Prof. Dr. Roland Krämer

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von April 2016 bis Mai 2019 unter der Betreuung von Prof. Dr. Peter COMBA am Anorganisch-Chemischen Institut der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg angefertigt.

Teile der experimentellen Arbeit wurden von Juni bis Juli 2017 und November bis Dezember 2017 unter der Betreuung von Dr. Holger STEPHAN am Institut für Radiopharmazeutische Krebsforschung am Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf (HZDR) durchgeführt.

Auszüge dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

- P. Comba, U. Jermilova, C. Orvig, B. O. Patrick, C. F. Ramogida, K. Rück, C. Schneider, M. Starke, Octadentate Picolinic Acid-Based Bispidine Ligand for Radiometal Ions, *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 15945-15956.
- P. Comba, M. Starke, H. Wadepohl, Optimization of Hexadentate Bispidine Ligands as Chelators for $^{64}\text{Cu}^{\text{II}}$ PET Imaging, *ChemPlusChem* **2018**, 83, 597-604.
- P. Comba, M. Kerscher, K. Rück, M. Starke, Bispidines for radiopharmaceuticals, *Dalton Trans.* **2018**, 47, 9202-9220.

Posterpräsentationen auf Forschungskonferenzen:

- P. Comba, M. Starke, H. Wadepohl, Bispidine ligands for the potential application in nuclear medicine, *13. Koordinationschemie-Treffen*, Potsdam, 2017.
- P. Comba, J. Pietzsch, K. Rück, M. Starke, H. Stephan, H. Wadepohl, Bispidine ligands for the potential application in nuclear medicine, *22nd International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences*, Dresden, 2017.
- P. Comba, J. Pietzsch, K. Rück, M. Starke, H. Stephan, H. Wadepohl, Bispidine ligands for the potential application in nuclear medicine, *14. Koordinationschemie-Treffen*, Heidelberg, 2018.
- M. Starke, P. Comba, K. Rück, H. Wadepohl, Bispidine ligands for Cu-64 Positron Emission Tomography, *ACS Publications Forum*, Heidelberg, 2018.
- M. Starke, K. Rück, P. Comba, Bispidine Chelators for Radiometals, *23rd International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences*, Beijing, China, 2019.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis.....	III
Molekülverzeichnis.....	VII
Abstract.....	XI
Kurzfassung.....	XIII
1 Einleitung und Kenntnisstand.....	1
1.1 Radiopharmazeutische Anwendungen.....	1
1.1.1 Aufbau von Radiopharmaka.....	1
1.1.1 Radiodiagnostik.....	2
1.1.2 Radiotherapie.....	3
1.2 Radiometalle in Diagnostik und Therapie.....	4
1.2.1 Untersuchung von Metall-Chelator-Komplexen.....	5
1.2.2 Chelatoren für Cu ^{II} , Ga ^{III} und Bi ^{III}	7
1.2.3 Bispidine als Chelatoren.....	10
2 Zielsetzung.....	15
3 Hexadentate Bispidin-Liganden für Cu ^{II}	17
3.1 Ligand N ₂ Py ₃ Pdz.....	18
3.1.1 Synthese von N ₂ Py ₃ Pdz.....	19
3.1.2 Cu ^{II} - Zn ^{II} - und Ni ^{II} -Komplexe von N ₂ Py ₃ Pdz.....	20
3.1.3 Vergleich der Cu ^{II} -Komplexe von N ₂ Py ₄ und N ₂ Py ₃ Pdz.....	24
3.1.4 Fazit.....	33
3.2 Funktionalisierung von Hbispa ^{1a} und Kopplung an Vektor.....	34
3.2.1 Synthese des funktionalisierten Liganden.....	35
3.2.2 Synthese des Ligand-Peptid-Konjugats.....	36
3.2.3 Radiomarkierung mit ⁶⁴ Cu ^{II}	41
3.2.4 Fazit.....	45

4	Heptadentate Bispidin-Liganden für Bi ^{III}	47
4.1	Geometrieoptimierung	48
4.2	Synthese der Liganden	51
4.2.1	Synthese der Isomere mit Picolin-Rest	51
4.2.2	Synthese der Isomere mit Essigsäure-Rest	53
4.2.3	Bi ^{III} -Komplexe der Liganden	56
4.2.4	Ga ^{III} -Komplexe der Liganden	63
4.3	Ausblick: Nona- und decadentate Liganden für Bi ^{III}	67
4.4	Fazit	70
5	Zusammenfassung und Ausblick	71
6	Experimental Section	75
6.1	Materials and Methods	75
6.2	Computational Methods	79
6.3	Synthesis of N ₂ Py ₃ Pdz and its complexes	80
6.4	Synthesis of functionalized Hbispa ^{1a} and its TATE-conjugate	87
6.5	Synthesis of heptadentate ligands	93
6.6	Synthesis of Bi ^{III} and Ga ^{III} complexes	108
7	Literaturverzeichnis	113
8	Anhang	121
	Anhang A : Kristallstrukturdaten	121
	Anhang B : Potentiometrische Titrations	128
	Anhang C : Massenspektren	134
	Anhang D : Radiochemische Markierungsexperimente	137
	Anhang E : ¹ H-NMR-Spektren Cu ^I -Titration	148
	Anhang F : ¹ H- und ¹³ C-NMR-Spektren	150
9	Danksagung	169
10	Eidesstattliche Versicherung	171

Abkürzungsverzeichnis

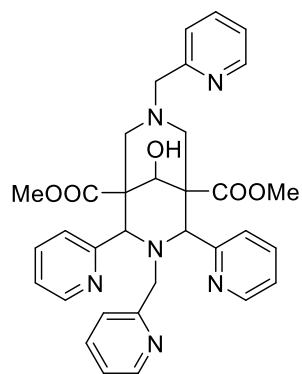
Å	Angström
ADF	<i>Amsterdam Density Functional</i>
B3LYP	Hybridfunktional aus B3 und LYP (Korrelationspotential von Lee, Yang und Parr)
BFC	bifunktionaler Chelator
calcd.	<i>calculated</i>
CCDC	Cambridge Crystallographic Data Centre
CN	<i>coordination number</i>
COSY	<i>correlation spectroscopy</i>
CT	Computertomographie
cv	<i>column volume</i> , Säulenvolumen
CV	Cyclovoltammetrie
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
def2-TZVP	<i>valence triple zeta plus polarization (def = default)</i>
DEPT135	<i>distortionless enhancement by polarization transfer (135° angle)</i>
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMB	Dimethoxybenzyl
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DOTA	1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure
E	Energie
EA	Elementaranalyse
EC	<i>electron capture</i> (Elektroneneinfang)
EDA	<i>energy decomposition analysis</i>
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EE	Essigsäureethylester
eq	<i>equivalents</i>
ESI	Elektrospray-Ionisation
ESR	Elektronenspinresonanz
Et ₂ O	Diethylether
EtOAc	Essigsäureethylester
EtOH	Ethanol

Fc/Fc ⁺	Ferrocen/Ferrocenium
HMBC	<i>heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy</i>
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i>
HR	<i>high resolution</i>
MS	Massenspektrometrie
HSAB	<i>hard and soft acids and bases</i>
HSQC	<i>heteronuclear single-quantum correlation spectroscopy</i>
H(TFA)	Trifluoressigsäure
HZDR	Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf
iPrOH	Isopropanol, 2-Propanol
IT	<i>isomeric transition</i> (Isomerieübergang)
<i>J</i>	Kopplungskonstante
JT	JAHN-TELLER
LET	<i>linear energy transfer</i> , Linearer Energietransfer
MALDI-TOF	<i>matrix-assisted laser desorption ionization time of flight</i>
M	molar
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
MES	2-(N-Morpholino)ethansulfonsäure
MM	Molekülmechanik
MRT	Magnetresonanztomographie
<i>m/z</i>	mass-to-charge ratio, Masse-zu-Ladung-Verhältnis
NBu ₄ PF ₆	Tetrabutylammoniumhexafluorophosphat
neg.	<i>negative</i>
NIR	Nahes Infrarot
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>
OAc	Acetat
obsd.	<i>observed</i>
OMe	Methoxy-
pa	Picolinsäure
pdz	Pyridazyl
PE	Petrolether
PEG	Polyethylenglykol
pic	Picolyl
pos.	<i>positive</i>
ppm	<i>parts per million</i>

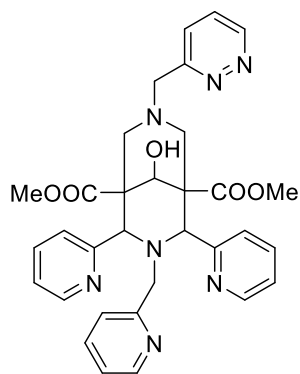
py	Pyridyl
RCY	<i>radiochemical yield</i>
RIT	Radioimmunotherapie
SHE	<i>standard hydrogen electrode</i>
SOD	Superoxid-Dismutase
SST	Somatostatin
SSTR2	Somatostatin Rezeptor 2
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
TAT	<i>targeted alpha-particle therapy</i>
TCDP	1,1'-Thiocarbonyldi-2(1 <i>H</i>)-pyridon
TFA	Trifluoressigsäure
TIPS	Triisopropylsilan
TLC	<i>thin-layer chromatography</i>
TMSI	Trimethylsilyliodid
TZP	<i>triple zeta plus polarization</i>
TZVP	<i>valence triple zeta plus polarization</i>
UPLC-MS	<i>ultra performance liquid chromatography mass spectrometry</i>
UV	Ultraviolett
Vis	<i>visible</i> (sichtbarer Bereich des elektromagnetischen Spektrums)
wt%	Massenprozent
δ	chemische Verschiebung
ϵ	molarer Extinktionskoeffizient
λ	Wellenlänge

Molekülverzeichnis

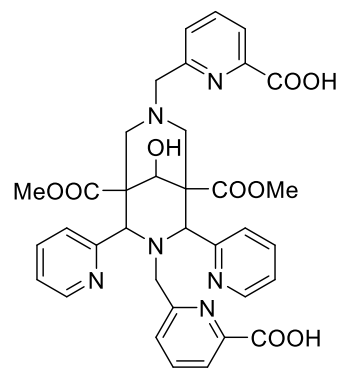
Gelistet sind Bispidin-Liganden sowie deren Vorstufen und verwendete Peptide, die in dieser Arbeit zur einfacheren Übersicht mit den hier aufgeführten Bezeichnungen genannt werden. Generell steht die Bezeichnung **B** für Bispidin, **P** für Piperidon-Derivat und **V** für Vektor.



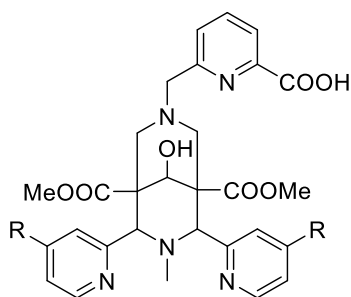
B1, N₂Py₄



B2, N₂Py₃PdZ

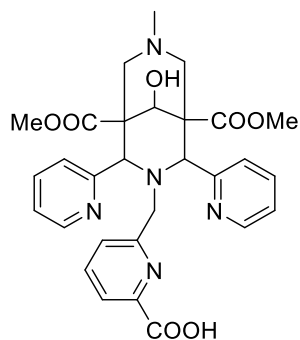


B3, H₂bispa²

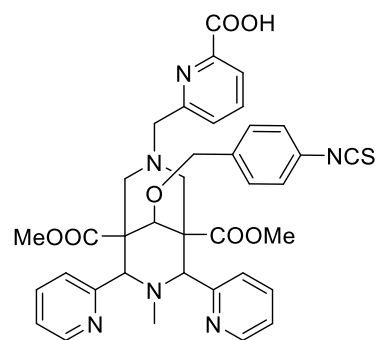


B4, Hbispa^{1a} R=H

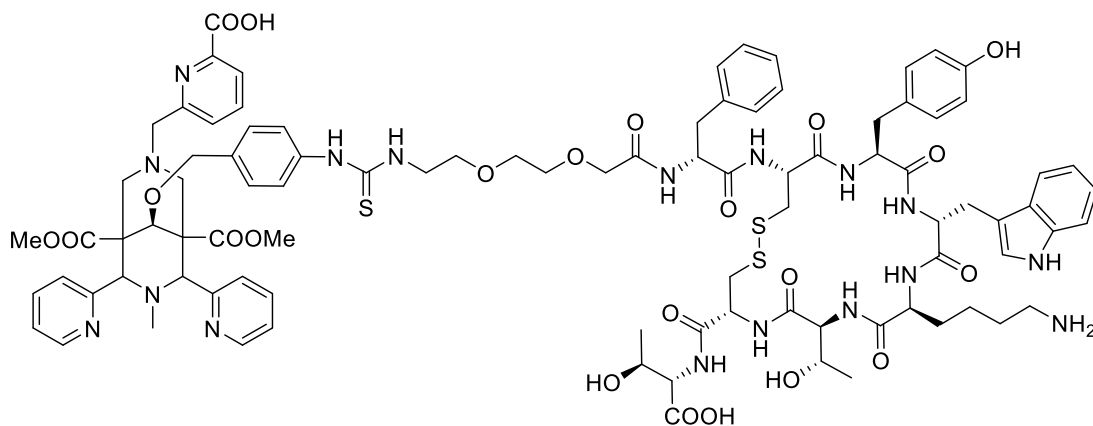
B5, (*p*-MeO)Hbispa^{1a} R=OMe



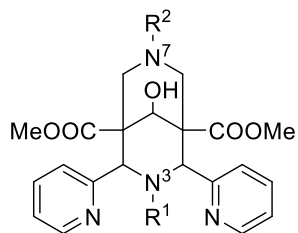
B6, Hbispa^{1b}



p-NCS-Bn-B4



B4-PEG-TATE



B7: R¹=CH₂pa; R²=CH₂py

B8: R¹=CH₂py; R²=CH₂pa

B9: R¹=CH₂pa; R²=CH₂COOH

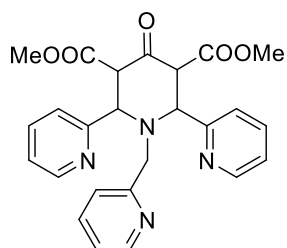
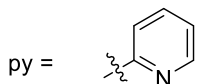
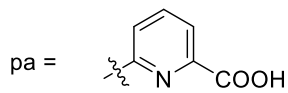
B10: R¹=CH₂COOH; R²=CH₂pa

B11: R¹=CH₂pa; R²=CH₂CH₂COOH

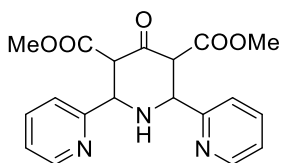
B12: R¹=CH₂CH₂COOH; R²=CH₂pa

B13: R¹=CH₂pa; R²=CH₂PO(OH)₂

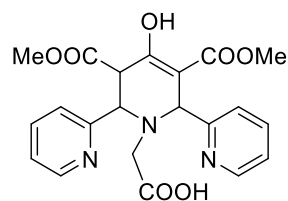
B14: R¹=CH₂PO(OH)₂; R²=CH₂pa



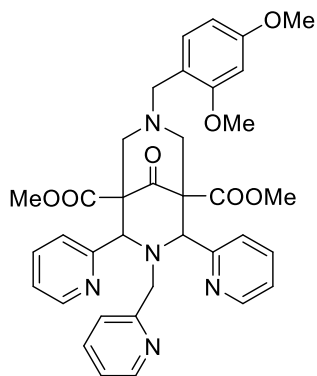
P1



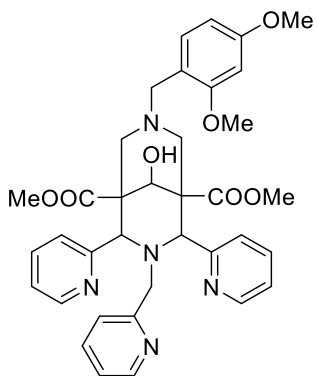
P2



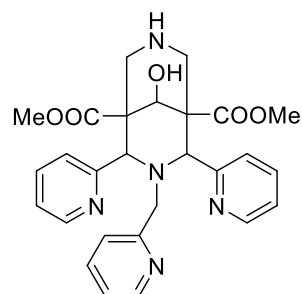
P3



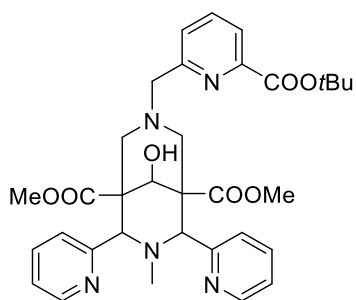
B15



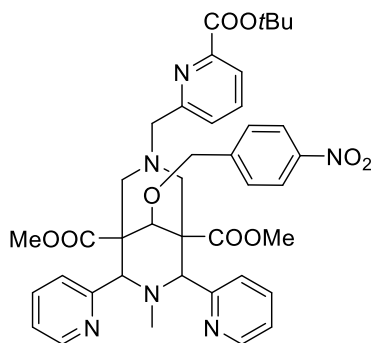
B16



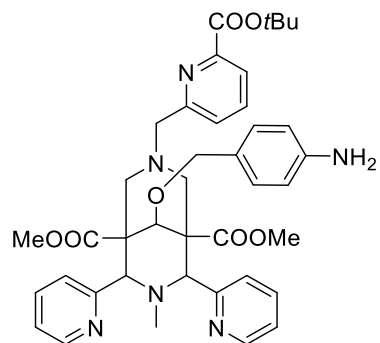
B17



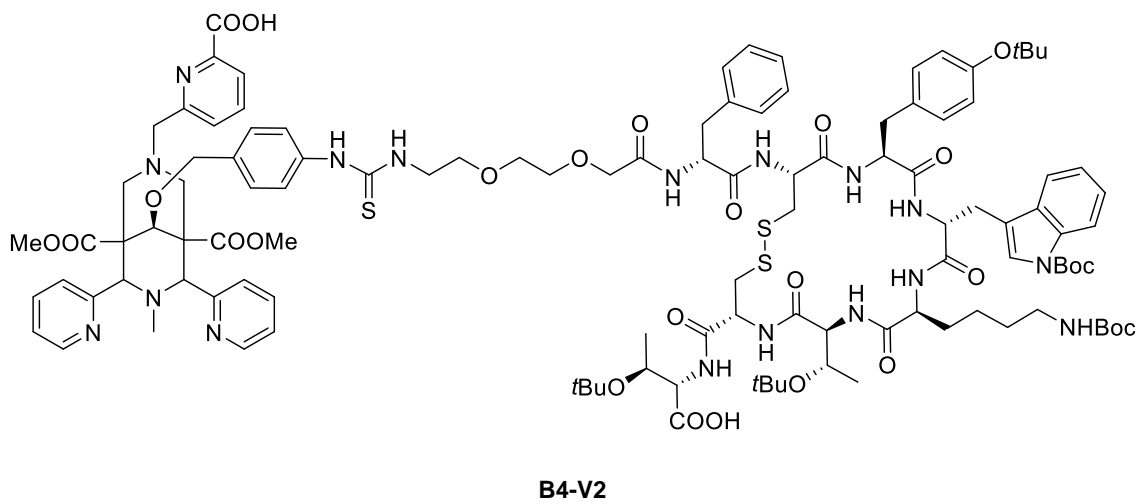
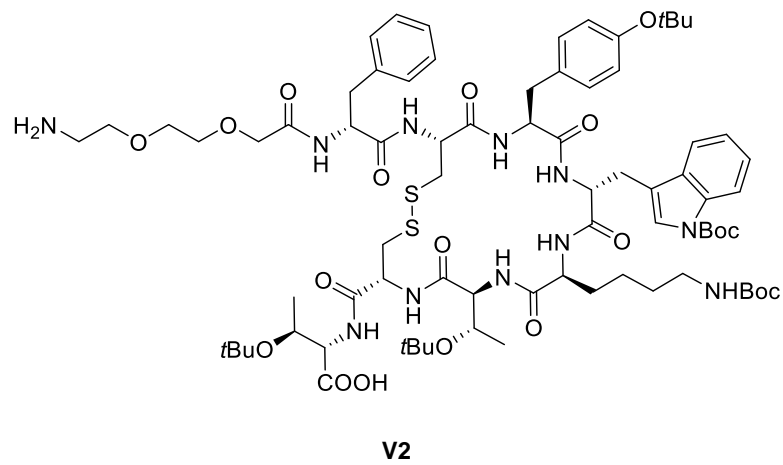
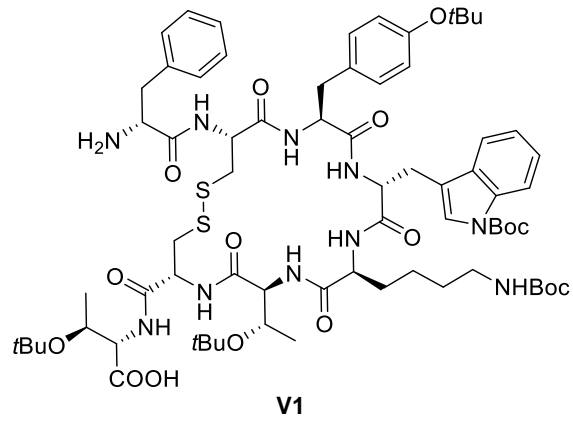
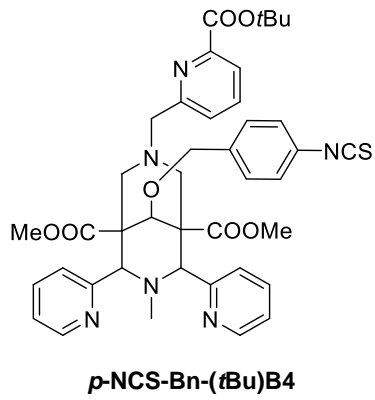
(tBu)B4

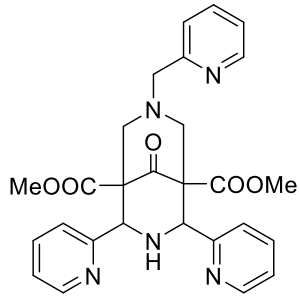


p-NO₂-Bn-(tBu)B4

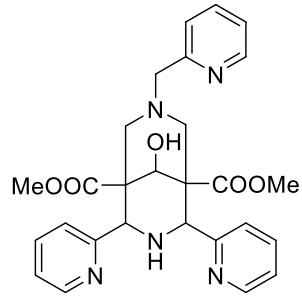


p-NH₂-Bn-(tBu)B4

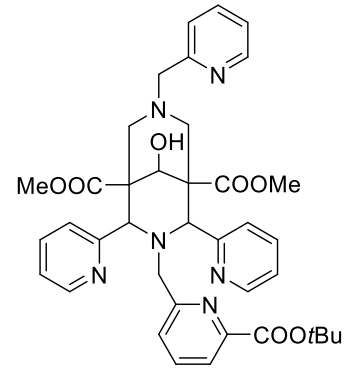




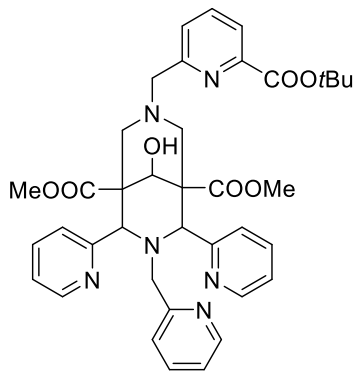
B18



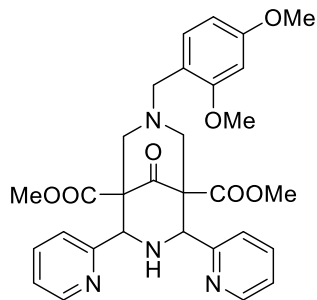
B19



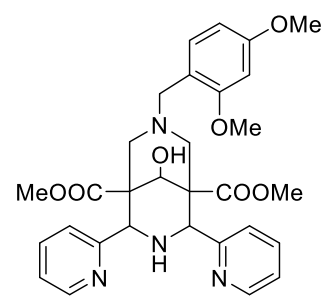
(tBu)B7



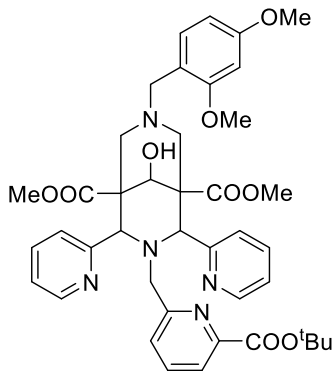
(tBu)B8



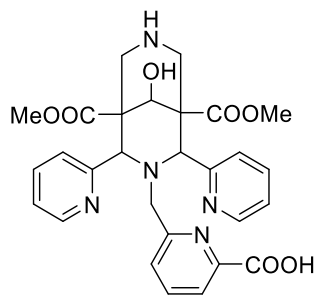
B20



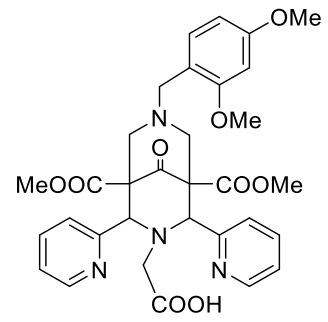
B21



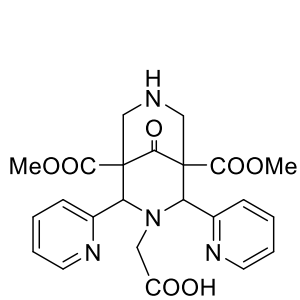
B22



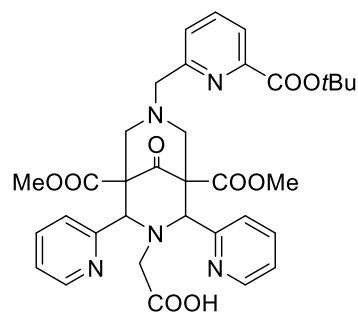
B23



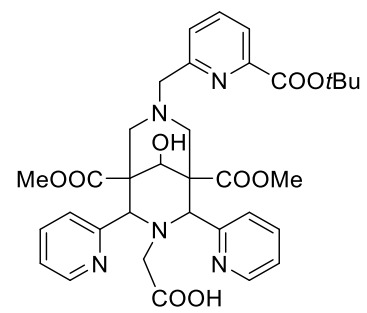
B24



B25



B26



(tBu)B10

Abstract

Nuclear medicine offers various approaches and methods for using radiation for the diagnosis and therapy of different diseases, e.g. cancer. Imaging techniques such as positron emission tomography (PET) or therapeutic procedures such as radioimmunotherapy (RIT) use so-called tracers in which radionuclides are linked to biomolecules as vector moieties (e.g. peptides or antibodies). These vectors specifically bind to the target tissue and allow imaging of a tumor in the body or inducing death of cancer cells. When using metallic radionuclides, these tracers contain a bifunctional chelator (BFC) which forms a stable complex and connects the metal ion to the desired vector. Due to the versatility of radiometals and their facile insertion into tracers by choosing a suitable BFC, the development and improvement of BFCs has become a constantly growing field of research. High stability of the metal-chelator complex is one of the major criteria for radiopharmaceutical application.

The work presented in this thesis is focused on the synthesis and experimental investigation of bispidine ligands, which form stable complexes with metal ions such as Cu^{II} , and thus represent suitable BFCs for the use in ^{64}Cu positron emission tomography. Based on bispidine **B1**, which was already investigated for ^{64}Cu -PET, ligand **B2** was developed by substituting one of the pyridines with a pyridazine moiety and consequently reducing intraligand strain caused by pyridine- α -hydrogen atoms upon coordination. This was done in order to optimize the Cu^{II} complex geometry and enhance its stability. Coordination of **B2** to Cu^{II} , Ni^{II} and Zn^{II} was investigated, and comparison of Cu^{II} -**B1** with Cu^{II} -**B2** by different analytical methods did not show the expected increase in complex stability. The results suggest that the stabilizing effect of the optimized geometry is offset by the lower basicity and inferior donor properties of the modified substituent.

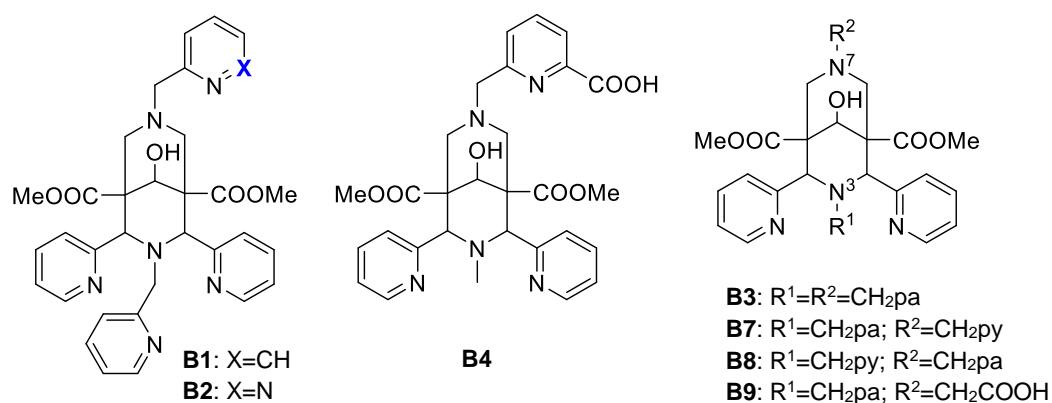


Figure I: Bispidine ligands synthesized and evaluated in this thesis; pa=picolinic acid, py=pyridine.

In the second part of this thesis, the promising chelator **B4** was further developed into a ^{64}Cu -PET tracer. **B4** was functionalized at position C⁹-OH with a *para*-isothiocyanatobenzyl group (*p*-NCS-Bn) and linked to a peptide (TATE). Preliminary radiolabeling experiments of the functionalized ligand show its stability against EDTA as competing ligand, and give reason to expect promising *in vitro* and *in vivo* experiments of the ligand-peptide conjugate.

The third part covers the investigation of heptadentate bispidine ligands for Bi^{III}, whose isotopes ^{212}Bi und ^{213}Bi are suited for radiotherapy. Initially, DFT geometry optimizations were performed on Bi^{III} complexes of various ligands with pyridyl, picolinate, carboxylate or phosphonate substituents at the tertiary amines of the bispidine platform. Of these, **B7-B9** were synthesized and, as well as the literature-known octadentate **B3**, were reacted with Bi^{III} at room temperature. Single crystals of all complexes were obtained, and the X-ray structural analyses show either dimerization or coordination of a nitrate counter ion, resulting in coordination numbers of eight or nine. These findings suggest that the metal center is not coordinatively saturated with the hepta- and octadentate bispidines, and that therefore nonadentate bispidines could be a suitable choice for Bi^{III} complexation.

Kurzfassung

Die Nuklearmedizin bietet verschiedene Ansätze und Methoden, radioaktive Strahlung für die Diagnose und Therapie von Krankheiten wie Krebs zu nutzen. Für bildgebende Verfahren wie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder Behandlungsansätze wie die Radioimmuntherapie (RIT) werden sogenannte Tracer eingesetzt, in denen Radionuklide an bestimmte Biomoleküle als Vektoren (z.B. Peptide oder Antikörper) geknüpft sind. Diese binden spezifisch an das Zielgewebe und setzen dort Strahlung frei, mit der sich beispielsweise die Position eines Tumors im Körper bestimmen oder Krebszellen abtöten lassen. Beim Einsatz von metallischen Radionukliden enthalten die Tracer bifunktionelle Chelatoren (BFCs), die die Metallionen stabil komplexieren und mit dem gewünschten Vektor verknüpfen. Aufgrund der breiten Auswahl und vielseitigen Anwendbarkeit von Radiometall-Isotopen, die durch die Wahl geeigneter BFCs in einfacher Weise in die Tracer eingebaut werden können, ist die Entwicklung und Verbesserung von BFCs ein stetig wachsendes Feld der Forschung. Hierbei stellt die Stabilität des Metall-Chelator-Komplexes ein äußerst wichtiges Kriterium für die radiopharmazeutische Anwendung dar.

Diese Arbeit befasst sich mit der Synthese und den experimentellen Untersuchungen von Bispidin-Liganden, die hohe Komplexstabilitäten mit Metallionen wie beispielsweise Cu^{II} aufweisen und so als BFC für die Anwendung in der ^{64}Cu -Positronen-Emissions-Tomographie geeignet sind. Mit der Idee, die Cu^{II} -Komplexstabilität des bereits für ^{64}Cu -PET untersuchten Bispidins **B1** durch Optimierung der Komplexgeometrie zu erhöhen, wurde der Ligand **B2**, der ein leicht verändertes Substitutionsmuster aufweist (Pyridazyl anstatt Pyridyl), auf seine Koordinationseigenschaften mit Cu^{II} , Zn^{II} und Ni^{II} untersucht. Beim Vergleich der Komplexe **Cu^{II} -B1** und **Cu^{II} -B2** mit verschiedenen analytischen Methoden konnte die aufgrund der optimierten Geometrie erwartete Erhöhung der Komplexstabilität nicht beobachtet werden. Es ist davon auszugehen, dass der stabilisierende Effekt der Komplexgeometrie durch die schlechteren Donoreigenschaften des veränderten Substituenten kompensiert wird.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde der vielversprechende Chelator **B4** zum ^{64}Cu -PET-Tracer weiterentwickelt, indem er an Position C⁹-OH mit einer *para*-Isothiocyanatobenzylgruppe (*p*-NCS-Bn) funktionalisiert und mit einem Peptid (TATE) verknüpft wurde. Erste Radiomarkierungsexperimente des funktionalisierten Liganden mit ^{64}Cu zeigen seine Stabilität gegen EDTA als Konkurrenzligand auf und lassen Erfolg versprechende *in vitro* und *in vivo* Experimente mit dem Ligand-Peptid-Konjugat erwarten.

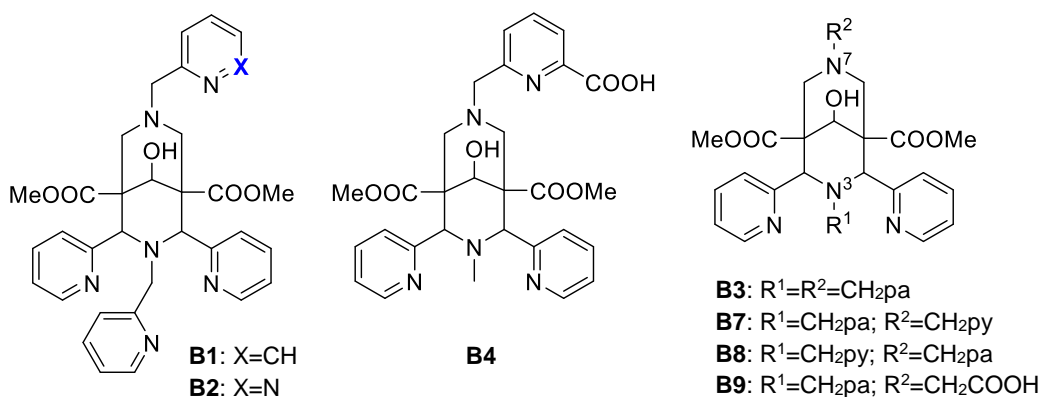


Abbildung I: In dieser Arbeit synthetisierte und untersuchte Bispidin-Liganden. pa=Picolinsäure; py=Pyridin.

Im dritten Teil der Arbeit wurde die Eignung von siebenzähligen Bispidin-Liganden für Bi^{III}, dessen Isotope ²¹²Bi und ²¹³Bi für die Radiotherapie geeignet sind, untersucht. Hierfür wurden zunächst DFT-Rechnungen zur Geometrieoptimierung der Bi^{III}-Komplexe von verschiedenen Liganden mit Pyridyl-, Picolinat-, Carboxylat- oder Phosphonat-Substituenten ausgewertet, von denen anschließend **B7-B9** synthetisiert wurden. Diese konnten, ebenso wie der literaturbekannte achtzählige Ligand **B3**, bei Raumtemperatur mit Bi^{III} umgesetzt werden. Von allen Komplexen wurden Einkristalle erhalten, die mittels Röntgenstrukturanalyse untersucht wurden. Aufgrund von Dimerisierung oder zusätzlicher Koordination vom Gegenion Nitrat wurde in allen Fällen eine Koordinationszahl von acht oder neun beobachtet. Dies deutet darauf hin, dass das Metallion durch die sieben- oder achtzähligen Bispidine nicht gesättigt ist und dass sich daher neunzählige Bispidine für die Bi^{III}-Komplexierung anbieten.

1 Einleitung und Kenntnisstand

1.1 Radiopharmazeutische Anwendungen

Die Nuklearmedizin ist ein schnell wachsendes und interdisziplinäres Feld der Medizin, in dem Radionuklide zur Diagnostik und zur Therapie verschiedener Krankheiten genutzt werden. Verfahren zur Bildgebung sind beispielsweise die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder die Einzelphotonen-Emissionstomographie (SPECT, *single photon emission computed tomography*), die zur frühzeitigen Erkennung von Tumoren und zur Diagnose von Herzkrankheiten oder neurologischen Erkrankungen genutzt werden.^[1] Für welche radiopharmazeutische Anwendung bestimmte Radionuklide geeignet sind, wird durch ihre Zerfalleigenschaften (z.B. Art der Strahlung, Halbwertszeit) und Herstellungsverfahren bestimmt, wobei es grundsätzlich zwei Ansätze gibt, diese in Radiopharmaka einzubauen.

1.1.1 Aufbau von Radiopharmaka

Zum einen können Nuklide wie z.B. ^{18}F ($t_{1/2}=110.8$ min) und ^{11}C ($t_{1/2}=20.3$ min) über eine kovalente Bindung unter Erhalt eines Strukturanalogons eingeführt werden. Beispiele hierfür sind in Abbildung 1.1 dargestellte, auf ^{18}F basierende PET-Tracer, wobei hier der erhöhte Glucosestoffwechsel, die gesteigerte Produktion von Phospholipiden für den Aufbau der Zellwand und die erhöhte Zellproliferation von Tumoren ausgenutzt werden. Als Strukturanaloga reichern sich [^{18}F]Fluoro-2-desoxy-*D*-glucose [^{18}F]FDG, [^{18}F]Cholin, das radiomarkierte Nucleosid [^{18}F]-3-Fluoro-3'-deoxy-*L*-thymidin [^{18}F]FLT und die radiomarkierte Aminosäure *O*-(2-[^{18}F]Fluoroethyl)-*L*-tyrosin [^{18}F]FET vermehrt in Tumorzellen an, welche dadurch im PET-Verfahren abgebildet werden können.^[2-5]

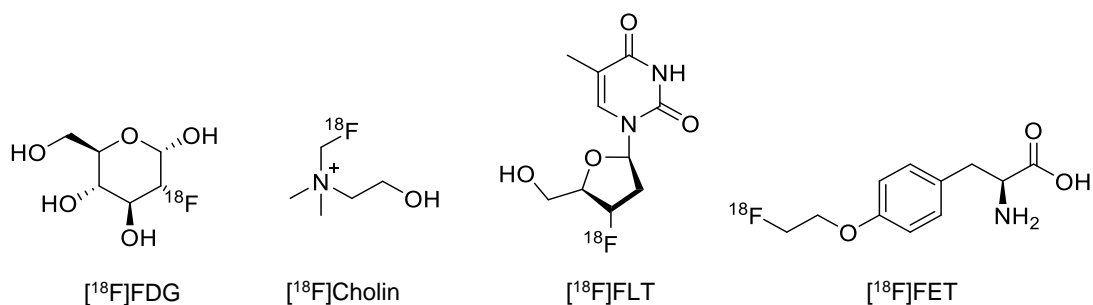


Abbildung 1.1: Strukturformeln ^{18}F -markierter PET-Radiotracer: [^{18}F]FDG, [^{18}F]Cholin, [^{18}F]FLT und [^{18}F]FET.^[2-5]

Da bei kovalent gebundenen Radionukliden die Synthese und Aufreinigung der Tracer zeitaufwendig sein kann und so die Aktivität des Emitters bis zum Erhalt des einsatzfähigen Tracers sinkt, sind die Anwendungsbereiche dieser Nuklide je nach Halbwertszeit beschränkt.

Dieses Problem kann durch einen zweiten Ansatz, nämlich durch den Einsatz von Radiometallen gelöst werden. Hier erfolgt die Radiomarkierung erst am Ende der Synthese, kurz vor Einsatz des Tracers, womit der Aktivitätsverlust gering gehalten wird. Diese Art der Radiotracer ist in vielen Fällen so aufgebaut, dass das Metallion von einem bifunktionellen Chelator (BFC) stabil komplexiert und über einen Linker an einen biologischen Vektor gebunden ist (schematische Darstellung siehe Abbildung 1.2).

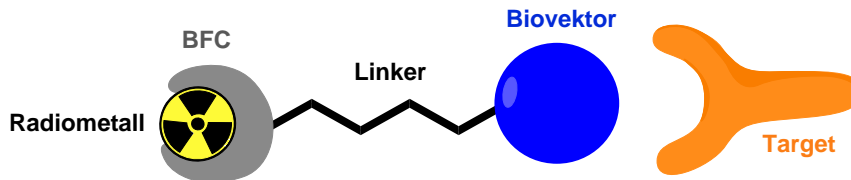


Abbildung 1.2: Schematische Darstellung eines radiometall-basierten Tracers und seiner Zielstruktur (Target).

Der Biovektor hat hierbei die Funktion, das diagnostisch bzw. therapeutisch aktive Radiometall spezifisch an die Zielzellen (Target) zu bringen. Je nach Art der Anwendung handelt es sich hierbei um ein Peptid oder Antikörper. Bei der Wahl des Radionuklids muss unter anderem auch die Zirkulationsdauer des Biomoleküls im Organismus beachtet werden, welche in der Regel mit der Molekülmasse steigt. Der BFC hat, wie sein Name schon andeutet, zwei Funktionen: Einerseits sichert er durch Komplexbildung das Metallion an seiner Position im Tracer und verhindert das Freisetzen von Metallionen im Körper, andererseits stellt er funktionelle Gruppen bereit, die sich in einfacher Weise über einen Linker mit dem gewünschten Vektor verbinden lassen. Die Konjugation kann über die Bildung von Peptid-, Thioharnstoff-, Thioether- oder Triazol-(Click-Chemie) Bindungen erreicht werden, wofür der Linker wiederum entsprechende funktionelle Gruppen wie z.B. einen Carbonsäure- oder Isothiocyanat-Rest aufweisen muss.^[6]

Im Folgenden wird der Fokus auf die zweite Variante der Radiotracer gelegt, da in dieser Arbeit Bispidin-Liganden zur Komplexbildung von Metallionen, die radioaktive Isotope für die Radiodiagnostik und -therapie besitzen, synthetisiert und untersucht wurden.

1.1.1 Radiodiagnostik

Für die Diagnostik werden Radionuklide benötigt, die Photonen emittieren. Dies geschieht entweder durch direkte Emission von γ -Strahlung oder indirekt durch β^+ -Zerfall, bei dem Photonen durch Annihilation entstehen. Diese Strahlung interagiert nur minimal mit dem biologischen Gewebe und hat eine relativ große Reichweite, was die Detektion der Strahlung außerhalb des Körpers des Patienten ermöglicht. Zwei der meistverwendeten nicht-invasiven bildgebenden Verfahren sind die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und die Einzelphotonen-Emissionstomographie (SPECT).

Für PET werden Radionuklide genutzt, die beim spontanen Zerfall ein Proton in ein Neutron umwandeln und dabei Positronen (β^+) aussenden. Wenn das ausgesandte β^+ nach einer gewissen Distanz, die proportional zu seiner Energie ist und die im Bereich von Millimetern liegt, auf ein energetisch geeignetes Elektron (β^-) trifft, findet ein Prozess der Annihilation statt: Beide Teilchen rekombinieren und senden Energie in Form von zwei γ -Photonen mit einer charakteristischen Energie von 511 keV und einem Winkel von 180° zueinander aus. Diese Photonen werden von Scannern detektiert, die ringförmig um den Patienten angeordnet sind. Aus den so erhaltenen Signalen wird durch Bestimmung der Position der Annihilation die räumliche Verteilung des Tracers im Körper berechnet.^[7-8] Um die Unschärfe der Abbildung aufgrund der Distanz zwischen Annihilation und Radionuklid selbst gering zu halten, werden bevorzugt Nuklide eingesetzt, die niedrig-energetische Positronen aussenden.^[9] Das Glucose-Analogon [^{18}F]FDG (siehe Abbildung 1.1) ist der bisher am meisten verwendete PET-Tracer, der mit hohen Konzentrationen im Tumor und gleichzeitig geringer Hintergrund-Aktivität eine hochaufgelöste Bildgebung ermöglicht.^[10]

Bei SPECT wird γ -Strahlung, die als Folge von Elektroneneinfang (EC, *electron capture*) oder Isomerieübergang (IT, *isomeric transition*) auftritt, detektiert. Im Gegensatz zur klassischen zweidimensionalen Szintigraphie werden bei SPECT dreidimensionale Bilder erhalten, mit denen sich genauere Aussagen zur räumlichen Verteilung des Tracers im Körper treffen lassen. γ -Strahlung mit einer Energie von 100-200 keV ist für die Detektoren und die vorangehende Filterung durch Kollimatoren, die für die Detektion von Einzelphotonen notwendig ist, optimal.^[11] Das meistgenutzte Radionuklid für SPECT ist $^{99\text{m}}\text{Tc}$, das z.B. als $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi, koordiniert von sechs 2-Methoxyisobutylisonitril-Liganden, für die Myokardszintigraphie zur Untersuchung der Herzfunktion und -durchblutung verwendet wird. Verglichen mit PET ist SPECT aufgrund des instrumentellen Aufbaus und der Verfügbarkeit der Radionuklide das kostengünstigere Verfahren, es werden jedoch geringere Auflösungen erreicht (SPECT: ~ 10 mm, PET: ~ 5 mm) und die Sensitivität fällt deutlich geringer aus (Tracer-Konzentrationen SPECT: $\sim 10^{-6}$ M, PET: $\sim 10^{-8}$ - 10^{-10} M).^[12-14] Da beide Methoden hauptsächlich Auskunft über die biochemische Funktion eines bestimmten Gewebes geben, werden diese oft mit den Bildgebungsverfahren der Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) kombiniert, mit denen sich zusätzlich die Anatomie und Morphologie von Geweben und Organen darstellen lassen.^[11,15]

1.1.2 Radiotherapie

Das Prinzip der Radiotherapie beruht auf zytotoxischen Effekten, die durch irreversible Schädigung der DNA, z.B. von Krebszellen, hervorgerufen werden und zum Zelltod führen.^[16] Therapeutische Radionuklide sind typischerweise Beta- (β^-) Alpha- (α) oder AUGER-Elektronen-Emitter, die hochenergetische Partikel bzw. niedrigenergetische Elektronen aussenden und mit

diesen das umliegende Gewebe schädigen. Die Reichweite setzt sich hierbei aus der kinetischen Energie der Partikel und deren linearem Energietransfer (LET) zusammen, welcher ein Maß für die Energie ist, die ein ionisierendes Teilchen pro Längeneinheit an das durchdrungene Material abgibt. Partikel mit hohem LET geben ihre Energie über kürzere Distanzen ab und verursachen höheren lokalen Schaden als Partikel mit niedrigem LET, sind also effektiver.^[16-17]

Tabelle 1.1: Zerfallsarten, die in der Radiotherapie genutzt werden, deren Energie und Reichweite (basierend auf einem durchschnittlichen Zelldurchmesser von 10 μm).^[6,18]

Art der Strahlung	Reichweite in biologischem Gewebe	Zerfallsenergie	LET [$\text{keV } \mu\text{m}^{-1}$]
AUGER Elektronen	1-20 μm (< 1 Zelldurchmesser)	~1-10 keV	4-26
α Partikel	40-100 μm (< 10 Zelldurchmesser)	5-8 MeV	80
β Partikel	0.5-10 mm (50-1000 Zelldurchmesser)	0.1-2.2 MeV	0.2

Die Partikel in der β Therapie sind für die Behandlung von großen Tumoren geeignet, überschreiten aufgrund ihrer relativ großen Reichweite (siehe Tabelle 1.1) jedoch oft die Dimensionen des Zielgewebes und schädigen die umliegenden gesunden Zellen.^[19] α -Partikel mit einer geringen Reichweite und hohem LET werden in der *targeted alpha-particle therapy* (TAT) u.a. für die Behandlung von Mikrometastasen und Lymphomen eingesetzt.^[20] AUGER-Elektronen besitzen die geringste Reichweite von ca. einem Zelldurchmesser und sind in ihrer Anwendung dadurch eingeschränkt, dass sie in die Zielzelle oder den Zellkern gelangen müssen, damit keine toxischen Nebeneffekte auftreten.^[18,21] Generell ist bei der Auswahl von therapeutischen Radionukliden ein geringer Anteil γ -Strahlung (ca. 150 keV) von Vorteil, mit der sich zusätzlich die Radioaktivitätsverteilung im Körper abbilden lässt.^[22] Ein Beispiel für die Radioimmunotherapie (RIT), bei der Antikörper als Vektoren verwendet werden, ist ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan (^{90}Y : β -Emitter) für die Behandlung von Lymphdrüsenkrebs.^[23-24]

1.2 Radiometalle in Diagnostik und Therapie

In Tabelle 1.2 sind die nuklearen Eigenschaften ausgewählter Radioisotope von Metallen, die in der vorliegenden Arbeit verwendet wurden, zusammengefasst.^[25-29] Hexadentate Bispidin-Liganden wurden für die Komplexierung von Kupfer(II) entwickelt bzw. durch Funktionalisierung und Kopplung an einen Biovektor zum potentiellen ^{64}Cu -PET-Tracer weiterentwickelt. ^{64}Cu , das im Zyklotron über die Reaktion $^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$ hergestellt wird, ist als Positronen-Emitter für PET geeignet.^[30] Mit einer Halbwertszeit von 12.7 h kann es mit Vektoren, die kleine und große Molekülmassen und entsprechende Zirkulationsdauern im Organismus aufweisen, kombiniert werden.^[13,31] Bei der Entwicklung von Chelatoren für Cu^{II} ist zu beachten, dass es nach dem HSAB-Konzept als intermediäre Lewis Säure u. a. Donoren wie aliphatische und aromatische Amine sowie Carboxylate bevorzugt.^[32] Es besitzt einen Ionenradius von 0.57-0.73 Å und bildet

durch seine d^9 Elektronenkonfiguration paramagnetische Metallkomplexe mit Koordinationszahlen (CN, *coordination numbers*) von vier bis sechs. Als JAHN-TELLER-aktives System weist sechsfach koordiniertes Cu^{II} oft eine verlängerte Achse auf.^[33-34]

Tabelle 1.2: Ausgewählte Radiometalle für die Anwendung in Diagnostik und Therapie mit Zerfallseigenschaften und Produktionsweg.^[25-29]

Radionuklid	Halbwertszeit	Zerfallsart	Energie	Produktion	Anwendung
^{64}Cu	12.7 h	β^+ (19 %) β^- (40 %) EC (41 %)	656 keV	$^{64}Ni(p,n)^{64}Cu$	PET
^{68}Ga	1.1 h	β^+ (89 %) EC (11 %)	830 keV	$^{68}Ge/^{68}Ga$ Generator	PET
^{212}Bi	1.0 h	α (36 %) β^- (64 %)	6.2 keV 771 keV	$^{228}Th/^{212}Pb/^{212}Bi$ Generator	α Therapie β^- Therapie
^{213}Bi	45.6 min	α (2 %) β^- (98 %)	8.4 MeV (Tochter) 435 keV	$^{225}Ac/^{213}Bi$ Generator	α Therapie β^- Therapie

Für die Verwendung in der Radiotherapie eignen sich Bismut(III)-Verbindungen mit den Isotopen ^{212}Bi und ^{213}Bi , welche jeweils durch Elution aus Generatoren gewonnen werden. Wegen der relativ kurzen Halbwertszeit von 1 h bzw. 46 min sind sie generell besser für Vektoren mit schneller *in vivo* Kinetik geeignet, wurden jedoch im Rahmen der Radioimmunotherapie auch mit langsam-zirkulierenden Antikörpern untersucht.^[35-50] Das Metallion Bi^{III} favorisiert mit einem Ionenradius von 0.96-1.17 Å Koordinationszahlen von fünf bis zehn und weist aufgrund seines intermediären Lewis Säure-Charakters eine Präferenz für N-Donoren, sowie auch für N- und O-Donoren auf.^[51-53]

Bei Gallium(III) eignet sich das Isotop ^{68}Ga als Positronen-Emitter ebenfalls für PET. Durch die relativ kurze Halbwertszeit von 1.1 h ist es für schnell-zirkulierende Biokonjugate mit kleiner Molekülmasse, wie z.B. Peptide, geeignet.^[54] ^{68}Ga lässt sich durch Elution aus einem $^{68}Ge/^{68}Ga$ Generator gewinnen, was für die klinische Anwendung im Gegensatz zur Produktion im Zyklotron von Vorteil ist.^[55] Ga^{III} weist einen Ionenradius von 0.47-0.62 Å auf, favorisiert eine Koordinationszahl von CN=6 und präferiert als harte Lewis Säure N- und O-Donoren.^[56-60]

1.2.1 Untersuchung von Metall-Chelator-Komplexen

Wie schon in Kapitel 1.1.1 erwähnt, müssen die Metall-Chelator-Komplexe, die in Radiotracer eingesetzt werden, Stabilität und Inertheit aufweisen, damit beim Einsatz des Tracers im Organismus das Metallion nicht dekomplexiert wird. Bei der Entwicklung von Chelatoren werden im Vorfeld eine Reihe von Untersuchungen zur Feststellung der Eignung durchgeführt. In der Regel wird zuerst die Koordinationschemie des Liganden mit dem nicht-radioaktiven Metallion

untersucht, was bei entsprechend guten Resultaten auf radiochemische Experimente mit dem gewünschten Isotop ausgeweitet wird.

Die thermodynamische Stabilität des Komplexes kann als $\log K$ (logarithmische Stabilitätskonstante) mittels potentiometrischer Titration bestimmt werden. Zudem bietet der pM-Wert ($pM = -\log[M^{n+}]$), der unter Standardbedingungen bestimmt wird ($[L]=10 \mu M$, $[M]=1 \mu M$, pH 7.4), Informationen zur Stabilität des Komplexes bei physiologischem pH-Wert und stellt damit eine bessere Vergleichbarkeit verschiedener Liganden für die medizinische Anwendung her.^[61]

In weiteren Experimenten werden die Radiomarkierungseigenschaften des Chelators in Abhängigkeit von Konzentration, Zeit und Temperatur untersucht. Idealerweise sollte sich dieser schnell und bei Raumtemperatur (bzw. unter generell milden Bedingungen) markieren lassen, wenn kurzlebige Nuklide (wie z.B. ^{213}Bi mit $t_{1/2}=46$ min) oder temperaturempfindliche Vektoren (wie z.B. Antikörper) eingesetzt werden. Zudem ist eine vollständige Radiomarkierung einer geringen Menge Ligand durch eine hohe Menge an radioaktivem Metallion (hohe Aktivität) wünschenswert, was einer hohen spezifischen Aktivität (gemessene Aktivität pro Gramm der Verbindung)^[62] entspricht.

Für die Inertheit wird mittels Konkurrenz-Experimenten (Challenge-Experimenten) untersucht, in welchem Grad bzw. mit welcher Geschwindigkeit eine Komplex-Dissoziation stattfindet. Hierfür wird der Komplex mit verschiedenen Konkurrenz-Metallionen (biologisch relevante Metallionen wie Fe^{III} , Zn^{II} , Ca^{II} , Cu^{II}) oder Konkurrenz-Liganden (z.B. Cyclam, EDTA, Serumproteine oder Enzyme) im Überschuss für eine bestimmte Zeit inkubiert, um die potentielle Transmetallierung bzw. den potentiellen Verlust des Metallions zu untersuchen.^[63-64]

Ein weiteres Kriterium ist die Lipophilie des Radiometall-Chelator-Komplexes, mit der sich einschätzen lässt, wie schnell der Komplex im Falle einer Abspaltung vom Biokonjugat über die Nieren und Harnwege vom Körper ausgeschieden wird. Die Lipophilie wird über die Messung des $\log D_{o/w}$ -Wertes bei physiologischem pH 7.4 bestimmt, wobei der Distributionskoeffizient $D_{o/w}$ die Konzentrationsverteilung einer Verbindung zwischen organischer (1-Oktanol) und wässriger Phase (Wasser) darstellt. Zusätzlich können Bioverteilungsstudien *in vivo* mit gesunden Ratten durchgeführt werden, um Informationen über Aufnahme, Ausscheidung, Anhäufung und Verteilung des Komplexes in den Organen und Geweben unter physiologischen Bedingungen zu erhalten. Daraus lassen sich Rückschlüsse auf die Lipophilie (Ausscheidung über renalen vs. hepatobiliaren Weg) und die Komplexstabilität (freie Metallionen lagern sich in bestimmten Geweben an, z.B. Cu^{II} in der Leber) ziehen.^[65-66]

Wenn ein Chelator bzw. sein entsprechender Komplex in den genannten Tests vielversprechende Ergebnisse zeigt, kann seine Eignung schließlich in Kleintier-PET- oder SPECT-Studien festgestellt werden, wofür in den meisten Fällen Mausmodelle zur Anwendung kommen. Hierfür

wird der an den Biovektor konjugierte Komplex an Mäusen mit entsprechenden Tumoren als Zielgewebe getestet, wobei Anreicherung in Knochen, Leber und Niere auf die Freisetzung von Metallionen und damit auf geringe Stabilität des Komplexes, oder auf die Abspaltung des Komplexes vom Vektor im Organismus hinweisen kann.^[67-69]

1.2.2 Chelatoren für Cu^{II}, Ga^{III} und Bi^{III}

Die Evaluation von makro- und acyclischen Chelatoren, die für die Komplexbildung der radioaktiven Isotope von Cu^{II}, Ga^{III} und Bi^{III} entwickelt wurden, sowie biologische Studien von entsprechenden Radiotracern sind in der Literatur in verschiedenen Übersichtsartikeln ausführlich beschrieben und zusammengefasst.^[27,31,65,70-74] Generell lässt sich die Aussage treffen, dass makrocyclische Chelatoren aufgrund ihrer Rigidität Komplexe mit höherer Inertheit bilden als acyclische Chelatoren, auch wenn deren thermodynamische Stabilität vergleichbar ist.^[27,74] Andererseits bilden die acyclischen Liganden schneller Metall-Komplexe, was für kurzlebige Isotope von Vorteil ist. Durch Neuentwicklung oder strukturelle Verbesserung weisen beide Klassen jedoch inzwischen Chelatoren mit vergleichbar guten Resultaten für die in Kapitel 1.2.1 beschriebenen Kriterien auf, von denen einige nachfolgend in Tabelle 1.3 bis Tabelle 1.5 und in Abbildung 1.3 exemplarisch aufgeführt sind.

Cu^{II}-Komplexe mit makrocyclischen Liganden auf der Basis von **NOTA**, **DOTA** oder **TETA** weisen hohe thermodynamische Stabilitäten auf, bilden sich bei Raumtemperatur jedoch relativ langsam (1-2 h, siehe Tabelle 1.3).^[70,75-77] Aufgrund seiner moderaten Markierungskinetiken und hohen Komplexstabilität ist **NOTA** bisher noch der Goldstandard für ⁶⁴Cu. Substitution von Carboxylatgruppen durch Picolinat- oder Phosphonat-Reste kann die kinetischen Eigenschaften der Makrocyclen verbessern (**CB-TE2P**, **CB-TE1A1P**)^[78] und gleichzeitig die Stabilität erhöhen (**DO1PA**, **TE1PA**).^[79-81] Dennoch besitzen vielversprechende acyclische Chelatoren wie **H₂dedpa**, **Hbisp^a**^{1a} und **Hbisp^a**^{1b} den Vorteil, dass die Radiomarkierung viel schneller abläuft, mit gleichzeitig ähnlichen Stabilitäten wie mit den Makrocyclen.^[82-85]

Tabelle 1.3: Eigenschaften ausgewählter makro- und acyclische Chelatoren für die Komplexbildung von Cu^{II}.

Chelator	log K _{CuL}	pCu _{7.4}	Markierung	RCY	Quelle
NOTA	21.6	18.2	rt, pH 5.5, 30-60 min	95	[70,75]
DOTA	22.7	17.6	rt, pH 5.5, 2 h, 5 mM	99	[76-77]
DO1PA	24.0	20.0			[79]
TETA	21.9	15.1	rt, 1 h, pH 5-7	>95	[70,76]
TE1PA	25.5	19.6	rt, 15 min, 10 μM	99	[80-81]
CB-TE2P			rt, pH 8.1, 30 min, 26.5 μM	>95	[78]
CB-TE1A1P			rt, pH 8.1, 30 min, 26.5 μM	>95	[78]
H₂dedpa	19.2	18.5	rt, pH 5.5, 10 min, 10 μM	99	[82-83]
Hbisp^a ^{1a} (B4)	18.9	19.3	rt, pH 5.5, <1 min, 5 μM	99	[84-85]
Hbisp^a ^{1b} (B6)	19.4	18.7	rt, pH 5.5, <1 min, 5 μM	99	[84-85]

1 Einleitung und Kenntnisstand

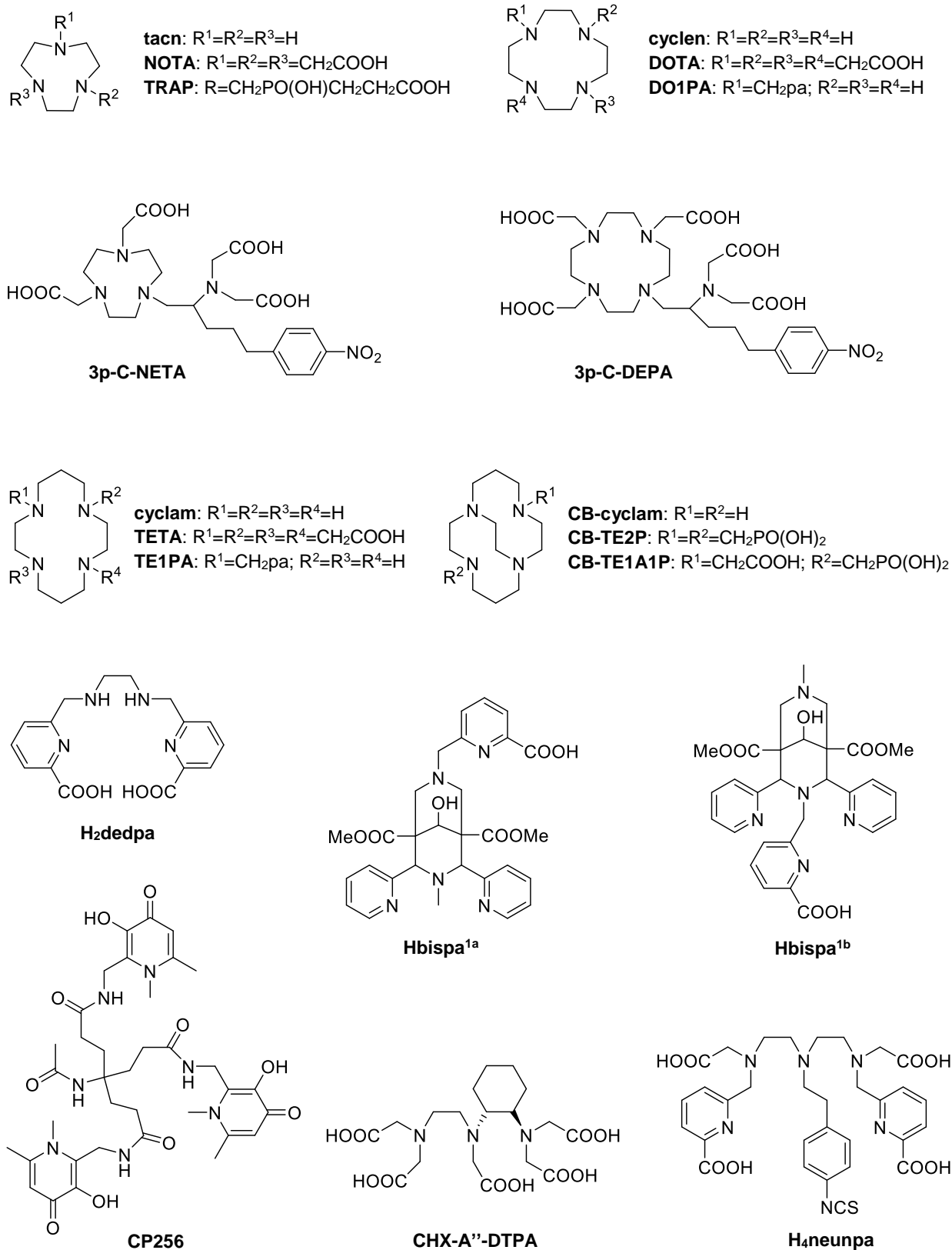


Abbildung 1.3: Strukturen von Chelatoren für die Komplexierung von Cu^{II} , Ga^{III} oder Bi^{III} , (pa=Picolinsäure-Rest).

Auch für Ga^{III} wird **NOTA** als Goldstandard angesehen, da es, beispielsweise im Gegensatz zu **DOTA**, günstige Markierungsbedingungen und eine sehr hohe thermodynamische Stabilität des Komplexes aufweist (Tabelle 1.4).^[86-89] Dennoch zeigen die Peptid-Konjugate ⁶⁸Ga-DOTATATE und ⁶⁸Ga-DOTATOC hohe Stabilitäten *in vivo* auf,^[90-91] wobei ersteres bereits klinisch angewendet wird.^[92-93] **TRAP** und die acyclischen Liganden **H₂dedpa** und **CP256** haben sich mit ähnlichen Eigenschaften in Stabilität und Reaktionskinetik in verschiedenen Studien ebenfalls als vielversprechende Chelatoren erwiesen.^[82,94-95]

Tabelle 1.4: Eigenschaften ausgewählter makro- und acyclischer Chelatoren für die Komplexierung von Ga^{III}.

Chelator	log K _{GaL}	pGa _{7.4}	Markierung	RCY	Quelle
NOTA	31.0	26.4	rt, pH 3.5, 10 min, 10 μM	95	[86-87]
DOTA	21.3, 26.1	15.2	85 °C, pH 4.0, 30 min, 100 μM	95	[86,88-89]
H₂dedpa	28.1	27.4	rt, pH 4.5, 10 min, 0.1 μM	95	[82]
TRAP	26.2		30 °C, pH 3.0, 5 min, 2.6 μM	95	[94]
CP256			rt, pH 6.5, 5 min, 10 μM	98	[95]

Da **DOTA** für die Komplexierung von Bi^{III} sehr hohe Temperaturen benötigt (siehe Tabelle 1.5), wurde das Derivat **3p-C-DEPA** entwickelt, das aufgrund seiner Komplexeigenschaften mit Bi^{III} gegenwärtig als Goldstandard betrachtet werden kann.^[53,96-97] Gleiches gilt für das analoge Derivat von **NOTA**, **3p-C-NETA**, das bisher jedoch noch nicht direkt mit **3p-C-DEPA** verglichen wurde.^[98] **CHX-A''-DTPA** und **H₄neunpa** weisen eine hohe Stabilitätskonstante bzw. einen mit **DOTA** identischen pM-Wert auf und zeigen, dass auch acyclische Chelatoren für die Komplexierung von Bi^{III} interessant sind.^[99-102] Klinische ²¹³Bi TAT Studien wurden mit ²¹³Bi-CHX-A''-DTPA-HuM195 berichtet,^[43] während ²¹³Bi-DOTATOC als Peptid-Biokonjugat für die Therapie verwendet wurde.^[103]

Tabelle 1.5: Eigenschaften ausgewählter makro- und acyclischer Chelatoren für die Komplexierung von Bi^{III}.

Chelator	log K _{BiL}	pBi _{7.4}	Markierung	RCY	Quelle
DOTA	30.3	27.0	95-100 °C, pH 6.0-8.7, 5 min	>95	[53,96]
CHX-A''-DTPA	34.9		rt, 10-20 min, pH 5	80-90	[99-101]
H₄neunpa	28.8	27			[102]
3p-C-DEPA			rt, 5-10 min, pH 5.5	95	[97]
3p-C-NETA			rt, 5 min, pH 5.5	95	[98]

1.2.3 Bispidine als Chelatoren

Liganden, die 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan („Bispidin“) als bicyclisches Grundgerüst aufweisen, werden im weiteren Sinne oft als „Bispidine“ bezeichnet. Durch die energetisch favorisierte Sessel-Sessel-Konformation (siehe Abbildung 1.4) und ihre Rigidität sind Bispidine präorganisiert für die Koordination von Metallionen, wobei sie zwei sekundäre (bzw. tertiäre) Amine als Donor-Atome aufweisen. Zusätzlich können sie an den Positionen C^{2/4} und N^{3/7} mit weiteren Donorgruppen substituiert werden, womit sie je nach Substitutionsmuster und der daraus resultierenden Zähigkeit als Chelatoren für verschiedene Metallionen geeignet sind.^[104]

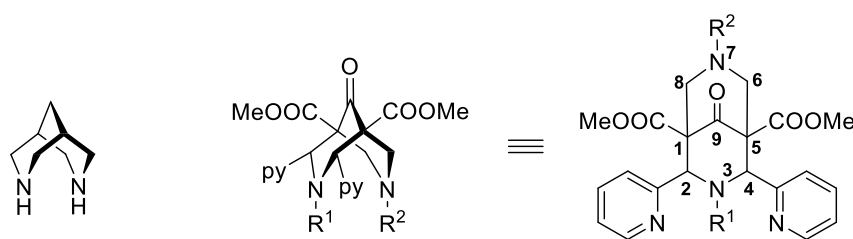
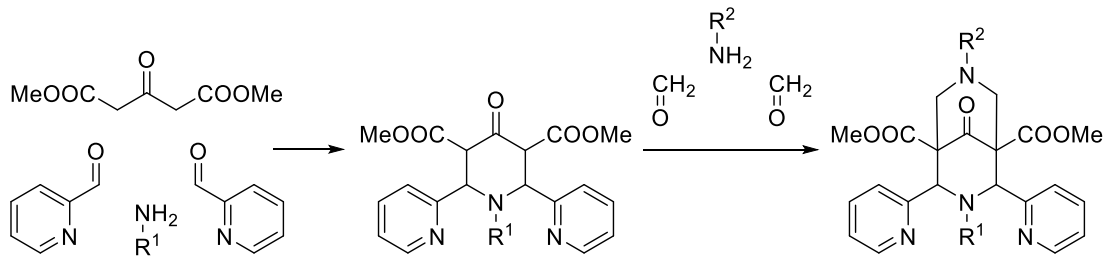


Abbildung 1.4: Links: 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan in Sessel-Sessel-Konformation; rechts: Aufbau von Pyridin-basierten Bispidinen und Benennung der Positionen.

Die gängigste Syntheseroute verläuft über zwei doppelte Mannich-Reaktionen,^[105] was anhand der in dieser Arbeit verwendeten Pyridin-basierten Bispidine exemplarisch in Schema 1.1 dargestellt ist. Zunächst führt die Umsetzung einer C-H-aziden Komponente (Dimethyl-1,3-acetondicarboxylat) mit zwei Aldehyden (Picolinaldehyd) und einem primären Amin zur Bildung eines Piperidons. Hierbei ist zu beachten, dass der C-H-azide Reaktand für eine doppelte Mannich-Reaktion zugänglich sein muss, wobei Ester der Acetondicarbonsäure bevorzugt genutzt werden. Außerdem sind die Aldehyd-Derivate in ihrem Substitutionsmuster eingeschränkt, wobei vor allem aromatische und heteroaromatische Fünf- und Sechsringe geeignet sind.^[104] Das Piperidon reagiert im nächsten Schritt mit zwei Formaldehyden und einem weiteren primären Amin zum Bispidin (auch als Bispidon bezeichnet), welches aufgrund der Ketogruppe an Position C⁹ (C⁹=O) anfällig für eine Retro-Mannich-Reaktion und somit Ringöffnung ist. Dies kann durch Reduktion der Ketons zum Alkohol (C⁹-OH, Bispidol) verhindert werden.^[104] Der Alkohol kann durch Reduktion mit NaBH₄ oder LiAlH₄ erhalten werden, wobei mit letzterem zusätzlich die Estergruppen an C¹ und C⁵ reduziert werden können.^[106-107]



Schema 1.1: Zweifache doppelte Mannich-Reaktion bei der Synthese eines 2,3,4,7-substituierten Bispidins.

Durch Wahl der primären Amine im ersten und zweiten Syntheseschritt lassen sich Bispidine mit einer großen Bandbreite an Substituenten herstellen und damit verschiedene Zähnnigkeiten erreichen.^[104] Wenn sich ein gewünschter Rest aus verschiedenen Gründen nicht direkt als Amin einführen lässt, kann dieser als Halogenid über eine Substitutionsreaktion mit dem sekundären N³ oder N⁷, das durch eine Mannich-Reaktion mit Ammoniak oder durch Abspaltung einer Schutzgruppe erhalten wird, angebracht werden.

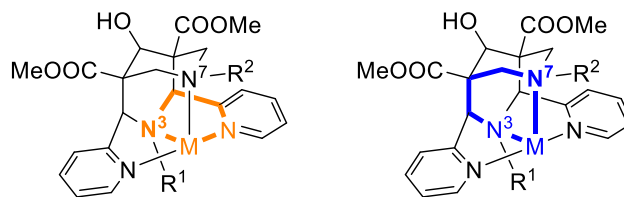


Abbildung 1.5: Hervorhebung des strukturellen Unterschieds von N³ und N⁷ im Bispidin-Metall-Komplex.

Links: Fünfgliedriger Chelatriang in orange markiert; rechts: sechsgliedriger Chelatriang in blau markiert.

Wie zuvor schon erwähnt, sind Bispidine für die Koordination von verschiedenen Metallionen präorganisiert.^[104] Hierbei weisen die Bispidin-Metall-Komplexe verzerrt quadratisch-pyramidale oder oktaedrische Koordinationsgeometrien auf. Aufgrund des strukturellen Unterschieds von N³ (im Metallkomplex ist die M-N³-Bindung Teil von zwei rigiden fünfgliedrigen Chelaträngen, siehe Abbildung 1.5 links) und N⁷ (M-N⁷ Teil von zwei flexibleren sechsgliedrigen Chelaträngen, Abbildung 1.5 rechts) ist die flexiblere M-N⁷-Bindung in der Regel länger als M-N³,^[108] wobei auch Ausnahmen beobachtet wurden.^[84,109-110] Damit sind die Chelatoren komplementär zu tetragonal verzerrten oktaedrischen Geometrien, die beispielsweise in JAHN-TELLER-aktiven Systemen wie in Kupfer(II)-Komplexen auftreten.^[111-112] Tatsächlich weisen Kupfer(II)-Bispidin-Komplexe *pseudo*-JAHN-TELLER-Effekte auf, wobei eine Verlängerung aller drei Koordinationsachsen beobachtet wurde und darauf hindeutet, dass die entsprechenden Energieminima nahezu entartet sind.^[113-116] Diese Komplementarität ist besonders für Anwendungen mit dem Radionuklid ⁶⁴Cu von Vorteil, da bei gleichzeitiger Anwesenheit von Ni^{II} und Zn^{II} (beispielsweise im Organismus oder als Verunreinigung bei der Produktion von ⁶⁴Cu im Zyklotron) Cu^{II} selektiv komplexiert wird.

Für die Anwendung von Bispidinen als BFCs muss eine funktionelle Gruppe vorhanden sein, die die Kopplung an einen Linker und darauffolgend an einen Biovektor ermöglicht. Hierfür können u.a. die Alkohol-Funktion an C⁹ oder die Methyl estergruppen an C^{1/5} genutzt werden. Beispielsweise lassen sich über C⁹-OH verschiedene Linker unter Bildung einer Ethergruppe (diese Arbeit, siehe Kapitel 3.2) oder Estergruppe einführen,^[117] oder nach Esterhydrolyse über die Säuregruppen an C^{1/5}.^[118] Auch an den tertiären Amin N³ und N⁷ des Rückgrats kann funktionalisiert werden, welche in diesem Fall eventuell begrenzt für Donor-Substituenten zur Verfügung stehen.^[119-121] Eine Auswahl an Bispidinen, die für die radiopharmazeutische Anwendung untersucht wurden, ist in Abbildung 1.6 aufgeführt.

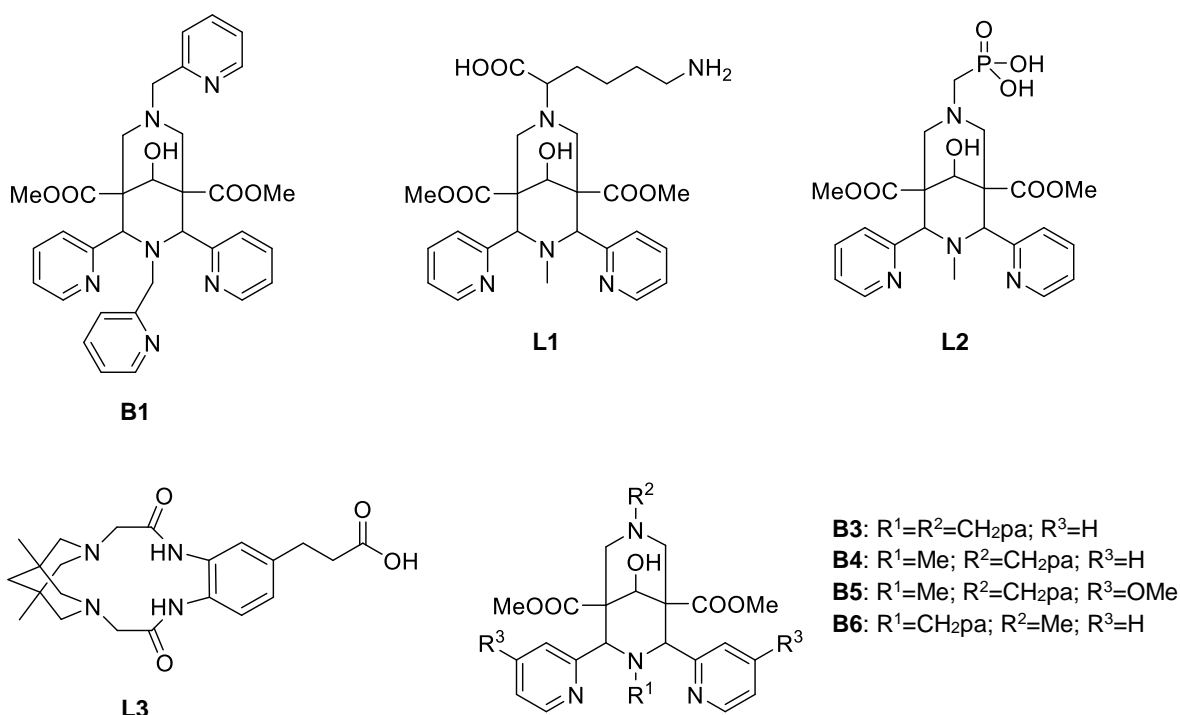


Abbildung 1.6: Bispidine für die radiopharmazeutische Anwendung.

Das erste Pyridin-basierte Bispidin, das als BFC für ⁶⁴Cu^{II} PET untersucht wurde, ist N₂Py₄ (**B1**) mit sechs N-Donoratomen (N₆). Dieses wurde durch Hydrolyse der Methyl estergruppen (C^{1/5}) an ein Bombesin-Analogon gekoppelt und das resultierende, mit ⁶⁴Cu radiomarkierte Konjugat wurde mittels Bioverteilungs- und Kleintier-PET-Studien untersucht.^[118,122] Durch Änderung der Donorgruppen wurde es zu Bispidinen weiterentwickelt, die höhere Kupfer(II)-Komplexstabilitäten aufweisen, z.B. die isomeren hexadentaten Bispa-Liganden Hbipa^{1a} (**B4**) und Hbipa^{1b} (**B6**) (N₅O) mit jeweils einer Picolinsäure als Donorgruppe. Diese zeigten auch in radiochemischen Experimenten eine Überlegenheit über **B1**.^[84-85] Da die Untersuchung von vier- und fünfzähligen Bispidinen zeigte, dass die Erhöhung der Basizität der Pyridine an C^{2/5} durch Einführung von Methoxygruppen in *para*-Position zu höheren Kupfer(II)-Komplexstabilitäten führt,^[119,123] wurde

B5 entwickelt, welches die erwartete Steigerung der Komplexstabilität aufweist, bisher jedoch noch nicht radiochemisch evaluiert wurde. Die fünfzähligen Liganden **L1** und **L2** (N₄O) mit einem Essigsäure- bzw. Phosphonatrest als Donorgruppe weisen ebenfalls vielversprechende Eigenschaften als Chelatoren für ⁶⁴Cu^{II} auf, wobei **L1** über die primäre Aminfunktion weiter funktionalisiert und an Biotin und ein Modellpeptid gekoppelt wurde.^[121,124-125]

Bispidin-Einheiten wurden auch in makrocyclische Systeme eingebaut, wie beispielsweise Ligand **L3**,^[126-127] dessen unfunktionalisierte Vorstufe vielversprechende Resultate in radiochemischen Experimenten mit ⁶⁴Cu^{II} aufwies.^[128] **L3** wurde daraufhin über die Säuregruppe an ein Peptid, das Somatostatin Analogon TATE, gekoppelt und in ersten Kleintier-PET-Studien untersucht.^[129] Das Konjugat wurde in einem nächsten Schritt an einen Fluoreszenzfarbstoff gebunden,^[130] und die resultierende Verbindung wird momentan auf ihre Eignung als bimodales System zur Bildgebung (PET kombiniert mit optischer Bildgebung) untersucht.

Mit dem achtzähligen Liganden H₂bispa² (**B3**), der Picolinsäure-Substituenten an N³ und N⁷ aufweist, wurde das radiopharmazeutische Anwendungsgebiet der Bispidine auf die Metallionen ¹⁷⁷Lu^{III}, ¹¹¹In^{III} und ²²⁵Ac^{III} ausgeweitet.^[64,85]

2 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war die Synthese und Weiterentwicklung von Bispidin-Chelatoren für die Komplexierung der radiopharmazeutisch relevanten Metallionen $^{64}\text{Cu}^{\text{II}}$ und $^{212/213}\text{Bi}^{\text{III}}$.

Das hexadentate Bispidin **B2** wurde in einer vorangehenden Masterarbeit^[131] auf Basis des Liganden **B1** entwickelt, welcher für die Anwendung in der ^{64}Cu -Positronen-Emissions-Tomographie evaluiert wurde.^[118,122] Durch die Substitution einer Pyridin-Donorgruppe durch ein Pyridazin wurde eine optimierte Struktur für den Cu^{II} -**B2**-Komplex erhalten. Aufgrund dessen wurde eine Erhöhung der Komplexstabilität vorausgesagt, was besonders für eine radiopharmazeutische Anwendung mit ^{64}Cu von Relevanz ist.^[131] Um dies zu untersuchen, sollten in dieser Arbeit Cu^{II} -**B1** und Cu^{II} -**B2** mittels verschiedener analytischer Methoden evaluiert und deren Stabilitäten miteinander verglichen werden.

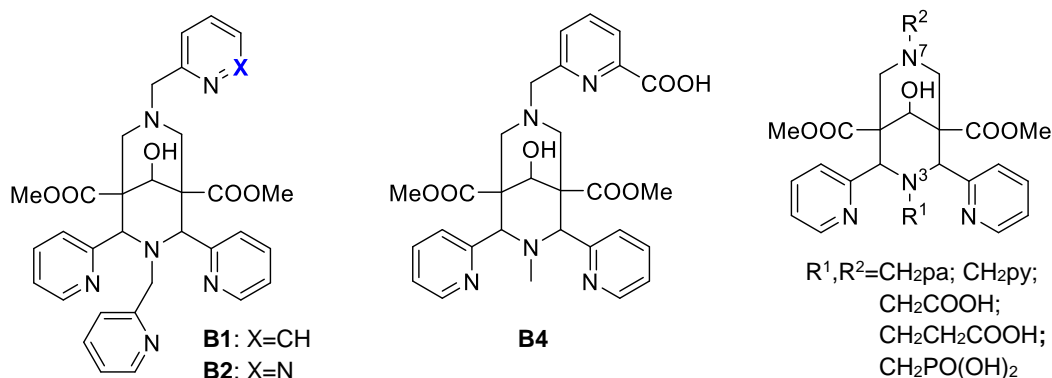


Abbildung 2.1: Bispidin-Liganden, die in dieser Arbeit evaluiert wurden.

Ein weiterer Ligand, **B4**, der für die ^{64}Cu -PET Anwendung untersucht wurde und vielversprechende Ergebnisse in Stabilität, Inertheit und Markierungseigenschaften aufweist,^[84-85] sollte in dieser Arbeit zum PET-Tracer weiterentwickelt werden. Konkret wurde das Ziel gesetzt, **B4** über einen Linker mit einer Isothiocyanatgruppe zu funktionalisieren, die das einfache Koppeln an ein Biomolekül ermöglicht. Der funktionalisierte Ligand sollte dann an ein Somatostatin- (SST) Analogon als Biovektor gekoppelt und das resultierende Konjugat radiochemisch evaluiert und auf seine Eignung als PET-Tracer untersucht werden.

Um die Anwendung der Bispidin-Chelatoren auf das Metall Bismut auszuweiten, dessen Isotope $^{212/213}\text{Bi}$ als α -Emitter in der Radiotherapie angewendet werden, sollten verschiedene Bispidine zunächst theoretisch und dann experimentell auf ihre Koordinationseigenschaften mit Bi^{III} untersucht werden. Dabei sollten verschiedene Kombinationen von Picolinat- mit Carboxylat-, Phosphonat- oder Pyridyl-Substituenten getestet werden, angelehnt an die Donorgruppen der bisher für $^{212/213}\text{Bi}$ eingesetzten Chelatoren.

3 Hexadentate Bispidin-Liganden für Cu^{II}†

Hexadentate Bispidine mit N- und O-Donorgruppen erweisen sich als vielversprechende BFCs für die Bildgebung mit dem Positronen-Emitter Kupfer-64.^[84,118-119,121,124] Der in der COMBA-Gruppe entwickelte sechszählige Ligand **B1** (siehe Abbildung 3.1) mit sechs N-Donoratomen (N₆) wurde bereits an ein Bombesin-Analogon als Vektor gekoppelt und radiochemisch evaluiert.^[118,122] Ausgehend von **B1** wurden weitere Bispidin-Chelatoren entwickelt, die stabilere Kupfer(II)-Komplexe bilden und somit bessere Eigenschaften für die radiopharmazeutische Anwendung bieten:

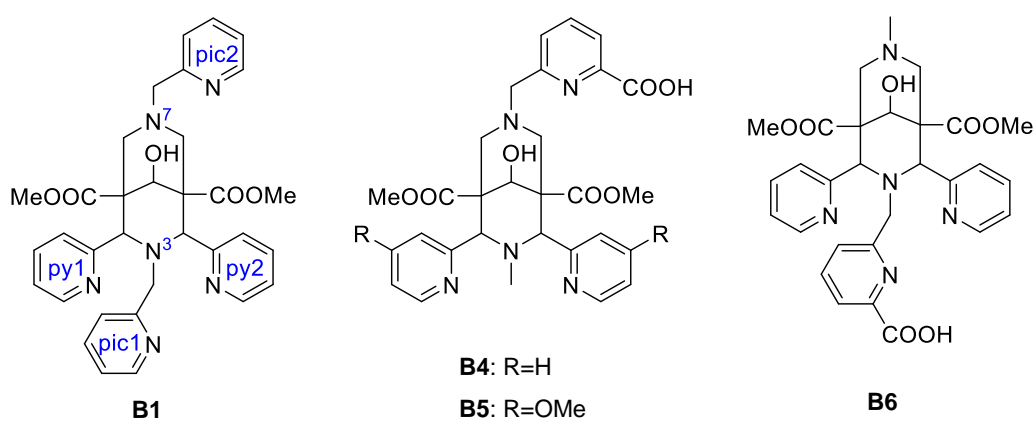


Abbildung 3.1: **B1** und Bispa-Liganden **B4**, **B5** und **B6**. Positionsbezeichnungen anhand von **B1** in blau dargestellt.

Durch Einführung von Substituenten an den Pyridinen py1/py2 kann deren Basizität verändert werden.^[123,132] Dies beeinflusst, ebenso wie die Variation der Donorgruppen an Position N³ und N⁷ sowie die Ladung des Liganden im Komplex, die Komplexstabilität. Ein Beispiel hierfür sind die Bispa-Liganden **B4**, **B5**, **B6** (N₅O), bei denen im Gegensatz zu **B1** (N₆) eine Picolylgruppe an N³ oder N⁷ durch eine 6-Methylpicolinsäure ersetzt wurde, die 2 Donoratome bereitstellt. Die Säuregruppe liegt hierbei im Kupfer(II)-Komplex deprotoniert vor. Der einfach positiv geladene **Cu^{II}-B4** Komplex weist eine deutlich höhere Stabilitätskonstante auf als der zweifach positiv geladene **Cu^{II}-B1** Komplex (log K_{Cu(II)}=18.88 vs. 14.54). Auch der Komplex des Isomers, **Cu^{II}-B6**, hat ähnliche Stabilität mit log K_{Cu(II)}=19.44.^[84] Eine zusätzliche Einführung von OMe-Resten an den Pyridinen erhöht deren Basizität, was die Stabilitätskonstante von **Cu^{II}-B5** (log K_{Cu(II)}=19.63) weiter leicht erhöht.^[132]

† Teile dieses Kapitels wurden publiziert in „Optimization of Hexadentate Bispidine Ligands as Chelators for ⁶⁴Cu^{II} PET Imaging“, P. Comba, M. Starke, H. Wadepohl, *ChemPlusChem* **2018**, 83, 597-604. © 2018 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

3.1 Ligand N₂Py₃Pdz

Bei Betrachtung der Struktur von **Cu^{II}-B1** stellt sich die Frage, ob die Komplexstabilität nicht nur durch Veränderung der Basizität der Donoren, sondern auch durch Optimierung der Geometrie erhöht werden kann. Im oktaedrisch verzerrten Komplex mit einer *pseudo*-JAHN-TELLER Achse entlang N^{py1} und N^{py2} lässt sich eine deutliche Verdrehung der Fläche N³-N⁷-N^{pic1}-N^{pic2} erkennen (siehe Abbildung 3.2). Dies lässt sich auf die Abstoßung der α-Wasserstoff-Atome (markiert in violett) der cis-ständig zueinander angeordneten Picolyl-Substituenten zurückführen.

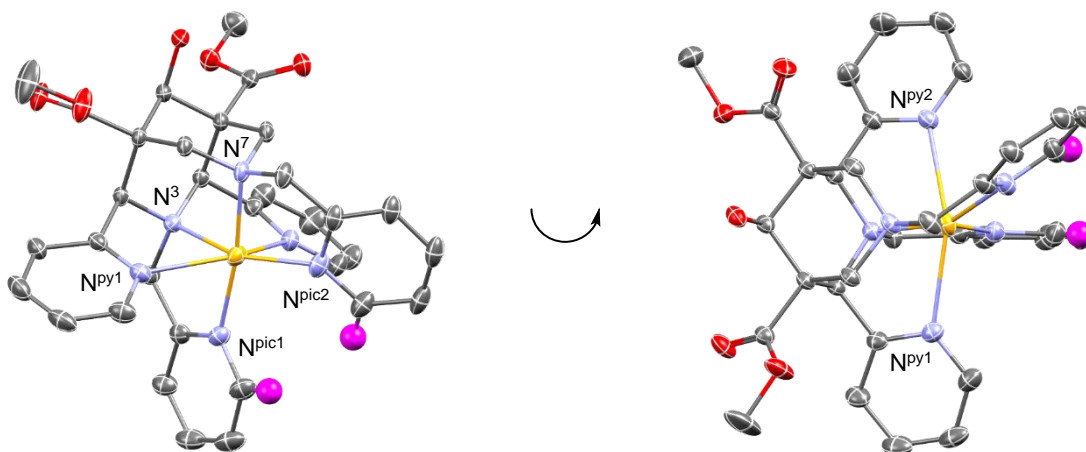


Abbildung 3.2: Kristallstruktur von **[Cu^{II}(B1)](BF₄)₂** (Wasserstoffatome und Gegenionen wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit entfernt; α-Wasserstoff-Atome in violett; C: grau, N: blau, O: rot, Cu: gelb).

Daraus resultiert eine Destabilisierung des Komplexes; es entsteht Spannung innerhalb des Liganden im Komplex, außerdem wird das Metallzentrum weniger gut durch den Liganden nach außen hin abgeschirmt. Eine Änderung der Komplexgeometrie, konkret eine Annäherung an eine ideal quadratisch-planare Anordnung von N³-N⁷-N^{pic1}-N^{pic2}, sollte somit eine Stabilisierung des Metallkomplexes bewirken.

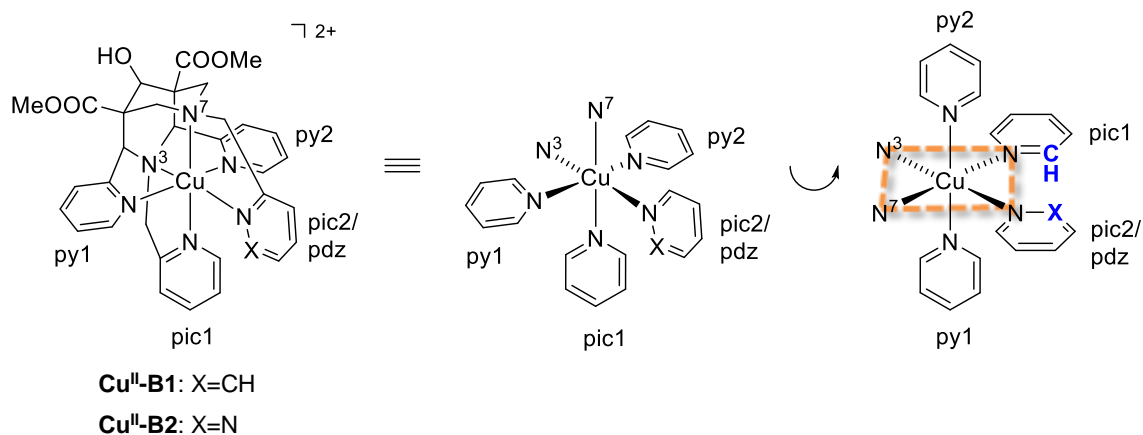
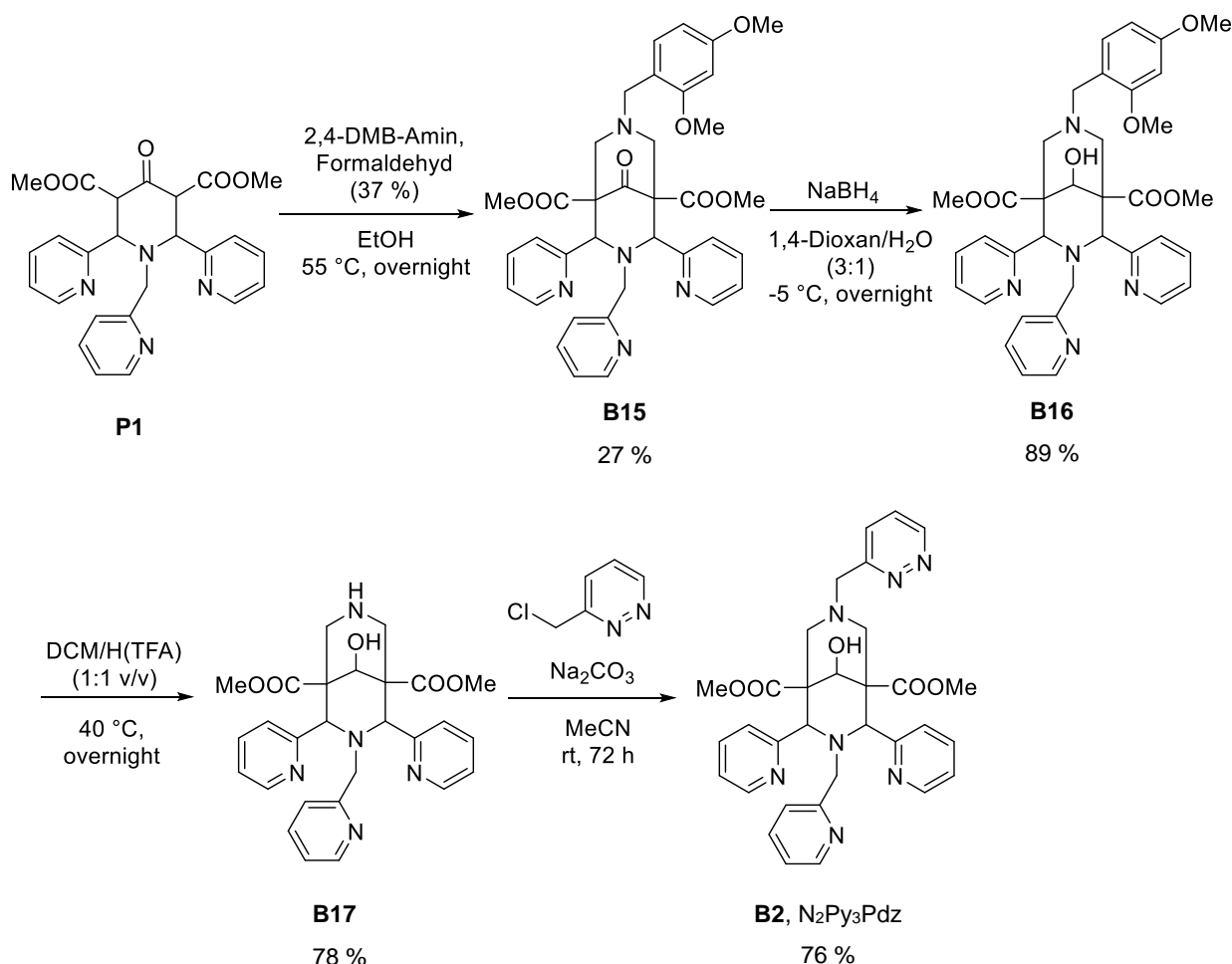


Abbildung 3.3: Vereinfachte Darstellung der Kupfer(II)-Komplexe von **B1** (X=CH) und **B2** (X=N) mit Hervorhebung der Ebene N³-N⁷-N^{pic1}-N^{pic2}.

Durch Geometrieoptimierungen (MM, *molecular mechanics* und DFT, Dichtefunktionaltheorie) konnte vorhergesagt werden, dass dies durch Substitution eines der Picolyle durch einen Methylpyridazin-Rest, welcher kein α -Wasserstoff-Atom besitzt, erreicht werden kann (siehe Abbildung 3.3).^[131] Der Ligand N₂Py₃Pdz (**B2**) und sein Kupfer(II)-Komplex wurden daraufhin synthetisiert und mit verschiedenen Methoden geprüft, welcher der beiden Liganden den stabileren Komplex mit Cu^{II} bildet.

3.1.1 Synthese von N₂Py₃Pdz

Der Ligand **B2** wurde ausgehend von Piperidon **P1** mit einer Gesamtausbeute von 14.2 % nach abgewandelten Literaturvorschriften hergestellt (siehe Schema 3.1).^[105,131,133-134] Die neuen Syntheseschritte wurden bereits in einer vorangehenden Masterarbeit entwickelt und im Rahmen dieser Arbeit optimiert.^[131] Speziell die Reinigung der letzten Stufe des Liganden konnte durch Kristallisation aus Aceton mit einer deutlichen Erhöhung der Ausbeute erreicht werden.



Schema 3.1: Syntheseroute des hexadentaten Liganden **B2**.

3.1.2 Cu^{II}- Zn^{II}- und Ni^{II}-Komplexe von N₂Py₃Pdz

Um die Koordinationschemie des Liganden zu untersuchen, wurde dieser jeweils mit stöchiometrischen Mengen eines Kupfer(II)-, Zink(II)- oder Nickel(II)-Salzes umgesetzt. Die Synthese des Komplexes **[Cu^{II}(B2)]Cl₂** (Reaktion mit CuCl₂·2 H₂O) erfolgte bereits in der Masterarbeit,^[131] welcher nach Ionenaustauschchromatographie und anschließender Kristallisation (Etherdiffusion in methanolischer Lösung) erhalten wurde. Für die Röntgenkristallstrukturanalyse geeignete Kristalle **[Cu^{II}(B2)][CuCl₄]** wurden durch Kristallisation in Anwesenheit von überschüssigem CuCl₂ erhalten (siehe Abbildung 3.4).^[131] Details zu den Kristallstrukturdaten sind in Anhang A aufgeführt.

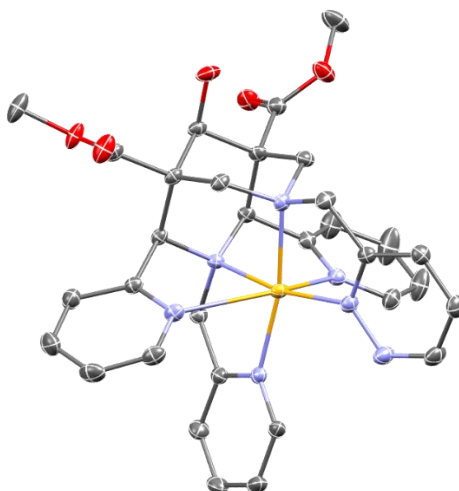


Abbildung 3.4: Kristallstruktur von **[Cu^{II}(B2)][CuCl₄]** (Wasserstoffatome und Gegenionen wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit entfernt; C: grau, N: blau, O: rot, Cu: gelb).^[131]

Kristalle von **[Ni^{II}(B2)](ClO₄)₂** wurden durch Reaktion des Liganden mit Ni(ClO₄)₂·6 H₂O und Kristallisation aus methanolischer Lösung erhalten. In Abbildung 3.5 ist der Komplex als Zwillingsstruktur dargestellt, welche durch Kristallisation der Pyridazingruppe in zwei verschiedenen Positionen zustande kommt.

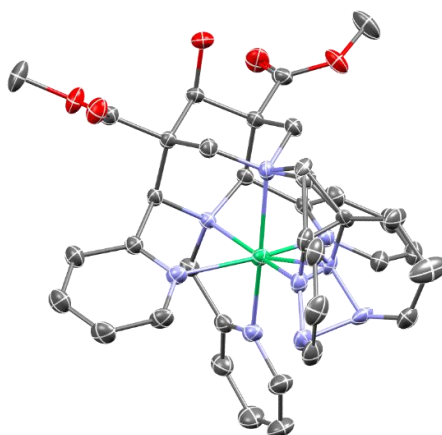


Abbildung 3.5: Kristallstruktur von $[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{B2})](\text{ClO}_4)_2 \cdot \text{MeOH}$ (Wasserstoffatome, Gegenionen und Lösungsmittelmoleküle wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit entfernt; C: grau, N: blau, O: rot, Ni: grün).

$[\text{Zn}^{\text{II}}(\text{B2})](\text{ClO}_4)_2$ wurde durch Reaktion mit $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ und direkter Kristallisation aus methanolischer Lösung erhalten (siehe Abbildung 3.6 links). Durch Umsetzen mit dem Salz $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ entstand $[\text{Zn}^{\text{II}}(\text{OAc})(\text{B2})](\text{OAc})$, bei dem der Pyridazin-Donor nicht an das Metallzentrum koordiniert, sondern durch ein Acetat-Ion ersetzt wird (Abbildung 3.6 rechts). Dieses ist basischer und weist somit bessere Donoreigenschaften auf als der Pyridazyl-Rest ($\text{p}K_{\text{s}}=4.75$ vs. 2.33). In Abbildung 3.7 sind die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren des Liganden und der beiden Zink-Komplexe zum besseren Vergleich übereinander abgebildet. Aufgrund der Koordination des Zinks sind die Protonensignale der Komplexe im Gegensatz zu den Signalen des freien Liganden leicht tieffeldverschoben. Die unterschiedlichen Verschiebungen der aromatischen Protonen des Pyridazins und der Protonen des Bispidin-Gerüsts (markiert in orange) zeigen, dass auch in Lösung für beide Komplexe verschiedene Strukturen vorliegen, welche durch die zwei Kristallstrukturen gut erklärt werden können.

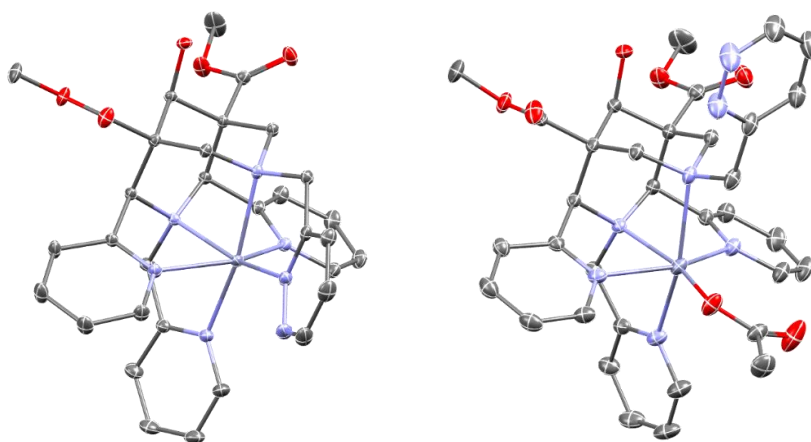


Abbildung 3.6: Kristallstrukturen von $[\text{Zn}^{\text{II}}(\text{B2})](\text{ClO}_4)_2 \cdot \text{MeOH}$ (links) und $[\text{Zn}^{\text{II}}(\text{OAc})(\text{B2})](\text{OAc}) \cdot 2 \text{MeOH}$ (rechts) (Wasserstoffatome, Gegenionen und Lösungsmittelmoleküle wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit entfernt; C: grau, N: blau, O: rot, Zn: dunkelblau).

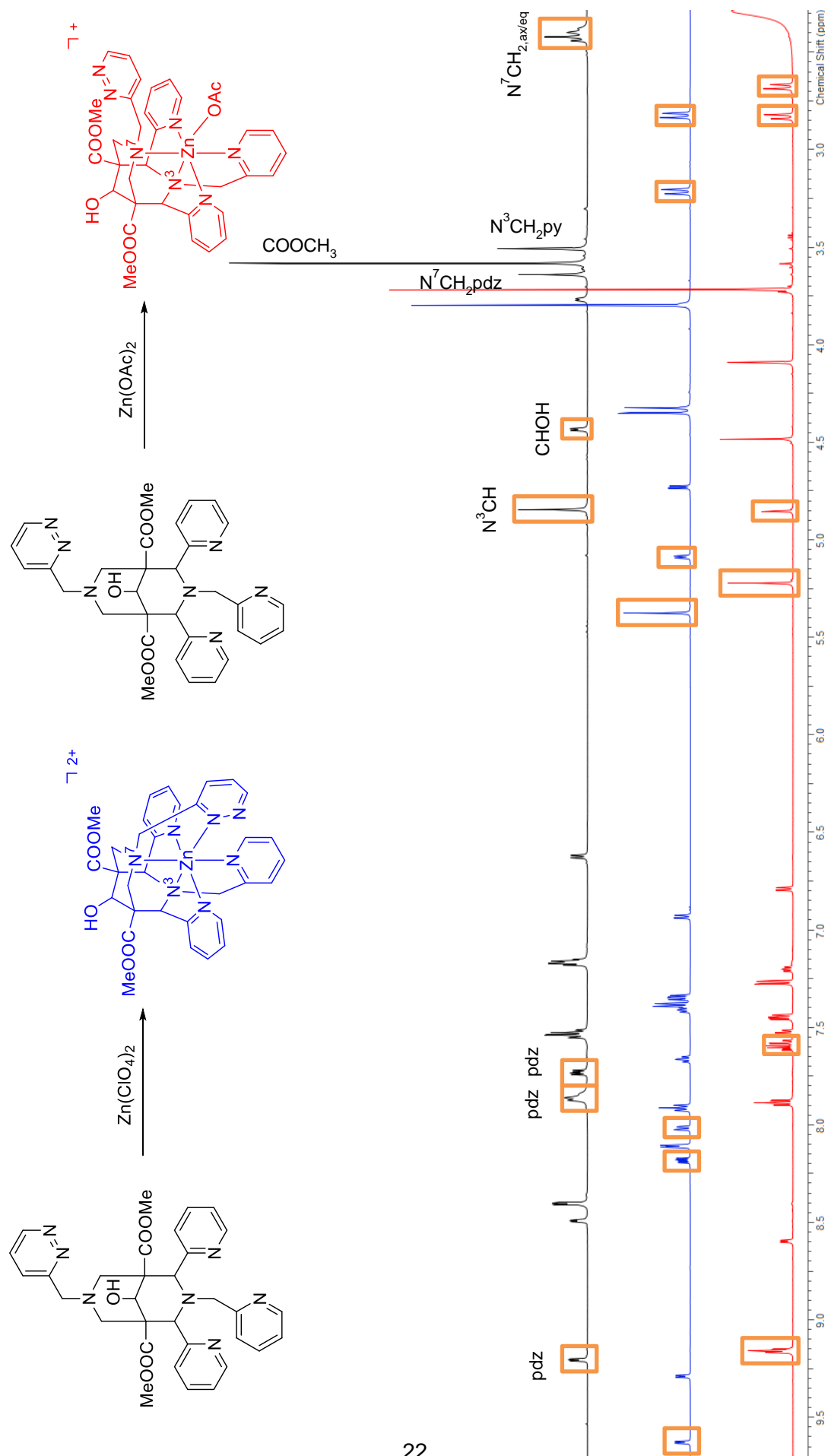


Abbildung 3.7: Überlagerung der ¹H-NMR-Spektren (600.13 MHz, 22 °C, MeCN-d₃) von **B2** (schwarz), [Zn^{II}(B2)](ClO₄)₂ (blau) und [Zn^{II}(OAc)(B2)](OAc) (rot).

Tabelle 3.1: Ausgewählte Bindungslängen und -winkel der Kristallstrukturen von [Ni^{II}(**B2**)](ClO₄)₂, [Cu^{II}(**B2**)](CuCl₄)^[131], [Zn^{II}(**B2**)](ClO₄)₂ sowie von [Ni^{II}(**B1**)](ClO₄)₂ (C⁹=O)^[122], [Cu^{II}(**B1**)](BF₄)₂ und [Zn^{II}(**B1**)](ClO₄)₂ (C⁹=O)^[122]

	Ni ^{II} -B2	Ni ^{II} -B1(C ⁹ =O)	Cu ^{II} -B2	Cu ^{II} -B1	Zn ^{II} -B2	Zn ^{II} -B1(C ⁹ =O)
Abstand [Å]						
M-N ³	2.0555(14)	2.074(3)	2.0543(19)	2.0648(17)	2.1532(12)	2.166(2)
M-N ⁷	2.1576(15)	2.156(3)	2.061(2)	2.0259(17)	2.2190(12)	2.234(2)
M-N ^{py1}	2.1100(15)	2.153(3)	2.554(2)	2.4475(18)	2.2696(12)	2.285(3)
M-N ^{py2}	2.0983(15)	2.101(3)	2.287(2)	2.5167(18)	2.1595(12)	2.170(2)
M-N ^{pic1}	2.0703(15)	2.081(3)	2.007(2)	1.9910(18)	2.0820(13)	2.112(3)
M-N ^{pdz/pic2}	1.9936(17)	2.078(3)	1.987(2)	2.0307(18)	2.0703(13)	2.069(2)
N ³ ...N ⁷	2.907	2.880	2.851	2.826	2.925	2.904
N ^{pic} ...N ^{pdz}	3.224	3.353	3.146	3.174	3.429	3.477
Winkel [°]						
N ³ -M-N ⁷	87.23(5)	85.81	87.70(8)	87.39(7)	83.97(5)	86.90
N ³ -M-N ^{py1}	79.85(5)	79.04	74.38(7)	74.49(6)	76.75(5)	75.27
N ³ -M-N ^{py2}	81.67(5)	81.51	76.74(7)	74.29(6)	77.62(5)	79.38
N ³ -M-N ^{pic}	84.54(6)	84.51	85.43(8)	86.18(7)	84.20(5)	83.45
N ³ -M-N ^{pdz}	166.74(7)	163.35	168.40(8)	157.06(7)	158.47(4)	157.11
N ⁷ -M-N ^{py1}	94.90(6)	98.26	93.52(7)	91.40(6)	96.67(5)	97.24
N ⁷ -M-N ^{py2}	91.50(6)	88.18	98.42(7)	100.27(6)	88.85(5)	87.44
N ⁷ -M-N ^{pic}	170.53(6)	169.23	168.89(8)	172.02(7)	168.17(4)	165.55
N ⁷ -M-N ^{pdz}	83.92(7)	83.01	84.03(8)	83.46(7)	80.19(5)	81.95
N ^{py1} -M-N ^{py2}	160.10(6)	158.97	148.19(7)	146.02	153.03(4)	153.35

In Tabelle 3.1 sind ausgewählte Bindungslängen und -winkel der Ni^{II}-, Cu^{II}- und Zn^{II}-Komplexe von **B2** aufgeführt, sowie zum Vergleich die entsprechenden Metallkomplexe von **B1**, wobei hier der Ligand **B1** im Ni^{II}- und Zn^{II}-Komplex als Keton vorliegt (C⁹=O)^[122]. Wie erwartet, lässt sich daraus für alle Metallkomplexe eine verzerrt oktaedrische Geometrie erkennen. Die Ni^{II}- und die Zn^{II}-Komplexe weisen eine leicht kürzere M-N³ und längere M-N⁷ Bindung auf, was aufgrund des strukturellen Unterschieds von N³ (im Metallkomplex ist M-N³ Teil von zwei rigiden fünfgliedrigen Chelatringen) und N⁷ (M-N⁷ Teil von zwei flexibleren sechsgliedrigen Chelatringen) oft beobachtet wird. Diese Eigenschaften führen in vielen Fällen auch dazu, dass in Cu^{II}-Komplexen die Bindung Cu^{II}-N⁷ elongiert ist und die *pseudo*-JAHN-TELLER (JT) Achse bildet, z.B. in **Cu^{II}-B4** und **Cu^{II}-B6**.^[84] Für **Cu^{II}-B2** sind M-N³ und M-N⁷ jedoch näherungsweise gleich lang, für **Cu^{II}-B1** ist M-N³ länger. Die JT-Achse befindet sich bei beiden Komplexen entlang py1...py2, wie es auch für **Cu^{II}-B5** beobachtet wurde.^[132]

3.1.3 Vergleich der Cu^{II}-Komplexe von N₂Py₄ und N₂Py₃Pdz

Um die Eigenschaften der entsprechenden Kupfer(II)-Komplexe der Liganden **B2** und **B1** zu vergleichen, wurden **B1** und sein Kupfer(II)-Komplex **Cu^{II}-B1** nach literaturbekannter Vorschrift^[118,122] hergestellt und, ebenso wie **Cu^{II}-B2**, mittels verschiedener analytischer Methoden charakterisiert und auf ihre Stabilität untersucht. Größen wie Stabilitätskonstanten oder Redoxpotentiale von **Cu^{II}-B1** sind bekannt, diese wurden jedoch teilweise unter anderen Messbedingungen bzw. von der nicht-reduzierten Form (C⁹=O) bestimmt.^[111,115,118,122]

Zuvor wurden Geometrieoptimierungen mittels DFT (B3LYP, def2-TZVP) durchgeführt, um die Komplexgeometrien beider Liganden vorherzusagen und um Aussagen über ihre Stabilität treffen zu können.^[135-138] Da sich aufgrund der unterschiedlichen Summenformeln die Energien aus den DFT-Rechnungen nicht direkt vergleichen lassen, wurden basierend auf den geometrieoptimierten Strukturen EDA-Berechnungen (*energy decomposition analysis*, B3LYP, TZP) durchgeführt. Hierbei wird jeweils die Energie der Wechselwirkung zwischen Ligand-Fragment und Metallzentrum im Komplex bestimmt, was einen Vergleich der Stabilität der beiden Komplexe ermöglicht (siehe Kapitel 6.2 für Details).^[123,139-140]

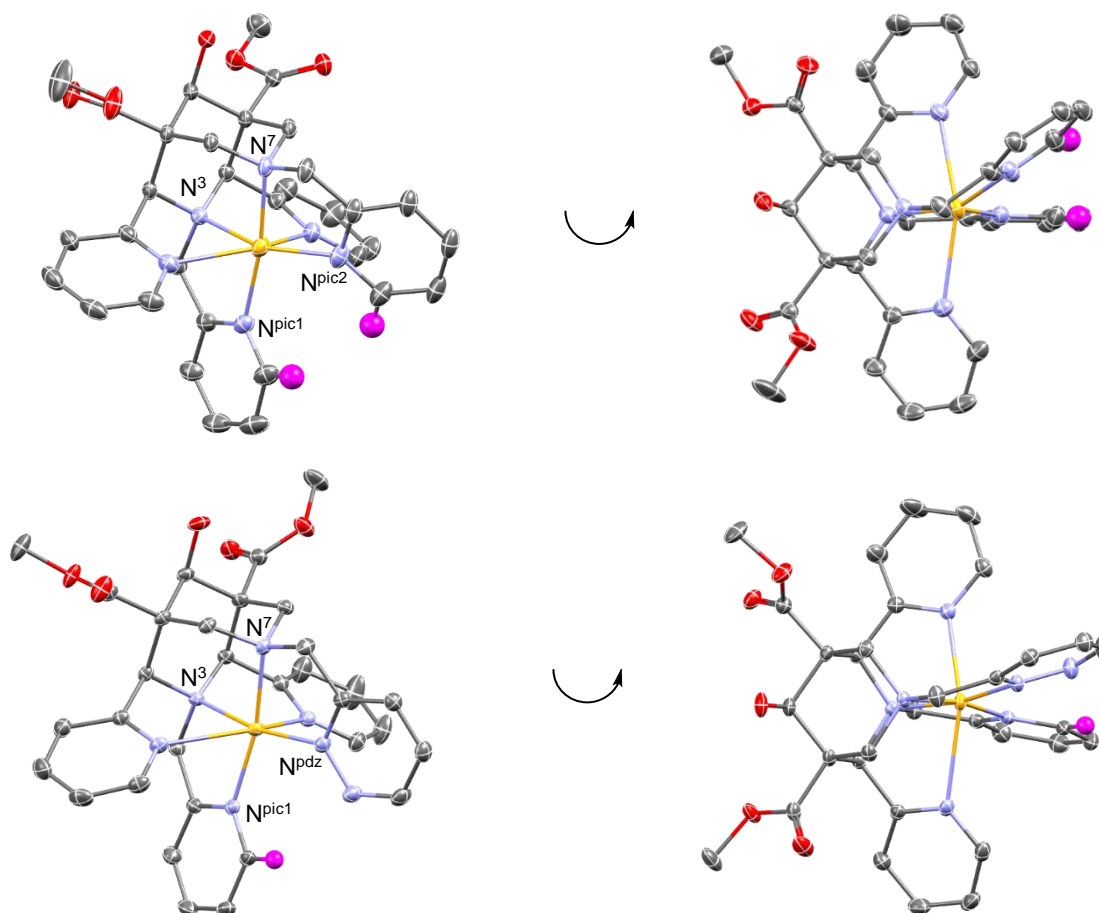


Abbildung 3.8: Vergleich der Kristallstrukturen von **[Cu^{II}(B1)](BF₄)₂** (oben) und **[Cu^{II}(B2)](CuCl₄)** (unten)^[131] (Wasserstoffatome und Gegenionen wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit entfernt; α-Wasserstoff-Atome in violett; C: grau, N: blau, O: rot, Cu: gelb).

Strukturdaten

In Abbildung 3.8 sind die erhaltenen Kristallstrukturen von **Cu^{II}-B1** und **Cu^{II}-B2** dargestellt. Tabelle 3.2 enthält die zugehörigen experimentellen (Exp) sowie die berechneten Daten (DFT), die sehr gut übereinstimmen.

Der Wert Θ beschreibt den Winkel zwischen den Ebenen $M-N^{\text{pic1}}-N^{\text{pic2/pdz}}$ und $M-N^3-N^7$ ($M=\text{Cu}^{\text{II}}$), d. h. in welchem Ausmaß die Ebene, die von Metall und den N-Donoren der Picolyl- bzw. Methylpyridazyl-Gruppen aufgespannt wird, gegen die Ebene, die von Metall und N^3 und N^7 aufgespannt wird, verdreht ist. Φ beschreibt den Torsionswinkel $C^{\text{pic1}}-N^{\text{pic1}}-N^{\text{pic2/pdz}}-X^{\text{pic2/pdz}}$, d.h. den Winkel zwischen pic1 und pic2/pdz, der beobachtet wird, wenn N^{pic1} und $N^{\text{pic2/pdz}}$ durch Drehung des Komplexes räumlich aufeinandergelegt werden (siehe Abbildung 3.9). In einer idealen oktaedrischen Geometrie des Metallkomplexes bzw. einer ideal quadratisch-planaren Geometrie des Fragmentes $N^3-N^7-N^{\text{pic1}}-N^{\text{pic2/pdz}}$ weisen beide Winkel Θ und Φ einen Wert von Null auf. Im **B2**-Komplex sind Θ und Φ deutlich kleiner als im **B1**-Komplex, jedoch auch deutlich verschieden von Null. Dies kann dadurch erklärt werden, dass trotz des fehlenden zweiten α -Wasserstoffatoms der Stickstoff ($X=\text{N}$) über ein freies Elektronenpaar verfügt, dessen Platzbedarf eine ideal quadratisch-planare Geometrie nicht ermöglicht. Die Substitution eines Picolyls durch einen Methylpyridazin-Rest bewirkt dennoch wie erwartet eine signifikante Verkleinerung der Verdrehung und hat eine Stabilisierung von **Cu^{II}-B2** zur Folge, die laut EDA im Bereich von ca. 14 kJ mol^{-1} liegt. Dies lässt eine Erhöhung der Stabilitätskonstante um ca. 2 logarithmische Einheiten erwarten (ca. 1.7 für eine Energiedifferenz von 10 kJ mol^{-1}).

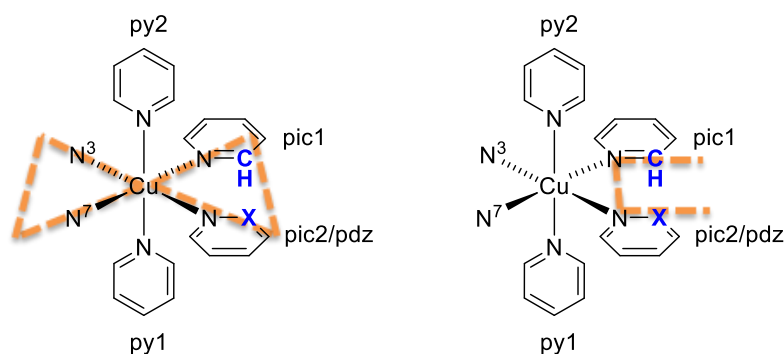


Abbildung 3.9: Visualisierung der Winkel Θ (links: Winkel zwischen den Ebenen $M-N^{\text{pic1}}-N^{\text{pic2/pdz}}$ und $M-N^3-N^7$) und Φ (rechts: Torsionswinkel $C^{\text{pic1}}-N^{\text{pic1}}-N^{\text{pic2/pdz}}-X^{\text{pic2/pdz}}$). **B1**: $X=\text{CH}$; **B2**: $X=\text{N}$.

3 Hexadentate Bispidine für Cu^{II}

Tabelle 3.2: Ausgewählte Bindungslängen und -winkel von **Cu^{II}-B1** und **Cu^{II}-B2**^[131] aus experimentellen (Exp) und berechneten (DFT) Daten. Geometrieoptimierung mit B3LYP, def2-TZVP.

Abstand [Å]	Cu ^{II} -B1		Cu ^{II} -B2	
	Exp	DFT	Exp	DFT
M-N ³	2.0648(17)	2.092	2.0543(19)	2.092
M-N ⁷	2.0259(17)	2.094	2.061(2)	2.120
M-N ^{py1}	2.4475(18)	2.610	2.554(2)	2.526
M-N ^{py2}	2.5167(18)	2.532	2.287(2)	2.499
M-N ^{pic1}	1.9910(18)	2.052	2.007(2)	2.042
M-N ^{pic2/pdz}	2.0307(18)	2.049	1.987(2)	2.041
N ³ ...N ⁷	2.826	2.890	2.851	2.911
N ^{pic1} ...N ^{pic2/pdz}	3.174	3.295	3.146	3.257
N ^{py1} ...N ^{py2}	4.6568(3)	4.852	4.7476(25)	4.941
Winkel [°]				
N ³ -M-N ⁷	87.39(7)	87.33	87.70(8)	87.43
N ³ -M-N ^{py1}	74.49(6)	74.68	74.38(7)	75.63
N ³ -M-N ^{py2}	74.29(6)	74.92	76.74(7)	75.80
N ³ -M-N ^{pic1}	86.18(7)	84.84	85.43(8)	84.95
N ³ -M-N ^{pic2/pdz}	157.06(7)	161.63	168.40(8)	165.34
N ⁷ -M-N ^{py1}	91.40(6)	89.59	93.52(7)	90.98
N ⁷ -M-N ^{py2}	100.27(6)	99.09	98.42(7)	98.42
N ⁷ -M-N ^{pic1}	172.02(7)	166.51	168.89(8)	170.72
N ⁷ -M-N ^{pic2/pdz}	83.46(7)	83.55	84.03(8)	82.65
N ^{py1} -M-N ^{py2}	146.02	147.89	148.19	149.85
Winkel [°] zwischen den Ebenen M-N^{pic1}-N^{pic2/pdz} und M-N³-N⁷				
∅	20.93	17.27	10.71	11.48
Torsionswinkel [°] C^{pic1}-N^{pic1}-N^{pic2/pdz}-X^{pic2/pdz}				
Φ	36.05	37.96	27.44	20.74
EDA [kJ mol⁻¹]				
ΔE _{rel}	-	0	-	-13.8

Spektrophotometrie

Die beiden Komplexe **Cu^{II}-B1** und **Cu^{II}-B2** wurden spektrophotometrisch und ESR-spektroskopisch untersucht. Die hier bestimmten elektronischen Übergänge (Tabelle 3.3, Abbildung 3.10) und die Beobachtungen der ESR-Messungen^[111,122,131] stimmen mit der tetragonal verzerrten Koordinationsgeometrie der experimentell erhaltenen Kristallstrukturen überein. Der deutlich größere A_z Hyperfeinparameter (180·10⁻⁴cm⁻¹ für **Cu^{II}-B2** vs. 169·10⁻⁴cm⁻¹ für **Cu^{II}-B1**)^[111,122,131] zeigt, dass die Ebene N³-N⁷-N^{pic1}-N^{pic2/pdz} im **Cu^{II}-B2** Komplex eine höhere Planarität aufweist.

Tabelle 3.3: Wellenlängen und molare Extinktionskoeffizienten der lokalen Maxima der UV-Vis-NIR-Spektren von **[Cu^{II}(B2)]Cl₂** und **[Cu^{II}(B1)]Cl₂** in MeCN, MeOH und H₂O (siehe auch Abbildung 3.10) sowie ESR Daten.

	UV-Vis-NIR		ESR		
	Lösungsmittel	λ _{max} [nm] (ε [M ⁻¹ cm ⁻¹])	Messbed. ESR	g Werte	A Werte [10 ⁻⁴ cm ⁻¹]
Cu^{II}-B2	MeCN	606 (109), 900 (27)	DMF/H ₂ O 3:1	2.052, 2.052, 2.222	-, -, 180 ^[131]
	MeOH	608 (94), 911 (21)	80 K		
	H ₂ O	611 (104), 914 (25)			
Cu^{II}-B1	MeCN	623 (118)	DMF/H ₂ O 2:1	2.069, 2.069, 2.208	-, -, 169 ^[111,122]
	MeOH	617 (135), 854 (44)	130 K		
	H ₂ O	619 (133), 860 (45)			

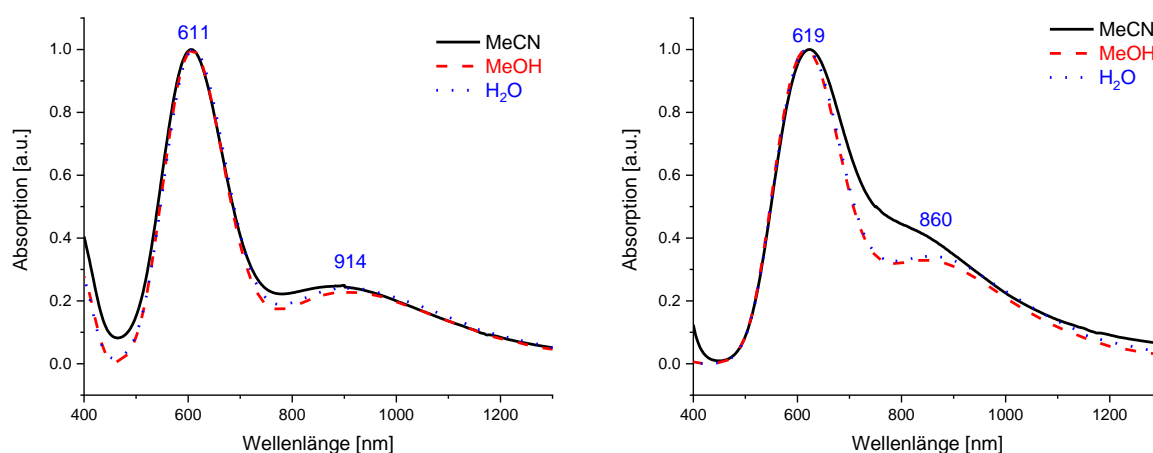


Abbildung 3.10: UV-Vis-NIR Spektren von $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{B2})]\text{Cl}_2$ (links) und $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{B1})]\text{Cl}_2$ (rechts) in MeCN, MeOH und H_2O .

UV-Vis-NIR Spektren (Abbildung 3.10) wurden bei Raumtemperatur in den Lösungsmitteln MeCN, MeOH und H_2O gemessen und zeigen für beide Kupfer(II)-Komplexe jeweils zwei Absorptionsmaxima. Entsprechend der tetragonal verzerrten Koordinationsgeometrie, kann das Maximum bei höherer Energie (kleinerer Wellenlänge) den Übergängen $d_{xz,yz} \rightarrow d_{x^2-y^2}$ und $d_{xy} \rightarrow d_{x^2-y^2}$, die nicht aufgelöst sind, zugeordnet werden (siehe Abbildung 3.11 zur Veranschaulichung). Diese sind für beide Komplexe energetisch ähnlich (611 nm vs. 619 nm in H_2O) mit einer leicht erhöhten Energie für den **B2**-Komplex. Die Übergänge $d_{z^2} \rightarrow d_{x^2-y^2}$ hingegen, die der breiten Bande bei höherer Wellenlänge entsprechen, unterscheiden sich deutlich voneinander (914 nm vs. 860 nm in H_2O) mit einer kleineren Energie für **Cu^{II}-B2**, was nicht den Erwartungen aufgrund der experimentellen und berechneten Strukturdaten entspricht. Durch die höhere Planarität der Ebene $\text{N}^3\text{-N}^7\text{-N}^{\text{pic}1}\text{-N}^{\text{pic}2/\text{pdz}}$ wurde ein größeres Ligandenfeld und dementsprechend kleinere Wellenlängen der Maxima für **Cu^{II}-B2** erwartet. Diese Abweichungen können so interpretiert werden, dass der Pyridazin-Rest zwar zu kleinerer sterischer Spannung führt, dieser Effekt jedoch durch die schlechteren Donoreigenschaften ($\text{p}K_{\text{s}}=2.33$ für Pyridazin vs. 5.23 für Pyridin) ausgeglichen wird.

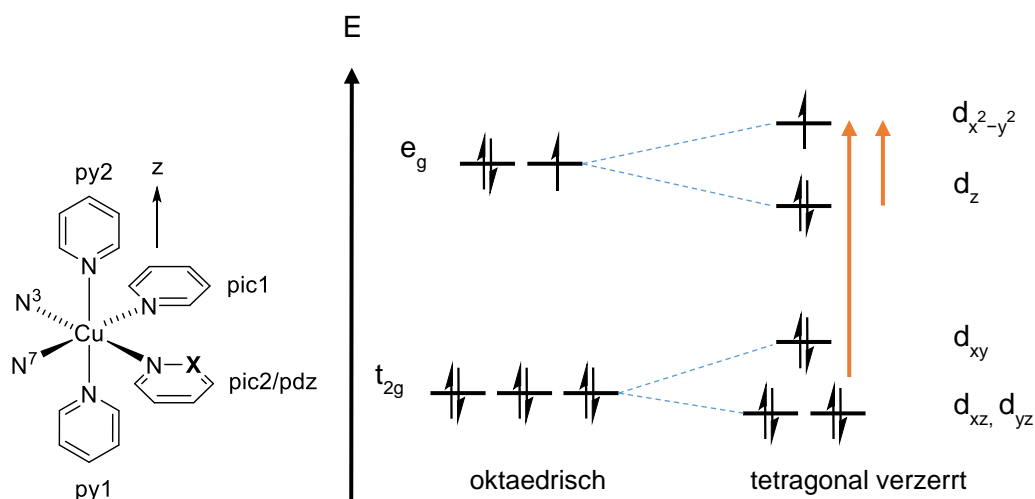


Abbildung 3.11: Veranschaulichung der Koordinationsgeometrie der Kupfer(II)-Komplexe (links) und Aufspaltung der d-Orbitale eines d⁹-Zentralmetallions (z.B. Cu^{II}) im oktaedrischen und tetragonal verzerrten Ligandenfeld (rechts).

Cyclovoltammetrie

Die Kupfer(II/I)-Redoxpotentiale beider Komplexe wurden bei Raumtemperatur in MeCN gegen Fc/Fc⁺ (0.15 V) gemessen. Die entsprechenden Cyclovoltammogramme sind in Abbildung 3.12 dargestellt. Das Redoxpotential ist für beide Komplexe nahezu gleich groß mit -0.78 V für **Cu^{II}-B2** und -0.76 V für **Cu^{II}-B1**, d.h. die oxidierte Form Cu^{II} wird in ungefähr gleichem Maße stabilisiert. Kupfer(II/I)-Redoxpotentiale von Chelator-Komplexen können linear mit den logarithmischen Kupfer(II)-Stabilitätskonstanten korreliert werden (Diskussion siehe nachfolgend),^[141-142] wobei in diesem Fall für **B1** und **B2** ähnliche log K_{Cu(II)}-Werte erwartet werden.

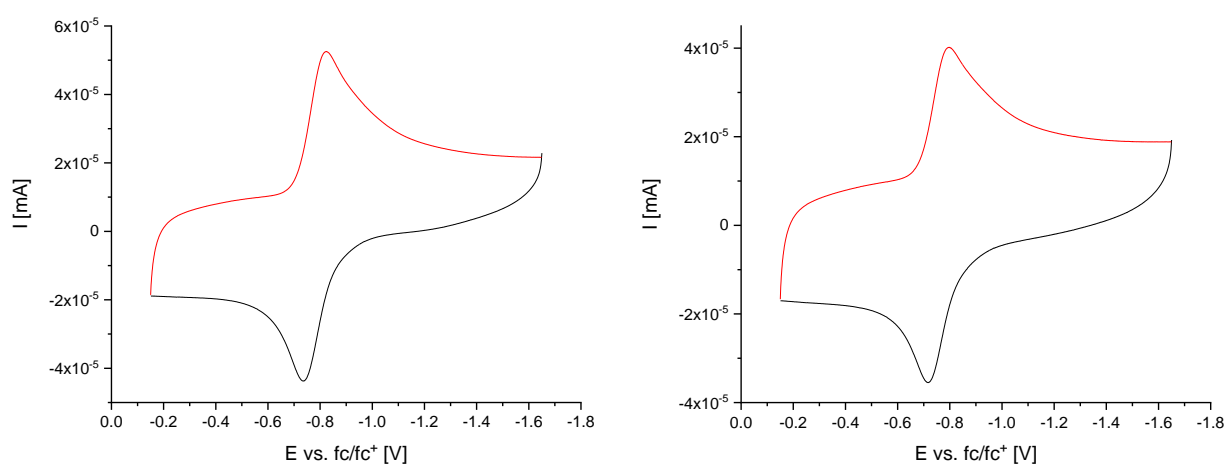


Abbildung 3.12: Cyclovoltammogramm von **[Cu^{II}(B2)]Cl₂** (links) und **[Cu^{II}(B1)]Cl₂** (rechts) in MeCN (0.1 M NBu₄PF₆).

Potentiometrische Titrationen

Um die Stabilitätskonstanten der Kupfer(II)-Komplexe bestimmen zu können, müssen die pK_s -Werte der entsprechenden Liganden bekannt sein. Diese wurden durch potentiometrische Titration in wässriger Lösung (Ionenstärke 0.1 M KCl) bei 25 °C bestimmt. Aufgrund ihrer sechs basischen Zentren (sechs N-Donoren) besitzen beide Liganden entsprechend viele Protonierungskonstanten, von denen aufgrund der erwarteten Säurestärke der zunehmend protonierten Liganden nicht alle potentiometrisch bestimmbar sind. Die gemessenen pK_s -Werte (siehe Tabelle 3.4) betragen für **B2** 6.07 und 5.57, für **B1** 6.94, 4.85 und 1.62. Die entsprechenden Teilchenverteilungen sind in Abbildung 3.13 dargestellt, Details und Titrationskurven siehe Anhang B. Daraus lässt sich erkennen, dass bei einer Konzentration von 10^{-3} M für **B2** bei einem physiologischen pH-Wert von 7.4, der für Radiopharmazeutika, z.B. PET-Chelatoren, von besonderem Interesse ist, fast ausschließlich die vollständig deprotonierte Form L vorliegt, die für die Komplexbildung benötigt wird. Für **B1** hingegen ist der Anteil der vorliegenden einfach protonierten Spezies LH bei diesem pH deutlich höher.

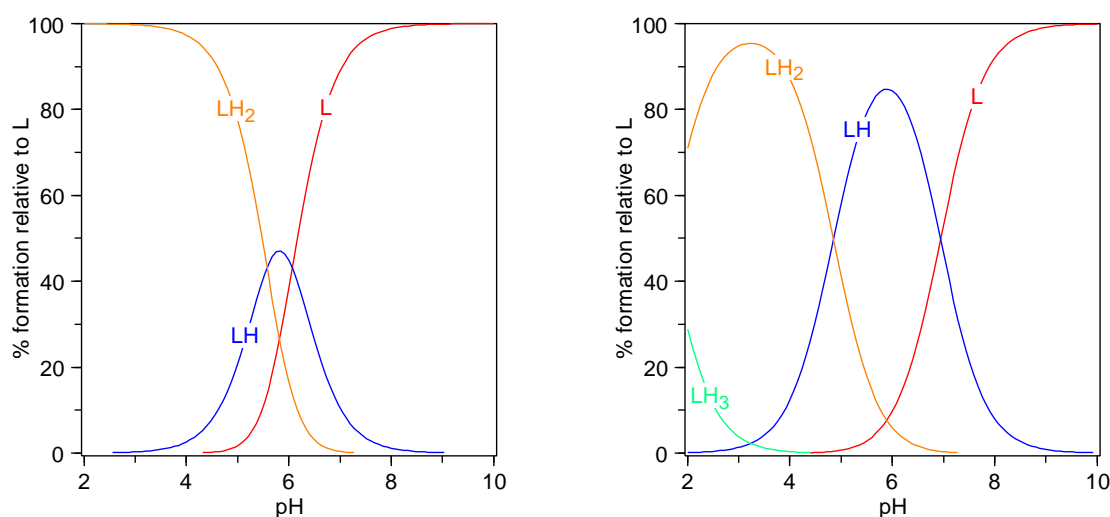


Abbildung 3.13: Teilchenverteilung für **B2** (links) und **B1** (rechts) für $c(L)=10^{-3}$ M.

Mithilfe der pK_s -Werte konnten die Stabilitätskonstanten der Kupfer(II)-Komplexe bestimmt werden, wobei die potentiometrischen Titrationen unter denselben Bedingungen durchgeführt wurden. Eine direkte Bestimmung war aufgrund der hohen Komplexstabilität und demnach geringen Dissoziation nicht möglich, weshalb Konkurrenztitrationen mit dem Liganden EDTA durchgeführt wurden ($\text{Cu}^{\text{II}}:\text{L}:\text{EDTA}$ 1:1:1 mit $\text{L}=\text{B2}$ bzw. **B1**). In Lösung liegen hauptsächlich die Spezies CuL und CuLH_2 vor (siehe Abbildung 3.14 und Anhang B für Details und Titrationskurven). Die Stabilitätskonstanten und $p\text{Cu}$ -Werte bei pH 7.4 ($p\text{Cu}=-\log[\text{Cu}^{\text{n+}}]$), die die Komplexstabilität bei einem bestimmten pH-Wert beschreiben, sind in Tabelle 3.4 zusammengefasst. Anders als es die strukturellen Daten und die Redoxpotentiale (laut Korrelation ähnlich stabil) erwarten lassen, ist $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-B2}$ weniger stabil als $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-B1}$ ($\log K=12.74$ vs. 14.54; $p\text{Cu}_{7.4}=13.67$ vs. 15.36).

3 Hexadentate Bispidine für Cu^{II}

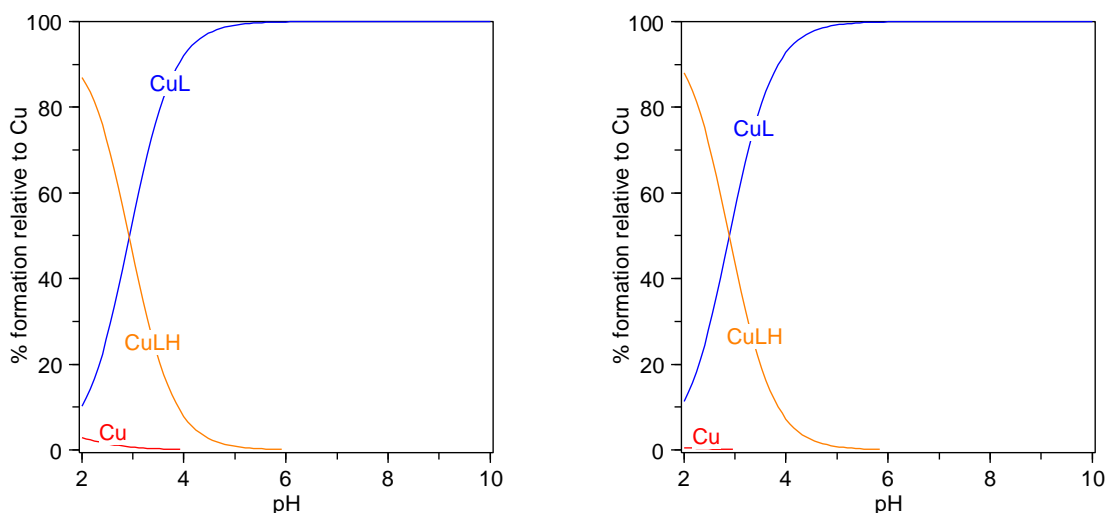


Abbildung 3.14: Teilchenverteilung von Cu^{II} in Anwesenheit der Liganden **B2** (links) und **B1** (rechts) für $c(\text{Cu}^{\text{II}})=c(\text{L})=10^{-3}$ M.

Tabelle 3.4: Stabilitäts- bzw. Protonierungskonstanten der Liganden **B2** und **B1** und ihrer Kupfer(II)-Komplexe sowie $\text{pCu}_{7.4}$ Werte.

	L = B2		L = B1	
	log β	pK _s	log β	pK _s
L + H \rightleftharpoons LH	6.07	6.07	6.94	6.94
LH + H \rightleftharpoons LH ₂	11.64	5.57	11.79	4.85
LH ₂ + H \rightleftharpoons LH ₃	-	-	13.40	1.62
	log β	log K	log β	log K
Cu + L \rightleftharpoons CuL	12.74	12.74	14.54	14.54
CuL + H \rightleftharpoons CuLH	15.67	2.93	17.43	2.89
	$\text{pCu}_{7.4}$		$\text{pCu}_{7.4}$	
	13.67		15.36	

Unter der Annahme, dass die Stabilitätskonstanten von Kupfer(I)-Komplexen einer Vielzahl von Liganden weitgehend konstant sind, können die gemessenen Kupfer(II/I)-Redoxpotentiale mit den logarithmischen Stabilitätskonstanten der Kupfer(II)-Komplexe linear korreliert werden.^[141-142] Dies hat zur Folge, dass die Stabilitäten der entsprechenden Kupfer(II)-Komplexe, deren genaue Messung zeitaufwendig ist, relativ gut anhand ihrer gemessenen Redoxpotentiale vorhergesagt werden können. RORABACHER *et al.* erhielten eine lineare Korrelation von 50 Komplexen mit verschiedenen ungeladenen Liganden (Abbildung 3.15, blaue Rechtecke) mit einer Steigung von -0.059 (Nernst-Steigung).^[141] Zusätzlich sind von COMBA *et al.* gemessene ungeladene Bispidin-Liganden mit ausschließlich N-Donoren (grüne Kreise)^[111] und Bispidin-Liganden mit jeweils einer Carboxylat-Gruppe (orange Dreiecke)^[125,132] in das Diagramm eingetragen. Die unterschiedlichen y-Achsenabschnitte der Korrelations-Fits können durch unterschiedliche Lösungsmittel bei der Messung der Bispidin-Liganden bzw. durch die Ladung der Carboxylat-Liganden erklärt werden. Eine Auflistung der Messwerte aus Abbildung 3.15 ist in Anhang B, Tabelle B.1 aufgeführt.

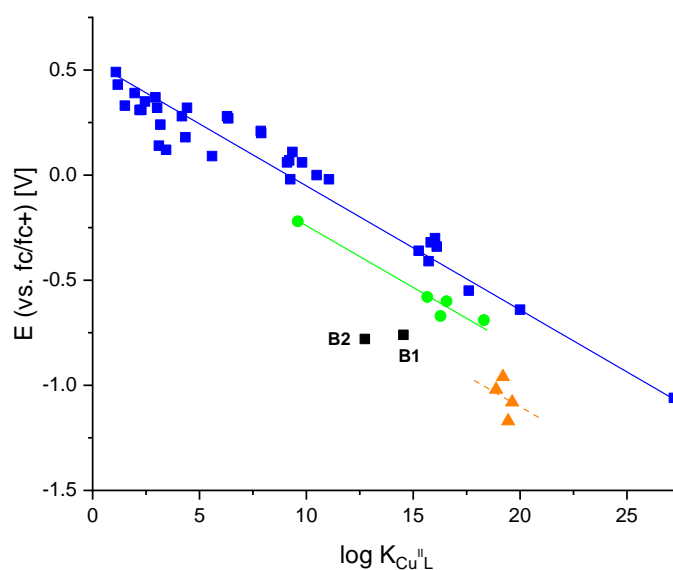


Abbildung 3.15: Kupfer(II/I)-Redoxpotentiale in Abhängigkeit der logarithmischen Werte ihrer Kupfer(II)-Stabilitätskonstanten. Blaue Rechtecke: Ungeladene Liganden gemessen von RORABACHER *et al.*,^[141] grüne Kreise: ungeladene Bispidin-Liganden gemessen von COMBA *et al.*,^[111] orange Dreiecke: Bispidin-Liganden mit Carboxylat-Gruppe.^[125,132] Linearer Fit für blaue Linie: $y = -0.059x + 0.53878$, $R^2 = 0.92673$, für grüne Linie: $y = -0.059x + 0.34964$, $R^2 = 0.95938$. Orange Linie: $y = -0.059x + 0.071$ (kein Fit, sondern Mittelung durch orange Punkte). Angepasst aus Referenz [132].

Die in dieser Arbeit gemessenen Daten für **B2** und **B1** (schwarze Rechtecke) sollten als ungeladene Bispidin-Liganden auf der grünen Korrelationskurve liegen. Dies ist nicht der Fall und diese Abweichung von der Korrelation könnte durch deutlich unterschiedliche Cu^I-Komplexstabilitäten erklärt werden. Für **B1** ($C^9=O$) ist der $\log K_{Cu(I)}$ -Wert bekannt;^[111] für **B2** wurde dieser experimentell durch ¹H-NMR-Titration in MeCN-d₃ bestimmt (Details und Spektren siehe Anhang E). Die Cu^{II}-Komplexstabilitäten dagegen wurden in wässriger Lösung gemessen, was so keinen direkten Vergleich zulässt. Durch Anwendung des Quadratschemas lassen sich die jeweiligen Stabilitätskonstanten im entsprechenden anderen Lösungsmittel über folgende Formeln (mit dem Redoxpotential des unkomplexierten Kupfer-Ions $E^0(Cu^{II})$ -0.26 V in H₂O und +0.58 V in MeCN) berechnen:^[132]

$$\ln K_{Cu(I)} = \frac{F}{RT} \cdot (E^0(CuL) - E^0(Cu)) + \ln K_{Cu(II)}$$

$$\ln K_{Cu(II)} = \ln K_{Cu(I)} - \frac{F}{RT} \cdot (E^0(CuL) - E^0(Cu))$$

Die gemessenen (obsd.) und berechneten (calcd.) Werte der Redoxpotentiale und Stabilitätskonstanten der Kupfer-Komplexe beider Liganden sind in Tabelle 3.5 zusammengefasst.

3 Hexadentate Bispidine für Cu^{II}

Tabelle 3.5: Redoxpotentiale $\Delta E_{1/2}$ (Cu^{II/I}) und Stabilitätskonstanten $\log K_{Cu(II)}$ und $\log K_{Cu(I)}$ der Komplexe **B2** und **B1** bzw. **B1** (C⁹=O).^[111]

	B2	B1	B1 (C⁹=O) ^[111]
$\Delta E_{1/2}$ (Cu ^{II/I}) vs. Fc/Fc ⁺ [V] (MeCN, obsd.)	-0.78	-0.76	-0.66
$\log K_{Cu(II)}$ (H ₂ O, obsd.)	12.74	14.54	16.28
$\log K_{Cu(II)}$ (MeCN, calcd.)	26.4	-	16.2
$\log K_{Cu(I)}$ (H ₂ O, calcd.)	5.0	6.6	7.9
$\log K_{Cu(I)}$ (MeCN-d ₃ , obsd.)	3.41	-	4.97

Generell liegt für die gemessenen Bispidin-Liganden (4- und 5-zählige Bispidine bzw. **B1** (C⁹=O)) der in MeCN-d₃ experimentell bestimmte $\log K_{Cu(I)}$ in einem Bereich von 4.97-6.29, der in H₂O berechnete $\log K_{Cu(I)}$ liegt bei 7.9-9.6.^[111] Hieraus lässt sich ablesen, dass die Werte für Cu^I-Stabilitätskonstanten von **B2** (3.41 in MeCN-d₃, 5.0 in H₂O) und **B1** (6.6 in H₂O) deutlich kleiner sind. Hier greift die generelle Annahme von konstanten Cu^I-Stabilitäten, auf der die Korrelation beruht, also nicht. Da Cu^I eine Präferenz für eine vierfach koordinierte tetraedrische Koordinationsgeometrie hat, ist die deutlich kleinere Cu^I-Stabilität für die sechsfach koordinierenden Liganden **B2** und **B1** nicht unerwartet.

Direkter Vergleich in Lösung

In einem weiteren Experiment wurden **B1**, **B2** und Cu^{II} im Verhältnis 1:1:1 zur Reaktion gebracht und die Lösung spektrophotometrisch und massenspektrometrisch untersucht, um zu testen, ob einer der Komplexe aufgrund seiner höheren Stabilität im Überschuss vorliegt. Das erhaltene UV-Vis-NIR-Spektrum wurde mit den Spektren der isolierten Cu^{II}-Komplexe aus Abbildung 3.10 übereinander abgebildet (Abbildung 3.16). Daraus lässt sich bei Vergleich der Absorptionsmaxima keine eindeutige Aussage treffen, wie sehr sich die Komplexkonzentrationen voneinander unterscheiden. Auch das Massenspektrum (HR-ESI, siehe Anhang C) lässt vermuten, dass beide Cu^{II}-Komplexe in ähnlichen Konzentrationen vorliegen und damit ähnliche Stabilitäten aufweisen.

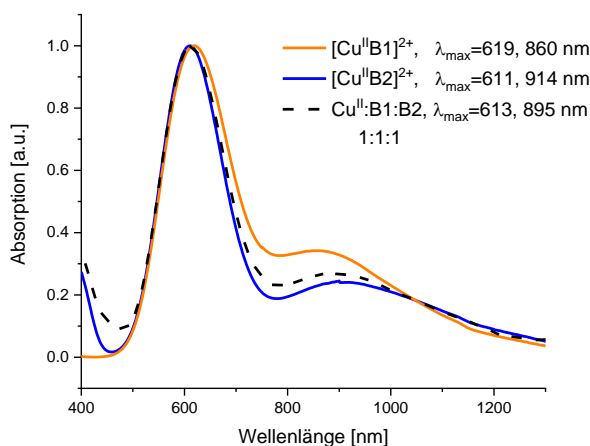


Abbildung 3.16: UV-Vis-NIR Spektren von Reaktionslösung Cu^{II}:**B1**:**B2** 1:1:1 im Vergleich zu **[Cu^{II}(B1)]Cl₂** und **[Cu^{II}(B1)]Cl₂** in H₂O.

3.1.4 Fazit

Die experimentell erhaltenen Kristallstrukturen und die berechneten Strukturen der Kupfer(II)-Komplexe sowie die ESR-Daten zeigen wie erwartet, dass die Substitution eines Picolyls im Liganden durch einen Pyridazin-Rest die Verdrehung innerhalb der Ebene N³-N⁷-N^{pic1}-N^{pic2/pdz} reduziert. Der Energiegewinn, der aus der kleineren Spannung resultiert, wird jedoch durch die schlechteren Donoreigenschaften des Pyridazin-Restes kompensiert. Die geringere Basizität von Pyridazin verglichen zu Pyridin (pK_s=2.33 vs. 5.23) spiegelt sich, wenn auch weniger deutlich, im Liganden **B2** verglichen zu **B1** wider (pK_s=6.07 vs. 6.94). Auch bei der spektrophotometrischen Untersuchung lässt sich dies durch eine größere Aufspaltung des Übergangs d_{z²}→d_{x²-y²} für **Cu^{II}-B1** erkennen. Die Kupfer(II/I)-Redoxpotentiale beider Liganden sind nahezu identisch mit -0.78 V für **B2** und -0.76 V für **B1**; diese können aufgrund unterschiedlicher Cu^I-Stabilitätskonstanten jedoch nicht mit den entsprechenden log K_{Cu(II)}-Werten korreliert werden. Die Kompensation des sterischen Effekts zeigt sich vor allem in den Kupfer(II)-Stabilitäten, die für **Cu^{II}-B1** sogar leicht höher sind. Auch ein direkter Vergleich, bei dem **B1**, **B2** und Cu^{II} im Verhältnis 1:1:1 zur Reaktion gebracht wurden, zeigt eine ähnliche Stabilität beider Cu^{II}-Komplexe. Die erwartete deutlich höhere Cu^{II}-Komplexstabilität durch Substitution eines Pyridyls durch ein Pyridazyl im Liganden tritt also nicht auf.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei der Entwicklung von Chelatoren zur Erhöhung der Komplexstabilität, die durch Änderung der Komplexgeometrie erfolgen soll, der Aspekt der Basizität der veränderten Donorgruppen nicht unterschätzt werden sollte.

3.2 Funktionalisierung von Hbispa^{1a} und Kopplung an Vektor

Die von COMBA *et al.* entwickelten sechszähligen Bispa-Liganden (N₅O) **B4**, **B5** und **B6**, die aufgrund einer deprotonierten Picolinsäure-Donorgruppe einfach negativ geladen im Kupfer(II)-Komplex vorliegen (Gesamtladung +1), wurden in vorangehenden Arbeiten bereits auf ihre Eignung als PET-Chelatoren getestet.^[84-85,132] Verglichen zu anderen Bispidin-Liganden, wie beispielsweise die in Kapitel 3.1 untersuchten Chelatoren **B1** oder **B2**, weisen ihre Komplexe eine bemerkenswert hohe Stabilität auf, die vergleichbar ist mit literaturbekannten makrocyclischen Chelatoren für Cu^{II} (siehe Tabelle 3.6).

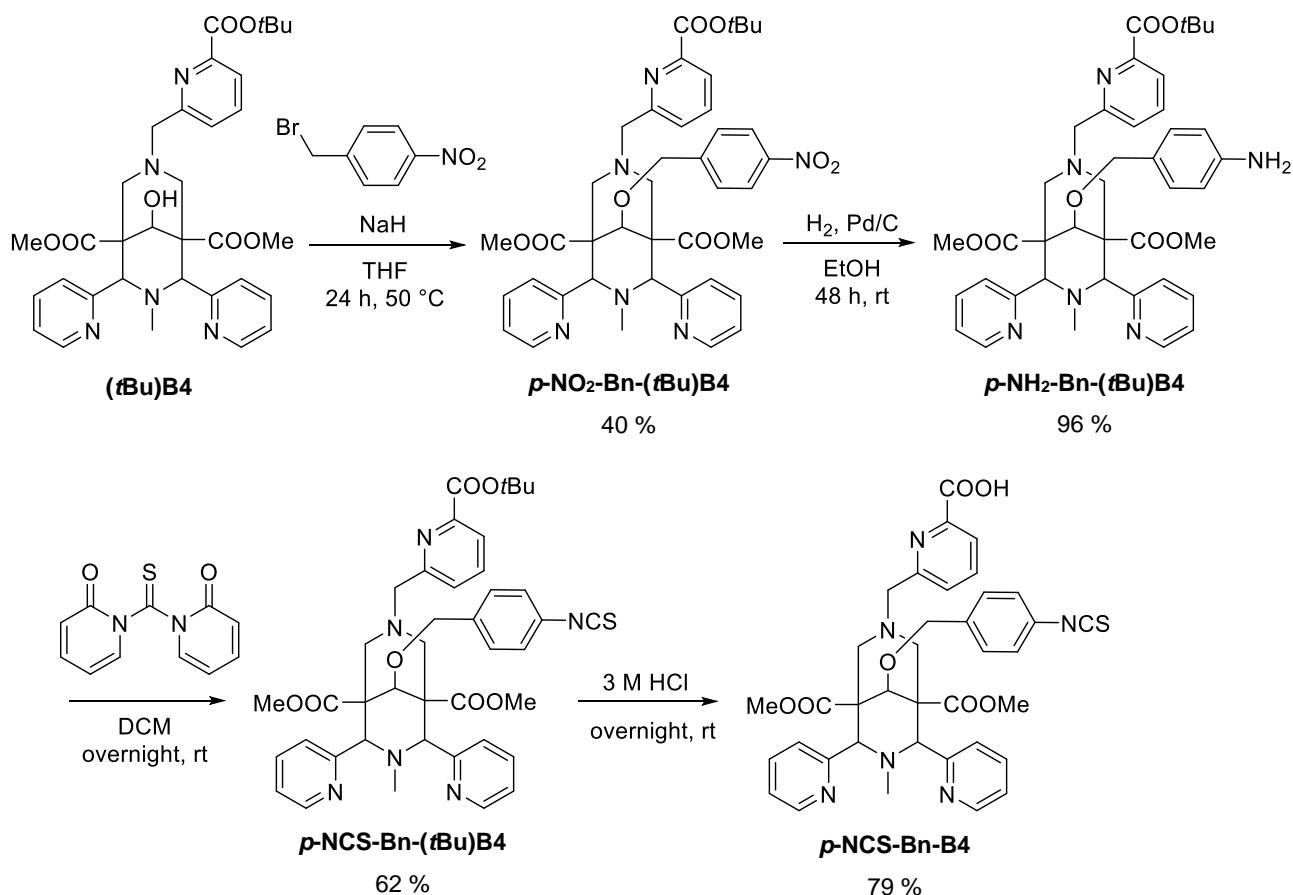
Tabelle 3.6: Vergleich von log K_{CuL}- und pCu_{7.4}-Werten von ausgewählten Chelatoren.

Ligand L	log K _{CuL}	pCu _{7.4}	Quelle
Hbispa ^{1a} (B4)	18.88	19.3	[84]
(<i>p</i> -MeO)Hbispa ^{1a} (B5)	19.63	20.0	[132]
Hbispa ^{1b} (B6)	19.44	18.7	[84]
N ₂ Py ₄ (B1)	14.54	15.4	
N ₂ Py ₃ Pdz (B2)	12.74	13.7	
H ₂ dedpa	19.16	18.5	[82-83]
NOTA	21.63	18.2	[75]
DOTA	22.72	17.6	[76]
DO1PA	24.01	20.0	[80]
TETA	21.87	16.7	[76]
TE1PA	25.5	19.6	[80]

Die isomeren Liganden **B4** und **B6** wurden außerdem *in vitro* und *in vivo* radiochemisch evaluiert (u.a. Challenge-Experimente, Bestimmung der Lipophilie, Bioverteilungsstudien in Ratten) mit dem Ergebnis, dass beide ⁶⁴Cu^{II}-Komplexe vielversprechende Eigenschaften als ⁶⁴Cu-PET-Tracer aufweisen.^[85] Aufgrund des leicht höheren pCu_{7.4}-Wertes und der höheren Hydrophilie des Cu^{II}-**B4** Komplexes, scheint das Isomer **B4** im Hinblick auf die radiopharmazeutische Anwendung einen leichten Vorteil zu besitzen. Deshalb wurde in dieser Arbeit die Entwicklung dieses Liganden zum Radiotracer durch Funktionalisierung und Kopplung an einen Vektor fortgeführt.

3.2.1 Synthese des funktionalisierten Liganden

Der Ligand (**tBu**)**B4** wurde nach literaturbekannter Vorschrift hergestellt.^[84] Ähnlich wie viele bekannte BFCs, z.B. *p*-SCN-Bn-DOTA, *p*-SCN-Bn-NOTA, *p*-SCN-Bn-1B-DTPA, *p*-SCN-Bn-CHX-A“-DTPA, *p*-SCN-Bn-H4octapa, 3*p*-C-DEPA-NCS,^[97,143-152] sollte der Ligand in dieser Arbeit mit Bn-*p*-NCS über eine Etherbindung an der OH-Gruppe funktionalisiert werden, um eine einfache Kopplung über eine Thioharnstoff-Bindung, z.B. an ein Peptid, zu ermöglichen (siehe Schema 3.2). Hierzu wurde im ersten Schritt 4-Nitrobenzylbromid in einer nucleophilen Substitutionsreaktion unter Schutzgas eingeführt und ***p*-NO₂-Bn-(tBu)B4** mittels Flash-Chromatographie gereinigt (Abbildung 3.17 links). Die Nitrogruppe wurde dann durch Reaktion mit H₂ über Pd/C in EtOH zu einer Aminogruppe reduziert. Um zur Überführung der Amino- in die Isothiocyanatgruppe das Arbeiten mit dem geläufigen, jedoch giftigen Thiophosgen zu vermeiden, wurde stattdessen 1,1'-Thiocarbonyldi-2(1*H*)-pyridon^[153] in DCM verwendet und das erhaltene ***p*-NCS-Bn-(tBu)B4** mittels Flash-Chromatographie gereinigt (Abbildung 3.17 rechts). Die *tert*-Butyl-Schutzgruppe der Picolinsäure wurde schließlich mit 3 M HCl entfernt und das Produkt ***p*-NCS-Bn-B4** nach Reinigung mittels HPLC als TFA-Salz erhalten (Abbildung 3.18).



Schema 3.2: Synthese des funktionalisierten Liganden ***p*-NCS-Bn-B4**.

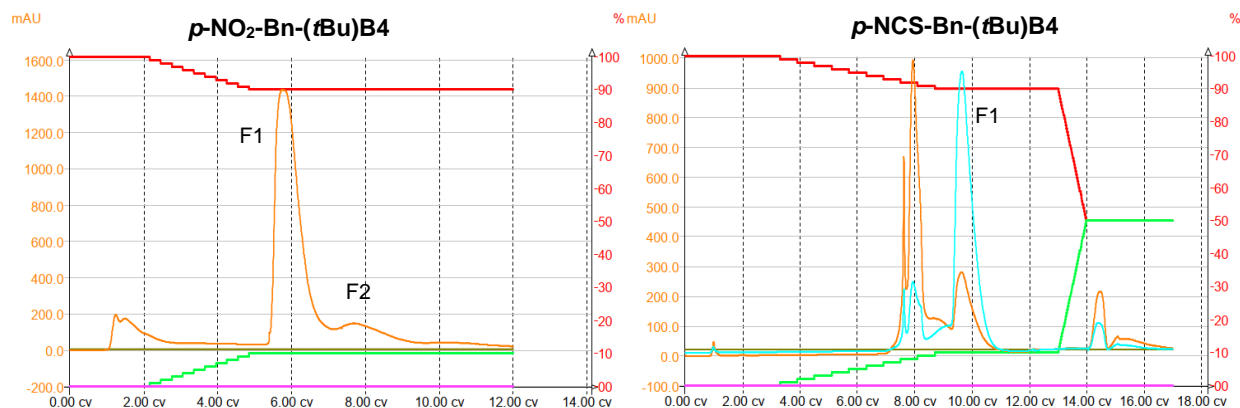


Abbildung 3.17: Flash-Chromatogramme der Reinigung von **p-NO₂-Bn-(tBu)B₄** (links) und **p-NCS-Bn-(tBu)B₄** (rechts). Säule: Dryload 120 g, gepackt mit Silica (60, 230-400 mesh, 40-63 µm). Lösungsmittel: A: DCM (rot) B: MeOH (grün). Flussrate: 46 mL/min. Links: Gradient: 2 cv 100 % A, 3 cv 100-90 % A, 7 cv 90 % A. Absorption bei 264 nm. Signale: F1: **p-NO₂-Bn-(tBu)B₄**, F2: Gemisch aus **p-NO₂-Bn-(tBu)B₄** und **(tBu)B₄**. Rechts: Gradient: 3 cv 100 % A, 6 cv 100-90 % A, 4 cv 90 % A. Absorption bei 295 nm (blau) und 267 nm (orange). Signal: F1: **p-NCS-Bn-(tBu)B₄**.

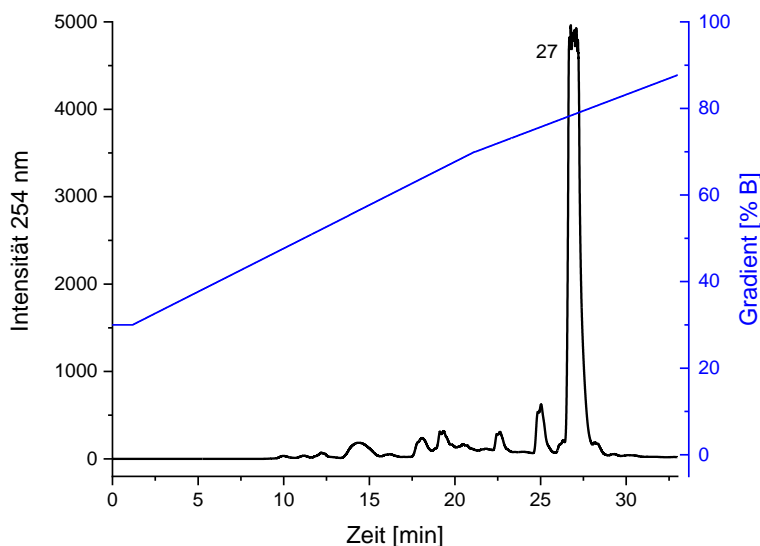


Abbildung 3.18: HPLC-Chromatogramm der Reinigung von **p-NCS-Bn-B₄**. Säule: Gemini C18 250x30 mm. Lösungsmittel: A: H₂O 0.1 % H(TFA), B: MeCN 0.1 % H(TFA). Gradient: 30-70 % B in 20 min, 70-100 % B in 20 min. Flussrate: 10 mL/min. Substanzmenge: 5 mg in 250 µL H₂O + 250 µL MeCN. Signal t_R=27 min **p-NCS-Bn-B₄**.

3.2.2 Synthese des Ligand-Peptid-Konjugats

Ein Protokoll zur Kopplung eines Tyr³-Octreotate (Y₃-TATE) Derivats an den funktionalisierten Liganden und zur anschließenden Entschützung wurde entwickelt. Eingesetzt wurde das cyclische Peptid **V1** (bezogen von BIOSYNTAN GmbH, Berlin), dessen funktionelle Gruppen (primäre Amine, Alkoholgruppen) bis auf die freie Aminogruppe am N-Terminus Boc- bzw. *t*Bu-geschützt vorliegen (Abbildung 3.19). Tyr³-Octreotate ist ein Analogon des Peptidhormons Somatostatin (SST), dessen Target SST-Rezeptoren (SSTR) in verschiedenen Tumortypen

überexprimiert wird.^[154-156] Bisher wurde dieses Peptid mittels Peptidkopplung an ein in der COMBA-Gruppe hergestelltes Bispidin geknüpft und untersucht.^[126-127,129] Die Bindung über die NCS-Gruppe dagegen, wie bei **p-NCS-Bn-B4**, ermöglicht das Arbeiten ohne Kopplungsreagentien.

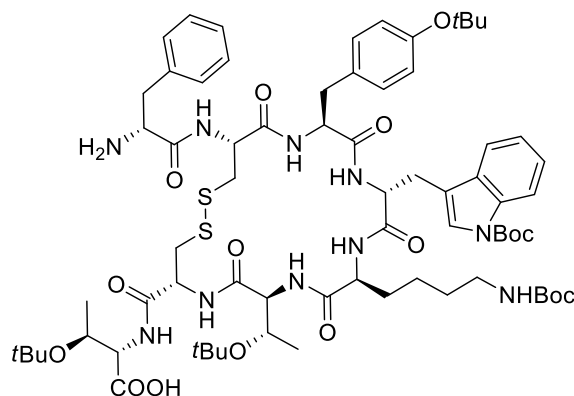
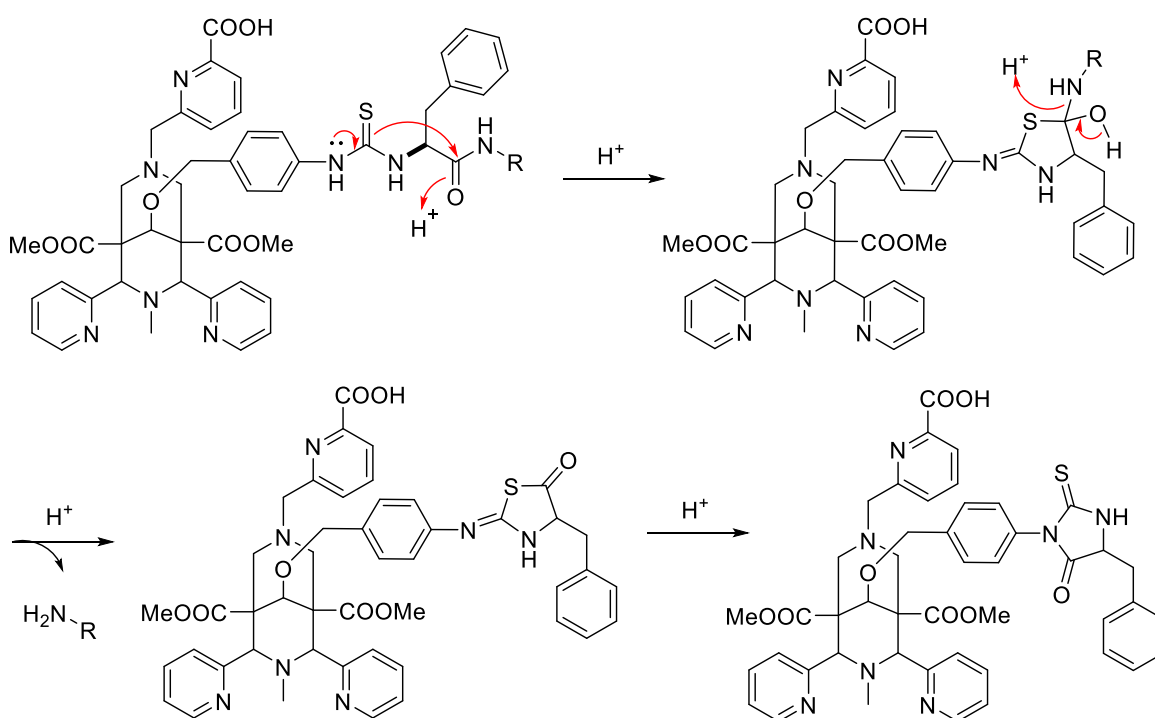


Abbildung 3.19: Eingesetztes Peptid **V1**.

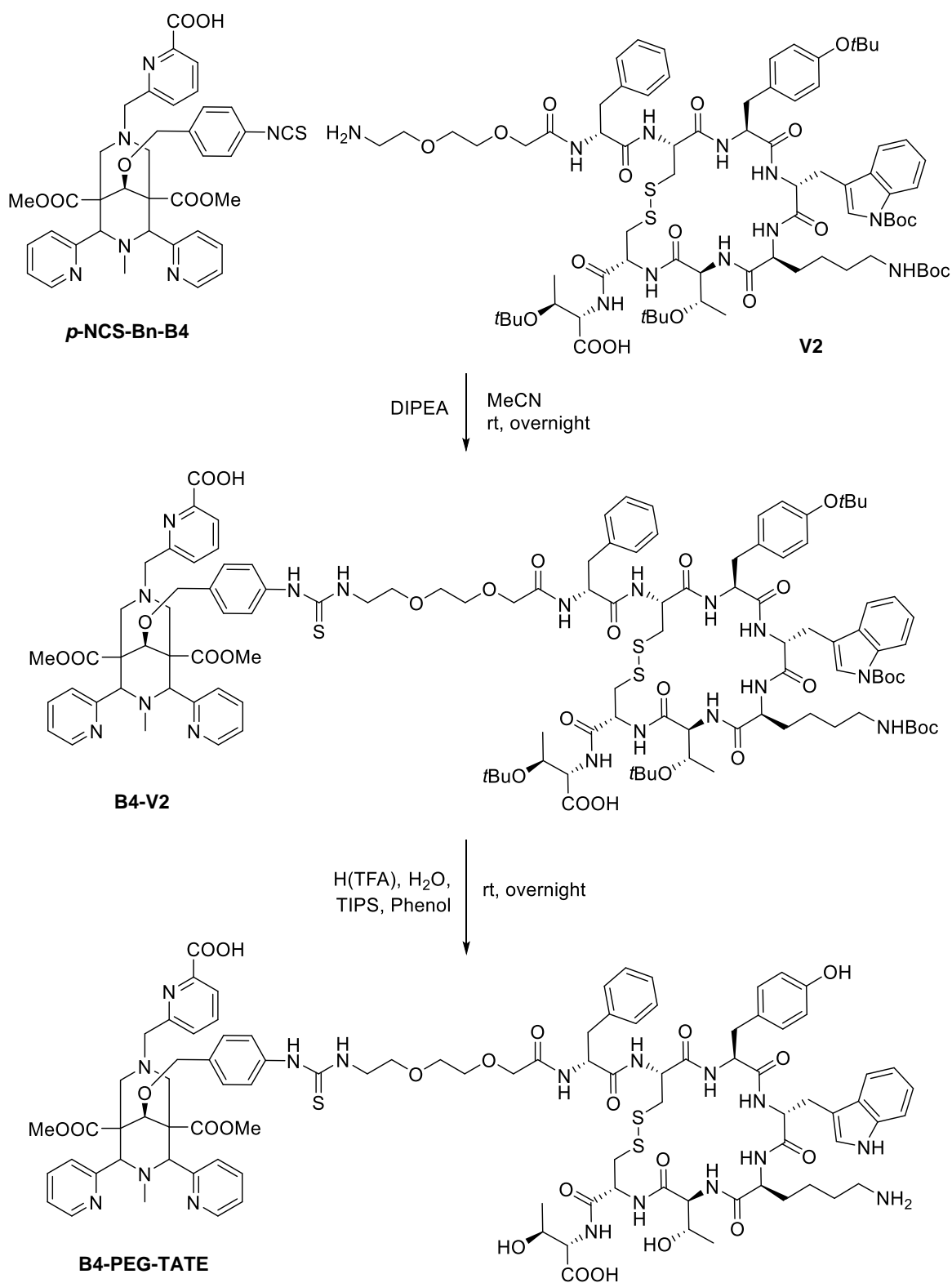
Der Ligand wurde im leicht basischen (pH 7-8) über die Isothiocyanat-Gruppe an den N-Terminus des Peptids unter Bildung einer Thioharnstoff-Bindung gekoppelt. Die Schutzgruppen können im nächsten Schritt mit einer Säure, z.B. H(TFA), entfernt werden. Dadurch, dass die Thioharnstoff-Bindung über das α -Amin des Peptids gebildet wurde, kann es jedoch bei sauren Bedingungen zum Edman-Abbau und somit zur Abspaltung der terminalen Aminosäure vom Peptid kommen (siehe Schema 3.3).^[157-158]



Schema 3.3: Schematische Darstellung des Edman-Abbaus im Ligand-Peptid-Konjugat.

Um dies zu verhindern, wurde versucht, die Schutzgruppen alternativ mit einer Lewis-Säure zu entschützen, was in der Literatur für ähnliche säurelabile Gruppen als milde Entschützungs-Variante bekannt ist.^[159] Die Lewis-Säure Trimethylsilyliodid (TMSI), mit der sich NBoc- und *t*Bu-Ether-Schutzgruppen entfernen lassen,^[160-161] wurde zunächst am funktionalisierten Liganden getestet, um die zusätzliche Abspaltung des Linkers über die Etherbindung auszuschließen. Die Reaktion mit TMSI wurde in MeCN durchgeführt, mit dem Ergebnis, dass der funktionalisierte Ligand nach 96 h Rühren bei Raumtemperatur stabil blieb. Nach der erfolgreichen Kopplung von **p-NCS-Bn-B4** an **V1** wurde diese Reaktion analog mit dem Konjugat durchgeführt. Bereits nach 4 h Rühren bei Raumtemperatur konnten jedoch die Produkte des Edman-Abbaus beobachtet werden. Alle oben genannten Reaktionen wurden qualitativ mittels HPLC und MALDI-MS analysiert. Da die Entschützung des Konjugats mit der Thioharnstoff-Bindung am α -Amin selbst bei milden Bedingungen unter Verwendung von TMSI zum Edman-Abbau führt, wurde diese Syntheseroute nicht weiter verfolgt.

Stattdessen wurde entschieden, ein TATE-Derivat mit einem PEG-Spacer am α -Amin (**V2** ebenfalls von BIOSYNTAN GmbH bezogen) für die Kopplung zu verwenden, um die Stabilität des Konjugats zu erhöhen. Zunächst wurde **p-NCS-Bn-B4** bei Raumtemperatur in wasserfreiem MeCN und DIPEA als Base (pH 7-8) an das TATE-Derivat **V2** gekoppelt. Das geschützte Konjugat **B4-V2** wurde mittels HPLC gereinigt (Abbildung 3.20 oben) und massenspektrometrisch (MALDI, siehe Anhang C, Abbildung C.2) identifiziert. Im nächsten Schritt wurde das Konjugat in einem Gemisch aus H(TFA) und Wasser gelöst, Triisopropylsilan (TIPS) und Phenol wurden in katalytischen Mengen zugegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Das Produkt **B4-PEG-TATE** wurde mittels HPLC gereinigt (Abbildung 3.20 unten) und massenspektrometrisch (ESI, siehe Anhang C, Abbildung C.3) nachgewiesen. Bei der Kopplungsreaktion zu **B4-V2** entstand bei Wiederholung der Reaktion (Hochskalierung zu größerem Ansatz) das Problem, dass das Reaktionsgemisch zweiphasig wurde (DIPEA, MeCN) und sich der pH nur schwer einstellen ließ. Infolgedessen fand die Reaktion nicht vollständig statt und das Peptid **V2** musste aus dem Reaktionsgemisch mittels HPLC rückgewonnen werden. Aus diesem Grund konnte **B4-PEG-TATE** für spätere auswertbare Radiomarkierungsexperimente nicht in ausreichender Menge synthetisiert werden (siehe Kapitel 3.2.3).



Schema 3.4: Kopplung von **p-NCS-Bn-B4** an das TATE-Derivat **V2** und anschließende Entschützung des Konjugats **B4-V2** zu **B4-PEG-TATE**.

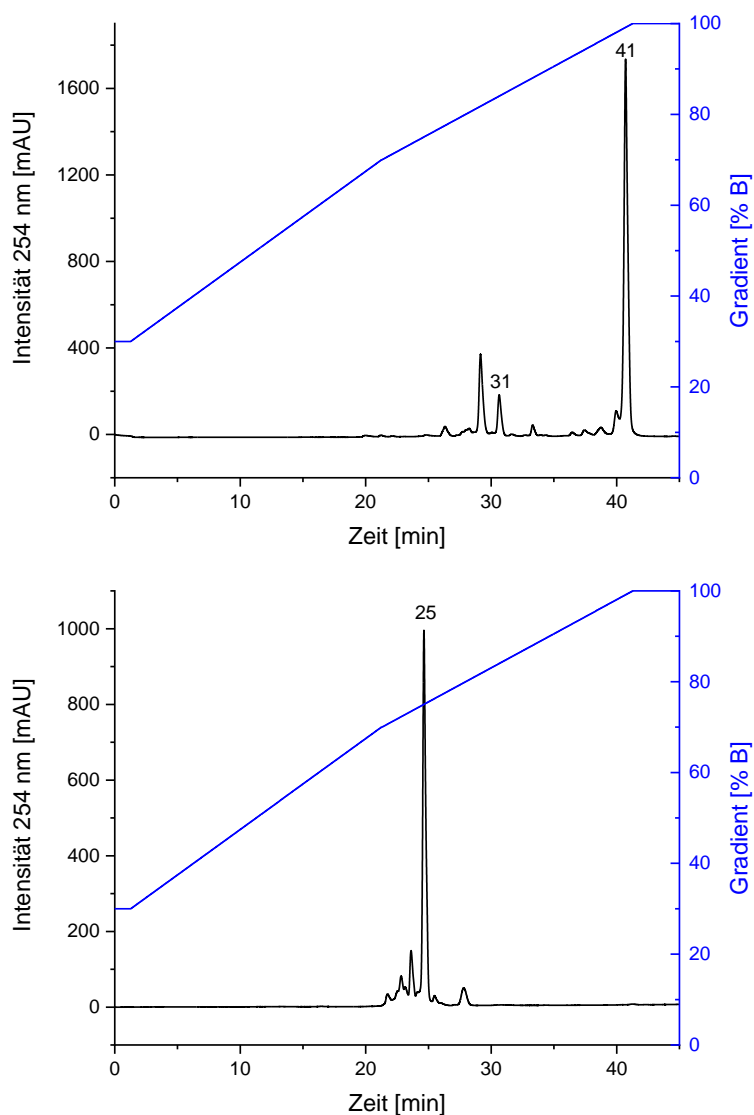


Abbildung 3.20: HPLC-Chromatogramm des geschützten (oben) und des entschützten (unten) **B4-PEG-TATE**-Konjugats. Säule: Gemini C18 250×10 mm. Lösungsmittel: A: H₂O 0.1 % H(TFA), B: MeCN 0.1 % H(TFA). Gradient: 30-70 % B in 20 min, 70-100 % B in 20 min. Flussrate: 1 mL/min. Oben: Substanzmenge: 0.1 mg in 20 µL H₂O:MeCN 5:7. $t_R=31$ min **p-NCS-Bn-B4**, $t_R=41$ min **B4-V2**. Unten: Substanzmenge: 0.1 mg in 50 µL H₂O:MeCN 1:1. $t_R=25$ min **B4-PEG-TATE**.

3.2.3 Radiomarkierung mit ⁶⁴Cu^{II}

Mit dem funktionalisierten Liganden **p-NCS-Bn-B4** und dem Konjugat **B4-PEG-TATE** wurden daraufhin erste Radioexperimente durchgeführt, um das Markierungsverhalten und die Stabilität der ⁶⁴Cu^{II}-Komplexe gegen EDTA zu untersuchen. Hierzu wurden unterschiedliche Mengen des Ligands bzw. des Konjugats in MES-Puffer (pH 5.5) mit 10 MBq [⁶⁴Cu]CuCl₂ bei 25 °C zur Reaktion gebracht.

Die radiochemische Ausbeute (RCY) der Proben mit 10, 5, 1 und 0.5 µg Ligand wurde nach 5 min und 1 h bestimmt und die Stabilität gegen EDTA im Überschuss 1 h und 18 h nach Zugabe untersucht. Hierfür wurde jeweils ein Aliquot der Reaktionslösung entnommen und mittels Radio-DC evaluiert, indem die Radiosignale auf den DC-Platten integriert wurden (siehe auch Anhang D). Außerdem wurde die Retentionszeit des markierten Liganden mittels Radio-HPLC bestimmt und die Auswertung der Radio-DCs qualitativ bestätigt (siehe Abbildung 3.21).

Für die Proben 1-3 (10, 5, 1 µg) ist die Komplexierung bereits nach 5 min fast vollständig, Probe 4 (0.5 µg) erreicht nach 1 h nur knapp 60 % RCY, was sich durch eine zu geringe Konzentration des Liganden in der Probe erklären lässt. Bemerkenswert ist, dass die radiochemische Ausbeute nach Zugabe von EDTA sogar noch minimal steigt. Dies kann entweder daran liegen, dass die Ausbeute mit der Zeit weiter steigt (unter der Annahme, dass EDTA als schwächerer Chelator keinen Einfluss darauf hat), oder an systematischen Fehlern beim Auswerten (Integrieren der Radiosignale). Da sich nach Zugabe von EDTA kein zusätzliches [⁶⁴Cu][Cu^{II}(EDTA)]-Signal bildet, ist ersteres wahrscheinlich. Generell lässt sich also erkennen, dass [⁶⁴Cu][Cu^{II}(**p-NCS-Bn-B4**)] stabil gegen EDTA als Konkurrenzligand ist. Für eine Bestimmung der spezifischen Aktivität und den Vergleich mit dem radiomarkierten nicht-funktionalisierten Liganden **B4** müssen diese Ergebnisse zum einen reproduziert werden, zum anderen sind weitere Markierungsexperimente mit höheren Aktivitäten notwendig. Diese Tests dienen einer qualitativen ersten Einschätzung des Markierungsverhaltens.

Für die Radio-HPLC-Analyse wurde eine Probe mit 10 µg Ligand + 1 MBq [⁶⁴Cu]CuCl₂ nach 10 min injiziert (Details siehe Abbildung 3.21). Wie aufgrund der geringeren Aktivität des Kupfers im Gegensatz zur Radio-DC-Analyse erwartet, gibt es ein Hauptsignal bei einer Retentionszeit von t_R=23 min, das dem markierten Liganden [⁶⁴Cu][Cu^{II}(**p-NCS-Bn-B4**)] entspricht.

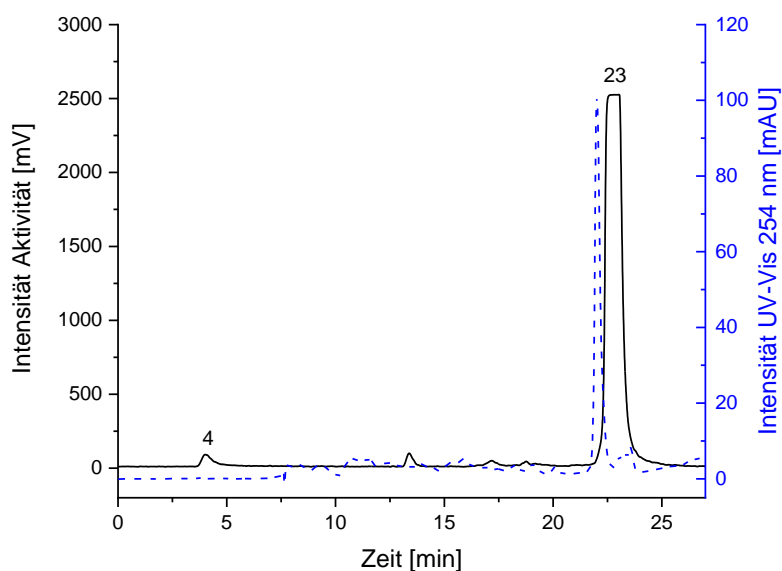
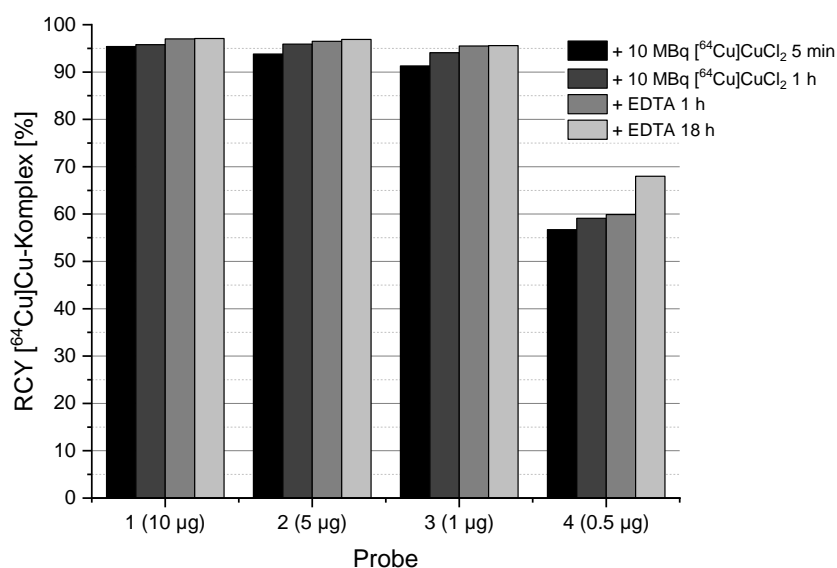


Abbildung 3.21: Oben: Auswertung Radio-DCs mit Bestimmung der radiochemischen Ausbeute (RCY) der Reaktion von **p-NCS-Bn-B4** mit $[^{64}\text{Cu}]\text{CuCl}_2$ nach 5 min und 1 h sowie nach Zugabe von einem Überschuss EDTA nach 1 h und 18 h. Unten: Radio-HPLC-Chromatogramm der Reaktion von 10 µg **p-NCS-Bn-B4** + 1 MBq $[^{64}\text{Cu}]\text{CuCl}_2$ nach 10 min. Säule: Phenomenex Aqua C18 250×4.6 mm. Lösungsmittel: A: H₂O 0.1 % H(TFA), B: MeCN 0.1 % H(TFA). Gradient: 0-70 % B in 20 min, 70-100 % B in 2 min, 100 % B 5 min. Flussrate: 1 mL/min. $t_R=4$ min $[^{64}\text{Cu}]\text{CuCl}_2$, $t_R=23$ min $[^{64}\text{Cu}][\text{Cu}^{\text{II}}(\text{p-NCS-Bn-B4})]$.

Analog wurde die radiochemische Ausbeute einer Probe mit 30 µg **B4-PEG-TATE** nach 30 und 60 min bestimmt und die Stabilität gegen EDTA im Überschuss 19 h nach Zugabe mittels Radio-DC untersucht (siehe Abbildung 3.22). Proben mit 10, 5 und 1 µg Konjugat wurden ebenso radiomarkiert, diese konnten aufgrund der geringen Konzentration jedoch nicht ausgewertet werden (siehe Anhang D für alle Daten). Für eine Wiederholung der Markierungsexperimente mit höherer Konzentration war zu diesem Zeitpunkt kein weiteres Konjugat verfügbar. Nach 30 min beträgt die radiochemische Ausbeute 78 %, die mit der Zeit sinkt: auf 77 % nach 1 h bzw. auf 74 % nach 3 h. Zugabe von EDTA führt zu Dekomplexierung, nach 19 h sind nur noch 4 % des Konjugats radiomarkiert und ein zusätzliches Signal entsteht, das dem $[^{64}\text{Cu}][\text{Cu}^{\text{II}}(\text{EDTA})]$ -Komplex entspricht. Dies deutet daraufhin, dass das markierte Konjugat weniger stabil ist als der markierte Ligand und mit der Zeit bzw. durch EDTA als Konkurrenzligand dekomplexiert wird. Für eine aussagekräftige Bewertung muss jedoch auch in diesem Fall das Ergebnis reproduziert werden. Außerdem sind weitere Markierungsexperimente mit höheren Aktivitäten von ^{64}Cu und höheren Konzentrationen des Konjugats notwendig, um die spezifische Aktivität zu bestimmen. 30 µg Substanz entsprechen ca. 10-15 nmol (je nach Grad der Protonierung und Anzahl an TFA als Gegenionen), womit die Konzentration in der Reaktionslösung mit 100-150 µM in derselben Größenordnung liegt wie bei den Experimenten mit **p-NCS-Bn-B4**. Erfahrungsgemäß weisen bereits an Vektoren gekoppelte BFCs geringere spezifische Aktivitäten auf als die BFCs selbst, welche demnach durch Markierungen mit einer größeren Menge an Konjugat zu bestimmen sind.

Die Retentionszeit des radiomarkierten Konjugats (10 µg Konjugat + 20 MBq $[^{64}\text{Cu}]\text{CuCl}_2$, 24 h) wurde außerdem mittels Radio-HPLC bestimmt. Hier wurden, entsprechend der Radio-DC-Auswertung, zwei Signale erwartet: das des radiomarkierten Konjugats und das des freien ^{64}Cu . Neben dem Signal für $[^{64}\text{Cu}]\text{CuCl}_2$ bei einer Retentionszeit von $t_{\text{R}}=4$ min wurden jedoch zwei weitere bei 17 und 19 min beobachtet. Hier muss beachtet werden, dass die DC- und HPLC-Resultate (siehe Anhang D und Abbildung 3.22) aufgrund verschiedener stationärer und fester Phasen nicht direkt miteinander verglichen werden können. Es ist möglich, dass die HPLC-Bedingungen entweder zur Auftrennung von radiomarkiertem Konjugat und einer Verunreinigung (z.B. Komplex-Fragment) führen, die bei den DC-Bedingungen nicht zu erkennen war oder sich erst nach längerer Inkubationszeit gebildet hat (3 h für DC- vs. 24 h für HPLC-Analyse), oder dass sie zu verschiedener Protonierung des markierten Konjugats und somit zu unterschiedlichen Retentionszeiten zweier Produktspezies führen.

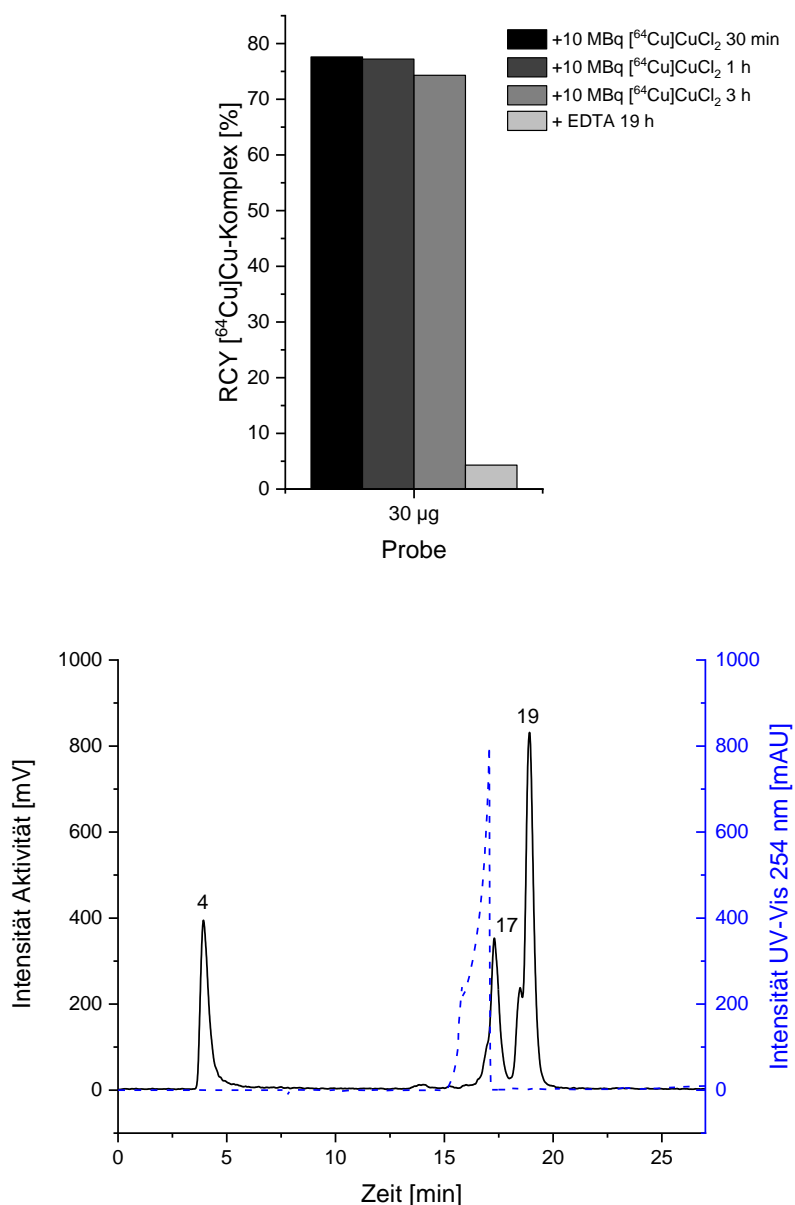


Abbildung 3.22: Oben: Auswertung Radio-DCs mit Bestimmung der radiochemischen Ausbeute der Reaktion von **B4-PEG-TATE** mit ⁶⁴CuCuCl₂ nach 30 und 60 min sowie nach Zugabe von einem Überschuss EDTA nach 19 h. Unten: Radio-HPLC-Chromatogramm der Reaktion 10 µg **B4-PEG-TATE** + 20 MBq ⁶⁴CuCuCl₂, 24 h. Säule: Phenomenex Aqua C18 250×4.6 mm. Lösungsmittel: A: H₂O 0.1 % H(TFA), B: MeCN 0.1 % H(TFA). Gradient: 0-70 % B in 20 min, 70-100 % B in 2 min, 100 % B 5 min. Flussrate: 1 mL/min. t_R=4 min [⁶⁴Cu]CuCl₂, t_R=17, 19 min möglicherweise [⁶⁴Cu][Cu^{II}(**B4-PEG-TATE**)].

3.2.4 Fazit

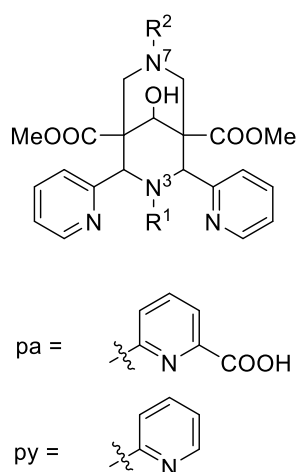
Der funktionalisierte Ligand **p-NCS-Bn-B4** wurde, ausgehend von **B4**, in vier Syntheseschritten erfolgreich hergestellt. Erste ⁶⁴Cu-Radiomarkierungsexperimente mittels Radio-DC zeigen die Stabilität von [⁶⁴Cu][Cu^{II}(**p-NCS-Bn-B4**)] gegen EDTA. Die Kopplung an das Peptid **V1** war erfolgreich, bei der Entschützung dieses Konjugats konnte aber selbst unter milden Bedingungen der Edman-Abbau, der zu einer Abspaltung des Peptids unter Verlust der N-terminalen Aminosäure führt, nicht verhindert werden. Deshalb wurde mit einem Derivat dieses Vektors, **V2**, das mit einem PEG-Spacer am α-Amin abschließt und deshalb nicht anfällig für den Edman-Abbau ist, weitergearbeitet. **p-NCS-Bn-B4** wurde an **V2** zu **B4-V2** gekoppelt, mittels HPLC gereinigt und schließlich erfolgreich zu **B4-PEG-TATE** entschützt. Aufgrund von Schwierigkeiten bei einer Wiederholung der Kopplungsreaktion mit größerem Ansatz war für eine aussagekräftige Durchführung und Auswertung der Markierungsexperimente mittels Radio-DC nicht genug Substanz **B4-PEG-TATE** vorhanden. Aufgrund dessen liefen die durchgeführten Experimente mit zu geringer Konzentration des Konjugats ab, weshalb nicht alle Proben ausgewertet werden konnten. Zur Bestimmung der spezifischen Aktivität ist deshalb eine Wiederholung mit größeren Mengen **B4-PEG-TATE** notwendig. Die Analyse mittels Radio-HPLC zeigt zwei Signale, die möglicherweise zwei verschiedenen Spezies des Konjugats entsprechen, oder aber auf eine Verunreinigung hindeuten, die mittels Radio-DC nicht zu erkennen war oder sich erst nach längerer Inkubationszeit bildet. Auch in diesem Fall muss dieses Ergebnis jedoch reproduziert und weiter untersucht werden, um eine Aussage treffen zu können.

Aktuell werden am HZDR die Reaktionen (Kopplung von **p-NCS-Bn-B4** an **V2** und Entschützung zu **B4-PEG-TATE**) sowie die Radiomarkierungsexperimente des Konjugats wiederholt. Neben der Bestimmung der spezifischen Aktivität werden, analog zur radiochemischen Untersuchung des Liganden **B4**,^[85] Challenge-Experimente mit Proteinen, z.B. Superoxid Dismutase, und humanem Blutserum durchgeführt. Außerdem wird die Lipophilie von **B4-PEG-TATE** anhand des log D_{7.4}-Wertes bestimmt, was der Einschätzung, wie schnell [⁶⁴Cu][Cu^{II}(**B4-PEG-TATE**)] wieder aus dem Organismus ausgeschieden wird, dient. Schließlich sind Kleintier-PET-Experimente mit Tumor-Mäusen (SSTR2-positives Mausmodell) geplant, um zu testen, wie spezifisch der PET-Tracer im Organismus an die Zielzellen bindet.

4 Heptadentate Bispidin-Liganden für Bi^{III}

Der generelle Aufbau der in der COMBA-Gruppe verwendeten Bispidin-Liganden, bei denen R¹ und R² (siehe Abbildung 4.1 für deren Position) einfach variiert werden kann, ermöglicht die Synthese von verschiedenzähligen Chelatoren. Das Grundgerüst der pyridin-basierten Bispidine alleine, ohne Donorgruppen an R¹ und R², stellt bereits vier N-Donoratome bereit. Je nach Art der zusätzlichen Substituenten lassen sich Zähigkeiten von fünf bis acht erreichen.^[108] Theoretisch sind auch neun- oder zehnzählige Bispidine möglich, an deren Entwicklung momentan in der Gruppe gearbeitet wird. Der achtzählige Ligand H₂bispa² (**B3**) beispielsweise, der für radiopharmazeutisch relevante Metallionen mit relativ großem Ionenradius wie Lanthanoide und Actinoide entwickelt wurde, weist vielversprechende Eigenschaften für die Komplexe [111In][In^{III}(**B3**)]⁺ und [225Ac][Ac^{III}(**B3**)]⁺ auf.^[64]

In dieser Arbeit sollten erstmals die Koordinationseigenschaften von Bi^{III}, welches aufgrund seiner Isotope ²¹²Bi und ²¹³Bi (α - und β -Zerfall) für die Radiotherapie geeignet ist, mit Bispidinen untersucht werden. Mit einem Ionenradius von 0.96-1.17 Å favorisiert es Koordinationszahlen von fünf bis zehn und weist eine hohe Affinität für N- und O-Donoratome auf.^[51-53] Verschiedene siebenzählige Liganden mit N- und O-Donoren sollten hergestellt werden, die an N³ bzw. N⁷ jeweils einen Picolinat-, und einen Pyridyl-, Carboxylat- oder Phosphonat-Rest aufweisen (siehe Abbildung 4.1 für Aufbau der Liganden). Zusätzlich sollte der achtzählige Ligand **B3** mit Picolinat-Resten an N³ bzw. N⁷ getestet werden.^[64] Damit ergeben sich Chelatoren mit folgenden Donoratomen: N₆O₂ für den achtzähligen, und N₆O₁ bzw. N₅O₂ für die siebenzähligen Liganden.



	R ¹	R ²	Donoren
B3	CH ₂ pa	CH ₂ pa	N ₆ O ₂
B7	CH ₂ pa	CH ₂ py	N ₆ O ₁
B8	CH ₂ py	CH ₂ pa	N ₆ O ₁
B9	CH ₂ pa	CH ₂ COOH	N ₅ O ₂
B10	CH ₂ COOH	CH ₂ pa	N ₅ O ₂
B11	CH ₂ pa	CH ₂ CH ₂ COOH	N ₅ O ₂
B12	CH ₂ CH ₂ COOH	CH ₂ pa	N ₅ O ₂
B13	CH ₂ pa	CH ₂ PO(OH) ₂	N ₅ O ₂
B14	CH ₂ PO(OH) ₂	CH ₂ pa	N ₅ O ₂

Abbildung 4.1: Aufbau der Liganden **B3**, **B7-B14** und Art und Anzahl der Donoratome.

Gallium(III) zählt aufgrund seiner hohen Ladung und seines kleinen ionischen Radius von 0.47-0.62 Å zu den harten Lewis Säuren. Deshalb sind auch für dieses Metallkation N- und O-Donoren (harte Lewis Basen), wie beispielsweise Carboxylat-, Phosphonat- und Amingruppen zur stabilen Komplexierung geeignet.^[56-60] Da Ga^{III} typischerweise eine Koordinationszahl (*coordination number*, CN) von 6 aufweist, sind die in Abbildung 4.1 aufgeführten sieben- bzw. achtzähligen Liganden für eine Komplexierung nicht optimal; dennoch wurde versucht, mit diesen Chelatoren Ga^{III}-Komplexe herzustellen, um die Position des Metallzentrums in der Kavität zu untersuchen und herauszufinden, welche Donoren zum Erreichen der favorisierten CN=6 koordinieren.

4.1 Geometrieoptimierung

Zur Vorhersage der Komplexgeometrien der Bismut(III)- und Gallium(III)-Komplexe der oben genannten Liganden wurden vor der Synthese Geometrieoptimierungen mit DFT-Rechnungen durchgeführt. Für die Bi^{III}-Komplexe (Tabelle 4.1) wurden das B3LYP-Funktional und ein DZP-Basissatz verwendet, der im Gegensatz zu def2-TZVP weit weniger rechenaufwendig und aufgrund der Elektronenkonfiguration von Bi^{III} für diese vorläufigen Untersuchungen besser geeignet ist.^[135-138,162] Für die Ga^{III}-Komplexe (Tabelle 4.2) dagegen wurden Geometrieoptimierungen mit beiden erwähnten Basissätzen durchgeführt, um die Eignung von DZP aufgrund fehlender Erfahrungswerte für Bispidin-Systeme einzuschätzen. Zusätzlich zu den Bindungslängen zwischen dem Metall und den Donoratomen (D) wurde die Energiedifferenz E_{rel} zwischen den jeweiligen Konstitutionsisomeren (**B7-B8**, **B9-B10**, **B11-B12**, **B13-B14**) bestimmt. In beiden Tabellen sind zudem die geometrieoptimierten Strukturen dargestellt (Ga: DZP-Basissatz).

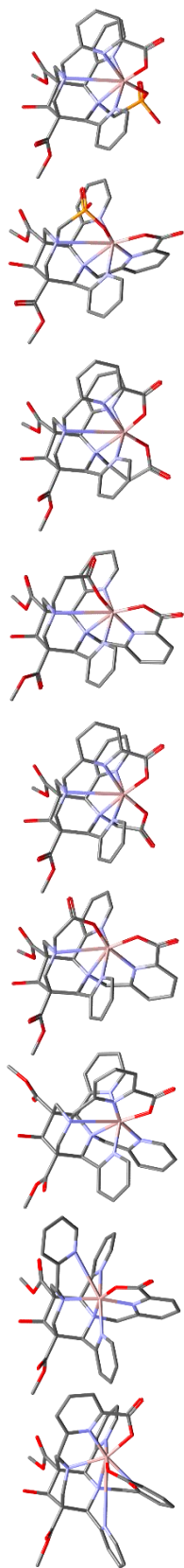
Die berechneten Strukturen der Bi^{III}-Komplexe (Liganden **B7-B14**) zeigen, dass der Abstand zwischen Bi^{III} und dem N-Atom eines der seitlichen Pyridyl-Reste knapp unter bzw. deutlich über 3 Å liegt (in der Tabelle grau hinterlegt). Dies deutet darauf hin, dass die Kavität dieser Liganden nicht perfekt auf das Bi^{III}-Kation zugeschnitten ist. Nur bei **B3** ist der Abstand Bi-N⁷ mit 2.95 Å relativ lang. Dennoch wird das Kation gut von allen Liganden umschlossen und nach außen hin abgeschirmt. Alle Konstitutionsisomere unterscheiden sich energetisch nur wenig voneinander (11-23 kJ mol⁻¹), wobei in allen Fällen das Isomer mit dem Picolinsäure-Rest an N³ das leicht stabilere zu sein scheint.

Tabelle 4.1: DFT-Geometrieoptimierung der Bi^{III}-Bispidin-Komplexe (B3LYP Funktional, DZP Basissatz, Gasphase). Bindungslängen zwischen Bismut und Donoratomen (D) in Å und relative Energien E_{rel} der Isomere zueinander. Notation Bi-D(N³)(N): Abstand von Bi zu N-Donor des Substituenten an N³.

Liganden	B3	B7	B8	B9	B10	B11	B12	B13	B14
Donoren	N ₆ O ₂	N ₆ O ₁	N ₆ O ₁	N ₅ O ₂	N ₅ O ₂	N ₅ O ₂	N ₅ O ₂	N ₅ O ₂	N ₅ O ₂
Bindungslängen [Å]									
Bi-N ³	2.796	2.678	2.658	2.792	2.67	2.819	2.761	2.816	2.760
Bi-N ⁷	2.953	2.569	2.610	2.545	2.74	2.651	2.785	2.655	2.784
Bi-N ^{py1}	2.747	2.948	3.013	3.123	2.958	3.129	3.081	3.114	3.036
Bi-N ^{py2}	2.669	2.354	2.389	2.348	2.421	2.317	2.378	2.322	2.374
Bi-D(N ³)(N)	2.315	2.376	2.408	2.445	-	2.473	-	2.467	-
Bi-D(N ³)(O)	2.259	2.199	-	2.189	2.13	2.190	2.130	2.184	2.125
Bi-D(N ⁷)(N)	2.611	2.544	2.419	-	2.489	-	2.494	-	2.493
Bi-D(N ⁷)(O)	2.200	-	2.203	2.178	2.194	2.154	2.192	2.148	2.188
Energien									
E [Hartrees]	-22376.82	-22188.54	-22188.53	-22129.7	-22129.69	-22169.01	-22169	-22508.86	-22508.85
E _{rel} [kJ mol ⁻¹]	-	0	11	0	22	0	23	0	19

Tabelle 4.2: DFT-Geometrieoptimierung der Ga^{III}-Bispidin-Komplexe (B3LYP Funktional, DZP Basissatz bzw. def2-TZVP Basissatz, Gasphase). Bindungslängen zwischen Gallium und Donoratomen (D) in Å und relative Energien E_{rel} der Isomere zueinander.

Notation Ga-D(N³)(N): Abstand von Ga zu N-Donor des Substituenten an N³.



Liganden	B3		B7		B8		B9		B10		B11		B12		B13		B14	
	N ₆ O ₂	DZP	N ₆ O ₁	DZP	N ₆ O ₁	DZP	N ₅ O ₂	DZP	N ₅ O ₂	DZP	N ₅ O ₂	DZP	N ₅ O ₂	DZP	N ₅ O ₂	DZP	N ₅ O ₂	DZP
Ga-N³	2.895	2.929	2.221	2.225	2.303	2.310	2.526	2.576	2.299	2.312	2.528	2.548	2.304	2.335	2.583	2.615	2.394	2.392
Ga-N⁷	2.300	2.325	2.128	2.14	3.108	3.108	3.078	3.036	3.373	3.359	3.456	3.472	3.601	3.550	3.365	3.335	3.461	3.433
Ga-N^{py1}	4.036	4.075	2.16	2.172	2.025	2.037	2.049	2.056	2.029	2.043	2.056	2.07	2.014	2.025	2.039	2.051	2.024	2.038
Ga-N^{py2}	2.345	3.106	2.098	2.113	2.053	2.067	2.051	2.062	2.062	2.076	2.044	2.053	2.026	2.041	2.035	2.044	2.032	2.033
Ga-D(N³)(N)	2.071	2.077	2.043	2.045	2.206	2.227	2.182	2.206	-	-	2.143	2.145	-	-	2.163	2.174	-	-
Ga-D(N³)(O)	1.945	1.950	1.89	1.893	-	-	1.926	1.926	1.897	1.908	1.925	1.927	1.860	1.875	1.924	1.924	1.885	1.902
Ga-D(N⁷)(N)	2.049	2.049	3.299	3.322	2.313	2.305	-	-	1.873	2.531	-	-	2.856	2.781	-	-	2.668	2.622
Ga-D(N⁷)(O)	1.975	1.979	-	-	1.888	1.891	1.876	1.880	2.565	1.879	1.876	1.883	1.865	1.871	1.876	1.885	1.868	1.876
Bindungslängen [Å]																		
Energien																		
E [Hartrees]	-4283	-4284	-4095	-4095	-4095	-4095	-4036	-4037	-4036	-4037	-4075	-4076	-4075	-4076	-4415	-4416	-4415	-4416
E_{rel} [kJ mol⁻¹]	.63	.25	.34	.91	.35	.92	.51	.06	.51	.06	.83	.40	.82	.38	.67	.30	.66	.29
			0	0	-30	-28	0	0	1	1	0	0	38	37	0	0	28	24

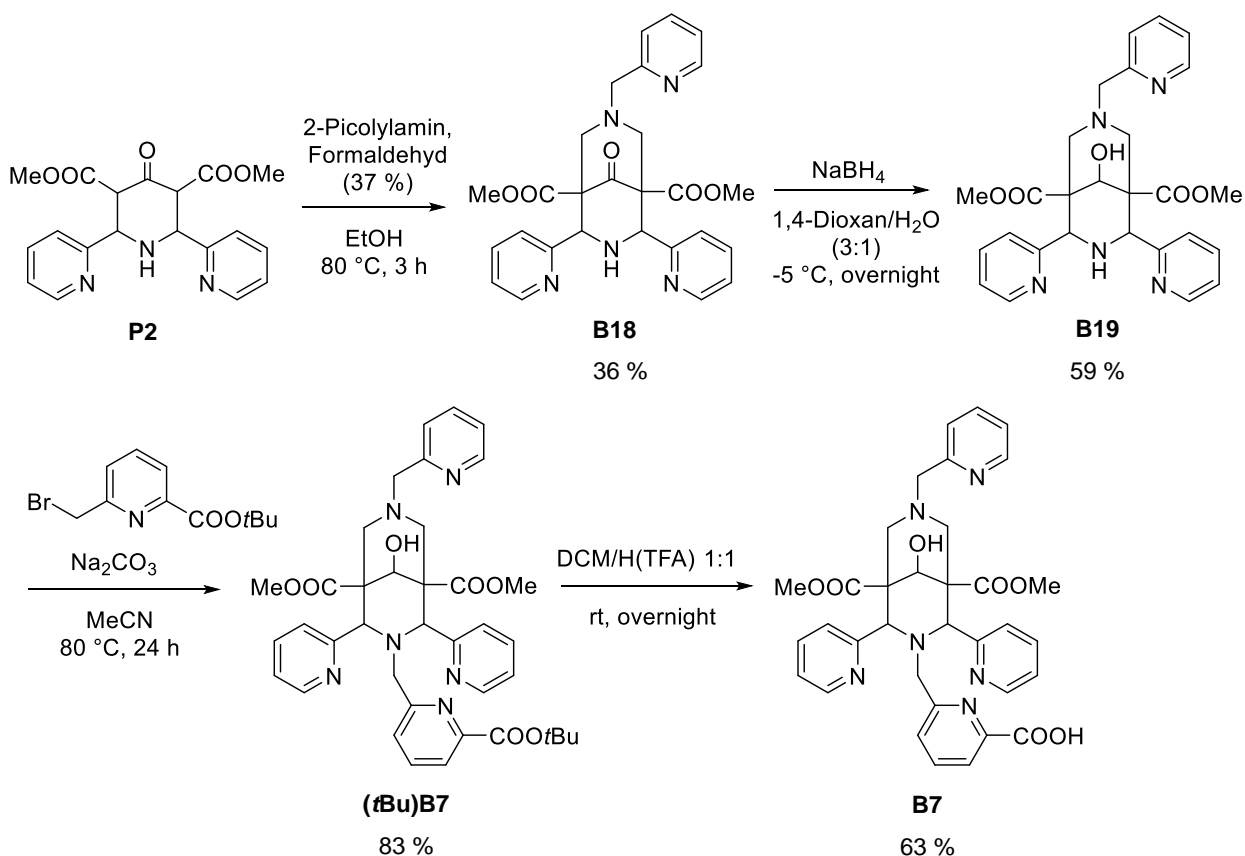
Für die berechneten Ga^{III}-Komplexe wurden zwei Basissätze verwendet, deren Resultate beim Vergleich der Metall-Donor-Abstände (Ga-D) und der relativen Energien (E_{rel}) der Isomere zueinander sehr gut übereinstimmen. Bei allen Liganden liegt ein Ga-D-Abstand deutlich über 3 Å bzw. liegt Ga-N^{py1} für **B3** sogar über 4 Å (in der Tabelle grau hinterlegt). Dies ist aufgrund der favorisierten Koordinationszahl von Ga^{III}, CN=6, nicht unerwartet. Bei **B7** scheint der Picolyl-Rest an N⁷ nicht koordiniert zu sein, bei den restlichen Liganden ist der Abstand zum tertiären Amin N⁷ selbst relativ lang. Dies führt dazu, dass das Metallkation nicht mittig in der Kavität liegt und demnach weniger gut nach außen hin abgeschirmt ist als beispielsweise der entsprechende Bi-Komplex. Bei Betrachtung der relativen Energien der Isomere zueinander fällt auf, dass diese für beide Basissätze bei allen betrachteten Isomeren übereinstimmen. Die Komplexe der Isomere **B9** und **B10** sind gleich stabil, bei den anderen Isomeren ergeben sich Unterschiede von ca. 30-40 kJ mol⁻¹.

4.2 Synthese der Liganden

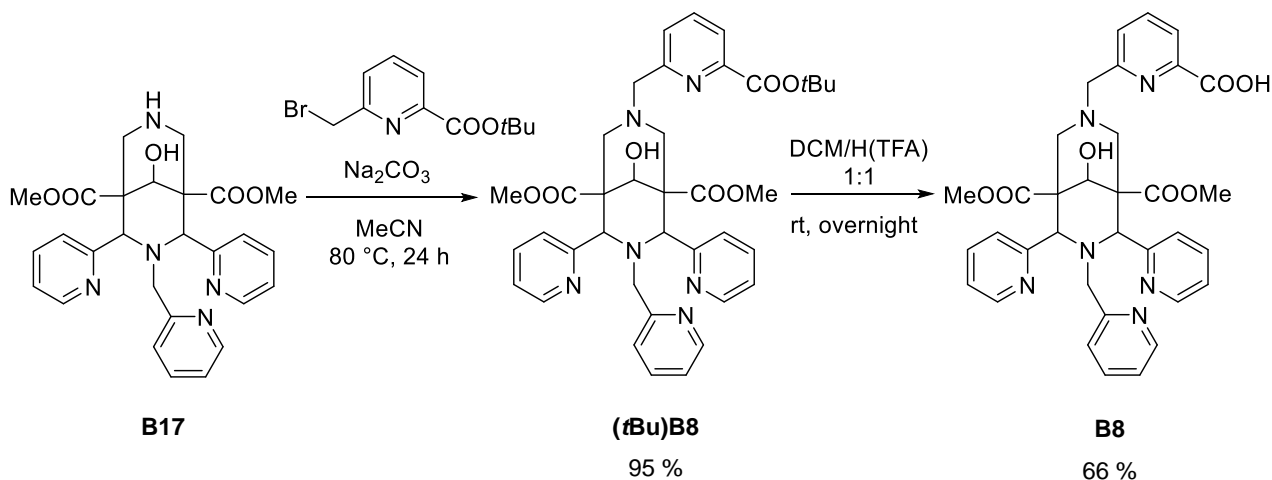
Die DFT-Geometrieoptimierungen zeigen, dass alle Liganden als Chelatoren für Bismut(III) geeignet sind. Deshalb wurden Syntheserouten entwickelt, um diese Liganden herzustellen, Bi^{III}-Komplexe zu bilden und zu analysieren. Hierbei wurde der achtzählige Ligand **B3**, der in der COMBA-Gruppe bereits erfolgreich als Chelator für Indium(III) und Actinium(III) getestet wurde, nach literaturbekannter Vorschrift hergestellt.^[64] Die neuen Liganden **B7-B9** konnten erfolgreich synthetisiert und ihre Bi-Komplexe kristallisiert werden. Die Synthese von Ligand **B10** erfolgte nur unvollständig, bis Vorstufe **B25** (siehe Abschnitt 4.2.2). In jeder Syntheseroute wurde zur Einführung des Picolinsäure-Restes das literaturbekannte *tert*-Butyl-6-(bromomethyl)picolinat verwendet.^[84] Die Darstellung der Propionsäure-Isomere **B11** und **B12**, analog zu **B9** und **B10**, sowie die Synthese der Phosphonat-Isomere, analog zu einem ähnlichen Bispidin-Liganden mit (Aminomethyl)phosphonsäure als Baustein,^[124] war nicht erfolgreich und konnte aufgrund der zeitlichen Begrenzung dieser Arbeit nicht mehr durch alternative Syntheserouten realisiert werden. Durch **B9** sind jedoch die Donorsätze N₅O₂ abgedeckt, was für die strukturelle Untersuchung der Komplexe als ausreichend befunden wurde.

4.2.1 Synthese der Isomere mit Picolin-Rest

Das Piperidon **P2** wurde nach leicht abgeänderter Vorschrift hergestellt^[123] und in einer Mannich-Reaktion mit 2-Picolylamin und Formaldehyd zu **B18** umgesetzt (siehe Schema 4.1). Von diesem konnten zur Analyse geeignete Kristalle erhalten werden (Abbildung 4.2 links). **B18** wurde mit NaBH₄ zum Alkohol **B19** reduziert, welcher in einer Substitutionsreaktion mit *tert*-Butyl-6-(bromomethyl)picolinat zum geschützten Bispidin (**tBu**)**B7** umgesetzt wurde. Schließlich wurde die *t*Bu-Gruppe mittels H(TFA) entfernt und der Ligand **B7** erhalten.

Schema 4.1: Syntheseroute des Liganden **B7**.

Ligand **B8** (Schema 4.2) wurde bis zu **B17** nach literaturbekannten Vorschriften hergestellt (siehe auch Schema 3.1).^[105,131,133-134] Wie auch für **B7** wurde der Picolinsäure-Rest über eine Substitutionsreaktion eingeführt und schließlich die *t*Bu-Schutzgruppe mit H(TFA) entfernt. Der Ligand **B8** konnte aus *i*PrOH kristallisiert werden (Kristallstruktur siehe Abbildung 4.2 rechts).

Schema 4.2: Syntheseroute des Liganden **B8**.

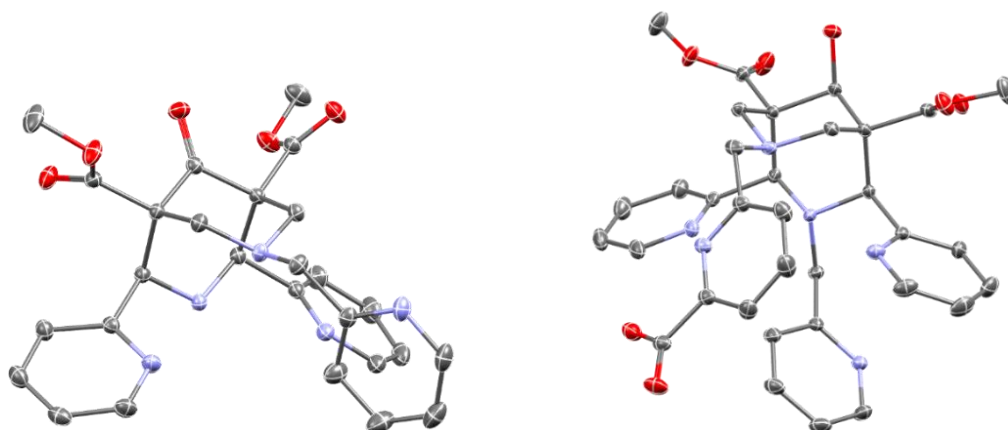


Abbildung 4.2: Kristallstrukturen von **B18**·H₂O (links) und **B8**·2 H(TFA)·2 iPrOH (rechts). Wasserstoffatome und Lösungsmittelmoleküle wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit entfernt. C: grau, N: blau, O: rot.

4.2.2 Synthese der Isomere mit Essigsäure-Rest

Für die Synthese des Liganden **B9** wurde versucht, die Essigsäuregruppe ausgehend von dem bekannten Piperidon **P2** direkt über eine Mannich-Reaktion mit Glycin einzuführen, wie in der Literatur für einen ähnlichen Liganden beschrieben.^[125] Dies funktionierte unter verschiedenen Reaktionsbedingungen (Variation der Lösungsmittel, Reaktionstemperatur und -zeit) nicht. Deshalb wurde stattdessen die Syntheseroute mit einer Schutzgruppe an N⁷ (2,4-Dimethoxybenzyl-Substituent, DMB) gewählt: Nach literaturbekannter Vorschrift wurden **B20** und **B21** hergestellt,^[64] beide konnten aus MeOH kristallisiert werden (siehe Abbildung 4.3). Im nächsten Schritt wurde, wie auch schon bei der Syntheseroute für **B7**, die Picolinsäuregruppe über ihr Bromid durch eine Substitutionsreaktion eingeführt. Dann wurden nach abgeänderter Vorschrift die DMB- und die *t*Bu-Schutzgruppe in einem Schritt mit H(TFA) bei Raumtemperatur entfernt,^[163] um im letzten Schritt die Essigsäuregruppe am nun freien N⁷ als Bromid anzuknüpfen und den Liganden **B9** zu erhalten.

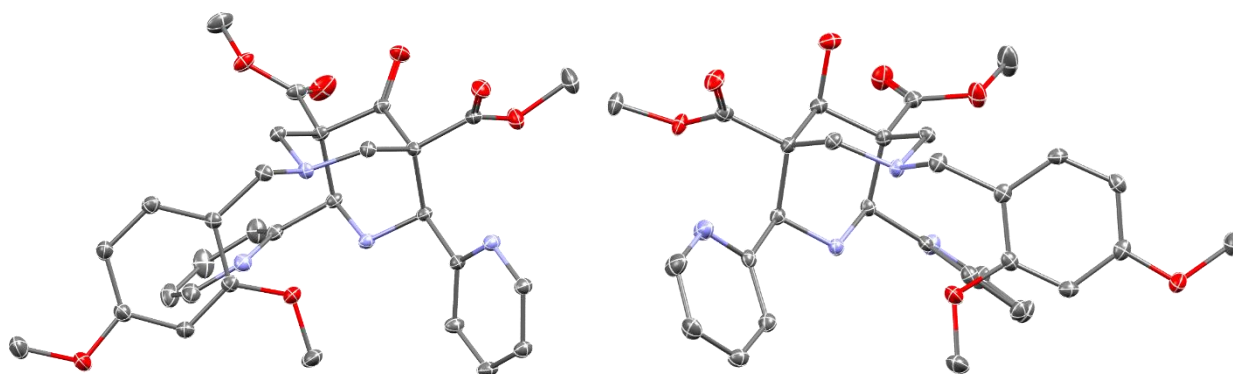
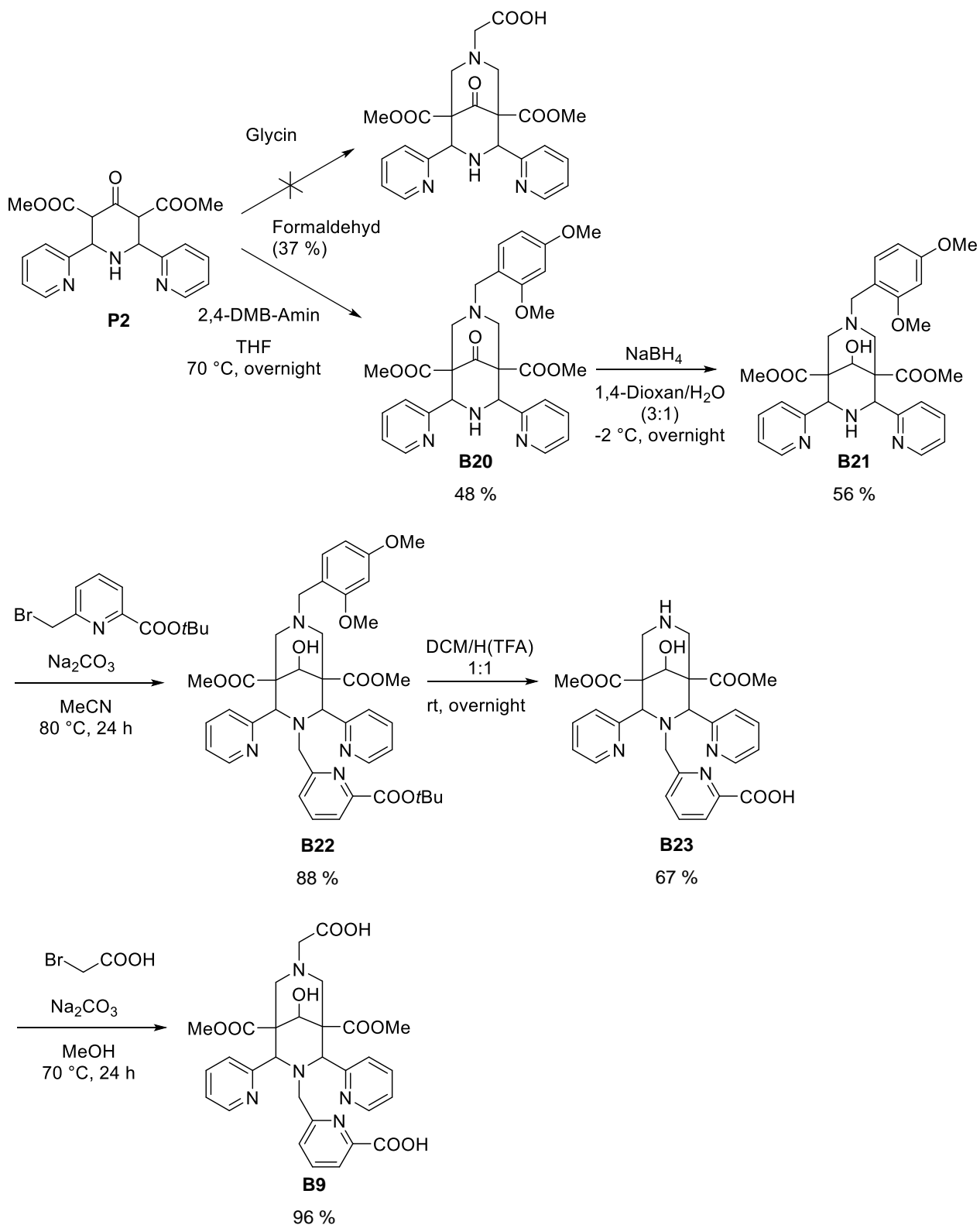
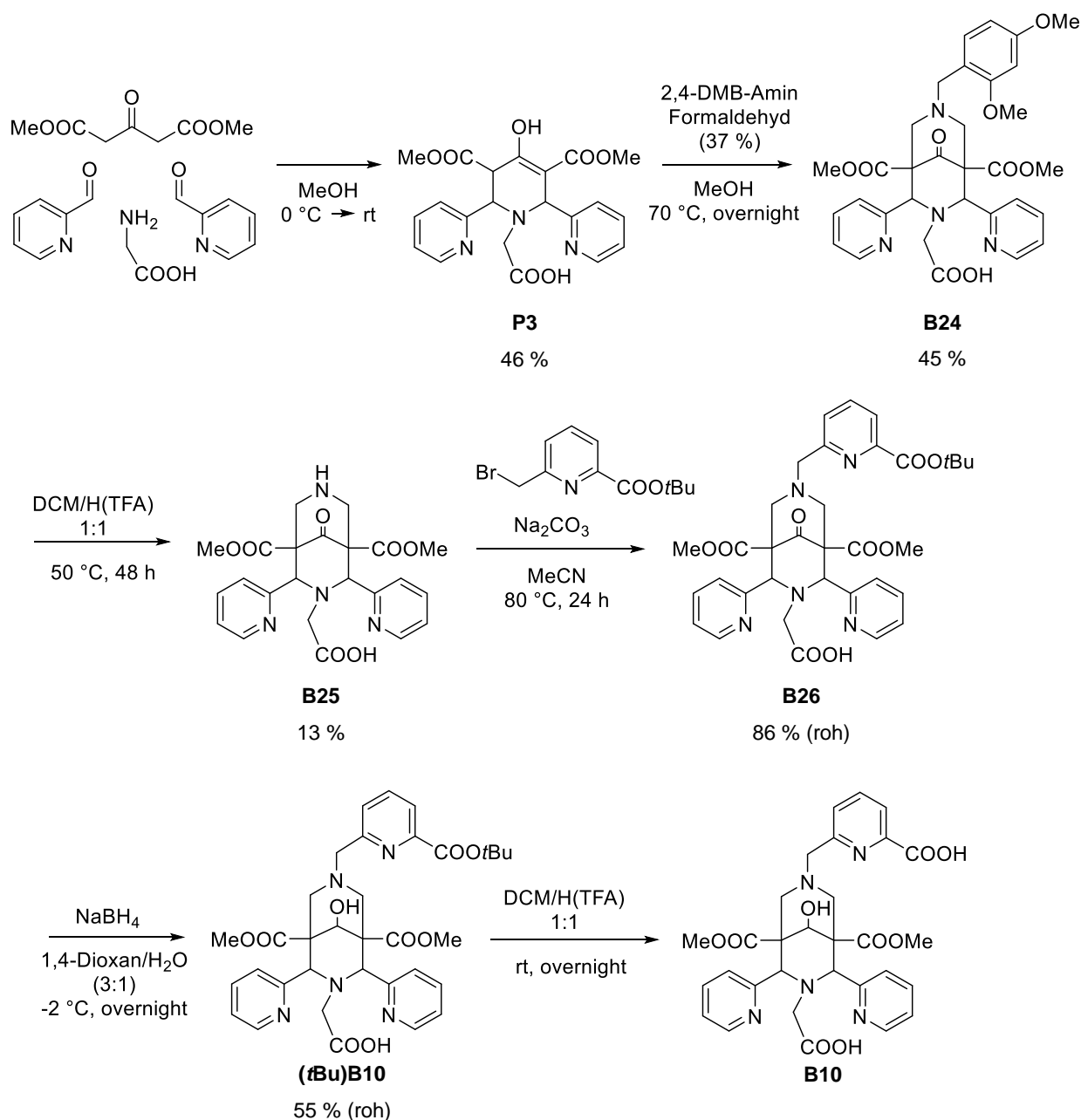


Abbildung 4.3: Kristallstrukturen von **B20** (links) und **B21** (rechts). Wasserstoffatome und Lösungsmittelmoleküle wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit entfernt. C: grau, N: blau, O: rot.

Abbildung 4.4: Synthese des Liganden **B9**.

Für die Synthese des Liganden **B10** wurde zunächst das Piperidon **P3** in einer Standard-Mannich-Reaktion hergestellt. Dieses wurde mit Formaldehyd und 2,4-Dimethoxybenzylamin zum Bispidon **B24** umgesetzt, das im nächsten Schritt mit NaBH₄ zum Bispidol reduziert werden

sollte. Diese Reaktion lief aber nur unvollständig ab, weshalb ausgehend von **B24** zuerst die DMB-Schutzgruppe an N⁷ mit H(TFA) entfernt (**B25**), der Picolinsäurerest in einer Substitutionsreaktion über sein Bromid eingeführt (**B26**) und erst danach zum Bispidol (**tBu**)**B10** reduziert wurde. **B26** und (**tBu**)**B10** konnten jeweils nicht durch Kristallisation gereinigt werden, weshalb in beiden Fällen mit dem Rohprodukt weitergearbeitet wurde. Im letzten Schritt sollte die *t*Bu-Schutzgruppe mit H(TFA) entfernt und das Produkt **B10** erhalten werden. Aus Aceton wurden Kristalle erhalten, die jedoch in den gängigen deuterierten Lösungsmitteln nicht löslich waren. Aus zeitlichen Gründen konnten die letzten Schritte dieser Syntheseroute nicht reproduziert werden. Deshalb wurde aufgrund der fehlenden Analytik der letzten Stufe auf die Synthese und Untersuchung des Bi^{III}-**B10**-Komplexes verzichtet.

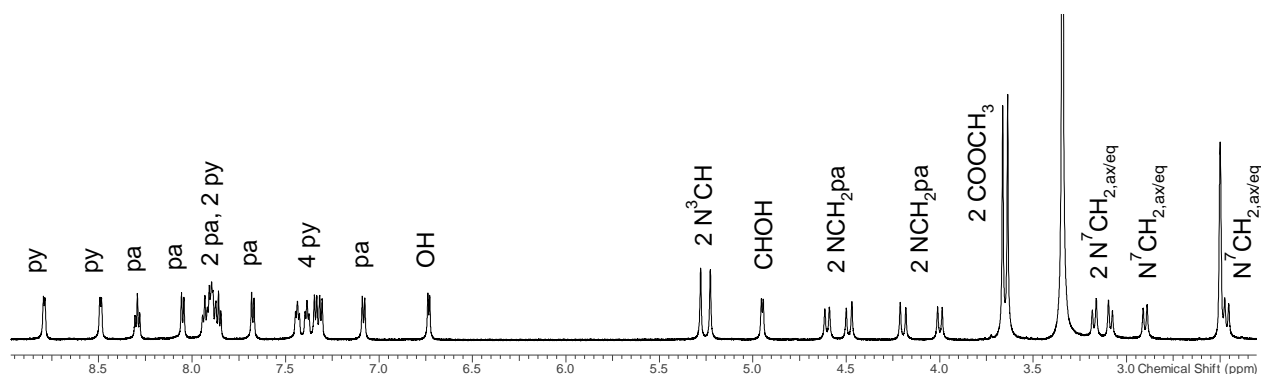
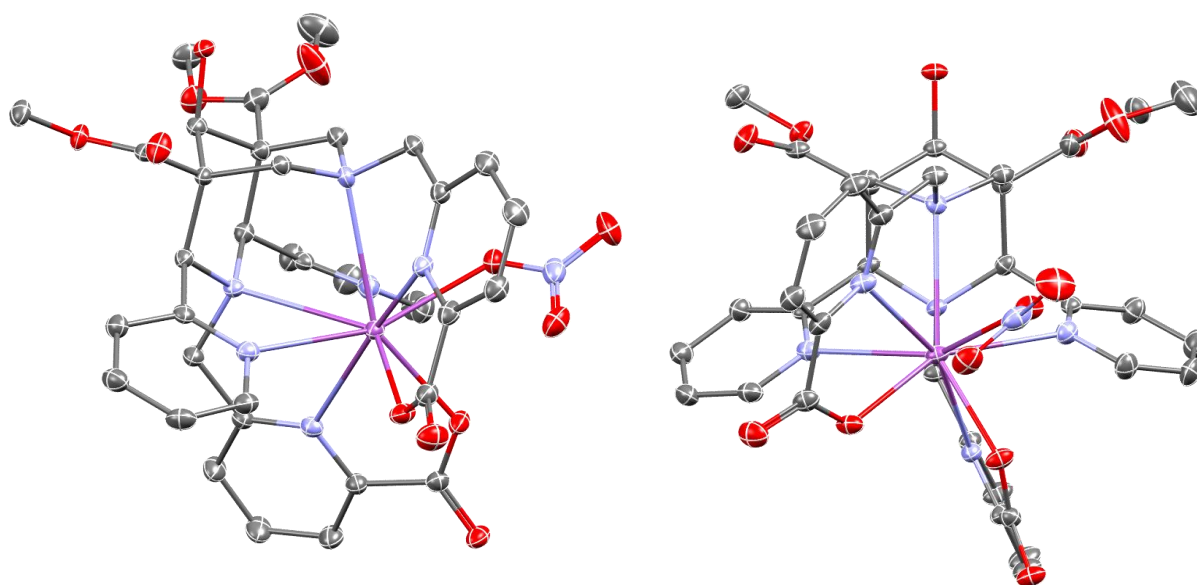
Abbildung 4.5: Syntheseroute des Liganden **B10**.

4.2.3 Bi^{III}-Komplexe der Liganden

Für die Synthese der Komplexe der Liganden **B7-B9** wurden diese mit jeweils 1 eq Bi(NO₃)₃·5 H₂O in MeOH über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend aus der Reaktionslösung kristallisiert. Für erste Testreaktionen mit dem Liganden **B3** wurde das Reaktionsgemisch zunächst mit HNO₃ angesäuert, um das Bismut-Salz zu lösen und 1 h auf 60 °C erhitzt. Durch den sauren pH wurde jedoch der Picolinsäure-Rest an N³ abgespalten und der Komplex [Bi^{III}(B3(N³H))] ²⁺ erhalten. Diese Reaktion wurde deshalb in einem MeOH/H₂O-Gemisch (1:2), das nach Lösen der Reaktanden mit 0.1 M NaOH-Lösung auf pH 5 eingestellt und dann 2 h auf 60 °C erhitzt wurde, wiederholt. Hieraus konnte [Bi^{III}(B3)(NO₃)] kristallisiert werden. [Bi^{III}(B3)(NO₃)] wurde zusätzlich unter oben genannten Reaktionsbedingungen (MeOH, über Nacht bei Raumtemperatur) erhalten und nachgewiesen. Alle synthetisierten Komplexe wurden mittels Röntgenkristallstruktur- und Elementaranalyse sowie NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie (HR-ESI MS) analysiert.

[Bi^{III}(B3)(NO₃)]

Die Kristallstrukturanalyse von **[Bi^{III}(B3)(NO₃)]** (Abbildung 4.7) zeigt, dass alle Donorgruppen des Liganden **B3** sowie zusätzlich ein Nitrat-Sauerstoff an das Bi^{III}-Kation koordiniert sind, was somit eine Koordinationszahl von CN=9 ergibt. Eine der Methylestergruppen liegt fehlgeordnet vor und ist deshalb gemittelt dargestellt. NMR- und MS-Analysen weisen darauf hin, dass die Komplexstruktur in Lösung mit der in Festphase übereinstimmt. Wasserstoff- und Kohlenstoffatome, die im symmetrischen Liganden chemisch äquivalent sind, verlieren im Komplex ihre Äquivalenz und können im ¹H-/¹³C-NMR-Spektrum unterschiedlichen Signalen zugeordnet werden (Abbildung 4.6). Dieser Verlust der Symmetrie kann durch die Koordination des Nitrats erklärt werden.

Abbildung 4.6: ¹H-NMR-Spektrum von **[Bi^{III}(B3)(NO₃)]** in DMSO-d₆.Abbildung 4.7: Kristallstruktur von **[Bi^{III}(B3)(NO₃)]**·H₂O aus zwei Blickwinkeln. Wasserstoffatome und Lösungsmittelmoleküle wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit entfernt. C: grau, N: blau, O: rot, Bi: violett.

[Bi^{III}(B3(N³H))(NO₃)](NO₃)

Durch zu saure Reaktionsbedingungen bei der Komplexierung von **B3** wurde der Picolinsäure-Substituent an N³ abgespalten und der daraus resultierende sechszählige Ligand bildet einen dimeren Komplex, bei welchem die Bi^{III}-Kationen über die Sauerstoffdonoren beider Picolinsäuren verbrückt sind (siehe Abbildung 4.9, μ -O^{pa}-Verbrückung). Die Bindungslänge von Bismut zum Sauerstoff der Picolinsäure ist dabei unwesentlich kürzer als die Verbrückung (2.50 vs. 2.58 Å). Zusätzliche Koordination von Nitrat (über zwei O-Donoren, Bindungslänge 2.67 bzw. 2.68 Å) führt zu CN=9. Als Gegenion liegt ein weiteres Nitrat vor, was mittels Elementaranalyse bestätigt wurde. Auch hier deutet sich über die nicht-äquivalenten Wasserstoff- und Kohlenstoffsignale im NMR (Abbildung 4.8) die Übereinstimmung der Struktur in Lösung und Festphase an.

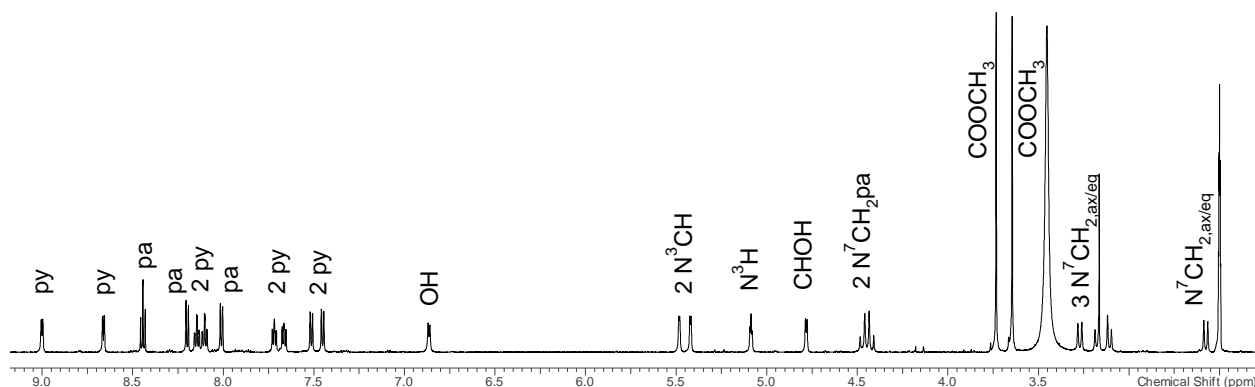


Abbildung 4.8: ¹H-NMR-Spektrum von **[Bi^{III}(B3(N³H))(NO₃)](NO₃)** in DMSO-d₆.

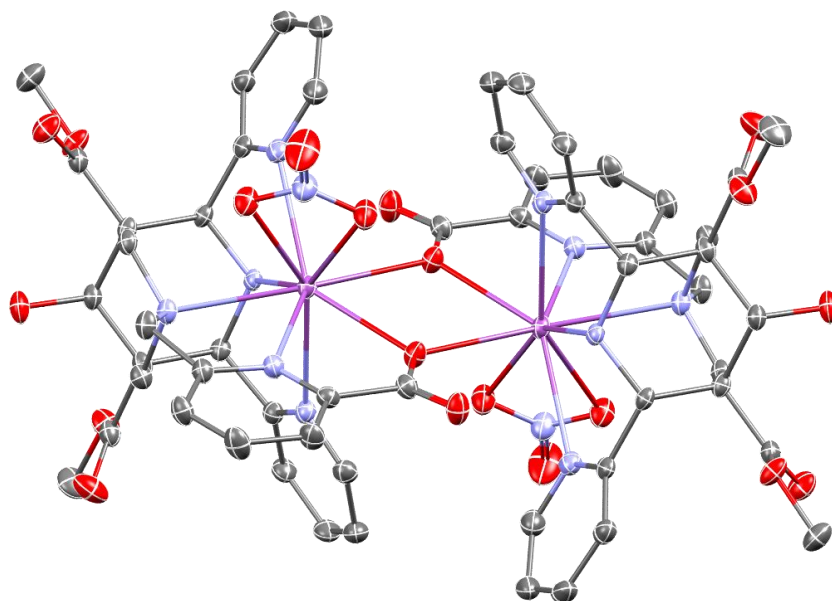


Abbildung 4.9: Kristallstruktur des Dimers **[Bi^{III}(B3(N³H))(NO₃)]₂(NO₃)₂**. Wasserstoffatome und Gegenionen wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit entfernt. C: grau, N: blau, O: rot, Bi: violett.

[Bi^{III}(B7)](NO₃)₂

Auch für diesen Komplex wurde eine dimere Struktur erhalten, bei der die Bi^{III}-Kationen an ein Sauerstoffatom des jeweils anderen Picolinsäure-Substituenten koordinieren. Hierbei liegt jedoch keine direkte Verbrückung vor (siehe Abbildung 4.11); die Bindungslängen betragen 2.45 Å zum eigenen, und 2.57 Å zum verbrückenden Sauerstoff-Donor der anderen Picolinsäure. Zwei Nitrate fungieren als Gegenionen zum Ladungsausgleich des Komplexes, was anhand der Kristallstruktur und Elementaranalyse erkennbar ist. Die NMR-Spektren zeigen, dass die Struktur auch in Lösung symmetrisch ist und durch die Kristallstruktur gut erklärt werden kann (Abbildung 4.10). Die Koordinationszahl des Komplexes beträgt CN=8.

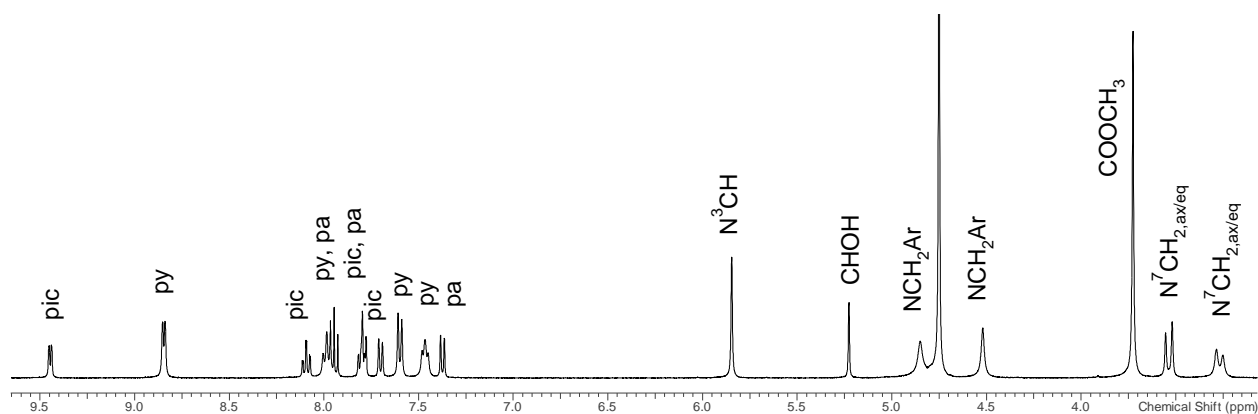


Abbildung 4.10: ¹H-NMR-Spektrum von **[Bi^{III}(B7)](NO₃)₂** in D₂O.

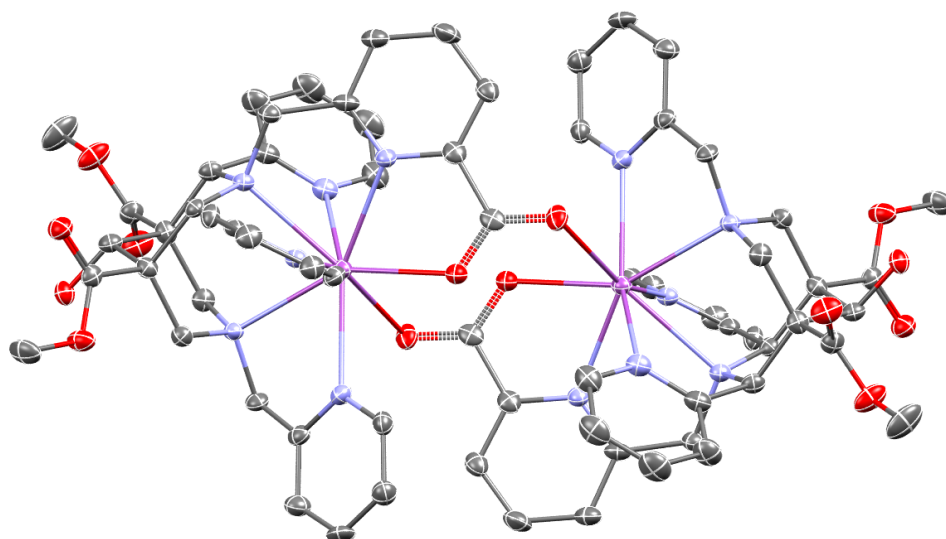


Abbildung 4.11: Kristallstruktur des Dimers **[Bi^{III}(B7)]₂(NO₃)₄·4 MeOH**. Wasserstoffatome, Gegenionen und Lösungsmittelmoleküle wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit entfernt. C: grau, N: blau, O: rot, Bi: violett.

[Bi^{III}(B8)(NO₃)](NO₃)

In diesem Komplex liegt Bi^{III} mit CN=9 vor (Abbildung 4.13). Zusätzlich zu den sieben Donor-Atomen des Liganden **B8** wird ein Nitrat-Anion über zwei Sauerstoff-Donoren koordiniert, was in Lösung zu nicht chemisch äquivalenten Wasserstoff- und Kohlenstoffsignalen im NMR führen kann (Abbildung 4.12). Zum Ladungsausgleich liegt ein weiteres Nitrat als Gegenion vor, was durch Elementaranalyse bestätigt wurde.

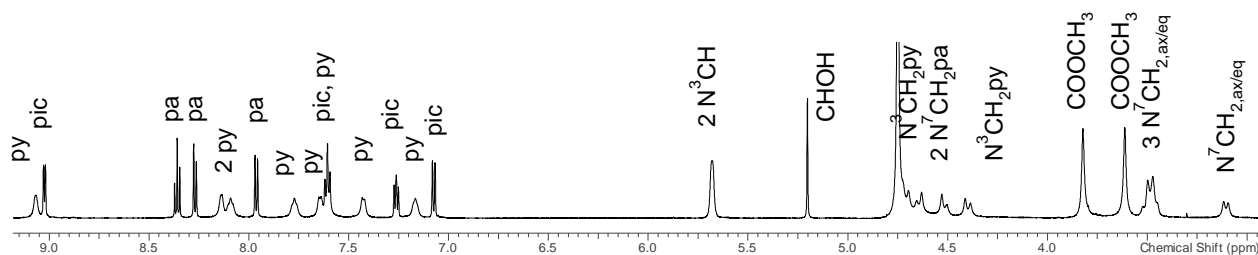


Abbildung 4.12: ¹H-NMR-Spektrum von **[Bi^{III}(B8)(NO₃)](NO₃)** in D₂O.

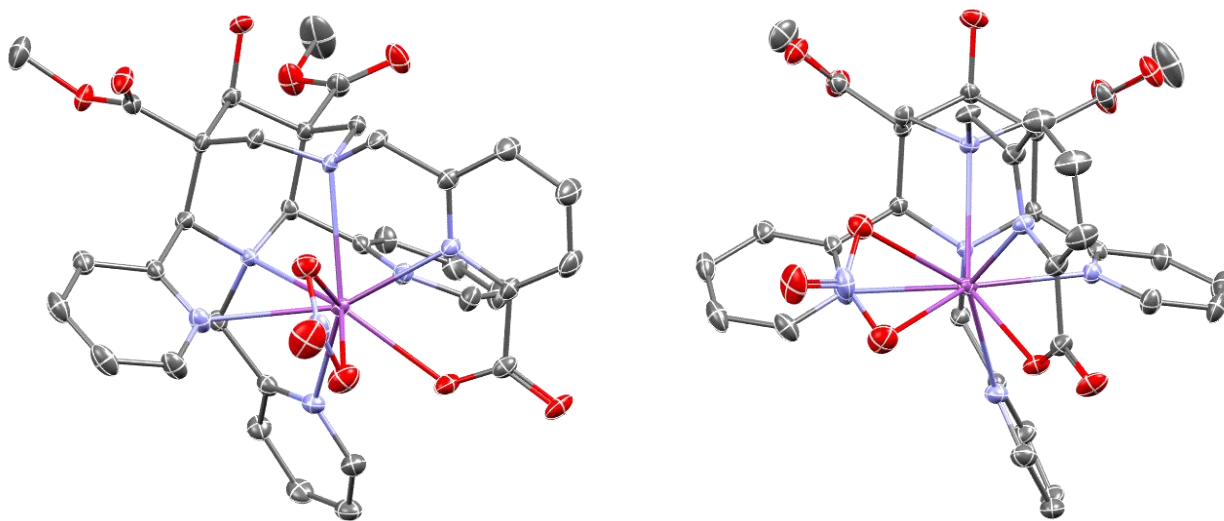


Abbildung 4.13: Kristallstruktur von **[Bi^{III}(B8)(NO₃)](NO₃)·MeOH**. aus zwei Blickwinkeln. Wasserstoffatome, Gegenionen und Lösungsmittelmoleküle wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit entfernt. C: grau, N: blau, O: rot, Bi: violett.

[Bi^{III}(B9)(Br)_x(NO₃)_{1-x}]

Die Kristallstrukturanalyse zeigt, dass alle Donoratome des Liganden an das Bismut-Kation koordinieren. Im Kristall liegt eine Fehlordnung vor: zusätzlich koordiniert ein Nitrat (CN=9) bzw. Bromid (CN=8), wobei in Abbildung 4.15 die Kristallstruktur zur besseren Übersicht nur mit Nitrat dargestellt ist. Das Bromid-Ion koordiniert anstelle von Nitrat an derselben Position. Auch die Elementaranalyse bestätigt ein Gemisch aus Komplexen mit Nitrat oder Bromid als zusätzlichen Liganden. Das Bromid stammt vom letzten Syntheseschritt des Liganden **B9**, wo NaBr als Verunreinigung mit auskristallisiert wurde (siehe Kapitel 6.5). Das ¹H-NMR-Spektrum weist aufgrund der Symmetrie der Signale darauf hin, dass in Lösung eine andere Struktur vorliegt als in Festphase (Abbildung 4.14). Dies könnte z.B. damit erklärt werden, dass Nitrat bzw. Bromid in Lösung nicht koordiniert ist oder schnell austauscht.

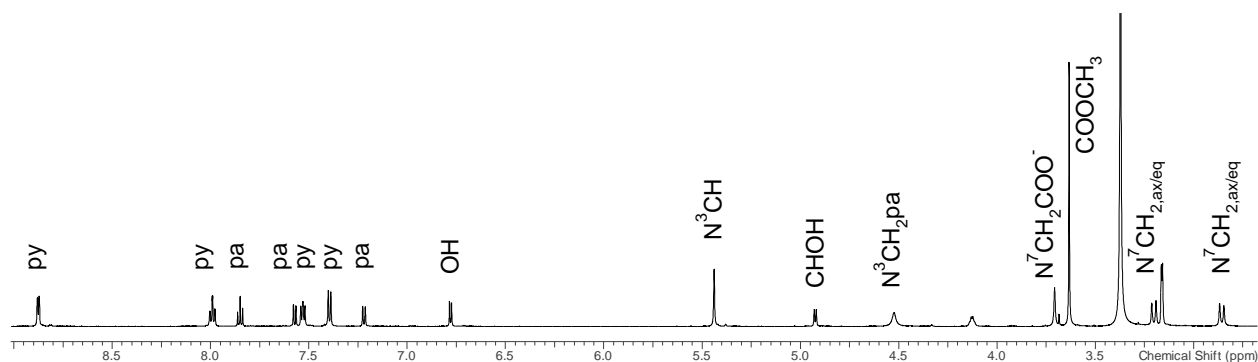


Abbildung 4.14: ¹H-NMR-Spektrum von **[Bi^{III}(B9)(Br)_x(NO₃)_{1-x}]** in DMSO-d₆.

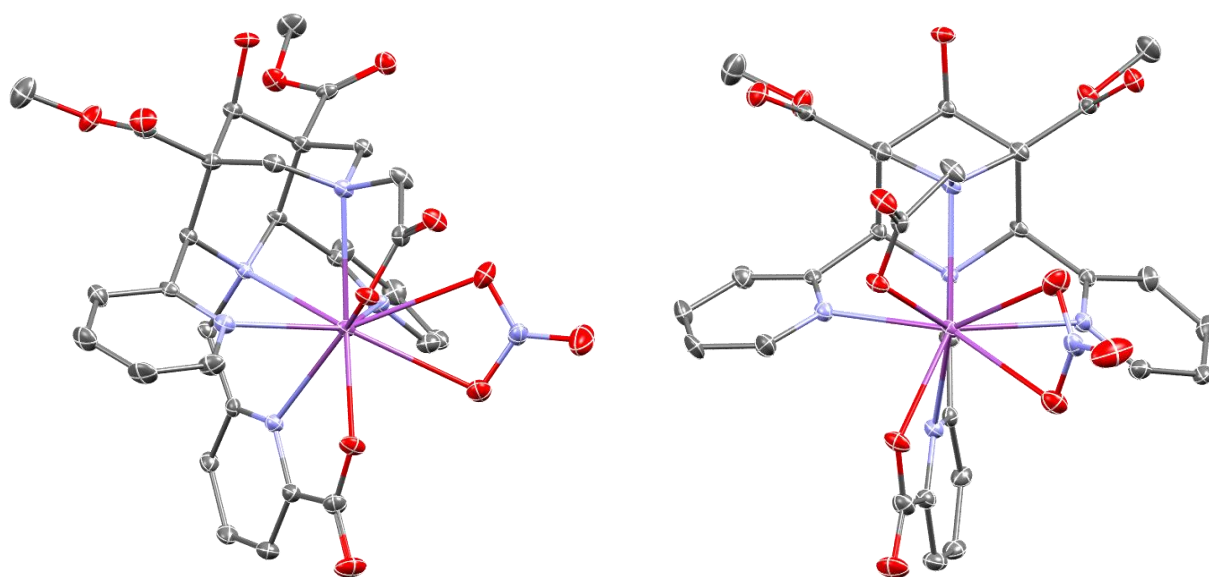


Abbildung 4.15: Kristallstruktur von **[Bi^{III}(B9)(Br)_{0.6}(NO₃)_{0.4}]**·MeOH (dargestellt mit Nitrat) aus zwei Blickwinkeln. Wasserstoffatome und Lösungsmittelmoleküle wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit entfernt. C: grau, N: blau, O: rot, Bi: violett.

Vergleich der Strukturen

Tabelle 4.3: Ausgewählte Bindungslängen und -winkel der Kristallstrukturdaten von [Bi^{III}(B3)(NO₃)], [Bi^{III}(B3(N³H))(NO₃)](NO₃), [Bi^{III}(B7)](NO₃)₂, [Bi^{III}(B8)(NO₃)](NO₃) und [Bi^{III}(B9)(Br)_{0.6}(NO₃)_{0.4}].

Liganden	B3	B3(NH)	B7	B8	B9
	N ₆ O ₂	N ₅ O ₁	N ₆ O ₁	N ₆ O ₁	N ₅ O ₂
CN	9	9	8	9	9
Abstand [Å]					
Bi-N ³	2.781(3)	2.512(3)	2.576(4)	2.612(3)	2.663(2)
Bi-N ⁷	2.760(3)	2.553(3)	2.527(4)	2.637(3)	2.563(2)
Bi-N ^{py1}	2.754(3)	2.580(3)	2.631(4)	2.638(3)	2.456(3)
Bi-N ^{py2}	2.666(3)	2.666(3)	2.570(4)	2.520(3)	2.720(2)
Bi-D(N ³)(N)	2.560(3)		2.433(4)	2.552(3)	2.457(2)
Bi-D(N ³)(O)	2.405(2)		2.451(3)		2.393(2)
Bi-D(N ⁷)(N)	2.536(3)	2.428(3)	2.570(3)	2.480(3)	
Bi-D(N ⁷)(O)	2.328(2)	2.499(3)		2.406(2)	2.361(2)
Bi-ONO ₂	2.538(2)	2.665(3)		2.704(3)	2.724(6)
Bi-ONO ₂		2.680(3)		2.661(3)	2.728(5)
Bi-O ^{pa2}		2.584(3)	2.570(4)		
Winkel [°]					
N ³ -Bi-N ⁷	67.53(7)	69.90(9)	73.37(11)	70.28(8)	71.08(7)
N ³ -Bi-N ^{py1}	60.05(8)	65.57(9)	64.56(12)	61.72(8)	66.17(7)
N ³ -Bi-N ^{py2}	63.41(8)	64.11(9)	66.44(12)	67.56(8)	61.25(7)
N ³ -Bi-D(N ³)(N)	65.09(8)		69.29(12)	68.94(8)	67.99(7)
N ³ -Bi-D(N ³)(O)	127.42(8)		132.33(11)		130.47(7)
N ⁷ -Bi-N ^{py1}	85.76(8)	81.57(10)	88.29(12)	90.57(8)	83.89(8)
N ⁷ -Bi-N ^{py2}	79.95(9)	88.68(10)	88.68(12)	81.99(8)	88.37(7)
N ³ -Bi-D(N ⁷)(N)	118.36(8)	129.82(10)	127.24(11)	129.85(8)	
N ³ -Bi-D(N ⁷)(O)	128.21(8)	133.79(8)		137.74(8)	125.73(7)
N ^{py1} -Bi-N ^{py2}	122.93(8)	129.03(9)	129.61(12)	128.15(9)	126.46(8)

Da die experimentell erhaltenen Kristallstrukturen durch Dimerisierung bzw. zusätzliche Koordination von anionischen Liganden eine acht- bzw. neunfache Koordination von Bi^{III} aufweisen, können diese nicht direkt mit den oben berechneten sieben- bzw. achtfach koordinierten DFT-Strukturen verglichen werden. Bei den experimentell erhaltenen Daten überschreiten die Bindungslängen Bi-D einen Wert von 2.78 Å nicht, während diese für die berechneten Strukturen (Tabelle 4.1) Werte um 3 Å für den Abstand zu einem der seitlichen Pyridin-Stickstoffe für **B7**, **B8** und **B9** bzw. zu N⁷ für **B3** erreichen. Bei **B7-B9** liegt das Metallzentrum also „mittiger“ in der Kavität, mit jeweils ähnlichen Werten für Bi-N^{py1} und Bi-N^{py2}, als vorhergesagt. Die mittige Position wird außerdem durch die relativ ähnlichen Bi-D-Abstände innerhalb eines Komplexes bestätigt. Die zusätzliche Koordination von Gegenionen bzw. Dimerisierung weist jedoch darauf hin, dass das Metallzentrum durch die sieben- bzw. den

achtzähligen Liganden, die nicht zur vollständigen Abschirmung nach außen hin fähig sind, nicht gesättigt ist.

4.2.4 Ga^{III}-Komplexe der Liganden

Für die Synthese der Komplexe der Liganden **B7-B9** wurden diese mit jeweils 1 eq Ga(ClO₄)₃·x H₂O in MeOH über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Komplexierung mit **B3** erfolgte nach 2 h Erhitzen bei 70 °C. Anschließend wurden die Komplexe für die Analytik aus der Reaktionslösung gefällt. Aus der Mutterlauge konnten Kristalle vom **B7**- sowie vom **B8**-Komplex erhalten werden, wobei bei ersterem die Picolinsäure durch MeOH verestert wurde und somit der Sauerstoff-Donor nicht koordinieren kann.

[Ga^{III}(B3)](ClO₄)₂

Da Rühren des Liganden mit dem Galliumsalz bei Raumtemperatur über Nacht nur zur unvollständigen Komplexierung führte, wurde das Reaktionsgemisch 2 h auf 70 °C erhitzt. Der resultierende Komplex kristallisierte aus der methanolischen Reaktionslösung, diese Kristalle waren jedoch nicht für die Röntgenstrukturanalyse geeignet. Aus der Elementaranalyse geht hervor, dass zwei Perchlorate als Gegenionen vorliegen. Dies deutet darauf hin, dass eine der Carboxygruppen der Picolinsäuren protoniert ist und nicht an das Metallzentrum koordiniert. Somit ergibt sich eine zweifach positive Ladung des Komplexes, die durch die beiden Gegenionen ausgeglichen wird. Das ¹H-NMR-Spektrum (Abbildung 4.16) weist aufgrund der Symmetrie der Signale darauf hin, dass keines der Perchlorate an Ga^{III} koordiniert ist, was aufgrund ihrer Größe und der bevorzugten CN=6 von Ga^{III} so auch erwartet wird. Ohne Kristallstrukturanalyse lässt sich jedoch nicht sagen, ob das Metallkation tatsächlich sechsfach, z.B. durch einen weggedrehten Picolinsäure-Rest, koordiniert ist.

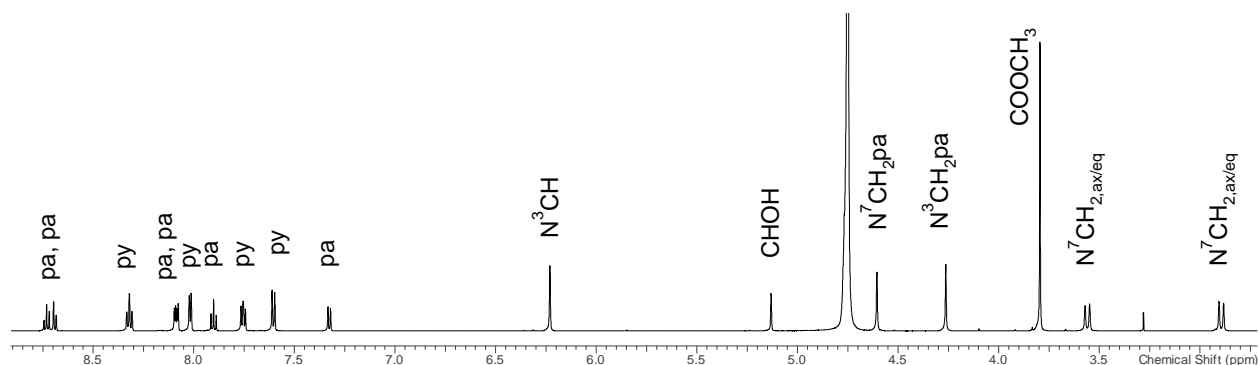


Abbildung 4.16: ¹H-NMR-Spektrum von [Ga^{III}(B3)](ClO₄)₂ in D₂O.

[Ga^{III}(B7)](ClO₄)₂

Dieser Komplex wurde durch Rühren der Reaktanden bei Raumtemperatur in MeOH hergestellt. Kristalle wurden durch langsame Evaporation aus MeOH erhalten, konnten jedoch nicht röntgenkristallographisch vermessen werden. Diese wurden mittels Elementaranalyse, MS und NMR-Spektroskopie untersucht (Abbildung 4.17), wobei **[Ga^{III}(B7)](ClO₄)₂** nachgewiesen werden konnte. Zum Ladungsausgleich muss die Picolinsäure deprotoniert sein; zur vorliegenden Koordinationszahl lässt sich ohne Kristallstrukturdaten jedoch keine Aussage machen, da nicht klar ist, ob alle N-Donoren koordiniert sind. Aus der Mutterlauge wurden weitere Kristalle erhalten, die messbar waren, wobei in diesem Fall jedoch die Carboxygruppe der Picolinsäure mit MeOH (Lösungsmittel) verestert wurde. Durch die sterische Hinderung steht der komplette Picolinsäurerest (auch der N-Donor) zur Koordination nicht mehr zur Verfügung, weshalb stattdessen ein H₂O-Molekül koordiniert ist, um CN=6 zu erreichen (Abbildung 4.18). Zum Ladungsausgleich liegen in diesem Fall drei Perchlorat-Ionen vor. Aufgrund der geringen Ausbeute dieser veresterten Spezies konnte keine weitere Analytik durchgeführt werden.

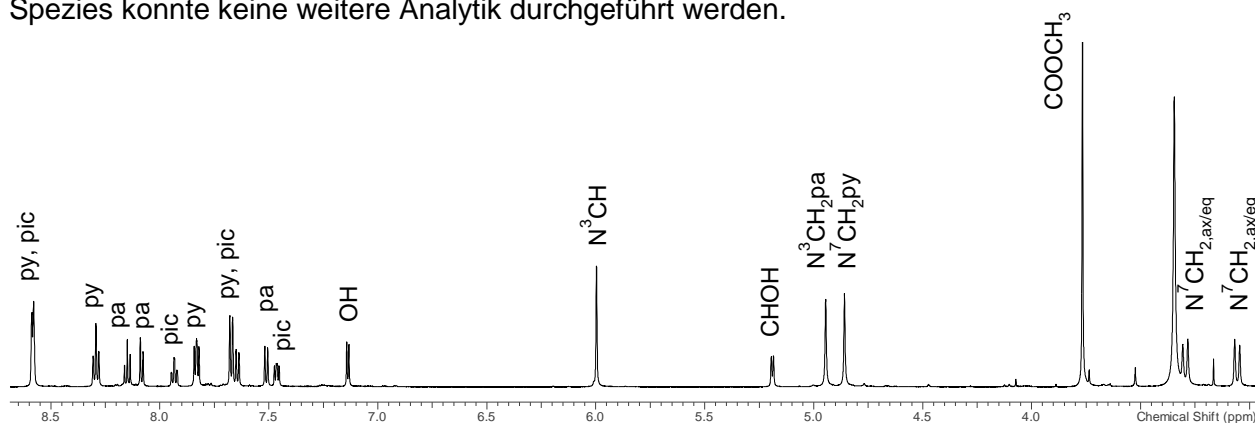


Abbildung 4.17: ¹H-NMR-Spektrum von **[Ga^{III}(B7)](ClO₄)₂** in DMSO-d₆.

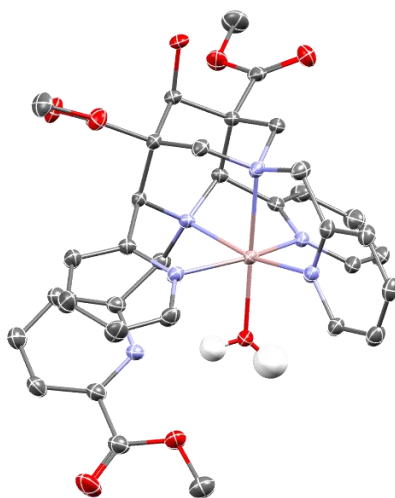


Abbildung 4.18: Kristallstruktur von **[Ga^{III}(B7^{OMe})(H₂O)](ClO₄)₃·2 H₂O**. Wasserstoffatome, Gegenionen und Lösungsmittelmoleküle wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit entfernt. C: grau, N: blau, O: rot, Ga: rosa.

[Ga^{III}(B8)](ClO₄)₂

Dieser Komplex wurde aus der methanolischen Reaktionslösung als Niederschlag erhalten, wobei laut Elementaranalyse noch minimal Galliumsalz als Verunreinigung vorhanden ist. In diesem Feststoff wurde jedoch mittels NMR-Spektroskopie und MS der Komplex **[Ga^{III}(B8)](ClO₄)₂** nachgewiesen. Aus der Mutterlauge wurden schließlich für die Röntgenkristallstrukturanalyse geeignete Kristalle erhalten, bei denen zu erkennen ist, dass die Picolylgruppe an N³ nicht koordiniert ist und zu einer Koordinationszahl von CN=6 führt (Abbildung 4.19 links).

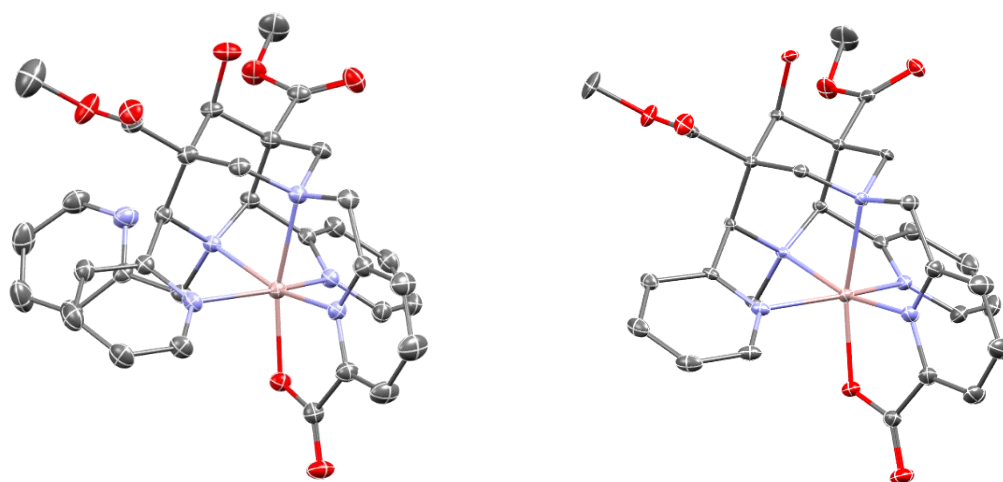


Abbildung 4.19: Kristallstrukturen von **[Ga^{III}(B8)](ClO₄)₂·MeOH** (links) und **[Ga^{III}(B4)](TFA)(NO₃)·7 H₂O** (rechts).^[84] Wasserstoffatome, Gegenionen und Lösungsmittelmoleküle wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit entfernt. C: grau, N: blau, O: rot, Ga: rosa.

Tabelle 4.4: Ausgewählte Bindungslängen und -winkel der Kristallstrukturdaten von **[Ga^{III}(B8)](ClO₄)₂** und **[Ga^{III}(B4)](TFA)(NO₃)**.^[84]

Abstand [Å]	Ga ^{III} -B8	Ga ^{III} -B4
Ga-N ³	2.100(2)	2.0529(19)
Ga-N ⁷	2.213(2)	2.189(2)
Ga-N ^{py1}	2.083(2)	2.068(2)
Ga-N ^{py2}	2.051(2)	2.077(2)
Ga-N ^{pa}	1.964(2)	1.962(2)
Ga-O ^{pa}	1.968(2)	1.9830(17)
Winkel [°]		
N ³ -Ga-N ⁷	85.06(9)	85.92(7)
N ³ -Ga-N ^{py1}	78.43(9)	79.43(8)
N ³ -Ga-N ^{py2}	79.09(9)	79.14(8)
N ³ -Ga-N ^{pa}	163.74(10)	166.01(8)
N ⁷ -Ga-N ^{py1}	95.80(9)	94.61(8)
N ⁷ -Ga-N ^{py2}	94.38(9)	95.23(8)
N ^{py1} -Ga-N ^{py2}	154.36(10)	155.67(8)

Diese Struktur ähnelt aufgrund des nicht-kordinierenden Picolyls der Kristallstruktur des Ga^{III}-Komplexes von **B4** (Hbispa^{1a}),^[84] welcher eine Methylgruppe an N³ aufweist (Abbildung 4.19 rechts). Damit ergibt sich eine nahezu identische Koordinationssphäre, was sich in den Bindungslängen zwischen Metallzentrum und Donoratomen und den in Tabelle 4.4 aufgeführten Bindungswinkeln widerspiegelt. Dies lässt sich auch in den ¹H-NMR-Spektren (Abbildung 4.20) anhand der chemischen Verschiebung der Signale erkennen. Die radiochemische Untersuchung von **B4** mit ⁶⁸Ga^{III} (u. a. Challenge-Experiment mit Transferrin, Bioverteilungsstudie)^[85] zeigte auf, dass der Ga^{III}-Bispidin-Komplex für die radiopharmazeutische Anwendung nicht geeignet ist und lässt aufgrund der fast identischen Koordinationssphäre auch für **Ga^{III}-B8** ähnliche Ergebnisse bezüglich Stabilität und Inertheit erwarten.

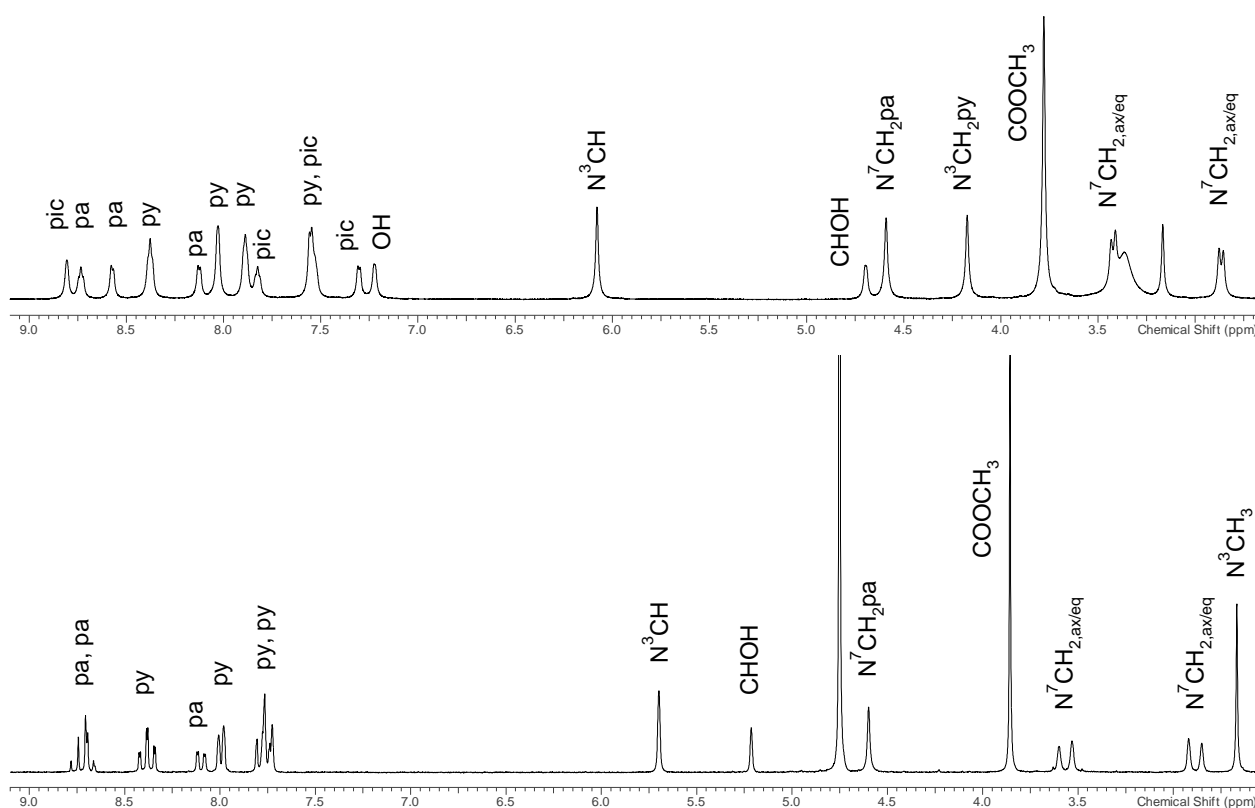


Abbildung 4.20: ¹H-NMR-Spektrum von **[Ga^{III}(B8)](ClO₄)₂** in DMSO-d₆ (oben) und von **[Ga^{III}(B4)](TFA)(NO₃)** in D₂O (unten).

[Ga^{III}(B9)](ClO₄)₂

Dieser Komplex wurde aus der methanolischen Reaktionslösung als Niederschlag erhalten und wurde massenspektrometrisch nachgewiesen. Aufgrund der schlechten Löslichkeit in deuterierten Lösungsmitteln konnten keine auswertbaren NMR-Spektren erhalten werden. Die Elementaranalyse deutet darauf hin, dass zwei Perchlorate zum Ladungsausgleich vorliegen, womit eine der Carboxygruppen des Liganden protoniert sein muss. Aus diesem Grund wird die Struktur **[Ga^{III}(B9)](ClO₄)₂** vermutet.

4.3 Ausblick: Nona- und decadentate Liganden für Bi^{III}

In Kapitel 4.2.3 wurde gezeigt, dass die Koordinationssphäre von Bi^{III} durch die hepta- und octadentaten Liganden nicht gesättigt ist. Dies lässt sich für den achtzähligen Liganden **B3** auch anhand seiner Lochgrößen-Kurve (Abbildung 4.21) erkennen.^[64] Die Spannungsenergie von **B3** ist im Metall-Komplex am geringsten, wenn der mittlere Metall-Donor-Abstand (M-D)_{av} bei 2.52 Å liegt. Für Metallionen wie Lu^{III} oder In^{III}, deren (M-D)_{av} unter diesem Wert liegt, ist die Kavität etwas zu groß, während sie für La^{III} optimal ist. Der Mittelwert der Metall-Donor-Abstände im Bi^{III}-**B3** Komplex liegt bei 2.60 Å (siehe Tabelle 4.3) und weist darauf hin, dass die Kavität des Liganden **B3** zu klein für Bi^{III} ist. Dies ist eine mögliche Erklärung für die unzureichende Abschirmung des Metallzentrums und die zusätzliche Koordination des Nitrat-Ions. Aus diesem Grund wurden DFT-Geometrieoptimierungen (B3LYP, DZP) von Bi^{III}-Komplexen der in Abbildung 4.22 dargestellten nona- und decadentaten Modell-Liganden durchgeführt, von denen eine bessere Umschließung des Metallzentrums erwartet wird.

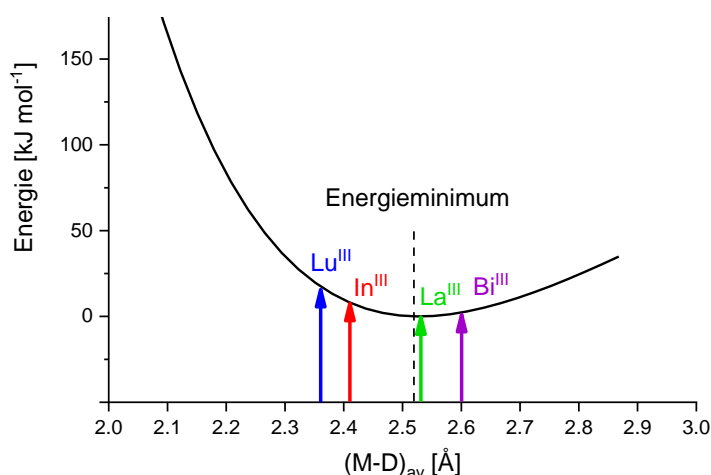


Abbildung 4.21: Kurve der Lochgröße von **B3**, dargestellt anhand der berechneten Spannungsenergie in Abhängigkeit von der gemittelten Metall-Donor-Bindungslänge (M-D)_{av}. Das Energieminimum wurde auf 0 kJ mol⁻¹ gesetzt. Die Kurve beinhaltet bis auf C-D-M-Deformationsschwingungen keine metall-basierten Potentiale und wurde durch individuelle asymmetrische Änderung aller M-D-Bindungen erhalten (lineare Interpolation und Extrapolation zwischen dem längsten (Zn^{II}-D) und kürzesten (Co^{III}-D) berechneten Abstand für jede M-D-Bindung). Angepasst aus Referenz [64].

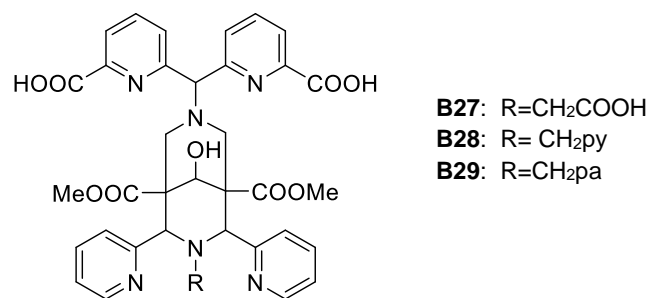


Abbildung 4.22: Die zur DFT-Geometrieoptimierung verwendeten nona- und decadentaten Liganden **B27-B29**.

Um die Anzahl der Donor-Atome auf neun oder zehn zu erhöhen, wurden für die Berechnungen exemplarisch die Liganden in Abbildung 4.22 mit einem Essigsäure-, Picolyl- oder Methylpicolinsäure-Rest an N³ in Kombination mit einem 6,6'-Methyldipicolinsäure-Substituenten an N⁷ gewählt. Diese Liganden könnten aufgrund der bereits vorhandenen Bausteine **B25**, **B17** und **B23** (bzw. der entsprechenden Piperidone) mit dem Halogenid (bzw. dem Amin) der 6,6'-Methyldipicolinsäure umgesetzt werden.

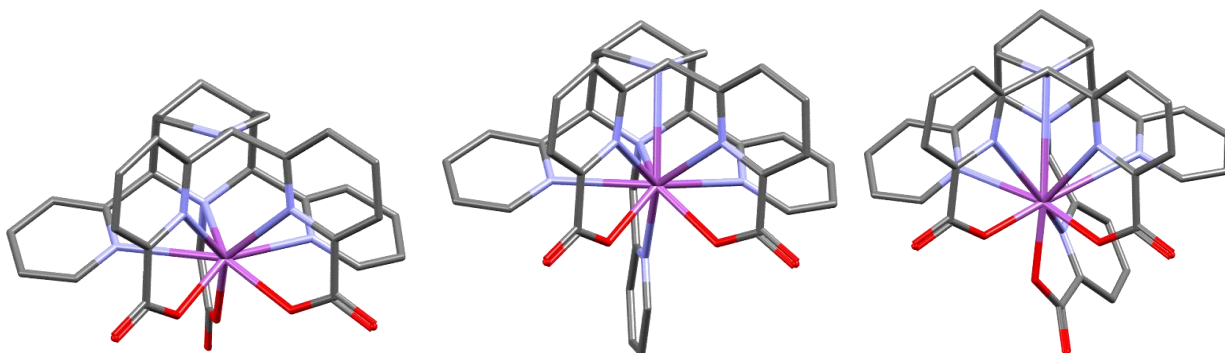


Abbildung 4.23: Berechnete Strukturen der Bi^{III}-Komplexe von **B27**, **B28** und **B29** (von links). Alkohol- und Estergruppen des Rückgrats sowie Wasserstoffatome sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt.

Tabelle 4.5: DFT-Geometrieoptimierung der Bi^{III}-Komplexe von **B27-B29** (B2LYP, DZP, Gasphase). Bindungslängen zwischen Bi^{III} und Donoratomen (D) in Å. Notation Bi-D(N³)(N): Abstand von Bi zu N-Donor des Substituenten an N³.

Liganden	B27	B28	B29
	N ₆ O ₃	N ₇ O ₂	N ₇ O ₃
Abstand [Å]			
Bi-N ³	2.867	2.851	3.518
Bi-N ⁷	3.015	2.903	3.419
Bi-N ^{py1}	2.853	2.810	2.888
Bi-N ^{py2}	2.848	2.810	3.216
Bi-D(N ³)(N)	-	2.475	2.921
Bi-D(N ³)(O)	2.155	-	2.160
Bi-D(N ⁷)(N1)	2.647	2.518	2.864
Bi-D(N ⁷)(O1)	2.201	2.213	2.165
Bi-D(N ⁷)(N1)	2.646	2.518	2.837
Bi-D(N ⁷)(O2)	2.202	2.213	2.185

Die berechneten Strukturen zeigen, dass das Metallzentrum durch die Donoren nach außen hin in alle Richtungen abgeschirmt ist (siehe Abbildung 4.23) und somit besser, als es bei den sieben- bzw. achtzähligen Liganden der Fall ist. Die Komplexe der neunzähligen Liganden **B27** und **B28** sind symmetrisch, die Abstände von Bi^{III} zu den Donoren der Dicolinsäure sowie zu den N-Donoren der Pyridine sind jeweils identisch. In beiden Fällen sind die Abstände des Metallions zu den Donoren des Bispidin-Rückgrats und zu den Pyridinen (N³, N⁷, N^{py1}, N^{py2}) mit knapp 3 Å relativ lang und zeigen, dass Bi^{III} nicht mittig in der Kavität liegt. Dasselbe gilt für den zehnzähligen Liganden **B29**, dessen Abstände von Bi^{III} zu N³ und N⁷ deutlich über 3 Å liegen und darauf hindeuten, dass der Chelator zu groß für das Metallion ist. Dennoch wird durch den sterischen Anspruch der Donorgruppen die zusätzliche Koordination weiterer Lösungsmittelmoleküle oder Gegenionen verhindert. Dies weist darauf hin, dass diese Liganden, aufgrund der passenden Größe der Kavität besonders die neunzähligen Chelatoren **B27** und **B28**, für die Koordination von Bi^{III} besser geeignet sind als die experimentell untersuchten Liganden **B3** und **B7-B9**.

4.4 Fazit

Acht siebenzählige Liganden mit jeweils einem Picolinat-Substituenten an N³/N⁷ und einem Pyridyl-, Carboxylat- oder Phosphonatrest am verbleibenden N³/N⁷ (Donoren N₆O₁ oder N₅O₂) wurden zunächst mittels DFT-Geometrieoptimierung auf die strukturellen Eigenschaften ihrer Bi^{III}- und Ga^{III}-Komplexe untersucht. Für alle Bi^{III}-Komplexe wurde eine relativ gute Abschirmung des Metallzentrums nach außen hin vorhergesagt mit einer leicht höheren Komplexstabilität für Isomere mit dem Picolinsäure-Substituenten an N³. Im Fall der Ga^{III}-Komplexe wurde deutlich, dass die Kavität der Liganden für dieses Metallion zu groß ist, woraus eine Koordinationszahl von CN=6 resultiert. Von diesen siebenzähligen Liganden wurden drei erfolgreich synthetisiert und, ebenso wie der bekannte achtzählige Ligand **B3**, mit Bi^{III} bzw. Ga^{III} zur Reaktion gebracht.

Bei den Ga^{III}-Komplexen konnten nur von **Ga^{III}-B8** messbare Kristalle erhalten werden, die zeigen, dass eine Koordinationszahl von CN=6 vorliegt. Entgegen der berechneten Struktur sind jedoch alle N-Donoren des Bispidin-Grundgerüsts koordiniert und stattdessen der Picolyl-Rest an N³ abgeklappt. Die anderen Komplexe konnten analytisch nachgewiesen werden; eine Bestimmung der Koordinationszahl ist in diesen Fällen ohne Kristallstrukturdaten nicht möglich.

Von allen Bi^{III}-Komplexen wurden Kristallstrukturen erhalten, die zeigen, dass die Komplexe entweder dimerisiert vorliegen oder dass zusätzlich ein Nitrat-Ion koordiniert ist. Damit ergeben sich Koordinationszahlen von CN=8 oder CN=9, womit ein direkter Vergleich mit den berechneten Strukturen nicht möglich ist. In allen Komplexen liegt das Metallzentrum mittig in der Kavität und wird gut vom Liganden umschlossen. Eine vollständige Abschirmung nach außen hin findet allein mit dem Liganden aufgrund der beobachteten Dimerisierung bzw. zusätzlichen Koordination von Gegenionen jedoch nicht statt und deutet darauf hin, dass die Koordinationssphäre von Bi^{III} durch die sieben- bzw. den achtzähligen Liganden nicht gesättigt ist. Dies lässt vermuten, dass die Stabilität der Bi^{III}-Komplexe im Vergleich zu Chelatoren wie dem für ²¹³Bi-TAT genutzten Liganden CHX-A“-DTPA geringer ist. Dies kann durch weiterführende Arbeiten durch Bestimmung der log K- und pM-Werte mittels potentiometrischer Titration untersucht werden. Da alle Bi^{III}-Komplexe bei Raumtemperatur erhalten wurden, sind diese generell für die Anwendung mit Vektoren wie Antikörpern geeignet. Schließlich zeigen die Resultate, dass sich neunzählige Bispidin-Liganden für die Bi^{III}-Komplexierung anbieten, welche momentan in der Gruppe als Teil einer weiteren Promotionsarbeit entwickelt werden.

5 Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurden zum einen hexadentate Bispidin-Liganden für Kupfer(II) mit Ausblick auf die Anwendung als ^{64}Cu -PET-Tracer evaluiert, zum anderen wurden heptadentate Bispidine für die Komplexierung von Bismut(III) synthetisiert und deren Komplexstrukturen untersucht.

Ausgehend von dem sechszähligen Bispidin **B1**, welches als BFC für die Bildgebung mit dem Positronen-Emitter Kupfer-64 entwickelt und radiochemisch untersucht wurde,^[111,118,122] wurde der Ligand **B2** in einer vorangehenden Masterarbeit entwickelt.^[131] **B2** weist einen Pyridazyl-Rest an Position N⁷ des Bispidin-Grundgerüsts auf (siehe Abbildung 5.1), was aufgrund eines nun fehlenden α -H-Atoms zu einer geringeren sterischen Spannung und somit zu einer optimierten Geometrie des entsprechenden Cu^{II}-Komplexes führt. Diese Optimierung sollte eine deutlich höhere Komplexstabilität zur Folge haben, was für die radiopharmazeutische Anwendung von besonderem Interesse ist. Im ersten Teil dieser Arbeit wurde die Synthese von **B2** verbessert, seine Koordinationschemie mit Ni^{II}, Cu^{II} und Zn^{II} untersucht, sowie die Stabilität des Cu^{II}-**B2**-Komplexes mit verschiedenen analytischen Methoden evaluiert und mit der Stabilität von Cu^{II}-**B1** verglichen.

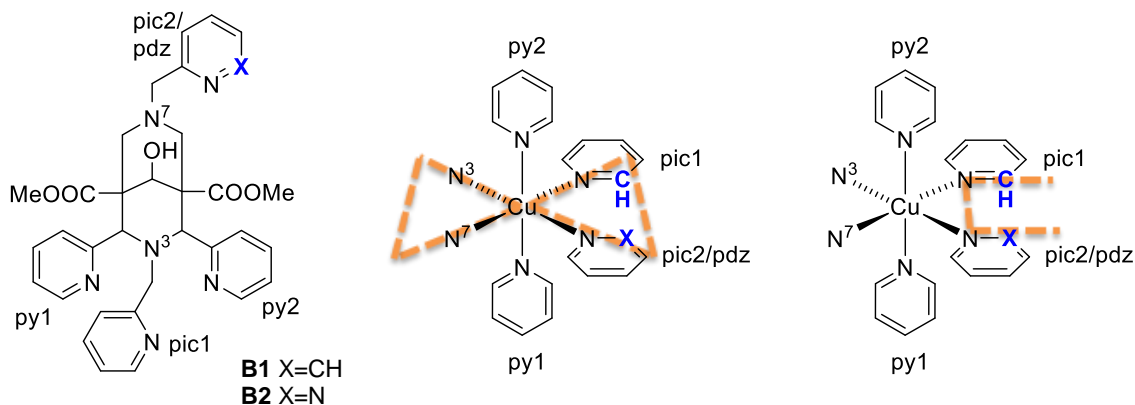


Abbildung 5.1: Liganden **B1**, **B2** (links) und Visualisierung der Winkel Θ (mittig: Winkel zwischen den Ebenen Cu-N^{pic1}-N^{pic2/pdz} und Cu-N³-N⁷) und Φ (rechts: Torsionswinkel C^{pic1}-N^{pic1}-N^{pic2/pdz}-X^{pic2/pdz}).

Von den Komplexen $[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{B2})](\text{ClO}_4)_2$, $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{B2})][\text{CuCl}_4]$ und $[\text{Zn}^{\text{II}}(\text{B2})](\text{ClO}_4)_2$ wurden Kristallstrukturen erhalten, aus denen sich eine verzerrt oktaedrische (bzw. tetragonale für Cu^{II}-**B2**) Geometrie erkennen lässt. Im Kupfer(II)-Komplex liegt eine *pseudo*-JAHN-TELLER-Achse entlang py1...py2 vor. Wie erwartet und mit DFT-Berechnungen (B3LYP, def2-TZVP) vorhergesagt, sind der Winkel Θ für Cu^{II}-**B2** deutlich kleiner als für Cu^{II}-**B1**. Dies kommt dadurch zustande, dass aufgrund des durch Pyridazyl substituierten Picolyls in **B2** ein α -H-Atom fehlt, welches im **B1**-Komplex zu einer Verdrehung der beiden Picolylringe und zu sterischer Spannung führt. Damit

liegt für **Cu^{II}-B2** im Vergleich zu **Cu^{II}-B1** eine optimierte Komplexgeometrie vor, die einer idealen tetragonal verzerrten oktaedrischen Geometrie angenähert ist und deren Stabilisierung laut EDA-Berechnungen im Bereich von 14 kJ mol⁻¹ liegt. ESR-Messungen bestätigen die höhere Planarität der Ebene N³-N⁷-N^{pic1}-N^{pic2}/pdz im **Cu^{II}-B2** Komplex ($A_z=180 \cdot 10^{-4} \text{cm}^{-1}$ für **Cu^{II}-B2** vs. $169 \cdot 10^{-4} \text{cm}^{-1}$ für **Cu^{II}-B1**).^[111,122,131] Entsprechend wurden bei UV-Vis-NIR Messungen aufgrund des anzunehmenden größeren Ligandenfelds kleinere Werte λ_{max} für die Übergänge $d_{xy,xz,yz} \rightarrow d_{x^2-y^2}$ und $d_{z^2} \rightarrow d_{x^2-y^2}$ erwartet. Dies ist jedoch nicht der Fall ($\lambda_{\text{max}}=611, 914 \text{ nm}$ für **Cu^{II}-B2** vs. $619, 860 \text{ nm}$ für **Cu^{II}-B1**). Zudem weisen die beobachteten Kupfer(II/I)-Redoxpotentiale ($\Delta E_{1/2}(\text{Cu}^{\text{II/I}})=-0.78 \text{ V}$ für **B2** vs. -0.76 V für **B1**) und Stabilitätskonstanten ($\log K_{\text{Cu(II)}}=12.74$ für **B2** vs. 14.54 für **B1**) auf eine ähnliche bzw. leicht höhere Stabilität von **Cu^{II}-B1** hin. Auch in einem weiteren Experiment, in dem **B1**, **B2** und Cu^{II} im Verhältnis 1:1:1 zur Reaktion gebracht wurden, konnten ähnliche Konzentrationen beider Cu^{II}-Komplexe mittels UV-Vis-NIR und MS beobachtet werden. Diese Ergebnisse können so interpretiert werden, dass Substitution eines Pyridyls durch ein Pyridazyl zwar zu einer geringeren sterischen Spannung und einer optimierten Komplexgeometrie führt, dass dieser stabilisierende Effekt jedoch durch die schlechteren Donoreigenschaften ($\text{p}K_s=2.33$ für Pyridazin vs. 5.23 für Pyridin) ausgeglichen wird. Demnach sollte bei der Entwicklung von Chelatoren zur Erhöhung der Komplexstabilität, die durch Änderung der Komplexgeometrie erfolgen soll, die Basizität der veränderten Donorgruppen nicht unterschätzt werden.

Im zweiten Projekt dieser Arbeit wurde ein literaturbekannter sechszähliger Bispidin-Ligand **B4**, der in radiochemischen Experimenten mit ⁶⁴Cu vielversprechende Resultate für die radio-pharmazeutische Anwendung aufwies,^[84-85] an Position C⁹ über vier Syntheseschritte erfolgreich zu **p-NCS-Bn-B4** funktionalisiert. Anschließend wurde in einem Forschungsaufenthalt am HZDR **p-NCS-Bn-B4** unter Bildung einer Thioharnstoff-Bindung an einen Vektor (Tyr³-Octreotate-Derivat) gekoppelt. Da bei der nachfolgenden Entfernung der Vektor-Schutzgruppen trotz milder Reaktionsbedingungen der Edman-Abbau, bei dem das Peptid unter Verlust der N-terminalen Aminosäure abgespalten wird, nicht verhindert werden konnte, wurde ein leicht verändertes Peptid eingesetzt. Nach Kopplung und Entschützung wurde das neue Konjugat **B4-PEG-TATE** mittels ESI-MS nachgewiesen. Erste Radiomarkierungsexperimente mit ⁶⁴Cu wurden für den funktionalisierten Liganden **p-NCS-Bn-B4** und für **B4-PEG-TATE** durchgeführt und die erhaltenen Komplexe [⁶⁴Cu][Cu^{II}(**p-NCS-Bn-B4**)] und [⁶⁴Cu][Cu^{II}(**B4-PEG-TATE**)] mittels Radio-DC und Radio-HPLC analysiert. Aufgrund von Schwierigkeiten bei einer Wiederholung der Kopplungsreaktion mit größerem Ansatz war jedoch im Rahmen des Forschungsaufenthalts nicht genug Substanz **B4-PEG-TATE** für eine aussagekräftige Durchführung und Auswertung der Radiomarkierungsexperimente, beispielsweise zur Bestimmung der spezifischen Aktivität, vorhanden. Aktuell wird am HZDR die Synthese von **B4-PEG-TATE**, ausgehend von **p-NCS-Bn-B4**, nach dem in dieser Arbeit entwickelten Protokoll wiederholt. Neben Bestimmung der spezifischen Aktivität und des log D_{7,4}-Wertes werden, analog zur radiochemischen

Untersuchung des Liganden **B4**,^[85] Challenge-Experimente mit Proteinen, z.B. Superoxid Dismutase, und humanem Blutserum durchgeführt. Schließlich sind Kleintier-PET-Experimente mit Tumor-Mäusen (SSTR2-positiv) geplant, um zu testen, wie spezifisch der PET-Tracer im Organismus an die Zielzellen bindet.

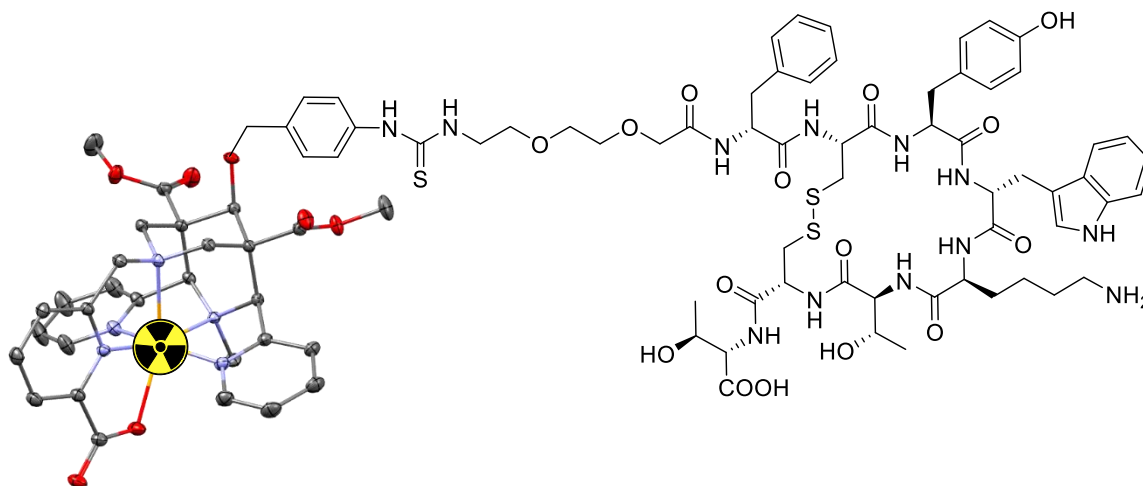


Abbildung 5.2: Schematische Darstellung von $[^{64}\text{Cu}][\text{Cu}^{\text{II}}(\text{B4-PEG-TATE})]$.

Im dritten Teil dieser Arbeit wurden verschiedene siebenzählige Liganden mit jeweils einem Picolinat-Substituenten an N^3/N^7 und einem Pyridyl-, Carboxylat- oder Phosphonatrest am verbleibenden N^3/N^7 (Donorsätze N_6O_1 oder N_5O_2) mittels DFT-Geometrieoptimierung auf die strukturellen Eigenschaften ihrer Bi^{III} -Komplexe untersucht. Für alle Komplexe wurde eine relativ gute Abschirmung des Metallzentrums nach außen vorhergesagt. Drei dieser Liganden, **B7**, **B8** und **B9** wurden erfolgreich synthetisiert und, ebenso wie der literaturbekannte achtzählige **B3**, in MeOH bei Raumtemperatur mit Bi^{III} zur Reaktion gebracht. Von allen Komplexen konnten Kristallstrukturen erhalten werden, die zeigen, dass die Bi^{III} -Komplexe entweder dimerisiert vorliegen und so eine höhere Koordinationszahl aufweisen (CN=8 für $[\text{Bi}^{\text{III}}(\text{B7})]_2(\text{NO}_3)_4$) oder ein zusätzliches Nitrat koordinieren über einen (CN=9 für $[\text{Bi}^{\text{III}}(\text{B3})(\text{NO}_3)]$) oder beide O-Donoren (CN=9 für $[\text{Bi}^{\text{III}}(\text{B8})(\text{NO}_3)](\text{NO}_3)$ und CN=8/9 für $[\text{Bi}^{\text{III}}(\text{B9})(\text{Br})_{0.6}(\text{NO}_3)_{0.4}]$). In allen Komplexen liegt Bi^{III} mittig in der Kavität der Liganden und wird von diesen gut umschlossen. Eine vollständige Abschirmung nach außen hin findet aufgrund der Dimerisierung bzw. zusätzlichen Koordination von Nitrat jedoch nicht statt. Aus diesem Grund kommt die Vermutung auf, dass die Stabilität dieser Bi^{III} -Komplexe im Vergleich zu Komplexen mit momentan genutzten Chelatoren für $^{212/213}\text{Bi}$ nicht verbessert wird.

Dies könnte in weiterführenden Arbeiten durch Bestimmung der $\log K$ - und pM -Werte mittels potentiometrischer Titration untersucht werden. Zudem weisen die beobachteten Koordinationszahlen CN=9 darauf hin, dass neunzählige Bispidin-Liganden für die Bi^{III} -Komplexierung geeignet sind. Diese werden momentan in der Gruppe als Teil einer weiteren Promotionsarbeit entwickelt.

6 Experimental Section[‡]

6.1 Materials and Methods

Chemicals and procedures

Chemicals and solvents were purchased from Sigma-Aldrich, Honeywell, Merck, ABCR, Fisher Scientific, VWR, ACROS or TCI and used without further purification. Deuterated solvents were purchased from Deutero. Milli-Q water was used for potentiometric titrations, HPLC separations and radiochemical experiments. Inert gas reactions and experiments were carried out under an argon or nitrogen atmosphere by means of standard SCHLENK- or glovebox (Labmaster 130 (1250/780), M. Braun) techniques.

Evaluation and depiction

NMR and UPLC-MS spectra were evaluated and visualized with the program ACD/Spectrus Processor 2016.1 (ACD/Labs). OriginPro 2018G (OriginLab) was used for UV-Vis-NIR, EPR and CV spectra. Crystal structures were visualized with Mercury CSD 3.10.2 (CCDC) and POV Ray 3.7.^[164]

Nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy

NMR spectra were recorded at room temperature on Bruker Avance I 200, Bruker Avance II 400 or Bruker Avance III 600 spectrometers. Chemical shifts δ of ^1H and ^{13}C (^1H decoupling) spectra are reported in ppm relative to the solvent signal references (CDCl_3 : $\delta_{\text{H}}=7.27$ ppm, $\delta_{\text{C}}=77.00$ ppm; MeOH-d_4 : $\delta_{\text{H}}=3.31$ ppm, $\delta_{\text{C}}=49.15$ ppm; MeCN-d_3 : $\delta_{\text{H}}=1.94$ ppm, $\delta_{\text{C}}=118.69$ ppm; DMSO-d_6 : $\delta_{\text{H}}=2.50$ ppm, $\delta_{\text{C}}=39.51$ ppm; D_2O : $\delta_{\text{H}}=4.75$ ppm). Two-dimensional correlation spectra (COSY, HSQC, HMBC) and ^{13}C -DEPT135 were used for signal assignment. Coupling constants J are reported in Hz and multiplicities of the signals are abbreviated as follows: s=singlet, d=doublet, t=triplet, dd=doublet of doublet etc., m=multiplet, br s=broad singlet etc.

Elemental Analysis

Elemental analyses (CHN) were measured on a vario MIKRO cube instrument (Elementar) by the Microanalysis Laboratory of the Chemical Institutes (Heidelberg University). The CHNS analysis of compound **p-NCS-Bn-B4** was measured on an Elemental Analyzer EuroEA 3000 (EuroVector) by Karin LANDROCK (Helmholtz Zentrum Dresden-Rossendorf).

[‡] Reproduced in part from „Optimization of Hexadentate Bispidine Ligands as Chelators for $^{64}\text{Cu}^{\text{II}}$ PET Imaging“, P. Comba, M. Starke, H. Wadepohl, *ChemPlusChem* **2018**, 83, 597-604. © 2018 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

Mass spectrometry (MS)

High resolution (HR) mass spectra were recorded on a Bruker ApexQe hybrid 9.4 T FT-ICR instrument (ESI) by Dr. Jürgen GROSS and coworkers (Heidelberg University). Reaction monitoring was conducted on a Waters Acquity+SQD2 UPLC-MS system. ESI-MS at Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf was conducted on on a high-performance mass spectrometer expression CMS (Advion). MALDI-TOF measurements were recorded on a Daltonic Autoflex II TOF/TOF instrument (Bruker) and 3-hydroxypicolinic acid (HPA) was used as matrix.

Solid state X-ray analysis

Crystallographic data were collected and solved by Prof. Dr. Hubert WADEPOHL and coworkers at the Structural Analysis Laboratory of the Institute of Inorganic Chemistry (Heidelberg University). Data were collected on a Bruker AXS Smart 1000 CCD diffractometer (Mo-K α radiation) or an Agilent Technologies Supernova-E CCD diffractometer (Mo-K α or Cu-K α radiation). The reported crystal structures are deposited at the Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC), see Anhang A for CCDC deposition number.

Flash column chromatography

Flash column chromatography was performed on a puriFlash® XS 420 V 1.00 instrument with UV detector (Interchim). Silica gel (pore size 60 Å, particle size 40-63 µm, 230-400 mesh, Honeywell) was used as stationary phase and DCM-MeOH or PE-EE as liquid phase.

(Radio-) High performance liquid chromatography (HPLC)

High performance liquid chromatography was performed on an ÄKTA explorer chromatography system (GE Healthcare) with UV detection. Radio-HPLC was performed by a Knauer WellChrom HPLC system fitted with a UV detector and a Ramona Star radio-detector (Raytest). Columns used for purification were preparative (250×30 mm) or semipreparative (250×10 mm) Phenomenex Gemini 5 µm C18 5 µm 110 Å. For radiochemical analysis a (250×4.60 mm) Phenomenex Aqua 5 µm C18 125 Å column was used.

Radio-thin layer chromatography (Radio-TLC)

Radiochemical yields (RCY) were determined by Radio-TLC using neutral aluminium oxide plates as stationary phase and 2 M NH₄OAc/MeOH (1:1) as eluent system. The air-dried TLC strips were exposed to a phosphor imaging plate (GE Healthcare). The exposed imaging plates were scanned with a Fujifilm BAS-1800II radioluminography laser scanner and analysed with Aida Image Analyzer version 4.0 software.

UV-Vis-NIR spectroscopy

UV-Vis-NIR spectra were recorded on a JASCO V-570 spectrophotometer at 25 °C. Quartz cuvettes with 1 cm path length through the sample were used.

Cyclovoltammetry

Electrochemical measurements were performed on an Electrochemical Workstation CHI660D (CH Instruments) under Argon atmosphere, using a three electrode setup (reference electrode: Ag/AgNO₃ (0.01 M AgNO₃), working electrode: *glassy-carbon*, counter electrode: Pt wire) with a scan rate of 0.1 Vs⁻¹. Dry, degassed MeCN was used as solvent with 0.1 M NBu₄PF₆ as electrolyte. Reported values were referenced against the potential of fc/fc⁺ (0.45 V in MeCN).

Potentiometric titrations

Potentiometric measurements were performed using a Metrohm Titrand 905 device, equipped with a BluLine 17 pH electrode (Schott instruments) and Metrohm Dosino 800 dosing systems containing the respective titrants. Addition of titrant and data collection were automatically carried out by the software package tiamo 2.3 (Metrohm). For the potentiometric setup, a water-jacketed glass vessel was maintained at 25 °C using a Lauda ecoline E300 thermostat and a slight argon stream was passed over the sample solution during the measurement to exclude atmospheric CO₂ from the titration cell.

The pH titrations were carried out at a constant ionic strength of $\mu=0.1$ M (KCl) and the solutions were prepared with Milli-Q water. 0.1 M KOH and 0.1 M HCl were used as titrants. Prior to each measurement, the standard potential of the electrode (E_0) was determined by titration of a HCl solution and subsequent analysis of the titration curve using the program GLEE.^[165] Ligand and metal ion concentrations were in the range of 0.5 to 2.0 mM and equilibrium times were 5 min for pK_a and 15 min for metal complex titrations. The metal ion Cu^{II} was purchased as atomic absorption standard solution of Cu^{II} was used and the exact amount of acid present (HNO₃) was determined by titration of equimolar solutions of Cu^{II} and K₂H₂EDTA. For determination of the Cu^{II} complex stability constants of B1 and B2, ligand-ligand competition titrations were performed in a ratio of 1:1:1 (Cu^{II}:ligand:K₂H₂EDTA). K₂H₂EDTA was used as the competing ligand with known protonation and complex stability constants ($\mu=0.1$ M, 25 °C, pK_a=10.19, 6.13, 2.69; log K_{CuL}=18.78, log K_{CuLH}=3.1, log K_{CuLH-1}=11.4).^[166]

Protonation and complex stability constants were calculated from the experimental data using the program HYPERQUAD (version hq2008).^[167] The total concentrations of the compounds and the pK_w value (13.78) were not refined. Species distributions were plotted from the obtained constants using the HySS program (version 4.0.31).^[168]

Cu^I NMR titration of B2

¹H NMR spectra (600.13 MHz, 22 °C) of five samples (volume 1.162 mL MeCN-d₃, μ=0.1 M KCl) with ratios **B2**:Cu^I 1:0, 1:0.25, 1:0.5, 1:0.75, 1:1 ([Cu^I(MeCN)₄])BF₄ was used as Cu^I salt) were measured and the signal at 3.56 or 3.57 ppm was referenced to an integral of 6 H, corresponding to the COOCH₃ signal of the free ligand or the complex. The signal at 4.40 ppm (CHOH of free ligand) was integrated in every spectrum (see Anhang E, Abbildung E.1) and used to determine the ligand-to-complex ratio.

Table 6.1: Evaluation of ¹H NMR spectra of the **B2**-Cu^I titration (Anhang E, Abbildung E.1) and calculation of log K.

Integral 4.40 ppm	amount n [μmol]				concentration [mmol L ⁻¹]				K	log K
	n(Cu _{tot})	n(CuL _{eq})	n(L _{eq})	n(Cu ⁺ _{eq})	[Cu _{tot}]	[CuL _{eq}]	[L _{eq}]	[Cu ⁺ _{eq}]		
1	0	0	10	0	0	0	8.6	0	-	-
0.77	2.5	2.3	7.7	0.2	2.2	2.0	6.6	0.2	1735	3.24
0.52	5.0	4.8	5.2	0.2	4.3	4.1	4.5	0.2	5363	3.73
0.36	7.5	6.4	3.6	1.1	6.5	5.5	3.1	0.9	1878	3.27
0	10	10	0	0	8.6	8.6	0	0	-	-

For every ligand-to-copper(I) ratio the respective stability constant was calculated with the following equations, and log K was determined from their mean value as 3.41±0.27 (Table 6.1).

$$K = \frac{[\text{CuL}_{\text{eq}}]}{[\text{Cu}^+_{\text{eq}}] \cdot [\text{L}_{\text{eq}}]} \quad [\text{Cu}^+_{\text{eq}}] = [\text{Cu}_{\text{tot}}] - [\text{CuL}_{\text{eq}}] \quad [\text{CuL}_{\text{eq}}] + [\text{L}_{\text{eq}}] = 0.01 \text{ mmol}$$

6.2 Computational Methods

Geometry optimizations

Geometry optimizations (gas phase) were performed with DFT, using the Gaussian 09 software package (G09 revision C1/D1), B3LYP functional and def2-TZVP (for Cu^{II} and Ga^{III} complexes) or DZP (for Bi^{III} and Ga^{III} complexes) basis set.^[135-138,162]

EDA calculations

EDA calculations can give insight into energy differences of metal-donor bonding of complexes and thus into the respective complex stabilities. Pauli repulsion E_{pauli} , electrostatic energy E_{elstat} and orbital interaction E_{orb} between donor atoms and the metal center contribute to the total bonding energy E_{total} . EDA computation was performed with ADF (Amsterdam Density Functional package). After geometry optimization of the complexes **Cu^{II}-B1** and **Cu^{II}-B2** and frequency analyses to ensure the energy minima, EDAs of the two complex fragments each (metal ion, ligand) were carried out, using the B3LYP functional and TZP basis set.^[123,135-136,139-140] The energy difference of the total bonding energy of both complexes, ΔE_{total} , was used to compare their stabilities.

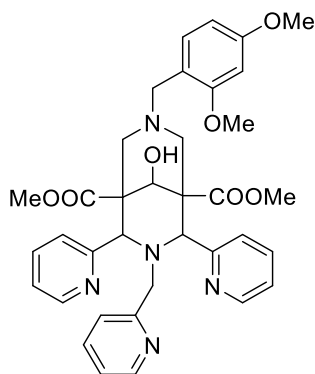
Table 6.2: EDA of **Cu^{II}-B1** and **Cu^{II}-B2**. Energies in kJ mol⁻¹. E_{pauli} : Pauli repulsion ; E_{elstat} : electrostatic energy; E_{orb} : orbital interaction; E_{total} : total bonding energy, $E_{\text{total}}=E_{\text{pauli}}+E_{\text{elstat}}+E_{\text{orb}}$.

[kJ mol ⁻¹]	E_{pauli}	E_{elstat}	E_{orb}	E_{total}	ΔE_{total}
Cu^{II}-B1	6080.59	-1753.97	-9499.46	-5172.85	0
Cu^{II}-B2	6198.20	-1769.54	-9615.27	-5186.61	-13.77

6.3 Synthesis of N₂Py₃Pdz and its complexes

Compounds **P1**, **B15** and 3-(chloromethyl)pyridazine were synthesized according to slightly modified literature procedures.^[105,131,133-134]

Dimethyl-7-(2,4-dimethoxybenzyl)-9-hydroxy-2,4-di(pyridin-2-yl)-3-(pyridin-2-ylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarboxylate



B16

C₃₆H₃₉N₅O₇
653.74 g mol⁻¹

B15 (3.00 g, 4.60 mmol, 1.0 eq) was dissolved in a mixture of 1,4-dioxane and water (3:1, 120 mL) and cooled to -5 °C. A solution of NaBH₄ (87.0 mg, 2.30 mmol, 0.5 eq) in 40 mL 1,4-dioxane/water (3:1) was added dropwise and the reaction mixture was stirred overnight at -2 °C. Concentrated sulphuric acid was added to achieve pH 1. After stirring for 1 h at rt, the pH was adjusted to pH 10 with an aqueous solution of sodium hydroxide (20 wt%). The resulting precipitate was removed by filtration and the filtrate was extracted with DCM (3x20 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and evaporated to yield the product **B16** as a colorless solid (2.69 g, 4.11 mmol, 89 %). [MK016]

¹H NMR (600.13 MHz, 22 °C, MeOH-d₄):

δ = 2.28 (d, ²J_{H,H}=12.1 Hz, 2 H, N⁷CH_{2,ax/eq}), 2.59 (d, ²J_{H,H}=12.2 Hz, 2 H, N⁷CH_{2,ax/eq}), 3.29 (s, 2 H, N⁷CH₂Ar), 3.45 (s, 2 H, N³CH₂py), 3.57 (s, 6 H, COOCH₃), 3.84 (s, 3 H, OCH₃), 4.07 (s, 3 H, OCH₃), 4.63 (s, 2 H, N³CH), 4.63 (s, 1 H, CHOH), 6.44 (dd, ³J_{H,H}=8.2 Hz, ⁴J_{H,H}=2.3 Hz, 1 H, Ar), 6.75 (d, ⁴J_{H,H}=2.3 Hz, 1 H, Ar), 6.84 (d, ³J_{H,H}=7.8 Hz, 1 H, pic), 6.98-7.02 (m, 2 H, Ar, pic), 7.09-7.12 (m, 2 H, py), 7.42 (td, ³J_{H,H}=7.7 Hz, ⁴J_{H,H}=1.6 Hz, 2 H, py), 7.46 (td, ³J_{H,H}=7.7 Hz, ⁴J_{H,H}=1.7 Hz, 1 H, pic), 8.00 (d, ³J_{H,H}=8.0 Hz, 2 H, py), 8.16 (dd, ³J_{H,H}=4.8 Hz, ⁴J_{H,H}=0.7 Hz, 1 H, pic), 8.24 (dd, ³J_{H,H}=4.7 Hz, ⁴J_{H,H}=0.7 Hz, 2 H, py) ppm. [co_mk08a]

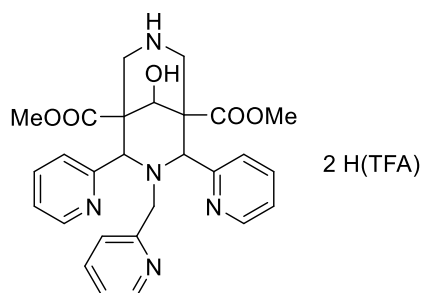
¹³C NMR (150.92 MHz, 22 °C, MeOH-d₄):

δ = 50.6, 52.6, 54.5, 56.1, 56.5, 59.1, 61.4, 68.3, 73.1, 74.0, 99.8, 105.1, 119.4, 123.2, 124.1, 125.6, 126.8, 134.6, 137.2, 137.7, 148.8, 149.7, 158.8, 160.7, 161.0, 162.5, 173.9 ppm. [co_mk04a]

HR-ESI MS (pos., MeOH): *m/z* [**B16**+H]⁺ calcd. 654.2922, obsd. 654.2922. [co_mk017]

Elemental analysis (report no. 39475): [**B16**·1.5 H₂O·0.5 dioxane] calcd. C 62.97, H 6.40, N 9.66 %; obsd. C 62.92, H 6.20, N 9.59 %.

Dimethyl-9-hydroxy-2,4-di(pyridin-2-yl)-3-(pyridin-2-ylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarboxylate



B17·2 H(TFA)

$C_{31}H_{31}F_6N_5O_9$

$731.61 \text{ g mol}^{-1}$

B16 (2.40 g, 3.67 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 20 mL DCM and cooled to 0 °C. H(TFA) (14.4 mL, 51 eq) was added dropwise and the reaction mixture was stirred overnight at 40 °C. After evaporation of the solvent, the purple residue was recrystallized from hot MeOH. The double TFA salt **B17·2 H(TFA)** was obtained as colorless crystals (2.10 g, 2.87 mmol, 78%).

$^1\text{H NMR}$ (600.13 MHz, 22 °C, MeOH- d_4):

$\delta = 3.52$ (d, $^2J_{\text{H,H}}=13.1$ Hz, 2 H, $\text{N}^7\text{CH}_{2,\text{ax/eq}}$), 3.67 (s, 6 H, COOCH_3), 3.77 (s, 2 H, $\text{N}^3\text{CH}_2\text{py}$), 3.78 (d, $^2J_{\text{H,H}}=13.1$ Hz, 2 H, $\text{N}^7\text{CH}_{2,\text{ax/eq}}$), 4.97 (s, 2 H, N^3CH), 4.98 (br s, 1 H, CHOH), 6.99 (d, $^3J_{\text{H,H}}=8.0$ Hz, 1 H, pic), 7.31 (dd, $^3J_{\text{H,H}}=7.5$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=4.9$ Hz, 2 H, pic), 7.36 (d, $^3J_{\text{H,H}}=7.8$ Hz, 2 H, py), 7.67 (br t, $^3J_{\text{H,H}}=6.8$ Hz, 1 H, pic), 7.82 (td, $^3J_{\text{H,H}}=7.7$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=1.7$ Hz, 2 H, py), 7.98 (t, $^3J_{\text{H,H}}=7.8$ Hz, 1 H, pic), 8.43 (d, $^3J_{\text{H,H}}=4.3$ Hz, 2 H, py), 8.77 (d, $^3J_{\text{H,H}}=5.6$ Hz, 1 H, pic) ppm. [MK_Hbol]

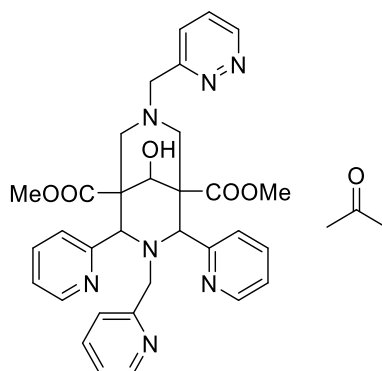
$^{13}\text{C NMR}$ (150.90 MHz, 22 °C, MeOH- d_4):

$\delta = 41.4, 53.4, 53.5, 57.7, 72.1, 73.2, 125.9, 126.0, 127.0, 139.7, 143.8, 145.7, 151.1, 155.7, 156.3, 170.9$ ppm. [MK_Hbol]

HR-ESI MS (pos., MeOH): m/z [**B17+H**] $^+$ calcd. 504.2241, obsd. 504.2242. [MKSB6]

Elemental analysis (report no. 39997): [**B17·2 H(TFA)**· $\frac{2}{3}$ H_2O] calcd. C 50.16, H 4.21, N 9.44 %; obsd. C 49.99, H 4.35, N 9.42 %.

Dimethyl-9-hydroxy-7-(pyridazin-3-ylmethyl)-2,4-di(pyridin-2-yl)-3-(pyridin-2-ylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-1,5-dicarboxylate



B2·acetone
 $C_{35}H_{39}N_7O_6$
 $653.74 \text{ g mol}^{-1}$

3-(Chloromethyl)pyridazine (0.42 g, 3.27 mmol, 1.2 eq) was dissolved in 100 mL MeCN. **B17**-2 H(TFA) (1.99 g, 2.72 mmol, 1.0 eq) and Na_2CO_3 (2.88g, 27.2 mmol, 10.0 eq) were added and the reaction mixture was stirred for 72 h at rt. Excess Na_2CO_3 was removed by filtration. The filtrate was evaporated and the residue dissolved in 100 mL DCM and 100 mL H_2O . The aqueous phase was extracted with DCM (2x50 mL). The combined organic phases were dried over Na_2SO_4 and evaporated. The crude product was recrystallized from hot acetone to yield ligand **B2**·acetone as yellow crystals (1.36 g, 2.08 mmol, 76 %). [MK081]

1H NMR (600.13 MHz, 22 °C, MeCN- d_3):

δ = 2.33-2.43 (m, 4 H, $N^7CH_{2,ax/eq}$), 3.48 (s, 2 H, N^3CH_2py), 3.56 (s, 6 H, $COOCH_3$), 3.61 (s, 2 H, N^7CH_2pdz), 3.74 (br d, $^3J_{H,H}=5.7$ Hz, 1 H, OH), 4.41 (d, $^3J_{H,H}=5.5$ Hz, 1 H, CHOH), 4.82 (s, 2 H, N^3CH), 6.60 (d, $^3J_{H,H}=7.7$ Hz, 1 H, pic), 7.10-7.18 (m, 3 H, pic, py), 7.46-7.55 (m, 3 H, pic, py), 7.70 (dd, $^3J_{H,H}=8.3, 4.9$ Hz, 1 H, pdz), 7.78-7.89 (m, 3 H, pdz, py), 8.38 (d, $^3J_{H,H}=4.1$ Hz, 2 H, py), 8.47 (br d, $^3J_{H,H}=4.2$ Hz, 1 H, pic), 9.18 (dd, $^3J_{H,H}=4.8$ Hz, $^4J_{H,H}=1.3$ Hz, 1 H, pdz) ppm.

^{13}C NMR (150.90 MHz, 22 °C, MeCN- d_3):

δ = 50.3, 52.5, 53.8, 57.4, 64.2, 70.8, 72.4, 123.1, 123.4, 124.7, 125.7, 127.9, 129.6, 136.7, 136.8, 149.3, 150.0, 151.9, 158.0, 160.7, 173.2 ppm. [co_mkpdzkrismech]

1H NMR (600.13 MHz, 22 °C, MeOH- d_4):

δ = 2.52-2.63 (m, 4 H, $N^7CH_{2,ax/eq}$), 3.52 (s, 2 H, N^3CH_2py), 3.60 (s, 6 H, $COOCH_3$), 3.72 (s, 2 H, N^7CH_2pdz), 4.66 (s, 1 H, CHOH), 4.78 (s, 2 H, N^3CH), 6.86 (br d, $^3J_{H,H}=7.5$ Hz, 1 H, pic), 7.06 (dd, $^3J_{H,H}=7.4, 5.0$ Hz, 1 H, pic), 7.14-7.19 (m, 2 H, py), 7.49-7.56 (m, 3 H, pic, py), 7.83 (dd, $^3J_{H,H}=8.3, 5.0$ Hz, 1 H, pdz), 7.93 (br d, $^3J_{H,H}=7.4$ Hz, 3 H, pdz, py), 8.29 (br d, $^3J_{H,H}=4.8$ Hz, 1 H, pic), 8.31 (d, $^3J_{H,H}=4.8$ Hz, 2 H, py), 9.24 (dd, $^3J_{H,H}=5.0$ Hz, $^4J_{H,H}=1.5$ Hz, 1 H, pdz) ppm. [mksb11h]

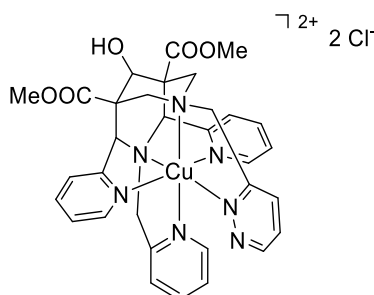
^{13}C NMR (150.90 MHz, 22 °C, MeOH- d_4):

δ = 50.6, 52.6, 54.6, 60.1, 64.2, 72.7, 73.1, 123.3, 124.2, 125.9, 126.1, 129.2, 131.1, 137.4, 137.7, 149.3, 149.9, 152.1, 158.4, 160.6, 161.6, 173.8 ppm. [mksb11h]

HR-ESI MS (pos., MeCN/MeOH): m/z [**B2**+H]⁺ calcd. 596.2616, obsd. 596.2617; [M+Na]⁺ calcd. 618.2439, obsd. 618.2435. [MKSB11e]

Elemental analysis (report no. 40160): [**B2**·acetone·0.2 H₂O] calcd. C 63.95, H 6.04, N 14.92 %; obsd. C 63.92, H 5.90, N 14.98 %.

[Cu^{II}(B2)]Cl₂



[Cu^{II}(B2)]Cl₂

C₃₂H₃₃Cl₂CuN₇O₅

730.11 g mol⁻¹

Solutions of **B2**·acetone (360 mg, 0.60 mmol, 1.0 eq) in 10 mL MeOH and CuCl₂·2 H₂O (103 mg, 0.60 mmol, 1.00 eq) in 5 mL MeOH were combined and stirred for 2 h at rt. The solvent was evaporated, the residue dissolved in H₂O and purified on a cation exchange column (Sephadex CM C-25, gradient 0.05 M-0.2 M NaCl). The product fraction was evaporated, dissolved in MeOH and filtered. [Cu^{II}(B2)]Cl₂ was obtained as blue needle-shaped crystals by Et₂O diffusion at 5 °C (311 mg, 0.43 mmol, 71 %). Crystals suitable for X-ray diffraction were obtained by recrystallization in presence of excess CuCl₂ ([Cu^{II}(B2)][CuCl₄]).

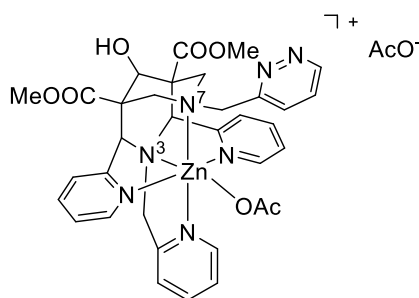
HR-ESI MS (pos., MeOH): m/z [**B2**+Cu-H]⁺ calcd. 657.1755, obsd. 657.1759; [**B2**+Cu+Cl]⁺ calcd. 693.1522, obsd. 693.1529; [**B2**+Cu]²⁺ calcd. 329.0914, obsd. 329.0917. [Cu-Pdz]

Elemental analysis (report no. 38724): [[Cu^{II}(B2)]Cl₂·0.75 H₂O] calcd. C 51.69, H 4.68, N 13.19 %; obsd. C 51.64, H 4.47, N 13.39 %.

UV-vis-NIR (H₂O, 25 °C): λ [nm] (ϵ [M⁻¹cm⁻¹]) = 611 (104), 912 (25).

CV (MeCN, against Fc/Fc⁺): $\Delta E_{1/2}$ (Cu^{II}/Cu^I) = -780 mV.

Crystal structure: CCDC 1826961 ([Cu^{II}(B2)][CuCl₄]).

[Zn^{II}(OAc)(B2)](OAc)**[Zn^{II}(OAc)(B2)](OAc)**C₃₆H₃₉N₇O₉Zn779.13 g mol⁻¹

Solutions of **B2**·acetone (100 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq) in 5 mL MeOH and Zn(OAc)₂·2 H₂O (103 mg, 0.15 mmol, 1.00 eq) in 5 mL MeOH were combined and stirred for 24 h at rt. After evaporation of the solvent, the residue was dissolved in a minimal volume of MeOH. **[Zn^{II}(OAc)(B2)](OAc)** was obtained as colorless crystals by Et₂O diffusion at 5 °C (113 mg, 0.14 mmol, 93 %).

¹H NMR (600.13 MHz, 22 °C, MeCN-d₃):

δ = 1.85 (s, 6 H, OAc), 2.65 (d, ²J_{H,H}=12.6 Hz, 2 H, N⁷CH_{2,ax/eq}), 2.80 (d, ²J_{H,H}=12.5 Hz, 2 H, N⁷CH_{2,ax/eq}), 3.69 (s, 6 H, COOCH₃), 4.06 (s, 2 H, N³CH₂py), 4.46 (s, 2 H, N⁷CH₂pdz), 4.83 (s, 1 H, CHOH), 5.19 (s, 2 H, N³CH), 6.76 (d, ³J_{H,H}=7.9 Hz, 1 H, pic), 7.14-7.20 (m, 1 H, pic), 7.24 (d, ³J_{H,H}=7.8 Hz, 2 H, py), 7.42 (ddd, ³J_{H,H}=7.6, 5.2 Hz, ⁴J_{H,H}=1.1 Hz, 2 H, py), 7.50 (td, ³J_{H,H}=7.7 Hz, ⁴J_{H,H}=1.7 Hz, 1 H, pic), 7.53-7.60 (m, 2 H, pdz), 7.86 (td, ³J_{H,H}=7.7 Hz, ⁴J_{H,H}=1.7 Hz, 2 H, py), 8.57 (d, ³J_{H,H}=4.7 Hz, 1 H, pic), 9.10-9.17 (m, 3 H, pdz, py) ppm.

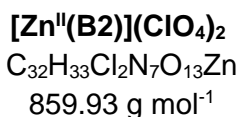
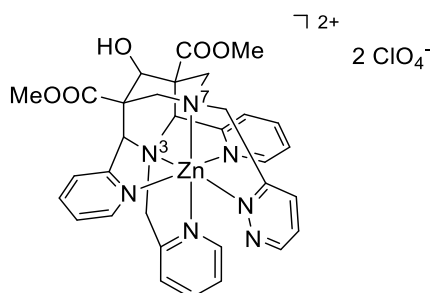
¹³C NMR (150.90 MHz, 22 °C, MeCN-d₃):

δ = 24.4, 49.2, 53.5, 55.0, 62.2, 63.5, 70.4, 71.8, 123.3, 124.7, 125.6, 126.5, 127.9, 130.2, 139.7, 141.1, 148.0, 150.9, 153.8, 154.4, 157.1, 171.1, 176.9 ppm. [co_mksbzn_mecn]

HR-ESI MS (pos., MeOH): *m/z* [**B2+Zn-H**]⁺ calcd. 658.1751, obsd. 658.1758; [**B2+Zn**]²⁺ calcd. 329.5912, obsd. 329.5916. [MKSbZn]

Elemental analysis (report no. 40186): [**[Zn^{II}(OAc)(B2)](OAc)·H₂O**] calcd. C 54.24, H 5.18, N 12.30 %; obsd. C 54.06, H 5.10, N 12.59 %.

Crystal structure: CCDC 1916303.

[Zn^{II}(B2)](ClO₄)₂

Solutions of **B2**·acetone (100 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq) in 5 mL MeOH and Zn(ClO₄)₂·6 H₂O (57 mg, 0.15 mmol, 1.00 eq) in 5 mL MeOH were combined and stirred for 24 h at rt. **[Zn^{II}(B2)](ClO₄)₂** was obtained as colorless crystals from the reaction solution.

¹H NMR (600.13 MHz, 22 °C, MeCN-d₃):

δ = 2.80 (d, ²J_{H,H}=12.9 Hz, 2 H, N⁷CH_{2,ax/eq}), 3.19 (d, ²J_{H,H}=12.8 Hz, 2 H, N⁷CH_{2,ax/eq}), 3.77 (s, 6 H, COOCH₃), 4.30 (s, 2 H, N³CH₂py), 4.32 (s, 2 H, N⁷CH₂pdz), 4.70 (d, ³J_{H,H}=6.1 Hz, 1 H, OH), 5.06 (d, ³J_{H,H}=6.1 Hz, 1 H, CHOH), 5.35 (s, 2 H, N³CH), 6.91 (d, ³J_{H,H}=7.9 Hz, 1 H, pic), 7.30-7.34 (m, 2 H, py), 7.36 (d, ³J_{H,H}=7.9 Hz, 2 H, py), 7.37-7.40 (m, 1 H, pic), 7.64 (td, ³J_{H,H}=7.7 Hz, ⁴J_{H,H}=1.1 Hz, 1 H, pic), 7.89 (td, ³J_{H,H}=7.7 Hz, ⁴J_{H,H}=1.0 Hz, 2 H, py), 7.99 (d, ³J_{H,H}=8.6 Hz, 1 H, pdz), 8.08 (d, ³J_{H,H}=5.0 Hz, 2 H, py), 8.16 (dd, ³J_{H,H}=8.6, 5.0 Hz, 1 H, pdz), 9.26 (d, ³J_{H,H}=5.2 Hz, 1 H, pic), 9.60 (d, ³J_{H,H}=4.9 Hz, 1 H, pdz) ppm.

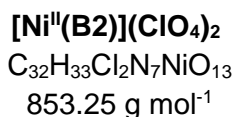
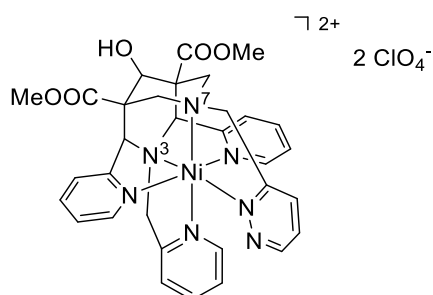
¹³C NMR (150.90 MHz, 22 °C, MeCN-d₃):

δ = 52.6, 54.0, 55.2, 62.4, 63.0, 70.2, 72.0, 124.1, 125.6, 126.5, 127.3, 132.2, 133.2, 140.9, 141.9, 148.3, 149.4, 152.6, 154.4, 154.6, 161.4, 170.2 ppm. [co_mk084zn]

HR-ESI MS (pos., MeOH): *m/z* [**B2+Zn+ClO₄**]⁺ calcd. 758.1314, obsd. 758.1314; [**B2+Zn**]²⁺ calcd. 329.5912, obsd. 329.5915; [**B2+Zn-H**]⁺ calcd. 658.1751, obsd. 658.1753. [MK084Zn]

Elemental analysis (report no. 43511): [[**Zn^{II}(B2)](ClO₄)₂·H₂O] calcd. C 43.78, H 4.02, N 11.17 %; obsd. C 43.79, H 4.21, N 11.25 %.**

Crystal structure: CCDC 1826962.

[Ni^{II}(B2)](ClO₄)₂

Solutions of **B2**·acetone (100 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq) in 5 mL MeOH and Ni(ClO₄)₂·6 H₂O (56 mg, 0.15 mmol, 1.00 eq) in 5 mL MeOH were combined and stirred for 24 h at rt. **[Ni^{II}(B2)](ClO₄)₂** was obtained as red crystals from the reaction solution.

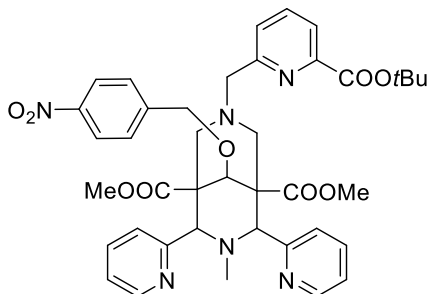
HR-ESI MS (pos., MeOH): *m/z* [**B2**+Ni+ClO₄]⁺ calcd. 752.1376, obsd. 752.1378; [**B2**+Ni]²⁺ calcd. 326.5943, obsd. 326.5946; [**B2**+Ni-H]⁺ calcd. 652.1813, obsd. 652.1816. [MK084Ni]

Elemental analysis (report no. 43512): [[**Ni^{II}(B2)](ClO₄)₂·0.5 H₂O] calcd. C 44.58, H 3.97, N 11.37 %; obsd. C 44.68, H 4.02, N 11.56 %.**

Crystal structure: CCDC 1916302.

6.4 Synthesis of functionalized Hbispa^{1a} and its TATE-conjugate

Dimethyl 7-((6-(tert-butoxycarbonyl)pyridin-2-yl)methyl)-3-methyl-9-((4-nitrobenzyl)oxy)-2,4-di(pyridin-2-yl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-1,5-dicarboxylate



p-NO₂-Bn-(tBu)B4

C₄₀H₄₄N₆O₉
752.83 g mol⁻¹

B4 (2.00 g, 3.24 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 100 mL dry THF under argon atmosphere. NaH (0.39 g, 60 % dispersion in mineral oil, 9.71 mmol, 3.0 eq) was added and the reaction mixture was stirred for 1 h at 50 °C. 4-Nitrobenzylbromide (0.70 g, 3.24 mmol, 1.0 eq) was added and the mixture was stirred for another 24 h at 50 °C. After addition of a saturated aqueous solution of NaHCO₃ at rt, the aqueous phase was extracted with DCM (3×50 mL) and the combined organic phases were dried over Na₂SO₄. The solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography (SiO₂, gradient 100 % DCM-DCM/MeOH 10:1) to obtain **p-NO₂-Bn-(tBu)B4** as brown solid with a yield of 40 % (1.00 g, 1.30 mmol). [MK083]

¹H NMR (600.13 MHz, 22 °C, MeCN-d₃):

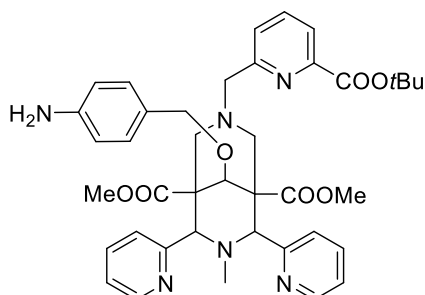
δ = 1.56 (s, 9 H, COOtBu), 1.82 (s, 3 H, N³CH₃), 2.47 (s, 4 H, N⁷CH_{2,ax/eq}), 3.47 (s, 2 H, N⁷CH₂), 3.54 (s, 6 H, COOCH₃), 4.13 (s, 2 H, N³CH), 4.70 (s, 1 H, CHOAr), 4.76 (s, 2 H, OCH₂Ar), 7.14 (t, ³J_{H,H}=5.6 Hz, 2 H, py), 7.41 (d, ³J_{H,H}=8.5 Hz, 2 H, Ar), 7.49 (t, ³J_{H,H}=7.3 Hz, 2 H, py), 7.61 (d, ³J_{H,H}=7.5 Hz, 1 H, pa), 7.91 (t, ³J_{H,H}=7.6 Hz, 1 H, pa), 7.95 (d, ³J_{H,H}=7.7 Hz, 2 H, py), 8.01 (d, ³J_{H,H}=7.7 Hz, 1 H, pa), 8.14 (d, ³J_{H,H}=8.6 Hz, 2 H, Ar), 8.35 (d, ³J_{H,H}=4.1 Hz, 2 H, py) ppm.

¹³C NMR (15.90 MHz, 22 °C, MeCN-d₃): δ = 28.4, 44.3, 50.7, 52.6, 53.4, 65.8, 74.7, 75.7, 82.6, 83.2, 123.6, 124.3, 124.4, 124.4, 128.3, 128.6, 137.1, 138.4, 147.5, 148.2, 149.2, 150.5, 159.1, 160.7, 165.6, 173.1 ppm. [co_mk083f1]

HR-ESI MS (pos., MeOH): *m/z* [**p-NO₂-Bn-(tBu)B4**+H]⁺ calcd. 753.3243, obsd. 753.3248; [**p-NO₂-Bn-(tBu)B4**+Na]⁺ calcd. 775.3062, obsd. 775.3069. [MK083]

Elemental analysis (report no. 40441): [**p-NO₂-Bn-(tBu)B4**·H₂O] calcd. C 62.33, H 6.02, N 10.90 %; obsd. C 62.04, H 5.84, N 10.95 %.

Dimethyl 9-((4-aminobenzyl)oxy)-7-((6-(*tert*-butoxycarbonyl)pyridin-2-yl)methyl)-3-methyl-2,4-di(pyridin-2-yl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-1,5-dicarboxylate



***p*-NH₂-Bn-(*t*Bu)B4**

C₄₀H₄₆N₆O₇

722.84 g mol⁻¹

***p*-NO₂-Bn-(*t*Bu)B4** (300 mg, 0.40 mmol, 1.0 eq) and 20 wt% Pd/C were suspended in 30 mL EtOH and stirred for 48 h under hydrogen atmosphere (balloon) at rt. Pd/C was removed by filtration and the solvent was evaporated to obtain ***p*-NH₂-Bn-(*t*Bu)B4** as brown solid with a yield of 96 % (276 mg, 0.38 mmol). [MK093]

¹H NMR (600.13 MHz, 22 °C, MeCN-d₃):

δ = 1.57 (s, 9 H, COO*t*Bu), 1.83 (s, 3 H, N³CH₃), 2.37 (s, 4 H, N⁷CH_{2,ax/eq}), 3.42 (s, 2 H, N⁷CH₂), 3.63 (s, 6 H, COOCH₃), 4.14 (s, 2 H, N₃CH), 4.40 (s, 2 H, OCH₂Ar), 4.60 (s, 1 H, CHOAr), 6.56 (d, ³J_{H,H}=8.3 Hz, 2 H, Ar), 6.88 (d, ³J_{H,H}=8.3 Hz, 2 H, Ar), 7.11-7.16 (m, 2 H, py), 7.48 (t, ³J_{H,H}=7.1 Hz, 2 H, py), 7.57 (d, ³J_{H,H}=7.5 Hz, 1 H, pa), 7.89 (t, ³J_{H,H}=7.6 Hz, 1 H, pa), 7.96 (d, ³J_{H,H}=7.7 Hz, 2 H, py), 8.00 (d, ³J_{H,H}=7.6 Hz, 1 H, pa), 8.36 (d, ³J_{H,H}=3.8 Hz, 2 H, py) ppm.

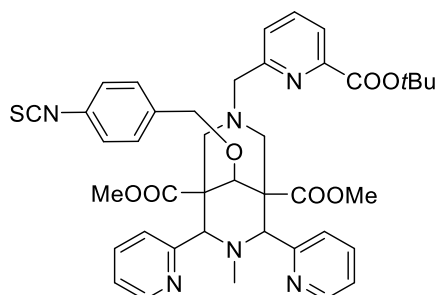
¹³C NMR (150.90 MHz, 22 °C, MeCN-d₃):

δ = 28.4, 44.3, 50.7, 52.5, 53.3, 65.8, 75.7, 76.0, 81.8, 82.6, 115.1, 123.5, 124.3, 124.4, 128.1, 128.6, 130.2, 137.1, 138.4, 148.8, 149.2, 150.6, 159.2, 161.0, 165.8, 173.2 ppm. [co_mk093]

HR-ESI MS (pos., MeOH): *m/z* [***p*-NH₂-Bn-(*t*Bu)B4+H**]⁺ calcd. 723.3501, obsd. 723.3503; [***p*-NH₂-Bn-(*t*Bu)B4+Na**]⁺ calcd. 745.3320, obsd. 745.3322. [MK093b]

Elemental analysis (report no. 40947): [***p*-NH₂-Bn-(*t*Bu)B4·H₂O**] calcd. C 64.85, H 6.53, N 11.34 %; obsd. C 64.84, H 6.44, N 11.45 %.

Dimethyl 7-((6-(tert-butoxycarbonyl)pyridin-2-yl)methyl)-9-((4-isothiocyanatobenzyl)oxy)-3-methyl-2,4-di(pyridin-2-yl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-1,5-dicarboxylate



p-NCS-Bn-(tBu)B4

$C_{41}H_{44}N_6O_7S$

$764.90 \text{ g mol}^{-1}$

p-NH₂-Bn-(tBu)B4 (580 mg, 0.80 mmol, 1.0 eq) and 1,1'-thiocarbonyldi-2(1*H*)-pyridone (TCDP) (192 mg, 0.80 mmol, 1.0 eq) were dissolved in 20 mL DCM and stirred overnight at rt. The solvent was evaporated and the crude product was purified by flash chromatography (SiO₂, gradient 100 % DCM-DCM/MeOH 9:1) to obtain **p-NCS-Bn-(tBu)B4** as a colorless solid with a yield of 62 % (380 mg, 0.50 mmol). [MK103]

¹H NMR (600.13 MHz, 22 °C, MeCN-d₃):

$\delta = 1.56$ (s, 9 H, COOtBu), 1.82 (s, 3 H, N³CH₃), 2.43 (s, 4 H, N⁷CH_{2,ax/eq}), 3.45 (s, 2 H, N⁷CH₂), 3.56 (s, 6 H, COOCH₃), 4.12 (s, 2 H, N₃CH), 4.61 (s, 2 H, OCH₂Ar), 4.66 (s, 1 H, CHOAr), 7.13 (dd, ³J_{H,H}=6.9, 5.2 Hz, 2 H, py), 7.22 (q, ³J_{H,H}=8.5 Hz, 4 H, Ar), 7.49 (td, ³J_{H,H}=7.6 Hz, ⁴J_{H,H}=1.5 Hz, 2 H, py), 7.59 (d, ³J_{H,H}=7.6 Hz, 1 H, pa), 7.90 (t, ³J_{H,H}=7.7 Hz, 1 H, pa), 7.95 (d, ³J_{H,H}=7.9 Hz, 2 H, py), 8.00 (d, ³J_{H,H}=7.8 Hz, 1 H, pa), 8.35 (d, ³J_{H,H}=4.7 Hz, 2 H, py) ppm.

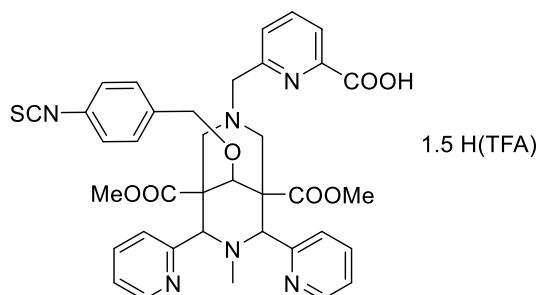
¹³C NMR (150.90 MHz, 22 °C, MeCN-d₃):

$\delta = 28.4, 44.3, 50.6, 52.5, 53.4, 65.7, 75.0, 75.7, 82.6, 82.7, 123.6, 124.3, 124.4, 126.7, 128.6, 129.2, 130.8, 137.1, 138.4, 139.5, 149.2, 150.5, 159.1, 160.8, 165.7, 173.1$ ppm. [co_mk103]

HR-ESI MS (pos., MeOH): m/z [**p-NCS-Bn-(tBu)B4+H**]⁺ calcd. 765.3065, obsd. 765.3067; [**p-NCS-Bn-(tBu)B4+Na**]⁺ calcd. 787.2884, obsd. 787.2886. [MK103]

Elemental analysis (report no. 40948): [**p-NCS-Bn-(tBu)B4**·²/₃ H₂O] calcd. C 63.39, H 5.88, N 10.82 %; obsd. C 63.39, H 5.78, N 10.72 %.

6-((9-((4-isothiocyanatobenzyl)oxy)-1,5-bis(methoxycarbonyl)-7-methyl-6,8-di(pyridin-2-yl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-yl)methyl)picolinic acid



p-NCS-Bn-B4·1.5 H(TFA)

$C_{40}H_{37.5}F_{4.5}N_6O_{10}S$

879.83 g mol⁻¹

p-NCS-Bn-(tBu)B4 (276 mg, 0.36 mmol, 1.00 eq) was dissolved in 3 mL 3 M hydrochloric acid and stirred overnight at rt. The solvent was evaporated and the residue purified via preparative HPLC (column: Gemini C18 250x30 mm, solvent A: H₂O, 0.1 % H(TFA), solvent B: MeCN, 0.1 % H(TFA), gradient 0-20 min 30-70 % B, 20-40 min 70-100 % B, flow rate: 10 mL/min, substance aliquots: 10 mg in 250 μL H₂O+250 μL MeCN, injection: 500 μL). The fractions were combined and lyophilized to yield the product as TFA salt (250 mg, 0.28 mmol, 79 %). [MK132]

¹H-NMR (600.13 MHz, 22 °C, MeCN-d₃):

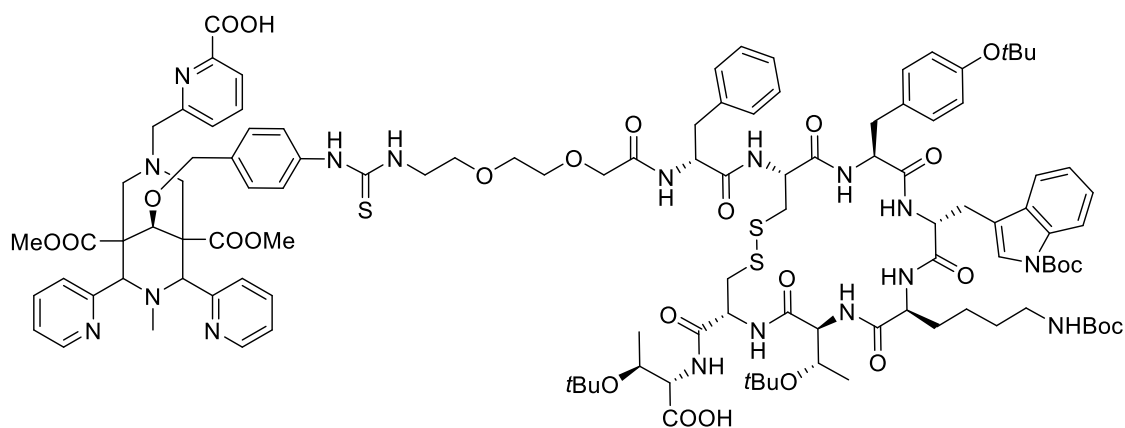
δ = 1.73 (s, 3 H, N³CH₃), 3.57 (s, 6 H, COOCH₃), 3.59 (d, ²J_{H,H}=12.2 Hz, 2 H, N⁷CH_{2,ax/eq}), 3.90 (d, ²J_{H,H}=12.3 Hz, 2 H, N⁷CH_{2,ax/eq}), 4.44 (s, 2 H, N₃CH), 4.54 (s, 2 H, N⁷CH₂), 4.60 (s, 2 H, OCH₂Ar), 4.85 (s, 1 H, CHOAr), 7.24-7.26 (m, 2 H, py), 7.25-7.31 (m, 4 H, Ar), 7.31-7.33 (m, 2 H, py), 7.78 (td, ³J_{H,H}=7.7 Hz, ⁴J_{H,H}=1.7 Hz, 2 H, py), 7.90 (d, ³J_{H,H}=7.7 Hz, 1 H, pa), 8.15-8.18 (m, 2 H, py), 8.23-8.27 (m, 1 H, pa), 8.34 (d, ³J_{H,H}=7.8 Hz, 1 H, pa) ppm.

¹³C-NMR (150.90 MHz, 22 °C, MeCN-d₃):

δ = 42.0, 51.2, 53.0, 53.9, 62.3, 73.1, 75.2, 80.8, 125.1, 125.4, 125.9, 126.9, 129.4, 129.8, 131.5, 138.0, 139.2, 141.3, 147.8, 151.0, 155.4, 165.1, 170.0 ppm. [co_mk_hzdr]

HR-ESI MS (pos., MeOH): m/z [p-NCS-Bn-B4+H]⁺ calcd. 709.2439, obsd. 709.2437. [MK-HZDR]

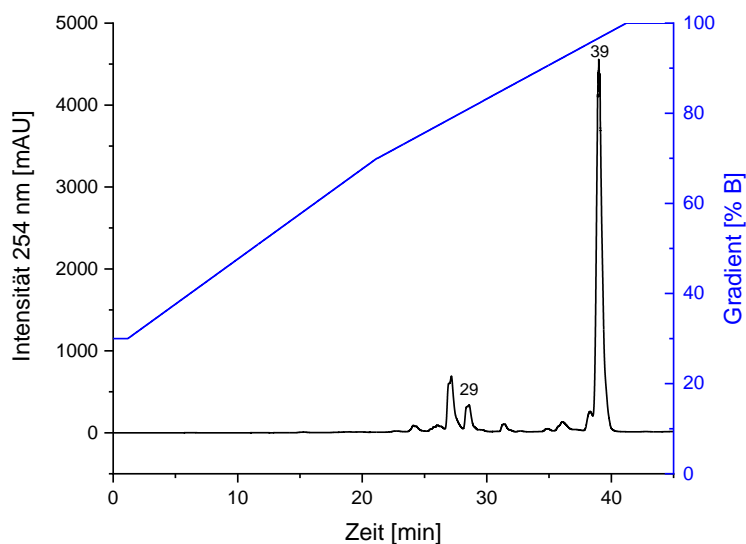
Elemental analysis (report no. 224): [p-NCS-Bn-B4·1.5 H(TFA)·H₂O] calcd. C 53.51, H 4.43, N 9.36, S 3.57 %; obsd. C 53.48, H 4.25, N 9.22, S 3.31 %.

B4-V2**B4-V2**

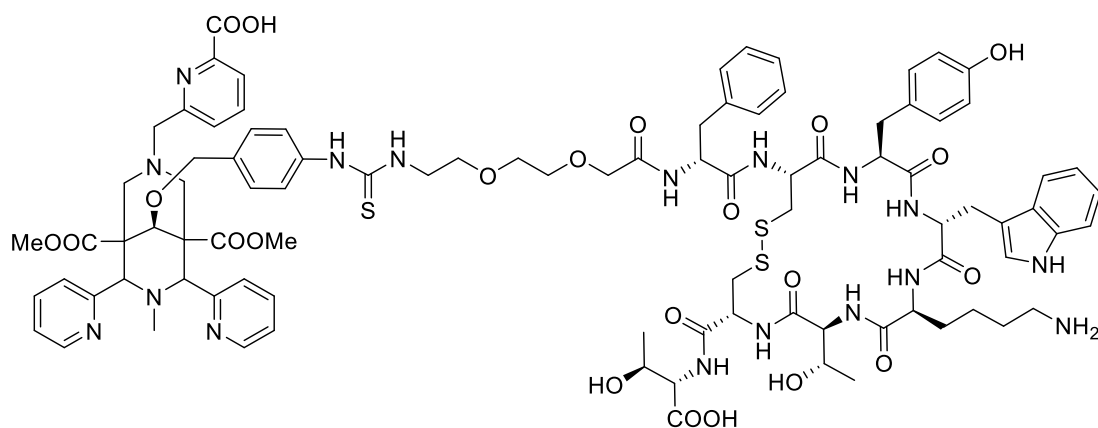
$$C_{114}H_{151}N_{17}O_{26}S_3$$

$$2271.74 \text{ g mol}^{-1}$$

V2 (2.00 mg, 1.28 μmol , 1.0 eq) and **p-NCS-Bn-B4** (1.31 mg, 1.49 μmol , 1.2 eq) were dissolved in 2 mL dry acetonitrile. DIPEA was added dropwise until pH 7-8 (~ 0.3 mL) and the reaction mixture was stirred for 17 h at rt. The solvent was removed and the residue purified by preparative HPLC (column: Gemini C-18 250 \times 30 mm, solvent A: H₂O, 0.1 % H(TFA), solvent B: MeCN, 0.1 % H(TFA), gradient 0-20 min 30-70 % B, 20-40 min 70-100 % B, flow rate: 9 mL/min, substance aliquots: 10-12 mg in 250 μL H₂O+250 μL MeCN, injection: 500 μL). The fractions were combined and lyophilized to yield 1.65 mg coupled product **B4-V2** ($\cdot x$ H(TFA), 0.71 μmol , 57 %).

HPLC

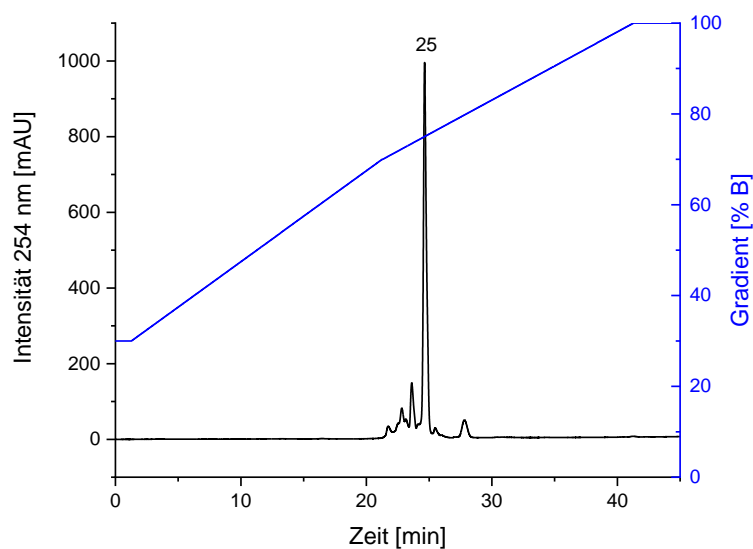
MALDI-TOF MS of fraction $t_R=39$ min: m/z [**B4-V2**+H]⁺ calcd. 2271.0, obsd. 2270.6.

B4-PEG-TATE**B4-PEG-TATE**

$$\text{C}_{92}\text{H}_{111}\text{N}_{17}\text{O}_{22}\text{S}_3$$

$$1903.18 \text{ g mol}^{-1}$$

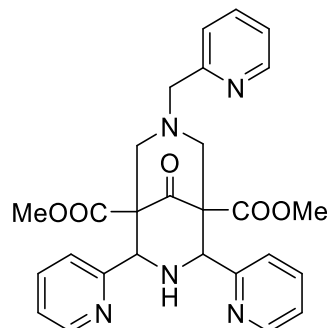
B4-V2 (0.80 mg, 0.35 μmol) was dissolved in 43 μL TFA and 28 μL H_2O . 3 μL TIPS and a catalytic amount of Phenol were added. The reaction mixture was stirred for 23 h at rt and purified by HPLC (column: Gemini C-18 250 \times 10 mm, solvent A: H_2O , 0.1 % H(TFA), solvent B: MeCN, 0.1 % H(TFA), gradient 0-20 min 30-70 % B, 20-40 min 70-100 % B, flow rate: 1 mL/min, substance aliquots: 0.1 mg in 25 μL H_2O +25 μL MeCN, injection: 50 μL). The fractions were combined and lyophilized to yield 0.05 mg coupled product **B4-TATE** (\cdot x H(TFA), 0.03 μmol , 8 %).

HPLC

ESI MS (pos., MeCN) of fraction $t_R=25$ min: m/z [**B4-TATE**+H]⁺ calcd. 1902.73, obsd. 1902.76.
[STARKE17_004]

6.5 Synthesis of heptadentate ligands

Dimethyl 9-oxo-2,4-di(pyridin-2-yl)-7-(pyridin-2-ylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-1,5-dicarboxylate



B18

$C_{27}H_{27}N_5O_5$
501.54 g mol⁻¹

P2 (10.0 g, 27.1 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 50 mL EtOH and heated to 50 °C. 2-Picolylamine (3.55 g, 32.8 mmol, 1.2 eq) and formaldehyde (4.83 mL, 37 % in MeOH/H₂O, 64.9 mmol, 2.4 eq) were added dropwise and the reaction mixture was refluxed for 3 h. The solvent was evaporated and the remaining solid was recrystallized from iPrOH/Et₂O (1:1) yielding **B18** as orange crystals (4.90 g, 9.77 mmol, 36 %). [MKAH02]

¹H-NMR (600.13 MHz, 22 °C, CDCl₃):

δ = 3.08 (d, ²J_{H,H}=11.5 Hz, 2 H, N⁷CH_{2,ax/eq}), 3.59 (s, 2 H, N⁷CH₂py), 3.61 (d, ²J_{H,H}=11.5 Hz, 2 H, N⁷CH_{2,ax/eq}), 3.73 (s, 6 H, COOCH₃), 5.16 (s, 2 H, N³CH), 7.10 (ddd, ³J_{H,H}=7.4, 5.0 Hz, ⁴J_{H,H}=1.1 Hz, 1 H, pic), 7.12-7.18 (m, 2 H, py), 7.44 (d, ³J_{H,H}=7.8 Hz, 1 H, pic), 7.48-7.56 (m, 3 H, pic, py), 7.64 (td, ³J_{H,H}=7.7 Hz, ⁴J_{H,H}=1.8 Hz, 2 H, py), 8.36 (d, ³J_{H,H}=4.9 Hz, 1 H, pic), 8.38 (dd, ³J_{H,H}=4.0 Hz, ⁴J_{H,H}=0.7 Hz, 2 H, py) ppm.

¹³C-NMR (150.90 MHz, 22 °C CDCl₃):

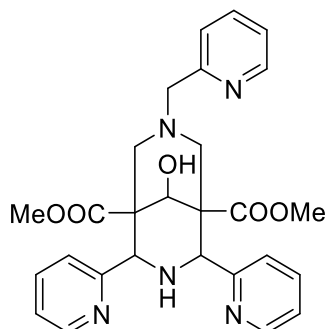
δ = 52.1, 57.9, 61.7, 63.1, 66.0, 122.0, 122.6, 123.2, 123.7, 136.1, 136.5, 148.6, 156.9, 157.4, 169.4 ppm. [co_mkah02kris]

HR-ESI MS (pos., MeOH): *m/z* [**B18**+Na]⁺ calcd. 524.1904, obsd. 524.1910; [2 **B18**+Na]⁺ calcd. 1025.3917, obsd. 1025.3924. [MKAH02]

Elemental analysis (report no. 43194): [**B18**·H₂O] calcd. C 62.42, H 5.63, N 13.48 %; obsd. C 62.45, H 5.59, N 13.6 %.

Crystal structure: CCDC 1916434.

Dimethyl 9-hydroxy-2,4-di(pyridin-2-yl)-7-(pyridin-2-ylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-1,5-dicarboxylate



B19

$C_{27}H_{29}N_5O_5$
503.56 g mol⁻¹

B18 (3.00 g, 5.98 mmol, 1.0 eq) was dissolved in a mixture of 1,4-dioxane and water (3:1, 90 mL) and cooled to -5 °C. A solution of NaBH₄ (0.11 g, 2.99 mmol, 0.5 eq), in 30 mL 1,4-dioxane/water (3:1) was added dropwise and the reaction mixture was stirred overnight at -2 °C. Concentrated sulphuric acid was added to the mixture to achieve pH 1. After 30 min of stirring at rt, the pH was adjusted to pH 10 with an aqueous solution of sodium hydroxide (20 wt%). The resulting precipitate was removed by filtration and the filtrate was extracted with DCM (3 × 20 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and evaporated. **B19** was obtained as colorless solid with a yield of 59 % (1.78 g, 3.53 mmol). [MKAH08]

¹H-NMR (600.13 MHz, 22 °C, MeOH-d₄):

δ = 2.73 (d, ²J_{H,H}=12.1 Hz, 2 H, N⁷CH_{2,ax/eq}), 2.83 (d, ²J_{H,H}=11.8 Hz, 2 H, N⁷CH_{2,ax/eq}), 3.54 (s, 2 H, N⁷CH₂py), 3.65 (s, 6 H, COOCH₃), 4.58 (d, ⁴J_{H,H}=1.3 Hz, 2 H, N³CH), 4.80 (s, 1 H, CHOH), 7.19-7.26 (m, 4 H, py), 7.38-7.42 (m, 1 H, pic), 7.68 (td, ³J_{H,H}=7.7 Hz, ⁴J_{H,H}=1.8 Hz, 2 H, py), 7.96 (td, ³J_{H,H}=7.6 Hz, ⁴J_{H,H}=1.8 Hz, 1 H, pic), 8.00-8.02 (m, 1 H, pic), 8.43-8.46 (m, 3 H, py, pic) ppm.

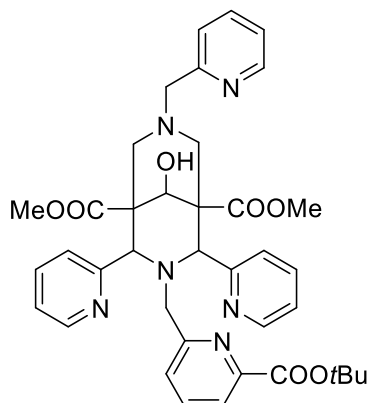
¹³C-NMR (150.90 MHz, 22 °C, MeOH-d₄):

δ = 50.5, 52.5, 53.4, 65.9, 67.4, 74.9, 123.5, 124.1, 124.2, 127.1, 138.0, 138.7, 149.2, 150.1, 158.6, 159.4, 174.4 ppm. [co_mkah08_b]

HR-ESI MS (pos., MeOH): *m/z* [**B19**+H]⁺ calcd. 504.2241, obsd. 504.2243. [MKAH08.1]

Elemental analysis (report no. 40382): [**B19**] calcd. C 64.40, H 5.81, N 13.91 %; obsd. C 64.44, H 5.80, N 14.05 %.

Dimethyl 3-((6-(*tert*-butoxycarbonyl)pyridin-2-yl)methyl)-9-hydroxy-2,4-di(pyridin-2-yl)-7-(pyridin-2-ylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-1,5-dicarboxylate



(*t*Bu)B7

$C_{38}H_{42}N_6O_7$
694.79 g mol⁻¹

B19 (0.40 g, 0.79 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 50 mL MeCN. *tert*-Butyl-6-(bromomethyl)-picolinate (0.22 g, 0.79 mmol, 1.0 eq) and Na₂CO₃ (0.51 g, 4.77 mmol, 6.0 eq) were added and the reaction mixture was refluxed for 24 h. Excess Na₂CO₃ was removed by filtration and the filtrate was evaporated. The remaining solid was dissolved in 50 mL DCM and 50 mL H₂O. The aqueous phase was extracted with DCM and the combined organic phases were dried over Na₂SO₄. The solvent was evaporated and the crude product recrystallized from ethyl acetate with a yield of 83 % (0.46 g, 0.66 mmol). [MK205]

¹H NMR (600.13 MHz, 22 °C, MeOH-d₄):

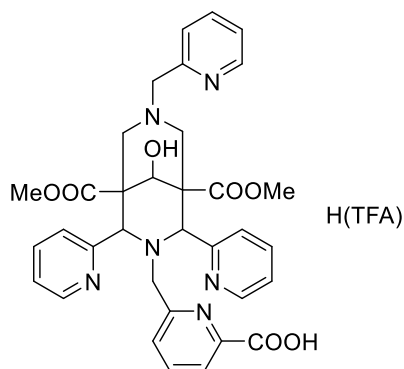
δ = 1.64 (s, 9 H, COOtBu), 2.53 (d, ²J_{H,H}=12.2 Hz, 2 H, N⁷CH_{2,ax/eq}), 2.66 (d, ²J_{H,H}=12.2 Hz, 2 H, N⁷CH_{2,ax/eq}), 3.56 (s, 2 H, N⁷CH₂py), 3.58 (s, 2 H, N³CH₂pa), 3.60 (s, 6 H, COOCH₃), 4.74 (s, 2 H, N³CH), 4.88 (s, 1 H, CHOH), 7.03 (br d, ³J_{H,H}=6.8 Hz, 1 H, pa), 7.06-7.12 (m, 2 H, py), 7.42 (td, ³J_{H,H}=7.6 Hz, ⁴J_{H,H}=1.3 Hz, 2 H, py), 7.46 (dd, ³J_{H,H}=6.8, 5.3 Hz, 1 H, pic), 7.56 (t, ³J_{H,H}=7.7 Hz, 1 H, pa), 7.64 (d, ³J_{H,H}=7.7 Hz, 1 H, pa), 7.74 (br d, ³J_{H,H}=4.7 Hz, 1 H, pic), 7.91 (d, ³J_{H,H}=7.6 Hz, 2 H, py), 7.97 (td, ³J_{H,H}=7.7 Hz, ⁴J_{H,H}=1.5 Hz, 1 H, pic), 8.24 (d, ³J_{H,H}=4.0 Hz, 2 H, py), 8.60 (d, ³J_{H,H}=4.1 Hz, 1 H, pic) ppm.

¹³C NMR (150.90 MHz, 22 °C, MeOH-d₄):

δ = 28.6, 50.7, 52.6, 54.8, 61.9, 66.2, 72.8, 74.9, 83.1, 123.8, 124.2, 124.4, 126.8, 127.4, 127.8, 137.6, 138.0, 138.8, 149.0, 150.0, 159.0, 160.1, 160.3, 165.6, 173.6 ppm. [co_mk205kris]

HR-ESI MS (pos., MeOH): m/z [(*t*Bu)B7+H]⁺ calcd. 695.3188, obsd. 695.3191. [MK205Kris]

Elemental analysis (report no. 43090): [(*t*Bu)B7·0.5 H₂O] calcd. C 64.85, H 6.16, N 11.94 %; obsd. C 64.78, H 6.11, N 11.81 %.

6-((9-hydroxy-1,5-bis(methoxycarbonyl)-2,4-di(pyridin-2-yl)-7-(pyridin-2-ylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-yl)methyl)picolinic acid

B7·H(TFA)
 $C_{36}H_{35}F_3N_6O_9$
 $752.70 \text{ g mol}^{-1}$

(tBu)B7 (0.90 g, 1.30 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 7 mL DCM and 7 mL H(TFA) and stirred overnight at rt. The solvent was evaporated and **B7** recrystallized from MeCN as TFA salt with a yield of 63 % (0.61 g, 0.81 mmol). [MK230]

 ^1H NMR (600.13 MHz, 22 °C, MeOH- d_4):

δ = 3.55 (s, 2 H, $\text{N}^3\text{CH}_2\text{pa}$), 3.60 (s, 6 H, COOCH_3), 3.71 (d, $^2J_{\text{H,H}}=12.3 \text{ Hz}$, 2 H, $\text{N}^7\text{CH}_{2,\text{ax/eq}}$), 4.18 (d, $^2J_{\text{H,H}}=12.2 \text{ Hz}$, 2 H, $\text{N}^7\text{CH}_{2,\text{ax/eq}}$), 4.67 (s, 2 H, $\text{N}^7\text{CH}_2\text{py}$), 4.88 (s, 1 H, CHOH), 4.98 (s, 2 H, N^3CH), 7.18-7.25 (m, 3 H, pa, py), 7.34 (br d, $^3J_{\text{H,H}}=6.0 \text{ Hz}$, 2 H, py), 7.66 (dd, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$, 4.9 Hz, 1 H, pic), 7.72 (t, $^3J_{\text{H,H}}=7.6 \text{ Hz}$, 2 H, py), 7.78-7.85 (m, 2 H, pic, pa), 7.93 (d, $^3J_{\text{H,H}}=7.5 \text{ Hz}$, 1 H, pa), 8.06 (t, $^3J_{\text{H,H}}=7.5 \text{ Hz}$, 1 H, pa), 8.18 (br d, $^3J_{\text{H,H}}=3.2 \text{ Hz}$, 2 H, py), 8.87 (br d, $^3J_{\text{H,H}}=4.2 \text{ Hz}$, 1 H, pic) ppm.

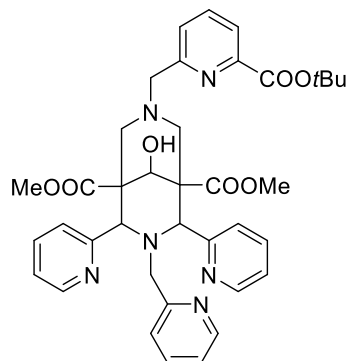
 ^{13}C NMR (150.90 MHz, 22 °C, MeOH- d_4):

δ = 51.0, 53.4, 54.3, 57.2, 63.5, 72.3, 72.4, 124.5, 125.4, 126.2, 127.2, 127.3, 128.4, 138.9, 139.4, 140.2, 148.3, 151.0, 151.2, 151.7, 156.3, 158.3, 167.0, 170.5 ppm. [co_mk212kris]

HR-ESI MS (pos., MeOH): m/z [**B7**+H] $^+$ calcd. 639.2562, obsd. 639.2578. [MK212Kris]

Elemental analysis (report no. 43207): [**B7**·H(TFA)·0.5 MeCN] calcd. C 57.47, H 4.76, N 11.77 %; obsd. C 57.20, H 4.78, N 11.66 %.

Dimethyl 7-((6-(tert-butoxycarbonyl)pyridin-2-yl)methyl)-9-hydroxy-2,4-di(pyridin-2-yl)-3-(pyridin-2-ylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-1,5-dicarboxylate



(tBu)B8

$C_{38}H_{42}N_6O_7$
694.79 g mol⁻¹

B17 (1.74 g, 2.38 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 100 mL MeCN. *tert*-Butyl-6-(bromomethyl)picolinate (0.65 g, 2.38 mmol, 1.0 eq) and Na₂CO₃ (2.52 g, 23.8 mmol, 10 eq) were added and the reaction mixture was refluxed for 24 h. Excess Na₂CO₃ was removed by filtration and the filtrate was evaporated. The remaining solid was dissolved in 50 mL DCM and 50 mL H₂O. The aqueous phase was extracted with DCM and the combined organic phases were dried over Na₂SO₄. The solvent was evaporated and the crude product recrystallized from MeCN with a yield of 95 % (1.57 g, 2.26 mmol, 0.95 eq). [MK204]

¹H NMR (600.13 MHz, 22 °C, MeCN-d₄):

δ = 1.60 (s, 9 H, COOtBu), 2.30-2.40 (m, 4 H, N⁷CH_{2,ax/eq}), 3.44 (s, 2 H, N⁷CH₂pa), 3.49 (s, 2 H, N³CH₂py), 3.55 (s, 6 H, COOCH₃), 4.38 (br s, 1 H, CHOH), 4.82 (s, 2 H, N³CH), 6.61 (d, ³J_{H,H}=7.7 Hz, 1 H, pic), 7.11-7.17 (m, 3 H, py, pic), 7.48 (td, ³J_{H,H}=7.6 Hz, ⁴J_{H,H}=1.6 Hz, 2 H, py), 7.52 (td, ³J_{H,H}=7.7 Hz, ⁴J_{H,H}=1.7 Hz, 1 H, pic), 7.61 (br d, ³J_{H,H}=6.3 Hz, 1 H, pa), 7.92 (t, ³J_{H,H}=7.7 Hz, 1 H, pa), 8.02 (d, ³J_{H,H}=7.8 Hz, 1 H, pa), 8.06 (br d, ³J_{H,H}=7.7 Hz, 2 H, py), 8.37 (br d, ³J_{H,H}=3.9 Hz, 2 H, py), 8.48 (br d, ³J_{H,H}=4.0 Hz, 1 H, pic) ppm.

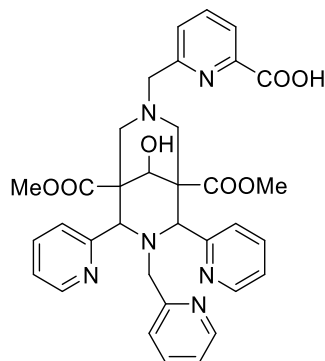
¹³C NMR (150.90 MHz, 22 °C, MeCN-d₄):

δ = 28.5, 50.4, 53.8, 57.1, 65.9, 70.6, 72.5, 82.6, 123.1, 123.4, 124.4, 125.1, 125.7, 128.6, 136.7, 136.8, 138.4, 149.2, 150.0, 150.6, 157.9, 159.2, 160.9, 165.7, 173.3 ppm. [co_mk204kris]

HR-ESI MS (pos., MeOH): *m/z* [(tBu)B8+H]⁺ calcd. 695.3188, obsd. 695.3199; [(tBu)B8+Na]⁺ calcd. 717.3007, obsd. 717.3019. [MK204Kris]

Elemental analysis (report no.43204): [(tBu)B8·0.5 H₂O] calcd. C 64.85, H 6.16, N 11.94 %; obsd. C 64.62, H 6.30, N 11.89 %.

6-((9-hydroxy-1,5-bis(methoxycarbonyl)-6,8-di(pyridin-2-yl)-7-(pyridin-2-ylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-yl)methyl)picolinic acid



B8·2 H(TFA)

$C_{38}H_{36}F_6N_6O_{11}$

866.73 g mol⁻¹

(tBu)B8 (1.57 g, 2.26 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 9 mL DCM and 9 mL H(TFA) and stirred overnight at rt. The solvent was evaporated and **B8** recrystallized from iPrOH as double TFA salt with a yield of 66 % (1.30 g, 1.50 mmol). [MK216]

¹H NMR (600.13 MHz, 22 °C, MeOH-d₄):

δ = 3.64 (s, 6 H, COOCH₃), 3.70 (s, 2 H, N³CH₂py), 3.78 (d, ²J_{H,H}=12.7 Hz, 2 H, N⁷CH_{2,ax/eq}), 3.98 (d, ²J_{H,H}=12.4 Hz, 2 H, N⁷CH_{2,ax/eq}), 4.78 (s, 2 H, N⁷CH₂pa), 4.95 (s, 1 H, CHOH), 4.99 (s, 2 H, N³CH), 7.24 (dd, ³J_{H,H}=7.5, 4.9 Hz, 2 H, py), 7.27-7.36 (m, 3 H, py, pic), 7.53-7.60 (m, 1 H, pic), 7.76 (td, ³J_{H,H}=7.6 Hz, ⁴J_{H,H}=1.3 Hz, 2 H, py), 7.99 (d, ³J_{H,H}=7.7 Hz, 1 H, pa), 8.04-8.12 (m, 3 H, py, pic), 8.25 (t, ³J_{H,H}=7.7 Hz, 1 H, pa), 8.43 (d, ³J_{H,H}=7.9 Hz, 1 H, pa), 8.69 (br d, ³J_{H,H}=5.0 Hz, 1 H, pic) ppm.

¹³C NMR (150.90 MHz, 22 °C, MeOH-d₄):

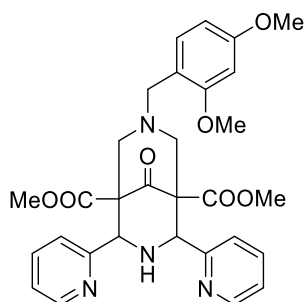
δ = 50.9, 53.6, 54.5, 57.0, 63.1, 71.9, 72.7, 125.4, 125.9, 127.1, 127.5, 131.0, 139.5, 141.0, 144.7, 151.0, 151.1, 151.5, 155.9, 156.4, 167.7, 170.3 ppm. [co_mk216]

HR-ESI MS (pos., MeOH): *m/z* [**B8**+H]⁺ calcd. 639.2562, obsd. 639.2563; [**B8**+K]⁺ calcd. 677.2121, obsd. 677.2031. [MK216]

Elemental analysis (report no.43263): [**B8**·2 H(TFA)·2 iPrOH·0.5 H₂O] calcd. C 53.06, H 5.36, N 8.44 %; obsd. C 53.00, H 5.30, N 8.43 %.

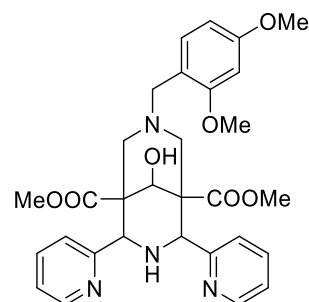
Crystal structure CCDC 1916435.

Dimethyl 7-(2,4-dimethoxybenzyl)-9-oxo-2,4-di(pyridin-2-yl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-1,5-dicarboxylate

**B20**

$C_{30}H_{32}N_4O_7$
560.61 g mol⁻¹

Dimethyl 7-(2,4-dimethoxybenzyl)-9-hydroxy-2,4-di(pyridin-2-yl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-1,5-dicarboxylate

**B21**

$C_{30}H_{34}N_4O_7$
562.62 g mol⁻¹

B20 and **B21** were synthesized according to the literature^[64] and crystals suitable for X-ray crystallography were obtained.

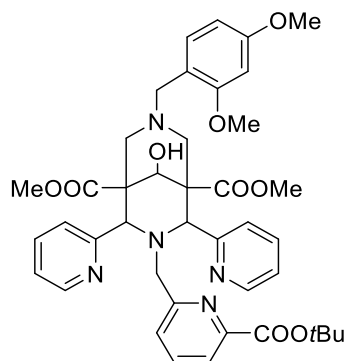
P3 (20.1 g, 54.5 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 200 mL THF and heated to 50 °C. 2,4-Dimethoxybenzylamine (10.5 g, 62.6 mmol, 1.2 eq) and formaldehyde (9.33 mL, 37 % in MeOH/H₂O, 125 mmol, 2.4 eq) were added dropwise and the reaction mixture was refluxed overnight. The resulting precipitate was filtered, washed with cold MeOH and further product **B20** was isolated as crystals from the mother liquor to give a total yield of 48 % (14.6 g, 26.0 mmol). [MKAH03]

Crystal structure: CCDC 1916436.

B20 (10.35 g, 18.5 mmol, 1.0 eq) was dissolved in a mixture of 1,4-dioxane and water (3:1, 120 mL) and cooled to -5 °C. A solution of NaBH₄ (0.35 g, 9.23 mmol, 0.5 eq) in 40 mL 1,4-dioxane/water (3:1) was added dropwise and the reaction mixture was stirred overnight at -2 °C. Concentrated sulphuric acid was added to achieve pH 1. After stirring for 1 h at rt, the pH was adjusted to pH 10 with an aqueous solution of sodium hydroxide (20 wt%). The resulting precipitate was removed by filtration and the filtrate was extracted with DCM (3×50 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and evaporated to yield the product **B21** as a colorless solid. (5.82 g, 10.3 mmol, 56 %). Crystals were obtained by recrystallization from MeOH. [MK206] (136)

Crystal structure: CCDC 1916437.

Dimethyl 3-((6-(*tert*-butoxycarbonyl)pyridin-2-yl)methyl)-7-(2,4-dimethoxybenzyl)-9-hydroxy-2,4-di(pyridin-2-yl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-1,5-dicarboxylate



B22

$C_{41}H_{47}N_5O_9$
753.85 g mol⁻¹

B22 was synthesized according to a slightly modified literature procedure.^[163] **B21** (4.00 g, 7.11 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 250 mL MeCN. *tert*-Butyl-6-(bromomethyl)picolinate (2.32 g, 8.53 mmol, 1.2 eq) and Na₂CO₃ (4.52 g, 42.7 mmol, 6.0 eq) were added and the reaction mixture was refluxed for 16 h. Excess Na₂CO₃ was removed by filtration and the product **B22** was recrystallized from acetone with a yield of 88 % (4.69 g, 6.22 mmol). [MK207] (190,224)

¹H NMR (600.13 MHz, 22 °C, MeCN-d₃):

δ = 1.71 (s, 9 H, COOtBu), 2.37 (d, ²J_{H,H}=12.0 Hz, 2 H, N⁷CH_{2,ax/eq}), 2.81 (d, ²J_{H,H}=12.2 Hz, 2 H, N⁷CH_{2,ax/eq}), 3.46 (s, 2 H, N⁷CH₂Ar), 3.63 (s, 6 H, COOCH₃), 3.66 (s, 2 H, N³CH₂pa), 3.83 (s, 3 H, OCH₃), 4.33 (s, 3 H, OCH₃), 4.52 (s, 2 H, N³CH), 4.67 (br d, ³J_{H,H}=6.0 Hz, 1 H, CHOH), 6.53 (dd, ³J_{H,H}=8.4 Hz, ⁴J_{H,H}=2.2 Hz, 1 H, Ar), 6.78 (br d, ³J_{H,H}=8.0 Hz, 1 H, pa), 6.97 (br d, ⁴J_{H,H}=2.1 Hz, 1 H, Ar), 6.99-7.05 (m, 4 H, py), 7.07 (br d, ³J_{H,H}=8.3 Hz, 1 H, Ar), 7.37 (br t, ³J_{H,H}=7.7 Hz, 1 H, pa), 7.45 (br d, ³J_{H,H}=7.5 Hz, 1 H, pa), 7.53 (td, ³J_{H,H}=7.6 Hz, ⁴J_{H,H}=1.5 Hz, 2 H, py), 8.01 (br d, ³J_{H,H}=3.9 Hz, 2 H, py) ppm.

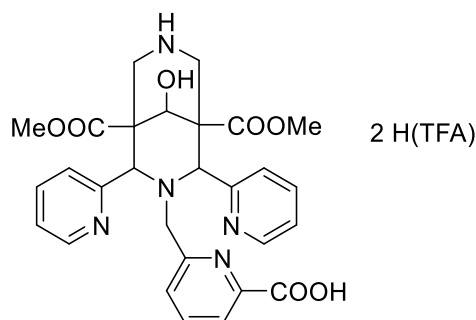
¹³C NMR (150.90 MHz, 22 °C, MeCN-d₃):

δ = 28.4, 50.1, 53.0, 55.2, 56.3, 59.7, 60.1, 65.4, 72.7, 74.3, 84.1, 102.5, 107.3, 118.9, 123.3, 124.5, 125.9, 126.6, 134.4, 138.5, 138.9, 147.8, 150.1, 158.0, 159.0, 159.9, 162.1, 165.7, 172.5 ppm. [co_mk207kris2]

HR-ESI MS (pos., MeOH): *m/z* [**B22**+H]⁺ calcd. 754.3447, obsd. 754.3455. [MK190]

Elemental analysis (report no. 43280): [**B22**·Na₂CO₃·1.5 H₂O] calcd. C 56.88, H 5.68, N 7.90 %; obsd. C 57.02, H 5.68, N 7.96 %.

6-((9-hydroxy-1,5-bis(methoxycarbonyl)-2,4-di(pyridin-2-yl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-yl)methyl)picolinic acid



B23·2 H(TFA)

$C_{32}H_{31}F_6N_5O_{11}$

$775.61 \text{ g mol}^{-1}$

B23 was synthesized according to a slightly modified literature procedure.^[163] **B22** (1.40 g, 1.86 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 13 mL DCM. H(TFA) (13 mL) was slowly added and the reaction mixture was stirred overnight at 50 °C. The solvent was evaporated and the product **B23** recrystallized from acetone as double TFA salt (0.97 g, 1.25 mmol, 67 %). [MK209] (192, 208)

¹H NMR (600.13 MHz, 22 °C, MeOH-d₄):

$\delta = 3.54$ (d, $^2J_{H,H}=13.0$ Hz, 2 H, $N^7CH_{2,ax/eq}$), 3.65 (s, 6 H, $COOCH_3$), 3.73 (s, 2 H, N^3CH_2pa), 3.85 (d, $^2J_{H,H}=12.4$ Hz, 2 H, $N^7CH_{2,ax/eq}$), 5.09 (s, 2 H, N^3CH), 6.87 (br d, $^3J_{H,H}=5.8$ Hz, 1 H, pa), 7.35 (dd, $^3J_{H,H}=6.9, 5.1$ Hz, 2 H, py), 7.43 (br s, 2 H, py), 7.85 (t, $^3J_{H,H}=7.6$ Hz, 2 H, py), 7.90 (br t, $^3J_{H,H}=6.9$ Hz, 1 H, pa), 8.09 (br d, $^3J_{H,H}=7.2$ Hz, 1 H, pa), 8.50 (br d, $^3J_{H,H}=4.0$ Hz, 2 H, py) ppm.

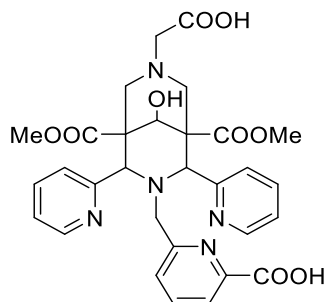
¹³C NMR (150.90 MHz, 22 °C, MeOH-d₄):

$\delta = 42.1, 53.3, 53.4, 56.6, 72.4, 125.2, 125.9, 127.3, 128.0, 139.7, 143.9, 151.0, 156.4, 157.4, 170.9$ ppm. [co_mk208ns]

HR-ESI MS (pos., MeOH): m/z [**B23**+H]⁺ calcd. 548.2140, obsd. 548.2153; [**B23**+Na]⁺ calcd. 570.1959, obsd. 570.1974; [**B23**+K]⁺ calcd. 586.1699, obsd. 586.1625. [MK209Ns]

Elemental analysis (report no. 43124): [**B23**·2 H(TFA)·0.5 H₂O] calcd. C 48.99, H 4.11, N 8.93 %; obsd. C 49.12, H 4.42, N 8.89 %.

6-((7-(carboxymethyl)-9-hydroxy-1,5-bis(methoxycarbonyl)-2,4-di(pyridin-2-yl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-yl)methyl)picolinic acid



B9 ($\cdot\text{Na}_2\text{CO}_3\cdot\text{NaBr}$)

$\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_9$ ($\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{BrN}_5\text{Na}_3\text{O}_{12}$)

605.60 g mol⁻¹ (814.49 g mol⁻¹)

B23·2 H(TFA) (0.96 g, 1.24 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 100 mL MeOH. 3-Bromoacetic acid (0.17 g, 1.24 mmol, 1.0 eq) and Na_2CO_3 (0.79 g, 7.43 mmol, 6.0 eq) were added and the reaction mixture was refluxed overnight. Excess Na_2CO_3 was removed by filtration and the product was recrystallized from MeOH with impurities of Na_2CO_3 and NaBr a yield of 96 % (0.97 g, 1.19 mmol). [MK221]

¹H NMR (600.13 MHz, 22 °C, MeOH-d₄):

δ = 2.49 (d, $^2J_{\text{H,H}}=11.8$ Hz, 2 H, N^7CH_2 ,*ax/eq*), 2.98 (s, 2 H, $\text{N}^7\text{CH}_2\text{COOH}$), 3.06 (d, $^2J_{\text{H,H}}=11.5$ Hz, 2 H, N^7CH_2 ,*ax/eq*), 3.58 (s, 6 H, COOCH_3), 3.60 (s, 2 H, N^3CH_2 pa), 4.47 (s, 2 H, N^3CH), 4.78 (s, 1 H, CHOH), 6.47 (d, $^3J_{\text{H,H}}=6.9$ Hz, 1 H, pa), 7.03 (br s, 2 H, py), 7.11 (br s, 2 H, py), 7.22 (t, $^3J_{\text{H,H}}=7.7$ Hz, 1 H, pa), 7.44 (d, $^3J_{\text{H,H}}=7.4$ Hz, 1 H, pa), 7.55 (br s, 2 H, py), 8.41 (br s, 2 H, py) ppm.

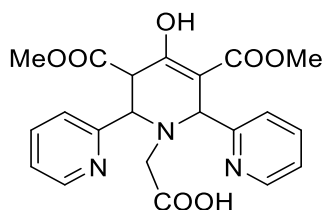
¹³C NMR (150.90 MHz, 22 °C, MeOH-d₄):

δ = 50.6, 52.7, 56.1, 65.8, 67.3, 73.5, 122.0, 123.7, 124.5, 125.9, 138.1, 151.1, 154.4, 158.4, 173.5, 178.8 ppm. [co_mk221kris]

HR-ESI MS (neg., MeOH): *m/z* [**B9**-H]⁻ calcd. 604.2049, obsd. 604.2054. [MK221]

Elemental analysis (report no. 43319): [**B9**· $\text{Na}_2\text{CO}_3\cdot\text{NaBr}\cdot\text{H}_2\text{O}$] calcd. C 44.73, H 4.00, N 8.41 %; obsd. C 44.56, H 3.95, N 8.40 %.

2-(4'-Hydroxy-3',5'-bis(methoxycarbonyl)-3',6'-dihydro-[2,2':6',2''-terpyridin]-1'(2'H)-yl)acetic acid



P3

$C_{21}H_{21}N_3O_7$
427.41 g mol⁻¹

2-Pyridinecarboxaldehyde (30.7 g, 0.29 mol, 2.0 eq) was dissolved in 250 mL MeOH. Glycine (10.8 g, 0.14 mol, 1.0 eq) and dimethyl-1,3-acetonedicarboxylate (25.0 g, 0.14 mol, 1.0 eq) were added at 0 °C and the reaction mixture was stirred overnight at rt. The resulting precipitate was filtered, washed with cold MeOH and further product **P3** was isolated as crystals in the enol form from the mother liquor to give a total yield of 46 % (28.0 g, 65.4 mmol). [MK112] (112,182)

¹H NMR (600.13 MHz, 22 °C, CDCl₃):

δ = 3.27 (d, ²J_{H,H}=18.0 Hz, 1 H, N³CH₂COOH), 3.39 (d, ²J_{H,H}=17.9 Hz, 1 H, N³CH₂COOH), 3.71 (s, 3 H, COOCH₃), 3.72 (s, 3 H, COOCH₃), 4.24 (d, ³J_{H,H}=11.0 Hz, 1 H, CHCOOCH₃), 4.39 (d, ³J_{H,H}=11.0 Hz, 1 H, N³CHpy1), 4.79 (s, 1 H, N³CHpy2), 7.08 (d, ³J_{H,H}=7.9 Hz, 1 H, py1), 7.16 (dd, ³J_{H,H}=7.1, 5.2 Hz, 1 H, py1), 7.26 (d, ³J_{H,H}=8.5 Hz, 1 H, py2), 7.35 (dd, ³J_{H,H}=7.4, 5.0 Hz, 1 H, py2), 7.59 (t, ³J_{H,H}=7.7 Hz, 1 H, py1), 7.78 (t, ³J_{H,H}=7.6 Hz, 1 H, py2), 8.45 (d, ³J_{H,H}=4.6 Hz, 1 H, py1), 8.75 (d, ³J_{H,H}=4.5 Hz, 1 H, py2), 12.75 (s, 1 H, OH) ppm.

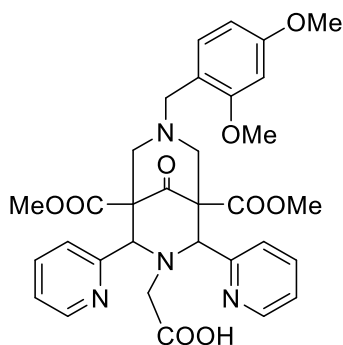
¹³C NMR (150.90 MHz, 22 °C, CDCl₃):

δ = 44.4, 50.5, 52.2, 52.6, 58.7, 62.3, 95.3, 122.0, 123.1, 123.2, 123.4, 137.0, 137.4, 148.6, 149.0, 155.8, 159.8, 170.1, 170.4, 171.5, 172.6 ppm. [co_mk112kris]

HR-ESI MS (neg., MeOH): *m/z* [**P3**-H]⁻ calcd. 426.1307, obsd. 426.1308. [MK112neg]

Elemental analysis (report no. 43190): [**P3**·0.25 H₂O] calcd. C 58.40, H 5.02, N 9.73 %; obsd. C 58.44, H 5.19, N 9.81 %.

2-(7-(2,4-dimethoxybenzyl)-1,5-bis(methoxycarbonyl)-9-oxo-2,4-di(pyridin-2-yl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-yl)acetic acid



B24

$C_{32}H_{34}N_4O_9$
618.64 g mol⁻¹

P3 (7.21 g, 16.9 mmol, 1.0 eq) was suspended in 150 mL MeOH and heated to 50 °C. Formaldehyde (2.89 mL, 37 % in MeOH/H₂O, 38.8 mmol, 2.3 eq) and 2,4-dimethoxybenzylamine (3.24 g, 19.4 mmol, 1.15 eq) were slowly added and the reaction mixture was stirred overnight at 70 °C. The solvent was removed and the remaining solid was recrystallized from hot MeCN yielding **B24** as colorless crystals (4.64 g, 7.50 mmol, 45 %). [MK181] (129, 169, 181, 213)

¹H NMR (600.13 MHz, 22 °C, DMSO-d₆):

δ = 2.67 (s, 2 H, N³CH₂COOH), 3.64 (s, 6 H, COOCH₃), 3.81 (s, 3 H, OCH₃), 3.90 (s, 3 H, OCH₃), 4.14 (br dd, ²J_{H,H}=10.1, 6.5 Hz, 2 H, N⁷CH_{2,ax/eq}), 4.44-4.55 (m, 4 H, N⁷CH₂Ar, N⁷CH_{2,ax/eq}), 5.43 (s, 2 H, N³CH), 6.66 (dd, ³J_{H,H}=8.3 Hz, ⁴J_{H,H}=2.3 Hz, 1 H, Ar), 6.92 (d, ⁴J_{H,H}=2.3 Hz, 1 H, Ar), 7.26-7.33 (m, 3 H, Ar, py), 7.49 (ddd, ³J_{H,H}=7.7, 4.8 Hz, ⁴J_{H,H}=1.0 Hz, 2 H, py), 7.89 (td, ³J_{H,H}=7.7 Hz, ⁴J_{H,H}=1.8 Hz, 2 H, py), 8.39 (d, ³J_{H,H}=4.1 Hz, 2 H, py), 10.80 (br s, 1 H, COOH) ppm.

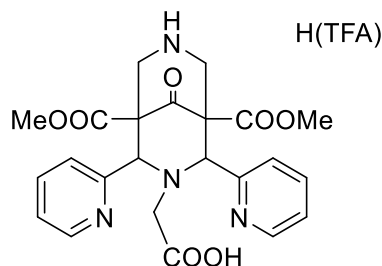
¹³C NMR (150.90 MHz, 22 °C, DMSO-d₆):

δ = 48.6, 53.3, 54.1, 55.7, 56.9, 60.3, 67.6, 98.5, 105.0, 109.7, 124.9, 125.9, 132.8, 138.4, 150.2, 153.3, 159.6, 162.6, 165.3, 170.4, 196.3 ppm. [co_mk129ns2_dms0]

HR-ESI MS (pos., MeOH): *m/z* [**B24**+H]⁺ calcd. 619.2399, obsd. 619.2403; [**B24**+Na]⁺ calcd. 641.2218, obsd. 641.2225; [**B24**+H+MeOH]⁺ calcd. 651.2661, obsd. 651.2668; [**B24**+Na+MeOH]⁺ calcd. 673.2480, obsd. 673.2490. [MK129Ns2]

Elemental analysis (report no. 42693): [**B24**·0.5H₂O] calcd. C 61.24, H 5.62, N 8.93 %; obsd. C 61.26, H 5.70, N 8.89 %.

2-(1,5-Bis(methoxycarbonyl)-9-oxo-2,4-di(pyridin-2-yl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-yl)acetic acid



B25·H(TFA)
 $C_{25}H_{25}F_3N_4O_8$
 $566.49 \text{ g mol}^{-1}$

B24 (8.95 g, 14.5 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 100 mL DCM. H(TFA) (100 mL) was slowly added and the reaction mixture was stirred overnight at 50 °C. The solvent was evaporated and the product **B25** recrystallized from acetone as TFA salt (1.08 g, 1.91 mmol, 13 %). [MKFP33] (MKFP31)

^1H NMR (600.13 MHz, 22 °C, DMSO- d_6):

δ = 2.53 (br s, 2 H, $N^3\text{CH}_2\text{COOH}$), 3.51 (s, 6 H, COOCH_3), 3.57 (d, $^2J_{\text{H,H}}=11.5$ Hz, 2 H, $N^7\text{CH}_{2,\text{ax/eq}}$), 3.92 (d, $^2J_{\text{H,H}}=11.6$ Hz, 2 H, $N^7\text{CH}_{2,\text{ax/eq}}$), 5.64 (s, 2 H, $N^3\text{CH}$), 7.24-7.28 (m, 2 H, py), 7.43 (dd, $^3J_{\text{H,H}}=7.6$, 4.9 Hz, 2 H, py), 7.85 (td, $^3J_{\text{H,H}}=7.7$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=1.5$ Hz, 2 H, py), 8.71 (d, $^3J_{\text{H,H}}=4.2$ Hz, 2 H, py) ppm.

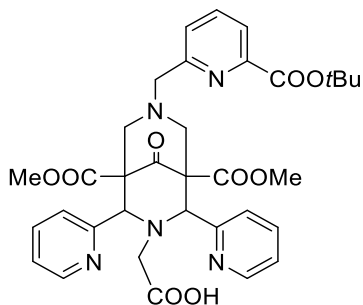
^{13}C NMR (150.90 MHz, 22 °C, DMSO- d_6):

δ = 44.3, 49.0, 52.5, 52.9, 65.2, 124.1, 125.8, 137.7, 150.0, 155.7, 168.3 ppm.

[co_mkfp31krisdms0]

HR-ESI MS (pos., MeOH): m/z [**B25**+ H_2O + H] $^+$ calcd. 487.1823, obsd. 487.1823. [MKFP31kris]

Elemental analysis (report no. 43571): [**B25**·H(TFA)·acetone· H_2O] calcd. C 51.18, H 5.04, N 8.72 %; obsd. C 51.07, H 5.05, N 8.51 %.

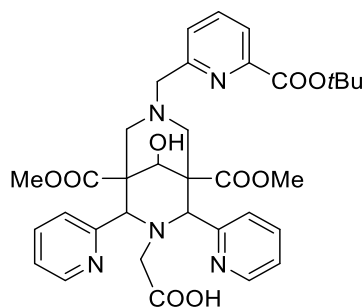
2-(7-((6-(tert-butoxycarbonyl)pyridin-2-yl)methyl)-1,5-bis(methoxycarbonyl)-9-oxo-2,4-di(pyridin-2-yl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-yl)acetic acid**B26**

$C_{34}H_{37}N_5O_9$
659.70 g mol⁻¹

B25·H(TFA) (1.30 g, 2.29 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 60 mL MeOH. *tert*-Butyl-6-(bromomethyl)picolinate (0.81 g, 2.98 mmol, 1.3 eq) and Na₂CO₃ (1.87 g, 17.6 mmol, 7.7 eq) were added and the reaction mixture was stirred overnight at 70 °C. Excess Na₂CO₃ was removed by filtration and **B26** resulted in a colorless solid (crude 1.30 g, 1.97 mmol, 86 %). [MKFP34]

UPLC MS (MeCN/H₂O): *m/z* [**B26**+H]⁺ calcd. 660.266, obsd. 660.249. [MKFP34Rk1]

2-(7-((6-(tert-butoxycarbonyl)pyridin-2-yl)methyl)-9-hydroxy-1,5-bis(methoxycarbonyl)-2,4-di(pyridin-2-yl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-yl)acetic acid



(tBu)B10

$C_{34}H_{39}N_5O_9$
661.71 g mol⁻¹

B26 (1.30 g, 1.97 mmol, 1.0 eq) was dissolved in a mixture of 1,4-dioxane and water (3:1, 37.5 mL) and cooled to -5 °C. A solution of NaBH₄ (0.07 g, 1.85 mmol, 0.9 eq) in 12.5 mL 1,4-dioxane/water (3:1) was added dropwise and the reaction mixture was stirred overnight at -2 °C. Concentrated sulphuric acid was added to achieve pH 1. After stirring for 1 h at rt, the pH was adjusted to pH 5 with an aqueous solution of sodium hydroxide (20 wt%). The resulting precipitate was removed by filtration and the filtrate was extracted with ethyl acetate. The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and evaporated to yield the product **B21** as a colorless solid. (crude 0.72 g, 1.09 mmol, 55 %). [MKFP35]

UPLC MS (MeCN/H₂O): *m/z* [(tBu)B10+H]⁺ calcd. 662.282, obsd. 662.258. [MKFP34Rk1]

6.6 Synthesis of Bi^{III} and Ga^{III} complexes

[Bi^{III}(B3)(NO₃)] C₃₅H₃₂BiN₇O₁₂, M=951.66 g mol⁻¹

B3-H(TFA) (100 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq) and Bi(NO₃)₃·5 H₂O (61 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq) were dissolved in 15 mL of MeOH/H₂O (1:2). The reaction mixture (pH 3) was adjusted to pH 5 with 0.1 M aqueous NaOH solution and heated to 60 °C for 2 h. The solvent was evaporated and the residue recrystallized from hot MeOH (113 mg, 0.12 mmol, 95 %). [MK167]

¹H-NMR (600.13 MHz, 22 °C, DMSO-d₆):

δ = 2.46 (d, ²J_{H,H}=12.7 Hz, 1 H, N⁷CH_{2,ax/eq}), 2.90 (d, ²J_{H,H}=12.2 Hz, 1 H, N⁷CH_{2,ax/eq}), 3.09 (d, ²J_{H,H}=12.6 Hz, 1 H, N⁷CH_{2,ax/eq}), 3.17 (d, ²J_{H,H}=12.8 Hz, 1 H, N⁷CH_{2,ax/eq}), 3.64 (s, 3 H, COOCH₃), 3.66 (s, 3 H, COOCH₃), 4.00 (d, ²J_{H,H}=14.6 Hz, 1 H, NCH₂pa), 4.20 (d, ²J_{H,H}=17.9 Hz, 1 H, NCH₂pa), 4.49 (d, ²J_{H,H}=18.3 Hz, 1 H, NCH₂pa), 4.60 (d, ²J_{H,H}=14.7 Hz, 1 H, NCH₂pa), 4.95 (d, ³J_{H,H}=5.7 Hz, 1 H, CHOH), 5.23 (s, 1 H, N³CH), 5.28 (s, 1 H, N³CH), 6.73 (d, ³J_{H,H}=5.5 Hz, 1 H, OH), 7.08 (d, ³J_{H,H}=8.0 Hz, 1 H, pa), 7.31 (d, ³J_{H,H}=7.4 Hz, 1 H, py), 7.34 (d, ³J_{H,H}=7.8 Hz, 1 H, py), 7.38 (t, ³J_{H,H}=6.4 Hz, 1 H, py), 7.44 (t, ³J_{H,H}=6.1 Hz, 1 H, py), 7.68 (d, ³J_{H,H}=7.5 Hz, 1 H, pa), 7.83-7.97 (m, 4 H, pa, py, pa, py), 8.05 (d, ³J_{H,H}=7.3 Hz, 1 H, pa), 8.29 (t, ³J_{H,H}=7.6 Hz, 1 H, pa), 8.49 (d, ³J_{H,H}=4.8 Hz, 1 H, py), 8.79 (d, ³J_{H,H}=5.0 Hz, 1 H, py) ppm.

¹³C-NMR (150.90 MHz, 22 °C, DMSO-d₆):

δ = 48.0, 48.6, 52.7, 52.8, 53.3, 54.2, 63.9, 65.0, 70.5, 74.0, 74.5, 123.9, 124.1, 124.6, 125.2, 125.3, 125.9, 126.3, 140.0, 140.7, 141.6, 148.2, 148.9, 150.6, 151.1, 154.3, 154.5, 154.8, 156.4, 166.9, 168.1, 170.0, 170.2 ppm. [co_mk167]

HR-ESI MS (pos., MeOH): *m/z* [[Bi(B3)]]⁺ calcd. 889.2029, obsd. 889.2054. [MK167filt]

Elemental analysis (report no. 43305): [[Bi(B3)(NO₃)]·4 H₂O] calcd. C 41.06, H 3.94, N 9.58 %; obsd. C 40.79, H 3.78, N 9.61 %.

Crystal structure: CCDC 1916438.

[Bi^{III}(B3(N³H))(NO₃)](NO₃) C₂₈H₂₈BiN₇O₁₃, M=879.55 g mol⁻¹

Bi(NO₃)₃·5 H₂O (122 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 5 mL MeOH with a few drops of concentrated HNO₃ and added to a solution of **B3**-H(TFA) (200 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq) in 10 mL MeOH. The reaction mixture was heated to 60 °C for 2 h. The solvent was evaporated and the residue recrystallized from hot MeOH (148 mg, 0.17 mmol, 67 %). [MK160]

¹H-NMR (600.13 MHz, 22 °C, DMSO-d₆):

δ = 2.58 (d, ²J_{H,H}=12.9 Hz, 1 H, N⁷CH_{2,ax/eq}), 3.11 (d, ²J_{H,H}=12.8 Hz, 1 H, N⁷CH_{2,ax/eq}), 3.18 (d, ²J_{H,H}=12.8 Hz, 1 H, N⁷CH_{2,ax/eq}), 3.27 (d, ²J_{H,H}=13.2 Hz, 1 H, N⁷CH_{2,ax/eq}), 3.64 (s, 3 H, COOCH₃), 3.73 (s, 3 H, COOCH₃), 4.45 (q, ²J_{H,H}=15.1 Hz, 2 H, N⁷CH₂pa), 4.78 (d, ³J_{H,H}=5.2 Hz, 1 H, CHOH), 5.09 (t, ³J_{H,H}=3.6 Hz, 1 H, N³H), 5.42 (d, ³J_{H,H}=3.6 Hz, 1 H, N³CH), 5.48 (d, ³J_{H,H}=3.2 Hz, 1 H, N³CH), 6.86 (d, ³J_{H,H}=5.9 Hz, 1 H, OH), 7.45 (d, ³J_{H,H}=7.9 Hz, 1 H, py), 7.51 (d, ³J_{H,H}=7.8 Hz, 1 H, py), 7.65-7.68 (m, 1 H, py), 7.70-7.74 (m, 1 H, py), 8.01 (d, ³J_{H,H}=7.8 Hz, 1 H, pa), 8.10 (td, ³J_{H,H}=7.7 Hz, ⁴J_{H,H}=1.6 Hz, 1 H, py), 8.15 (td, ³J_{H,H}=7.7 Hz, ⁴J_{H,H}=1.5 Hz, 1 H, py), 8.20 (d, ³J_{H,H}=7.8 Hz, 1 H, pa), 8.44 (t, ³J_{H,H}=7.7 Hz, 1 H, pa), 8.66 (d, ³J_{H,H}=4.8 Hz, 1 H, py), 9.00 (d, ³J_{H,H}=4.8 Hz, 1 H, py) ppm.

¹³C-NMR (150.90 MHz, 22 °C, DMSO-d₆):

δ = 48.9, 49.1, 51.8, 52.0, 52.9, 63.0, 64.3, 65.8, 71.2, 123.6, 124.9, 125.3, 126.2, 126.4, 127.5, 140.2, 141.4, 142.6, 147.4, 149.8, 150.5, 154.8, 154.9, 168.2, 169.6, 169.8 ppm. [co_mk160dms0]

HR-ESI MS (pos., DMSO/MeOH): m/z [[Bi(B3(N³H))]⁺ calcd. 754.1709, obsd. 754.1713. [MK160]

Elemental analysis (report no. 43305): [[Bi(B3(N³H)(NO₃))(NO₃)·H₂O] calcd. C 37.47, H 3.37, N 10.92 %; obsd. C 37.48, H 3.43, N 11.18 %.

Crystal structure: CCDC 1916439.

[Bi^{III}(B7)](NO₃)₂ C₃₄H₃₃BiN₈O₁₃, M=970.66 g mol⁻¹

B7·H(TFA) (100 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq) and **Bi(NO₃)₃·5 H₂O** (64 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq) were dissolved in 30 mL MeOH (pH 4) and stirred at overnight at rt. The complex was recrystallized from MeOH (120 mg, 0.12 mmol, 93 %). [MK218]

¹H-NMR (399.89 MHz, 22 °C, D₂O):

δ = 3.27 (d, ²J_{H,H}=13.7 Hz, 2 H, N⁷CH_{2,ax/eq}), 3.54 (d, ²J_{H,H}=13.7 Hz, 2 H, N⁷CH_{2,ax/eq}), 3.73 (s, 6 H, COOCH₃), 4.52 (s, 2 H, NCH₂Ar), 4.85 (s, 2 H, NCH₂Ar), 5.23 (s, 1 H, CHOH), 5.85 (s, 2 H, N³CH), 7.37 (d, ³J_{H,H}=7.7 Hz, 1 H, pa), 7.47 (br t, ³J_{H,H}=6.4 Hz, 2 H, py), 7.60 (d, ³J_{H,H}=7.8 Hz, 2 H, py), 7.70 (d, ³J_{H,H}=7.7 Hz, 1 H, pic), 7.77-7.83 (m, 2 H, pa, pic), 7.92-8.02 (m, 3 H, pa, py), 8.09 (td, ³J_{H,H}=7.7 Hz, ⁴J_{H,H}=1.5 Hz, 1 H, pic), 8.85 (d, ³J_{H,H}=5.0 Hz, 2 H, py), 9.45 (d, ³J_{H,H}=4.6 Hz, 1 H, pic) ppm.

¹³C-NMR (100.55 MHz, 22 °C, D₂O):

δ = 49.2, 53.7, 53.8, 64.3, 64.9, 70.3, 74.7, 125.6, 126.0, 126.3, 126.4, 127.0, 141.3, 142.1, 142.3, 147.7, 149.0, 152.3, 154.5, 155.4, 170.2, 171.8 ppm. [co_mk218d2o]

HR-ESI MS (pos., MeOH): m/z [[Bi(B7)](NO₃)⁺ calcd. 908.2087, obsd. 908.2117; [[Bi(B7)](OMe)]⁺ calcd. 877.2393, obsd. 877.2427. [MK218kris]

Elemental analysis (report no. 43318): [[Bi(B7)](NO₃)₂·3 H₂O] calcd. C 39.85, H 3.84, N 10.94 %; obsd. C 39.70, H 3.90, N 11.24 %.

Crystal structure: CCDC 1916440.

[Bi^{III}(B8)(NO₃)](NO₃) C₃₄H₃₃BiN₈O₁₃, M=970.66 g mol⁻¹

B8-2 H(TFA) (200 mg, 0.20 mmol, 1.0 eq) and Bi(NO₃)₃·5 H₂O (98 mg, 0.20 mmol, 1.0 eq) were dissolved in 30 mL MeOH (pH 4) and stirred overnight at rt. The complex was recrystallized from MeOH (195 mg, 0.20 mmol, 99 %). [MK217]

¹H-NMR (600.13 MHz, 22 °C, D₂O):

δ = 3.11 (d, ²J_{H,H}=13.2 Hz, 1 H, N⁷CH_{2,ax/eq}), 3.43-3.55 (m, 3 H, N⁷CH_{2,ax/eq}), 3.61 (s, 3 H, COOCH₃), 3.82 (s, 3 H, COOCH₃), 4.40 (d, ²J_{H,H}=15.9 Hz, 1 H, N³CH₂py), 4.52 (d, ²J_{H,H}=14.8 Hz, 1 H, N⁷CH₂pa), 4.64 (d, ²J_{H,H}=14.8 Hz, 1 H, N⁷CH₂pa), 4.71 (d, ²J_{H,H}=17.8 Hz, 1 H, N³CH₂py), 5.20 (s, 1 H, CHOH), 5.68 (br s, 2 H, N³CH), 7.07 (d, ³J_{H,H}=7.8 Hz, 1 H, pic), 7.17 (br s, 1 H, py), 7.25-7.28 (m, 1 H, pic), 7.43 (br d, ³J_{H,H}=6.5 Hz, 1 H, py), 7.61 (td, ³J_{H,H}=7.7 Hz, ⁴J_{H,H}=1.3 Hz, 2 H, pic, py), 7.64 (br d, ³J_{H,H}=6.4 Hz, 1 H, py), 7.77 (br s, 1 H, py), 7.96 (d, ³J_{H,H}=7.7 Hz, 1 H, pa), 8.09 (br s, 1 H, py), 8.14 (br s, 1 H, py), 8.27 (d, ³J_{H,H}=7.8 Hz, 1 H, pa), 8.36 (t, ³J_{H,H}=7.8 Hz, 1 H, pa), 9.02 (d, ³J_{H,H}=5.3 Hz, 1 H, pic), 9.07 (br s, 1 H, py) ppm.

¹³C-NMR (150.90 MHz, 22 °C, D₂O):

δ = 49.5, 49.8, 53.5, 54.1, 64.3, 65.6, 70.5, 74.3, 74.7, 124.2, 124.5, 125.4, 126.1, 126.6, 126.8, 128.4, 140.4, 141.1, 141.7, 142.7, 147.9, 148.2, 150.8, 154.7, 155.8, 170.8, 172.7 ppm. [co_mk217d2o]

HR-ESI MS (pos., MeOH): *m/z* [[Bi(B8)](OMe)]⁺ calcd. 877.2393, obsd. 877.2423, [[Bi(B8)(NO₃)]]⁺ calcd. 908.2087, obsd. 908.2114. [MK217]

Elemental analysis (report no. 43330): [[Bi(B8)(NO₃)](NO₃)·2 H₂O] calcd. C 40.57, H 3.70, N 11.13 %; obsd. C 40.37, H 3.65, N 10.94 %.

Crystal structure: CCDC 1916441.

[Bi^{III}(B9)(Br)_{0.5}(NO₃)_{0.5}] C₃₀H₂₉BiBr_{0.5}N_{5.5}O_{10.5}, M=883.52 g mol⁻¹

B9 (100 mg, 0.17 mmol, 1 eq) and Bi(NO₃)₃·5 H₂O (80 mg, 0.17 mmol, 1 eq) were dissolved in MeOH (pH 4) and stirred overnight at rt. The complex was recrystallized from MeOH (87 mg, 0.10 mmol, 60 %). [MK233]

¹H-NMR (600.13 MHz, 22 °C, DMSO-d₆):

δ = 2.86 (d, ²J_{H,H}=12.8 Hz, 2 H, N⁷CH_{2,ax/eq}), 3.20 (d, ²J_{H,H}=12.9 Hz, 2 H, N⁷CH_{2,ax/eq}), 3.63 (s, 6 H, COOCH₃), 3.71 (s, 2 H, N⁷CH₂COO⁻), 4.52 (s, 2 H, N³CH₂pa), 4.92 (d, ³J_{H,H}=6.1 Hz, 1 H, CHOH), 5.44 (s, 2 H, N³CH), 6.78 (d, ³J_{H,H}=6.1 Hz, 1 H, OH), 7.22 (d, ³J_{H,H}=7.9 Hz, 1 H, pa), 7.39 (d, ³J_{H,H}=7.8 Hz, 2 H, py), 7.51-7.55 (m, 2 H, py), 7.57 (d, ³J_{H,H}=7.6 Hz, 1 H, pa), 7.85 (t, ³J_{H,H}=7.7 Hz, 1 H, pa), 7.99 (td, ³J_{H,H}=7.7 Hz, ⁴J_{H,H}=1.6 Hz, 2 H, py), 8.88 (d, ³J_{H,H}=4.3 Hz, 2 H, py) ppm.

¹³C-NMR (150.90 MHz, 22 °C, DMSO-d₆):

δ = 48.6, 52.9, 53.7, 63.5, 64.3, 70.0, 73.5, 124.1, 124.8, 125.2, 125.6, 140.8, 149.1, 149.8, 153.1, 154.4, 168.0, 169.5, 172.9 ppm. [co_mk233kris]

HR-ESI MS (pos., MeOH): *m/z* [[Bi(B9)]]⁺ calcd. 812.1764, obsd. 812.1783. [MK233]

Elemental analysis (report no. 43685): [[Bi(B9)(Br)_{0.5}(NO₃)_{0.5}]·MeOH·2 H₂O] calcd. C 39.13, H 3.92, N 8.10 %; obsd. C 38.98, H 4.02, N 8.39 %.

Crystal structure: CCDC 1916442.

[Ga^{III}(B3)](ClO₄)₂ C₃₅H₃₃Cl₂GaN₆O₁₇, M=950.30 g mol⁻¹

B3·H(TFA) (100 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq) and Ga(NO₃)₃·x H₂O (46 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq) were dissolved in 15 mL of MeOH/H₂O (1:2). The reaction mixture (pH 2) was adjusted to pH 5 with 0.1 M aqueous NaOH solution and heated to 70 °C for 2 h. The solvent was evaporated and the residue recrystallized from hot MeOH (65 mg, 0.07 mmol, 55 %). [MK226] (162)

¹H-NMR (600.13 MHz, 22 °C, D₂O):

δ = 2.89 (d, ²J_{H,H}=13.6 Hz, 2 H, N⁷CH_{2,ax/eq}), 3.56 (d, ²J_{H,H}=13.6 Hz, 2 H, N⁷CH_{2,ax/eq}), 3.80 (s, 6 H, COOCH₃), 4.26 (s, 2 H, N³CH₂pa), 4.61 (s, 2 H, N⁷CH₂pa), 5.13 (s, 1 H, CHOH), 6.23 (s, 2 H, N³CH), 7.33 (d, ³J_{H,H}=7.7 Hz, 1 H, pa), 7.60 (d, ³J_{H,H}=7.7 Hz, 2 H, py), 7.73-7.78 (m, 2 H, py), 7.90 (t, ³J_{H,H}=7.8 Hz, 1 H, pa), 8.02 (d, ³J_{H,H}=5.4 Hz, 2 H, py), 8.06-8.11 (m, 2 H, pa), 8.32 (t, ³J_{H,H}=7.8 Hz, 2 H, py), 8.67-8.71 (m, 1 H, pa), 8.71-8.75 (m, 1 H, pa) ppm.

¹³C-NMR (150.90 MHz, 22 °C, D₂O):

δ = 52.4, 53.2, 54.1, 56.6, 62.3, 64.9, 67.1, 125.1, 125.4, 125.8, 128.3, 128.4, 129.3, 139.8, 143.0, 146.0, 147.4, 147.6, 148.6, 149.2, 151.6, 164.8, 168.8 ppm. [co_mk162]

HR-ESI MS (pos., DMSO/MeOH): *m/z* [Ga(B3)]⁺ calcd. 749.1481, obsd. 749.1488. [MK162]

Elemental analysis (report no. 42438): [[Ga(B3)](NO₃)₂·2.5 H₂O] calcd. C 45.67, H 4.16, N 12.17 %; obsd. C 45.71, H 4.19, N 12.25 %.

[Ga^{III}(B7)](ClO₄)₂ C₃₄H₃₃Cl₂GaN₆O₁₅, M=906.29 g mol⁻¹

B7·H(TFA) (100 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq) and Ga(ClO₄)₃·x H₂O (63 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq) were dissolved in 15 mL MeOH (pH 4) and stirred overnight at rt. The complex was precipitated from the reaction solution (75 % yield, 90 mg, 0.10 mmol). Crystals suitable for X-Ray diffraction were obtained by recrystallization from hot MeOH. [MK231]

¹H-NMR (600.13 MHz, 22 °C, DMSO-d₆):

δ = 3.06 (d, ²J_{H,H}=13.6 Hz, 2 H, N⁷CH_{2,ax/eq}), 3.29 (d, ²J_{H,H}=13.8 Hz, 2 H, N⁷CH_{2,ax/eq}), 3.77 (s, 6 H, COOCH₃), 4.86 (s, 2 H, N⁷CH₂py), 4.94 (s, 2 H, N³CH₂pa), 5.19 (d, ³J_{H,H}=6.0 Hz, 1 H, CHOH), 6.00 (s, 2 H, N³CH), 7.14 (d, ³J_{H,H}=5.9 Hz, 1 H, OH), 7.46 (dd, ³J_{H,H}=7.5, 5.1 Hz, 1 H, pic), 7.51 (d, ³J_{H,H}=7.9 Hz, 1 H, pa), 7.64 (d, ³J_{H,H}=7.7 Hz, 1 H, pic), 7.67 (d, ³J_{H,H}=7.7 Hz, 2 H, py), 7.81-7.85 (m, 2 H, py), 7.93 (td, ³J_{H,H}=7.7 Hz, ⁴J_{H,H}=1.5 Hz, 1 H, pic), 8.08 (d, ³J_{H,H}=7.5 Hz, 1 H, pa), 8.15 (t, ³J_{H,H}=7.8 Hz, 1 H, pa), 8.29 (t, ³J_{H,H}=7.7 Hz, 2 H, py), 8.56-8.61 (m, 3 H, pic, py) ppm.

¹³C-NMR (150.90 MHz, 22 °C, DMSO-d₆):

δ = 50.7, 53.4, 53.6, 62.1, 62.4, 66.9, 69.4, 123.7, 124.0, 126.0, 126.1, 126.7, 128.2, 137.4, 139.8, 144.3, 144.5, 146.8, 146.9, 148.3, 148.7, 150.5, 162.7, 167.8 ppm. [co_mk231dms0]

HR-ESI MS (pos., MeOH): *m/z* [[Ga(B7)](OMe)]⁺ calcd. 737.1845, obsd. 737.1859. [MK231]

Elemental analysis (report no. 43455): [[Ga(B7)](ClO₄)₂·0.5 H₂O] calcd. C 44.62, H 3.74, N 9.18 %; obsd. C 44.56, H 3.92, N 9.12 %.

Crystal structure: CCDC 1916304 ([Ga^{III}(B7^{OMe})(H₂O)](ClO₄)₃).

[Ga^{III}(B8)](ClO₄)₂ C₃₄H₃₃Cl₂GaN₆O₁₅, M=906.29 g mol⁻¹

B8·2 H(TFA) (200 mg, 0.20 mmol, 1.0 eq) and Ga(ClO₄)₃·x H₂O (96 mg, 0.20 mmol, 1.0 eq) were dissolved in 30 mL MeOH (pH 3) and stirred overnight at rt. The complex was precipitated from the reaction solution (46 % yield, 85 mg, 0.09 mmol). Crystals suitable for X-Ray diffraction were obtained by recrystallization from hot MeOH. [MK219]

¹H-NMR (600.13 MHz, 22 °C, DMSO-d₆):

δ = 2.87 (d, ²J_{H,H}=12.7 Hz, 2 H, N⁷CH_{2,ax/eq}), 3.42 (d, ²J_{H,H}=13.3 Hz, 2 H, N⁷CH_{2,ax/eq}), 3.78 (s, 6 H, COOCH₃), 4.17 (s, 2 H, N³CH₂py), 4.59 (s, 2 H, N⁷CH₂pa), 4.70 (d, ³J_{H,H}=2.2 Hz, 1 H, CHOH), 6.08 (s, 2 H, N³CH), 7.22 (br d, ³J_{H,H}=3.8 Hz, 1 H, OH), 7.30 (br d, ³J_{H,H}=6.3 Hz, 1 H, pic), 7.49-7.60 (m, 3 H, py, pic), 7.82 (br t, ³J_{H,H}=6.6 Hz, 1 H, pic), 7.86-7.93 (m, 2 H, py), 8.03 (br s, 2 H, py), 8.13 (br d, ³J_{H,H}=6.5 Hz, 1 H, pa), 8.38 (br t, ³J_{H,H}=5.5 Hz, 2 H, py), 8.57 (br d, ³J_{H,H}=7.1 Hz, 1 H, pa), 8.73 (br t, ³J_{H,H}=6.3 Hz, 1 H, pa), 8.81 (br s, 1 H, pic) ppm.

¹³C-NMR (150.90 MHz, 22 °C, DMSO-d₆):

δ = 52.0, 52.9, 53.8, 56.1, 62.4, 64.5, 67.4, 123.7, 124.6, 125.0, 126.9, 127.7, 128.2, 137.9, 143.4, 145.3, 146.3, 148.4, 149.8, 150.5, 152.6, 162.0, 168.0 ppm. [co_mk219]

HR-ESI MS (pos., MeOH): *m/z* [[Ga(B8)](ClO₄)⁺] calcd. 805.1146, obsd. 805.1153; [Ga(B8)]²⁺ calcd. 353.0828, obsd. 353.0824. [MK219Ns]

Elemental analysis (report no. 43331): [[Ga(B8)](ClO₄)₂·1/6 Ga(ClO₄)₃] calcd. C 42.20, H 3.44, N 8.69 %; obsd. C 42.16, H 3.67, N 8.60 %.

Crystal structure: CCDC 1916305.

[Ga^{III}(B9)](ClO₄)₂ C₃₀H₃₀Cl₂GaN₅O₁₇, M=873.21 g mol⁻¹

B9 (100 mg, 0.17 mmol, 1 eq) and Ga(ClO₄)₃·x H₂O (79 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq) were dissolved in MeOH (pH 4) and stirred overnight at rt. The complex was recrystallized from MeOH (110 mg, 0.10 mmol, 76 %). [MK234]

HR-ESI MS (pos., MeOH): *m/z* [[Ga(B9)]⁺] calcd. 672.1216, obsd. 672.1234. [MK233]

Elemental analysis (report no. 43490): [[Ga(B9)](ClO₄)₂·0.5 Na₂CO₃·3.5 H₂O] calcd. C 37.03, H 3.77, N 7.08 %; obsd. C 37.11, H 3.96, N 7.19 %.

7 Literaturverzeichnis

- [1] M. Wernick, J. Arrsvold, *Emission Tomography: The Fundamentals of PET and SPECT*, Elsevier Academic Press, **2004**.
- [2] L. G. Strauss, P. S. Conti, *J. Nucl. Med.* **1991**, *32*, 623-648.
- [3] T. R. DeGrado, R. E. Coleman, S. Y. Wang, S. W. Baldwin, M. D. Orr, C. N. Robertson, T. J. Polascik, D. T. Price, *Cancer Res.* **2001**, *61*, 110-117.
- [4] W. Mier, U. Haberkorn, M. Eisenhut, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2002**, *29*, 165-169.
- [5] M. Zuhayra, A. Alfteimi, C. Von Forstner, U. Lutzen, B. Meller, E. Henze, *Bioorgan. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7441-7448.
- [6] C. F. Ramogida, C. Orvig, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4720-4739.
- [7] H. Herzog, F. Rösch, *Pharm. unserer Zeit* **2005**, *34*, 468-473.
- [8] F. Orsini, A. Lorenzoni, E. Puta, G. Mariani, in *Nuclear Oncology*, Springer, **2017**, pp. 85-98.
- [9] P. Zanzonico, *Semin. Nucl. Med.* **2004**, *34*, 87-111.
- [10] M. M. Alauddin, *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2012**, *2*, 55-76.
- [11] D. W. Jones, P. Hogg, E. Seeram, *Practical SPECT/CT in Nuclear Medicine*, Springer, **2013**.
- [12] A. Rahmim, H. Zaidi, *Nucl. Med. Commun.* **2008**, *29*, 193-207.
- [13] B. M. Zeglis, J. S. Lewis, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 6168-6195.
- [14] K. Pant, O. Sedlacek, R. A. Nadar, M. Hruby, H. Stephan, *Adv. Healthcare Mater.* **2017**, *6*.
- [15] M. Bauser, L. Lehmann, *Chem. unserer Zeit* **2012**, *46*, 80-99.
- [16] J. Nonnekens, K. L. S. Chatalic, J. D. M. Molkenboer-Kuennen, C. E. M. T. Beerens, F. Bruchertseifer, A. Morgenstern, J. Veldhoven-Zweistra, M. Schottelius, H. J. Wester, D. C. van Gent, W. M. van Weerden, O. C. Boerman, M. de Jong, S. Heskamp, *Cancer Biother. Radiopharm.* **2017**, *32*, 67-73.
- [17] G. B. Saha, *Basics of PET imaging: physics, chemistry, and regulations*, Springer, **2015**.
- [18] A. I. Kassis, S. J. Adelstein, *J. Nucl. Med.* **2005**, *46*, 4S-12S.
- [19] L. Marcu, E. Bezak, B. J. Allen, *Crit. Rev. Oncol. Hemat.* **2018**, *123*, 7-20.
- [20] T. J. Wadas, D. N. Pandya, K. K. S. Sai, A. Mintz, *Am. J. Roentgenol.* **2014**, *203*, 253-260.
- [21] C. A. Boswell, M. W. Brechbiel, *J. Nucl. Med.* **2005**, *46*, 1946-1947.
- [22] J. Schmaljohann, H. J. Biersack, S. Guhlke, *Pharm. unserer Zeit* **2005**, *34*, 498-504.
- [23] A. J. Grillo-Lopez, *Expert Rev. Anticancer Ther.* **2002**, *2*, 485-493.
- [24] D. E. Milenic, E. D. Brady, M. W. Brechbiel, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2004**, *3*, 488-499.

- [25] Live Chart of Nuclides, nuclear structure and decay data, <https://www-nds.iaea.org/relnsd/vcharthtml/VChartHTML.html> (accessed May 7, 2019).
- [26] S. Y. F. Chu, L. P. Ekström, R. B. Firestone, *WWW Table of Radioactive Isotopes, database version 1999-02-28*, from <http://nucleardata.nuclear.lu.se/nucleardata/toi/> (accessed May 7, 2019).
- [27] T. J. Wadas, E. H. Wong, G. R. Weisman, C. J. Anderson, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2858-2902.
- [28] C. Seidl, *Immunotherapy* **2014**, *6*, 431-458.
- [29] J. P. Holland, M. J. Williamson, J. S. Lewis, *Molecular Imaging* **2010**, *9*, 1-20.
- [30] D. W. McCarthy, R. E. Shefer, R. E. Klinkowstein, L. A. Bass, W. H. Margeneau, C. S. Cutler, C. J. Anderson, M. J. Welch, *Nucl. Med. Biol.* **1997**, *24*, 35-43.
- [31] T. W. Price, J. Greenman, G. J. Stasiuk, *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 15702-15724.
- [32] A. E. Martell, S. Chaberek, R. C. Courtney, S. Westerback, H. Hyytiäinen, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3036-3041.
- [33] T. J. Wadas, E. H. Wong, G. R. Weisman, C. J. Anderson, *Curr. Pharm. Des.* **2007**, *13*, 3-16.
- [34] H. A. Jahn, E. Teller, *Proc. R. Soc. London, Ser. A* **1937**, *161*, 220-235.
- [35] G. Sgouros, A. M. Ballangrud, J. G. Jurcic, M. R. McDevitt, J. L. Humm, Y. E. Erdi, B. M. Mehta, R. D. Finn, S. M. Larson, D. A. Scheinberg, *J. Nucl. Med.* **1999**, *40*, 1935-1946.
- [36] M. R. McDevitt, E. Barendswaard, D. Ma, L. Lai, M. J. Curcio, G. Sgouros, A. M. Ballangrud, W. H. Yang, R. D. Finn, V. Pellegrini, M. W. Geerlings, M. Lee, M. W. Brechbiel, N. H. Bander, C. Cordon-Cardo, D. A. Scheinberg, *Cancer Res.* **2000**, *60*, 6095-6100.
- [37] A. M. Ballangrud, W. H. Yang, D. E. Charlton, M. R. McDevitt, K. A. Hamacher, K. S. Panageas, D. S. Ma, N. H. Bander, D. A. Scheinberg, G. Sgouros, *Cancer Res.* **2001**, *61*, 2008-2014.
- [38] R. Senekowitsch-Schmidtke, C. Schuhmacher, K. F. Becker, T. K. Nikula, C. Seidl, I. Becker, M. Miederer, C. Apostolidis, C. Adam, R. Huber, E. Kremmer, K. Fischer, M. Schwaiger, *Cancer Res.* **2001**, *61*, 2804-2808.
- [39] J. G. Jurcic, S. M. Larson, G. Sgouros, M. R. McDevitt, R. D. Finn, C. R. Divgi, A. M. Ballangrud, K. A. Hamacher, D. S. Ma, J. L. Humm, M. W. Brechbiel, R. Molinet, D. A. Scheinberg, *Blood* **2002**, *100*, 1233-1239.
- [40] C. Friesen, G. Glatting, B. Koop, K. Schwarz, A. Morgenstern, C. Apostolidis, K. M. Debatin, S. N. Reske, *Cancer Res.* **2007**, *67*, 1950-1958.
- [41] S. M. A. Rizvi, E. Y. Song, C. Raja, J. Beretov, A. Morgenstern, C. Apostolidis, P. J. Russell, J. H. Kearsley, K. Abbas, B. J. Allen, *Cancer Biol. Ther.* **2008**, *7*, 1547-1554.

- [42] B. Pfof, C. Seidl, M. Autenrieth, D. Saur, F. Bruchertseifer, A. Morgenstern, M. Schwaiger, R. Senekowitsch-Schmidtke, *J. Nucl. Med.* **2009**, *50*, 1700-1708.
- [43] T. L. Rosenblat, M. R. McDevitt, D. A. Mulford, N. Pandit-Taskar, C. R. Divgi, K. S. Panageas, M. L. Heaney, S. Chanel, A. Morgenstern, G. Sgouros, S. M. Larson, D. A. Scheinberg, J. G. Jurcic, *Clin. Cancer Res.* **2010**, *16*, 5303-5311.
- [44] J. G. Jurcic, *Curr. Hematol. Malign. R.* **2012**, *7*, 65-73.
- [45] C. Friesen, M. Roscher, I. Hormann, O. Leib, S. Marx, J. Moreno, E. Miltner, *Eur. J. Cancer* **2013**, *49*, 2542-2554.
- [46] J. G. Jurcic, T. L. Rosenblat, *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book* **2014**, e126-131.
- [47] J. Fazel, S. Rotzer, C. Seidl, B. Feuerecker, M. Autenrieth, G. Weirich, F. Bruchertseifer, A. Morgenstern, R. Senekowitsch-Schmidtke, *Cancer Biol. Ther.* **2015**, *16*, 1526-1534.
- [48] N. Fichou, S. Gouard, C. Maurel, J. Barbet, L. Ferrer, A. Morgenstern, F. Bruchertseifer, A. Faivre-Chauvet, E. Bigot-Corbel, F. Davodeau, J. Gaschet, M. Cherel, *Front. Med.* **2015**, *2*, 76.
- [49] K. Teiluf, C. Seidl, B. Blechert, F. C. Gaertner, K. P. Gilbertz, V. Fernandez, F. Bassermann, J. Endell, R. Boxhammer, S. Leclair, M. Vallon, M. Aichler, A. Feuchtinger, F. Bruchertseifer, A. Morgenstern, M. Essler, *Oncotarget* **2015**, *6*, 4692-4703.
- [50] S. Heskamp, R. Hernandez, J. D. M. Molkenboer-Kuenen, M. Essler, F. Bruchertseifer, A. Morgenstern, E. J. Steenbergen, W. B. Cai, C. Seidl, W. J. McBride, D. M. Goldenberg, O. C. Boerman, *J. Nucl. Med.* **2017**, *58*, 926-933.
- [51] R. Luckay, I. Cukrowski, J. Mashishi, J. H. Reibenspies, A. H. Bond, R. D. Rogers, R. D. Hancock, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, 901-908.
- [52] L. M. Lima, M. Beyler, R. Delgado, C. Platas-Iglesias, R. Tripier, *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 7045-7057.
- [53] E. Csajbók, Z. Baranyai, I. Bányai, E. Brücher, R. Király, A. Müller-Fahrnow, J. Platzek, B. Radüchel, M. Schäfer, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 2342-2349.
- [54] M. Fani, J. P. André, H. R. Maecke, *Contrast Media Mol. Imaging* **2008**, *3*, 67-77.
- [55] I. Velikyan, *Theranostics* **2014**, *4*, 47-80.
- [56] M. D. Bartholoma, *Inorg. Chim. Acta* **2012**, *389*, 36-51.
- [57] Y. J. Li, A. E. Martell, R. D. Hancock, J. H. Reibenspies, C. J. Anderson, M. J. Welch, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 404-414.
- [58] J. Notni, J. Simecek, P. Hermann, H. J. Wester, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14718-14722.
- [59] S. V. Govindan, R. B. Michel, G. L. Griffiths, D. M. Goldenberg, M. J. Mattes, *Nucl. Med. Biol.* **2005**, *32*, 513-519.
- [60] E. Wong, P. Caravan, S. Liu, S. J. Rettig, C. Orvig, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 715-724.
- [61] W. R. Harris, C. J. Carrano, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2213-2214.

- [62] H. H. Coenen, A. D. Gee, M. Adam, G. Antoni, C. S. Cutler, Y. Fujibayashi, J. M. Jeong, R. H. Mach, T. L. Mindt, V. W. Pike, A. D. Windhorst, *Nucl. Med. Biol.* **2017**, *55*, V-Xi.
- [63] J. J. Wilson, M. Ferrier, V. Radchenko, J. R. Maassen, J. W. Engle, E. R. Batista, R. L. Martin, F. M. Nortier, M. E. Fassbender, K. D. John, E. R. Birnbaum, *Nucl. Med. Biol.* **2015**, *42*, 428-438.
- [64] P. Comba, U. Jermilova, C. Orvig, B. O. Patrick, C. F. Ramogida, K. Rück, C. Schneider, M. Starke, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 15945-15956.
- [65] E. W. Price, C. Orvig, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 260-290.
- [66] A. Ando, I. Ando, T. Hiraki, K. Hisada, *Nucl. Med. Biol.* **1989**, *16*, 57-80.
- [67] T. K. Nikula, M. R. McDevitt, R. D. Finn, C. C. Wu, R. W. Kozak, K. Garmestani, M. W. Brechbiel, M. J. Curcio, C. G. Pippin, L. Tiffany-Jones, M. W. Geerlings, C. Apostolidis, R. Molinet, M. W. Geerlings, O. A. Gansow, D. A. Scheinberg, *J. Nucl. Med.* **1999**, *40*, 166-176.
- [68] R. G. Sephton, G. S. Hodgson, S. Deabrew, A. W. Harris, *J. Nucl. Med.* **1978**, *19*, 930-935.
- [69] D. S. Abou, T. Ku, P. M. Smith-Jones, *Nucl. Med. Biol.* **2011**, *38*, 675-681.
- [70] E. Boros, A. B. Packard, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 870-901.
- [71] T. I. Kostelnik, C. Orvig, *Chem. Rev.* **2018**.
- [72] C. S. Cutler, H. M. Hennkens, N. Sisay, S. Huclier-Markai, S. S. Jurisson, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 858-883.
- [73] M. T. Ma, P. S. Donnelly, *Curr. Top. Med. Chem.* **2011**, *11*, 500-520.
- [74] C. J. Anderson, M. J. Welch, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2219-2234.
- [75] A. Bevilacqua, R. I. Gelb, W. B. Hebard, L. J. Zompa, *Inorg. Chem.* **1987**, *26*, 2699-2706.
- [76] E. T. Clarke, A. E. Martell, *Inorg. Chim. Acta* **1991**, *190*, 27-36.
- [77] X. K. Sun, M. Wuest, Z. Kovacs, A. D. Sherry, R. Motekaitis, Z. Wang, A. E. Martell, M. J. Welch, C. J. Anderson, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2003**, *8*, 217-225.
- [78] R. Ferdani, D. J. Stigers, A. L. Fiamengo, L. Wei, B. T. Li, J. A. Golen, A. L. Rheingold, G. R. Weisman, E. H. Wong, C. J. Anderson, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 1938-1950.
- [79] L. M. Lima, M. Beyler, F. Oukhtar, P. Le Saec, A. Faivre-Chauvet, C. Platas-Iglesias, R. Delgado, R. Tripier, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12371-12374.
- [80] L. M. Lima, D. Esteban-Gomez, R. Delgado, C. Platas-Iglesias, R. Tripier, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 6916-6927.
- [81] M. Frindel, N. Camus, A. Rauscher, M. Bourgeois, C. Alliot, L. Barre, J. F. Gestin, R. Tripier, A. Faivre-Chauvet, *Nucl. Med. Biol.* **2014**, *41 Suppl*, e49-57.
- [82] E. Boros, C. L. Ferreira, J. F. Cawthray, E. W. Price, B. O. Patrick, D. W. Wester, M. J. Adam, C. Orvig, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15726-15733.

- [83] E. Boros, J. F. Cawthray, C. L. Ferreira, B. O. Patrick, M. J. Adam, C. Orvig, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 6279-6284.
- [84] P. Comba, L. Grimm, C. Orvig, K. Rück, H. Wadepohl, *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 12531-12543.
- [85] K. Rück, *Dissertation*, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, **2017**.
- [86] A. E. Martell, R. J. Motekaitis, E. T. Clarke, R. Delgado, Y. Z. Sun, R. Ma, *Supramol. Chem.* **1996**, *6*, 353-363.
- [87] I. Velikyan, H. Maecke, B. Langstrom, *Bioconjugate Chem.* **2008**, *19*, 569-573.
- [88] V. Kubicek, J. Havlickova, J. Kotek, T. Gyula, P. Hermann, E. Toth, I. Lukes, *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 10960-10969.
- [89] L. Wei, Y. Miao, F. Gallazzi, T. P. Quinn, M. J. Welch, A. L. Vavere, J. S. Lewis, *Nucl. Med. Biol.* **2007**, *34*, 945-953.
- [90] P. Antunes, M. Ginj, H. Zhang, B. Waser, R. P. Baum, J. C. Reubi, H. Maecke, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2007**, *34*, 982-993.
- [91] M. Hofmann, H. Maecke, A. R. Borner, E. Weckesser, P. Schoffski, M. L. Oei, J. Schumacher, M. Henze, A. Heppeler, G. J. Meyer, W. H. Knapp, *Eur. J. Nucl. Med.* **2001**, *28*, 1751-1757.
- [92] NETSPOT (kit for the preparation of gallium Ga 68 dotatate injection); https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/208547Orig208541s208000TOC.cfm (accessed May 2018).
- [93] J. Calais, J. Czernin, M. Eiber, W. P. Fendler, J. Gartmann, A. P. Heaney, A. E. Hendifar, J. R. Pisegna, J. R. Hecht, E. M. Wolin, R. Slavik, P. Gupta, A. Quon, C. Schiepers, M. S. Allen-Auerbach, K. Herrmann, *J. Nucl. Med.* **2017**, *58*, 1793-1796.
- [94] J. Notni, P. Hermann, J. Havlickova, J. Kotek, V. Kubicek, J. Plutnar, N. Loktionova, P. J. Riss, F. Rosch, I. Lukes, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7174-7185.
- [95] D. J. Berry, Y. M. Ma, J. R. Ballinger, R. Tavare, A. Koers, K. Sunassee, T. Zhou, S. Nawaz, G. E. D. Mullen, R. C. Hider, P. J. Blower, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7068-7070.
- [96] J. P. Norenberg, B. J. Krenning, I. R. Konings, D. F. Kusewitt, T. K. Nayak, T. L. Anderson, M. de Jong, K. Garmestani, M. W. Brechbiel, L. K. Kvols, *Clin. Cancer Res.* **2006**, *12*, 897-903.
- [97] H. A. Song, C. S. Kang, K. E. Baidoo, D. E. Milenic, Y. Chen, A. Dai, M. W. Brechbiel, H. S. Chong, *Bioconjugate Chem.* **2011**, *22*, 1128-1135.
- [98] C. S. Kang, H. A. Song, D. E. Milenic, K. E. Baidoo, M. W. Brechbiel, H. S. Chong, *Nucl. Med. Biol.* **2013**, *40*, 600-605.
- [99] G. Montavon, A. Le Du, J. Champion, T. Rabung, A. Morgenstern, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 8615-8623.

- [100] M. R. McDevitt, R. D. Finn, D. Ma, S. M. Larson, D. A. Scheinberg, *J. Nucl. Med.* **1999**, *40*, 1722-1727.
- [101] T. K. Nikula, M. R. McDevitt, R. D. Finn, C. Wu, R. W. Kozak, K. Garmestani, M. W. Brechbiel, M. J. Curcio, C. G. Pippin, L. Tiffany-Jones, M. W. Geerlings, Sr., C. Apostolidis, R. Molinet, M. W. Geerlings, Jr., O. A. Gansow, D. A. Scheinberg, *J. Nucl. Med.* **1999**, *40*, 166-176.
- [102] S. Spreckelmeyer, C. F. Ramogida, J. Rousseau, K. Arane, I. Bratanovic, N. Colpo, U. Jermilova, G. M. Dias, I. Dude, M. G. Jaraquemada-Pelaez, F. Benard, P. Schaffer, C. Orvig, *Bioconjugate Chem.* **2017**, *28*, 2145-2159.
- [103] C. Kratochwil, F. L. Giesel, F. Bruchertseifer, W. Mier, C. Apostolidis, R. Boll, K. Murphy, U. Haberkorn, A. Morgenstern, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2014**, *41*, 2106-2119.
- [104] P. Comba, M. Kerscher, W. Schiek, *Prog. Inorg. Chem.* **2007**, *55*, 613-704.
- [105] C. Mannich, P. Mohs, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1930**, *63*, 608-612.
- [106] R. Haller, H. Unholzer, *Arch. Pharm.* **1971**, *304*, 654-659.
- [107] A. Samhammer, U. Holzgrabe, R. Haller, *Arch. Pharm.* **1989**, *322*, 545-550.
- [108] P. Comba, M. Kerscher, K. Rück, M. Starke, *Dalton Trans.* **2018**, *47*, 9202-9220.
- [109] P. Comba, M. Kerscher, M. Merz, V. Muller, H. Pritzkow, R. Remenyi, W. Schiek, Y. Xiong, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 5750-5760.
- [110] K. Born, P. Comba, M. Kerscher, G. Linti, H. Pritzkow, H. Rohwer, *Dalton Trans.* **2009**, 362-367.
- [111] K. Born, P. Comba, R. Ferrari, G. A. Lawrance, H. Wadepohl, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 458-464.
- [112] P. Comba, A. Lienke, *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 5206-5209.
- [113] P. Comba, M. Merz, H. Pritzkow, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 1711-1718.
- [114] P. Comba, A. Hauser, M. Kerscher, H. Pritzkow, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4536-4540.
- [115] P. Comba, C. Lopez de Laorden, H. Pritzkow, *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 647-664.
- [116] A. Bentz, P. Comba, R. J. Deeth, M. Kerscher, B. Seibold, H. Wadepohl, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 9518-9527.
- [117] H. Stephan, M. Walther, S. Fahnemann, P. Ceroni, J. K. Molloy, G. Bergamini, F. Heisig, C. E. Muller, W. Kraus, P. Comba, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 17011-11708.
- [118] S. Juran, M. Walther, H. Stephan, R. Bergmann, J. Steinbach, W. Kraus, F. Emmerling, P. Comba, *Bioconjugate Chem.* **2009**, *20*, 347-359.
- [119] P. Comba, S. Hunoldt, M. Morgen, J. Pietzsch, H. Stephan, H. Wadepohl, *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 8131-8143.
- [120] D. Brox, P. Comba, D. P. Herten, E. Kimmle, M. Morgen, C. L. Ruhl, A. Rybina, H. Stephan, G. Storch, H. Wadepohl, *J. Inorg. Biochem.* **2015**, *148*, 78-83.

- [121] A. Roux, R. Gillet, S. Huclier-Markai, L. Ehret-Sabatier, L. J. Charbonniere, A. M. Nonat, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 1475-1483.
- [122] C. Bleiholder, H. Borzel, P. Comba, R. Ferrari, M. Heydt, M. Kerscher, S. Kuwata, G. Laurency, G. A. Lawrance, A. Lienke, B. Martin, M. Merz, B. Nuber, H. Pritzkow, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 8145-8155.
- [123] P. Comba, M. Morgen, H. Wadepohl, *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 6481-6501.
- [124] R. Gillet, A. Roux, J. Brandel, S. Huclier-Markai, F. Camerel, O. Jeannin, A. M. Nonat, L. J. Charbonniere, *Inorg. Chem.* **2017**, *56*, 11738-11752.
- [125] A. Roux, A. M. Nonat, J. Brandel, V. Hubscher-Bruder, L. J. Charbonniere, *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 4431-4444.
- [126] H. Rudolf, *Dissertation*, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, **2013**.
- [127] S. Krieg, *Bachelorarbeit*, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, **2013**.
- [128] P. Comba, M. Kubeil, J. Pietzsch, H. Rudolf, H. Stephan, K. Zarschler, *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 6698-6707.
- [129] C. Wagner, *Masterarbeit*, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, **2014**.
- [130] S. König, *Dissertation*, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, **2016**.
- [131] M. Knopf, *Masterarbeit*, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, **2016**.
- [132] P. Comba, M. Jakob, K. Rück, H. Wadepohl, *Inorg. Chim. Acta* **2018**, *481*, 98-105.
- [133] J. L. Kolanowski, E. Jeanneau, R. Steinhoff, J. Hasserodt, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8839-8849.
- [134] P. Comba, M. Starke, H. Wadepohl, *ChemPlusChem* **2018**, *83*, 597-604.
- [135] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652.
- [136] C. T. Lee, W. T. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785-789.
- [137] F. Weigend, R. Ahlrichs, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297-3305.
- [138] A. Schäfer, C. Huber, R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.* **1994**, *100*, 5829-5835.
- [139] M. v. Hopffgarten, G. Frenking, *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science* **2012**, *2*, 43-62.
- [140] G. Frenking, K. Wichmann, N. Frohlich, C. Loschen, M. Lein, J. Frunzke, V. M. Rayon, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *238*, 55-82.
- [141] E. A. Ambundo, M. V. Deydier, A. J. Grall, N. Aguera-Vega, L. T. Dressel, T. H. Cooper, M. J. Heeg, L. A. Ochrymowycz, D. B. Rorabacher, *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 4233-4242.
- [142] D. B. Rorabacher, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 651-697.
- [143] L. L. Chappell, B. E. Rogers, M. B. Khazaeli, M. S. Mayo, D. J. Buchsbaum, M. W. Brechbiel, *Bioorgan. Med. Chem.* **1999**, *7*, 2313-2320.
- [144] L. L. Chappell, D. Ma, D. E. Milenic, K. Garmestani, V. Venditto, M. P. Beitzel, M. W. Brechbiel, *Nucl. Med. Biol.* **2003**, *30*, 581-595.

- [145] T. J. McMurry, M. Brechbiel, K. Kumar, O. A. Gansow, *Bioconjugate Chem.* **1992**, *3*, 108-117.
- [146] T. J. McMurry, M. Brechbiel, C. C. Wu, O. A. Gansow, *Bioconjugate Chem.* **1993**, *4*, 236-245.
- [147] M. W. Brechbiel, O. A. Gansow, R. W. Atcher, J. Schlom, J. Esteban, D. E. Simpson, D. Colcher, *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 2772-2781.
- [148] M. W. Brechbiel, O. A. Gansow, *Bioconjugate Chem.* **1991**, *2*, 187-194.
- [149] L. Camera, S. Kinuya, K. Garmestani, C. C. Wu, M. W. Brechbiel, L. H. Pai, T. J. McMurry, O. A. Gansow, I. Pastan, C. H. Paik, J. A. Carrasquillo, *J. Nucl. Med.* **1994**, *35*, 882-889.
- [150] C. Wu, H. Kobayashi, B. Sun, T. M. Yoo, C. H. Paik, O. A. Gansow, J. A. Carrasquillo, I. Pastan, M. W. Brechbiel, *Bioorgan. Med. Chem.* **1997**, *5*, 1925-1934.
- [151] M. W. Brechbiel, O. A. Gansow, *J. Chem. Soc., Perk. Trans. 1* **1992**, 1173-1178.
- [152] E. W. Price, B. M. Zeglis, J. F. Cawthray, C. F. Ramogida, N. Ramos, J. S. Lewis, M. J. Adam, C. Orvig, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12707-12721.
- [153] S. Kim, K. Y. Yi, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2613-2615.
- [154] J. C. Reubi, L. Kvols, E. Krenning, S. W. J. Lamberts, *Metabolism* **1990**, *39*, 78-81.
- [155] S. W. J. Lamberts, E. P. Krenning, J. C. Reubi, *Endocr. Rev.* **1991**, *12*, 450-482.
- [156] J. C. Reubi, J. Laissue, E. Krenning, S. W. J. Lamberts, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **1992**, *43*, 27-35.
- [157] P. Edman, *Nature* **1956**, *177*, 667-668.
- [158] P. Edman, *Acta Chem. Scand.* **1956**, *10*, 761-768.
- [159] R. Frank, M. Schutkowski, *Chem. Commun.* **1996**, 2509-2510.
- [160] Z. Liu, N. Yasuda, M. Simeone, R. A. Reamer, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11792-11796.
- [161] E. G. Baggiolini, J. A. Iacobelli, B. M. Hennessy, M. R. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2945-2948.
- [162] A. C. Neto, F. E. Jorge, *Chem. Phys. Lett.* **2013**, *582*, 158-162.
- [163] C. Schneider, *Masterarbeit*, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, **2015**.
- [164] C. Cason, T. Froehlich, C. Lipka, *POV-Ray for Windows, Persistence of Vision Raytracer Pyt. Ltd. (Version 3.7)*, **2013**.
- [165] P. Gans, B. O'Sullivan, *Talanta* **2000**, *51*, 33-37.
- [166] R. M. Smith, A. E. Martell, R. J. Motekaitis, *Critically Selected Stability Constants of Metal Complexes*, NIST Standard Reference Database 46, Version 8.0, Gaithersburg, MD, USA, **2004**.
- [167] P. Gans, A. Sabatini, A. Vacca, *Talanta* **1996**, *43*, 1739-1753.
- [168] L. Alderighi, P. Gans, A. Ienco, D. Peters, A. Sabatini, A. Vacca, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *184*, 311-318.

8 Anhang[§]

Anhang A: Kristallstrukturdaten

	CCDC 1832642	CCDC 1826961	CCDC 1916302
Identification code	co_mkn6_sq	co_mkn2	co_mkn14
Empirical formula	[Cu ^{II} (B1)](BF ₄) ₂ ·x(H ₂ O, MeOH) C ₃₃ H ₃₄ B ₂ CuF ₈ N ₆ O ₅	[Cu ^{II} (B2)][CuCl ₄] C ₃₂ H ₃₃ Cl ₄ Cu ₂ N ₇ O ₅	[Ni ^{II} (B2)](ClO ₄) ₂ ·0.84 MeOH C _{32.84} H _{36.35} Cl ₂ N ₇ NiO _{13.84}
Formula weight	831.82	864.53	880.1
Temperature	120(1) K	120(1) K	120(1) K
Wavelength	Mo K _α , 0.71073 Å	Cu K _α , 1.54184 Å	Mo K _α , 0.71073 Å
Crystal system	monoclinic	triclinic	monoclinic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i> (<i>IT</i> Nr. 14)	<i>P</i> -1 (<i>IT</i> Nr. 2)	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i> (<i>IT</i> Nr. 14)
Space group (Hall symbol)	-P 2yn	-P 1	-P 2yn
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 10.59832(19) Å <i>b</i> = 19.2374(3) Å <i>c</i> = 17.5912(3) Å <i>α</i> = 90 ° <i>β</i> = 99.4949(16) ° <i>γ</i> = 90 °	<i>a</i> = 10.7086(2) Å <i>b</i> = 12.3755(3) Å <i>c</i> = 13.4950(3) Å <i>α</i> = 85.5277(19) ° <i>β</i> = 76.2586(19) ° <i>γ</i> = 81.8673(19) °	<i>a</i> = 10.65749(12) Å <i>b</i> = 23.6572(2) Å <i>c</i> = 14.71084(15) Å <i>α</i> = 90 ° <i>β</i> = 95.6588(10) ° <i>γ</i> = 90 °
Volume	3537.42(10) Å ³	1717.93(7) Å ³	3690.91(7) Å ³
Z	4	2	4
Density (calculated)	1.562 Mg·m ⁻³	1.671 Mg·m ⁻³	1.584 Mg·m ⁻³
Absorption coefficient	0.711 mm ⁻¹	4.835 mm ⁻¹	0.749 mm ⁻¹
<i>F</i> ₀₀₀	1700	880	1820
Crystal size	0.153 · 0.107 · 0.043 mm ³ (block)	0.127 · 0.058 · 0.028 mm ³ (irregular)	0.303 · 0.179 · 0.122 mm ³ (irregular)
<i>θ</i> range for data collection	2.984 to 32.470 °	3.375 to 70.819 °	2.104 to 32.475 °
Reflections collected	108142	44440	186726
Independent reflections [<i>R</i> _{int}]	12289 [0.0888]	6544 [0.0458]	13021 [0.0688]
Observed reflections [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	8254	5744	10252
Index ranges <i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i>	-15 ... 15, -28 ... 28, -26 ... 26	-13 ... 13, -14 ... 15, -16 ... 16	-16 ... 16, -35 ... 35, -22 ... 22
Completeness to <i>θ</i> = 25.242 °	99.80%	100.00%	100.00%
Absorption correction	Gaussian	Gaussian	Gaussian
Transmission factors: max, min	0.974, 0.916	0.880, 0.629	1.000, 0.555
Structure solution ^(a)	iterative	iterative	iterative
Refinement method	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ² ^(b)	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ² ^(c)	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ² ^(d)
Data / restraints / parameters	12289 / 534 / 575	6544 / 21 / 456	13021 / 363 / 675
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	1.021	1.053	1.039
Final <i>R</i> indices [<i>F</i> _o > 4σ(<i>F</i> _o)] <i>R</i> (<i>F</i>), <i>wR</i> (<i>F</i> ²)	0.0534, 0.1111	0.0338, 0.0735	0.0466, 0.1154
Final <i>R</i> indices (all data) <i>R</i> (<i>F</i>), <i>wR</i> (<i>F</i> ²)	0.0947, 0.1265	0.0417, 0.0769	0.0650, 0.1256
Difference density: rms, max, min	0.077, 0.934, -0.466 e·Å ⁻³	0.066, 1.092, -0.715 e·Å ⁻³	0.079, 1.131, -0.817 e·Å ⁻³
Diffractometer	Agilent SuperNova	Agilent SuperNova	Agilent SuperNova

^(a) SUPERFLIP (Palatinus, 2007-2009); ShelXL (Sheldrick, 2015) Vers. ^(b)2018/3, ^(c)2018/1, ^(d)2016/6.

[§] Teile dieses Kapitels wurden publiziert in „Optimization of Hexadentate Bispidine Ligands as Chelators for ⁶⁴Cu^{II} PET Imaging“, P. Comba, M. Starke, H. Wadeh, *ChemPlusChem* **2018**, *83*, 597-604. © 2018 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

	CCDC 1826962	CCDC 1916303
Identification code	co_mkn12	co_mkn10_5
Empirical formula	[Zn^{II}(B2)](ClO₄)₂·MeOH C ₃₃ H ₃₇ Cl ₂ N ₇ O ₁₄ Zn	[Zn^{II}(OAc)(B2)](OAc)·2 MeOH C ₃₈ H ₄₇ N ₇ O ₁₁ Zn
Formula weight	891.96	843.19
Temperature	100(1) K	120(1) K
Wavelength	Mo K _α , 0.71073 Å	Mo K _α , 0.71073 Å
Crystal system	monoclinic	monoclinic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i> (<i>IT</i> Nr. 14)	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i> (<i>IT</i> Nr. 14)
Space group (Hall symbol)	- <i>P</i> 2 _{yn}	- <i>P</i> 2 _{ybc}
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 10.601(5) Å <i>b</i> = 22.443(11) Å <i>c</i> = 15.816(8) Å <i>α</i> = 90 ° <i>β</i> = 98.728(7) ° <i>γ</i> = 90 °	<i>a</i> = 10.21406(15) Å <i>b</i> = 15.64796(18) Å <i>c</i> = 24.4973(3) Å <i>α</i> = 90 ° <i>β</i> = 95.5240(12) ° <i>γ</i> = 90 °
Volume	3719(3) Å ³	3897.20(9) Å ³
<i>Z</i>	4	4
Density (calculated)	1.593 Mg·m ⁻³	1.437 Mg·m ⁻³
Absorption coefficient	0.883 mm ⁻¹	0.700 mm ⁻¹
<i>F</i> ₀₀₀	1840	1768
Crystal size	0.350 · 0.300 · 0.270 mm ³ (irregular)	0.246 · 0.175 · 0.119 mm ³ (irregular)
<i>θ</i> range for data collection	2.145 to 32.409 °	3.024 to 32.721 °
Reflections collected	95465	167450
Independent reflections [<i>R</i> _{int}]	12768 [0.0329]	23811 [0.062]
Observed reflections [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	11165	15756
Index ranges <i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i>	-15 ... 15, -33 ... 33, -23 ... 23	-15 ... 15, -23 ... 23, -36 ... 36
Completeness to <i>θ</i> = 25.242 °	100.00%	99.80%
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	Semi-empirical from equivalents
Transmission factors: max, min	0.7464, 0.6855	0.90841, 0.90841
Structure solution ^(a)	iterative	iterative
Refinement method ^(b)	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²
Data / restraints / parameters	12768 / 0 / 523	23811 / 3 / 539
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	1.025	0.985
Final <i>R</i> indices [<i>F</i> _o > 4σ(<i>F</i> _o)] <i>R</i> (<i>F</i>), <i>wR</i> (<i>F</i> ²)	0.0325, 0.0854	0.0480, 0.1056
Final <i>R</i> indices (all data) <i>R</i> (<i>F</i>), <i>wR</i> (<i>F</i> ²)	0.0396, 0.0905	0.0854, 0.1126
Difference density: rms, max, min	0.078, 1.735, -0.619 e·Å ⁻³	0.067, 0.812, -0.331 e·Å ⁻³
Diffractometer	Bruker AXS Smart 1000	Agilent SuperNova

^(a) SUPERFLIP (Palatinus, 2007-2009); ^(b) ShelXL (Sheldrick, 2015) Vers. 2016/6.

	CCDC 1916434	CCDC 1916435
Identification code	co_mkn11	co_mkn24
Empirical formula	B18 ·H ₂ O C ₂₇ H ₂₉ N ₅ O ₆	B8 ·2 H(TFA)·2 iPrOH C ₄₄ H ₅₂ F ₆ N ₆ O ₁₃
Formula weight	519.55	986.91
Temperature	120(1) K	100(1) K
Wavelength	Mo K α , 0.71073 Å	Mo K α , 0.71073 Å
Crystal system	monoclinic	triclinic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i> (<i>IT</i> Nr. 14)	<i>P</i> -1 (<i>IT</i> Nr. 2)
Space group (Hall symbol)	-P 2yn	-P 1
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 11.46815(17) Å <i>b</i> = 16.70278(19) Å <i>c</i> = 13.9810(2) Å α = 90 ° β = 110.9754(16) ° γ = 90 °	<i>a</i> = 12.158(7) Å <i>b</i> = 13.967(7) Å <i>c</i> = 15.289(8) Å α = 66.465(13) ° β = 78.185(14) ° γ = 77.684(9) °
Volume	2500.60(6) Å ³	2305(2) Å ³
Z	4	2
Density (calculated)	1.380 Mg·m ⁻³	1.422 Mg·m ⁻³
Absorption coefficient	0.099 mm ⁻¹	0.120 mm ⁻¹
<i>F</i> ₀₀₀	1096	1032
Crystal size	0.238 · 0.206 · 0.126 mm ³ (irregular)	0.270 · 0.230 · 0.075 mm ³ (block)
θ range for data collection	2.860 to 32.419 °	1.608 to 32.500 °
Reflections collected	104202	59277
Independent reflections [<i>R</i> _{int}]	8760 [0.0391]	15486 [0.0408]
Observed reflections [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	7464	10739
Index ranges <i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i>	-16 ... 17, -24 ... 25, -21 ... 21	-18 ... 18, -20 ... 20, -22 ... 23
Completeness to θ = 25.242 °	99.90%	100.00%
Absorption correction	Gaussian	Semi-empirical from equivalents
Transmission factors: max, min	0.990, 0.983	0.7464, 0.6874
Structure solution ^(a)	iterative	iterative
Refinement method	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ² ^(b)	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ² ^(c)
Data / restraints / parameters	8760 / 0 / 357	15486 / 39 / 652
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	1.04	1.027
Final <i>R</i> indices [<i>F</i> _o > 4 σ (<i>F</i> _o)] <i>R</i> (<i>F</i>), <i>wR</i> (<i>F</i> ²)	0.0418, 0.1035	0.0594, 0.1489
Final <i>R</i> indices (all data) <i>R</i> (<i>F</i>), <i>wR</i> (<i>F</i> ²)	0.0506, 0.1082	0.0927, 0.1690
Difference density: rms, max, min	0.049, 0.458, -0.206 e·Å ⁻³	0.074, 0.849, -0.698 e·Å ⁻³
Diffractionmeter	Agilent SuperNova	Bruker AXS Smart 1000

^(a) SUPERFLIP (Palatinus, 2007-2009); ^(b) ShelXL (Sheldrick, 2015) Vers. 2016/6; ^(c) ShelXL (Sheldrick, 2015) Vers. 2018/3.

	CCDC 1916436	CCDC 1916437
Identification code	co_mkn18	co_mkn21a
Empirical formula	B20 C ₃₀ H ₃₂ N ₄ O ₇	B21 C ₃₀ H ₃₄ N ₄ O ₇
Formula weight	560.59	562.61
Temperature	100(1) K	100(1) K
Wavelength	Mo K α , 0.71073 Å	Mo K α , 0.71073 Å
Crystal system	monoclinic	monoclinic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i> (<i>IT</i> Nr. 14)	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i> (<i>IT</i> Nr. 14)
Space group (Hall symbol)	- <i>P</i> 2yn	- <i>P</i> 2ybc
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 13.058(7) Å <i>b</i> = 14.504(8) Å <i>c</i> = 14.696(8) Å α = 90 ° β = 104.587(14) ° γ = 90 °	<i>a</i> = 11.569(7) Å <i>b</i> = 32.161(17) Å <i>c</i> = 14.877(9) Å α = 90 ° β = 90.009(13) ° γ = 90 °
Volume	2694(3) Å ³	5535(5) Å ³
<i>Z</i>	4	8
Density (calculated)	1.382 Mg·m ⁻³	1.350 Mg·m ⁻³
Absorption coefficient	0.100 mm ⁻¹	0.097 mm ⁻¹
<i>F</i> ₀₀₀	1184	2384
Crystal size	0.430 · 0.340 · 0.280 mm ³ (block)	0.200 · 0.130 · 0.010 mm ³ (plate)
θ range for data collection	1.867 to 32.429 °	1.508 to 26.453 °
Reflections collected	67496	104627
Independent reflections [<i>R</i> _{int}]	9224 [0.0324]	11384 [0.0804]
Observed reflections [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	7769	8220
Index ranges <i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i>	-19 ... 19, -20 ... 21, -22 ... 21	-14 ... 14, -40 ... 40, -18 ... 18
Completeness to θ = 25.242 °	100.00%	100.00%
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	Semi-empirical from equivalents
Transmission factors: max, min	0.8623, 0.7956	0.8614, 0.8248
Structure solution	iterative ^(a)	dual ^(b)
Refinement method ^(c)	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²
Data / restraints / parameters	9224 / 0 / 439	11384 / 0 / 891
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	1.033	1.022
Final <i>R</i> indices [<i>F</i> _o > 4 σ (<i>F</i> _o)] <i>R</i> (<i>F</i>), <i>wR</i> (<i>F</i> ²)	0.0432, 0.1136	0.0419, 0.0827
Final <i>R</i> indices (all data) <i>R</i> (<i>F</i>), <i>wR</i> (<i>F</i> ²)	0.0531, 0.1232	0.0706, 0.0942
Difference density: rms, max, min	0.064, 0.584, -0.222 e·Å ⁻³	0.048, 0.319, -0.234 e·Å ⁻³
Diffractometer	Bruker AXS Smart 1000	Bruker AXS Smart 1000

^(a) SUPERFLIP (Palatinus, 2007-2009); ^(b) SIR2014 (Giacovazzo et al., 2014); ^(c) ShelXL (Sheldrick, 2015) Vers. 2018/3.

	CCDC 1916438	CCDC 1916439	CCDC 1916440
Identification code	co_mkn26a_sq	co_mkn17	co_mkn25_sq
Empirical formula	[Bi^{III}(B3)(NO₃)]·H₂O C ₃₅ H ₃₄ BiN ₇ O ₁₃	[Bi^{III}(B3(N³H))(NO₃)₂(NO₃)₂] C ₅₆ H ₅₆ Bi ₂ N ₁₄ O ₂₆	[Bi^{III}(B7)]₂(NO₃)₄·4 MeOH C ₇₂ H ₈₂ Bi ₂ N ₁₆ O ₃₀
Formula weight	969.67	1759.1	2069.49
Temperature	120(1) K	100(1) K	120(1) K
Wavelength	Mo K _α , 0.71073 Å	Mo K _α , 0.71073 Å	Mo K _α , 0.71073 Å
Crystal system	monoclinic	monoclinic	monoclinic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i> (<i>IT</i> Nr. 14)	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i> (<i>IT</i> Nr. 14)	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i> (<i>IT</i> Nr. 14)
Space group (Hall symbol)	- <i>P</i> 2ybc	- <i>P</i> 2ybc	- <i>P</i> 2ybc
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 14.2458(4) Å <i>b</i> = 13.85883(16) Å <i>c</i> = 18.7960(3) Å <i>α</i> = 90 ° <i>β</i> = 94.1710(18) ° <i>γ</i> = 90 °	<i>a</i> = 11.743(8) Å <i>b</i> = 21.397(14) Å <i>c</i> = 12.039(8) Å <i>α</i> = 90 ° <i>β</i> = 93.162(8) ° <i>γ</i> = 90 °	<i>a</i> = 12.7622(3) Å <i>b</i> = 14.7766(4) Å <i>c</i> = 21.1198(5) Å <i>α</i> = 90 ° <i>β</i> = 104.487(2) ° <i>γ</i> = 90 °
Volume	3701.06(12) Å ³	3021(4) Å ³	3856.19(17) Å ³
Z	4	2	2
Density (calculated)	1.740 Mg·m ⁻³	1.934 Mg·m ⁻³	1.782 Mg·m ⁻³
Absorption coefficient	4.840 mm ⁻¹	5.919 mm ⁻¹	4.656 mm ⁻¹
<i>F</i> ₀₀₀	1920	1728	2064
Crystal size	0.201 · 0.108 · 0.047 mm ³ (plate)	0.300 · 0.100 · 0.060 mm ³ (block)	0.152 · 0.058 · 0.027 mm ³ (irregular)
<i>θ</i> range for data collection	2.173 to 34.153 °	1.903 to 30.508 °	2.422 to 28.312 °
Reflections collected	211338	69868	66576
Independent reflections [<i>R</i> _{int}]	14933 [0.1102]	9229 [0.0543]	9569 [0.0851]
Observed reflections [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	11073	7302	7384
Index ranges <i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i>	-22 ... 22, -21 ... 21, -29 ... 29	-16 ... 16, -30 ... 30, -17 ... 17	-17 ... 17, -19 ... 19, -28 ... 28
Completeness to <i>θ</i> = 25.242 °	100.00%	100.00%	99.90%
Absorption correction	Gaussian	Semi-empirical from equivalents	Gaussian
Transmission factors: max, min	1.000, 0.477	0.4949, 0.3100	1.000, 0.631
Structure solution	heavy ^(a)	iterative ^(b)	dual ^(c)
Refinement method ^(d)	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²
Data / restraints / parameters	14933 / 0 / 521	9229 / 0 / 451	9569 / 36 / 530
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	1.099	1.072	1.032
Final <i>R</i> indices [<i>F</i> _o > 4σ(<i>F</i> _o)] <i>R</i> (<i>F</i>), <i>wR</i> (<i>F</i> ²)	0.0423, 0.0745	0.0290, 0.0617	0.0373, 0.0764
Final <i>R</i> indices (all data) <i>R</i> (<i>F</i>), <i>wR</i> (<i>F</i> ²)	0.0729, 0.0820	0.0485, 0.0691	0.0583, 0.0837
Difference density: rms, max, min	0.171, 1.905, -1.931 e·Å ⁻³	0.144, 2.548, -0.971 e·Å ⁻³	0.138, 2.126, -1.114 e·Å ⁻³
Diffractionmeter	Agilent SuperNova	Bruker AXS Smart 1000	Agilent SuperNova

^(a) DIRDIF (Beurskens et al., 1999-2008); ^(b) SUPERFLIP (Palatinus, 2007-2009); ^(c) SIR2014 (Giacovazzo et al., 2014);

^(d) ShelXL (Sheldrick, 2015) Vers. 2018/3.

	CCDC 1916441	CCDC 1916442
Identification code	co_mkn29_sq	co_mkn33
Empirical formula	[Bi^{III}(B8)(NO₃)](NO₃)·MeOH C ₃₅ H ₃₇ BiN ₈ O ₁₄	[Bi^{III}(B9)(Br)_{0.6}(NO₃)_{0.4}]·MeOH C ₃₁ H ₃₃ BiBr _{0.58} N _{5.42} O _{11.27}
Formula weight	1002.7	916.91
Temperature	120(1) K	100(1) K
Wavelength	Mo K _α , 0.71073 Å	Mo K _α , 0.71073 Å
Crystal system	monoclinic	monoclinic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i> (<i>IT</i> Nr. 14)	<i>I</i> a (<i>IT</i> Nr. 9)
Space group (Hall symbol)	- <i>P</i> 2 _{yn}	<i>I</i> -2 _{ya}
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 10.53590(14) Å <i>b</i> = 22.8624(3) Å <i>c</i> = 16.7338(2) Å <i>α</i> = 90 ° <i>β</i> = 101.9182(15) ° <i>γ</i> = 90 °	<i>a</i> = 17.317(8) Å <i>b</i> = 10.881(5) Å <i>c</i> = 17.923(8) Å <i>α</i> = 90 ° <i>β</i> = 108.329(9) ° <i>γ</i> = 90 °
Volume	3943.89(10) Å ³	3206(2) Å ³
<i>Z</i>	4	4
Density (calculated)	1.689 Mg·m ⁻³	1.900 Mg·m ⁻³
Absorption coefficient	4.548 mm ⁻¹	6.292 mm ⁻¹
<i>F</i> ₀₀₀	1992	1801
Crystal size	0.199 · 0.027 · 0.022 mm ³ (needle)	0.270 · 0.200 · 0.100 mm ³ (irregular)
<i>θ</i> range for data collection	2.287 to 30.508 °	2.222 to 32.420 °
Reflections collected	88627	38878
Independent reflections [<i>R</i> _{int}]	12024 [0.0699]	10333 [0.0294]
Observed reflections [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	9802	9773
Index ranges <i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i>	-15 ... 15, -32 ... 32, -23 ... 23	-26 ... 25, -16 ... 16, -26 ... 26
Completeness to <i>θ</i> = 25.242 °	99.90%	100.00%
Absorption correction	Gaussian	Semi-empirical from equivalents
Transmission factors: max, min	1.000, 0.442	0.3391, 0.2070
Structure solution	iterative ^(a)	dual ^(b)
Refinement method ^(c)	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²
Data / restraints / parameters	12024 / 0 / 528	10333 / 2 / 473
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	1.074	0.762
Final <i>R</i> indices [<i>F</i> _o > 4σ(<i>F</i> _o)] <i>R</i> (<i>F</i>), <i>wR</i> (<i>F</i> ²)	0.0335, 0.0628	0.0148, 0.0325
Final <i>R</i> indices (all data) <i>R</i> (<i>F</i>), <i>wR</i> (<i>F</i> ²)	0.0481, 0.0667	0.0165, 0.0329
Difference density: rms, max, min	0.127, 2.869, -1.077 e·Å ⁻³	0.075, 1.447, -0.478 e·Å ⁻³
Diffractometer	Agilent SuperNova	Bruker AXS Smart 1000

^(a) SUPERFLIP (Palatinus, 2007-2009); ^(b) SHELXT (Sheldrick, 2013); ^(c) ShelXL (Sheldrick, 2015) Vers. 2018/3.

	CCDC 1916304	CCDC 1916305
Identification code	co_mkn30	co_mkn31
Empirical formula	[Ga^{III}(B7^{OMe})(H₂O)](ClO₄)₃·2 H₂O	[Ga^{III}(B8)](ClO₄)₂·MeOH
Formula weight	C ₃₅ H ₄₂ Cl ₃ GaN ₆ O ₂₂ 1074.81	C ₃₅ H ₃₇ Cl ₂ GaN ₆ O ₁₆ 938.32
Temperature	120(1) K	120(1) K
Wavelength	Cu K _α , 1.54184 Å	Cu K _α , 1.54184 Å
Crystal system	triclinic	triclinic
Space group	<i>P</i> -1 (<i>IT</i> Nr. 2)	<i>P</i> -1 (<i>IT</i> Nr. 2)
Space group (Hall symbol)	-P 1	-P 1
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 10.6266(2) Å <i>b</i> = 12.1725(3) Å <i>c</i> = 19.3007(4) Å <i>α</i> = 85.0222(17) ° <i>β</i> = 74.1329(18) ° <i>γ</i> = 66.540(2) °	<i>a</i> = 10.82073(11) Å <i>b</i> = 12.34751(13) Å <i>c</i> = 15.44753(19) Å <i>α</i> = 97.0716(10) ° <i>β</i> = 107.9608(10) ° <i>γ</i> = 101.3682(9) °
Volume	2202.27(8) Å ³	1887.04(4) Å ³
Z	2	2
Density (calculated)	1.621 Mg·m ⁻³	1.651 Mg·m ⁻³
Absorption coefficient	3.343 mm ⁻¹	3.046 mm ⁻¹
<i>F</i> ₀₀₀	1104	964
Crystal size	0.107 · 0.066 · 0.047 mm ³ (block)	0.139 · 0.056 · 0.030 mm ³ (irregular)
<i>θ</i> range for data collection	3.960 to 70.830 °	3.068 to 71.019 °
Reflections collected	43504	99099
Independent reflections [<i>R</i> _{int}]	8369 [0.0346]	7191 [0.0437]
Observed reflections [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	7323	6759
Index ranges <i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i>	-12 ... 12, -14 ... 14, -23 ... 22	-13 ... 13, -15 ... 15, -15 ... 18
Completeness to <i>θ</i> = 67.684 °	99.90%	100.00%
Absorption correction	Gaussian	Gaussian
Transmission factors: max, min	0.933, 0.780	1.000, 0.742
Structure solution ^(a)	iterative	iterative
Refinement method ^(b)	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²
Data / restraints / parameters	8369 / 0 / 635	7191 / 84 / 592
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	1.043	1.072
Final <i>R</i> indices [<i>F</i> _o > 4σ(<i>F</i> _o)] <i>R</i> (<i>F</i>), <i>wR</i> (<i>F</i> ²)	0.0417, 0.0988	0.0496, 0.1267
Final <i>R</i> indices (all data) <i>R</i> (<i>F</i>), <i>wR</i> (<i>F</i> ²)	0.0497, 0.1032	0.0526, 0.1286
Difference density: rms, max, min	0.070, 1.206, -0.738 e·Å ⁻³	0.095, 1.961, -0.951 e·Å ⁻³
Diffractometer	Agilent SuperNova	Agilent SuperNova

(a) SUPERFLIP (Palatinus, 2007-2009); (b) ShelXL (Sheldrick, 2015) Vers. 2018/3.

Anhang B: Potentiometrische Titrationsen

Simulierte Titrationskurven und Teilchenverteilungen

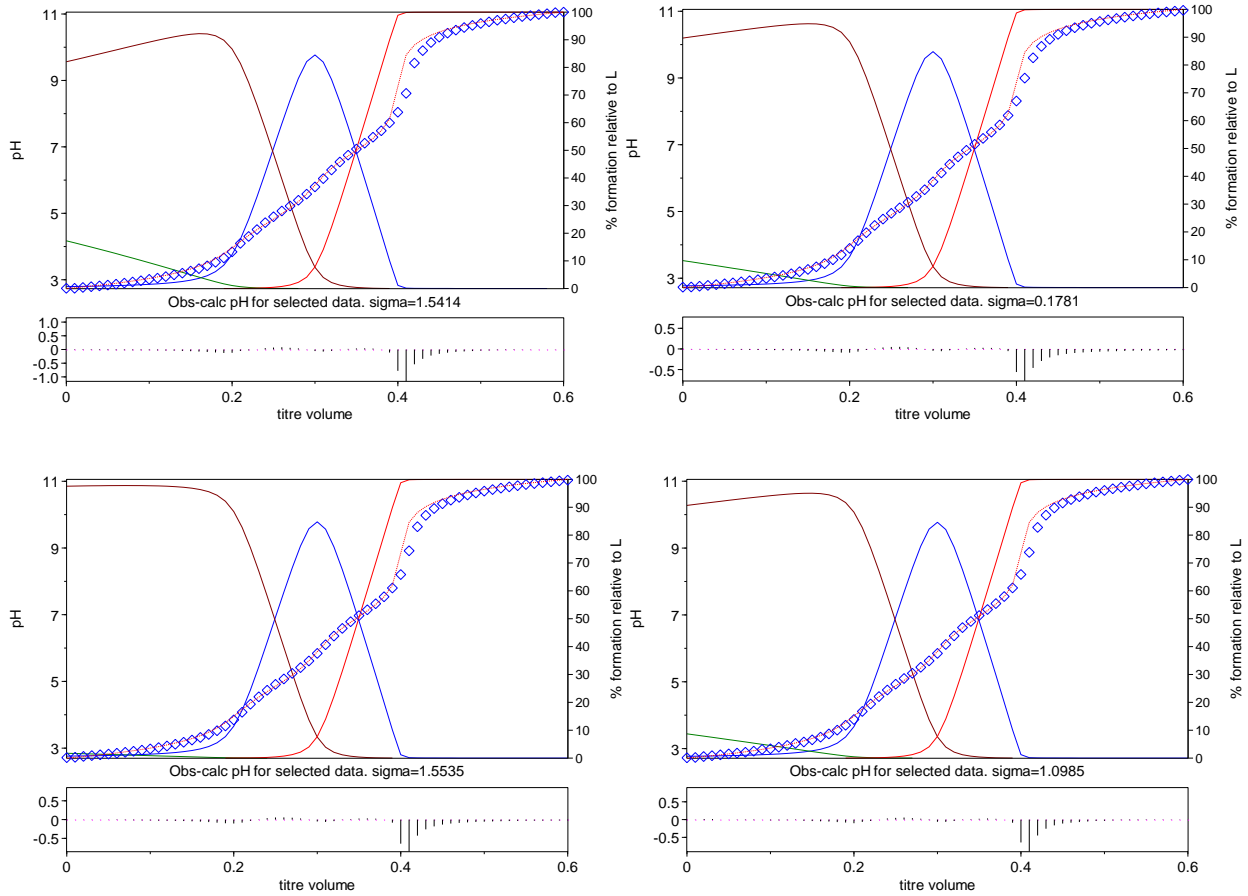


Abbildung B.1: Titrationskurven von **N₂Py₄** (**B1**) mit 0.1 M KOH in wässriger Lösung (0.1 M KCl).

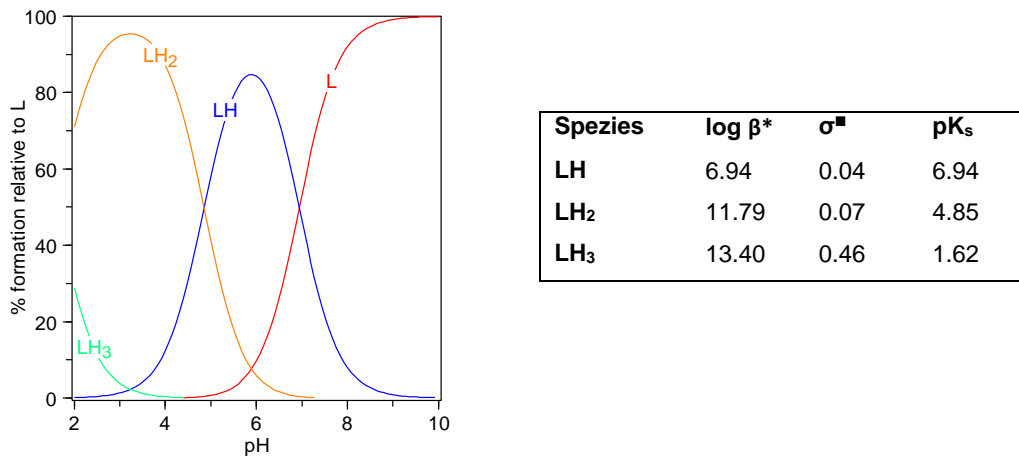


Abbildung B.2: Links: Teilchenverteilung von **B1** für $c(\mathbf{B1})=10^{-3}$ M. Rechts: Berechnete log β- und pK_s-Werte für **B1** aus den simulierten Titrationskurven (Abbildung B.1). * Mittelwert aus 4 Messungen. ■ Fehlerberechnung: $\sigma=[(\sum(x_i-\langle x \rangle)^2)/(n-1))]^{1/2}$ mit $\langle x \rangle$: Mittelwert, n: Anzahl der Messungen.

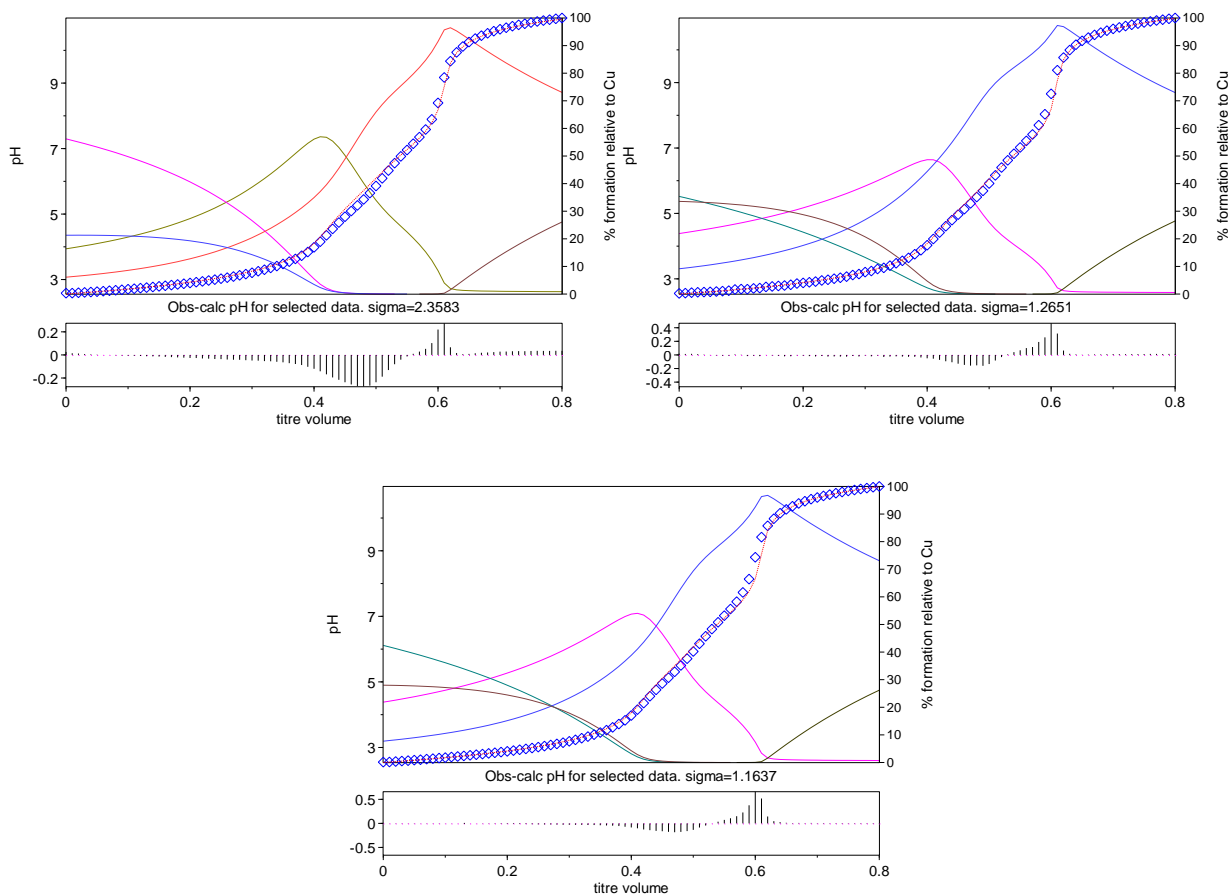
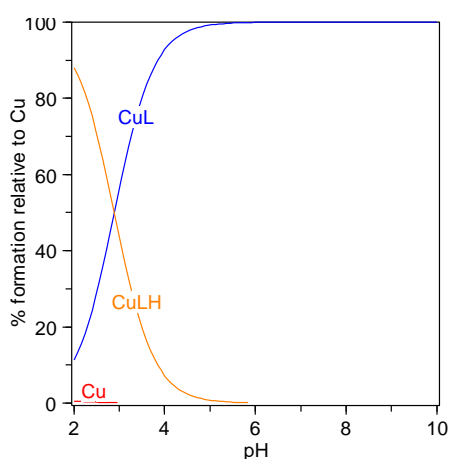


Abbildung B.3: Titrationskurven von **N₂Py₄ (B1)**, K₂Hedta und Cu^{II} (1:1:1) mit 0.1 M KOH in wässriger Lösung (0.1 M KCl).



Spezies	log β*	σ [■]	log K	pCu
CuL	14.54	0.18	14.54	15.36
CuLH	17.43	0.36	2.89	

Abbildung B.4: Links: Teilchenverteilung von Cu^{II} in Anwesenheit von **B1** für $c(\text{Cu}^{\text{II}})=c(\text{B1})=10^{-3}$ M.. Rechts: Berechnete log β-, log K- und pCu-Werte für **B1** aus den simulierten Titrationskurven (Abbildung B.3). * Mittelwert aus 3 Messungen. ■ Fehlerberechnung: $\sigma=[(\sum(x_i-\langle x \rangle)^2/(n-1))]^{1/2}$ mit $\langle x \rangle$: Mittelwert, n: Anzahl der Messungen.

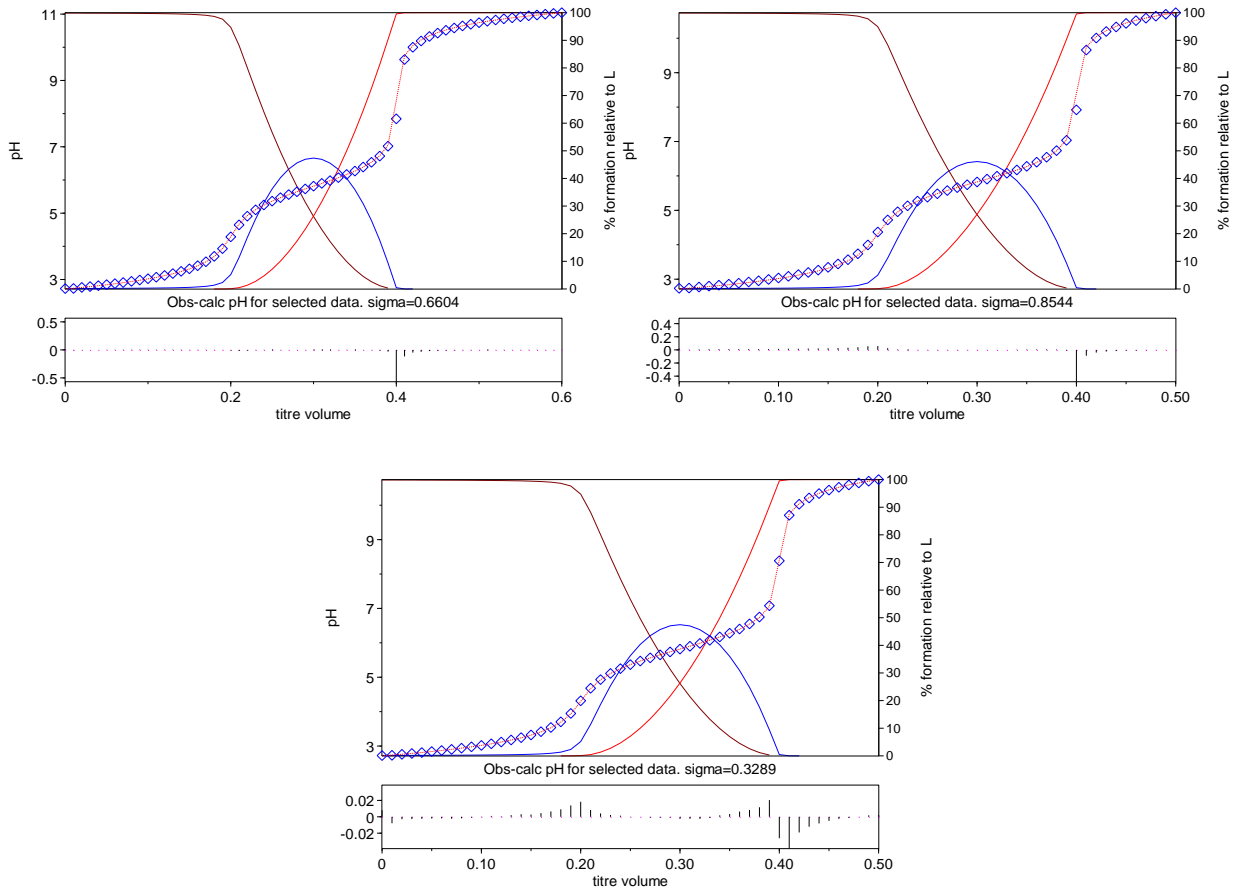
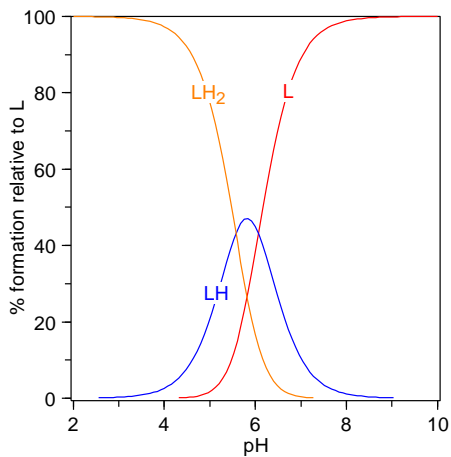


Abbildung B.5: Titrationskurven von **N₂Py₃Pdz (B2)** mit 0.1 M KOH in wässriger Lösung (0.1 M KCl).



Spezies	log β*	σ [■]	pK _s
LH	6.07	0.01	6.07
LH ₂	11.64	0.01	5.57

Abbildung B.6: Links: Teilchenverteilung von **B2** für $c(\mathbf{B2})=10^{-3}$ M. Rechts: Berechnete log β- und pK_s-Werte für **B2** aus den simulierten Titrationskurven (Abbildung B.5). * Mittelwert aus 3 Messungen. ■ Fehlerberechnung: $\sigma=[(\sum(x_i-\langle x \rangle)^2)/(n-1)]^{1/2}$ mit $\langle x \rangle$: Mittelwert, n: Anzahl der Messungen.

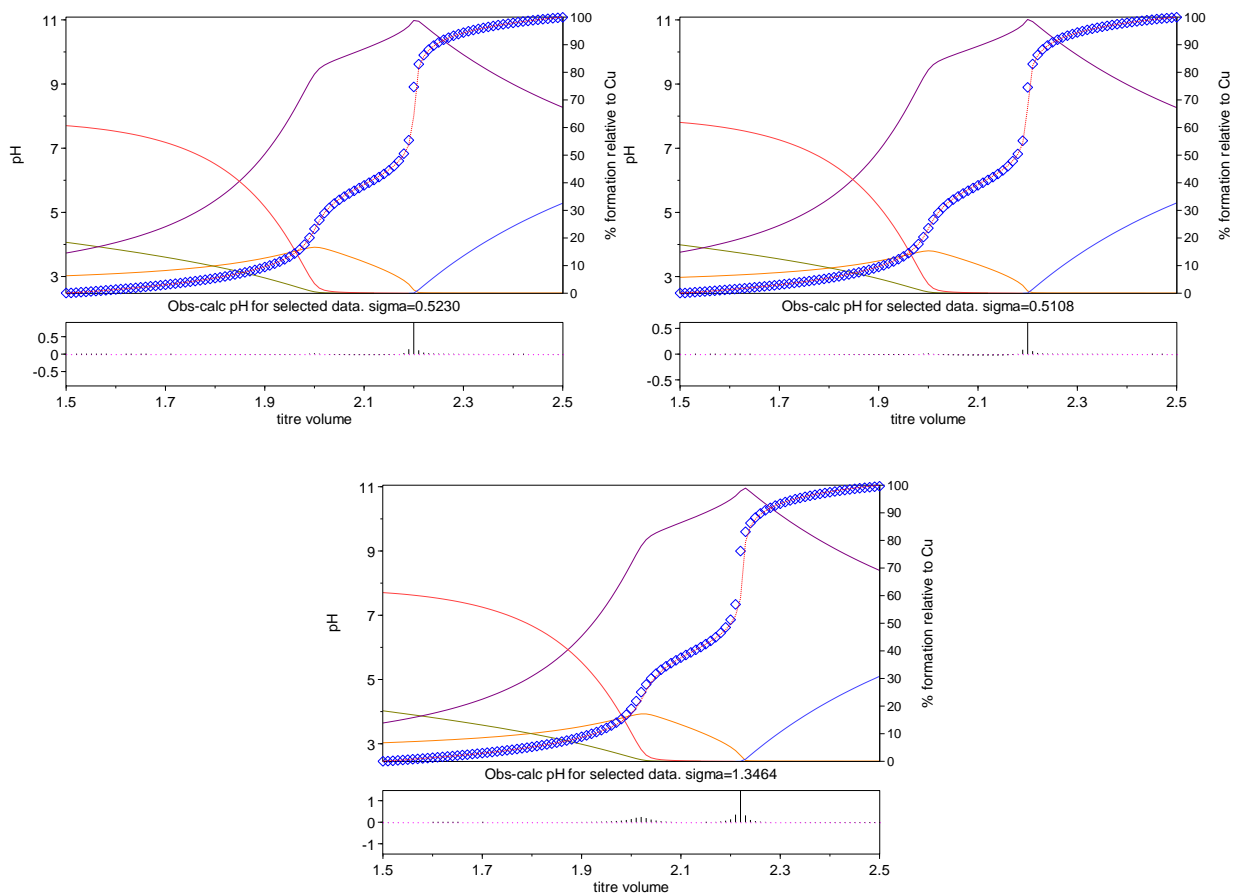
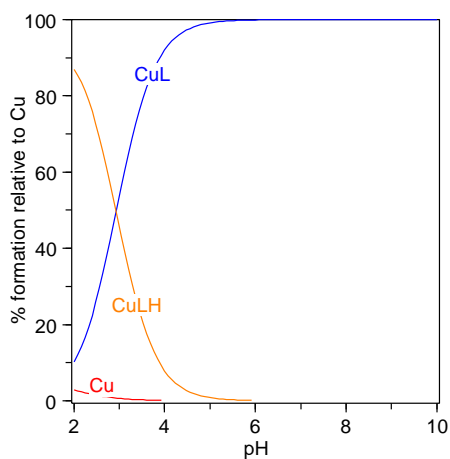


Abbildung B.7: Titrationskurven von $\text{N}_2\text{Py}_3\text{Pdz}$ (**B2**), $\text{K}_2\text{H}_2\text{edta}$ und Cu^{II} (1:1:1) mit 0.1 M KOH in wässriger Lösung (0.1 M KCl).



Spezies	$\log \beta^*$	σ^{\blacksquare}	$\log K$	$p\text{Cu}$
CuL	12.74	0.06	12.74	13.67
CuLH	15.67	0.03	2.93	

Abbildung B.8: Links: Teilchenverteilung von Cu^{II} in Anwesenheit von **B2** für $c(\text{Cu}^{\text{II}})=c(\text{B2})=10^{-3}$ M. Rechts: Berechnete $\log \beta$ -, $\log K$ - und $p\text{Cu}$ -Werte für **B2** aus den simulierten Titrationskurven (Abbildung B.7). * Mittelwert aus 3 Messungen. \blacksquare Fehlerberechnung: $\sigma = [(\sum(x_i - \langle x \rangle)^2 / (n-1))]^{1/2}$ mit $\langle x \rangle$: Mittelwert, n : Anzahl der Messungen.

Tabelle B.1: Werte für Cu^{III}-Redoxpotentiale und Cu^{II}-Stabilitätskonstanten in Abbildung 3.15.

Liganden	E (vs. Fc/Fc ⁺) [V] ^(a)	log K _{Cu(II)} ^(b)	Quelle
[21]aneS6	0.49	1.09	[141]
[15]aneS5	0.28	4.18	[141]
[15]aneNS4	0.06	9.8	[141]
[15]aneN2S3	-0.30	16.02	[141]
[14]aneNS3	-0.02	9.25	[141]
[14]aneN2S2	-0.36	15.26	[141]
[14]aneN3S	-0.41	15.72	[141]
[14]aneN3S	-0.64	20	[141]
[14]aneN4	-1.06	27.2	[141]
[9]aneS3	0.32	4.42	[141]
[13]aneS4	0.12	3.44	[141]
[14]aneS4	0.18	4.34	[141]
[15]aneS4	0.24	3.17	[141]
[16]aneS4	0.31	2.2	[141]
oxathiane-[12]aneS4	0.32	3.02	[141]
[13]aneS4-ol	0.14	3.1	[141]
[14]aneS4-ol	0.09	5.59	[141]
[15]aneS4-ol	0.31	2.28	[141]
[16]aneS4-ol	0.33	1.51	[141]
Me2-2.3.2-S4	0.39	1.97	[141]
Me2-3.2.3-S4	0.43	1.18	[141]
cis-cyhx-Me2-3.2.3-S4	0.35	2.45	[141]
trans-cyhx-Me2-3.2.3-S4	0.37	2.94	[141]
TMMEA	0.28	6.29	[141]
TEMEA	0.27	6.35	[141]
PMMEA	-0.02	11.06	[141]
PMAS	0	10.48	[141]
PEMEA	0.20	7.89	[141]
PEAS	0.21	7.87	[141]
BPMMEA	-0.34	16.1	[141]
BPMEEA	-0.32	15.82	[141]
BPEMEA	0.06	9.1	[141]
BPEEEA	0.07	9.2	[141]
TPMA	-0.55	17.6	[141]
TPEA	0.11	9.35	[141]
<hr/>			
N ₂ py ₂	-0.60	16.56	[111]
(Me)N ₂ py ₂	-0.22	9.6	[111]
N ₂ py ₃ o	-0.69	18.31	[111]
N ₂ py ₃ u	-0.58	15.66	[111]
N ₂ py ₄ (C ⁹ =O)	-0.67	16.28	[111]
<hr/>			
Hbispa ^{1a} (B4)	-1.02	18.88	[84]
Hbispa ^{1b} (B6)	-1.17	19.44	[84]
(<i>p</i> -MeO)Hbispa ^{1a} (B5)	-1.08	19.63	[132]

L^{III}	-0.96	19.2	[125]
N₂Py₃Pdz (B2)	-0.78	12.74	[134]
N₂Py₄ (B1)	-0.76	14.54	[134]

^(a) Potentiale zur Umrechnung gegen Fc/Fc⁺: -0.4 V (vs. SHE, H₂O),^[125,141] -0.09 V (vs. Ag/AgNO₃, MeCN),^[111] -0.17 V (vs. Ag/AgCl, H₂O),^[111] -0.55 V (vs. Ag/AgCl, DMF),^[84,132] 0.15 V (vs. Ag/AgNO₃, MeCN). ^(b) in H₂O, 25 °C, $\mu=0.1$.

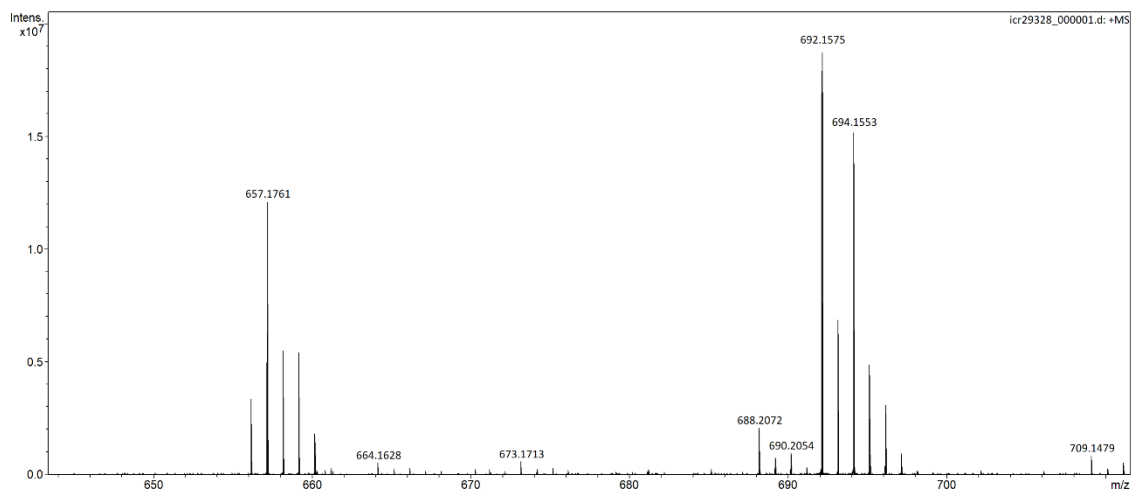
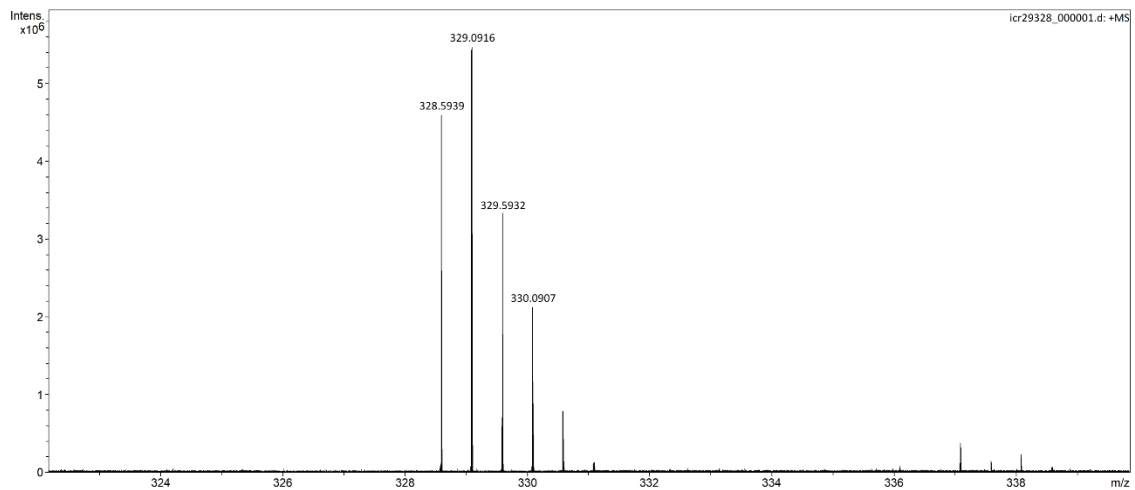
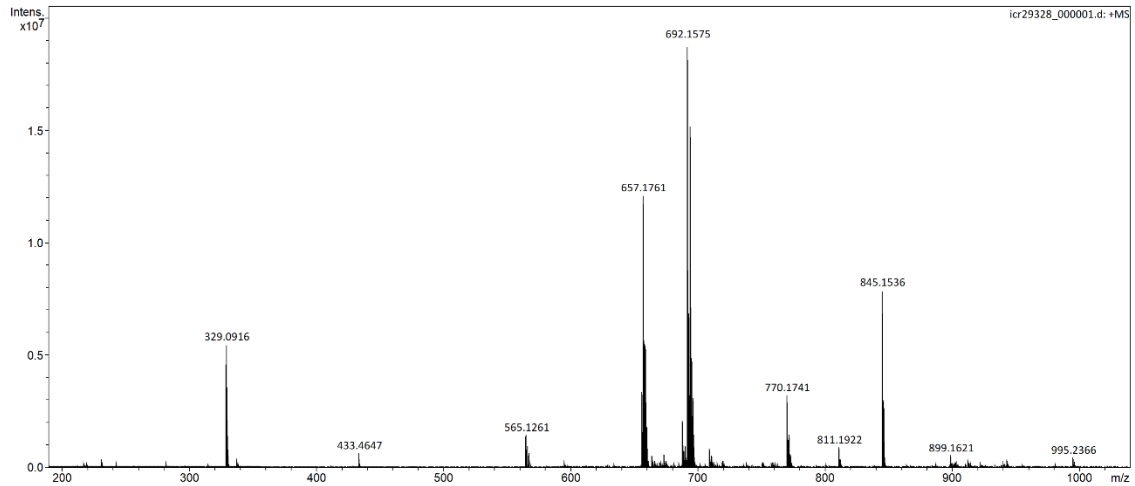
Anhang C: Massenspektren

HR-ESI MS (pos., MeOH) der Reaktionslösung Cu^{II}:B1:B2 1:1:1

Acquisition Parameters
Accumulations 16
Broadband Low Mass 173.2 m/z
Broadband High Mass 2500.0 m/z
Data Acquisition Size 2097152

Collision Gas Flow Rate 0.5 L/sec
Collision Energy 0.5 eV
Collision Cell RF 1200.0 V
Q1 Resolution 5.0
Q1 Mass 200,000 m/z

Capillary Entrance 4200.0 V
Calibration Date Tue Jan 2 09:15:53 2018



m/z	I%	I	S/N	
328.5939	24.4	4618255	1154.8	328.5938 [B1+Cu] ²⁺
329.0916	29.0	5491344	1373.6	329.0914 [B2+Cu] ²⁺
329.0956	8.7	1650639	411.5	
329.5932	17.6	3338128	834.2	
330.0907	11.3	2145104	535.0	
330.0948	4.7	885744	219.7	
330.5923	4.2	791008	196.0	
433.4647	3.4	647986	159.0	
564.1308	7.2	1363403	331.4	
565.1261	7.6	1449037	352.3	
565.1342	2.1	397005	95.1	
566.1292	5.0	948623	230.0	
567.1243	3.5	655568	158.3	
656.1809	17.9	3396301	776.3	656.1803 [B1+Cu-H] ⁺
657.1761	63.9	12115152	2774.1	657.1755 [B2+Cu-H] ⁺
657.1888	8.9	1684176	384.0	
658.1794	29.4	5576404	1275.8	
658.1845	6.5	1239252	282.0	
658.1924	2.9	558740	126.1	
659.1743	28.9	5479127	1253.6	
659.1791	3.1	593751	134.1	
659.1833	5.1	972087	220.8	
659.1872	6.5	1233943	280.8	
660.1777	9.6	1828570	417.1	
664.1628	2.7	521031	117.5	
673.1713	3.0	572036	129.1	
688.1709	2.1	393873	87.0	
688.2072	10.9	2061873	463.7	
689.2106	4.0	755700	168.7	
690.2054	5.0	953079	213.3	
692.1575	100.0	18954556	4278.4	692.1570 [B1+Cu+Cl] ⁺
693.1527	10.7	2036543	458.0	693.1522 [B2+Cu+Cl] ⁺
693.1610	36.3	6871872	1549.9	
694.1553	80.8	15308098	3454.9	
695.1504	7.3	1392581	312.5	
695.1587	25.8	4889413	1102.2	
696.1530	16.3	3085896	694.9	
696.1626	3.6	675336	150.6	
697.1566	4.8	912331	204.1	
709.1479	4.4	842666	188.9	
711.1456	2.7	519823	115.8	
770.1741	17.0	3231696	735.0	
771.1776	6.3	1194832	270.5	
772.1723	7.7	1464273	332.0	
773.1757	3.0	563090	126.4	
811.1922	4.8	907118	205.7	
845.1466	4.1	774142	175.7	
845.1536	41.7	7906814	1812.5	
846.1571	15.9	3004927	687.6	
847.1607	2.7	520191	117.4	
899.1621	2.8	532511	120.1	
995.2366	2.4	446501	100.1	

Abbildung C.1: HR-ESI (pos., MeOH) Massenspektrum der Reaktionslösung Cu^{II}:B1:B2 1:1:1 mit Zuordnung der relevanten Signale.

MALDI-TOF MS von m/z $[\mathbf{B4-V2+H}]^+$ m/z calcd. 2271.0, obsd. 2270.6.

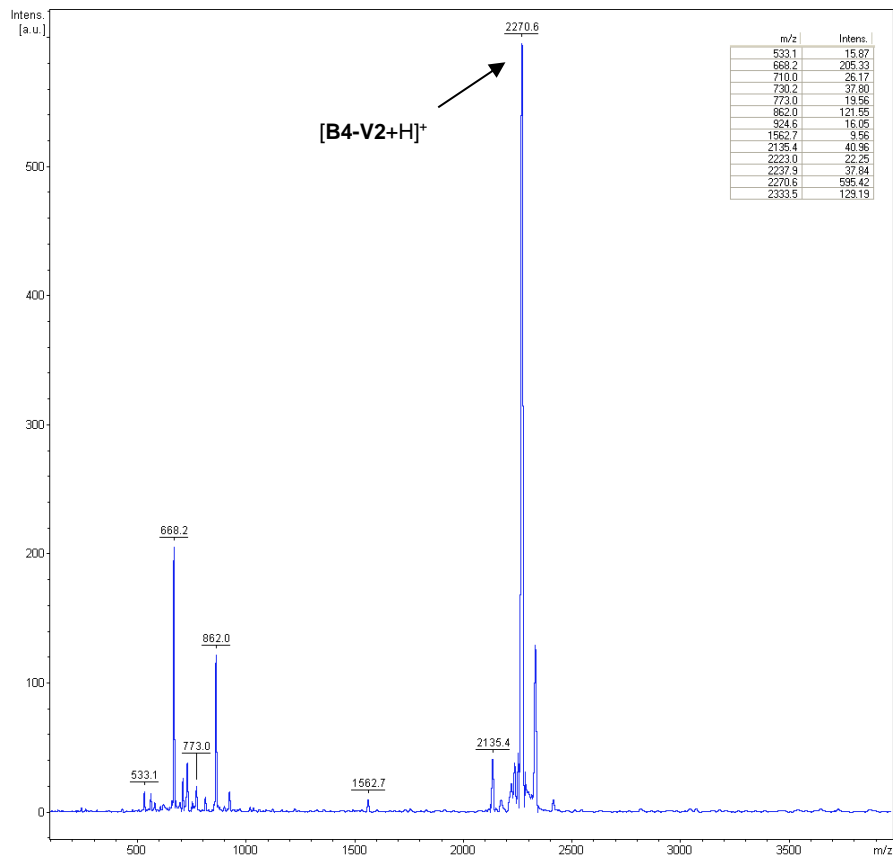


Abbildung C.2: MALDI-TOF Massenspektrum des Konjugats **B4-V2**.

ESI MS (pos., MeCN) von $[\mathbf{B4-PEG-TATE+H}]^+$ m/z calcd. 1902.73, obsd. 1902.76.

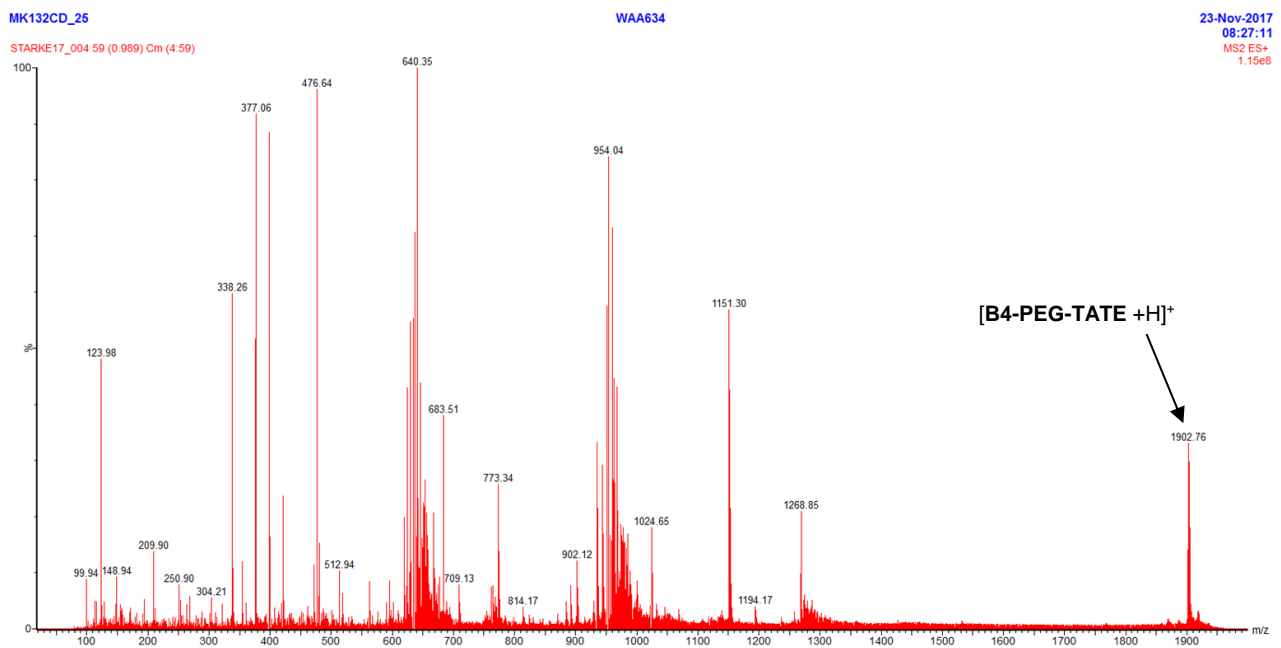


Abbildung C.3: ESI (pos., MeCN) Massenspektrum des Konjugats **B4-PEG-TATE**.

Anhang D: Radiochemische Markierungsexperimente

mit dem Liganden *p*-NCS-Bn-B4 und dem Konjugat B4-PEG-TATE

Stammlösung (St)

Ligand (L) *p*-NCS-Bn-B4 0.84 mg/mL (210 µg in 200 µL MES-Puffer pH 5.5 + 50 µL MeCN)

Proben

Entsprechendes Volumen der Stammlösung, auf 100 µL mit MES-Puffer pH 5.5 aufgefüllt
+ 10 MBq [⁶⁴Cu]CuCl₂ (0.1 M HCl)

Aktivität: 86 MBq in 26 µL (26 µL + 146 µL MES-Puffer pH 5.5) → 10 MBq in 20 µL

Gesamtvolumen Proben: 100 µL + 20 µL = 120 µL

Reaktionstemperatur: 25 °C

Probe	1	2	3	4	5
m _L (µg)	10	5	1	0.5	0
V _{St} (µL)	11.9	6.0	1.2	0.6	0
V _{MES} (µL)	88.1	94.0	98.8	99.4	100
V _{Cu} (µL)	20	20	20	20	20
Aktivität (MBq)	10	10	10	10	10

Radio-DC Analyse

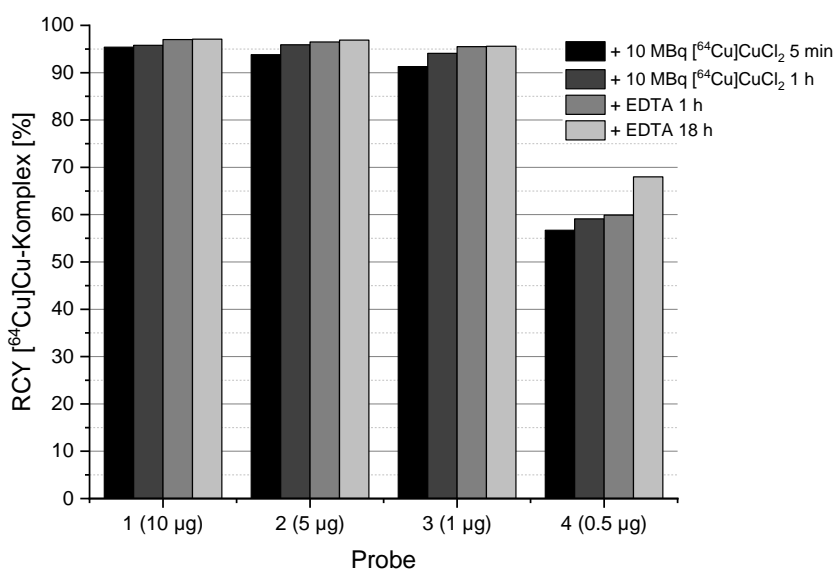
Reaktionskontrolle nach 5, 60 min

DC-System: 2 M NH₄OAc/MeOH (1/1), neutrale Al₂O₃-Platten

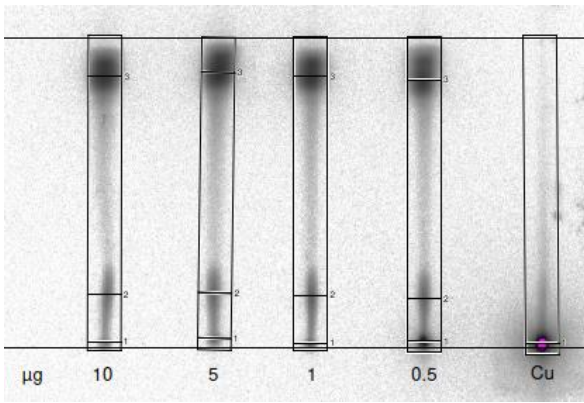
Zugabe Überschuss EDTA

Proben 1-5 + 50 µL EDTA 0.05 M

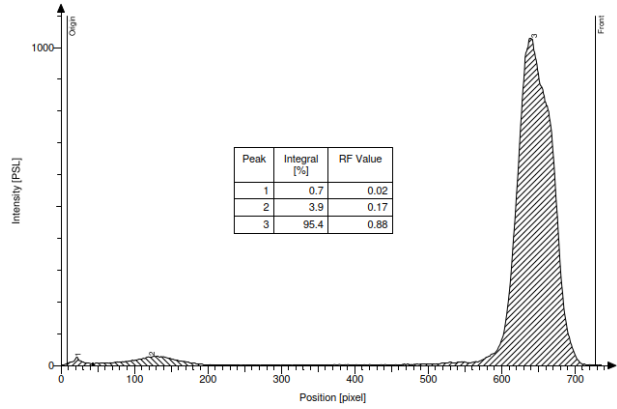
Reaktionskontrolle nach 1, 18 h



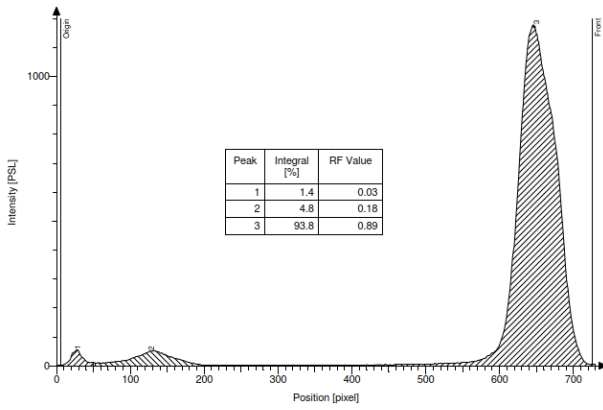
p-NCS-Bn-B4 + 10 MBq ⁶⁴Cu, 5 min



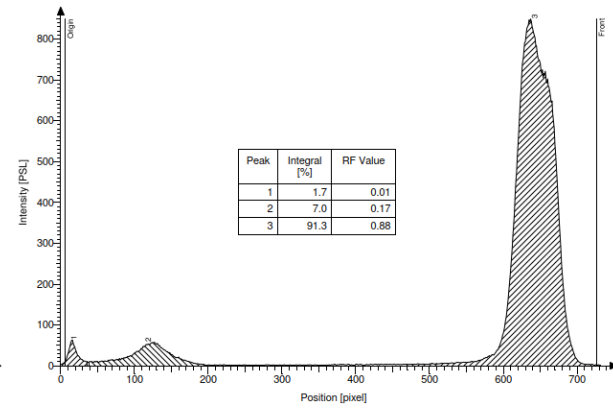
Profile: 1



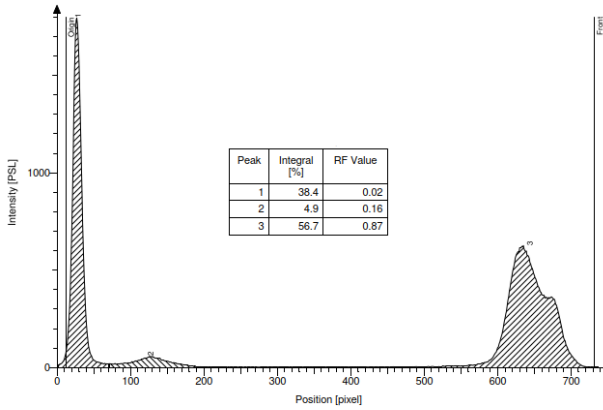
Profile: 2



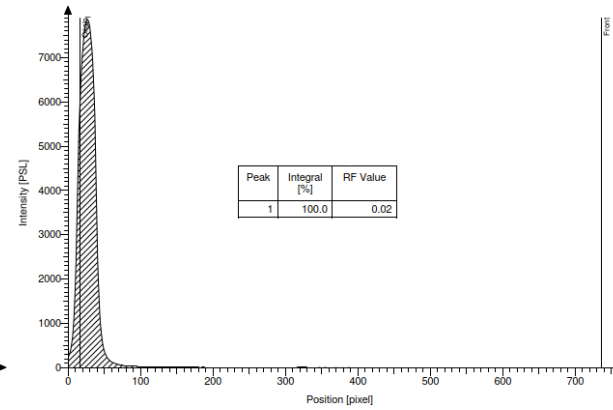
Profile: 3

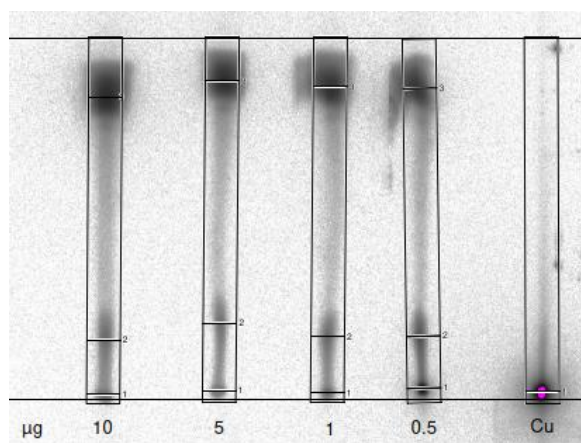


Profile: 4

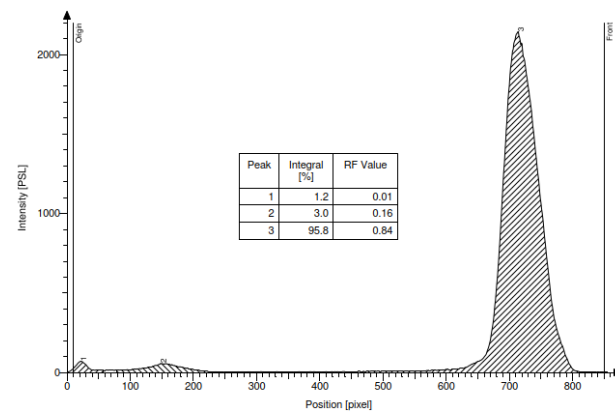


Profile: 5

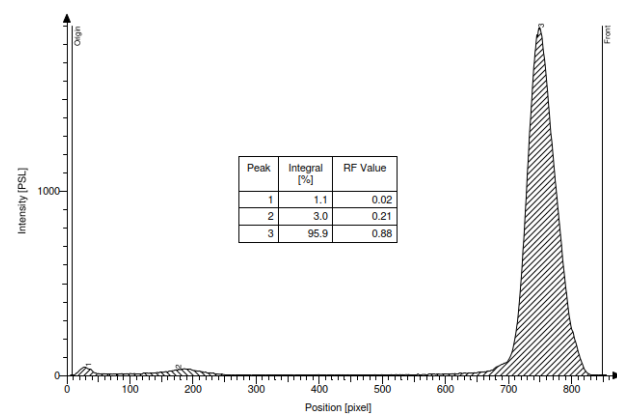


p-NCS-Bn-B4 + 10 MBq ⁶⁴Cu, 1 h

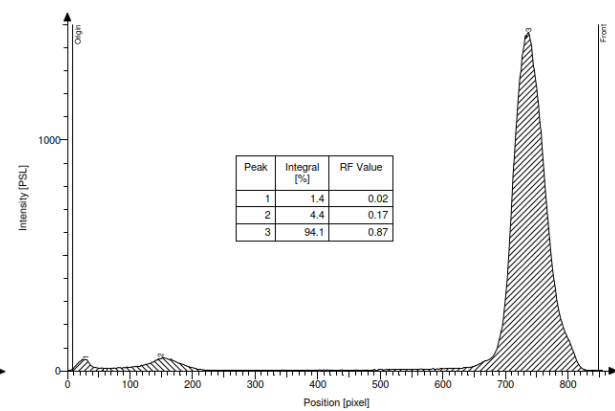
Profile: 1



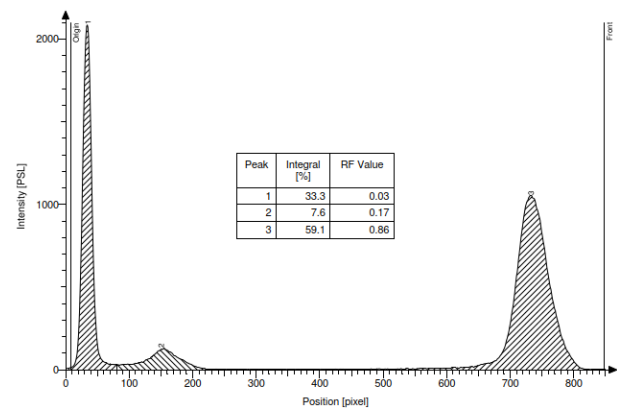
Profile: 2



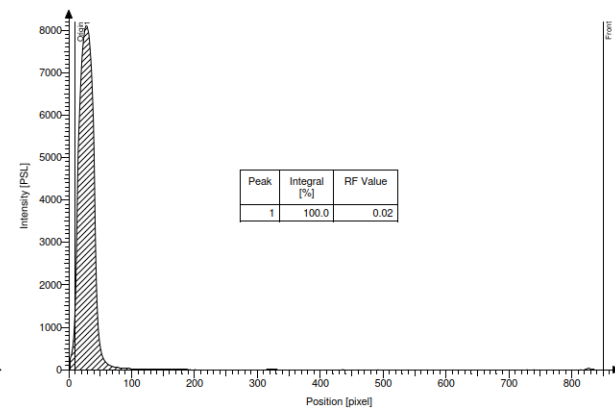
Profile: 3



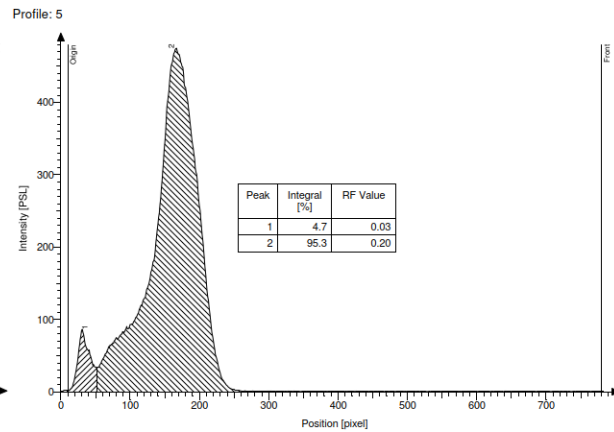
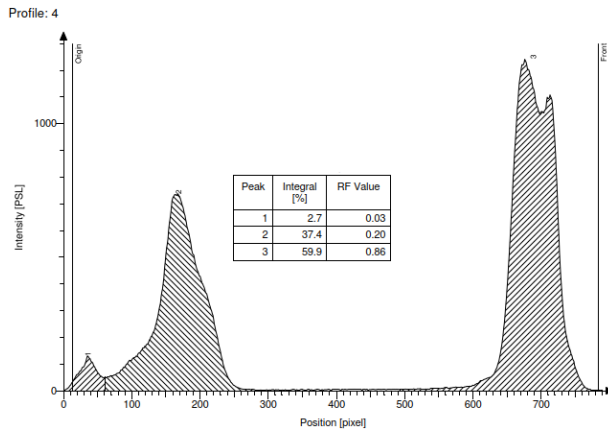
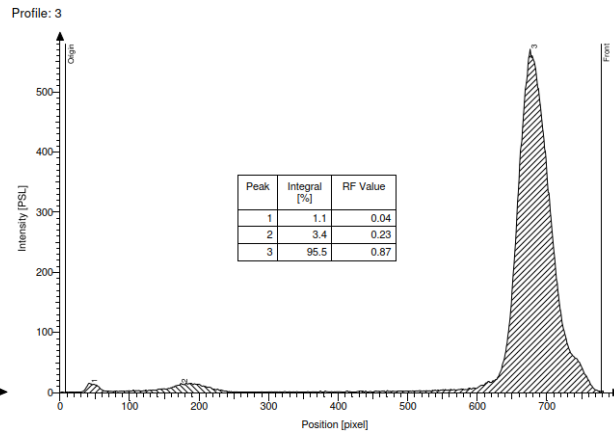
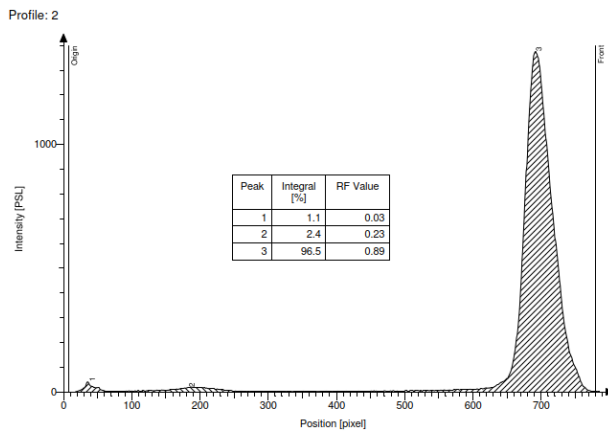
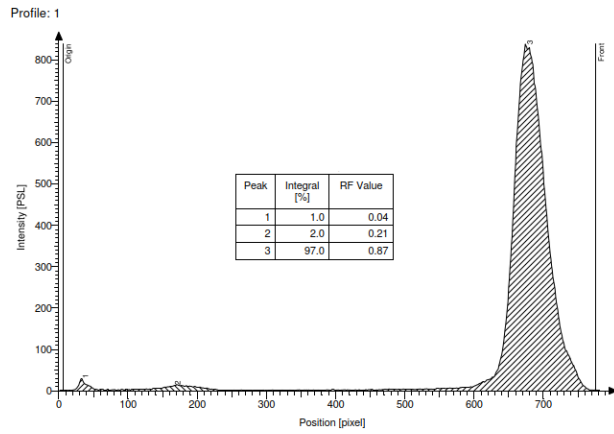
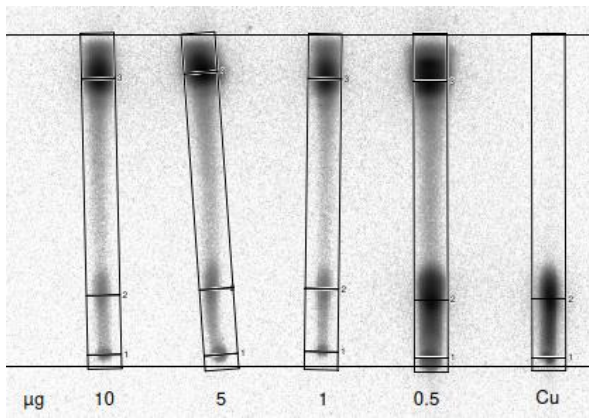
Profile: 4



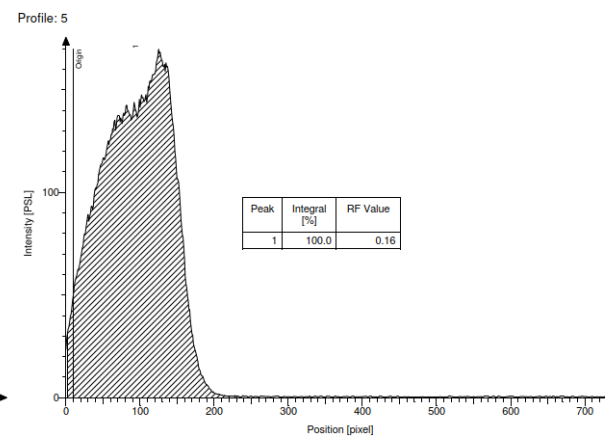
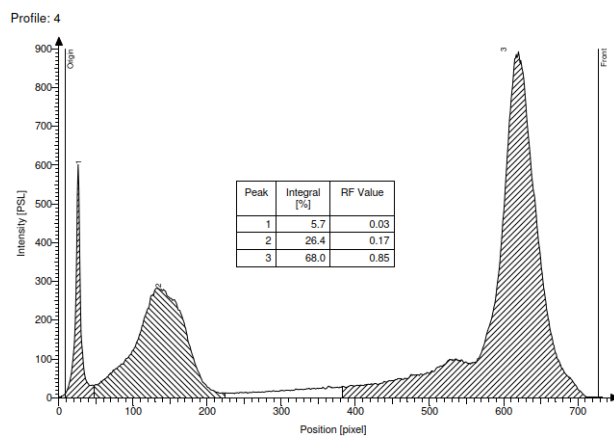
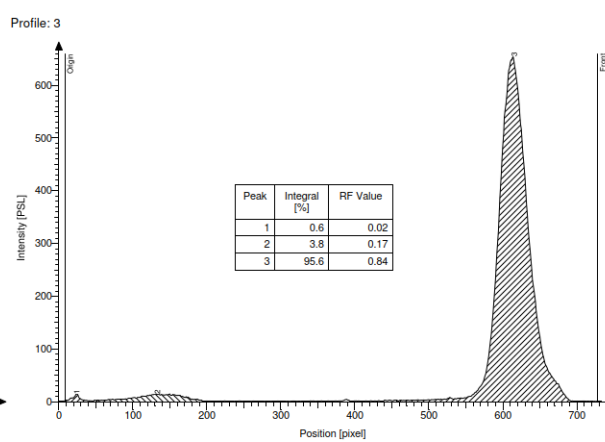
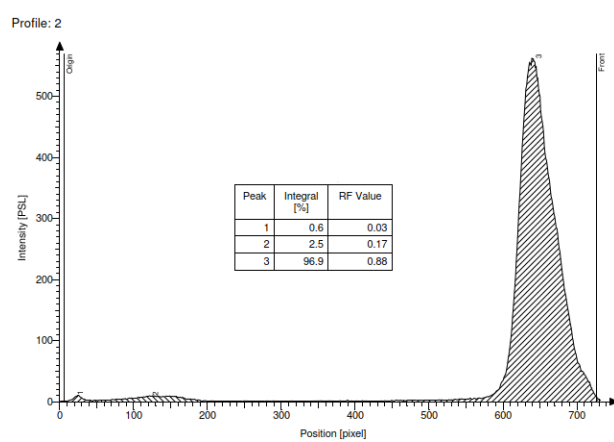
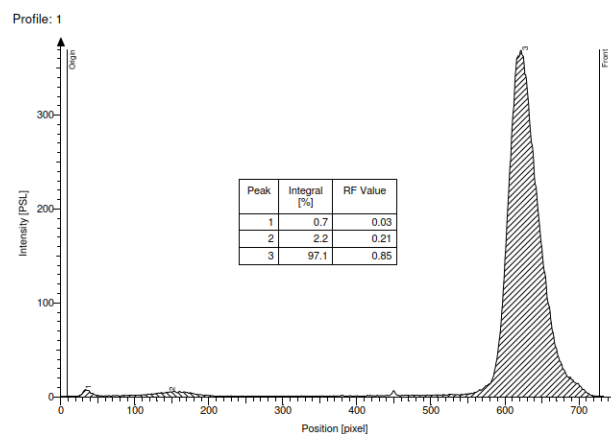
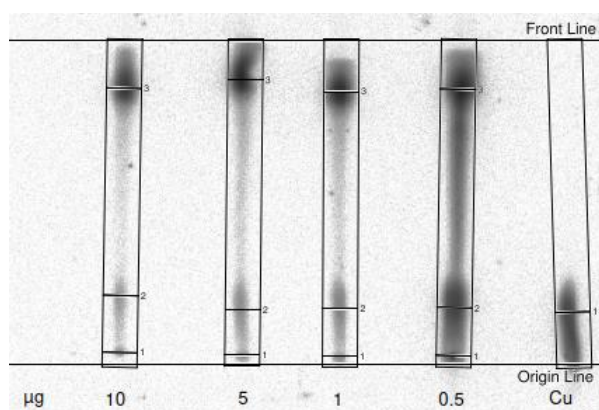
Profile: 5



p-NCS-Bn-B4 + 10 MBq ⁶⁴Cu + EDTA, 1 h



ρ -NCS-Bn-B4 + 10 MBq ^{64}Cu + EDTA, 18 h



Stammlösung (St)

Konjugat (Conj) **B4-PEG-TATE** 1 mg/mL (400 µg in 400 µL MES-Puffer pH 5.5)

Proben

Entsprechendes Volumen der Stammlösung, auf 70 µL with MES-Puffer pH 5.5 aufgefüllt
+ 10 MBq ^{64}Cu]CuCl₂ (0.1 M HCl)

Aktivität: 87 MBq in 27 µL (27 µL + 234 µL MES-Puffer pH 5.5) → 10 MBq in 30 µL

Gesamtvolumen Proben: 70 µL + 30 µL = 100 µL

Reaktionstemperatur: 25 °C

Proben/Profile	1	2	3	4	5
m _{Conj} (µg)	30	10	5	1	0
V _{St} (µL)	30	10	5	1	0
V _{MES} (µL)	40	60	65	69	70
V _{Cu} (µL)	30	30	30	30	30
Aktivität (MBq)	10	10	10	10	10

Radio-DC Analyse

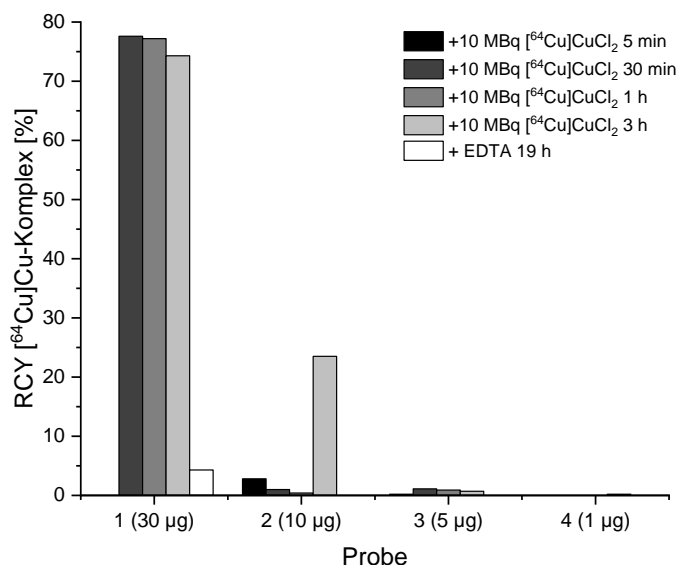
Reaktionskontrolle nach 5, 30 min, 1, 3 h

DC-System: 2 M NH₄OAc/MeOH (1/1), neutrale Al₂O₃-Platten

Zugabe Überschuss EDTA

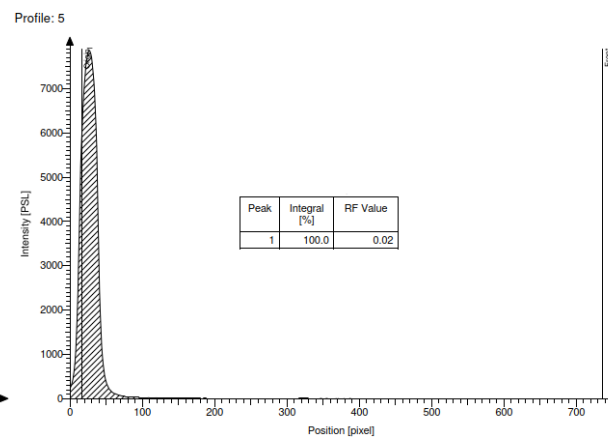
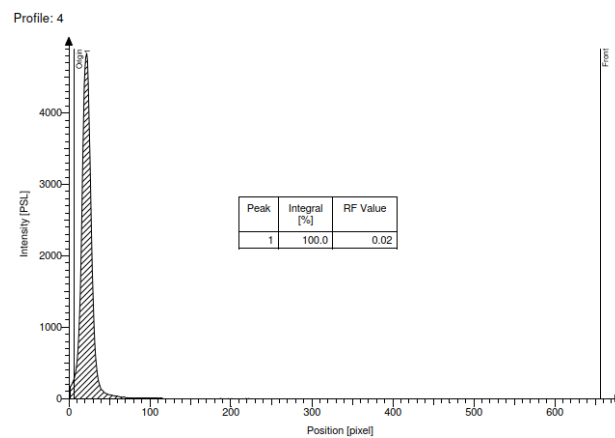
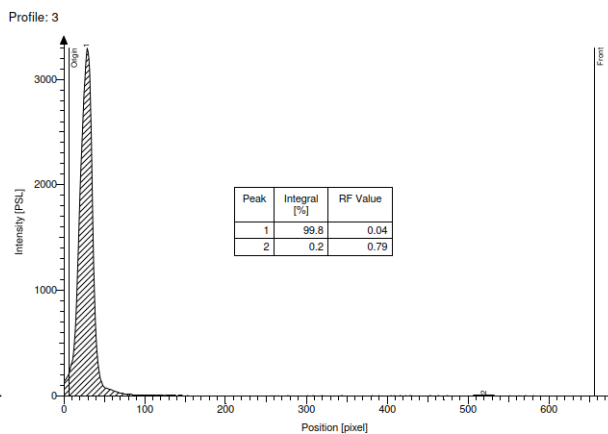
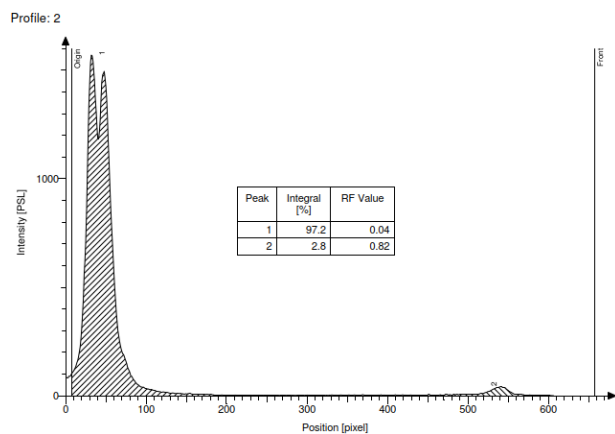
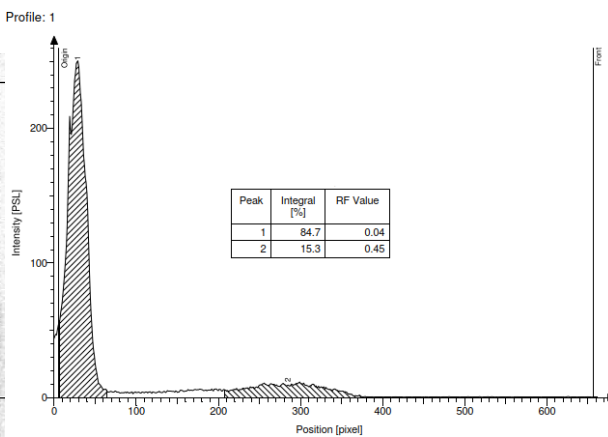
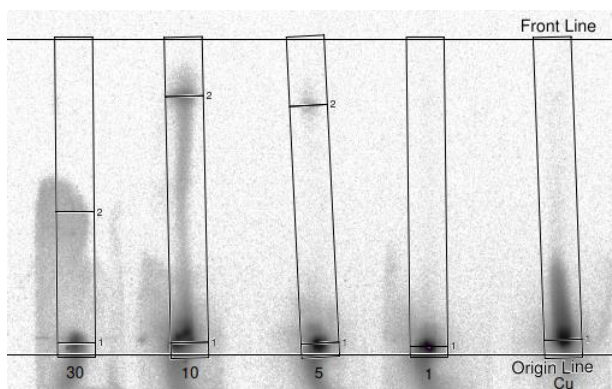
Probe 1 + 50 µL EDTA 0.05 M

Reaktionskontrolle nach 19 h

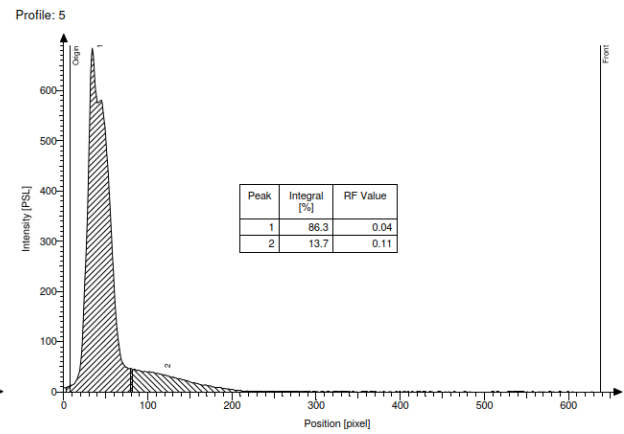
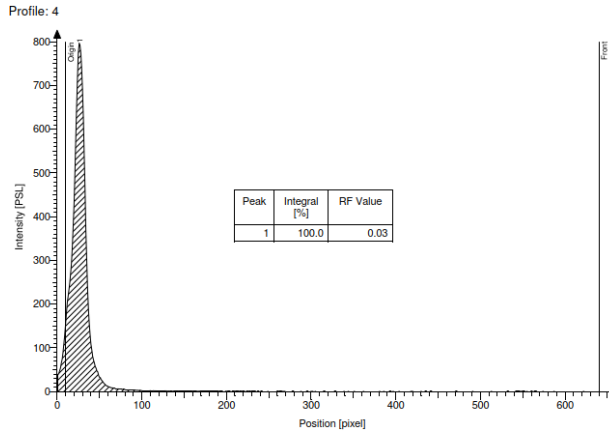
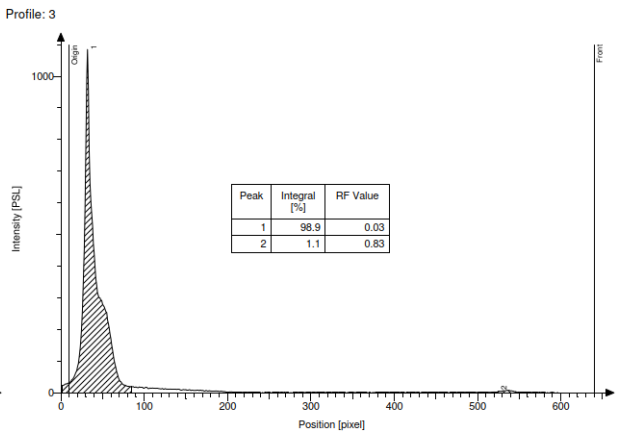
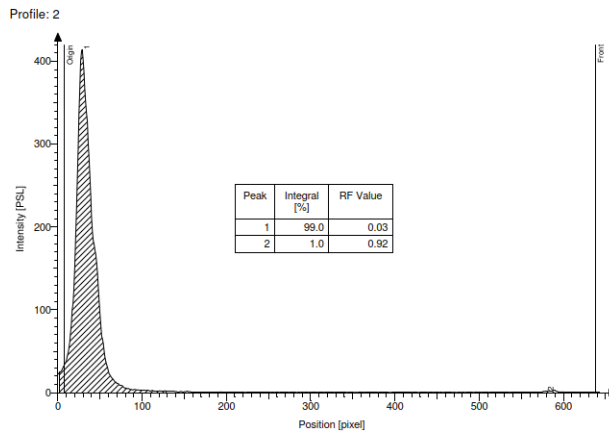
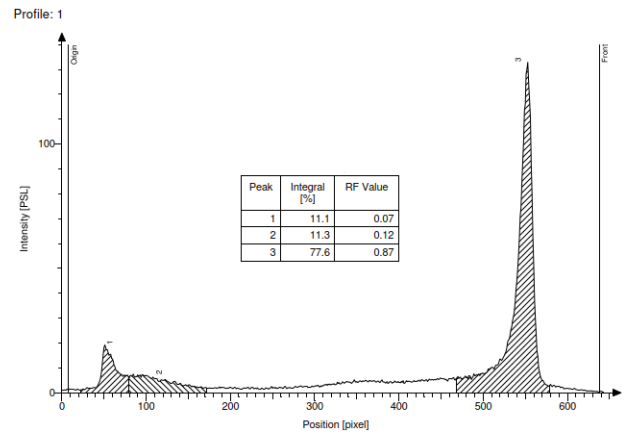
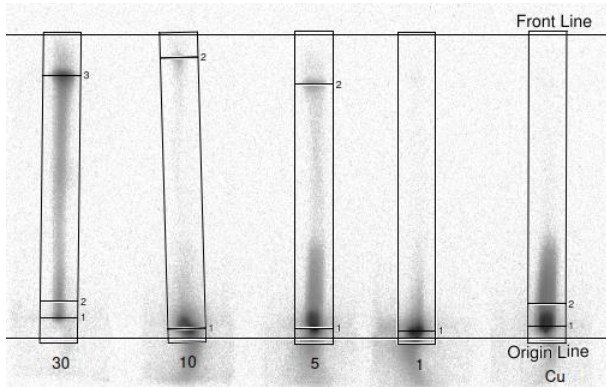


Nur Probe 1 wurde für Auswertung (Kapitel 3.2.3) verwendet, da Proben 2-4 aufgrund zu geringer Konzentration nicht dafür geeignet sind. Für Probe 1 konnten aufgrund eines fehlerhaften DC-Laufes nach 5 min keine Daten erhalten werden.

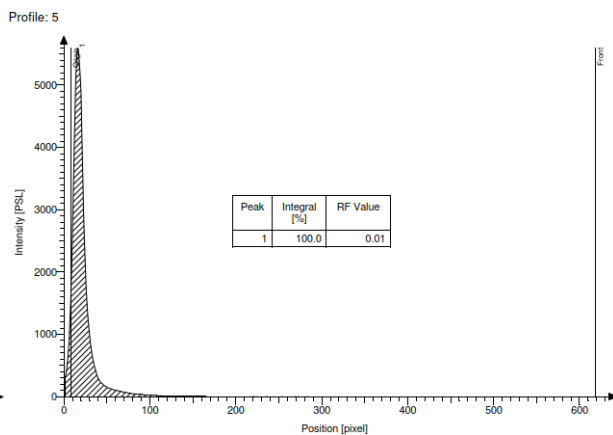
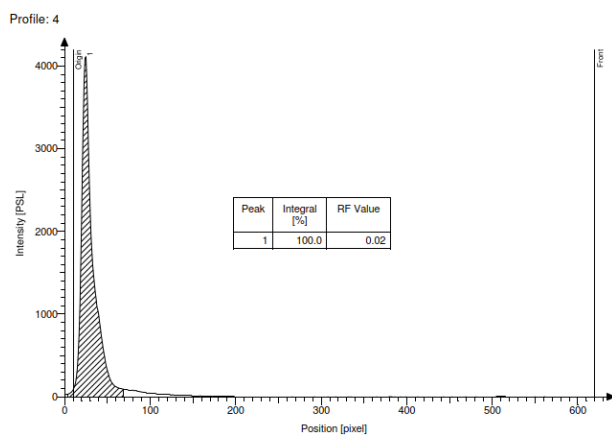
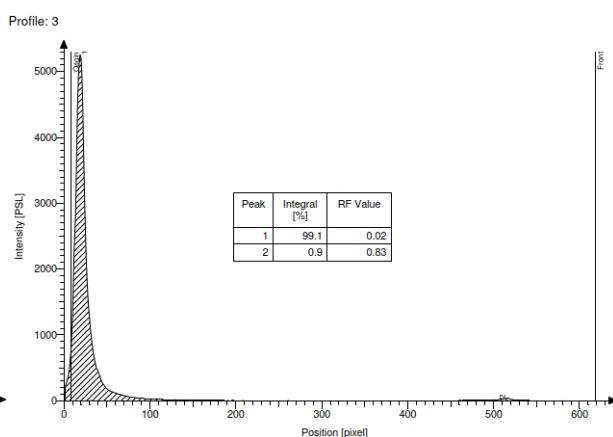
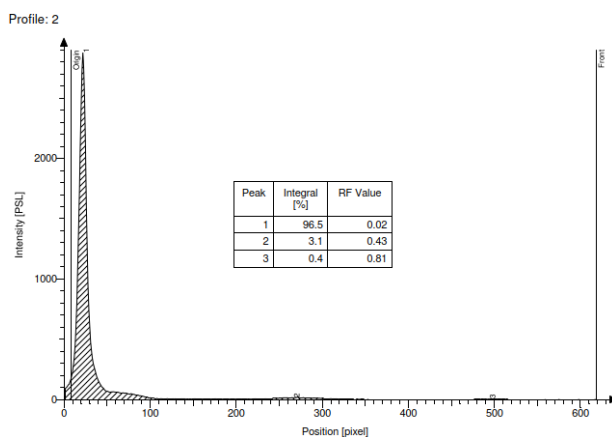
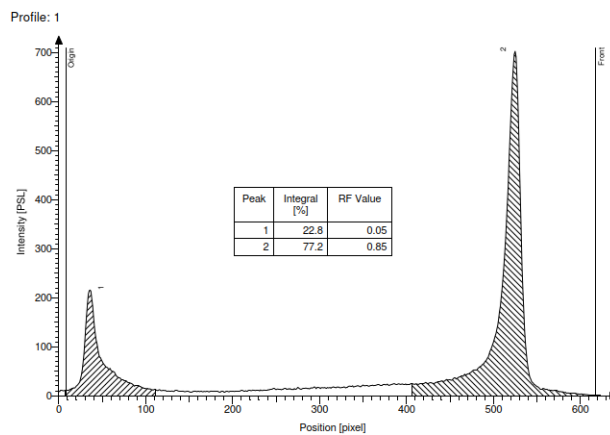
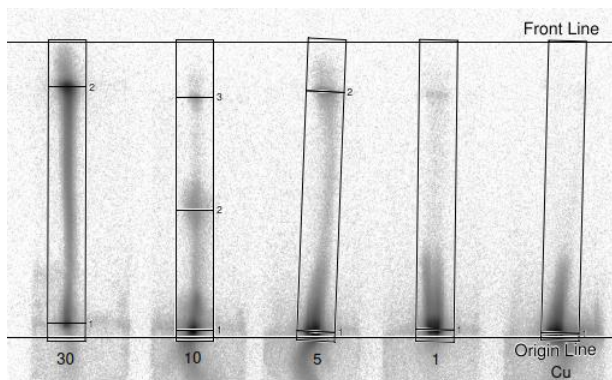
B4-PEG-TATE + 10 MBq ⁶⁴Cu, 5 min



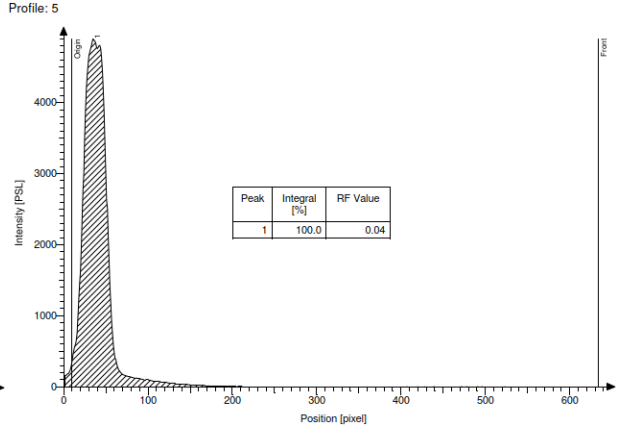
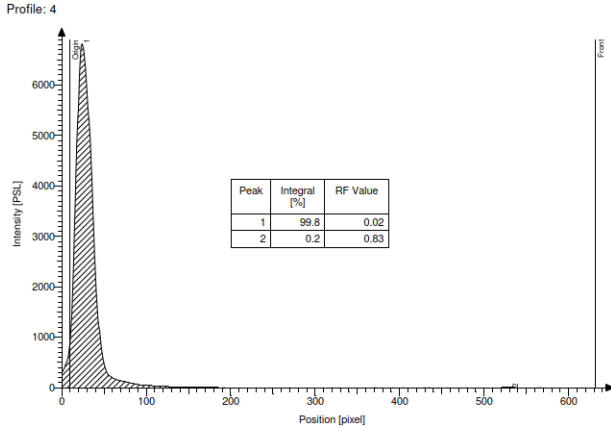
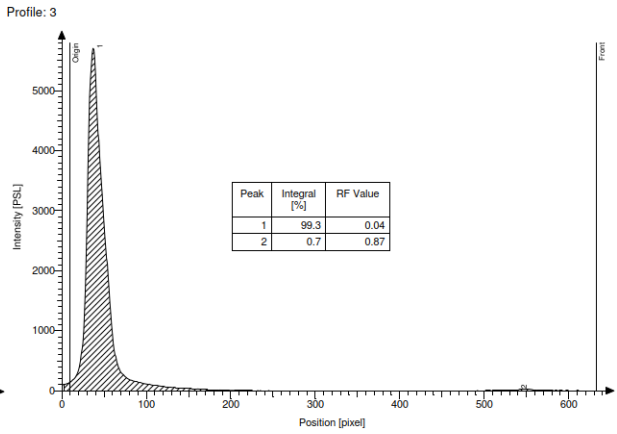
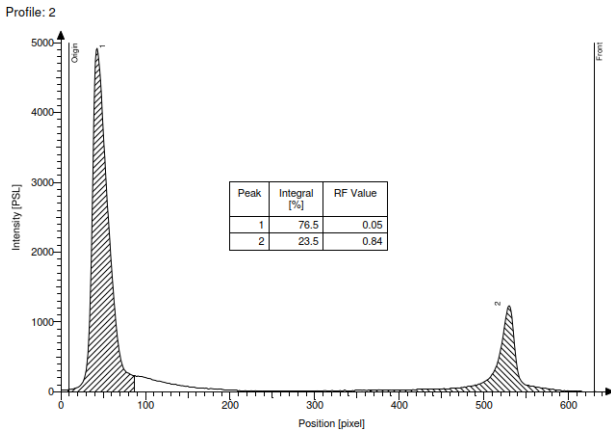
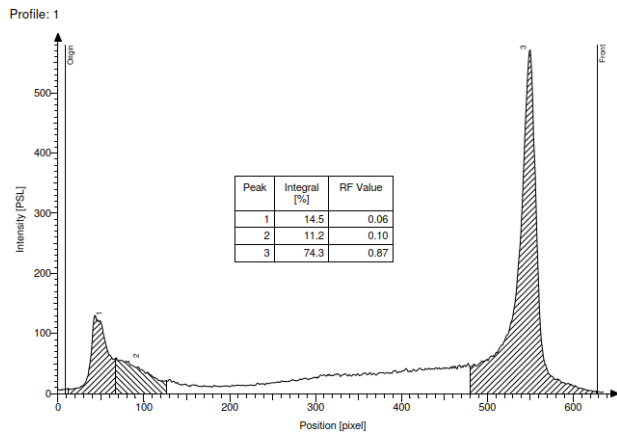
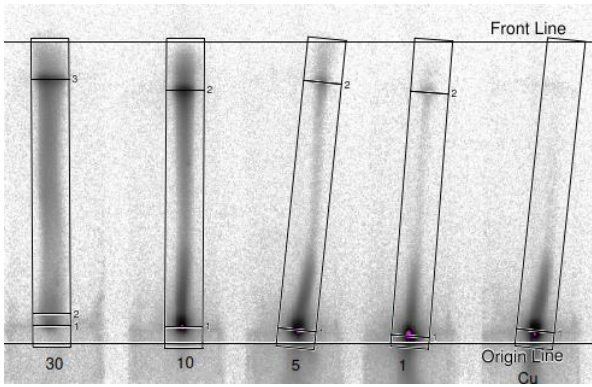
B4-PEG-TATE + 10 MBq ⁶⁴Cu, 30 min

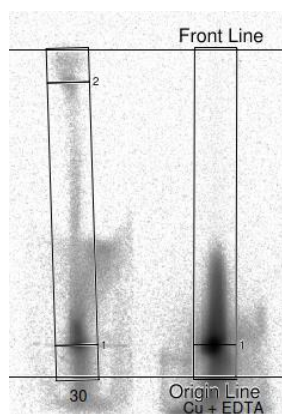


B4-PEG-TATE + 10 MBq ⁶⁴Cu, 1 h

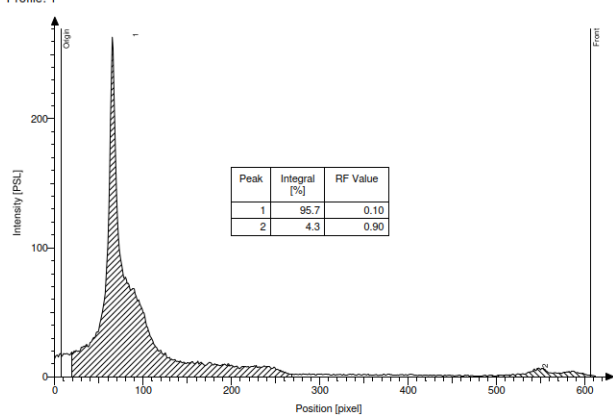


B4-PEG-TATE + 10 MBq ⁶⁴Cu, 3 h

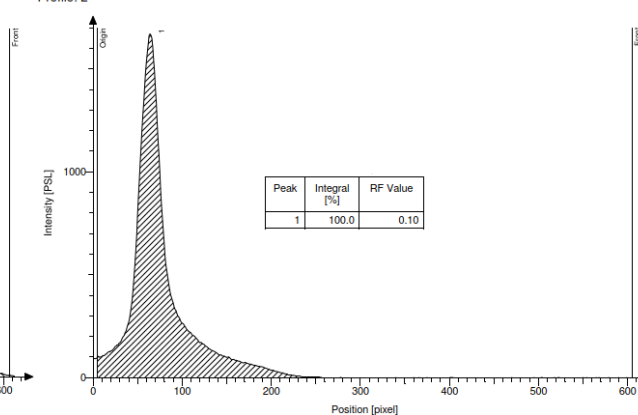


B4-PEG-TATE + 10 MBq ^{64}Cu + EDTA, 19 h

Profile: 1



Profile: 2



Anhang E: ¹H-NMR-Spektren Cu^I-Titration

Für die Cu^I-NMR-Titration von **B2** (N₂Py₃Pdz) wurden fünf Proben (in je 1.162 mL MeCN-d₃, μ=0.1 M KCl) mit verschiedenen Verhältnissen von Ligand (L) und Cu^I ([Cu^I(MeCN)₄]⁺BF₄⁻) gemessen. In den erhaltenen Spektren (Abbildung E.1) wurde jeweils das Signal bei 3.56 bzw. 3.57 ppm auf ein Integral von 6 H referenziert, das dem COOCH₃-Signal im freien Liganden bzw. dem Komplex entspricht. Für jedes Spektrum wurde das Integral bei 4.40 ppm, das dem CHOH-Signal des freien Liganden zugeordnet wird, bestimmt. Dieses verschiebt sich zu 4.66 ppm im Cu^I-Komplex, worüber sich das Ligand-zu-Komplex-Verhältnis bestimmen lässt.

Tabelle E.1: Auswertung der ¹H-NMR Spektren der Cu^I-Titration von **B2** aus Abbildung E.1 und Berechnung log K.

Integral 4.40 ppm	Stoffmenge n [μmol]				Konzentration [mmol L ⁻¹]				K	log K
	n(Cu _{tot})	n(CuL _{eq})	n(L _{eq})	n(Cu ⁺ _{eq})	[Cu _{tot}]	[CuL _{eq}]	[L _{eq}]	[Cu ⁺ _{eq}]		
1	0	0	10	0	0	0	8.6	0	-	-
0.77	2.5	2.3	7.7	0.2	2.2	2.0	6.6	0.2	1735	3.24
0.52	5.0	4.8	5.2	0.2	4.3	4.1	4.5	0.2	5363	3.73
0.36	7.5	6.4	3.6	1.1	6.5	5.5	3.1	0.9	1878	3.27
0	10	10	0	0	8.6	8.6	0	0	-	-

Über folgende Formeln wurden für jedes eingesetzte Ligand-zu-Kupfer-Verhältnis die jeweiligen Stabilitätskonstanten K berechnet und aus deren Mittelwert schließlich log K mit einem Wert von 3.41±0.27 erhalten (Tabelle E.1).

$$K = \frac{[\text{CuL}_{\text{eq}}]}{[\text{Cu}^+_{\text{eq}}] \cdot [\text{L}_{\text{eq}}]} \quad [\text{Cu}^+_{\text{eq}}] = [\text{Cu}_{\text{tot}}] - [\text{CuL}_{\text{eq}}] \quad [\text{CuL}_{\text{eq}}] + [\text{L}_{\text{eq}}] = 0.01 \text{ mmol}$$

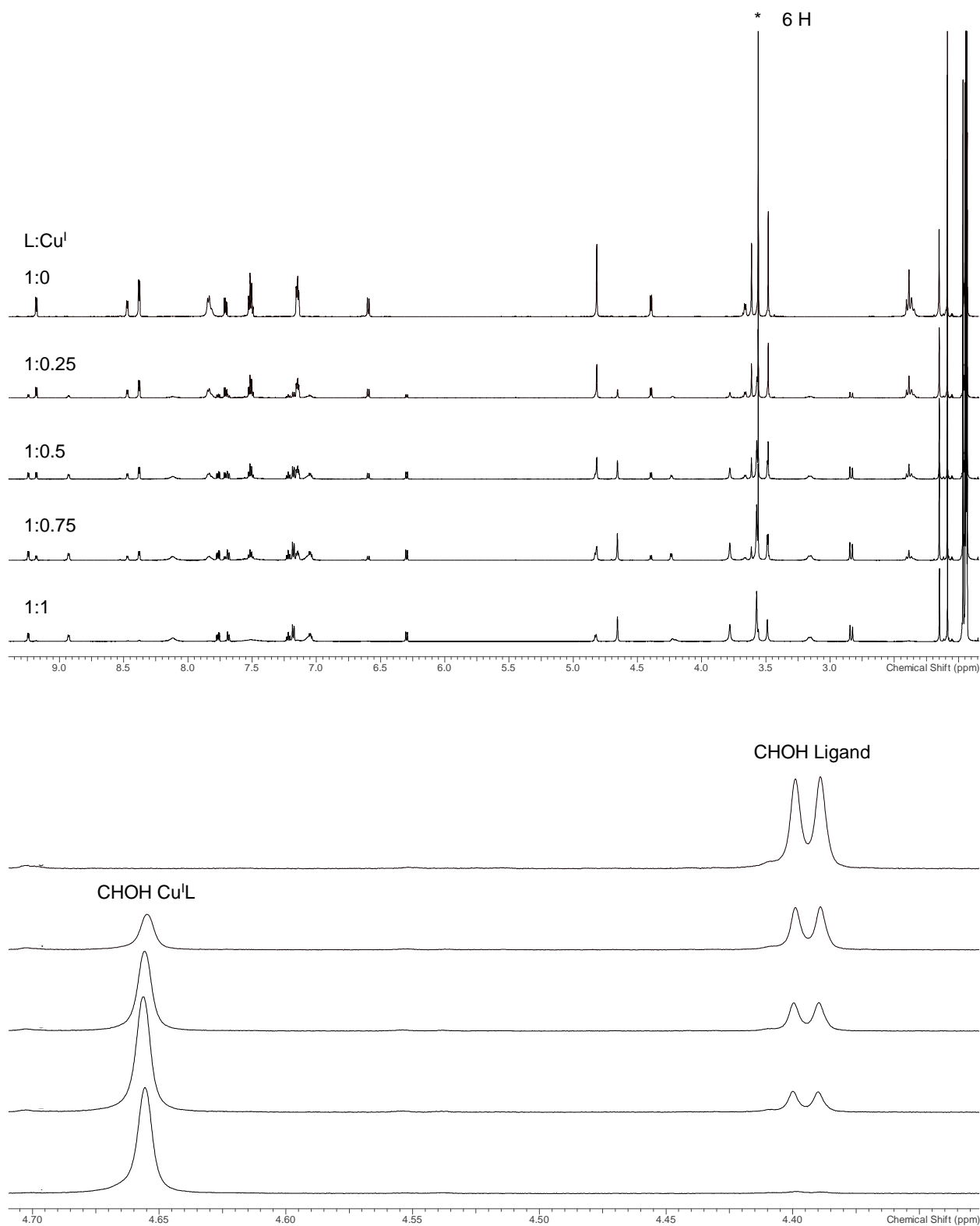


Abbildung E.1: $^1\text{H-NMR}$ Spektren der Cu^{I} -Titration von **B2** ($\text{N}_2\text{Py}_3\text{Pdz}$) (MeCN-d_3 , $\mu=0.1\text{ M KCl}$) mit verschiedenen Verhältnissen von Ligand zu Cu^{I} , ($\text{L}:\text{Cu}^{\text{I}}$ 1:0 (oben) zu 1:1 (unten). Oben: gesamte Spektren, unten: vergrößerter Bereich mit Signal bei 4.40 ppm, das analysiert und für die Berechnung der Stabilitätskonstante verwendet wurde.

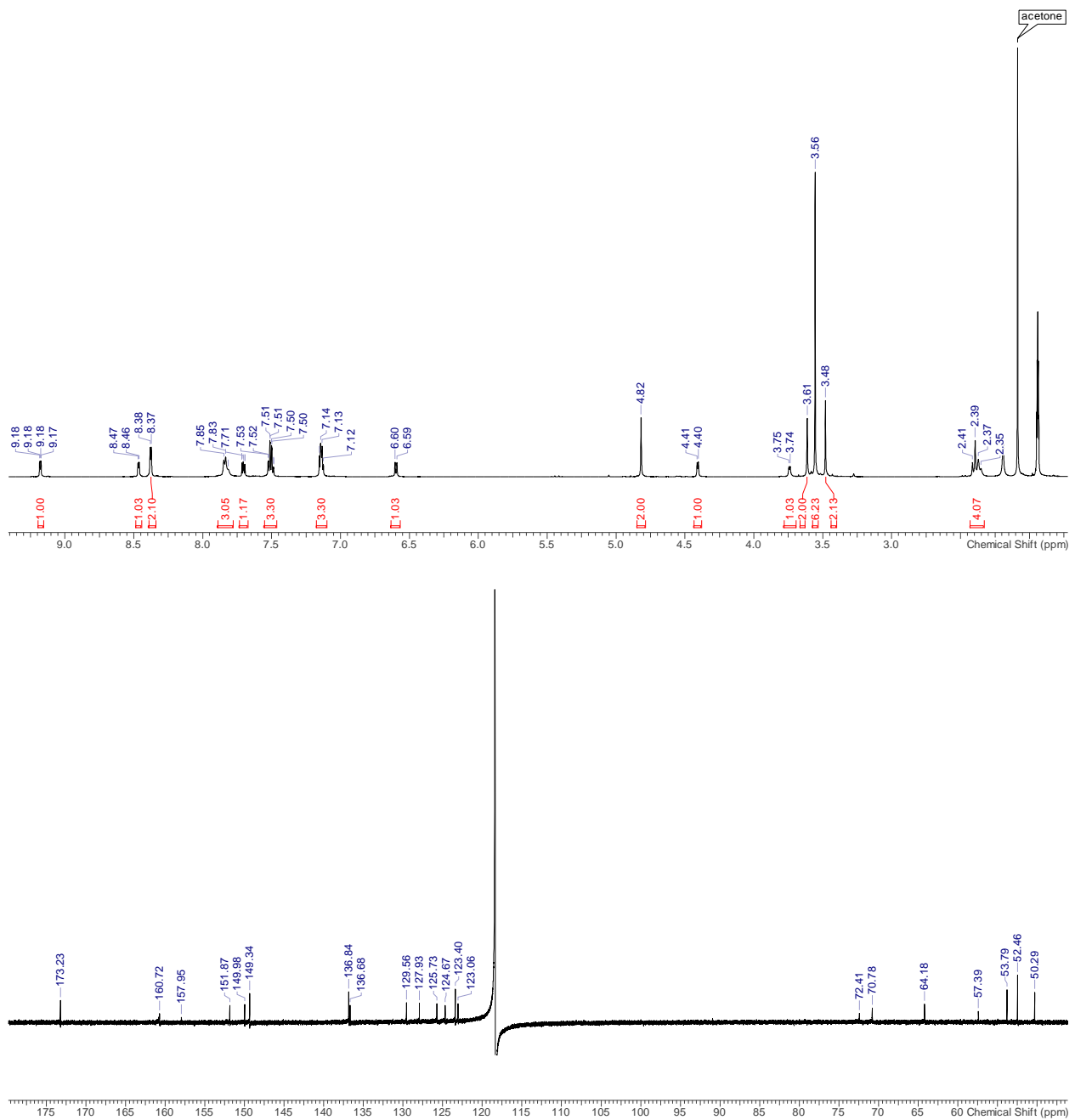
Anhang F: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren

Abbildung F.1: ^1H -NMR (600.13 MHz, 22 °C, MeCN-d_3) Spektrum (oben) und ^{13}C -NMR (150.90 Hz, 22 °C, MeCN-d_3) Spektrum (unten) von $\text{B}_2 \cdot \text{Acetone}$.

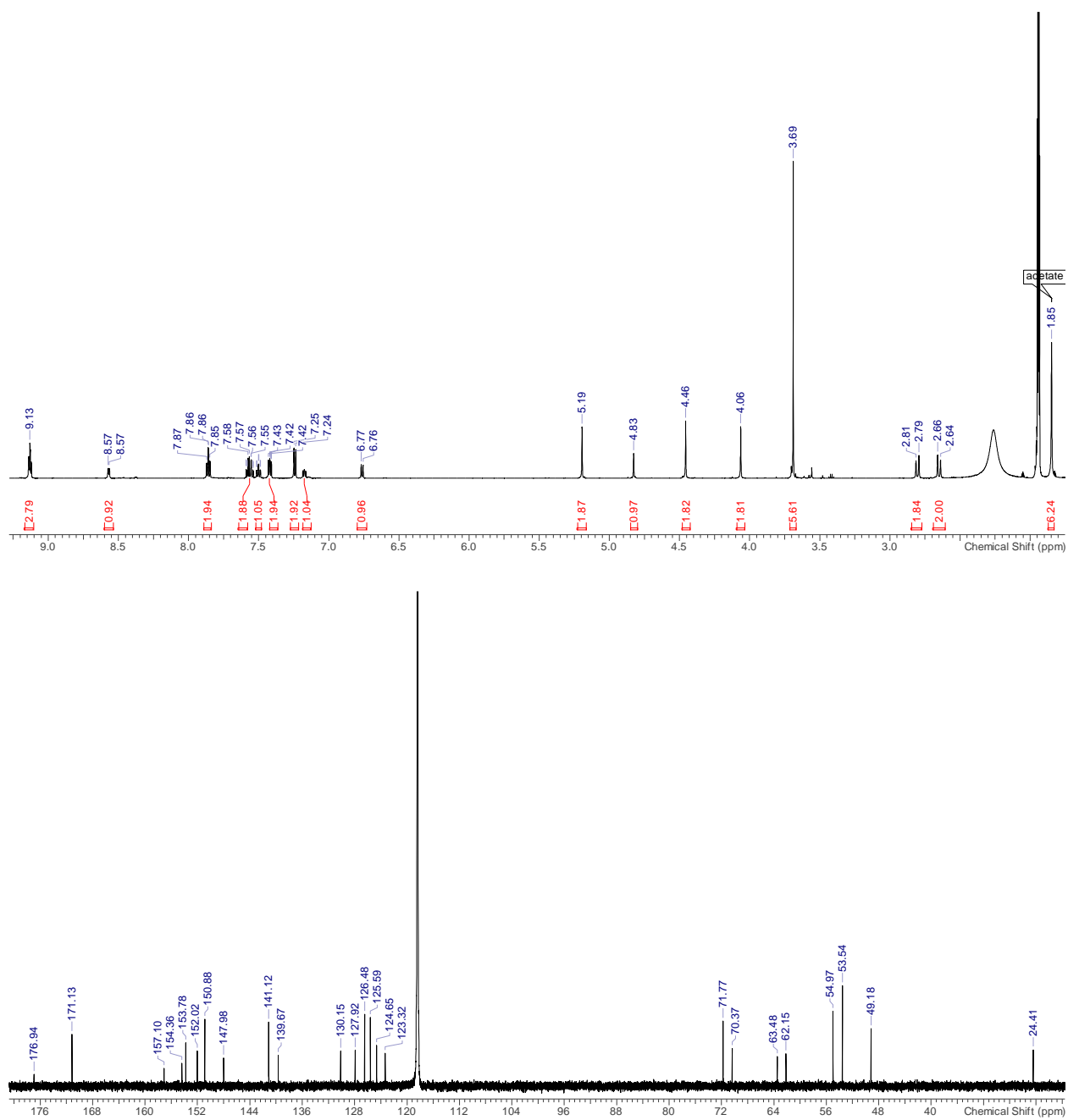


Abbildung F.2: $^1\text{H-NMR}$ (600.13 MHz, 22 °C, MeCN-d_3) Spektrum (oben) und $^{13}\text{C-NMR}$ (150.90 Hz, 22 °C, MeCN-d_3) Spektrum (unten) von $[\text{Zn}^{\text{II}}(\text{OAc})(\text{B}2)](\text{OAc})$.

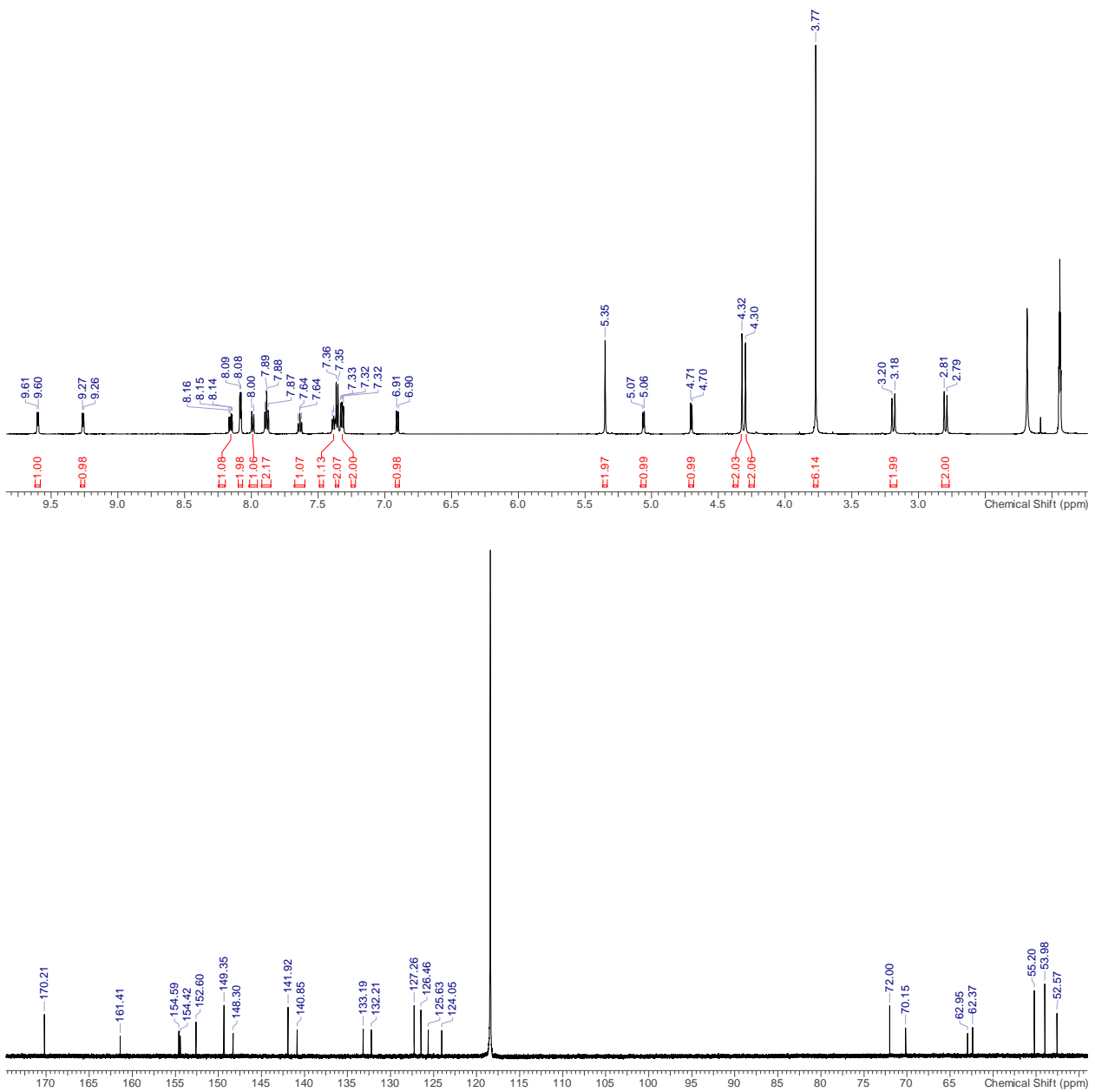


Abbildung F.3: $^1\text{H-NMR}$ (600.13 MHz, 22°C , MeCN-d_3) Spektrum (oben) und $^{13}\text{C-NMR}$ (150.90 Hz, 22°C , MeCN-d_3) Spektrum (unten) von $[\text{Zn}^{\text{II}}(\text{B2})](\text{ClO}_4)_2$.

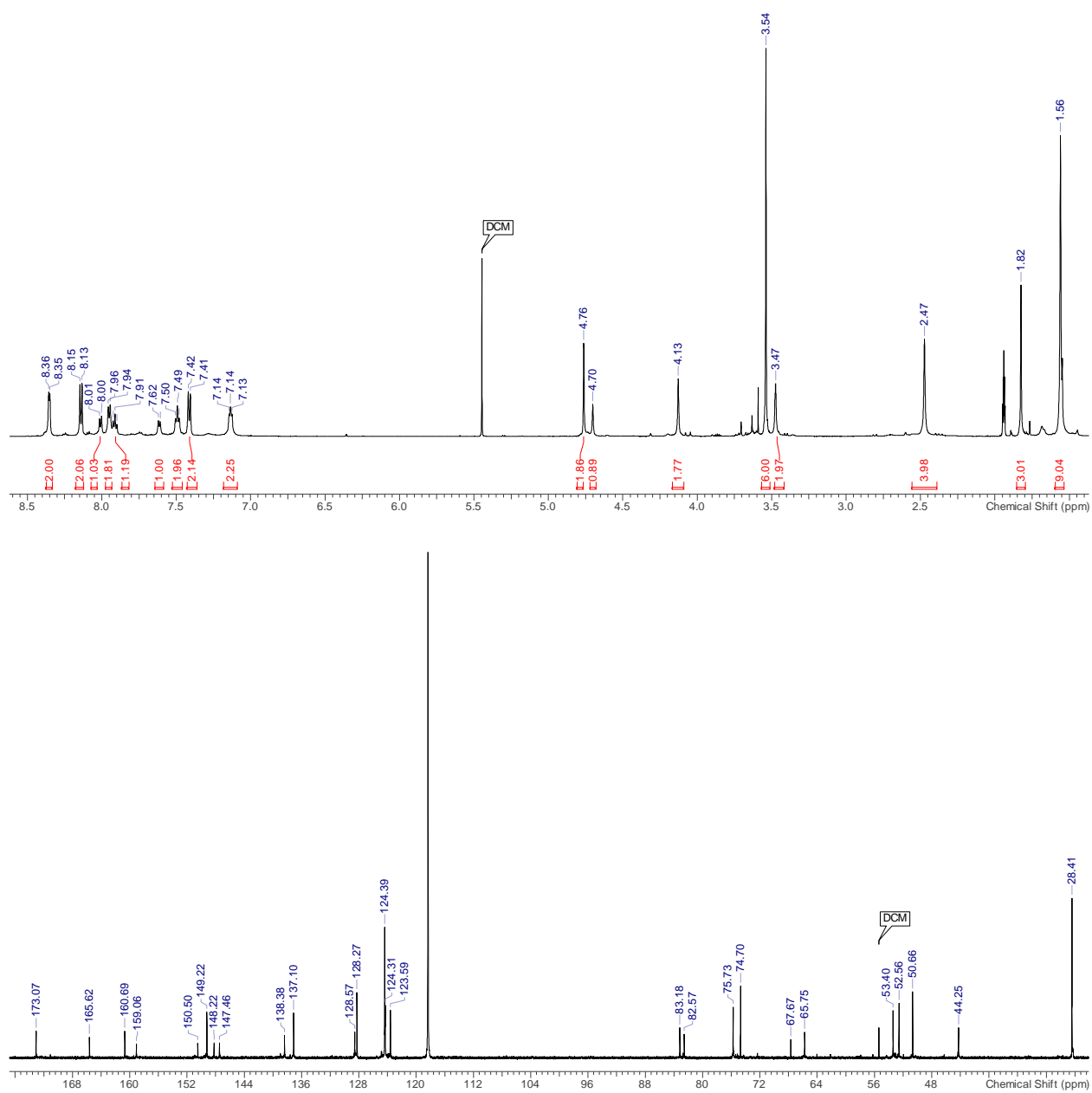


Abbildung F.4: $^1\text{H-NMR}$ (600.13 MHz, 22 °C, MeCN-d_3) Spektrum (oben) und $^{13}\text{C-NMR}$ (150.90 Hz, 22 °C, MeCN-d_3) Spektrum (unten) von $p\text{-NO}_2\text{-Bn-(tBu)B}_4$.

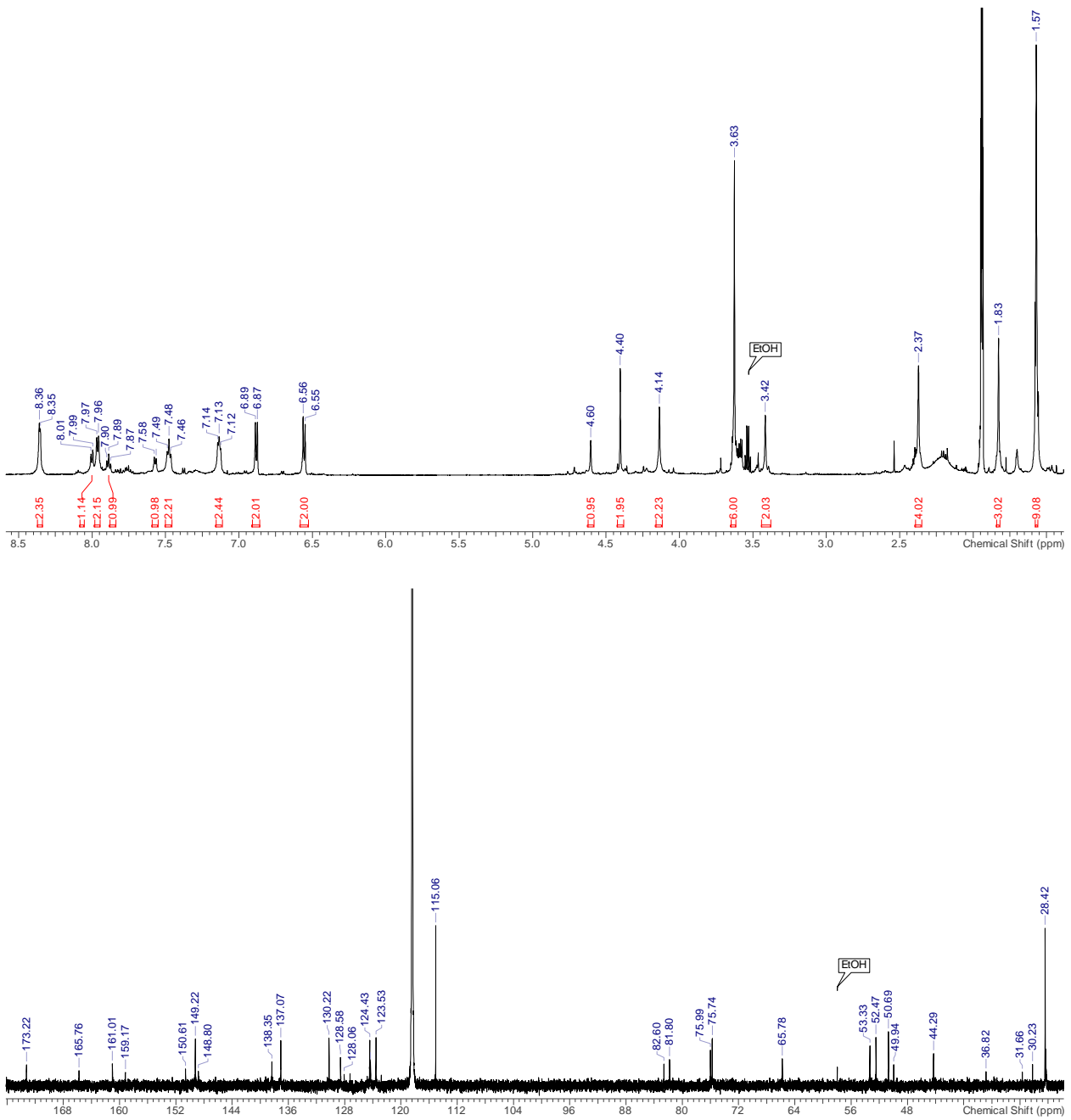


Abbildung F.5: $^1\text{H-NMR}$ (600.13 MHz, 22 °C, MeCN-d_3) Spektrum (oben) und $^{13}\text{C-NMR}$ (150.90 Hz, 22 °C, MeCN-d_3) Spektrum (unten) von $p\text{-NH}_2\text{-Bn-(tBu)B}_4$.

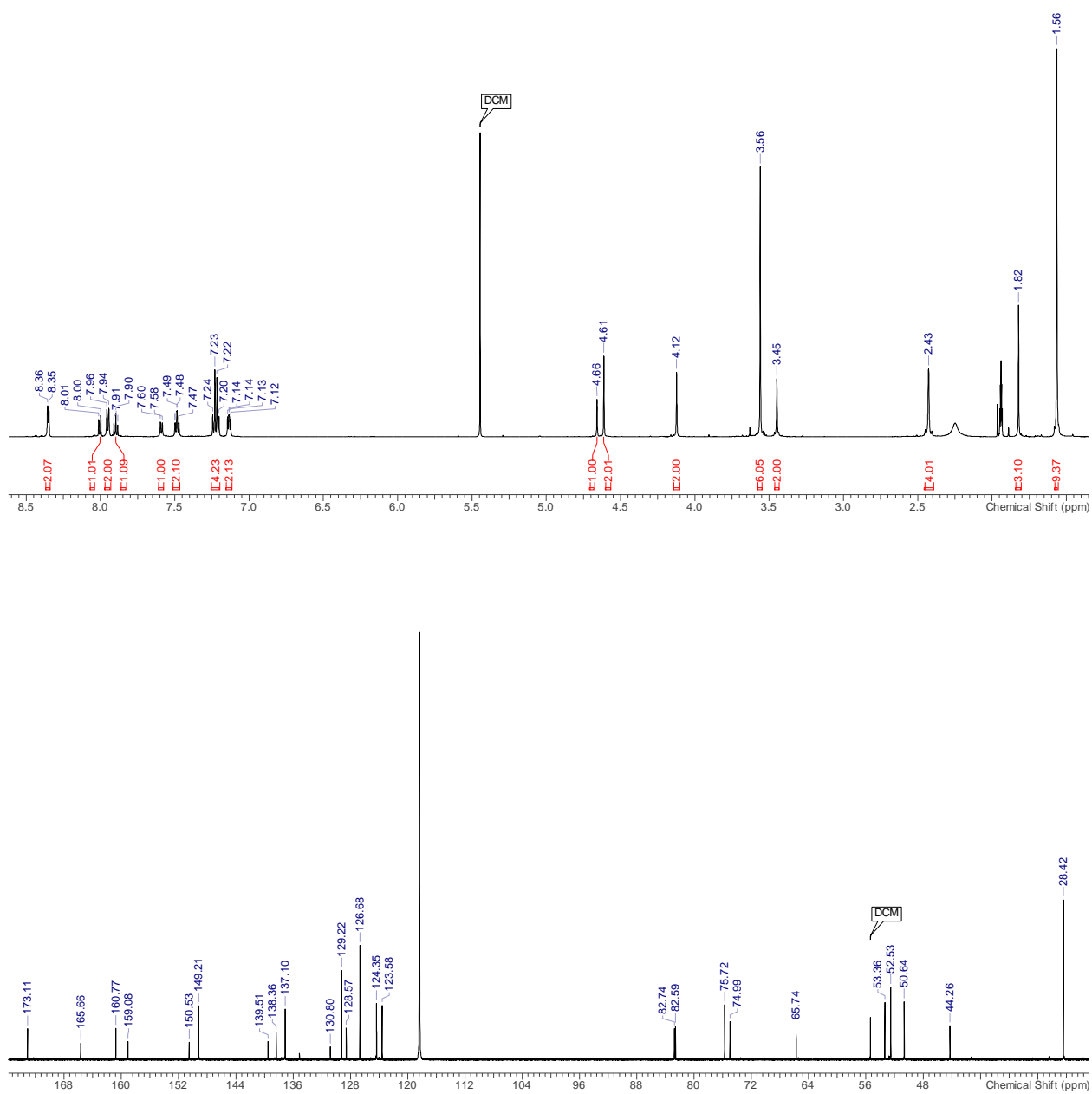


Abbildung F.6: $^1\text{H-NMR}$ (600.13 MHz, 22 °C, MeCN- d_3) Spektrum (oben) und $^{13}\text{C-NMR}$ (150.90 Hz, 22 °C, MeCN- d_3) Spektrum (unten) von **p-NCS-Bn-(tBu)B4**.

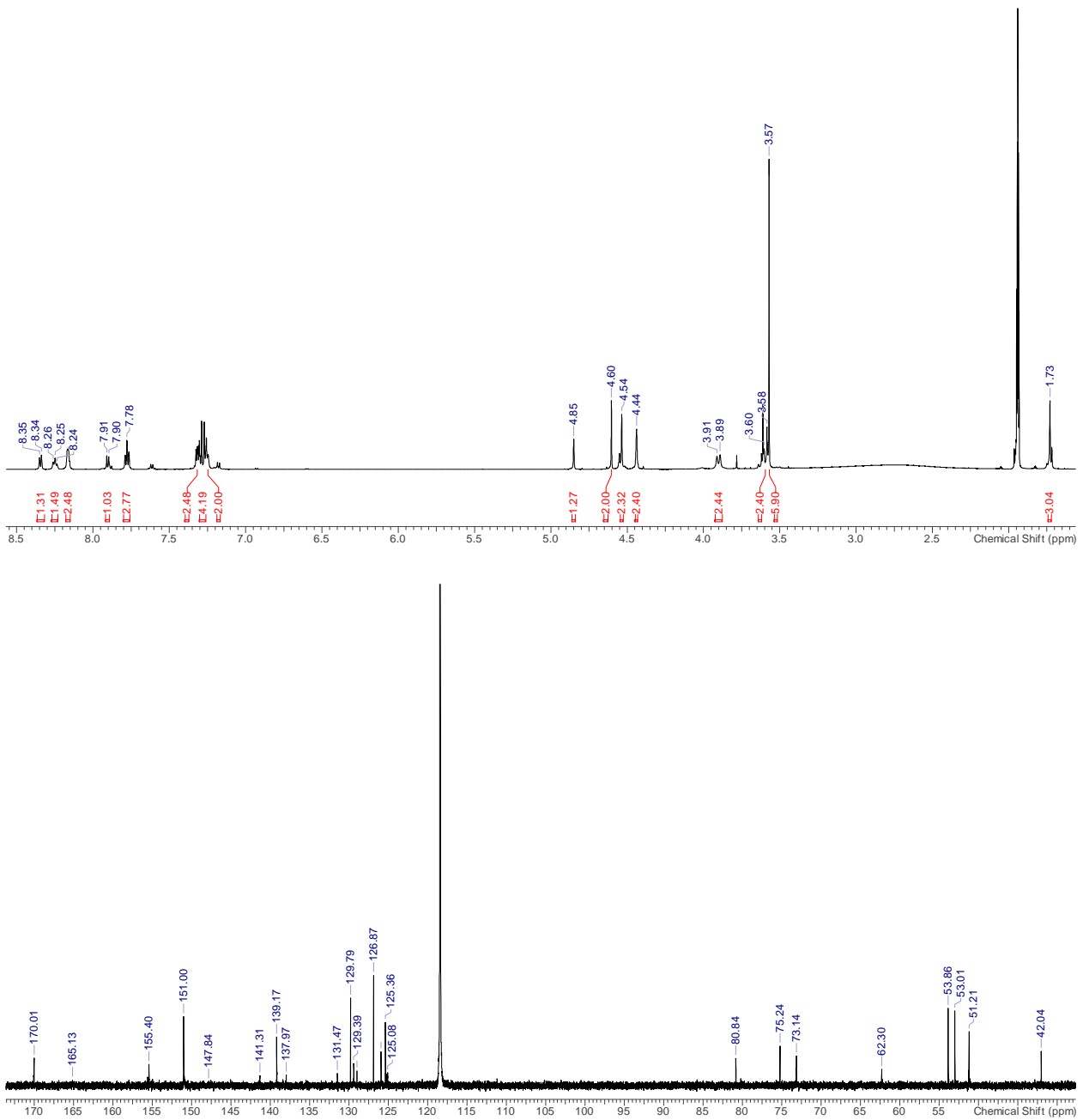


Abbildung F.7: ¹H-NMR (600.13 MHz, 22 °C, MeCN-d₃) Spektrum (oben) und ¹³C-NMR (150.90 Hz, 22 °C, MeCN-d₃) Spektrum (unten) von *p*-NCS-Bn-B4.1.5 H(TFA).

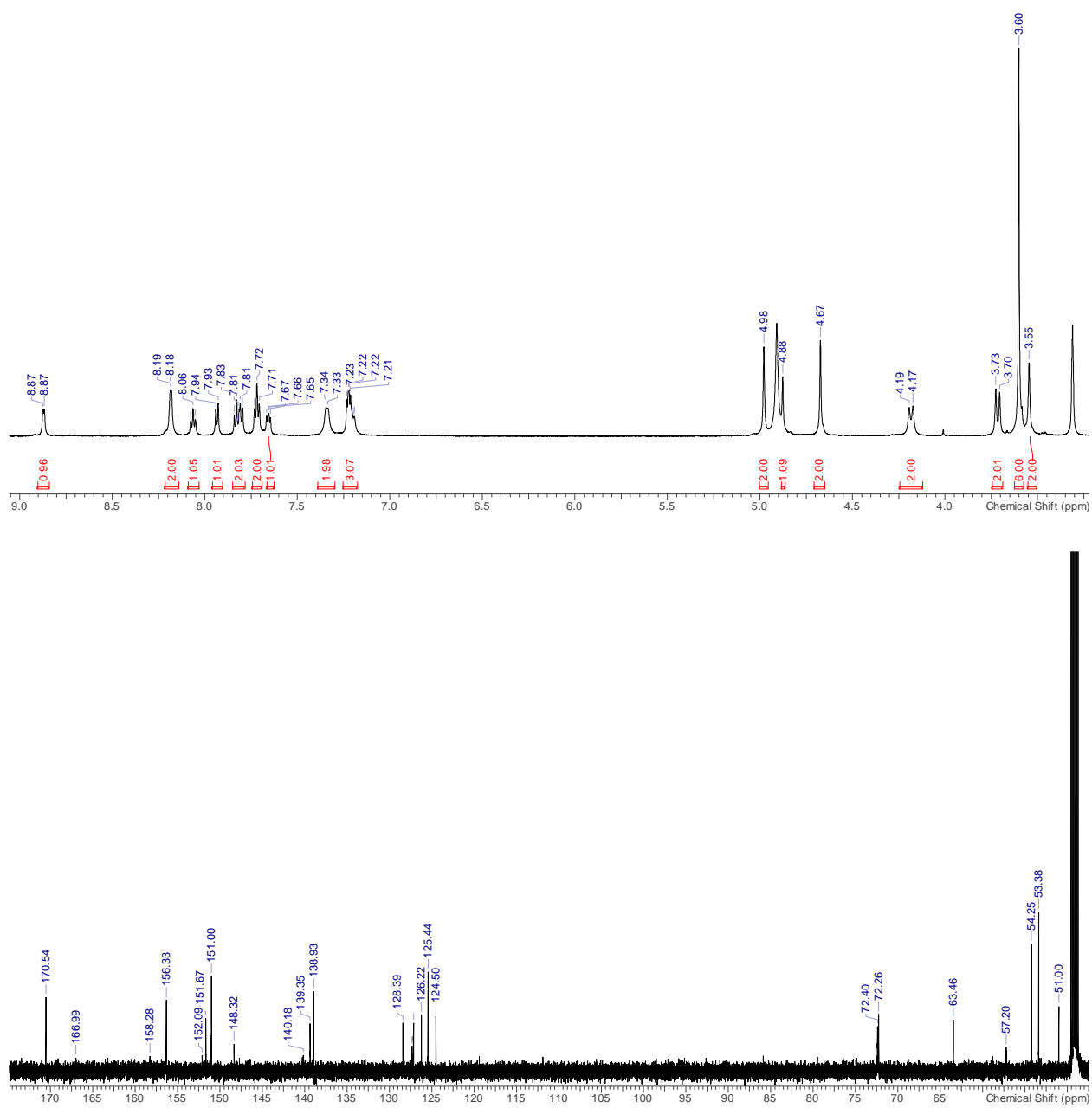


Abbildung F.8: $^1\text{H-NMR}$ (600.13 MHz, 22 °C, MeOH-d_4) Spektrum (oben) und $^{13}\text{C-NMR}$ (150.90 Hz, 22 °C, MeOH-d_4) Spektrum (unten) von **B7·H(TFA)**.

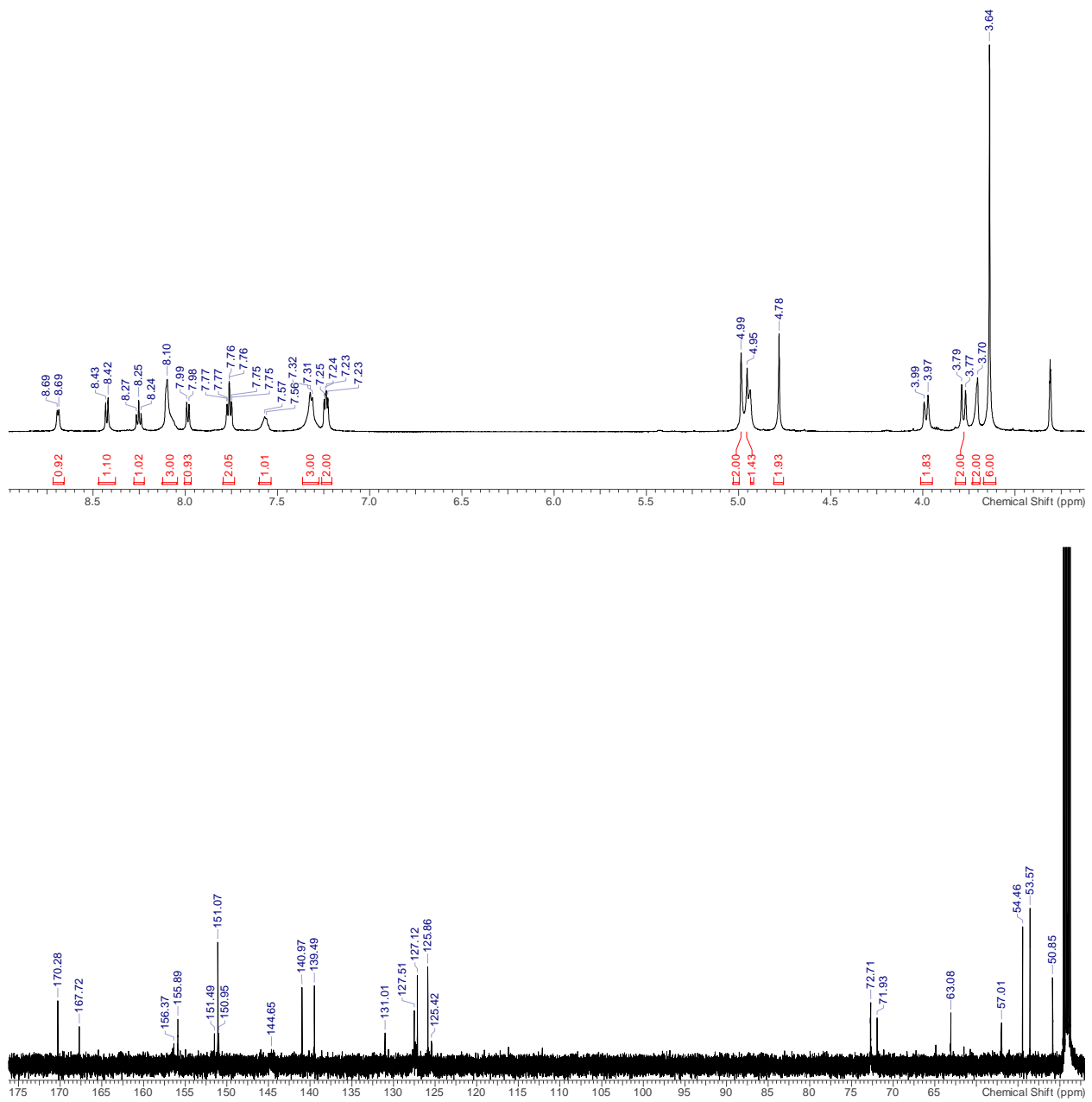


Abbildung F.9: $^1\text{H-NMR}$ (600.13 MHz, 22 °C, MeOH- d_4) Spektrum (oben) und $^{13}\text{C-NMR}$ (150.90 Hz, 22 °C, MeOH- d_4) Spektrum (unten) von **B8.2 H(TFA)**.

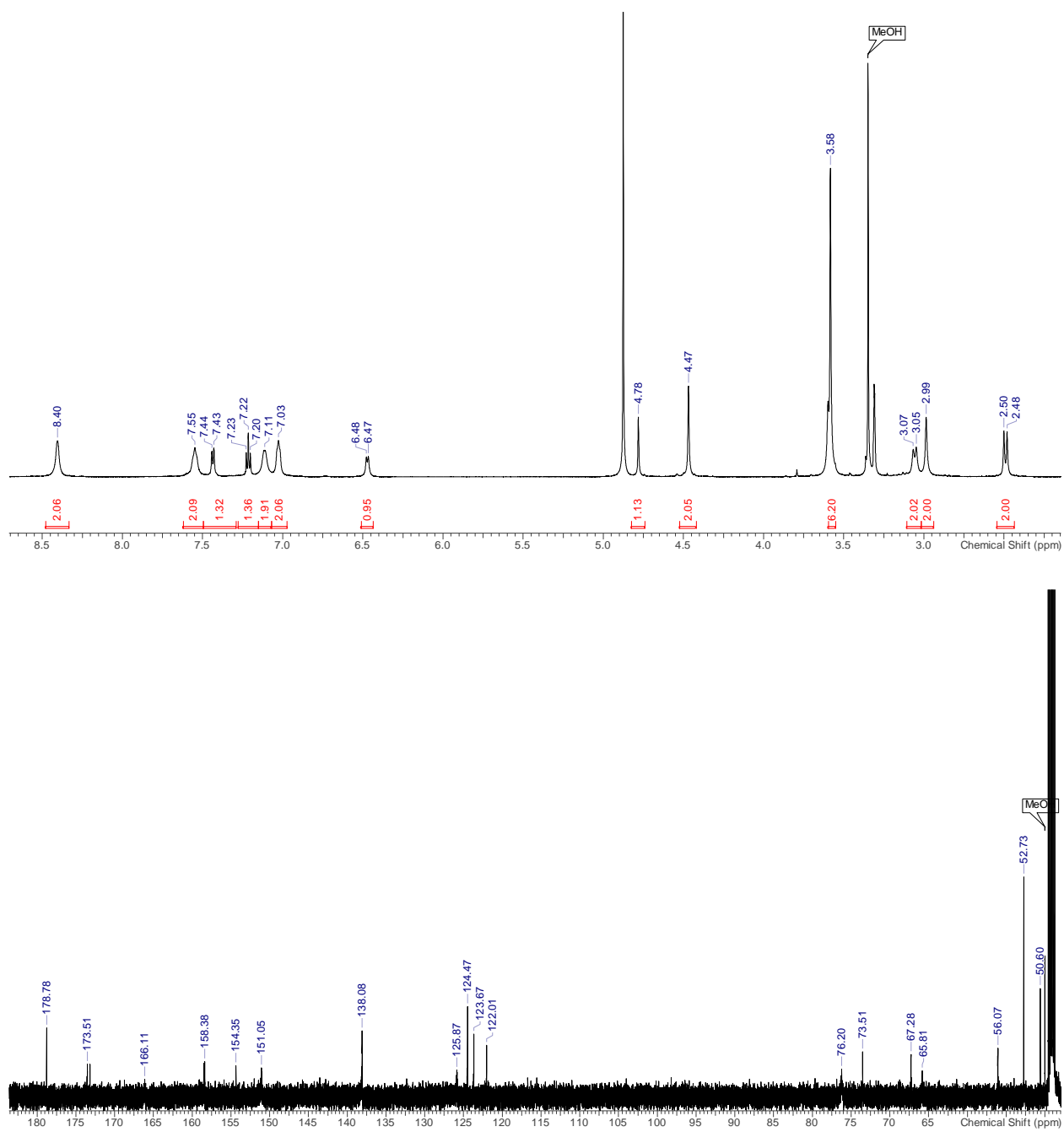


Abbildung F.10: ¹H-NMR (600.13 MHz, 22 °C, MeOH-d₄) Spektrum (oben) und ¹³C-NMR (150.90 MHz, 22 °C, MeOH-d₄) Spektrum (unten) von **B9**·Na₂CO₃·NaBr.

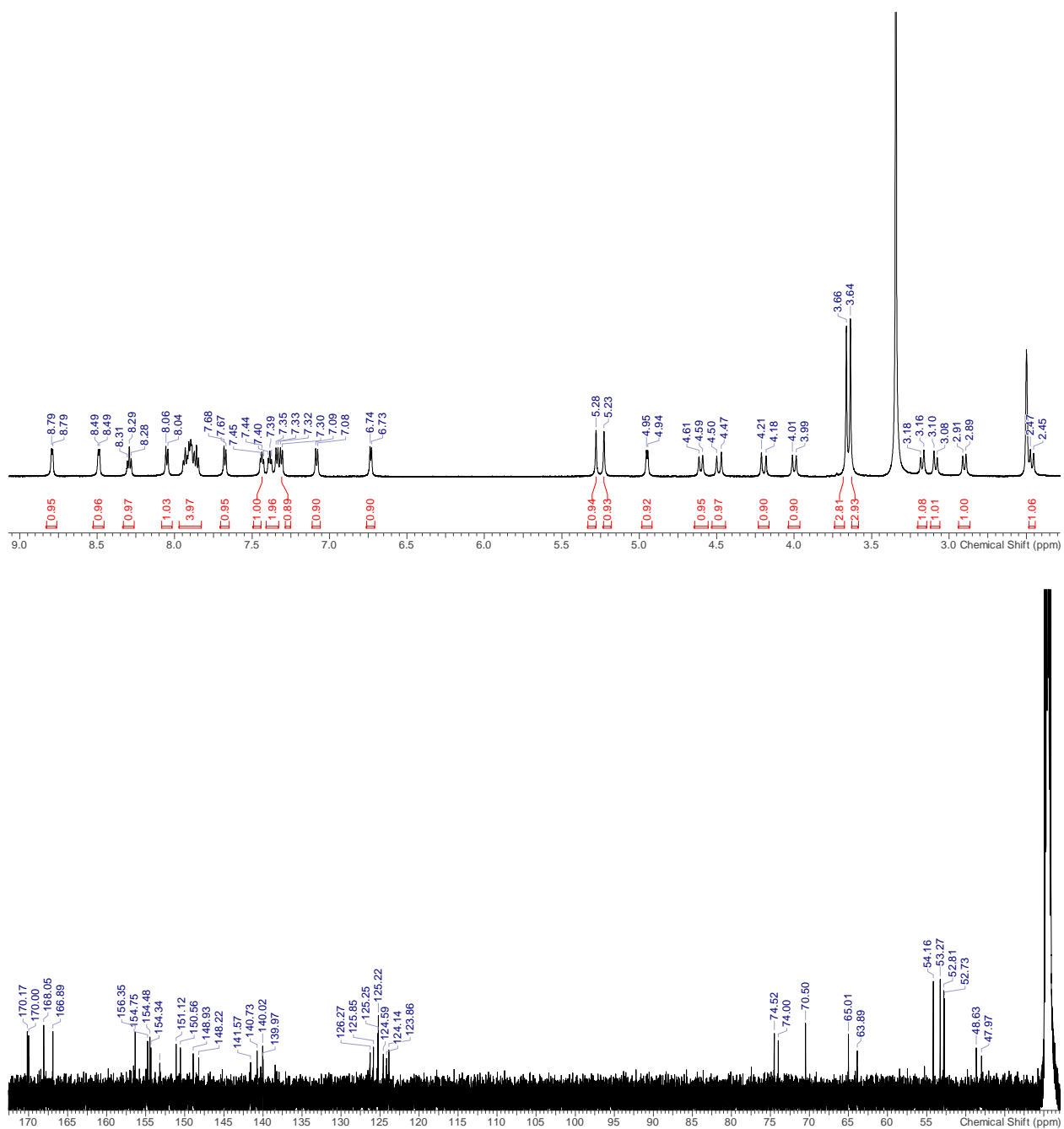


Abbildung F.11: $^1\text{H-NMR}$ (600.13 MHz, 22 °C, DMSO-d_6) Spektrum (oben) und $^{13}\text{C-NMR}$ (150.90 Hz, 22 °C, DMSO-d_6) Spektrum (unten) von $[\text{Bi}^{\text{III}}(\text{B3})(\text{NO}_3)]$.

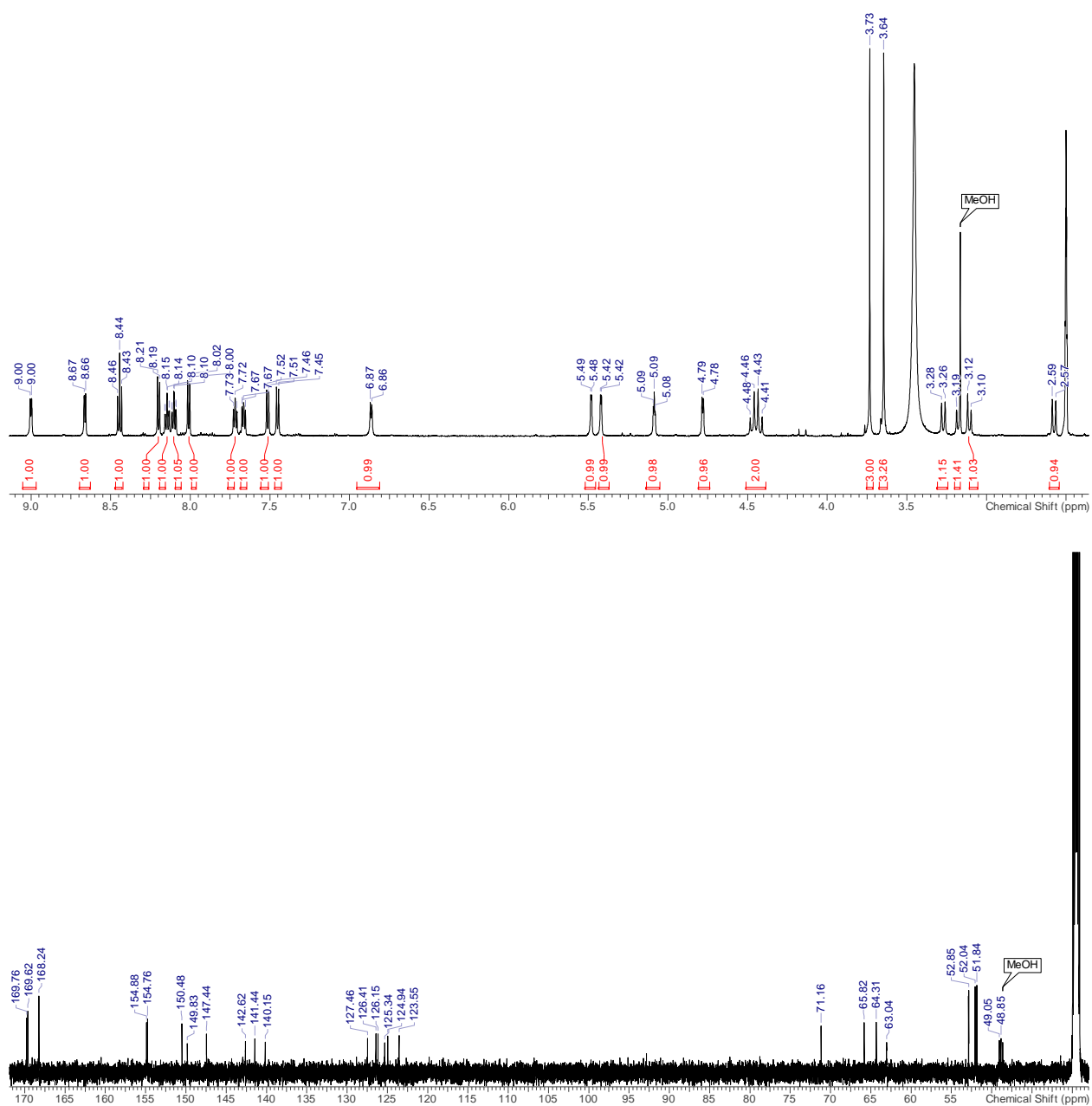


Abbildung F.12: $^1\text{H-NMR}$ (600.13 MHz, 22 °C, DMSO-d_6) Spektrum (oben) und $^{13}\text{C-NMR}$ (150.90 Hz, 22 °C, DMSO-d_6) Spektrum (unten) von $[\text{Bi}^{\text{III}}(\text{B}_3(\text{N}^3\text{H}))(\text{NO}_3)](\text{NO}_3)$.

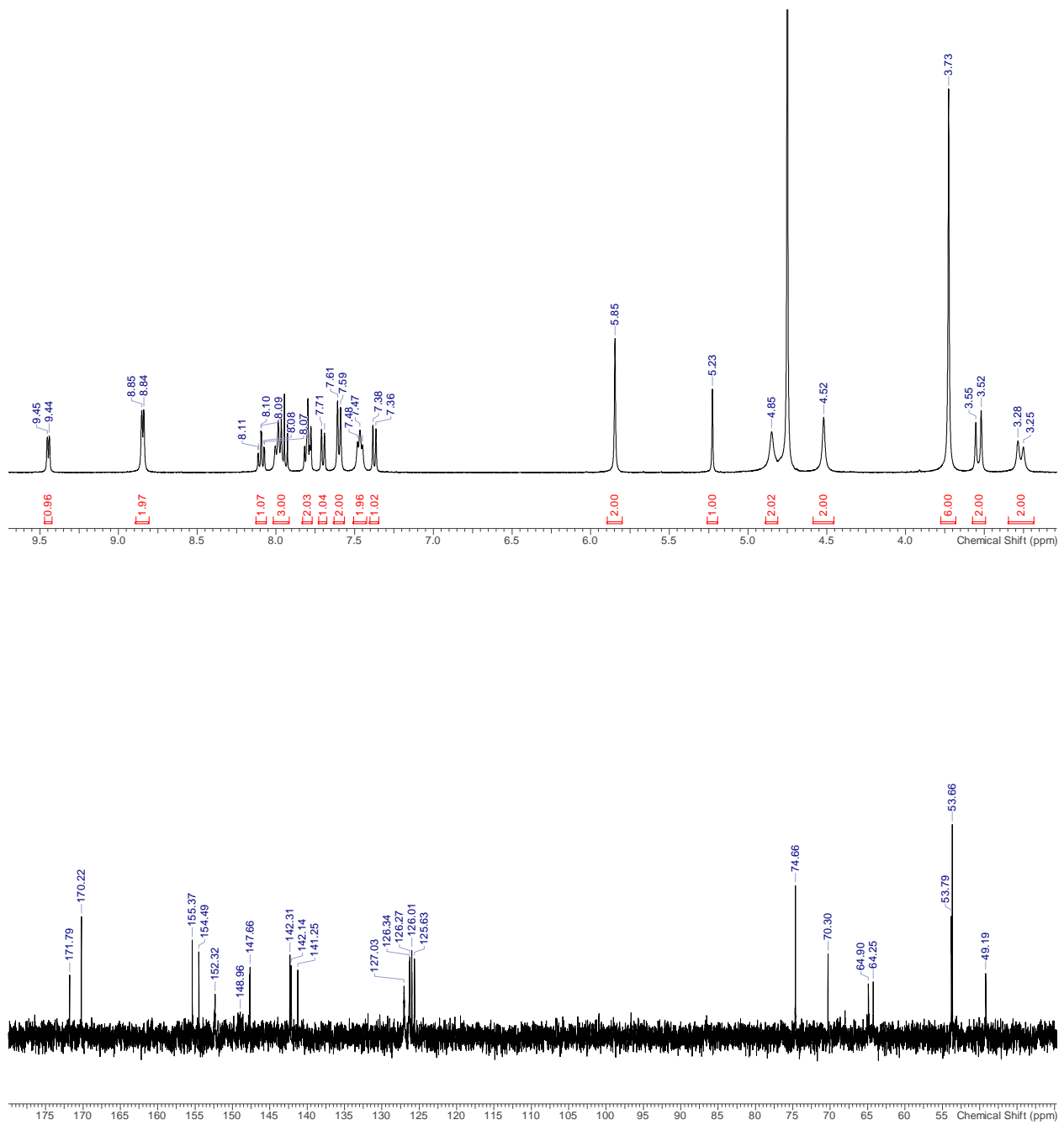


Abbildung F.13: $^1\text{H-NMR}$ (399.89 MHz, 22 °C, D_2O) Spektrum (oben) und $^{13}\text{C-NMR}$ (100.55 Hz, 22 °C, D_2O) Spektrum (unten) von $[\text{Bi}^{\text{III}}(\text{B7})](\text{NO}_3)_2$.

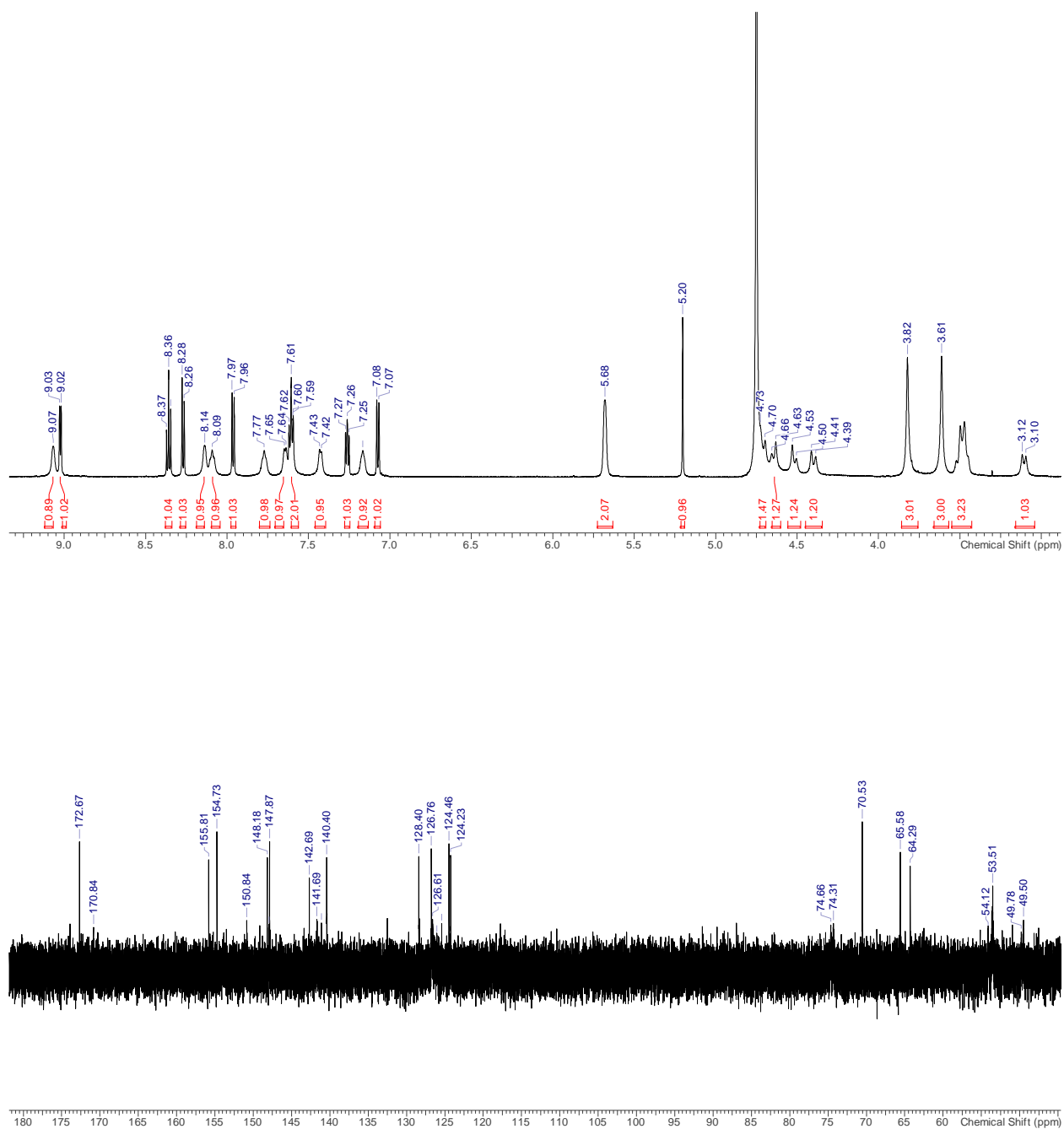


Abbildung F.14: $^1\text{H-NMR}$ (600.13 MHz, 22 °C, D_2O) Spektrum (oben) und $^{13}\text{C-NMR}$ (150.90 Hz, 22 °C, D_2O) Spektrum (unten) von $[\text{Bi}^{\text{III}}(\text{B8})(\text{NO}_3)](\text{NO}_3)$.

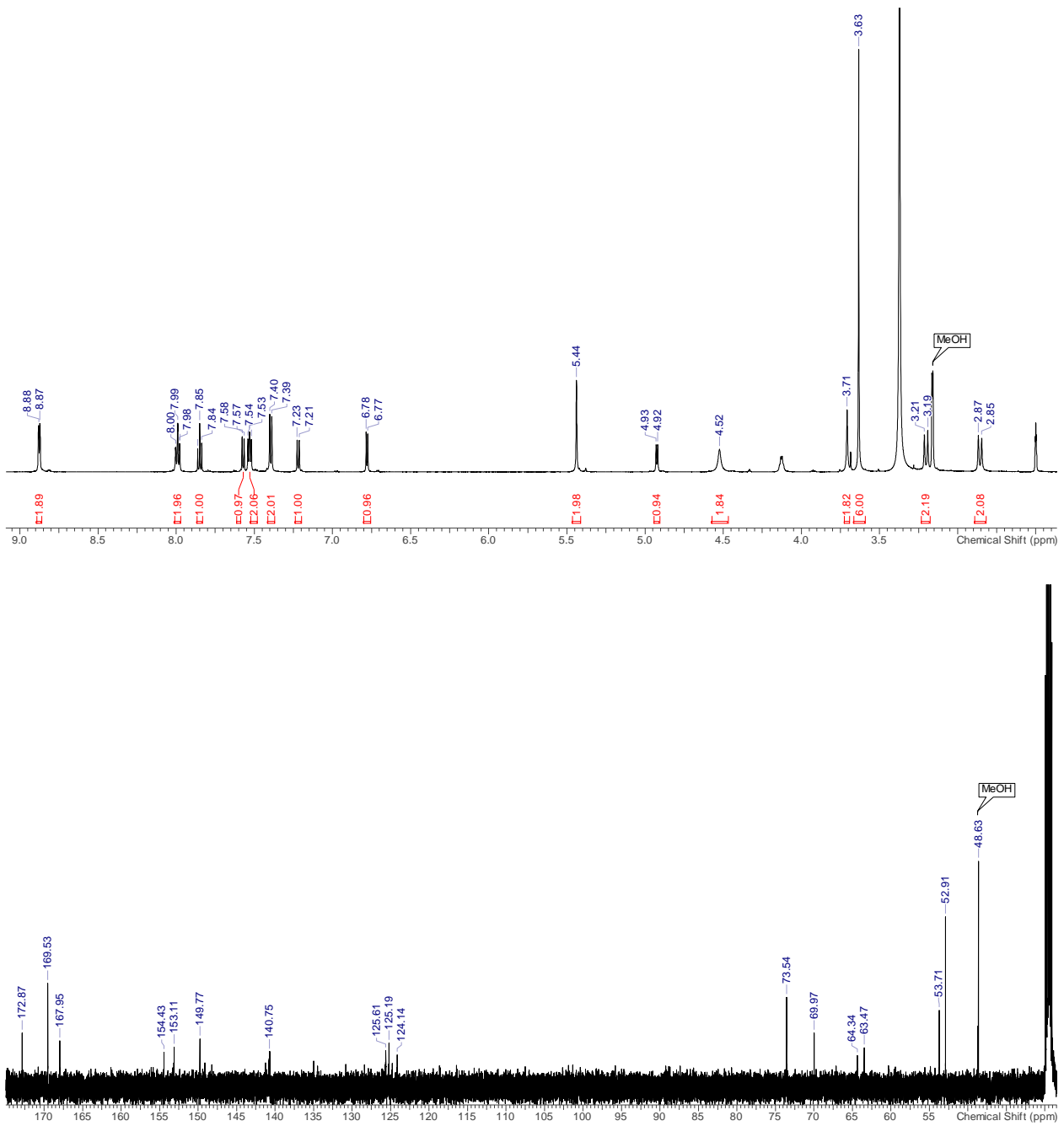


Abbildung F.15: $^1\text{H-NMR}$ (600.13 MHz, 22 °C, DMSO-d_6) Spektrum (oben) und $^{13}\text{C-NMR}$ (150.90 Hz, 22 °C, DMSO-d_6) Spektrum (unten) von $[\text{Bi}^{\text{III}}(\text{B9})(\text{Br})_x(\text{NO}_3)_{1-x}]$.

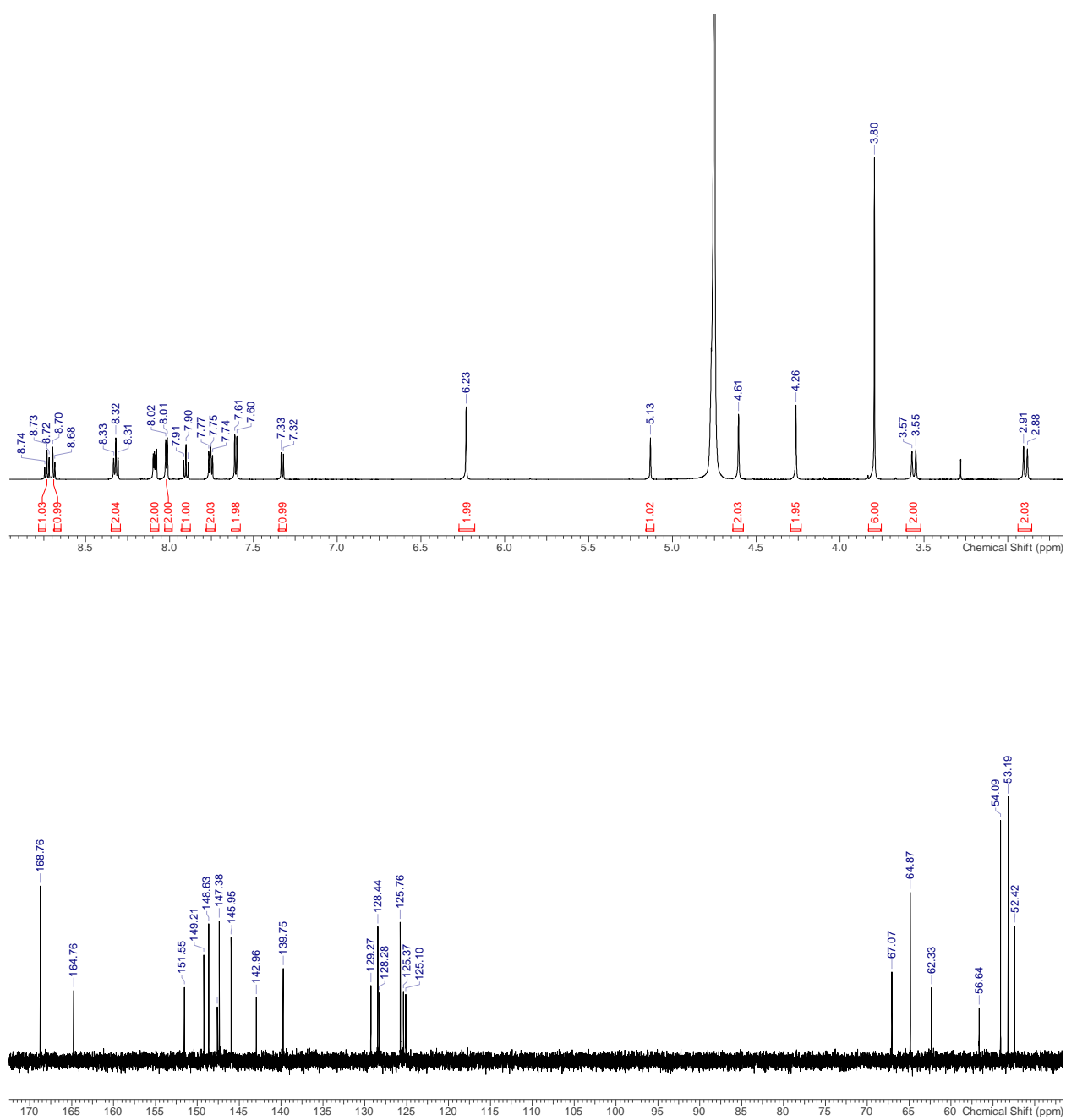


Abbildung F.16: $^1\text{H-NMR}$ (600.13 MHz, 22 °C, D_2O) Spektrum (oben) und $^{13}\text{C-NMR}$ (150.90 MHz, 22 °C, D_2O) Spektrum (unten) von $[\text{Ga}^{\text{III}}(\text{B3})](\text{ClO}_4)_2$.

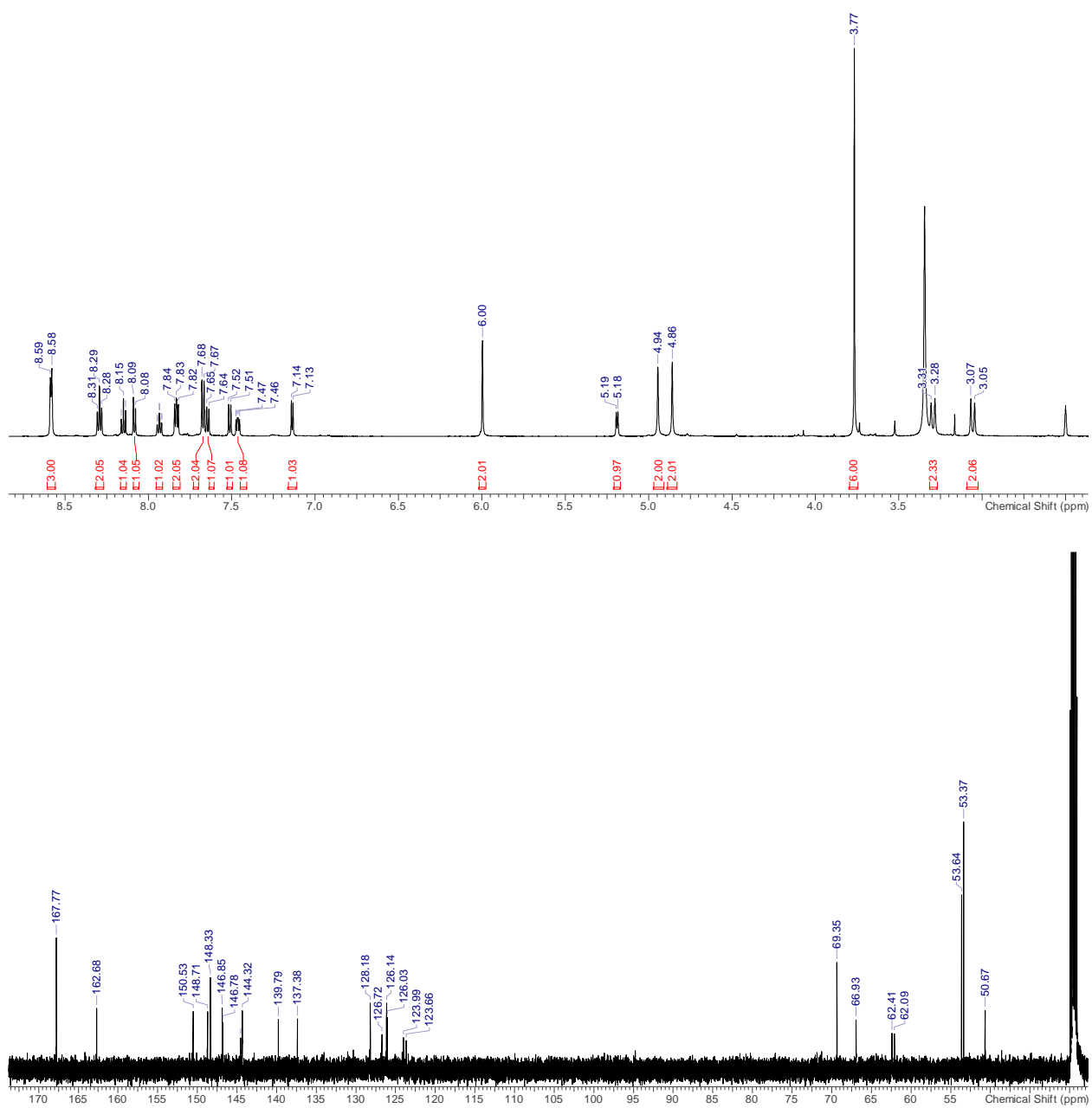


Abbildung F.17: $^1\text{H-NMR}$ (600.13 MHz, 22 °C, DMSO-d_6) Spektrum (oben) und $^{13}\text{C-NMR}$ (150.90 Hz, 22 °C, DMSO-d_6) Spektrum (unten) von $[\text{Ga}^{\text{III}}(\text{B7})](\text{ClO}_4)_2$.

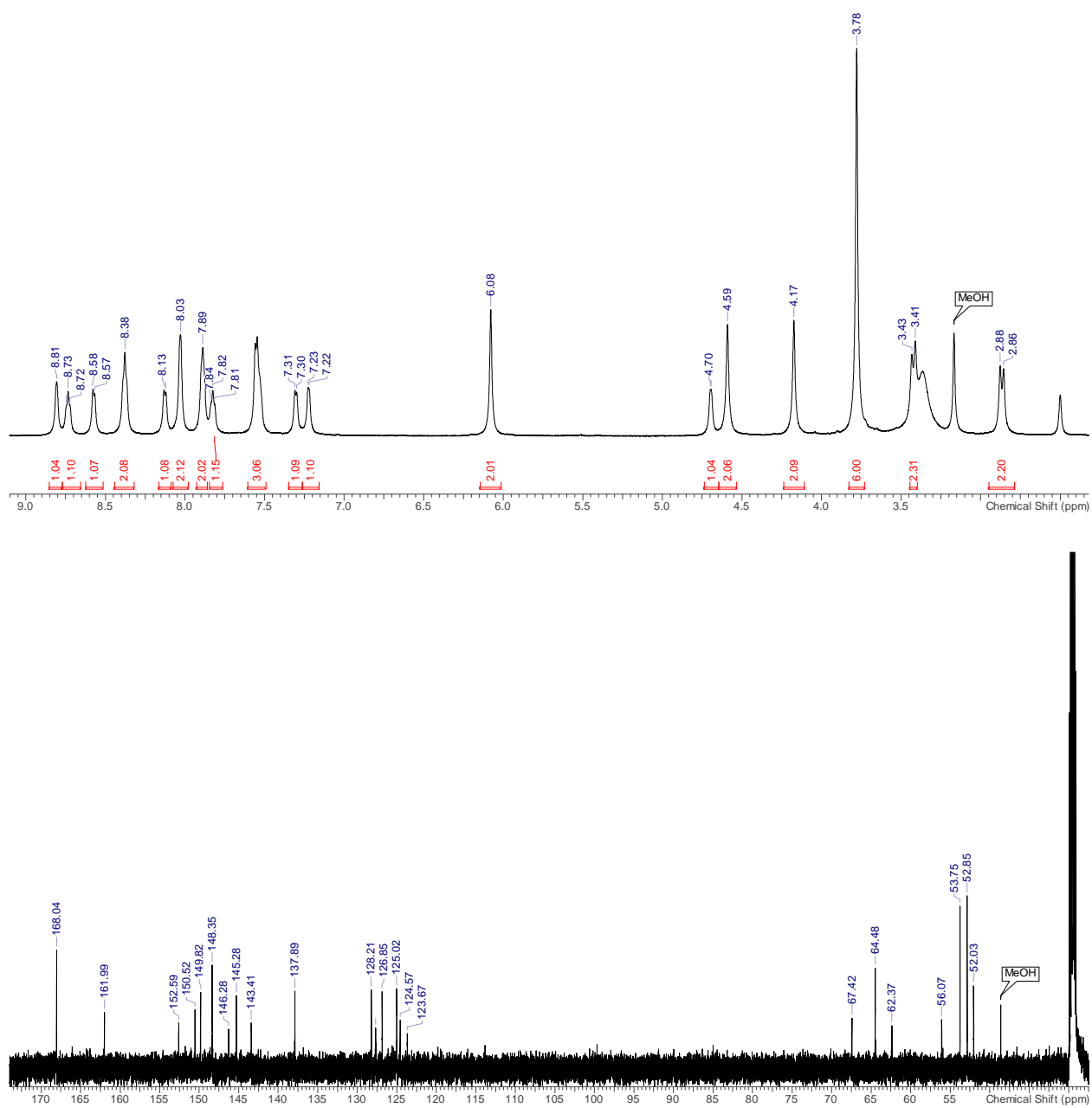


Abbildung F.18: $^1\text{H-NMR}$ (600.13 MHz, 22 °C, DMSO-d_6) Spektrum (oben) und $^{13}\text{C-NMR}$ (150.90 Hz, 22 °C, DMSO-d_6) Spektrum (unten) von $[\text{Ga}^{\text{III}}(\text{B8})](\text{ClO}_4)_2$.

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die bei der Entstehung dieser Arbeit direkt und indirekt mitgewirkt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Peter Comba für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis und die sehr guten Arbeitsbedingungen, die interessante Themenstellung und die großen Freiräume.

Für die Übernahme der Zweitkorrektur möchte ich Herrn Prof. Dr. Krämer danken.

Dr. Holger Stephan danke ich für die Aufnahme in seine Gruppe und die Betreuung während meiner Kooperations-Aufenthalte am HZDR. I am especially thankful to Garima Singh for a lot of good advice and for helping me to find my way in the labs.

Dem gesamten Arbeitskreis Comba und unseren Nachbarn, dem Arbeitskreis Linti, mit aktiven und ehemaligen Mitgliedern danke ich für die familiäre Atmosphäre, die Unterstützung bei Problemen aller Art und natürlich für den Kuchen.

Vielen Dank an die Mitarbeiter der Service-Einrichtungen der chemischen Institute der Universität Heidelberg für die sorgfältige Bearbeitung der Proben: An die Massenspektrometrieabteilung unter Leitung von Herrn Dr. Gross für die Aufnahme der Massenspektren, an Frau Termin für die NMR-Aufnahmen am 600er, an die Mitarbeiter von der Elementaranalyse für das Messen der Proben, und an Herrn Prof. Dr. Wadepohl und Frau Haungs für das Aufnehmen und Lösen der Kristallstrukturanalysen. Ebenso danke ich den Schlossern, den Feinmechanikern, den Elektrikern, den Glasbläsern, den Reinigungskräften und den Mitarbeitern der Chemikalienausgabe.

Ein besonderer Dank geht auch an Marlies von Schoenebeck-Schilli und Karin Stelzer für die Hilfe bei allen verwaltungstechnischen Angelegenheiten.

Dr. Bodo Martin danke ich für seine Geduld und die Betreuung und Hilfestellung bei den Rechnungen, ebenso Dr. Johannes Straub für die Hilfe bei den EDAs und anderen Computerproblemen.

Ich danke auch Dr. Marion Kerscher und besonders Maik Jakob und Dr. Katharina Rück für die Diskussionen und die wertvollen Ratschläge bezüglich Synthesen und Messgeräten.

Meinen Forschungspraktikanten Simon Büllmann, Alexander Hempelmann und Frano PranjkoVIC danke ich für ihren Arbeitseinsatz, die Eigeninitiative und die unterhaltsamen Diskussionen.

Vielen Dank Saskia, Katha und Marion für das gründliche Korrekturlesen dieser Arbeit und die wertvollen Tipps.

Ich danke auch Eva und Moore für die allgemeine Bespaßung, das Essen und die gemeinsamen Fittie-Abende während meiner Zeit in Dresden.

Danke Saskia, Katha, Bianca, Asha und Maik für die Aufmunterung(sversuche), die Motivation und die zahlreichen sonstigen Tipps und Tricks in Labor, beim Auswerten, Schreiben oder Trainieren.

Liebe Analu, liebe Doro, auch wenn ihr leider nicht mehr in Heidelberg seid und wir uns nicht mehr so oft sehen, bin ich euch sehr dankbar für unsere Freundschaft und für die tolle gemeinsame Zeit während des Studiums.

Zu guter Letzt danke ich meiner Familie, besonders meinen Eltern und vor allem meinem Mann Matthias für die Geduld und moralische Unterstützung auf jede erdenkliche Weise in jeder Lebenslage.

10 Eidesstattliche Versicherung

gemäß § 8 der Promotionsordnung der Naturwissenschaftlich-Mathematischen Gesamtfakultät
der Universität Heidelberg

1. Bei der eingereichten Dissertation zum Thema

Synthese und Charakterisierung neuer Bispidin-Liganden und ihrer Metall-Komplexe für die radiopharmazeutische Anwendung

handelt es sich um meine eigenständig erbrachte Leistung.

2. Ich habe nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und mich keiner unzulässigen Hilfe Dritter bedient. Insbesondere habe ich wörtlich oder sinngemäß aus anderen Werken übernommene Inhalte als solche kenntlich gemacht.
3. Die Arbeit oder Teile davon habe ich bislang nicht an einer Hochschule des In- oder Auslands als Bestandteil einer Prüfungs- oder Qualifikationsleistung vorgelegt.
4. Die Richtigkeit der vorstehenden Erklärung bestätige ich.
5. Die Bedeutung der eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung sind mir bekannt.

Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit erklärt und nichts verschwiegen habe.

Ort und Datum

Unterschrift