

**Metallionenselektive Bispidin-Liganden
zur potentiellen Anwendung in
Therapie und Diagnostik**

INAUGURAL - DISSERTATION

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

vorgelegt von
Patrick Arthur Cieslik
aus Offenburg

INAUGURAL - DISSERTATION

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

vorgelegt von
Patrick Arthur Cieslik
aus Offenburg

Tag der mündlichen Prüfung
05.03.2021

Metallionenselektive Bispidin-Liganden
zur potentiellen Anwendung in
Therapie und Diagnostik

Gutachter: Prof. Dr. Peter Comba

Prof. Dr. Roland Krämer

Chaos is a friend of mine.

- Bob Dylan

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von März 2018 bis Februar 2021 unter der Betreuung von Prof. Dr. Peter Comba am Anorganisch-Chemischen-Institut der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg angefertigt. Lumineszenzmessungen wurden im Dezember 2019 am Laboratoire de chimie des ENS Lyon unter Anleitung von Dr. Olivier Maury angestellt und von seinen Mitarbeiterinnen weitergeführt. Radiochemische Arbeiten wurden im Juli 2020 unter der Anleitung von Dr. Holger Stephan und Dr. Manja Kubeil am Institut für Radiopharmazeutische Krebsforschung am Helmholtz Zentrum Dresden Rossendorf durchgeführt. Weiterführende radiochemische Untersuchungen sowie Festphasen Peptidsynthesen und anschließende Biokonjugation wurden von Dr. Manja Kubeil durchgeführt. Proton- und ^{17}O -Relaxations- sowie Stabilitätsstudien sind am CNRS Orléans in der Arbeitsgruppe von Dr. Eva Jakab-Tóth entstanden (Daouda Ndiaye). Die experimentelle Arbeit für die magnetischen Messungen entstanden im Rahmen der Bachelorarbeit von Günter Finn Plny. Die Messungen wurden von Mitarbeitern von Prof. Rüdiger Klingeler am Kirchhoff-Institut für Physik der Universität Heidelberg gemessen und ausgewertet.

Auszüge dieser Arbeit wurden für die Veröffentlichung eingereicht:

L. Abad-Galán, **P. Cieslik**, P. Comba, M. Gast, O. Maury, L. Neupert, A. Roux, H. Wadepohl, Excited state properties of lanthanide(III) complexes with a nonadentate bispidine, *submitted manuscript*.

P. Cieslik, P. Comba, , W. Hergett, R. Klingeler, G. F. P. Plny, L. Spillecke, G. Velmurogan, Molecular magnetic properties of a dysprosium(III) complex coordinated to a nonadentate bispidine ligand, *submitted manuscript*.

Weiter fallen Teile dieser Arbeit unter das Patentrecht und wurden unter folgendem Patent eingereicht:

P. Cieslik, P. Comba, M. Kubeil, H. Stephan 'Bispidine derivatives and the use thereof' Europäisches Patent, Patentnummer: EP 20 216 739.1.

Kurzzusammenfassung

Koordinationsverbindungen sind in der heutigen Chemie omnipräsent und in vielen Bereichen nicht mehr wegzudenken, so zum Beispiel auch in der medizinischen Anwendung in der Diagnose und Therapie. Die sogenannten Bispidine (3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan-Derivate) sind dafür bekannt Metallionen stabil und selektiv zu binden und werden unter anderem in den Bereichen der Katalyse, der Biomimetik und der Radiopharmazie erforscht. Dabei verbinden diese Bindungsmotive die Vorteile der konventionellen macrozyklischen und azyklischen Liganden.

Diese Arbeit beschäftigt sich hauptsächlich mit der Synthese von Bispidin-Liganden für eine Auswahl an Metallionen, welche in der Radiotherapie (Lu^{III} und Ac^{III}) und der Magnetresonanztomographie (Mn^{II}) Anwendung finden. Für das erste Feld wurden nona- und decadentate Liganden synthetisiert (\mathbf{L}^1 - \mathbf{L}^3) und die radiochemischen Eigenschaften ihrer Komplexe untersucht. Die Liganden \mathbf{L}^1 (^{111}In , ^{177}Lu , ^{225}Ac) und \mathbf{L}^2 (^{177}Lu) sind schnell und unter milden Bedingungen quantitativ radioaktiv markierbar (5 min, 40 °C). Weitere Untersuchungen zeigen zusätzlich herausragende Stabilitäten (Resistenz gegen Transmetallierung) des $^{177}\text{Lu}\mathbf{L}^1$ - (87 % nach 7 d) und $^{225}\text{Ac}\mathbf{L}^2$ -Komplexes (85 % nach 10 d) in Humanserum, welche die des 'Gold Standards' DOTA übertreffen. Das Konjugat des Liganden \mathbf{L}^1 mit dem Octapeptid TATE zeigt ähnlich herausragende Eigenschaften. Die Markierung mit ^{177}Lu geschieht bei milden Konditionen quantitativ (30 min, 40 °C) mit einer für die radiopharmazeutische Anwendung ausreichend hohen spezifischen molaren Aktivität ($A_{\text{M}} = 125 \frac{\text{MBq}}{\text{nmol}}$). Zudem erweist sich der Radiometallkomplex als stabil in Humanserum (88 % nach 3 d) und soll deshalb zukünftig in *in vivo* Studien untersucht werden. Aufgrund der in der molekularen Festphasenstruktur gefundenen gesättigten Koordinationssphäre des Lu^{III} -Ions, folgten weitere Betrachtungen verschiedener Lanthanoid-Komplexe bezüglich ihrer photophysikalischen und magnetischen Eigenschaften. Hierbei wurden Komplexe (Eu^{III} , Tb^{III} , Yb^{III}) mit hohen Lumineszenzlebensdauern ($\tau_{\text{EuL}^1} = 1.51 \text{ ms}$, $\tau_{\text{TbL}^1} = 1.95 \text{ ms}$, $\tau_{\text{YbL}^1} = 5.11 \mu\text{s}$) und guten Quantenausbeuten ($\Phi_{\text{EuL}^1} = 35 \%$, $\Phi_{\text{TbL}^1} = 70 \%$) in wässriger Lösung erhalten, welche Derivate dieser Verbindungen als potentielle Kandidaten für Zwei-Photonen-Fluoreszenzmikroskopie auszeichnen. Mit den unsubstituierten Verbindungen liegt die Anregungswellenlänge mit $\lambda_{\text{exc}} = 310 \text{ nm}$ außerhalb des biologischen Fensters, wodurch eine Funktionalisierung mit intra-Ligand-Charge-Transfer Antennen notwendig wird. Zusätzlich legte die gefundene Koordinationsgeometrie, welche oftmals in SMMs gefunden wird, Untersuchungen der magnetischen Eigenschaften einiger Metallkomplexe (Ce^{III} , Dy^{III} , Ho^{III} , Er^{III}) nahe. Dabei wurde gezeigt, dass es sich bei $\text{Dy}\mathbf{L}^1$ um einen *field-on* SMM mit zwei effektiven Barrieren von $U_{\text{eff},1} = 22.1 \text{ cm}^{-1}$ und $U_{\text{eff},2} = 46.0 \text{ cm}^{-1}$ handelt. Die Barrieren werden von theoretischen Berechnungen

gestützt, die eine ähnlich hohe Relaxationsbarriere voraussagen ($U_{calc} = 43.5 \text{ cm}^{-1}$), sodass auf dieser Basis effiziente SMMs entwickelt und synthetisiert werden können. Der dritte Teil dieser Arbeit beschäftigt sich mit der Frage nach Mn^{II} -selektiven Liganden. Hierbei sollte die in der Irving-Williams-Reihe verankerte Labilität von Mn^{II} -Komplexen gegenüber den späteren Übergangsmetallen überwunden werden. Um dies zu bewerkstelligen, wurde der Ligand \mathbf{L}^4 entwickelt, welcher zur höchsten bisher bekannten Mn^{II} Stabilität führt ($\log K_{\text{MnL}^4} = 22.23$), die zudem die des Zn^{II} -Komplexes übersteigt ($\log K_{\text{ZnL}^4} = 14.30$) und somit die Irving-Williams Reihe invertiert. Aufgrund der in der Kristallstruktur gefundenen Koordination eines zusätzlichen Anions, welches in wässriger Lösung mit Wasser austauscht, erweist sich der MnL^4 -Komplex als ein idealer Kandidat für ein Gd^{III} -freies Kontrastmittel und besitzt trotz einer relativ langsamen Wasseraustauschgeschwindigkeit ($k_{ex} = 1.2 \cdot 10^8 \text{ s}^{-1}$) eine für mononukleare Mn^{II} -Komplexe unerreicht hohe Relaxationsrate ($r_1 = 5.04 \frac{\text{L}}{\text{mmol}\cdot\text{s}}$). Zusätzlich ergibt sich eine kinetische Stabilität gegenüber Überschüssen an Zn^{II} und Cu^{II} . Trotz der vielversprechenden chemischen Eigenschaften wurde in ersten *in vivo* Studien eine erhöhte Toxizität des MnL^4 -Komplexes festgestellt, weshalb das Acetyl-Derivat \mathbf{L}^5 synthetisiert wurde. Seine Ähnlichkeit zum Liganden \mathbf{L}^4 spiegelt sich vor allem in der berechneten Kavitätsgröße und den erhaltenen Festphasenstrukturen wider. Um die Koordinationssphäre zu sättigen, um damit die Stabilitätskonstante noch weiter zu erhöhen und weitere Anwendungsbereiche von Mn^{II} -Komplexen zu erschließen, wurde ein octadentater Ligand \mathbf{L}^6 synthetisiert. Im Vergleich der Metallkomplexe zeigen sich dabei starke Unterschiede in den Redoxpotentialen, welche eine stark erhöhte Stabilität des MnL^6 -Komplexes voraussagen.

Diese Arbeit zeigt, dass Bispidine ein ideales Werkzeug für die Komplexbildung von Metallionen sind. Die Modularität erlaubt es dabei das Bispidin-Gerüst auf das jeweilige Anwendungsgebiet Maßgenau zuzuschneiden.

Abstract

Coordination compounds are omnipresent in today's research in chemistry and are used in a wide range of applications, as for instance in medical diagnosis and therapy. Bispidines (3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane derivatives) are known for ideal metal binding properties such as the selective formation of stable complexes. Furthermore, their metal complexes are studied for potential applications in catalysis, biomimetic and radiopharmaceutical chemistry. Regarding classic chelators, bispidines combine the benefits of macrocyclic and acyclic ligands. In this context, the essence of this work is the synthesis of bispidine ligands for a special set of metal ions used in radiotherapy (^{177}Lu and ^{225}Ac) and magnetic resonance imaging (Mn^{II}). For the first topic, a set of nona- and decadentate ligands (\mathbf{L}^1 - \mathbf{L}^3) was synthesized and their radiochemistry was investigated. The ligands \mathbf{L}^1 and \mathbf{L}^2 were successfully labelled (^{111}In , ^{177}Lu , ^{225}Ac for \mathbf{L}^1 , ^{177}Lu for \mathbf{L}^2) under mild conditions (5 min, 40 °C), and their radiocomplexes $^{177}\text{Lu}\mathbf{L}^1$ (87 % after 7 d) and $^{225}\text{Ac}\mathbf{L}^2$ (85 % after 10 d) exhibited high kinetic stability (resistance to transmetallation) when incubated with human serum. This exceeds the stability of the 'gold standard' DOTA, and the bioconjugation of ligand \mathbf{L}^1 with the octapeptide TATE was therefore performed. The conjugate shows similar radiochemical properties as the unconjugated ligand. It is shown that a quantitative with ^{177}Lu is achieved under mild conditions (30 min, 40 °C) and with a high enough specific radioactivity for radiopharmaceutical applications ($A_{\text{M}} = 125 \frac{\text{MBq}}{\text{nmol}}$). Furthermore, the stability in human serum is high, where 88 % of the complex are still intact after 3 d. Future work will therefore include *in vivo* studies with GEP-NET cells and tumor-bearing mice. Additionally, the crystal structure of the $\text{Lu}\mathbf{L}^1$ complex shows full encapsulation of the metal ion and a spherically capped square antiprismatic coordination sphere. As a consequence, further investigations of the photophysical and magnetic properties of a series of $\text{Ln}^{\text{III}}\mathbf{L}^1$ complexes were also performed. It turns out that the photophysically studied complexes (Eu^{III} , Gd^{III} , Tb^{III} , Yb^{III}) are sensitized by the ligand and show enhanced lifetimes ($\tau_{\text{Eu}\mathbf{L}^1} = 1.51 \text{ ms}$, $\tau_{\text{Tb}\mathbf{L}^1} = 1.95 \text{ ms}$, $\tau_{\text{Yb}\mathbf{L}^1} = 5.11 \mu\text{s}$) and high quantum yields in aqueous solution ($\Phi_{\text{Eu}\mathbf{L}^1} = 35 \%$, $\Phi_{\text{Tb}\mathbf{L}^1} = 70 \%$). Also, the investigations imply the conservation of the coordination geometry in solution. With these results, the derivatives of the complexes can be perceived as potential candidates for two-photon luminescent microscopy. As follow-up work, functionalisation of the ligand with an appended intra-ligand charge-transfer antenna can provide a redshift in the excitation wavelength and thus reach the biological window. In addition, the coordination geometry of these complexes was found to be appropriate for single ion magnets. This led to the investigation of the magnetic properties of a variety of lanthanide complexes (Ce^{III} , Dy^{III} , Ho^{III} , Er^{III}). These studies have shown that $\text{Dy}\mathbf{L}^1$ shows field-on SMM behavior with

two low effective barriers ($U_{eff,1} = 22.1 \text{ cm}^{-1}$ and $U_{eff,2} = 46.0 \text{ cm}^{-1}$). The results are in excellent agreement with the calculated energy ($U_{calc} = 43.5 \text{ cm}^{-1}$), which validates the used *ab-initio* calculations as a powerful tool to predict new ligands for SMMs.

In the third part of this work, bispidine ligands providing stable Mn^{II} complexes were studied. The aim was to overcome the problem described as Irving-Williams series, leading to inferior stability of Mn^{II} complexes when compared to other transition metal ions, specifically Zn^{II} . The strategy to overcome this problem and attain a higher complex stability for Mn^{II} , was to design a heptadentate ligand \mathbf{L}^4 , as this ligand was thought to provide higher stabilities by offering different binding modes for the metal ions Mn^{II} and Zn^{II} . The new ligand was found to provide the highest stability for Mn^{II} found to date ($\log K_{\text{MnL}^4} = 22.23$) and moreover inverts the Irving-Williams behavior ($\log K_{\text{ZnL}^4} = 14.30$). The solid state x-ray analysis further shows coordination of an anion as a monodentate co-ligand. In aqueous solution one water is coordinated, indicating the use of this complex as a possible contrast agent in magnetic resonance imaging. In fact, the complex proves itself as an ideal candidate for a Gd^{III} -free contrast agent and shows exceptionally high relaxivities for a Mn^{II} complex ($r_1 = 5.04 \frac{\text{L}}{\text{mmol}\cdot\text{s}}$) while showing a comparably low water exchange rate ($k_{ex} = 12 \cdot 10^8 \text{ s}^{-1}$). In addition, the complex shows high kinetic inertness against transmetallation with Zn^{II} and Cu^{II} . In spite of the promising chemical and physical properties, first *in vivo* studies revealed high toxicity due to the low solubility of the ligand and the MnL^4 complex in water. Ultimately, this led to the synthesis of the bispidine ligand \mathbf{L}^5 . Cavity-size calculations of the two ligands indicated similar structural properties, which was supported by the x-ray solid state structures of the metal complexes. To fully encapsulate the Mn^{II} ion and therefore provide an even higher complex stability for this specific metal ion, the octadentate ligand \mathbf{L}^6 was synthesized and preliminary studies indicate a high stability of its Mn^{II} complex.

This thesis is a good example for the ideal coordination chemistry provided by bispidines, which, due to the modular synthesis, can be tailored for the desired applications.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Strukturverzeichnis	V
1 Einleitung	1
2 Grundlagen und Hintergrund	3
2.1 Nuklearmedizin	3
2.2 Eigenschaften von Lanthanoid(III)-Komplexen	14
2.3 Anwendungsgebiete Mangan(II)-selektiver Liganden	22
3 Zielsetzung	29
4 Bispidinliganden für die nuklearmedizinische Anwendung	31
4.1 Synthese und Charakterisierung des nonadentaten Liganden \mathbf{L}^1 und seiner Komplexe	33
4.2 Synthese und Charakterisierung des nonadentaten Liganden \mathbf{L}^2 und seiner Komplexe	48
4.3 Synthese und Charakterisierung des decadentaten Liganden \mathbf{L}^3 und seiner Komplexe	52
4.4 Radiochemische Untersuchungen der Liganden \mathbf{L}^1 - \mathbf{L}^3	55
4.5 Konjugation des Liganden \mathbf{L}^1	63
4.6 Zusammenfassung und Ausblick	67
5 Elektronische Eigenschaften von Lanthanoid(III)-Bispidin-komplexen	69
5.1 Photophysikalische Untersuchungen	69
5.2 Untersuchung des molekularen Magnetismus	81
5.3 Zusammenfassung und Ausblick	87
6 Mangan(II)-selektive Bispidinliganden	89
6.1 Synthese und Charakterisierung heptadentater Liganden und ihrer Komplexe	91
6.2 Synthese und Charakterisierung des octadentaten Liganden \mathbf{L}^6 und seiner Komplexe	112
6.3 Zusammenfassung und Ausblick	118

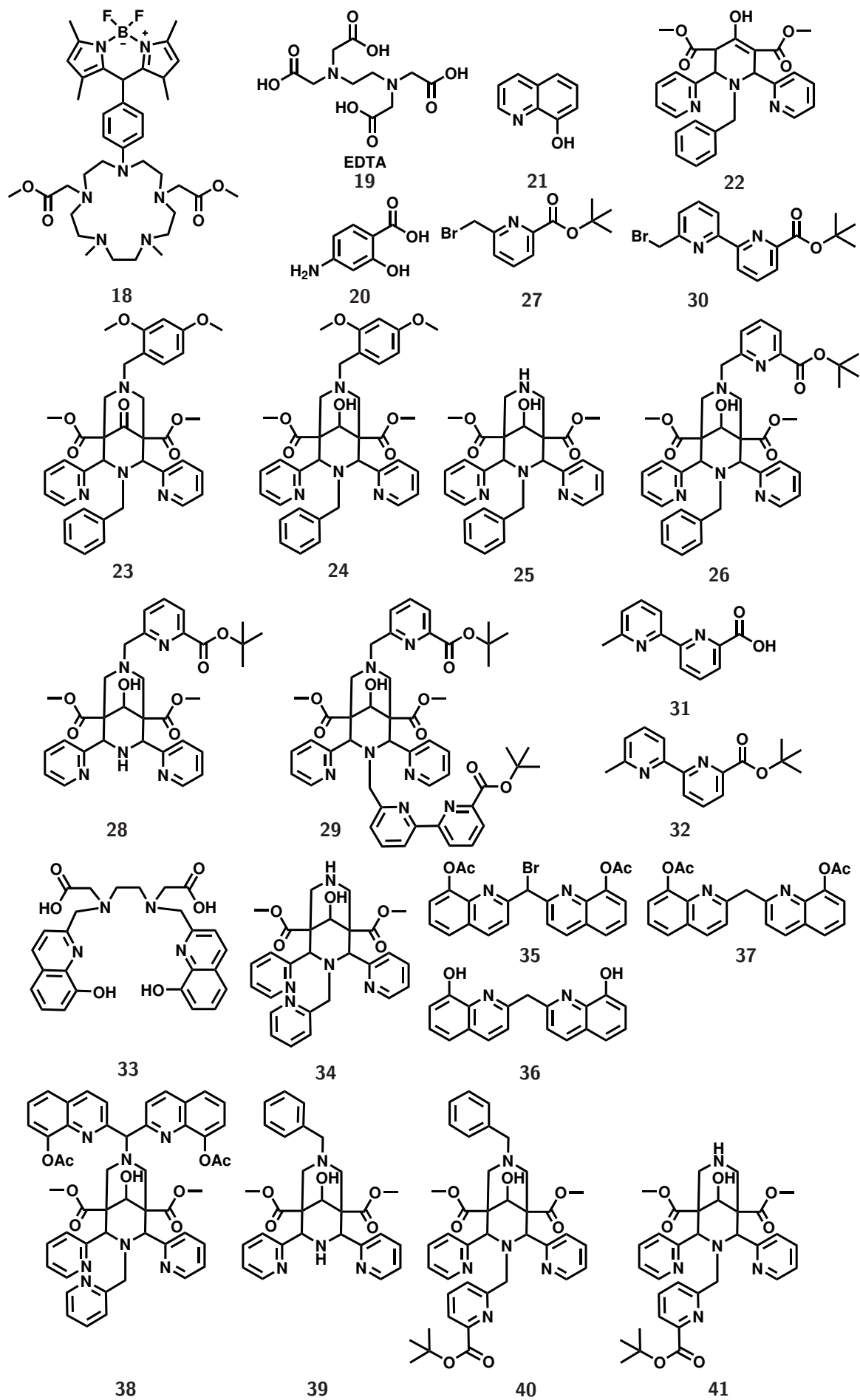
7 Zusammenfassung	119
8 Experimenteller Teil	123
8.1 Chemikalien, Methoden und Instrumente	123
8.2 Ligandensynthesen	133
8.3 Komplexsynthesen	160
9 Literatur	175
A Anhänge	XIII
Danksagung	XCI
Eidesstattliche Versicherung	XCV

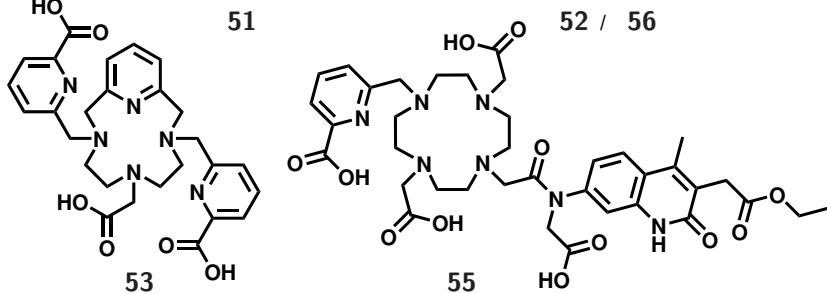
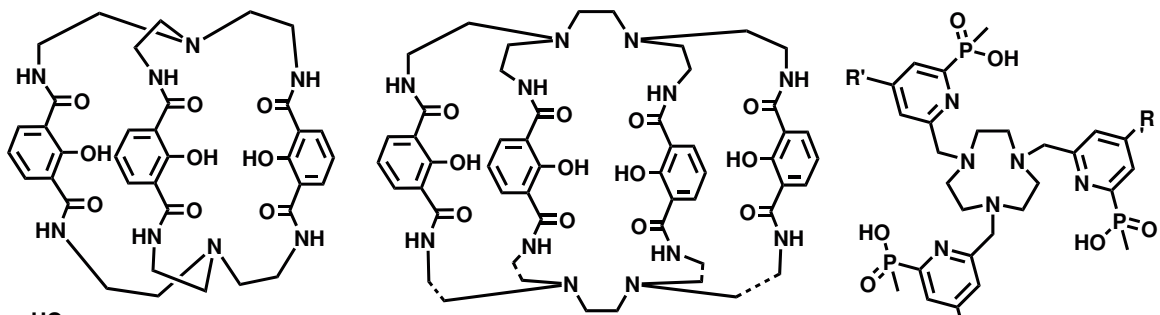
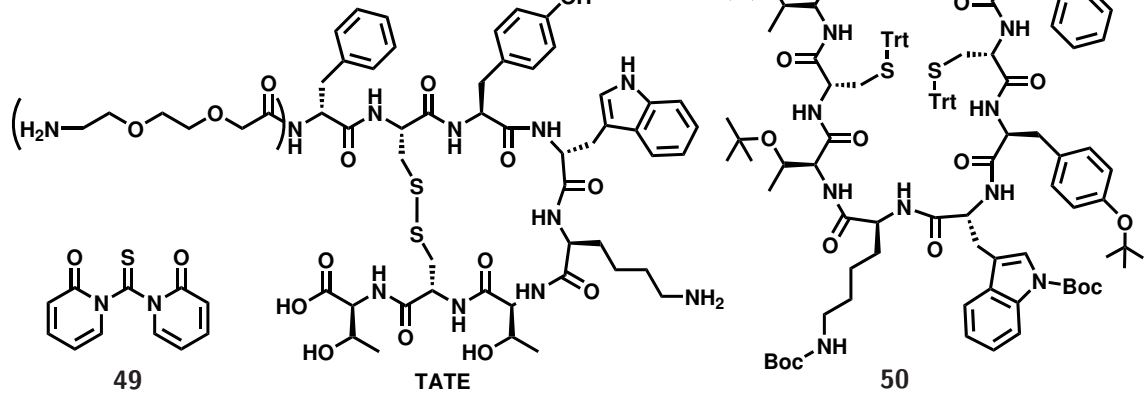
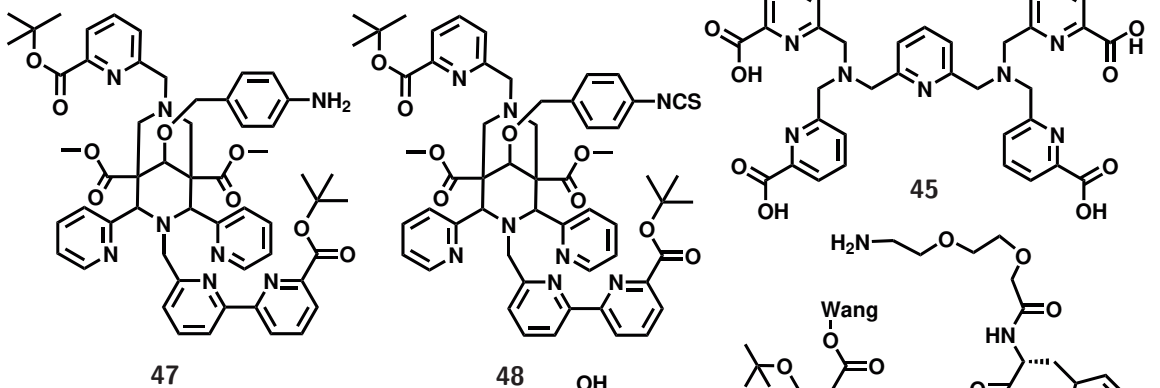
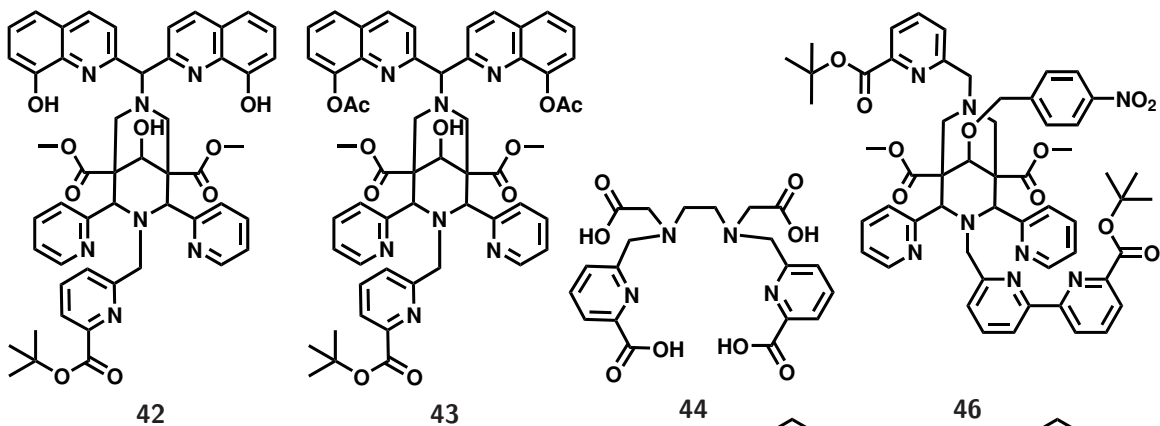
Abkürzungsverzeichnis

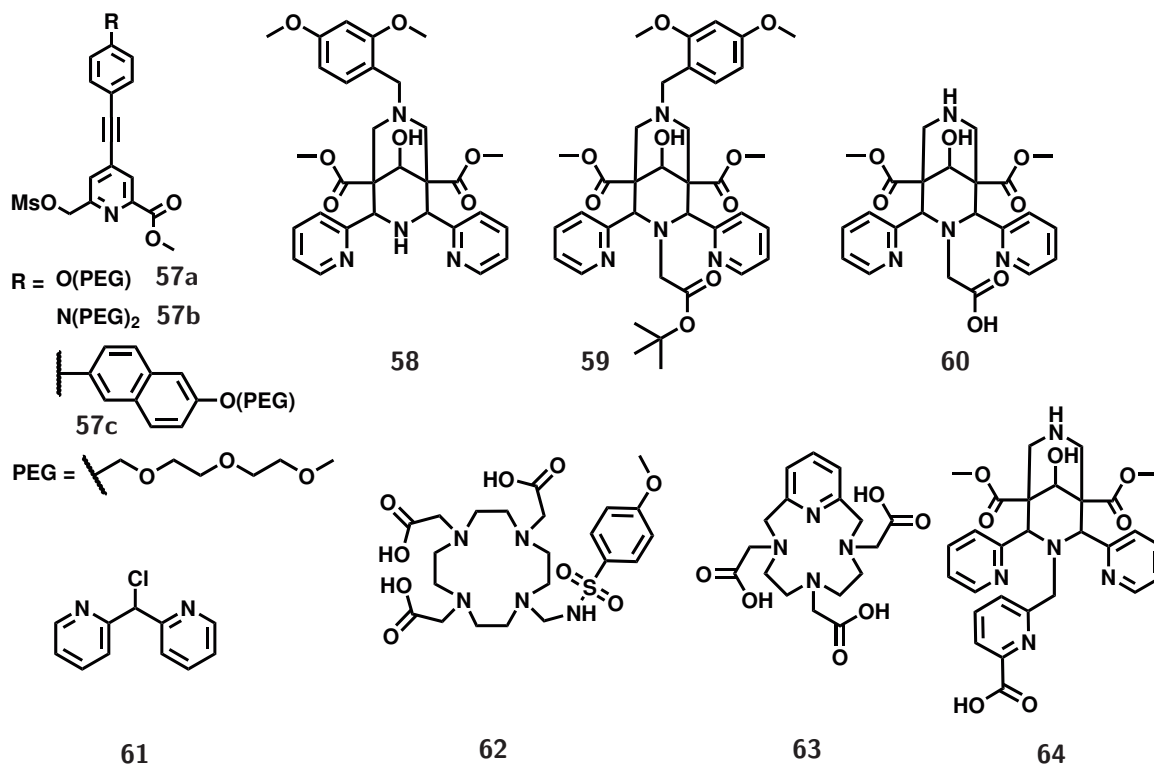
	1,2-HOPO	1-Hydroxy-Pyridin-2-on
	2P-LLBs	two photon luminescent lanthanide bioprobes, 2-Photon-Lanthanoidlumineszenz-Biosonde
A	Abb.	Abbildung
	ac	Alternating current, Wechselstrom
	Äq.	Äquivalent
B	BFC	Bifunktionaler Chelator
	BODIPY	4,4-Difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen
	BTPR	Bicapped trigonal antiprism, zweifach verkapptes trigonales Prisma
C	COSY	Correlation spectroscopy, Korrelationsspektroskopie
	CSAPR	Spherical capped square antiprism, sphärisch verkapptes quadratischen Antiprisma
	CShM	Continuous Shape Measures
	CT	Computertomographie
D	dc	Direct current, Gleichstrom
	DC	Dünnschichtchromatographie
	δ	Chemische Verschiebung
	DFT	Dichtefunktionaltheorie
	DMB	2,4-Dimethoxybenzyl-
	DOTA	1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure
	DPV	Differential-Puls-Voltammetrie
	DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
E	EC	Electron capture, Elektroneneinfang
	EDTA	Ethylenediaminetetraessigsäure
	EMA	European medicines agency, europäische Arzneimittel-Agentur
	ESI	Elektrospray-Ionisation
	ET	Elektronentransfer
	<i>et al.</i>	<i>et alii</i>

F	FDA	Food and Drug Administration, US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel
G	GEP-NET	Gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumor
H	HMBC	Hetero nuclear multiple-bond correlation spectroscopy, 2D-NMR-Spektroskopie
	HPLC	High pressure liquid chromatography, Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
	HR	High resolution, hochauflösend
	HSAB	Hard and soft acids and bases, harte und weiche Säuren und Basen
	HSQC	Heteronuclear single-quantum correlation spectroscopy, 2D-NMR-Spektroskopie
I	IC	Internal conversion, innere Umwandlung
	ICP-MS	Inductive coupled plasma mass spectrometry, Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma
	iLCT	Intra Ligand Charge Transfer
	ISC	Intersystem crossing, Interkombination
	IT	Isomeric transition, isomere Umwandlung
L	LET	Linearer Energietransfer
	Ln	Lanthanoid
M	MALDI-TOF	Matrix assisted laser desorption ionization, time of flight, Matrix-unterstützte Laser-Desorption/Ionisation mit Flugzeitanalyse
	MFF	Muffin
	MPMS	Magnetic properties measurement system
	MRT	Magnetresonanztomographie, englisch: <i>magnetic resonance imaging</i> , MRI
	MS	Massenspektrometrie
N	NBS	N-Bromsuccinimid
	NIR	Nah-Infrarot
	NMR	Nuclear magnetic resonance, Kernspinresonanz
	NMRD	Nuclear magnetic resonance dispersion, Kernspinresonanzdispersion
	NSF	Nephrogene Systemische Fibrose

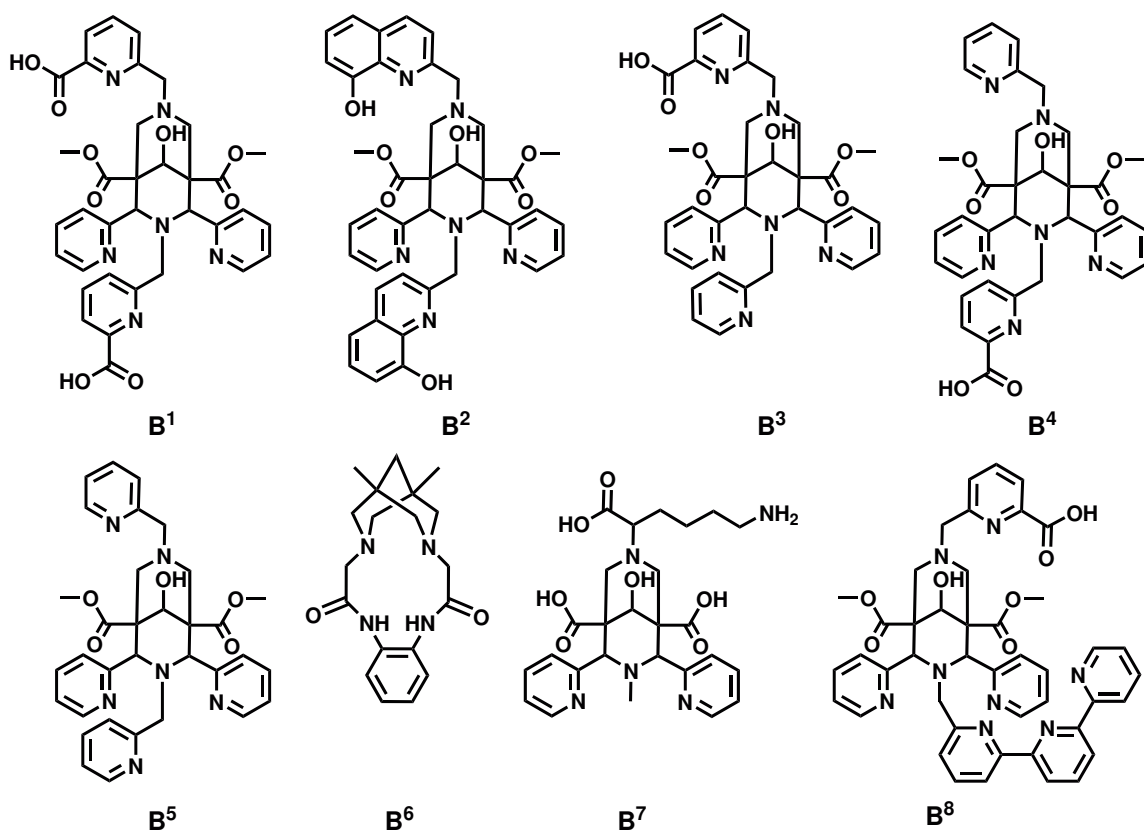
O	OTf	Trifluoromethansulfonat (Triflat)
P	pa	Picolinic acid, Picolinsäure
	PET	Positronenemissionstomographie
	PIET	Photoinduzierter Elektronentransfer
	py	Pyridin-2-yl
	Pyclen	3,6,9,15-tetraazabicyclo[9.3.1] pentadeca-1(15),11,13-triene
Q	QTM	Quantum tunneling of magnetization, magnetischer Tunneleffekt
	QY	Quantum yield, Quantenausbeute
R	RCY	Radiochemische Ausbeute
	R.T.	Raumtemperatur
S	SMM	Single molecule magnet, Einzelmolekülmagnet
	SPECT	Single photon emission computed tomography, Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
	SQUID	Super conducting quantum interference device
	SWV	Square-Wave-Voltammetrie
T	TACN	1,4,7-Triazacyclononan
	TAT	Targeted alpha therapy, zielgerichtete α -Therapie
	TATE	(Tyr ³)-Octreotate
	TDD	Trigonales Dodecaeder
	TFA	Trifluoressigsäure, Trifluoracetat
	TGA	Thermogravimetrische Analyse
U	UPLC-MS	Ultra performance liquid chromatography coupled mass spectrometry, Ultraleistungsflüssigkeitschromatographie
	UV	Ultraviolett
V	Vis	Visible, sichtbar
	V%	Volumenprozent
	v.s.	Versus
	VSM	Vibrating sample magnetometry
W	wt%	Weight percent

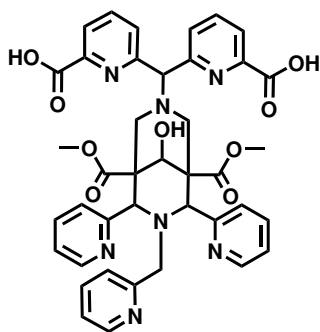




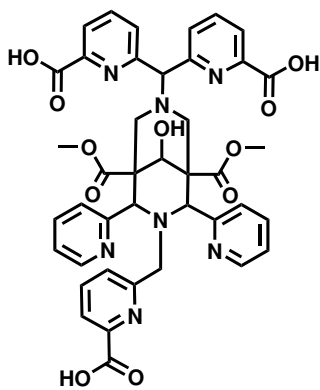


Bispidine B^x



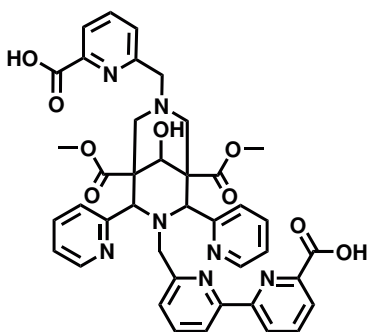


B⁹

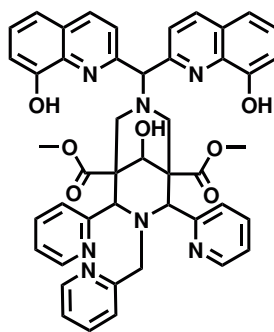


B¹⁰

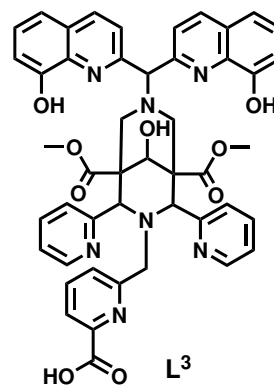
Liganden L^x



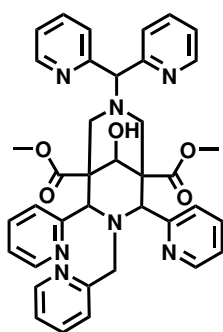
L¹



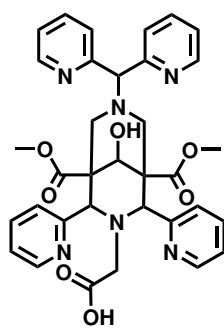
L²



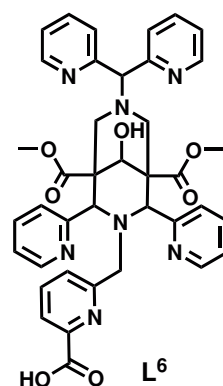
L³



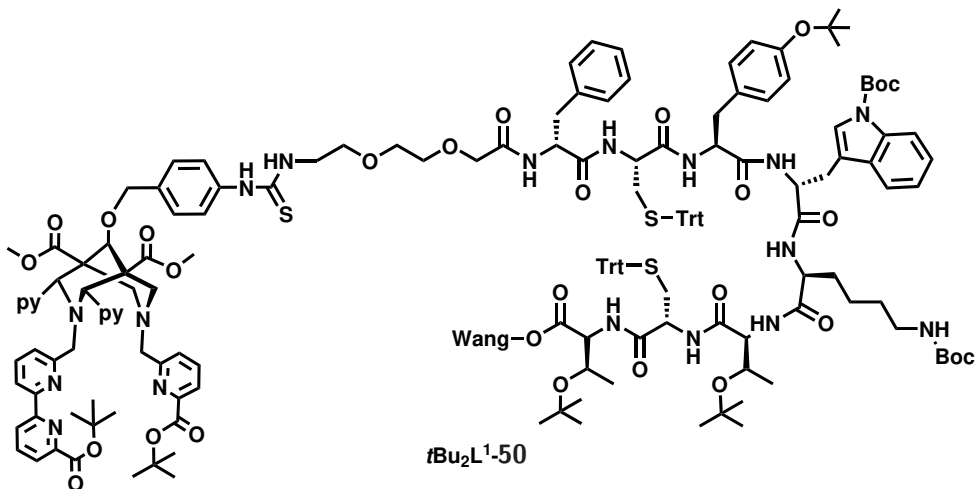
L⁴



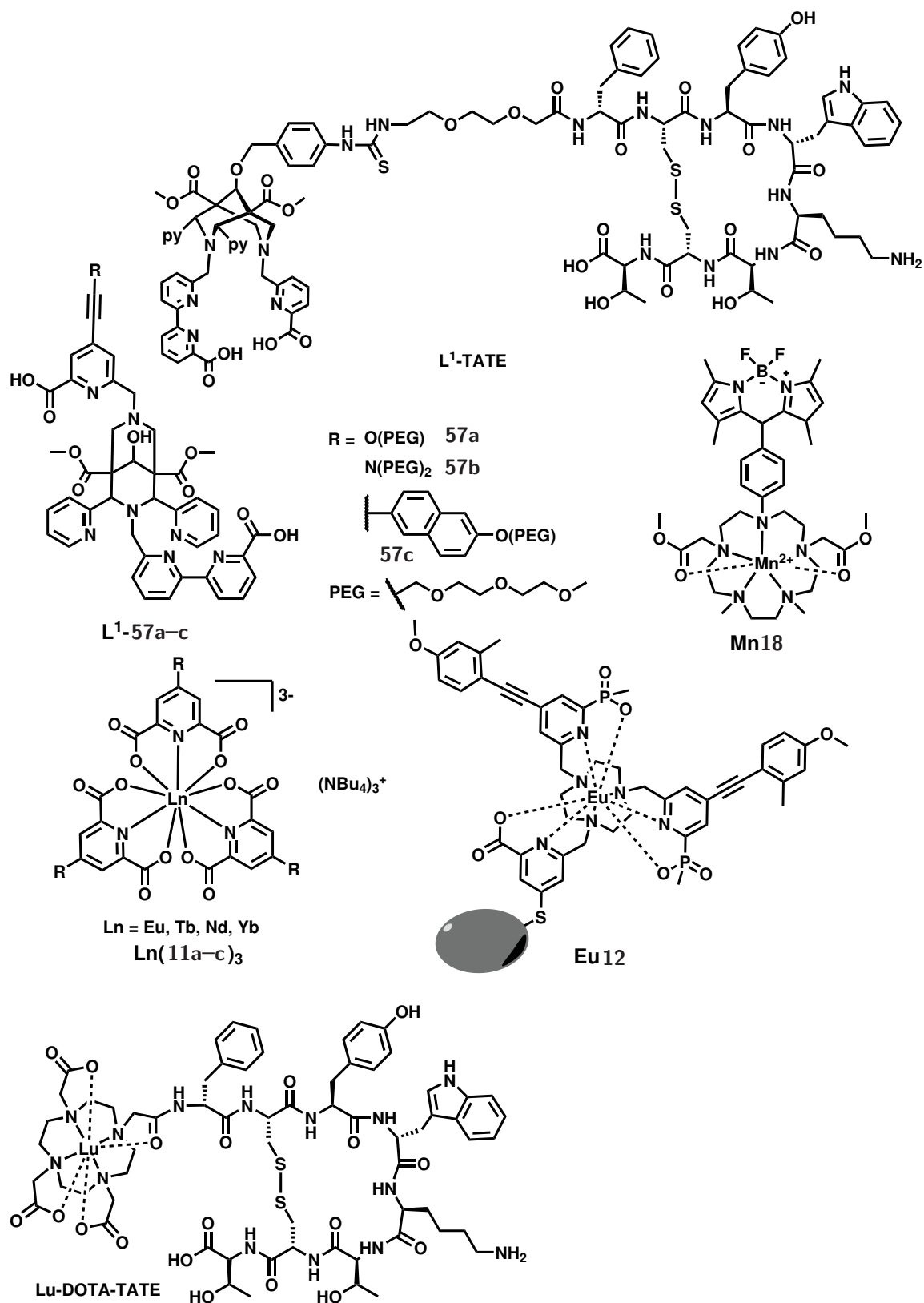
L⁵

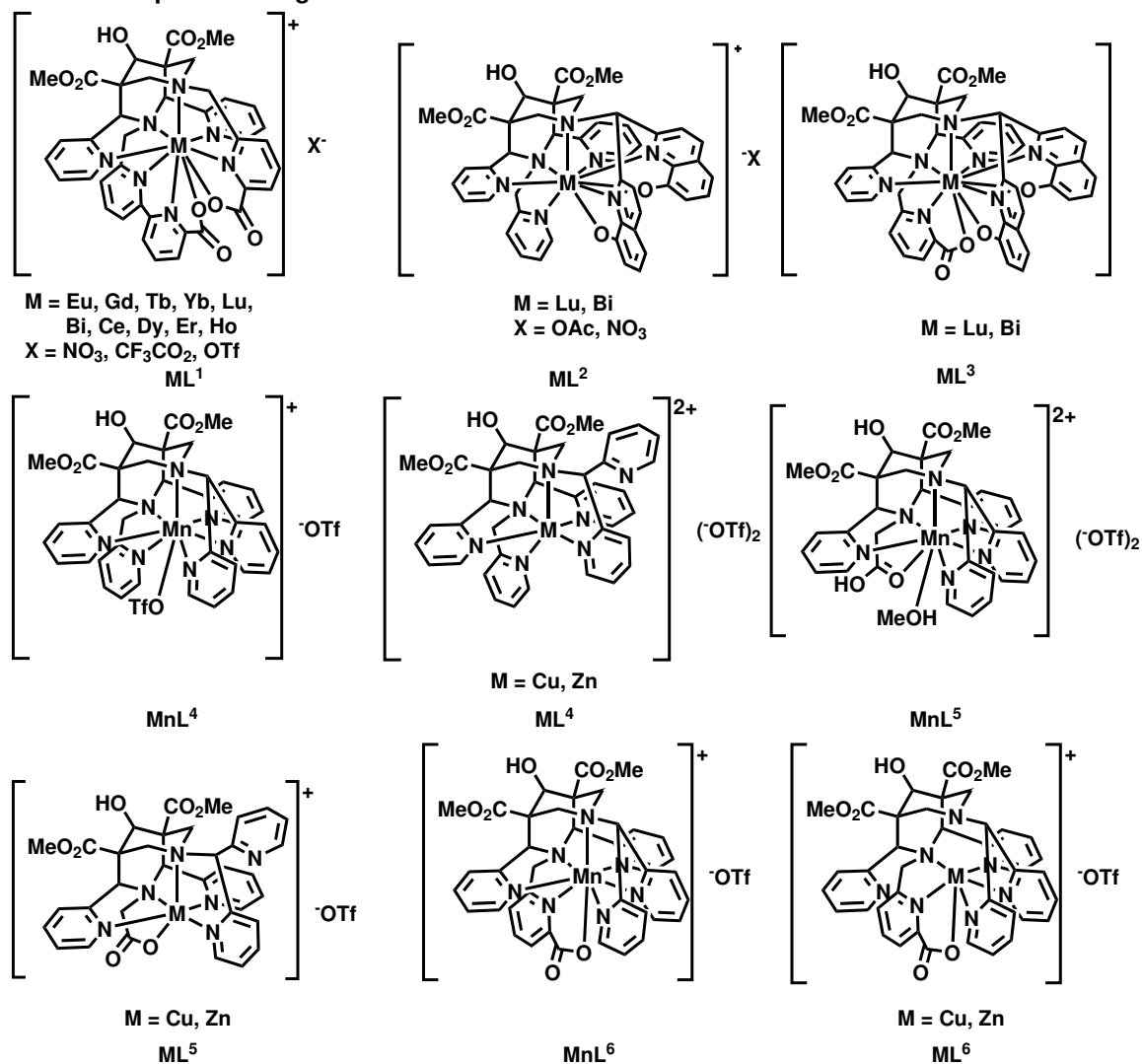


L⁶



tBu₂L¹⁻⁵⁰



Metallkomplexe der Liganden L¹-L⁶

Die in dieser Arbeit vorkommenden Strukturen sind nach ihrem Auftreten nummeriert. Zur Unterscheidung sind Bispidin-Liganden B^x mit dem Präfix **B** und dem Suffix **X** (X = 1-10) gekennzeichnet. Die in dieser Arbeit synthetisierten Liganden sind aus dem selben Grund als L¹-L⁶ bezeichnet. Die Liganden sind im allgemeinen in ihrer ungeladenen Form dargestellt, in den jeweiligen Metallkomplexen liegen diese teilweise oder vollständig deprotoniert vor. Die jeweiligen Akronyme werden ungeachtet des Protonierungsgrades und der Ladung verwendet, um eine bessere Übersicht zu gewährleisten. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden außerdem Komplexbezeichnungen der Form [ML](X)_n, mit n = 0-2 und X = Anion, oftmals als ML abgekürzt. Zusätzlich sind Radiometallsalze und -komplexe zum Teil abgekürzt dargestellt, wobei bei letzterem auf das Angeben der Ladung verzichtet wird (¹⁷⁷Lu statt [¹⁷⁷Lu]LuCl₃ und [¹⁷⁷Lu]LuL¹ statt [¹⁷⁷Lu][LuL¹]).

1 Einleitung

Das zugrundeliegende Konzept der Koordinationschemie wurde erstmals 1893 durch Alfred Werner beschrieben.^[1] Die Arbeit Werners wurde im Jahre 1913 mit dem ersten für die anorganische Chemie vergebenen Nobelpreis geehrt und ist bis heute für die Entwicklung an Koordinationsverbindungen von entscheidender Wichtigkeit.^[2] Auch heutzutage sind diese facettenreichen und einzigartigen chemischen Verbindungen vielseitig eingesetzt. Die potentiellen Anwendungsbereiche reichen dabei von der homogenen Katalyse,^[3] über Quantencomputer^[4] bis hin zu medizinischen Anwendungen.^[5] Ein großer Teil der koordinationschemischen Forschung befasst sich mit der biologischen Aktivität der Metallkomplexe, aus der die Nutzbarkeit in bildgebenden diagnostischen sowie therapeutischen Verfahren abgeleitet wird.^[6,7] Die vielseitigen optischen Eigenschaften einiger Vertreter dieser Gattung finden außerdem Verwendung in der Bioanalyse als Färbemittel oder als Fluoreszenzsonden.^[8,9] Dabei zeigt sich in vielerlei Hinsicht eine Notwendigkeit an neuen Liganden, welche auf das jeweilige Anwendungsgebiet zugeschnitten sein müssen. Für die meisten physiologischen und medizinischen Anwendungen ist es essentiell, dass eine Dissoziation der gebundenen Metallionen verhindert wird, nicht zuletzt, weil viele Schwermetalle eine toxische Wirkung besitzen.^[10,11] Diese Notwendigkeit verlangt nach einer thermodynamischen Stabilität und kinetischen Inertheit ebendieser Koordinationsverbindungen und infolge dessen nach Liganden, welche diese Eigenschaften induzieren. Diese Arbeit beschäftigt sich hauptsächlich mit der Frage nach stabil bindenden Liganden für eine Reihe an Metallionen, welche unter anderem für radiotherapeutische (Lu^{III} , Ac^{III})^[12,13] sowie diagnostische Verfahren (Mn^{II})^[14] von steigendem Interesse sind. Zusätzlich liegt ein besonderer Fokus auf den Eigenschaften von Lanthanoid(III)-Komplexen, welche eine Gruppe an chemisch ähnlichen Metallionen darstellt, deren physikalischen Eigenschaften weitreichende Applikationen mit sich bringen, wie z.B. lumineszente Biosonden,^[15,16] Licht-emittierende Dioden^[17] und Einzelmolekülmagnete.^[18]

Um ein Verständnis für die Anwendungsgebiete aufzubauen und die Dringlichkeit nach neuen und selektiven Liganden herauszustellen, wird im folgenden Kapitel zunächst auf die zugrundeliegenden Eigenschaften von metallbasierten Radiopharmaka eingegangen, mit einem Fokus auf der zielgerichteten Radiotherapie mit ^{177}Lu und ^{225}Ac . Nachfolgend werden die photophysikalischen und magnetischen Eigenschaften von Lanthanoid(III)-Komplexen in Bezug auf ihre Einsatzfähigkeit beschrieben, bevor die Anwendbarkeit von Mangan(II)-selektiven Liganden diskutiert wird, wobei das Hauptaugenmerk auf die Verwendung in der Magnetresonanztomographie gerichtet ist.

2 Grundlagen und Hintergrund

2.1 Nuklearmedizin

Unter Nuklearmedizin wird die Anwendung von Radionukliden (instabile Atomkerne) zu therapeutischen und diagnostischen Zwecken verstanden.^[19,20] Dabei senden die eingesetzten Radionuklide, unter Umwandlung in einen anderen Atomkern oder energetischen Zustand, ionisierende Strahlung aus, welcher als radioaktiver Zerfall bezeichnet wird.^[21] Die in der Medizin verwendeten Substanzen, welche solch radioaktive Nuklide enthalten, werden als Radiopharmaka oder auch Radiotracer bezeichnet.^[19,20] Dabei hängt der Verwendungszweck entscheidend von der Art der radioaktiven Strahlung ab, von welcher drei Hauptformen existieren (**Abb. 2.1**). Beim α -Zerfall zerfällt das Mutternuklid unter Aussendung eines ${}^4_2\text{He}$ -Teilchens. Diese Strahlung besitzt die niedrigste Energie und wird unter anderem in der *targeted alpha therapy* (TAT) eingesetzt, bei welcher umliegendes Gewebe, z.B. Krebszellen zerstört werden.^[13,22] Die zweite Art wird als β -Zerfall beschrieben, welcher wiederum in zwei Typen unterschiedlicher Strahlung (β^+ und β^-) unterteilt wird. Der β^- -Zerfall kommt bei Atomen mit Neutronenüberschuss vor und ist als Ausstrahlung von Elektronen bekannt. Dabei wandelt sich ein Neutron in ein Proton um und führt zu einer Änderung der Ordnungszahl um +1. Zusätzlich wird ein Elektron-Antineutrino ausgesandt. Genutzt wird die β^- -Strahlung, wie auch die α -Strahlung, in der Radionuklidtherapie.^[23] Der β^+ -Zerfall tritt bei protonenreichen Atomen auf, wobei ein Proton, unter Aussendung eines Positrons und eines Elektron-Antineutrinos, in ein Neutron umgewandelt wird. Das so ausgesendete Positron kann mit einem geeigneten Elektron rekombinieren, wobei γ -Strahlung entsteht, welche die dritte Hauptart der radioaktiven Strahlung bildet. Sogenannte γ -Strahler behalten ihre Ordnungszahl beim Strahlungsvorgang, da γ -Strahlung als hochenergetische elektromagnetische Strahlung abgeht. Unter anderem wird γ -Strahlung in der bildgebenden Diagnostik ausgenutzt, sei es durch Detektion der Annihilationsstrahlung bei Rekombination von Positron und Elektron, oder ausgehend von einem entsprechenden energetisch angeregten Radionuklid. Radioaktive Strahlung findet in der Nuklearmedizin sowohl in Therapie als auch Diagnostik Verwendung, welche nachfolgend detaillierter betrachtet werden.



Abb. 2.1: Radioaktive Strahlungsarten und ihre Verwendung.^[24]

2.1.1 Radiotherapie und bildgebende Diagnostik

Das Ziel der zielgerichteten Radiotherapie ist es erkranktes Gewebe mithilfe von Strahlung zu zerstören, ohne umliegendes gesundes Gewebe zu beschädigen. Die Zytotoxizität rührt dabei von der irreparablen Schädigung der DNA, die unter anderem zum Zelltod führt. Eine solche Schädigung wird unter anderem mit α - und β^- -Strahlung oder durch Auger-Elektronen, welche durch Elektroneneinfang (*electron capture*, EC) oder isomerer Umwandlung (*isomeric transition*, IT) entstehen, verursacht.^[23,25,26] Dabei ist die Wirkung der Strahlung stark vom sogenannten linearen Energietransfer (LET, $\frac{\text{keV}}{\mu\text{m}}$) abhängig, welcher das Maß der Atomionisation bzw. -anregung pro Längeneinheit ist.^[27] Hohe LET-Werte sind typischerweise hochionisierender Strahlung zuzuordnen, die eine geringe Reichweite in biologischem Gewebe besitzt und somit eine effizientere Schädigung des umliegenden Gewebes erwirkt.^[28] Die hochenergetischen α -Teilchen besitzen ebensolche LET Werte, wodurch sie hochgradig interessant für die Radiotherapie werden und dadurch ein hohes Maß an Interesse der *targeted alpha therapy* zukommt.^[22,29–31] Im Gegensatz dazu ergeben sich für β^- -Teilchen aufgrund der hohen Reichweite in Gewebe (1-5 mm) typischerweise kleine LET-Werte, die sich im Bereich von $0.2 \frac{\text{keV}}{\mu\text{m}}$ bewegen.^[26,32] Solche hohen Reichweiten sind vor allem für die Radiotherapie von größeren Tumoren nützlich.^[33] Dennoch wird mittlerweile von Radiotracern mit kleinem LET Wert abgesehen, da die Anwendung mit einer unerwünschten Schädigung von gesundem Gewebe einhergeht.^[6] Aufgrund dessen liegt der Fokus der aktuellen Forschung der Radiotherapie auf niederenergetischen β^- -Emittern.^[32] Die letzte verwendete Strahlungsart sind Auger-Elektronen. Diese sind niederenergetisch und besitzen eine geringe Reichweite in Gewebe, wodurch sich hohe LET Werte ergeben.

Die etablierten Bildgebungsverfahren *single photon emission computed tomography* (SPECT) und Positronenemissionstomographie (PET) basieren auf der Detektion von γ -Strahlung (**Abb. 2.2**).^[34] Dabei besteht der Unterschied zwischen beiden Verfahren in der Entstehung der γ -Strahlung. Während bei PET die Annihilationsstrahlung der Rekombination eines Positrons mit einem Elektron detektiert wird, bedient sich SPECT der Detektion von γ -Strahlen, die beim EC oder IT entstehen. Beide Methoden sind nicht-invasiv und ermöglichen es physiologische und biochemische Funktionen des menschlichen Körpers mit hoher Empfindlichkeit abzubilden.^[35] PET weist im Gegensatz zu SPECT eine höhere Auflösung und Sensitivität auf, SPECT ist wesentlich kostengünstiger und birgt die Möglichkeit das Observationszeitfenster zu erhöhen, wodurch *in vivo* Prozesse über mehrere Stunden beobachtet werden können.^[36,37] Beide Methoden geben Aufschluss über die Morphologie, nicht jedoch über die Anatomie, wodurch sie immer häufiger mit der Computertomographie kombiniert werden.^[38]

Die Kombination aus Radiotherapie und Radiodiagnostik wird unter dem Begriff Theranostik zusammengefasst. Idealerweise kann mit einem Radiopharmakon simultan

Diagnose, Behandlung und Evaluation der Behandlung durchgeführt werden. Einige Vertreter der therapeutisch verwendeten Nuklide besitzen bereits γ -strahlende Tochter-nuklide, womit sie von Natur aus theranostisch sind. Dennoch sind für die Theranostik chemisch identische Radioisotop-Paare mit ähnlichen Halbwertszeiten wünschenswert. Dies stellt sicher, dass das biochemische und somit das *in vivo* Verhalten des diagnostischen und therapeutischen Radioisotops gleich ist. Möglich sind aber auch nicht chemisch-identische Radioisotop-Paare, wie ^{111}In (SPECT) in Kombination mit ^{90}Y (β^- -Therapie).^[39]

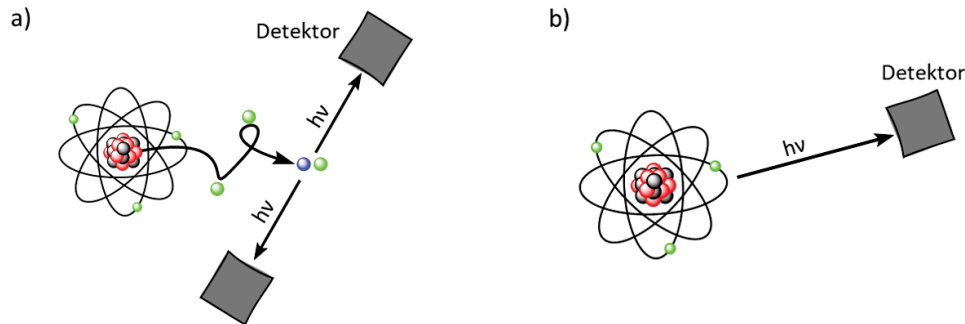


Abb. 2.2: Schematische Darstellung der Funktionsweise von a) PET und b) SPECT.

Um die Strahlung zu nutzen, ist eine Entwicklung von speziellen Verbindungen notwendig (Radiopharmaka), welche das radioaktive Nuklid an die gewünschte Zielstruktur bringen. Dabei werden die gewünschten Nuklide klassischerweise über eine kovalente Bindung unter Erhalt der Zielstruktur eingeführt (z.B. ^{18}F ^[40] und ^{11}C ^[41]). Ein entscheidender Nachteil der Radiopharmaka mit kovalent gebundenen Radionukliden sind die zeitaufwändige Synthese sowie Reinigung der Biokonjugate, die mit Einbußen in der radioaktiven Aktivität einhergehen. Um dieses Problem zu umgehen, sind metallbasierte Radiopharmaka Gegenstand aktueller Forschung. Der ausschlaggebende Vorteil von metallbasierten Radiopharmaka bietet dabei die Radiomarkierung, welche als letzter Schritt der Synthese feststeht, wodurch ein minimaler Verlust der Aktivität gewährleistet wird. Dabei ist die Verwendung von stabil bindenden Chelatoren von essentieller Bedeutung, um eine Dissoziation des Radiometalls zu vermeiden. Ein detaillierter Einblick in diese Klasse der Radiopharmaka ist im Folgenden gegeben.^[42,43]

2.1.2 Metallbasierte Radiopharmaka

Das zugrundeliegende Konzept von Pharmaka ist das sogenannte Tracer-Konzept. Nach diesem muss die Konzentration des Tracers, also des Pharmazeutikums, gering genug sein, sodass das biologische System nicht beschädigt wird.^[44] Radiopharmaka erfüllen diese Konzeption von vorne herein, da die Konzentrationen im submicromolaren Bereich angesiedelt sind und die biologische Wirkung von der Emission der Radionuklide herrührt, nicht aber von der Interaktion des Pharmakons mit dem biologischen Gewebe.^[43] Bei Betrachtung von metallbasierten Radiopharmaka wird zwischen solchen, bei

denen das Radiometall lediglich eine markierende Rolle übernimmt und solchen, bei denen das Metall eine essentielle Rolle des Pharmakons einnimmt, heißt dass dieses für die Interaktion mit der Zielstruktur notwendig ist, unterschieden.^[43] Dabei ist erstere Art in der aktuellen Entwicklung neuer Radiopharmaka von Interesse, da hier ein geringer Einfluss des Metalls auf die Bioverteilung vorliegt. Diese Radiopharmaka bestehen typischerweise aus vier verschiedenen Einheiten, die zusammen das metallbasierte Radiopharmazeutikum bilden (**Abb. 2.3**): Ligand und Linker, die den sogenannten bifunktionalen Chelator (BFC) bilden, Radiometall und biologischer Vektor.^[26] Der biologische Vektor ist für die selektive Bindung des Radiopharmazeutikums an eine biologische Zielstruktur zuständig, wodurch diesem eine essentielle Rolle zugesprochen wird.^[45] Dieses kann aus einem Peptid, einem Protein oder Antikörper bestehen, wobei die Bindung an die Zielstruktur nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip erfolgt.^[45,46] Während das Biokonjugat die Akkumulation an den gewünschten Zellen gewährleistet, gibt die Auswahl des Radiometalls die Verwendung des Pharmazeutikums vor. Der Linker, welcher unter physiologischen Bedingungen stabil sein muss, verbindet das vom Chelator gebundene radiochemische Zentrum mit dem Biovektor.^[42] In metallbasierten Radiopharmaka werden sogenannte bifunktionale Chelatoren verwendet, welche sowohl als Chelator als auch als Linker fungieren. Die Eigenschaften dieser Ligandenklasse werden **Kapitel 2.1.5** näher erläutert. Für das Anwendungsgebiet von metallbasierten Radiopharmaka ist es entscheidend, welches Radiometallion verwendet wird. Die Wahl des radioaktiven Isotops gibt dabei das Anwendungsgebiet vor.

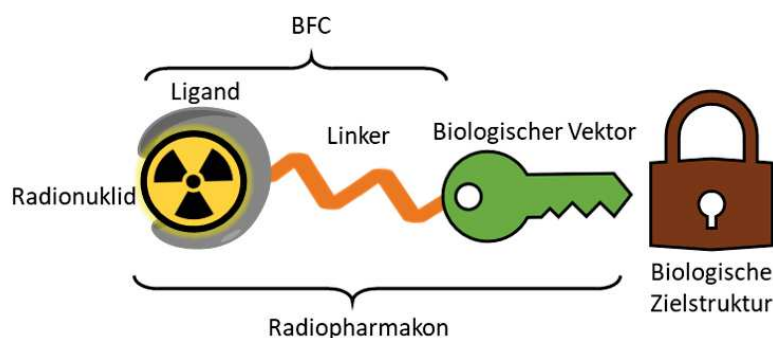


Abb. 2.3: Schematische Darstellung eines metallbasierten Radiopharmazeutikums.

2.1.3 Radiometallionen

Viele Vertreter des Periodensystems bieten radioaktive Isotope, welche für die Verwendung in Radiopharmaka in Frage kommen (**Abb. 2.4**).^[42,43] Aufgrund der Breite an Metallionen, die radiopharmazeutisch interessante Nuklide aufweisen, wird in diesem Kapitel lediglich auf die für diese Arbeit relevanten Ionen eingegangen.

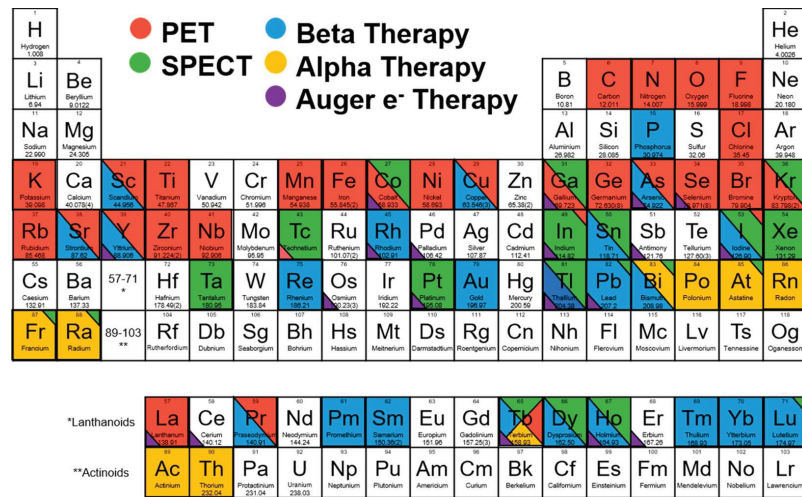


Abb. 2.4: Periodensystem der Elemente mit farblicher Kennzeichnung der aktuellen und potentiellen Anwendung in der Radiopharmazie. Nachdruck mit Genehmigung von *Chemistry Reviews* **2019**, *119*, 902-956.^[42] Copyright (2018) American Chemical Society.

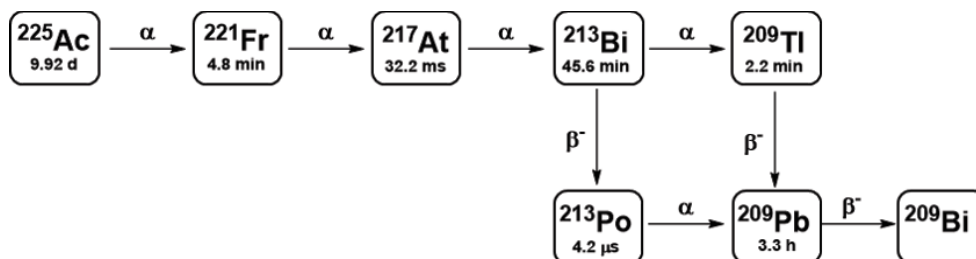
2.1.3.1 Lanthanoide

Lanthanoide weisen hohe Präsenz in der aktuellen Forschung der Radiopharmaka auf.^[12,47] Die Lanthanoide (Ln) gehören zu den sogenannten f-Block Elementen und umfassen eine Gruppe von 15 Elementen, welche chemisch ähnliche Eigenschaften aufweisen. Sie besitzen die Elektronenkonfiguration $[Xe]4f^n$, mit $n = 0-14$, wobei die Valenzelektronen ($4f$) von den $5s$ - und $5p$ -Elektronen abgeschirmt werden und liegen vorzugsweise als dreiwertige Ionen vor. Dadurch verhalten sich alle Lanthanoid-Ionen chemisch ähnlich, unabhängig von ihrer $4f$ -Konfiguration und unterscheiden sich dadurch deutlich von den d-Block-Elementen.^[48,49] Ihr im Vergleich zu den d-Elementen größerer Radius nimmt in der Periode von La^{-3+} nach Lu^{3+} ab und führt zur Beobachtung von Koordinationszahlen von 6-12, wobei Zahlen von 8-9 bevorzugt sind.^[49] Dem Isotop des Lutetiums ^{177}Lu kommt eine besonders große Rolle in der aktuellen Forschung zu.^[12] Erst kürzlich wurde ein ^{177}Lu -basiertes Radiopharmazeutikum unter dem Namen Lutathera[®] von der US-Amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA und der europäischen Arzneimittel-Agentur EMA für die Behandlung von gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren (GEP-NET) zugelassen.^[50,51] ^{177}Lu ist ein reiner β^- -Emitter, der niederenergetische Elektronen ausstrahlt, resultierend in einem zu anderen β^- -Strahlern vergleichsweise hohen LET-Wert.^[52] Weitere Vorteile für die Anwendung von ^{177}Lu sind einerseits die Halbwertszeit von 6.7 Tagen sowie, dass von dessen Tochternuklid $^{177}Hf^*$ zusätzlich γ -Strahlen ausgesandt werden, welche die Dosimetrie sowie die Verwendung in der SPECT und SPECT/CT erlauben.^[53] Für die Entwicklung von passenden Ligandensystemen für Lu^{III} ist zu beachten, dass dieses den kleinsten Ionenradius in der Reihe der Lanthanoide besitzt, wodurch es

nach dem HSAB-Prinzip^[54,55] die härteste Säure in der Reihe der Lanthanoide ausmacht und damit bevorzugt an harte Donoren, wie Sauerstoff oder Stickstoff bindet.^[49] Neben Lutetium, werden jüngst Nuklide des Terbiems für die radiopharmazeutische Anwendung verwendet.^[47,56,57] Die vier klinisch relevanten und chemisch identischen Radioisotope sind aufgrund ihrer verschiedenen Zerfallseigenschaften in der PET (¹⁵²Tb), SPECT (¹⁵⁵Tb) sowie in der α - (¹⁴⁹Tb) und β^- -Therapie (¹⁶¹Tb) anwendbar und erlauben es die gesamte Bandbreite der therapeutischen und diagnostischen Anwendungen zu bedienen, wodurch Terbium als 'Schweizer Taschenmesser der Nuklearmedizin' (orig.: *Swiss Army knife for Nuclear Medicine*) beschrieben wurde.^[56,58] Eine besondere Rolle kommt dabei ¹⁴⁹Tb zu, welches als Alternative zu klassischen TAT Nukliden (²¹³Bi und ²²⁵Ac) keine relevanten α -emittierenden Tochternuklide besitzt, wodurch sich eine Minimierung der unkontrollierten Strahlung ergibt.^[47,59,60] Mit einer Halbwertszeit von 4.12 h liegt es im therapeutischen Fenster und es kommt zusätzlich zu einer co-Emission von β^+ -Strahlung, wodurch das Radionuklid mittels PET detektierbar wird. Dieser Ansatz wird als Alpha-PET bezeichnet und ist für dieses Nuklid einmalig.^[59]

2.1.3.2 Actinium und Bismuth

Actinium-225 gilt als der meist versprechendste Vertreter für TAT und besitzt als α -Emitter eine Halbwertszeit von 9.92 Tagen.^[25] Der Emitter zerfällt in einer Serie von sechs Radionukliden zu stabilem Bismuth-209, wobei vier α -Zerfälle und zwei β^- -Zerfälle stattfinden. Die Zerfallskaskade ist in **Schema 2.1** dargestellt.^[25]



Schema 2.1: Zerfallskette von Actinium-225.^[25]

Actinium liegt als dreiwertiges Kation vor und bevorzugt als größtes bekanntes Ion der f-Block Elemente eine Koordinationszahl von 9-11.^[61] Eine große Herausforderung bei der Entwicklung neuer Liganden für Actinium sind seine chemisch unterschiedlichen Tochternuklide, welche alle verschiedene Koordinationszahlen und Donoren bevorzugen, was oftmals zu einer Dekomplexierung des Radiometalls führt. Aufgrund dessen wird bei der Entwicklung von ²²⁵Ac basierten Radiopharmaka oft auf Makrozyklen zurückgegriffen, welche jedoch für die erfolgreiche Radiomarkierung erhöhte Temperaturen benötigen.^[13] Zudem gibt es von Actinoiden keine bekannten stabilen Isotope, wodurch Untersuchungen der koordinationschemischen Umgebung erschwert sind. Deshalb fungiert La^{3+} , aufgrund der ähnlichen Ionengröße, in der Entwicklung von neuen Radiopharmaka als

Surrogat. ^{225}Ac wird oftmals als *in vivo* Generator für ^{213}Bi beschrieben.^[62,63] Dieses hochinteressante radioaktive Isotop des Bismuths besitzt eine Halbwertszeit von 46 min und zerfällt über einen β^- - und einen α -Zerfall zu seinem stabilen Isotop Bismuth-209. Zusätzlich wird γ -Strahlung frei, welche für diagnostische Zwecke genutzt werden kann.^[64] Ein weiteres Isotop, welches für die TAT erforscht wird, ist ^{212}Bi , welches in der natürlichen Zerfallskette von Thorium vorkommt und das direkte Tochternuklid von ^{212}Pb ist.^[65] Es zerfällt über zwei verschiedene Wege zu stabilem ^{208}Pb . Die Hauptzerfallskette führt über einen hochenergetischen β^- -Zerfall zu ^{212}Po und einem anschließenden α -Zerfall. Die zweite Route beinhaltet zunächst einen α -Zerfall zu ^{208}Tl und anschließenden β^- -Zerfall zum stabilen Blei-Isotop. Aufgrund von Emission hochenergetischer γ -Strahlung sind erhöhte Schutzmaßnahmen bei Verwendung von ^{212}Bi notwendig, was einen schwerwiegenden Nachteil für die Anwendbarkeit bedeutet.^[42] Neben dem Radiometallion ist ein weiterer wichtiger Bestandteil eines Radiopharmazeutikums der biologische Vektor, welcher für die Lokalisation des Pharmakons zuständig ist.

2.1.4 Biologische Vektoren

Biologische Vektoren erlauben es mithilfe des Schlüssel-Schloss-Prinzips^[46] das radioaktive Nuklid an einer zugehörigen Zielstruktur anzureichern. Der Fokus der Nuklearmedizin liegt auf der Diagnose und Therapie von Krebszellen, wobei unter anderem die Überexpression von Zellrezeptoren an der Oberfläche von ebendiesen zu Nutze gemacht wird.^[26,66] Wichtig bei der Auswahl des Biokonjugats ist es seine Eigenschaften auf das jeweilige Anwendungsgebiet und somit auf das verwendete Nuklid abzustimmen, wobei aus einer Reihe an Biomolekülen, wie Antikörper^[67] oder Peptide^[68] sowie Nanopartikel^[24] gewählt werden kann. Ausschlaggebend für die Verwendung ist hierbei der Erhalt der Struktur des Pharmakophors, damit dieses vom Rezeptor erkannt wird. Ein Beispiel für solche Rezeptoren sind die von einer Vielzahl an Tumorzellen im Vergleich zu gesunden Zellen überexprimierten Somatostatin-Rezeptoren.^[69] Der hierfür selektive biologische Vektor Somatostatin zeigt jedoch eine extrem verkürzte Lebensdauer in Blutplasma (3 min), wodurch die Entwicklung an Alternativen initiiert wurde.^[70] Ein prominentes Beispiel für eine solche Alternative, welches eine selektive Bindung an selbige Rezeptoren aufweist, ist das Cyclopeptid Octreotid, von welchem das Derivat (Tyr³)-Octreotate (TATE, **Abb. 2.5**) im Radiopharmazeutikum Lutathera[®] Verwendung findet.^[12,50,51] (Tyr³)-Octreotate bietet eine potentere und aufgrund des am N-Terminus befindlichen D-Phenylalanins, wodurch es gegen enzymatische Abbau-mechanismen geschützt ist, stabilere Alternative zu Somatostatin.^[69,70] Eine Synthese ist mithilfe von Ultraschall-assistierter Festphasenpeptidsynthese möglich.^[71]

Nach Auswahl des Radionuklids und des biologischen Vektors, müssen diese beiden Einheiten noch in Verbindung gebracht werden. Diese Brücke zwischen dem radioaktiven

Zentrum und der Vektoreinheit wird in metallbasierten Radiopharmaka mit speziellen Liganden geschlagen.

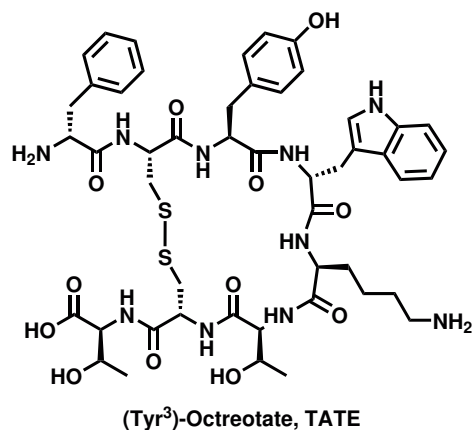


Abb. 2.5: Struktur des Somatostatin-Analogs (Tyr³)-Octreotate.^[71]

2.1.5 Bifunktionale Liganden

Ein wesentlicher Bestandteil eines metallbasierten Radiopharmazeutikums, bei dem das Metall lediglich markierend ist, sind sogenannte bifunktionale Liganden (englisch: *bifunctional chelator*, BFC). Diese erfüllen zwei Funktionen: zum einen wird durch den Chelator das Radiometall stabil gebunden, zum anderen dient der BFC als Bindeglied zwischen dem Radiometall und dem Biovektor.^[72,73] Klassischerweise werden hierfür Chelat-Liganden verwendet, welche eine hohe thermodynamische Stabilität und kinetische Inertheit unter physiologischen und *in vivo* Bedingungen mit den entsprechend verwendeten Metallionen besitzen.^[73,74] Wichtig ist vor allem eine Stabilität gegenüber OH⁻-Ionen, da Radiopharmaka im submicromolaren Bereich verabreicht werden, wodurch sich eine verhältnismäßig hohe Hydroxidionenkonzentration ergibt.^[73,75] Dabei wird bei BFCs zwischen macrozyklischen und azyklischen Liganden unterschieden, welche jeweils ihre Vor- und Nachteile mitbringen und oftmals eine Polyazastruktur aufweisen (**Abb. 2.6**). Macrozyklische Liganden zeigen stark erhöhte thermodynamische Stabilitäten mit vielen Metallionen, aber auch eine langsame Komplexbildungskinetik, die erhöhte Temperaturen für die Bildung der Radiokomplexe benötigt, was die Implementierung von hitzeempfindlichen Biovektoren erschwert. Im Gegensatz dazu zeigen azyklische Liganden schnelle Komplexbildung unter milden Bedingungen, jedoch ist hier die *in vivo* Stabilität schwieriger zu erreichen.^[72,74] So zeigt sich beispielsweise bei der Untersuchung von ¹⁷⁷Lu markierten Antikörper-Konjugaten des makrozyklischen Liganden **3** und des azyklischen Liganden **6**, dass letzterer zu einer starken Abnahme der Immunoreaktivität führt. Gleichzeitig weist dieses Konjugat aber eine höhere Inkorporation des Radiometallions unter gleichen Bedingungen auf (68 % für **6** und 58 % für **3**; 1 h, 37 °C, pH = 5.5).^[76] Ein Strukturmotiv, das in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen hat, ist das sogenannte Bispidin, dessen Verwendung als BFC im nächsten Kapitel beleuchtet werden soll.

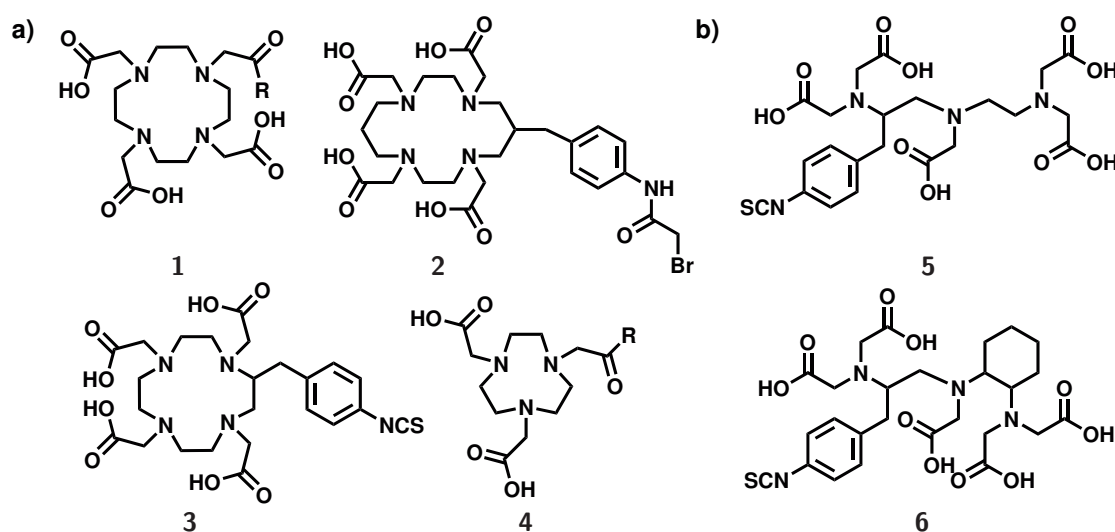


Abb. 2.6: Beispiele an a) makrozyklischen und b) azyklischen BFCs.^[72,77]

2.1.5.1 Bispidine als BFCs

Bispidine (3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan, **Abb. 2.7**) erfahren in der aktuellen Forschung der Radiopharmaka eine immer größer werdende Bedeutung.^[75,78–85] Die bereits von Mannich und Mohs beschriebenen Systeme^[86] sind vielseitig im Hinblick auf ihre Zähmigkeit und funktionellen Gruppen modifizierbar und ergeben eine große Datenbank an polydentaten Chelatoren,^[75,87] welche eine Vielzahl an verschiedenen Metallionen binden.^[80,88–94] Die große Bandbreite an Metallkomplexen birgt eine ebenso große Breite an Anwendungen.^[75,93–101] Bispidine verbinden die Vorteile der makrozyklischen und azyklischen Liganden, wodurch sie ideal als BFCs fungieren.

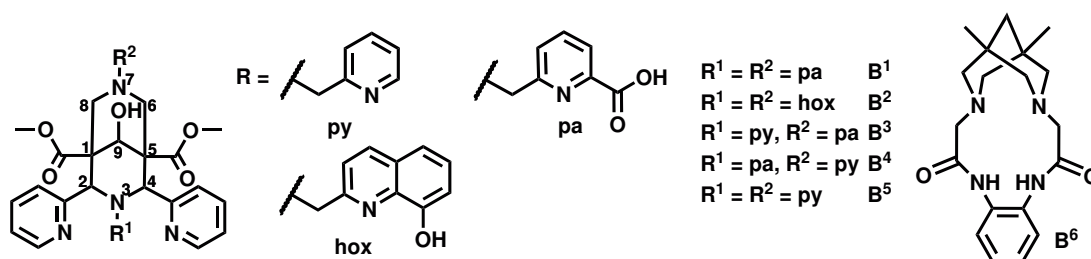


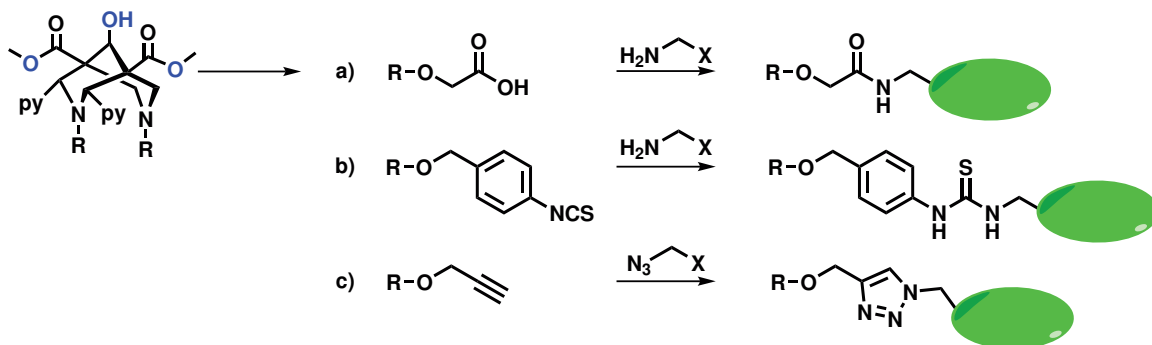
Abb. 2.7: Für die radiopharmazeutische Anwendung untersuchten Bispidin-Liganden.^[75,78–81]

Das starre Bispidin Grundgerüst, dessen Strukturmotiv sich von der Adamantanstruktur ableitet, ist in der Lage bestimmte Koordinationsgeometrien zu erzwingen, wie es typischerweise für macrozyklische Verbindungen der Fall ist. Zudem besitzen Bispidine eine für azyklische Liganden charakteristische, schnelle Komplexbildungskinetik.^[102,103] Erste Untersuchungen von ⁶⁴Cu markierten Bispidinen für die PET-Anwendung lieferten vielversprechende Ergebnisse. Eine Markierung des Liganden B⁵ erfolgt quantitativ,

schnell und unter milden Konditionen (1 min, R.T.).^[104] Zudem erweist sich der Radiometallkomplex als unter physiologischen Bedingungen stabil. Die Modularität der Synthese erlaubt es zusätzlich die Dentizität des Liganden auszuweiten. Für die Komplexierung größerer Metallionen wurden somit die octadentaten Liganden B¹ und B² entwickelt, mit dem Ziel ¹¹¹In, ¹⁷⁷Lu und ²²⁵Ac schnell und stabil zu binden.^[78,79] Beide Liganden weisen fast ideale Voraussetzungen für die Anwendung als BFC in einem Radiopharmazeutikum auf. Die radiochemische Markierung mit ¹¹¹In verläuft unter milden Bedingungen quantitativ (15 min, R.T.) und die erhaltenen Radiometallkomplexe weisen hohe *in vitro* Stabilitäten in Humanserum auf (¹¹¹InB¹: 87 % und ¹¹¹InB²: 89 % intakter Komplex nach 5 d bei 37 °C) und somit eine ähnlich hohe Stabilität wie der respektive DOTA Komplex, für dessen Markierung jedoch erhöhte Temperaturen (85 °C) benötigt werden. Mit ¹⁷⁷Lu ist die Markierung von B¹ erschwert, da hier keine Markierung von Konzentrationen < 10⁻⁴ M möglich war, wodurch weitere Untersuchungen ausblieben. Zusätzlich zeigen sich niedrige thermodynamische Stabilitäten mit Lu^{III} (log K_{LuB¹} = 8.51) und La^{III} (log K_{LuB¹} = 11.42).^[78] Aus den Kristallstrukturen der Ln^{III}-Komplexe beider Liganden wird ersichtlich, dass ihre Zähigkeit nicht ausreicht um die Koordinationssphäre der Metallionen zu sättigen.^[79,93] Neben den acht Donoratomen der Liganden koordiniert zusätzlich ein Anion oder Lösungsmittelmolekül an das Zentralatom. Untersuchungen der Liganden B¹, B³ und B⁴ hinsichtlich ihrer Tauglichkeit für die Verwendung in der ²¹³Bi-TAT bestätigen die Vorteile von Bispidinen erneut. Die Liganden B³ und B⁴ zeigen eine signifikant schnellere Radiomarkierung mit ²¹³Bi bei milden Temperaturen (5 min, 25 °C, RCY = 98 % bei c = 10⁻⁶ M), als das bislang standardmäßig eingesetzte DOTA (RCY = 5 % bei gleichen Konditionen).^[80] Das Zentralatom in der Festphasenstruktur besitzt dennoch in keinem Fall eine gesättigte Koordinationssphäre, wodurch die Notwendigkeit eines nonadentaten Bispidinliganden aufgezeigt wird.^[80] Eine Sättigung der Koordinationssphäre ist wünschenswert, um die Stabilität der Komplexe durch Ausnutzen des Chelateffekts^[105] zu maximieren.

Für die Verwendung von Bispidinen in Radiopharmaka ist eine Funktionalisierung dieser Liganden hinsichtlich einer möglichen Konjugation mit einem Biovektor notwendig. Diese ist an der an C9 befindlichen Hydroxy-Gruppe^[81] oder durch Verseifen der Ester-Gruppen an C1 und C5 möglich.^[104] Letzteres führt zwangsläufig zu einem möglicherweise schwer trennbaren Gemisch an einfach und zweifach funktionalisiertem BFC, sodass eine Konjugation an der Hydroxy-Gruppe bevorzugt ist. Eine Alkylierung der Hydroxy-Gruppe ist dabei durch Reaktion mit NaH zum Alkoholat und anschließender nukleophiler Substitution mit einem geeigneten Reagenz realisierbar.^[81] Die nachfolgende Biokonjugation wird klassischerweise durch funktionelle Gruppen, wie Carbonsäuren (**Abb. 2.2**, a)), Isothiocyanate (b)) oder Alkine (c)) durchgeführt.^[74] Entsprechende Funktionalisierungen führten zu ersten Untersuchungen von Bispidinbasierten Radiopharmaka in der ⁶⁴Cu-PET, die vielversprechende Ergebnisse in den

durchgeführten *in vivo* Studien zeigen.^[81,104] So zeigen erste PET-Bilder des mit dem Peptid Bombesin funktionalisierten Liganden B⁵ eine Akkumulation in der erwünschten Zielstruktur in den untersuchten Mäusen.



Schema 2.2: Beispiele für die Biokonjugation an einem Bispidin-Liganden durch a) Peptidkopplung, b) Thioharnstoff-Kopplung, c) 1,3-dipolare Cycloaddition. Funktionalisierung ist an den blau markierten Sauerstoff-Atomen möglich, gezeigt sind Beispiele für die Konjugation der Hydroxy-Gruppe.^[74,81,106]

Die Modularität der Bispidine stellt ideale Bedingungen für die Nutzung als BFC in metallbasierten Radiopharmaka. Durch Austausch der Gruppen an N3 und N7 ergibt sich eine breite Bibliothek an Bispidinen, die bereits vielversprechende Ergebnisse bezüglich ihrer radiochemischen Eigenschaften lieferten.^[75] Zusätzlich bietet die vielseitige Funktionalisierbarkeit, welche auf das jeweilige Konjugat zugeschnitten werden kann, einen entscheidenden Vorteil im Hinblick auf die Biokonjugation dar. Diese Möglichkeiten rufen nach der Erweiterung der Ligandenklasse, gerade im Hinblick auf die Komplexbildung der Ionen Lu^{III} und Ac^{III}. Die Gruppe der Lanthanoide weist eine Reihe an Metallionen auf, die hochinteressante physikalische Eigenschaften mit einer chemisch ähnlichen Struktur verbinden. Die Synthese eines Ln^{III}-spezifischen Liganden zeigt somit, neben der radiopharmazeutischen Anwendung, weitere Nutzbarkeit, die ebendiese Eigenschaften ausnutzen.

2.2 Eigenschaften von Lanthanoid(III)-Komplexen

Die Anwendungsbandbreite von Lanthanoid-Komplexen erstreckt sich von der Nuklearmedizin (vgl. **Kapitel 2.1**), über Kontrastmittel (MRT, CEST) und Lumineszenzsonden,^[107] bis hin zu molekularen Magneten.^[108,109] Wie bereits in **Kapitel 2.1.3** beschrieben, sind die Valenzelektronen durch die 5s- und 5p-Elektronen abgeschirmt, wodurch die chemischen Eigenschaften weitestgehend durch den Ionenradius bestimmt sind, welcher in der Periode abnimmt.^[49] Auf der anderen Seite sind gerade diese *f*-Orbitale für die physikalischen Eigenschaften und somit die Bandbreite an Anwendungen der Lanthanoide verantwortlich.^[48] Zudem ist die Periode der Lanthanoide in dem Sinne einzigartig, dass ihre stabilste Oxidationsstufe in jedem Fall +III ist.

2.2.1 Photophysikalische Eigenschaften

Die meisten Ln^{III}-Ionen besitzen lumineszente Eigenschaften. Diese rühren von *f-f*-Übergängen der 4*fⁿ* Schale und ergeben Lumineszenzen im UV (Gd), Vis (Pr, Sm, Eu, Tb, Dy) und NIR-Bereich (Nd, Ho, Er, Tm, Yb) des elektromagnetischen Spektrums.^[110] Aufgrund der bereits mehrfach erwähnten Abschirmung der Valenzelektronen, werden diese nur schwach von Liganden beeinflusst, sodass scharfe und für das jeweilige Metallion charakteristische Emissionsbanden zustande kommen. Das Paritäts- und Spinverbot für elektrische Dipolstrahlung resultieren in einer geringen Intensität der *f-f*-Übergänge. Eine Schwächung dieser Verbote ist beispielsweise durch Kupplung von elektronischen und Schwingungszuständen des Liganden möglich, wodurch sich Geometrieänderungen um das Metallion ergeben.^[110] Dennoch sind die Absorptionsbanden von Ln^{III}-Ionen schwach, wodurch eine direkte Anregung der Ionen eine ebenso schwache Lumineszenz ergibt. Um Lanthanoid-Ionen effektiv anzuregen, wird der sogenannte Antennen-Effekt ausgenutzt (**Abb. 2.8**).^[15,111,112] In einem ersten Schritt wird Licht von den koordinierenden Liganden absorbiert, wodurch die Anregung eines Elektrons in den ersten elektronisch angeregten Zustand stattfindet. Von hier sind drei Pfade möglich, Fluoreszenz bzw. strahlungslose Relaxation zum Grundzustand, oder ein durch *inter-system crossing* (ISC) erreichbarer Übergang in einen idealerweise langlebigen Donorzustand. Das angeregte Elektron ist jetzt in der Lage durch Elektronentransfer (ET) einen der vielen angeregten Zustände des koordinierten Ln^{III}-Ions zu populieren, aus welchen durch *internal conversion* (IC) metallzentrierte Lumineszenz möglich ist.^[112] Diese Lumineszenz hat typischerweise Lebensdauern, die sich im Milli- bis Mikrosekunden-Bereich bewegt, wohingegen typische organische lumineszente Moleküle Lebensdauern im Pico- oder Nanosekunden-Bereich aufweisen.^[113] Die Emission liegt dabei, je nach verwendetem Ln^{III}-Ion im UV, Vis oder NIR Bereich und geht mit großen Stokes Shifts einher.^[114] Diese Eigenschaft von Lanthanoid-Komplexen kann bei der Verwendung als optische Sonden genutzt werden, welche in der Fluoreszenzmikroskopie Anwendung

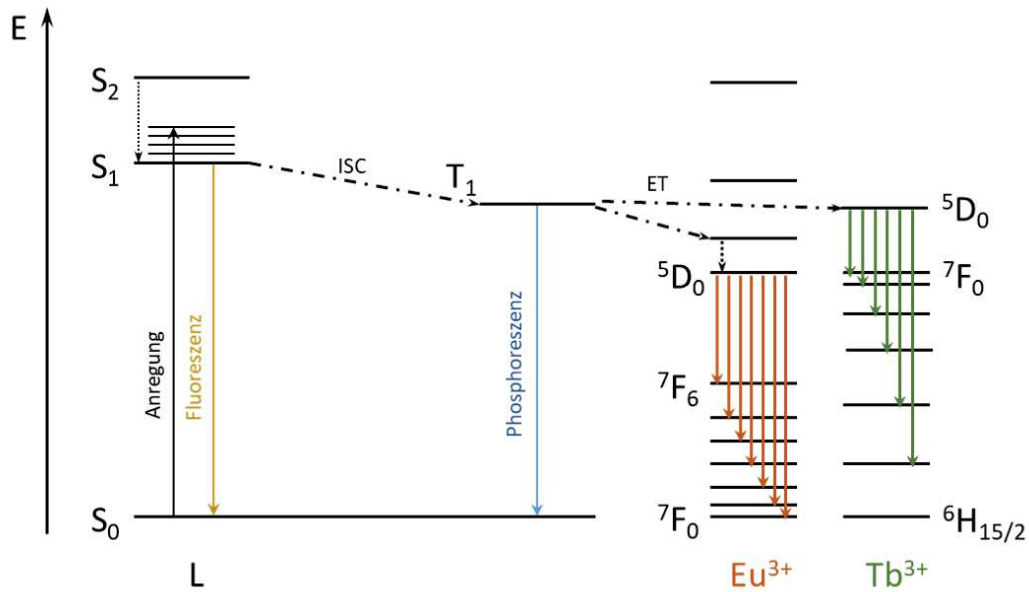
finden.^[115]


Abb. 2.8: Allgemeine Darstellung der lumineszenten Anregung eines Eu^{III} - und Tb^{III} -Komplexes unter Ausnutzung des Antenneneffekts.^[116,117]

Die Fluoreszenzmikroskopie stellt eine konventionelle Methode dar, lebende Zellen zu untersuchen. Dabei ist eine Minimierung der Wechselwirkungen mit dem biologischen Medium von entscheidender Bedeutung, wodurch Anregungswellenlängen von typischen Fluoreszenzmarkern im sogenannten biologischen Fenster liegen müssen.^[118] Die meisten hierfür entwickelten Lanthanoid-basierten optischen Sonden bestehen aus einem lumineszenten Metallzentrum, einem das Metallzentrum schützenden Liganden und einer anregbaren Antenne, welche am Chelator angebracht ist oder diesem entspricht und dessen Anregungswellenlänge in ebenjenem Fenster liegen muss.^[117] Zusätzlich sind bei der Entwicklung die Helligkeit (englisch: *brightness*, B) und die totale Quantenausbeute (englisch: *quantum yield*, QY , Φ_{tot}) von entscheidender Bedeutung, die wie in Gleichung (2.1)

$$B = \epsilon \cdot \Phi_{\text{tot}} \quad (2.1)$$

beschrieben, zusammenhängen, wobei ϵ der Extinktion des Komplexes bei der Anregungswellenlänge entspricht. Die totale Quantenausbeute Φ_{tot} wird mit Gleichung (2.2)

$$\Phi_{\text{tot}} = \frac{\text{Anzahl emittierter Photonen (Metallion)}}{\text{Anzahl absorbiertes Photonen (Ligand)}} \quad (2.2)$$

beschrieben. Durch den ligandinduzierten Stokes Shift werden Absorptions- und Emissionsspektrum klar trennbar.^[112] Zusätzlich hängt die totale Quantenausbeute von der intrinsischen Quantenausbeute Φ_{Ln} und der Anregungseffizienz (η_{exc}) ab, die weiter als Produkt der Effizienz des ISC der Antenne (η_{ISC}) und der Effizienz des Elektronentransfers zum Metallzentrum (η_{ET}) definiert ist.^[117] Final wird Φ_{tot} durch Gleichung (2.3)

und infolgedessen die Helligkeit B durch Gleichung (2.4)

$$\Phi_{\text{tot}} = \Phi_{Ln} \cdot \eta_{ISC} \cdot \eta_{ET} \quad (2.3)$$

$$B = \epsilon \cdot \Phi_{Ln} \cdot \eta_{ISC} \cdot \eta_{ET} \quad (2.4)$$

ausgedrückt. Für die Anwendung als Biosonde sind die Maximierung der Helligkeit B und der totalen Quantenausbeute Φ_{tot} sowie eine hohe Stabilität in biologischem Medium das Ziel der Weiterentwicklung von Lanthanoid-Komplexen.^[112]

2.2.1.1 Lanthanoid-Lumineszenz-Biosonden

Eine wesentliche Aufgabe der Liganden in Lumineszenz-Biosonden ist es, neben der Minimierung der Toxizität durch freie Ln^{III} -Ionen und der Ausnutzung des Antenneneffektes für die effektive Anregung der Metallionen, das Metallzentrum vor Lösungsmittelkoordination zu schützen.^[110] In wässriger Lösung führt sowohl die *inner sphere* als auch *outer sphere* Koordination von Wasser durch seine O-H Schwingung zur Dämpfung der Lumineszenz. Diese strahlungslose Relaxation kann unter anderem dazu verwendet werden, mithilfe der phänomenologischen Gleichung (2.5)

$$q = A \cdot (k_{\text{H}_2\text{O}} - k_{\text{D}_2\text{O}} - B) - C \quad (2.5)$$

die Anzahl an koordinierten Wassermolekülen zu bestimmen, wobei A , B und C Ln^{III} -abhängige Konstanten und $k_{\text{H}_2\text{O}}$ und $k_{\text{D}_2\text{O}}$ Strahlungsraten in Wasser bzw. schwerem Wasser sind.^[119] Um die strahlungslose Deaktivierung zu verhindern, ist ein rigider und vor Lösungsmittelkoordination schützender Ligand ideal, welcher frei von hochenergetischen Schwingungen ist.^[110] Zusätzlich werden für Lumineszenzsonden eine hohe thermodynamische und kinetische Stabilität vorausgesetzt. Dabei stellt die von Lanthanoidionen bevorzugten hohen Koordinationszahlen eine Herausforderung bei der Entwicklung von geeigneten Liganden dar.^[49] Typischerweise wird dabei auf polydentate Liganden zurückgegriffen, die hohe Stabilitätskonstanten und eine vollständig gesättigte Koordinationssphäre gewährleisten. Wie bereits für die radiopharmazeutische Anwendung, werden sowohl azyklische als auch makrozyklische Liganden für die Koordination von Ln^{III} -Ionen verwendet (**Abb. 2.9**). Typische Vertreter sind dabei DOTA,^[120,121] Triazapyridinacyclodecaphan (Pyclen),^[122,123] Triazacyclononan (TACN)^[124,125] und 1-Hydroxy-Pyridin-2-on (1,2-HOPO)^[126,127] basierte Liganden, welche Anwendung in der Fluoreszenzmikroskopie finden. Der Ligand **8b** bindet beispielsweise Eu^{III} Ionen in einem thermodynamisch außerordentlich stabilen Komplex ($\log K_{\text{EuL}_2} = 22.6$) und kombiniert dies mit bemerkenswerten photophysikalischen Eigenschaften mit einer QY von $\Phi_{\text{tot}} = 21 \%$ und einem Extinktionskoeffizienten von $\epsilon = 18,800 \frac{\text{L}}{\text{mol}\cdot\text{cm}}$.^[126] Der Pyclen-basierte Ligand **9** stellt sich als ideale Antenne für Tb^{III} Ionen heraus

($\Phi_{\text{tot}} = 90\%$).^[128] Dennoch sind diese Liganden aufgrund ihrer Anregungswellenlängen im UV Bereich nicht für die Nutzung in Biosonden geeignet.

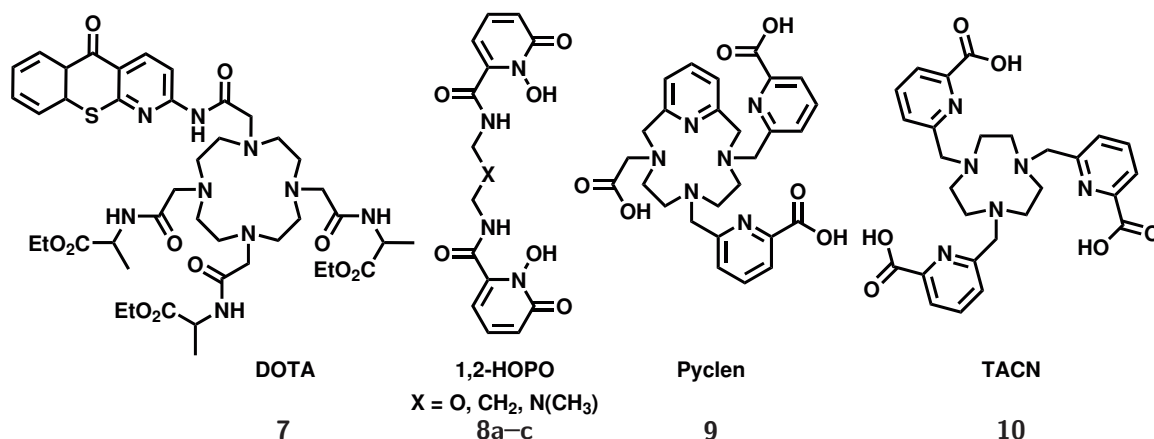


Abb. 2.9: Beispielhafte Liganden für die Nutzung des effektiven Antenneneffekts.^[121,126,128,129]

Die Anwendungsbandbreite erhöht sich, wenn BFCs (vgl. **Kapitel 2.1.5**) für die effektive Anregung verwendet werden, wodurch zielgerichtete Fluoreszenzmikroskopie möglich wird.^[130] Durch Einführen eines Biokonjugates an einen TACN-basierten Liganden wird beispielsweise die zielgerichtete Lumineszenzsonde **Eu12** erhalten, die selektiv an Zielstrukturen bindet (**Abb. 2.10, c**).^[130] Bispidine haben bereits mehrfach bewiesen, dass eine einfache Funktionalisierung möglich ist,^[81,104] sodass die Anwendung in zielgerichteter Fluoreszenzmikroskopie ebenfalls zugänglich wird. Die Entwicklung neuartiger NIR Laser ermöglichen zudem die sogenannte Zwei-Photonen-Fluoreszenzmikroskopie,^[131] bei welcher die Absorptionswellenlänge von Lanthanoid-Lumineszenzsonden verdoppelt wird, wodurch Zellschädigungen verhindert werden.^[132,133] Dies in Kombination mit den intrinsischen spektroskopischen Eigenschaften der Ln^{III} -Ionen löste eine bereits zehn Jahre andauernde Entwicklung von sogenannten Zwei-Photon-Lanthanoid-Lumineszenz-Biosonden (2P-LLBs) aus.^[134,135] Neuartige Liganden bedienen sich dabei sogenannter intra-Ligand-Charge-Transfer (iLCT) Antennen, durch welche die Anregungswellenlänge eine starke Rotverschiebung erfährt (**Abb. 2.10**).^[122,123,136,137] Die $\text{Ln}(\mathbf{11a-c})_3$ -Komplexe ($\text{Ln} = \text{Eu}^{\text{III}}, \text{Lu}^{\text{III}}$; **Abb. 2.10, b**) weisen beispielsweise Anregungswellenlängen zwischen 320 - 430 nm auf und ergeben Komplexe mit stark erhöhten Extinktionskoeffizienten ($\epsilon = 9 \cdot 10^5 \frac{\text{L}}{\text{mol} \cdot \text{cm}}$ für $\text{Eu}(\mathbf{11a})_3$).^[138] Neuere Studien kombinieren diese iLCT Antennen mit dem bereits erwähnten PycLen-basierten Liganden **9**, wodurch die zuvor erwähnte niedrige Anregungswellenlänge der Ln^{III} -Komplexe eine Rotverschiebung erfährt ($\lambda_{\text{exc,max}} = 335 \text{ nm}$ vs. 273 nm).^[122,128] Die mit einer iLCT-Antenne versehenen Ln^{III} -Komplexe weisen zudem eine erhöhte Helligkeit bei einer Anregungswellenlänge von 350 nm auf, die sich im biologischen Fenster befindet, und ergeben exzellente Lanthanoid-Lumineszenz-Biosonden, welche sowohl ein-Photon ($\lambda_{\text{exc}} = 365 \text{ nm}$) also auch Zwei-Photon ($\lambda_{\text{exc}} = 750 \text{ nm}$) Fluoreszenzmikroskopie von Zellen und Zebra-

2.2.2 Einzelmolekülmagnetismus

Mit der Entdeckung des zwölkernigen Manganacetat-Clusters begann die Forschung an einer Reihe von magnetischen Materialien, welche als Einzelmolekülmagnete (englisch: *single-molecule magnets*, SMM) bekannt sind.^[140,141] Einzelmolekülmagnete besitzen die Eigenschaft, ihre Magnetisierung bei Aussetzen des zuvor angelegten externen Magnetfeldes zu erhalten. Diese Eigenschaft ist vor allem in der technischen Entwicklung von Speichermedien von großem Interesse, da SMMs als molekulare Analoga für die großen Ferromagnete angesehen werden können und sie somit die Speicherdichte maßgeblich erhöhen.^[4] Dennoch sind SMMs bislang nicht bzw. nur begrenzt anwendbar, da eine Aufrechterhaltung der Magnetisierung von SMMs lediglich unter Kühlung mit flüssigem Helium möglich ist.^[18] Verantwortlich hierfür ist eine der Hauptkenngrößen von SMMs, die Blocking-Temperatur (T_B). Diese gibt die Temperatur an, unterhalb welcher eine Gesamtmagnetisierung beobachtet und erhalten werden kann (typischerweise für 100 s). Um eine Kühlung mit flüssigem Helium zu vermeiden ist daher eine Erhöhung der T_B für die Anwendbarkeit von SMMs wünschenswert. Verknüpft mit der T_B ist die Höhe der effektiven Barriere U_{eff} für die Umkehrung der Magnetisierung ein wichtiger Parameter, welche die Energie darstellt, die benötigt wird um aus einem SMM wieder einen simplen Paramagneten zu erhalten.^[18] Diese Barriere ist mithilfe der Gleichung (2.6)

$$U_{eff} = D \cdot S^2 \quad (2.6)$$

zugänglich, wobei S dem Gesamtspin des Moleküls und D der axialen Nullfeldaufspaltung, welche die Anisotropie beschreibt, entspricht. Klassische Versuche zur Erhöhung der Energiebarriere greifen auf die Maximierung des quadratisch in die Gleichung eingehenden Gesamtspins zurück, sodass Werte für den Gesamtspin von bis zu $S = 83/2$ erhalten wurden.^[142] Relaxationsprozesse, wie *quantum tunneling of magnetization* (QTM), welches einen quantenmechanischen Prozess darstellt, der aus der Bistabilität des Grundzustandes herrührt, erhöhen jedoch die Relaxationsrate der Magnetisierung enorm. Neuerdings steht deshalb die Erhöhung der magnetischen Anisotropie im Vordergrund der SMM Forschung, sodass schwerere Übergangsmetallionen und Lanthanoide in den Vordergrund rücken.^[143] Ungeachtet des Metallions gibt es zwei Voraussetzungen, die ein SMM mitbringen muss: ein bistabiler elektronischer Grundzustand und ein Vorhandensein einer magnetischen Anisotropie. Diese Charakteristika machen Ln^{III} -Ionen besonders interessant für die Synthese von SMMs. Sie weisen im Gegensatz zu 3d-Übergangsmetallionen eine große Spin-Bahn-Kopplung auf, aus der die Bistabilität des Grundzustandes aus den $[2J+1] m_J$ Mikrozuständen des Grundterms $2^{S+1}L_J$ hervorgeht (für $L \neq S$). Dabei eignet sich die zweite Hälfte der Lanthanoid-Periode aufgrund ihres großen Gesamtdrehimpulses besonders.^[108] Bei der Entwicklung von Liganden für neue SMMs ist die Symmetrieabhängigkeit der Anisotropie vom Ligandenfeld zu beachten,

welche sich aus der oblaten (Nd, Tb, Dy, Ho) oder prolaten (Pm, Sm, Er, Yb) Form des ausgewählten Lanthanoid-Ions ergibt (**Abb. 2.11**).^[18,144] Um die Anisotropie der oblaten Lanthanoid-Ionen zu maximieren, ist das Ligandenfeld so zu wählen, dass die Elektronendichte oberhalb und unterhalb der *xy*-Ebene angesiedelt ist, wie es typischerweise für Sandwichkomplexe der Fall ist.^[145] Für prolate Ionen ist dagegen eine äquatoriale Koordinationsumgebung bevorzugt, um die Wechselwirkung mit der axialen Elektronendichte des Ions zu minimieren.

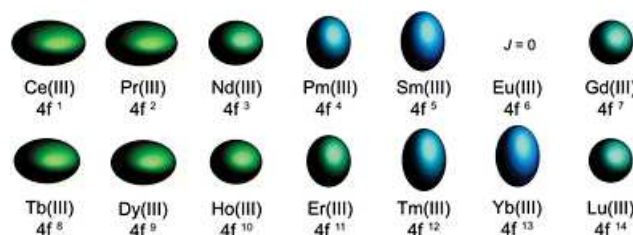


Abb. 2.11: Quadrupol-Näherungen der $4f$ -Orbital Elektronenverteilung für Ln^{III} -Ionen. Nachdruck mit Genehmigung von *Chemical Science*, **2011**, 2, 2078-2085.^[144] Copyright (2011) Royal Chemical Society.

Die Synthese Ln^{III} -basierter SMMs begann mit dem Phtalocyanin Doppeldecker-Komplex $\text{Dy}(\mathbf{13a})_2$ von Ishiwaka *et al.*, welcher mit seiner quadratisch-antiprismatischen Koordinationssphäre eine D_{4d} Symmetrie aufweist (**Abb. 2.12**).^[145] Der Fokus der Forschung liegt seither auf ebensolchen Phtalocyanin-basierten SMMs.^[109] Durch ihre Funktionalisierbarkeit ergibt sich zudem ein starkes Potential für die Anwendung als Speichermedium.^[18] Beispielsweise wurde eine Monolage des Oct-1-en derivatisierte $\text{Tb}(\mathbf{13b})_2$ -Komplexes an einer Silikonoberfläche angebracht, die zwar eine erhöhte Bistabilität des SMM zeigt, jedoch eine dramatische Verringerung der Hysterese mit sich bringt, die auf einen nicht unschuldigen Charakter der Silikonoberfläche zurückzuführen ist.^[146] Folglich wurden klassische und neue Ln^{III} -Komplexe auf ihre Tauglichkeit als SMM untersucht, mit dem Ziel die in den symmetriebasierten Entwicklungsprinzipien erlangten Einsichten anzuwenden. Damit gelang z.B. die Synthese des Dy14 -Komplexes, in welchem das Zentralatom durch den hexadentaten Liganden und ein zusätzliches Anion pentagonal-bipyramidal koordiniert ist. Mit diesem Komplex konnte eine erstaunlich hohe effektive Barriere von $U_{eff} = 1025$ K und Hysteresen bis zu einer Temperatur von 14 K erhalten werden.^[147] Diese hohen Werte sind dem axialen Ligandenfeld, welches durch die zwei beinahe linear koordinierenden Sauerstoffatome hervorgerufen wird, geschuldet. Die in äquatorialer Ebene koordinierenden schwachen Donoren haben dagegen aufgrund ihrer symmetrischen Verteilung einen niedrigen Einfluss auf das Ligandenfeld. Damit ergeben sich neue Einblicke in das Design von SMMs: das induzierte axiale Feld soll erhöht werden, während das äquatorielle Feld gering gehalten wird, wobei letzteres eine stark erhöhte Symmetrie aufweisen muss.^[147]

Die vielfältigen Eigenschaften von Lanthanoid-Komplexen verlangen nach einem polydentaten Liganden, der eine Symmetrie erzwingen und gleichzeitig das Zentralatom

stabil binden kann. Bispidine, mit ihrer einfachen Modulierbarkeit, weisen ebendiese Eigenschaften auf. Die in der Kristallstruktur der LnB^1 -Komplexe gefundene hohe Symmetrie der ersten Koordinationssphäre, welche oftmals in SMMs gefunden wird,^[93] geben Anlass dazu das SMM-Verhalten von Komplexen dieser Klasse an Liganden zu betrachten und zu evaluieren.

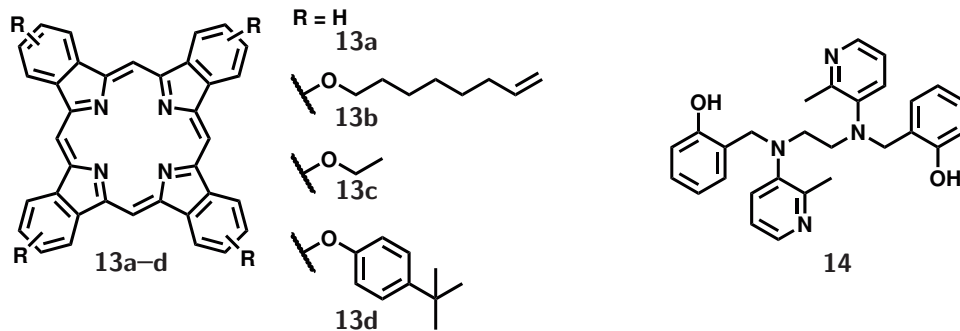


Abb. 2.12: Für die Darstellung von einkernigen Ln^{III} -SMMs verwendete Liganden.^[145–149]

2.3 Anwendungsgebiete Mangan(II)-selektiver Liganden

Die Synthese von Mn^{II} selektiven Liganden, deren Mn^{II}-Komplexe eine hohe kinetische und thermodynamische Stabilität aufweisen, ist für eine große Anzahl an Anwendungsgebieten, wie Magnetresonanztomographie,^[14] ⁵²Mn-PET^[150] und Fluoreszenzsonden^[151,152] wünschenswert. Die sphärische Verteilung der d-Elektronen, welche in einem Mangel an Ligandenfeldstabilisierung endet, und der große Ionenradius führen oftmals zu geringen thermodynamischen Stabilitäten.^[153] Dieses Verhalten ist in der Irving-Williams-Reihe verankert, welche die Stabilität von Mn^{II}-Komplexen an das untere Ende ebenjener stellt. Trotz der niedrigen Komplexstabilitäten, kommt dem Gebiet der Mn^{II}-Komplexe eine immer größere Bedeutung zu, nicht zuletzt um eine Alternative zu Gd^{III}-basierten Kontrastmitteln in der Magnetresonanztomographie zu bieten.^[154]

2.3.1 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist eine der verbreitetsten nicht invasiven bildgebenden Verfahren. In den letzten Jahrzehnten entwickelte sie sich zu einem unerlässlichen Instrument in der Bidiagnose.^[155,156] In diesem Verfahren werden, ähnlich wie bei NMR-Spektroskopie, durch ein externes Magnetfeld die Kernspins von wässrigen Protonen polarisiert und mittels Radiowellen detektiert. Für die Erhöhung des Kontrastes in den aufgenommenen Bildern, kommen sogenannte Kontrastmittel zum Einsatz, die größtenteils Gadolinium-basiert sind.^[157,158] Diese verkürzen die Relaxationszeit der Protonen durch ein paramagnetisches Feld. Die Protonenrelaxation, die Wasseraustauschrate und die Rotationskorrelationszeit sind wichtige Kenngrößen, die für die Beschreibung eines MRT-Kontrastmittels verwendet werden und werden deshalb im folgenden näher erläutert.

2.3.1.1 Relaxationsrate

Kontrastmittel wirken durch die Erhöhung der Relaxationsrate wässriger Protonen des umliegenden Gewebes. Die beobachtete Relaxationsrate von Lösungsmittelmolekülkernen $\frac{1}{T_{i,obs}}$ beschreibt dabei die Wirksamkeit im Hinblick auf die Anwendung von Kontrastmitteln. Sie ist gegeben als

$$\frac{1}{T_{i,obs}} = \frac{1}{T_{i,dia}} + \frac{1}{T_{i,para}} \quad (2.7)$$

wobei der diamagnetische Term $\frac{1}{T_{i,dia}}$ der Relaxationsrate in Abwesenheit von paramagnetischen Zentren und der paramagnetische Term $\frac{1}{T_{i,para}}$ der durch das paramagnetische Zentrum beschleunigten Rate, welche linear proportional zur Konzentration der para-

magnetischen Spezies [M] ist, entspricht. Daraus ergibt sich Gleichung (2.8)

$$\frac{1}{T_{i,obs}} = \frac{1}{T_{i,dia}} + r_i \cdot [M]; \quad i = 1, 2 \quad (2.8)$$

wobei r_1 als Protonenrelaxivität bekannt ist. Die paramagnetische Relaxation von wässrigen Protonen entsteht aus der Dipol-Dipol Wechselwirkung zwischen den Kernspins der Protonen und dem aus den ungepaarten Elektronen hervorgehenden fluktuierenden magnetischen Feld des paramagnetischen Komplexes. Dabei leisten zwei Hauptbeiträge ihren Teil zur Relaxation. Der *inner-sphere* Beitrag beruht auf der Wechselwirkung des Elektronspins des paramagnetischen Zentrums und den Protonen des Wassers aus der ersten Koordinationssphäre des Metallions, welcher an das umliegende Wasser durch chemischen Molekülaustausch weitergetragen wird. Das umliegende Wasser erfährt zusätzlich einen paramagnetischen Effekt, welches als *outer-sphere* Beitrag bekannt ist. Die Trennung des *inner-* und *outer-sphere* Mechanismus ist somit auf intra- bzw. intermolekulare Wechselwirkungen zurückzuführen und diese sind aufgrund der unterschiedlichen Relaxationsmechanismen getrennt zu betrachten. Die *inner-sphere* Protonrelaxation resultiert aus dem chemischen Austausch von Protonen von koordinierendem Wasser mit umliegenden Bulk-Wasser. Die longitudinale und transversale Relaxationsrate sind dabei durch Gleichungen (2.9) und (2.10)

$$\frac{1}{T_1} = \frac{c \cdot q}{55.5} \cdot \frac{1}{T_{1m} + \tau_m} = P_m \frac{1}{T_{1m} + \tau_m} \quad (2.9)$$

$$\frac{1}{T_2} = \frac{P_m}{\tau_m} \cdot \frac{T_{2m}^{-2} + \tau_m^{-1} \cdot T_{2m}^{-1} + \Delta\omega_m^2}{(\tau_1^{-1} + T_{2m}^{-1})^2 + \Delta\omega_m^2} \quad (2.10)$$

mit der molaren Konzentration c , der Anzahl an direkt gebundenem Wasser q , Molfraktion von gebundenem Wasser P_m , der Lebensdauer von Wassermolekülen in der *inner-sphere* $\tau_m = \frac{1}{k_{ex}}$, der Differenz in der chemischen Verschiebung $\Delta\omega_m$ und der longitudinalen $\frac{1}{T_{1m}}$ bzw. der transversalen Relaxationsrate $\frac{1}{T_{2m}}$ des gebundenen Wassers, beschrieben. Die Relaxation hängt dabei stark von Dipol-Dipol-Mechanismen ab, welche durch die Reorientierung des Kernspin-Elektronenspin Vektors, also durch die Elektronspin-Relaxation und den Wasseraustausch, beeinflusst werden. Zusätzlich ergeben sich weitere Abhängigkeiten von der Rotationskorrelationszeit τ_R und dem Metallion-Protonabstand. Der limitierende Faktor ist dabei die Wasseraustauschrate.^[159]

2.3.1.2 Wasseraustauschgeschwindigkeit

Die Aufenthaltslebensdauer von Wasser τ_m zeigt die Effizienz auf, mit welcher *inner-sphere* Wasser mit dem Bulk-Wasser ausgetauscht wird und fließt zusätzlich in die Korrelationszeit τ_C mit ein, welche die Dipol-Dipol Wechselwirkung zwischen Elektronen und Kernspins beschreibt. Der Protonenaustausch von koordinierten Wassermolekülen

geschieht entweder abhängig oder unabhängig vom Austausch des gesamten Wassermoleküls. Somit stellt die Wasseraustauschgeschwindigkeit den niedrigsten Wert für die Protonaustauschrate dar, wobei die Protonaustauschrate bei physiologischem pH-Wert oftmals mit der Wasseraustauschgeschwindigkeit gleichgesetzt ist. Durch Zusatz an Säure oder Base kann somit durch katalysierte Mechanismen, im Vergleich zur Wasseraustauschrate, eine Erhöhung der Protonaustauschgeschwindigkeit stattfinden. Die Rate ist dabei durch Bestimmung des Aktivierungsvolumen ΔV^\ddagger aus der druckabhängigen transversalen ^{17}O -Relaxation zugänglich, welche nach Gleichung (2.11)

$$k_{ex} = \frac{1}{\tau_m} = k_0^T \cdot \exp\left(-\frac{\Delta V^\ddagger}{R \cdot T} \cdot P\right) \quad (2.11)$$

zusammenhängen, wobei k_0^T der Wasseraustauschrate bei Nulldruck und der Temperatur T entspricht. Dabei wird die Geschwindigkeit, abhängig vom Vorzeichen von ΔV^\ddagger mit steigendem Druck entweder erhöht ($\Delta V^\ddagger > 0$) oder verlangsamt ($\Delta V^\ddagger < 0$). Damit wird zwischen assoziativem ($\Delta V^\ddagger \ll 0$) und dissoziativem ($\Delta V^\ddagger \gg 0$) Mechanismus unterschieden (**Abb. 2.13**). Eine realistische Beschreibung des Wasseraustausches stellt ein sogenannter *interchange* (I_A bzw. I_D) dar, dessen Vorzeichen über den Charakter des Mechanismus entscheidet. Für die Magnetresonanztomographie ist ein assoziativer Mechanismus (I_A , **Abb. 2.13**) wünschenswert, da somit bei gleichbleibendem Druck eine schnelle Wasseraustauschrate gewährleistet wird.^[159]

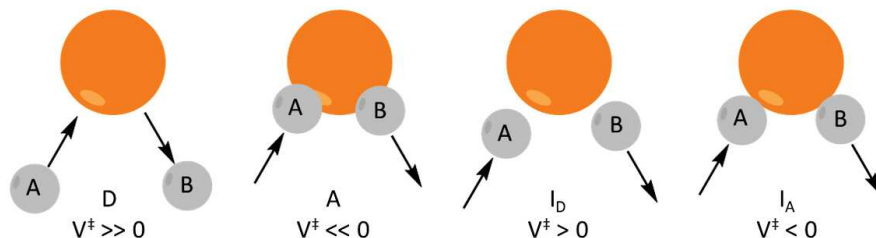


Abb. 2.13: Liganden-Austauschmechanismen der Reaktion $\text{MB} + \text{A} \rightarrow \text{MA} + \text{B}$.

2.3.1.3 Mn^{II} -basierte Kontrastmittel

Gd^{III} -Komplexe sind mit den sieben ungepaarten Elektronen des Metallzentrums, dem damit einhergehenden Paramagnetismus und der resultierenden Verkürzung der Protonenrelaxationsrate, ideale Kontrastmittel. Jedoch wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Verwendung von Gd-basierten Kontrastmitteln und nephrogener systemischer Fibrose (NSF) entdeckt, einer Krankheit, die vorrangig bei Patienten mit starken Nierenleiden auftritt.^[160–162] Das Mn^{II} -Ion in seinem high-spin Zustand besitzt fünf ungepaarte Elektronen, ein großes effektives magnetisches Moment, langsame Relaxation und schnelle Wasseraustauschgeschwindigkeiten, wodurch es als ideale Alternative zu den klassischen Kontrastmitteln angesehen wird.^[159,163–165] Das biogene Metallion Mn^{II} birgt ebenfalls eine potentielle Toxizität,^[166,167] die zu einer speziellen Art von

Parkinson führen kann.^[168,169] Mit aus diesem Grund sind stabile Komplexbildner für die Verwendung als Kontrastmittel unerlässlich. Mn^{II} besitzt dabei, verglichen mit dem dreiwertigen Gd^{III} , aufgrund der geringeren Ladung eine potentiell geringere thermodynamische Stabilität, Hydrolyse ist aus demselben Grund dafür weniger problematisch. Aufgrund dessen zielen aktuelle Ansätze der Mn^{II} -basierten Kontrastmittel auf die Verwendung von kinetisch inerten Komplexen ab, welche vor allem gegenüber dem in biologischen Systemen allgegenwärtigen Zn^{II} stabil sind. Hierbei wird sich darauf berufen, dass die kinetische Inertheit die thermodynamische Stabilität mittlerweile in seiner Bedeutung übersteigt.^[139,170] Als eine der vielversprechendsten Alternativen gelten die Mn^{II} -Komplexe des Liganden **15** und dessen Derivate (**Abb. 2.14**).^[154,171,172]

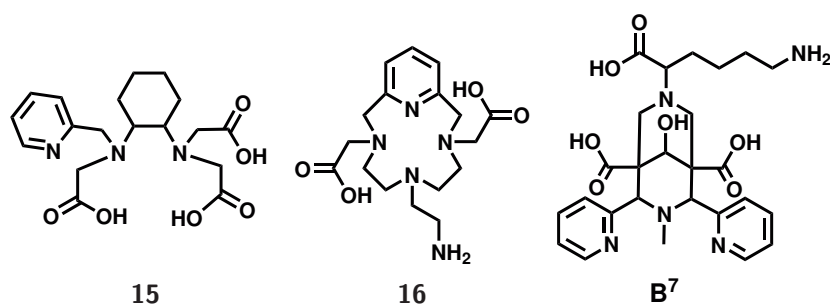


Abb. 2.14: Liganden der diskutierten Mn^{II} -basierten MRT Kontrastmittel.^[83,154,173]

Der Mn^{II} -Komplex **15** weist eine hohe thermodynamische Stabilität ($\log K_{\text{MnL}} = 14.14$) und kinetische Inertheit gegenüber einem Überschuss an Zn^{II} -Ionen auf, die die des Gd^{III} -Komplexes (DTPA: Diethylentriaminpentaessigsäure) übersteigt.^[154] Weiter verfügen der Mn^{II} und der Gd^{III} -Komplex über eine ähnliche Pharmakokinetik sowie eine ähnlich starke *in vivo* Kontraststeigerung.^[174] Ein weiterer Vertreter ist der Pyclen-basierte Ligand **16**, dessen Mn^{II} -Komplex durch den Ethylenamin-Arm als pH-sensitives Kontrastmittel fungiert.^[173] Dieser Komplex weist mit einer Halbwertszeit von $t_{1/2} = 8 \cdot 10^3$ h bei physiologischem pH-Wert die größte jemals gemessene Resistenz eines Monohydrat-Komplexes gegenüber Zentralion-Dissoziation auf, welche dennoch um einen Faktor 10^3 unter der von GdDOTA liegt.^[173] Jüngst wurde der Mn^{II} -Komplex des Bispidins **B⁷** auf seine Eigenschaften als Kontrastmittel in der MRT und Mangan-52-PET untersucht.^[83] Das Positron emittierenden ^{52}Mn ist ein wenig untersuchtes, aber für PET hochinteressantes Isotop des Mangans, das durch die aktuelle Forschung an inerten Mn^{II} -Komplexen größer werdende Präsenz erlangt.^[175] Dabei bietet die PET mit ^{52}Mn im Vergleich zur MRT aufgrund der geringeren eingesetzten Konzentrationen eine niedrigere Toxizität. Mit dem Mn^{II} -Komplex **B⁷** zeigte sich eine unübertroffen hohe kinetische Stabilität gegenüber einem Überschuss an Zn^{II} -Ionen, welche die des Mn^{II} -Komplexes **15** und des Mn^{II} -Komplexes **16** weit übersteigt.^[83] Weiter ergibt sich eine bemerkenswert hohe Relaxivität für einen Monohydrat-Komplex und eine Markierung des Liganden mit ^{52}Mn ist quantitativ möglich, wobei der Radiometallkomplex

zufriedenstellende Stabilitäten in biologischem Medium zeigt.

Die Forschung an Mn^{II} -basierten MRT-Kontrastmitteln verlangt nach Komplexen, welche thermodynamische und kinetische Stabilitäten aufzeigen, die in der gleichen Größenordnung liegen, wie die der klassischen Gd^{III} -Komplexe, bevor eine Anwendung möglich wird. Zusätzlich ist die Pharmakokinetik nicht außer Acht zu lassen. Neben der Anwendung von Mn^{II} -selektiven Liganden in MRT-Kontrastmitteln, ist eine Anwendung in Mn^{II} -Sensoren und in der Behandlung der erwähnten Neurotoxizität mit stabilen Komplexbildnern möglich, welche neben weiteren Anwendungen im Folgenden weiter erläutert werden.

2.3.2 Weitere Anwendungsgebiete

Neben seiner Funktion als aktives Zentrum in der Superoxid-Dismutase, ^[176,177] zeigen neueste Studien, dass Mn^{II} Ionen nicht nur eine strukturegebende Funktion in Proteinen einnehmen. ^[178,179] Die Fragen um Mn^{II} bezüglich seiner erweiterten Funktionsweise resultieren in einer Notwendigkeit an Mn^{II} -selektiven Sonden, die eine Untersuchung der Mechanismen, an denen Mn^{II} -Ionen beteiligt sind, ermöglichen und somit tiefere Einsichten in die zellulären Effekte von Mn^{II} -Ionen geben. Eine Möglichkeit Mn^{II} -Ionen selektiv zu detektieren findet sich in Fluoreszenzsonden wieder (**Abb. 2.15**). ^[151,152,180,181]

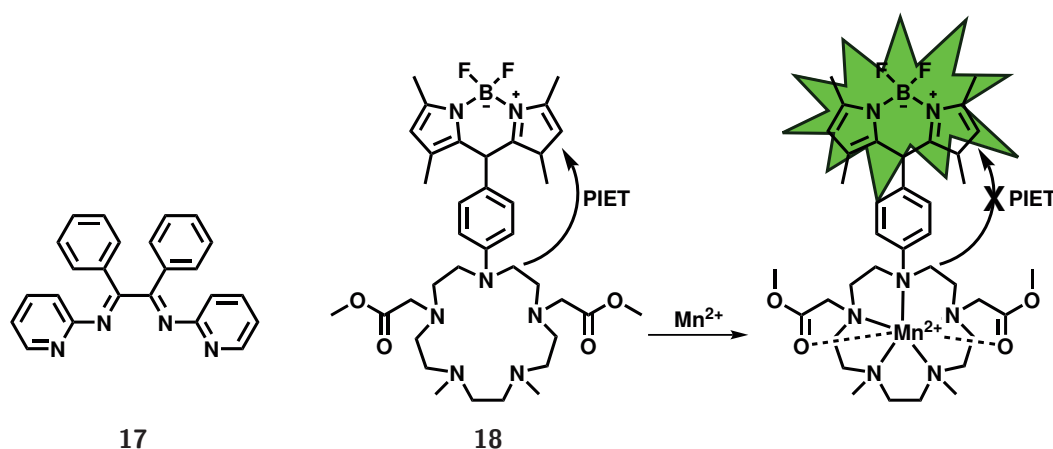


Abb. 2.15: Mn^{II} selektive Fluoreszenzsonden und Wirkungsmechanismus am Beispiel von **18**. ^[151,180]

Dabei zeigt die Sonde **17** eine gegenüber anderen Metallionenkomplexen unterscheidbare Fluoreszenz bei Mn^{II} -Koordination. ^[180] Photoinduzierter Elektronentransfer (PIET) im Liganden sorgt für eine Dämpfung der Fluoreszenz. Durch Koordination des Mn^{II} -Ions wird der PIET unterdrückt, wodurch eine Fluoreszenzsteigerung erfolgt. Ebendiese Eigenschaft von Mn^{II} -Ionen wird ebenfalls in der Sonde **18** genutzt. ^[151] Beim BODIPY-basierten Fluorophor, welches mit einem Pentaaza-Makrozyklus funktionalisiert ist, wie er bei Superoxid-Dismutase Mimetika verwendet wird, ^[176,182] weist die metallionenfreie Sonde aufgrund des PIET kaum Fluoreszenz auf. ^[151] Bei Koordination des Mn^{II} -Ions

erfährt die Fluoreszenzintensität einen starken Zuwachs. Zellexperimente zeigen eine gute Permeabilität und Funktionsweise der Sonde in Mn^{II} angereicherten Zellen.^[152] Eine weitere Anwendung für Mn^{II} -selektive Liganden findet sich in der Behandlung seiner Neurotoxizität. Das Metallion löst mitunter eine spezielle Form des Parkinson aus,^[168,169,183] von welcher angenommen wird, dass sie mithilfe von Komplexbildnern behandelt werden kann.^[184,185] Hierfür ist es unerlässlich Chelatoren zu entwerfen, die das Mn^{II} -Ion sowohl thermodynamisch und kinetisch stabil als auch selektiv und schnell binden. Die Literatur bietet, aufgrund der Aktualität dieses Gebietes, nur wenige Beispiele, welche auf klassische in der Chelattherapie angewandten Komplexbildner, wie EDTA **19** oder Para-Aminosalicylsäure **20**, zurückgreifen (**Abb. 2.16**).^[186,187] Zusätzlich bietet sein radioaktives Isotop ^{52}Mn ein positronemittierendes Nuklid, dessen Radiometallkomplexe potentielle Nutzbarkeit in der PET versprechen.^[150,175] Die Suche nach selektiven und stabilen Liganden für Mn^{II} -basierten MRT-Kontrastmittel treibt die Forschung auf dem Gebiet der ^{52}Mn -Positron-Emissions-Tomographie gleichermaßen an.^[188] Zuletzt ist noch die Anwendung in Puls-Elektron-Paramagnetischen-Resonance Techniken, wie *double electron-electron resonance* (DEER), zu erwähnen, die bei der Proteinstrukturaufklärung verwendet werden.^[189] Diese Techniken bedienen sich dem paramagnetischen Einfluss eines Metallionen-Tags auf umliegende Kernspins, vorzugsweise ^{15}N , wodurch selektive Distanzmessungen zugänglich sind.^[190] Mn^{II} , mit seinen fünf ungepaarten Elektronen im High-Spin-Zustand und dem daraus resultierenden Paramagnetismus, kann für ebensolche Distanzmessungen genutzt werden.^[191,192] Für die Nutzung als solche Tags sind thermodynamisch stabile Mn^{II} -Komplexe, welche inert gegenüber Dissoziation in biologischem Medium sind, von entscheidender Bedeutung. Aufgrund des Mangels an ebensolchen Verbindungen, beschränken sich die verwendeten Liganden bislang auf klassische Komplexbildner, wie EDTA und DOTA.

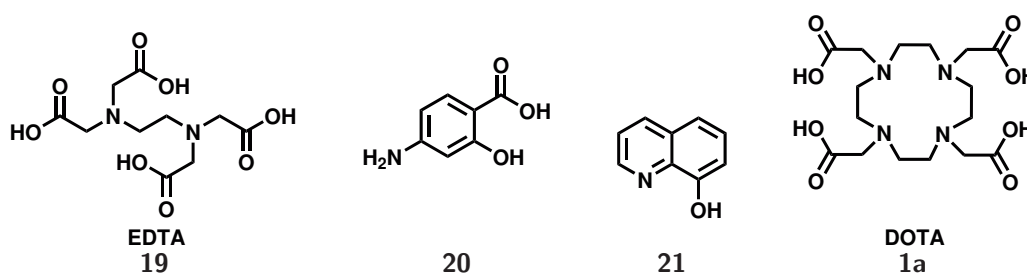


Abb. 2.16: Liganden, welche auf ihre Nutzbarkeit in der Chelattherapie^[186,187] (**19**, **20**), der PET^[150,188] (**21**, **1a**) und DEER^[191,192] (**19**, **1a**) untersucht wurden.

Die vielseitige Nutzbarkeit von Mn^{II} -selektiven Liganden eröffnet ein Rennen um die Synthese von thermodynamisch stabilen und kinetisch inerten Komplexen. Die größte Schwierigkeit stellt dabei die, im Vergleich mit den übrigen Übergangsmetallionen, geringe thermodynamische Stabilität dar.^[153] Die bereits bewiesene Möglichkeit der Synthese an kinetisch inerten Komplexen,^[83,154,173] ist lediglich ein erster Schritt in Richtung von stabilen Mn^{II} -Komplexen.

3 Zielsetzung

Die Anwendungsgebiete der Radiodiagnostik und -therapie, der Magnetresonanztomographie und der optischen Bildgebung verlangen nach thermodynamisch stabilen und kinetisch inerten Komplexen. Ziel dieser Arbeit war es daher Liganden auf der Basis des Bispidins, welches mit seiner modularen Synthese sowie Bildung stabiler Komplexe entscheidende Vorteile mitbringt, zu entwickeln und anschließend die Metallkomplexe durch thermodynamische und kinetische Studien auf ihre Nutzbarkeit in einer Reihe von diagnostischen und therapeutischen Anwendungsgebieten zu überprüfen.

Im ersten Teil zielte die Arbeit auf die radiopharmazeutische Anwendung in der Radiodiagnostik und -therapie mit den schweren Seltenerden-Metallionen Lu^{III} und Ac^{III} sowie In^{III} ab, wofür nonadentate und decadentate Liganden entwickelt und synthetisiert und anschließend einer radiochemischen Untersuchung unterzogen werden sollten. Nachfolgend sollte eine Aussage über die Tauglichkeit in der zielgerichteten Tumorthherapie getroffen und der vielversprechendste Ligand für die Konjugation mit einem Biovektor vorbereitet werden.

Der zweite Teil dieser Arbeit beschäftigt sich mit den photophysikalischen und magnetischen Eigenschaften von Ln^{III} -Komplexen. Hierfür sollten zunächst photophysikalisch interessante Ln^{III} -Komplexe ($\text{Ln} = \text{Eu}^{\text{III}}, \text{Gd}^{\text{III}}, \text{Tb}^{\text{III}}, \text{Yb}^{\text{III}}$) des Liganden L^1 synthetisiert und auf ihre photophysikalischen und strukturellen Eigenschaften untersucht werden. Anschließend sollte eine Diskussion über eine Anwendung in der Zwei-Photonen-Fluoreszenzmikroskopie erfolgen. Außerdem war die Synthese weiterer Ln^{III} -Komplexe mit magnetisch interessanten Metallionen ($\text{Ce}^{\text{III}}, \text{Dy}^{\text{III}}, \text{Ho}^{\text{III}}, \text{Er}^{\text{III}}$) und eine anschließende Untersuchung auf ihre magnetischen Eigenschaften Teil dieser Arbeit. Hierbei sollte die zuvor ermittelte Koordinationssphäre ausgenutzt werden, um die Anisotropie der prolaten bzw. oblaten Ln^{III} -Ionen zu maximieren und Aussage über den SMM-Charakter treffen zu können.

Das steigende Interesse an Mn^{II} -spezifischen sowie thermodynamisch und kinetisch stabil bindenden Liganden ist nicht zuletzt auf die Forschung an Mn^{II} basierten MRT-Kontrastmittel zurückzuführen, weswegen der dritte Teil dieser Arbeit sich mit der Synthese von Liganden für dieses Metallion befassen sollte. Dabei lag der Fokus dieser Arbeit auf den thermodynamischen und kinetischen Eigenschaften der Mn^{II} -Komplexe. Anschließend sollten Aussagen über die potentielle Anwendung der Mn^{II} -Komplexe als MRT-Kontrastmittel getroffen werden. Zusätzlich zu Komplexen, welche für die MRT nutzbar sind, sollte die Synthese eines Liganden stattfinden, welcher die Koordinationssphäre des Metallions vollständig sättigt und durch die erhoffte stark erhöhte Stabilität weitere Anwendungsgebiete erschließt.

4 Bispidinliganden für die nuklearmedizinische Anwendung

Bei der Entwicklung von Liganden für die nuklearmedizinische Anwendungen können die bereits synthetisierten octadentaten Bispidinliganden B^1 und B^2 (Abb. 4.1) mit ihren exzellenten radiochemischen Eigenschaften mit ^{111}In überzeugen, welche sich durch schnelle Komplexierung bei milden Konditionen und eine hohe *in vitro* Stabilität auszeichnen.^[78,79] Weiter zeigen die Untersuchungen der Bispidine B^1 - B^4 mit den für die Radiotherapie und -diagnostik interessanten Radionukliden ^{177}Lu ,^[78,79] ^{213}Bi ^[80] und ^{225}Ac ^[78] vielversprechende Ergebnisse bezüglich ihrer Markierbarkeit und kinetischen Stabilität. Dennoch ergeben sich Defizite in den thermodynamischen Stabilitäten mit Lu^{III} ($\log K_{\text{LuB}^1} = 8.51$) und La^{III} ($\log K_{\text{LaB}^1} = 11.42$),^[78] die auf die ungesättigte Koordination der Metallionen zurückzuführen ist. Dabei zeigen die Kristallstrukturen der Bispidin-Metall-Komplexe mit Lanthanoid-Ionen (B^1 ^[93] und B^2 ^[79]) und Bi^{III} (Bi^1 , B^3 , B^4),^[80] neben der vollständigen Koordination der polydentaten Bispidin-Liganden, weitere Koordination von Gegenionen oder Wasser, resultierend in neunfach-kordinierten Metallionen. Um diese freie Koordinationsstelle zu schließen, ist die Synthese nonadentater Bispidine notwendig, wodurch eine Erhöhung der thermodynamischen sowie kinetischen Stabilität zu erhoffen ist. Hierfür wurden basierend auf den octadentaten Liganden B^1 und B^2 ebensolche nonadentate Liganden entwickelt und ihre strukturellen Eigenschaften und sterische Spannung vorab mithilfe einfacher Kraftfeldrechnungen evaluiert. Durch Austausch einer der bidentaten Gruppen an N3 oder N7 durch einen tridentaten Arm, wird dabei die gewünschte Zähnnigkeit erreicht. Die tridentaten Donoren Terpyridin und [2,2'-Bipyridin]-6-Carboxylat bieten sich als ideale Bausteine an, da eine strukturelle Ähnlichkeit zu den vorher verwendeten Gruppen besteht.

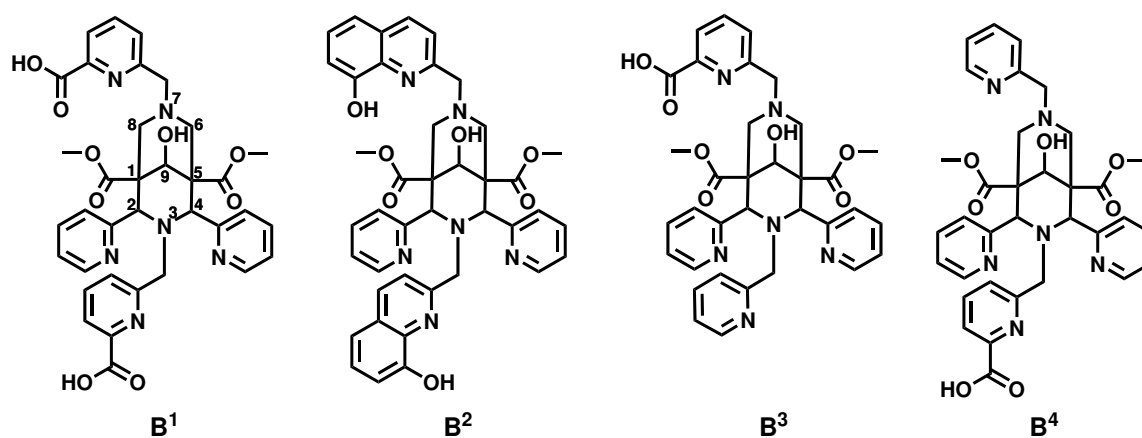


Abb. 4.1: Auswahl an für die radiopharmazeutische Anwendung mit ^{111}In , ^{177}Lu , ^{213}Bi und ^{225}Ac untersuchten Bispidinliganden (B^1 - B^4).^[78-80]

Um die bevorzugte Position des Armes zu ermitteln, wurden Kraftfeldrechnungen mit dem Programm MOMECE97 angestellt.^[193] Aufgrund nicht ausreichender Parametrisierung von Ln^{III} -Ionen, wurde als Zentralatom das Dummy-Atom Zn^{II} als größtes vollständig parametrisiertes und elektronisch anspruchsloses Ion gewählt. Dabei fiel auf, dass die Geometrieoptimierung lediglich bei einem tridentatem Arm an N3 zu chemisch sinnvollen Ergebnissen führte, bei welchen eine neunfache Koordination des Zentralatoms erreicht wird. Hierdurch ergaben sich eine Reihe an Liganden, die für die Synthese in Frage kommen (u.a. L^1 und B^8). Die Strukturen der Liganden sowie eine Auswahl der berechneten Komplexe ist in **Abb. 4.2** dargestellt. Neben den Liganden L^1 und B^8 , welche aufgrund ihrer Asymmetrie zur Darstellung eine hohe Anzahl an Syntheseschritten benötigen, wurden weitere symmetrische Liganden in Betracht gezogen. Die von Miriam Starke entwickelten Liganden B^9 und B^{10} , welche sich durch eine 6,6'-Methylenpicolinsäure-Gruppe an N7 auszeichnen, wurden in ihrer Dissertation durch DFT-Rechnungen bereits als ideale Komplexbildner für Bi^{III} identifiziert (**Abb. 4.2, c**).^[106] Neben dem nonadentaten Liganden B^9 wurde auch der decadentate Ligand B^{10} entworfen, welcher, aufgrund seiner hohen Zähigkeit und großen Kavität, als idealer Ligand für die Koordination von ^{225}Ac angenommen wird. Aus synthetischen Gründen war eine Darstellung der beiden Liganden bislang nicht möglich. Hier bestand die Schwierigkeit der Synthese des an N7 zu koppelnden methylenverbrückten Bindungsmotivs, welches keine literaturbekannte Verbindung darstellt und die vorgenommenen Darstellungsversuche hohe synthetische Schwierigkeiten mit sich brachten. Eine Alternative bot die Synthese der Hydroxychinolin-Derivate L^2 und L^3 , da der dafür benötigte Baustein synthetisch leicht zugänglich ist. Die Synthesen und die Komplexchemie der neu entwickelten Liganden L^1 - L^3 sowie radiochemische Untersuchungen derselben werden im nachfolgenden diskutiert.

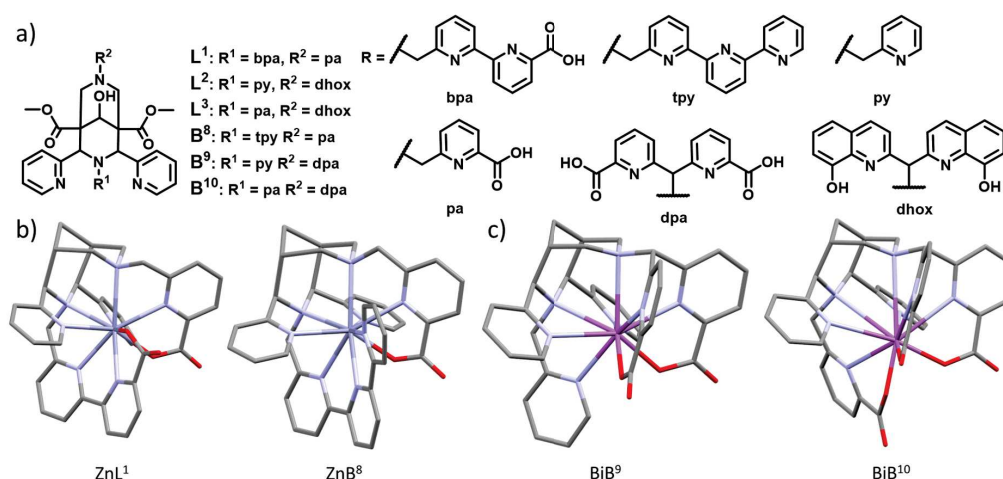
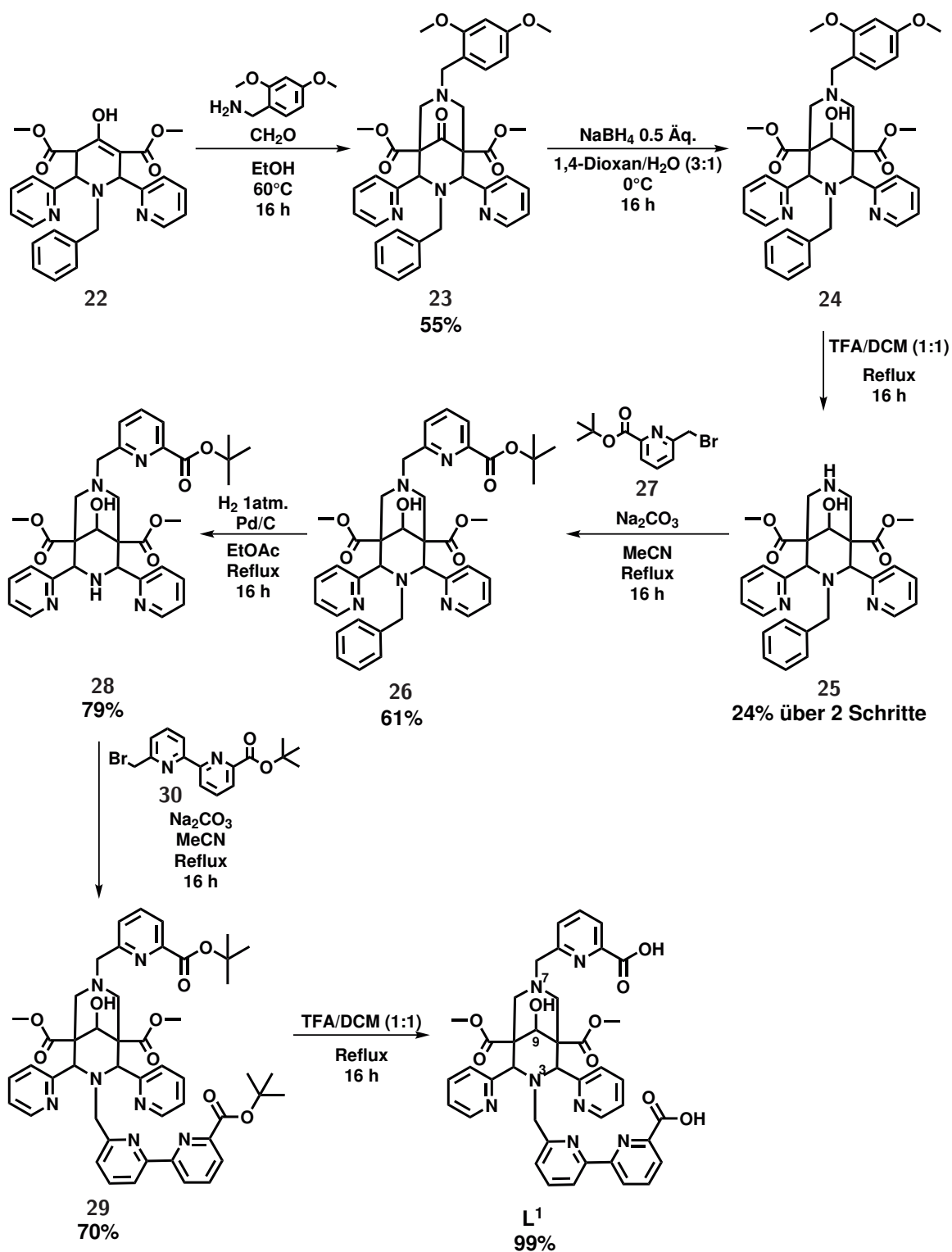


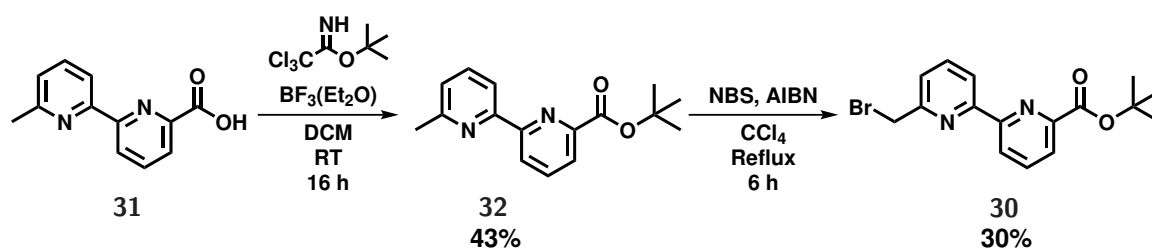
Abb. 4.2: a) Strukturen der neu entworfenen Liganden, b) Kraftfeld- und c) DFT-Berechnungen zu Zn^{II} und Bi^{III} ^[106] Bispidin Komplexen. Alkohol- und Estergruppen sowie Wasserstoffatome wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit entfernt.

4.1 Synthese und Charakterisierung des nonadentaten Liganden L¹ und seiner Komplexe



Schema 4.1: Syntheseweg zum Liganden L¹.

Die Synthese des Liganden **L**¹ (**Schema 4.1**) bedient sich der Verwendung zweier sich unterschiedlich verhaltender Schutzgruppen an den Aminenen des Bispidin-Grundgerüsts. Als Schutzgruppen wurden dabei die durch Säure (TFA) abspaltbare 2,4-Dimethoxy-Benzyl-Gruppe (DMB) sowie die lediglich durch Hydrogenolyse zu entfernende Benzyl-Gruppe verwendet. Das entsprechende Piperidon **22** wurde nach bekannter Vorschrift mittels doppelter Mannich-Reaktion dargestellt.^[194] Anschließend wurde dieses durch eine zweite doppelte Mannich-Reaktion zum Bispidon **23** umgesetzt, welches mit einer Ausbeute von 55 % durch Kristallisation aus ethanolischer Lösung erhalten wurde. Um spätere säuremedierte Retro-Mannich Reaktionen zu unterbinden, wurde das sich an C9 befindliche Keton mithilfe von NaBH₄ zu **24** reduziert.^[195,196] Nach saurer Aufarbeitung wurde das Bispidol **24** erhalten, das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde. Eine Abspaltung der DMB-Schutzgruppe wurde mittels Reaktion in Trifluoressigsäure (TFA) erreicht, um das Amin für eine anschließend folgende Alkylierung zugänglich zu machen. Das TFA-Salz des Bausteins **25** wurde durch Ether-Diffusion in methanolische Lösung erhalten, sodass sich eine Gesamtausbeute über zwei Schritte von 24 % ergab. Das erhaltene freie Amin wurde anschließend mit der zuvor nach Vorschrift dargestellten *tert*-Butyl-6-(Bromomethyl)-Picolinsäure **27**^[78,197] zum Bispidin **26** umgesetzt. Die Reaktion verlief mit einer akzeptablen Ausbeute von 61 %. Das Entfernen der Benzyl-Schutzgruppe ist anschließend durch palladiumkatalysierte Reduktion mit Wasserstoff bei atmosphärischem Druck realisierbar und fand unter Rückfluss des Lösungsmittels statt. Das Produkt wurde durch Waschen mit Diethylether und anschließender Filtration in 79 % Ausbeute erhalten. Um den geschützten Liganden **29** zu erhalten, wurde zunächst der entsprechende Kopplungspartner synthetisiert (**Schema 4.2**).



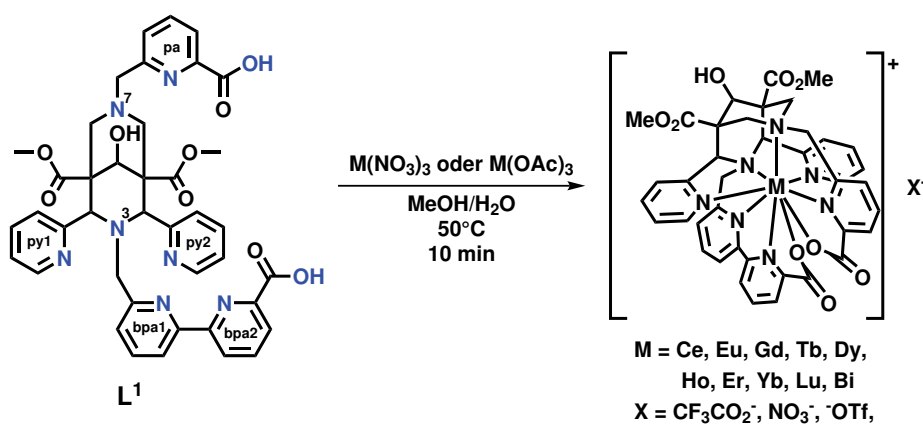
Schema 4.2: Synthese von *tert*-Butyl 6'-(Bromomethyl)-[2,2'-Bipyridine]-6-Carboxylat.

Hierfür wurde die 6'-Methyl-[2,2'-Bipyridin]-Carbonsäure **31** nach bekannter Vorschrift aus 6,6'-Dimethyl-2,2'-Bipyridin in zwei Synthesestufen dargestellt.^[198] Die Ausbeuten entsprachen dabei der Literatur, die analytischen Daten stimmten überein. Anlehnend an die Synthese der *tert*-Butyl-6-(Bromomethyl)-Picolinsäure **27**, wurde anschließend eine ähnliche Reaktionsführung für die Synthese von **30** gewählt. Die Carbonsäure wurde mithilfe einer BF₃(Et₂O) katalysierten Reaktion mit *tert*-Butyl-2,2,2-Trichloroacetimidat zum *tert*-Butyl-Ester umgesetzt, um eine Wohl-Ziegler-Bromierung der Methyl-Gruppe in 6' Position des Bipyridins zu ermöglichen. Beide Reaktionsschrit-

te verliefen mit vergleichbaren Ausbeuten und führten zum Erhalt des *tert*-Butyl 6'-(Bromomethyl)-[2,2'-Bipyridine]-6-Carboxylats **30**. Mit diesem Baustein war es möglich die basenmedierte Alkylierung des vorher synthetisierten freienamins durchzuführen. Mit einer Ausbeute von 71 % wurde der geschützte Ligand **29**, durch Umkristallisieren aus Aceton, erhalten. Nach Reaktion mit TFA und Kristallisation aus Aceton wurde im letzten Schritt der Ligand **L¹** in quantitativer Ausbeute erhalten. Somit entspricht die Gesamtausbeute über sieben Syntheseschritte 5 %. Ligand **L¹** wurde mittels NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und Elementaranalyse charakterisiert.

4.1.1 Koordinationschemie

Die Koordinationschemie des Liganden **L¹** mit verschiedenen photophysikalisch (Eu^{III}, Tb^{III}, Yb^{III}, Gd^{III}), magnetisch (Ce^{III}, Er^{III}, Ho^{III}, Dy^{III}) oder nuklearmedizinisch (Bi^{III}, Lu^{III}) relevanten Ionen wurde eingehend untersucht und studiert. Zur Synthese der Komplexe (**Schema 4.3**) wurden äquimolare Mengen des Ligandes in MeOH sowie des entsprechenden Metallsalzes in MeOH/H₂O gelöst, die Metallsalz-Lösung zur Ligandlösung gegeben und bei 50 °C für 10 min gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und die Komplexe durch Kristallisation aus MeOH und unter Ether-Diffusion in Ausbeuten von 40 - 70 % erhalten.



Schema 4.3: Synthese der $[\text{ML}^1]\text{X}$ Komplexe ($\text{M} = \text{Ce}^{\text{III}}, \text{Eu}^{\text{III}}, \text{Gd}^{\text{III}}, \text{Tb}^{\text{III}}, \text{Dy}^{\text{III}}, \text{Ho}^{\text{III}}, \text{Er}^{\text{III}}, \text{Yb}^{\text{III}}, \text{Lu}^{\text{III}}, \text{Bi}^{\text{III}}$; $\text{X} = \text{NO}_3, \text{CF}_3\text{CO}_2, \text{OTf}$) sowie Bezeichnung der Donoren.

4.1.1.1 Komplexe mit Lanthanoid(III)-Ionen

Von fünf Lanthanoid-Komplexen wurden Kristalle für die Röntgenstrukturanalyse erhalten. Die ORTEP-Plots der erhaltenen Festphasen-Strukturen sind in **Abb. 4.3** dargestellt, ein Vergleich der Bindungslängen und -winkel ist in **Tabelle 4.1** gegeben. Das Zentralatom ist in allen erhaltenen Kristallstrukturen von allen neun Donoratomen des zweifach deprotonierten Liganden koordiniert (N_7O_2). Die damit gesättigte Koordinationssphäre der Metallionen verhindert die Koordination von weiteren Ligan-

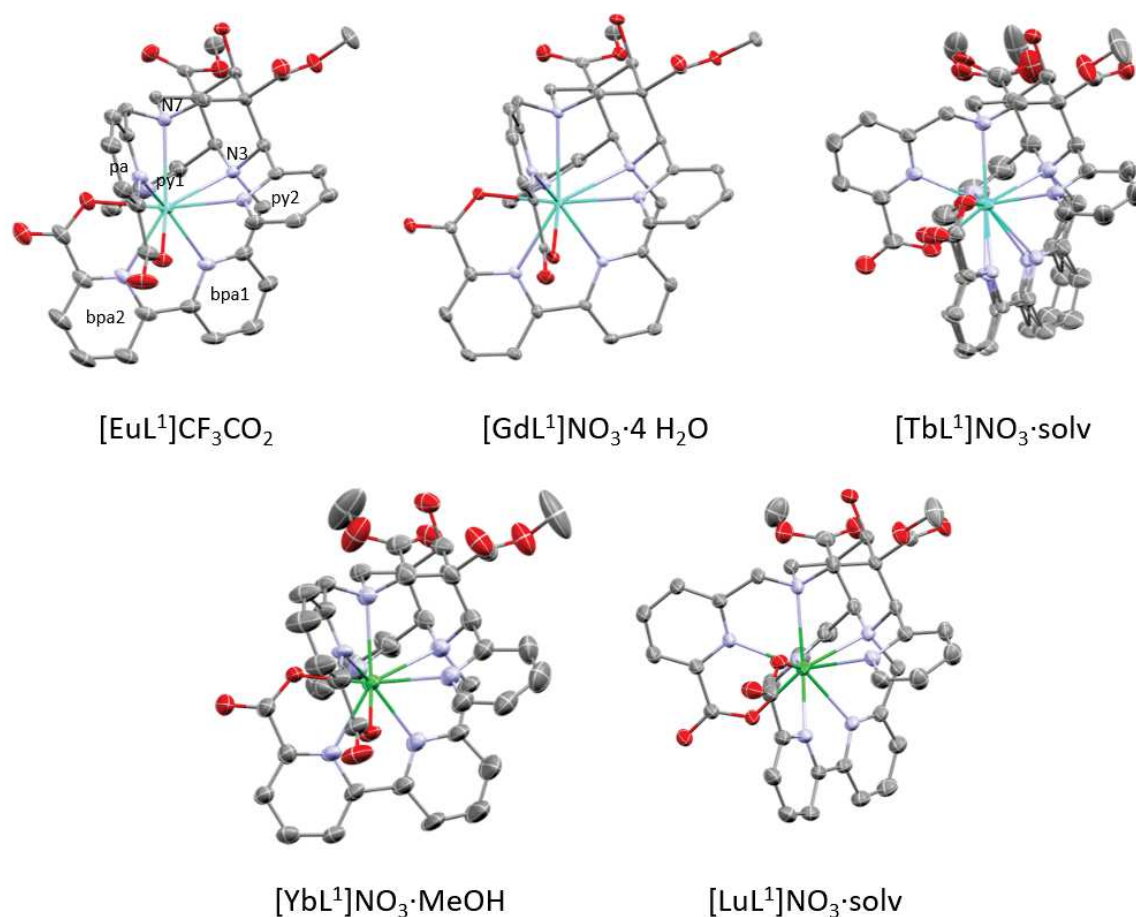


Abb. 4.3: ORTEP Plots der molekularen Strukturen der $[\text{LnL}^1]^+$ Komplekationen im Festkörper (Ln = Eu^{III} , Gd^{III} , Tb^{III} , Yb^{III} , Lu^{III}). Fehlordnung in der Struktur von $[\text{TbL}^1]\text{NO}_3 \cdot \text{solv}$. Wahrscheinlichkeit der Ellipsoide bei 50 %; Wasserstoffatome, Gegenionen und Lösungsmittelmoleküle wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit entfernt.^[199]

den, wie beispielsweise Wasser oder Nitrat-Ionen, wodurch das Zentralatom komplett vom Liganden L^1 umschlossen ist, was zu einer hohen thermodynamischen und kinetischen Stabilität führt (vgl. **Kapitel 4.1.2** und **4.4**). Zudem verkürzen sich die Bindungslängen in der Periode. Dies steht in guter Übereinstimmung mit der Lanthanoidkontraktion. Insbesondere ist dies beim Betrachten der M-Nbpa1 Distanzen ($\Delta_{\text{Eu}-\text{Yb}} = 0.12 \text{ \AA}$) und M-N7 Bindungen ($\Delta_{\text{Eu}-\text{Yb}} = 0.09 \text{ \AA}$) präsent. Ähnliche Trends sind ebenfalls bei den beiden Metall-Sauerstoff-Bindungen M-Opa ($\Delta_{\text{Eu}-\text{Yb}} = 0.10 \text{ \AA}$) und M-Obpa ($\Delta_{\text{Eu}-\text{Yb}} = 0.09 \text{ \AA}$) zu beobachten. Des Weiteren zeigt sich die Rigidität des Bispidin-Grundgerüsts durch den weitestgehend konstant bleibenden N3 \cdots N7 Abstand mit ca. 3 \AA .^[87] Diese Ähnlichkeit in der Koordination der verschiedenen Metallionen sowie die Rigidität des Grundgerüsts wird durch Überlappung aller erhaltener Kristallstrukturen verbildlicht (**Abb. 4.4**). Die Koordinationspolyeder der LnL^1 -Komplexe wurden untersucht, um etwaige Symmetrien der ersten Koordinationssphäre aufzudecken. Hierfür wurden Continuous Shape Analysen für alle Komplexe mithilfe des Programmes SHAPE 2.1^[200] durchgeführt (vgl. **Tabelle A.2**).

Tabelle 4.1: Ausgewählte Bindungslängen (\AA) und -winkel ($^\circ$) sowie kleinste CShM Werte der $[\text{LnL}^1]^+$ Komplexkationen ($\text{Ln} = \text{Eu}^{\text{III}}$, Gd^{III} , Tb^{III} , Yb^{III} , Lu^{III}).

	$[\text{EuL}^1]\text{CF}_3\text{CO}_2$ ^[199]	$[\text{GdL}^1]\text{NO}_3 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$	$[\text{TbL}^1]\text{NO}_3 \cdot \text{solv}$	$[\text{YbL}^1]\text{NO}_3 \cdot \text{MeOH}$	$[\text{LuL}^1]\text{CF}_3\text{CO}_2 \cdot \text{solv}$
Bindungslänge [\AA]					
M-N3	2.665(5)	2.650(3)	2.652(2)	2.619(6)	2.613(3)
M-N7	2.640(5)	2.622(3)	2.598(2)	2.553(6)	2.552(3)
M-Npy1	2.580(5)	2.616(3)	2.693(3)	2.549(6)	2.653(3)
M-Npy2	2.676(5)	2.692(3)	2.597(3)	2.664(7)	2.576(3)
M-Npa	2.512(5)	2.520(3)	2.491(2)	2.438(6)	2.445(3)
M-Nbpa1	2.549(5)	2.525(3)	2.504(10)	2.434(2)	2.417(3)
			2.459(13) ^[a]		
M-Nbpa2	2.520(5)	2.502(3)	2.492(14)	2.444(6)	2.429 (3)
			2.494(18) ^[a]		
M-Opa	2.379(4)	2.378(2)	2.338(2)	2.284(5)	2.287(2)
M-Obpa	2.364(4)	2.335(2)	2.358(19)	2.278(5)	2.273(3)
			2.28(2) ^[a]		
N3 \cdots N7	3.007(5)	3.017(3)	2.996(3)	2.983(5)	2.971(3)
Npy1 \cdots Npy2	4.721(5)	4.734(3)	4.704(4)	4.651(5)	4.654(3)
Winkel [$^\circ$]					
N3-M-N7	69.06(14)	69.81(9)	69.58(7)	70.41(18)	70.22(9)
Npy1-M-Npy2	127.83(16)	126.20(9)	125.56(8)	126.24(19)	125.77(10)
Npa-M-Opa	70.13(16)	72.42(9)	72.8(11)	71.4(2)	66.41(9)
			71.6(15) ^[a]		

	[EuL ¹]CF ₃ CO ₂ ^[199]	[GdL ¹]NO ₃ ·4 H ₂ O	[TbL ¹]NO ₃ ·solv	[YbL ¹]NO ₃ ·MeOH	[LuL ¹]CF ₃ CO ₂ ·solv
Winkel [°]					
Npa-Obpa-Nbpa2-Opa	11.43	10.81	8.29 7.50 ^[a]	5.02	4.84
Opa-Npa-Obpa-Nbpa2	12.18	11.55	8.94 7.52 ^[a]	5.10	4.57
Npy2-N7-Npy1-Nbpa1	6.36	8.75	8.40 10.92 ^[a]	10.16	9.91
Npy1-N7-Npy2-Nbpa1	5.46	7.70	9.52 10.28 ^[a]	9.80	10.18
X ₁ -X ₂	2.597	2.570	2.543 2.585 ^[a]	2.477	2.465
X ₂ -N3	1.600	1.590	1.590	1.606	1.596
X ₁ -X ₂ -N3	173.03	173.22	174.93 173.19 ^[a]	175.79	175.49
Θ	0.96	1.83	0.81 2.13 ^[a]	1.06	1.26
CShM (CSCPR-9, C _{4v})	1.682	1.615	1.748	1.380	1.256
CShM (MFF-9, C _s)	2.051	1.995	2.093	1.828	1.720

[a]: 0.57:0.43 Fehlordnung

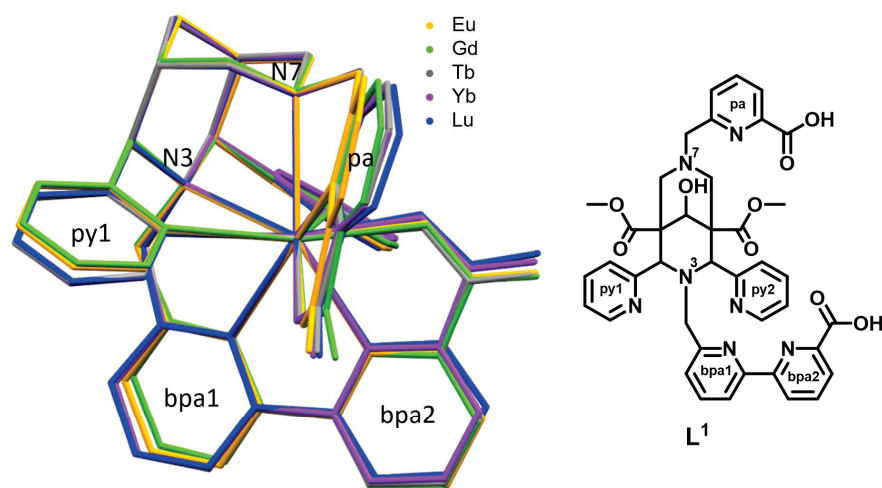


Abb. 4.4: Überlagerung der molekularen Festkörperstrukturen der $[\text{LnL}^1]^+$ Komplexe (orange: Eu, grün: Gd, grau: Tb, violett: Yb, blau: Lu). Ester- und Hydroxygruppen, Wasserstoffatome, Gegenionen und Lösungsmittelmoleküle wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit entfernt.^[199]

Die sogenannten Continuous Shape Measures (CShM) zeigen die Abweichung vom idealen Koordinationspolyeder auf ($0 < \text{CShM} < 100$), wobei ein Wert von 0 dem idealen Polyeder entspricht. Die kleinsten CShM Werte der LnL^1 -Komplexe sind für das sphärisch verkappte quadratische Antiprisma (englisch: *spherical capped square antiprism*, CSAPR, C_{4v}) und die Muffin-Form (MFF, C_s) zu finden. Eine schematische Darstellung beider Koordinationspolyeder ist in **Abb. 4.5** gegeben, Abstände und Winkel des CSAPR Polyeders, neben den CShM Werten für beide Polyeder, in **Tabelle 4.1** gezeigt. Für das CSAPR Polyeder ergeben sich Torsionswinkel innerhalb der quasi-parallelen Quadrate von 5.0° - 12.2° , die Quadrate sind um $\sim 30^\circ$ gegeneinander verdreht (**Tabelle 4.1**). Die Schwerpunktabstände (X_n : Schwerpunkt des Quadrats, $n = 1,2$) der beiden quadratischen Ebenen sind im Mittel 2.6 \AA groß. Weiter unterscheidet sich das Lot zwischen der oberen Ebene und N3 in allen Komplexen nur geringfügig und weist in allen Fällen einen Wert nahe 1.6 \AA auf. Die quasi Linearität von X_1 , X_2 und N3 und der Öffnungswinkel der Ebenen durch die quadratischen Flächen von nahe 0° , verdeutlichen die CSAPR Geometrie. Das Gegenion von $[\text{EuL}^1]\text{CF}_3\text{CO}_2$ konnte aufgrund des Vorhandenseins einer Vielzahl an Fourier-Peaks, welche fehlgeordnetem Wasser, Trifluoracetat und/oder Methanol zugeschrieben werden, nicht exakt verfeinert werden. Dennoch war es möglich die Geometrie des Kations festzusetzen und zufriedenstellend zu verfeinern. Für $[\text{GdL}^1]\text{NO}_3 \cdot 4 \text{ H}_2\text{O}$ zeigt eine nähere Betrachtung der Kristallstruktur vier nicht-kordinierte Wassermoleküle in der Elementarzelle, welche Wasserstoffbrücken-Bindungen zwischen den Nitrat-Anionen ausbilden. Die Kristallisation erfolgt in der monoklinen Raumgruppe P21/c. $[\text{TbL}^1]\text{NO}_3 \cdot \text{solv}$ kristallisiert als Solvat mit Methanol und wahrscheinlich Diethylether. Da die Lösungsmittelmoleküle hochgradige Fehlordnungen aufweisen,

wurden diese nicht als diskrete Moleküle verfeinert. $[\text{YbL}^1]\text{NO}_3 \cdot \text{MeOH}$ kristallisiert in der orthorhombischen Raumgruppe Pccn mit einem stark fehlgeordneten MeOH in der Elementarzelle. Das Nitrat-Anion fungiert, durch Wasserstoffbrückenbindung zu den Hydroxyl-Resten an C9, als Brückenelement zwischen zwei Elementarzellen. Im Vergleich mit den Kristallstrukturen der Lanthanoid-Komplexe der Liganden B^1 ^[93] und B^2 ^[79] zeigen sich große Ähnlichkeiten in den Bindungslängen und -winkeln (**Tabelle 4.3**).

Tabelle 4.3: Vergleich der Bindungslängen (Å) und -winkel (°) der Kristallstrukturen von $[\text{HoB}^1(\text{OH}_2)]^+$,^[93] $[\text{LuB}^2(\text{HCO}_3)]$ ^[79] und $[\text{LuL}^1]^+$.

	$[\text{HoB}^1(\text{OH}_2)]\text{CF}_3\text{CO}_2$ ^[a]	$[\text{LuB}^2(\text{HCO}_3)]$	$[\text{LuL}^1]\text{CF}_3\text{CO}_2 \cdot \text{solv}$	
Bindungslänge [Å]				
M-N3	2.676(2)	2.693(2)	2.711(8)	2.613(3)
M-N7	2.602(2)	2.636(2)	2.456(8)	2.552(3)
M-Npy1	2.744(2)	2.579(2)	2.607(8)	2.653(3)
M-Npy2	2.548(2)	2.643(2)	2.627(9)	2.576(3)
M-N ⁷ D(N)	2.455(2)	2.498(2)	2.704(8)	2.445(3)
M-N ⁷ D(O)	2.308(2)	2.327(2)	2.334(8)	2.287(2)
M-N ³ D(N)	2.389(2)	2.312(2)	2.459(9)	2.273(3)
N3 ··· N7	3.009(3)	3.007(3)	2.983(9)	2.971(3)
Winkel [°]				
N3-M-N7	69.49(6)	68.70(6)	66.86(20)	70.22(9)
Npy1-M-Npy2	124.29(6)	125.10(7)	124.27(20)	125.77(10)
CShM (CSAPR, C _{4v})	1.204	-	-	1.256

[a]: Zwei unabhängige Moleküle in der Elementarzelle.

Dies wird besonders beim Betrachten der Überlagerung der Strukturen deutlich, welche in **Abb. 4.6** gezeigt ist. Im direkten Vergleich zeigt sich, dass die Donoratome der drei Liganden L^1 , B^1 und B^2 bei Koordination des Lanthanoid(III)-Ions nahezu identische Positionen einnehmen. Dies ist aufgrund der Starrheit der Bispidine (vgl. **Kapitel 2.1.5.1**) erwartet.^[87] Zusätzlich spiegelt sich die Ähnlichkeit in der ermittelten Komplexgeometrie wider, welche im Falle von LuL^1 und HoB^1 am ehesten dem CSAPR Koordinationspolyeder gleicht. Die ähnliche Struktur lässt ähnliche Komplexbildungs-/zefalls-Mechanismen der LnL^1 - und LnB^x -Komplexe ($x = 1, 2$) erwarten, mit dem Unterschied, dass mit dem Liganden L^1 aufgrund der gesättigten Koordinationssphäre eine höhere thermodynamische Stabilität und kinetische Inertheit erhofft wird. Eine nähere Betrachtung dazu ist in **Kapitel 4.1.2** beschrieben. Neben der ersten Koordinationssphäre ist es zusätzlich interessant die zweite Koordinationssphäre zu betrachten, die Rückschlüsse auf die Solvation des Komplexes liefert. Weitere Aussagen über die Geometrie und den Einfluss der

zweiten Koordinationssphäre bieten photophysikalische Untersuchungen (**Kapitel 5.1**).

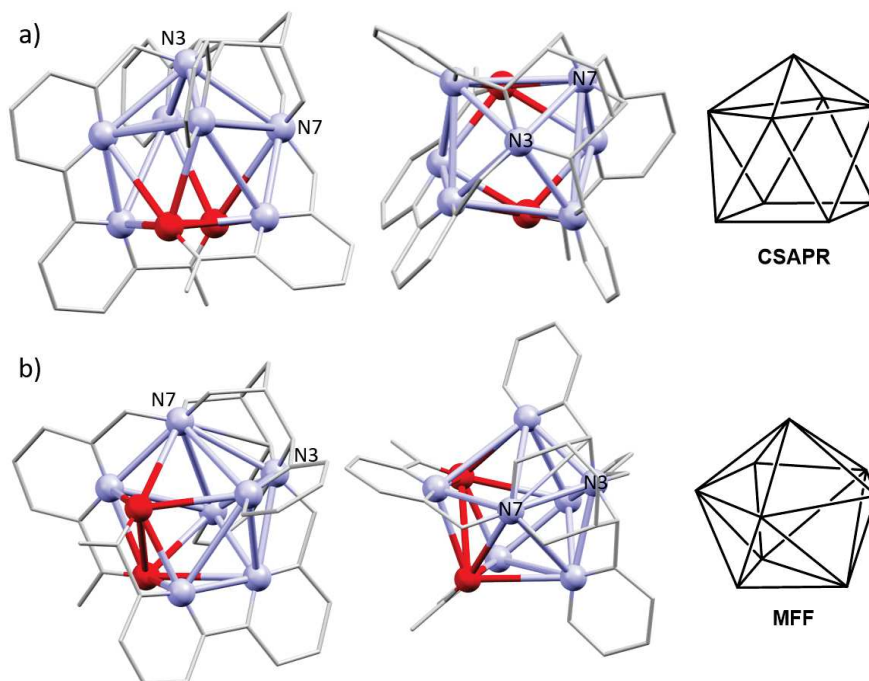


Abb. 4.5: Schematische Darstellung des a) verkappten quadratisch antiprismatischen ($CShM(CSCPR) = 1.380$) und b) Muffin-Koordinationspolyeders ($CShM(MFF) = 1.828$) in seitlicher und vertikaler Ansicht, abgeleitet von der Struktur des $[YbL^1]NO_3 \cdot MeOH$ Komplexes. Koordinierte Atome sind als Bälle, das Bispidin-Gerüst als Draht dargestellt.

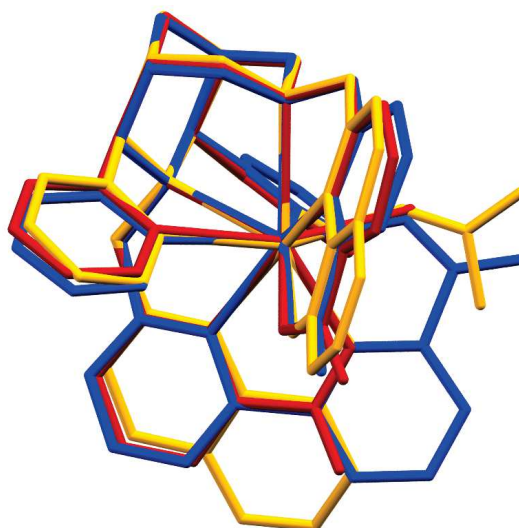


Abb. 4.6: Überlagerung der Kristallstrukturen von $[HoB^1(OH_2)]CF_3CO_2$ (rot),^[93] $[LuB^2(HCO_3)]$ (orange)^[79] und $[LuL^1]CF_3CO_2 \cdot solv$ (blau). Ester- und Hydroxygruppen, Gegenionen, Wasserstoffatome und Lösungsmittelmoleküle wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit entfernt.

4.1.1.2 Komplex mit Bismuth(III)

Im Jahre 2020 publizierten Bruchertseifer *et al.* Untersuchungen zur Radiochemie von Bispidinliganden mit dem radioaktiven Bismuth-Isotop ^{213}Bi , das ein Tochternuklid des für die radiotherapeutische Anwendung verwendeten ^{225}Ac ist.^[80] Die untersuchten hepta- und octadentaten Liganden B^1 , B^3 und B^4 (**Abb. 4.1**) zeigten, dass deren Zähigkeit nicht für die Sättigung der Koordinationssphäre von Bi^{III} ausreicht, weshalb erste Untersuchungen der Bismuth-Chemie des nonadentaten Liganden L^1 angestellt wurden. Kristalle für die Röntgenstrukturanalyse wurden durch Ether-Diffusion in methanolische Lösung erhalten. Die Festphasenstruktur des erhaltenen Bismuth-Komplexes ist in **Abb. 4.7** dargestellt. Die Bindungslängen und -winkel sind **Tabelle 4.4** zu entnehmen. Zusätzlich ist dort ein Vergleich zu den Bi^{III} -Komplexen von Bruchertseifer *et al.* angestellt.^[80] $[\text{BiL}^1]\text{NO}_3$ kristallisiert in der orthorombischen Raumgruppe Pccn ($a = 31.4295(3) \text{ \AA}$, $b = 17.2116(2) \text{ \AA}$, $c = 15.7033(2) \text{ \AA}$; $V = 8494.73(16) \text{ \AA}^3$) als farblose Nadeln. Wie bereits bei den Lanthanoid-Komplexen, zeigt sich, dass die Koordinationssphäre des Zentralatoms gesättigt ist. Alle neun Donoratome des Liganden L^1 koordinieren an das Zentralatom, was einem Donorset von N_7O_2 entspricht. Aussagen über etwaige Lösungsmittelmoleküle in der Elementarzelle werden nicht getroffen, da diese starke Fehlordnung aufweisen, weshalb eine Verfeinerung nicht möglich war. Die entsprechende Elektronendichte wurde durch die BYPASS Prozedur entfernt.^[201] Weiter sind die Bindungslängen und -winkel aufgrund einer Fehlordnung im Molekül, wodurch die Struktur nicht eindeutig gelöst werden kann, mit Vorsicht zu betrachten.

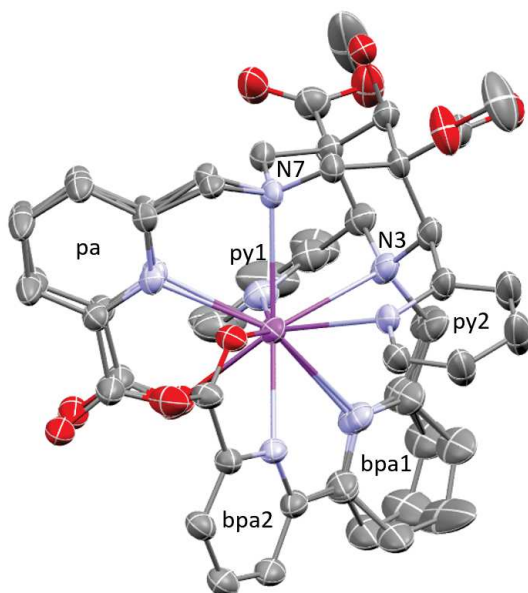


Abb. 4.7: ORTEP Plot der molekularen Festphasenstruktur von $[\text{BiL}^1]\text{NO}_3\cdot\text{solv}$. Wahrscheinlichkeit der Ellipsoide bei 30 %, Wasserstoffatome, Gegenionen und Lösungsmittelmoleküle wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit entfernt.

Tabelle 4.4: Ausgewählte Bindungslängen (\AA) und -winkel ($^\circ$) von $[\text{BiL}^1]\text{NO}_3\cdot\text{solv}$ sowie Vergleich mit den Bismuth Komplexen von B^1 und B^3 .^[80]

	$[\text{BiL}^1]\text{NO}_3\cdot\text{solv}^{[a]}$	$[\text{BiB}^3(\text{NO}_3)]^+$	$[\text{BiB}^1(\text{NO}_3)]^{[b]}$
Donoren	N_7O_2	N_6O	N_6O_2
Bindungslänge [\AA]			
Bi-N3	2.746(5)	2.612(3)	2.781(3)
Bi-N7	2.645(4)	2.637(3)	2.760(3)
Bi-Npy1	2.747(3)	2.638(3)	2.754(3)
Bi-Npy2	2.623(4)	2.520(3)	2.666(3)
Bi-N ⁷ pic	2.522(19)	2.480(3)	2.536(3)
	2.528(10)		
Bi-O ⁷ pic	2.446(10)	2.406(3)	2.328(2)
	2.481(10)		
Bi-Nbpa1/D(N ³)N	2.554(6)	2.552(3)	2.560(3)
	2.561(16)		
Bi-Nbpa2/D(N ³)O	2.495(4)	-	2.405(2)
Bi-Obpa/NO ₃	2.522(10)	2.704(3)	2.538(2)
	2.528(10)	2.661(3)	
Winkel [$^\circ$]			
N3-Bi-N7	69.13(12)	70.28(8)	67.53(7)
Npy1-Bi-Npy2	124.69(14)	128.15(9)	122.93(8)
CShM (CSAPR-9, C_{4v})	1.673		
CShM (MFF-9, C_s)	2.065		

[a]: Fehlordnung im Molekül; [b]: betrachtet wird das Komplex-Monomer.

Der Komplex wurde weiterhin mittels NMR-Spektroskopie untersucht. Die ^1H -NMR-Spektren des BiL^1 -Komplexes sowie des freien Liganden L^1 sind in **Abb. 4.8** gegenüber gestellt. Es fällt auf, dass sich die Auflösung der Signale bei Komplexierung drastisch erhöht. Signale, die im Ligandspektrum als breites Singulett oder verbreitertes Multiplett auftreten, ergeben im Komplexspektrum klar definierte Multipletts. Eine Zuordnung ist aufgrund der hohen Anzahl an Signalen nicht möglich. Weitere Untersuchungen des Bismuthkomplexes mit L^1 stehen noch aus. Vor allem radiochemische Untersuchungen sind hier von großem Interesse, die am Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf durchgeführt werden sollen. Weiter ist eine Entwicklung eines, nach HSAB-Prinzip weicheren Liganden, welcher ausschließlich Stickstoff- oder sogar zusätzlich Phosphor-Donoren enthält, von Vorteil, da Bismuth(III) den weichen Säuren zuzuordnen ist und damit eine Erhöhung der Stabilität durch weichere Donoren erwartet wird.

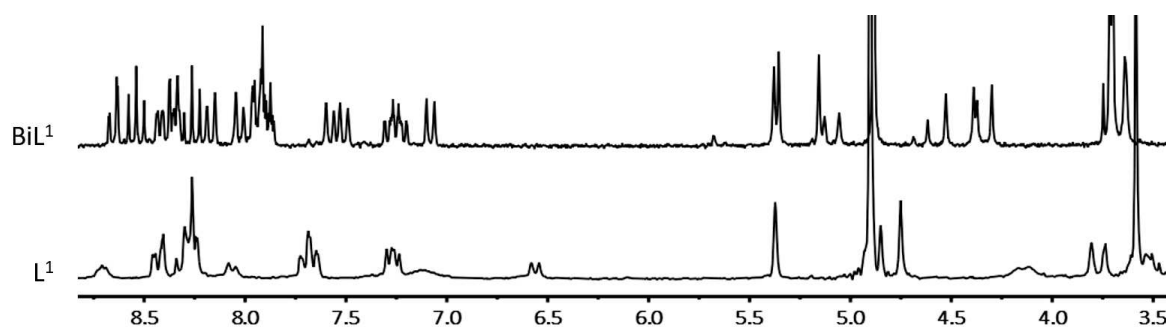


Abb. 4.8: Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (200 MHz, 300 K, CD_3OD) des Liganden L^1 (unten) und des entsprechenden BiL^1 -Komplexes (oben).

4.1.2 Potentiometrische Titrationsen

Die thermodynamische Stabilität von Metallkomplexen radiochemisch relevanter Ionen gibt erste Aussagen über die Tauglichkeit der Liganden in der radiopharmazeutischen Anwendung. Diese ist neben der kinetischen Stabilität die wichtigste Kenngröße um Liganden zu vergleichen. Die Komplexbildungskonstanten des Liganden L^1 wurden für verschiedene nuklearmedizinisch relevante Metallionen (Lu^{III} und La^{III} als Surrogat für Ac^{III} (ähnliche Ionengröße, jedoch unterschiedliche Kovalenz)) untersucht. Hierfür ist es zunächst notwendig die pK_S Werte des Liganden zu ermitteln. Die Protonierungskonstanten des Liganden wurden mittels direkter potentiometrischer Titration in wässriger Lösung bestimmt. Hierfür wurde eine 2 mM Lösung des Liganden mit 0.1 M KCl gegen eine carbonatfreie KOH-Lösung (0.1 M) titriert. Mit seinen sieben basischen und zwei sauren Zentren sind ebenso viele pK_S Werte zu erwarten. Durch die erwartete Säurestärke des zunehmend protonierten Liganden sind jedoch nicht alle Konstanten potentiometrisch bestimmbar. Nach Auswertung der Titrationskurven mithilfe des Programms Hyperquad2013,^[202] ergeben sich für den Liganden L^1 vier pK_S Werte von 7.60(5), 5.46(10), 3.72(13) und 2.91(14). Die für eine Konzentration von 10^{-3} M berechnete Teilchenverteilung ist in **Abb. 4.9** gezeigt.

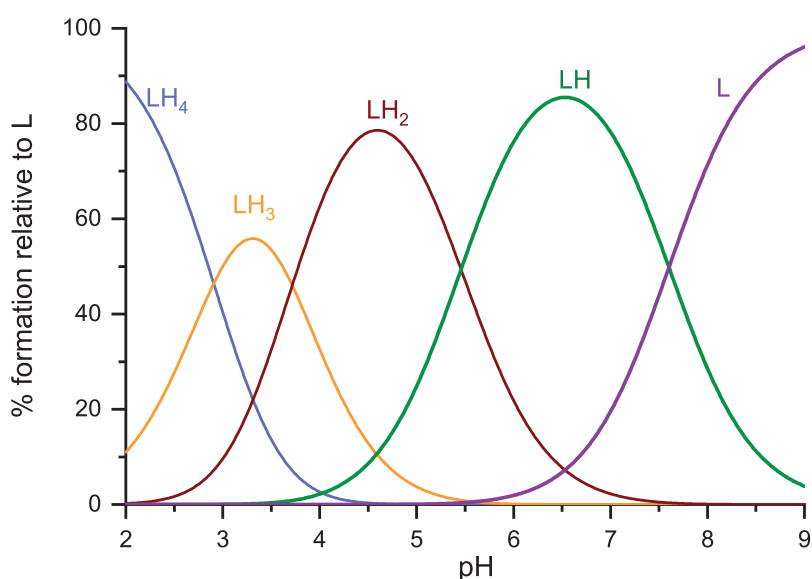


Abb. 4.9: Berechnete Teilchenverteilung des Liganden L^1 in wässriger Lösung bei einer Konzentration von $[L] = 10^{-3}$ M.

Der höchste Wert wird der Protonierung der tertiären Amine des Bispidin-Rückrats zugeordnet. Diese weisen typischerweise Werte zwischen 6.68 und 9.13 auf,^[78,197,203,204] die Werte für L^1 siedeln sich somit am unteren Ende der Skala an. Nachfolgend wird das Bipyridin protoniert ($pK_S = 5.46$) gefolgt von beiden Carbonsäuren (3.72 und 2.91). Der physiologische pH-Wert von 7.4 ist für die radiopharmazeutische Anwendung

von großem Interesse. Eine vollständige Deprotonierung des Liganden ist bei diesem pH-Wert wünschenswert aber nicht unabdingbar. Für L^1 liegt bei physiologischem pH ein 1:1 Verhältnis zwischen einfach protonierter (LH) und deprotonierter (L) Spezies vor. Mit den ermittelten Protonierungskonstanten ist es möglich die Stabilitätskonstanten für Metallionen zu bestimmen. Die Stabilitätskonstanten für Lu^{III} und La^{III} waren durch direkte potentiometrische Titration zugänglich. Zusätzlich und unterstützend wurden Titrations mit einem Konkurrenzliganden (EDTA) gemacht. Hierfür wurde ein Ligand:EDTA:Metall Verhältnis von 1:0.5:1 gewählt und eine Auswertung mit Hyperquad2013 vorgenommen. Es ergeben sich für die beiden Komplexstabilitätskonstanten ähnliche Werte von $\log K_{LuL^1} = 13.75$ und $\log K_{LaL^1} = 15.35$. Eine Zusammenfassung der Protonierungs- und Stabilitätskonstanten ist in **Tabelle 4.5** gegeben, die Teilchenverteilung des Liganden in Anwesenheit der beiden untersuchten Metallionen in **Abb. 4.10**.

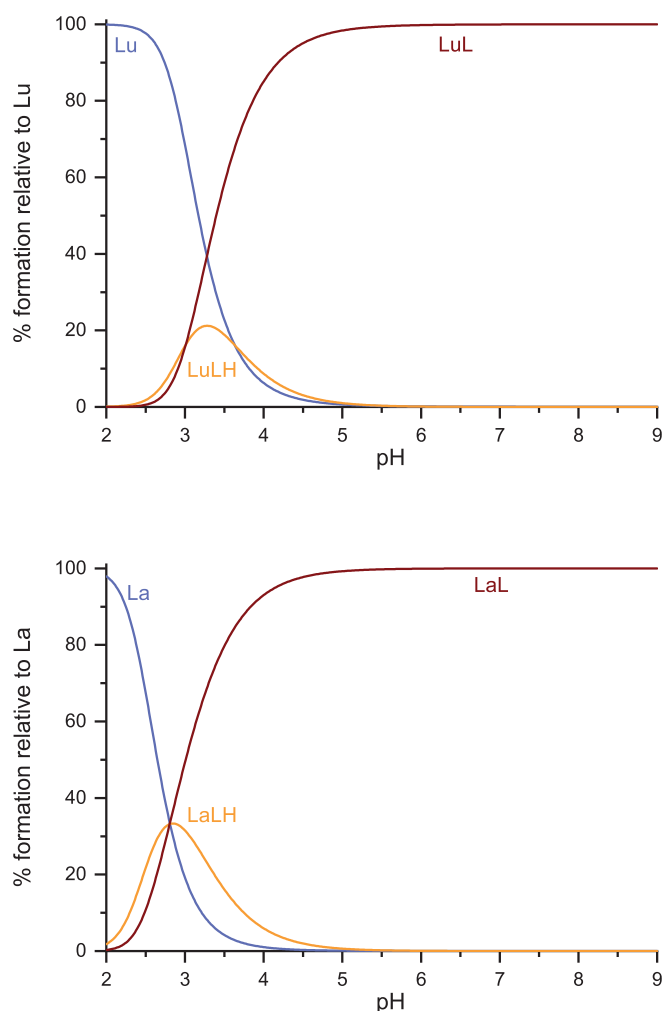


Abb. 4.10: Berechnete Teilchenverteilung des Liganden L^1 in Anwesenheit von Lu^{3+} (oben) und La^{3+} (unten) in wässriger Lösung bei einer Konzentration von $[L] = [Ln] = 10^{-3}$ M.

Es ist klar erkennbar, dass in beiden Fällen bei physiologischem pH-Wert ausschließlich die LnL^1 Komplexspezies ($\text{Ln} = \text{Lu}^{\text{III}}, \text{La}^{\text{III}}$) vorliegt. Weiter ergibt sich durch den zusätzlichen Donor eine Erhöhung der Stabilitätskonstanten beider Metallionen, gegenüber dem achtzähnigen Liganden B^1 .^[78] Im Vergleich wird für Lu^{III} eine um fünf Größenordnungen erhöhte Stabilität gefunden ($\log K_{\text{LuL}^1} = 13.75$; $\log K_{\text{LuB}^1} = 8.51$ ^[78]). Die Stabilität des La^{III} -Komplexes wird ebenfalls erhöht und übersteigt die für Lu^{III} ($\log K_{\text{LaL}^1} = 15.35$; $\log K_{\text{LaB}^1} = 11.42$ ^[78]). Im Vergleich zu anderen radiopharmazeutisch relevanten Liganden, unterbietet der Ligand L^1 die Stabilitätskonstanten sowohl für Lu^{III} als auch für La^{III} (**Tabelle 4.5**). Der Ligand B^1 zeigt jedoch, dass die thermodynamische Stabilität nicht notwendigerweise von Bedeutung ist. Dessen Radiometallkomplex $^{[177\text{Lu}]\text{LuB}^1}$ weist, trotz der relativ niedrigen Stabilitätskonstante für Lu^{III} von $\log K_{\text{LuB}^1} = 8.51$, eine zu $^{[177\text{Lu}]\text{LuDOTA}}$ vergleichbare Radiostabilität im Humanserum auf.^[78] Dies ist unter anderem auf die unterschiedlichen Konditionen der Messmethoden zurückzuführen.^[205] Während die potentiometrischen Titrationsen in milimolaren Konzentrationen durchgeführt werden, werden zur Bestimmung von *in vivo* und *in vitro* Stabilitäten Konzentrationen im submicromolaren Bereich verwendet, wodurch Unterschiede erwartet werden. Radiochemische Untersuchungen des Liganden, welche ebenfalls die Radiostabilitäten gegenüber Humanserum und DTPA aufzeigen, sind in **Kapitel 4.4** beschrieben.

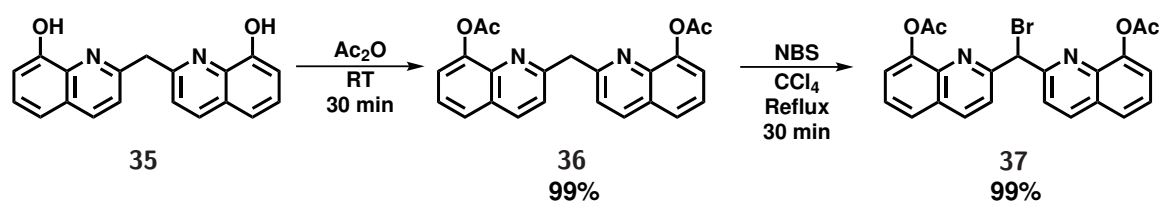
Tabelle 4.5: Stabilitäts- und Protonierungskonstanten des Liganden L^1 und dessen Lu^{III} - und La^{III} -Komplexe sowie $\text{pM}_{7.4}$ Werte im Vergleich mit literaturbekannten Werten.^[206,207]

	L^1	B^1 ^[78]	DOTA ^[206]	DTPA ^[206]	33 ^[207]
$\log K_{\text{H}1}$	7.60(5)	7.45	11.20	10.50	10.65
$\log K_{\text{H}2}$	5.46(10)	5.62	9.73	8.60	10.02
$\log K_{\text{H}3}$	3.72(13)	3.31	4.44	4.28	9.03
$\log K_{\text{H}4}$	2.91(14)	-	4.34	2.70	5.18
$\sum \log K_{\text{H}_i}$	19.69	16.37	33.76	30.48	39.86
$\log K_{\text{LuL}}$	13.75(1)	8.51	23.90	22.46	24.66
$\log K_{\text{LuLH}}$	3.00(3)	4.09	-	2.18	4.84
$\log K_{\text{LaL}}$	15.35(1)	11.42	22.00	19.49	21.91
$\log K_{\text{LaLH}}$	2.81(1)	4.07	2.50	2.60	6.78
$\text{pLu}_{7.4}^{[a]}$	11.1	9.1	18.7	19.1	18.2
$\text{pLa}_{7.4}^{[a]}$	12.7	12.0	16.8	16.1	15.5

[a]: $\text{pM} = -\log[\text{M}]_{\text{frei}}$, berechnet für $[\text{L}] = 10^{-5}$ M, $[\text{M}] = 10^{-6}$ M.

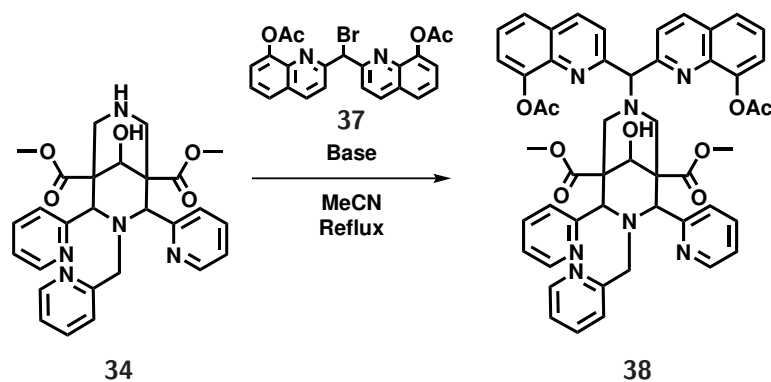
4.2 Synthese und Charakterisierung des nonadentaten Liganden L^2 und seiner Komplexe

Die Synthese des Liganden L^2 ging vom bereits literaturbekanntem Bispidin-Fragment **34** aus,^[80,208] welches nach Vorschrift dargestellt wurde. Um nun den Liganden L^2 zu erhalten, wird der Bishydroxychinolin Substituent mittels einfacher Alkylierung an das freie Amin (N7) gekoppelt. Hierfür wurde zunächst das Bishydroxychinolin **35** analog zur Literaturvorschrift synthetisiert.^[209,210] Bevor eine Bromierungsreaktion zum Einführen der Abgangsgruppe möglich ist, müssen zunächst die Hydroxy-Gruppen geschützt werden. Dies wurde durch Rühren bei Raumtemperatur in Essigsäureanhydrid realisiert und ergab das acetylgeschützte Bishydroxychinolin **36** in quantitativer Ausbeute. Anschließend wurde die Methylenebrücke, durch Reaktion mit NBS in CCl_4 , ebenfalls quantitativ zu **37** bromiert (Schema 4.4).



Schema 4.4: Synthese von (Bromomethylen)bis(Quinolin-2,8-diyl) Diacetat **37**.

Anfängliche Versuche der Alkylierung des Grundgerüsts **34** nach bekannter Vorschrift unter Verwendung von 6 Äquivalenten Na_2CO_3 führten mit einem geringen Umsatz zum gewünschten Produkt **38** (vgl. Schema 4.5).^[78,80,90] UPLC-MS Daten zeigten aber, dass vorwiegend eine Reaktion zum Dimer des Bishydroxychinolin-Derivates stattfand. Um dies zu verhindern, wurde der zu alkylierende Baustein **37** langsam und unter Rückfluss des Lösungsmittels hinzugegeben. Zur weiteren Optimierung der Reaktionsbedingungen wurden Base, Basenäquivalente und Reaktionszeiten variiert (Tabelle 4.6).

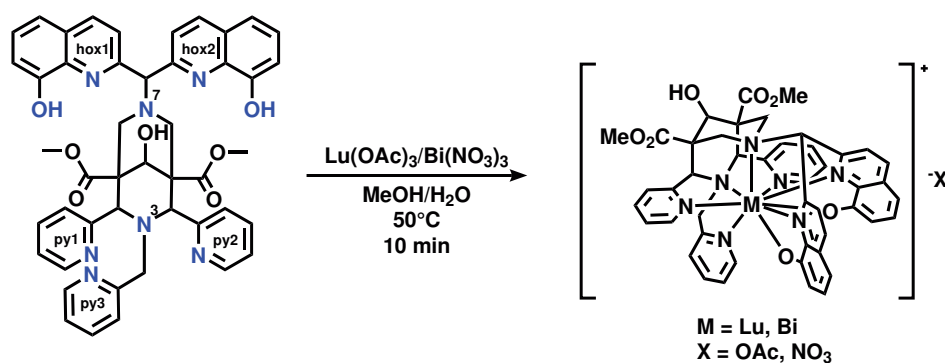


Schema 4.5: Untersuchte Alkylierungsreaktionen zum Bispidin **38**.

In jedem Fall wurde ein ausreichend großes Produktsignal im Chromatogramm zur Reaktionskontrolle detektiert, eine langsame Zutropfgeschwindigkeit des zuvor in MeCN

4.2.1 Koordinationschemie

Die Komplexchemie des Liganden L^2 mit Lutetium(III) und Bismuth(III) wurde untersucht. Die Synthese der Komplexe erfolgte, analog zu den ML^1 -Komplexen, durch Reaktion äquimolarer Mengen des Liganden und des Metallsalzes in MeOH/H₂O (1:1) bei 50 °C (**Schema. 4.7**). Um eine vollständige Deprotonierung des Liganden zu gewährleisten, wurde der pH-Wert der Lösung mithilfe von NMe₄OH auf einen Wert von 8 gestellt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurden die Komplexe durch Kristallisation aus MeOH erhalten.



Schema 4.7: Synthese der $[ML^2]X$ Komplexe ($M = \text{Lu, Bi}$; $X = \text{OAc, NO}_3$) und Bezeichnung der Donoren.

Bislang war es nicht möglich Kristalle für die Röntgenstrukturanalyse zu erhalten. Die Struktur des LuL^2 -Komplexes wurde deshalb mithilfe von DFT berechnet (ORCA,^[211] BP86, Dr. Gunasekaran Velmurugan), um eine erste Aussage über die erste Koordinationssphäre zu treffen, welche mittels SHAPE Analyse^[200] aus der berechneten Struktur ermittelt wurde (**Abb. 4.11**). Die CShM Werte weisen sowohl auf eine Muffin, als auch auf eine CSAPR Geometrie der ersten Koordinationssphäre hin (CShM = 0.962 (CS-APR, C_{4v}); 1.025 (MFF, C_s)). Ein Vergleich zu den Strukturen der LnL^1 -Komplexe ($\text{Ln} = \text{Eu}^{\text{III}}, \text{Gd}^{\text{III}}, \text{Tb}^{\text{III}}, \text{Yb}^{\text{III}}$), deren SHAPE Analyse ähnliche Koordinationspolyeder vorhersagen (vgl. **Abb 4.5** und **Tabelle A.2**) ergibt, dass beide Liganden zu einer ähnlichen Koordinationsgeometrie führen, wodurch für die Komplexe beider Liganden ähnliche thermodynamische und kinetische Eigenschaften erwartet werden. Dennoch werden aufgrund der elektronisch unterschiedlichen Donoren (Picolinat vs. Quinolinol) Unterschiede erwartet. Wegen der fehlenden Löslichkeit des Liganden L^2 und dessen Lu^{III} - und La^{III} -Komplexes in wässriger Lösung, waren potentiometrische Titrations zur Bestimmung der Komplexbildungskonstanten noch nicht möglich. Die kinetische Stabilität sowie die Hydrophilie der Radiometallkomplexe ist in **Kapitel 4.4** beschrieben, wodurch eine Aussage über die Tauglichkeit des Liganden für radiopharmazeutische Anwendungen erfolgen kann.

Der BiL^2 -Komplex wurde weiterhin mithilfe von NMR-Spektroskopie untersucht. Der aromatische Bereich des ¹H-NMR-Spektrum von L^2 ist in **Abb. 4.12** dem Komplex-

spektrum gegenüber gestellt. Dabei zeigt sich, wie bereits für L^1 beobachtet, dass sich eine Erhöhung der strukturellen Auflösung ergibt. Zusätzlich zeigt sich eine Verdopplung der Signale, was auf ein Vorhandensein zweier Spezies schließen lässt.

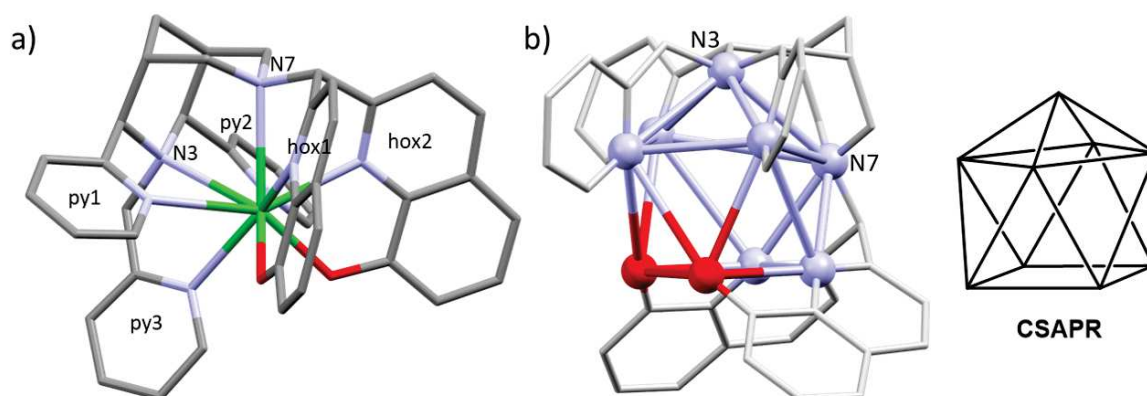


Abb. 4.11: a) Mittels DFT (ORCA,^[211] BP86) berechnete Struktur des LuL^2 -Komplexes und b) schematische Darstellung des daraus ermittelten CSAPR-Koordinationspolyeders. Koordinierte Atome sind als Bälle, das Bispidin-Gerüst als Draht dargestellt. Ester- und Hydroxygruppen, Gegenionen und Wasserstoffatome wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit entfernt.

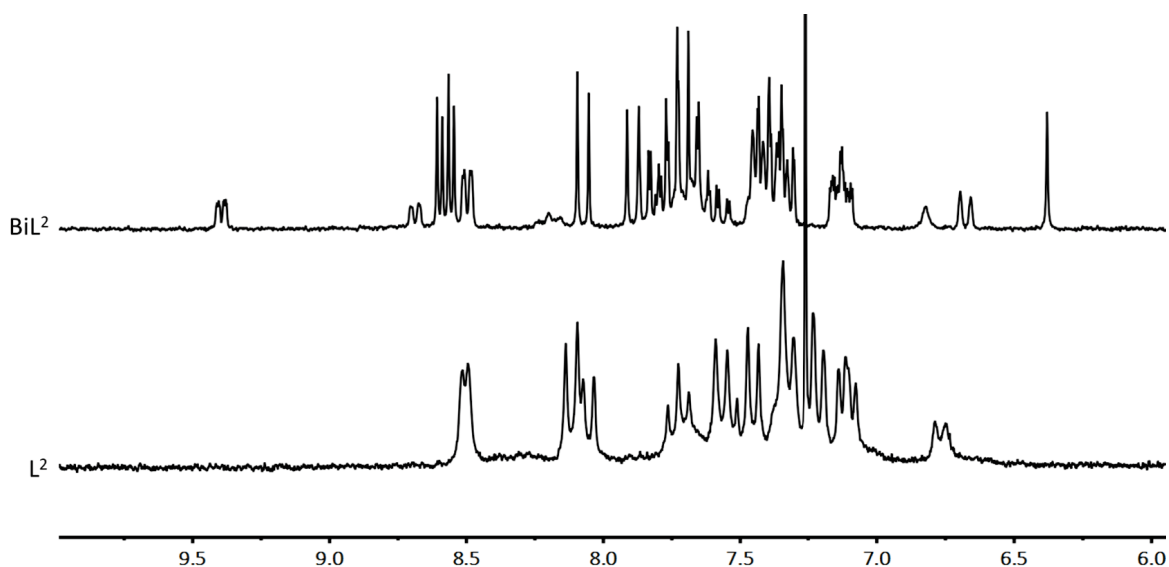
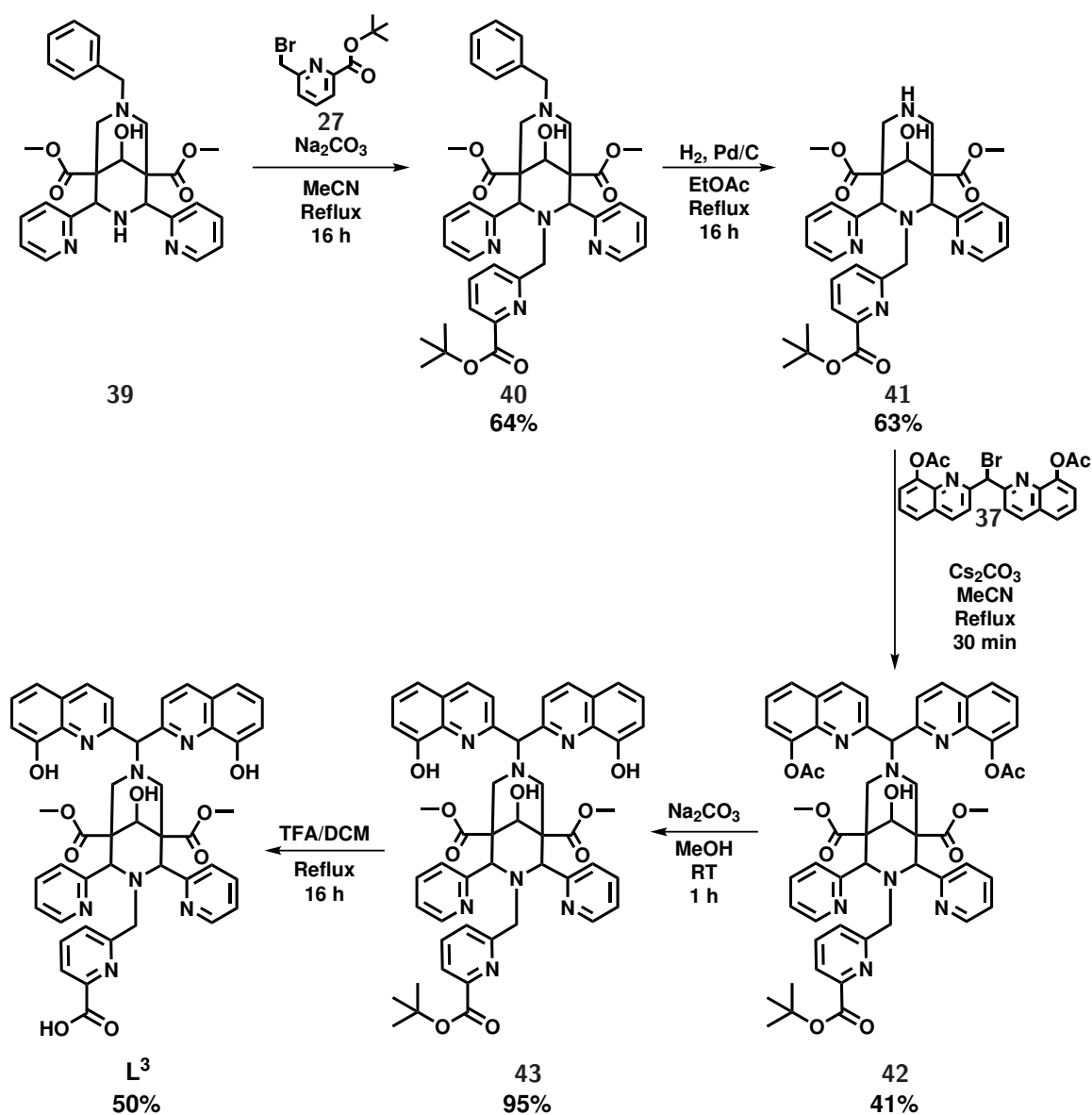


Abb. 4.12: Vergleich der 1H -NMR-Spektren (200 MHz, 300 K) des Liganden L^2 (unten, $CDCl_3$) und des entsprechenden BiL^2 -Komplexes (oben, CD_3CN).

4.3 Synthese und Charakterisierung des decadentaten Liganden L^3 und seiner Komplexe

Der decadentate Ligand L^3 wurde ausgehend vom benzylgeschützten Bispidin **39** synthetisiert (Schema 4.8), welches zuvor nach Literaturvorschrift dargestellt wurde.^[195,196] Das freie Amin wurde anschließend mit der zuvor dargestellten *tert*-Butyl-6-(Bromomethylen)-Picolinsäure **27**^[78,212] mit einer Ausbeute von 64 % zum Bispidin **40** alkyliert.^[78,197] In einer Pd/C katalysierten Reduktion mit Wasserstoff wurde im anschließenden Schritt die Benzyl-Schutzgruppe mit einer Ausbeute von 63 % entfernt. Mithilfe der in Kapitel 4.2 für die Alkylierung mit (Bromomethylen)bis(Quinolin-2,8-diyl)-Diacetat **37** gefundenen Synthesestrategie, wurde die Darstellung des vollständig geschützten Liganden **42** mit einer Ausbeute von 41 % erzielt.

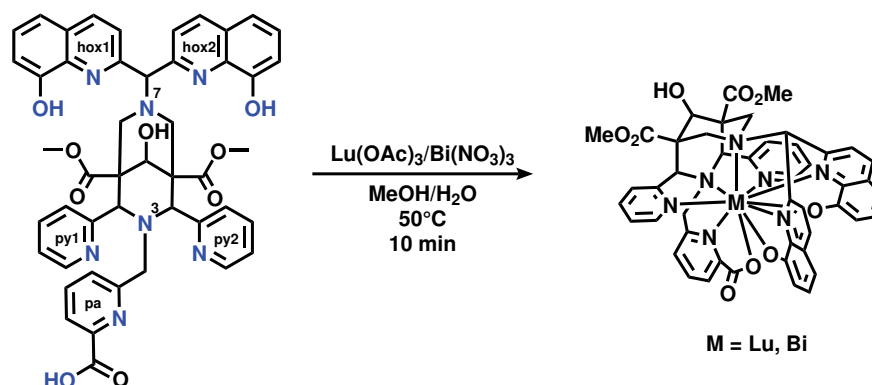


Schema 4.8: Syntheseweg zum Liganden L^3 .

Für die Alkylierung wurde, im Gegensatz zur Synthese des Liganden L^2 , lediglich 1 Äq. an Base verwendet. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (C_{18} -SiO₂, 80 % H₂O → 100 % MeOH) und erbrachte eine Ausbeute von 41 %. Im weiteren Schritt wurden zunächst die Acetyl-Schutzgruppen durch Base entfernt. Die Entschützung verlief quantitativ (95 %), so dass der Ligand L^3 in einem weiteren Schritt durch saure Entschützung der *tert*-Butyl-Schutzgruppe mit TFA in 50 % Ausbeute erhalten werden konnte.

4.3.1 Koordinationschemie

Für den Liganden L^3 wurde die Koordinationschemie mit Lu^{III} und Bi^{III} Ionen studiert. Die Synthese (**Schema 4.9**) fand bei 50 °C in MeOH/H₂O und durch Einsatz äquimolarer Mengen an Ligand und Metallsalz statt. Ein gelber Niederschlag bildete sich, welcher abfiltriert wurde. Der erhaltene Komplex wurde anschließend aus MeOH durch langsame Diffusion kristallisiert. Interessant ist, dass die ML^3 -Komplexe dreiwertiger Ionen als neutrale Moleküle vorliegen, da die Ladung durch die drei Sauerstoffdonoren kompensiert werden. Die Charakterisierung fand mithilfe von NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und Elementaranalyse statt.



Schema 4.9: Synthese der $[ML^3]$ Komplexe ($M = Lu^{III}, Bi^{III}$) und Bezeichnung der Donoren.

Aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Lu^{III}-Komplexes lässt sich eine Verdopplung der Integrale erkennen (**Abb. 4.13**, a)). Gleiches Verhalten zeigt sich bei der Komplexbildung von Bi^{III} (**Abb. 4.13**, b)). Eine Zuordnung der Signale ist ohne zusätzliche Experimente in beiden Fällen nicht möglich. Bislang war es nicht möglich, Kristalle für die Röntgeneinstrukturanalyse zu erhalten, sodass die Struktur des AcL^3 -Komplexes mittels DFT berechnet wurde, welche in **Abbildung 4.14** dargestellt ist (ORCA,^[211] BP86, Dr. Gunasekaran Velmurugan). Dabei ist auffällig, dass die Bindungslängen zu jedem Donor elongiert sind, sodass diese Werte von ca. 3 Å (M-N) und 2.5 Å (M-O) ergeben. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass im realen Komplex mit den im Vergleich zu Ac^{III} kleineren Ionen Lu^{III} und Bi^{III} einer oder mehrere der außerhalb der Bispidinkavität befindliche Donoren (py1, py2, pa oder hox, **Schema 4.9**) nicht- oder semi-koordiniert

vorliegen. Dennoch ist klar erkennbar, dass für das vergleichsweise große Ac^{III} -Ion eine zehnfach-Koordination prinzipiell möglich ist. Eine Optimierung des Liganden durch die Verwendung von weniger anspruchsvollen Liganden, wie z.B. Picolinsäure-Gruppen statt Quinolinol, ist wünschenswert, sodass die Synthese des Liganden B^{10} Teil zukünftiger Experimente ist (Abb. 4.14, b)).

Weitere Aussagen über die Stabilität sind hierdurch nicht zu treffen, ein Einblick in die kinetische Stabilität der Metallkomplexe bieten radiochemische Untersuchungen, welche nachfolgend diskutiert werden.

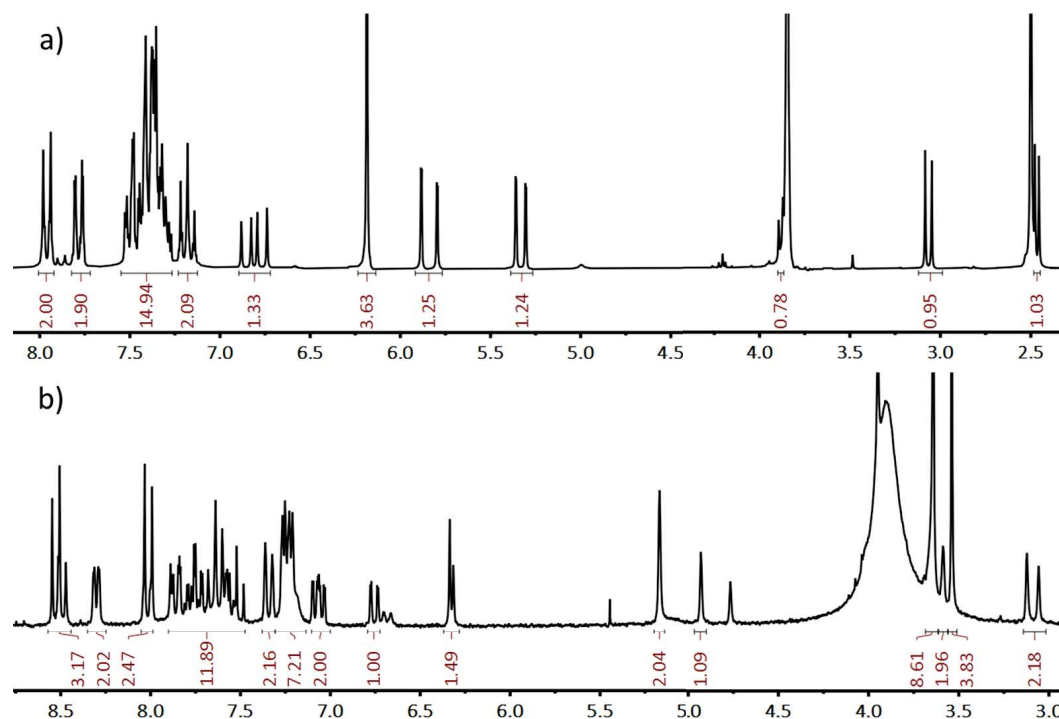


Abb. 4.13: ^1H -NMR-Spektrum (200 MHz, 300 K) von a) $[\text{LuL}^3]$ (DMSO-d_6) und b) $[\text{BiL}^3]$ (MeCN-d_3).

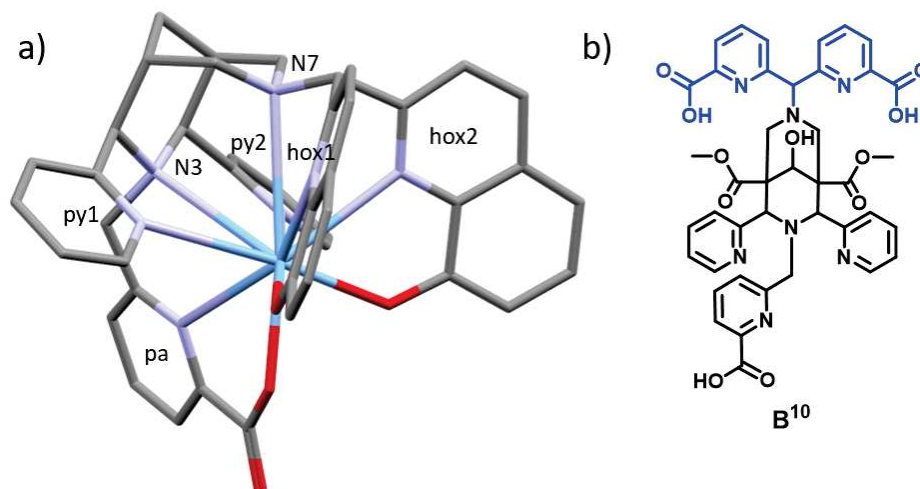


Abb. 4.14: a) mittels DFT (ORCA, ^[211] BP86) berechnete Struktur von $[\text{AcL}^3]$; b) Struktur des Picolinsäure-Derivats B^{10} .

4.4 Radiochemische Untersuchungen der Liganden L^1 - L^3

Die nona- und decadentaten Liganden L^1 - L^3 wurden primär für die nuklearmedizinische Anwendung konzipiert. In diesem Kapitel werden erste radiochemische Experimente mit diesen Liganden vorgestellt und anschließend bezüglich ihrer Anwendbarkeit diskutiert. Hierfür wurden zunächst milde und schnelle Radiomarkierungen untersucht. Schnelle und vollständige Markierungen niedriger Ligandkonzentrationen unter milden Bedingungen (max. 40 °C) sind wichtige Voraussetzungen für neue Liganden mit dem Ziel radiopharmazeutischer Anwendung. Die Experimente wurden eigenständig sowie von Dr. Manja Kubeil am Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf durchgeführt. Die untersuchten Radiometalle waren beschränkt auf die für die Radiotherapie interessanten Isotope ^{177}Lu und ^{225}Ac , im Falle von L^1 wurden zusätzlich Untersuchungen mit ^{111}In (SPECT) durchgeführt. Der Markierungsgrad wurde dabei über Radio-HP-Flüssigchromatographie (radio-HPLC) oder Radio-Dünnschichtchromatographie (radio-DC) ermittelt (experimentelle Details in **Kapitel 8.1**).

4.4.1 Markierungsexperimente mit $[^{177}\text{Lu}]\text{LuCl}_3$

Bei der Markierung der Liganden L^1 - L^3 mit $[^{177}\text{Lu}]\text{LuCl}_3$ wurde für die Liganden L^1 und L^2 bereits bei einer Temperatur von 40 °C und einer Konzentration von 10^{-4} M, eine vollständige Markierung nach 5 min erhalten. Mit L^3 wurden keine geeigneten Konditionen gefunden, die zu einer vollständigen Radiomarkierung führen (vgl. **Tabelle A.1**). Zur Bestimmung der molaren spezifischen Aktivität (A_M), wurde die Konzentrationsabhängigkeit der Radiomarkierung untersucht (**Abb. 4.15**). Die molare spezifische Aktivität wird als die Konzentration berechnet, welche es erlaubt nach 60 min eine Radiomarkierung mit Ausbeuten $> 50\%$ zu erhalten und gilt als Maß für die Konzentration an freien Radiometallionen, d.h. je größer A_M desto geringer die Konzentration an freien Radiometallionen.

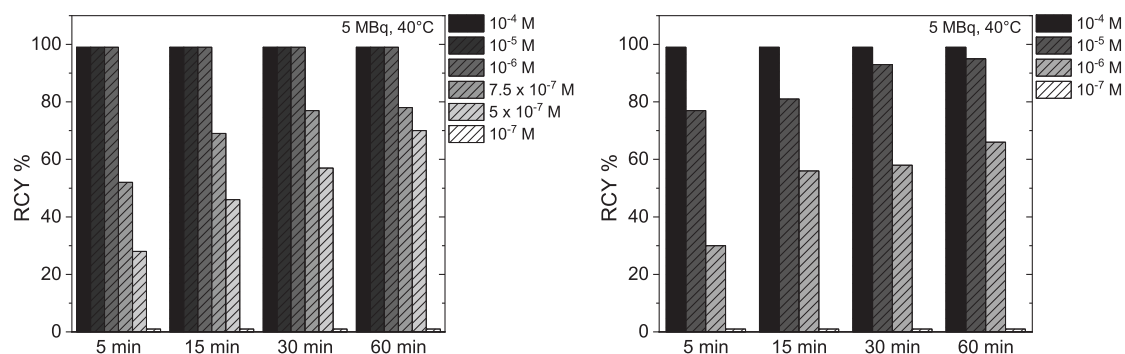


Abb. 4.15: Radiochemische Ausbeuten (RCY) als Funktion der Anfangsaktivität von $[^{177}\text{Lu}]\text{LuCl}_3$ (5 MBq) und der Ligandkonzentration von L^1 (links) und L^2 (rechts) in $\frac{\text{mol}}{\text{L}}$ (0.15 M NH_4OAc Puffer (pH = 6)).

Es zeigt sich, dass \mathbf{L}^1 bis zu einer Konzentration von 10^{-6} M nach gerade einmal 5 min bei 40°C vollständig markiert werden kann. Repräsentative Chromatogramme ist in **Abb. 4.16** (blau) gezeigt. Ein Abfall der radiochemischen Ausbeute (RCY) ist erst bei Konzentrationen $< 10^{-6}$ M zu verzeichnen. Für \mathbf{L}^1 liegt die radiochemische Ausbeute bis zu einer Konzentration von $5 \cdot 10^{-7}$ M bei $\text{RCY} > 60\%$, womit sich für A_M ein Bereich von $50 - 250 \frac{\text{MBq}}{\text{nmol}}$ ergibt. Wird das Markierungsverhalten von \mathbf{L}^2 betrachtet (radio-HPL-Chromatogramm **Abb. 4.16**, rot), so zeigt sich bereits bei Konzentrationen von 10^{-5} M keine vollständige Radiomarkierung nach 5 min bei 40°C . Eine $\text{RCY} > 60\%$ nach 1 h ergibt sich bei einer Konzentration von 10^{-6} M, die molare spezifische Aktivität ist dementsprechend geringer und liegt im Bereich von $A_M = 25 - 50 \frac{\text{MBq}}{\text{nmol}}$. Vergleichsweise ergeben sich sowohl für $^{177}\text{Lu}[\text{LuB}^1]$ ($A_M = 10 \frac{\text{MBq}}{\text{nmol}}$ [78]) als auch $^{177}\text{Lu}[\text{LuB}^2]$ ($A_M = 0.06 \frac{\text{MBq}}{\text{nmol}}$ [79]) geringere Werte für die spezifische molare Aktivität.

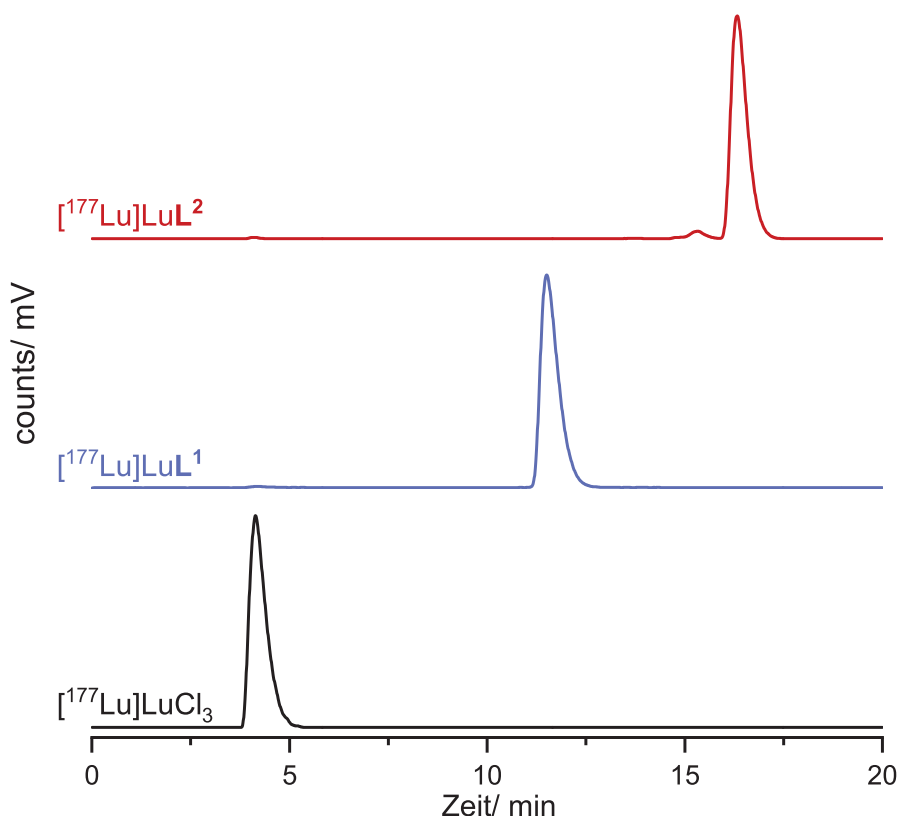


Abb. 4.16: Repräsentative Radio-HPL-Chromatogramme zur Bestimmung der RCY und Reinheit von blau: $^{177}\text{Lu}[\text{LuL}^1]$ ($t_R = 11.5$ min) und rot: $^{177}\text{Lu}[\text{LuL}^2]$ ($t_R = 16.3$ min). $^{177}\text{Lu}[\text{LuCl}_3]$ ist als Referenz in schwarz dargestellt ($t_R = 4.2$ min).

Radiomarkierungen des Liganden \mathbf{L}^3 wurden unter Varianz des pH Wertes, der Temperatur und der Reaktionszeit durchgeführt, um eine vollständige Markierung zu erreichen. Es zeigt sich, dass in keinem Fall eine Markierung mit $\text{RCY} > 90\%$ erreicht wird

(vgl. **Tabelle A.1**). Aufgrund dessen wurden weitere Untersuchungen bezüglich der Markierung mit $[^{177}\text{Lu}]\text{LuCl}_3$ mit diesem Liganden vorläufig ausgesetzt.

Für die radiopharmazeutische Anwendung ist, neben der schnellen Komplexbildung niedriger Ligandkonzentrationen bei milden Bedingungen, der sogenannte Partitionskoeffizient ($\log D_{\text{O/W}}$) von Bedeutung. Dieser zeigt an, wie lipophil ($\log D_{\text{O/W}} > 0$) oder hydrophil ($\log D_{\text{O/W}} < 0$) ein Komplex ist. Ein hydrophiler Komplex ist hierbei von besonderer Bedeutung, da dieser über Nieren und Urin ausgeschieden wird. Lipophile Komplexe hingegen werden über das hepatobiliäre System (Leber) metabolisiert.^[213] Die Partitionskoeffizienten bei verschiedenen pH-Werten der Radiometallkomplexe von \mathbf{L}^1 und \mathbf{L}^2 wurden bestimmt und sind in **Tabelle 4.7** zusammengetragen.

Tabelle 4.7: Partitionskoeffizienten ($\log D_{\text{O/W}}$, Doppelbestimmung) der Radiometallkomplexe mit \mathbf{L}^1 und \mathbf{L}^2 bei verschiedenen pH Werten.

pH	7.2	7.4	7.6
$[^{177}\text{Lu}]\text{LuL}^1$	-3.02(1)	-3.01(1)	-2.98(1)
$[^{177}\text{Lu}]\text{LuL}^2$	+0.79(1)	+0.80(1)	+0.80(1)

Es zeigt sich, dass die Radiometallkomplexe grundlegend verschiedene Koeffizienten aufweisen. Während $[^{177}\text{Lu}]\text{LuL}^1$ bei allen untersuchten pH-Werten stark hydrophilen Charakter aufweist ($\log D_{\text{O/W}} \approx -3.0$), lassen die Werte für $[^{177}\text{Lu}]\text{LuL}^2$ auf einen leicht lipophilen Charakter des Komplexes schließen. Dieser Unterschied lässt sich bei näherer Betrachtung der beiden Liganden einerseits durch den höheren aromatischen Charakter von \mathbf{L}^2 erklären. Dieser kommt vor allem durch die Chinolinol-Gruppen zustande. Andererseits tragen die Carboxylate bei \mathbf{L}^1 stark zur Hydrophilie der Komplexe bei, wodurch sich dieser Ligand besser für die Anwendung in Radiopharmaka eignet. Dennoch sind die Partitionskoeffizienten nur bedingt von Bedeutung, da für die Verwendung als Radiopharmakon eine Konjugation mit einem oftmals hydrophilen Biovektor erfolgt.

4.4.2 Markierungsexperimente mit $[^{225}\text{Ac}]\text{Ac}(\text{NO}_3)_3$

Markierungen mit dem α -Emitter ^{225}Ac wurden mithilfe von radio-DC analysiert.^[214] Dabei wurden dem Laufmittel Komplexbildner wie EDTA oder Citrat zugesetzt, wodurch die intakten Komplexe der Liganden auf der Basislinie zurückbleiben und freie Radiometallionen mit dem zugegebenen Liganden komplexiert und mit der mobilen Phase transportiert werden.^[214] Das Radionuklid ^{225}Ac ist dabei nicht direkt detektierbar, wird jedoch über sein Tochternuklid ^{221}Fr ($t_{1/2} = 4.7$ min) abgebildet. Eine Auswertung der Chromatogramme erfolgte, aufgrund etwaiger kurzlebiger Tochternuklide, wie z.B. Bismuth-213, deren Radiometallkomplexe verschiedene R_f -Werte aufweisen, erst nach 24 h, da diese dann nicht mehr detektierbar sind.

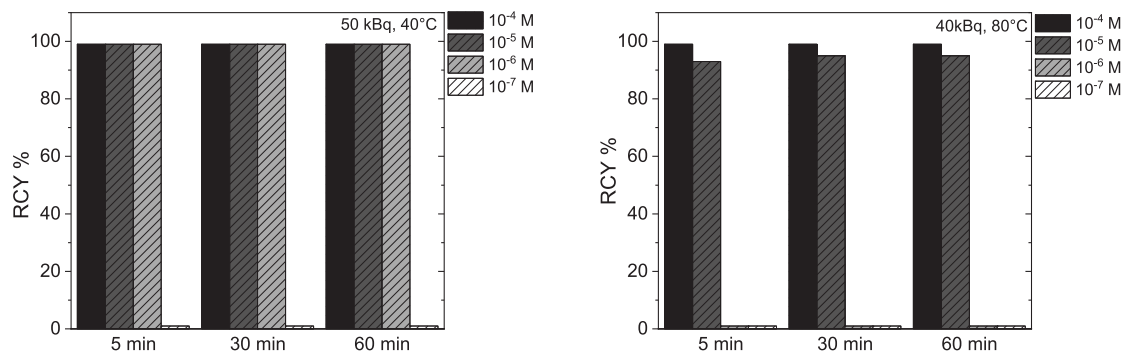


Abb. 4.17: Radiochemische Ausbeuten (RCY) als Funktion der Anfangsaktivität von $[^{225}\text{Ac}]\text{Ac}(\text{NO}_3)_3$ (50 bzw. 40 kBq) und der Ligandkonzentration von \mathbf{L}^1 (links) und \mathbf{L}^2 (rechts) in $\frac{\text{mol}}{\text{L}}$ (0.15 M NH_4OAc Puffer (pH = 6)).

Die Markierung von \mathbf{L}^1 mit $[^{225}\text{Ac}]\text{Ac}(\text{NO}_3)_3$ wurde sowohl bei Raumtemperatur als auch bei 40 °C untersucht. Dabei wurde bei Raumtemperatur eine quantitative Umsetzung mit einer Ligandkonzentration von 10^{-4} M nach nur 5 min erreicht. Bei niedrigerer Konzentration blieb diese jedoch aus. Wird die Markierung bei leicht erhöhter Temperatur durchgeführt (40 °C), werden $\text{RCY} > 99\%$ bis zu einer Konzentration von 10^{-6} M erhalten, bei geringerer Konzentration nimmt diese jedoch drastisch ab (**Abb. 4.17**). Als molare spezifische Aktivität ergibt sich mit der eingesetzten Aktivität von 50 kBq ein Wertebereich von $A_M = 0.3 - 2.5 \frac{\text{MBq}}{\text{nmol}}$, mit $A_M = 0.2 \frac{\text{MBq}}{\text{nmol}}$ ist der Wert für $[^{225}\text{Ac}]\text{AcB}^1$ somit niedriger.^[78] Dagegen zeigt $[^{225}\text{Ac}]\text{Ac45}$ (**Abb. 4.19**) mit $A_M = 6.5 \frac{\text{MBq}}{\text{nmol}}$ eine höhere spezifische molare Aktivität.^[215] Für die Markierung des Liganden \mathbf{L}^2 reichte eine Temperatur von 40 °C nicht für eine quantitative Markierung aus, sodass die Konditionen angepasst wurden. Es zeigt sich, dass Temperaturen von 80 °C benötigt werden, um die vollständige Markierung ($\text{RCY} > 95\%$) zu erreichen (vgl. **Abb. 4.17**, rechts). Die radiochemische Ausbeute nimmt ab einer Konzentration von 10^{-5} M drastisch ab. Es ergibt sich ein Bereich für A_M von $0.02 - 0.2 \frac{\text{MBq}}{\text{nmol}}$. Da erhöhte Temperaturen für die radiomedizinische Anwendung, aufgrund der Thermolabilität einiger Biovektoren, nachteilig sind, ist der Ligand \mathbf{L}^2 hierfür nur als Konjugat mit thermostabilen Biovektoren nutzbar. Ein ähnliches Verhalten findet sich mit dem ebenfalls Chinolinol-basierten Liganden \mathbf{B}^2 , für dessen Markierung mit ^{225}Ac ebenfalls erhöhte Temperaturen benötigt werden (85 °C), welche zu einem niedrigen Wert für A_M von $0.004 \frac{\text{MBq}}{\text{nmol}}$ führt.^[79] Versuche den Liganden \mathbf{L}^3 mit ^{225}Ac zu markieren blieben bislang aus und sind im Anschluss an diese Arbeit geplant.

4.4.3 Markierungsexperimente mit $[^{111}\text{In}]\text{InCl}_3$

Neben der Markierung mit $[^{177}\text{Lu}]\text{LuCl}_3$ und $[^{225}\text{Ac}]\text{Ac}(\text{NO}_3)_3$ wurden für \mathbf{L}^1 ebenfalls Markierungsexperimente mit dem für die SPECT-Anwendung interessanten $[^{111}\text{In}]\text{InCl}_3$

durchgeführt. Eine vollständige Markierung wurde bereits bei Raumtemperatur und nach einer kurzen Inkubationszeit von 5 min erzielt. Eine quantitative Markierung war hier bis zu einer Konzentration von $5 \cdot 10^{-6}$ M möglich (**Abb. 4.18**, HPL-Chromatogramm: **Abb. A.92**). Die RCY fällt jedoch bei einer niedrigeren Konzentration drastisch ab, so dass sich eine spezifische molare Aktivität von $A_M = 5 - 25 \frac{MBq}{nmol}$ ergibt. Im Vergleich liefern $[^{111}\text{In}]\text{InB}^1$ ($A_M = 70 \frac{MBq}{nmol}$ [78]) und $[^{111}\text{In}]\text{In44}$ ($A_M = 85 \frac{MBq}{nmol}$ [205]) eine wesentlich höhere molare Aktivität. $[^{111}\text{In}]\text{InB}^2$ hingegen ist mit $A_M = 0.06 \frac{MBq}{nmol}$ schlechter markierbar. [79] Auch für $[^{111}\text{In}]\text{InL}^1$ wurden die Partitionskoeffizienten in Octanol/Wasser bei verschiedenen pH-Werten bestimmt (**Tabelle 4.8**). Der Radiometallkomplex weist eine starke Hydrophilie auf, die an der Nachweisgrenze der gewählten Methode liegt. Durch den geringeren Ionenradius von In^{III} ist davon auszugehen, dass mindestens ein Carboxylat des Liganden L^1 nicht koordiniert, welcher in seiner deprotonierten Form (vgl. **Kapitel 4.1.2**) vorliegt und somit den hydrophilen Charakter drastisch erhöht.

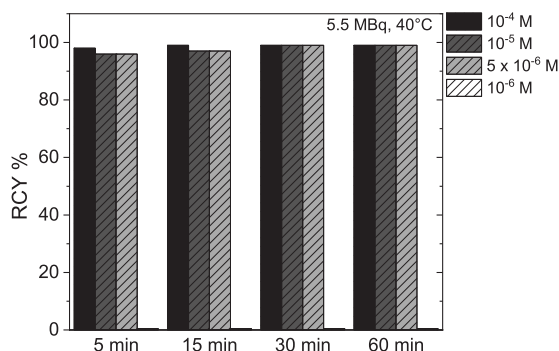


Abb. 4.18: Radiochemische Ausbeuten (RCY) als Funktion der Anfangsaktivität von $[^{111}\text{In}]\text{InCl}_3$ (5.5 MBq) und der Ligandkonzentration von L^1 in $\frac{mol}{L}$ (0.15 M NH_4OAc Puffer (pH = 6)).

Tabelle 4.8: Partitionskoeffizienten ($\log D_{O/W}$) von $[^{111}\text{In}]\text{InL}^1$ bei verschiedenen pH Werten.

pH	7.2	7.4	7.6
$[^{111}\text{In}]\text{InL}^1$	-3.93(2)	-3.94(1)	-3.96(1)

4.4.4 Stabilitätsstudien

In humanem Serum sind viele körpereigene Proteine enthalten, wie beispielsweise Transferrin oder Metallothioneine, welche *in vivo* mit den Liganden der eingesetzten Metallkomplexe in Konkurrenz um das Zentralatom stehen. Es ist also essentiell, dass Radiometallkomplexe eine erhöhte Stabilität gegenüber einer Transmetallierung aufweisen, um den Radiotracer erfolgreich an das Target zu bringen. Zur Bestimmung der Komplexstabilitäten der Radiometallkomplexe, werden diese üblicherweise mit

einem Überschuss an Humanserum versetzt und der Transmetallierungsgrad bestimmt. Die mit $[^{177}\text{Lu}]\text{LuCl}_3$, $[^{225}\text{Ac}]\text{Ac}(\text{NO}_3)_3$ und im Falle von \mathbf{L}^1 zusätzlich $[^{111}\text{In}]\text{InCl}_3$ markierten Liganden wurden in Anwesenheit eines Überschusses an Humanserum bei 37 °C inkubiert und der Grad der Transmetallierung mittels radio-HPLC (^{117}Lu , ^{111}In) oder radio-DC (^{225}Ac) bestimmt. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 4.9** zusammengefasst.

Tabelle 4.9: Radiometallkomplexstabilität der $[^{111}\text{In}]\text{In}$, $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu}$ und $[^{225}\text{Ac}]\text{Ac}$ -Komplexe von \mathbf{L}^1 und \mathbf{L}^2 in Humanserum.

Komplex	1 h (%)	1 d (%)	3 d (%)	7 d (%)	10 d (%)
$[^{111}\text{In}]\text{InL}^1$	99	88	64	31	-
$[^{177}\text{Lu}]\text{LuL}^1$	96	96	94	87	-
$[^{177}\text{Lu}]\text{LuL}^{2[a]}$	94	94	83	76	-
$[^{225}\text{Ac}]\text{AcL}^1[a]$	98	97	85	76	65
$[^{225}\text{Ac}]\text{AcL}^{2[a]}$	98	98	95	95	89

[a]: Absoluter Wert an nicht an Humanserum gebundenem Radiometall (radio-DC).

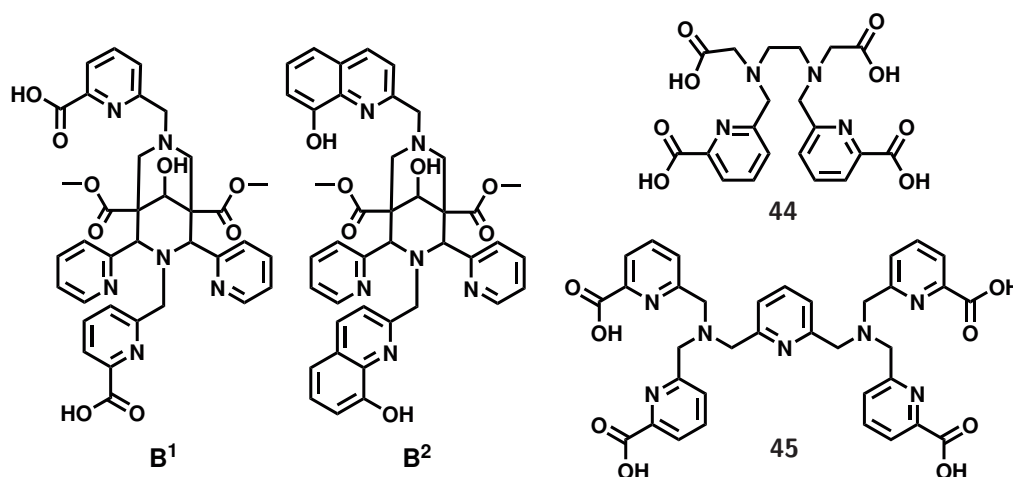


Abb. 4.19: Diskutierte Liganden.^[78,79,205,215]

$[^{111}\text{In}]\text{InL}^1$ zeigt anfangs eine gute Stabilität gegenüber Humanserum, nach 24 h sind noch 88 % des Komplexes intakt. Jedoch nimmt der Anteil an intaktem Komplex rasch auf 64 % bzw. 31 % nach 3 d bzw. 7 d ab, was eine entsprechend hohe Transmetallierung zum Humanserum anzeigt. Die Werte nach einem Tag sind vergleichbar mit denen von $[^{111}\text{In}]\text{InB}^1$ (87 %^[78]), $[^{111}\text{In}]\text{In44}$ (92 %^[212]) und $[^{111}\text{In}]\text{InDOTA}$ (89 %^[78]). $[^{111}\text{In}]\text{InB}^2$ weist hier bereits eine höhere Stabilität auf (95 %^[79]). Wird ein längerer Zeitraum betrachtet, so sind die Stabilitäten von $[^{111}\text{In}]\text{InB}^1$ und $[^{111}\text{In}]\text{InB}^2$ deutlich höher angesiedelt (87 % bzw. 89 % nach 5 d) als die von $[^{111}\text{In}]\text{InL}^1$. Diese Unterschiede sind auf den fit/misfit des In^{III} -Ions in die Kavität der Liganden zu erklären. Während bei InB^1 eine achtfach-Koordination vorliegt,^[78] ist die Kavität von \mathbf{L}^1 für Lanthanoid-Ionen konzipiert, wodurch das kleine In^{III} -Ion^[216] nicht stabil genug gebunden wird. Mit

$[^{177}\text{Lu}]\text{LuL}^1$ findet sich ein Radiometallkomplex bemerkenswerter Komplexstabilität. Nach 7 d Inkubation bei 37 °C sind immer noch 87 % des Komplexes intakt. Im Vergleich dazu steht $[^{177}\text{Lu}]\text{LuL}^2$, bei welchem nach 7 d lediglich noch 76 % des Komplexes keine Transmetallierung einging. Zu erwähnen ist hier, dass sich eine zweite Spezies bei pH = 7.4 ausbildet mit einer Retentionszeit $t_R = 16$ min (vgl. **Abb. A.96**). Diese Spezies weist nach Analyse mit MALDI-TOF auf eine verseifte Spezies hin und ist somit trotzdem $[^{177}\text{Lu}]\text{LuL}^2$ zuzuordnen (vgl. **Abb. A.49**). $[^{177}\text{Lu}]\text{LuB}^1$,^[78] $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu44}$ ^[217] und $[^{177}\text{Lu}]\text{LuDOTA}$ zeigen hingegen bereits nach 24 h nur noch 87 % intakten Komplex auf und somit den selben Wert wie $[^{177}\text{Lu}]\text{LuL}^1$ nach 7 d. Im Falle des $[^{177}\text{Lu}]\text{LuB}^1$ zeigt sich außerdem, dass nach 7 d nur noch 69 % des Komplexes intakt waren. Ein ähnliches Verhalten wird ebenfalls für die Komplexe von **44** sowie DOTA erwartet. Werden nun die Stabilitäten der ^{225}Ac -Komplexe betrachtet, so zeigt sich für die Radiometallkomplexe von L^1 und L^2 ein umgekehrtes Verhalten. Die Stabilität wurde über 10 d beobachtet und aufgrund fehlender α -Detektoren mittels radio-DC untersucht. Zeigt $[^{225}\text{Ac}]\text{AcL}^1$ noch 97 % intakten Komplex nach 24 h, so nimmt dies deutlich auf 85 % nach 3 d, 76 % nach 7 d und 65 % nach 10 d ab. Im Gegensatz dazu steht $[^{225}\text{Ac}]\text{AcL}^2$. Dieser zeigt nach 24 h 98 % intakten Komplex, nach 3 d, 7 d und 10 d Inkubation ergeben sich aber deutlich höhere Werte von 95 %, 95 % und 85 %. Im Vergleich mit $[^{225}\text{Ac}]\text{AcB}^1$ und dem DOTA-Komplex (89 %^[78] bzw. 85 %^[218] nach 7 d), weist der $^{225}\text{AcL}^2$ -Komplex eine stark erhöhte Stabilität auf. $[^{225}\text{Ac}]\text{AcL}^1$ besitzt wiederum eine geringere Stabilität in Humanserum.

Zusätzlich zu den Stabilitätsstudien in Humanserum, wurde für die beiden ^{177}Lu -Komplexe der Liganden L^1 und L^2 die Transmetallierung in Anwesenheit eines Überschusses an DTPA untersucht, um die chemische Inertheit der beiden Liganden zu vergleichen. Hierfür wurden die dargestellten Radiometallkomplexe mit RCY > 95 % einem 100-fachen Überschuss des Konkurrenzliganden versetzt und bei 40 °C über einen Zeitraum von 7 d inkubiert. Der Transmetallierungsgrad wurde mittels radio-DC bestimmt. Eine graphische Darstellung der Ergebnisse ist in **Abb. 4.20** gegeben. Bereits nach 24 h zeigen sich Unterschiede in den Stabilitäten der Komplexe gegenüber DTPA. Während der ^{177}Lu -Komplex von L^2 keinerlei Veränderung aufzeigt, sind bei $[^{177}\text{Lu}]\text{LuL}^1$ bereits nur noch 92 % des Komplexes intakt. Dieser Trend ist über den gesamten Zeitraum gleichbleibend, so dass nach 7 d die Werte für L^1 bei 88 % und für L^2 bei 93 % liegen. Somit kann die Aussage getroffen werden, dass L^2 mit $[^{177}\text{Lu}]\text{LuCl}_3$ einen kinetisch inerten Komplex als L^1 gegenüber der Transmetallierungsreaktion mit DTPA ausbildet, in Humanserum jedoch das Gegenteil beobachtet wird.

Aufgrund der herausragenden Ergebnisse von L^1 , welcher sowohl mit ^{177}Lu als auch ^{225}Ac mit einer hohen molaren Aktivität markierbar ist und dessen Radiometallkomplexe erhöhte Stabilitäten in Humanserum aufweisen, wurde dieser nachfolgend für die Anwendung vorbereitet.

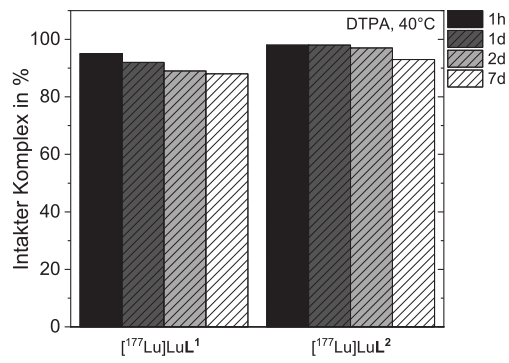
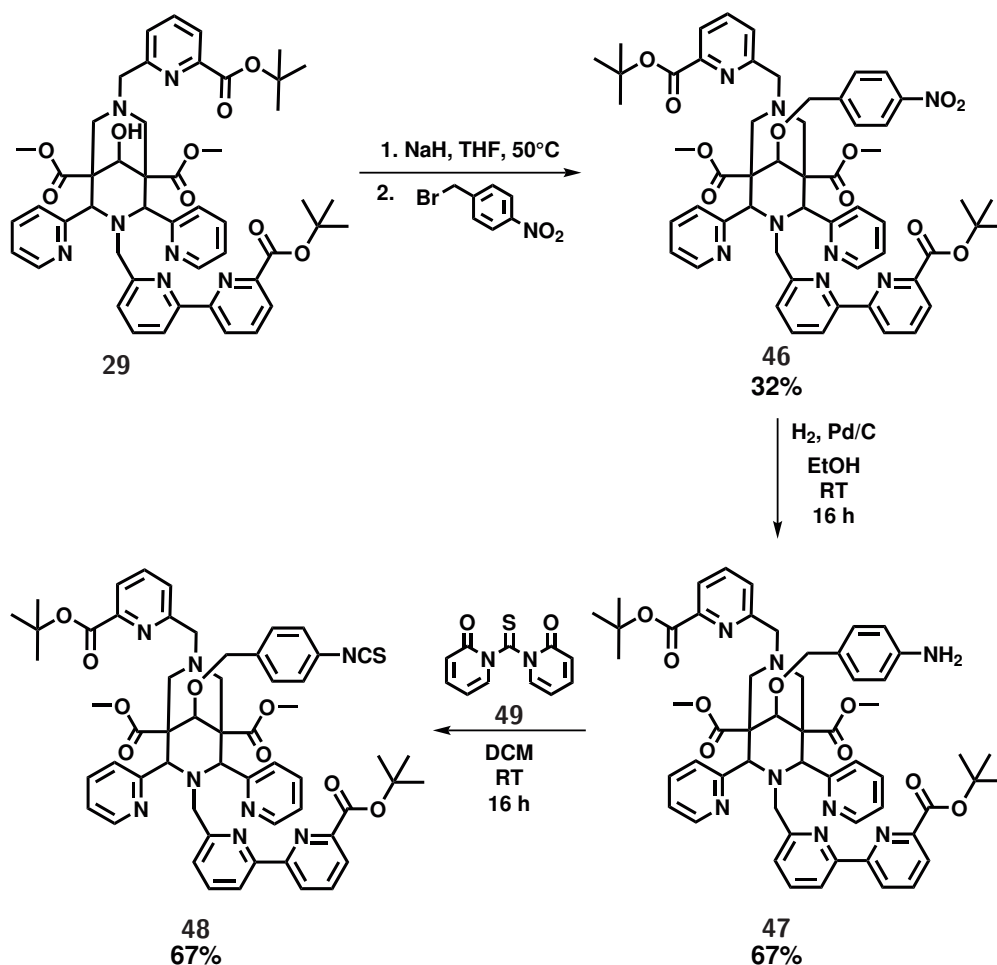


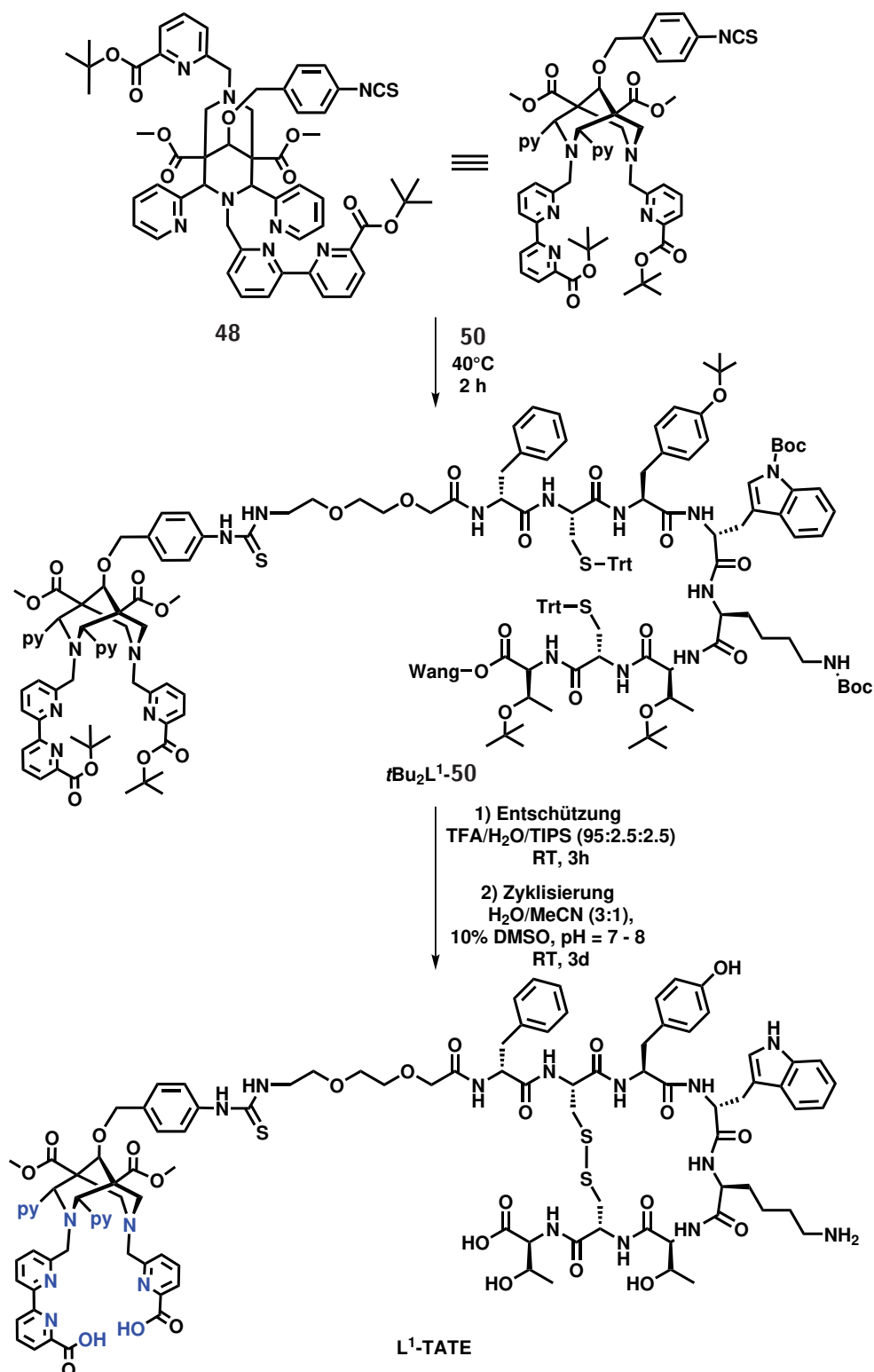
Abb. 4.20: Anteil an intaktem Komplex von $[^{177}\text{Lu}]\text{LuL}^1$ und $[^{177}\text{Lu}]\text{LuL}^2$ (5.0 MBq) nach Inkubation mit einem Überschuss an DTPA (100 Äq.) bei 40 °C.

4.5 Konjugation des Liganden L¹

Der nächste Schritt in Richtung radiopharmazeutische Anwendung stellt die Konjugation des Bispidin-Liganden mit einem geeigneten Vektor dar. Aufgrund der herausragenden Ergebnisse von [¹⁷⁷Lu]LuL¹ (schnelle Markierung, hohe Stabilität, Hydrophilie) wurde der Ligand L¹ für diese Konjugation ausgewählt. Um diesen mit einem Biovektor zu konjugieren, ist eine Einführung einer geeigneten funktionellen Gruppe nötig, welche in einem späteren Schritt an den ausgewählten Vektor bindet. Die Isothiocyanat Funktionalisierung wurde, wie in **Abb. 4.10** gezeigt, nach einer von Miriam Starke entwickelten Vorschrift durchgeführt.^[106] Hierfür wurde der geschützte Ligand **29** im ersten Schritt mit NaH und 4-Nitro-Benzylbromid bei 50 °C in THF umgesetzt, um den Nitro-funktionalisierten Liganden **46** darzustellen. Dieser wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (C₁₈-SiO₂, 50 % H₂O → 100 % MeOH) in 32 %iger Ausbeute als orangefarbener Feststoff erhalten. Eine vollständige Umsetzung des Liganden blieb aus, wodurch eine Rückgewinnung des geschützten Liganden **29** möglich ist.



Schema 4.10: Funktionalisierung des Liganden L¹ zur Einführung einer Isothiocyanat-Gruppe.



Schema 4.11: Konjugation von **48** sowie Entschützung und Zyklisierung des Ligand-Peptid-Konjugats **tBu₂L¹-50** zum finalen Konjugat **L¹-TATE**.

Es folgte eine Pd/C katalysierte Reduktion der eingeführten Nitro-Gruppe mit H₂, welche den Amin-funktionalisierten Liganden **47** mit einer Ausbeute von 67 % ergab. Um eine einfach zu kuppelnde Gruppe zu erhalten, wurde das Amin in einem letzten Schritt mithilfe von 1,1'-Carbonthioylbis[2(1H)-pyridinone] **49** in eine Isothiocyanat-

Gruppe überführt.^[219] Anschließend fand die Konjugation des erhaltenen Isothiocyanat-funktionalisierten Bispidins **48** statt (**Abb. 4.11**). Die Reaktion zum Isothiocyanat, die Konjugation und anfängliche radiochemische Untersuchungen des Konjugats wurden im Rahmen einer Bachelorarbeit von Karl Anger und unter Betreuung von Dr. Manja Kubeil am HZDR durchgeführt. Als geeigneten Vektor wurde das aus acht Aminosäuren bestehende zyklische (Tyr³)-Octreotate (TATE) gewählt, welches bereits als Biovektor in dem von FDA und EMA zugelassenen Radiopharmazeutikum Lutathera[®] fungiert.^[50] TATE wurde vollständig geschützt in einer Festphasen-Peptid-Synthese dargestellt. Die Konjugation mit dem funktionalisierten Liganden **48** zum Konjugat **tBu₂L¹-50** wurde ebenfalls in der Festphase durchgeführt.^[71] Der Ligand ist dabei über einen Ethylenglykol-Linker und über eine Thioharnstoff-Bindung mit dem geschützten TATE verbunden. Der Linker ist notwendig, um einen Edman-Abbau zu verhindern.^[106,220] Nach der Trennung vom Harz des Festphasenreaktors und gleichzeitiger Entschützung, wird das finale Konjugat durch DMSO-medierte Zyklisierung erhalten. Eine Reinigung der finalen Stufe erfolgte durch HPL-Chromatographie, die Charakterisierung mittels Massenspektrometrie.

4.5.1 Radiochemische Untersuchung

Nach der erfolgreichen Synthese des **L¹-TATE** Konjugats, wurde dieser auf seine radiochemischen Eigenschaften untersucht. Für die radiopharmazeutische Anwendung sind hohe spezifische molare Aktivitäten mit $A_M > 100 \frac{MBq}{nmol}$ von entscheidender Bedeutung. Um den A_M -Wert zu ermitteln, wurden verschiedene Konzentrationen an **L¹-TATE** mit 120 MBq [¹⁷⁷Lu]LuCl₃ markiert und für 30 min und 60 min bei 40 °C inkubiert. Die Auswertung der RCY erfolgte mittels radio-DC (iTLC-SA, 0.05 M EDTA, pH = 7). Eine quantitative Markierung des Konjugats ist bei diesen Bedingungen bei einer Konzentration von $5 \cdot 10^{-6}$ M möglich, wodurch sich eine spezifische molare Aktivität von $A_M = 125 \frac{MBq}{nmol}$ ergibt. Dieser Wert ist ca. vier mal niedriger, als der höchste für das Konjugat DOTA-TATE erreichte Wert ($A_M = 420 \frac{MBq}{nmol}$),^[221] welches bereits unter dem Namen Lutathera[®] in der Radiotherapie verwendet wird (**Abb. 4.21**).^[51] Für die Anwendung in der Nuklearmedizin wird [¹⁷⁷Lu]LuDOTA-TATE jedoch mit einer Aktivität von $A_M = 40 \frac{MBq}{nmol}$ dargestellt,^[221] sodass die spezifische Aktivität von [¹⁷⁷Lu]Lu**L¹-TATE** ausreichend hoch für die Nutzung als Radiopharmazeutikum ist. Als entscheidender Vorteil gegenüber dem DOTA-TATE Konjugat zeigen sich die milden Konditionen der Radiometallkomplex-Bildung. Während für die Inkorporation von ¹⁷⁷Lu in DOTA-TATE erhöhte Temperaturen bei vergleichsweise niedrigen pH-Werten benötigt werden (20 min, 80 °C, pH = 4),^[222] ergeben sich quantitative Markierungen von **L¹-TATE** bei 40 °C und pH = 6.5 innerhalb von 30 min. Zusätzlich wurden die log D_{O/W}-Werte des [¹⁷⁷Lu]Lu**L¹-TATE**-Komplexes untersucht, um erste Aussagen über die zu erwartende Pharmakokinetik treffen zu können (**Tabelle 4.10**). Im Vergleich mit

dem unkonjugierten Liganden \mathbf{L}^1 zeigt sich, dass die Hydrophilie durch die Konjugation abnimmt. Trotzdem weist der Komplex des Konjugats einen stark hydrophilen Charakter auf ($\log D_{O/W,7.4} = -2.37$), sodass eine wahrscheinliche Metabolisierung über Niere und Urin erfolgt.

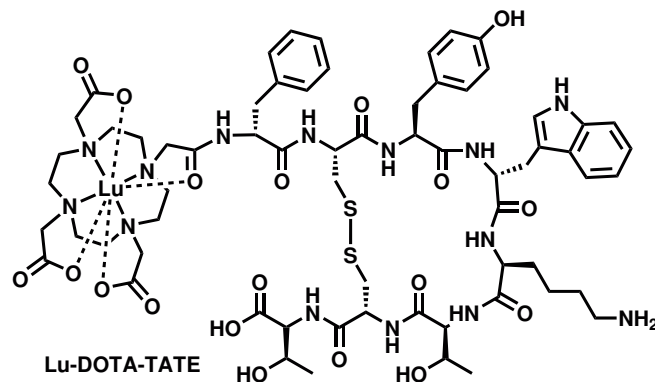


Abb. 4.21: Struktur von LuDOTA-TATE, dessen Radiometallkomplex mit dem Nuklid ^{177}Lu unter dem Namen Lutathera[®] Anwendung als Radiopharmazeutikum findet. ^[51]

Tabelle 4.10: Vergleich der Partitionskoeffizienten ($\log D_{O/W}$) der Radiometallkomplexe $[^{177}\text{Lu}]\text{LuL}^1$ und $[^{177}\text{Lu}]\text{LuL}^1\text{-TATE}$ bei verschiedenen pH Werten.

pH	7.2	7.4	7.6
$[^{177}\text{Lu}]\text{LuL}^1$	-3.02(1)	-3.01(1)	-2.98(1)
$[^{177}\text{Lu}]\text{LuL}^1\text{-TATE}^{[a]}$	-2.33(1)	-2.37(2)	-2.22(1)

[a]: MeCN in der Stammlösung enthalten (1:100).

Zuletzt wurde die kinetische Inertheit des ^{177}Lu -Konjugats untersucht, um eine Abschätzung der *in vivo* Stabilität zu erhalten. Hierfür wurde der zuvor mit RCY > 95 % dargestellte $^{177}\text{LuL}^1\text{-TATE}$ -Komplex bei 37 °C in Humanserum inkubiert. Es zeigt sich, dass der Komplex eine außerordentlich hohe Stabilität aufweist, welche der des unkonjugierten Komplexes ähnelt. So zeigt sich, dass nach 3 Tagen noch 88 % des Komplexes intakt ist. Im Vergleich ist $^{177}\text{LuL}^1$ stabiler (94 % nach 3 d), dennoch sind die Werte vielversprechend. Eine Auswertung der Stabilität nach 7 d war bislang aufgrund der Institutionsschließung in den letzten Monaten nicht möglich, entsprechende Experimente sind aber geplant. Diese Ergebnisse zeigen, dass $^{177}\text{LuL}^1\text{-TATE}$ ein ideales ^{177}Lu -basiertes Radiopharmazeutikum ist und ebnen Schritte für weitere Untersuchungen dieses hochinteressanten Konjugats. In weiteren Schritten sind *in vivo* Studien zur Tumorbindung an GEP-NET-Zellen geplant, welche die selektive Bindung des Konjugat-Komplexes nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip aufzeigen sollen. Auf Basis dieser Ergebnisse ist zu entscheiden, ob Experimente an lebenden Tieren durchgeführt werden, sodass bei positiven Resultaten die Analyse der Pharmakokinetik in tumortragenden Mäusen als erweitertes Ziel feststeht.

4.6 Zusammenfassung und Ausblick

Die nonadentaten Liganden \mathbf{L}^1 und \mathbf{L}^2 sowie der decadentate Ligand \mathbf{L}^3 wurden erfolgreich synthetisiert und charakterisiert. Dabei wurde bei der Synthese des Liganden \mathbf{L}^2 eine neue Methode für die Alkylierung von sekundären Aminen an Bispidinen entwickelt und bei späteren Synthesen angewendet. Es wurden eine Reihe an Ln^{III} -Komplexen ($\text{Ln} = \text{Eu}^{\text{III}}, \text{Gd}^{\text{III}}, \text{Tb}^{\text{III}}, \text{Yb}^{\text{III}}, \text{Lu}^{\text{III}}$) des Liganden \mathbf{L}^1 synthetisiert und mithilfe von Massenspektrometrie, Elementaranalyse und Röntgenkristallographie charakterisiert. Die Festphasenstrukturen von fünf verschiedenen Ln^{III} -Ionen sowie von Bi^{III} wurden erhalten, in denen das Zentralatom von allen Donoren des vollständig deprotonierten Liganden koordiniert ist, wodurch sich wie erwartet ein Ausschluss von Anionen- oder Lösungsmittelkoordination ergibt. Die Strukturen wurden einer SHAPE Analyse unterzogen, welche das Koordinationspolyeder aller Strukturen als CSAPR angibt. Für die Anwendung als Radiopharmazeutikum wurden die thermodynamischen Stabilitätskonstanten des LuL^1 - und, als Surrogat für Ac^{III} , des LaL^1 -Komplexes mithilfe potentiometrischer Titration bestimmt. Hierfür war es notwendig die pK_S -Werte des Liganden zu ermitteln. Die Stabilitätskonstanten sind mit $\log K_{\text{LuL}} = 13.75$ und $\log K_{\text{LaL}} = 15.35$ deutlich gegenüber denen des Liganden \mathbf{B}^1 erhöht, was dem zusätzlich koordinierenden Donor geschuldet ist. Dennoch unterbietet \mathbf{L}^1 die Stabilitätskonstanten anderer radiochemisch relevanter Liganden (DOTA, DTPA, **44**), was jedoch keine direkten Rückschlüsse auf die kinetische Stabilität zulässt. Eine Bestimmung der pK_S -Werte und somit eine Abschätzung der Lu^{III} - und La^{III} -Stabilitätskonstanten, konnte für die Liganden \mathbf{L}^2 und \mathbf{L}^3 aufgrund von Löslichkeitsproblemen der Liganden sowie der Komplexe in Wasser noch nicht durchgeführt werden. Anschließend wurden die radiochemischen Eigenschaften der ^{177}Lu , ^{225}Ac und ^{111}In Radiometallkomplexe der Liganden \mathbf{L}^1 - \mathbf{L}^3 beschrieben (**Tabelle 4.11**). Dabei zeigte sich, dass sowohl \mathbf{L}^1 (^{111}In , ^{177}Lu und ^{225}Ac) als auch \mathbf{L}^2 (^{177}Lu) unter milden Konditionen schnell und quantitativ markierbar ist (5 min 40 °C). Markierungsversuche des Liganden \mathbf{L}^3 hingegen verliefen nicht quantitativ, wodurch weitere Untersuchungen ausfielen. Die *in vitro* Transmetallierungsstudien zeigten außerdem, dass die Komplexe eine bemerkenswert hohe Inertheit in Humanserum aufweisen. Besonders die Stabilitäten von $^{177}\text{LuL}^1$ (87 % nach 7 d) und $^{225}\text{AcL}^2$ (89 % nach 10 d) stechen heraus, die nach einer Halbwertszeit des untersuchten Nuklids einen hohen Anteil des intakten Komplexes aufzeigen. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass thermodynamische Parameter, wie die Komplexstabilitätskonstanten, wie sie in **Kapitel 4.1.2** bestimmt wurden, nicht direkt in Relation mit den biologisch relevanten Stabilitätsstudien gebracht werden können. Dies ist unter anderem auch auf die großen Unterschiede in den experimentellen zurückzuführen (milimolare vs. submicromolare-Konzentration, Leitsalz, pH-Wert).^[78,205] Zuletzt wurde der Ligand \mathbf{L}^1 NCS-funktionalisiert und mit dem Biovektor TATE konjugiert. Die radiochemischen

Eigenschaften des Konjugats weisen ebenfalls auf einen idealen Kandidaten für ein Radiopharmazeutikum hin. Eine Markierung ist unter milden Konditionen (30 min, 40 °C) und mit einer hohen spezifischen molaren Aktivität ($125 \frac{MBq}{nmol}$) möglich. Zudem zeigt sich der Radiometallkomplex des Konjugats außerordentlich stabil in Humanserum (88 % nach 3 d), sodass im Anschluss an diese Arbeit *in vivo* Experimente mit Tumorzellen und Tieren geplant sind.

Tabelle 4.11: Vergleich der radiochemischen Markierungseigenschaften und Stabilität gegenüber Humanserum der Liganden L^1 - L^3 , B^1 - B^3 und DOTA.

	log D _{7.4}	Radiolabeling	RCY (c(L))	Stabilität (d)	
$[^{111}\text{In}]\text{InL}^1$	-3.94	5 min, RT	94 % ($5 \cdot 10^{-6}$ M)	99 % (1)	98 % (3) 31 % (7)
$[^{177}\text{Lu}]\text{LuL}^1$	-3.01	5 min, 40 °C	99 % (10^{-6} M)	96 % (1)	94 % (3) 87 % (7)
$[^{225}\text{Ac}]\text{AcL}^1$		5 min, 40 °C	99 % (10^{-6} M)	96 % (1)	73 % (7) 68 % (10)
$[^{177}\text{Lu}]\text{LuL}^2$	+0.80	5 min, 40 °C	99 % (10^{-4} M)	84 % (1)	71 % (3) 55 % (7)
$[^{225}\text{Ac}]\text{AcL}^2$		5 min, 80 °C	99 % (10^{-5} M)	98 % (1)	95 % (7) 85 % (10)
$[^{177}\text{Lu}]\text{LuL}^3$	+0.69 ^[a]	2.5 h, 80 °C	80 % (10^{-4} M)	n.b. ^[b]	
$[^{177}\text{Lu}]\text{LuL}^1$ - TATE	-2.37	60 min, 40 °C	98 % ($5 \cdot 10^{-6}$ M)	91 % (1)	88 % (3)
$[^{111}\text{In}]\text{InDOTA}$ ^[205]		20 min, 80 °C	40 % (10^{-7} M)	87 % (1)	
$[^{177}\text{Lu}]\text{LuDOTA}$ ^[217]		60 min, 90 °C	99 % (10^{-4} M)	87 % (1)	
$[^{225}\text{Ac}]\text{AcDOTA}$ ^[78]		30 min, 85 °C	99 % (10^{-3} M)	91 % (1) 85 % (7)	
$[^{213}\text{Bi}]\text{BiDOTA}$ ^[80]		5 min, 95 °C	95 % ($5 \cdot 10^{-5}$ M)	-	
$[^{111}\text{In}]\text{InB}^1$ ^[78]		10 min, RT	99 % (10^{-7} M)	87 % (1) 87 % (5)	
$[^{177}\text{Lu}]\text{LuB}^1$ ^[78]		60 min, 40 °C	99 % (10^{-4} M)	86 % (1) 77 % (3) 69 % (7)	
$[^{225}\text{Ac}]\text{AcB}^1$ ^[78]		30 min, RT	94 % (10^{-6} M)	92 % (1) 89 % (7)	
$[^{213}\text{Bi}]\text{BiB}^1$ ^[80]		5 min, 95 °C	99 % ($3 \cdot 10^{-8}$ M)	-	
$[^{111}\text{In}]\text{InB}^2$ ^[79]		15 min, RT	95 % (10^{-5} M)	95 % (1) 89 % (5)	
$[^{177}\text{Lu}]\text{LuB}^2$ ^[79]		30 min, 37 °C	98 % (10^{-5} M)	-	
$[^{213}\text{Bi}]\text{BiB}^3$ ^[80]		5 min, 25 °C	99 % ($2 \cdot 10^{-8}$ M)	-	

[a]: bestimmt für RCY = 80 %, nur begrenzt aussagekräftig; [b]: nicht bestimmt.

5 Elektronische Eigenschaften von Lanthanoid(III)-Bispidinkomplexen

Aufgrund der ähnlichen chemischen Eigenschaften der Gruppe der Lanthanoide, welche von der Abschirmung der $4f$ -Orbitale durch die $5s$ - und $5p$ -Orbitale herrührt,^[49] ist ein Ligandendesign auf jedes der Lanthanoid-Ionen übertragbar. Die kristallographische Untersuchungen der Komplexe des Liganden L^1 zeigen ebendieses durch die marginalen strukturellen Unterschiede in den Festphasenstrukturen der Komplexkationen auf (vgl. **Abb 4.4** und **Tabelle 4.1**). Die Breite an Anwendungsgebieten von Ln^{III} -Komplexen, welche unter anderem auf ihrer elektronischen Struktur beruht, erstreckt sich dabei von der radiopharmazeutischen Anwendung (vgl. **Kapitel 4.4**)^[12] über die Anwendung in MRT-Kontrastmitteln^[117,223] und Fluoreszenz-Zellmikroskopie^[110,117] bis hin zur Anwendung in Einzelmolekülmagneten.^[18,108] In diesem Kapitel soll dabei auf die Anwendbarkeit der LnL^1 -Komplexe in letzteren beiden Gebieten eingegangen werden. Hierfür wurden die Komplexe mit den relevanten Ln^{III} -Ionen dargestellt und auf ihre photophysikalischen ($Ln = Eu^{III}, Gd^{III}, Tb^{III}, Yb^{III}$) und magnetischen ($Ln = Ce^{III}, Dy^{III}, Ho^{III}, Er^{III}$) Eigenschaften untersucht um anschließend eine Aussage über ihre Tauglichkeit in dem jeweiligen Anwendungsgebiet zu treffen.

5.1 Photophysikalische Untersuchungen¹

Lumineszente Lanthanoid-Komplexe besitzen scharfe metallionenspezifische Emissionsspektren, große pseudo-Stokes Shifts, vergleichsweise hohe Quantenausbeuten sowie Emissionslebensdauern, die sich im Bereich von Millisekunden bewegen^[128,224–226] und werden unter anderem als biologische Sonden für *in-cell* Mikroskopie verwendet.^[122,124,227–230] Die Schwierigkeit bei der Optimierung Lanthanoid-basierter Lumineszenz-Biosonden liegt in der Erhöhung der Quantenausbeute und der Lumineszenzlebensdauer,^[125,231] was durch Unterbindung von strahlungslosen Deaktivierungsprozessen erreicht wird.^[120,232,233] Ein entscheidender Faktor ist koordinierendes Wasser, welches die Lumineszenz bei direkter Koordination durch Vibrationsmoden der O-H-Schwingung quencht,^[119,234] wodurch ein vollständig umschlossenes Metallion für die Erreichung der Erhöhungen von entscheidender Bedeutung ist. Mit dem octadentaten Liganden B^1 wurde der effektive Antenneneffekt bereits erfolgreich ausgenutzt und Tb^{III} und Eu^{III} Ionen lumineszent angeregt.^[93] Die Kristallstrukturen zeigen eine Koordination von Wasser an das Zentralatom, die zu strahlungsloser Deaktivierung führen kann. Die

¹Dieses Kapitel ist teilweise aus folgender Publikation übernommen: L. Abad-Galan, P. Cieslik, P. Comba, M. Gast, O. Maury, L. Neupert, A. Roux, H. Wadepohl, Excited state properties of lanthanide(III) complexes with a nonadentate bispidine, *submitted manuscript*.

CSAPR Geometrie der LnB^1 -Komplexe führt aufgrund der Asymmetrie und damit ungerader Parität zu relativ intensiven 4f-4f-Übergängen,^[235] wodurch trotz Deaktivierung durch das koordinierende Wassermolekül relativ lange Lumineszenzlebensdauern detektiert werden.^[93] Durch das Unterbinden der Wasserkoordination werden mit dem Liganden L^1 höhere Lumineszenzlebensdauern erwartet und hohe Quantenausbeuten erhofft. Für die oben bereits beschriebenen $[\text{LnL}^1]\text{X}$ Komplexe mit photophysikalisch relevanten Metallionen ($\text{Ln} = \text{Eu}^{\text{III}}, \text{Tb}^{\text{III}}, \text{Yb}^{\text{III}}, \text{Gd}^{\text{III}}$; $\text{X} = \text{NO}_3, \text{CF}_3\text{CO}_2$ (für Eu^{III})) wurden deshalb Untersuchungen der photophysikalischen Eigenschaften durchgeführt. Für die Charakterisierung wurden Absorptions-, Anregungs- und Emissionsspektren in Lösung und Festphase sowohl bei Raumtemperatur als auch bei 77 K aufgenommen sowie Emissions-Quantenausbeuten und Lumineszenz-Lebensdauern bestimmt. Zunächst wurden von allen Komplexen UV/Vis-Spektren aufgenommen, um mögliche Ligand-Metall Charge-Transfer Übergänge aufzudecken und dadurch eine Abschätzung der Anregungswellenlängen zu erhalten (**Abb. 5.1**). Alle vier untersuchten Komplexe weisen in wässriger Lösung identische Absorptionsspektren auf. Neben einer charakteristischen π - π^* Bande bei 260 - 280 nm, die den Pyridin- und Picolyl-Resten zuzuordnen ist,^[236] ist eine zum Ligand-Spektrum (vgl. **Abb. A.66**) rotverschobene Bande bei ca. 315 nm vorhanden, welche dem koordinierenden Bipyridin-Arm zugeordnet wird.^[115,237,238] Weiter erfahren beide Absorptionsmaxima im Vergleich zum nicht koordinierenden Liganden eine Erhöhung der Extinktion, was auf das Vorhandensein eines Charge-Transfer-Übergangs vom Liganden auf das Zentralatom zurückzuführen ist.

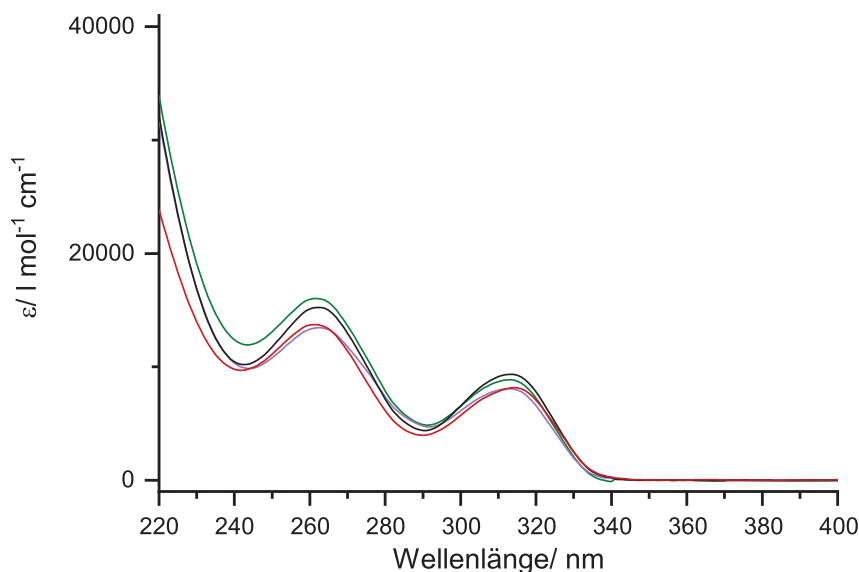


Abb. 5.1: Molare Extinktion wässriger Lösungen ($c = 10 \mu\text{M}$) der $[\text{LnL}^1]\text{X}$ Komplexe ($\text{Ln} = \text{Gd}^{\text{III}}$ (violett), Eu^{III} (rot), Tb^{III} (grün), Yb^{III} (schwarz); $\text{X} = \text{NO}_3, \text{CF}_3\text{CO}_2$ (für Eu^{III})) bei Raumtemperatur.

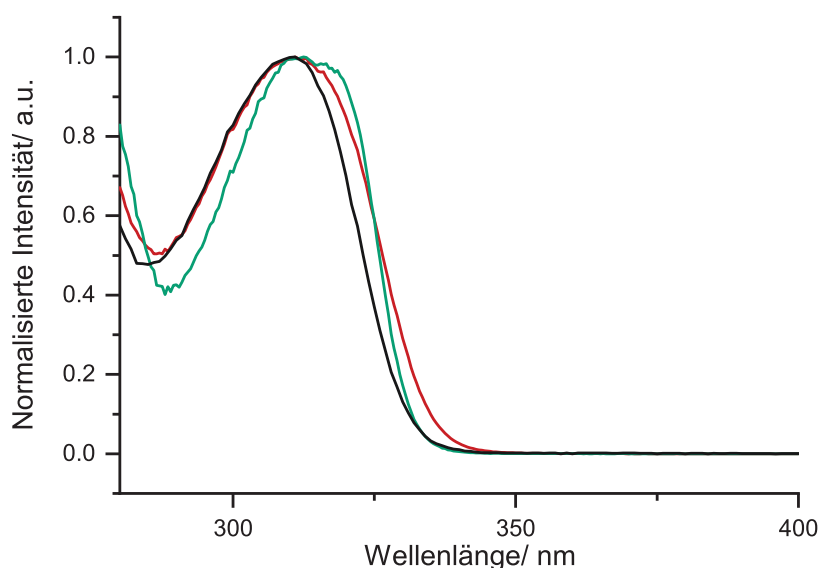


Abb. 5.2: Anregungsspektren ($\lambda_{em} = 545$ (Tb), 614 (Eu), 980 (Yb)) wässriger Lösungen von $[\text{TbL}^1]\text{NO}_3$ (grün), $[\text{EuL}^1]\text{CF}_3\text{CO}_2$ (rot) sowie $[\text{YbL}^1]\text{NO}_3$ (schwarz) bei Raumtemperatur.

Es ergeben sich zwei mögliche Anregungswellenlängen für die Untersuchung der Lumineszenzeigenschaften der vier Komplexe. Die Anregungsspektren (**Abb. 5.2**), welche bei den für die jeweiligen Metallionen spezifischen Emissionsmaxima ($\lambda_{max} = 545$ nm (Tb); 614 nm (Eu); 980 nm (Yb)) aufgenommen wurden, weisen ein Maximum bei ca. 315 nm der Anregungswellenlänge ($32,000\text{ cm}^{-1}$) auf. Der effektive Antenneneffekt findet somit über den Bipyridin-Arm statt. Außerdem wurden die elektronischen Strukturen der Komplexe untersucht. Zur Bestimmung des Triplett-Zustandes wurden die photophysikalischen Eigenschaften von $[\text{GdL}^1]\text{NO}_3$ bei tiefen Temperaturen, sowohl in Festphase, als auch im Glas-Medium (EtOH:MeOH, 4:1), untersucht. Hierfür wurden Emissionsspektren mit und ohne einen Delay von 0.1 ms nach der Anregung aufgenommen, um die kurzlebigen Fluoreszenz-Zustände herauszufiltern (**Abb. 5.3**). Die hoch energetische Bande bei ca. 325 nm verschwindet, welche somit der Fluoreszenz des relaxierten Singulett-Zustandes zuzuordnen ist ($E_{S^*} = 30,585\text{ cm}^{-1}$). Die langlebige Bande bei ca. 500 nm entspricht somit der Phosphoreszenz aus dem Triplett-Zustand. Die Dekonvolution des Signals in vier individuelle Maxima erlaubt es, den niedrigsten Zustand bei $22,525\text{ cm}^{-1}$ zu identifizieren (**Abb. 5.3** und **A.51**). Dieser ist ausreichend hoch für die Anregung der Hauptemissionszustände von Tb^{3+} ($^5\text{D}_4 \sim 20,000\text{ cm}^{-1}$), Eu^{3+} ($^5\text{D}_1 \sim 19,000\text{ cm}^{-1}$ und $^5\text{D}_0 \sim 17,200\text{ cm}^{-1}$) sowie Yb^{3+} ($^2\text{F}_{5/2} \sim 10,000\text{ cm}^{-1}$) und gleichzeitig für die Unterbindung des ungewollten Energie-Rücktransfers.^[232,239] Werden die LnL^1 -Komplexe ($\text{Ln} = \text{Eu}^{\text{III}}, \text{Tb}^{\text{III}}, \text{Yb}^{\text{III}}$) mit Licht der Wellenlänge des Absorptionsmaximums des Bipyridins angeregt (ca. 315 nm), so werden, sowohl in Festphase als auch in Lösung, die für das jeweilige Metallion charakteristischen und

scharfen Emissionsbanden der elektronischen Übergänge von $[\text{EuL}^1]\text{CF}_3\text{CO}_2$, $[\text{TbL}^1]\text{NO}_3$ und $[\text{YbL}^1]\text{NO}_3$, beobachtet (**Abb. 5.4**). In keinem der drei Fälle wurden Reste an Ligandemission detektiert, was einen effizienten Anregungsprozess vom Ligand auf das Metallion impliziert. Zusätzlich weisen die Absorptionen (**Abb. 5.1**), im Gegensatz zum Spektrum des freien Liganden (**Abb. A.66**), eine Verbreiterung auf, was eine zusätzliche Bestätigung für den effektiven Antenneneffekt darstellt.^[112]

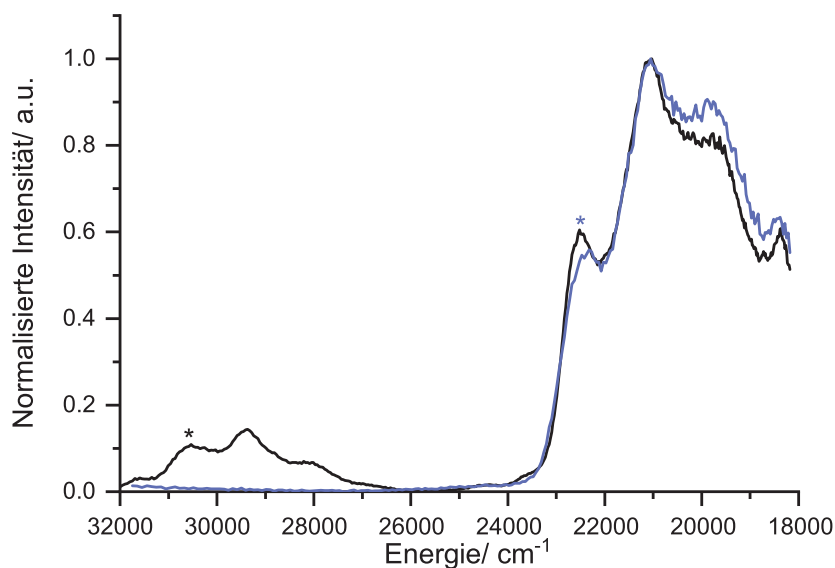


Abb. 5.3: Emissionsspektren ($\lambda_{exc} = 313 \text{ nm}$) von $[\text{GdL}^1]\text{NO}_3$ mit (blau) und ohne (schwarz) Delay von 0.1 ms bei 77 K in Glas-Medium. * und * representieren die höchsten energetischen Zustände des Singulett und Triplett Zustandes.

Die Lumineszenzlebensdauern der Hauptemissionsbande wurden für alle drei Komplexe in Festphase sowie in wässriger Lösung und bei Raumtemperatur bestimmt. Die experimentellen Daten wurden mono-exponentiell gefittet (vgl. **Abb. A.61-A.65**) und ergaben Werte von 1.48 ms (EuL^1), 1.20 ms (TbL^1) und $5.11 \mu\text{s}$ (YbL^1) in Festphase sowie 1.51 ms (EuL^1), 1.95 ms (TbL^1) und $3.52 \mu\text{s}$ (YbL^1) in wässriger Lösung. Diese Lebensdauern sind, verglichen mit denen des Bispidinliganden B^1 ,^[93] signifikant länger und sind auf die Exklusion von koordinierendem Wasser durch das zusätzliche Donoratom des Bipyridin-Carboxylates zurückzuführen (vgl. Kristallstrukturen **Abb. 4.3**). Der mono-exponentielle Fit weist außerdem darauf hin, dass in allen drei Fällen lediglich eine emittierende Spezies vorliegt. Um die vollständig gesättigte Koordinationssphäre der Lanthanoidionen in Lösung zu belegen, wurden die Lumineszenzlebensdauern in schwerem Wasser für EuL^1 und TbL^1 ($\tau_{D_2O} = 2.15 \text{ ms}$ (Eu); 2.21 ms (Tb)) bestimmt, um hieraus, mithilfe der phänomenologischen Gleichung (5.1)

$$q_{corr} = A \cdot (k_{H_2O} - k_{D_2O} + c) = A \cdot \left(\frac{1}{\tau_{H_2O}} - \frac{1}{\tau_{D_2O}} + c \right) \quad (5.1)$$

mit $A = 5 \text{ ms}$ (Tb); 1.2 ms (Eu) und $c = -0.06 \text{ ms}^{-1}$ (Tb); -0.26 ms^{-1} (Eu), die Hydratationszahl q zu erhalten.^[119] Die dadurch bestimmten q -Werte liegen für EuL^1 bei $q = -0.01$ und TbL^1 bei $q = 0.00$, wie bereits durch die Kristallstrukturen zu erwarten war.

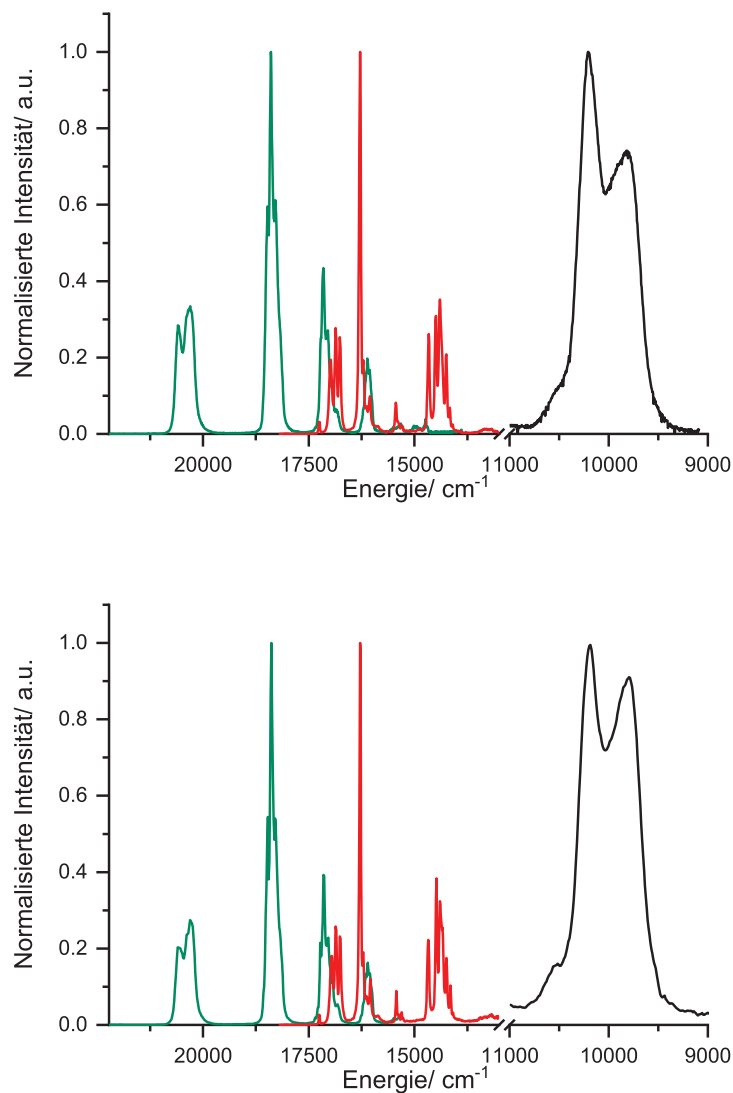


Abb. 5.4: Emissionsspektren ($\lambda_{exc} = 313 \text{ nm}$) in wässriger Lösung (oben) und als Feststoff (unten) von $[\text{TbL}^1]\text{NO}_3$ (grün), $[\text{EuL}^1]\text{CF}_3\text{CO}_2$ (rot) sowie $[\text{YbL}^1]\text{NO}_3$ (schwarz) bei Raumtemperatur.

Die Quantenausbeuten des EuL^1 - und TbL^1 -Komplexes wurden sowohl in Festphase, durch eine absolute Methode und unter Zuhilfenahme einer Ulbricht-Kugel, als auch in wässriger Lösung, durch eine relative Methode gegen Quininbisulfat, bestimmt. Für EuL^1 wurden Quantenausbeuten von $\Phi = 0.50$ (Festphase) und $\Phi = 0.35$ (Lösung) erhalten, wohingegen die Werte für TbL^1 mit $\Phi = 0.71$ und $\Phi = 0.67$ höher liegen. Beide Werte, Festphase und Lösung, sind aufgrund des generell großen Fehlerbereichs der Quantenausbeute ($\Delta = \pm 0.1$) miteinander vergleichbar, wodurch eine ähnliche

chemische Umgebung für beide Medien anzunehmen ist, da minimale Multiphonon-Deaktivierungen durch Lösungsmittel Relaxationen vorhanden sind. Auch aufgrund der Äquivalenz der Emissionsspektren in Festphase und Lösung ist für alle drei Komplexe davon auszugehen, dass die Strukturen der Komplexe beim Lösungsvorgang erhalten bleiben. Die erhaltenen photophysikalischen Daten sind in **Tabelle 5.1** zusammengefasst. Weiter wurde mithilfe der ermittelten Signale und Zustände ein Jablonski-Diagramm aufgestellt, welches mögliche Energietransferwege des effektiven Antenneneffekts aufzeigt (**Abb. 5.5**).

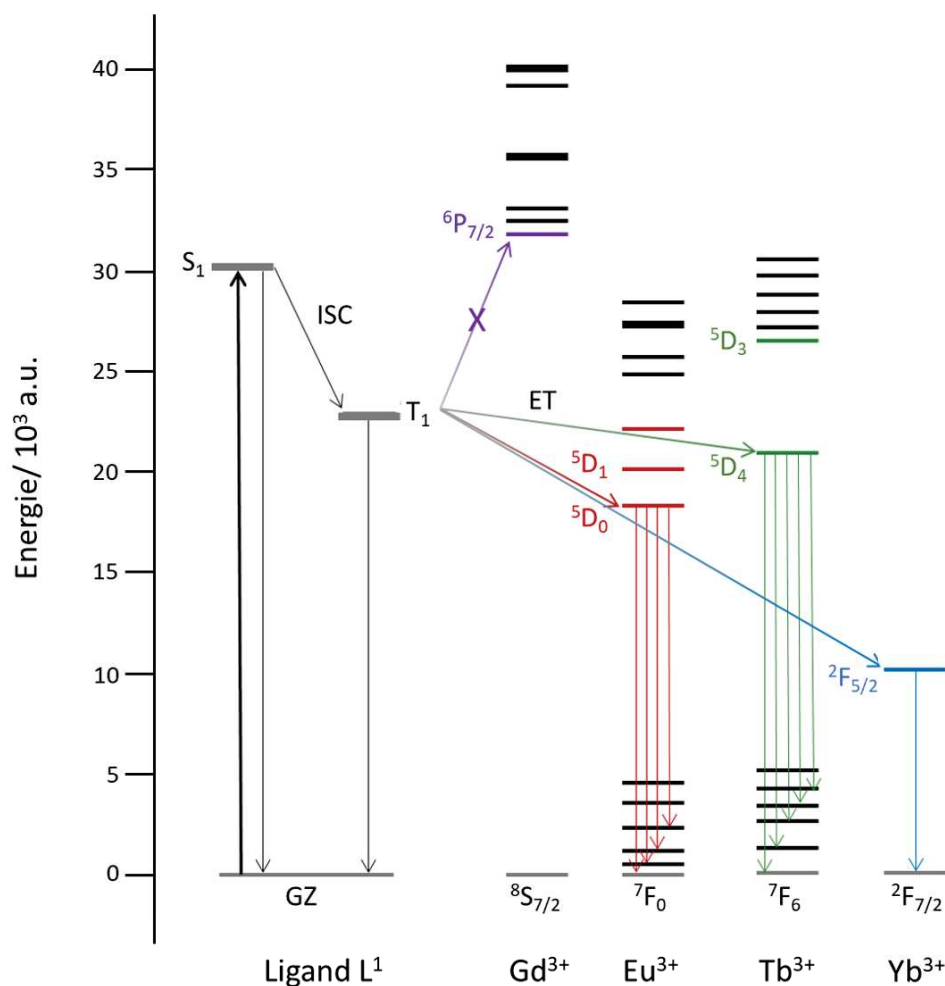


Abb. 5.5: Jablonski Diagramm sowie mögliche Energietransferwege des effektiven Antenneneffekts für die $[\text{LnL}^1]\text{X}$ Komplexe ($\text{Ln} = \text{Gd}^{\text{III}}, \text{Eu}^{\text{III}}, \text{Tb}^{\text{III}}, \text{Yb}^{\text{III}}$; $\text{X} = \text{NO}_3, \text{CF}_3\text{CO}_2$ (für Eu^{III})).^[101]

Tabelle 5.1: Ausgewählte photophysikalische Daten der $[\text{LnL}^1]\text{X}$ Komplexe in Festphase (77 K) und in verdünnter wässriger Lösung (H_2O und D_2O) bei Raumtemperatur.

Komplex	Medium	$\lambda_{abs.,max}$ (nm)	ϵ $(\frac{L}{mol \cdot cm})$	$\lambda_{em.,max}$ (nm)	τ (μs)	$\Phi^{[a]}$
[GdL ¹]NO ₃	H ₂ O	262	13,500	345	-	-
		313	8,000		-	-
	EtOH/ MeOH - 77 K	-	-	500	-	-
[EuL ¹]CF ₃ CO ₂	Festphase	-	-	614	1,480	0.50 ^[b]
	H ₂ O (D ₂ O)	261	13,500			
		314	8,000	614	1,510 (2,150)	0.35 ^[c]
[TbL ¹]NO ₃	Festphase	-	-	544	1,200	0.71 ^[b]
	H ₂ O (D ₂ O)	261	16,000			
		314	9,000	544	1,950 (2,210)	0.68 ^[c]
[YbL ¹]NO ₃	Festphase	-	-	979	5.11	-
	H ₂ O	262	15,000			
		312	9,500	979	3.54	-

[a]: Fehler ± 0.10 ; [b]: bestimmt mit einer Ulbricht-Kugel; [c]: bestimmt gegen die Referenz Quininbisulfat ($\Phi_f = 0.54$ in 0.5 M H_2SO_4).

Da die Emissionen von Eu^{III} und Yb^{III} bekanntermaßen empfindlich gegenüber Umgebungseinflüssen sind, insbesondere der ersten Koordinationssphäre,^[240] wurden die Strukturen dieser beiden Komplexe in Lösung eingehender untersucht und mit den zuvor erhaltenen Kristallstrukturen verglichen. Um die inhomogene Linienverbreiterung zu reduzieren und somit eine erhöhte Auflösung der Spektren zu erhalten, wurden entsprechende Messungen hierfür bei 77 K angestellt (**Abb. 5.6, oben** und **5.7**). Im Falle von $[\text{EuL}^1]\text{CF}_3\text{CO}_2$, weist die intensive Bande des ${}^7\text{F}_0 \leftarrow {}^5\text{D}_0$ Übergangs auf eine geringe Symmetrie der ersten Koordinationssphäre (C_{nv} , C_n oder C_s) hin. Die Möglichkeit diese Bande mit einer einzigen Gauss-Kurve, mit einer Breite bei halbem Maximum von $\sim 22 \text{ cm}^{-1}$, zu fitten, lässt auf das Vorhandensein einer einzigen emittierenden Spezies in Lösung schließen. Wird der ${}^7\text{F}_1 \leftarrow {}^5\text{D}_0$ Übergang betrachtet, ist es möglich Aussagen über die Kristallfeldaufspaltung des ${}^7\text{F}_1$ Niveaus zu treffen und weitere Informationen bezüglich der Symmetrie des Komplexes in Lösung zu erhalten. Im Falle des hier untersuchten Eu^{III} -Komplexes sind klar drei Subniveaus erkennbar, was auf orthorhombische (oder geringere) Symmetrie schließen lässt. Für solch niedrige

Symmetrien werden üblicherweise $2J+1$ Kristallfeld-Niveaus für die 7J_J Übergänge erwartet.^[241] Tatsächlich werden der hypersensitive ${}^7F_2 \leftarrow {}^5D_0$ Übergang durch fünf und der ${}^7F_4 \leftarrow {}^5D_0$ Übergang durch sieben Gauss-Kurven beschrieben (Einschub **Abb. 5.6**).

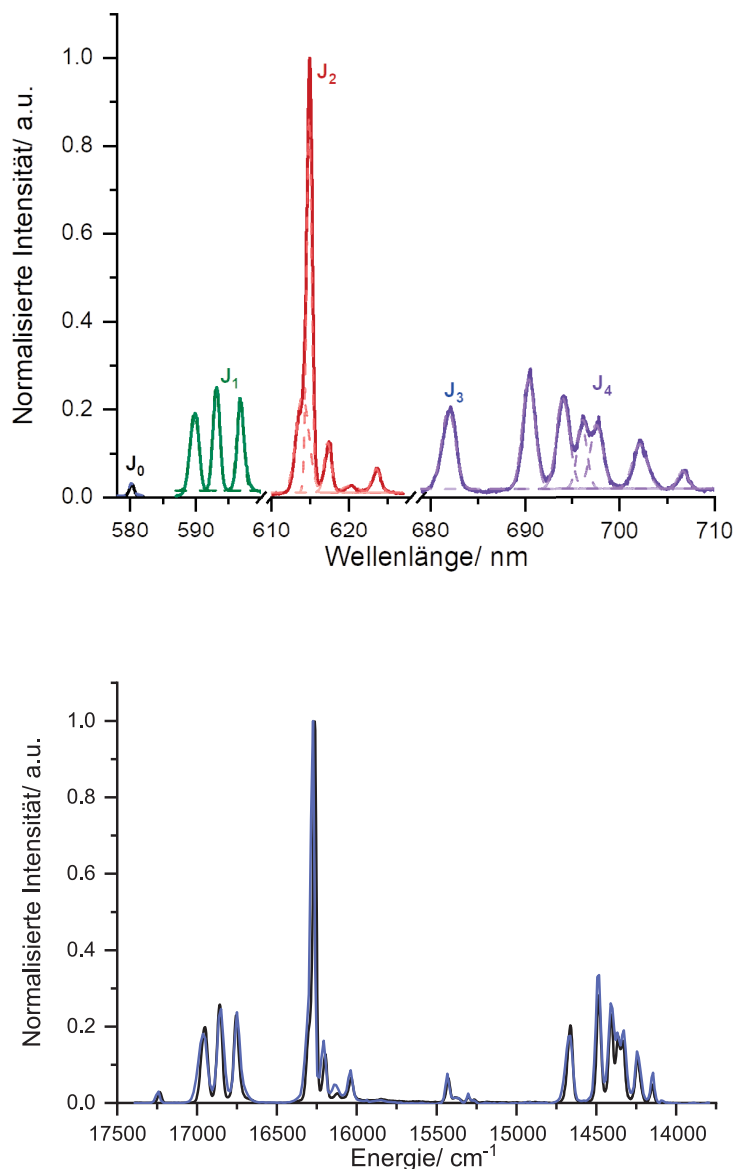


Abb. 5.6: oben: Vergrößerung der Hauptbanden des Emissionsspektrums ($\lambda_{exc} = 313$ nm) von $[\text{EuL}^1]\text{CF}_3\text{CO}_2$ in EtOH/MeOH (4:1) bei 77 K und deren Dekonvolution zu Gauss-Kurven; unten: Vergleich der Emissionsspektren ($\lambda_{exc} = 313$ nm) von $[\text{EuL}^1]\text{CF}_3\text{CO}_2$ in Festphase (schwarz) und in EtOH/MeOH (4:1) (blau) bei 77 K.

Im Vergleich mit dem Emissionsspektrum in der Festphase bei 77 K ist klar erkennbar, dass beide Spektren die gleichen Merkmale aufweisen (**Abb. 5.6**, unten). Auch dies zeigt, dass in Festphase sowie in Lösung kaum strukturelle Unterschiede zu verzeichnen sind. Durch die relativen Intensitäten der ${}^7F \leftarrow {}^5D_0$ Übergänge, welche durch

Integration der den einzelnen Übergängen zugehörigen Emissionen im Spektrum erhalten werden, sind weitere Aussagen über die Kristallfeldaufspaltung möglich.^[242] Im Falle des EuL^1 -Komplexes weist das Emissionsspektrum in Lösung Intensitäten im Verhältnis 0.03:1:1.48:0.11:2.03 auf, während für die Festphase ein Verhältnis von 0.03:1:1.44:0.13:2.07 erhalten wird (magnetischer Dipolübergang ${}^7\text{F}_1 \leftarrow {}^5\text{D}_0$ als interne Referenz). Die Ähnlichkeit der Intensitätsverhältnisse bestätigt abermals den Erhalt der Symmetrie des Komplexes in Lösung. Den Hauptbeitrag der Emissionsfläche macht, wie deutlich an den Intensitäten zu erkennen ist, der ${}^7\text{F}_4 \leftarrow {}^5\text{D}_0$ Übergang aus. Dieser Übergang ist bei zentrosymmetrischen Verbindungen schwach und erfährt erst bei Komplexen mit geringeren Symmetrien ($< \text{D}_{4d}$) eine Intensitätssteigerung. Der ${}^7\text{F}_2 \leftarrow {}^5\text{D}_0$ Übergang hingegen folgt einem umgekehrten Trend, wodurch das Intensitätsverhältnis dieser beiden Übergänge oftmals als Indikator für den Vergleich von Symmetrien verschiedener Eu^{III} -Komplexe dient. In diesem Fall weisen die Werte von 0.73 (Lösung) und 0.70 (Festphase) auf eine geringe Symmetrie des untersuchten Komplexes hin.^[230] Im Vergleich zu TACN-^[124,243] und Pyclyen-^[123] (Abb. 5.8) basierten Komplexen, welche ideale C_{2v} bzw. C_3 Symmetrie aufweisen, werden wesentlich niedrigere Werte erhalten. Somit ist davon auszugehen, dass der EuL^1 -Komplex eine Koordinationssphäre geringer Symmetrie aufweist, was darauf hindeutet, dass die Koordinationsgeometrie eher der Muffin-Form entspricht.

Für den entsprechenden YbL^1 -Komplex wurden ähnliche Untersuchungen durchgeführt. Das Spektrum bei Raumtemperatur enthielt die für den ${}^2\text{F}_{7/2} \leftarrow {}^2\text{F}_{5/2}$ Übergang charakteristische Linienemission im Wellenlängenbereich von 900-1100 nm. Bei niedriger Temperatur konnten diese Banden definierter aufgelöst werden (Abb. 5.7). Der Verlust der sogenannten 'hot bands' bei ~ 950 nm bei tiefen Temperaturen ist klar erkennbar und die vier Sublevel der Kramers ${}^5\text{F}_{5/2}$ Zustände bei 10,225, 10,050, 9,900 und 9,775 cm^{-1} sind gut unterscheidbar. Eine breite Aufspaltung der Kramers Zustände konnte in der Literatur Komplexen geringer Symmetrie zugeordnet werden.^[244,245] Im Falle von YbL^1 beläuft sich die Gesamtaufspaltung der Zustände auf 428 cm^{-1} in Lösung bzw. 438 cm^{-1} im Feststoff (vgl. Abb 5.7 unten). Die Ähnlichkeit dieser beiden Werte lässt auch hier auf den Erhalt der Struktur beim Lösen des Komplexes schließen. Außerdem ist die Aufspaltung höher als bei Komplexen mit D_{3h} Symmetrie ($\sim 350 \text{ cm}^{-1}$ ^[246,247]), jedoch aber kleiner als bei Beispielen mit D_{4h} ($\sim 525 \text{ cm}^{-1}$ ^[244] [248-251]), reiner C_2 ($\sim 670 \text{ cm}^{-1}$ ^[229]) oder wirklich niedrigsymmetrischen Strukturen mit Werten von über 800 cm^{-1} .^[252,253] Diese Ergebnisse deuten auf eine C_{4v} -symmetrische Struktur des Yb^{III} -Komplexes und bekräftigen somit die durchgeführte Shape Analyse und die daraus erhaltene verkappte sphärisch antiprismatische Koordinationssphäre.

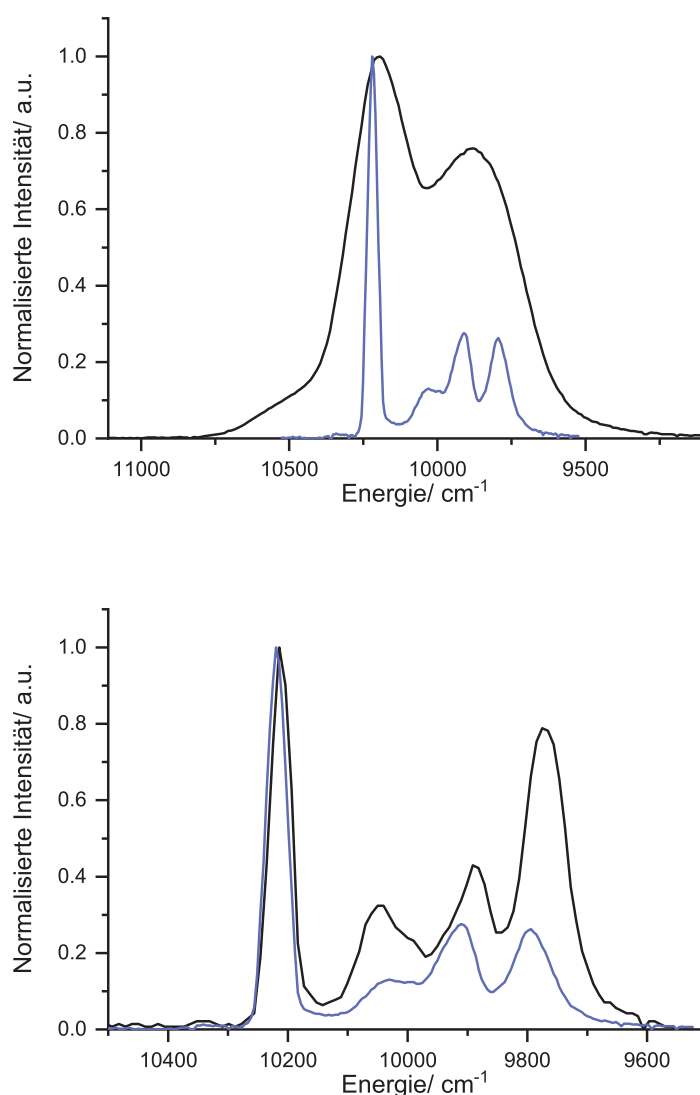


Abb. 5.7: Oben: Emissionsspektrum ($\lambda_{exc} = 313$ nm) von $[\text{YbL}^1]\text{NO}_3$ in wässriger Lösung und bei Raumtemperatur (schwarz) sowie in EtOH/MeOH (4:1) bei 77 K (blau); unten: Vergleich der Emissionsspektren ($\lambda_{exc} = 313$ nm) von $[\text{YbL}^1]\text{NO}_3$ in EtOH/MeOH (4:1) (blau) und in Festphase (schwarz) bei 77 K.

In **Tabelle 5.2** sind die photophysikalischen Daten der Eu^{III} und Tb^{III} -Komplexe von L^1 Werten aus der Literatur gegenüber gestellt. Die Quantenausbeute des EuL^1 -Komplexes ist vergleichbar mit den in der Literatur gefundenen Werten.^[93,125,128,224] Lediglich **Eu54** weist eine höhere Quantenausbeute, als der hier untersuchte Komplex auf. Mit den Lebensdauern verhält es sich ähnlich, hier gehört EuL^1 mit 1.51 ms zu denjenigen Komplexen mit der höchsten Lumineszenzlebensdauer. Dies ist unter anderem auf die Hydratationszahl von 0 zurückzuführen. Das, dem Liganden L^1 ähnliche, Bispidin B^1 beispielsweise hat einen q-Wert von 1 und eine um ca. 1 ms verkürzte Lebensdauer, die auf die Multiphonon-Relaxation des koordinierten Wassers zurückzuführen ist. Wird

der TbL^1 -Komplex betrachtet, so ergibt sich ebenfalls eine Erhöhung der Lebensdauer um ca. 1 ms gegenüber dem Komplex mit B^1 . Im Vergleich mit anderen Komplexen ist die Lebensdauer jedoch im Mittelfeld anzusiedeln. Auf der anderen Seite ist die Quantenausbeute bemerkenswert hoch und übersteigt sogar die des $\text{Tb}(\mathbf{51})_2$ -Komplexes von Petoud *et al.*.

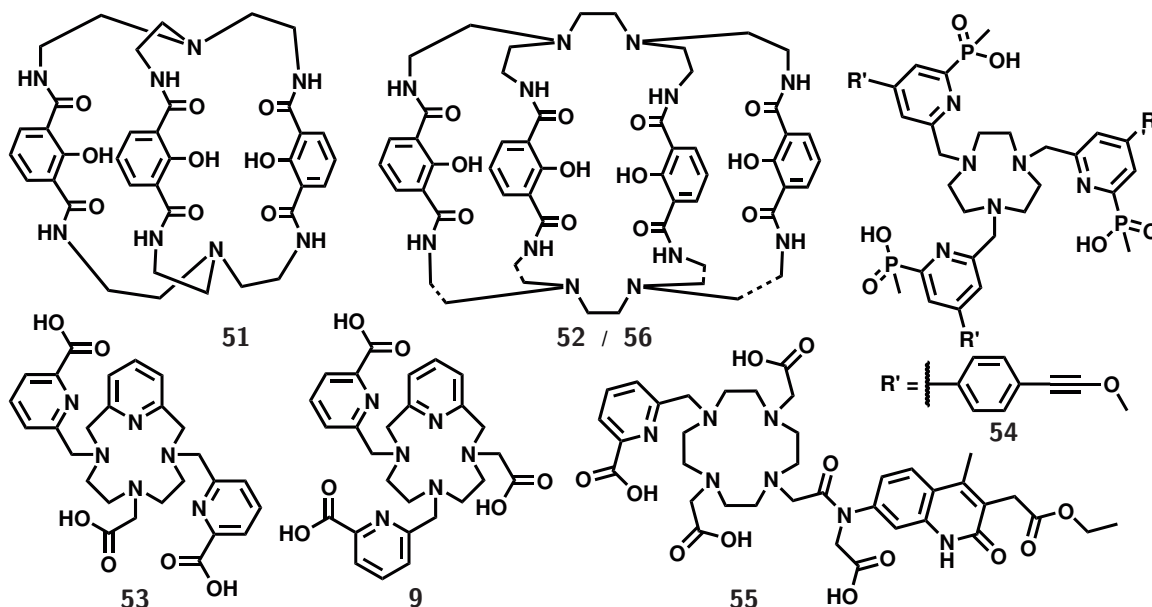
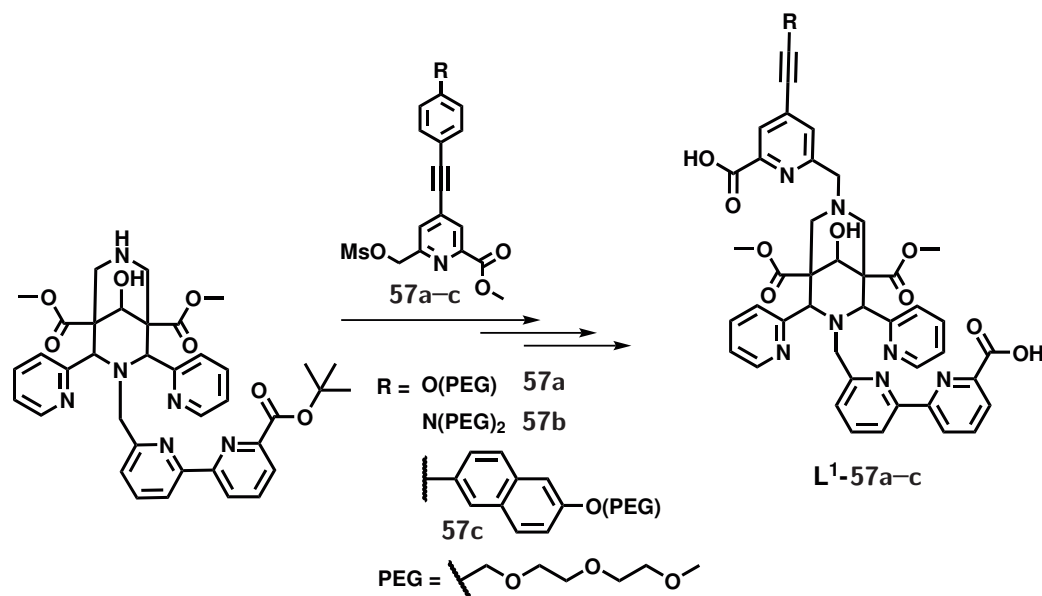


Abb. 5.8: Erwähnte Liganden. [125,128,224,254,255]

Tabelle 5.2: Ausgewählte photophysikalische Daten von Komplexen der in Abb. 5.8 gezeigten Liganden in wässriger Lösung.

Komplex	Φ (%)	$\tau_{\text{H}_2\text{O}}$ (μs)	q	Ref.
EuL^1	35	1,510	0	-
EuB^1	-	580	1	[93]
$\text{Eu}(\mathbf{51})_2$	6	-	-	[224]
$\text{Eu}\mathbf{53}$	23	980	0.4	[128]
$\text{Eu}\mathbf{9}$	38	1,520	-0.1	[128]
$\text{Eu}\mathbf{54}$	54	1,000	0	[125]
TbL^1	68	1,950	0	-
TbB^1	-	980	1.1	[93]
$\text{Tb}(\mathbf{51})_2$	61	-	-	[224]
$\text{Tb}(\mathbf{52})$	59	-	-	[224]
$\text{Tb}\mathbf{55}$	45	1,831	0	[254]
$\text{Tb}\mathbf{56}$	50	2,450	-	[255]

Zusammenfassend wurde mit dem Liganden L^1 eine ideale Antenne gefunden, die Lanthanoid-Komplexe bildet, welche über hohe Lebensdauern und Quantenausbeuten verfügen. Die zum Liganden B^1 zusätzliche Koordinationsstelle unterdrückt die Koordination von Wasser in Lösung und dadurch die strahlungsfreie Relaxation. Um nun die LnL^1 -Komplexe als sogenannte *two-photon luminescent lanthanide bioprobes* (2P-LLBs) anzuwenden, müssen diese eine Reihe an Anforderungen erfüllen. Neben der vollständig gesättigten Koordinationssphäre, welche mit dem Liganden L^1 erreicht wird, ist die Antenne so zu designen, dass der Anregungswellenbereich der ein-Photonen und zwei-Photonen Absorption im Bereich konventioneller Laser liegt. Diese Laser strahlen mit Wellenlängen $700 \text{ nm} < \lambda < 900 \text{ nm}$, womit sich eine Mindestanregungswellenlänge von $\lambda_{exc} > 350 \text{ nm}$ ergibt.^[122] Mit $\lambda_{exc} = 310 \text{ nm}$ ist die Anregungswellenlänge der LnL^1 -Komplexe für die direkte Anwendung zu klein. Durch eine Erweiterung des π -Systems mit sogenannten intra-Ligand Charge Transfer (iLCT)-Antennen, lässt sich eine Rotverschiebung der Absorptionswellenlänge erreichen.^[122,125,136,138,256] Um den Anregungswellenlängenbereich des Liganden L^1 in das notwendige Fenster zu verschieben, bietet eine Einführung dieser Antennen eine vielversprechende Möglichkeit. Durch die modulare Synthese ist es einfach die unfunctionalisierte Picolinsäure **27** mit einem funktionalisierten Baustein **57a-c** zu ersetzen. Der entscheidende Schritt der Synthese zu den Liganden L^1 -**57a-c** ist in **Schema 5.1** abgebildet. Es ist geplant, entsprechende Synthesen im Anschluss an diese Arbeit durchzuführen.



Schema 5.1: Synthese der mit iLCT-Antenne versehenen Liganden L^1 -**57a-c**.

Neben photophysikalisch aktiven Vertretern der Ln^{III} -Ionen, wie sie in diesem Kapitel zu finden sind, bietet sich durch Variation des Lanthanoidions eine große Breite an Anwendungsgebieten, wie beispielsweise die Anwendung in Einzelmolekülmagneten.^[108] Eine nähere Betrachtung einiger LnL^1 -Komplexe ($Ln = \text{Ce}^{III}, \text{Dy}^{III}, \text{Ho}^{III}, \text{Er}^{III}$) hinsichtlich ihres magnetischen Charakters ist im nächsten Kapitel gegeben.

5.2 Untersuchung des molekularen Magnetismus²

Die Möglichkeit einzelmolekülmagnetisches Verhalten (englisch: *single molecule magnet*, SMM) mit lediglich einem Lanthanoid-Ion zu erhalten wurde das erste mal mit einem Phtalocyaninato-Doppeldecker-Komplex des Dy^{III} gezeigt.^[145] Ln^{III}-Komplexe, die SMM-Verhalten aufweisen, besitzen eine stark erhöhte axiale magnetische Anisotropie, welche aus dem Ligandenfeld, welches das Metallion umgibt, hervorgeht.^[109] Das in **Kapitel 4.1.1** beschriebene und in **Abb. 4.5** dargestellte Koordinationspolyeder der LnL¹-Komplexe (CSAPR), wird häufig in Zusammenhang mit Einzelmolekülmagneten in Verbindung gebracht.^[108] Außerdem ist eine solche Koordination aufgrund der Symmetrie (C_{4v}) ideal dafür, die oblate Form hoch anisotroper Lanthanoidionen mit minimaler Wechselwirkung zu komplexieren, was für ausgeprägtes einzelmolekülmagnetische Verhalten erwünscht ist und Anwendung findet.^[257,258] Durch die lediglich leichte Verzerrung des Koordinationspolyeders in den Kristallstrukturen der gezeigten Komplexe, lag es nahe die Darstellung von Komplexen mit relevanten Ln^{III}-Ionen und deren magnetische Untersuchungen in Betracht zu ziehen. Im Rahmen der Bachelorarbeit von Finn Plyn wurden deshalb die Metallkomplexe (Ce^{III}, Dy^{III}, Ho^{III}, Er^{III}) des Liganden L¹ synthetisiert und die magnetischen Eigenschaften der Komplexe untersucht. Hierfür wurden mit einem *magnetic properties measurement system* (MPMS) Messungen am Kirchhoff-Institut für Physik der Universität Heidelberg vom Arbeitskreis Klingeler durchgeführt und ausgewertet. Die Magnetisierung der gepulverten Proben wurde mittels *vibrating sample magnetometry* (VSM) im Bereich von 1.8-400 K bei einem Feld von 0.1 T gemessen, die magnetische molare Suszeptibilität χ_M bestimmt und daraufhin $\chi_M \cdot T$ gegen die Temperatur aufgetragen (**Abb. 5.9**). Die aufgenommenen und ausgewerteten Rohdaten weisen ab ca. 300 K für alle drei gemessenen Proben Signalrauschen auf. Um dieses Verhalten zu untersuchen, wurde von drei Proben eine thermogravimetrische Analyse (TGA) durchgeführt. Aufgrund des Mangels an Substanz, wurde dabei auf die Untersuchung des DyL¹-Komplexes verzichtet. Es zeigte sich ein Massenverlust zwischen 300 und 340 K, welcher dem eines Wassermoleküls zugeordnet werden konnte (**Tabelle 5.3**). Der Temperaturbereich des Wasserverlustes stimmt gut mit dem des Signalrauschens überein, wodurch dieses auf eine Umordnung der Probe durch Entweichen des Wassers bei erhöhter Temperatur zurückgeführt werden kann. Weiter tritt ausschließlich für den untersuchten Dysprosium Komplex (schwarze Kurve, **Abb. 5.9**) eine magnetische Sättigung bei hoher Temperatur auf.

²Dieses Kapitel ist teilweise aus folgender Publikation übernommen: P. Cieslik, P. Comba, W. Hergert, R. Klingeler, G. F. P. Plyn, L. Spillecke, G. Velmurogan, Molecular magnetic properties of a dysprosium(III) complex coordinated to a nonadentate bispidine ligand, *submitted manuscript*.

Tabelle 5.3: Durch TGA bestimmte Massenverluste der $[\text{LnL}^1]\text{CF}_3\text{CO}_2$ Komplexe ($\text{Ln} = \text{Ce}^{\text{III}}, \text{Ho}^{\text{III}}, \text{Er}^{\text{III}}$) sowie theoretischer Massenverlust eines Wassermoleküls.

	Δm_{exp} (%)	Δm_{theo} (%)
$[\text{CeL}^1]\text{CF}_3\text{CO}_2$	1.65(10)	1.70
$[\text{HoL}^1]\text{CF}_3\text{CO}_2$	1.78(10)	1.61
$[\text{ErL}^1]\text{CF}_3\text{CO}_2$	1.82(10)	1.69

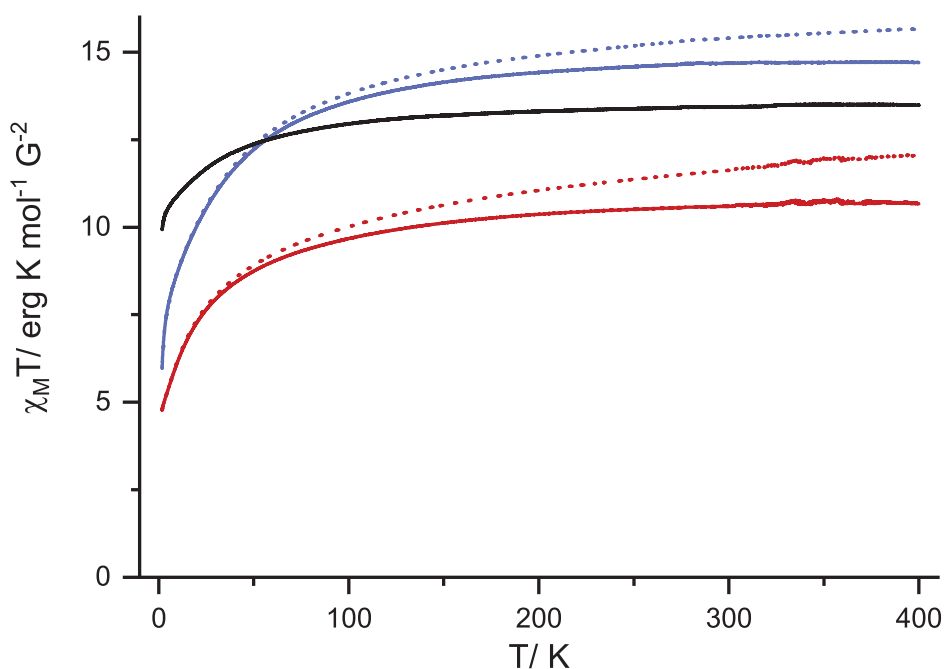


Abb. 5.9: Auftragung der molaren Suszeptibilität $\chi_M \cdot T$ gegen die Temperatur von $[\text{DyL}^1]\text{OTf}$ (schwarz), $[\text{ErL}^1]\text{CF}_3\text{CO}_2$ (rot) und $[\text{HoL}^1]\text{CF}_3\text{CO}_2$ (blau) mit und ohne (gepunktet) Einbezug des paramagnetischen Offsets.

Der Wert von $\chi_M \cdot T$ bei Raumtemperatur von $[\text{DyL}^1]\text{OTf}$ ist mit $13.28 \frac{\text{erg} \cdot \text{K}}{\text{mol} \cdot \text{G}^2}$ nahe dem theoretisch vorhergesagten Wert für eine ${}^6\text{H}_{15/2}$ Konfiguration mit $g_J = \frac{4}{3}$ ($\chi_M \cdot T = 14.17 \frac{\text{erg} \cdot \text{K}}{\text{mol} \cdot \text{G}^2}$)^[259] und ist in guter Übereinstimmung mit zuvor bestimmten Werten von einkernigen Dy-Komplexen.^[260–262] Bei abnehmender Temperatur ergibt sich eine leichte Abnahme der Werte für $\chi_M \cdot T$ bis zu einer Temperatur von 100 K, welche der Depopulation energetisch höher liegender Multipletts sowie der Zeeman-Aufspaltung durch das externe Magnetfeld zuzuschreiben ist. Unterhalb von 100 K ergibt sich eine starke Abnahme, welche bei $T = 1.8 \text{ K}$ mit einem Wert von $9.91 \frac{\text{erg} \cdot \text{K}}{\text{mol} \cdot \text{G}^2}$ ein Minimum erreicht, welche auf die magnetische Anisotropie zurückzuführen ist. Die unvollständige magnetische Sättigung des Holmium und des Erbium Komplexes lässt sich lediglich durch temperaturunabhängige paramagnetische Beiträge, wie beispielsweise ferromagnetische Verunreinigungen in den Proben, erklären. Diese Beiträge

wurden durch Einbeziehen eines abgeschätzten temperaturunabhängigen Korrekturfaktors $\chi_0 > 0$ bereinigt. Es ergeben sich Faktoren von $\chi_{0,M} = 3.43 \cdot 10^{-3} \frac{\text{emu}}{\text{mol} \cdot \text{Oe}}$ für EuL^1 und $\chi_{0,M} = 2.39 \cdot 10^{-3} \frac{\text{emu}}{\text{mol} \cdot \text{Oe}}$ für HoL^1 . Da eine Analyse mittels HR-ICP-MS keine Auskunft über das ausreichende Vorhandensein von metallischen Verunreinigungen in den Proben ergab, wird auf eine weitere Diskussion von $[\text{ErL}^1]\text{CF}_3\text{CO}_2$ und $[\text{HoL}^1]\text{CF}_3\text{CO}_2$ verzichtet. Für alle Komplexe wurden zusätzlich Messungen der Magnetisierung gegen das magnetische Feld bei tiefen Temperaturen durchgeführt (**Abb. A.108**), wobei ein magnetisches Feld bis zu einer Stärke von $70 \cdot 10^3$ Oe auf- und wieder abgebaut wurde. Eine magnetische Sättigung der HoL^1 und ErL^1 -Komplexe blieb hier ebenfalls aus. Für $[\text{DyL}^1]\text{OTf}$ (**Abb. 5.10**) nimmt die Magnetisierung bei 1.8 K bis zu einem Feld von 1 T stark zu, bevor diese in einem Plateau mit einem Wert von $4.5 \mu_B$ pro Molekül endet. Dieser Wert ist im Gegensatz zum theoretisch berechneten Wert eines Grundzustandes mit $m_J = \frac{15}{2}$ ($10 \mu_B$ pro Molekül) wesentlich geringer. Eine mögliche Erklärung bieten niedrig liegende angeregte Zustände, welche einen starken Einfluss auf die Anisotropie nehmen.^[263,264] Zusätzlich wird bei einer Temperatur von 1.8 K eine Hysterese des magnetischen Moments beobachtet, welche jedoch nicht über die Umkehrung der Ausrichtung des Feldes aufrechterhalten wird. Dieser Befund war Grund genug den DyL^1 -Komplex weiter auf seine SMM-Eigenschaften mittels ac-SQUID zu untersuchen.

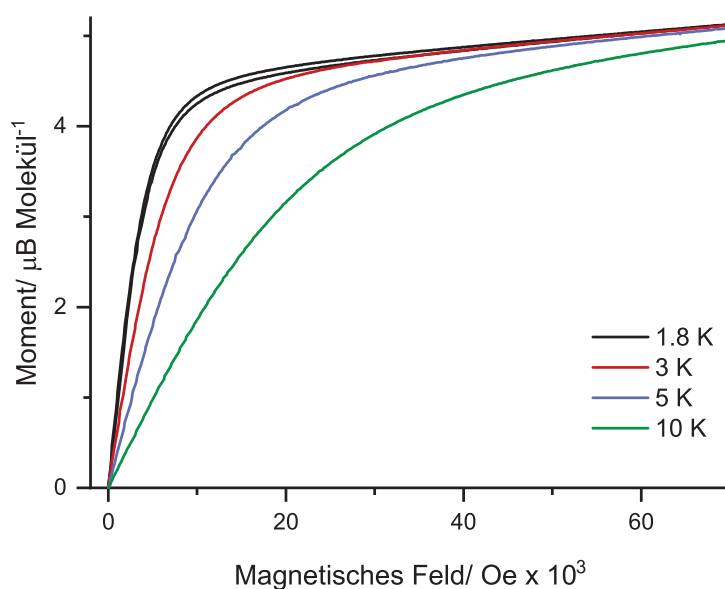


Abb. 5.10: Auftragung des magnetischen Momentes von $[\text{DyL}^1]\text{OTf}$ gegen das Feld bei verschiedenen Temperaturen.

Zur Bestimmung der Relaxationszeiten und daraus folgend der Anisotropiebarriere U_{eff} , wurden für DyL^1 ac-SQUID Messungen durchgeführt. Hierfür wurde die Probe bei verschiedenen tiefen Temperaturen in ein alternierendes Feld von 5 Oe mit einem

extern angelegten Feld von 0.1 T gebracht und aus den erhaltenen Rohdaten die *out-of-phase* Komponente der ac-Suszeptibilität bestimmt. Diese lässt wiederum auf die Energiebarriere für die Umkehrung des Moments schließen. Wird die zweite Ableitung der magnetischen Suszeptibilität χ'' gegen die Frequenz f des alternierenden Feldes aufgetragen (**Abb. 5.11**), ist mithilfe von Gleichung (5.2)

$$\tau = \frac{1}{2\pi f} \quad (5.2)$$

auf die Relaxationszeiten τ zu schließen. Wird der natürliche Logarithmus dieser Relaxationszeiten anschließend gegen die reziproke Temperatur aufgetragen (**Abb. 5.12**), ist es möglich mit dem Arrhenius-Gesetz die effektive Barriere U_{eff} mittels Gleichung (5.3)

$$\tau = \tau_0 \cdot \exp\left(\frac{U_{eff}}{k_B T}\right) \quad (5.3)$$

zu berechnen, wobei τ_0 einem präexponentiellen Faktor abhängig von der Umgebung der individuellen Moleküle entspricht.

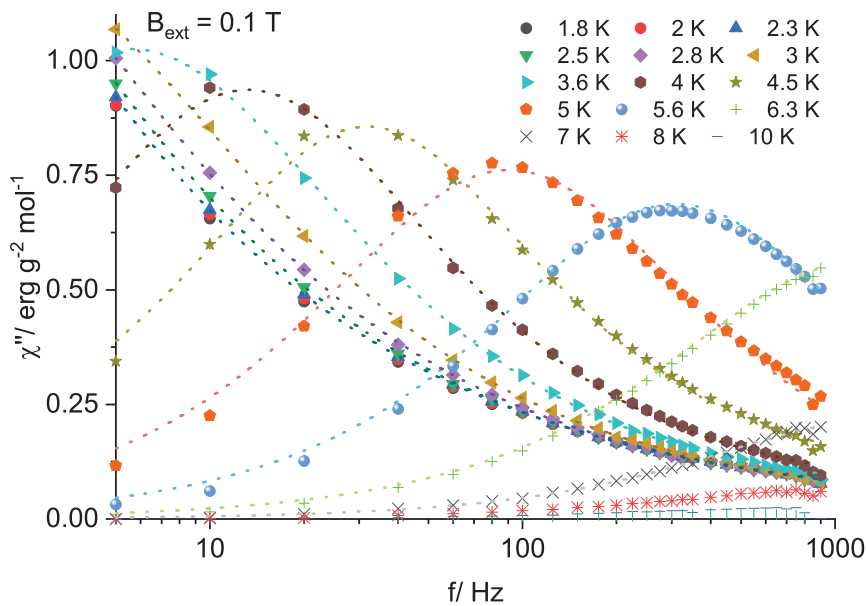


Abb. 5.11: Frequenzabhängigkeit der *out-of-phase* Komponente χ'' der ac Suszeptibilität von $[\text{DyL}^1]\text{OTf}$ in einem externen Feld von 0.1 T.

Aus dem Arrhenius-Plot sind zwei lineare Bereiche ersichtlich, welche durch einen Knick bei ca. 4 K getrennt sind. Mithilfe von Gleichung (5.3) wurden aus **Abb. 5.12** zwei unterschiedliche Barrieren, mit $U_{eff,1} = 22.1 \text{ cm}^{-1}$ (31.8 K) und $U_{eff,2} = 46.0 \text{ cm}^{-1}$ (66.2 K), bestimmt. Die unterschiedlichen Energien sind z.B. durch das Vorhandensein von zwei verschiedenen QTM-Pfaden zwischen den Kramers Multipletts erklärbar. Eine andere mögliche Erklärung bietet die Besetzung von höherliegenden Stark-Niveaus, was zum

allgemeinen Absenken der effektiven Barriere führt. Wichtig zu erwähnen ist, dass zero-field ac-SQUID Messungen keinerlei Barrieren aufzeigten. Dies ist auf einen effektiven QTM-Mechanismus zurückzuführen, hervorgerufen durch das recht schwache axiale Ligandenfeld und die allgemein niedrige Symmetrie des Dy^{III}-Komplexes. Aus der durch die koordinierenden Sauerstoffatome verursachten transversalen Anisotropie ergibt sich ein nicht zu vernachlässigbarer Beitrag zur Mischung der m_J Energiezustände. Durch das Anlegen eines äußeren Magnetfeldes werden diese Energiezustände gegeneinander verschoben und das QTM dadurch weitestgehend unterdrückt, sodass es sich um einen field induced SMM handelt.^[265] Quantenchemische Rechnungen mittels DFT und MOLCAS für den DyL¹-Komplex (durchgeführt von Dr. Gunasekaran Velmurugan) zeigen eine Energiebarriere von $U_{calc} = 43.5 \text{ cm}^{-1}$ zwischen dem Grund- und dem ersten angeregten Kramers-Dubletts, die einen vorwiegend axialen Charakter aufweisen (Tabelle 5.4) und ist in guter Übereinstimmung mit dem experimentell ermittelten Wert von $U_{eff,2} = 46.0 \text{ cm}^{-1}$.

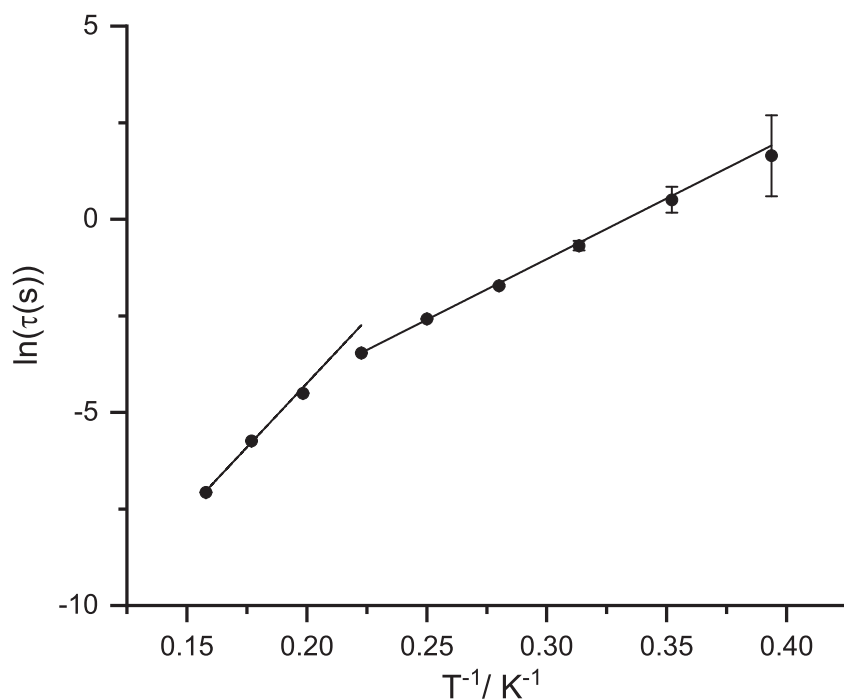


Abb. 5.12: Natürlicher Logarithmus der bestimmten Relaxationszeiten bei 0.1 T gegen die reziproke Temperatur und Arrhenius-Plot derselben.

In diesem Kapitel wurden erste magnetische Messungen an Lanthanoid-Bispidin-Komplexen durchgeführt. Es zeigt sich, dass tatsächlich für den DyL¹ eine für SMM typische magnetische Hysterese beobachtet wird, die Anlass zu weiteren Untersuchungen gegeben hat. Obwohl keine Energiebarriere in den *zero-field* ac-SQUID Messungen beobachtet werden konnte, zeigt der Komplex *field-on* SMM Verhalten und somit,

dass SMMs mit derartigen Bispidinliganden möglich sind. Das Ausbleiben einer anhaltender Magnetisierung ist auf das schwache axiale Ligandenfeld zurückzuführen, welches aufgrund der Sauerstoff-Donoren entsteht, welche teilweise in der äquatorialen Ebene liegen. Die MOLCAS Rechnungen sind in guter Übereinstimmung und fungieren somit als Werkzeug für die Ligandenoptimierung. Hierbei werden aktuell die magnetischen Eigenschaften einer Reihe an Dy^{III}- und Tb^{III}-Bispidin-Komplexen mit Liganden, welche lediglich einen Sauerstoff-Donor besitzen und wodurch eine Schwächung des äquatorialen Beitrags zum Ligandenfeld zu erwarten ist, berechnet. Von weiterführenden Untersuchungen der SMM Eigenschaften mit dem Liganden **L**¹ wird aufgrund der eben genannten Gründe in Zukunft abgesehen. Erste Ergebnisse zeigen aber, dass sich durch Austausch des Bipyridin-Carboxylats an N3 durch ein Terpyridin (**Abb. 5.13**) eine starke Erhöhung der Energiebarriere zum ersten angeregten Zustand des resultierenden Dy^{III}-Komplexes berechnet ($U_{calc} = 191 \text{ cm}^{-1}$ (275 K)). Der Grundzustand weist zudem im Vergleich zu Dy**L**¹ eine reine axiale Anisotropie ($g_{xx} \approx g_{yy} \approx 0$) mit relativ hohen Werten für den g_{zz} -Tensor (19.8) auf (**Tabelle 5.4**). Ein experimenteller Ansatz zur Evaluation des Komplexes soll in zukünftigen Studien erfolgen.

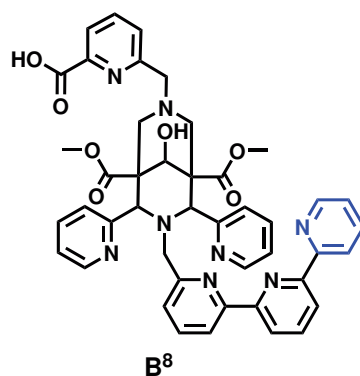


Abb. 5.13: Struktur des Liganden **B**⁸. Die zum Ligand **L**¹ abweichende Donorgruppe ist blau gekennzeichnet.

Tabelle 5.4: Berechnete Energien und g-Tensoren des Grund- und ersten angeregten Zustands der Kramers Dupletts (KD) von Dy**L**¹ und Dy**B**⁸ sowie Abweichung von der Magnetisierungsachse des ersten KD (CASSCF+RASSI-SO).

	Energie (cm^{-1})	g_{xx}	g_{yy}	g_{zz}	θ
Dy L ¹	0	0.0904	0.2396	18.0929	
	43.5	1.1313	1.4128	14.8731	49.7
Dy B ⁸	0	0.0102	0.0181	19.7937	
	191.5	0.2880	0.3201	16.8686	6.94

5.3 Zusammenfassung und Ausblick

Vier LnL¹-Komplexe (Ln = Eu^{III}, Tb^{III}, Yb^{III}, Gd^{III}) wurden bezüglich ihrer photophysikalischen Eigenschaften untersucht und ihre Tauglichkeit als 2P-LLB diskutiert. Die photophysikalischen Daten deuten auf einen Erhalt der Symmetrie beim Lösen der Komplexe hin und bestätigen damit die in Festphase erhaltenen Strukturen der Komplexe, bei welchen eine vollständig gesättigte Koordinationssphäre der Zentralatome zu erkennen ist. In Lösung wird daher eine Hydratationsnummer von $q = 0$ sowohl für den Eu^{III} als auch den Tb^{III}-Komplex beobachtet. Zudem besitzen die Komplexe hohe Quantenausbeuten ($\Phi = 35\%$ (Eu), $\Phi = 69\%$ (Tb)), welche in Lösung und Festphase vergleichbar sind. Im Vergleich zu den entsprechenden B¹-Komplexen sind mit $\tau = 1.51$ ms (Eu) und $\tau = 1.95$ ms (Tb) außerdem erhöhte Lebensdauern festzustellen. Durch die Abhängigkeit der Eu^{III} und Yb^{III} Niveaus von der ersten Koordinationssphäre wurde ein tieferer Einblick in die Struktur in Lösung erhalten. Es stellt sich heraus, dass die Symmetrie des YbL¹-Komplexes der des ermittelten Koordinationspolyeders entspricht (C_{4v}), jedoch wurde für EuL¹ eine niedrigere Symmetrie gefunden, die der MFF-Form der Koordinationsgeometrie entspricht, welche nach der CSAPR Geometrie das zweitähnlichste Polyeder darstellt. Trotz der vorteilhaften photophysikalischen Eigenschaften ist eine Anwendung der Komplexe als 2P-LLBs nur durch Einführung von iLCT-Antennen möglich. Von diesen wird eine Erhöhung des Extinktionskoeffizienten sowie eine Rotverschiebung der Anregungswellenlänge erwartet. Entsprechende Synthesen sind Ziel kommender Arbeiten.

Die magnetischen Untersuchungen der LnL¹-Komplexe (Ln = Dy^{III}, Er^{III}, Ho^{III}, Ce^{III}) zeigen, dass prinzipiell SMMs mit Bispidinen als Liganden möglich sind. Unter den untersuchten Komplexen findet sich mit DyL¹ ein Vertreter der *field-on* SMMs, dessen Energiebarriere theoretisch mit hoher Genauigkeit vorhergesagt werden konnte. Berechnungen mit voraussichtlich besser geeigneten Derivaten, welche mit lediglich einem Sauerstoff-Donor in äquatorialer Ebene auskommen, um durch eine Schwächung des äquatorialen Ligandenfeldes eine Erhöhung der effektiven Barriere zu erwirken und Relaxationsprozesse, wie QTM, zu unterdrücken belegen bereits, dass hierdurch eine Erhöhung der Barriere erwirkt werden kann. Eine experimentelle Evaluatation der Ergebnisse ist für zukünftige Studien geplant.

6 Mangan(II)-selektive Bispidinliganden

Die Synthese Mn^{II} -selektiver Liganden stellt die Forschung vor große Herausforderungen. Durch den großen Ionenradius und die sphärische Verteilung der fünf d-Elektronen, sind Mn^{II} -Komplexe oftmals labil und weisen gegenüber anderen Metallionen der ersten Übergangsmetallreihe mit die geringsten Stabilitäten auf.^[153] Für die Anwendung relevant, etwa in der Magnetresonanztomographie,^[266] ist dabei die Stabilität gegenüber Zn^{II} -Ionen, die in biologischen Systemen allgegenwärtig sind.^[267] Mit rigiden Liganden, die eine große Kavität aufweisen, ist ein langsamer Metallionenaustausch zu erwarten und somit eine Selektivität gegenüber Mn^{II} -Ionen. Bispidine, mit ihrer Modularität und etablierten Syntheseverfahren, bieten diese entscheidenden Vorteile.^[82,83,87] Mit penta- und hexadentaten Bispidinen wurde bereits gezeigt, dass diese nicht zwangsläufig der Irving-Williams Reihe gehorchen.^[204] Aus diesem Anlass wurden die heptadentaten Liganden L^4 ^[268] und L^5 sowie der octadentate Ligand L^6 entwickelt (Abb. 6.1).

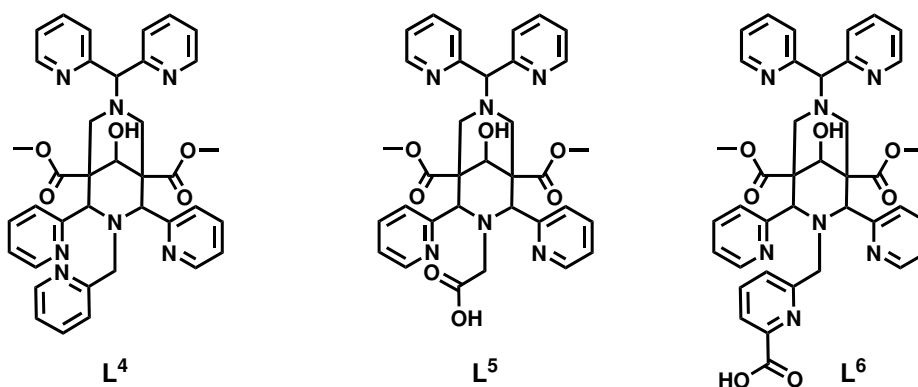
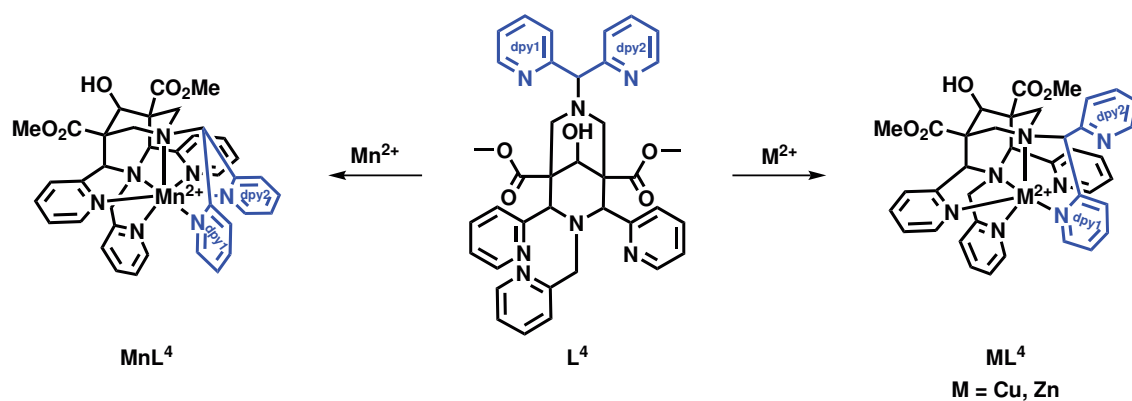


Abb. 6.1: Strukturen der Liganden L^4 - L^6 .

Diese Liganden sollen durch unterschiedliche Bindungsmodi die Möglichkeit bieten, die Irving-Williams Reihe zu überwinden. Zn^{II} -Ionen besitzen im Vergleich zu Mn^{II} -Ionen kleine Ionenradien und bevorzugen Koordinationszahlen von 4 - 6.^[269–271] Die Dipyridyl-Methyl-Gruppe stellt dabei ein Bindungsmotiv dar, welches, je nach Möglichkeit bzw. Metallion, eine monodentate, resultierend in einer sechsfach Koordination (Zn^{II} , Cu^{II}), oder bidentate Gruppe bereitstellt, resultierend in einer sieben-/achtfach Koordination (Mn^{II}). Aufgrund der unterschiedlichen Bindungsmodi sind, hervorgerufen durch den Chelateffekt, Unterschiede in den thermodynamischen Komplexstabilitäten zu erwarten. Eine schematische Darstellung der unterschiedlichen Koordinationsmodi am Beispiel des Liganden L^4 ist in **Schema 6.1** gegeben.

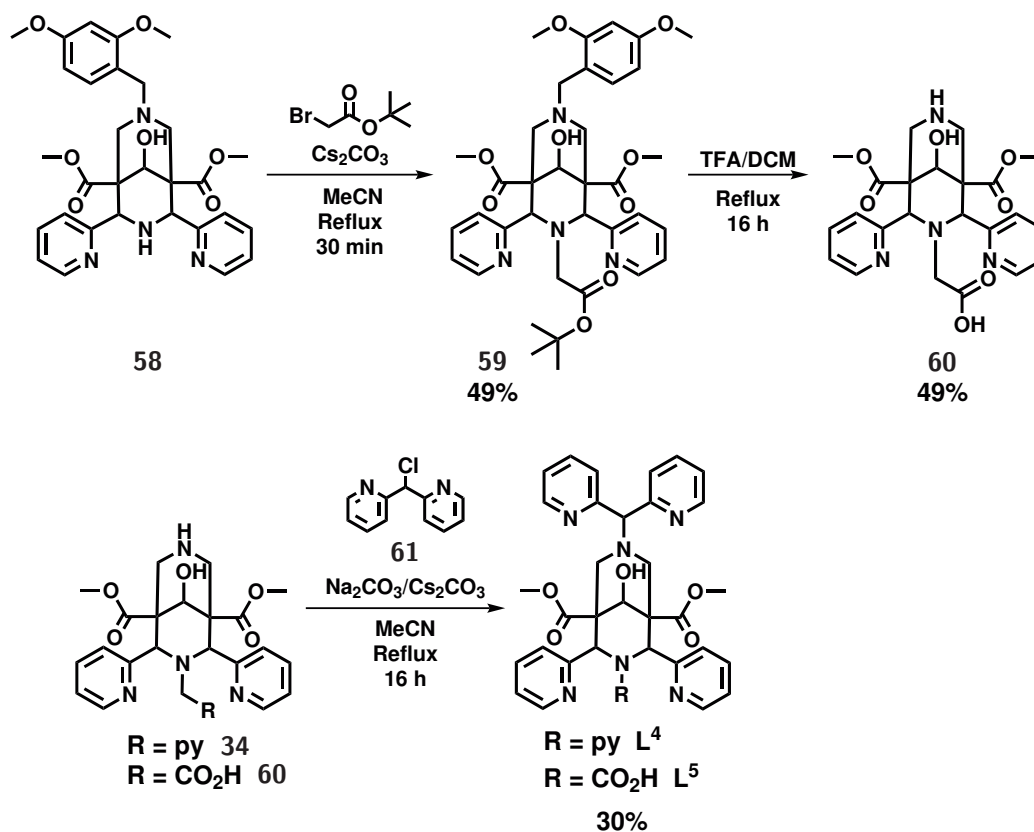


Schema 6.1: Schematische Darstellung der verschiedenen Bindungsmodi für Mn^{II} (N_7) bzw. Zn^{II} und Cu^{II} (N_6) am Beispiel von Ligand L^4 . Die für die unterschiedliche Bindung des Liganden verantwortliche Dipyrrolyl-Methyl-Gruppe ist blau dargestellt.

Neben der Komplexchemie mit Mn^{II} , werden vor allem die thermodynamische und kinetische Stabilität sowie Transmetallierungseigenschaften der Mn^{II} -Komplexe mithilfe unterschiedlicher Methoden untersucht, um anschließend auf die Anwendbarkeit in der Medizintechnik zu schließen.

6.1 Synthese und Charakterisierung heptadentater Liganden und ihrer Komplexe

Die heptadentaten Liganden L^4 und L^5 unterscheiden sich in der an N3 befindlichen funktionellen Gruppe. Während L^4 eine Methylpyridyl-Gruppe aufweist, erhöht die Acetyl-Gruppe des Liganden L^5 dessen Löslichkeit in Wasser, welche für die physiologische Anwendung gegeben sein muss. Die Synthese des Liganden L^4 (Schema 6.1) bediente sich einer zum hexadentaten Analogon modifizierten Syntheseroute.^[90,268] Ausgehend vom Bispidin-Fragment **34**,^[80,208] welches bereits für die Synthese von L^2 verwendet wurde, wird mithilfe des in zwei Syntheseschritten dargestellten Di(2-pyridyl)methylchlorid **61**,^[90] durch basenmedierte Alkylierung in MeCN, nach Kristallisation aus Aceton der Ligand L^4 in 30% Ausbeute erhalten.^[268] L^5 (Schema 6.1) wurde ausgehend von Bispidin **58** dargestellt, welches zuvor nach Literaturvorschrift in einer dreistufigen Synthese dargestellt wurde.^[78,80] Zunächst wurde eine mit Cs_2CO_3 basenmedierte Alkylierung des sekundären Amins (N3) mit Bromessigsäure-*tert*-butylester zum Bispidin **59** durchgeführt. Durch Kristallisation aus EtOH wurde der N7-geschützte Ligandenbaustein in 49 % Ausbeute erhalten. Anschließend wurden die Schutzgruppe am Amin (N7) und die *t*Bu-Gruppe mithilfe von TFA entfernt. Eine Reinigung erfolgte ebenfalls durch Kristallisation aus EtOH, sodass **60** in 49 % Ausbeute erhalten wurde.



Schema 6.2: Syntheseweg zu den Liganden L^4 ^[268] und L^5 .

Im letzten Schritt wurde der Ligand L^5 ebenfalls durch Alkylierung mit Di(2-pyridyl)methylchlorid **61** erhalten. Der Ligand wurde mittels Säulenchromatographie (C_{18} -SiO₂, 100 % H₂O (0.1 % HCO₂H) → 70 % MeOH) gereinigt und in 30% Ausbeute erhalten. Die Charakterisierung beider Liganden erfolgte mittels NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und Elementaranalyse. Durch Ether-Diffusion in methanolische Lösung wurden von L^4 Kristalle für die Röntgeneinkristallstrukturanalyse erhalten. Die molekulare Struktur des Liganden im Festkörper ist in **Abb. 6.2** gezeigt. Der Ligand nimmt, trotz des großen Dipyridyl-Restes an N7, die chair-chair Konformation an, mit den beiden Pyridinen an C2 und C4 in äquatorialer Position, welche für eine erfolgreiche Koordination von Metallionen benötigt wird.^[87] Der Ligand L^4 ist in dieser Konformation für die Koordination von Metallionen (z.B. Mn^{II}) gut präorganisiert und kristallisiert mit drei Molekülen in der Elementarzelle (P_{-1}), welche von fehlgeordneten Lösungsmittelmolekülen umgeben sind (MeOH), die ein Netzwerk an Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden.

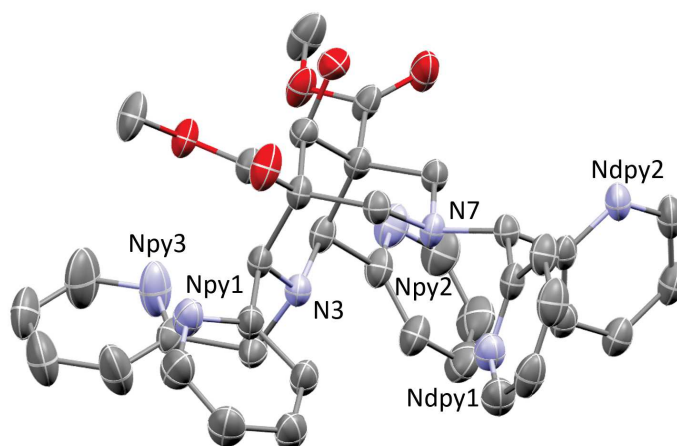
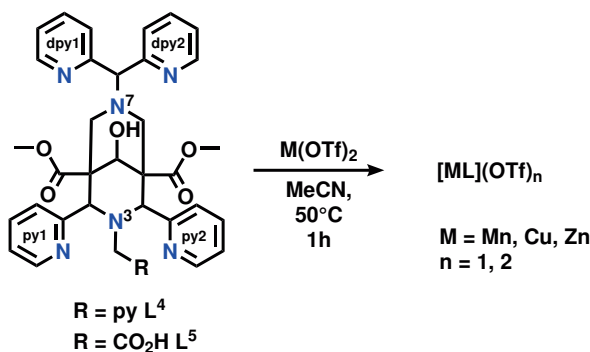


Abb. 6.2: ORTEP Plot der molekularen Festkörperstruktur des Liganden L^4 . Ellipsoide sind mit 50 % Wahrscheinlichkeit gezeigt. Lösungsmittelmoleküle und Wasserstoffatome sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt.

6.1.1 Koordinationschemie von L^4 und L^5

Zur Untersuchung struktureller Unterschiede, wurden die Metallkomplexe der Liganden L^4 und L^5 mit Mn^{II} und den relevantesten Konkurrenzmetallionen Cu^{II} und Zn^{II} eingehend untersucht. Die Komplexe wurden dabei durch Reaktion äquimolarer Mengen an Metallsalz und Ligand in MeCN dargestellt und anschließend durch Kristallisation aus MeCN bzw. MeOH erhalten (**Schema 6.3**). Dabei wurden, bis auf den Cu L^5 -Komplex, von allen Komplexen Kristalle für die Röntgenstrukturanalyse erhalten. Die molekularen Festphasenstrukturen der Metallkomplexe sind in **Abb. 6.3** dargestellt, ausgewählte Bindungslängen und -winkel in **Tabelle 6.1**. Obwohl bei [Mn(OTf) L^4]OTf eine elongierte Bindung mit einer Länge von 3.04 Å zum Npy1 auffällt, ist das freie Elektronenpaar des Stickstoffdonors in Richtung Metallzentrum orientiert, womit das

Zentralatom von koordinierenden Lösungsmitteln und Anionen abgeschirmt wird.^[78,268] Unter der Annahme koordinativen Wechselwirkung von Mn^{II} zu Npy1 sind alle sieben Donoren des Liganden koordiniert, was mit dem zusätzlich koordinierten Triflat zu einem seltenen Fall eines achtfach koordinierten Mn^{II} -Ions führt (N_7O).^[272–276] Im Gegensatz dazu, weist das Metallzentrum in $[\text{Mn}(\text{MeOH})\text{L}^5](\text{OTf})_2$ keine elongierte Bindung zu den Donoren des Liganden auf. Jedoch koordiniert hier ebenfalls zusätzlich zu den sieben Donoren des Liganden ein MeOH an das Zentralatom, sodass auch hier eine achtfache Koordination an das Mn^{II} -Zentrum beobachtet wird (N_6O_2).



Schema 6.3: Synthese der $[\text{ML}^{4/5}](\text{OTf})_n$ Komplexe ($\text{M} = \text{Mn}^{\text{II}}, \text{Cu}^{\text{II}}, \text{Zn}^{\text{II}}; n = 1, 2$) sowie Bezeichnung der Donoren.

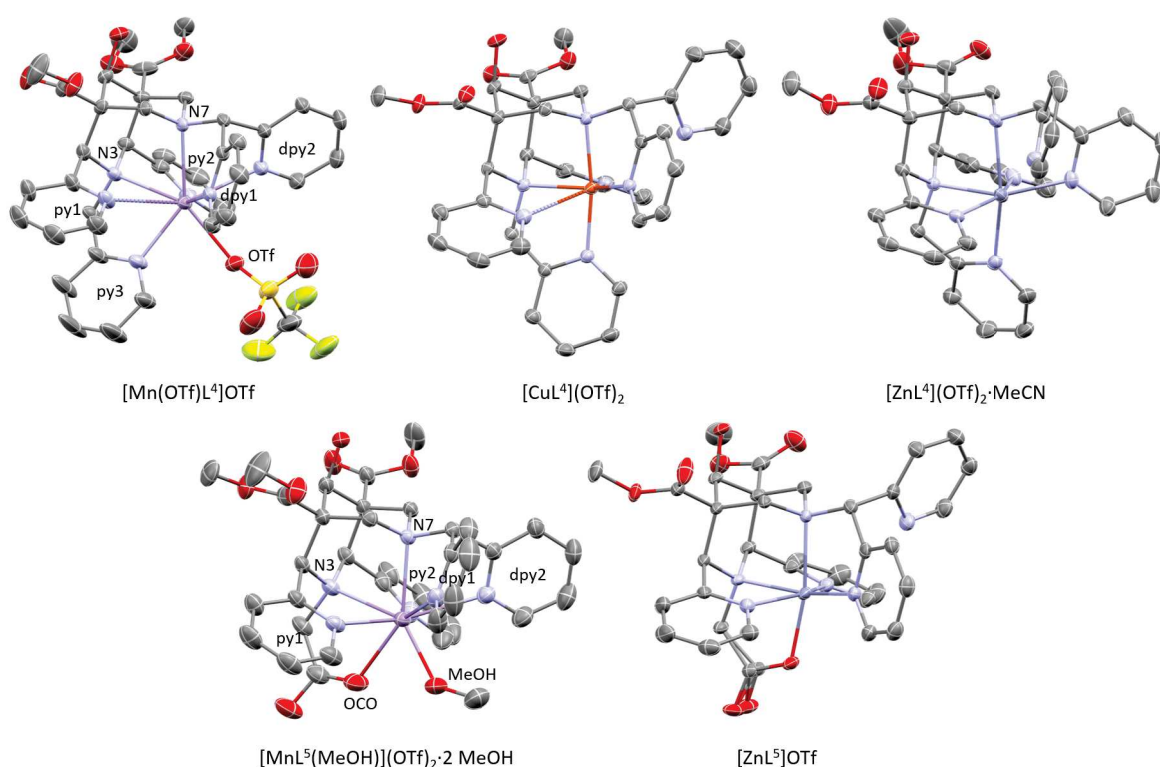


Abb. 6.3: Molekulare Festphasenstrukturen der $[\text{Mn}(\text{OTf})\text{L}^4]\text{OTf}$,^[268] $[\text{CuL}^4]^{2+}$ und $[\text{ZnL}^4](\text{OTf})_2 \cdot \text{MeCN}$ sowie $[\text{Mn}(\text{MeOH})\text{L}^5](\text{OTf})_2 \cdot 2 \text{ MeOH}$ und $[\text{ZnL}^5](\text{OTf})_2$ Komplexe. Wasserstoffatome, Gegenionen und Lösungsmittelmoleküle wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit entfernt.

Tabelle 6.1: Ausgewählte Bindungslängen (Å) und -winkel (°) der Mn^{II}, Cu^{II} und Zn^{II} der Liganden **L**⁴ und **L**⁵ Komplexkationen sowie kleinste CShM Werte der Mn^{II}-Komplexe.

	[Mn(OTf) L ⁴](OTf) ^[268]	[Cu L ⁴](OTf) ₂	[Zn L ⁴](OTf) ₂ ·MeCN	[Mn(MeOH) L ⁵](OTf) ₂ ·2 MeOH	[Zn L ⁵](OTf)
	N ₇ O	N ₆	N ₆	N ₆ O ₂	N ₅ O
Abstände [Å]					
M-N3	2.4527(17)	2.1159(17)	2.155(3)	2.502(3)	2.1266(13)
M-N7	2.4079(16)	2.0350(18)	2.208(3)	2.357(3)	2.2017(13)
M-Npy1	3.037(2)	2.810(2)	2.134(3)	2.373(3)	2.3902(15)
M-Npy2	2.2937(19)	2.2445(18)	2.534(3)	2.354(4)	2.1505(15)
M-D(N3)	2.2728(18)	1.9851(18)	2.149(3)	2.370(3)	2.0358(12)
M-Ndpy1	2.2520(18)	2.0163(18)	3.374(3)	2.621(3)	2.0185(14)
M-Ndpy2	2.5487(17)	3.171(2)	2.059(3)	2.496(3)	3.5609(15)
M-O _X	2.3804(16)	-	-	2.182(3)	-
\bar{d}_{ML}	2.4557	2.2346	2.2065	2.407	2.154
N3···N7	2.872(2)	2.855(2)	2.899(3)	2.969(3)	2.919(2)
Npy1···Npy2	4.859(2)	4.774(2)	4.504(3)	4.310(3)	4.419(2)
Winkel [°]					
N3-M-N7	72.42(5)	86.90(7)	83.26(11)	75.25(10)	84.81(5)
Npy1-Mn-Npy2	130.92(6)	141.41(7)	149.46(12)	131.51(11)	153.40(5)
N7-Mn-D(N3)	139.52(7)	171.79(7)	164.43(12)	145.74(10)	169.74(5)
CShM (BTPR-8, C _{2v})	1.875		CShM (TDD-8, D _{2d})	0.593	
CShM (SAPR-8, D _{4d})	2.384		CShM (JSD-8, D _{2d})	2.028	

Um die Koordinationssphäre der Mn^{II} -Komplexe weiter zu vergleichen und etwaige Ähnlichkeiten zu untersuchen wurde eine SHAPE Analyse^[200] für den MnL^4 - und MnL^5 -Komplex durchgeführt (vgl. **Tabelle A.3**). Die CShM-Werte für $[\text{Mn}(\text{OTf})\text{L}^4]\text{OTf}$ deuten dabei auf ein zweifach verkapptes trigonal prismatisches (*bicapped trigonal anti-prismatic*, BTPR) Koordinationspolyeder hin, wobei das koordinierende Triflat und das mit der elongierten Bindung koordinierende Npy1 für die beiden Kappen verantwortlich sind. Dies ist gerade für die Anwendung in der Magnetresonanztomographie interessant, da davon auszugehen ist, dass das koordinierende Triflat, das mit $2.380(2) \text{ \AA}$ eine vergleichsweise lange Mn-O-Bindung besitzt, in wässriger Lösung mit umliegenden Wasser austauscht. Die Verzerrung der Koordinationsgeometrie durch das starre Rückgrat des Bispidins ist durch den Winkel zwischen den beiden gegenüberliegenden Dreiecksflächen ($\theta = 19^\circ$) sowie die intrinsischen Winkel der Dreiecke ($51^\circ - 73^\circ$) erkennbar. Für $[\text{Mn}(\text{MeOH})\text{L}^5](\text{OTf})_2$ zeigt sich, dass die Koordinationssphäre einem leicht verzerrten trigonalen Dodekaeder (TDD) entspricht, womit sich eine andere Geometrie zu $[\text{Mn}(\text{OTf})\text{L}^4]\text{OTf}$ ergibt. Diese Unterschiede sind zum einen auf die unterschiedlich großen monodentaten Liganden (OTf vs. MeOH) sowie den sterischen Anspruch des Donors an N3 (py vs. CO_2H) zurückzuführen, welche beide Male für $[\text{Mn}(\text{MeOH})\text{L}^5](\text{OTf})_2$ kleiner sind. Eine Representation der Polyeder basierend auf den Strukturen der Komplexe ist in **Abb. 6.4** gezeigt. Der aus den Koordinationspolyedern suggerierte Unterschied wird in der Überlagerung der Festphasenstrukturen beider Metallkomplexe revidiert (**Abb. 6.5**). Dabei nehmen die Donoren beider Liganden, bis auf den Donor Npy1, in den Festphasenstrukturen beinahe identische Positionen um das Metallzentrum ein, wodurch sich eine starke Ähnlichkeit beider Komplexe herausstellt. Die geringeren Bindungslängen und die sphärischere Verteilung der Donoren um das Mn^{II} -Ion, lässt eine größere Komplexstabilität des MnL^5 -Komplexes vermuten.

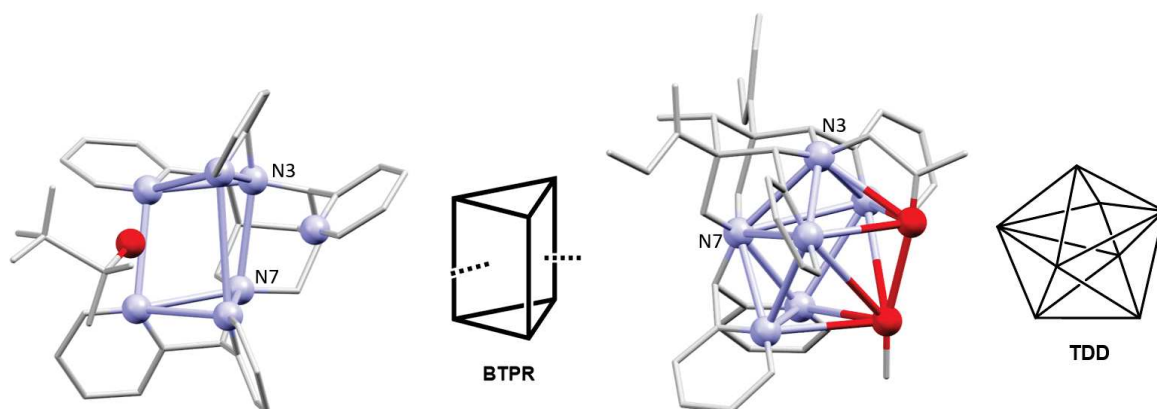


Abb. 6.4: Darstellung des BTPR Koordinationspolyeders des $[\text{Mn}(\text{OTf})\text{L}^4]\text{OTf}$ Komplexkations in seitlicher Ansicht (links) sowie des dodekaedrischen Koordinationspolyeders von $[\text{Mn}(\text{MeOH})\text{L}^5](\text{OTf})_2 \cdot 2 \text{ MeOH}$ (rechts). Koordinierte Atome sind als Bälle, die restlichen Atome als Draht dargestellt.

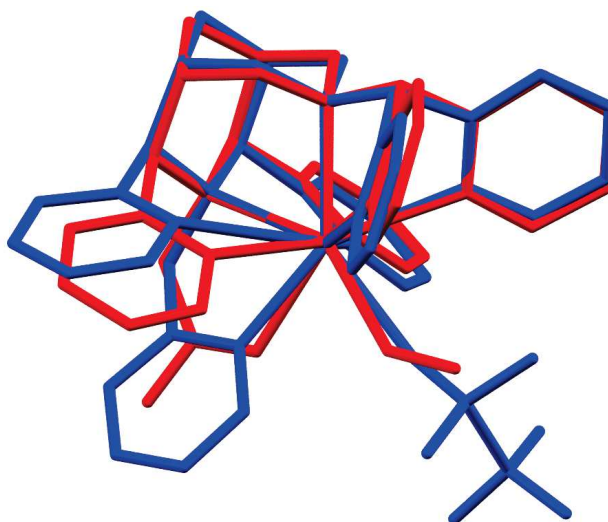


Abb. 6.5: Überlagerung der Kristallstrukturen von $[\text{Mn}(\text{OTf})\text{L}^4]\text{OTf}$ (blau)^[268] und $[\text{MnL}^5(\text{MeOH})](\text{OTf})_2 \cdot 2 \text{MeOH}$ (rot). Ester- und Hydroxygruppen, Gegenionen, Wasserstoffatome und Lösungsmittelmoleküle wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit entfernt.

Trotz der Koordination des Acetyl-Restes an N3, liegt in $[\text{Mn}(\text{MeOH})\text{L}^5](\text{OTf})_2$ die Komplexbildung in der Kristallstruktur als dikationische Spezies vor. Dies ist durch die Koordination des noch protonierten Carboxylats erklärbar, was sich auch in den Bindungslängen widerspiegelt. Dabei weist das koordinierende Sauerstoffatom der Carbonsäure zum benachbarten Kohlenstoff eine kürzere Bindung auf, als der nicht koordinierende Sauerstoff ($d_{\text{C}-\text{O}_M} = 1.218 \text{ \AA}$ vs. $d_{\text{C}-\text{O}} = 1.312 \text{ \AA}$). Die Elementaranalyse des Komplexes deutet jedoch auf ein deprotoniertes Carboxylat im Komplex hin.

Werden die Kristallstrukturen der Cu^{II} und Zn^{II} -Komplexe beider Liganden betrachtet, so findet sich in allen Fällen, verglichen mit den Mn^{II} -Komplexen, ein grundlegend anderer Bindungsmodus. Es zeigt sich, dass sowohl Cu^{II} (für L^4) als auch Zn^{II} von insgesamt nur sechs Donoren (N_6 bzw. N_5O) koordiniert sind. Dabei fehlt im Vergleich mit $[\text{Mn}(\text{OTf})\text{L}^4]\text{OTf}$ bzw. $[\text{Mn}(\text{MeOH})\text{L}^5](\text{OTf})_2$ die Bindung eines der Dipyridyl-Donoren sowie des zusätzlichen monodentaten Liganden (OTf bzw. MeOH). Diese Unterschiede sind auf die im Vergleich zu Mn^{II} geringeren Ioneneradien der Cu^{II} - und Zn^{II} -Ionen zurückzuführen und bestätigen die anfänglichen Überlegungen der Variation der Bindungsmodi. Es ist davon auszugehen, dass der CuL^5 -Komplex ein zum Komplex mit dem Liganden L^4 ähnliches Koordinationsverhalten zeigt. Dieses Verhalten zeigt sich außerdem bei der Untersuchung der Kavität der Liganden mittels Kavitätsgrößen-Berechnungen.^[277] Die Spannungsenergie der Liganden als Funktion des gemittelten Metall-Donor-Abstandes $(\text{M}-\text{D})_{av}$ ist in **Abb. 6.6** aufgezeigt. Die berechneten Kurven für L^4 (schwarz) und L^5 (blau) sind im Rahmen der Genauigkeit der Methode identisch. Beide zeigen ein Minimum bei einem idealen Abstand von $(\text{M}-\text{D})_{av} = 2.65 \text{ \AA}$ auf. Der ideale M-D Abstand für die Metallzentren ergibt sich aus den Kristallstrukturen und ist in **Abb. 6.6** für den Liganden L^4 ebenfalls angezeigt. Die Komplexbildung von Mn^{II}

führt dabei zu einer marginalen Verlust an sterischer Energie im Liganden ($\Delta E = 3 \frac{\text{kJ}}{\text{mol}}$ (\mathbf{L}^4), $\Delta E = 7 \frac{\text{kJ}}{\text{mol}}$ (\mathbf{L}^5)). Die Komplexierung von Cu^{II} und Zn^{II} induziert eine Spannungsenergie im Liganden von 30 bzw. $37 \frac{\text{kJ}}{\text{mol}}$ für \mathbf{L}^4 , für die Komplexierung von Zn^{II} durch \mathbf{L}^5 ergibt sich ein Wert von $58 \frac{\text{kJ}}{\text{mol}}$. Eine Abschätzung für die Komplexierung von Cu^{II} durch \mathbf{L}^5 ist aufgrund der nicht vorhandenen Festphasenstruktur des CuL^5 -Komplexes nicht direkt möglich, in Anbetracht der Ähnlichkeit der Strukturen und der Kavitätsskurven ist davon auszugehen, dass ein vergleichbarer Energieverlust verzeichnet wird. Aufgrund der unterschiedlichen Bindungsmodi der Liganden mit Mn^{II} und Cu^{II} bzw. Zn^{II} wird ein Unterschied in der thermodynamischen Stabilität vermutet. Die Kavitätsrechnungen zeigen dabei, dass die Lochgröße der Liganden \mathbf{L}^4 und \mathbf{L}^5 beinahe ideal für die Komplexierung von Mn^{II} -Ionen geeignet sind und die Komplexierungen von Cu^{II} und Zn^{II} mit einem signifikanten Energieverlust einhergehen. Der Fokus weiterer Studien lag, aufgrund des nach HSAB-Prinzip weicheren Charakters des Mn^{II} -Ions auf dem aus lediglich N-Donoren bestehenden Liganden \mathbf{L}^4 , welche im Folgenden diskutiert werden. Weitere Untersuchungen des Liganden \mathbf{L}^5 und dessen Mn^{II} Komplexes sind geplant.

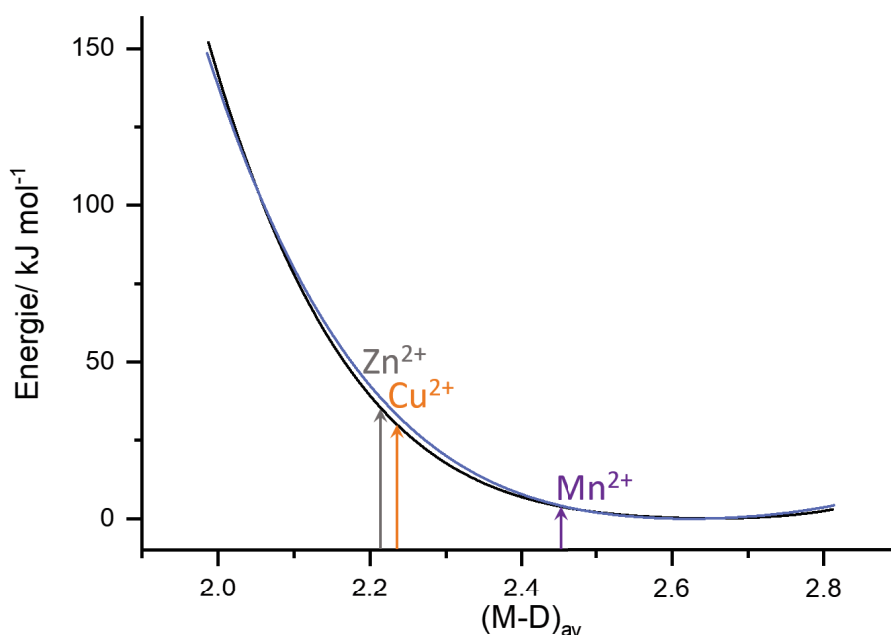


Abb. 6.6: Kavitätsgrößen Kurve (berechnete Spannungsenergie des Liganden als Funktion des gemittelten Metall-Donor-Abstandes $(\text{M-D})_{av}$, Details zur Rechnung in **Kapitel 8.1**) für die Liganden \mathbf{L}^4 (schwarz) und \mathbf{L}^5 (blau). Zusätzlich sind die mittleren Donorabstände der ML^4 -Komplexe ($\text{M} = \text{Mn}^{\text{II}}, \text{Cu}^{\text{II}}, \text{Zn}^{\text{II}}$) eingezeichnet.

6.1.2 Untersuchungen des MnL^4 -Komplexes

6.1.2.1 Komplexbildungskinetik

Eine schnelle Komplexierung von Mn^{II} ist vor allem für die Bestimmung der thermodynamischen Stabilität mithilfe von potentiometrischer Titration von Vorteil. Zusätzlich ergeben sich aus der Bildungskinetik Einsichten in den Mechanismus der Komplexbildung. Die Komplexbildungskinetik des MnL^4 -Komplexes wurde anhand von UV/Vis-Spektroskopie in verschiedenen Lösungsmitteln untersucht. Hierfür wurden äquimolare Mengen an Mn^{II} (2 mM) zu einer Lösung des Liganden gegeben und die Komplexbildung durch Änderung des UV/Vis-Spektrums beobachtet (**Abb. 6.7**, vgl. **Abb. ??**).

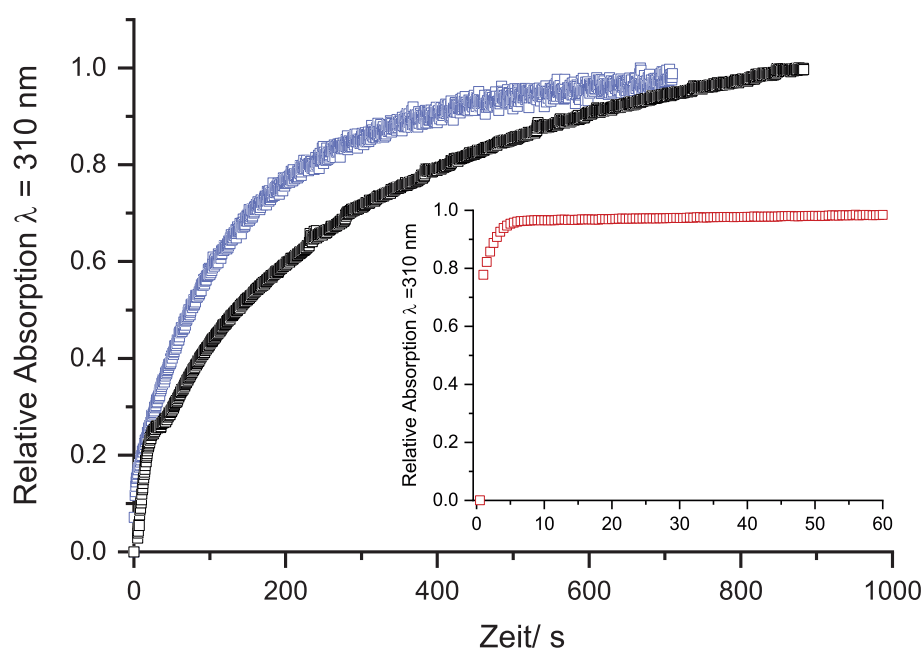


Abb. 6.7: Komplexbildung des MnL^4 -Komplexes in Wasser (schwarz), MeOH (blau) und MeCN (Einschub, rot), $[\text{L}] = [\text{Mn}] = 5 \text{ mM}$, $20 \text{ }^\circ\text{C}$.

Die Komplexierungsrate zweiter Ordnung wurde anschließend mithilfe des Programms ReactLab KINETICS^[278] ermittelt. Dabei fällt auf, dass die Geschwindigkeit der Komplexierung durch Verwendung des aprotischen Lösungsmittels MeCN drastisch ansteigt. Während die Komplexierung in Wasser mit $k_{in} = 0.66(1) \frac{\text{L}}{\text{mol}\cdot\text{s}}$ und in MeOH mit $k_{in} = 1.95 \frac{\text{L}}{\text{mol}\cdot\text{s}}$ verhältnismäßig langsam abläuft, ist die Geschwindigkeitskonstante für die Komplexierung in MeCN mit $k_{in} = 185(4) \frac{\text{L}}{\text{mol}\cdot\text{s}}$ um drei Größenordnungen erhöht. Weitere Untersuchungen der Komplexbildung zeigen, dass die Bildungsgeschwindigkeit in Wasser eine starke pH-Abhängigkeit aufweist (vgl. **Abb. A.69**), eine vollständige Komplexierung bei $\text{pH} = 4$ benötigt beispielsweise über 24 h, wohingegen bei $\text{pH} = 6.5$ eine vollständige Komplexierung innerhalb von 5 h erfolgt. Aufgrund des paramagnetischen Charakters des Mn^{II} -Ions ist eine Beobachtung der Komplexbildung außerdem

mithilfe von Relaxationsmessungen zugänglich. Dabei wird die Relaxationsrate r in einer pH-abhängigen Messung untersucht, welche in **Abb. 6.8** aufgezeigt ist. Relaxationsmessungen wurden am CNRS Orléans von Mitarbeitern von Dr. Eva Tóth aufgenommen und ausgewertet. Der qualitative Vergleich der Relaxationsraten lässt erkennen, dass die Geschwindigkeit der Komplexbildung mit steigendem pH-Wert stark zunimmt. Dies ist auf mehrfach protonierte Spezies des Liganden bei niedrigen pH-Werten zurückzuführen, deren Deprotonierung bei Komplexbildung des Metallions stark verlangsamt stattfindet. Dies erschwert die Bestimmung von Komplexbildungskonstanten, welche in **Kapitel 6.1.2.2** näher beschrieben werden. Ein ähnliches Verhalten ist bei der Komplexbildung von Cu^{II} zu finden (vgl. **Abb A.71**).

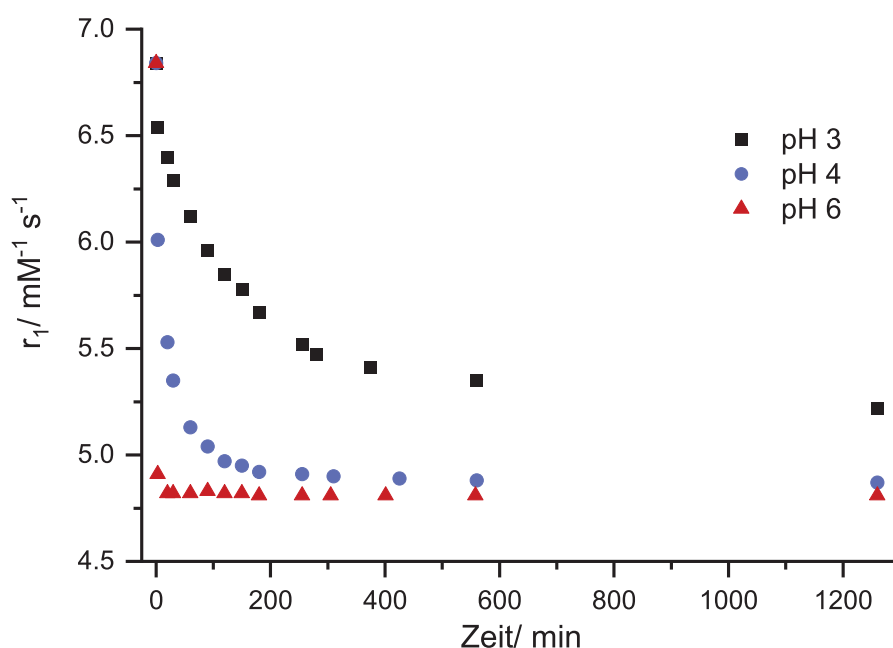


Abb. 6.8: Protonenrelaxivitäten bei Bildung des MnL^4 -Komplexes in Wasser bei pH = 3 (schwarz), pH = 4 (blau) und pH = 6 (rot) 25 °C und 60 MHz.

Um die für Bispidine untypische langsame Komplexbildung^[79–81,197,279] der Cu^{II} und Mn^{II} -Ionen weiter zu untersuchen, wurden von Dr. Gunasekaran Velmurogan DFT-Rechnungen (B3LYP/def2-TZVP) durchgeführt, um die Möglichkeit der Konformationsänderung des Bispidins bei der Reaktion mit Mn^{II} zu untersuchen. Wird aus komplexchemischer Sicht die Reaktion $\text{Mn}_{aq}^{2+} + \text{L}^4 \rightarrow [\text{MnL}^4(\text{OH}_2)]^{2+} + x \text{H}_2\text{O}$ betrachtet, ergibt sich ein schrittweiser Mechanismus, bei welchem an das Metallion koordiniertes Wasser frei wird. Dies führt zu Strukturen, welche eine η^x ($x = 1-7$) Koordination des Liganden an das Metallzentrum vorweisen. Aufgrund des geringeren sterischen Anspruchs ist davon auszugehen, dass die anfängliche Koordination des Mn^{II} -Ions an den Dipyridyl-Resten erfolgt. Single-Point Energierechnungen ergeben für eine η^2 Koordination des Metallions durch die Dipyridyl-Donoren des Liganden, dass

die niedrigste Energie bei einer *chair-chair* Konformation des Liganden erhalten wird. Dagegen konnten Rechnungen für eine η^3 Koordination des Mn^{II} -Ions, wobei zusätzlich N7 koordiniert, nur bei einer *boat-chair* (bc) Konformation des Liganden ohne Restriktionen durchgeführt werden, sodass dies die stabilste Struktur darstellt (**Abb. 6.9**, a)). Im weiteren Verlauf ergibt sich, nach einer erneuten Konformationsänderung und einem stark erhöhten Energiegewinn, die vollständige Koordination durch den Liganden L^4 . Die Energien des möglichen Komplexbildungsmechanismus sind in **Abb. 6.9** a), der somit erhaltene Mechanismus in **Abb. 6.9** b) dargestellt. Um diesen Mechanismus zu bestätigen oder zu widerlegen, bedarf die Arbeitshypothese weiterer, vor allem experimenteller Untersuchungen.

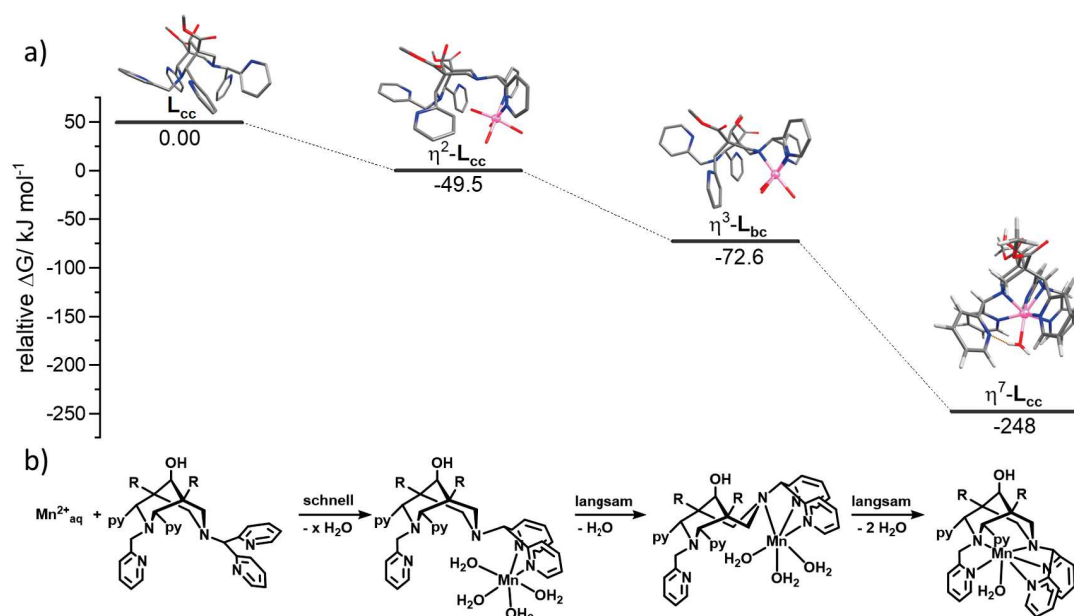


Abb. 6.9: a) Mittels DFT (B3LYP/def2-TZVP) berechnete Energien des möglichen Komplexbildungsmechanismus sowie berechnete Strukturen der Intermediate und b) postulierter Mechanismus der Komplexbildung. Energien sind in Bezug auf die Energie des freien Liganden in *chair-chair* (cc) Konformation gegeben.

Eine weitere Möglichkeit für die langsame Komplexbildung ist, dass aufgrund des stark erhöhten pK_S -Wertes der Amine (vgl. **Kapitel 6.1.2.2**) mit einem Wert von > 9.10 eine Koordination des Metallions durch ein Proton verhindert wird. Bispidine gelten als Protonenschwämme,^[280] wodurch das Proton und das zu koordinierende Metallion in unmittelbarer Konkurrenz um die Elektronendichte der N3 und N7 Amin-Stickstoffe zueinander stehen. Ein erstes Indiz für die Wirksamkeit dieser Hypothese liefert die stark erhöhte Komplexbildungsgeschwindigkeit im aprotischen Lösungsmittel MeCN (Einschub **Abb. 6.7**). Zusätzlich stützt die in **Abb. 6.8** gezeigte Abhängigkeit der Komplexbildung vom pH-Wert qualitativ diese Interpretation.

Neben der Kinetik der Komplexbildung, sind Stabilitätsstudien der Metallkomplexe von großem Interesse, welche nachfolgend dargestellt werden.

6.1.2.2 Thermodynamische Stabilität

Die vorangegangenen Rechnungen zur Kavitätsgröße und die unterschiedlichen Bindungsmodi der Metallionen mit dem Liganden L^4 lassen auf eine erhöhte Stabilität des Mn^{II} -Komplexes hoffen. Um dies zu untersuchen, wurden die Komplexstabilitätskonstanten der Mn^{II} -, Cu^{II} - und Zn^{II} -Komplexe des Liganden L^4 mittels potentiometrischer Titration bestimmt. Diese sowie die nachfolgenden Relaxationsmessungen wurden am CNRS Orléans von Daouda Ndiaye im Arbeitskreis von Dr. Eva Jakab-Tóth durchgeführt und ausgewertet. Um die Stabilitätskonstanten zu bestimmen, wurden zunächst die Protonierungskonstanten des Liganden mittels direkter potentiometrischer Titration ermittelt. Hierfür wurde eine 1.41 mM Lösung des Liganden in Anwesenheit von 0.15 M NaCl als Leitsalz mit carbonatfreier Natronlauge (0.1 M) titriert. Aufgrund der geringen Löslichkeit des freien Liganden in Wasser, waren Titrationen lediglich bis zu einem pH-Wert von 7.6 durchführbar (**Abb. 6.10**, schwarz).

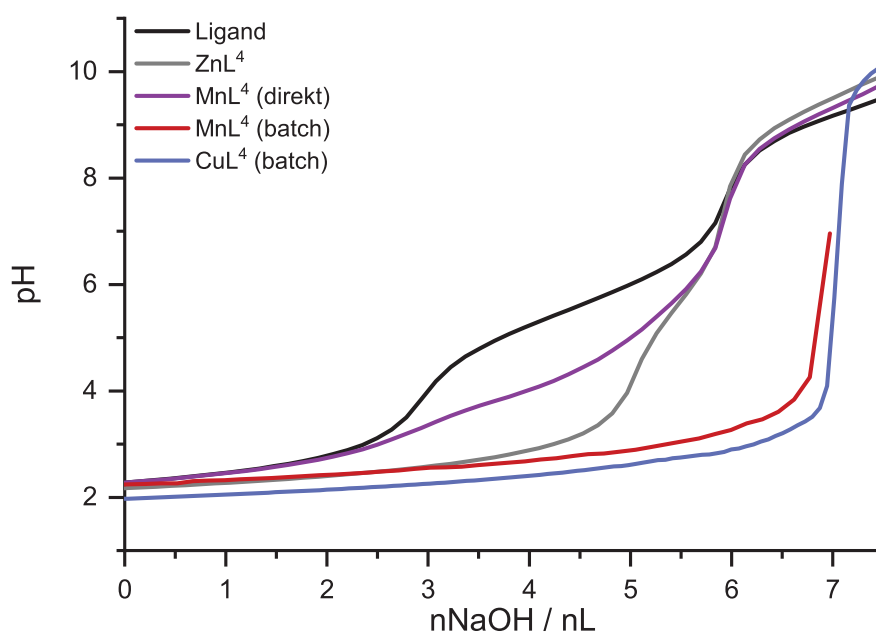


Abb. 6.10: Potentiometrische Titrationskurven für L^4 in Abwesenheit (schwarz) und Anwesenheit von Metallionen (Zn (grau), Mn (lila, direkte Titration), Mn (rot, Batch-Proben), Cu (blau)).

Eine Auswertung der Titrationskurven mit dem Programm Hyperquad2008^[202] zeigt vier Protonierungskonstanten des Liganden L^4 mit Werten von 6.73, 5.62, 5.27 und 2.30. Dabei stellt sich eine starke Ähnlichkeit des ersten und letzten pK_S -Wertes zu denen des Dipyridylamins heraus ($pK_S = 7.32$; 1.7 ^[281]), wodurch diese dem N7-Amin und dem Dipyridyl-Rest zuzuordnen sind. Mit den bestimmten pK_S Werten war es anschließend möglich die Komplexstabilitäten der Mn^{II} -, Cu^{II} - und Zn^{II} -Komplexe abzuschätzen.

Hierfür wurden zunächst direkte Titrationskurven des Liganden \mathbf{L}^4 in Anwesenheit von Zn^{II} - bzw. Mn^{II} -Ionen durchgeführt mit einer Wartezeit von 2 min zwischen der Messung eines jeden Datenpunktes. Der Vergleich der Titrationskurve von ZnL^4 (**Abb. 6.10**, grau) mit der des freien Liganden deutet auf das Vorhandensein einer weiteren Protonierungskonstante im Bereich von $\text{pH} = 9$, die der Deprotonierung des tertiärenamins an N3 zugeordnet wird.^[203,204] Die Analyse der direkten Titrationskurven von MnL^4 und ZnL^4 ergibt ähnliche Werte für die erste Protonierung der Komplexe von $\log K_{\text{MnLH}} = 9.10(4)$ und $\log K_{\text{ZnLH}} = 8.88(3)$, die somit als untere Grenze des $\text{p}K_{\text{S1}}$ -Wertes angenommen werden können. Für die weiteren Analysen wurde der $\text{p}K_{\text{S1}}$ -Wert deshalb auf 9.10 festgelegt. Die finalen Stabilitätskonstanten für Mn^{II} und Cu^{II} waren aufgrund der langsamen Komplexierungskinetik nicht durch direkte Titration zugänglich (vgl. **Kapitel 6.1.2.1**). Hier bildet sich zunächst ein Präkomplex geringerer Stabilität, welcher im Anschluss in einen thermodynamisch stabileren Komplex übergeht. Daher wurden individuelle batch-Samples mit $[\text{L}] = [\text{M}] = 1.4 \text{ mM}$ ($\text{M} = \text{Mn}^{\text{II}}, \text{Cu}^{\text{II}}$) hergestellt, mit pH -Werten zwischen 2.25 - 6.95 für Mn^{II} und 1.97 - 10.06 für Cu^{II} . Für MnL^4 konnten aufgrund von Löslichkeitsproblemen keine Proben für $\text{pH} > 7$ hergestellt werden. Die pH -Wert-Messung der Proben fand nach 24 h bzw. abgeschlossener Komplexierung statt, welche mithilfe von UV/Vis-Spektroskopie (beide Komplexe) und Relaxationsmessungen (MnL^4) überwacht wurde (vgl. **Abb. A.69** und **A.71**). Aus der Analyse der batch-Sample-Kurve ergibt sich eine bemerkenswert hohe Mn^{II} -Stabilitätskonstante von $\log K_{\text{MnL}} = 22.2$ und somit die bisher am höchsten ermittelte Stabilitätskonstante eines Mn^{II} -Komplexes.^[223] Dem gegenüber steht der ZnL^4 -Komplex, welcher mit $\log K_{\text{ZnL}} = 14.3$ eine um acht Größenordnungen geringere Stabilität aufweist und somit mit der Irving-Williams Reihe bricht, die höhere Stabilitäten von Zn^{II} - als Mn^{II} -Komplexen vorhersagt.^[153] Die große Differenz in den Komplexstabilitäten ist durch die strukturellen Unterschiede der beiden Komplexe erklärbar. Während Mn^{II} achtfach koordiniert vorliegt, mit sieben Bindungen zum Liganden \mathbf{L}^4 , favorisiert Zn^{II} Koordinationszahlen von vier bis sechs.^[269–271] Diese bevorzugte Koordination zeigt sich ebenfalls in der Festphasenstruktur des $[\text{ZnL}^4](\text{OTf})_2$ Komplexes (**Abb. 6.3**), in der einer der Dipyridyl-Donoren nicht an das Zentralatom bindet. Die somit erhaltene sechsfach-Koordination führt zur Erniedrigung der Komplexstabilität. Die Stabilität des CuL^4 -Komplexes ist zu hoch, um diese durch potentiometrische Titration genau zu bestimmen, sodass lediglich eine Abschätzung erfolgen kann. Die Komplexstabilität übersteigt die des MnL^4 -Komplexes ($\log K_{\text{CuL}} > 23$) und entspricht somit wieder der Irving-Williams Reihe. Die erhoffte und für Zn^{II} gezeigte Labilität durch den unterschiedlichen Bindungsmodus wird wahrscheinlich durch die Stabilisierung des Ligandenfeldes durch einen pseudo-Jahn-Teller-Effekt überboten, welcher sich auch in den Bindungslängen des Komplexes zeigt. Dabei ist die für Cu^{II} -Verbindungen typische Elongation der Metall-Donor-Bindung in den Abständen der Cu-Npy1 ($d = 2.810(2) \text{ \AA}$)

und Cu-Npy2 ($d = 2.245(2) \text{ \AA}$) Bindungen präsent. Die Abstände zu den restlichen vier Donoren sind im Bereich von 2 \AA angesiedelt. Dennoch sind weitere Untersuchungen notwendig, um eine genauere Interpretation der relativ hohen Stabilität des CuL^4 -Komplexes zu ermöglichen. Zusätzlich ist für die biologische Anwendung die Konzentration an freiem Mn^{II} bei physiologischem pH-Wert von großem Interesse. Der sogenannte $\text{pMn}_{7.4}$ Wert wird als negativer Logarithmus ebendieser berechnet, d.h. je höher der Wert, desto geringer die Konzentration an freien Metallionen. Eine Komplexierung von Mn^{II} mit dem Liganden L^4 führt zum sehr hohen Wert von $\text{pMn}_{7.4} = 12.7$ ($[\text{L}] = [\text{Mn}] = 10^{-5} \text{ M}$, $\text{pH} = 7.4$, $25 \text{ }^\circ\text{C}$). Der erhaltene pMn -Wert übersteigt diejenigen von **Mn16** ($\text{pMn}_{7.4} = 9.27$),^[173] **MnDOTA** ($\text{pMn}_{7.4} = 9.02$) sowie den bislang höchsten publizierten Wert des nicht hydratisierten Mn^{II} -Komplexes **Mn63** ($\text{pMn}_{7.4} = 9.74$) um zwei Größenordnungen (**Abb. 6.11**).^[282] Ein Vergleich der ermittelten Konstanten ist in **Tabelle 6.2** gezeigt.

Tabelle 6.2: Stabilitätskonstanten, Protonierungskonstanten sowie $\text{pMn}_{7.4}$ Werte der Metallkomplexe verschiedener Ligandensysteme.

	L^4 ^[a]	L^4 ^[b]	B7 ^[83]	16 ^[173]	DOTA ^[283]	62 ^[283]
$\log K_{\text{MnL}}$	6.50(5)	22.23(4)	12.21	19.01	19.44	20.10
$\log K_{\text{MnLH}}$	9.10(4)	3.04(3)	10.42	6.88	-	10.30
$\log K_{\text{MnLH}_2}$	5.98(3)	-	3.87	2.50	-	3.56
$\log K_{\text{MnLH}_3}$	3.61(5)	-	-	-	-	2.93
$\text{pMn}_{7.4}$ ^[c]	5.76	12.71	6.65	9.27	9.02	-
$\log K_{\text{ZnL}}$	14.30(5)	-	15.59	-	20.21	21.79
$\log K_{\text{ZnLH}}$	8.88(3)	-	10.33	-	-	10.29
$\log K_{\text{ZnLH}_2}$	5.44(2)	-	3.28	-	-	3.74
$\log K_{\text{CuL}}$	-	> 23	-	-	24.83	26.27

[a]: bestimmt durch direkte Titration des Liganden in Anwesenheit äquivalenter Mengen an Metallsalz; [b]: bestimmt mit individuellen Batch-Samples; [c]: negativer Logarithmus der freien Metallkonzentration berechnet für $[\text{L}] = [\text{Mn}] = 10^{-5} \text{ M}$.

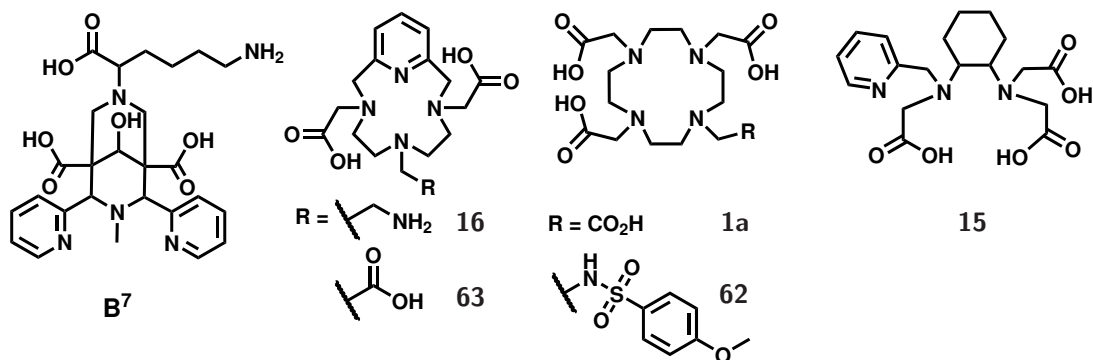


Abb. 6.11: Erwähnte Liganden.^[83,172,283]

Die Untersuchung der Metallionen-Affinität des Liganden \mathbf{L}^4 , welche mithilfe von paramagnetischer ^1H -NMR-Spektroskopie untersucht wurde, stützt zudem die erhaltenen Ergebnisse der höheren Stabilität des MnL^4 Komplexes.^[268] Aufgrund des unterschiedlichen magnetischen Charakters der Metallionen Mn^{II} (paramagnetisch, vgl. **Abb A.37**) und Zn^{II} (diamagnetisch, vgl. **Abb A.36**), ist eine Unterscheidung der beiden Metallkomplexe im Spektrum möglich. Der Ligand wurde mit äquimolaren Mengen Mn^{II} und Zn^{II} zur Reaktion gebracht. Aus dem resultierende paramagnetische ^1H -NMR-Spektrum (vgl. **Abb. A.37**) wird eine hohe Affinität des Liganden \mathbf{L}^4 gegenüber Mn^{II} abgeleitet, womit die erhaltenen Stabilitätskonstanten bestätigt werden.^[268]

Die pH-Abhängigkeit der Bildung des MnL^4 -Komplexes wurde zudem mithilfe von relaxometrischen Messungen, durch Ermittlung der longitudinalen Relaxationszeit T_1 , untersucht. Die T_1 -Relaxationszeit von Protonen in Anwesenheit wässriger Mn^{II} -Ionen nimmt aufgrund der Anzahl an koordinierten Wassermolekülen und deren Austauschgeschwindigkeit erhöhte Werte an. Bei einer Komplexbildung des Mn^{II} -Ions werden die koordinierten Wassermoleküle durch den Liganden verdrängt, was aufgrund der geringeren Anzahl an koordiniertem Wasser und der langsameren Wasseraustauschgeschwindigkeit mit einer Abnahme der Relaxationszeit einhergeht. Bei niedrigem pH erfährt diese durch säurekatalysierte Beschleunigung der Protonaustauschgeschwindigkeit eine Steigerung.^[159] Folglich ergeben diese Messungen eine experimentelle Einsicht in die pH-abhängige Speziesverteilung des MnL^4 -Komplexes. Für Mn^{II} in Anwesenheit des Liganden \mathbf{L}^4 ist in **Abb. 6.12** die aus der potentiometrischen Titration berechnete Speziesverteilung den gemessenen pH-abhängigen Relaxivitäten gegenübergestellt.

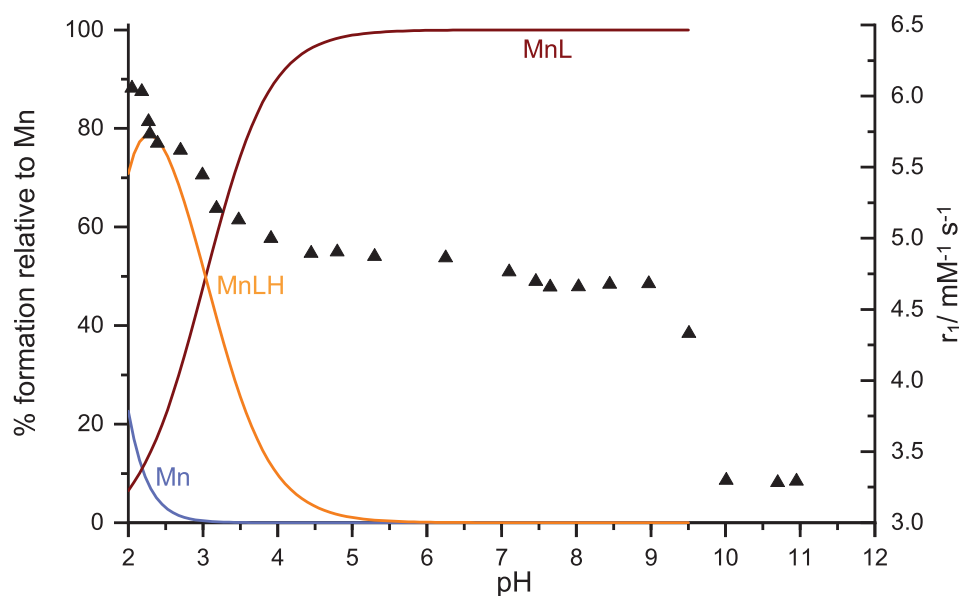


Abb. 6.12: Spezies Verteilung von Mn^{II} in Anwesenheit des Liganden \mathbf{L}^4 in wässriger Lösung bei einer Konzentration von $[\text{M}] = [\text{L}] = 10^{-3}$ M sowie pH-abhängige Relaxivitäten (\blacktriangle) bei 25 °C und 60 MHz.

Die Relaxivität des MnL^4 -Komplexes bleibt über den pH Bereich von 4.5 - 9.0 konstant. Dies ist in guter Übereinstimmung mit der Bildung der MnL Spezies. Bei kleineren pH-Werten steigt die Relaxivität an und bildet ein Plateau bei einem pH-Wert von 3, was der Protonierung der Komplexspezies geschuldet ist (MnLH -Spezies). Anschließend geht der Komplex in eine teilweise Dissoziation über, resultierend in einem weiteren Sprung der Relaxivität. Auf der anderen Seite der Skala fällt diese ab $\text{pH} > 9.5$ drastisch ab, das auf das Ausfallen des Komplexes aus wässriger Lösung zurückzuführen ist.

Die bereits erwähnte direkte Titration des Liganden L^4 in Anwesenheit von Mn^{II} gibt zusätzliche Einsichten in die Bildung des Komplexes (**Abb. 6.10**, violett). Aufgrund der langsamen Komplexierungskinetik, sind hierdurch Rückschlüsse auf den Mechanismus möglich. Aus den Titrationsen gehen drei Protonierungskonstanten hervor. Der Wert von 9.10 wurde, wie bereits diskutiert, der Protonierung des tertiärenamins an N3 gleichgesetzt, die weiteren beiden Konstanten ähneln den pK_S -Werten des Liganden, welche dem N7-Amin und der Protonierung des Pyridins zugesprochen wurden ($\log K_{\text{MnLH}_i} = 5.98, 3.61$ ($i = 2, 3$)). Die drei Protonierungskonstanten weisen auf eine anfängliche Komplexierung außerhalb der Bispidin-Kavität und stützen dadurch den in **Abb. 6.9** postulierten Komplexierungsmechanismus. Zudem ergibt sich eine geringe Stabilitätskonstante von $\log K_{\text{MnL,dir}} = 6.50$, welche eine Ähnlichkeit zu den von Dipyridyl-Amin gefundenen Stabilitätskonstanten weiterer Übergangsmetallionen besitzt,^[281] wodurch sich ein Hinweis auf die Bindung zum Dipyridyl-Rest an N7 findet. Die herausragende thermodynamische Stabilität des MnL^4 -Komplexes ist ein erster Schritt in Richtung der medizinischen Anwendung in der MRT. Hierfür spielt die kinetische Stabilität jedoch eine entscheidende Rolle, welche nachfolgend näher betrachtet wird.

6.1.2.3 Kinetische Stabilität

Es ist bekannt, dass die kinetische Inertheit von Komplexen, die für die *in vivo* Anwendung als potentielle Kontrastmittel in Frage kommen, wichtiger als die thermodynamische Stabilität ist.^[139,170] Um die kinetische Stabilität des MnL^4 -Komplexes zu untersuchen, wurden Transmetallierungsexperimente mit Zn^{II} und Cu^{II} -Ionen durchgeführt und mithilfe von NMR-spektroskopischen Relaxationsmessungen untersucht (CNRS Orléans, Daouda Ndiaye). Eine Ermittlung des Transmetallierungsgrades ist dabei durch die transversale Protonenrelaxationsrate möglich, welche für freies Mn^{II} in wässriger Lösung stark erhöhte Werte annimmt.^[154] Der MnL^4 -Komplex geht mit einem Überschuss Zn^{II} eine vollständige Transmetallierung ein, die jedoch über einen Zeitraum von einem Monat stattfindet (**Abb. 6.13**, links). Im Vergleich dazu zeigen der **Mn15**- und der **Mn16**-Komplex bei gleichen Konditionen (37°C , $\text{pH} = 6$, 25 Äq. Zn^{II}) geringere Halbwertszeiten von $t_{1/2}(\text{Mn15}) = 0.28 \text{ h}$ ^[154] und $t_{1/2}(\text{Mn16}) = 54.4 \text{ h}$ ^[173]. Dagegen weist der Bispidinkomplex MnB^7 keine Dissoziation über einen Zeitraum von 140 Tagen auf

und ist somit kinetisch stabiler gegenüber Zn^{II} .^[83] Der Befund der vollständigen Transmetallierung mit Zn^{II} -Ionen steht im Kontrast zu den in **Kapitel 6.1.2.2** gefundenen Stabilitätskonstanten, die den Mn^{II} -Komplex als deutlich stabilere Spezies angeben. Um dies zu untersuchen, wurden potentiometrische Titrations des Liganden L^4 in Anwesenheit von 2 Äq. Zn^{II} durchgeführt. Es zeigt sich, dass die erhaltene Titrationskurve starke Abweichungen zu der aus äquimolaren Mengen erhaltenen aufweist (vgl. **Abb A.75**). Es ergibt sich ein Plateau, das 1.5 Basenäquivalenten entspricht, welches das Vorhandensein einer Spezies mit vier Liganden und zwei Zn^{II} -Ionen suggeriert ($\text{Zn}_2(\text{L}^4)_2$). Unter dieser Annahme lässt sich eine Stabilitätskonstante von $\log K_{\text{Zn}_2\text{L}_2} = 50.8$ ermitteln, die die des MnL^4 Komplexes um ein vielfaches übersteigt und somit die vollständige Transmetallierung erklärt. Weitere Experimente mittels 2D-NMR-Spektroskopie sowie Messungen von Diffusionskonstanten sind geplant, um die Bildung dieser Spezies zu bestätigen oder widerlegen. Zusätzlich zeigt die Transmetallierung mit einem Überschuss an Zn^{II} kein mono-exponentielles Verhalten, wie dies typischerweise für simple Transmetallierungsreaktionen der Fall ist. Dies deutet auf einen mehrstufigen Mechanismus hin, was die Hypothese eines mehrkernigen Komplexes weiter stützt.

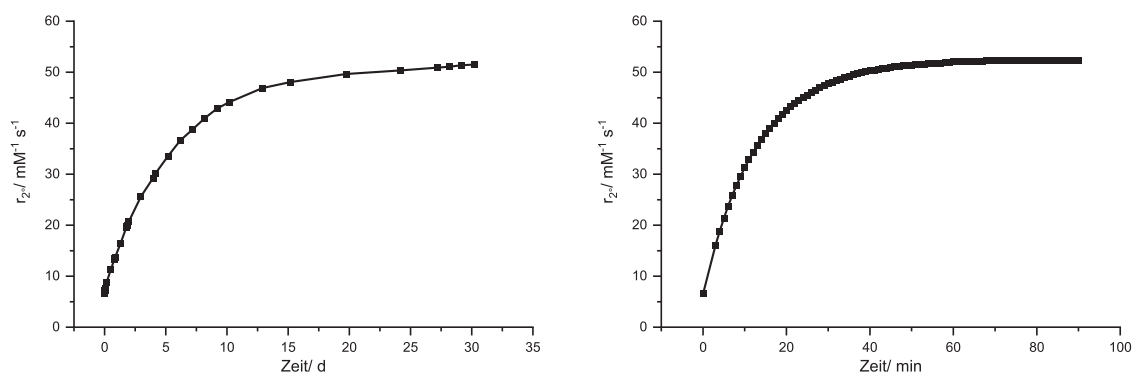


Abb. 6.13: Zeitabhängige Veränderung der transversalen Protonrelaxationsraten einer 1 mM Lösung $[\text{Mn}(\text{OTf})\text{L}^4]\text{OTf}$ in Anwesenheit von links: 25 Äq. Zn^{II} und rechts: 25 Äq. Cu^{II} in MES Puffer ($\text{pH} = 6$) bei 37°C , 0.1 M KCl und 60 MHz.

Neben Zn^{II} wurde die Transmetallierung ebenfalls mit einem Überschuss an Cu^{II} -Ionen untersucht. Dabei fällt auf, dass die Geschwindigkeit mit Cu^{II} deutlich gegenüber der Transmetallierung mit Zn^{II} erhöht ist (**Abb. 6.13**, rechts). Tritt ein vollständiger Umsatz mit 25 Äq. Zn^{II} erst nach ca. 30 Tagen ein, so ist dies mit Cu^{II} bei gleichen Bedingungen bereits nach 60 min der Fall. Dieser große Unterschied in der Zeitskala lässt auf unterschiedliche Transmetallierungsmechanismen für die zwei Metallionen schließen. Eine Arbeitshypothese ist, dass der Reaktion mit Cu^{II} -Ionen ein elektrochemischer Prozess zugrunde liegt. Dabei ist zu untersuchen, ob der MnL^4 -Komplex von freien Cu^{II} -Ionen oxidierbar ist, wodurch Mn^{III} -Ionen mit einem kleineren Ionenradius entstehen, welche schneller mit Cu^{II} austauschen. Um diese Möglichkeit zu untersuchen, wurden Voltammogramme des MnL^4 -Komplexes aufgezeichnet (vgl. **Anhang F**).

Aufgrund von Löslichkeitsproblemen, wurden diese Experimente in MeCN und DMF durchgeführt, nicht jedoch in wässriger Lösung, womit ein Vergleich nur bedingt möglich ist. Die Redoxpotentiale (0.1 M $t\text{Bu}_4\text{NPF}_6$, 25 °C) für den elektrochemischen Übergang $\text{Mn}^{\text{III}} \rightleftharpoons \text{Mn}^{\text{II}}$, mit $E_{1/2} = -16$ mV (vs. fc^+) in MeCN und $E_{1/2} = -844$ mV (vs. fc^+) in DMF, weisen auf eine Oxidierbarkeit des Metallkomplexes durch freies Cu^{II} hin ($E_{1/2} = 528$ mV (vs. fc^+ , MeCN), -515 mV (vs. fc^+ , DMF)).^[284] Die Protonenrelaxivitäten zeigen jedoch bei der Transmetallierung das Freiwerden von Mn^{II} auf. Trotzdem besteht die Möglichkeit, dass der Metallionenaustausch durch einen Elektronentransfer induziert wird. Die kinetische Inertheit des Komplexes gegenüber Cu^{II} wurde weiter bei niedrigem pH untersucht. Es ergeben sich bei Variation der Protonkonzentration nur unwesentliche Unterschiede in den ermittelten Geschwindigkeitskonstanten der Transmetallierungsreaktion (**Abb. 6.14**), wodurch auf eine Protonenunabhängigkeit der Dissoziation des Mn^{II} -Komplexes im untersuchten pH-Wertbereich geschlossen wird.

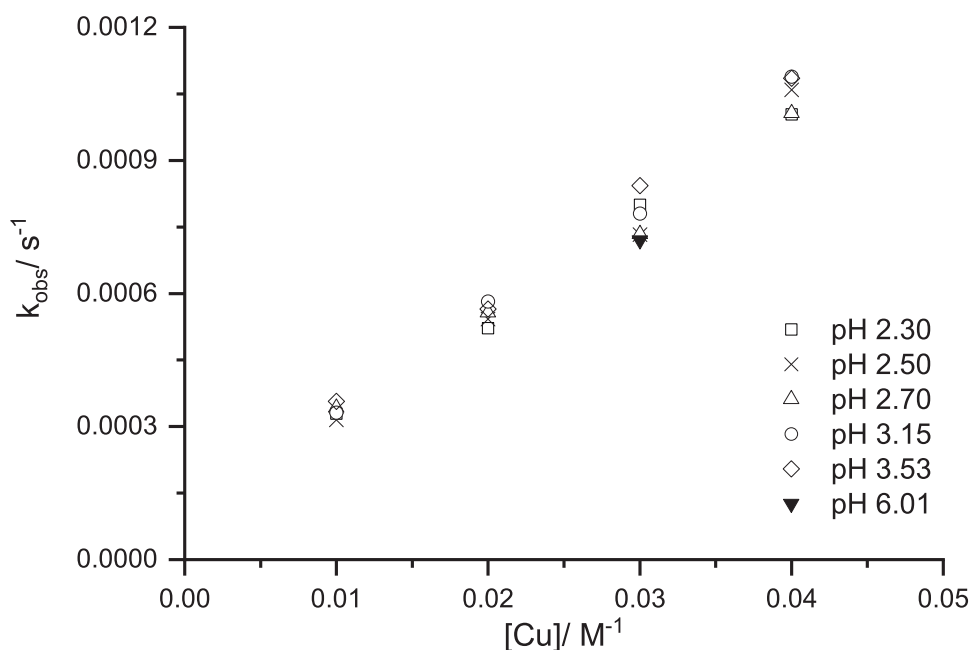


Abb. 6.14: Protonen- und Cu^{II} -Konzentrationsabhängigkeit der Geschwindigkeitskonstante (k_{obs}) pseudo-erster Ordnung der Transmetallierungsreaktion von $[\text{Mn}(\text{OTf})\text{L}^4]\text{OTf}$ (1 mM) mit Cu^{II} in Wasser bei 25 °C.

Die Cu^{II} -abhängige Geschwindigkeitskonstante ergibt sich aus der Steigung der Datenpunkte, mit der Gleichung $k_{\text{obs}} = k_0 + k_{\text{Cu}} \cdot [\text{Cu}]$, wobei k_0 mit einem Wert von $9(8) \cdot 10^{-5} \frac{1}{\text{s}}$ der spontanen Dissoziation entspricht und für die Cu^{II} -induzierte Reaktion k_{Cu} auf $2.35(50) \cdot 10^2 \frac{\text{L}}{\text{mol} \cdot \text{s}}$ folgt. Die Geschwindigkeitskonstante der Transmetallierungsreaktion mit Cu^{II} ist unter gleichen Bedingungen ($[\text{H}^+] = 4.8$ mM, 25 °C, 30 Äq. Cu^{II}) für Mn16 mit $k_{\text{obs}} = 2.0 \cdot 10^{-3} \frac{1}{\text{s}}$ ^[173] mehr als doppelt so groß wie für den MnL⁴-Komplex ($k_{\text{obs}} = 0.84(2) \cdot 10^{-3} \frac{1}{\text{s}}$).

Die protongekoppelte Dissoziation des MnL^4 -Komplexes wurde im pH-Bereich von 2.3 - 3.5 ebenfalls untersucht (vgl. **Abb. A.109**, links). Dabei ist zu keinem Zeitpunkt eine Dissoziation des MnL^4 -Komplexes festzustellen, wodurch eine nie dagewesene Säurestabilität aufgezeigt wird. Im Gegensatz dazu bieten der MnB^7 - sowie der **Mn16**-Komplex, welche als die kinetisch stabilsten Vertreter hydratisierter Mn^{II} -Komplexe gelten, protonenabhängige Dissoziationskonstanten von $k_1(\text{MnB}^7) = 2.2 \cdot 10^{-3} \frac{\text{L}}{\text{mol} \cdot \text{s}}$ [83] und $k_1(\text{Mn16}) = 0.6 \frac{\text{L}}{\text{mol} \cdot \text{s}}$. [173]

Die in der erhaltenen molekularen Festphasenstruktur von $[\text{Mn}(\text{OTf})\text{L}^4](\text{OTf})$ (**Abb. 6.3**) achte Koordination des Mn^{II} Zentrums durch Triflat, welches in wässriger Lösung mit Wassermolekülen austauscht und die außerordentlich hohe thermodynamische und vergleichsweise hohe kinetische Stabilität des Komplexes in wässriger Lösung, sind ideale Voraussetzungen für ein Mn^{II} -basiertes MRT-Kontrastmittel. [159,165] Um die Anwendbarkeit des MnL^4 -Komplexes in der Medizintechnik zu untersuchen, wurden dessen Relaxationseigenschaften näher beleuchtet.

6.1.2.4 Relaxationseigenschaften

Neben der thermodynamischen und kinetischen Stabilität, sind für die Nutzung eines Mn^{II} -Komplexes in der Magnetresonanztomographie weitere Parameter, wie die Protonenrelaxationsrate, die Wasseraustauschgeschwindigkeit und die Rotationskorrelationszeit wichtige Kenngrößen. [159] Dabei ist ein schneller Wasseraustausch sowie hohe Relaxationsraten wünschenswert. Zudem ist ein High-Spin Zustand des zentralen Mn^{II} -Ions für eine effektive Steigerung der Relaxivität notwendig. Um dies zu untersuchen, wurde eine Evans-NMR Messung zur Bestimmung des magnetischen Moments μ durchgeführt, welche mit $\mu = 5.91 \mu_B$ den erwarteten high-spin Zustand impliziert (spin-only ($S = \frac{5}{2}$): $\mu_{SO} = 5.92 \mu_B$). Bevor die für die MRT wichtigen Parameter untersucht wurden, wurde zunächst die Hydratationszahl q mit der Methode von Gale *et al.* [285] bestimmt, welche es erlaubt q aus dem Maximum der temperaturabhängigen transversalen ^{17}O -Relaxationsraten zu ermitteln (**Abb. 6.15**, unten). Hierfür wurde der MnL^4 -Komplex in ^{17}O -angereichertem Wasser gelöst und die transversale Relaxation temperaturabhängig aufgezeichnet, wodurch sich für MnL^4 eine Hydratationszahl von $q = 1.24$ ergibt und dadurch der bereits beobachtete Austausch des in der Festphasenstruktur gefundenen koordinierten Triflat-Anions (vgl. **Abb. 6.3**) mit umliegendem Wasser bestätigt wird. Schließlich wurden die Protonenrelaxivitäten des MnL^4 -Komplexes, welche die Wirksamkeit als Kontrastmittel beschreiben, als Funktion des Magnetfeldes bei 25 °C und 37 °C in Ab- und Anwesenheit von Humanserum gemessen (**Abb. 6.16**). Der Mn^{II} -Komplex zeigt mit Werten von $r_1 = 5.04 \frac{\text{L}}{\text{mmol} \cdot \text{s}}$ bei 25 °C und $r_1 = 3.64 \frac{\text{L}}{\text{mol} \cdot \text{s}}$ bei 37 °C bemerkenswert hohe Relaxivitäten in Wasser, welche in Humanserum einen Zuwachs von 109 % erfahren ($r_{137^\circ\text{C}} = 7.61 \frac{\text{L}}{\text{mmol} \cdot \text{s}}$). Im Vergleich dazu sind die Protonrelaxationen der Monohydrat-Komplexe MnB^7 ($r_{125^\circ\text{C}} = 4.28$ (20 MHz),

$r_{137^\circ C} = 3.37 \frac{L}{mol \cdot s}$ [83]), Mn15 ($r_{125^\circ C} = 3.30$ (20 MHz), $r_{137^\circ C} = 2.50 \frac{L}{mol \cdot s}$ [154]) und Mn16 ($r_{125^\circ C} = 3.52 \frac{L}{mol \cdot s}$ (20 MHz) [172]) deutlich geringer, woraus eine bessere Kontrastleistung des MnL⁴-Komplexes hervorgeht. Durch die Kombination vom NMRD-Profil und der ¹⁷O-Relaxationsraten lassen sich die Wasseraustausch- und Rotationsparameter ermitteln (**Tabelle 6.3**). Die Wasseraustauschreaktion, welche idealerweise hohe Werte annimmt, besitzt eine Aktivierungsbarriere von $\Delta H^\ddagger = 31.4 \frac{kJ}{mol}$ und findet mit einer Geschwindigkeitskonstante von $k_{ex}^{298} = 1.2(1) \cdot 10^8 \text{ s}^{-1}$ statt. Diese ist zum Wert des als vielversprechendste Alternative geltenden Mn15-Komplex höher ($k_{ex}^{298} = 5.4 \cdot 10^7 \text{ s}^{-1}$ [154]), jedoch deutlich geringer als die des MnEDTA-Komplexes ($k_{ex}^{298} = 4.7 \cdot 10^8 \text{ s}^{-1}$ [286]). Trotzdem ist die Wasseraustauschrate hoch genug, um die Protonenrelaxivität nicht zu beeinträchtigen, wodurch der Komplex in der MRT anwendbar wird.

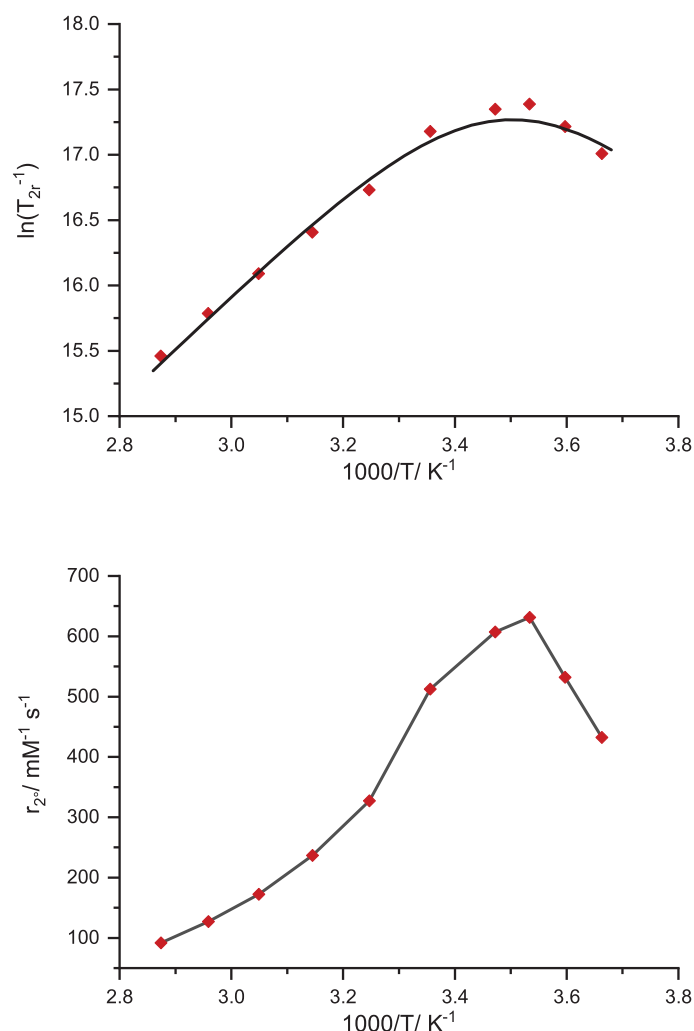


Abb. 6.15: Oben: reduzierte temperaturabhängige transversale ¹⁷O-Relaxationsraten ($\ln(T_{2r}^{-1})$) bei 9.4 T sowie der im Text beschriebene Fit und unten: temperaturabhängige transversale ¹⁷O-Relaxationsraten bei 9.4 T zur Bestimmung der Hydratationszahl.

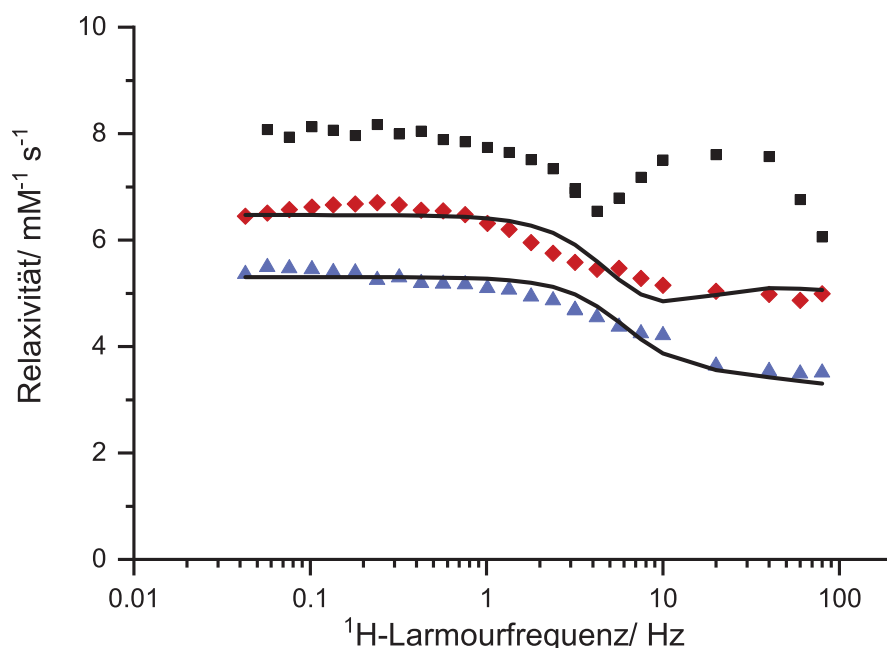


Abb. 6.16: Protonenrelaxivitäten des MnL^4 -Komplexes in Wasser (1.48 mM, pH = 7) bei 25 °C (\blacktriangle) und 37 °C (\blacklozenge) und in Humanserum (1.56 mM, 37 °C, \blacksquare).

Zusätzlich zeigt sich im Vergleich mit dem Bispidin-basierten MnB^7 -Komplex ein mehr als doppelt so schneller Wasseraustausch ($k_{ex}^{298} = 5.1 \cdot 10^7 \text{ s}^{-1}$ [83]). Die Rotationskorrelationszeit hat einen starken Einfluss auf die Relaxivität eines Kontrastmittels, wobei rotationsarme Moleküle die Lösungsmittelrelaxation effektiver erhöhen. [159] Für MnL^4 ergibt sich eine hohe Rotationskorrelationszeit ($\tau_R^{298} = 137(4) \text{ ps}$), die gegenüber Molekülen ähnlichen Molekulargewichts stark erhöht ist ($\tau_R^{298} = 56 \text{ ps}$ für MnEDTA). [287] Eine ähnliche Größenordnung wird für den Bispidinkomplex MnB^7 gefunden ($\tau_R^{298} = 100 \text{ ps}$). [83] Eine mögliche Erklärung bieten Beiträge von Wassermolekülen der zweiten Koordinationssphäre. Im Fall von MnL^4 ist dies über Wasserstoffbrückenbindungen an die Ester- oder die Hydroxy-Gruppen möglich. Die erstaunlich hohen Protonenrelaxivitäten sowie die hohe kinetische und unerreicht hohe thermodynamische Stabilität des MnL^4 -Komplexes sind ideale Voraussetzungen für ein Mn^{II} basiertes MRT-Kontrastmittel. Defizite weist der Komplex lediglich in der Wasseraustauschgeschwindigkeit auf, welche jedoch die Relaxivität der Protonen nicht beeinträchtigt. Erste *in vivo* Studien mit dem MnL^4 -Komplex schlugen jedoch aufgrund von Löslichkeitsproblemen des Komplexes bei physiologischem pH-Wert (vgl. **Kapitel 6.1.2.2**) fehl und ergaben eine toxische Wirkung desselben. Aus diesem Grund wurde der Ligand L^5 entwickelt, dessen Mn^{II} -Komplex aufgrund der Acetyl-Gruppe eine höhere Löslichkeit und zusätzlich eine geringere Ladung, welche einen weiteren toxischen Faktor darstellt, [288] aufweist. Die Ähnlichkeit in den Strukturen der Mn^{II} -Komplexe, die gleiche Kavitätgröße und die selben Bindungsmotive für Zn^{II} der Liganden L^4 und

\mathbf{L}^5 legen vergleichbare thermodynamische und kinetische Eigenschaften nahe. Zusätzlich ist durch das koordinierte Lösungsmittel eine freie Stelle für den Wasseraustausch vorhanden. Untersuchungen hinsichtlich der Tauglichkeit des MnL^5 -Komplexes als MRT-Kontrastmittel sind geplant. Erste Untersuchungen zeigen bereits eine erhöhte Stabilität ($\log K_{\text{MnL}^5} = 23.3$) und bestätigen den Austausch des koordinierten MeOH mit umliegenden Wasser, sodass eine zukünftige Evaluation als MRT-Kontrastmittel möglich wird.

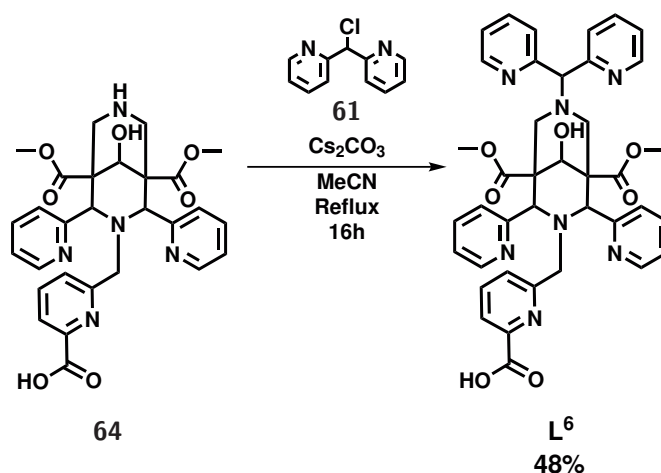
Tabelle 6.3: Durch den simultanen Fit der ^{17}O -NMR und NMRD-Daten berechnete Parameter der Solomon-Bloembergen-Morgan Theorie (**Anhang J**) der paramagnetischen Relaxation für MnL^4 und MnB^7 .

Parameter		MnL^4	MnB^7 [a] [83]
k_{ex}^{298}	$(10^7 \cdot \frac{1}{s})$	12(1)	5.3(5)
ΔH^\ddagger	$(\frac{kJ}{mol})$	31(1)	11(1)
ΔS^\ddagger	$(\frac{J}{mol \cdot K})$	+15(3)	-60(8)
E_{rH}	$(\frac{kJ}{mol})$	31(1)	28(3)
τ_{rH}^{298}	(ps)	137(4)	72(4)
τ_v^{298}	(ps)	24(10)	16(8)
Δ^2	$(10^{19} \cdot \frac{1}{s^2})$	1.0(1)	1.96(8)
A_O/\hbar	$(10^6 \cdot \frac{rad}{s})$	38.0(1)	30.0(1)

[a]: nach *outer-sphere* Korrektur.

6.2 Synthese und Charakterisierung des octadentaten Liganden L^6 und seiner Komplexe

Mn^{II} -selektive Liganden sind, neben der Magnetresonanztomographie, auch für die Positron-Emissions-Tomographie mit dem radioaktiven Nuklid ^{52}Mn ,^[83,175,188] die Chelattherapie bei Mn^{II} -Vergiftung^[184,185] oder als Mn^{II} -spezifische Fluoreszenzsensoren^[180,181] nutzbar. In den Strukturen der beiden Mn^{II} -Komplexe der Liganden L^4 und L^5 sind, zusätzlich zum vollständig koordinierten Liganden, jeweils ein weiterer Ligand in Form eines Anions bzw. Lösungsmittelmoleküls ans Zentralatom gebunden. Um das Metallion vollständig vor Koordination von Lösungsmittelmolekülen oder Anionen abzusichern, wurde der octadentate Ligand L^6 entwickelt, welcher an N3, statt einem Picolinyl- oder Acetyl-Rest, eine Methylpicolinsäure und somit einen bidentaten Arm besitzt. Hiervon wird eine weitere Erhöhung der thermodynamischen und kinetischen Stabilität des Mn^{II} -Komplexes erhofft.

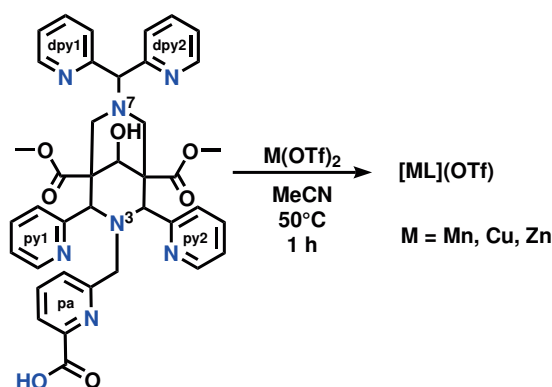


Schema 6.4: Syntheseweg zum Liganden L^6 .

Die Synthese des Liganden (**Schema 6.4**) ging dabei vom bereits veröffentlichten Bispidin-Baustein **64** aus, der in einer fünfstufigen Synthese als TFA Salz erhalten wurde.^[80,208] Nach basen-medierter Alkylierung mit Di(2-pyridyl)methylchlorid **61**, wird der Ligand nach säulenchromatographischer Reinigung (C_{18} - SiO_2 , 100 % $H_2O \rightarrow 70$ % $MeOH$) in 48 % Ausbeute erhalten.

6.2.1 Koordinationschemie von L^6

Wie bereits für die Liganden L^4 und L^5 wurde die Komplexchemie des Liganden L^6 mit Mn^{II} , Cu^{II} und Zn^{II} untersucht. Hierfür wurde der Ligand äquimolar mit $Mn(OTf)_2$, $Cu(OTf)_2$ bzw. $Zn(OTf)_2$ in $MeCN$ umgesetzt, die Reinigung erfolgte anschließend durch Kristallisation aus methanolischer Lösung (**Schema 6.5**).



Schema 6.5: Synthese der $[\text{ML}^6]\text{OTf}$ Komplexe ($\text{M} = \text{Mn}, \text{Cu}, \text{Zn}$) sowie Bezeichnung der Donoren.

In allen drei Fällen wurde eine Röntgeneinkristallstrukturanalyse durchgeführt. Die Plots der Festphasenstrukturen sind in **Abb. 6.17** dargestellt, ausgewählte Bindungslängen und -winkel in **Tabelle 6.4** zu finden. $[\text{MnL}^6]\text{OTf}$ kristallisiert, im Gegensatz zu den beiden Mn^{II} -Komplexen der Liganden L^4 und L^5 , in einer orthorhombischen Raumgruppe ($\text{P}2_12_12_1$; $a = 15.1948(2) \text{ \AA}$, $b = 15.9139(1) \text{ \AA}$, $c = 16.2756(1) \text{ \AA}$, $V = 3935.58(6) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$). Das Zentralatom ist vom einfach deprotonierten Liganden vollständig koordiniert (N_7O) und ist somit von jeglicher Koordination durch Lösungsmittelmoleküle oder Anionen abgeschirmt.

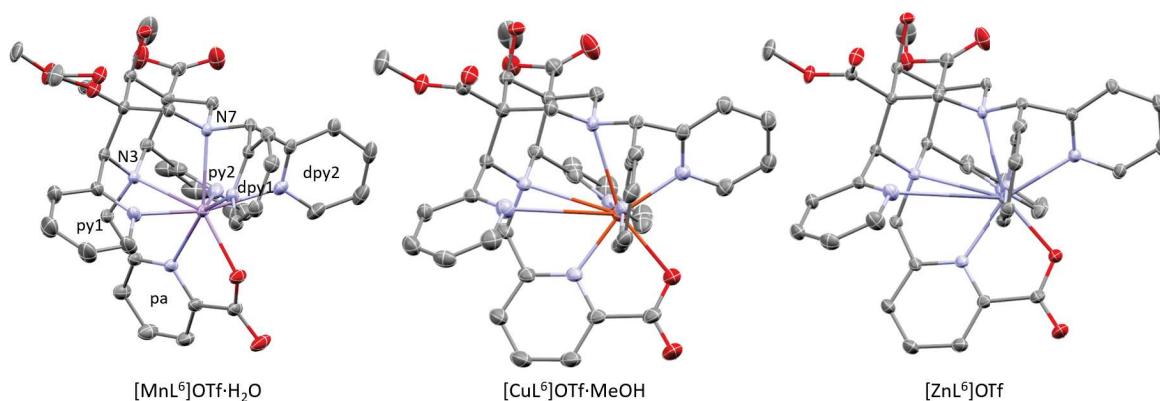


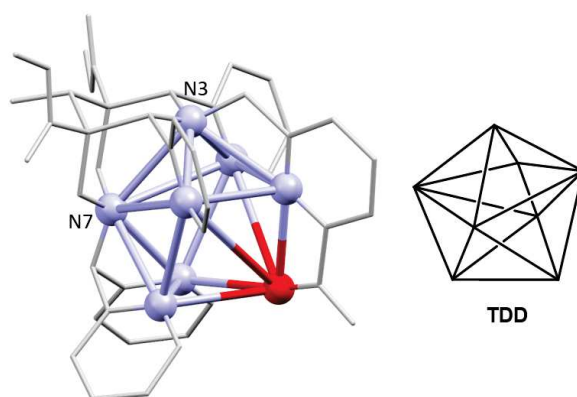
Abb. 6.17: Kristallstrukturen der $[\text{MnL}^6]\text{OTf}\cdot\text{H}_2\text{O}$, $[\text{CuL}^6]\text{OTf}\cdot\text{MeOH}$ und $[\text{ZnL}^6]\text{OTf}$ Komplexe. Wasserstoffatome, Gegenionen und Lösungsmittelmoleküle wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit entfernt.

Um einen Vergleich mit den Mn^{II} -Komplexen der Liganden L^4 und L^5 zu ziehen, wurde hier ebenfalls eine SHAPE Analyse^[200] durchgeführt. Diese deutet, wie bereits beim MnL^5 -Komplex, auf eine Koordinationssphäre des Typs TDD hin, womit sich die starke Ähnlichkeit der beiden Komplexe zeigt. Eine Repräsentation basierend auf der Kristallstruktur von $[\text{MnL}^6]\text{OTf}$ ist in **Abb. 6.18** gezeigt. Zusätzlich wird die Struktur des MnL^6 -Komplexes aufgrund der Ähnlichkeit der Liganden L^4 und L^6 mit der des MnL^4 -Komplexes verglichen. Beide Komplexe zeigen einen langen Metall-Donor-Abstand zu einem der Pyridine am Bispidingerüst auf (Npy1 (L^4) bzw. Npy2 (L^6)).

Tabelle 6.4: Ausgewählte Bindungslängen (Å) und -winkel (°) des $[\text{MnL}^6]^+$, $[\text{CuL}^6]^+$ und $[\text{ZnL}^6]^+$ Komplexkations.

	$[\text{MnL}^6]\text{OTf}\cdot\text{H}_2\text{O}$	$[\text{CuL}^6]\text{OTf}\cdot\text{MeOH}$	$[\text{ZnL}^6]\text{OTf}$
Abstände [Å]			
M-N3	2.3592(15)	2.816(2)	2.745(1)
M-N7	2.5521(15)	2.676(2)	2.4791(11)
M-Npy1	2.3636(18)	3.931(2)	3.806(1)
M-Npy2	2.910(2)	2.052(2)	2.1601(12)
M-Npa	2.2412(17)	2.068(2)	2.1363(12)
M-Ndpy1	2.4233(17)	2.093(2)	2.1643(12)
M-Ndpy2	2.3773(18)	2.069(2)	2.2300(12)
M-Opa	2.2015(14)	2.236(2)	2.1244(10)
\sum_{M-L}	19.4282	19.941	19.8452
\bar{d}_{ML}	2.4285	2.1036 ^[a]	2.1630 ^[a]
N3 \cdots N7	2.938(2)	2.811(2)	2.842(1)
Npy1 \cdots Npy2	4.773(2)	5.226(2)	5.248(1)
Winkel [°]			
N3-M-N7	73.37(5)	61.52(9)	65.69(4)
Npy1-Mn-Npy2	129.37(6)	118.26(9)	120.67(4)
N7-Mn-Npa	70.27(5)	125.54(9)	129.41(4)
N7-Mn-Ndpy1	130.96(6)	70.98(9)	71.82(4)
N7-Mn-Ndpy2	124.96(6)	73.62(9)	74.30(4)

[a]: berechnet aus der Summe tatsächlicher Bindungen.

**Abb. 6.18:** Darstellung des verzerrt dodekaedrischen Koordinationspolyeders in seitlicher Ansicht, abgeleitet von der Struktur des $[\text{MnL}^6]^+$ Komplexkations. Koordinierte Atome sind als Bälle, die restlichen Atome als Draht dargestellt.

Zudem weichen die CShM Werte für das BTPR Koordinationspolyeder mit 1.875 für MnL^4 und 1.912 für MnL^6 nur marginal voneinander ab. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit und der höheren Zähigkeit des Liganden, wird für L^6 eine höhere thermodynamische und möglicherweise auch kinetische Stabilität mit Mn^{II} erwartet. Die Ähnlichkeit der Mn^{II} -Komplexe der Liganden L^4 , L^5 und L^6 spiegelt sich auch und besonders in der Überlagerung der Strukturen wider (**Abb. 6.19, Tabelle 6.5**). Es zeigt sich, dass die koordinierten Donoratome der Liganden in allen drei Fällen nahezu identische Positionen um das Metallzentrum einnehmen, mit dem Unterschied, dass durch die Koordination von L^6 das Metallzentrum von Lösungsmittel- und Anionenkoordination abgeschirmt ist. Dabei entspricht die Position des koordinierten Sauerstoffatoms der Picolinsäure denen der monodentaten Liganden in den Strukturen der MnL^4 - und MnL^5 -Komplexe. Die Ähnlichkeiten der Festphasenstrukturen werden besonders bei der Betrachtung des N3 \cdots N7 Abstandes sowie der Npy1-Mn-Npy2 und N3-Mn-N7 Winkel ersichtlich, welche in allen drei Fällen ähnliche Werte annehmen. Unterschiede sind lediglich für $[\text{Mn}(\text{MeOH})\text{L}^5](\text{OTf})_2 \cdot 2 \text{ MeOH}$ erkennbar, in dessen Struktur, im Gegensatz zu $[\text{Mn}(\text{OTf})\text{L}^4]\text{OTf}$ und $[\text{MnL}^6]\text{OTf} \cdot \text{H}_2\text{O}$, die Bindungen des Metallzentrums zu den Donoren Npy1 und Npy2 etwa gleichlang sind, was zu einem 0.4 - 0.5 Å geringeren Npy1 \cdots Npy2 Abstand führt ($d_{\text{Npy1}\cdots\text{Npy2}}(\text{MnL}^4) = 4.859 \text{ \AA}$, $\text{MnL}^5) = 4.310 \text{ \AA}$). Das Ausbleiben überdurchschnittlich langer Bindungen zum Zentralatom ergibt zusätzlich den kleinsten mittleren Metall-Donor-Abstand von 2.407 Å.

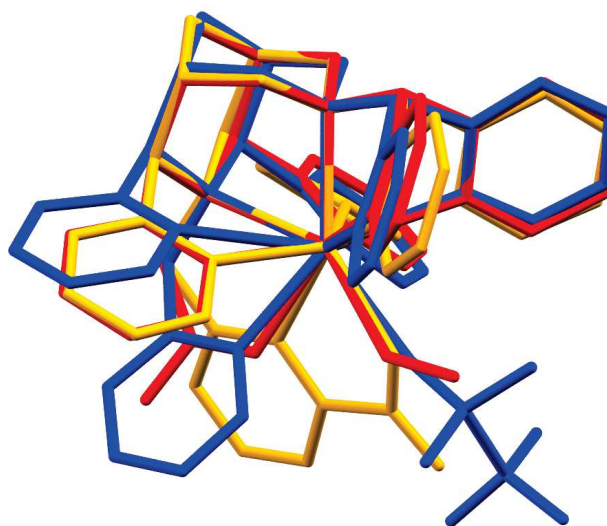


Abb. 6.19: Überlagerung der Kristallstrukturen von $[\text{Mn}(\text{OTf})\text{L}^4]\text{OTf}$ (blau),^[268] $[\text{MnL}^5(\text{MeOH})](\text{OTf})_2 \cdot 2 \text{ MeOH}$ (rot) und $[\text{MnL}^6]\text{OTf} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (orange). Ester- und Hydroxygruppen, Gegenionen, Wasserstoffatome und Lösungsmittelmoleküle wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit entfernt.

Tabelle 6.5: Vergleich der Bindungslängen (\AA) und CShM-Werte der Kristallstrukturen von $[\text{Mn}(\text{OTf})\mathbf{L}^4]\text{OTf}$, $[\text{Mn}(\text{MeOH})\mathbf{L}^5](\text{OTf})_2 \cdot 2 \text{ MeOH}$ und $[\text{Mn}\mathbf{L}^6]\text{OTf} \cdot \text{H}_2\text{O}$.

	$[\text{Mn}(\text{OTf})\mathbf{L}^4]^+$	$[\text{Mn}(\text{MeOH})\mathbf{L}^5]^{2+}$	$[\text{Mn}\mathbf{L}^6]^+$
Abstände [\AA]			
Mn-N3	2.4527(17)	2.502(3)	2.3592(15)
Mn-N7	2.4079(16)	2.357(3)	2.5521(15)
Mn-Npy1	3.037(2)	2.373(3)	2.3636(18)
Mn-Npy2	2.2937(19)	2.354(4)	2.910(2)
Mn-Ndpy1	2.2520(18)	2.621(3)	2.4233(17)
Mn-Ndpy2	2.5487(17)	2.496(3)	2.3773(18)
Mn-D(N3)	2.2728(18)	2.370(3)	2.2412(17)
Mn-O _X	2.3804(16)	2.182(3)	2.2015(14)
\bar{d}_{ML}	2.4557	2.407	2.4285
N3 \cdots N7	2.872(2)	2.969(3)	2.938(2)
Npy1 \cdots Npy2	4.859(2)	4.310(3)	4.773(2)
Winkel [$^\circ$]			
N3-Mn-N7	72.42(5)	75.25(10)	73.37(5)
Npy1-Mn-Npy2	130.92(6)	131.51(11)	129.37(6)
CShM (BTPR-8, C _{2v})	1.875	2.478	1.912
CShM (TDD-8, D _{2d})	2.654	0.593	1.246

Werden zum Vergleich die Komplexe $[\text{Cu}\mathbf{L}^6]\text{OTf}$ und $[\text{Zn}\mathbf{L}^6]\text{OTf}$ betrachtet, so fällt auf, dass in beiden Fällen zwei der acht Donor-Metall-Abstände erhöhte Werte aufweisen. Zwischen dem Metallzentrum und N3 bzw. Npy1 liegt ein Abstand von $d_{M-N3} = 2.816(2) \text{ \AA}$ und $d_{M-Npy1} = 3.931(2)$ für Cu^{II} und $d_{M-N3} = 2.745(1) \text{ \AA}$ und $d_{M-Npy1} = 3.806(1)$ für Zn^{II} vor. Es zeigt sich dass bei beiden Komplexen die Metallionen hauptsächlich durch die Dipyridyl sowie Picolinsäure-Donoren koordiniert vorliegen. Zusätzlich trägt Npy2 zur Koordination bei. Die Metall-Donor-Abstände zu N3 weisen erhöhte Werte auf, weshalb eine Interpretation von Cu^{II} und Zn^{II} als sechsfach-koordiniert möglich ist (N₅O). Eine erste Aussage über die Stabilitäten der Komplexe und die Auswirkung der, im Vergleich zu Mn^{II} , geringeren Ionenradien der Cu^{II} und Zn^{II} -Ionen werden mithilfe von Kavitätsgrößen Rechnungen erhalten. Die Kavitätsgrößen-Kurve des Liganden \mathbf{L}^6 (**Abb. 6.20**) zeigt ein Minimum bei 2.51 \AA , das Mn^{II} -Ion stellt für die Kavität des Liganden also ein Ion idealer Größe dar. Bei Koordination von \mathbf{L}^6 induziert Mn^{II} , wie bereits bei \mathbf{L}^4 und \mathbf{L}^5 , einen vernachlässigbar geringen Spannungsenergiebeitrag im

Liganden (ca. $2 \frac{\text{kJ}}{\text{mol}}$). Im Vergleich dazu stehen die Energiebeiträge bei Koordination von Cu^{II} mit $117 \frac{\text{kJ}}{\text{mol}}$ und Zn^{II} mit $76 \frac{\text{kJ}}{\text{mol}}$, welche die Energiebeiträge bei Komplexbildung mit den Liganden L^4 und L^5 um ein vielfaches übersteigen und somit zu einer erhofften Erniedrigung der Stabilität der Cu^{II} - und Zn^{II} -Komplexe führen.

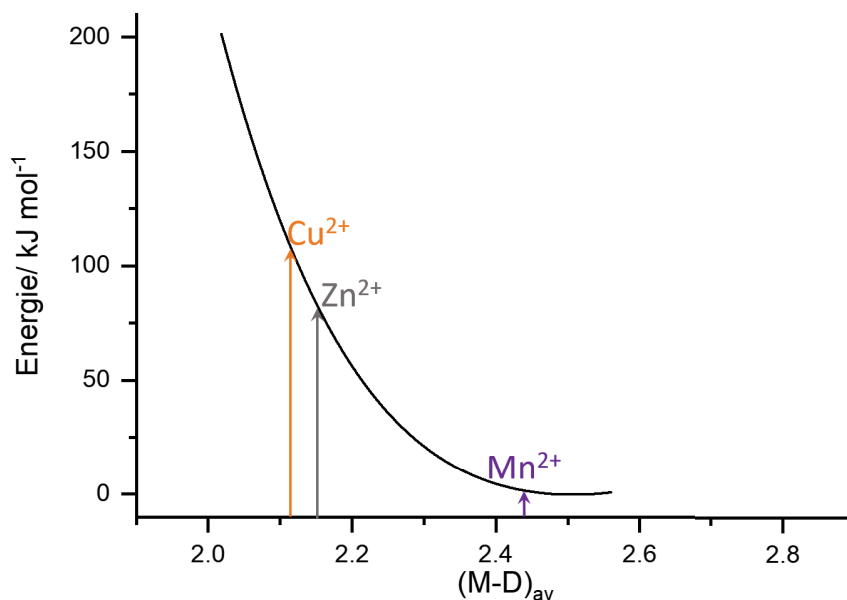


Abb. 6.20: Kavitätsgrößen Kurve (berechnete Spannungsenergie als Funktion des gemittelten Metall-Donor-Abstandes (M-D), Details zur Rechnung in **Kapitel 8.1**) für den Liganden L^6 .

Mit dem Liganden L^6 wurde ein octadentater Ligand, basierend auf der Struktur des Liganden L^4 , synthetisiert, der in den strukturellen Eigenschaften seines Mn^{II} -Komplexes große Ähnlichkeiten mit den MnL^4 - und MnL^5 -Komplexen aufweist, welche besonders bei Betrachtung der ersten Koordinationssphäre deutlich werden. Zudem zeigt die Kavität des Liganden eine ideale Größe für die Komplexbildung von Mn^{II} -Ionen. Aufgrund dieser Ergebnisse und der Abschirmung des Zentralatoms durch den zusätzlichen Donor des Liganden L^6 , wird eine zu L^4 und L^5 erhöhte Stabilität erwartet. Erste elektrochemische Untersuchungen ergeben für MnL^6 ein viel höheres Redoxpotential ($E_{1/2} = 843 \text{ mV vs. fc/fc}^+$ (MeCN)) im Vergleich zu MnL^4 ($E_{1/2} = -16 \text{ mV vs. fc/fc}^+$ (MeCN)), welches einer erhöhten (elektrochemischen) Stabilität des MnL^6 -Komplexes gegenüber einer Oxidierbarkeit entspricht (**Anhang F**). Weiter zeigten Studien bezüglich der Komplexstabilität des MnL^6 -Komplexes, welche am CNRS Orléans durchgeführt wurden, eine für die potentiometrische Untersuchung zu hohe Stabilität des MnL^6 -Komplexes. Um dieses Problem zu umgehen, sind Stabilitätsmessungen mithilfe von Relaxationsmessungen Ziel zukünftiger Studien, wobei erste Untersuchungen hier bereits im Vergleich zum MnL^4 -Komplex eine um mehr als zwei Größenordnungen größere Komplexstabilität voraussagen ($\log K_{\text{MnL}^6} = 24.7$).

6.3 Zusammenfassung und Ausblick

In diesem Kapitel wurden die Synthesen und Koordinationseigenschaften der Liganden \mathbf{L}^4 - \mathbf{L}^6 vorgestellt, mit dem Ziel mit der Irving-Williams Reihe zu brechen und stabilere Mn^{II} - als Zn^{II} -Komplexe zu bilden. Alle drei Mn^{II} -Bispidin-Komplexe erweisen sich als seltene Vertreter in denen das Metallzentrum achtfach koordiniert vorliegt. Im Falle von MnL^4 und MnL^5 ist zusätzlich zum vollständig koordinierten Liganden ein monodentater Ligand gebunden, welcher in wässriger Lösung mit umliegendem Lösungsmittel austauscht und zur Anwendbarkeit als MRT-Kontrastmittel führt. Der Fokus der Studien lag dabei auf dem MnL^4 -Komplex, von welchem die thermodynamischen und kinetischen Eigenschaften vollständig untersucht wurden. Der Komplex erweist sich als bisher thermodynamisch stabilster Mn^{II} -Komplex ($\log K_{\text{MnL}} = 22.23$) mit außerordentlicher kinetischer Stabilität gegenüber Zn^{II} und einer im Vergleich zu aussichtsreichen Verbindungen deutlich erhöhten Inertheit gegenüber Cu^{II} . Außerdem zeigt der Ligand \mathbf{L}^4 eine starke Affinität zu Mn^{II} -Ionen und eine geringere Stabilität für Zn^{II} , womit die Stabilitätskonstanten nicht der Irving-Williams Reihe entsprechen. Weiter erweist sich der MnL^4 -Komplex mit seinen außerordentlich hohen Protonenrelaxivitäten ($r_1 = 5.04 \frac{\text{L}}{\text{mmol}\cdot\text{s}}$ (25 °C), $3.64 \frac{\text{L}}{\text{mmol}\cdot\text{s}}$ (37 °C), $7.61 \frac{\text{L}}{\text{mmol}\cdot\text{s}}$ (37 °C, Humanserum)) und trotz der relativ langsamen Wasseraustauschgeschwindigkeit von $k_{\text{ex}}^{298} = 1.2 \cdot 10^8 \text{ s}^{-1}$, als idealer Kandidat für ein Gd-freies MRT Kontrastmittel. Aufgrund seiner Eigenschaften, wurden erste *in vivo* Experimente mit MnL^4 durchgeführt, welche jedoch eine hohe Toxizität des Komplexes aufzeigen, die von Löslichkeitsproblemen bei physiologischem pH-Wert sowie der hohen Ladung des Komplexes herrühren. Mit dem MnL^5 -Komplex, welcher aufgrund seiner Acetylgruppe sowohl eine geringere Ladung als auch eine bessere Löslichkeit in wässriger Lösung aufweist, können diese Probleme möglicherweise gelöst werden. Weiterhin wurde der octadentate Ligand \mathbf{L}^6 synthetisiert und seine Komplexe mit Mn^{II} , Cu^{II} und Zn^{II} strukturell untersucht. Dabei ergibt sich für den Mn^{II} -Komplex eine durch den Liganden vollständig gesättigte Koordinationssphäre. Die strukturellen Ähnlichkeiten zu den Mn^{II} -Komplexen der Liganden \mathbf{L}^4 und \mathbf{L}^5 bieten dabei einen Hinweis auf eine ähnliche bzw. aufgrund des Ausschlusses an Lösungsmittel- oder Anionen-Koordination höhere thermodynamische Komplexstabilität. Weitere Untersuchungen der Liganden \mathbf{L}^5 und \mathbf{L}^6 sowie deren Komplexe hinsichtlich ihrer Stabilität, sowohl thermodynamisch als auch kinetisch, und Anwendbarkeit stehen noch aus.

7 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, metallionenselektive Bispidinliganden für in der Therapie und Diagnostik verwendete Metallionen zu synthetisieren, charakterisieren und auf die Nutzbarkeit im jeweiligen Anwendungsgebiet zu untersuchen. Im ersten Teil dieser Arbeit lag der Fokus auf der Synthese von Ln^{III} spezifischen Liganden für die radio-pharmazeutische Anwendung. Dabei wurden die Liganden **L**¹-**L**³ synthetisiert und charakterisiert. Bei der Synthese des Liganden **L**² wurde eine neue Methode für die Alkylierung von Bispidin-Aminen etabliert und in späteren Synthesen angewendet. Zudem wurden verschiedene Metallkomplexe der Liganden synthetisiert, wobei molekulare Festphasenstrukturen verschiedener **ML**¹-Komplexe (M = Eu^{III}, Gd^{III}, Tb^{III}, Yb^{III}, Lu^{III}, Bi^{III}) erhalten wurden. Diese zeigen in jedem Fall eine vollständig gesättigte Koordinationssphäre, wodurch die Koordination von Lösungsmittelmolekülen und Anionen unterdrückt wird. Im Vergleich mit den Strukturen der LnB¹- (Ln = Ho^{III}, Tb^{III}) und LuB²-Komplexe zeigen sich große Ähnlichkeiten, die auf ähnliche kinetische und thermodynamische Eigenschaften der **L**¹- und B^x-Komplexe (x = 1, 2) schließen lassen. Zusätzlich erfolgte eine Untersuchung der Lu**L**¹- und La**L**¹-Komplexstabilitäten, die mittels potentiometrischer Titration durchgeführt wurden und welche im Vergleich zu B¹ größer sind (log K_{LuL¹} = 13.75, log K_{LaL¹} = 15.35). Von den Liganden **L**² und **L**³ konnten noch keine Kristalle für die Röntgeneinkristallstrukturanalyse erhalten werden, die eine Festphasenanalyse erlauben. Zudem war eine Untersuchung der thermodynamischen Stabilität, aufgrund der geringen Löslichkeit der Liganden und ihrer Komplexe in wässriger Lösung, nicht möglich. Die radiochemischen Eigenschaften der Liganden **L**¹-**L**³ wurden mit den radioaktiven Nukliden ¹¹¹In (nur **L**¹), ¹⁷⁷Lu und ²²⁵Ac untersucht. Dabei wurden Konditionen für die quantitative Markierung der Liganden **L**¹ und **L**² gefunden, für **L**³ war dies bislang nicht möglich. Die Markierungen erfolgen schnell und unter milden Bedingungen (5 min, 40 °C für ¹¹¹In**L**¹, ¹⁷⁷Lu**L**¹, ²²⁵Ac**L**¹ und ¹⁷⁷Lu**L**²) bzw. bei erhöhter Temperatur (5 min, 80 °C für ²²⁵Ac**L**²). Die Radiometallkomplexe wurden anschließend auf ihre kinetische Stabilität in Humanserum getestet, wobei ¹⁷⁷Lu**L**¹ (87 % nach 7 d) und ²²⁵Ac**L**² (85 % nach 10 d) sehr hohe Stabilitäten aufweisen. Da sich der Ligand **L**¹ als idealer und im Vergleich bester Kandidat für eine künftige Anwendung herausstellte, wurde dieser mit dem zyklischen Octapeptid (Tyr³)-Octreotate konjugiert (**L**¹-**TATE**). Die Konjugation fand in der Festphase und in ausreichend hoher Ausbeute, die Reinigung mittels semi-präparativer HPLC statt. Die Markierung mit ¹⁷⁷Lu ist quantitativ und unter milden Konditionen möglich (30 min, 40 °C). Es ergibt sich eine ausreichend hohe spezifische molare Aktivität ($A_M = 125 \frac{MBq}{nmol}$) und eine sehr hohe Stabilität in Humanserum (88 % nach 3 d). Im nächsten Schritt sind *in vivo* Studien mit GEP-NET Zellen geplant, welche Aufschluss über die Selektivität der Bindung des

Radiopharmakons geben sollen. Bei positiven Resultaten können Tierversuche folgen. Der zweite Teil dieser Arbeit beschäftigte sich mit den Eigenschaften der LnL¹-Komplexe. Hierzu wurden die photophysikalisch interessanten Komplexe EuL¹, GdL¹, TbL¹ und YbL¹ synthetisiert und eingehend auf ihre photophysikalischen Eigenschaften untersucht. Dabei wurde der Antenneneffekt genutzt, um die Zentralatome sowohl in wässriger Lösung als auch in Festphase anzuregen. Es zeigte sich, dass die Lumineszenzlebensdauern in wässriger Lösung mit $\tau_{\text{EuL}^1} = 1.51 \text{ ms}$, $\tau_{\text{TbL}^1} = 1.95 \text{ ms}$ und $\tau_{\text{YbL}^1} = 3.54 \mu\text{s}$ sehr hoch und auch die Quantenausbeuten mit $\Phi_{\text{EuL}^1} = 35 \%$ und $\Phi_{\text{TbL}^1} = 68 \%$ in Lösung und $\Phi_{\text{EuL}^1} = 50 \%$ und $\Phi_{\text{TbL}^1} = 71 \%$ in Festphase im Vergleich zu ähnlichen Komplexen erhöht sind. Zusätzlich zeigt sich bei dem Vergleich der Messungen in Festphase und in Lösung, dass die Struktur der Komplexe beim Lösen konserviert bleibt. Mithilfe der Lumineszenzlebensdauern in schwerem Wasser wurde die Hydratationszahl der Komplexe mit $q = 0$ bestimmt, was bereits aus den molekularen Festphasenstrukturen der Komplexe erwartet wurde. Zusätzlich wurde die Koordinationsgeometrie von EuL¹ und YbL¹ photophysikalisch untersucht. Dabei wurde gezeigt, dass der Eu^{III}-Komplex in Lösung sowie Festphase eine niedrige Symmetrie (C_s) aufweist und seine Koordinationssphäre daher eher der MFF Form entspricht. Dagegen zeigt der Yb^{III}-Komplex die aus der SHAPE-Analyse hervorgehende und in erster Näherung erhöhte Symmetrie der Koordinationssphäre (CSAPR, C_{4v}). Aufgrund der hohen Energie der Anregungswellenlänge ($\lambda_{\text{exc}} = 310 \text{ nm}$), welche nicht im biologischen Fenster liegt, ist eine Verwendung der Komplexe als 2P-LLBs bislang nicht möglich. Um die Anregungswellenlänge sowie den Extinktionskoeffizienten der Komplexe zu erhöhen, sind Funktionalisierungen des Liganden mit iLCT-Antennen an der koordinierenden Picolinsäure Teil zukünftiger Studien. Bei der Untersuchung magnetisch interessanter LnL¹-Komplexe (Ln = Ce^{III}, Er^{III}, Ho^{III}, Dy^{III}), wurde mit dem DyL¹-Komplex ein field-on SMM gefunden. Dieser weist zwei verschiedene Energiebarrieren für die Relaxation der Magnetisierung auf ($U_{\text{eff},1} = 22.1 \text{ cm}^{-1}$, $U_{\text{eff},2} = 46.0 \text{ cm}^{-1}$), die auf unterschiedliche Relaxationsprozesse zurückzuführen sind. Das aufgrund der Sauerstoff-Donoren geschwächte axiale Ligandenfeld führt zudem zu effizienten QTM Prozessen, sodass eine Magnetisierung ohne Magnetfeld ausbleibt. Mithilfe von MOLCAS Rechnungen konnte die (höhere) Energiebarriere genau vorhergesagt werden ($U_{\text{eff}} = 43.5 \text{ cm}^{-1}$), sodass in weiteren Schritten eine theoretische Evaluierung verschiedener Dy^{III} und Tb^{III}-Bispidin-Komplexe für die Anwendung als SMM erfolgen kann, bei denen nach Möglichkeit auf das Vorhandensein von Sauerstoff-Donoren in der äquatorialen Ebene verzichtet wird. Erste Ergebnisse hierzu sind vielversprechend und sollen zukünftig experimentell untersucht werden. Die in dieser Arbeit weiterentwickelte modulare Synthese liefert die präparative Basis für ein derartiges Design.

Die Synthese Mn^{II}-selektiver Liganden stellt aufgrund der in der Irving-Williams-Reihe vergleichsweise niedrigen Stabilitätskonstante der Mn^{II}-Komplexe eine große Herausforderung dar. Diese wurde mithilfe der heptadentaten Liganden **L**⁴ und **L**⁵ sowie des octadentaten Liganden **L**⁶ angegangen und gemeistert. Der Mn^{II}-Komplex des Liganden **L**⁴ weist eine um sieben Größenordnungen erhöhte Stabilität gegenüber seinem Zn^{II}-Analogon und zudem die bislang höchste gemessene Stabilität eines Mn^{II}-Komplexes dar ($\log K_{\text{MnL}^4} = 22.23$), was auf die unterschiedlichen Bindungsmodi der zwei Komplexe zurückzuführen ist. Zusätzlich zum vollständig koordinierenden Liganden weist der Mn**L**⁴-Komplex eine Koordination eines Triflat-Anions auf, welches in wässriger Lösung mit umliegenden Wassermolekülen austauscht und somit die Möglichkeit des Einsatzes als MRT-Kontrastmittel eröffnet. Dabei zeigt der Komplex, trotz eines relativ langsamen Wasseraustausches, außerordentlich hohe Protonenrelaxivitäten ($r_1 = 5.04 \frac{\text{L}}{\text{mmol}\cdot\text{s}}$ (25 °C, H₂O), $r_1 = 3.64 \frac{\text{L}}{\text{mmol}\cdot\text{s}}$ (37 °C, H₂O)), welche einen Zuwachs bei Anbindung an Humanserum von 109 % erfahren ($r_1 = 7.61 \frac{\text{L}}{\text{mmol}\cdot\text{s}}$ (37 °C, Humanserum)). Erste *in vivo* Experimente zeigen jedoch eine auf die in wässriger Lösung geringe Löslichkeit des Liganden und des Mn^{II}-Komplexes zurückzuführende Toxizität, sodass in weiteren Studien der Ligand **L**⁵ untersucht werden soll, welcher ein Acetyl-Derivat von **L**⁴ darstellt. Dieser zeigt eine beinahe identische Kavität, wie der Ligand **L**⁴ und ebenfalls eine zum Liganden zusätzliche Koordination eines Lösungsmittelmoleküls in der Festphasenstruktur, wodurch ähnliche Ergebnisse bei erhöhter Löslichkeit erwartet werden. Tatsächlich weisen erste Untersuchungen darauf hin, dass ein Lösungsmittelaustausch in wässriger Lösung stattfindet. Die achtfach Koordination des Zentralatoms induzierte zusätzlich die Synthese des octadentaten Liganden **L**⁶, von welchem aufgrund der unterdrückten Lösungsmittelkoordination eine zusätzliche Erhöhung der Stabilitätskonstanten erhofft wird. Tatsächlich zeigt der Mn**L**⁶-Komplex in ersten elektrochemischen Untersuchungen qualitativ eine erhöhte Stabilität gegenüber einer Oxidierbarkeit desselben aus. Die genauere Analyse thermodynamischer und kinetischer Stabilität des Mn^{II}- und anderer Metall-Komplexe soll als nächster Schritt folgen. Zu weiteren möglichen Anwendungen dieser äußerst stabilen Mn^{II}-Komplexe gehören u.a. die ⁵²Mn-PET, Entwicklung von Mn^{II}-Sensoren, paramagnetische Zentren für spektroskopische Analysen in lebenden Zellen und die Verwendung in Therapeutika bei Mn-Vergiftungen. Diese Arbeit zeigt auf, dass Bispidine eine Ligandenklasse mit einem enormen Potential in der medizinischen Anwendung sind. Die Modularität der Synthese erlaubt es, das Bispidin auf das gewünschte Metallion und infolge dessen auf das gewünschte Anwendungsgebiet zuzuschneiden. Den Möglichkeiten der Synthese sind dabei keine Grenzen gesetzt.

8 Experimenteller Teil

8.1 Chemikalien, Methoden und Instrumente

Chemikalien und Arbeitstechniken

Alle Chemikalien und Lösungsmittel wurden in der höchsten vorhandenen Reinheit von Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Merck KGaA, ABCR GmbH & Co. und Alfa Aesar GmbH & Co. KG erworben. Trockene Lösungsmittel, soweit verwendet, wurden ohne weitere Reinigung verwendet. Für die potentiometrischen Titrationsen wurde HPLC-Wasser verwendet.

Reaktionen unter Schutzgas-Atmosphäre wurden unter Anwendung von Schlenck-Techniken durchgeführt. Entsprechend verwendete Glasgeräte wurden zuvor mehrfach im Vakuum ausgeheizt.

NMR- Spektroskopie

NMR-Spektren wurden mit Bruker Avance I 200, Bruker Avance II 400 und Bruker Avance III 600 Spektrometern aufgenommen. Die chemische Verschiebungen δ sind in Bezug auf TMS in ppm angegeben. Die Kalibrierung erfolgte auf das jeweilige Lösungsmittelsignal: $\delta_H = 7.26$ ppm und $\delta_C = 77.0$ ppm für CDCl_3 , $\delta_H = 5.32$ ppm und $\delta_C = 54.0$ ppm für DCM-d_2 , $\delta_H = 3.31$ ppm und $\delta_C = 49.2$ ppm für MeOH-d_4 , $\delta_H = 1.94$ ppm und $\delta_C = 1.4$ ppm für MeCN-d_3 , $\delta_H = 2.50$ ppm und $\delta_C = 39.52$ ppm für DMSO-d_6 . Die verwendeten Abkürzungen zur Beschreibung der Multiplizitäten sind: s = Singlett, bs = breites Singlett, d = Dublett, t = Triplett, dd = Dublett von Dublett, ddd = Dublett von Dublett von Dublett, td = Triplett von Dublett und m = Multipllett. Die ^{13}C -NMR-Spektren wurden ^1H -entkoppelt aufgenommen. Zweidimensionale Korrelationsspektren, wie HSQC, HMBC und COSY, sowie DEPT-135 wurden verwendet, um entsprechende Signale zuzuordnen.

Massenspektrometrie

Hochauflösende Massenspektren wurden am Organisch-Chemischen Institut der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg mit einem Bruker ApexQe FT-ICR und Bruker Autoflex Speed MALDI-TOF von Dr. Jürgen Gross und Mitarbeitern mittels ESI-MS und MALDI-TOF aufgenommen.

Elementaranalyse

Elementaranalysen wurden mit einem CHN-O-vario EL Gerät im mikroanalytischen Labor der chemischen Institute der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg aufgenommen.

Ultra-Performance-Flüssigchromatographie

UPLC-MS Daten wurden an einem Waters H-Class UPLC, gekoppelt an ein SQD2 Single-Quadrupol mit APCI Quelle am Organisch-Chemischen Institut der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg aufgenommen und mit dem Programm ACDLabs ausgewertet.

Röntgenstrukturanalyse

Strukturdaten für die Röntgenstrukturanalyse wurden von Prof. Dr. Hubert Wadepohl und Mitarbeitern im strukturanalytischen Labor und von Dr. Michael Gast der Arbeitsgruppe Linti des Anorganisch-Chemischen Instituts der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg gesammelt und ausgewertet. Dabei wurden entweder ein Agilent Technologies SuperNova-E CCD oder Bruker D8 Venture (Mo $K\alpha$ oder Cu $K\alpha$ Strahlung, $T = 120$ K bzw. 100 K) Diffraktometer für die Datensammlung verwendet. Die somit erhaltenen Strukturen wurden beim Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) hinterlegt und können dort eingesehen werden (siehe **Anhang I**, außer $[\text{EuL}^1]\text{CF}_3\text{CO}_2$ ^[199]). Entsprechende Abbildungen wurden mithilfe der Programme Mercury Labs sowie POV-ray erstellt. Es wurden Korrekturen der Daten für die Absorptionen der Luft und des Detektors sowie für Lorentz und Polarisierungseffekte durchgeführt^[289] und durch das Anwenden einer geeigneten sphärischen harmonischen Funktion skaliert.^[289–291] Kristallabsorptionen wurden entweder durch eine semi-empirische Multiscan-Methode oder durch sphärische Korrektur korrigiert. Die Strukturen wurden durch die *heavy-atom*-Methode in Kombination mit der strukturellen Expansion durch direkte Methoden, die auf Differenzstrukturfaktoren angewendet wurden,^[292,293] oder durch intrinsische Phasenbildung, gelöst^[294–296] und durch die Full-matrix-Methode der kleinsten Quadrate basierend auf F2 gegen alle einzigartigen Reflexionen verfeinert.^[294,297–299] Alle Nicht-Wasserstoffatome erhielten anisotrope Verschiebungsparameter. Wasserstoffatome wurden an den berechneten Stellen eingefügt und mit einem *riding* Modell verfeinert. Für die Verfeinerung von fehlgeordneten Gruppen und/oder Lösungsmittelmolekülen wurden *Split-atom* Modelle verwendet.^[300–303] Wo immer nötig wurden außerdem geeignete Geometrie- und adp-Restriktionen bzw. Beschränkungen angewendet.^[293,304] Für die Verfeinerung der Strukturen wurde das kristallographische Programm OLEX2 verwendet.^[305] Die Elektronendichte von schweren Fehlordnungen und fraktionellen Besetzungen von Lösungsmittelmolekülen wurden, wo für notwendig empfunden, mithilfe der BYPASS Prozedur,^[201,306] wie sie in PLATON implementiert ist, entfernt (squeeze/hybrid).^[307,308] Alle Koordinationssphären wurden mithilfe des Programms SHAPE^[200] berechnet, die ermittelten Geometrien mithilfe des Programms Mercury Labs aus der molekularen Festphasenstruktur der Komplekationen abgeleitet und die Abbildungen mit POV-ray erstellt.

Fluoreszenzspektroskopie

Alle Lumineszenz Messungen wurden eigenständig sowie von Dr. Laura Abad-Galan und Dr. Amandine Roux am ENS Lyon im Arbeitskreis von Dr. Olivier Maury durchgeführt. Emissionsspektren wurden auf Horiba-Jobin-Yvon Fluorolog-3 Fluorimetern aufgenommen. Die steady-state Lumineszenz wurde mittels unpolarisiertem Licht einer 450 W continuous wave (CW) Xenon-Lampe angeregt und in einem Winkel von 90° mit einem Hamamatsu R928 detektiert. Die Spektren wurden hinsichtlich Intensitätsschwankungen der Lichtquelle sowie spektraler Emissionen korrigiert. Spektren im sichtbaren Bereich wurden unter Verwendung eines 450 nm Langpassfilters aufgenommen, um die zweite harmonische Schwingung der Anregungswellenlänge bei 626 nm herauszufiltern. Die Aufnahme von Nah-Infrarotspektren erfolgte bei 45° unter Verwendung eines flüssigstickstoffgekühlten Indium/Gallium/Arsen Festphasendetektors (850-1600 nm). Relative Lumineszenz-Quantenausbeuten Q wurden in verdünnten wässrigen Lösungen einer Absorption < 0.1 aufgenommen. Dabei wurde folgende Gleichung (8.1) verwendet:

$$\frac{Q_x}{Q_r} = \left[\frac{A_r(\lambda)}{A_x(\lambda)} \right] \cdot \left[\frac{n_x^2}{n_r^2} \right] \cdot \left[\frac{D_x}{D_r} \right] \quad (8.1)$$

Hierbei entspricht $A(\lambda)$ der Absorption bei der Anregungswellenlänge, n dem Brechungsindex des Lösungsmittels und D dem Integral der Lumineszenz. 'r' und 'x' stehen jeweils für die Referenz und die Probe. Als Referenz diente eine Lösung von Quininbisulfat in 0.5 M Schwefelsäure ($\Phi = 0.55$). Die Anregung von Referenz und Probe erfolgte bei der selben Wellenlänge. Die Quantenausbeuten wurden aus 4-5 unabhängigen Messungen bei verschiedenen Absorptionen zwischen 0.01 und 0.1 von Referenz und Probe errechnet. Hierfür wurde die integrierte Lumineszenz gegen die Absorption aufgetragen, resultierend in einer Geraden. Die Steigung S wurde für beide Kurven bestimmt und die Quantenausbeuten mittels Gleichung (8.2) berechnet:

$$\frac{Q_x}{Q_r} = \left[\frac{S_x}{S_r(\lambda)} \right] \cdot \left[\frac{n_x^2}{n_r^2} \right] \quad (8.2)$$

Feststoff-Proben wurden in 0.5 mm dicken Quartz-Röhrchen vermessen, welche direkt in der Probenkammer, mit Hilfe eines Stickstoff gefüllten Dewars, auf 77 K gekühlt wurden. Um das Interferenzsignal zu filtern, wurde ein 400 nm Hochpassfilter vor den Monochromator platziert. Die Quantenausbeuten in Festphase wurden mittels BenFlect beschichteter Integrationskugel bestimmt. Zur Bestimmung der Lumineszenzlebensdauern wurde eine FL-1040 UP Xenonlampe für die gepulste Anregung verwendet und die Lebensdauern durch einen exponentiellen Fit erhalten.

Potentiometrische Titrationsen

Potentiometrische Titrationsen des Liganden \mathbf{L}^1 und seiner Komplexe wurden mit einem Metrohm Titrand 905, ausgestattet mit einem Dosino 800 Dosierer von Metrohm und einer BlueLine 17 pH Elektrode der Firma Schott instruments durchgeführt. Das Programm tiamo 2.3 von Metrohm führte sowohl Datenerhebung als auch Titration automatisch durch. Das Setup bestand aus einem wassergekühlten Gefäß, welches durch ein Lauda ecoline E300 Thermostat auf konstanten 25 °C gehalten wurde. Während der Titration wurde ein leichter Argonstrom über die Lösung geleitet um atmosphärisches CO_2 aus der Titrationszelle zu exkludieren. Die Lösungen wurden mit HPLC-Wasser angesetzt und die Titrationsen bei konstanter Ionenstärke von $\mu = 0.1$ M durchgeführt. Als Elektrolytsalz wurde Kaliumchlorid verwendet. Vor jeder Titration wurde eine Kalibration der Elektrode zur Bestimmung der E_0 Werte durchgeführt. Dabei wurde eine 2 mM Salzsäurelösung mit einer Elektrolytkonzentration von 0.1 M gegen 0.1 M Kaliumhydroxid Lösung titriert und die E_0 Werte mithilfe des Programmes GLEE bestimmt. Für die Zeit zur Einstellung des Gleichgewichts wurde ein Messwertdrift von $0.5 \frac{\text{mV}}{\text{min}}$ mit einer maximalen Wartezeit von 3 h eingestellt. Der pH Wert der Ligandlösung wurde, wenn notwendig, mit 0.1 M HCl Lösung auf einen Wert von ca. 3 eingestellt. pK_S und $\log K$ Werte waren, außer für die beiden Komplexe MnL^4 und CuL^4 , durch direkte potentiometrische Titration zugänglich. Für die Analyse der pK_S Werte der Liganden sowie der $\log K$ Werte der Komplexe wurden Datenpunkte ab einem $\text{pH} > 9$ exkludiert. Die Bestimmungen der Komplexstabilitätskonstanten wurden mittels direkter Titration oder durch Verwendung von batch-Samples realisiert. Für die direkte Titration der LnL^1 -Komplexe wurden äquimolare Mengen an Metallsalz eingewogen ($n=0.012$ mmol) anschließend 10 mL einer 1.2 mM Lösung, mit 0.1 M KCl als Elektrolyt, zugegeben und direkt titriert. Unterstützend wurden Ligand-Konkurrenz-Titrationsen mit EDTA, als Ligand mit bestens bekannten pK_S und $\log K$ Werten ($\text{pK}_{S,1} = 10.19$, $\text{pK}_{S,2} = 6.13$, $\text{pK}_{S,3} = 2.69$, $\text{pK}_{S,4} = 2.00$; $\log K_{\text{LuEDTA}} = 19.74$; $\log K_{\text{LaEDTA}} = 15.36$; $\log K_{\text{LaHEDTA}} = 2.24$)^[206] angestellt. Hierfür wurde eine 2 mM Lösung $\text{K}_2\text{H}_2\text{EDTA}$ mit 0.1 M KCl als Elektrolyt sowie eine 20 mM Lösung des Metallsalzes in 0.01 M HCl hergestellt und Ligand:EDTA:Metall in einem 1:0.5:1 Verhältnis gegen 0.1 M KOH titriert. Der Messwertdrift des Initialmesswertes wurde auf $0.2 \frac{\text{mV}}{\text{min}}$ gewählt, mit einer maximalen Wartezeit von 30 min. Die Messungen der pK_S - und $\log K$ -Werte für den Liganden \mathbf{L}^4 wurden am CNRS Orléans in der Gruppe von Dr. Eva Jakab-Tóth mit einem Metrohm 702 SM tirino, ausgestattet mit einer pH-Glas-Elektrode, durchgeführt. Die pK_S -Werte des Liganden sowie die $\log K$ -Werte für Zn^{II} waren durch direkte Titration einer 1.41 mM Ligandlösung in Ab- und Anwesenheit äquimolarer Mengen an Zn^{II} gegen eine carbonatfreie NaOH-Lösung (0.1 M) mit 0.15 M NaCl als Leitsalz möglich. Aufgrund der langsamen Komplexbildung von Mn^{II} und Cu^{II} -Ionen wurden hierfür individuelle Batch-Proben (0.5 mL) mit einem 1:1 Verhältnis an Metall und

Ligand (1.40 M, 0.15 M NaCl) mit pH-Werten von 2-10 erstellt und der pH-Wert nach vollständiger Komplexbildung (2 d bei pH = 2.22, 5 h bei pH = 6.5 und 25 °C), welche mittels UV/Vis-Spektroskopie bestätigt wurden, gemessen. Für MnL^4 wurde diese zusätzlich durch Stabilisierung der Relaxation bestätigt. Datenpunkte für Mn^{II} mit pH > 7 wurden aufgrund von Löslichkeitsproblemen (ausfallender Feststoff) von der Analyse ausgeschlossen. Alle Titrationskurven wurden mithilfe von Hyperquad2008 bzw. Hyperquad2013 gefittet, wodurch die Protonierungskonstanten und Komplexstabilitätskonstanten erhalten wurden. Die Konzentration der einzelnen Substanzen sowie der pK_W Wert (13.78) wurden dabei von der Verfeinerung ausgeschlossen. Spezies-Verteilungen wurden mithilfe von HySS und OriginPro erstellt.

Kavitätsgrößen-Kurven

Die Berechnung der Kavitätsgrößen-Kurven wurde mithilfe von MOMECC97 realisiert.^[277] Das Energieminimum wurde auf 0 kJ mol⁻¹ gesetzt und die Kurve ohne Metall-Potentiale, ausgenommen der C-D-M Beugung, erhalten. Dabei wurde die Spannungsenergie des Liganden durch gleichzeitige individuelle, asymmetrische Variation aller Metall-Donor Bindungen berechnet, wobei eine lineare Interpolation zwischen der längsten ($\text{Zn}^{\text{II}}\text{-D}$) und kürzesten ($\text{Co}^{\text{III}}\text{-D}$) Bindungslänge aller M-D Bindungen und anschließende Extrapolation durchgeführt wurde. Die so erhaltenen Spannungsenergien des Liganden wurden mithilfe von OriginPro geplottet und die idealen Metall-Donor Abstände ungeachtet der Koordinationszahl aus den experimentellen Kristallstrukturen bestimmt (mittlerer M-D Abstand).

Superconducting Quantum Interference Device (SQUID)

Magnetische Messungen wurden in der Gruppe von Prof. Dr. Rüdiger Klingeler von Lena Spillecke und Waldemar Hergett am Kirchhoff Institut für Physik (Universität Heidelberg) an einem Quantum Design VSM MPMS3 SQUID aufgezeichnet und ausgewertet. Die gepulverten Proben wurden hierfür in Polycarbonathülsen gepresst und in einen Carbon-Probehälter eingesetzt. Die Temperaturabhängigkeit der Suszeptibilität χ_T wurde in einem Temperaturbereich von 1.8 - 400 K gemessen, die Feldabhängigkeit von 1.8 - 10 K. Die ac-SQUID Messungen wurden bei *zero-field* sowie bei einem externen Feld von 0.1 T und einem Temperaturbereich von 1.8 - 10 K durchgeführt, das ac-Feld (5 mT) wurde dabei mit einer Frequenz von 5 - 900 Hz oszilliert. Die Prozessierung und Abbildung der Daten wurde mit OriginPro realisiert.

Thermogravimetrie

Thermogravimetrische Analysen wurden an einem TGA/DSC1 STARe System der Marke Mettler Toledo im Arbeitskreis Buz des Organisch-Chemischen-Instituts der Universität Heidelberg durchgeführt.

Plasmagekoppelte Massenspektrometrie (HR-ICP-MS)

Plasmagekoppelte massenspektrometrische Analysen wurden an einem Agilent 720 ICP-OES am Institut für Geowissenschaften der Universität Heidelberg von Christian Scholz und Stefan Rheinberger durchgeführt und ausgewertet. Hierfür wurden die Komplexe zuvor in $\text{H}_2\text{O}_2/\text{HNO}_3$ aufgeschlossen.

UV/Vis-Spektroskopie

Absorptionsspektren wurden an einem JASCO V-570 Spektrophotometer aufgenommen, dessen Thermostat JASCO ETC-505T auf eine Temperatur von 25 °C eingestellt war. Für die Messungen wurden Quarzküvetten mit einer Weglänge von 1 cm verwendet. Langzeitkinetiken wurden mithilfe eines Agilent 8453 Spektrometers mit angeschlossenen Kryostat USP-203-A der Firma Unisoku in einer Schutzgasküvette mit Septum durchgeführt. Die Kinetiken wurden mit der Software ReactLab KINETICS von Jplus Consulting ausgewertet und die Graphiken mit OriginPro erstellt. Die pH-Abhängigkeit der Absorptionsspektren der Mn^{II} -, Cu^{II} - und Zn^{II} -Komplexe des Liganden L^4 wurden am Centre de Biophysique Moléculaire am CNRS Orléans von Mitarbeitern von Dr. Eva Jakab-Tóth an einem PerkinElmer Lambda 19 Spektrometer aufgenommen.

Probenvorbereitung für die relaxometrischen Messungen

Die Konzentration an L^4 wurde durch Zugabe eines Überschusses ZnCl_2 zur Ligandlösung und anschließender Titration des Metallüberschusses mit standardisierter $\text{Na}_2\text{H}_2\text{EDTA}$ Lösung in Urotropin-Puffer (pH = 5.6 - 5.8) mit Xylenol Orange als Indikator bestimmt. Die Konzentration der Metallsalzlösungen wurde ebenfalls durch komplexometrische Bestimmung mit $\text{Na}_2\text{H}_2\text{EDTA}$ -Lösung bestimmt. Die MnL^4 -Lösung wurde durch Reaktion von 1.02 Äq. des Liganden und 1.00 Äq. MnCl_2 dargestellt, der pH-Wert wurde mittels Puffer bzw. durch Zugabe von NaOH oder HCl eingestellt und die Lösung anschließend 30 min bei 60 °C erhitzt. Die Abwesenheit von freien Mn^{II} -Ionen wurde durch Zugabe von Xylenol Orange getestet. Die Konzentration der Mn^{II} -Proben wurde durch ICP-OES und/oder durch die Messung der magnetischen Suszeptibilität ermittelt. ICP-OES Messungen wurden an einem Jobin Yvon ILTIMA2 Spectrometer durchgeführt. Die Standard-Mn-Lösung wurde aus der ICP-Mehrelementstandardlösung 1 (Sigma-Aldrich) in einer 5 % HNO_3 Matrix vorbereitet.

Dissoziationskinetik

Zur Bestimmung der kinetischen Stabilität, wurde MnL^4 (1 mM) mit 25 Äq. Zn^{II} bei pH = 6.03 bzw. mit 25 Äq. Cu^{II} bei pH = 5.97 in 0.035 M MES-Puffer und 37 °C versetzt und die Änderung der Relaxation beobachtet. Die Cu^{II} -Austauschreaktion wurde weiterhin bei verschiedenen Konzentrationen (0.01 - 0.04 M) und pH-Werten (2.3 - 6.0) untersucht ($[\text{MnL}^4] = 1 \text{ mM}$). Der Überschuss an Cu^{II} -Ionen garantiert

Konditionen pseudo-erster Ordnung. Die Proben wurden zwischen den Messpunkten bei 37 °C inkubiert, der pH-Wert wurde nach den kinetischen Messungen erneut überprüft, um dessen Stabilität zu bestätigen. Die Reaktionen wurden durch Messen der Protonrelaxationsraten bei 60 MHz an einem Bruker Minispec Relaxometer beobachtet.

Relaxometrische Messungen

Das Proton-NMRD Profil des MnL^4 -Komplexes wurde in wässriger Lösung ($c = 1.48 \text{ mM}$) und Humanserum ($c = 1.56 \text{ mM}$) bei $\text{pH} = 7.3$ und bei 25 °C sowie 37 °C an einem Stellar SMARTracer Fast Field Cycling Relaxometer (0.01 = 10 MHz) und einem Bruker WP80 NMR (20 - 80 MHz) ausgestattet mit einer SMARTracer PC-NMR Konsole, aufgenommen. Die Temperatur wurde mittels eines VTC91 Thermostats kontrolliert, durch einen Gasstrom aufrechterhalten und zuvor durch Kalibrierung mit einer Pt-Widerstand-Probe bestimmt. Für die Messung in Serum wurde eine konzentrierte wässrige MnL^4 -Lösung mit einem 10-fachen Überschuss an Humanserum (Sigma Aldrich) verdünnt.

^{17}O -NMR-Studien

Die ^{17}O -NMR-Studien wurden am CNRS in der Arbeitsgruppe von Dr. Eva Jakab-Tóth durchgeführt. Die Temperaturabhängigkeit der ^{17}O transversalen Relaxationszeiten (T_2) und die chemischen Verschiebungen des MnL^4 -Komplexes ($c(\text{Mn}^{\text{II}}) = 4.5 \frac{\text{mmol}}{\text{kg}}$, $\text{pH} = 7.35$) wurden in wässriger Lösung an einem Bruker ARX 400 Spektrometer (9.4 T) gemessen. Die Probe wurde in einer geschlossenen Glaskapsel in ein 10 mm NMR-Röhrchen gegeben, um die Shift-Korrekturen aufgrund der magnetischen Suszeptibilität auszuschließen.^[309] Um die ^{17}O -Sensitivität zu erhöhen, wurde ^{17}O -angereichertes Wasser (11.10 % H_2^{17}O , Cortecnet) zur Lösung gegeben, resultierend in einer Anreicherung von ca. 1 %. Als externe Referenz wurde angesäuertes Wasser verwendet ($\text{pH} = 3$, HClO_4).^[310] Die Temperatur wurde zwischen 273 K und 348 K variiert und wurde aus der Kalibrierung mit Ethylenglykol und Methanol errechnet.^[311] Die transversalen Relaxationszeiten (T_2) wurden durch die Carr-Purcell-Meiboom-Gill Spin-Echo Methode erhalten.^[312] Die ^{17}O -NMR Daten wurden nach der Solomon-Bloembergen-Morgan Theorie der paramagnetischen Relaxation ausgewertet (Details in **Anhang J**).^[139] Die Analyse der Daten wurde mittels MATLAB 8.3.0 (R2014a) realisiert.

Cyclovoltammetrie

Elektrochemische Messungen wurden an einer CHI660D Electrochemical Workstation der Firma CH Instruments durchgeführt. Der 3-Elektroden-Aufbau bestand aus einer PFCE 3 Glassy Carbon Arbeitselektrode, einer Platin Hilfselektrode sowie einer Ag/AgNO_3 Referenzelektrode (0.01 M AgNO_3 , 0.1 M TBAHP in MeCN). Die zu messenden Komplexe wurden in MeCN oder DMF mit 0.1 M tBu_4NPF_6 als Leitsalz gelöst.

Die Lösungsmittel wurden vor jeder Messung entgast und ein leichter Argonstrom wurde während der Messung über die Lösung geleitet. Alle Werte wurden auf das Potential von Ferrocen referenziert ($E_{1/2}(fc/fc^+) = 132 \text{ mV (MeCN)}, 71.5 \text{ mV (DMF)}$ vs. Ag/Ag^+) und die erhaltenen Datensätze mit dem Programm OriginPro ausgewertet.

Radio-HP-Flüssigchromatographie

Radio-HPL-Chromatogramme wurden mit einem Wellchrome K1001 HPLC System der Firma Knauer, ausgestattet mit einem Gabi Star Detektor (Raytest), mit einer Flussrate von $1 \frac{\text{mL}}{\text{min}}$ aufgenommen. Zur Trennung wurden eine Phenomenex Aqua C18 Säule (4.6 mm x 250 mm, 125 \AA , $5 \mu\text{m}$) als stationäre Phase sowie mit 0.1 % TFA versetztes Wasser (A) und Acetonitril (B) als mobile Phase verwendet. Das Injektionsvolumen betrug $10 \mu\text{L}$ und der Gradient wurde wie folgt gewählt: 20 min 0 % B nach 100 % B. Für Serumstabilitäten wurde eine PL-Aquagel-OH-30 Säule der Firma Agilent verwendet (7.5 mm x 300 mm, $8 \mu\text{m}$) als stationäre Phase und 150 mM Phosphatgepufferte Salzlösung (PBS) für $[^{177}\text{Lu}]\text{LuL}^1$ bzw. PBS/MeOH (1:1) für $[^{177}\text{Lu}]\text{LuL}^2$ als mobile Phase gewählt. Die Flussrate betrug $1 \frac{\text{mL}}{\text{min}}$.

Radio-Dünnschichtchromatographie

Die radiochemische Ausbeute der Radiometallkomplexe wurde mittels radio-DC bestimmt. Hierfür wurden Al_2O_3 (neutral) oder iTLC-SA DC (Merck) Platten verwendet. Als mobile Phase wurde je nach Anforderungen eines der folgenden Laufmittel gewählt: 1:1 (v/v) Gemisch 1 M NH_4OAc - MeOH (^{177}Lu -Komplexe, Alox), 0.05 M EDTA (^{225}Ac , Alox), 0.4 M Zitronensäure (^{225}Ac , Alox), 0.1 M EDTA Lösung (iTLC-SA). Die DC Platten wurden mit einem BAS-1800II System oder TLC-Scanner Rita Star der Firma Raytest gescant. Für die Auswertung der radiochemischen Ausbeuten der ^{225}Ac -Komplexe wurden die DC Platten direkt und und 24 h nach Entwicklung ausgelesen, um die Strahlung etwaiger Tochternuklidkomplexe herauszufiltern.

Radiomarkierung mit $[^{177}\text{Lu}]\text{LuCl}_3$

Die Radiometallkomplexe $[^{177}\text{Lu}]\text{LuL}^1$ und $[^{177}\text{Lu}]\text{LuL}^2$ wurden durch Zugabe bei $40 \text{ }^\circ\text{C}$ von $20 \mu\text{L}$ (um eine Konzentration von 10^{-4} M bzw. 10^{-6} M zu erreichen) oder $2 \mu\text{L}$ (um eine Konzentration von 10^{-5} M bzw. 10^{-7} M zu erreichen) einer Stammlösung (10^{-3} M bzw. 10^{-5} M) zu in 0.15 M NH_4OAc Puffer (0.2 mL, $\text{pH} = 6, 7$) verdünnten $[^{177}\text{Lu}]\text{LuCl}_3$ ($\sim 5 \text{ MBq}$) dargestellt. Die Komplexierung wurde mittels radio-DC und radio-HPLC bestätigt. Eine radiochemische Ausbeute $> 98 \%$ bei Konzentrationen bis 10^{-6} M wurde bei $40 \text{ }^\circ\text{C}$ nach 5 min ($[^{177}\text{Lu}]\text{LuL}^1$) bzw. 60 min ($[^{177}\text{Lu}]\text{LuL}^2$) erreicht. Für $[^{177}\text{Lu}]\text{LuL}^1$ -TATE wurde eine RCY $> 98 \%$ bei einer Konzentration von $5 \cdot 10^{-6} \text{ M}$ nach 30 min bei $40 \text{ }^\circ\text{C}$ erreicht.

Stabilitätsexperimente von $[^{177}\text{Lu}]\text{LuL}^1$ und $[^{177}\text{Lu}]\text{LuL}^2$ in Anwesenheit von Humanserum

Die Stabilität der Radiokomplexe in Anwesenheit von Humanserum (Sigma, Produkt-nummer: H6914, Batchnummer: SLBS2266V) wurde mittels radio-HPLC (SEC) und radio-DC untersucht. Zu einer 10^{-4} M Lösung des Liganden in 0.15 M NH_4OAc -Puffer ($\text{pH} = 6$) wurden 100 MBq $[^{177}\text{Lu}]\text{LuCl}_3$ in 0.01 M HCl gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 5 min bei 40°C inkubiert. Nach erfolgreicher Komplexierung (radio-DC) wurden $100\ \mu\text{L}$ des Radiometallkomplexes zu $250\ \mu\text{L}$ Humanserum und $50\ \mu\text{L}$ HEPES Puffer ($\text{pH} = 7.4$) gegeben. Das Gemisch wurde bei 37°C für 7 Tage inkubiert und eine Analyse nach 1 h, 1 d, 3 d und 7 d mittels radio-DC (iTLC-SA) und radio-SEC durchgeführt.

Radiomarkierung mit $[^{225}\text{Ac}]\text{Ac}(\text{NO}_3)_3$

Die Radiometallkomplexe $[^{225}\text{Ac}]\text{AcL}^1$ und $[^{225}\text{Ac}]\text{AcL}^2$ wurden durch Zugabe bei 40°C (L^1) bzw. 80°C (L^2) von $20\ \mu\text{L}$ (um eine Konzentration von 10^{-4} M bzw. 10^{-6} M zu erreichen) oder $2\ \mu\text{L}$ (um eine Konzentration von 10^{-5} M bzw. 10^{-7} M zu erreichen) einer Stammlösung (10^{-3} M bzw. 10^{-5} M) zu in 0.15 M NH_4OAc Puffer (0.2 mL, $\text{pH} = 6,7$) verdünnten $[^{177}\text{Lu}]\text{LuCl}_3$ (40-400 kBq) dargestellt. Die Komplexierung wurde mittels radio-DC bestätigt. Eine radiochemische Ausbeute $> 98\%$ wurde für $[^{225}\text{Ac}]\text{AcL}^1$ bei Konzentrationen bis 10^{-6} M bei 40°C nach 5 min und für $[^{225}\text{Ac}]\text{AcL}^2$ Konzentrationen bis 10^{-5} M bei 80°C nach 5 min erreicht.

Stabilitätsexperimente von $[^{225}\text{Ac}]\text{AcL}^1$ und $[^{225}\text{Ac}]\text{AcL}^2$ in Anwesenheit von Humanserum

Die Stabilität der Radiokomplexe in Anwesenheit von Humanserum (Sigma, Produkt-nummer: H6914, Batchnummer: SLBS2266V) wurde mittels radio-DC untersucht. Zu einer 10^{-4} M Lösung des Liganden in 0.15 M NH_4OAc -Puffer ($\text{pH} = 6$) wurden 600 kBq $[^{225}\text{Ac}]\text{Ac}(\text{NO}_3)_3$ in 0.01 M HCl gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 60 min bei 40°C (L^1) bzw. 80°C (L^2) inkubiert. Nach erfolgreicher Komplexierung (radio-DC) wurden $100\ \mu\text{L}$ des Radiometallkomplexes zu $250\ \mu\text{L}$ Humanserum und $50\ \mu\text{L}$ HEPES Puffer ($\text{pH} = 7.4$) gegeben. Das Gemisch wurde bei 37°C für 10 Tage inkubiert und eine Analyse nach 1 h, 1 d, 3 d, 7 d und 10 d mittels radio-DC (iTLC-SA) durchgeführt.

Bestimmung der Partitionskoeffizienten $\log D_{\text{O/W}}$

Die Lipophilie der ^{177}Lu markierten Liganden wurde mittels 1-Octanol/Wasser Gemischen bestimmt. Hierfür wurden wässrige Lösungen mit 1 mM Ligand und $100\ \mu\text{M}$ LuCl_3 mit 3.4 MBq $[^{177}\text{Lu}]\text{LuCl}_3$ markiert. Eine vollständige Komplexierung wurde mittels radio-DC oder radio-HPLC bestätigt. Teile dieser Lösung wurden mittels 4-(2-hydroxyethyl)-1-Piperazinethansulfonsäure (HEPES) - NaOH Puffer auf pH Werte von 7.2, 7.4 und 7.6 gebracht. Die Distributionsexperimente wurden in Mikrozentrifugen-

Gläschen (2 cm^3) unter mechanischem Schütteln für 30 min durchgeführt. Dabei wurde das Volumenverhältnis auf 1:1 gewählt. Alle Proben wurden anschließend zentrifugiert und die Phasen separiert. Komplex-Konzentrationen wurden radiometrisch mithilfe eines NaI(Tl) Szintillationszählers der Firma Hidex AMG bestimmt.

Theoretische Berechnungen:

Geometrieoptimierungen wurden entweder eigenständig mittels Kraftfeldrechnungen mit dem Programm MOMECC97^[193,281,313–315] oder von Dr. Gunasekaran Velmurugan mittels DFT-Rechnungen, entweder mit Gaussian 16^[316] (Mn^{II}) oder mit ORCA^[211] (Ln^{III}) durchgeführt.

Die DFT-Rechnungen der Mn^{II} -Komplexe wurden mit Gaussian 16 und dem UB3LYP Funktional durchgeführt. Bei den Geometrieoptimierung der Reaktanden, Produkte und Intermediate wurde für das Mn-Ion der Lanl2DZ Basissatz, für die restlichen Atome der 6-31G(d) Basissatz verwendet. Zur Bestimmung des Nullpunktes und der freien Reaktionsenthalpie wurden Frequenzrechnungen durchgeführt. Die Energien der Strukturen wurden durch Single-Point-Energie-Rechnungen erhalten, die mithilfe der optimierten Strukturen unter Verwendung des def2-TZVP Basissatzes in der Gas-Phase und des *polarized continuum model* (PCM) in Wasser durchgeführt. Um die Potentialdispersionen der optimierten Strukturen zu erhalten, wurden alle Berechnungen mit der GD3 Methode von Gaussian durchgeführt.

Für die Geometrieoptimierungen mit ORCA wurde das BP86 Funktional in Verbindung mit dem SARC-ZORA-TZVP Basissatz für Ln, ZORA-def2-TZVP(-f) für die koordinierenden Atome (O und N) und ZORA-def2-SVP für die restlichen Elemente verwendet. Alle *ab initio* Berechnungen wurden von Dr. Gunasekaran Velmurugan mit OpenMOLCAS 19.11^[317] durchgeführt. Die Basis-Sets für alle Atome wurden aus der ANO-RCC^[318] Bibliothek entnommen: VTZP für Dy, VTZ für die koordinierenden Atome (O und N), VDZ für die restlichen Elemente. Für die CASSCF Rechnungen wurden neun Elektronen in sieben aktiven Orbitalen, CAS (9, 7), sprich 21 Sextetts berücksichtigt. RASSI-SO^[319] wurde verwendet um die spinfreien Zustände zu mischen und die Spin-Bahn-Kopplungen zu berücksichtigen. Im letzten Schritt wurden der in MOLCAS implementierte SINGLE-ANISO^[320] Code verwendet um die g-Tensoren von Dy^{III} zu berechnen.

8.2 Ligandensynthesen

Folgende Substanzen wurden nach Literaturvorschriften synthetisiert:

22,^[194] **27**,^[78,197] **31**,^[198] **34**,^[80] **35**,^[209,210] **39**,^[195,196] **50**,^[71] **61**,^[90] **64**,^[80,208] **65**.^[78]

Allgemeine Vorschrift zur Alkylierung eines freien Amins eines Bispidin-Precursors (AV1):

Das Bispidin-Fragment (1.0 Äq.) wurde in Acetonitril suspendiert. Nach Zugabe von Base (1.0 - 6.0 Äq., abhängig von der Synthese) sowie des entsprechenden Bromids (1.0 - 1.1 Äq.) wurde die Reaktion unter Rückfluss gerührt (30 min - 16 h, abhängig von der Synthese). Überschüssige Base wurde abfiltriert, das Filtrat zur Trockene eingeeengt und der damit erhaltene Feststoff anschließend in gleichen Teilen Wasser und DCM (50 mL) aufgenommen. Nach Trennen der Phasen wurde die wässrige Phase zwei weitere Male mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte wie in der jeweiligen Synthese beschrieben.

Allgemeine Vorschrift zur Entschützung von 2,4-Dimethoxybenzyl- und *tert*-Butyl-Schutzgruppen (AV2):

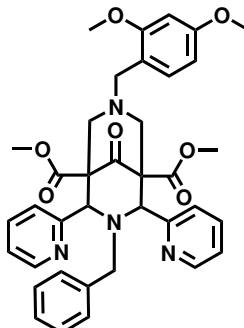
Das geschützte Bispidin wurde in DCM gelöst und ein äquivalentes Volumen an Trifluoressigsäure (TFA) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde 16 h unter Rückfluss gerührt, das Lösungsmittel in einer gesonderten Kühlfalle im Vakuum entfernt und das Rohprodukt nach entsprechender Vorschrift gereinigt.

Allgemeine Vorschrift zur Entschützung von Benzyl-Schutzgruppen (AV3):

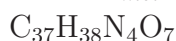
Das geschützte Bispidin wurde in einem Dreihalskolben in EtOAc suspendiert und 10 wt% Pd/C zugegeben. Der Dreihalskolben wurde mit zwei Schliffoliven mit Hahn sowie einem Rückflusskühler mit Ballon ausgestattet. Die Apparatur wurde drei mal mit Stickstoff geflutet und unter Vakuum gesetzt. Anschließend wurde dieser Schritt mit Wasserstoff wiederholt, wobei die Wasserstoffatmosphäre beim dritten Mal nicht mehr entfernt wurde. Die Reaktionslösung wurde unter Rückfluss gerührt, bis der vollständige Umsatz mittels Reaktionskontrolle bestätigt wurde (UPLC-MS). Nach Filtration über Celite[®] und Entfernen des Lösungsmittels, wurde das Rohprodukt durch Diffusion von Et₂O in eine ethanolische Lösung des Rohproduktes erhalten.

8.2.1 Synthese des Liganden L¹

8.2.1.1 Dimethyl 3-benzyl-7-(2,4-dimethoxybenzyl)-9-oxo-2,4-di(pyridin-2-yl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarboxylat



$$650.73 \frac{g}{mol}$$



Zu einer auf 50 °C erhitzten Suspension des Piperidons **22** (10.2 g, 21.8 mmol, 1.0 Äq.) in EtOH (130 mL) wurden simultan 3.80 mL 2,4-Dimethoxybenzylamin (4.20 g, 25.1 mmol, 1.2 Äq.) sowie 3.70 mL Formaldehyd (37 wt% in Wasser, 1.61 g, 20.1 mmol, 2.3 Äq.) innerhalb von 5 min zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Produkt durch Kristallisation aus EtOH als farbloser Feststoff erhalten (7.79 g, 11.9 mmol, 55 %).

¹H-NMR (400 MHz, 295 K, CD₂Cl₂): δ = 8.50 (ddd, J = 4.9, 1.9, 0.9 Hz, 2H, H_{py}), 8.13 (dt, J = 7.9, 1.1 Hz, 2H, H_{py}), 7.50 (td, J = 7.7, 1.9 Hz, 2H, H_{py}), 7.22 – 7.19 (m, 2H, H_{Bn}), 7.16 (ddd, J = 7.4, 4.8, 1.3 Hz, 2H, H_{py}), 7.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H_{DMB}), 6.86 – 6.82 (m, 2H, H_{Bn}), 6.66 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H_{DMB}), 6.46 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H, H_{DMB}), 5.00 (d, J = 0.9 Hz, 2H, CH_{py}), 4.01 (s, 3H, OMe), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.67 (s, 6H, CO₂Me), 3.47 (s, 2H, CH_{2,DMB}), 3.38 (s, 2H, CH_{2,Bn}), 3.06 (d, J = 12.6 Hz, 2H, CH_{2,ax/eq}), 2.37 (d, J = 12.7, 2H, CH_{2,ax/eq}) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, 295 K, CD₂Cl₂): δ = 204.62, 168.94, 161.54, 160.04, 158.83, 149.36, 136.49, 133.89, 133.64, 131.28, 129.03, 128.64, 128.44, 127.87, 125.34, 123.31, 118.13, 104.37, 99.24, 69.83, 62.64, 60.06, 56.52, 56.16, 56.02, 55.36, 52.70 ppm.

ESI-HRMS (pos. DCM/MeOH):

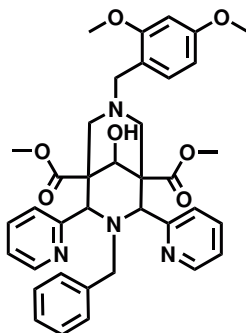
m/z für [C₃₇H₃₉N₄O₇]⁺ ([M+H]⁺): ber.: 651.2813, exp.: 651.2816

m/z für [C₃₈H₄₃N₄O₈]⁺ ([M+MeOH+H]⁺): ber.: 683.3075, exp.: 683.3070

Elementaranalyse (Nr.: 45574):**23**, [C₃₇H₃₈N₄O₇]

ber.: C 68.29, H 5.89, N 8.61

exp.: C 68.13, H 6.07, N 8.42

8.2.1.2 Dimethyl 3-benzyl-7-(2,4-dimethoxybenzyl)-9-hydroxy-2,4-di(pyridin-2-yl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarboxylat652.75 $\frac{g}{mol}$ C₃₇H₄₀N₄O₇

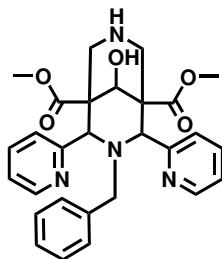
23 (6.87 g, 10.6 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 180 mL eines 3:1 Gemisches 1,4-Dioxan/Wasser suspendiert und auf -5 °C gekühlt. Zu dieser Suspension wurde eine Lösung von NaBH₄ in 90 mL des selben Gemisches über die Dauer von 20 min zugetropft, bevor die Reaktion auf 0° erwärmt wurde. Nach Rühren über 16 h wurde der pH Wert der Lösung mithilfe von konz. Schwefelsäure auf 1 gestellt und weitere 20 min gerührt. Anschließend wurde das Volumen auf ca. 50 mL eingengt und der pH Wert auf 9 gestellt (NaOH, 20wt%). Die entstandene Suspension wurde mit DCM extrahiert (3x50 mL), die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Feststoff wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

ESI-HRMS (pos. DCM/MeOH):m/z für [C₃₇H₄₁N₄O₇]⁺ ([M+H]⁺): ber.: 653.2970, exp.: 653.2971**Elementaranalyse (Nr.: 44537):****24·1.5** 1,4-Dioxan, [C₄₃H₅₂N₄O₁₀]

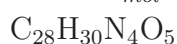
ber.: C 65.80, H 6.68, N 7.14

exp.: C 66.01, H 6.64, N 7.36

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



$$502.57 \frac{g}{mol}$$



AV2 wurde mit folgenden Ansatzgrößen angewendet: 6.82 g **24** wurde in 25 mL DCM und TFA umgesetzt. Die Reinigung erfolgte wie folgt: nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Überstand in 50 mL MeOH aufgenommen, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Überstand erneut in MeOH (100 mL) suspendiert. Die Suspension wurde für 10 min unter Rückfluss gerührt, heiß filtriert und das Volumen des Filtrates auf 25 mL reduziert. Das Produkt wurde durch Ether-Diffusion als TFA-Salz erhalten (3.24 g, 5.25 mmol, 24 % über 2 Schritte).

¹H-NMR (600 MHz, 295 K, CDCl₃): δ = 8.67 (s, 2H, H_{py}), 7.76 – 7.55 (m, 2H, H_{py}), 7.25 – 7.22 (m, 2H, H_{py}), 7.20 – 7.15 (m, 1H, H_{Bn}), 7.12 (t, J = 7.3 Hz, 2H, H_{py}), 7.06 (s, 2H, H_{Bn}), 6.61 (d, J = 7.4 Hz, 2H, H_{Bn}), 4.75 (s, 1H, CHOH), 4.53 (d, J = 7.8 Hz, 2H, CH_{py}), 3.70 (d, J = 3.2 Hz, 2H, CH_{2,ax/eq}), 3.66-3.56 (m, 2H, CH_{2,Bn}), 3.54 (s, 6H, CO₂Me) 3.32 (s, 2H, CH_{2,ax/eq}) ppm.

ESI-HRMS (pos. DCM/MeOH):

m/z für [C₂₈H₃₁N₄O₅]⁺ ([M+H]⁺): ber.: 503.2289, exp.: 503.2286

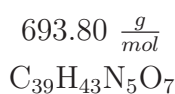
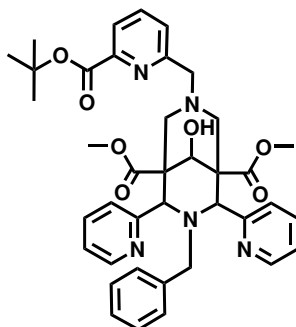
Elementaranalyse (Nr.: 44487):

25·TFA, [C₃₀H₃₁F₃N₄O₇]

ber.: C 58.44, H 5.07, N 9.09

exp.: C 58.52, H 5.19, N 9.22

8.2.1.4 Dimethyl 3-benzyl-7-((6-(*tert*-butoxycarbonyl)pyridin-2-yl)methyl)-9-hydroxy-2,4-di(pyridin-2-yl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarboxylat



AV1 wurde mit folgenden Ansatzgrößen angewendet: 3.24 g **25** (5.25 mmol, 1.0 Äq.), 3.34 g Na_2CO_3 (31.5 mmol, 6.0 Äq.) sowie 1.64 g *tert*-Butyl 6-(Bromomethyl)-Picolinat **27** (6.04 mmol, 1.0 Äq.) in 100 mL MeCN und 16 h Reaktionszeit. Der Erhalt des Reinproduktes wurde durch Kristallisation aus heißem EtOH realisiert (2.22 g, 3.20 mmol, 61 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 295 K, CDCl_3): δ = 8.49 (d, J = 5.4 Hz, 2H, H_{py}), 8.13 (d, J = 9.2 Hz, 2H, H_{py}), 8.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H_{pa}), 7.78 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H_{pa}), 7.50 – 7.38 (m, 3H, $\text{H}_{py,pa}$), 7.25 – 7.14 (m, 3H, H_{Bn}), 7.14 – 7.07 (m, 2H, H_{py}), 6.85 (d, J = 6.8 Hz, 2H, H_{Bn}), 4.52 (s, 2H, CH_{py}), 4.49 (s, 1H, CHOH), 3.60 – 3.57 (m, 8H, CO_2Me ; $\text{CH}_{2,pa}$), 3.42 (s, 2H, $\text{H}_{2,Bn}$), 2.59 (d, J = 12.3 Hz, 2H, $\text{CH}_{2,ax/eq}$), 2.51 (d, J = 11.3 Hz, 2H, $\text{CH}_{2,ax/eq}$), 1.63 (s, 9H, tBu) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, 295 K, CDCl_3): δ = 176.63, 172.79, 164.98, 159.63, 158.19, 150.03, 148.50, 145.97, 142.09, 137.07, 136.06, 133.05, 131.01, 128.19, 127.42, 127.31, 124.72, 123.37, 122.64, 82.25, 72.09, 69.40, 65.21, 54.74, 52.84, 52.22, 49.36, 28.37 ppm.

ESI-HRMS (pos. DCM/MeOH):

m/z für $[\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{N}_5\text{O}_7]^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): ber.: 694.3241, exp.: 694.3233

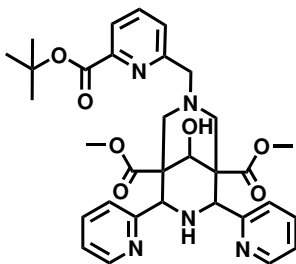
Elementaranalyse (Nr.: 45634):

26·2 H_2O , $[\text{C}_{39}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_9]$

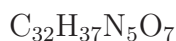
ber.: C 64.18, H 6.49, N 9.60

exp.: C 64.26, H 6.25, N 9.46

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



$$603.68 \frac{g}{mol}$$



AV3 wurde mit folgenden Ansatzgrößen angewendet: 2.22 g **26** (3.20 mmol) und 222 mg Pd/C wurden in 140 mL EtOAc umgesetzt. Die Ausbeute betrug 79 % (1.52 g, 2.53 g).

¹H-NMR (400 MHz, 295 K, CDCl₃): δ = 8.43 – 8.38 (m, 2H, H_{py}), 8.06 – 7.98 (m, 1H, H_{pa}), 7.93 (d, J = 7.4 Hz, 1H, H_{pa}), 7.80 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H_{pa}), 7.56 (td, J = 7.7, 1.9 Hz, 2H, H_{py}), 7.29 – 7.25 (m, 2H, H_{py}), 7.11 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 2H, H_{py}), 4.91 (s, 1H, CHOH), 4.66 (s, 2H, CH_{py}), 3.67 (d, J = 3.1 Hz, 2H, CH_{2,pa}), 3.64 (s, 6H, CO₂Me), 2.94 – 2.79 (m, 4H, CH_{2,ax/eq}), 1.62 (s, 9H, tBu) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, 295 K, CDCl₃): δ = 164.43, 148.88, 136.83, 136.31, 127.32, 123.30, 122.63, 122.10, 82.20, 65.04, 52.08, 51.87, 49.43, 28.26 ppm.

ESI-HRMS (pos. DCM/MeOH):

m/z für [C₃₂H₃₈N₅O₇]⁺ ([M+H]⁺): ber.: 604.2766, exp.: 604.2727

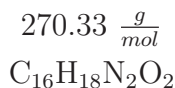
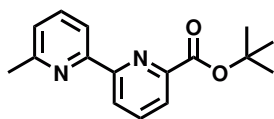
m/z für [C₃₂H₃₇N₅NaO₇]⁺ ([M+Na]⁺): ber.: 626.2585, exp.: 626.2587

Elementaranalyse (Nr.: 44536):

28-0.75 MeOH, [C_{32.75}H₄₀N₅O_{7.75}]

ber.: C 62.67, H 6.42, N 11.16

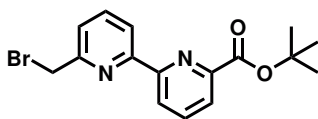
exp.: C 62.40, H 6.38, N 11.33

8.2.1.6 *tert*-Butyl 6'-Methyl-[2,2'-Bipyridine]-6-Carboxylat

Die Synthese wurde angelehnt an eine bereits vorhandene Vorschrift entwickelt:^[78,284] 6'-Methyl-2,2'-Bipyridin Carbonsäure **31** (2.52 g, 11.8 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 100 mL DCM suspendiert und nacheinander 4.22 mL *tert*-Butyl 2,2,2-Trichloracetimidat (5.15 g, 23.6 mmol, 2.0 Äq.) sowie eine katalytische Menge Bortrifluorid Dietherat (240 μL , 276 mg, 1.97 mmol, 20 $\mu\text{L}/\text{mmol}$ Säure) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 16 h bei Raumtemperatur gerührt, die Reaktion anschließend mit Na_2CO_3 (ca. 150 mg) zum Abbruch gebracht und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der so erhaltene Feststoff wurde mit 200 mL *n*-Hexan extrahiert, die flüssige Phase vom Feststoff getrennt, das Lösungsmittel des Filtrats entfernt und der Feststoff verworfen. Der Extraktionsprozess wurde zwei weitere Male durchgeführt, was zum Erhalt des Produktes **32** als farblosen Feststoff führte (1.36 g, 5.00 mmol, 43 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 295 K, CDCl_3): $\delta = 8.64$ (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, C_{ar}), 8.40 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, C_{ar}), 8.03 (dt, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H, C_{ar}), 7.91 (td, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H, C_{ar}), 7.73 (dd, $J = 8.7, 6.8$ Hz, 1H, C_{ar}), 7.20 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, C_{ar}), 2.65 (s, 3H, CH_3), 1.66 (s, 9H, tBu) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, 295 K, CDCl_3): $\delta = 164.28, 157.87, 154.65, 148.88, 137.80, 137.54, 124.71, 124.00, 118.99, 82.22, 28.28, 27.83$ ppm.

8.2.1.7 *tert*-Butyl 6'-(Bromomethyl)-[2,2'-Bipyridine]-6-Carboxylat

$$349.23 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$



1.99 g **32** (7.34 mmol, 1.0 Äq.) wurden in 80 mL CCl_4 gelöst und 1.31 g N-Bromsuccinimid (7.34 mmol, 1.0 Äq.) sowie eine katalytische Menge Azobisisobutyronitril (199 mg, 1.22 mmol, 10 wt%) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 6 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der entstandene Feststoff abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Gradient von 100 % PE \rightarrow 15 % EtOAc). Das Produkt wurde als farbloser Feststoff in 30 % Ausbeute erhalten (777 mg, 2.22 mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, 300 K, CDCl_3): δ = 8.64 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H, H_{ar}), 8.52 (dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H, H_{ar}), 8.06 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.93 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H_{ar}), 7.84 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H_{ar}), 7.48 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H, H_{ar}), 4.63 (s, 2H, CH_2), 1.67 (s, 9H, tBu) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, 295 K, CDCl_3): δ = 164.06, 156.19, 148.82, 138.54, 138.13, 138.11, 125.13, 124.32, 124.21, 123.49, 121.24, 82.47, 33.79, 28.28 ppm.

ESI-HRMS (pos. DCM/MeOH):

m/z für $[\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{NaO}_2]^+$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): ber.: 371.0366, exp.: 371.0363

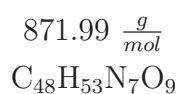
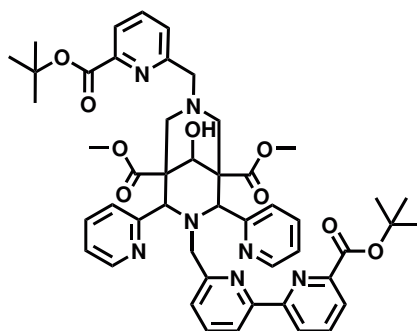
Elementaranalyse (Nr.: 44535):

30, $[\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_2]$

ber.: C 55.03, H 4.91, N 8.02

exp.: C 54.73, H 4.85, N 8.55

8.2.1.8 Dimethyl 3-((6'-(*tert*-butoxycarbonyl)-[2,2'-bipyridin]-6-yl)methyl)-7-((6-(*tert*-butoxycarbonyl)pyridin-2-yl)methyl)-9-hydroxy-2,4-di(pyridin-2-yl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarboxylat



AV1 wurde mit folgenden Ansatzgrößen angewendet: 345 mg **28** (572 μ mol, 1.0 Äq.), 363 mg Na₂CO₃ (3.43 mmol, 6.0 Äq.) und 220 mg *tert*-Butyl-6-(Bromomethyl)-[2,2'-Bipyridin] Carboxylat (629 μ mol, 1.1 Äq.) in 20 mL MeCN und 16 h Reaktionszeit. Das Produkt **29** wurde aus Aceton umkristallisiert (348 mg, 70 %).

¹H-NMR (200 MHz, 300 K, CDCl₃): δ = 8.98 (t, J = 4.5 Hz, 1H, H_{ar}), 8.40 (dd, J = 4.3, 1.5 Hz, 2H, H_{ar}), 8.32 (dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H, H_{ar}), 8.11 – 7.94 (m, 5H, H_{ar}), 7.80 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H_{ar}), 7.63 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H_{ar}), 7.55 – 7.43 (m, 3H, H_{ar}), 7.13 – 7.03 (m, 2H, H_{ar}), 6.73 – 6.65 (m, 1H, H_{ar}), 4.97 (s, 2H, CH_{py}), 4.48 (d, J = 5.8 Hz, 1H, CHOH), 3.58 (s, 2H, CH_{2,pa/bpa}), 3.52 (d, J = 4.1 Hz, 8H, CO₂Me; CH_{2,pa/bpa}), 2.45 (s, 4H, CH_{2,ax/eq}), 1.63 (s, 9H, tBu), 1.60 (s, 9H, tBu) ppm.

ESI-HRMS (pos. DCM/MeOH):

m/z für [C₄₈H₅₄N₇O₉]⁺ ([M+H]⁺): ber.: 872.3878, exp.: 872.3968

m/z für [C₄₈H₅₃N₇NaO₉]⁺ ([M+Na]⁺): ber.: 894.3797, exp.: 894.3787

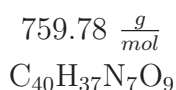
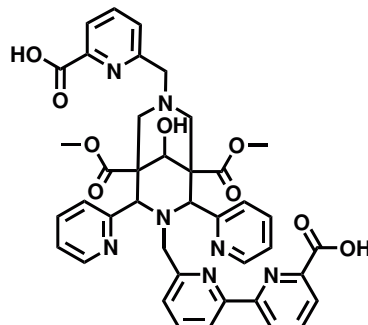
Elementaranalyse (Nr.: 45633):

26·2 H₂O, [C_{49.25}H₅₈N₇O_{10.25}]

ber.: C 64.86, H 6.41, N 10.75

exp.: C 64.80, H 6.27, N 10.66

8.2.1.9 6'-((7-((6-Carboxypyridin-2-yl)methyl)-9-hydroxy-1,5-bis(methoxycarbonyl)-2,4-di(pyridin-2-yl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-yl)methyl)-[2,2'-bipyridine]-6-carbonsäure



AV2 wurde mit folgenden Ansatzgrößen angewendet: **29** (348 mg, 399 μ mol) wurde in 10 mL DCM und TFA zur Reaktion gebracht. Das TFA Salz des Produkts wurde durch Kristallisation aus Aceton als farblose Kristalle erhalten (347 mg, 397 μ mol, 99 %).

1H -NMR (600 MHz, 295 K, CD_3OD): δ = 8.70 (s, 1H, $H_{pa/bpa}$), 8.43 (t, J = 7.8 Hz, 2H, H_{py}), 8.33 – 8.23 (m, 5H, $H_{py/pa/bpa}$), 8.07 (s, 1H, $H_{pa/bpa}$), 7.76 – 7.61 (m, 3H, $H_{py/pa/bpa}$), 7.33 – 7.19 (m, 2H, H_{py}), 7.07 (s, 2H, H_{py}), 6.57 (s, 1H, $H_{pa/bpa}$), 5.39 – 5.36 (s, 2H, CH_{py}), 4.85 (s, 1H, CHOH), 4.75 (s, 2H, $CH_{2,bpa}$), 4.17 (s, 2H, $CH_{2,ax/eq}$), 3.78 (d, J = 12.5 Hz, 2H, $CH_{2,ax/eq}$), 3.59 (s, 6H, CO_2Me), 3.52 – 3.46 (m, 2H, $CH_{2,pa}$) ppm.
 ^{13}C -NMR (151 MHz, 295 K, $CDCl_3$): δ = 208.86, 200.12, 170.61, 168.18, 167.38, 162.85, 157.35, 156.32, 155.53, 151.58, 150.98, 150.91, 149.42, 140.73, 139.76, 138.97, 138.90, 138.71, 126.59, 126.14, 125.28, 121.31, 72.36, 70.79, 62.73, 55.09, 53.98, 53.29, 51.28 ppm.

ESI-HRMS (neg. DCM/MeOH):

m/z für $[C_{40}H_{36}N_7O_9]^-$ ($[M-H]^-$): ber.: 758.2580, exp.: 758.2580

m/z für $[C_{42}H_{37}F_3N_7O_{11}]^-$ ($[M+TFA-2H]^-$): ber.: 872.2509, exp.: 872.2506

Elementaranalyse (Nr.: 45076):

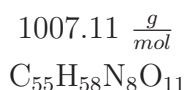
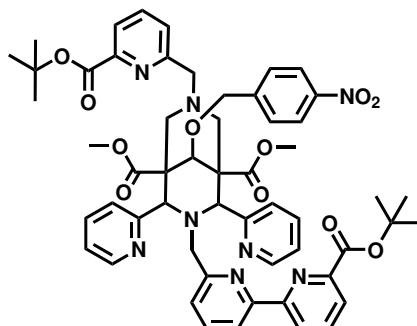
$L^{1 \cdot 1.25} TFA \cdot MeOH$, $[C_{43.5}H_{42.25}F_{3.75}N_7O_{12.5}]$

ber.: C 55.92, H 4.56, N 10.49

exp.: C 55.88, H 4.83, N 10.63

8.2.2 Funktionalisierung des Liganden L¹

8.2.2.1 Dimethyl 3-((6'-(tert-butoxycarbonyl)-[2,2'-bipyridin]-6-yl)methyl)-7-((6-(tert-butoxycarbonyl)pyridin-2-yl)methyl)-9-((4-nitrobenzyl)oxy)-2,4-di(pyridin-2-yl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarboxylat



29 (200 mg, 229 μmol , 1.0 Äq.) wurde unter Schutzgas in 15 mL trockenem THF gelöst. Nach Zugabe von NaH (60 wt%, 7.20 mg, 298 μmol , 1.3 Äq.) wurde das Reaktionsgemisch auf 50 °C erhitzt und 1 h gerührt. Danach wurde 4-Nitrobenzylbromid (64.4 mg, 298 μmol , 1.3 Äq.) zugegeben und nach weiteren 24 h bei 50 °C mit Wasser gequencht. Die wässrige Phase wurde mit 3x50 mL DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (C_{18} - SiO_2 , Gradient von 80 % H_2O zu 100 % MeOH), wobei das Produkt **46** als orangener Feststoff (75.2 mg, 74.7 μmol , 32 %) erhalten wurde.

¹H-NMR (400 MHz, 295 K, CDCl_3): δ = 9.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H_{py}), 8.52 – 8.40 (m, 3H, $H_{pa,bpa}$), 8.17 (d, J = 7.8 Hz, 2H, $H_{pa,bpa}$), 8.11 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{Bn-NO_2}), 8.05 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 2H, $H_{pa,bpa}$), 7.98 (t, J = 7.8 Hz, 1H, $H_{bpa/pa}$), 7.74 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H_{py}), 7.68 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H_{py}), 7.47 (td, J = 7.6, 1.8 Hz, 3H, $H_{py,bpa/pa}$), 7.28 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{Bn-NO_2}), 7.09 (ddd, J = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 2H, H_{py}), 6.77 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H_{py}), 5.08 (s, 2H, $\text{CH}_{2,Bn-NO_2}$), 4.65 (s, 2H, CH_{py}), 4.53 (s, 1H, CHOH), 3.66 (s, 2H, $\text{CH}_{2,bpa}$), 3.57 (s, 2H, $\text{CH}_{2,pa}$), 3.47 (s, 6H, CO_2Me), 2.58 (s, 4H, $\text{CH}_{2,ax/eq}$), 1.68 (s, 9H, tBu), 1.65 (s, 9H, tBu) ppm.

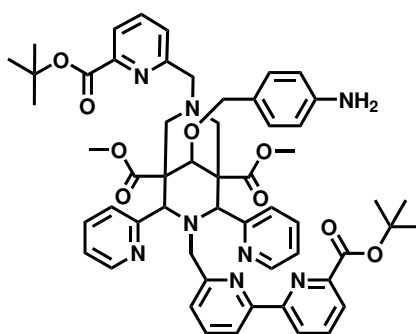
¹³C-NMR (101 MHz, 295 K, CDCl_3): δ = 172.64, 164.94, 164.32, 160.21, 159.69, 158.52, 156.77, 154.76, 154.67, 148.58, 147.40, 147.18, 146.73, 146.54, 137.24, 137.22, 137.00, 136.95, 136.41, 135.96, 128.46, 127.48, 126.95, 125.76, 124.41, 123.58, 122.66, 119.77, 82.28, 82.19, 81.71, 77.48, 76.84, 73.77, 70.09, 65.37, 53.57, 52.67, 51.95, 50.31, 28.41, 28.31 ppm.

ESI-HRMS (pos. DCM/MeOH):

m/z für $[C_{55}H_{59}N_8O_{11}]^+$ ($[M+H]^+$): ber.: 1007.4298, exp.: 1007.4361

m/z für $[C_{55}H_{58}N_8NaO_{11}]^+$ ($[M+Na]^+$): ber.: 1029.4117, exp.: 1029.4171

8.2.2.2 Dimethyl 9-((4-aminobenzyl)oxy)-3-((6'-(tert-butoxycarbonyl)-[2,2'-bipyridin]-6-yl)methyl)-7-((6-(tert-butoxycarbonyl)pyridin-2-yl)methyl)-2,4-di(pyridin-2-yl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarboxylat



977.13 $\frac{g}{mol}$

$C_{55}H_{60}N_8O_9$

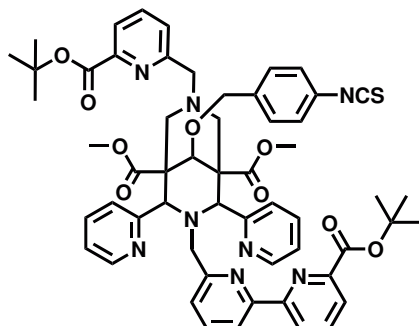
46 (128 mg, 127 μ mol, 1.0 Äq.) wurde in 40 mL EtOH suspendiert, Pd/C (26.0 mg, 10 wt%) hinzugegeben und der verwendete Dreihalskolben mit einem Rückflusskühler mit Ballon sowie zwei Schliffoliven mit Hahn versehen. Die Apparatur wurde dreimal mit N_2 gespült und unter Wasserstoff gesetzt. Nach 48 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch über Celite® filtriert, der Filterkuchen mit EtOH gewaschen (2x20 mL) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Extraktion mit Et_2O wurde das Produkt **47** als hellgelber Feststoff (83.6 mg, 85.6 μ mol, 67 %) erhalten.

1H -NMR (600 MHz, 295 K, $CDCl_3$): δ = 9.08 (d, J = 7.4 Hz, 1H, H_{py}), 8.47 – 8.44 (m, 2H, $H_{pa,bpa}$), 8.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H, $H_{pa/bpa}$), 8.16 (d, J = 7.6 Hz, 2H, $H_{pa,bpa}$), 8.07 – 8.01 (m, 3H, $H_{pa,bpa}$), 7.76 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H_{py}), 7.70 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H_{py}), 7.47 (td, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H, H_{py}), 7.10 (dd, J = 7.2, 5.0 Hz, 2H, H_{py}), 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{Bn-NH2}), 6.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H_{py}), 6.56 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{Bn-NH2}), 5.12 (d, J = 3.8 Hz, 2H, $CH_{2,Bn-NH2}$), 4.53 (s, 1H, CHO), 4.34 (s, 2H, CH_{py}), 3.64 (s, 2H, $CH_{2,bpa}$), 3.56 (s, 6H, CO_2Me), 3.48 (s, 2H, $CH_{2,pa}$), 2.53 – 2.45 (m, 4H, $CH_{2,ax/eq}$), 1.66 (s, 9H, tBu), 1.63 (s, 9H, tBu).

ESI-MS (pos. DCM/MeOH):

m/z für $[C_{55}H_{60}N_8NaO_9]^+$ ($[M+Na]^+$): ber.: 999.4375, exp.: 999.4403

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



1019.19 $\frac{g}{mol}$

$C_{56}H_{58}N_8O_9S$

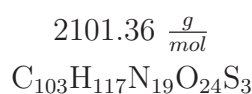
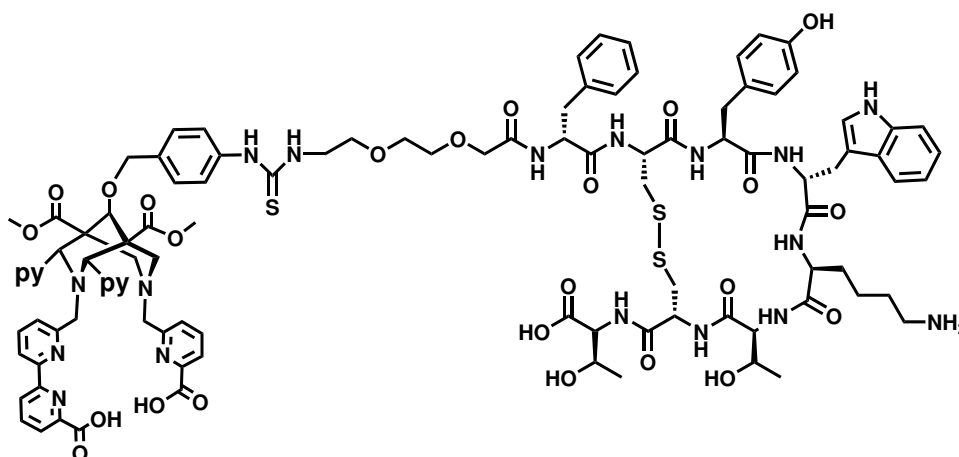
In einem ausgeheizten Rundkolben wurden **47** (20 mg, 20.5 μ mol, 1.0 Äq.) und 1,1-Thiocarbonyldi-2-(1H)-pyridon (4.80 mg, 20.5 μ mol, 1.0 Äq.) in trockenem DCM gelöst und die Reaktion für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels, wurde das Rohprodukt mittels preparativer HPLC mit einer Jupiter Proteo Säule (250 mm x 21.2 mm, 4 μ m, 90 Å) und einer Flussrate von 10 $\frac{mL}{min}$ gereinigt (A: H₂O (0.1 % TFA), B: MeCN (0.1 % TFA), 5 min Gradient nach 45 % B, 25 min Gradient nach 95 % B, Retentionszeit: 22.8 min). Die kombinierten Fraktionen wurden lyophilisiert und ergaben **48** als farblosen Feststoff (14 mg, 13.8 μ mol, 67 %).

¹H-NMR (400 MHz, 295 K, CDCl₃): δ = 8.68 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H_{ar}), 8.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H_{ar}), 8.33 (bs, 2H, H_{py}), 8.20 – 8.11 (m, 4H, H_{ar}), 8.05 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H_{ar}), 7.81 (bs, 1H, H_{py}), 7.66 - 7.56 (m, 2H, H_{py}), 7.25 - 7.15 (m, 7H, H_{ar}), 6.72 (bs, 2H, H_{py}), 5.25 (s, 2H, CH_{py}), 4.92 (s, 2H, CH_{2,Bn-NCS}), 4.79 (s, 1H, CHOH), 4.55 (s, 2H, CH_{2,pa}), 4.28 – 3.98 (m, 2H, CH_{2,ax/eq}), 3.89 (d, J = 13.1 Hz, 2H, CH_{2,ax/eq}), 3.78 (bs, 2H, CH_{2,bpa}), 3.40 (s, 6H, CO₂Me), 1.67 (s, 9H, tBu), 1.54 (s, 9H, tBu) ppm.

ESI-HRMS (pos. DCM/MeOH):

m/z für [C₅₆H₅₉N₈O₉S]⁺ ([M+H]⁺): ber.: 1019.4120, exp.: 1019.4134

m/z für [C₅₆H₅₈N₈NaO₉S]⁺ ([M+Na]⁺): ber.: 1041.3945, exp.: 1041.3955

8.2.2.4 L¹-TATE-Konjugat

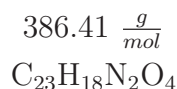
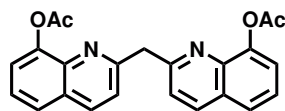
L¹-TATE wurde mittels Festphasenpeptidsynthese dargestellt. Alle Festphasenreaktionen wurden in Spritzen mit integrierten Fritten und abnehmbaren Kappen am Nadelende durchgeführt. Das Harz bleibt während den Wasch- und Reaktionsschritten in der Spritze zurück. Das zuvor in Festphasensynthese dargestellte geschützte Peptid am Wang-Harz **50** wurde in 1 mL DCM für 30 min gequollen und das Lösungsmittel anschließend entfernt. Anschließend wurden 5.30 mg **48** (4.7 μmol) in 1 mL DCM gelöst, mit 0.9 μL (5.2 μmol , 1.1 Äq.) Diisopropylethylamin versetzt und zum vorgequollenen Peptid **50** (21.8 mg, Ladekapazität: 0.1 $\frac{\text{mmol}}{\text{g}}$) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend 2 h bei 40 °C angeregt. Anschließend wurde das Harz mit DCM, MeOH und Et₂O (je 2x1 mL) gewaschen und im Ofen bei 60 °C für 15 min getrocknet. Um das Konjugat vom Harz zu trennen und die Schutzgruppen zu entfernen, wurde ein Cocktail bestehend aus 95 % TFA, 2.5 % Wasser und 2.5 % Triisopropylsilan zum Harz gegeben und für 2 h bei Raumtemperatur angeregt. Anschließend wurde der Cocktail aufgefangen, das Harz mit DMF gewaschen (1 mL) und das Filtrat mithilfe eines Stickstoffstroms aufkonzentriert. Anschließend wurde der Rückstand in MeCN/H₂O (1:4) aufgenommen, der pH-Wert mithilfe von Ammoniaklösung (10 %) auf einen Wert von 7-8 gebracht und anschließend DMSO (10 % pro mg) zugegeben. Das Gemisch wurde 72 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend lyophilisiert und das Rohprodukt mittels semi-präparativer HPLC gereinigt (Gemini C18 (250 mm x 10 mm, 5 μm , 110 Å, Phenomenex), A: H₂O (0.1 % TFA), B: MeCN (0.1 % TFA), Gradient 30-65 % B in 25 min, Flussrate: 3 $\frac{\text{mL}}{\text{min}}$, t_R = 17.1 min). Die gesammelten Fraktionen wurden anschließend lyophilisiert und hinterließen **L¹-TATE** als TFA Salz (2.8 mg, 1.26 μmol , 27 %).

MALDI-MS (pos. H₂O, CCA-Matrix):

m/z für [C₁₀₃H₁₁₇KN₁₉O₂₄S₃]⁺ ([M+K]⁺): ber.: 2139.735, exp.: 2140.007.

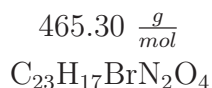
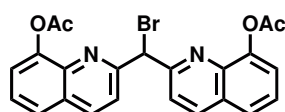
8.2.3 Synthese des Liganden L²

8.2.3.1 Methylen Bis(quinolin-2,8-diyl) Diacetat



In einen ausgeheizten Schlenkkolben wurde zu **35** (2.00 g, 6.62 mmol, 1.0 Äq.) 6.3 mL Essigsäureanhydrid (6.75 g, 66.2 mmol, 10.0 Äq.) gegeben und die entstandene Suspension für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Überschüssiges Ac₂O wurde unter leichtem Erhitzen (ca. 50 °C) im Vakuum entfernt und hinterließ das Produkt **36** als gelben Feststoff (2.56 g, 6.62 mmol, >99 %), welcher ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

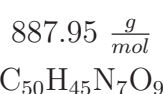
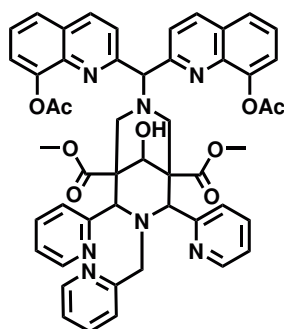
8.2.3.2 (Bromomethylen)Bis(quinolin-2,8-diyl) Diacetat



Zu einer Suspension von **36** (2.56 g, 6.62 mmol, 1.0 Äq.) in CCl₄ (65 mL) wurden 1.18 g N-Bromsuccinimid (6.62 mmol, 1.0 Äq.) gegeben und das Reaktionsgemisch für 30 min unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der sich am Boden angesammelte Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel des Filtrats im Vakuum entfernt. Der erhaltene Feststoff wurde in DCM aufgenommen und mit Wasser sowie ges. NaCl Lösung (je 2x50 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. **37** wurde als hellgelber Feststoff in quantitativer Ausbeute erhalten (3.08 g, 6.62 mmol, >99 %).

¹H-NMR (200 MHz, 300 K, CDCl₃): δ = 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{ar}), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{ar}), 7.71 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 2H, H_{ar}), 7.53 (dd, J = 8.1, 7.5 Hz, 2H, H_{ar}), 7.43 (dd, J = 7.5, 1.6 Hz, 2H, H_{ar}), 6.59 (s, 1H, CHBr), 2.36 (s, 6H, OAc) ppm.

8.2.3.3 Dimethyl 7-(bis(8-acetoxyquinolin-2-yl)methyl)-9-hydroxy-2,4-di(pyridin-2-yl)-3-(pyridin-2-ylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarboxylat



AV1 wurde mit folgenden Ansatzgrößen angewendet: 500 mg **34** (993 μ mol, 1.0 Äq.), 647 mg Cs_2CO_3 (1.99 mmol, 2.0 Äq.) und 462 mg **37** (993 μ mol, 1.0 Äq.) in 20 mL MeCN und 30 min Reaktionszeit. Das Bromid wurde über einen Zeitraum von 10 min zugegeben. Das Produkt wurde aus Aceton umkristallisiert (390 mg, 44 %).

1H -NMR (600 MHz, 295 K, $CDCl_3$): δ = 8.44 – 8.41 (m, 1H, H_{ar}), 8.41 – 8.37 (m, 2H, H_{py}), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{py}), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 3H, H_{ar}), 7.64 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 2H, H_{ar}), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 2H, H_{ar}), 7.41 (dd, J = 7.5, 1.4 Hz, 2H, H_{py}), 7.35 (td, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H, H_{ar}), 7.19 – 7.14 (m, 2H, H_{py}), 6.98 – 6.92 (m, 3H, H_{ar}), 6.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H_{ar}), 5.32 (s, 1H, CH_{N7}), 4.74 – 4.70 (m, 3H, $CH_{py}/CHOH$), 3.66 (s, 2H, $CH_{2,py}$), 3.56 (s, 6H, CO_2Me), 3.30 (d, J = 12.5 Hz, 2H, $CH_{2,ax/eq}$), 3.08 (m, 2H, $CH_{2,ax/eq}$), 2.48 (s, 6H, OAc) ppm.

^{13}C -NMR (101 MHz, 295 K, $CDCl_3$): δ = 172.78, 169.91, 159.73, 149.12, 148.71, 147.65, 140.79, 136.28, 135.67, 135.54, 128.85, 126.15, 125.77, 124.58, 124.31, 123.28, 122.52, 121.58, 121.50, 78.32, 71.50, 65.99, 53.76, 52.22, 21.17, 15.41 ppm.

ESI-HRMS (pos. DCM/MeOH):

m/z für $[C_{50}H_{46}N_7O_9]^+$ ($[M+H]^+$): ber.: 888.3352, exp.: 888.3370

m/z für $[C_{50}H_{45}N_7NaO_9]^+$ ($[M+Na]^+$): ber.: 910.3171, exp.: 910.3189

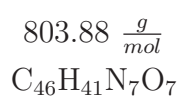
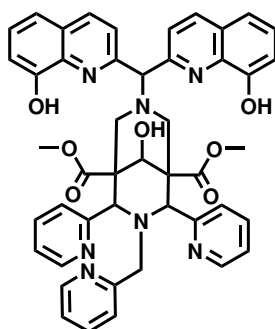
Elementaranalyse (Nr.: 45315):

38·0.25 Cs_2CO_3 ·1.5 H_2O , $[C_{52.25}H_{53}Cs_{0.5}N_7O_{11.5}]$

ber.: C 60.57, H 4.86, N 9.84

exp.: C 60.66, H 4.83, N 9.96

8.2.3.4 Dimethyl 7-(bis(8-hydroxyquinolin-2-yl)methyl)-9-hydroxy-2,4-di(pyridin-2-yl)-3-(pyridin-2-ylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarboxylat



Zu einer Lösung von **38** (111 mg, 125 μ mol, 1.0 Äq.) in MeOH (5 mL) wurden 39.8 mg Na_2CO_3 (375 μ mol, 3.0 Äq.) gegeben und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in gleichen Mengen Wasser und DCM aufgenommen (20 mL) und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde anschließend mit DCM extrahiert (3x50 mL), die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und der Filterkuchen mit Aceton (50 mL) gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt als rötlicher Feststoff erhalten. Um koordinierende Kationen zu entfernen, wurde das Rohprodukt in DCM (5 mL) gelöst und TFA hinzugegeben (5 mL). Das Lösungsmittel wurde mithilfe einer separaten Kühlfalle entfernt und das TFA Salz nach Kristallisation aus EtOAc erhalten (85 mg, 92.6 μ mol, 74 %).

1H -NMR (400 MHz, 295 K, CD_3CN): δ = 8.68 – 8.61 (m, 1H, H_{py}), 8.48 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{py}), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{py}), 7.73 (d, J = 4.8 Hz, 2H, H_{ar}), 7.65 – 7.53 (m, 6H, $H_{py,ar}$), 7.48 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H, H_{py}), 7.24 (dd, J = 7.5, 1.4 Hz, 3H, $H_{py,ar}$), 7.14 – 7.05 (m, 4H, H_{ar}), 6.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H_{py}), 6.26 (s, 1H, CH_{N7}), 5.02 (s, 2H, CH_{py}), 4.75 (s, 1H, $CHOH$), 4.02 – 3.93 (m, 4H, $CH_{2,ax/eq}$), 3.55 (s, 2H, $CH_{2,py}$), 3.49 (s, 6H, CO_2Me) ppm.

^{13}C -NMR (101 MHz, 295 K, CD_3CN): δ = 169.95, 155.74, 153.74, 150.60, 150.16, 139.23, 138.61, 138.48, 138.04, 130.43, 129.54, 126.71, 124.89, 123.59, 123.46, 119.13, 112.51, 77.93, 71.78, 70.47, 66.22, 53.64, 53.40, 49.81, 15.56 ppm.

ESI-HRMS (pos. DCM/MeOH):

m/z für $[C_{46}H_{42}N_7O_7]^+$ ($[M+H]^+$): ber.: 804.3140, exp.: 804.3155

m/z für $[C_{46}H_{41}N_7NaO_7]^+$ ($[M+Na]^+$): ber.: 826.2960, exp.: 826.2977

m/z für $[C_{46}H_{41}KN_7O_7]^+$ ($[M+K]^+$): ber.: 842.2699, exp.: 842.2624

Elementaranalyse (Nr.: 45429):

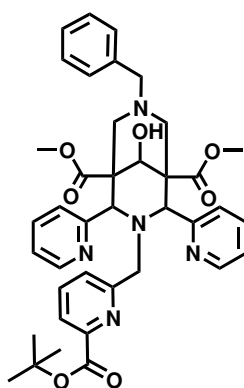
$L^2 \cdot 2 \text{ MeOH}$, $[\text{C}_{48}\text{H}_{49}\text{N}_7\text{O}_9]$

ber.: C 66.42, H 5.69, N 11.30

exp.: C 66.26, H 5.70, N 11.03

8.2.4 Synthese des Liganden L^3

8.2.4.1 Dimethyl 7-benzyl-3-((6-(*tert*-butoxycarbonyl)pyridin-2-yl)methyl)-9-hydroxy-2,4-di(pyridin-2-yl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarboxylat



693.80 $\frac{g}{mol}$
 $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_7$

AV1 wurde mit folgenden Ansatzgrößen angewendet: 1.00 g **39** (1.99 mmol, 1.0 Äq.), 1.27 g Na_2CO_3 (11.9 mmol, 6.0 Äq.) sowie 542 mg *tert*-Butyl 6-(Bromomethyl)-Picolinat (1.99 mmol, 1.0 Äq.) in 40 mL MeCN und 16 h Reaktionszeit. Das Produkt wurde durch Kristallisation aus Aceton als farbloser Feststoff erhalten (888 mg, 1.28 mmol, 64 %).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, 295 K, CDCl_3): $\delta = 8.35$ (dd, $J = 5.0, 1.8$ Hz, 2H, H_{py}), 7.84 – 7.81 (m, 2H, H_{py}), 7.68 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_{pa}), 7.43 – 7.40 (m, 2H, H_{Bn}), 7.39 – 7.36 (m, 2H, H_{Bn}), 7.35 – 7.32 (m, 2H, $\text{H}_{pa,Bn}$), 7.29 (td, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 2H, H_{py}), 6.99 (ddd, $J = 7.5, 4.8, 1.2$ Hz, 2H, H_{py}), 6.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{pa}), 4.91 – 4.88 (m, 1H, CHOH), 4.77 (s, 2H, CH_{py}), 3.64 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H, $\text{CH}_{2,pa}$), 3.62 (s, 6H, CO_2Me), 3.36 (s, 2H, $\text{CH}_{2,Bn}$), 2.64 (s, 2H, $\text{CH}_{2,ax/eq}$), 2.45 (s, 2H, $\text{CH}_{2,ax/eq}$), 1.70 (s, 9H, tBu) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, 295 K, CDCl_3): $\delta = 172.67, 164.49, 159.13, 157.92, 148.96, 148.92, 148.26, 137.85, 136.20, 135.49, 130.65, 129.94, 128.30, 128.18, 127.29, 126.52, 124.78, 122.55, 122.51, 121.70, 81.74, 72.46, 66.77, 64.01, 53.24, 52.21, 52.02, 51.74, 49.33, 49.10, 28.33$ ppm.

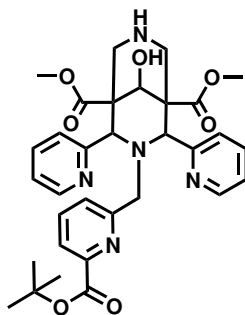
ESI-HRMS (pos. DCM/MeOH):

m/z für $[\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_7]^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): ber.: 694.3244, exp.: 694.3244

Elementaranalyse (Nr.: 45409):40, [C₃₉H₄₃N₅O₇]

ber.: C 67.52, H 6.25, N 10.09

exp.: C 67.31, H 6.21, N 10.11

8.2.4.2 Dimethyl 3-((6-(*tert*-butoxycarbonyl)pyridin-2-yl)methyl)-9-hydroxy-2,4-di(pyridin-2-yl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarboxylat603.68 $\frac{g}{mol}$ C₃₂H₃₇N₅O₇

AV3 wurde mit folgenden Ansatzgrößen durchgeführt: 888 mg **40** (1.28 mmol) und 88.8 mg Pd/C wurden in 60 mL EtOAc umgesetzt. Das Rohprodukt wurde durch Waschen mit Et₂O im Ultraschall (10 min) gereinigt und das Produkt als farbloser Feststoff erhalten (488 mg, 808 μ mol, 63 %). Kristalle zu Analysezwecken wurden durch Ether-Diffusion in ethanolische Lösung erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, 295 K, CDCl₃): δ = 8.55 (s, 2H, H_{py}), 7.78 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H_{ar}), 7.58 (d, J = 47.8 Hz, 4H, H_{ar}), 7.15 (d, J = 6.4 Hz, 2H, H_{ar}), 6.87 (s, 1H, H_{ar}), 4.95 – 4.44 (m, 3H, CH_{py}/CHOH), 3.58 (s, 2H, CH_{2,pa}), 3.47 (s, 6H, CO₂Me), 3.20 – 3.04 (m, 4H, CH_{2,ax/eq}), 1.65 (s, 9H, tBu) ppm.

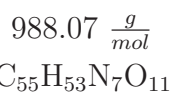
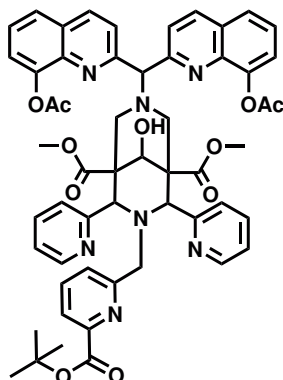
¹³C-NMR (101 MHz, 295 K, CDCl₃): δ = 172.93, 164.37, 157.75, 149.47, 148.82, 136.59, 136.22, 123.02, 81.95, 73.60, 70.93, 65.98, 51.94, 51.64, 42.34, 37.44, 28.34 ppm.

ESI-HRMS (pos. DCM/MeOH):m/z für [C₃₂H₃₈N₅O₇]⁺ ([M+H]⁺): ber.: 604.2766, exp.: 604.2768**Elementaranalyse (Nr.: 45330):**41·0.5 H₂O, [C₃₂H₃₈N₅O_{7.5}]

ber.: C 62.73, H 6.25, N 11.43

exp.: C 62.62, H 6.04, N 11.33

8.2.4.3 Dimethyl 7-(bis(8-acetoxyquinolin-2-yl)methyl)-3-((6-(*tert*-butoxycarbonyl)pyridin-2-yl)methyl)-9-hydroxy-2,4-di(pyridin-2-yl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarboxylat



AV1 wurde mit folgenden Ansatzgrößen angewendet: 431 mg **41** (713 μ mol, 1.0 Äq.), 232 mg CS_2CO_3 (713 μ mol, 1.0 Äq.) und 332 mg **37** (713 μ mol, 1.0 Äq.) in 20 mL MeCN und 30 min Reaktionszeit. Das Bromid wurde über einen Zeitraum von 10 min zugegeben. Nach säulenchromatographischer Reinigung (C_{18} - SiO_2 , Gradient von 80 % $H_2O \rightarrow$ 100 % MeOH) wurde das Produkt als gelber Feststoff erhalten (290 mg, 293 μ mol, 41 %).

1H -NMR (600 MHz, 295 K, $CDCl_3$): δ = 8.36 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H_{py}), 7.99 (s, 2H, H_{ar}), 7.93 (d, J = 6.8 Hz, 1H, H_{ar}), 7.83 (d, J = 7.7 Hz, 2H, H_{py}), 7.67 (t, J = 7.9 Hz, 1H, H_{ar}), 7.62 – 7.44 (m, 7H, H_{ar}), 7.22 (s, 2H, H_{py}), 7.04 (s, 2H, H_{py}), 6.25 (s, 1H, H_{ar}), 6.13 (s, 1H, CH_{N7}), 5.03 (s, 3H, $CH_{py}/CHOH$), 4.41 (s, 2H, $CH_{2,ax/eq}$), 4.07 (s, 2H, $CH_{2,ax/eq}$), 3.63 (s, 6H, CO_2Me), 3.60 (s, 2H, $CH_{2,pa}$), 2.38 (s, 6H, OAc), 1.74 (s, 9H, tBu) ppm.

^{13}C -NMR (151 MHz, 295 K, CD_2Cl_2): δ = 169.97, 169.09, 163.93, 148.92, 148.69, 147.79, 147.65, 141.21, 137.96, 136.95, 129.28, 128.07, 126.00, 123.77, 123.26, 122.92, 117.65, 103.49, 82.67, 66.00, 53.09, 52.73, 49.30, 28.48, 26.81, 21.28 ppm.

ESI-HRMS (pos. DCM/MeOH):

m/z für $[C_{55}H_{54}N_7O_{11}]^+$ ($[M+H]^+$): ber.: 988.3876, exp.: 988.3880

m/z für $[C_{55}H_{53}N_7NaO_{11}]^+$ ($[M+Na]^+$): ber.: 1010.3695, exp.: 1010.3703

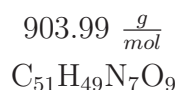
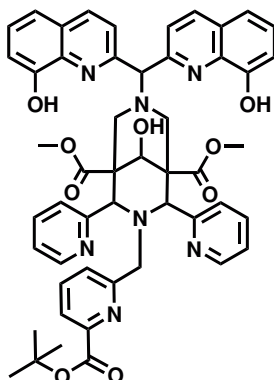
Elementaranalyse (Nr.: 45337):

42·5 H_2O ·0.25 MeCN, $[C_{55.5}H_{63.75}N_{7.25}O_{16}]$

ber.: C 61.25, H 5.90, N 9.33

exp.: C 61.07, H 5.75, N 9.30

8.2.4.4 Dimethyl 7-(bis(8-hydroxyquinolin-2-yl)methyl)-3-((6-(*tert*-butoxycarbonyl)pyridin-2-yl)methyl)-9-hydroxy-2,4-di(pyridin-2-yl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarboxylat



Zu einer Lösung von **42** (1.20 g, 1.21 mmol, 1.0 Äq.) in MeOH (50 mL) wurden 386 mg Na_2CO_3 (3.64 mmol, 3.0 Äq.) gegeben und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in gleichen Mengen Wasser und DCM aufgenommen (20 mL) und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde anschließend mit DCM extrahiert (3x50 mL), die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und der Filterkuchen mit Aceton (50 mL) gewaschen. Nach entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt als gelblicher Feststoff erhalten und ohne weitere Reinigung umgesetzt (1.05 g, 1.16 mmol, 95 %).

1H -NMR (200 MHz, 300 K, $CDCl_3$): δ = 8.30 – 8.19 (m, 3H, $H_{ar,py}$), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H_{py}), 7.87 – 7.77 (m, 2H, H_{ar}), 7.69 (d, J = 7.0 Hz, 2H, H_{ar}), 7.51 – 7.34 (m, 5H, H_{ar}), 7.32 – 7.20 (m, 2H, H_{ar}), 7.12 (dd, J = 7.3, 1.6 Hz, 2H, H_{py}), 6.98 – 6.86 (m, 2H, H_{py}), 6.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{ar}), 5.20 (s, 1H, CH_{N7}), 4.73 (s, 1H, CHOH), 4.66 (s, 2H, CH_{py}), 3.59 (s, 2H, $CH_{2,pa}$), 3.50 (s, 6H, CO_2Me), 3.15 (d, J = 11.9 Hz, 2H, $CH_{2,ax/eq}$), 2.90 (s, 2H, $CH_{2,ax/eq}$), 1.66 (s, 9H, tBu) ppm.

ESI-HRMS (pos. DCM/MeOH):

m/z für $[C_{51}H_{50}N_7O_9]^+$ ($[M+H]^+$): ber.: 904.3670, exp.: 904.3705

m/z für $[C_{51}H_{49}N_7NaO_9]^+$ ($[M+Na]^+$): ber.: 926.3489, exp.: 926.3520

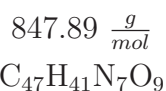
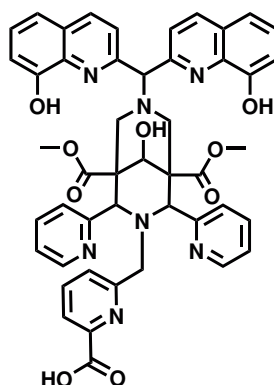
Elementaranalyse (Nr.: 45355):

$43 \cdot 2 H_2O$, $[C_{51}H_{53}N_7O_{11}]$

ber.: C 65.16, H 5.68, N 10.43

exp.: C 65.26, H 5.46, N 10.56

8.2.4.5 6-((7-(bis(8-Hydroxyquinolin-2-yl)methyl)-9-Hydroxy-1,5-bis(Methoxycarbonyl)-2,4-di(Pyridin-2-yl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-yl)methyl) Picolinsäure



AV2 wurde mit folgenden Ansatzgrößen angewendet: **43** (240 mg, 265 μ mol) wurde in 10 mL DCM und TFA zur Reaktion gebracht. Das TFA Salz des Produkts wurde durch Fällen mit Et₂O aus acetonischer Lösung erhalten (128 mg, 133 μ mol, 50 %).

¹H-NMR (400 MHz, 295 K, CD₃CN): δ = 8.47 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H_{py}), 7.97 (d, J = 7.7 Hz, 2H, H_{py}), 7.94 – 7.87 (m, 2H, H_{ar}), 7.86 – 7.79 (m, 1H, H_{ar}), 7.74 – 7.67 (m, 2H, H_{ar}), 7.67 – 7.59 (m, 3H, H_{ar}), 7.58 – 7.51 (m, 2H, H_{ar}), 7.24 (d, J = 7.5 Hz, 4H, H_{py}), 7.16 (s, 2H, H_{ar}), 6.57 (s, 1H, H_{ar}), 6.30 (s, 1H, CH_{N7}), 5.13 (s, 2H, CH_{py}), 4.73 (s, 1H, CHOH), 4.05 – 3.92 (m, 2H, CH_{2,ax/eq}), 3.86 – 3.72 (m, 2H, CH_{2,ax/eq}), 3.59 (s, 2H, CH_{2,pa}), 3.50 (s, 6H CO₂Me) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, 295 K, CD₃CN): δ = 166.64, 156.07, 153.70, 150.29, 146.56, 139.32, 138.57, 130.43, 124.86, 123.65, 119.12, 112.52, 53.64, 49.89 ppm.

ESI-HRMS (pos. DCM/MeOH):

m/z für [C₄₇H₄₁KN₇O₉]⁺ ([M+H]⁺): ber.: 886.2597, exp.: 886.2528

m/z für [C₄₇H₄₁N₇NaO₉]⁺ ([M+Na]⁺): ber.: 870.2858, exp.: 870.2755

Elementaranalyse (Nr.: 45315):

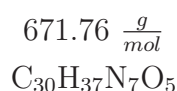
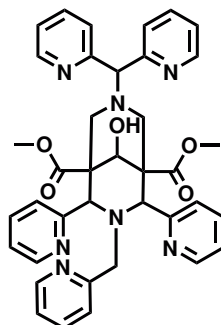
L³·1.5 H₂O·HOAc, [C₄₉H₄₈N₇O_{12.5}]

ber.: C 62.95, H 5.17, N 10.49

exp.: C 63.12, H 5.17, N 10.69

8.2.5 Synthese des Liganden L^4

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



Die Synthese des Liganden L^4 wurde bereits in einer vorangegangenen Masterarbeit behandelt.^[268]

AV1 wurde mit folgenden Ansatzgrößen angewendet: 2.07 g **34** (2.84 mmol, 1.0 Äq.), 602 mg Na_2CO_3 (5.68 mmol, 2.0 Äq.) sowie 579 mg Di(2-pyridyl)methylchlorid **61** (2.84 mmol, 1.0 Äq.) sowie katalytische Mengen NaI (10 mg) in 50 mL MeCN und 16 h Reaktionszeit. Das Produkt wurde durch Kristallisation aus heißem EtOH und anschließendem Waschen mit Aceton als farbloser Feststoff erhalten (412 mg, 0.97 mmol, 31 %).

1H -NMR (600 MHz, 295 K, $CDCl_3$): δ = 8.53 (d, J = 4.3 Hz, 2H, H_{Dipy}), 8.38 (s, 1H, H_{N3py}), 8.37 (d, J = 4.6 Hz, 2H, H_{N3py}), 7.87 (m, 2H, H_{py}), 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 2H, H_{py}), 7.62 (t, J = 7.2 Hz, 2H, H_{Dipy}), 7.48 (td, J = 7.7, 1.2 Hz, 2H, H_{Dipy}), 7.37 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H, H_{N3py}), 7.14 – 7.09 (m, 2H, H_{Dipy}), 7.02 (m, 2H, H_{py}), 6.96 (m, 1H, H_{N3py}), 6.77 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H_{N3py}), 5.28 (s, 1H, CH_{Dipy}), 4.70 – 4.68 (m, 2H, CH_{py}), 4.65 (s, 1H, CHOH), 3.62 (s, 2H, $CH_{2,py}$), 3.54 (s, 6H, CO_2Me), 2.87 (m, 4H, $CH_{2,ax/eq}$) ppm.

^{13}C -NMR (151 MHz, 295 K, $CDCl_3$): δ = 172.67, 159.55, 158.48, 149.16, 148.99, 148.56, 136.31, 135.82, 135.54, 124.95, 124.57, 124.38, 122.56, 122.51, 121.55, 71.96, 58.42, 57.69, 53.65, 53.56, 52.23, 48.14 ppm.

ESI-HRMS (pos. DCM/MeOH):

m/z für $[C_{38}H_{38}N_7O_5]^+$ ($[M+H]^+$): ber.: 672.2929, exp.: 672.2924

m/z für $[C_{38}H_{37}NaN_7O_5]^+$ ($[M+Na]^+$): ber.: 694.2749, exp.: 694.2744

Elementaranalyse (Nr.: 40960):

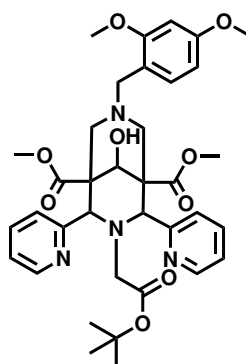
$L^4 \cdot 2.5 \text{ MeOH}$, $[\text{C}_{40.5}\text{H}_{47}\text{N}_7\text{O}_{7.5}]$

ber.: C 64.70, H 6.30, N 13.04

exp.: C 64.61, H 6.05, N 13.13

8.2.6 Synthese des Liganden L^5

8.2.6.1 Dimethyl 3-(2-(*tert*-Butoxy)-2-Oxoethyl)-7-(2,4-Dimethoxybenzyl)-9-hydroxy-2,4-di(Pyridin-2-yl)-3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonane-1,5-dicarboxylat



676.77 $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

$\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_9$

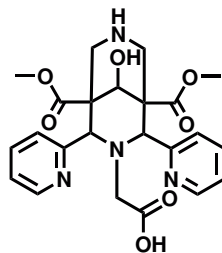
AV1 wurde mit folgenden Ansatzgrößen angewendet: 4.50 g **65** (8.00 mmol, 1.0 Äq.), 2.61 g Cs_2CO_3 (8.00 mmol, 1.0 Äq.) sowie 1.18 mL *tert*-Butyl-Bromoacetat **66** (1.56 g, 8.00 mmol, 1.0 Äq.) in 160 mL MeCN und 30 min Reaktionszeit. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

UPLC-MS (APCI pos. $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$):

m/z für $[\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{N}_4\text{O}_9]^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): ber.: 677.318, exp.: 677.467

(Gradient von 90% H_2O (0.1 % HCO_2H) \rightarrow 90 % MeOH (0.1 % HCO_2H), $t_R = 3.56 \text{ min}$)

8.2.6.2 2-(9-Hydroxy-1,5-Bis(methoxycarbonyl)-2,4-Di(pyridin-2-yl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-yl) Essigsäure



$$470.48 \frac{g}{mol}$$

$$C_{23}H_{26}N_4O_7$$

AV2 wurde mit folgenden Ansatzgrößen angewendet: Das Rohprodukt von **58** wurde mit 15 mL DCM und TFA umgesetzt. Das Rohprodukt wurde in MeOH aufgenommen, 30 min bei 60 °C gerührt und heiß filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels, wurde das TFA-Salz des Produktes **59** durch Kristallisation aus Aceton als farbloser Feststoff erhalten (2.28 g, 3.90 mmol, 49 % über 2 Stufen).

¹H-NMR (400 MHz, 295 K, DMSO-d₆): δ = 9.82 (bs, 1H, NH₂), 8.88 – 8.70 (m, 3H, H_{py}/NH), 7.87 (td, J = 7.7, 1.9 Hz, 2H, H_{py}), 7.46 (dd, J = 8.0, 5.1 Hz, 2H, H_{py}), 7.24 (bs, 1H, H_{py}), 6.90 (d, J = 5.8 Hz, 1H, H_{py}), 5.14 (s, 2H, CH_{py}), 4.71 (d, J = 5.6 Hz, 1H, CHOH), 3.75 (s, 2H, CH_{ax,eq}), 3.56 (s, 6H, CO₂Me), 2.72 (s, 2H, CH_{ax,eq}), 2.08 (s, 2H, CH₂) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, 295 K, DMSO-d₆): δ = 170.56, 169.51, 154.60, 150.23, 138.03, 124.71, 124.32, 71.02, 68.13, 52.62, 50.68, 49.73, 48.91, 30.72 ppm.

ESI-HRMS (pos. DCM/MeOH):

m/z für [C₂₃H₂₇N₄O₇]⁺ ([M+H]⁺): ber.: 471.1874, exp.: 471.1886

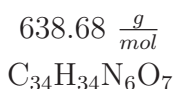
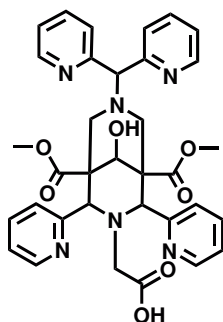
Elementaranalyse (Nr.: 45439):

59·TFA, [C₂₅H₂₇F₃N₄O₉]

ber.: C 51.37, H 4.66, N 9.59

exp.: C 51.13, H 4.91, N 9.65

8.2.6.3 2-(7-(Di(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) Essigsäure



AV1 wurde mit folgenden Ansatzgrößen angewendet: 2.26 g **59** (3.87 mmol, 1.0 Äq.), 5.05 g CS_2CO_3 (15.5 mmol, 4.0 Äq.) sowie 872 mg Di(2-pyridyl)methylchlorid **61** (4.26 mmol, 1.1 Äq.) in 100 mL MeCN und 16 h Reaktionszeit. Das Produkt wurde durch säulenchromatographische Reinigung (C_{18} -SiO₂, 100 % H₂O (0.1 % HCO₂H → 70 % MeOH) erhalten (960 mg, 1.50 mmol, 39 %).

¹H-NMR (600 MHz, 295 K, CD₃OD): δ = 8.75 (d, J = 5.0 Hz, 2H, H_{Dipy}), 8.30 (d, J = 5.0 Hz, 2H, H_{py}), 8.02 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 2H, H_{Dipy}), 7.95 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H_{Dipy}), 7.72 (td, J = 7.7, 1.9 Hz, 2H, H_{py}), 7.55 (dd, J = 7.7, 4.7 Hz, 2H, H_{Dipy}), 7.34 (d, J = 7.7 Hz, 2H, H_{py}), 7.27 (dd, J = 7.8, 4.7 Hz, 2H, H_{py}), 5.72 (s, 1H, CH_{Dipy}), 5.46 (s, 2H, CH_{py}), 4.84 (s, 1H, CHOH), 4.17 (d, J = 13.4 Hz, 2H, CH_{2,ax/eq}), 3.62 (d, J = 12.6 Hz, 2H, CH_{2,ax/eq}), 3.49 (s, 6H, CO₂Me), 2.85 (s, 2H, CH₂CO₂H) ppm.

¹³C-NMR (151 MHz, 295 K, CD₃OD): δ = 209.14, 175.76, 170.90, 156.34, 151.07, 150.50, 138.90, 138.55, 127.03, 126.76, 125.84, 124.94, 73.06, 70.72, 53.85, 52.92, 52.19, 50.04 ppm.

ESI-HRMS (pos. DCM/MeOH):

m/z für $[C_{34}H_{35}N_6O_7]^+$ ($[M+H]^+$): ber.: 639.2562, exp.: 639.2561

Elementaranalyse (Nr.: 45576):

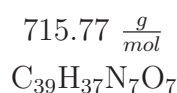
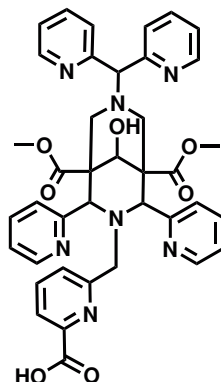
$L^5 \cdot HCO_2H \cdot 2 H_2O$, $[C_{35}H_4N_6O_{11}]$

ber.: C 58.33, H 5.59, N 11.66

exp.: C 58.13, H 5.38, N 11.79

8.2.7 Synthese des Liganden L⁶

8.2.7.1 6-((7-(Di(pyridin-2-yl)methyl)-9-Hydroxy-1,5-Bis(ethoxycarbonyl)-2,4-Di(pyridin-2-yl)-3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-yl)methyl) Picolinsäure



AV1 wurde mit folgenden Ansatzgrößen angewendet: 356 mg **64** (650 μmol , 1.0 Äq.), 635 mg Cs_2CO_3 (1.95 mmol, 3.0 Äq.) sowie 133 mg Di(2-pyridyl)methylchlorid **61** (650 μmol , 1.0 Äq.) in 30 mL MeCN und 30 min Reaktionszeit. Das Natriumsalz des Produkts wurde durch säulenchromatographische Reinigung ($\text{C}_{18}\text{-SiO}_2$, 100 % H_2O \rightarrow 70 % MeOH) als farbloser Feststoff erhalten (223 mg, 311 μmol , 48 %).

¹H-NMR (400 MHz, 295 K, CD₃OD): δ = 8.92 (bs, 2H, H_{py}), 8.37 (bs, 2H, H_{py}), 7.77 – 7.62 (m, 3H, H_{Dipy,pa}), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 3H, H_{Dipy,pa}), 7.39 (s, 1H, H_{py}), 7.33 – 7.27 (m, 2H, H_{Dipy}), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 3H, H_{Dipy,py}), 7.02 (bs, 2H, H_{py}), 6.27 (d, J = 7.0 Hz, 1H, H_{pa}), 4.84 (s, 1H, CH_{Dipy}), 4.50 (s, 1H, CHOH), 4.40 (s, 2H, CH_{py}), 3.49 (m, 8H, CO₂Me/CH_{2,pa}), 2.97 (d, J = 12.0 Hz, 2H, CH_{2,ax/eq}), 2.61 (d, J = 11.4 Hz, 2H, CH_{2,ax/eq}) ppm.

¹³C-NMR (151 MHz, 295 K, CD₃OD): δ = 192.10, 191.09, 172.77, 154.90, 151.51, 141.87, 139.89, 138.70, 125.25, 124.54, 124.23, 123.83, 122.58, 73.95, 58.32, 52.57 ppm.

ESI-HRMS (pos. DCM/MeOH):

m/z für $[\text{C}_{39}\text{H}_{38}\text{N}_7\text{O}_7]^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): ber.: 716.2827, exp.: 716.2860

m/z für $[\text{C}_{39}\text{H}_{37}\text{NaN}_7\text{O}_7]^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): ber.: 738.2647, exp.: 738.2675

Elementaranalyse (Nr.: 45439):

$\text{L}^6 \cdot \text{Na} \cdot 3.5 \text{H}_2\text{O}$, $[\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{N}_7\text{NaO}_{10.5}]$

ber.: C 58.50, H 5.41, N 12.24

exp.: C 58.26, H 5.31, N 12.20

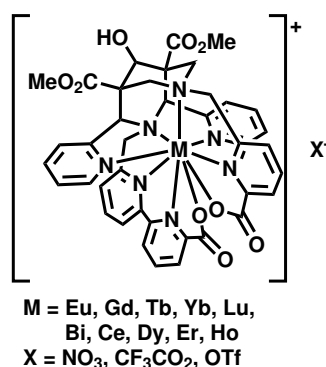
8.3 Komplexsynthesen

Allgemeine Vorschrift zur Komplexsynthese (AV4):

1.0 Äquivalent des Metallsalzes in einem 1:1 Gemisch H₂O/MeOH wurde zu einer methanolischen Lösung des Liganden gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 2 h bei 50 °C gerührt, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in Methanol gelöst. Nicht-löslicher Feststoff wurde mithilfe eines Spritzenfilters abgetrennt und der Komplex durch Ether-Diffusion als Feststoff erhalten. Kristalle zur röntgenkristallographischen Untersuchung wurden, wie in der jeweiligen Synthese beschrieben, erhalten.

Allgemeine Vorschrift zur Komplexsynthese (AV5):

1.0 Äquivalent des Metallsalzes in MeCN wurde zu einer Lösung des jeweiligen Liganden im selben Lösungsmittel gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 2 h bei 50 °C gerührt, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in MeCN gelöst. Nicht-löslicher Feststoff wurde mithilfe eines Spritzenfilters abgetrennt und der Komplex durch Ether-Diffusion als Feststoff erhalten. Kristalle zur röntgenkristallographischen Untersuchung wurden, wie in der jeweiligen Synthese beschrieben, erhalten.

8.3.1 Komplexe mit dem Liganden L¹8.3.1.1 Synthese von [EuL¹]CF₃CO₂

C₄₂H₃₅EuF₃N₇O₁₁; 1022.74 $\frac{g}{mol}$

AV4 wurde mit folgenden Ansatzgrößen realisiert: 60.0 mg L¹ (68.7 μmol) und 22.7 mg Eu(OAc)₃·H₂O (68.7 μmol). Der Komplex wurde in 68 % Ausbeute erhalten (50.9 mg, 46.9 μmol). Kristalle zur Röntgenstrukturanalyse wurden durch Ether-Diffusion in methanolische Lösung erhalten.

ESI-HRMS (pos. H₂O/MeOH):

m/z für [C₄₀H₃₅EuN₇O₉]⁺ ([M]⁺): ber.: 910.1709, exp.: 910.1715

Elementaranalyse (Nr.: 44664):

[EuL¹]CF₃CO₂·3.5 H₂O, [C₄₂H₄₂EuN₇O_{14.5}]

ber.: C 46.46, H 3.90, N 9.03

exp.: C 46.69, H 4.11, N 8.84

UV/vis (H₂O, 10⁻⁵ M):

$\lambda_{max,1} = 261 \text{ nm}, \epsilon = 13,500 \frac{L}{mol \cdot cm}$

$\lambda_{max,2} = 314 \text{ nm}, \epsilon = 8,000 \frac{L}{mol \cdot cm}$

8.3.1.2 Synthese von [GdL¹]NO₃

C₄₀H₃₅GdN₈O₁₂; 977.02 $\frac{g}{mol}$

AV4 wurde mit folgenden Ansatzgrößen realisiert: 60.0 mg L¹ (68.7 μmol) und 31.1 mg Gd(NO₃)₃·6 H₂O (68.7 μmol). Der Komplex wurde in 50 % Ausbeute erhalten (44.5 mg, 34.4 μmol). Kristalle zur Röntgenstrukturanalyse wurden durch Ether-Diffusion in methanolische Lösung erhalten.

ESI-HRMS (pos. H₂O/MeOH):

m/z für [C₄₀H₃₅GdN₇O₉]⁺ ([M]⁺): ber.: 915.1737, exp.: 915.1737

Elementaranalyse (Nr.: 44663):

$[\text{GdL}^1]\text{NO}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O} \cdot \text{TFA} \cdot 1.5 \text{HNO}_3$, $[\text{C}_{42}\text{H}_{49.5}\text{GdN}_{9.5}\text{O}_{24.5}]$

ber.: C 39.00, H 3.86, N 10.29

exp.: C 38.94, H 3.90, N 10.53

UV/vis (H_2O , 10^{-5} M):

$\lambda_{\text{max},1} = 262 \text{ nm}$, $\epsilon = 13,500 \frac{\text{L}}{\text{mol}\cdot\text{cm}}$

$\lambda_{\text{max},2} = 314 \text{ nm}$, $\epsilon = 8,000 \frac{\text{L}}{\text{mol}\cdot\text{cm}}$

8.3.1.3 Synthese von $[\text{TbL}^1]\text{NO}_3$

$\text{C}_{40}\text{H}_{35}\text{N}_8\text{O}_{12}\text{Tb}$; $978.69 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$

AV4 wurde mit folgenden Ansatzgrößen realisiert: 60.0 mg L^1 (68.7 μmol) und 23.8 mg $\text{Tb}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ (68.7 μmol). Der Komplex wurde in 57 % Ausbeute erhalten (43.8 mg, 39.2 μmol). Kristalle zur Röntgenstrukturanalyse wurden durch Ether-Diffusion in methanolische Lösung erhalten.

ESI-HRMS (pos. $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$):

m/z für $[\text{C}_{40}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_9\text{Tb}]^+$ ($[\text{M}]^+$): ber.: 916.1750, exp.: 916.1750

Elementaranalyse (Nr.: 44662):

$[\text{TbL}^1]\text{NO}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O} \cdot 0.5 \text{HNO}_3$, $[\text{C}_{40}\text{H}_{47.5}\text{N}_{8.5}\text{O}_{19.5}]$

ber.: C 42.96, H 4.28, N 10.65

exp.: C 43.19, H 4.07, N 10.66

UV/vis (H_2O , 10^{-5} M):

$\lambda_{\text{max},1} = 261 \text{ nm}$, $\epsilon = 16,000 \frac{\text{L}}{\text{mol}\cdot\text{cm}}$

$\lambda_{\text{max},2} = 314 \text{ nm}$, $\epsilon = 9,000 \frac{\text{L}}{\text{mol}\cdot\text{cm}}$

8.3.1.4 Synthese von $[\text{YbL}^1]\text{NO}_3$

$\text{C}_{40}\text{H}_{35}\text{N}_8\text{O}_{12}\text{Yb}$; $992.82 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$

AV4 wurde mit folgenden Ansatzgrößen realisiert: 60.0 mg L^1 (68.7 μmol) und 31.1 mg $\text{Yb}(\text{NO}_3)_3 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ (68.7 μmol). Der Komplex wurde in 36 % Ausbeute erhalten (33.7 mg, 25.1 μmol). Kristalle zur Röntgenstrukturanalyse wurden durch Ether-Diffusion in methanolische Lösung erhalten.

ESI-HRMS (pos. $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$):

m/z für $[\text{C}_{40}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_9\text{Yb}]^+$ ($[\text{M}]^+$): ber.: 931.1885, exp.: 931.1890

Elementaranalyse (Nr.: 44661):

$[\text{YbL}^1]\text{NO}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O} \cdot \text{TFA} \cdot 2 \text{HNO}_3$, $[\text{C}_{42}\text{H}_{50}\text{F}_3\text{N}_{10}\text{O}_{26}]$

ber.: C 37.62, H 3.76, N 10.45

exp.: C 37.61, H 3.89, N 10.36

UV/vis (H_2O , 10^{-5} M):

$\lambda_{\text{max},1} = 262 \text{ nm}$, $\epsilon = 15,000 \frac{\text{L}}{\text{mol}\cdot\text{cm}}$

$\lambda_{\text{max},2} = 312 \text{ nm}$, $\epsilon = 9,500 \frac{\text{L}}{\text{mol}\cdot\text{cm}}$

8.3.1.5 Synthese von $[\text{CeL}^1]\text{CF}_3\text{CO}_2$

$\text{C}_{42}\text{H}_{35}\text{CeF}_3\text{N}_7\text{O}_{11}$; 1010.89 $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

AV4 wurde mit folgenden Ansatzgrößen realisiert: 30.0 mg **L**¹ (34.5 μmol) und 10.8 mg $\text{Ce}(\text{OAc})_3$ (34.5 μmol , 1.0 Äq.). Der Komplex wurde in 61 % Ausbeute erhalten (21.8 mg, 20.6 μmol).

ESI-HRMS (pos. $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$):

m/z für $[\text{C}_{40}\text{H}_{35}\text{CeN}_7\text{O}_9]^+$ ($[\text{M}]^+$): ber.: 897.1551, exp.: 897.1551

Elementaranalyse (Nr.: 44979):

$[\text{CeL}^1]\text{CF}_3\text{CO}_2 \cdot 1.5 \text{H}_2\text{O} \cdot \text{MeOH}$, $[\text{C}_{43}\text{H}_{42}\text{CeF}_3\text{N}_7\text{O}_{13.5}]$

ber.: C 48.68, H 3.90, N 9.24

exp.: C 48.77, H 4.01, N 9.34

HR-ICP-MS:

$[\text{CeL}^1]\text{CF}_3\text{CO}_2 \cdot 1.5 \text{H}_2\text{O} \cdot \text{MeOH}$: ber.: 13.86, exp.: 13.50

8.3.1.6 Synthese von $[\text{DyL}^1]\text{OTf}$

$\text{C}_{41}\text{H}_{35}\text{DyF}_3\text{N}_7\text{O}_{12}\text{S}$; 1069.32 $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

AV4 wurde mit folgenden Ansatzgrößen realisiert: 30.0 mg **L**¹ (34.5 μmol) und 20.9 mg $\text{Dy}(\text{OTf})_3$ (34.5 μmol , 1.0 Äq.). Der Komplex wurde in 23 % Ausbeute erhalten (9.00 mg, 8.03 μmol).

ESI-HRMS (pos. $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$):

m/z für $[\text{C}_{40}\text{H}_{35}\text{DyN}_7\text{O}_9]^+$ ($[\text{M}]^+$): ber.: 921.1788, exp.: 921.1800

Elementaranalyse (Nr.: 44978):

$[\text{DyL}^1]\text{OTf} \cdot 1.5 \text{H}_2\text{O} \cdot \text{MeOH}$, $[\text{C}_{42}\text{H}_{42}\text{DyF}_3\text{N}_7\text{O}_{14.5}\text{S}]$

ber.: C 45.07, H 3.69, N 8.76

exp.: C 45.13, H 3.91, N 8.98

HR-ICP-MS:

[DyL¹]OTf·1.5 H₂O·MeOH: ber.: 15.20, exp.: 14.28

8.3.1.7 Synthese von [HoL¹]CF₃CO₂

C₄₂H₃₅F₃HoN₇O₁₁; 1035.71 $\frac{g}{mol}$

AV4 wurde mit folgenden Ansatzgrößen realisiert: 30.0 mg L¹ (34.5 μmol) und 11.8 mg Ho(OAc)₃ (34.5 μmol, 1.0 Äq.). Der Komplex wurde in 39 % Ausbeute erhalten (15.0 mg, 13.4 μmol).

ESI-HRMS (pos. H₂O/MeOH):

m/z für [C₄₀H₃₅HoN₇O₉]⁺ ([M]⁺): ber.: 922.1800, exp.: 922.1799

Elementaranalyse (Nr.: 44970):

[HoL¹]CF₃CO₂·3 H₂O·MeOH, [C₄₃H₄₅F₃HoN₇O₁₅]

ber.: C 46.04, H 4.04, N 8.74

exp.: C 46.16, H 4.01, N 8.64

HR-ICP-MS:

[HoL¹]CF₃CO₂·3 H₂O·MeOH: ber.: 15.92, exp.: 11.10

8.3.1.8 Synthese von [ErL¹]CF₃CO₂

C₄₂H₃₅ErF₃N₇O₁₁; 1038.03 $\frac{g}{mol}$

AV4 wurde mit folgenden Ansatzgrößen realisiert: 30.0 mg L¹ (34.0 μmol) und 11.6 mg Er(OAc)₃ (34.0 μmol, 1.0 Äq.). Der Komplex wurde in 59 % Ausbeute erhalten (21.3 mg, 19.9 μmol).

ESI-HRMS (pos. H₂O/MeOH):

m/z für [C₄₀H₃₅ErN₇O₉]⁺ ([M]⁺): ber.: 925.1821, exp.: 925.1846

Elementaranalyse (Nr.: 44992):

[ErL¹]CF₃CO₂·1.75 H₂O, [C₄₂H_{48.5}ErF₃N₇O_{12.75}]

ber.: C 47.17, H 3.63, N 9.17

exp.: C 47.16, H 3.65, N 9.40

HR-ICP-MS:

[ErL¹]CF₃CO₂·1.75 H₂O: ber.: 16.11, exp.: 14.84

8.3.1.9 Synthese von [BiL¹]NO₃C₄₀H₃₅BiN₈O₁₂; 1028.75 $\frac{g}{mol}$

AV4 wurde mit folgenden Ansatzgrößen realisiert: 14.0 mg **L¹** (18.4 μ mol) und 8.94 mg Bi(NO₃)₃·5H₂O (18.4 μ mol, 1.0 Äq.). Kristalle zur Röntgenstrukturanalyse wurden durch Ether-Diffusion in methanolische Lösung erhalten. Die Ausbeute wurde nicht bestimmt.

¹H-NMR (200 MHz, 300 K, CD₃CN): δ = 8.65 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 8.54 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.38 – 8.29 (m, 2H), 8.24 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.98 – 7.84 (m, 4H), 7.54 (dd, J = 13.8, 7.6 Hz, 2H), 7.33 – 7.18 (m, 2H), 7.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 5.16 (s, 1H), 5.09 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.65 – 4.28 (m, 3H), 3.71 (d, J = 2.8 Hz, 6H), 3.64 (s, 2H), 3.37 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 13.3 Hz, 1H) ppm.

8.3.1.10 Synthese von [LuL¹]CF₃CO₂C₄₂H₃₅F₃LuN₇O₁₁; 1045.74 $\frac{g}{mol}$

AV4 wurde mit folgenden Ansatzgrößen realisiert: 50.0 mg **L¹** (66.0 μ mol) und 25.6 mg Lu(OAc)₃·H₂O (72.6 μ mol, 1.1 Äq.). Der Komplex wurde in 55 % Ausbeute erhalten (39.5 mg, 36.2 μ mol). Kristalle zur Röntgenstrukturanalyse wurden durch Ether-Diffusion in methanolische Lösung erhalten.

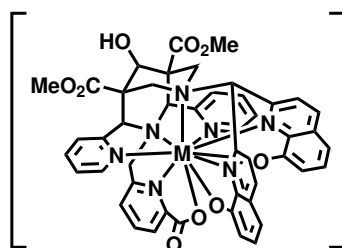
¹H-NMR (200 MHz, 300 K, CD₃CN): δ = 8.55 – 8.34 (m, 3H), 8.25 – 8.06 (m, 4H), 7.98 – 7.82 (m, 4H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.52 – 7.39 (m, 2H), 7.29 (ddd, J = 7.3, 5.6, 1.4 Hz, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 1H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 5.28 – 5.14 (m, 3H), 4.75 – 4.42 (m, 2H), 3.89 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 7.1 Hz, 6H), 3.40 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.25 (s, 1H), 3.12 – 2.67 (m, 2H) ppm.

ESI-HRMS (pos. H₂O/MeOH):m/z für [C₄₀H₃₅LuN₇O₉]⁺ ([M]⁺): ber.: 932.1904, exp.: 932.1904**Elementaranalyse (Nr.: 45360):**[LuL¹]CF₃CO₂·5.5 H₂O, [C₄₂H₄₆F₃LuN₇O_{16.5}]

ber.: C 44.06, H 4.05, N 8.56

exp.: C 44.07, H 3.87, N 8.67

8.3.2 Komplexe mit dem Liganden L³



M = Lu, Bi

8.3.2.1 Synthese von [LuL³]

C₄₇H₃₈LuN₇O₉; 1019.83 $\frac{g}{mol}$

AV4 wurde mit folgenden Ansatzgrößen realisiert: 30.0 mg L³ (35.4 μmol) und 12.5 mg Lu(OAc)₃·H₂O (35.4 μmol, 1.0 Äq.). Der Komplex fiel aus methanolischer Lösung in 33 % Ausbeute aus (12.0 mg, 11.6 μmol).

ESI-HRMS (pos. MeOH):

m/z für [C₄₇H₃₉LuN₇O₉]⁺ ([M+H]⁺): ber.: 1020.2211, exp.: 1020.2237

Elementaranalyse (Nr.: 45733):

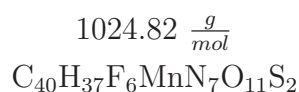
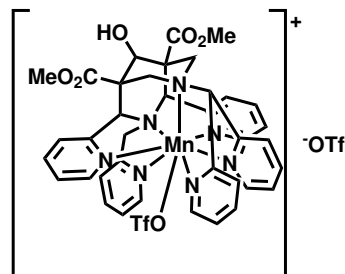
[LuL³]⁺·5 H₂O, [C₄₇H₄₈LuN₇O₁₄]

ber.: C 50.86, H 4.36, N 8.83

exp.: C 50.87, H 4.51, N 8.97

8.3.3 Komplexe mit dem Liganden L^4

8.3.3.1 Synthese von $[Mn(OTf)L^4]OTf$



Die Synthese des Komplexes $[Mn(OTf)L^4]OTf$ wurde bereits in einer vorangegangenen Masterarbeit behandelt.^[268]

AV5 wurde mit folgenden Ansatzgrößen realisiert: 49.5 mg L^4 (73.7 μ mol) und 26.0 mg $Mn(OTf)_2$ (73.7 μ mol, 1.0 Äq.). Der Komplex wurde in 73 % Ausbeute erhalten (54.9 mg, 36.2 μ mol). Kristalle zur Röntgenstrukturanalyse wurden durch Ether-Diffusion in eine Lösung des Komplexes in MeCN erhalten.

para- 1H -NMR (600 MHz, 295 K, DMSO- d_6): $\delta = 34.84, 5.73, 4.10, 0.20, -6.61$ ppm.

ESI-HRMS (pos. MeOH):

m/z für $[C_{40}H_{37}F_3MnN_7O_7S]^+$ ($[M]^+$): ber.: 839.2082, exp.: 839.2081

Elementaranalyse (Nr.: 44672):

$[Mn(OTf)L^4]OTf, [C_{40}H_{37}F_6MnN_{11}O_{11}S_2]$

ber.: C 46.88, H 3.64, N 9.57

exp.: C 46.84, H 3.74, N 9.56

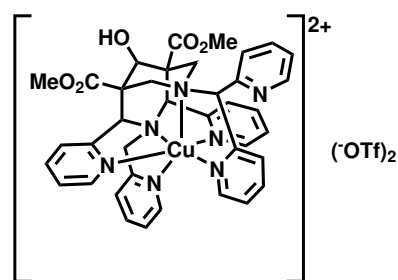
CV (MeCN, RT):

$E_{1/2} = -16$ mV (vs. fc/fc $^+$)

UV/vis (H_2O):

$\lambda_{max} = 256$ nm, $\epsilon = 3,310 \frac{L}{mol \cdot cm}$

8.3.3.2 Synthese von $[\text{CuL}^4](\text{OTf})_2$



$$1033.43 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$



AV5 wurde mit folgenden Ansatzgrößen realisiert: 30.0 mg **L**⁴ (44.7 μmol) und 16.2 mg $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (44.7 μmol , 1.0 Äq.). Der Komplex wurde in 71 % Ausbeute erhalten (32.6 mg, 31.5 μmol). Kristalle zur Röntgenstrukturanalyse wurden durch Ether-Diffusion in eine Lösung des Komplexes in MeCN erhalten.

ESI-HRMS (pos. $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$):

m/z für $[\text{C}_{39}\text{H}_{37}\text{CuF}_3\text{N}_7\text{O}_8\text{S}]^+$ ($[\text{M}+\text{OTf}]^+$): ber.: 883.1672, exp.: 883.1671

m/z für $[\text{C}_{38}\text{H}_{37}\text{CuN}_7\text{O}_5]^{2+}$ ($[\text{M}]^{2+}$): ber.: 367.1071, exp.: 367.1070

Elementaranalyse (Nr.: 45552):

$[\text{CuL}^4](\text{OTf})_2 \cdot 0.75 \text{ MeCN} \cdot 0.5 \text{ H}_2\text{O}$, $[\text{C}_{41.5}\text{H}_{40.25}\text{CuF}_6\text{N}_{7.75}\text{O}_{11.5}\text{S}_2]$

ber.: C 46.44, H 3.78, N 10.11

exp.: C 46.69, H 4.05, N 10.01

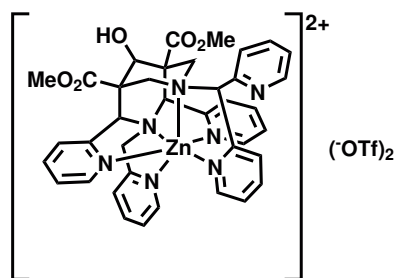
CV (MeCN, RT):

$E_{1/2} = -723 \text{ mV}$ (vs. fc/fc^+)

UV/vis (H_2O):

$\lambda_{\text{max},1} = 256 \text{ nm}$, $\epsilon = 1,800 \frac{\text{L}}{\text{mol}\cdot\text{cm}}$

$\lambda_{\text{max},2} = 625 \text{ nm}$, $\epsilon = 15 \frac{\text{L}}{\text{mol}\cdot\text{cm}}$

8.3.3.3 Synthese von $[\text{ZnL}^4](\text{OTf})_2$ 1035.27 $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$ $\text{C}_{40}\text{H}_{37}\text{F}_6\text{N}_7\text{O}_{11}\text{S}_2\text{Zn}$

AV5 wurde mit folgenden Ansatzgrößen realisiert: 25.8 mg **L**⁴ (38.4 μmol) und 14.0 mg $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (38.4 μmol , 1.0 Äq.). Der Komplex wurde in 37 % Ausbeute erhalten (14.6 mg, 14.1 μmol). Kristalle zur Röntgenstrukturanalyse wurden durch Ether-Diffusion in eine Lösung des Komplexes in MeCN erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, 300 K, CD₃CN): δ = 9.06 – 9.00 (m, 1H), 8.96 – 8.88 (m, 2H), 8.33 (dt, J = 5.2, 1.6 Hz, 2H), 7.99 (td, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.84 (td, J = 7.8, 1.6 Hz, 2H), 7.74 – 7.55 (m, 5H), 7.48 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.41 – 7.24 (m, 4H), 6.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.00 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.07 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.56 (d, J = 12.3 Hz, 2H) ppm.

ESI-HRMS (pos. H₂O/MeOH):

m/z für $[\text{C}_{39}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_8\text{SZn}]^+$ ($[\text{M}+\text{OTf}]^+$): ber.: 884.1673, exp.: 884.1665

m/z für $[\text{C}_{38}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_5\text{Zn}]^{2+}$ ($[\text{M}]^{2+}$): ber.: 367.6068, exp.: 367.6066

Elementaranalyse (Nr.: 45618):

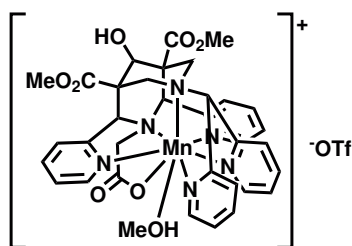
$[\text{ZnL}^4](\text{OTf})_2$, $[\text{C}_{40}\text{H}_{37}\text{F}_6\text{N}_8\text{O}_{11}\text{S}_2\text{Zn}]$

ber.: C 46.41, H 3.60, N 9.47

exp.: C 46.25, H 3.85, N 9.61

8.3.4 Komplexe mit dem Liganden L⁵

8.3.4.1 Synthese von [Mn(MeOH)L⁵]OTf



$$874.73 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$



AV5 wurde mit folgenden Ansatzgrößen realisiert: 35.0 mg **L⁵** (54.8 μmol) und 19.3 mg $\text{Mn}(\text{OTf})_2$ (54.8 μmol , 1.0 Äq.). Der Komplex wurde in 24 % Ausbeute erhalten (11.5 mg, 13.1 μmol). Kristalle zur Röntgenstrukturanalyse wurden durch Ether-Diffusion in eine Lösung des Komplexes in MeOH erhalten.

ESI-HRMS (pos. MeOH):

m/z für $[\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{MnN}_6\text{O}_7]^+$ ($[\text{M}]^+$): ber.: 692.1791, exp.: 692.1788

Elementaranalyse (Nr.: 45568):

$[\text{Mn}(\text{MeOH})\text{L}^5]\text{OTf}$, $[\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{MnN}_6\text{O}_{11}\text{S}]$

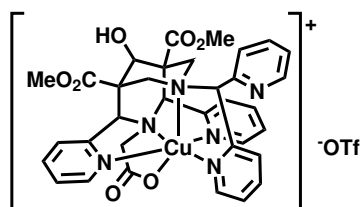
ber.: C 49.43, H 4.38, N 9.61

exp.: C 49.49, H 4.27, N 9.62

CV (DMF, RT):

$E_{1/2} = -124 \text{ mV}$ (vs. fc/fc^+)

8.3.4.2 Synthese von [CuL⁵]OTf



$$850.28 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$



AV5 wurde mit folgenden Ansatzgrößen realisiert: 35.0 mg **L⁵** (54.8 μmol) und 19.8 mg $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (54.8 μmol , 1.0 Äq.). Der Komplex wurde in 29 % Ausbeute erhalten (13.5 mg, 15.9 μmol).

ESI-HRMS (pos. H₂O/MeOH):

m/z für [C₃₄H₃₃CuN₆O₇]⁺ ([M]⁺): ber.: 700.1707, exp.: 700.1707

Elementaranalyse (Nr.: 45571):

[CuL⁵]OTf, [C₃₅H₃₃CuF₃N₆O₁₀S]

ber.: C 49.44, H 3.91, N 9.88

exp.: C 49.59, H 4.16, N 10.07

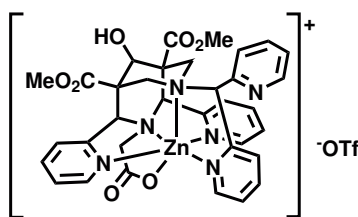
CV (MeCN, RT):

E_{1/2} = -1.13 V (vs. fc/fc⁺)

UV/vis (MeOH):

λ_{max,1} = 256 nm, ε = 1,800 $\frac{L}{mol \cdot cm}$

λ_{max,2} = 625 nm, ε = 15 $\frac{L}{mol \cdot cm}$

8.3.4.3 Synthese von [ZnL⁵]OTf

852.12 $\frac{g}{mol}$

C₃₅H₃₃F₃N₆O₁₀SZn

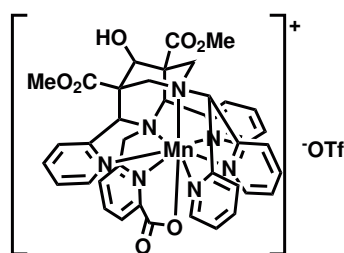
AV5 wurde mit folgenden Ansatzgrößen realisiert: 30.0 mg **L⁵** (47.0 μmol) und 17.1 mg Zn(OTf)₂ (47.0 μmol, 1.0 Äq.). Der Komplex wurde in 26 % Ausbeute erhalten (10.5 mg, 12.3 μmol). Kristalle zur Röntgenstrukturanalyse wurden durch Ether-Diffusion in eine Lösung des Komplexes in MeOH erhalten.

ESI-HRMS (pos. MeOH):

m/z für [C₃₄H₃₃N₆O₇Zn]⁺ ([M]⁺): ber.: 701.1702, exp.: 701.1704

8.3.5 Komplexe mit dem Liganden L⁶

8.3.5.1 Synthese von [MnL⁶]OTf



$$918.76 \frac{g}{mol}$$



AV5 wurde mit folgenden Ansatzgrößen realisiert: 36.0 mg **L⁶** (50.3 μ mol) und 17.8 mg Mn(OTf)₂ (50.3 μ mol, 1.0 Äq.). Der Komplex wurde in 56 % Ausbeute erhalten (25.8 mg, 28.1 μ mol). Kristalle zur Röntgenstrukturanalyse wurden durch Ether-Diffusion in eine Lösung des Komplexes in MeOH erhalten.

ESI-HRMS (pos. MeOH):

m/z für [C₃₉H₃₆MnN₇O₇]⁺ ([M]⁺): ber.: 769.2057, exp.: 769.2053

Elementaranalyse (Nr.: 45572):

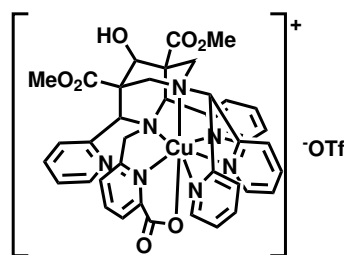
[MnL⁶]OTf·H₂O·2 MeCN·0.5 HOTf, [C_{45.5}H_{44.5}F_{4.5}MnN₈O_{12.5}S_{1.5}]

ber.: C 50.05, H 4.11, N 10.26

exp.: C 50.07, H 4.10, N 10.25

CV (MeCN, RT):

E_{1/2} = 843 mV (vs. fc/fc⁺)

8.3.5.2 Synthese von $[\text{CuL}^6]\text{OTf}$ 

$$927.37 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$



AV5 wurde mit folgenden Ansatzgrößen realisiert: 35.0 mg **L**⁶ (48.9 μmol) und 17.7 mg $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (48.9 μmol , 1.0 Äq.). Der Komplex wurde in 29 % Ausbeute erhalten (14.7 mg, 15.9 μmol). Kristalle zur Röntgenstrukturanalyse wurden durch Ether-Diffusion in eine Lösung des Komplexes in MeOH erhalten.

ESI-HRMS (pos. MeOH):

m/z für $[\text{C}_{39}\text{H}_{36}\text{CuN}_7\text{O}_7]^+$ ($[\text{M}]^+$): ber.: 777.1972, exp.: 777.1976

Elementaranalyse (Nr.: 45562):

$[\text{CuL}^6]\text{OTf} \cdot 2.5 \text{H}_2\text{O} \cdot 1.5 \text{MeCN} \cdot \text{HOTf}$, $[\text{C}_{45}\text{H}_{46.5}\text{CuF}_6\text{N}_{7.5}\text{O}_{15.5}\text{S}_2]$

ber.: C 45.72, H 3.97, N 8.89

exp.: C 45.89, H 4.13, N 8.85

CV (MeCN, RT):

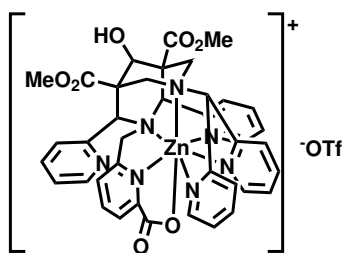
$E_{1/2} = -813 \text{ mV}$ (vs. fc/fc⁺)

UV/vis (H₂O):

$\lambda_{\text{max},1} = 256 \text{ nm}$, $\epsilon = 1,800 \frac{\text{L}}{\text{mol} \cdot \text{cm}}$

$\lambda_{\text{max},2} = 625 \text{ nm}$, $\epsilon = 15 \frac{\text{L}}{\text{mol} \cdot \text{cm}}$

8.3.5.3 Synthese von $[\text{ZnL}^6]\text{OTf}$



929.20 $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

$\text{C}_{40}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_{10}\text{SZn}$

AV5 wurde mit folgenden Ansatzgrößen realisiert: 36.0 mg **L**⁶ (50.3 μmol) und 18.3 mg $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (50.3 μmol , 1.0 Äq.). Der Komplex wurde in 43 % Ausbeute erhalten (20.0 mg, 21.5 μmol). Kristalle zur Röntgenstrukturanalyse wurden durch Ether-Diffusion in eine Lösung des Komplexes in MeOH erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, 300 K, CD₃OH): δ = 8.74 (dd, J = 4.9, 1.2 Hz, 3H), 8.43 – 8.38 (m, 2H), 8.10 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.96 (td, J = 7.7, 1.6 Hz, 2H), 7.82 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.76 – 7.65 (m, 3H), 7.54 (ddd, J = 7.7, 5.2, 1.3 Hz, 2H), 7.38 (dt, J = 7.8, 1.1 Hz, 2H), 7.29 (ddd, J = 7.6, 5.1, 1.1 Hz, 2H), 6.61 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.88 (s, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.60 (s, 5H), 3.35 (s, 4H) ppm.

ESI-HRMS (pos. MeOH):

m/z für $[\text{C}_{39}\text{H}_{36}\text{N}_7\text{O}_7\text{Zn}]^+$ ($[\text{M}]^+$): ber.: 778.1968, exp.: 778.1968

Elementaranalyse (Nr.: 45587):

$[\text{ZnL}^6]\text{OTf} \cdot 3 \text{H}_2\text{O} \cdot 3.5 \text{MeOH}$, $[\text{C}_{43.5}\text{H}_{56}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_{16.5}\text{SZn}]$

ber.: C 47.70, H 5.15, N 8.95

exp.: C 47.80, H 4.97, N 8.84

9 Literatur

- [1] A. Werner, *Z. anorg. allg. Chem.* **1893**, *3*, 267–330.
- [2] http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1913/ (Aufgerufen 09.12.2020).
- [3] W. A. Herrmann, B. Cornils, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1048–1067.
- [4] M. N. Leuenberger, D. Loss, *Nature* **2001**, *410*, 789–793.
- [5] L. Thunus, R. Lejeune, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *184*, 125–155.
- [6] A. I. Kassis, *Semin. Nucl. Med.* **2008**, *38*, 358–366.
- [7] S. M. Ametamey, M. Honer, P. A. Schubiger, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1501–1516.
- [8] M. C. Heffern, L. M. Matosziuk, T. J. Meade, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 4496–4539.
- [9] K. Szacilowski, W. Macyk, A. Drzewiecka-Matuszek, M. Brindell, G. Stochel, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2647–2694.
- [10] A. J. Green, A. Planchart, *Comp. Biochem. Phys. C.* **2018**, *208*, 12–19.
- [11] P. C. Nagajyoti, K. D. Lee, T. V. M. Sreekanth, *Environ. Chem. Lett.* **2010**, *8*, 199–216.
- [12] S. Banerjee, M. R. A. Pillai, F. F. Knapp, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 2934–2974.
- [13] N. A. Thiele, J. J. Wilson, *Cancer Biother. Radiopharm.* **2018**, *33*, 336–348.
- [14] J. Lee, A. Koretsky, *Current Pharm. Biotechnol.* **2004**, *5*, 529–537.
- [15] I. Hemmilä, V. Laitala, *J. Fluoresc.* **2005**, *15*, 529–542.
- [16] J.-C. G. Bünzli, *J. Lumin.* **2016**, *170*, 866–878.
- [17] A. de Bettencourt-Dias, *Dalton Trans.* **2007**, 2229–2241.
- [18] D. N. Woodruff, R. E. P. Winpenny, R. A. Layfield, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5110–5148.
- [19] H. Götte, G. Kloss, *Angew. Chem. Ger. Ed.* **1973**, *85*, 793–802.
- [20] I. P. C. Murray, P. J. Ell, H. Van der Wall, *Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment, Vol. 1*, Churchill Livingstone UK, **1998**.
- [21] A. Vértes, S. Nagy, Z. Klencsár, *Basics of Nuclear Science*, Kluwer Academic, **2003**.
- [22] C. Parker, V. Lewington, N. Shore, C. Kratochwil, M. Levy, O. Lindén, W. Noordzij, J. Park, F. Saad, *JAMA Oncol.* **2018**, *4*, 1765.
- [23] A. I. Kassis, S. J. Adelstein, *J. Nucl. Med.* **2005**, *46*, 4S–12S.

- [24] M. Hamoudeh, M. A. Kamleh, R. Diab, H. Fessi, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2008**, *60*, 1329–1346.
- [25] C. Seidl, *Immunotherapy* **2014**, *6*, 431–458.
- [26] C. F. Ramogida, C. Orvig, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4720–4739.
- [27] G. B. Saha, *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*, Springer New York, **2010**.
- [28] J. C. E. Hoglund, E. Blomquist, *Int. J. Radiat. Biol.* **2000**, *76*, 539–547.
- [29] Y.-S. Kim, M. W. Brechbiel, *Tumor Biol.* **2011**, *33*, 573–590.
- [30] M. Makvandi, E. Dupis, J. W. Engle, F. M. Nortier, M. E. Fassbender, S. Simon, E. R. Birnbaum, R. W. Atcher, K. D. John, O. Rixe, J. P. Norenberg, *Target. Oncol.* **2018**, *13*, 189–203.
- [31] M. G. Ferrier, Y. Li, M.-K. Chyan, R. Wong, L. Li, S. Spreckelmeyer, D. K. Hamlin, T. Mastren, M. E. Fassbender, C. Orvig, D. S. Wilbur, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2020**, *63*, 502–516.
- [32] G. Sgouros, L. Bodei, M. R. McDevitt, J. R. Nedrow, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2020**, *19*, 589–608.
- [33] T. J. Wadas, D. N. Pandya, K. K. S. Sai, A. Mintz, *Am. J. Roentgenol.* **2014**, *203*, 253–260.
- [34] M. N. Wernick, J. N. Aarsvold, *Emission tomography: the fundamentals of PET and SPECT*, Elsevier, **2004**.
- [35] S. T. Treves, *Pediatric nuclear medicine*, Springer Science and Business Media, **2013**.
- [36] A. Rahmim, H. Zaidi, *Nucl. Med. Commun.* **2008**, *29*, 193–207.
- [37] E. E. van der Wall, *Neth. Heart J.* **2014**, *22*, 257–258.
- [38] F. Beekman, B. F. Hutton, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2007**, *34*, 1410–1414.
- [39] S. C. Srivastava, *Semin. Nucl. Med.* **2012**, *42*, 151–163.
- [40] D. Le Bars, *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1488 – 1493.
- [41] K. Dahl, C. Halldin, M. Schou, *Clin. Transl. Imaging* **2017**, *5*, 275–289.
- [42] T. I. Kostelnik, C. Orvig, *Chem. Rev.* **2018**, *119*, 902–956.
- [43] E. Boros, A. B. Packard, *Chem. Rev.* **2018**, *119*, 870–901.
- [44] G. Hevesy, *Biochem. J.* **1923**, *17*, 439–445.
- [45] K. Vermeulen, M. Vandamme, G. Bormans, F. Cleeren, *Semin. Nucl. Med.* **2019**, *49*, 339–356.
- [46] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 2985–2993.

- [47] C. Müller, C. Vermeulen, U. Köster, K. Johnston, A. Türlér, R. Schibli, N. P. van der Meulen, *EJNMMI Radiopharm. Chem.* **2016**, *1*, 1–5.
- [48] S. Cotton, *Lanthanide and Actinide Chemistry*, John Wiley & Sons, Ltd, **2006**.
- [49] J.-C. G. Bünzli, *J. Coord. Chem.* **2014**, *67*, 3706–3733.
- [50] *Cancer Discov.* **2018**, *8*, OF2–OF2.
- [51] U. Hennrich, K. Kopka, *Pharmaceuticals* **2019**, *12*, 114.
- [52] H. Uusijärvi, P. Bernhardt, F. Rösch, H. R. Maecke, E. Forssell-Aronsson, *J. Nucl. Med.* **2006**, *47*, 807–814.
- [53] S. M. B. Peters, S. L. M. Viol, N. R. van der Werf, N. de Jong, F. H. P. van Velden, A. Meeuwis, M. W. Konijnenberg, M. Gotthardt, H. W. A. M. de Jong, M. Segbers, *EJNMMI Phys.* **2020**, *7*, 7–9.
- [54] R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533–3539.
- [55] R. G. Pearson, *J. Chem. Educ.* **1987**, *64*, 561.
- [56] C. Müller, K. Zhernosekov, U. Köster, K. Johnston, H. Dorrer, A. Hohn, N. T. van der Walt, A. Turler, R. Schibli, *J. Nucl. Med.* **2012**, *53*, 1951–1959.
- [57] C. Müller, C. A. Umbricht, N. Gracheva, V. J. Tschan, G. Pellegrini, P. Bernhardt, J. R. Zeevaert, U. Köster, R. Schibli, N. P. van der Meulen, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2019**, *46*, 1919–1930.
- [58] *Terbium: a new “Swiss Army knife” for Nuclear Medicine*, <http://www.drugdiscoverytoday.com/view/30142/terbium-a-new-swiss-army-knife-for-nuclear-medicine/> (Aufgerufen 30.11.2020), **2013**.
- [59] C. A. Umbricht, U. Köster, P. Bernhardt, N. Gracheva, K. Johnston, R. Schibli, N. P. van der Meulen, C. Müller, *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 17800.
- [60] C. Müller, M. Béhé, S. Geistlich, N. P. van der Meulen, R. Schibli, *Chimia* **2020**, *74*, 939–945.
- [61] M. G. Ferrier, B. W. Stein, E. R. Batista, J. M. Berg, E. R. Birnbaum, J. W. Engle, K. D. John, S. A. Kozimor, J. S. L. Pacheco, L. N. Redman, *ACS Central Science* **2017**, *3*, 176–185.
- [62] M. R. McDevitt, *Science* **2001**, *294*, 1537–1540.
- [63] O. Couturier, S. Supiot, M. Degraef-Mougin, A. Faivre-Chauvet, T. Carlier, J.-F. Chatal, F. Davodeau, M. Chereil, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2005**, *32*, 601–614.
- [64] J. de Swart, H. S. Chan, M. C. Goorden, A. Morgenstern, F. Bruchertseifer, F. J. Beekman, M. de Jong, M. W. Konijnenberg, *J. Nucl. Med.* **2015**, *57*, 486–492.
- [65] C. Müller, N. P. van der Meulen, M. Benešová, R. Schibli, *J. Nucl. Med.* **2017**, *58*, 91S–96S.

- [66] C. Sawyers, *Nature* **2004**, *432*, 294–297.
- [67] S. Ciavarella, A. Milano, F. Dammacco, F. Silvestris, *BioDrugs* **2010**, *24*, 77–88.
- [68] M. Fani, H. R. Maecke, S. M. Okarvi, *Theranostics* **2012**, *2*, 481–501.
- [69] S. W. J. Lamberts, E. P. Krenning, J.-C. Reubi, *Endocr. Rev.* **1991**, *12*, 450–482.
- [70] G. Weckbecker, I. Lewis, R. Albert, H. A. Schmid, D. Hoyer, C. Bruns, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2003**, *2*, 999–1017.
- [71] S. J. Raheem, B. W. Schmidt, V. R. Solomon, A. K. Salih, E. W. Price, *Bioconjugate Chem.* **2020**, .
- [72] D. Sarko, M. Eisenhut, U. Haberkorn, W. Mier, *Curr. Med. Chem.* **2012**, *19*, 2667–2688.
- [73] S. Liu, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2008**, *60*, 1347–1370.
- [74] E. W. Price, C. Orvig, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 260–290.
- [75] P. Comba, M. Kerscher, K. Rück, M. Starke, *Dalton Trans.* **2018**, *47*, 9202–9220.
- [76] D. E. Milenic, K. Garmestani, L. L. Chappell, E. Dadachova, A. Yordanov, D. Ma, J. Schlom, M. W. Brechbiel, *Nucl. Med. Biol.* **2002**, *29*, 431–442.
- [77] S. Liu, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2008**, *60*, 1347–1370.
- [78] 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.
- [79] N. Choudhary, A. Dimmling, X. Wang, L. Southcott, V. Radchenko, B. O. Patrick, P. Comba, C. Orvig, *Inorg. Chem.* **2019**, *58*, 8685–8693.
- [80] F. Bruchertseifer, P. Comba, B. Martin, A. Morgenstern, J. Notni, M. Starke, H. Wadepohl, *ChemMedChem* **2020**, *15*, 1591–1600.
- [81] G. Singh, K. Zarschler, S. Hunoldt, I. I. S. Martinez, C. L. Ruehl, M. Matterna, R. Bergmann, D. Mathe, N. Hegedus, M. Bachmann, P. Comba, H. Stephan, *Chem. - Eur. J.* **2020**, *26*, 1989–2001.
- [82] A. M. Nonat, A. Roux, M. Sy, L. J. Charbonniere, *Dalton Trans.* **2019**, *48*, 16476–16492.
- [83] E. Tóth, D. Ndiaye, M. Sy, A. Pallier, S. Meme, I. de Silva, S. Lacerda, A. M. Nonat, L. J. Charbonniere, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 11958–11963.
- [84] A. Roux, R. Gillet, S. Huclier-Markai, L. Ehret-Sabatier, L. J. Charbonniere, A. M. Nonat, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 1475–1483.
- [85] T. W. Price, S. Y. Yap, R. Gillet, H. Savoie, L. J. Charbonnière, R. W. Boyle, A. M. Nonat, G. J. Stasiuk, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 7602–7608.
- [86] C. Mannich, P. Mohs, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1930**, *63*, 608–612.

- [87] P. Comba, M. Kerscher, W. Schiek in *Progress in Inorganic Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc., **2008**, pp. 613–704.
- [88] P. Comba, S. Kuwata, G. Linti, M. Tarnai, H. Wadepohl, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, *2007*, 657–664.
- [89] P. Comba, M. Kerscher, M. Merz, V. Müller, H. Pritzkow, R. Remenyi, W. Schiek, Y. Xiong, *Chem. - Eur. J.* **2002**, *8*, 5750–5760.
- [90] P. Comba, H. Rudolf, H. Wadepohl, *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 2724–2736.
- [91] J. L. Kolanowski, E. Jeanneau, R. Steinhoff, J. Hasserodt, *Chem. - Eur. J.* **2013**, *19*, 8839–8849.
- [92] P. Comba, D. Faltermeier, S. Krieg, B. Martin, G. Rajaraman, *Dalton Trans.* **2020**, *49*, 2888–2894.
- [93] F. Braun, P. Comba, L. Grimm, D.-P. Herten, B. Pokrandt, H. Wadepohl, *Inorg. Chim. Acta* **2019**, *484*, 464–468.
- [94] H. Cui, R. Goddard, K.-R. Pörschke, A. Hamacher, M. U. Kassack, *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 3371–3384.
- [95] P. Comba, C. Haaf, A. Lienke, A. Muruganatham, H. Wadepohl, *Chem. - Eur. J.* **2009**, *15*, 10880–10887.
- [96] P. Comba, S. Wunderlich, *Chem. - Eur. J.* **2010**, *16*, 7293–7299.
- [97] M. R. Bukowski, P. Comba, A. Lienke, C. Limberg, C. Lopez de Laorden, R. Mas-Balleste, M. Merz, J. Que, L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3446–3449.
- [98] P. Comba, M. Maurer, P. Vadivelu, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 10389–10396.
- [99] I. Tomassoli, D. Gundisch, *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, *16*, 1314–1342.
- [100] L. Abad-Galan, P. Cieslik, P. Comba, M. Gast, O. Maury, L. Neupert, A. Roux, H. Wadepohl, **2021**, submitted manuscript.
- [101] P. Cieslik, P. Comba, W. Hergett, R. Klingeler, G. F. P. Plyn, L. Spillecke, G. Velmurogan, **2021**, submitted manuscript.
- [102] P. Comba, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *238-239*, 21–29.
- [103] P. Comba, M. Kerscher, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 564 – 574.
- [104] S. Juran, M. Walther, H. Stephan, R. Bergmann, J. Steinbach, W. Kraus, F. Emmerling, P. Comba, *Bioconjugate Chem.* **2009**, *20*, 347–359.
- [105] G. Schwarzenbach, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 2344–2359.
- [106] M. Starke, *Dissertation*, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, **2017**.
- [107] J. Peters, K. Djanashvili, C. Geraldies in *Comprehensive Supramolecular Chemistry II*, Elsevier, **2017**, pp. 261–293.

- [108] H. L. Feltham, S. Brooker, *Coord. Chem. Rev.* **2014**, *276*, 1–33.
- [109] N. Ishikawa, *Polyhedron* **2007**, *26*, 2147 – 2153.
- [110] J.-C. G. Bünzli, C. Piguet, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 1048.
- [111] S. I. Weissman, *J. Chem. Phys.* **1942**, *10*, 214–217.
- [112] J.-C. G. Bünzli, *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *293-294*, 19–47.
- [113] A. Thibon, V. C. Pierre, *Anal. Bioanal. Chem.* **2009**, *394*, 107–120.
- [114] D. Parker, J. A. G. Williams, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1996**, 3613.
- [115] L. Charbonniere, R. Ziessel, M. Guardigli, A. Roda, N. Sabbatini, M. Cesario, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2436–2437.
- [116] A. K. Hagan, T. Zuchner, *Anal. Bioanal. Chem.* **2011**, *400*, 2847–2864.
- [117] M. C. Heffern, L. M. Matosziuk, T. J. Meade, *Chem. Rev.* **2013**, *114*, 4496–4539.
- [118] A. M. Smith, M. C. Mancini, S. Nie, *Nat. Nanotechnol.* **2009**, *4*, 710–711.
- [119] A. Beeby, I. M. Clarkson, R. S. Dickins, S. Faulkner, D. Parker, L. Royle, A. S. de Sousa, J. A. G. Williams, M. Woods, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1999**, 493–504.
- [120] D. Kovacs, D. Phipps, A. Orthaber, K. E. Borbas, *Dalton Trans.* **2018**, *47*, 10702–10714.
- [121] L.-O. Pålsson, R. Pal, B. S. Murray, D. Parker, A. Beeby, *Dalton Trans.* **2007**, 5726.
- [122] N. Hamon, A. Roux, M. Beyler, J.-C. Mulatier, C. Andraud, C. Nguyen, M. Maynadier, N. Bettache, A. Duperray, A. Grichine, S. Brasselet, M. Gary-Bobo, O. Maury, R. Tripier, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 10184–10197.
- [123] N. Hamon, M. Galland, M. L. Fur, A. Roux, A. Duperray, A. Grichine, C. Andraud, B. L. Guennic, M. Beyler, O. Maury, R. Tripier, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 6173–6176.
- [124] A. T. Bui, M. Beyler, Y. Y. Liao, A. Grichine, A. Duperray, J. C. Mulatier, B. L. Guennic, C. Andraud, O. Maury, R. Tripier, *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 7020–7025.
- [125] J. W. Walton, A. Bourdolle, S. J. Butler, M. Soulie, M. Delbianco, B. K. McMahon, R. Pal, H. Puschmann, J. M. Zwier, L. Lamarque, O. Maury, C. Andraud, D. Parker, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1600.
- [126] E. G. Moore, A. P. Samuel, K. N. Raymond, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 542–552.
- [127] L. J. Daumann, P. Werther, M. J. Ziegler, K. N. Raymond, *J. Inorg. Biochem.* **2016**, *162*, 263–273.
- [128] M. Le Fur, E. Molnar, M. Beyler, O. Fougere, D. Esteban-Gomez, O. Rousseaux, R. Tripier, G. Tircso, C. Platas-Iglesias, *Inorg. Chem.* **2018**, *57*, 6932–6945.

- [129] G. Nocton, A. Nonat, C. Gateau, M. Mazzanti, *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 2257–2273.
- [130] M. Starck, J. D. Fradgley, S. D. Vita, J. A. Mosely, R. Pal, D. Parker, *Bioconjugate Chem.* **2019**, *31*, 229–240.
- [131] G. S. He, L.-S. Tan, Q. Zheng, P. N. Prasad, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1245–1330.
- [132] Z. Guo, S. Park, J. Yoon, I. Shin, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 16–29.
- [133] M. Pawlicki, H. Collins, R. Denning, H. Anderson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3244–3266.
- [134] C. Andraud, O. Maury, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, *2009*, 4357–4371.
- [135] Y. Ma, Y. Wang, *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 972–990.
- [136] A. Bourdolle, M. Allali, J.-C. Mulatier, B. L. Guennic, J. M. Zwier, P. L. Baldeck, J.-C. G. Bünzli, C. Andraud, L. Lamarque, O. Maury, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 4987–4999.
- [137] A. D'Aléo, C. Andraud, O. Maury in *Two-photon Absorption of Lanthanide Complexes: from Fundamental Aspects to Biphotonic Imaging Applications* (Ed.: A. d. Bettencourt-Dias), Wiley, **2014**, pp. 197–230.
- [138] A. D'Aleo, A. Picot, A. Beeby, J. A. G. Williams, B. L. Guennic, C. Andraud, O. Maury, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 10258–10268.
- [139] *The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging*, (Eds.: A. Merbach, L. Helm, E. Tóth), John Wiley & Sons, Ltd, **2013**.
- [140] R. Sessoli, H. L. Tsai, A. R. Schake, S. Wang, J. B. Vincent, K. Folting, D. Gatteschi, G. Christou, D. N. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1804–1816.
- [141] R. Sessoli, D. Gatteschi, A. Caneschi, M. A. Novak, *Nature* **1993**, *365*, 141–143.
- [142] A. M. Ako, I. J. Hewitt, V. Mereacre, R. Clérac, W. Wernsdorfer, C. E. Anson, A. K. Powell, *Angew. Chem. Ger. Ed.* **2006**, *118*, 4995–4995.
- [143] R. Sessoli, A. K. Powell, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 2328–2341.
- [144] J. D. Rinehart, J. R. Long, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 2078.
- [145] N. Ishikawa, M. Sugita, T. Ishikawa, S. ya Koshihara, Y. Kaizu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8694–8695.
- [146] M. Mannini, F. Bertani, C. Tudisco, L. Malavolti, L. Poggini, K. Misztal, D. Menozzi, A. Motta, E. Otero, P. Ohresser, P. Sainctavit, G. G. Condorelli, E. Dalcanale, R. Sessoli, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 4582.
- [147] J. Liu, Y.-C. Chen, J.-L. Liu, V. Vieru, L. Ungur, J.-H. Jia, L. F. Chibotaru, Y. Lan, W. Wernsdorfer, S. Gao, X.-M. Chen, M.-L. Tong, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5441–5450.

- [148] S. Takamatsu, T. Ishikawa, S. ya Koshihara, N. Ishikawa, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 7250–7252.
- [149] C. R. Ganivet, B. Ballesteros, G. de la Torre, J. M. Clemente-Juan, E. Coronado, T. Torres, *Chem. - Eur. J.* **2012**, *19*, 1457–1465.
- [150] P. Gawne, F. Man, J. Fonslet, R. Radia, J. Bordoloi, M. Cleveland, P. Jimenez-Royo, A. Gabizon, P. J. Blower, N. Long, R. T. M. de Rosales, *Dalton Trans.* **2018**, *47*, 9283–9293.
- [151] S. Bakthavatsalam, A. Sarkar, A. Rakshit, S. Jain, A. Kumar, A. Datta, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 2605–2608.
- [152] S. Das, A. Carmona, K. Khatua, F. Porcaro, A. Somogyi, R. Ortega, A. Datta, *Inorg. Chem.* **2019**, *58*, 13724–13732.
- [153] H. Irving, R. J. P. Williams, *Nature* **1948**, *162*, 746–747.
- [154] E. M. Gale, I. P. Atanasova, F. Blasi, I. Ay, P. Caravan, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15548–15557.
- [155] J. Gore, *N. Engl. J. Med.* **2003**, *349*, 2290–2292.
- [156] T. Geva, *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* **2006**, *8*, 573–580.
- [157] P. Caravan, J. J. Ellison, T. J. McMurry, R. B. Lauffer, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2293–352.
- [158] S. M. Pinto, V. Tomé, M. J. F. Calvete, M. M. C. A. Castro, E. Tóth, C. F. G. C. Geraldes, *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *390*, 1–31.
- [159] É. Tóth, L. Helm, A. E. Merbach in *Topics in Current Chemistry* (Ed.: K. W.), Springer Berlin Heidelberg, **2002**, pp. 61–101.
- [160] T. Grobner, *Nephrol. Dial. Transpl.* **2006**, *21*, 1104–1108.
- [161] S. K. Saxena, M. Sharma, M. Patel, D. Oreopoulos, *Int. Urol. Nephrol.* **2008**, *40*, 715–724.
- [162] S. Cheng, L. Abramova, G. Saab, G. Turabelidze, P. Patel, M. Arduino, T. Hess, A. Kallen, M. Jhung, *JAMA* **2007**, *297*, 1542.
- [163] B. Drahoš, I. Lukeš, E. Tóth, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, *2012*, 1975–1986.
- [164] M. Kueny-Stotz, A. Garofalo, D. Felder-Flesch, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, *2012*, 1987–2005.
- [165] L. Helm, A. E. Merbach, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1923–1959.
- [166] M. Aschner, K. M. Erikson, D. C. Dorman, *Crit. Rev. Toxicol.* **2005**, *35*, 1–32.
- [167] J. Crossgrove, W. Zheng, *NMR Biomed.* **2004**, *17*, 544–553.
- [168] M. G. Cersosimo, W. C. Koller, *Neurotoxicology* **2006**, *27*, 340–346.

- [169] A. W. Dobson, K. M. Erikson, M. Aschner, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **2004**, *1012*, 115–128.
- [170] Z. Baranyai, E. Brücher, F. Uggeri, A. Maiocchi, I. Tóth, M. Andrási, A. Gáspár, L. Zékány, S. Aime, *Chem. - Eur. J.* **2015**, *21*, 4789–4799.
- [171] J. Wang, H. Wang, I. A. Ramsay, D. J. Erstad, B. C. Fuchs, K. K. Tanabe, P. Caravan, E. M. Gale, *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 8811–8824.
- [172] D. J. Erstad, I. A. Ramsay, V. C. Jordan, M. Sojoodi, B. C. Fuchs, K. K. Tanabe, P. Caravan, E. M. Gale, *Invest. Radiol.* **2019**, *54*, 697–703.
- [173] R. Botár, E. Molnár, G. Trencsényi, J. Kiss, F. K. Kálmán, G. Tirscó, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 1662–1666.
- [174] E. M. Gale, H.-Y. Wey, I. Ramsay, Y.-F. Yen, D. E. Sosnovik, P. Caravan, *Radiology* **2018**, *286*, 865–872.
- [175] G. J. Topping, P. Schaffer, C. Hoehr, T. J. Ruth, V. Sossi, *Med. Phys.* **2013**, *40*, 042502.
- [176] D. P. Riley, R. H. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 387–388.
- [177] I. Batinic-Haberle, J. S. Reboucas, I. Spasojevic, *Antioxid Redox Signal* **2010**, *13*, 877–918.
- [178] K. Barnese, E. B. Gralla, J. S. Valentine, D. E. Cabelli, *PNAS* **2012**, *109*, 6892–6897.
- [179] M. J. Daly, *Science* **2004**, *306*, 1025–1028.
- [180] K. Dutta, R. C. Deka, D. K. Das, *J. Fluoresc.* **2013**, *23*, 1173–1178.
- [181] S. Das, K. Khatua, A. Rakshit, A. Carmona, A. Sarkar, S. Bakthavatsalam, R. Ortega, A. Datta, *Dalton Trans.* **2019**, *48*, 7047–7061.
- [182] D. P. Riley, S. L. Henke, P. J. Lennon, R. H. Weiss, W. L. Neumann, W. J. Rivers, K. W. Aston, K. R. Sample, H. Rahman, C.-S. Ling, J.-J. Shieh, D. H. Busch, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 5213–5231.
- [183] M. R. Miah, O. M. Ijomone, C. O. Okoh, O. K. Ijomone, G. T. Akingbade, T. Ke, B. Krum, A. da Cunha Martins, A. Akinyemi, N. Aranoff, F. A. A. Soares, A. B. Bowman, M. Aschner, *Neurochem. Int.* **2020**, *135*, 104688.
- [184] S. Bakthavatsalam, S. D. Sharma, M. Sonawane, V. Thirumalai, A. Datta, *Dis. Model. Mech.* **2014**, *7*, 1239–1251.
- [185] S. L. O’Neal, W. Zheng, *Curr. Environ. Health Rep.* **2015**, *2*, 315–328.
- [186] W. Zheng, Y.-M. Jiang, Y. Zhang, W. Jiang, X. Wang, D. M. Cowan, *Neurotoxicology* **2009**, *30*, 240–248.
- [187] Y.-M. Jiang, X.-A. Mo, F.-Q. Du, X. Fu, X.-Y. Zhu, H.-Y. Gao, J.-L. Xie, F.-L. Liao, E. Pira, W. Zheng, *J. Occup. Environ. Med.* **2006**, *48*, 644–649.

- [188] M. Brandt, J. Cardinale, I. Rausch, T. L. Mindt, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2019**, *62*, 541–551.
- [189] C. Nitsche, G. Otting, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2017**, *98-99*, 20–49.
- [190] K. B. Pilla, G. Otting, T. Huber, *Structure* **2017**, *25*, 559–568.
- [191] Z. Wu, A. Feintuch, A. Collauto, L. A. Adams, L. Aurelio, B. Graham, G. Otting, D. Goldfarb, *J. Phys. Chem. Lett.* **2017**, *8*, 5277–5282.
- [192] D. Banerjee, H. Yagi, T. Huber, G. Otting, D. Goldfarb, *J. Phys. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 157–160.
- [193] P. Comba, T. W. Hambley, *Molecular Modeling of Inorganic Compounds*, Wiley, **2000**.
- [194] P. Barman, A. K. Vardhaman, B. Martin, S. J. Worner, C. V. Sastri, P. Comba, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 2095–2099.
- [195] R. Haller, H. Unholzer, *Arch. Pharm.* **1971**, *304*, 654–659.
- [196] A. Samhammer, U. Holzgrabe, R. Haller, *Arch. Pharm.* **1989**, *322*, 545–550.
- [197] P. Comba, L. Grimm, C. Orvig, K. Ruck, H. Wadepohl, *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 12531–12543.
- [198] M. H. Al-Sayah, R. McDonald, N. R. Branda, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004*, 173–182.
- [199] Das Gegenion von $[\text{EuL}^1]\text{CF}_3\text{CO}_2$ konnte aufgrund des Vorhandenseins einer Vielzahl an Fourier-Peaks, welche fehlgeordnetem Wasser, Trifluoracetat und/oder Methanol zugeschrieben werden, nicht verfeinert werden. Dennoch war es möglich die Geometrie des Kations festzusetzen und zufriedenstellend zu verfeinern.
- [200] M. Llunell, D. Casanova, J. Cirera, P. Alemany, S. Alvare, *SHAPE 2.1*, Electronic Structure Group, Universitat de Barcelona, **2013**.
- [201] P. van der Sluis, A. L. Spek, *Acta Crystallogr. A* **1990**, *46*, 194–201.
- [202] P. Gans, A. Sabatini, A. Vacca, *Talanta* **1996**, *43*, 1739–1753.
- [203] C. Bleiholder, H. Borzel, P. Comba, R. Ferrari, M. Heydt, M. Kerscher, S. Kuwata, G. Laurenczy, G. A. Lawrance, A. Lienke, B. Martin, M. Merz, B. Nuber, H. Pritzkow, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 8145–8155.
- [204] K. Born, P. Comba, R. Ferrari, G. A. Lawrance, H. Wadepohl, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 458–464.
- [205] E. W. Price, J. F. Cawthray, G. A. Bailey, C. L. Ferreira, E. Boros, M. J. Adam, C. Orvig, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8670–8683.
- [206] R. M. Smith, A. E. Martell, R. J. Motekaitis, *Critically Selected Stability Constants of Metal Complexes*, NIST Standard Reference Database 46, Gaithersburg, MD, USA, **2004**.

- [207] X. Wang, M. G. Jaraquemada-Pelaez, C. Rodriguez-Rodriguez, Y. Cao, C. Buchwalder, N. Choudhary, U. Jermilova, C. F. Ramogida, K. Saatchi, U. O. Hafeli, B. O. Patrick, C. Orvig, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 15487–15500.
- [208] P. Comba, M. Starke, H. Wadepohl, *ChemPlusChem* **2018**, *83*, 597–604.
- [209] Y. Yamamoto, A. Miura, A. Kawamata, M. Miura, S. Takei, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 3489–3495.
- [210] C. Deraeve, M. Pitie, C. Boldron, B. Meunier, US Patent 8247396, **2012**.
- [211] F. Neese, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2011**, *2*, 73–78.
- [212] 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.
- [213] B. Testa, P. Crivori, M. Reist, P.-A. Carrupt, *Perspect. Drug Discovery Des.* **2000**, *19*, 179–211.
- [214] D. Bauer, *Dissertation*, Technische Universität Dresden, **2020**.
- [215] L. Li, J. Rousseau, M. de Guadalupe Jaraquemada-Peláez, X. Wang, A. Robertson, V. Radchenko, P. Schaffer, K.-S. Lin, F. Bénard, C. Orvig, *Bioconjugate Chem.* **2020**, .
- [216] U. Mueller, *Anorganische Strukturchemie*, Vieweg+Teubner, **2008**.
- [217] E. W. Price, B. M. Zeglis, J. F. Cawthray, J. S. Lewis, M. J. Adam, C. Orvig, *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 10412–10431.
- [218] C. F. Ramogida, A. K. H. Robertson, U. Jermilova, C. Zhang, H. Yang, P. Kunz, J. Lassen, I. Bratanovic, V. Brown, L. Southcott, C. Rodríguez-Rodríguez, V. Radchenko, F. Bénard, C. Orvig, P. Schaffer, *EJNMMI Radiopharm. Chem.* **2019**, *4*, 4–21.
- [219] S. Kim, K. Y. Yi, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2613–2615.
- [220] P. Edman, *Nature* **1956**, *177*, 667–668.
- [221] W. A. Breeman, H. S. Chan, R. M. de Zanger, M. K. Konijnenberg, E. de Blois, *Curr. Radiopharm.* **2015**, *9*, 8–18.
- [222] W. A. P. Breeman, M. Jong, T. J. Visser, J. L. Erion, E. P. Krenning, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2003**, *30*, 917–920.
- [223] J. Wahsner, E. M. Gale, A. Rodríguez-Rodríguez, P. Caravan, *Chem. Rev.* **2018**, *119*, 957–1057.
- [224] S. Petoud, S. M. Cohen, J. C. Bünzli, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13324–13325.
- [225] J. M. Zwier, H. Bazin, L. Lamarque, G. Mathis, *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 1854–1866.
- [226] M. Starck, P. Kadjane, E. Bois, B. Darbouret, A. Incamps, R. Ziessel, L. J. Charbonniere, *Chem. - Eur. J.* **2011**, *17*, 9164–9179.

- [227] G. Muller, *Dalton Trans.* **2009**, 9692–9707.
- [228] S. Shuvaev, D. Parker, *Dalton Trans.* **2019**, 48, 4471–4473.
- [229] A. T. Bui, M. Beyler, A. Grichine, A. Duperray, J.-C. Mulatier, Y. Guyot, C. Andraud, R. Tripier, S. Brasselet, O. Maury, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 6005–6008.
- [230] H. Sund, Y. Y. Liao, C. Andraud, A. Duperray, A. Grichine, B. Le Guennic, F. Riobe, H. Takalo, O. Maury, *ChemPhysChem* **2018**, 3318–3324.
- [231] M. Soulie, F. Latzko, E. Bourrier, V. Placide, S. J. Butler, R. Pal, J. W. Walton, P. L. Baldeck, B. Le Guennic, C. Andraud, J. M. Zwier, L. Lamarque, D. Parker, O. Maury, *Chem. - Eur. J.* **2014**, 20, 8636–8646.
- [232] J. Wahsner, M. Seitz, *Inorg. Chem.* **2015**, 54, 10841–10848.
- [233] M. F. K. Trautnitz, C. Doffek, M. Seitz, *ChemPhysChem* **2019**, 20, 2179–2186.
- [234] R. M. Supkowski, W. D. Horrocks, *Inorg. Chim. Acta* **2002**, 340, 44–48.
- [235] K. Miyata, Y. Hasegawa, Y. Kuramochi, T. Nakagawa, T. Yokoo, T. Kawai, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 2009, 4777–4785.
- [236] C. Braun, M. Nieger, S. Bräse, *Chem. - Eur. J.* **2017**, 23, 16452–16455.
- [237] L. J. Charbonniere, R. Schurhammer, S. Mameri, G. Wipff, R. F. Ziessel, *Inorg. Chem.* **2005**, 44, 7151–7160.
- [238] A. Nonat, C. Gateau, P. H. Fries, M. Mazzanti, *Chem. - Eur. J.* **2006**, 12, 7133–7150.
- [239] F. J. Steemers, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, E. B. van der Tol, J. W. Verhoeven, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 9408–9414.
- [240] K. Binnemans, *Coord. Chem. Rev.* **2015**, 295, 1–45.
- [241] J.-C. G. Bünzli, S. V. Eliseeva in *Basics of Lanthanide Photophysics* (Eds.: P. Hänninen, H. Härmä), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **2010**, book section Chapter 3, pp. 1–45.
- [242] P. A. Tanner, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 5090–5101.
- [243] A. D'Aleo, M. Allali, A. Picot, P. L. Baldeck, L. Toupet, C. Andraud, O. Maury, *C.R. Chim.* **2010**, 13, 681–690.
- [244] F. Pointillart, J. Jung, R. Berraud-Pache, B. Le Guennic, V. Dorcet, S. Golhen, O. Cador, O. Maury, Y. Guyot, S. Decurtins, S. X. Liu, L. Ouahab, *Inorg. Chem.* **2015**, 54, 5384–5397.
- [245] R. F. Ziessel, G. Ulrich, L. Charbonniere, D. Imbert, R. Scopelliti, J. C. Bünzli, *Chem. - Eur. J.* **2006**, 12, 5060–5067.
- [246] F. R. Gonçalves e Silva, O. L. Malta, C. Reinhard, H.-U. Güdel, C. Piguet, J. E. Moser, J.-C. G. Bünzli, *J. Phys. Chem. A* **2002**, 106, 1670–1677.

- [247] X. Yi, K. Bernot, V. Le Corre, G. Calvez, F. Pointillart, O. Cador, B. Le Guennic, J. Jung, O. Maury, V. Placide, Y. Guyot, T. Roisnel, C. Daiguebonne, O. Guillou, *Chem. - Eur. J.* **2014**, *20*, 1569–1576.
- [248] S. V. Eliseeva, J. C. Bünzli, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 189–227.
- [249] E. Di Piazza, L. Norel, K. Costuas, A. Bourdolle, O. Maury, S. Rigaut, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6174–6176.
- [250] G. Cosquer, F. Pointillart, J. Jung, B. Le Guennic, S. Golhen, O. Cador, Y. Guyot, A. Brenier, O. Maury, L. Ouahab, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, *2014*, 69–82.
- [251] K. A. Gschneidner, J.-C. Bünzli, V. Pecharsky, *Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths, Vol. 37*, Elsevier Science B.V., Amsterdam, 1st ed., **2007**.
- [252] G. Lapadula, A. Bourdolle, F. Allouche, M. P. Conley, I. del Rosal, L. Maron, W. W. Lukens, Y. Guyot, C. Andraud, S. Brasselet, C. Copéret, O. Maury, R. A. Andersen, *Chem. Mater.* **2014**, *26*, 1062–1073.
- [253] G. Lapadula, D. Trummer, M. P. Conley, M. Steinmann, Y.-F. Ran, S. Brasselet, Y. Guyot, O. Maury, S. Decurtins, S.-X. Liu, C. Copéret, *Chem. Mater.* **2015**, *27*, 2033–2039.
- [254] D. Kovacs, S. R. Kiraev, D. Phipps, A. Orthaber, K. E. Borbas, *Inorg. Chem.* **2020**, *59*, 106–117.
- [255] J. Xu, T. M. Corneillie, E. G. Moore, G. L. Law, N. G. Butlin, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19900–19910.
- [256] A. D'Aleo, A. Picot, P. L. Baldeck, C. Andraud, O. Maury, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 10269–10279.
- [257] G.-J. Chen, C.-Y. Gao, J.-L. Tian, J. Tang, W. Gu, X. Liu, S.-P. Yan, D.-Z. Liao, P. Cheng, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 5579.
- [258] S. Bala, G.-Z. Huang, Z.-Y. Ruan, S.-G. Wu, Y. Liu, L.-F. Wang, J.-L. Liu, M.-L. Tong, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 9939–9942.
- [259] J. Tang, P. Zhang, *Lanthanide Single Molecule Magnets*, Springer Berlin Heidelberg, **2015**.
- [260] N. Ishikawa, M. Sugita, T. Okubo, N. Tanaka, T. Iino, Y. Kaizu, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 2440–2446.
- [261] P. Comba, M. Großhauser, R. Klingeler, C. Koo, Y. Lan, D. Müller, J. Park, A. Powell, M. J. Riley, H. Wadepohl, *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 11247–11258.
- [262] R. Marx, F. Moro, M. Dörfel, L. Ungur, M. Waters, S. D. Jiang, M. Orlita, J. Taylor, W. Frey, L. F. Chibotaru, J. van Slageren, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 3287.
- [263] P. Comba, L. J. Daumann, R. Klingeler, C. Koo, M. J. Riley, A. E. Roberts, H. Wadepohl, J. Werner, *Chem. - Eur. J.* **2018**, *24*, 5319–5330.

- [264] P. Ma, F. Hu, R. Wan, Y. Huo, D. Zhang, J. Niu, J. Wang, *J. Mater. Chem. C* **2016**, *4*, 5424–5433.
- [265] A. Upadhyay, S. K. Singh, C. Das, R. Mondol, S. K. Langley, K. S. Murray, G. Rajaraman, M. Shanmugam, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 8838–8841.
- [266] J. M. Malheiros, F. F. Paiva, B. M. Longo, C. Hamani, L. Covolán, *Front. Neurol.* **2015**, *6*, 161.
- [267] D. W. Christianson, *Adv. Protein Chem.* **1991**, *42*, 281–355.
- [268] P. Cieslik, *Masterarbeit*, Universität Heidelberg, **2017**. Der Ligand L⁴ wurde in einer vorangegangenen Masterarbeit synthetisiert und bereits anfänglich untersucht. Die in der Masterarbeit erhaltenen Daten sind markiert.
- [269] R. R. Roe, Y.-P. Pang, *J. Mol. Model.* **1999**, *5*, 134–140.
- [270] S. K. Sahni, *Transition Met. Chem.* **1979**, *4*, 73–76.
- [271] C. K. Schauer, O. P. Anderson, S. S. Eaton, G. R. Eaton, *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 4082–4086.
- [272] K. Neupert-Laves, M. Dobler, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 1861–1871.
- [273] H. O. Reid, I. A. Kahwa, A. J. White, D. J. Williams, *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 3868–3873.
- [274] D. B. Dang, Y. Bai, C. Y. Duan, *J. Chem. Crystallogr.* **2008**, *38*, 557–560.
- [275] S. Wang, T. D. Westmoreland, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 719–727.
- [276] K. S. Dube, T. C. Harrop, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 7496–7498.
- [277] P. Comba, N. Okon, R. Remenyi, *J. Comput. Chem.* **1999**, *20*, 781–785.
- [278] *ReactLab KINETICS 1.1*, Jplus Consulting Pty Ltd, **2016**.
- [279] P. Comba, S. Hunoldt, M. Morgen, J. Pietzsch, H. Stephan, H. Wadepohl, *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 8131–8143.
- [280] Y. Miyahara, K. Goto, T. Inazu, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3097 – 3099.
- [281] P. V. Bernhardt, P. Comba, A. Mahu-Rickenbach, S. Stebler, S. Steiner, K. Varnagy, M. Zehnder, *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 4194–4200.
- [282] Z. Garda, E. Molnár, F. K. Kálmán, R. Botár, V. Nagy, Z. Baranyai, E. Brücher, Z. Kovács, I. Tóth, G. Tircsó, *Front. Chem.* **2018**, *6*, 1–14.
- [283] A. Takacs, R. Napolitano, M. Purgel, A. C. Benyei, L. Zekany, E. Brucher, I. Tóth, Z. Baranyai, S. Aime, *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 2858–72.
- [284] P. Comba, M. Jakob, K. Rück, H. Wadepohl, *Inorg. Chim. Acta* **2018**, *481*, 98–105.
- [285] E. M. Gale, J. Zhu, P. Caravan, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18600–18608.

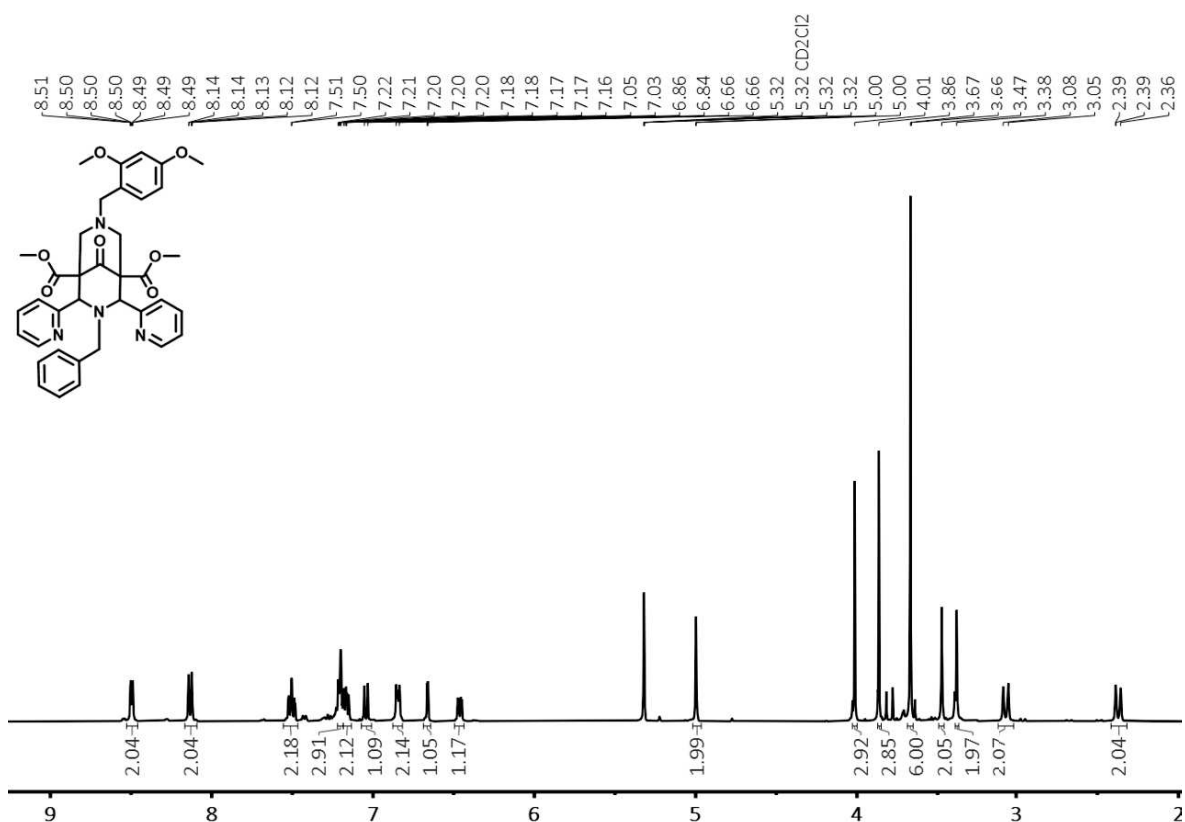
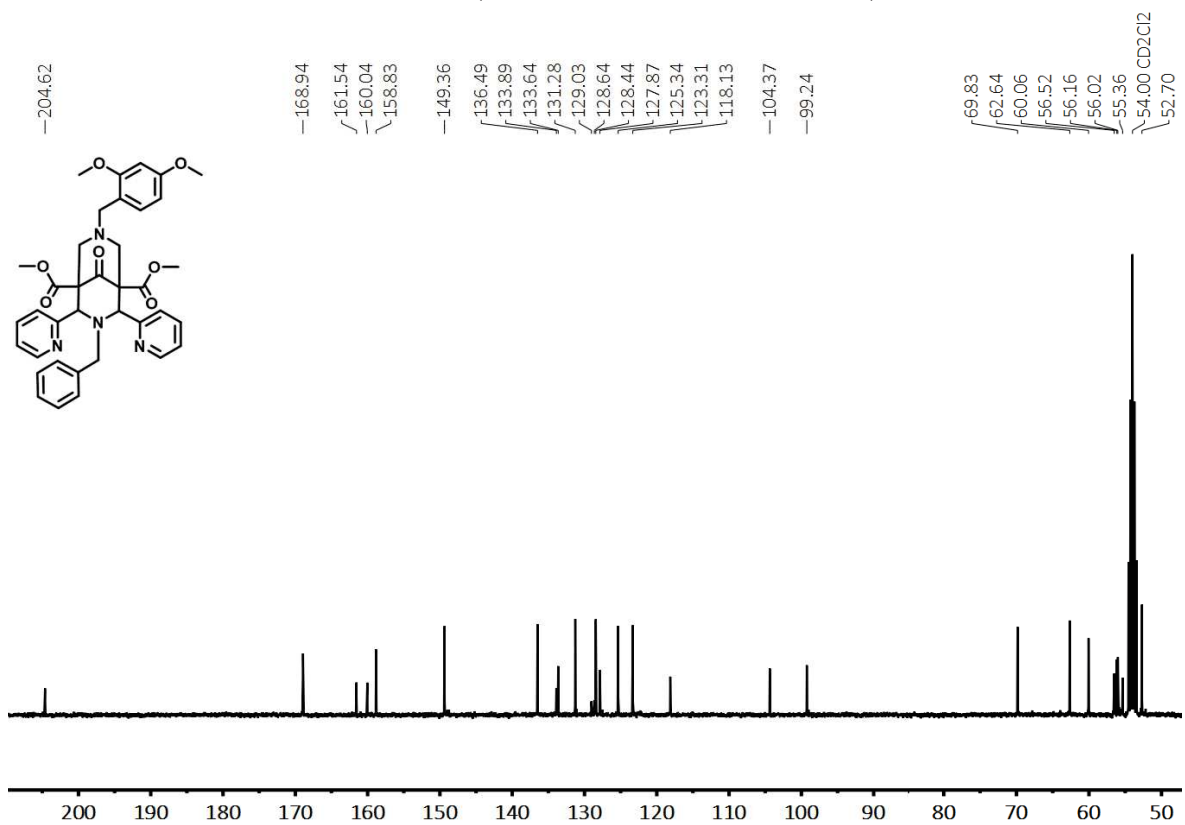
- [286] J. Maigut, R. Meier, A. Zahl, R. van Eldik, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14556–14569.
- [287] G. A. Rolla, C. Platas-Iglesias, M. Botta, L. Tei, L. Helm, *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 3268–3279.
- [288] K. R. D. Bona, Y. Xu, P. A. Ramirez, J. DeLaine, C. Parker, Y. Bao, J. F. Rasco, *Reprod. Toxicol.* **2014**, *50*, 36–42.
- [289] *CrysAlisPro*, Agilent Technologies UK Ltd., Oxford, UK; Rigaku Oxford Diffraction, Rigaku Polska Sp.z o.o., Wrocław, Poland, **2011-2014**.
- [290] G. M. Sheldrick, *SADABS*, Bruker AXS GmbH, Karlsruhe, Germany, **2004-2014**.
- [291] L. Krause, R. Herbst-Irmer, G. M. Sheldrick, D. Stalke, *J. Appl. Crystallogr.* **2015**, *48*, 3–10.
- [292] P. T. Beurskens, G. Beurskens, R. d. Gelder, J. M. M. Smits, S. Garcia-Granda, R. O. Gould, *DIRDIF-2008*, Radboud University Nijmegen, The Netherlands, **2008**.
- [293] P. T. Beurskens in *Crystallographic Computing 3* (Eds.: G. M. Sheldrick, C. Krüger, R. Goddard), Clarendon Press: Oxford, UK, **1985**, p. 216.
- [294] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. A* **2015**, *71*, 3–8.
- [295] G. M. Sheldrick, *SHELXT*, University of Göttingen and Bruker AXS GmbHs, Karlsruhe, Germany, **2012-2018**.
- [296] M. Ruf, B. C. Noll, *Application Note SC-XRD 503*, Bruker AXS GmbH, Karlsruhe, Germany, **2014**.
- [297] W. Robinson, G. M. Sheldrick in *Crystallographic Computing 4* (Eds.: N. W. Isaaks, M. R. Taylor), IUCr and Oxford University Press, Oxford, UK, **1988**, book section 22.
- [298] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. A* **2007**, *64*, 112–122.
- [299] G. M. Sheldrick, *SHELXL-20xx*, University of Göttingen and Bruker AXS GmbH, Karlsruhe, Germany, **2012-2018**.
- [300] P. Müller, R. Herbst-Irmer, A. L. Spek, T. R. Schneider, M. R. Sawaya, *Crystal Structure Refinement*, Ch. 5, Oxford University Press, Oxford, **2006**.
- [301] J. S. Rollett in *Crystallographic Computing* (Eds.: F. R. Ahmed, S. R. Hall, C. P. Huber), Munksgaard, Copenhagen, Denmark, **1970**, p. 167.
- [302] D. Watkin in *Crystallographic Computing 4* (Eds.: N. W. Isaaks, M. R. Taylor), IUCr and Oxford University Press, Oxford, UK, **1988**, p. 8.
- [303] D. Watkin, *J. Appl. Crystallogr.* **2008**, *41*, 491–522.
- [304] A. Thorn, B. Dittrich, G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. A* **2012**, *68*, 448–451.

- [305] O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, H. Puschmann, *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339–341.
- [306] A. L. Spek, *Acta Crystallogr. C* **2015**, *71*, 9–18.
- [307] A. L. Spek, *PLATON*, Utrecht University, The Netherlands, **1980–2020**.
- [308] A. Spek, *J. Appl. Crystallogr.* **2003**, *36*, 7–13.
- [309] A. D. Hugi, L. Helm, A. E. Merbach, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 508–521.
- [310] B. Drahos, J. Kotek, P. Hermann, I. Lukes, E. Tóth, *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 3224–3238.
- [311] D. S. Raiford, C. L. Fisk, E. D. Becker, *Anal. Chem.* **1979**, *51*, 2050–2051.
- [312] S. Meiboom, D. Gill, *Rev. Sci. Instrum.* **1958**, *29*, 688–691.
- [313] P. Comba, T. W. Hambley, G. Lauer, N. Okon, *MOMEC97 A Molecular Modeling Package for Inorganic Compounds*, Heidelberg, **1997**.
- [314] P. Comba, M. Ströhle, T. W. Hambley, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 2042–2047.
- [315] J. E. Bol, C. Buning, P. Comba, J. Reedijk, M. Ströhle, *J. Comput. Chem.* **1998**, *19*, 512–523.
- [316] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, D. J. Fox, *Gaussian 16 Revision C.01*, Gaussian Inc. Wallingford CT, **2016**.
- [317] I. F. Galván, M. Vacher, A. Alavi, C. Angeli, F. Aquilante, J. Autschbach, J. J. Bao, S. I. Bokarev, N. A. Bogdanov, R. K. Carlson, L. F. Chibotaru, J. Creutzberg, N. Dattani, M. G. Delcey, S. S. Dong, A. Dreuw, L. Freitag, L. M. Frutos, L. Gagliardi, F. Gendron, A. Giussani, L. González, G. Grell, M. Guo, C. E. Hoyer, M. Johansson, S. Keller, S. Knecht, G. Kovačević, E. Källman, G. L. Manni, M. Lundberg, Y. Ma, S. Mai, J. P. Malhado, P. Å. Malmqvist, P. Marquetand, S. A. Mewes, J. Norell, M. Olivucci, M. Oppel, Q. M. Phung, K. Pierloot, F. Plasser, M. Reiher, A. M. Sand, I. Schapiro, P. Sharma, C. J. Stein, L. K. Sørensen, D. G. Truhlar, M. Ugandi, L. Ungur, A. Valentini, S. Vancoillie, V. Veryazov, O. Weser, T. A. Wesolowski, P.-O. Widmark, S. Wouters, A. Zech, J. P. Zobel, R. Lindh, *J. Chem. Theory Comput.* **2019**, *15*, 5925–5964.

-
- [318] B. O. Roos, R. Lindh, P.-k. Malmqvist, V. Veryazov, P.-O. Widmark, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 2851–2858.
- [319] P. Å. Malmqvist, B. O. Roos, B. Schimmelpfennig, *Chem. Phys. Lett.* **2002**, *357*, 230–240.
- [320] L. F. C. L. Ungur, *SINGLE_ANISO and POLY_ANISO*, University of Leuven, **2006**.
- [321] T. J. Swift, R. E. Connick, *J. Chem. Phys.* **1962**, *37*, 307–320.
- [322] A. D. McLachlan, *Proc. R. Soc. A* **1964**, *280*, 271–288.

A Anhänge

Anhang A: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren	XV
Anhang B: Massenspektren	XXXVII
Anhang C: Photophysikalische Spektren	XL
Anhang D: Potentiometrische Titrationsen	LIII
Anhang E: Radiochemische Markierungen	LVII
Anhang F: Elektrochemische Untersuchungen	LXXI
Anhang G: Thermogravimetrische Analysen	LXXV
Anhang H: Magnetische Messungen	LXXVI
Anhang I: Kristallographische Daten	LXXVII
Anhang J: Relaxometrische Messungen	LXXXVII

Anhang A: ^1H - und ^{13}C -NMR-SpektrenAbb. A.1: ^1H -NMR-Spektrum (399.89 MHz, CD_2Cl_2 , 295 K) von Verbindung **23**.Abb. A.2: ^{13}C -NMR-Spektrum (100.56 MHz, CD_2Cl_2 , 295 K) von Verbindung **23**.

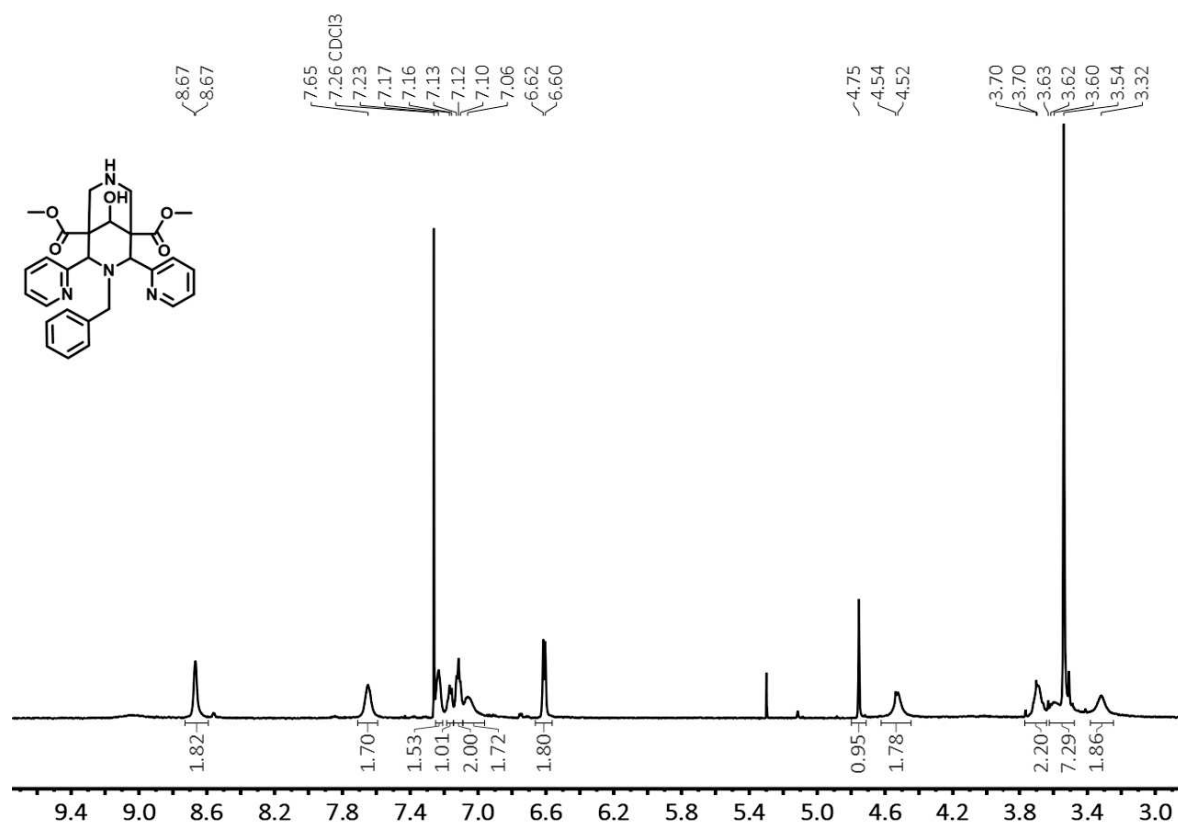


Abb. A.3: ¹H-NMR-Spektrum (600.13 MHz, CDCl₃, 295 K) von Verbindung 25.

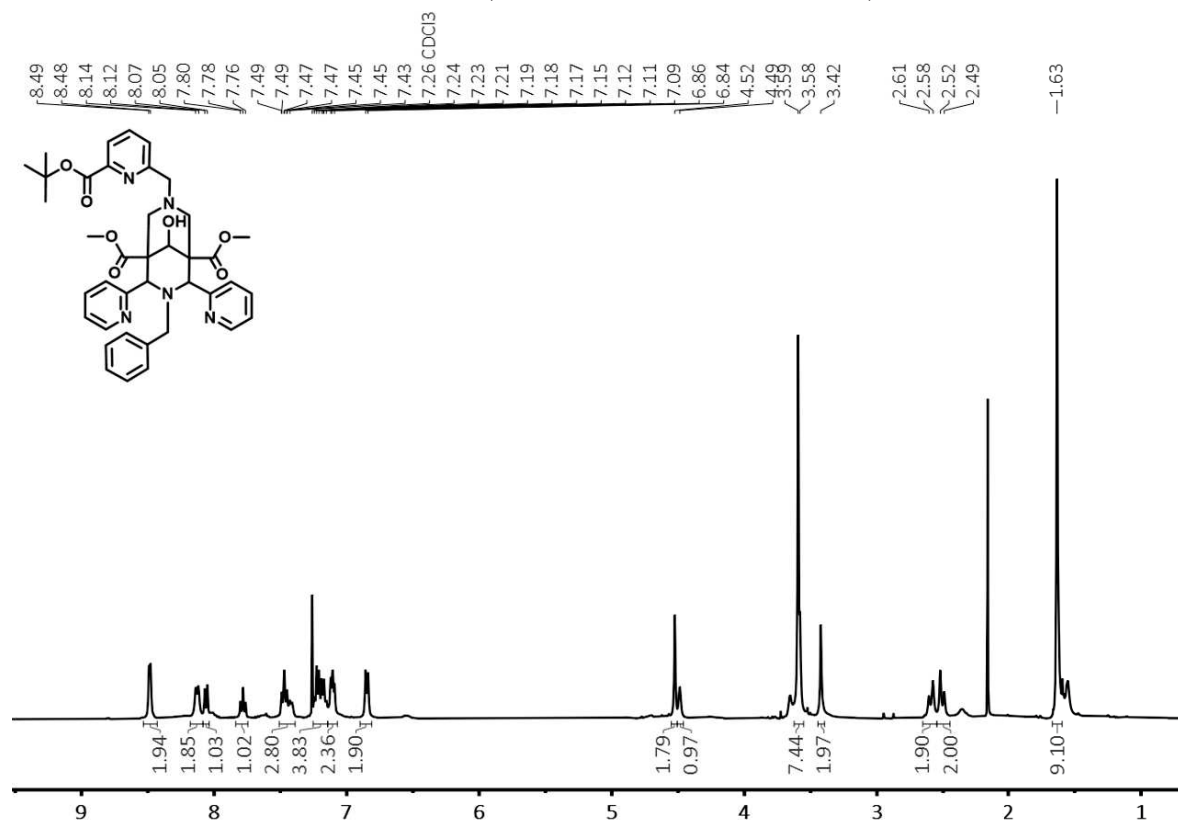


Abb. A.4: ¹H-NMR-Spektrum (399.89 MHz, CDCl₃, 295 K) von Verbindung 26.

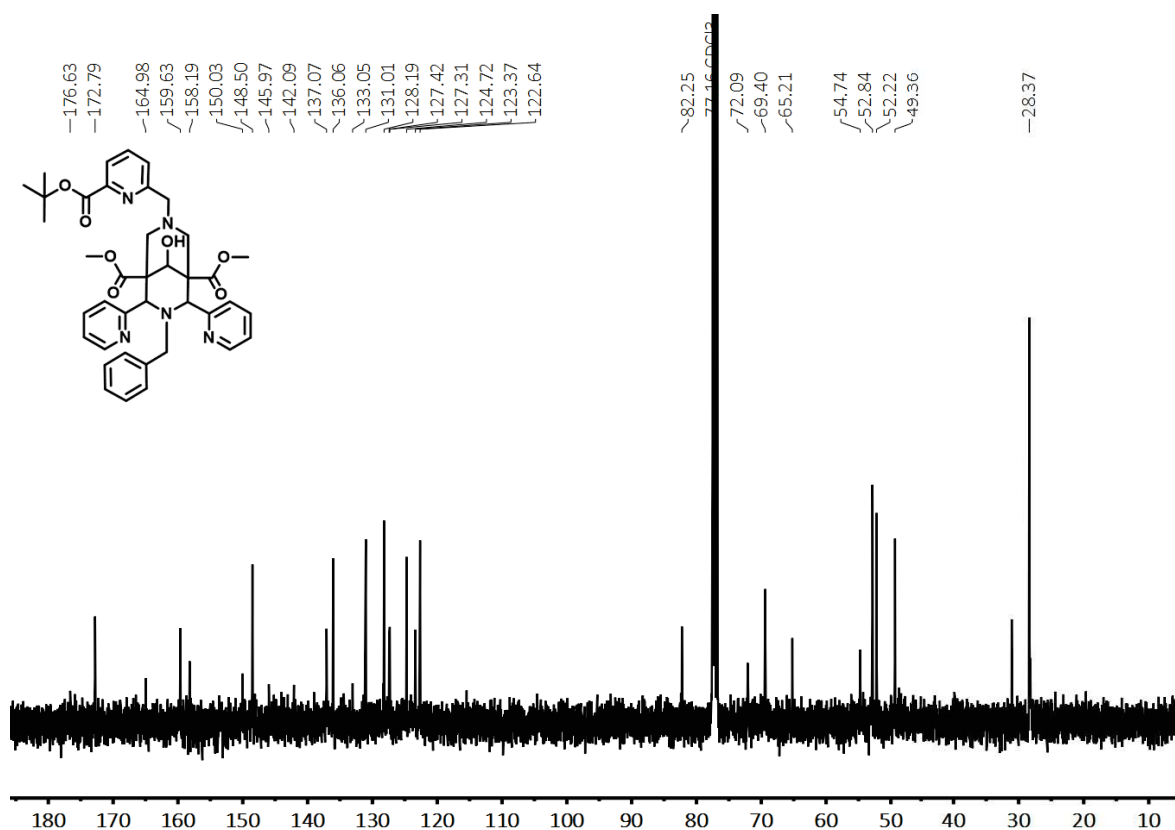


Abb. A.5: ^{13}C -NMR-Spektrum (100.55 MHz, CDCl_3 , 295 K) von Verbindung 26.

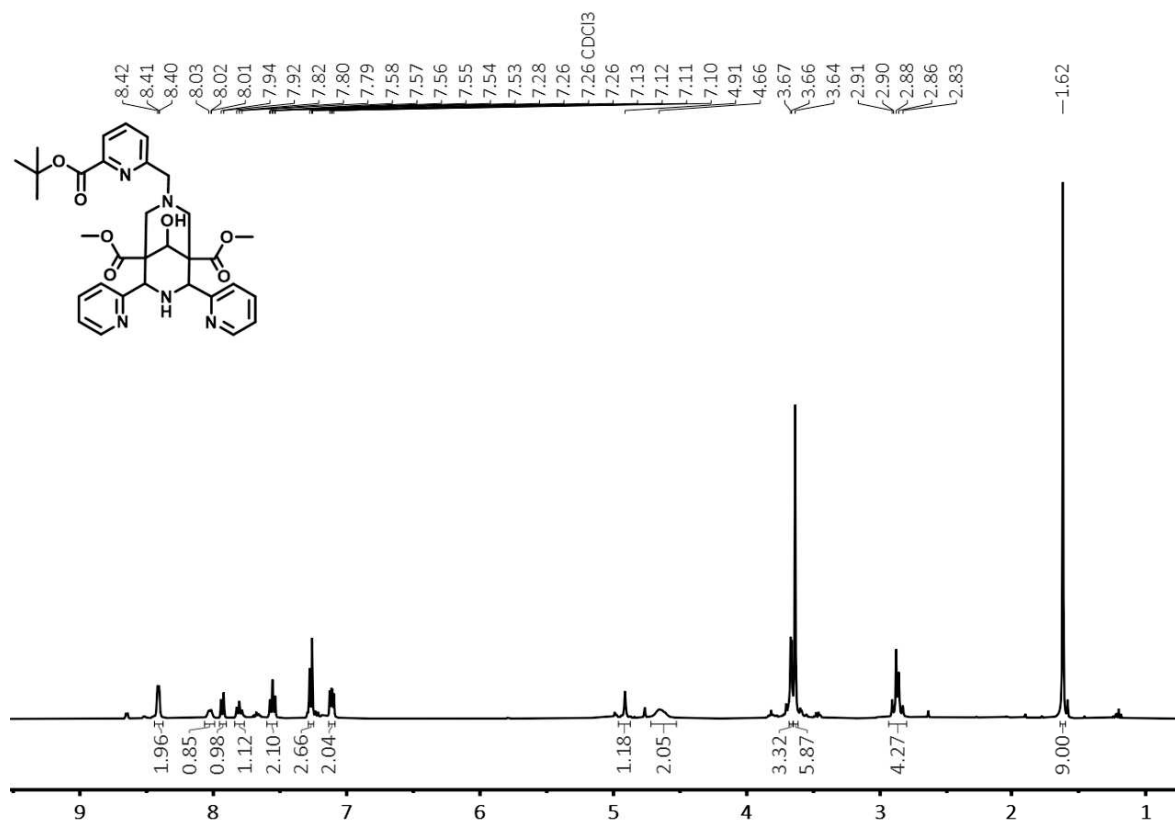


Abb. A.6: ^1H -NMR-Spektrum (399.89 MHz, CDCl_3 , 295 K) von Verbindung 28.

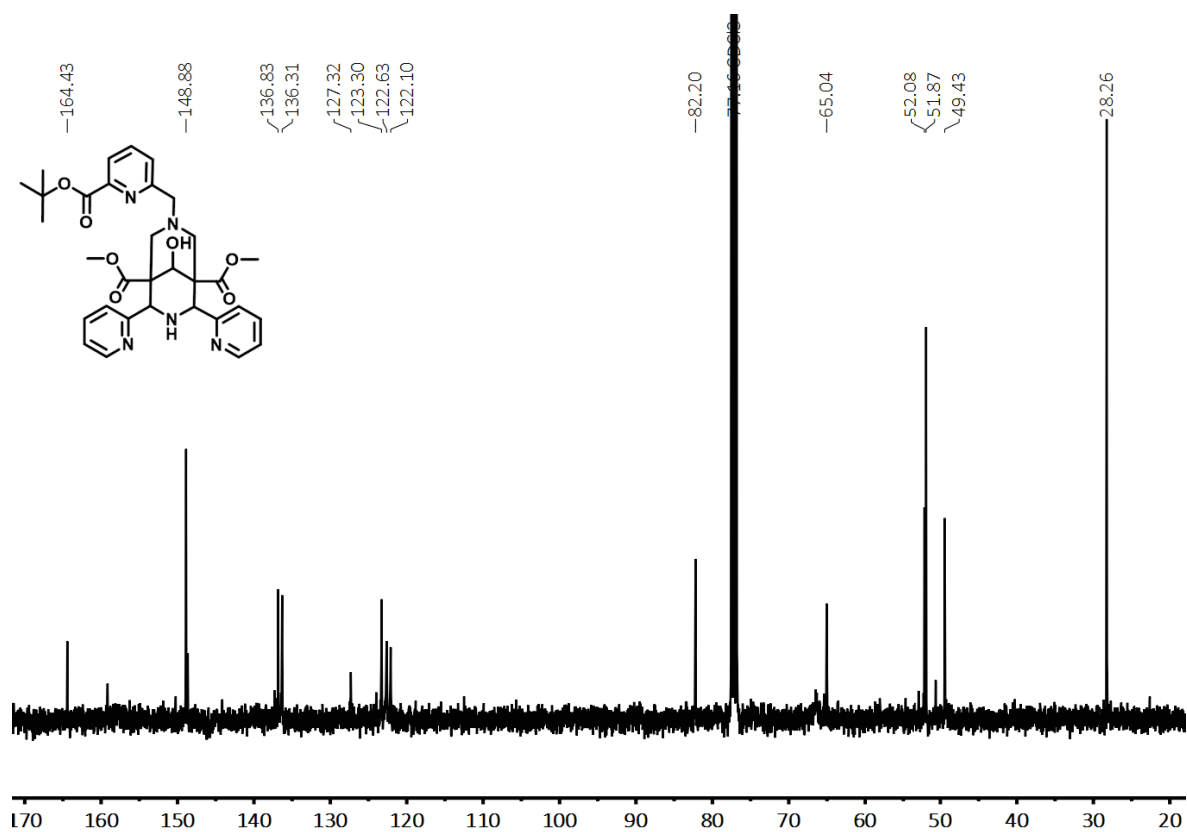


Abb. A.7: ^{13}C -NMR-Spektrum (100.55 MHz, CDCl_3 , 295 K) von Verbindung 28.

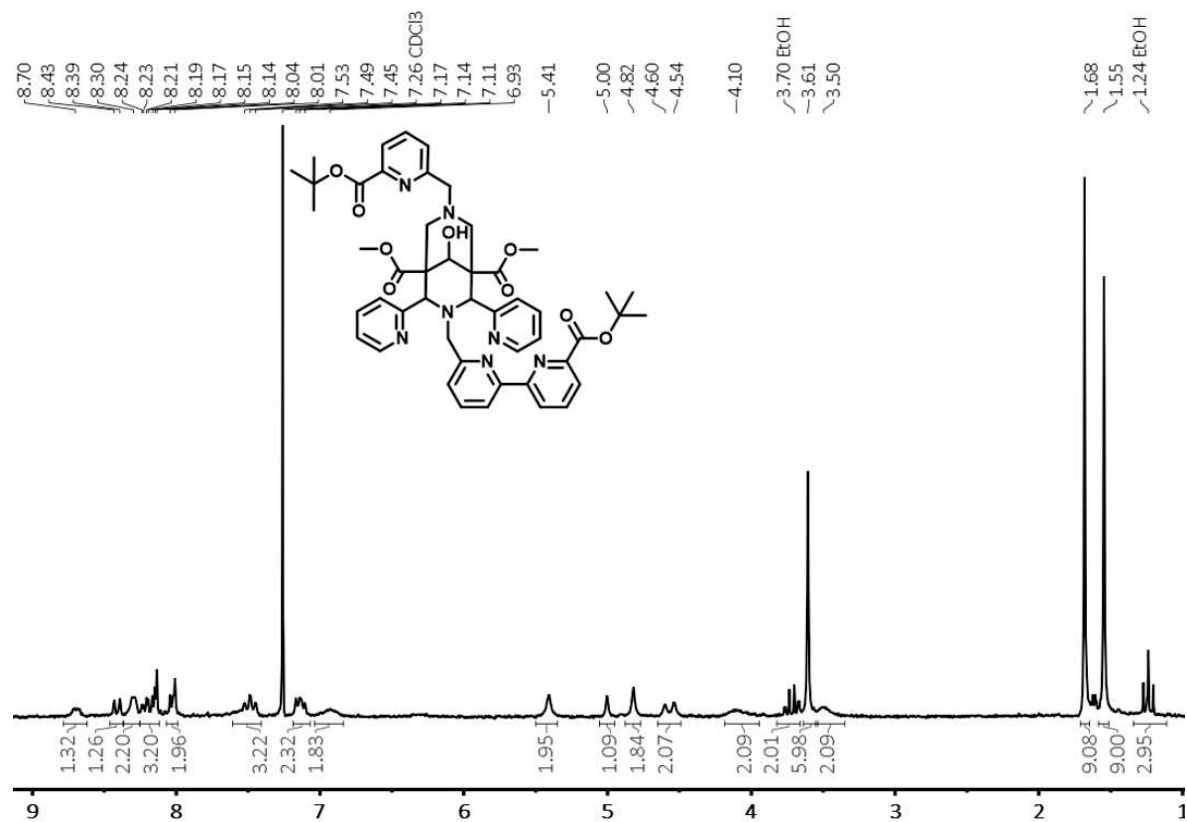


Abb. A.8: ^1H -NMR-Spektrum (200.18 MHz, CDCl_3 , 300 K) von Verbindung 29.

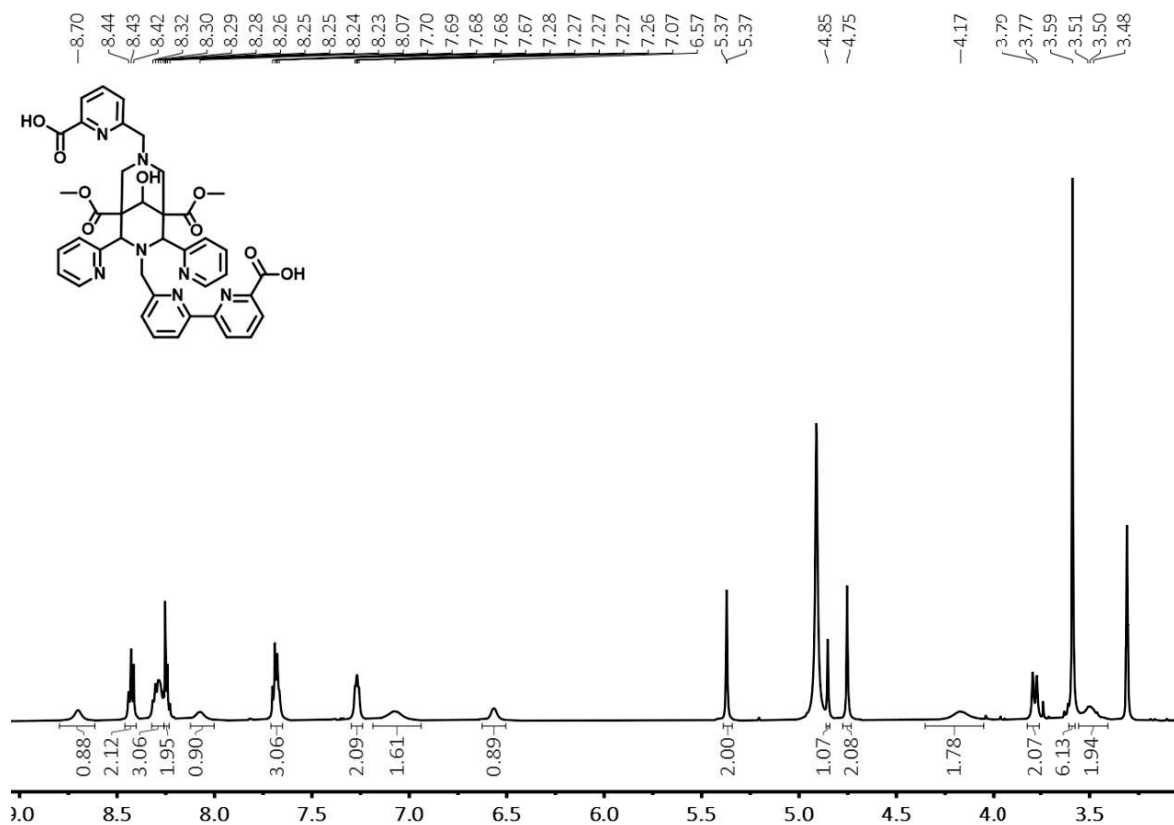


Abb. A.9: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (600.13 MHz, CD_3OD , 295 K) von **L1**.

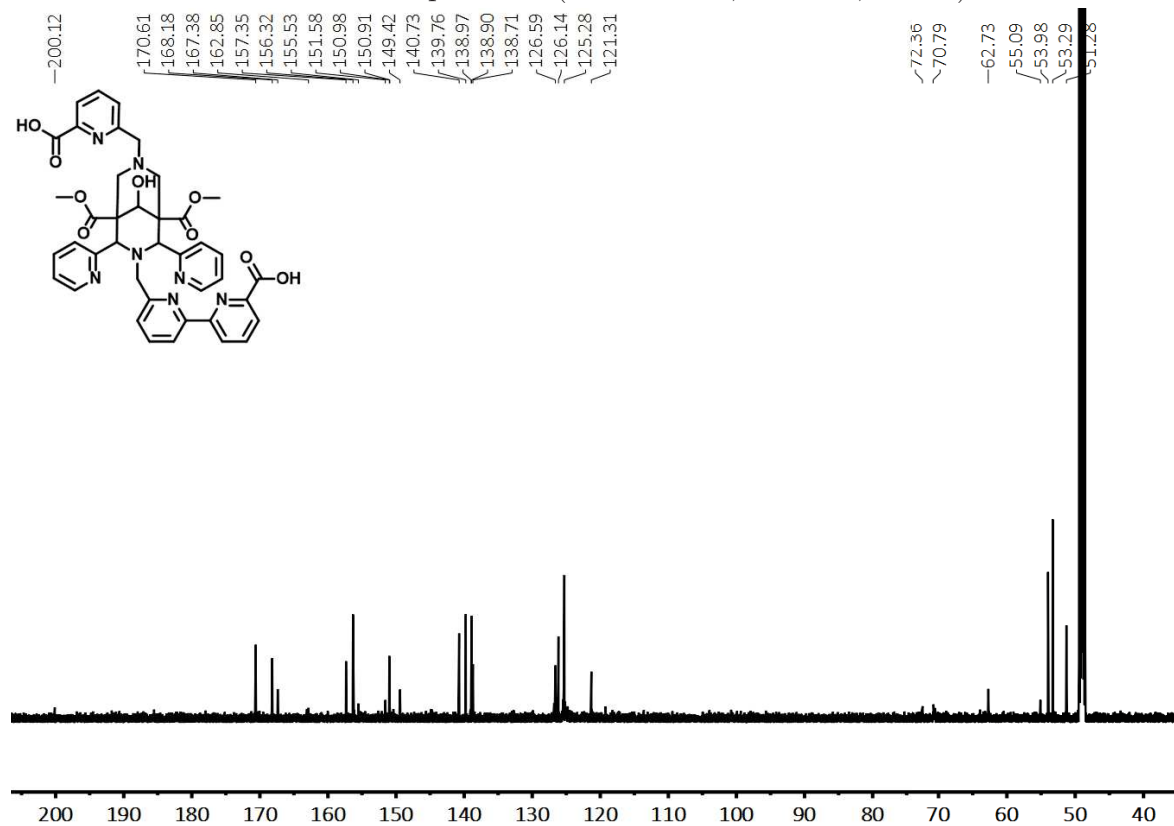


Abb. A.10: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (150.91 MHz, CD_3OD , 295 K) von **L1**.

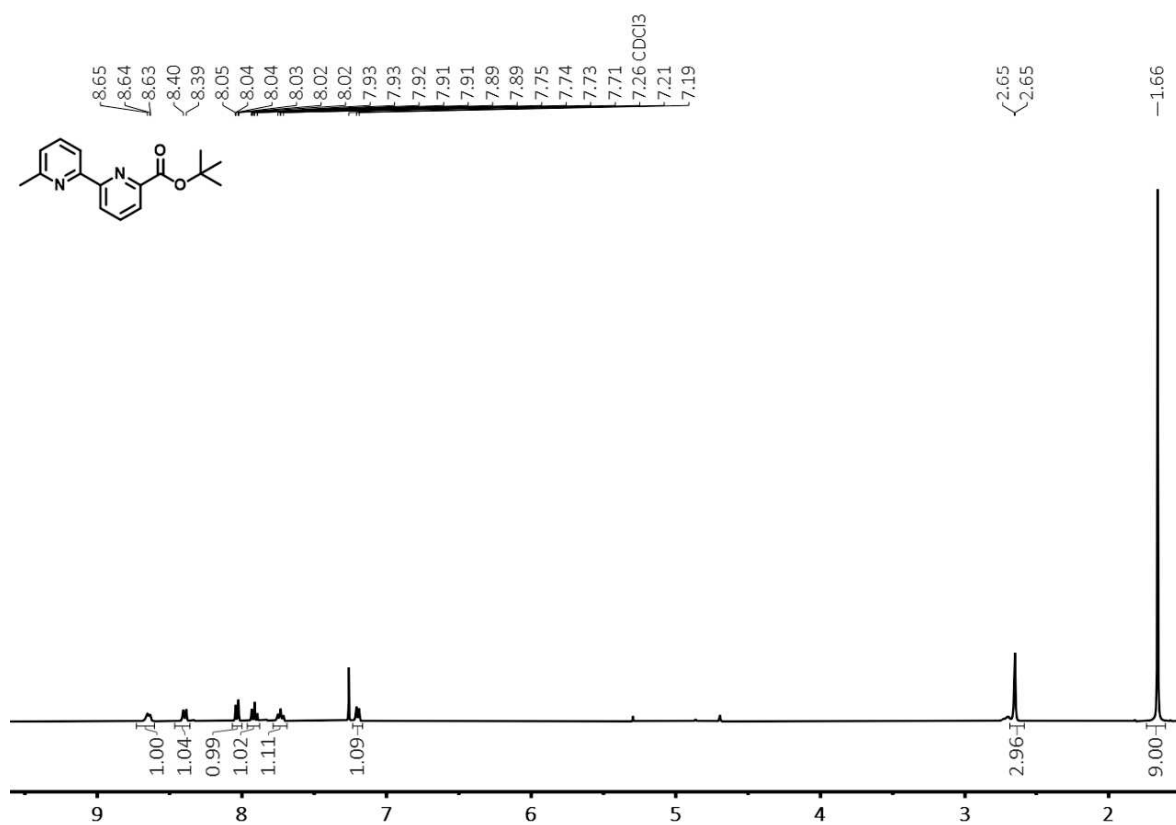


Abb. A.11: ¹H-NMR-Spektrum (399.89 MHz, CDCl₃, 295 K) von Verbindung **32**.

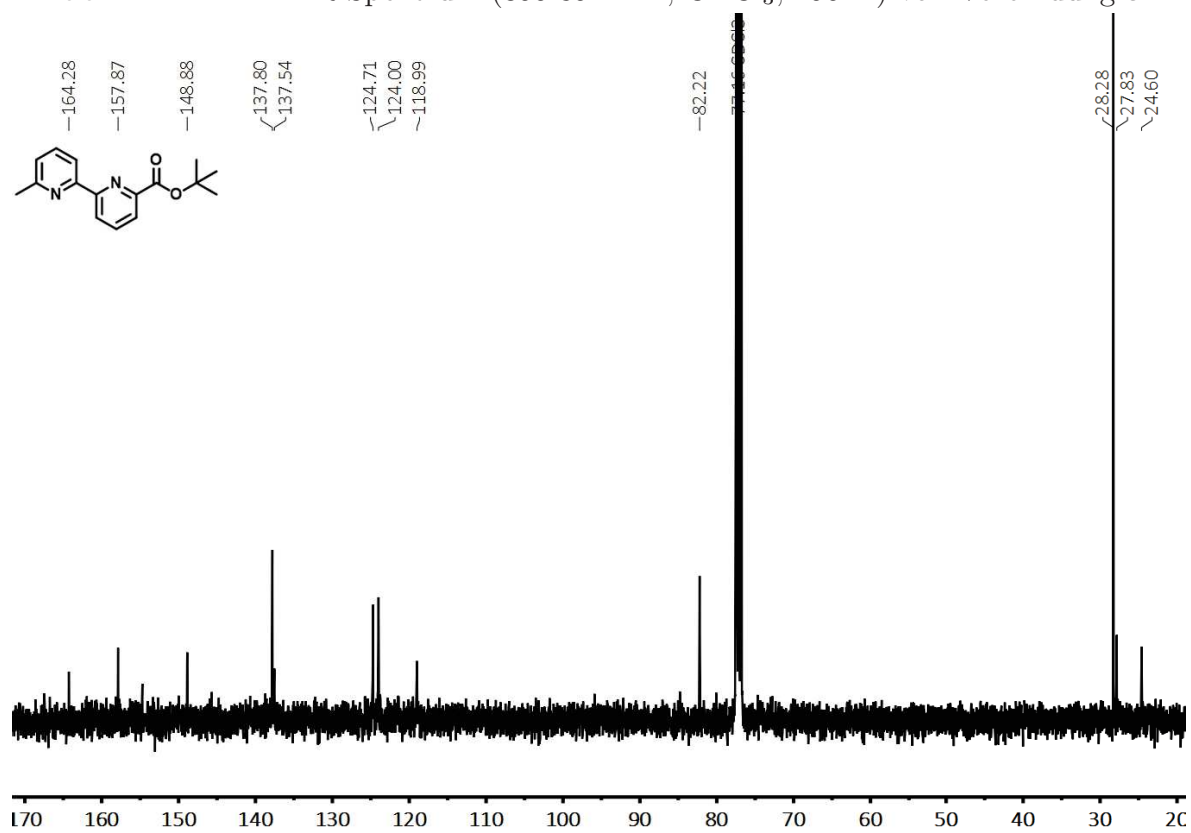
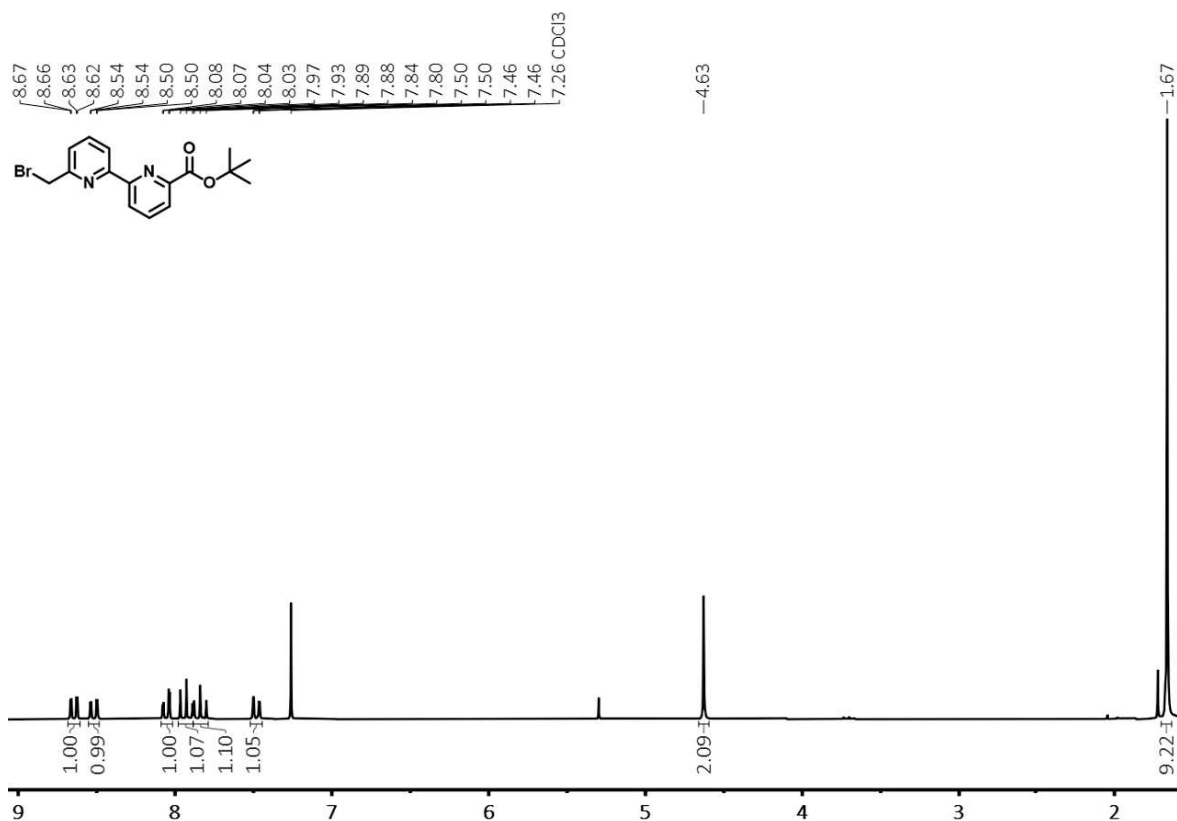
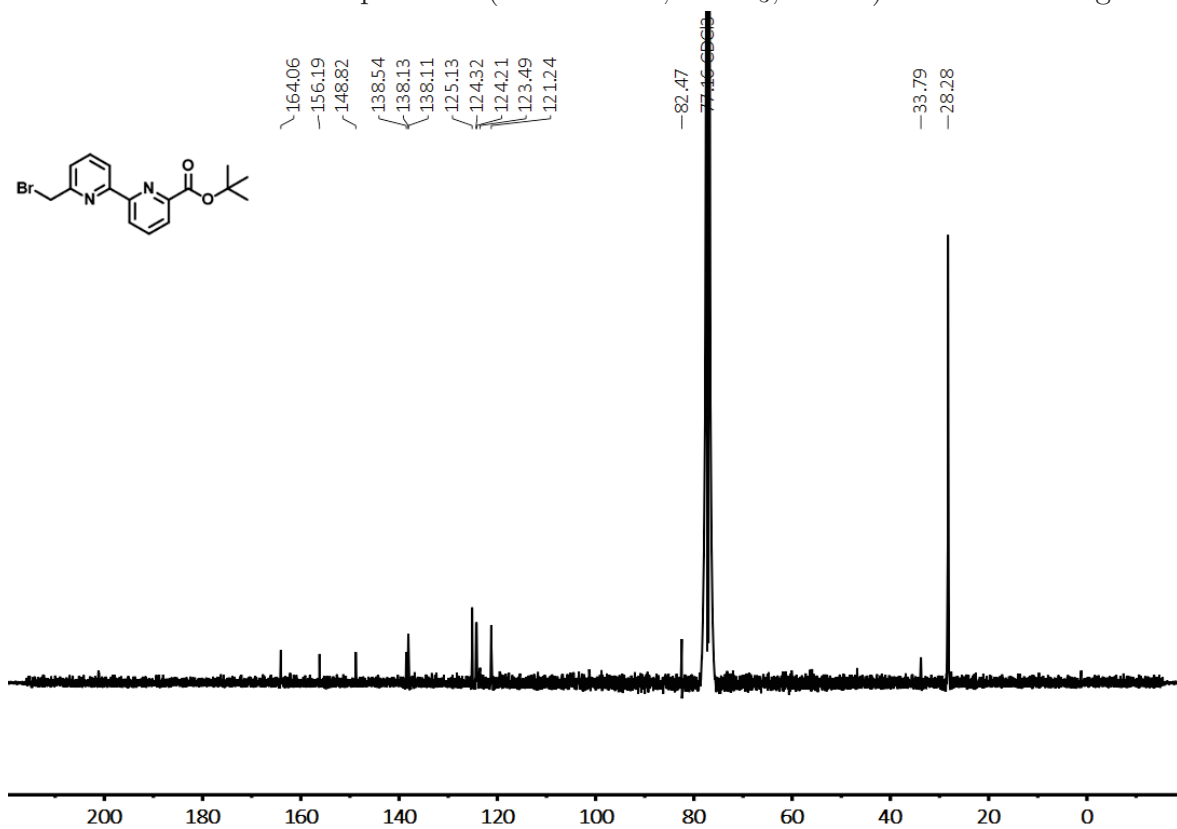


Abb. A.12: ¹³C-NMR-Spektrum (100.55 MHz, CDCl₃, 295 K) von Verbindung **32**.

Abb. A.13: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (200.13 MHz, CDCl_3 , 300 K) von Verbindung 30.Abb. A.14: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (150.91 MHz, CDCl_3 , 295 K) von Verbindung 30.

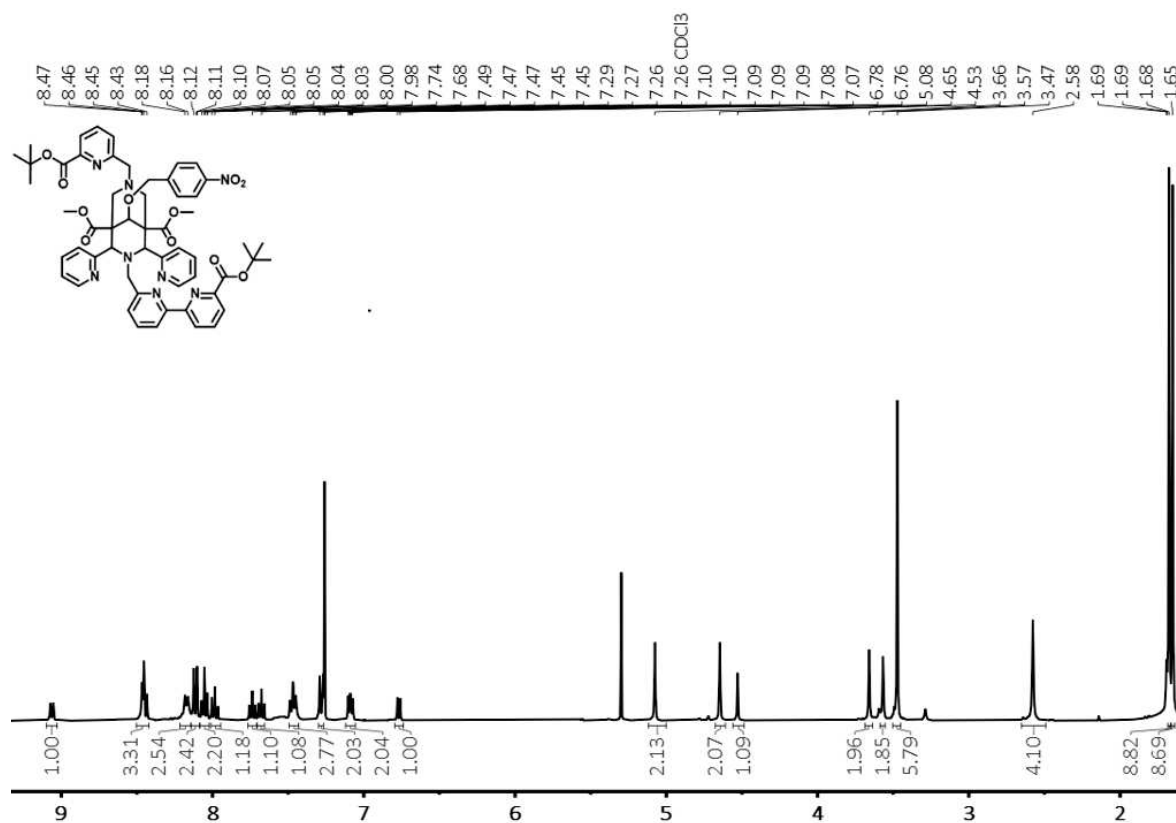


Abb. A.15: ¹H-NMR-Spektrum (399.89 MHz, CDCl₃, 295 K) von 46.

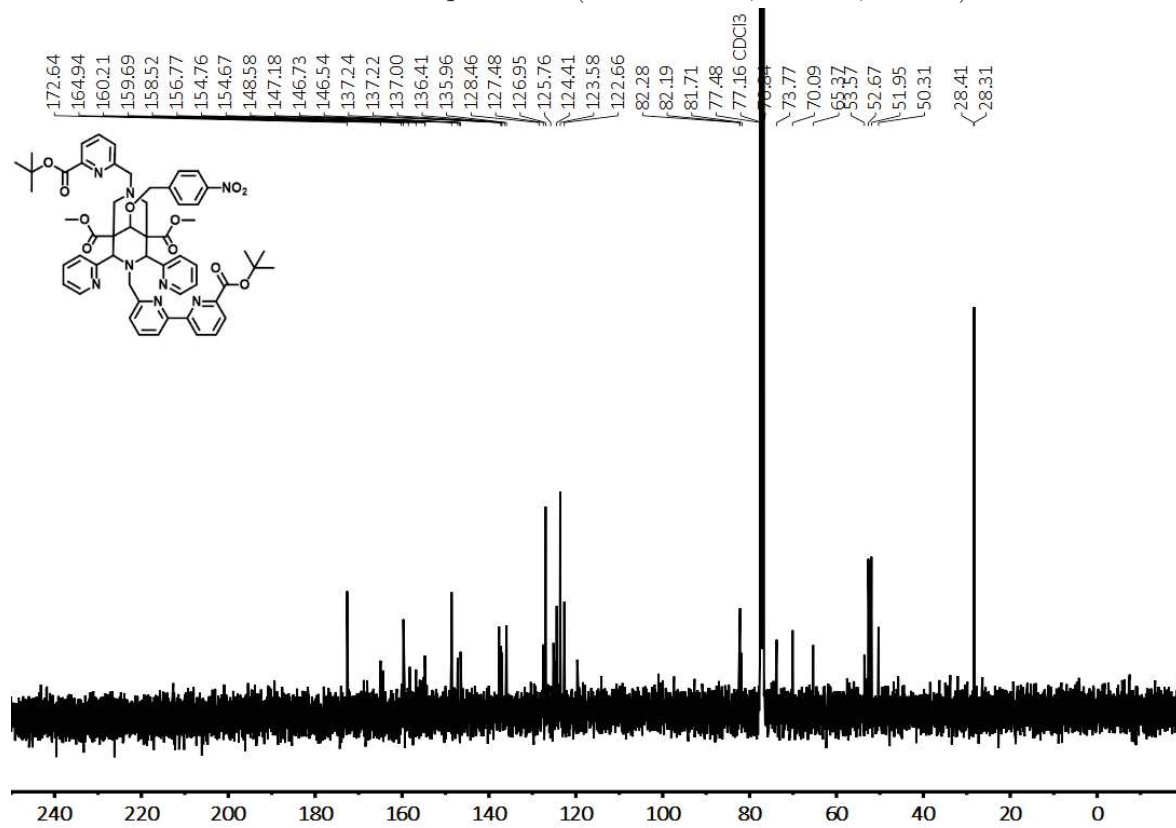
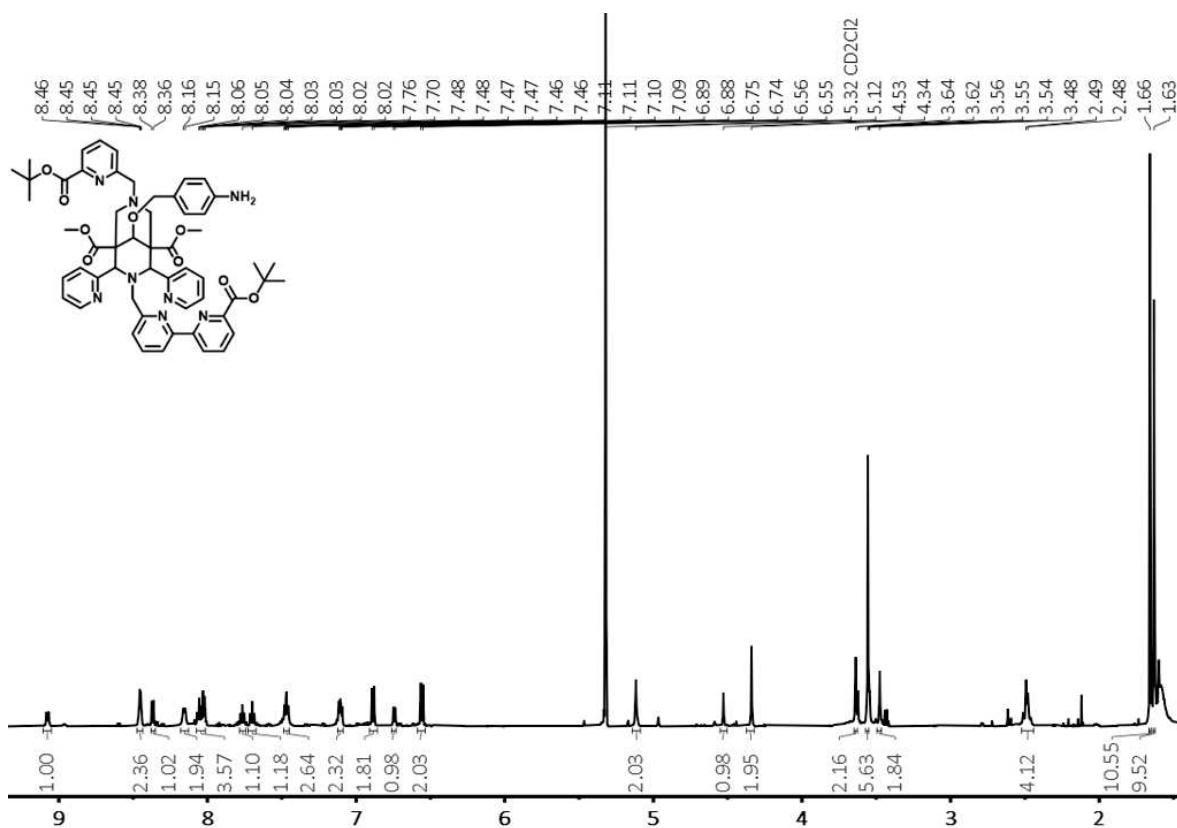
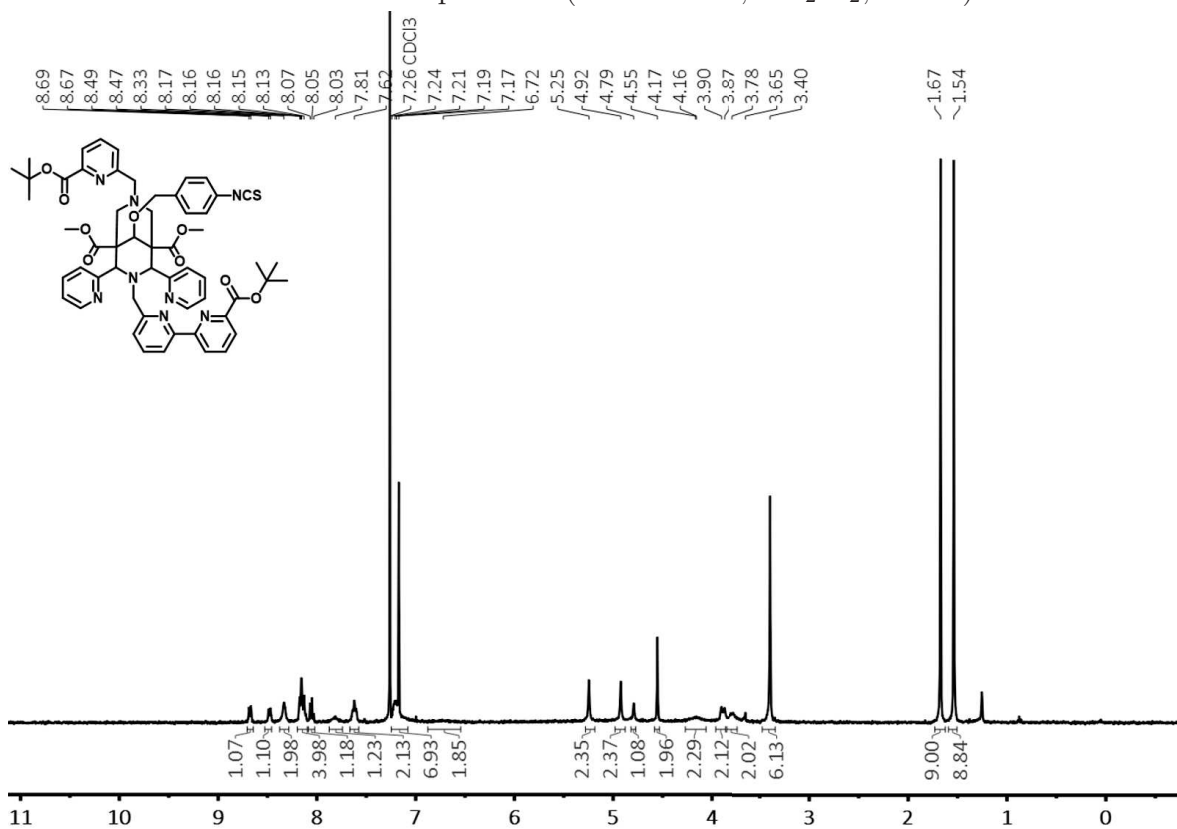


Abb. A.16: ¹³C-NMR-Spektrum (100.55 MHz, CDCl₃, 295 K) von 46.

Abb. A.17: ¹H-NMR-Spektrum (600.13 MHz, CD₂Cl₂, 295 K) von 47.Abb. A.18: ¹H-NMR-Spektrum (399.89 MHz, CDCl₃, 295 K) von 48.

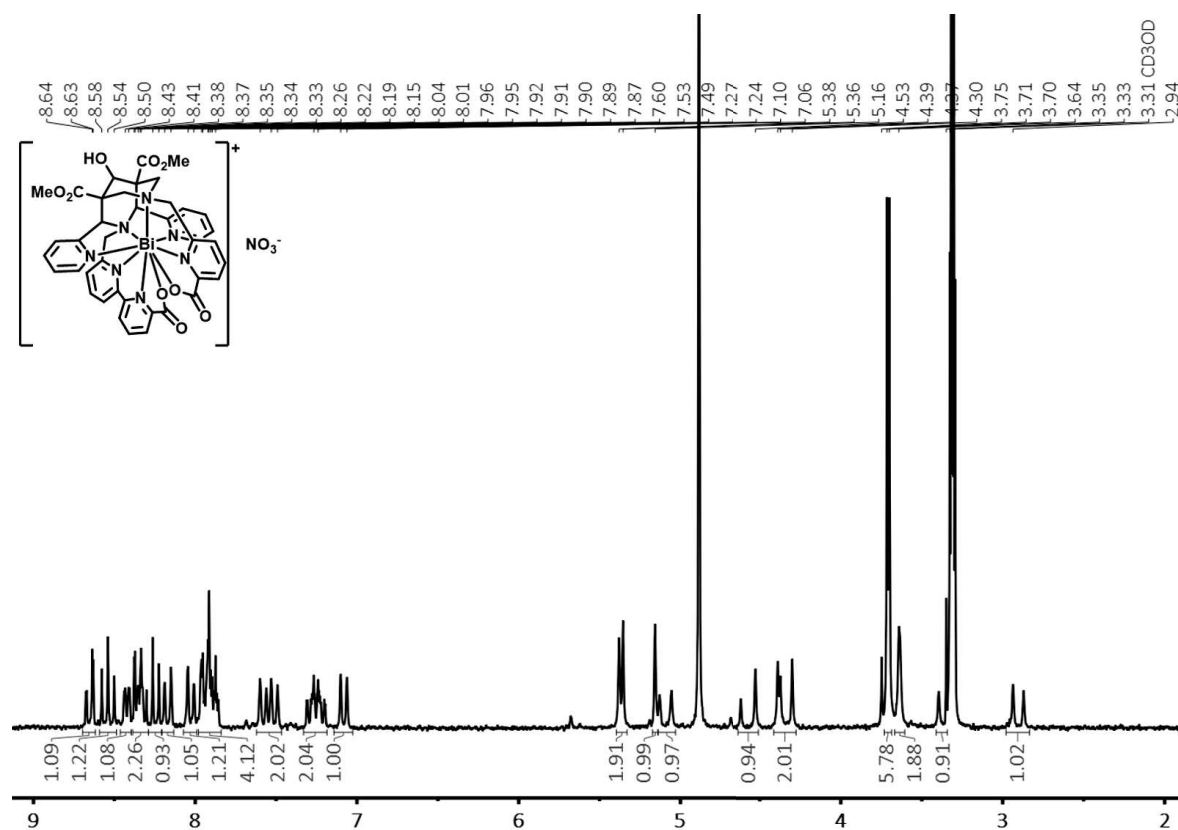


Abb. A.19: 1H -NMR-Spektrum (200.18 MHz, CD_3OD , 300 K) von $[BiL^1]NO_3$.

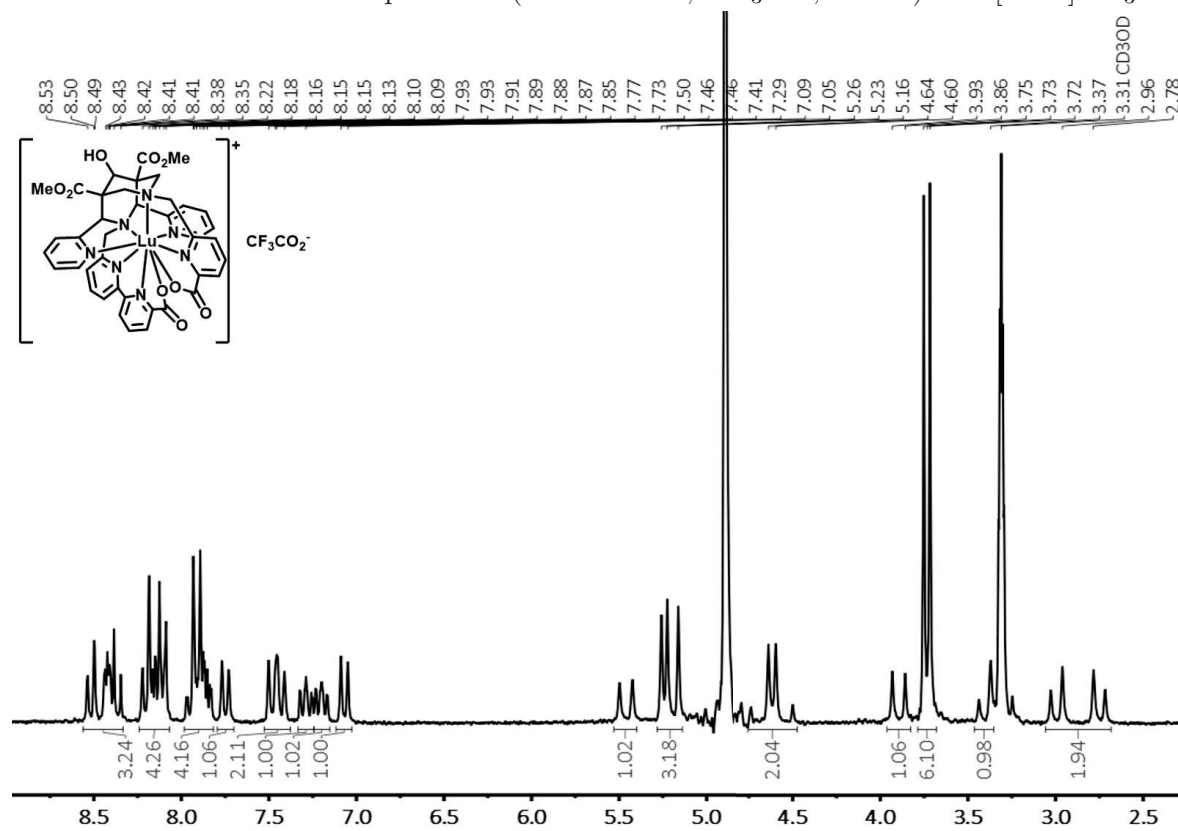
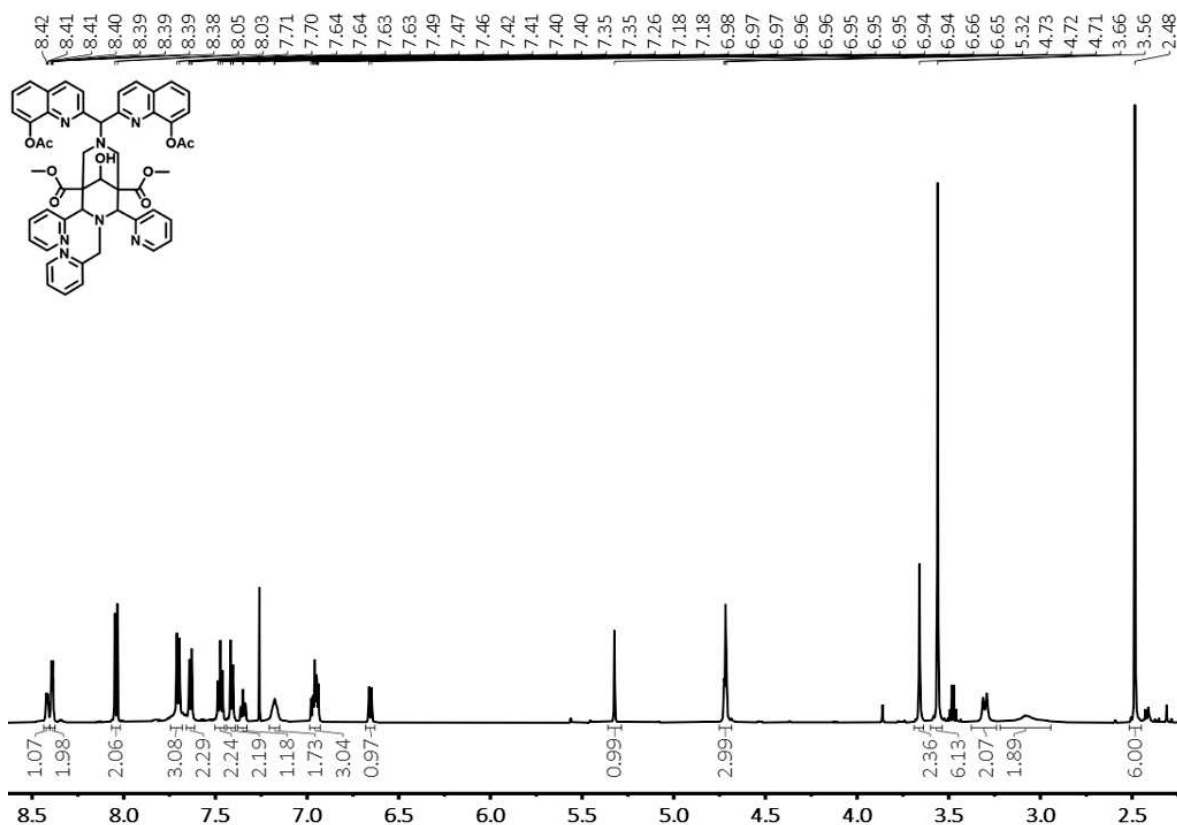
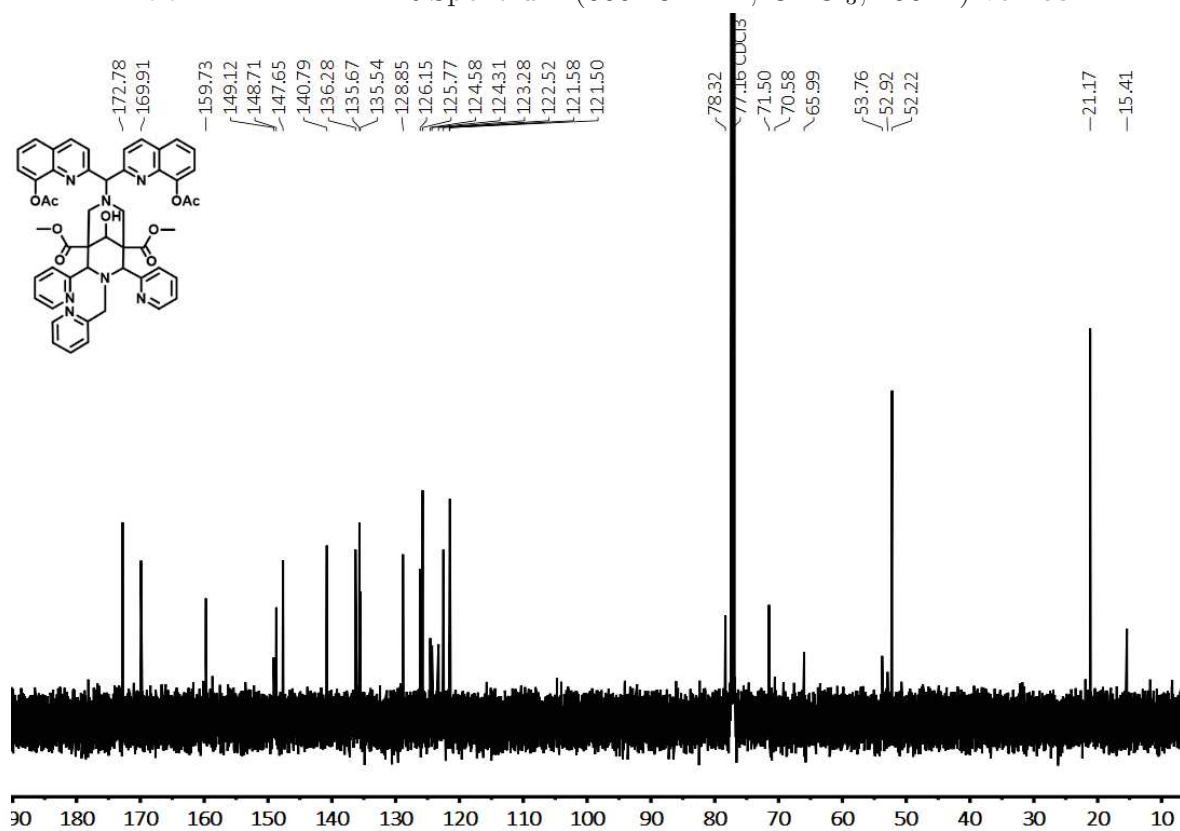


Abb. A.20: 1H -NMR-Spektrum (200.18 MHz, CD_3OD , 300 K) von $[LuL^1]CF_3CO_2$.

Abb. A.21: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (600.13 MHz, CDCl_3 , 295 K) von 38.Abb. A.22: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (150.91 MHz, CDCl_3 , 295 K) von 38.

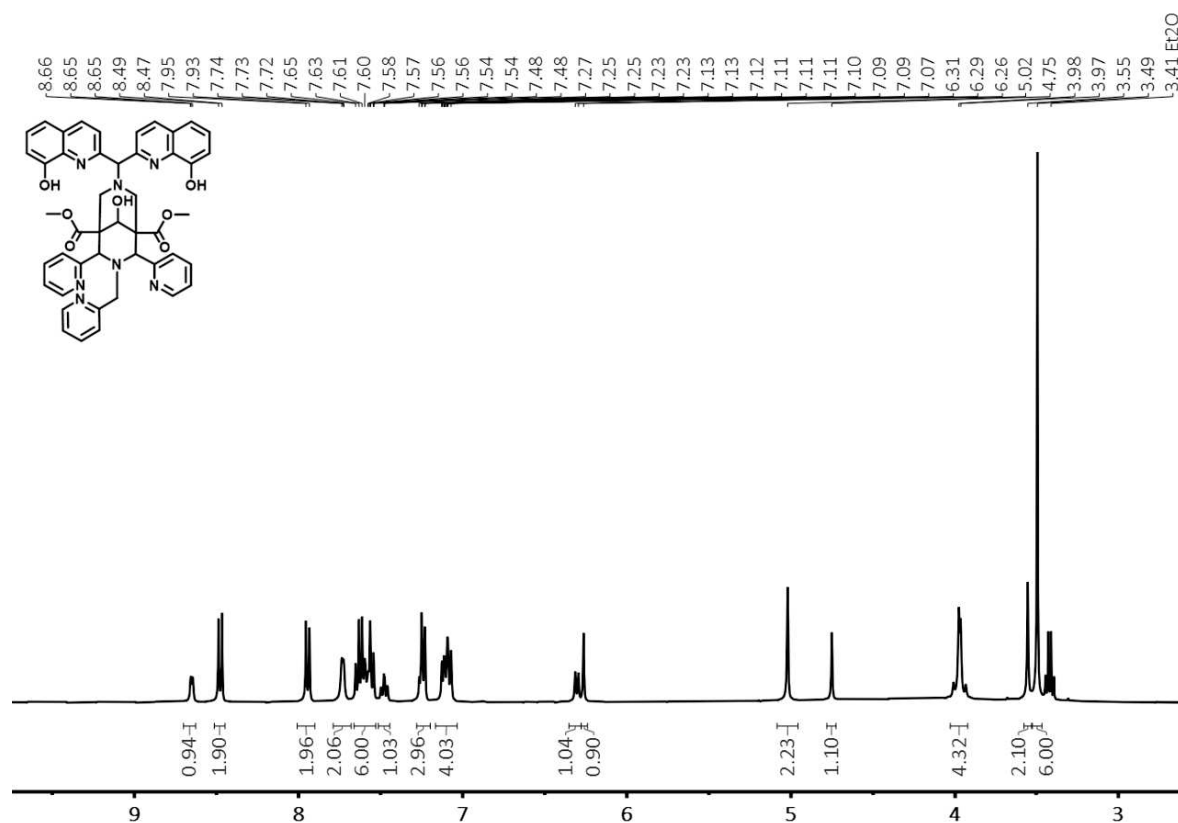


Abb. A.23: ¹H-NMR-Spektrum (399.89 MHz, CD₃CN, 295 K) von **L²**.

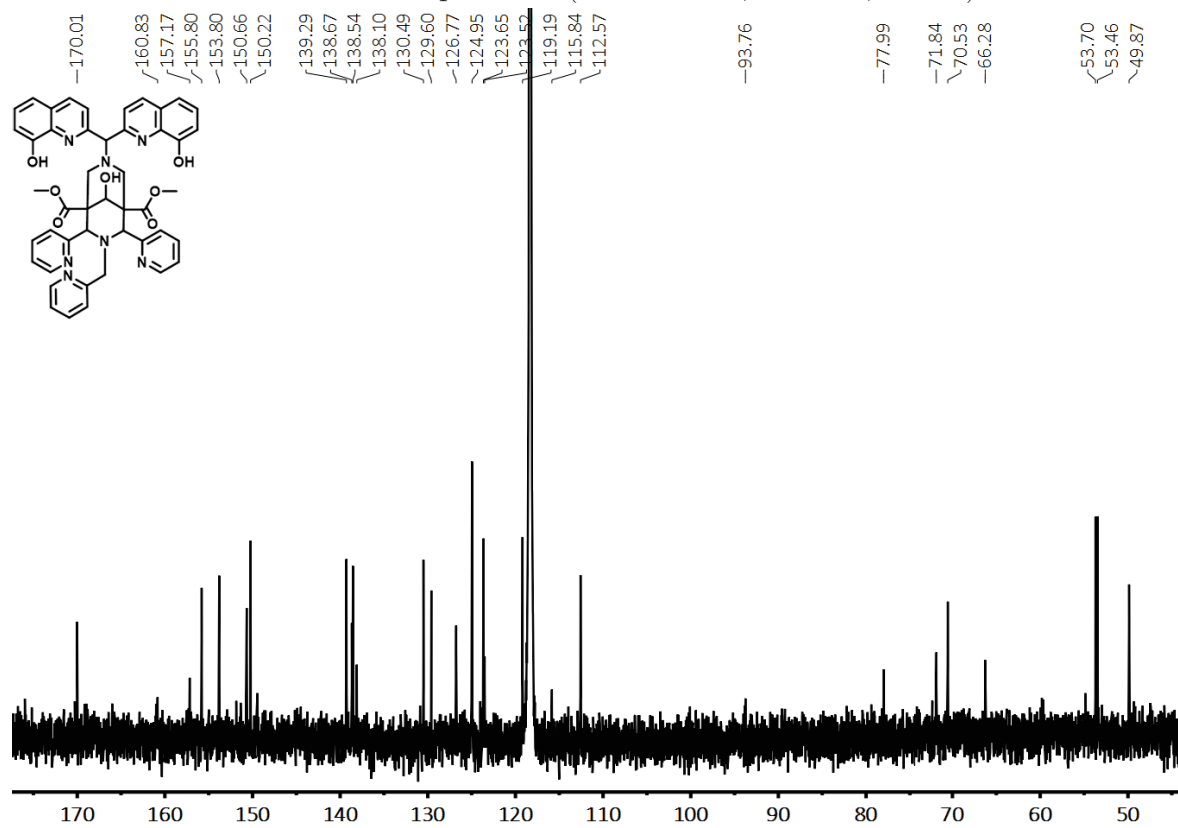
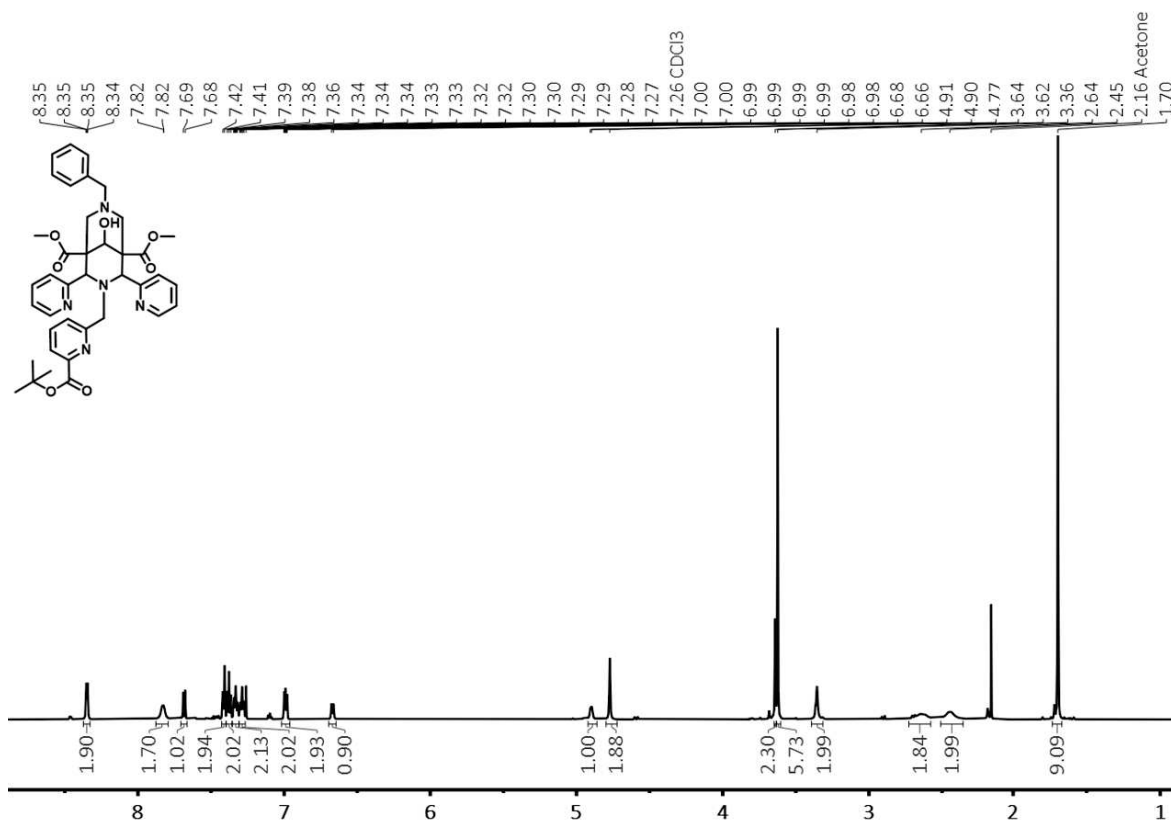
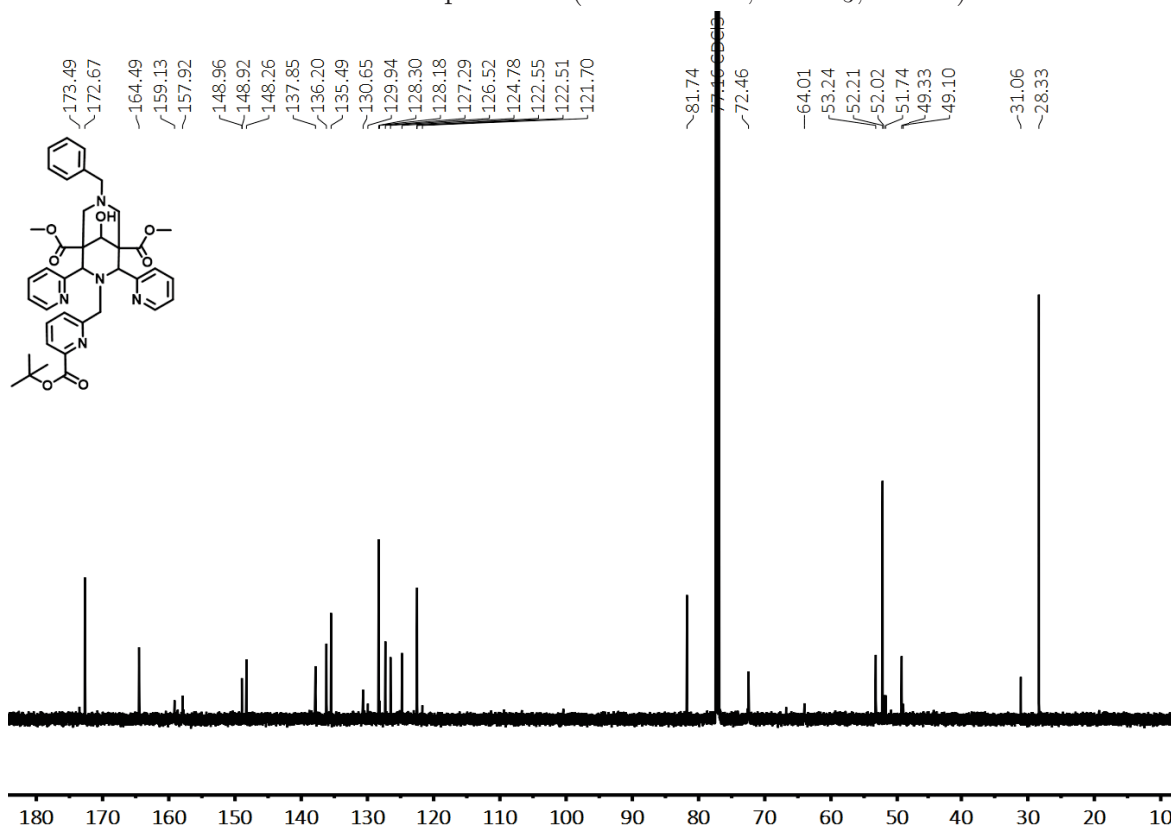


Abb. A.24: ¹³C-NMR-Spektrum (100.55 MHz, CD₃CN, 295 K) von **L²**.

Abb. A.25: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (600.13 MHz, CDCl_3 , 295 K) von 40.Abb. A.26: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (150.91 MHz, CDCl_3 , 295 K) von 40.

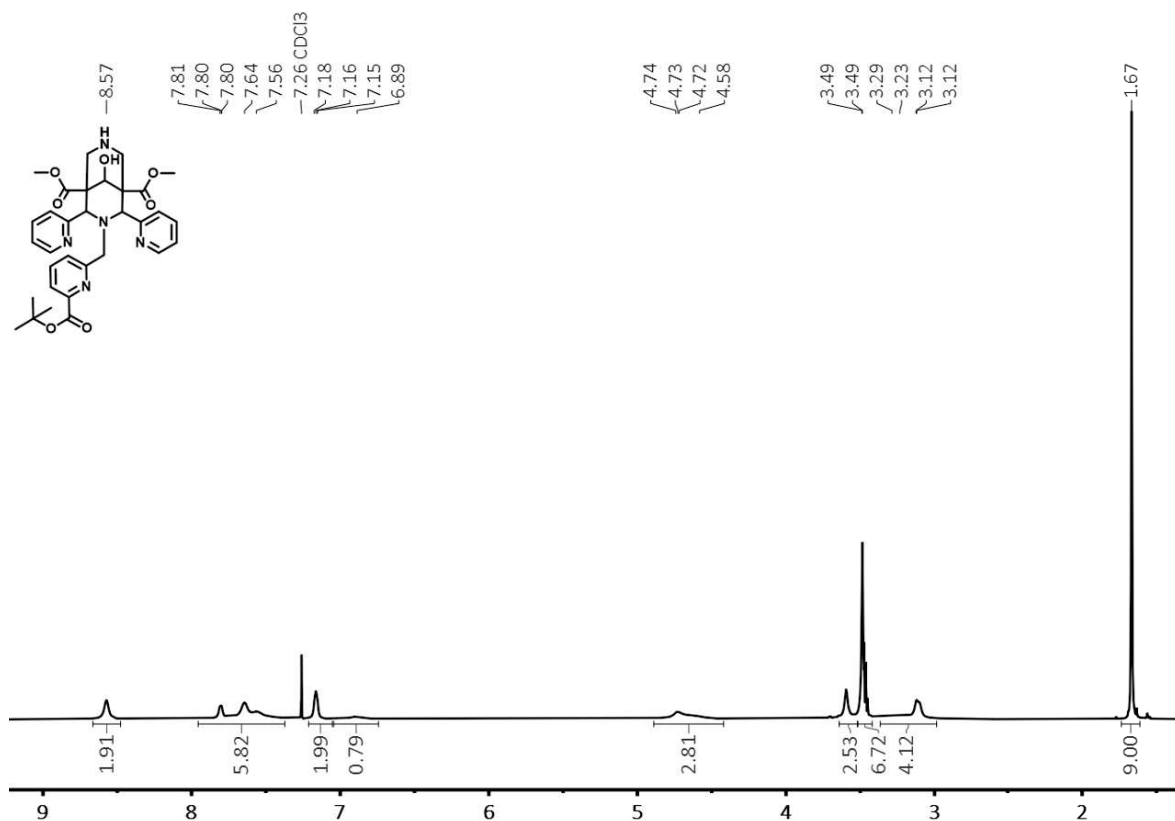


Abb. A.27: ¹H-NMR-Spektrum (600.13 MHz, CDCl₃, 295 K) von 41.

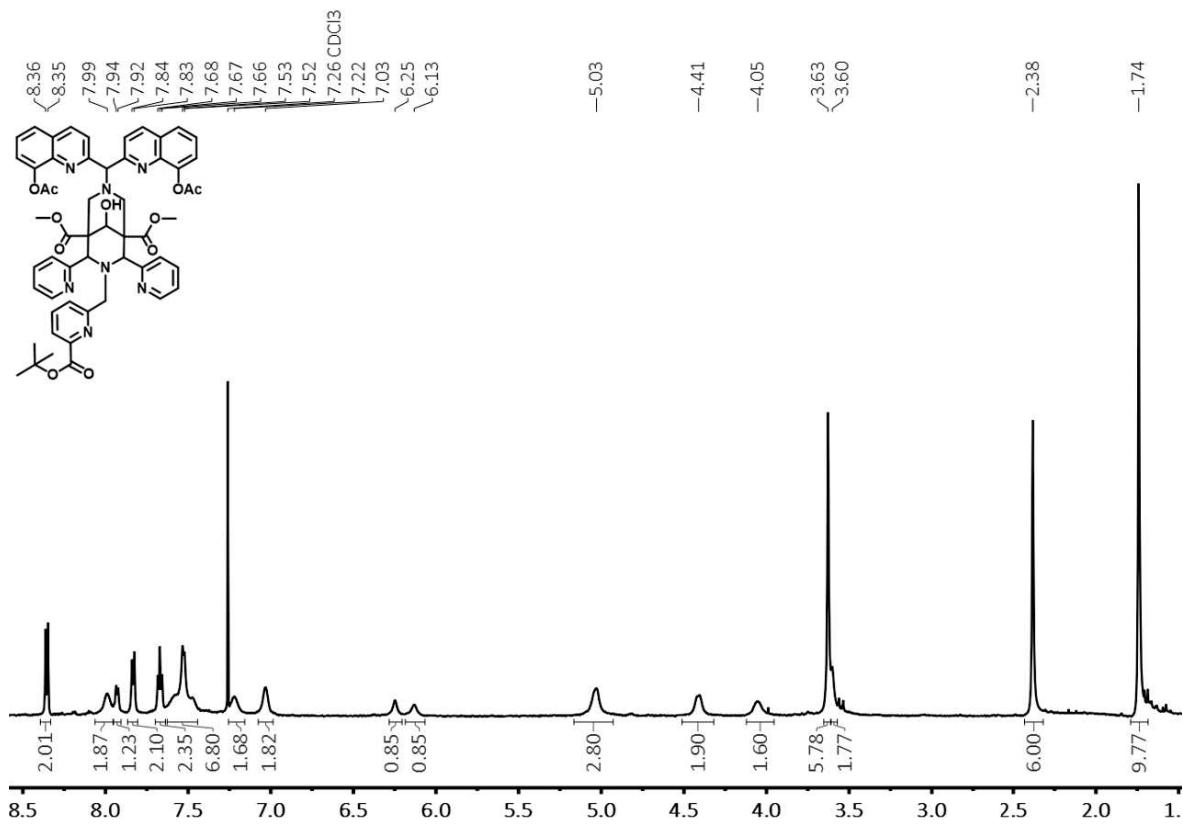
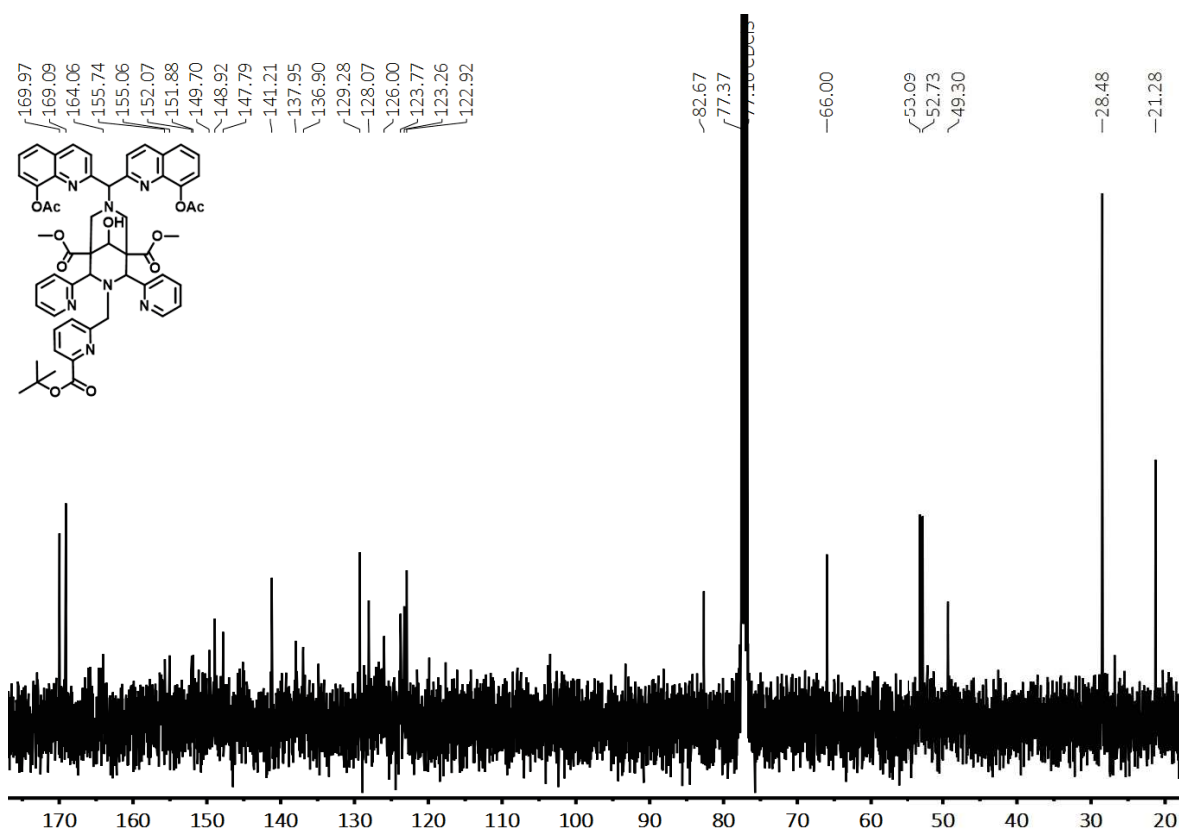
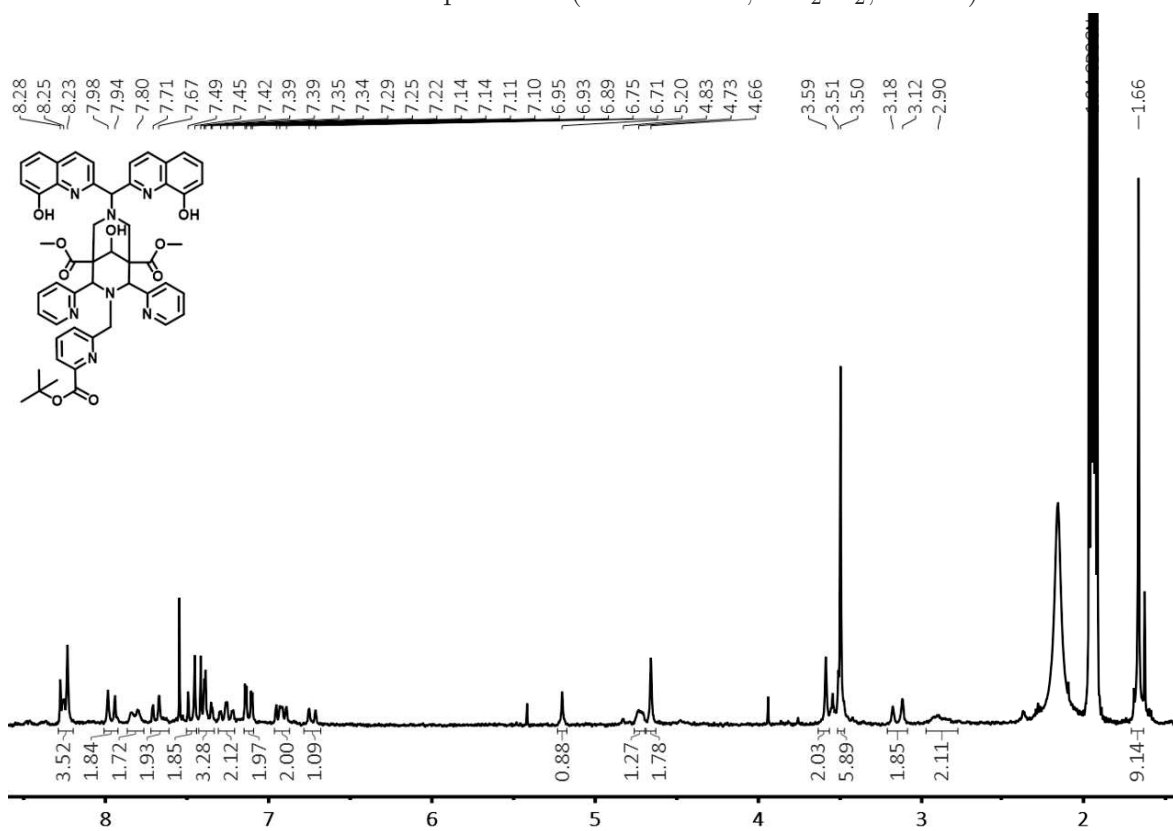


Abb. A.28: ¹H-NMR-Spektrum (600.13 MHz, CD₂Cl₂, 295 K) von 42.

Abb. A.29: ^{13}C -NMR-Spektrum (150.91 MHz, CD_2Cl_2 , 295 K) von 42.Abb. A.30: ^1H -NMR-Spektrum (200.18 MHz, CD_3CN , 300 K) von 43.

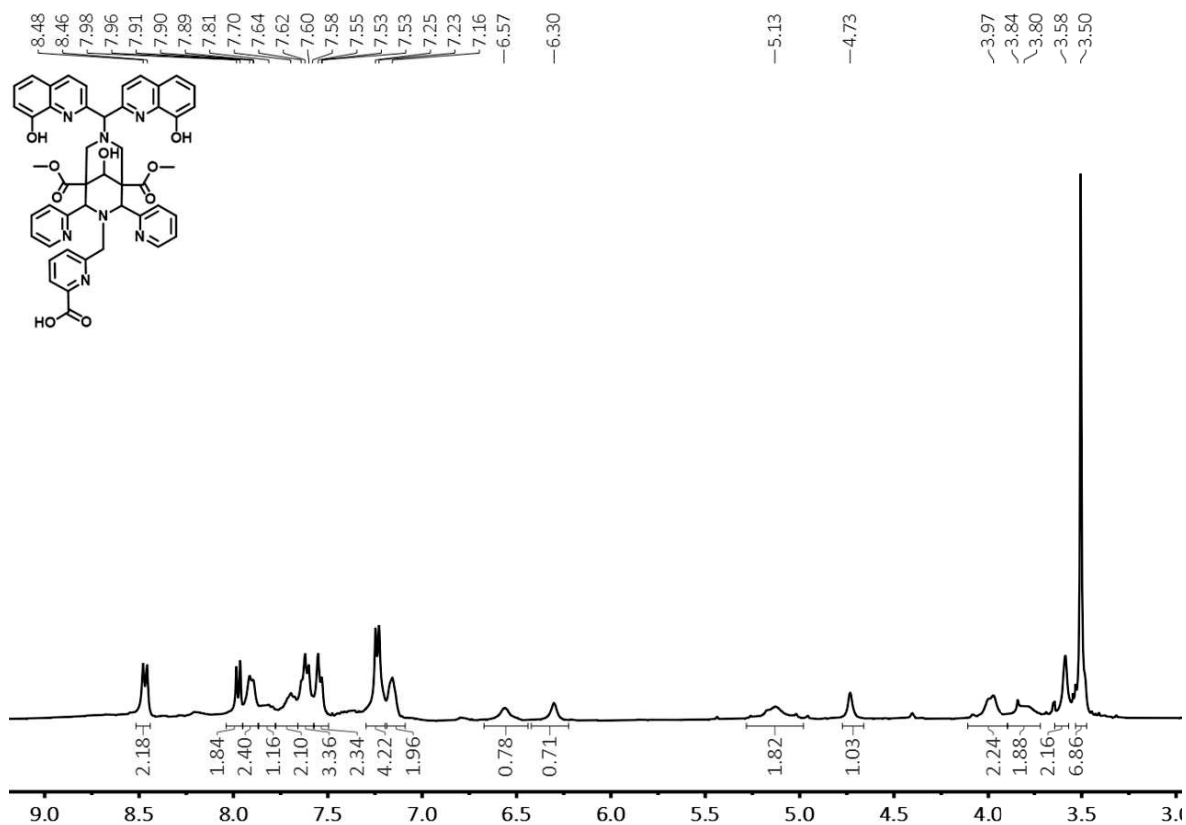


Abb. A.31: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (399.89 MHz, CD_3CN , 295 K) von L^3 .

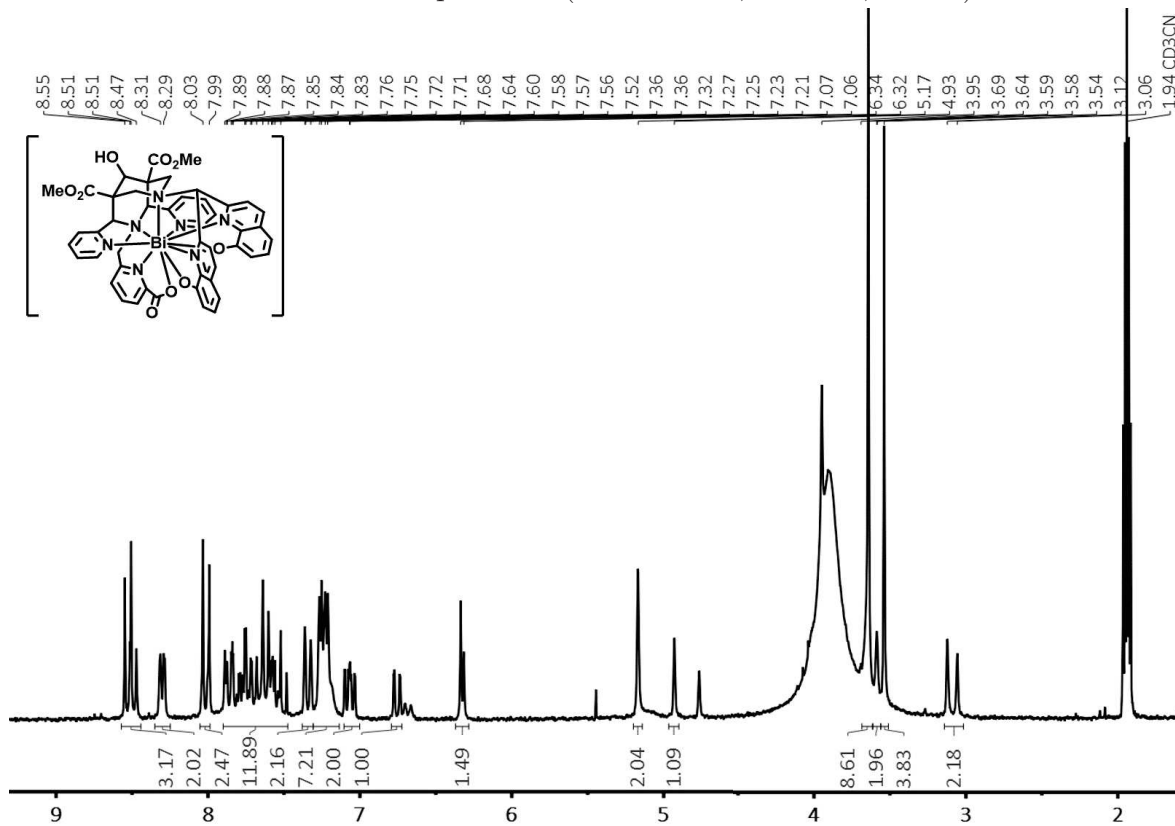


Abb. A.32: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (200.18 MHz, CD_3CN , 300 K) von $[\text{Bi}L^3]$.

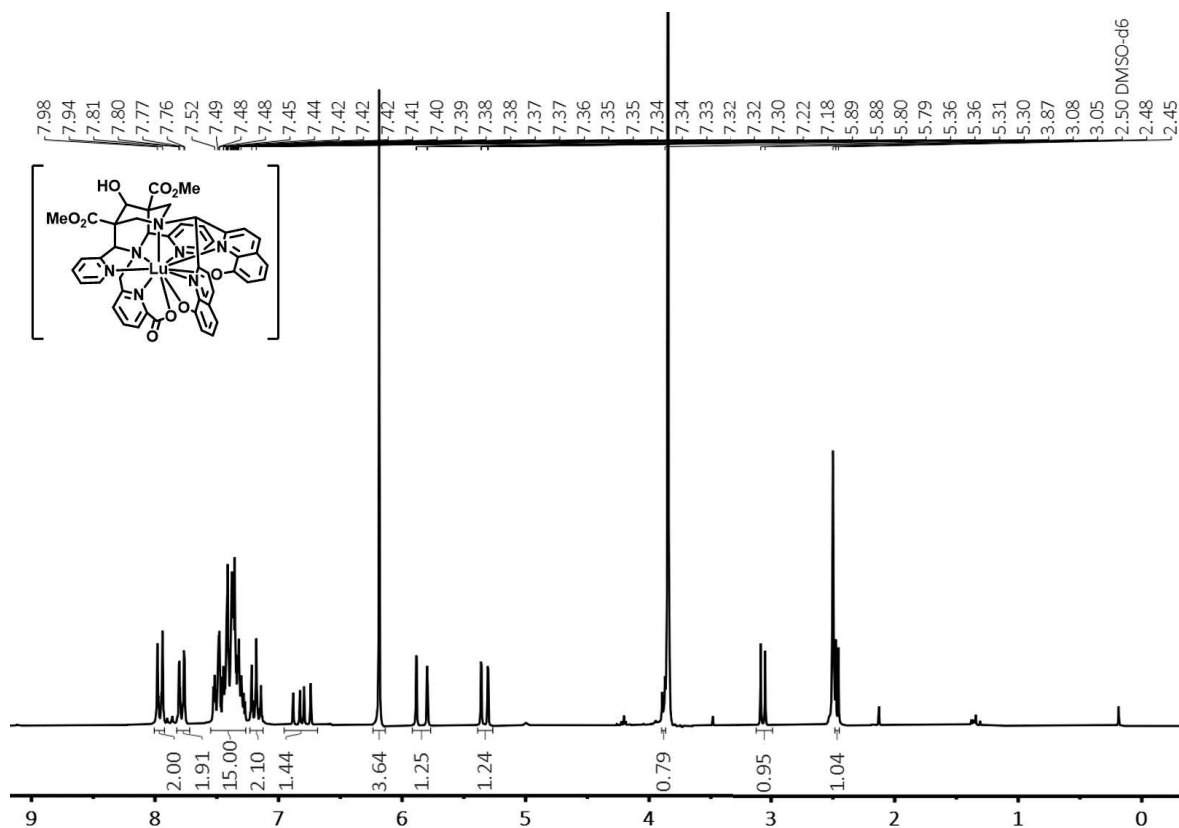


Abb. A.33: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (200.18 MHz, DMSO- d_6 , 300 K) von $[\text{LuL}^3]$.

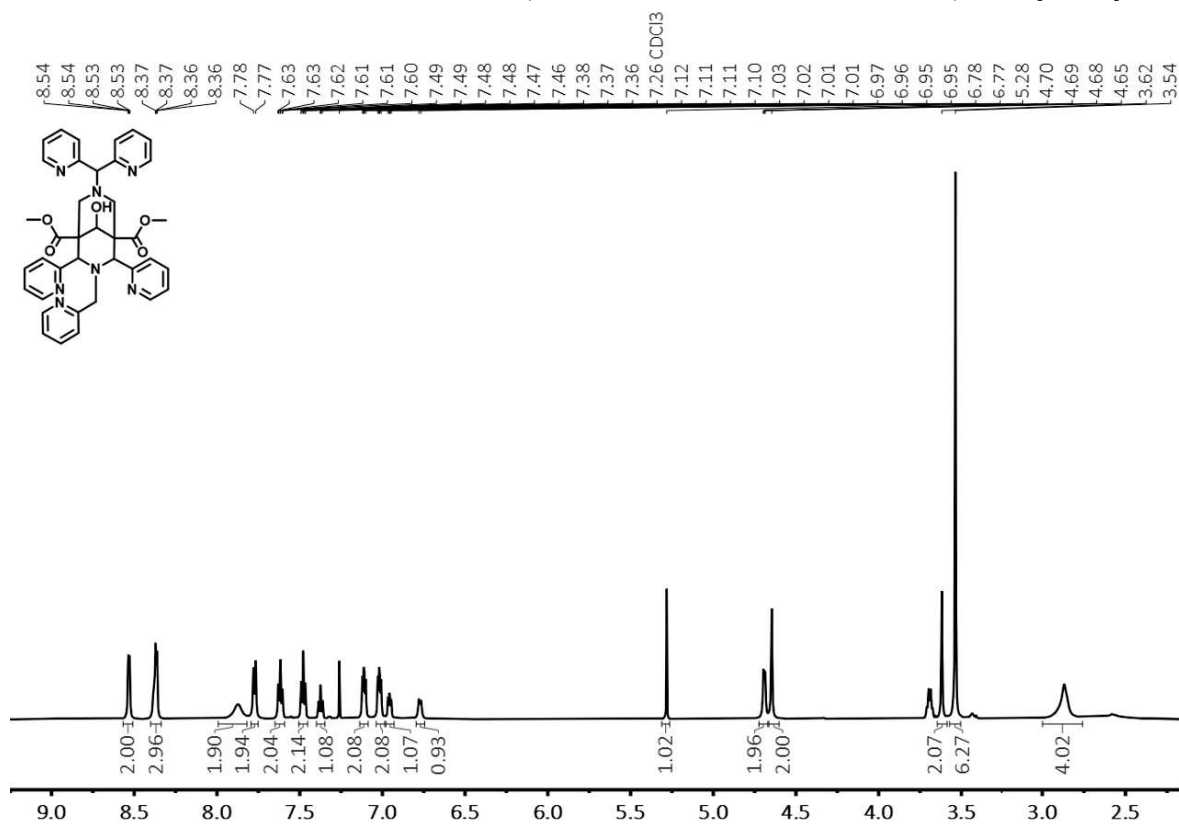


Abb. A.34: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (600.13 MHz, CDCl_3 , 295 K) von L^4 .

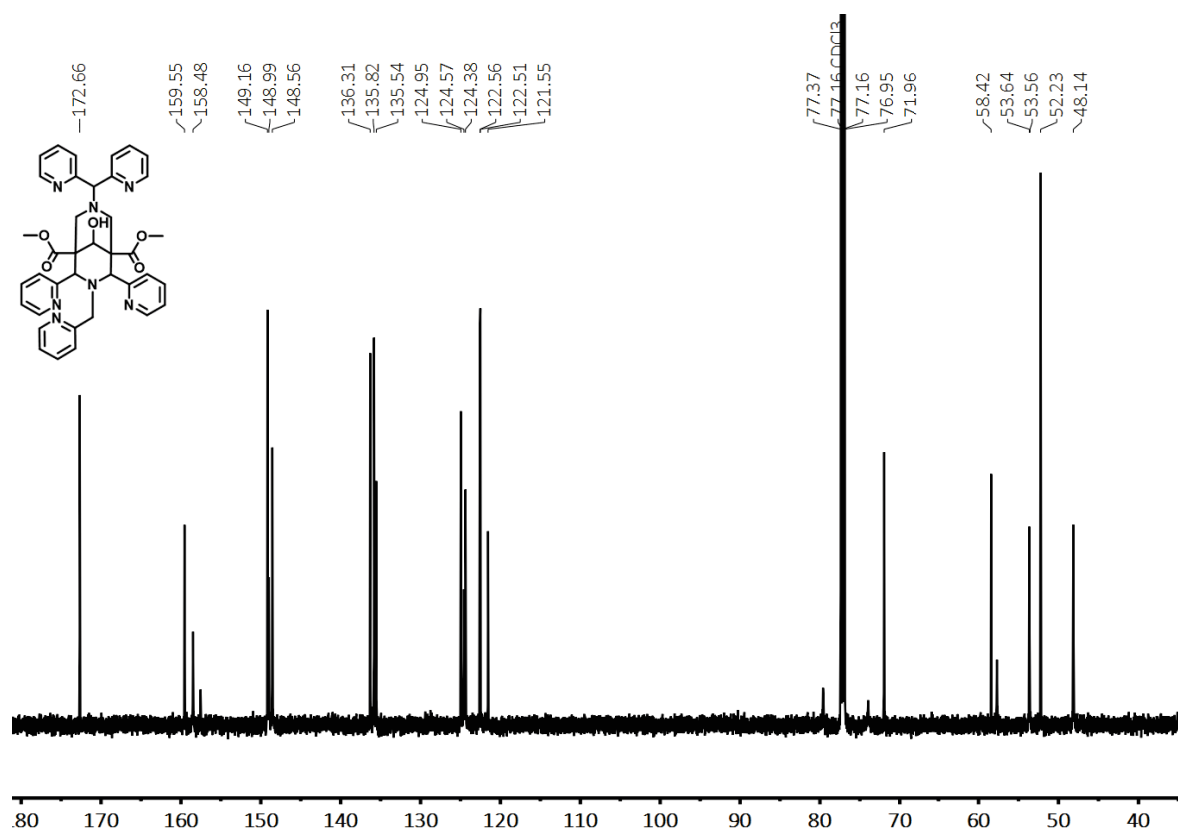


Abb. A.35: ^{13}C -NMR-Spektrum (150.91 MHz, CDCl_3 , 295 K) von L^4 .

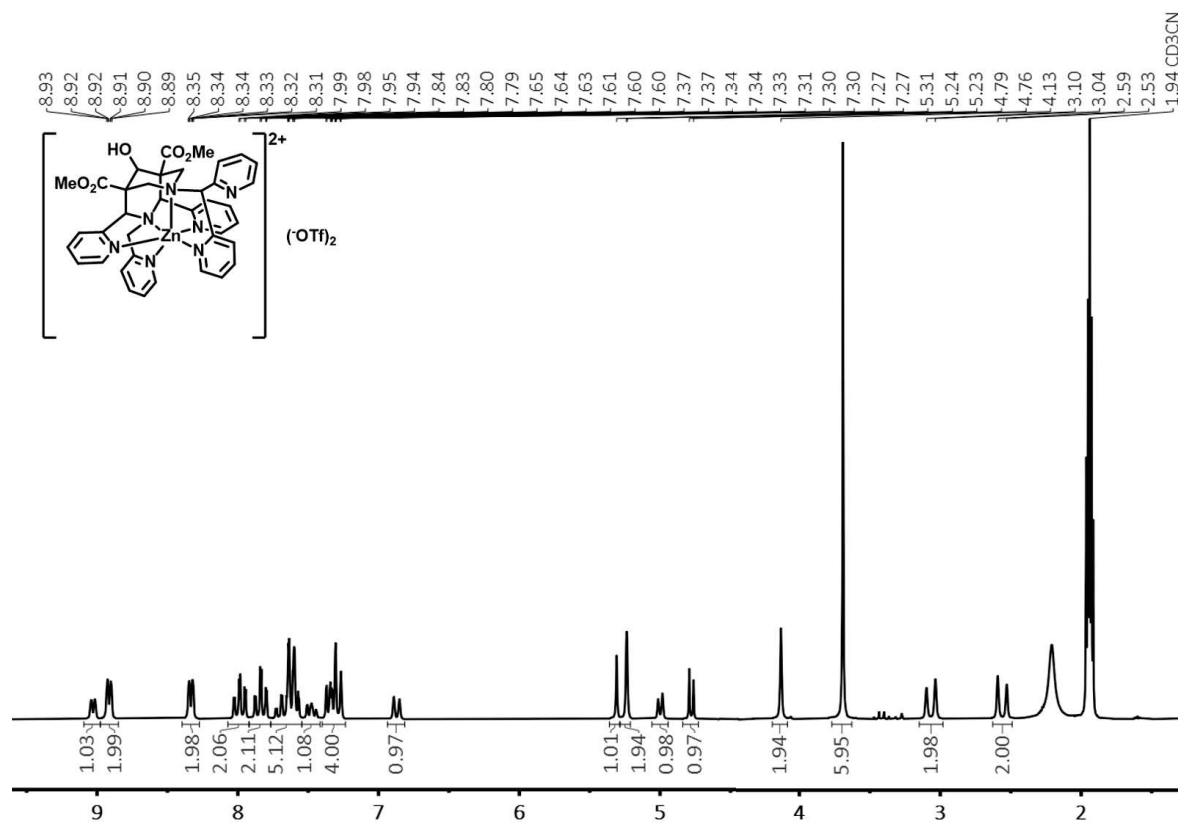


Abb. A.36: ^1H -NMR-Spektrum (200.18 MHz, CD_3CN , 300 K) von $[\text{ZnL}^4](\text{OTf})_2$.

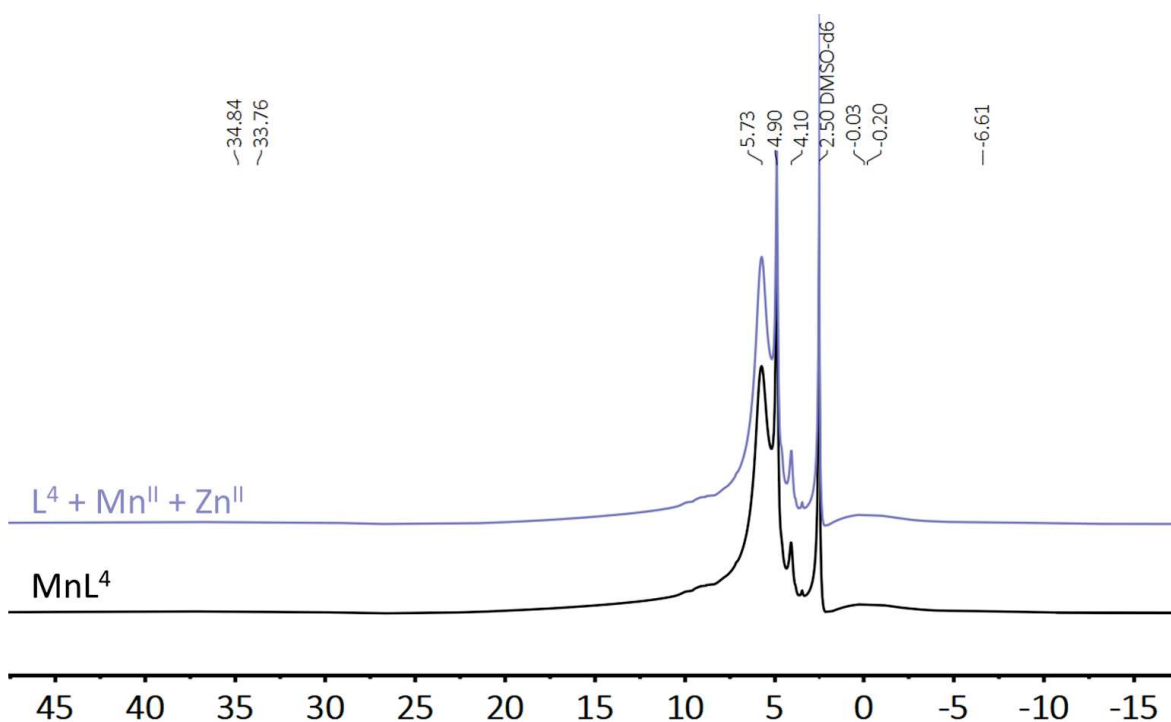


Abb. A.37: Para- ^1H -NMR-Spektrum (600 MHz, 295 K, DMSO- d_6) von L^4 in Anwesenheit von äquivalenten Mengen Mn^{II} und Zn^{II} (blau) und von $[\text{Mn}(\text{OTf})\text{L}^4]\text{OTf}$ (schwarz).

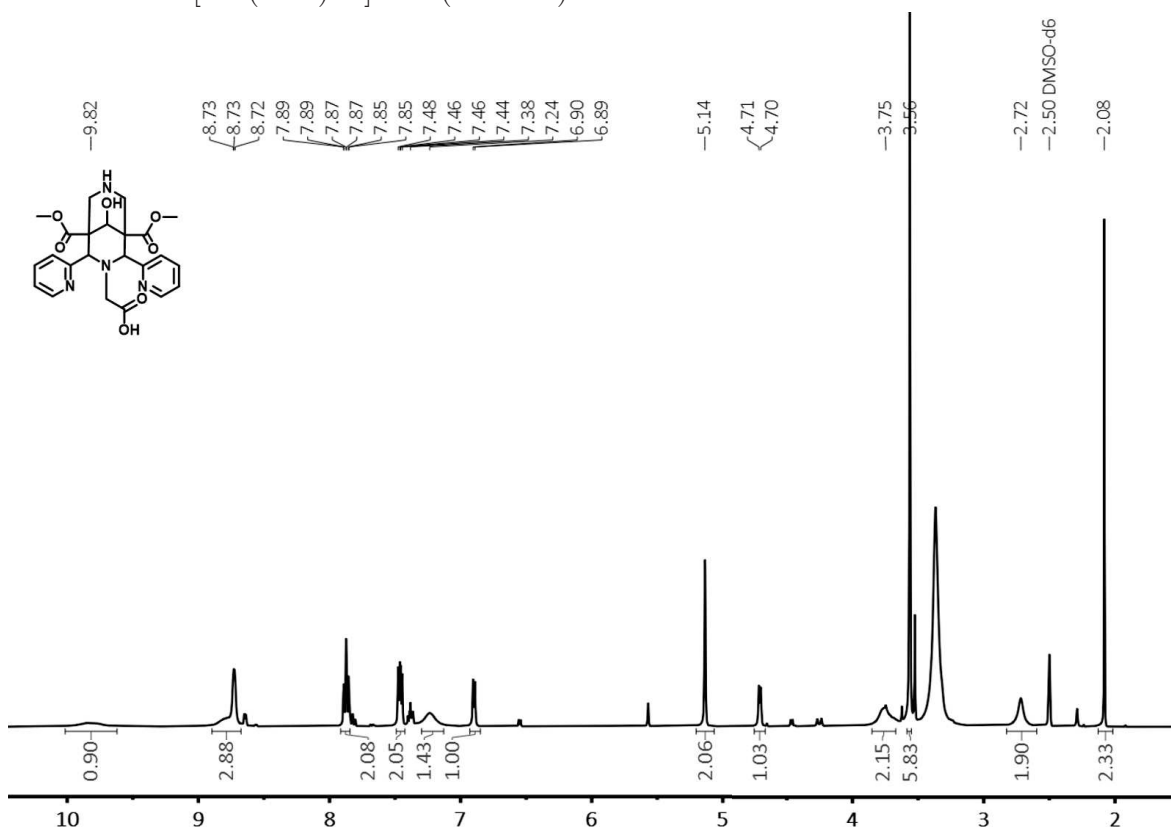


Abb. A.38: ^1H -NMR-Spektrum (399.89 MHz, DMSO- d_6 , 295 K) von **59**.

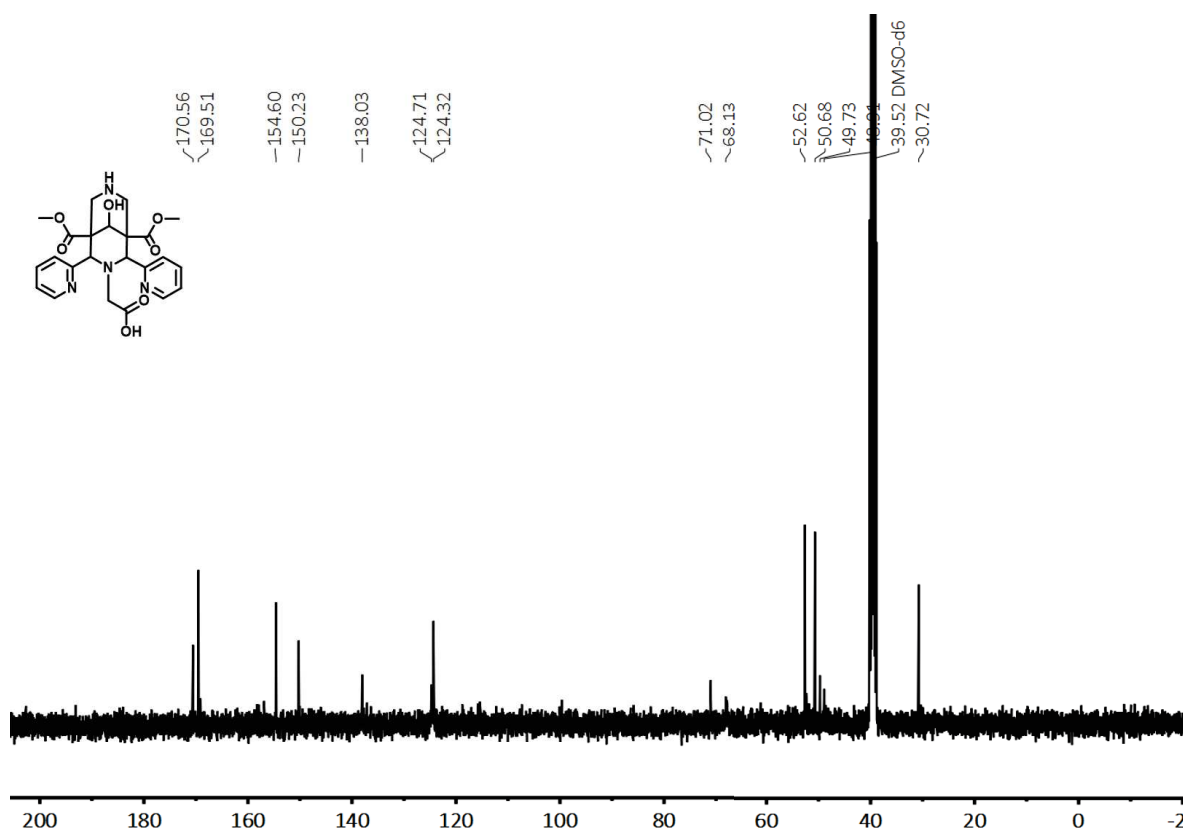


Abb. A.39: ^{13}C -NMR-Spektrum (100.55 MHz, DMSO-d₆, 295 K) von **59**.

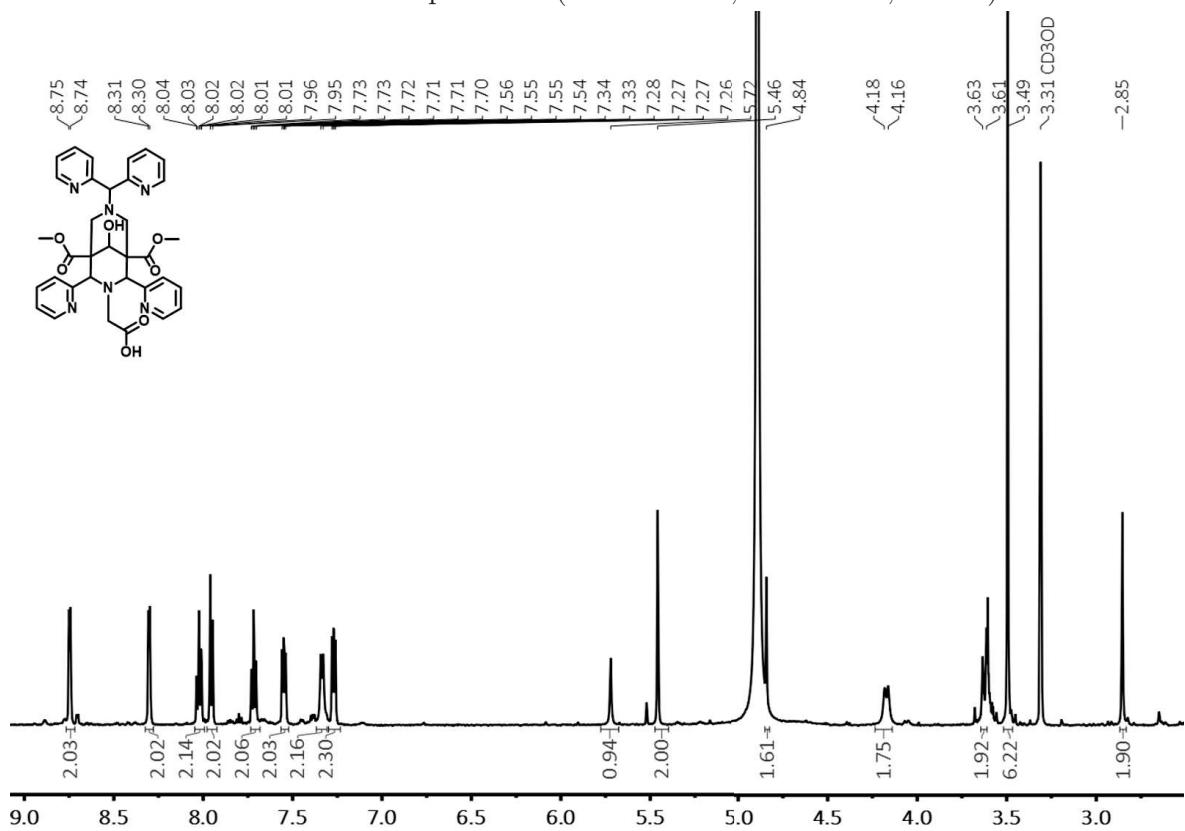


Abb. A.40: ^1H -NMR-Spektrum (600.13 MHz, CD₃OD, 295 K) von **L⁵**.

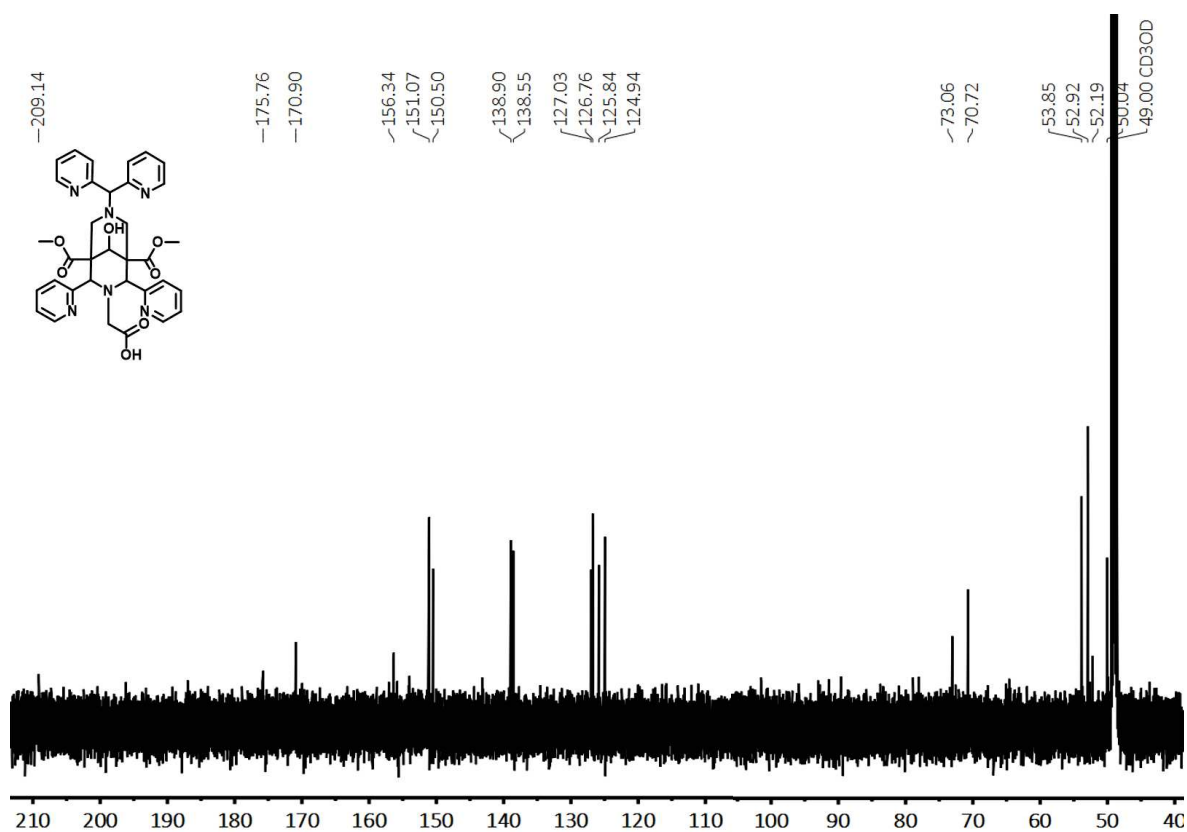


Abb. A.41: ¹³C-NMR-Spektrum (150.91 MHz, CD₃OD, 295 K) von **L⁵**.

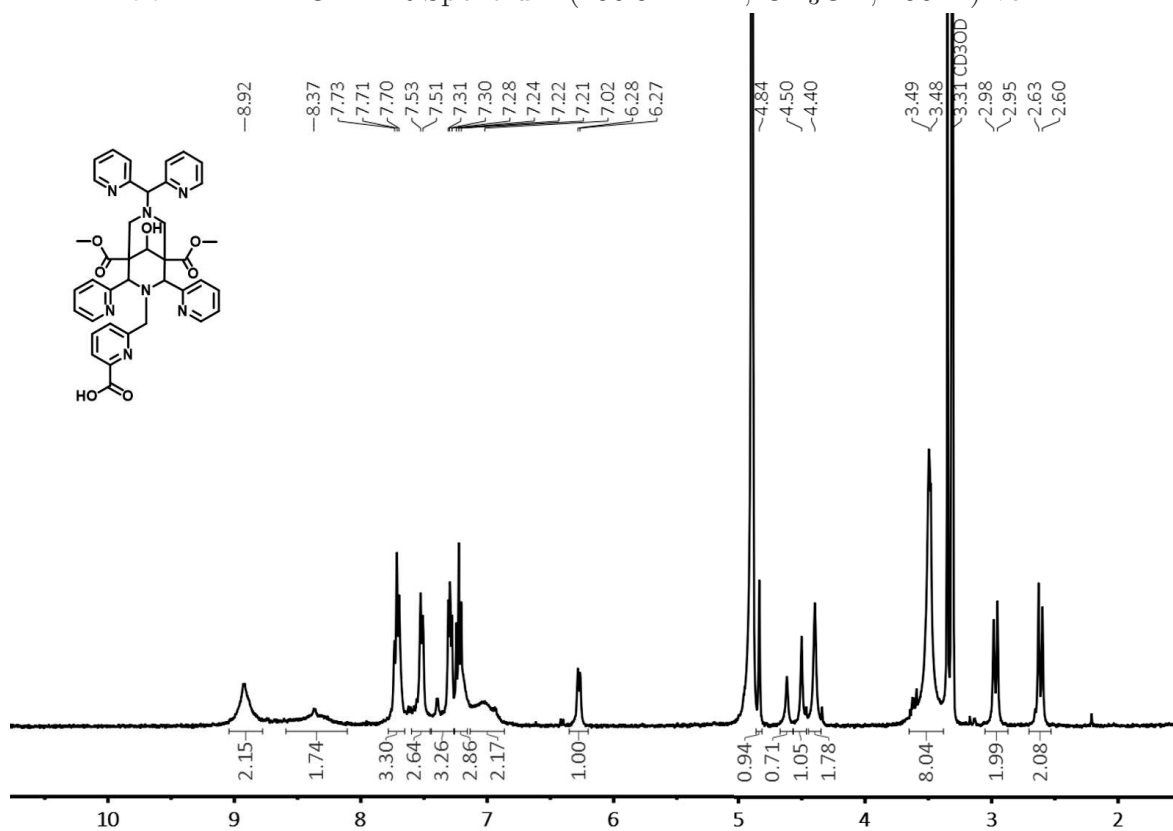


Abb. A.42: ¹H-NMR-Spektrum (399.89 MHz, CD₃OD, 295 K) von **L⁶**.

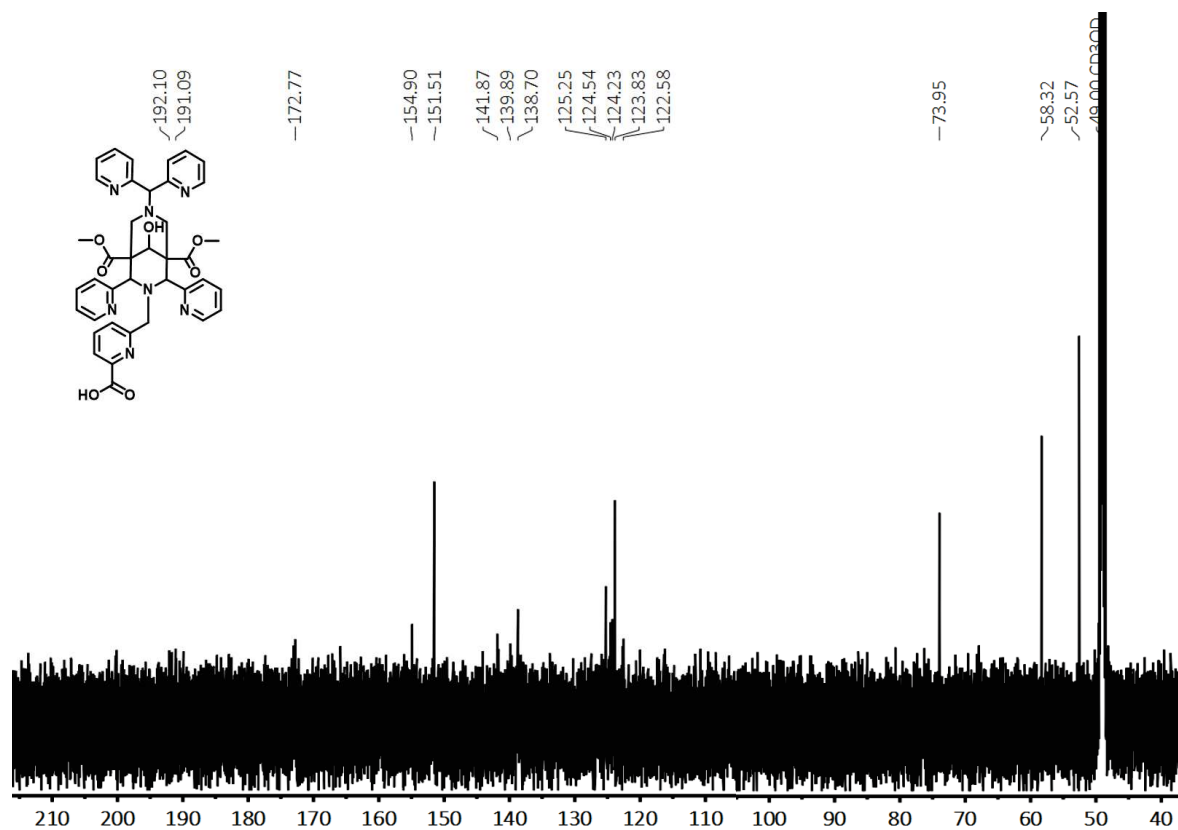


Abb. A.43: ^{13}C -NMR-Spektrum (150.91 MHz, CD₃OD, 295 K) von L^6 .

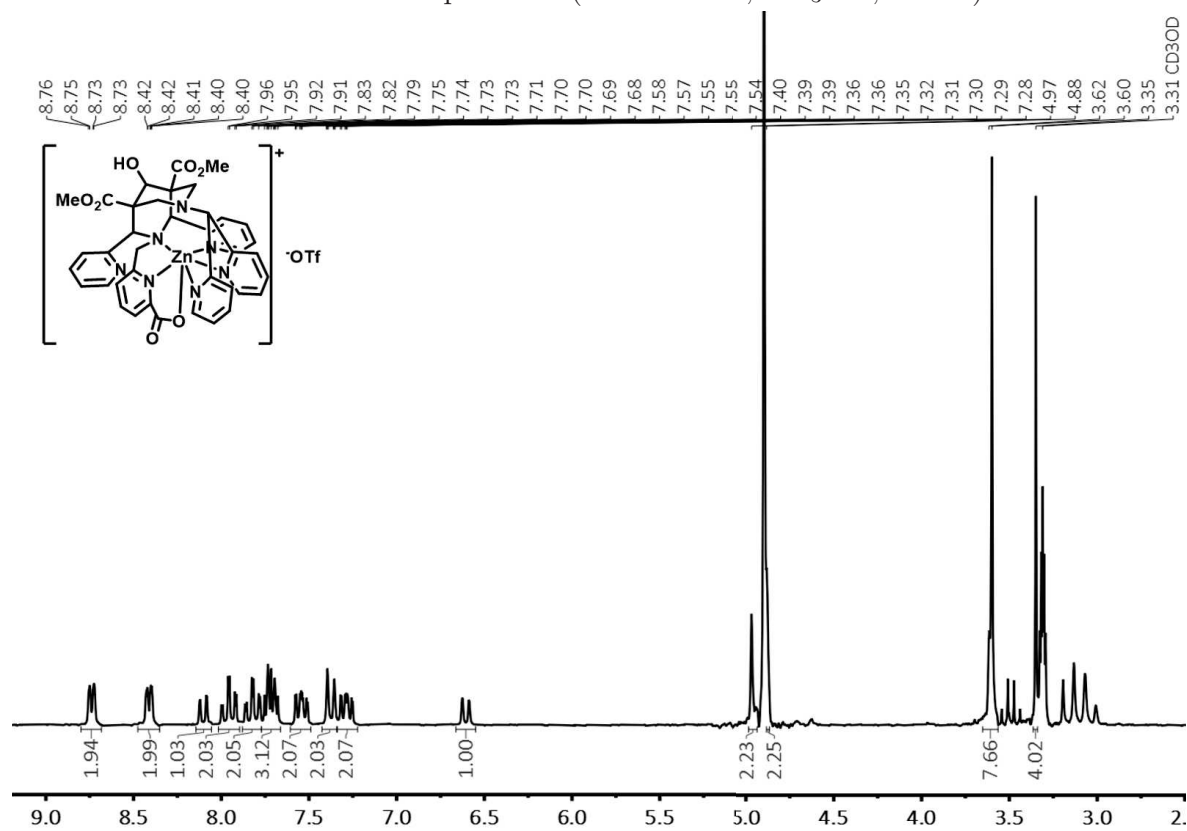


Abb. A.44: ^1H -NMR-Spektrum (200.18 MHz, CD₃OD, 300 K) von $[\text{ZnL}^6]\text{OTf}$.

Anhang B: Massenspektren

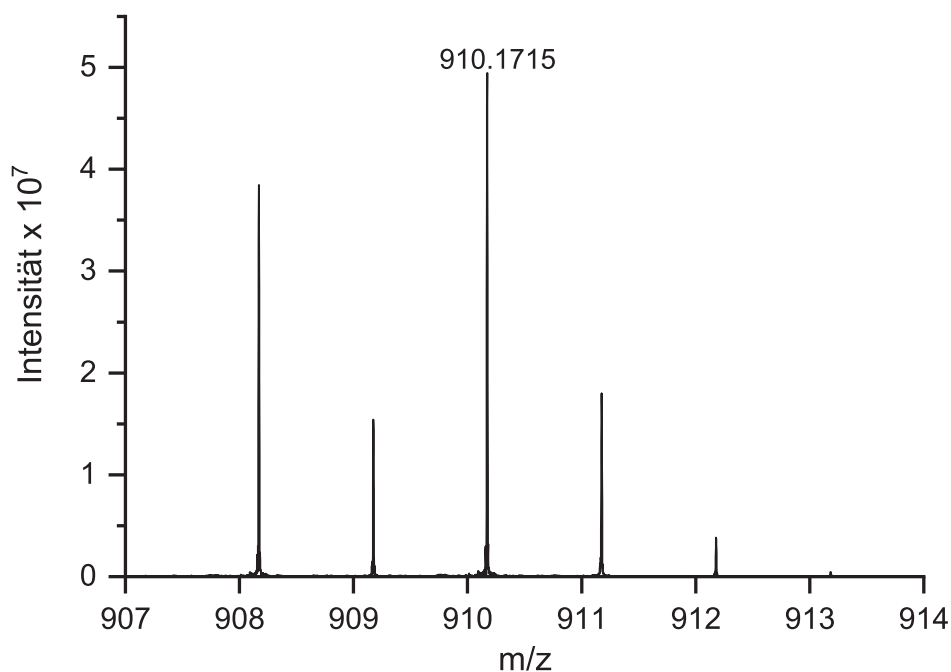


Abb. A.45: HR-MS (ESI pos. $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$) Spektrum von $[\text{EuL}^1]\text{CF}_3\text{CO}_2$ und detektierte Produkt-Signale.

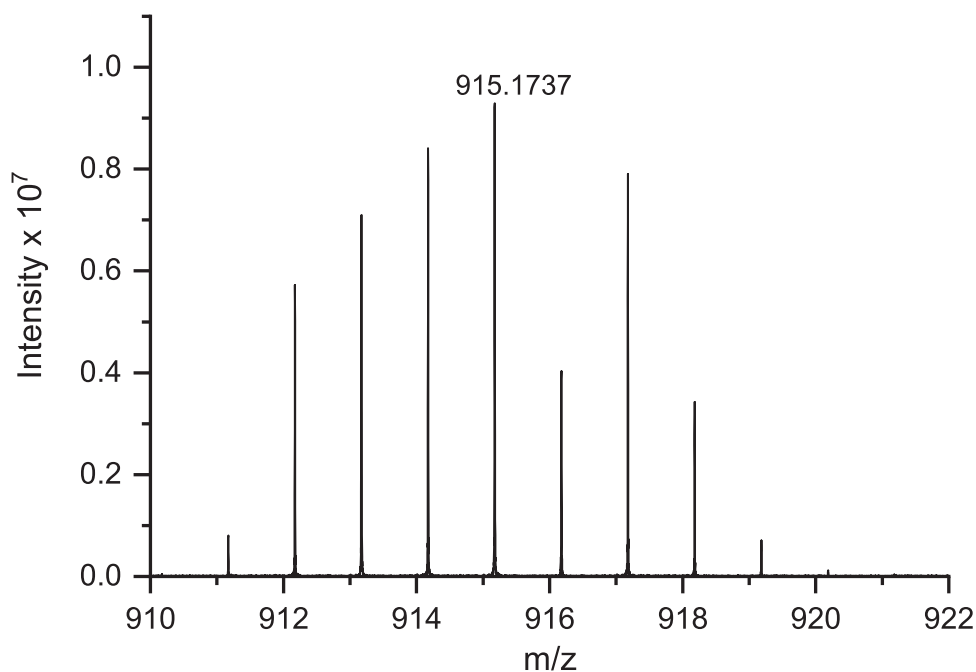


Abb. A.46: HR-MS (ESI pos. $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$) Spektrum von $[\text{GdL}^1]\text{NO}_3$ und detektierte Produkt-Signale.

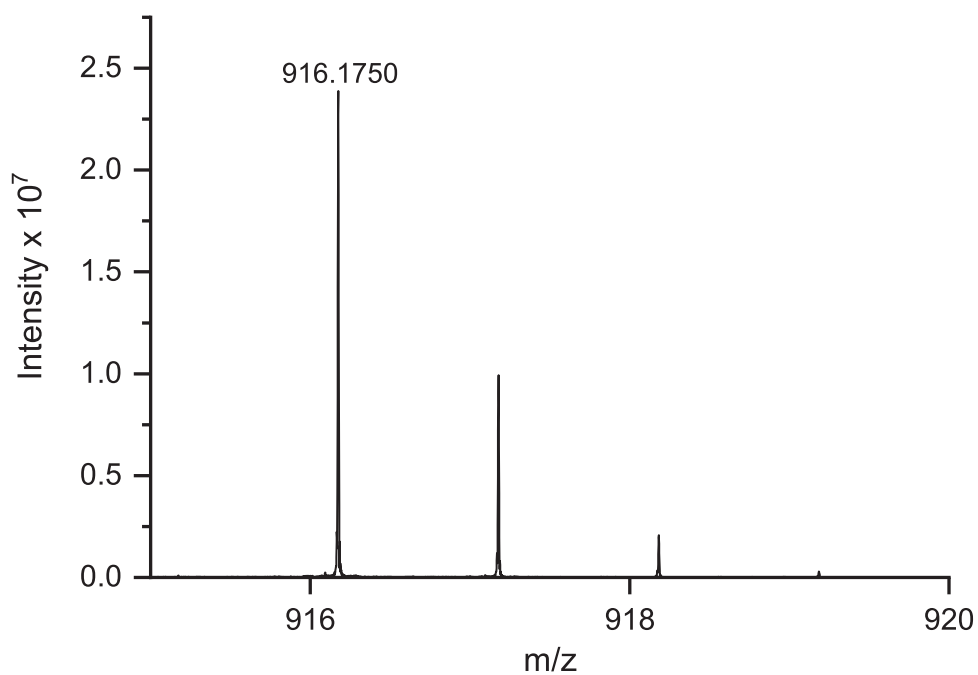


Abb. A.47: HR-MS (ESI pos. H₂O/MeOH) Spektrum von [TbL¹]NO₃ und detektierte Produkt-Signale.

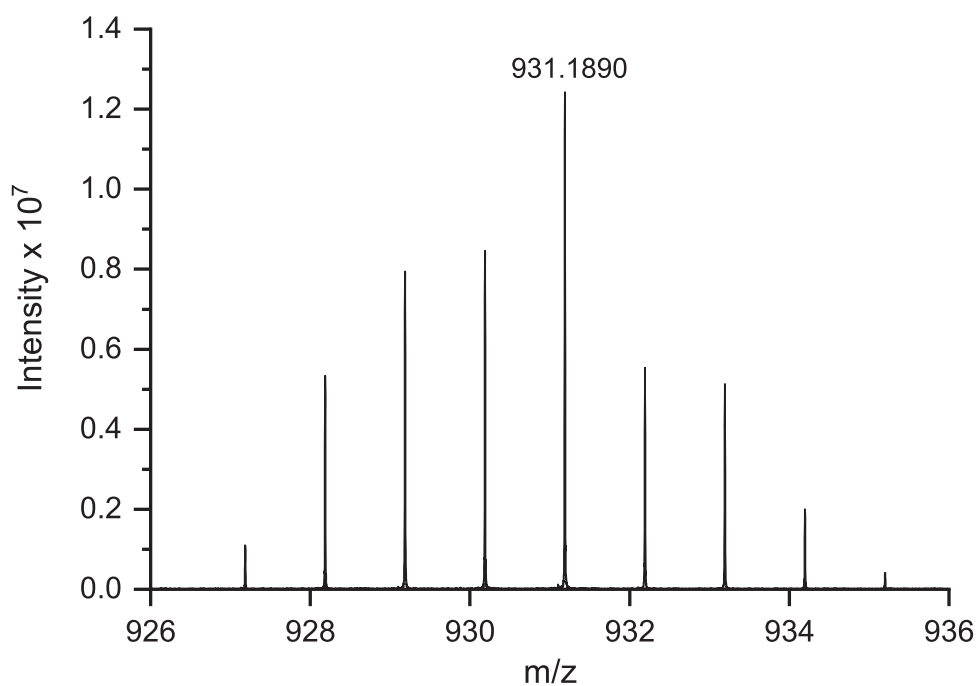


Abb. A.48: HR-MS (ESI pos. H₂O/MeOH) Spektrum von [YbL¹]NO₃ und detektierte Produkt-Signale.

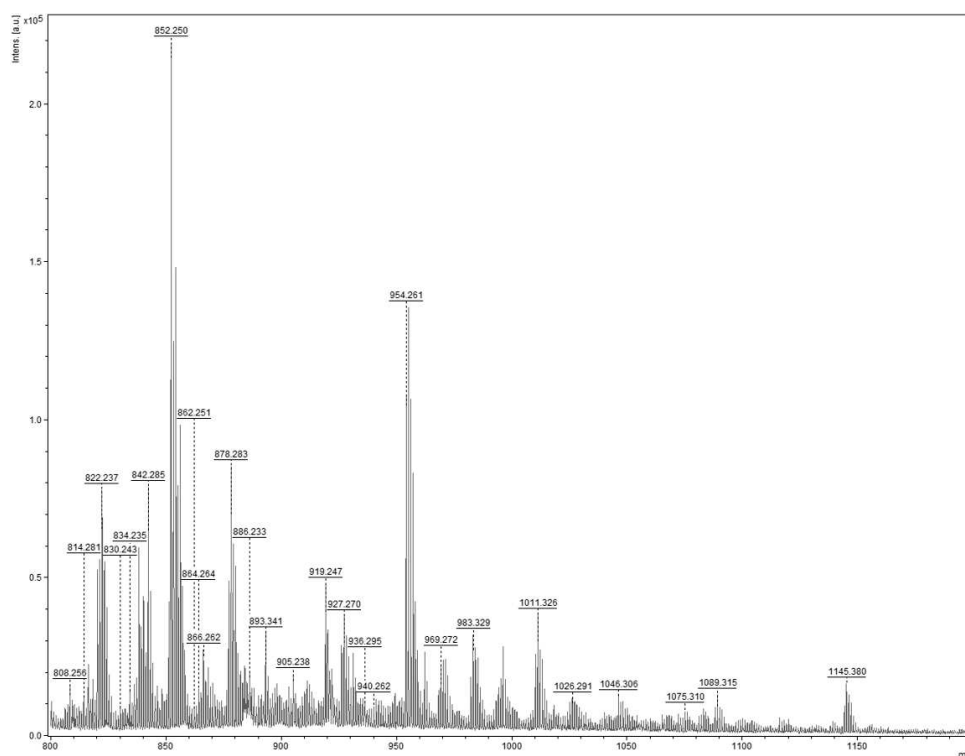


Abb. A.49: MS (MALDI-TOF pos. in HCCA Matrix) Spektrum von $[^{177}\text{Lu}]\text{LuL}^2$ in Anwesenheit von Humanserum (Signal bei $t_R = 16$ min) im Bereich 900 - 4500 und gefundene Signale.

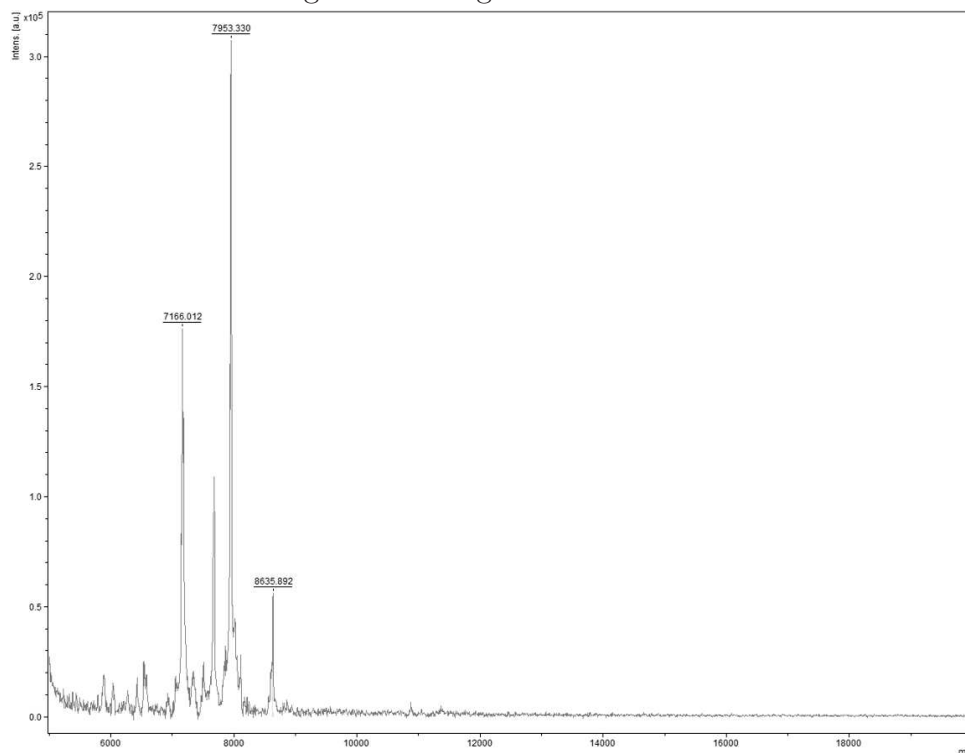


Abb. A.50: MS (MALDI-TOF pos. in 2,5-DHAP Matrix) Spektrum von $[^{177}\text{Lu}]\text{LuL}^2$ in Anwesenheit von Humanserum (Signal bei $t_R = 16$ min) im Bereich 5000 - 20000 und gefundene Signale.

Anhang C: Photophysikalische Spektren

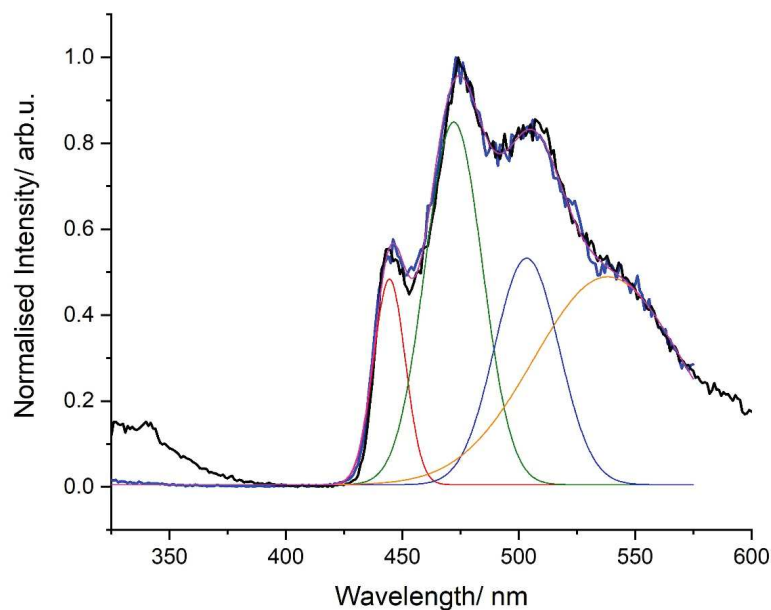


Abb. A.51: Dekonvolution der Phosphoreszenzbande von $[\text{GdL}^1]\text{NO}_3$ in EtOH:MeOH (4:1) und bei 77 K; schwarz: ohne und blau: mit einem Delay von 0.1 ms.

Modell: Gauss, Gleichung: $y=y_0 + (A/(w*\sqrt{\pi/2}))*\exp(-2*((x-xc)/w)^2)$

Plot Peak1(Normalized Y1) Peak2(Normalized Y1) Peak3(Normalized Y1)

Plot Peak4(Normalized Y1)

y0	0.00469 ± 0.00144	0.00469 ± 0.00144	0.00469 ± 0.00144
	0.00469 ± 0.00144		
xc	444.4834 ± 0.1567	472.12821 ± 0.34544	503.45471 ± 0.64568
	538.18459 ± 3.07738		
w	13.6553 ± 0.28947	24.58604 ± 0.67935	27.74632 ± 1.84207
	63.34412 ± 4.97655		
A	8.19294 ± 0.28519	26.02446 ± 0.95947	18.3444 ± 3.29493
	38.43234 ± 3.95327		

Reduziertes Chi-Sqr $2.32254\text{E-}4$

R^2 (COD) 0.99803

Adj. R^2 0.99794

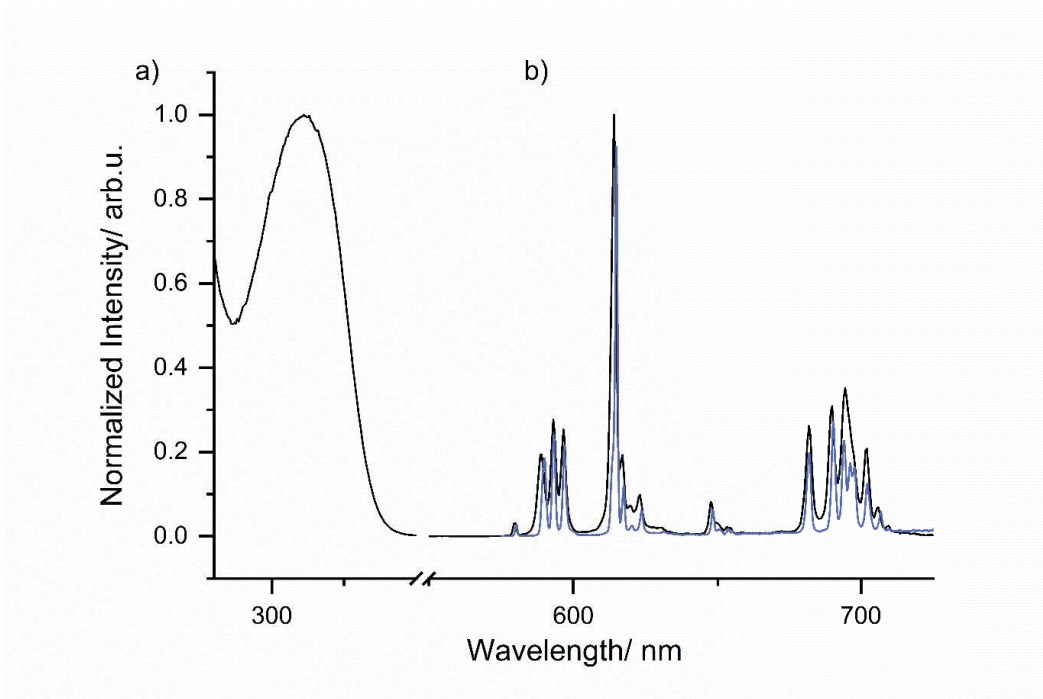


Abb. A.52: a) Anregungs- ($\lambda_{em} = 614$ nm) und b) Emissionsspektrum ($\lambda_{exc} = 313$ nm) von $[\text{EuL}^1]\text{CF}_3\text{CO}_2$ in wässriger Lösung bei Raumtemperatur (schwarze Linie) und in EtOH:MeOH (4:1) bei 77 K (blaue Linie)

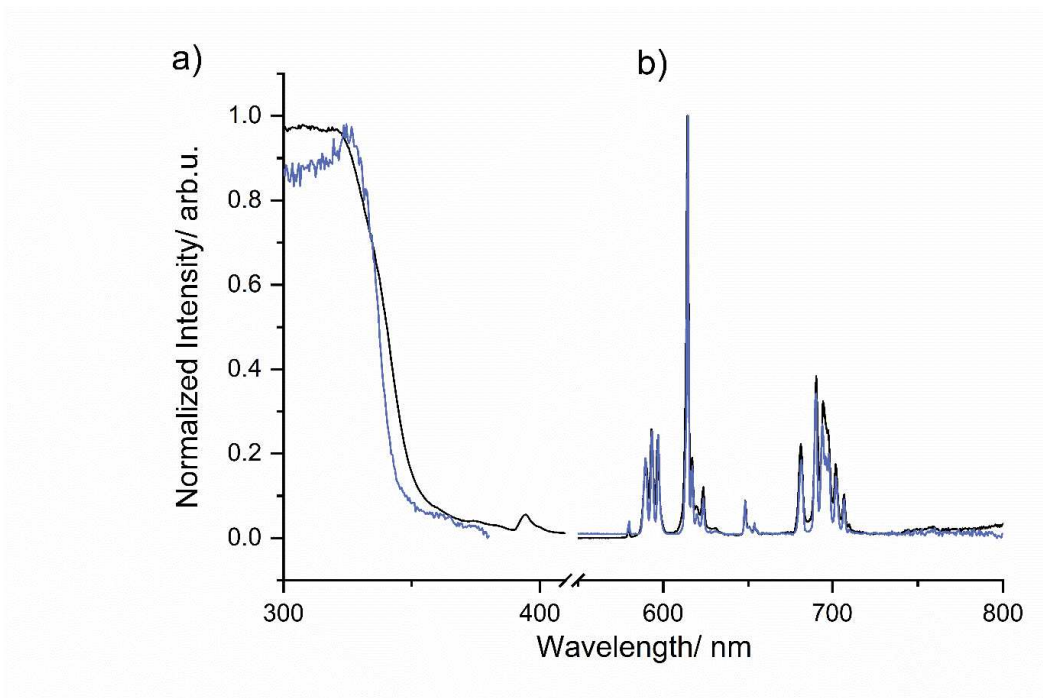


Abb. A.53: a) Anregungs- ($\lambda_{em} = 614$ nm) und b) Emissionsspektrum ($\lambda_{exc} = 313$ nm) von $[\text{EuL}^1]\text{CF}_3\text{CO}_2$ in Festphase bei Raumtemperatur (schwarze Linie) und 77 K (blaue Linie)

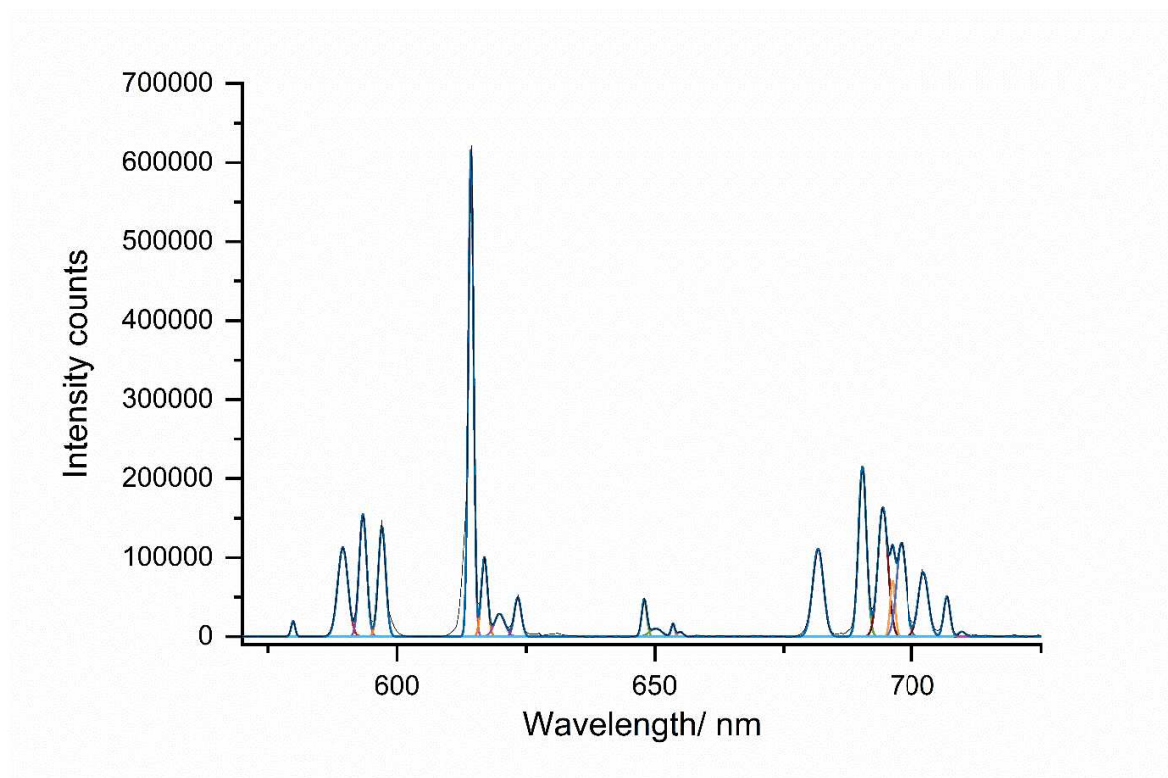


Abb. A.54: Dekonvolution der Emissionsbanden von $[\text{EuL}^1]\text{CF}_3\text{CO}_2$ in Festphase bei 77 K.

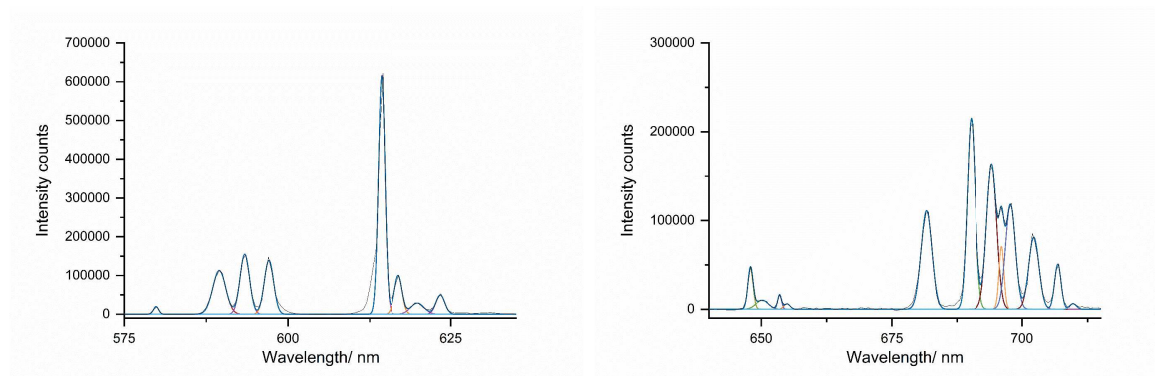


Abb. A.55: Vergrößerter Ausschnitt der Dekonvolution der Emissionsbanden von $[\text{EuL}^1]\text{CF}_3\text{CO}_2$ in Festphase bei 77 K; links: ${}^7\text{F}_J \leftarrow {}^5\text{D}_0$, $J = 0-2$, rechts: ${}^7\text{F}_J \leftarrow {}^5\text{D}_0$, $J = 3,4$

Modell: Gauss, Gleichung: $y=y_0 + (A/(w*\sqrt{\pi/2}))*\exp(-2*((x-xc)/w)^2)$

Plot	Peak1(A)	Peak2(A)	Peak3(A)
	Peak4(A)	Peak5(A)	Peak6(A)
	Peak7(A)	Peak8(A)	Peak9(A)
	Peak10(A)	Peak11(A)	Peak12(A)
	Peak13(A)	Peak14(A)	Peak15(A)
	Peak16(A)	Peak17(A)	Peak18(A)
	Peak19(A)	Peak20(A)	
y0	0		
xc	579.8506 ± 0.1764	589.4859 ± 0.0499	593.3836 ± 0.0313
	597.0766 ± 0.0343	614.324 ± 0.0065	616.9192 ± 0.0479
	619.8793 ± 0.2159	623.3932 ± 0.0969	647.9395 ± 0.107
	650.1759 ± 0.9339	653.508 ± 0.3196	654.9248 ± 0.9953
	681.6295 ± 0.0517	690.2377 ± 0.0235	694.194 ± 0.062
	696.0926 ± 0.0947	697.8057 ± 0.1053	702.2568 ± 0.069
	706.8212 ± 0.0877	709.7216 (fixed)	
w	0.9075 ± 0.4368	2.3178 ± 0.12	1.7033 ± 0.0749
	1.6787 ± 0.081	1.185 ± 0.0156	1.3937 ± 0.1168
	2.3999 ± 0.5981	1.591 ± 0.2341	1.1581 ± 0.2642
	2.7133 ± 2.4474	0.8508 ± 0.553	1.3432 ± 2.5522
	2.4464 ± 0.1218	1.8285 ± 0.0567	2.2685 ± 0.1516
	1.1092 ± 0.2502	2.2037 ± 0.2316	2.2732 ± 0.1662
	1.4447 ± 0.2089	1.5 ± 1.7301	
A	19201.7031 ± 7685.5748	278575.6771 ± 12327.0408	281141.1008 ± 10607.687
	248942.1253 ± 10374.8438	777471.6189 ± 8789.6589	148570.8435 ± 11081.2132
	73360.1327 ± 14543.3892	84207.2256 ± 10650.4758	22178.9497 ± 17542.6433
	29445.3005 ± 22178.9497	14639.9482 ± 11886.0749	8693.9827 ± 13759.6725
	289749.6347 ± 12497.2423	418778.0815 ± 11093.747	394841.8289 ± 23172.6529
	83444.2863 ± 32548.3212	278055.8372 ± 27870.7822	196547.7792 ± 12265.8712
	77965.0514 ± 9692.1571	10000 ± 9893.9462	

Reduziertes Chi-Sqr 5.6545E7

R² (COD) 0.97799

Adj. R² 0.97511

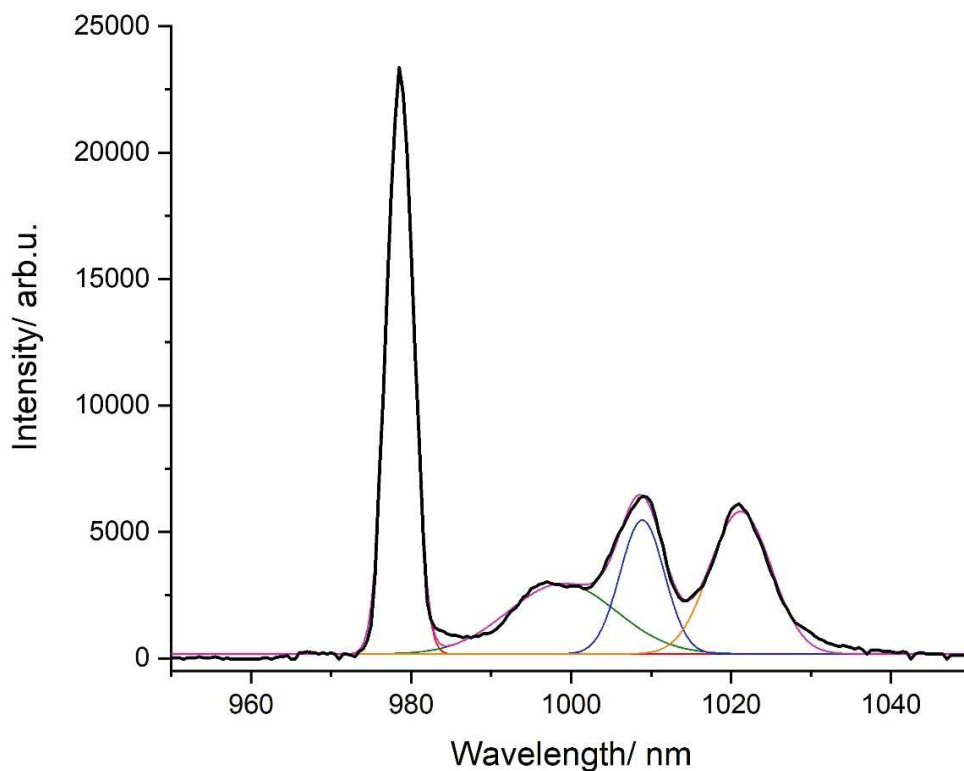


Abb. A.56: Dekonvolution der Emissionsbanden von $[\text{YbL}^1]\text{NO}_3$ in EtOH/MeOH (4:1) bei 77 K.

Modell: Gauss, Gleichung: $y=y_0 + (A/(w*\text{sqrt}(\text{pi}/2)))*\exp(-2*((x-xc)/w)^2)$

Plot	Peak1(D)	Peak2(D)	Peak3(D)
	Peak4(D)		
y0	165.89309 ± 23.28847	165.89309 ± 23.28847	165.89309 ± 23.28847
	165.89309 ± 23.28847		
xc	978.60447 ± 0.00922	998.91943 ± 0.46791	1008.90397 ± 0.06993
	1021.20359 ± 0.06369		
w	3.2457 ± 0.0189	13.58944 ± 0.80096	5.55979 ± 0.19415
	7.67991 ± 0.13947		
A	$93463.23384 \pm 498.67007$	$47341.99188 \pm 2993.79636$	$36923.56616 \pm 2410.95532$
	$54233.95273 \pm 898.78681$		

Reduziertes Chi-Sqr 4.8076E5

R^2 (COD) 0.99705

Adj. R^2 0.99687

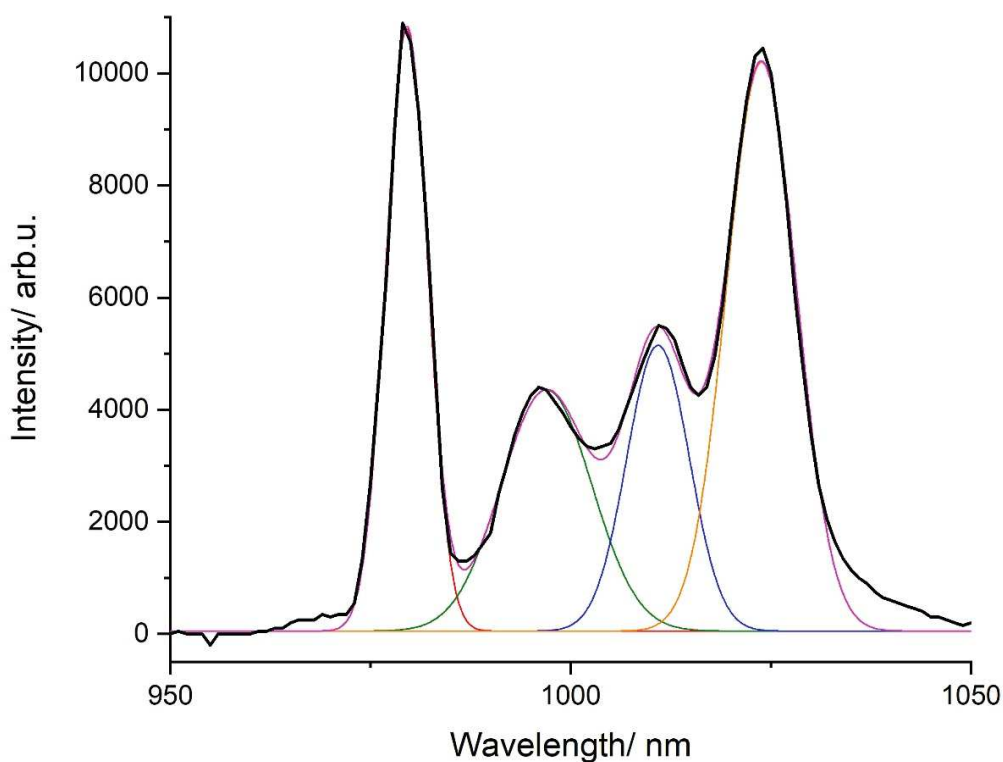


Abb. A.57: Dekonvolution der Emissionsbanden von $[\text{YbL}^1]\text{NO}_3$ in Festphase bei 77 K.

Modell: Gauss, Gleichung: $y=y_0 + (A/(w*\text{sqrt}(\text{pi}/2))) * \exp(-2*((x-xc)/w)^2)$

Plot	Peak1(F)	Peak2(F)	Peak3(F)
	Peak4(F)		
y0	48.45245 ± 17.4434	48.45245 ± 17.4434	48.45245 ± 17.4434
	48.45245 ± 17.4434		
xc	979.54283 ± 0.03433	996.97679 ± 0.21459	1010.92787 ± 0.14696
	1023.84667 ± 0.07069		
w	5.25353 ± 0.07015	11.35106 ± 0.46456	7.82762 ± 0.36825
	8.73968 ± 0.14276		
A	$70766.99833 \pm 851.21675$	61229.84732 ± 2249.078	$50036.97149 \pm 2611.86427$
	$111177.24092 \pm 1683.06551$		

Reduziertes Chi-Sqr $42169\text{E}5$

R^2 (COD) 0.99437

Adj. R^2

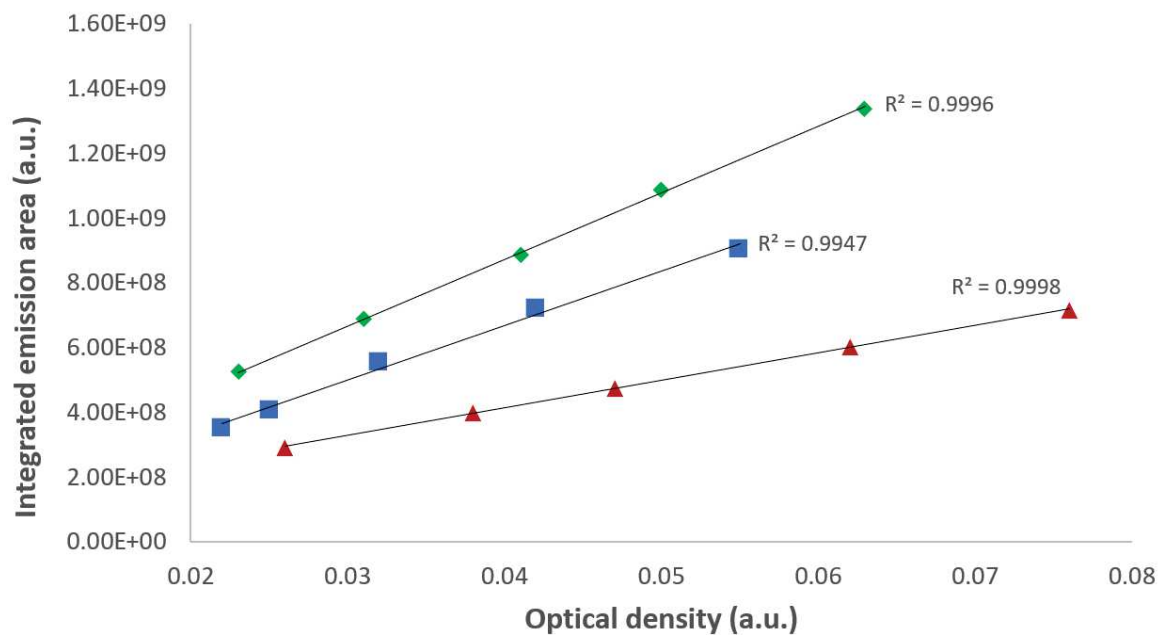


Abb. A.58: Bestimmung der Quantenausbeute von $[\text{TbL}^1]\text{NO}_3$ (◆) und $[\text{EuL}^1]\text{CF}_3\text{CO}_2$ (▲) in Wasser und die Referenz Quinin Sulfat in 1 N wässriger Schwefelsäure (■). Die Geraden entsprechen einer linearen Anpassung.

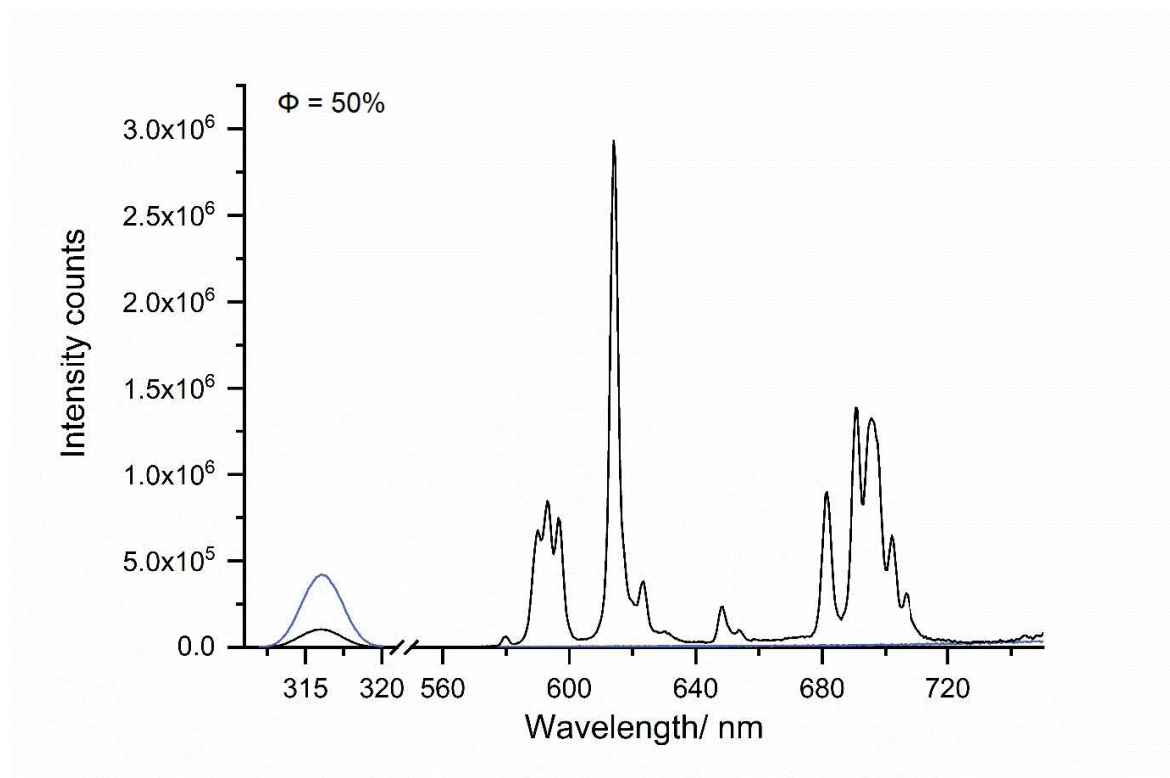


Abb. A.59: Bestimmung der Quantenausbeute von $[\text{EuL}^1]\text{CF}_3\text{CO}_2$ in Festphase mithilfe einer Ullbricht-Kugel (blau: blanc; schwarz: Probe)

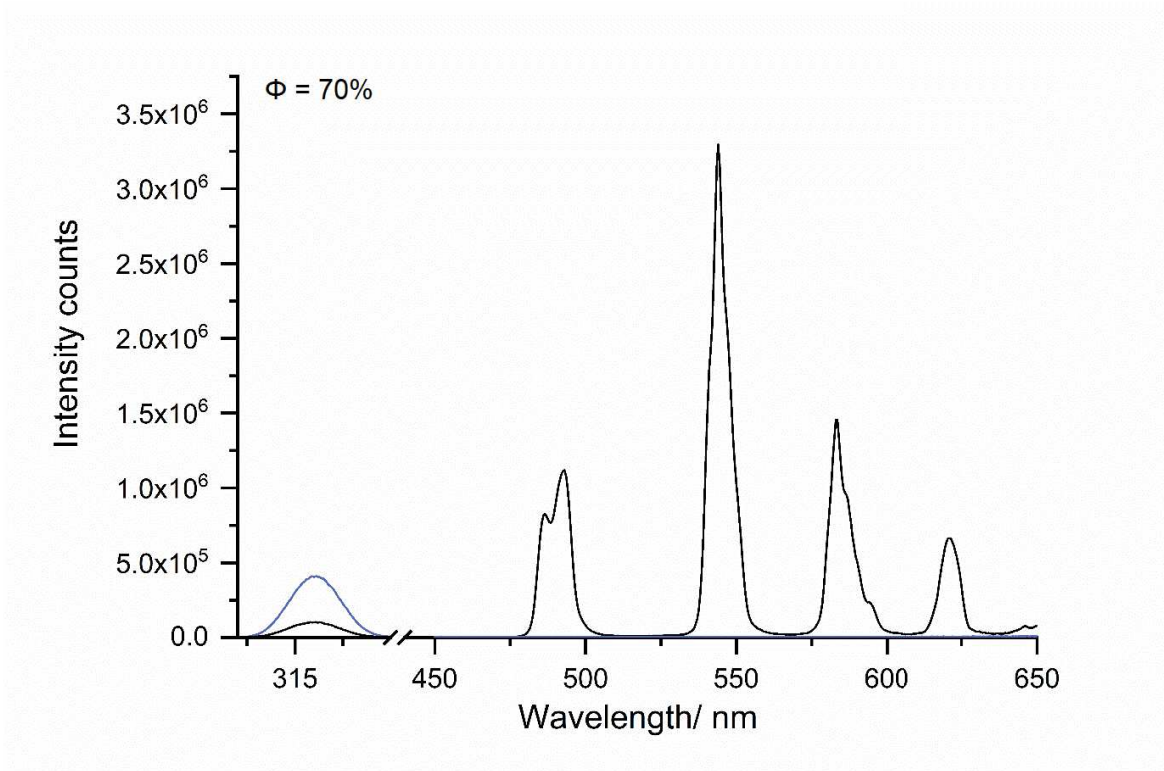


Abb. A.60: Bestimmung der Quantenausbeute von $[\text{TbL}^1]\text{NO}_3$ in Festphase mithilfe einer Ullbricht-Kugel (blau: blanc; schwarz: Probe)

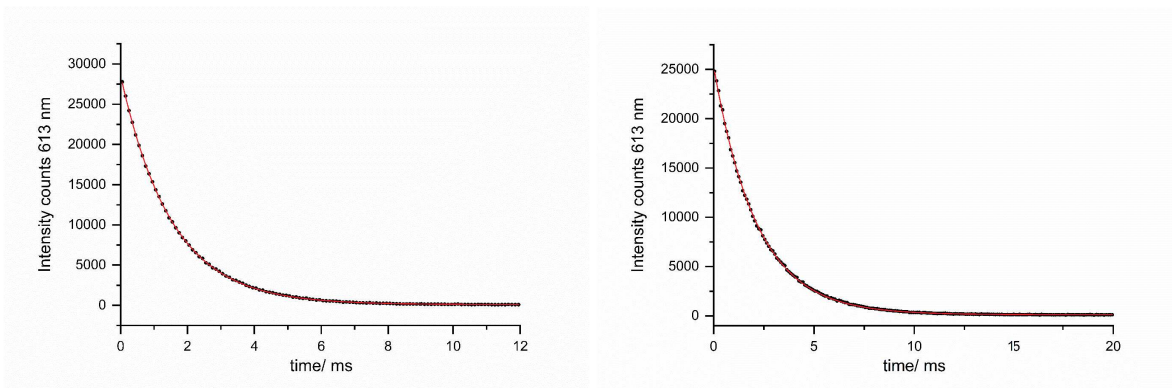


Abb. A.61: Lebensdauer Messung ($\lambda_{exc} = 313 \text{ nm}$; $\lambda_{em} = 613 \text{ nm}$ von $[\text{EuL}^1]\text{CF}_3\text{CO}_2$ in wässriger Lösung (links) und D_2O (rechts). Datenpunkte in schwarz, Fit für den exponentiellen Abfall in rot.

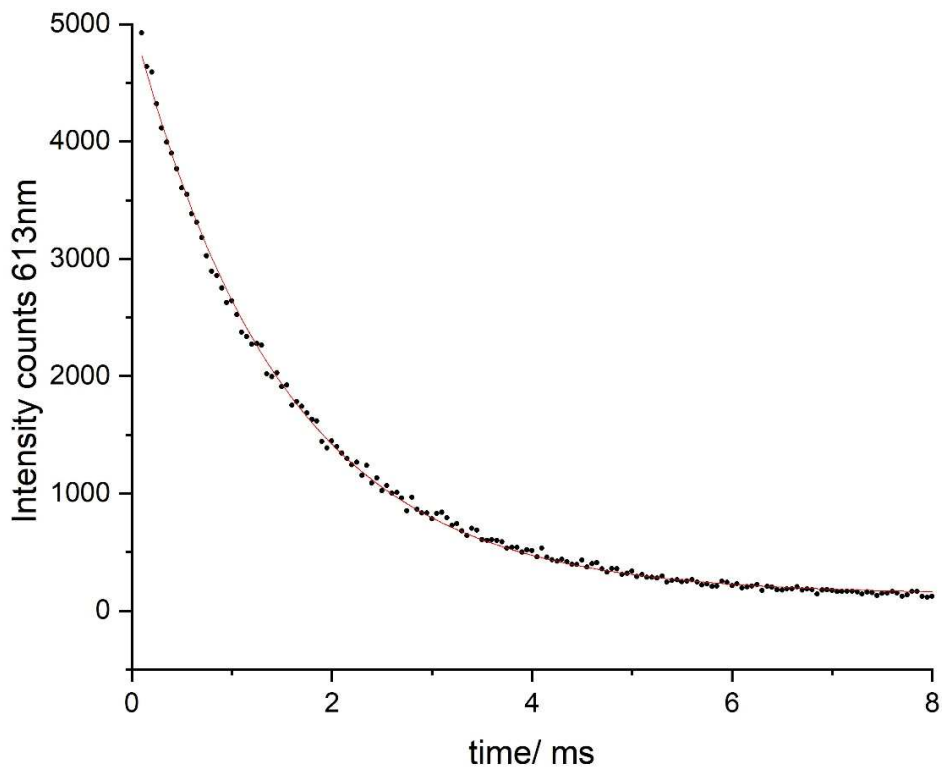


Abb. A.62: Lebensdauer Messung ($\lambda_{exc} = 313 \text{ nm}$; $\lambda_{em} = 613 \text{ nm}$ von $[\text{EuL}^1]\text{CF}_3\text{CO}_2$ in Festphase. Datenpunkte in schwarz, Fit für den exponentiellen Abfall in rot.

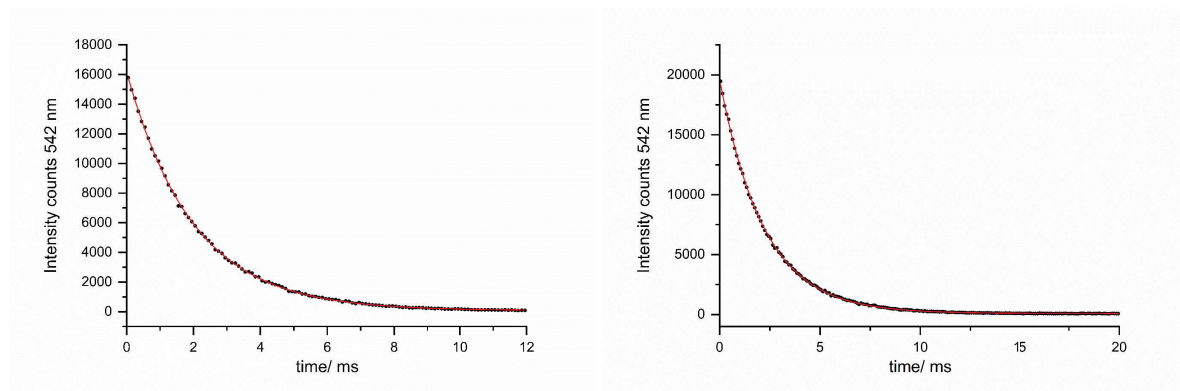


Abb. A.63: Lebensdauer Messung ($\lambda_{exc} = 313 \text{ nm}$; $\lambda_{em} = 542 \text{ nm}$ von $[\text{TbL}^1]\text{NO}_3$ in wässriger Lösung (links) und D₂O (rechts). Datenpunkte in schwarz, Fit für den exponentiellen Abfall in rot.

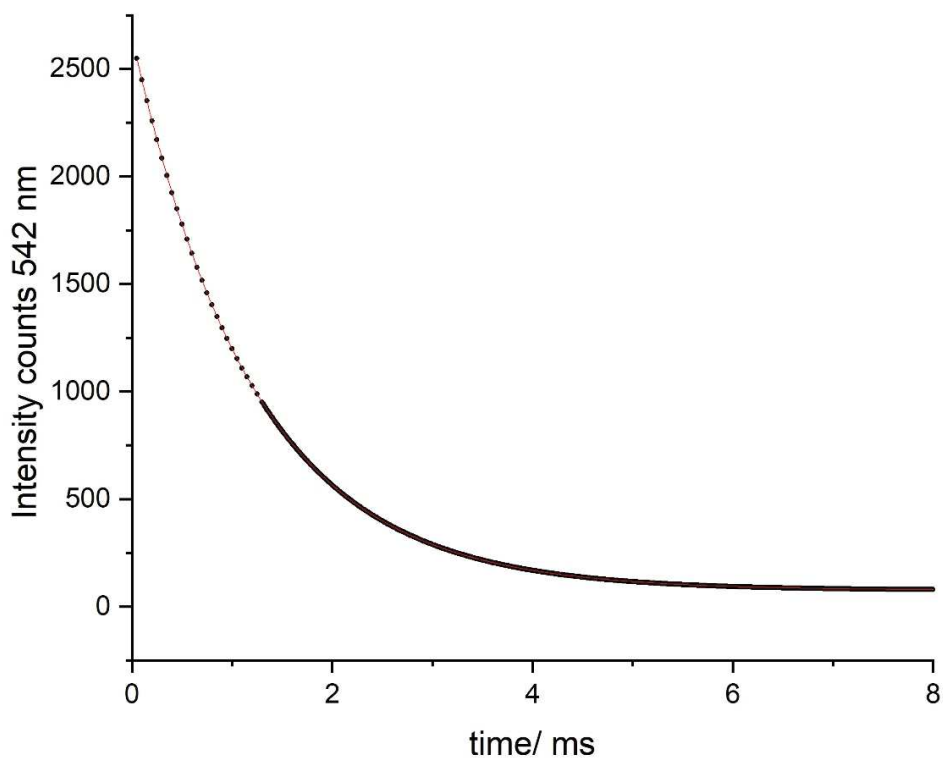


Abb. A.64: Lebensdauer Messung ($\lambda_{exc} = 313$ nm; $\lambda_{em} = 542$ nm von $[\text{TbL}^1]\text{NO}_3$ in Festphase. Datenpunkte in schwarz, Fit für den exponentiellen Abfall in rot.

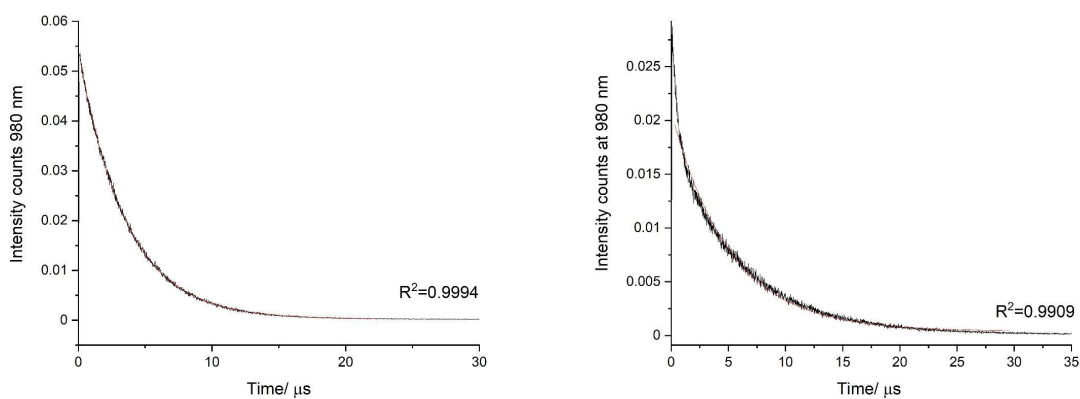


Abb. A.65: Lebensdauer Messung ($\lambda_{exc} = 313$ nm; $\lambda_{em} = 980$ nm von $[\text{YbL}^1]\text{NO}_3$ in wässriger Lösung (links) und Festphase (rechts). Datenpunkte in schwarz, Fit für den exponentiellen Abfall in rot.

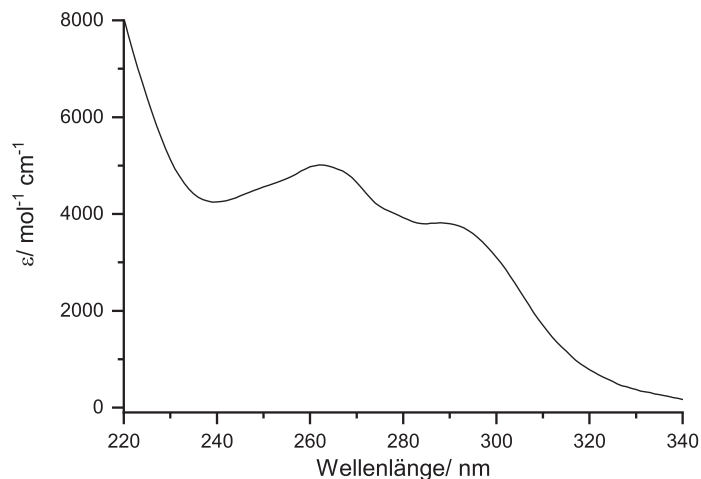


Abb. A.66: Molare Extinktion einer wässrigen Lösung des Liganden L^1 ($c = 10 \mu\text{M}$) bei Raumtemperatur.

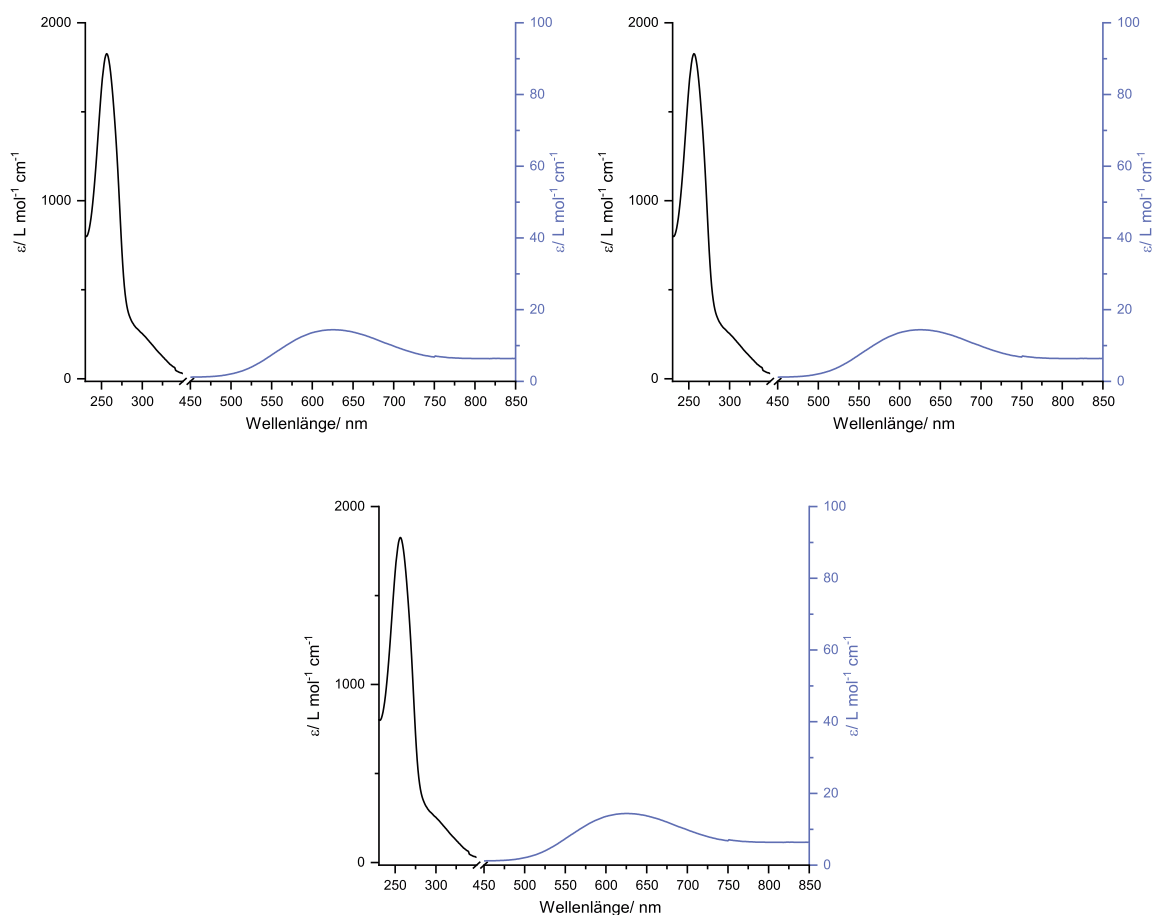


Abb. A.67: Molare Extinktionen der Cu^{II} -Komplexe von L^4 (links), L^5 (rechts) und L^6 (unten) in wässriger Lösung.

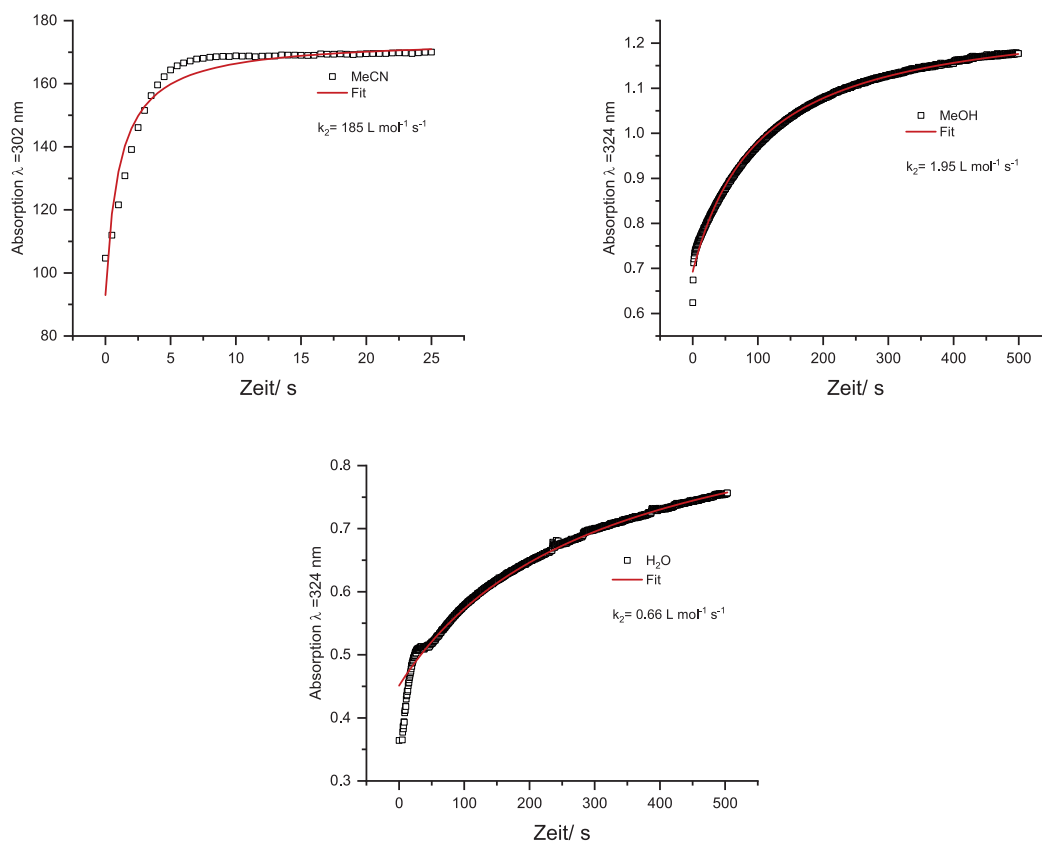


Abb. A.68: Zeitabhängige Absorption bei 302 bzw. 324 nm für die Bestimmung der Geschwindigkeitskonstante zweiter Ordnung k_2 der Komplexierung von Mn^{II} mit L^4 ($c = 5 \text{ mM}$) bei 298 K und in verschiedenen Lösungsmitteln.

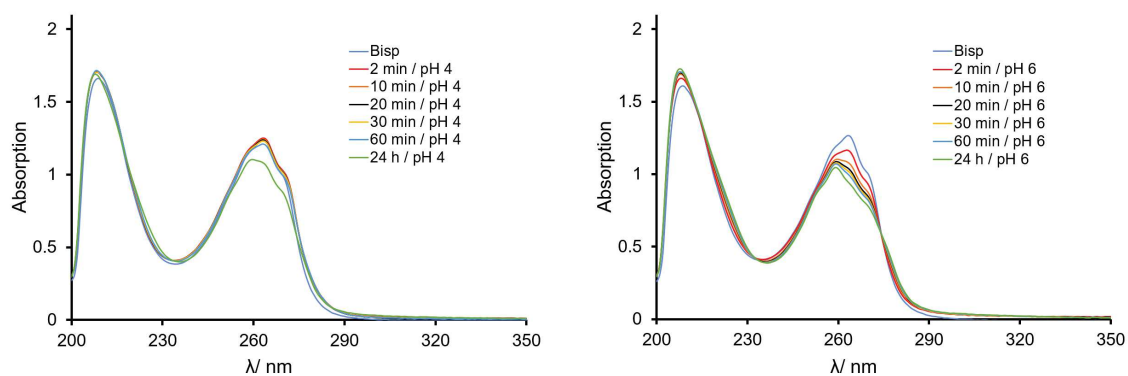


Abb. A.69: UV/Vis-Spektren bei Bildung des MnL^4 -Komplexes in wässriger Lösung (25 °C, 50 μM) bei links: pH = 4 und rechts: pH = 6.

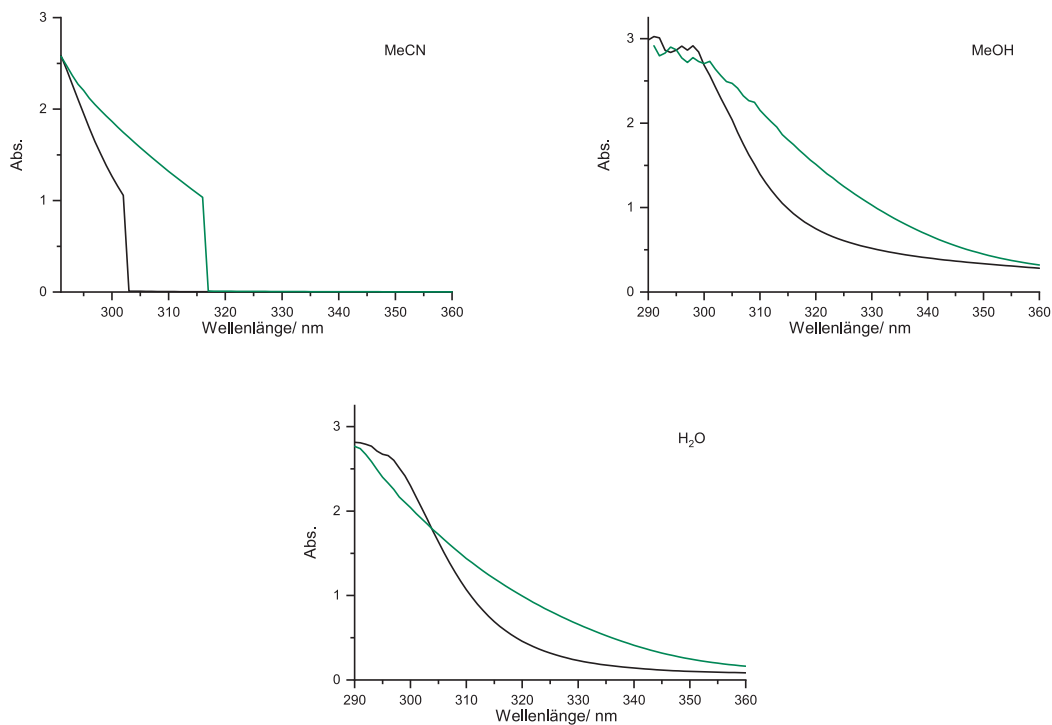


Abb. A.70: UV/Vis-Spektren des Liganden L^4 (schwarz) und des MnL^4 Komplexes (grün) bei 298 K und in verschiedenen Lösungsmitteln ($c = 5 \text{ mM}$).

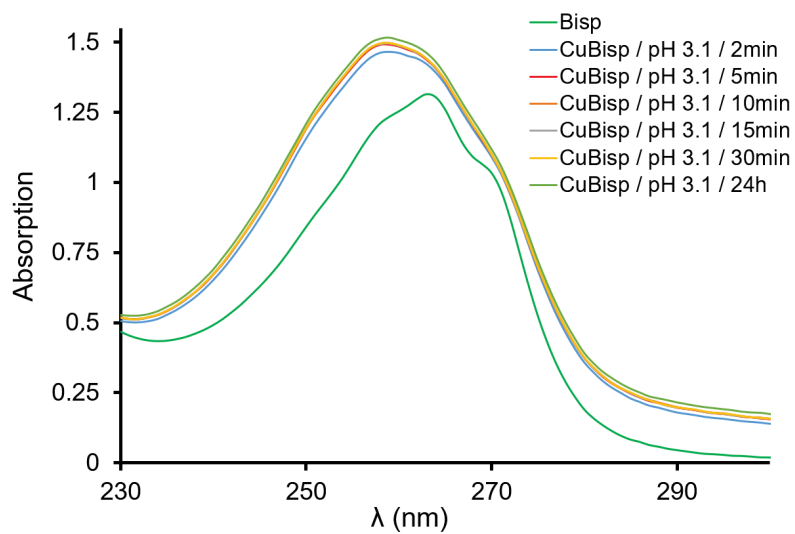


Abb. A.71: UV/Vis-Spektren bei Bildung des CuL^4 -Komplexes in wässriger Lösung ($25 \text{ }^\circ\text{C}$, $50 \text{ } \mu\text{M}$) bei $\text{pH} = 3$.

Anhang D: Potentiometrische Titrationskurven

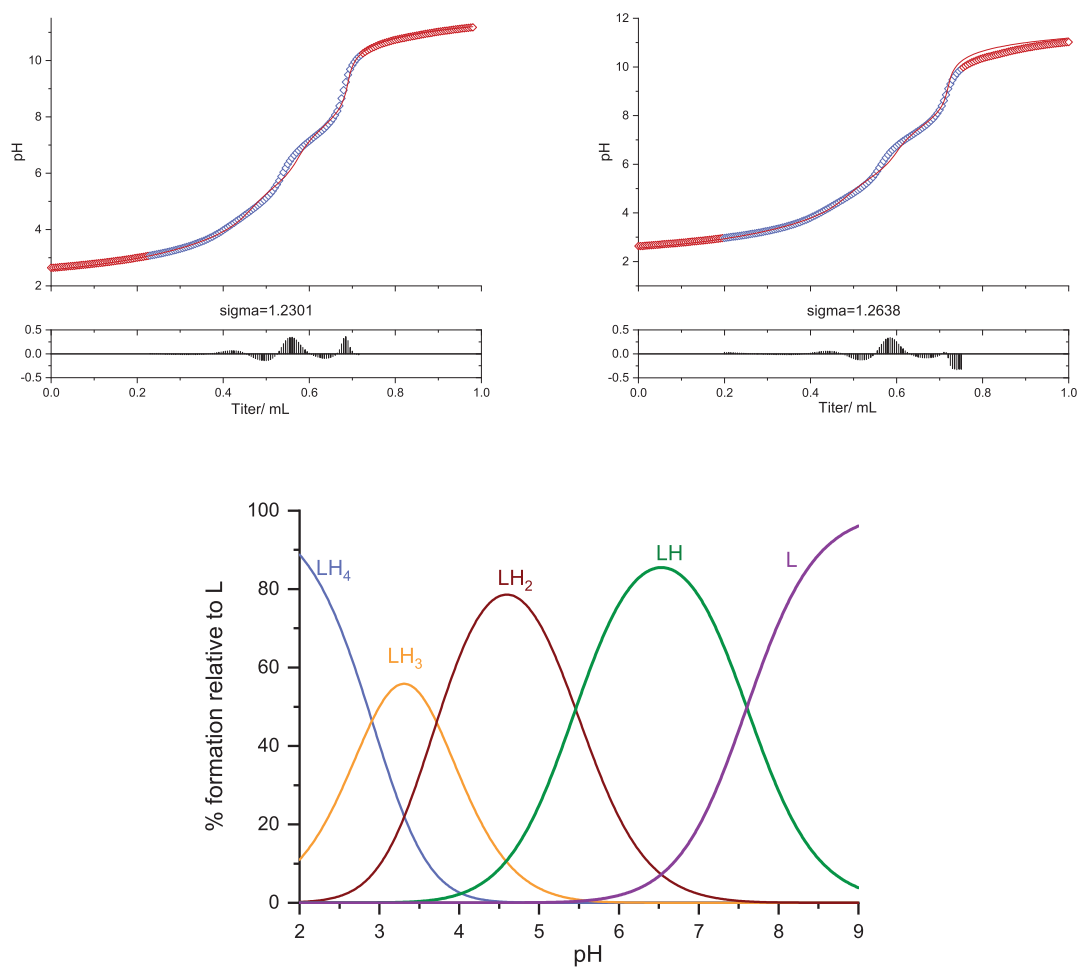


Abb. A.72: Oben: Potentiometrische Titrationskurven zur Bestimmung der pK_S Werte von L^1 ; blaue Punkte: Messpunkte, rote Linie: Hyperquad2013 fit, rote Punkte: nicht verwertete Messdaten. Unten: Spezies Distribution des Liganden L^1 in wässriger Lösung bei einer Konzentration von $[L] = 10^{-3}$ M.

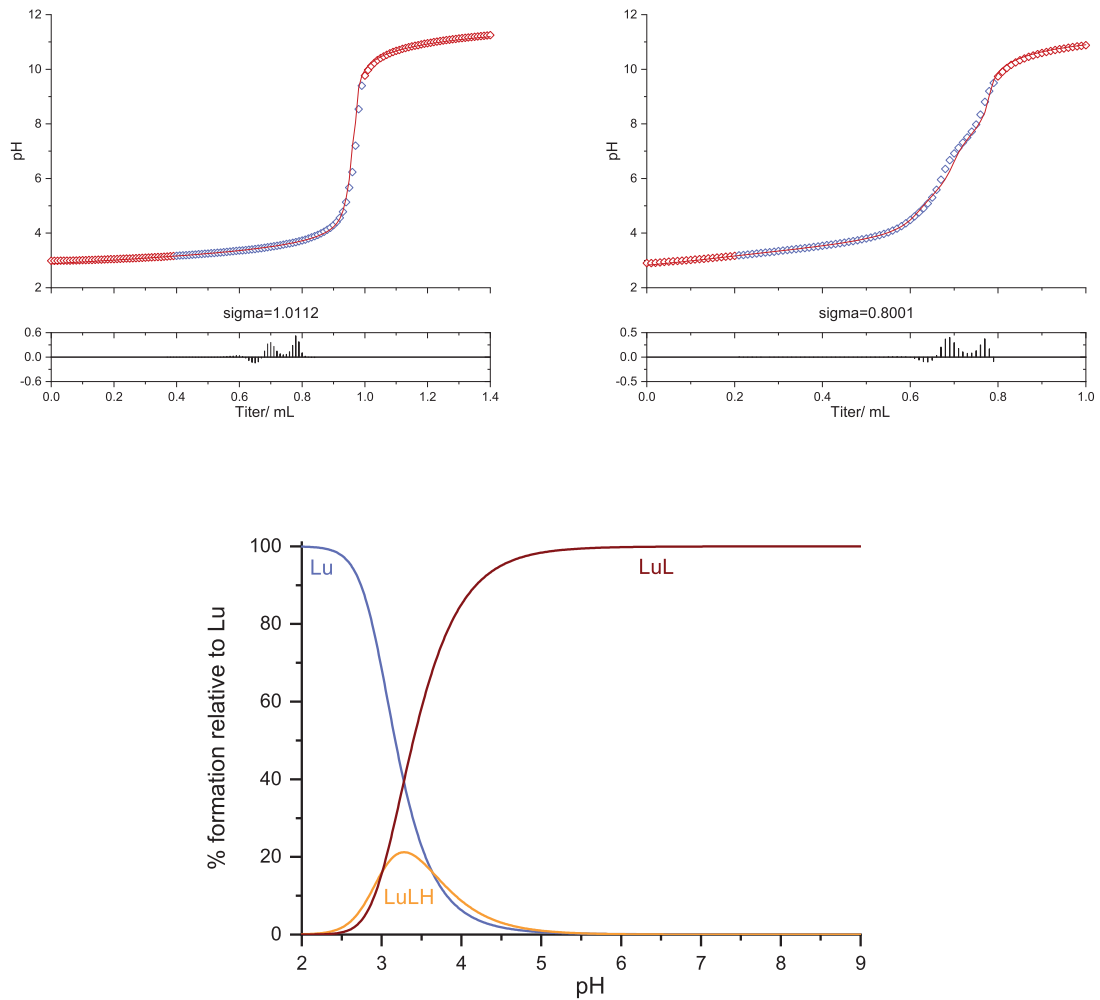


Abb. A.73: Oben: Potentiometrische Titrationskurve zur Bestimmung der Lu^{III} -Komplexstabilität von L^1 ; links: direkte Titration, rechts: Titration gegen EDTA; blaue Punkte: Messpunkte, rote Linie: Hyperquad2013 fit, rote Punkte: nicht verwertete Messdaten. Rechts: Spezies Distribution von La^{III} in Anwesenheit des Liganden L^1 in wässriger Lösung bei einer Konzentration von $[\text{M}] = [\text{L}] = 10^{-3} \text{ M}$.

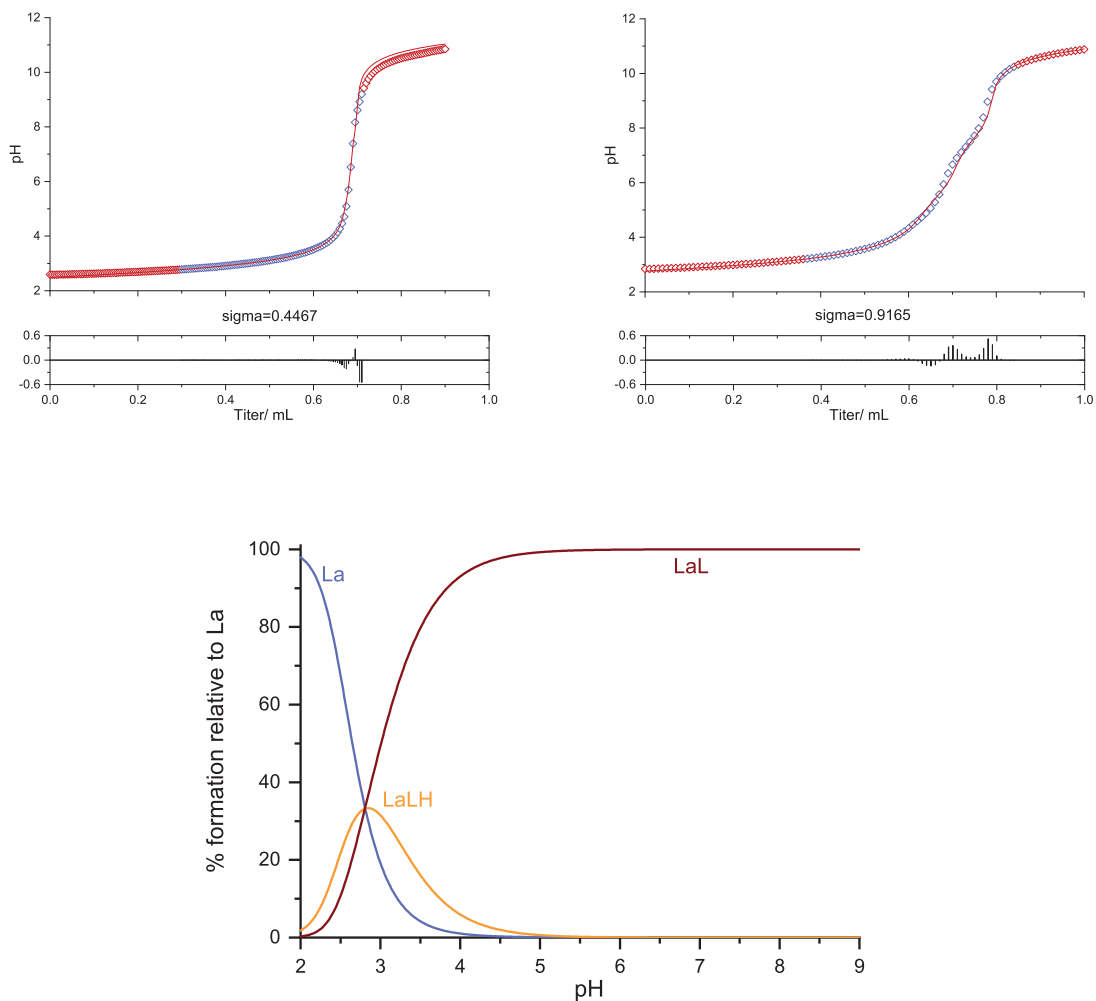


Abb. A.74: Oben: Potentiometrische Titrationskurve zur Bestimmung der La^{III} -Komplexstabilität von L^1 ; links: direkte Titration, rechts: Titration gegen EDTA; blaue Punkte: Messpunkte, rote Linie: Hyperquad2013 fit, rote Punkte: nicht verwertete Messdaten. Rechts: Spezies Distribution von La^{III} in Anwesenheit des Liganden L^1 in wässriger Lösung bei einer Konzentration von $[\text{M}] = [\text{L}] = 10^{-3} \text{ M}$.

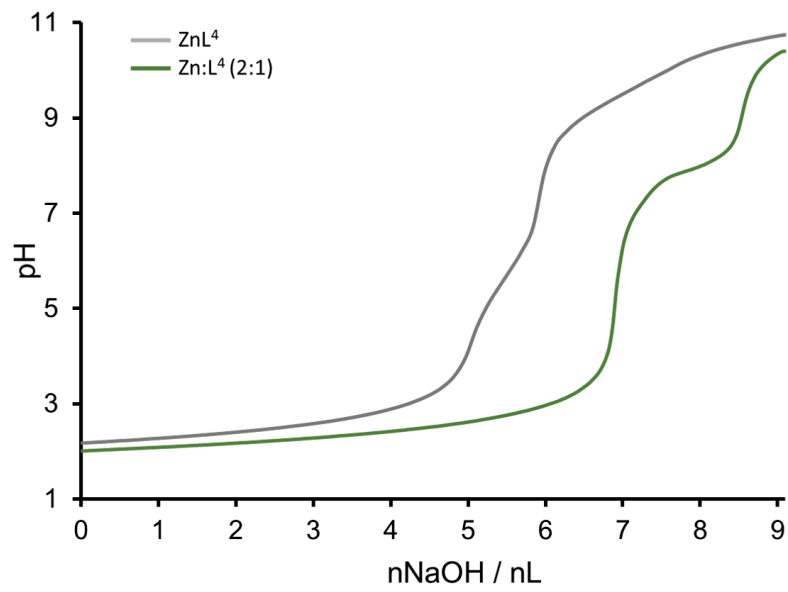


Abb. A.75: Potentiometrische Titrationskurven für L^4 in Anwesenheit von 1 Äq. (grau) und 2 Äq. (grün) Zn^{II} -Ionen.

Anhang E: Radiochemische Markierungen

Eigenständig durchgeführte Markierungen mit den Liganden L^1 und L^2 und $[^{177}\text{Lu}]\text{LuCl}_3$. Stammlösungen (SL) mit Konzentrationen von 10^{-3} - 10^{-5} M in Wasser.

Probenvorbereitung:

Konzentrationsabhängigkeit:

Entsprechendes Volumen der Stammlösungen mit NH_4OAc Puffer (pH = 6) auf ein Gesamtvolumen von 200 μL aufgefüllt. Ca. 4 MBq je Probe (1.0 μL), ergibt 179 μL NH_4OAc Pufferlösung. Reaktionstemperatur 40 °C.

Konzentration ($\frac{\text{mol}}{\text{L}}$)	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}	10^{-7}
V_{SL} (μL)	20 (10^{-3} M)	20 (10^{-4} M)	20 (10^{-5} M)	20 (10^{-6} M)
V_{Lu} (μL)	1	1	1	1
$V_{\text{NH}_4\text{OAc}}$ (μL)	179	179	179	179

radio-DC R_f -Werte:

Alox (neutral), 1:1 NH_4OAc (1 M)/MeOH:

$[^{177}\text{Lu}]\text{Lu}$ -Bispidin: $R_f = 0.85$; $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu}^{3+}$: $R_f = 0$

iTLC-SA, EDTA (0.05 M, pH = 7):

$[^{177}\text{Lu}]\text{Lu}$ -Bispidin: $R_f = 0$; $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu}^{3+}$: $R_f = 0.9$

$[^{225}\text{Ac}]\text{Ac}$ -Bispidin: $R_f = 0$; $[^{225}\text{Ac}]^{3+}$: $R_f = 0.85$

radio-HPLC Retentionszeiten:

$[^{177}\text{Lu}]\text{Lu}^{3+}$: $t_R = 4.3$ min; $[^{177}\text{Lu}]\text{LuL}^1$: $t_R = 16.3$ min; $[^{177}\text{Lu}]\text{LuL}^2$: $t_R = 11.5$ min;

DTPA-Stabilitäten:

20 μL Ligandstammlösung (10^{-3} M) mit 159.6 μL NH_4OAc -Puffer (pH = 6) wurden mit 4 MBq $[^{177}\text{Lu}]\text{LuCl}_3$ (0.4 μL) radiomarkiert. Nach erfolgreicher Radiomarkierung (60 min, 40 °C; RCY > 99 %): Zugabe von 20 μL DTPA-Lösung (10^{-2} M). Inkubation erfolgte bei 40 °C.

Serum-Stabilitäten:

20 μL Stammlösung (10^{-3} M) mit 178.4 μL NH_4OAc Puffer (pH = 6) wurden mit 50 MBq $[^{177}\text{Lu}]\text{LuCl}_3$ (1.6 μL) radiomarkiert. Nach erfolgreicher Radiomarkierung (60 min, 40 °C; RCY > 99 %): 100 μL mit 50 μL 1 M HEPES Puffer (pH = 7.4) und 250 μL Humanserum bei 37 °C inkubiert.

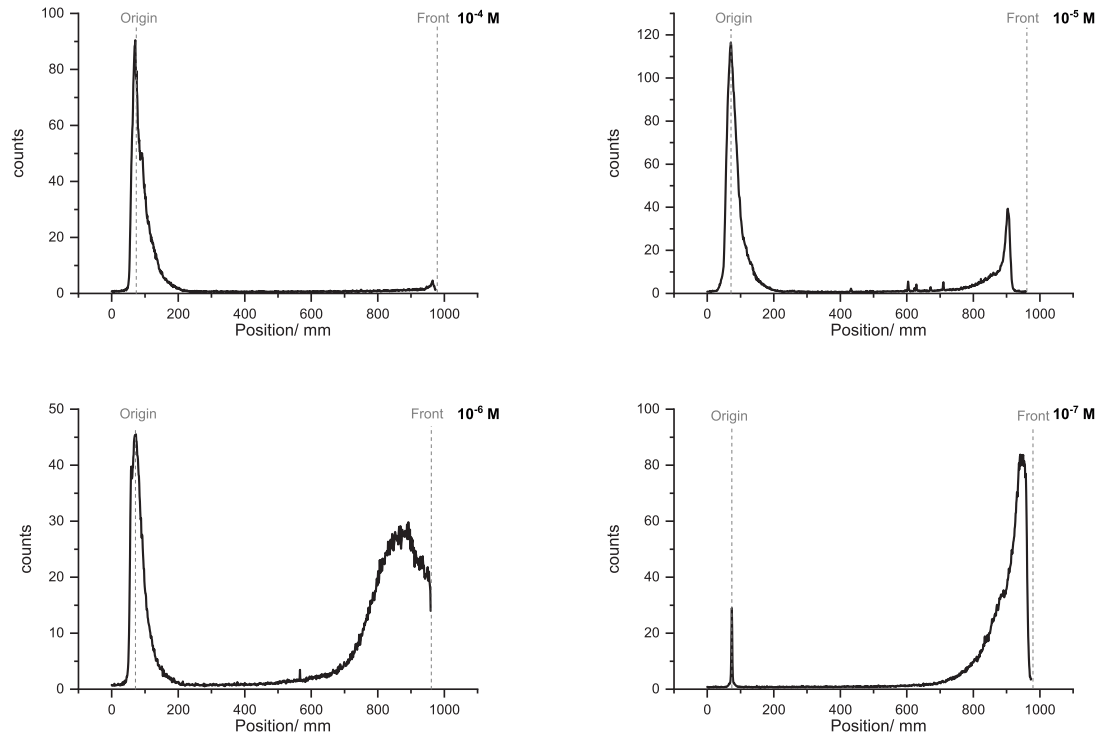


Abb. A.76: Radio-Dünnschicht-Chromatogramme (iTLC-SA, 0.5 M EDTA, pH = 4) von $[^{177}\text{Lu}]\text{LuL}^2$ nach 5 min Inkubation bei 40 °C und verschiedenen Konzentrationen.

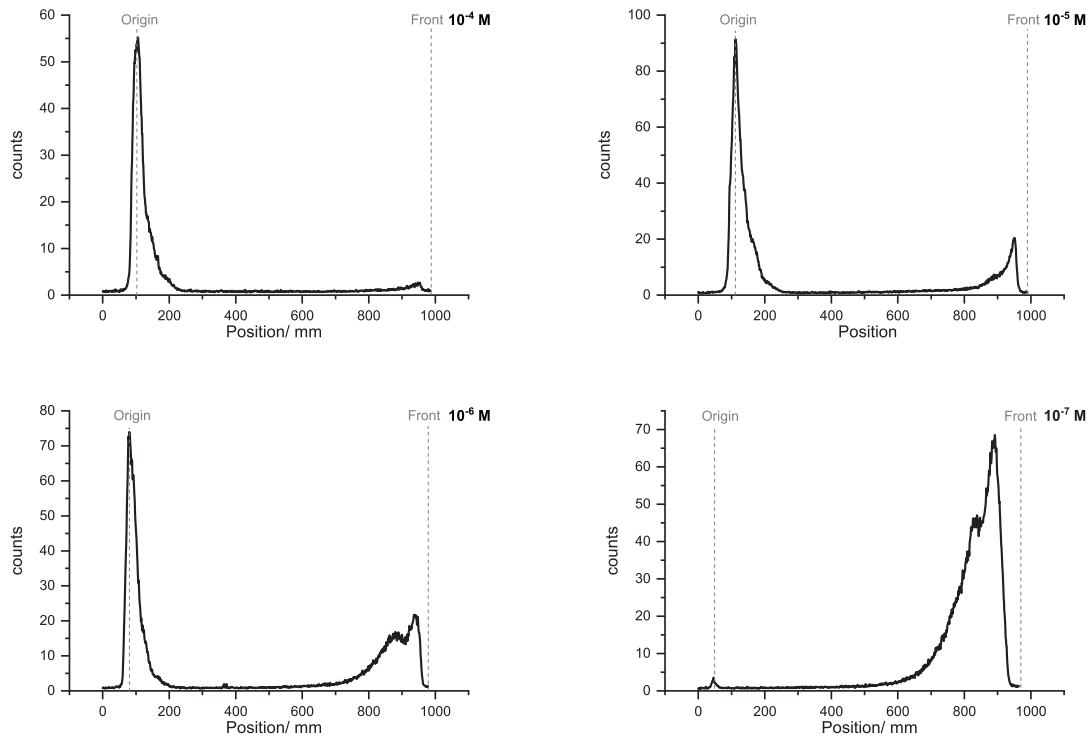


Abb. A.77: Radio-Dünnschicht-Chromatogramme (iTLC-SA, 0.5 M EDTA, pH = 4) von $[^{177}\text{Lu}]\text{LuL}^2$ nach 15 min Inkubation bei 40 °C und verschiedenen Konzentrationen.

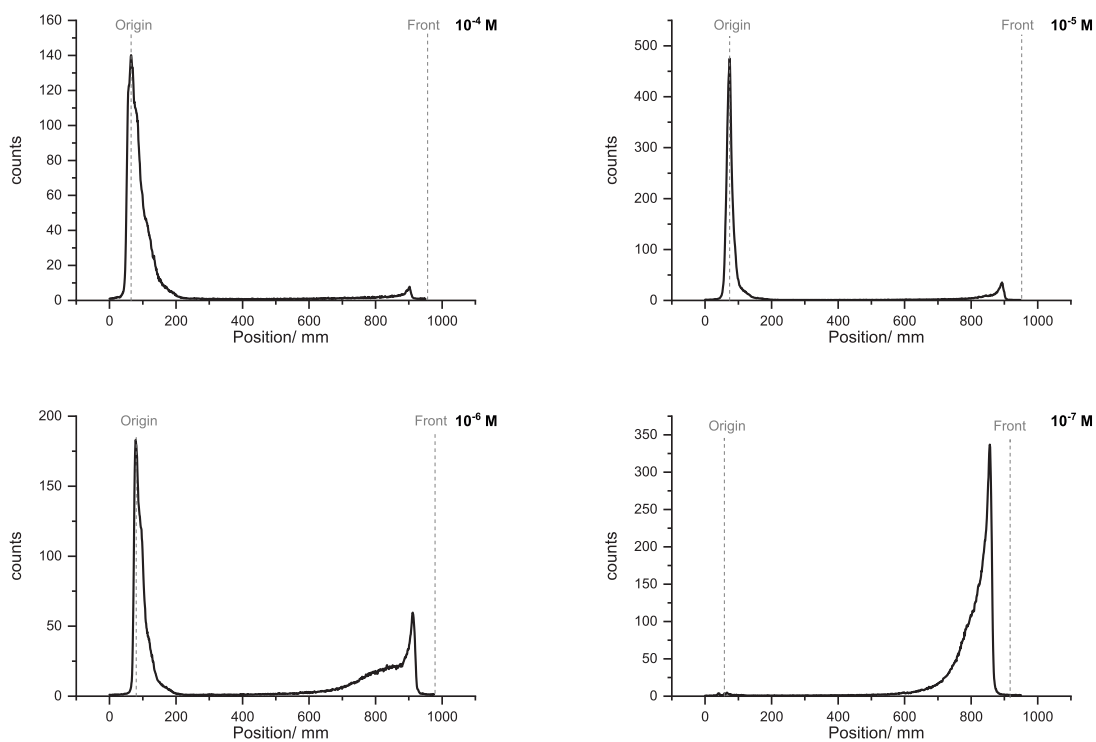


Abb. A.78: Radio-Dünnschicht-Chromatogramme (iTLC-SA, 0.5 M EDTA, pH = 4) von $[^{177}\text{Lu}]\text{LuL}^2$ nach 30 min Inkubation bei 40 °C und verschiedenen Konzentrationen.

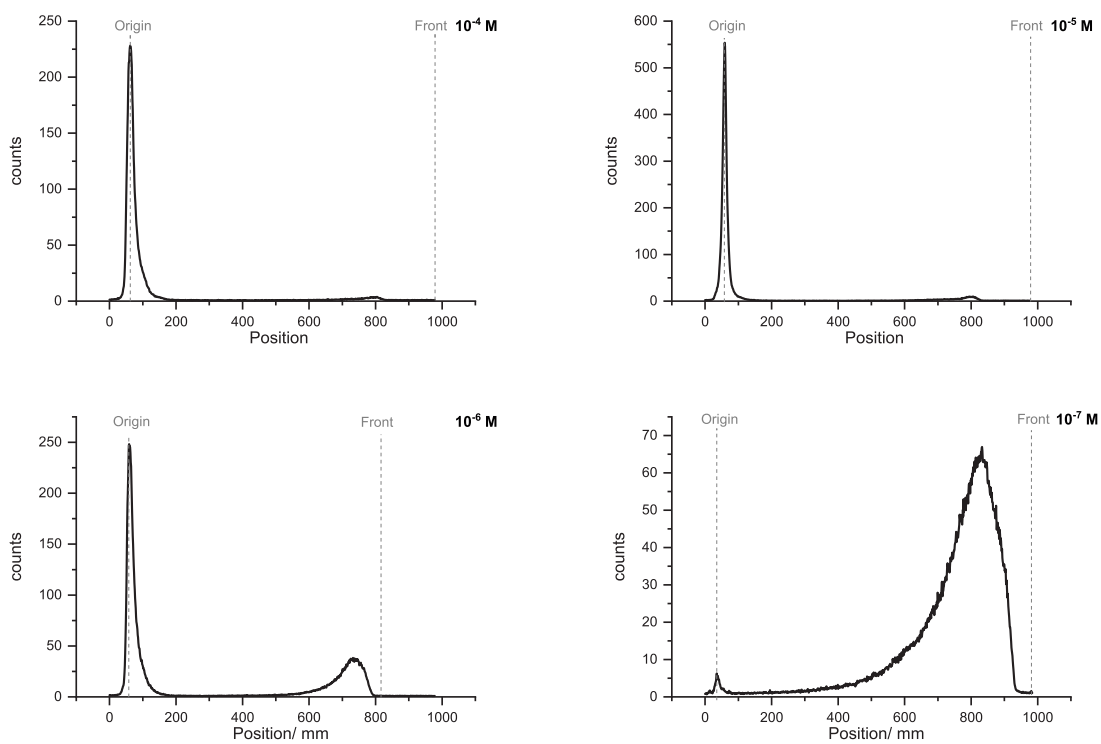


Abb. A.79: Radio-Dünnschicht-Chromatogramme (iTLC-SA, 0.5 M EDTA, pH = 4) von $[^{177}\text{Lu}]\text{LuL}^2$ nach 60 min Inkubation bei 40 °C und verschiedenen Konzentrationen.

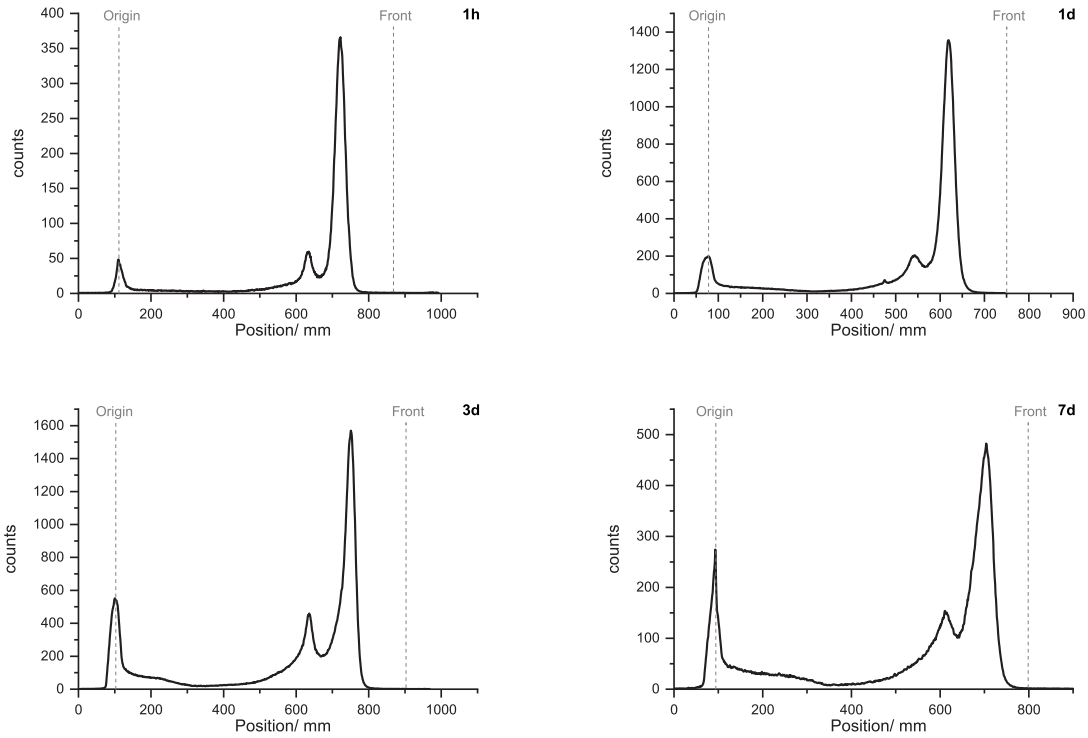


Abb. A.80: Radio-Dünnschicht-Chromatogramme (Alox, 0.1 M $\text{NH}_4\text{OAc}/\text{MeOH}$ (1:1), $\text{pH} = 6$) von $[^{177}\text{Lu}]\text{LuL}^2$ in Anwesenheit von Humanserum bei verschiedenen Inkubationszeiten und $37\text{ }^\circ\text{C}$.

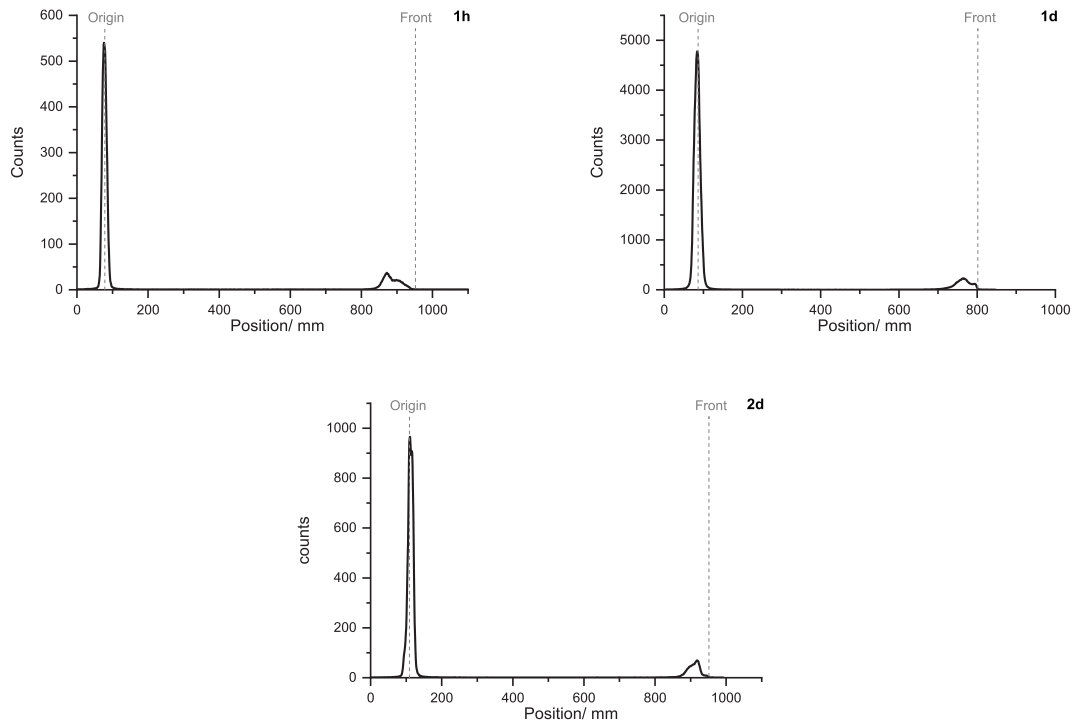


Abb. A.81: Radio-Dünnschicht-Chromatogramme (iTLC-SA, 0.5 M EDTA, $\text{pH} = 4$) von $[^{177}\text{Lu}]\text{LuL}^1$ in Anwesenheit 100-fachem Überschuss an DTPA bei verschiedenen Inkubationszeiten und $40\text{ }^\circ\text{C}$.

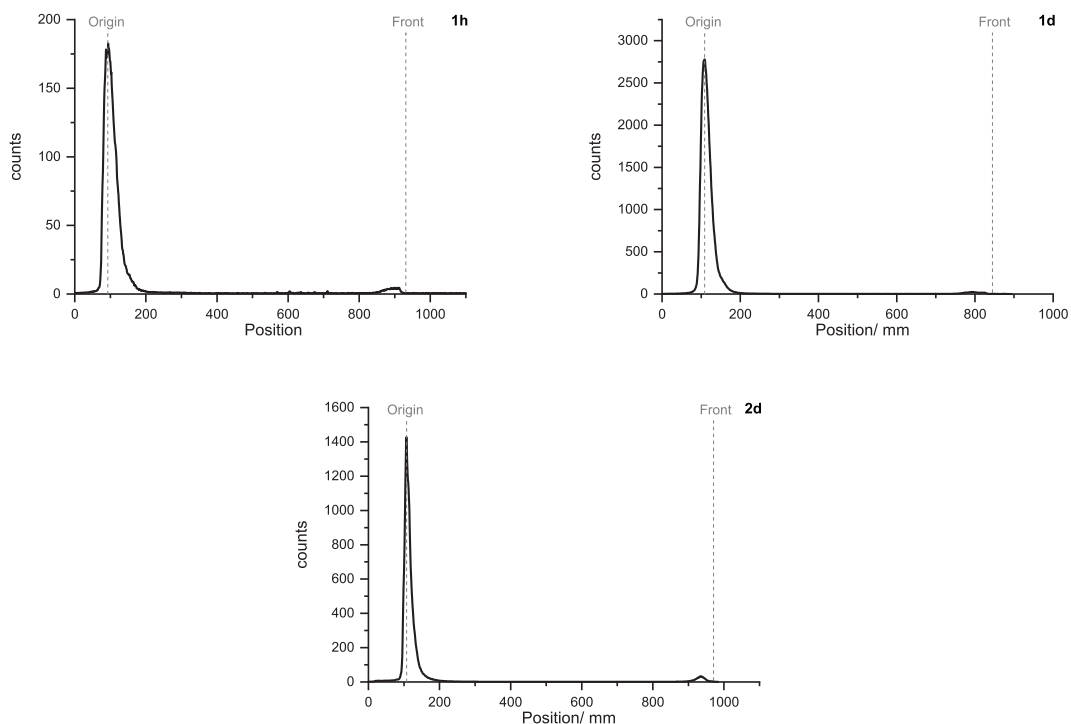


Abb. A.82: Radio-Dünnschicht-Chromatogramme (iTLC-SA, 0.5 M EDTA, pH = 4) von $[^{177}\text{Lu}]\text{LuL}^2$ in Anwesenheit von 100-fachem Überschuss an DTPA bei verschiedenen Inkubationszeiten und $40\text{ }^\circ\text{C}$.

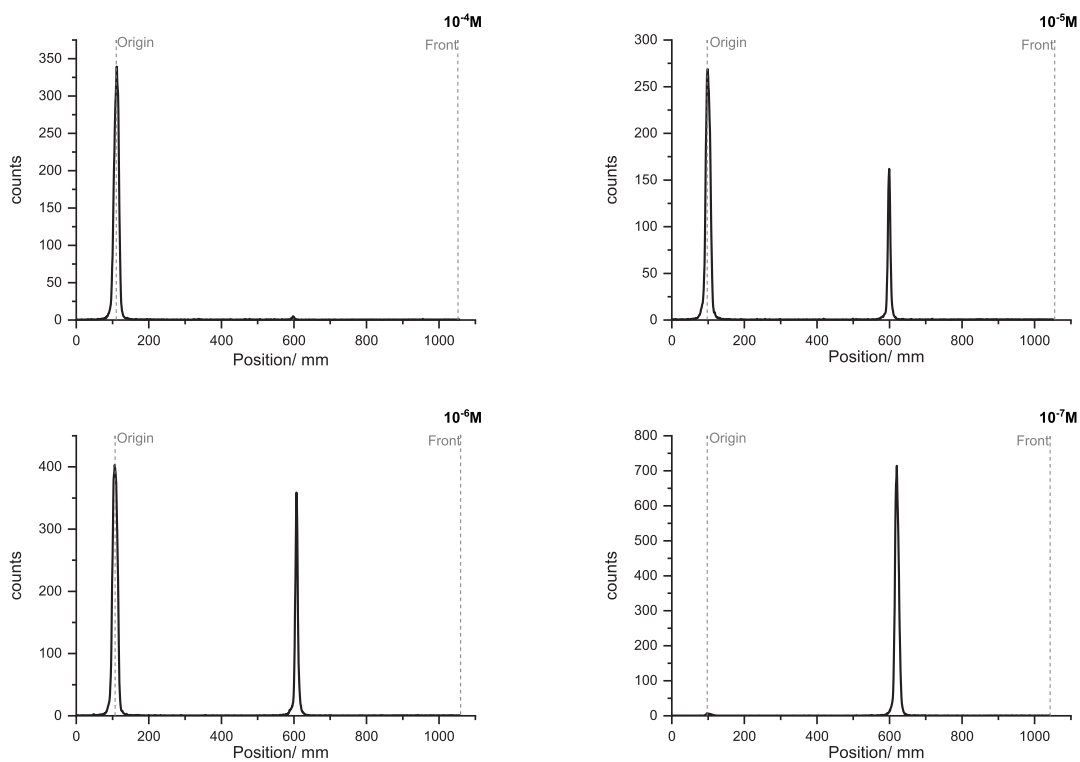


Abb. A.83: Radio-Dünnschicht-Chromatogramme (Alox, 55 mM EDTA, pH = 5.5) von $[^{225}\text{Ac}]\text{AcL}^1$ nach 5 min Inkubation bei Raumtemperatur und verschiedenen Konzentrationen.

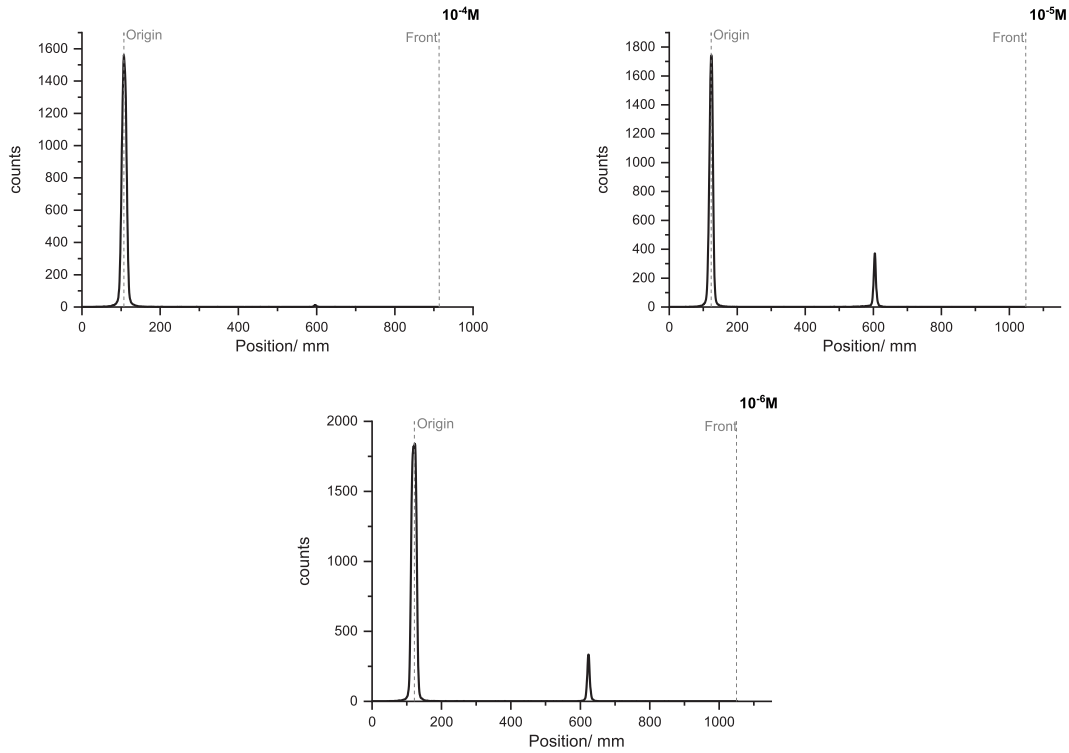


Abb. A.84: Radio-Dünnschicht-Chromatogramme (Alox, 55 mM EDTA, pH = 5.5) von $[^{225}\text{Ac}]\text{AcL}^1$ nach 30 min Inkubation bei Raumtemperatur und verschiedenen Konzentrationen.

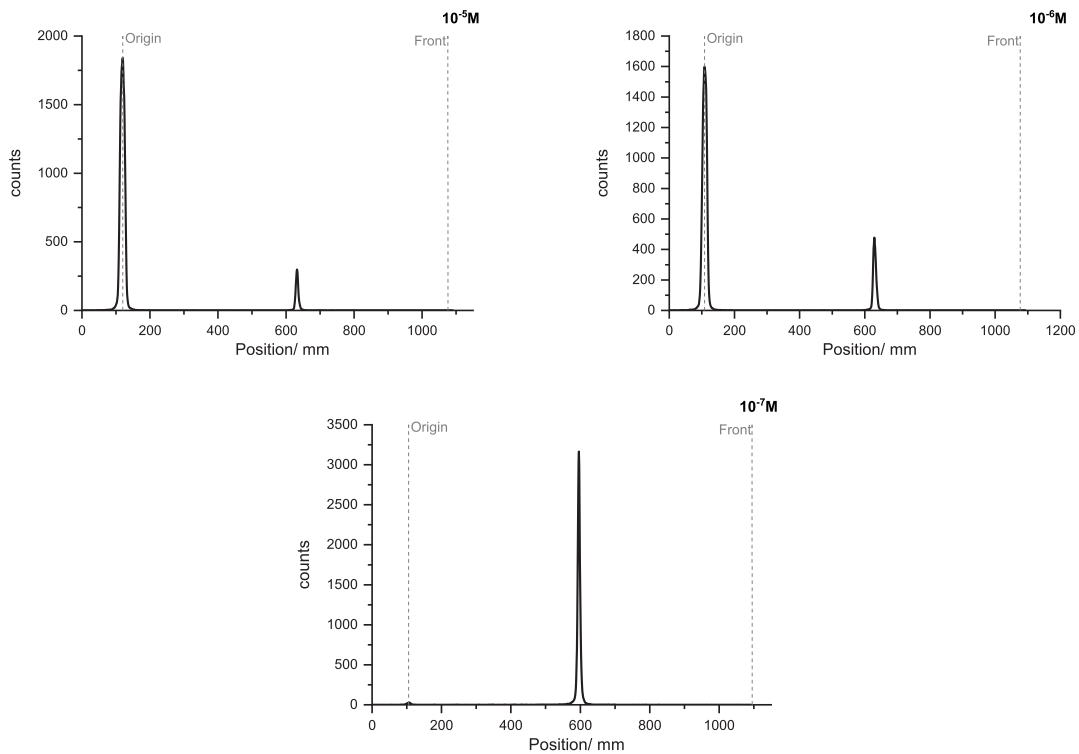


Abb. A.85: Radio-Dünnschicht-Chromatogramme (Alox, 55 mM EDTA, pH = 5.5) von $[^{225}\text{Ac}]\text{AcL}^1$ nach 60 min Inkubation bei Raumtemperatur und verschiedenen Konzentrationen.

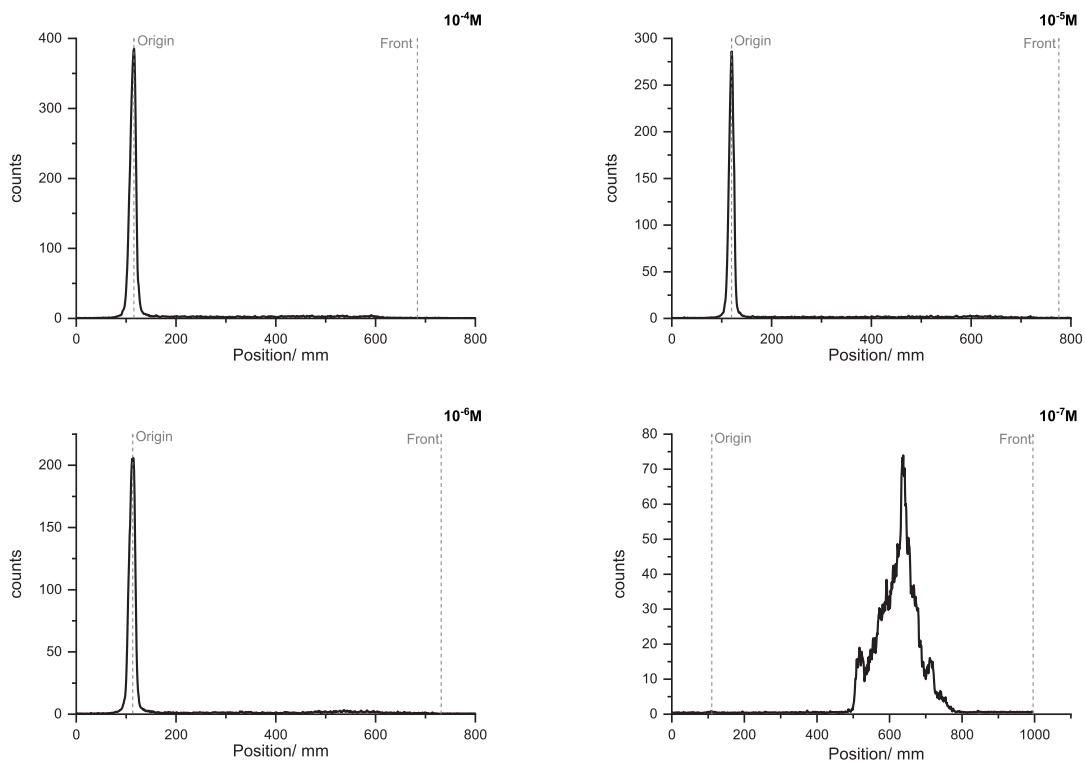


Abb. A.86: Radio-Dünnschicht-Chromatogramme (Alox, 0.4 M Zitronensäure, pH = 4.0) von $[^{225}\text{Ac}]\text{AcL}^1$ nach 5 min Inkubation bei 40 °C und verschiedenen Konzentrationen.

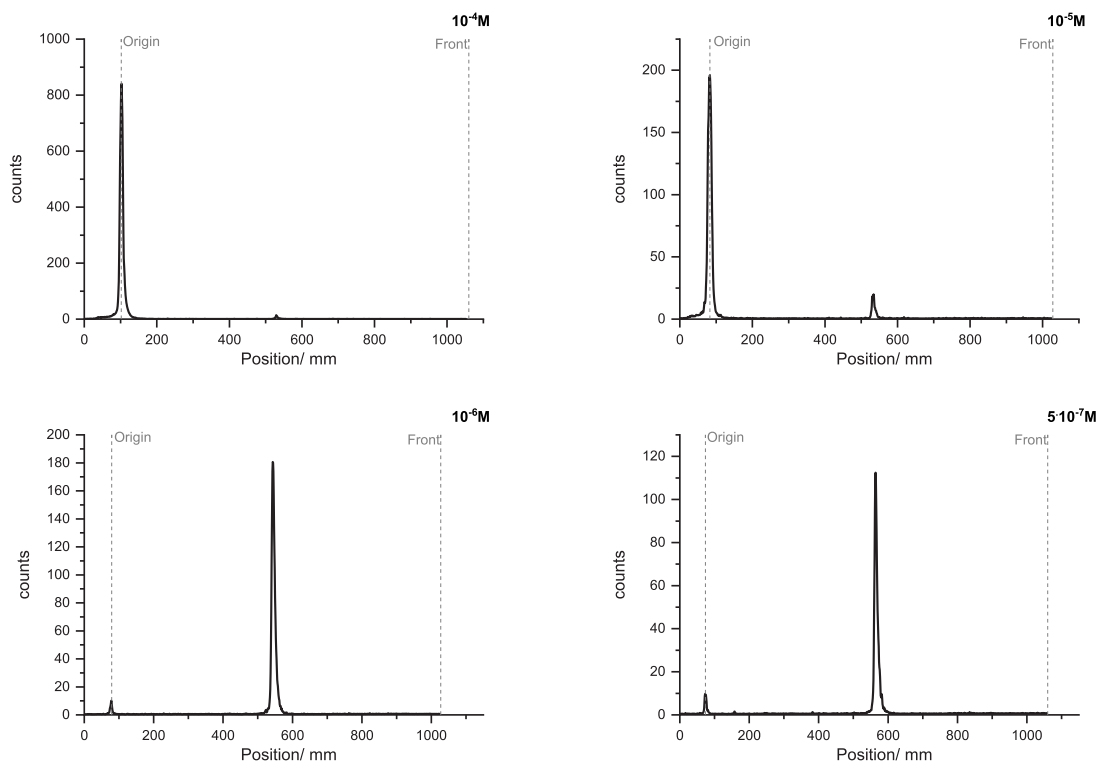


Abb. A.87: Radio-Dünnschicht-Chromatogramme (Alox, 55 mM EDTA, pH = 5.5) von $[^{225}\text{Ac}]\text{AcL}^2$ nach 5 min Inkubation bei 80 °C und verschiedenen Konzentrationen.

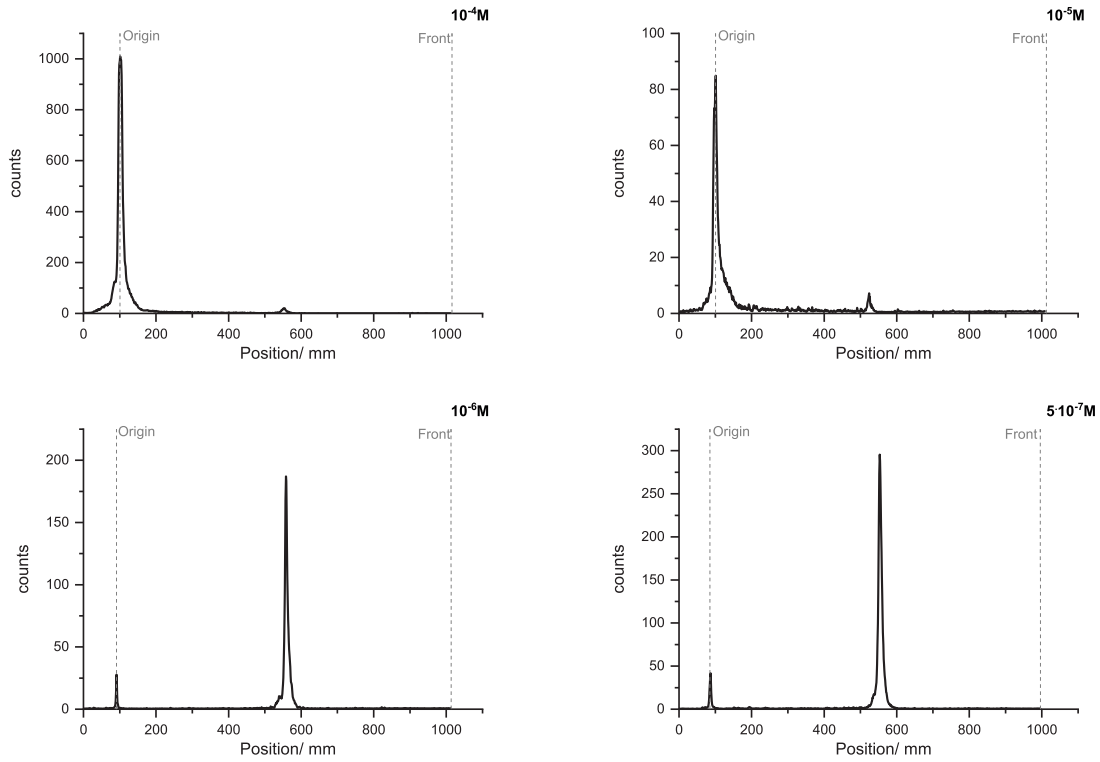


Abb. A.88: Radio-Dünnschicht-Chromatogramme (Alox, 55 mM EDTA, pH = 5.5) von $[^{225}\text{Ac}]\text{AcL}^2$ nach 30 min Inkubation bei 80 °C und verschiedenen Konzentrationen.

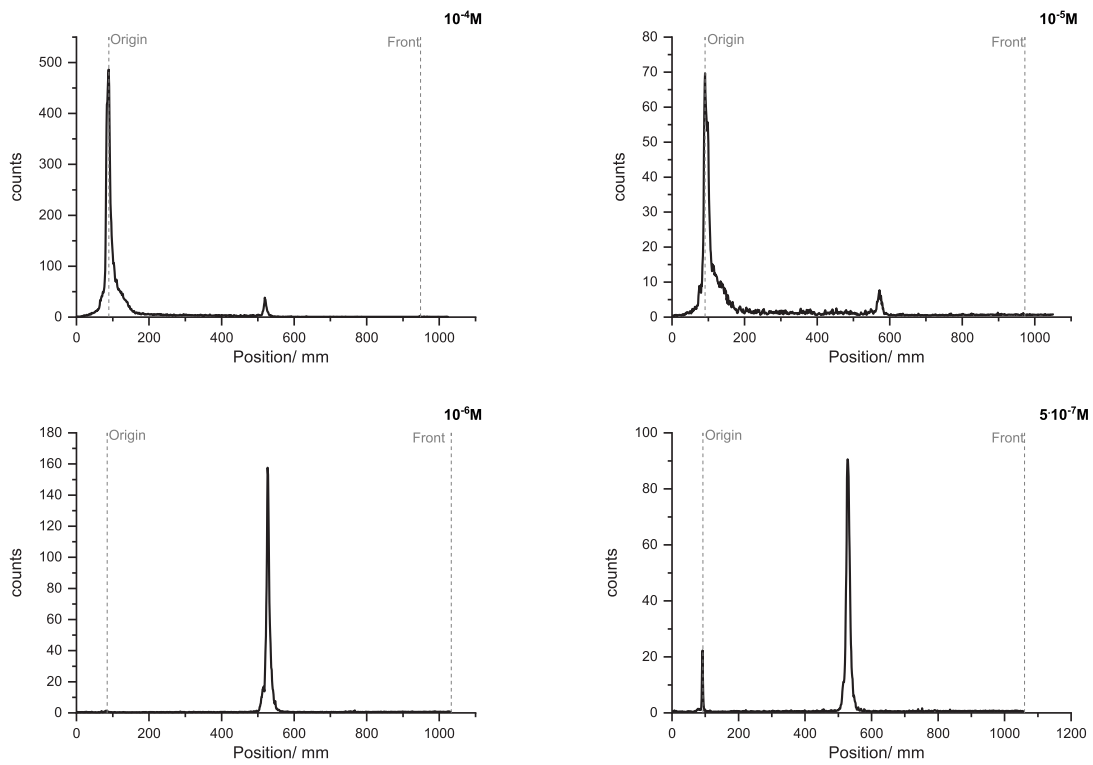


Abb. A.89: Radio-Dünnschicht-Chromatogramme (Alox, 55 mM EDTA, pH = 5.5) von $[^{225}\text{Ac}]\text{AcL}^2$ nach 60 min Inkubation bei 80 °C und verschiedenen Konzentrationen.

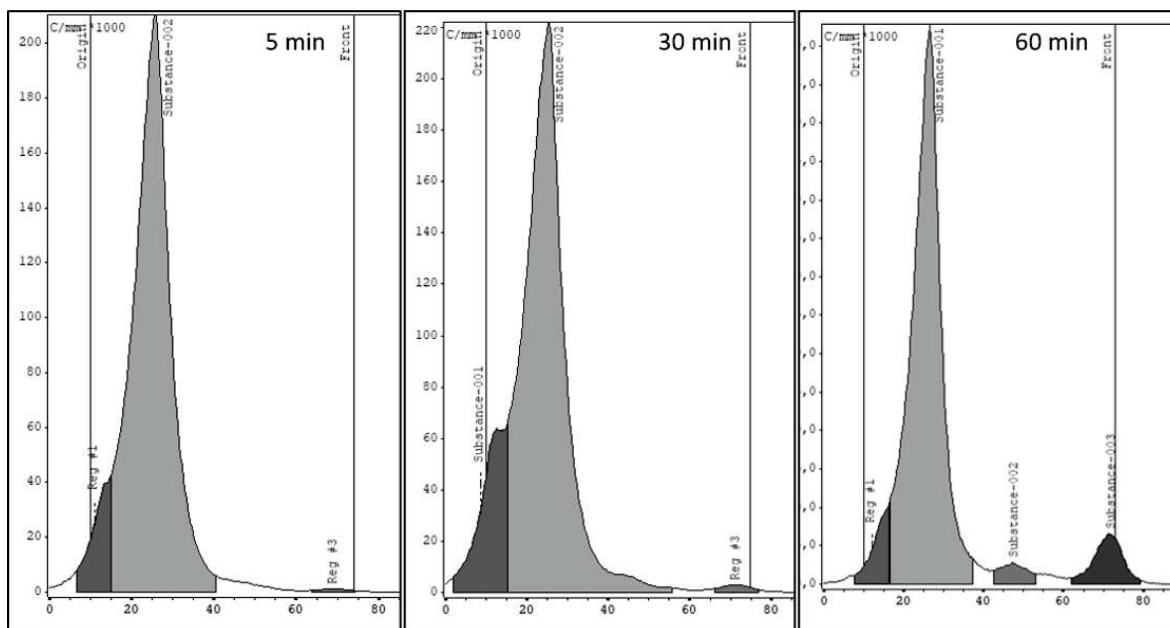


Abb. A.90: Radio-Dünnschicht-Chromatogramme (Alox, 55 mM EDTA, pH = 5.5) von $[^{225}\text{Ac}]\text{AcL}^3$ nach Inkubation bei 40 °C bei verschiedenen Zeiten und einer Konzentration von 10^{-4} M.

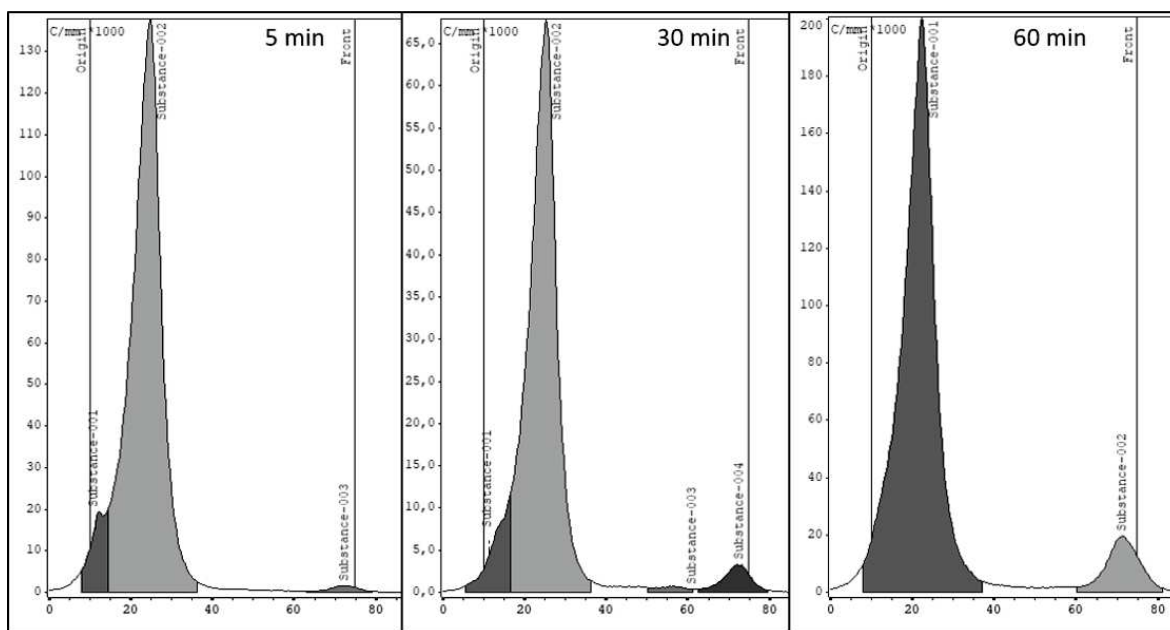


Abb. A.91: Radio-Dünnschicht-Chromatogramme (Alox, 55 mM EDTA, pH = 5.5) von $[^{225}\text{Ac}]\text{AcL}^3$ nach Inkubation bei 80 °C bei verschiedenen Zeiten und einer Konzentration von 10^{-4} M und pH = 7.

Tabelle A.1: Konditionen der Radiomarkierung von \mathbf{L}^3 ($c = 10^{-4}$ M) mit $[^{177}\text{Lu}]\text{LuCl}_3$ und ermittelte RCY.

T (°C)	t (min)	RCY (%)
40	5	80
	30	80
	60	88
80	5	90
	30	90
	60	90

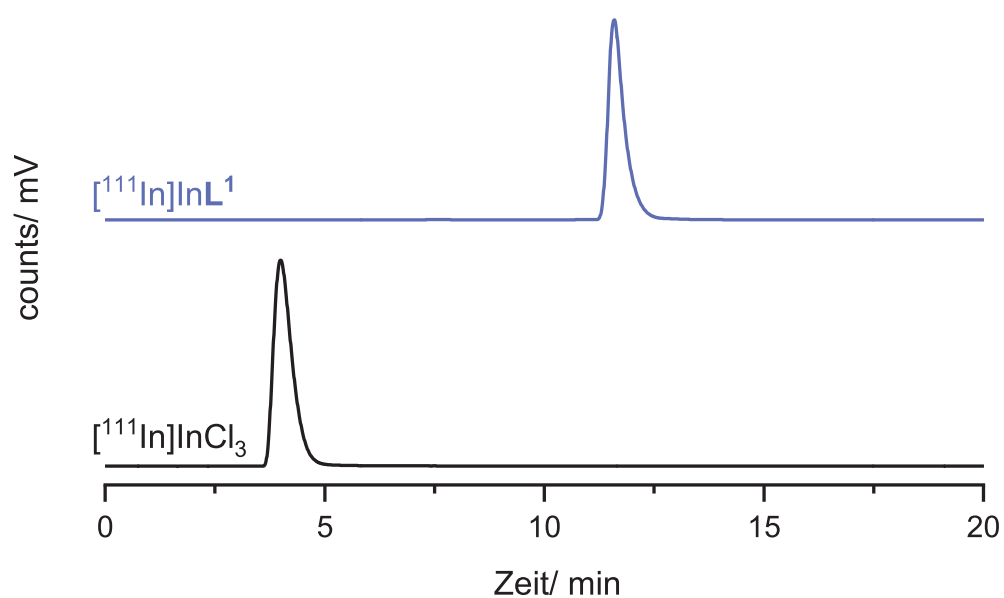


Abb. A.92: Repräsentatives Radio-HPL-Chromatogramm zur RCY Bestimmung von $[^{111}\text{In}]\text{InL}^1$ (blau, $t_R = 11.6$ min). $[^{111}\text{In}]\text{InCl}_3$ ist als Referenz in schwarz dargestellt ($t_R = 4.0$ min).

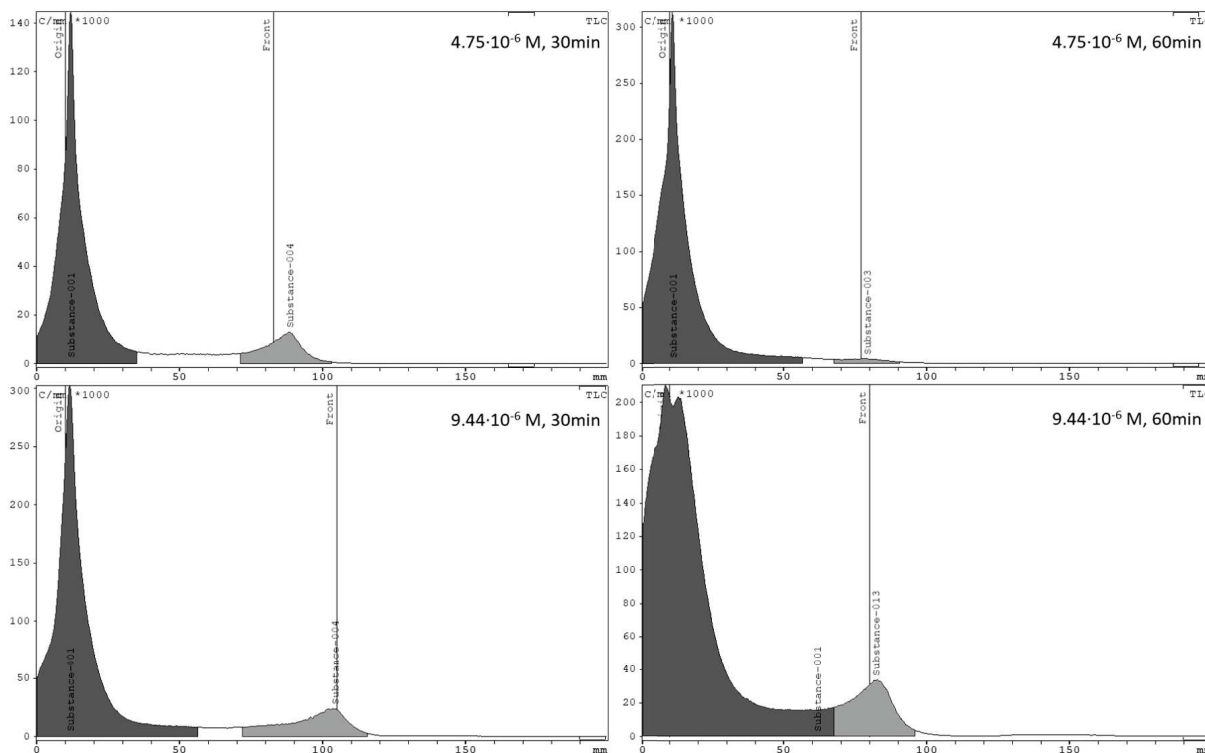


Abb. A.93: Radio-Dünnschicht-Chromatogramme (iTLC-SA, 0.5 M EDTA, pH = 7) von $[^{177}\text{Lu}]\text{LuL}^1\text{-TATE}$ bei verschiedenen Inkubationszeiten bei 40 °C und verschiedenen Konzentrationen.

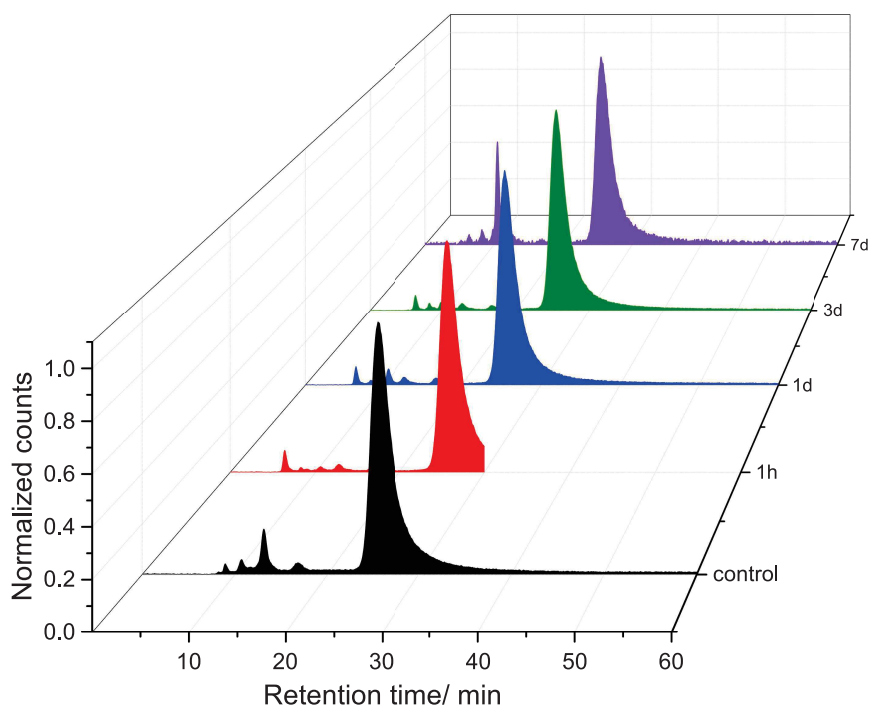


Abb. A.94: Radio-HPL-Chromatogramme von $[^{177}\text{Lu}]\text{LuL}^1$ in Anwesenheit von Humanserum bei verschiedenen Inkubationszeiten und 37 °C.

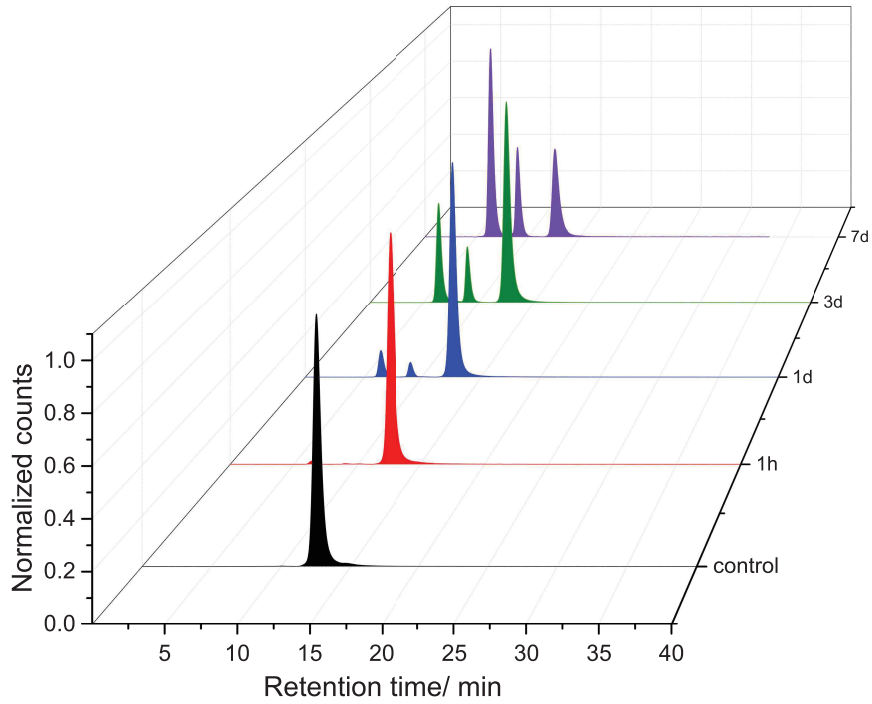


Abb. A.95: Radio-HPL-Chromatogramme von $[^{111}\text{In}]\text{InL}^1$ in Anwesenheit von Humanserum bei verschiedenen Inkubationszeiten und 37 °C.

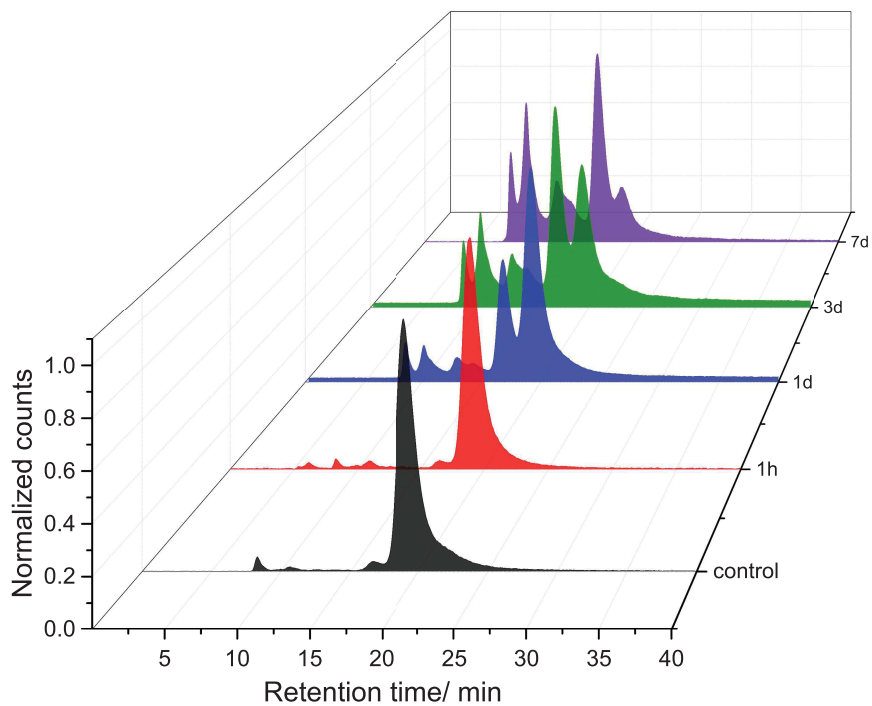


Abb. A.96: Radio-HPL-Chromatogramme von $[^{177}\text{Lu}]\text{LuL}^2$ in Anwesenheit von Humanserum bei verschiedenen Inkubationszeiten und 37 °C.

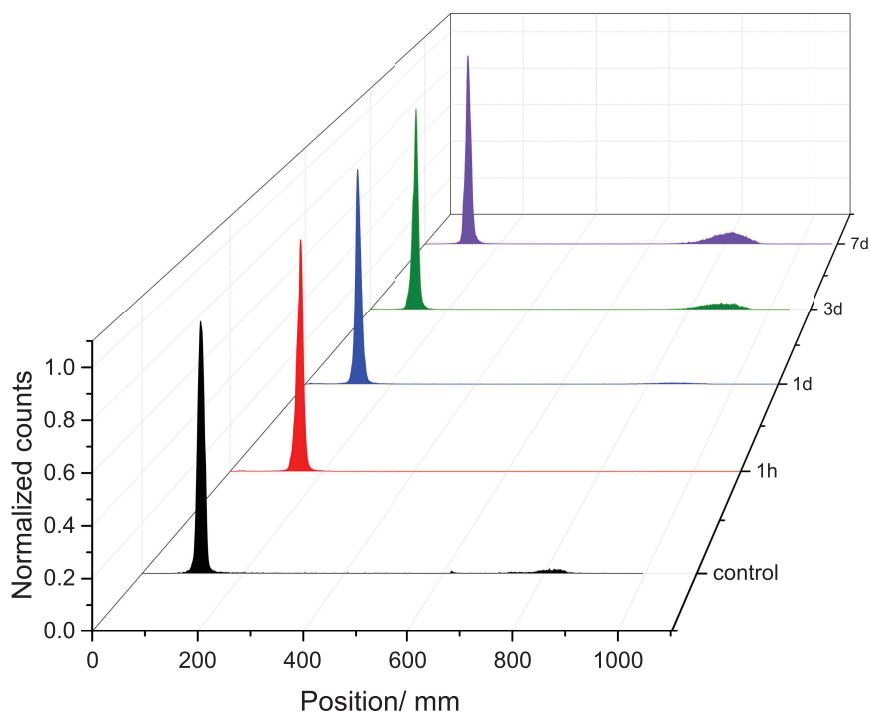


Abb. A.97: Radio-Dünnschicht-Chromatogramme von $[^{225}\text{Ac}]\text{AcL}^1$ in Anwesenheit von Humanserum bei verschiedenen Inkubationszeiten und 37°C .

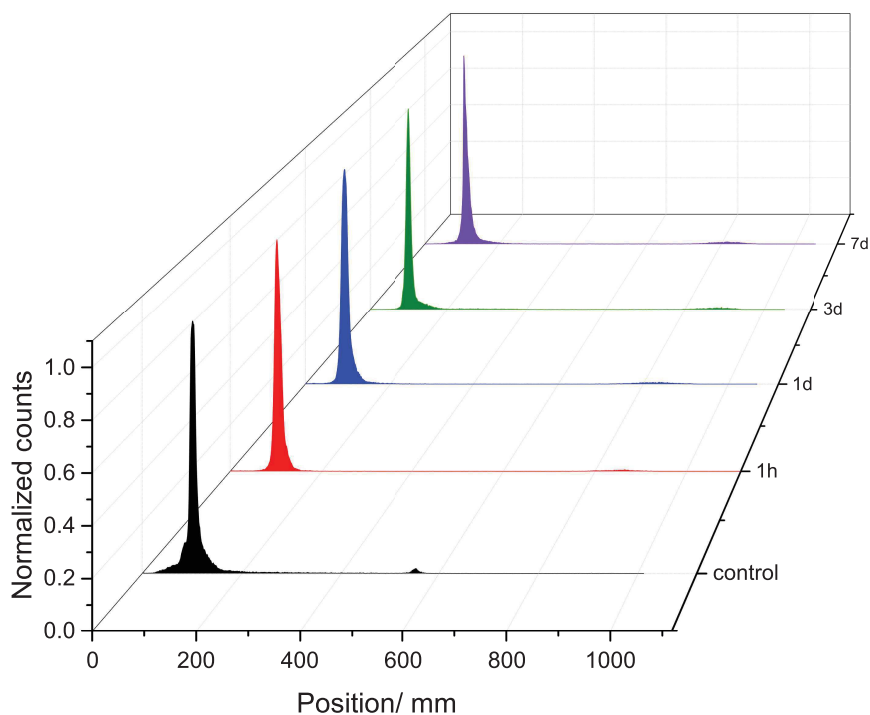


Abb. A.98: Radio-Dünnschicht-Chromatogramme von $[^{225}\text{Ac}]\text{AcL}^2$ in Anwesenheit von Humanserum bei verschiedenen Inkubationszeiten und 37°C .

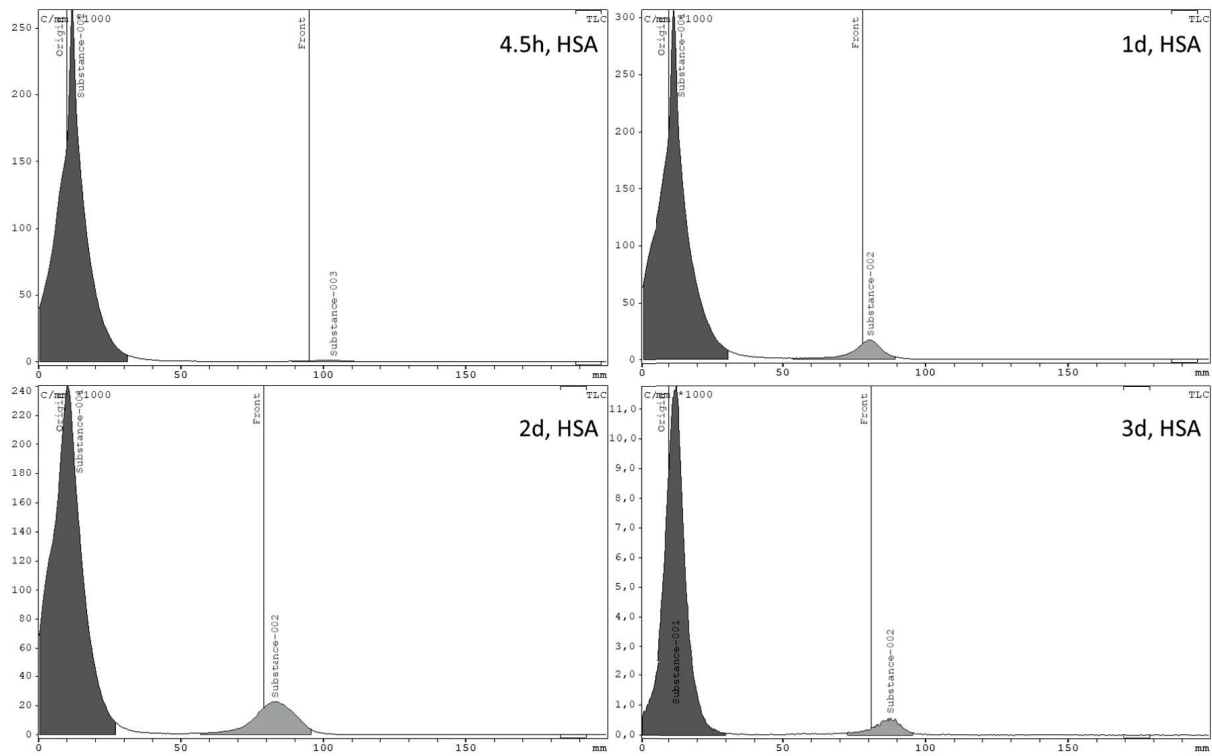


Abb. A.99: Radio-Dünnschicht-Chromatogramme von $[^{177}\text{Lu}]\text{LuL}^1\text{-TATE}$ in Anwesenheit von Humanserum bei verschiedenen Inkubationszeiten und 37 °C.

Anhang F: Elektrochemische Messungen

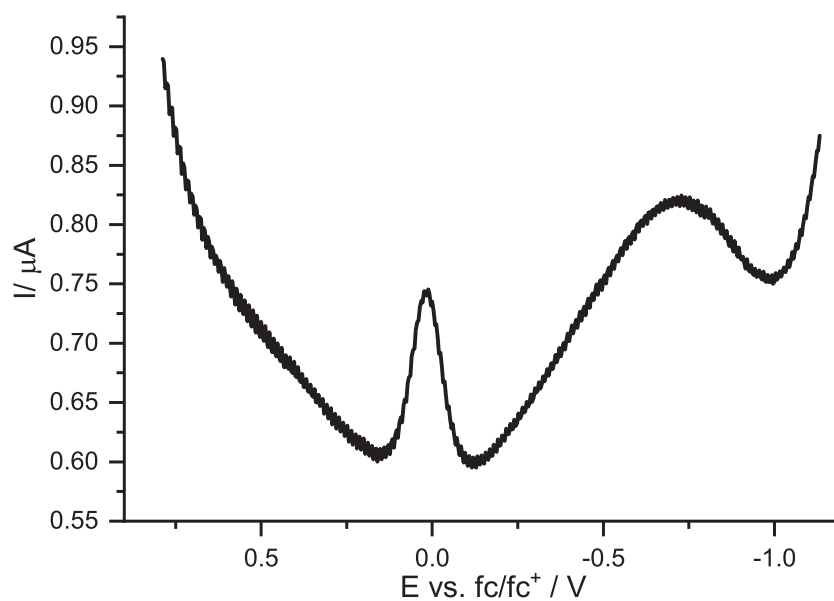


Abb. A.100: Square-Wave-Voltammogram von $[\text{Mn}(\text{OTf})\text{L}^4]\text{OTf}$ (MeCN, 0.1 M tBu_4NPF_6).

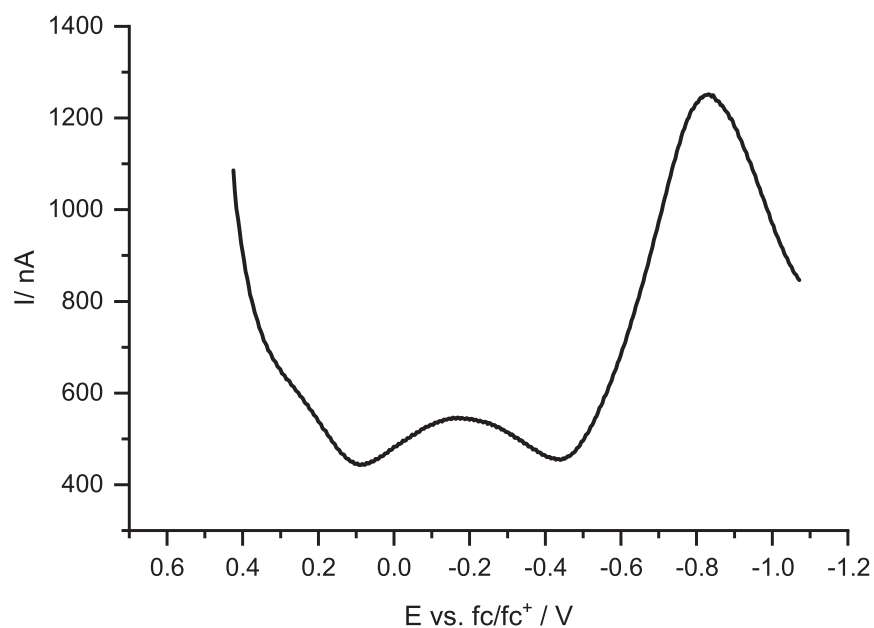


Abb. A.101: Square-Wave-Voltammogram von $[\text{Mn}(\text{OTf})\text{L}^4]\text{OTf}$ (DMF, 0.1 M tBu_4NPF_6).

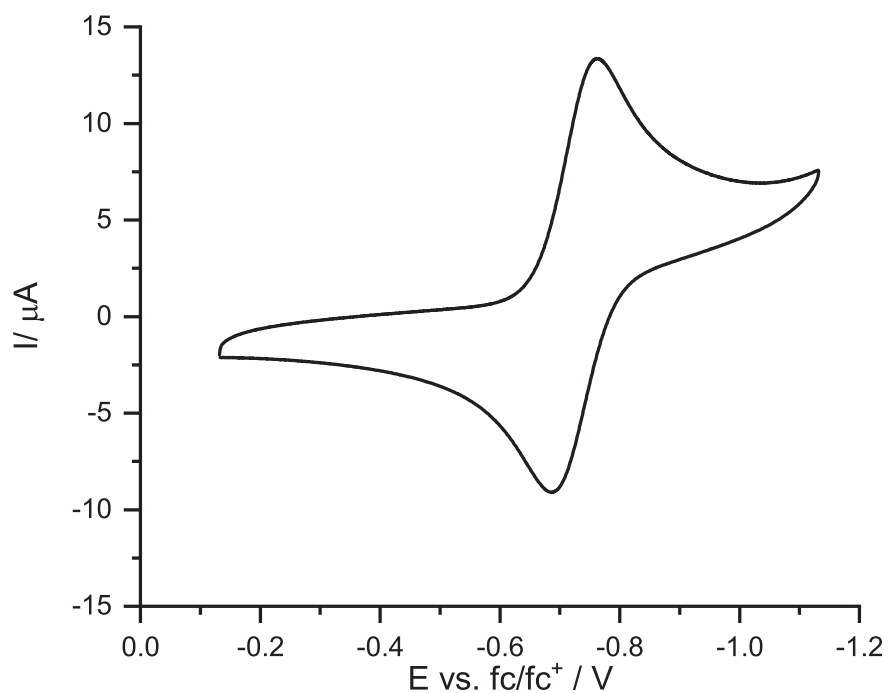


Abb. A.102: Cyclovoltammogram von $[\text{CuL}^4](\text{OTf})_2$ (MeCN, 0.1 M $(\text{tBu}_4\text{N})(\text{PF}_6)$).

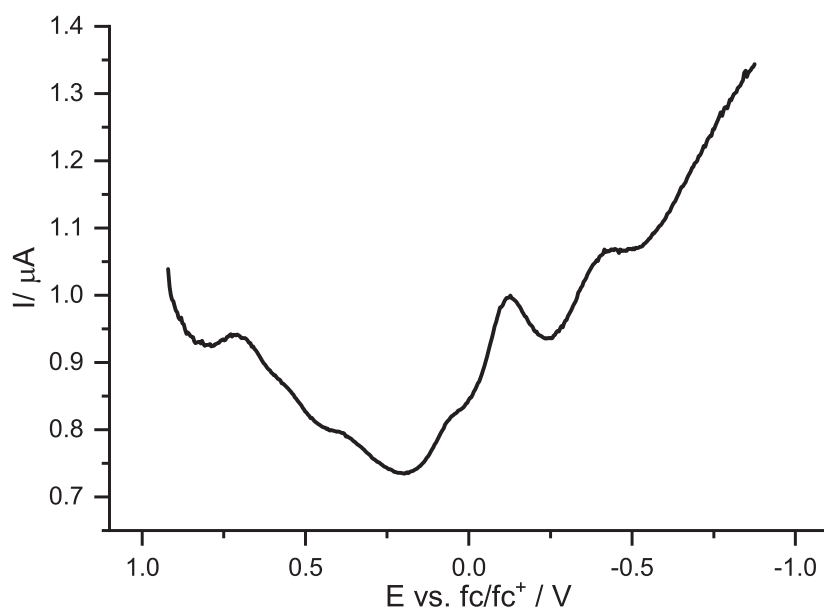


Abb. A.103: Square-Wave-Voltammogram von $[\text{MnL}^5]\text{OTf}$ (DMF, 0.1 M $(\text{tBu}_4\text{N})(\text{PF}_6)$).

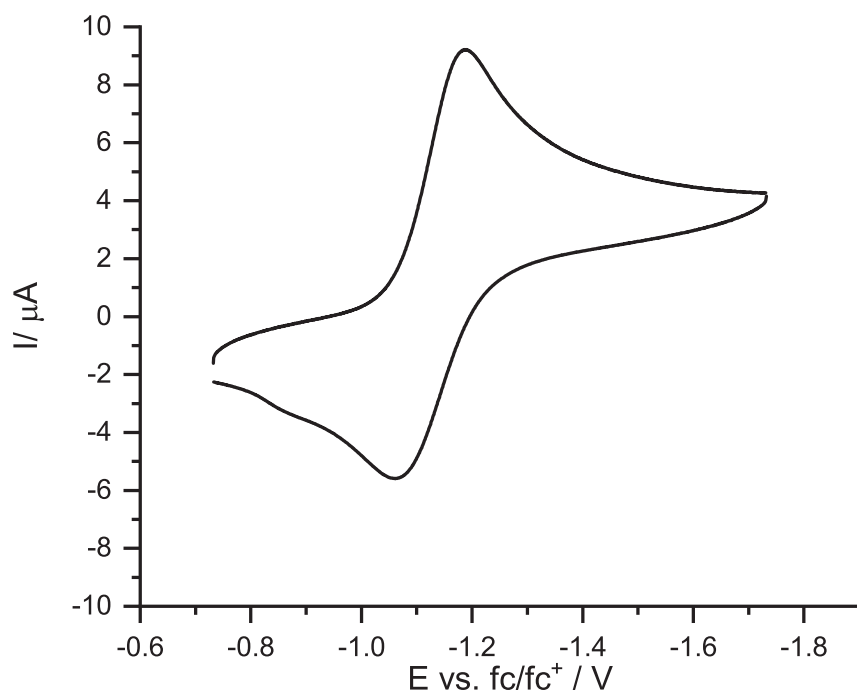


Abb. A.104: Cyclovoltammogram von $[\text{CuL}^5]\text{OTf}$ (MeCN, 0.1 M $(\text{tBu}_4\text{N})(\text{PF}_6)$).

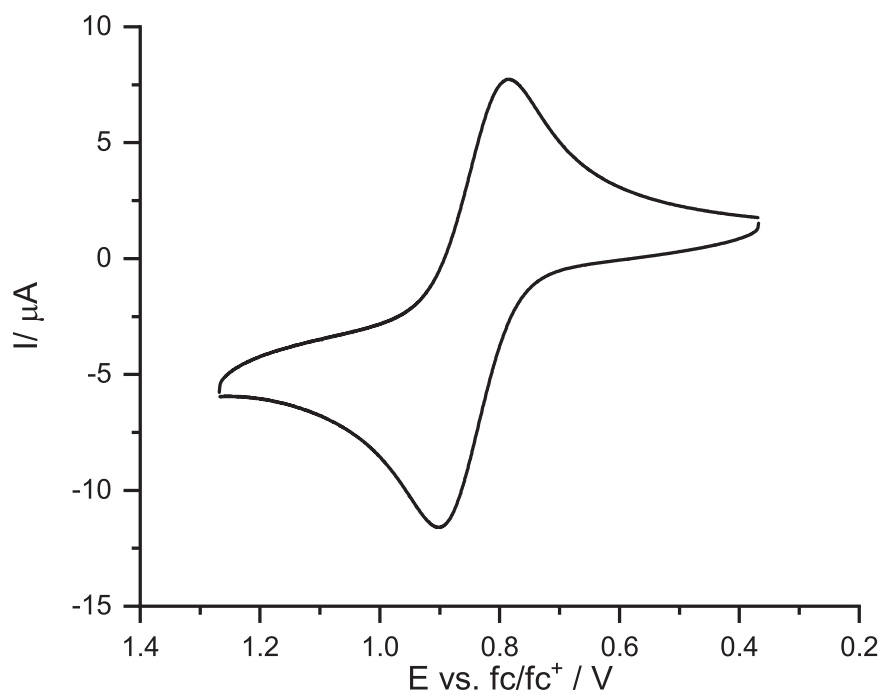


Abb. A.105: Cyclovoltammogram von $[\text{MnL}^6]\text{OTf}$ (MeCN, 0.1 M $(\text{tBu}_4\text{N})(\text{PF}_6)$).

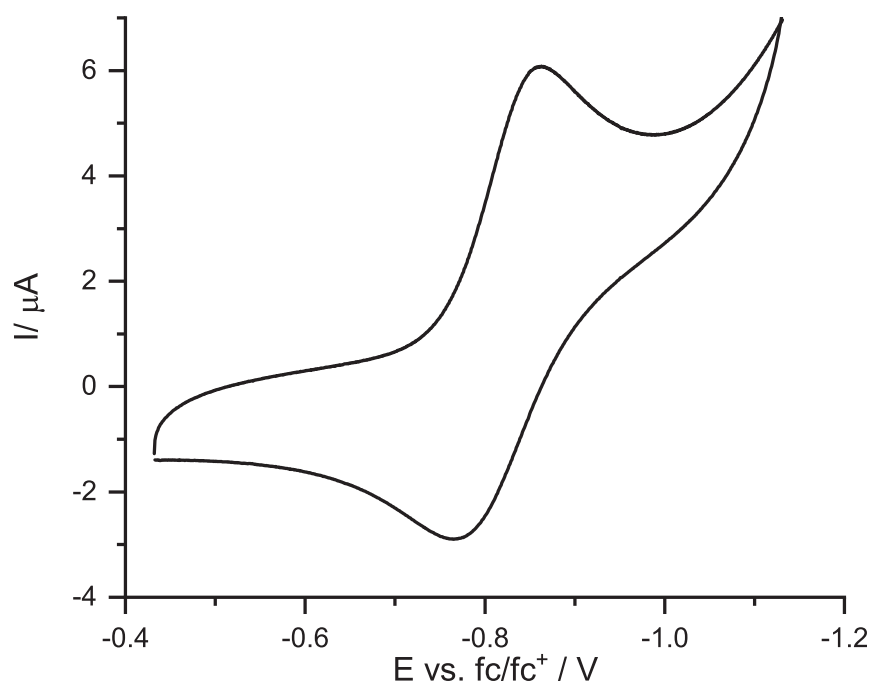


Abb. A.106: Cyclovoltammogram von [CuL⁶]OTf (MeCN, 0.1 M tBu₄NPF₆).

Anhang G: Thermogravimetrische Analysen

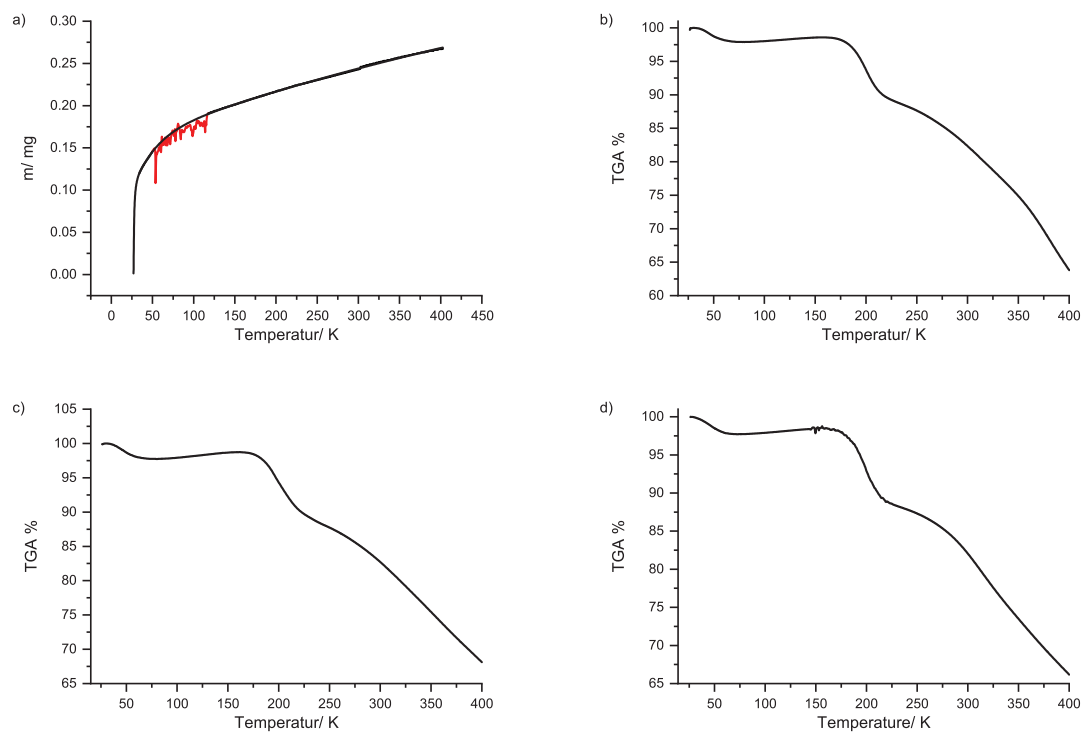


Abb. A.107: Thermogravimetrische Analyse der blanc Messung (a) sowie der LnL¹-Komplexe (Ln = Ce^{III} (b), Ho^{III} (c), Er^{III} (d)).

Anhang H: Magnetische Messungen

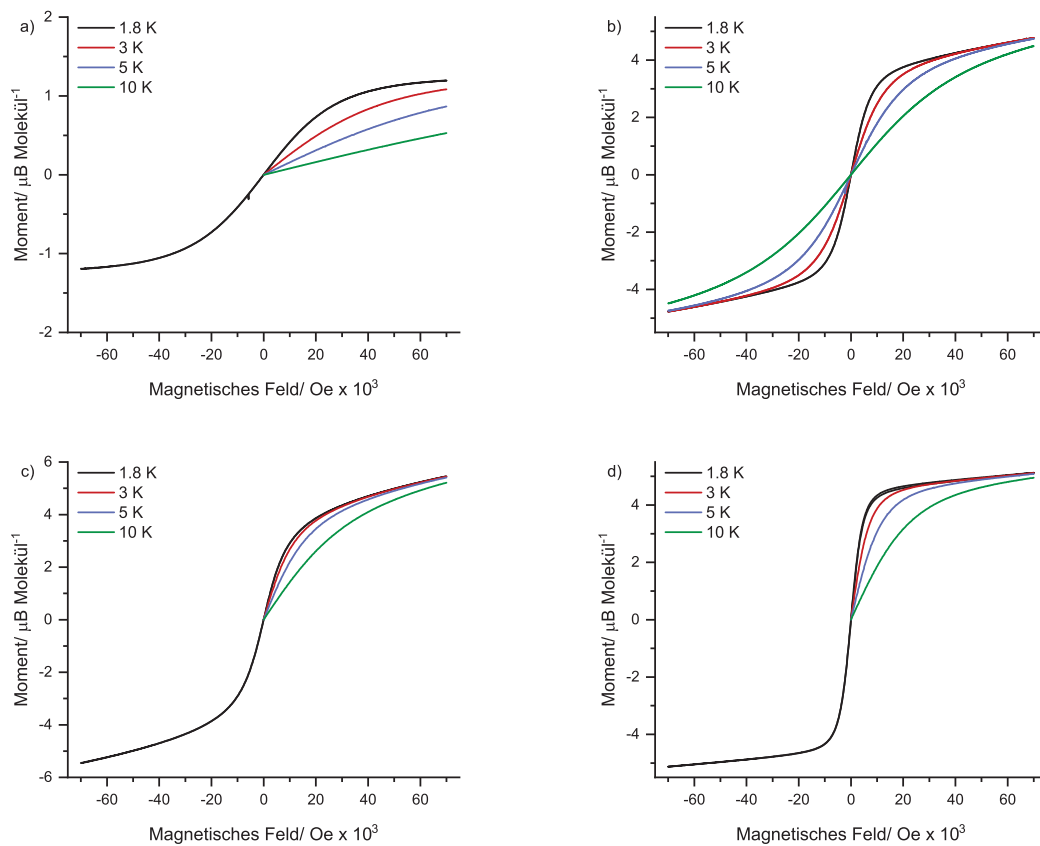


Abb. A.108: Auftragung des magnetischen Momentes der $[\text{LnL}^1]\text{X}$ Komplexe ($\text{Ln} = \text{Ce}^{\text{III}}, \text{Er}^{\text{III}}, \text{Ho}^{\text{III}}, \text{Dy}^{\text{III}}$; $\text{X} = \text{CF}_3\text{CO}_2, \text{OTf}$ (für Dy^{III})) gegen das Feld bei verschiedenen Temperaturen.

Anhang I: Kristallographische Daten

	[GdL ¹]NO ₃ ·4H ₂ O	[YbL ¹]NO ₃ ·MeOH
Identification code	mo_PC04_m	cu_PC11_widea
Formula	C ₄₀ H ₄₅ GdN ₈ O ₁₇	C ₄₁ H ₃₉ N ₈ O ₁₃ Yb
M _r	1067.09	1024.84
Crystal system	monoclinic	orthorhombic
Temperature / K	100(1)	100(1)
λ / Å	Mo Kα, 0.71073	Cu Kα, 1.54178
Space group	P 21/c	Pccn
a / Å	15.9057(6)	17.0277(7)
b / Å	10.5906(4)	31.3789(11)
c / Å	25.3868(10)	15.8854(6)
α / °	90	90
β / °	104.748(2)	90
γ / °	90	90
V / Å ³	4135.5(3)	8487.7(6)
Z	4	8
ρ _c / g·cm ⁻³	1.714	1.604
μ / mm ⁻¹	1.692	4.717
Transmission factors: min/max	0.6717/0.7454	0.5127/0.7538
F ₀₀₀	2164.0	4120
2Θ range / °	4.2 .. 52.8	5.9 .. 150.7
Reflections collected	60500	90788
Independent reflections [<i>R</i> _{int}]	8461 [0.0838]	8635 [0.0779]
Observed reflections [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	6661	6914
Index ranges <i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i>	-19...19, -13...13, -31...31	-16...21, -38...39, -19...19
Data / restraints / parameters	8461 / 0 / 618	8635 / 21 / 584
GooF on <i>F</i> ²	1.032	1.041
<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)	0.0322, 0.0606	0.0705, 0.1966
<i>R</i> indices (all data)		
<i>R</i> (<i>F</i>), <i>wR</i> (<i>F</i> ₂)	0.0509, 0.0664	0.0838, 0.2073
Largest diff peak and hole / e·Å ⁻³	0.65/-0.72	1.73/-1.86
Diffractionmeter	Bruker D8 Venture	Bruker D8 Venture
Deposition number	2006149	2006148

	[TbL ¹]NO ₃ ·solv	[LuL ¹]CF ₃ CO ₂ ·solv
Identification code	co-pc14.sq	co-pc13.sq
Formula	C ₄₁ H ₃₉ N ₈ O ₁₃ Tb	C ₄₇ H ₄₉ F ₃ LuN ₇ O ₁₃
M _r	1010.72	1151.90
Crystal system	orthorhombic	orthorhombic
Temperature / K	120(1)	120(1)
λ / Å	Mo Kα, 0.71073	Cu Kα, 1.54184
Space group	Pccn	Pccn
a / Å	31.3732(3)	29.6469(3)
b / Å	17.3497(3)	19.9535(2)
c / Å	15.84078(13)	15.91416(13)
α / °	90	90
β / °	90	90
γ / °	90	90
V / Å ³	8622.38(17)	9414.20(16)
Z	8	8
ρ _c / g·cm ⁻³	1.557	1.625
μ / mm ⁻¹	0.514	4.751
F ₀₀₀	4080	4656
2θ range	4.4 .. 68.4°	5.4 .. 142.0°
Reflections collected	374660	354763
Independent reflections [<i>R</i> _{int}]	17562 [0.0763]	9054 [0.1004]
Observed reflections [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	12400	7248
Index ranges <i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i>	-47...48, -26...27, -24...24	-35...36, -24...24, -19...19
Transmission factors: max/min	0.6157/1.0000	0.958/0.775
Data / restraints / parameters	17562 / 500 / 752	9054 / 31 / 635
GooF on <i>F</i> ²	1.044	1.032
<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)	0.0462, 0.0894	0.0374, 0.0913
<i>R</i> indices (all data)		
<i>R</i> (<i>F</i>), <i>wR</i> (<i>F</i> ₂)	0.0735, 0.0983	0.0511, 0.0983
Largest diff peak and hole / e·Å ⁻³	4.529/-2.894	3.015/-2.002
Diffractometer	Agilent SuperNova	Agilent SuperNova
Deposition number	2005937	2054454

	[BiL ¹]NO ₃ ·solv	L ⁴ ·solv
Identification code	co_pc11_sq	co_pc24_5_sq
Formula	C ₄₀ H ₃₅ BiN ₈ O ₁₂	C ₄₀ H ₄₅ N ₇ O ₇
M _r	1028.74	735.83
Crystal system	orthorhombic	triclinic
Temperature / K	120(1)	120(1)
λ / Å	Cu Kα, 1.54184	Cu Kα, 1.54184
Space group	Pccn	P-1
a / Å	31.4295(3)	13.7472(6)
b / Å	17.2116(2)	17.3475(7)
c / Å	15.70326(15)	24.4303(10)
α / °	90	72.376(4)
β / °	90	87.886(4)
γ / °	90	88.088(3)
V / Å ³	8494.73(16)	5547.4(4)
Z	8	6
ρ _c / g·cm ⁻³	1.609	1.322
μ / mm ⁻¹	8.754	0.753
F ₀₀₀	4080	2340
2θ range	5.6 .. 142.0°	5.4 .. 145.4°
Reflections collected	269887	272244
Independent reflections [<i>R</i> _{int}]	8143 [0.064]	48051 [0.094]
Observed reflections [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	6419	24590
Index ranges <i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i>	-38...38, -18...21, -18...19	-16...16, -20...21, -30...29
Transmission factors: max/min	0.891/0.429	1.000/0.538
Data / restraints / parameters	8143 / 428 / 715	48051 / 14 / 1447
GooF on <i>F</i> ²	1.058	1.049
<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)	0.0406, 0.0956	0.0825, 0.2505
<i>R</i> indices (all data)		
<i>R</i> (<i>F</i>), <i>wR</i> (<i>F</i> ₂)	0.0546, 0.1025	0.1337, 0.2658
Largest diff peak and hole / e·Å ⁻³	2.055/-1.370	1.544/-0.508
Diffractionmeter	Agilent SuperNova	Agilent SuperNova
Deposition number	2054453	2054463

	[Mn(OTf)L ⁴]OTf	[CuL ⁴](OTf) ₂
Identification code	co-pc3	co-pc23
Formula	C ₄₀ H ₃₇ F ₆ MnN ₇ O ₁₁ S ₂	C ₄₀ H ₃₇ CuF ₆ N ₇ O ₁₁ S ₂
M _r	1024.82	1033.42
Crystal system	monoclinic	monoclinic
Temperature / K	120(1)	120(1)
λ / Å	Mo Kα, 0.71073	Cu Kα, 1.54184
Space group	P 21/c	P 21/n
a / Å	19.3925(3)	14.15809(9)
b / Å	12.60082(18)	17.54539(8)
c / Å	17.5375(2)	17.61878(11)
α / °	90	90
β / °	93.7106(12)	106.2044(6)
γ / °	90	90
V / Å ³	4276.51(10)	4202.79(4)
Z	4	4
ρ _c / g·cm ⁻³	1.592	1.633
μ / mm ⁻¹	0.502	2.529
F ₀₀₀	2100	2116
2θ range	4.2 .. 61.1°	7.2 .. 142.4°
Reflections collected	169182	241494
Independent reflections [<i>R</i> _{int}]	13072 [0.0637]	8110 [0.040]
Observed reflections [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	11015	7757
Index ranges <i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i>	-27...27, -17...18, -25...25	-17...17, -21...21, -21...21
Transmission factors: max/min	1.000/0.633	1.000/0.656
Data / restraints / parameters	13072 / 223 / 691	8110 / 142 / 609
GooF on <i>F</i> ²	1.055	1.030
<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)	0.0562, 0.1350	0.0417, 0.1108
<i>R</i> indices (all data)		
<i>R</i> (<i>F</i>), <i>wR</i> (<i>F</i> ₂)	0.0674, 0.1413	0.0431, 0.1121
Largest diff peak and hole / e·Å ⁻³	1.380/-0.663	1.984/-0.792
Diffractionmeter	Agilent SuperNova	Agilent SuperNova
Deposition number	2054452	2054462

	[ZnL ⁴](OTf) ₂ ·MeCN	[MnL ⁵ (HOMe)](OTf) ₂ ·2 MeOH
Identification code	co_pc15	co_pc25
Formula	C ₄₂ H ₄₀ F ₆ N ₈ O ₁₁ S ₂ Zn	C ₃₉ H ₄₅ F ₆ MnN ₆ O ₁₆ S ₂
M _r	1076.31	1086.87
Crystal system	monoclinic	monoclinic
Temperature / K	120(1)	120(1)
λ / Å	Mo Kα, 0.71073	Cu Kα, 1.54184
Space group	I 2/a	P 21/n
a / Å	14.6954(3)	12.14175(12)
b / Å	13.7159(3)	16.75744(19)
c / Å	46.0787(11)	23.5815(2)
α / °	90	90
β / °	98.128(2)	102.1621(10)
γ / °	90	90
V / Å ³	9194.4(4)	4690.31(9)
Z	8	4
ρ _c / g·cm ⁻³	1.555	1.539
μ / mm ⁻¹	0.718	4.005
F ₀₀₀	4416	2240
2θ range	4.6 .. 61.4°	6.6 .. 142.6°
Reflections collected	186986	129723
Independent reflections [<i>R</i> _{int}]	14131 [0.145]	9045 [0.039]
Observed reflections [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	10653	8406
Index ranges <i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i>	-21...20, -19...19, -65...65	-14...14, -20...20, -28...28
Transmission factors: max/min	1.000/0.838	0.906/0.719
Data / restraints / parameters	14131 / 348 / 710	9045 / 1 / 652
GooF on <i>F</i> ²	1.192	1.069
<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)	0.0873, 0.1646	0.0795, 0.2272
<i>R</i> indices (all data)		
<i>R</i> (<i>F</i>), <i>wR</i> (<i>F</i> ₂)	0.1166, 0.1743	0.0829, 0.2308
Largest diff peak and hole / e·Å ⁻³	2.332/-0.999	3.552/-1.430
Diffractometer	Agilent SuperNova	Agilent SuperNova
Deposition number	2054455	2054464

	[ZnL ⁵]OTf	[ZnL ⁶]OTf
Identification code	co-pc27	co-pc19
Formula	C ₃₅ H ₃₃ F ₃ N ₆ O ₁₁ Zn	C ₄₀ H ₃₆ F ₃ N ₇ O ₁₀ SZn
M _r	852.10	929.19
Crystal system	orthorhombic	monoclinic
Temperature / K	120(1)	120(1)
λ / Å	Cu Kα, 1.54184	Mo Kα, 0.71073
Space group	Pbca	P 21/n
a / Å	9.12619(7)	10.32190(12)
b / Å	25.9597(2)	13.51880(16)
c / Å	29.9471(3)	28.8179(3)
α / °	90	90
β / °	90	95.8066(11)
γ / °	90	90
V / Å ³	7094.87(11)	4000.61(8)
Z	8	4
ρ _c / g·cm ⁻³	1.595	1.543
μ / mm ⁻¹	2.255	0.749
F ₀₀₀	3504	1912
2θ range	6.0 .. 142.8°	4.4 .. 68.4°
Reflections collected	222696	140970
Independent reflections [<i>R</i> _{int}]	6857 [0.055]	16048 [0.070]
Observed reflections [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	5846	12444
Index ranges <i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i>	-11...11, -31...31, -33...36	-16...16, -21...21, -43...44
Transmission factors: max/min	1.000/0.777	1.000/0.806
Data / restraints / parameters	6857 / 45 / 523	16048 / 407 / 635
GooF on <i>F</i> ²	1.035	1.024
<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)	0.0280, 0.0683	0.0431, 0.0948
<i>R</i> indices (all data)		
<i>R</i> (<i>F</i>), <i>wR</i> (<i>F</i> ₂)	0.0361, 0.0723	0.0640, 0.1035
Largest diff peak and hole / e·Å ⁻³	0.701/-0.357	1.036/-0.440
Diffractometer	Agilent SuperNova	Agilent SuperNova
Deposition number	2054465	2054457

	[MnL ⁶]OTf·H ₂ O	[CuL ⁶]OTf·MeOH
Identification code	co_pc18	co_pc22
Formula	C ₄₀ H _{36.46} F ₃ MnN ₇ O _{10.23} S	C _{40.27} H _{37.10} CuF ₃ N ₇ O _{10.27} S
M _r	922.90	936.09
Crystal system	orthorhombic	monoclinic
Temperature / K	120(1)	120(1)
λ / Å	Mo Kα, 0.71073	Cu Kα, 1.54184
Space group	P 21 21 21	P 21/n
a / Å	15.1948(2)	10.36840(6)
b / Å	15.91390(10)	13.57116(10)
c / Å	16.27560(10)	28.67507(17)
α / °	90	90
β / °	90	97.9122(5)
γ / °	90	90
V / Å ³	3935.58(6)	3996.49(4)
Z	4	4
ρ _c / g·cm ⁻³	1.558	1.556
μ / mm ⁻¹	0.474	1.993
F ₀₀₀	1901	1928
2θ range	4.4 .. 68.4°	6.2 .. 142.4°
Reflections collected	177070	191070
Independent reflections [<i>R</i> _{int}]	15915 [0.057]	7722 [0.046]
Observed reflections [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	14153	6899
Index ranges <i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i>	-23...23, -24...24, -25...25	-12...12, -16...16, -34...35
Transmission factors: max/min	1.000/0.895	0.941/0.415
Data / restraints / parameters	15915 / 72 / 587	7722 / 65 / 585
GooF on <i>F</i> ²	1.026	1.032
<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)	0.0402, 0.0915	0.0502, 0.1289
<i>R</i> indices (all data)		
<i>R</i> (<i>F</i>), <i>wR</i> (<i>F</i> ₂)	0.0489, 0.0953	0.0556, 0.1331
Largest diff peak and hole / e·Å ⁻³	0.844/-0.398	2.749/-1.025
Diffractometer	Agilent SuperNova	Agilent SuperNova
Deposition number	2054456	2054461

Tabelle A.2: Berechnete CShM Werte der $[\text{ML}^1]^+$ Komplexkationen (M = Eu, Gd, Tb, Yb, Lu, Bi) sowie des berechneten LuL^2 -Komplexes.^[200]

	$[\text{BiL}^1]^+$	$[\text{EuL}^1]^+$	$[\text{GdL}^1]^+$	$[\text{TbL}^1]^+$	$[\text{YbL}^1]^+$	$[\text{LuL}^1]^+$	$[\text{LuL}^2]^+$
EP-9 (D_{9h})	32.901	31.961	32.307	34.625	34.605	34.385	36.192
OPY-9 (C_{8v})	24.083	23.803	23.944	23.823	24.387	24.358	22.787
HBPY-9 (D_{7h})	15.581	16.055	15.595	15.736	15.966	15.846	18.360
JTC-9 (C_{3v})	13.717	13.224	13.415	14.226	14.640	14.380	15.449
JCCU-9 (C_{4v})	6.527	6.796	7.158	6.701	7.005	7.340	11.261
CCU-9 (C_{4v})	5.198	5.361	5.686	5.235	5.540	5.878	9.449
JCSAPR-9 (C_{4v})	2.627	2.788	2.749	2.877	2.477	2.377	2.014
CSAPR-9 (C_{4v})	1.673	1.682	1.615	1.748	1.359	1.256	0.962
JTCTPR-9 (D_{3h})	3.015	2.788	2.787	3.064	3.007	3.010	3.978
TCTPR-9 (D_{3h})	2.299	2.433	2.32	2.141	2.025	2.007	2.042
JTDIC-9 (C_{3v})	11.842	13.200	12.874	11.844	12.034	11.936	12.022
HH-9 (C_{2v})	9.643	9.376	9.770	9.554	10.294	10.742	11.948
MFF-9 (C_s)	2.065	2.051	1.995	2.093	1.831	1.720	1.025

Tabelle A.3: Berechnete CShM Werte der Mn^{II}-Komplexe der Liganden **L**⁴-**L**⁶.^[200]

	[Mn(OTf) L ⁴] ⁺	[Mn L ⁵ (MeOH)] ²⁺	[Mn L ⁶] ⁺
OP-8 (<i>D</i> _{8h})	30.022	30.625	31.639
HPY-8 (<i>C</i> _{7v})	23.298	23.897	23.288
HBPY-8 (<i>D</i> _{6h})	14.589	16.045	15.244
CU-8 (<i>O</i> _h)	10.923	9.214	9.285
SAPR-8 (<i>D</i> _{4d})	2.384	3.169	2.868
TDD-8 (<i>D</i> _{2d})	2.654	0.593	1.246
JGBF-8 (<i>D</i> _{2d})	11.059	13.750	14.141
JETBPY-8 (<i>D</i> _{3h})	23.701	26.916	25.705
JBTPR-8 (<i>C</i> _{2v})	2.407	2.497	2.312
BTPR-8 (<i>C</i> _{2v})	1.875	2.478	1.912
JSD-8 (<i>D</i> _{2d})	2.608	2.028	4.295
TT-8 (<i>T</i> _d)	11.104	9.623	9.758
ETBPY-8 (<i>D</i> _{3h})	23.524	23.138	23.039

Anhang J: Relaxometrische Messungen

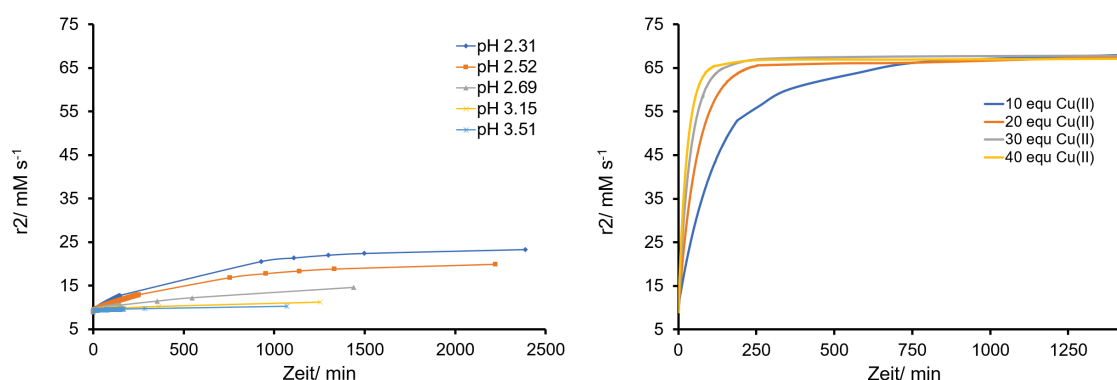


Abb. A.109: Zeitliche Veränderung der transversalen Relaxation des MnL^4 -Komplexes links: bei verschiedenen pH-Werten (2.31 - 3.51) und rechts: in Anwesenheit von Cu^{II} in verschiedenen Konzentrationen und pH-Werten von 2.28 - 3.45 (1 mM, H_2O , 25 °C, 60 MHz, 0.1 M KCl).

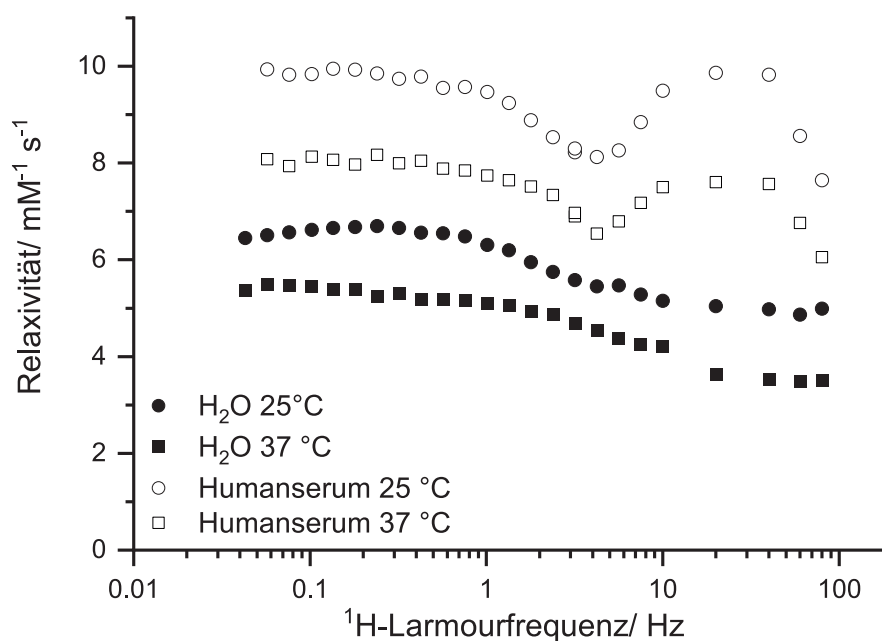


Abb. A.110: Protonenrelaxivitäten von MnL^4 in Wasser (1.48 mM, pH = 7) und Humanserum (1.56 mM, pH = 7) bei 25 °C und 37 °C.

Auswertung der ^{17}O -NMR- und NMRD-Daten

Die ^{17}O -NMR Daten wurden mithilfe der Swift und Connick Gleichungen gefittet.^[321] Die reduzierte transversale ^{17}O -Relaxationsrate $\frac{1}{T_{2r}}$ sowie die chemische Verschiebung ω_r wurden aus den gemessenen Relaxationsraten $\frac{1}{T_2}$, der Winkelfrequenz ω der paramagnetischen Lösung, der Relaxationsrate $\frac{1}{T_{2A}}$ und der Winkelfrequenz ω_A durch Gleichungen (A.1) und (A.2) berechnet:

$$\frac{1}{T_{2r}} = \frac{1}{P_m} \left(\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_{2A}} \right) = \frac{1}{\tau_m} \frac{T_{2m}^{-2} + \tau_m^{-1} T_{2m}^{-1} + \Delta\omega_m^2}{(\tau_m^{-1} + T_{2m}^{-1})^2 + \Delta\omega_m^2} \quad (\text{A.1})$$

$$\Delta\omega_r = \frac{1}{P_m} (\omega - \omega_A) = \frac{\Delta\omega_m}{(1 + \tau_m T_{2m}^{-1})^2 + \tau_m^2 \Delta\omega_m^2} \quad (\text{A.2})$$

$\Delta\omega_m$ wird durch die Hyperfein- oder Skalarkopplungskonstante A_O/\hbar bestimmt (Gleichung (A.3)), wobei B dem magnetischen Feld, S dem Elektronspin und g_L dem isotropischen Landé-Faktor entspricht:

$$\Delta\omega_m = \frac{g_L \mu_B S(S+1) B A_O}{3 k_B T \hbar} \quad (\text{A.3})$$

Die chemische Verschiebungen beinhalten aufgrund ihrer Linienbreite einen großen Fehlerbereich, sodass die reduzierten chemischen Verschiebungen für die Auswertung nicht in Betracht gezogen wurden.

Die transversale ^{17}O Relaxationsrate ist hauptsächlich durch das Skalar $\frac{1}{T_{2SC}}$ bestimmt und wird durch Gleichung (A.4) beschrieben:

$$\frac{1}{T_{2m}} \approx \frac{1}{T_{2SC}} = \frac{S(S+1)}{3} \left(\frac{A_O}{\hbar} \right)^2 \left(\tau_{s1} + \frac{\tau_{s2}}{1 + \tau_{s2}^2 \omega_S^2} \right) \quad \frac{1}{\tau_{si}} = \frac{1}{\tau_m} + \frac{1}{T_{ie}} \quad (\text{A.4})$$

Für die Austauschgeschwindigkeit k_{ex} des *inner-sphere* Wassermoleküls wird angenommen, dass diese der Eyring-Gleichung (A.5) gehorcht, wobei ΔS^\ddagger der Aktivierungsentropie und ΔH^\ddagger der -enthalpie für den Austausch entspricht. k_{ex}^{298} entspricht der Austauschgeschwindigkeit bei 298.15 K.

$$\frac{1}{\tau_m} = k_{ex} = \frac{k_B T}{h} \exp \left(\frac{\Delta S^\ddagger}{R} - \frac{\Delta H^\ddagger}{RT} \right) = \frac{k_{ex}^{298}}{298.15} \exp \left(\frac{\Delta H^\ddagger}{R} \left(\frac{1}{298.15} - \frac{1}{T} \right) \right) \quad (\text{A.5})$$

Die elektronische Relaxation wird hauptsächlich durch die Veränderung der transienten Null-Feld-Aufspaltung bestimmt. Für die Beschreibung der Elektronenspin Relaxationsraten $\frac{1}{T_{1e}}$ und $\frac{1}{T_{2e}}$ wurden Gleichungen (A.6)-(A.8) entwickelt:^[322]

$$\frac{1}{T_{1e}} = \frac{32}{25} \Delta^2 \left(\frac{\tau_\nu}{1 + \omega_S^2 \tau_\nu^2} + \frac{4\tau_\nu}{1 + 4\omega_S^2 \tau_\nu^2} \right) \quad (\text{A.6})$$

$$\frac{1}{T_{2e}} = \frac{32}{50} \Delta^2 \left(3\tau_\nu + \frac{5\tau_\nu}{1 + \omega_S^2 \tau_\nu^2} + \frac{2\tau_\nu}{1 + 4\omega_S^2 \tau_\nu^2} \right) \quad (\text{A.7})$$

$$\tau_\nu = \tau_\nu^{298} \exp \left(\frac{E_\nu}{R} \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{298.15} \right) \right) \quad (\text{A.8})$$

wobei Δ^2 dem Quadrat des transienten Nullfeldaufspaltungstensors (NFA), ν der Korrelationszeit für die Modulation der NFA mit Aktivierungsenergie E_ν und ω_S der Lamorfrequenz des Elektronenspins entspricht.

Die Protonenrelaxivitäten (normalisiert gegen 1 mM Mn^{2+}) ergeben sich aus den *inner-sphere* und *outer-sphere* Beiträgen nach Gleichung (A.9):

$$r_1 = r_{1is} + r_{1os} \quad (\text{A.9})$$

Der *inner-sphere* Beitrage ist durch Gleichung (A.10) gegeben, wobei q der Anzahl an *inner-sphere* Wasser entspricht:

$$r_{1is} = \frac{1}{1000} \frac{q}{55.55} \frac{1}{T_{1m}^H + \tau_m} \quad (\text{A.10})$$

Der dipolare Beitrag dominiert hierbei in der longitudinalen Relaxationsrate des *inner-sphere* Wassers nach Gleichung (A.11):

$$\frac{1}{T_{1m}^H} \approx \frac{1}{T_1^{DD}} = \frac{2}{15} \left(\frac{\mu_0}{4\pi} \right)^2 \frac{\hbar^2 \gamma_S^2 \gamma_I^2}{r_{MnH}^6} S(S+1) \left(\frac{3\tau_{d1H}}{1 + \omega_I^2 \tau_{d1H}^2} + \frac{7\tau_{d2H}}{1 + \omega_S^2 \tau_{d2H}^2} \right) \quad (\text{A.11})$$

Hierbei entspricht r_{MnH} dem effektiven Abstand zwischen dem Mn^{2+} Elektronenspin und den wässrigen Protonen, ω_I ist die Protonenresonanzfrequenz, τ_{diH} ist durch Gleichung (A.12) ausgedrückt, wobei τ_{RH} der Rotationskorrelationszeit des Mn^{2+} - H_{Wasser} Vektors entspricht:

$$\frac{1}{\tau_{diH}} = \frac{1}{\tau_m} + \frac{1}{\tau_{RH}} + \frac{1}{T_{is}} \quad + i = 1, 2 \quad (\text{A.12})$$

Der *outer-sphere* Beitrag zur Gesamtelaxivität ist durch Gleichung (A.13) beschrieben wobei N_A der Avogadrokonstante und J_{os} der spektralen Dichtefunktion nach Gleichung (A.14) (mit $j = 1, 2$) entspricht:

$$r_{1os} = \frac{32N_A\pi}{405} \left(\frac{\mu_0}{4\pi} \right)^2 \frac{\hbar\gamma_S^2\gamma_I^2}{a_{MnH}D_{MnH}} S(S+1) (3J_{os}(\omega_I, T_{1e}) + 7J_{os}(\omega_S, T_{2e})) \quad (\text{A.13})$$

$$J_{os}(\omega, T_{je}) = \text{Re} \left(\frac{1 + \frac{1}{4} \sqrt{i\omega\tau_{MnH} + \frac{\tau_{MnH}}{T_{je}}}}{1 + \sqrt{i\omega\tau_{MnH} + \frac{\tau_{MnH}}{T_{je}}} + \frac{4}{9} \left(i\omega\tau_{MnH} + \frac{\tau_{MnH}}{T_{je}} \right) + \frac{1}{9} \sqrt[3]{i\omega\tau_{MnH} + \frac{\tau_{MnH}}{T_{je}}}} \right) \quad (\text{A.14})$$

Der Diffusionskoeffizient für die Diffusion eines wässrigen Protons weg vom Mn^{2+} -Komplex D_{MnH} gehorcht der exponentiellen Temperaturabhängigkeit, wie sie durch Gleichung (A.15), mit Aktivierungsenergie E_{MnH} , beschrieben ist:

$$D_{MnH} = D_{MnH}^{298} \exp\left(\frac{E_{MnH}}{R} \left(\frac{1}{298.15} - \frac{1}{T}\right)\right) \quad (\text{A.15})$$

Im simultanen Fit der ^{17}O Relaxationsraten und der Protonenrelaxivitäten wurde der Abstand zwischen Metallion und *inner-* bzw. *outer-sphere* Protonen auf Werte von $r_{MnH} = 2.83 \text{ \AA}$ und $a_{MnH} = 3.60 \text{ \AA}$ gesetzt,^[287] der Diffusionskoeffizient und dessen Aktivierungsenergie wurden auf $D_{MnH} = 26 \cdot 10^{-10} \frac{\text{m}^2}{\text{s}}$ und $E_{MnH} = 20 \frac{\text{kJ}}{\text{mol}}$ sowie E_ν auf $1 \frac{\text{kJ}}{\text{mol}}$ festgelegt. Die Analyse der experimentellen Daten wurde durch den Visualizer/Optimizer in MATLAB 8.3.0 (R2014a) realisiert.

Danksagung

An dieser Stelle soll allen gedankt werden, die direkt oder indirekt an der Entstehung dieser Arbeit mitgewirkt und das alles hier erst möglich gemacht haben. Da es eine lange Reihe an Personen ist, ist es natürlich möglich, dass ich den ein oder anderen vergessen habe. Hierfür entschuldige ich mich schon einmal.

Allen voran möchte ich mich herzlichst bei **Prof. Dr. Peter Comba** für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis bedanken. Für die gute Betreuung, die interessanten und aufschlussreichen Diskussion, die Möglichkeiten der Forschungsaufenthalte und Teilnahmen an Konferenzen, die mich ein großes Stück weitergebracht haben. Für die hochinteressanten Fragestellungen, die ich bearbeiten durfte, zu welchen im Laufe der Zeit immer neue interessante Themengebiete hinzu kamen. Danke außerdem für die Möglichkeit mich auf dem Thema der Ligandensynthese austoben zu dürfen. Für die familiäre Atmosphäre, die privaten und nicht-privaten Gespräche und natürlich nicht zuletzt für das alljährliche Skiseminar und die *summer activities*.

Ein Dank geht an **Prof. Dr. Roland Krämer**, für die Übernahme der Zweitkorrektur.

Danke auch an die unzähligen Kooperationspartner:

Dr. Holger Stephan und vor allem **Dr. Manja Kubeil**, für die Möglichkeit der Arbeit im Kontrollbereich am HZDR und die dazugehörige Betreuung. Die Arbeit hat mir extrem viel Spaß gemacht und hat mich das weniger 'chaotische' Arbeiten gelehrt. Außerdem Danke ich Manja noch für die Übernahme etwaiger Radioexperimente mit meinen Liganden sowie die Biokonjugation. **Karin Landrock** danke ich für das Messen der log D-Werte und das Durchführen der Serumstabi-Experimente.

Dr. Olivier Maury at the ENS Lyon, for the nice collaboration with our shiny molecules. Thank you for having me in your Labs, I had a great and wonderful time staying in Lyon. Thank you for this possibility and for the insights in photo-chemistry, I must confess I didn't have much of a clue about this part of physics before visiting you. I'd also like to thank **Dr. Laura Abad-Galan** and **Dr. Amandine Roux-Gossart** for the supervision and showing me the fluorometers and for finishing the work.

Dr. Eva Jakab-Tóth and **Daouda Ndiaye** for the nice cooperation regarding our incredible ligands for Manganese. For the measurements on the complexes and the nice talks about our project.

Prof. Dr. Rüdiger Klingeler und seinen Mitarbeitern danke ich für die SQUID-Messungen und die Auswertung der Daten.

Außerdem möchte ich dem **AK Comba** einen großen Dank aussprechen, für die familiäre Atmosphäre, die Feiern, Feierabendbiere, die Gespräche, all die witzigen Momente, die Ausflüge und die Skiseminare. Ohne euch wäre die Zeit nicht dieselbe gewesen. Meinen Laborpartnern und -partnerinnen Saskia Krieg, Miriam Starke, Philipp Baur, Thomas Josephy, Pardeep Kumar, Steffen Ott, Laura Grimm, Martina Lippi, Dominik Laible und Cody Work. An Saskia und Philipp geht ein besonderer Dank für das Ertragen meiner musikalischen Fehlleitungen. To Pardeep: thank you for being one of the kindest and nicest persons I had the chance to get to know. Zudem natürlich auch Danke an das Nachbarlabor Katha Bleher und Thomas Josephy (du schon wieder), meine Snowboard-Buddies, für die lustigen Aktionen, bei denen Katha eigentlich immer die Opferrolle übernehmen durfte. Zudem noch an alle ehemaligen: Dieter Faltermeier, der Krabbel setzt mir immer noch zu, Miriam Starke, Hardstyle rules, Bianca Pokrandt, Schrittzähler kommt nicht hinterher, Asha Roberts, die immer für eine Portion gute Laune gut war, Marko Hermsen, der für den ersten 6000er in Deutschland verantwortlich sein wird (ich glaub' dran). Danke auch an alle, die ich an dieser Stelle vergessen habe.

Auch ein großes Dankeschön an unseren Nachbar-**AK Linti**, Michael Gast und Philipp Siebenbürger, für die Stunden, die wir mit Beatsaber verbracht haben, das gute Essen und die Tastings.

An **Maik Jakob** für die Einführung in die Geräte und die große Hilfe bei allen Problemen im Labor.

Marlies von Schoenebeck-Schilli und **Karin Stelzer** möchte ich für die Hilfe bei allen Verwaltungsangelegenheiten und Abrechnungen danken.

Bodo Martin für die schnelle Hilfe, wenn der Server uns mal wieder nicht arbeiten lassen wollte.

Marion Kerscher für die Hilfsbereitschaft und die nützlichen Diskussionen.

An meine **Forschungspraktikanten** Simon Clemens, Alexander Gurjanov, Marcus Dodds, Lucca Neupert, Philipp Penert und Benedikt Dittmar und meinen Bachelorstudenten Finn Plyn, die mit ihrer Arbeit große Teile dieses Werkes mitgestaltet haben.

Den verschiedenen **analytischen Abteilungen** der chemischen Institute der Universität Heidelberg für die schnelle und sorgfältige Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Wadepohl und Frau Haungs sowie Dr. Michael Gast für das Aufnehmen und Lösen der Röntgenkristallstrukturanalysen.

Ein besonderer Dank geht hier an **Michael Gast**, der allerlei unmessbaren 'Schlonz' von mir erhalten hat und sich nie darüber beschwert hat.

An die Reinigungskräfte, Feinmechaniker, Schlosser und Glasbläser.

An **Saskia Krieg**, **Martin Dietl**, **Jan Bohnert** und **Manja Kubeil** für die Korrektur dieser Dissertation.

Dank geht auch an **Adrian K.**, **Christian B.**, **Daniel M.**, **Danilo M. L.**, **Marcus T.**, **Martin D.**, **Moritz B.**, **Simon C.** und **Philipp W.** die immer für eine Ablenkung gut waren, für ihre langjährige Freundschaft, die unzähligen Wochenendbesuche, Fresseskapaden bei Hakims, die Festivals und Parties, Kneipentouren, Grillereien, Feierabendbiere und die verrückten Aktionen.

Meiner Freundin **Sophia** möchte ich von Herzen für die Unterstützung und die Fürsorge danken, die Verpflegung, für den Zuspruch, die Geduld, die Zuneigung, und dafür, dass du meine moralische Stütze bist. Danke, dass es dich gibt und dass du immer für mich da bist. Ich weiß mit mir ist es nicht immer einfach, gerade auch mit meinem Hirn von einem Sieb. Ich liebe dich von ganzem Herzen!

Als letztes will ich noch meiner **Familie** Danken. Dafür, dass ihr immer an mich geglaubt habt und hinter mir und meinen Zielen standet. Dafür, dass ich auch mal ein paar Wochen oder Monate nicht nach Hause kam und es für euch kein Problem war. Für das Ertragen meiner Eigenarten. Danke, dass ihr da seid!

Eidesstattliche Versicherung

gemäß § 8 der Promotionsordnung für die Naturwissenschaftlich-Mathematische
Gesamtfakultät der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

1. Bei der eingereichten Dissertation zum Thema
**Metallionenselektive Bispidin-Liganden zur potentiellen Anwendung
in Therapie und Diagnostik**
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 erkläre
und nichts verschwiegen habe.

.....
Ort und Datum

.....
Unterschrift (Patrick Arthur Cieslik)

