

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

vorgelegt von

Dipl. Chem. Christina Melanie Haaf

aus Mannheim

2009

Tag der mündlichen Prüfung: 16.10.2009

Bispidinliganden

-

Die 2. Generation

Gutachter: Prof. Dr. P. Comba

Prof. Dr. R. Krämer

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 2007 bis August 2009 unter der Betreuung von Prof. Dr. P. Comba am Anorganisch-Chemischen Institut der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg angefertigt.

Ein Teil der Experimente wurde im Rahmen eines Forschungsaufenthaltes von Februar 2009 bis April 2009 an der Johns-Hopkins University in Baltimore, Maryland U.S.A. unter der Betreuung von Prof. Dr. K. D. Karlin durchgeführt.

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig und ohne unerlaubte Hilfsmittel durchgeführt habe.

Heidelberg, im August 2009

Danksagungen

Herrn Prof. Dr. P. Comba danke ich herzlich für die interessante Themenstellung und die Freiheit, meine eigenen Gedanken zu verwirklichen, für Diskussionen und Anregungen, sowie für die Unterstützung eines Auslandsaufenthaltes in den U.S.A.

Weiterhin möchte ich allen danken, die direkt oder indirekt zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

Die ganze Comba- und Linti-Gruppen, vor allem Marion Kerscher, Bodo Martin, Sascha Hausberg, Steffen Wunderlich, Martha Zajackowski, Veni Murugantham, Phillip Butzug, Thomas Zessin mit Tobias Adamczyk.

Christoph Busche, Stefan Helmle und Maik Jakob für die lustige Zeit und die beruhigenden Worte sowie die zuverlässige Schokoladenversorgung.

Prof. Dr. K. D. Karlin, Johns-Hopkins-University, Baltimore, Maryland U.S.A. and his group, Ryan McAlpin , Ryan Peterson, Richard Himes, Jun Wang, Sung Hee Kim, Ga Jong Park, Juqi Li, Mark Schopfer and Isaac Gracia-Bosch. Thank you for the wonderful and instructive time.

Allen Mitarbeitern der Chemischen Institute.

Christine Grün, Nikola Schulenberg, Myriam Trausch und Susanne Martens.

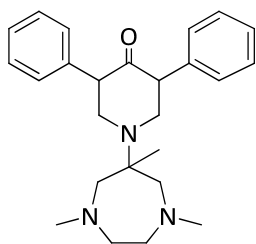
Und natürlich meiner Familie und ganz speziell meinem lieben Schatz.

Inhaltsverzeichnis

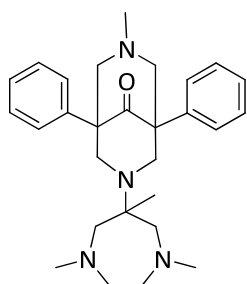
1. Abstract	1
2. Einleitung	3
3. Klassische Koordinationschemie	5
3.1 Grundlagen	5
3.2 Eigenschaften der Bispidinliganden der 1. Generation	8
3.3 Bispidinliganden der 2. Generation	14
3.4 Übergangsmetallkomplexe der Bispidinliganden der 2. Generation	18
3.4.1 Komplexe der tetradentaten Liganden L ¹ und L ²	19
3.4.2 Komplexe der pentadentaten Liganden L ³ und L ⁴	27
3.4.3 Komplexe des hexadentaten Liganden L ⁵	34
3.4.4 Komplexe des bis-tetradentaten Liganden L ⁶	41
3.4.5 Theoretische Betrachtung zur Kupfer(II)-Komplexstabilität	44
3.5 Zusammenfassung	50
4. Radiopharmazeutische Anwendung mit Kupfer(II)-Komplexen	51
4.1 Grundlagen	51
4.2 Ligandensysteme	54
4.3 Bispidinliganden der 1. Generation in der Radiopharmazie	56
4.4 Radiopharmazeutisches Konzept der Bispidinliganden der 2. Generation	60
4.5 Zusammenfassung	63

5. Kupferkatalysierte Aziridinerung	64
5.1 Grundlagen	64
5.2 Aziridinerung mit Bispidinliganden der 1. Generation	68
5.3 Aziridinerung mit Bispidinliganden der 2. Generation	71
5.4 Zusammenfassung	78
6. Modellierung kupferhaltiger Proteine	79
6.1 Grundlagen	79
6.2 Bispidinliganden der 1. Generation als kupferhaltige Proteine	84
6.3 Bispidinliganden der 2. Generation als kupferhaltige Proteine	86
6.4 Zusammenfassung	107
7. Zusammenfassung	108
8. Experimenteller Teil	111
8.1 Materialien und Messungen	111
8.2 Synthesen	112
9. Literatur	125
Anhang A Kristallographische Daten	133
Anhang B Daten potentiometrischer Titrationsen	137
Anhang C UV-Vis-Spektren	145
Anhang D Kinetische Messungen	147
Anhang E Ausgewählte Daten der mit <i>Momec</i> optimierten Strukturen	150

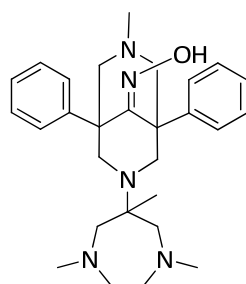
Liganden



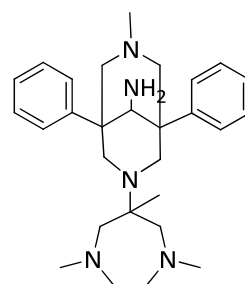
p¹



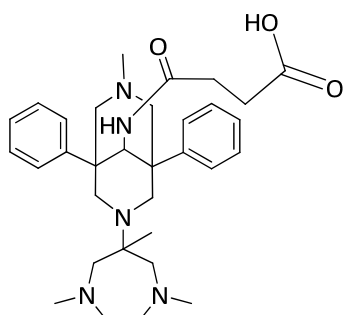
L¹



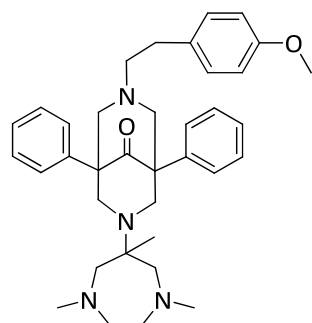
L¹Oxim



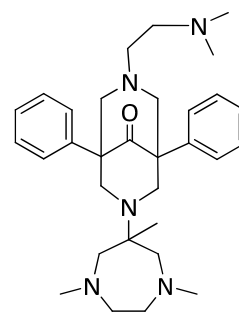
L¹Amin



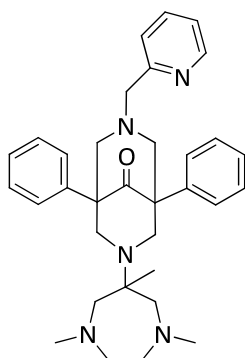
L¹Succ



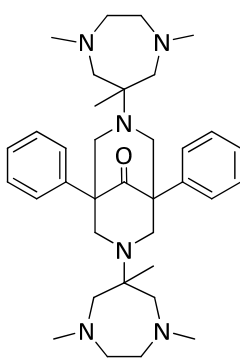
L²



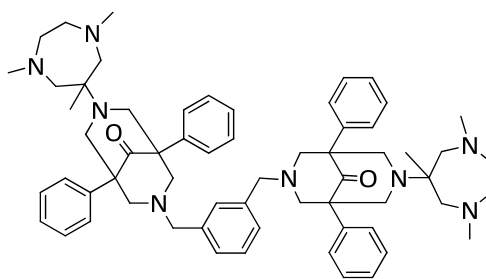
L³



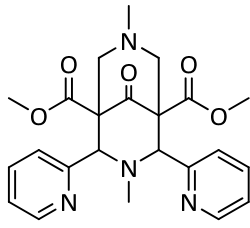
L⁴



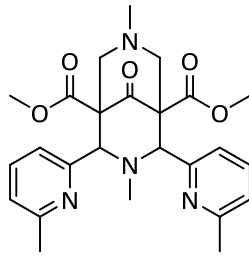
L⁵



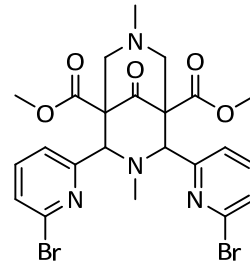
L⁶



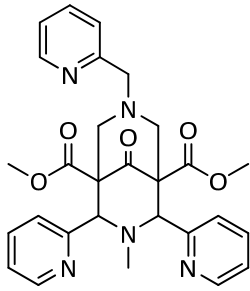
L⁷



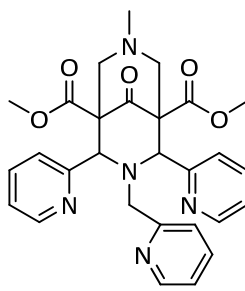
L⁸



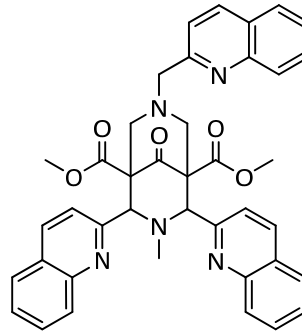
L⁹



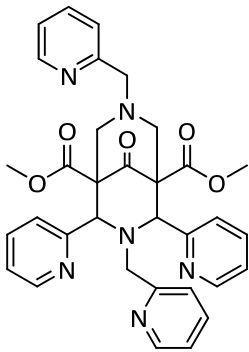
L¹⁰



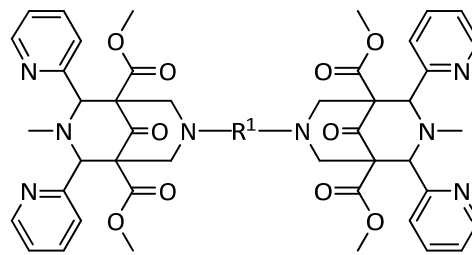
L¹¹



L¹²



L¹³



L¹⁴, R¹= *meta*-Xylxl, Ethyl-, Propyl-

Abkürzungen

abs.	absolut
CV	Cyclovoltammetrie
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DME	Dimethoxyethan
ϵ	Extinktionskoeffizient
ee	enantiomeric excess
ESI-MS	Elektrospray Massenspektrometrie
EtCN	Propionitril
EtOH	Ethanol
EZG	Elektronenziehende Gruppe
FAB	Fast Atom Bombardement
Fc	Ferrocen
G	Gauß
GC/MS	gekoppelte Gaschromatographie / Massenspektrometrie
GRPr	Gastrin Realising Peptide Receptor
h	Stunden
HOAc	Essigsäure
IR	Infrarotspektroskopie
Ir	irreversibel
KOH	Kaliumhydroxid
konz.	Konzentriert
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
MeTHF	2-Methyltetrahydrofuran
MHz	Megahertz
MM	Molecular Mechanics
NMR	Kernresonanzspektroskopie
s	Singulett
d	Dublett
m	Multiplett
min	Minuten
P	Piperidon
PET	Positronen Emissions Tomographie
PhINTs	[N-(<i>p</i> -toluolsulfonyl)imino]phenyliodan
PNA	Peptidonukleinsäuren
ppm	parts per million
Py	Pyridin
RedAl	Natriumbis(2-methoxyethoxy)aluminumhydrid
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
TOF	Turn-Over-Frequency
TON	Turn-Over-Number
THF	Tetrahydrofuran
VI	

1 Abstract

This thesis deals the design and synthesis of a new generation of bispidine-type ligands. The second generation bispidines form distorted trigonal-bipyramidal to trigonal-prismatic transition metal complexes with Co^{II} , Ni^{II} , Cu^{II} and Zn^{II} (Fig.1.1).

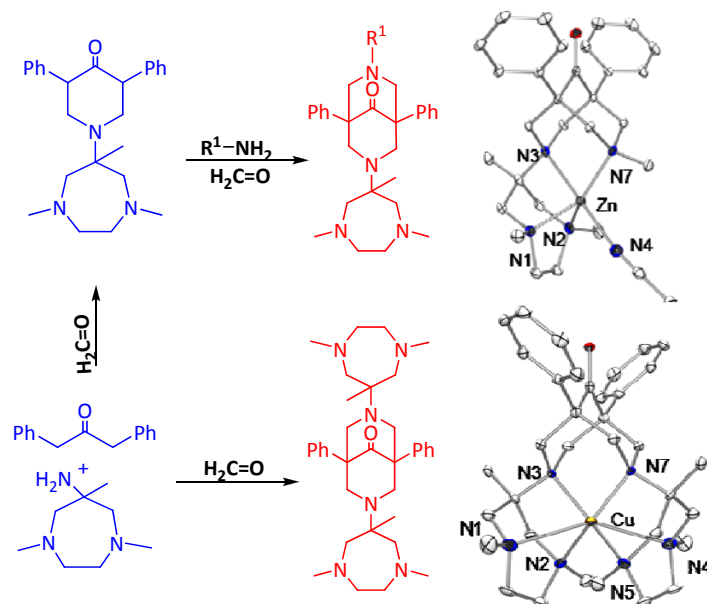


Figure 1.1: Second Generation bispidine ligands and their transition metal complexes.

The Cu^{II} complexes with second generation bispidines show interesting features. They are very stable: $\log K$ of $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{NCCH}_3)]^{2+}$ is 26.4, close to that of $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{Cyclam})]^{2+}$ with $\log K = 27.2$. According to the high Cu^{II} complex stability, $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{NCCH}_3)]^{2+}$ may be of interest for radiopharmaceutical research. A synthetic route for a functionalized ligand system was developed.

$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{NCCH}_3)]^{2+}$ also catalyzes the aziridination of alkenes. It is one of the most efficient aziridination catalysts with a reaction time of 27 min and 70 % yield, using 0.5 mol % catalyst. The mechanism proceeds through a radical pathway without change in oxidation state of Cu^{II} .

If used as model for copper-containing proteins, the new bispidine ligands show a large variety of end-on peroxo, superoxo- and hydroperoxo-compounds. Particularly, $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{L}^2)]^+$ leads to a very stable end-on superoxo complex with reversible in binding of molecular oxygen and $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{L}^6)(\text{O}_2)_2]^{2+}$ does oxidation with the ligand backbone.

1 Abstract

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein neuartiges Bispidinligandensystem der zweiten Generation entworfen und synthetisiert, welches mit Übergangsmetallen wie Co^{II} , Ni^{II} , Cu^{II} und Zn^{II} verzerrt trigonal-bipyramidale oder trigonal-prismatische Komplexe ausbildet (Abb. 1.1).

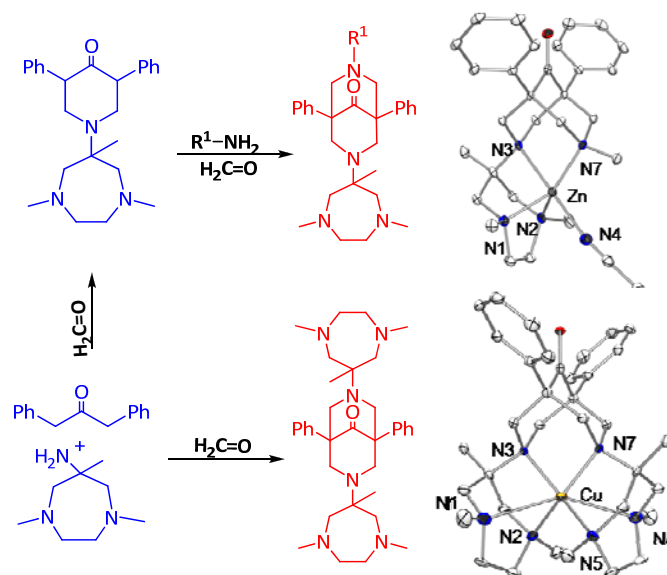


Abbildung 1.1: Bispidinliganden der 2. Generation und ihre Übergangsmetallkomplexe.

Hervorzuheben sind die Eigenschaften der Kupfer(II)-Komplexe. Sie weisen eine erstaunlich hohe Komplexstabilität auf. Die Stabilität des vierfach koordinierten Kupfer(II)-Komplex $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{NCCH}_3)]^{2+}$ mit $\log K = 26.4$ bewegt sich in Größenordnung von $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{Cyclam})]^{2+}$ mit $\log K = 27.2$. Durch die hohe Stabilität von $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{NCCH}_3)]^{2+}$ kann dieser gut in der Radiopharmazie eingesetzt werden. Für den Liganden L^1 konnte ein Weg der Funktionalisierung aufgezeigt werden.

In der katalytischen Aziridiniierung ist $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{NCCH}_3)]^{2+}$ einer der effizientesten Katalysatoren mit 27 min Reaktionsdauer und 70 % Ausbeute bei 0.5 mol % Katalysator. Einblicke in den Mechanismus zeigen eine radikalische Reaktion ohne Änderung der Oxidationsstufe von Kupfer(II).

Als Modellsubstanz für kupferhaltige Proteine zeigen die neuen Bispidinliganden eine Vielzahl an end-on-Peroxo, Superoxo- und Hydroperoxo-Verbindungen. Besonders hervorzuheben hat sich $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{L}^2)]^+$, der einen stabilen end-on-Superoxo Komplex ausbildet und reversibel Sauerstoff bindet, $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{L}^6)(\text{O}_2)_2]^{2+}$ bewirkt eine Oxidation seines Ligandengerüsts.

2. Einleitung

Übergangsmetallverbindungen gehören zu den wichtigsten chemischen Verbindungen auf der Welt überhaupt. Sie sind eine unverzichtbare Komponente der Stoffwechselprozesse, sie werden als Arzneistoff eingesetzt und bewirken als Katalysatoren Synthesen, die ohne Übergangsmetallverbindungen überhaupt nicht realisierbar wären. Ihre vielfältigen Eigenschaften ergeben sich aus dem besonderen Wechselspiel von Ligand und Metall. Die unzähligen Möglichkeiten, über die Kombination von organischem Ligandengerüst und zentralem Metallatom die Fähigkeiten eines Übergangsmetallkomplexes zu manipulieren und zu steuern sind enorm. Dieses Prinzip der Anpassung von chemischen Eigenschaften und Funktionen via Koordinationsverbindungen findet sich als Motiv in der Entstehung und Entwicklung des Lebens bis hin zu ausgefeilten Katalysatoren in der Industrie. Entsprechend ist die Motivation neue Ligandensysteme zu finden, welche ganz spezifische Geometrien erzwingen, sehr groß. Ein solches, neuartiges System soll im Rahmen dieser Dissertation vorgestellt werden: die Bispidinliganden der 2. Generation. ^[1-3]

Bispidine an sich sind starre, adamantanähnliche Liganden, die trotz ihrer rigiden Struktur eine elastische Koordinationssphäre aufweisen. ^[4, 5] In der Natur findet man ihre Grundstruktur, das Spartein, welches im Besenginster und Schöllkraut vorkommt. ^[6, 7]

Bispidine haben sich auf vielen Gebieten der Chemie als wichtiges Ligandensystem erwiesen. Hierzu zählen die Katalyse mit Sauerstoffaktivierung via Eisen und Kupfer als auch die kupfervermittelte Aziridinierung. ^[3, 4, 8, 9] Sie haben Bedeutung in der radiopharmazeutischen Chemie ^[10] sowie als Modell für kupferhaltige Proteine und Catecholoxidase. ^[11-13] Weitere Bereiche sind der molekulare Magnetismus und natürlich die klassische Koordinationschemie (Abb. 2.1). ^[14-17]

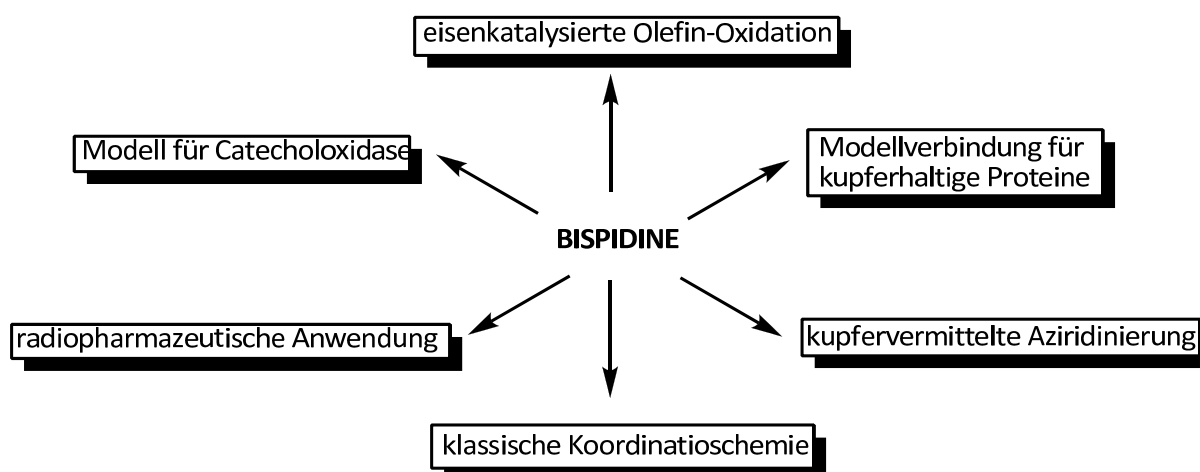


Abbildung 2.1: Verwendung von Bispidinen.

2. Einleitung

Die Synthese der Liganden erfolgt über Cyclisierungen durch Mannich-Reaktionen in guten Ausbeuten. Allerdings war bisher nur die Synthese von Bispidinliganden bekannt, die zu einer planaren, quadratisch-pyramidalen oder *cis*-oktaedrischen Koordinationsgeometrie führen. Ein weiteres Manko ist auch das Donorset, das meistens mindestens einen aromatischen Donor wie etwa Pyridin oder Imidazol enthält.

Um die Bandbreite der Bispidine auf eine trigonal-bipyramidale und trigonal-prismatische Koordinationsgeometrie und auf ein variables aliphatisches Donorset zu erweitern, wurde der in der Diplomarbeit^[18] entwickelte Syntheseweg über das Piperidon P¹ in dieser Dissertation weiter vorangebracht und auf eine größere Vielfalt hin optimiert. Entsprechend wurden mehrere Bispidinliganden mit diversen Donorsets synthetisiert.^[1]

Von diesen Liganden wurden Übergangsmetallkomplexe von Kobalt(II), Nickel(II), Kupfer(II) und Zink(II) hergestellt und auf ihre Eigenschaften wie Komplexstabilität, Redoxverhalten, elektronische Eigenschaften und Reaktivität getestet. Dabei fand sich, dass mit dem hier vorgestellten Ligandendesign vor allem Kupfer(II) enorm stabil gebunden werden kann, was vor allem für eine medizinische Anwendung von großer Bedeutung ist.^[1] Dieser Anwendungsbereich wurde auch noch auf Möglichkeiten der Funktionalisierung und Anknüpfung an ein Biokonjugat bearbeitet.

Ein weiterer Themenschwerpunkt stellt die kupfervermittelte Aziridinierung dar. Das Ligandensystem der 2. Generation wurde in bezug auf Aktivität und Mechanismus untersucht und brachte einen der effizientesten Katalysatoren zu Tage.^[3]

Um den Bereich der Kupferchemie abzurunden, wurden die Kupfer(I)-Komplexe der neuartigen Liganden als Modellsystem für kupferhaltige Proteine eingesetzt. Hierbei zeigt sich eine vielfältige Komplexchemie, die von reversibel sauerstoffbindenden Verbindungen zu ungewöhnlichen Superoxokomplexen mit Oxidation ihres Ligandengerüsts reichen.

3. Klassische Koordinationschemie

3.1 Grundlagen

Bispidine an sich sind starre, adamantanähnliche Heterocyclen, die sich vom Naturstoff Spartein ((-)-Lupinidin) ableiten. Das polycyclische Alkaloid Spartein findet sich unter anderem in Besenginster (*Cytisus scoparius*) und Schöllkraut (*Chelidonium majus*) (Abb. 3.1). Es weist in Reinsubstanz und als Derivat eine Vielzahl an pharmazeutischen Wirkungen auf.^[19-23] Bispidine wurden erstmals im Jahre 1930 von ihrem Namensgeber Mannich beschrieben und in der nach ihm benannten Namensreaktion synthetisiert.^[24, 25]

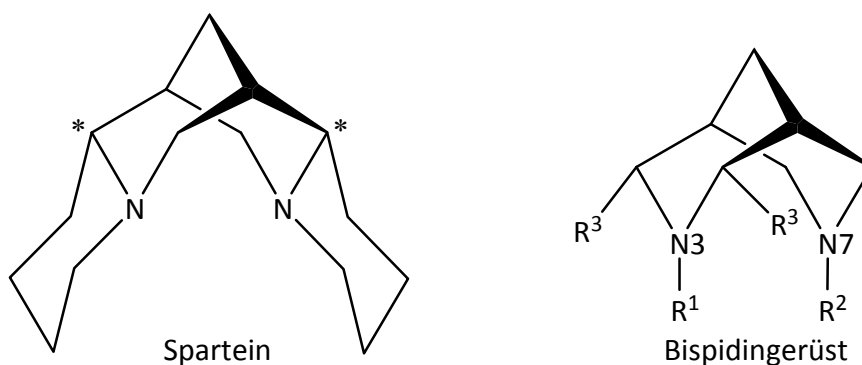


Abbildung 3.1: Spartein und Bispidingerüst.

Hier soll jedoch das Augenmerk nicht auf den zahlreichen pharmazeutischen Anwendungen der Bispidine und ihrer Abkömmlinge liegen, sondern auf der Synthese der Bispidinliganden und deren koordinationschemischen Aspekten.

Bispidine sind Bicyclen mit mehreren möglichen Konformationen (Abb. 3.2).^[4]

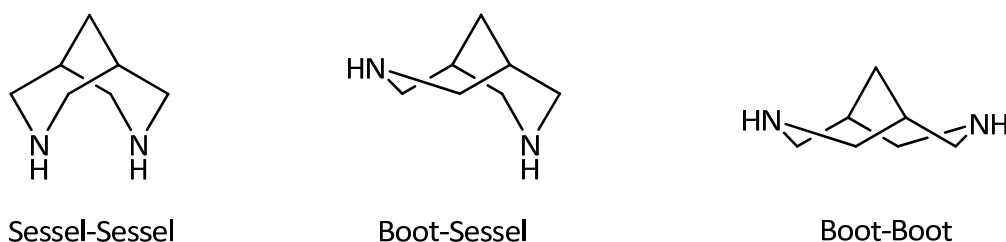


Abbildung 3.2: Konformere der Bispidine.

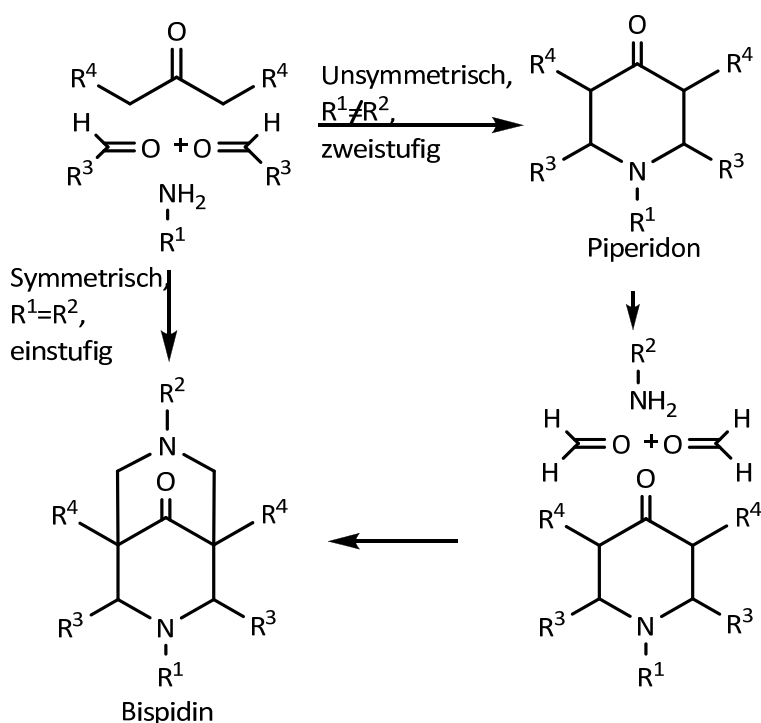
In Lösung ist die Sessel-Sesselkonformation die günstigste Form, da die Abstoßung der freien Elektronenpaare an den Stickstoffen durch Solvation verringert wird. Im Festkörper und bei großen Substituenten an den Stickstoffen erwartet man eine Boot-Sesselkonformation. Diese Form ist im Festzustand günstiger, da so die freien Elektronenpaare nicht aufeinander gerichtet sind.^[4, 26, 27] Die Boot-Bootkonformation wird praktisch nicht beobachtet.^[28, 29] In Lösung wird der Effekt der Elektronenabstoßung durch Solvation gedämpft und die Konformere gehen in einem schnellen Gleichgewicht ineinander über.

3 Klassische Koordinationschemie

Das ist ein wichtiger Aspekt für eine Komplexierung. Da diese im Normalfall in Lösung vonstatten geht, liegen auch bei großen Substituenten die Bispidine zum Teil in der Sessel-Sesselkonformation vor, welche unabdingbar für eine Koordination ist. Durch eine Komplexierung werden die freien Elektronenpaare in die Koordinationsbindung miteinbezogen und wechselwirken nicht mehr miteinander. Entsprechend führt eine Koordination zu einer Stabilisierung der Sessel-Sesselkonformation auch als Feststoff, da keine Abstoßung der freien Elektronenpaare mehr vorhanden ist.

Theoretisch können die funktionellen Einheiten von R^{1-4} völlig frei gewählt werden. In der Realität jedoch muss je nach gewünschter Funktionalisierung die richtige Syntheseroute gefunden werden.^[4]

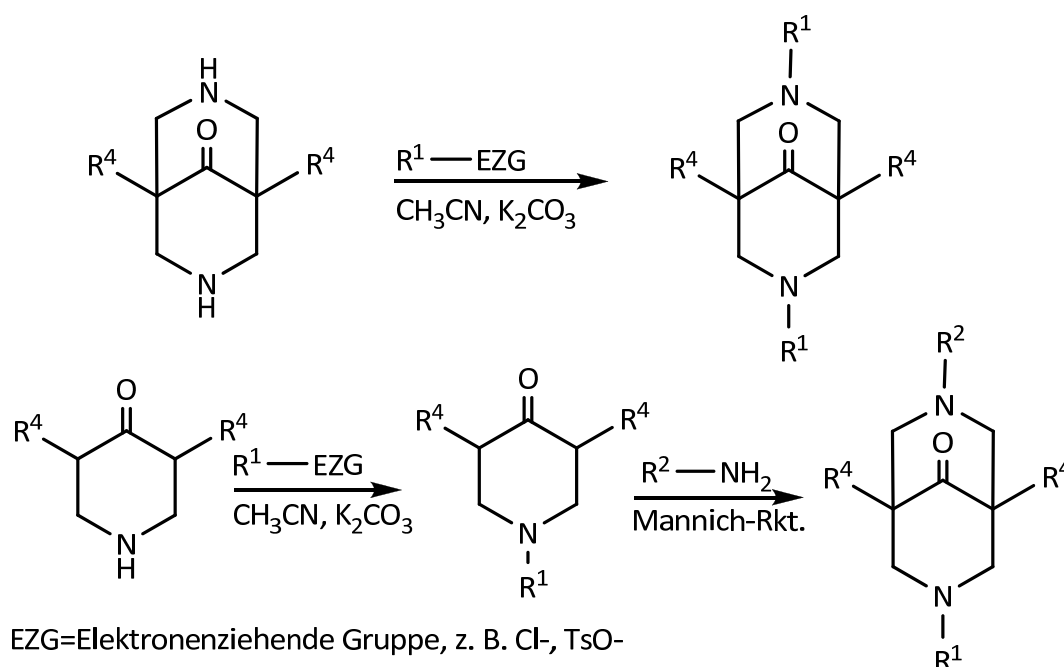
Synthesestrategie 1: Die am besten etablierte Möglichkeit ein Bispidin bzw. das carbonylische Analogon, ein Bispidon, aufzubauen ist die Mannich-Reaktion. Dabei wird eine CH-azide Komponente mit einem Aldehyd und einem Amin umgesetzt. Je nachdem, ob das gewünschte Bispidin symmetrisch oder unsymmetrisch ist, kann eine einstufige oder zweistufige Synthese beschrieben werden (Schema 3.1). Hier sei kurz angemerkt, dass im Folgenden der allgemeine Begriff Bispidin angewandt werden soll, da dieser auch an der Carbonylgruppe modifizierte Bispidone erfasst.



Schema 3.1: Synthese von Bispidinen via Mannich-Reaktion.

Allerdings gibt es Beschränkungen in bezug auf die Aldehydkomponente. Die Synthese ist unproblematisch mit einer großen Anzahl an aromatisch substituierten Aldehyden, unter den aliphatischen Aldehyden hingegen finden sich nur wenige wie etwa Formaldehyd und Acetaldehyd.^[4] Weiterhin hat jede Mannich-Reaktion ihr eigenes pH-Optimum, Reaktionstemperatur und Lösungsmittel.^[30] Werden jedoch alle Reaktionsbedingungen geschickt gewählt, können meist sehr gute Ausbeuten erreicht werden. Die Aufreinigung erfolgt im Idealfall über Kristallisation aus dem jeweiligen Lösungsmittel.^[4, 7, 30-40]

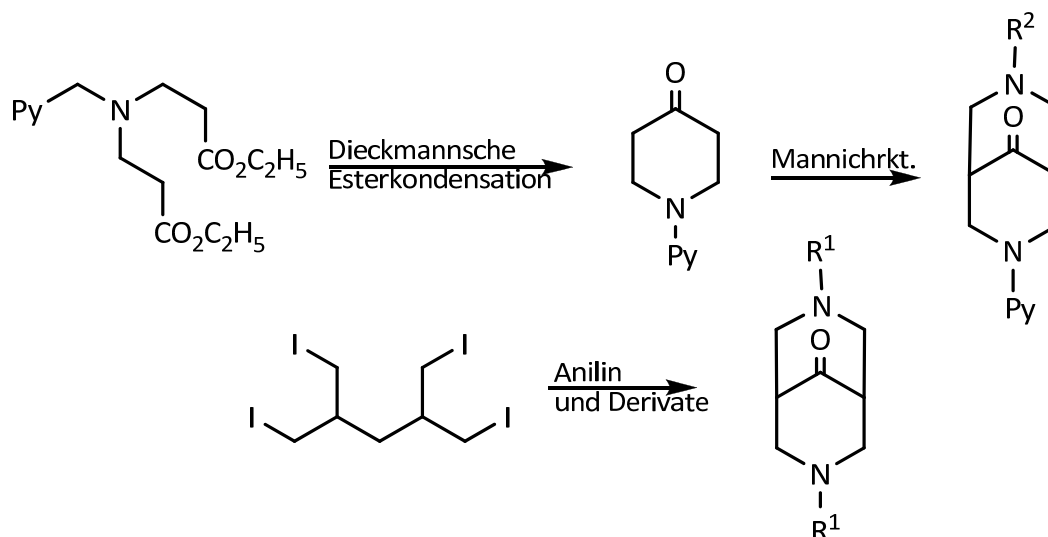
Synthesestrategie 2: Eine weitere Syntheseroute verläuft über eine nukleophile Substitution durch den Bispidin- oder Piperidon-Stickstoff an einem geeigneten Substrat.^[41, 42] Meist werden Chlorid- oder Tosylatverbindungen eingesetzt, bei denen im basischen Milieu der aliphatische Stickstoff substituierend angreift (Schema 3.2). Im Falle des Piperidon folgt noch eine Mannich-Reaktion zum Aufbau des Bicyclus.



Schema 3.2. Synthese via nukleophile Substitution.

Von Vorteil ist, dass diese Reaktion meist auch dann gut funktioniert, wenn eine reine Mannichsynthese nicht oder nur in schlechten Ausbeuten möglich ist. Nachteilig ist, dass das unsubstituierte Bispidin oder Piperidon separat hergestellt werden muss, wobei die Piperidone teilweise kommerziell zu erhalten sind.

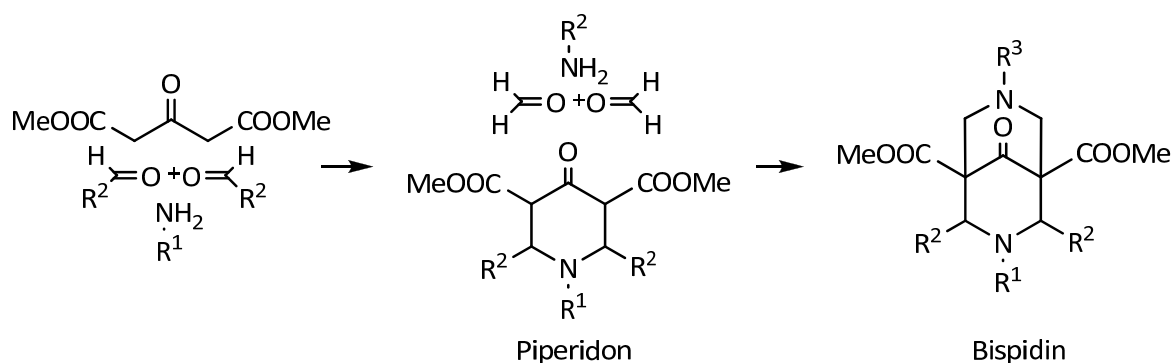
Synthesestrategie 3: Intramolekulare Cyclisierungen sind ebenfalls eine Methode um Bispidine herzustellen. Dabei findet sich eine Vielzahl an speziellen Reaktionen, auf die hier nicht im Detail eingegangen werden soll. Die bekanntesten Wege sind die Cyclisierung im Rahmen einer Dieckmannschen Esterkondensation sowie anhand von Iod-Derivaten mit Aminen (Schema 3.3).^[43, 44]



Schema 3.3: Intramolekulare Zyklisierungen.

3.1.1 Eigenschaften der Bispidinliganden der 1. Generation

Als Ligandensystem stellen die Bispidinliganden der 1. Generation eine interessante Klasse dar. Sie zeichnen sich vor allem dadurch aus, dass sie eine enorme Variabilität in bezug auf Anzahl und Art der Donoren sowie der Koordinationsgeometrie haben. Eines bleibt jedoch immer als typisches Merkmal der Bispidine gleich: die „Koordinationsklammer“ zwischen N3 und N7, welche wie eine Pinzette das Metall fixiert, so dass sich die funktionellen Einheiten von R^{1-3} zusätzlich um das Metallatom koordinieren und es je nach Wunsch modulieren.^[16] Ihre Herstellung verläuft in guten Ausbeuten nach Synthesestrategie 1. Zuerst wird hierbei das Piperidon mit einem Aldehyd, zumeist Pyridinaldehyd, dem gewünschten Amin und Acetondicarbonsäuremethylester generiert.^[4, 13, 45-47] Nach Kristallisation wird es in der zweiten Mannich-Reaktion mit dem jeweiligen Amin zum Bispidin umgesetzt. Die Bandbreite reicht hier von tetradentaten hin zu hexadentaten Liganden mit unterschiedlichen Kombinationen aus Pyridin, Chinolin und aliphatischen Aminen (Schema 3.4).^[4, 13, 45-47]



R¹: Methyl, Pyridyl, 2-Ethylpyridyl

R²: Pyridyl, 6-Methylpyridyl, 5-Methylpyridyl, 6-Brompyridyl, 5-Brompyridyl, Imidazolyl, Chinolyl, 8-Chlorochinolyl

R³: Methyl, Ethyl, *iso*-Propyl, 2-Methylbutyl, 6-Methylpyridyl, Chinolyl, 2-Ethylpyridyl

Schema 3.4: Synthese der Bispidinliganden.

Die Übergangsmetallkomplexe der Bispidinliganden werden durch Zusammengeben des Liganden mit einer entsprechenden Metallsalzlösung hergestellt. Als Metall wurden hierbei unter anderem Li^I, Fe^{II}, Co^{II}, Ni^{II}, Cu^{II} und Zn^{II} mit unterschiedlichen Gegenionen wie Perchlorat, Tetrafluorborat, Chlorid, Sulfat und Triflat eingesetzt (Abb. 3.3).^[4, 15, 46]

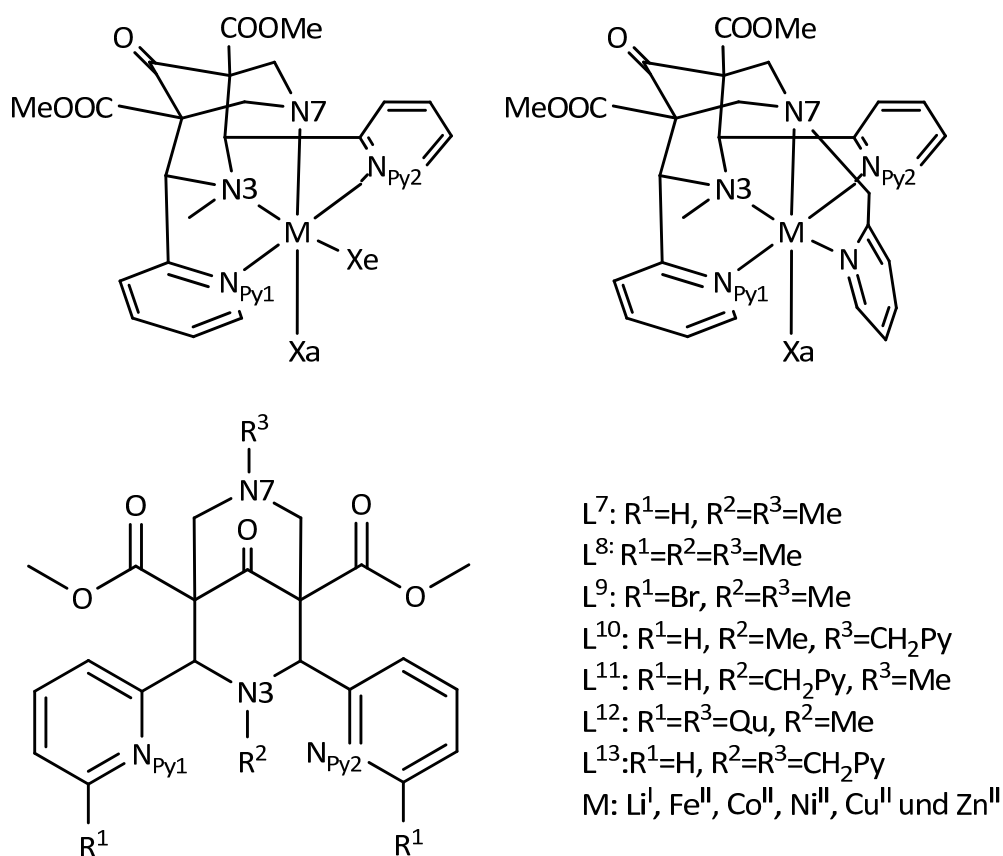


Abbildung 3.3: Übergangsmetallkomplexe mit Bispidinliganden der 1. Generation.

Bispidinliganden sind als Abkömmlinge des Sparteins sehr rigide und wenn sie in der Sessel-Sesselkonformation vorliegen, was für die Bispidinliganden der 1. Generation der Fall ist, auch präorganisiert. Die Rigidität der Bispidinliganden spiegelt sich an dem mittleren Abstand von N3-N7 der Übergangsmetallkomplexe wieder, der fast konstant bei 2.9 Å liegt.^[4, 46] Dem entgegengesetzt ist der Abstand Metallkation und N3/N7 nicht stark rigide, und als Konsequenz toleriert ein an N3 und N7 unsubstituiertes Bispidin eine große Bandbreite an M-N3/N7-Bindungslängen.^[4, 46] Man findet als längsten (und kürzesten) Abstand zu N3 2.39 Å (1.93 Å) und für N7 2.60 Å (1.98 Å). Dieses Maß an Elastizität in der Koordination führt zu interessanten Isomeren als auch zu Ansatzpunkten, die Eigenschaften der Komplexe gezielt zu steuern.

Das spezielle Verhalten der meist quadratisch-pyramidal und oktahedral koordinierenden Bispidinliganden spiegelt sich in der elektronischen Differentiation der beiden Positionen Xe (in der Ebene) und Xa (axial) wieder. Oft ist der Abstand zwischen M-N7 verlängert und daraus folgend Xa schwächer gebunden und ebenfalls elongiert. Als weiteres Beispiel der Differentiation von Xa und Xe sei der Kupfer(II)-Komplex des Liganden L⁸ erwähnt. Je nach Koligand bildet sich eine Jahn-Teller-Verzerrung an anderer Position aus. Somit sind drei unterschiedliche Komplexe zu finden, mit MeCN als Koligand (Xe) und einer Elongation entlang der Cu-N7-Achse im Rahmen einer tetragonalen Verzerrung, als auch mit Chlorid (Xa) entlang Cu-N3 und Nitrat via Py1 und Py2 als rhombische Strukturvariationen. Dieser Wechsel der Jahn-Teller-Verzerrung wird durch den sterischen Anspruch der Methylgruppe der Pyridine bewirkt. Daraus ergibt sich die Möglichkeit, über die Sterik der Substituenten die Jahn-Teller-Achse und mit ihr elektronische Eigenschaften der Komplexe zu steuern. Interessanterweise findet sich eine derartige Verzerrung auch für Jahn-Teller inaktive Metalle wie etwa Eisen(II).^[4]

Die Bestimmung der pK_s-Werte über potentiometrische Titration zeigt die Bispidine als basische Substrate an. Hierbei kann die schrittweise Protonierung eines Liganden mit folgenden Gleichungen durch die individuellen Bildungskonstanten beschrieben werden (Gl. 1-3).



Aus den jeweiligen β - bzw. $\log \beta$ -Werten ergeben sich für die Liganden die pK_s -Werte, und für die Komplexe die (Komplex)Stabilitätskonstanten $\log K$. Allerdings muss im Auge behalten werden, dass bei der Bestimmung der Stabilitätskonstante auch die Gleichgewichte der Ligandprotonierung bedacht werden müssen, welche als erstes zu bestimmen sind. In einem zweiten Experiment können dann aus gelöstem Metallsalz und protoniertem Ligand über eine potentiometrische Titration die $\log K$ -Werte berechnet werden.^[48] Im Falle nicht wasserlöslichen Liganden kann mit Lösungsmittelgemischen gearbeitet werden.^[49-52] Als gut geeignet hat sich ein Dioxan: Wasser Gemisch erwiesen. Dioxan ist bei den angewandten experimentellen Bedingungen aprotisch sowie inert und somit ein ideales Lösungsmittel. Trotz optimaler Eigenschaften reagiert es jedoch in der Titration nicht wie Wasser. Um nun aber die in Dioxan: Wasser erhaltenen Daten auch auf die Daten von Messungen in reinem Wasser beziehen zu können, wird ein Extrapolationsverfahren verwendet. Bei dem Verfahren nach Yasuda und Shedlovsky^[50-52] wird mit Hilfe der Dielektrizitätskonstanten, welche bei Erhöhung des Dioxangehalts in einer Dioxan: Wassermischung sinkt, über eine lineare Funktion auf 100 % Wasser zurück gerechnet. Jedoch darf der Gehalt an Dioxan 60 wt % nicht überschreiten, da ab dann keine Linearität mehr gegeben ist. Durch die Linearität ist es möglich, mit mindestens drei Datenpunkten bei unterschiedlichen Dioxan: Wasser Verhältnissen bei Auftragung der gemessenen pK_s - oder $\log K$ -Werte gegen den Dioxangehalt auf reines Wasser zu extrapolieren (Anhang B).

Die pK_s -Werte für die Bispidinliganden der 1. Generation zeigen einen pK_{s3} von 8-9, der zweite liegt bei $pK_{s2} = 2.4-5.2$ und der dritte Wert bei $pK_{s1} \sim 2$.^[15] Die erste Protonierungsstufe entspricht den Literaturdaten eines tertiären Amins,^[53] gefolgt von den nächsten Protonierungsstufen in Größenordnung weiter Amine und der Pyridine.

In bezug auf die Komplexstabilitäten ließ sich feststellen, dass bei den Bispidinliganden der 1. Generation die Irving-Williams-Reihe nicht befolgt wird. Gemäß der Irving-Williams-Reihe sollte man eine Zunahme der Komplexstabilität von $Fe^{II} < Co^{II} < Ni^{II} < Cu^{II} > Zn^{II}$ finden, jedoch erhält man z. B. mit den pentadentaten Bispidinliganden L^{10} und L^{11} eine Reihenfolge mit $Cu^{II} > Zn^{II} >> Ni^{II} < Co^{II}$ (Tab. 3.1).^[4, 15, 46]

3 Klassische Koordinationschemie

Tabelle 3.1: pK_s -Werte und Komplexstabilitäten ($\log K_{ML}$) in 100 % wässriger Lösung, $\mu = 0.1M$ (KCl), $T = 25^\circ C$.^[15]

	L⁷	L⁸	L¹⁰	L¹¹	L¹³		
pK_s-Werte	1.78(12) ^{a)} ,	-,	2.98(9),	1.86(10),	2.50(4),	-,	4.72(1),
(pK_{s1}, pK_{s2},	2.36(13),	9.13(7)	3.95(10),	5.21(4),	6.68(8)		
pK_{s3})	9.10(.8)		7.44(8)	8.89(3)			
Cu^{Ib)}	5.61(32)	5.48(32)	5.69(22)	6.29(43)	4.97(52)		
Cu^{II}	16.56(5)	9.60(7)	18.31(12)	15.66(3)	16.28(10)		
Co^{II}	5.46(5)	-	6.23(5)	13.69(5)	7.30(6)		
Ni^{II}	-	7.50(9)	6.10(8)	9.54(6)	5.02(7)		
Zn^{II}	11.3791)	-	8.28(5)	13.57(4)	9.18(5)		

^{a)} Standardabweichung in Klammern. ^{b)} Berechnet mit der Nernst-Gleichung ($\ln(K_{CuI}/K_{CuII}) = E^\circ nF/RT$) in H₂O

Erkenntlich ist anhand der $\log K$ -Werte, dass die Bispidine gerade Kupfer(II) am besten komplexieren. Obwohl die Komplexstabilitäten für die Kupfer(II)-Komplexe schon recht hoch sind, erreichen sie nicht die Kupfer(II)-Komplexstabilität von $[Cu^{II}(\text{Cyclam})]^{2+}$.^[54] Betrachtet man das Redoxpotential und $\log K_{CuII}$, findet sich eine gute Korrelation zwischen Kupfer(II)-Komplexstabilität und Redoxverhalten von Cu^I/Cu^{II} (Tab.3.2/ Abb. 3.4).

Tabelle 3.2: Redoxpotentiale versus Cu^{II}-Komplexstabilität.

Ligand	$E_{1/2}$ [mV]^{a)}	Log K_{redox}
L⁷	-425	16.56
L⁸	-45	9.60
L¹⁰	-523	18.31
L¹¹	-413	15.66
L¹³	-502	16.28

^{a)} In H₂O, vs. Ag/AgCl; $\mu = 0.1M$.

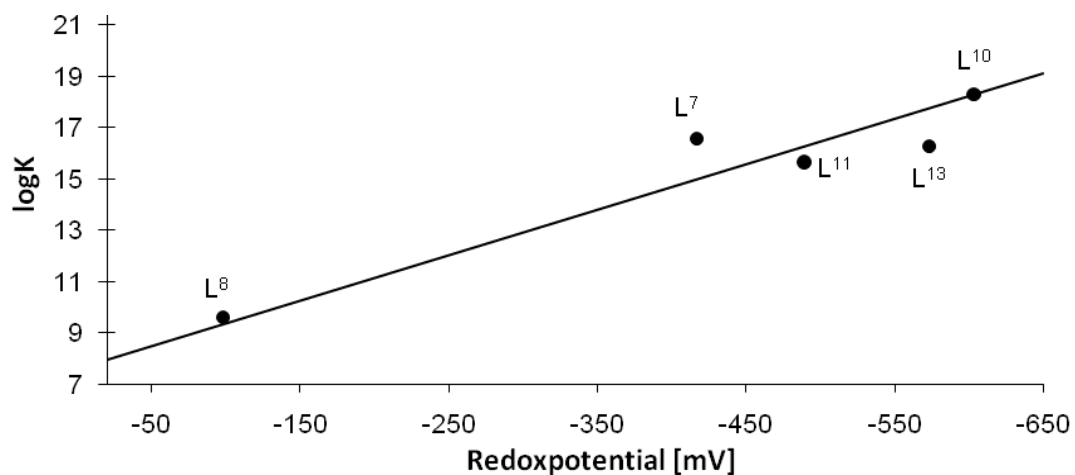


Abbildung 3.4: Korrelation der Redoxpotentiale versus Cu^{II}-Komplexstabilität, 1. Generation.

Diese Korrelation ist möglich, da interessanterweise die jeweiligen Kupfer(I)-Komplexe eine sehr ähnlichen Komplexstabilität aufweisen. Im Rahmen der Nernst-Gleichung kann das Redoxpotential anhand der Kupfer(I)- und Kupfer(II)-Komplexstabilitäten berechnet werden und ergibt $\log K_{\text{CuI}} = 8.5 \pm 1$ (Gl. 4).^[15, 55, 56]

$$E_{\text{CuI/IL}}^0 = E_{\text{CuI/Solvens}}^0 - (RT/F) \ln (\beta_{\text{MLx}}^{\text{Ox}} / \beta_{\text{MLx}}^{\text{Red}}), \beta = \text{Stabilitätskonstante.} \quad \text{Gl. 4.}$$

In Abbildung 3.5 sieht man die Korrelation von Redoxpotential versus Cu^{II}-Komplexstabilität, welche in einem linearen Zusammenhang mit $y = 0.0168x + 8.87$ steht. Diese Eigenschaft ist nicht nur von Bispidinliganden, sondern auch von tmpa und dessen Schwefelderivaten bekannt.^[55] Allerdings ist die Kupfer(I)-Komplexstabilität nicht allgemein gültig, sondern variiert von Ligandtypus zu Ligandtypus sowie zwischen unterschiedlichen Lösungsmitteln.^[15, 55, 56]

Von den Bispidinen konnten auch Liganden für zweikernige Komplexe erhalten werden (Abb. 3.5), die über eine wählbare Brücke verknüpft sind.^[11, 13, 57]

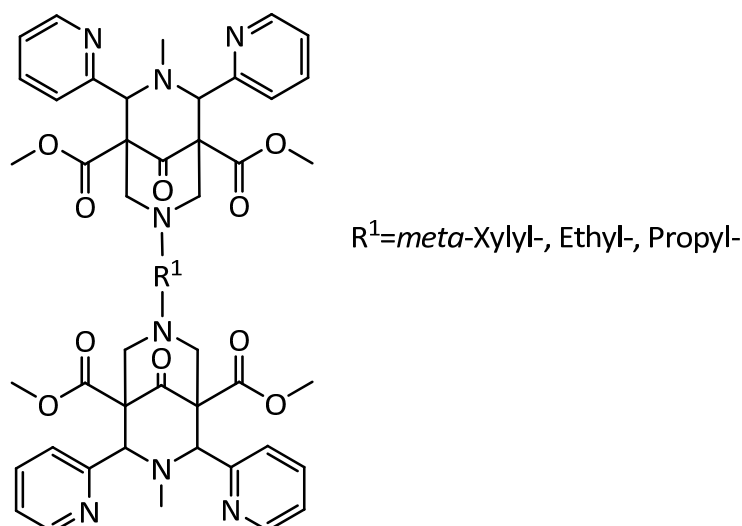
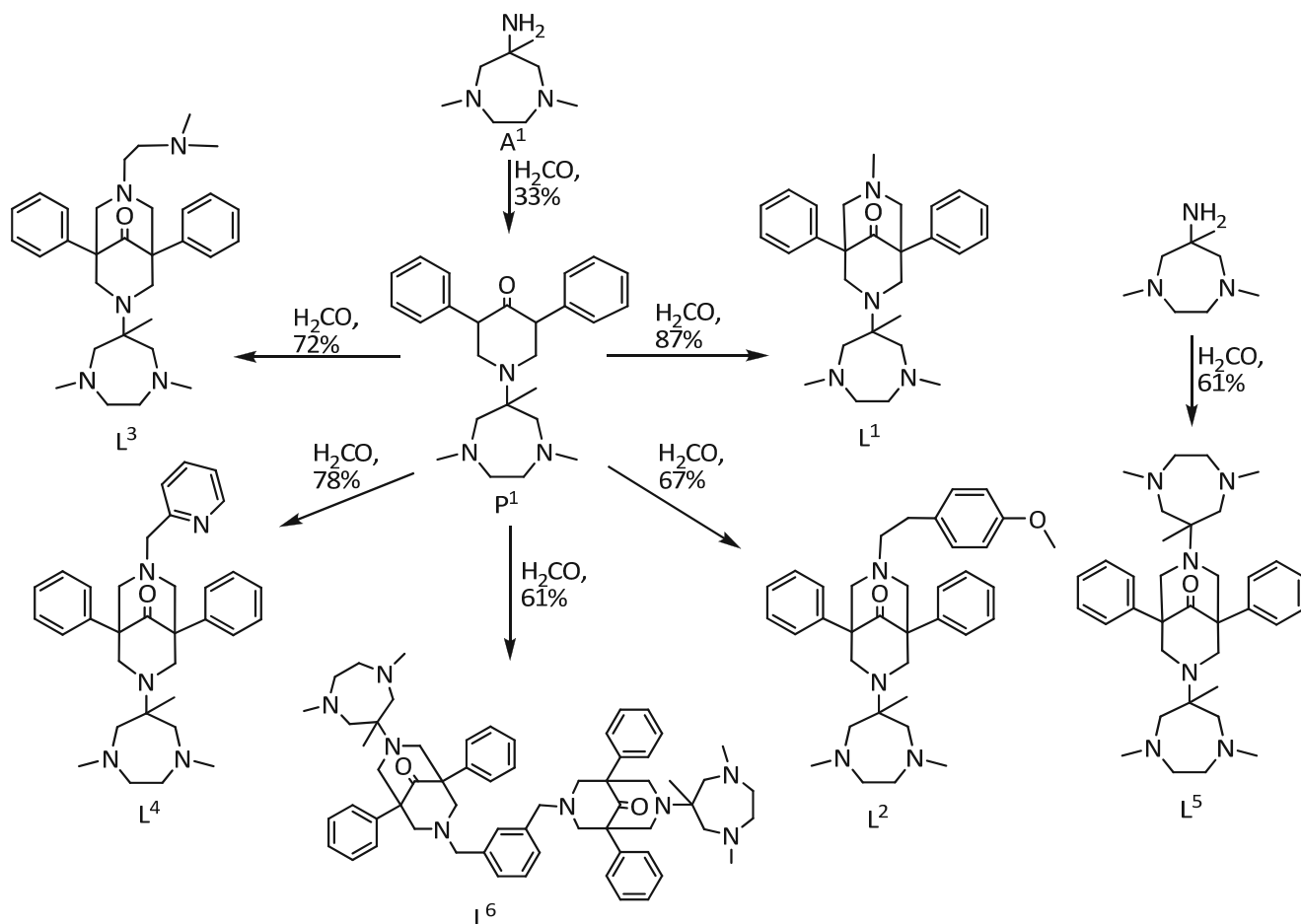


Abbildung 3.5: Verbrückte Bispidinliganden der 1. Generation.

Meist werden sie als Ligandensystem für Kupfer(I) eingesetzt, da sie als Modellsubstanz für kupferhaltige Proteine verwendet werden können. Auf diese Eigenschaft, sowie auf die katalytischen Fähigkeiten im Rahmen der kupfervermittelten Aziridinierung, soll in den entsprechenden Kapiteln 5. und 6. näher eingegangen werden.

3.3 Bispidinliganden der 2. Generation

Die Synthesestrategie der hier aufgeführten Bispidine^[1-3] beginnt mit dem Piperidon-Baustein P^{1[3]}, dessen Synthese über das Amin A^{1[58, 59]} in einer doppelten *in situ* Mannich Reaktion verläuft.^[30, 31] Die Reaktanden A¹, 1,3-Diphenyl-3-on und Formaldehyd wurden in essigsauerm Dimethoxyethan für 6 Stunden erhitzt. Das resultierende Produkt wurde in Diethylether suspendiert und mit Perchlorsäure als Monoperchlorat ausgefällt. Die Aufreinigung durch Kristallisation aus MeCN oder Aceton ergab eine akzeptable Ausbeute von 33 %. Aus diesem Baustein kann dann mit einem beliebig wählbaren primären Amin ein Bispidinligand aufgebaut werden. Als Amin wurde für die tetradentaten Liganden Methylamin (L¹) und 2-(4-Methoxyphenyl)ethanamin (L²), für die pentadentaten Liganden 2-Picolylamin (L³) und N¹, N¹-Dimethylethan-1,2-diamin (L⁴) sowie für den verbrückt tetradentaten 1,3-Xylendiamin (L⁶) eingesetzt. Die Synthese erfolgte mit geringen Variationen in essigsaurer, methanolischer oder ethanolischer Lösung mit Formaldehyd für 5 bis 30 Stunden bei 65 bis 80°C. Die Liganden wurden mit Diethylether oder Dichlormethan im basischen extrahiert und aus Methanol kristallisiert oder chromatographisch gereinigt. Zum Teil war das extrahierte Produkt schon ohne Aufreinigung elementaranalysenrein (L² und L⁶). Die Ausbeuten sind mit 61 - 87 % gut bis sehr gut. Die Synthese des hexadentaten Liganden L⁵ erfolgte in einer einstufigen Mannich-Reaktion in Methanol über 30 Stunden in guten Ausbeuten (Schema 3.5).^[1]



Schema 3.5: Syntheseschema der Bispidinliganden der 2. Generation.

Die Kristallstrukturanalysen der Liganden L^1 und L^5 zeigen eine Boot-Sesselkonformation des Bispidintrückgrats. Diese Konformation ist wie erwähnt im Festkörper bevorzugt, da hier die freien Elektronenpaare an N3 und N7 nicht aufeinander gerichtet sind. Der Diazacycloheptanring liegt in einer Sessel-Twistkonformation vor (Abb. 3.6, Tab. 3.3).^[60] Man erkennt an den Strukturen, dass eine Präorganisation im Festkörper nicht gegeben ist. In Lösung ist die Situation jedoch eine andere. Hier liegen Sessel-Sesselkonformation und Sessel-Twistkonformation im Gleichgewicht miteinander vor. Aufgrund dessen ist der Energiebedarf, eine Sessel-Sesselkonformation für die Komplexierung zu erhalten, in Lösung minimal.^[1, 4, 29]

Tabelle 3.3: Ausgewählte Strukturdaten der Liganden L¹ und L⁵.

	L ¹	L ⁵
Abstände [Å]		
N3-N7	3.460(2) ^{a)}	3.493(2)
N1-N2	2.961(2)	2.990(2)
N4-N5	-	3.027(2)
Winkel [°]		
N3-C=O-N7	79.05(5)	80.59(6)
Torsionswinkel [°]		
C=O-N3-C _{tert} -C _{Me}	107.60(-)	111.28(-)
C=O-N7-C _{tert} -C _{Me}	-	-52.24(-)

^{a)} Standardabweichung in Klammern.

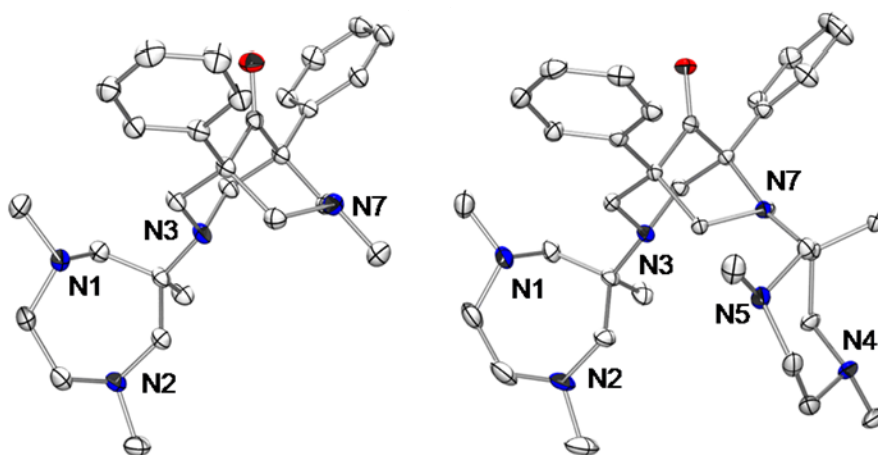


Abbildung 3.6: Kristallstrukturanalysen der Bispidinliganden L² und L⁵ (Wasserstoffatome und Lösungsmittelmoleküle wurden zur besseren Übersicht weggelassen).

Um weitere Kenntnisse über diese neue Ligandenklasse zu erhalten, wurden auch die pK_s-Werte potentiometrisch bestimmt. Da keiner der Liganden in Wasser löslich ist, wurden die

Bestimmungen in Dioxan: Wasser Gemischen mit 45.5, 50.0 und 54.5 wt % Dioxan gemessen. Aus diesen Werten wurden die auf reines Wasser extrapolierten Daten erhalten, so dass ein optimaler Vergleich mit den Bispidinliganden der 1. Generation und einer großen Bandbreite an anderen aminhaltigen Ligandsystemen möglich ist (Tab. 3.4).^[49-52] Erkennlich ist, dass die Liganden zwei pK_s -Werte im basischen Bereich aufweisen, wobei die Basizität mit der Zähigkeit des Liganden zusammen zu hängen scheint. Die Größenordnung von pK_{s3} liegt mit Werten von $pK_{s3} = 9-11$ in einem für tertiäre Amine typischen Bereich.^[53] Der tetradentate L^1 ist mit $pK_{s3} = 11.84$ und $pK_{s2} = 10.33$ der Ligand mit den höchsten Werten, gefolgt von dem pentadentaten Liganden L^3 mit $pK_{s3} = 9.87$ und $pK_{s2} = 7.17$ sowie als letztem dem hexadentaten L^5 und $pK_{s3} = 8.86$ sowie $pK_{s2} = 6.21$. Die pK_{s1} -Werte folgen diesem Trend nicht.

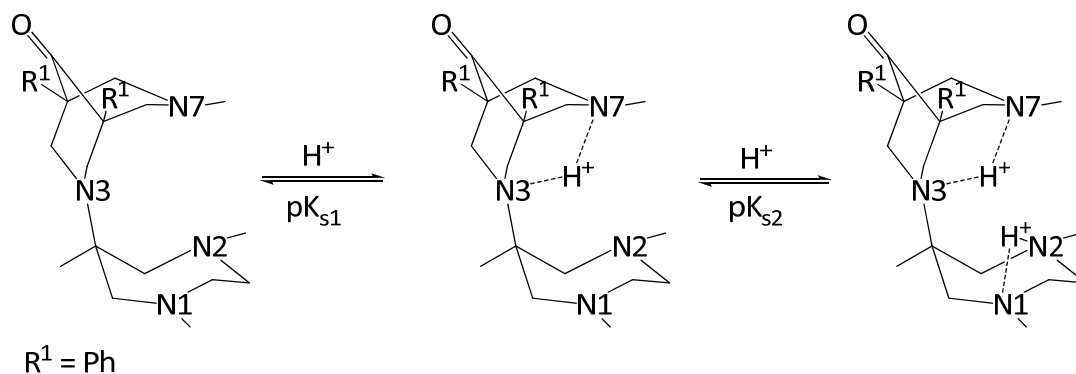
Tabelle 3.4: pK_s Werte der Bispidinliganden L^1 , L^3 und L^5 .^{a)}

	L^1	L^3	L^5
pK_{s1}	5.93(30) ^{b)}	0.54(14) ^{a)}	2.51(6)
pK_{s2}	10.33(12)	7.17(13)	6.21(6)
pK_{s3}	11.84(4)	9.87(6)	8.86(6)

^{a)}Messung in unterschiedlichen Wasser-Dioxan Mischungen auf 100 % Wasser extrapoliert, s. Kap. 8+ Anhang B. Werte sind auf rein Wasser berechnet. $\mu = 0.1M$ (KCl). ^{b)} Standardabweichung in Klammern.

Im Vergleich zu den Bispidinliganden der 1. Generation sind die Bispidinliganden der 2. Generation zum Teil stärker basisch. Für andere Bispidinsysteme mit unterschiedlichen Substituenten an der CH-aziden Funktion ist nachgewiesen, dass der Substituent der CH-aziden Verbindung einen Einfluss auf den pK_s -Wert hat.^[61] Je weniger elektronenziehend dieser Substituent ist, umso basischer werden die Stickstoffe. Daraus resultiert für die phenylsubstituierten Bispidinliganden basischere Stickstoffe als für estersubstituierten Bispidinliganden.

Eine weitere Interpretation ist, dass der Ligand umso basischer ist, je leichter er ein Proton in die N3-N7 Kavität einlagern kann (Schema 3.6).^[4] Dieser Prozess ist umso energieärmer, je kleiner der sterische Anspruch ist. Somit führt der sterisch einfachste Ligand L^1 zu den höchsten Protonierungskonstanten. Der zweite pK_s -Wert folgt diesem Trend, und lagert sich vermutlich in oder an dem Diazacycloheptanfragment an.



Schema 3.6: Protonierung des Bispidinrückgrats/Diazaacloheptanrings.

Somit ist dieser Ligandentypus zwar kein Protonenschwamm, welche einen pK_s von 12.1 oder höher aufweisen^[62], aber dennoch eine sehr basische Verbindung. Durch die hohe Basizität ist der Ligand fähig, mehr Elektronendichte in die Koordinationsbindung mitzubringen und diese im geeigneten Falle zu verstärken.

3.4 Übergangsmetallkomplexe der Bispidinliganden der 2. Generation

Um die Eigenschaften dieser neuartigen Bispidine besser zu verstehen, wurden Übergangsmetallkomplexe mit Eisen(II), Kobalt(II), Nickel(II), Kupfer(I)+(II) und Zink(II) hergestellt und analysiert. Von fast allen Komplexen konnte eine Kristallstruktur erhalten werden.

Die Synthese erfolgte bis auf $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{L}^2)]^+$ und $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{L}^5)](\text{Cl}_2)$ durch Zusammengeben einer äquimolaren Menge an Metallsalzlösung und Ligandlösung in MeCN oder MeOH und darauffolgendem Kristallisieren oder Ausfällen mit Diethylether. Als Metallsalz wurde für Kupfer(II) das Tetrafluoroboratsalz eingesetzt, für die anderen Übergangsmetalle die entsprechenden Perchlorate. $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{L}^2)(\text{CO})]^+$ wurde unter reiner Kohlenmonoxidatmosphäre hergestellt, $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{L}^5)](\text{Cl}_2)$ wurde unter wasser- und sauerstofffreien Bedingungen synthetisiert.

3.4.1 Übergangsmetallkomplexe der tetradentaten Liganden L¹ und L²

Diese beiden tetradentaten Liganden weisen ein rein aliphatisches Stickstoffdonorset auf. Sie unterscheiden sich in dem Substituenten an N7. Für L¹ findet man hier eine einfache Methylgruppe, L² trägt an N7 eine sterisch anspruchsvollere 2-(4-Methoxyphenyl)ethangruppe.

Von beiden Liganden konnte eine Kristallstruktur mit Kupfer(II) erhalten werden (Abb. 3.7, Tab. 3.5).

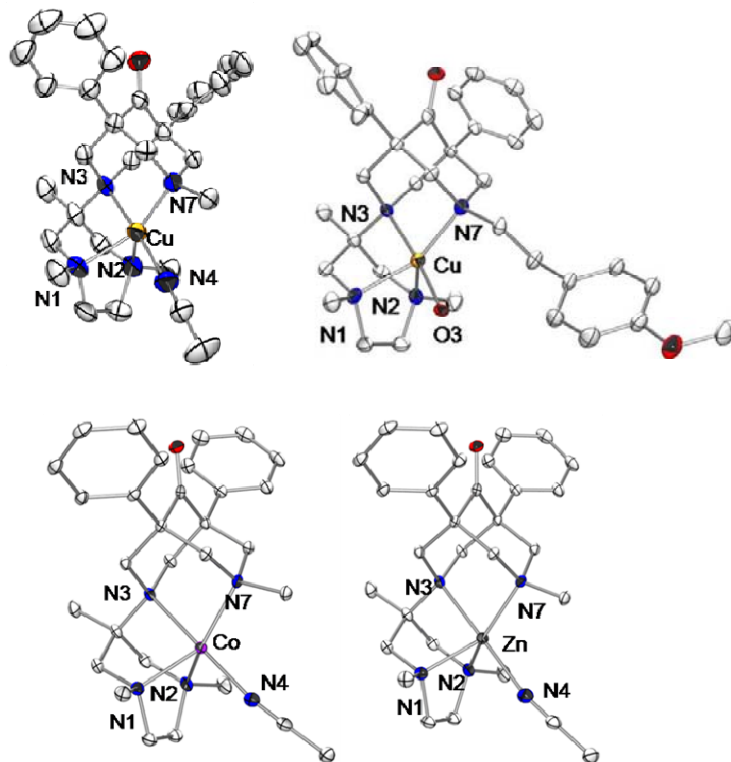


Abbildung 3.7: Kristallstrukturanalysen von $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{NCCH}_3)]^{2+}$, $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^2)(\text{OH})]^+$, $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{NCCH}_3)]^{2+}$ und $[\text{Zn}^{\text{II}}(\text{L}^2)(\text{NCCH}_3)]^{2+}$ (Wasserstoffatome, Lösungsmittelmoleküle und Gegenionen wurden zur besseren Übersicht weggelassen).

3 Klassische Koordinationschemie

Tabelle 3.5: Ausgewählte experimentelle (Kristallstrukturanalyse) und berechnete (DFT, MM, *kursiv*) Strukturparameter der $[M^II(L^1)]$ und $[M^II(L^2)]$ Komplexe (M = Co, Ni, Cu, Zn).

	$[Co(L^1)(NCMe)]^{2+a)}$	$[Ni(L^1)]^{2+a)}$	$[Cu(L^1)(NCMe)]^{2+}$	$[Zn(L^1)(NCMe)]^{2+a)}$	$[Cu(L^2)(OH)]^{1+a)}$
Abstände					
[Å]					
M-N3	2.165(2) ^{b)} 1.99, 2.13	- 1.98, 2.11	1.999(3) 2.00, 2.04	2.1770(15) 2.02, 2.22	1.990(7) 1.99, 2.02
M-N7	2.101(2) 1.99, 2.15	- 1.99, 2.14	2.032(3) 2.07, 2.08	2.0686(14) 1.98, 2.21	2.029(7) 1.97, 2.07
M-N1	2.107(2) 2.10, 2.15	- 2.06, 2.14	2.169(4) 2.22, 2.09	2.1064(16) 2.08, 2.27	2.091(8) 2.09, 2.07
M-N2	2.105(2) 2.09, 2.16	- 2.08, 2.16	2.195(4) 2.22, 2.05	2.0952(16) 2.08, 2.24	2.277(8) 2.20, 2.07
M-N4/O3	2.062(2) 2.00, 2.15	- -, 2.14	1.969(4) 2.00, 2.05	2.1240(18) -, 2.25	1.843(6) -, 2.04
$\Sigma(M-N)$ ($M-N_{Mittel}$)	10.54 10.27, 10.74 (2.11, 2.05, 2.15)	- 8.12, 10.69 (2.03, 2.14)	10.36 10.51, 10.31 (2.07, 2.10, 2.06)	10.57 8.16, 10.27 (2.11, 2.04, 2.05)	10.22 8.25, 10.27 (2.04, 2.06, 2.05)
N3...N7	2.805 2.90	- 2.89	2.788 2.80	2.820 2.89	2.779- 2.81
N1...N2 (N4..N5)	2.682 2.71	- 2.73	2.70	2.691 2.73	2.715 2.73
Winkel [°]					
N3-M- N4/O3	179.36(5) -, 177	- -, 177	176.75(15) 176.91, 173	179.68(6) -, 174	172.9(3) -, 179
N3-M-N7	82.22(5) 93.11, 83	- 92.49, 84	87.50(13) 87.95, 84	83.22 92.49, 81	87.5(3) 90.82, 86
N3-M-N1	82.79(5) 92.16, 83	- 91.89, 85	86.15(13) 85.23, 87	83.94(5) 90.90, 82	85.8(3) 88.40, 87
N4/O3-M- N7	97.26(5) -, 99	- -, 98	95.64(15) 95.14, 96	97.01(6) -, 102	95.9(3) -, 95
N1-M-N2	79.07(5) 80.96, 74	- 81.90, 74	76.56(14) 76.09, 77	79.65 81.90, 72	76.7(3) 78.78, 77
N1-M-N7	137.69(5) 140.09, 143	- 138.77, 144	144.61(14) 141.37, 149	137.89(5) 138.78, 142	151.1(3) 145.25, 141
N2-M-N7	137.69(5) 138.13, 138	- 130.91, 139	137.14(14) 141.07, 132	138.56(6) 139.05, 138	129.7(3) 135.98, 141

^{a)}Berechnet ohne Koligand (DFT), mit NH₃ für MM. ^{b)}Standardabweichung in Klammern.

Die Koordinationsgeometrie an dem Kupfer(II) ist verzerrt trigonal-bipyramidal, wobei N3 und MeCN bzw. OH⁻ die axialen Positionen besetzen. Die Bindungslängen von N3 und N7 zum Zentralatom zeigen einen Wert von annähernd 2.0 Å auf, was auf eine starke Cu-N-Koordinationsbindung hinweist.^[53] Die Abstände zwischen den anderen Stickstoffen N1 und N2 sind etwa 0.17 Å länger. Diese Verlängerung wird dadurch hervorgerufen, dass das Kupfer tief in dem Bispidinrückgrat eingebettet ist. Der Diazacycloheptanring kann dem Kupfer(II) aufgrund der Sterik nicht vollständig nachkommen. Als Resultat finden sich die verlängerten Bindungen zwischen Cu-N1 und Cu-N2 und ein Winkel von 76.6° zwischen den Diazacycloheptanstickstoffen N1 und N2 mit Cu. Der Komplex [Cu^{II}(L²)(OH)]⁺ ist bis auf die Lage und den Abständen des Diazacycloheptanrings dem [Cu^{II}(L¹)(NCCH₃)]²⁺ sehr ähnlich. Ausgelöst durch die sterische Spannung des großen Substituenten an N7, findet man hier zwei unterschiedlich lange Cu-N1 (2.09 Å) und Cu-N2 (2.28 Å)-Bindungen. Die verlängerte Bindung liegt auf der Seite des Komplexes, zu welcher ebenfalls die 2-(4-Methoxyphenyl)ethangruppe gedreht ist. Als Konsequenz ist der Diazacycloheptanring leicht verzerrt und der Winkel zwischen N2-Cu-N7 mit 129.7° verkleinert und entsprechend der Winkel bei N1-Cu-N7 um etwa 20° auf 151.1° geweitet. Der Winkel, der von den beiden Stickstoffen N1 und N2 mit Cu^{II} aufgespannt wird, ist wiederum mit 76.7° dem des [Cu^{II}(L¹)(NCCH₃)]²⁺ fast identisch.

Gleiches gilt auch für [Co^{II}(L¹)(NCCH₃)]²⁺ und [Zn^{II}(L¹)(NCCH₃)]²⁺ (Abb. 3.7, Tab. 3.5). Die Kristallstruktur zeigt hier ebenfalls eine verzerrt trigonal-bipyramidale Struktur mit Bindungslängen von 2.15 Å für die Abstände Co-N7 und Zn-N7, wobei bei beiden die Bindung M-N3 auf 2.2 Å aufgeweitet ist. Im Vergleich zu [Cu^{II}(L¹)(NCCH₃)]²⁺ und [Cu^{II}(L²)(OH)]⁺ liegt das daran, dass Co^{II} und Zn^{II} andere Kationradii haben und sich entsprechend ihrer Größe in das Bispidinrückgrat einfügen. Die Bindungslängen zu den Stickstoffatomen N1 und N2 sind nicht erweitert, da der Winkel zwischen N1-M-N2 für [Co^{II}(L¹)]²⁺ und für [Zn^{II}(L¹)]²⁺ bei 79° liegt und somit etwas größer als der Winkel der Kupfer(II)-Verbindung ist. Die jeweiligen Kristallstrukturen konnten gut mit DFT- und Kraftfeldrechnungen wiedergegeben werden (Tab. 5).

Für Nickel(II) konnte kein geeigneter Kristall erhalten werden. Allerdings zeigen sowohl DFT- als auch Kraftfeldrechnungen, dass sich die Nickel(II)-Struktur wie erwartet nicht signifikant von den Strukturen der anderen Übergangsmetalle unterscheidet. Die in der Gasphase optimierte DFT-Struktur zeigt wie auch [Zn^{II}(L¹)_{calc}]²⁺ und [Cu^{II}(L²)_{calc}] keine Koliganden. Es ist jedoch anzunehmen, dass [Ni^{II}(L¹)]²⁺ in Lösung ein Solvensmolekül als Koligand aufweist, dies soll im folgenden durch X in [Ni^{II}(L¹)(X)]²⁺ gekennzeichnet sein. Die Abstände zwischen Ni und den Stickstoffen beläuft sich auf nicht stark alternierende 2.0 Å. Der Winkel von N1-Ni-N2 liegt bei 82°

3 Klassische Koordinationschemie

Die Berechnung der τ -Werte^[63] mit Hilfe von $\tau = (\beta - \alpha)/60$ mit $\beta = N3-M-N4/O3$ und α als größerer Winkel von N1-M-N7 oder N2-M-N7 für die jeweiligen Komplexe zeigt für $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)]^{2+}$ $\tau = 0.54$ und für $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^2)]^{2+}$ $\tau = 0.36$. Der Wert des Kupfer(II)-Komplexes von L^2 wird durch die sterischen Wechselwirkungen des 2-(4-Methoxyphenyl)ethanfragment hervorgerufen. Der τ -Wert der beiden Komplexe $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{L}^1)]^{2+}$ und $[\text{Zn}^{\text{II}}(\text{L}^1)]^{2+}$ ist $\tau = 0.69$ (Tab. 3.6).

Tabelle 3.6: τ -Werte als Maß der trigonal-bipyramidalen Geometrie.

	$[\text{Co}(\text{L}^1)(\text{NCMe})]^{2+a)}$	$[\text{Ni}(\text{L}^1)]^{2+a, b)}$	$[\text{Cu}(\text{L}^1)(\text{NCMe})]^{2+}$	$[\text{Zn}(\text{L}^1)(\text{NCMe})]^{2+a)}$	$[\text{Cu}(\text{L}^2)(\text{OH})]^{+a)}$
τ	0.69	0.55	0.54	0.69	0.36
τ (α)	(N1-M-N7)	(N1-M-N7)	(N1-M-N7)	(N2-M-N7)	(N1-M-N7)

^{a)} Berechnet mit $\tau = (\beta - \alpha)/60$ ^[63]. ^{b)} Daten der *Momec* Optimierung

Würde es sich hier um eine rein trigonal-bipyramidale Geometrie handelt, so wäre $\tau = 1$, im Falle eines quadratisch-pyramidalen Systems nimmt τ den Wert 0 an. Entsprechend lassen sich die vorgestellten Komplexe als ein Intermediat zwischen trigonal-bipyramidal und quadratisch-pyramidal betrachten. Jedoch sollte das Konzept der τ -Werte an dieser Stelle mit Vorsicht betrachtet werden, da aufgrund des kleinen Winkels zwischen N1-Cu-N2 die Geometrie in der apikalen Ebene nicht vollauf symmetrisch ist.

Die Verzerrung der trigonal-bipyramidalen Geometrie durch den Diazacycloheptanring hat unter elektronischen Aspekten zur Folge, dass nicht wie für trigonal-bipyramidal üblich d_{z^2} das höchste Orbital ist, sondern $d_{x^2-y^2}$, welches eng mit N1 und N2 in Wechselwirkung steht (Abb. 3.8).

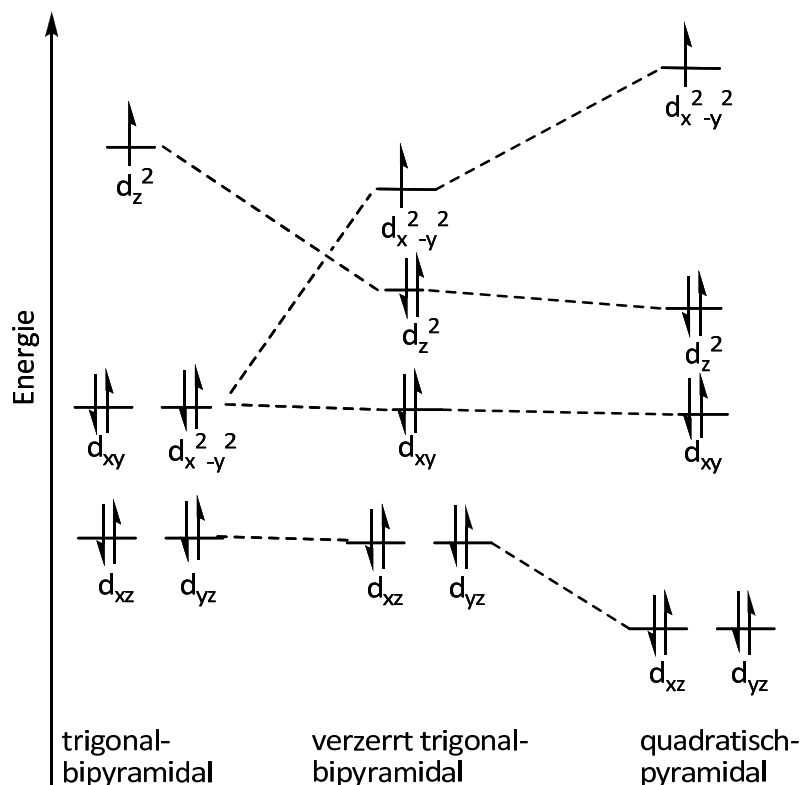


Abbildung 3.8: Auswirkung der Verzerrung durch N1 und N2 auf das Orbitalschema.

Unterstützt wird diese Annahme durch die τ -Werte als auch durch ESR-Spektren der Kupfer(II)-Komplexe, welche eine eindeutige Gestalt für einen $d_{x^2-y^2}$ -Grundzustand aufweisen.^[64] Würde es sich hier um eine rein trigonal-bipyramidale Geometrie handeln, wäre $g_{\perp} > g_{\parallel}$ und $|A_{\perp}| \sim |A_{\parallel}|$ (die A Werte sollten dann bei etwa 100 G liegen, A_{\parallel} ist normalerweise positiv, während A_{\perp} von der Elektronik des Komplexes abhängt und generell stark variieren kann).^[65, 66] Das X-Band ESR-Spektrum von $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{NCCH}_3)]^{2+}$ weist dem hingegen Werte von $g_{\parallel} > g_{\perp}$ und $A_{\parallel} > A_{\perp}$ auf (Tab. 3.7, Abb. 3.9).

Tabelle 3.7: ESR-Parameter von $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{NCCH}_3)]^{2+}$ und $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^2)(\text{OH})]^+$.

Komplex	g_{\parallel}	g_{\perp}	$A_{\parallel} [10^{-4} \text{ cm}^{-1}]$	$A_{\perp} [10^{-4} \text{ cm}^{-1}]$
$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{NCCH}_3)]^{2+}$	2.21	2.08	170	15
$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^2)(\text{NCCH}_3)]^{2+}$	2.22	2.05	170	15

In MeCN: Toluol, 90K.

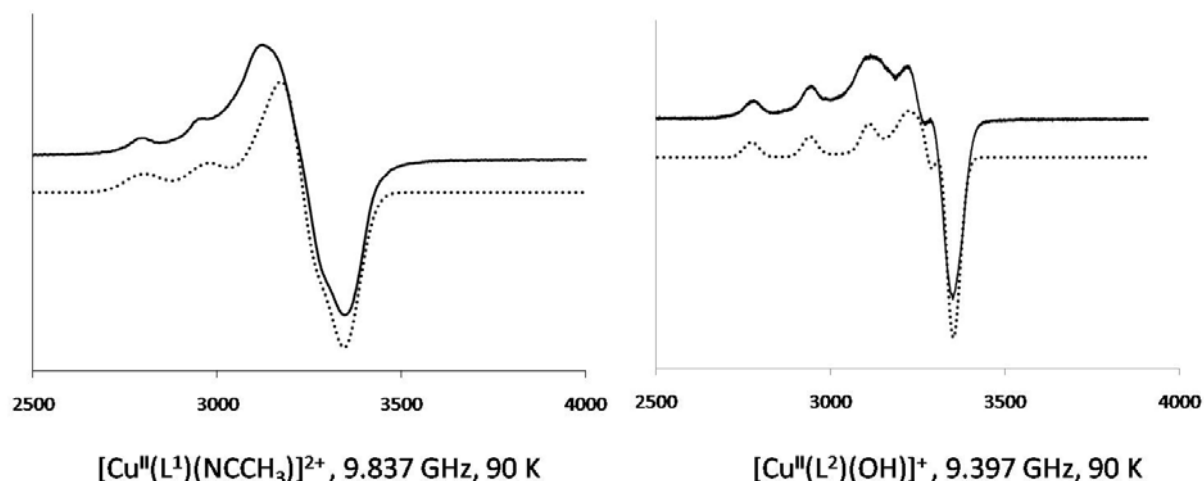


Abbildung 3.9: ESR-Spektrum von $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{NCCH}_3)]^{2+}$ und $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^2)(\text{OH})]^+$ (Gepunktete Linie: X-Sophe Simulation, durchgezogene Linie: Experiment).

Ähnliches gilt für $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^2)(\text{NCCH}_3)]^{2+}$, auch hier findet sich im ESR-Spektrum $g_{\parallel} > g_{\perp}$ mit $d_{x^2-y^2}$ als Grundzustand.

Die UV-Vis-Spektren, gemessen in MeCN, zeigen für das in Lösung durch MeCN fünffach koordinierten Kupfer(II) zwei Banden mit typischen Absorptionen zwischen 950 nm und 600 nm. Bei reinen trigonal-bipyramidalen Kupfer(II)-Komplexen ist die intensivere der beiden Banden die niedrigerenergetische, bei quadratisch-pyramidalen ist die Intensität umgekehrt. Bei den hier vorgestellten Kupfer(II)-Komplexen ist die Bande mit höherer Energie die intensivere, analog der Aussage, dass die Komplexe mit $d_{x^2-y^2}$ als HOMO quadratisch-pyramidale Einflüsse aufweisen. Ähnliches ist anhand des UV-Vis-Spektrums von $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{NCCH}_3)]^{2+}$ zu erkennen. Die Banden bei 729 nm, 544 nm, 525 nm, 494 nm und 426 nm zeigen ein eher quadratisch-pyramidales Verhalten. Für eine trigonal-bipyramidale Koordination würde man eine zusätzliche Bande um 650 nm erwarten, die hier jedoch nicht zu sehen ist. Die Extinktionen zeigen den Kobalt(II)-Komplex $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{NCCH}_3)]^2$ als *high-spin* an, im Falle von *low-spin* Komplexen wären die Extinktionen mit ϵ bis 5000 um ein vielfaches höher. Gleiches gilt für $[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{X})]^{2+}$, bei diesem Komplex handelt es sich nach dem UV-Vis-Spektrum ebenfalls um einen *high-spin* Komplex (Tab. 3.8).^[67]

Tabelle 3.8: UV-Vis-Parameter von $[M^{II}(L^1)(X)]^{2+}$ und $[Cu^{II}(L^2)(NCCH_3)]^{2+}$.

Komplex	$\lambda_{1[nm]}/\epsilon_{[l/(mol \cdot cm^2)]}$	λ_2	λ_3	λ_4	λ_5
$[Co^{II}(L^1)(NCCH_3)]^{2+}$	729/20	544/55	525/51	494/35	426/27
$[Ni^{II}(L^1)(X)]^{2+}$	720/7	562/30	376/27	-	-
$[Cu^{II}(L^1)(NCCH_3)]^{2+}$	903/341	627/684	-	-	-
$[Cu^{II}(L^2)(OH)]^{2+}$	633/136	-	-	-	-

In MeCN, rt.

Die Redoxpotentiale der Übergangsmetallkomplexe der Liganden L^1 und L^2 sind in Tabelle 3.9 aufgelistet.

Tabelle 3.9: Redoxpotentiale von $[Co^{II}(L^1)(NCCH_3)]^{2+}$, $[Cu^{II}(L^1)(NCCH_3)]^{2+}$ und $[Cu^{II}(L^2)(OH)]^{2+}$.

Komplex	2+/1+ in MeCN	2+/1+ in H ₂ O	3+/2+ in MeCN
$[Co^{II}(L^1)(NCCH_3)]^{2+}$	-	-	1193ir; 1047ir
$[Cu^{II}(L^1)(NCCH_3)]^{2+}$	-377ir	-314ir	1720ir
$[Cu^{II}(L^2)(OH)]^{2+}$	-270ir	-	-

[mV] vs. fc/fc+, rt.

Die in MeCN als $[Cu^{II}(L^1)(NCCH_3)]^{2+}$ und $[Cu^{II}(L^2)(OH)]^{2+}$ vermessenen Cu^{II}/Cu^I -Redoxpaare zeigen beide unter diesen Bedingungen ein irreversibles Verhalten. Ebenso verhält sich $[Cu^{II}(L^1)(NCCH_3)]^{2+}$ für das Redoxpaar Cu^{II}/Cu^I . Generell liegen die Redoxpotentiale für Cu^{II}/Cu^I bei den Bispidinen 2. Generation niedriger, als die der Bispidinliganden der 1. Generation.^[15] Verursacht wird dies unter anderem durch das rein aliphatische Donorset, welches seine freien Elektronenpaare ohne Delokalisation von Pyridin auf das Kupfer(II) überträgt. Das führt zu einer Destabilisierung der Kupfer(I)-Zustände, so dass diese für den Liganden L^1 nicht zu isolieren waren.

Interessant ist, dass es für den Liganden L^2 gelang, einen Kupfer(I)-Komplex zu isolieren, obwohl sich die beiden Liganden nicht stark unterscheiden. Hier war möglich, mit CO als elektronenziehenden Koliganden, $[Cu^I(L^2)CO]^+$ als Feststoff zu isolieren. Die gemessene IR-Frequenz des CO beträgt 2100 cm^{-1} und liegt im Bereich von anderen CO-komplexierten Kupfer(I)-Komplexe, wie etwa $[Cu^I_2(XYL-O^-)(CO)_2]^+$ mit 2070 cm^{-1} .^[68] Die Synthese des Komplexes erfolgte in reiner CO-Atmosphäre. Man kann sterische Abschirmungseffekte oder Hyperkonjugationseffekte der 2-(4-Methoxyphenyl)ethangruppe als Erklärung für das abweichende Verhalten heranziehen (siehe auch Kap. 6.3).

3 Klassische Koordinationschemie

Das Cyclovoltammogramm des entsprechenden $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{NCCH}_3)]^{2+}$ für $\text{Co}^{\text{II}}/\text{Co}^{\text{III}}$ ist gleichfalls irreversibel. Dies steht ebenfalls im Gegensatz zu den Bispidinliganden der 1. Generation, bei denen das Redoxpotential $\text{Co}^{\text{II}}/\text{Co}^{\text{III}}$ unter 700 mV liegt und eindeutig reversibel ist.^[15] Weiterhin ist es auch möglich, Co^{III} Komplexe von Bispidinliganden der 1. Generation herzustellen. Unabhängig von der Zähigkeit des Liganden geht dies nicht bei den hier vorgestellten Bispidinliganden der 2. Generation. Versuche, Co^{II} Komplexe der 2. Generation mit H_2O_2 zu oxidieren, führten nicht zu den gewünschten Co^{III} Komplexen. Bedacht werden sollte hier, dass für ein d^6 System eine verzerrt trigonal-bipyramidale Koordination nicht günstig ist, sondern dieses System einen Oktaeder aufgrund der besseren Ligandenfeldstabilisierung vorzieht.^[53]

Die Bestimmung der Komplexstabilitäten für den Liganden L^1 in Dioxan: Wasser Mischungen mit 45.5, 50.0 und 54.5 wt % und einer äquimolaren Menge an Cyclam als Konkurrenzligand^[49-52] konnte zeigen, dass dieser Ligandentypus ein hervorragender, selektiver Kupfer(II)-Komplexbildner ist (Tab. 3.10). Der $\log K_{\text{CuL1}}$ beträgt 26.36, was in der Größenordnung von $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{Cyclam})]^{2+}$ liegt^[54, 69, 70] und um fast 10 logK Einheiten größer als die Kupfer(II)-Komplexe der Bispidinliganden der 1. Generation ist.^[15] Es findet sich auch eine monoprotonierte Spezies von $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{NCCH}_3)]^{2+}$, diese ist jedoch nur wenig stabil.

Tabelle 3.10: Komplexstabilitäten von $\text{M}^{\text{II}}\text{L}^1$.^{a, b)}

Metall	$[\text{M}^{\text{II}}(\text{L}^1)]^{2+}$	$[\text{M}^{\text{II}}(\text{L}^1)\text{H}]^{3+}$	$[\text{M}^{\text{II}}(\text{L}^1)\text{H}_2]^{4+}$	$[\text{M}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{OH})]^+$	$[\text{M}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{OH})_2]$	$[\text{M}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{OH})_3]^-$
$[\text{Cu}^{\text{II}}]^{2+}$	26.36(19)	2.97(42)	-	-	-	-
$[\text{Co}^{\text{II}}]^{2+}$	8.18(18)	8.50(17)	4.08(27)	0.92(26)	11.68(19)	-
$[\text{Ni}^{\text{II}}]^{2+}$	8.97(21)	5.55(47)	4.70(10)	4.39(70)	3.53(78)	10.10(9)

^{a)} Daten für 100 % H_2O . ^{b)} Aufgrund des irreversiblen Übergangs von $\text{Cu}^{\text{II/I}}$ wurde auf die Berechnung des $\log K_{[\text{Cu}(\text{L}^1)]}$ mit Hilfe der Nernst-Gleichung verzichtet.

Die Co^{II} - und Ni^{II} -Komplexe hingegen sind nicht sonderlich stabil und haben einen ähnlichen logK wie die Bispidinliganden der 1. Generation. Ebenso weisen sie, wie in Tabelle 3.10 aufgeführt, eine Vielzahl an unterschiedlichen Spezies in Lösung auf. Dies deutet darauf hin, dass je nach pH-Wert der Lösung unterschiedliche Komplexe existieren. Im Säuren finden sich noch zusätzlich eine einfach und eine zweifachprotonierte Verbindung. Das kommt dadurch zustande, dass die Stickstoffe des Liganden protoniert werden und nicht mehr an der Koordinationsbindung teilnehmen. Als Konsequenz sinkt die Komplexstabilität. Analog lässt sich die Existenz der Hydroxidverbindungen $[\text{M}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{OH})]^+$, $[\text{M}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{OH})_2]$ und $[\text{M}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{OH})_3]^-$ erklären. Durch zunehmende Koordination von Hydroxid an das Metallion im basischen Milieu kommt es auch zu einer teilweisen Liganddissoziation mit veränderter Komplexstabilität. Für $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{OH})_2]$ und $[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{OH})_3]^-$ ist dies der größte logK-Wert.

Als Interpretation lässt sich $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{OH})_2]$ aufführen, bei welchem das Kobalt(II) nicht mehr an den Diazacycloheptanring gebunden ist und zwei Hydroxide als Koligand aufweist. Diese Form ist dann unter basischen Bedingungen die stabilere. Ähnliches trifft auf $[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{OH})_3]^-$ zu, wobei an dieser Stelle zwei anstatt drei Hydroxide koordiniert sind.

Die Synthese der Eisenkomplexe gestaltete sich recht schwierig. Versuche, L^1 , L^3 und L^4 mit Fe^{II} zu komplexieren, führten auch unter absolut sauerstofffreien Bedingungen zu einem Gemisch an nicht zu identifizierenden Produkten. Eisen(II)-Komplexe als d^6 -System enthalten in der Regel oktaedrisches, seltener tetraedrisches und nur wenig fünfzähliges Eisen.^[53] Dies legt die Vermutung nahe, dass an dieser Stelle die Koordinationsgeometrie der Bispidinliganden der 2. Generation ungünstig ist. Weiterhin finden sich in der Literatur nur vereinzelt sehr empfindliche Eisen(II)-Komplexe mit aliphatischen Stickstoffdonoren und trigonal-bipyramidaler Koordination, welche sich auch unter inerten Bedingungen langsam zersetzen.^[71]

3.4.2 Übergangsmetallkomplexe der pentadentaten Liganden L^3 und L^4

Die fünfzähligen Liganden L^3 und L^4 unterscheiden sich in ihrem Donorset. L^3 hat nur aliphatische Stickstoffe, während L^4 einen Pyridindonor aufweist, zusätzlich zu den vier aliphatischen Stickstoffen. Die Übergangsmetall(II)-Kristallstrukturen von $[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L}^3)]^{2+}$, $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^3)]^{2+}$, $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{L}^4)]^{2+}$, $[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L}^4)]$, $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^4)]^{2+}$ und $[\text{Zn}^{\text{II}}(\text{L}^4)]^{2+}$ zeigen wie für die Komplexe der Liganden L^1 und L^2 eine verzerrt trigonal-bipyramidale Koordinationsgeometrie (Abb. 3.10, Tab. 3.11).

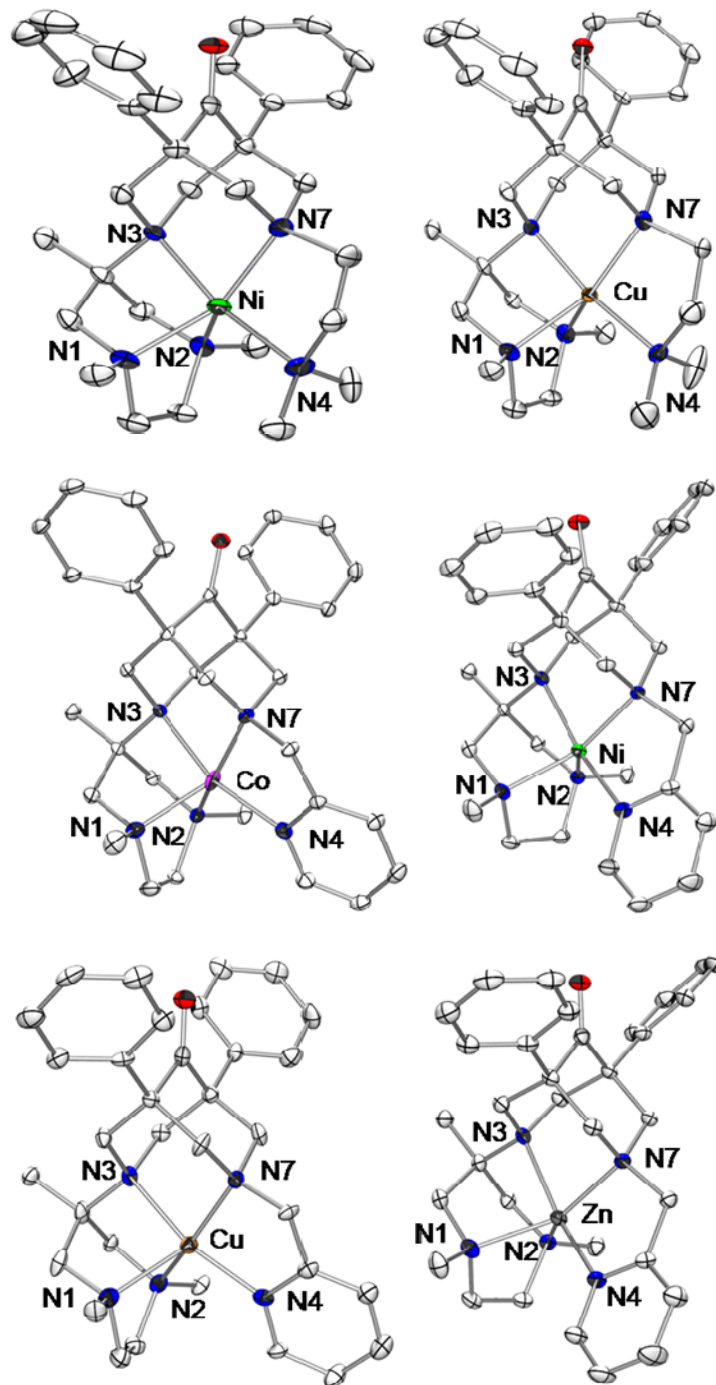


Abbildung 3.10: Kristallstrukturanalysen von $[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L}^3)]^{2+}$, $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^3)]^{2+}$, $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{L}^4)]^{2+}$, $[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L}^4)]$, $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^4)]^{2+}$, $[\text{Zn}^{\text{II}}(\text{L}^4)]^{2+}$ (Wasserstoffatome, Lösungsmittelmoleküle und Gegenionen wurden zur besseren Übersicht weggelassen).

3 Klassische Koordinationschemie

Tabelle 3.11: Ausgewählte experimentelle (Kristallstrukturanalyse) und berechnete (DFT, MM, *kursiv*) Strukturparameter der $[M^{II}(L^3)]^{2+}$ und $[M^{II}(L^4)]^{2+}$ Komplexe (M = Co, Ni, Cu, Zn).

	$[Ni^{II}(L^3)]^{2+}$	$[Cu^{II}(L^3)]^{2+}$	$[Zn^{II}(L^3)]^{2+}$	$[Co^{II}(L^4)]^{2+}$	$[Ni^{II}(L^4)]^{2+}$	$[Cu^{II}(L^4)]^{2+}$	$[Zn^{II}(L^4)]^{2+}$
Abstand [Å]							
M-N3	2.078(3) <i>2.08, 2.12</i>	2.032(3) <i>2.03, 2.07</i>	- <i>2.16, 2.21</i>	2.060(2) <i>2.15, 2.12</i>	2.070(3) <i>2.07, 2.08</i>	2.030(5) <i>2.01, 2.05</i>	2.146(2) <i>2.14, 2.20</i>
M-N7	2.113(3) <i>2.14, 2.14</i>	2.072(3) <i>2.07, 2.08</i>	- <i>2.15, 2.22</i>	2.017(2) <i>2.14, 2.14</i>	2.073(2) <i>2.11, 2.11</i>	2.016(5) <i>2.05, 2.03</i>	2.139(2) <i>2.15, 2.18</i>
M-N1	2.099(3) <i>2.13, 2.18</i>	2.176(3) <i>2.34, 2.09</i>	- <i>2.21, 2.23</i>	2.101(2) <i>2.24, 2.17</i>	2.129(3) <i>2.20, 2.15</i>	2.175(5) <i>2.14, 1.99</i>	2.210(2) <i>2.26, 2.30</i>
M-N2	2.102(4) <i>2.18, 2.15</i>	2.274(3) <i>2.24, 2.08</i>	- <i>2.15, 2.29</i>	2.107(2) <i>2.13, 2.11</i>	2.044(3) <i>2.09, 2.05</i>	2.177(5) <i>2.39, 2.12</i>	2.068(2) <i>2.11, 2.19</i>
M-N4	2.123(4) <i>2.23, 2.18</i>	2.058(3) <i>2.14, 2.12</i>	- <i>2.24, 2.24</i>	2.022(2) <i>2.10, 2.12</i>	2.042(3) <i>2.09, 2.09</i>	2.010(5) <i>2.03, 2.08</i>	2.048(2) <i>2.11, 2.12</i>
$\Sigma(M-N)$ (M-Average)	10.52 <i>10.76, 10.77</i> (2.10, <i>2.15, 2.15</i>)	10.61 <i>10.82, 10.44</i> (2.12, 2.16, <i>2.09</i>)	- <i>10.91, 11.19</i> (2.18, 2.24)	10.31 <i>10.76, 10.63</i> (2.06, 2.15, <i>2.13</i>)	10.36 <i>10.56, 10.45</i> (2.07)	10.41 (2.08)	10.61 (2.12)
N3...N7	2.771 <i>2.82</i>	2.768 <i>2.80</i>	- <i>2.84</i>	2.735 <i>2.83</i>	2.794 <i>2.82</i>	2.758 <i>2.80</i>	2.822 <i>2.86</i>
N1...N2	2.656 <i>2.70</i>	2.720 <i>2.77</i>	- <i>2.76</i>	2.648 <i>2.74</i>	2.648 <i>2.70</i>	2.678 <i>2.75</i>	2.713 <i>2.76</i>
Winkel [°]							
N3-M-N4	167.19(13) <i>166.55, 167</i>	170.89(10) <i>170.95, 168</i>	- <i>165.26, 163</i>	163.04(7) <i>159.44, 159</i>	164.34 <i>162.45, 160</i>	165.7(2) <i>162.94, 160</i>	157.44(7) <i>157.78, 155</i>
N3-M-N7	82.77 <i>83.77, 83</i>	84.85(9) <i>86.03, 83</i>	- <i>82.47, 81</i>	84.27(7) <i>82.86, 83</i>	84.82 <i>84.88, 83</i>	85.95(19) <i>87.08, 83</i>	82.35(7) <i>83.44, 81</i>
N3-M-N1	86.25(13) <i>85.00, 84</i>	85.44(9) <i>83.70, 84</i>	- <i>84.10, 82</i>	84.51(7) <i>83.59, 84</i>	86.74 <i>86.49, 86</i>	83.2(2) <i>86.30, 86</i>	84.19(7) <i>84.50, 81</i>
N4-M-N7	84.51(14) <i>83.03, 84</i>	86.07(10) <i>85.33, 85</i>	- <i>83.32, 81</i>	83.86(7) <i>82.28, 83</i>	82.79 <i>82.21, 84</i>	84.4(2) <i>83.86, 87</i>	81.65(8) <i>81.38, 83</i>
N1-M-N2	78.41(13) <i>77.78, 75</i>	75.41(99) <i>74.46, 77</i>	- <i>78.37, 72</i>	78.62(7) <i>77.39, 76</i>	78.76 <i>78.15, 78</i>	76.0(2) <i>74.28, 79</i>	78.65(7) <i>78.19, 73</i>
N1-M-N7	142.63(14) <i>145.57, 143</i>	146.27(10) <i>143.60, 140</i>	- <i>141.64, 144</i>	125.50(7) <i>129.35, 129</i>	155.94 <i>153.60, 153</i>	128.8(2) <i>136.03, 127</i>	147.31(7) <i>146.25, 144</i>
N2-M-N7	135.57(14) <i>133.47, 138</i>	134.90(10) <i>138.88, 140</i>	- <i>135.43, 134</i>	153.07(7) <i>147.89, 151</i>	122.84 <i>125.86, 127</i>	152.6(2) <i>147.35, 152</i>	129.41(7) <i>132.09, 135</i>

3 Klassische Koordinationschemie

Bei allen Komplexen mit den Liganden L^3 und L^4 kommt es zu einer axialen Abwinklung des fünften Stickstoffdonors, ausgelöst durch die nur zweiatomige Brücke zwischen N7 und N4 und der daraus folgenden Chelatringgröße. Der Effekt ist bei den Komplexen des Liganden L^4 mit dem starren Pyridinring stärker ausgeprägt. Dies führt bei allen fünffach koordinierten Komplexen zu einer Zerrung entlang der N3-Cu-N4 Achse, wobei der Winkel hier von etwa 178.6° für Komplexe von L^1 und L^2 auf 169.0° für L^3 sowie auf 162.6° für L^4 sinkt. Weiterhin ergeben sich aus der Verzerrung entlang der N3-Cu-N4-Achse durch sterische Wechselwirkungen auch unterschiedliche Winkel für N1-M-N7 sowie N2-M-N7. Befindet sich N4 auf der Seite von N1, ist N1-M-N7 größer als N2-M-N7 und umgekehrt. In der Kristallstrukturanalyse konnte jeweils eins der beiden durch Spiegeln ineinander zu überführenden Enantiomere gefunden werden. Die optimierten Strukturen unterstützen diese Aussage.

Die Bindungslängen für Kupfer(II) belaufen sich wiederum auf 2.0 \AA für Cu-N3/N7/N4. Die Abstände von N1 und N2 zu dem Zentralatom sind um ca. 0.2 \AA erweitert. Eine Ausnahme findet sich bei $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^3)]^{2+}$, hier führt die Verdrehung des Pyridinrings zu einer Aufweitung der Cu-N2 Bindung auf 2.27 \AA . Der Winkel zwischen N1 und N2 ist mit etwa 76° dem Winkel der Komplexe $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{NCCH}_3)]^{2+}$ und $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^2)(\text{OH})]^+$ annähernd gleich. Dadurch ist an dieser Stelle analog der Komplexe der tetradentaten Liganden $d_{x^2-y^2}$ stark in die Koordinationsbindung miteinbezogen und wird über das d_{z^2} -Orbital angehoben.

Für die Komplexe $[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L}^3)]^{2+}$, $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{L}^4)]^{2+}$, $[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L}^4)]^{2+}$, $[\text{Zn}^{\text{II}}(\text{L}^4)]^{2+}$ finden sich bei $[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L}^3)]^{2+}$ minimal längere Bindungen als für $[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L}^4)]^{2+}$. Generell liegen die Bindungen der fünffach koordinierten Nickel(II)-Komplexen zwischen 2.04 \AA und 2.23 \AA . Einen eindeutigen Trend zu einer Elongation der N2/N1-Cu Bindung findet man hier nicht. Der Winkel von N1-M-N2 beläuft sich auf etwa $76-78^\circ$. Der Komplex $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{L}^4)]^{2+}$ zeigt im Vergleich mit $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{L}^1)]^{2+}$ für das Bispidintrückgrat mit N3/N7-Cu um ca. 0.10 \AA kürzere Bindungen. Für $[\text{Zn}^{\text{II}}(\text{L}^4)]^{2+}$ findet sich keine einheitliche Änderung in den Bindungslängen.

Auch die Komplexe, die von den hier aufgeführten pentadentaten Liganden stammen, konnten wiederum mit DFT- und Kraftfeldrechnungen optimiert werden. Das erlaubt es die fehlende Struktur für $[\text{Zn}^{\text{II}}(\text{L}^3)]^{2+}$ herzuleiten. Bei $[\text{Zn}^{\text{II}}(\text{L}^3)]^{2+}$ findet sich bis auf einen um etwa 8° größeren N3-Zn-N4 Winkel im Gegensatz zu $[\text{Zn}^{\text{II}}(\text{L}^4)]^{2+}$ keine große Abweichung in Winkel oder Bindungslänge.

Die berechneten τ -Werte^[63] zeigen wiederum im Rahmen der Interpretationsmöglichkeiten eine unsymmetrische Struktur auf (Tab. 3.12). Durch die Verzerrung des N4-Stickstoffes sind die τ -Werte für die Komplexe der Liganden L^3 mit $\tau = 0.40 \pm 0.01$ und L^4 $\tau = 0.18 \pm 0.04$ näher bei einer quadratisch-pyramidalen Geometrie als bei einer trigonal-bipyramidalen Koordination, wobei dieser Effekt bei $[\text{M}^{\text{II}}(\text{L}^4)]^{2+}$ stärker ausgeprägt ist.

Tabelle 3.12: τ -Werte als Maß der trigonal-bipyramidalen Geometrie.

	$[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L}^3)]^{2+}$	$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^3)]^{2+}$	$[\text{Zn}^{\text{II}}(\text{L}^3)]^{2+b)}$	$[\text{Co}^{\text{II}}(\text{L}^4)]^{2+}$	$[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L}^4)]^{2+}$	$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^4)]^{2+}$	$[\text{Zn}^{\text{II}}(\text{L}^4)]^{2+}$
τ	0.41	0.41	0.39	0.17	0.14	0.22	0.17
(α)	(N1-M-N7)	(N1-M-N7)	(N1-M-N7)	(N2-M-N7)	(N1-M-N7)	(N2-M-N7)	(N1-M-N7)

^{a)} Berechnet mit $\tau = (\beta - \alpha)/60$ ^[63]. ^{b)} Daten der DFT Optimierung

Die von $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^3)]^{2+}$ und $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^4)]^{2+}$ aufgenommenen ESR-Spektren zeigen in Einklang mit der Kristallstrukturanalyse und ihrer Auslegung erneut $d_{x^2-y^2}$ als Grundzustand an (Tab. 3.13, Abb. 3.11).^[64, 66]

Tabelle 3.13: ESR-Parameter von $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^3)]^{2+}$ und $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^4)]^{2+a)}$.

Komplex	g_{\parallel}	g_{\perp}	$A_{\parallel} [10^{-4} \text{ cm}^{-1}]$	$A_{\perp} [10^{-4} \text{ cm}^{-1}]$
$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^3)]^{2+}$	2.15	2.05	175	-30
$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^4)]^{2+}$	2.15	2.05	173	-30

^{a)}In MeCN: Toluol, 90K.

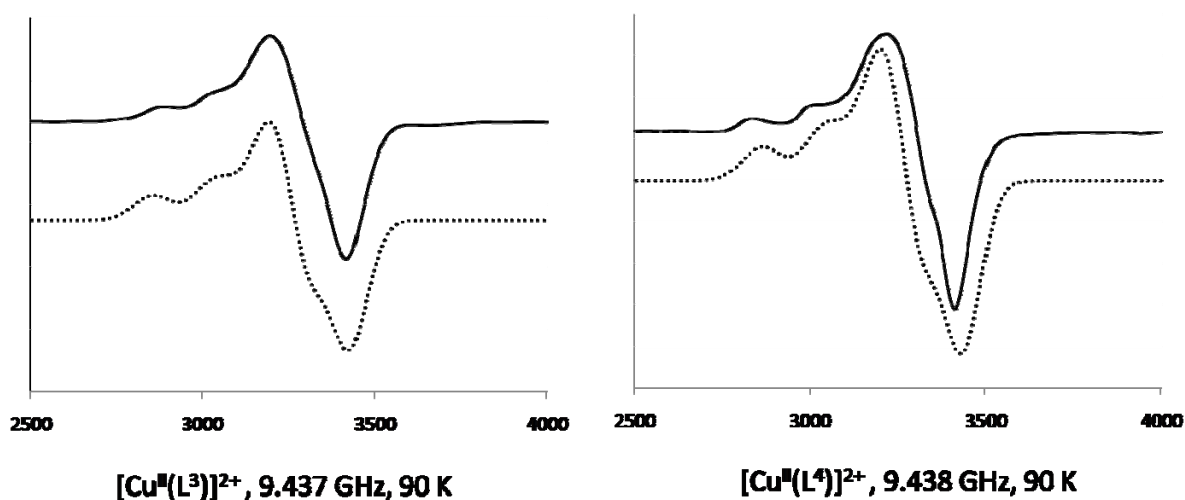


Abbildung 3.11: ESR-Spektrum von $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^3)]^{2+}$ und $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^4)]^{2+}$ (Gepunktete Linie X-Sophe: Simulation, durchgezogene Linie: Experiment).

3 Klassische Koordinationschemie

Messung der UV-Vis-Spektren der jeweiligen Komplexe in MeCN weisen analog der Komplexe von L^1 und L^2 die dd-Übergänge auf und es gilt für sie das in Kapitel 3.4.1 gesagte (Tab. 3.14).

Tabelle 3.14: UV-Vis Parameter von der Komplexe von L^3 und $L^{4a)}$.

Komplex	$\lambda_{1[\text{nm}]}/\epsilon_{1[\text{mol}\cdot\text{cm}^{-2}]}$	λ_2	λ_3
$[\text{Co}^{\text{II}}(\text{L}^3)]^{2+}$	749/34	565/141	431/101
$[\text{Co}^{\text{II}}(\text{L}^4)]^{2+}$	559/70	538/72	425/28
$[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L}^3)]^{2+}$	781/36	604/40	389/110
$[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L}^4)]^{2+}$	732/23	551/35	-
$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^3)]^{2+}$	818/149	620/464	-
$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^4)]^{2+}$	913/198	608/280	-

^{a)}In MeCN, rt.

Allgemein findet man für Komplexe des Liganden L^4 die dd-Banden im Vergleich zu L^3 leicht hypsochrom verschoben. Hervorgerufen wird dies durch die stärkere Verzerrung der N3-M-N4-Achse durch den Pyridinring, was als Konsequenz eine größere Ligandenfeldaufspaltung zur Folge hat.

Bei den Redoxpotentialen findet man eine Absenkung von $\text{Cu}^{\text{II}}/\text{Cu}^{\text{I}}$ um etwa 100 mV im Vergleich zu $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)]^{2+}$ und um 200 mV im Vergleich zu $[\text{Cu}(\text{L}^2)]^{2+}$ (Tab. 3.15)

Tabelle 3.15: Redoxpotentiale der Komplexe von L^3 und $L^{4a)}$.

Komplex	2+/1+ (MeCN)	2+/1+ (H ₂ O)	3+/2+ (MeCN)
$[\text{Co}^{\text{II}}(\text{L}^3)]^{2+}$	-	-	1179 _{ir} ; 933 _{ir}
$[\text{Co}^{\text{II}}(\text{L}^4)]^{2+}$	-	-	1504 _{ir}
$[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L}^3)]^{2+}$	-	-	1368 _{ir}
$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^3)]^{2+}$	-484	-368	-
$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^4)]^{2+}$	-474	-295	1530 _{ir}

^{a)}[mV] vs. fc/fc+, rt.

Der entsprechende Übergang von $\text{Cu}^{\text{II}}/\text{Cu}^{\text{III}}$ wird bei $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^4)]^{2+}$ um 300 mV begünstigt. Für $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^3)]^{2+}$ lag dieser Prozess nicht im messbaren Bereich (1900 mV bis -900 mV). Für die Kobalt(II)-Komplexe $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{L}^3)]^{2+}$ und $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{L}^4)]^{2+}$ erkennt man, dass die größte Änderung im Redoxpotential für $\text{Co}^{\text{II}}/\text{Co}^{\text{III}}$ durch den Wechsel von rein aliphatisch auf pyridinhaltig zustande kommt, wodurch das Potential um 300 mV angehoben wird und den Zugang zu einem Co^{III} Komplex noch ungünstiger macht.

3 Klassische Koordinationschemie

Die gemessenen Komplexstabilitäten für L^3 zeigen recht stabile Kupfer(II)-Komplexe auf, die allerdings nicht an die Stabilität von $[Cu^{II}(L^1)(NCCH_3)]^{2+}$ heranreicht. Das scheint auf den ersten Blick paradox, zumal ein fünffach koordinierter Komplex stabiler als sein vierfach koordiniertes Analogon sein sollte. An dieser Stelle kommt jedoch eine zusätzliche sterische Spannung durch den fünften Donor N4 hinzu, so dass dieser Komplex leicht destabilisiert wird (Tab. 3.16).

Tabelle 3.16: Komplexstabilitäten von L^{3a} .

Metall	$[M^{II}(L^3)]^{2+}$	$[M^{II}(L^3)(H)]^{3+}$	$[M^{II}(L^3)(H_2)]^{4+}$	$[M^{II}(L^3)(OH)]^+$	$[M^{II}(L^3)(OH)_2]$
Cu^I	12.80 ^{b)}				
Cu^{II}	21.99(4)	2.58(43)	-	-	-
Co^{II}	5.48(15)	8.42(21)	3.10(25)	4.34(2)	9.91(2)
Ni^{II}	5.52(9)	6.76(43)	1.59(92)	3.66(3)	8.01(51)

a) Daten für 100 % H₂O. b.) Berechnet als $[M^I(L^5)]^+$ über Cu^{II}-Komplexstabilität und das Redoxpotential Cu^{II/I} in H₂O mit der Nernst-Gleichung.^[15]

Diese Tendenz ist auch bei den Co^{II}- und Ni^{II}-Komplexen zu erkennen. Die Komplexstabilitäten für $[Co^{II}(L^3)]^{2+}$ und $[Ni^{II}(L^3)]^{2+}$ liegen um etwa 3 logK-Einheiten unter den Werten für $[Co^{II}(L^1)]^{2+}$ und $[Ni^{II}(L^1)]^{2+}$. Weiterhin findet sich, dass auch bei den Komplexen der pentadentaten Liganden die jeweilig einfach protonierten Komplexe $[Co^{II}(L^3)H]^{3+}$ und $[Ni^{II}(L^3)H]^{3+}$ als auch die Hydroxidverbindungen $[Co^{II}(L^3)(OH)_2]$ und $[Ni^{II}(L^3)(OH)_2]$ stabiler als die eigentlichen Komplexe sind. Das gleiche Verhalten findet sich auch schon bei den Kobalt(II)- und Nickel(II)-Komplexen des tetradentaten Liganden L^1 .

3.4.3 Übergangsmetallkomplexe des hexadentaten Liganden L^5

Dieser Ligand mit sechs aliphatischen Stickstoffdonoren erzwingt eine oktaedrisch verzogene, trigonal-prismatische Koordinationsgeometrie als Übergangsmetallkomplex.^[72, 73] Kristalle konnten von $[Cu^{II}(L^5)]^{2+}$, $[Co^{II}(L^5)]^{2+}$ und $[Ni^{II}(L^5)]^{2+}$ erhalten werden. Die Dreiecke des trigonalen Prismas werden durch die Stickstoffe N1/N2/N3 bzw. N4/N5/N7 aufgespannt (Abb. 3.12, Tab. 3.17).

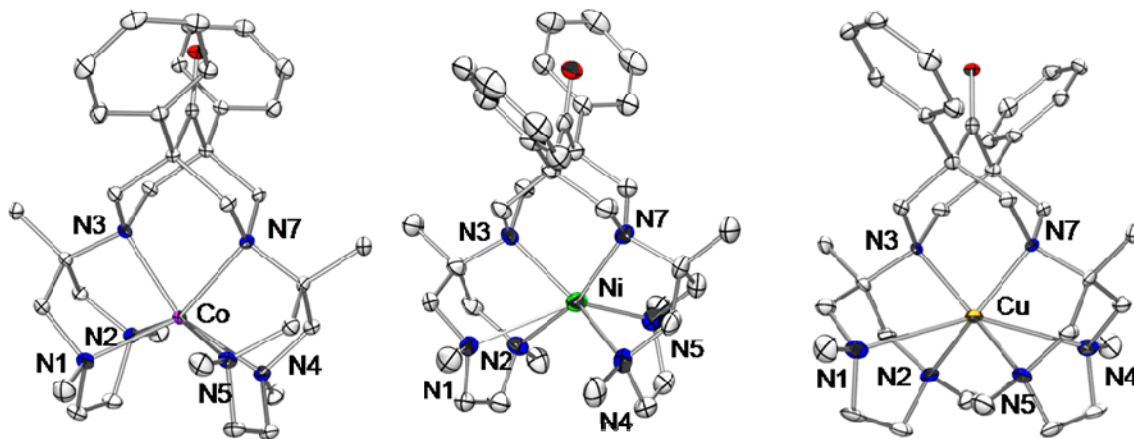


Abbildung 3.12: Kristallstrukturanalysen von $[Co^{II}(L^5)]^{2+}$, $[Ni^{II}(L^5)]^{2+}$ und $[Cu^{II}(L^5)]^{2+}$ (Wasserstoffatome, Lösungsmittelmoleküle und Gegenionen wurden zur besseren Übersicht weggelassen).

3 Klassische Koordinationschemie

Tabelle 3.17: Ausgewählte experimentelle (Kristallstrukturanalyse) und berechnete (DFT, *kursiv*) Strukturparameter des $[M^{II}(L^5)]^{2+}$ Komplex (M = Co, Ni, Cu, Zn).

	$[Co^{II}(L^5)]^{2+}$	$[Ni^{II}(L^5)]^{2+}$	$[Cu^{II}(L^5)]^{2+}$	$[Zn^{II}(L^5)]^{2+}$
Abstände [Å]				
M-N3	2.1790(13) <i>2.19, 2.21</i>	2.201(6) <i>2.15, 2.21</i>	2.046(3) <i>2.05, 2.10</i>	- <i>2.14, 2.29</i>
M-N7	2.2031(13) <i>2.19, 2.21</i>	2.077(6) <i>2.16, 2.21</i>	2.046(3) <i>2.05, 2.10</i>	- <i>2.10, 2.29</i>
M-N1	2.3104(15) <i>2.38, 2.26</i>	3.093(6)2.27 <i>2.46, 2.26</i>	2.891 <i>2.99, 2.73</i>	- <i>2.81, 2.39</i>
M-N2	2.2899(15) <i>2.41, 2.25</i>	2.131(6) <i>2.39, 2.27</i>	2.048(3) <i>2.11, 2.10</i>	- <i>2.15, 2.38</i>
M-N4	2.2870(12) <i>2.38, 2.26</i>	2.114(6) <i>2.36, 2.27</i>	2.890(3) <i>2.99, 2.73</i>	- <i>2.80, 2.39</i>
M-N5	2.3562(16) <i>2.50, 2.25</i>	2.266(6) <i>2.40, 2.26</i>	2.048(3) <i>2.11, 2.10</i>	- <i>2.15, 2.38</i>
$\Sigma(M-N)$	13.63, 14.05, 13.44	13.88, 13.92, 13.48	13.97, 14.30, 13.86	13.35, 14.12
(M-A_{verage})	(2.27, 2.34, 2.24)	(2.78, 2.32, 2.25)	(2.33, 2.38, 2.31)	2.23, 2.35
N3...N7	2.799 <i>2.846</i>	2.831 <i>2.83</i>	2.819 <i>2.85</i>	- <i>2.88</i>
N1...N2	2.779(2.774)	2.887(2.692)	2.817(2.817)	-
(N4..N5)	2.820(2.820)	2.830(2.810)	2.867(2.866)	2.861(2.860)
Winkel [°]				
N3-M-N4	147.53(4) <i>147.07, 128</i>	138.7(2) <i>151.03, 128</i>	157.55(12) <i>133.97, 154</i>	<i>134.71, 130</i>
N3-M-N7	81.08(5) <i>81.07, 79</i>	82.8(2) <i>82.25, 79</i>	87.01(16) <i>88.22, 85</i>	<i>84.58, 79</i>
N3-M-N1	84.24(5) <i>82.45, 84</i>	65.1(2) <i>76.31, 84</i>	87.63(12) <i>72.16, 84</i>	<i>73.80, 80</i>
N4-M-N7	75.99(4) <i>82.46, 76</i>	85.9(2) <i>84.12, 76</i>	87.63(12) <i>72.20, 84</i>	<i>73.89, 75</i>
N1-M-N2	74.33(4) <i>72.19, 73</i>	64.0(2) <i>71.53, 73</i>	67.08 <i>65.81, 67</i>	<i>68.97, 69</i>
N4-M-N5	73.35(5) <i>72.19, 73</i>	75.8(2) <i>72.34, 73</i>	67.08 <i>65.83, 67</i>	<i>69.10, 69</i>
N1-M-N7	147.31(7) <i>146.25, 147</i>	119.6(2) <i>127.99, 128</i>	157.55(12) <i>133.93, 133</i>	<i>134.60, 145</i>
N2-M-N7	129.41(7) <i>132.09, 128</i>	161.6(2) <i>151.72, 148</i>	157.55(12) <i>155.94, 153</i>	<i>148.87, 130</i>

$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^5)]^{2+}$ liegt in einer sehr faszinierenden, hochsymmetrischen Struktur vor. Man findet eine starke Aufweitung der Cu-N1/N4 Bindungen auf fast 3 Å im Rahmen einer symmetrisch verzerrten trigonal-prismatischen Geometrie. Alle anderen Cu-N Bindungen weisen einen durchschnittlichen Wert von 2.04 Å auf.

Hierfür stellt sich nun eine grundlegende Frage: kommt die Verlängerung der Cu-N1/N4-Bindung durch eine Jahn-Teller-Verzerrung zustande oder wird sie von dem Liganden erzwungen? Um einen sterischen Einfluss des Liganden von elektronischen Effekten des Komplexes abzutrennen, wurde eine Kraftfeldrechnung durchgeführt, bei welcher in 0.05 Å-Schritten die Bindungslängen zwischen N1-Cu und N4-Cu von 2.00 Å auf 3.50 Å aufgeweitet wurde und anschließend die Energie für den mit den aufgeweiteten Bindungslängen optimierten Komplex berechnet wurde (Abb. 3.13).^[46, 74]

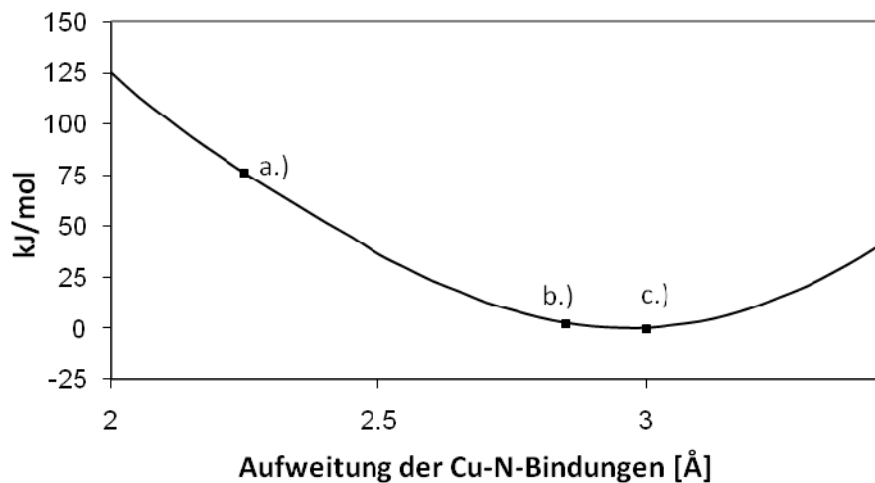


Abbildung 3.13: Aufweitung der Cu-N1/N4 Bindungen.

In Abbildung 14 steht a.) für die optimierte Struktur ohne elektronische Präferenzen mit etwa gleichlangen N-Cu-Bindungen. Die Bindungslängen von Cu-N2/N3/N5/N7 liegen bei 2.10 Å, die Abstände zwischen Cu/N1/N7 betragen 2.26 Å, ΔE ist 75 kJ/mol. Punkt b.) entspricht mit Cu-N1/4 = 2.89 Å und Cu-N2/N3/N5/N7 = 2.10 Å den Bindungslängen der Kristallstruktur mit $\Delta E = 2$ kJ/mol. Eine Aufweitung der Cu-N1/N4 Bindungen von 0.63 Å bewirkt eine Energieverringerung um 73 kJ/mol. An c.) ist ΔE mit 0 kJ/mol am geringsten, die Bindungslängen bei Cu-N1/4 = 3.00 Å, Cu-N2/N3/N5/N7 liegt wiederum bei 2.10 Å. Man erkennt, dass die niedrig-energetischen Strukturen von einer Bindungsaufweitung dominiert sind. Da das in diesen Rechnungen ein sterischer Ligandeneffekt ist, ist die elongierte Struktur vom Liganden aufgezwungen, und passt sehr gut auf ein Jahn-Teller aktives Metall wie Kupfer(II). Weiterhin ist die Kavität des Liganden L^5 durch diese Verzerrung eine gute Bindungsstelle für eher große Metallkationen.

Auch in den Kristallstrukturen von $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{L}^5)]^{2+}$ und $[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L}^5)]^{2+}$ finden sich durch den Liganden hervorgerufene Verzerrungen eines idealen trigonalen Prismas. Im Falle des Kobalt(II)-Komplexes ist die Aufweitung der Co-N-Bindungen nicht ganz so stark wie für den Kupfer(II)-Komplex. Es sind die Co-N-Bindungen im Schnitt um 0.2 Å verlängert, für Co-N1 beträgt die Distanz sogar 2.31 Å, für Co-N5 2.36 Å, wobei sich die Verzerrung auf eine Seite des dadurch unsymmetrischen Komplexes bezieht. Ebenfalls auffällig ist der entsprechende Nickel(II)-Komplex $[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L}^5)]^{2+}$. Diese Struktur ist stark deformiert. Die Bindungen Ni-N7/2/4 liegen bei etwa 2.1 Å, Ni-N3/5 bei 2.2 Å. Dies zeigt, dass sogar innerhalb des Bispidinrückgrats eine Unausgeglichenheit herrscht und das Nickel nicht optimal in das Bispidinrückgrat eingebettet ist. Am auffälligsten ist die Bindung von N1-Ni, welche auf 3.1 Å verlängert ist. Hieran sieht man auch, dass gerade Nickel(II) für eine trigonal-prismatische Koordination^[72], nicht geeignet ist. Es konnte ein Zink(II)-Komplex mit dem Liganden L^5 hergestellt werden, allerdings gelang es nicht, Kristalle von ausreichender Qualität für eine Röntgenmessung zu erhalten.

Die DFT optimierte Struktur des elektronisch neutralen $[\text{Zn}^{\text{II}}(\text{L}^5)]^{2+}$ (d^{10}) zeigt wie $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^5)]^{2+}$ eine Elongation zwischen N1-M und N4-M auf 2.8 Å. Vor allem die Ähnlichkeit zu $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^5)]^{2+}$ ist auffällig. Somit findet sich hierin eine Unterstützung der oben beschrieben, ligand-erzwungenen Geometrie der Komplexe mit L^5 .

Die DFT- und MM-Rechnungen konnten die Kristallstrukturen akzeptabel wiedergeben. Vor allem die Struktur von $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^5)]^{2+}$ konnte gut reproduziert werden. Die beiden anderen Strukturen wurden nicht ganz so gut berechnet, vor allem bei $[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L}^5)]^{2+}$ finden sich Abweichungen zwischen Kristallstruktur und Optimierung in den Bindungslängen.

Betrachtet man das Orbitalschema am Beispiel des Kupfer(II)-Komplex unter dem Aspekt einer ligandeninduzierten Verzerrung nach der Art von Jahn-Teller entlang der d_{z^2} -Achse, ist zu erkennen, dass es auch hier zu einer Anhebung des $d_{x^2-y^2}$ -Orbitals kommt, so dass dieses nun den Grundzustand darstellt (Abb. 3.14).

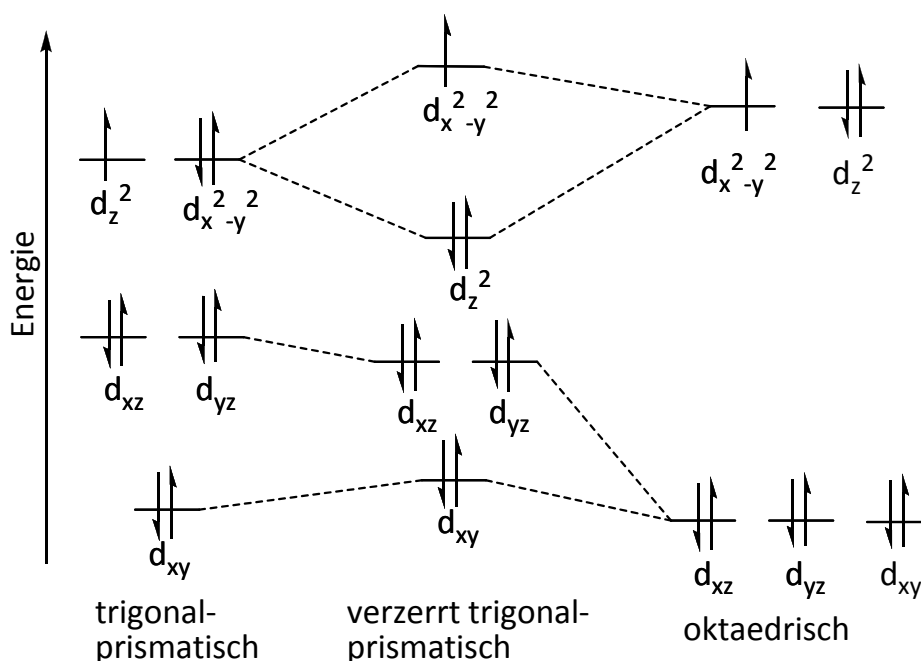


Abbildung 3.14: Auswirkung der Verzerrung von L^5 auf das Orbitalschema.

Mit dem hexadentaten Liganden L^5 konnte weiterhin eine Eisen(II) Chlorid-Spezies synthetisiert werden. Die Analytik weist jedoch einige Widersprüche auf: man findet eine exakte Elementaranalyse und ein IR-Spektrum, welches durch Abnahme der Bohlmannbanden eine Koordination bestätigt.^[27] Es ist jedoch unmöglich ein ESI-Massenspektrum des sehr schwerlöslichen Komplexes zu erhalten. Weil es auch nicht möglich war, Kristalle zu erhalten, liegt hier die Vermutung nahe, dass es sich um polymerartige Verbindungen handelt, die nicht erwünscht war.

Für das ESR-Spektrum von $[Cu^{II}(L^5)]^{2+}$ finden sich ähnliche Werte wie für die vorhergegangenen Kupfer(II)-Komplexe. Wiederum ist $g_{||} > g_{\perp}$ und $A_{||} > A_{\perp}$, wodurch $d_{x^2-y^2}$ als Grundzustand bestätigt wird (Tab.3.18, Abb. 3.15).

Tabelle 3.18: ESR-Parameter von $[Cu^{II}(L^5)]^{2+a)}$.

Komplex	$g_{ }$	g_{\perp}	$A_{ } [10^{-4} \text{ cm}^{-1}]$	$A_{\perp} [10^{-4} \text{ cm}^{-1}]$
$[Cu^{II}(L^5)]^{2+}$	2.18	2.02	165	-30

^{a)}In MeCN:Toluol, 90K.

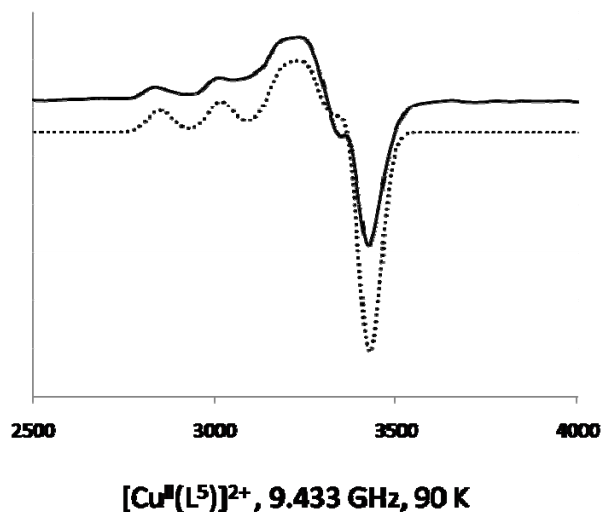


Abbildung 3.15: ESR-Spektrum von [Cu^{II}(L⁵)]²⁺ (Gepunktete Linie: X-Sophe Simulation, durchgezogene Linie: Experiment).

Auch bei dieser Komplexreihe wurden UV-Vis-Spektren aufgenommen. Allgemein lassen sich trigonal-prismatische und oktaedrische Komplexe von Kupfer(II) und Kobalt(II) nur schwer unterschieden (Tab. 3.19).

Tabelle 3.19: UV-Vis Parameter der Komplexe von L⁵.

Komplex	$\lambda_{1[\text{nm}]}/\epsilon_{[\text{l}/(\text{mol}\cdot\text{cm}^2)]}$	λ_2	λ_3
[Co ^{II} (L ⁵)] ²⁺	864/4	567/26	471/9
[Cu ^{II} (L ⁵)] ²⁺	622/382		

Im Falle des [Cu^{II}(L⁵)]²⁺ kann durch das UV-Vis-Spektrum bestätigt werden, dass auch die beiden Stickstoffe N1 und N4 der stark elongierten Cu-N-Bindung an der Koordination teilnehmen. Würden sie nicht mit dem Kupfer(II) wechselwirken, so würde man ein Spektrum für einen verzerrt quadratisch-planaren Kupfer(II)-Komplex mit einer Bande im Bereich von 476 nm bis 555 nm erwarten. Dies kann jedoch nicht beobachtet werden. Die geringe Extinktion des [Co^{II}(L⁵)]²⁺ ist signifikant für einen sechsfach koordinierten *high-spin* Kobalt(II)-Komplex, die Lösungen dieses Komplexes sind sehr schwach rosa gefärbt.^[67]

Die jeweiligen Redoxpotentiale zeigen für [Cu^{II}(L⁵)]²⁺ einen reversiblen Prozess zu Cu^I bei -440 mV in MeCN (Tabelle 1), dies ist der bisher niedrigste Wert von Cu^{II}/Cu^I für die Bispidinliganden der 2. Generation, hervorgerufen durch die nun sechs elektronenspendenden aliphatischen Stickstoffe. Der Übergang von Cu^{II}/Cu^{III} und Co^{II}/Co^{III} liegt bei sehr hohen Werten und ist in beiden Fällen irreversibel (Tab. 3.20).

3 Klassische Koordinationschemie

Wird eine ligandinduzierte Verzerrung bedacht, aus welcher eine große Kavität resultiert, so lässt es sich leicht vorstellen, dass die beiden dreifach geladenen Kupfer(III) und Kobalt(III) als Zentralatom zu klein sind. Eine Stabilisierung der hohen Oxidationsstufen durch die sechs aliphatischen Stickstoffe konnte nicht erreicht werden.

Tabelle 3.20: Redoxpotentiale der Komplexe von L^{5a}).

Komplex	2+/1+ (MeCN)	2+/1+ (H ₂ O)	3+/2+ (MeCN)
[Co ^{II} (L ⁵)] ²⁺	-	-	1260 _{ir}
[Cu ^{II} (L ⁵)] ²⁺	-440	-287	1562 _{ir}

^a) [mV] vs. fc/fc+, rt.

Die gemessenen Komplexstabilitäten spiegeln den Trend der Kristallstrukturen wieder (Tab. 3.21).

Tabelle 3.21: Komplexstabilitäten von L^{5a}).

Metall	[M ^{II} (L ⁵)] ²⁺	[M ^{II} (L ⁵ (H))] ³⁺	[M ^{II} (L ⁵ (H ₂))] ⁴⁺	[M ^{II} (L ⁵ (OH))] ⁺	[M ^{II} (L ⁵ (OH) ₂)]
Cu ^I	13.28 ^b)	-	-	-	-
Cu ^{II}	19.48(13)	1.34(13)	-	-	-
Co ^{II}	-	14.24(21)	8.69(20)	2.13(7)	9.92(4)
Ni ^{II}	-	13.67(13)	8.52(37)	1.04(4)	9.37(13)

^a) Daten für 100 % H₂O. ^b) Berechnet als [M^I(L⁵)]⁺ über Cu^{II}-Komplexstabilität und das Redoxpotential Cu^{II/I} in H₂O mit der Nernst-Gleichung.^[15]

Der stabilste Komplex ist auch hier wieder der Kupfer(II)-Komplex, wobei beachtet werden muss, dass in der gesamten Kupfer(II)-Reihe der 2. Generation Bispidinliganden dieser noch am wenigsten stabil ist. Allerdings spielt hier auch die Koordinationsgeometrie eine Rolle, und für einen verzerrt trigonal-prismatischen Komplex weist [Cu^{II}(L⁵)]²⁺ eine recht hohe Stabilität auf. Ein Grund dafür ist die schon weiter oben diskutierte, von dem Liganden forcierte Jahn-Teller-Verzerrung, die eine Einbettung von Kupfer(II) in die Ligandkavität eindeutig favorisiert.

Ganz im Gegensatz dazu stehen die Komplexstabilitäten der Co^{II}- und Ni^{II}-Komplexe. Für beide findet man keine 1: 1 Ligand: Metall Spezies. Nur eine protonierte Form ist im wässrigen Medium zu detektieren, bei welcher vermutlich einer der Donoren mit den längeren N-M-Bindungen in der Kristallstrukturanalyse dissoziiert ist. Dies deutet eindeutig auf zwei wenig stabile Komplexe hin.

Diese Aussage wird durch die unsymmetrisch verzerrten Kristallstrukturen mit beiden Komplexen unterstützt, welche ebenso auf eine geringere Stabilität hinweisen. Weiterhin profitieren Kobalt(II) und Nickel(II) (*high spin*) nicht von einer ligandeninduzierten Jahn-Teller Elongation. Im Gegenteil, dies bewirkt eine weitere Destabilisierung. Im basischen Bereich sind analog der vierfach und fünffach koordinierten Kobalt(II)- und Nickel(II)-Komplexen dieser Arbeit Hydroxid-Komplexe vorhanden, welche stabiler als die : 1 Komplexe sind.

3.4.4 Übergangsmetallkomplexe des bis-tetradentaten Liganden L⁶

Um in Erfahrung zu bringen, wie sich Bispidinliganden der 2. Generation auf zweikernige Komplexe auswirkt, wurde der Ligand L⁶ als Modellsubstanz für kupferhaltige Proteine synthetisiert.^[11] Entsprechend soll hier nur kurz auf den Liganden und seine Kupfer(II)-Komplexe eingegangen werden.

Da es nicht möglich war, eine Kristallstruktur des Kupfer(II)-Komplexes zu erhalten, soll hier die mit dem Kraftfeldprogramm *Momec* berechnete Struktur diskutiert werden (Abb. 3.16, Tab. 3.22).

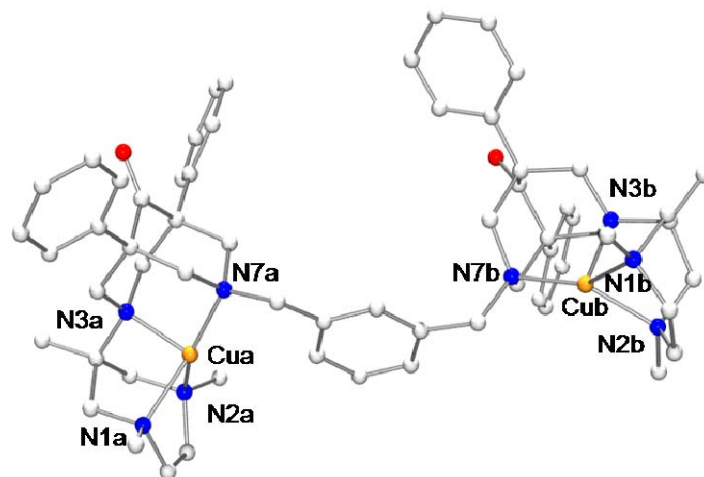


Abbildung 3.16: Der zweikernige Komplex $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{L}^6)]^{4+}$.

Tabelle 3.22: Ausgewählte Strukturdaten der Kraftfeldoptimierung von $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{L}^6)]^{4+}$.

	$[\text{Cu}_a^{\text{II}}(\text{L}^{6a})]^{2+}$	$[\text{Cu}_b^{\text{II}}(\text{L}^{6b})]^{2+}$
Abstände		
[Å]		
Cu_a-Cu_b	5.67	-
M-N3	1.98	1.96
M-N7	1.99	1.94
M-N1	2.01	1.99
M-N2	2.04	2.02
N3...N7	2.78	2.76
N1...N2	2.59	2.61
Winkel [°]		
N3-M-N7	88.77	89.67
N3-M-N1	86.56	89.16
N1-M-N2	79.52	80.99
N1-M-N7	131.21	132.93
N2-M-N7	149.05	146.08
Torsionswinkel [°]		
N7_a-Cu_a-Cu_b-N7_b	-137.38	

Die Struktur zeigt Cu-N2/N7-Bindungslängen von 1.9 Å. Die Abstände des Kupfer zu N1 und N2 belaufen sich auf 2.0 Å. Die Struktur ist verzerrt trigonal-bipyramidal mit einem Winkel von 80° zwischen N1-M-N2. Der Winkel ist größer als bei $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{NCCH}_3)]^{2+}$ und $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^2)(\text{OH})]^+$, wobei dies daher kommen kann, dass die Struktur ohne Kolligand berechnet wurde. Jedoch unterscheiden sich die einkernigen Komplexe leicht in den Winkeln bei N3-M-N7 und N2-M-N7. Im Gesamtbild sind sie um -137.7° entlang N7_a-Cu_a-Cu_b-N7_b verdreht um möglichst wenige sterische Spannung in der *meta*-Xylyl-Brücke aufzubauen. Die beiden Kupferionen Cu_a-Cu_b sind 5.6 Å von einander entfernt.

Im Rahmen der ESI-Spektroskopie konnte gezeigt werden, dass beide Koordinationsstellen mit Cu^{II} komplexiert sind.

3 Klassische Koordinationschemie

Man findet im UV-Vis-Spektrum eine erwartete dd-Bande bei 599 nm mit einer Extinktion von $248 \text{ l}/(\text{mol}\cdot\text{cm}^2)$ (Tab. 3.23).^[75]

Tabelle 3.23: UV-Vis Parameter von $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{L}^6)]^{4+}$.

Komplex	$\lambda_{1[\text{nm}]}/\epsilon_{[\text{l}/(\text{mol}\cdot\text{cm}^2)]}$
$[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{L}^6)]^{4+}$	599/248

Bei der Messung des $\text{Cu}^{\text{II}}/\text{Cu}^{\text{I}}$ -Redoxpotentials sieht man zwei Reduktionsstufen bei -396 mV und -697 mV (Tab. 3.24). Für die Oxidation wird nur ein Signal bei -555 mV gefunden, das etwa doppelt so groß wie die einzelnen Reduktionspeaks ist. Da der Oxidationspeak negativer als der erste Reduktionsschritt liegt, scheint es zu einer Zersetzung des Kupfer(I)-Komplexes zu kommen, da sonst ein Oxidationspeak mit positiverem Wert als der erste Reduktionspeak zu sehen wäre. Der Peak-Abstand zwischen -697 mV und -555 mV ist 142 mV und zeigt für dieses Redoxpaar eine quasireversible bis irreversible Reaktion an.^[76] Als Konsequenz der beiden Reduktionspeaks kann man eine Wechselwirkung zwischen den beiden Kupferionen annehmen. Würden beide Kupferionen unabhängig voneinander vorliegen, so sollte das Redoxpotential dem der einkernigen Cu^{II} -Komplexe ähnlich sein und nur einen Reduktions- als auch Oxidationspeak aufweisen.^[12] Allerdings scheinen bei diesem elektrochemischen Experiment unbekannte Reaktionen abzulaufen, so dass eine eindeutige Aussage an dieser Stelle nicht möglich ist.

Tabelle 3.24: Redoxpotentiale des Komplexes von L^6

Komplex	2+/1+ (MeCN)
$[\text{Cu}_2^{\text{II}}(\text{L}^6)]^{4+}$	$-396_{\text{red}}, -697_{\text{red}}, -555_{\text{ox}}$

Da der Ligand L^6 hauptsächlich für die Modellierung kupferhaltiger Proteine eingesetzt werden sollte, wurde auf die Synthese weiterer Übergangsmetalle vorerst verzichtet. Seine Eigenschaften auf diesem Gebiet werden ausführlich in Kapitel 6.3 diskutiert.

3.4.5 Theoretische Betrachtung zur Kupfer(II)-Komplexstabilität

Eine theoretische Betrachtung ist oft dann von Vorteil, wenn es darum geht Liganden mit bestimmten Eigenschaften zu entwerfen. Ist zum Beispiel ein stabiler Kupfer(II)-Komplex gewünscht, so können mit dem allgemeinen Wissen über Koordinationschemie eine Vielzahl an unterschiedlichen Liganden entwickelt werden. Allerdings ist die Synthese zum Teil sehr aufwendig und kostenintensiv. Eine qualitative Aussage allein anhand der Struktur, ob sich die Mühen lohnen oder eben nicht, kann enorme Vorteile mit sich bringen. Deswegen wurden im Rahmen dieser Arbeit zwei unterschiedliche Modelle zur theoretischen Betrachtung der Kupfer(II)-Komplexstabilitäten herangezogen.

Methode 1: Als erstes Modell wurde die schon weiter oben vorgestellte Methode der Korrelation von Redoxpotential und Kupfer(II)-Komplexstabilität angewandt.^[15, 55, 56] Hierbei wurde versucht, die Redoxpotentiale der Kupfer(II)-Komplexe der 2. Generation in die Korrelation der Kupfer(II)-Komplexe 1. Generation miteinzubringen (Abb. 3.17, Tab. 3.25). Dabei wurde die Linearität zwischen $\text{Cu}^{\text{I/II}}$ -Redoxpotential und Kupfer(II)-Komplexstabilität der Bispidinliganden der 1. Generation genutzt. Auf die Gerade, welche die beiden Parameter verbindet, wurden die experimentell bestimmten $\text{Cu}^{\text{I/II}}$ Redoxpotentiale der Kupfer(II)-Komplexe der 2. Generation aufgetragen. Über die Gleichung der Geraden mit $y = 0.0168x + 8.87$ ergeben sich die theoretischen Kupfer(II)-Komplexstabilitäten der 2. Generation.

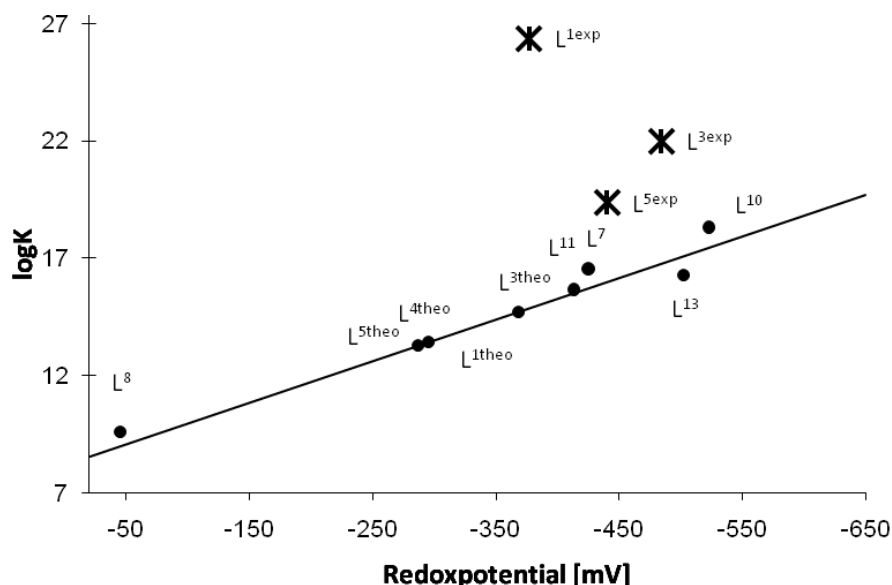


Abbildung 3.17: Korrelation der Redoxpotentiale versus Cu^{II} -Komplexstabilität, 1. und 2. Generation^[15]. (theo/Kreis für berechnete Werte der 2. Generation, exp/Kreuz für experimentell bestimmte Werte der 2. Generation, Kreis für experimentelle Daten der 1. Generation)

Tabelle 3.25: Redoxpotentiale versus Cu^{II}-Komplexstabilität^{a)}.

Ligand	E _{1/2} [mV]	LogK _{CuII} (berechnet) _t	LogK _{CuII} (experimentell)
L ⁷	-425	16.56	16.56
L ⁸	-45	9.60	9.60
L ¹⁰	-523	18.31	18.31
L ¹¹	-413	15.66	15.66
L ¹³	-502	16.28	16.28
L ¹	-314	13.76	26.36
L ³	-368	14.11	21.99
L ⁴	-295	13.42	-
L ⁵	-287	13.29	19.48

^{a)}Alle experimentellen Daten in H₂O, vs. Ag/AgCl; μ = 0.1M.

Diese Korrelation ergibt allerdings zu niedrige logK-Werte, für [Cu^{II}(L⁵)]²⁺ weichen sie um etwa 6 logK-Einheiten ab, die für [Cu^{II}(L³)]²⁺ um 7 Einheiten und für den Cu^{II}-Komplex mit dem Liganden L¹ sogar um ganze 13 Einheiten. Ein Grund für das schlechte Abschneiden der Methode sind die unterschiedlichen logK_{CuI}. Für die Komplexe der Bispidinliganden der 1. Generation ergibt sich in Wasser logK = 8.5 ± 1.^[15] Betrachtet man nun die berechneten Kupfer(I)-Komplexstabilitäten der 2. Generation, so existiert für [Cu^{II}(L¹)(NCCH₃)]²⁺ keine berechenbare Kupfer(I)-Komplexstabilitäten, da der Übergang Cu^{II/I} irreversibel ist. Bei den Komplexen [Cu^{II}(L³)]²⁺ und [Cu^{II}(L⁵)]²⁺ liegt logK_{CuI} bei 12.80 und 13.28. Diese Daten liegen um ca. 4.5 logK Einheiten höher und aufgrund dessen ergibt die Korrelation mit logK = 8.5 ± 1 keine guten Werte. Eine Korrelation mit logK = 13.0 ± 0.2 wäre an dieser Stelle besser geeignet. Da allerdings nur zwei Datenpunkte vorhanden sind, wurde aufgrund der Aussagefähigkeit darauf verzichtet.

Methode 2: Um einen besseren theoretischen Ansatzpunkt zu haben, fand eine zweite Methode Verwendung, bei welcher die mit Kraftfeldmethoden berechnete Energiedifferenz $\Delta U = \Delta E(\text{Cu}^{\text{I}}) - \Delta E(\text{Cu}^{\text{II}})$ mit dem Redoxpotential und darüber mit der Kupfer(II)-Komplexstabilität in Bezug gesetzt werden kann.^[77] Das Redoxpotential steht mit der Gibbschen Energie der Elektronentransferreaktionen in Gleichung 5 im Zusammenhang.

$$\Delta G^0 = -nFE^0 \quad \text{Gl. 5}$$

Bei der Elektronentransferreaktion kommt es unter anderem auf die Strukturveränderung während des Reduktions- oder Oxidationsprozess an. Berechnet man nun die sterische Spannung des reduzierten und des oxidierten Komplexes, können die Energien der sterischen Spannung Auskünfte über die Präferenz für oxidierte oder reduzierte Form geben. Daraus ergibt sich via $\Delta U = \Delta E(\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}) - \Delta E(\text{Cu}^{\text{II}}\text{L})$ eine Aussage über das Redoxpotential $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L}/\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}$. Wichtig ist, wenn das Redoxpotential auf die Kupfer(II)-Komplexstabilität übertragen werden soll, dass Koordinationsgeometrie, Donorset und Zähligkeit möglichst gleich sind, da an dieser Stelle wiederum eine konstante Stabilität von $\log K_{\text{CuI}}$ von Nöten ist. Um nicht nur qualitative, sondern auch quantitative Aussagen treffen zu können, wird eine Vergleichssubstanz mit ähnlichem Donorset und Koordinationsgeometrie benötigt.

Die Wahl fiel auf das tren-System, da dieses trigonal-bipyramidale Komplexe mit Cu^{II} bildet als auch ein rein aliphatisches Donorset aufweist (Abb. 3.18).^[78] Als Koligand findet sich Sulfat. Tren, Me_3tren und Me_6tren sind tetradentate Liganden, somit passend für L^1 , jedoch nicht optimal für die pentadentaten Liganden L^3 und L^4 sowie den hexadentaten Liganden L^5 .

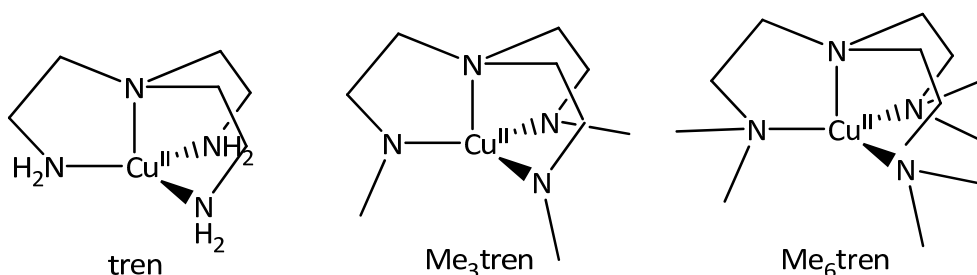


Abbildung 3.18: tren-System als Cu^{II} Komplex.

Um einen besseren Überblick über den Bispidinligandentypus 2. zu erhalten, wurden auch die bis jetzt nur theoretisch existierenden Liganden $\text{L}^{1\text{Propan}}$, $\text{L}^{1\text{Cyclohexbutan}}$ und $\text{L}^{1\text{Cyclohex}}$ mit Variationen an dem Diazacycloheptangerüst in diese Studie mit aufgenommen (Abb. 3.19). Der Ligand $\text{L}^{1\text{Propan}}$ enthält statt eines Diazacycloheptanrings einen Diazacyclooctanring. Durch die Vergrößerung der Brücke zwischen N1 und N2 wird der Winkel zwischen N1-Cu-N2 auf 90° geweitet (Strukturdaten siehe Anhang E) und sollte als Kupfer(II)-Komplex eine intensivere Wechselwirkung mit $d_{x^2-y^2}$ zeigen.

3 Klassische Koordinationschemie

Das Konzept der Liganden $L^{1\text{Cyclohex}}$ sowie $L^{1\text{Cyclohexbutan}}$ basiert auf der Einführung des *cis*-addierten Cyclohexans, welcher den Liganden für eine Komplexierung mit Kupfer(II) verstärkt präorganisieren soll. Bei $L^{1\text{Cyclohex}}$ wird die Chelatringgröße nicht verändert, da der Komplex $[\text{Cu}^{\text{II}}(L^1)(\text{NCCH}_3)]^{2+}$ schon eine sehr gute Komplexstabilität besitzt und im Rahmen dieses Komplexes eine Optimierung zu noch höheren $\log K$ -Werten angedacht ist. Um aber eine Optimierung durch Aufweitung des N1-Cu-N2-Winkels zusätzlich zu einer vermehrten Präorganisation nicht außer Acht zu lassen, wurde noch $L^{1\text{Cyclohexbutan}}$ in die Studie mit aufgenommen. Bei dem korrespondierenden Kupfer(II)-Komplex ist der Chelatring zwischen N1-Cu-N2 am größten und mit ihm auch der Winkel mit 95° .

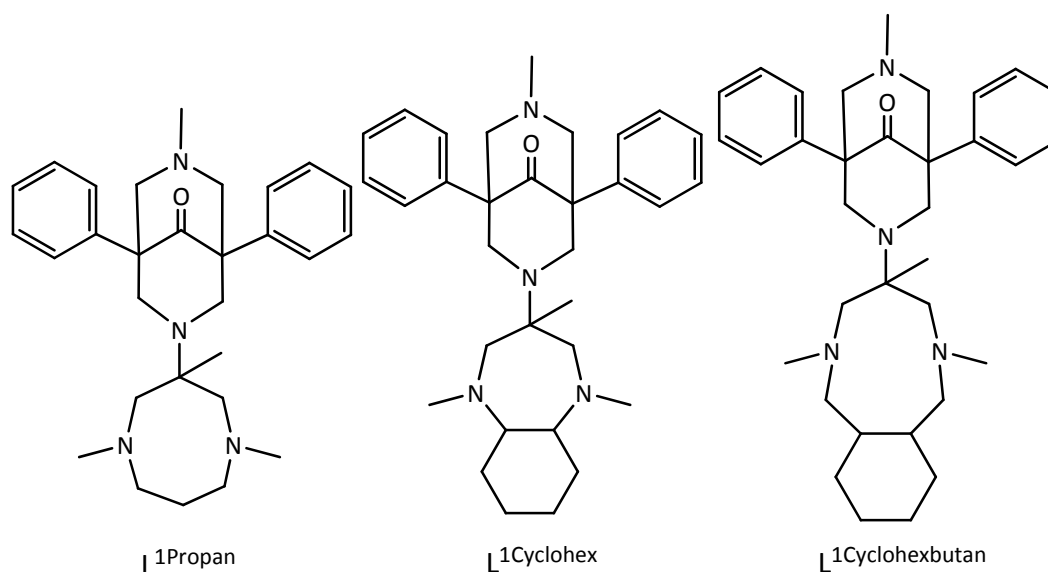


Abbildung 3.19: $L^{1\text{Propan}}$, $L^{1\text{Cyclohex}}$ und $L^{1\text{Cyclohexbutan}}$.

Die via Kraftfeldmethode berechnete Kupfer(I)- und Kupfer(II)-Komplexspannungen für das Vergleichssystem tren, Me_3tren und Me_6tren als auch die Bispidinliganden der 2. Generation und die theoretisch existierenden Liganden $L^{1\text{Propan}}$, $L^{1\text{Cyclohexbutan}}$ und $L^{1\text{Cyclohex}}$ und ihre Differenzen finden sich in Abbildung 3.20 und Tabelle 3.26.

3 Klassische Koordinationschemie

Tabelle 3.26: Molekülspannung versus Cu^{II}-Komplexstabilität.

Ligand	$\Delta E(\text{Cu}^I)$ [kJ/mol]	$\Delta E(\text{Cu}^{II})$ [kJ/mol]	ΔU [kJ/mol]	$\text{Log}K_{\text{CuII}}$ (Methode 2)	$\text{Log}K_{\text{CuII}}$ (Methode 1)	$\text{Log}K_{\text{CuII}}$ (experimentell)
Tren	28.35	20.72	7.63	19.58	-	19.58
Me ₃ tren	28.84	23.14	5.70	19.11	-	19.11
Me ₆ tren	43.45	29.24	14.21	15.63	-	15.63
L ¹	143.81	147.10	3.29	20.94	13.76	26.36
L ¹ Propan	157.97	167.33	9.36	17.96	-	-
L ¹ Cyclohex	188.41	185.34	-3.07	23.68	-	-
L ¹ Cyclohexbut	192.62	203.66	11.04	17.27	-	-
L ³	186.28	192.35	6.07	19.56	14.71	21.99
L ⁴	183.94	189.51	5.57	20.02	13.42	-
L ^{5a.)}	228.05(2.5 Å)	248.52	20.5	12.90	13.28	19.48

a.) Berechnet mit elongierte Struktur für sowohl $[\text{Cu}^{II}(\text{L}^5)]^{2+}$ als auch $[\text{Cu}^I(\text{L}^5)]^+$, $[\text{Cu}^I(\text{L}^5)]^+$ hat das Minimum bei 2.5 Å mit Cu-N1/4, siehe oben.

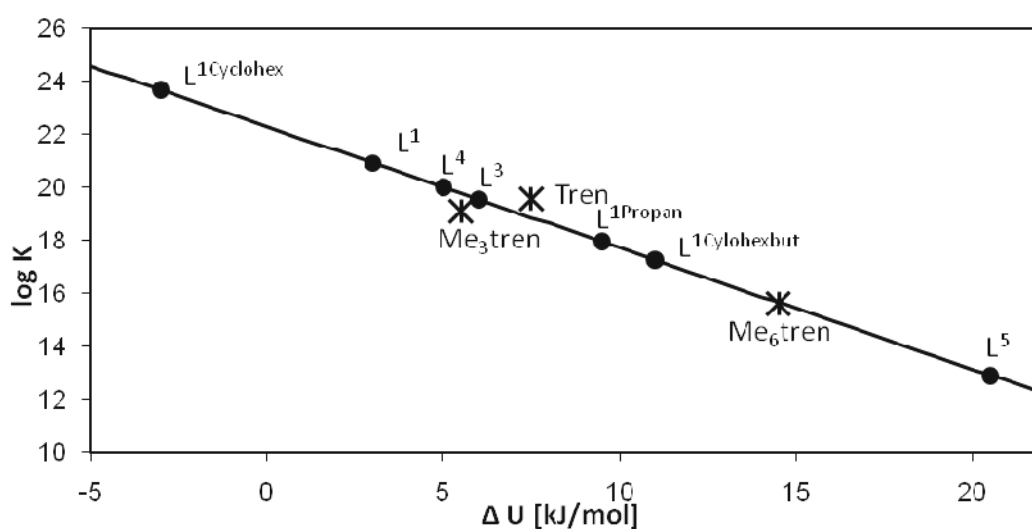


Abbildung 3.20: Korrelation Molekülspannung versus Cu^{II}-Komplexstabilität (Kreis für berechnete Daten, Kreuz für experimentell bestimmte Kupfer(II)-Komplexstabilitäten der tren-Reihe in H₂O).

Anhand der Daten ist zu erkennen, dass sich die Stabilität von $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)]^{2+}$, $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^3)]^{2+}$ und $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^4)]^{2+}$ nach dieser Methode erheblich höher liegt. Die Abweichung zwischen dem experimentellen logK-Wert und dem berechneten für $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{NCCH}_3)]^{2+}$ ist bei der Methode 2 nur bei 5 logK-Einheiten anstatt bei 13. Die Berechnungen zeigen auch bei $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^3)]^{2+}$ einen besseren Wert an, die Differenz zwischen Experiment und Theorie beträgt nun nur noch 2 logK-Einheiten. Wird bedacht, dass das Vergleichssystem durch die tren-Liganden tetradentat komplexiert ist, der Ligand L^3 jedoch pentadentat ist, ist der theoretische Wert sehr gut. Denkbar ist, dass durch den Koliganden Sulfat der Unterschied zwischen vier- und fünffachkoordiniert nicht signifikant ist. Schlechter schneidet $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^5)]^{2+}$ ab. Allerdings muss hier im Auge behalten werden, dass $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^5)]^{2+}$ eine verzerrt trigonal-prismatische Koordinationsgeometrie aufweist und sechsfach koordiniert ist. Das tren-Vergleichssystem wurde dem hingegen für ein vierfach koordiniertes, trigonal-bipyramidales System ausgewählt. Weiterhin sieht man an diesem Ergebnis, dass es für Methode 2 von fundamentaler Bedeutung ist, auf eine gleiche oder zumindest ähnliche Koordinationsgeometrie zu achten. Auf jeden Fall wird der Trend $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)]^{2+} > [\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^3)]^{2+} > [\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^5)]^{2+}$ richtig wiedergegeben, was mit der Methode 1 nicht möglich war.

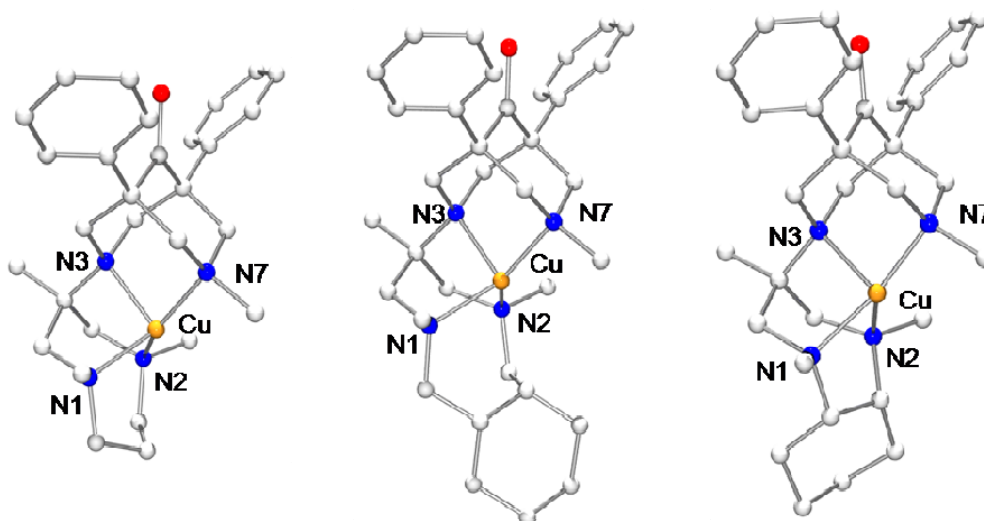


Abbildung 3.21: Mit *Momec* optimierte Strukturen von $[\text{Cu}^{\text{II}}[\text{L}^{\text{1Propan}}]^{2+}$, $[\text{Cu}^{\text{II}}[\text{L}^{\text{1Cyclohex}}]^{2+}$ und $[\text{Cu}^{\text{II}}[\text{L}^{\text{1Cyclohexbut}}]^{2+}$.

Der Ligand $\text{L}^{\text{1Propan}}$ weist statt eines Diazacycloheptanring einen achtfachen Ring auf. Dadurch wird der Winkel zwischen N1-M-N2 vergrößert (Abb. 3.21). Unter dem Aspekt der Cu^{II} -Komplexstabilität ist dieser Ligand jedoch weniger stabil als L^1 .

Für die Derivate mit dem noch starreren Cyclohexan-Diazacycloheptan-Fragment findet sich für $[\text{Cu}^{\text{II}}[\text{L}^{\text{1Cyclohex}}]^{2+}]$ keine Aufweitung des Winkels, allerdings durch die bessere Präorganisation des Diazacycloheptanrings ist die Cu^{II} -Komplexstabilität hier mit $\log K_{\text{theo}} = 23.68$ höher und stellt ein vielversprechendes Target dar. Mit $\text{L}^{\text{1Cyclohexbut}}$ findet man aufgrund des weiten, mit Cyclohexan starr gemachten Winkel die geringste Kupfer(II)-Stabilität.

3.5 Zusammenfassung

Die Bispidinliganden der 2. Generation sind Liganden mit stickstoffhaltigem Donorset, die wahlweise rein aliphatisch erhalten werden können. Die Synthese der Liganden erfolgt über eine Kaskade an Mannich-Reaktionen. Von Vorteil ist die leichte Zugänglichkeit des Piperidons P^1 , aus welchem jeder weitere beliebige Bispidinligand aufgebaut werden kann.

Die Liganden bilden im Falle der tetradentaten und pentadentaten Ligandensysteme verzerrt trigonal-bipyramidale Übergangsmetallkomplexe mit Co^{II} , Ni^{II} , Cu^{II} und Zn^{II} . Als Cu^{II} Komplexe sind sie fast so stabil wie $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{Cyclam})]^{2+}$.

Der hexadentate Ligand L^5 bildet mit Co^{II} , Ni^{II} und Cu^{II} stark verzerrte trigonal-prismatische Komplexe aus. Auch hier findet sich eine für trigonal-prismatische Verhältnisse hohe Cu^{II} -Komplexstabilität, welche zum Teil auf einer von dem Liganden erzwungenen Jahn-Teller-Elongation beruht.

Es wurden zwei theoretische Methoden zur Berechnung der Cu^{II} -Komplexstabilität angewandt. Die erste Methode basiert auf einer Korrelation von $\text{Cu}^{\text{II/I}}$ -Redoxpotentialen mit schon bekannten Kupfer(II)-Komplexstabilitäten der Bispidinliganden der 1. Generation. Die hierüber erhaltenen Daten weichen allerdings stark von den experimentell ermittelten Kupfer(II)-Komplexstabilitäten der Bispidinliganden L^1 , L^3 und L^5 ab. Die zweite Methode, welche auf der Differenz zwischen sterischer Spannung von Kupfer(I)- und Kupfer(II)-Komplexen beruht, ergibt eine bessere Betrachtung. Von besonderem Vorteil ist bei der zweiten Methode die Möglichkeit, Liganden für stabile Kupfer(II)-Komplexe schon vor der Synthese zu designen und via Berechnung einen Einblick in ihre Stabilität zu erhalten.

4. Radiopharmazeutische Anwendungen mit Kupfer(II)-Komplexe

4.1 Grundlagen

Eine der größten Geißel der Menschheit ist die Erkrankung an Krebs. Deshalb wird auf vielen Wegen nach Heilung gegen die Erkrankung gesucht. Ein wichtiger Aspekt ist eine frühzeitige Diagnose, wodurch im Krankheitsfall rasch eine Therapie eingeleitet werden kann. Eine Möglichkeit, beides zu vereinen, besteht in der Radiopharmazie. Hierbei kann einerseits über bildgebende Verfahren wie PET (Positronen Emissions Tomographie) oder SPECT (Single Photon Emission Computed Tomographie) krankes Gewebe detektiert werden (Abb. 4.1).

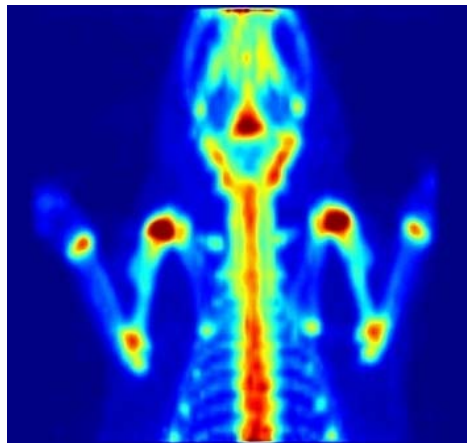


Abbildung 4.1: Kleintier-PET (entnommen: FZ Dresden-Rossendorf).

Andererseits kann die radioaktive Strahlung auch dafür genutzt werden, um krankes Gewebe zu zerstören. Ein Element, welches in letzter Zeit im Rahmen der Radiopharmaka verstärkt erforscht wird, ist Kupfer.^[79-82] Von Vorteil bei den Kupferisotopen ist die breitgefächerte Koordinationschemie des Cu^{II} . Es ist möglich, mit geeigneten Liganden sehr stabile Kupfer(II)-Komplexe zu synthetisieren, die auch noch so funktionalisiert werden können, dass eine Anbindung an ein zielorientiertes Biokonjugat realisierbar ist (Abb. 4.2). Ebenso zählt Kupfer zu den weniger giftigen Schwermetallen mit schneller Komplexbildungskinetik.

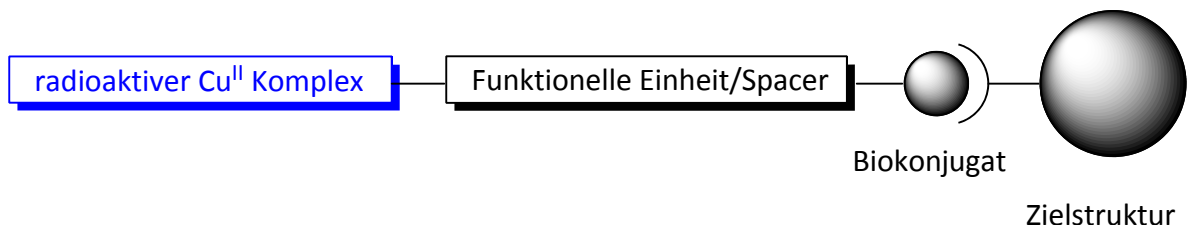


Abbildung 4.2: Kupfer(II)-Komplex mit Spacer und Biokonjugat.

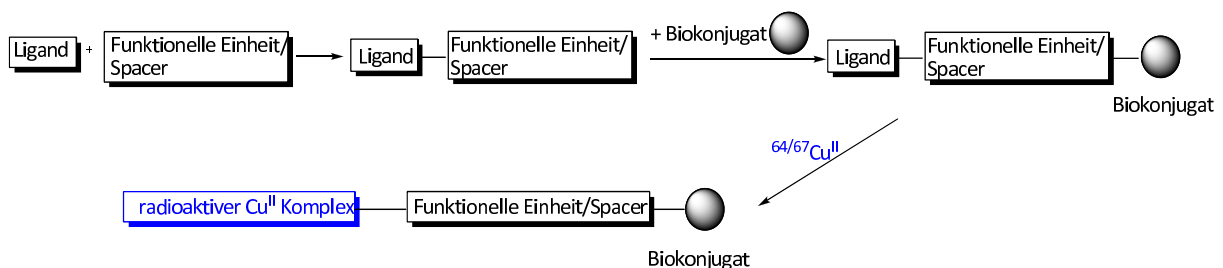
4 Radiopharmazeutische Anwendung mit Kupfer(II)-Komplexen

In der Radiopharmazie verwendete Isotope müssen bestimmte physikalischen Kriterien erfüllen, wobei unterschieden werden muss, ob das Isotop in der Diagnose oder der Therapie eingesetzt werden soll. Bei beiden Bereichen ist α -Strahlung durch ihre hohe, zum Teil ungerichtete Zytotoxizität unerwünscht. In der Diagnose für die PET werden β^+ -Teilchen benötigt, die SPECT arbeitet mit der Detektion von γ -Strahlung. Allgemein gilt im diagnostischen Bereich, dass die physikalische Halbwertszeit der biologischen Halbwertszeit entsprechend sollte, so dass ausreichend Zeit für die diagnostische Maßnahme ist, der Körper aber nicht unnötig mit Strahlung belastet wird. Derzeitige radiotherapeutische Anwendungen verwenden fast ausschließlich β^- -Strahler, da bei diesen eine homogene Strahlungsverteilung auch in heterogenem Tumorgewebe gewährleistet ist.^[83, 84] Als optimale Eigenschaft eines Therapienuklids wird ein hoher, linearer Energietransfer, wenig γ -Strahlung (~10 %, 150 keV) zur Kontrolle des Therapieverlaufs und Halbwertszeiten von 7 Stunden bis 7 Tagen angegeben.^[85] Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Verfügbarkeit des Isotops.

Prominentestes Beispiel eines Radiopharmazeutikums ist ^{131}I od, welches sich sowohl in der Therapie als auch in der Diagnose von Schilddrüsenerkrankungen etabliert hat.^[86] Von den Übergangsmetallen sind $^{99\text{m}}\text{Tc}$ hnetium und ^{90}Y ttrium gut erforschte Isotope zur Anwendung in der Radiopharmazie. Der γ -Strahler $^{99\text{m}}\text{Tc}$ hnetium ist mit etwa 90% aller SPECT-Untersuchungen ein wichtiges Isotop in der Diagnose und kann kostengünstig über ein Generatorsystem via ^{90}Sr trontium hergestellt werden.^[87] Analog dazu findet sich in der Therapie der β^- -Strahler ^{90}Y ttrium, welches als [^{90}Y]DOTADOC® zur Behandlung inoperabler neuroendokriner Tumoren verwendet wird.^[83, 88, 89] Kupferisotope haben aufgrund ihrer günstigen kernphysikalischen Eigenschaften in letzter Zeit an Bedeutung gewonnen.^[79-82] Das Isotop ^{64}Cu weist einen hohen Anteil an β^+ -Zerfall (19 %, 278 keV) auf, besitzt aber auch β^- (40 %) und γ -Strahlungskomponenten (1350 keV) und die Fähigkeit, Auger-Elektronen zu emittieren. Durch diese Eigenschaften ist es für die Diagnose via PET und SPECT gut geeignet, weiterhin ermöglicht es durch seine Halbwertszeit von $t_{1/2} = 12.7$ Stunden die zeitlich aufgelöste Untersuchung von biochemischen Prozessen, was mit kurzlebigen Isotopen wie ^{18}F und ^{11}C nicht möglich ist. Es kann über PET-gekoppelte Zyklotrone direkt vor Ort synthetisiert werden. Wie ^{64}Cu für die Diagnostik geeignet ist, kann das Isotop ^{67}Cu in der Therapie eingesetzt werden. Dieses Isotop hat im Gegensatz zu ^{64}Cu eine längere Halbwertszeit von $t_{1/2} = 2.58$ d. Als Strahlungseigenschaften zeigt es zu fast 100% β^- -Zerfall (121 keV) zu ^{67}Zn , welches unter Aussendung von γ -Strahlung (93 keV) weiter zerfällt. Durch seine längere Lebensdauer und einem hauptsächlich β^- -Zerfall ist es vor allem für die Therapie geeignet. Die Eindringtiefe in das Gewebe liegt bei 0.2 mm. Die Quelle für ^{67}Cu ist ebenfalls das Zyklotron.

4 Radiopharmazeutische Anwendung mit Kupfer(II)-Komplexen

Um das radioaktive Metall im Körper an eine definierte Stelle zu bringen, muss ein entsprechend funktionalisierter Komplex eingesetzt werden. Von enormer Bedeutung sind dabei Ligandensysteme, die sehr stabile Kupfer(II)-Komplexe ausbilden. Die Verwendung von Kupfer(I) ist nicht geeignet, da Cu^{I} im biologischen Medium nicht resistent gegen weitere Reaktionen wie Oxidation und Transmetallierung ist.^[80] Kupfer(II) bevorzugt als Zentralatom eine Koordinationszahl von vier, fünf oder sechs. Bei der vierfachen Koordination sind die quadratisch-planaren Komplexe die stabilsten, gefolgt von Jahn-Teller verzerrten oktaedrischen Geometrien. Im Falle der fünffachen Koordination finden sich trigonal-bipyramidale und quadratisch-pyramidale Komplexe. Um eine günstige Koordination zu erreichen, werden oft Chelatliganden oder makrozyklische Liganden eingesetzt. Diese haben den Vorteil, dass bei guter Passgröße des Kupfer(II)-Ions in die Kavität des Liganden dieses fest gebunden werden kann. Die verbesserte Koordination wird als Chelateffekt bzw. makrozyklischer Effekt beschrieben. Dabei ist die Abnahme der sterischen Spannung eines präorganisierten mehrzähligen Liganden im Vergleich zu monodentaten Liganden als auch die Verringerung der Entropiezunahme bei der Komplexbildung und die kinetische Begünstigung wichtig.^[90] Auch das Donorset des Liganden spielt eine Rolle: nach HSAB-Prinzip ist Kupfer(II) ein borderline-Ion und weder weich noch hart. Die beste Koordination kann mit borderline-Donoren wie Aminen und Pyridinen erreicht werden.^[80, 90] Allerdings ist nur reine Komplexstabilität nicht alles, die Komplexbildung muss auch schnell und ohne harsche Bedingungen durchzuführen sein. Die Schnelligkeit ist aus dem Grunde wichtig, da bei längeren Reaktionszeiten die Strahlungsintensität zu stark abnimmt. Eine weitere Anforderung an das Ligandensystem ist die Möglichkeit eine Funktionalisierung bzw. der Addition an einen Spacer ohne Verlust der Komplexbildungseigenschaften. Spacer werden oft über eine Peptidbindung angeknüpft, da diese meist eine hinreichende Resistenz gegen enzymatische Spaltung *in vitro* und *in vivo* zeigt. Somit sollte der Ligand entweder eine Aminogruppe oder eine Carboxylgruppe besitzen, damit eine Peptidsynthese realisierbar ist. An den Spacer bzw. die funktionelle Einheit wird dann das Biokonjugat gebunden, welches mit der Zielstruktur wechselwirkt, so dass der radioaktive Kupfer(II)-Komplex an dem richtigen Ort seine Funktion als Diagnostikum oder Therapeutikum ausführen kann. Zuletzt wird die komplette Ligandeneinheit mit dem Kupfer(II)-Isotop zur Reaktion gebracht (Schema 4.1).^[10]



Schema 4.1: Reaktionsverlauf bis zum Radiopharmazeutikum.

4 Radiopharmazeutische Anwendung mit Kupfer(II)-Komplexen

Als Biokonjugat finden sich RGD^[91-96], Somatostatin^[97-104] und Bombesin^[104-112] für die PET mit ⁶⁴Cu, sowie unterschiedliche, mit ⁶⁷Cu-markierte Antikörper für die Radiotherapie von Tumoren^[82, 113-121]. Weiterhin wird zunehmend mit PNAs (Peptidonukleinsäuren) gearbeitet^[122-125]. Gerade Bombesin hat in letzter Zeit für Aufmerksamkeit gesorgt, da es eine hohe Affinität für GRPr (Gastrin Releasing Peptide Receptor) hat. Dieser wird von einer großen Bandbreite an Krebszellen, wie Lungen-, Brust-, Pankreas- und Prostatumoren, überexprimiert und stellt somit eine gute Zielstruktur dar^[126-129].

Als pharmazeutisches Produkt muss das Gesamtsystem von Ligand, funktioneller Einheit und letztendlich radioaktiv markierten Komplex nicht nur chemische, sondern auch wichtige physiologische Bedingungen aufweisen. Dazu zählen unter anderem Wasserlöslichkeit, hohe *in vivo* Stabilität und eine hinreichende Ausscheidung ohne Akkumulation in sensitiven Organen.

4.2 Ligandensysteme

Es existiert eine Vielzahl an Liganden, die schon zum Teil in der Behandlung eingesetzt wurden. Allerdings sind die Ansprüche, die an ein pharmazeutisches Produkt gestellt werden, sehr hoch und nicht alle aussichtsreichen Kandidaten konnten diese im Experiment erfüllen.

Eines der ersten Ligandensysteme für markierte Kupfer(II)-Komplexe sind die Thiosemicarbazone ATSM und PTSM (Abb. 4.3), welche schon an sich antitumorale Eigenschaften besitzen.^[80, 130] Ihre Metallkomplexe sind in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. ⁶⁰Cu-ATSM wird als Hypoxiemarker diskutiert, ⁶⁴Cu-ATSM und ⁶⁴Cu-PTSM können als potentielle Tumortheraeutika betrachtet werden.

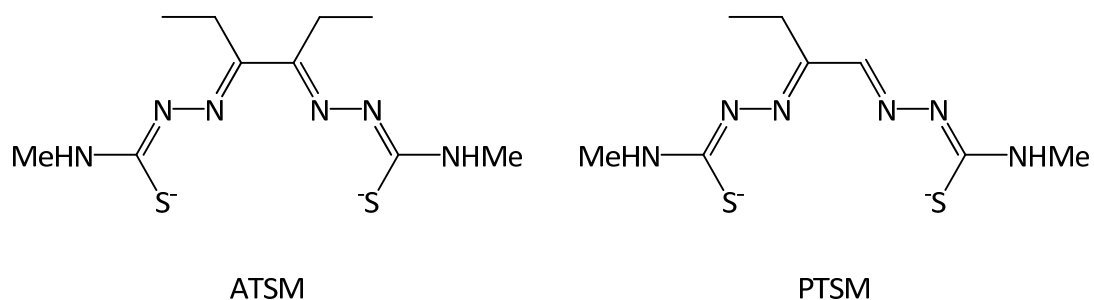


Abbildung 4.3: Ligandensystem ATSM und PTSM.

Problematisch ist allerdings, dass die jeweiligen Radiopharmaka der Thiosemicarbazon-Komplexe eine hohe Lipophilie aufweisen, was eine erhöhte Leberaufnahme sowie eine langsame Ausscheidung zu Folge hat^[131].

4 Radiopharmazeutische Anwendung mit Kupfer(II)-Komplexen

Denkt man an Kupfer(II)-Komplexstabilitäten, fällt sehr schnell das Stichwort Cyclam (Abb. 4.4). Dieses N₄-System bildet extrem stabile Komplexe mit $\log K = 27.2$ aus.^[54] Entsprechend sind ⁶⁴Cu-markierte Cyclamkomplexe *in vitro* wie *in vivo* resistent gegen Austauschreaktionen. So findet man nach 24 Stunden nur 0.5 % Kupferverlust in Serum. Leider ist die Funktionalisierung des Cyclam mit hohem Aufwand verbunden. Weiterhin ist die Markierungsausbeute mit radioaktivem Kupfer(II) nur bei 30%, vermutlich hängt dies mit der Rigidität des Cyclamrings zusammen^[80]. Für die Cyclamderivate TETA und DOTA ist die Komplexstabilität ebenfalls hoch, $\log K_{\text{CuII}TETA} = 21.6$ und $\log K_{\text{CuII}DOTA} = 22.2$ ^[69, 132-136]. Jedoch erfolgt mit diesen carboxylischen Derivaten eine Transmetallierung auf Superoxid-Dismutase. Damit haben auch diese Komplexe keine ausreichende Stabilität für eine radiopharmazeutische Applikation. Um diesen Nachteil zu überwinden, wurden mit CB-TE₂A, CB-TE₂PrA und CB-TE₁A Verbindungen entwickelt, die durch eine zusätzliche Verbrückung zwischen den Stickstoffatomen der Transmetallierung Widerstand bieten.

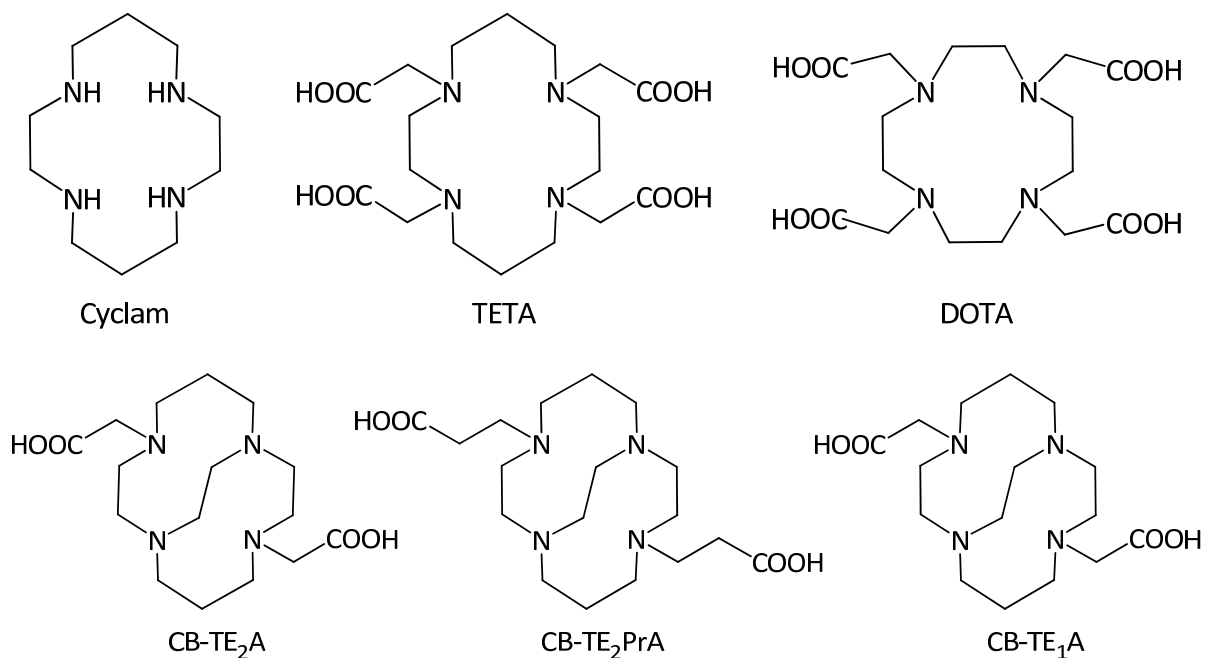


Abbildung 4.4: Ligandensystem Cyclam und die Derivate TETA, DOTA, CB-TE₂A, CB-TE₂PrA und CB-TE₁A.

Bedauerlicherweise sind auch bei diesen verbrückten Derivaten wiederum so drastische Bedingungen zu einer Komplexierung notwendig, dass empfindliche Biokonjugate zerstört werden.^[137]

4 Radiopharmazeutische Anwendung mit Kupfer(II)-Komplexen

Die letzte Verbindungsklasse, die hier vorgestellt werden soll, sind Derivate des tach (1,3,5-Triaminocyclohexan)-Liganden (Abb. 4.5).

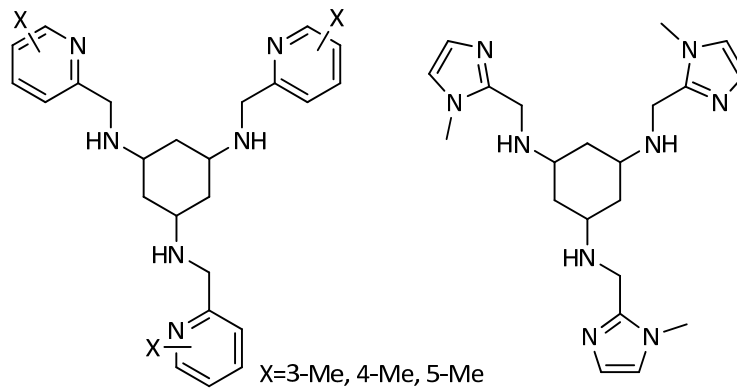


Abbildung 4.5: tach-Derivate.

Man findet eine mit dem Liganden TETA vergleichbare Komplexstabilität für $^{64/67}\text{Cu(II)}$, wobei im Gegensatz zu diesem die Serumstabilität gegeben ist^[138]. Die Komplexbildung verläuft schnell und unproblematisch, jedoch stehen Versuche zur Funktionalisierung für die tach-Derivate noch aus.

4.3 Bispidinliganden der 1. Generation in der Radiopharmazie

Die Bispidinliganden weisen aufgrund ihres starren Rückgrats einen hohen Anteil an Präorganisation auf. Durch die Strecke von ca. 2.93 Å zwischen N3 und N7, die durch den Bicyclus aufgespannt wird, kann sich das Kupfer(II)-Ion ideal in die Kavität einlagern (Abb. 4.6).

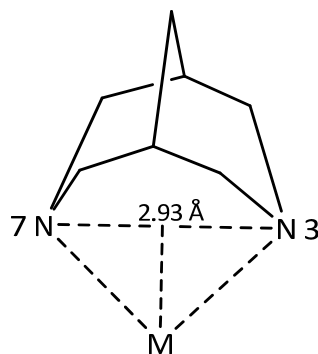


Abbildung 4.6: Kavität zwischen N3 und N7.

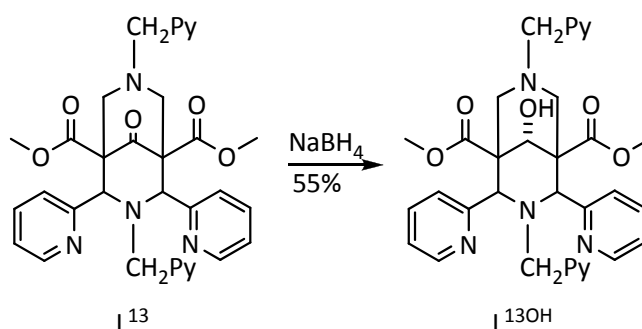
Über den weiteren Aufbau der Bispidinliganden durch die Substituenten an N3 und N7, sowie an der Aldehydposition kann dann die Zähigkeit, die Geometrie und das Donorset gesteuert werden.

4 Radiopharmazeutische Anwendung mit Kupfer(II)-Komplexen

In Kooperation mit dem Forschungszentrum Dresden-Rossendorf wurde in bezug auf die Anwendung der Bispidindilanden bis jetzt mit dem hexadentaten Liganden L^{13} gearbeitet. Dieser Ligand weist als Kupfer(II)-Komplex eine gute thermodynamische ($\log K = 16.28$)^[10] und kinetische Stabilität bzw. Inertheit auf. Die Koordinationsgeometrie lässt sich als asymmetrischen, Jahn-Teller verzerrten^[46] Oktaeder beschreiben. Die Stabilität erklärt sich durch die Koordinationsgeometrie als auch durch die sechsfache Koordination. Die Komplexierung durch einen hexadentaten Liganden ist der Grund, warum L^{13} und nicht L^{10} gewählt wurde, obwohl die Kupfer(II)-Komplexe von L^{10} eine höhere Stabilität zeigen. Durch die sechsfache Koordination findet sich an $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{13})]^{2+}$ keine freie Koordinationsstelle, an der ein anderer Donor zur Extraktion des Kupfers angreifen könnte und als Konsequenz steigt die Inertheit. Um die Stabilität des Komplexes zu steigern und um den Liganden L^{13} hydrophiler zu gestalten, wurde die Carbonylfunktion zu einer Alkoholfunktion reduziert. In diesem Falle verläuft die Reduktion in Dioxan/Wasser unter 100 % Ausbildung des jeweiligen *anti*-Isomeres. Als Erklärung für diese Stereoselektivität werden Lösungsmittelleffekte wie Stabilisierung einer spezifischen Konformation des Bicyclus vermutet^[139]. Da nun die elektronenziehende Carbonylgruppe in eine elektronenschiebende Alkoholfunktion reduziert wurde, befindet sich mehr Elektronendichte auf den Stickstoffen N3 und N7. Demzufolge steigt die Basizität von N3 und N7 und damit auch die Donorfähigkeit, die letztendlich zu einer stabileren Koordination des Kupfer(II) führt (Tab. 4.1, Schema 4.2).

Tabelle 4.1: Steigerung der pK_s - und $\log K_{\text{CuII}}$ -Werte bei L^{13} .^[15]

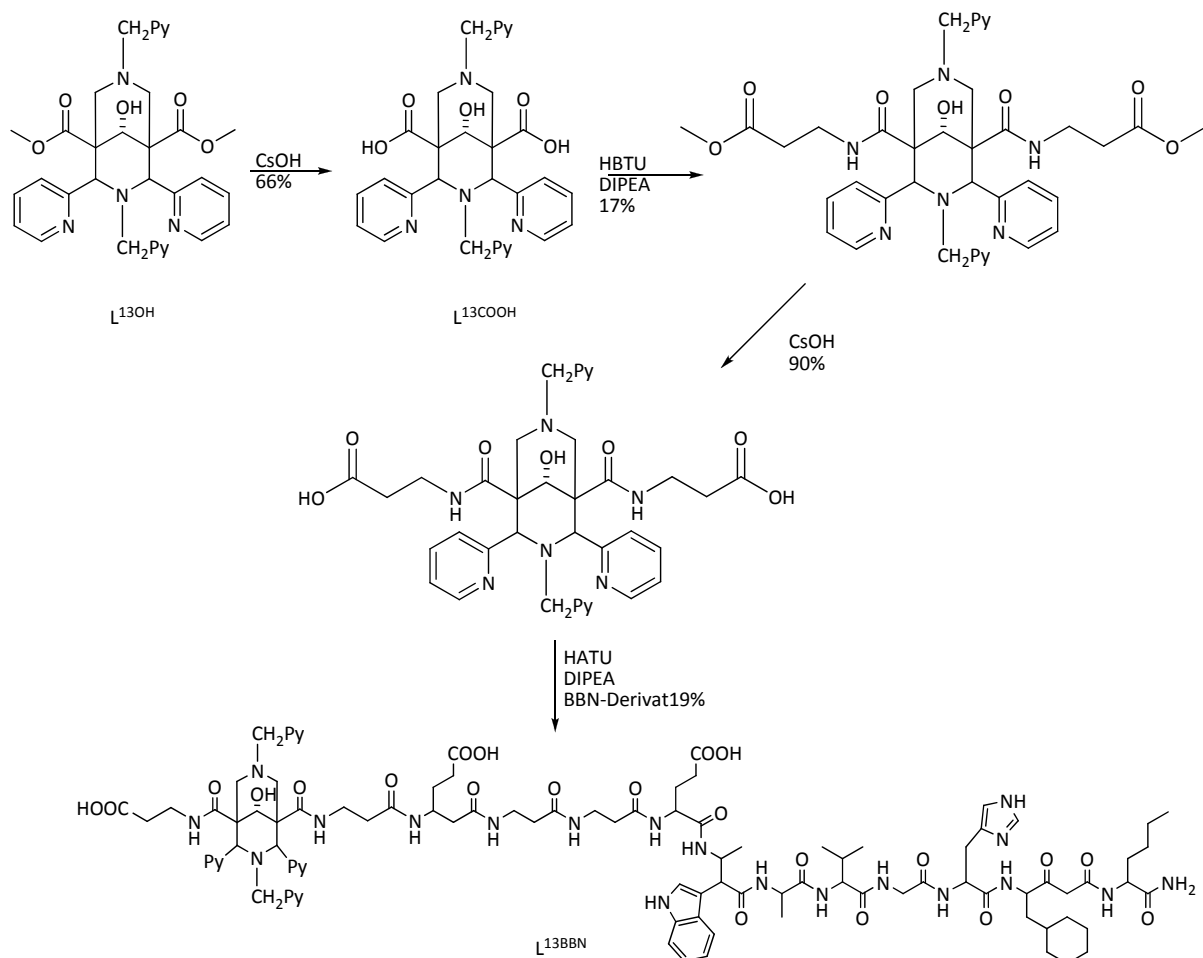
Ligand	pK_s	$\log K(\text{Cu}^{\text{II}})$
L^{13}	5.52 (13); 7.58 (11)	16.28 (10)
$L^{13\text{OH}}$	1.75 (12); 5.65 (9); 8.93 (5)	17.70 (7)



Schema 4.2: Reduktion an L^{13} .

4 Radiopharmazeutische Anwendung mit Kupfer(II)-Komplexen

Die Alkoholfunktion am Brückenkopf kann schon an sich als Ausgangspunkt für eine Funktionalisierung in Betracht gezogen werden, allerdings gelang es nicht, diese Funktion mit Succinylanhydrid zur Reaktion zu bringen oder als Imin oder Oxim zu funktionalisieren.^[10] Weiterhin ist zu bedenken, dass Esterfunktionen oft physiologisch nicht stabil sind. Entsprechend wurde der Weg über die Spaltung der Esterfunktion der CH-aziden Komponente beschrieben. Diese wurden verseift und anschließend mit Ethyl-4-Butyrat als Linker umgesetzt. Es folgte eine weitere Verseifung und dann die Verknüpfung an β homo-Glu- β Ala- β Ala-[Cha¹³, Nie¹⁴]BBN, welches eine hohe Affinität für GRPr zeigt (Schema 4.3).



Schema 4.3: Syntheseroute zur Anknüpfung des BBN-Derivats als Biokonjugat an L¹³.^[10]

Das BBN-Bispidin Derivat kann unter milden Bedingungen in 30 Minuten bei 37°C vollständig mit ⁶⁴Cu komplexiert werden.^[10]

4 Radiopharmazeutische Anwendung mit Kupfer(II)-Komplexen

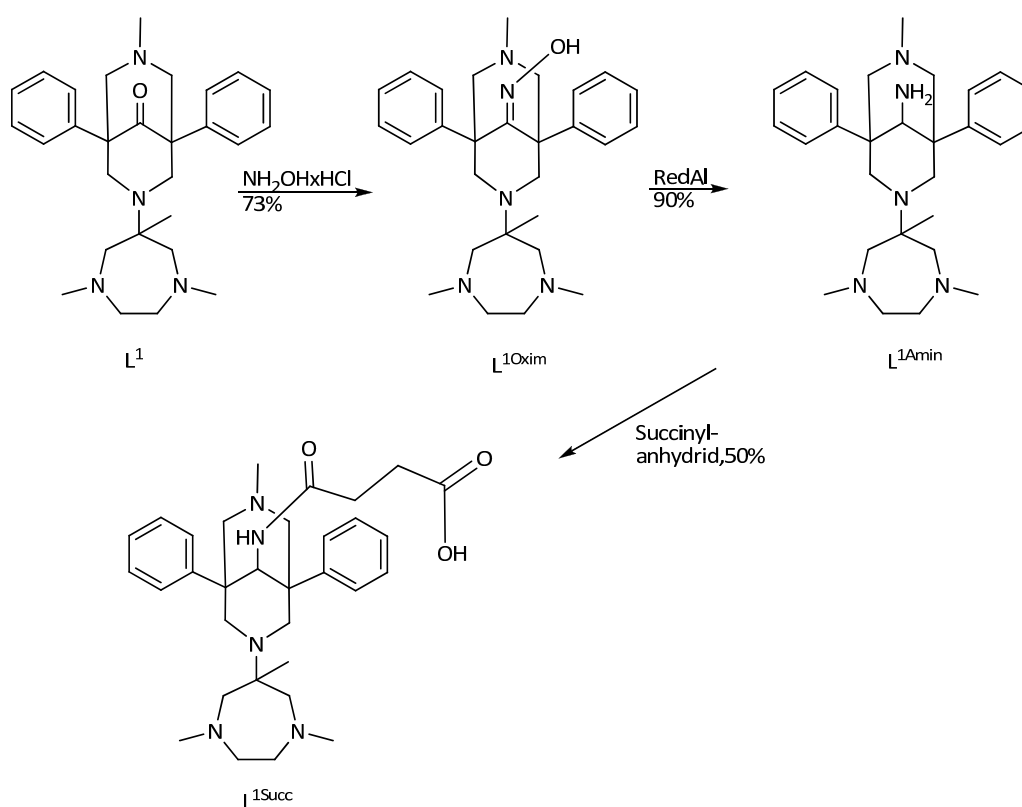
Die Stabilität der Komplexe $[^{64}\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{13})]^{2+}$, $[^{64}\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{13\text{OH}})]^{2+}$ und $[^{64}\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{13\text{COOH}})]^{2+}$ kann nicht nur durch potentiometrische Titrations, sondern auch durch Challenge-Experimente mit Glutathion (γ -L-Glutamyl-L-Cysteinylglycin) und Cyclam als Konkurrenzliganden bestätigt werden. Bei diesem Experiment wird durch Zugabe des jeweiligen Konkurrenzliganden die Stabilität und die Inertheit überprüft. Findet eine rasche Transmetallierung auf Cyclam oder Glutathion statt, ist der Kupfer(II)-Komplex der Testsubstanz nicht ausreichend stabil und/oder inert. Cyclam wird wegen seiner hohen Kupfer(II)-Komplexstabilität eingesetzt, das Peptid Glutathion findet sich in der Zelle in hoher Konzentration und ist in der Lage, von manchen Kupfer(II)-Komplexen das Kupfer(II) zu extrahieren (s. o.). Entsprechend bieten sich diese beiden Konkurrenzliganden für Standard-Experimente an. Im Rahmen des Experiments mit Glutathion wurde eine 2 mM Lösung von $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{13})]^{2+}$ als auch $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{13\text{OH}})]^{2+}$ und $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{13\text{COOH}})]^{2+}$ mit einem 50fachen Überschuss an Glutathion versetzt. Das UV-Vis-Spektrum mit $\lambda_{\text{max}} = 620\text{nm}$ der wässrigen Reaktionslösung wurde über 24 Stunden verfolgt und es konnte keine Abnahme in der Absorption der Komplexe festgestellt werden^[10]. Bei einem weiteren Challenge-Experiment wurde eine 500 kBq Dosis an $^{64}\text{CuCl}_2$ mit 0.5 mg an Ligand in gepufferter (pH = 6), wässriger Acetonitril-Lösung einem 1000-10000fachen Überschuss an Cyclam ausgesetzt. Mit radio-TLC und radio-HPLC konnten auch hier keine Abbauprodukte in Form von $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{Cyclam})]^+$ detektiert werden. Auch die Zugabe des homodimeren Enzyms Superoxid-Dismutase, welches bei TETA und DOTA zur Transmetallierung führte^[99], bewirkt hier mit $[^{64}\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{13})]^{2+}$, $[^{64}\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{13\text{OH}})]^{2+}$ und $[^{64}\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{13\text{COOH}})]^{2+}$ keine radioaktiv detektierbaren Abbauprodukte der Komplexe. Stabilitätsversuche der Komplexe in Rattenplasma zeigen, dass in 24 Stunden keine Demetallierung stattgefunden hat. Allerdings wurde bei den Komplexen $[^{64}\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{13})]^{2+}$ und $[^{64}\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{13\text{OH}})]^{2+}$ durch Esterasen die Methylestergruppen abgespalten.^[10]

Die Bioverteilung von $^{64}\text{Cu}^{\text{II}}\text{Cl}_2$, $[^{64}\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{13\text{OH}})]^{2+}$, $[^{64}\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{13\text{COOH}})]^{2+}$ und $[^{64}\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{13\text{BBN}})]^{2+}$ zeigt für das unkomplexierte $^{64}\text{Cu}^{\text{II}}\text{Cl}_2$ eine Anreicherung in Leber, Darm und Nieren. Die Bispidinkomplexe $[^{64}\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{13\text{OH}})]^{2+}$ und $[^{64}\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{13\text{COOH}})]^{2+}$ wurden unverändert über hauptsächlich den Urin abgegeben, wobei $[^{64}\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{13\text{BBN}})]^{2+}$ am schnellsten ausgeschieden wurde. Die biologische Anreicherung der oben aufgeführten Komplexe war der von $^{64}\text{Cu}^{\text{II}}\text{Cl}_2$ analog, der mehr hydrophile Komplex $[^{64}\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{13\text{COOH}})]^{2+}$ wurde auch hepatobiliär ausgeschieden. Für alle Verbindungen war die Konzentration in der Niere am höchsten. $[^{64}\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{13\text{BBN}})]^{2+}$ wurde trotz GRPr-exprimierenden Gewebe nur schwach in der Bauchspeicheldrüse aufgenommen. Dies kann daran liegen, dass die Bombesin-Einheit von Peptidasen im Rattenplasma von $[^{64}\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{13\text{BBN}})]^{2+}$ abgetrennt wird. Im Rahmen weiterer Studien fanden sich unterschiedliche metabolische Endprodukte des Komplexes $[^{64}\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{13\text{BBN}})]^{2+}$ sowohl bei der Ratte als auch bei der Maus. Vorrab-PET Untersuchungen zeigen eine Anreicherung von $[^{64}\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{13\text{BBN}})]^{2+}$ in GRPr-exprimierendem Tumorgewebe.

4.4 Radiopharmazeutisches Konzept der Bispidinliganden der 2. Generation

Die Bispidinliganden der 2. Generation zeigen eine höhere Kupfer(II)-Komplexstabilität als die Bispidinliganden der 1. Generation (siehe Kapitel 3.4), wie durch potentiometrische Titration und durch theoretische Methoden gezeigt werden kann. Auch eine Funktionalisierung ist bei den Bispidinliganden der 2. Generation realisierbar. Es findet sich keine Estergruppe am Bispidintrückgrat, an die angeknüpft werden kann, man kann jedoch hier über die Carbonylfunktion des Brückenkopfatoms einen Spacer einführen. Diese Prozedur wurde exemplarisch mit dem Liganden L^1 durchgeführt (Schema 4.4).

Hierfür wurde zuerst die Carbonylfunktion mit Hydroxylamin-Hydrochlorid in guten Ausbeuten in ein Oxim transformiert, welches entsprechend der $^1\text{H-NMR}$ -Analytik als 1:1 Isomere gemisch entsteht.^[140] Eine Trennung der Isomere wurde nicht versucht, da mit keiner signifikanten chemischen Änderung der radiopharmazeutischen Eigenschaften zu rechnen ist (s. u.). Zwar wurde auch versucht, die Carbonylfunktion im Rahmen einer Wittigreaktion in eine weiter funktionalisierte Doppelbindung umzusetzen, dies konnte, vermutlich aufgrund des sterischen Anspruchs des Wittig-Übergangszustands, nicht realisiert werden^[25]. $L^{1\text{Oxim}}$ wurde dann mit RedAl in sehr guten Ausbeuten zum Amin $L^{1\text{Amin}}$ reduziert, welches in akzeptablen Ausbeuten an den Spacer Bernsteinsäure zu $L^{1\text{Succ}}$ gebunden wird.^[140, 141] Durch diese Funktionalisierung entsteht ein Baustein, bei dem es möglich ist, ein beliebiges Biokonjugat an die Carboxylfunktion anzuknüpfen.



Schema 4.4: Syntheseroute zur Funktionalisierung von L^1 .

4 Radiopharmazeutische Anwendung mit Kupfer(II)-Komplexen

Durch Kraftfeldrechnungen mit *Momec* kann untermauert werden, dass die Konformation des funktionalisierten Liganden nur eine geringe Rolle für die sterische Spannung des Komplexes spielt. Der Unterschied zwischen *anti*-[Cu^{II}(L^{1Succ})]²⁺ und *syn*-[Cu^{II}(L^{1Succ})]²⁺ beträgt nur 2 kJ/mol. (Tab.4.2 /Abb. 4.7). Natürlich muss bedacht werden, dass die Rechnungen nicht in Lösung durchgeführt wurden, so dass dies keine Absolutaussage ist und der experimentellen Bestätigung bedarf.

Tabelle 4.2 : Energiedifferenz zwischen *syn*- und *anti*-[Cu^{II}(L^{1Succ})]²⁺.

Komplex	ΔE (kJ/mol)
<i>syn</i> -[Cu ^{II} (L ^{1Succ})] ²⁺	120.65
<i>anti</i> -[Cu ^{II} (L ^{1Succ})] ²⁺	122.62

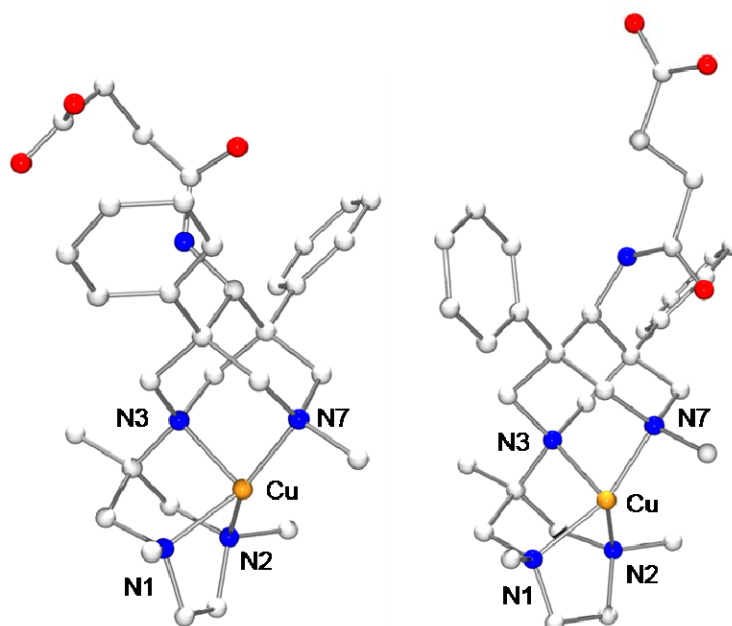


Abbildung 4.7: Optimierte Strukturen von *syn*-[Cu^{II}(L^{1Succ})]²⁺ und *anti*-[Cu^{II}(L^{1Succ})]²⁺.

Um die *in vitro* und *in vivo* Kupfer(II)-Komplexstabilitäten der Bispidinliganden der 2. Generation unabhängig von potentiometrischen Titrations abschätzen zu können, wurde analog zu den Challenge-Experimenten der Bispidinliganden der 1. Generation UV-Vis-Studien durchgeführt.^[10]

4 Radiopharmazeutische Anwendung mit Kupfer(II)-Komplexen

Als erster Konkurrenzligand wurde auch hier Cyclam eingesetzt. Dazu wurde eine 2 mM Cu^{II} Komplexlösung in 1: 1 Acetonitril: Wasser mit einer 0.2 M Lösung Cyclam im gleichen Lösungsmittelgemisch zusammengegeben und die Abnahme der jeweils intensivsten dd-Bande mit der Zeit verfolgt (Tab. 4.3).

Tabelle 4.3 : Challenge-Experimente.

Komplex	Cyclam- Experiment ^{a)} [min]	λ_{\max} Cyclam- Experiment [nm]	Glutathion- Experiment [Reihenfolge] ^{b)}	λ_{\max} Glutathion- Experiment [nm]
[Cu ^{II} (L ¹)(NCCH ₃)] ²⁺	175	627	2	633
[Cu ^{II} (L ³)] ²⁺	10	543	4	586
[Cu ^{II} (L ⁴)] ²⁺	10	600	1	596
[Cu ^{II} (L ⁵)] ²⁺	200	617	3	621
[Cu ^{II} (L ¹³)] ²⁺	15	617	5	632

^{a)} 2 mM Cu^{II}L+0.2 M Cyclam in MeCN:H₂O 1:1, rt. ^{b)} 2 mM Cu^{II}L+0.1 M Glutathion,H₂O, rt. Einordnung nach abnehmender Inertheit, 1 ist am meisten inert, gefolgt von 2 etc.

Als Vergleichssubstanz wurde [Cu^{II}(L¹³)]²⁺ mit der gleichen Methode analysiert. Es zeigt sich, dass alle Komplexe unter diesen experimentellen Bedingungen ihr Kupfer(II) an das Cyclam abgeben. Allerdings ist die Zeitdauer, bis die dd-Bande soweit gefallen ist, dass keine weitere Abnahme mehr stattfindet, unterschiedlich. Die Bestimmung der Halbwertszeit ist wegen der teilweisen Überlappung mit der dd-Bande von [Cu^{II}(Cyclam)]²⁺ ($\lambda_{[Cu(Cyclam)]^{2+}} = 509$ nm) nicht möglich. Für den Komplex [Cu^{II}(L¹)]²⁺ findet man 175 Minuten bis zum vollständigen Abbau, die fünffachkoordinierten Komplexe [Cu^{II}(L³)]²⁺ und [Cu^{II}(L⁴)]²⁺ tauschen in nur 10 Minuten komplett aus. [Cu^{II}(L⁵)]²⁺ zeigt mit 200 Minuten die höchste Resistenz gegen einen Austausch des Kupfer(II), wobei vermutlich die koordinative Absättigung durch einen hexadentaten Liganden die Transmetallierung hemmt. Für den Vergleichskomplex [Cu^{II}(L¹³)]²⁺ findet sich unter den hier aufgeführten Bedingungen, ähnlich [Cu^{II}(L⁴)]²⁺, ein rascher Abbau von nur 15 Minuten. Somit sind [Cu^{II}(L⁵)]²⁺ und [Cu^{II}(L¹)]²⁺ in diesem Experiment am meisten inert. Erstaunlich ist, dass [Cu^{II}(L³)]²⁺ gemäß der potentiometrischen Bestimmung an zweiter Stelle steht, hier jedoch ein schlechtes Bild abgibt. Also sind die fünffach koordinierten Komplexe der 2. Generation in diesem Experiment am labilsten.

4 Radiopharmazeutische Anwendung mit Kupfer(II)-Komplexen

Im Rahmen eines weiteren Challenge-Experiment wurde in rein wässriger Lösung 2 mM der Kupfer(II)-Komplexe mit einer 0.1 M Lösung an Glutathion, entsprechend einem 50fachen Überschuss, versetzt. Da keine Reaktionsordnung ermittelt werden konnte, wurde ebenfalls auf die Berechnung von Halbwertszeiten verzichtet und die Komplexe nach ihrer Reihenfolge in bezug auf die Geschwindigkeit des Abbaus eingeordnet. Anhand des Experimentes ist zu erkennen, dass sich alle Komplexe in Gegenwart von Glutathion zersetzen. Am langsamsten verläuft der Abbau von $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^4)]^{2+}$, gefolgt von $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)]^{2+}$ an zweiter Stelle. Die Komplexe $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^5)]^{2+}$ und $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^3)]^{2+}$ werden rascher abgebaut. Am schnellsten verringert sich die dd-Bande des $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{13})]^{2+}$.

An den beiden Challenge-Versuchen sieht man, dass die neuen Bispidinliganden der 2. Generation, und hier vor allem $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)]^{2+}$ und $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^5)]^{2+}$ eine erheblich höhere Stabilität auch im kinetischen Sinne als $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{13})]^{2+}$ aufweisen und somit einer weiteren Erproben im Rahmen einer radiopharmazeutischen Anwendung nichts im Wege steht.

4.5 Zusammenfassung

Auch in der radiopharmazeutischen Entwicklung zeigt sich, dass mit den Bispidinliganden der 2. Generation, hier vor allem $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)]^{2+}$, $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^3)]^{2+}$ und $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^5)]^{2+}$, sehr stabile Kupfer(II)-Komplexe entwickelt werden konnten. Challenge-Experimente zeigen, dass die Komplexe $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)]^{2+}$ und $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^5)]^{2+}$ eine Verbesserung der kinetischen Inertheit in bezug auf $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{13})]^{2+}$ mit sich bringen.

Ebenfalls konnte ein Weg aufgezeigt werden, wie der Ligand L^1 in wenigen Schritten funktionalisiert werden kann. Dabei wird die Carbonylfunktion des Brückenkopfatoms in ein Oxim überführt, welches als Amin an einen Bernsteinsäure-Spacer gebunden werden kann. Dieses Fragment bietet dann einen guten Ankerpunkt für ein Biokonjugat.

Somit konnte hier eine Optimierung der Stabilität erhalten werden, und gleichzeitig eine gute Möglichkeit zur weiteren Entwicklung eines Radiopharmakum gegeben werden.

5 Kupferkatalysierte Aziridinierung

5.1 Grundlagen

Aziridine sind als wichtige Intermediate von großer Bedeutung für Industrie und Forschung. Mit ihrer Hilfe lassen sich pharmazeutisch aktive Strukturen aufbauen, wie etwa im Falle der Totalsynthese des Antitumor-Alkaloids Pancratistatin^[142-144] oder für HIV-1 Protease Hemmer^[145] und für so wichtige Substanzen wie β -Lactam-Antibiotika^[146]. Weiterhin findet sich das Motiv des Aziridines in natürlich vorkommenden Mitosanen, die eine antibiotische sowie antitumor-Aktivität aufweisen und aufgrund dessen von Interesse für die pharmazeutisch-medizinische Entwicklung sind (Abb. 5.1).^[147, 148] Zusätzlich haben Aziridine auch ihren Platz in der Synthese als chirale Hilfsreagenzien erhalten.

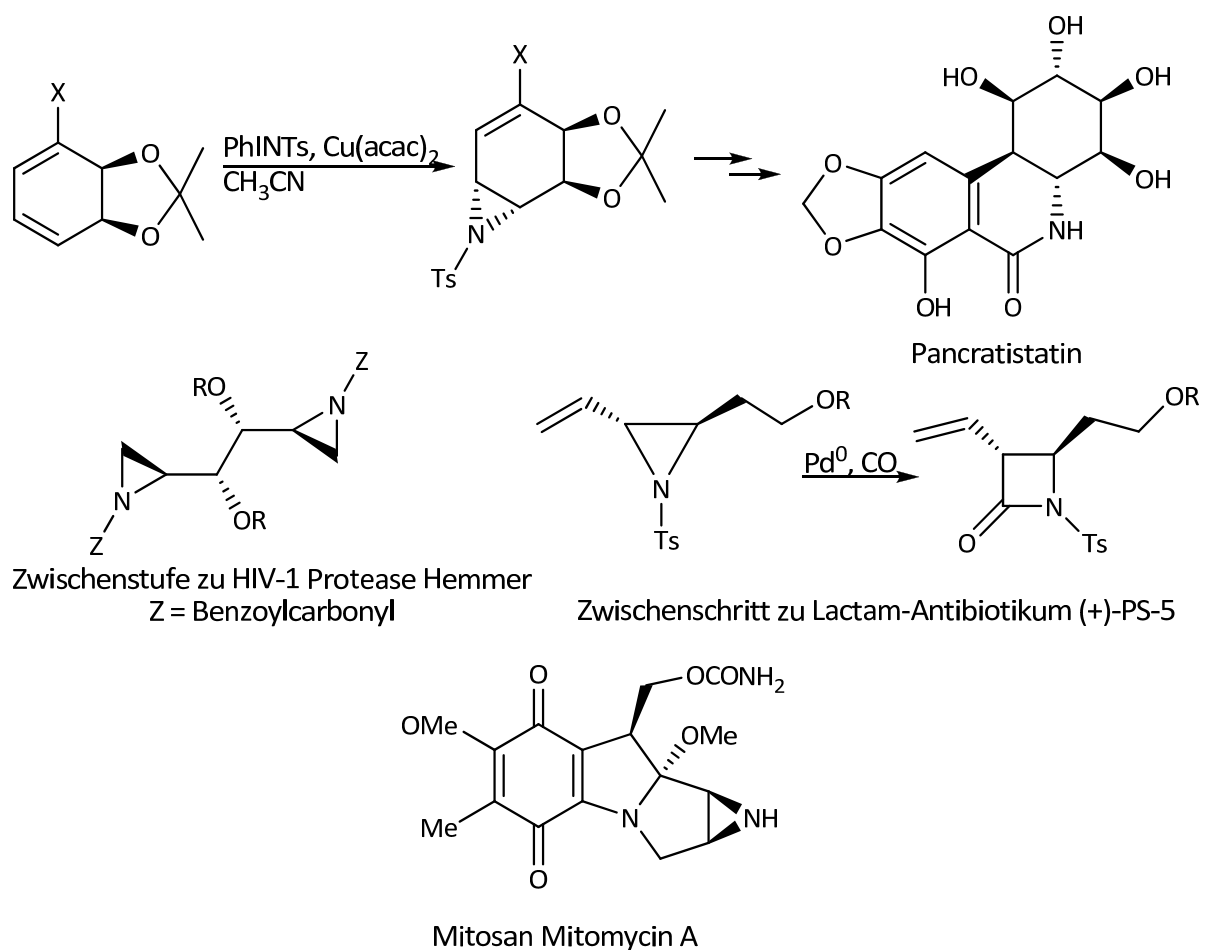


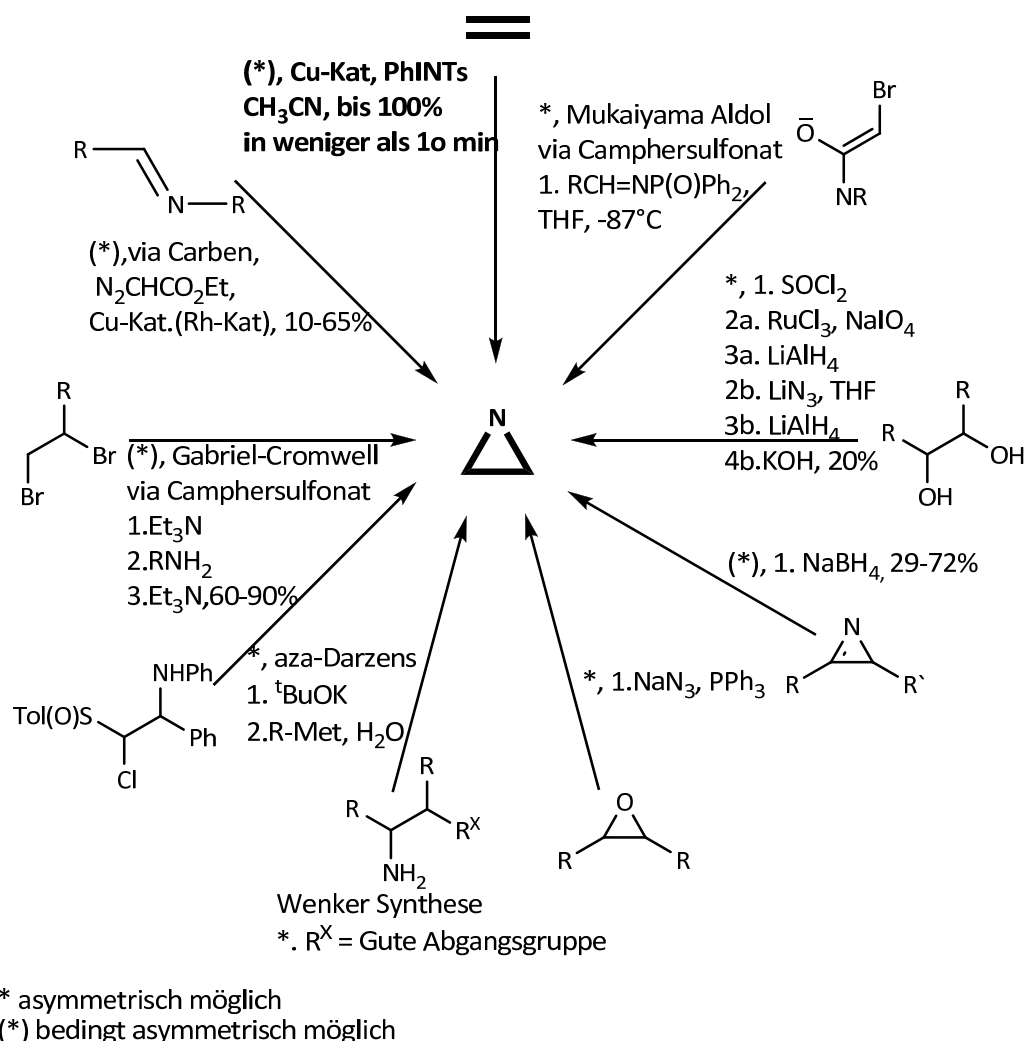
Abbildung 5.1: Verwendung von Aziridinen in pharmazeutisch relevanten Substraten.

Aziridine als Stickstoffanaloge der Epoxide gehören zu den kleinsten Heterocyclen und weisen eine starke sterische Spannung auf. Ihre erste Synthese wurde unwissentlich von Gabriel im Jahre 1888 durchgeführt.^[149] Durch ihre Ringspannung dominiert als Reaktion der Aziridine die Ringöffnung. Je nach Substituent des Aziridin-Stickstoffs spricht man von einem aktiven oder inaktiven Aziridin.

5 Kupferkatalysierte Aziridinierung

Befindet sich eine elektronenziehende Gruppe an dem Stickstoff, kann diese aktivierte Form leicht nukleophil mit einer Vielzahl an Substraten angegriffen werden. Im Falle eines inaktiven Aziridines mit Methyl- oder Arylsubstituenten, wird der Ring säurekatalysiert geöffnet. Auch Übergangsmetall-vermittelte Reaktionen sind bekannt, wie etwa in der Synthese des β -Lactam-Antibiotikum PS-5.^[144]

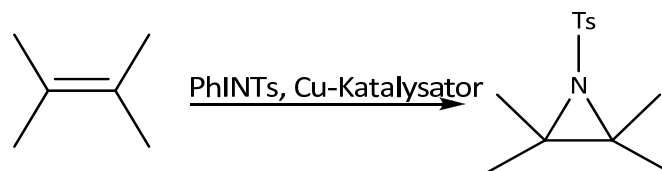
Die Aziridine können sowohl katalytisch via Übergangsmetalle als auch stöchiometrisch aufgebaut werden (Schema 5.1).^[150-152]



Schema 5.1: Syntheserouten zu Aziridinen.

Ein Weg, zwar stöchiometrisch aber auch ökonomisch in einer einstufigen Reaktion zu Aziridinen zu gelangen, sind die übergangsmetallvermittelte Addition von Carbenen an Imine^[153-155] oder die Lewis-Säure vermittelte Aktivierung der Imine.^[156] Die größte Bedeutung wird jedoch der kupferkatalysierten Nitrenaddition an eine aliphatische Doppelbindung beigemessen (Schema 5.2).^[157]

5 Kupferkatalysierte Aziridinierung



Schema 5.2: Schema der Kupfer-vermittelten Aziridinierung.

Hier findet ohne großen technischen Aufwand, ohne hohe Temperaturen und zum Teil in nur wenigen Minuten die einstufige Umsetzung einer Doppelbindung mit einem Kupferkatalysator und einer Stickstoffquelle zu einem Aziridin statt. Systemabhängig ist es sogar möglich, die Aziridinierung unter Stereokontrolle durchzuführen.^[158-163] Aufgrund dieser Vorteile wird intensiv nach Übergangsmetallkomplexen als Katalysatoren gesucht, welche die Aziridinierung zu einer noch leichter zugänglichen und atomeffizienten Reaktion machen, welche im Idealfall auch noch enantiomerenreine Aziridine herstellt.

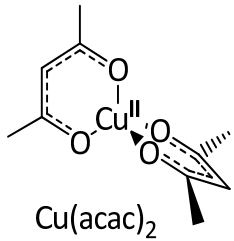
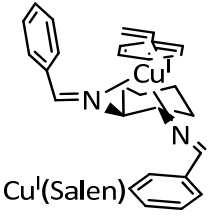
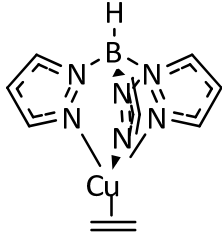
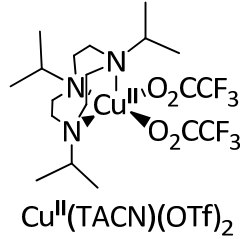
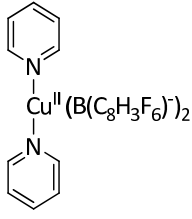
Nitrenquelle ist meistens PhINTs (N-(*p*-Toluolsulfonyl)imino]phenyliodinan)^[164, 165] welches vor Aziden oder Halogenaminen bevorzugt wird, da es eine gute Reaktivität aufweist. Der Nachteil von PhINTs ist, dass es frisch hergestellt werden muss und somit ein ungünstiger Kostenfaktor ist. Ein weiteres Problem in bezug auf PhINTs ist das Nebenprodukt PhI, welches umweltökonomisch nicht unbedenklich ist. Unter ökologischen und ökonomischen Blickpunkt wäre ein Einsatz von Chloramin T als Nitrenquelle erheblich besser, allerdings zeigt Chloramin T bis jetzt keine gute Reaktivität, vermutlich da das Chloramin T drei Moleküle Kristallwasser enthält, welche die Aziridinierung durch Koordination an den Kupferkomplex behindern. Es wurden auch Versuche mit einem wasserfreien Chloramin T-Derivat durchgeführt, bei denen die katalytische Aktivität nur um die Hälfte anstatt und den Faktor 10 gesenkt war.^[166] Ein etwas besseres Bild gibt das Brom-Analogon des Chloramin Ts ab, welches eine bis zu doppelt so hohe katalytische Aktivität wie Chloramin T aufweisen kann.^[167]

Als Übergangsmetall wird meist Kupfer(I) oder Kupfer(II) eingesetzt, es finden sich aber auch andere Übergangsmetallsysteme wie redoxinertes Sm^{III}, Zn^{II} oder Mg^{II}, welche über einen Lewis-Säure-Mechanismus katalysieren.^[159, 161, 168] Besonders hervorgehoben haben sich unter den nicht-kupferhaltigen Katalysatoren Ruthenium- und Mangan-Porphyrinsysteme, die eine sehr gute Aktivität aufweisen, jedoch nicht an die katalytischen Fähigkeiten der Kupfersysteme heranreichen.^[169, 170]

In der von Kupfer vermittelten Aziridinierung gibt es unterschiedliche Mechanismen. Bekannt sind schrittweise Prozesse mit radikalischen Intermediaten oder konzertierten Mechanismen, Cu-Nitren-Komplexen und Oxidationsstufen der Kupfer-Komplexe von Cu^I bis Cu^{III} als auch Mechanismen ohne Elektronentransfer am Kupferion. Der Mechanismus ist hier vor allem von dem Ligandensystem abhängig (Tab. 5.1).

5 Kupferkatalysierte Aziridinierung

Tabelle 5.1: Mechanismen der Aziridinierung.

Evans ^[161-163]	Jacobsen ^[153, 158-160, 171]	Templeton ^[156, 172, 173]	Halfen ^[143, 174]	Verdernikow ^[175]
<p>Cu^I(ClO₄), Cu^I(OTf)</p>  <p>Cu(acac)₂</p>	 <p>Cu(Salen)</p>	 <p>Cu</p>	 <p>Cu^{II}(TACN)(OTf)₂</p>	 <p>Cu^{II}(B(C₈H₃F₆)⁻)₂</p>
<p>-Via Cu^{II}</p> <p>-Konzertiert</p> <p>-stereospezifisch</p>	<p>-Cu^{III}=NTs Intermediat,</p> <p>-Cyclopropanierungsähnlich</p> <p>-Ausschluss Lewis-Säure Mech</p> <p>-stereospezifisch</p>	<p>-Via Cu^{II} und</p> <p>LCu⁺=$\overset{\cdot}{\text{N}}\text{Ts}$</p> <p>↕</p> <p>LCu=$\overset{\cdot}{\text{N}}\text{Ts}^+$</p> <p>-elektrophiles N-Radikal</p>	<p>-Mech. wie Jacobsen/ Templeton</p> <p>-Nur 0.5 mol % Katalysator</p> <p>-Keine stereospez.</p>	<p>-Mech. wie Jacobsen/ Templeton</p> <p>-Effizientester Katalysator</p> <p>-Keine stereospez.</p>

Evans et al. finden für Cu^IClO₄ und mit 4,4'-disubstituierten Bis(oxazolin) komplexierten Cu^IOTf als Katalysator mit guten Ausbeuten (56-87 %) einen guten Erhalt der Stereochemie (70-90 ee %) für unterschiedliche Olefine. Daraus und aus einem Aziridinierungs-Experiment mit *trans*-2-Phenyl-1-vinylcyclopropan folgert die Gruppe eine konzertierte Reaktion.^[161-163] Weiterhin befürworten sie die Annahme, dass die katalytisch aktive Spezies ein Kupfer(II) Komplex ist, der aus eventuell eingesetztem Kupfer(I) *in situ* durch PhINTs entsteht. Erwähnenswert ist, dass [Cu^{II}(acac)₂], welches von Evans et al. als erstes in der Aziridinierung eingesetzt wurde, Eingang in die Synthese des Alkaloids Pancratistatin gefunden hat.

5 Kupferkatalysierte Aziridinierung

Mit den chiralen Salen-Liganden der Jacobsen Gruppe konnte ein ee von 67 % erreicht werden. Allerdings scheint die stereospezifische Aziridinierung hier von der Koordination durch π -Bindung des Phenylrings des Substrats an den Kupferkomplex zu kommen.^[153, 160]

Die Katalyse verläuft vermutlich über eine Cu^{III} -Nitren Spezies in Analogie zur Cyclopropanierung. Im Rahmen ihrer mechanistischen Studien konnte die Gruppe auch eine Möglichkeit mit Hilfe eines sterisch stark gehinderten PhINTs zum Ausschluss eines Lewis-Säure Mechanismus aufzeigen.

Templeton fand, dass mit seinen Scorpionatliganden die Katalyse über eine Kupfer(II)-Stufe verläuft. Aufgrund der unterschiedlichen Reaktivität *para*-substituierter Styrolderviate vermuten sie eine paramagnetische Kupfer-Nitren Spezies, welche sich wie ein elektrophiles, auf dem Stickstoff lokalisiertes Radikal verhält.^[156, 172, 173]

Eine weitere Aktivitätssteigerung des Katalysators konnten Halfen als auch Verdernikow erreichen. Halfen war mit seinem TACN-Derivat als Ligand für Kupfer(II)-Triflat in der Lage, die vorher übliche Katalysatormenge von 5-10 mol % in bezug auf PhINTs auf bis zu 0.5 mol % mit Reaktionszeiten von 16 Stunden zu reduzieren. Der bisher effizienteste Aziridinierungskatalysator stammt von Verdernikow et al. Sie setzen $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{Di}(2\text{-pyridyl})\text{methan})]^{2+}$ in Kombination mit hochlöslichen BAR_4^{F} -Salzen ein.^[143, 175] Hier kann mit 1 mol % Katalysator in 10 Minuten 97 % Umsatz an Styrol erreicht werden. Beide Gruppen gehen davon aus, dass der Reaktionsmechanismus dem von Jacobsen und Templeton analog ist.

5.2 Aziridinierung mit Bispidinliganden der 1. Generation

Ein weiteres erfolgreiches Ligandensystem zur Aziridinierung waren in der Vergangenheit auch die Bispidinliganden der 1. Generation.^[9, 47] Die Bispidinliganden, die dort zum Einsatz kamen, haben als Kupfer(II)-Komplex eine oktahedrale Koordinationsgeometrie mit einer Jahn-Teller-Elongation auf der N7-Cu-Xa-Achse für $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^8)]^{2+}$ und auf der Py-Cu-Py-Achse bei $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^9)]^{2+}$ und $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{12})]^{2+}$. Sie weisen als Donorset mindestens zwei Pyridine auf (Abb. 5.2). Dabei haben sich besonders die tetradentaten Liganden L^8 und L^9 durch ihre hohe Aktivität hervorgetan. Es finden sich auch pentadentate Liganden wie etwa L^{12} , deren Kupfer(II)-Komplexe eine katalytische Aktivität in Abhängigkeit ihres Redoxpotentials aufweisen. Ein eklatanter Unterschied in der katalytischen Aktivität bei anderer Dentizität der Liganden konnte nicht beobachtet werden.

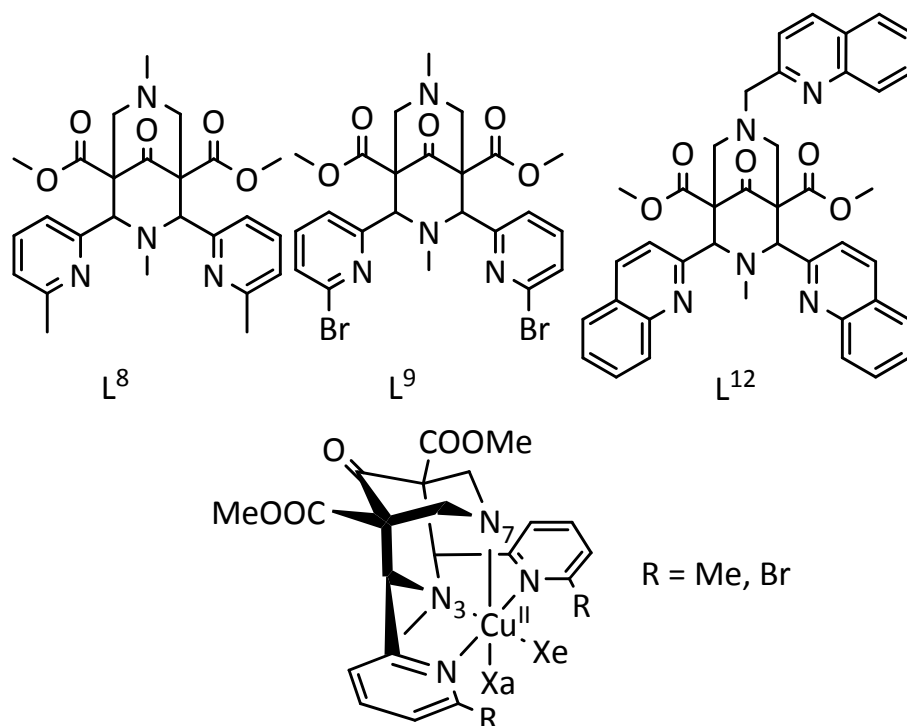


Abbildung 5.2: Aktive Aziridinierungskatalysatoren mit Bispidinliganden der 1.Generation.

Der Mechanismus verläuft nach experimentellen und DFT-berechneten Daten über eine *in situ* entstehende Cu-Nitren Spezies, beginnend bei Cu^I. Das Reduktionsmittel ist hierbei das PhINTs, welches über einen inner-sphere Mechanismus ein Elektron auf das Kupfer(II) überträgt.^[176] Von besonderer Bedeutung ist der Zusammenhang von erzwungener Koordinationsgeometrie und daraus folgender verringerter Jahn-Teller-Verzerrung und erhöhtem Redoxpotential. Kommt es zu einer Destabilisierung der Jahn-Teller-Achse (entlang N7-Cu-Xa) durch z.B. sterische Effekte wie etwa große Brom- oder Methyl-Gruppen, so wird die Jahn-Teller-Aufspaltung wieder verringert und die Addition eines Elektrons von Cu^{II} zu Cu^I erleichtert. Messbar ist dieser Effekt dann an dem Cu^I/Cu^{II} Redoxpotential. Da der Mechanismus über eine Cu^I-Spezies verläuft, kann somit über die Sterik des Liganden via Jahn-Teller-Effekt und Redoxpotential die Aktivität des Katalysators gesteuert werden (Tab. 5.2).

5 Kupferkatalysierte Aziridiniierung

Tabelle 5.2: Aktivität der Aziridiniierungskatalysatoren.

Ligand ^{a)}	Äq. Styrol	Mol % Cat.	Zeit [min]	Ausbeute [%]	TON	TOF/ min	Redoxpot. ^{b)} [mV]
L ⁸	22	5	120	35	7	0.058	-94
	22 ^{c)}	5	300	3.8/4.2	0.8/0.8	0.003	
L ⁹	22	5	30	94	19	0.633	+53
	5	5	30	91	18	0.600	
	1	5	1440	46	9	0.006	
	22	1	30	94	94	3.133	
	22	0.5	30	90	180	6.000	
	22	0.1	1440	28	270	0.188	
	22 ^{c)}	5	1440	3.5/7.5	0.7/1.5	0.000/0.001	
	L ¹²	22	5	120	69	14	0.116

^{a)} Als Lösungsmittel wurde MeCN verwendet. Die Reaktionen liefen bei Raumtemperatur ab. ^{b)} Redoxpotential gemessen in MeCN vs. Ag/AgNO₃ ^{c)} Reaktion mit *cis*- β -Methylstyrol, Ausbeute und TON als *cis/trans* Produkt

Mechanistisch betrachtet kommt es erst zu der schon erwähnten Reduktion des Kupfer(II)-Komplexes durch PhINTs zu dem entsprechenden Kupfer(I) Komplex und PhI^{+•}. Anschließend findet die Koordination des NTs an den Kupfer(I)-Komplex statt (Abb. 5.3). Dabei entstehen unterschiedliche Koordinationsisomere, von denen ein Teil auch zusätzlich über den Sauerstoff der Tosylatgruppe an das Kupfer koordiniert (Abb. 5.4).

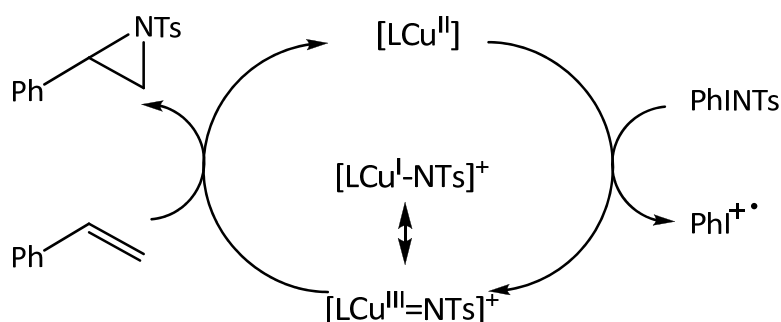


Abbildung 5.3: Mechanismus der Aziridiniierung der Bispidinliganden der 1. Generation.

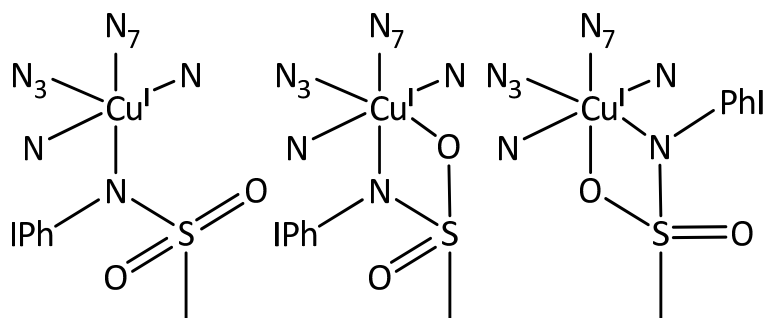


Abbildung 5.4: Koordinationsisomere des Katalysator-PhINTs-Addukts.

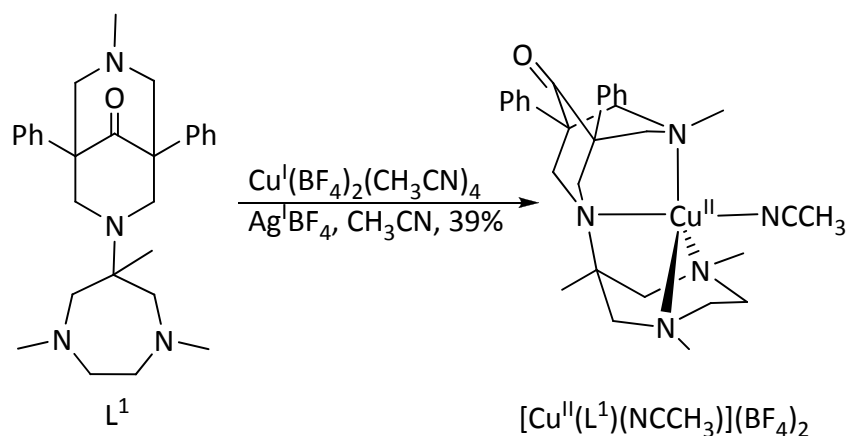
Es entsteht ein Cu=NTs Nitren, welches entweder in einem konzertierten oder einem radikalischen Mechanismus mit dem Olefin reagieren kann. DFT-Studien haben ergeben, dass die Reaktion am günstigsten ist, wenn sie über einen Triplett-Zustand verläuft, der somit auch einen radikalischen Mechanismus impliziert. Dies wird durch die Tatsache unterstützt, dass es bei *cis*- β -Methylstyrol als Olefin zu einer Isomerisierung kommt

5.3 Aziridinierung mit Bispidinliganden der 2. Generation

Die in dieser Arbeit synthetisierten Liganden L¹ und L⁴ wurden als Kupfer(II)-Komplexe für die Katalyse eingesetzt.^[3] Dabei war vor allem interessant, inwieweit sich das veränderte Donorset und die verzerrte trigonal-bipyramidale Geometrie der Kupfer(II)-Komplexe auf die Katalyse auswirken. Mit [Cu^{II}(L¹)](BF₄)₂(NCCH₃) ergibt sich ein hochaktiver Katalysator, der die Bispidinliganden der 1. Generation in Ausbeute und Reaktionsdauer bei weitem übertrifft und zu einem der effizientesten Aziridinierungskatalysatoren überhaupt gehört.^[175]

Die Herstellung des wasserfreien [Cu^{II}(L¹)](BF₄)₂(NCCH₃) mit Tetrafluoroborat als nicht koordinierendes Gegenion kann über Oxidation des Kupfer(I)-Komplex erreicht werden. Dafür wird zuerst der Ligand L¹ unter wasserfreien Bedingungen mit Cu^I(BF₄)(MeCN)₄ zu den entsprechenden [Cu^I(L¹)](BF₄) umgesetzt, welcher nun *in situ* mit Ag^IBF₄ zu [Cu^{II}(L¹)(NCCH₃)](BF₄)₂ in akzeptablen Ausbeuten oxidiert wird (Schema 5.3).

5 Kupferkatalysierte Aziridinierung



Schema 5.3: Synthese von $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{NCCH}_3)](\text{BF}_4)_2$.

Es sei noch angemerkt, dass die Elementaranalyse einen eindeutig wasserfreien Komplex aufzeigte, dies jedoch in den entsprechenden ESI-Massenspektren nicht realisiert werden konnte. Hier fand sich als Molpeak immer $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)](\text{H}_3\text{O})^+$. Man kann davon ausgehen, dass während der Aufnahme des ESI-Massenspektrums ein Wassermolekül addiert wird. Daraus kann man schlussfolgern, dass MeCN ein recht labiler Koligand ist, der leicht ausgetauscht wird. Dies ist ein wichtiges Prinzip für die Anlagerung von PhINTs.

Die schon im Kapitel 3.4.1 vorgestellte Kristallstruktur zeigt eine äquatorial verzerrte trigonal-bipyramidale Koordinationsgeometrie, woraus eine Anhebung der $d_{x^2-y^2}$ -Orbitale über die d_{z^2} -Orbitale stattfindet. Ein weiterer interessanter Aspekt der Kristallstruktur ist der kleine Winkel von 76.6° zwischen N1 und N2, welcher zu einer Destabilisierung des katalytisch aktiven PhINTs Addukts beitragen kann.

Das $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{NCCH}_3)](\text{BF}_4)_2$ / PhINTs System ist einer der effizientesten Katalysatoren für die Aziridinierung. Es zeigt auch bei geringer Katalysatormenge bis zu 0.25 mol % immer noch eine fast 100 % Ausbeute mit kurzen Reaktionszeiten (Tab. 5.3).

5 Kupferkatalysierte Aziridinierung

Tabelle 5.3: Aktivität der in der Aziridinierung von $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{NCCH}_3)]^{2+}$ und $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^4)]^{2+}$.

Eintrag	Ligand	Äq. Styrol	Lösungs- mittel [ml]	mol % Cat.	Zeit [min]	Ausbeute [%]	TON	TOF/ min^{-1}	Redoxpot. ^{a)} [mV]
1	L ¹	22	MeCN, 2	5	5	88	18	3.600	-377
2		22	MeCN, 2	0.5	40	85	168	4.200	
3		22	MeCN, 2	0.4	120	95	238	1.983	
4		22	MeCN, 2	0.35	200	96	274	1.370	
5		22	MeCN, 2	0.25	200	85	339	1.695	
6		1	MeCN, 0.5	1	27	70	70	2.593	
7		20	MeCN, 2	1	11	92	92	8.364	
8		10	MeCN, 2	1	28	91	91	3.250	
9		1	MeCN, 2	1	47	87	87	1.851	
10		22	CH ₃ NO ₂ , 2	5	25	64	13	0.520	
11		1	CH ₃ NO ₂ , 0.5	2	30	17	17	0.567	
12		1	CH ₂ Cl ₂ , 0.5 Toluol, 2	2	30	3	3	0.100	
13 ^{b)}		22	MeCN, 0.5	1	50	45	45	0.900	
14 ^{b)}		1	MeCN, 0.5	1	30	40	40	1.333	
15	L ⁴	22	MeCN, 2	5	210	83	17	0.081	-474
16 ^{c)}	-	22	MeCN, 2	0	420	0	0	0.000	-

^{a)} Redoxpotential gemessen in MeCN vs. Ag/AgNO₃. ^{b)} Mit Trifluoacetat als Gegenion. ^{c)} Blindexperiment.

Für die katalytischen Experimente wird $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{NCCH}_3)]^{2+}$, das Olefin und PhINTs in MeCN unter Schutzgas suspendiert und bei Raumtemperatur gerührt, bis die vormals trübe Lösung klar wird. Anschließend wird der Komplex chromatographisch über Aluminiumoxid vom organischen Produkt abgetrennt, welches dann mit Hilfe der ¹H-NMR Spektroskopie quantitativ mit Anthron als Standard ^[9, 174] analysiert wird.

5 Kupferkatalysierte Aziridiniierung

Der Komplex $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{NCCH}_3)]^{2+}$ ist in der Lage, in nur 5 Minuten mit 5 mol % an Katalysator 88 % Ausbeute zu erzielen. Auch eine Verringerung der eingesetzten Katalysatormenge auf 0.25 mol % bringt noch immer fast 90 % Ausbeute in 200 Minuten. Bei Herabsetzen der Styrolmenge auf 1 mol Äquivalent werden 70 % Ausbeute mit 1 mol % Katalysator in 27 Minuten bei 0.5 ml MeCN erreicht. Wird die Lösungsmittelmenge auf 2 ml erhöht, so findet man in 47 Minuten 87 % Ausbeute an Aziridin.

Bei Erhöhung der eingesetzten Styrolmenge in 10er Schritten ergibt sich ein linearer Zusammenhang in bezug auf die Ausbeuten. Dies lässt auf eine Reaktion pseudo-Erster-Ordnung schließen.

Der Kupfer(II)-Komplex des fünfzähligen Liganden L^4 bewirkt hier, im Gegensatz zu den pentadentaten Liganden L^{12} , eine Verlangsamung der Katalyse. An dieser Stelle scheint somit die Blockierung der freien Koordinationsstelle durch den Pyridinarm eine Rolle zu spielen. Bedenkt man, dass es sich um eine fünffach koordinierte trigonal-bipyramidale Koordinationsgeometrie handelt, wird klar dass sich der Pyridinarm erst ablösen und weg drehen muss, damit eine Bindung zum PhINTs möglich ist. Im Falle der Bispidinliganden der 1. Generation handelt es sich im Gegensatz dazu um eine oktaedrische Koordination, die eine freie, sechste Koordinationsstelle aufweist. Das negativere Redoxpotential scheint nicht zu einer verringerten Aktivität beizutragen, da in dem weiter unten vorgeschlagenen Mechanismus keine *in situ* Reduktion zu Kupfer(I) notwendig ist.

Im Rahmen der Optimierung wurde untersucht, ob ein Wechsel von dem allgemein eingesetzten Acetonitril mit nicht oder weniger koordinierenden Lösungsmitteln eine Verbesserung erzielt, da festgestellt wurde, dass mit Verringerung der Acetonitrilmenge eine Beschleunigung der Reaktion erreicht werden kann. (Eintrag 4 und 7, Tab. 5.3). Ob dies nun mit der Aufkonzentrierung der Reaktanden, der Menge an Acetonitril oder aber mit beidem zusammen hängt, wurde hier nicht weiter untersucht. Der Wechsel zu den weniger bis nicht koordinierenden Lösungsmitteln Nitromethan oder Dichlormethan/Toluol führt jedoch nicht zu einer Verbesserung sondern im Gegenteil zu einer erheblich verringerten Ausbeute (Eintrag 8-10, Tab. 5.3). Normalerweise sollte ein unpolares Lösungsmittel eine radikalische Reaktion besser unterstützen als ein polares Lösungsmittel, jedoch überwiegen wohl hier Lösungseffekte der Kupfer(II)-Komplexe und des schwerlöslichen PhINTs, welche in Acetonitril am besten solvatisiert sind.^[161, 163] Als weiteres, ökonomisch geeignetes Lösungsmittel wurde die ionische Flüssigkeit 1-*n*-Butyl-3-methylimidazoniumtetrafluoroborat eingesetzt, welches aber wegen vermutlichen Wechselwirkungen mit dem Katalysator zu sehr niedrigen Ausbeuten führt. Auch der Wechsel des Gegenion von Tetrafluoroborat zu Triflat bringt keine weitere Verbesserung mit sich, die Reaktionszeit und die Ausbeute sind annähernd gleich.

5 Kupferkatalysierte Aziridinierung

Um einen tieferen Einblick in den Mechanismus dieser mit den Bispidinliganden der 2. Generation katalysierten Reaktion zu bekommen, wurde untersucht ob eine intermediäre Kupfer(I)-Spezies entsteht, ob der Mechanismus radikalisch oder konzertiert verläuft, und ob es sich um eine eventuelle Lewis-Säure-Katalyse handelt.

Zur Feststellung, ob es sich bei der katalytisch aktiven Spezies um einen Kupfer(I)- oder um einen Kupfer(II)-Komplex handelt, wurde mit Hilfe von UV-Vis-Spektroskopie untersucht, ob sich die Intensität der dd-Bande von $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{NCCH}_3)]^{2+}$ bei 627 nm durch Zugabe von PhINTs verringert (Abb. 5.5).^[177]

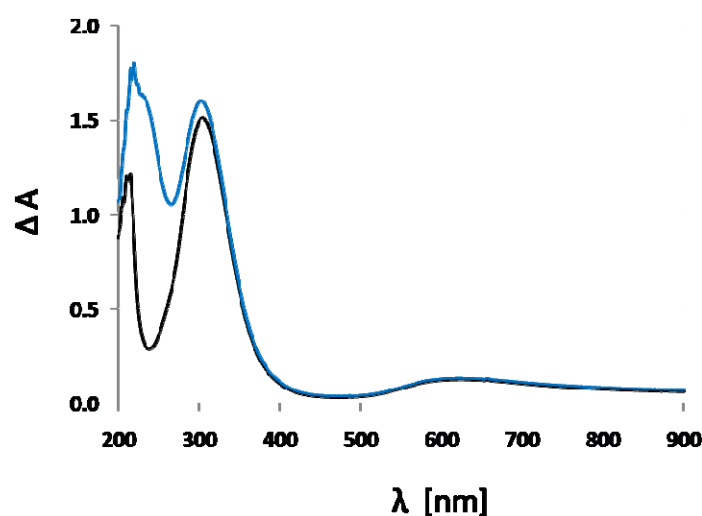
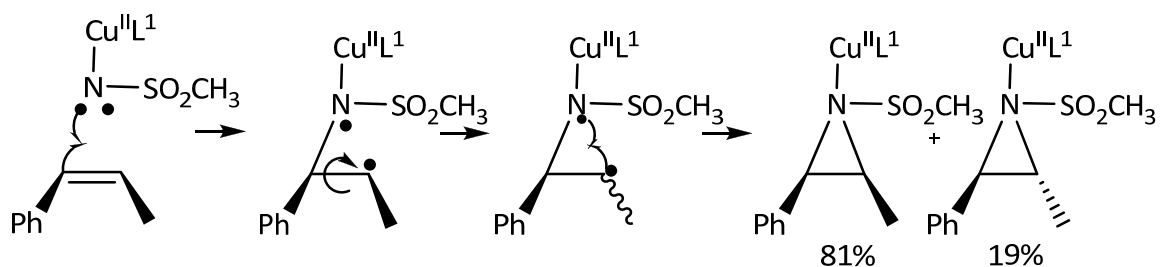


Abbildung 5.5: UV-Vis Experiment: Blau: $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)]^{2+}$ (10^{-4} M in MeCN); schwarz: $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)]^{2+}$ + PhINTs (10^{-4} M in MeCN).

Die beiden UV-Vis-Spektren im Vergleich zeigen, dass es zu keiner beobachtbaren Änderung im Spektrum kommt und $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{NCCH}_3)]^{2+}$ von PhINTs nicht wie $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^8)]^{2+}$, $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^9)]^{2+}$ oder $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{12})]^{2+}$ zu einem Kupfer(I)-Komplex reduziert wird. Diese Beobachtung kann durch das irreversible Redoxpotential des Übergangs $\text{Cu}^{\text{II}}/\text{Cu}^{\text{I}}$ von $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{NCCH}_3)]^{2+}$ unterstützt werden. Versuche, $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{L}^1)]^+$ zu synthetisieren und zu isolieren, scheiterten, da es zu einer Disproportionierung zu $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{NCCH}_3)]^{2+}$ und elementarem Kupfer kam.

Setzt man *cis*- β -Methylstyrol mit $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)]^{2+}$ und PhINTs um, findet man sowohl *cis*- als auch *trans*-Aziridine. Das zu 19% gebildete *trans*-Produkt entsteht dadurch, dass sich ein radikalisches Intermediat bildet, welches so lange besteht, dass es um seine Achse rotieren kann (Schema 5.4).

5 Kupferkatalysierte Aziridinierung



Schema 5.4: Bildung der isomeren Aziridine aus *cis*- β -Methylstyrol.

Somit konnte mit diesem katalytischen System nur ein ee von 62 % erreicht wurden. In der Literatur findet man an dieser Stelle unterschiedliche Aussagen, so findet man für Systeme wie $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{acac})_2]$ und $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{MeCN})]^+$ bei der Umsetzung von *cis*-Stilben eine Isomerisierung des zu einem ee von 80 % mit 90 % *cis*-Aziridin und 10 % *trans*-Aziridin. Eine Isomerisierung des *cis*- β -Methylstyrol in Lösung mit Cu^{I} oder Cu^{II} konnte von Evans et al. experimentell ausgeschlossen werden und wird somit vermutlich auch hier nicht eingetreten sein.^[163]

Bei einem weiteren Experiment zum radikalischen Mechanismus wurde der sterisch gehinderter PhINTs Abkömmling N-Tosylimino(1-*tert*-butyl-3,4,5-trimethylbenzen)iodinan als Nitren-Quelle eingesetzt (Abb. 5.6).

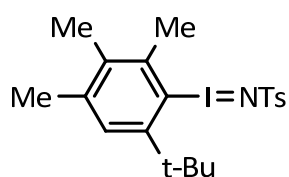


Abbildung 5.6: Sterisch gehindert N-Tosylimino(1-*tert*-butyl-3,4,5-trimethylbenzen)iodinan.

In einer radikalische Reaktion sollte die PhI -Gruppe bei dem Angriff auf die Doppelbindung des Olefins vollständig von dem katalytischen Komplex gelöst sein. Bleibt das PhI an dem katalytischen Komplex kovalent gebunden, so handelt es sich um eine Lewis-Säure katalysierte Reaktion. Experimentell lassen sich diese beiden Mechanismen dadurch unterscheiden, dass man für *cis*- β -Methylstyrol als Olefin veränderte *cis/trans* Verhältnisse findet, wenn das sterisch komplexe PhI bei Nitren-Transfer am Komplex verbleibt und es sich dann um einen Lewis-Säure Mechanismus handelt.^[159] Für das hier vorgestellte System konnte keine signifikante Änderung im *cis/trans* Verhältnis gefunden werden, was die Theorie eines schrittweisen radikalischen Mechanismus weiter unterstützt (Tab. 5.4).

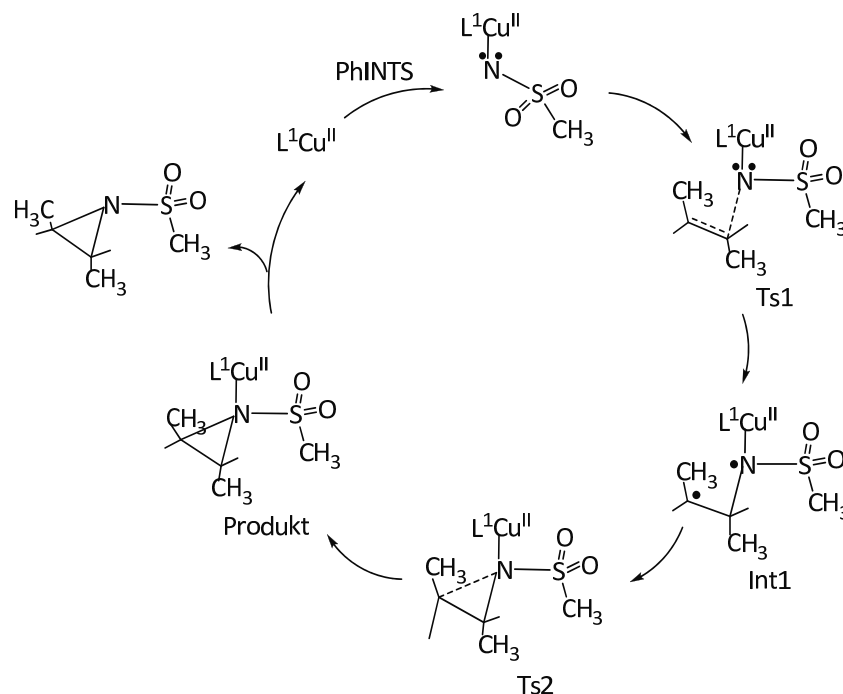
5 Kupferkatalysierte Aziridinierung

Tabelle 5.4: Aziridinierung mit *cis*- β -Methylstyrol.

Kupferkomplex	<i>cis/trans</i> ratio	ee [%]	Zeit [min]	Ausbeute [%]	TON	TOF/min ⁻¹
[Cu ^I (ClO ₄) ⁺	93:7	86	n.v.	87	n.v.	n.v.
[Cu ^{II} (ClO ₄) ₂] ²⁺	95:5	90	n.v.	76	n.v.	n.v.
[Cu ^{II} (acac) ₂]	26:74	48 ^{a)}	n.v.	64	n.v.	n.v.
[Cu ^{II} Br ₂] ²⁺	30:70	40 ^{a)}	n.v.	40	n.v.	n.v.
[Cu ^{II} (L ¹)(NCCH ₃)](BF ₄) ₂ ^{b)}	81:19	62	85	68	14	0.165
[Cu ^{II} (L ¹)(NCCH ₃)](BF ₄) ₂ ^{b,c)}	84:16	68	120	100	20	0.166

a) *trans* ee. b) 5 mol % Katalysator, 22 Äquivalente Olefin, 2 ml MeCN c) Tosylimino(1-*tert*-butyl-3,4,5-trimethylbenzen)iodinan als Nitren-Quelle.

Die experimentellen Ergebnisse in bezug auf den Reaktionsmechanismus konnten durch DFT-Rechnungen von Frau Dr. Muruganatham bestätigt werden.^[3] Aus den kombinierten Resultaten von Experiment und Rechnung geht der unten aufgezeigte Reaktionsweg hervor (Schema 5.5).



Schema 5.5: Katalysezyklus mit [Cu^{II}(L¹)(NCCH₃)]²⁺.

Im ersten Schritt bildet sich aus [Cu^{II}(L¹)(NCCH₃)]²⁺ und PhINTs ein sehr kurzlebiges Addukt, von welchem sich unverzüglich das PhI absplattet. Dieser Schritt verläuft mit -18 kJ/mol

5 Kupferkatalysierte Aziridiniierung

leicht, im Gegensatz zu der PhI-Abspaltung bei den Bispidinliganden der 1. Generation. Das NTs wird dann als einzähniger Ligand fest an $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)]^{2+}$ koordiniert, Koordinationsisomerie gibt es aufgrund der verzerrt trigonal-bipyramidalen Geometrie nicht. Der Spinzustand kann ein Dublett oder ein Quartett sein, wobei nach den Rechnungen das Dublett der Grundzustand ist. Dieser Zustand wechselwirkt stark zwischen dem Nitren-Stickstoff und dem $d_{x^2-y^2}$ Orbital. Daraus folgt eine sehr hohe Spindichte auf dem Nitren-Stickstoff, was den oxidativen Angriff an das Olefin mit einer Aktivierungsbarriere bei 37 kJ/mol im nächsten Schritt erleichtert. Hier findet sich schon eine starke radikalische Ausprägung (Ts1, Int1) die sich in dem Verlust der Stereochemie der Doppelbindung bemerkbar macht. Man findet eine Rotationsbarriere von etwa 14 kJ/mol, weitgehend unabhängig vom Edukt. Das Produkt letztendlich mit ebenfalls einem Dublett-Grundzustand wird mit -196 kJ/mol exotherm gebildet. Die Freisetzung des Produkts von $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{NCCH}_3)]^{2+}$ ist mit -28 kJ/mol gleichwohl exotherm. Abschließend lässt sich sagen, dass theoretisch betrachtet die hohe Effizienz von $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{NCCH}_3)]^{2+}$ vor allem durch eine geringe Aktivierungsenergie und durch eine thermodynamischen Stabilität der Produkt herrührt. Ein weiterer Pluspunkt für den Katalysator ist die leichte Rückbildung der katalytischen Ausgangsspezies.

5.4 Zusammenfassung

Durch das veränderte Donorset der Bispidinliganden der 2. Generation konnten neue Wege in der Aziridiniierung gegangen werden. Der Komplex $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{NCCH}_3)]^{2+}$ ist ein herausragender Katalysator in der Aziridiniierung von Styrol und *cis*- β -Methylstyrol. Nicht nur kann auf den üblichen Überschuss an Olefin verzichtet werden, es kann auch die eingesetzte Menge an Kupfer(II)-Katalysator auf bis zu 0.25 mol % herabgesetzt werden. Die daraus folgende Reaktionszeit betrug nur 27 Minuten und zeigt, dass es sich um einen sehr schnellen und effizienten Katalysator handelt. Um eine weitere Optimierung der Katalyse zu erreichen wurden sowohl Lösungsmittel als auch Gegenion variiert, wobei sich die Anfangsbedingungen mit MeCN als Lösungsmittel und Tetrafluoroborat als Gegenion als bewährt haben. UV-Vis-Untersuchungen weisen auf einen Erhalt der Kupfer(II)-Stufe hin, welche durch CV-Messungen bestätigt werden konnte.

Mechanistische Untersuchungen mit *cis*- β -Methylstyrol unterstützen einen radikalischen Mechanismus. Ein Lewis-Säure-Base Mechanismus konnte mit Hilfe des sterisch stark gehemmten PhINTs-Derivates N-Tosylimino(1-*tert*-butyl-3,4,5-trimethylbenzen)iodinan ausgeschlossen werden. Weiterhin wird ein Reaktionspfad bevorzugt, der über einen Dublett-Zustand verläuft.

Der Vorteil dieses Katalysators und somit die Erklärung für die effiziente und schnelle Katalyse ist die stark exotherme Freisetzung der Produkte sowie die leichte Rückbildung der katalytischen Ausgangsverbindung.

6 Modellierung kupferhaltiger Proteine

6.1 Grundlagen

Kupferproteine sind ein sehr wichtiger Bestandteil in biologischen Systemen. Sie binden reversibel Sauerstoff und transportieren diesen (Hämocyanin), bewirken Oxidation und Oxygenierung an Aromaten (Tyrosinase, Catecholoxidase, Quercetin-2,3-Dioxygenase), sie sind weiterhin in der Biosynthese von Neurotransmittern und Peptid-Hormonen (Dopamin- β -Monooxygenase, Peptidglycin Monooxygenase, α -hydroxylierenden Monooxygenase) unverzichtbar. Weiterhin bewirken sie unter anderem die Bildung von Wasserstoffperoxid (Galactose- und Glyoxaloxidase) und finden sich in der Ferroxidase I (Cäruoplasmin) und bei der Methanoxidation (partikuläre Methan-Monooxygenase)^[86, 178-180].

Normalerweise verlaufen die Reaktionen über eine anfängliche Cu^{I} -Spezies, die anschließend mit Sauerstoff reagiert und die entsprechenden Funktionen ausführt. Das sauerstoffhaltige Intermediat kann vielerlei Gestalt haben, abhängig von System und Umfeld. Da es sich bei biologischen Systemen oft um komplizierte, sehr große Moleküle handelt, ist es meist schwierig, einen tieferen Einblick in dieses faszinierende Geschehen zu erhalten. Wird ein großes Biomolekül, wie etwa ein Enzym, im Rahmen einer Modellsubstanz auf seinen aktiven Kern reduziert, sind Messungen und Analytik erheblich einfacher durchzuführen. Weiterhin ist es dann ebenfalls möglich, den aktiven Kern zu variieren und diese Einflüsse direkt zu beobachten und zu verstehen.

Als Modellsubstanzen gibt es eine Vielzahl an unterschiedlichen Verbindungen.^[178] Die durch Oxygenierung entstehenden Sauerstoff-Kupfer-Verbindungen lassen sich anhand der Anzahl der Kupferatome sowie der Sauerstoffkoordinationsmodi und der Kupferoxidationsstufen klassifizieren. Für einen einkernigen Komplex bestehen vier Möglichkeiten der Koordination von Sauerstoff: end-on η^1 -Superoxo mit Cu^{II} , side-on η^2 -Superoxo mit Cu^{II} und side-on η^2 -Peroxo mit einem Cu^{III} (Abb. 6.1). Die vierte Möglichkeit ist die Addition eines Protons an einen η^1 -Superoxo-Komplex zu einer η^1 -Hydroperoxo-Verbindung und Cu^{II} oder die Bildung dieser Spezies aus Kupfer(II)-Komplex mit Wasserstoffperoxid.^[181-185]

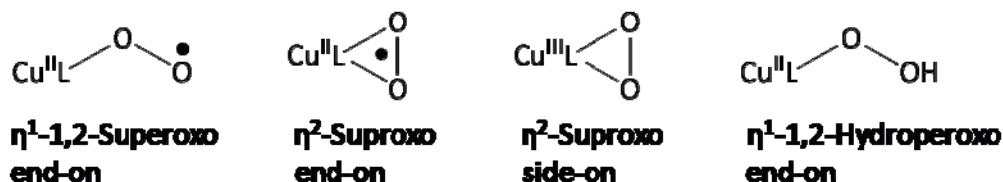


Abbildung 6.1: Koordinationsmodi mit einem Kupferkern.

6 Modellierung kupferhaltiger Proteine

Jede Koordinationsform hat eine spezifische UV-Vis-Absorptionen, Raman-Resonanzen und Cu-O- sowie O-O-Abstände (Tab. 6.1)

Tabelle 6.1: Analytische Daten der Cu : O₂ 1 : 1-Sauerstoffaddukte.

Koordinationsmodus	UV-Vis [nm] (ϵ [mM ⁻¹ cm ⁻¹])	Resonanz Raman [cm ⁻¹], ($\Delta(^{18}\text{O}_2)$)	O-O [Å]	Cu-O [Å]	ESR
Cu^{II} η^1-Superoxo	~410 (3-8), ~600, ~700 (schwächer)	1033 (55)-1122	-	-	Inaktiv ^{a)}
Cu^{II} η^2-Superoxo	alle schwach (~0.02-0.3), 510, 660, 452, 700, 975, alle schwach (~0.02- 0.3)	1085-1112 (50)	1.22	1.84	Inaktiv
Cu^{III} η^2-Peroxo	~ 410, (2.4), 600, (0.2)	-	1.44	1.85	-
Cu^{II} η^1-Hydroperoxo	~380 (1-4), ~ 600, (dd-Bande)	~850 (50)	1.46	1.89	Aktiv

^{a)}Nicht sichtbar im Perpendikular-Modus, sichtbar im Parallel-Modus da in diesem Modus schwache, ESR-verbotene Übergänge erlaubt werden^[2].

Für Cu^{II}- η^1 -Superoxo- und Cu^{II}- η^1 -Hydroperoxo-Verbindungen findet man oft vierfach koordinierte Komplexe, da nur eine Stelle zur Bindung des Sauerstoffs benötigt wird. Die Cu^{II}- η^2 -Superoxo-Verbindungen benötigen zwei freie Koordinationsstellen und finden sich somit meistens bei zwei- oder dreifach koordinierten Komplexen. Sie sind weniger farbenprächtig als die anderen Oxoverbindungen. Selten wird ein Cu^{III}- η^2 -Peroxo gebildet, da dieses Hybrid zwischen Cu^{II}-Superoxo- und Cu^{III}-Peroxo-Spezies meist nicht hinreichend stabil ist. Cu^{II}- η^1 -Superoxo-Verbindungen bilden stark farbige, meist grüne Verbindungen. Auch die Cu^{II}- η^1 -Hydroperoxo-Komplexe weisen oft eine grüne Farbe auf, allerdings weniger intensiv. Häufig sind die Superoxo- bzw. einkernige Peroxoverbindungen nicht stabil, sondern bilden zweikernige Folgeprodukte, falls dies nicht sterisch verhindert wird. Eine derartige Reaktion findet man zum Beispiel bei dem Me₆tren-System.^[186, 187]

6 Modellierung kupferhaltiger Proteine

Weitaus bekannter als die einkernigen Sauerstoffkomplexe sind zweikernige Sauerstoff-Kupfer-Verbindungen (Abb. 6.2, Tab. 6.2). Auch hier finden sich farbenprächtige Komplexe von blau über violett bis goldfarben. Der Koordinationsmodus kann wiederum end-on oder side-on sein.

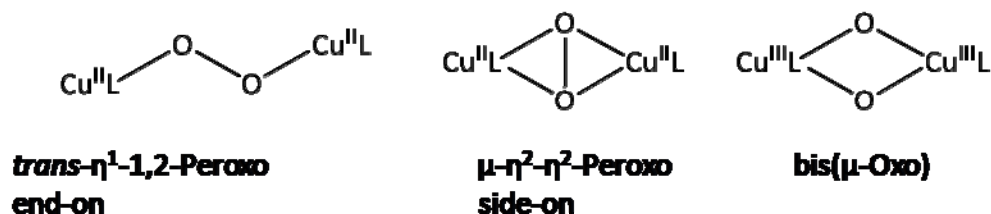


Abbildung 6.2: Koordinationsmodi mit zwei Kupferkernen.

Tabelle 6.2: Analytische Daten der Cu:O₂ 2:1-Sauerstoffaddukte.

Koordinationsmodus	UV-Vis [nm] (ϵ [mM ⁻¹ cm ⁻¹])	Resonanz Raman [cm ⁻¹], ($\Delta(^{18}\text{O}_2)$)	Cu-Cu [Å]	O-O [Å]	Cu-O [Å]	ESR ^{a)}
Cu ^{II} <i>trans</i> - μ -1,2-Peroxo	~530, (10), ~600, (7)	812 - 847 (~40), 530 - 561 (25)	4.36	1.43	1.85	Inaktiv
Cu ^{II} μ - η^2 - η^2 -Peroxo	~360, (24), ~520, (1)	740 (40), 577 - cm ⁻¹ , (27)	3.51	1.42	1.92	Inaktiv
Cu ^{III} bis(μ -Oxo)	~300, (20), ~400, (24)	600 (28)	2.80	2.32	1.82	Inaktiv

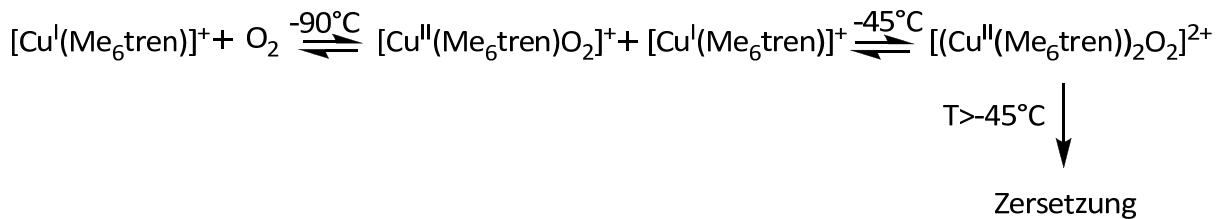
^{a)}Da hier meist eine starke antiferromagnetische Kopplung vorliegt, sind im Normalfall keine ESR-Spektren zu messen^[86, 178].

Die Cu^{II}-*trans*- μ -1,2-Peroxo-Verbindungen finden sich zwar nur als kurzlebige Zwischenstufe in natürlichen Systemen, sie stellen trotzdem oder gerade deswegen ein faszinierendes System dar. Bei den side-on Spezies Cu^{II}- μ - η^2 - η^2 -Peroxo und Cu^{II}-bis(μ -Oxo) benötigt man einen Komplex, der mindestens zwei freie Koordinationsstellen aufweist. Weiterhin liegen diese beiden biologisch wichtigen Verbindungen oft im Gleichgewicht miteinander vor.

Das schon in Kapitel 3.4.5 erwähnte Vergleichssystem Me₆tren weist sowohl Cu^{II}- η^1 Superoxo als auch Cu^{II}-*trans*- μ -1,2-Peroxo-Verbindungen auf. Meist wurde Me₆tren eingesetzt, da bei diesem eine hinreichende Cu^I Komplexstabilität gegeben ist. Dies gilt nicht für tren, hier wurde der Cu^I Komplex *in situ* erzeugt und mit Sauerstoff zur Reaktion gebracht^[186, 187].

Im Rahmen einer Gleichgewichtsreaktion entsteht bei der Oxidation von $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{Me}_6\text{tren})]^+$ mit Sauerstoff zuerst reversibel die $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-}\eta^1\text{-Superoxo-Verbindung}$ $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{Me}_6\text{tren})\text{O}_2]^+$, welche anschließend mit einem weiteren Molekül $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{Me}_6\text{tren})]^+$ ebenfalls reversibel zu $[(\text{Cu}^{\text{II}}(\text{Me}_6\text{tren}))_2\text{O}_2]^{2+}$ reagiert.

Bei -90°C liegt das Gleichgewicht auf der Seite des einkernigen Komplexes. Wird die Temperatur auf bis zu -45°C erhöht, entsteht der zweikernige Komplex. Bei noch höheren Temperaturen zersetzt sich die Verbindung irreversibel (Schema 6.1).



Schema 6.1: Reaktion von $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{Me}_6\text{tren})]^+$ mit Sauerstoff.

Als charakteristische Eigenschaften der beiden Sauerstoffkomplexe $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{Me}_6\text{tren})\text{O}_2]^+$ und $[(\text{Cu}^{\text{II}}(\text{Me}_6\text{tren}))_2\text{O}_2]^{2+}$ lassen sich die UV-Vis-Spektren sowie die Resonanz-Raman-Spektren aufführen. Das UV-Vis Spektrum von $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{Me}_6\text{tren})\text{O}_2]^+$ zeigt zwei Banden bei 412 nm, ($\epsilon = 4.8 \text{ mM}^{-1}\text{cm}^{-1}$) und 587 nm, ($1.7 \text{ mM}^{-1}\text{cm}^{-1}$), welche sich bei Aufwärmen zu 552 nm, ($13.5 \text{ mM}^{-1}\text{cm}^{-1}$), 600 nm ($10 \text{ mM}^{-1}\text{cm}^{-1}$) und einer breiten, schwachen Schulter bei etwa 450 nm des Komplexes $[(\text{Cu}^{\text{II}}(\text{Me}_6\text{tren}))_2\text{O}_2]^{2+}$ umlagern. Die Bande bei 412 nm kann einem $\pi_\sigma^* \rightarrow d$ CT Übergang zugeordnet werden, bei welchem das in der Ebene liegende π_σ^* Orbital des Superoxids mit einem d-Orbital des Kupfer überlappt. Hier ist es das d_{z^2} -Orbital, da der Komplex eine trigonal-bipyramidale Struktur hat. Im Falle einer quadratisch-pyramidalen Struktur würde $d_{x^2-y^2}$ mit π_σ^* in Wechselwirkung treten (Abb. 6.3)^[178].

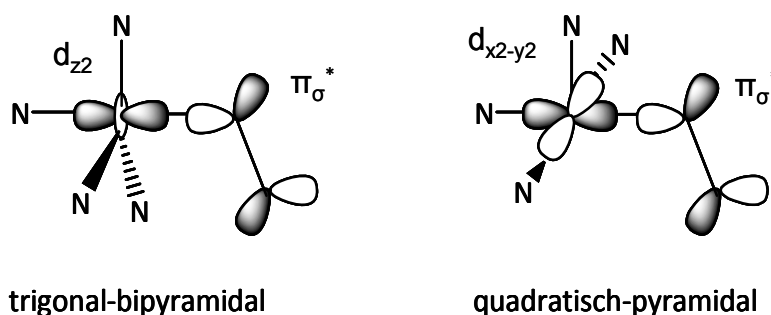


Abbildung 6.3: Überlappung des π_σ^* -Orbitals mit d_{z^2} - bzw. $d_{x^2-y^2}$ -Orbitalen.

Im Falle des $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-trans-}\mu\text{-1,2-Peroxo}$ Komplex $[(\text{Cu}^{\text{II}}(\text{Me}_6\text{tren}))_2\text{O}_2]^{2+}$ findet sich wiederum die Wechselwirkungen zwischen den d_{z^2} -bzw. $d_{x^2-y^2}$ -Orbitalen mit den π_σ^* - und mit π_ν^* -Orbitalen des Sauerstoffs (Abb. 6.4). Die Wechselwirkung von π_σ^* auf das d-Orbital bewirkt durch eine σ -Bindung mit Kovalenz den Übertragung von Elektronendichte.

In Bezug auf die Resonanz-Raman Spektroskopie macht sich dies in einer Abnahme der Cu-O-Schwingungsenergie bemerkbar. Entsprechend wird Elektronendichte über eine schwache π -Wechselwirkung von π_v^* transferiert. Jene Wechselwirkung steht in Zusammenhang mit der O-O-Frequenz, je mehr Elektronendichte in die antibindenden Orbitale des Sauerstoffs gegeben wird, umso niedriger ist die Frequenz.^[188]

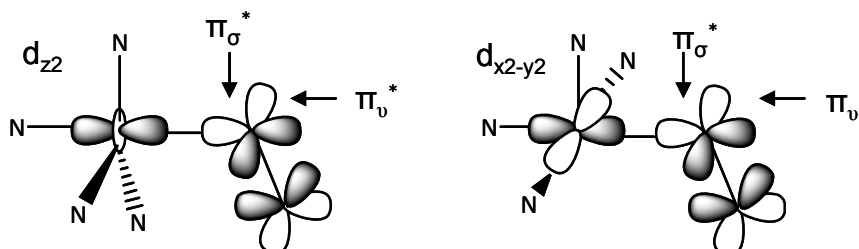
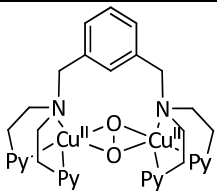
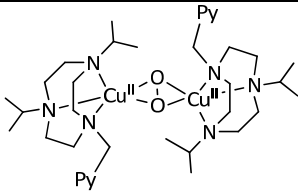
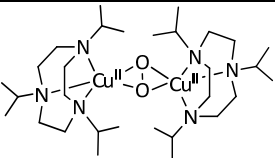
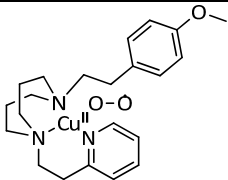
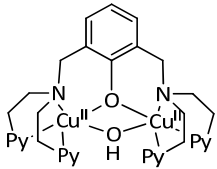
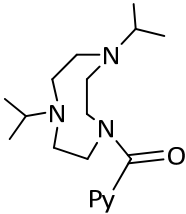
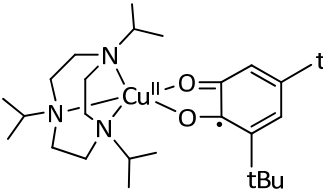
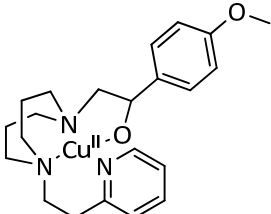


Abbildung 6.4: Überlappung der π_σ^* - und π_v^* -Orbitale mit d_{z^2} - bzw. $d_{x^2-y^2}$ -Orbitalen.

Im UV-Vis-Spektrum ist der LMCT von $\pi_\sigma^* \rightarrow d_{z^2}$ für die Bande bei 552 nm verantwortlich, analog dazu der $\pi_v^* \rightarrow d_{z^2}$ Charge Transfer für die Schulter bei 600 nm. Die Resonanz-Raman-Spektren zeigen für den einkernigen Komplex $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{Me}_6\text{tren})\text{O}_2]^+$ ein Signal bei 1122 cm^{-1} . Das Signal ist konsistent mit einer Superoxid-Einheit, bei welcher sich das Sauerstoffsignal von freiem O_2 von 1550 cm^{-1} durch Zunahme der Elektronendichte in den antibindenden π_v^* -Orbitalen zu niedrigeren Energien hin verschiebt. Der zweikernige Komplex $[(\text{Cu}^{\text{II}}(\text{Me}_6\text{tren}))_2\text{O}_2]^{2+}$ weist eine Bande bei 825 nm mit einer Isotopenverschiebung um 48 cm^{-1} auf. Diese weitere Verringerung der Schwingungsenergie steht im Zusammenhang der nochmals erhöhten Elektronendichte von Superoxid- zu Peroxid-Einheit.^[178]

Da es sich hier um Modellsubstanzen für kupferhaltige Proteine handelt, gibt es auch Kupfer(I)-Komplexe die durch Sauerstoffaktivierung eine Oxygenierung ihres Ligandengerüsts aufweisen. Als Oxidationsreaktionen am Liganden zweikerniger Kupfer(II/III)-Oxo-Komplexe kennt man unter anderem die aromatische Hydroxylierung und Oxidation von Catechol, welche die Reaktion der Tyrosinase und Catecholoxidase nachahmen sowie oxidative CH-Aktivierung neben einer Benzyl- oder Amingruppe. Bei einkernigen Kupfer(II)-Oxo-Komplexen gibt es eine Analogie zu Dopamin- β -Monooxygenase und α -hydroxylierenden Monooxygenase, da die Kupfer(II)-Oxo-Komplexe zum Teil fähig sind, eine (aliphatische) CH-Aktivierung mit folgender Hydroxylierung durchzuführen (Tab. 6.3).

Tabelle 6.3: Oxidative Aktivität der Cu:O₂ 2:1 und 2:2-Sauerstoffaddukte.

Karlin ^[68, 189]	Tolman ^[179, 190]	Tolman ^[191]	Itoh ^[192]
			
- Cu ^{II} μ-η ² -η ² -Peroxo	- Cu ^{II} μ-η ² -η ² -Peroxo	- Cu ^{II} <i>trans</i> -μ-1,2-Peroxo und Cu ^{II} μ-η ² -η ² -Peroxo	- Cu ^{II} η ¹ -Superoxo
- aromatische Hydroxylierung	-oxidative CH-Aktivierung zu einem Keton	-Oxidation von Catechol	- oxidative CH-Aktivierung zu einem Alkohol
			

Der Komplex der Gruppe um Prof. Karlin bewirkt eine aromatische Hydroxylierung des *meta*-Xylols zu einem Phenol, bedingt durch die Nähe des *meta*-Xylols zum Cu^{II}-μ-η²-η²-Peroxo-Sauerstoffkern des Komplex. Die Verbindungen der Gruppe um Tolman zeigen eine oxidative CH-Aktivierung einer CH₂-Gruppe direkt neben einem Pyridin zu einem Keton als auch die Oxidation von Catechol zu einem Semichinon, wobei hier nicht geklärt ist, ob das Oxidans Cu^{II}-*trans*-μ-1,2-Peroxo oder Cu^{II}-μ-η²-η²-Peroxo ist. Der Cu^{II}-η¹-Superoxo-Komplex von Itoh führt zu einer Oxygenierung der α-ständigen CH₂-Gruppe zum Benzolring zu einem Alkohol.

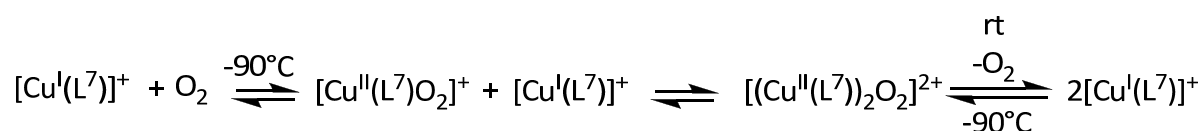
6.2 Bispidinliganden der 1. Generation als kupferhaltige Proteine

Die Bispidinliganden der 1. Generation wurden analog dem Me₆tren-System als Modellsustanz für modifizierte kupferhaltige Proteine mit *trans*-μ-1,2-Peroxo-Einheit eingesetzt.^[4, 11-13, 57, 76, 178] Hierbei wurden zwei Bispidine über eine Brücke miteinander verbunden, um eine bessere Stabilität der sauerstoffverbrückten Spezies zu erreichen. Es wurde aber auch mit [Cu^I(L¹⁰)]⁺ ein einkerniger Komplex eingesetzt. Die Erhöhung der Stabilität bei zweikernigen Komplexen resultiert aus einem geringeren Entropieverlust bei der Koordination von Sauerstoff,^[4, 11, 13, 57, 76, 178] allerdings führt ein starker sterische Anspruch eines verbrückten Liganden wiederum zur enthalpischen Destabilisierung.

6 Modellierung kupferhaltiger Proteine

Werden zwei separate, einkernige Kupfer(I)-Komplexe mit Sauerstoff zur Reaktion gebracht, entsteht so aus drei Komponenten eine einzige, während bei einem verbrückten, zweikernigen $(\text{Cu}^{\text{I}})_2$ Komplex aus nur zwei Molekülen ein einziges wird. Um nun die optimale Brücke zu bestimmen, wurden unterschiedliche $(\text{Cu}^{\text{I}})_2$ Komplexe mit Ethyl-, Propyl- sowie *meta*-Xylylbrücke mit Hilfe von Kraftfeldmethoden (*Momec*) berechnet.^[13, 57] Bei den Berechnungen lag der Hauptaspekt bei der Vermeidung von zusätzlichem sterischen Stress durch eine Brücke. Als Idealverbindung wurde der ethylverbrückte Ligand $\text{L}^{14/\text{Ethyl}}$ gefunden.

Experimentell sind die quadratisch-pyramidalen Komplexe $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{L}^7)]^+$, $[\text{Cu}^{\text{I}}_2(\text{L}^{14/\text{Ethyl}})]^{2+}$, $[\text{Cu}^{\text{I}}_2(\text{L}^{14/\text{Propyl}})]^{2+}$ und $[\text{Cu}^{\text{I}}_2(\text{L}^{14\text{meta-Xylyl}})]^{2+}$ sehr luftempfindlich und reagieren bei -90°C mit Sauerstoff zu einer tief-violetten Verbindung. Der Komplex $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{L}^7)]^+$ verhält sich dabei ähnlich dem $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{Me}_6\text{tren})]^+$, erst entsteht eine in Stopp-Flow-Messungen detektierbare $\text{Cu}^{\text{II}}-\eta^1$ -Superoxo-Verbindung $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^7)\text{O}_2]^+$, welche sich in eine $\text{Cu}^{\text{II}}-\text{trans-}\mu\text{-1,2}$ -Peroxo-Spezies umlagert. Der so generierte Komplex $[(\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^7))_2\text{O}_2]^{2+}$ gibt bei Aufwärmen auf Raumtemperatur seinen Sauerstoff ab und kann bei Abkühlen erneut Sauerstoff aufnehmen und stellt dadurch eine reversibel sauerstoffbindende Spezies dar (Schema 6.2).



Schema 6.2: Reaktion von $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{L}^7)]^+$ mit Sauerstoff.

Die Stabilität von $[(\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^7))_2\text{O}_2]^{2+}$ bei Raumtemperatur beläuft sich auf $t_{1/2} = 15$ Sekunden. Im UV-Vis Spektrum gibt $[(\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^7))_2\text{O}_2]^{2+}$ eine Bande bei 504 nm mit einer Schulter bei 630 nm und lässt sich dadurch zu einer *trans-}\mu\text{-1,2}*-Peroxo-Spezies klassifizieren. Diese Zuordnung konnte durch das Resonanz-Raman-Spektrum mit 840 cm^{-1} bestätigt werden.^[13, 76]

Die verbrückten Komplexe $[(\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{14/\text{Ethyl}}))_2\text{O}_2]^{2+}$, $[(\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{14/\text{Propyl}}))_2\text{O}_2]^{2+}$ und $[(\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{14\text{meta-Xylyl}}))_2\text{O}_2]^{2+}$ weisen keine detektierbare η^1 -Superoxo-Verbindung auf, sie reagieren unverzüglich zu einer $\text{Cu}^{\text{II}}-\text{trans-}\mu\text{-1,2}$ -Peroxo-Spezies. Die Stabilität bei Raumtemperatur ist für $[(\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{14/\text{Ethyl}}))_2\text{O}_2]^{2+}$ ($t_{1/2} = 50$ Minuten) und $[(\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{14\text{meta-Xylyl}}))_2\text{O}_2]^{2+}$ ($t_{1/2} = 10$ Minuten) erstaunlich hoch, so ist $[(\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{14/\text{Ethyl}}))_2\text{O}_2]^{2+}$ der bisher stabilste Komplex seiner Art. Dies wird durch eine Destabilisierung der Kupfer(I)-Oxidationsstufe über den Liganden hervorgerufen. Weiterhin wird der oxidierte Komplex durch die gut passende Ethylbrücke hervorragend unterstützt. Im Gegensatz dazu ist $[(\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{14/\text{Propyl}}))_2\text{O}_2]^{2+}$ mit $t_{1/2} = 10$ Sekunden nur so stabil wie $[(\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^7))_2\text{O}_2]^{2+}$. Eine Reversibilität konnte nicht beobachtet werden.^[13, 76]

Die UV-Vis-Spektren zeigen auch hier eine klare Zuordnung als $\text{Cu}^{\text{II}}-\text{trans-}\mu\text{-1,2}$ -Peroxo-Verbindung mit Banden bei etwa 500 nm und einer Schulter um 650 nm, wobei die Lage der Bande für eine $\text{Cu}^{\text{II}}-\text{trans-}\mu\text{-1,2}$ -Peroxo-Verbindung in der Energie recht hoch liegt.

6 Modellierung kupferhaltiger Proteine

Gleiches gilt für die Resonanz-Raman-Spektren, hier ist eine Bande bei $\sim 830 \text{ cm}^{-1}$ zu erkennen (Tab. 6.4).

Tabelle 6.4: Analytische Daten zu Bispidinliganden der 1. Generation als kupferhaltige Proteine.

Komplex	UV-Vis [nm] $\epsilon \text{ [mM}^{-1}\text{cm}^{-1}\text{]}$	Resonanz Raman [cm^{-1}], ($\Delta(^{18}\text{O}_2)$)	Redoxpot. ^{b)} [mV]	Stabilität bei rt [$t_{1/2}$]
$[(\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^7))_2\text{O}_2]^{2+}$	504 (8.0), 630 (6.0)	840	-417	15 s
$[(\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{14/\text{Ethyl}}))_2\text{O}_2]^{2+}$	488 (3.0), 649 (2.0)	837	-335, -593	50 min
$[(\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{14/\text{Propyl}}))_2\text{O}_2]^{2+}$	499 (6.8), 650	847	-400, -735	15 s
$[(\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{14/\text{meta-Xyllyl}}))_2\text{O}_2]^{2+}$	503 (6.0), 650 (3.0)	832	n.v.	10 min

Im Rahmen von Aktivitätsstudien wurde der Komplex $[(\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{14/\text{Ethyl}}))_2\text{O}_2]^{2+}$ auf eine Oxidation oder Hydroxylierung des Ligandenrückgrats überprüft. Allerdings konnte bei dem Komplex $[(\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{14/\text{Ethyl}}))_2\text{O}_2]^{2+}$ eine derartige Reaktion, die für andere Kupfer-Sauerstoff-Komplexe bekannt ist, nicht nachgewiesen werden^[68, 192]. Für die Reaktion von 3,5-Di-*tert*-butylcatechol zu Chinon ist die Situation eine anderen, die Komplexe $[(\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{14/\text{Ethyl}}))_2\text{O}_2]^{2+}$ und $[(\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{14/\text{Propyl}}))_2\text{O}_2]^{2+}$ können diese Oxidation nachahmen, der Mechanismus verläuft dabei über einen Cu^{II} *trans*- μ -1,2-Peroxo-Komplex.^[12]

6.3 Bispidinliganden der 2. Generation als kupferhaltige Proteine

Um das Verhalten der Bispidine als Modelle für kupferhaltige Proteine noch besser zu verstehen, wurden auch die Bispidinliganden der 2. Generation in diesem Bereich eingesetzt. Hier fanden die Liganden L^1 , L^2 und L^6 Anwendung (Abb. 6.5).

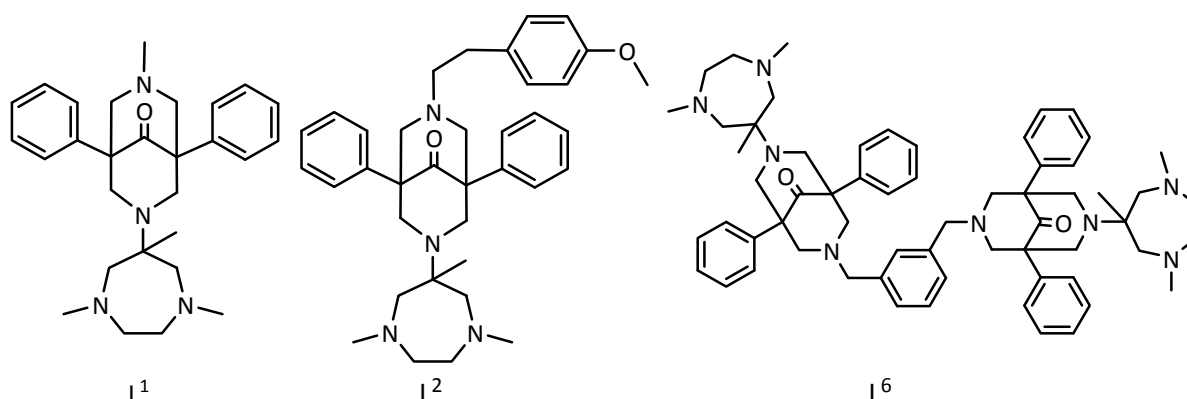


Abbildung 6.5: Bispidinliganden der 2. Generation für kupferhaltige Proteine.

6 Modellierung kupferhaltiger Proteine

Der Ligand L^1 zeigt als Kupfer(I)-Komplex eine reichhaltige Oxidationschemie. Der Kupfer(I)-Komplex an sich konnte aufgrund seiner Instabilität nicht als Feststoff isoliert werden. Auch der Einsatz von CO als elektronenziehender Kolligand brachte keine ausreichende Stabilität von $[Cu^I(L^1)(CO)]^+$ mit sich. Alle Versuche wurden deswegen mit *in situ* generiertem $[Cu^I(L^1)]^+$ durchgeführt.^[186] Als Kupfer(I)-Quelle wurde $Cu^I(B(C_6F_5)_4(MeCN)_4)^{[193]}$ eingesetzt. Dieses Kupfer(I)-Salz ist nichtkoordinierend und ausgezeichnet in unpolaren Lösungsmitteln löslich. Komplexe mit diesem Gegenion können in THF, Diethylether, Aceton und MeTHF gelöst werden, was gerade bei Tieftemperaturmessungen in flüssigen Medien sehr wichtig ist. Zum Beispiel sind so Messungen bei $-120^\circ C$ mit MeTHF möglich und einfach durchzuführen.

Der Komplex $[Cu^{II}(L^1)]^+$ bildet in Abhängigkeit von Konzentration, Temperatur und Lösungsmittel unterschiedliche Oxidationsprodukte. Bei $-80^\circ C$ in Aceton mit einer Konzentration von $c \geq 2.5 \cdot 10^{-4} M$ entsteht eine intensiv dunkelblaue Lösung nach Absättigung mit Sauerstoff (Abb. 6.6).

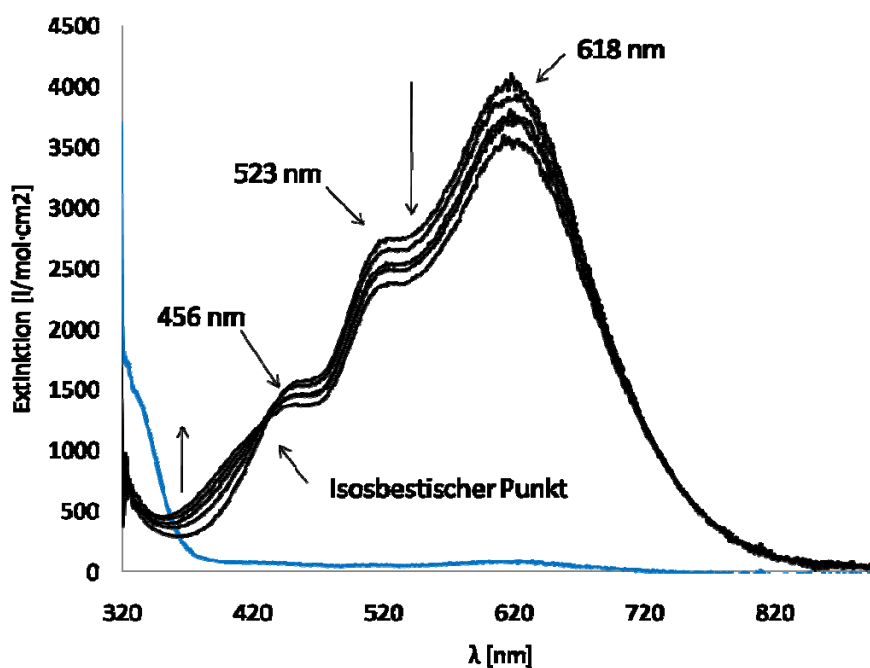


Abbildung 6.6: Reaktion von $[Cu^I(L^1)]^+$ mit O_2 (Absättigung) bei $-80^\circ C$ in Aceton, $c = 2.5 \cdot 10^{-4} M$, Verlauf über 105 min. (Blau: $[Cu^I(L^1)]^+$, Schwarz: Oxygenierter Komplex)

Das UV-Vis-Spektrum zeigt eine Bande bei 618 nm mit zwei höher energetischen Schultern um 523 nm und 456 nm. Das Spektrum ähnelt stark den UV-Vis-Spektren von Cu^{II} -*trans*- μ -1,2-Peroxo Komplexen wie $[(Cu^{II}(Me_6tren))_2O_2]^{2+}$ und wurde dementsprechend der Klasse der Cu^{II} -*trans*- μ -1,2-Peroxo-Verbindungen zugeordnet (Tab. 6.5).

6 Modellierung kupferhaltiger Proteine

Tabelle 6.5: UV-Vis-Spektren der Oxygenierung von $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{Me}_6\text{tren})]^+(\text{EtCN}, -90^\circ\text{C})$ und $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{L}^1)]^+$.

Spektrum	Me ₆ tren	6.6	6.8	6.9	6.10	6.11	6.12
λ [nm]	600 (1),	618 (4.1),	615 (1.2),	635 (1.7),	613 (3.3),	572 (2.0),	357 (1.6),
ϵ [l/mM·cm ²]	552 (1.4)	523 (2.5),	521 (0.8),	524 (1.1),	515 (sh),	451 (5.3),	573 (0.3),
	450 (sh)	456 (1.4)	454 (0.6),	414 (1.3)	452 (3.5),	415 (4.5),	741 (0.3)
			371 (0.8)		340 (1.8)	346 (3.5)	

Die Existenz eines isosbestischen Punkts weist auf nur eine Verbindung hin. Die Lage der UV-Vis-Absorptionen sind recht ähnlich, die Intensitäten jedoch keineswegs. So ist die intensivste Bande von $[(\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1))_2\text{O}_2]^{2+}$ die niedrigst energetische, bei $[(\text{Cu}^{\text{II}}(\text{Me}_6\text{tren}))_2\text{O}_2]^{2+}$ ist es die mittlere Bande. Bedenkt man, dass es sich bei $[(\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1))_2\text{O}_2]^{2+}$ um einen Komplex mit vier rein aliphatischen Donoren handelt, welche Elektronendichte über σ -Wechselwirkungen auf das Kupfer abgeben, ist es leicht vorzustellen, dass das π_σ^* -Orbital destabilisiert und angehoben wird. Daraus könnte eine Vertauschung von π_σ^* und π_ν^* erfolgen und die intensivere Bande bei geringerer Energie zu sehen sein (Abb. 6.7).^[178]

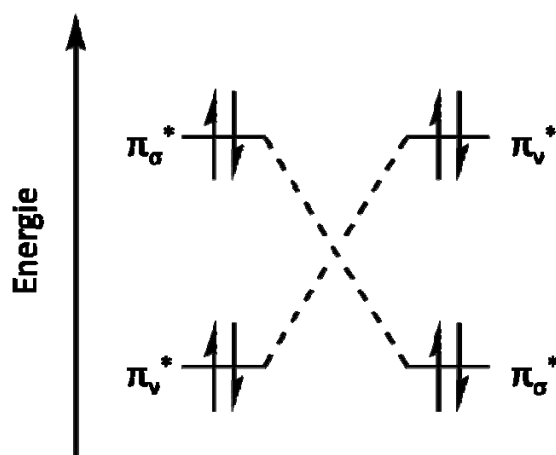


Abbildung 6.7: Schema der Vertauschung von π_σ^* - und π_ν^* -Orbitale.

Dieser Effekt ist allerdings bei $[(\text{Cu}^{\text{II}}(\text{Me}_6\text{tren}))_2\text{O}_2]^{2+}$ nicht zu beobachten, dieser Komplex weist jedoch eine rein trigonal-bipyramidale Geometrie auf. $[(\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1))_2\text{O}_2]^{2+}$ bewegt sich zwischen trigonal-bipyramidal und quadratisch-pyramidal, somit kann dies auch die Lage der π_σ^* und π_ν^* mit beeinflussen. Das Spektrum zeigt eine für analytische Messungen hinreichende Stabilität bei -80°C . Bei Aufwärmen auf Raumtemperatur zersetzt sich $[(\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1))_2\text{O}_2]^{2+}$ irreversibel zu $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)]^{2+}$.

Wird als Lösungsmittel Diethylether bei -80°C ($c = 2.7 \cdot 10^{-4} \text{M}$) verwendet, entstehen wiederum die drei schon bekannten Banden bei 615 nm, 521 nm und 454 nm, jedoch durch Solvatochromie leicht verschoben und in geringerer Intensität (Abb. 6.8).

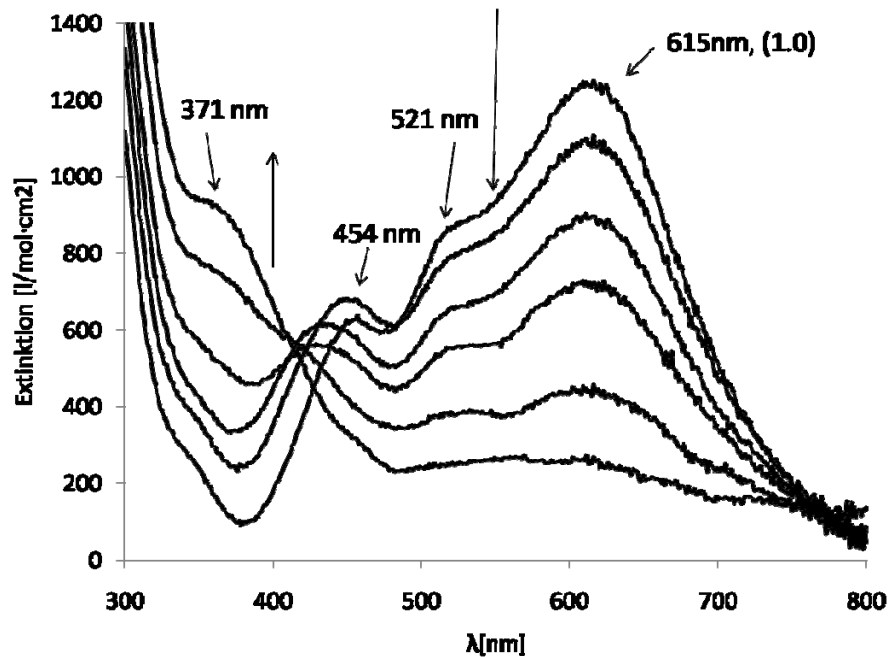


Abbildung 6.8: Reaktion von $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)]^{2+}$ mit O_2 (Absättigung) bei -80°C in Diethylether, $c = 2.7 \cdot 10^{-4}\text{M}$, Verlauf über 120 min.

Es entsteht im Verlauf von 2 Stunden eine weitere Bande bei 371 nm im Rahmen einer zweiten Verbindung. Die Banden zeigen erste Abbaueffekte nach 5 Minuten, nach 2 Stunden ist nur noch die Bande bei 371 nm zu sehen. Diese neue Bande besitzt eine Absorption typisch für eine $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-}\eta^1\text{-Hydroperoxo}$ -Spezies. Somit scheint im Verlauf der Zeit $[(\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1))_2\text{O}_2]^{2+}$ aus dem Lösungsmittel ein Proton aufzunehmen. Dieses spaltet anschließend den zweikernigen Komplex und bildet eine $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-}\eta^1\text{-Hydroperoxo}$ -Verbindung und $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)]^{2+}$. Eine weitere Erklärung wäre der Weg über eine kurzlebige $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-}\eta^1\text{-Superoxo}$ -Spezies, welche im Rahmen eines vorgelagerten Gleichgewicht in geringen Mengen gebildet wird.^[187] Einen isobestischen Punkt gibt es nicht, entsprechend findet nicht nur die Reaktion zu $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-}\eta^1\text{-Hydroperoxo}$ - statt, sondern auch noch weitere Zerfallsprozesse wie etwa zu $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)]^{2+}$.

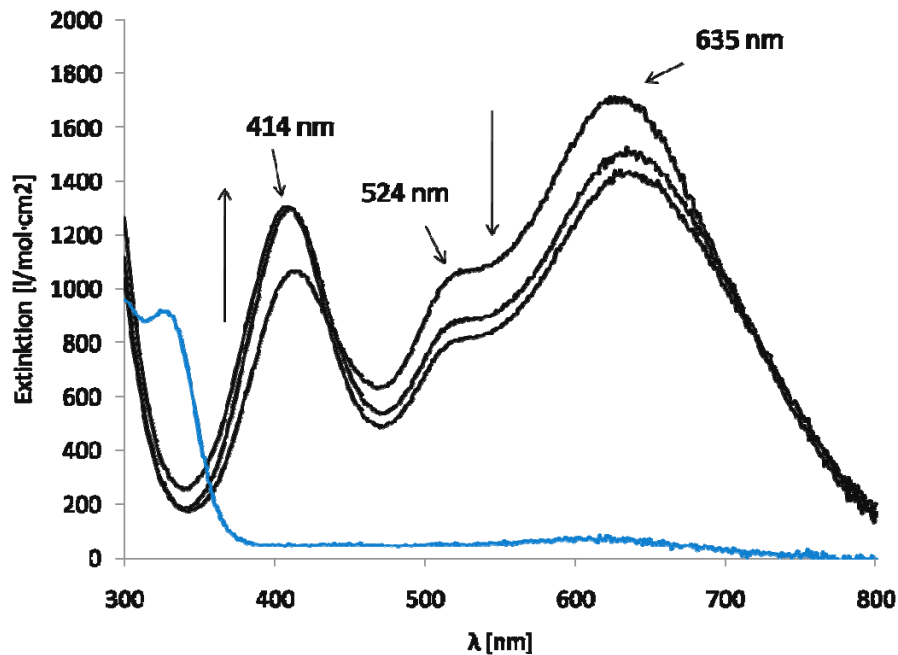


Abbildung 6.9: Reaktion von $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{L}^1)]^+$ mit O_2 (Absättigung) bei -80°C in THF, $c = 2.7 \cdot 10^{-4} \text{M}$, Verlauf über 90 min. (Blau: $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{L}^1)]^+$, Schwarz: Oxygenierter Komplex)

Die Entstehung einer neuen Bande ist auch bei dem Wechsel zu THF (-80°C , $c = 2.7 \cdot 10^{-4} \text{M}$) zu beobachten (Abb. 6.9). Zwei der drei Banden liegen nun bei 635 nm und 524 nm vor. Zusätzlich existiert eine Bande bei 414 nm von Anfang an, welche vermutlich die dritte Bande der $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-trans-}\mu\text{-1,2-Peroxo-Verbindungen}$ bei etwa 450 nm überlagert. Auch hier liegt wahrscheinlich nicht nur eine Spezies vor, die Lage der Bande bei 414 nm weist auf $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-}\eta^1\text{-Superoxo-Verbindung}$ als zweite Spezies hin, die jedoch nicht zu einer $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-}\eta^1\text{-Hydroperoxo-Verbindung}$ reagiert. Das Spektrum in THF baut nicht so rasch ab als dasjenige in Diethylether, es zeigt nach 1.5 Stunden geringere Abbaueffekte.

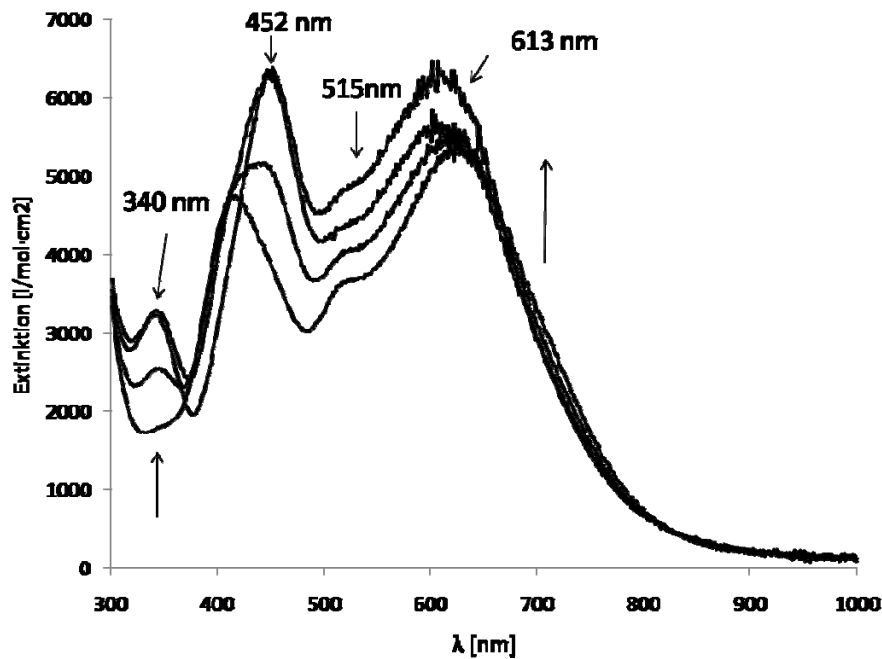


Abbildung 6.10: Reaktion von $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{L}^1)]^+$ mit O_2 (Absättigung) bei -120°C in MeTHF, $c = 4.5 \cdot 10^{-4}\text{M}$, Verlauf über 85 min.

Wird bei einer Temperatur von -120°C in MeTHF das Spektrum des oxidierten, nun grünen Komplexes bei $c = 4.5 \cdot 10^{-4}\text{M}$ aufgenommen, erhält man nochmals ein unterschiedliches UV-Vis-Spektrum (Abb. 6.10). Für den Versuch mit $c = 4.5 \cdot 10^{-4}\text{M}$ sind, wie bei THF -80°C , zwei (613 nm, 515 nm (Schulter)) der drei Banden gut zu erkennen, die dritte könnte erneut von einer neuen η^1 -Superoxo-Bande bei 452 nm überlagert werden. Eine vierte Bande kommt mit der Zeit neu bei 340 nm hinzu. Diese kann erneut einer $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-}\eta^1$ -Hydroperoxo-Spezies zugeordnet werden. Somit scheint hier $[(\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1))_2\text{O}_2]^{2+}$ mit zwei weiteren Substanzen zusammen vorzuliegen.

Um die These einer η^1 -Hydroperoxo-Spezies zu überprüfen, wurde in MeOH bei -80°C der schon in Kapitel 3.4.1 erwähnte Komplex $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{NCCH}_3)]^{2+}$ mit Wasserstoffperoxid und Triethylamin versetzt (Abb. 6.11).

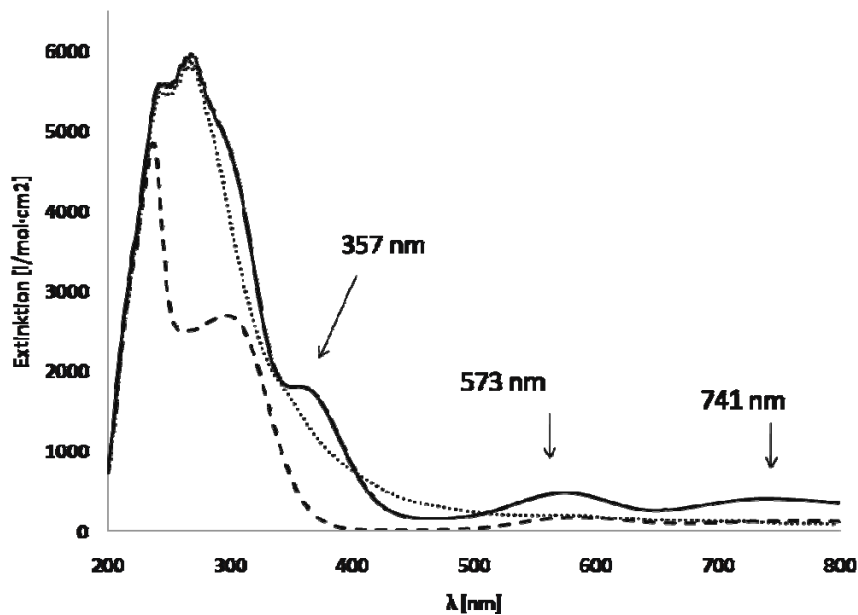
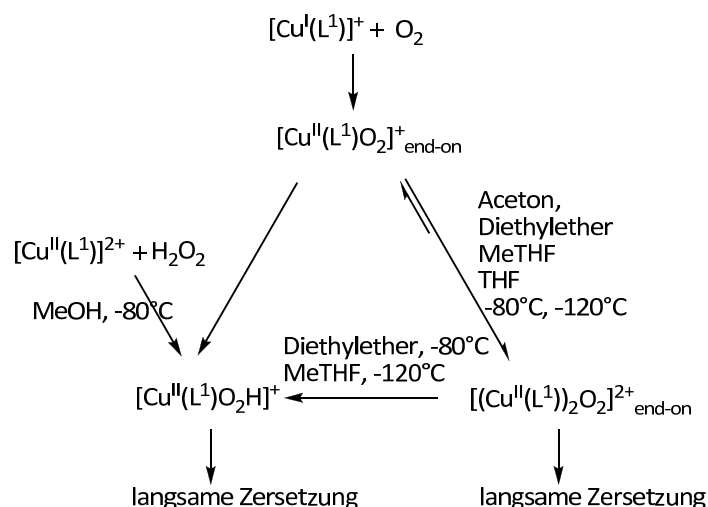


Abbildung 6.11: Reaktion von $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)]^{2+}$ mit H_2O_2 bei -80°C in MeOH, $c = 5.5 \cdot 10^{-4} \text{M}$. (Gestrichelte Linie: $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)]^{2+}$, NEt_3 . Durchgezogene Linie: $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)]^{2+}$, H_2O_2 , NEt_3 . Gepunktete Linie: Spektrum nach Aufwärmen auf rt.)

Es resultiert ein Spektrum mit drei Banden bei 357 nm, 573 nm, und 741 nm, welches mit 357 nm und 573 nm typische Merkmale eines $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-}\eta^1$ -Hydroperoxo-Spektrum aufweist. Entsprechend können die weiter oben erwähnten Banden bei 371 nm (Spektrum in Diethylether) und 346 nm der Spektren in MeTHF bei -120°C einer $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-}\eta^1$ -Hydroperoxo-Spezies zugeordnet werden. Bei Aufwärmen auf Raumtemperatur verliert die vormals schwach violette Reaktionslösung an Farbe und an Intensität der UV-Vis Banden.

Natürlich kann die Anwesenheit weiterer Spezies nicht ausgeschlossen werden. Als mögliches Reaktionsgeschehen bietet sich Schema 6.3 an.



Schema 6.3: Reaktionsschema für die Oxidation von $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{L}^1)]^+$.

6 Modellierung kupferhaltiger Proteine

Entsprechend würde aus $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{L}^1)]^+$ bei -80°C in höheren Konzentrationen in den Lösungsmitteln Aceton, Diethylether und THF mindestens *trans*- μ -1,2-Peroxo entstehen, in Diethylether zusätzlich noch η^1 -Hydroperoxo, in THF η^1 -Superoxo. Die potentielle $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)\text{O}_2]^+$ -Superoxo-Verbindung findet sich auch in MeTHF bei geringer Konzentration und kann sich in η^1 -Hydroperoxo- $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)\text{O}_2\text{H}]^+$ und jedoch eher unwahrscheinlich η^2 -Peroxo $[(\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1))_2\text{O}_2]^{2+}$ transformieren. Eine Umwandlung von η^1 -Hydroperoxo- $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)\text{O}_2\text{H}]^+$ oder side-on $[(\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1))_2\text{O}_2]^{2+}$ in end-on $[(\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1))_2\text{O}_2]^{2+}$ findet nicht statt. Die Bildung von side-on Komplexen wird aufgrund der Sterik eher ausgeschlossen.

Um einen besseren Einblick in diese Vielzahl an Verbindungen zu erhalten, wurde bei -80°C in MeTHF und Aceton ein Resonanz-Raman-Spektrum aufgenommen (Abb. 6.12).

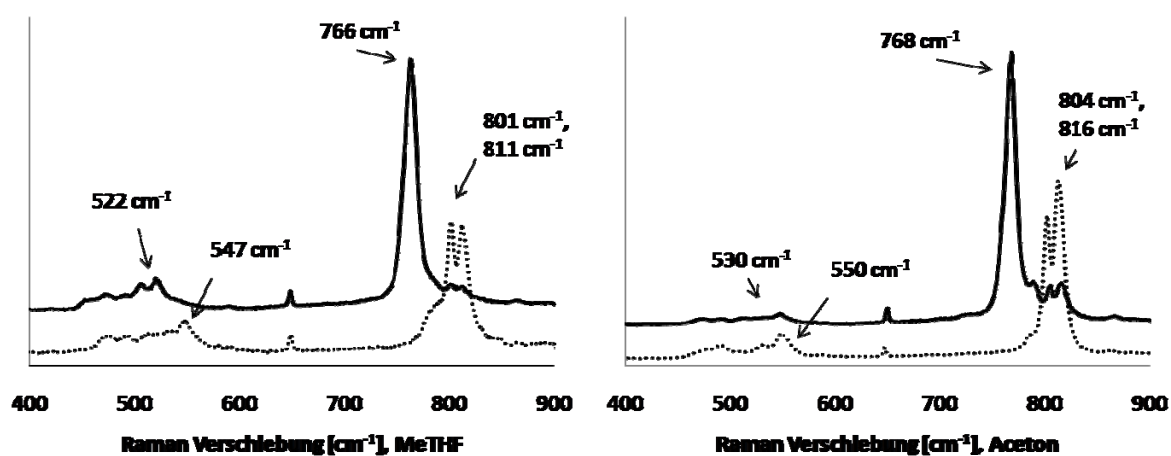


Abbildung 6.12: Resonanz Raman-Spektren für die Oxidation von $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{L}^1)]^+$ in MeTHF und Aceton, -80°C , $c=22 \cdot 10^{-3}\text{M}$, $\lambda_{\text{Laser}}=623\text{ nm}$. (Durchgezogene Linie: Experiment mit $^{18}\text{O}_2$, gepunktete Linie: Experiment mit $^{16}\text{O}_2$)

Dieses zeigt für $^{16}\text{O}_2$ in MeTHF zwei O-O Signale bei 811 cm^{-1} und 801 cm^{-1} , welche sich bei der Verwendung von $^{18}\text{O}_2$ um 35 cm^{-1} bzw. 45 cm^{-1} verschieben (Tab. 6.6). Bei Verwendung von Aceton werden für $^{16}\text{O}_2$ als O-O Signale 816 cm^{-1} und 804 cm^{-1} mit einer Isotopenverschiebung von 36 cm^{-1} und 48 cm^{-1} zu 768 cm^{-1} gefunden.

Tabelle 6.6: Daten der Resonanz Raman-Spektren für die Oxidation von $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{L}^1)]^+$ und $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{Me}_6\text{tren})]^+$.

	O-O, $^{16}\text{O}_2$, [cm^{-1}]	Cu-O, $^{16}\text{O}_2$, [cm^{-1}]	O-O, $^{18}\text{O}_2$, [cm^{-1}]	Cu-O, $^{18}\text{O}_2$, [cm^{-1}]	Δ (O-O), [cm^{-1}]	Δ (Cu-O), [cm^{-1}]
MeTHF	811, 801	547	766	522	45, 35	25
Aceton	816, 804	550	768	530	48, 36	20
Me₆tren/ EtCN	825	-	777	-	48	-

Diese Werte sind typisch für *trans*- μ -1,2-Peroxo Komplexe auch wenn sie am unteren Ende des jeweiligen Bereichs liegen. Als Grund hierfür kann die hohe Elektronendichte, welche von den freien Elektronenpaaren der aliphatischen Stickstoffe in den Komplex mit eingebracht wird, angeführt werden. Bei hoher Elektronendichte kann das Sauerstoffmolekül nicht viel eigene Elektronendichte aus seinen antibindenden Orbitalen abgeben und als Konsequenz schwingt die O-O -Bindung bei geringerer Frequenz. Als Begründung, warum bei der Verwendung von $^{16}\text{O}_2$ zwei Signale der O-O-Schwingung zu sehen sind, lässt sich anführen, dass es sich hier vermutlich um Torsionskonformere (entlang N7a-Cua-N7b-Cub, Abb. 6.15) des *trans*- μ -1,2-Peroxo Komplexes handelt. Beim Wechsel des Lösungsmittels von MeTHF zu Aceton wird durch Solvatationseffekte das Gleichgewicht bei der Bildung des Peroxokomplexes leicht verschoben. Erkennlich ist dies an der Veränderung der Intensitätsverhältnisse der Signale bei 801 cm^{-1} und 811 cm^{-1} von 1: 1.02 in MeTHF zu 1: 1.25 in Aceton. Bei der Isotopenmarkierung wären entsprechend die beiden Signale so ähnlich, dass sie überlagert sind. Es konnte auch die Cu-O-Schwingung gemessen werden. Diese befindet sich, als einzelnes Signal, für $^{16}\text{O}_2$ bei 547 cm^{-1} und für $^{18}\text{O}_2$ bei 522 cm^{-1} mit einer Isotopenverschiebung von 25 cm^{-1} . Dieser Wert befindet sich im klassischen Bereich für eine Cu^{II} -*trans*- μ -1,2-Peroxo-Verbindung. Daraus lässt sich folgern, dass das π_{v}^* -Orbital besser stabilisiert wird als das π_{o}^* Orbital, was im Einklang mit den UV-Vis Spektren steht. Die Signale stehen im Zusammenhang mit der dunkelblauen Verbindung in Abb. 6.6 und diese scheint somit sicher end-on (*trans*- μ -1,2-Peroxo) $[(\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1))_2\text{O}_2]^{2+}$ zu enthalten. In den Resonanz-Raman-Spektren konnte keine Superoxo- oder Hydroperoxospezies detektiert werden. Das liegt an den technischen Möglichkeiten, da nur mit einer Anregungswellenlänge von 623 nm gemessen werden konnte und als Konsequenz nur Resonanz-Raman-Signale verstärkt wurden, welche eine intensive UV-Vis-Absorption um 623 nm zeigen. Somit ist aber auch die Existenz derartiger Verbindungen, welche die UV-Vis-Absorption bei geringeren Wellenlängen erklären würde, nicht ausgeschlossen.

Die meisten Dikupfer(II)-*trans*- μ -1,2-Peroxo-Verbindungen sind stark antiferromagnetisch gekoppelt und weisen kein Signal in der ESR-Spektroskopie auf, da der ESR-aktive Triplett-Zustand allgemein bei tiefen Temperaturen nicht populiert wird.^[86, 178] Hier konnte ein ESR-Spektrum aufgenommen werden, welches vermutlich von der η^1 -Hydroperoxo- $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)\text{O}_2\text{H}]^+$ stammt (Abb. 6.13).

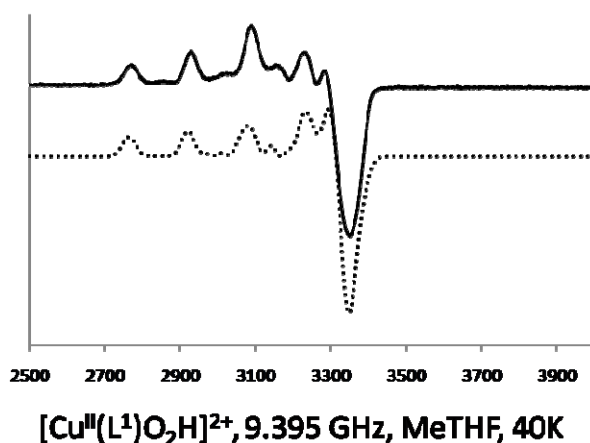


Abbildung 6.13: ESR-Spektrum von $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)\text{O}_2\text{H}]^{2+}$ (Gepunktete Linie: X-Sophe Simulation, durchgezogene Linie: Experiment).

Weiterhin ist in dem ESR-Spektrum kein Halbfeldsignal zu erkennen, noch findet man eine einheitliche Steigerung der Intensität bei Temperaturerhöhung der ESR-Messung. Dies deutet auf das Signal eines einkernigen Komplexes hin, was Cu^{II} -*trans*- μ -1,2-Peroxo-Verbindungen *de facto* nicht sind. Das simulierte Spektrum (Tab. 6.7) zeigt ein gut aufgelöstes Signal, im Gegensatz zu $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)]^{2+}$. Ein derartiger Effekt konnte schon bei anderen Cu^{II} - η^1 -Hydroperoxo-Verbindungen beobachtet werden.^[184] Die beiden ESR-Spektren von $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)\text{O}_2\text{H}]^+$ und $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)]^{2+}$ sind sich ähnlich, jedoch nicht identisch.

Tabelle 6.7: ESR-Parameter von $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)\text{O}_2\text{H}]^+$ und $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{NCCH}_3)]^{2+}$.

Komplex	g_{\parallel}	g_{\perp}	A_{\parallel} [G]	A_{\perp} [G]
$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)\text{O}_2\text{H}]^+$	2.24	2.01	160	5
$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{NCCH}_3)]^{2+}$	2.21	2.08	170	15

Um eine Vorstellung von der Gestalt der Komplexe *trans*- μ -1,2-Peroxo- $[(\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1))_2\text{O}_2]^{2+}$ und η^1 -Superoxo- $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)\text{O}_2]^+$ zu bekommen, wurden zu beiden Komplexen Kraftfeldrechnungen durchgeführt.^[57] Die berechnete Struktur des stabilsten Konformers zeigt eine entlang N7a-Cua-Cub-N7b um etwa 83° verdrehte Struktur der beiden Bispidinliganden (Abb. 6.14).

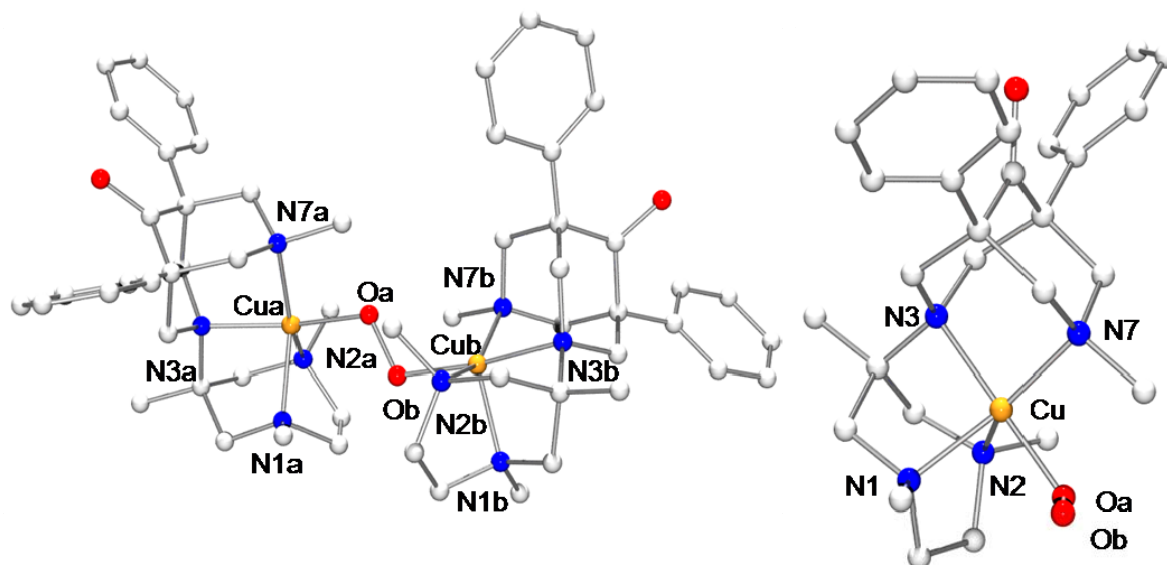


Abbildung 6.14: Kraftfeld-optimierte Struktur von $[(\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1))_2\text{O}_2]^{2+}$ und $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)\text{O}_2]^+$.^[57]

Es sei an dieser Stelle angemerkt, dass auch weitere Konformere mit einem anderen Torsionswinkel zwischen N7a-Cua-Cub-N7b existieren, welche energetisch nur wenig höher liegen (Tab. 6.8). Ist nun der Energieunterschied zwischen den Konformere gering, können mehrere Konformere bei der Addition von Sauerstoff an den Kupfer(I)-Komplex gebildet werden. Das unterstützt die Interpretation der Resonanz-Raman-Spektren, bei welcher schon vermutet wurde, dass die Signale bei 801 cm^{-1} und 811 cm^{-1} durch zwei unterschiedliche Torsionskonformere zustande kommt.

Tabelle 6.8: ΔE der Kraftfeldoptimierung für die Torsionskonformere des $[(\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1))_2\text{O}_2]^{2+}$.^[57]

Torsionswinkel [°] (N7a-Cua-Cub- N7b)	82.5	142.7	81.6	103.2	88.6	111.1	48.1
ΔE [kJ/mol]	856.0	861.0	862.1	863.8	865.5	866.6	872.7

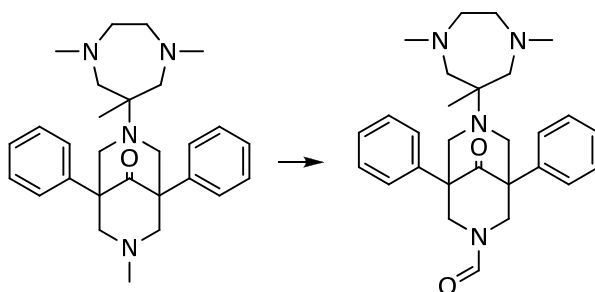
6 Modellierung kupferhaltiger Proteine

Die Koordinationsgeometrie bei beiden Kupferzentren lässt sich erneut als verzerrt trigonal-bipyramidal beschreiben. Der Abstand zwischen Cu_a-Cu_b beläuft sich auf 4.61 Å, zwischen Cu_a/b-O_a/b auf 1.92 Å und bei O-O auf 1.44 Å (Tab. 6.9, Anhang E). Nach der Kraftfeldmethode sind die Bindungen des Cu-O-Kerns im Vergleich zu Durchschnittswerten dieser Klasse um etwa 0.3 Å für Cu-Cu und um 0.1 Å für Cu-O elongiert. Die entsprechend optimierte η¹-Superoxo-Struktur zeigt die gleiche Koordinationsgeometrie, allerdings ist hier die Sauerstoffeinheit für Angriffe von außen durch frei zugänglich, wodurch etwa die Cu^{II}-η¹-Hydroperoxo-Verbindung in Diethylether und MeTHF gebildet werden kann.

Tabelle 6.9: Daten der Kraftfeldoptimierung für L¹-Komplexe.^[57]

Ligand/O ₂ - Koordination	ΔE [kJ/mol]	Cu-Cu [Å]	O-O [Å]	Cu-O [Å]
L ¹ / <i>trans</i> -μ-1,2- Peroxo	856.0	4.61	1.44	1.86
L ¹ / η ¹ -Superoxo	147.7	-	1.43	1.83

Um Festzustellen, ob der Komplex im Rahmen einer Autooxidation sein Ligandgerüst verändert, wurden sowohl von der oxidierten Spezies als auch via Cyclam-Extraktion erhaltenen Liganden ESI-Spektren aufgenommen. Als Hauptkomponente lässt sich bei der Oxidation bei -80°C der intakte Komplex bzw. der Ligand finden. In sehr geringen Mengen ist bei dem -120°C Experiment ein Abbauprodukt zu erkennen (Schema 6.4). Das Abbauprodukt entsteht dadurch, dass die Methylgruppe an N7, ähnlich dem Komplex der Tolman Gruppe, zu einem Aldehyd oxidiert wird.^[194, 195]



Schema 6.4: Oxidativer Abbau von [(Cu^{II}(L¹))₂O₂]²⁺.

6 Modellierung kupferhaltiger Proteine

Der Ligand L^2 zeigt als Kupfer(II)-Komplex im Rahmen der klassischen Koordinationschemie (s. Kapitel 3.4.1) ähnliche Eigenschaften wie $[Cu^{II}(L^1)]^{2+}$, als Kupfer(I)-Komplex jedoch verhält er sich unterschiedlich. Hier war es im Gegensatz zu $[Cu^I(L^1)]^+$ möglich, mit CO als elektronenziehenden Kolliganden, $[Cu^I(L^2)CO]^+$ als Feststoff zu isolieren. Die gemessene IR-Frequenz von CO beträgt 2100 cm^{-1} und liegt im Bereich von anderen CO-komplexierten Kupfer(I)Komplexe, wie etwa $[Cu^I_2(XYL-O^*)(CO)_2]^+$ mit 2070 cm^{-1} .^[68] Für die Oxygenierungsversuche wurde $[Cu^I(L^2)]^+$ *in situ* ohne CO generiert. Die Gestalt der UV-Vis-Spektren nach Reaktion mit Sauerstoff deuten auf eine η^1 -Superoxo $[Cu^{II}(L^2)O_2]^+$ Spezies hin (Abb. 6.15, Schema 6.5).^[178, 186]

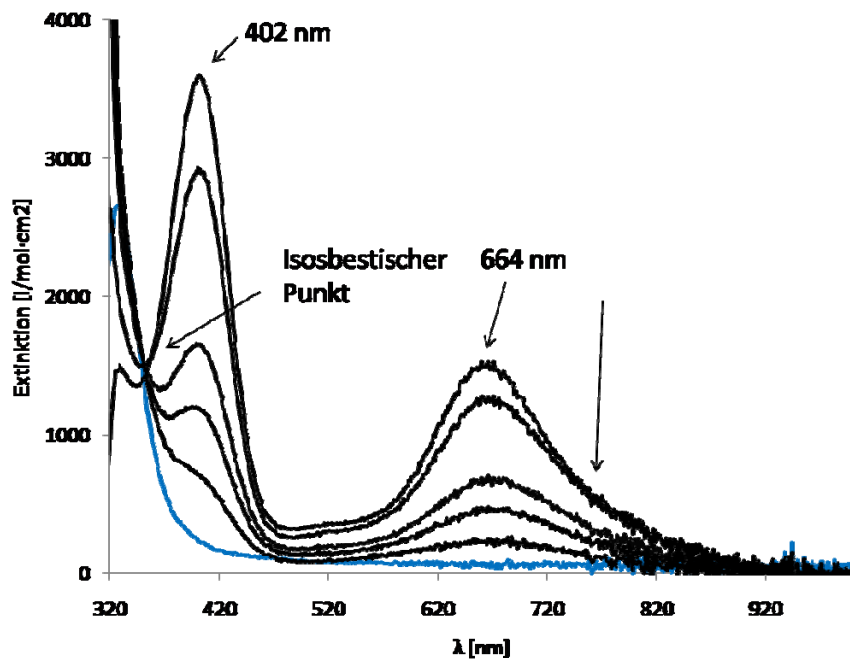
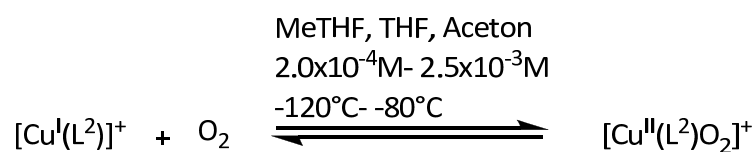


Abbildung 6.15: Reaktion von $[Cu^I(L^2)]^{2+}$ mit O_2 bei -80°C zu rt in Aceton, $c = 5 \cdot 10^{-4}\text{M}$, Verlauf über 10 min mit $T = 80^\circ\text{C}$ zu rt. (Blau: $[Cu^I(L^2)]^+$, schwarz: Oxygenierter Komplex)

Interessanterweise ergeben die UV-Vis-Spektren trotz Variation des Lösungsmittels (Aceton, THF, MeTHF), der Temperatur (-80°C bis -120°C) und der Konzentration (von $c = 2 \cdot 10^{-4}\text{M}$ bis $2.5 \cdot 10^{-3}\text{M}$) immer das gleiche Bild: Zwei Banden bei 664 nm und 402 nm, wobei die Intensität im Verhältnis 2.1-2.4: 1 stehen. Bei Erwärmen auf Raumtemperatur kommt es zum Abbau der Banden. Das Spektrum enthält einen isosbestischen Punkt, dieses deutet wieder auf nur eine Spezies hin.



Schema 6.5: Reaktionsschema für die Oxidation von $[Cu^I(L^2)]^+$.

Die Stabilität des intensiv grünen $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^2)\text{O}_2]^+$ wurde bei -35°C in THF bestimmt, es resultiert eine Halbwertszeit von $t_{1/2} = 30$ Minuten (Anhang D). Die Bindung des Sauerstoffs ist reversibel, bei Aufwärmen auf Raumtemperatur verblasst die grüne Farbe allmählich, um bei Abkühlen auf -80°C wieder an Intensität zuzunehmen. Ein Teil der Verbindung zersetzt sich dabei. Dieses Experiment ließ sich fünfmal wiederholen, bis kaum noch Intensität beim Abkühlen zu erhalten war (Abb. 6.16).^[68] Ähnliches ist für den η^1 -Superoxo-Komplex der Arbeitsgruppe um Itoh bekannt (Schema. 6.6, Tab. 6.3).^[192]

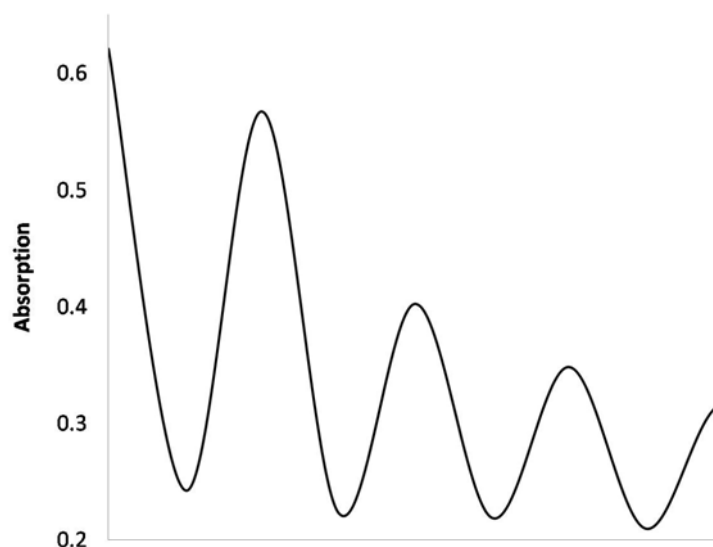
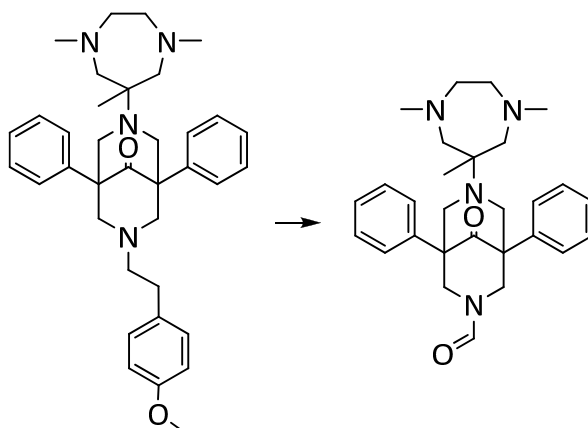


Abbildung 6.16: Experiment zur reversiblen Sauerstoffbindung von $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^2)]^+$. Änderung der Absorption von -80°C zu rt und zurück, $\lambda = 402$ nm.

Der η^1 -Superoxo-Komplex der Arbeitsgruppe um Itoh ist von der Koordinationszahl und Geometrie unterschiedlich, hat aber ebenso wie $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^2)\text{O}_2]^+$ als Substituent eine 2-(4-Methoxyphenyl)ethyl-Gruppe. Allerdings findet bei dem Itoh-Komplex eine Oxidation durch den Sauerstoff mit dem Ligandgerüst statt., welcher die Reaktionen von Dopamin- β -Monooxygenase und α -hydroxylierenden Monooxygenase mimt. Ein derartiges Verhalten konnte für $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^2)\text{O}_2]^+$ nicht festgestellt werden. Bei dem ESI-Spektrum der bei -80°C generierten Sauerstoffkomplexe keine Veränderung des Ligandengerüsts durch die Koordination von Sauerstoff festgestellt werden. Bei der Oxidation bei -120°C fand sich analog zu $[(\text{Cu}(\text{L}^1))_2\text{O}_2]^{2+}$ in geringer Anzahl das gesplattene und zum Aldehyd oxidierte Bispidin L^1 (Schema 6.6), wobei bei $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^2)\text{O}_2]^+$ dafür die Bindung zur 1-Ethyl-4-Methoxybenzen-Gruppe gesplatteten werden muss. Das abgebaute 2-(4-Methoxyphenyl)ethyl-Fragment konnte im ESI-Spektrum nicht gefunden werden.



Schema 6.6: Oxidativer Abbau von $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^2)\text{O}_2]^+$.

Ein Resonanz-Raman-Spektrum konnte mit den momentanen technischen Möglichkeiten bis jetzt noch nicht erhalten werden.

Analog der Aussage, dass es sich bei $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{L}^2)\text{O}_2]^+$ um eine η^1 -Superoxo-Spezies handelt, konnte kein ESR-Signal erhalten werden, da im Perpendikular-Modus gemessen wurde.

Eine interessante Frage ist, woher der Unterschied im Oxidationsverhalten der Komplexe mit den Liganden L^1 und L^2 kommt. Weisen sie doch viele Ähnlichkeiten in bezug auf Koordinationsgeometrie und Donorset auf, ist einer der größten Unterschiede der sterische Anspruch. L^1 ist an N7 nur mit einer Methylgruppe substituiert, für L^2 findet sich hier der sterisch größere 2-(4-Methoxyphenyl)ethylrest, welcher die Ausbildung einer verbrückten *trans*- μ -1,2-Peroxo Verbindung behindert. Berechnungen von $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{L}^2)\text{O}_2]^+$ mit Kraftfeld-Methoden unterstützen diese Annahmen. Die mit *Momec* optimierten Struktur von $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^2)\text{O}_2]^+$ zeigt wie erwartet eine verzerrt trigonal-bipyramidale Geometrie.^[57] Die Gestalt wird sterisch von dem 2-(4-Methoxyphenyl)ethylrest dominiert, welcher in den freien Raum von dem Komplexkern weg weist. Berechnungen zu einem eventuellen *trans*- μ -1,2-Peroxo-Komplex weisen auf eine sehr anspruchsvolle Sterik hin, dies macht sich auch in der Spannungsenergie mit 1083 kJ/mol bemerkbar. Weiterhin ist hier die Bewegung der 2-(4-Methoxyphenyl)ethylreste stark eingeschränkt, was sich entropisch ungünstig auswirkt.

6 Modellierung kupferhaltiger Proteine

Die Abstände zwischen Cua-Cub, Cu-O und O-O liegen im akzeptablen Rahmen (Tab. 6.10, Abb. 6.17, Anhang D).

Tabelle 6.10: Kraftfeldrechnungen zu *trans*- μ -1,2-Peroxo/ η^1 -Superoxo für $[(\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^2))_x\text{O}_2]^+$.

Ligand/O ₂ - Koordination	ΔE [kJ/mol]	Cu-Cu [Å]	O-O [Å]	Cu-O [Å]
L ¹ / <i>trans</i> - μ -1,2- Peroxo	854.0	4.61	1.44	1.86
L ² / <i>trans</i> - μ -1,2- Peroxo	1082.6	4.71	1.45	1.95
L ² / η^1 -Superoxo	154.2	-	1.43	1.83

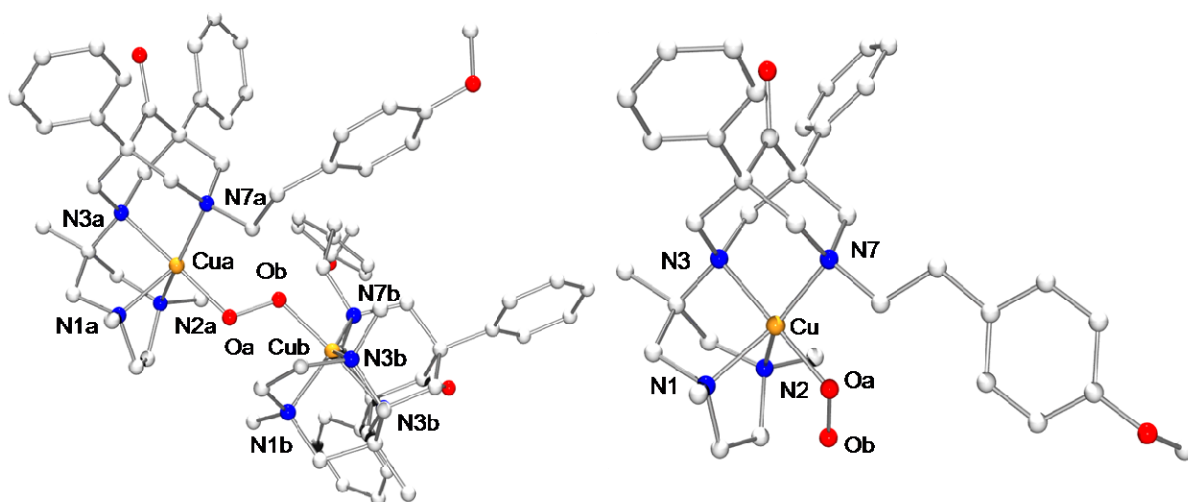


Abbildung 6.17: Kraftfeld-optimierte Struktur von $[(\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^2))_2\text{O}_2]^{2+}$ und $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^2)\text{O}_2]^+$.

Der bis-tetradentate Ligand L⁶ wurde mit Kraftfeldmethoden so entwickelt, dass die Brücke zwischen den beiden Bispidinliganden eine mögliche *trans*- μ -1,2-Peroxo Verbindung unterstützt. Dafür wurden mit unterschiedlichen Brückenarten versehene *trans*- μ -1,2-Peroxo- $[(\text{Cu}_2^{\text{II}}(\text{L}^6))_2\text{O}_2]^{2+}$ mit *Momec* optimiert und deren sterische Spannungen mit der sterischen Spannung von $[(\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1))_2\text{O}_2]^{2+}$ verglichen.^[57] Dabei standen drei Brückenarten zur Diskussion, eine Ethyl-, Propyl- oder *meta*-Xylyl-Brücke. Kraftfeldrechnungen zeigen für die Ethylbrücke die stabilste Form, gefolgt von der *meta*-Xylyl- und Propylverbindung. Bei den Rechnungen ist sogar die sterische Spannung zwischen ethylverbrücktem, *trans*- μ -1,2-Peroxo-Komplex kleiner (27.5 kJ/mol) als bei *trans*- μ -1,2-Peroxo- $[(\text{Cu}_2^{\text{II}}(\text{L}^6))_2\text{O}_2]^{2+}$ (Tab. 6.11). Es sei angemerkt, dass der energetische Vergleich zweier Substanzen mit unterschiedlicher Atomanzahl nicht als Absolutaussage gelten soll, sondern als Trend zu betrachten ist, da zusätzliche Atome auch zusätzliche Spannung und somit Energie in das System mitbringen.^[11, 13, 57]

6 Modellierung kupferhaltiger Proteine

Der *meta*-Xylylverbrückte Ligand wird im Vergleich zu $trans\text{-}\mu\text{-}1,2\text{-Peroxo-}[(\text{Cu}_2^{\text{II}}(\text{L}^6))_2\text{O}_2]^2$ durch die *meta*-Xylyl-Brücke um etwa 4.7 kJ/mol stabilisiert. Für den propylsubstituierten Liganden findet sich im Gegensatz dazu eine Destabilisierung um 185 kJ/mol. Da sowohl ein halbwegs stabiler, als auch reaktiver *trans*- μ -1,2-Peroxo-Komplex gewünscht war^[12], fiel die Wahl auf den *meta*-xylylverbrückte Liganden L^6 , zumal der *meta*-xylylverbrückte Komplex von Karlin et al. sich schon als fähig erwiesen hat, eine Arylhydroxylierung durchzuführen (Tab. 6.3). Der *trans*- μ -1,2-Peroxo-Kupfer(II)Komplex von *meta*-xylylverbrückten L^6 zeigt eine Cu-Cu-Distanz von 4.78 Å, bei Cu-O beträgt der Abstand 1.96 Å, für O-O liegt der Wert bei 1.46 Å. Diese Abstände sind für Cu-Cu und Cu-O um etwa 0.2-0.4 Å länger als im Durchschnitt (Tab. 6.11, Abb. 6.18). Diese Erscheinung findet sich auch bei den ethyl- und propylverbrückten Liganden.

Tabelle 6.11: Kraftfeldrechnungen zur Gestalt der Bispidinbrücke.

Ligand/Brücke	ΔE zu $[(\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1))_2\text{O}_2]^+$ [kJ/mol]	Cu-Cu [Å]	O-O [Å]	Cu-O [Å]
$\text{L}^1/-$	-	4.61	1.44	1.86
L^6/\textit{meta} -Xylyl (η^1 - Superoxo)	-531.71	7.23	-	1.83
L^6/\textit{meta} -Xylyl (<i>trans</i> - μ -1,2- Peroxo)	-4.7	4.78	1.46	1.96
L^6/Ethyl	-27.5	4.45	1.43	1.87
L^6/Propyl	185	4.59	1.44	1.91

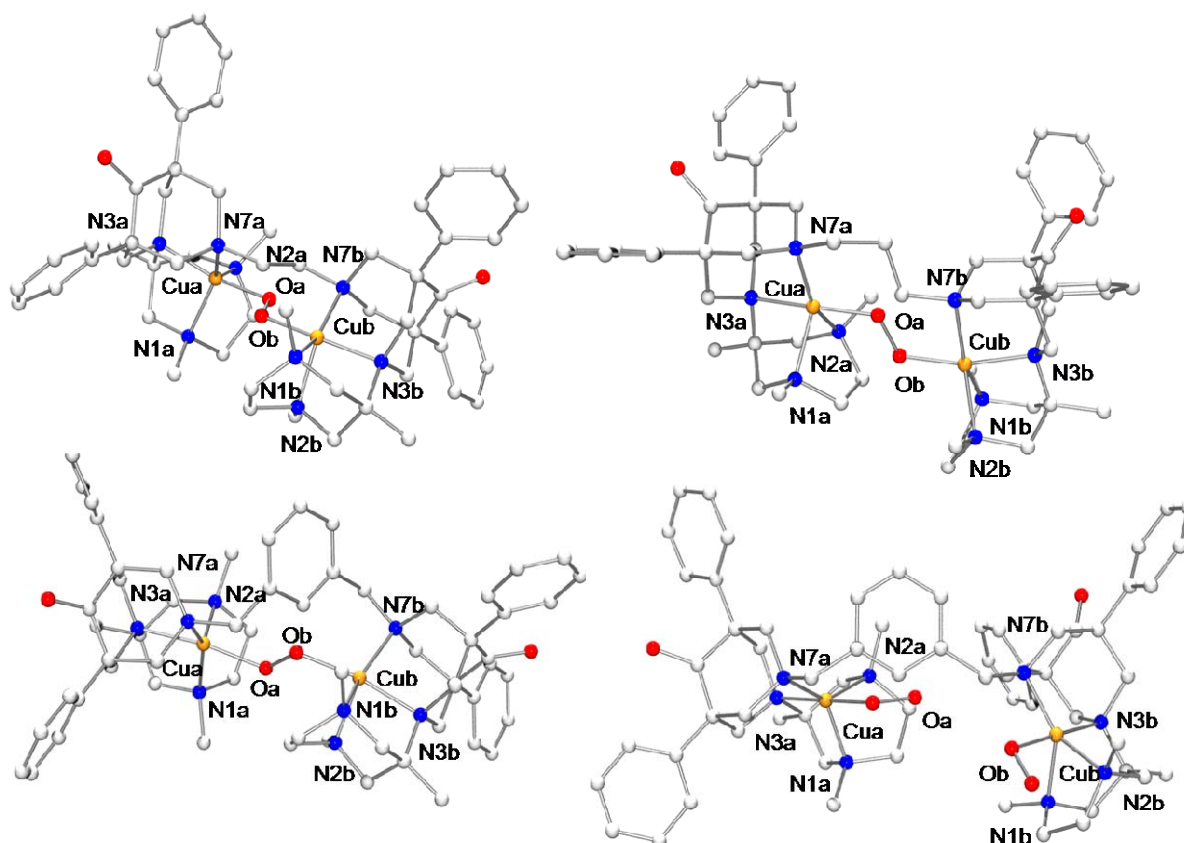


Abbildung 6.18: Kraftfeld-optimierte Strukturen von $[\text{Cu}_2^{\text{II}}(\text{L}^{\text{6/Ethyl}})\text{O}_2]^{2+}$, $[\text{Cu}_2^{\text{II}}(\text{L}^{\text{6/Propyl}})\text{O}_2]^{2+}$, $[\text{Cu}_2^{\text{II}}(\text{L}^{\text{6/meta-Xylyl}})\text{O}_2]^{2+}$, $[\text{Cu}_2^{\text{II}}(\text{L}^{\text{6/meta-Xylyl}})(\text{O}_2)_2]^{2+}$,

Interessanterweise konnte von dem Liganden L^6 ohne elektronenziehenden Koliganden ein Kupfer(I)-Komplex isoliert werden. Jedoch ist auch hier die Stabilität recht gering, auch bei der Lagerung unter absolut inerten Bedingungen kommt es im Laufe von wenigen Tagen zu einer langsamen Grünfärbung des vormals hellgelben Feststoffes.

Das UV-Vis Spektrum für die oxidierte Spezies von $[\text{Cu}_2^{\text{I}}(\text{L}^6)]^{2+}$ zeigt bei -80°C in Aceton ($c = 1.3 \cdot 10^{-3}\text{M}$) zwei Banden bei 334 nm und 406 nm als auch eine schwache Bande von eventuell zersetztem Komplex bei 637 nm (Abb. 6.19). Generell ist die entstandene Verbindung nicht stabil, nach 60 Minuten ist die Bande bei 406 nm fast vollständig abgebaut. Eine Zuordnung der leicht grünen Spezies ist hier schwierig, da die erste Bande zum Teil auch noch von dem ursprünglichen Kupfer(I)-Komplex herrühren kann. Ansonsten würde das Spektrum zu einer side-on Spezies passen, was allerdings aufgrund des sterischen Anspruchs einer zweifachen Koordination von Sauerstoff unwahrscheinlich, aber nicht unmöglich ist. Natürlich könnte es auch zu einer Komposition von zwei Molekülen Komplex kommen, welche über eine Sauerstoffverbindung verknüpft sind und somit dem sterischen Anspruch leicht ausweichen.

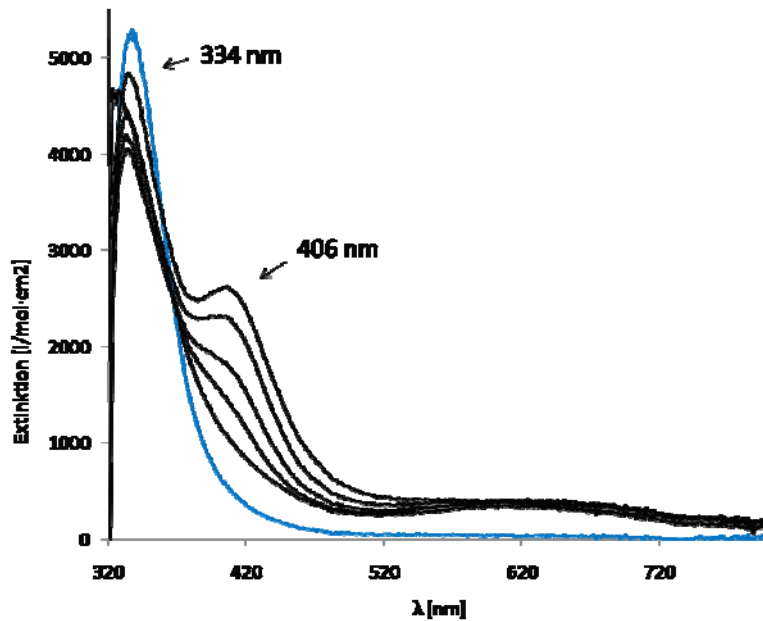


Abbildung 6.19: Reaktion von $[\text{Cu}_2(\text{L}^6)]^{2+}$ mit O_2 bei -80°C in Aceton, $c = 1.3 \cdot 10^{-3}\text{M}$, Verlauf über 60 min. (Blau: $[\text{Cu}_2(\text{L}^6)]^{2+}$, schwarz: Oxygenierter Komplex)

Oder es handelt sich um eine η^1 -Hydroperoxo-Verbindung. Zur Überprüfung dieser These wurde $[\text{Cu}_2(\text{L}^6)]^{2+}$ analog zu $[\text{Cu}(\text{L}^1)]^{2+}$ mit Wasserstoffperoxid versetzt. Es entstand erneut eine violette Verbindung, die mehr oder weniger das gleiche Spektrum wie η^1 -Hydroperoxo- $[\text{Cu}(\text{L}^1)\text{O}_2\text{H}]^+$ zeigt (Abb. 6.20). Allerdings scheint es sich nicht um die gleiche Verbindung zu handeln, wie in Abb. 6.19. Die Lage der Bande unterscheidet sich zu stark, um mit Solvatationseffekte erklärt werden zu können. Bei Aufwärmen auf Raumtemperatur kommt es zu vollständigem Abbau der Banden bei 355 nm, 574 nm und 734 nm.

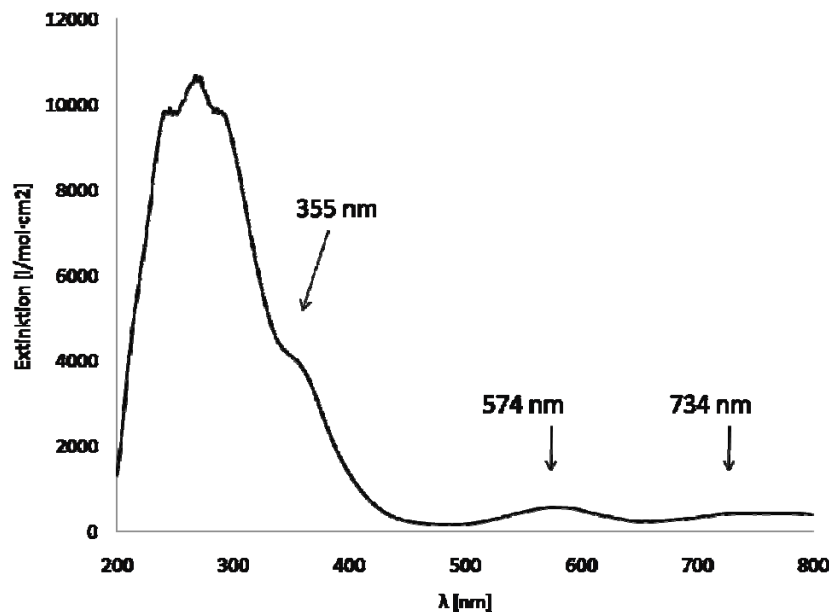


Abbildung 6.20: Reaktion von $[\text{Cu}_2(\text{L}^6)]^{4+}$ mit H_2O_2 bei -80°C in MeOH, $c = 2.7 \cdot 10^{-4}\text{M}$.

6 Modellierung kupferhaltiger Proteine

Eine weitere Erklärung für das Spektrum der Abb. 6.18 wäre eine rasche Reaktion des Liganden mit Sauerstoff im Rahmen einer Zersetzung und einem daraus folgenden Spektrum.

Die Gestalt des UV-Vis-Spektrums bei tiefen Temperaturen ist besser zuzuordnen (Abb. 6.21).

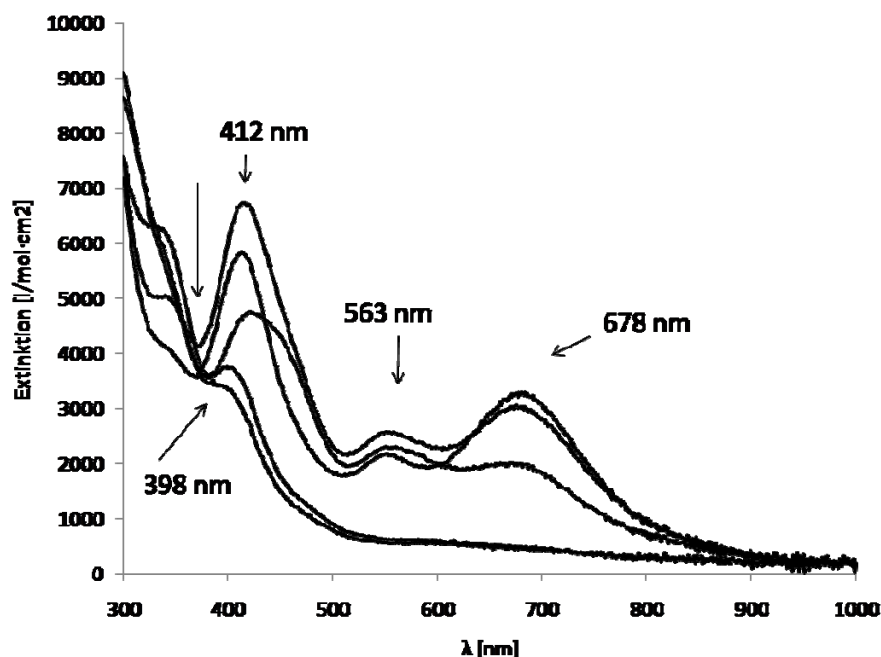


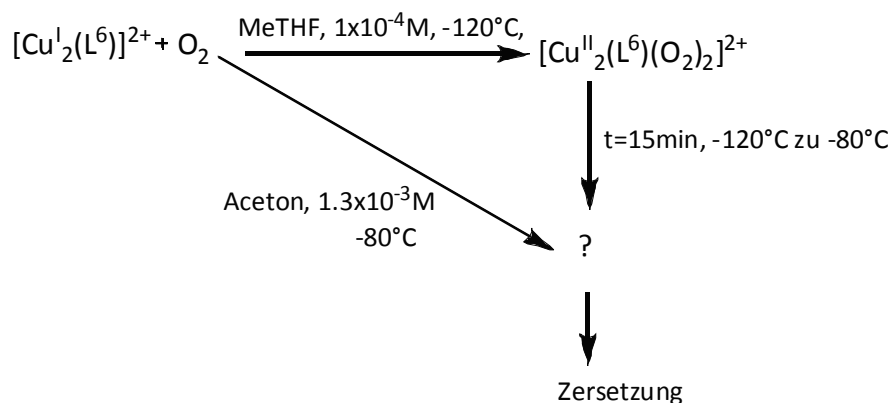
Abbildung 6.21: Reaktion von $[\text{Cu}_2(\text{L}^6)]^{2+}$ mit O_2 bei -120°C zu -80°C in MeTHF, $c = 1 \cdot 10^{-4}\text{M}$, Verlauf über 120 min.

Das intensiv grüne Oxidationsprodukt bei -120°C weist eine große Ähnlichkeit mit der η^1 -Superoxo-Verbindung der Arbeitsgruppe um Itoh auf. Die Verbindung von Itoh zeigt Banden bei 397 nm, 570 nm und 705 nm^[192], der hier vorgestellte Komplex $[\text{Cu}_2(\text{L}^6)(\text{O}_2)_2]^{2+}$ 398 nm, 563 nm und 678 nm und wurde entsprechend als η^1 -Superoxo klassifiziert (Tab. 6.12).

Tabelle 6.12: UV-Vis-Spektren der Oxygenierung der Itoh-Komplexes (Aceton: MeCN, -85°C) und $[\text{Cu}_2(\text{L}^6)]^{2+}$.

Spektrum	Itoh-Komplex	6.19	6.20	6.21
λ [nm]	705 (1.2), 570 (0.9), 397 (4.2)	406 (2.6), 334 (4.8)	734 (0.4), (0.6), 355 (4.0)	574 678 (3.2), 563 (2.5), 412 (6.7), 398 (3.6)
ϵ [l/mM·cm ²]				

Nach 15 Minuten wurde die Temperatur von -120°C auf -80°C erhöht und es konnte eine Umwandlung in die nur bei -80°C hergestellter Verbindung beobachtet werden (Schema 6.7).

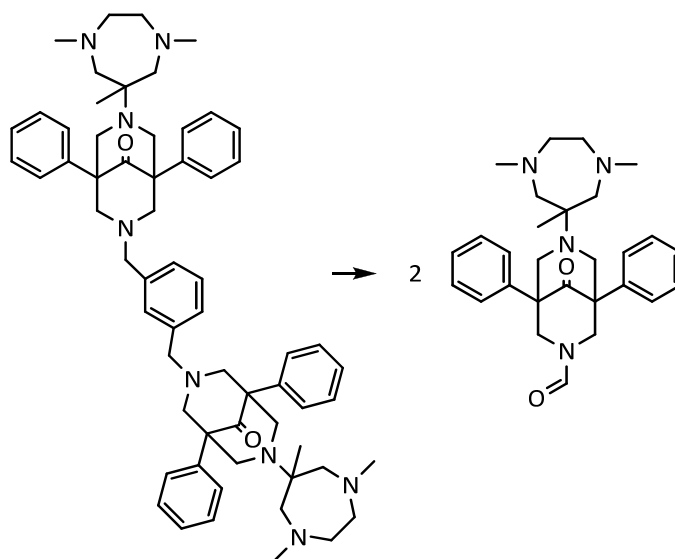


Schema 6.7: Reaktionsschema für die Oxidation von $[\text{Cu}^{\text{I}}_2(\text{L}^6)]^{2+}$.

Somit scheint hier trotz optimierter Struktur statt der end-on peroxo-Verbindung die entsprechende end-on Superoxospezies bei sehr tiefer Temperatur stabiler zu sein. Vermutlich überwiegt aufgrund der Größe des Moleküls der Einfluss der geringeren sterischen Spannung, wenn keine Verbrückung via Sauerstoff gegeben ist. Auch lassen sich an dieser Stelle Solvatationseinflüsse anführen, die eine Bildung einer end-on Superoxospezies eventuell begünstigen.

Im Resonanz-Raman-Spektrum konnten auch an dieser Stelle keine eindeutigen Signale detektiert werden.

Aufnahme von ESI-Spektren des auf Raumtemperatur erwärmten Komplexes sowie der extrahierten Liganden zeigen Zersetzungsprodukte an. Als diesmaliges Hauptfragment findet sich wieder das weiter oben aufgeführte Bispidingrundgerüst, welches durch die oxidative Spaltung der Bindung zur *meta*-Xylyl-Einheit und darauffolgender Oxidation zum Aldehyd zustande kommt (Schema 6.8).



Schema 6.8: Oxidativer Abbau von $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{L}^6)(\text{O}_2)_2]^{2+}$.

Entsprechend ist der Komplex $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{L}^6)(\text{O}_2)_2]^{2+}$ derjenige, der am effizientesten sein Ligandengerüst oxidiert. Die Reaktion geht noch eine Oxidationsstufe weiter als bei Itohs Komplex, vermutlich da das koordinierte Superoxid bei $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{L}^6)(\text{O}_2)_2]^{2+}$ stärker aktiviert ist.

6.4 Zusammenfassung

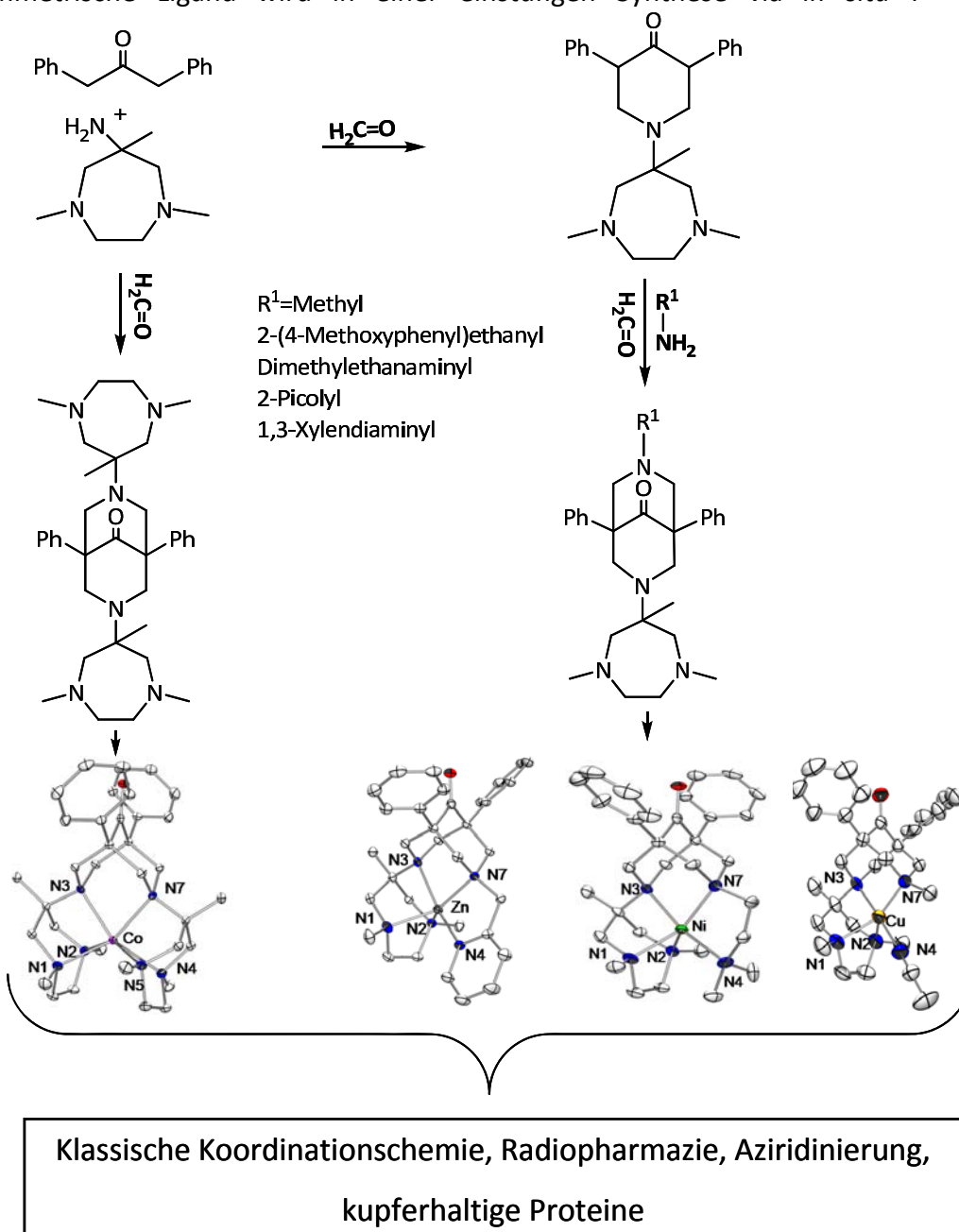
Zeigen schon die Bispidinliganden der 1. Generation faszinierende Eigenschaften als Modellsubstanz für kupferhaltige Proteine, so sind die Liganden der 2. Generation noch vielfältiger. Es finden sich bei drei recht ähnlichen Liganden stark unterschiedliche Oxidationsprodukte. $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{L}^1)]^+$ bildet bei -80°C einen recht stabilen end-on Komplex aus, ist aber in der Lage, je nach Lösungsmittel, Temperatur und Konzentration noch mindestens zwei andere Verbindungen zu generieren. Bei diesen Verbindungen scheint es sich um eine η^1 -Hydroperoxy- und eine η^1 -Superoxy-Verbindung zu handeln. $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{L}^2)]^+$ reagiert mit Sauerstoff unabhängig von weiteren Parametern zu einer einzigen Spezies. Diese ist als einer von wenigen Verbindungen in der Lage, Sauerstoff reversibel zu binden. Weiterhin ist die Verbindung für eine η^1 -Superoxy-Spezies mit $t_{1/2} = 30$ Minuten bei nur -35°C erstaunlich stabil. Die letzte Verbindung, $[\text{Cu}^{\text{I}}_2(\text{L}^6)]^{2+}$ wurde mit Kraftfeldmethoden in Hinblick auf eine eventuell oxidativ aktive *trans*- μ -1,2-Peroxy-Verbindung entwickelt. Im Experiment kommt es zur Bildung einer η^1 -Superoxy-Verbindung, die sich bei Temperaturerhöhung in eine noch nicht eindeutig bestimmte Verbindung umlagert. $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{L}^6)(\text{O}_2)_2]^{2+}$ ist eine reaktive Verbindung, bei welcher sich durch CH-Aktivierung eine Bindung spaltet und zu einem Aldehyd oxidiert wird.

Diese Experimente zeigen, dass mit nur kleinen Änderungen im Ligandensystem möglich ist, eine große Bandbreite an Kupfer-Sauerstoff-Komplexen zu erhalten.

7. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit setzt sich mit neuartigen Bispidinliganden der 2. Generation auseinander. Bispidine an sich sind bicyclische Ligandensystem, welche durch ihre rigide, adamantanähnliche Struktur wenig flexibel sind und einen hohen Grad an Präorganisation aufweisen.^[4]

Die Synthese erfolgt für unsymmetrische Bispidinliganden der 2. Generation über das Piperidon P¹, an welches beliebig ein Substrat geknüpft werden kann (Schema 7.1). Der symmetrische Ligand wird in einer einstufigen Synthese via *in situ* P¹ erhalten.^[1-3]



Schema 7.1: Bispidine der 2. Generation und ihre Anwendungen.

7 Zusammenfassung

Von den tetra- und pentadentaten Liganden können verzerrt trigonal-bipyramidale Übergangsmetallkomplexe mit Co^{II} , Ni^{II} , Cu^{II} und Zn^{II} erhalten werden. Hervorzuheben ist hier die hohe Cu^{II} -Komplexstabilität des vierzähligen Liganden L^1 , die in der Größenordnung von $[\text{Cu}^{\text{II}}[\text{Cyclam}]]^{2+}$ liegt.^[1, 54]

Der hexadentate Ligand L^5 forciert eine verzerrt trigonal-prismatische Struktur mit Co^{II} , Ni^{II} und Cu^{II} , wobei sich auch hier ein sehr stabiler Cu^{II} -Komplex findet. Diese Stabilität wird durch eine vom Liganden erzwungene Jahn-Teller Elongation hervorgerufen.^[1]

Eine weitere Anwendungsmöglichkeit der neuen Bispidinliganden, und hier speziell des Liganden L^1 , ist die Radiopharmazie.^[10, 196] Durch die sehr hohe Cu^{II} -Komplexstabilität von $\log K = 26.4$ kann $^{64}\text{Cu}^{\text{II}}$ für Imaging oder $^{67}\text{Cu}^{\text{II}}$ für die Therapie gebunden werden. Es ist möglich, die Funktionalisierung des Liganden ohne Verlust der Komplexbildungsfähigkeit durchzuführen, so dass ein Biokonjugat/Antikörper gebunden werden kann. Hierbei wird die Carbonylfunktion des Bispidons via Amin an den Spacer Bernsteinsäure gebunden, welcher dann wiederum zu weiteren Reaktionen zur Verfügung steht.

Im Rahmen der kupfervermittelten katalytischen Aziridinierung ist $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)]^{2+}$ einer der effizientesten Katalysatoren überhaupt. Der Mechanismus der Katalyse konnte durch experimentelle und computerchemische Methoden weitgehend geklärt werden. Man findet einen Weg über radikalische Zwischenstufen ohne Veränderung der Oxidationszahl von Cu^{II} . Die Produktfreisetzung ist exotherm, die Aktivierungsenergie niedrig. Weiterhin wird die katalytisch aktive Spezies leicht regeneriert.^[3]

Um kupferhaltige Proteine besser zu verstehen, konnte schon oft mit einfachen Modellsubstanzen ein Gewinn an Wissen erreicht werden. An dieser Stelle wurden die Liganden L^1 , L^2 sowie L^6 als Modellsubstanz für sauerstoffbindende und aktivierende kupferhaltige Proteine eingesetzt. Es fand sich, dass mit den sich doch recht ähnlichen Liganden L^1 , L^2 und L^6 sehr unterschiedliche Oxokomplexe gebildet werden können. Der tetradentate Bispidinligand L^1 favorisiert als Cu^{I} Komplex eine end-on Peroxospezies, ist aber auch je nach Solvens und Temperatur in der Lage, end-on Superoxo- und Hydroperoxokomplex zu generieren. Der Ligand L^2 bildet sehr stabile und selten reversible end-on Cu^{II} -Superoxokomplexe aus. Für den mit Kraftfeldmethoden entwickelten Liganden L^6 findet sich als zweikerniger Cu^{I} Komplex ebenfalls end-on Superoxokomplexe, welche durch Sauerstoffaktivierung eine CH_2 -Oxidation zu einem Aldehyd mit Bindungsspaltung bewirken.^[13]

Abschließend lässt sich sagen, dass mit den Bispidinen 2. Generation ein interessantes Feld an neuartiger Koordinationschemie eröffnet wurde. Verbesserungen im Bereich der Katalyse, der Radiopharmazie, als auch im Verständnis kupferhaltiger Proteine und der klassischen Koordinationschemie generell konnten so erreicht werden.

Ausblick

Für die weitere Zukunft der Bispidinliganden der 2. Generation wäre es sehr interessant, auch die Eigenschaften anderer Übergangsmetallkomplexe dieser Ligandenklasse zu erforschen. Ebenso bietet sich die Synthese einer Vielzahl an weiteren Liganden mit P¹ als Ausgangspunkt an, die in bezug auf Donorset, Dentizität und Koordinationsgeometrie variiert werden können und weitere Einblicke in die klassische Koordinationschemie bieten.

Im Rahmen des Projekts Radiopharmazeutische Anwendung ist sicherlich die Umsetzung von L^{1Succ} mit einem Biokonjugat und dessen Erprobung *in vitro* und *in vivo* ein wichtiger Schritt auf dem Weg zu einem potentiellen Radiodiagnostikum und Therapeutikum. Weiterhin ist die Funktionalisierung der Liganden L³ und L⁵ von Bedeutung, damit auch diese getestet werden können. Um noch stabilere Kupfer(II)-Komplexe zu entwickeln, können mit den hier vorgestellten Methoden der theoretischen Betrachtung der Kupfer(II)-Komplexstabilität weitere Bispidinliganden der 2. Generation entwickelt und synthetisiert werden.

Um den schon effizienten Aziridinerungskatalysator [Cu^{II}(L¹)(NCCH₃)] auch in der asymmetrischen Katalyse zu testen, wäre die Herstellung des Komplexes mit entsprechender Einführung eines chiralen Komplexfragment denkbar, wodurch ein Olefin stereoselektiv aziridiniert werden kann.

Bei den kupferhaltigen Proteinen ist es vorstellbar, mit geeigneten Resonanz-Raman-Messungen und kinetischen Untersuchungen in unterschiedlichen Lösungsmitteln ein besseres Verständnis der Kupfer-Oxokomplexe und ihrer Gleichgewichte zu erhalten. Ebenso bietet sich die weitere Erforschung der Sauerstoffaktivierung durch den Kupfer(I)Komplex des Liganden L⁶ an, wo eventuell mit eingesetzten Substraten eine enzymartige Umsetzung erreicht werden kann.

In der hier vorliegenden Dissertation konnten die ersten Schritte auf dem neuartigen Gebiet der Bispidinliganden der 2. Generation gemacht werden, dennoch ist dieses Ligandensystem längst nicht voll erschlossen und bietet eine Vielzahl an noch ungeahnten Forschungsmöglichkeiten für die Zukunft.

8. Experimenteller Teil

8.1 Materialien und Messungen

Chemikalien wurden von abcr, Aldrich oder Fluka erworben und wenn nicht anderweitig aufgeführt, ohne zusätzlich Aufreinigung eingesetzt.

NMR Spektren wurden bei 200.13 MHz (^1H) und 50.33 MHz (^{13}C) mit einem Bruker AS-200 oder einem Bruker DRX-200 Instrument aufgenommen. Als Referenz dienten die jeweiligen deuterierten Lösungsmittel.

IR Spektren wurden in Form von KBr Presslingen, oder in einer NaCl Flüssigzelle mit einem Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR aufgezeichnet.

Raman Spektren konnten mit einem Jobin YVON Gerät von Horiba mit einem Olympus 3x40 Mikroskop aufgezeichnet werden. Die Temperatur wurde mit einem TS Linkam Einheit gesteuert. Die Wellenlänge des Lasers ist 623 nm.

Massenspektren wurden mit einem JEOL JMS-700 oder einem Finnigan TSQ 700/Bruker ApexQue hybrid 9.4 FT-ICR erhalten.

UV-Vis Spektren wurde an einem Tidas II J&M oder einem Jasco V-570 UV/Vis/NIR-Spectrophotometer mit 1cm Quarz Küvetten gemessen.

ESR Messungen wurden an einem Bruker ELEXSYS-E-500 bei 24K, 40K und 103K durchgeführt; spin Hamiltonian parameters wurden durch Simulation der Spektren mit dem Programm XSophe^[197] erhalten.

Für *elektrochemische Messungen* wurde eine BAS-100B workstation mit einem 3-Elektroden Aufbau (Glassy Carbon Arbeitselektrode, Platin-Hilfselektrode und einer Ag/AgNO₃ Referenzelektrode (0.01M Ag⁺, 0.1M (Bu₄N)(PF₆) in entgastem MeCN), eingesetzt; mit H₂O wurde eine Ag/AgCl Referenzelektrode (0.01 M Ag⁺, 0.1 M (KNO₃) in entgastem deionisiertem H₂O) benutzt; das Redoxpotential des Fc⁺/Fc-Paares war bei +195 mV (H₂O) und 91mV (MeCN) bei einer scan rate von 100 mV/s.

Potentiometrische Titrationsen wurden mit 20 ml Proben durchgeführt (0.1 M KCl für pK_s Werte, 0.2 M NaClO₄ für Komplexstabilitäten, 0.1 mol/l des jeweiligen Metallion, 0.1 mol/l Ligand) in variablen Dioxan-Wasser Mischungen (50 %, 55 %, 60 %)^[49-52] T = 298 K; HCl wurde für den Start-pH der pK_s Titrationsen eingesetzt, HClO₄ entsprechend für die Komplexstabilitäten; 0.1 mol/l KOH (CO₂-frei, Titerbestimmung mit Kaliumhydrogenphthalat); alle Lösungen wurden unter Argon gehalten. Die Messungen wurden mit einer Kombination aus 6.0202.100 Elektrode (Metrohm), und 665 Dosimat automatic burette (Metrohm) ausgeführt. Daten wurden mit dem Programm Hyperquad

8 Experimenteller Teil

ermittelt.^[48] Jede Titration wurde mindestens zweimal wiederholt. Cyclam wurde als Konkurrenzligand bei den Kupfer(II)-Komplexstabilitäten eingesetzt.

Magentische Messungen wurden mit einer Magentischen Waage (Alfa-MAGNETIC SUSCEPTIBILITY BALANCE, Standard Hg[Co(SCN)₄]) oder mit SQUID Messungen (MPMS XL 5, Quantum-Design, RSO-mode) ermittelt.

Elementaranalysen wurden von den Analytischen Laboratorien der Chemischen Institute der Universität Heidelberg auf einem Vario EL (Elementar) Instrument erhalten.

Kristallstrukturanalysen: Für die Röntgenstrukturanalyse des Komplexes [Cu(L⁶)](BF₄)₂(H₂O) wurden geeignete Kristalle unter perfluoriertem Polyetheröl auf die Spitze eines Glasfadens montiert und sofort auf dem Goniometerkopf gekühlt. Die Datensammlung erfolgte mit Mo(K α)-Strahlung ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), Graphit-Monochromator) auf einem STOE IPDS I Diffraktometer. Die Strukturen wurden mit der PC Version des Programmpakets Bruker AXS SHELXTL 5.1 gelöst und verfeinert. Alle Nichtwasserstoffatome wurden anisotrop verfeinert, alle Wasserstoffatome wurden als "riding model" mit festen U-Werten in die Verfeinerung einbezogen. Die Analyse wurde von P. Butzug, T. Zessing und Prof. Dr. G. Linti durchgeführt.

Die Röntgenstrukturen der aller anderen Kristalle wurden an einem Flächenzähler AXS Smart von Bruker aufgenommen. Bestrahlt wurde mit M α K α -Strahlung. Absorptionskorrekturen wurden mit SADABS erstellt, die Messung und Auswertung der Strukturen realisierte Herr Prof. Wadepohl mit SHELXTL 5.10.

Computerchemische Methoden: Alle berechneten Strukturen wurden mit Gaussain^[198] in der Gasphase optimiert. Angewandt wurde die DFT Methode B3LYP^[199-201] mit dem Basissatz 6-31 G (d).^[202-210] Für alle optimierten Strukturen erfolgt die Bestätigung des Minimums via Frequenzrechnungen. Die Berechnungen über die Kraftfeldmethode wurden mit dem Programm Momec^[57, 211, 212] durchgeführt.

8.1 Synthesen

Warnung: Auch wenn es im Rahmen dieser Arbeit zu keinen Problemen mit Perchloraten kam, sollten sie doch immer mit angebrachter Vorsicht gehandhabt werden. Erwärmen, vor allem im trockenen Zustand, sollte tunlichst vermieden werden.

1-(1,4,6-Trimethyl-1,4-diazacycloheptan-6-yl)-3,5-diphenylpiperidin-4-on (P¹). 1, 4, 6-Trimethyl-6-amino-1, 4-diazacycloheptan (6.0 g, 38.1 mmol) wurde in DME (20 ml) gelöst. Bei 0°C wurden HOAc (7.5 ml) und Formalin (6.4 g, 79.1 mmol) zugefügt, anschließend 1,3-Diphenylpropan-3-on (8.0 g, 38.1 mmol) bei rt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 90°C für 6 h gerührt. Nach Abkühlen auf rt wurden alle Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das resultierende rote Öl wurde in Diethylether suspendiert (500 ml). Zur Ausfällung des

Piperidon-Perchlorat wurde 70% HClO₄ langsam und unter starkem Rühren zur der etherischen Lösung hinzugegeben. Der Niederschlag wurde mit einer 1:1 EtOH:H₂O gewaschen und dann aus MeCN mit Hilfe von Diethyletherdiffusion als Monoperchlorat auskristallisiert. Um das freie Piperidon zu erhalten, wurde das vorsichtig gemörserte Perchloratsalz in Diethylether suspendiert und diese Mischung mit 2 M KOH Lösung gerührt. Die organische Phase wurde nach etwa 15 min abgetrennt und mit Na₂SO₄ getrocknet. Der Deprotonierungsprozess wurde mehrfach wiederholt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, Ausbeute von P¹ (6.2 g, 12.5 mmol, 33 %). ¹H-NMR (CD₃CN, 200.13 MHz, Perchlorat): δ = 1.0 (s, 3H; CH₃); 2.6 (m, 6H; CH₃); 2.8 - 3.4 (m, 12H; CH₂); 4.2 (dd, ²J(H, H) = 12 Hz, ³J(H, H) = 6 Hz, 2H; CH); 7.2 - 7.4 ppm (m, 10H; CH_{Ph}). ¹³C-NMR (CD₃CN, 50.27 MHz, Perchlorat): δ = 15.1 (1C; CH₃); 45.9 (2C; CH₃); 52.9 (2C; CH-CH₂); 54.7 (2C; N-CH₂), 56.0 (2C; CH); 58.1 (1C; C); 62.8 (2C; C-CH₂); 126.9 (4C; CH_{Ph/p}); 128.0 (4C; CH_{Ph/o}); 129.1 (2C; CH_{Ph/m}); 136.5 (2C; C_{Ph}); 205.7 ppm (1C; CO). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3419 (b), 3087 (m), 3059 (m), 3027 (m), 2967 (s), 2963 (s), 2843 (s), 2801 (s), 1717 (s), 1599 (m), 1496(m), 1452 (s), 1376 (m), 760 (w), 748 (w) cm⁻¹. FAB⁺MS (Nibeol) m/z (%): 392.3 (100) [P¹H]⁺. Elementaranalyse calcd (%) als Monoperchlorat: C: 61.03, H: 6.97, N: 8.54, Cl: 7.21; found: C: 60.08, H: 6.93, N: 8.55, Cl: 6.99.

1,5-Diphenyl-3-methyl-7-(1,4,6-trimethyl-1,4-diazacycloheptan-6-yl)-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan-9-non (L¹). 41% wässrige Methylamin Lösung (230 mg, 3.0 mmol), Formalin (536 mg, 6.6 mmol) und 0.7 ml Eisessig wurden bei 0°C in MeOH (6 ml) zusammengegeben. Nach Zugabe von P¹ (1.173 g, 3.0 mmol) wurde das Eisbad entfernt. Die Reaktionslösung wurde für 8 h bei 65°C gerührt. Nach Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum wurde das resultierende orangefarbene Öl in Diethylether suspendiert. 2 M wässrige KOH wurde zugegeben und die beiden Phasen wurden so lange gemischt, bis fast alle Feststoffe gelöst waren. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde noch zweimal nach oben beschriebener Methode extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden kurz mit Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, dabei entstand ein weißer, schaumiger Feststoff (1.161 g, 2.6 mol, 87 %) welcher ohne weitere Aufreinigung für weitere Synthesen umgesetzt wurde. Analytische Daten sowie potentiometrische Titration wurden mit der aus MeOH kristallisierten Substanz durchgeführt. ¹H-NMR (CDCl₃, 200.13 MHz): δ = 1.1 (s, 3H; CH₃); 2.2 (m, 6H; N-CH₃); 2.2 (d, ²J(H, H) = 13.4 Hz, 2H; CH_{2ax}-C-CH₃); 2.4 (m, 3H; N-CH₃); 2.5 (m, 4H; CH₂-CH₂); 2.8 (d, ²J(H, H) = 13.4 Hz, 2H; CH_{2äq}-C-CH₃); 3.0 (d, ²J(H, H) = 10.6 Hz, 2H; CH_{2ax}-N-CH₃); 3.25 (d, ²J(H, H) = 11.0 Hz, 2H; N-CH_{2ax}-C); 3.4 (d, ²J(H, H) = 10.6 Hz, 2H; CH_{2äq}-N-CH₃); 3.8 (d, ²J(H, H) = 11.0 Hz, 2H; N-CH_{2äq}-C); 7.2 ppm (m, 10H, CH_{Ph}). ¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ = 18.9 (1C; C-CH₃); 46.0 (1C; N-CH₃); 49.2 (2C; N-CH₃); 55.8 (1C; C-CH₃); 59.2 (2C; C-C_{Ph}); 60.0 (2C; CH₂-C-CH₃); 62.6 (2C; CH₂-CH₂), 66.7 (2C; CH₂-N-CH₃); 67.3 (2C; N-CH₂-C); 126.8 (2C; CH_{Ph/p}); 127.3 (4C; CH_{Ph/m}); 128.2 (4C; C_{Ph/o}); 143.5 (2C; C_{Ph}); 212.1 ppm (1C; CO). IR (KB) 3022, 2937, 2802, 1733, 1599, 1575, 1495, 1456, 1320, 761,

8 Experimenteller Teil

693. FAB⁺MS (Nibeol): *m/z* (%): 447.4 (100) [L¹H]⁺. *Elementaranalyse* calcd (%): C: 75.30, H: 8.58, N: 12.54; found: C: 75.00; H: 8.53, N: 12.52.

3-Methyl-1,5-diphenyl-7-(1,4,6-trimethyl-1,4-diazepan-6-yl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-oxim (L^{10xim})

0.89 mmol L¹ wurde in 6 ml Pyridin und 6 ml Ethanol gelöst. Dann wurde 3.16 mmol NH₂OH-HCl hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde für 48 h bei 80°C gerührt. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt. Anschließend wurde der ölige Rückstand in DCM/ wässriger KOH gelöst. Die wässrige Phase wurde noch zweimal mit je 50 ml DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt. Es entstand ein weißer, schaumartiger Feststoff, der aus heißem MeOH kristallisiert wurde. Man erhält sowohl die *cis*- als auch die *trans*-Verbindung, die hier nicht weiter getrennt wurden. (0.65 mmol, 73 %). ¹H-NMR (CDCl₃, 600.13 MHz): δ = 1.11 (s, 3H; CH₃); 2.18-2.22 (m, 6H; CH₃); 2.23 (d, ²J(H,H)= 13.2 Hz, 2H; CH_{2ax}-C-CH₃); 2.41 (m, 3H; N-CH₃); 2.40-2.46 (m, 4H; CH₂-CH₂); 2.77 (d, ²J(H,H)= 13.2 Hz, 2H; CH_{2äq}-C-CH₃); 2.82 (d, ²J(H,H)= 9.6 Hz, 2H; CH_{2axcis/trans}-N-CH₃); 2.86 (d, ²J(H,H)= 10.2 Hz, 2H; CH_{2axcis/trans}-N-CH₃); 3.07 (d, ²J(H,H)= 10.2 Hz, 2H; CH_{2äqcis/trans}-N-CH₃); 3.11 (d, ²J(H,H)= 9.6 Hz, 2H; CH_{2äqcis/trans}-N-CH₃); 3.21 (d, ²J(H,H)= 11.0 Hz, 2H; N-CH_{2axcis/trans}-C); 3.23 (d, ²J(H,H)= 11.0 Hz, 2H; N-CH_{2axcis/trans}-C); 3.31 (d, ²J(H,H)= 11.0 Hz, 2H; N-CH_{2äqcis/trans}-C); 3.36 (d, ²J(H,H)= 11.0 Hz, 2H; N-CH_{2äqcis/trans}-C); 7.24 (m, 10H, CH_{Ph}). ¹³C-NMR (CDCl₃, 150.90 MHz): δ = 24.80 (1C; CH₃); 45.54 (1C; N-CH₃); 48.88 (2C, N-CH₃); 54.46 (1C; C-CH₃); 59.25 (2C, CH₂-C-CH₃); 59.92 (2C, C-C_{Ph}); 59.95 (2C, CH₂-N-CH_{3äqcis/trans}); 62.05 (2C; CH₂-CH₂); 65.26 (2C, CH₂-N-CH_{3axcis/trans}); 66.28 (2C; N-CH_{2axcis/trans}); 67.34 (2C, N-CH_{2äqcis/trans}); 125.86 (2C; CH_{Ph/p/cis/trans}); 126.03 (2C; CH_{Ph/p/cis/trans}); 126.40 (4C; CH_{Ph/o/cis/trans}); 126.47 (4C; CH_{Ph/o/cis/trans}); 127.62 (2C; CH_{Ph/m/cis/trans}); 1287.62 (2C; CH_{Ph/m/cis/trans}); 143.46 (2C; C_{Phcis/trans}); 143.52 (2C; C_{Phcis/trans}); 159.61 ppm (1C; C=N_{cis/trans}); 162.05 ppm (1C; C=N_{cis/trans}). IR (KBr) 3164; 3055; 2970; 2840; 2801; 1600; 1495; 1463; 1446, 1291; 1087; 969; 765; 716; 697. FAB⁺MS (Nibeol) *m/z* (%): 462.2 (100) [L¹Oxim]⁺. *Elementaranalyse* (L^{10xim}·0.5CH₃OH) calcd (%) C: 71.66, H: 8.65, N: 14.66; found: C: 71.50, H: 8.38, N: 14.36.

3-Methyl-1,5-diphenyl-7-(1,4,6-trimethyl-1,4-diazepan-6-yl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-amin [L^{1Amin}]

0.65 mmol L^{10xim} wurden in 10 ml absolutem THF vorgelegt. Anschließend wurde unter Schutzgasatmosphäre langsam 1 ml einer 3.5 M Lösung RedAl in Toluol zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 5 h bei 65° C gerührt. Dann wurde die auf rt abgekühlte Lösung langsam mit 20 % wässriger KOH versetzt. Nach 10 min Rühren wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase nochmals mit 20 ml THF extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet. Man erhält 0.58 mmol (90 %) des racemischen Gemischs als gelertartige Substanz, welche ohne weitere

8 Experimenteller Teil

Aufreinigung umgesetzt wurde. IR (KBr) 3378; 3055; 2932; 2800; ; 1600; 1497; 1461; 1447; 1287; 1091; 760; 698. FAB⁺MS (Nibeol): *m/z* (%): 446.2 (100) [L^{1Amin}-H]⁺.

4-(3-Methyl-1,5-diphenyl-7-(1,4,6-trimethyl-1,4-diazepan-6-yl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ylamino)-4-oxobutanoinsäure [L^{1Succ}]

0.09 mmol L^{1Amin} wurden in 4 ml Pyridin (abs.) 2 mmol mit Succinylanhydrid versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 48 h bei 70°C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in MeCN aufgenommen und von unlöslichen Bestandteilen abgetrennt. Das Lösungsmittel wurde wiederum im Vakuum entfernt, und der entstandene braune Feststoff aus Methanol mit Diethylether gefällt. Ausbeute 0.046 mmol, 51%. IR (KB) 3427; 2924; 1715; 1635; 1384; 1173; 1021; 762; 700. FAB⁺MS (Nibeol): *m/z* (%): 549.4 (100) [L^{1Succ}-H]⁺.

3-(4-Methoxyphenethyl)-1,5-diphenyl-7-(1,4,6-trimethyl-1,4-diazepan-6-yl)-3,7-

diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on (L²). 1.53 mmol 4-Methoxyphenylethanamin , 2.10 mmol Formalin und 0.35 ml Eisessig wurden bei 0°C in 4 ml MeOH zusammen gegeben. Das Eisbad wurde entfernt und 1.53 mmol 1-(1,4,6-Trimethyl-1,4-diazacycloheptan-6-yl)-3,5-diphenylpiperidin-4-on in 2 ml MeOH hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde für 8 h bei 65°C gerührt. Nach Entfernen der Lösungsmittel wurde das orangefarbene Öl in DCM aufgenommen und mit 5 x 50 ml 0.1 M HCl extrahiert. Anschließend wurde die wässrige Phase mit KOH stark basisch gemacht und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde kurz mit Na₂SO₄ getrocknet. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt. Es entstand ein weißer, schaumartiger Feststoff in 1.00 mmol (67 %) Ausbeute. ¹H-NMR (CDCl₃, 200.13 MHz) δ = 1.12 (s, 3H, CH₃); 2.21 (s, 6H, N-CH₃); 2.23 (d, ²J(H, H) = 13.8 Hz, 2H, CH_{2ax}-C-CH₃); 2.45 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.75 (d, ²J(H, H) = 13.8 Hz, 2H, CH_{2äq}-C-CH₃); 2.78 (m, 4H, N-CH₂-CH₂-PhOMe); 3.07 (d, ²J(H, H) = 10.6 Hz, 2H, CH_{2ax}-N-CH₂-CH₂); 3.25 (d, ²J = 11.0 Hz, 2H, N-CH_{2ax}-C); 3.51 (d, ²J = 10.6 Hz, 2H, CH_{2äq}-N-CH₂-CH₂); 3.72 (d, ²J(H, H) = 11.0 Hz, 2H, N-CH_{2äq}-C); 3.75 (s, 3H, O-CH₃); 7.14 (d, ³J(H, H) = 8.8 Hz, 4H, CH_{ar}-C-O-CH₃); 7.26 (m, 12H, CH_{Ph}) ¹³C-NMR (CDCl₃, 50.27 MHz): 25.10 (1C, C-CH₃); 32.95 (1C, CH₂-PhOMe); 48.80 (2C, N-CH₃); 54.60 (1C, C-CH₃); 55.23 (1C, O-CH₃); 58.67 (1C, CH₂-CH₂-PhOMe); 59.41 (2C, CH₂-CH₂), 60.12 (2C, C-C_{Ph}); 62.11 (2C, N-CH₂-C); 64.60 (2C, CH₂-C-CH₃); 66.16 (2C, CH₂-N-CH₂-CH₂PhOMe); 113.80 (1C, C_{MeO/o}); 126.43 (2C, C_{Ph/p}); 126.85 (4C, C_{Ph/m}); 127.83 (4C, C_{Ph/o}); 129.53 (2C, C_{MeO/o}); 132.20 (1C, CH₂-C_{MeO}); 143.62 (1C, O-C_{MeO}); 157.92 (2C, C_{Ph}); 211.70 (1C, CO). IR (KBr) 3026; 2935; 2802; 1731; 1611; 1512; 1462; 1447; 1246; 758; 715, 698. ESI MS (MeOH) *m/z*: 599.21 [L²H(CH₃OH)]⁺, 567.21 [L²H]⁺. Elementaranalyse (L²x0.5H₂O) calc.: C: 75.10, H: 8.23, N: 9.73 found: C: 75.18, H: 8.34, N: 9.50.

3-((Dimethylamino)methyl)-1,5-diphenyl-7-(1,4,6-trimethyl-1,4-diazepan-6-yl)-3,7-

diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on (L³). 2.5 mmol N¹, N¹-Dimethylethan-1,2-diamin, 5.1 mmol Paraformaldehyd und 3 ml Eisessig wurden bei 0°C zu 5 ml EtOH (abs) unter Ar gegeben.

2.5 mmol von 1-(1,4,6-Trimethyl-1,4-diazacycloheptan-6-yl)-3,5-diphenylpiperidin-4-on in 4 ml EtOH(abs) wurden hinzugefügt, dann das Eisbad entfernt. Die Reaktionslösung wurde für 30 h bei 70°C gerührt. Nach Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum wurde das resultierende orangefarbene Öl in Diethylether suspendiert. 2 M wässrige KOH wurde zugegeben und die beiden Phasen wurden so lange gemischt, bis fast alle Feststoffe gelöst waren. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde noch zweimal nach oben beschriebener Methode extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden kurz mit Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, dabei entstand ein weißer, schaumiger Feststoff (1.8 mmol, 72 %) welcher ohne weitere Aufreinigung für weitere Synthesen umgesetzt wurde. Für analytische Daten sowie potentiometrische Titrations wurde der Feststoff chromatographiert (Silica, Dioxan 8.4/ Net₃ 1.2/ CH₃OH 0.4.)
¹H-NMR (CDCl₃, 200.13 MHz): δ = 1.13 (s, 3H, CH₃); 2.22 (s, 6H, N-(CH₃)₂), 2.24 (m, 6H, N-CH₃); 2.24 (d, ²J(H, H) = 13.4 Hz, 2H, CH_{2ax}-C-CH₃); 2.46 (m, 6H, CH₂-CH₂; CH₂-N(CH₃)₂); 2.65 (m, 2H, CH₂-CH₂-N(CH₃)₂); 2.78 (d, ²J(H, H) = 13.4 Hz, 2H, CH_{2äq}-C-CH₃); 3.07 (d, ²J(H, H) = 10.6 Hz, 2H, CH_{2ax}-N-(CH₂-CH₂-N-(CH₃)₂)); 3.26 (d, ²J(H, H) = 11.2 Hz, 2H, N-CH_{2ax}-C); 3.48 (d, ²J(H, H) = 10.6 Hz, 2H, CH_{2äq}-N-(CH₂-CH₂-N-(CH₃)₂)); 3.77 (d, ²J(H, H) = 11.2 Hz, 2H, N-CH_{2äq}-C); 7.24 (m, 10H, CH_{Ph}). ¹³C-NMR (CDCl₃, 50.33 MHz): 25.13 (1C, CH₃); 47.53 (2C, N-(CH₃)₂); 48.08 (2C, CH₃); 53.57 (1C, CH₂-CH₂-N(CH₃)₂); 54.98 (1C, C-CH₃); 55.13 (1C, CH₂-N(CH₃)₂); 58.97 (2C, CH₂-C-CH₃); 60.02 (2C, C-Ph), 62.13 (2C, CH₂-CH₂); 64.92 (2C, N-CH₂-C); 65.93 (2C, CH₂-(N-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂)); 126.67 (2C, CH_{Ph/p}); 127.12 (4C, CH_{Ph/o}); 127.58 (4C, CH_{Ph/m}); 143.00 (2C, C_{Ph}); 148.73. IR (KBr): 3409; 3051; 2937; 2803; 1717; 1599; 1458; 1367; 713; 696. MALDI-TOF MS (Nibeol) m/z 504.6 [L³H]⁺. Elementaranalyse calcd.: C: 73.92, H: 9.00, N: 13.90 found: C: 73.94, H: 8.88, N: 12.87.

1,5-Diphenyl-3-(2-picolylamin)-7-(1,4,6-trimethyl-1,4-diazacycloheptan-6-yl)-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan-9-non (L⁴). 1.3 mmol von 2-Picolylamin, 2.8 mmol Formalin und 0.3 ml Eisessig wurden bei 0°C zu 6 ml MeOH gegeben. Das Eisbad wurde entfernt und 1.3 mmol 1-(1,4,6-Trimethyl-1,4-diazacycloheptan-6-yl)-3,5-diphenylpiperidin-4-on in 4 ml MeOH wurden zu der Reaktionslösung hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde für 5 h bei 65°C gerührt. Nach Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum wurde das resultierende orangefarbene Öl in Diethylether suspendiert. 2 M wässrige KOH wurde zugegeben und die beiden Phasen wurden so lange gemischt, bis fast alle Feststoffe gelöst waren. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde noch zweimal nach oben beschriebener Methode extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden kurz mit Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, dabei entstand ein weißer, schaumiger Feststoff (1.1 mmol, 87 %) welcher ohne weitere Aufreinigung für Synthesen umgesetzt wurde. ¹H-NMR (CDCl₃, 200.13 MHz): δ = 1.19 (s, 3H, CH₃); 2.29 (m, 6H, N-CH₃); 2,31 (d, ²J(H, H) = 13.4 Hz, 2H, CH_{2ax}-C-CH₃); 2.48 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.85 (d, ²J(H, H) = 13.4 Hz, 2H, CH_{2äq}-C-CH₃); 3.20 (d, ²J(H, H) = 10.8 Hz, 2H, CH_{2ax}-N-CH₂-py); 3.28 (d,

$^2\text{J}(\text{H}, \text{H}) = 11.0 \text{ Hz}$, 2H, N- $\text{CH}_{2\text{ax}}\text{-C}$); 3.61 (d, $^2\text{J}(\text{H}, \text{H}) = 10.8 \text{ Hz}$, 2H, $\text{CH}_{2\text{äq}}\text{-N-CH}_2\text{-py}$); 3.80 (d, $^2\text{J}(\text{H}, \text{H}) = 11.0 \text{ Hz}$, 2H, N- $\text{CH}_{2\text{äq}}\text{-C}$); 3.89 (1H, $\text{CH}_2\text{-py}$); 3.92 (1H, $\text{CH}_2\text{-py}$); 7.26 (m, 10H, CH_{Ph}); 7.67 (m, 3H, $\text{CH}_{3,4,5\text{-py}}$); 8.55 (m, 1H, $\text{CH}_{6\text{-py}}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50.33 MHz): 25.90 (1C, CH_3); 48.54 (2C, CH_3); 54.39 (1C, C-CH_3); 58.87 (2C, $\text{CH}_2\text{-C-CH}_3$); 59.85 (2C, C-C_{Ph}), 61.79 (2C, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 63.36 (1C, $\text{CH}_2\text{-py}$); 64.92 (2C, N- $\text{CH}_2\text{-C}$); 65.83 (2C, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2\text{-py}$); 122.15 (1C, $\text{C}_{\text{py/p}}$); 123.01 (1C, $\text{C}_{\text{py/o}}$); 126.47 (2C, $\text{CH}_{\text{Ph/p}}$); 126.59 (4C, $\text{CH}_{\text{Ph/o}}$); 127.51 (4C, $\text{CH}_{\text{Ph/m}}$); 136.30 (1C, $\text{CH-CH}_{\text{py/m}}$); 142.96 (2C, C_{Ph}); 148.73 (1C, N- $\text{CH}_{\text{py/o}}$); 167.77 (1C, C_{py}). IR (KBr): 3409; 3058; 2938; 2807; 1720; 1589; 1570; 1497; 1474; 1446; 1433; 1360; 759; 698. MALDI-TOF MS (Nibeol) m/z 524.7 [L^4H] $^+$.

1,5-Diphenyl-3,7-(di[1,4,6-trimethyl-1,4-diazacycloheptan-6-yl])-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan-9-on (L^5). 10.2 mmol von 1,4,6-Trimethyl-6-amino-1,4-diazacycloheptan, 20.5 mmol Formalin und 1.6 ml Eisessig wurden bei 0°C zu 15 ml THF gegeben. Das Eisbad wurde entfernt und 5.0 mmol 1,3-Diphenylpropan-2-on in 5 ml THF wurden hinzugefügt. Die Reaktionslösung rührte 29 h bei 65°C und für weitere 24 h bei rt. Nach Entfernen der Lösungsmittel wurde das orangefarbene Öl in DCM aufgenommen und mit 5 x 200 ml 0.1 M HCl extrahiert. Anschließend wurde die wässrige Phase mit KOH stark basisch gemacht und mit Diethylether extrahiert. Die organische Diethyletherphase wurde kurz mit Na_2SO_4 getrocknet. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt. Es entstand ein gelblicher, schaumartiger Feststoff in 3.1 mmol (61 %) Ausbeute. Kristalle wurden mit einem Trockenrohr (Blaugel) versetzten Kolben aus MeOH erhalten. Analytische Daten sowie potentiometrische Titration wurden mit der aus MeOH kristallisierten Substanz durchgeführt. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200.13 MHz): $\delta = 1.15$ (s, 6H, CH_3); 2.20-2.25 (m, 16H, N- CH_3 , $\text{CH}_{2\text{ax}}\text{-C-CH}_3$); 2.35-2.57 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 2.85 (d, $^2\text{J}(\text{H}, \text{H}) = 13.4 \text{ Hz}$, 2H, $\text{CH}_{2\text{äq}}\text{-C-CH}_3$); 3.24 (d, $^2\text{J}(\text{H}, \text{H}) = 11.0 \text{ Hz}$, 4H, N- $\text{CH}_{2\text{ax}}\text{-C}$); 3.75 (d, $^2\text{J}(\text{H}, \text{H}) = 11.0 \text{ Hz}$, 4H, N- $\text{CH}_{2\text{äq}}\text{-C}$); 7.26 (m, 10H, CH_{Ph}). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50.33 MHz): $\delta = 25.61$ (2C, CH_3); 48.84 (4C, CH_3); 54.86 (2C, C-CH_3); 58.72 (4C, $\text{CH}_2\text{-C-CH}_3$); 60.15 (4C, C-C_{Ph}), 62.11 (4C, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 66.10 (4C, N- $\text{CH}_2\text{-C}$); 126.03 (2C, $\text{CH}_{\text{Ph/p}}$); 126.91 (4C, $\text{CH}_{\text{Ph/o}}$); 127.75 (4C, $\text{CH}_{\text{Ph/m}}$); 144.23 (2C, C_{Ph}); 212.50 (1C, CO). IR (KBr): 3410; 3048; 3027; 2936; 2799; 1716; 1601; 1498; 1460; 1373; 717; 698. ESI $^+$ MS (MeOH) m/z 605.6 [$\text{L}^5(\text{CH}_3\text{OH})(\text{H})$] $^+$; 573.5 [L^5H] $^+$. Elementaranalyse ($\text{L}^5 \times 0.2\text{MeOH}$) calcd.: C: 72.78, H: 9.16, N: 14.41 found: C:72.63, H: 9.10, N:14.21.

(7,7'-(1,3-Phenylenbis(methylen))bis(1,5-diphenyl-3-(1,4,6-trimethyl-1,4-diazepan-6-yl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on)) (L^6)

1.36 mmol *m*-Xylylendiamin, 2.8 mmol P^1 und 6.2 Formalin wurden in 10 ml THF, 10 ml DME und 6 ml HOAc gelöst. Die Reaktionsmischung wurde bei 80°C für 18 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der hierbei erhaltene viskose Feststoff wurde in 2 M HCl aufgenommen und mit Diethylether gewaschen. Nun wurde der pH mit KOH stark basisch (pH~13) gemacht und dreimal mit 30 ml DCM extrahiert. Die vereinigten DCM-

Phasen wurden mit Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt, man erhielt 0.83 mmol, 61 % eines hellgelben Feststoff. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200.13 MHz): δ = 1.22 (s, 6H, C-CH_3), 2.32 (m, 16H, N-CH_3 , $\text{CH}_{2\text{ax}}\text{-C-CH}_3$); 2.53 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 2.88 (d, $^2\text{J}(\text{H}, \text{H}) = 13.2\text{Hz}$, 4H, $\text{CH}_{2\text{äq}}\text{-C-CH}_3$); 3.15 (d $^2\text{J}(\text{H}, \text{H}) = 10.2\text{Hz}$, 4H, $\text{CH}_{2\text{ax}}\text{-N-CH}_2\text{-Xyl}$); 3.33 (d, 4H, $\text{CH}_{2\text{ax}}\text{-N-C-CH}_3$); 3.56 (d $^2\text{J}(\text{H}, \text{H}) = 10.2\text{Hz}$, 4H, $\text{CH}_{2\text{äq}}\text{-N-CH}_2\text{-Xyl}$); 3.75 (s, 4H, $\text{CH}_2\text{-Xyl}$); 3.89 (d, 4H, $\text{CH}_{2\text{äq}}\text{-N-C}$); 7.10-7.24 (m, 14H, CH_{Ph}). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150.9 MHz): δ = 24.9 (2C, CH_3); 48.7 (4C, CH_3); 54.5 (2C, C-CH_3); 59.1 (4C, $\text{CH}_2\text{-C-CH}_3$); 60.0 (4C, C-C_{Ph}), 61.6 (4C, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 65.9 (2C, $\text{CH}_2\text{-Xyl}$); 66.5 (4C, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2\text{-Xyl}$); 68.2 (4C, $\text{N-CH}_2\text{-C}$); 125.5 (2C, $\text{CH}_{\text{Xyl/o}}$); 126.4 (2C, $\text{CH}_{\text{Ph/p}}$); 126.8 (4C, $\text{CH}_{\text{Ph/o}}$); 127.8 (4C, $\text{CH}_{\text{Ph/m}}$); 128.3 ((1C, $\text{CH}_{\text{Xyl/m}}$); 129.2 (1C, CH_{Xyl}); 138.6 (2C, C_{Xyl}); 143.3 (2C, C_{Ph}); 211.7 (1C, CO). IR(KB): 3650; 3385; 3025; 2939; 2805; (1946; 1872; 1805); 1728; 1601; 1446; 1348; 1286; 1135; 1039; 918; 751; 716; 698. ESI⁺MS (MeOH) m/z : 967.63 (L^6H)⁺. Elementaranalyse ($\text{L}^6\text{xH}_2\text{O}$) calcd.: C: 75.57, H: 8.18, N: 11.37 found: C: 75.64, H: 8.11, N: 11.55.

1-tert-Butyl-2(diacetoxyiodo)-3,4,5-trimethylbenzol. 4.4 mmol 1-tert-Butyl-2-iodo-3,4,5-trimethylbenzol wurden bei 40°C in 40ml Eisessig gelöst. Innerhalb von 20 min wurde langsam und unter Rühren 44.3 mmol Natriumperboratetrahydrat zugegeben. Nach 7h Rühren bei 40°C, wurde die Hälfte des Lösungsmittels im Vakuum entfernt und 50ml Wasser hinzugefügt. Der hierbei ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und zweimal mit Cyclohexan gewaschen um (6-tert-Butyl-2,3,4-Trimethylphenyl)methylendiacetat (774 mg, 2.6 mmol, 60 %) als weißen Feststoff zu erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200.15 MHz): δ = 1.5 (s, 9H; $\text{C-(CH}_3)_3$); 1.9 (s, 6H; OCO-CH_3); 2.3 (s, 3H; $\text{C}_{\text{Ph/C3;C4}}\text{-CH}_3$); 2.8 (s, 3H; $\text{C}_{\text{Ph/C5}}\text{-CH}_3$); 7.4 ppm (s, 1H; CH_{Ph}).

N-Tosylimino(1-tert-butyl-3,4,5-trimethylbenzol)iodinan. 2.43 mmol *p*-Toluolsulfonamid und 5.79 mmol KOH wurden in 8 ml MeOH zusammen gegeben und auf 0°C gekühlt. Unter Rühren wurde 2.32 mmol 1-tert-Butyl-2(diacetoxyiodo)-3,4,5-trimethylbenzol so zu der Reaktionslösung zugegeben, dass die Temperatur 10°C nicht überschritt. Nach 1 h Rühren bei 0°C und 3 h bei rt wurden 8 ml Wasser langsam bei 0°C zugetropft. Nach 1 Nacht im Kühlschrank hat sich ein gelber Feststoff gebildet, der via Filtration isoliert und mit geringen Mengen an kalter MeOH und Cyclohexan gewaschen wurde. Hierbei erhält man N-Tosylimino(1-tert-Butyl-3,4,5-Trimethylbenzene)iodinan (1.62 mmol, 70 %). Elementaranalyse calcd.: C: 50.96, H: 5.56, N: 2.97 found: C: 50.94, H: 5.52, N: 2.96.

[Cu^{II}(L¹)(NCCH₃)](BF₄)₂. In Argonatmosphäre unter wasserfreien Bedingungen wurden 0.42 mmol [Cu^I(NCCH₃)₄](BF₄) in 3 ml MeCN gelöst und zu weiteren 3 ml MeCN mit 0.36 mmol L¹ gegeben. Anschließend wurde zur in situ Oxidation 0.5 ml einer 5 mM Ag(BF₄) Lösung in MeCN hinzugefügt. Nach Rühren bei rt über Nacht wurde das ausgeflockte Silber durch Filtration entfernt. In die blaue Lösung wurde dann langsam Diethylether eindiffundiert. Es entstanden blaue Kristalle, (0.14 mmol, 39 %). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3450 (b), 3064

8 Experimenteller Teil

(w), 3029 (w), 2977 (m), 2935 (m), 2248 (s), 1742 (s), 1635 (m), 1479 (m), 1450 (m), 1048 (s), 766 (m), 699 (m) cm^{-1} . *UV/Vis (MECN)*: λ (ϵ) = 903 (341), λ_{max} (ϵ) = 627 nm (684). ESR (MECN:Toluol-1:1, T = 105K): g_{\parallel} = 2.21 (A_{\parallel} = 127 G); g_{\perp} = 2.08 (A_{\perp} = 2 G). CV $E_{1/2}$ (MECN, T = 25°C, 100mV/s): -377 mV ($\text{Cu}^{\text{I}}/\text{Cu}^{\text{II}}$); +1720 mV ($\text{Cu}^{\text{II}}/\text{Cu}^{\text{III}}$), ($E_{1/2}$, H_2O , 100 mV/s): -314 mV ($\text{Cu}^{\text{I}}/\text{Cu}^{\text{II}}$). *ESI⁺MS (MeCN)(Wasser aufgrund des ESI-Meßaufbau)* m/z (%) : 568 (100)[$\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{NCCH}_3)(\text{H}_3\text{O})^+$; 510 (6)[$\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{H})^+$; 275 (62) [$\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{NCCH}_3)]^{2+}$; 255 (14)[$\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)]^{2+}$. *Elementaranalyse calcd.*: C: 50.18, H: 5.79, N: 10.97 found: C: 50.09, H: 5.82, N: 10.93.

[$\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{NCCH}_3)_2(\text{O}_3\text{SCF}_3)_2$]. In Argonatmosphäre unter wasserfreien Bedingungen wurden 0.33 mmol [$\text{Cu}^{\text{II}}(\text{O}_3\text{SCF}_3)_2$] in 2 ml MeCN gelöst und zu 0.33 mmol L^1 in 3 ml MeCN gegeben. Die blaue Lösung wurde über Nacht bei rt gerührt. Langsame Diethyletherdiffusion in die Reaktionslösung führt zu blauen Kristallen (0.11 mmol, 33 %). *ESI⁺MS (MeCN)* m/z (%) : 658 (100)[$\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{O}_3\text{SCF}_3)^+$; 255 (9)[$\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)]^{2+}$. *Elementaranalyse calcd.*: C: 45.25, H: 4.87, N: 8.25 found: C: 45.21, H: 4.93, N: 8.30.

[$\text{Co}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{ClO}_4)_2(\text{NCCH}_3)$]. 0.35 mmol $\text{Co}^{\text{II}}(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_6$ wurden in 2 ml MeCN gelöst und zu 0.35 mmol L^1 in 2 ml MeCN gegeben. Nach Rühren bei rt über Nacht, wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der entstehende violette Feststoff wurde aus MeCN mit Diethylether Diffusion kristallisiert (0.25 mmol, 73 %). *IR (KBr-Pressling)*: 3468; 2977; 2933; 1744; 1604; 1475; 1450; 1092; 769; 699. *UV-vis (MECN)*: λ_1 = 729 nm (ϵ = 20 l/(mol·cm)), λ_2 = 544 nm (ϵ = 55 l/(mol·cm)), λ_3 = 525 nm (ϵ = 51 l/(mol·cm)), λ_4 = 494 nm (ϵ = 35 l/(mol·cm)), λ_5 = 426 nm (ϵ = 27 l/(mol·cm)). SQUID zeigt high-Spin. *ESI⁺MS (MeCN)* m/z: 604.2 [$\text{Co}^{\text{II}}(\text{L}^1)\text{ClO}_4^+$], 540.2 [$\text{Co}^{\text{II}}(\text{L}^1)\text{Cl}^+$]. *Elementaranalyse calcd.*: C: 48.86, H: 5.64, N: 10.68 found: C: 48.66, H: 5.55, N: 10.60.

[$\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{ClO}_4)_2(\text{NCCH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_3$]. 0.38 mmol $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_6$ wurden in 2.5 ml MeCN gelöst und zu 0.38 mmol L^1 in 2.5 ml MeCN gegeben. Nach Rühren bei rt über Nacht wurde in die purpurfarbene Lösung Diethylether diffundiert. Es entstanden violette Kristalle (0.11 mmol, 29 %). *IR (KBr)*: 3452; 3030; 2982; 2933; 1745; 1626; 1505; 1476; 1450; 1093; 757; 698. *UV-vis (MeCN)*: λ_1 = 720 nm (ϵ = 7 l/(mol·cm)), λ_2 = 562 nm (ϵ = 30 l/(mol·cm)), λ_3 = 376 nm (ϵ = 27 l/(mol·cm)). SQUID zeigt high spin. *ESI⁺MS (MECN)* m/z 550.23 [$\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{HCOO})^+$], 539.21 [$\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L}^1)\text{Cl}^+$]. *Elementaranalyse calcd.*: C: 45.73, H: 6.00, N: 10.00 found: C: 45.64, H: 5.42, N: 9.93.

[$\text{Zn}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{ClO}_4)_2(\text{NCCH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_{1.5}$]. 0.3 mmol $\text{Zn}^{\text{II}}(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_6$ wurden in 5 ml MeCN gelöst und zu 0.3 mmol L^1 in 5 ml MeCN gegeben. Nach Rühren bei rt über Nacht wurde der weiße Niederschlag über Filtration abgetrennt und mit kaltem MeCN und CH_3OH gewaschen (0.06 mmol, 19 %) Kristalle für Röntgenstrukturanalyse konnten aus MeCN/Diethylether Diffusion erhalten werden. *IR (KBr)*: 3514; 2954; 1740; 1618; 1447; 1406; 1109; 702.

8 Experimenteller Teil

ESI⁺MS(MeCN) m/z 555.2 $[\text{Zn}^{\text{II}}(\text{L}^1)(\text{HCOO})]^+$, 545.2 $[\text{Zn}^{\text{II}}(\text{L}^1)\text{Cl}]^+$. *Elementaranalyse* calcd.: C: 46.87, H: 5.78, N: 10.25 found: C: 46.68, H: 5.48, N: 10.04.

$[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{L}^2)](\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4)$. 0.09 mmol $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4)(\text{MeCN})_4$ und 0.09 mmol L^2 wurden in 5 ml rigoros entgastem und mit CO- gesättigtem THF mit 3 Tropfen MeCN für 30 min gerührt. Nun wurde 50ml entgastes und mit CO- gesättigtes Pentan hinzugeben um das Produkt auszufällen. Der weiße Feststoff wurde unter Schutzgas gefiltert und im Vakuum getrocknet (0.07 mmol, 73 %). *¹H-NMR* (CDCl_3 , 200.13 MHz) δ = 0.59 (s, 3H, C-CH₃); 2.35 (m, 2H, C-CH_{2ax}); 2.41 (s, 6H, N-CH₃); 2.61 (m, 2H, C-CH_{2eq}); 2.89 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.99 (m, 4H, N-CH₂-CH₂-PhOMe); 3.18 (m, 2H, CH_{2ax}-N-CH₂-CH₂); 3.37 (m, 2H, CH_{2eq}-N-CH₂-CH₂); 3.61 (d, ²J= 10 Hz, 2H, N-CH_{2ax}-C); 3.70 (s, 3H, O-CH₃); 3.83 (d, ²J= 10 Hz, 2H, N-CH_{2eq}-C); 6.82 (d, ³J= 8.4 Hz, 2H, CH_{PhOMe/o}); 7.21 (d, ³J= 8.4 Hz, 2H, CH_{PhOMe/m}); 7.28 (m, 2H, CH_{Ph/m}); 7.37 (m, 4H, CH_{Ph/o}); 7.67 (m, 4H, CH_{Ph/m}). *IR (KBr-Pressling)*: 3436; 2906; 2837; 2100; 1728; 1611; 1514; 1475; 1460; 1246; 840; 699; 557. *UV-vis (MECN)*: λ_1 = 318nm (ϵ = 2887 l/(mol·cm)).

$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^2)](\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_{3.5}$. 0.09 mmol $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_6$ wurden in 2 ml MeCN gelöst und zu 0.09 mmol L^2 in 2ml MeCN gegeben. Nach Rühren bei rt über Nacht wurde in die blaue Lösung Diethylether eindiffundiert. Es entstand ein dunkelgrüner Feststoff (0.06 mmol, 65 %). Kristalle wurden als BF₄-Salz aus MeOH erhalten. *IR (KBr)*: 3548; 3016; 2974; 2839; 1740; 1660; 1611; 1514; 1448; 1250; 1098; 700; 624. *UV-vis (MECN)*: λ_1 = 633 nm (ϵ = 136 l/(mol·cm)). *ESR (MeCN:Toluol, 1:1)*: g_{\parallel} = 2.22 (A_{\parallel} = 170 G); g_{\perp} = 2.05 (A_{\perp} = 15 G). *CV ($E_{1/2}$, MECN, 100 mV/s)*: -270_{irr} mV. *ESI⁺MS (MeCN)* m/z 728.1 $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^2)(\text{ClO}_4)]^+$, 674.1 $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^2)(\text{HCOO})]^+$, 629.3 $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^2)]^+$. *Elementaranalyse* calcd.: C: 48.51, H: 5.88, N: 6.29 found: C: 48.42, H: 5.81, N: 6.46.

$[\text{Co}^{\text{II}}(\text{L}^3)](\text{ClO}_4)_2(\text{NCCH}_3)$. 0.29 mmol $\text{Co}^{\text{II}}(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_6$ wurden in 2.5 ml MeCN gelöst und zu 0.29 mmol L^3 in 2.5 ml MeCN gegeben. Nach Rühren bei rt über Nacht wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Feststoff wurde in MeCN gelöst, Diethylether Diffusion führte zu einem purpurfarbenen Feststoff (0.2 mmol, 67 %). *IR (KBr)*: 346; 2989; 1735; 1605; 1487; 1450; 1096; 773; 703. *UV-vis (MeCN)*: λ_1 = 749 nm (ϵ = 34 l/(mol·cm)), λ_2 = 565 m (ϵ = 141 l/(mol·cm)), λ_3 = 431 nm (ϵ = 101 l/(mol·cm)). SQUID zeigt high spin. *ESI⁺MS (MeCN)* m/z 661.2 $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{L}^3)\text{ClO}_4]^+$, 281.1 $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{L}^3)]^{2+}$. *Elementaranalyse* calcd.: C: 49.38, H: 6.03, N: 10.47 found: C: 49.13, H: 6.01, N: 10.43.

$[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L}^3)](\text{ClO}_4)_2(\text{NCCH}_3)$. 0.20 mmol $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_6$ wurden in 2.5 ml MeCN gelöst und zu 0.2 mmol L^3 in 2.5 ml MeCN gegeben. Nach Rühren bei rt über Nacht wurde in die Lösung Diethylether eindiffundiert. Es entstanden blaue Kristalle.(0.08 mmol, 40 %). *IR (KBr)*: 3444; 3030; 2987; 2924; 1734; 1631; 1504; 1486; 1467; 1449; 1090; 770; 698. *UV-vis (MeCN)*: λ_1 = 781 nm (ϵ = 36 l/(mol·cm)), λ_2 = 604 nm (ϵ = 40 l/(mol·cm)), λ_3 = 389 nm (ϵ = 110 l/(mol·cm)). SQUID zeigt high spin. *ESI⁺MS (MeCN)* m/z 660.2 $[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L}^3)\text{ClO}_4]^+$, 280.6 $[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L}^3)]^{2+}$. *Elementaranalyse* calcd.: C: 49.40, H: 6.03, N: 10.47 found: C: 49.32, H: 6.01, N: 10.46.

[Cu^{II}(L³)](BF₄)₂(NCCH₃). 0.80 mmol Cu^{II}(BF₄)₂(H₂O)₆ wurden in 8 ml MeCN gelöst und zu 0.80 mmol L³ in 8 ml MeCN gegeben. Nach Rühren bei rt über Nacht wurde in die blaue Lösung Diethylether eindiffundiert. Es entstanden dunkelblaue Kristalle (0.44 mmol, 55 %). *IR (KBr)*: 3448; 3007; 2922; 1735; 1629; 1505; 1488; 1468; 1449; 1056; 70; 698. *UV-vis (MeCN)*: λ₁ = 818 nm (ε = 149 l/(mol·cm)), λ₂ = 620 nm (ε = 464 l/(mol·cm)). *ESR (MeCN:Toluol, 1:1)*: g_{||} = 2.15 (A_{||} = 175 G); g_⊥ = 2.05 (A_⊥ = -30 G). *CV (E_{1/2}, MECN, 100 mV/s)*: -484 mV, (E_{1/2}, H₂O, 100 mV/s): -368 mV. *ESI⁺MS (MeCN) m/z* 585.3 [Cu^{II}(L³)(F)]⁺, 283.1 [Cu^{II}(L³)]²⁺. *Elementaranalyse calcd.*: C: 50.69, H: 6.19, N: 10.75 found: C: 50.61, H: 6.18, N: 10.71.

[Zn^{II}(L³)](ClO₄)₂(H₂O)(NCCH₃). 0.2 mmol Zn^{II}(ClO₄)₂(H₂O)₆ wurden in 5 ml MeCN gelöst und zu 0.2 mmol L³ in 5 ml MeCN gegeben. Nach Rühren bei rt über Nacht, wurde der weiße Niederschlag durch Filtration abgetrennt und mit kaltem MeCN, CH₃OH und H₂O gewaschen (0.05 mmol, 25 %). *IR (KBr)*: 3617; 3545; 2992; 2937; 1736; 1603; 1477; 1466; 1117; 723; 700. *ESI⁺MS (MeCN) m/z* 666.2 [Zn^{II}(L³)ClO₄]⁺, 598.3 [Zn^{II}(L³)CH₃O]⁺, 283.6 [Zn^{II}(L³)]²⁺. *Elementaranalyse calcd.*: C: 47.92, H: 6.09, N: 10.16 found: C: 48.12, H: 5.85, N: 10.07.

[Co^{II}(L⁴)](ClO₄)₂(NCCH₃). 0.35 mmol Co^{II}(ClO₄)₂(H₂O)₆ wurden in 2.5 ml MeCN gelöst und zu 35 mmol L⁴ in 2.5 ml MeCN gegeben. Nach Rühren bei rt über Nacht wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der violette Feststoff wurde in 50:50 H₂O:MeCN aufgenommen, Diethylether Diffusion führte zu violetten Kristallen (0.07 mmol, 20 %). *IR (KBr)*: 3422; 2977; 1738; 1611; 1487; 1448; 1090; 765; 701. *UV-vis (MECN)*: λ₁ = 559 nm (ε = 70 l/(mol·cm)), λ₂ = 538 nm (ε = 72 l/(mol·cm)), λ₃ = 425 nm (ε = 28 l/(mol·cm)). SQUID zeigt high spin. *ESI⁺MS (MeCN) m/z* 681.2 [Co^{II}(L⁴)ClO₄]⁺, 291.1 [Co^{II}(L⁴)]²⁺. *Elementaranalyse calcd.*: C: 51.10, H: 5.39, N: 10.22 found: C: 51.09, H: 5.37, N: 10.25.

[Ni^{II}(L⁴)](ClO₄)₂(NCCH₃). 0.35 mmol Ni^{II}(ClO₄)₂(H₂O)₆ wurden in 2.5 ml MeCN gelöst und zu 0.35 mmol L⁴ in 2.5 ml MeCN gegeben. Nach Rühren bei rt über Nacht wurde in die violette Lösung Diethylether eindiffundiert. Es entstanden blaue Kristalle (0.09 mmol, 26 %). *IR (KBr)*: 3446; 3052; 2975; 2923; 2860; 1733; 1615; 1501; 1488; 1448; 1091; 760; 699. *UV-vis (MeCN)*: λ₁ = 732 nm (ε = 23 l/(mol·cm)), λ₂ = 551 nm (ε = 31 l/(mol·cm)). SQUID zeigt high-Spin. *ESI⁺MS (MeCN) m/z* 680.2 [Ni^{II}(L³)ClO₄]⁺, 290.6 [Ni^{II}(L⁴)]²⁺. *Elementaranalyse calcd.*: C: 50.73, H: 5.29, N: 8.96 found: C: 50.92, H: 5.53, N: 9.09.

[Cu^{II}(L⁴)](BF₄)₂. 0.12 mmol Cu^{II}(BF₄)₂(H₂O)₆ wurden in 5 ml MeCN gelöst und zu 0.12 mmol L⁴ in 5 ml MeCN gegeben. Nach Rühren bei rt über Nacht wurde in die blaue Lösung Diethylether eindiffundiert. Hierbei entstanden blaue Kristalle (0.07 mmol, 58 %). *IR (KBr)*: 3502; 3060; 2845; 1743; 1616; 1505; 1448; 1060; 765; 701. *UV-vis (MeCN)*: λ₁ = 913 nm (ε = 198 l/(mol·cm)), λ₂ = 608 nm (ε = 280 l/(mol·cm)). *ESR (MeCN:Toluol, 1:1)*: g_{||} = 2.15 (A_{||} = 173 G); g_⊥ = 2.05 (A_⊥ = -30 G). *CV E_{1/2} (MeCN, T = 25°C, 100mV/s)*: -474 mV (Cu^I/Cu^{II}); +1530 mV

8 Experimenteller Teil

(Cu^{II}/Cu^{III}), ($E_{1/2}$, H₂O, 100 mV/s): -295 mV (Cu^I/Cu^{II}). *ESI⁺MS* (MeCN) m/z 293.4 [Cu^{II}(L⁴)]²⁺. *Elementaranalyse* calcd.: C: 50.89, H: 5.56, N: 8.99 found: C: 50.62, H: 5.53, N: 9.09.

[Zn^{II}(L⁴)](ClO₄)₂(H₂O). 0.35 mmol Zn^{II}(ClO₄)₂(H₂O)₆ wurden in 2.5 ml MeOH gelöst und zu 0.35 mmol L⁴ in 2.5 ml MeOH gegeben. Nach Rühren bei rt über Nacht wurde der weiße Niederschlag durch Filtration abgetrennt und mit kaltem CH₃OH und H₂O gewaschen. Kristalle wurde aus heißer 50:50 MeOH: H₂O Lösung erhalten (0.14 mmol, 38 %). *IR* (KBr): 3443; 3054; 2974; 2924; 2860; 1732; 1613; 1501; 1487; 1448; 1091; 759; 700. *ESI⁺MS* (MeCN) m/z 686.2 [Zn^{II}(L⁴)ClO₄]⁺, 293.6 [Zn^{II}(L⁴)]²⁺. *Elementaranalyse* calcd.: C: 49.17, H: 5.38, N: 8.69 found: C: 48.98, H: 5.19, N: 8.54.

[Fe^{II}(L⁵)](Cl)₂ FeCl₂. 0.32 mmol Fe^{II}Cl₂ wurden in 20ml MeCN unter inerter Atmosphäre zu 0.43 mmol L⁵ in 20ml MeCN gegeben. Nach Rühren bei rt über Nacht entstand ein gelber Niederschlag, der isoliert wurde. Nach mehrmaligem Waschen mit MeCN wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt (0.14 mmol, 23 %). *IR* (KBr): 3455; 3059; 2960; 2926; 2884; 1738; 1635; 1478; 1446; 765; 697. 573.4 (100%) [(L⁵)(H)]⁺, 663.3 (1%) [Fe^{II}(L⁵)(Cl)]⁺, 699.3 (1%) [Fe^{II}(L⁵)(Cl₂)(H)]⁺. *Elementaranalyse* calcd.: C: 50.19, H: 6.49, N: 11.07 found: C: 50.40, H: 6.45, N: 11.02.

[Co^{II}(L⁵)](BF₄)₂. 0.38 mmol Co^{II}(BF₄)₂(H₂O)₆ wurden in 2 ml MeCN gelöst und zu 0.35 mmol L⁵ in 2 ml MeCN gegeben. Nach Rühren bei rt über Nacht wurde in die blaue Lösung Diethylether eindiffundiert. Hierbei entstanden pinkfarbene Kristalle (0.25 mmol, 71 %). *IR* (KBr): 3435; 3028; 2976; 1742; 1630; 1481; 1447; 1057; 772; 703. *UV-vis* (MeCN): $\lambda_1 = 864$ nm ($\epsilon = 4 \text{ l}/(\text{mol}\cdot\text{cm})$), $\lambda_2 = 567$ nm ($\epsilon = 26 \text{ l}/(\text{mol}\cdot\text{cm})$), $\lambda_3 = 471$ nm ($\epsilon = 9 \text{ l}/(\text{mol}\cdot\text{cm})$). *CV* ($E_{1/2}$, MeCN, 100 mV/s): +1504 mV. $\mu_{\text{eff}} = 4.73$ B.M. *ESI⁺MS* (MeCN) m/z 650.4 [Co^{II}(L⁵)F]⁺; 315.7 [Co^{II}(L⁵)]²⁺. *Elementaranalyse* calcd.: C: 52.20, H: 6.51, N: 10.43 found: C: 52.18, H: 6.74, N: 10.48.

[Cu^{II}(L⁵)](BF₄)₂. 0.34 mmol Cu^{II}(BF₄)₂(H₂O)₆ wurden in 5 ml MeCN gelöst und zu 0.17 mmol L⁵ in 5 ml MeCN gegeben. Die Lösung wurde kurz auf Rückfluss erhitzt und dann bei rt über Nacht gerührt. Diethylether Diffusion führte zu dunkelblauen Kristallen (0.12 mmol, 71 %). *IR* (KBr): 3431; 3056; 2999; 2945; 2874; 2840; 1750; 1635; 1583; 1496; 1473; 1448; 1072; 770; 702. *UV-vis* (MeCN): $\lambda_1 = 622$ nm ($\epsilon = 382 \text{ l}/(\text{mol}\cdot\text{cm})$), $\lambda_2 = 304$ nm ($\epsilon = 6442 \text{ l}/(\text{mol}\cdot\text{cm})$). *ESR* (MeCN:Toluol, 1:1): $g_{\parallel} = 2.18$ ($A_{\parallel} = 165$ G); $g_{\perp} = 2.02$ ($A_{\perp} = -30$ G). *CV* $E_{1/2}$ (MeCN, T= 25°C, 100mV/s): -440 mV (Cu^I/Cu^{II}); +1562 mV (Cu^{II}/Cu^{III}), ($E_{1/2}$, H₂O, 100 mV/s): -287 mV (Cu^I/Cu^{II}). *ESI⁺MS*(MeCN) m/z 317.9 [Cu^{II}(L⁵)]²⁺. *Elementaranalyse* calcd.: C: 51.90, H: 6.47, N: 10.38 found: C: 52.10, H: 6.44, N: 10.48.

[Zn^{II}(L⁵)](Cl)₂ ZnCl₂. 0.62 mmol Zn^{II}Cl₂ wurde in 12 ml MeCN gelöst und zu 0.52 mmol L⁵ in 12 ml MeCN gegeben. Die Lösung wurde kurz auf Rückfluss erhitzt und dann bei rt über Nacht gerührt. Der weiße Niederschlag wurde durch Filtration abgetrennt und mit kaltem MeCN

8 Experimenteller Teil

gewaschen (0.23 mmol, 45 %). IR (KBr): 3461; 3058; 2971; 2950; 2926; 1740; 1637; 1479; 1446; 766; 696. *ESI⁺MS (MeCN) m/z* 671.3 [Zn^{II}(L⁵)Cl]⁺, 318.2 [Zn^{II}(L⁵)]²⁺. *Elementaranalyse calcd.*: C: 49.13, H: 6.35, N: 10.84 found: C: 49.26, H: 6.24, N: 11.10.

[Cu^I(L⁶)](B(C₆F₅)₄). 0.21 mmol Cu^I(B(C₆F₅)₄(MeCN)₄) und 0.10 mmol L⁶ wurden in 5 ml rigoros entgasten THF mit 3 Tropfen MeCN unter sauerstofffreier Atmosphäre für 30 min bei rt gerührt. Dann wurden 50 ml sauerstofffreies *n*-Pentan hinzugegeben. Das hierbei ausgefallene Produkt wurde filtriert und getrocknet. Man erhielt 73 % Ausbeute (0.07 mmol) als gelbes Pulver. Das ¹H-NMR zeigt eine Verschiebung der Signale von L⁶, kann jedoch aufgrund der schnellen Zersetzung des Komplexes in Lösung und den daraus resultierenden breiten Signalen nicht eindeutig ausgewertet werden.

[Cu₂^{II}(L⁶)](BF₄)₄. 0.80 mmol Cu^{II}(BF₄)₂(H₂O)₆ wurden in 3 ml MeCN gelöst und zu einer Lösung von 0.41 mmol L⁶ in 3 ml MeCN gegeben. Nach Rühren über Nacht bei rt wurde in die grüne Lösung Diethylether eindiffundiert. Es fiel ein blauer Feststoff aus. (73 % Ausbeute, 0.30 mmol). IR (KBr): 3619; 3555; 3030; 2953; 2876; 1743; 1693; 1603; 1500; 1448; 1367; 1320; 1283; 1059; 764; 699. UV-vis (MeCN): λ₁ = 599 nm (ε = 248 l/(mol·cm)). (*E*_{1/2}, MeCN, 100 mV/s): -396_{ox} mV, -697_{ox} mV, -555_{red} mV *ESI⁺MS (MeCN) m/z* 592.18 [Cu₂^{II}(L⁶)](OH)(F)(H₂O)₂²⁺. *Elementaranalyse* ([Cu₂^{II}(L⁶)](BF₄)₂(F)₂x1.7 MeOH) calcd.: C: 56.24, H: 6.28, N: 8.24 found: C: 56.52, H: 6.04, N: 7.86.

Aziridinierung. Die Aziridinierung wurde unter Standardbedingungen durchgeführt ^[9, 143] Katalysator und Styrol/ *cis*-β-Methylstyrol wurden in dem jeweiligen Lösungsmittel (abs.) gelöst, bevor das PhINTs zugegeben wurde. Wenn die Reaktionslösung klar geworden ist, wurde sie unverzüglich durch eine kurze (25 cm), mit Aluminiumoxid (neutral) gepackten Säule mit Ethylester (25 ml) gespült. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt. Zur ¹H-NMR Analyse wurde Anthron (38.8 mg, 2.0 mmol) als interner Standard hinzugefügt. Die Ausbeute wurde anhand der Integrale via ¹H-NMR-Messung^[213] in CDCl₃ bestimmt.

Tieftemperaturoxidation

Hierbei wurden die jeweiligen Kupfer(I)-Komplexe in dem entsprechenden Lösungsmittel gelöst. Verwendung fand für bis zu -80°C (Kältemischung = Trockeneis, Aceton) Aceton, THF, MeTHF, Diethylether (ohne Stabilisatoren). Für Messungen bei -120°C (Kältemischung = flüssiger Stickstoff, Pentan) wurde MeTHF eingesetzt. Ist der Kupfer(I)Komplex isoliert hinreichend stabil, so wurde er als Komplex eingesetzt. Wenn nicht, wurde der Kupfer(I)Komplex *in situ* generiert. Dafür wurden äquivalente Mengen an Kupfer(I)Salz und Ligand zusammen gegeben und für 5 Minuten stehen gelassen. Die Oxidation erfolgte durch Einleitung von Sauerstoff für 5 Sekunden (bis Absättigung) bei der jeweiligen Temperatur unter UV-Vis- und Temperaturkontrolle.

Ligandextraktion von oxidierten Komplexen

Von der verwendeten $(\text{Cu}[\text{L}^x]_y\text{O}_2)^{z+}$ -Lösung wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließend wurden etwa 1 g Cyclam gelöst in 5 ml H_2O zugegeben und diese Suspension über Nacht gerührt. Der freigesetzte Ligand wurde mit 2 x 50 ml DCM aus der wässrigen Phase extrahiert und mit MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des DCM im Vakuum verblieb der Ligand als Feststoff für weitere Analytik.

9 Literatur

- [1] P. Comba, C. Haaf, H. Wadepohl, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 6604.
- [2] P. Comba, C. Haaf, M. Kerscher, A. Lienke, *Vol. PCT/EP 2008/004506 DE 10 2007 033 020*, **2009**
- [3] P. Comba, C. Haaf, A. Lienke, A. Muruganatham, H. Wadepohl, *Chem. Eur. J.*, *accepted* **2009**.
- [4] P. Comba, M. Kerscher, W. Schiek, *Prog. Inorg. Chem.* **2007**, *55*, 613.
- [5] P. Comba, W. Schiek, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *238-239*, 21.
- [6] E. E. Smisman, P. C. Ruenitz, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1593.
- [7] S. A. Zisman, K. D. Berlin, B. J. Scherlag, *Org. Prep. Proc. Int.* **1990**, *22*, 255.
- [8] J. Bautz, P. Comba, C. Lopez de Laorden, M. Menzel, G. Rajaraman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8067.
- [9] P. Comba, C. Lang, C. Lopez de Laorden, A. Muruganatham, G. Rajaraman, H. Wadepohl, M. Zajackowski, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5313.
- [10] S. W. Juran, M.; Stephan, H.; Bergmann, R.; Steinbach, J.; Kraus, W.; Emmerling, F.; Comba, P., *Bioconj. Chem.* **2009**, *20*, 347.
- [11] H. Börzel, P. Comba, K. S. Hagen, C. Katsichtis, H. Pritzkow, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 914.
- [12] K. Born, P. Comba, A. Daubinet, A. Fuchs, H. Wadepohl, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2007**, *12*, 36.
- [13] H. Börzel, P. Comba, C. Katsichtis, W. Kiefer, A. Lienke, V. Nagel, H. Pritzkow, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1716.
- [14] M. Atanasov, C. Busche, P. Comba, F. El Hallak, B. Martin, G. Rajaraman, J. van Slageren, H. Wadepohl, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 8112.
- [15] K. Born, P. Comba, R. Ferrari, S. Kuwata, G. A. Lawrance, H. Wadepohl, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 458.
- [16] P. Comba, M. Kerscher, M. Merz, V. Müller, H. Pritzkow, R. Remenyi, W. Schiek, Y. Xiong, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 5750.
- [17] P. Comba, M. Kerscher, G. A. Lawrance, B. Martin, H. Wadepohl, S. Wunderlich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4743.
- [18] C. Haaf, *Diplomarbeit* **2006**.
- [19] S. Körper, M. Wink, R. H. A. Fink, *FEBS Letters* **1998**, *436*, 251.
- [20] M. K. Pugsley, D. A. Saint, E. Hayes, K. D. Berlin, M. J. A. Walker, *Eur. J. Pharmacol.* **1995**, *294*, 319.
- [21] P. W. Thies, *Pharmazie in unserer Zeit* **1986**, *15*, 172.
- [22] C. L. Schauf, C. A. Colton, J. S. Colton, F. A. Davis, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1976**, *197*, 414.
- [23] H. G. Goetz, *Pharmazeutische Praxis* **1967**, *9*, 265.
- [24] C. Mannich, P. Mohs, *Chem. Ber.* **1930**, *B63*, 608.
- [25] C. Mannich, F. Veit, *Chem. Ber.* **1935**, *68*, 506.
- [26] P. H. McCabe, N. J. Milne, G. A. Sim, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 625.
- [27] E. Galvez, M. S. Arias, J. Bellanato, J. V. Garcia-Ramos, F. Florencio, P. Smith-Verdier, S. Garcia-Blanco, *J. Mol. Struct.* **1985**, *127*, 185.
- [28] S. K. Bhattacharjee, K. K. Chako, *Tetrahedron* **1979**, *35*, 1999.
- [29] P. Smith-Verdier, F. Florencio, S. Garcia-Blanco, *Acta Cryst., Sect. C* **1983**, *39*, 101.
- [30] M. Tramontini, L. Angiolini, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1791.
- [31] D. S. C. Black, G. B. Deacon, M. Rose, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2055.

- [32] M. J. Fernandez, M. S. Toledano, E. Gálvez, E. Matesanz, M. Martínez-Ripoll, *J. Heterocyc. Chem.* **1992**, *29*, 723.
- [33] R. Caujolle, A. Lattes, *Comptes Rendus Acad. Sci., Ser. C* **1979**, *288*, 217.
- [34] U. Kuhl, W. Englberger, M. Haurand, U. Holzgrabe, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2000**, *333*, 226.
- [35] R. Haller, *Arzneimittelforschung* **1965**, *15*, 1327.
- [36] A. Cambareri, D. P. Zlotos, U. Holzgrabe, W. Englberger, M. Haurand, *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, *39*, 789.
- [37] M. Gdaniec, M. Pham, T. Polonski, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5619.
- [38] S. Chiavarelli, F. Töffler, D. Misiti, *Ann. Ist. Super. Sanità* **1968**, *4*, 157.
- [39] A. Gogoll, H. Grennberg, A. Axen, *Magn. Res. Chem.* **1997**, *35*, 13.
- [40] L. M. Jackman, T. S. Dunne, B. Müller, H. Quast, *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 2872.
- [41] S. Boini, K. P. Moder, R. K. Vaid, M. Kopach, M. Kobiersk, *Org. Process Res. Dev.* **2000**, *10*, 1205
- [42] O. Huttenloch, E. Laxman, H. Waldmann, *Chem. Comm.* **2002**, 673.
- [43] G. D. Hosken, C. C. Allan, J. C. A. Boeyens, R. D. Hancock, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1995**, 3705.
- [44] A. Gogoll, C. Johansson, A. Axen, H. Grennberg, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 396.
- [45] U. Holzgrabe, E. Ericyas, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1992**, *325*, 657.
- [46] C. Bleiholder, H. Börzel, P. Comba, R. Ferrari, A. Heydt, M. Kerscher, S. Kuwata, G. Laurency, G. A. Lawrance, A. Lienke, B. Martin, M. Merz, B. Nuber, H. Pritzkow, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 8145.
- [47] P. Comba, M. Merz, H. Pritzkow, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 1711.
- [48] P. Gans, A. Sabatini, A. Vacca, *Talanta* **1996**, *43*, 1739.
- [49] I. Gyenes, *Titration in nichtwässrigen Medien*, Enke Verlag, Stuttgart, **1970**.
- [50] J. Tencheva, G. Velinov, O. Budevsky, *Arzneim. Forsch.* **1979**, *29*, 1331.
- [51] M. Yasuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1959**, *32*, 429.
- [52] T. Shedlovsky, R. L. Kay, *J. Phys. Chem.* **1956**, *60*, 151.
- [53] Holleman-Wiberg, *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*, 101 Aufl. ed., Walter de Gruyter, Berlin New York, **1995**.
- [54] A. Bianchi, M. Micheloni, D. Paoletti, *Coord. Chem. Rev.* **1991**, *110*, 17.
- [55] E. A. Ambundo, M.-V. Deydier, A. J. Grall, N. Agnera-Vega, L. T. Dressel, T. H. Cooper, N. J. Heeg, L. A. Ochrymowycz, D. B. Rorabacher *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 4233.
- [56] S. H. Kakos, L. T. Dressel, J. D. Bushendorf, C. T. Kotarba, P. Wijetunge, C. P. Kulatilleke, M. P. McGillivray, G. Chaka, M. J. Heeg, L. A. Ochrymowycz, D. B. Rorabacher, *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 923.
- [57] P. Comba, P. Hilfenhaus, K. D. Karlin, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 2309.
- [58] A. C. M. Appel, R. Hage, S. W. Russell, D. Tetard, *Unilever, WO-A 0185717* **2000**.
- [59] R. A. Peralta, A. Neves, A. J. Borloluzzi, A. Casellato, A. dos Anjos, A. Greatti, F. R. Xavier, B. Szpoganicz, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 7690.
- [60] D. F. Bocian, H. M. Pickett, T. C. Rounds, H. L. Strauss, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 687.
- [61] L. Toom, A. Kutt, I. Kaljurand, I. Leito, H. Ottoson, H. Grennberg, A. Gogoll, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7155.
- [62] R. W. Adler, P.S. Bowman, W. R. S. Steele, D. R. Winterman, *Chem. Commun.* **1968**, 723.

- [63] A. W. Addison, T. N. Rao, J. Reedijk, J. van Rijn, G. Verschoor, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1984**, 1349.
- [64] H. G. Ang, W. L. Kwik, G. R. Hanson, J. A. Crowther, M. McPartlin, N. Choi, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1991**, 3193.
- [65] R. Barbucci, M. J. M. Campell, *Inorg. Chimica Acta* **1975**, *15*, L15.
- [66] R. Barbucci, P. Paoletti, M. J. M. Campbell, *Inorg. Chim. Acta* **1974**, *10*, 69.
- [67] A. B. P. Lever, *Inorganic Electronic Spectroscopy, 2nd Ed.*, Elsevier Science Publisher, **1984**.
- [68] K. D. Karlin, R. W. Cruse, Y. Gultneh, A. Farooq, J. C. Hayes., J. Zubieta, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2668.
- [69] R. J. Motekaitis, B. E. Rogers, D. E. Reichert, A. E. Martell, M. J. Welch, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 3821.
- [70] D. Parker, *Chem. Soc. Rev.* **1990**, *19*, 271.
- [71] G. J. P. Britovsek, J. England, A. J. P. White, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 8125.
- [72] P. Comba, L. M. Engelhardt, J. M. Harrowfield, E. Horn, A. M. Sargeson, M. R. Snow, A. H. White, *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 2325.
- [73] R. A. D. Wentworth, *Coord. Chem. Rev.* **1972**, *9*, 171.
- [74] P. Comba, N. Okon, R. Remenyi, *J. Comput. Chem.* **1999**, *20*, 781.
- [75] H. Adamsky, M. Atanasov, T. Schönherr, *Vol. Vol. 2, Section 2.52*, p. 661.
- [76] H. Börzel, P. Comba, K. S. Hagen, M. Kerscher, H. Pritzkow, M. Schatz, S. Schindler, O. Walter, *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 5440.
- [77] P. Comba, H. Jakob, *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 1983.
- [78] K. R. Adam, A. J. Leong, L. F. Lindoy, G. Anderegg, *J. Chem. Soc., Dalton* **1988**, 1733.
- [79] S. V. Smith, *J. Inorg. Biochem.* **2004**, *98*, 1874.
- [80] P. J. Blower, J. S. Lewis, J. Zweit, *Nuclear Medicine & Biology* **1996**, *23*, 957.
- [81] X. Sun, M. Wuest, G. R. Weisman, E.H. Wong, D. P. Reed, C. A. Boswell, R. J. Motekaitis, A. E. Martell, M. J. Welch, C. J. Anderson, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 469.
- [82] K. Zimmermann, J. Gruenberg, M. Honer, S. Ametamey, P. A. Schubiger, I. Novak-Hofer, *Nucl. Med. Biol.* **2003**, *30*, 417.
- [83] A. I. Kassis, S. J. Adelstein, *J. Nucl. Med.* **2005**, *46*, 4S.
- [84] A. B. Delaloye, *Leukemia & Lymphoma* **2003**, *44*, S29.
- [85] I. P. C. Murray, P. J. Ell, *Nuclear Medicine in Diagnosis and Treatment*.
- [86] W. Kaim, B. Schwederski, *Bioanorganische Chemie*, 3. Aufl. ed., B.G. Teuber, Stuttgart, **2004**.
- [87] H. J. Machulla, *Pharm. Unserer Zeit* **2005**, *6*, 490.
- [88] F. Forrer, C. Waldherr, H. R. Maecke, J. Mueller-Brand, *Anticancer Res.* **2006**, 703.
- [89] J. Schmaljohann, H. -J. Biersack, S. Guhlke, *Pharm. Unserer Zeit* **2005**, *34*, 498.
- [90] L. H. Gade, *Koordinationschemie, Vol. p. 371*, VCH, Weinheim, **1998**.
- [91] X. Y. Chen, R. Park, M. Tohme, A. H. Shahinian, J. R. Bading, P. S. Conti, *Bioconjugate Chem.* **2004**, *15*, 41.
- [92] X. Y. Chen, Y. P. Hou, M. Tohme, R. Park, V. Khankaldyyan, I. GonzalesGomez, J. R. Bading, W. E. Laug, P. S. Conti, *J. Nucl. Med.* **2004**, *45*, 1776.
- [93] L. C. K. P. McQuade, M. J. Welch, *Bioconjugate Chem.* **2004**, *15*, 988.
- [94] Y. Wu, X. Z. Zhang, Z. M. Xiong, Z. Cheng, D. R. Fisher, S. Liu, S. S. Gambhir, X. Y. Chen, *J. Nucl. Med.* **2005**, 1707.
- [95] W. B. Cai, Y. Wu, K. Chen, Q. Z. Cao, D. A. Tice, X. Y. Chen, *Cancer Res.* **2006**, 9673.
- [96] X. Y. Chen, E. Sievers, Y. P. Hou, R. Park, M. Tohme, R. Bart, R. Bremner, J. R. Bading, P. S. Conti, *Neoplasia* **2005**, *7*, 271.

- [97] J. S. Lewis, A. Srinivasan, M. A. Schmidt, C. J. Anderson, *Nucl. Med. Biol.* **1999**, 267.
- [98] J. S. Lewis, M. R. Lewis, A. Srinivasan, M. A. Schmidt, J. Wang, C. J. Anderson, *J. Nucl. Med.* **1999**, 1341.
- [99] L. A. Bass, M. Wang, M. J. Welch, C. J. Anderson, *Bioconjugate Chem.* **2000**, 527.
- [100] F. D. C. J. Anderson, P. D. Cutler, S. W. Schwarz, R. Laforest, L. A. Bass, J. S. Lewis, D. W. McCarthy, *J. Nucl. Med.* **2001**, 213.
- [101] W. P. Li, J. S. Lewis, J. Kim, J. E. Bugaj, M. A. Johnson, J. L. Erion, C. J. Anderson, *Bioconjugate Chem.* **2002**, 721.
- [102] M. Wang, A. L. Caruano, M. R. Lewis, L. A. Meyer, R. P. VanderWaal, C. J. Anderson, *Cancer Res.* **2003**, 6864.
- [103] J. E. Sprague, Y. J. Peng, X. K. Sun, G. R. Weisman, E. H. Wong, S. Achilefu, C. J. Anderson, *Clinical Cancer Res.* **2004**, 8674.
- [104] M. B. K. D. J. Buchsbaum, B. E. Rogers, M. S. Mayo, D. E. Milenic, S. V. S. Kashmiri, C. J. Anderson, L. L. Chappell, M. W. Brechbiel, D. T. Curiel, *Clinical Cancer Res.* **1999**, 5, 3048S.
- [105] A. Heppeler, S. Froidevaux, A. N. Eberle, H. R. Maecke, *Curr. Med. Chem.* **2000**, 7, 971.
- [106] R. E. Weiner, M. L. Thakur, *Appl. Radiat. Isot.* **2002**, 749.
- [107] B.E. Rogers, H. M. Bigott, D. W. McCarthy, D. DellaManna, J. Kim, T. L. Sharp, M. J. Welch, *Bioconjugate Chem.* **2003**, 756.
- [108] B.E. Rogers, D. DellaManna, A. Safavy, *Cancer Biotherapy Radiopharm.* **2004**, 25.
- [109] X. Y. Chen, Y. P. Hou, R. Park, M. Tohme, A. H. Shahinian, J. R. Bading, P. S. Conti, *J. Nucl. Med.* **2004**, 1390.
- [110] H. Maecke, H. Zhang, M. Walter, I. Novak-Hofer, J. Reubi, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2004**, S264.
- [111] Y. S. Yang, X. Z. Zhang, Z. M. Xiong, X. Y. Chen, *Nucl. Med. Biol.* **2006**, 33, 371.
- [112] L. T. G. Gasser, B. Graham, M. Belousoff, S. Juran, M., Walther, J.-U. Kuenstler, R. Bergmann, H. Stephan, L. Spiccia, *Bioconjugate Chem.* **2008**, 19, 719.
- [113] L. A. Kroger, G. L. DeNardo, P. H. Gumerlock, C. Y. Xiong, M. D. Winthrop, X. B. Shi, P. C. Mack, T. Leshchinsky, S. J. DeNardo, *Cancer Biotherapy Radiopharm.* **2001**, 16, 213.
- [114] K. Zimmermann, S. Gianollini, P. A. Schubiger, I. Novak-Hofer, *Nucl. Med. Biol.* **1999**, 26, 943.
- [115] O. D. M Hughes, M. C. Bishop, A. C. Perkins, M. L. Wastie, G. Denton, M. R. Price, M. Frier, H. Denley, R. Rutherford, P. A. Schubinger, *J. Clin. Oncol.* **2000**, 18, 363.
- [116] R. T. O'Donnell, G. L. DeNardo, D. L. Kukis, K. R. Lamborn, S. Shen, A. N. Yuan, D. S. Goldstein, C. E. Carr, G. R. Mirick, S. J. DeNardo, *J. Nucl. Med.* **1999**, 40, 2014.
- [117] E. J. Postema, O. C. Boerman, W. J. G. Oyen, J. M. M. Raemaekers, F. H. M. Corstens, *Eur. J. Nucl. Med.* **2001**, 28, 1725.
- [118] I. Novak-Hofer, P. A. Schubiger, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2002**, 29, 821.
- [119] I. Novak-Hofer, K. Zimmermann, P. A. Schubiger, *Cancer Biotherapy Radiopharm.* **2001**, 16, 469.
- [120] J. Grunberg, I. Novak-Hofer, M. Honer, K. Zimmermann, K. Knogler, P. Blauenstein, S. Ametamey, H. R. Maecke, P. A. Schubiger, *Clinical Cancer Res.* **2005**, 11, 5112.
- [121] S. Shen, G. L. DeNardo, A. Yuan, C. Hartmann-Siantar, R. T. O'Donnell, S. J. DeNardo, *Cancer Biotherapy Radiopharm.* **2005**, 20, 662.
- [122] X. K. Sun, H. F. Fang, X. X. Li, R. Rossin, M. J. Welch, J. S. Taylor, *Bioconjugate Chem.* **2005**, 16, 294.
- [123] A. Chakrabarti, M. R. Aruva, S. P. Sajankila, M. L. Thakur, E. Wickstrom, *Nucleos. Nucleot. Nucleic Acids* **2005**, 24, 409.

- [124] X. B. Tian, A. Chakrabarti, N. V. Amirkhanov, M. R. Aruva, K. J. Zhang, B. Mathew, C. Cardi, W. Y. Qin, E. R. Sauter, M. L. Sauter, M. L. Thakur, E. Wickstrom, *Tumor Progr. Therap. Resist.* **2005**, 1059, 106.
- [125] X. B. Tian, R. Winter, M. R. Aruva, K. J. Zhang, C. A. Cardi, M. L. Thakur, E. Wickstrom, *Clinical Cancer Res.* **2005**, 11, 9130S.
- [126] C. J. Smith, W. A. Volkert, T. J. Hoffman, *Nucl. Med. Biol.* **2003**, 30, 861.
- [127] C. J. Smith, W. A. Volkert, T. J. Hoffman, *Nucl. Med. Biol.* **2005**, 32, 733.
- [128] B. N. T. Maina, S. Mather, *Cancer Imaging* **6** **2006**, 153.
- [129] S. R. Lane, B. Veerendra, T. L. Rold, G. L. Sieckmann, T. J. Hoffman, S. S. Jurisson, C. J. Smith, *Nucl. Med. Biol.* **2008**, 35, 263.
- [130] D. Parker, in *Comprehensive Supramoleculare Chemistry, Vol. 10* (Ed.: J. E. D. D. J. L. Atwood, D. P. MAcNicol, F. Vogtle, J. M. Lehn), Pergamon, **1996**.
- [131] J. D. L. B. Z. Lever, C. S. Cutler, S. S. Jurisson, in *Comprehensive Coordination Chemistry II, Vol. 9*, Elsevier-Pergamon, **2004**.
- [132] D. Parker, *Chem. Soc. Rev.* **1990**, 271.
- [133] L. Siegfried, T. A. Kaden, *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 29.
- [134] P. Comba, G. A. Lawrance, M. Rossignoli, B. W. Skelton, A. H. White, *Aust. J. Chem.* **1988**, 41, 773.
- [135] P. Comba, N. F. Curtis, G. A. Lawrance, M. A. O'Leary, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Chem. Soc., Dalton Trans* **1988**, 497.
- [136] B. E. Rogers, C. J. Anderson, J. M. Connett, L. W. Guo, W. B. Edwards, C. L. E. Sherman, K. R. Zinn, M. J. Welch, *Bioconjugate Chem.* **1996**, 7, 511.
- [137] K. S. Woodin, K. J. Heroux, C. A. Boswell, E. H. Wong, G. R. Weisman, W. Niu, S. A. Tomellini, C. J. Anderson, L. N. Zakharov, A. L. Rheingold, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 4829.
- [138] F. L. D. Ma, T. Overstreet, D. E. Milenic, M. W. Brechbiel, *Nucl. Med. Biol.* **2002**, 29, 91.
- [139] A. Samhammer, U. Holzgrabe, R. Haller, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1989**, 322, 545.
- [140] P. W. Hickmott, S. Wood, P. Murray-Rust, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1985**, 2033.
- [141] M. Tsukhara, T. Nishino, I. Furuhashi, H. Inoue, T. Sato, H. Matsumoto, *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, 53, 1103.
- [142] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 2056.
- [143] J. A. Halfen, J. K. Hallman, J. A. Schultz, J. P. Emerson, *Organometallics* **1999**, 18, 5435.
- [144] D. Tanner, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 625.
- [145] T. K. Chakraborty, K. K. Gangakhedkar, *Tetrahedron Lett.* **1991** 32, 1897.
- [146] D. Tanner, P. Somfai, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 44, 619.
- [147] M. Kasai, M. Kono, *Synlett* **1992**, 778.
- [148] R. S. Coleman, J.-S. Kong, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 3538.
- [149] S. Gabriel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, 21, 1049.
- [150] H. M. Osborn, J. Sweeney, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1693.
- [151] J. E. G. Kemp, *Comprehensive Organic Synthesis* **1991**, 7, 467.
- [152] A. Padwa, S. S. Murphee, *Progress in Heterocyclic Chemistry* **2000**, 12, 57.
- [153] K. B. Hansen, N. S. Finney, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1995**, 34, 676.
- [154] K. G. Rasmussen, K. A. Jorgensen, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1401.

- [155] V. K. Aggarwal, A. Thompson, R. V. H. Jones, M. C. H. Standen, *J. Org. Chem.* **1996**, 8368.
- [156] L. Casarrubios, J. A. Perez, M. Brookhart, J. L. Templeton, *J. Org. Chem.* **1996**, 8358.
- [157] H. Kwart, A. A. Kahn, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 1950.
- [158] Z. Li, K. R. Conser, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 5326.
- [159] Z. Li, R. W. Quan, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5889.
- [160] R. W. Quan, Z. Li, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 8156.
- [161] D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6744.
- [162] D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, B. A. Anderson, D. M. Barnes, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 5328.
- [163] D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2742.
- [164] J. B. Sweeney, *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 247.
- [165] Y. Yamada, T. Yamamoto, M. Okawara, *Chemistry Letters* **1975**, 361.
- [166] R. R. Conrym, A. A. Tipton, W. S. Striejewske, E. Erkizia, M. A. Malwitz, A. Caffaratti, J. A. Natkin, *Organometallics* **2004**, 5210.
- [167] B. M. Chanda, R. Vyas, A. V. Bedekar, *J. Org. Chem.* **2001**, 30.
- [168] T. P. Albone, P. S. Aujla, P. C. Taylor, S. Challenger, A. M. Derrick, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9569.
- [169] S.-M. Au, J. S. Huang, W.-Y. Yu, W.-H. Fung, C.-M. Che, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9120.
- [170] J.-L. Liang, J.-S. Huang, X.-Q. Yu, N. Zhu, C.-M. Che, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 1563.
- [171] E. N. Jacobsen, in *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III, Vol. 2*, **1999**, pp. 607.
- [172] M. M. Diaz-Requejo, P. J. Perez, M. Brookhart, J. L. Templeton, *Organometallics* **1997**, 16, 4399.
- [173] P. J. Perez, M. Brookhart, E. N. Templeton, *Organometallics* **1993**, 12, 261.
- [174] J. A. Halfen, J. M. Uhan, D. C. Fox, M. P. Mehn, L. Que Jr., *Inorg. Chem.* **2000**, 39, 4913.
- [175] F. Mohr, S. A. Binfield, J. C. Fettinger, A. N. Vedernikow, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4833.
- [176] P. Brandt, M. J. Södergren, P. G. Andersson, P.-O. Norrby, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8013.
- [177] K. M. Gillespie, E. J. Crust, R. J. Deeth, P. Scott, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2001**, 785.
- [178] L. M. Mirica, X. Ottenwaelde, T. D. P. Stack, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1013.
- [179] E. A. Lewis, W. B. Tolman, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1047.
- [180] S. Schindler, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 2311.
- [181] A. Wada, M. Harata, K. Hasegawa, K. Jitsukawa, H. Masuda, M. Mukai, T. Kitagawa, H. Einaga, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 874.
- [182] K. D. Karlin, P. Ghosh, R. W. Cruse, Y. Gultneh, A. Farooq, R. R. Jacobsen, N. J. Blackburn, R. W. Strange, J. Zubieta, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6769.
- [183] R. R. Tahir, N. N. Murthy, K. D. Karlin, N. J. Blackburn, S. N. Saikh, J. Zubieta, *Inorg. Chem.* **1992**, 31, 3001.
- [184] M. Kodera, T. Kita, I. Miura, N. Nakayama, T. Kawata, K. Kano, S. Hirota, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7715.
- [185] P. Chen, K. Fujisawa, E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10177.
- [186] M. Becker, F. W. Heinemann, S. Schindler, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 3124.
- [187] M. Weitzer, S. Schindler, G. Brehm, S. Schneider, E. Hoermann, B. Jung, S. Kaderli, A. D. Zuberbuehler, *Inorg. Chem.* **2003**, 42, 1800.
- [188] E. I. Solomon, U. M. Sundaram, T. E. Machonkin, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 2563.

- [189] D. K. Karlin, N. Wei, B. Jung, S. Kaderli, P. Niklaus, A. D. Zuberbuehler, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9506.
- [190] S. Mahapatra, S. Kaderli, A. Llobet, Y.-M. Neuhold, T. Palanch, J. A. Halfen, V. G. Young, T. A. Kaden, L. Que, A. D. Zuberbuehler, W. B. Tollman, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 6343.
- [191] L. M. Berreau, S. Mahapatra, J. A. Halfen, R. P. Houser, J. V. G. Young, W. B. Tolman, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 207.
- [192] A. Kunishita, M. Kubo, H. Sugimoto, T. Ogura, K. Sato, T. Takui, S. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2788.
- [193] H.-C. Liang, E. Kim, C. D. Incarvito, A. L. Rheingold, K. D. Karlin, *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 2209.
- [194] S. Mahapatra, S. Kaderli, A. Llobet, Y.-M. Neuhold, T. Palanch, J. A. Halfen, V. G. Young, T. A. Kaden, L. Que, A. D. Zuberbuehler, W. B. Tollman, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 6343.
- [195] P. Comba, S. Kuwata, M. Tarnai, H. Wadepl, *Chem. Comm.* **2006**, 2074.
- [196] H. Stephan, S. Juran, J. Walther, P. J. Steinbach, K. Born, P. Comba, in *Technetium, Rhenium and other Metals in Chemistry and Nuclear Medicine* Vol. 7 (Ed.: U. Mazzi), SGE Editoriali, Padova, Italy, **2006**, p. 219.
- [197] D. Wang, G. R. Hanson, *Appl. Magn. Reson.* **1996**, *11*, 401.
- [198] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, Gaussian Inc., Wallingford CT, **2003**.
- [199] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1992**, *96*, 2155.
- [200] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1992**, *97*, 9713.
- [201] A. D. Becke, *J. Chem. Phys. B* **1993**, *98*, 5648.
- [202] R. Ditchfield, W. J. Hehre, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1971**, *54*, 724.
- [203] P. C. Hariharan, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1973**, *82*, 213.
- [204] P. C. Hariharan, J. A. Pople, *Mol. Phys.* **1974**, *27*, 209.
- [205] M. S. Gordon, *Chem. Phys. Lett.* **1980**, *76*, 163.
- [206] J.-P. Blaudeau, M. P. McGrath, L. A. Curtiss, L. Radom, *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 5016.
- [207] M. M. Francl, W. J. Pietro, W. J. Hehre, J. S. Binkley, D. J. DeFrees, J. A. Pople, M. S. Gordon, *J. Chem. Phys.* **1982**, *77*, 3654.
- [208] R. C. Binning Jr., L. A. Curtiss, *J. Comp. Chem.* **1990**, *11*, 1206.
- [209] V. A. Rassolov, M. A. R. J. A. Pople, and T. L. Windus, *J. Chem. Phys.*, 1998, *109*, 1223.
- [210] V. A. Rassolov, J. A. Pople, M. A. Ratner, T. L. Windus, *J. Chem. Phys.* **1998**, *109*, 1223.
- [211] J. E. Bol, C. Buning, P. Comba, J. Reedijk, M. Ströhle, *J. Comput. Chem.* **1998**, *19*, 512.

9 Literatur

- [212] P. Comba, T. W. Hambley, N. Okon, G. Lauer, *MOMEC97, a molecular modeling package for inorganic compounds*, Heidelberg, **1997**.
- [213] A. B. S. Ghandi, B. A. B. Prasad, V. K. Singh, *J. Org. Chem.* **2007**, 2133.

Anhang A

Anhang A: Kristallographische Daten L^1 , L^5 , $[Cu^{II}(L^1)(NCMe)]^{2+}$, $[Co^{II}(L^1)(NCMe)]^{2+}$, $[Zn^{II}(L^1)(NCMe)]^{2+}$, $[Cu^{II}(L^2)(HO)]^+$; $[Cu^{II}(L^3)]^{2+}$, $[Ni^{II}(L^3)]^{2+}$, $[Cu^{II}(L^4)]^{2+}$, $[Co^{II}(L^4)]^{2+}$, $[Ni^{II}(L^4)]^{2+}$, $[Zn^{II}(L^4)]^{2+}$, $[Cu^{II}(L^5)]^{2+}$, $[Co^{II}(L^5)]^{2+}$ und $[Ni^{II}(L^5)]^{2+}$.

	L^1	L^5	$[Cu(L^1)(NCMe)]^{2+}$	$[Co(L^1)(NCMe)]^{2+}$	$[Zn(L^1)(NCMe)]^{2+}$	$[Cu(L^2)(OH)]^+$	$[Cu(L^3)]^{2+}$	$[Ni(L^3)]^{2+}$
formula	$C_{28}H_{38}N_4O$	$C_{35.2}H_{52.8}N_6O_{1.2}$	$C_{32}H_{44}B_2CuF_8N_6O$	$C_{32}H_{44}Cl_2CoN_6O_9$	$C_{32}H_{44}Cl_2N_6O_9Zn$	$C_{32}H_{44}B_2CuF_8N_6O$	$C_{33}H_{48}B_2CuF_8N_6O$	$C_{33}H_{48}Cl_2N_6NiO_9$
crystal system	Triclinic	monoclinic	triclinic	triclinic	triclinic	monoclinic	orthorhombic	orthorhombic
space group	$P-1$	$P 2_1/c$	$P-1$	$P-1$	$P-1$	$P 2_1/c$	$P 2_12_12_1$	$P 2_12_12_1$
$a / \text{\AA}$	10.738(5)	10.384(5)	10.053(6)	10.280(6)	10.273(5)	23.630(5)	9.842(6)	9.944(5)
$b / \text{\AA}$	10.891(5)	26.503(12)	11.989(7)	11.560(7)	11.535(5)	18.300(4)	16.558(9)	16.743(8)
$c / \text{\AA}$	11.048(5)	12.176(5)	15.407(8)	15.176(9)	15.223(7)	18.354(4)	21.262(11)	21.294(11)
$\alpha / ^\circ$	92.174(8)		100.629(17)	77.424(14)	77.402(14)			
$\beta / ^\circ$	93.011(13)	96.077(11)	99.844(8)	80.617(15)	80.665(14)	106.54(3)		
$\gamma / ^\circ$	110.066(11)		93.785(11)	86.043(12)	85.691(12)			
$V / \text{\AA}^3$	1209.8(10)	3332(3)	1789.2(18)	1735.6(18)	1735.7(14)	7608(3)	3465(3)	3545(3)
Z	2	4	2	2	2	8	4	4
M_r	446.62	579.23	765.89	786.56	793.00	734.13	781.93	802.38
d_c / Mgm^{-3}	1.226	1.155	1.422	1.505	1.517	1.280	1.499	1.503
F_{000}	484	1262	794	822	828	3072	1628	1688
$\mu(\text{Mo-K}\alpha) / \text{mm}^{-1}$	0.075	0.071	0.688	0.711	0.924	0.632	0.712	0.761
max., min. transmission factors	0.8619, 0.7371	0.7463, 0.6863	0.7452, 0.6765	0.7464, 0.6761	0.7464, 0.6700	0.8844/0.9420	0.7459, 0.6928	0.7464, 0.6761
data collect. temperat. /K	150(2)	100(2)	296(2)	100(2)	100(2)	200(2)	100(2)	100(2)
θ range $^\circ$	1.85 to 32.19	1.85 to 27.48	1.37 to 25.09	1.81 to 32.22	1.81 to 32.20	1.67 to 24.18	1.92 to 29.40	1.55 to 28.70
index ranges (indep. set) h,k,l	-16 ... 15, -15 ... 16, 0 ... 16	-13 ... 13, 0 ... 34, 0 ... 15	-11 ... 11, -14 ... 14, 0 ... 18	-14 ... 14, -16 ... 17, 0 ... 22	-14 ... 15, -16 ... 17, 0 ... 22	-27...27, -20...20, -21...21	-13 ... 13, 0 ... 22, 0 ... 29	-13 ... 13, 0 ... 22, 0 ... 28

Anhang A

	L ¹	L ⁵	[Cu(L ¹)(NCMe)] ²⁺	[Co(L ¹)(NCMe)] ²⁺	[Zn(L ¹)(NCMe)] ²⁺	[Cu(L ²)(OH)] ⁺	[Cu(L ³)] ²⁺	[Ni(L ³)] ²⁺
reflections measured	30130	66696	29116	42286	43613		71473	76776
unique [R_{int}]	7908 [0.0519]	7645 [0.0793]	6340 [0.0541]	11348 [0.0369]	11411 [0.0319]	48797	9533 [0.0654]	9167 [0.0686]
observed [$\epsilon 2\sigma(I)$]	5227	4921	4175	8744	9680	4910	7235	6845
parameters refined	384	508	485	457	457	884	466	492
R indices [$F > 4\sigma(F)$] $R(F)$, $wR(F^2)$	0.0570, 0.1417	0.0497, 0.1243	0.0524, 0.1272	0.0377, 0.0857	0.0360, 0.0942	0.0915, 0.2541	0.0462, 0.1023	0.0459, 0.1004
R indices (all data) $R(F)$, $wR(F^2)$	0.0914, 0.1583	0.0821, 0.1392	0.1016, 0.1606	0.0609, 0.0970	0.0475, 0.1021	0.1786, 0.2879	0.0874, 0.1300	0.0905, 0.1315
GooF on F^2	1.066	1.077	1.092	1.026	1.051	0.894 ^{a)}	1.095	1.128
absolute structure parameter							-0.019(14)	-0.011(17)
largest residual peaks /e·Å ⁻³	0.497, -0.235	0.299, -0.242	0.541, -0.448	0.685, -0.476	0.758, -0.558	3.063, -0.557	1.117, -0.687	0.831, -0.633

^{a)}Aufgrund schwerer

Lösungsmittelfehlordnung.

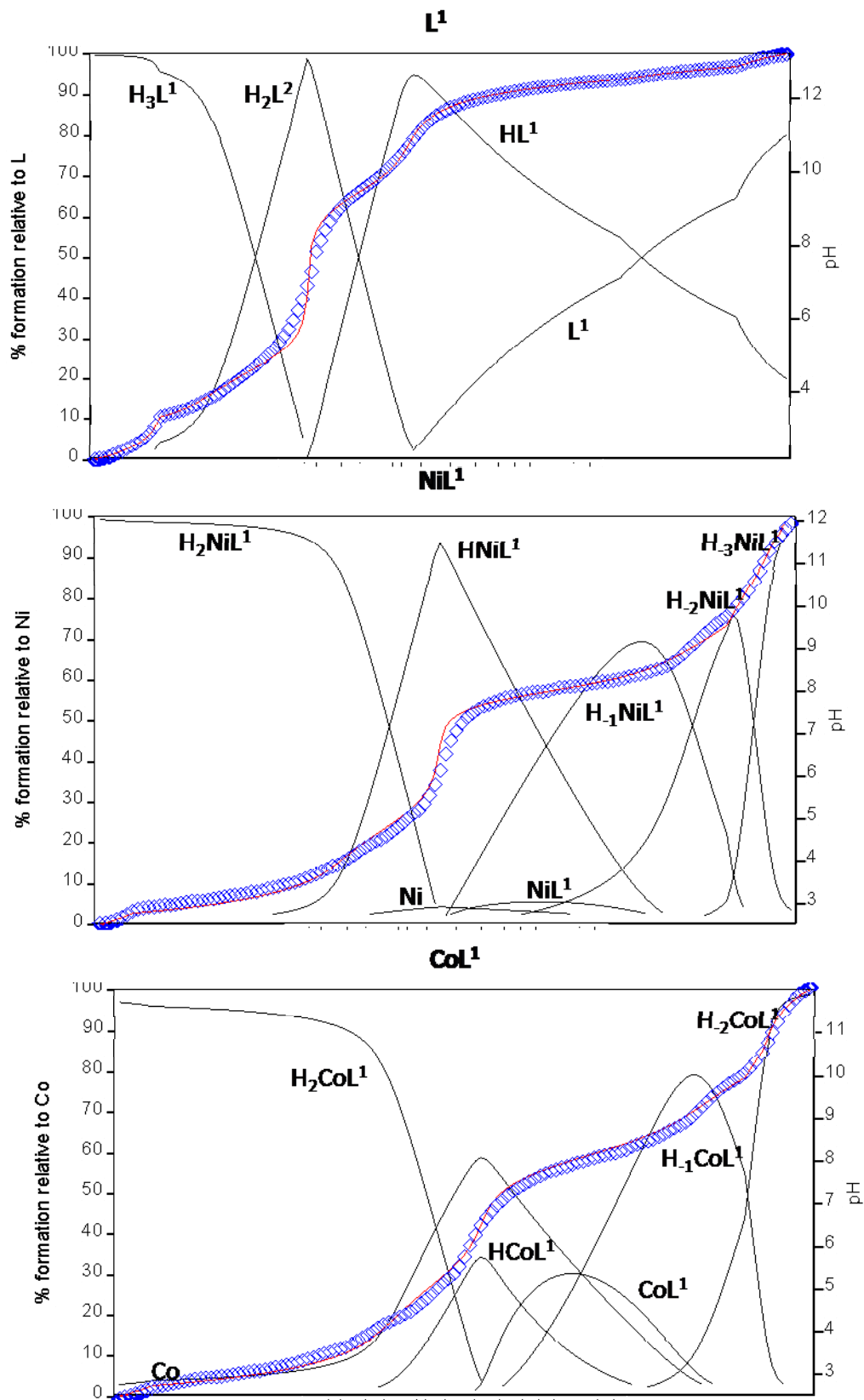
Anhang A

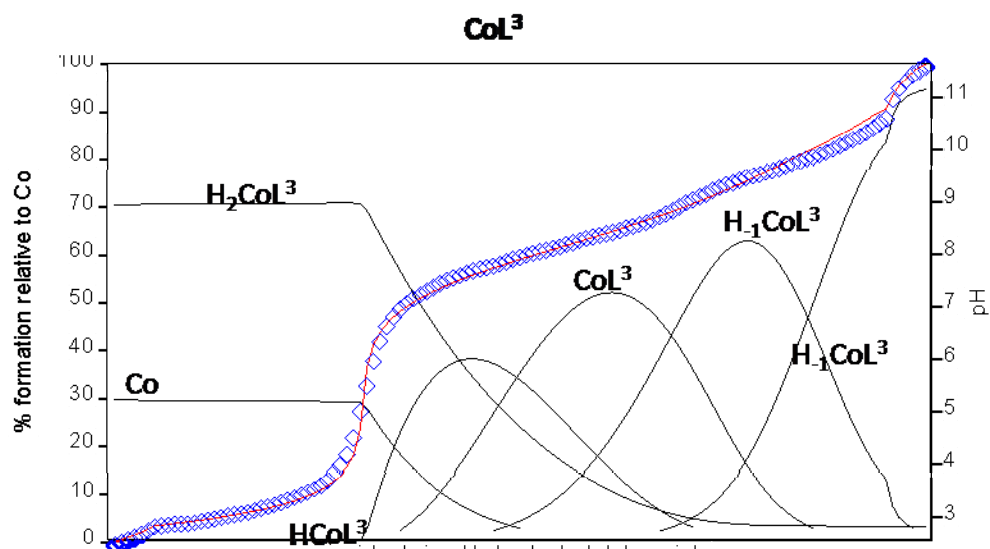
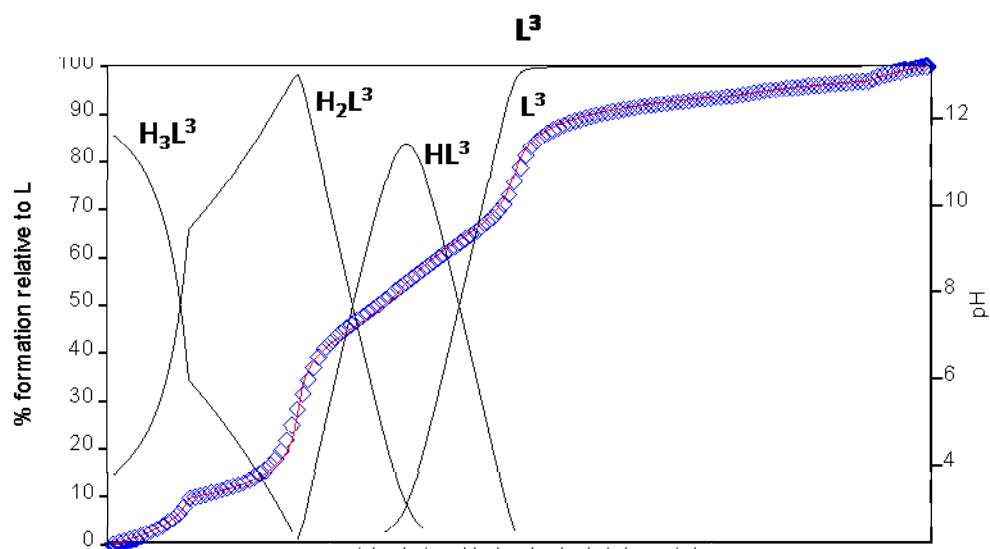
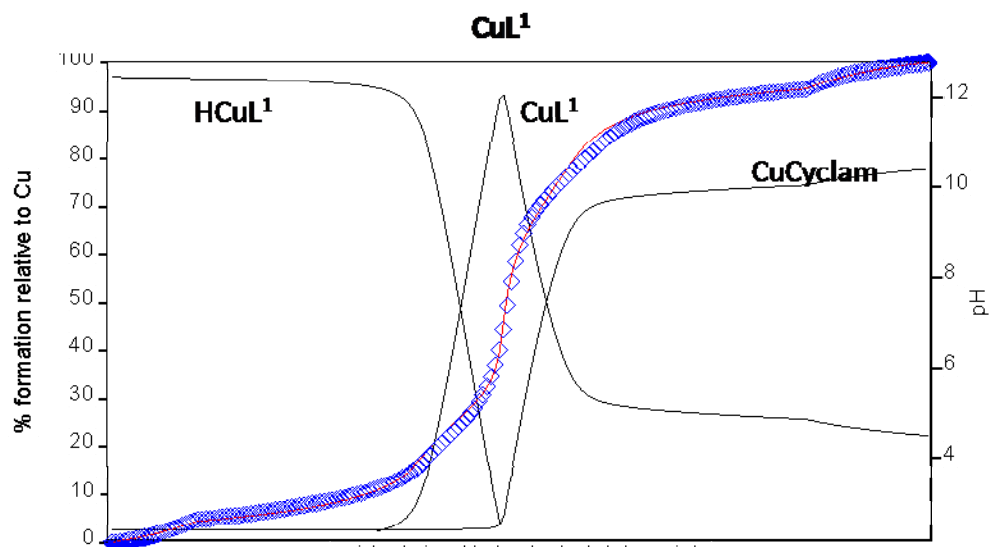
	[Cu(L ⁴)] ²⁺	[Co(L ⁴)] ²⁺	[Ni(L ⁴)] ²⁺	[Zn(L ⁴)] ²⁺	[Cu(L ⁵)] ²⁺	[Co(L ⁵)] ²⁺	[Ni(L ⁵)] ²⁺
Formula	C ₃₅ H ₄₄ B ₂ CuF ₈ N ₆ O	C ₃₅ H ₄₄ Cl ₂ CoN ₆ O ₉	Ct H _{41.5} Cl ₂ N ₅ NiO _{9.3}	C ₃₃ H _{41.6} Cl ₂ N ₅ O _{9.25} Zn	C ₃₅ H ₅₂ B ₂ CuF ₈ N ₆ O	C ₄₁ H ₆₁ B ₂ CoF ₈ N ₉ O	C ₃₆ H ₅₇ Cl ₂ N ₆ NiO ₁₀
crystal system	orthorhombic	monoclinic	monoclinic	nonoclinic	orthorhombic	monoclinic	monoclinic
space group	<i>P ca</i> 2 ₁	<i>P</i> 2 ₁	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>F dd</i> 2	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
<i>a</i> /Å	21.016(9)	9.864(6)	10.739(7)	10.686(6)	18.183(5)	10.470(5)	20.256(11)
<i>b</i> /Å	10.055(4)	17.590(11)	19.904(11)	20.102(10)	37.919(18)	20.006(9)	10.243(5)
<i>c</i> /Å	17.318(6)	10.516(6)	16.368(9)	16.337(9)	10.429(10)	20.619(9)	19.179(10)
<i>α</i> /°							
<i>β</i> /°		100.266(12)	104.471(16)	103.777(13)		93.084(12)	91.106(5)
<i>γ</i> /°							
<i>V</i> /Å ³	3660(2)	1795.4(19)	3388(3)	3408(3)	7191(8)	4313(3)	3979(4)
<i>Z</i>	4	2	4	4	8	4	4
<i>M_r</i>	801.92	822.59	786.25	792.56	809.99	928.54	869.66
<i>d_c</i> /Mgm ⁻³	1.455	1.522	1.542	1.545	1.496	1.430	1.452
<i>F</i> ₀₀₀	1660	858	1643	1650	3384	1948	1840
∫(Mo-Kα) /mm ⁻¹	0.676	0.691	0.795	0.941	0.689	0.478	0.711
max., min. transmission factors	0.7452, 0.6559	0.7464, 0.6801	0.7464, 0.6814	0.7464, 0.6791	0.7464, 0.6851	0.7464, 0.6913	0.7453, 0.6870
data collect. temperatur. /K	100(2)	100(2)	100(2)	100(2)	100(2)	100(2)	100(2)
<i>θ</i> range /°	1.94 to 25.02	1.97 to 32.23	1.96 to 32.11	1.96 to 30.51	2.15 to 26.73	1.95 to 32.34	2.01 to 25.03
index ranges (indep. set) <i>h,k,l</i>	0 ... 25, 0 ... 11, -20 ... 20	-14 ... 14, -26 ... 26, 0 ... 15	-16 ... 15, 0 ... 29, 0 ... 24	-15 ... 14, 0 ... 28, 0 ... 23	-22 ... 0, 0 ... 47, -13 ... 13	-15 ... 15, 0 ... 29, 0 ... 30	-24 ... 24, 0 ... 12, -22 ... 0
reflections measured	61413	45313	73062	81373	34378	109574	66401
unique [<i>R</i> _{int}]	6449 [0.1366]	11687 [0.0538]	11145 [0.0649]	10403 [0.0572]	3813 [0.0928]	14553 [0.0461]	

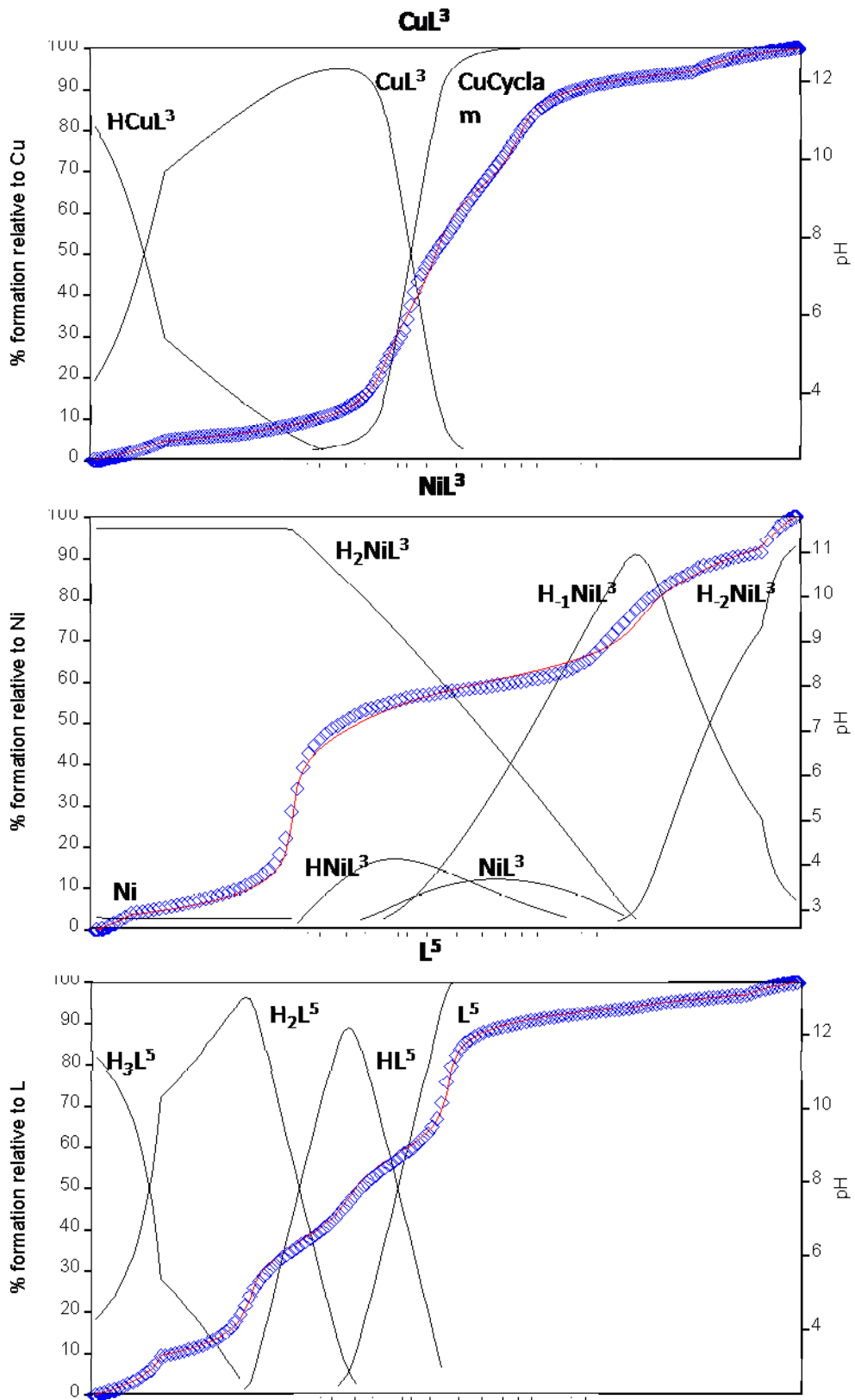
Anhang A

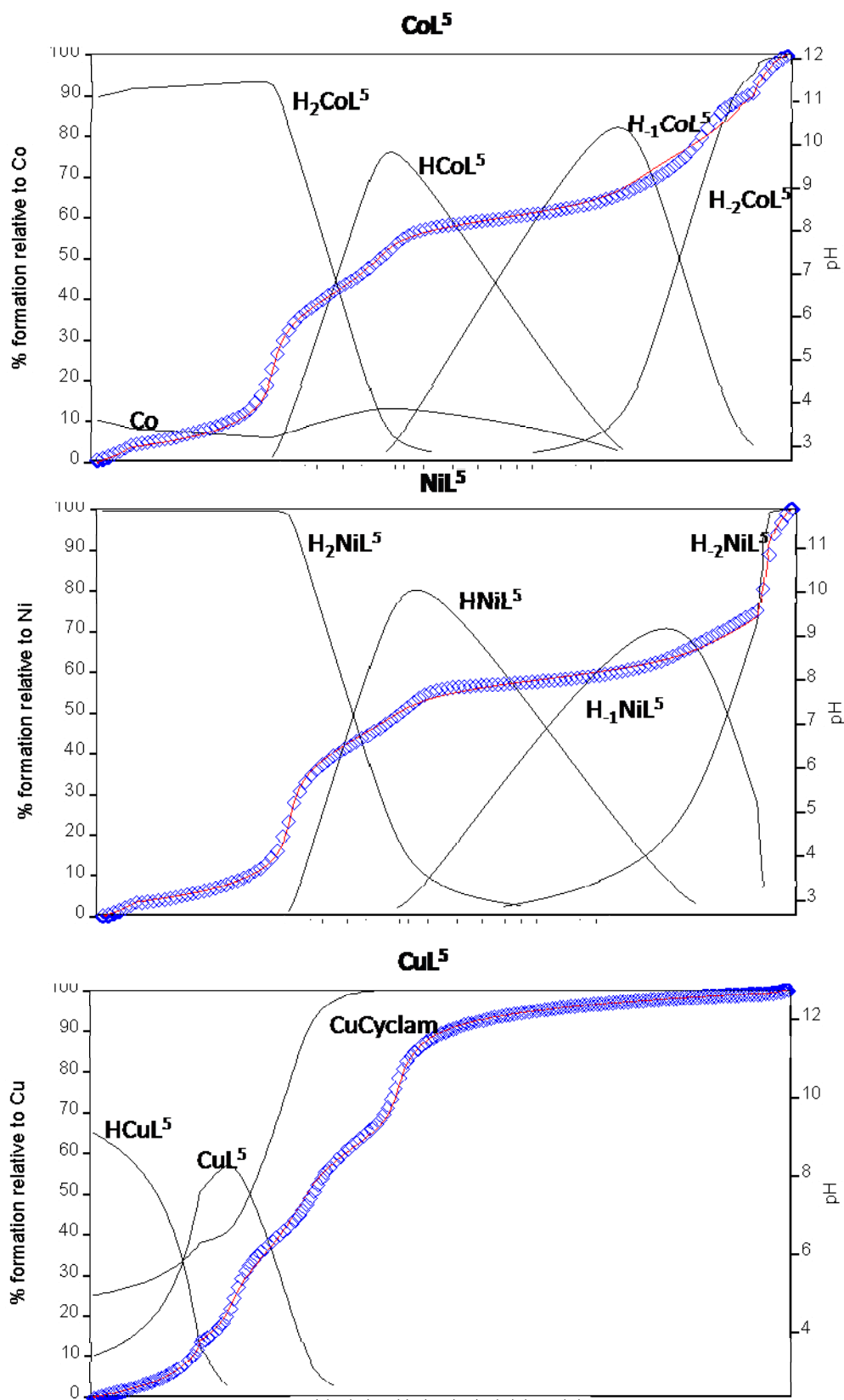
	[Cu(L ⁴)] ²⁺	[Co(L ⁴)] ²⁺	[Ni(L ⁴)] ²⁺	[Zn(L ⁴)] ²⁺	[Cu(L ⁵)] ²⁺	[Co(L ⁵)] ²⁺	[Ni(L ⁵)] ²⁺
observed [$I \geq 2\sigma(I)$]	4737	10109	7803	7493	3064	11361	
parameters refined	482	482	504	510	244	568	525
<i>R</i> indices [$F > 4\sigma(F)$] <i>R</i> (<i>F</i>), <i>wR</i> (<i>F</i> ²)	0.0528, 0.1140	0.0386, 0.0821	0.0489, 0.1191	0.0394, 0.0860	0.0439, 0.0943	0.0421, 0.1095	
<i>R</i> indices (all data) <i>R</i> (<i>F</i>), <i>wR</i> (<i>F</i> ²)	0.1015, 0.1480	0.0530, 0.0907	0.0867, 0.1333	0.0772, 0.1090	0.0588, 0.1008	0.0566, 0.1166	
GooF on <i>F</i> ²	1.092	1.045	1.213	1.109	1.077	1.078	
absolute structure parameter	-0.06(2)	-0.019(9)			-0.009(15)		
largest residual peaks /e·Å ⁻³	0.876, -0.530	0.579, -0.349	0.592, -0.826	0.757, -0.462	0.433, -0.492	0.683, -0.409	

Anhang B: Daten zur potentiometrischen Titration: Titrationskurven und Verteilung der Spezies der potentiometrischen Titrations von Co^{II} , Ni^{II} und Cu^{II} mit L^1 , L^3 und L^5 in 50 : 50 Dioxan-Wasser Gemischen.









Anhang B

Resultate der potentiometrischen Titrations in unterschiedlichen Dioxan-Wasser Kombinationen.

L^1

Dioxan:Wasser	pK_{a3}	pK_{a2}	pK_{a1}
54.5:45.5	4.52	9.18	12.74
50:50	4.61	9.22	12.76
45.5:54.5	4.76	9.37	12.59
0:100 (calc.)	5.93(30)	10.33(12)	11.84(4)

L^3

Dioxan:Wasser	pK_{a3}	pK_{a2}	pK_{a1}
54.5:45.5	3.07	7.22	9.12
50:50	2.86	7.19	9.19
45.5:54.5	2.88	7.21	9.24
0:100 (calc.)	0.54(14)	7.17(13)	9.87(6)

L^5

Dioxan:Wasser	pK_{a3}	pK_{a2}	pK_{a1}
54.5:45.5	2.85	6.36	8.78
50:50	2.82	6.36	8.84
45.5:54.5	2.42	6.33	8.80
0:100 (calc.)	2.51(6)	6.21(6)	8.86(6)

CoL^1

Dioxan:Wasser	CoL^1	CoL^1H	CoL^1H_2	CoL^1H_{-1}	CoL^1H_{-2}
54.5:45.5	7.97	7.64	5.33	0.06	10.01
50:50	7.82	8.14	5.08	0.04	9.97
45.5:54.5	8.02	7.76	5.12	0.10	10.30
0:100 (calc.)	8.18(18)	8.50(17)	4.03(27)	0.92(26)	11.68(19)

Anhang B

NiL¹

Dioxan:Wasser	NiL ¹	NiL ¹ H	NiL ¹ H ₂	NiL ¹ H ₋₁	NiL ¹ H ₋₂	NiL ¹ H ₋₃
54.5:45.5	8.49	7.93	4.46	0.45	8.24	10.36
50:50	8.8	8.49	4.18	0.34	8.59	10.63
45.5:54.5	8.56	7.49	4.51	0.37	7.41	10.30
0:100 (calc.)	8.97(21)	5.55(47)	4.70(10)	4.39(70)	3.53(78)	10.10(9)

CuL¹

Dioxan:Wasser	CuL ¹	CuL ¹ H
54.5:45.5	28.66	3.65
50:50	28.46	3.82
45.5:54.5	28.28	3.46
0:100 (calc.)	26.36(19)	2.97(42)

CoL³

Dioxan:Wasser	CoL ³	CoL ³ H	CoL ³ H ₂	CoL ³ H ₋₁	CoL ³ H ₋₂
54.5:45.5	6.88	7.83	6.84	1.74	9.99
50:50	6.95	7.81	6.76	1.77	9.97
45.5:54.5	6.70	7.70	6.93	2.18	9.96
0:100 (calc.)	5.48(15)	8.42(21)	3.10(25)	4.34(2)	9.91(2)

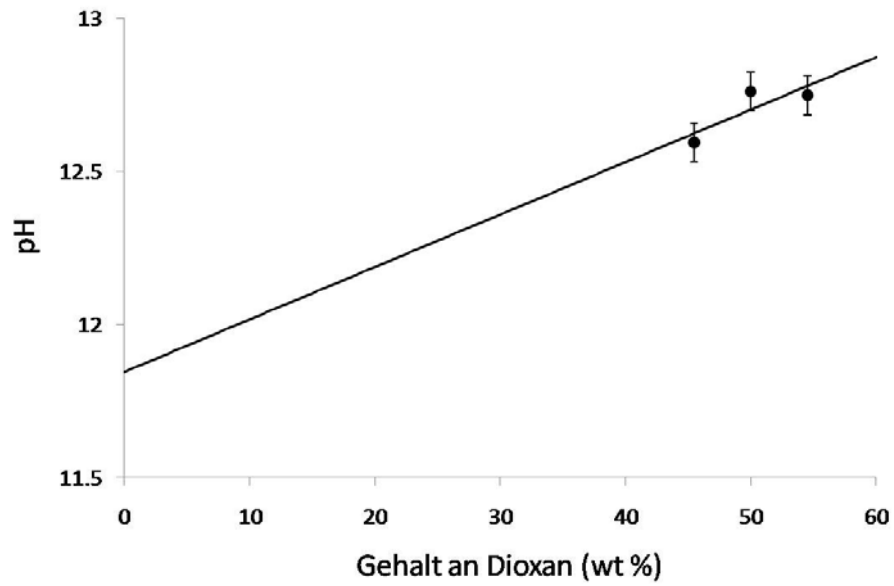
NiL³

Dioxan:Wasser	NiL ³	NiL ³ H	NiL ³ H ₂	NiL ³ H ₋₁	NiL ³ H ₋₂
54.5:45.5	6.82	7.87	8.30	1.70	11.40
50:50	6.69	7.53	7.68	1.74	11.87
45.5:54.5	6.60	7.70	7.18	2.03	10.79
0:100 (calc.)	5.52(9)	6.76(43)	(1.59(92))	3.66(25)	8.01(51)

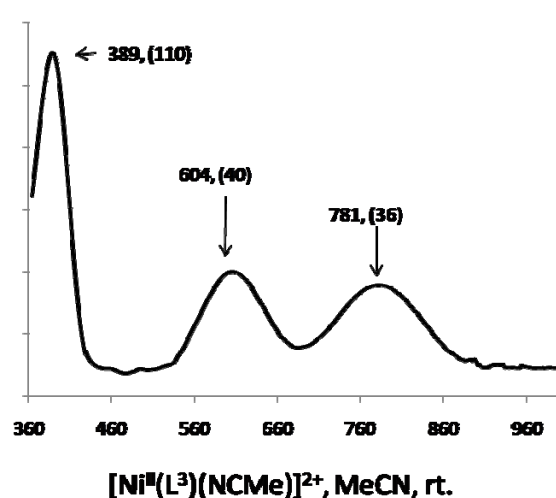
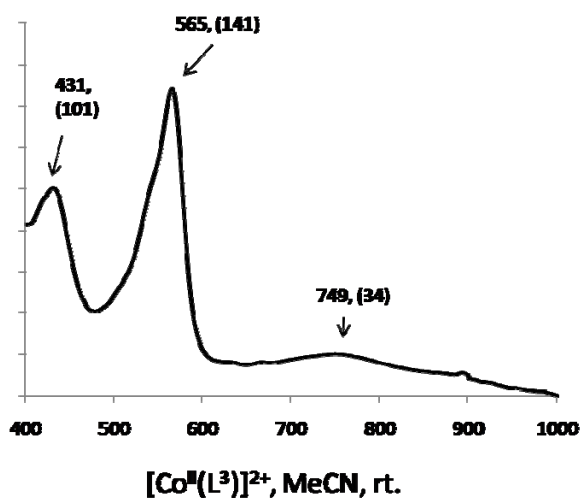
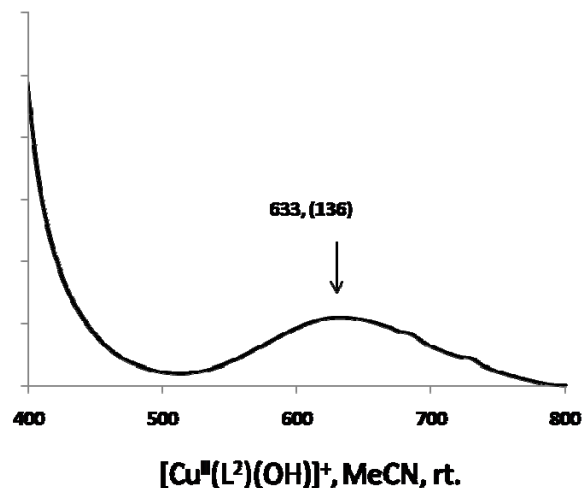
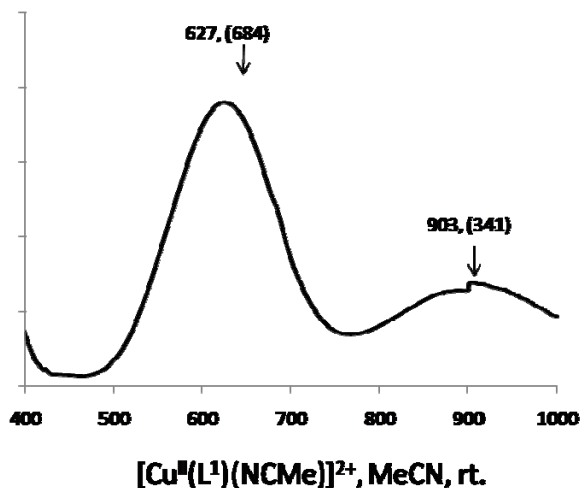
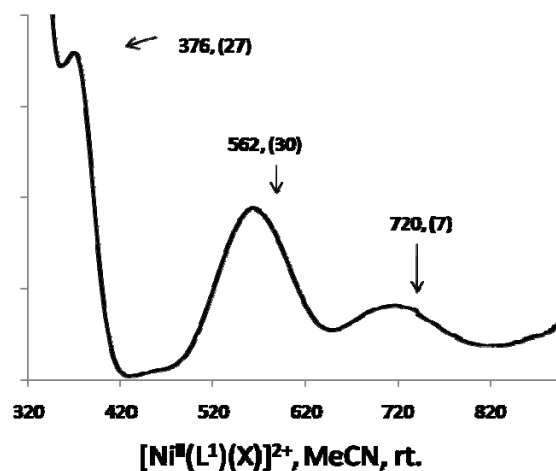
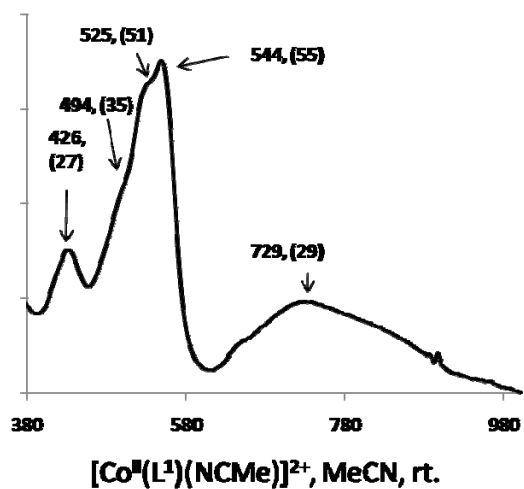
CuL³				
Dioxan:Wasser	CuL³		CuL³H	
54.5:45.5	23.30		4.28	
50:50	23.10		5.26	
45.5:54.5	23.08		4.45	
0:100 (calc.)	21.99(4)		2.58(43)	
CoL⁵				
Dioxan:Wasser	CoL⁵H	CoL⁵H₂	CoL⁵H_{.1}	CoL⁵H_{.2}
54.5:45.5	14.37	6.29	2.07	9.77
50:50	14.19	6.60	2.21	9.48
45.5:54.5	14.36	6.69	2.07	9.82
0:100 (calc.)	14.24(21)	8.69(20)	2.13(7)	9.92(4)
NiL⁵				
Dioxan:Wasser	NiL⁵H	NiL⁵H₂	NiL⁵H_{.1}	NiL⁵H_{.2}
54.5:45.5	16.35	6.75	0.17	9.05
50:50	15.98	6.99	0.26	9.52
45.5:54.5	15.90	7.04	0.02	9.08
0:100 (calc.)	13.67(13)	8.52(37)	1.04(4)	9.37(13)
CuL⁵				
Dioxan:Wasser	CuL⁵		CuL⁵H	
54.5:45.5	20.92		3.62	
50:50	20.84		3.54	
45.5:54.5	20.67		3.23	
0:100 (calc.)	19.48(13)		1.34(13)	

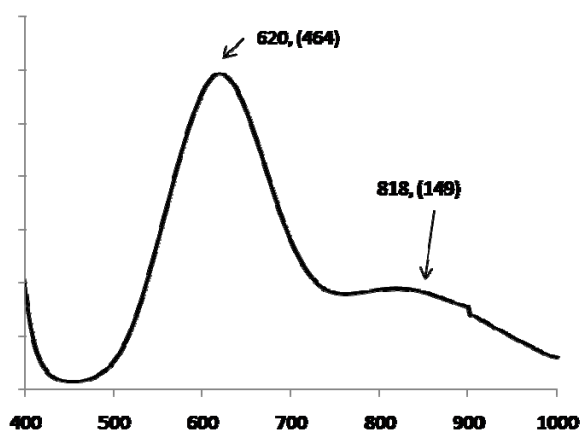
Anhang B

Beispiel einer Extrapolation auf 100 % Wasser anhand der potentiometrischen Titration von pK_{S3} der Liganden L^1 .

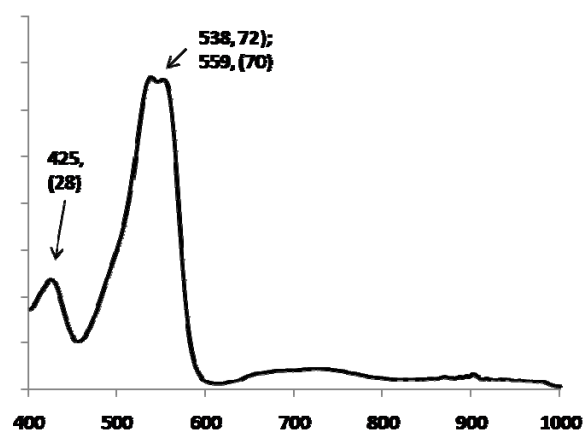


Anhang C: UV-Vis Spektren der Komplexe $[\text{Cu}(\text{L}^1)(\text{NCMe})]^{2+}$, $[\text{Co}(\text{L}^1)(\text{NCMe})]^{2+}$, $[\text{Ni}(\text{L}^1)(\text{X})]^{2+}$, $[\text{Cu}(\text{L}^2)(\text{HO})]^+$, $[\text{Co}(\text{L}^3)]^{2+}$, $[\text{Ni}(\text{L}^3)]^{2+}$, $[\text{Cu}(\text{L}^3)]^{2+}$, $[\text{Co}(\text{L}^4)]^{2+}$, $[\text{Ni}(\text{L}^4)]^{2+}$, $[\text{Cu}(\text{L}^4)]^{2+}$, $[\text{Cu}(\text{L}^5)]^{2+}$, $[\text{Co}(\text{L}^5)]^{2+}$. (MeCN, rt, Angabe in λ [nm], (ϵ [l/mol · cm²])).

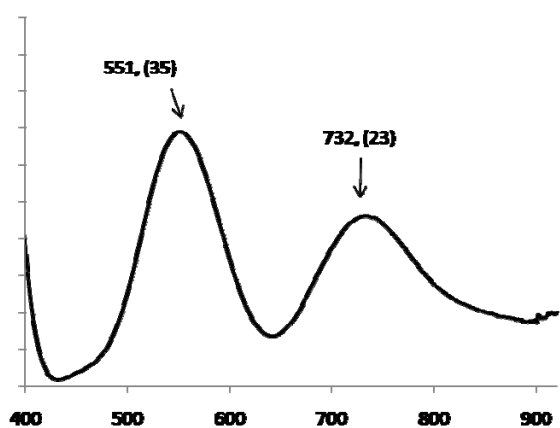




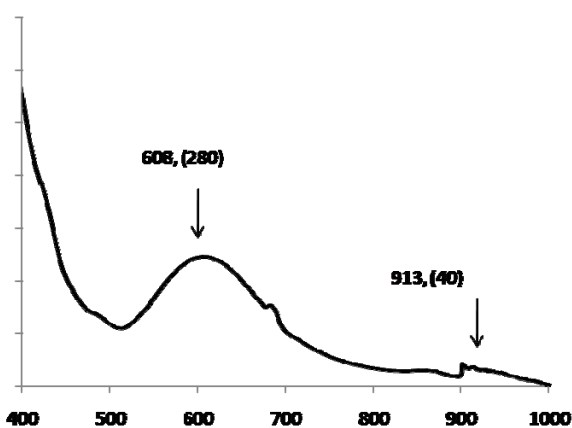
$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^3)]^{2+}$, MeCN, rt.



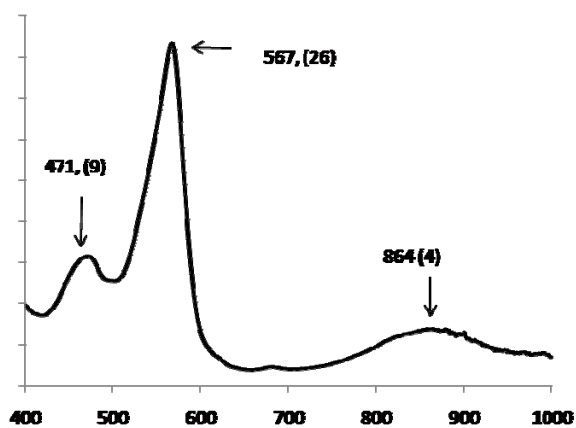
$[\text{Co}^{\text{II}}(\text{L}^4)]^{2+}$, MeCN, rt.



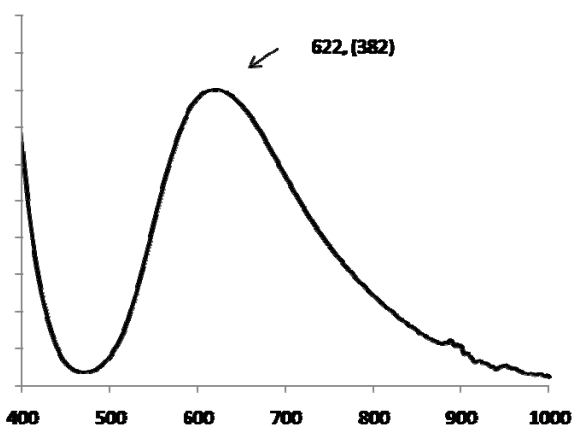
$[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L}^4)]^{2+}$, MeCN, rt.



$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^4)]^{2+}$, MeCN, rt.



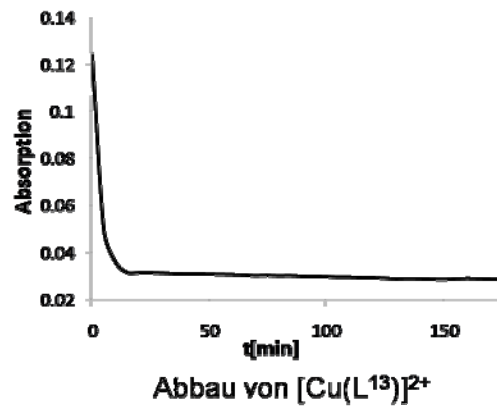
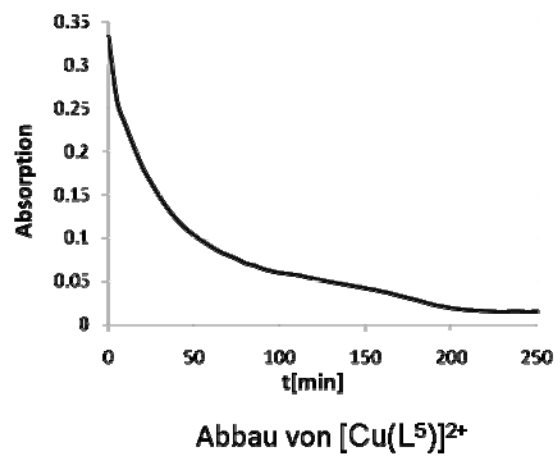
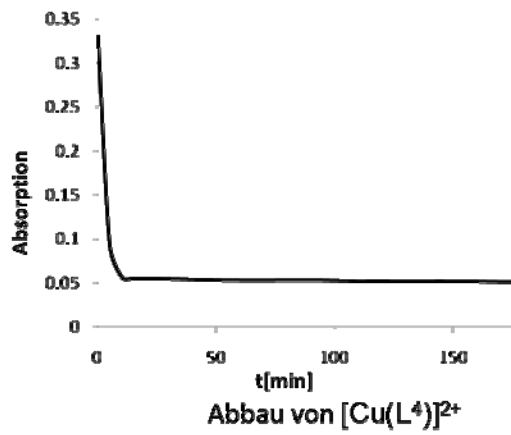
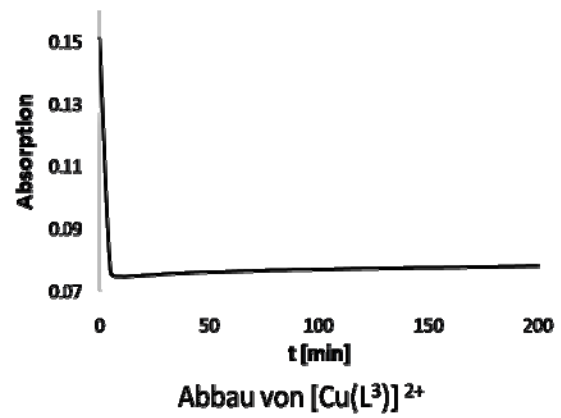
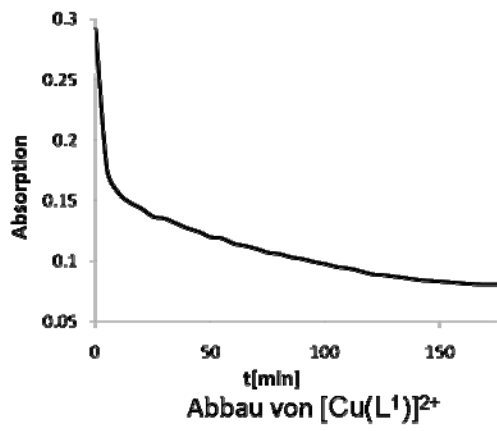
$[\text{Co}^{\text{II}}(\text{L}^5)]^{2+}$, MeCN, rt.



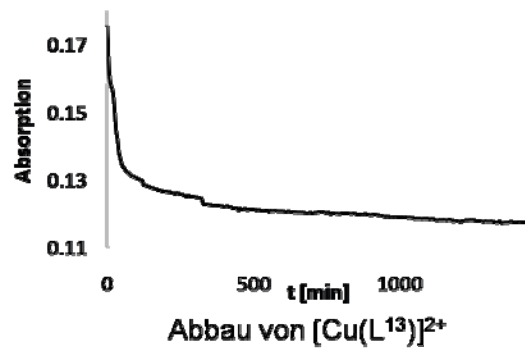
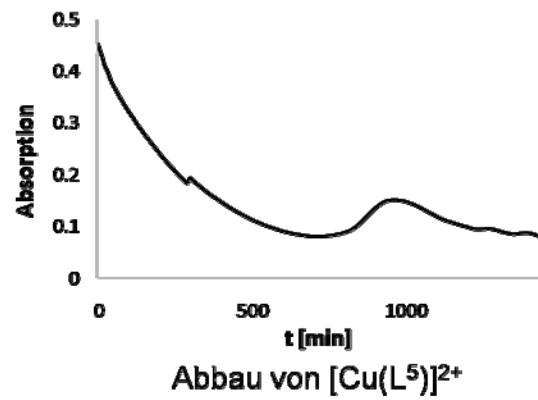
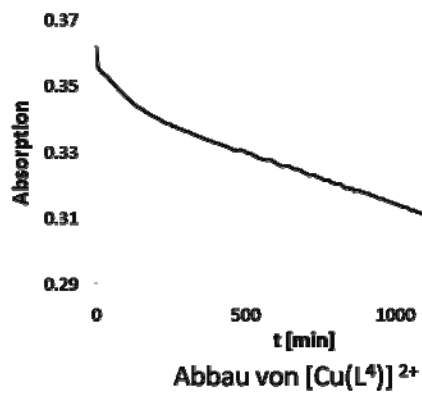
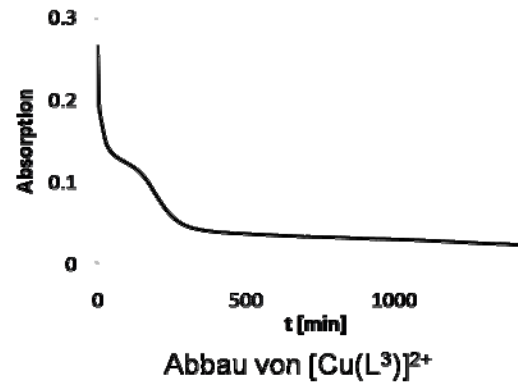
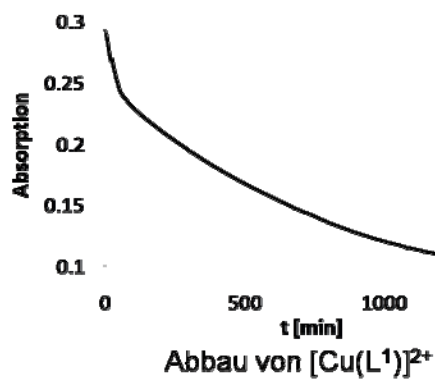
$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^5)]^{2+}$, MeCN, rt.

Anhang D: Kinetische Messungen

Challenge-Experiment mit Cyclam.

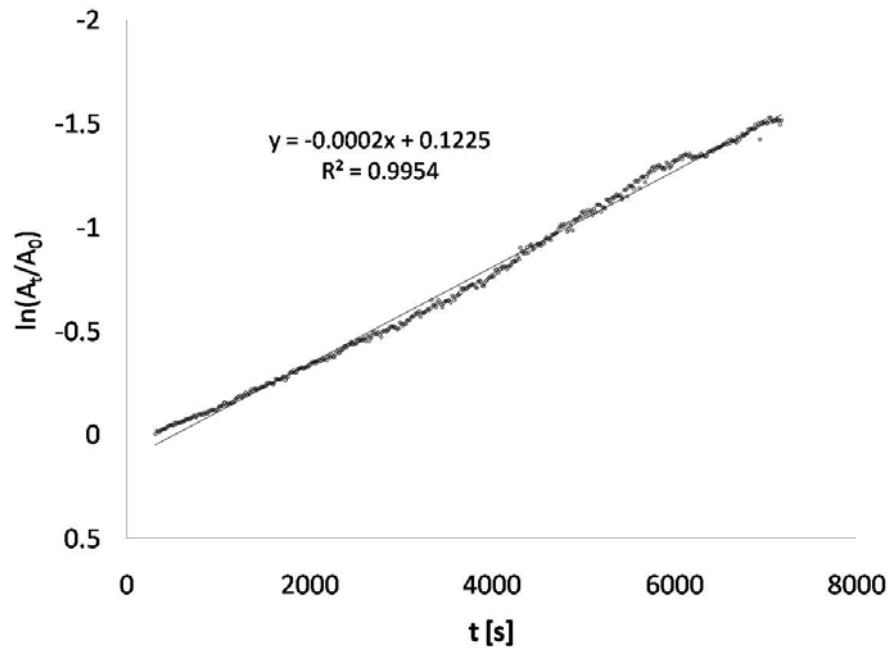


Challenge-Experiment mit Glutathion.



Anhang D

Sauerstofffreisetzung von $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^2)\text{O}_2]^+$ bei -35°C , THF, $c = 5 \times 10^{-4} \text{M}$, $\lambda = 408 \text{ nm}$. Auftragung $\ln(A_t/A_0)$ versus Zeit [s] mit A_t Absorption zur Zeit t , A_0 Absorption zur Zeit $t = 0 \text{ s}$.



Anhang E: Ausgewählte Daten der mit *Momec* optimierten Strukturen.

	$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{\text{1Propan}})]^{2+}$	$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{\text{1Cyclohex}})]^{2+}$	$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{\text{1Cyclohexbut}})]^{2+}$	$\text{syn}[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{\text{1suc}})]^{2+}$	$\text{anti}[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^{\text{1suc}})]^2$
Abstände [Å]					
M-N3	1.94	1.966	1.998	1.965	1.966
M-N7	1.961	1.941	1.975	1.940	1.940
M-N1	2.015	2.012	2.003	2.011	2.012
M-N2	2.020	2.002	2.059	2.002	2.002
N3...N7	2.709	2.729	2.697	2.739	2.622
N1...N2	2.877	2.642	2.998	2.591	2.605
Winkel [°]					
N3-M-N7	86.469	88.613	85.524	89.084	84.293
N3-M-N1	90.050	93.276	89.886	89.621	91.237
N1-M-N2	90.955	82.323	95.130	80.423	80.928
N1-M-N7	130.035	147.836	125.291	137.984	148.803
N2-M-N7	138.868	129.816	139.321	141.58	129.84

	$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1)\text{O}_2]^+$	$[(\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^1))_2\text{O}_2]^+$	$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^2)\text{O}_2]^+$	$[(\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L}^2))_2\text{O}_2]^+$	$[\text{Cu}_2^{\text{II}}(\text{L}^{6/\text{Xyl}})(\text{O}_2)_2]^{2+}$	$[(\text{Cu}_2^{\text{II}}(\text{L}^{6/\text{Ehtyl}}))_2\text{O}_2]^+$	$[(\text{Cu}_2^{\text{II}}(\text{L}^{6/\text{Propyl}}))_2\text{O}_2]^+$	$[(\text{Cu}_2^{\text{II}}(\text{L}^{6/\text{Xyl}}))_2\text{O}_2]^+$
Abstände [Å] ^{a)}								
Cu _a -Cu _b	-	4.612	-	4.713	7.226	4.431	4.57	4.78
Cu-O	1.830	1.915(1.915)	1.829	1.948(1.948)	1.830(1.830)	1.858(1.858)	1.902(1.902)	1.967(1.970)
O-O	1.430	1.44	1.430	1.445	1.430(1.430)	1.434	1.439	1.462
M-N3	1.963	2.014(2.022)	1.953	2.030(2.054)	1.948(1.975)	1.977(1.972)	2.020(2.016)	2.059(2.048)
M-N7	1.944	1.979(1.993)	1.936	1.987(2.045)	1.948(1.945)	1.946(1.932)	2.007(1.978)	2.047(2.028)
M-N1	2.015	2.005(2.022)	2.011	2.004(2.046)	2.006(1.991)	2.041(1.985)	2.083(1.997)	2.012(2.099)
M-N2	1.995	2.048(2.072)	1.990	2.045(2.092)	2.003(2.025)	2.001(2.023)	2.033(2.016)	2.094(2.034)
N3...N7	2.743	2.757(2.729)	2.752	2.815(2.762)	2.780(2.780)	2.757(2.739)	2.756(2.752)	2.764(2.705)
N1...N2	2.603	2.580(2.591)	2.605	2.578(2.584)	2.607(2.590)	2.601(2.606)	2.588(2.623)	2.580(2.612)
Winkel [°] ^{a)}								
N3-M-N7	89.165	87.334(85.632)	90.085	88.956(84.716)	91.078(90.328)	89.294(89.111)	86.380(87.104)	84.619(83.162)
N3-M-N1	91.479	85.806(86.196)	91.726	84.726(84.182)	87.531(90.078)	87.868(88.978)	87.782(86.498)	83.427(87.397)
N1-M-N2	80.971	79.048(78.525)	81.256	79.084(77.266)	81.130(80.305)	80.108(81.113)	77.903(81.647)	77.849(78.373)
N1-M-N7	146.0104	137.353(127.954)	146.077	139.014(84.182)	130.435(137.962)	140.644(132.091)	149.800(129.257)	130.792(152.011)
N2-M-N7	133.019	142.759(152.394)	132.639	140.950(153.007)	148.388(141.729)	139.113(146.786)	131.076(148.370)	148.116(126.577)
Torsionswinkel								
[°]								
N7 _a -Cu _a -Cu _b -	-	-86.544	-	-88.712		-91.282	-7.746	15.494
N7 _b								

^{a)}Bei zweikernigen Komplexen Werte als X_a(X_b), falls nicht anders angemerkt.

