

Metallkomplexe mit Imidazolylphosphanen -
Möglichkeiten in der biomedizinischen
Anwendung

INAUGURAL DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. rer. nat.

eingereicht bei der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Vorgelegt von

Wilhelm Huber

aus Jasny

Düsseldorf, April 2011

Aus dem Institut für Anorganische Chemie und Strukturchemie der HEINRICH-HEINE-UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Gedruckt mit der Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der HEINRICH-HEINE-Universität Düsseldorf

Referent: Prof. Dr. Dr. W. Kläui
Korreferent: Prof. Dr. C. Ganter

Tag der mündlichen Prüfung: 19.05.2011

Diese Arbeit wurde in der Zeit von Januar 2007 bis März 2011 am Institut für Anorganische Chemie und Strukturchemie, Lehrstuhl I: Bioanorganische Chemie und Katalyse der HEINRICH-HEINE-UNIVERSITÄT DÜSSELDORF im Arbeitskreis von Prof. Dr. Dr. WOLFGANG KLÄUI ausgeführt.

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Kongressbeiträge:

W.HUBER, P. C. KUNZ, *Imidazolylphosphanes for Medicinal Bioorganometallic Chemistry*, **2008**, XIth International Seminar of PhD Students on Organometallic and Coordination Chemistry, Sayda, Deutschland.

W.HUBER, P. C. KUNZ, *Phosphino-Scorpionate Complexes for Biomedical Applications*, **2009**, 11th JCF -Spring Symposium, Essen, Deutschland.

W.HUBER, P. C. KUNZ, *Phosphino-Scorpionate Complexes for Biomedical Applications*, **2010**, Symposium on Cooperative Effects in Chemistry, Münster, Deutschland.

Publikationen:

P. C. KUNZ, W. HUBER, A. ROJAS, U. SCHATZSCHNEIDER, B. SPINGLER, *Manganese and rhenium tricarbonyl complexes of imidazol-based phosphane ligands: influence of the substitution pattern on the CO release properties*, Eur. J. Inorg. Chem., **2009**, 35, 5358–5366.

P. C. KUNZ, W. HUBER, B. SPINGLER, *NH...O and NH...N Hydrogen Bonded Networks in Imidazole-Based Phosphane Oxides: Structures of Tris(2-Isopropylimidazol-4(5)-yl)Phosphane Oxide, Bis(2-Isopropylimidazol-4(5)-yl)Phosphane Oxide and Diphenyl-2-Isopropylimidazol-4(5)-yl Phosphane Oxide*, J. Chem. Crystallogr., **2010**, 41(2), 105–110.

“Die Neugier steht immer an erster Stelle eines Problems, das gelöst werden will.”

Galileo Galilei

Für meine Familie

Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. Wolfgang Kläui bedanken - für die Möglichkeit an seinem Institut forschen zu können, für die lehrreiche und interessante Zeit, für seine ständige Gesprächs- und Hilfsbereitschaft.

Ebenfalls möchte ich Prof. Dr. Christian Ganter für sein Interesse und die Übernahme des Zweitgutachtens danken.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer PD Dr. Peter Kunz, der mich anleitete selbstständig zu arbeiten und mir stets mit Rat und Tat zu Seite stand.

Danken möchte ich Herrn P. Behm für die unglaublich schnelle Vermessung der NMR-Proben, Herrn Dr. P. Tommes und Herrn R. Bürgel für die zahlreichen Massenspektren, Herrn D. Frunzke und Herrn R. Linder für die Aufnahme der IR-Spektren, ihre hilfreiche Beratung und Hilfestellung. Dr. W. Peters danke ich für die Hilfe bei der Auswertung einiger NMR-Spektren. Den zuständigen Mitarbeitern des Instituts für Pharmazeutische und Medizinische Chemie danke ich für Anfertigung der Elementaranalysen.

Für die Bestimmung der kristallographischen Befunde möchte ich mich bei Prof. Dr. W. Frank, PD Dr. B. Spingler und den zuständigen Mitarbeitern der jeweiligen Institute bedanken.

Mein Dank gilt auch Prof. Dr. Schatzschneider für die gute Zusammenarbeit und die Möglichkeit an seinem Institut UV-Vis-Messungen durchzuführen.

Ebenfalls möchte ich PD Dr. W. Wätjen, Institut für Toxikologie, und Prof. Dr. M. U. Kassack, Institut der Pharmazeutischen und Medizinische Chemie, für die Durchführung der Zytotoxizitätsstudien danken.

Des Weiteren möchte ich allen Mitarbeitern des Instituts für die großartige Atmosphäre, die im Verlauf meiner Doktorarbeit vorherrschte, für ihre zahllosen Fragen, Anregungen und Hilfestellungen bedanken.

Ich möchte mich bei zahlreichen Leuten für ihre Hilfe beim Korrekturlesen der Arbeit bedanken, insbesondere beim Herrn S. Sander und Frau S. Narloch.

Schließlich gilt mein größter Dank meiner Familie, die immer für mich da ist, mich ohne Vorbehalt unterstützt und mir ermöglicht hat, diesen Weg zu beschreiten.

Kurzfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden Imidazolylphosphankomplexe und die Möglichkeit ihres Einsatzes in medizinischen Anwendungen betrachtet. Mn-, Re- und Ru-Komplexe mit verschiedenen Imidazol-2-ylphosphan- und Imidazol-4(5)-ylphosphanliganden wurden im Hinblick auf mögliche Verwendung in physiologischen Medien synthetisiert, charakterisiert und soweit möglich, ersten Untersuchungen für das jeweilige Einsatzgebiet unterzogen.

Die verwendeten Imidazolylphosphanliganden können gezielt als mono- (MIP), bi- (BIP) und tridentaten (TIP) Liganden synthetisiert werden. Sie zeichnen sich ebenso wie die mit diesen Liganden synthetisierten Komplexe durch ihre gute Löslichkeit in Wasser oder Wasser/Alkohol-Gemischen aus. Die Hydrolyse der Imidazol-2-ylphosphane wurde eingehend untersucht. Aus den kinetischen Daten konnte ein möglicher Mechanismus der Zersetzung der Liganden formuliert werden und eine Syntheseroute zu den bisher nicht beschriebenen Imidazol-2-ylphosphanoxiden entwickelt.

Da Metalle der Gruppe VII in der Oxidationsstufe +I interessante therapeutische und diagnostische Möglichkeiten aufzeigen, wurden verschiedene faciale Tricarbonylkomplexe des Typs [(TIP)M(CO)₃]X (M = Mn, Re; X = Br⁻, OTf⁻) synthetisiert. Während die dargestellten Rhenium-Komplexe als Modelle für rhenium- und technetiumbasierte Radiodiagnostika und -therapeutika dienen, können die entsprechenden Mangan-Verbindungen als photoaktivierbare CO-freisetzende Moleküle (CORMs) verwendet werden. Die Menge des freigesetzten CO hängt dabei von dem Imidazolylphosphanliganden und deren sterischen Eigenschaften ab. Um die Lipophilie bzw. Hydrophilie in physiologischen Medien zu untersuchen wurden Log*D*_{7,4}-Werte der Komplexe bestimmt. Des Weiteren wurden die Verbindungen auf ihre Substitutionsstabilität getestet und zeigen eine ausreichende Stabilität über einen Zeitraum von 24 Stunden.

Ebenso wie die Mangan- und Rhenium-Komplexe zeichnen sich Ruthenium-*p*-Cymol-Komplexe mit Imidazolylphosphanliganden durch eine einfache Synthese aus. Ausgewählte Liganden können bei unterschiedlicher Reaktionsführung ambidentat entweder über das Phosphor- oder Stickstoffatom koordinieren. Die Imidazolylphosphan-Ruthenium-Komplexe sind wegen ihrer strukturellen Ähnlichkeit zu den bereits publizierten zytotoxisch aktiven Ruthenium-Aren-Verbindungen interessant, so dass erste Zytotoxizitätsuntersuchungen durchgeführt wurden. Jedoch zeigen nur Komplexe mit phosphorkoordinierten Liganden signifikante Zytotoxizität.

Abstract

Imidazolylphosphane complexes and possible applications thereof in medical field are presented in the following PhD thesis. Mn-, Re- and Ru complexes with various imidazol-2-ylphosphane and imidazol-4(5)-ylphosphane ligands were synthesized and fully characterized. The complexes were designed for use in the physiological environment. Initial investigations into the usability of the compounds have been done.

The imidazolylphosphane ligands can be synthesized as mono- (MIP), bi- (BIP) and tridentate (TIP) ligands. The resulting compounds and complexes thereof show sufficient solubility in water or water/alkohol mixtures. The hydrolysis of imidazol-2-ylphosphanes has been examined in detail. The mechanism of the hydrolysis reaction was formulated based on gathered kinetic data. On the basis of this investigation a new route could be established for the synthesis of previously not described imidazol-2-ylphosphane oxides.

Due to the interesting therapeutic and diagnostic properties of the Group VII metals in the oxidation stage +1, various facial coordinated tricarbonyl complexes with the generic formula $[(TIP)M(CO)_3]X$ ($M = Mn, Re$; $X = Br^-, OTf^-$) were synthesized. While the rhenium compounds can be used as a model system for rhenium and technitium based radiodiagnostics and -therapeutics, the manganese complexes show the ability to release CO upon irradiation and therefore can be used as CO releasing molecules (CORMs). The amount of CO released depends on the substitution pattern of the imidazolylphosphane ligand. To investigate the lipophilic/hydrophilic properties of the complexes in physiological environment $\log D_{7,4}$ -values are determined. Substitution reactions of the compounds with histidine methyl ether show sufficient stability over a period of 24 hours.

Ruthium-*p*-cymene complexes with imidazolylphosphane ligands as well as manganese and rhenium compounds are easily accessible through simple and efficient synthesis. Phosphorus or nitrogen coordination of the ambidentate imidazolphosphane ligand to the ruthium center is possible depending on the reaction conditions. Ruthium-imidazolylphosphane complexes are of great interest due to their structural resemblance to published cytotoxic active ruthenium-aren compounds. Cytotoxic measurements of the synthesized complexes show that only complexes with phosphorus coordinated ligands exhibit significant cytotoxicity.

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung	1
II. Hauptteil	5
1. Liganden	6
1.1. Skorpionat-Liganden	6
1.2. Imidazolylphosphane	8
1.3. Zersetzungsreaktionen der Imidazol-2-ylphosphane	15
1.3.1. Einfluss von Brønsted-Säuren auf die Zersetzungsreaktion	15
1.3.2. Einfluss von Lewis-Säuren auf die Zersetzungsreaktion	21
2. Carbonylkomplexe	23
2.1. Chemie der $\text{Re}(\text{CO})_3$ -Komplexe	24
2.1.1. $[(4\text{-MIP}^{iPr})_2\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}]$	24
2.1.2. Komplexe mit Tris(imidazolyl)phosphan-Liganden	28
2.1.3. Festkörperstruktur des Komplexes $[(4\text{-TIPO}^{iPr})\text{Re}(\text{CO})_3]\text{OTf}$ (8d)	32
2.1.4. $\text{Log}D_{7,4}$ -Werte und Ligandensubstitutionsreaktionen der Rheniumkomplexe	34
2.2. Chemie der $\text{Mn}(\text{CO})_3$ -Komplexe	37
2.2.1. CO - ein lebenswichtiges Gift	37
2.2.2. CORMs - Speichermoleküle für Kohlenstoffmonoxid	41
2.2.3. Phosphanverbindungen mit dem $\{\text{Mn}(\text{CO})_3\}$ -Fragment	44
2.2.4. $\text{Log}D_{7,4}$ -Werte und Ligandensubstitutionsreaktionen der Mangankomplexe	54
2.2.5. Untersuchungen zur photoinduzierten CO-Freisetzung aus den Komplexen 9a-j	56
2.3. Wechsel des Zentralatoms von Mangan(I) zu Molybdän(0).	70
3. Imidazolylphosphanliganden in Ruthenium(II)-Aren-Komplexen	73
3.1. Komplexe mit dem $\{(\text{cym})\text{Ru}(\text{II})\}$ -Fragment	75
3.1.1. Synthese	76
3.1.2. Zytotoxizitätsmessungen der Rutheniumkomplexe mit Bis(imidazolyl)phosphanliganden.	85

III. Zusammenfassung	91
IV. Experimenteller Teil	97
1. Materialien und Methoden	98
1.1. Materialien	98
1.2. Methoden	99
2. Synthesevorschriften	101
2.1. Ligandensynthese	101
2.2. Synthese der Rhenium-Komplexe	101
2.3. Synthese der Mangan-Komplexe	105
2.4. Synthese der Molybdän-Komplexe	110
2.5. Synthese der Ruthenium-Komplexe	111
Literaturverzeichnis	115
Ausklapptafel I: Liganden und Rhenium-Komplexe	125
Ausklapptafel II: Molybdän- und Ruthenium-Komplexe	126
Ausklapptafel III: Mangan-Komplexe	127

Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolutiert
AcOH	Essigsäure
BIP	Bis(imidazolyl)phenylphosphan
bipy	2,2'-Bipyridin
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
cGS	Guanylatcyclase
CORM	CO freisetzende Moleküle (CO-releasing molecules)
cym	<i>p</i> -Cymol
Cp	Cyclopentadienyl
d	Dublett
DEM	Diethoxymethyl
DMEM	Dulbecco's Modified Eagle's Medium
dmsO	Dimethylsulfoxid
en	1,2-Diaminoethan
FAB	Fast Atom Bombardment
GTP	Guanosintriphosphat
h	Stunde
HO	Hämoxygenase
HSAB	Harte und Weiche Säuren und Basen (hard and soft acids and bases)
Im	Imidazolyl
His	Histidin
HisOMe	Histidinmethylester
L	Ligand
Mb	Desoxymyoglobin
MbCO	Myoglobin-CO-Komplex
MeOH	Methanol
min	Minute
MIP	Mono(imidazolyl)diphenylphosphan

MTT	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid
nbd	Norbornadien
PBS	Phosphatgepufferte Lösung (phosphate buffered solution)
PG	Schutzgruppe (protective group)
Ph	Phenyl
phen	Phenanthrolin
pta	1,3,5-Triaza-7-phosphaadamantan
py	Pyridyl
pz	Pyrazolyl
RAPTA	Ruthenium-Aren-PTA
s	Singulett
sept.	Septett
solv	Solvens
t	Triplett
TAME	1,1,1-Tris(aminomethyl)ethan
TFA	Trifluoressigsäure
thf	Tetrahydrofuran
TIC	Tris(imidazolyl)carbinol
TIP	Tris(imidazolyl)phosphan
TMS	Tetramethylsilan
Tp	Tris(pyrazolyl)boran
Tpm	Tris(pyrazolyl)methan
Tpms	Tris(pyrazolyl)methylsulfonat
TPP	Tris(pyridinyl)phosphan

Teil I.
Einleitung

Imidazolylphosphane sind Verbindungen mit einer Vielzahl von interessanten Eigenschaften. Sie enthalten sowohl harte Stickstoff- als auch weiche Phosphordonorzentren. Dadurch sind sie in der Lage als Liganden für verschiedene Übergangs- und Hauptgruppenmetalle zu agieren.^[1-6] Imidazolylphosphane können aufgrund ihrer polydentaten Struktur zahlreiche Bindungsmotive ausbilden. So findet man neben N-koordinierten Chelatverbindungen sowohl phosphorgebundene als auch hemilabile P,N-Komplexe.^[2,4-7] Weiterhin können auch mehrfach verbrückte Spezies auftreten.^[4] Die einfache Derivatisierbarkeit der Imidazolylphosphane erlaubt eine effiziente Kontrolle der Koordinationssphäre des Metalls durch sterische und elektronische Faktoren.^[8] Aufgrund dieser flexiblen Eigenschaften werden imidazolylphosphanhaltige Komplexe für die Anwendung in verschiedenen Bereichen untersucht. Neben dem Einsatz in der homogenen Katalyse^[9,10] werden Imidazolylphosphane insbesondere in der Synthese von biomimetischen Verbindungen genutzt.^[11] Die Ähnlichkeit zwischen diesem Ligandensystem und dem Tris-Histidin-Motiv ermöglicht die Nachbildung biologischer Systeme, in denen ein Metallzentrum von mehreren Histidinmolekülen koordiniert ist (Abbildung 1.1).^[12]

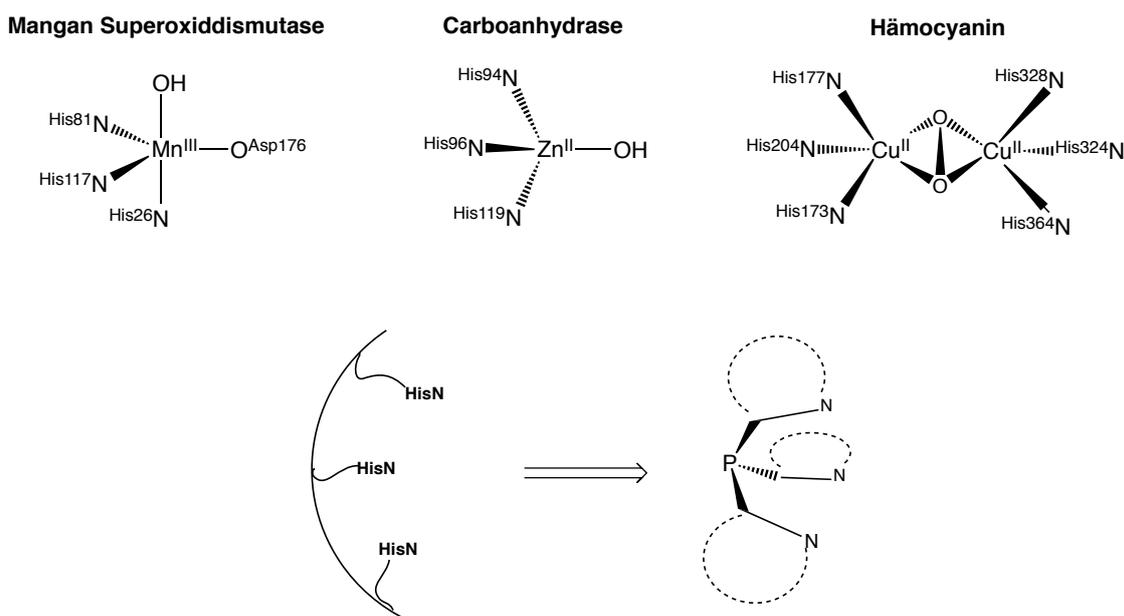


Abbildung 1.1.: Beispiele für Metalloenzyme mit dem Tris-Histidin-Motiv (oben) und Modellierung dieses Motivs durch Tris(azolyl)phosphane (unten).

Obwohl zahlreiche Studien zur Struktur- und Funktionsnachbildung verschiedener Metalloenzyme vorliegen, gibt es in der Literatur kaum Beispiele für Imidazolylphosphane, die als Liganden in metallbasierten Wirkstoffen Verwendung finden.^[13] Dabei könnte

diese Verbindungsklasse polydentater facial-bindender Liganden zur Stabilisierung unterschiedlicher therapeutisch aktiver Metallspezies in niedrigen Oxidationsstufen herangezogen werden. Insbesondere Metalle der Gruppe VII in der Oxidationsstufe +I zeigen interessante therapeutische und diagnostische Möglichkeiten auf. ^{99m}Tc bildet aufgrund seiner leichten Zugänglichkeit und passenden radioaktiven Eigenschaften (Gammastrahler, kurze Lebensdauer, niedrige Energie) den Großteil der radiopharmazeutischen Medikamente.^[14–17] ^{99m}Tc -markierte Moleküle werden als Herz-, Gehirn-, Knochen- und Nierendiagnostika in SPECT-Untersuchungen (Single Photon Emission Computed Tomography) verwendet (Abbildung 1.2).^[18,19]

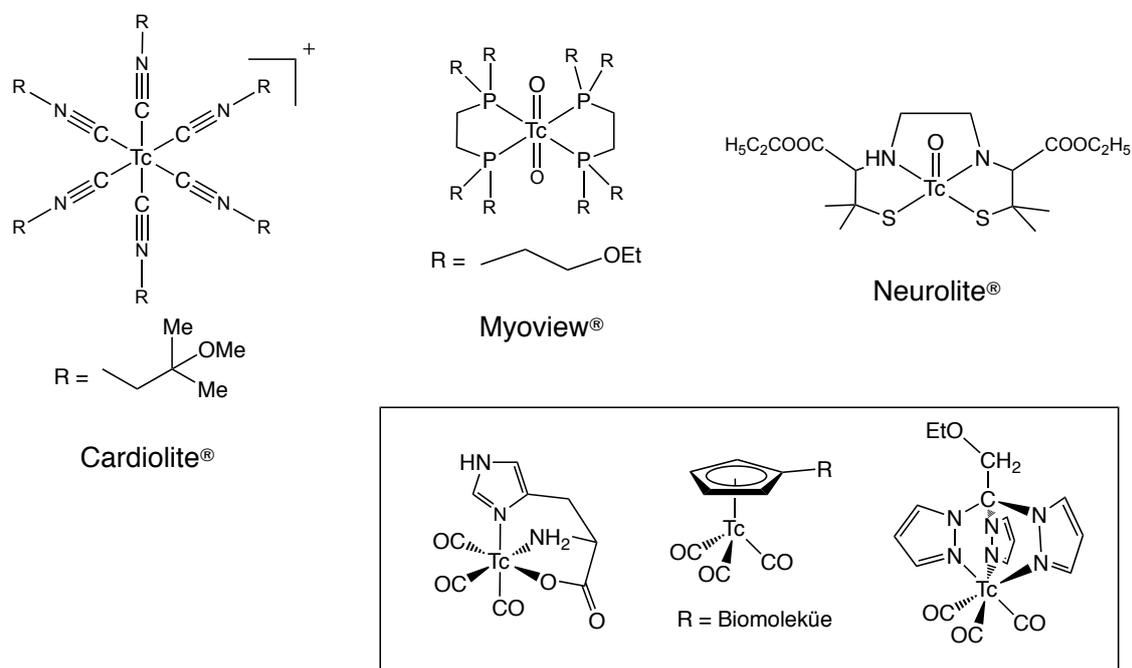


Abbildung 1.2.: Einige kommerziell verfügbare ^{99m}Tc -Radiopharmaka. Unten rechts: neue potentielle technetiumtricarbonylhaltige Diagnostika.

Die Einführung einer simplen Synthese für $[(\text{H}_2\text{O})_3\text{Tc}(\text{CO})_3]^+$ als Precursor-Molekül durch ALBERTO *et al.* ermöglichte die Entwicklung von Radiodiagnostika durch Ausbildung stabiler Komplexe mit tripodalen Liganden.^[20] Wegen der Ähnlichkeit der beiden homologen Elemente Technetium und Rhenium können Rhenium(I)tricarbonylkomplexe als Modelle für die entsprechenden Technetiumverbindungen verwendet werden.^[21,22] Außerdem besitzen die radioaktiven Isotope ^{186}Re und ^{188}Re ebenfalls passende Eigenschaften für die Verwendung in der Radiotherapie.^[5,15,22] Auch Mangan(I)carbonylkomplexe werden als mögliche Wirkstoffe mit zytoprotektiven Eigenschaften untersucht.^[23] Alle drei Metalle haben die Gemeinsamkeit, dass sie Komplexe mit einem *fac*- $\{\text{M}(\text{CO})_3\}$ -

Kern ausbilden. Diese Komplexe verfügen über drei substitutionslabile Koordinationsstellen, die durch Imidazolylphosphane besetzt werden können. So entstehen stabile, hydrophile Komplexe. Durch Variation der Liganden können die Eigenschaften der Komplexe verändert und an die jeweilige Aufgabe angepasst werden (Abbildung 1.3).

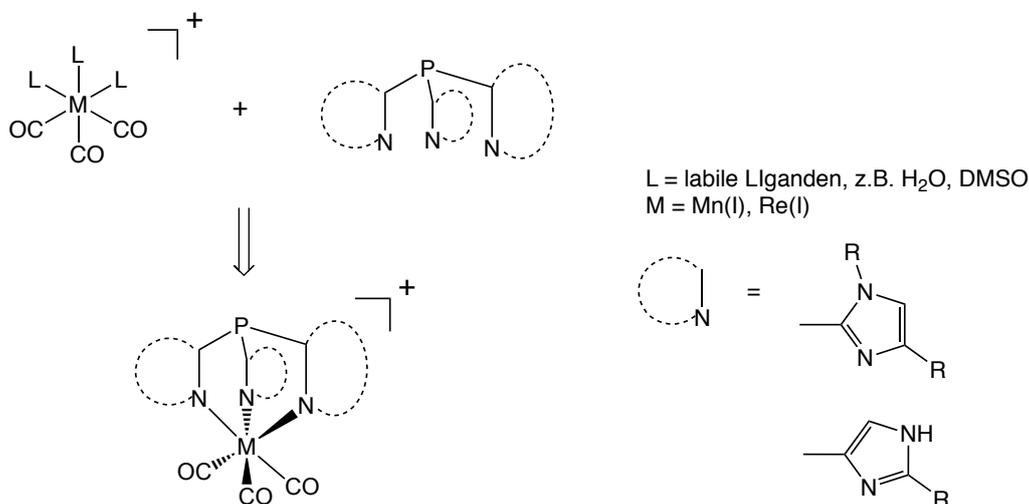


Abbildung 1.3.: Schematische Darstellung von Metalltricarbylkomplexen mit Imidazolylphosphanliganden.

Auch außerhalb der siebten Triade bieten sich Möglichkeiten Imidazolylphosphane in Komplexen für medizinische Anwendungen zu nutzen. So zeigen mehrere Ruthenium(II)-Aren-Komplexe mit κ^2 N,N- oder κ^2 N,O-Chelatliganden gute Ergebnisse in zytotoxischen Studien an Krebszellen.^[24] Der Einsatz von Bis(imidazolyl)phosphanen als bidentate Liganden in den entsprechenden Ru-Komplexen könnte ebenfalls zur Bildung zytotoxisch aktiver Verbindungen führen.

Die Synthese neuartiger Komplexe, die als Modelle für mögliche biomedizinische Anwendungen verwendet werden könnten, werden im Rahmen dieser Arbeit vorgestellt. Komplexe mit den Metallen Mangan, Rhenium und Ruthenium wurden synthetisiert, um das Potential der Imidazolylphosphane als Liganden für metallbasierte Wirkstoffe zu beleuchten.

Teil II.

Hauptteil

1. Liganden

1.1. Skorpionat-Liganden

Die Entwicklung des tripodalen heteroaromatischen Ligandensystems des Typs $[\text{HB}(\text{pz})_3]^-$ durch TROFIMENKO als Cp-analoge Verbindung führte zur Synthese einer Vielzahl homologer 6-Elektronen-Donorverbindungen.^[25] Die Struktur dieser so genannten „Skorpionate“ wird durch die Bindung verschiedener Heteroaromaten an Brückenelemente gebildet. Bekannte Varianten dieses Motivs sind neben den $[\text{HB}(\text{pz})_3]^-$ -Liganden (Tp) unter anderem Tris(pyrazolyl)methane (Tpm), Tris(imidazolyl)carbinole (TIC), sowie die in dieser Arbeit hauptsächlich untersuchten Tris(imidazolyl)phospane (TIP) (Abbildung 1.1).^[26,27]

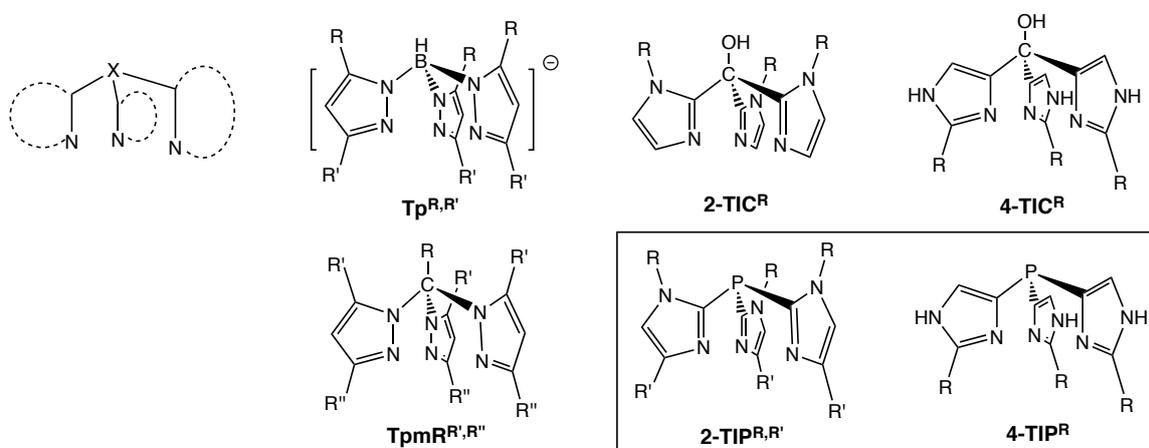


Abbildung 1.1.: Verschiedene „Skorpionate“ abgeleitet von dem Tp-Ligand. Die in dieser Arbeit verwendeten Phospane sind eingerahmt.

Skorpionate besitzen interessante Eigenschaften als Liganden. Sie können aufgrund ihrer mehrzähligen Natur als faciale tripodale Liganden fungieren und besonders stabile Komplexe bilden. Des Weiteren kann bei sterisch anspruchsvollen Liganden mehr als die Hälfte der Koordinationssphäre des Metallzentrums besetzt bzw. abgeschirmt werden.

Dadurch können Eigenschaften des Komplexes, wie die Löslichkeit oder die Koordinationszahl des Metalls, beeinflusst werden.^[28] Die einfache Derivatisierung der heteroaromatischen Reste dieser Liganden ermöglicht eine genaue Modellierung der Umgebung des Metalls und somit auch die Einstellung gewünschter Eigenschaften für die jeweils gestellte Aufgabe. So sind z.B. Tp- und Tpm-Komplexe als biomimetische Verbindungen weit verbreitet.^[29–31] Hier gelang die Synthese von Zinkenzymmodellen durch Steuerung der Koordinationsgeometrie und Nachbildung einer hydrophoben Tasche („Freiberger Modell“: $[(\text{Tp}^{\text{Me,pCym}}\text{Zn}(\text{OH}))]$).^[32,33]

Im Hinblick auf die biomedizinische Anwendung werden an die Liganden folgende Anforderungen gestellt:

- gute Wasserlöslichkeit
- Hydrolysestabilität
- strukturelle Variabilität
- niedrige Toxizität
- inerte Bindung des Liganden am Metall

Tris(pyrazolyl)borate können aufgrund ihrer Hydrolyseempfindlichkeit nur bedingt unter physiologischen Bedingungen eingesetzt werden. Vergleichbare Schwierigkeiten ergeben sich auch bei Tris(pyrazolyl)methanen. Tris(imidazolyl)carbinole sind stabil gegenüber Hydrolyse, jedoch tritt dort bei sterisch anspruchsvollen Derivaten Dehydratisierung an den Imidazolringen zu fulvenartigen Verbindungen auf.^[34,35] Tris(imidazolyl)phosphane hingegen bieten durch Variation ihrer Substituenten die Möglichkeit, alle oben genannten Kriterien zu erfüllen. Dieses Ligandensystem wird im nachfolgendem Kapitel genauer vorgestellt.

1.2. Imidazolylphosphane

Eine besondere Ligandenklasse stellen Skorpionate dar, die sowohl über Phosphor- als auch über Stickstoffatome verfügen, wie in Abbildung 1.2 schematisch dargestellt. Diese ambidentaten P,N-Liganden, z. B. Pyridinyl- oder Imidazolylphosphane, besitzen nach dem HSAB-Konzept neben harten σ -Donorzentren (Stickstoff) auch ein weiches σ -Donor/ π -Akzeptorzentrum (Phosphor) und können dadurch Metallionen in unterschiedlichen Oxidationsstufen stabilisieren. Aufgrund der unterschiedlichen Härte der Donoratome kann entweder nur der Stickstoff oder nur der Phosphor eine stabile Bindung zum Metall ausbilden. So können gezielt unterschiedliche Koordinationsmodi angesteuert werden.

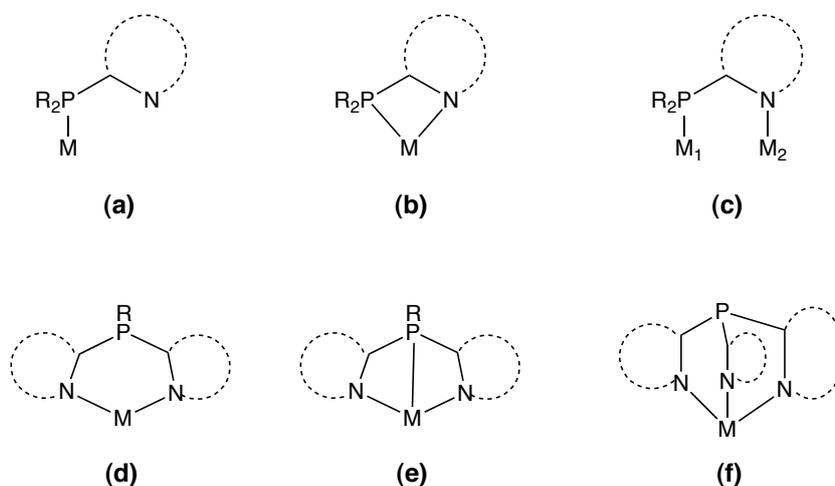


Abbildung 1.2.: Koordinationsmodi von phosphorhaltigen Skorpionaten: (a) monodentat (κ P); (b,d,e,f) polydentat; (c) verbrückend.

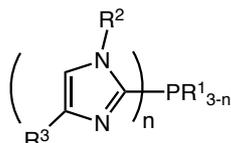
Die Koordination der beiden unterschiedlichen Donorzentren an ein Metallzentrum führt zur Bildung hemilabiler Komplexe mit gespannten Chelatringen (Abbildung 1.2, **b**, **e**). Die Dissoziation des labil gebundenen Donoratoms kann durch Zugabe von Lösungsmittel- oder Substratmolekülen bewirkt werden, was diese Komplexe interessant für katalytische Anwendungen macht.^[36]

P,N-Liganden können auch als verbrückende Liganden fungieren (Abbildung 1.2, **c**). Dabei ist die Bildung sowohl hetero-, als auch homobinuklearer Metallkomplexe möglich.^[37] Das verbrückende Motiv tritt bei niedervalenten Metallionen wie $\text{Rh}^{0,\text{I}}$, Ru^{II} und Münzmetallen auf.^[4,38–40]

Liganden mit zwei oder drei heteroaromatischen Gruppen sind in der Lage sehr stabile

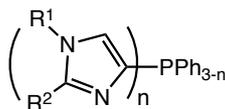
tridentate Komplexe auszubilden. Dabei findet man bei tridentaten Komplexen sowohl $\kappa^3\text{P,N,N}$ -Koordination, als auch $\kappa^3\text{N,N,N}$ -Koordination (Abbildung 1.2, **e** und **f**).^[7,41,42] Diese Vielfalt wird durch die Möglichkeit zu Bildung verschiedener Regioisomere noch vergrößert. Bei Imidazolylphosphanen wird zwischen den drei möglichen Regioisomeren unterschieden. Je nach Position des Phosphors am Imidazolring spricht man von Imidazol-2-yl-, -4-yl- oder -5-ylphosphanen (Abbildung 1.3).

Imidazol-2-ylphosphane



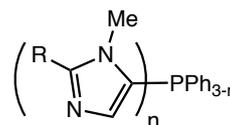
$R^1 = \text{Ph, } ^t\text{Bu, iPr, Me}$
 $R^2 = \text{H, Me, iPr}$
 $R^3 = \text{iPr, } ^t\text{Bu}$

Imidazol-4-ylphosphane



$R^1 = \text{H, Me}$
 $R^2 = \text{H, iPr}$

Imidazol-5-ylphosphane



$R = \text{Ph, SMe, NMe}$

Abbildung 1.3.: Einige literaturbekannte Imidazolylphosphane.^[43–45]

Der Begriff „Imidazolylphosphane“ wird in der Regel synonym für die Imidazol-2-yl-Isomere verwendet, welche im Vergleich zu anderen Konstitutionsisomeren sehr viel besser untersucht sind. Diese wurden in biomimetischen Anwendungen, aber auch zunehmend für einen möglichen Einsatz in der Katalyse untersucht.^[36]

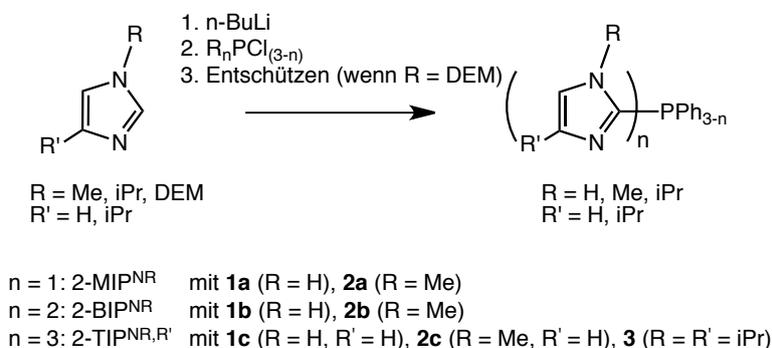


Abbildung 1.4.: Syntheseroute zu den in dieser Arbeit verwendeten Imidazol-2-ylphosphanen nach WU und BROWN.^[46,47]

Die Synthese dieser Verbindungen nach WU und BROWN erfolgt über die Lithiierung der C_2 -Position des Imidazols und anschließender Umsetzung mit dem entsprechenden Chlorphosphan.^[46,47] Die Aminfunktion des Imidazols muss dafür entweder durch eine Schutzgruppe oder durch eine Alkylgruppe blockiert sein (Abbildung 1.4).

Die Synthese der analogen Imidazol-4-ylphosphane ist kaum untersucht. Dabei bildet die Verknüpfung über das C₄-Atom des Imidazols an ein Brückenatom die Bindungssituation in Histidin genauer nach als die analoge C₂-Verknüpfung. Eine der wenigen Untersuchungen zu Bildung der C₄-Isomere wurde von PINCHUK *et al.* durchgeführt. Jedoch führt die dort vorgeschlagene Phosphanylierung der 2-Organylimidazole nicht zu einer regiospezifischen Darstellung der entsprechenden Verbindungen.^[48] Die einzige bisher bekannte regiospezifische Synthese für Imidazol-4(5)-ylphosphane wurde in unserem Arbeitskreis entwickelt (Abbildung 1.5).^[49] Bei diesen Verbindungen liegt ein Tautomerengleichgewicht zwischen der Imidazol-4-ylspezies und der Imidazol-5-ylspezies vor. Jedoch ist nur das C₄-Isomer in der Lage polydentate Bindungen zu einem Metallzentrum auszubilden.

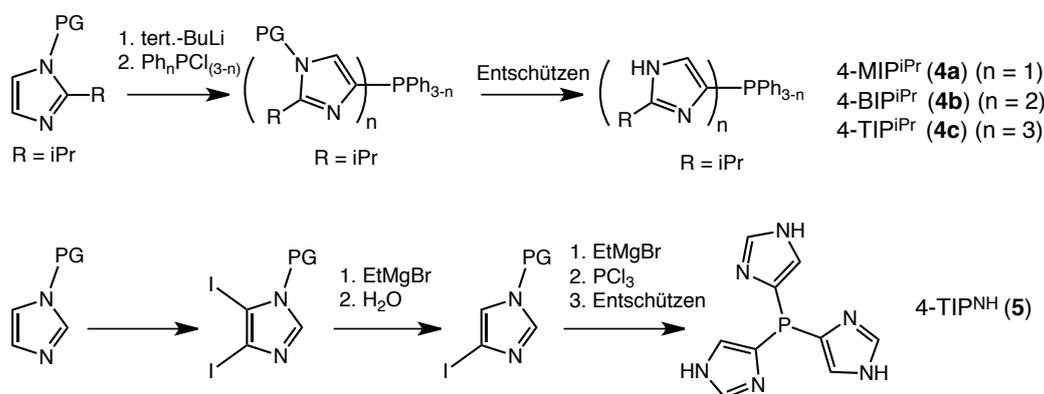


Abbildung 1.5.: Syntheseroute zu den in dieser Arbeit verwendeten Imidazol-4(5)-ylphosphanen nach KUNZ.

Neben den bereits vorgestellten Möglichkeiten zur Variation der Liganden kann auch das verbrückende Phosphoratom modifiziert werden, um Eigenschaften wie z.B. Löslichkeit oder Koordinationsverhalten zu verändern. So können die Phosphor(III)-Verbindungen **4a-c** einfach durch Rühren einer ethanolschen Lösung an Luft bzw. einer Umsetzung mit H₂O₂ quantitativ in die entsprechende Phosphan(V)oxide **6a-c** überführt werden. Die Reaktion von **4c** mit elementarem Schwefel führt zur Bildung des entsprechenden Phosphansulfids 4-TIP^{iPr} **6d** (Abbildung 1.6). Analog ist auch die Bildung des Selenids durch Reaktion mit elementarem Selen oder KSeCN möglich.

Durch die Oxidation des Phosphoratoms mit den obengenannten Elementen der sechsten Hauptgruppe können neue Koordinationsmodi der Liganden auftreten (siehe Kapitel 2.1.2). So ist neben dem $\kappa^3\text{N,N,N}$ -Koordinationsmodus auch eine $\kappa^3\text{N,N,X}$ -Koordination (X = O, S, Se) möglich. Außerdem können die Substituenten am Phosphoratom Einfluss auf die elektronischen Eigenschaften der Liganden nehmen.

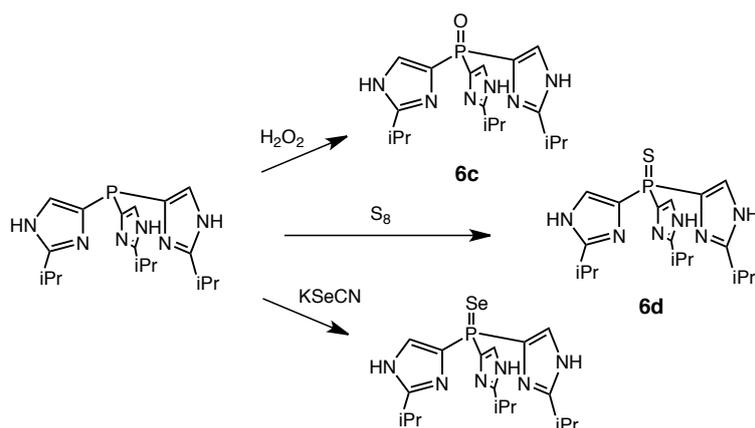


Abbildung 1.6.: Bildung des Sulfids, Oxids und Selenids ausgehend vom Liganden **4c**.

Kristallographische Untersuchungen der Phosphanoxid-Verbindungen **6a-c**

Bisher sind von den Imidazol-4(5)-ylphosphanen keine Festkörperstrukturen bekannt. Es ist jedoch gelungen, die Oxide der Verbindungen **4a-c** (Abbildung 1.7) entweder durch Diffusionskristallisation oder langsames Verdampfen des Lösungsmittels als farblose Platten bzw. Nadeln zu kristallisieren und mittels Röntgenstrukturanalyse zu untersuchen. Ausgewählte Bindungslängen und Winkel der Liganden sind in Tabelle 1.1 zusammengefasst. **6a** kristallisiert in der monoklinen Raumgruppe Cc , während **6b** und **6c** jeweils in den orthorhombischen Raumgruppen $Pna2_1$ und $Pca2_1$ kristallisieren.

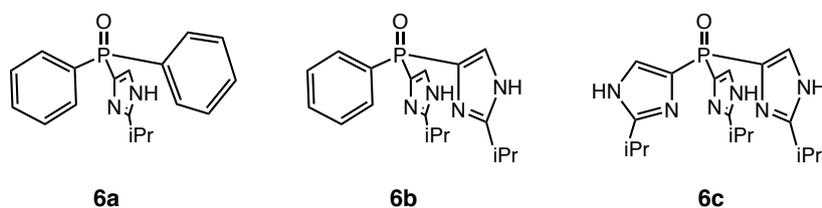


Abbildung 1.7.: Die untersuchten Oxide **6a-c**.

Alle Verbindungen zeigen die typische propellerartige Anordnung der aromatischen Reste, welche auch in der Kristallstruktur von PPh_3 beobachtet wird.^[50] Die $P=O$ -Bindung in den Oxiden ist signifikant länger als die $P=O$ -Bindung in Triphenylphosphanoxid ($1,479(2)$ Å).^[51] Diese Elongation ist die Folge von extensiven Wasserstoffbrückenbindungen zwischen der $P=O$ -Einheit und den NH -Gruppen der Liganden. Es sind keine π - π -Stapelwirkungen zu beobachten, welche in PPh_3 -ähnlichen Verbindungen häufig zu finden sind. Auch ein sogenanntes „Multiple Phenyl Embrace“, ein supramolekulares Motiv, welches durch mehrere anziehende Phenyl-Phenyl-Wechselwirkungen gebildet wird, ist

nicht zu beobachten.^[52] In den Verbindungen **6a-c** stellen Wasserstoffbrückenbindungen die dominierende intermolekulare Wechselwirkung dar.

Tabelle 1.1.: Ausgewählte Bindungslängen [Å] und Bindungswinkel [°] der Verbindungen **6a-c**.

Verbindung	6a	6b	6c
$d(\text{P-O})$	1,4956(13)	1,4957(10)	1,5014(10)
$d(\text{P-C})$	1,7693(19)	1,7793(12)	1,7694(15)
	1,802(2)	1,7792(13)	1,7706(13)
	1,802(2)	1,8001(12)	1,7765(13)
$\angle(\text{C-P-C})$	105,73(9)	106,34(6)	104,40(7)
	106,70(9)	109,63(6)	107,52(7)
	107,95(9)	103,81(6)	106,83(7)

Diphenyl{2-isopropylimidazol-4(5)-yl}phosphanoxid (**6a**) weist ein eindimensionales Wasserstoffbrückennetzwerk auf, welches aus Molekülreihen besteht, die mit $\text{P=O}\cdots\text{H-N}$ -Wasserstoffbrücken verbunden sind (Abbildung 1.8).

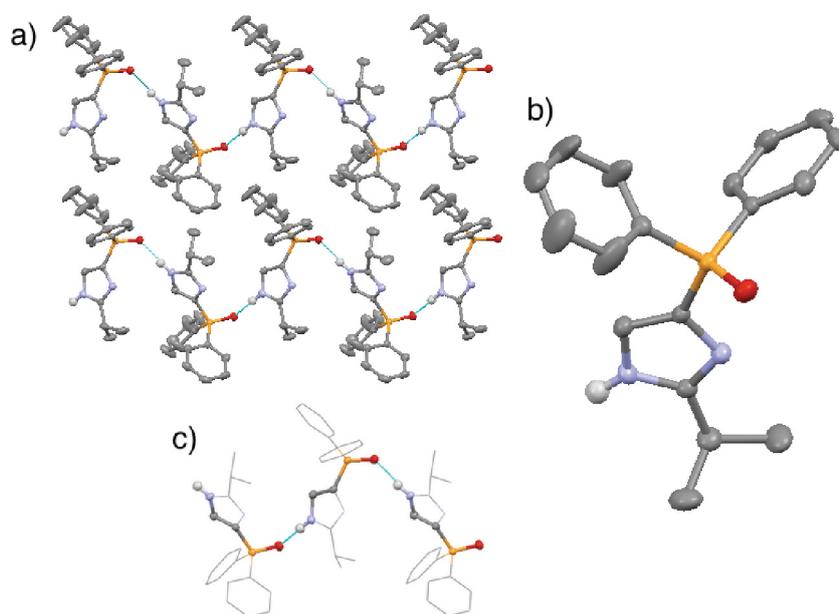


Abbildung 1.8.: Kristallstruktur von **6a**. a) Sicht entlang der kristallographischen a -Achse. In hellblau sind Wasserstoffbrückenbindungen dargestellt. b) Einzelfes 4-MIP^{*iPr*}-Molekül. c) C(6)-Motiv nach ETTER. Protonen werden zwecks Übersichtlichkeit nicht dargestellt.

Der Nomenklatur nach ETTER (eine Systematik zur Beschreibung von Wasserstoffbrückennetzwerken) folgend kann dieses Netzwerk als C(6)-Motiv beschrieben werden: eine Wiederholungseinheit (Chain) mit sechs Atomen und jeweils einem Wasserstoffbrückendonator- und Wasserstoffbrückenakzeptoratom^[53,54] Die Molekülreihen sind paarweise parallel und antiparallel angeordnet und bilden damit ein leiterähnliches „Zick-Zack“-Muster.

Das „Zick-Zack“-Muster ist auch in der Kristallstruktur der Verbindung **6b** zu finden. Des Weiteren bilden die Imidazolreste von 4-BIP^{iPr}, die nicht an dem Leitermotiv beteiligt sind, intermolekulare N-H...N-Wasserstoffbrücken zu den Iminstickstoffatomen des P=O...H-N-bildenden Imidazols aus. Das führt zur Bildung von zwei wasserstoffverbundenen Ringsystemen, die am Besten durch das R₆⁶(37)- und R₆⁶(35)-Motiv (Ringsysteme mit insgesamt 37 bzw. 35 Atomen und jeweils sechs Donor- und Akzeptoratomen) beschrieben werden können (Abbildung 1.9).

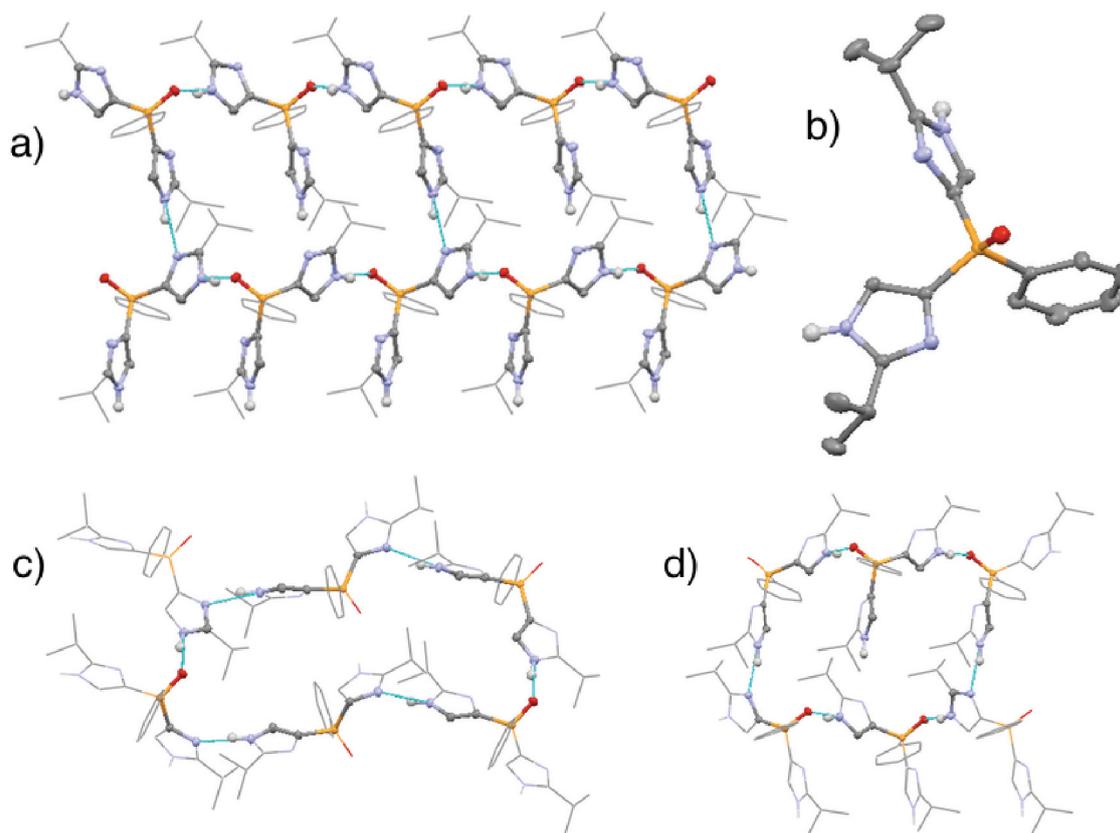


Abbildung 1.9.: Kristallstruktur von **6b**. a) Sicht entlang der kristallographischen a-Achse. In hellblau: Wasserstoffbrückenbindungen. b) Einzelnes 4-BIP^{iPr}-Molekül. c) R₆⁶(37)-Motiv und d) R₆⁶(35)-Motiv. Protonen wurden übersichtshalber nicht dargestellt.

Die Verbindung **6c** zeigt ein komplexes dreidimensionales Wasserstoffbrückennetzwerk, bei dem ein Molekül mit fünf Weiteren verbunden ist. Dieses Netzwerk kann als ein leicht verzerrter Würfel beschrieben werden, dessen Ecken von den P=O-Gruppen von 8 Molekülen gebildet werden. Durch drei unabhängige Ringnetzwerke $R_4^4(27)$, $R_4^4(23)$ und $R_4^3(22)$ werden jeweils vier Moleküle über vier H-Brücken verbunden und formen so die Flächen des Würfels (Abbildung 1.10). Dabei bildet die P=O-Gruppe zu zwei Aminfunktionen der Imidazole von zwei verschiedenen Molekülen Wasserstoffbrücken aus. Trotz der Komplexität des Netzwerks sind nur die Atompaaire N4/O1, N6/O1 und N2/N5 an dem Aufbau beteiligt.

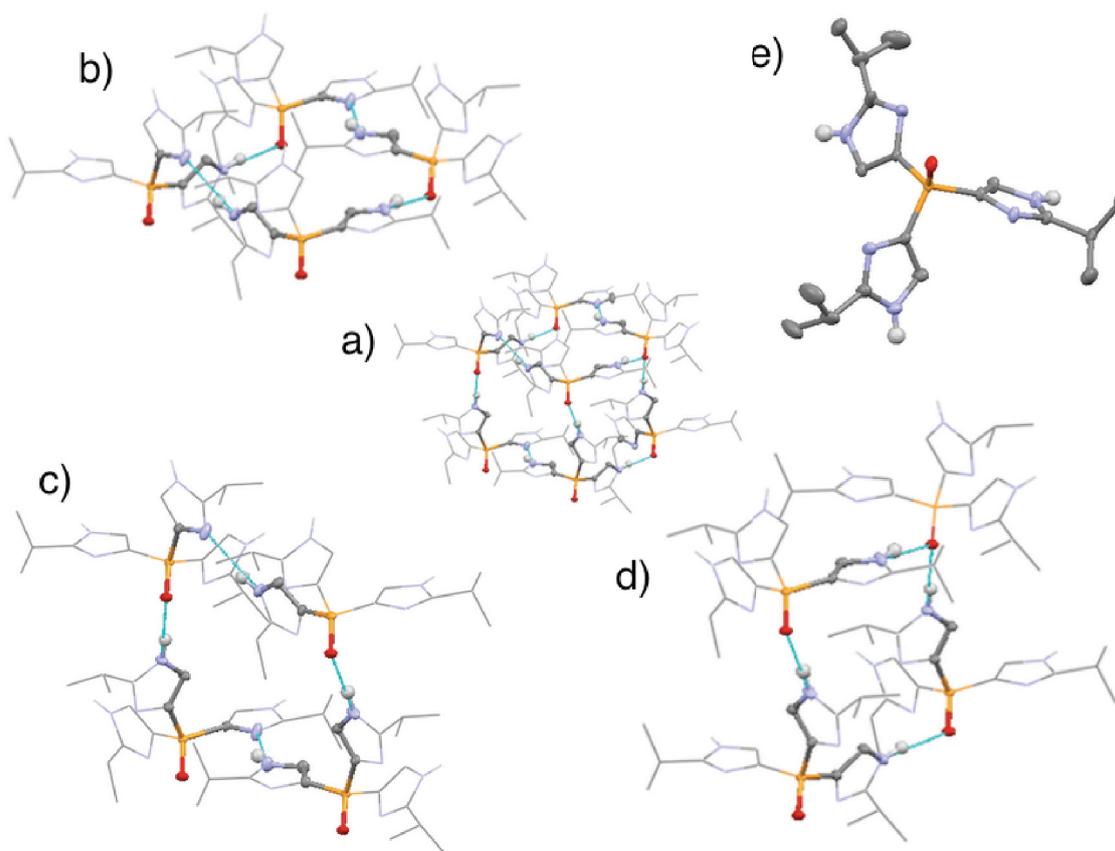


Abbildung 1.10.: Kristallstruktur von **6c**. a) Leicht verzerrter Würfel mit 8 P-O-Einheiten in den Ecken. b) $R_4^4(27)$ -Netzwerk als obere Fläche von a. c) $R_4^4(23)$ -Netzwerk als vordere Fläche von a. d) $R_4^3(22)$ -Netzwerk als seitliche Fläche von a. e) Einzelnes 4-TIP^{iPr}-Molekül.

In den Festkörperstrukturen der Verbindungen **6a-c** wird nur das (Imidazol-4-yl)-Tautomer beobachtet. Die Anordnung der N-H- und P=O-Gruppen zueinander ist transoid und begünstigt somit die Bildung der N-H...P=O-Brückenbindungen in eine Richtung.

1.3. Zersetzungsreaktionen der Imidazol-2-ylphosphane

Die Stabilität von Imidazolylphosphanverbindungen gegenüber protischen Lösungsmitteln, insbesondere Wasser, ist ein wichtiges Kriterium für den Einsatz dieser Liganden in metallbasierten Wirkstoffen. Hier treten deutliche Unterschiede zwischen Imidazol-4(5)-yl- und Imidazol-2-ylphosphanen auf.

Während 4-TIP^{iPr}, 4-BIP^{iPr} und 4-MIP^{iPr} mittels wässriger Wasserstoffperoxid-Lösung quantitativ in die entsprechenden Oxide überführt werden können, kann diese im Kapitel 1.2 vorgestellte Synthese der Phosphanoxide **6a-c** nicht auf die typischen Imidazol-2-ylphosphanverbindungen übertragen werden (Abbildung 1.11).

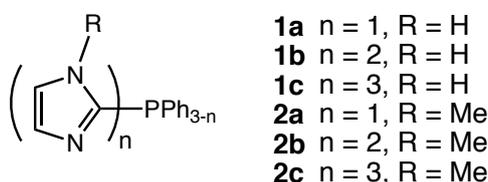


Abbildung 1.11.: Die in den Zersetzungsstudien untersuchten Imidazol-2-ylphosphane.

Bei der Reaktion mit wässriger H₂O₂-Lösung findet bei Imidazol-2-ylphosphanen Zersetzung durch P-C-Bindungsbruch statt. So zersetzt sich Tris(1-methylimidazol-2-yl)phosphan **2c** bei Zugabe von H₂O₂ unter Bildung von H₃PO₄ und 1-Methylimidazol. In der analogen Reaktion mit **2b** wird das Betain der Imidazol-2-ylphenylphosphinigsäure erhalten.^[55] Weitere Studien bestätigen die vereinzelt in der Literatur angesprochene Solvolyse der Liganden gegenüber protischen Lösungsmitteln wie Methanol oder Wasser.^[56,57] Daher wurden die Zersetzungsreaktionen der Imidazol-2-ylphosphane systematisch mittels ¹H- und ³¹P{¹H}-NMR-Spektroskopie und GC/MS untersucht und anhand der Ergebnisse ein möglicher Mechanismus der Zersetzung formuliert.

1.3.1. Einfluss von Brønsted-Säuren auf die Zersetzungsreaktion

Bei der Reaktion der Imidazol-2-ylphosphane mit Methanol oder Wasser bilden sich als Zersetzungsprodukte das entsprechende Imidazol und Ph_{3-n}P(OR)_n (n = 0-3; R = H, Me). Dabei zeigt das Substitutionsmuster des Phosphans einen großen Einfluss auf die Solvolysengeschwindigkeit. Die Verbindungen **1a** und **2a** sind gegenüber Solvolyse nahe-

zu inert und zeigen auch nach mehreren Wochen keine signifikante Zersetzung (< 2 %). Die Bis(imidazol-2-yl)phosphane **1b** und **2b** zersetzen sich ebenfalls sehr langsam. Der Ligand **2b** zeigt beispielsweise in Methanol nach zehn Tagen noch keine Zersetzung und ist nach 28 Tagen erst zu 25% zersetzt.

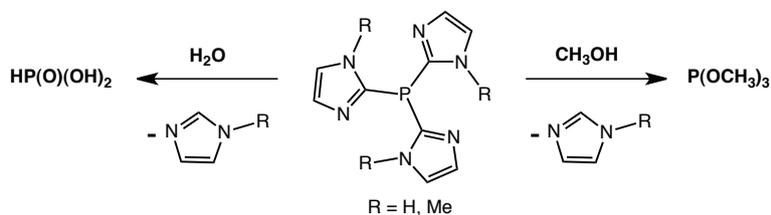


Abbildung 1.12.: Zersetzungsschema in protischen Lösungsmitteln am Beispiel der Liganden **1c** und **2c**.

Die P-C-Bindung in den Tris(imidazol-2-yl)phosphanen **1c** und **2c** wird im Gegensatz zu den relativ stabilen Verbindungen **1a,b** und **2a,b** bereitwilliger gespalten (Abbildung 1.12). Sowohl im ^1H - als auch im $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum kann über die Zeit die Zunahme der Signalintensität der Verbindungen $\text{P}(\text{OR})_3$ ($\text{R} = \text{Me}$ (in MeOH), $\text{R} = \text{H}$ (in H_2O)) beobachtet werden (Abbildung 1.13).

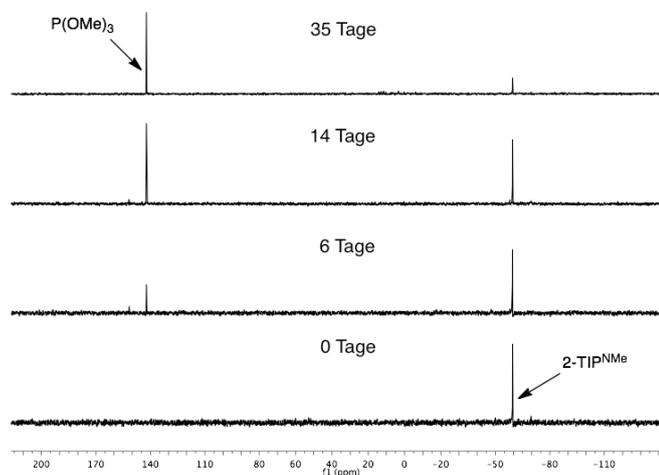


Abbildung 1.13.: Zeitabhängige $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren von **2c** in Methanol.

Die gebildeten Produkte können sowohl durch NMR-Spektroskopie als auch mittels GC-MS nachgewiesen werden. Bei der Durchführung in deuterierten Lösungsmitteln lässt sich im GC-MS-Spektrum das entsprechende 2-Deuteroimidazol detektieren. Durch

NMR-Aufstockexperimente mit Imidazol, Trimethylphosphit und Phosphonsäure wurden die jeweiligen Zersetzungsprodukte verifiziert.

Veränderungen des pH-Wertes durch Zugabe von NaOH und Trifluoressigsäure (TFA) zeigen einen großen Einfluss auf die Zersetzungsgeschwindigkeit. So weisen **1c** und **2c** in basischer methanolischer Lösung nach 30 Tagen keinerlei Zersetzung auf, während die Zugabe von TFA zur vollständigen Zersetzung innerhalb einiger Stunden führt. In aprotischen Lösungsmitteln findet bei Zugabe von wasserfreien Trifluoressigsäure keine Solvolyse statt. Im $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum ist bei Zugabe von TFA zur einer Lösung von **2c** eine Verschiebung des Singulets von -60 ppm zu -90 ppm zu beobachten. Solche Verschiebungen sind typisch für Tris(imidazolyl)phosphane im $\kappa^3\text{N,N,N}$ -Bindungsmodus (siehe Kapitel 2.1.2 und 2.2.3), was auf die $\kappa^3\text{N,N,N}$ -Wasserstoffbrückenbindung des Protons an den Liganden deutet.

Die pH-Abhängigkeit der Reaktion ist detailliert untersucht worden. Der Zerfall von **1c** und **2c** zu HP(O)(OH)_3 in wässriger Lösung bei verschiedenen pH-Werten wurde mittels $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektroskopie verfolgt. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse ist in Abbildung 1.14 dargestellt.

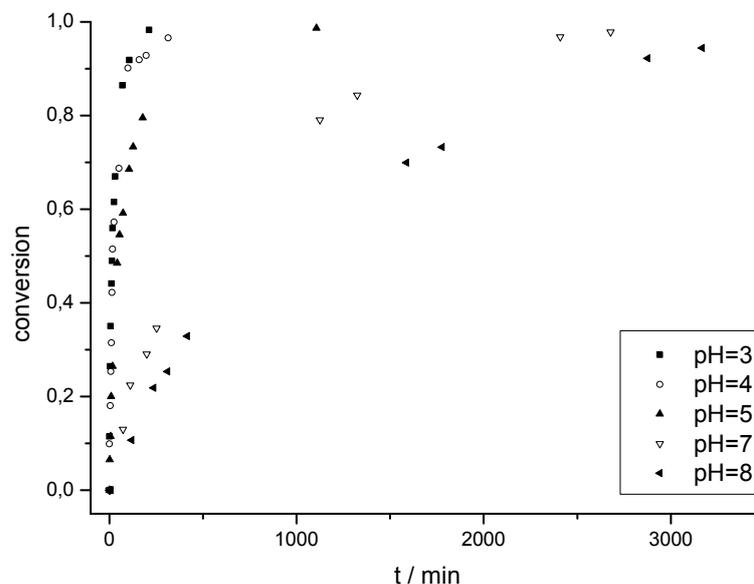


Abbildung 1.14.: Zerfall von **2c** zu H_3PO_3 1-Methylimidazol bei verschiedenen pH-Werten in wässriger Lösung.

Die Geschwindigkeit der Zersetzung hängt vom Lösungsmittel, dem pH-Wert und der Konzentration von 2-TIP^R ab. Da der pH-Wert und die Konzentration des Lösungsmit-

tels als konstant angenommen werden können, hängt die Reaktionsgeschwindigkeit nur noch von der Konzentration des Liganden ab. So kann der Abbau durch eine Reaktion pseudo-erster Ordnung beschrieben werden. Die Geschwindigkeit der Zersetzung nimmt bei niedrigen pH-Werten zu, was auf einen säurekatalysierten Prozess schließen lässt (Tabelle 1.2).

Tabelle 1.2.: Halbwertszeiten und Geschwindigkeitskonstanten pseudo-erster Ordnung für die Hydrolyse von **1c** und **2c** bei verschiedenen pH-Werten.

pH	$\tau_{1/2}$ / min	$k_{obs.}$ / s ⁻¹
2-TIP ^{NH} (1c)		
3	46,9	$1,81 \cdot 10^{-4}$
2-TIP ^{NMe} (2c)		
3	17,9	$4,51 \cdot 10^{-4}$
4	23,2	$2,49 \cdot 10^{-4}$
5	61,1	$1,51 \cdot 10^{-4}$
6	n. b. ^a	n. b. ^a
7	463,7	$2,35 \cdot 10^{-5}$
8	806,2	$1,53 \cdot 10^{-5}$

^a n. b. = nicht bestimmt

Die Bestimmung von $k_{obs.}$ (**2c**) bei pH = 6 war nicht möglich, da hier eine Überlagerung der Produktsignale durch das Signal des Puffers stattgefunden hat. Geschwindigkeitskonstante für die Zersetzung von **1c** in H₂O konnte nur bei pH = 3 bestimmt werden, da bei höheren pH-Werten die Löslichkeit der Verbindung zu gering ist.

Durch Variation der Reaktionstemperatur bei gleichbleibendem pH-Wert können aus den Geschwindigkeitskonstanten Aktivierungsparameter nach Arrhenius (E_a) und Eyring (ΔG^\ddagger , ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger) berechnet werden. Die Berechnung von E_a erfolgt aus der Steigung der linearisierten Arrhenius-Gleichung (siehe Gleichung 1.1).

$$\ln(k) = -\frac{E_a}{R} \cdot \frac{1}{T} + const. \quad (1.1)$$

$$\ln \frac{k}{T} = -\frac{\Delta H^\ddagger}{R} \cdot \frac{1}{T} + \frac{\Delta S^\ddagger}{R} + \ln \frac{k_B}{R} \quad (1.2)$$

Durch Einsetzen des Wertepaares ($\frac{1}{T}/\ln(\frac{k}{T})$) in die umgeformte Eyring-Gleichung (Gleichung 1.2) erhält man die Aktivierungsparameter ΔH^\ddagger und ΔS^\ddagger . Mittels der Gibbs-Helmholtz-Gleichung wird ΔG^\ddagger errechnet (Tabelle 1.3 und 1.4). Die bestimmten Parameter sind aufgrund der Fehlerfortpflanzung bei der Berechnung relativ ungenau (prozentualer Fehler liegt bei ca. $\pm 15\%$), jedoch können anhand dieser Daten mehrere Aussagen getroffen werden. So deutet die annähernd konstante Aktivierungsenthalpie ΔH^\ddagger bei allen untersuchten pH-Werten (Tabelle 1.4) auf einen übereinstimmenden Übergangszustand hin. Auch die berechnete Abnahme der Aktivierungsentropie ΔS^\ddagger entspricht der im Experiment beobachteten Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit.

Tabelle 1.3.: Aktivierungsparameter für die Hydrolyse von **1c**.

pH	T/ [K]	$\tau_{1/2}/$ [min]	$k_{obs.}/$ [s ⁻¹]	$E_a/$ [kJ·mol ⁻¹]	$\Delta H^\ddagger/$ [kJ·mol ⁻¹]	$\Delta G^\ddagger/$ [kJ·mol ⁻¹]	$\Delta S^\ddagger/$ [J·mol ⁻¹ ·K ⁻¹]
	296	46,9	$1,81 \cdot 10^{-4}$				
3	306	19,4	$3,92 \cdot 10^{-4}$	57	54	93	-133
	316	10	$7,77 \cdot 10^{-4}$				

Tabelle 1.4.: Aktivierungsparameter für die Hydrolyse von **2c**.

pH	T/ [K]	$\tau_{1/2}/$ [min]	$k_{obs.}/$ [s ⁻¹]	$E_a/$ [kJ·mol ⁻¹]	$\Delta H^\ddagger/$ [kJ·mol ⁻¹]	$\Delta G^\ddagger/$ [kJ·mol ⁻¹]	$\Delta S^\ddagger/$ [J·mol ⁻¹ ·K ⁻¹]
	296	17,9	$4,51 \cdot 10^{-4}$				
3	306	4,7	$2,02 \cdot 10^{-3}$	87	84	91	-24
	316	2,7	$4,11 \cdot 10^{-3}$				
	296	61,1	$1,51 \cdot 10^{-4}$				
5	306	12,6	$5,78 \cdot 10^{-4}$	84	81	94	-41
	316	4,4	$1,30 \cdot 10^{-3}$				
	296	463,7	$2,35 \cdot 10^{-5}$				
7	316	45,3	$2,40 \cdot 10^{-4}$	85	82	98	-55
	336	8,68	$1,42 \cdot 10^{-3}$				

Tris(imidazol-2-yl)phosphane sind gegenüber protischen Lösungsmitteln hydrolyseempfindlich, obwohl die Phosphor-Kohlenstoff-Bindung im Allgemeinen als hydrolysestabil angesehen wird. Das Phosphoratom wird durch die stark elektronenziehende Imidazo-

ylgruppen polarisiert und ist dadurch deutlich empfänglicher für nukleophile Angriffe. Ähnliches Verhalten zeigen Phosphane mit anderen elektronziehenden Resten wie Perfluoralkyl- oder Triazinyl-Gruppen.^[58-60]

Ein möglicher Mechanismus der Zersetzungsreaktion, basierend auf den kinetischen Daten und den charakterisierten Zersetzungsprodukten, ist in Abbildung 1.15 zu sehen. Beginnend mit der Protonierung eines Imidazolylrests findet die Umlagerung zu einer Phosphenium-Spezies statt, gefolgt von einem nukleophilen Angriff des Lösungsmittels am Phosphoratom. Von diesem Addukt wird ein Imidazolylrest abgespalten, an dem eine 1,2-sigmatrope Protonenverschiebung stattfindet. Dieser Vorgang wiederholt sich zweimal, was zum Abbau des Tris(imidazol-2-yl)phosphans zu dem entsprechenden Zersetzungsprodukt $P(OR)_3$ ($R = H, Me$) führt.

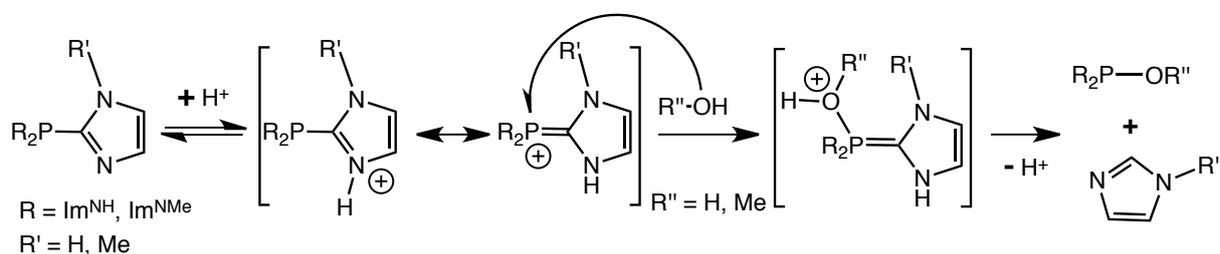


Abbildung 1.15.: Möglicher Mechanismus der Zersetzung von **1c** und **2c** zu H_3PO_3 .

Um Reaktionen mit Tris(imidazol-2-yl)phosphanen durchzuführen und Zersetzungsreaktionen zu vermeiden sollten daher aprotische Lösungsmittel verwendet werden. So ist es gelungen die Verbindung 2-TIPO^{NMe} (**2d**) zu synthetisieren, indem 2-TIP^{NMe} (**2c**) in CH_2Cl_2 mit dem Sauerstoffübertragungsreagenz Iodosobenzol umgesetzt wird (Abbildung 1.16). Unter diesen Bedingungen verläuft die Reaktion verläuft schnell und quantitativ.

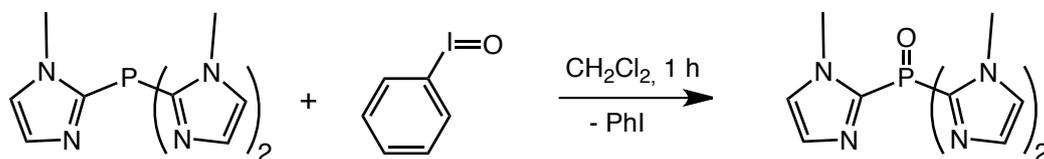


Abbildung 1.16.: Synthese von 2-TIPO^{NMe} (**2d**).

1.3.2. Einfluss von Lewis-Säuren auf die Zersetzungsreaktion

Das Verhalten der Tris(imidazol-2-yl)phosphane gegenüber unterschiedlichen Lewis-Säuren sollte mit dem Verhalten der Verbindungen gegenüber Brønsted-Säuren verglichen werden. Hierfür wurde ein Äquivalent der entsprechenden Lewis-Säure zu einer methanolischen Lösung des Liganden **2c** hinzugegeben und $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren der Reaktion über mehrere Tage aufgenommen. Als Lewis-Säuren unterschiedlicher Härte nach dem HSAB-Konzept wurden BF_3 , AlCl_3 , ZnCl_2 , $\{\text{AuCl}^+\}$ und $\{\text{Mn}(\text{CO})_3^+\}$ ausgewählt. Die Zugabe von $\text{BF}_3 \cdot 2\text{MeOH}$ zu **2c** in Methanol führte zur Zersetzung des Liganden in weniger als fünf Minuten. Im $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum war nur das Signal des Phosphits zu sehen. Diese schnelle Reaktion ist auf die Natur des Boranadduktes zurückzuführen. Das $[\text{BF}_3\text{OMe}]^-$ -Anion hat als Gegenion das protonierte Methanol-Kation, welches eine starke Brønsted-Säure ist. Das führt zur Zersetzung des Liganden nach dem in Abbildung 1.15 dargestellten Mechanismus. Im Gegensatz dazu ist bei Zugabe von $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ zum Liganden in Methanol im $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum keine Zersetzung zu beobachten. Bemerkenswerterweise fand auch keine Verschiebung des Signals weder im $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ - noch im ^{11}B -NMR-Spektrum statt. Dieses Verhalten kann mithilfe des HSAB-Konzepts erklärt werden. Das verwendete BF_3 ist eine sehr harte Lewissäure und würde nach dem HSAB-Konzept nur eine schwache Bindung mit dem weichen Phosphanliganden eingehen. Da die Imidazolsubstituenten an den Liganden zusätzlich einen elektronenziehenden Effekt auf das Phosphoratom ausüben, ist die Reaktion zwischen Phosphan und Boran unvorteilhaft.

Reaktionen der harten Lewis-Säuren ZnCl_2 , AlCl_3 und MgCl_2 mit **2c** führten zu $\kappa^3\text{N,N,N}$ -gebundenen Komplexen, erkennbar an der charakteristischen Verschiebung des Ligandensignals im $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum zu -100 bis -120 ppm. Desweiteren ist eine sehr langsame Zersetzung zu Trimethylphosphit festzustellen (z.B.: $\text{ZnCl}_2 < 5\%$ und $\text{AlCl}_3 < 20\%$ nach ca. 21 Tagen). Die Umsetzung mit dem $\{\text{Mn}(\text{CO})_3\}$ -Fragment ergibt den stabilen kationischen Komplex $[(2\text{-TIP}^{NMe})\text{Mn}(\text{CO})_3]\text{OTf}$ **8b**, welcher auch nach sechs Monaten in methanolischer Lösung keine Zersetzung zeigt. Somit war eine Oxidation des oben genannten Komplexes auch in protischer Umgebung möglich.

Ein deutlich anderes Verhalten zeigte die weiche Lewis-Säure $\{\text{AuCl}^+\}$. Die gebildeten phosphorkoordinierten Goldverbindungen des Typs $(2\text{-TIP}^{NR})\text{AuCl}$ ($\text{R} = \text{H}, \text{Me}$) sind gegenüber protischen Lösungsmitteln extrem empfindlich, wie in unserer Arbeitsgruppe gezeigt werden konnte.^[61] Sie zerfallen in Methanol oder Wasser zu den entsprechenden Bis(carben)verbindungen. Der Reaktionsmechanismus ist mit der Brønsted-säurenkatalysierten Zersetzung vergleichbar, jedoch findet an Stelle einer 1,2-sigmatropen Proto-

nenwanderung eine Übertragung des Imidazolidrestes vom Phosphan zum Goldzentrum statt (Abbildung 1.17).

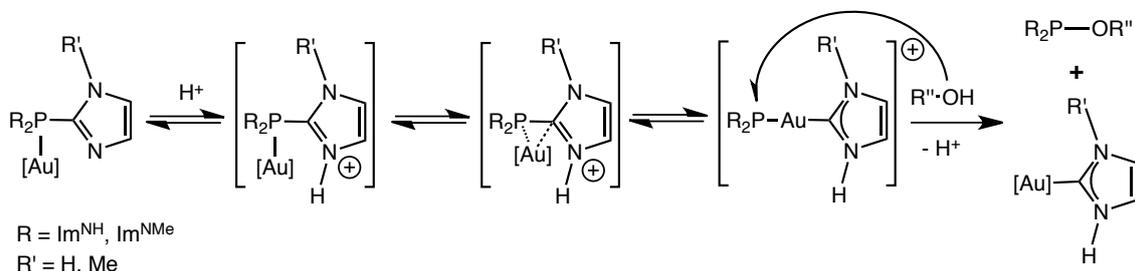


Abbildung 1.17.: Möglicher Mechanismus der Zersetzung von $(2\text{-TIP}^{\text{NR}})\text{AuCl}$ ($R = \text{H}, \text{Me}$).

Zusammenfassend zeigt sich, dass die Imidazol-2-ylphosphane eine Spaltung der P-C-Bindung in Anwesenheit protischer Lösungsmittel zeigen. Protonierung am Iminstickstoff eines Imidazolring führt durch die darauf folgende Umlagerung zu einem Phosphenium-Carben-Addukt. Anschließend wird durch den Angriff eines Nucleophils Imidazol abgespalten. Dabei steigt die Reaktivität deutlich mit der Anzahl der elektronenziehenden Imidazolylsubstituenten in der Reihenfolge $2\text{-MIP} < 2\text{-BIP} \lll 2\text{-TIP}$. Des Weiteren zeigen Tris(imidazolyl)phosphane eine Abhängigkeit der Solvolysesgeschwindigkeit vom pH-Wert. In sauren Lösungen zeigen die untersuchten Verbindungen eine Halbwertszeit von weniger als fünf Minuten. Zum Vergleich, Tris(imidazol-4-yl)phosphane können in konzentrierten Säuren wie HCl, Essigsäure oder TFA über mehrere Stunden zum Rückfluß erhitzt werden, ohne dass Zersetzungsreaktionen zu beobachten sind. Lewis-Säuren haben einen großen Einfluss auf die Stabilität der 2-TIP^{NR} -Liganden ($R = \text{H}, \text{Me}$). Harte Lewis-Säuren bevorzugen einen $\kappa^3\text{N,N,N}$ -Bindungsmodus und verhindern durch Koordination die Protonierung der Imin-Stickstoffe und somit auch eine Zersetzung des Liganden. Koordination von weichen Lewis-Säuren am Phosphoratom zeigt einen destabilisierenden Effekt auf die Liganden. Die Zersetzungsgeschwindigkeit steigt stark an, dabei kann bei Vorhandensein eines passenden Metallzentrums wie z.B. Au(I) oder Pd(II) die Bildung von Carbenen beobachtet werden.

2. Carbonylkomplexe

Die Koordinationschemie der Carbonylkomplexe der Gruppe VII-Metalle ist intensiv untersucht worden. Insbesondere die Rhenium- und Technetiumcarbonylkomplexe haben eine große Bedeutung in der Nuklearmedizin.^[14,15] Einige Carbonylkomplexe des Rheniums werden außerdem als Ausgangsmaterialien für supramolekulare Einheiten verwendet.^[62] Mangancarbonylkomplexe haben eine Bedeutung als Zusatzstoffe zur Erhöhung der Octanzahl bei Kraftstoffen.^[63] Des Weiteren werden Mangancarbonylverbindungen zunehmend als photoinduzierte CO-freisetzende Moleküle (CO-Releasing Molecules, CORMs) untersucht.^[64,65]

Für die Synthese von Re-Carbonylkomplexen stehen $[\text{Re}_2(\text{CO})_{10}]$, $[\text{Re}(\text{CO})_5\text{X}]$, $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{X}_3]^{2-}$ und $[\text{Re}(\text{solv})_3(\text{CO})_3]^+$ ($\text{X} = \text{Halogenide}$, $\text{solv.} = \text{H}_2\text{O}$, DMSO , CH_3CN , THF) als Ausgangsverbindungen zur Verfügung. Die drei Letztgenannten werden aus $[\text{Re}_2(\text{CO})_{10}]$ durch Oxidation mit Halogenen und ggf. durch Austausch der Halogenidoliganden gegen koordinierende Lösungsmittelmoleküle synthetisiert. Für die Synthese der manganhaltigen Carbonylkomplexe eignet sich $[\text{Mn}(\text{CO})_5\text{Br}]$ besonders gut, welches analog zu der Rheniumverbindung durch Oxidation von $[\text{Mn}_2(\text{CO})_{10}]$ mit Br_2 dargestellt wird.

Die $\{\text{M}(\text{CO})_3\}^+$ -Einheit ist kinetisch inert und bildet viele Komplexe mit ein-, zwei- und dreizähligen Ligandensystemen mit N-Heterozyklen (wie Imidazolen, Pyridinen und Pyrazolen), aber auch Amininen, Carbonsäuren, Thioethern, Thiolen, Phosphanen oder Kombinationen aus diesen.

Zwei *cis*-Carbonylliganden in $[\text{M}(\text{CO})_5\text{X}]$ ($\text{M} = \text{Re}$, Mn) können durch ein- oder zwei-zählige σ -Donor-Liganden (z.B. *py*, *bipy*, *phen*) ausgetauscht werden. In vielen Fällen ist eine Halogenidabstraktion mittels Silbersalzen notwendig, um eine weitere Koordination eines Donoratoms an das $\{\text{M}(\text{CO})_3\}^+$ -Fragment zu erreichen. Als Ausgangsverbindungen für die Synthese tripodal koordinierter Komplexe sind die $[(\text{solv})_3\text{M}(\text{CO})_3]^+$ -Komplexe ($\text{M} = \text{Mn}$, Tc , Re) besonders gut geeignet, da bei diesen Komplexen die labilen Lösungsmittelliganden schon bei milden Reaktionsbedingungen leicht gegen andere Liganden ausgetauscht werden können.

2.1. Chemie der $\text{Re}(\text{CO})_3$ -Komplexe

Im folgenden Kapitel werden Synthese und Charakterisierung von verschiedenen Komplexen mit dem $\{\text{Re}(\text{CO})_3\}$ -Kern diskutiert. Außerdem werden Festkörperstrukturen einiger dieser Komplexe vorgestellt. Anschließend folgen Untersuchungen zu Stabilität und Lipophilie/Hydrophilie der Verbindungen.

2.1.1. $[(4\text{-MIP}^{iPr})_2\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}]$

Als Ausgangsverbindungen für die Reaktion mit verschiedenen (Imidazolyl)phosphanliganden sind die Carbonylkomplexe $[\text{Re}(\text{CO})_5\text{Br}]$ und $[(\text{H}_2\text{O})_3\text{Re}(\text{CO})_3]\text{Br}$ besonders geeignet. Re-Verbindungen des Typs $(\text{NR}_4)_2[\text{Re}(\text{CO})_3\text{X}_3]$ ($\text{R} = \text{H}, \text{Alkyl}; \text{X} = \text{Halogenid}$) sind weniger geeignet, da während der Reaktion mit diesen Komplexen Nebenprodukte in Form von NR_4X entstehen.^[66] Diese sind bei der Aufreinigung der Produktverbindungen schwer vollständig zu entfernen.

Eine Umsetzung von $[\text{Re}(\text{CO})_5\text{Br}]$ oder $[(\text{H}_2\text{O})\text{Re}(\text{CO})_3]\text{Br}$ mit zwei Äquivalenten 4-MIP^{*iPr*} (**4a**) in Methanol führt zur Bildung des neutralen Carbonylkomplexes $[(4\text{-MIP}^{iPr})_2\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}]$ (**7**) (Abbildung 2.1).

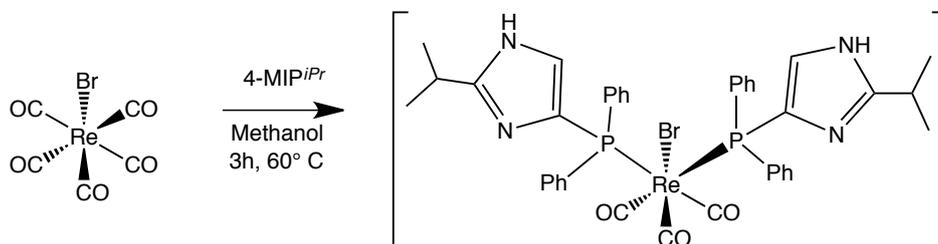


Abbildung 2.1.: Synthese von $[(4\text{-MIP}^{iPr})_2\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}]$ (**7**) ausgehend von $\text{Re}(\text{CO})_5\text{Br}$.

Die Reaktionslösung wurde unter Schutzgasatmosphäre drei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nachdem das Volumen der Lösung etwa auf die Hälfte eingengt wurde, kristallisiert **7** in farblosen Nadeln aus der Mutterlauge aus. Die Verbindung ist luft- und hydrolysestabil und löst sich schlecht in Wasser und Alkoholen. Die Infrarotspektren zeigen drei starke Banden bei 2031, 1948 und 1920 cm^{-1} , welche den C=O-Schwingungen der *fac*-koordinierten Carbonylliganden zugeordnet werden können. Eine A- und zwei B-Banden weisen auf die C_s -Symmetrie des Moleküls hin. Im $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum

ist ein Singulett bei -16 ppm zu beobachten. Im Vergleich dazu liegt das Signal des freien Liganden bei -28 ppm. Diese Tieffeldverschiebung von 12 ppm deutet auf eine Koordination des Phosphors an das Metallzentrum hin. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist nur ein Satz von Protonensignalen für den 4-MIP^{*i*Pr}-Liganden zu beobachten, was ebenfalls für eine C_s -symmetrische Verbindung spricht. Bedingt durch die Diastereotopie der Methylgruppen bilden die Isopropylgruppen des Liganden zwei Dubletts ($^3J_{\text{HH}} = 7 \text{ Hz}$), welche sich überschneiden und dadurch ein Pseudotriplett entsteht. Verglichen mit den Protonensignalen des freien Liganden ist nur eine geringe (max. 0,1 ppm) Verschiebung der Signale für die koordinierte Spezies festzustellen. Das Signal für das NH-Proton des Liganden liegt bei 11 ppm (Abbildung 2.2).

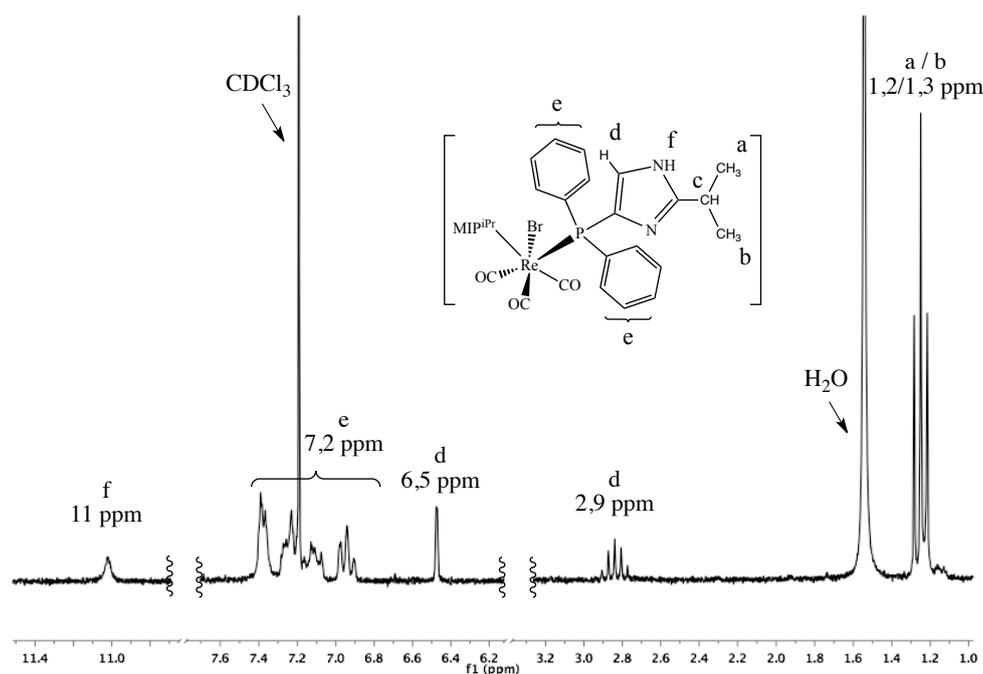


Abbildung 2.2.: Ausschnitte aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Komplexes **7** in CDCl_3 mit der Zuordnung der Signale.

Das FAB^+ -Massenspektrum zeigt das Fragmentierungsmuster des Komplexes, bei dem schrittweise die Carbonylliganden und der Bromidoligand abgespalten werden, jedoch kein Signal für das Molekölion. Die Isotopenmuster der Fragmente stimmen mit den errechneten Isotopenmustern für die Verbindung überein.

Festkörperstruktur des Komplexes $[(4\text{-MIP}^{iPr})_2\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}]$ (**7**)

Die Verbindung **7** konnte aus Methanol kristallisiert und mittels Kristallstrukturanalyse charakterisiert werden (Abbildung 2.3). Die Koordinationsumgebung des Metallzentrums ist ein leicht verzerrter Oktaeder mit facial gebunden Carbonylliganden. Des Weiteren sind zwei κP -gebundene 4-MIP^{*iPr*}-Einheiten und ein Bromidoligand am Rheniumatom gebunden.

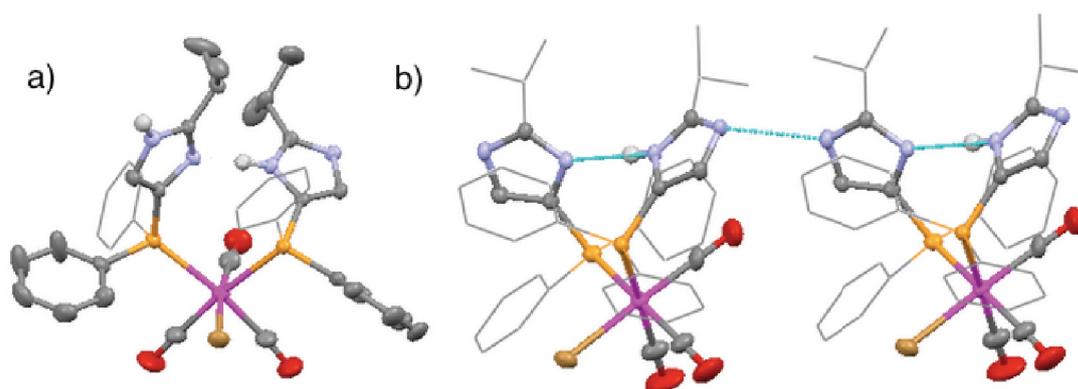


Abbildung 2.3.: a) Molekülstruktur des Komplexes **7** im Festkörper. b) Inter- und intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen in blau dargestellt. Protonen werden wegen Übersichtlichkeit nicht dargestellt.

Der Komplex $[(4\text{-MIP}^{iPr})_2\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}]$ (**7**) kristallisiert in der monoklinen Raumgruppe $P2_1/c$ ($a = 9,58994(6)$, $b = 19,50377(11)$, $c = 20,82476(13)$ Å; $\beta = 96,2878(6)^\circ$). Ausgewählte Bindungslängen und Winkel sind in Tabelle 2.1 zusammengefasst. Die Positionen von Br(1) und dem *trans*-ständigen C(3)O(3)-Liganden im Kristall sind fehlgeordnet. Dabei liegt die Gewichtung mit 70:30 auf der Seite der in Abbildung 2.3 dargestellten Form.

Die Kristallstrukturanalyse bestätigt die Koordination der beiden Liganden über die Phosphoratome. Sowohl inter- als auch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen sind zwischen den Stickstoffatomen der Imidazole vorhanden. Die Ausbildung der Wasserstoffbrücken zeigt sich nicht nur im Festkörper, sondern auch in Lösung. Die Signallage des Aminprotons, die im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum stark zu tieferem Feld verschoben ist, belegt dies.

Tabelle 2.1.: Ausgewählte Bindungslängen [Å] und Bindungswinkel [°] des Komplexes [(4-MIP^{iPr})₂Re(CO)₃Br](**7**).

Re(1)-P(1)	2.4896(8)	Re(1)-P(2)	2.5170(9)
Re(1)-Br(1)	2.6169(8)	Re(1)-Br(1B)	2.563(2)
Re(1)-C(1)	1.934(4)	Re(1)-C(2)	1.933(4)
Re(1)-C(3)	1.911(7)	Re(1)-C(3B)	1.919(14)
C(1)-O(1)	1.144(5)	C(2)-O(2)	1.149(5)
C(3)-O(3)	1.183(8)	C(3B)-O(3B)	1.172(16)
P(1)-Re(1)-Br(1)	86.98(3)	P(1)-Re(1)-Br(1B)	89.49(6)
P(2)-Re(1)-Br(1)	99.37(3)	P(2)-Re(1)-Br(1B)	90.98(5)
P(1)-Re(1)-P(2)	99.67(3)	C(2)-Re(1)-C(1)	85.35(18)
C(3)-Re(1)-C(1)	94.0(2)	C(3B)-Re(1)-P(1)	88.3(4)
C(3)-Re(1)-C(2)	90.8(2)	C(3B)-Re(1)-C(2)	87.9(5)

Die durchschnittlichen Re-P, Re-Br und Re-C Bindungslängen entsprechen den Bindungslängen in verwandten Komplexen. So sind Abweichungen von dem strukturell sehr ähnlichen Komplex [(PPh₃)₂Re(CO)₃Br] nur minimal.^[67]

Die Abweichungen der Bindungswinkel vom idealen Oktaeder sind durch den sterischen Anspruch der Imidazolyolphosphanliganden zu erklären. Der durchschnittliche Abstand zwischen dem Kohlenstoff und dem Sauerstoff beträgt in den Carbonylen C(1)O(1) und C(2)O(2) (*trans* zu den Phosphanliganden) ca. 1,14 Å und im Carbonyl C(3)O(3) (*trans* zu dem Bromidoliganden) 1,18 Å. Der im Vergleich zu den Phosphanliganden schwache *trans*-dirigierende Effekt des Bromidoliganden ermöglicht eine stärkere Bindung zwischen Re und C(3) und damit eine Vergrößerung des C(3)-O(3)-Abstandes. Insgesamt sind die C-O-Abstände der Carbonyle jedoch nur geringfügig länger als im freien Kohlenstoffmonoxid.^[68]

2.1.2. Komplexe mit Tris(imidazolyl)phosphan-Liganden

Vor der Reaktion mit tripodalen Liganden sollte der Bromidoligand des Pentacarbonylkomplexes mit Hilfe von Silbersalzen gegen ein schwachkoordinierendes Anion ausgetauscht werden, um eine tridentate statt einer bidentaten Koordination zu erreichen. Durch Rühren von $[\text{Re}(\text{CO})_5\text{Br}]$ mit AgSO_3CF_3 bei 60°C in Aceton kann *in situ* der $[(\text{solv})_3\text{Re}(\text{CO})_3]^+$ -Komplex gebildet werden. Nach Abtrennung des AgBr -Niederschlags und Zugabe von einem Äquivalent des Liganden entstehen entsprechende Komplexe des Typs $[(\text{TIP})\text{Re}(\text{CO})_3]\text{OTf}$. Benutzt man jedoch den Trisaquotricarbonylrhenium(I)-Precursor, kann dieser direkt mit dem Liganden zur Reaktion gebracht werden (Abbildung 2.4).

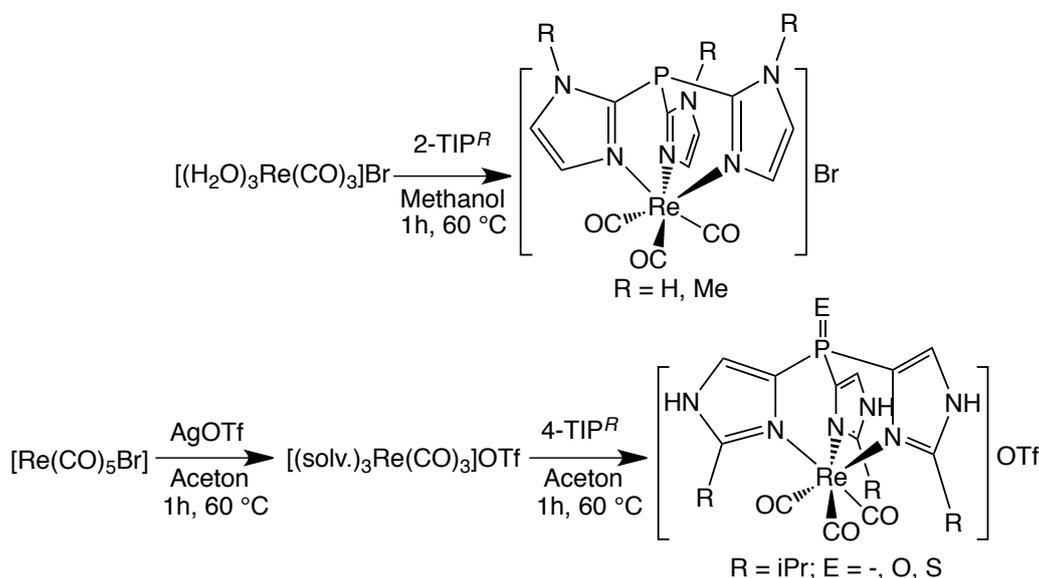


Abbildung 2.4.: Syntheserouten der Komplexe des Typs $[(\text{TIP})\text{Re}(\text{CO})_3]\text{X}$
($\text{X} = \text{Br}, \text{OTf}$) (**8a-e**)

Die Bildung der Komplexe kann leicht mittels $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektroskopie verfolgt werden. Die Verschiebungen der Liganden- und der Komplexsignale sind in der Tabelle 2.2 aufgeführt. Die ESI-Massenspektren der Komplexe zeigten für alle Komplexe sowohl das Komplex-Kation, als auch eine Fragmentierung der Komplexe durch Abspaltung der einzelnen Carbonylliganden. Alle dargestellten Verbindungen sind gut in Methanol oder Methanol/Wasser-Gemischen löslich, dagegen nicht löslich in unpolaren Lösungsmitteln wie Diethylether und Hexan.

Tabelle 2.2.: Verschiebung der $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Signale der Re-Komplexe **8a-e** und der entsprechenden Liganden.

Komplex	$\Delta\delta_{Ligand}$ $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}/\text{ppm}$	$\Delta\delta_{Komplex}$ $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}/\text{ppm}$	Ausbeute in %
$[(2\text{-TIP}^{NH})\text{Re}(\text{CO})_3]\text{Br}$ (8a)	-60	-113	65 %
$[(2\text{-TIP}^{NMe})\text{Re}(\text{CO})_3]\text{Br}$ (8b)	-72	-99	84 %
$[(4\text{-TIP}^{iPr})\text{Re}(\text{CO})_3]\text{Br}$ (8c)	-80	-101	50 %
$[(4\text{-TIPO}^{iPr})\text{Re}(\text{CO})_3]\text{Br}$ (8d)	+3	+4	50 %
$[(4\text{-TIPS}^{iPr})\text{Re}(\text{CO})_3]\text{Br}$ (8e)	-7	-4 ($\kappa^3 N,N,N$) +11 ($\kappa^2 N,N$)	39 %

Die Koordination der TIP-Liganden an das $\{\text{Re}(\text{CO})_3\}^+$ -Fragment erfolgt über drei Stickstoffatome und führt zu C_{3v} -symmetrischen Komplexen. Die IR-Spektren der Verbindungen zeigen jeweils 2 Banden (A und E) für die Schwingung der Carbonylliganden im Intensitätenverhältnis von 2:1, was für eine C_{3v} -symmetrische Verbindung typisch ist. Ein weiterer Beleg für die $\kappa^3 N,N,N$ -Koordination der Liganden ist das Vorhandensein nur eines Signalsatzes im ^1H -NMR-Spektrum für die entsprechenden Ligandprotonen (Abbildung 2.5).

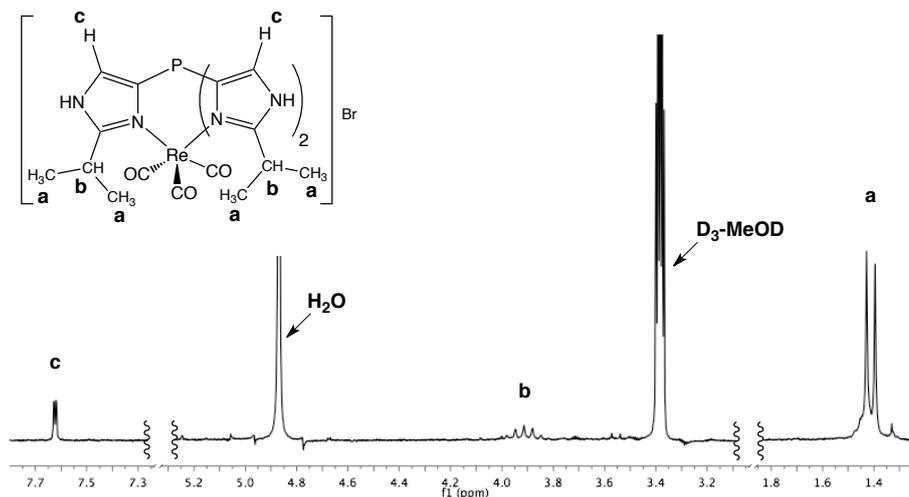


Abbildung 2.5.: Ausschnitte aus dem ^1H -NMR-Spektrum von $[(4\text{-TIP}^{iPr})\text{Re}(\text{CO})_3]\text{Br}$ (**8c**) in $[\text{D}_4]$ -Methanol.

Aufgrund der Symmetrie des Moleküls fallen die Signale der diastereotopen Methylgruppen des Isopropylfragments der 4-TIP(E)^{iPr}-Liganden (E = -, O, S) im ¹H-NMR-Spektrum zu einem Dublett und einem Septett zusammen.

Eine Ausnahme bildet der Komplex [(4-TIPS^{iPr})Re(CO)₃]Br (**8e**, in Abbildung 2.6 blau dargestellt). Im ¹H-NMR-Spektrum der Verbindung sind zusätzlich zu den Signalen für die $\kappa^3 N,N,N$ -Spezies zwei weitere Sätze von Signalen mit einem Intensitätsverhältnis von 2:1 vorhanden, was auf einen Komplex mit asymmetrisch gebundenen Liganden hindeutet (Abbildung 2.6). Außerdem gibt es eine Signalaufspaltung für die Methylgruppen des Isopropylrestes des Liganden. Die Methylprotonen (in Abbildung 2.6 grün dargestellt) sind diastereotop. Das resultiert aus der Aufhebung der C_{3v} -Symmetrie des Komplexes.

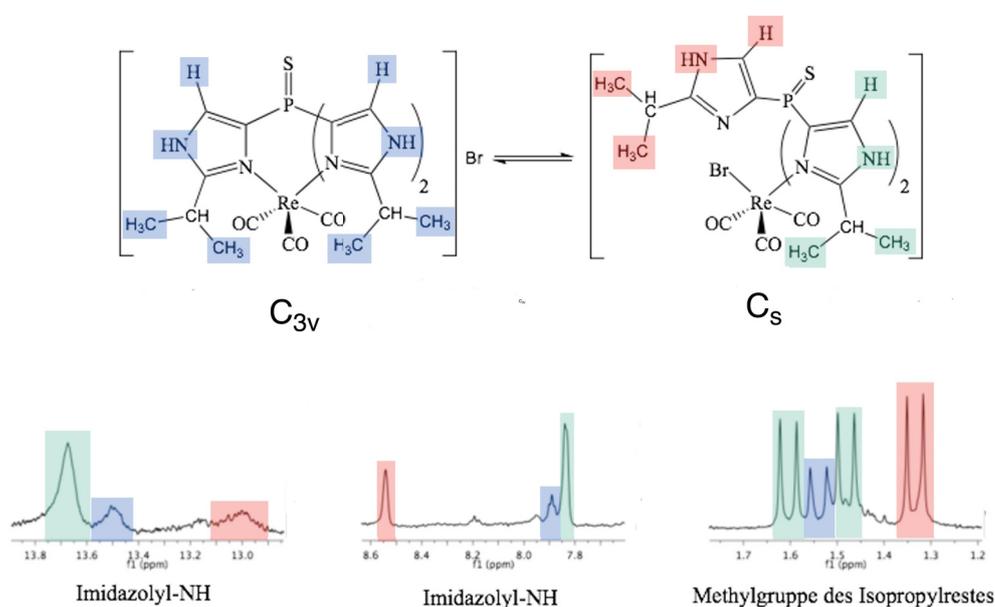


Abbildung 2.6.: Ausschnitte aus dem ¹H-NMR-Spektrums von **8e** in [D₆]DMSO.

Das Phosphorsignal der C_S -symmetrischen Spezies im ³¹P{¹H}-NMR-Spektrum liegt bei 11 ppm (Das Signal der C_{3v} -Spezies liegt bei -4 ppm). Des Weiteren ist im Vergleich zu dem N,N,N-koordinierten kationischem Komplex eine deutlich schlechtere Löslichkeit in Alkoholen zu beobachten. Ähnliches Löslichkeitsverhalten zeigen sowohl der neutrale Komplex [(4-MIP^{iPr})₂Re(CO)₃]Br, als auch der Komplex mit dem vergleichbaren Ligand Ppy₃, bei dem trotz der Möglichkeit zu einer tridentaten Koordination nur eine $\kappa^2 N,N$ -Koordinierung zu [($\kappa^2 N$ -Ppy₃)Re(CO)₃]Br erfolgt, was zu einem ungeladenem Komplex führt.^[69] Aufgrund dieser Befunde kann bei der Verbindung [(4-TIPS^{iPr})Re(CO)₃]Br ein Gleichgewicht zwischen der $\kappa^3 N,N,N$ -koordinierten kationischen Spezies und dem neutralem Komplex mit bidentatgebundenem Imidazolylphosphan und einem Bromido-

liganden angenommen werden.

Mit dem Komplex $[(4\text{-MIP}^{iPr})_2\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}]$ (**7**) ist eine Bindung des Liganden über das Phosphoratom an das Metallzentrum gelungen. Daher wurde überprüft, ob bei geeigneter Reaktionsführung auch bei den chelatisierenden Liganden eine *P*-Koordination favorisiert werden kann.

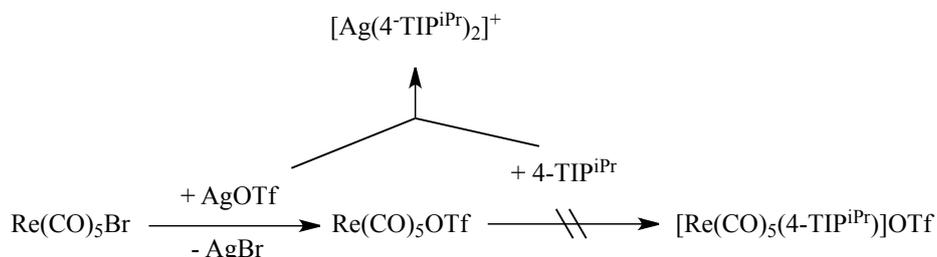


Abbildung 2.7.: Bildung eines Silberkomplexes bei Versuchen zur Darstellung von $[\kappa\text{-}P\text{-}4\text{-TIP}^{iPr}\text{Re}(\text{CO})_5]\text{OTf}$.

Rührt man $\text{Re}(\text{CO})_5\text{Br}$ bei Raumtemperatur mit AgOTf in nicht-kordinierenden Lösungsmitteln, wie z.B. CH_2Cl_2 , so kann man den Bromidoliganden durch das schwach koordinierenden Trifluoromethylsulfonatoanion austauschen. Gibt man nun zu dieser Reaktionslösung einen Tris(imidazolyl)phosphanliganden hinzu (hier wird als Beispiel die Reaktion mit 4-TIP^{iPr} (**4c**) angeführt, Reaktion mit 2-TIP^{NMe} (**2c**) führt zu analogen Ergebnissen), kann man im $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum neben dem Signal des freien Liganden ein weiteres Signal beobachten. Dieses ist im Vergleich zum freien Liganden ($\delta = -80$ ppm) zu tieferem Feld verschoben ($\delta = -44$ ppm) und zu einem Dublett mit einer Kopplungskonstante von $J = 245$ Hz aufgespalten. Zusammen mit der Auswertung des ESI-MS-Spektrums, in dem ein Signal für das $[\text{Ag}(\text{P}(\text{OH})_2(\text{Im}^{iPr})_2)]^+$ -Kation als Hauptsignal zu finden ist, deuten die Signallage und -aufspaltung im $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum auf die Bildung eines phosphorgebundenen Silberkomplexes hin. Dieser Komplex könnte sich aus kleinen Mengen des überschüssigen AgOTf und 4-TIP^{iPr} bilden. Die eigentliche Reaktion zum phosphorgebundenen Imidazolylphosphan-Komplex findet nicht statt. IR-spektroskopische Untersuchungen zeigen keine Verschiebung der Carbonylbanden des *in situ* dargestellten $\text{Re}(\text{CO})_5\text{OTf}$ bei Zugabe des 4-TIP^{iPr} -Liganden gegenüber isoliertem $\text{Re}(\text{CO})_5\text{OTf}$. Wird die Reaktionslösung aus $\text{Re}(\text{CO})_5\text{OTf}$ und 4-TIP^{iPr} erhitzt oder über längeren Zeitraum gerührt, so bildet sich der $\kappa^3\text{N,N,N}$ -koordinierte Komplex. Eine monodentate Phosphorkoordination an das Re-Fragment findet bei den Tris(imidazolyl)phosphanen nicht statt.

2.1.3. Festkörperstruktur des Komplexes [(4-TIPO^{*iPr*})Re(CO)₃]OTf (**8d**)

Kristalle des Komplexes [(4-TIPO^{*iPr*})Re(CO)₃]OTf (**8d**) konnten durch langsames Verdampfen einer Aceton/H₂O-Lösung erhalten werden. Die Verbindung kristallisiert mit je einem Molekül Aceton und Wasser in der triklinen Raumgruppe $P\bar{1}$ (Abbildung 2.8). Dabei bilden je zwei Komplexmoleküle einen Hohlraum, der von einem Acetonmolekül besetzt wird.

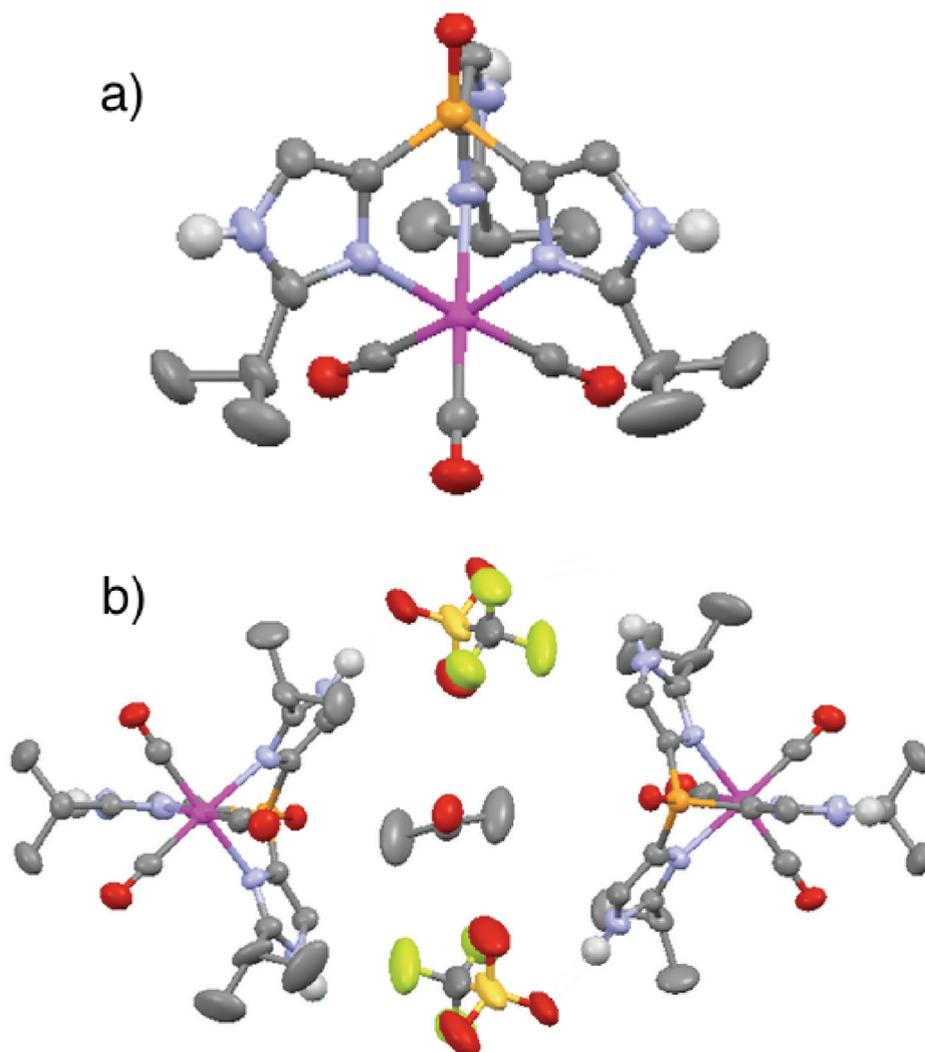


Abbildung 2.8.: a) Festkörperstruktur der Verbindung **8d**·H₂O·CH₃COCH₃. Das Anion, die Protonen und die mitkristallisierten Lösungsmittelmoleküle werden übersichtshalber nicht dargestellt. b) Einlagerung von Aceton zwischen zwei **8d**-Einheiten.

Die Bindung des Liganden an das Metallzentrum erfolgt facial über die drei Stickstoffdonorzentren des Tris(imidazolyl)phosphans. Drei weitere Koordinationsstellen werden von Carbonylliganden besetzt. Ausgewählte Bindungslängen und -winkel des annähernd C_{3v} -symmetrischen oktaedrischen Komplexes sind in der Tabelle 2.3 zusammengefasst. Die geringe Abweichung von der idealen C_{3v} -Symmetrie ist durch die Ausbildung verschiedener Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Lösungsmittelmolekülen und den NH-Protonen des Liganden zu erklären. Die durchschnittliche C-O-Bindungslänge der Carbonylliganden beträgt 1,132 Å.

Tabelle 2.3.: Ausgewählte Bindungslängen [Å] und Bindungswinkel [°] des Komplexes **8d**.

$d(\text{Re-C})$	1,914(8)	$d(\text{P-C})$	1,7711(2)
	1,953(8)		1,7631(2)
	1,934(4)		1,7761(2)
$d(\text{C-O})$	1,152(10)	$d(\text{Re-N})$	2,2262(3)
	1,113(10)		2,2115(2)
	1,132(10)		2,2291(3)
$d(\text{P-O})$	1,486(2)	-	
$\angle(\text{C-P-C})$	103,77	$\angle(\text{N-Re-N})$	84,87
	102,70		85,96
	102,93		85,13
$\angle(\text{C-Re-C})$	91,87	$\angle(\text{Re-C-O})$	179,59
	90,04		176,70
	92,25		177,67

Der Vergleich der Bindungswinkel am Phosphoratom des freien mit dem des gebundenen Liganden ergibt eine leichte Verkleinerung der C-P-C-Winkel bei der koordinierten Spezies. Daraus folgt, dass der Bisswinkel des Liganden sehr genau auf das Metallfragment abgestimmt ist. Das wird auch durch den sehr geringen ^{31}P -Koordinationsshift von nur einem ppm bestätigt. Die Bindungslängen und -winkel in **8d** entsprechen denen in verwandten tripodalen Komplexen (z. B. $[(\text{Tpms})\text{Re}(\text{CO})_3]$ oder $[(\text{TAME})\text{Re}(\text{CO})_3]\text{Br}$).^[70]

2.1.4. $\text{Log}D_{7,4}$ -Werte und Ligandensubstitutionsreaktionen der Rheniumkomplexe

Komplexe mit $\{\text{Re}(\text{CO})_3\}$ -Kern sind, neben ihrer Funktion als Modellverbindungen für die Technetiumchemie, auch aus therapeutischer Sicht interessant. Die Rheniumisotope $^{186/188}\text{Re}$ sind aufgrund ihrer Verfügbarkeit (β -Zerfall von ^{188}W , $t_{1/2} = 69$ d) und ihrer hervorragenden physikalischen Eigenschaften als β -Emitter (^{188}Re : $t_{1/2} = 16,9$ h, $E_{max} = 2,1$ MeV, ^{186}Re : $t_{1/2} = 89,2$ h, $E_{max} = 1,1$ MeV) für den effektiven Energietransfer in z. B. Krebsgewebe gut geeignet.^[14,15]

Die wichtigsten Eigenschaften für solche biomedizinischen Anwendungen sind auf der einen Seite eine gute Balance zwischen Hydrophilie/Hydrophobie, um das entsprechende Zielgewebe zu erreichen, und auf der anderen Seite eine hohe Inertheit des Komplexes gegenüber Ligandensubstitution, um eine Metabolisierung im Körper, z. B. durch Bindung an Biomoleküle zu vermeiden.^[71]

Um Konkurrenzreaktionen unter physiologischen Bedingungen nachzuahmen, wurden die Komplexe **8a-e** mit 10fachen Überschuss an Histidinmethylester (HisOMe) in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ versetzt. Die Reaktion wurde über 24 Stunden mittels ^1H - und $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektroskopie verfolgt.

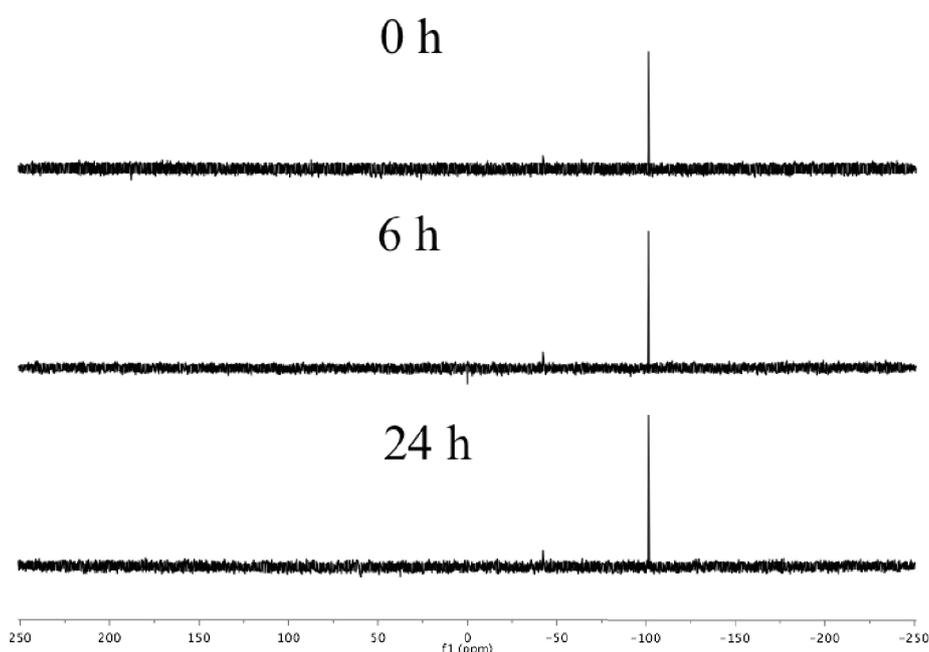


Abbildung 2.9.: Untersuchung des Ligandenaustauschs mit HisOMe am Beispiel von $[(4\text{-TIP}^{iPr})\text{Re}(\text{CO})_3]\text{Br}$ (**8c**); nach 24 Stunden ist nur das Signal des Komplexes zu beobachten.

Es zeigt sich, dass bei keinem der Komplexe **8a-e** eine nennenswerte Substitution (< 3 % innerhalb von 24 h) des entsprechenden tripodalen Liganden durch HisOMe stattfindet. Durch diese Inertheit sind die dargestellten Komplexe vielversprechende Ausgangsverbindungen für Radiodiagnostik, da ^{99m}Tc-Radiopharmazeutika in der Regel nach 24 Stunden ausgeschieden werden.

Neben der gezielten Ansteuerung durch spezifische Molekülfragmente ist die hydrophile bzw. hydrophobe Natur der Verbindungen hauptsächlich verantwortlich für die Verteilung in Organen und Gewebeschichten. Als Maß für die Lipophilie der Verbindungen, wurde der Logarithmus des Verteilungskoeffizienten $\text{Log}D$ der Komplexe **7** und **8a-e** bei $\text{pH} = 7,4$ bestimmt.^[72] Der Verteilungskoeffizient D einer Substanz gibt das Konzentrationsverhältnis der Verbindung in einem Zweiphasensystem - in diesem Fall 1-Octanol und Wasser - bei einem konstantem pH-Wert an ($\log D_{\text{pH}} = \frac{\log[c_{\text{Octanol}}]}{\log[c_{\text{Wasser}}]}$). Dabei sind die Verbindungen umso besser wasserlöslich, je kleiner der $\text{Log}D_{7,4}$ -Wert ist. Der pharmakologisch interessante Bereich befindet sich zwischen $-5 < \text{Log}D_{7,4} < +5$.^[73]

Tabelle 2.4.: $\text{Log}D_{7,4}$ -Werte der dargestellten Rhenium-Komplexe **7** und **8a-e** sowie von cis-Platin als Referenz.

Komplex	$\text{Log}D_{7,4}$
$[(4\text{-MIP}^{iPr})_2\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}]$ (7)	$1,35 \pm 0,03$
$[(2\text{-TIP}^{NH})\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}]$ (8a)	$1,59 \pm 0,06$
$[(2\text{-TIP}^{NMe})\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}]$ (8b)	$0,46 \pm 0,02$
$[(4\text{-TIP}^{iPr})\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}]$ (8c)	$1,34 \pm 0,04$
$[(4\text{-TIPO}^{iPr})\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}]$ (8d)	$1,86 \pm 0,10$
$[(4\text{-TIPS}^{iPr})\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}]$ (8e)	n.b. ^a
cis-Platin	$-2,53 \pm 0,2^b$

^a n.b = nicht bestimmt

^b nach [?]

Bei der verwendeten „shake-flask“-Methode wird jeweils 1 mg der zu untersuchenden Substanz mit je 1 mL *n*-Oktanol und wässriger Pufferlösung versetzt. Die Phasen werden gut durchmischt und durch Zentrifugation voneinander getrennt. Danach wird die Substanzverteilung durch Messungen der UV/Vis-Absorption in den einzelnen Lösungsmitteln berechnet. Der Komplex $[(4\text{-TIPS}^{iPr})\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}]$ (**8e**) konnte nicht untersucht werden, da sich in Gegenwart von Wasser der entsprechende Phosphanoxid-Komplex **8d** und H₂S bilden. Letzteres ist an seinem charakteristischem Geruch zu erkennen. Die getesteten Verbindungen zeigen im Vergleich zu cis-Platin eine deutlich höhere Li-

pophilie, jedoch konnte kein Zusammenhang zwischen den $\text{Log}D_{7,4}$ und den Substitutionsmustern der Liganden hergestellt werden. Interessanterweise ist die methylierte Verbindung $[(2\text{-TIP}^{NMe})\text{Re}(\text{CO})_3]\text{Br}$ (**8b**) deutlich hydrophiler als der analoge Komplex $[(2\text{-TIP}^{NH})\text{Re}(\text{CO})_3]\text{Br}$ (**8a**). Dieses unerwartete Ergebnis könnte durch die Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den N-Protonen des Tris(imidazol-2-yl)phosphans und dem *n*-Oktanol und somit mit der Bildung von lipophilen Addukten erklärt werden. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit ist die Bildung von wasserstoffverbrückten Aggregaten, die in Wasser nur unzureichend solvatisiert werden können und sich dadurch in der lipophilen Phase befinden.

Die Verteilungskoeffizienten der untersuchten Verbindungen liegen in dem für Pharmazeutika interessantem Bereich. Zusammen mit den positiven Untersuchungen zur Substitutionsinertheit zeigen diese Ergebnisse, dass die in dieser Arbeit vorgestellten Rhenium-Komplexe die ersten Anforderungen für Radiotherapeutika erfüllen.

2.2. Chemie der $\text{Mn}(\text{CO})_3$ -Komplexe

Im nachfolgenden Kapitel werden *fac*- $\text{Mn}(\text{CO})_3$ -Komplexe mit tripodalen Liganden präsentiert, wobei der Fokus auf ihrer Verwendung als CO-freisetzende Moleküle (CO-Releasing Molecules, CORMs) liegt. Es werden Synthesen, Festkörperstrukturuntersuchungen und Untersuchungen zur Kohlenstoffmonoxidfreisetzung unter physiologischen Bedingungen vorgestellt.

2.2.1. CO - ein lebenswichtiges Gift

Kohlenstoffmonoxid (CO) wurde erstmals zusammen mit anderen Gasen wie SO_2 und N_2O durch PRIESTLEY in *Experiments and Observations on Different Kinds of Air* (1774–1786) beschrieben und bis vor kurzem nur als Luftschadstoff angesehen, der als stark toxisches Atemgift eingestuft wird. Bei Menschen blockiert CO den Sauerstofftransport im Blut, indem es die Bindungsstelle für O_2 im Hämoglobin besetzt. Dieser Effekt beruht auf der ca. 245mal größeren Bildungskonstante des CO-Eisenkomplexes im Hämoglobin verglichen mit dem O_2 -Hämoglobin-Addukt.^[74] Daher führen schon kleine Konzentrationen (ca. 150 ppm) von CO in der Umgebung zu Vergiftungserscheinungen. CO ist ein geruchs- und geschmackloses Gas mit einem Schmelzpunkt von $-205.1\text{ }^\circ\text{C}$ und einem Siedepunkt von $-191.5\text{ }^\circ\text{C}$. Die Struktur des Moleküls kann am besten durch die Lewis-Formel beschrieben werden, bei der eine CO-Dreifachbindung und jeweils ein Elektronenpaar am Sauerstoff- und Kohlenstoffatom vorliegt. Daraus ergeben sich die formalen Ladungen von -1 am Kohlenstoff- und $+1$ am Sauerstoffatom. Die CO-Bindungslänge in der Gasphase beträgt $1,1282\text{ \AA}$.^[68]

Eine genauere Beschreibung der Bindungsverhältnisse liefert die Molekülorbitaltheorie. Ein MO-Schema, das die Valenzorbitale der Atome beinhaltet, ist in Abbildung 2.10 dargestellt.^[75] Aufgrund der hohen Elektronegativität des Sauerstoffatoms sind dessen Atomorbitale, relativ zu denen des Kohlenstoffatoms, energetisch abgesenkt. Die bindenden Molekülorbitale (MOs) ähneln deshalb stärker den Atomorbitalen des Sauerstoffatoms, die antibindenden MOs besitzen mehr den Charakter der Atomorbitale des Kohlenstoffatoms, insbesondere das $s_\sigma^*(5\sigma)$ -Orbital ist weitestgehend am Kohlenstoffatom konzentriert. Insgesamt ergibt sich aus vier bindenden und einem anti-bindenden Orbital eine mit der Lewis-Schreibweise übereinstimmende Bindungsordnung von drei. Fungiert Kohlenstoffmonoxid als Ligand in einem Komplex, findet eine Wechselwirkung zwischen dem $5\sigma_{(\text{CO})}$ und einem unbesetztem *d*-Orbital des Metall statt. Dadurch wird

die σ -Hinbindung ausgebildet. Zusätzlich wird durch die Wechselwirkung der besetzten Metall- d -Orbitale mit den niedrigsten unbesetzten Molekülorbital des CO (p_{π}^* oder vereinfacht 2π) eine π -Rückbindung geschaffen (Abbildung 2.11).

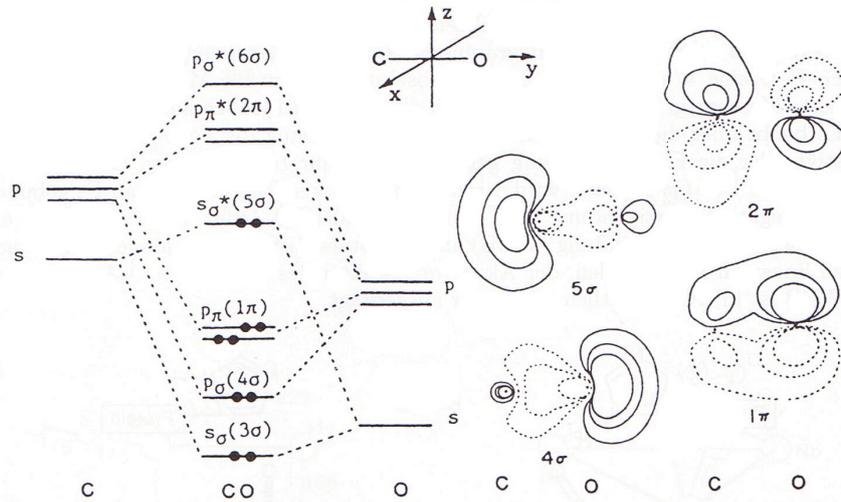


Abbildung 2.10.: MO-Diagramm von Kohlenstoffmonoxid.^[76]

Bei der Rückbindung werden die antibindenden 2π -Orbitale im CO-Molekül populiert. Dadurch wird die Bindungsordnung zwischen Kohlenstoff und Sauerstoff vermindert und die Bindungsordnung zwischen Metall und Ligand erhöht. Dieser Effekt kann mittels IR-Spektroskopie beobachtet werden, da die Signallage der CO-Streckschwingung mit der Bindungsordnung im CO zusammenhängt.

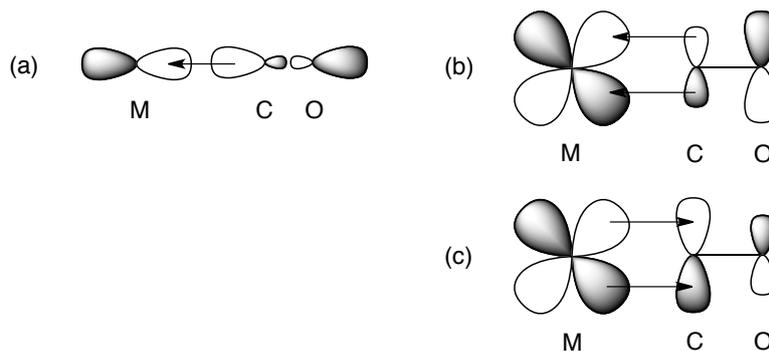


Abbildung 2.11.: Bindungssituation in Metallcarbonylen a) σ -Hinbindung b) π -Hinbindung c) π -Rückbindung.

In der chemischen Industrie wird CO vielfältig genutzt. So wird CO als Bestandteil vom Synthesegas für die Synthese verschiedener Grundstoffe, z. B. Methansäure, Methanol,

Essigsäure (Monsanto-Prozess) oder bei der Herstellung von hochreinem Nickel (Mond-Verfahren) uvm. benutzt.

Zunehmend wird die Rolle des Kohlenstoffmonoxids in physiologischen Prozessen erforscht. Der menschliche Körper ist in der Lage CO gezielt zu produzieren und als Signaltransmitter einzusetzen.^[74,77,78] Die Produktion von CO im menschlichen Körper basiert zu 85 % auf dem kontrollierten enzymatischen Abbau von Hämoglobin. Dabei produziert der menschliche Körper 5 bis 10 ml Kohlenstoffmonoxid pro Tag. Der Abbau von Häm wird durch das Enzym Hämoxigenase (HO) katalysiert.^[79,80] Dabei agiert das Häm sowohl als Substrat als auch als prosthetische Gruppe. Neben CO entstehen bei dem Abbau Fe(II) und Biliverdin (Abbildung 2.12).^[81]

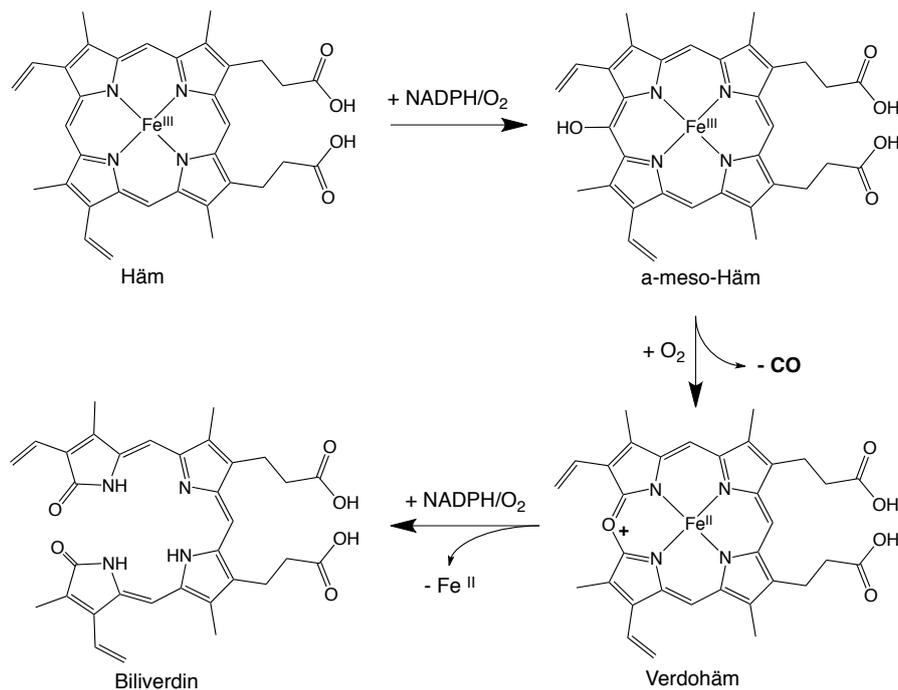


Abbildung 2.12.: Oxidativer Abbau von Häm zu Biliverdin.

Die Hämoxigenase wird in drei verschiedenen Isoformen exprimiert. Die Hauptfunktion der konstitutiven Form HO-2, welche hauptsächlich im Gefäß- und Nervensystem gefunden wird, ist die Kontrolle der vorhandenen Menge an freiem Häm. Die induzierbare Form HO-1, auch HSP32 genannt, wird dagegen bei oxidativem Stress aktiviert, der durch verschiedene Faktoren wie zum Beispiel Rheuma oder UV-Strahlung ausgelöst werden kann.^[79,80,82] Daher wird die Überexpression von HO-1 mit bestimmten Krankheiten assoziiert. Die dritte Isoform HO-3, die keine Hämabbaufunktion besitzt, stimmt strukturell zu 90 % mit HO-2 in der Aminosäuresequenz überein. Sie fungiert scheinbar durch Bindung an das Häm als Häm-regulierendes Protein.^[83]

Bei dem Abbau von Häm wird zwischen konstruktiven und destruktiven Mechanismen unterschieden. Während beim destruktiven Mechanismus ein vollständiger Abbau des Häms stattfindet, werden bei der konstruktiven Metabolisierung die entstehenden Produkte gezielt als Signalmoleküle synthetisiert.^[84] Das gebildete CO hat unterschiedliche Effekte auf die intrazellulären Signalkaskaden (Abbildung 2.13).^[85] Dabei kann es zytoprotektive Funktionen beeinflussen. CO besitzt antiapoptotische, entzündungshemmende, antiproliferative und antikoagulative Eigenschaften. Obwohl viele dieser Effekte bekannt sind, sind die zugrundeliegenden Mechanismen auf dem molekularem Level noch nicht vollständig verstanden.

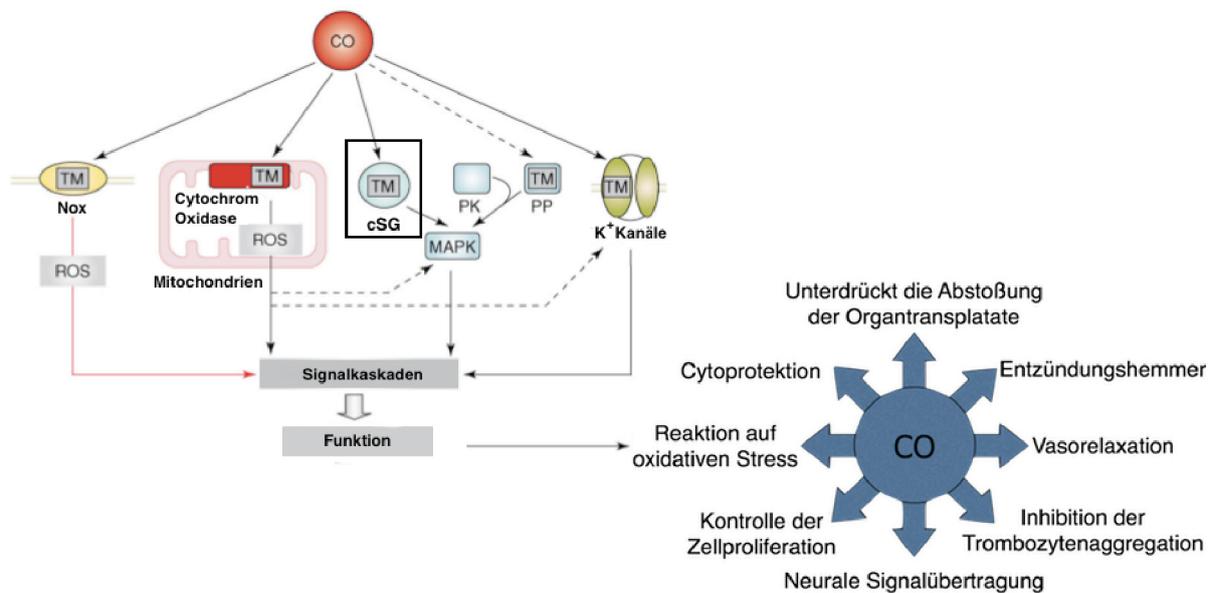


Abbildung 2.13.: Einfluss von CO auf verschiedene intrazelluläre Signalkaskaden (TM = Übergangsmetall).^[85]

Die lösliche Form des Enzyms Guanylatcyclase (sGC) wurde als wichtigste zelluläre Zielstruktur von CO ermittelt. Dabei wird durch die Bindung von Kohlenstoffmonoxid die tertiäre Struktur des Enzyms modifiziert. Dadurch kann sGC die Umwandlung von Guanosintriphosphat (GTP) in die zyklische Form Guanosinmonophosphat (cGMP) katalysieren.^[86,87] Darauf folgend aktiviert cGMP als sekundärer Botenstoff durch Anbindung an Membranrezeptoren verschiedene Signalkaskaden.

Weitere Zielstrukturen sind unter anderem drei Häm-Enzyme Cytochrom P450 und Cytochrom C Oxidase. Das Kohlenstoffmonoxidmolekül ist in der Lage das aktive Zentrum dieser Enzyme zu blockieren. Auch Mitogen-aktivierte Proteinkinasen (MAPK) zählen zu den Systemen, die durch CO beeinflusst werden. Über die MAPK-Kaskaden werden

das Wachstum und die Differenzierung von Zellen gesteuert.^[88] Dabei steht die p38-Isoform der MAPK im Verdacht eine aktive Rolle bei der Krebsausbreitung zu spielen. Die MAPK-Enzymfamilie besitzt zwar keine Häm-Gruppe, jedoch wird angenommen, dass die bei dem Abbau von Häm freigewordenen Fe(II)-Ionen an die Proteine binden und so Koordinationsstellen für das CO bereitstellen.^[81]

Diese Erkenntnisse legen nahe, dass CO kein Abfallprodukt des Hämabbaus ist, sondern einen wichtigen Bestandteil physiologischer Schutzmechanismen des Körpers darstellt. Die Manipulation des CO-Haushaltes kann pharmakologisch genutzt werden. Studien zeigen einen positiven Einfluss der Applikation von gasförmigen CO auf den Verlauf einiger Krankheitsbilder, wie z. B. Arteriosklerose.^[23,89,90] Der Anwendung von CO als therapeutisches Agens stehen allerdings noch einige zu lösende Probleme gegenüber, insbesondere die logistischen Schwierigkeiten, wie die Art der Applikation oder die Festlegung der protektiven Dosis. Um Kohlenstoffmonoxid sicher anwenden zu können muss eine andere Darreichungsform gefunden werden.

2.2.2. CORMs - Speichermoleküle für Kohlenstoffmonoxid

Da eine sichere und genaue Dosierung von gasförmigen CO schwer kontrollierbar ist, wurde die Idee entwickelt, Kohlenstoffmonoxid in einer „festen Form“ zu speichern und bei Bedarf freizusetzen. Besonders geeignet für die Anwendung als *CO-Releasing Molecules* (CORMs) scheinen Übergangsmetallcarbonylkomplexe. Dabei sollten die potenziellen CORMs bestimmte Voraussetzungen erfüllen:

- ausreichende Löslichkeit in wässrigen Medien
- möglichst quantitative CO-Freisetzung
- Kontrolle der CO-Freisetzung
- niedrige Toxizität der CORMs und ihrer Metabolite

Die erste Generation dieser Carbonyle bestand aus einfachen kommerziell erhältlichen Verbindungen wie $\text{Fe}(\text{CO})_5$, $\text{Mn}_2(\text{CO})_{10}$ (CORM-1) oder $[\text{Ru}(\text{CO})_3\text{Cl}_2]_2$ (CORM-2) (Abbildung 2.14). Sie erfüllen jedoch nicht alle dieser Voraussetzungen. So weisen sie z. B. folgenden Unzulänglichkeiten auf: Unlöslichkeit in Wasser (CORM-1) oder CO-Freisetzung nur bei Anwesenheit von DMSO (CORM-2). Auch die Halbwertszeit der CO-Freisetzung

von ca. 1 min. ist zu kurz, um eine Anreicherung im gewünschtem Zielgewebe zu erreichen.

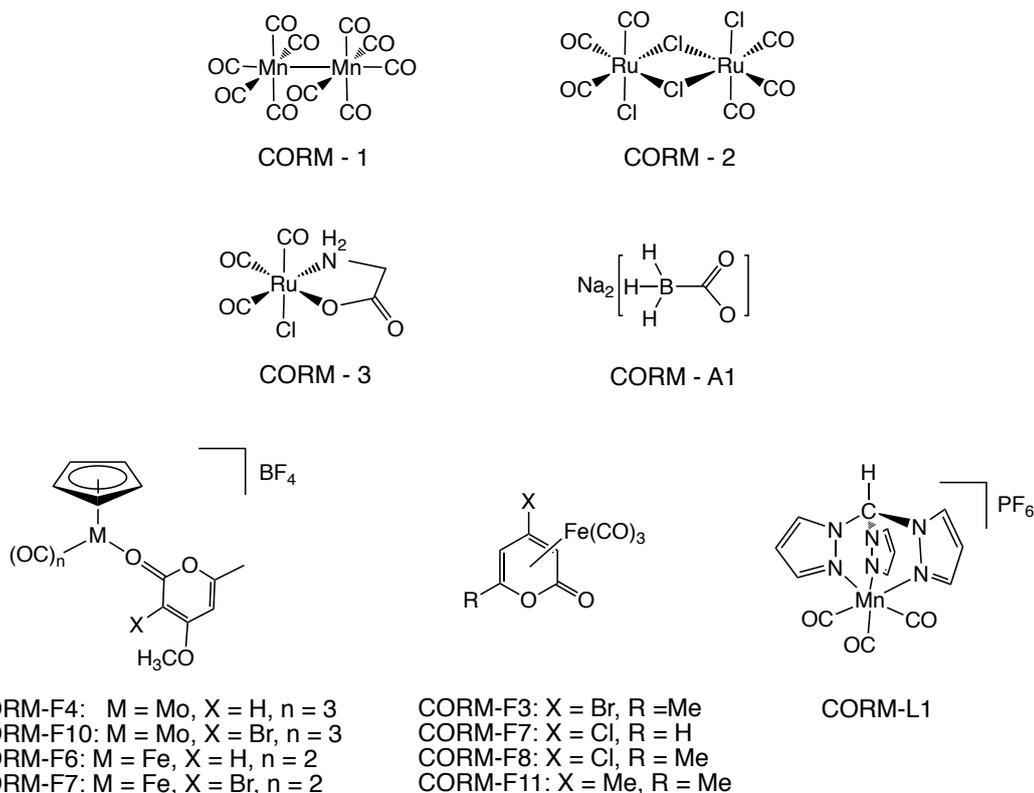


Abbildung 2.14.: Überblick der zurzeit bekannten CORMs.

Die zweite Generation der CORMs wurde entwickelt um diese Eigenschaften der Komplexe zu optimieren. So wurde die mangelnde Wasserlöslichkeit von CORM-2 durch die Entwicklung von Ruthenium(II)trichlorido(glycinato)tricarbonyl (CORM-3) behoben. In wässriger Umgebung setzt CORM-3 pH-abhängig sehr schnell (unter einer Minute) CO frei und bewirkt Vasodilatation (Gefäßerweiterung).^[91] Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass CORM-3 gegen weitere Ausbreitung von Krebs in Darmschleimhautzellen schützt.^[92] Als weitere geeignete Verbindungen entwickelten MOTTERLINI *et al.* η^4 -2-Pyron-Eisen(0)tricarbonyle (Abbildung 2.14, CORM-Fx). Dabei bietet der 2-Pyron-Ligand mehrere Vorteile. Sein metabolischer Abbau im menschlichem Körper ist bekannt und er bietet die Möglichkeit eines Transmembrantransports von CORMs in die Zelle. Durch Derivatisierung des Liganden kann die CO-Freisetzungsgeschwindigkeit gesteuert werden.^[93,94] So führt der Austausch von Bromid (CORM-F3) durch Chlorid (CORM-F8) zu einer deutlichen Verlangsamung der CO-Freisetzung. Des Weiteren wurden auch Eisen- und Molybdenkomplexe mit 2-Pyron im η^1 -Bindungsmodus dargestellt, inklusi-

ve des bisher schnellsten CORMs Cyclopentadienyl(η^1 -2-pyron)molybdäntricarbonyl(II) (CORM-F10, $t_{1/2} < 1$ min.). Schatzschneider *et al.* entwickelten auf Mangantricarbonylbasis CORM-L1, ein CORM der photoinduziert 2 Mol CO pro Mol Komplex abgibt. Außerdem zeigt diese Verbindung hohe Zytotoxizität gegenüber Darmkrebszellen. Eine weitere Klasse von CORMs bildet das Übergangsmetallfreie Natriumboranocarbonat (CORM-A1). CORM-A1 wurde entwickelt, um bei der Reaktion von $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcO}_4]^-$ zur $[(\text{H}_2\text{O})_3\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3]^+$ sowohl als Reduktionsmittel als auch als Carbonylquelle zu fungieren.^[95] Als festgestellt wurde, dass CORM-A1 auch unter physiologischen Bedingungen CO freisetzen kann, wurde es auf seine mögliche Verwendung als CORM untersucht. Es ist hydrophil, setzt CO nur langsam ($\tau \approx 21$ min.) frei und zeigt sowohl apoptotische als auch vasodilatatorische Effekte.^[96]

Tabelle 2.5.: Bekannte CORMs und ihre pharmakologischen Eigenschaften

Verbindung	Aktivierung & Eigenschaften	pharmakologische Effekte
CORM-1	photoaktiviert, schnelle Freisetzung, lipophil	Vasodilator
CORM-2	schnelle Freisetzung durch Ligandensubstitution, lipophil	Vasodilator entzündungshemmend antiapoptotisch
CORM-3	schnelle Freisetzung durch Ligandensubstitution, hydrophil	Vasodilator cardioprotektiv entzündungshemmend
CORM-Fx	schnelle, spontane Freisetzung, hydrophil	Vasodilator
CORM-A1	langsame pH-abhängige CO-Freisetzung, hydrophil	Vasodilator antiapoptotisch
CORM-L1	photoaktiviert, langsam, hydrophil	anticarcinogen

Interessant ist der Mechanismus der Freisetzung von CO. Grundsätzlich sind drei verschiedene Mechanismen zu unterscheiden. Erstens kann die Freisetzung kontinuierlich ohne äußere Einflüsse durch Ligandensubstitution erfolgen. Zweitens kann durch pH-Änderung Abgabe von CO induziert oder beschleunigt werden. Drittens ist eine photochemisch induzierte Freisetzung aus den Molekülen möglich (Tabelle 2.5). Die beiden letztgenannten Möglichkeiten eignen sich besonders gut für die kontrollierte lokale Frei-

setzung im menschlichem Körper, da hier die Verbindungen erst durch äußere Stimuli aktiviert werden.

2.2.3. Phosphanverbindungen mit dem $\{Mn(CO)_3\}$ -Fragment

Als Ausgangsverbindung zur Bildung von Mangantricarbonyl-Komplexen wurde in dieser Arbeit $[Mn(CO)_5Br]$ verwendet. Diese Verbindung kann analog zu homologen Rhenium-Verbindungen *in situ* durch Reaktion mit Silbersalzen (in der Regel $AgOTf$) in die $[(solv)_3Mn(CO)_3]^+$ -Spezies überführt werden. Die Umsetzung mit einer äquivalenten Menge des Liganden führt zur Bildung der Komplexe des Typs $[(L)Mn(CO)_3]OTf$ (Abbildung 2.15).

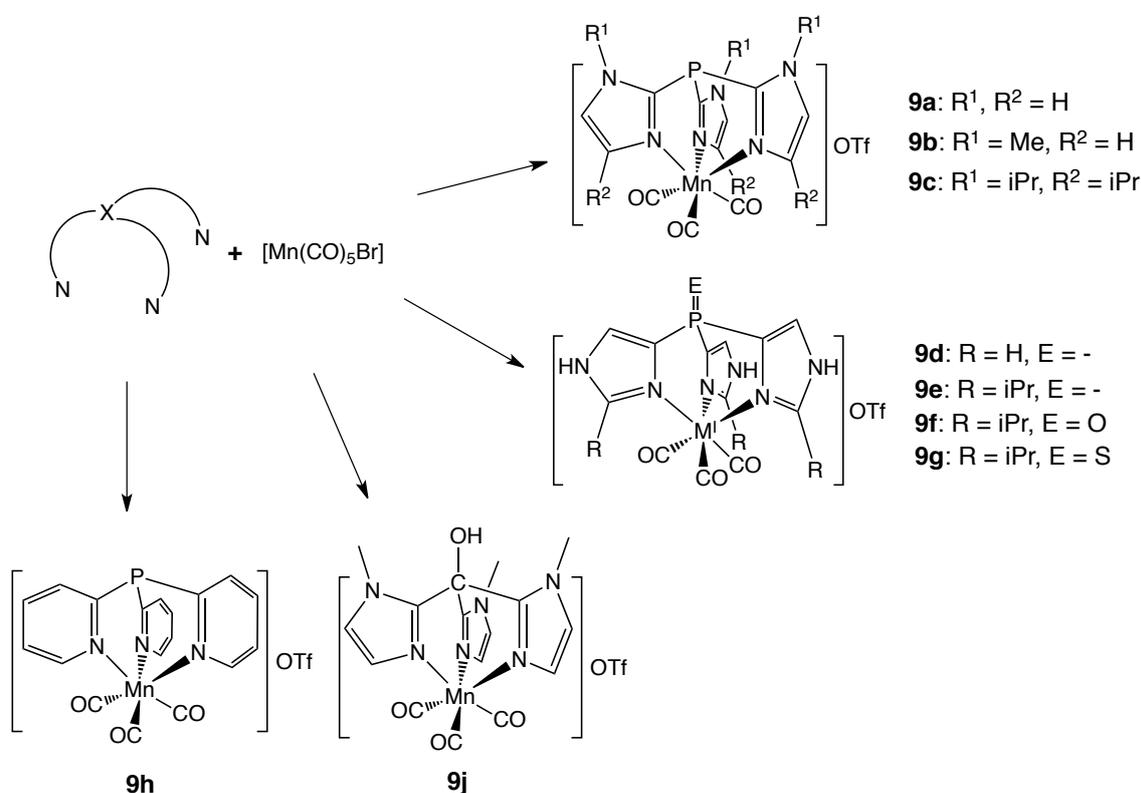


Abbildung 2.15.: Reaktionsschema zur Bildung der Komplexe des Typs $[(L)Mn(CO)_3]OTf$.

Alle Komplexe wurden mittels 1H -, $^{31}P\{^1H\}$ -NMR-, IR-Spektroskopie und Massenspektrometrie untersucht. Die $^{31}P\{^1H\}$ -NMR-Resonanzen der Komplexe, sowie IR-Bandenlagen der Komplexcarbonyle sind in Tabelle 2.6 zusammengefasst.

Tabelle 2.6.: $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR- und IR-Daten der Komplexe **9a-j**.

Komplex	$\Delta\delta$ ($^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$)/ppm	ν (CO) / cm^{-1}
$[(2\text{-TIP}^{NH})\text{Mn}(\text{CO})_3]\text{OTf}$ (9a)	-102	1915, 2042
$[(2\text{-TIP}^{NMe})\text{Mn}(\text{CO})_3]\text{OTf}$ (9b)	-116	1919, 2033
$[(2\text{-TIP}^{iPr,iPr})\text{Mn}(\text{CO})_3]\text{OTf}$ (9c)	-116	1923, 2029
$[(4\text{-TIP}^H)\text{Mn}(\text{CO})_3]\text{OTf}$ (9d)	-106	1912, 2026
$[(4\text{-TIP}^{iPr})\text{Mn}(\text{CO})_3]\text{OTf}$ (9e)	-104	1933, 2027
$[(4\text{-TIPO}^{iPr})\text{Mn}(\text{CO})_3]\text{OTf}$ (9f)	+1	1935, 2031
$[(4\text{-TIPS}^{iPr})\text{Mn}(\text{CO})_3]\text{OTf}$ (9g)	-7	1929, 2032
$[(2\text{-TPP})\text{Mn}(\text{CO})_3]\text{OTf}$ (9h)	-10	1951, 2042
$[(2\text{-TIC}^{NMe})\text{Mn}(\text{CO})_3]\text{OTf}$ (9j)	-	1935, 2037

Wie schon bei der Synthese der Rheniumkomplexe **8a-c** zeigen auch die Manganverbindungen **9a-e** im $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum eine deutliche Verschiebung der Lage des Phosphorsignals vom freien zum koordiniertem Liganden. Diese Komplexe tragen Liganden mit einem Phosphor(III)-Atom, welches ein freies Elektronenpaar besitzt. Die bis zu 40 ppm große Verschiebung zum höherem Feld wurde auch von JOHNSON *et al.* für die Aminophosphan-Verbindungen des Typs $\text{P}(\text{CH}_2\text{NHR})_3$ ($\text{R} = \text{Aryl}$) beobachtet.^[97-100] Die ungewöhnliche Verschiebung des Phosphorsignals kann zwei mögliche Ursachen haben (Abbildung 2.16).

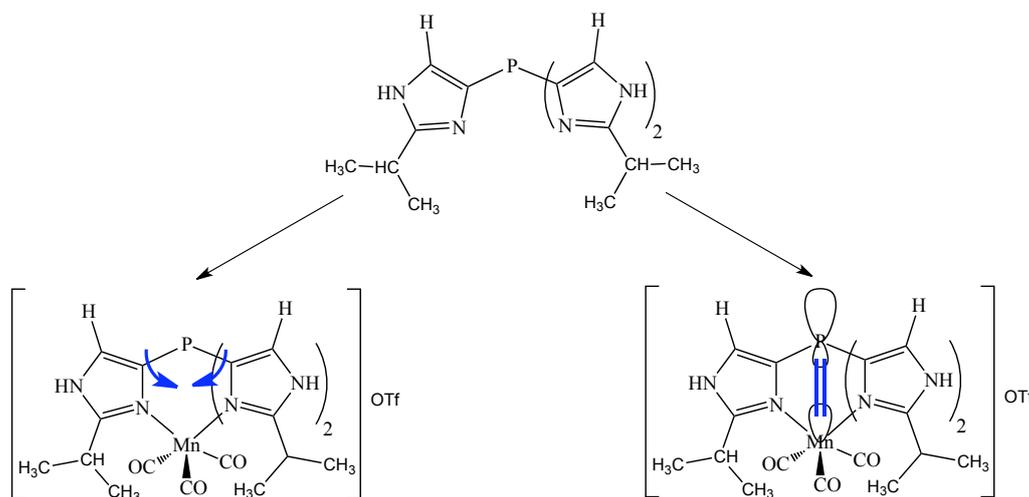


Abbildung 2.16.: Mögliche Ursachen für die Hochfeldverschiebung der Signale der Komplexe **9a-e**. Links: Geometrieänderung am Phosphor, rechts: direkte Wechselwirkung zwischen Phosphor und Metall.

Einerseits kann durch die Koordination des Liganden an das Metall die Geometrie am Phosphor verändert werden. Die damit einhergehende Anpassung der Bindungswinkel führt zu einer Änderung der Elektronendichte am Phosphoratom und somit zu einer Verschiebung der Signallage im $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum. Andererseits können Wechselwirkungen zwischen dem Orbitallappen des freien Elektronenpaares am Phosphor und den d -Orbitalen des Metalls eine Verschiebung des Phosphorsignals bewirken. Um das zu überprüfen, werden die entsprechenden C-P-C-Bindungswinkel und P-Mn-Abstände des freien und des koordinierten Liganden miteinander verglichen. Aus den kristallographischen Daten von **9b** kann der Abstand zwischen Phosphor und Mangan bestimmt werden. Dieser ist kleiner als die Summe der van der Waals-Radien und ermöglicht somit eine Wechselwirkung zwischen Phosphor und Metall. Zusätzlich ist die Summe der C-P-C-Winkel in der Kristallstruktur (286°) verglichen mit der des freien Liganden (303°) um ca. 17° kleiner.^[101] Bei der Betrachtung des vergleichbaren phosphor(V)haltigen Komplexes **8e** (Kapitel 2.1.2) ist zwar eine Überlappung der van der Waals-Radien von P und Mn zu finden, jedoch nur sehr geringe C-P-C-Winkeländerung vom freien zum koordinierten Liganden. Die durch Koordination verursachten Signalverschiebungen im $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum sind bei phosphor(V)haltigen Komplexen nur gering (ein bis zehn ppm). Das zeigt, dass die Änderung der Geometrie am Phosphoratom die größere Rolle gegenüber einer möglichen Interaktion zwischen Phosphor und Metall für die Signallage des Komplexes spielt.

Die Komplexe **9a-j** weisen eine $\kappa^3\text{N,N,N}$ -Koordination auf. In den entsprechenden ^1H -NMR-Spektren ist jeweils nur ein Satz von Signalen für die Imidazolylfragmente des Liganden zu finden. Liganden mit Isopropylgruppen zeigen keine Aufspaltung der Signale für die diastereotopen Protonen der Isopropylgruppen. Die Aufhebung dieser Diastereotopie bestätigt, wie schon im Fall der Rhenium-Komplexe **8c-e**, eine C_{3v} -Symmetrie der Komplexe. Dementsprechend werden in den IR-Spektren der Komplexe jeweils zwei starke Carbonylbanden im Verhältnis zwei (A_1 -Bande) zu eins (E-Bande) beobachtet. Die massenspektrometrischen Untersuchungen zeigen neben dem Molekülkation $[(\text{TIP})\text{Mn}(\text{CO})_3]^+$ auch andere Molekülfragmente, hauptsächlich solche, die durch Carbonylabspaltung entstanden sind (Abbildung 2.17). Diese Decarbonylierung ist in Massenspektren aller untersuchten Mangankomplexen zu beobachten. Analoge Rheniumkomplexe (Kapitel 2.1.2) zeigen zwar vereinzelt ebenfalls Fragmentierung durch Carbonylabspaltung, jedoch ist dieser Vorgang bei den Mangankomplexen deutlich ausgeprägter. Das entspricht dem Trend, dass die Bindungsstabilität der Carbonyle innerhalb der Triade von 3d nach 5d aufgrund der größeren und diffuseren Orbitale zunimmt. Theoretische Rechnungen zu Bindungsenergie in ähnlichen $\text{M}(\text{CO})_3$ -Komplexen ($\text{M} = \text{Re}, \text{Mn}$) ergaben, dass die

Bindungsenergie der Re-Komplexe ca. 200 kcal/mol höher ist als die Energie der entsprechenden Mn-Komplexe.^[102]

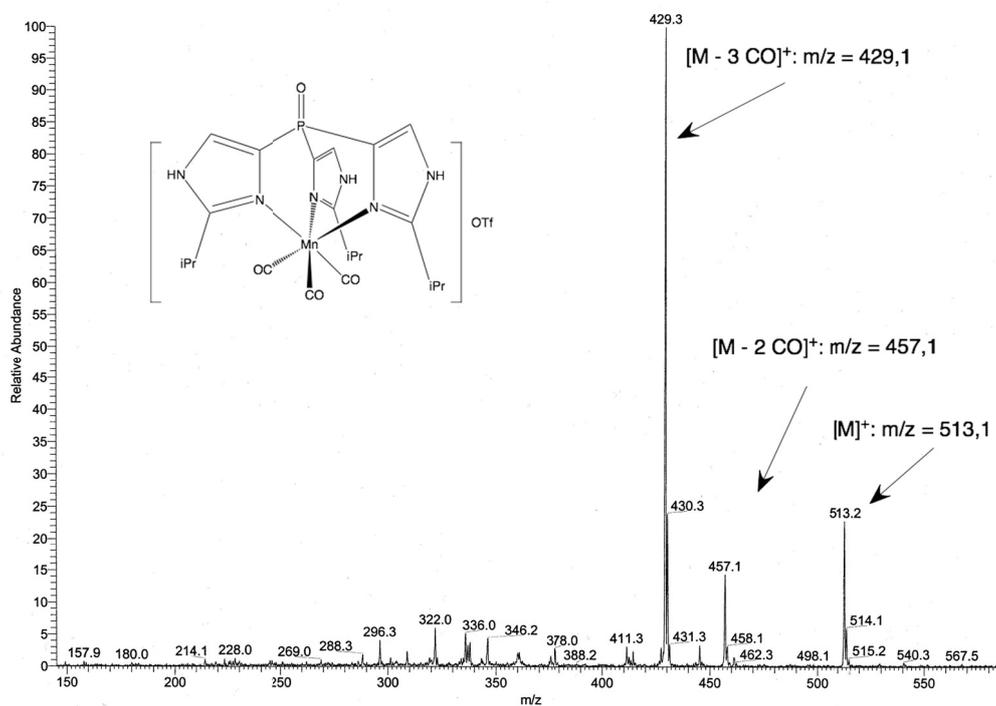


Abbildung 2.17.: Ausschnitte aus dem ESI⁺-MS-Spektrums von **9f** in CH₃OH.

Der Vergleich zwischen [(4-TIPS^{*iPr*})Mn(CO)₃]OTf (**9g**) und [(4-TIPS^{*iPr*})Re(CO)₃]Br (**8e**) ist interessant. Der im Kapitel 2.1.2 vorgestellte Komplex **8e** kann zwei unterschiedliche Koordinationsisomere ausbilden: [(κ^3 N,N,N-4-TIPS^{*iPr*})Re(CO)₃]Br und [(κ^2 N,N-4-TIPS^{*iPr*})Re(CO)₃]Br. Der Mn-Komplex weist dagegen ausschließlich den tripodalen Koordinationmodus des Liganden auf. Die Zugabe eines Überschusses LiBr zu einer Lösung von **9g** in DMSO hatte keine Auswirkung auf das Koordinationsverhalten. Ebenso sind in dem IR-Spektrum der Verbindung in KBr nur die beiden Banden (*A* und *E*) der tripodal koordinierten Spezies zu beobachten. Das Metallzentrum Mangan ist kleiner und nach dem HSAB-Konzept härter. Dadurch wird auch die Koordination des härteren Imidazolylstickstoffdonors gegenüber Bromid bevorzugt.

Auch der Ligand 2-TPP (Tris(pyridin-2-yl)phosphan) koordiniert im κ^3 N,N,N-Bindungsmodus an das Mn(CO)₃-Fragment. Diese Koordination findet allerdings nur bei Abwesenheit anderer potentieller Liganden statt. Schon bei Anwesenheit von Halogeniden oder Nitraten ist nur noch eine bipodale κ^2 N,N-Koordination an das Metall möglich. Die letzte Bindungsstelle wird durch den anionischen Liganden besetzt.^[69] Dieses Ver-

haten kann im IR-Spektrum von **9h** verfolgt werden. Wird das IR-Spektrum in KBr aufgenommen, so sind drei Banden bei 1928, 1944 und 2033 cm^{-1} zu beobachten. Diese Aufspaltung der Carbonylsignale passt zu einer C_S -symmetrischen Spezies, welche durch Koordination eines Bromidoliganden anstelle eines Pyridylrestes gebildet wird. Dieses $\kappa^2\text{N,N}+\text{Br}$ -Bindungsmotiv ist vergleichbar mit dem Bindungsmotiv in dem bereits erwähnten Komplex **8e**. Wenn jedoch das IR-Spektrum von **9h** in CH_2Cl_2 aufgenommen wird, weist dieses im Carbonylbereich nur zwei Banden bei 1951 und 2042 cm^{-1} im Verhältnis zwei zu eins auf. Diese C_{3v} -Symmetrie des Komplexes zeigt die $\kappa^3\text{N,N,N}$ -Koordination des Liganden an das Metall (Abbildung 2.18).

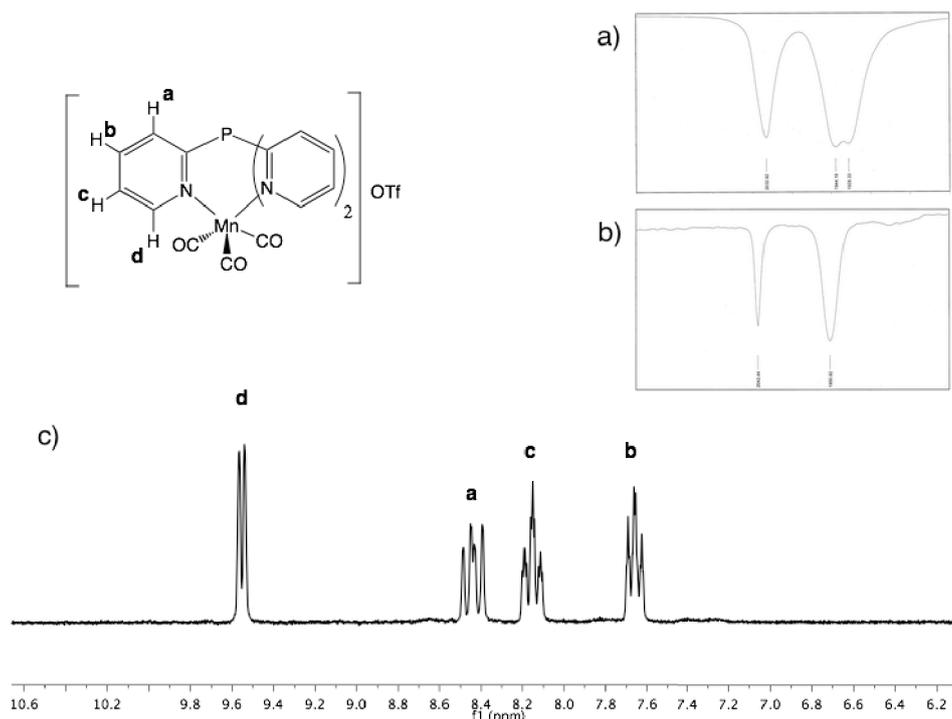


Abbildung 2.18.: Ausschnitte der IR- und ^1H -NMR-Spektren von **9h**. a) IR-Spektrum in KBr, b) IR-Spektrum in CH_2Cl_2 , c) ^1H -NMR-Spektrum in $[\text{D}_4]\text{Methanol}$.

Im ^1H -NMR-Spektrum von **9h** sind vier Signale der gleicher Intensität zu beobachten. Diese können den vier Pyridylprotonen des 2-TPP-Liganden zugeordnet werden. Die Signale der dem Stickstoff benachbarten H_d -Protonen sind, verglichen mit den Protonensignalen des freien Liganden, zu tieferem Feld verschoben. Für unkoordinierte Phosphane ($\text{PPh}_{(3-n)}\text{py}_n$) in CDCl_3 wird das Signal für das H_d als Multiplett im Bereich von 8,60 bis 8,75 ppm beobachtet.^[69,103] Die Koordination des Stickstoffatoms der Pyridinringe am Metall verschiebt dieses Signal zu 9,60 ppm.

Die Verbindung $[(2\text{-TIC}^{NMe})\text{Mn}(\text{CO})_3]\text{OTf}$ (**9j**) zeigt dasselbe Koordinationsmuster wie die Komplexe **9a-h**. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist nur ein Satz von Signalen für die Imidazolylgruppen des Liganden zu beobachten. Die Verschiebungen der Signale entsprechen denen der Verbindungen **8b** und **9b**. Das Proton der OH-Gruppe des Liganden ist im $^1\text{H-NMR}$ nicht zu beobachten. Eine mögliche N,N,O-Koordination des Liganden an das Metall wie in vergleichbaren TIC^{NMe} - oder Tris(pyrazolyl)methylsulfonat-Komplexen ist nicht zu beobachten.^[5,104,105]

Die freie OH-Gruppe des Liganden könnte dafür benutzt werden, um den Komplex **9j** an polymere Transport- oder Zielmoleküle anbinden zu können, um so ein besseres "drug targeting" zu erreichen. Vorab sollte die Synthese eines entsprechenden Methyl ethers die Reaktionsbedingungen für die Reaktion mit Polymeren eingrenzen. Eine erfolgreiche Synthese des Ethers misslang jedoch trotz mehrfacher Versuche nach verschiedenen Vorschriften.^[106,107] Als Produkt wurde wiederholt die Ausgangsverbindung isoliert. Der Versuch den Liganden 2-TIC^{NMe} direkt an ein Trägerpolymer anzubinden führte ebenfalls nicht zum Erfolg (Abbildung 2.19).

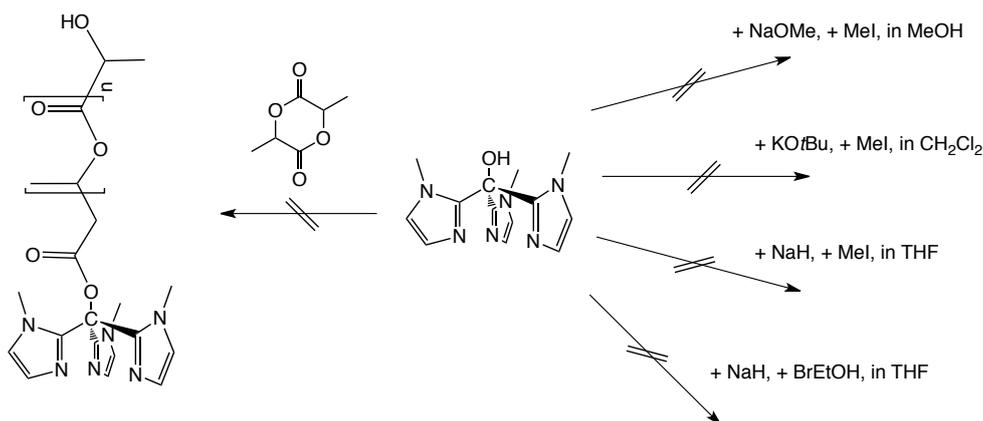


Abbildung 2.19.: Versuche zur Aktivierung der OH-Gruppe von Tris(1-Methylimidazol-2-yl)carbinol (2-TIC^{NMe}).

Kristallographische Untersuchung der Komplexe **9b**, **9g** und **9h**.

Durch Diffusionskristallisation wurden Kristalle der Verbindungen **9b**, **9g** und **9h** erhalten. Die Ergebnisse der Röntgenstrukturanalysen zeigen bei allen drei Komplexen eine leicht verzerrte oktaedrische Koordinationsumgebung mit je einem tripodal gebundenem Liganden und drei facial gebundenen Carbonyleinheiten. Ausgewählte Bindungslängen und Bindungswinkel sind in Tabelle 2.7 zusammengefasst.

Tabelle 2.7.: Ausgewählte Bindungslängen [Å] und Bindungswinkel [°] der Komplexe **9b**, **9g** und **9h**.

	9b	9g	9h
$d(\text{Mn-C})$	1,7880(1)	1,8079(1)	1,8222
	1,8227(2)	1,8079(1)	1,8122
	1,7997(2)	1,8036(1)	1,8172
$d(\text{C-O})$	1,1346(7)	1,1438(1)	1,1359
	1,1393(1)	1,1438(1)	1,1525
	1,1499(1)	1,1396(1)	1,1422
$d(\text{Mn-N})$	2,0020(1)	2,1046(1)	2,0744
	2,0539(2)	2,1046(1)	2,0811
	2,0546(2)	2,1231(1)	2,0830(1)
$d(\text{P-C})$	1,8067(5)	1,7794(1)	1,8372
	1,8337(6)	1,7794(1)	1,8352
	1,8290(6)	1,7694(1)	1,8388(1)
P=S	-	1,9126(1)	-
$\angle(\text{C-Mn-C})$	91,09	92,05	88,00
	88,39	89,19	89,00
	91,03	89,19	86,61
$\angle(\text{M-C-O})$	179,64	177,12	177,34
	177,21	177,12	177,02
	178,99	176,44	176,76
$\angle(\text{C-P-C})$	96,13	101,80	100,51
	96,26	101,27	98,30
	93,93	101,27	99,10

Die Verbindung **9b** kristallisiert in der monoklinen Raumgruppe $P 2_1/c$. Der Komplex ist C_{3v} -symmetrisch, wobei leichte Abweichungen von der idealen Symmetrie durch Packungseffekte erklärt werden können (Abbildung 2.20). Die Sauerstoffatome von zwei Carbonylgruppen bilden zu den C_2 -Kohlenstoffatomen der Imidazolylringe in benachbarten Atomen Wechselwirkungen aus, wodurch der leicht unterschiedliche Abstand in den C-O-Bindungen erklärt werden kann. Die Bindungslängen im Festkörper ähneln den Bindungslängen in dem vergleichbaren Tris(pyrazolyl)methankomplex $[(\text{Tpm})\text{Mn}(\text{CO})_3]\text{PF}_6$.^[108]

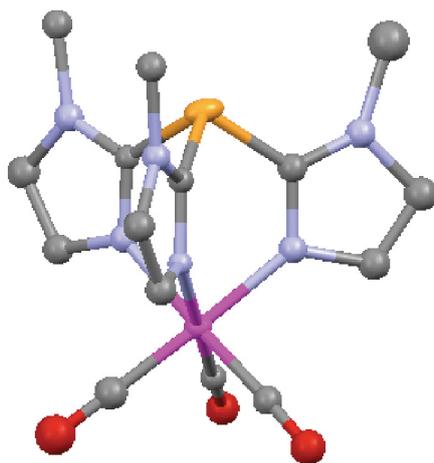


Abbildung 2.20.: Molekülstruktur von **9b**. Alle Protonen und das Anion sind übersichtshalber nicht dargestellt.

Kristalle des Komplexes **9g** kristallisieren mit einem Äquivalent Et_2O in der Raumgruppe $Pnma$. Ähnlich wie in der Verbindung **9b** liegt auch hier eine nur geringfügig verzerrte oktaedrische Umgebung mit C_{3v} -Symmetrie vor (Abbildung 2.21). Alle drei NH-Funktionen des Liganden bilden Wasserstoffbrücken aus. Zwei dieser Bindungen werden mit dem Trifluormethylsulfonatanion gebildet. Dadurch findet in Richtung der kristallographischen b -Achse ein Kettenwachstum statt. Das letzte Aminproton bildet eine Wasserstoffbrückenbindung zu einem Diethylethermolekül (Abbildung 2.22).

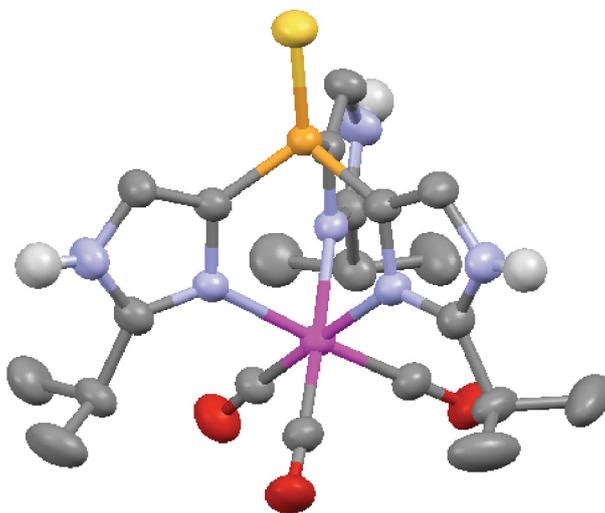


Abbildung 2.21.: Molekülstruktur von **9g**- Et_2O . Alle kohlenstoffgebundenen Protonen, Lösungsmittelmoleküle und das Anion sind übersichtshalber nicht dargestellt.

Der Kohlenstoff-Sauerstoffabstand in den Carbonylliganden beträgt im Durchschnitt 1,1424 Å und entspricht denen in mit Komplexen **9b** und **9h**. Der Abstand der Carbonylliganden zum Metallzentrum in den Mangankomplexen ist dem Re-Carbonyl-Abstand der Rheniumkomplexe sehr ähnlich.

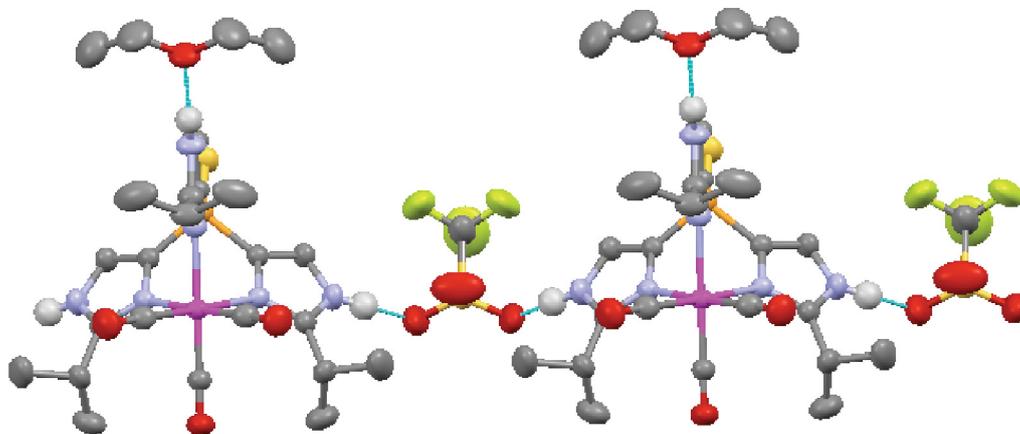


Abbildung 2.22.: Anordnung der NH-O-Wasserstoffbrückenbindungen in Komplex **9g**.

Der Komplex **9h** kristallisiert in der orthorhombischen Raumgruppe $Pnn2$. Entsprechend der IR- und NMR-spektroskopischen Daten, die auf eine C_{3v} -symmetrische Spezies hinweisen, zeigt die Struktur eine κ^3N,N,N -Koordination des Liganden. Zusammen mit drei facial gebundenen Carbonylliganden wird eine oktaedrische Umgebung am Metall gebildet (Abbildung 2.23).

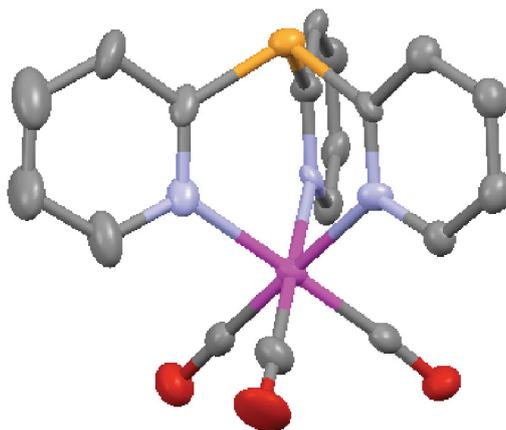


Abbildung 2.23.: Molekülstruktur von **9h**. Alle Protonen und das OTf-Anion wurden übersichtshalber entfernt.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der Röntgenstrukturanalyse der untersuchten Komple-

xe, dass die Art des Liganden keine Auswirkung auf den Bindungsabstand der *trans*-ständigen Carbonylliganden hat. Insbesondere wird das durch die Komplexe **9b**, **9g** und **9h** verdeutlicht, die sehr unterschiedliche Liganden tragen, jedoch kaum Unterschiede in der Struktur des $\{M(CO)_3\}$ -Fragmentes aufweisen. Der Vergleich der C-O-Bindungslänge in den Komplexen **9b**, **9g** und **9h** gegenüber freiem CO zeigt nur eine minimale Vergrößerung des Kohlenstoff-Sauerstoff-Abstands. Das deutet auf die schwache Bindung der CO-Liganden an das Manganzentrum und damit auf eine mögliche Substitutionslabilität der Carbonyle hin, was eine gute Voraussetzung für CORMs wäre. Die Strukturen der dargestellten Rhenium- und Mangankomplexe unterscheiden sich nur geringfügig. Der Ligandenbisswinkel in den Mangankomplexen ist um einige Grad kleiner als in den entsprechenden Rheniumverbindungen. Daraus könnte die größere Verschiebung des $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Signals der Mangankomplexe zu höherem Feld hin resultieren.

2.2.4. $\text{Log}D_{7,4}$ -Werte und Ligandensubstitutionsreaktionen der Mangankomplexe

Um das Verhalten der dargestellten Mangankomplexe in physiologischen Medien zu simulieren, wurden diese Verbindungen analog zu den Rheniumkomplexen (s. Kapitel 2.1.4) untersucht. $\text{Log}D_{7,4}$ -Werte aller synthetisierten Verbindungen wurden bestimmt. Des Weiteren wurden die Komplexe auf ihre Substitutionsstabilität gegenüber HisOMe getestet.

Untersuchungen zur Substitutionsstabilität der Mangankomplexe wurde analog zu den Untersuchungen an Rheniumkomplexen **8a-e** durchgeführt: eine Reaktionslösung des jeweiligen Komplexes mit 10fachem Überschuss an Histidinmethylester (HisOMe) in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ wurde über 24 Stunden mittels $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektroskopie beobachtet. Die Auswertung der $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren zeigt für die Verbindungen **9a-g** neben den Signalen für den Komplex mit der Zeit auch das Signal für den jeweiligen unkoordinierten Liganden (Abbildung 2.24).

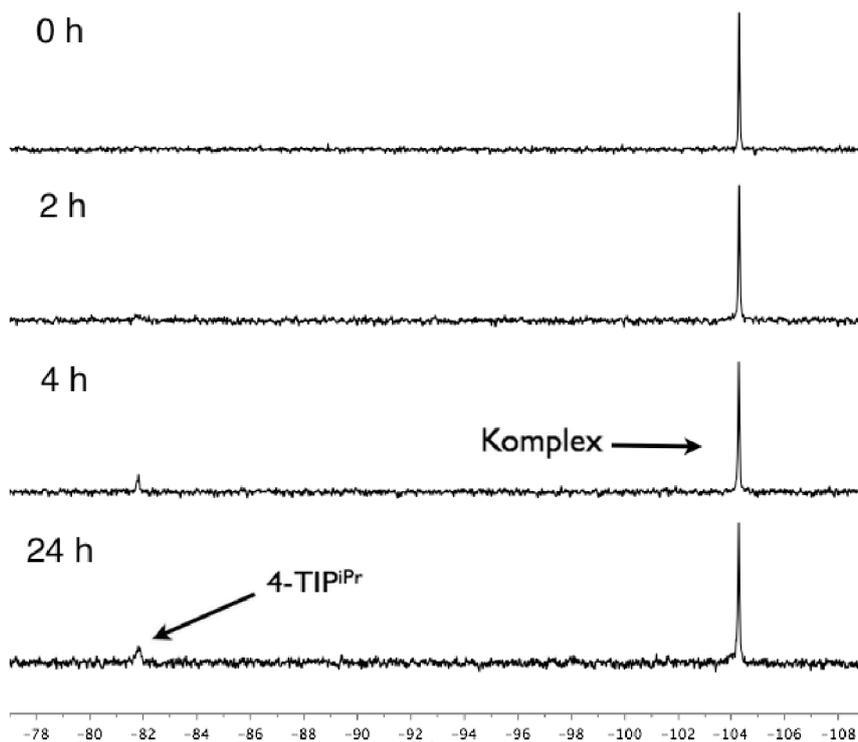


Abbildung 2.24.: Ligandenaustauschreaktion der Komplexe **9a-j** mit HisOMe am Beispiel von **9e**; bereits nach 4 Stunden ist neben dem Komplexsignal auch das Signal für den freien Liganden zu beobachten.

Durch Integration der Signale wurde der prozentuale Anteil des freien Liganden bestimmt. Dabei zeigt sich, dass die Mangankomplexe im Vergleich zu den Rheniumkomplexen **8a-e** substitutionslabiler sind. Insbesondere in Komplexen mit 4-TIP-Liganden werden bis zu 23% des jeweiligen Liganden vom Metall verdrängt (Tabelle 2.8). Dennoch sind die Verbindungen **9d-g** ausreichend stabil, um als Transportmoleküle für Kohlenstoffmonoxid zu fungieren. Als niedermolekulare Verbindungen sollten sie nach der Freisetzung durch den Organismus schnell ausgeschieden werden.

Tabelle 2.8.: $\text{Log}D_{7,4}$ -Werte der Verbindungen **9a-j** und die Menge des in der Ligandaustauschreaktion freigesetzten Liganden nach 24 h.

Komplex	$\text{Log}D_{7,4}$	freier Ligand in %
$[(2\text{-TIP}^{NH})\text{Mn}(\text{CO})_3]\text{OTf}$ (9a)	$0,79 \pm 0,03$	4 %
$[(2\text{-TIP}^{NMe})\text{Mn}(\text{CO})_3]\text{OTf}$ (9b)	$-0,16 \pm 0,02$	5 %
$[(2\text{-TIP}^{iPr,iPr})\text{Mn}(\text{CO})_3]\text{OTf}$ (9c)	> 5	8 %
$[(4\text{-TIP}^H)\text{Mn}(\text{CO})_3]\text{OTf}$ (9d)	$0,83 \pm 0,05$	11 %
$[(4\text{-TIP}^{iPr})\text{Mn}(\text{CO})_3]\text{OTf}$ (9e)	$1,48 \pm 0,06$	22 %
$[(4\text{-TIPO}^{iPr})\text{Mn}(\text{CO})_3]\text{OTf}$ (9f)	$1,27 \pm 0,04$	22 %
$[(4\text{-TIPS}^{iPr})\text{Mn}(\text{CO})_3]\text{OTf}$ (9g)	$2,02 \pm 0,12$	23 %
$[(2\text{-TPP})\text{Mn}(\text{CO})_3]\text{OTf}$ (9h)	$-0,52 \pm 0,01$	< 3 %
$[(2\text{-TIC}^{NMe})\text{Mn}(\text{CO})_3]\text{OTf}$ (9j)	$0,87 \pm 0,02$	< 3 %

Die Lipophilie der Mangankomplexe wurde untersucht, indem die Verteilungskoeffizienten $\text{Log}D_{7,4}$ der Verbindungen **9a-j** bestimmt wurden. Mehrere Trends sind bei den untersuchten Komplexen zu beobachten. Das mit sechs Isopropylgruppen stark substituierte **9c** ist im Vergleich zu **9a** und **9b** deutlich schlechter in Wasser löslich. Bei den Komplexen **9a** und **9b** ist, ebenso wie bei den entsprechenden Rheniumkomplexen (s. Kapitel 2.1.4), die Tendenz zu beobachten, dass die methylierte Verbindung eine bessere Löslichkeit in Wasser aufweist als das unsubstituierte Analogon. Weiterhin besitzen die Komplexe **9a** und **9d** einen nahezu gleichen Verteilungskoeffizienten, was auf ein ähnliches Substitutionsmuster zurückzuführen ist. Des Weiteren ist bei den Verbindungen **9e-g** eine Abnahme der $\text{Log}D_{7,4}$ -Werte, also eine Zunahme der Hydrophilie, von dem Phosphansulfid über das Phosphan zum Phosphanoxid zu beobachten. Interessanterweise zeigt der Komplex **9j** trotz einer freien OH-Gruppe am Liganden eine deutlich schlechtere Löslichkeit in Wasser als die vergleichbare Verbindung **9b**. Bei der Betrachtung der Komplexe fällt auf, dass die Komplexe **9b** und **9h** den niedrigsten Verteilungskoeffizienten aufweisen. Von den untersuchten Verbindungen sind das die Verbindungen,

die keine Protonen zu Bildung von wasserstoffverbrückten Agglomeraten besitzen und dadurch leichter als Einzelmoleküle in H₂O solvatisiert werden können.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass durch Variation des Liganden es möglich ist, den Verteilungskoeffizienten in *n*-Oktanol/Wasser zu steuern. Die Anpassung des Verteilungskoeffizienten an bestimmte Anforderungen kann dadurch erfüllt werden. Die untersuchten Komplexe liegen mit Ausnahme von **9c** im pharmakologisch interessantem Bereich. In Ligandenkonkurrenzreaktion mit HisOMe zeigen die untersuchten Komplexe geringe Ligandensubstitution nach 24 Stunden.

2.2.5. Untersuchungen zur photoinduzierten CO-Freisetzung aus den Komplexen **9a-j**

Die Komplexe des Typs [(L)Mn(CO)₃]OTf (**9a-j**) ähneln strukturell dem gut untersuchten [(Tpm)Mn(CO)₃]PF₆ (CORM-L1). CORM-L1 kann photochemisch bei 365 nm zur CO-Freisetzung angeregt werden. Daher wurden Untersuchungen durchgeführt, um festzustellen, ob auch die in dieser Arbeit synthetisierten Mangankomplexe in der Lage sind, durch Bestrahlung Kohlenstoffmonoxid abzugeben.

Theoretische Berechnungen

Eine Untersuchung der Komplexe **9a**, **9b** und **9e-g** mit Hilfe von Dichtefunktionalmethoden wurde durchgeführt, um einen Einblick in die elektronische Struktur der Komplexe zu bekommen und um zu beurteilen, ob diese Komplexe potenzielle CORMs darstellen. Elektronische Übergänge in Metall-CO-antibindende Zustände, die zu einer Schwächung der Metall-Kohlenstoff-Bindung führen, wurden im Rahmen einer Bachelorarbeit untersucht.^[109] Nachfolgende Daten sind dieser Arbeit entnommen. Variation der Liganden wurde ebenfalls in die Berechnungen mit einbezogen, um festzustellen, ob hier signifikante Effekte zu beobachten sind.

Zur Berechnung der Startgeometrien der Komplexkationen wurden Kristallstrukturdaten der Verbindung **9g** verwendet und die Geometrieoptimierung mit Hilfe des BP86-Funktionals in Kombination mit verschiedenen Basissätzen aus der Turbomole-Bibliothek durchgeführt.^[110] Der Vergleich der berechneten und experimentell bestimmten Bindungslängen des Komplexes **9g** ist in Tabelle 2.9 gezeigt.

Tabelle 2.9.: Vergleich der berechneten und experimentellen Daten von **9g**.

	d(C-O) / [Å]	d(P-S) / [Å]	d(Mn-C) / [Å]	d(Mn-N) / [Å]
berechnet	1,162	1,954	1,795	2,131
experimentell	1,140 - 1,144	1,913	1,804 - 1,808	2,105 - 2,123

Die berechneten Bindungslängen weichen von den experimentellen Bindungslängen um maximal 0,04 Å ab. Insgesamt sind nur sehr kleine Abweichungen zwischen experimentellen und berechneten Daten zu finden. Die Schwingungsfrequenzen der Carbonylbanden wurden auf Basis der optimierten Strukturen berechnet und mit den experimentellen Befunden verglichen (Tabelle 2.10).

Tabelle 2.10.: Vergleich der errechneten CO-Schwingungsfrequenzen der Verbindungen **9a,b** und **9e-g** mit den experimentellen Daten.

Komplex	ν_{CO}^{exp} / [cm ⁻¹]	ν_{CO}^{calc} / [cm ⁻¹]
9a	2042	2042
	1915	1974
9b	2034	2038
	1919	1968
9e	2027	2024
	1933	1945
9f	2031	2028
	1935	1950
9g	2032	2029
	1929	1950

Es ist zu erkennen, dass die berechneten Werte für die symmetrische CO-Streckschwingung sehr gut mit den experimentellen Daten übereinstimmen. Die maximale Abweichung beträgt 4 cm⁻¹. Bei der asymmetrischen Carbonylstreckschwingung sind Abweichungen bis zu 58 cm⁻¹ zu beobachten. Dabei zeigen die 2-TIP-Komplexe **9a** und **9b** mit 58 und 49 cm⁻¹ die größten Abweichungen. 4-TIP-Verbindungen **9e-g** weisen Unterschiede von bis zu 21 cm⁻¹ auf. Da der Fehler der verwendeten Methode bis zu 50 cm⁻¹ betragen kann, ist eine Übereinstimmung der experimentellen mit den berechneten Daten gegeben.

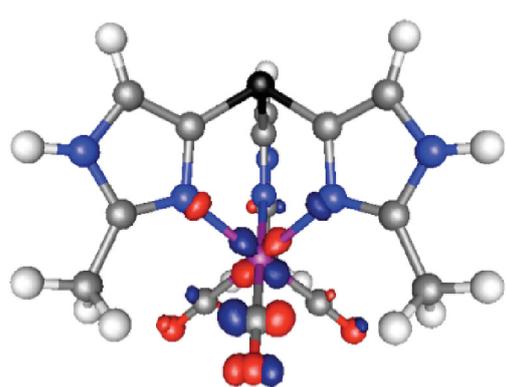
Der Charakter der Molekülorbitale und ihre Energien wurden durch single-point-Rechnungen an den optimierten Strukturen auf B3LYP-Niveau bestimmt. Zusätzlich wurden

Berechnungen zur Ermittlung der ersten 30 angeregten Singulettzuständen mit Hilfe der zeitabhängigen Dichtefunktionaltheorie (TDDFT) durchgeführt.

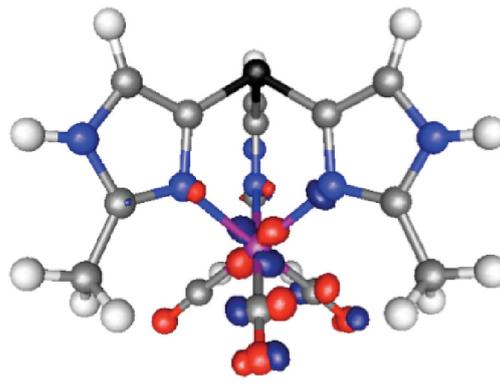
Die in Abbildung 2.25 dargestellten Grenzorbitale der Phosphanverbindung **9e** zeigen ein für die untersuchten Komplexe typisches Bild. Das HOMO-2 hat den Charakter eines d_{z^2} -Orbitals am Metall mit sehr geringen Beiträgen der Carbonylliganden. Dabei liegt die z -Achse parallel zum Phosphor-Metall-Vektor. HOMO-1 ist in der x - y -Ebene lokalisiert und hat die Form eines d_{xy} -Orbitals des Metalls. Das nächsthöher liegende Orbital, das HOMO, setzt sich aus mehreren Beiträgen zusammen. Es ist etwas aus der x - y -Ebene herausgedreht und besitzt annähernd die Gestalt eines $d_{x^2-y^2}$ -Orbitals. LUMO und LUMO+1 werden durch Kombination eines Metall- d_{xz} -Orbitals und den π^* -Orbitalen von zwei der drei Carbonylliganden gebildet und sind dadurch M-CO-antibindende Orbitale. Das darüber liegende LUMO+2 entspricht ebenfalls einem Orbital mit Mn-CO-antibindendem Charakter. Es wird aus dem auf dem Metall lokalisierten d_{z^2} -Orbital und Orbitalen aller drei CO-Liganden gebildet. Um eine Dissoziation von Carbonylliganden zu betrachten, sollten daher insbesondere Übergänge in die M-CO-antibindenden Orbitale (im Fall von **9e** die LUMO, LUMO+1 und LUMO+2) beobachtet werden.

Einen nahezu identischen Aufbau zeigt auch die Oxidverbindung **9f**. Die Orbitale der beiden freien Elektronenpaare am Sauerstoff sinken aufgrund der hohen Elektronegativität des Sauerstoffs stark ab und sind somit für die optischen Übergänge nicht von Bedeutung. Bei dem Komplex **9g** sind ebenfalls zwei zusätzliche Molekülorbitale für die am Schwefel lokalisierten Elektronenpaare vorhanden. Anders als beim elektronegativen Sauerstoff sind sie zwischen dem LUMO und HOMO eingeschoben. Somit ist die Reihenfolge der HOMO-Orbitale verschoben. Die Komplexe **9a** und **9b** weisen ebenfalls zwei zusätzliche Orbitale auf. Diese sind Kohlenstoff-Stickstoff-antibindende Orbitale, die am Imidazolring lokalisiert sind. Die Reihenfolge der Orbitale ist in Tabelle 2.11 zusammengefasst.

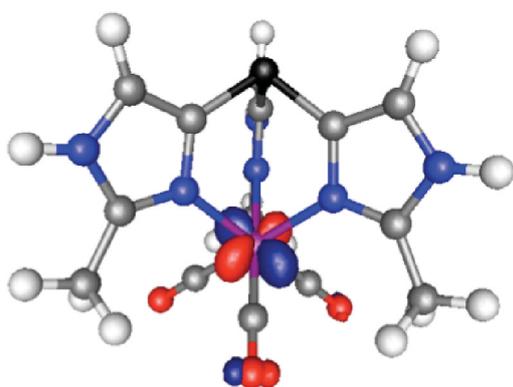
Bei der Betrachtung der Übergänge wurden nur Zustände oberhalb von 300 nm mit einer Oszillatorstärke größer 0,01 diskutiert. Übergänge mit kleineren Oszillatorstärken sind nicht signifikant, da diese zu einer vernachlässigbaren Absorption führen.



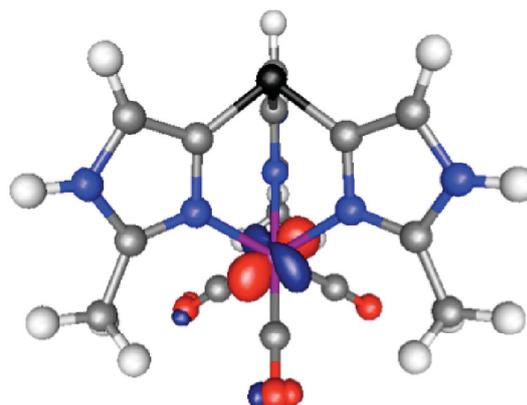
(a) MO 106 (LUMO+1)



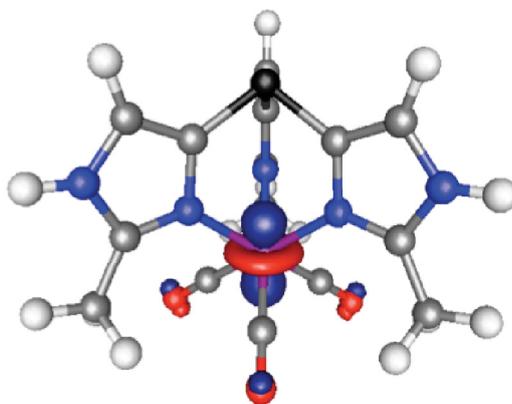
(b) MO 105 (LUMO)



(c) MO 104 (HOMO)



(d) MO 103 (HOMO-1)



(e) MO 102 (HOMO-2)

Abbildung 2.25.: Frontorbitale der untersuchten Komplexe am Beispiel der Verbindung **9e**.

Tabelle 2.11.: Anordnung der berechneten Orbitale in den Komplexen **9a,b** und **9e-g**

Gestalt und Zusammen- setzung des Orbitals	Verbindung				
	9a	9b	9e	9f	9g
$d_{z^2} + 3 \pi_{CO}^*$	LUMO+4	LUMO+4	LUMO+2	LUMO+2	LUMO+2
$d_{xz} + 2 \pi_{CO}^*$	LUMO+3	LUMO+3	LUMO+1	LUMO+1	LUMO+1
$d_{xz} + 2 \pi_{CO}^*$	LUMO+2	LUMO+2	LUMO	LUMO	LUMO
π_{C-N}^* (Imidazol)	LUMO+1	LUMO+1	–	–	–
π_{C-N}^* (Imidazol)	LUMO	LUMO	–	–	–
π_S	–	–	–	–	HOMO
π_S	–	–	–	–	HOMO-1
$d_{x^2-y^2}$	HOMO	HOMO	HOMO	HOMO	HOMO-2
d_{xy}	HOMO-1	HOMO-1	HOMO-1	HOMO-1	HOMO-3
d_{z^2}	HOMO-2	HOMO-2	HOMO-2	HOMO-2	HOMO-4

Es zeigt sich, dass alle untersuchten Komplexe zwei nahezu entartete Übergänge im Bereich zwischen 338 und 342 nm aufweisen. Diese Übergänge entsprechen MLCT-Prozessen und finden von unterschiedlichen metallzentrierten Orbitalen in die M-CO-antibindenden Orbitale der entsprechenden Verbindungen statt. Dabei zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen den 2-TIP-haltigen und den 4-TIP(E)-haltigen Komplexen (E = -, O, S). Die Verbindungen **9e-g** weisen Übergänge aus dem metallzentrierten d_{z^2} -Orbital (HOMO-2 bzw. HOMO-4 bei **9g**) in die jeweiligen LUMO und LUMO+1 auf. **9a** zeigt einen Wechsel von HOMO-2, HOMO-1 und HOMO zu den Metall-Carbonyl-antibindenden Orbitalen. Dagegen finden bei **9b** Übergänge aus dem HOMO-2 nicht nur in die für die CO-Freisetzung interessanten LUMO+3 und LUMO+4, sondern auch in die antibindenden Orbitale des 2-TIP-Liganden statt. Zusätzlich besitzen die Komplexe **9a** und **9b** zwei weitere Anregungsmöglichkeiten. Zum einen ist ein Übergang aus den HOMO und HOMO-1 in die M-CO-antibindenden Orbitale festzustellen. Dieser Elektronenübergang ist für die Freisetzung von CO ebenfalls interessant. Zum anderen gibt es noch einen MLCT-Prozess von den metallzentrierten Orbitalen in die LUMO und LUMO+1. Dieser Zustand fällt durch eine fünfmal höhere Oszillatorstärke auf. Die berechneten Übergänge sind in den Tabellen 2.12 und 2.13 zusammengefasst.

Tabelle 2.12.: Berechnete Übergänge oberhalb von 300 nm für die Komplexe **9a** und **9b**. Mit * markierte Übergänge können zur CO-Freisetzung beitragen.

Verbindung	Wellenlänge	Oszillatorstärke	beteiligte Orbitale	Beitrag
9a	339,3 nm	0,0159	HOMO-2 → LUMO+2 (*)	30 %
			HOMO-1 → LUMO+2 (*)	11 %
			HOMO → LUMO+3 (*)	11 %
	339,2 nm	0,0161	HOMO-2 → LUMO+3 (*)	29 %
			HOMO-1 → LUMO+3 (*)	10 %
			HOMO → LUMO+2 (*)	11 %
	331,2 nm	0,0134	HOMO-1 → LUMO+3 (*)	27 %
			HOMO → LUMO+2 (*)	27 %
	302,1 nm	0,0994	HOMO-1 → LUMO	41 %
HOMO → LUMO+1			41 %	
9b	339 nm	0,0191	HOMO-2 → LUMO+2 (*)	15 %
			HOMO-1 → LUMO+1	20 %
			HOMO → LUMO	21 %
	338,9 nm	0,0192	HOMO-2 → LUMO+3 (*)	14 %
			HOMO-1 → LUMO+1	21 %
			HOMO → LUMO	21 %
	331,1 nm	0,0205	HOMO-1 → LUMO+3 (*)	27 %
			HOMO → LUMO+2 (*)	26 %
	307,1 nm	0,1112	HOMO-1 → LUMO	41 %
HOMO → LUMO+1			41 %	

Durch UV-A-Strahlung entsprechender Wellenlänge können Elektronen in die antibindenden Metall-Kohlenstoff-Orbitale angeregt werden. Dabei ist die Tatsache interessant, dass nur eine Anregung in Orbitale stattfindet, die aus den Linearkombinationen von Metall und zwei Carbonylliganden bestehen. Das bedeutet, dass bei einer Anregung der Komplexe maximal zwei der drei möglichen Carbonyle eine Lockerung der Bindung erfahren und von Metall dissoziieren können.

Die Verbindungen **9e-g** mit den 4-TIP(E)^{iPr}-Liganden scheinen besonders geeignet für eine Verwendung als CORMs, weil bei ihnen ausschließlich Übergänge in M-CO-antibin-

dende Orbitale zu finden sind. Dabei spielt es keine Rolle, ob eine Phosphor(III)- oder eine Phosphor(V)-verbindung vorliegt. Auch die Art der Substitution (Oxid, Sulfid) zeigt keine Auswirkung auf die Lage oder Intensität der Absorptionsmaxima. Das wird durch den Vergleich der IR-Schwingungsfrequenzen der einzelnen Komplexe zueinander bestätigt, da dort ebenfalls keine signifikante Verschiebung der Signallagen zu beobachten ist. Bei den Komplexen der 2-TIP-Serie zeigt die Derivatisierung vom unsubstituierten (**9a**) zum methylsubstituierten (**9b**) Komplex einen deutlichen Effekt auf die Art der Elektronenübergänge, jedoch nicht auf die Lage und Intensität der Absorptionsmaxima. **9a** kann sowohl zum Elektronenübergang in M-CO-antibindende Orbitale angeregt werden, als auch zum Übergang in die imidazolzentrierten Orbitale. Bei **9b** ist hauptsächlich eine Anregung in die $\pi_{Imidazol}^*$ zu finden.

Tabelle 2.13.: Berechnete Übergänge oberhalb von 300 nm für die Komplexe **9e-g**. Alle Übergänge tragen zur Schwächung der M-CO-Bindung bei.

Verbindung	Wellenlänge	Oszillatorstärke	beteiligte Orbitale	Beitrag
9e	338,2 nm	0,0186	HOMO-2 → LUMO	37 %
	338,1 nm	0,0186	HOMO-2 → LUMO+1	37 %
9f	341,9 nm	0,0201	HOMO-2 → LUMO	38 %
	341,9 nm	0,0201	HOMO-2 → LUMO+1	38 %
9g	341,1 nm	0,0193	HOMO-4 → LUMO	41 %
	341,1 nm	0,0193	HOMO-4 → LUMO+1	40 %

Die Berechnungen zeigen, dass die untersuchten Komplexe geeignet sein sollten, CO durch Bestrahlung im UV-A-Bereich freizusetzen. Die tatsächliche Menge und Freisetzungsgeschwindigkeit sind durch einen Myoglobintest bestimmt worden.

Messungen zur CO-Freisetzung

Die Abgabe von CO kann analog zur Freisetzung von NO mit Hilfe des Myoglobin-Assays unter physiologischen Bedingungen gemessen werden.^[111] Dieser Test basiert auf

der Messung der Absorptionsmaxima von Desoxymyoglobin (Mb) und dem Myoglobin-CO-Komplex (MbCO) im UV/Vis-Bereich. Dabei wird insbesondere die Änderung des Spektrums in der so genannten „Soret“- oder B-Banden-Region zwischen 400 und 600 nm beobachtet.^[112,113]

Desoxymyoglobin erhält man durch Reduktion von Myoglobin aus Pferdemuskelzellen mit einem Überschuss von Natriumdithionit. Als Konzentration des Myoglobins wurde $75 \mu\text{mol/L}$ gewählt. Bei dieser Konzentration erreicht das Absorptionsmaximum von Mb einen Wert von ca. eins. Die Messungen mit Myoglobinlösungen müssen unter Schutzgasatmosphäre stattfinden, um die Bildung von Sauerstoffaddukten zu vermeiden. Desoxymyoglobin zeigt ein charakteristisches Signal bei 557 nm, das MbCO-Addukt dagegen zwei Absorptionsmaxima bei 540 und 577 nm. Die Abnahme des Maximums bei 557 nm und die Zunahme der Signale bei 540 und 577 nm zeigt die Beladung des Mb mit dem CO, das von dem jeweiligen CORM freigesetzt wird.

Die Komplexe **9a-j** wurden in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. U. Schatzschneider auf CO-Freisetzung untersucht. Dafür wurden die Verbindungen zur Myoglobinlösung hinzugefügt und für zwei Stunden im Dunkeln belassen. Ohne Lichteinwirkung zeigte keine der angesetzten Lösungen eine Veränderung im UV/Vis-Spektrum. Ohne Bestrahlung zeigen die Komplexe **9a-j** keinerlei Abgabe von CO, wie in Abbildung 2.26 am Beispiel von **9b** zu sehen ist.

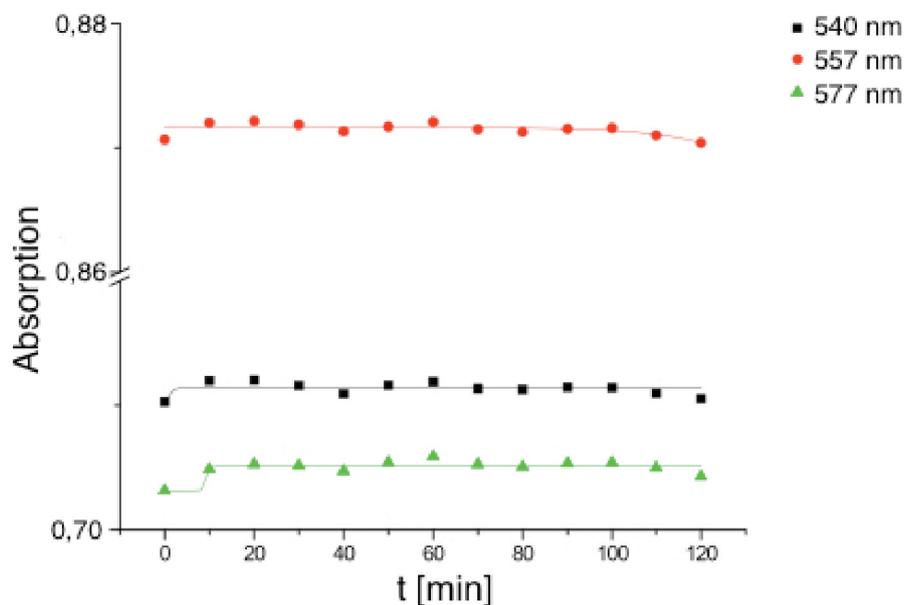


Abbildung 2.26.: Absorptionverhalten der Myoglobinlösung von $[(2\text{-TIP}^{NMe})\text{Mn}(\text{CO})_3]\text{OTf}$ (**9b**) ohne Lichteinwirkung.

Die Bestrahlung der Komplexe mit UV-Licht führte zur Vergrößerung der beiden Banden bei 540 und 577 nm und der Abnahme des Absorptionsmaximums bei 557 nm. Zusätzlich konnte die Bildung von zwei isosbestischen Punkten bei 551 und 569 nm beobachtet werden (Abbildung 2.27). Diese einheitliche Umsetzung von Mb zu MbCO zeigt eine Freisetzung von CO aus dem jeweiligen Komplex.

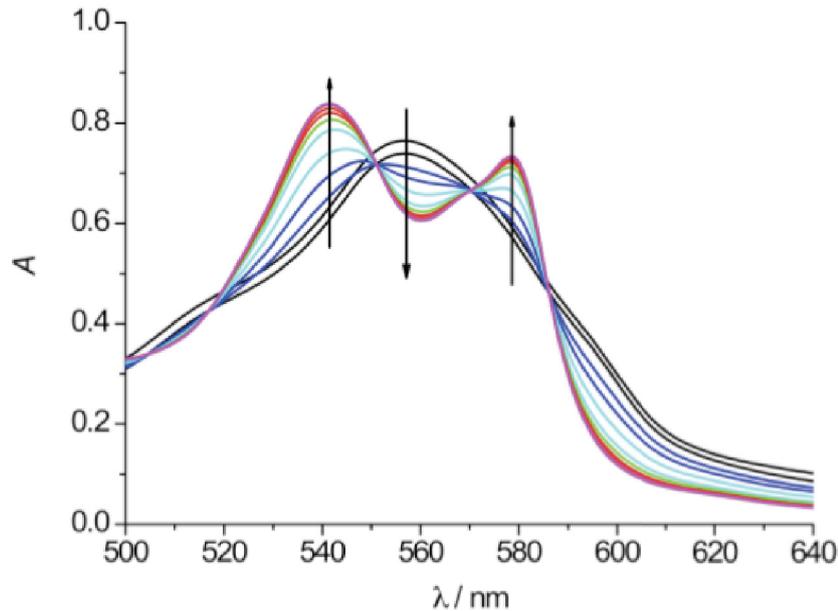


Abbildung 2.27.: Veränderung des UV/Vis-Spektrums der Lösung von Mb und dem jeweiligen Mn-Komplex durch Bestrahlung bei 365 nm ($t = 0$ bis 150 min) am Beispiel von **9b**.

Die Zunahme der Absorptionsbande des MbCO ermöglicht Rückschlüsse auf die Menge des freigesetzten CO und daraus mit Kenntnis der eingesetzten Komplexkonzentration auch die Menge an Kohlenstoffmonoxid, die pro Komplexmolekül freigesetzt wird. Die Komplexe zeigen im Bereich oberhalb von 350 nm keine Absorption. Daher kann die Absorptionsbande bei 540 nm über die Zeit t als die Summe der Absorptionen von Mb und MbCO angesehen werden, da die Summe der beiden Spezies während der Messung konstant bleibt (Gleichung 2.1 und 2.2, d = Dicke der Küvette).

$$c(Mb) + c(MbCO) = c_0(Mb) \quad (2.1)$$

$$A(t) = \varepsilon_\lambda(Mb) \cdot c(Mb) \cdot d + \varepsilon_\lambda(MbCO) \cdot c(MbCO) \cdot d \quad (2.2)$$

Die Kombination der Gleichungen 2.1 und 2.2 liefert die Gleichung 2.3. Hier kann nach dem Lambert-Beer'schem Gesetz der spezifische Extinktionskoeffizient $\varepsilon_\lambda(Mb)$ durch den Ausdruck $\frac{A(t=0)}{c_0(Mb)}$ ersetzt werden. Das führt zu einer Gleichung, die nur die unbekannte Größe $c(MbCO)$ beinhaltet (Gleichung 2.4).

$$A(t) = \varepsilon_\lambda(Mb) \cdot c_0(Mb) \cdot d - \varepsilon_\lambda(Mb) \cdot c(MbCO) \cdot d + \varepsilon_\lambda(MbCO) \cdot c(MbCO) \cdot d \quad (2.3)$$

$$\frac{A(t)}{d} = \frac{A(t=0)}{c_0(Mb) \cdot d} \cdot c_0(Mb) + c(MbCO) \cdot \left(\varepsilon_\lambda(MbCO) - \frac{A(t=0)}{c_0(Mb) \cdot d} \right) \quad (2.4)$$

Eine Umformung liefert die Gleichung 2.5, mit der bei bekannter Konzentration von $c_0(Mb)$ und den Werten für $A(t)$ und $A(t=0)$ die Konzentration $c(MbCO)$ berechnet werden kann. Der Wert für $\varepsilon_{540nm}(MbCO)$ kann aus der Literatur entnommen werden und beträgt $15,4 \text{ mmol/L}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.^[114]

$$c(MbCO) = \left(\frac{A(t)}{d} - \frac{A(t=0)}{d} \right) \cdot \frac{1}{\varepsilon_\lambda(MbCO) - \frac{A(t=0)}{c_0(Mb)} \cdot d} \quad (2.5)$$

Wenn nun die Absorption als Funktion der Zeit abgebildet wird, kann der Verlauf der CO-Freisetzung beobachtet werden (Abbildung 2.29). Es zeigt sich deutlich, dass die Bildung von MbCO im Verlauf der Bestrahlung immer geringer wird, bis eine annähernd konstante MbCo-Konzentration vorliegt. Nach Gleichung 2.6 kann dann die Menge an CO pro Molekül bestimmt werden. Die dabei auftretenden von ganzen Zahlen abweichenden Werte sind auf Messfehler während der Probenvorbereitung zurückzuführen.

$$\frac{c(MbCO)}{c(Komplex)} = n_{CO} \quad (2.6)$$

Auffällig ist die unterschiedliche Menge an freigesetzten Kohlenstoffmonoxidmolekülen in Abhängigkeit von dem verwendeten Liganden. Es ist zu beobachten, dass die Komplexe **9c** und **9e-g** ein Äquivalent CO pro Molekül freisetzen, während die anderen Komplexe zwei Kohlenstoffmonoxidmoleküle abgeben. Liganden, die weniger CO freisetzen, sind Verbindungen die sterisch anspruchsvolle Isopropylgruppen tragen. Diese großen Reste bilden eine hydrophobe Tasche und schirmen damit die CO-Liganden gegenüber ihrer

Umgebung ab. Der Vergleich der raumfüllenden Modelle der Festkörperstrukturen von **9b** und **9g** verdeutlicht dies (Abbildung 2.28).

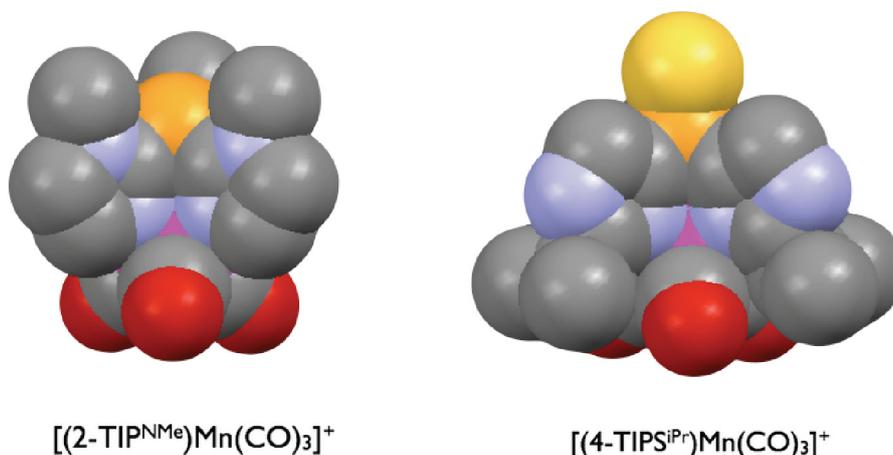


Abbildung 2.28.: Vergleich der raumfüllenden CPK-Modelle der Festkörperstrukturen der Komplexe **9b** und **9g**.

FAIRLAMB *et al.* zeigten, dass bei einfachen CORMs des Typs $[\text{M}(\text{CO})_5\text{X}]^-$ ($\text{M} = \text{Cr}, \text{Mo}, \text{W}$ und $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$) zunächst ein Dimer-Komplex mit der Zusammensetzung $[(\text{M}(\text{CO})_5)_2-\mu\text{Cl}]^-$ durch Dissoziation von X^- entsteht.^[65] Dieser Komplex, so vermutet Fairlamb, ist das eigentliche CO freisetzende Molekül. Überträgt man diesen Befund auf die Mangancarbonylkomplexe, so zeigt sich, dass die Isopropylgruppen zwei Funktionen inne haben. Zum einen verhindert die hydrophobe Tasche die Ausbildung einer dimeren Spezies. Dadurch kann keine Stabilisierung des nach der CO-Freisetzung ungesättigten Komplexes durch verbrückende Liganden erfolgen. Zum anderen bilden die hydrophoben Isopropylgruppen eine ungünstige Umgebung für die Annäherung anderer Liganden an das Metallzentrum. Damit ist eine Koordination an das Mangan erschwert, so dass nach der Abgabe von einem CO eine $16e^-$ -Spezies übrig bleibt, die kein weiteres CO-Molekül freisetzen kann.

Im Gegensatz dazu können in den Komplexen, die keine Isopropylgruppen tragen, die Liganden ungehindert ausgetauscht werden, so dass im Einklang mit den theoretischen Berechnungen zwei der drei Carbonylliganden abgespalten werden können.

Aus der Auftragung der MbCO-Konzentration gegen die Zeit kann die Halbwertszeit $\tau_{1/2}$ (der Zeitraum, in dem die Hälfte der Maximalabsorbtion bei 577 nm zu beobachten ist) bestimmt werden (Abbildung 2.29). Dadurch ist ein Vergleich mit den CO-

Tabelle 2.14.: Halbwertszeiten $\tau_{1/2}$ und $n_{CO/Komplex}$ der Komplexe $[(L)Mn(CO)_3]OTf$ (**9a-j**) sowie der Vergleichsverbindungen CORM-A1 und CORM-L1.

L	$\tau_{1/2}$ in [min]	n_{CO} pro Komplex
2-TIP ^H (a)	25	1,82 ± 0,05
2-TIP ^{NMe} (b)	21	1,83 ± 0,26
2-TIP ^{iPr,iPr} (c)	13	1,04 ± 0,28
4-TIP ^H (d)	32	1,37 ± 0,08
4-TIP ^{iPr} (e)	30	0,83 ± 0,09
4-TIPO ^{iPr} (f)	27	0,96 ± 0,01
4-TIPS ^{iPr} (g)	42	1,32 ± 0,21
2-TPP (h)	17	2,28 ± 0,01
2-TIC ^{NMe} (j)	19	1,61 ± 0,29
CORM-L1	20	1,7
CORM-A1	21	1

Freisetzungsgeschwindigkeiten anderer Moleküle möglich. Es zeigt sich, dass die Komplexe **9a-j** Halbwertszeiten zwischen 13 und 42 Minuten aufweisen (Tabelle 2.14). Damit setzen sie CO ähnlich schnell frei wie CORM-A1 und CORM-L1.

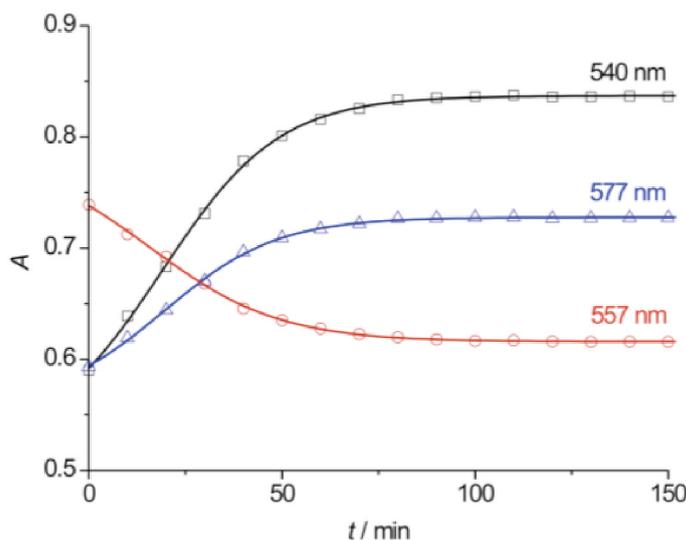


Abbildung 2.29.: Zeitliche Veränderung der Absorptionsbanden der Lösung von Mb und Komplex bei 540, 557, und 577 nm durch Bestrahlung bei 365 nm, hier am Beispiel von **9b**.

Die im Vergleich zu CORM-L1 ($\tau_{1/2} \approx 20$ min.) ähnliche Freisetzungsgeschwindigkeit von Kohlenstoffmonoxid hat einige Vor-, aber auch Nachteile. Die Vorteile der langsamen CO-Abgabe liegen einerseits darin, dass bei einer Anwendung *in vivo* die Substanz mehr Zeit hat das Zielgewebe zu erreichen und dort zu akkumulieren. Zudem ermöglicht die große Halbwertszeit einer Verbindung einen konstant erhöhten Kohlenstoffmonoxidgehalt im Gewebe, so dass ein anhaltender Effekt erzielt werden kann. Der Nachteil besteht darin, dass bei den photoaktivierbaren CORMs die betroffene Region für die Dauer der Behandlung bestrahlt werden muss.

Des Weiteren wurde das Verhalten der Komplexe **9a-j** während der Bestrahlung mittels IR-Spektroskopie untersucht. Dazu wurde eine 1 %-ige Lösung des jeweiligen Komplexes in Methanol bei 365 nm bestrahlt und in regelmäßigen Abständen IR-Spektren aufgenommen. Der Wechsel von Wasser zu Methanol als Lösungsmittel erfolgte aufgrund der ungünstigen Eigenschaften des Wassers im IR. Die niedrige Strahlungsdurchlässigkeit der wässrigen Lösung und die ebenfalls niedrigen Konzentrationen der Komplexe aufgrund der beschränkten Löslichkeit bewirken, dass keine auswertbaren IR-Spektren in wässriger Lösung aufgenommen werden konnten.

Die IR-Spektren in Methanol zeigen wie erwartet eine Abnahme der Carbonyl-Banden der Komplexe während der Bestrahlung (Abbildung 2.30). Das Intensitätsverhältnis von zwei zu eins bleibt jedoch bestehen.

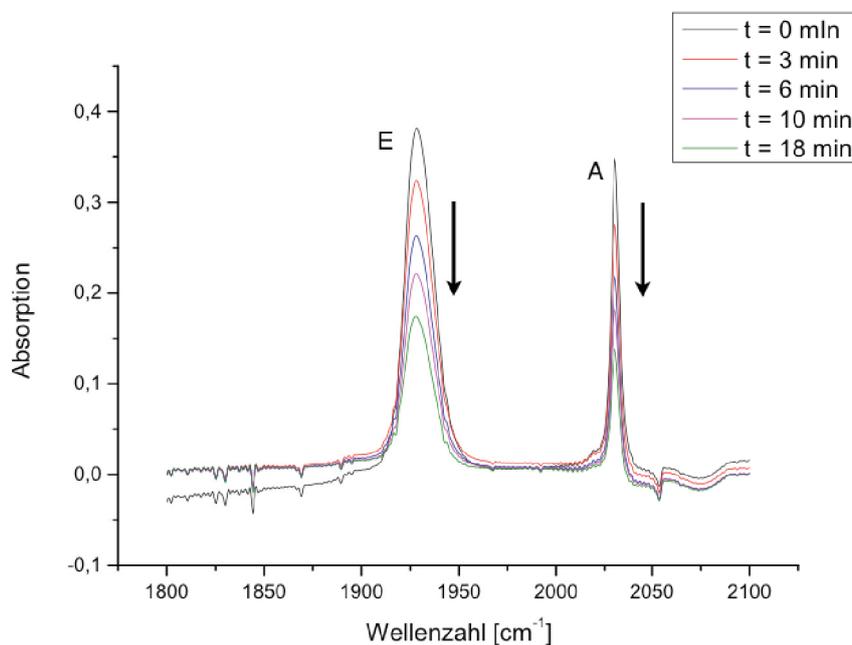


Abbildung 2.30.: Abnahme der CO-Banden im IR-Spektrum während der Bestrahlung am Beispiel des Komplexes **9c**.

Durch die Abspaltung von einem oder zwei Carbonylliganden sollte die Intensität der asymmetrischen Bande schneller abnehmen. Im Tricarbonyl-Komplex beträgt das Intensitätsverhältnis von A- zur E-Bande eins zu zwei. Durch das Abspalten von einem CO sollte sich das Verhältnis der beiden Schwingungen auf 1:1 verändern. Beim Abspalten von zwei Kohlenstoffmonoxidmolekülen sollte nur noch die Bande für die symmetrische Streckschwingung übrig bleiben. Da beide Banden gleichmäßig abnehmen, muss davon ausgegangen werden, dass alle 3 CO-Moleküle vom Komplex abgespalten werden.

Interessanterweise gibt es Unterschiede zwischen den IR-Spektren der Komplexe mit sterisch anspruchsvollen Liganden (**9c,e,f**) und der Komplexe ohne sterischen Anspruch im Liganden (**9b,d,h,j**). Die Komplexe **9c,e,f** zeigen kontinuierliche Abnahme der Carbonylbanden, während bei den niedriger substituierten Verbindungen neben der Abnahme der CO-Schwingung auch die Bildung einer neuen Bande bei ca. 1840-1860 cm^{-1} zu beobachten ist (Abbildung 2.31).

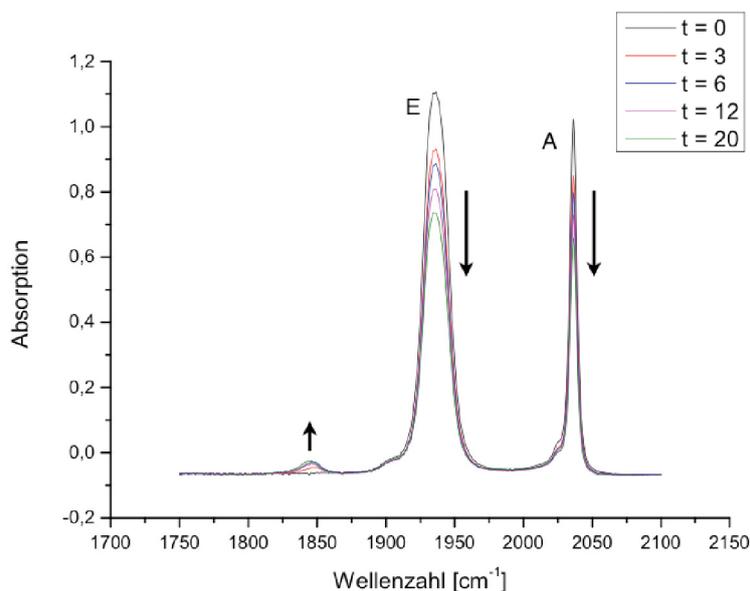


Abbildung 2.31.: IR-Spektrum der Carbonylkomplexe während der Bestrahlung am Beispiel des Komplexes **9b**.

Die Abspaltung eines CO-Moleküls und die Ausbildung eines Dicarbonyl-Methanol-Komplexes würde eine Verschiebung der CO-Schwingungsfrequenz zu niedrigeren Wellenzahlen bewirken. Der Austausch eines π -Akzeptorliganden (CO) durch einen σ -Donorliganden (MeOH) stärkt die π -Rückbindung der übrigen Carbonylliganden und erniedrigt somit die CO-Bindungsordnung. Im Komplex $[\text{CpMn}(\text{CO})_2(\text{THF})]$ liegen die CO-Schwingungsbanden bei 1930 und 1861 cm^{-1} .^[115] Wenn in den Komplexen **9b**, **9d**, **9h** und **9j** eine ähnliche Situation vorliegt, dann würde die Bande bei 1930 cm^{-1} durch

das Signal des Eduktes überlagert werden, so dass scheinbar nur eine neue Bande bei ca. 1850 cm^{-1} entsteht. Solche Dicarboxyl-Lösungsmittelkomplexe sind instabil, was zu vollständigen Zersetzung des Komplexes führt.^[116] Ein Indiz dafür ist die Beobachtung, dass das Signal des Dicarboxyl-Komplexes nicht in dem Maße zunimmt wie die Abnahme des entsprechenden Tricarboxylkomplexes.

Die CO-Freisetzung in den Komplexen mit sterisch anspruchsvollen Substituenten (**9c,e,f**) verläuft ohne die Ausbildung eines Zwischenprodukts, was an der hydrophoben Tasche, die durch den Liganden gebildet wird, erklärt werden kann. Die Anlagerung von Methanol ist sowohl sterisch als auch aufgrund der Lipophilie ungünstig.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Komplexe **9a-j** als strahlungsinduzierte CORMs geeignet erscheinen. Die Freisetzung von CO wird unter physiologischen Bedingungen photochemisch gesteuert. Bei Abwesenheit von Licht sind die Komplexe stabil und können als Kohlenstoffmonoxid-speichermoleküle verwendet werden. Sterische Effekte der Liganden beeinflussen die Menge an freigesetztem CO, die Art des Liganden scheint jedoch nur einen geringen Einfluss auf die Fähigkeit der Komplexe CO freizusetzen zu haben.

2.3. Wechsel des Zentralatoms von Mangan(I) zu Molybdän(0).

Zur Veränderung der CO-Freisetzungseigenschaften können unterschiedliche Komponente des Komplexes variiert werden. So ist die Wahl des Metallzentrums mindestens ebenso wichtig wie die Anpassung der Eigenschaften durch das Ligandensystem. In diesem Kapitel soll der Vergleich zwischen Mn(I)- und Mo(0)-Tricarboxylkomplexen mit Tris(imidazolyl)phosphanen aufzeigen, wie der Übergang von kationischer zu neutraler Spezies die Eigenschaften der Komplexe beeinflusst.

Zum Vergleich mit den entsprechenden Mangankomplexen wurden die Verbindungen $[(2\text{-TIP}^{NMe})\text{Mo}(\text{CO})_3]$ (**10a**) und $[(4\text{-TIP}^{iPr})\text{Mo}(\text{CO})_3]$ (**10b**) synthetisiert. Als Ausgangskomplex können sowohl die Norbornadienverbindung $[(\text{nbd})\text{Mo}(\text{CO})_4]$ als auch $\text{Mo}(\text{CO})_6$ verwendet werden. Die Umsetzung des jeweiligen Liganden mit der äquimolaren Menge Molybdän-Precursor in Acetonitril liefert in guten Ausbeuten das gewünschte Produkt (Abbildung 2.32). Der Vorteil von $[(\text{nbd})\text{Mo}(\text{CO})_4]$ als Ausgangsverbindung gegenüber $\text{Mo}(\text{CO})_6$ ist die Substitutionslabilität des Diolefins und damit verbunden die kürzere Reaktionszeit sowie mildere Reaktionsbedingungen.

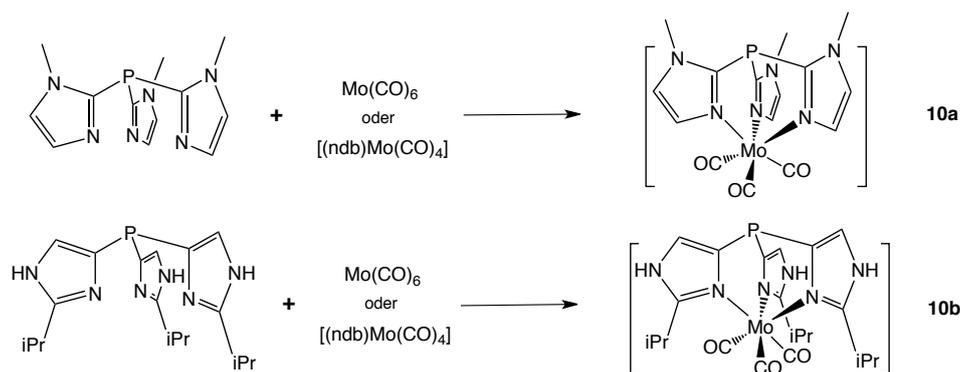


Abbildung 2.32.: Synthese der Komplexe **10a** und **10b**.

Während der Reaktion fallen die Komplexe als ockergelbe Feststoffe aus der Lösung aus. Die isolierten Komplexe (**10a**) und (**10b**) sind unlöslich in Wasser sowie in den meisten gängigen organischen Lösungsmitteln. In DMSO können geringe Mengen der Verbindungen in der Hitze gelöst werden, fallen jedoch beim Abkühlen wieder aus. In $[D_6]$ DMSO konnten die ^1H - und $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren der dargestellten Komplexe aufgenommen werden. Dabei ähneln die Signallagen der Molybdän-Komplexe denen der entsprechenden Mangankomplexe **9b** und **9e** (Tabelle 2.15). Auch das Fragmentierungsmuster der Mo-Komplexe in Massenspektren ähnelt stark denen der Mn-Komplexe.

Tabelle 2.15.: Vergleich der Molybdänkomplexe **10a** und **10b** mit den analogen Mangankomplexen **9b** und **9e**.

Ligand	Metall	^1H in [ppm]			$\nu(\text{CO})$ in $[\text{cm}^{-1}]$		$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ in [ppm]
2-TIP ^{NMe}	Mo	3,92	7,32	7,35	1887	1756	-111
	Mn	4,01	7,38	7,66	2033	1919	-116
4-TIP ^{iPr}	Mo	1,36	4,48	7,28	1890	1756	-97
	Mn	1,44	3,91	7,55	2027	1933	-104

Der Vergleich der IR-Spektren zeigt einen deutlichen Unterschied zwischen den kationischen manganhaltigen und den neutralen molybdänhaltigen Komplexen. Während bei den Mangankomplexen die Schwingungsbanden der CO-Liganden bei ca. 2030 und 1920 cm^{-1} zu finden sind, befinden sich die Carbonylbanden der Molybdänkomplexe bei ca. 1890 und 1750 cm^{-1} . Diese Verschiebung zu niedrigeren Wellenzahlen stimmt mit dem Trend überein, dass Metall-Carbonyl-Bindungen mit zunehmend kleineren Oxidationsstufen der Metalle aufgrund der zunehmenden π -Rückbindung verstärkt Doppelbindung-

charakter annehmen.^[76] Dadurch wird die Kohlenstoff-Sauerstoffbindung geschwächt und die IR-Schwingungsfrequenz verschiebt sich zu niedrigeren Wellenzahlen (Abbildung 2.33).

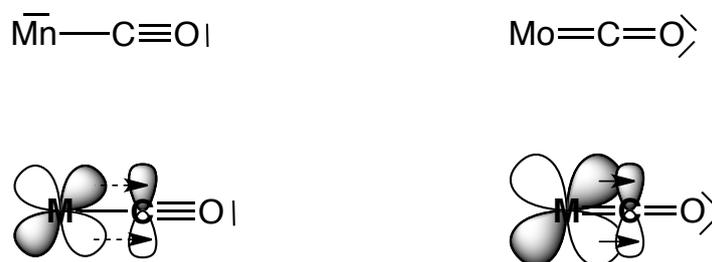


Abbildung 2.33.: Stärkung der M-C-Bindung durch Erhöhung der Elektronendichte und Vergrößerung der *d*-Orbitale von Mn(I) zu Mo(0).

Es zeigt sich, dass der Übergang von kationischer zu neutraler Spezies keine Unterschiede in dem Koordinationsverhalten der Tris(imidazolyl)phosphanliganden aufweist. Jedoch ändern sich die Löslichkeitseigenschaften drastisch. Da die Löslichkeit der Komplexe in Wasser oder organischen Lösungsmitteln zu gering war, um eine Lösung geeigneter Konzentration sowohl für CO-Freisetzungsmessungen als auch für Messung des Verteilungskoeffizienten herzustellen, konnten keine weiteren Untersuchungen an den Komplexen **10a** und **10b** durchgeführt werden. Zusätzlich zeigte sich, dass die neutralen Mo(0)-Tricarbonylkomplexe eine im Vergleich zu den Mn(I)-haltigen Verbindungen deutlich erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Oxidation aufweisen und sich bei Exposition an Luft schnell zersetzen.

3. Imidazolylphosphanliganden in Ruthenium(II)-Aren-Komplexen

Der Erfolg von *cis*-Platin und anderer Platinderivate in der Krebstherapie führte zu der Suche nach Metallkomplexen mit vergleichbaren antitumoralen Eigenschaften.^[117,118] Insbesondere die Überwindung von *cis*-Platin-Resistenzen und die Minderung der Nebeneffekte stehen dabei im Vordergrund.^[117,119] Speziell Rutheniumkomplexe in den Oxidationsstufen +II und +III zeigen ein großes Potential als antikanzerogene und metastasenhemmende Verbindungen.^[120,121] Ausgewählte stark zytotoxische Komplexe sind in Abbildung 3.1 abgebildet. Die Verbindungen NAMI-A und KP1019 haben erste klinische Studien erfolgreich absolviert.

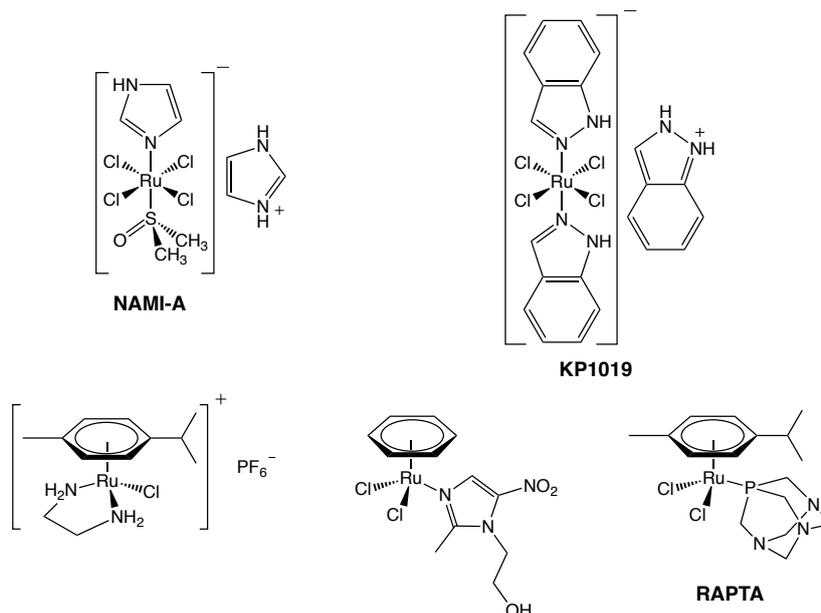


Abbildung 3.1.: Einige zytotoxisch aktive Ru^{II}- und Ru^{III}-Komplexe.

Die hohe Selektivität und Zytotoxizität der Ruthenium(III)-Komplexe gegenüber Krebszellen wird auf den aktiven Transport dieser Verbindungen durch die Proteine Lactofe-

rin und Transferrin zurückgeführt. Aufgrund der Ähnlichkeit mit Fe(III) binden Ru(III)-Komplexe an die Transporterproteine und gelangen so durch die Zellmembran.^[122] Durch den schnelleren Metabolismus benötigen die Krebszellen eine höhere Eisenkonzentration als gesunde Zellen. Daher ist die Konzentration an Transferrin in Krebszellen erhöht, so dass eine Akkumulation der Ru(III)-Komplexe möglich ist. In der Zelle findet vermutlich eine Reduktion des Rutheniumzentrums von der Oxidationsstufe +III in die Oxidationsstufe +II statt.^[123] Durch die Reduktion wird die Ru-Cl-Bindung geschwächt und das Metallzentrum ist in der Lage durch Ligandensubstitution Addukte mit Biomolekülen, insbesondere mit der DNA zu bilden.^[123]

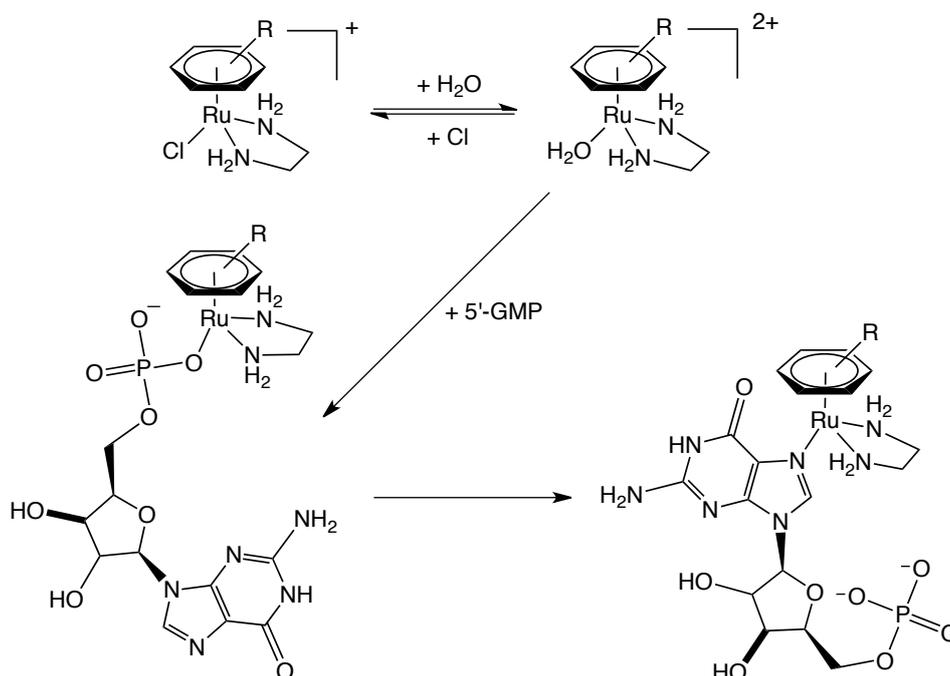


Abbildung 3.2.: Reaktionsschema für die Bindung der Ru-Aren-Komplexe an die DNA beispielhaft dargestellt mit 5'-GMP und $[(\text{Aren})\text{Ru}(\text{en})\text{Cl}]^+$.

Die Wirksamkeit der Ruthenium(II)-Spezies führte zur Synthese von Ru-Komplexen, in denen das Ruthenium schon in der Oxidationsstufe +II vorliegt.^[124] So wurden z.B. in den Arbeitsgruppen von DYSON und SADLER Komplexe mit der Struktur $[(\eta^6\text{-Aren})\text{RuXYZ}]^+$ entwickelt, wobei X, Y und Z Stickstoff- oder Sauerstoffdonorzentren in monodentaten oder chelatisierenden Liganden sind, während die übrigen Liganden Halogenidoliganden sind (Abbildung 3.1). Komplexe mit dieser Zusammensetzung sind effektive Krebszellenwachstumshemmer. Ihre Wirkung beruht auf der Bildung der Aquo-Komplexe durch Austausch der Halogenidoliganden und darauffolgend, wie auch

bei Ru(III)-Verbindungen, durch Bildung von DNA-Addukten (Abbildung 3.2).^[125] Aren-Liganden stabilisieren die Oxidationsstufe +II solcher Ru-Verbindungen und helfen aufgrund ihrer Lipophilie bei dem Transport über Zellmembranen. Je nach Ligand können die Liganden X, Y und Z durch H₂O ersetzt werden. Der resultierende Komplex koordiniert an verschiedene basische Zentren der Nukleotide. Besonders die Verbindung [(cym)Ru^{II}(en)Cl]PF₆ ist gut untersucht und zeichnet sich durch ihre starke Zytotoxizität (IC₅₀ = 10 μM, A2780-Zelllinie) aus.^[126] Daher wurde die analoge Verbindung [(cym)Ru^{II}(en)Cl]Cl (**V1**) in Abschnitt 3.1.2 als Referenzsubstanz verwendet. Der Komplex besitzt einen κ²N,N-Chelatliganden und einen Halogenidoliganden. Der Aufbau ähnlicher Strukturen mit Bis(imidazolyl)phosphanen könnte ebenfalls zu Komplexen mit guten antikanzerogenen Eigenschaften führen (Abbildung 3.3).

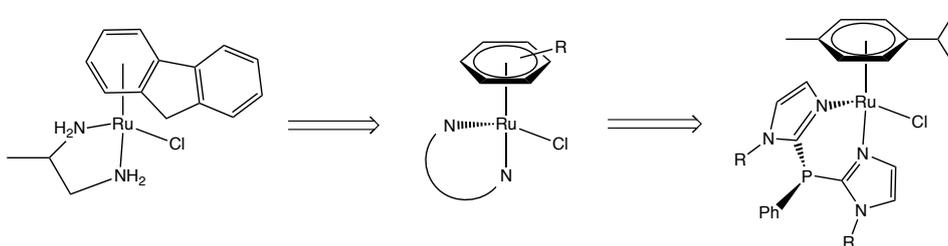


Abbildung 3.3.: Von Ruthenium-Enamin- zu Ruthenium-Bis(imidazolyl)phosphan-Komplexen.

Bei Ruthenium-Komplexen, die als Zytostatika verwendet werden sollen, sind zwei Parameter von besonderer Bedeutung. Einerseits ist die Bildung der Aquo-Komplexe durch Austausch der Halogenidoliganden wichtig, da sonst keine Metallierung der DNA möglich ist. Andererseits kann durch den Einsatz von unterschiedlich substituierten Imidazolylphosphanen die Hydrophilie bzw. Lipophilie der resultierenden Komplexe gesteuert werden, so dass die Verbindungen durch die lipophilen Zellmembranen an den Wirkort gelangen können.

3.1. Komplexe mit dem {(cym)Ru(II)}-Fragment

Im folgenden Kapitel wird die Synthese verschiedener Komplexe mit dem {(cym)Ru(II)}-Fragment vorgestellt. Einige dieser Komplexe konnten kristallisiert und ihre Struktur aufgeklärt werden. Des Weiteren wurde die Zytotoxizität einiger Verbindungen an verschiedenen Zelllinien untersucht.

3.1.1. Synthese

Als Ausgangsverbindung für die Synthese der Rutheniumkomplexe wurde der Komplex $[\{(cym)RuCl_2\}_2]$ verwendet. Der binukleare Komplex kann *in situ* durch Rühren in Acetonitril in $[(cym)Ru(Cl)_2(CH_3CN)]$ überführt werden und dann mit Imidazolylphosphanliganden umgesetzt werden.

Ein allgemeines Reaktionsschema für die dargestellten Komplexe ist in Abbildung 3.4 zu finden. Die Synthese der Verbindungen **11a-g** erfolgt in CH_3CN oder CH_3Cl mit Ausbeuten zwischen 18 und 84 % (Tabelle 3.1).

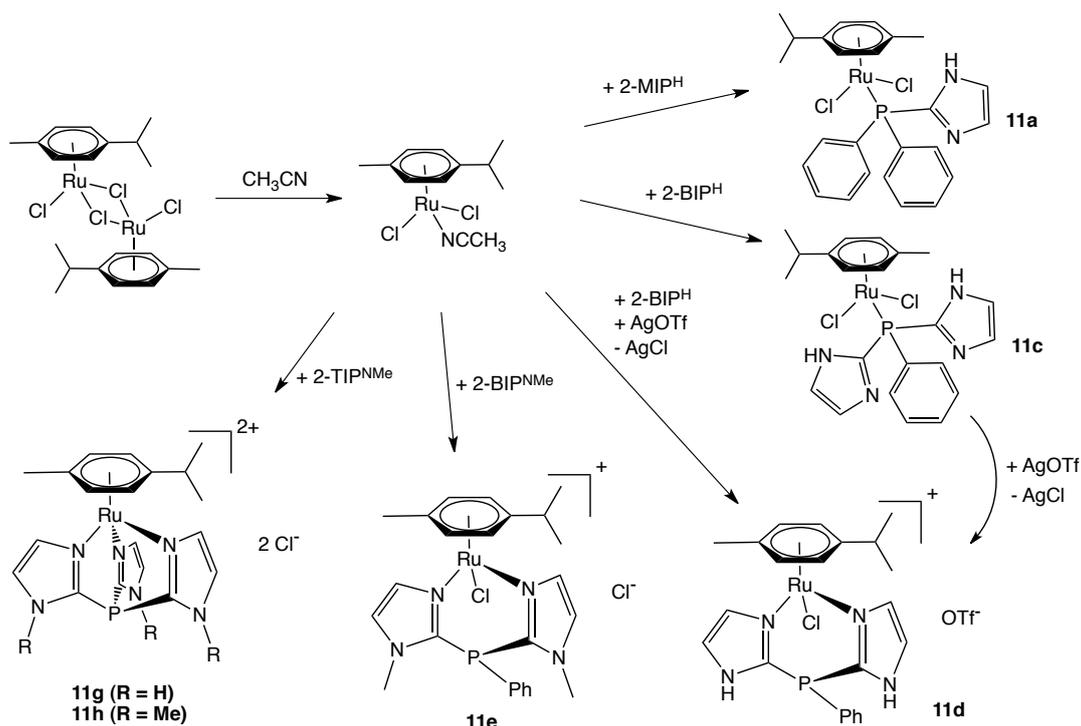


Abbildung 3.4.: Reaktionsschema zur Synthese der Komplexe **11a-h**.

Ruthenium-Komplexe mit Mono- und Tris(imidazolyl)phosphanliganden

Ambidentate P,N-Liganden sind in der Lage sowohl über Phosphor als auch über Stickstoff an Ruthenium in der Oxidationsstufe +II zu koordinieren.^[127] Dieses variable Koordinationsverhalten konnte auch für Imidazolylphosphane im Rahmen dieser Arbeit beobachtet werden. Vergleichbar zu Komplex $[(4-MIP^{iPr})_2Re(CO)_3Br]$ (**7**) koordinieren die Mono(imidazol-2-yl)phosphane **1a** und **2a** über das Phosphoratome an das Rutheni-

umzentrum und bilden so die Komplexe [(cym)Ru(2-MIP^{NR})Cl₂] (**11a**: R = H, **11b**: R = Me).^[127] Dagegen überwiegt bei den Komplexen mit den Tris(imidazolyl)phosphanen **1c** und **2c** der Chelateffekt, was zu $\kappa^3\text{N,N,N}$ -koordinierten Verbindungen **11g** und **11h** führt. Wie zu erwarten, ist bei der tridentaten Koordination der Liganden an das Rutheniumzentrum die Lage der Phosphorsignale im ³¹P{¹H}-NMR-Spektrum annähernd identisch mit den Signallagen der entsprechenden Mangankomplexe ist (Tabelle 3.1). Die Ähnlichkeit der Ionenradien der beiden Metalle unterstützt die in Kapitel 2.2.3 vorgestellte These, dass die C-P-C-Winkeländerungen bei der Koordination des Liganden zu der starken Hochfeldverschiebung des Phosphorsignals führt.

Tabelle 3.1.: ³¹P{¹H}-NMR-Signalverschiebungen und Ausbeuten der dargestellten Ru-Komplexe **11a-h**.

Verbindung		$\delta^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ / [ppm]	Ausbeute in %
[(cym)Ru(2-MIP ^H)Cl ₂]	(11a)	22	28
[(cym)Ru(2-MIP ^{NMe})Cl ₂]	(11b)^a	8	90
[(cym)Ru(2-BIP ^{NH})Cl ₂]	(11c)	1	24
[(cym)Ru(2-BIP ^{NH})Cl]OTf	(11d)	-22	70
[(cym)Ru(2-BIP ^{NMe})Cl]Cl	(11e)	-60	84
[(cym)Ru(4-BIPO ^{iPr})Cl]Cl	(11f)	6	77
[(cym)Ru(2-TIP ^{NH})]Cl ₂	(11g)	-103 ^b	24
[(cym)Ru(2-TIP ^{NMe})]Cl ₂	(11h)	-116 ^c	18

^a Synthese nach Espino *et al.*¹²⁷

^b Zum Vergleich: $\delta(\mathbf{9a}) = -102$ ppm

^c Zum Vergleich: $\delta(\mathbf{9b}) = -116$ ppm

Die Ausbeute der Komplexe **11g** und **11h** ist mit je ca. 20 % relativ gering, jedoch kann hier die Ausbeute bis auf 80 % gesteigert werden, wenn nach der Filtration des Produkts die Reaktionslösung eingeeengt und das Produkt nochmals mit Et₂O gefällt wird. Diese zweite Fraktion ist dann jedoch leicht mit dem freien Liganden verunreinigt.

Die Koordination der TIP-Liganden **1c** und **2c** an das {(cym)Ru(II)}-Fragment verläuft in zwei Schritten. Wie in Abbildung 3.5 zu sehen ist, bildet sich bei der Reaktion von 2-TIP^{NMe} mit [(cym)Ru(Cl)₂]₂ zunächst ein vermutlich P-gebundener Komplex mit einem ³¹P{¹H}-NMR-Signal bei -54 ppm aus, der jedoch vollständig zu der $\kappa^3\text{N,N,N}$ -koordinierten Spezies reagiert.

Verschiedene Versuche, die Verbindung mit dem charakteristischen Signal bei -54 ppm zu isolieren, führten nicht zum Erfolg. Im Folgendem sollten zwei der drei leicht zugänglichen Koordinationsstellen am Ruthenium durch die Bildung des Komplexes [(cym)Ru-

(en)Cl]Cl (**V1**) blockiert werden und so nur die monodentate P-Koordination ermöglicht werden. Jedoch war nach Zugabe von 2-TIP^{NMe} im ³¹P{¹H}-NMR-Spektrum nur das Signal für den tridentat koordinierten Komplex zu finden. Ein Wechsel des Lösungsmittels sowie Reaktion bei tieferen Temperaturen führten ebenfalls nicht zum Erfolg. Die Bildung des Chelatkomplexes wird offensichtlich gegenüber einer monodentaten Koordination über das Phosphoratom stark bevorzugt.

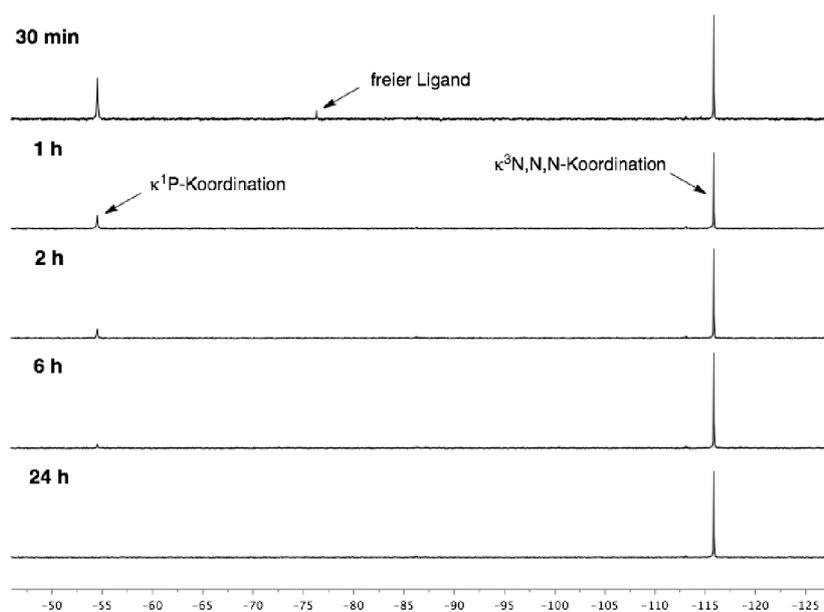


Abbildung 3.5.: Verlauf der Reaktion zwischen 2-TIP^{NMe} und [(cym)Ru(Cl)₂]₂ in [D₆]Methanol.

Ruthenium-Komplexe mit Bis(imidazolyl)phosphanliganden

Rutheniumkomplexe mit Bis(imidazolyl)phosphanen 2-BIP^{NR} (R = H, Me) und 4-BIPO^{iPr} konnten dargestellt werden (**11c-f**). Interessant ist, dass trotz großer Ähnlichkeit in der Struktur der Liganden 2-BIP^{NH} (**1b**) und 2-BIP^{NMe} (**2b**), diese ein deutlich unterschiedliches Koordinationsverhalten zeigen.

Reaktion von **2b** mit dem [(cym)Ru(Cl)₂]-Dimer in CH₃CN führte zu dem Komplex [(cym)Ru(κ²N,N-2-BIP^{NMe})Cl]Cl (**11e**). Die Verbindung wurde ebenso wie alle obengenannten Ru-Komplexe mittels ¹H- und ³¹P{¹H}-NMR-Spektroskopie sowie Massenspektrometrie untersucht. Das ¹H-NMR-Spektrum (Abbildung 3.6) zeigt erwartungsgemäß die Signale für den BIP- und cym-Liganden im Verhältnis 1:1. Die aromatischen Protonen des Arylrestes entsprechen einem [AA'XX']-Spinsystem und sind als Multiplett bei

4,94 ppm zu beobachten. Der am Aromaten gebundenen Isopropylgruppe können zwei Signale bei 1,25 ppm (d) und 2,66 ppm (sept.) zugeordnet werden. Die Signale der diastereotopen Methylgruppen fallen, wie in Kapitel 2.2.3 beschrieben, durch die gebildete C_S -Symmetrie (bedingt durch die symmetrische κ^2N,N -Koordination des Liganden am Metall) zusammen. Das in Abbildung 3.6 mit **e** bezeichnete Imidazolylproton wird durch die Koordination um 0,7 ppm zum Tieffeld verschoben und ist bei 7,83 ppm zu finden. Im $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum ist ein Singulett bei -60 ppm zu beobachten, das im Vergleich zu dem unkoordiniertem Liganden um 15 ppm zum Hochfeld verschoben ist. Die Hochfeldverschiebung fällt im Vergleich mit dem entsprechendem tripodalem Liganden geringer aus, was mit der kleineren Geometrieänderung am Phosphoratom begründet ist.

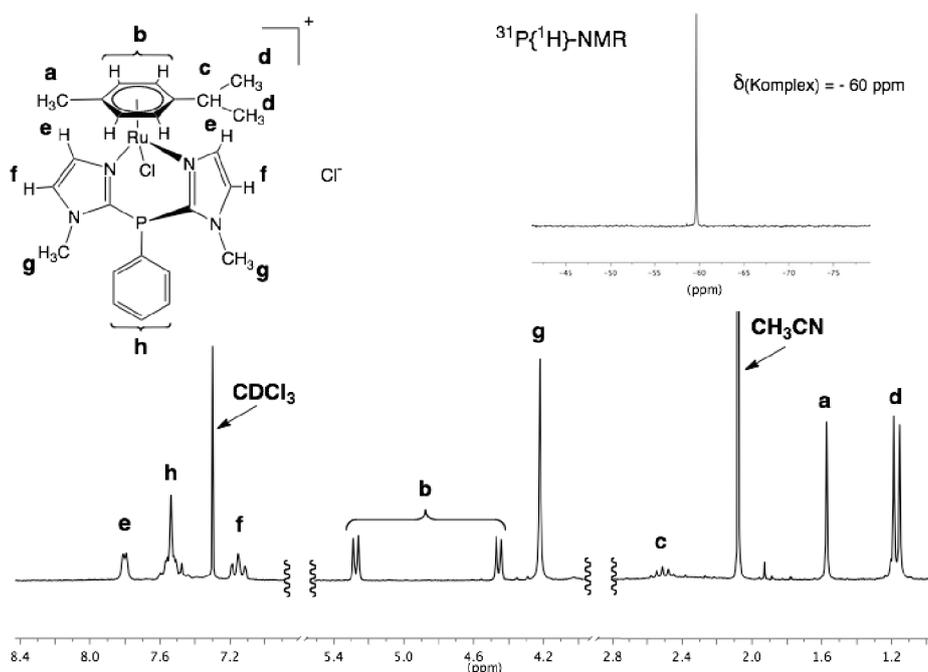


Abbildung 3.6.: Ausschnitte aus den ^1H - und $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren von $[(\text{cym})\text{Ru}(\kappa^2\text{N},\text{N}-2\text{-BIP}^{N\text{Me}})\text{Cl}]\text{Cl}$ (**11e**) in CDCl_3 .

Das ESI-MS-Spektrum zeigt das Signal des Komplexkations bei $m/z = 541$, ebenso wie Fragmente bei $m/z = 505$ $[\text{M}-\text{Cl}]^+$, 407 $[\text{M}-(\text{cym})]^+$ und 371 $[\text{M}-(\text{cym})-\text{Cl}]^+$, die durch die Abspaltung der einzelnen Liganden vom Ruthenium zustande kommen. Während der Reaktion sind kaum Nebenprodukte zu beobachten und die Ausbeute liegt bei über 80 %.

Setzt man dagegen 2-BIP^H mit $[(\text{cym})\text{Ru}(\text{Cl})_2]_2$ um, so können im $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum drei unterschiedliche Spezies beobachtet werden. Wie in Abbildung 3.7 zu

sehen ist, können alle drei Signale zugeordnet werden. Das Signal bei -50 ppm kann dem freien Liganden zugeordnet werden. Das Signal bei +3 ppm stammt von einem Komplex mit einer κ P-koodiniertem Liganden. Dieses Produkt konnte als roter Feststoff der Zusammensetzung $[(\text{cym})\text{Ru}(2\text{-BIP}^{\text{NH}})\text{Cl}_2]$ (**11c**) isoliert und charakterisiert werden. Festkörperstrukturuntersuchung des Komplexes bestätigte die monodentate P-Koordination des Liganden am Ruthenium. Für das dritte Signal bei -23 ppm kamen zunächst mehrere Strukturen in Frage, wie in Abbildung 3.7 gezeigt. Die Festkörperstrukturuntersuchung der als OTf-Salz isolierten Verbindung $[(\text{cym})\text{Ru}(2\text{-BIP}^{\text{NH}})\text{Cl}]\text{OTf}$ (**11d**) zeigte jedoch eine κ^2 N,N-bipodale Koordination des Liganden am Rutheniumzentrum.

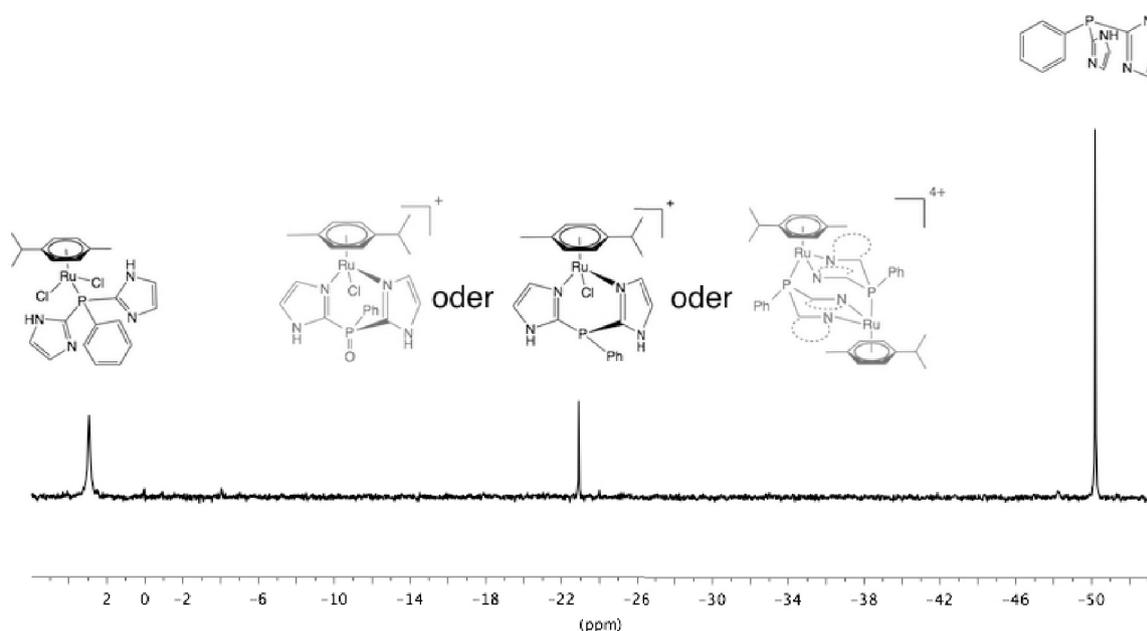


Abbildung 3.7.: $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum der Reaktion von $[(\text{cym})\text{Ru}(\text{Cl})_2]_2$ und 2-BIP^{H} in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$. In grau dargestellt sind die zunächst vermuteten Komplexstrukturen.

Nach Entfernen eines Chlorido-Liganden mittels AgOTf (Abbildung 3.7) konnte im $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum der Reaktionslösung nur noch das Signal bei -22 ppm beobachtet werden. Auf diesem Weg konnte auch der Zugang zu dem Komplex **11d** im synthetischen Maßstab erhalten werden.

Trotz vielfacher Versuche Komplexe mit unterschiedlichen Imidazol-4(5)-ylphosphanen herzustellen, konnte nur der Komplex $[(\text{cym})\text{Ru}(4\text{-BIPO}^{\text{iPr}})\text{Cl}]\text{Cl}$ (**11f**) in guter Ausbeute isoliert werden. In dieser Verbindung wird der Ligand über zwei Stickstoffatome an das Rutheniumzentrum gebunden. Das $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Signal der Verbindung ist im

Vergleich zum freien Liganden um 7 ppm zu höherem Feld verschoben und liegt bei +6 ppm. Im ^1H -NMR-Spektrum sind die Signale des *p*-Cymol-Fragments und des Liganden im Verhältnis 1:1 wiederzufinden. Die Isopropylgruppen des Arylfragments ebenso wie die des Liganden zeigen jeweils nur zwei Signale.

Alle dargestellten polydentaten Rutheniumkomplexe lösen sich gut in H_2O , Alkoholen, THF und CH_2Cl_2 und schlecht in unpolaren Lösungsmitteln wie Et_2O und *n*-Pentan. Die über das Phosphoratom gebundenen Komplexe **11a-c** weisen einen dunkelroten Farbton auf. Die Verbindungen **11d-h** weisen dagegen einen gelben bis gelb-roten Farbton auf.

Kristallographische Untersuchungen der Komplexe **11c**, **11e** und **10f**.

Durch langsames Verdampfen einer gesättigten Lösung von **11c** in CH_3CN konnten dunkelrote Kristalle erhalten und deren Festkörperstruktur bestimmt werden. Die leicht oktaedrisch verzerrte Koordinationsumgebung des Metallzentrums wird durch *p*-Cymol, zwei Chlorido- und dem über Phosphor gebundenen 2-BIP^H-Liganden gebildet (Abbildung 3.8).

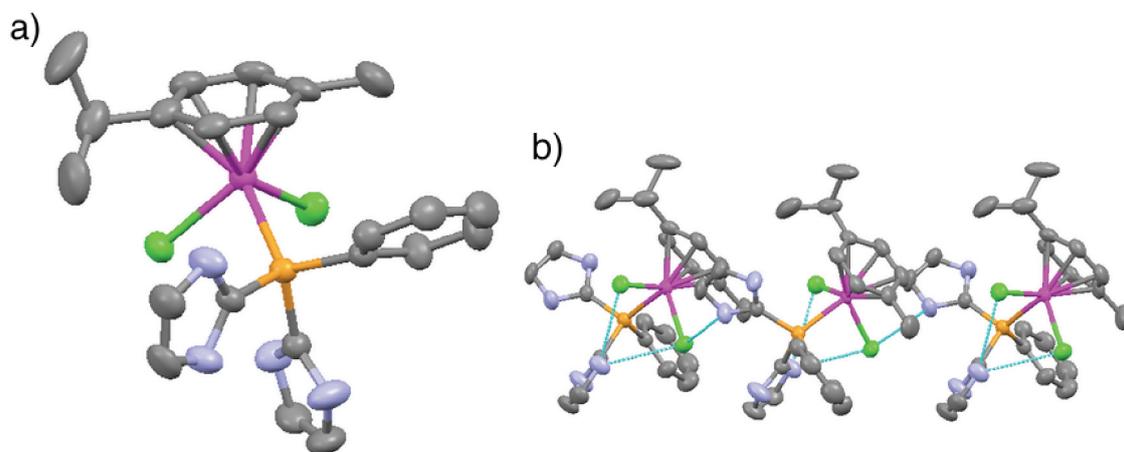


Abbildung 3.8.: Kristallstruktur des Komplexes $[(\text{cym})\text{Ru}(2\text{-BIP}^{\text{H}})\text{Cl}_2]$ (**11c**). a) Ein einzelnes Molekül. b) Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Imidazolrest und den Chlorido-Liganden.

Die Verbindung kristallisiert als „piano stool-structure“ in der monoklinen Raumgruppe $P 2_1/c$ ($a = 17,2041(9)$, $b = 9,7578(8)$, $c = 14,1705(7)$ Å; $\beta = 103,729(6)$ °). Ausgewählte Bindungslängen und Winkel sind in Tabelle 3.2 zusammengefasst. Die Bindungsabstände und Winkel entsprechen denen des Typs $[(\text{Aryl})\text{Ru}(\text{Cl})_2(\text{Phosphan})]$.^[128, 129]

Tabelle 3.2.: Ausgewählte Bindungslängen in [Å] und Winkel in [°] für die Komplexe **11c,e** und **11f**·H₂O.

	11c		11e		11f ·H ₂ O
$d(\text{P-C})$	1,8140(1)	$d(\text{P-C})$	1,8147	$d(\text{P-C})$	1,7701(1)
	1,8107(1)		1,8120		1,8122(1)
	1,8238(1)		1,8242		1,7851(1)
$d(\text{Ru-Cl})$	2,4173(1)	$d(\text{Ru-N})$	2,0855	$d(\text{Ru-N})$	2,1483(1)
	2,4165(1)		2,0947		2,1237(2)
$d(\text{Ru-P})$	2,3477(1)	$d(\text{Ru-Cl})$	2,3902	$d(\text{Ru-Cl})$	2,3925(1)
$d(\text{Ru-Aryl})$	1,707	$d(\text{Ru-Aryl})$	1,676	$d(\text{Ru-Aryl})$	1,687
	-		-	$d(\text{P-O})$	1,4662(1)
$\angle(\text{C-P-C})$	101,05	$\angle(\text{C-P-C})$	99,07	$\angle(\text{C-P-C})$	101,48
	104,12		103,55		105,20
	106,15		102,63		107,23
$\angle(\text{Cl-Ru-Cl})$	87,39	$\angle(\text{N-Ru-N})$	85,17	$\angle(\text{N-Ru-N})$	86,86
$\angle(\text{Cl-Ru-P})$	87,41	$\angle(\text{N-Ru-Cl})$	85,35	$\angle(\text{N-Ru-Cl})$	86,53
	86,60		84,54		85,68

Die Ru-Aryl-Bindung weist unterschiedliche Ru-C-Bindungslängen auf. Diese Unterschiede könnten durch den *trans*-Effekt der Liganden erklärt werden. Die zum Phosphan *trans*-ständigen Ruthenium-Kohlenstoff-Bindungen sind aufgrund der höheren Basizität des Phosphinliganden länger als die entsprechenden Bindungen *trans* zu den Chloridoliganden. Obwohl eine freie Rotation um die Ru-P-Achse möglich ist, findet man im Festkörper nur die in Abbildung 3.8 dargestellte Konformation. Durch die Ausbildung intramolekularer Wasserstoffbrückenbindungen der Chloridoliganden und der NH-Funktion eines Imidazolsrestes wird diese Position des 2-BIP^H-Liganden festgelegt. Die nicht an der intramolekularen Wechselwirkung beteiligte Imidazolyleinheit bildet Wasserstoffbrückenbindungen zu dem Chloridoliganden des benachbarten Moleküls. Die so entstehenden Stränge verlaufen entlang der kristallographischen *c*-Achse.

Die Festkörperstruktur des Komplexes **11e**·CH₃CN·H₂O konnte ebenfalls durch Röntgenstrukturuntersuchungen bestimmt werden. [(cym)Ru(2-BIP^{NMe})Cl]Cl kristallisiert in der monoklinen Raumgruppe *P*2₁/*n*. Die Koordinationsumgebung des Rutheniums ist ein leicht verzerrter Oktaeder, gebildet durch einen Chlorido-Liganden, *p*-Cumol und einen über zwei Stickstoffatome gebundenes 2-BIP^{NMe}-Molekül (Abbildung 3.9).

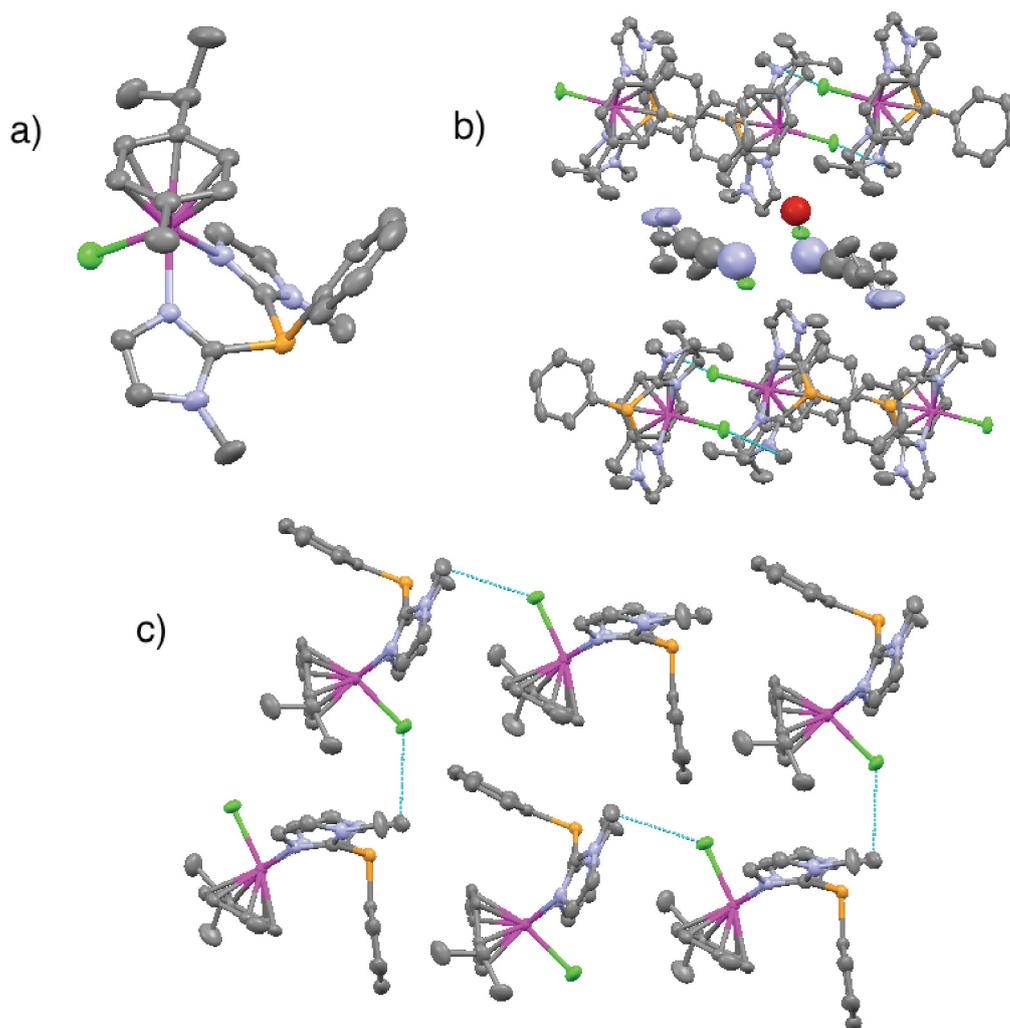


Abbildung 3.9.: Kristallstruktur des Komplexes $[(\text{cym})\text{Ru}(2\text{-BIP}^{N\text{Me}})\text{Cl}]\text{Cl}$ (**11e**). a) ein einzelnes Molekül. b) abwechselnde Schichten bestehend aus Komplexkationen und Lösungsmittelmolekülen. c) π - π -Stapelwirkungen zwischen *p*-Cymol und Phenylrest des $2\text{-BIP}^{N\text{Me}}$.

Wie schon bei **11c** zu beobachten war, sind auch bei dem Komplex **11e** unterschiedliche Ru-C-Abstände in der Ruthenium-Aromat-Bindung zu finden. Das zu dem Chlorido-Liganden *trans* stehende Kohlenstoffatom hat den größten Abstand zum Rutheniumatom. Die Länge der Ru-N-Bindungen ist mit 2,08 Å etwas kürzer als der Abstand in vergleichbaren Komplexen.^[130,131] Der $2\text{-BIP}^{N\text{Me}}$ -Ligand ist symmetrisch an das Ruthenium gebunden. Der durch die Koordination von $2\text{-BIP}^{N\text{Me}}$ an das Rutheniumzentrum entstehende Sechsring besitzt eine Wannenform, wodurch beide Arylreste in dieselbe Richtung zeigen (Abbildung 3.9, a). Zusätzlich sind im Festkörper intermolekulare π - π -Stapelwirkungen zwischen dem *p*-Cymol und den Phenylrest des Phosphanliganden zu

beobachten.^[132] Dabei beträgt der mittlere Abstand der Aromaten 3,9 Å. Der Komplex kristallisiert in abwechselnd angeordnete Schichten, die einerseits aus den Anionen und mitkristallisierten Lösungsmittelmolekülen und andererseits aus den Komplexkationen gebildet werden.

Durch langsame Diffusion von Cyclopentan in eine Lösung des Komplexes **11f** in Acetonitril konnten für Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle erhalten werden. Hier liegt wie bei der Verbindung **11e** ein Komplex mit der $\kappa^2\text{N,N}$ -Bindungsgeometrie des Liganden am Metall vor (Abbildung 3.10).

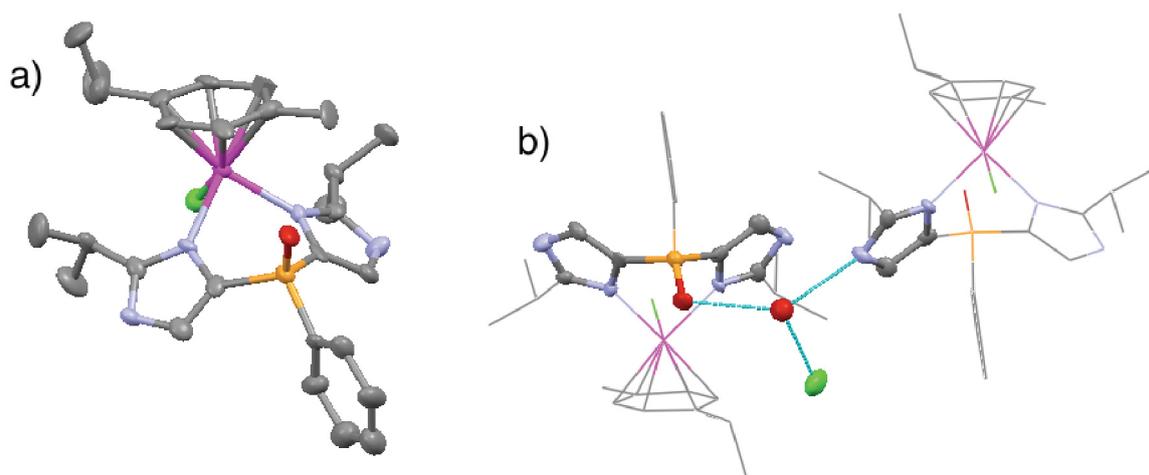


Abbildung 3.10.: Festkörperstruktur des Komplexes $[(\text{cym})\text{Ru}(4\text{-BIPO}^{iPr})\text{Cl}]\text{Cl}$ (**11f**). a) Ein einzelnes Molekül. b) Wasserstoffbrückenbindungen im Festkörper zwischen Kristallwasser und dem Komplex.

Der Komplex kristallisiert in der monoklinen Raumgruppe $P2_1/n$ als **11f**·H₂O. Ausgewählte Bindungslängen und Winkel sind in Tabelle 3.2 zusammengefasst. Sowohl die Ru-Cl- als auch die Ru-N-Bindungslängen zeigen keine Auffälligkeiten und entsprechen den Bindungslängen in dem Komplex **11e** oder vergleichbaren N,N-Chelatkomplexen.^[130] Die wichtigste Wechselwirkung sind Wasserstoffbrücken, die durch das H₂O-Molekül zu der P-O-Einheit des Liganden aber auch zum Chloridanion und zur NH-Funktion des Imidazols aus dem benachbarten Molekül gebildet werden (Abbildung 3.10, b). Dadurch ist die P-O-Bindung ähnlich wie im freien Liganden (s. Kapitel 1.2) im Festkörper gestreckt.

Insgesamt zeigen die Festkörperstrukturen ähnliche Bindungslängen von Ruthenium zu den Chlorido-, aber auch zu den Imidazolylphosphan-Liganden wie die zytotoxisch wirksamen Komplexe aus der Arbeitsgruppe SADLER. In der Verbindung **11c** könnten die

intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen die Dissoziation des Chloridoliganden erleichtern, die Hydrolyse des Komplexes beschleunigen und somit die zytotoxische Wirkung der Substanz erhöhen.

3.1.2. Zytotoxizitätsmessungen der Rutheniumkomplexe mit Bis(imidazolyl)phosphanliganden.

MTT-Assay: ein Überblick.

Als erste Untersuchung für eine mögliche antikanzerogene Wirkung wurden mit den in Frage kommenden Komplexen **11c-f** der MTT-Zelltoxizitätstests durchgeführt. Diese etablierte Methode ist nach dem Farbstoff 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid (MTT) benannt und ermöglicht die Bestimmung der Anzahl lebender Zellen in einer mit der Analysesubstanz versetzten Probe im Vergleich zu einer Kontrollprobe.^[133,134]

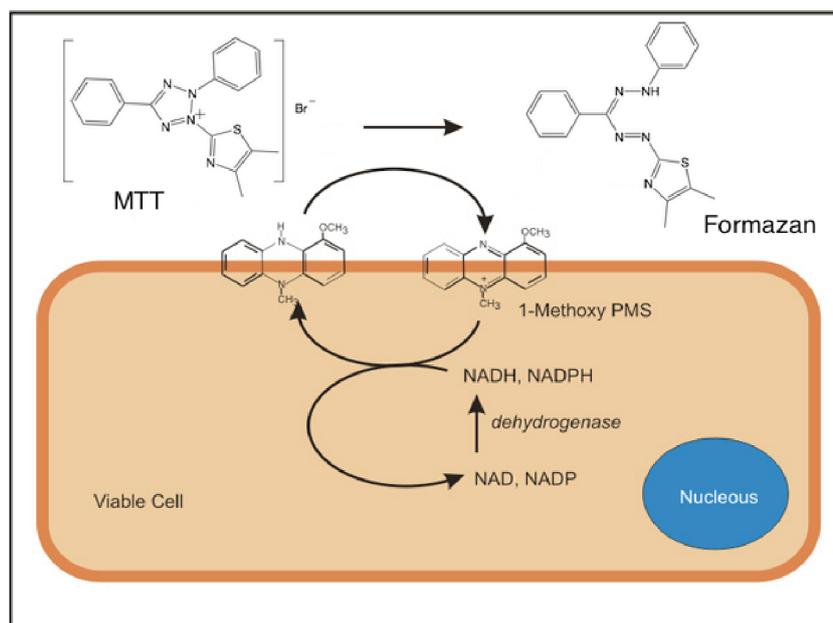


Abbildung 3.11.: *In vitro* Reduktion von MTT zu Formazan.^[135]

Der MTT-Test basiert auf der *in vitro* Reduktion des gelben wasserlöslichen Farbstoffs MTT zu dem blau-violetten Formazan.^[136,137] Als Reduktionsmittel dienen die Koenzyme NADH/NADPH (Abbildung 3.11). Damit hängt die Menge des gebildeten Formazans proportional von der Anzahl der noch lebenden Zellen ab (Abbildung 3.12). Mit Kenntnis

der minimalen und der maximalen Viabilität der Zellkultur (Anzahl der noch lebenden Zellen nach der Behandlung) kann aus der Konzentration an Formazan auf die Anzahl der noch lebenden Zellen in der Analysenprobe geschlossen werden. Da das Formazan sehr intensiv gefärbt ist, wird in der Regel die Konzentration durch UV/VIS-Messungen bestimmt.

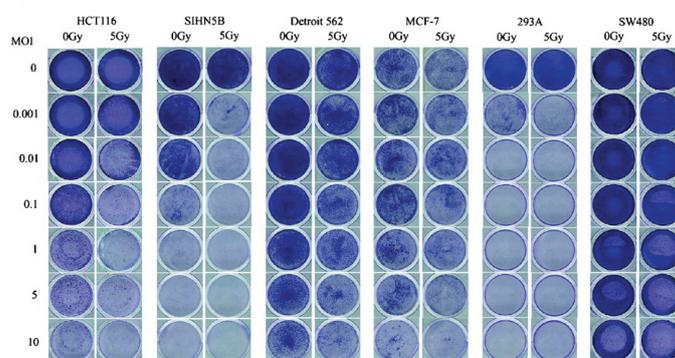


Abbildung 3.12.: Beispiel eines MMT-Tests. Die Intensität der Färbung ist ein Maß für die Anzahl der lebenden Zellen.^[138]

Untersuchungen der Komplexe 11c-f.

Die Verbindungen **11c-f** wurden auf ihre Zytotoxizität an vier verschiedenen Zelllinien geprüft. Die Verwendung von vier unterschiedlichen Zelllinien soll aufzeigen, ob die Verbindungen allgemein zytotoxisch sind oder spezifisch auf eine Zellart wirken. Die verwendeten Zelllinien sind in Tabelle 3.3 zusammengefasst.

Tabelle 3.3.: Die in der Zytotoxizitätsstudie verwendeten Zellkulturen.

Zellkultur	Herkunft
A2780sens	menschliches Ovariakarzinom
HCT116	menschliches Darmkarzinom
Huh-7	menschliches Leberzellenkarzinom
H-4-II-E	hepatozelluläres Karzinom einer Ratte

Die Verbindungen **11c-f** wurden in verschiedenen Konzentrationen einem MTT-Test (Durchführung s. Kapitel IV.1.2) unterzogen. Als Vergleichssubstanz diente dabei die Verbindung [(cym)Ru(en)Cl]Cl (**V1**). Diese Verbindung zeigt neben der starken Toxizität auch eine hohe Selektivität für verschiedene Zellinentypen (Abbildung 3.13).

Dagegen ist bei den untersuchten Komplexen **11c-f** in allen Zelllinien nach 24 h Inkubationszeit nur geringe Mortalitätsraten der Zellen zu beobachten.

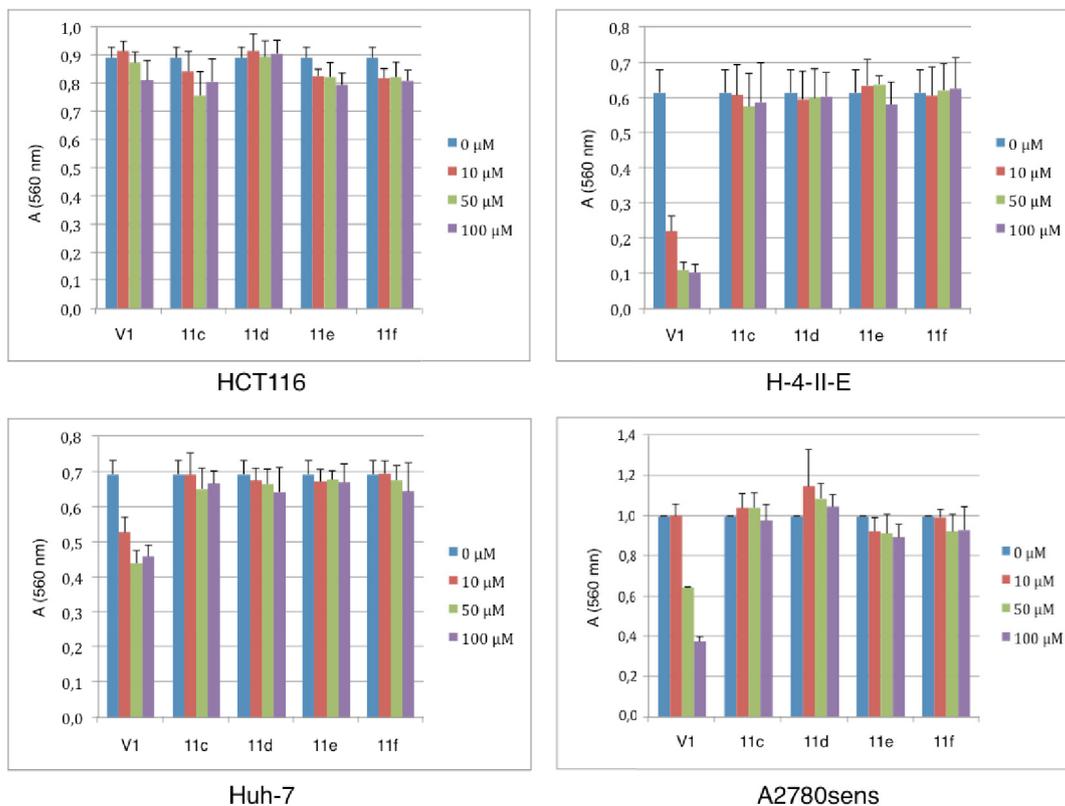


Abbildung 3.13.: Viabilität der untersuchten Komplexe **11c-f** in den Zelllinien HCT116, H-4-II-E, Huh-7 und A2780sens bei unterschiedlichen Konzentrationen. Als Vergleichsubstanz **V1** wird der Komplex $[(\text{cym})\text{Ru}(\text{en})\text{Cl}]\text{Cl}$ verwendet. Die Werte bei $0 \mu\text{M}$ Substanz entsprechen den Viabilitätswerten der Zellkultur ohne zytotoxische Belastung.

Zusätzlich zu den Tests mit einer Inkubationszeit von 24 Stunden wurde auch die Viabilität nach 72 Stunden untersucht. Hier zeigt **11c** eine selektiv hohe Toxizität in der Zellkultur H-4-II-E. Die Zytotoxizität ist annähernd so hoch wie die der Vergleichsverbindung **V1** (Abbildung 3.14). Die Verbindungen **11d-f** zeigen nach 72 Stunden keine Toxizität.

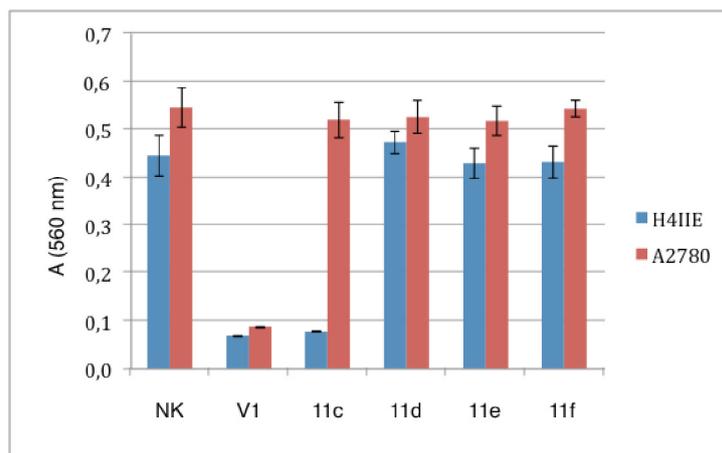


Abbildung 3.14.: Zytotoxizität der untersuchten Komplexe nach 72 h an den Zelllinien H-4-II-E und A2780sens. NK = Negativkontrolle.

Die aktive Spezies entsteht durch den Austausch der Chloridoliganden durch Aquoliganden in den Ru-Komplexen. Ist der Austausch nur langsam kann es zu einer längeren Inkubationszeit kommen. Messungen des Komplexes **11c** zeigen, dass dieser Komplex nicht nur eine längere Inkubationszeit erfordert, sondern auch erst bei höheren Konzentrationen zytotoxisch wirkt (Abbildung 3.15).

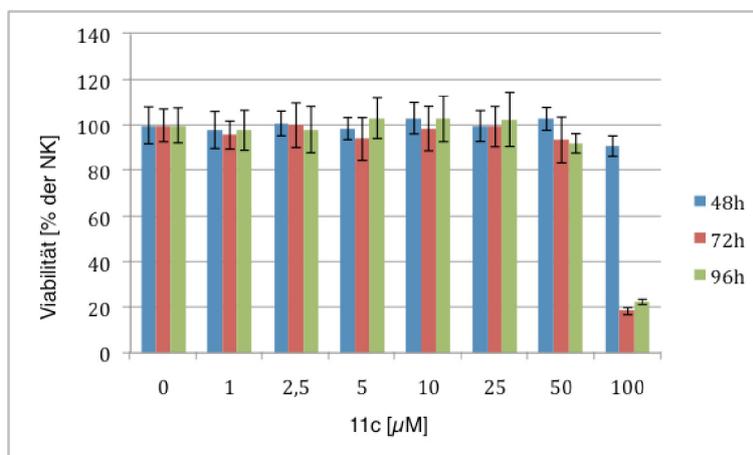


Abbildung 3.15.: Zytotoxizität des Komplexes **11c** nach unterschiedlichen Inkubationszeiten in H-4-II-E-Zelllinie.

Der Komplex **11c** ähnelt in seiner Struktur den von DYSON *et al.* synthetisierten RAPTA-Verbindungen (Abbildung 3.1).^[120] RAPTA-Komplexe zeigen insgesamt eine niedrige Toxizität, haben jedoch eine metastasenhemmende Wirkung.^[121,139] Zusätzlich zeigen sie eine hohe Selektivität für kanzerogenes Gewebe. Die niedrige Zytotoxizität und die

hohe Selektivität des Komplexes **11c** könnten auf eine mit RAPTA-Verbindungen vergleichbare Wirkungsweise *in vivo* hindeuten.

Zum Vergleich der untersuchten Komplexe mit literaturbekannten Substanzen wurden für die Verbindungen **11c-f** IC₅₀-Werte bestimmt. Dabei wird ermittelt, bei welcher Komplexkonzentration nach 24 Stunden 50 % der Zellen abgestorben sind. Die ermittelten Daten sind in Tabelle 3.4 zusammengefasst.

Tabelle 3.4.: IC₅₀-Werte der Komplexe **11c-f** und vergleichbarer Verbindungen.

Verbindung	Bindungsmodus des Liganden	IC ₅₀ / [μM]	Zelllinie
[(cym)Ru(2-BIP ^H)Cl ₂](11c)	κ ¹ P	515	A2780sens.
[(cym)Ru(2-BIP ^H)Cl]OTf (11d)	κ ² N,N	> 1000	A2780sens.
[(cym)Ru(2-BIP ^{NMe})Cl]Cl (11e)	κ ² N,N	877	A2780sens.
[(cym)Ru(4-BIPO ^{iPr})Cl]Cl (11f)	κ ² N,N	> 1000	A2780sens.
[(cym)Ru(en)Cl]Cl (V1) ^[126]	κ ² N,N	10	A2780sens.
[(cym)Ru(pta)Cl ₂] ^[124]	κ ¹ P	507	TS/A ^a

^a metastasierendes Adenokarzinom einer Maus

Die Komplexe **11d-f** weisen sehr hohe IC₅₀-Werte im Vergleich zu dem strukturell ähnlichen **V1**. Die niedrige Aktivität kann mehrere Ursachen haben. Die Größe des Liganden ist möglicherweise hinderlich für die Koordination des Komplexes an die DNA-Zielstrukturen. Des Weiteren zeigte SADLER *et al.*, dass die Substitution der Protonen aller Stickstoffdonoratome des Ethylendiaminliganden durch Methylgruppen in Komplexen des Typs [(Aren)Ru(en)Cl]⁺ zu einer deutlichen Verschlechterung der zytotoxischen Aktivität führt.^[126] Die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen von dem Liganden zu benachbarten DNA-Fragmenten spielt eine große Rolle für die Stabilität des Komplexes mit der DNA, und damit auch für die Zytotoxizität.^[140] Komplexe **11d-f** besitzen keine Protonen am Stickstoffdonorzentrum, und sind daher nicht in der Lage Wasserstoffbrückenbindungen zur DNA auszubilden. Die NH-Gruppen in den Komplexen **11d** und **11f** zeigen aufgrund der Geometrie des Liganden von einer möglichen DNA-Bindungsstelle weg und können somit ebenfalls nicht zu einer Stabilisierung des Komplexes beitragen.

Von den untersuchten Komplexen zeigt der Komplex **11c** die höchste Zytotoxizität. Jedoch werden weitere Studien benötigt, um eine Aussage darüber treffen zu können, ob dieser Komplex ähnliche Eigenschaften wie die RAPTA-Komplexe aufweist.

Teil III.
Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden Imidazolylphosphankomplexe und die Möglichkeit ihres Einsatzes in biomedizinischen Anwendungen betrachtet. Sowohl Komplexe der Imidazol-2-ylphosphane als auch der Imidazol-4(5)-ylphosphane und verschiedener Derivate wurden im Hinblick auf mögliche Verwendung in physiologischen Medien synthetisiert, charakterisiert und soweit möglich, ersten Untersuchungen für das jeweilige Einsatzgebiet unterzogen.

Die verwendeten Imidazolylphosphanliganden zeichnen sich durch ihre gute Löslichkeit in Wasser oder Wasser/Alkohol-Gemischen aus. Die einfache Synthese ermöglicht die Darstellung verschiedener mono- (MIP), bi- (BIP) und tridentaten (TIP) Liganden. Dabei können durch regiospezifische Anbindung des Imidazols an das Phosphoratom zwei Klassen von Liganden synthetisiert werden: Imidazol-2-ylphosphane durch die Verknüpfung am C₂-Kohlenstoff des Imidazols und Imidazol-4(5)-ylphosphane durch die Verknüpfung am C₅-Kohlenstoff des Imidazols, die jedoch nur als entsprechende C₄-Tautomere in der Lage sind polydentat an ein Metall zu koordinieren (Abbildung 4.16).

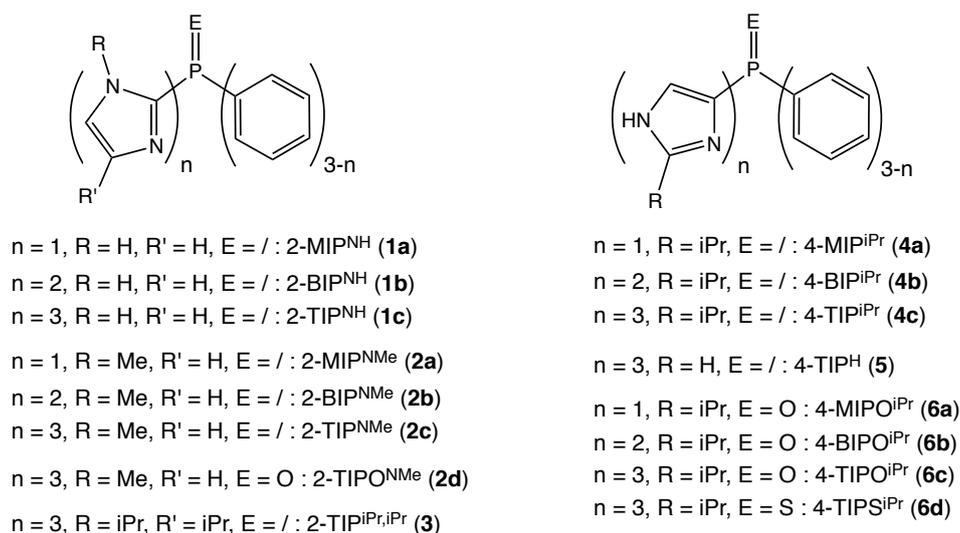


Abbildung 4.16.: In dieser Arbeit verwendete Imidazolylphosphan-Liganden.

Obwohl strukturell ähnlich, zeigten die Regioisomere deutlich unterschiedliche Hydrolysestabilität. Während die Imidazol-4(5)-ylphosphanverbindungen in siedender HCl stabil sind, zeigen die C₂-gebundenen Imidazolylphosphane abhängig vom Substitutionsmuster des Liganden schon in protischen Lösungsmitteln wie z.B. Methanol oder Wasser Zersetzung. Die Bis(imidazol-2-yl)phosphane zeigen nur geringfügige, Mono(imidazol-2-yl)phosphane praktisch keine Zersetzung. Dagegen findet man bei den tripodalen Liganden 2-TIP^{NH} (**1c**) und 2-TIP^{NMe} (**2c**) deutlich höhere Zersetzungsraten. Die Abbaugeschwindigkeit nimmt stark in der Reihenfolge 2-MIP < 2-BIP <<< 2-TIP zu. Jedoch

hängt die Stabilität der C₂-verknüpften Liganden nicht nur von der Anzahl der gebundenen Liganden, sondern auch stark von dem pH-Wert der Lösung ab. Die Geschwindigkeit der Zersetzung nimmt dabei mit abnehmendem pH-Wert zu. Durch kinetische Studien und Untersuchungen mit Brønsted- und Lewis-Säuren konnte ein Mechanismus für den Abbau der Liganden formuliert werden. Dabei zeigt sich, dass eine Koordination der Liganden über Stickstoff deren Stabilität erhöht, während eine Phosphorkoordination zur Beschleunigung der Zersetzung führt. Die Aufklärung des säurekatalysierten Abbaus der 2-TIP-Liganden führte zur Synthese bisher nicht in Literatur beschriebener Imidazol-2-ylphosphanoxide mit Iodosobenzol als aprotisches Oxidationsmittel.

Die analogen Imidazol-4(5)-ylphosphanoxide sind leicht durch Oxidation der entsprechenden Phosphane mit H₂O₂ zugänglich. Festkörperstrukturuntersuchungen der Ligandenreihe 2-MIPO^{*iPr*}, 2-BIPO^{*iPr*} und 2-TIPO^{*iPr*} sind durchgeführt worden. Dabei lassen sich in allen drei Kristallstrukturen extensive Wasserstoffbrückennetzwerke beobachten. In allen Festkörperstrukturen liegt ausschließlich das 4-Tautomer vor.

Komplexe mit Imidazolylphosphanen wurden in dieser Arbeit auf ihre mögliche Verwendung als Modell für biomedizinische Anwendungen untersucht. Tripodale Mangan- (**9a-j**) und Rheniumkomplexe (**8a-e**) mit Tris(imidazolyl)phosphanen lassen sich durch Ligandenaustausch an dem entsprechenden M(CO)₅Br-Ausgangskomplex (M = Mn, Re) synthetisieren.

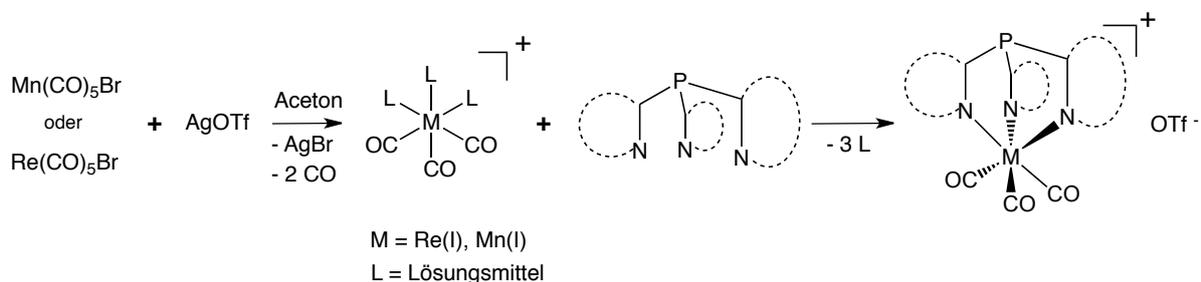


Abbildung 4.17.: Allgemeine Syntheseroute zu den Komplexen **8a-e** und **9a-j**.

Alle Komplexe konnten vollständig durch ³¹P{¹H}-, ¹H-NMR- und IR-Spektroskopie, Elementaranalyse und Massenspektrometrie charakterisiert werden. Festkörperstrukturuntersuchungen mehrerer Komplexe bestätigen die tripodale Struktur der gebildeten Komplexe. Weiterhin wurde der Verteilungskoeffizient LogD_{7,4} bestimmt; er liegt bei allen Komplexen mit Ausnahme von **9c** in dem pharmakologisch interessanten Bereich von 5 bis -5. Um die Komplexstabilität unter physiologischen Bedingungen zu simulieren wurden die Verbindungen **8a-e** und **9a-j** mit einem 10fachen Überschuss Histidinmethyl-ester versetzt und ³¹P{¹H}-NMR-spektroskopisch beobachtet, ob über 24 Stunden ein

Ligandenaustausch stattfindet. Hier zeigen Rheniumkomplexe nahezu keinen Ligandenaustausch, während bei den Manganverbindungen ein Austausch der Liganden gegen HisOMe von bis zu 25 % zu beobachten ist. So konnte gezeigt werden, dass die Rheniumkomplexe **8a-e** günstige Ausgangsvoraussetzungen für die Verwendung als Radiodiagnostika besitzen.

Die Freisetzung von CO aus den Mn-Komplexen **9a-j** konnte experimentell mithilfe des Myoglobin-Assays nachgewiesen werden. Die Verbindungen **9a-j** zeigen dabei ausschließlich photoinduzierte CO-Freisetzung. Dies wird durch theoretische Rechnungen gestützt. Die Menge des freigesetzten CO variiert je nach verwendetem Ligand. Dabei setzen Komplexe mit höherem sterischem Anspruch des Liganden (**9c** und **9e-g**) nur ein CO pro Komplexmolekül frei, während die restlichen Mangankomplexe zwei Äquivalente CO freisetzen. Die Ausbildung einer sterisch anspruchsvollen hydrophoben Tasche beeinflusst jedoch nicht die CO-Freisetzungsgeschwindigkeit. Halbwertszeiten ($\tau_{1/2}$) der Komplexe **9a-j** wurden bestimmt und liegen zwischen 13 und 42 Minuten. IR-Untersuchungen der Freisetzung in Methanol deuten auf die Bildung einer Dicarbonspezies hin, welche im Folgenden weiter zerfällt. Anders als in H₂O werden in Methanol alle Carbonylliganden von den Mangankomplexen abgespalten. Die Ursachen für die unterschiedliche Freisetzung in verschiedenen Lösungsmitteln müssen noch beleuchtet werden. Zusammenfassend kann man sagen, dass die Komplexe **9a-j** als CORMs geeignet sind. Die Freisetzung von CO wird unter physiologischen Bedingungen photochemisch gesteuert. Ein Wechsel der Zentralatome von Mangan(I) zu Molybdän(0) führte zu Bildung von nichtgeladenen tripodalen Tricarbonylkomplexen, die aufgrund ihrer schlechten Löslichkeit in Wasser für den Einsatz als CORMs ungeeignet sind.

Im Rahmen dieser Arbeit konnten außerdem verschiedene Ruthenium-Aren-Komplexe mit Imidazolylphosphanen synthetisiert werden. Mono-, Bis- und Trisimidazolylphosphankomplexe **11a-h** sind in guten Ausbeuten aus $[\{\text{Ru}(p\text{-Cymol})\text{Cl}_2\}_2]$ und dem entsprechenden Ligand erhältlich (Abbildung 4.18). Dabei zeigt sich, dass Imidazolylphosphane als ambidentate Liganden sowohl über das Phosphoratom als auch über das Stickstoffatom an das Rutheniumzentrum koordinieren können. So kann beispielsweise Bisimidazol-2-ylphosphan bei unterschiedlicher Reaktionsführung sowohl *P*- als auch $\kappa^2\text{N,N}$ -Koordination am Metall aufweisen, was auch durch Festkörperstrukturen bestätigt wurde. Trisimidazol-2-ylphosphane binden zunächst ebenfalls über das Phosphoratom an das Ruthenium, werden aber aufgrund des starken Chelateffekts vollständig zu der N,N,N-koordinierten Spezies umgewandelt. Interessanterweise konnten mit einer Ausnahme keine Rutheniumkomplexe mit Imidazol-4(5)-ylphosphanen synthetisiert werden, wahrscheinlich aufgrund des sterischen Anspruchs der Liganden.

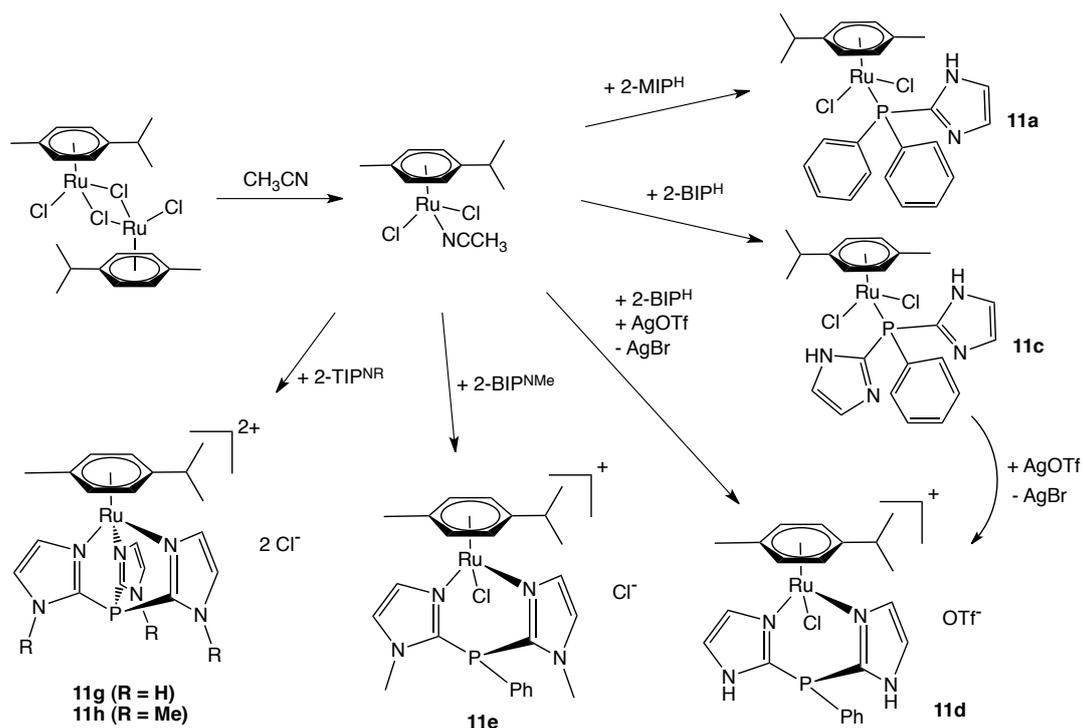


Abbildung 4.18.: Syntheseroute zu den Komplexen **11a-h**.

Die Imidazolylphosphan-Ruthenium-Komplexe sind wegen ihrer strukturellen Ähnlichkeit zu den bereits publizierten zytotoxisch aktiven Ruthenium-Aren-Verbindungen interessant. Daher wurden ausgewählte Komplexe (**11e-f**) auf ihre Zytotoxizität geprüft. Es zeigte sich jedoch, dass die Komplexe sehr hohe IC_{50} -Werte aufweisen und damit nur eine geringe Zytotoxizität. Der Komplex **11c** zeigte dabei die besten Ergebnisse und könnte aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit mit den Komplexen des RAPTA-Typs zytoprotektive Eigenschaften aufweisen. Hier müssen jedoch weitere Untersuchungen erfolgen.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass Imidazolylphosphankomplexe als Modelle für verschiedene medizinische Anwendungen genutzt werden können. Die untersuchten Komplexe als Beispiele für metallbasierte Wirkstoffe für Radiagnostik, CO-Freisetzung und Zytotoxizität zeigen das Potential des Imidazolylphosphan-Ligandensystems. Zusätzlich wird der Unterschied zwischen Imidazol-2-ylphosphanen und Imidazol-4(5)-ylphosphanen bezüglich ihrer Hydrolysestabilität aufgezeigt.

Teil IV.
Experimenteller Teil

1. Materialien und Methoden

1.1. Materialien

Alle Reaktionen mit luft- und/oder feuchtigkeitsempfindlichen Verbindungen wurden unter Verwendung der Schlenk- und Spritzentechnik durchgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel wurden vor Gebrauch frisch destilliert und unter Stickstoffgasatmosphäre aufbewahrt. Chemikalien wurden bei Aldrich, Acros, VWR und Fluka käuflich erworben und, falls nicht weiter erwähnt, ohne weitere Aufreinigung verwendet. Liganden wurden nach Literaturangaben synthetisiert.

^1H -, $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -, sowie zweidimensionale NMR-Spektren wurden entweder auf einem Bruker DRX 200 oder Bruker DRX 500 Spektrometer aufgenommen. Die chemische Verschiebung wird in ppm angegeben und auf das Signal des unvollständig deuterierten Lösungsmittelanteils bezogen. Für NMR-Messungen wurden deuterierte Lösungsmittel verwendet. Die Kopplungskonstanten J in Hertz (Hz) werden in Form ihrer Beträge angegeben. Zur Bezeichnung der Signalmultiplizitäten werden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, sept. = Septett und m = Multiplett.

IR-Spektren wurden mit einem FT-IR Spektrometer des Modells IFS 66 oder IFS 113V Interferometer der Firma Bruker aufgenommen. Die Lage der Absorptionsbanden wird in Wellenzahlen angegeben.

FAB-Massenspektren wurden mit einem MAT 8200 der Firma Finnigen aufgenommen, MALDI-TOF Untersuchungen mit einem Gerät der Art Bruker Ultraflex TOF-MS und ESI-Massenspektren mit dem Finnigan LCQ Deca Massenspektrometer. Das verwendete GC-MS besteht aus einem Thermo Finnigan Trace GC Ultra mit nachgeschaltetem Trace DSQ desselben Herstellers.

CHN-Analysen wurden am Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie mit einem Elementanalysator 240 C von Perkin-Elmer durchgeführt.

UV/Vis-Spektren wurden entweder mit einem Jasco V-670 Spektrometer oder mit einem Analytik Jena Specord S100 Spektrometer aufgenommen.

Kristallographische Daten wurden bei 183 K entweder mit einem Stoe IPDS Diffraktometer oder einem Oxford Diffraction Xcalibur System mit einem Rubindetektor bestimmt.

1.2. Methoden

Bestimmung des $\text{Log}D_{7,4}$ -Wertes

Der *n*-Oktanol/Wasser-Verteilungskoeffizient wird mit der „shake-flask“-Methode bestimmt. Eine PBS-Lösung (100 ml, Phosphatpuffer, $c(\text{PO}_4^{3-}) = 10 \text{ mM}$, $c(\text{NaCl}) = 15 \text{ mM}$, pH wird mit HCl auf 7,4 eingestellt) wird vorbereitet und mit *n*-Oktanol (100 ml) in einem Schüttler (Perkin-Elmer) zusammen geschüttelt, um beide Phasen zu sättigen. Ein Milligramm der zu untersuchenden Substanz wird mit je 1 mL der wässrigen und der organischen Phase versetzt. Die Mischung wird für 10 min in einem Vortexer vermischt. Die resultierende Emulsion wird zentrifugiert (3000 rpm, 5 min), um die Phasen zu trennen. Die Konzentration der Verbindung in wässriger und organischer Phase wird mittels UV/VIS-Spektroskopie bei 360 nm bestimmt. $\text{Log}D_{\text{pH}}$ ist definiert als das Verhältnis der logarithmierten Konzentrationen in der organischen und der wässrigen Phase ($\log D = \log \left(\frac{[c_{\text{org}}]}{[c_{\text{aq}}]} \right)$). Alle Versuche werden dreimal wiederholt.

Myoglobin-Assay

Alle UV/VIS-Messungen werden bei Raumtemperatur in einer Quartz-Küvette ($d = 1 \text{ cm}$) aufgenommen. Myoglobin aus Pferdemuskelzellen (Fluka) wird in 0,1 molaren Phosphatpuffer-Lösung mit dem $\text{pH} = 7,3$ gelöst. Stickstoff wird durch die Lösung geleitet, um Sauerstoff zu entfernen. Danach wird das Myoglobin mit einem Überschuss Natriumdithionit im selben Lösungsmittel reduziert. Danach wird die reduzierte Myoglobinlösung in die Küvette gefüllt. Dabei sollte die Konzentration bei ca. $75 \mu\text{mol/L}^{-1}$ liegen, um eine Absorption von $A(557) < 1$ zu erreichen. Die zu untersuchende Substanz wird in DMSO gelöst und in die Küvette gegeben, um eine Endkonzentration des Komplexes in der Küvette von ca. $20 \mu\text{mol/L}^{-1}$ zu erreichen. Die Küvette wird mit einer UV-Lampe bei 365 nm im Abstand von 6 cm bestrahlt und UV/VIS-Spektren in regelmäßigen Abständen aufgenommen. Alle Versuche werden dreimal wiederholt.

MTT-Assay

$1,5 \cdot 10^4$ ($3,5 \cdot 10^4$ bei A2780sens) Zellen je Well werden in je $100 \mu\text{L}$ DMEM (RPMI bei A2780sens) ausplattiert und für 24 h inkubiert. Je $1 \mu\text{L}$ der in DMSO gelösten Substanzen wird hinzugegeben, und die Zellen werden für weitere 24 h inkubiert. $20 \mu\text{L}$ MTT-Lösung (5 mg/ml MTT in ddH₂O) werden zugegeben und die Zellen für eine bestimmte Zeit inkubiert: Hct-116: 30 min, H-4-II-E: 45 min, Huh-7: 30 min, A2780sens: 30 min. (Bei der A2780sens-Zellkulturen wird die Platte bei 1000 rpm in der Hettich-Tischfuge für 5 min zentrifugiert, um Zellverluste durch die geringe Adhärenz der Zelllinie zu minimieren.) Das Medium wird abgenommen, je $100 \mu\text{L}$ DMSO zugegeben, die Platte für 10 min geschüttelt und die Absorption bei 560 nm wird gemessen. Alle Versuche werden dreimal wiederholt.

Konkurrenzreaktion mit HisOMe

0,1 mmol der zu untersuchenden Substanz wird mit 1 mmol Histidinmethylester-dihydrochlorid in 1 mL [D₆]DMSO gelöst. Die Lösung wird in NMR-Röhrchen gefüllt und mittels ³¹P{¹H}- und ¹H-NMR-Spektroskopie alle 120 Minuten vermessen. Das Verhältnis der Signalintegrals des Komplexes zu der Summe aller Signale ergibt den prozentualen Anteil des noch intakten Komplexes.

2. Synthesevorschriften

2.1. Ligandensynthese

2-TIPO^{NMe} (2d)

0,20 g (0,72 mmol) 2-TIP^{NMe} und 0,21 mg (0,95 mmol) PhIO werden 2 Stunden in CH₂Cl₂ gerührt. Danach wird das überschüssige PhIO abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Feststoff wird in Et₂O resuspendiert und über Nacht gerührt. Das weiße Produkt wird abfiltriert, nochmals mit Et₂O gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Molmasse: 290,26 g/mol.

Ausbeute: 0,19 g (90 %).

¹H-NMR (200 MHz, [D₂]Dichlormethan): δ = 3,87 (s, 9H), 7,15 (d, ³J_{HH} = 1,49 Hz, 3H), 7,17 (d, ³J_{HH} = 1,49 Hz, 3H).

³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, [D₂]Dichlormethan): δ = + 2 (s).

CHN-Analyse: C₁₂H₁₅ON₆P · 1/2 H₂O (299,27 g/mol): berechnet: C 48,2, H 5,4, N 28,1; gefunden: C 48,1, H 5,2, N 27,6.

2.2. Synthese der Rhenium-Komplexe

[(4-MIP^{iPr})₂Re(CO)₃Br] (7)

Im Schlenk-Rohr werden 0,10 g [(H₂O)₃Re(CO)₃]Br (0,25 mmol) und 0,15 g 4-MIP^{iPr} (0,50 mmol) in 20 mL abs. Methanol gelöst. Danach wird die Reaktionslösung für 3 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach dem die Reaktionslösung abgekühlt ist, wird diese auf 5 mL aufkonzentriert. Nach 48 h bei Raumtemperatur kristallisiert das Produkt in

farblosen Kristallen aus. Das Produkt wird abfiltriert, mit Methanol gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Molmasse: 938,81 g/mol.

Ausbeute: 53 mg (23%).

¹H-NMR (200 MHz, [D]Chloroform): $\delta = 1,32$ (d, $^3J_{HH} = 7,0$ Hz, 12H), 2,99 (sept., $^3J_{HH} = 7,0$ Hz, 2H), 6,55 (d, $^3J_{PH} = 1,0$ Hz, 2H), 7,27 (m, 20H), 11,06 (s, 2H).

³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, [D]Chloroform): $\delta = -16$ (s).

MALDI-MS (CHCl₃): m/z (%) = 911,2 (76) [M-CO+H]⁺, 882,2 (51) [M-2CO+H]⁺, 859,3 (60) [M-Br]⁺, 831,3 (100) [M-CO-Br]⁺.

FAB⁺-MS (NBA-Matrix): m/z (%) = 859,4 (73) [M-Br]⁺, 831,4 (36) [M-CO-Br]⁺, 802,3 (3) [M-2CO-Br]⁺, 565,1 (22) [M-(4-MIP^{iPr})-Br]⁺, 509,2 (19) [M-(4-MIP^{iPr})-CO-Br]⁺.

CHN-Analyse: C₃₉H₃₈BrN₄P₂O₃Re (938,81 g/mol): berechnet: C 49,9, H 4,08, N 5,97; gefunden: C 49,6, H 3,9, N 5,9.

IR (KBr): 2031s, 1948vs, 1920vs.

[(2-TIP^{NH})Re(CO)₃]Br (8a)

60 mg 2-TIP^{NH} (0,25 mmol) und 0,10 g [(H₂O)₃Re(CO)₃]Br (0,25 mmol) werden inert im Schlenk-Rohr in 20 mL abs. Methanol gelöst. Die Reaktionslösung wird 5 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung auf ca. 3 mL aufkonzentriert und 20 mL Wasser werden hinzugegeben. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in Methanol wieder gelöst. Durch Zugabe von *n*-Hexan fällt das Produkt als weißer Feststoff aus. Dieser wird abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet.

Molmasse: 582,33 g/mol.

Ausbeute: 0,10 g (65%).

¹H-NMR (200 MHz, [D₄]Methanol): $\delta = 7,22$ (dd, $^3J_{HH} = 1,0$ Hz, $^4J_{PH} = 2,7$ Hz, 3H), 7,58 (d, $^3J_{HH} = 1,0$ Hz, 3H).

³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, [D₄]Methanol): $\delta = -99$ (s).

FAB⁺-MS (NBA-Matrix): m/z (%) = 503 (77) [M]⁺, 475 (10) [M-CO]⁺.

CHN-Analyse: C₁₂H₉BrN₆PO₃Re · 1/2 *n*-Hexan (626,42 g/mol): berechnet: C 28,8, H 2,6, N 13,4; gefunden: C 29,5, H 2,7, N 13,1.

IR (KBr): 2025 s, 1898 vs.

[(2-TIP^{NMe})Re(CO)₃]Br (8b)

70 mg 2-TIP^{NMe} (0,25 mmol) und 0,10 g [(H₂O)₃Re(CO)₃]Br (0,25 mmol) werden inert im Schlenk-Rohr in 15 mL abs. Methanol gelöst. Die Reaktionslösung wird 3,5 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen, wird das Volumen der Reaktionslösung auf 5 mL eingengt und Diethylether (ca. 25 mL) dazugegeben und die entstandene Suspension über Nacht bei 0° C gelagert. Der entstandene weiße Niederschlag wird abfiltriert, mit Aceton gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Molmasse: 624,41 g/mol

Ausbeute: 0,13 g (84%).

¹H-NMR (200 MHz, [D₄]Methanol): δ = 4,08 (s, 9H), 7,46 (dd, ³J_{HH} = 1,0 Hz, ⁴J_{PH} = 4,0 Hz, 3H), 7,67 (d, ³J_{HH} = 1,0 Hz, 3H).

³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, [D₄]Methanol): δ = - 114 (s).

ESI-MS (CH₃OH): m/z (%) = 545 (62) [M]⁺, 517 (16) [M-CO]⁺, 489 (15) [M-2CO]⁺, 479 (100) [M-Oxid-3CO]⁺, 461 (96) [M-3CO]⁺.

CHN-Analyse: C₁₅H₁₅BrN₆PO₃Re·H₂O (642,42 g/mol): berechnet: C 28,0, H 2,7, N 13,1; gefunden: C 27,8, H 2,4, N 12,9.

IR (KBr): 2007 s, 1886 vs.

[(4-TIP^{iPr})Re(CO)₃]Br (8c)

0,02 g 4-TIP^{iPr} (0,06 mmol) und 0,03 g [(H₂O)₃Re(CO)₃]Br (0,06 mmol) werden inert im Schlenk-Rohr in 20 mL abs. Methanol gelöst und 2 h zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der weiße Feststoff wird mit Aceton (2x10 mL) gewaschen, und danach im Hochvakuum getrocknet.

Molmasse: 708,57 g/mol.

Ausbeute: 21 mg (50%).

¹H-NMR (200 MHz, [D₄]Methanol): δ = 1,39 (d, ³J_{HH} = 7,0 Hz, 18H), 3,87 (sept., ³J_{HH} = 7,0 Hz, 3H), 7,58 (d, ³J_{PH} = 1,8 Hz, 3H).

³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, [D₄]Methanol): δ = - 101 (s).

ESI-MS (CH₃OH/H₂O): m/z (%) = 629,4 (100) [M]⁺, 645,4 (35) [M+O]⁺, 601,4 (34) [M-CO]⁺, 410,3 (56) [M-2(Im^{iPr})]⁺.

CHN-Analyse: C₂₁H₂₇BrN₆PO₃Re · 1/2 H₂O (717,57 g/mol): berechnet: C 35,2, H

3,9, N 11,7; gefunden: C 34,9, H 3,5, N 11,5.

IR (KBr): 2021 s, 1902 vs.

[(4-TIPO^{iPr})Re(CO)₃]Br (8d)

[(H₂O)₃Re(CO)₃]Br (50 mg, 0,12 mmol) und 4-TIPO^{iPr} (50 mg, 0,12 mmol) werden in 30 mL abs. Methanol gelöst und 3 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wird auf 5 mL eingengt und mit ca. 30 mL Diethylether versetzt. Die entstandene Suspension wird über Nacht auf 0° C gekühlt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und das weiße Produkt im Hochvakuum getrocknet.

Molmasse: 724,57 g/mol.

Ausbeute: 43 mg (50%).

¹H-NMR (200 MHz, [D₄]Methanol): δ = 1,42 (d, ³J_{HH} = 7,0 Hz, 18H), 3,90 (sept., ³J_{HH} = 7,0 Hz, 3H), 7,62 (d, ³J_{PH} = 2,0 Hz, 3H).

³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, [D₄]Methanol): δ = + 3 (s).

ESI-MS (CH₃OH/H₂O): m/z (%) = 645,6 (100) [M]⁺, 617,4 (34) [M-CO]⁺.

CHN-Analyse: C₂₂SH₂₇O₇N₆PF₃Re (793,73 g/mol): berechnet: C 33,3, H 3,4, N 10,6; gefunden: C: 33,5 H 3,3, N 10,4.

IR (KBr): 2026 s, 1914 vs.

[(4-TIPS^{iPr})Re(CO)₃]Br (8e)

50 mg (0,12 mmol) [(H₂O)₃Re(CO)₃]Br and 50 mg (0,12 mmol) 4-TIPS^{iPr} werden in 30 mL abs. Methanol gelöst und 2 h zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wird auf 5 mL eingengt und mit ca. 30 mL Diethylether versetzt. Das weiße Produkt wird abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt enthält kleine Mengen von **4a**.

Molmasse: 740,63 g/mol.

Ausbeute: 41 mg (39%).

¹H-NMR (200 MHz, [D₄]Methanol): δ = 1,54 (d, ³J_{HH} = 7,0 Hz, 3H), 3,90 (sept., ³J_{HH} = 7,0 Hz, 3H), 7,89 (s, 3H), 13,51 (s, 3H).

³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, [D₄]Methanol): δ = - 4 (s).

ESI-MS (CH₃OH/HCOOH): m/z (%) = 661,4 (100) [M]⁺, 645,4 (20) [M-S+O]⁺, 603,4

(28) $[M-2CO]^+$.

IR (KBr): 2029 s, 1908 vs.

2.3. Synthese der Mangan-Komplexe

$[(2-TIP^{NH})Mn(CO)_3]Br$ (9a)

0,10 g (0,36 mmol) $Mn(CO)_5Br$ werden zusammen mit 90 mg (0,36 mmol) $AgOTf$ in 20 mL abs. Aceton gelöst und 1,5 h zum Rückfluss erhitzt. Das ausgefallene $AgBr$ wird abfiltriert und die klare gelbe Lösung wird zu 80 mg (0,36 mmol) 2-TIP^{NH} dazugegeben. Die Reaktionslösung wird für weitere 2,5 h zum Rückfluss erhitzt, auf 5 mL eingengt und mit Diethylether versetzt. Der gelbe Niederschlag wird abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Molmasse: 520,22 g/mol.

Ausbeute: 83 mg (42 %).

¹H-NMR (200 MHz, [D₄]Methanol): $\delta = 7,32$ (s, br, 3H), 7,68 (s, br, 3H).

³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, [D₄]Methanol): $\delta = -102$ (s).

ESI-MS (CH₃OH/H₂O): m/z (%) = 371,1 (29) $[M]^+$, 315,1 (7) $[M-2CO]^+$, 287,1 (100) $[M-3CO]^+$.

CHN-Analyse: C₁₃H₉F₃N₆O₆PSMn·H₂O·CH₃OH (567,0 g/mol): berechnet: C 29,5, H 2,7, N 14,7; gefunden: C 29,6, H 2,3, N 14,6.

IR (KBr): 2041 s, 1915 vs.

$[(2-TIP^{NMe})Mn(CO)_3]Br$ (9b)

0,10 g (0,36 mmol) $Mn(CO)_5Br$ werden zusammen mit 90 g (0,36 mmol) $AgOTf$ in 20 mL abs. Aceton gelöst und 1,5 h zum Rückfluss erhitzt. Das ausgefallene $AgBr$ wird abfiltriert und die klare gelbe Lösung wird zu 0,10 g (0,36 mmol) 2-TIP^{NMe} dazugegeben. Die Reaktionslösung wird für weitere 2,5 h zum Rückfluss erhitzt, auf 5 mL eingengt und mit Diethylether versetzt. Der gelbe Niederschlag wird abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Molmasse: 562,31 g/mol.

Ausbeute: 0,14 g (61 %).

¹H-NMR (200 MHz, [D₄]Methanol): δ = 4,01 (s, 9H), 7,38 (d, ⁴J_{PH} = 4,0 Hz, 3H), 7,66 (s, 3H).

³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, [D₄]Methanol): δ = - 116 (s).

ESI-MS (CH₃OH): m/z (%) = 401,2 (7) [M-CO+O]⁺, 345,7 (11) [M-3CO+O]⁺, 329,2 (100) [M-3CO]⁺.

CHN-Analyse: C₁₆H₁₅F₃N₆PO₆SMn·H₂O (580,3 g/mol): berechnet: C 33,1, H 3,0, N 14,5; gefunden: C 33,6, H 2,7, N 14,7.

IR (KBr): 2033 s, 1919 vs.

[(2-TIP^{iPr,iPr})Mn(CO)₃]Br (9c)

60 mg (0,21 mmol) Mn(CO)₅Br und 50 mg (0,21 mmol) AgOTf werden inert 1 h in 20 mL Aceton zum Rückfluss erhitzt. Der entstehende AgBr-Niederschlag wird abfiltriert und die klare gelbe Lösung wird zu 0,10 g (0,21 mmol) 2-TIP^{iPr,iPr} dazugegeben. Die Reaktionslösung wird über Nacht gerührt, nochmals filtriert und mit n-Hexan versetzt. Das ausfallende Produkt wird abfiltriert, mit n-Hexan gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Molmasse: 772,71 g/mol.

Ausbeute: 0,10 g (60 %).

¹H-NMR (200 MHz, [D₆]Aceton): δ = 1,38 (d, ³J_{HH} = 6,9 Hz, 18H), 1,58 (d, ³J_{HH} = 6,3 Hz, 18H), 3,65 (sept., ³J_{HH} = 6,9 Hz, 3H), 5,36 (sept., ³J_{HH} = 6,3 Hz, 3H), 7,74 (d, ⁴J_{PH} = 4,1 Hz).

³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, [D₆]Aceton): δ = - 116 (s).

ESI-MS (CH₃OH): m/z (%) = 539,5 (100) [M-3CO]⁺, 387,5 (29) [M-3CO-(Im^{iPr,iPr})⁺.

CHN-Analyse: C₃₁H₄₅N₆PO₆SF₃Mn·2 (CH₃)₂CO (888,87 g/mol): berechnet: C 48,6, H 6,6, N 9,7; gefunden: C 49,0, H 6,6, N 9,7.

IR (KBr): 2029 s, 1923 vs.

[(4-TIP^H)Mn(CO)₃]Br (9d)

70 mg (0,12 mmol) Mn(CO)₅Br und 60 mg (0,12 mmol) AgOTf werden inert 1 h in 20 mL Aceton zum Rückfluss erhitzt. Der entstehende AgBr-Niederschlag wird und die klare gelbe Lösung wird zu 0,10 g (0,12 mmol) 4-TIPN^H · 3 AcOH dazugegeben. Die Reaktionslösung wird über Nacht gerührt, auf 5 mL eingengt und mit Et₂O versetzt.

Das ausfallende Produkt wird abfiltriert, mit Et₂O gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Molmasse: 520, 22 g/mol.

Ausbeute: 50 mg (42 %).

¹H-NMR (200 MHz, [D₄]Methanol): δ = 7,63 (s, 3H), 8,53 (s, 3H).

³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, [D₄]Methanol): δ = - 106 (s).

ESI-MS (CH₃OH): m/z (%) = 371,2 (24) [M]⁺, 287,3 (100) [M-3CO]⁺.

CHN-Analyse: C₁₃H₉N₆PO₆SF₃Mn (520,2 g/mol): berechnet: C 30,0, H 1,7, N 16,2; gefunden: C 29,7, H 1,9, N 16,7.

IR (KBr): 2033 s, 1911 vs.

[(4-TIP^{iPr})Mn(CO)₃]Br (9e)

0,10 g (0,36 mmol) Mn(CO)₅Br werden zusammen mit 0,10 g (0,36 mmol) AgOTf in 20 mL abs. Aceton gelöst und 1,5 h zum Rückfluss erhitzt. Das ausgefallene AgBr wird abfiltriert und die klare gelbe Lösung wird zu 0,13 g (0,36 mmol) 4-TIP^{iPr} gegeben. Die Reaktionslösung wird für weitere 4 h zum Rückfluss erhitzt, und nach Abkühlen mit Diethylether versetzt. Der gelbe Niederschlag wird abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Molmasse: 646,47 g/mol.

Ausbeute: 0,20 g (84 %).

¹H-NMR (200 MHz, [D₄]Methanol): δ = 1,44 (d, ³J_{HH} = 7,0 Hz, 18H), 3,91 (sept., ³J_{HH} = 7,0 Hz, 3H), 7,55 (d, ³J_{PH} = 2,0 Hz, 3H).

³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, [D₄]Methanol): δ = - 104 (s).

ESI-MS (CH₃OH): m/z (%) = 497,2 (5) [M]⁺, 441,3 (4) [M-2CO]⁺, 413,3 (100) [M-3CO]⁺.

CHN-Analyse: C₂₂H₂₇F₃N₆PO₆SMn (646,5 g/mol): berechnet: C 40,9, H 4,2, N 13,0; gefunden: C 40,9, H 4,4, N 12,8.

IR (KBr): 2027 s, 1933 vs.

[(4-TIPO)^{iPr}Mn(CO)₃]Br (9f)

0,10 g (0,36 mmol) Mn(CO)₅Br werden zusammen mit 0,10 g (0,36 mmol) AgOTf in 20 mL abs. Aceton gelöst und 1,5 h zum Rückfluss erhitzt. Das ausgefallene AgBr wird abfiltriert und die klare gelbe Lösung wird zu 0,14 g (0,36 mmol) 4-TIPO^{iPr} gegeben. Die Reaktionslösung wird für weitere 2 h zum Rückfluss erhitzt, und nach Abkühlen mit Diethylether versetzt. Der gelbe Niederschlag wird abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Molmasse: 662,47 g/mol.

Ausbeute: 0,16 g (67 %).

¹H-NMR (200 MHz, [D₄]Methanol): δ = 1,45 (d, ³J_{HH} = 7,0 Hz, 18H), 3,87 (sept., ³J_{HH} = 7,0 Hz, 3H), 7,81 (s, 3H).

³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, [D₄]Methanol): δ = + 1 (s).

ESI-MS (CH₃OH/H₂O): m/z (%) = 513,2 (22) [M]⁺, 457,1 (16) [M-2CO]⁺, 429,3 (100) [M-3CO]⁺

CHN-Analyse: C₂₂H₂₇F₃N₆PO₇SMn·H₂O (682,6 g/mol): berechnet: C 38,8, H 4,3, N 12,4; gefunden: C 38,8, H 4,8, N 12,1.

IR (KBr): 2031 s, 1935 vs.

[(4-TIPS)^{iPr}Mn(CO)₃]Br (9g)

0,10 g (0,36 mmol) Mn(CO)₅Br werden zusammen mit 0,10 g (0,36 mmol) AgOTf in 20 mL abs. Aceton gelöst und 1,5 h zum Rückfluss erhitzt. Das ausgefallene AgBr wird abfiltriert und die klare gelbe Lösung wird zu 0,14 g (0,36 mmol) 4-TIPS^{iPr} gegeben. Die Reaktionslösung wird für weitere 2 h zum Rückfluss erhitzt, und nach Abkühlen mit Diethylether versetzt. Der gelbe Niederschlag wird abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Molmasse: 678,53 g/mol.

Ausbeute: 0,15 g (63 %).

¹H-NMR (200 MHz, [D₆]Aceton): δ = 1,43 (d, ³J_{HH} = 7,0 Hz, 18H), 3,94 (sept., ³J_{HH} = 7,0 Hz, 3H), 7,90 (s, 3H).

³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, [D₆]Aceton): δ = - 7 (s).

ESI-MS (CH₃OH/H₂O): m/z (%) = 529,2 (17) [M]⁺, 473,0 (13) [M-2CO]⁺, 445,2 (100)

[M-3CO]⁺.

CHN-Analyse: C₂₂H₂₇F₃N₆PO₆S₂Mn·CH₃OH (710,6 g/mol): berechnet: C 38,9, H 4,4, N 11,8; gefunden: C 39,3, H 4,3, N 11,8.

IR (KBr): 2032 s, 1929 vs.

[(2-TPP)Mn(CO)₃]Br (9h)

0,10 g (0,38 mmol) Mn(CO)₅Br werden zusammen mit 0,10 g (0,38 mmol) AgOTf in 20 ml abs. Aceton gelöst und 1,5 h zum Rückfluss erhitzt. Das ausgefallene AgBr wird abfiltriert und die klare gelbe Lösung wird zu 0,10 g (0,38 mmol) 2-TPP gegeben. Die Reaktionslösung wird 4 h gerührt und anschließend mit *n*-Pentan versetzt. Das ausfallende Produkt wird abfiltriert, mit *n*-Pentan gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Molmasse: 553,29 g/mol.

Ausbeute: 0,14 g (67 %).

¹H-NMR (200 MHz, [D₄]Methanol): δ = 7,70 (m, 3H), 8,19 (m, 3H), 8,47 (m, 3H), 9,59 (m, 3H).

³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, [D₄]Methanol): δ = - 10 (s).

ESI-MS (CH₃OH): m/z (%) = 419,4 (6) [M+O]⁺, 320,3 (100) [M-3CO]⁺.

CHN-Analyse: C₁₉H₁₂N₃PO₆F₃SMn (553,3 g/mol): berechnet: C 41,3, H 2,2, N 7,6; gefunden: C 41,6, H 2,5, N 7,1.

IR (KBr): 2033s, 1944vs, 1928vs.

[(2-TIC^{NMe})Mn(CO)₃]Br (9j)

0,10 g (0,37 mmol) Mn(CO)₅Br und 0,10 g (0,37 mmol) AgOTf werden inert 1 h in 20 mL Aceton zum Rückfluss erhitzt. Der entstehende AgBr-Niederschlag wird abfiltriert und die klare gelbe Lösung wird zu 0,10 g (0,37 mmol) 2-TIC^{NMe} gegeben. Die Reaktionslösung wird über Nacht gerührt, nochmal filtriert und anschließend mit *n*-Pentan versetzt. Nach 30 Minuten kristallisiert das gewünschte Produkt aus der Reaktionslösung. Das hellgelbe Produkt wird mit *n*-Pentan gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Molmasse: 560,35 g/mol.

Ausbeute: 0,17 g (81 %).

¹H-NMR (200 MHz, [D₄]Methanol): δ = 4,12 (s), 7,17 (d, ³J_{HH} = 1,4 Hz), 7,42 (d,

$^3J_{HH} = 1,4$ Hz).

ESI-MS (CH₃OH): m/z (%) = 411,1 (36) [M]⁺, 354,9 (12) [M-2CO]⁺, 327,3 (100) [M-3CO]⁺.

CHN-Analyse: C₁₇H₁₆N₆O₇F₃SMn (560,3 g/mol): berechnet: C 36,4, H 2,9, N 15,0; gefunden: C 36,8, H 2,6, N 14,9.

IR (KBr): 2044s, 1936vs, 1907vs.

2.4. Synthese der Molybdän-Komplexe

[(2-TIP^{NMe})Mo(CO)₃] (10a)

0,20 g (0,76 mmol) Mo(CO)₆ und 0,21 g (0,76 mmol) 2-TIP^{NMe} werden inert 2,5 h in 300 mL CH₃CN zum Rückfluss erhitzt. Das dabei ausfallende Produkt wird abfiltriert, mit CH₃CN gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Molmasse: 454,24 g/mol.

Ausbeute: 0,28 g (85 %).

¹H-NMR (200 MHz, [D₆]DMSO): δ = 3,92 (s, 9H), 7,32 (d, $^3J_{HH} = 1,3$ Hz, 3H), 7,35 (dd, $^3J_{HH} = 1,3$ Hz, $^4J_{PH} = 4,1$ Hz, 3H).

³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, [D₆]DMSO): δ = - 111 (s).

CHN-Analyse: C₁₂H₁₅N₆PO₃Mo·1/2 H₂O (427,21 g/mol): berechnet: C 38,9, H 3,5, N 18,1; gefunden: C 39,3, H 3,8, N 18,0.

IR (KBr): 1887s, 1746vs.

[(4-TIP^{iPr})Mo(CO)₃] (10b)

0,20 g (0,76 mmol) Mo(CO)₆ und 0,27 g (0,76 mmol) 4-TIP^{iPr} werden inert 6 h in 300 mL CH₃CN zum Rückfluss erhitzt. Die dabei entstehende klare gelbe Lösung wird auf 50 mL eingengt und filtriert. Bei -18 °C kristallisiert über Nacht das gewünschte Produkt. Das Lösungsmittel wird schnell dekantiert, die Kristalle mit Et₂O gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Molmasse: 538,40 g/mol.

Ausbeute: 0,11 g (24 %).

¹H-NMR (200 MHz, [D₄]Methanol): $\delta = 1,36$ (d, $^3J_{HH} = 7,1$ Hz, 18H), 4,48 (sept., $^3J_{HH} = 7,1$ Hz, 3H), 7,28 (d, $^3J_{PH} = 1,84$ Hz, 3H).

³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, [D₄]Methanol): $\delta = -97$ (s).

ESI-MS (HCOOH/CH₃OH): m/z (%) = 483,5 (6) [M-2CO].

CHN-Analyse: C₂₁H₂₇N₆PO₃Mo·H₂O (576,42 g/mol): berechnet: C 43,9, H 5,4, N 14,6; gefunden: C 43,8, H 5,8, N 14,9.

IR (KBr): 1890s, 1756vs, 1711vs.

2.5. Synthese der Ruthenium-Komplexe

[(2-MIP^{NH})Ru(cym)Cl₂] (11a)

80 mg (0,33 mmol) 2-MIP^H und 0,10 g (0,16 mmol) [Ru(cym)Cl₂]₂ werden inert in 15 mL CH₂Cl₂ gelöst und 24 h gerührt. Die dunkelrote Lösung wird eingeeengt und mit Et₂O versetzt. Der entstehende Niederschlag wird in THF gelöst, filtriert und mit *n*-Hexan erneut gefällt. Das Produkt wird abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet.

Molmasse: 558,45 g/mol.

Ausbeute: 51 mg (28 %)

¹H-NMR (200 MHz, [D₄]Methanol): $\delta = 0,97$ (d, $^3J_{HH} = 7,01$ Hz, 6H), 1,83 (s, 3H), 2,42 (sept., $^3J_{HH} = 7,01$ Hz, 1H), 5,42 (m, 4H), 7,10 (d, $^3J_{PH} = 1,23$ Hz, 2H), 7,72 (m, 10H).

³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, [D₄]Methanol): $\delta = +22$ (s).

EI-MS: m/z (%) = 558 (40) [M]⁺, 523 (28) [M-Cl]⁺, 486 (100) [M-2Cl]⁺, 389 (27) [M-cym]⁺, 352 (45) [M-cym-Cl]⁺.

CHN-Analyse: C₂₅H₂₇N₂PRuCl₂ (558,45 g/mol): berechnet: C 53,8, H 4,9, N 5,0; gefunden: C 53,4, H 5,0, N 4,8.

[(2-BIP^{NH-κP})Ru(cym)Cl₂] (11c)

50 mg (0,21 mmol) 2-BIP^{NH} und 60 mg (0,10 mmol) [Ru(cym)Cl₂]₂ werden inert in 25 mL CH₃CN gelöst und 24 h gerührt. Die dunkelrote Lösung wird eingeeengt und dabei fällt ein dunkelroter Niederschlag aus. Das Produkt wird abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Molmasse: 548, 42 g/mol.

Ausbeute: 28 mg (24 %).

¹H-NMR (200 MHz, [D]Chloroform): $\delta = 0,97$ (d, $^3J_{HH} = 6,98$ Hz, 6H), 1,76 (s, 3H), 2,47 (sept., $^3J_{HH} = 6,98$ Hz, 1H), 5,83 (m, 4H), 7,26 (d, $^3J_{PH} = 1,21$ Hz, 4H), 7,39 (m, 5H).

³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, [D]Chloroform): $\delta = -1$ (s).

ESI-MS (CH₃OH): m/z (%) = 513,4 (43) [M-Cl]⁺, 477,4 (100) [M-2Cl]⁺.

CHN-Analyse: C₂₂H₂₅N₄PRuCl₂·H₂O (566,43 g/mol): berechnet: C 46,7, H 4,8, N 9,9; gefunden: C 47,1, H 5,2, N 9,7.

[(2-BIP^{NH}-κ²N,N)Ru(cym)Cl]OTf (11d)

0,10 g (0,16 mmol) [Ru(cym)Cl₂]₂ und 90 mg (0,33 mmol) AgOTf werden inert in 15 mL CH₃CN gelöst und 1h zum Rückfluß erhitzt. Die rote Lösung wird filtriert und zu einer Suspension aus 80 mg (0,33 mmol) 2-BIP^{NH} in 10 mL CH₃CN hinzugegeben. Die Lösung wird 1h auf 60 °C erhitzt und danach bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die gelbe Lösung wird auf ca. 3 mL eingengt und mit kleinen Portionen Et₂O versetzt. Das sich bildende rote Öl wird abgetrennt und die Reaktionslösung auf -18 °C abgekühlt. Dabei fällt das gewünschte Produkt als orange-gelber Feststoff aus. Das Produkt wird abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Molmasse: 662,03 g/mol.

Ausbeute: 0,15 g (70 %).

¹H-NMR (200 MHz, [D₄]Methanol): $\delta = 1,31$ (d, $^3J_{HH} = 6,92$ Hz, 6H), 2,04 (s, 3H), 2,91 (sept., $^3J_{HH} = 6,98$ Hz, 1H), 5,73 (m, 4H), 7,30 (d, $^3J_{HH} = 1,47$ Hz, 2H), 7,46 (d, $^3J_{HH} = 1,47$ Hz, 2H), 7,68 (m, 5H).

³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, [D₄]Methanol): $\delta = -22$ (s).

ESI-MS (CH₃OH): m/z (%) = 493,5 (100) [M+O]⁺, 477,5(15) [M]⁺.

CHN-Analyse: C₂₃H₂₅N₄PRuO₃SF₃Cl·1/2 H₂O (671,03 g/mol): berechnet: C 41,2, H 3,9, N 8,5; gefunden: C 41,2, H 3,4, N 8,4.

[(2-BIP^{NMe})Ru(cym)Cl]Cl (11e)

0,12 g (0,33 mmol) 2-BIP^{NMe} und 0,10 g (0,16 mmol) [Ru(cym)Cl₂]₂ werden inert in 30 mL CH₃CN gelöst und über Nacht gerührt. Danach wird die Reaktionslösung auf 5 mL eingeeengt und das Produkt mit Et₂O ausgefällt, abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet.

Molmasse: 576,47 g/mol.

Ausbeute: 0,16 g (84 %).

¹H-NMR (200 MHz, [D]Chloroform): δ = 1,25 (d, ³J_{HH} = 7 Hz, 6H), 1,67 (s, 3H), 2,66 (sept., ³J_{HH} = 7 Hz, 1H), 4,20 (s, 6H), 4,94 (m, 4H), 7,15 (td, ³J_{HH} = 8,2 Hz, 3J_{HH} = 1,4 Hz, 2H), 7,56 (m, 5H), 7,83 (d, ³J_{HH} = 3,6 Hz, 2H).

³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, [D]Chloroform): δ = - 60 (s).

ESI-MS (CH₃OH): m/z (%) = 541,4 (76) [M]⁺, 505,5 (35) [M-Cl]⁺, 407,3 (100) [M-cym]⁺, 371,4 (37) [M-cym-Cl]⁺.

CHN-Analyse: C₂₄H₂₉N₄PCl₂Ru·2 H₂O (612,50 g/mol): berechnet: C 47,1, H 5,4, N 9,1; gefunden: C 47,1, H 5,3, N 9,2.

[(4-BIPO^{iPr})Ru(cym)Cl]Cl (11f)

0,10 g (0,16 mmol) 4-BIPO^{iPr} und 50 mg (0,082 mmol) [Ru(cym)Cl₂]₂ werden inert in 30 mL CHCl₃ gelöst und 3 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung mit Et₂O versetzt und über Nacht kristallisiert das gewünschte Produkt bei -18 °C aus.

Molmasse: 648,58 g/mol

Ausbeute: 79 mg (77 %).

¹H-NMR (200 MHz, [D₄]Methanol): δ = 1,24 (d, ³J_{HH} = 6,9 Hz, 6H), 1,37 (d, ³J_{HH} = 7,1 Hz, 6H), 1,55 (d, ³J_{HH} = 7,1 Hz, 6H), 2,21 (s, 3H), 3,27 (sept., ³J_{HH} = 6,9 Hz, 1H), 3,96 (sept., ³J_{HH} = 7,1 Hz, 2H), 5,83 (m, 4H), 7,26 (d, ³J_{PH} = 1,64 Hz, 2H), 7,81 (m, 5H).

³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, [D₄]Chloroform): δ = 6 (s).

ESI-MS (CH₃OH): m/z (%) = 613,3 (100) [M]⁺, 575,3 (16) [M-Cl]⁺, 479,3 (19) [M-cym]⁺.

CHN-Analyse: C₂₈H₃₇N₄PCl₂Ru·2 H₂O (684,61 g/mol): berechnet: C 49,1, H 6,0, N

8,1; gefunden: C 49,1, H 6,2, N 7,6.

[(2-TIP^{NH})Ru(cym)]Cl₂ (11g)

40 mg (0,16 mmol) 2-TIP^{NH} und 50 mg (0,082 mmol) [Ru(cym)Cl₂]₂ werden inert in 30 mL CH₃CN gelöst und 2 h zum Rückfluss erhitzt. Dabei fällt ein gelber Niederschlag aus. Dieser wird abfiltriert, mit wenig CH₃CN gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Molmasse: 538,38 g/mol.

Ausbeute: 24 mg (24 %)

¹H-NMR (200 MHz, [D₄]Methanol): δ = 1,20 (d, ³J_{HH} = 6,7 Hz, 6H), 2,45 (s, 3H), 3,24 (sept., ³J_{HH} = 6,7 Hz, 1H), 6,28 (m, 4H), 7,47 (dd, ³J_{HH} = 1,6 Hz, ³J_{PH} = 2,94 Hz, 3H), 8,23 (d, ³J_{HH} = 1,6 Hz, 3H).

³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, [D₄]Methanol): δ = - 103 (s).

ESI-MS (CH₃OH): m/z (%) = 467,3 (100) [M]⁺, 234 (58) [M-(2-TIP^{NH})]⁺.

CHN-Analyse: C₁₉H₂₃N₆PCl₂Ru·5/2H₂O (583,38 g/mol): berechnet.: C 39,1, H 4,8, N 14,4; gefunden: C 39,3, H 4,5, N 14,1.

[(2-TIP^{NMe})Ru(cym)]Cl₂ (11h)

90 mg (0,33 mmol) 2-TIP^{NMe} und 0,10 g (0,16 mmol) [Ru(cym)Cl₂]₂ werden inert in 15 mL CH₃CN gelöst und 1,5 h zum Rückfluss erhitzt. Dabei fällt ein gelber Niederschlag aus. Dieser wird filtriert, mit wenig CH₃CN gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Molmasse: 580,46 g/mol.

Ausbeute: 32 mg (18 %).

¹H-NMR (200 MHz, [D₄]Methanol): δ = 1,23 (d, ³J_{HH} = 6,7 Hz, 6H), 2,45 (s, 3H), 3,23 (sept., ³J_{HH} = 6,7 Hz, 1H), 4,03 (s, 9H), 6,29 (m, 4H), 7,55 (dd, ³J_{PH} = 4,0 Hz, d, ³J_{HH} = 1,6 Hz, 3H), 8,21 (d, ³J_{HH} = 1,6 Hz, 3H).

³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, [D₄]Methanol): δ = - 116 (s).

ESI-MS (CH₃OH): m/z (%) = 509 (100) [M-Cl]⁺, 461 (29) [M-(Im^{NMe})+Cl]⁺.

CHN-Analyse: C₂₂H₂₉N₆PCl₂Ru (580,46 g/mol): berechnet: C 45,5, H 5,0, N 14,5; gefunden: C 45,2, H 4,9, N 14,1.

Literaturverzeichnis

- [1] C. KIMBLIN, V. J. MURPHY, T. HASCALL, B. M. BRIDGEWATER, J. B. BONNANO, G. PARKIN, *Inorg. Chem.*, **2000**, 39(5), 967–974.
- [2] G. ESPINO, F. A. JALÓN, B. R. MANZANO, M. PÉREZ-MANRIQUE, *J. Organomet. Chem.*, **2007**, 692(7), 1482–1495.
- [3] M. ENDERS, O. FRITZ, H. PRITZKOW, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **2004**, 630(10), 1501–1506.
- [4] V. J. CATALANO, S. J. HORNER, *Inorg. Chem.*, **2003**, 42(25), 8430–8438.
- [5] R. S. HERRICK, C. J. ZIEGLER, D. L. JAMESON, C. AQUINA, A. CETIN, B. R. FRANKLIN, L. R. CONDON, N. BARONE, J. LOPEZ, *Dalton Trans.*, **2008**, (27), 3605–3609.
- [6] A. CABALLERO, F. JALON, B. MANZANO, G. ESPINO, M. PÉREZ-MANRIQUE, A. MUCIENTES, F. J. POBLETE, M. MAESTRO, *Organometallics*, **2004**, 23, 5694–5706.
- [7] C. KIMBLIN, B. M. BRIDGEWATER, D. G. CHURCHILL, G. PARKIN, *Dalton Trans.*, **2000**, 13, 2191–2194.
- [8] C. KIMBLIN, W. E. ALLEN, G. PARKIN, *Main Group Chem.*, **1996**, 1(3), 297–300.
- [9] T. SCHULZ, C. TORBORG, B. SCHÄFFNER, J. HUANG, A. ZAPF, R. KADYROV, A. BÖRNER, M. BELLER, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48(5), 918–921.
- [10] D. B. GROTJAHN, D. A. LEV, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126(39), 12.232–12.233.
- [11] R. BROWN, M. ZAMKANEI, J. COCHO, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 5222–5228.

- [12] W. E. LYNCH, D. M. K. JR., S. WANG, R. A. SCOTT, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116(24), 11.030–11.038.
- [13] P. C. KUNZ, M. KASSACK, A. HAMACHER, B. SPINGLER, *Dalton Trans.*, **2009**, 7741–7747.
- [14] K. SCHWOCHAU, *Technetium*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- [15] U. ABRAM, R. ALBERTO, *J. Braz. Chem. Soc.*, **2006**, 17(8), 1486–1500.
- [16] R. SCHIBLI, A. P. SCHUBIGER, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2002**, 29(11), 1529–1542.
- [17] S. LIU, *Dalton Trans.*, **2007**, (12), 1183–1193.
- [18] M. D. CERQUEIRA, A. F. JACOBSON, *Am. J. Roentgenol.*, **1989**, 153(3), 477–483.
- [19] M. L. BOWEN, C. ORVIG, *Chem. Commun.*, **2008**, (41), 5077–5091.
- [20] R. ALBERTO, *Top. Curr. Chem.*, **2005**, 252, 1–44.
- [21] L. MARIA, S. CUNHA, M. VIDEIRA, L. GANO, A. PAULO, *Dalton Trans.*, **2007**, 3010–3019.
- [22] S. L. BINKLEY, N. V. BARONE, A. C. UNDERWOOD, A. MILSTED, B. R. FRANKLIN, R. S. HERRICK, C. J. ZIEGLER, *J. Inorg. Biochem.*, **2010**, 104(6), 632–638.
- [23] R. ALBERTO, R. MOTTERLINI, *Dalton Trans.*, **2007**, (17), 1651–1660.
- [24] C. ALLARDYCE, P. J. DYSON, *Organomet. Chem.*, **2006**, 17, 177–210.
- [25] S. TROFIMENKO, *Scorpionates - The Coordination Chemistry of Polypyrazolylborate Ligands*, World Scientific Publishing Company, London, **1999**, 1st edition.
- [26] H. BIGMORE, S. LAWRENCE, P. MOUNTFORD, C. TREDGET, *Dalton Trans.*, **2005**, (4), 635–651.
- [27] C. TANG, D. DAVALIAN, P. HUANG, R. BRESLOW, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100(12), 3918–3922.

- [28] H. VAHRENKAMP, *Dalton Trans.*, **2007**, (42), 4751–4759.
- [29] E. T. PAPISH, M. T. TAYLOR, F. E. JERNIGAN, M. J. RODIG, R. R. SHAWHAN, G. P. A. YAP, F. A. JOVE, *Inorg. Chem.*, **2006**, 45(5), 2242–2250.
- [30] G. PARKIN, *Chem. Rev.*, **2004**, 104(2), 699–767.
- [31] B. A. GREINER, N. M. MARSHALL, A. A. N. SARJEANT, C. C. McLAUHLAN, *Inorg. Chim. Acta*, **2007**, 360(10), 3132–3140.
- [32] M. RUF, H. VAHRENKAMP, *Chem. Ber.*, **1996**, 129(9), 1025–1028.
- [33] M. RUF, H. VAHRENKAMP, *Inorg. Chem.*, **1996**, 35(22), 6571–6578.
- [34] R. BRESLOW, J. T. HUNT, R. SMILEY, T. TARNOWSKI, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105(16), 5337–5342.
- [35] R. S. BROWN, J. HUGUET, *Can. J. Chem.*, **1980**, 58, 889–901.
- [36] D. B. GROTJAHN, *Dalton Trans.*, **2008**, 46, 6497–6508.
- [37] M. A. JALIL, T. YAMADA, S. FUJINAMI, T. HONJO, H. NISHIKAWA, *Polyhedron*, **2001**, 20(7-8), 627–633.
- [38] L. NOFFKE, *Diplomarbeit*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **2010**.
- [39] G. F. ZHANG, J. ZHAO, G. RAUDASCHL-SIEBER, E. HERDTWECK, F. E. KUHN, *Polyhedron*, **2002**, 21(17), 1737–1746.
- [40] Z. Z. ZHANG, H. CHENG, *Coordin. Chem. Rev.*, **1996**, 147, 1–39.
- [41] R. SCHUTTE, S. RETTIG, A. JOSHI, B. JAMES, *Inorg. Chem.*, **1997**, 36, 5809–5817.
- [42] K. WAJDA-HERMANOWICZ, F. P. PRUCHNIK, *Transition Met. Chem.*, **1988**, 13, 101–103.
- [43] M. N. CHEVYKALOVA, L. F. MANZHUKOVA, N. V. ARTEMOVA, Y. N. LUZIKOV, I. E. NIFANTEV, E. E. NIFANTEV, *Russ. Chem. Bull.*, **2003**, 52(1), 78–84.

- [44] T. SORRELL, W. ALLEN, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 1589–1590.
- [45] A. A. YURCHENKO, A. N. HURYEVA, E. V. ZARUDNITSKII, A. P. MARCHENKO, G. N. KOIDAN, A. M. PINCHUK, *Heteroat. Chem.*, **2009**, 20(5), 289–308.
- [46] N. J. CURTIS, R. S. BROWN, *J. Org. Chem.*, **1980**, 45(20), 4038–4040.
- [47] F.-J. WU, D. M. K. JR., K. S. HAGEN, P. D. NYMAN, P. G. DEBRUNNER, V. A. VANKAI, *Inorg. Chem.*, **1990**, 29, 5174–5183.
- [48] G. V. OSHOVSKII, A. A. TOLMACHEV, A. A. YURCHENKO, A. S. MERKULOV, A. M. PINCHUK, *Russ. Chem. Bull.*, **1999**, 48(7), 1341–1347.
- [49] P. KUNZ, G. REISS, W. FRANK, W. KLÄUI, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2003**, 3945–3951.
- [50] B. J. DUNNE, A. G. ORPEN, *Acta Crystallogr. C*, **1991**, 47, 345–347.
- [51] K. A. AL-FARHAN, *J. Cryst. Spectrosc.*, **1992**, 22(6), 687–689.
- [52] M. SCUDDER, I. DANCE, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1998**, (3), 329–344.
- [53] M. C. ETTER, J. C. MACDONALD, J. BERNSTEIN, *Acta Crystallogr. B*, **1990**, 46, 256–262.
- [54] J. GRELL, J. BERNSTEIN, G. TINHOFER, *Acta Crystallogr. B*, **1999**, 55, 1030–1043.
- [55] P. C. KUNZ, W. FRANK, *Acta Crystallogr. E*, **2010**, 66, O1440–U1678.
- [56] T. J. GELDBACH, P. S. PREGOSIN, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2002**, (8), 1907–1918.
- [57] R. G. BALL, R. S. BROWN, J. L. COCHO, *Inorg. Chem.*, **1984**, 23(15), 2315–2318.
- [58] G. M. BURCH, H. GOLDWHITE, R. N. HASZELDINE, *J. Chem. Soc.*, **1964**, 572–577.
- [59] B. HOGE, S. NEUFEIND, S. HETTEL, W. WIEBE, C. THOSEN, *J. Organomet. Chem.*, **2005**, 690(10), 2382–2387.

- [60] B. HOGE, W. WIEBE, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47(42), 8116–8119.
- [61] C. WETZEL, *Doktorarbeit*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **2011**.
- [62] S. S. SUN, A. J. LEES, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122(37), 8956–8967.
- [63] T. J. WALLINGTON, O. SOKOLOV, M. D. HURLEY, G. S. TYNDALL, J. J. ORLANDO, I. BARNES, K. H. BECKER, R. VOGT, *Environ. Sci. Technol.*, **1999**, 33(23), 4232–4238.
- [64] T. R. JOHNSON, B. E. MANN, J. E. CLARK, R. FORESTI, C. J. GREEN, R. MOTTERLINI, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42(32), 3722–3729.
- [65] W.-Q. ZHANG, A. J. ATKIN, R. J. THATCHER, A. C. WHITWOOD, I. J. S. FAIRLAMB, J. M. LYNAM, *Dalton Trans.*, **2009**, 22, 4351–4358.
- [66] N. LAZAROVA, S. JAMES, J. BABICH, J. ZUBIETA, *Inorg. Chem. Comm.*, **2004**, 7, 1023–1026.
- [67] E. HORN, S. ONAI, *Z. Kristallogr. - New Cryst. Struct.*, **2001**, 216(3), 454.
- [68] N. WIBERG, E. WIBERG, A. F. HOLLEMANN, *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*, de Gruyter, **1995**, 101st edition.
- [69] S. A. S. ANAYA, A. HAGENBACH, U. ABRAM, *Polyhedron*, **2008**, 27(18), 3587–3592.
- [70] R. S. HERRICK, T. J. BRUNKER, C. MAUS, K. CRANDALL, A. CETIN, C. J. ZIEGLER, *Chem. Commun.*, **2006**, 4330–4331.
- [71] R. ALBERTO, R. SCHIBLI, R. WAIBEL, U. ABRAM, A. P. SCHUBIGER, *Coordin. Chem. Rev.*, **1999**, 192, 901–919.
- [72] B. FALLER, F. WOHNSLAND, *Pharmacokinetic Optimization in Drug Research*, VHCA / Wiley-VCH, Zürich, Weinheim, **2001**.
- [73] S. K. BHAL, K. KASSAM, I. G. PEIRSON, G. M. PEARL, *Mol. Pharmaceutics*, **2007**, 4(4), 556–560.

- [74] S. W. RYTER, J. ALAM, A. M. K. CHOI, *Physiol. Rev.*, **2006**, 86(2), 583–650.
- [75] J. HUHEEY, E. KEITER, R. KEITER, *Anorganische Chemie*, de Gruyter, Berlin, **2003**, 3rd edition.
- [76] C. ELSCHENBROICH, A. SALZER, *Organometallchemie*, B. G. Teubner Verlag, Stuttgart, **1986**.
- [77] P. YAO, L. HAO, N. NUSSLER, A. LEHMANN, F. SONG, J. ZHAO, P. NEUHAUS, L. LIU, A. NUSSLER, *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **2009**, 296(6), G1318.
- [78] J. DULAK, J. DESHANE, A. JOZKOWICZ, A. AGARWAL, *Circulation*, **2008**, 117(2), 231–241.
- [79] M. D. MAINES, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **1997**, 37(1), 517–554.
- [80] E. M. SIKORSKI, T. HOCK, N. HILL-KAPTURCZAK, A. AGARWAL, *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, **2004**, 286(3), 425–441.
- [81] B. E. MANN, R. MOTTERLINI, *Chem. Commun.*, **2007**, 41, 4197–4208.
- [82] L. Y. WU, R. WANG, *Pharmacol. Rev.*, **2005**, 57(4), 585–630.
- [83] J. W. K. MCCOUBREY, T. J. HUANG, M. D. MAINES, *Eur. J. Biochem.*, **1997**, 247(2), 725–732.
- [84] S. W. RYTER, L. E. OTTERBEIN, *BioEssays*, **2004**, 26(3), 270–280.
- [85] D. E. STEC, H. A. DRUMMOND, T. VERA, *J. Hypertens.*, **2008**, 51(3), 597–604.
- [86] X. MA, N. SAYED, A. BEUVE, F. VAN DEN AKKER, *EMBO J.*, **2007**, 26(2), 578–588.
- [87] E. R. DERBYSHIRE, M. A. MARLETTA, *Handb. Exp. Pharmacol.*, **2009**, 191, 17–31.
- [88] D. STEINHILBER, M. SCHUBERT-ZSILAVECZ, H. J. ROTH, *Medizinische Chemie*, Deutscher Apotheker Verlag, **2010**, 2nd edition.

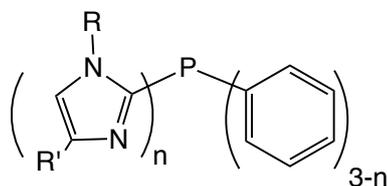
- [89] L. E. OTTERBEIN, B. S. ZUCKERBRAUN, M. HAGA, F. LIU, R. SONG, A. USHEVA, C. STACHULAK, N. BODYAK, R. N. SMITH, E. CSIZMADIA, *Nat. Med.*, **2003**, 9(2), 183–190.
- [90] T. FUJITA, K. TODA, A. KARIMOVA, S. F. YAN, Y. NAKA, S. F. YET, D. J. PINSKY, *Nat. Med.*, **2001**, 7(5), 598–604.
- [91] R. FORESTI, J. HAMMAD, J. E. CLARK, T. R. JOHNSON, B. E. MANN, A. FRIEBE, C. J. GREEN, R. MOTTERLINI, *Br. J. Pharmacol.*, **2004**, 142(3), 453–460.
- [92] J. MEGIAS, J. BUSSEROLLES, M. J. ALCARAZ, *Br. J. Pharmacol.*, **2007**, 150(8), 977–986.
- [93] D. SCAPENS, H. ADAMS, T. R. JOHNSON, B. E. MANN, P. SAWLE, R. AQIL, T. PERRIOR, R. MOTTERLINI, *Dalton Trans.*, **2007**, (43), 4962–4973.
- [94] I. J. FAIRLAMB, J. M. LYNAM, B. E. MOULTON, I. E. TAYLOR, A. K. DUHMEKLAIR, P. SAWLE, R. MOTTERLINI, *Dalton Trans.*, **2007**, (33), 3603–3605.
- [95] R. ALBERTO, K. ORTNER, N. WHEATLEY, R. SCHIBLI, A. P. SCHUBIGER, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123(13), 3135–3136.
- [96] R. MOTTERLINI, P. SAWLE, S. BAINS, J. HAMMAD, R. ALBERTO, R. FORESTI, C. J. GREEN, *FASEB J.*, **2004**, 04–28.
- [97] H. HAN, M. ELSMAILI, S. A. JOHNSON, *Inorg. Chem.*, **2006**, 45(18), 7435–7445.
- [98] H. HAN, S. A. JOHNSON, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2008**, 3, 471–482.
- [99] H. HAN, S. A. JOHNSON, *Organometallics*, **2006**, 25(23), 5594–5602.
- [100] R. RATURI, J. LEFEBVRE, D. B. LEZNOFF, B. R. MCGARVEY, S. A. JOHNSON, *Chem. Eur. J.*, **2008**, 14(2), 721–730.
- [101] C. E. STRASSER, W. F. GABRIELLI, O. SCHUSTER, S. D. NOGAI, S. CRONJE, H. G. RAUBENHEIMER, *J. Chem. Crystallogr.*, **2009**, 39(7), 478–483.
- [102] A. MUÑOZ-CASTRO, D. M.-L. CAREY, R. ARRATIA-PÉREZ, *Polyhedron*, **2009**, 28(8), 1561–1567.

- [103] G. R. NEWKOME, *Chem. Rev.*, **1993**, 93(6), 2067–2089.
- [104] W. KLÄUI, M. BERGHahn, W. FRANK, G. J. REISS, T. SCHONHERR, G. RHEINWALD, H. LANG, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2003**, (11), 2059–2070.
- [105] C. SANTINI, M. PELLEI, G. G. LOBBIA, A. CINGOLANI, R. SPAGNA, M. CAMALLI, *Inorg. Chem. Comm.*, **2002**, 5(6), 430–433.
- [106] T. SORRELL, A. BOROVIK, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109(14), 4255–4260.
- [107] T. RÜTHER, K. J. CAVELL, N. C. BRAUSSAUD, B. W. SKELTON, A. H. WHITE, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **2002**, (24), 4684–4693.
- [108] J. NIESEL, A. PINTO, H. W. P. N'DONGO, K. MERZ, I. OTT, R. GUST, U. SCHATZSCHNEIDER, *Chem. Commun.*, **2008**, 1798–1800.
- [109] M. R. RICHTER, *Bachelorarbeit*, Ruhruniversität Bochum, **2008**.
- [110] W. KOCH, M. C. HOLTHAUSEN, *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, 2nd edition.
- [111] N. METZLER-NOLTE, U. SCHATZSCHNEIDER, *Bioinorganic Chemistry: A Practical Course*, de Gruyter, **2009**.
- [112] M. GOUTERMAN, *J. Chem. Phys.*, **1959**, 30, 1139–1161.
- [113] W. ZHENG, N. SHAN, L. YU, X. WANG, *Dyes Pigm.*, **2008**, 77(1), 153–157.
- [114] J. C. OBIRAI, S. HAMADI, A. ITHURBIDE, C. WARTELLE, T. NYOKONG, J. ZAGAL, S. TOP, F. BEDIQUI, *Electroanalysis*, **2006**, 18, 1689–1695.
- [115] M. MELCHER, Ph.D. thesis, Universität Kaiserslautern, **2000**.
- [116] J. K. KLASSEN, M. SELKE, A. A. SORENSEN, G. K. YANG, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112(3), 1267–1268.
- [117] L. KELLAND, *Nat. Rev. Cancer*, **2007**, 7(8), 573–584.

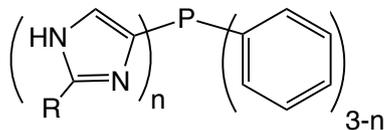
- [118] M. GALANSKI, M. A. JAKUPEC, B. K. KEPPLER, *Curr. Med. Chem.*, **2005**, 12(18), 2075–2094.
- [119] R. Y. TSANG, T. AL-FAYEA, H. J. AU, *Drug Saf.*, **2009**, 32(12), 1109–1122.
- [120] C. A. VOCK, C. SCOLARO, A. D. PHILLIPS, R. SCOPELLITI, G. SAVA, P. J. DYSON, *J. Med. Chem.*, **2006**, 49(18), 5552–5561.
- [121] W. H. ANG, P. J. DYSON, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2006**, (20), 4003–4018.
- [122] C. A. SMITH, A. J. SUTHERLAND-SMITH, B. K. KEPPLER, F. KRATZ, E. N. BAKER, *J. Biol. Inorg. Chem.*, **1996**, 1(5), 424–431.
- [123] C. G. HARTINGER, S. ZORBAS-SEIFRIED, M. A. JAKUPEC, B. KYNAST, H. ZORBAS, B. K. KEPPLER, *J. Inorg. Biochem.*, **2006**, 100(5-6), 891–904.
- [124] C. S. ALLARDYCE, P. J. DYSON, D. J. ELLIS, S. L. HEATH, *Chem. Commun.*, **2001**, 1396–1397.
- [125] H. CHEN, J. A. PARKINSON, R. E. MORRIS, P. J. SADLER, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125(1), 173–186.
- [126] A. HABTEMARIAM, M. MELCHART, R. FERNANDEZ, *J. Med. Chem.*, **2006**, 49, 6858–6868.
- [127] G. ESPINO, F. A. JALON, M. MAESTRO, B. R. MANZANO, M. PEREZ-MANRIQUE, A. C. BACIGALUPE, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2004**, (12), 2542–2552.
- [128] R. GARCIA-ÁLVAREZ, J. DIEZ, P. CROCHET, V. CADIerno, *Organometallics*, **2010**, 29(17), 3955–3965.
- [129] R. BHALLA, C. J. BOXWELL, S. B. DUCKETT, P. J. DYSON, D. G. HUMPHREY, J. W. STEED, P. SUMAN, *Organometallics*, **2002**, 21(5), 924–928.
- [130] S. ELGAFI, L. D. FIELD, B. A. MESSERLE, T. W. HAMBLEY, P. TURNER, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1997**, 13, 2341–2346.
- [131] R. KRÄMER, M. MAURUS, K. POLBORN, K. SÜNKEL, C. ROBL, W. BECK, *Chem. Eur. J.*, **1996**, 2(12), 1518–1526.

- [132] S. GRIMME, *Angew. Chem.*, **2008**, 120(18), 3478–3483.
- [133] T. MOSMANN, *J. Immunol. Methods*, **1983**, 65(1-2), 55–63.
- [134] P. NIERING, G. MICHELS, W. WÄTJEN, S. OHLER, B. STEFFAN, Y. CHOVOLOU, A. KAMPKÖTTER, P. PROKSCH, R. KAHL, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **2005**, 209(2), 114–122.
- [135] P. HELD, An Absorbance-based Cytotoxicity Assay using High An Absorbance-based Cytotoxicity Assay using High Absorptivity, Water-soluble Tetrazolium Salts, *Technical report*, BioTek Instruments, Inc., **2009**.
- [136] D. A. SCUDIERO, R. H. SHOEMAKER, K. D. PAULL, A. MONKS, S. TIERNEY, T. H. NOFZIGER, M. J. CURRENS, D. SENIFF, M. R. BOYD, *Cancer Res.*, **1988**, 48(17), 4827–4833.
- [137] M. V. BERRIDGE, A. S. TAN, K. D. MCCOY, R. WANG, *Biochemica*, **1996**, 4, 14–19.
- [138] K. TWIGGER, L. VIDAL, C. L. WHITE, J. S. D. BONO, S. BHIDE, M. COFFEY, B. THOMPSON, R. G. VILE, L. HEINEMANN, H. S. PANDHA, *Clin. Cancer Res.*, **2008**, 14(3), 912–923.
- [139] P. J. DYSON, G. SAVA, *Dalton Trans.*, **2006**, (16), 1929–1933.
- [140] H. CHEN, J. A. PARKINSON, S. PARSONS, R. A. COXALL, R. O. GOULD, P. J. SADLER, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124(12), 3064–3082.

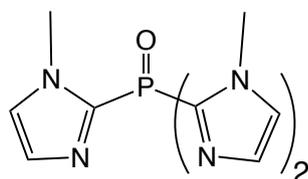
Ausklapptafel I: Imidazolylphosphan-Liganden und Re-Komplexe



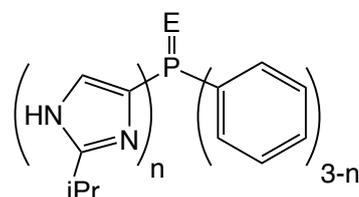
- 2-MIP^{NH} (**1a**) (R = H, R' = H, n = 1)
 2-BIP^{NH} (**1b**) (R = H, R' = H, n = 2)
 2-TIP^{NH} (**1c**) (R = H, R' = H, n = 3)
 2-MIP^{NMe} (**2a**) (R = Me, R' = H, n = 1)
 2-BIP^{NMe} (**2b**) (R = Me, R' = H, n = 2)
 2-TIP^{NMe} (**2c**) (R = Me, R' = H, n = 3)
 2-TIP^{iPr,iPr} (**3**) (R = iPr, R' = iPr, n = 3)



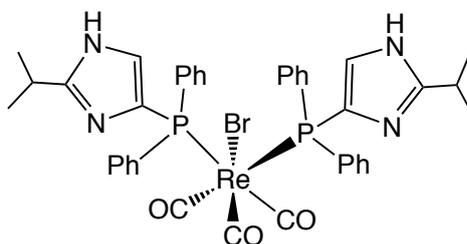
- 4-MIP^{iPr} (**4a**) (R = iPr, n = 1)
 4-BIP^{iPr} (**4b**) (R = iPr, n = 2)
 4-TIP^{iPr} (**4c**) (R = iPr, n = 3)
 4-TIP^H (**5**) (R = H, n = 3)



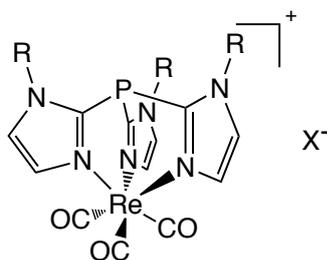
2-TIPON^H (**2d**)



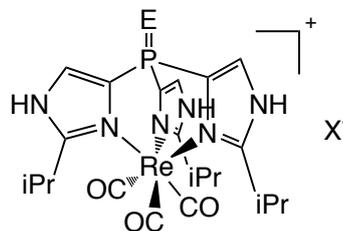
- 4-MIPO^{iPr} (**6a**) (E = O, n = 1)
 4-BIPO^{iPr} (**6b**) (E = O, n = 2)
 4-TIPO^{iPr} (**6c**) (E = O, n = 3)
 4-TIPSi^{iPr} (**6d**) (E = S, n = 4)



$[(2\text{-MIP}^{\text{NMe}})_2\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}]$ (**7**)

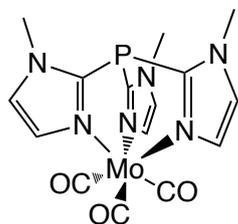


- $[(2\text{-TIP}^{\text{NH}})\text{Re}(\text{CO})_3]\text{X}$ (**8a**) (X = OTf, Br)
 $[(2\text{-TIP}^{\text{NMe}})\text{Re}(\text{CO})_3]\text{X}$ (**8b**) (X = OTf, Br)

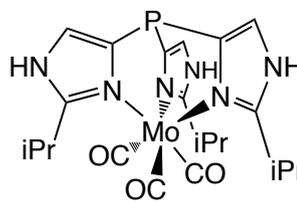


- $[(4\text{-TIP}^{\text{iPr}})\text{Re}(\text{CO})_3]\text{Br}$ (**8c**) (E = -)
 $[(4\text{-TIPO}^{\text{iPr}})\text{Re}(\text{CO})_3]\text{Br}$ (**8d**) (E = O)
 $[(4\text{-TIPSi}^{\text{iPr}})\text{Re}(\text{CO})_3]\text{Br}$ (**8d**) (E = S)

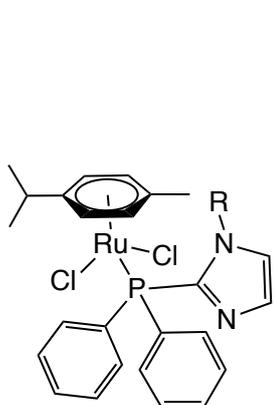
Ausklapptafel II: Molybdän- und Ruthenium-Komplexe



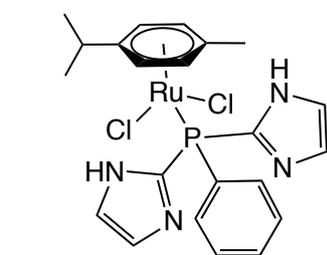
$[(2\text{-TIP}^{\text{NMe}})\text{Mo}(\text{CO})_3]$ (**10a**)



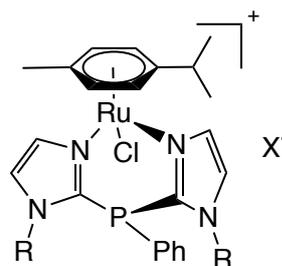
$[(4\text{-TIP}^{\text{iPr}})\text{Mo}(\text{CO})_3]$ (**10b**)



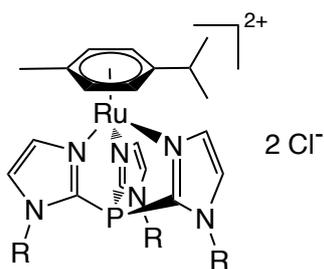
$[(\text{cym})\text{Ru}(2\text{-MIP}^{\text{NH}})\text{Cl}_2]$ (**11a**)
 $[(\text{cym})\text{Ru}(2\text{-MIP}^{\text{NMe}})\text{Cl}_2]$ (**11a**)



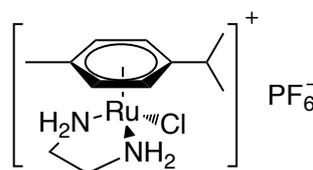
$[(\text{cym})\text{Ru}(2\text{-BIP}^{\text{NH}})\text{Cl}_2]$ (**11c**)



$[(\text{cym})\text{Ru}(2\text{-BIP}^{\text{NH}})\text{Cl}][\text{OTf}]$ (**11d**)
 $[(\text{cym})\text{Ru}(2\text{-BIP}^{\text{NMe}})\text{Cl}]\text{Cl}$ (**11e**)

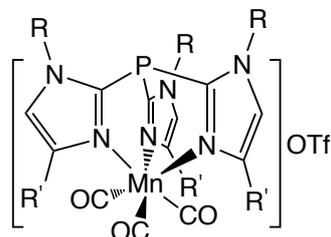


$[(\text{cym})\text{Ru}(2\text{-TIP}^{\text{NH}})]\text{Cl}_2$ (**11g**)
 $[(\text{cym})\text{Ru}(2\text{-TIP}^{\text{NH}})]\text{Cl}_2$ (**11h**)



V1

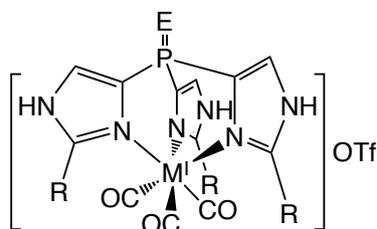
Ausklapptafel III: Mangan-Komplexe



$[(2\text{-TIP}^{\text{NH}})\text{Mn}(\text{CO})_3]\text{OTf}$ (**9a**)

$[(2\text{-TIP}^{\text{NMe}})\text{Mn}(\text{CO})_3]\text{OTf}$ (**9b**)

$[(2\text{-TIP}^{\text{iPr,iPr}})\text{Mn}(\text{CO})_3]\text{OTf}$ (**9c**)

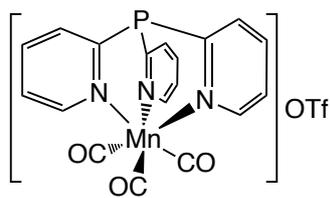


$[(4\text{-TIP}^{\text{H}})\text{Mn}(\text{CO})_3]\text{OTf}$ (**9d**) (E = -)

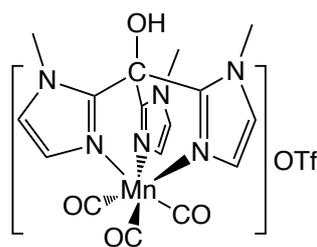
$[(4\text{-TIP}^{\text{iPr}})\text{Mn}(\text{CO})_3]\text{OTf}$ (**9e**) (E = -)

$[(4\text{-TIPO}^{\text{iPr}})\text{Mn}(\text{CO})_3]\text{OTf}$ (**9f**) (E = O)

$[(4\text{-TIPS}^{\text{iPr}})\text{Mn}(\text{CO})_3]\text{OTf}$ (**9g**) (E = S)



$[(2\text{-TPP})\text{Mn}(\text{CO})_3]\text{OTf}$ (**9h**)



$[(2\text{-TIC}^{\text{NMe}})\text{Mn}(\text{CO})_3]\text{OTf}$ (**9j**)

Hiermit erkläre ich eidesstattlich, dass ich die vorliegende Dissertation selbst und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt habe und dass ich diese in der jetzigen oder einer ähnlichen Form noch bei keiner anderen Fakultät eingereicht habe. Ich habe bislang keine erfolglosen Promotionsversuche unternommen.