

Oktaedrische Ruthenium(II)- und Rhodium(III)- Komplexe mit mehrzähligen Liganden als Kinaseinhibitoren

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

dem Fachbereich Chemie

der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Stefan Mollin

aus Celle

Marburg/Lahn 2012

meinen Eltern

Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. Meggers, der es mir ermöglicht hat, meine Doktorarbeit in seiner Arbeitsgruppe anzufertigen. Darüberhinaus danke ich Herrn Prof. Dr. Jörg Sundermeyer für die Übernahme des Zweitgutachtens und Herrn Prof. Dr. Bernhard Roling als dritten Gutachter der Prüfungskommission.

Um die Zeit im und auch außerhalb des Labors möglichst positiv zu erleben, bedarf es natürlich auch einem angenehmen Arbeitsumfeld. Mein ganz besonderer Dank gilt dabei Sebastian Blanck, Florian Ritterbusch, Manuel Streib, Matthias Bischoff und natürlich auch Tom Breiding. Es war mir eine Freude mit Euch zusammenarbeiten als auch außeruniversitäre Seminare und andere Veranstaltungen wahrnehmen zu dürfen.

Fürs Korrekturlesen danke ich Tom Breiding, Florian Ritterbusch, Sebastian Blanck, Matthias Bischoff und Hanna Weidenlener.

Aber auch den anderen Arbeitsgruppenmitgliedern danke ich für die gute Zusammenarbeit. Besonders erwähnen möchte ich hierbei Katja Kräling und Ina Pinnschmidt für ihre organisatorischen Hilfeleistungen, meinen direkten Labor- und Tischnachbarn Dr. Li Feng und Alexander Wilbuer als auch den hilfsbereiten US-Amerikanern Dr. Nick Pagano und Dr. Mark Schlegel aus meinen Anfangszeiten in dieser Gruppe.

Des Weiteren möchte ich auch unseren Kooperationspartnern Dr. Jie Qin, Dr. Ronen Marmorstein, Dr. Adina Vultur und Prof. Meenhard Herlyn für die biologischen Arbeiten danken.

Mein Dank gilt auch den analytischen Service-Abteilungen, insbesondere den Mitarbeitern der NMR-Abteilung Klaus Pützer und Gert Häde sowie den Mitarbeitern der Massenspektrometrie-Abteilung um Herrn Dr. Uwe Linne.

Für die zahlreichen Kristallstrukturanalysen danke ich darüberhinaus den Herren Dr. Klaus Harms und Radostan Riedel.

Schließlich möchte ich meiner Freundin Hanna Weidenlener für die tolle moralische Unterstützung und die schönen Jahre in Heidelberg und Marburg danken. Ich hoffe, dass noch viele weitere hinzukommen und sich unsere Träume erfüllen werden.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern, die mich stets nach allen Möglichkeiten unterstützt haben. Ohne Euch hätte ich das alles niemals erreichen können.

Der experimentelle Teil dieser Arbeit entstand in der Zeit von Oktober 2008 bis Oktober 2011 am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg.

Die Dissertation wurde am 12.01.2012 eingereicht und am 07.02.2012 vom Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg angenommen.

Erstgutachter: Herr Prof. Dr. Eric Meggers

Zweitgutachter: Herr Prof. Dr. Jörg Sundermeyer

Tag der mündlichen Prüfung: 09.02.2012

Im Rahmen dieser Arbeit entstanden folgende Manuskripte:

S. Mollin, R. Riedel, K. Harms, E. Meggers, „Rhodium(III) Complexes as Kinase Inhibitors: Control of the Relative Stereochemistry with Acyclic Tridentate Ligands“, *Dalton Trans.*, eingereicht.

S. Mollin, S. Blanck, K. Harms, E. Meggers, „Phenylquinoline Rhodium Complexes as Protein Kinase Inhibitors“, *Inorg. Chim. Acta*, eingereicht.

S. Mollin, J. Qin, R. Marmorstein, E. Meggers, „Octahedral Ruthenium Complexes as PI3K Inhibitors“, *Frontiers in Medicinal Chemistry 2010*, Münster.

S. Mollin, J. Qin, R. Marmorstein, E. Meggers, „Octahedral Ruthenium Complexes as PI3K Inhibitors“, *International Symposium of Bioorganometallic Chemistry 2010*, Bochum.

S. Mollin, J. Qin, R. Marmorstein, E. Meggers, „PI3K Inhibitors with Octahedral Organometallic Scaffolds“, *Frontiers in Medicinal Chemistry 2011*, Saarbrücken.

S. Mollin, S. Blanck, K. Harms, E. Meggers, „Octahedral Organoruthenium(II) and Organorhodium(III) Compounds with Multidentate Ligands as Kinase Inhibitors“, *Wissenschaftsforum Chemie 2011*, Bremen.

Inhaltsverzeichnis

1	Aufgabenstellung.....	1
2	Theoretischer Teil.....	5
2.1	Anfänge der anorganischen Medizinalchemie	5
2.2	DNA-bindende Platinkomplexe als Antitumormittel.....	6
2.3	Reaktive Rutheniumkomplexe als Antitumormittel	7
2.4	Reaktive Rhodiumkomplexe als Antitumormittel	9
2.5	Ru(II)-Komplexe als Proteinkinaseinhibitoren	11
2.6	Ru(II)-Komplexe als Lipidkinaseinhibitoren	17
2.7	Metallkomplexe mit mehrzähligen Liganden	20
3	Eigene Arbeiten	25
3.1	Synthese von mehrzähligen Liganden und deren Komplexvorläufer.....	25
3.1.1	Dreizählige Liganden	25
3.1.2	Vierzählige Liganden	31
3.2	Ru(II)-Pyridocarbazol-Komplexe als Proteinkinaseinhibitoren.....	38
3.2.1	Einleitung.....	38
3.2.2	Synthese der Pyridocarbazol-Liganden	38
3.2.3	Ru(II)-Komplexe mit dreizähligen Liganden	41
3.2.4	Ru(II)-Komplexe mit vierzähligen Liganden	44
3.2.5	Biologische Aktivität	47
3.3	Ru(II)- <i>N</i> -Methylpyridocarbazole als Lipidkinaseinhibitoren	52
3.3.1	<i>N</i> -Methylpyridocarbazole und deren Ru(II)-Komplexvorläufer	52
3.3.2	Oktaedrische Ru(II)- <i>N</i> -Methylpyridocarbazol-Komplexe.....	55
3.3.3	Modifizierte <i>N</i> -Methylpyridocarbazole.....	60

3.4	Rh(III)-Pyridocarbazol-Komplexe als Proteinkinaseinhibitoren	62
3.4.1	Einleitung	62
3.4.2	Rh(III)-Pyridocarbazol-Komplexvorläufer	62
3.4.3	Rh(III)-Pyridocarbazol-Komplexe	65
3.4.4	Stabilitätsstudien	72
3.4.5	Inhibierung der Proteinkinase PIM1	74
3.5	Rh(III)-Phenylchinolin-Komplexe als Proteinkinaseinhibitoren	76
3.5.1	Einleitung	76
3.5.2	Phenylchinolin-Liganden.....	76
3.5.3	Rh(III)-Phenylchinolin-Komplexe	77
3.5.4	Chirale Liganden.....	79
3.5.5	Stabilitätsstudien	83
3.5.6	Biologische Aktivität.....	83
3.6	Rh(III)-Komplexe mit weiteren Pharmakophorliganden	87
3.6.1	Einleitung	87
3.6.2	Rh(III)-Pyridylnaphthalimid-Komplexe.....	87
3.6.3	Rh(III)-Pyridylphthalimid-Komplexe.....	91
4	Zusammenfassung und Ausblick.....	95
5	Experimenteller Teil.....	103
5.1	Geräte und Materialien	103
5.2	Allgemeine Arbeitsmethoden	104
5.3	Reagenzien und Lösungsmittel.....	105
5.4	Synthesen	106
5.5	Biochemische Methoden	203
6	Literaturverzeichnis	205

Verzeichnis der synthetisierten Verbindungen	217
Abkürzungsverzeichnis	231
Anhang	235

Kapitel 1

Aufgabenstellung

Während klinisch zugelassene bioaktive Substanzen vornehmlich organische Moleküle sind, werden anorganische Verbindungen hauptsächlich wegen der Reaktivität des Metallzentrums wie in DNA-bindenden Cytostatika (z.B. Cisplatin) oder in Kontrastmitteln (z.B. Gd(III)-Komplexe) eingesetzt.^[1] Eine weitere Anwendung wurde von Meggers *et al.* im Jahre 2004 etabliert, in der erstmals stabile und kinetisch inerte Metallkomplexe als Kinaseinhibitoren publiziert wurden (Abbildung 1).^[2] In diesen erfüllt das Metallzentrum ausschließlich strukturelle Funktionen und bildet mit verschiedenen organischen Liganden rigide und komplexe Strukturen. Abgeleitet vom natürlichen Kinaseinhibitor Staurosporin dient ein Pyridocarbazol als Pharmakophor-Ligand, während das Metallzentrum mit den vier verbliebenen Koordinationsstellen Raum für Modifikationen bietet. In den vergangenen Jahren wurden mit dieser Strategie mehrere potente und selektive Kinaseinhibitoren dargestellt.^[3-6]

Die ersten metallorganischen Kinaseinhibitoren waren Halbsandwich-Komplexe mit einem Cyclopentadienyl und einem einzähnigen Liganden (A).^[2,3] Diese Komplexe ließen sich in wenigen Schritten herstellen, boten jedoch nur begrenzt viele Strukturmöglichkeiten.

In weiteren Arbeiten wurden oktaedrische Komplexe mit vier variablen Koordinationsstellen A–D hervorgebracht.^[5,6] Mit diesen wurde die Darstellung von sehr komplexen Strukturen ermöglicht, welche mit denen von größeren Naturstoffen vergleichbar sind. Allerdings wurden auch gleichzeitig neue synthetische Herausforderungen geschaffen. Während von Halbsandwich-Komplexen stets ein Enantiomerenpaar gebildet wird, steigt die Zahl an möglichen Stereoisomeren in oktaedrischen Komplexen mit sechs einzähnigen Liganden auf bis zu 30. Mit einem zweizähnigen Pyridocarbazol und vier einzähnigen Liganden bleiben immer noch bis zu 24 mögliche Stereoisomere.^[5]

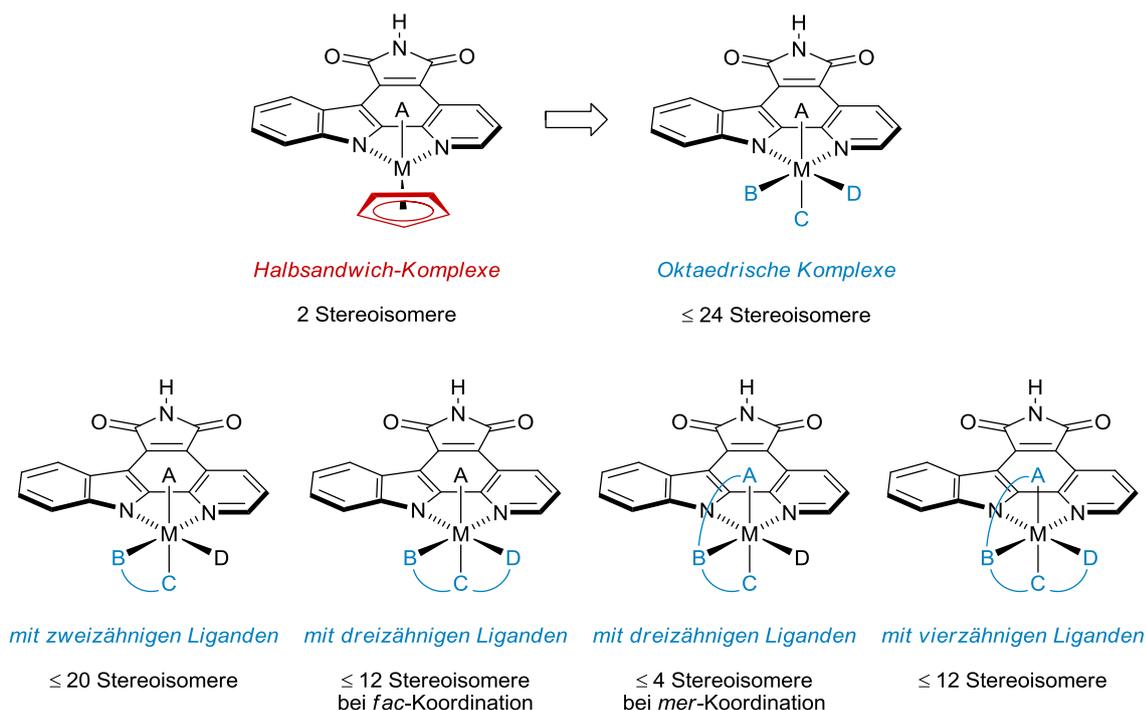


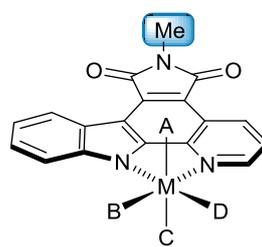
Abbildung 1. Halbsandwich-Komplexe und oktaedrische Komplexe mit ein- und mehrzähligen Liganden. Bei der Anzahl der maximal zu erhaltenen Stereoisomere wurden Enantiomerenpaare berücksichtigt.

Diese hohe Zahl an verschiedenen Konfigurationen ist natürlich nicht attraktiv für die gezielte Synthese von bioaktiven Verbindungen. In vorherigen Arbeiten wurden erste Lösungsansätze entwickelt: Z.B. wurde die Koordination eines zweizähligen Liganden durch den *trans*-Effekt eines anderen Liganden kontrolliert {2-(Aminomethyl)pyridin, Carbonyl}.^[5b,6b] Andere Komplexe enthielten cyclische dreizählige Liganden, welche zwangsläufig *facial* koordinieren (Trithiacyclononan).^[5a,6b,7] Nochmals andere dreizählige Liganden koordinieren aufgrund ihrer Hybridisierungen und Starrheit nur *meridional* {2,6-Bis(methyliminomethyl)pyridin}.^[7]

Aufgabe dieser Arbeit war die Entwicklung von neuen mehrzähligen Liganden und deren möglichst selektive Einführung in Metallkomplexen. So sind z.B. mit acyclischen dreizähligen Liganden bei *fac*-Koordination nur noch maximal zwölf Stereoisomere (sechs Diastereomere als Enantiomerenpaare) zu erwarten. Dreizählige Liganden in *mer*-Koordination führen zu maximal vier Stereoisomeren (zwei Diastereomere als Enantiomerenpaare), vierzählige Liganden zu höchstens zwölf verschiedenen Stereoisomeren (sechs Diastereomere als Enantiomerenpaare). Etwaige strukturelle

Bedingungen sowie kinetische oder thermodynamische Effekte lassen zudem eine Bevorzugung von bestimmten Konfigurationen erwarten. Schließlich sollten die erhaltenen Komplexe auf ihre chemischen Eigenschaften und biologischen Aktivitäten gegenüber Proteinkinasen untersucht werden.

Mit den neuen mehrzähligen Liganden sollten neben Proteinkinasen auch Lipidkinasen inhibiert werden. Hauptmerkmal der Lipidkinaseinhibitoren und gleichzeitig verantwortlich für die Selektivität gegenüber Proteinkinasen ist eine Methylgruppe an der Imidfunktion des Pyridocarbazols (Abbildung 2).^[8]



Lipidkinaseinhibitor

Abbildung 2. N-Methylpyridocarbazol-Komplexe als Lipidkinaseinhibitoren (A–D: ein- oder mehrzählige Liganden).

Seit Beginn der Arbeiten von Meggers *et al.* besteht das Problem, dass die Kinaseinhibitoren stets als racemische Gemische erhalten werden, wobei sich die Enantiomere in ihrer Aktivität stark unterscheiden können.^[3c,6,8] Diese waren anschließend allein per HPLC mit Hilfe von chiralen stationären Phasen aufzutrennen. Enantiomerentrennungen gelten allerdings als zeit- und kostenintensiv und halbieren zudem nochmals die Ausbeute. Erste Lösungsansätze zur asymmetrischen Synthese von einfachen Ru(II)-Komplexen wurden bereits in der Arbeitsgruppe etabliert.^[9] Jedoch war es bislang nicht möglich, diese Auxiliar-vermittelten Methoden auf eine enantioselektive Synthese von Kinaseinhibitoren umzusetzen. Aus diesen Gründen sollte versucht werden, mit Hilfe von chiralen mehrzähligen Liganden ein zweites Stereozentrum in die Metallkomplexe einzuführen. Von den resultierenden Komplexen wären dann Diastereomere zu erwarten, welche sich kinetisch und thermodynamisch unterscheiden. Im Idealfall würden diese so begünstigt bzw. diskriminiert, dass nur ein enantiomerenreines Produkt entsteht.

Abschließend sollte untersucht werden, inwieweit sich die hier erworbenen Erkenntnisse und Methoden auf andere Projekte innerhalb der Arbeitsgruppe übertragen ließen. Von besonderem Interesse waren dabei Kinaseinhibitoren mit neuartigen Pharmakophorliganden, in die verschiedene mehrzählige Liganden einzuführen waren. Auch solche Metallkomplexe sollten auf ihre chemischen Eigenschaften und biologischen Aktivitäten evaluiert werden.

Kapitel 2

Theoretischer Teil

2.1 Anfänge der anorganischen Medizinalchemie

Schon lange war bekannt, dass verschiedene Metalle essentiell für den menschlichen Körper sind und eine nicht ausreichende Zufuhr durch die Nahrung zu Mangelercheinungen führen kann.^[10] Auf der anderen Seite wusste man sowohl von deren Dosis-abhängigen Toxizität als auch von allgemeinen toxischen Wirkungen anderer Metalle.^[11]

Ein Meilenstein nicht nur der anorganischen, sondern der gesamten medizinischen Chemie war die Entwicklung von Salvarsan® (Arsphenamin) durch Paul Ehrlich im Jahre 1910 (Abbildung 3).^[12] Diese Arsenverbindung war das erste gezielt hergestellte Antibiotikum überhaupt und wurde zur damaligen Zeit zur Behandlung von Syphilis und anderen mikrobiellen Infektionskrankheiten angewandt. Ehrlich nahm zunächst eine dimere Struktur (**1**) der Arsenverbindung an, jedoch zeigte Lloyd später, dass es sich um ein Gemisch aus tri- und pentameren cyclischen Verbindungen (**2,3**) handelt.^[13]

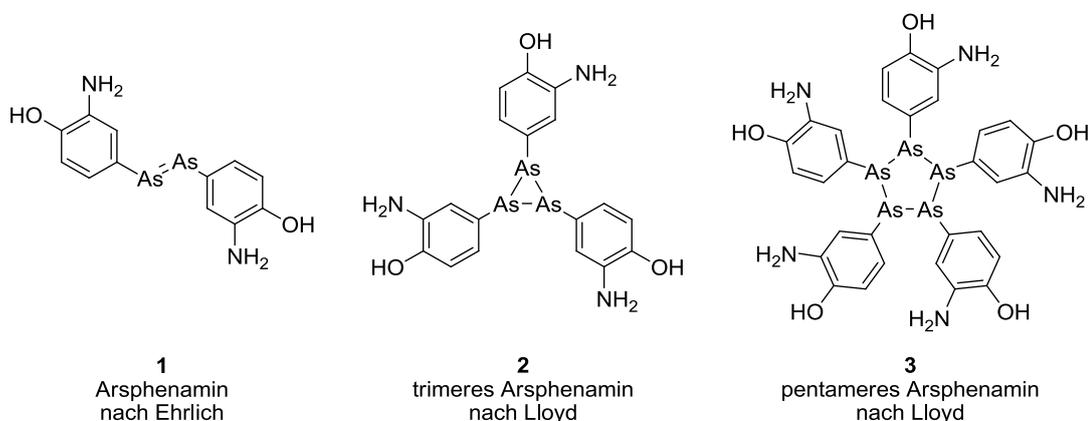


Abbildung 3. Publierte Strukturen von Salvarsan® nach Ehrlich (**1**) und nach Lloyd (**2,3**).

2.2 DNA-bindende Platinkomplexe als Antitumormittel

Nach den anfänglichen Erfolgen von Ehrlich geschah lange Zeit nichts auf dem Gebiet der anorganischen Medizinalchemie. Erst eine zufällige Entdeckung der cytostatischen Wirkung von *cis*-Diammindichloridoplatin(II) (**4**, Cisplatin) durch Rosenberg in den 1960er Jahren bewirkte eine Wiederbelebung von pharmazeutisch/medizinisch angewandten Metallkomplexen (Abbildung 4).^[14,15] Dieser Pt(II)-Komplex entwickelte sich zu einem der erfolgreichsten Antitumormittel und eröffnete zugleich ein neues Forschungsgebiet in der bioanorganischen Chemie.^[16] Cisplatin wird heutzutage zur Behandlung von mehreren Tumorarten eingesetzt, so z.B. bei Hoden-, Ovarial- und Bronchialkarzinomen.

Motiviert durch diese Erfolge wurden viele weitere cytotoxische Platinkomplexe hergestellt. Wichtige Weiterentwicklungen bildeten darunter Carboplatin (**5**) und Oxaliplatin (**6**).^[15]

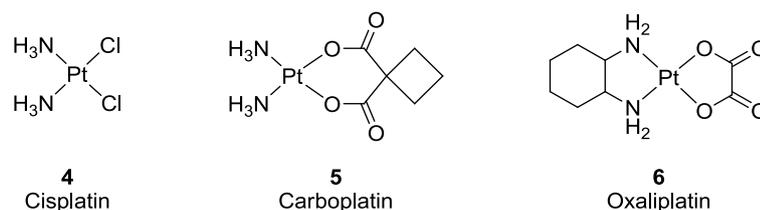


Abbildung 4. DNA-bindende Pt(II)-Komplexe.

Der molekulare Wirkungsmechanismus von Cisplatin war Bestandteil mehrerer Studien und gilt mittlerweile als gut untersucht (Abbildung 5).^[17] Der Pt(II)-Komplex wird intravenös appliziert und gelangt anschließend vom Blut in das Zellplasma. Aufgrund der intrazellulär geringeren Chlorid-Konzentration werden die Chlorido-Liganden abgegeben und Cisplatin zum elektrophilen Aquakomplex hydrolysiert. Diese bioaktive Wirkform bindet anschließend an verschiedene nucleophile DNA-Basen. Dabei ist das N7-Atom von Guanin die elektronenreichste Stelle der DNA und das primäre Ziel der Pt(II)-Komplexe. Prinzipiell gibt es verschiedene Bindungsmöglichkeiten von Cisplatin an Guanin in doppelsträngiger DNA. Als hauptsächliche Bindungsmodi wurden *1,2-intrastrand crosslinks* ermittelt, bei denen Cisplatin an zwei benachbarte Guanin-

Basen eines DNA-Strangs bindet.^[18] Durch die damit verbundene Konformationsänderung der Doppelhelixstruktur werden die DNA-Replikation und andere für das Zellwachstum notwendige Prozesse unterbunden.^[19]

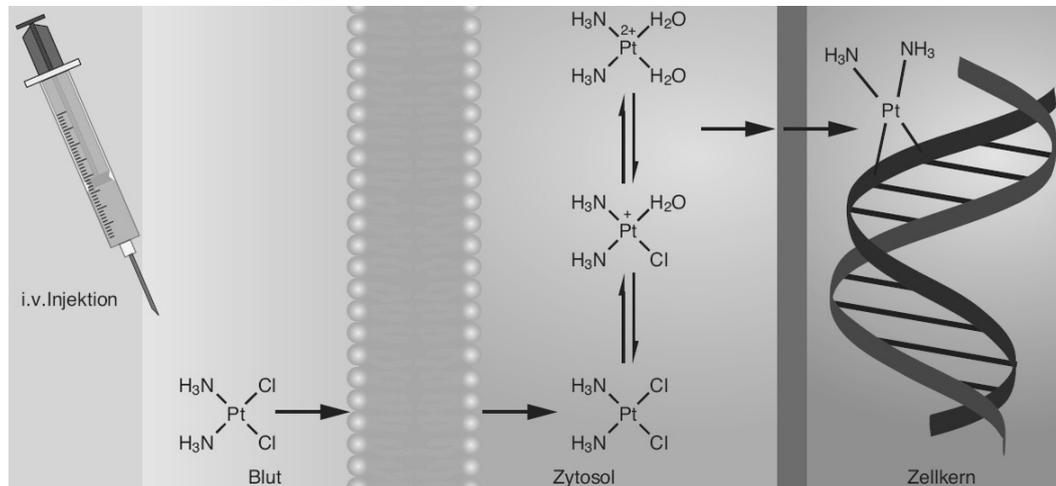


Abbildung 5. Metabolismus und molekularer Wirkmechanismus von Cisplatin (Darstellung von Ott und Gust).^[17c]

2.3 Reaktive Rutheniumkomplexe als Antitumormittel

Nachdem erste Studien über Rutheniumkomplexe mit Antitumoreigenschaften in den 1970er und 1980er Jahren veröffentlicht wurden,^[20] rückte Ruthenium zur Entwicklung von Antitumormitteln zunehmend in den Fokus.^[21] Seitdem wurden eine ganze Reihe an Rutheniumkomplexen mit cytostatischer Wirkung hervorgebracht, und einige davon stellten sich als potentielle Antitumormittel für den klinischen Gebrauch heraus.

So befinden sich die Komplexe KP1019 (**7**),^[22] NAMI-A (**8**)^[23] und RAPTA-C (**9**)^[24] bereits in fortgeschrittenen klinischen Studien (Abbildung 6). Im Gegensatz zu den quadratisch planaren Pt(II)-Komplexen haben diese Ru(II)- und Ru(III)-Komplexe oktaedrische Strukturen. Der molekulare Wirkmechanismus ist noch nicht genau bekannt, jedoch wird vermutlich auch die DNA adressiert, allerdings nicht als primäres Target. Stattdessen werden vor allem Wechselwirkungen mit verschiedenen Proteinen angenommen.^[16c,22b,c]

KP1019 zeigte in ersten Studien sehr gute Hemmwirkungen bezüglich des Zellwachstums von Krebszellkulturen. Es bewies zudem eine gute Zellgängigkeit, induziert hauptsächlich Apoptose über den intrinsischen mitochondrialen Pfad und bewirkt oxidativen Stress sowie DNA-Schädigung.^[22a-c] In den klinischen Studien zeigte KP1019 eine gute Antitumoraktivität bei gleichzeitig milder Toxizität.^[21f]

NAMI-A zeigte interessanterweise eine geringe *in vitro* Aktivität, erwies sich jedoch *in vivo* als potentes Antitumormittel, was auf anti-metastatische Eigenschaften hindeutet.^[23a,b] Des Weiteren wurden bei *in vivo* Tests Dosis-abhängige Effekte gegen Angiogenese gefunden.^[23c,d] NAMI-A wie auch KP1019 scheinen zum Erreichen der Antitumoraktivität eine Reduktion von Ruthenium(III) zu Ruthenium(II) einzugehen.^[25]

Der Ru(II)-Halbsandwich-Komplex Rapta-C (**9**) lieferte gute *in vivo* Ergebnisse durch reduzierten Zellwachstum von Lungen-Metastasen, obwohl vorherige *in vitro* Tests weniger starke Aktivitäten lieferten.^[24]

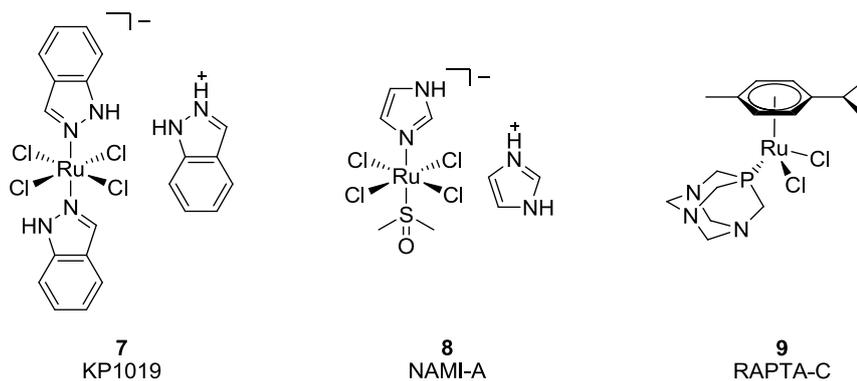


Abbildung 6. Ru-Komplexe als Antitumormittel.

Sadler *et al.* entwickelten eine Reihe von Ru(II)-Aren-Komplexen wie z.B. Verbindung **10**, welche an DNA bindet und gute *in vitro* und *in vivo* Antitumorwirkungen lieferte.^[26] Neben der koordinativen Bindung des monofunktionalen Ru(II)-Aren-Komplexes zum Guanin-N7-Atom der DNA findet außerdem eine Interkalation durch den Biphenyl-Liganden statt. Schließlich werden Wasserstoffbrücken zwischen der Ethylendiamin-NH₂-Gruppe des Komplexes und der Guanin-C6O-Gruppe gebildet. Durch diesen einzigartigen Bindungsmodus wird die DNA-Doppelhelix in besonderem Maße verkrümmt, so dass auch keine Kreuzresistenzen mit Cisplatin auftreten.^[26b]

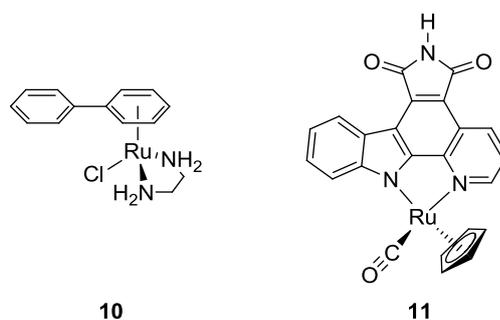


Abbildung 7. Ru(II)-Komplex **10** von Sadler als DNA-bindende Substanz und **11** von Meggers als Proteinkinaseinhibitor.

Eine andere Klasse an Ru(II)-Komplexen wurde von Meggers *et al.* entwickelt, in denen das Metallzentrum wie in Komplex **11** ausschließlich strukturelle Funktionen übernimmt. Diese Substanzklasse wird gesondert in Kapitel 2.5 behandelt.

2.4 Reaktive Rhodiumkomplexe als Antitumormittel

Andere antitumorwirksame Metallkomplexe wurden unter anderem auf Rhodiumbasis hergestellt. Ihre Entwicklung ist noch nicht so weit fortgeschritten wie die der Platin- und Rutheniumkomplexe. Nichtsdestotrotz zeigten einige Rhodium-Komplexe interessante Eigenschaften, welche teilweise auf anderen Wirkmechanismen als bei den bisher vorgestellten Substanzen beruhen.

Eine der ersten Substanzklassen an Rhodiumkomplexen mit Antitumorwirkung sind die DNA-Interkalatoren (Abbildung 8). Die Rh(III)-Komplexe enthalten Polypyridyl-Liganden, welche sich zwischen die beiden Stränge der DNA-Doppelhelix lagern können.^[27] Der von Barton *et al.* entwickelte Rh(III)-Komplex **12** unterbricht durch seine DNA-Interkalation die Transkription und Replikation.^[27a] Rh(III)-Komplex **13** von Sheldrick *et al.* zeigte ähnliche Wirkungen, die jedoch von der Größe des Polypyridyl-Liganden abhängig sind.^[27c,d]

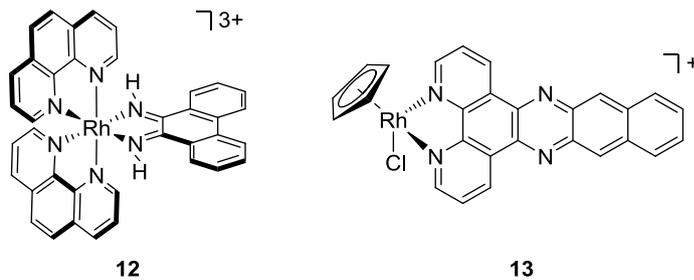


Abbildung 8. Rh(III)-Komplexe **12** und **13** mit Polypyridyl-Liganden als DNA-Interkalatoren.

Eine andere Klasse an Antitumorwirksamen Komplexen bilden die Rh(II)-Dimere (Abbildung 9).^[28,29] Der Rh(II)-Komplex **14** wurde in den 1970er Jahren entwickelt und offenbarte eine gute *in vivo* Aktivität gegen verschiedene Tumorarten.^[28] Der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht ganz geklärt, jedoch geht man von einer DNA-Bindung und der daraus resultierenden Hemmung der Replikation und Proteinsynthese aus. Problematisch scheint die hohe Toxizität zu sein, die ähnlich zu der von Cisplatin ist. Weitere Entwicklungen auf diesem Gebiet haben den Rh(II)-Komplex **15** hervorgebracht.^[29] Dieser bildet einen guten Kompromiss zwischen toxischen Nebenwirkungen und Antitumoraktivität, wobei letztere mit der von Cisplatin vergleichbar ist.

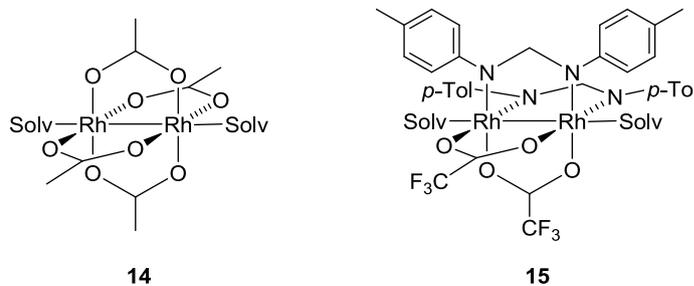


Abbildung 9. DNA-bindende Rh(II)-Dimere **14** und **15**.

Ein vollkommen anderer Wirkmechanismus liegt bei dem Ferrocen-haltigen Rh(I)-Komplex **16** von Böhm *et al.* vor (Abbildung 10).^[30] Dieser ist cytotoxisch gegen das Chinesische Hamsterovarium (CHO) und sensibilisiert zusätzlich dessen hypoxische Zellen gegen Bestrahlungen. Damit können die sonst hypoxischen und radioresistenten Tumorzellen empfänglich für Bestrahlungstherapien gemacht werden.

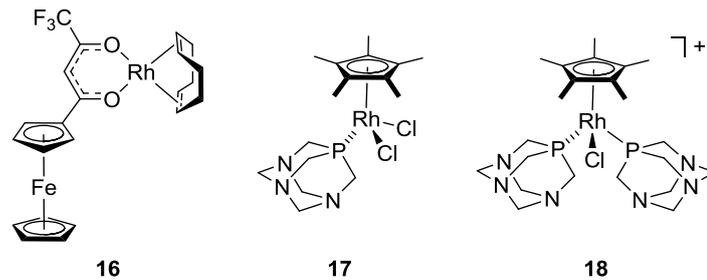


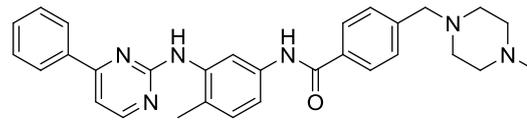
Abbildung 10. Ferrocen-haltiger Rh(I)-Komplex **16** sowie Rhodium(III)-Analoge von RAPTA-C **17** und **18**.

Schließlich wurden von Dyson *et al.* verschiedene RAPTA-C Analoge auf Rh(III)-Basis entwickelt und als verstärkt cytotoxische Substanzen hervorgebracht.^[31] Komplex **17** zeigte eine gute Wirkung gegen HT29, während Komplex **18** insbesondere T47D inhibiert.

2.5 Ru(II)-Komplexe als Proteinkinaseinhibitoren

Mit den Proteinkinaseinhibitoren wurde von Meggers *et al.* ein weiteres Gebiet der medizinischen anorganischen Chemie etabliert. Proteinkinasen bilden die zweitgrößte Proteinfamilie im menschlichen Genom und umfassen insgesamt 518 humane Mitglieder.^[32] Sie spielen eine zentrale Rolle in der Signaltransduktion von eukaryotischen Zellen und in weiteren zellulären Prozessen wie z.B. Zellwachstum, Proliferation, Metabolismus und Apoptose. Über- oder Unterregulierungen von Kinasen können verschiedene Krankheiten wie z.B. Krebs, Diabetes und Alzheimer auslösen.^[33]

Die gezielte Hemmung dieser Enzyme wurde als wirkungsvolle Behandlungsstrategie verschiedener Tumorarten erkannt.^[34] Das von *Novartis* entwickelte Imatinib (**19**, Glivec®) wurde im Jahre 2001 als erster Kinaseinhibitor zur Tumorthherapie zugelassen (Abbildung 11).^[35] Es hemmt kompetitiv die ABL-Tyrosinkinase und wird zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie (CML) eingesetzt.^[36] In den folgenden Jahren wurden weitere Kinaseinhibitoren als Antitumormittel zugelassen, welche entweder bestimmte Proteinkinasen adressierten oder als Multikinaseinhibitoren wirken.^[37] Vollkommen selektiv ist jedoch keiner der sich auf dem Markt befindenden Inhibitoren.

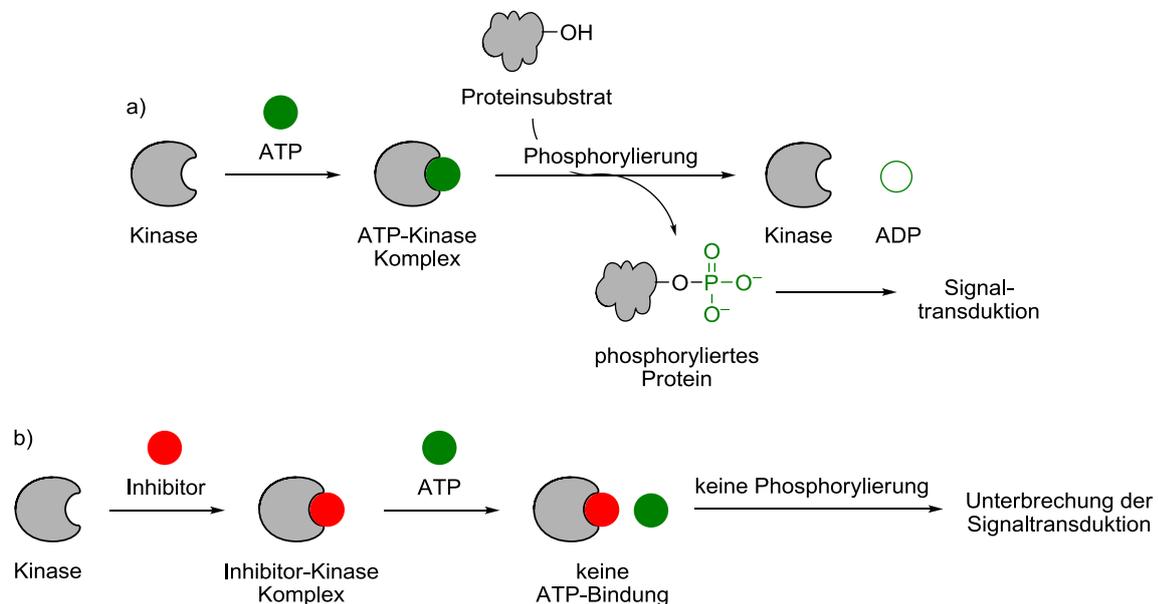


19
 Imatinib, Glivec®
 BCR-ABL-Inhibitor

Abbildung 11. Imatinib (**19**) als erster zur Tumorthherapie zugelassener Proteinkinaseinhibitor.

Der Wirkungsmechanismus der Proteinkinaseinhibitoren beinhaltet eine ATP-kompetitive Hemmung an der aktiven Seite des Enzyms.^[34d,37,38] Dadurch wird die Signaltransduktion durch Unterbinden der Phosphorylierung von Proteinen unterbrochen (Schema 1).

Ohne Inhibierung wird die Phosphoryltransferase von ATP an der aktiven Seite gebunden und ein aktiver ATP-Kinase-Komplex gebildet. Das Proteinsubstrat wird von diesem an einer Seitenketten-Hydroxyfunktion unter ADP-Freisetzung phosphoryliert und führt im Folgenden die Signaltransduktion fort.



Schema 1. Darstellung der Phosphorylierung von Proteinen durch Proteinkinasen (a) und der ATP-kompetitiven Inhibierung von Proteinkinasen (b).

Ein kompetitiver Proteinkinaseinhibitor besetzt die ATP-Bindungsstelle an der Kinase, wodurch kein ATP-Kinase-Komplex gebildet werden kann. Somit findet auch keine Phosphorylierung des Proteinsubstrats statt und die Signaltransduktion wird unterbunden.

Die derzeit klinisch zugelassenen Verbindungen sind rein organische Moleküle und viele von ihnen sind Multikinaseinhibitoren. Dies ist bedingt durch die Natur der organischen Verbindungen, welche in vielen Fällen kleine, in ihrer Konformation flexible Moleküle sind. Dadurch gleichen sich diese Moleküle den Gegebenheiten der verschiedenen Enzymtaschen an und können so gleich mehrere Kinasen adressieren. Allerdings wird gemeinhin eine gezielte Hemmung von einzelnen Kinasen bevorzugt, um so unerwünschte Nebenwirkungen zu vermeiden.

Meggers *et al.* entwickelten 2004 erstmals Metallkomplexe als Proteinkinaseinhibitoren (Abbildung 12). Diese sind vom Naturstoff Staurosporin (**21**) abgeleitet, welches als potenter aber unselektiver ATP-kompetitiver Kinaseinhibitor bekannt ist.^[39] In den Komplexen wurde ein Pyridocarbazol-Heterocyclus als zweizähliger Chelatligand etabliert, welcher das Indolocarbazol-Fragment des Staurosporins imitiert. Statt des Staurosporin-Kohlenhydrats enthalten die Komplexe das Metallzentrum mit vier variablen Koordinationsstellen.

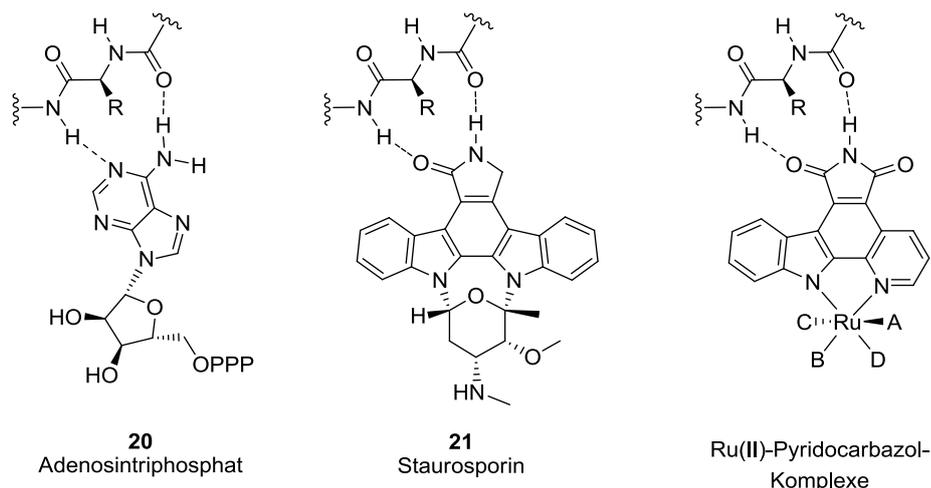


Abbildung 12. ATP (**20**), der natürliche Kinaseinhibitor Staurosporin (**21**) als Leitstruktur und davon inspirierte Ru(II)-Pyridocarbazol-Komplexe, jeweils mit der Bindung zur Scharnierregion der Proteinkinasen.

Im Gegensatz zu den etablierten organischen Molekülen sieht die von Meggers *et al.* entwickelte Strategie vor, dass die voluminösen Metallkomplexe vollkommen starr sind und den gegebenen Raum in der aktiven Enzymtasche möglichst vollständig ausfüllen. So konnten bereits verschiedene Kinaseinhibitoren mit ansonsten unerreichten Selektivitäten entwickelt werden.^[6]

Zunächst wurden verschiedene Ru(II)-Halbsandwich-Komplexe entwickelt, welche neben dem zweizähligen Pyridocarbazol-Liganden ein Cyclopentadienyl- und einen Carbonyl-Liganden enthielten (Abbildung 13). Mit den Komplexen **22** und **23** war es durch zusätzliche Substituenten an Pyridocarbazol und Cyclopentadienyl möglich, potente Inhibitoren gegen PIM1 bzw. GSK3 α/β mit subnanomolaren IC₅₀-Werten zu entwickeln.^[3]

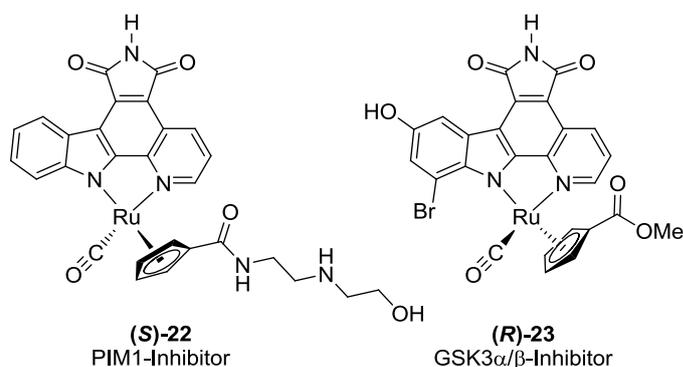


Abbildung 13. Ru(II)-Halbsandwich-Komplexe als Proteinkinaseinhibitoren. Die hier gezeigten Stereoisomere **(S)-22** und **(R)-23** sind jeweils deutlich potenter als ihre Enantiomere.

In der zweiten Generation wurden Metallkomplexe mit oktaedrischen Strukturen entwickelt, bei denen der Cyclopentadienyl-Ligand durch verschiedene zwei- oder dreizählige Liganden ersetzt wurde (Abbildung 14). Mit der Bildung von markanten Strukturmerkmalen durch Einsatz bestimmter Liganden gelang es, eine Reihe von sehr selektiven Hemmstoffen herzustellen. So wurden der GSK3 α -Inhibitor **24** mit 2-(Aminomethyl)pyridin, der PAK1-Inhibitor **25** mit 2-(*N*-Phenylaminomethyl)pyridin und der DAPK1-Inhibitor **26** mit Trithiacyclononan und jeweils verschiedenen Substituenten am Pyridocarbazol dargestellt.

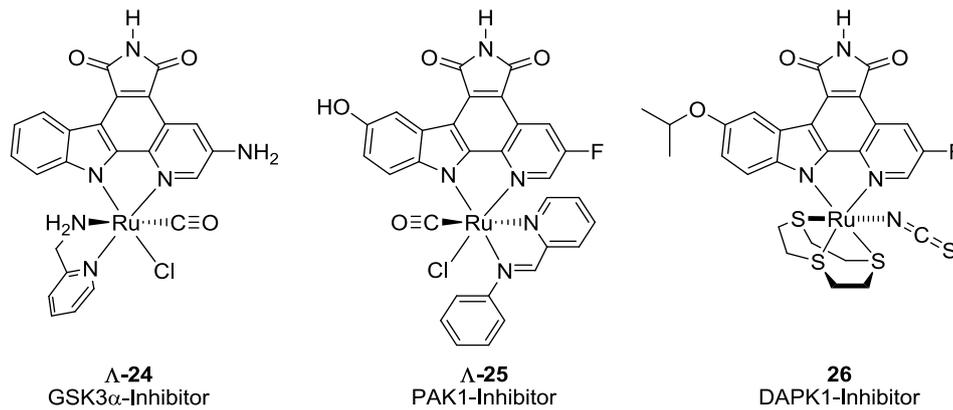


Abbildung 14. Oktaedrische Ru(II)-Komplexe als Proteinkinaseinhibitoren. Die gezeigten Stereoisomere Λ -24 und Λ -25 sind wesentlich potenter als ihre Enantiomere, 26 wurde als racemisches Gemisch verwendet.

Welche Bedeutung den vier variablen Koordinationsstellen und deren Besetzung zukommt, wurde mit dem PAK1-Inhibitor 25 verdeutlicht (Abbildung 15).^[6] Eine Cokristallstruktur des Inhibitors in der aktiven Tasche veranschaulicht, wie gut diese von dem Komplex ausgefüllt wird. Insbesondere der große Ligand 2-(*N*-Phenylaminomethyl)pyridin passt optimal in die PAK1-Tasche, während andere Kinasen für diesen Komplex nicht genug Raum bieten und nicht adressiert werden. So gelang es, mit diesem Komplex einen der insgesamt selektivsten Proteinkinaseinhibitoren herzustellen.

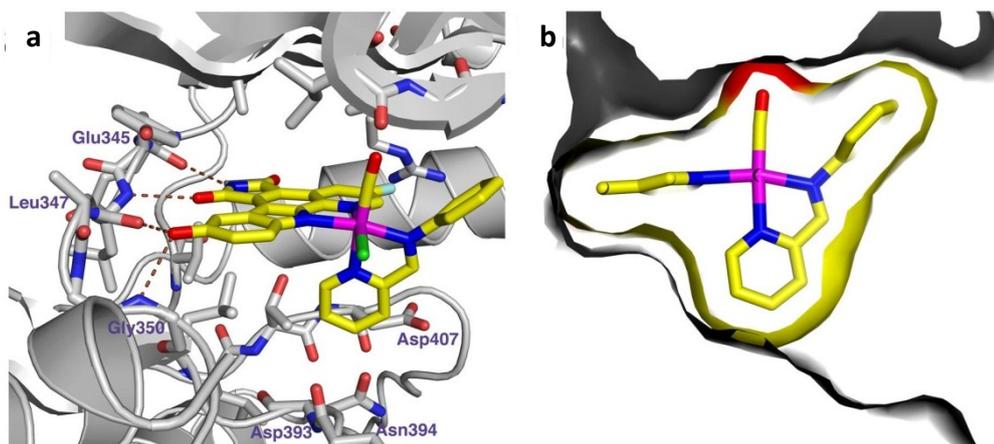


Abbildung 15. Cokristallstruktur von Komplex Λ -25 in PAK1 nach Meggers *et al.* (PDF-Code: 3FXZ).^[6a] a) Darstellung wichtiger Protein-Komplex-Wechselwirkungen, b) Oberflächenansicht zur Verdeutlichung der Bindungstaschenausfüllung von PAK1 durch den Komplex.

Die Pyridocarbazol-Komplexe haben sich in den letzten Jahren als sehr potente und selektive Inhibitoren von Proteinkinasen erwiesen.^[3,6] Allerdings offenbart dieses System auch Nachteile: Die Synthese des Pyridocarbazol-Liganden ist mit acht Stufen relativ lang, zudem sind Derivate nur in begrenztem Umfang zugänglich und dann meist mit zusätzlichen Schritten verbunden.^[4] Innerhalb der Arbeitsgruppe wurde daraufhin nach neuen Pharmakophor-Liganden gesucht, welche erstens schneller herzustellen sind und zweitens auch neue strukturelle Möglichkeiten bezüglich der Metall-Komplexe bieten.^[40] Durch eine veränderte Position des Metallzentrums am Pharmakophor-Liganden sind gänzlich neuartige Strukturen zugänglich. Diese haben von den Pyridocarbazol-Komplexen verschiedene Präferenzen innerhalb von ATP-Bindungstaschen und adressieren somit andere Kinasen.

Neu entwickelte Pharmakophorliganden sind unter anderem die in Abbildung 16 gezeigten 4-Phenyl-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]-1,3(2*H*)-dion (Phenylchinolin), 5-(Pyridin-2-yl)-1*H*-benzo[*de*]isoquinolin-1,3(2*H*)-dion (Pyridylnaphthalimid) und 5-(Pyridin-2-yl)isoindolin-1,3-dion (Pyridylphthalimid). Während es in vorherigen Arbeiten nicht gelungen ist stabile Ru(II)-Komplexe mit dem Phenylchinolin-Liganden herzustellen, konnten mit den beiden anderen Liganden bereits interessante Ergebnisse erzielt werden.

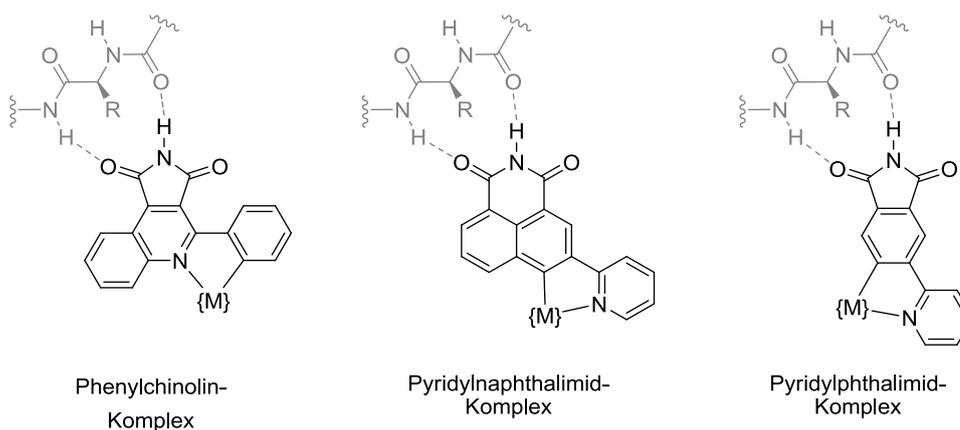


Abbildung 16. Metall-Komplexe mit neuartigen Pharmakophor-Liganden, jeweils mit der Bindung zur Scharnierregion der Proteinkinasen.

So wurde ein Ru(II)-Pyridylnaphthalimid-Komplex mit Trithiacyclononan und einem Carbonyl-Liganden entwickelt, der als Inhibitor der Proteinkinase MLCK wirkt (IC_{50} -

Wert von 75 nM).^[40a] Ein Ru(II)-Pyridylphthalimid-Komplex wurde dagegen als potenter PAK1-Inhibitor mit einem IC₅₀-Wert von 310 nM entwickelt. Bei diesem neutralen Ru(II)-Komplex mit Trithiacyclononan erwies sich der Thiocyanat-Ligand für die Affinität zu PAK1 als vorteilhaft. Interessant war zudem, dass die mit Pyridocarbazol-Komplexen stets inhibierte Kinase Pim1 mit diesem Komplex nicht signifikant beeinflusst wird.

Diese Ru(II)-Komplexe ergaben mit den neu etablierten Pharmakophorliganden neuartige strukturelle Möglichkeiten zur Adressierung von anderen Kinasen. Allerdings konnten nur Ru(II)-Komplexe mit Trithiacyclononan und Cyclopentadienyl hergestellt werden. Weitere Anstrengungen, Ru(II)-Komplexe mit anderen Liganden zu synthetisieren, blieben bislang erfolglos.

2.6 Ru(II)-Komplexe als Lipidkinaseinhibitoren

Eine weitere Familie der Phosphoryltransferasen bilden die Lipidkinasen, deren wichtigste Mitglieder vermutlich die Phosphoinositid-3-Kinasen (PI3K) sind.^[41] Auch diese spielen eine zentrale Rolle in der Signaltransduktion von eukaryotischen Zellen. Obwohl die Anzahl ihrer Mitglieder deutlich geringer ist als die von Proteinkinasen, so wird ihnen doch eine große Bedeutung in Hinblick auf verschiedene Tumorarten zugewiesen.^[42]

Strukturell bestehen Phosphatidylinositol-3-kinasen als Heterodimere aus einer regulatorischen und einer katalytischen Untereinheit.^[43] Nach der Proteindomänenstruktur der katalytischen Untereinheit ist diese Kinasefamilie in die drei funktionellen Klassen IA, IB, II und III eingeteilt. Diese gewähren verschiedene Substratspezifitäten und Mechanismen bezüglich der Signaltransduktion. Die Klasse I stellt die bedeutendste Klasse dar und umfasst vier Isoformen, welche wiederum der Klasse IA (PI3K α , β , δ) oder IB (PI3K γ) zugeordnet sind.

Phosphatidylinositol-3-kinasen katalysieren die Phosphorylierung von Phosphatidylinositol (PIP₂) zu dem sekundären Botenstoff Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphat (PIP₃) (Abbildung 17).^[44] Das Phospholipid PIP₂ ist in der Zellmembran ansässig und weist eine freie Hydroxygruppe an 3-Position des Inositolrings auf. Diese

wird nach Aktivierung von PI3K unter Umsatz von ATP phosphoryliert. Der resultierende Botenstoff PIP₃ ist im Folgenden an verschiedenen Signalwegen beteiligt, der wohl bedeutendste ist der PI3K/AKT Signalweg mit der Proteinkinase B (AKT/PKB). Diese stellt ein Protoonkogen dar und reguliert die Aktivitäten von mehreren Enzymen. So inhibiert es z.B. das Protein BAD, welches für die Einleitung der Apoptose verantwortlich ist. Eine andere Funktion von AKT/PKB ist die Aktivierung des Proteins mTOR und somit der Proteintranslation und des Zellwachstums. Schließlich inhibiert AKT/PKB die Kinase GSK3β, deren Unterfunktion eine Erhöhung der Zellproliferation zur Folge hat. Die Aktivität von AKT/PKB wird von der Phosphatase PTEN als PI3K-Antagonisten durch Dephosphorylierung von PIP₃ zu PIP₂ gegenreguliert.

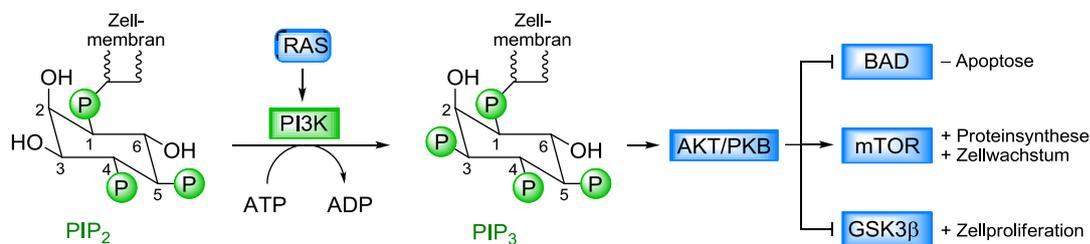


Abbildung 17. Ausschnitt des PI3K/AKT-Signalwegs.

Durch die zentrale Rolle in der Signaltransduktion können Veränderungen der Aktivität von PI3K schwerwiegende Folgen haben. So ist der PI3K/AKT-Signalweg in vielen Tumoren überreguliert, was unter anderem zu vermehrter Proliferation und verminderter Apoptose der betroffenen Zellen führt. Erhöhte PI3K/AKT-Aktivitäten führen häufig zu Tumoren, darunter z.B. Ovarial- und Brustkrebs und das kolorektale Karzinom.^[42]

Der Naturstoff Wortmannin (**27**) wird von verschiedenen Schimmelpilzen gebildet und ist ein potenter Inhibitor gegen PI3K (Abbildung 18).^[45] Darüber hinaus ist seine fungizide Wirkung als auch seine Hemmwirkung gegenüber weiteren Kinasen bekannt. Aufgrund der geringen Selektivität und der hohen Lebertoxizität ist Wortmannin klinisch nicht anwendbar, wobei sich Derivate in klinischen Studien befinden.^[46] Ein weiterer Lipidkinaseinhibitor ist LY294002 (**28**), der jedoch deutlich weniger potent als Wortmannin ist.^[47] Nichtsdestotrotz wird dieser Hemmstoff in zahlreichen PI3K-Studien eingesetzt. Perifosin (**29**) ist ein PI3K und AKT-Inhibitor und befindet sich in der

dritten klinischen Phase zur Behandlung von Knochenmark- und Darmkrebs.^[48] Dieses Alkylphospholipid ist damit in der Entwicklung als Lipidkinaseinhibitor am weitesten vorangeschritten.

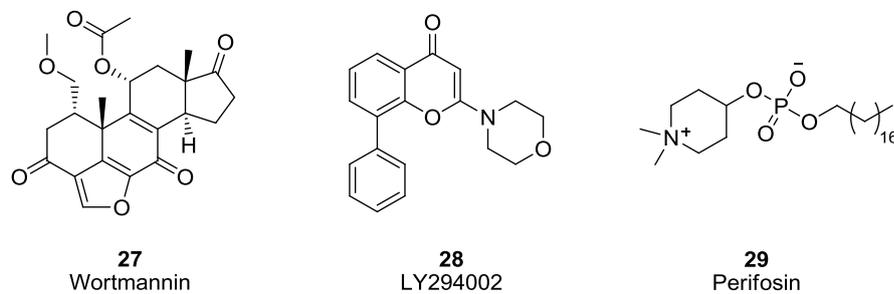


Abbildung 18. Organische Lipidkinaseinhibitoren.

Erste metallorganische PI3K-Inhibitoren wurden von den Arbeitsgruppen Meggers und Marmorstein entwickelt.^[8] Wichtigstes Merkmal dieser Ru(II)-Pyridocarbazol-Komplexe ist eine Methylgruppe an der Imidfunktion (Abbildung 19). Diese führte zu einer starken Affinitätsabnahme gegenüber Proteinkinasen, da so Wasserstoffbrückenbindungen zu der Scharnierregion unterbunden wurden. Stattdessen wurde eine Aktivitätszunahme gegenüber Lipidkinasen herbeigeführt, welche genug hydrophoben Raum für die Methylgruppe bieten. Durch diese einfache Umfunktionalisierung konnte also eine vollkommene Umkehr der Selektivität zwischen Protein- und Lipidkinasen erreicht werden.

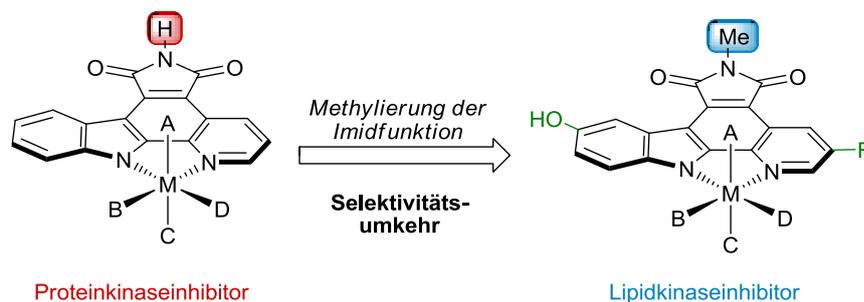


Abbildung 19. Selektivitätsumkehr zwischen Proteinkinasen und Lipidkinasen durch Methylierung der Imidfunktion.

In ersten Studien entwickelten Meggers und Marmorstein *et al.* Ru(II)-Halbsandwich-Komplexe mit modifizierten Pyridocarbazolen. Neben der methylierten Imidfunktion erwiesen sich eine Hydroxyfunktion an der 9-Position sowie ein Fluorsubstituent an der 3-Position als vorteilhaft bezüglich der Affinität zu PI3K. Schließlich wurde die Aktivität durch verschiedene Substituenten am Cyclopentadienyl-Liganden nochmals weiter gesteigert. Komplex **30** zeigte in diesen Arbeiten die höchste Potenz gegen PI3K γ und eine hundertfache Selektivität gegen GSK3 β (Abbildung 20).

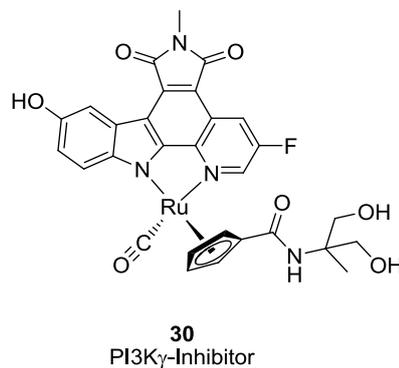


Abbildung 20. Ru(II)-Halbsandwich-Komplex als Lipidkinaseinhibitor.

2.7 Metallkomplexe mit mehrzähligen Liganden

Mehrzählige Liganden koordinieren mit mindestens zwei Donoratomen an Übergangsmetallen und bilden so Chelatkomplexe, welche durch den sogenannten Chelateffekt stabiler sind als vergleichbare Metallkomplexe mit einzähligen Liganden.^[49,50] Zum einen führt die verringerte Entropieabnahme bei der Bildung des Chelatkomplexes zu einer thermodynamischen Stabilisierung. Zum anderen sind bereits gebildete Komplexe auch kinetisch begünstigt, da eine Dissoziation des mehrzähligen Liganden erschwert ist. Erst nach Auflösung aller Bindungen zum Zentralatom ist eine räumliche Entfernung des Liganden möglich, wogegen eine Rekombination der Metall-Ligand-Bindungen wahrscheinlicher ist.

Bei biologisch aktiven Metallkomplexen sind mehrere Beispiele mit mehrzähligen Liganden bekannt. Eine der bekanntesten Anwendungen mit achtzähligen Liganden

bilden die Gd(III)-Komplexe als MRI-Kontrastmittel.^[51] Die Chelatliganden Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA) und 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure (DOTA) besetzen acht der insgesamt neun Koordinationsstellen des Lanthanoid-Komplexes, während die verbliebene Stelle in den paramagnetischen Komplexen **31** bzw. **32** von Wassermolekülen eingenommen wird (Abbildung 21). Bei der Magnetresonanztomographie werden mit Hilfe dieser Komplexe ¹H-Kernspinresonanzunterschiede zwischen gesundem und krankhaftem Gewebe deutlicher sichtbar. Diese reichern sich in einem bestimmten Gewebe an und erhöhen dort die Relaxationsgeschwindigkeit der Wasserprotonen.^[52]

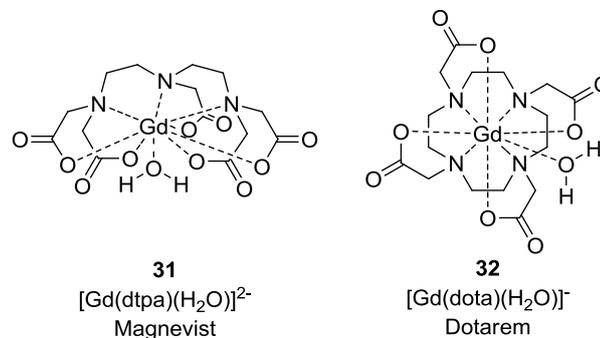


Abbildung 21. Gd(III)-Komplexe mit mehrzähligen Liganden als MRI-Kontrastmittel.

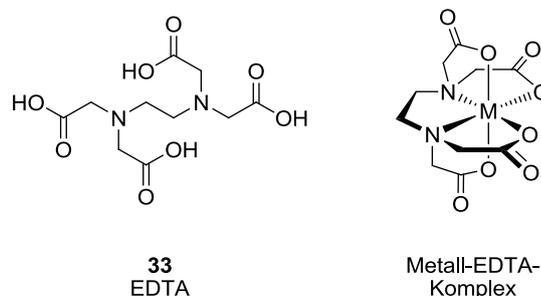


Abbildung 22. Chelatligand Ethylendiamintetraessigsäure als freier Ligand und in einem oktaedrischen Komplex.

Mehrzählige Liganden werden auch in freier Form verwendet, um dann bestimmte Metalle zu komplexieren und aus einem System herauszuziehen. Ein weithin bekanntes Beispiel ist die in Abbildung 22 gezeigte Ethylendiamintetraessigsäure (**33**, EDTA). Dieser sechszählige Ligand wird unter anderem als Komplexbildner bei Schwermetallvergiftungen, als Detergenz zur Wasserenthärtung sowie als

Konservierungsmittel und Agrochemikalie verwendet. Er bildet insbesondere stabile oktaedrische Komplexe mit Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} , Fe^{3+} und Co^{3+} -Ionen.

Daneben wurden zahlreiche weitere Metallkomplexe mit mehrzähligen Liganden für verschiedene medizinische Anwendungen entwickelt. Ein Beispiel hierfür ist der Sn(IV)-Komplex **34** mit einem Porphyrinderivaten für die Photodynamische Therapie (PDT).^[53] Andere Beispiele sind der Fe(III)-Komplex **35** als Trypsininhibitor^[54] und der V(V)-Komplex **36** als Insulinmimetikum^[55] (Abbildung 23).

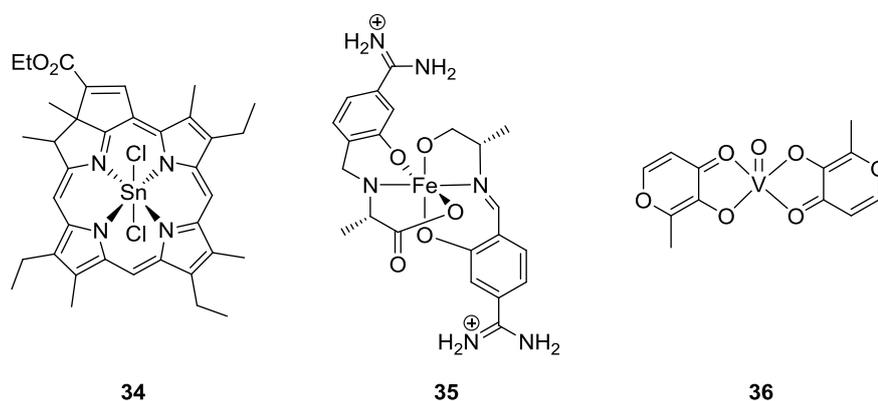


Abbildung 23. Weitere bioaktive Metallkomplexe mit mehrzähligen Liganden.

Zur Entwicklung von Kinaseinhibitoren sind diverse Anforderungen an die Metallkomplexe und somit auch an die Liganden zu beachten. Diese sind durch die Gestalt der Bindungstaschen von Proteinkinasen bedingt, wobei eine relativ große Ähnlichkeit unter den verschiedenen Kinasen auffällt.^[38,56] Für das Design von mehrzähligen Liganden waren folgende Einschränkungen zu beachten, wodurch eine Vielzahl von bekannten und weitverbreiteten Systemen nicht verwendet werden können.

Die Imidfunktion des Pyridocarbazol-Liganden bildet je nach Proteinkinase ein bis zwei Wasserstoffbrücken mit dem Enzym.^[3] Zusätzliche Substituenten am Pyridocarbazol-Gerüst können die Affinität zwischen Komplex und Enzym zusätzlich steigern. Während für die äquatorialen Liganden B und D relativ viel Raum bleibt, dürfen die axialen Positionen A und C nicht von zu großen Liganden besetzt werden.^[6] Die aktive Tasche der Proteinkinase ist an diesen Stellen recht eng und bevorzugt an mindestens einer der beiden hydrophobe Wechselwirkungen.

Die in dieser Arbeit hergestellten dreizähligen Liganden waren zum größten Teil neuartig oder zumindest in Verbindung mit Ruthenium(II) und Rhodium(III) noch unbekannt. Literaturbekannte Metallkomplexe mit dem Bis(pyridin-2-ylmethyl)sulfid sind die in Abbildung 24 gezeigten Hg(I)-, Cd(II)- und Zn(II)-Verbindungen **37–39**.^[57] In diesen oktaedrischen Komplexen ist der dreizählige Ligand stets facial koordiniert.

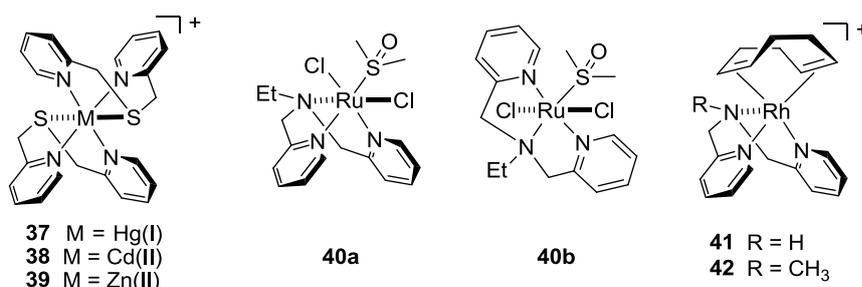


Abbildung 24. Metallkomplexe mit Bis(pyridin-2-ylmethyl)sulfid und Bis(pyridin-2-ylmethyl)amin.

Durch die direkte Umsetzung von [RuCl₂(dms_o)₄] mit dem *N*-ethylierten Bis(pyridin-2-ylmethyl)amin (R = NEt) wurden Ru(II)-Komplexe hergestellt, wobei der *cis, fac*-Komplex **40a** als thermodynamisch stabileres Produkt identifiziert wurde.^[58] Das *trans, mer*-Produkt **40b** ist dagegen kinetisch bevorzugt, wird bei längerer Reaktion aber weiter zum anderen Stereoisomer umgesetzt. Darüber hinaus sind die Rh(I)-Komplexe **41/42** mit Bis(pyridin-2-ylmethyl)aminen (R = H, CH₃) als Katalysator entwickelt worden, in denen der dreizählige Ligand wiederum facial koordiniert.^[59,60]

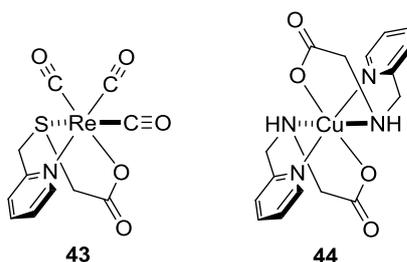


Abbildung 25. Metallkomplexe mit 2-(Pyridin-2-ylmethylthio)essigsäure und 2-(Pyridin-2-ylmethylamino)essigsäure-Liganden.

Mit der dreizähligen 2-(Pyridin-2-ylmethylthio)essigsäure ist ein Re(I)-Komplex (**43**) bekannt, in dem der Ligand facial koordiniert ist.^[61] Ebenso liegt in dem Cu(II)-Komplex

44 ein facialer Bindungsmodus des Liganden 2-(Pyridin-2-ylmethylamino)essigsäure vor.^[62]

Die in dieser Arbeit verwendeten vierzähligen Liganden sind dagegen gänzlich neuartig. Dementsprechend sind auch keine Metallkomplexe mit diesen Liganden bekannt.

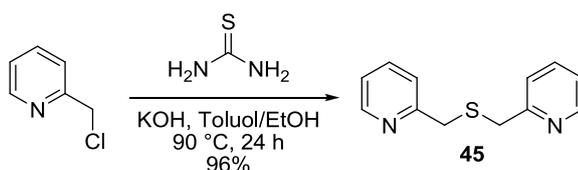
Kapitel 3

Ergebnisse

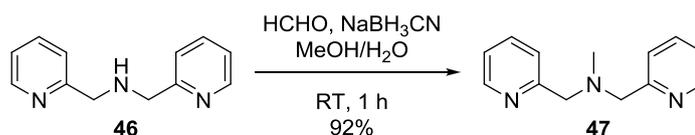
3.1 Synthese von mehrzähligen Liganden und deren Komplexvorläufer

3.1.1 Dreizählige Liganden

Bis(pyridin-2-ylmethyl)sulfide und -amine.^[60,63] Die neutralen dreizähligen Bis(pyridin-2-ylmethyl)-Liganden sind entweder kommerziell oder durch einstufige Synthesen erhältlich. Das Sulfid **45** wurde nach einer Vorschrift von Bebout *et al.* aus 2-(Chlormethyl)pyridin und Thioharnstoff mit einer Ausbeute von 96% hergestellt (Schema 2).^[57] Das kommerziell erhältliche Bis(pyridin-2-ylmethyl)amin (**46**) wurde durch reduktive Aminierung mit Formaldehyd und Natriumcyanborhydrid zum *N*-Methylbis(pyridin-2-ylmethyl)amin (**47**) umgesetzt (92%) (Schema 3). Die Liganden **45–47** fanden insbesondere in Rh(III)-Pyridocarbazol-Komplexen Verwendung (Kapitel 3.4).

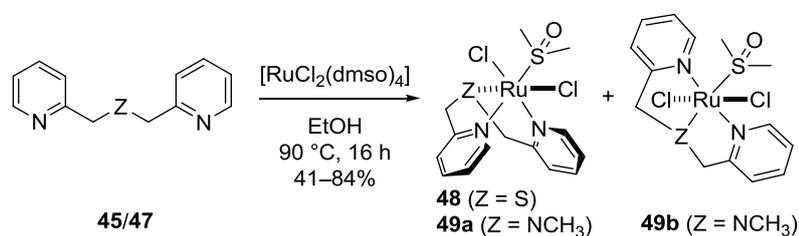


Schema 2. Synthese von Bis(pyridin-2-ylmethyl)sulfid (**45**).



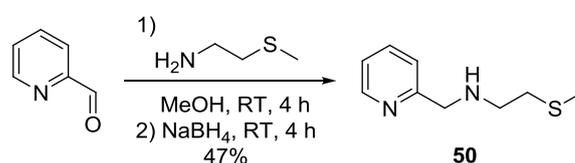
Schema 3. Synthese von *N*-Methylbis(pyridin-2-ylmethyl)amin (**47**).

Die Liganden **45** und **47** wurden außerdem nach einer Methode von Lobet *et al.* mit $[\text{RuCl}_2(\text{dmsO})_4]$ zu den Ru(II)-Komplexvorläufern **48** und **49a/b** umgesetzt (Schema 4).^[58] Dieselben Autoren zeigten das *cis, fac*-Stereoisomer von ähnlichen Ru(II)-Komplexen ($Z = \text{NC}_2\text{H}_5$) als thermodynamisch stabileres Produkt. Die Reaktion des Sulfids führte mit 41% Ausbeute zu **48**, die desamins mit 64% zu **49a**, wobei jeweils durch Vergleich der NMR-Spektren die *cis, fac*-Konfiguration nachgewiesen wurde. Das Amin ergab daneben auch das *trans, mer*-Isomer **49b** als Nebenprodukt (20%), welches in der gezeigten Konfiguration durch die zusammenfallenden Signale des meridional koordinierenden dreizähligen Liganden identifiziert wurde.



Schema 4. Synthese der Ru(II)-Komplexe **48** und **49a/b**.

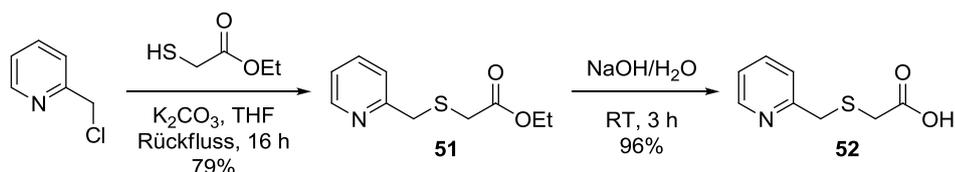
2-(Methylthio)-N-(2-pyridylmethyl)ethylamin.^[64] Neben den symmetrischen Bis(pyridin-2-ylmethyl)-Liganden wurde die Verbindung **50** als weiterer Neutralligand hergestellt, in welchem ein Pyridylrest gegen eine Methylthioethergruppe ausgetauscht ist. Durch reduktive Aminierung von 2-Pyridinaldehyd und 2-(Methylthio)ethylamin mit Natriumborhydrid wurde der Ligand **50** mit 47% Ausbeute hergestellt (Schema 5).



Schema 5. Synthese von 2-(Methylthio)-N-(2-pyridylmethyl)ethylamin (**50**).

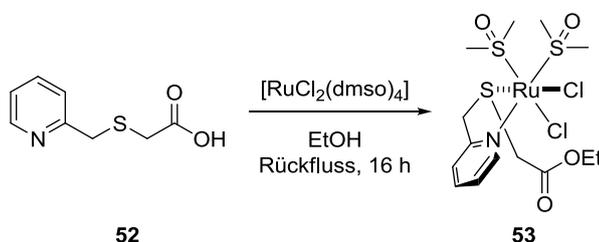
2-(Pyridin-2-ylmethylthio)essigsäure.^[61] Zur Darstellung von neutralen Ru(II)- und Rh(III)-Komplexen sind monoanionische Liganden aufgrund des Ladungsausgleichs interessant. Davon haben sich insbesondere die folgenden dreizähligen Pyridin-2-

ylmethylacetate bewährt (Kapitel 3.2/3.4). In einer zweistufigen Synthese wurde 2-(Pyridin-2-ylmethylthio)essigsäure (**52**) in guten Ausbeuten (insg. 76%) hergestellt (Schema 6). Zunächst wurde eine Substitutionsreaktion von 2-(Chlormethyl)pyridin und Mercaptoessigsäureethylester zum Ethylester **51** durchgeführt, gefolgt von einer Esterspaltung in Natronlauge.



Schema 6. Synthese von 2-(Pyridin-2-ylmethylthio)essigsäure (**52**).

Wie bei den Bis(pyridin-2-ylmethyl)-Liganden wurde auch hier versucht, einen Ru(II)-Komplexvorläufer mit dem Liganden **52** herzustellen. Nach identischen Reaktionsbedingungen wie bei den vorangegangenen Komplexen **48/49** koordinierte der Thioether jedoch nicht als dreizähliger, sondern als zweizähliger Ligand (Schema 7). Die Säurefunktion reagierte dabei mit dem Lösungsmittel zum Ethylester.



Schema 7. Reaktion von 2-(Pyridin-2-ylmethylthio)essigsäure (**52**) mit $[\text{RuCl}_2(\text{dmsO})_4]$.

Während NMR-Spektren keine eindeutige Charakterisierung des erhaltenen Ru(II)-Komplexes **53** zuließen, konnte die Struktur durch eine Kristallstruktur ermittelt werden (Abbildung 26). Neben der Ethylesterfunktion des nun zweifach koordinierenden Liganden **52** ist zu sehen, wie zwei Chlorido und zwei DMSO-Liganden jeweils in *cis*-Stellung zueinander angeordnet sind.

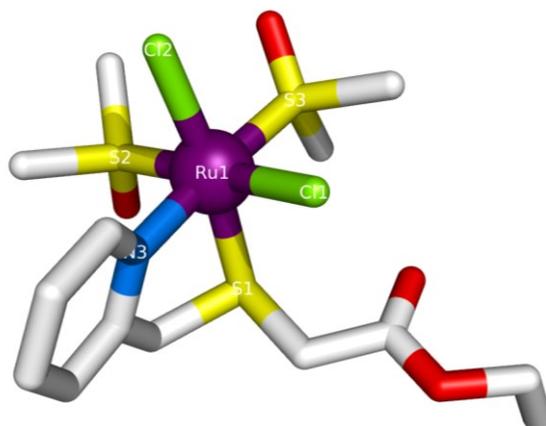
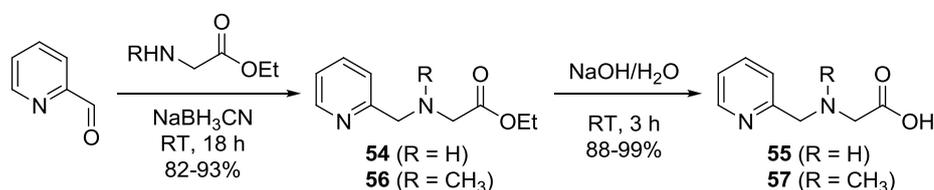


Abbildung 26. Kristallstruktur von Ru(II)-Komplex **53**. Ausgewählte Bindungslängen (Å) und -winkel (°): N3-Ru1 = 2.128(2), Ru1-S1 = 2.3232(6), Ru1-S2 = 2.2524(6), Ru1-S3 = 2.2657(6), Cl1-Ru1 = 2.4202(6), Cl2-Ru1 = 2.4078(6), N3-Ru1-S1 = 81.22(6), N3-Ru1-S3 = 175.47(5), N3-Ru1-Cl1 = 83.27(5), S2-Ru1-Cl1 = 174.97(2), S1-Ru1-Cl2 = 171.86(2).

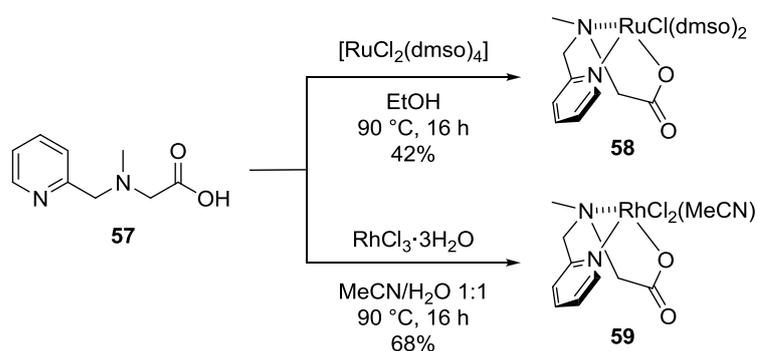
2-(Pyridin-2-ylmethylamino)essigsäuren.^[62] Ein Austausch der Thioetherfunktion gegen eine Aminogruppe führte zu den 2-(Pyridin-2-ylmethylamino)essigsäure-Derivaten **55** und **57**. Diese waren nach einer Methode von Rheingold und Bosnich *et al.* zugänglich,^[65] in welcher zunächst eine reduktive Aminierung des 2-Pyridinaldehyds mit verschiedenen Aminosäureestern erfolgte und die Ethylester anschließend zu den jeweiligen Carbonsäuren hydrolysiert wurden (Schema 8). Durch Verwendung von Glycinethylester (R = H) wurde zunächst der Ethylester **54** und anschließend der Ligand 2-(Pyridin-2-ylmethylamino)essigsäure (**55**) erhalten. Aus dem Sarcosinethylester (R = CH₃) wurde über den Ester **56** schließlich die 2-(Methyl(pyridin-2-ylmethyl)amino)essigsäure (**57**) hergestellt.



Schema 8. Synthese von 2-(Pyridin-2-ylmethylamino)essigsäure (**55**) und 2-(Methyl(pyridin-2-ylmethyl)amino)essigsäure (**57**).

Aus dem Liganden **57** konnte durch Umsetzung mit [RuCl₂(dmsO)₄] der Ru(II)-Komplex **58** hergestellt werden (Schema 9). Dies geschah in siedendem Ethanol auch ohne

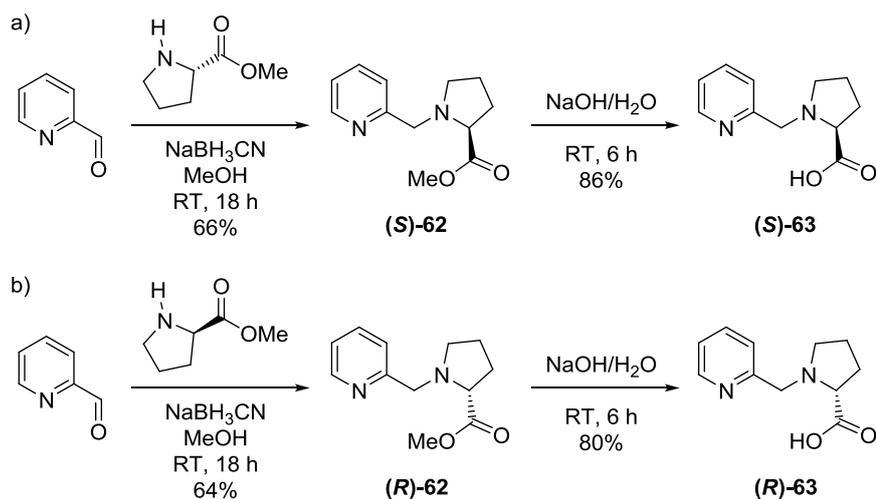
Anwesenheit einer Base mit einer Ausbeute von 42%. Der resultierende Komplex **58** diente als Startmaterial für verschiedene Ru(II)-Pyridocarbazol-Komplexe (Kapitel 3.2 und 3.3). Außerdem gelang durch Reaktion von **57** mit $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ in Acetonitril/Wasser 1:1 die Darstellung von Rh(III)-Komplex **59** (68%). Dieser kam unter anderem bei der Synthese von Rh(III)-Pyridocarbazol-Komplexen zum Einsatz (Kapitel 3.4). Im Gegensatz zum Thioether **52** koordiniert der Ligand **57** in beiden Fällen mit allen drei Donoratomen an das Metallzentrum.



Schema 9. Synthese des Ru(II)-Komplexes **58** und des Rh(III)-Komplexes **59**.

Chirale 2-(Pyridin-2-ylmethylamino)essigsäuren. Durch Einbindung eines Substituenten an eine der beiden Methyleneinheiten von 2-(Pyridin-2-ylmethylamino)essigsäure ist die Einführung eines Stereozentrums möglich. Reaktionen von diesen Liganden zu oktaedrischen Metallkomplexen führen nicht zu racemischen Gemischen von Enantiomeren, sondern zu Diastereomeren. Diese sind in ihren physikalischen Eigenschaften unterschiedlich, so dass durch kinetische oder thermodynamische Begünstigungen einzelne Konfigurationen bevorzugt entstehen können.

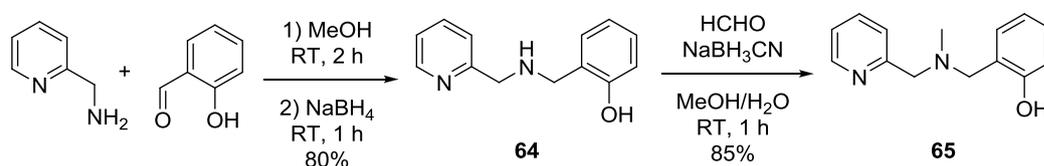
Die cyclische Aminosäure L-Prolin wurde nach einer Methode von Paine *et al.* zum Methylester (**S**)-**62** und schließlich zur chiralen (*S*)-1-(Pyridin-2-ylmethyl)pyrrolidin-2-carbonsäure (**S**)-**63** umgesetzt (Schema 10).^[66] Analog erfolgte die reduktive Aminierung des D-Prolins zu (**R**)-**62** und die anschließende Hydrolyse zur (*R*)-1-(Pyridin-2-ylmethyl)pyrrolidin-2-carbonsäure (**R**)-**63**. Diese Liganden wurden zur asymmetrischen Synthese von Rh(III)-Phenylchinolin-Komplexen verwendet (Kapitel 3.5).



Schema 10. Synthese der von Prolin abgeleiteten chiralen 1-(Pyridin-2-ylmethyl)pyrrolidin-2-carbonsäuren: a) **(S)-63** aus L-Prolin; b) **(R)-63** aus D-Prolin.

2-(Pyridin-2-ylmethylamino)phenole. Zur Darstellung von monoanionischen Liganden können statt der Carbonsäuren auch Phenole eingebaut werden. Daraus resultieren Liganden und Metallkomplexe mit anderen potentiellen Enzym-Komplex-Wechselwirkungen. Neben diesen unterscheiden sich auch die zugenommene Größe und die deutlich geringere Polarität der Phenol-Liganden.

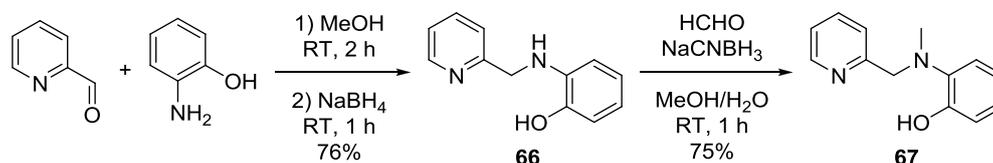
Nach einer Vorschrift von Åkermark *et al.* wurde der Ligand 2-((Pyridin-2-ylmethylamino)methyl)phenol (**64**) über eine reduktive Aminierung aus 2-(Aminomethyl)pyridin und Salicylaldehyd in einer Ausbeute von 80% hergestellt (Schema 11).^[67] Dieser wurde in einem zweiten Schritt durch eine weitere Alkylierung mit Formaldehyd und Natriumcyanborhydrid zum *N*-methylierten Liganden 2-((Methyl(pyridin-2-ylmethyl)amino)methyl)phenol (**65**) umgesetzt.



Schema 11. Synthese von 2-((Pyridin-2-ylmethylamino)methyl)phenol (**64**) und 2-((Methyl(pyridin-2-ylmethyl)amino)methyl)phenol (**65**).

Ähnlich erfolgten auch die Synthesen von 2-(Pyridin-2-ylmethylamino)phenol (**66**) nach einer Methode von Paine *et al.*^[66] und anschließend von 2-(Methyl(pyridin-2-

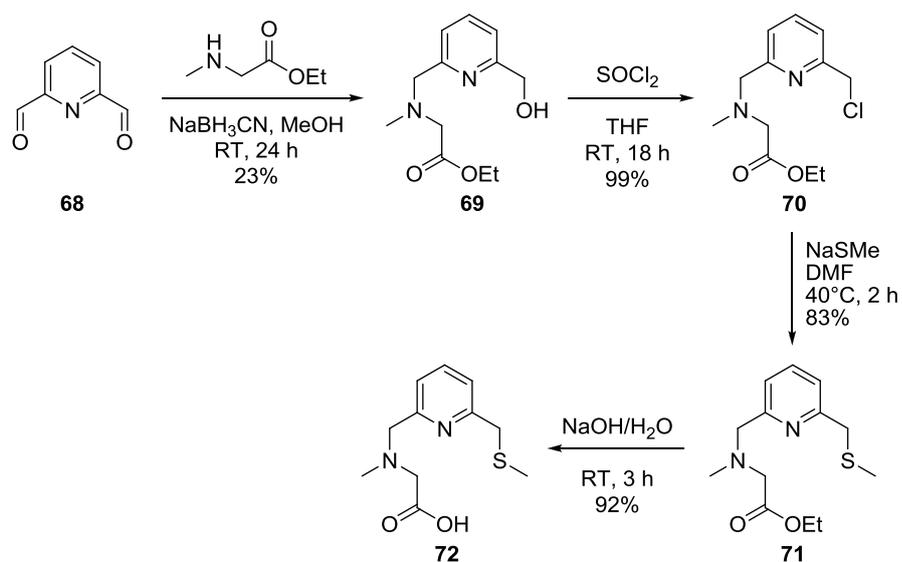
ylmethyl)amino)phenol (**67**). Hier dienen Pyridinaldehyd und 2-Aminophenol als Startmaterialien (Schema 12).



Schema 12. Synthese von 2-(Pyridin-2-ylmethylamino)phenol (**66**) und 2-(Methyl(pyridin-2-ylmethyl)amino)phenol (**67**).

3.1.2 Vierzählige Liganden

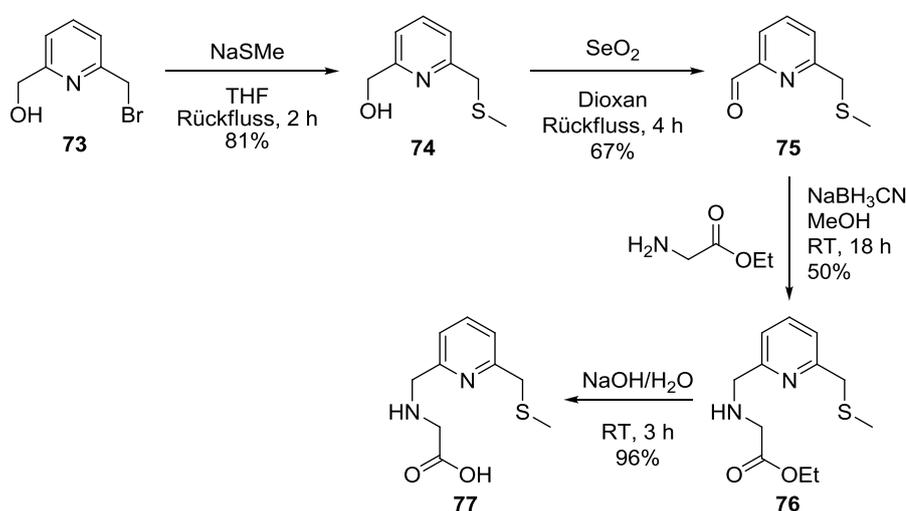
2-(Methyl((6-(methylthiomethyl)pyridin-2-yl)methyl)amino)essigsäure (72**).** Als Startmaterial für den vierzähligen Liganden **72** diene 2,6-Pyridindialdehyd (**68**), welches aufgrund des hohen Preises in einer dreistufigen Synthese nach Vorschriften von Schmuck *et al.*,^[68] Gunnlaugsson *et al.*^[69] und Pierpoint *et al.*^[70] aus 2,6-Pyridindicarbonsäure hergestellt wurde. Durch eine reduktive Aminierung mit Sarcosinethylester und Natriumcyanborhydrid wurde die Verbindung **69** mit einer Ausbeute von 23% synthetisiert (Schema 13).



Schema 13. Synthese von 2-(Methyl((6-(methylthiomethyl)pyridin-2-yl)methyl)amino)essigsäure (**72**).

Die Reduktion der zweiten Carbonylgruppe durch Natriumcyanborhydrid lässt sich durch die elektronenarme Natur des Pyridinrings und der damit verbundenen Aktivierung des Carbonylkohlenstoffs erklären. Die geringe Ausbeute ist größtenteils Folge des Vorhandenseins von zwei Carbonylfunktionen, wodurch ein gewisser Teil des Eduktes entweder mit zwei Äquivalenten des Sarcosinethylesters oder gar nicht umgesetzt wurde. Der folgende Schritt beinhaltete eine Umfunktionalisierung der Hydroxygruppe mit Thionylchlorid zum entsprechenden Chlorid **70** (99%). Dieses wurde anschließend mit Natriumthiomethanolat in den Thioether **71** mit 83% Ausbeute umgewandelt. Der letzte Schritt in dieser Synthese umfasste die Hydrolyse der Ethylesterfunktion und lieferte die 2-(Methyl((6-(methylthiomethyl)pyridin-2-yl)methyl)amino)essigsäure (**72**) in 92% Ausbeute.

2-((6-(Methylthiomethyl)pyridin-2-yl)methylamino)essigsäure (77**)**. Versuche, ein Analogon zu Verbindung **72** mit freier Aminofunktion nach der gleichen Syntheseroute herzustellen, scheiterten bei der Chlorierung mit Thionylchlorid (vgl. Reaktion zu **70**). Aus diesem Grund wurde ein alternativer Syntheseweg verfolgt (Schema 14).

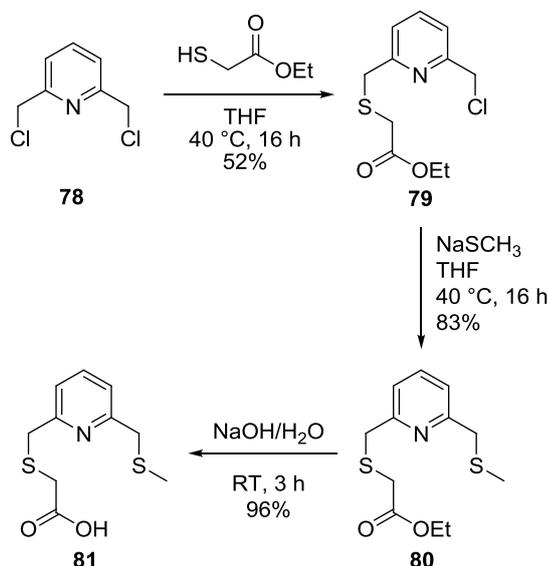


Schema 14. Synthese von 2-((6-(Methylthiomethyl)pyridin-2-yl)methylamino)essigsäure (**77**).

2-(Bromomethyl)-6-(hydroxymethyl)pyridin (**73**) wurde nach Vorschriften von Schmuck *et al.*^[68] und Milstein *et al.*^[71] in zwei Schritten aus 2,6-Pyridindicarbonsäure hergestellt und diente als Startmaterial für die folgende Synthese. In dieser wurde das Bromid

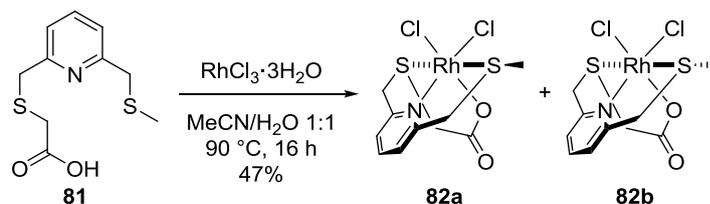
mittels Natriumthiomethanolat in 81% Ausbeute zum Thioether **74** umgesetzt. Es folgten eine milde Oxidation mit Selendioxid zum Aldehyd **75** (67%) und dessen Reaktion mit Glycinethylester sowie Natriumcyanborhydrid zu Verbindung **76** (50%). Zuletzt wurde der Ethylester zum vierzähligen Liganden 2-((6-(Methylthiomethyl)pyridin-2-yl)methylamino)essigsäure (**77**) hydrolysiert (96%).

2-((6-(Methylthiomethyl)pyridin-2-yl)methylthio)essigsäure (81). Neben den vierzähligen Aminen **72** und **77** wurde ein Analogon mit einer zweiten Thioethergruppe hergestellt. Das in zwei Stufen nach Schmuck *et al.*^[68] und Paolucci *et al.*^[72] hergestellte 2,6-Bis(chlormethyl)pyridin (**78**) diente als Startmaterial und wurde in einer Substitutionsreaktion mit Mercaptoessigsäureethylester zur Verbindung **79** umgesetzt (Schema 15). Die Ausbeute von 52% ist durch die zwei möglichen Abgangsgruppen am Edukt **78** zu erklären, wodurch auch ein disubstituiertes Nebenprodukt entstand. Das Chlorid **79** wurde anschließend mit Natriumthiomethanolat mit 83% Ausbeute in den Thioether **80** überführt. Zuletzt folgte die Hydrolyse des Ethylesters zur 2-((6-(Methylthiomethyl)pyridin-2-yl)methylthio)essigsäure (**81**) in 96% Ausbeute.



Schema 15. 2-((6-(Methylthiomethyl)pyridin-2-yl)methylthio)essigsäure (**81**).

Aus dem vierzähligen Liganden **81** wurde zudem ein Rh(III)-Komplexvorläufer synthetisiert (Schema 16). Dazu wurde der Ligand unter Rückfluss in Acetonitril/Wasser 1:1 mit $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ umgesetzt, was mit 47% Ausbeute den Komplex **82** lieferte. Dabei wurde stets ein Gemisch von zwei Isomeren **82a** und **82b** erhalten, in denen die Methylgruppe des Thioethers zwei unterschiedliche Orientierungen einnehmen konnte.



Schema 16. Synthese des Rh(III)-Komplexes **82** mit Darstellung der beiden möglichen Isomeren **82a** und **82b**.

Die beiden Isomere **82a** und **82b** waren insbesondere durch den doppelten Signalsatz in den NMR-Spektren zu erkennen. In Abbildung 27 ist das ^{13}C -Spektrum dieses Gemisches zu sehen.

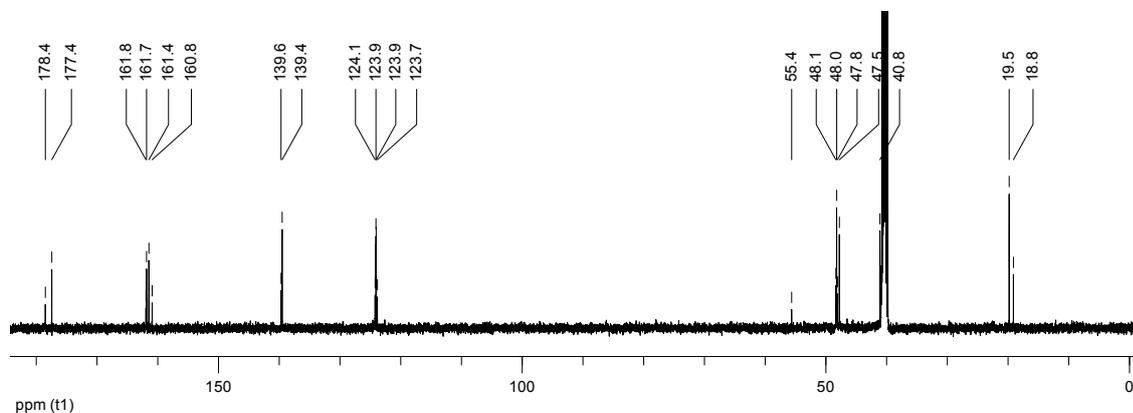
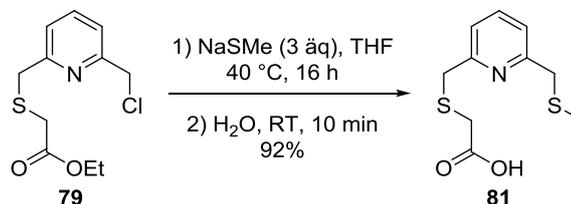


Abbildung 27. ^{13}C -Spektrum von Rh(III)-Komplex **82a/b**.

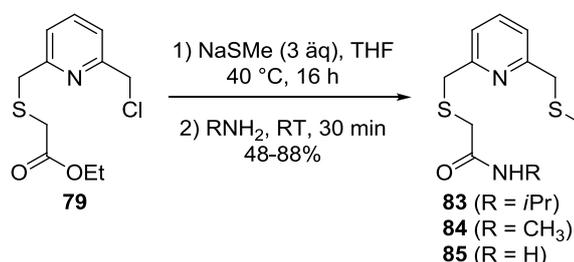
Modifikationen der 2-((6-(Methylthiomethyl)pyridin-2-yl)methylthio)essigsäure. Neben der in Schema 15 gezeigten Route wurde auch eine alternative Synthese für den Liganden **81** gefunden. Durch Verwendung von mehr als einem Äquivalent Natriumthiomethanolat wurde nicht nur eine Substitution des Chlorids, sondern auch eine Aktivierung der Esterfunktion erreicht. Der so gebildete instabile Methylthioester

wurde schließlich durch wässrige Aufarbeitung zur Carbonsäure **81** umgewandelt (Schema 17). Mit dieser Methode konnte ein Reaktionsschritt gespart werden, jedoch war eine größere Menge an Natriumthiomethanolat notwendig.



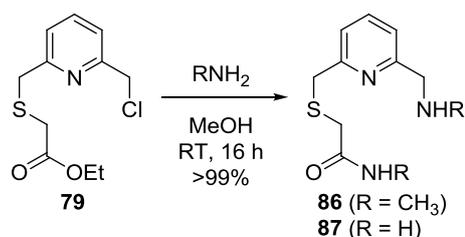
Schema 17. Alternative Synthese zur 2-((6-(Methylthiomethyl)pyridin-2-yl)methylthio)essigsäure (**81**).

Die alternative Methode eignete sich nicht nur zur Synthese von Carbonsäuren, sondern auch zur Darstellung von Carbonsäureamiden (Schema 18). Die Umsetzung von Verbindung **79** mit mehreren Äquivalenten Natriumthiomethanolat und die anschließende Reaktion des Aktivesters mit verschiedenen Aminen führte zu den Amiden **83** (R = *i*Pr), **84** (R = CH₃) und **85** (R = H).



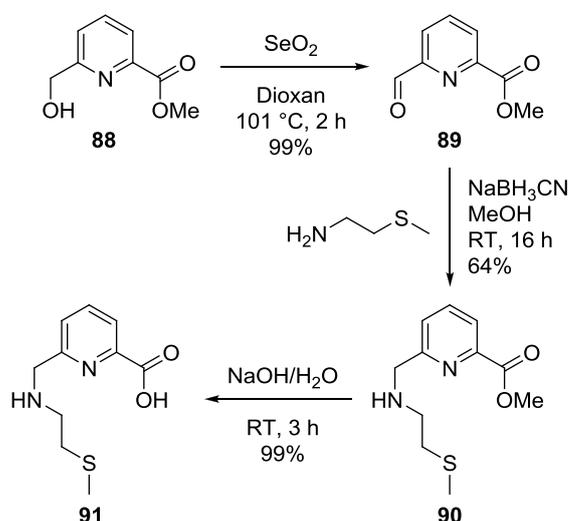
Schema 18. Synthese des *N*-Isopropyl-, *N*-Methyl- und des freien 2-((6-(Methylthiomethyl)pyridin-2-yl)methylthio)acetamids (**83–85**).

Neben der thioestervermittelten Darstellung der Amide war auch eine direkte Umsetzung von Verbindung **79** mit verschiedenen Aminen möglich (Schema 19). Dabei reagierte **79** mit den in Überschuss vorliegenden Aminen sowohl an der Chlormethylgruppe zum Amin als auch mit der Esterfunktion zum Amid. So wurden das *N*-methyl-2-((6-((methylamino)methyl)pyridin-2-yl)methylthio)acetamid (**86**) und das 2-((6-(Aminomethyl)pyridin-2-yl)methylthio)acetamid (**87**) erhalten. Diese Reaktionen verliefen ausnahmslos quantitativ, so dass nur das überschüssige Amin im Vakuum entfernt werden musste und die Produkte keiner weiteren Aufarbeitung bedurften.



Schema 19. Synthese des *N*-methyl-2-((6-((methylamino)methyl)pyridin-2-yl)methylthio)acetamids (**86**) und des 2-((6-(Aminomethyl)pyridin-2-yl)methylthio)acetamids (**87**).

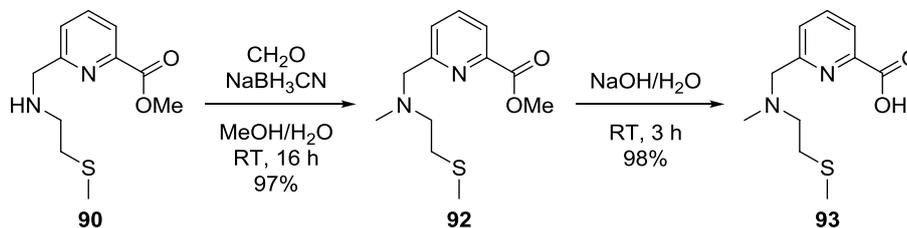
6-((2-(Methylthio)ethylamino)methyl)picolinsäure (91). Eine andere Klasse von monoanionischen vierzähligen Liganden wurde ausgehend von 6-(Hydroxymethyl)-2-picolinsäuremethylester (**88**) dargestellt. Dieser wurde nach einer Synthese von Calderone *et al.*^[73] in drei Stufen aus 2,6-Pyridindicarbonsäure (**88**) hergestellt und quantitativ mit Selendioxid zum Aldehyd **89** umgewandelt (Schema 20). Die anschließende reduktive Aminierung mit 2-(Methylthio)ethylamin ergab mit 64% Ausbeute die Verbindung **90**, welche im letzten Schritt mittels Hydrolyse zur 6-((2-(Methylthio)ethylamino)methyl)picolinsäure (**91**) umgesetzt wurde.



Schema 20. Synthese der 6-((2-(Methylthio)ethylamino)methyl)picolinsäure (**91**).

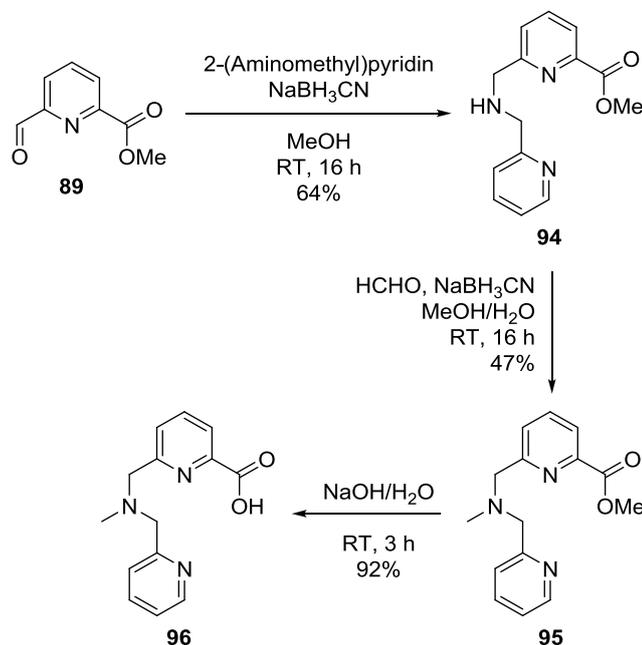
Daneben wurde auch das *N*-methylierte Derivat **93** hergestellt (Schema 21). Nach der reduktiven Aminierung von **90** mit Formaldehyd und Natriumcyanborhydrid zu Verbindung **92** mit 97% Ausbeute folgte wiederum die Hydrolyse des Methylesters.

Diese führte mit 98% Ausbeute zur 6-((Methyl(2-(methylthio)ethyl)amino)methyl)picolinsäure (**93**).



Schema 21. Synthese der 6-((Methyl(2-(methylthio)ethyl)amino)methyl)picolinsäure (**93**).

Schließlich wurde ein vierzähliger Ligand mit zwei Pyridineinheiten synthetisiert (Schema 22). Die Verbindung **89** wurde mit 2-(Aminomethyl)pyridin und Natriumcyanborhydrid zu Verbindung **94** umgesetzt, welches in 64% Ausbeute gelang. Es folgten eine zweite reduktive Aminierung mit Formaldehyd zu **95** (47%) und schließlich die Hydrolyse der Esterfunktion (92%) zur 6-((Methyl(pyridin-2-ylmethyl)amino)methyl)picolinsäure (**96**).



Schema 22. Synthese der 6-((Methyl(pyridin-2-ylmethyl)amino)methyl)picolinsäure (**96**).

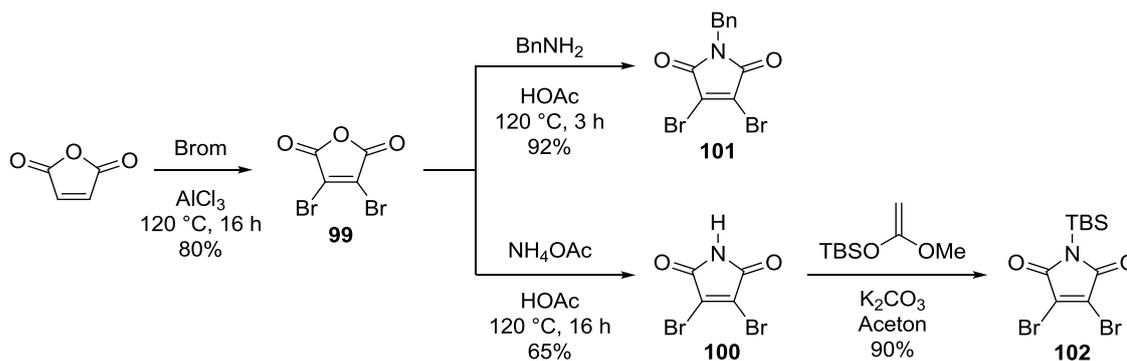
3.2 Ru(II)-Pyridocarbazol-Komplexe als Proteinkinaseinhibitoren

3.2.1 Einleitung

Die im vorangegangenen Kapitel gezeigten mehrzähligen Liganden sollten nun in Ru(II)-Komplexe als Proteinkinaseinhibitoren eingebunden werden. Diese galt es anschließend auf ihre biologischen Aktivitäten zu evaluieren. Darüber hinaus sollten die chemischen Eigenschaften und mögliche stereoselektive Effekte untersucht werden.

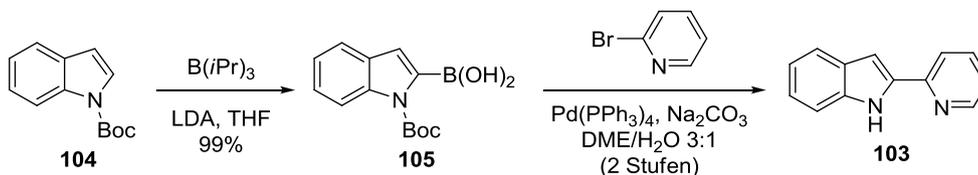
3.2.2 Synthese der Pyridocarbazol-Liganden

Die Darstellung der Pyrido[2,3-*a*]pyrrolo[3,4-*c*]carbazol-5,7(6*H*,12*H*)-dion-Liganden **97** (R = Bn) und **98** (R = TBS), nachfolgend Pyridocarbazole genannt, beginnt nach der Synthese von Meggers *et al.* mit der Darstellung der jeweiligen Maleimide.^[4] In früheren Arbeiten wurden diese aus dem kommerziell erhältlichen, aber teuren 2,3-Dibrommaleimid (**82**) hergestellt. Ausgehend vom sehr preiswerten Maleinsäureanhydrid wurde eine kostengünstige Synthese dieser Maleimide etabliert (Schema 23). Nach einer Methode von Viaud-Massuard *et al.* wurde das Startmaterial zunächst durch eine Bromierung in 3,4-Dibrommaleinsäureanhydrid (**99**) überführt, welches anschließend mit verschiedenen Aminen umgesetzt wurde.^[74] Die Reaktion mit Benzylamin führte mit einer Ausbeute von 92% zum *N*-Benzyl-2,3-dibrommaleimid (**101**). Mit Ammoniumacetat konnte das freie 2,3-Dibrommaleimid (**100**) hergestellt werden (65%), welches sich mit TBS-methoxyethen weiter zum 2,3-Dibrom-*N*-TBS-maleimid (**102**) umsetzen ließ (90%).



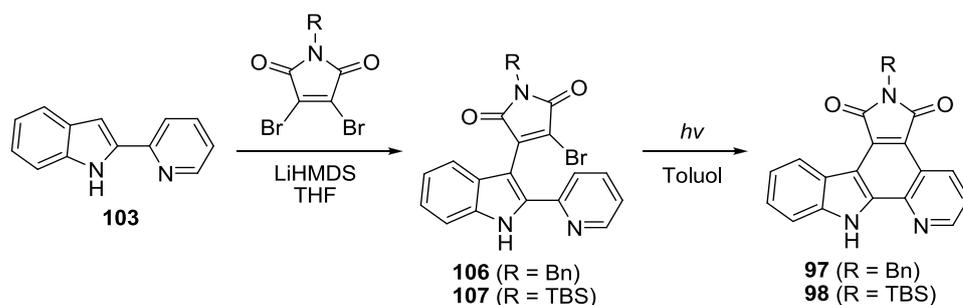
Schema 23. Synthese von *N*-Benzyl-2,3-dibrommaleimid (**101**) und 2,3-Dibrom-*N*-TBS-maleimid (**102**).

Das 2-(Pyridin-2-yl)indol (**103**) wurde in drei Stufen ausgehend von *N*-Boc-geschütztem Indol (**104**) synthetisiert (Schema 24).^[4] Dieses wurde zunächst mit Triisopropylborat und Lithiumdiisopropylamid und anschließender wässriger Aufarbeitung zur Indol-2-ylboronsäure (**105**) umgesetzt (99% Ausbeute). Es folgte eine Suzuki-Kupplung der Boronsäure mit 2-Brompyridin, welche zunächst ein Gemisch aus Boc-geschütztem und freiem 2-(Pyridin-2-yl)indol ergab. Dieses Gemisch wurde schließlich unter sauren Bedingungen vollständig entschützt, um das reine 2-(Pyridin-2-yl)indol (**103**) zu erhalten.



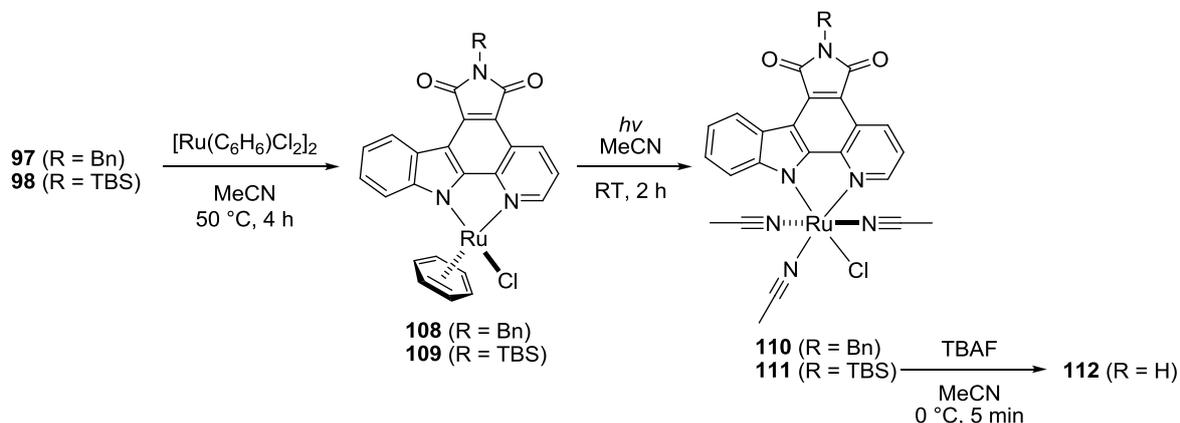
Schema 24. Synthese des 2-(Pyridin-2-yl)indols (**103**).

Um die Pyridocarbazole **97** (R = Bn) und **98** (R = TBS) zu erhalten, wurde das 2-(Pyridin-2-yl)indol (**103**) in einer Kondensationsreaktion mit *N*-Benzyl-2,3-dibrommaleimid (**101**) bzw. 2,3-Dibrom-*N*-TBS-maleimid (**102**) und drei Äquivalenten Lithiumbis(trimethylsilyl)amid zu den Monobromiden **106** (R = Bn) und **107** (R = TBS) umgesetzt. Es folgte umgehend eine Photocyclisierung der lichtempfindlichen Zwischenprodukte, welche die finalen Liganden **97** und **98** ergab (Schema 26).



Schema 25. Synthese der Pyrido[2,3-*a*]pyrrolo[3,4-*c*]carbazole-5,7(6*H*,12*H*)-dione **97** (R = Bn) und **98** (R = TBS).

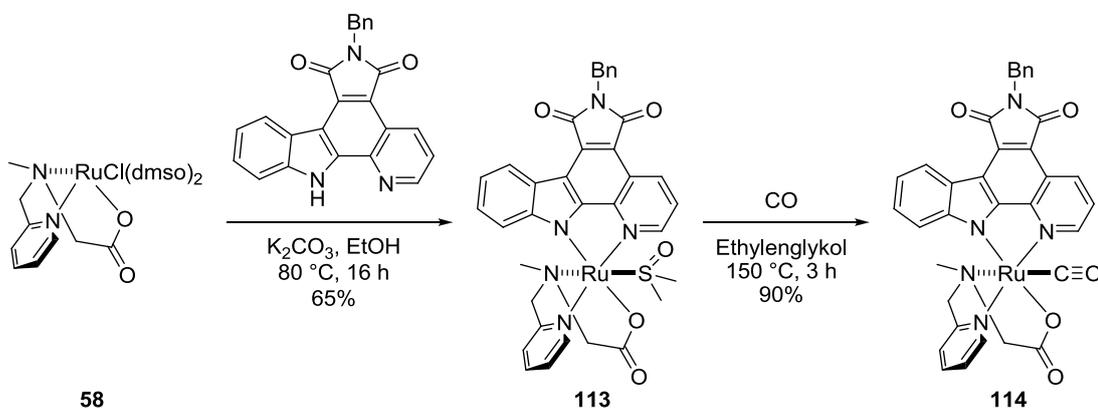
Um in möglichst wenigen Schritten eine Vielzahl von Ru(II)-Komplexen zu erhalten, wurden Ru(II)-Komplexvorläufer mit den gezeigten Pyridocarbazol-Liganden hergestellt (Schema 26).^[5b] Zur Synthese dieser Komplexvorläufer wurden die Liganden **97** und **98** zunächst mit $[\text{Ru}(\text{C}_6\text{H}_6)\text{Cl}_2]_2$ in Acetonitril zu den Ru(II)-Komplexen **108** (R = Bn) und **109** (R = TBS) überführt. Diese Komplexe wurden photolytisch in Acetonitril zu den Ru(II)-Pyridocarbazol-Komplexvorläufern **110** (R = Bn) und **111** (R = TBS) umgesetzt, in denen der Benzen-Ligand gegen drei Lösungsmittelmoleküle ausgetauscht wurde. Im Falle des TBS-geschützten Komplexvorläufers wurde noch eine basische Entschützung mit TBAF durchgeführt, um den Komplex **112** (R = H) mit freier Imidfunktion zu erhalten.



Schema 26. Synthese der Ru(II)-Pyridocarbazol-Komplexvorläufer **110** (R = Bn) und **112** (R = H).

3.2.3 Ru(II)-Komplexe mit dreizähligen Liganden

Die Reaktion von Ru(II)-Komplexvorläufer **58** mit *N*-Benzylpyridocarbazol (**97**) in Ethanol ergab wie in Schema 27 gezeigt den Ru(II)-Komplex **113**. Dabei wurde nur ein Diastereomer mit 65% Ausbeute erhalten, während keine anderen Stereoisomere in signifikanten Mengen beobachtet wurden. In diesem Komplex liegt eine faciale Koordination des dreizähligen Liganden am Ru(II)-Zentrum vor, die letzte verbliebene Koordinationsstelle ist von einem DMSO-Liganden ausgefüllt. Dieser Komplex erwies sich als stabil, konnte allerdings unter harschen Bedingungen weiter umgesetzt werden. So wurde der DMSO-Ligand unter CO-Atmosphäre in Ethylenglykol bei 150 °C durch einen Carbonyl-Liganden ersetzt, um den Komplex **114** zu erhalten.



Schema 27. Synthese der Ru(II)-Komplexe **113** und **114**.

Die Komplexe **113** und **114** weisen eine Hochfeldverschiebung eines aromatischen Signals auf. Dieses ist dem Proton in 11-Position des Pyridocarbazol-Liganden zuzuordnen und wird durch den aromatischen Ringstrom des dreizähligen Liganden verschoben. Damit konnten die relativen Konfigurationen auf die in Schema 27 gezeigten Strukturen bestimmt werden, welche zusätzlich durch Kristallstrukturen von beiden Ru(II)-Komplexen bestätigt wurden. Der DMSO-Komplex **113** ist in Abbildung 28 dargestellt und zeigt eine annähernd oktaedrische Struktur, bei der einzig der DMSO-Ligand in axialer Position etwas abgewinkelt ist. Daneben sind der planare Pyridocarbazol-Ligand und der facial-koordinierende dreizählige Ligand zu sehen. Bei letztgenanntem ist der Pyridylrest in äquatorialer Ebene in *cis*-Stellung zum Carbazol-

Fragment angeordnet. Das Carboxylat befindet sich in der verbliebenen äquatorialen Stelle und die Aminofunktion ist in axialer Position.

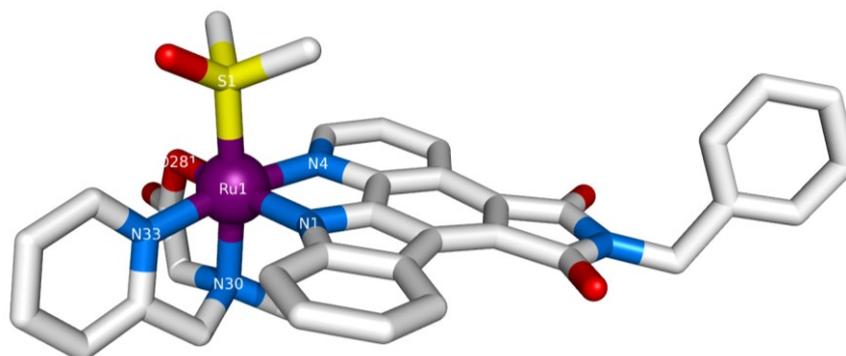


Abbildung 28. Kristallstruktur von Ru(II)-Komplex **113**. Ausgewählte Bindungslängen (Å) und -winkel (°): N1-Ru1 = 2.092(11), N4-Ru1 = 2.057(12), N30-Ru1 = 2.158(11), N33-Ru1 = 2.083(12), O281-Ru1 = 2.061(10), S1-Ru1 = 2.221(4), N1-Ru1-N30 = 93.7(4), N4-Ru1-O281 = 89.2(4), N33-Ru1-S1 = 98.6(3), N30-Ru1-S1 = 173.0(3).

Die Kristallstruktur von Ru(II)-Komplex **114** ist in Abbildung 29 dargestellt und zeigt eine ähnliche relative Konfiguration wie Komplex **113**. In der axialen Position befindet sich hier ein etwas abgewinkelter Carbonyl-Ligand.

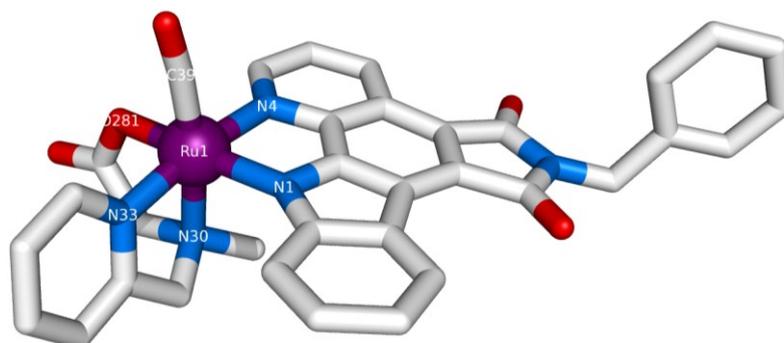
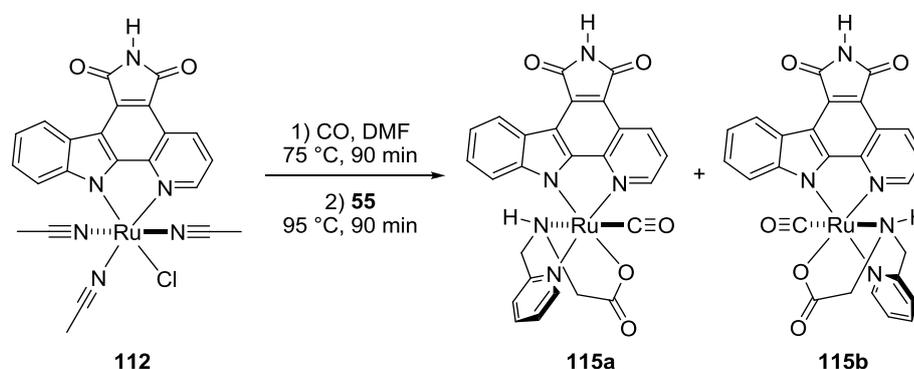


Abbildung 29. Kristallstruktur von Ru(II)-Komplex **114**. Ausgewählte Bindungslängen (Å) und -winkel (°): C39-Ru1 = 1.843(3), N1-Ru1 = 2.091(2), N4-Ru1 = 2.104(2), N30-Ru1 = 2.187(2), N33-Ru1 = 2.068(2), O281-Ru1 = 2.0680(17), N33-Ru1-N1 = 95.84(8), C39-Ru1-N1 = 95.00(9), O281-Ru1-N30 = 82.21(7), O281-Ru1-N1 = 170.21(7).

Analoge bioaktive Ru(II)-Komplexe mit freier Imidfunktion konnten allerdings nicht hergestellt werden. Hauptsächliches Problem waren dabei die harschen Bedingungen und die Verwendung von Ethanol und Kaliumcarbonat, wodurch die TBS-Schutzgruppe

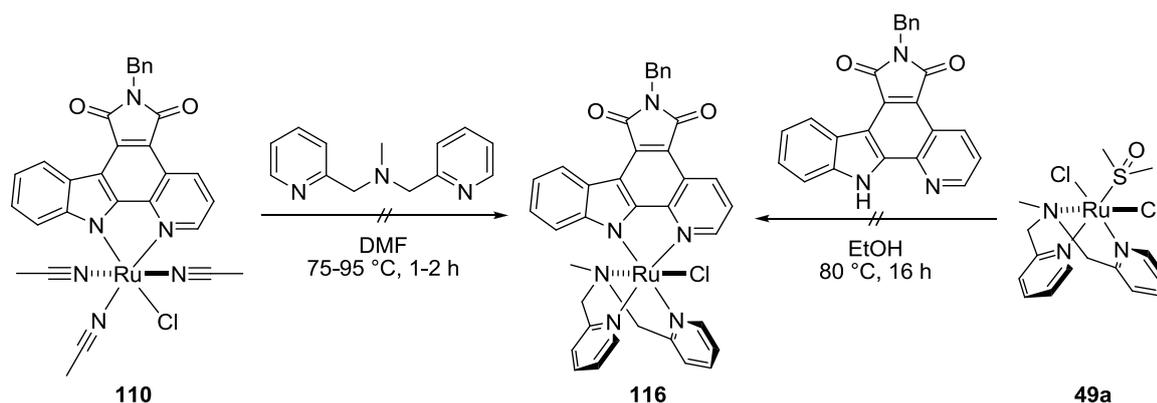
rasch abgespalten wurde und das resultierende freie Pyridocarbazol in der Reaktionslösung ausfiel. Anschließende Bemühungen mit anderen Lösungsmitteln und milderer Bedingungen führten nicht zum Erfolg. Stattdessen war es möglich, mit einem *N*-Methylpyridocarbazol entsprechende Ru(II)-Komplexe als Lipidkinaseinhibitoren herzustellen (Kapitel 3.3).

Die Reaktion des dreizähligen 2-(Pyridin-2-ylmethylamino)essigsäure-Liganden (**55**) mit dem Ru(II)-Komplexvorläufer **112** ergab hingegen erfolgreich die Komplexe **115a/b** (Schema 28). Dabei wurden zwei Diastereomere gebildet, in denen das Carboxylat des dreizähligen Liganden zum einen in *trans*-Stellung zum Carbazol-Fragment koordiniert (**115a**), zum anderen in *cis*-Position (**115b**).



Schema 28. Synthese der Ru(II)-Komplexe **115a** und **115b**.

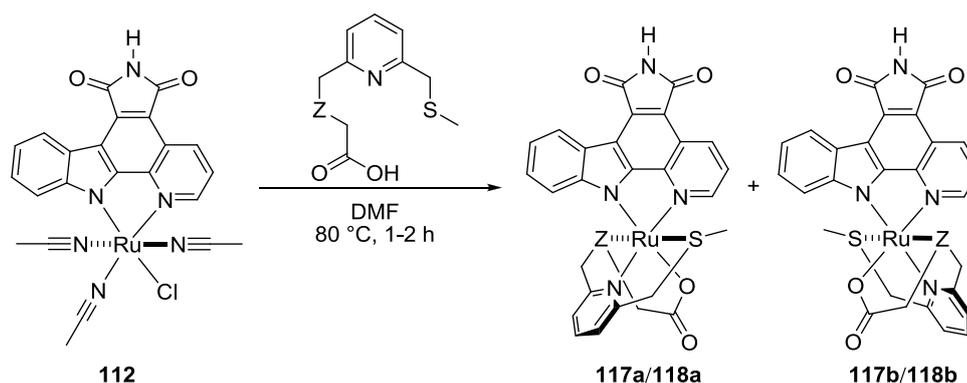
Andere dreizählige Liganden konnten nicht wie gewünscht in Ru(II)-Komplexe eingeführt werden. So wurde der Komplexvorläufer **110** unter verschiedenen Bedingungen mit *N*-Methylbis(pyridin-2-ylmethyl)amin (**47**) umgesetzt, jedoch wurde der gewünschte Komplex **116** in *cis, fac*-Konfiguration nicht gebildet oder war nicht stabil. Auch die Reaktion des Komplexvorläufers **49a** mit *N*-Benzylpyridocarbazol (**97**) ergab nicht den gewünschten Komplex (Schema 29).



Schema 29. Reaktionen zur Darstellung von Ru(II)-Komplex **116**. Zur Darstellung von Kinaseinhibitoren wurde eine *cis, fac*-Konfiguration bevorzugt.

3.2.4 Ru(II)-Komplexe mit vierzähligen Liganden

Ausgehend von Komplexvorläufer **112** (R = H) wurden verschiedene Ru(II)-Komplexe mit vierzähligen Liganden synthetisiert (Schema 30, Tabelle 1). Die Reaktion mit 2-(Methyl((6-(methylthiomethyl)pyridin-2-yl)methyl)amino)essigsäure (**72**) lieferte die beiden Diastereoisomere **117a** (16%) und **117b** (23%), während andere als die gezeigten Stereoisomere mit dem vierzähligen Liganden nicht gebildet werden können. Der Pyridylrest des mehrzähligen Liganden befindet sich in den erhaltenen Komplexen in *cis*- oder *trans*-Stellung zum Carbazol, was anhand der Verschiebung des Pyridocarbazol-11-Signals im $^1\text{H-NMR}$ festzumachen war. Durch Umsatz der 2-((6-(Methylthiomethyl)pyridin-2-yl)methylthio)essigsäure (**81**) wurden die Ru(II)-Komplexe **118a** und **118b** erhalten, wovon allerdings nur der erste sauber isoliert werden konnte (16%). Bei Komplex **117a** fiel auf, dass die terminale Methylthioethergruppe und die umliegenden Protonen jeweils zwei Signale in den NMR-Spektren zeigten. So scheint das Schwefelatom des Thioethers mit beiden freien Elektronenpaaren zu koordinieren, so dass die Methylgruppe zwei verschiedene Orientierungen einnimmt.



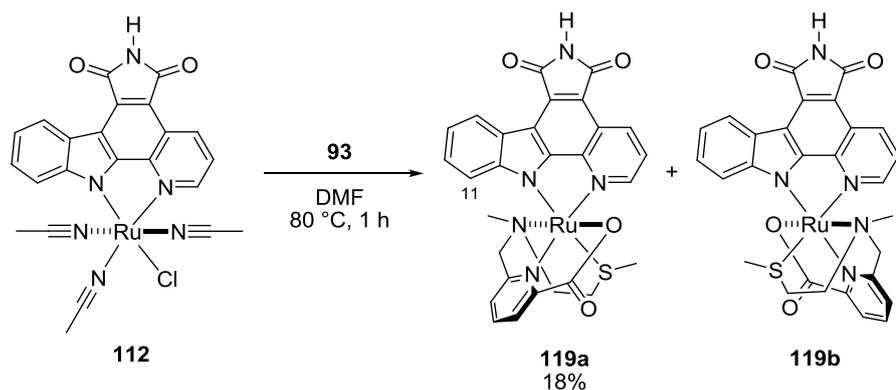
Schema 30. Synthese der Ru(II)-Komplexe **117a/b** sowie **118a/b**.

Tabelle 1. Komplexe **117a/b** und **118a/b** mit Angabe der Substituenten und Ausbeuten.

	Z	Ausbeute (%)
117a/b	NCH ₃	16/23
118a/b	S	18/*

* nicht sauber isoliert

Mit der vierzähligen 6-((Methyl(2-(methylthio)ethyl)amino)methyl)picolinsäure (**93**) wurden erfolgreich die Ru(II)-Pyridocarbazol-Komplexe **119a** (18%) und **119b** hergestellt, wobei nur das erstgenannte Stereoisomer sauber isoliert werden konnte (Schema 31). Bei den beiden Diastereomeren befindet sich der Pyridylrest des vierzähligen Liganden jeweils in einer der beiden äquatorialen Positionen, was anhand der Verschiebungen im ¹H-NMR gut zu erkennen ist (Abbildung 30). Andere Konfigurationen können aufgrund der Natur des vierzähligen Liganden ausgeschlossen werden, da die Carboxylatfunktion und die Aminogruppe zwangsläufig die beiden axialen Positionen einnehmen. Die Synthese dieser Ru(II)-Komplexe ist insofern bemerkenswert, da mit einem ähnlichen dreizähligen Liganden (**50**) ohne Carboxylatfunktion keine selektive Reaktion erfolgte.



Schema 31. Synthese der Ru(II)-Komplexe **119a** und **119b**.

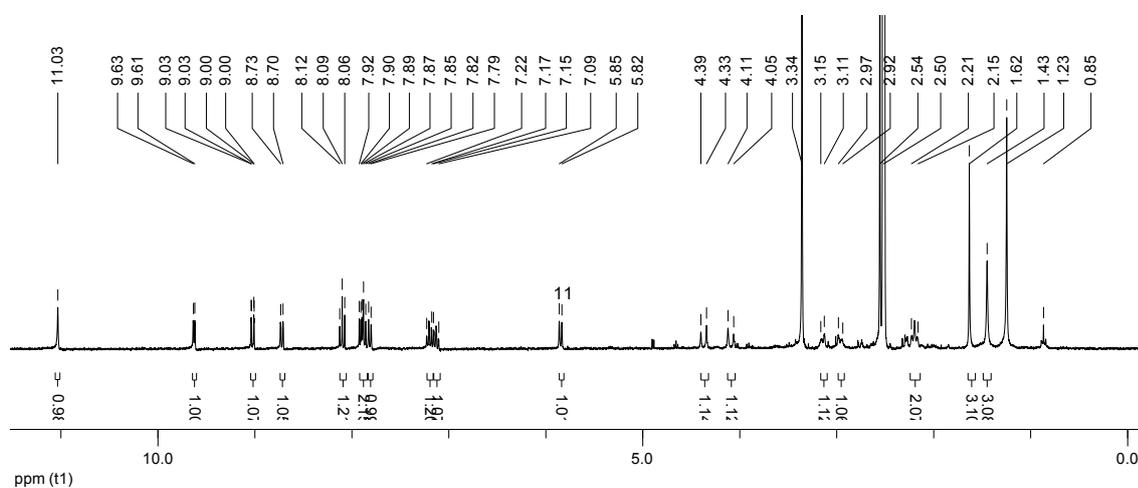
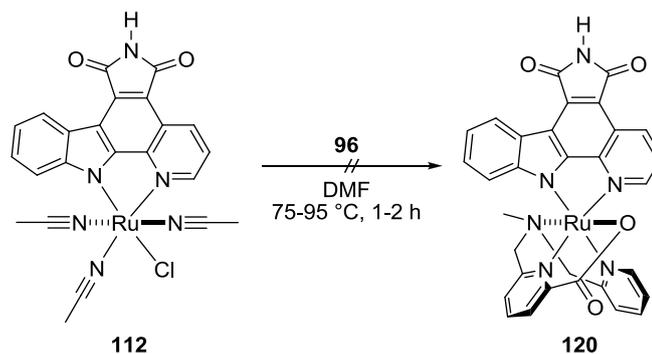


Abbildung 30. $^1\text{H-NMR}$ Spektrum von Ru(II)-Komplex **119a**. Das hochfeldverschobene Dublett bei 5.84 ppm ist dem Pyridocarbazol-11-Proton zuzuordnen.

Die Reaktion mit der leicht modifizierten vierzähligen 6-((Methyl(pyridin-2-ylmethyl)amino)methyl)picolinsäure (**96**) führte hingegen nicht zu dem gewünschten Komplex **120**. Verglichen mit den Komplexen **119a/b** war hier lediglich der Methylthioether gegen einen Pyridylrest ausgetauscht.



Schema 32. Versuchte Synthese des Ru(II)-Komplexes **120**.

3.2.5 Biologische Aktivität

Aktivität in humanen Zelllinien. Die Verbindungen **115a** und **115b** wurden in Kooperation mit der Arbeitsgruppe Meenhard Herlyn (The Wistar Institute, Philadelphia, PA, USA) von Adina Vultur auf ihre Cytotoxizität gegen verschiedene Zelllinien evaluiert (Abbildung 31). Getestet wurden Fibroblasten (FF2508), BRAF V600E mutierte Melanomzellen (451Lu, 1205Lu, WM983B), der BRAF- und NRAS-Wildtyp WM3918, NRAS-mutierte Melanomzellen (WM1361A) und Melanocyten (FOMA3). In Anwesenheit von Komplex **115a** ist ein deutlicher Effekt auf Melanomzellen zu erkennen, während Fibroblasten nicht beeinflusst wurden. Auch Melanocyten wurden etwas gehemmt, insgesamt war aber eine gewisse Selektivität beobachtbar.

Der Komplex **115b** ergab ähnliche Ergebnisse wie Komplex **115a**, jedoch mit etwas schwächer ausgeprägten Effekten (Abbildung 32). Die Überlebensrate der Melanomzellen wurde durch den Inhibitor merklich abgesenkt, während Fibroblasten nicht negativ beeinflusst wurden.

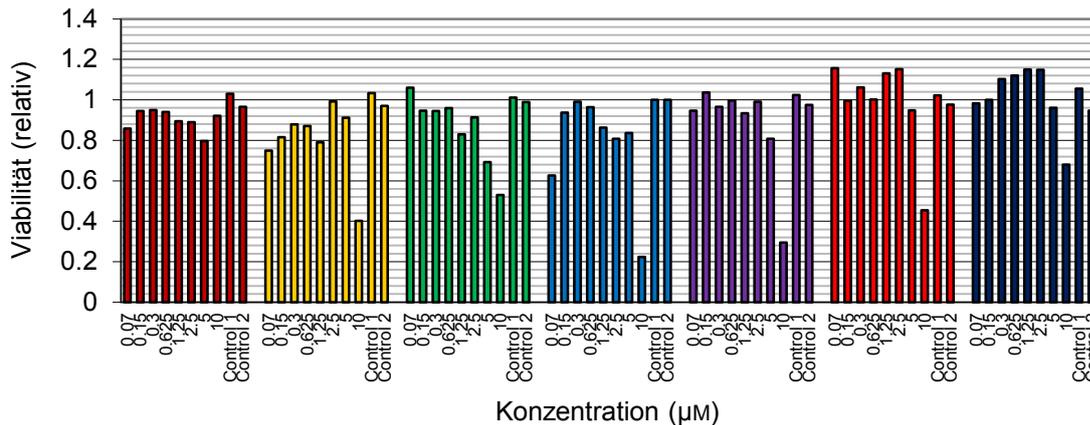


Abbildung 31. Cytotoxizitätstests von Ru(II)-Komplex **115a** nach 96 h Inkubationszeit gegen verschiedene Melanomzelllinien, Fibroblasten und Melanocyten: FF2508 (dunkelrot), 451Lu (gelb), 1205Lu (grün), WM3918 (blau), WM983B (violett), WM1361A (rot), FOMA3 (dunkelblau). Getestet wurde bei verschiedenen Konzentrationen des Ru(II)-Komplexes sowie ohne Ru(II)-Komplex (Control 1/2).

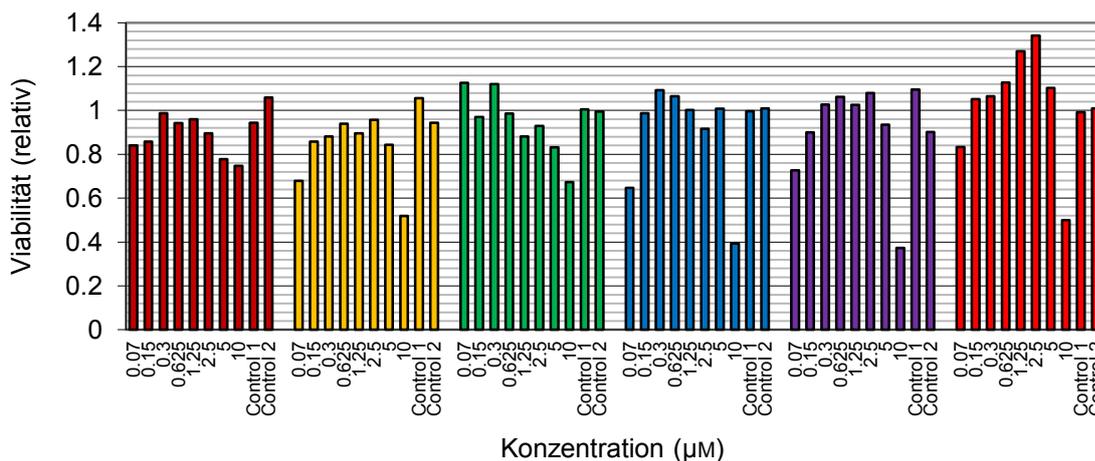


Abbildung 32. Cytotoxizitätstests von Ru(II)-Komplex **115b** nach 96 h Inkubationszeit gegen verschiedene Melanomzelllinien, Fibroblasten und Melanocyten: FF2508 (dunkelrot), 451Lu (gelb), 1205Lu (grün), WM3918 (blau), WM983B (violett), WM1361A (rot). Getestet wurde bei verschiedenen Konzentrationen des Ru(II)-Komplexes sowie ohne Ru(II)-Komplex (Control 1/2).

In einem weiteren Experiment wurden WM983-Zellen in Kollagen mit den Ru(II)-Komplexen **115a** und **115b** (jeweils 10 µM) über einen Zeitraum von vier Tagen behandelt. Anschließend wurden von den Sphäroiden Bilder aufgenommen, die zeigen inwieweit deren Wachstum und Invasion fortgeschritten sind (Abbildung 33). Während das linke Bild die Kontrollprobe zeigt, sind auf den beiden anderen die Einflüsse der Ru(II)-Komplexe auf die Zellen erkennbar. Während keine erhebliche Reduzierung des

Sphäroidwachstums zu beobachten war, zeigte insbesondere Komplex **115a** eine deutliche Hemmung der Invasion, welche am Sphäroidrand zu sehen ist.

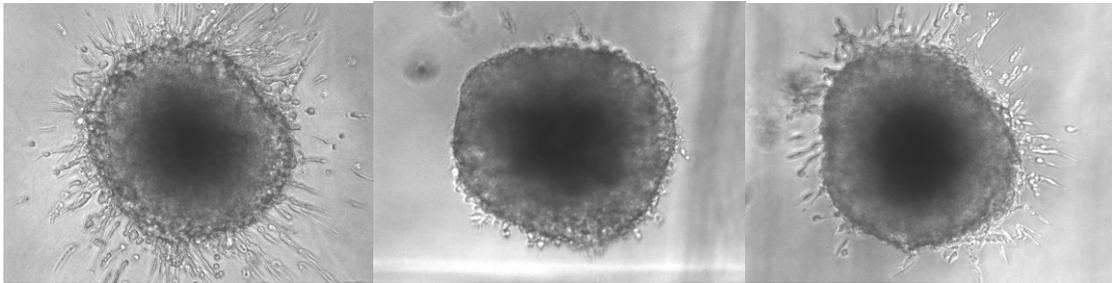


Abbildung 33. WM983B 3D-Sphäroide in Kollagen in DMSO ohne Kinaseinhibitor (links), in Anwesenheit von 10 μM Ru(II)-Komplex **115a** (Mitte) und 10 μM Ru(II)-Komplex **115b** (rechts) nach 96 h.

Selektivitätsprofil. Zur Bestimmung der vorwiegend adressierten Kinasen wurde von Ru(II)-Komplex **115a** ein Selektivitätsprofil erstellt. Dazu wurde von *KINOMEscan*TM *DiscoverX* ein kompetitiver Affinitäts-Assay mit 451 humanen Kinasen und krankheitsrelevanten Mutanten durchgeführt.^[75] In diesem Assay wurde durch Besetzen der aktiven Kinasetasche durch den Inhibitor eine Bindung des immobilisierten Liganden an diese verhindert. Dies konnte durch die qPCR-Methode quantifiziert werden, mit welcher der an den Liganden gebundene Kinaseanteil bestimmt wurde. Das ermittelte Dendrogramm zeigt von den getesteten Kinasen die zwölf Treffer, welche bei 1 μM Inhibitorkonzentration einen Ligand-Bindungsanteil von maximal 10% zeigten (Abbildung 34, Tabelle 2). Davon wurde die Kinase IRAK1 am stärksten gehemmt (0.2% der Kontrolle), gefolgt von MYLK (2.0%) und den HIP-Kinasen (HIPK1 3.6%, HIPK2 2.4%, HIPK3 2.6%). Darüber hinaus fiel auf, dass von den zwölf am stärksten adressierten Kinasen fünf Vertreter aus der CMGC-Kinasengruppe und drei aus der Gruppe CAM-Kinasen stammen.

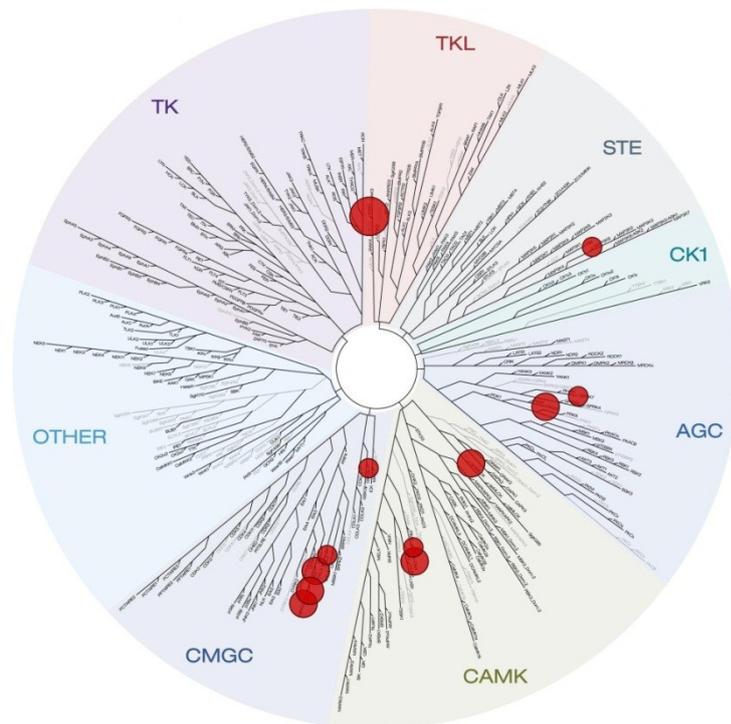


Abbildung 34. Proteinkinase-Selektivitätsprofil von Ru(II)-Komplex **115a**, ermittelt mit einem Aktivitätsscreening (KINOMEScan, DiscoverX) gegen 451 verschiedene Kinasen. Rot markiert sind Kinasen mit max. 10% Restaktivität bei 1 µM Inhibitorkonzentration (Die Größe des Kreises korreliert mit der Affinität des Inhibitors zur jeweiligen Kinase). Details sind in Tabelle 2 aufgelistet.

Tabelle 2. Aktivitäten der Kinasen, welche bei 1 µM **115a** am stärksten adressiert wurden.

Kinase	Kinasengruppe	Affinität (%) ¹
IRAK1	TKL	0.2
YSK4	STE	5.2
GRK7	AGC	8.8
PKG2	AGC	3.5
MYLK	CAMK	2.0
PIM1	CAMK	3.5
PIM3	CAMK	6.4
CLK2	CMGC	5.2
GSK3	CMGC	9.4
HIPK1	CMGC	3.6
HIPK2	CMGC	2.4
HIPK3	CMGC	2.6

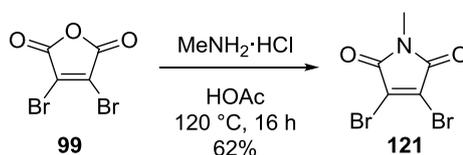
¹ 0% = höchste Affinität, 100% = niedrigste Affinität

Die biologischen Tests der Komplexe **115a** und **115b** zeigten vielversprechende Ergebnisse, insbesondere in Hinblick auf ihre Aktivitäten gegen verschiedene Zelllinien. Durch das Selektivitätsprofil wurden die adressierten Kinasen identifiziert und die jeweiligen Affinitäten quantifiziert. Als größten Nachteil der Verbindungen stellten sich die geringen Ausbeuten heraus, welche für eine Synthese in größerem Maßstab noch zu verbessern sind.

3.3 Ru(II)-*N*-Methylpyridocarbazole als Lipidkinaseinhibitoren

3.3.1 *N*-Methylpyridocarbazole und deren Ru(II)-Komplexvorläufer

Die für Lipidkinaseinhibitoren charakteristische Methylgruppe an der Imidfunktion wurde schon zu Beginn der Pyridocarbazol-Synthese eingeführt (Schema 33). Während die Darstellung des 2,3-Dibrom-*N*-methylmaleimids (**121**) in früheren Arbeiten noch mit Dimethylsulfat geschah,^[18] so wurde nun eine Methode mit weniger toxischen Reagenzien etabliert. In dieser wurde das 3,4-Dibrommaleinsäureanhydrid **99** mit Methylamin Hydrochlorid in konzentrierter Essigsäure in 62% Ausbeute zum *N*-methylierten Maleimid **121** umgesetzt.



Schema 33. Synthese des *N*-methylierten Dibrommaleimids (**121**).

Zur Darstellung und Optimierung der Lipidkinaseinhibitoren wurden verschiedene Pyridocarbazol-Derivate (**130–133**) als zweizählige Pharmakophorliganden hergestellt (Schema 34, Tabelle 3). Neben der charakteristischen *N*-Methylierung und der 5-Hydroxygruppe wurden verschiedene Substituenten an der 3-Position des Pyridocarbazols eingeführt. In den früheren Ru(II)-Halbsandwich-Komplexen zeigten fluorsubstituierte Pyridocarbazol-Derivate die höchste Aktivität gegen PI3K, was mit möglichen elektrostatischen Wechselwirkungen des elektronenreichen Fluoratoms begründet wurde. Für direkte Wechselwirkungen mit dem Protein waren hingegen die Entfernungen etwas zu groß. Dies wurde im Folgenden genauer untersucht, indem der Fluorsubstituent gegen eine Trifluormethyl- bzw. eine Hydroxymethylgruppe ausgetauscht wurde, mit denen Wasserstoffbrücken zum Protein gebildet werden sollten (Abbildung 35). Des Weiteren wurde auch eine Methylgruppe an 3-Position eingeführt, um die Wirkung von reinen van-der-Waals-Kräften gegenüber den elektrostatischen Wechselwirkungen des Fluoratoms zu untersuchen.

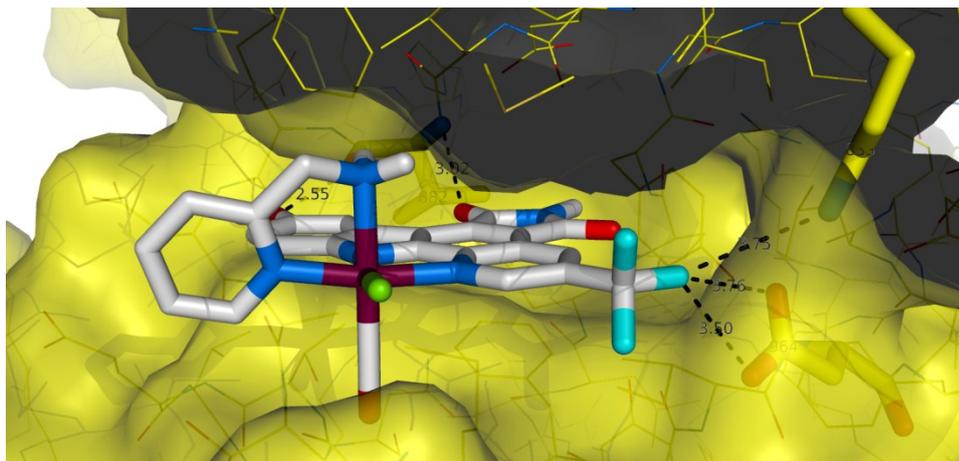
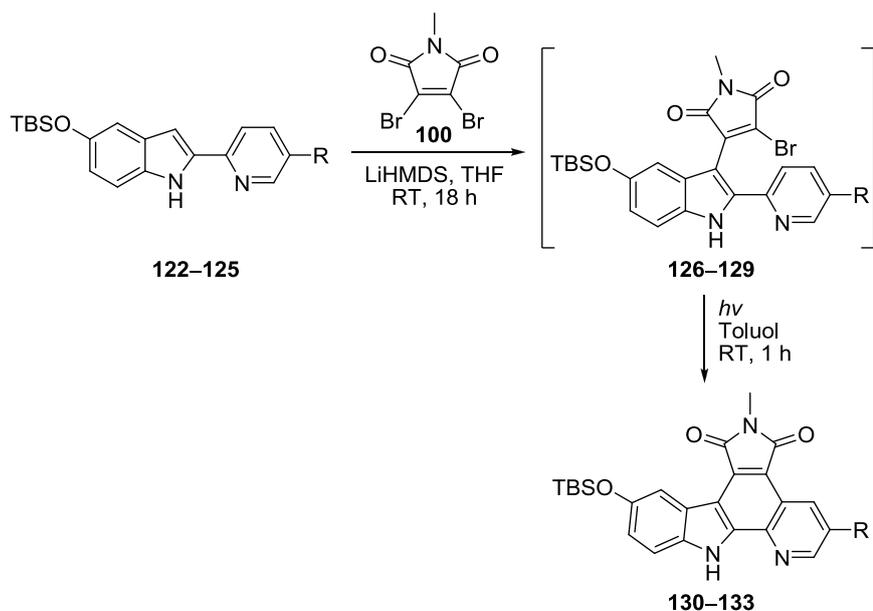


Abbildung 35. Ru(II)-Komplex mit CF₃-Gruppe an 3-Position des *N*-Methylpyridocarbazols, mit CACHE und PyMOL dargestellt in der Bindungstasche von PI3K γ (PDB-Code: 3CST^[8]).

Ausgangspunkt stellten verschiedene 5-TBSO-2-(pyridin-2-yl)-1*H*-indole (**122–125**) (R = F, CH₃, CF₃, CH₂OH) dar, die über eine Suzuki-Kupplung aus der 5-TBSO-1*H*-indol-2-ylboronsäure mit verschiedenen 5-substituierten 2-Brompyridinen hergestellt wurden.^[8] Die Pyridylindole wurden mit LiHMDS lithiiert und mit 2,3-Dibrom-*N*-methylmaleimid (**121**) zu den Monobromiden **126–129** umgesetzt, welche direkt nach der Aufarbeitung weiterverwendet wurden. Dies erfolgte durch eine Photocyclisierung in Toluol zu den 9-TBS-*N*-methylpyrido[2,3-*a*]pyrrolo[3,4-*c*]carbazol-5,7(6*H*,12*H*)-dionen **130–133**, welches mit 22–79% Ausbeute gelang.

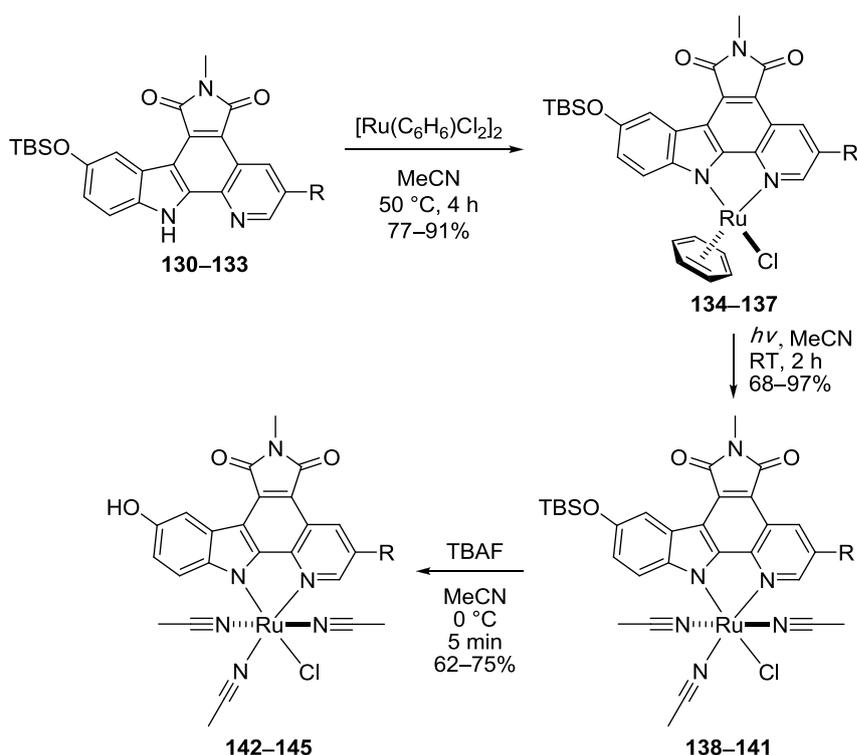


Schema 34. Synthese von *N*-Methylpyridocarbazolen **130–133** (R = F, CH₃, CF₃, CH₂OH; siehe Tabelle 3).

Tabelle 3. Dargestellte *N*-Methylpyridocarbazol-Derivate **130–133** mit Angabe der Ausbeuten in der zweistufigen Synthese.

Pyridylindol	R	Monobromid	Pyridocarbazol	%
122	F	126	130	79
123	CH ₃	127	131	22
124	CF ₃	128	132	39
125	CH ₂ OTBS	129	133	62

Um aus den Pyridocarbazol-Liganden **130–133** rasch eine größere Zahl von bioaktiven Ru(II)-Komplexen zu gewinnen, bot sich die Darstellung von Ru(II)-Komplexvorläufern (**142–145**) an (Schema 35). Zu diesem Zweck wurde zunächst eine Cyclometallierung mit [Ru(C₆H₆)Cl₂]₂ in Anwesenheit von Kaliumcarbonat durchgeführt, wodurch die η^6 -Halbsandwich-Komplexe **134–137** erhalten wurden (77–91%). Der η^6 -Benzol-Ligand wurde anschließend in einer photolytischen Reaktion in Acetonitril durch drei Solvensmoleküle ersetzt. Die resultierenden Ru(II)-Komplexe **138–141** wurden in Ausbeuten von 68–97% erhalten, wobei jeweils ein Gemisch von drei Diastereomeren erhalten wurde.

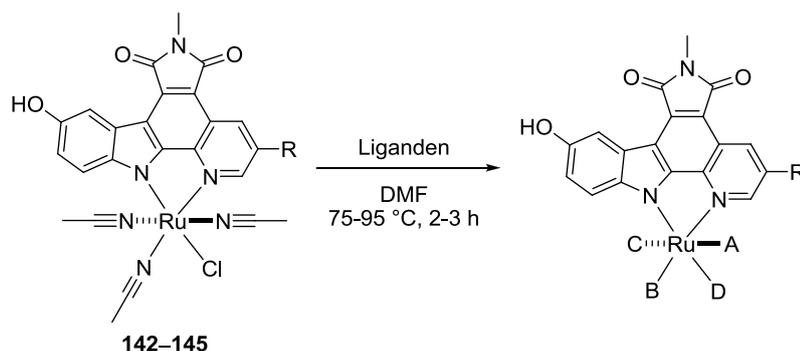


Schema 35. Darstellung der Ru(II)-Pyridocarbazol Komplexvorläufer **142–145** (R = F, CH₃, CF₃, CH₂OH).

Das in Schema 36 dargestellte Stereoisomer ist zumindestens eines davon, vermutlich sogar das Hauptprodukt, wie ein NMR-Vergleich mit den Ergebnissen von Meggers *et al.* nahelegt.^[5,7] Nach der TBS-Entschützung mittels TBAF wurden schließlich die Ru(II)-Komplexvorläufer **142–145** unter Beibehaltung der Konfiguration erhalten (62–75%).

3.3.2 Oktaedrische Ru(II)-*N*-Methylpyridocarbazol-Komplexe

Zur Darstellung von Lipidkinaseinhibitoren wurden die Ru(II)-Komplexvorläufer **142–145** mit verschiedenen ein-, zwei-, drei- oder vierzähligen Liganden umgesetzt (Schema 36). Die Reaktionen erfolgten in DMF bei Temperaturen von 75–95 °C und waren nach zwei bis drei Stunden beendet. Dabei wurden die vier Abgangsgruppen, drei Acetonitril- und ein Chlorido-Ligand, ganz oder teilweise gegen einen oder mehrere neue Liganden A–D ersetzt.



Schema 36. Allgemeine Darstellung der bioaktiven Ru(II)-Komplexe ausgehend von den Komplexvorläufern **142–145**.

Nach Schema 36 wurde zunächst eine Reihe von Ru(II)-Komplexen des Pyridocarbazols **130** (R = F) hergestellt, welche in Abbildung 36 dargestellt sind. Der Halbsandwich-Komplex **146** wurde wie von Meggers und Ronenstein beschrieben hergestellt und diente als Referenz für biologische Untersuchungen.^[8] Die ersten oktaedrischen Komplexe **147** und **149** waren durch Reaktion von **142** mit Kohlenstoffdioxid und anschließend mit den cyclischen dreizähligen Liganden Trithiacyclononan bzw. Triazacyclononan zugänglich. Analog wurden auch die Ru(II)-Komplexe **150a/b** mit 2-(Aminomethyl)pyridin und **152a/b** mit 2-(Pyridin-2-ylmethylamino)essigsäure (**55**) hergestellt. Hier wurden jeweils Gemische von zwei verschiedenen Diastereomeren erhalten, welche sich säulenchromatographisch trennen ließen.

Bei diesen und den nachfolgend diskutierten Ru(II)-Komplexen konnte die Stereochemie anhand der charakteristischen Verschiebung des Pyridocarbazol-11-Protons im NMR identifiziert werden. Während dieses durch den Ringstrom eines *cis*-ständigen Pyridyls stets hochfeldverschoben wurde (z.B. **150a**), war ein ähnlicher Effekt mit *trans*-ständigem Pyridylrest nicht zu beobachten (z.B. **150b**).

Durch direkte Zugabe von 2,6-Bis(methyliminomethyl)pyridin zu **142** wurden ebenfalls zwei Diastereomere **151a/b** gewonnen. Gleiches gilt für die Komplexe **153a/b** und **154a/b** mit den vierzähligen Liganden **81** bzw. **72**.

Entsprechende Komplexe mit 2-(Methyl(pyridin-2-ylmethyl)amino)essigsäure (**57**) konnten nicht nach dieser Methode hergestellt werden und bedurften einer alternativen Syntheseroute (Schema 38). Die Reaktion des in Kapitel 3.1 gezeigten

Ru(II)-Komplexes **58** mit Pyridocarbazol **130** und Kaliumcarbonat in Ethanol führte in einer Ausbeute von 42% zum DMSO-Komplex **155**.

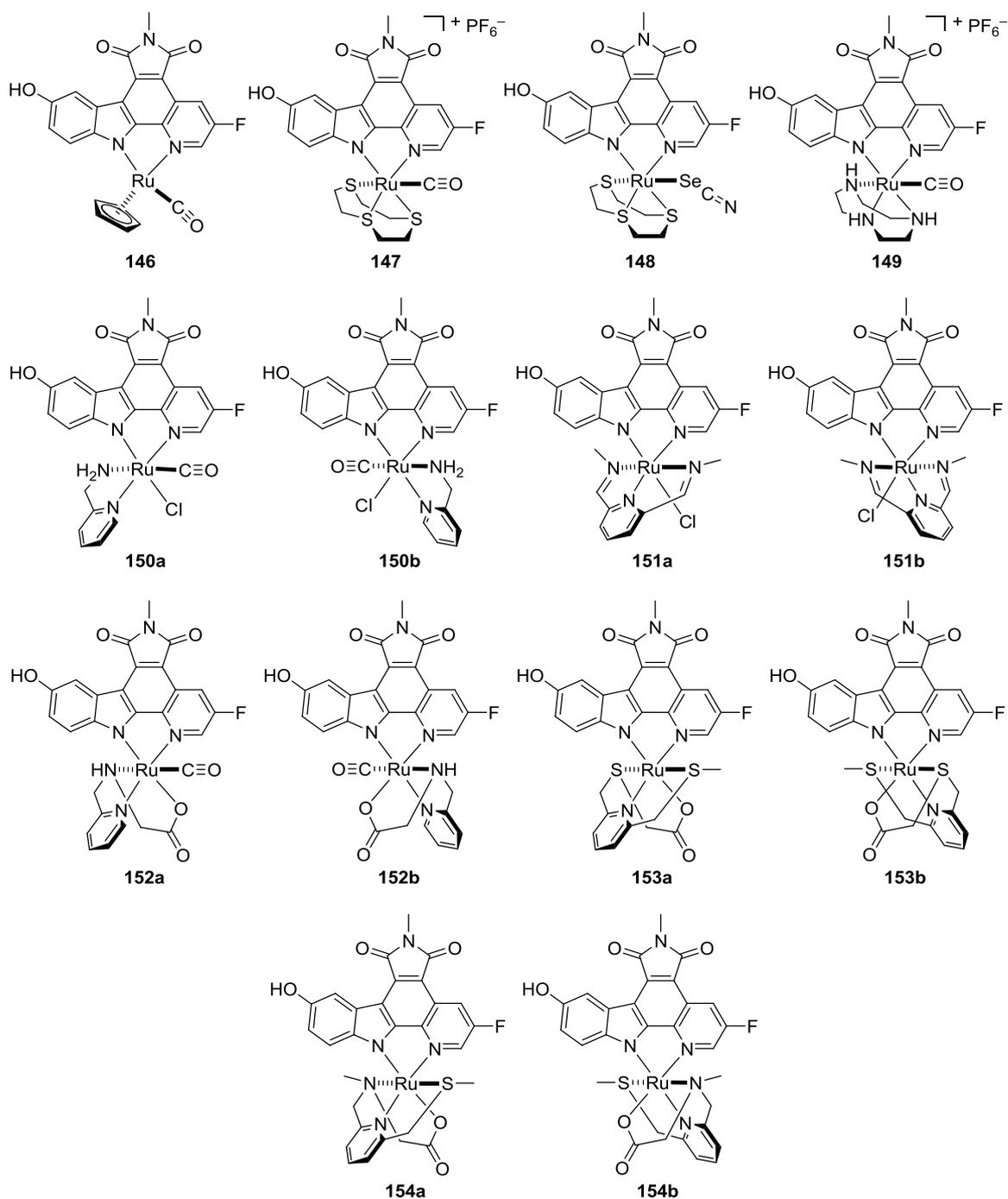
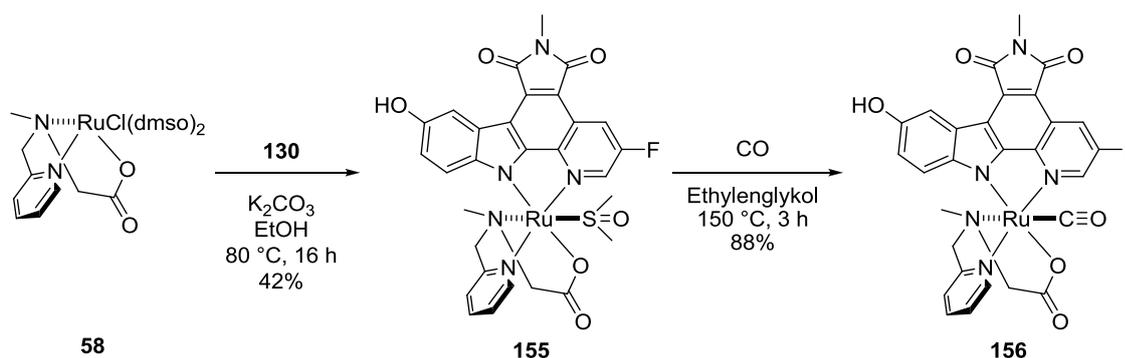


Abbildung 36. Auswahl an synthetisierten bioaktiven Ru(II)-Komplexen 146–154.

Die relativ harschen Reaktionsbedingungen führten dabei zu einer TBS-Entschützung der Hydroxyfunktion, so dass unmittelbar der bioaktive Komplex isoliert werden konnte. Der Komplex **155** erwies sich als sehr stabil, weswegen zu einer weiteren Ligandensubstitution von DMSO gegen einen Carbonyl-Liganden verhältnismäßig hohe Temperaturen notwendig waren. Bei 150 °C in Ethylenglykol unter CO-Atmosphäre wurde der entsprechende Carbonyl-Komplex **156** schließlich in einer Ausbeute von 88% erhalten.



Schema 37. Darstellung der Ru(II)-Komplexe **155** und **156** ausgehend von Ru(II)-Komplexvorläufer **58**.

Die oktaedrischen Ru(II)-Komplexe wurden in Kooperation mit der Ronen Marmorstein Gruppe (The Wistar Institute, Philadelphia, PA, USA) auf ihre Aktivität gegen PI3K α und PI3K γ getestet (Abbildung 37). Der Halbsandwich-Komplex **146** diente dabei als Referenz, da die Inhibierung mit dem neu etablierten *Phosphoimaging Assay* etwas von den zuvor publizierten Ergebnissen abweichen konnte.^[76,77]

Die Enzymassays (100 nM ATP, 50 nM Kinase) wurden in der Arbeitsgruppe Marmorstein von Jie Qin durchgeführt. Die Referenzverbindung **146** ergab IC₅₀-Werte von 0.39 μ M gegen PI3K α und 0.61 μ M gegen PI3K γ . Damit war ein signifikanter Unterschied zum zuvor ermittelten IC₅₀-Wert von 0.18 μ M (PI3K γ) festzustellen, welcher noch mit einem Kinase-Glo-Assay gemessen wurde. Von den oktaedrischen Ru(II)-Komplexen stellte sich einerseits die Verbindung **150a** als interessant heraus, welche IC₅₀-Werte von 0.21 μ M gegen die PI3K γ , aber nur 1.75 μ M gegen die alpha-Isoform ergab. Damit war neben der hohen Affinität auch eine mehr als achtfache Selektivität erkennbar. Bei dem Diastereomer **150b** war mit Werten von 0.55 μ M und

2.48 μM gegen die gamma- bzw. alpha-Isoform ein ähnlicher Trend festzustellen, jedoch waren Aktivität und Selektivität weniger ausgeprägt. Eine weitere potente und zugleich fast neunfach selektive Verbindung ist Komplex **152b** mit IC_{50} -Werten von 0.39 μM gegen PI3K γ und 3.33 μM gegen PI3K α . Interessant ist hierbei die strukturelle Ähnlichkeit zu den Komplexen **150a/b**, da hier auch ein 2-(Aminomethyl)pyridin-Fragment und ein Carbonyl-Ligand eingebunden sind sowie der Chlorido-Ligand gegen eine Carboxylatgruppe ausgetauscht wurde. Dennoch ist im Vergleich zu **150a/b** mit **152b** das entgegengesetzte Diastereomer das deutlich potentere und selektivere, da der Komplex **152a** nur IC_{50} -Werte von jeweils über 1 μM ergab. Schließlich ist noch der Komplex **153b** als Vertreter mit einem vierzähligen Liganden zu nennen. Dieser zeigte mit Werten von 0.30 μM (PI3K γ) und 0.66 μM (PI3K α) gegen beide Isoformen hohe Affinitäten.

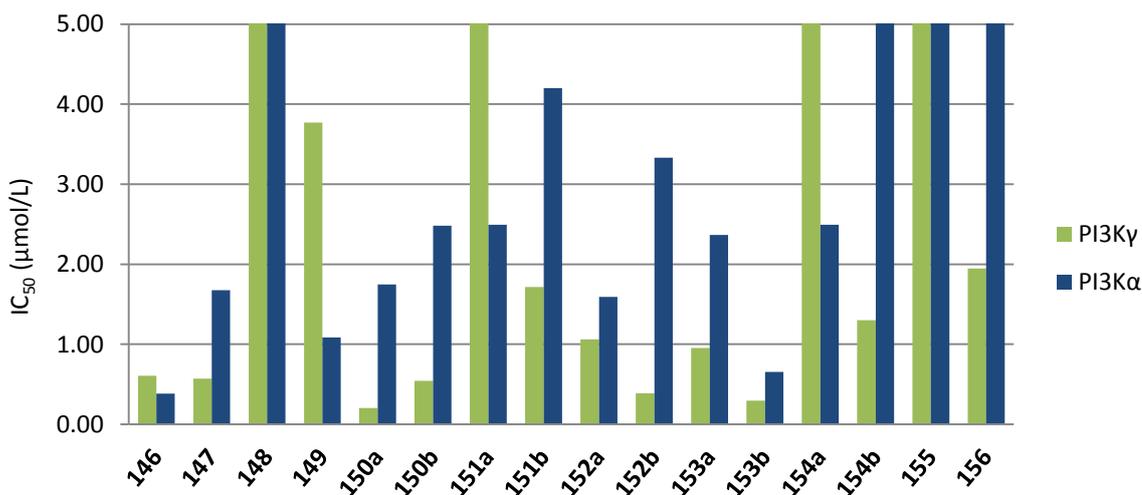
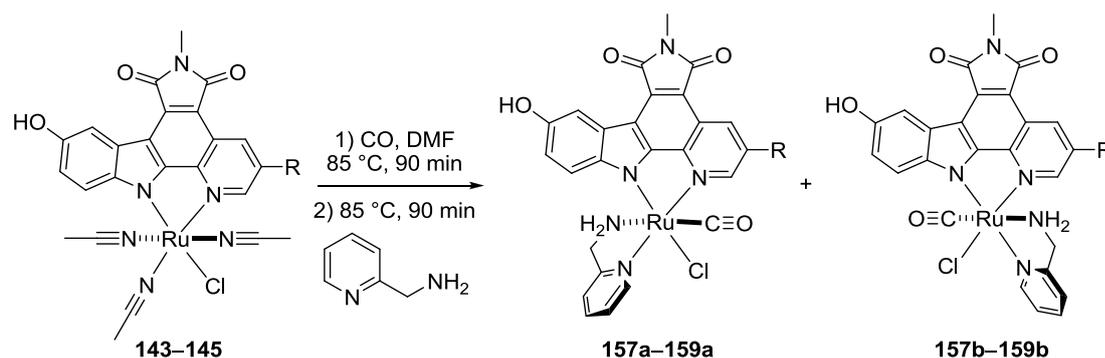


Abbildung 37. IC_{50} -Werte der Komplexe **146–156** gegen PI3K α und PI3K γ (100 nM ATP, 50 nM Kinase).

Aus den biologischen Tests gingen die Komplexe **150a/b** mit dem zweizähligen Liganden 2-(Aminomethyl)pyridin, **152a/b** mit dem dreizähligen 2-(Pyridin-2-ylmethylamino)acetat und **153a/b** mit dem vierzähligen 2-((6-(Methylthiomethyl)pyridin-2-yl)methylthio)acetat als vielversprechende Leitstrukturen hervor.

3.3.3 Modifizierte N-Methylpyridocarbazole

Das fluorierte Pyridocarbazol **130** zeigte im Rahmen der Halbsandwich-Komplexe die höchste Affinität,^[8] wogegen die bisherigen Ergebnisse noch Platz zur Optimierung ließen. Dazu wurden, wie in Schema 35 und 36 gezeigt, weitere Pyridocarbazol-Derivate **131–133** und deren Komplexvorläufer **143–145** mit verschiedenen Substituenten (R = CH₃, CF₃, CH₂OH) hergestellt. Diese wurden mit Kohlenstoffmonoxid und 2-(Aminomethyl)pyridin zu den Ru(II)-Komplexen **157–159** umgesetzt (Schema 38, Tabelle 4). Wie in den vorangegangenen Komplexen wurden jeweils zwei Diastereomere erhalten, in denen der Pyridylrest des 2-(Aminomethyl)pyridins in *cis*- bzw. *trans*-Stellung zum Carbazol-Fragment koordiniert ist. Die Stereochemie konnte wiederum anhand der NMR-Verschiebung des charakteristischen Pyridocarbazol-11-Protons identifiziert werden.



Schema 38. Synthese der 2-(Aminomethyl)pyridin-Komplexe **157–159** mit verschiedenen substituierten Pyridocarbazolen **131–133**. Die entstandenen Diastereomere konnten säulenchromatographisch getrennt werden (R = CH₃, CF₃, CH₂OH; Details siehe Tabelle 4).

Tabelle 4. Ru(II)-Komplexe **157–159** mit Angabe der Ausbeuten.

	R	%
157a/b	CH ₃	35/32
158a/b	CF ₃	39/26
159a/b	CH ₂ OH	30/33

Die Modifikationen des Pyridocarbazols durch den Austausch von Fluor gegen andere Substituenten wurden durch PI3K α/γ -Enzymassays evaluiert (Abbildung 38). Die

5-Methyl-substituierten Komplexe **157a** und **157b** ergaben dabei grundsätzlich verschiedene Resultate. Während der *trans*-Komplex **157b** (Pyridyl *trans* zum Carbazol) eine erhöhte Inhibierung gegen PI3K γ zeigt ($IC_{50} = 0.10 \mu\text{M}$), war der *cis*-Komplex **157a** (Pyridyl *cis* zum Carbazol) deutlich weniger potent. Jedoch war **157b** auch potenter gegen die α -Isoform ($IC_{50} = 0.66 \mu\text{M}$), weswegen die Selektivität etwas abnahm. Die Trifluormethyl-substituierten Pyridocarbazol-Komplexe **158a** und **158b** zeigten zu der Leitstruktur **150a** und untereinander ähnliche Hemmwirkungen, wobei der *trans*-Komplex etwas potenter war als die *cis*-Verbindung (**158a**: $1.22 \mu\text{M}$ gegen PI3K α , $0.26 \mu\text{M}$ gegen PI3K γ , **158b**: $0.87 \mu\text{M}$ gegen PI3K α , $0.15 \mu\text{M}$ gegen PI3K γ). Dagegen konnten die Komplexe **159a** und **159b** mit einer 5-Hydroxymethylgruppe die Aktivität der Leitstruktur **150a** nicht erreichen.

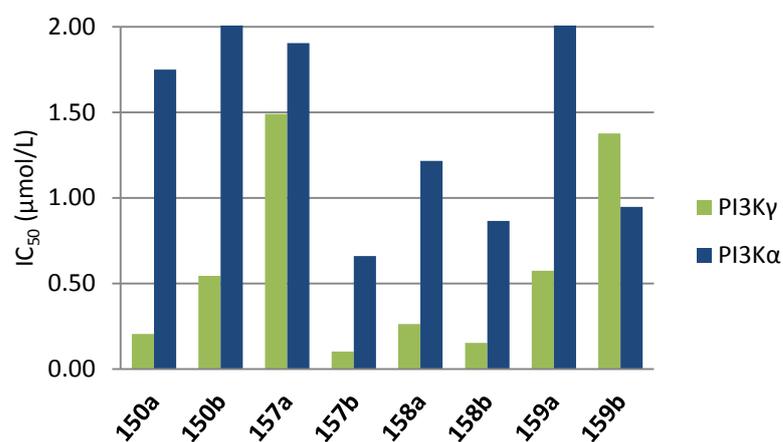


Abbildung 38. IC_{50} -Werte der Komplexe **150a/b** und **157–159** gegen PI3K α und PI3K γ .

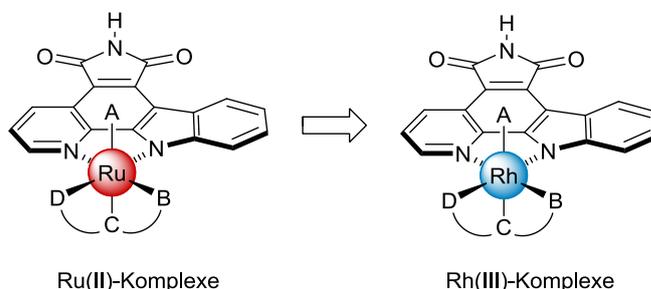
Zusammengefasst wurde eine neue Generation von Ru(II)-Komplexen als Lipidkinaseinhibitoren etabliert. In diesen oktaedrischen Komplexen wurde der zweizählige Ligand 2-(Aminomethyl)pyridin anhand der IC_{50} -Werte und der Herstellung als der geeignetste Ligand identifiziert. Darüber hinaus wurde der *N*-Methylpyridocarbazol-Ligand weiter optimiert, indem der 5-Fluorsubstituent gegen eine Trifluormethyl- bzw. Methylgruppe ersetzt und so die Aktivität der resultierenden Komplexe nochmals gesteigert wurde.

3.4 Rh(III)-Pyridocarbazol-Komplexe als Proteinkinaseinhibitoren

3.4.1 Einleitung

Wie in den Kapiteln 3.2 und 3.3 dargestellt, ließen sich nur wenige der in dieser Arbeit entwickelten Liganden in oktaedrische Ru(II)-Komplexe einführen. Da das Metallzentrum vorrangig die Funktion des oktaedrischen Strukturgebers erfüllt, ist der Einsatz von anderen Übergangsmetallen eine attraktive Alternative zur Synthese von stabilen und inerten metallorganischen Kinaseinhibitoren. Hierzu wurden in den vergangenen Jahren bereits Komplexe mit Platin(II),^[78] Osmium(II),^[79] und Iridium(III)^[80] entwickelt.

Im Rahmen dieser Arbeit sollten nun neuartige Rhodium(III)-Komplexe mit mehrzähligen Liganden etabliert werden (Schema 39).^[81] Durch die unterschiedlichen Ladungen und Radien von Ruthenium(II) und Rhodium(III) waren auch verschiedene Präferenzen für die Liganden zu erwarten.



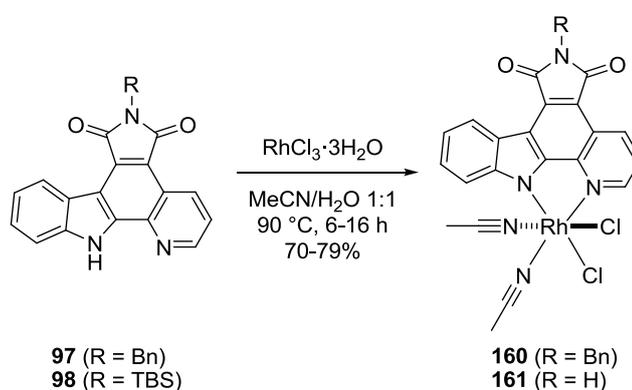
Schema 39. Entwicklung von neuartigen metallorganischen Proteinkinaseinhibitoren mit Rhodium(III).

3.4.2 Rh(III)-Pyridocarbazol-Komplexvorläufer

Ein Ziel zu Beginn der Arbeiten mit Rhodium(III) war die Synthese und Charakterisierung eines adäquat reaktiven Rh(III)-Komplexvorläufers. In zuvor durchgeführten Studien mit Ru(II)-Komplexen wurden zunächst reaktive Komplexvorläufer hergestellt, in denen die vier verbleibenden Koordinationsstellen mit vier schwach koordinierenden Liganden besetzt sind.^[5,6] Diese werden bei der

anschließenden Reaktion mit verschiedenen Liganden substituiert, so dass aus den Komplexvorläufern über jeweils einen Schritt unterschiedliche bioaktive Ru(II)-Komplexe verfügbar sind.

Hierzu wurde $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ mit den Pyridocarbazolen **97** ($\text{R} = \text{Bn}$) und **98** ($\text{R} = \text{TBS}$) in Acetonitril/Wasser 1:1 einige Stunden auf 90°C erhitzt. Wie in Schema 40 gezeigt, wurden die Rh(III)-Komplexvorläufer **160** ($\text{R} = \text{Bn}$) und **161** ($\text{R} = \text{H}$) in Ausbeuten von 79% bzw. 70% erhalten. Neben dem zweizähligen monoanionischen Pyridocarbazol koordinieren jeweils zwei Chlorido- und Acetonitril-Liganden am Rhodium(III)-Zentrum.



Schema 40. Synthese der Rh(III)-Komplexvorläufer **160** und **161**.

Von dem Komplexvorläufer **160** wurde eine Kristallstruktur erhalten, welche in Abbildung 39 gezeigt ist. Der planare Pyridocarbazol-Heterozyklus koordiniert als zweizähliger Ligand in einem nahezu ideal oktaedrischen Rh(III)-Komplex. Daneben sind die Chlorido- und Acetonitril-Liganden jeweils in *cis*-Stellung zueinander angeordnet.

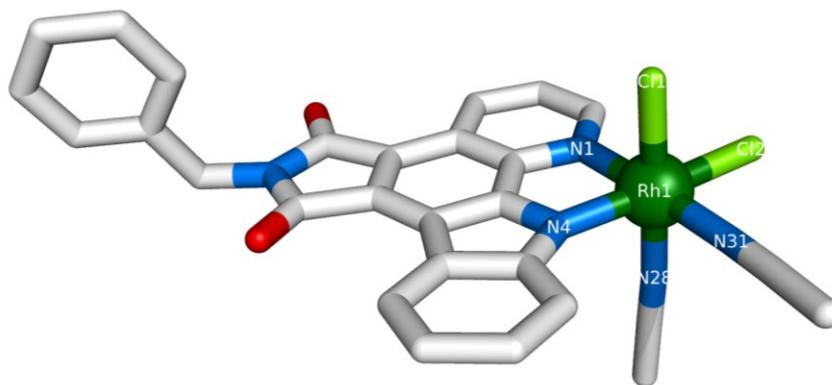


Abbildung 39. Kristallstruktur von Komplex **160**. Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°]: N1-Rh1 = 2.051(3), N4-Rh1 = 2.048(2), N28-Rh1 = 2.012(3), N31-Rh1 = 2.053(2), Cl1-Rh1 = 2.3073(8), Cl2-Rh1 = 2.3332(8), N28-Rh1-N31 = 90.49(10), Cl1-Rh1-Cl2 = 91.72(3).

Durch die hohe Reaktivität des Komplexvorläufers **160** wurde in einem vorangegangenen Kristallisationsversuch der in Abbildung 40 gezeigte Komplex **162** erhalten. In einem Gemisch von DMSO und DMF wurden beide Acetonitril-Liganden gegen jeweils ein Lösungsmittelmolekül ausgetauscht. Während beide Chlorido-Liganden nun in äquatorialer Position angeordnet sind, befinden sich der DMSO-Ligand und der schwach koordinierende DMF-Ligand in axialer Position.

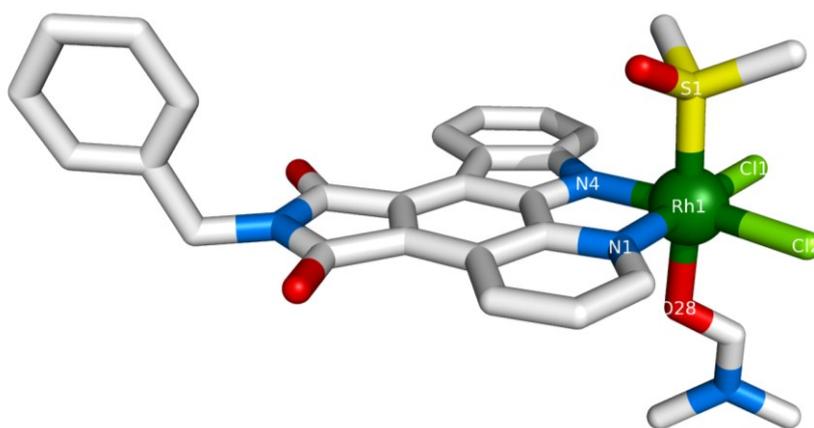
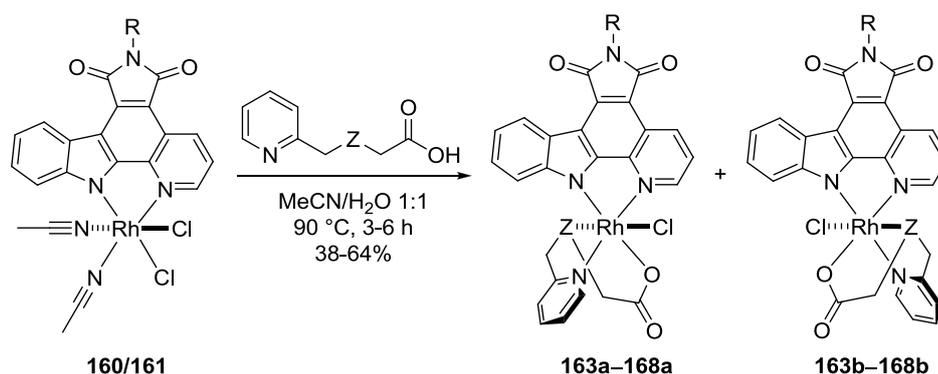


Abbildung 40. Kristallstruktur von Komplex **162**. Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°]: N1-Rh1 = 2.075(2), N4-Rh1 = 2.049(2), Cl1-Rh1 = 2.3219(7), Cl2-Rh1 = 2.3349(7), O28-Rh1 = 2.0918(19), Rh1-S1 = 2.2184(7), N4-Rh1-O28 = 86.96(8), N4-Rh1-S1 = 88.56(7), O28-Rh1-S1 = 175.50(5).

3.4.3 Rh(III)-Pyridocarbazol-Komplexe

Rh(III)-Komplexe mit Pyridin-2-ylacetaten. Die *in situ* dargestellten Rh(III)-Komplexvorläufer **160** und **161** wurden direkt mit verschiedenen Liganden umgesetzt. Eine Aufarbeitung der Komplexvorläufer, wie sie bei den Ru(II)-Komplexvorläufern üblich ist, war nicht notwendig. Die Reaktion mit 2-(Pyridin-2-ylmethylthio)essigsäure (**52**) (Z = S) in Acetonitril/Wasser 1:1 für einige Stunden bei 90 °C lieferte die Rh(III)-Komplexe **163a/b** (R = Bn) und **166a/b** (R = H) (Schema 41, Tabelle 5). Entsprechend führten Reaktionen mit 2-(Pyridin-2-ylmethylamino)essigsäure (**55**) (Z = NH) zu den Komplexen **154a/b** und **167a/b**, während Reaktionen mit 2-(Methyl(pyridin-2-ylmethyl)amino)essigsäure (**57**) (Z = NCH₃) die Komplexe **165a/b** und **168a/b** lieferten. Es wurden jeweils zwei Diastereomere erhalten, in denen sich die Carboxylat-Gruppe entweder in *trans*- (**163a–168a**) oder in *cis*-Stellung (**163b–168b**) zum Carbazol-Stickstoff befindet.



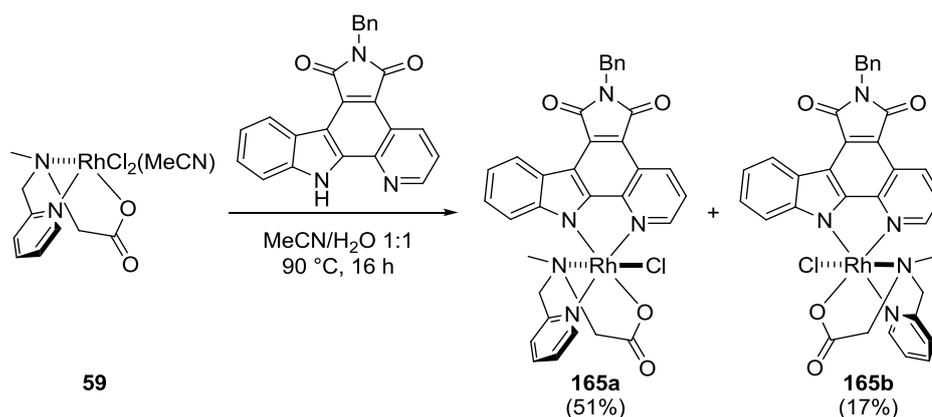
Schema 41. Synthese der Rh(III)-Komplexe **163a–168a** sowie **163b–168b** durch Umsetzung der *in situ* dargestellten Komplexvorläufer **160** und **161**. Es wurden jeweils zwei Diastereomere erhalten und durch Standardsäulenchromatographie getrennt (R = Bn, H; Z = S, NH, NCH₃; Details in Tabelle 5).

Tabelle 5. Komplexe **163a/b–168a/b** mit Angabe der Substituenten und Ausbeuten.

Produkt	Komplexvorläufer	R	Ligand	Z	t (h)	Ausbeute (%)
163a/b	160	Bn	52	S	6	28/25
164a/b	160	Bn	55	NH	6	21/17
165a/b	160	Bn	57	NCH ₃	6	21/40
166a/b	161	H	52	S	3	22/38
167a/b	161	H	55	NH	3	23/20
168a/b	161	H	57	NCH ₃	3	13/30

Wie anhand der Diastereomerenverhältnisse zu erkennen ist, wurden durch den in Schema 41 gezeigten Syntheseweg die *cis*-Komplexe (Carboxylat *cis* zum Carbazol) etwas bevorzugt. Besonders ausgeprägt war dieser Effekt bei der Reaktion mit 2-(Methyl(pyridin-2-ylmethyl)amino)essigsäure (**57**) ($Z = \text{NCH}_3$) zu den Komplexen **165a/b** ($R = \text{Bn}$) und **168a/b** ($R = \text{H}$) zu beobachten, bei denen Verhältnisse von 2.0:1 bzw. 2.3:1 erreicht wurden.

Interessanterweise konnte das zuvor diskriminierte Diastereomer **165a** durch einen alternativen Syntheseweg als Hauptprodukt erhalten werden (Schema 42). Der in Kapitel 3.1 gezeigte Rh(III)-Komplexvorläufer **59** wurde hierzu mit dem *N*-Benzylpyridocarbazol (**97**) in einem Acetonitril/Wasser 1:1-Gemisch über Nacht auf 90 °C erhitzt. Das Stereoisomer **165a** wurde in 51% Ausbeute erhalten, während **165b** in 17% Ausbeute isoliert wurde.



Schema 42. Alternative Synthese der Komplexe **165a** und **165b** mit umgekehrter Diastereoselektivität.

Die relativen Konfigurationen der Komplexe **163–168** konnten anhand der Signalverschiebungen im ¹H-NMR zugeordnet werden. Das Proton in 11-Position des Pyridocarbazols wird in den Komplexen **163a–168a** durch den Ringstrom des in *cis*-Position befindlichen Pyridinrings hochfeldverschoben. Dagegen tritt keine signifikante Signalverschiebung auf, wenn sich die Carboxylatgruppe des dreizähligen Liganden in *cis*-Stellung zum Carbazol-Stickstoff befindet.

Diese Zuordnungen konnten mit mehreren Kristallstrukturen bestätigt werden. So konnten mit den Komplexen **165a** (Abbildung 41) und **165b** (Abbildung 42) von beiden Diastereomeren Kristallstrukturen erhalten werden, in denen sich das Carboxylat im

ersten Fall in *trans*-Stellung, im zweiten Fall in *cis*-Position zum Carbazol-Stickstoff befindet. Der Pyridylrest des dreizähligen Liganden ist in der jeweils anderen äquatorialen Position zu finden, während sich die methylierte Aminogruppe und der Chlorido-Ligand in den beiden axialen Positionen befinden.

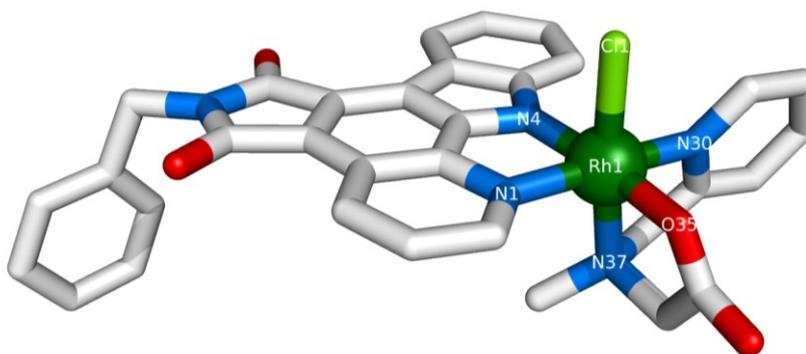


Abbildung 41. Kristallstruktur von Komplex **165a** ($Z = \text{NCH}_3$). Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°]: N1-Rh1 = 2.043(8), N4-Rh1 = 2.028(7), N30-Rh1 = 2.022(8), N37-Rh1 = 2.053(8), O35-Rh1 = 2.020(6), Cl1-Rh1 = 2.353(3), O35-Rh1-N4 = 172.8(3), N30-Rh1-N1 = 176.8(3), N1-Rh1-N37 = 96.7(3), N30-Rh1-Cl1 = 88.0(2), N37-Rh1-Cl1 = 174.4(2), N1-Rh1-Cl1 = 88.0(2).

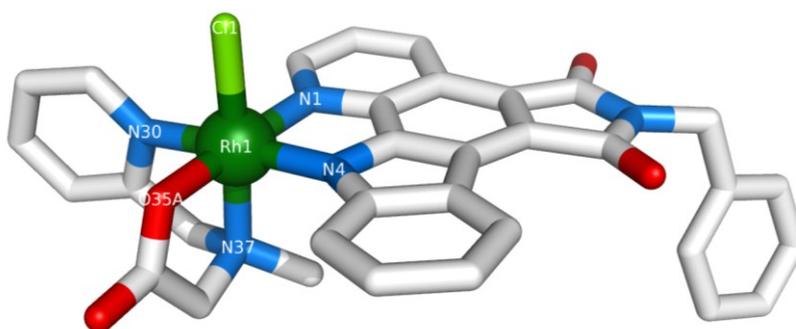


Abbildung 42. Kristallstruktur von Komplex **165b** ($Z = \text{NCH}_3$). Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°]: N1-Rh1 = 2.077(3), N4-Rh1 = 2.016(4), N30-Rh1 = 2.042(4), N37-Rh1 = 2.077(4), O35A-Rh1 = 2.010(3), Cl1-Rh1 = 2.3391(2), N4-Rh1-N30 = 175.80(16), O35A-Rh1-N1 = 177.18(15), N37-Rh1-N1 = 95.48(13), O35A-Rh1-Cl1 = 90.95(9), N37-Rh1-Cl1 = 175.49(11), N1-Rh1-Cl1 = 88.96(10).

Zusätzlich konnten auch Kristallstrukturen mit anderen Donoratomen in axialer Stellung erhalten werden. So zeigt die Abbildung 43 eine Kristallstruktur des bioaktiven Komplexes **166b**. Wie aus den NMR-Daten zu erwarten, befindet sich die Carboxylat-Funktion in *cis*-Stellung zum Carbazol-Stickstoff, während sich in den axialen Positionen ein Chlorido-Ligand sowie das Schwefelatom des Thioethers ($Z = \text{S}$) befinden.

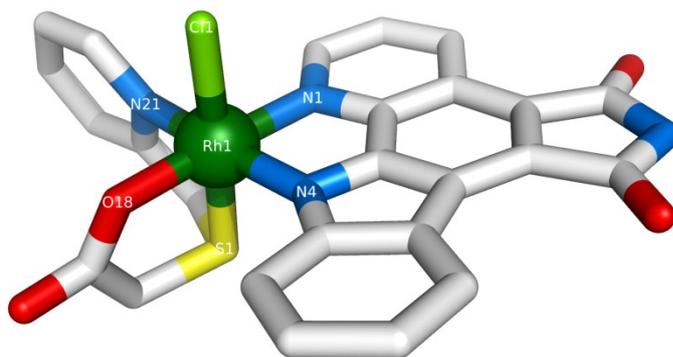


Abbildung 43. Kristallstruktur von Komplex **166b** (Z = S). Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°]: N1-Rh1 = 2.033(10), N4-Rh1 = 2.038(8), N21-Rh1 = 2.061(9), O18-Rh1 = 2.020(8), S1-Rh1 = 2.280(3), Cl1-Rh1 = 2.362(3), N1-Rh1-N21 = 93.6(4), N1-Rh1-S1 = 92.8(3), O18-Rh1-Cl1 = 89.9(2), S1-Rh1-Cl1 = 176.94(13).

Schließlich wurde auch eine Kristallstruktur des bioaktiven Komplexes **167a** (Z = NH) erhalten (Abbildung 44). In *cis*-Stellung zum Carbazol befindet sich der Pyridylrest des dreizähligen Liganden, welcher im $^1\text{H-NMR}$ die angesprochene Hochfeldverschiebung begründet.

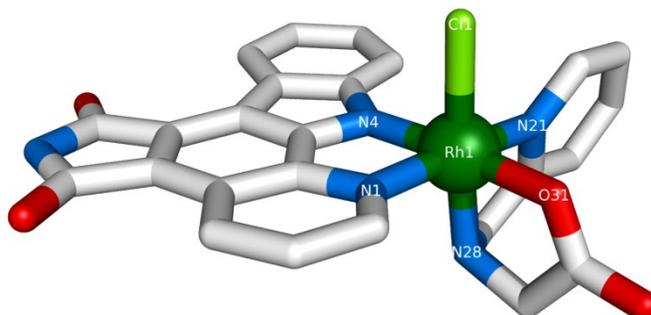
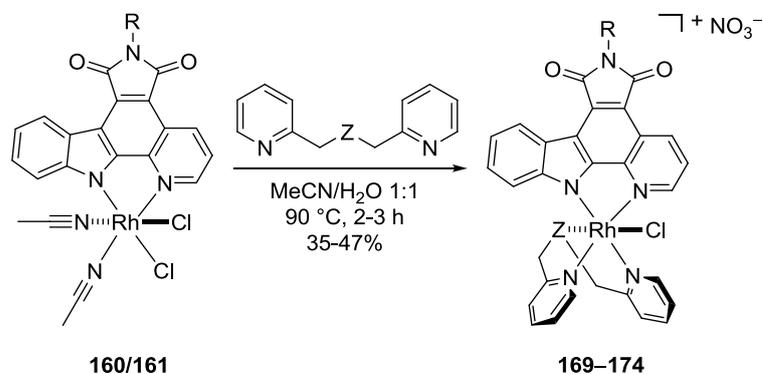


Abbildung 44. Kristallstruktur von Komplex **167a** (Z = NH). Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°]: N1-Rh1 = 2.061(3), N4-Rh1 = 2.030(3), N21-Rh1 = 2.024(3), N28-Rh1 = 2.032(3), O31-Rh1 = 2.028(3), Cl1-Rh1 = 2.3532(9), O31-Rh1-N4 = 174.51(10), N21-Rh1-N1 = 174.59(12), N1-Rh1-N28 = 94.63(12), N21-Rh1-Cl1 = 95.71(9), N28-Rh1-Cl1 = 175.62(9), N1-Rh1-Cl1 = 89.08(9).

Rh(III)-Komplexe mit Bis(pyridin-2-ylmethyl)sulfiden und -aminen. Analog zu den (Pyridin-2-ylmethyl)acetat-Komplexen **163–168** wurden weitere Rh(III)-Komplexe mit den neutralen Liganden Bis(pyridin-2-ylmethyl)sulfid (**45**), Bis(pyridin-2-ylmethyl)amin (**46**) und *N*-Methylbis(pyridin-2-ylmethyl)amin (**47**) hergestellt. Die Reaktionen wurden wiederum ausgehend von den Pyridocarbazolen **97** bzw. **98** und $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ in Acetonitril/Wasser 1:1 bei 90 °C mit anschließender Zugabe des jeweiligen

dreizähligen Liganden durchgeführt (Schema 43, Tabelle 6). Einzig die gezeigten Rh(III)-Komplexe wurden in 35–47% Ausbeute erhalten, während andere Diastereomere nicht zu beobachten waren.



Schema 43. Synthese der Rh(III)-Komplexe **169–174** durch Umsetzung der *in situ* dargestellten Komplexvorläufer **160** und **161** (R = Bn, H; Z = S, NH, NCH₃; Details in Tabelle 6). Durch säulenchromatographische Aufarbeitung mit MeCN/H₂O/KNO₃-Lösung wurden die Produkte als Nitrat-Salze erhalten.

Tabelle 6. Komplexe **169–174** mit Angabe der Substituenten, Reaktionsbedingungen und Ausbeuten.

	R	Z	t (h)	Ausbeute (%)
169	Bn	S	3	47
170	Bn	NH	3	42
171	Bn	NCH ₃	3	47
172	H	S	2	35
173	H	NH	2	42
174	H	NCH ₃	2	39

Da von den Komplexen **169–174** keine Kristallstrukturen erhalten wurden, mussten deren relative Konfigurationen anhand anderer Indizien bestimmt werden. Hierzu wurde von Rh(III)-Komplex **172** ein COSY-Spektrum aufgenommen, dessen aromatischer Bereich in Abbildung 45 zu sehen ist. Als hilfreich hat sich hierzu die Planarität des Pyridocarbazol-Liganden erwiesen, welche eine meridionale Koordinationsgeometrie der dreizähligen Bis(pyridin-2-ylmethyl)amine und des -sulfids ausschließt. Durch eine resultierende Spiegelebene hätten die jeweils kongruenten Protonen die gleichen Verschiebungen, was allerdings nicht der Fall war.

Stattdessen ist im ^1H -NMR-Spektrum ein hochfeldverschobenes Signal zu beobachten, welches der 11-Position des Pyridocarbazols zuzuordnen ist.^[6] Dieses Proton befindet sich wie in zuvor gezeigten Komplexen im Ringstrom des in *cis*-Position befindlichen Pyridylrestes des dreizähligen Liganden. Die beiden Pyridyl-Signalsätze A1–A4 und B1–B4 sind zudem in ihrer Verschiebung recht ähnlich, weswegen eine gewisse Ähnlichkeit des chemischen Umfelds angenommen werden kann. Dies ist der Fall, wenn sich beide Pyridylreste in der äquatorialen Ebene befinden, eines in *cis*-, das andere in *trans*-Stellung zum Carbazol-Stickstoffatom.

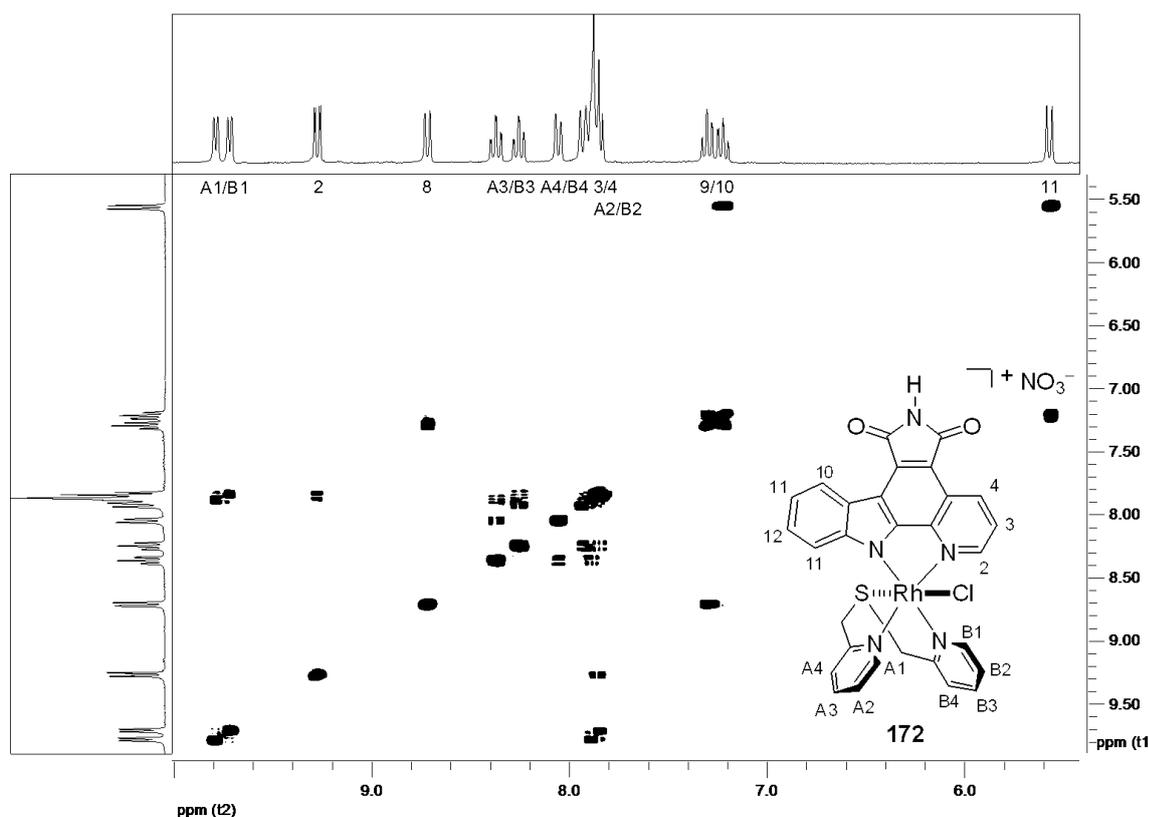
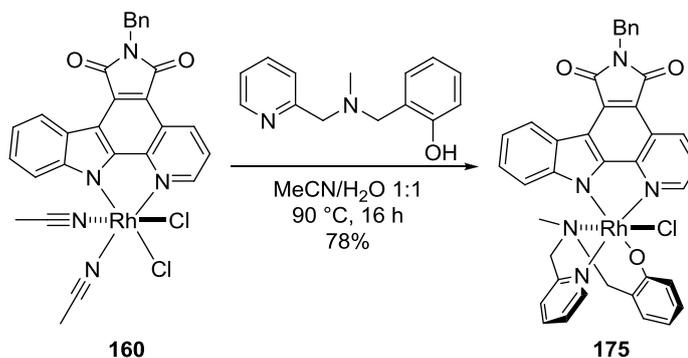


Abbildung 45. COSY-Spektrum des Rh(III)-Komplexes **172**. Gezeigt ist der aromatische Bereich mit Zuordnung der Signale.

Ein weiteres Indiz ist die später gezeigte Bioaktivität der Rh(III)-Komplexe gegen Pim1. In vorherigen Arbeiten wurde gezeigt, dass sperrige Liganden wie der Pyridylrest in axialer Position des Metall-Komplexes für die meisten Kinasen unvorteilhaft sind. Da die Rh(III)-Komplexe **172** und **174** jedoch gute Aktivitäten gegen Pim1 aufzeigten,

beschränkten sich die Möglichkeiten auf die hier dargestellten relativen Konfigurationen.

Rh(III)-Komplexe mit 2-((Methyl(pyridin-2-ylmethyl)amino)methyl)phenol. Durch Reaktion des *in situ* hergestellten Rh(III)-Komplexvorläufers **160** mit 2-((Methyl(pyridin-2-ylmethyl)amino)methyl)phenol (**65**) konnten nochmals neue Strukturelemente eingeführt werden (Schema 44). Der resultierende Komplex **175** wurde nach 16 Stunden bei 90 °C in Acetonitril/Wasser 1:1 mit einer Gesamtausbeute von 78% erhalten. Der bei der Cyclometallierung entstandene Sechsring erwies sich jedoch als ungünstig gegenüber Konformationisomerie, weswegen keine sauberen spektroskopischen Analysen erhalten werden konnten.



Schema 44. Synthese von Rh(III)-Komplex **175**.

Trotz der Konformationsumwandlung ist es gelungen, eine Kristallstruktur eines Konformers von **175** zu erhalten (Abbildung 46). Hierin ist der dreizählige Ligand wie gewohnt facial am Rh(III)-Zentrum koordiniert, wobei sich die beiden sperrigen Liganden in der äquatorialen Ebene befinden. Die Aminofunktion und der Chlorido-Ligand nehmen die beiden axialen Positionen ein.

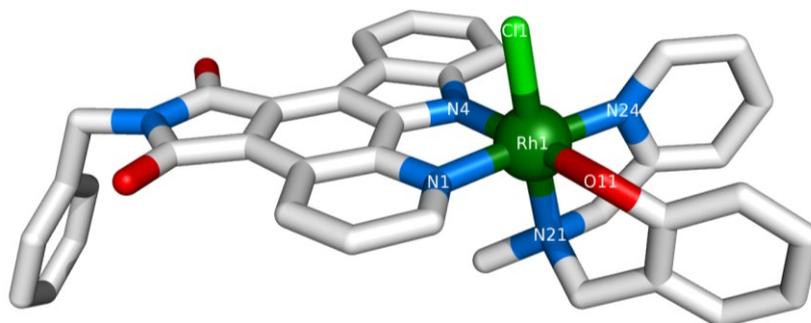


Abbildung 46. Kristallstruktur von Komplex **175**. Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°]: N1-Rh1 = 2.064(6), N4-Rh1 = 2.050(6), N21-Rh1 = 2.096(5), N24-Rh1 = 2.021(7), O11-Rh1 = 2.030(5), Rh1-Cl1 = 2.3388(17), N1-Rh1-Cl1 = 85.74(17), N1-Rh1-N21 = 96.2(2), O11-Rh1-N21 = 91.5(2), N24-Rh1-O11 = 87.1(2), N24-Rh1-N1 = 176.9(3).

Durch die Konformationsumwandlung und der damit verbundenen Schwierigkeit in der eindeutigen Charakterisierung war der Komplex **175** nur bedingt von Interesse für anschließende biologische Tests. Aus diesem Grund wurde auf weitere Untersuchungen dieses Systems verzichtet.

3.4.4 Stabilitätsstudien

Eine Voraussetzung für die Anwendbarkeit von bioaktiven Rh(III)-Komplexen in chemisch-biologischen oder medizinisch-chemischen Studien ist deren chemische Stabilität unter biologischen Bedingungen. Eines der größten Hindernisse für Übergangsmetall-Komplexe sind nucleophile Thiole, welche intrazellulär in millimolaren Konzentrationen vorliegen, so z.B. das Tripeptid Glutathion.

Um die Stabilität und Inertheit der neuartigen Rh(III)-Pyridocarbazol-Komplexe zu untersuchen, wurde der Komplex **168b** in einem 5:1-Gemisch von DMSO- d_6 /D₂O in Anwesenheit von 2-Mercaptoethanol über mehrere Stunden per ¹H-NMR überwacht (Abbildung 47). Nach 24 Stunden waren keine Veränderungen des Rh(III)-Komplexes zu beobachten, wodurch die Stabilität und Inertheit der Rh(III)-Pyridocarbazol-Komplexe bewiesen werden konnte.

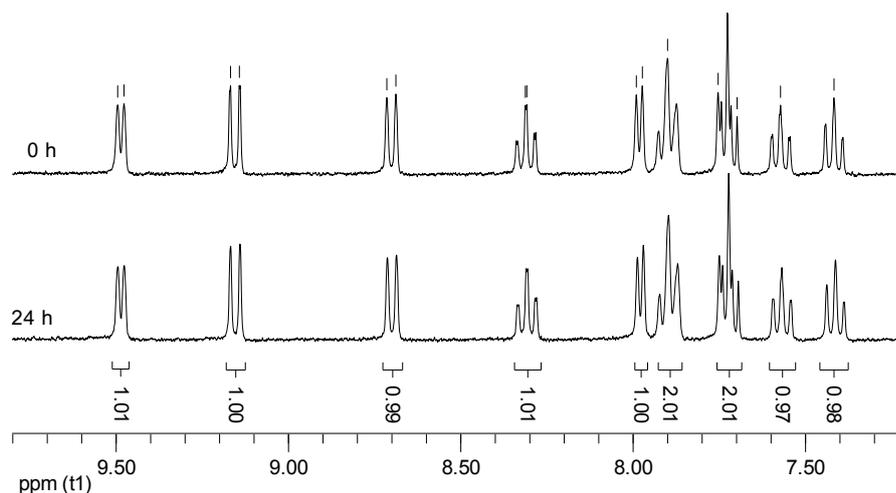
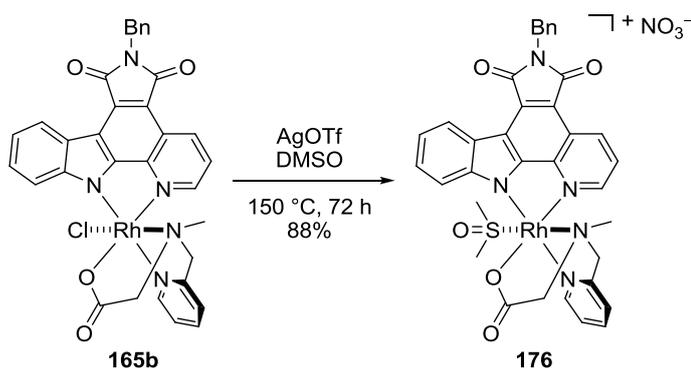


Abbildung 47. Stabilitätstest von Komplex **168b** (8.3 mM) in DMSO- d_6 /D₂O 5:1 in Gegenwart von 2-Mercaptoethanol (4.2 mM). Gezeigt ist der aromatische Bereich unmittelbar nach Zugabe von 2-Mercaptoethanol und nach 24 Stunden.

Nachdem die Stabilität von Verbindung **168b** als repräsentativer Vertreter der Rh(III)-Pyridocarbazol-Komplexe gezeigt werden konnte, wurden auch Folgereaktionen mit diesen untersucht. Besonders interessant war diesbezüglich die Substitution des Chlorido-Liganden gegen andere einzähnige Liganden. Es stellte sich heraus, dass die Rh(III)-Komplexe derart stabil sind, dass für anschließende Reaktionen sehr harsche Bedingungen erforderlich waren. So wurde der Komplex **165b** über 72 Stunden bei 150 °C in DMSO in Anwesenheit von Silbertriflat zum Rh(III)-Komplex **176** umgesetzt (Schema 45).



Schema 45. Ligandenaustausch durch Umsetzung von Komplex **175b** mit DMSO. Durch säulenchromatographische Aufarbeitung mit MeCN/H₂O/KNO₃-Lösung wurden die Produkte als Nitrat-Salze erhalten.

Dabei wurde das Chlorid als Silbersalz abgefangen und gegen ein Lösungsmittelmolekül ausgetauscht. Ähnliche Versuche mit anderen Lösungsmitteln, milderer Bedingungen und verschiedenen Salzen waren dagegen nicht erfolgreich, was nochmals die Stabilität der erhaltenen Rh(III)-Pyridocarbazol-Komplexe bestätigte.

3.4.5 Inhibierung der Proteinkinase PIM1

Schließlich wurden die Rh(III)-Komplexe **166a/b–168a/b** sowie **172–174** auf ihre Inhibierung von Proteinkinasen untersucht. Dazu wurde die Kinase PIM1 ausgewählt, da diese schon in früheren Arbeiten eine generelle Affinität zu Metall-Pyridocarbazol-Komplexen gezeigt hatte.^[5]

Zunächst wurde ein Kinase-Assay mit gegebenen Inhibitorkonzentrationen von 100 nm durchgeführt, um die verbliebene PIM1-Aktivität zu bestimmen (Abbildung 48). Hierbei konnten die Komplexe **172** und **174** als potenteste Inhibitoren identifiziert werden. Die Enzym-Aktivität wurde für die erstgenannte Verbindung auf 0%, für die letztgenannte auf 1% bestimmt.

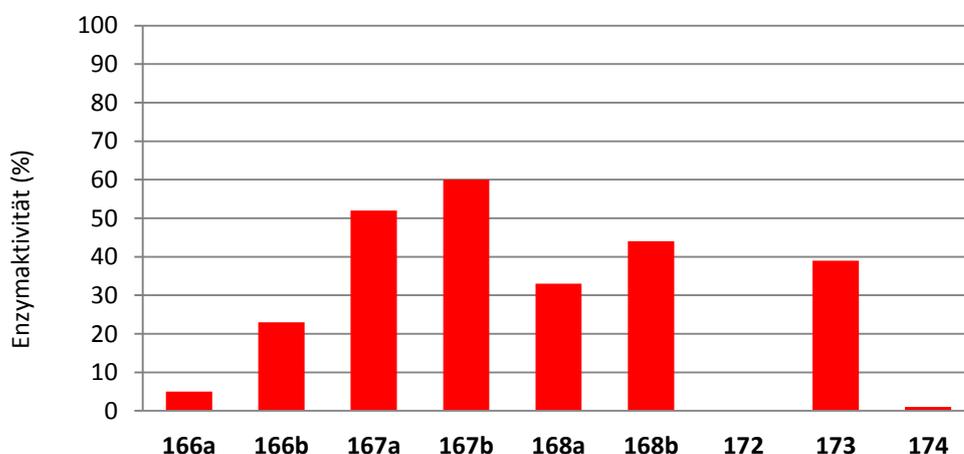


Abbildung 48. PIM1-Restaktivitäten in Anwesenheit der Rh(III)-Komplexe **166a/b–168a/b** und **172–174** (100 nm Inhibitor, 100 μ M ATP).

In weiteren Untersuchungen wurden IC_{50} -Werte der beiden aktivsten Verbindungen bestimmt (Abbildung 49). Hierbei zeigte sich der Rh(III)-Bis(pyridin-2-ylmethyl)sulfid-Komplex **172** mit einem IC_{50} -Wert von 1.8 nm als sehr potenter Hemmstoff, gefolgt von dem *N*-Methyl-*N*-bis(pyridin-2-ylmethyl)amin-Komplex **174** mit 3.4 nm.

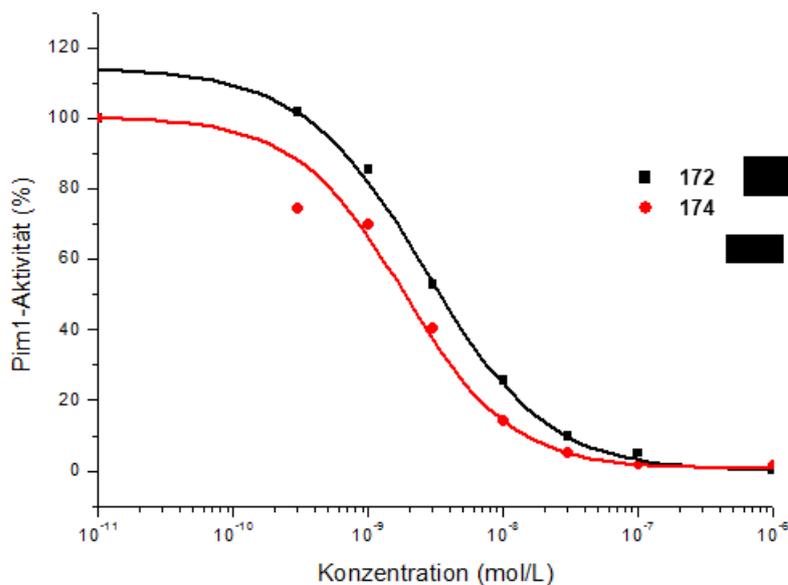


Abbildung 49. IC₅₀-Kurven der Komplexe **172** und **174** gegen die Kinase Pim1 (100 µM ATP).

Zusammenfassend wurde in diesen Arbeiten mit Rhodium(III) ein neues Metallzentrum zur Darstellung von Kinaseinhibitoren etabliert, mit dem mehrere neue dreizählige Liganden eingeführt werden konnten. Dadurch wurden neue Strukturen zugänglich, welche mit Ruthenium(II) nicht erreicht werden konnten. Die erhaltenen Rh(III)-Komplexe wurden auf ihre Stabilität, Folgereaktionen und biologische Aktivitäten getestet. Dabei erwiesen sie sich als sehr stabil und zeigten teilweise gute Aktivitäten gegen die Proteinkinase PIM1. Somit lässt sich Rhodium(III) als vielversprechende Alternative zum lange etablierten Ruthenium(II) zur Darstellung von Enzyminhibitoren sehen.

3.5 Rh(III)-Phenylchinolin-Komplexe als Proteinkinaseinhibitoren

3.5.1 Einleitung

Neben den Pyridocarbazolen wurden von Sebastian Blanck weitere Pharmakophorliganden entwickelt, die der Darstellung von neuartigen Metall-Komplexen als Kinaseinhibitoren dienen. So wurden unter anderem die Pyridylchinoline etabliert, welche durch CH-Aktivierung als monoanionische zweizählige Liganden koordinieren (Abbildung 50). Allerdings waren entsprechende Ru(II)-Komplexe nicht zugänglich oder instabil. Da Ruthenium(II) und Rhodium(III) verschiedene Präferenzen bezüglich der Liganden zeigen und CH-Aktivierungen von letzterem bevorzugt werden, sollten nun Rh(III)-Phenylchinolin-Komplexe dargestellt und deren chemische und biologische Eigenschaften untersucht werden.

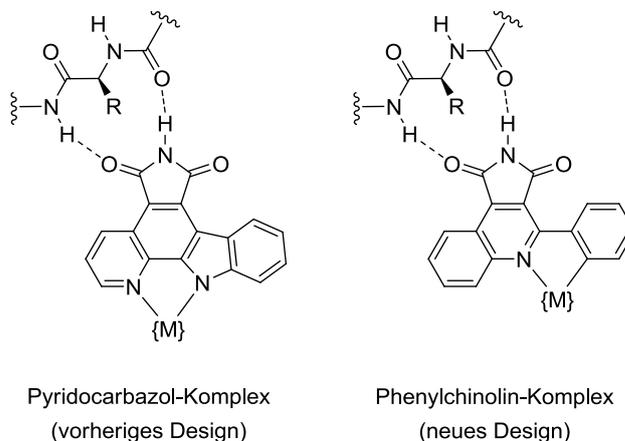
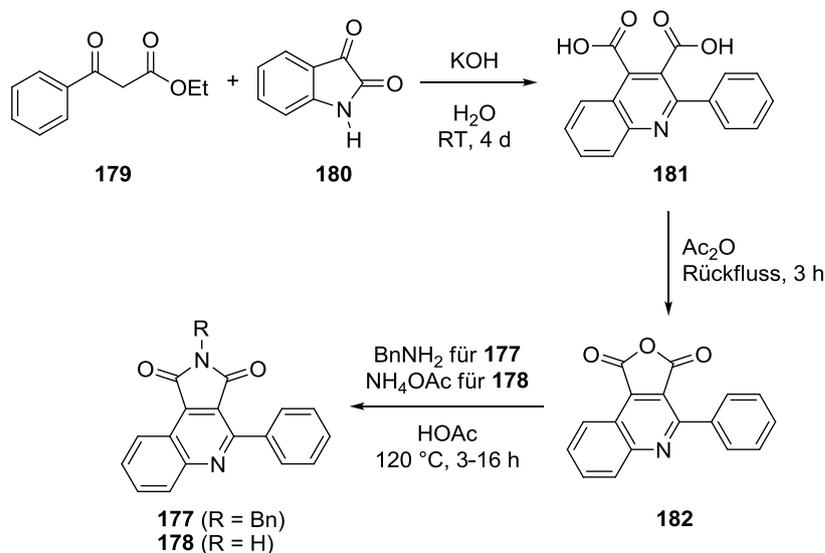


Abbildung 50. Vorheriges und neues Design von Proteinkinaseinhibitoren. Gezeigt sind die schematischen Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Pharmakophor-Liganden und der Scharnierregion der ATP-Bindungstasche von Proteinkinasen

3.5.2 Phenylchinolin-Liganden

Die Synthese des *N*-benzylierten und des freien Phenylchinolin-Liganden **177** (R = Bn) und **178** (R = H) ist in Schema 46 gezeigt. Nach einer Synthese von Brown, Eastwood *et al.* wurde ausgehend von Benzoylessigsäureethylester **179** und Isatin **180** über eine Pfitzinger-Reaktion die Dicarbonsäure **181** (45%) hergestellt.^[82] In der zweiten Stufe

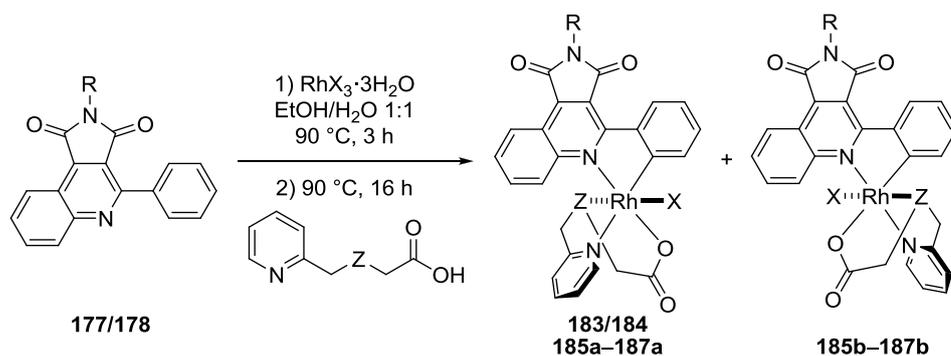
wurde in einer Kondensationsreaktion mittels Acetanhydrid das Anhydrid **182** synthetisiert.^[82a] Dieses wurde nach einer Methode von Viaud-Massuard *et al.*^[74] unmittelbar mit Benzylamin oder NH_4OAc umgesetzt, um den finalen Liganden als *N*-benzyliertes Imid **177** oder freies Imid **178** mit Ausbeuten von 78% bzw. 52% nach jeweils zwei Stufen zu erhalten.



Schema 46. Synthese der 4-Phenyl-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]chinolin-1,3(2*H*)-dione **177** und **178**.

3.5.3 Rh(III)-Phenylchinolin-Komplexe

Aus den Phenylchinolin-Liganden konnten die gewünschten Rh(III)-Komplexe **183–188** mittels Eintopfsynthese in Gesamtausbeuten von 14-33% dargestellt werden (Schema 47, Tabelle 7). Dazu wurden die Phenylchinolin-Liganden **177/178** zunächst mit $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ und anschließend mit den dreizähligen Liganden **52/57** umgesetzt. Aus vorherigen Arbeiten mit den letztgenannten Liganden waren zwei Diastereoisomere zu erwarten (Kapitel 3.2–3.4), welche mit dem *N*-methylierten Liganden **57** ($Z = \text{NCH}_3$) tatsächlich erhalten wurden. Die Reaktionen mit dem entsprechenden Thioether **52** ($Z = \text{S}$) führten dagegen nur zu jeweils einem Diastereomer (**183/184**) in Ausbeuten von 16% bzw. 14%.



Schema 47. Synthese der Rh(III)-Komplexe **183–187** (R = Bn, H; X = Cl, Br; Z = S, NCH_3 ; Details siehe Tabelle 7).

Tabelle 7. Dargestellte Komplexe **183–187** mit Angabe der Substituenten und Ausbeuten.

	R	X	Z	Ausbeute (%)
183	Bn	Cl	S	16
184	H	Cl	S	14
185a/b	Bn	Cl	NCH_3	12/21
186a/b	H	Cl	NCH_3	10/21
187a/b	H	Br	NCH_3	12/19

Die CH-Aktivierung durch $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ fand ohne Einsatz von weiteren Basen statt. Dies steht im Gegensatz zu sonstigen Cyclometallierungen mit anderen Übergangsmetallen und erwies sich als vorteilhaft bezüglich der Imidfunktion von **178**. So kann eine Deprotonierung oder Ringöffnung des Maleimid-Fragments von vornherein vermieden werden. Essentiell für die CH-Aktivierung unter basenfreien Bedingungen ist die Wahl eines protischen organischen Lösungsmittels wie Ethanol. Das letztlich verwendete Lösungsmittelgemisch EtOH/ H_2O 1:1 wurde aufgrund der begünstigten Substitution der Chlorido-Liganden in wässrigen Lösungen gewählt.^[83]

Schließlich konnte der Chlorido-Ligand durch einen Bromido-Liganden substituiert werden. Hierzu wurde $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ zunächst mit KBr in H_2O umgesetzt, bevor die Liganden und Ethanol sequentiell wie zuvor beschrieben hinzugegeben wurden. Die resultierenden Komplexe **187a** und **187b** wurden in Ausbeuten von 12% bzw. 19% erhalten. Somit wurde eine Methode zur Modifizierung der zweiten axialen Position der Komplexe gefunden.

Die relative Konfiguration des Komplexes **187a** konnte durch eine Kristallstruktur bekräftigt werden (Abbildung 51). Der dreizählige Ligand ist facial koordiniert, wobei die Carboxylat-Gruppe *trans* zum Chinolin steht und sich die *N*-Methyl-Gruppe in axialer Position befindet. Darüber hinaus fallen insbesondere die verdrehte Struktur des zweizähligen Pharmakophorliganden und die verzerrte oktaedrische Struktur des Komplexes auf.

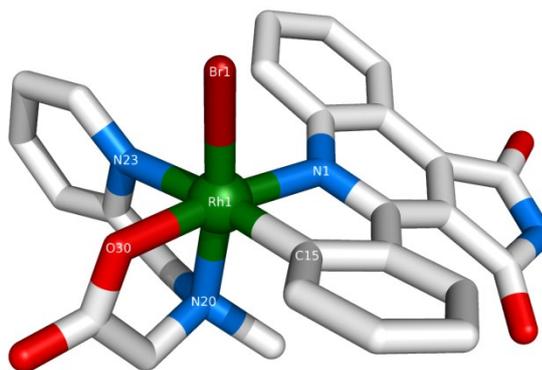


Abbildung 51. Kristallstruktur von Komplex **187a**. Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°]: Rh1-C15 = 1.983(13), Rh1-O30 = 2.031(6), Rh1-N1 = 2.077(8), Rh1-N20 = 2.110(8), Rh1-N23 = 2.222(11), Rh1-Br1 = 2.4343(15), C15-Rh1-N1 = 79.7(4), C15-Rh1-N20 = 94.1(4), N1-Rh1-Br1 = 93.2(2), N20-Rh1-Br1 = 172.2(2), O30-Rh1-N20 = 83.5(3).

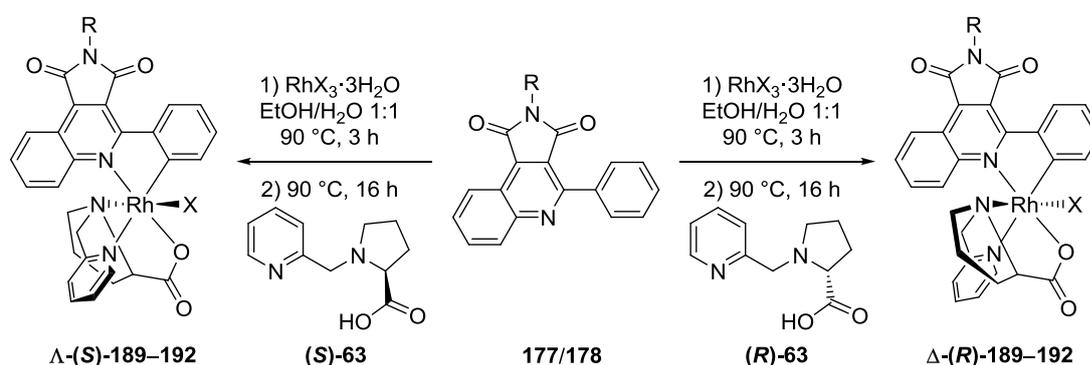
3.5.4 Chirale Liganden

Seit Beginn der Entwicklung von bioaktiven Organometallverbindungen besteht das Problem, dass während der Synthese mehrere Stereoisomere entstehen können.^[3-6] Selbst nach säulenchromatographischer Trennung der Diastereomere liegen diese immer noch als racemische Gemische vor. Diese müssen aufwendig per HPLC mithilfe von chiralen stationären Phasen getrennt werden. Die Bedeutung von enantiomerenreinen Verbindungen hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Selektivität wurde in der Vergangenheit mehrmals festgestellt.^[6]

Erste Lösungsansätze, durch Auxiliar-vermittelte asymmetrische Synthese enantiomerenreine oktaedrische Ru(II)-Komplexe zu erhalten, wurden von unserer Arbeitsgruppe bereits etabliert.^[9] Allerdings konnten diese Methoden bislang noch nicht auf Rhodium(III) übertragen werden. Generell sind nur einzelne Ansätze zur asymmetrischen Synthese von oktaedrischen Rh(III)-Komplexen bekannt.^[84]

Durch Einführung eines zusätzlichen Stereozentrums mit einem chiralen dreizähligen Liganden wurde in dieser Arbeit versucht enantiomerenreine Komplexe herzustellen. Das Ziel war die Bildung eines Hauptproduktes, während andere Konfigurationen durch den chiralen Liganden diskriminiert werden sollten. Die Reaktionsführung erfolgte dabei analog zu der zuvor beschriebenen Synthese der racemischen Rh(III)-Phenylchinolin-Komplexe **183–186**.

Während erste Versuche mit Alanin-haltigen dreizähligen Liganden nicht zu stereoselektiven Reaktionen führten, wurde der Einfluss des zusätzlichen Stereozentrums durch größere Substituenten verstärkt. Auch wegen der vorteilhaften Rigidität des 5-Rings fiel die Wahl auf einen L-Prolin-haltigen dreizähligen Liganden **{(S)-63}**, der erfolgreich zu den Rh(III)-Komplexen Λ -**(S)-189** und Δ -**(S)-189** umgesetzt wurde (Schema 48, Tabelle 8). Nach der bereits beschriebenen Reaktionsführung wurde jeweils ein stereoisomerenreines Hauptprodukt in Ausbeuten von ca. 30% erhalten, während andere Stereoisomere nicht in signifikanten Ausbeuten auftraten. Durch Umsetzung des gegensätzlichen D-Prolin-haltigen Liganden **(R)-63** war die Darstellung der Enantiomere Δ -**(R)-189** und Λ -**(R)-189** in gleicher Weise möglich. Die zuvor beschriebene Methode zur Substitution des Chlorido-Liganden gegen einen Bromido-Liganden ließ sich auch hier auf die asymmetrische Synthese der Komplexe Λ -**(S)-191/192** sowie Δ -**(R)-191/192** anwenden. Beeinträchtigungen hinsichtlich der Ausbeuten und Stereoselektivitäten waren dabei nicht zu erkennen.



Schema 48. Stereoselektive Synthese der Komplexe Λ -**(S)-/** Δ -**(R)-189–192** durch Reaktion des jeweils chiralen dreizähligen Liganden (R = Bn, H; X = Cl, Br; Details siehe Tabelle 8).

Tabelle 8. Asymmetrische Komplexe Λ -(S)-/ Δ -(R)-189–192 mit Angabe der Substituenten und Ausbeuten.

Produkt	Phenyl- chinolin	R	chiraler Ligand	X	Ausbeute (%)
Λ -(S)-189	177	Bn	(S)-63	Cl	30
Δ -(R)-189	177	Bn	(R)-63	Cl	28
Λ -(S)-190	178	H	(S)-63	Cl	31
Δ -(R)-190	178	H	(R)-63	Cl	30
Λ -(S)-191	177	Bn	(S)-63	Br	33
Δ -(R)-191	177	Bn	(R)-63	Br	31
Λ -(S)-192	178	H	(S)-63	Br	28
Δ -(R)-192	178	H	(R)-63	Br	25

Die absoluten Konfigurationen der enantiomerenreinen Komplexe Λ -(S)-189 und Λ -(S)-191 konnten anhand der in den Abbildungen 52 und 53 gezeigten Kristallstrukturen bewiesen werden. Ähnlich wie in Komplex **187a** befindet sich die Carboxylat-Gruppe des facial-koodinierten dreizähligen Liganden in beiden Fällen in *trans*-Stellung zum Chinolin, während der Pyrrolidin-Ring des L-Prolin-Fragments in axialer Position zu finden ist. Wie zu erwarten ist die Rh1-Br1-Bindungslänge deutlich größer als die Rh1-Cl1.

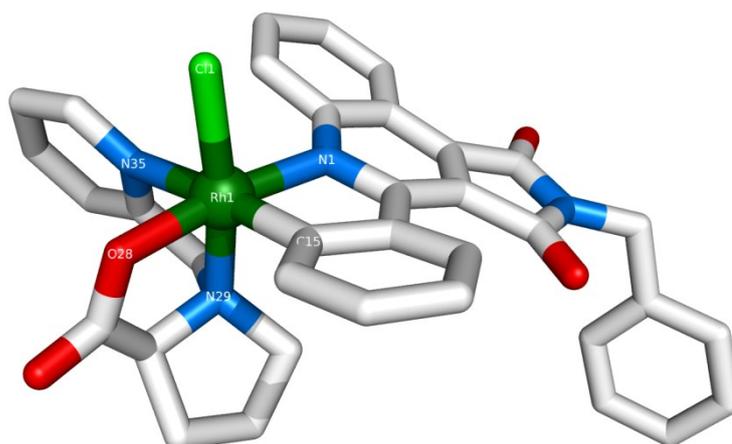


Abbildung 52. Kristallstruktur von Komplex Λ -(S)-189. Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°]: N1-Rh1 = 2.065(3), N29-Rh1 = 2.090(3), N35-Rh1 = 2.178(3), O28-Rh1 = 2.029(2), Cl1-Rh1 = 2.3478(9), C15-Rh1 = 1.978(4), C15-Rh1-N1 = 79.70(14), C15-Rh1-Cl1 = 90.48(11), N29-Rh1-Cl1 = 171.20(9), N1-Rh1-N35 = 102.73(12), O28-Rh1-N29 = 84.10(11).

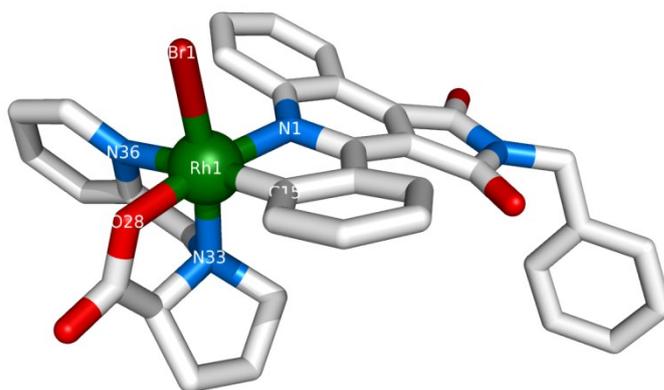


Abbildung 53. Kristallstruktur von Komplex Λ -(S)-191. Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°]: N1-Rh1 = 2.0664(16), N33-Rh1 = 2.0885(18), N36-Rh1 = 2.1818(18), O28-Rh1 = 2.0251(13), Br1-Rh1 = 2.4734(3), C15-Rh1 = 1.970(2), C15-Rh1-N1 = 79.94(8), C15-Rh1-Br1 = 89.68(7), N33-Rh1-Br1 = 171.50(5), N1-Rh1-N36 = 102.88(7), O28-Rh1-N33 = 84.04(6).

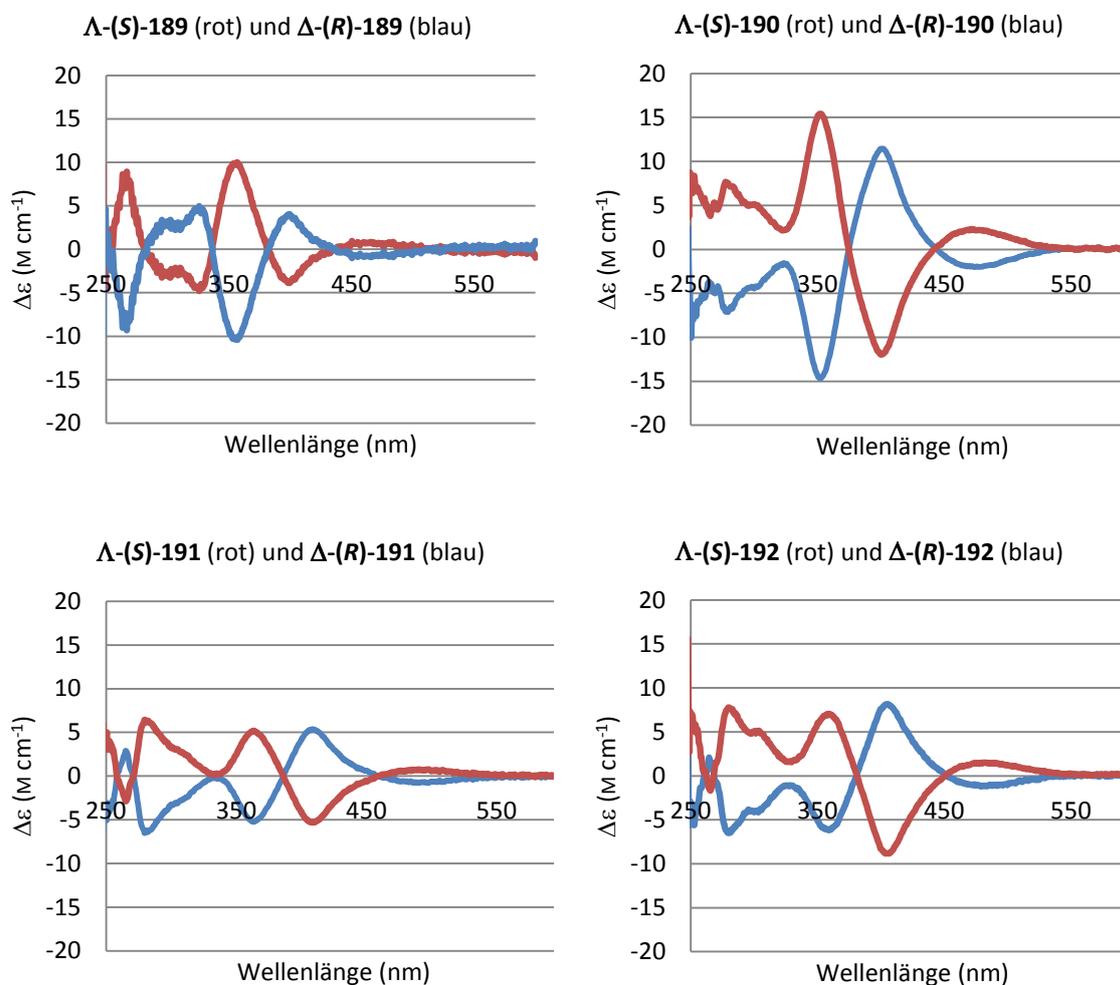


Abbildung 54. CD-Spektren von den jeweils enantiomerenreinen Rh(III)-Komplexen Λ -(S)-/ Δ -(R)-189 (R = Bn, X = Cl), Λ -(S)-/ Δ -(R)-190 (R = H, X = Cl), Λ -(S)-/ Δ -(R)-191 (R = Bn, X = Br) und Λ -(S)-/ Δ -(R)-192 (R = H, X = Br), jeweils mit 1 mm DMSO-Lösung gemessen.

Um die Chiralität und Enantiomerenreinheit der erhaltenen Rh(III)-Komplexe nachzuweisen, wurden CD-Spektren aufgenommen (Abbildung 54). Die spiegelbildlichen Absorptionsspektren im Wellenlängenbereich von 250-600 nm zeigen die entgegengesetzten optischen Aktivitäten der jeweiligen Enantiomerenpaare.

3.5.5 Stabilitätsstudien

Wie schon in Kapitel 3.4 erläutert, müssen die Rh(III)-Komplexe für eine Anwendung in der medizinischen Chemie unter biologischen Bedingungen ausreichend stabil sein. Zur Untersuchung der Stabilität und Inertheit wurden von dem Komplex Δ -(*R*)-190 in einem DMSO-*d*₆/D₂O 5:1-Gemisch mit 2-Mercaptoethanol über mehrere Tage ¹H-NMR Spektren aufgenommen (Abbildung 55). Da nach sieben Tagen keinerlei Veränderungen zu beobachten waren, war davon auszugehen, dass der untersuchte Rh(III)-Komplex unter den simulierten biologischen Bedingungen stabil ist.

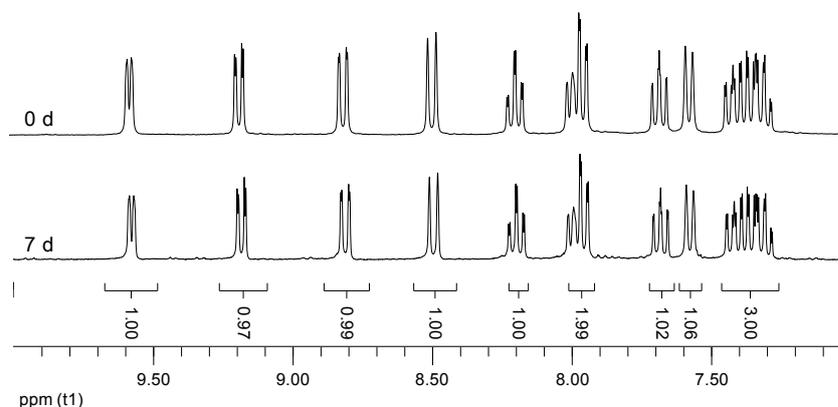


Abbildung 55. Stabilitätstest von Komplex Δ -(*R*)-190 (8.3 mM) in DMSO-*d*₆/D₂O 5:1 in Gegenwart von 2-Mercaptoethanol (4.2 mM). Gezeigt ist der aromatische Bereich unmittelbar nach Zugabe von 2-Mercaptoethanol und nach sieben Tagen.

3.5.6 Biologische Aktivität

Zur Evaluierung der Rh(III)-Phenylchinolin-Komplexe als Proteinkinaseinhibitoren wurde ein racemisches Gemisch der Komplexe Δ -(*S*)-190 und Δ -(*R*)-190 gegen 451 Kinasen getestet (Abbildung 56, Tabelle 9). Das erhaltene Dendrogramm zeigt, wie bei

10 μM Inhibitorkonzentration nur fünf Kinasen signifikant adressiert werden (Ligandenbindung max. 60%). Dies spiegelt eine gewisse Selektivität gegenüber den anderen, weniger stark adressierten Kinasen wieder. Die Proteinkinasen YSK4 und PKC δ wurden mit nur 44% bzw. 47% Bindungsanteil an den Liganden am stärksten inhibiert.

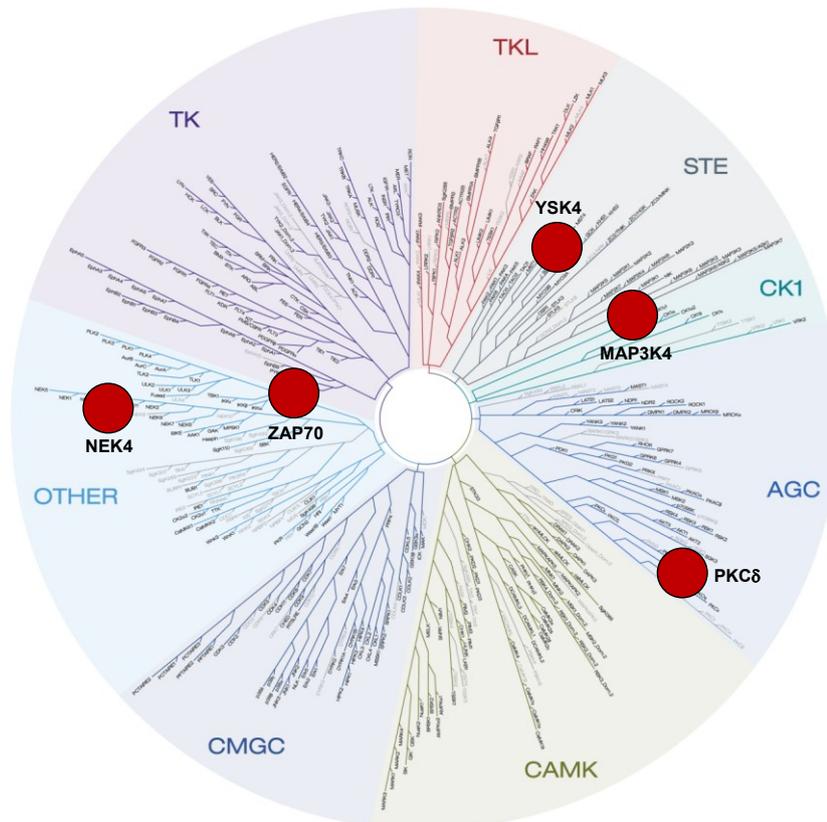


Abbildung 56. Proteinkinasen-Selektivitätsprofil eines racemischen Gemisches der Rh(III)-Komplexe Δ -(S)-190 und Δ -(R)-190, ermittelt mit einem Aktivitätsscreening (KINOMEScan, DiscoverX) gegen 451 verschiedene Kinasen. Rot markiert sind Kinasen mit max. 60% Ligandenbindung bei 10 μM Inhibitorkonzentration (Die Größe des Kreises korreliert mit der Affinität des Inhibitors zur jeweiligen Kinase). Details sind in Tabelle 9 aufgelistet.

Tabelle 9. Aktivitäten der Kinasen, welche bei 10 μM Λ -(S)-190/ Δ -(R)-190 am stärksten adressiert wurden.

Kinase	Kinasengruppe	Affinität (%) ¹
PKC δ	AGC	47
YSK4	STE	44
MAP3K4	CK1	51
ZAP70	TK	50
NEK4	andere	58

¹ 0% = höchste Affinität, 100% = niedrigste Affinität

Die Kinase PKC δ wurde anschließend bezüglich ihrer Hemmung durch die Rh(III)-Komplexe weiter untersucht. Dazu wurden IC₅₀-Werte mit den enantiomerenreinen Komplexen Λ -(S)-190 und Δ -(R)-190 bestimmt (Abbildung 57). Der Komplex Λ -(S)-190 zeigte sich mit einem IC₅₀-Wert von 26 μM fast eine Größenordnung potenter als das andere Enantiomer Δ -(R)-190 mit 229 μM .

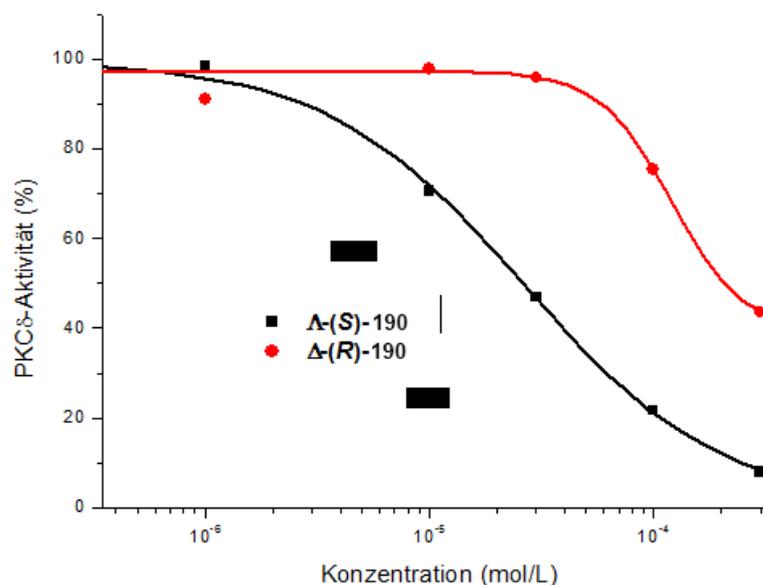


Abbildung 57. IC₅₀-Kurven der enantiomerenreinen Komplexe Λ -(S)-190 und Δ -(R)-190 gegen die Kinase PKC δ (1 μM ATP).

Mit Phenylchinolin als neuartigem Pharmakophorliganden wurden erfolgreich verschiedene Rh(III)-Komplexe entwickelt, wodurch neue Strukturen für

Kinaseinhibitoren zugänglich wurden. Dies ist insofern beeindruckend, da es keine stabilen Ru(II)-Analoge gibt und mit Rhodium(III) erstmals und mit verschiedenen Modifikationen sehr stabile Komplexe hergestellt werden konnten. Die synthetisierten Rh(III)-Komplexe zeigten in weiteren Untersuchungen sehr hohe Stabilitäten und hemmende Wirkungen auf einzelne Kinasen. Besonders eindrucksvoll gelang zudem die asymmetrische Synthese von enantiomerenreinen Komplexen mit Hilfe von chiralen mehrzähligen Liganden.

3.6 Rh(III)-Komplexe mit weiteren Pharmakophorliganden

3.6.1 Einleitung

Neben den Pyridocarbazolen und den in Kapitel 3.5 vorgestellten Phenylchinolinen wurden in der Arbeitsgruppe weitere Pharmakophorliganden etabliert.^[40] So wurden mit den in Abbildung 58 gezeigten Liganden 5-(Pyridin-2-yl)-1*H*-benzo[*de*]isoquinolin-1,3(2*H*)-dion (**193/194**) und 5-(Pyridin-2-yl)isoindolin-1,3-dion (**195/196**) Ru(II)-Komplexe hergestellt, mit denen neue Strukturen zur Adressierung von anderen Kinasen zugänglich waren.

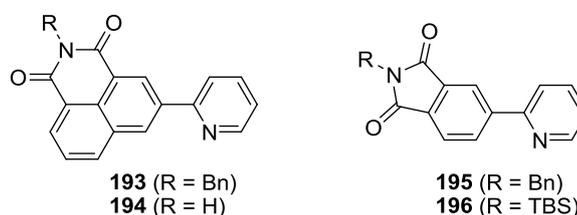


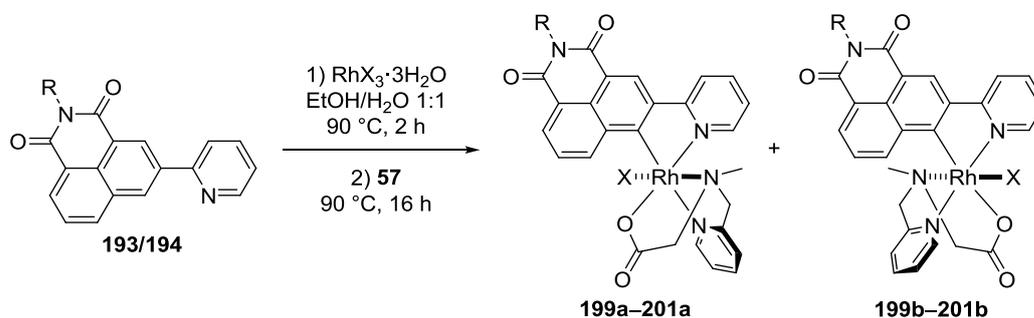
Abbildung 58. Neue Pharmakophorliganden: Pyridylnaphthalimid **193/194** und Pyridylphthalimid **195/196**.

Durch die vorangegangenen Ergebnisse mit Rhodium(III) motiviert (Kapitel 3.4 und 3.5), sollten nun Rh(III)-Komplexe mit den neuen Pharmakophorliganden entwickelt werden. Ziel war dabei auch die Einbindung von verschiedenen mehrzähligen und einzähligen Liganden.

3.6.2 Rh(III)-Pyridylnaphthalimid-Komplexe

Die Reaktion des Pyridylnaphthalimids **193** mit $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ in einem Ethanol/Wasser 1:1-Gemisch mit anschließender Zugabe des dreizähligen Liganden **57** ergab die Rh(III)-Komplexe **199a** und **199b** (Schema 49 und Tabelle 10). Wie bereits in Kapitel 3.5 beschrieben, begünstigt Ethanol als Lösungsmittel die CH-Aktivierung am Naphthalimid, während Wasser die Substitutionsreaktionen am Rh(III)-Zentrum fördert. Die erhaltenen Diastereomere konnten durch Standard-Säulenchromatographie voneinander getrennt werden. Die Carboxylatgruppe

koordinierte im Hauptprodukt **199b** in *trans*-Stellung zum Naphthalimid (38%) und im Nebenprodukt **199a** *cis* zu diesem (17%).



Schema 49. Synthese der Rh(III)-Komplexe **199a/b–201a/b** (R = Bn, TBS, H; X = Cl, Br).

Neben den *N*-Benzyl-geschützten Komplexen **199a/b** wurden auch die bioaktiven Analoga **200a** und **200b** durch Verwendung des Liganden **194** synthetisiert. Wiederum wurde der *trans*-Komplex (**200b**) mit 34% Ausbeute als Hauptprodukt und der *cis*-Komplex mit deutlich geringerer Ausbeute (17%) erhalten.

Schließlich wurde untersucht, ob der einzähnige Chlorido-Ligand ausgetauscht werden kann. Hierzu wurde $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ zunächst in wässriger Lösung mit Kaliumbromid umgesetzt, um dann die gewohnte Reaktionsführung mit dem Pharmakophorliganden **193** und dem dreizähnigen Liganden **57** anzuschließen. Dabei wurden die beiden Bromido-Komplexe **201a** und **201b** in Ausbeuten von 16% und 24% erhalten.

Tabelle 10. Rh(III)-Komplexe **199a/b–201a/b** mit Angabe der Substituenten und Ausbeuten.

	R	X	Ausbeute (%)
199a/b	Bn	Cl	17/38
200a/b	H	Cl	17/34
201a/b	Bn	Br	16/24

Sowohl *cis*- als auch *trans*-Komplexe mit den Naphthalimid-Liganden konnten mittels Kristallstrukturen analysiert und ihre relativen Konfigurationen aufgeklärt werden. In Abbildung 59 ist der *trans*-Komplex **199b** mit seiner stark verzerrten oktaedrischen Struktur gezeigt. In einer Ebene mit dem verdrehten Pyridylnaphthalimid befinden sich

der Pyridyl-Stickstoff und die Carboxylatgruppe des facial koordinierenden dreizähligen Liganden. Der Chlorido-Ligand und die Aminogruppe stehen in axialer Position.

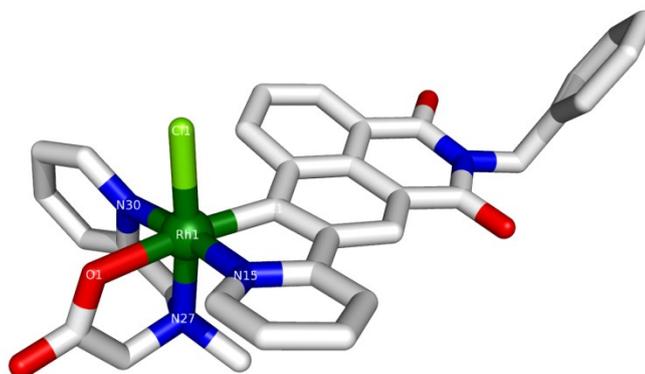


Abbildung 59. Kristallstruktur von Rh(III)-Komplex **199b**. Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°]: C1-Rh1 = 2.002(2), N15-Rh1 = 2.0069(17), O1-Rh1 = 2.1233(14), N30-Rh1 = 2.0518(17), N27-Rh1 = 2.1047(17), Cl1-Rh1 = 2.3307(5), N15-Rh1-Cl1 = 89.50(5), N15-Rh1-N27 = 95.39(7), N27-Rh1-Cl1 = 174.08(5), N27-Rh1-O1 = 82.37(6).

Die Kristallstruktur des bioaktiven *trans*-Komplexes **200a** zeigt eine ähnliche Anordnung der Liganden, unterscheidet sich jedoch in der Ausrichtung des facial koordinierenden dreizähligen Liganden (Abbildung 60). Im Gegensatz zu Komplex **199b** befindet sich die Carboxylatgruppe in *cis*- und der Pyridylrest in *trans*-Stellung zum Naphthalimid.

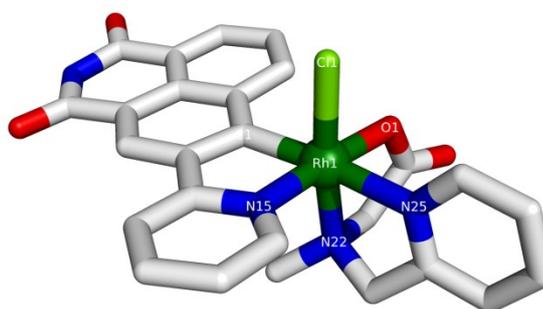
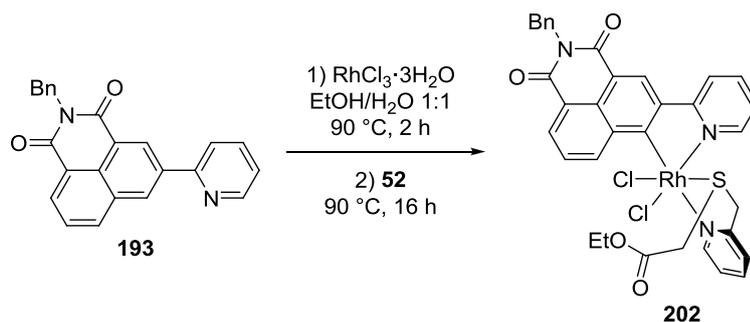


Abbildung 60. Kristallstruktur von Rh(III)-Komplex **200a**. Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°]: N15-Rh1 = 2.0182(14), N22-Rh1 = 2.0902(15), O1-Rh1 = 2.0457(12), O32-H32 = 0.8400, Cl1-Rh1 = 2.3391(5), N25-Rh1 = 2.1400(16), N15-Rh1-Cl1 = 81.58(7), C1-Rh1-O1 = 102.38(6), O1-Rh1-N22 = 83.46(5), C1-Rh1-N25 = 173.99(7), N22-Rh1-Cl1 = 173.45(4).

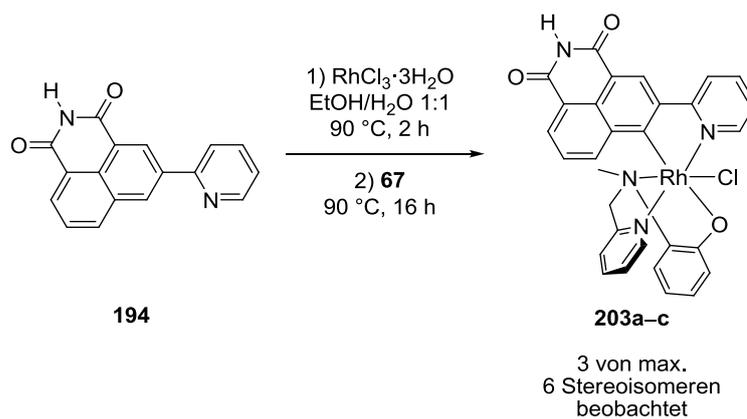
Des Weiteren wurde Pyridylnaphthalimid **193** mit dem dreizähligen Thioether **52** umgesetzt (Schema 50). Diese Reaktion lieferte jedoch nicht wie gewünscht die zu Komplex **199** analogen Verbindungen. Stattdessen reagierte der dreizählige Ligand mit dem Lösungsmittel Ethanol zum Ethylester, so dass dieser nur zwei Koordinationsstellen des Rh(III)-Komplexes **202** besetzte. Die zwei restlichen Koordinationsstellen wurden laut HRMS von Chlorido-Liganden eingenommen.



Schema 50. Synthese des Rh(III)-Komplexes **202**.

Neben den Carboxylat-Liganden wurde auch das Phenol **67** zur Synthese von Rh(III)-Komplexen getestet. Die Reaktion des bioaktiven Liganden **194** mit $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ und dem dreizähligen Liganden in Ethanol/Wasser 1:1 lieferte ein Gemisch von verschiedenen Stereoisomeren (Schema 51). Von den mindestens drei entstandenen Stereoisomeren konnte eines (**203a**) isoliert und charakterisiert werden.^[A] Ein weiteres Diastereomer (**203c**) kristallisierte, so dass dessen relative Konfiguration mittels Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt werden konnte (Abbildung 61).

^[A] Die Reaktionskontrolle per Dünnschichtchromatographie (DC) ließ mindestens drei verschiedene Produkte erkennen.



Schema 51. Synthese der Rh(III)-Komplexe **203a-c**.

Die Kristallstruktur von Komplex **203c** zeigt eine stark verzerrte oktaedrische Struktur mit einem verdrehten Pyridylnaphthalimid. Zu dessen konvexen Seite befindet sich der facial koordinierende dreizählige Ligand mit dem Phenolatrest in axialer Position und dem Pyridylrest in äquatorialer *cis*-Stellung zum Naphthalimid. Die Aminogruppe steht in *trans*-Stellung zum Naphthalimid und der Chlorido-Ligand in der zweiten axialen Position.

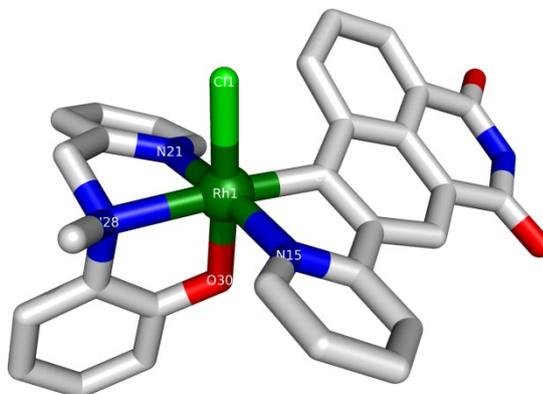
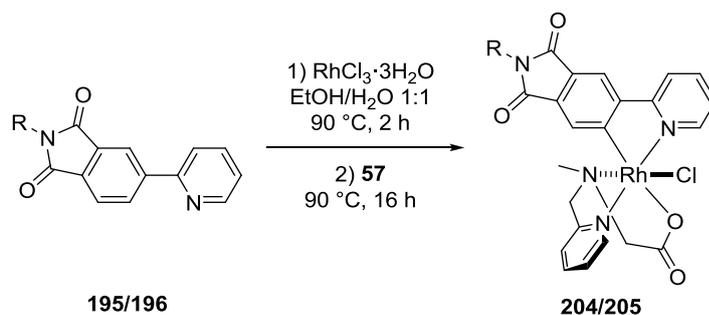


Abbildung 61. Kristallstruktur von Rh(III)-Komplex **198c**. Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°]: N15-Rh1 = 2.046(3), N21-Rh1 = 2.061(4), N28-Rh1 = 2.233(3), O30-Rh1 = 2.015(2), Cl1-Rh1 = 2.3418(10), C1-Rh1 = 1.993(3), C1-Rh1-N15 = 79.81(14), N15-Rh1-N21 = 171.79(12), C1-Rh1-N28 = 172.66(14), N15-Rh1-N28 = 103.00(12), N21-Rh1-N28 = 76.84(13).

3.6.3 Rh(III)-Pyridylphthalimid-Komplexe

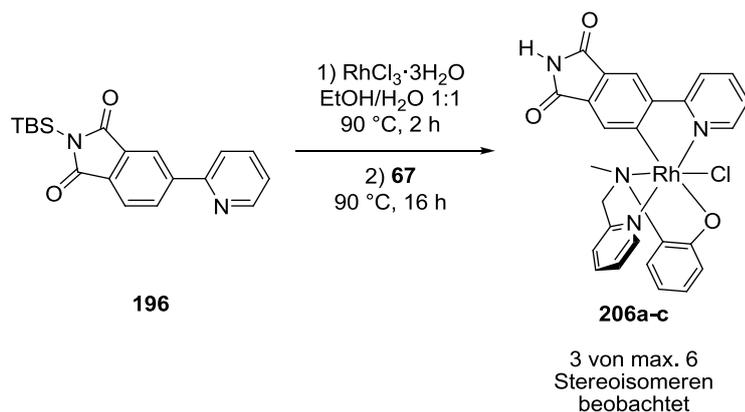
Schließlich wurden Rh(III)-Komplexe mit den 5-(Pyridin-2-yl)isoindolin-1,3-dionen (**195/196**) hergestellt, welche dabei als zweizählige Liganden über eine CH-Aktivierung

cyclometalliert wurden (Schema 52). Analog zu vorherigen Reaktionen wurden die Pharmakophorliganden **195** und **196** jeweils in Ethanol/Wasser 1:1 zunächst mit $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ und später mit dem dreizähligen Liganden **57** umgesetzt. Erhalten wurden der *N*-benzilylierte Komplex **204** bzw. die bioaktive Verbindung **205**, wobei nur ein Stereoisomer isoliert wurde und die Ausbeuten niedrig waren (7-12%).



Schema 52. Synthese der Rh(III)-Komplexe **204** (R = Bn) und **205** (R = H).

Daneben wurden auch Rh(III)-Komplexe mit dem Phenolat-Liganden **67** hergestellt (Schema 53). Der bereits beschriebenen Reaktionsführung folgend wurden mindestens drei verschiedene Stereoisomere erhalten,^[vgl. A] wovon eines (**206a**) isoliert und vollständig charakterisiert werden konnte und von einem weiteren (**206b**) eine Kristallstruktur erhalten wurde.



Schema 53. Synthese der Rh(III)-Komplexe **206a-c**.

Die Kristallstruktur in Abbildung 62 zeigt die relative Konfiguration des Rh(III)-Komplexes **206**. Im Gegensatz zu den Phenylchinolinen **177/178** und den Pyridyl-

naphthalimiden **193/194** führte dieser Pharmakophorligand zu Komplexen mit annähernd ideal oktaedrischer Struktur ohne größere Verzerrung. Der Phenolat-Sauerstoff ist in *trans*-Stellung zum Phthalimid koordiniert, während sich die beiden verschiedenen Pyridylreste gegenüberstehen. In axialer Position befinden sich die *N*-Methyl-Gruppe des facial koordinierenden Liganden und der Chlorido-Ligand.

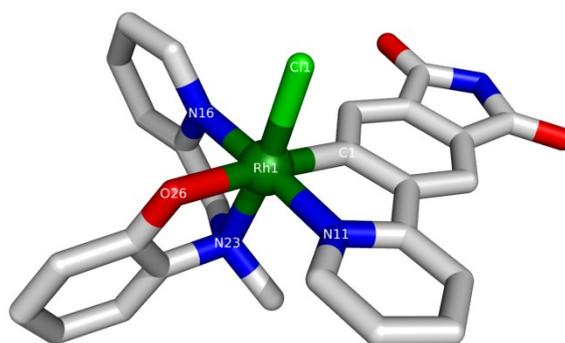


Abbildung 62. Kristallstruktur von Rh(III)-Komplex **206b**. Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°]: N11-Rh1 = 2.022(3), N16-Rh1 = 2.023(3), N23-Rh1 = 2.085(3), O26-Rh1 = 2.096(2), Cl1-Rh1 = 2.3409(9), C1-Rh1 = 1.980(3), C1-Rh1-N11 = 81.79(13), N11-Rh1-N23 = 95.68(13), N23-Rh1-O26 = 83.80(10), N23-Rh1-Cl1 = 173.15(9).

Zusammenfassend wurden in diesem Kapitel weitere Rh(III)-Komplexe mit den Pharmakophorliganden Pyridylnaphthalimid und Pyridylphthalimid hergestellt. Von mehreren der erhaltenen Komplexe wurden Kristallstrukturen erhalten, so dass die relativen Konfigurationen in vielen Fällen aufgeklärt werden konnten. Die Modifikationsmöglichkeiten und die Ausbeuten waren im Falle der Rh(III)-Pyridocarbazol- und Rh(III)-Phenylchinolin-komplexe allerdings noch attraktiver, weswegen diese noch weiter untersucht wurden.

Kapitel 4

Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Arbeit wurden neuartige organometallische Kinaseinhibitoren hergestellt und ihre chemischen sowie biologischen Eigenschaften evaluiert. Ein Schwerpunkt wurde zunächst auf die Darstellung von neuen mehrzähligen Liganden und deren Einbindung in Ru(II)-Komplexe gelegt. Die Synthesen der dreizähligen Liganden erfolgten meist in wenigen Schritten, während die vierzähligen Liganden in mehreren Schritten herzustellen waren. Mit mehreren der Liganden wurden Komplexvorläufer dargestellt, welche anschließend mit Pharmakophorliganden umgesetzt wurden.

Die dreizähligen Liganden waren teilweise literaturbekannt, jedoch nur vereinzelt als Chelatliganden in Metallkomplexen. Vielversprechende Ergebnisse ergaben insbesondere die (Pyridin-2-ylmethyl)essigsäure-Derivate sowie das Bis(pyridin-2-ylmethyl)sulfid und dessen Amin-Analoga. Die vierzähligen Liganden waren dagegen gänzlich neuartig und wurden in guten Ausbeuten hergestellt. Aufgrund der höheren Ausbeuten, der kürzeren Synthesewege und den biologischen Ergebnissen der resultierenden Komplexe wurde der Schwerpunkt letztlich auf die dreizähligen Liganden gelegt.

Es wurden mehrere Ru(II)-Komplexe mit den Pyridocarbazol-Pharmakophorliganden **97/98** hergestellt und einzelne davon auf ihre biologische Aktivität untersucht. Die Koordinationschemie mit den dreizähligen Liganden offenbarte allerdings in einigen Fällen Schwierigkeiten, weshalb nicht alle der dreizähligen Liganden erfolgreich und selektiv in Ru(II)-Komplexe eingebunden werden konnten. Mit den neuartigen vierzähligen Liganden gelang in mehreren Fällen die Synthese von weiteren Koordinationsverbindungen.

Als durchaus vielversprechend erwiesen sich die Ru(II)-Komplexe **115a** und **115b**, welche durch Umsetzung des Ru(II)-Pyridocarbazol-Komplexvorläufers **112** mit dem dreizähligen Liganden **55** erhalten wurden (Abbildung 63). In biologischen Unter-

suchungen wurden vielversprechende Cytotoxizitäten der beiden Komplexe gegen Melanomzellen festgestellt, während Fibroblasten nicht beeinflusst wurden. Durch diese Ergebnisse motiviert, wurde der Komplex **115a** gegen mehr als 450 Kinasen getestet und ein Selektivitätsprofil erstellt. Zwölf Kinasen wurden deutlich inhibiert (max. 10% der Kontrolle), darunter die Kinase IRAK1 (0.2%) am stärksten.

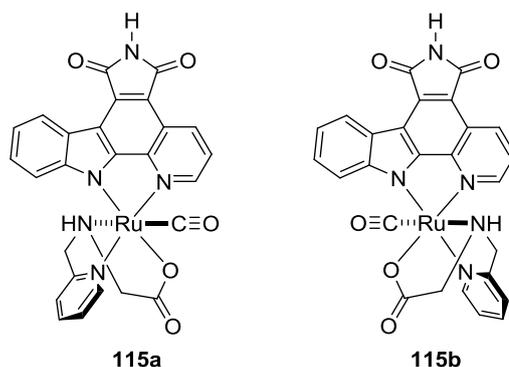


Abbildung 63. Ru(II)-Pyridocarbazol-Komplexe **115a** und **115b**.

Weitere Ru(II)-Komplexe wurden mit modifizierten *N*-methylierten Pyridocarbazol-Liganden als oktaedrische Lipidkinaseinhibitoren dargestellt. Diese enthielten verschiedene teils neuartige zwei-, drei- und vierzählige Liganden. Bei ersten Untersuchungen zur Inhibierung von PI3K α und PI3K γ erwies sich der Komplex **150a** mit 2-(Aminomethyl)pyridin als sehr potent und selektiv (Abbildung 64).

Motiviert durch die Ergebnisse der ersten Generation von oktaedrischen Komplexen wurden anschließend Modifikationen der Leitstruktur durchgeführt. Durch Variationen am *N*-Methylpyridocarbazol-Liganden konnte die Affinität nochmals gesteigert werden. Auch wenn die Selektivität zwischen den PI3K-Isoformen abnahm, so konnte die Verbindung **157b** als bislang potentester oktaedrischer Ru(II)-Komplex zur Inhibierung von PI3K γ dargestellt werden.

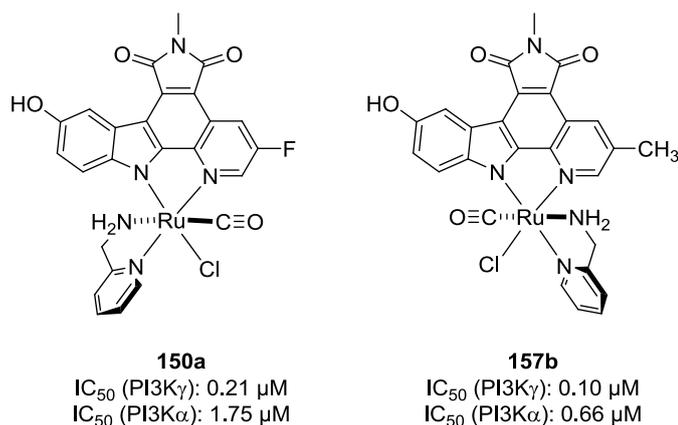
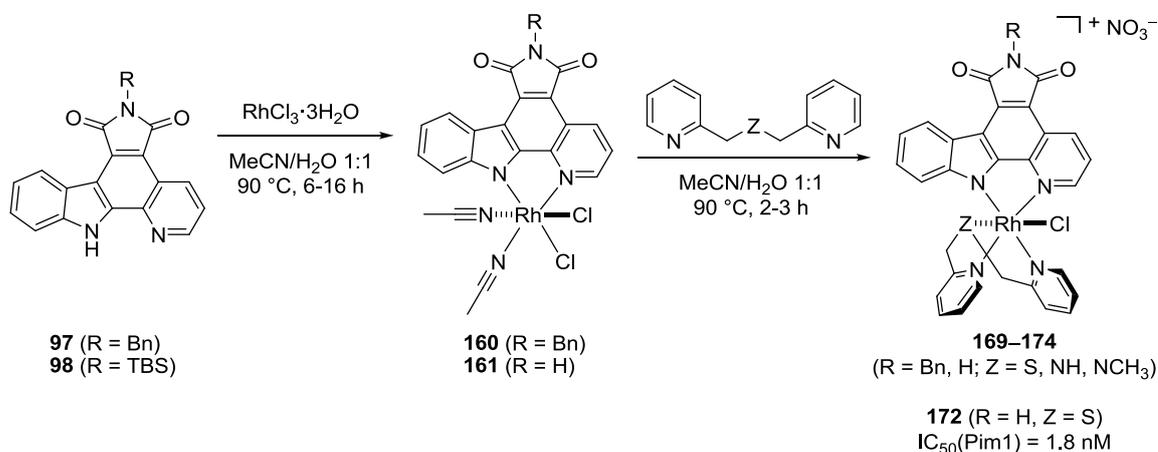


Abbildung 64. Oktaedrische Ru(II)-N-Methylpyridocarbazol-Komplexe **150a** und **157b** als PI3K-Inhibitoren.

Nachdem sich mehrere der hergestellten mehrzähligen Liganden nicht erfolgreich in Ru(II)-Komplexe einbinden ließen, wurde Rhodium(III) als alternatives Metallzentrum gewählt. Dazu wurde eine neue Methode zur Synthese von Rh(III)-Komplexen etabliert, bei welcher zunächst *in situ* Rh(III)-Pyridocarbazol-Komplexvorläufer generiert und diese anschließend mit verschiedenen Liganden umgesetzt wurden (Schema 54).

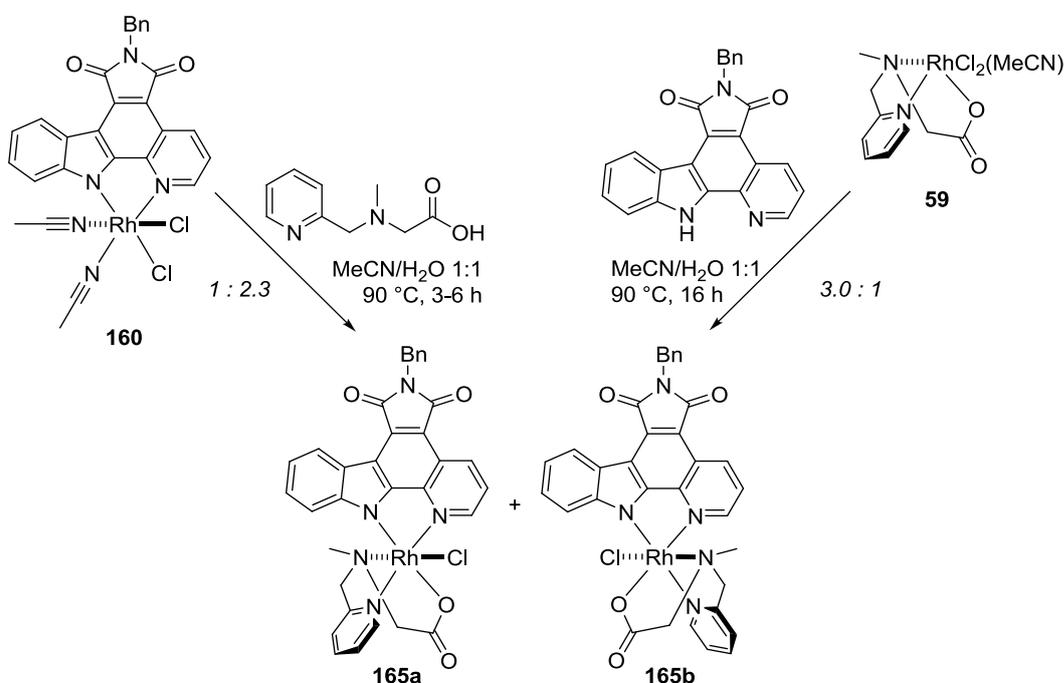


Schema 54. Synthese der Rh(III)-Pyridocarbazol-Komplexe **169–174**.

So konnten erstmals bioaktive Metallkomplexe mit Bis(pyridin-2-ylmethyl)sulfid (**45**), Bis(pyridin-2-ylmethyl)amin (**46**) und N-Methylbis(pyridin-2-ylmethyl)amin (**47**) hergestellt werden. Insbesondere der Rh(III)-Bis(pyridin-2-ylmethyl)sulfid-Komplex (**172**)

erwies sich in anschließenden Untersuchungen als potenter Pim1-Inhibitor ($IC_{50} = 1.8 \text{ nM}$).

Zusätzlich wurden Rh(III)-Komplexe mit verschiedenen 2-(Pyridin-2-ylmethyl)essigsäure-Liganden synthetisiert, wobei jeweils zwei Diastereoisomere erhalten wurden (Schema 55). Der Syntheseweg über den Rh(III)-Pyridocarbazol-Komplexvorläufer **160** lieferte die Verbindungen **165b** als Hauptprodukt und **165a** als Nebenprodukt in einem Verhältnis von 2.3:1. Interessanterweise war eine Umkehr der Stereoselektivität möglich, indem der Rh(III)-Komplexvorläufer **59** mit dem *N*-Benzylpyridocarbazol (**97**) reagiert wurde. Das Diastereomer **165a** wurde als Hauptprodukt und in einem 3.0:1 Verhältnis gegenüber dem Nebenprodukt **165b** isoliert.



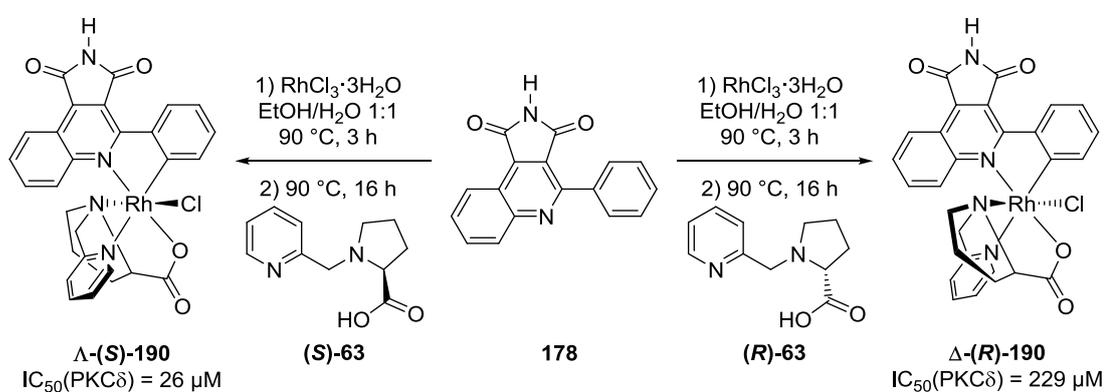
Schema 55. Alternative Syntheseweg zur stereoselektiven Darstellung der Rh(III)-Komplexe **165a** und **165b**.

Die erhaltenen Komplexe wurden in weiteren Studien auf ihre Stabilität und Inertheit untersucht. Zum einen wurden biologische Bedingungen simuliert und keine Veränderungen beobachtet, zum anderen waren weitere chemische Umsetzungen nur bei harschen Reaktionsbedingungen möglich.

Somit wurde Rhodium(III) als zweites Metallzentrum neben dem langjährig bewährten Ruthenium(II) etabliert. Insbesondere die Tatsache, dass Ru(II)-Analoge mit mehreren

dreizähligen Liganden nicht zugänglich waren, zeigt das Potential der Rhodium(III)-Chemie zum Design von weiteren metallorganischen Enzyminhibitoren.

Durch die neu erworbenen Erkenntnisse über Rh(III)-Komplexe als Kinaseinhibitoren wurden in folgenden Arbeiten weitere Enzyminhibitoren mit neuen Pharmakophorliganden hergestellt. So wurden mit Rhodium(III) als Metallzentrum erstmals stabile Komplexe der Phenylchinolin-Liganden synthetisiert. Dabei wurden je nach verwendetem dreizähligen Liganden ein oder zwei verschiedene Diastereoisomere erhalten, deren relative Konfigurationen durch Kristallstrukturen festgestellt wurden.



Schema 56. Asymmetrische Synthese der Rh(III)-Komplexe Δ -(S)-190 und Δ -(R)-190.

Darüber hinaus war auch die asymmetrische Synthese von Rh(III)-Phenylchinolin-Komplexen möglich (Schema 56). Dazu wurden dreizählige L- oder D-Prolin-haltige Liganden verwendet, um ein zusätzliches Stereozentrum einzufügen. Während andere Konfigurationen diskriminiert wurden, konnten enantiomerenreine Rh(III)-Komplexe in Ausbeuten von ca. 30% isoliert werden. Diese absoluten Konfigurationen wurden anhand von Kristallstrukturen und CD-Spektren untersucht.

Ein racemisches Gemisch der Rh(III)-Komplexe Δ -(S)-190 und Δ -(R)-190 wurde gegen 451 Kinasen getestet und ein Selektivitätsprofil erstellt. Sechs Kinasen wurden bei einer Konzentration von 10 μM des Komplexgemisches signifikant adressiert (max. 60% der Kontrolle). Davon wurde die Kinase PKC δ weiter untersucht und IC_{50} -Werte der beiden Enantiomere ermittelt. Die Verbindung Δ -(S)-190 ist mit 26 μM fast zehnmal potenter als Δ -(R)-190 mit 229 μM .

Schließlich wurden noch weitere Rh(III)-Komplexe mit verschiedenen neuartigen Pharmakophorliganden hergestellt (Abbildung 65). Mit dem Pyridylnaphthalimid (**193/194**) konnten neue, interessante Strukturen erzeugt werden, so z.B. die Komplexe **200a** und **200b**. Zudem war es möglich, mit dem Pyridylphthalimid (**195/196**) erfolgreich Rh(III)-Komplexe wie **205** darzustellen. Erwähnenswert bleibt für beide Pharmakophorliganden, dass analoge Verbindungen mit Ruthenium(II) als Metallzentrum nicht zugänglich waren.

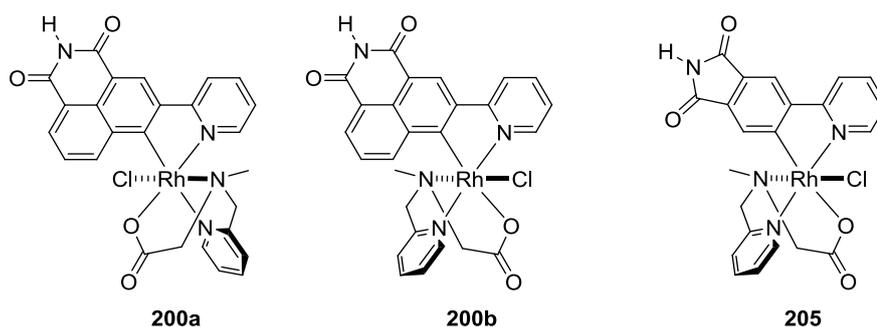


Abbildung 65. Rh(III)-Pyridylnaphthalimid-Komplexe **200a** und **200b** sowie Pyridylphthalimid-Komplex **205**.

Während anfängliche Anstrengungen dieser Doktorarbeit in der Synthese von mehrzähligen Liganden und deren Ru(II)-Komplexe lagen, so fand mit Rhodium(III) ein neues Metallzentrum breite Verwendung. Mehrere der mit Ruthenium(II) unzugänglichen Strukturen konnten in Rh(III)-Komplexen realisiert werden.

Allerdings offenbarte die Rh(III)-Koordinationschemie auch zwei bedeutende Nachteile: Zum einen ist der Preis von Rhodium(III)chlorid sehr hoch, zum anderen lassen die hier erreichten Ausbeuten noch Raum für Optimierungen. Erwähnenswert sind auch die langen Reaktionszeiten und die relativ harschen Reaktionsbedingungen. Diese resultieren aus der geringeren Reaktivität von Rh(III)-Komplexen, insbesondere bezüglich der Substitution von Liganden. Dies hat wiederum den Vorteil der bereits erwähnten größeren Inertheit und Stabilität. Zudem kann der erhöhte Rhodium(III)-Preis durch die vereinfachte Reaktionsführung relativiert werden. Statt der oft mehrstufigen Ru(II)-Koordinationschemie bedurfte es mit Rhodium(III) nur einer recht bequemen Eintopfsynthese. In dieser wurden die verschiedenen Komponenten

sequentiell zu der Reaktion gegeben und diese anschließend per Standardsäulenchromatographie aufgearbeitet.

Insgesamt wurden in dieser Arbeit mehrere Ru(II)-Komplexe und Rh(III)-Komplexe mit neuartigen mehrzähligen Liganden synthetisiert. Einzelne davon zeigten interessante biologische Aktivitäten bezüglich der Inhibierung von Protein- und Lipidkinasen als auch der Aktivität gegen verschiedene Zelllinien. So wurden verschiedene Inhibitoren hergestellt, deren IC_{50} -Werte bis in den einstelligen nanomolaren Bereich ragen.

Von größtem Interesse sind vermutlich die verschiedenen neuartigen Strukturen, die mit den mehrzähligen Chelatliganden erreicht werden konnten. Einige dieser Liganden waren zuvor noch nicht als solche in Metallkomplexen bekannt, führten in dieser Arbeit jedoch zu vielversprechenden Ergebnissen.

Zu Beginn dieser Arbeit wurde hauptsächlich Ruthenium(II) als Metallzentrum zur Darstellung von Kinaseinhibitoren verwendet, was allerdings nicht immer erfolgreich zu stabilen Komplexen führte. Durch die Etablierung von Rhodium(III) konnten zahlreiche Liganden zu Komplexen mit neuen strukturellen Möglichkeiten umgesetzt werden. Anfängliche Studien lieferten eine Reihe von Rh(III)-Pyridocarbazol-Komplexen, welche im Folgenden als potente PIM1-Inhibitoren identifiziert wurden. Außerdem ließen sich die neu gewonnenen Methoden auch auf andere Projekte innerhalb der Arbeitsgruppe übertragen. So wurden Rh(III)-Komplexe mit neuen Pharmakophorliganden wie z.B. den Phenylchinolinen hergestellt und deren Aktivität gegen Proteinkinasen untersucht.

Mit den letztgenannten Rh(III)-Phenylchinolin-Komplexen war es schließlich möglich, Proteinkinaseinhibitoren erstmals asymmetrisch herzustellen. Bislang wurden Metallkomplexe als Kinaseinhibitoren stets als racemische Gemische gewonnen. In vielen Fällen ist ein Enantiomer jedoch deutlich bioaktiver als sein Gegenpart, weshalb eine stereoselektive Synthese des einen erstrebenswert ist. Durch den Einsatz von chiralen Prolin-haltigen Liganden ist es in dieser Arbeit gelungen, enantiomerenreine Komplexe in moderaten Ausbeuten herzustellen.

Mit Hinblick auf zukünftige Arbeiten auf dem Gebiet der metallorganischen Enzyminhibitoren eröffnen die Ergebnisse mit Rh(III)-Komplexen und deren

asymmetrische Synthese neue Möglichkeiten. So ist abzusehen, dass in neuen Enzyminhibitoren Rhodium(III) vermehrt als Metallzentrum eingesetzt wird. Außerdem bilden die chiralen dreizähligen Liganden ein attraktives Mittel zur asymmetrischen Synthese von bioaktiven Metallkomplexen.

Kapitel 5

Experimenteller Teil

5.1 Geräte und Materialien

Chromatographie. Säulenchromatographien wurden bei Raumtemperatur und mit Überdruck durchgeführt. Stationäre Phasen bestanden aus Kieselgel 60 (Korngröße 4.0–6.3 μm) der Firma *Merck KGaA*. Verwendete mobile Phasen sind jeweils in den Reaktionsdurchführungen angegeben.

Dünnschichtchromatographien wurden mit Aluminium-DC-Fertigplatten *Kieselgel 60 F₂₅₄* der Firma *Merck* durchgeführt. Die Banden waren durch Eigenfärbung sichtbar, wurden durch UV-Licht (254 nm, 366 nm) sichtbar gemacht oder mit KMnO_4 - bzw. Ninhydrin-Lösung angefärbt.

Kernresonanzspektroskopie. NMR-Spektren wurden an einem *DPX 250* (250 MHz), *Avance 300* (300 MHz), *DRX 400* (400 MHz), *DRX 500* (500 MHz) oder *Avance 500* (500 MHz) Spektrometer gemessen. Für die chemischen Verschiebungen δ , angegeben in ppm, dienten die jeweils verwendeten deuterierten Lösungsmittel als interne Referenzen.^[85] Kopplungskonstanten J wurden in Hertz (Hz) angegeben und mit dem Programm Mestrec 4.9.9.9 bestimmt. Signalmultiplizitäten wurden mit den Symbolen s (Singulett), bs (breites Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), m (Multipllett) und deren Kombinationen gekennzeichnet.

Infrarotspektroskopie. IR-Spektren wurden an einem *Bruker Alpha-P* FT-IR Spektrometer gemessen. Alle Substanzen wurden als Feststoff oder Film vermessen und die Lage der Absorptionsbanden in Wellenzahlen ν (cm^{-1}) angegeben.

Massenspektrometrie. ESI- und APCI-Massenspektren wurden in der zentralen Massenspektrometrie-Serviceabteilung des Fachbereichs Chemie der Philipps-Universität Marburg aufgenommen. Es wurden die Spektrometer *Finnigan LTQ FT* und *Finnigan TSQ 700* verwendet und die erhaltenen Werte in Masse zu Ladung (m/z) angegeben.

Röntgenstrukturanalyse. Kristallstrukturen wurden von Dr. Klaus Harms, Radostan Riedel und Michael Marsch gemessen und aufgelöst. Die Datensätze von allen Verbindungen wurden bei 100 K mit einem STOE IPDS-2T System oder einem STOE IPDS2 System mit MoK α -Strahlung ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) aufgenommen. Absorptionseffekte wurden mittels mehrfach aufgenommener Reflektionen korrigiert.^[86] Die Strukturen wurden mit direkten Methoden (SIR-92^[87], SIR2008^[88]) oder der Patterson Methode (DIRDIF08^[89]) aufgelöst und mit SHELX-97^[90] verfeinert. Die in dieser Arbeit gezeigten Abbildungen wurden mit PyMOL^[91] erstellt.

CD-Spektrometrie. CD-Spektren wurden mit einem JASCO J-810 CD Spektropolarimeter (250–600 nm, 3–5 Scans) aufgenommen.

Optische Drehwerte wurden an einem Perkin-Elmer 241 Polarimeter mit Natrium-Dampflampe gemessen.

Photoreaktionen wurden in einem Photoreaktor (900 mL, Reaktionslösung mit N₂ gespült) mit einer Hg-Hochdrucklampe (Eiseniodid-dotiert, $\lambda = 300\text{-}400 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{max}} = 350 \text{ nm}$, $P = 700 \text{ W}$) durchgeführt.

5.2 Allgemeine Arbeitsmethoden

Reaktionen. Soweit nicht anders angegeben, wurden alle Reaktionen in im Hochvakuum ausgeheizten Gefäßen unter Schutzgasatmosphäre und Verwendung der Schlenktechnik durchgeführt.

Stabilitätsstudien. Lösungen der untersuchten Substanzen in DMSO- d_6 (10 mm, 0.5 mL) wurden jeweils mit einer Lösung von 2-Mercaptoethanol in D₂O (25 mm, 0.1 mL) versetzt (beide mit Argon gespült). Das resultierende Gemisch wurde unter Argon-Atmosphäre umgehend und dann periodisch per ¹H-NMR-Spektren analysiert.

5.3 Reagenzien und Lösungsmittel

Folgende Substanzen wurden in Anlehnung an oder nach Literaturvorschriften hergestellt: Bis(pyridin-2-ylmethyl)sulfid (**45**),^[57] (Pyridin-2-ylmethylamino)essigsäure (**55**),^[65] 2-(Methyl(pyridin-2-ylmethyl)amino)essigsäure (**57**),^[65] (S)-2-(Pyridin-2-ylmethylamino)propansäure (**60**),^[65] (S)-2-(Methyl(pyridin-2-ylmethyl)amino)propansäure (**61**),^[65] (S)-1-(Pyridin-2-ylmethyl)prolin **{(S)-63}**,^[66] und 2-((Pyridin-2-ylmethylamino)methyl)phenol (**64**)^[67], Pyridocarbazole **97/98**,^[4] Ru(II)-Pyridocarbazol-Komplexvorläufer **110–112**,^[4] Pyridylindole **122/125**,^[4,8] Pyridocarbazol **130**,^[8] Ru(II)-*N*-Methylkomplex **146**,^[8] 2-Phenylchinolin-3,4-dicarbonsäure (**181**),^[82a] 2-Phenylchinolin-3,4-dicarbonsäureanhydrid (**182**).^[82a]

Ausgehend von 2,6-Pyridindicarbonsäure wurden 2,6-Pyridindialdehyd (**68**),^[68-70] 2-(Brommethyl)-6-(hydroxymethyl)pyridin (**73**),^[68,71] 2,6-Bis(chlormethyl)pyridin (**78**),^[68,72] und 6-(Hydroxymethyl)-2-picolinsäuremethylester (**88**)^[73] synthetisiert.

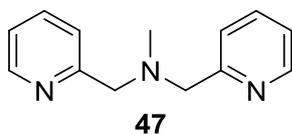
[RuCl₂(dmsol)₄] wurde aus RuCl₃·3H₂O hergestellt,^[92] RhCl₃·3H₂O von kommerziellen Anbietern bezogen.

Die Synthesen von Pyridyl-naphthalimid (**193/194**) und Pyridyl-phthalimid (**195/196**) wurden in der Arbeitsgruppe von Sebastian Blanck entwickelt und durchgeführt.^[40]

Die verwendeten Gase hatten folgende Qualitäten: Stickstoff 5.0 (99.999%), Kohlenstoffmonoxid 2.3 (99.3%), Wasserstoff 3.0 (99.9%), Argon 5.0 (99.999%).

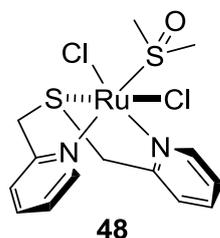
Andere Reagenzien und Lösungsmittel wurden von den Anbietern *Sigma-Aldrich*, *Acros Organics*, *AlfaAesar*, *ABCR* und *TCl* bezogen und, wenn nicht anders vermerkt, ohne weitere Aufreinigung verwendet. Absolute Lösungsmittel wurden vor Gebrauch nach literaturbekannten Methoden frisch destilliert.

5.4 Synthesen



N-Methylbis(pyridin-2-ylmethyl)amin (47). Eine Lösung von Bis(pyridin-2-ylmethyl)amin (**46**) (1.99 g, 10.0 mmol) in MeOH wurde bei 0 °C erst mit Formaldehyd-Lösung (37% in H₂O, 12 mL, 200 mmol) und anschließend mit NaBH₃CN (1.25 g, 20.0 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wurde das Gemisch vorsichtig in eiskaltes H₂O (50 mL) gegeben und mit Et₂O (3x100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde schließlich säulenchromatographisch (Hexan/EtOAc 10:1) gereinigt. Das Produkt **47** wurde als leicht gelbliches Öl (1.96 g, 9.2 mmol, 92%) erhalten.

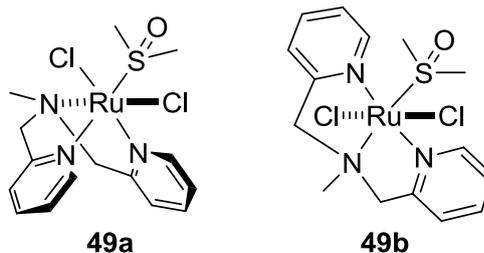
$R_f = 0.35$ (Hexan/EtOAc 10:1). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.54 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.65 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.50 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.17–7.12 (m, 2H, CH_{ar}), 3.76 (s, 4H, NCH₂), 2.30 (s, 3H, NCH₃). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 159.5, 149.2, 136.5, 123.2, 122.1, 63.8, 42.9. IR (Film): ν (cm⁻¹) 3386, 3061, 2840, 2798, 1664, 1591, 1473, 1435, 1368, 1039, 997, 762, 620. HRMS: ber. für C₁₃H₁₆N₃ (M + H)⁺ 214.1339, gef. 214.1338.



Ru(II)-Komplex 48. Eine Lösung von Bis(pyridin-2-ylmethyl)sulfid (**45**) (216 mg, 1.00 mmol) und [RuCl₂(dmsO)₄] (484 mg, 1.00 mmol) in EtOH (20 mL) wurde 24 h auf 80 °C erhitzt. Anschließend wurde die resultierende dunkelgrüne Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (CH₂Cl₂/MeOH 35:1–20:1) wurde der *cis, fac*-Ru(II)-

Komplex **48** als gelber Feststoff (190 mg, 407 μ mol, 41%) erhalten, dessen relative Konfiguration anhand der NMR-Spektren durch Vergleich mit literaturbekannten Ru(II)-Komplexen festgestellt wurde.^[58]

$R_f = 0.34$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 9.75 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.59 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.53 (td, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.46–7.38 (m, 2H, CH_{ar}), 7.32 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.10 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 6.99 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 4.43 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H, SCH_2Py), 4.41 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, SCH_2Py), 4.24 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H, SCH_2Py), 4.21 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, SCH_2Py), 3.40 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$), 3.01 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 163.3, 160.2, 154.7, 152.9, 136.8, 135.5, 123.3, 123.0, 122.9, 122.3, 46.3, 45.3, 44.4, 44.3. IR (Film): ν (cm^{-1}) 3067, 3024, 2955, 2916, 2223, 1474, 1435, 1076, 1012, 907, 766, 721, 643, 426. HRMS: ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{ORuS}_2$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺ 430.9587, gef. 430.9576.

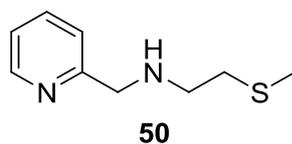


Ru(II)-Komplexe 49a/b. Zu einer Lösung von $[\text{RuCl}_2(\text{dmsO})_4]$ (450 mg, 1.00 mmol) in EtOH (20 mL) wurde *N*-Methylbis(pyridin-2-ylmethyl)amin (**47**) (214 mg, 1.00 mmol) zugegeben und das Gemisch 18 h unter Rückfluss erhitzt. Die resultierende orangene Reaktionslösung wurde abgekühlt und im Vakuum getrocknet. Das erhaltene Stereoisomerengemisch von **49a/b** wurde säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 25:1–15:1) getrennt. Es wurden der *cis, fac*-Ru(II)-Komplex **49a** (301 mg, 0.64 mmol, 64%) als gelborangener und der *trans, mer*-Ru(II)-Komplex **49b** (93 mg, 0.20 mmol, 20%) als orangener Feststoff erhalten. Die relativen Konfigurationen beider Verbindungen wurden anhand ihrer NMR-Spektren durch Vergleich mit literaturbekannten Ru(II)-Komplexen festgestellt.^[58]

49a: $R_f = 0.29$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 25:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.79 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.58 (t, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.24–7.18 (m, 4H, CH_{ar}), 5.95 (d, $J = 14.0$ Hz, 2H, NCH_2Py), 4.12 (d, $J = 14.0$ Hz, 2H, NCH_2Py), 3.58 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$), 2.83 (s,

3H, NCH₃). IR (Film): ν (cm⁻¹) 3058, 3009, 2913, 1603, 1434, 1310, 1157, 1070, 1001, 968, 873, 778, 711, 673, 510, 430. HRMS: ber. für C₁₅H₂₁Cl₂N₃ORuNa (M + Na)⁺ 485.9718, gef. 485.9723.

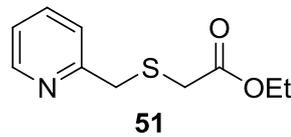
49b: R_f = 0.19 (CH₂Cl₂/MeOH 25:1). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 9.79 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 9.27 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.57 (dt, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.43 (dt, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.24–7.14 (m, 2H, CH_{ar}), 7.05–6.97 (m, 2H, CH_{ar}), 4.65 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, NCH₂Py), 4.61 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, NCH₂Py), 3.82 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, NCH₂Py), 3.77 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, NCH₂Py), 3.60 (s, 3H, CH₃), 3.33 (s, 3H, CH₃), 3.10 (s, 3H, CH₃). IR (Film): ν (cm⁻¹) 3057, 3008, 2912, 1603, 1432, 1309, 1157, 1069, 999, 969, 874, 779, 709, 671, 512, 428. HRMS: ber. für C₁₅H₂₁Cl₂N₃ORuNa (M + Na)⁺ 485.9718, gef. 485.9729.



2-(Methylthio)-N-(2-pyridylmethyl)ethylamin (50). Zu einer Lösung von 2-Pyridinaldehyd (950 μ L, 10.0 mmol) in MeOH (abs., 10 mL) wurde 2-(Methylthio)ethylamin (931 μ L, 10.0 mmol) gegeben und das Reaktionsgemisch 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde auf 0 °C gekühlt, NaBH₄ (1.89 g, 50.0 mmol) zugegeben und weitere 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde H₂O (50 mL) hinzugegeben, mit Salzsäure (2 M) neutralisiert und mit EtOAc (3x70 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Hexan/EtOAc 3:1–1:1) gereinigt und **50** als leicht gelbliches Öl (857 mg, 4.70 mmol, 47%) erhalten.

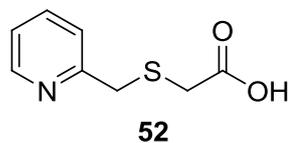
R_f = 0.20 (Hexan/EtOAc 3:1). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.59 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.70 (ddd, *J* = 7.7, 7.5, 1.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.26 (dd, *J* = 7.5, 5.0 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.21 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 5.52 (bs, 1H, NH), 4.25 (dd, *J* = 14.8, 4.0 Hz, 1H, NHCH₂Py), 3.85 (dd, *J* = 14.8, 7.2 Hz, 1H, NHCH₂Py), 3.07–2.69 (m, 4H, NCH₂CH₂S), 1.98 (s, 3H, SCH₃). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 153.6, 149.6, 137.0, 123.1, 122.9, 60.1, 52.4, 30.9,

14.8. IR (Film): ν (cm^{-1}) 3353, 2920, 2845, 2367, 2320, 1633, 1593, 1436, 1305, 1167, 761, 657. HRMS: ber. für $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_2\text{S}$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺ 183.0950, gef. 183.0950.



2-(Pyridin-2-ylmethylthio)ethylester (51). Eine Lösung von 2-Chlormethylpyridin (5.10 g, 40.0 mmol), Mercaptoessigsäureethylester (7.21 g, 60.0 mmol) und K_2CO_3 (11.1 g, 80.0 mmol) in THF (100 mL) wurde über Nacht zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum konzentriert, H_2O (100 mL) hinzugegeben und mit EtOAc extrahiert (3x100 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum getrocknet. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (Hexan/EtOAc 1:1) wurde das Produkt **51** als leicht gelbliches Öl (6.70 g, 31.8 mmol, 79%) erhalten.

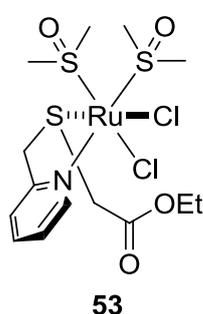
$R_f = 0.27$ (Hexan/EtOAc 1:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.57 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.66 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.36 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.18 (ddd, $J = 7.5, 4.9, 0.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.96 (s, 2H, SCH_2), 3.20 (s, 2H, SCH_2), 7.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 170.4, 157.8, 149.8, 136.8, 123.4, 122.2, 61.5, 38.4, 33.1, 14.3. IR (Film): ν (cm^{-1}) 3053, 2982, 2933, 1726, 1589, 1471, 1435, 1270, 1149, 1124, 1027, 789, 749, 693, 582. HRMS: ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{S}$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺ 212.0739, gef. 212.0740.



(Pyridin-2-yl)methylthioessigsäure (52). Der Ethylester **51** (408 mg, 1.93 mmol) wurde mit NaOH-Lösung (1 M, 2.32 mL, 2.32 mmol) versetzt und die resultierende orangene Suspension 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das homogene Gemisch mit HCl-Lösung (1 M, 2.32 mL, 2.32 mmol) neutralisiert und noch 30 min gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in EtOH aufgenommen, 10 min im Ultraschallbad behandelt und schließlich filtriert. Das Filtrat

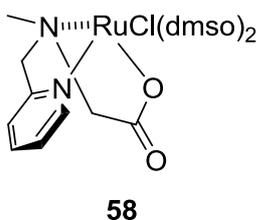
wurde im Vakuum konzentriert und getrocknet. Das Produkt **52** wurde als weißer Feststoff (380 mg, 1.85 mmol, 96%) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ (ppm) 8.47 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.95 (td, $J = 7.8, 1.4$, 1H, CH_{ar}), 7.58 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.43 (dd, $J = 5.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 3.95 (s, 2H, SCH_2), 3.14 (s, 2H, SCH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CD_3OD): δ (ppm) 173.5, 158.0, 147.8, 141.8, 126.4, 124.8, 37.2, 34.1. IR (Film): ν (cm^{-1}) 3366, 3059, 2922, 1702, 1588, 1475, 1431, 1385, 1296, 1203, 1153, 1086, 1000, 787, 751, 696, 584. HRMS: ber. für $\text{C}_8\text{H}_8\text{NO}_2\text{S}$ ($\text{M} - \text{H}$) $^-$ 182.0281, gef. 182.0282.

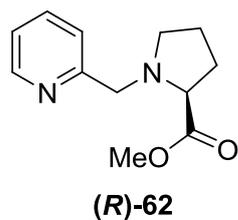


Ru(II)-Komplex 53. Ein Gemisch von $[\text{RuCl}_2(\text{dmsO})_4]$ (242 mg, 500 μmol) und Ligand **52** (103 mg, 500 μmol) in EtOH (10 mL) wurde zunächst 5 min mit N_2 gespült und dann über Nacht auf 80 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1–10:1) gereinigt und ein gelber Feststoff (233 mg, 432 μmol , 86%) erhalten. Während keine sauberen NMR-Spektren erhalten wurden, konnten aus einer Lösung in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1 nach mehreren Tagen bei Raumtemperatur gelbe Kristalle von Komplex **53** beobachtet werden, mit denen eine Kristallstruktur ermittelt wurde.

$R_f = 0.16$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1).

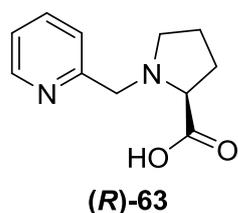


Ru(II)-Komplex 58. Ein Gemisch von $[\text{RuCl}_2(\text{dmsO})_4]$ (485 mg, 1.00 mmol) und Ligand **57** (181 mg, 1.00 mmol) in EtOH (20 mL) wurde zunächst 10 min mit N_2 gespült und dann



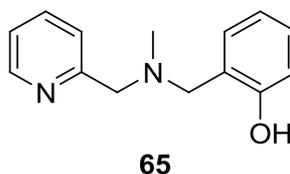
(R)-1-(Pyridin-2-ylmethyl)prolinmethylester (R)-62. Eine Lösung von D-Prolinmethylester Hydrochlorid (1.20 g, 7.25 mmol) in MeOH (60 mL) wurde auf 0 °C gekühlt und mit einer Lösung von 2-Pyridinaldehyd (854 mg, 7.97 mmol) in MeOH (10 mL) versetzt. Anschließend wurde NaBH₃CN (911 mg, 14.5 mmol) langsam bei 0 °C hinzugefügt. Die klare gelbe Reaktionslösung wurde daraufhin 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wurde vorsichtig konz. Salzsäure (1.45 mL, 14.5 mmol) hinzugegeben und die gelbe Suspension noch weitere 30 min gerührt, währenddessen Gasbildung zu beobachten war. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (50 mL) versetzt und mit CH₂Cl₂ (3x 50 mL) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Das resultierende orangene Öl wurde schließlich säulenchromatographisch (CH₂Cl₂/MeOH 75:1–20:1) aufgearbeitet. Das Produkt **(R)-62** wurde als gelbes Öl (1.02 g, 4.63 mmol, 64%) erhalten.

$R_f = 0.42$ (CH₂Cl₂/MeOH 20:1). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.53 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.65 (td, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.45 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.16 (ddd, $J = 7.5, 4.9, 1.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 4.04 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, NCH₂Py), 3.77 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H, NCH₂Py), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 3.41 (dd, $J = 8.7, 5.7$ Hz, 1H, NCHCO₂), 3.13–3.06 (m, 1H, NCH₂CH₂), 2.52 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H, NCH₂CH₂) 2.21–2.11 (m, 1H, NCHCH₂), 2.03–1.79 (m, 3H, NCHCH₂, NCH₂CH₂). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 174.7, 159.0, 149.1, 136.6, 123.5, 122.2, 65.6, 60.5, 53.7, 51.8, 29.5, 23.4. IR (Film): ν (cm⁻¹) 3380, 3061, 2953, 1737, 1672, 1592, 1436, 1363, 1281, 1203, 1173, 1093, 1047, 998, 758, 623. HRMS: ber. für C₁₂H₁₆N₂O₂Na (M + Na)⁺ 243.1104, gef. 243.1102. $[\alpha]_D^{19} = 73.8$ ($c = 2.5$; CHCl₃).



(R)-1-(Pyridin-2-ylmethyl)prolin (R)-63. Ein Gemisch des Esters **(R)-62** (980 mg, 4.45 mmol) in NaOH-Lösung (1 M, 8.90 mL, 8.90 mmol) wurde 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Die resultierende homogene Lösung wurde anschließend mit Salzsäure neutralisiert, mit CH₂Cl₂ extrahiert und die wässrige Phase im Vakuum getrocknet. Der Rückstand wurde in etwas EtOH gelöst, filtriert und das Filtrat wiederum im Vakuum getrocknet. Das Produkt **(R)-63** wurde als gelbliches Öl (734 mg, 3.56 mmol, 80%) erhalten.

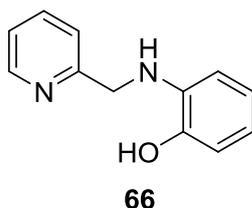
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₂): δ (ppm) 8.58 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.71 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.29–7.24 (m, 3H, CH_{ar}, CO₂H), 4.19 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, NCH₂Py), 3.99 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, NCH₂Py), 3.66–3.62 (m, 1H, NCHCO₂), 3.29–3.23 (m, 1H, NCH₂CH₂), 2.76–2.67 (m, 1H, NCH₂CH₂), 2.23–2.15 (m, 2H, NCHCH₂), 1.92–1.74 (m, 2H, NCH₂CH₂).
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₂): δ (ppm) 175.1, 157.1, 149.6, 137.6, 123.4, 123.2, 67.9, 60.4, 54.9, 53.8, 30.4, 25.2. IR (Film): ν (cm⁻¹) 3374, 2970, 1687, 1476, 1438, 1393, 1303, 1213, 1155, 1001, 624, 568, 481, 405. HRMS: ber. für C₁₁H₁₄N₂O₂Na (M + Na)⁺ 229.0947, gef. 229.0946. [α]_D¹⁹ = 30.5 (c = 2.5; CHCl₃).



2-((Methyl(pyridin-2-ylmethyl)amino)methyl)phenol (65). Eine Lösung von 2-((Pyridin-2-ylmethylamino)methyl)phenol **(64)** (857 mg, 4.00 mmol) in MeOH (40 mL) wurde auf 0 °C gekühlt und zunächst Formaldehyd (37% in H₂O, 12.9 mL, 160 mmol) und danach NaBH₃CN (1.01 g, 16.0 mmol) hinzugegeben. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von H₂O (50 mL) wurde das MeOH unter vermindertem Druck entfernt und die wässrige Phase mit Et₂O (3x100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (CH₂Cl₂/MeOH 50:1–20:1) gereinigt, um das Produkt **65** als leicht gelbliches Öl (780 mg, 3.42 mmol, 85%) zu erhalten.

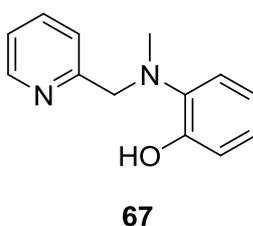
R_f = 0.14 (CH₂Cl₂/MeOH 5:1). ¹H-NMR (300 MHz, Aceton-*d*₆): δ (ppm) 10.77 (s, 1H, OH), 8.58 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.80 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H,

CH_{ar}), 7.30 (td, $J = 7.5, 4.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.13 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.04 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 6.76–6.71 (m, 2H, CH_{ar}), 3.80 (s, 2H, NCH_2), 3.74 (s, 2H, NCH_2), 2.26 (s, 3H, NCH_3). ^{13}C -NMR (75 MHz, Aceton- d_6): δ (ppm) 160.0, 159.7, 151.1, 138.5, 130.9, 130.4, 125.1, 124.6, 124.3, 120.5, 117.7, 64.1, 61.8, 42.8. IR (Film): ν (cm^{-1}) 3011, 2949, 2794, 1587, 1481, 1435, 1370, 1251, 1147, 1021, 973, 871, 753. HRMS: ber. für $C_{14}H_{15}N_2O$ ($M - H$) $^-$ 227.1190, gef. 227.1186.



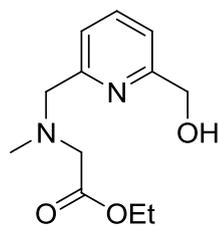
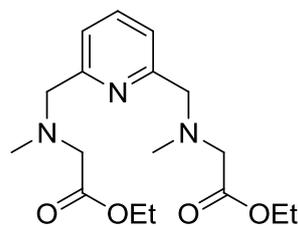
2-(Pyridin-2-ylmethylamino)phenol (66). Eine Lösung von 2-Aminophenol (3.00 g, 27.5 mmol) und 2-Pyridinaldehyd (2.94 g, 27.5 mmol) in MeOH (150 mL) wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von $NaBH_4$ (1.04 g, 27.5 mmol) bei 0 °C wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das MeOH wurde im Vakuum entfernt, der feste Rückstand in CH_2Cl_2 gelöst und mit konz. NH_4Cl -Lösung (3x) gewaschen. Nachdem die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert wurden, wurde das Produkt **66** im Vakuum getrocknet und anschließend umkristallisiert, um es als hellgelben kristallinen Feststoff (4.17 g, 20.8 mmol, 76%) zu erhalten.

$R_f = 0.15$ ($CH_2Cl_2/MeOH$ 5:1). 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.61–8.58 (m, 2H, OH , CH_{ar}), 7.73 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.39 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.28–7.23 (m, 1H, CH_{ar}), 6.76–6.70 (m, 2H, CH_{ar}), 6.62–6.56 (m, 2H, CH_{ar}), 4.95 (bs, 1H, NH), 4.47 (s, 2H, NCH_2Py). ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 159.5, 149.1, 145.7, 137.8, 137.7, 122.8, 122.7, 121.2, 118.7, 115.3, 113.8, 50.4. IR (Film): ν (cm^{-1}) 3438, 3014, 2946, 2650, 1595, 1523, 1481, 1431, 1331, 1242, 1194, 1128, 1043, 1000, 748, 724, 617, 455, 425. HRMS: ber. für $C_{12}H_{11}N_2O_1$ ($M + H$) $^+$ 199.0877, gef. 199.0877.



2-(Methyl(pyridin-2-ylmethyl)amino)phenol (67). Eine Lösung von 2-(Pyridin-2-ylmethylamino)phenol (**66**) (2.00 g, 10.0 mmol) in MeOH (100 mL) wurde auf 0 °C gekühlt und zunächst Formaldehyd (37% in H₂O, 32.1 mL, 400 mmol) und danach NaBH₃CN (1.26 g, 20.0 mmol) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von H₂O (80 mL) wurde das MeOH unter vermindertem Druck entfernt und die wässrige Phase mit Et₂O (3x100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (CH₂Cl₂/MeOH 50:1–20:1) gereinigt, um das Produkt **67** als leicht gelblichen Feststoff (1.60 g, 7.47 mmol, 75%) zu erhalten.

$R_f = 0.12$ (CH₂Cl₂/MeOH 5:1). ¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) 10.31 (bs, 1H, OH), 8.66–8.64 (m, 1H, CH_{ar}), 7.73 (td, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.32–7.24 (m, 2H, CH_{ar}), 7.10 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 6.98–6.87 (m, 2H, CH_{ar}), 6.83–6.77 (m, 1H, CH_{ar}), 3.97 (s, 2H, NCH₂Py), 2.70 (s, 3H, NCH₃). ¹³C-NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) 159.3, 152.4, 149.5, 141.3, 137.5, 124.6, 123.2, 123.1, 120.3, 119.4, 116.2, 62.9, 39.8. IR (Film): ν (cm⁻¹) 3053, 2971, 2939, 2876, 2821, 2577, 1591, 1450, 1400, 1350, 1237, 1188, 740, 617, 467. HRMS: ber. für C₁₃H₁₄N₂O₁Na (M + Na)⁺ 237.0998, gef. 237.0995.

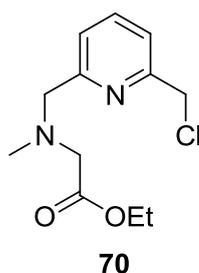
**69****69'**

2-(Methyl((6-methanol)2-pyridinylmethyl)amino)essigsäureethylester (69). Eine Lösung von 2,6-Pyridindialdehyd (**68**) (676 mg, 5.00 mmol) in MeOH (15 mL) wurde auf 0 °C gekühlt und eine Lösung von Sarcosinethylester Hydrochlorid (768 mg, 5.00 mmol) in MeOH (15 mL) hinzugetrofft. Anschließend wurde NaBH₃CN (1.26 g, 20.0 mmol) portionsweise bei 0 °C hinzugefügt. Die resultierende gelbe Reaktionslösung wurde daraufhin 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde vorsichtig konz. Salzsäure hinzugegeben und die gelbe Suspension noch weitere 2 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand mit ges. NaHCO₃-Lösung (30 mL) versetzt

und mit CH₂Cl₂ (3x30 mL) extrahiert. Die gesammelten org. Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das resultierende orangene Öl wurde schließlich säulenchromatographisch (CH₂Cl₂/MeOH 50:1–20:1) aufgearbeitet. Der Alkohol **69** (376 mg, 1.15 mmol, 23%) und das Nebenprodukt **69'** (175 mg, 0.52 mmol, 10%) wurden als gelbe Öle erhalten.

69: $R_f = 0.22$ (CH₂Cl₂/MeOH 20:1). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.66 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.38 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.11 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 4.74 (s, 2H, CH₂OH), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.93 (bs, 1H, OH), 3.85 (s, 2H, NCH₂), 3.34 (s, 2H, NCH₂), 2.44 (s, 3H, NCH₃), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₂CH₃). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 171.1, 158.3, 157.8, 137.3, 121.9, 118.9, 64.0, 62.6, 60.7, 58.3, 42.7, 14.4. IR (Film): ν (cm⁻¹) 3371, 2928, 2853, 1738, 1595, 1453, 1371, 1291, 1187, 1062, 991, 797. HRMS: ber. für C₁₂H₁₈N₂O₃Na (M + Na)⁺ 261.1210, gef. 261.1210.

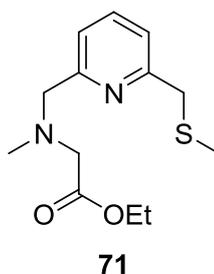
69': $R_f = 0.15$ (CH₂Cl₂/MeOH 20:1). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.65 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.37 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, CH_{ar}), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H, CH₂CH₃), 3.83 (s, 4H, NCH₂), 3.33 (s, 4H, NCH₂), 2.42 (s, 6H, NCH₃), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, CH₂CH₃). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 171.2, 158.3, 137.2, 121.6, 62.9, 60.6, 58.4, 42.7, 14.4. IR (Film): ν (cm⁻¹) 3375, 2984, 2929, 1737, 1587, 1452, 1375, 1291, 1185, 1133, 1051, 624. HRMS: ber. für C₁₇H₂₇N₃O₄Na (M + Na)⁺ 360.1894, gef. 360.1889.



(6-(Chlormethyl)pyridin-2-yl)methyl(N-methyl)aminoessigsäureethylester (70). Eine Lösung von **69** (337 mg, 1.41 mmol) in THF (5.5 mL) wurde auf 0 °C gekühlt und eine SOCl₂-Lösung (154 μ L, 2.12 mmol) in THF (1.5 mL) über einen Zeitraum von ca. 3 min hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 18 h gerührt. Nach Entfernen von SOCl₂ und THF im Vakuum wurde der Rückstand über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt **70** wurde als gelbes Öl (359 mg,

1.40 mmol, 99%) erhalten und ohne weitere Aufarbeitung im nächsten Schritt eingesetzt.

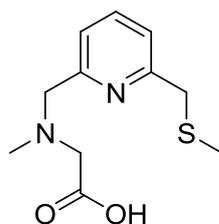
$R_f = 0.30$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.17 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.04 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.69 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 4.82 (s, 2H, CH_2), 4.78 (s, 2H, CH_2), 4.31 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 4.01 (s, 2H, NCH_2), 3.11 (s, 3H, NCH_3), 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_2CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 164.9 (CO_2), 156.3 (C_{ar}), 148.5 (C_{ar}), 140.7 (CH_{ar}), 127.2 (CH_{ar}), 124.7 (CH_{ar}), 62.9 (CH_2CH_3), 57.7 (CH_2), 53.6 (NCH_2), 44.9 (CH_2), 41.8 (NCH_3), 14.2 (CH_2CH_3). IR (Film): ν (cm^{-1}) 3401, 2930, 2855, 1742, 1592, 1456, 1379, 1221, 1122, 1026, 749, 592. HRMS: ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_2$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 257.1062, gef. 257.1053, ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{RhNa}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ 279.0882, gef. 279.0873.



2-(Methyl((6-(methylthiomethyl)pyridin-2-yl)methyl)amino)essigsäureethylester

(71). Eine Lösung von **70** (390 mg, 1.50 mmol) und NaSMe (158 mg, 2.25 mmol) in THF (6.0 mL) wurde 16 h bei 40 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 4:1) gereinigt. Das Produkt **71** wurde als farbloses Öl (337 mg, 1.24 mmol, 83%) erhalten.

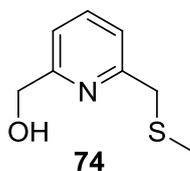
$R_f = 0.41$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 4:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.63 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.36 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.25 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.82 (s, 2H, SCH_2), 3.79 (s, 2H, NCH_2Py), 3.33 (s, 2H, NCH_2CO_2), 2.42 (s, 3H, NCH_3), 2.05 (s, 3H, SCH_3), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 171.1, 158.5, 158.1, 137.3, 121.4, 62.8, 60.6, 58.3, 42.7, 40.2, 15.3, 14.4.



72

2-(Methyl((6-(methylthiomethyl)pyridin-2-yl)methyl)amino)essigsäure (72). Eine Suspension von **71** (99.2 mg, 370 μmol) in NaOH-Lösung (1 M, 1.11 mL, 1.11 mmol) wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die resultierende Lösung wurde mit Wasser (10 mL) verdünnt und anschließend mit *m*-Xylen (3x 10 mL) gewaschen. Die Suspension wurde mit Salzsäure (1 M, 1.11 mL, 1.11 mmol) neutralisiert, weitere 30 min gerührt und danach mit CH_2Cl_2 (10 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde im Vakuum getrocknet. Der Rückstand wurde mit EtOH (15 mL) aufgenommen und im Ultraschallbad behandelt. Schließlich wurde die Suspension filtriert und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das Produkt **72** wurde als weißer Feststoff (817 mg, 340 μmol , 92%) erhalten.

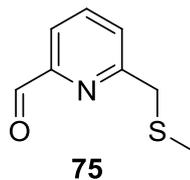
$R_f = 0.10$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.61 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.27 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.21 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 5.96 (bs, 1H, CO_2H), 3.96 (s, 2H, CH_2), 3.80 (s, 2H, CH_2), 3.30 (s, 2H, CH_2), 2.45 (s, 3H, NCH_3), 1.99 (s, 3H, SCH_3). IR (Film): ν (cm^{-1}) 3399, 3066, 2919, 1626, 1591, 1454, 1396, 1321, 1040, 995, 755, 702, 606, 529. HRMS: ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 263.0825, gef. 263.0821.



74

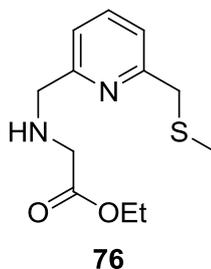
(6-(Methylthiomethyl)pyridin-2-yl)methanol (74). Eine Suspension von (6-(Brommethyl)pyridin-2-yl)methanol (**73**) (511 mg, 2.53 mmol) und NaSMe (266 mg, 3.80 mmol) in THF (17 mL) wurde 2 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1) aufgearbeitet. (6-(Methylthiomethyl)pyridin-2-yl)methanol (**74**) wurde als hellgelbes Öl (349 mg, 2.06 mmol, 81%) erhalten.

$R_f = 0.24$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.64 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.12 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 4.72 (s, 2H, OCH_2), 4.05 (s, 1H, OH), 3.77 (s, 2H, SCH_2), 2.04 (s, 3H, SCH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 158.7, 157.7, 137.5, 121.5, 118.7, 64.1, 39.9, 15.4. IR (Film): ν (cm^{-1}) 3322, 2918, 2853, 1710, 1591, 1451, 1306, 1261, 1220, 1025, 802, 753, 601. HRMS: ber. für $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NOS}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 170.0637, gef. 170.0634.



6-(Methylthiomethyl)picolinaldehyd (75). Eine Suspension von 6-(Methylthiomethyl)pyridin-2-yl)methanol (**74**) (168 mg, 1.00 mmol) und SeO_2 (555 mg, 500 μmol) in Dioxan (5.0 mL) wurde 4 h unter Rückfluss erhitzt. Das resultierende gelbgrüne Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Hexan/ Et_2O 4:1) aufgearbeitet. 6-(Methylthiomethyl)picolinaldehyd (**75**) wurde als farbloses Öl (112 mg, 670 μmol , 67%) erhalten.

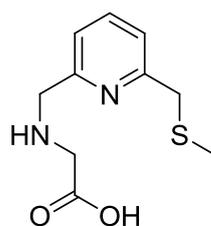
$R_f = 0.38$ (Hexan/ Et_2O 20:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 10.03 (s, 1H, CHO), 7.84–7.82 (m, 2H, CH_{ar}), 7.60 (dd, $J = 5.3, 3.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 3.87 (s, 2H, SCH_2), 2.07 (s, 3H, SCH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 193.5, 159.8, 152.4, 137.8, 127.4, 120.1, 39.8, 15.4. IR (Film): ν (cm^{-1}) 2976, 2917, 2829, 1704, 1588, 1452, 1428, 1353, 1213, 1156, 1079, 812, 783, 750, 645. HRMS: ber. für $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NOS}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 168.0480, gef. 168.0478, ber. für $\text{C}_8\text{H}_9\text{NOSNa}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ ber. 190.0299, gef. 190.0297.



2-((6-(Methylthiomethyl)pyridin-2-yl)methylamino)essigsäureethylester (76).

(6-(Methylthiomethyl)picolinaldehyd (**75**) (80.3 mg, 480 μmol) und Glycinethylester Hydrochlorid (67.0 mg, 480 μmol) wurden in MeOH (5.0 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. NaBH_3CN (121 mg, 1.92 mmol) wurde portionsweise zugegeben und die Reaktionslösung bei Raumtemperatur für 18 h gerührt. Danach wurde konz. Salzsäure (320 μL , 3.84 mmol) zugegeben und die Reaktion für 1 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde dann am Vakuum entfernt, der Rückstand mit ges. NaHCO_3 -Lösung (5 mL) versetzt und mit CH_2Cl_2 extrahiert (3x 5 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1) aufgearbeitet. 2-((6-(Methylthiomethyl)pyridin-2-yl)methylamino)essigsäureethylester (**76**) (61.0 mg, 240 μmol , 50%) wurden als gelbes Öl erhalten.

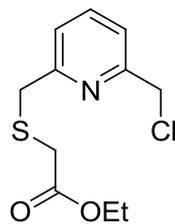
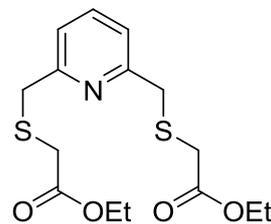
$R_f = 0.19$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.61 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.24 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.19 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.92 (s, 2H, CH_2), 3.78 (s, 2H, CH_2), 3.46 (s, 2H, CH_2), 2.38 (s, 1H, NH), 2.06 (s, 3H, SCH_3), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 171.6, 158.1, 157.7, 136.6, 120.6, 119.7, 60.2, 54.0, 50.0, 39.5, 14.7, 13.7. IR (Film): ν (cm^{-1}) 3334, 3061, 2980, 2916, 1734, 1581, 1449, 1374, 1186, 1147, 1025, 804, 752, 596. HRMS: ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺ 255.1165, gef. 255.1162

**77**

2-((6-(Methylthiomethyl)pyridin-2-yl)methylamino)essigsäure (77). Eine Suspension von **76** (30.5 mg, 120 μmol) in NaOH-Lösung (1 M, 800 μL , 800 μmol) wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die resultierende Lösung wurde mit H_2O (5.0 mL) verdünnt und anschließend mit *m*-Xylen (3x5 mL) gewaschen. Die Suspension wurde mit Salzsäure (1 M, 800 μL , 800 μmol) neutralisiert, weitere 30 min gerührt und danach mit CH_2Cl_2 (5 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde im Vakuum getrocknet und der Rückstand wurde mit EtOH (8 mL) aufgenommen und im Ultraschallbad behandelt.

Schließlich wurde die Suspension filtriert und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. 2-(((6-Methylthiomethyl)pyridin-2-yl)methylamino)essigsäure (**77**) wurde als weißer Feststoff (286 mg, 115 μmol , 96%) erhalten.

$R_f = 0.09$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 5:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ (ppm) 7.82 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.45 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.33 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 4.36 (s, 2H, CH_2), 3.84 (s, 2H, CH_2), 3.60 (s, 2H, CH_2), 3.32 (s, 1H, NH), 2.05 (s, 3H, SCH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CD_3OD): δ (ppm) 171.0, 160.5, 152.4, 139.4, 124.2, 122.2, 51.6, 50.5, 40.5, 15.3. IR (Film): ν (cm^{-1}) 2920, 2855, 1619, 1451, 1395, 1315, 1221, 991, 809, 752, 696, 507. HRMS: ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 249.0670, gef. 249.0668, ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{SNa}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ 271.0490, gef. 271.0488.

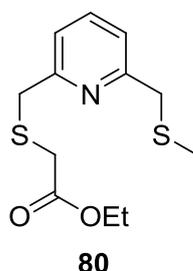
**79****79'**

(6-(Chlormethyl)pyridin-2-yl)methylthioessigsäureethylester (79). Eine Lösung von 2,6-Bis(chlormethyl)pyridin (2.11 g, 12.0 mmol), Mercaptoessigsäureethylester (1.44 g, 12.0 mmol) und K_2CO_3 (1.82 g, 13.2 mmol) in THF (60 mL) wurde über Nacht bei 40 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Hexan/ Et_2O 4:1) gereinigt. Das Monochlorid **79** (1.62 g, 6.24 mmol, 52%) und das disubstituierte Nebenprodukt **79'** wurden als farblose Öle erhalten.

79: $R_f = 0.50$ (Hexan/ Et_2O 4:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.69 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.38 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.31 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 4.65 (s, 2H, CH_2Cl), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.94 (s, 2H, SCH_2), 3.23 (s, 2H, SCH_2), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 170.3, 157.7, 156.7, 137.8, 122.6, 121.3, 61.5, 46.8, 38.1, 33.2, 14.3. IR (Film): ν (cm^{-1}) 2982, 1728, 1584, 1453, 1273, 1154, 1127, 1028, 747, 690. HRMS: ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2\text{SH}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 260.0507, gef. 260.0504, ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2\text{SNa}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ 282.0326, gef. 282.0322.

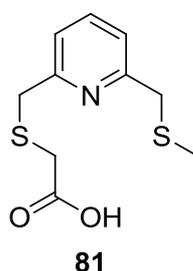
79': $R_f = 0.34$ (Hexan/ Et_2O 4:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.65 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, CH_{ar}), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H, CH_2CH_3), 3.96 (s, 4H,

SCH₂), 3.27 (s, 4H, SCH₂), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, CH₂CH₃). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 170.4, 157.8, 137.4, 121.7, 61.5, 38.3, 33.2, 14.3. IR (Film): ν (cm⁻¹) 2981, 2934, 1725, 1581, 1451, 1410, 1367, 1268, 1216, 1150, 1122, 1026, 813, 750, 696, 582. HRMS: ber. für C₁₅H₂₁NO₄S₂Na (M + Na)⁺ 366.0804, gef. 366.0800.



(6-(Methylthiomethyl)pyridin-2-yl)methylthioessigsäureethylester (80). Eine Lösung von **79** (390 mg, 1.50 mmol) und NaSMe (158 mg, 2.25 mmol) in THF (6.0 mL) wurde 16 h bei 40 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (CH₂Cl₂/Et₂O 4:1) aufgearbeitet. Das Produkt **80** wurde als farbloses Öl (337 mg, 1.24 mmol, 83%) erhalten.

$R_f = 0.63$ (CH₂Cl₂/Et₂O 4:1). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.63 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.28–7.21 (m, 2H, CH_{ar}), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.93 (s, 2H, SCH₂), 3.79 (s, 2H, SCH₂), 3.23 (s, 2H, SCH₂), 2.07 (s, 3H, SCH₃), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₂CH₃). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 170.2, 158.7, 157.2, 137.3, 121.3, 61.3, 40.0, 38.1, 33.1, 15.2, 14.2. IR (Film): ν (cm⁻¹) 2079, 2919, 1728, 1580, 1449, 1271, 1151, 1125, 1028, 991, 813, 750. HRMS: ber. für C₁₂H₁₈NO₂S₂ (M + H)⁺ 272.0773, gef. 272.0768.

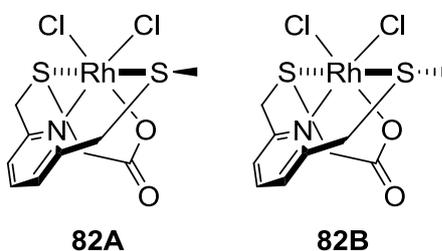


(6-(Methylthiomethyl)pyridin-2-yl)methylthioessigsäure (81). *Synthese A:* Eine Emulsion von **80** (323 mg, 1.19 mmol) und 1M NaOH-Lösung (3.6 mL, 3.6 mmol) wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde 1M Salzsäure (3.6 mL, 3.6 mmol) zu der resultierenden homogenen Lösung gegeben, weitere 30 min gerührt

und das Lösungsmittel schließlich im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde im Ultraschallbad in Ethanol gelöst und das verbleibende NaCl abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde wiederum im Vakuum entfernt und der Ligand **81** als weißer Feststoff (303 mg, 1.14 mmol, 96%) erhalten.

Synthese B: Eine Lösung von **79** (273 mg, 1.00 mmol) und NaSMe (210 mg, 3.00 mmol) in THF (10 mL) wurde über Nacht bei 40 °C gerührt. Anschließend wurde H₂O (2.0 mL) zum Reaktionsgemisch gegeben und dieses weitere 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mit einer kurzen Filtersäule (CH₂Cl₂/MeOH 20:1–10:1) aufgereinigt. Das Produkt **81** wurde als weißer Feststoff (88.6 mg, 33.5 µmol, 92%) erhalten.

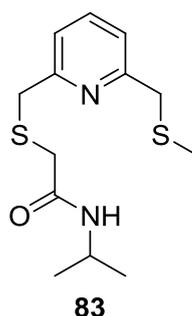
$R_f = 0.18$ (CH₂Cl₂/MeOH 10:1). ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 7.68 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, CH_{ar}), 3.83 (s, 2H, SCH₂), 3.70 (s, 2H, SCH₂), 3.09 (s, 2H, SCH₂), 1.96 (s, 3H, SCH₃). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 176.5, 160.0, 159.3, 139.1, 123.0, 122.9, 40.1, 38.7, 37.0, 15.1. IR (Film): ν (cm⁻¹) 3369, 2916, 1582, 1451, 1390, 1221, 814, 752, 685, 585. HRMS: ber. für C₁₀H₁₂NO₂S₂ (M – H)⁻ 242.0315, gef. 242.0312.



Rh(III)-Komplexe 82A/B. Eine Lösung von **81** (21.0 mg, 80.0 µmol) und RhCl₃·3H₂O (21.0 mg, 80.0 µmol) in MeCN/H₂O 1:1 (8.0 mL) wurde über Nacht auf 90 °C erhitzt. Danach wurde die gelbe Reaktionslösung im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (CH₂Cl₂/MeOH 50:1–20:1) wurde der gelbe Komplex **82A/B** als ein Gemisch von zwei Isomeren (A:B 3.2:1, 15.4 mg, 37.0 µmol, 47%) erhalten.

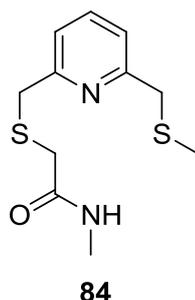
$R_f = 0.20$ (CH₂Cl₂/MeOH 20:1). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 8.03 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, CH_{ar(A,B)}), 7.68 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, CH_{ar(A,B)}), 5.32–5.21 (m, 1H, SCH_{2(A,B)}), 5.11–5.00 (m, 2H, SCH_{2(A,B)}), 4.84 (d, $J = 17.3$ Hz, 0.73H, SCH_{2(B)}), 4.76 (d, $J = 16.5$ Hz,

0.27H, SCH_{2(A)}), 4.05–3.85 (m, 2H, SCH_{2(A,B)}), 2.61–2.54 (m, 3H, SCH_{3(A,B)}). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 178.4 (CO_{2(B)}), 177.4 (CO_{2(A)}), 161.8 (C_{ar(B)}), 161.7 (C_{ar(A)}), 161.4 (C_{ar(A)}), 160.8 (C_{ar(A)}), 139.6 (CH_{ar(B)}), 139.4 (CH_{ar(A)}), 124.1 (CH_{ar(B)}), 123.9 (CH_{ar(A)}), 123.9 (CH_{ar(A)}), 123.7 (CH_{ar(B)}), 55.4 (SCH_{2(B)}), 48.1 (SCH_{2(B)}), 48.0 (SCH_{2(A)}), 47.8 (SCH_{2(B)}), 47.5 (SCH_{2(A)}), 40.8 (SCH_{2(A)}), 19.5 (SCH_{3(A)}), 18.8 (SCH_{3(B)}). IR (Film): ν (cm⁻¹) 3449, 3071, 2960, 2910, 1642, 1465, 1396, 1301, 1166, 1028, 916, 785, 713, 449. HRMS: ber. für C₁₀H₁₃Cl₂NO₂RhS₂ (M + H)⁺ 415.8814, gef. 415.8830.



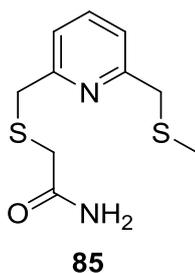
N-Isopropyl-2-((6-(methylthiomethyl)pyridin-2-yl)methylthio)acetamid (83). Eine Lösung von **79** (156 mg, 600 μmol) und NaSMe (126 mg, 1.80 mmol) in THF (6.0 mL) wurde über Nacht bei 40 °C gerührt. Anschließend wurde *i*PrNH₂ (1.55 mL, 18.0 mmol) zum Reaktionsgemisch gegeben und weitere 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (CH₂Cl₂/MeOH 10:1–5:1) gereinigt. Das Produkt **83** wurde als farbloses Öl (136 mg, 478 μmol, 80%) erhalten.

R_f = 0.12 (CH₂Cl₂/MeOH 5:1). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.16 (bs, 1H, NH), 7.54 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, CH_{ar}), 3.81 (s, 2H, SCH₂), 3.70 (s, 2H, SCH₂), 3.36 (sept, *J* = 6.5 Hz, 1H, NCH(CH₃)₂), 3.15 (s, 2H, SCH₂), 1.97 (s, 3H, SCH₃), 1.25 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H, NCH(CH₃)₂). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 176.5, 158.2, 157.7, 137.4, 121.5, 121.2, 43.7, 39.8, 38.0, 36.7, 21.0, 15.2. IR (Film): ν (cm⁻¹) 2976, 2918, 2546, 1569, 1451, 1376, 1270, 1220, 1163, 910, 728, 585, 473, 416. HRMS: ber. für C₁₃H₂₁N₂OS₂ (M + H)⁺ 285.1095, gef. 285.1090.



N-Methyl-2-((6-(methylthiomethyl)pyridin-2-yl)methylthio)acetamid (84). Eine Lösung von **79** (468 mg, 1.80 mmol) und NaSMe (378 mg, 5.40 mmol) in THF (18 mL) wurde über Nacht bei 40 °C gerührt. Anschließend MeNH₂ (2 M in THF, 27.0 mL, 54.0 mmol) zum Reaktionsgemisch gegeben und weitere 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mit einer kurzen Filtersäule (CH₂Cl₂/MeOH 20:1–5:1) gereinigt. Das Produkt **84** wurde als farbloses Öl (222 mg, 867 μmol, 48%) erhalten.

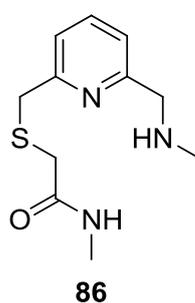
$R_f = 0.10$ (CH₂Cl₂/MeOH 5:1). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.61 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.59 (bs, 1H, NH), 7.16 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_{ar}), 3.76 (s, 2H, SCH₂), 3.72 (s, 2H, SCH₂), 3.07 (s, 2H, SCH₂), 2.76 (d, 3H, NCH₃), 2.00 (s, 3H, SCH₃). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 169.4, 157.7, 157.5, 137.9, 121.6, 121.5, 40.0, 37.3, 34.5, 26.3, 15.3. IR (Film): ν (cm⁻¹) 3291, 3067, 2917, 1649, 1569, 1449, 1411, 1311, 1160, 992, 813, 748, 682, 568, 418. HRMS: ber. für C₁₁H₁₇N₂OS₂ (M + H)⁺ 257.0777, gef. 257.0779.



2-((6-(Methylthiomethyl)pyridin-2-yl)methylthio)acetamid (85). Eine Lösung von **79** (109 mg, 0.40 mmol) und NaSMe (84 mg, 1.20 mmol) in THF (4 mL) wurde über Nacht bei 40 °C gerührt. Anschließend wurde NH₃-Lösung (25% in H₂O, 6.0 mL) zum Reaktionsgemisch gegeben und weitere 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mit einer kurzen

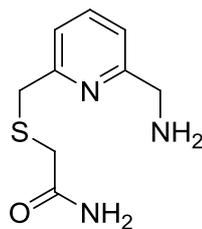
Filtersäule (CH₂Cl₂/MeOH 20:1–10:1) gereinigt. Das Produkt **85** wurde als weißer Feststoff (92.5 mg, 0.35 mmol, 88%) erhalten.

R_f = 0.05 (CH₂Cl₂/MeOH 10:1). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.67 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.60 (bs, 1H, NH), 7.22 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, CH_{ar}), 5.62 (bs, 1H, NH), 3.88 (s, 2H, SCH₂), 3.78 (s, 2H, SCH₂), 3.12 (s, 2H, SCH₂), 2.06 (s, 3H, SCH₃). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 171.5, 158.0, 157.6, 138.2, 121.9, 121.8, 40.2, 37.3, 34.2, 15.5. IR (Film): ν (cm⁻¹) 3369, 3166, 2917, 1663, 1575, 1451, 1415, 1372, 1219, 1086, 993, 816, 751, 622, 568, 441. HRMS: ber. für C₁₀H₁₅N₂OS₂ (M + H)⁺ 243.0620, gef. 243.0623.



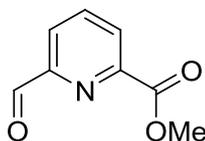
N-Methyl-2-((6-(methylaminomethyl)pyridin-2-yl)methylthio)acetamid (86). Ein Gemisch von **79** (520 mg, 2.00 mmol), MeNH₂ (40% in H₂O, 17.3 mL, 200 mmol) und MeOH (10 mL) wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden alle flüchtigen Substanzen im Vakuum abgezogen und das Produkt **86** als farbloses Öl (510 mg, 2.00 mmol, > 99%) erhalten.

R_f = 0.10 (CH₂Cl₂/MeOH 3:1). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.69 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.37 (bs, 1H, NH), 7.30–7.25 (m, 2H, CH_{ar}), 6.31 (bs, 1H, NH), 4.17 (s, 2H, NCH₂), 3.79 (s, 2H, SCH₂), 3.21 (s, 2H, SCH₂), 2.76 (d, 3H, NCH₃), 2.69 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H, NCH₃). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 170.4, 158.2, 152.4, 138.4, 122.9, 121.5, 53.8, 37.7, 35.5, 34.3, 26.6. IR (Film): ν (cm⁻¹) 3266, 3056, 2938, 2795, 1646, 1570, 1453, 1410, 1320, 1220, 1161, 752, 691, 572. HRMS: ber. für C₁₁H₁₈N₃OS (M + H)⁺ 240.1165, gef. 240.1158.

**87**

2-((6-(Aminomethyl)pyridin-2-yl)methylthio)acetamid (87). Ein Gemisch von **79** (208 mg, 0.80 mmol), NH₃-Lösung (25% in H₂O, 12 mL, 16.0 mmol) und MeOH (6 mL) wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden alle flüchtigen Substanzen im Vakuum abgezogen und das Produkt **87** als farbloses Öl (169 mg, 0.80 mmol, > 99%) erhalten.

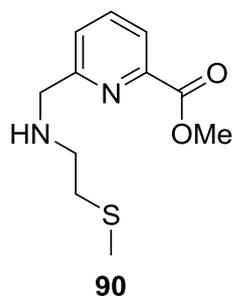
$R_f = 0.07$ (CH₂Cl₂/MeOH 3:1). ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 7.82 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.44 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.36 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 4.30 (s, 2H, NCH₂), 3.95 (s, 2H, SCH₂), 3.24 (s, 2H, SCH₂). ¹³C-NMR (75 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 175.3, 159.6, 153.2, 139.5, 124.2, 121.9, 44.1, 38.7, 35.7. IR (Film): ν (cm⁻¹) 3353, 3164, 2968, 1660, 1591, 1501, 1452, 1379, 1225, 1164, 997, 751, 574, 438. HRMS: ber. für C₉H₁₄N₃OS (M + H)⁺ ber. 212.0852, gef. 212.0847.

**89**

6-Formyl-2-picolinsäuremethylester (89). Eine Lösung von 6-(Hydroxymethyl)-picolinsäuremethylester (**88**) (2.01 g, 12.0 mmol) und SeO₂ (799 mg, 7.20 mmol) in Dioxan (20 mL) wurde 2 h zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde das heiße Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat im Vakuum getrocknet, um das Produkt **89** als weißen Feststoff (1.96 g, 12.0 mmol, 99%) zu erhalten.

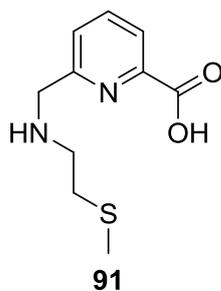
$R_f = 0.44$ (Hexan/EtOAc 10:1). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 10.20 (s, 1H, CHO), 8.36 (dd, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.16 (dd, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.06 (td, $J = 7.7, 0.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 4.07 (s, 3H, CO₂CH₃). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 192.8, 165.0, 153.0, 148.8, 138.5, 129.2, 124.5, 53.4. IR (Film): ν (cm⁻¹) 3087, 2956, 1721, 1440, 1354,

1315, 1218, 1141, 1081, 991, 759, 699, 640. HRMS: ber. für $C_8H_8NO_3$ ($M + H$)⁺ 166.0499, gef. 166.0499.



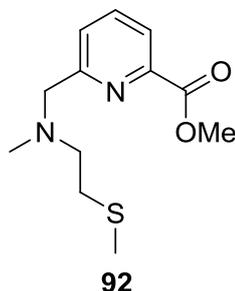
6-((2-(Methylthio)ethylamino)methyl)picolinic acid methyl ester (90). Eine Lösung von **89** (661 mg, 4.00 mmol) in MeOH (20 mL) wurde auf 0 °C gekühlt, 2-(Methylthio)ethylamin (375 μ L, 4.00 mmol) hinzugegeben und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde wiederum auf 0 °C gekühlt, $NaBH_3CN$ (251 mg, 4.00 mmol) hinzugegeben und die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt, um **90** als farbloses Öl (612 mg, 2.55 mmol, 64%) zu erhalten.

$R_f = 0.21$ ($CH_2Cl_2/MeOH$ 20:1). 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.04 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.88 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.65 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 4.25 (s, 2H, NCH_2Py), 3.98 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.10 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, NCH_2CH_2S), 2.78 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, NCH_2CH_2S), 2.11 (s, 3H, SCH_3). ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 165.5, 156.5, 147.5, 138.4, 126.5, 124.5, 53.1, 47.2, 32.6, 15.4. IR (Film): ν (cm^{-1}) 2952, 2917, 2327, 2169, 1727, 1590, 1439, 1309, 1249, 1196, 1138, 994, 763. HRMS: ber. für $C_{11}H_{17}N_2O_2S$ ($M + H$)⁺ 241.1005, gef. 241.1000.



6-((2-(Methylthio)ethylamino)methyl)picolinsäure (91). Eine Suspension des Methyl-esters **90** (100 mg, 146 μ mol) in NaOH-Lösung (1 M, 1.25 mL, 1.25 mmol) wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Salzsäure (1 M, 1.25 mL, 1.25 mmol) hinzugegeben und die Lösung weitere 30 min gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in EtOH gelöst. Die Lösung wurde zweimal filtriert und das Filtrat im Vakuum getrocknet. Das Produkt **91** wurde als weißer Feststoff (103 mg, 416 μ mol, 99%) erhalten.

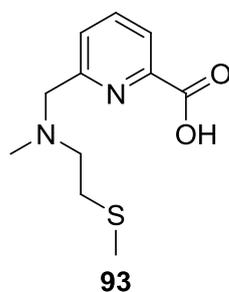
$R_f = 0.10$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ (ppm) 7.93 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.81 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.42 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 3.92 (s, 2H, NCH_2Py), 2.80 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.66 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.06 (s, 3H, SCH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 172.9, 159.4, 156.0, 138.7, 124.9, 123.6, 55.0, 48.7, 34.3, 15.1. IR (Film): ν (cm^{-1}) 3386, 2921, 2853, 2329, 1614, 1577, 1462, 1431, 1387, 1181, 1002, 773, 674. HRMS: ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 249.0668, gef. 249.0662.



6-((Methyl(2-(methylthio)ethyl)amino)methyl)picolinsäuremethylester (92). Eine Lösung von **90** (481 mg, 2.00 mmol) in MeOH (16 mL) wurde auf 0 °C gekühlt und mit Formaldehyd-Lösung (37% in H_2O , 6.50 mL, 80.0 mmol) und NaBH_3CN (503 mg, 8.00 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das MeOH wurde anschließend im Vakuum entfernt, mit H_2O versetzt und mit CH_2Cl_2 (4x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1) wurde das Produkt **92** als leichtgelbes Öl (493 mg, 1.94 mmol, 97%) erhalten.

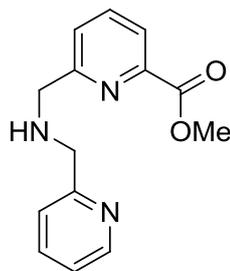
$R_f = 0.23$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.01 (dd, $J = 7.2, 1.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.85–7.76 (m, 2H, CH_{ar}), 3.99 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.82 (s, 2H, NCH_2Py),

2.71–2.66 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.31 (s, 3H, NCH_3), 2.10 (s, 3H, SCH_3). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 166.1, 160.6, 147.4, 137.5, 126.4, 123.8, 63.6, 57.1, 53.1, 42.5, 32.3, 16.0. IR (Film): ν (cm^{-1}) 2950, 2918, 2839, 2792, 1722, 1587, 1437, 1313, 1284, 1226, 1193, 1136, 1052, 991, 762.



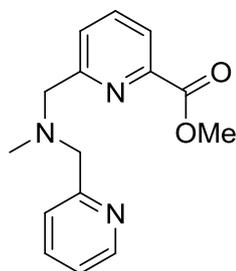
6-((Methyl(2-(methylthio)ethyl)amino)methyl)picolinsäure (93). Eine Emulsion von **92** (80.4 mg, 316 μmol) und NaOH-Lösung (1M, 948 μL , 948 μmol) wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Salzsäure (1M, 948 μL , 948 μmol) zu der resultierenden homogenen Lösung gegeben, weitere 30 min gerührt und das Lösungsmittel schließlich im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde im Ultraschallbad in EtOH gelöst und das verbleibende NaCl abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde wiederum im Vakuum entfernt und das Produkt **93** als weißer Feststoff (81.4 mg, 310 μmol , 98%) erhalten.

$R_f = 0.10$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1). ^1H -NMR (300 MHz, CD_3OD): δ (ppm) 7.93 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.82 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.52 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 3.73 (s, 2H, NCH_2), 2.65 (s, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.29 (s, 3H, NCH_3), 2.02 (s, 3H, SCH_3). ^{13}C -NMR (75 MHz, CD_3OD): δ (ppm) 159.1, 155.9, 138.7, 125.6, 123.6, 64.1, 57.7, 42.7, 32.2, 15.4. IR (Film): ν (cm^{-1}) 3403, 2915, 2838, 2793, 1968, 1615, 1582, 1456, 1387, 805, 774, 680. HRMS: ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{SNa}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ 263.0825, gef. 263.0820.

**94**

6-((Pyridin-2-ylmethylamino)methyl)picolinsäuremethylester (94). Eine Lösung von 6-Formyl-2-picolinsäuremethylester (**89**) (330 mg, 2.00 mmol) in MeOH (10 mL) wurde auf 0 °C gekühlt, 2-(Aminomethyl)pyridin (206 μ L, 2.00 mmol) hinzugegeben und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde wiederum auf 0 °C gekühlt, NaBH₃CN (126 mg, 2.00 mmol) hinzugegeben und die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt, um **94** als gelbes Öl (329 mg, 1.28 mmol, 64%) zu erhalten.

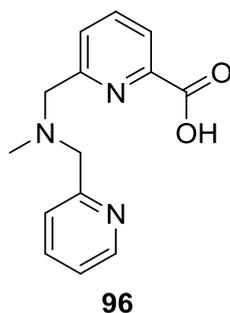
$R_f = 0.22$ (CH₂Cl₂/MeOH 20:1). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.56 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.01 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.81 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.68–7.61 (m, 2H, CH_{ar}), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.17 (dd, $J = 7.7, 4.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 4.09 (s, 2H, NCH₂), 3.99 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.99 (s, 2H, NCH₂), 2.49 (bs, 1H, NH). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 166.0, 160.7, 159.4, 149.4, 147.5, 137.4, 136.5, 125.6, 123.6, 122.6, 122.0, 54.7, 54.7, 52.9. IR (Film): ν (cm⁻¹) 3379, 3066, 3010, 2952, 2849, 1724, 1630, 1589, 1435, 1373, 1299, 1230, 1139, 1088, 994, 760, 673, 627. HRMS: ber. für C₁₄H₁₆N₃O₂ (M + H)⁺ 258.1237, gef. 258.1234.

**95**

6-((Methyl(pyridin-2-ylmethyl)amino)methyl)picolinsäuremethylester (95). Eine Lösung von **94** (257 mg, 1.00 mmol) in MeOH (8 mL) wurde auf 0 °C gekühlt und mit

Formaldehyd-Lösung (37% in H₂O, 3.25 mL, 40.0 mmol) und NaBH₃CN (257 mg, 4.00 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das MeOH wurde anschließend im Vakuum entfernt, mit H₂O versetzt und mit CH₂Cl₂ (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (CH₂Cl₂/MeOH 50:1) wurde das Produkt **95** als leichtgelbes Öl (128 mg, 472 µmol, 47%) erhalten.

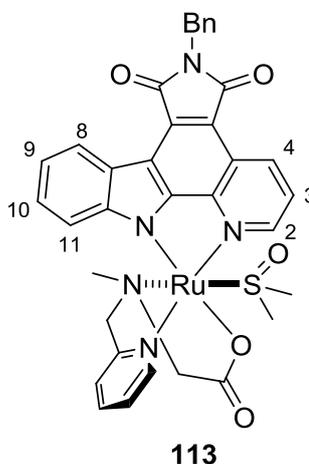
R_f = 0.23 (CH₂Cl₂/MeOH 15:1). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.55 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.00 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.82 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H, CH_{ar}), 7.66 (td, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.16 (m, 2H, CH_{ar}), 3.98 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.88 (s, 2H, NCH₂), 3.77 (s, 2H, NCH₂), 2.31 (s, 3H, NCH₃). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 165.9, 160.2, 158.9, 149.2, 147.3, 137.4, 136.4, 126.1, 123.6, 123.1, 122.1, 63.6, 63.3, 52.9, 42.7.



6-((Methyl(pyridin-2-ylmethyl)amino)methyl)picolinsäure (96). Ein Gemisch von **95** (24 mg, 88.5 µmol) in NaOH-Lösung (1 M, 265 µL, 265 µmol) wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die resultierende homogene Lösung wurde im Vakuum getrocknet, anschließend in etwas EtOH gelöst und filtriert. Das Filtrat wurde schließlich im Vakuum getrocknet um das Produkt **96** als weißen Feststoff (20.9 mg, 81.4 µmol 92%) zu erhalten.

R_f = 0.14 (CH₂Cl₂/MeOH 10:1). ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 8.60 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.96 (dd, *J* = 7.7, 0.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.83 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.77 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.44 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.39 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.29 (ddd, *J* = 7.6, 5.0, 1.0 Hz, 1H, CH_{ar}), 3.78 (s, 2H, NCH₂), 3.68 (s, 2H, NCH₂), 2.24 (s, 3H, NCH₃). ¹³C-NMR (75 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 172.6, 159.9, 158.9, 155.8, 150.8, 138.9,

138.6, 125.4, 125.1, 123.9, 123.6, 63.9, 43.1, 18.4. IR (Film): ν (cm^{-1}) 3377, 2504, 1618, 1576, 1431, 1383, 1332, 1100, 766, 580, 409. HRMS: ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M} + \text{Na}$)⁺ 280.1056, gef. 280.1053.

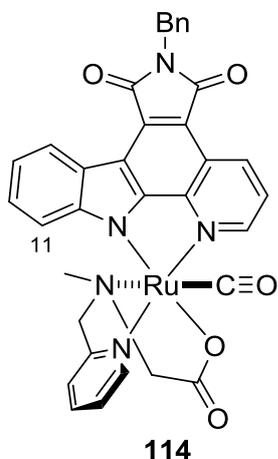


Ru(II)-Komplex 113. Eine Lösung des Ru(II)-Komplexvorläufers **58** (28.3 mg, 60.0 μmol), *N*-Benzylpyridocarbazol (**97**) (19.0 mg, 50.0 μmol) und K_2CO_3 (13.8 mg, 100 μmol) in EtOH (10.0 mL) wurde über Nacht auf 80 °C erhitzt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1–10:1) wurde das Produkt **113** als grüner Feststoff (24.0 mg, 32.7 μmol , 65%) erhalten.

Aus einer Lösung von Komplex **113** in einem $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ -Gemisch wurden nach etwa einer Woche bei Raumtemperatur grüne Kristalle beobachtet, mit denen eine Kristallstruktur der Verbindung erhalten wurde.

$R_f = 0.32$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 10.17 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.14 (dd, $J = 8.4, 1.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.79 (dd, $J = 5.1, 1.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.66 (dd, $J = 6.5, 1.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.06 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, CH_{ar}), 7.96 (dd, $J = 8.4, 5.1$ Hz, CH_{ar}), 7.70–7.65 (m, 2H, CH_{ar}), 7.45–7.16 (m, 10H, CH_{ar}), 6.05 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{ar}}(\text{Pyridocarbazol-11})$), 4.89 (s, 2H, NCH_2Ph), 4.25 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, NCH_2), 3.80–3.71 (m, 2H, NCH_2), 3.17 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H, NCH_2), 2.99 (s, 3H, NCH_3), 1.04 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$), 1.02 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 178.2, 169.3, 169.1, 161.4, 156.5, 154.8, 152.2, 149.8, 144.0, 137.4, 137.0, 132.1, 129.3, 128.6, 127.6, 127.3, 126.3, 124.1, 124.1, 123.9, 123.7, 122.2, 121.2, 119.4, 115.3, 113.4, 111.5, 68.9,

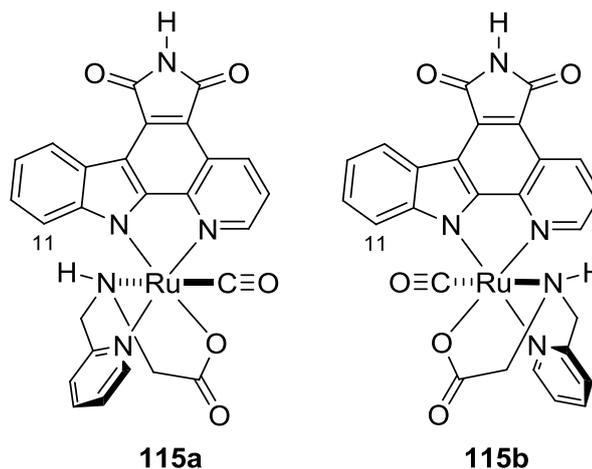
63.6, 62.0, 48.2, 44.8, 42.2, 25.5. IR (Film): ν (cm^{-1}) 3413, 3063, 2961, 2924, 2854, 1693, 1613, 1584, 1415, 1385, 1353, 1261, 1226, 1079, 1014, 799, 747, 700, 629, 501.



Ru(II)-Komplex 114. Eine Lösung von Ru(II)-Komplex **113** (14.0 mg, 19.0 μmol) in Ethylenglykol (7.0 mL) wurde 3 h bei 150 °C mit CO (1 bar) durchspült. Das Lösungsmittel wurde anschließend per Destillation entfernt und das rohe Material säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1–20:1) gereinigt. Das Produkt **114** wurde als grüner Feststoff (11.7 mg, 17.1 μmol , 90%) erhalten.

Nach etwa drei Tagen wurde in einer Lösung von Komplex **114** in Aceton ein grüner Kristall beobachtet.

$R_f = 0.35$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Aceton- d_6): δ (ppm) 9.42 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.83 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.20 (dd, $J = 7.8, 7.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.99 (dd, $J = 8.5, 5.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.84 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.77 (dd, $J = 7.6, 5.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.51 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.36 (dd, $J = 7.6, 7.2$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.29–7.17 (m, 3H, CH_{ar}), 6.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, CH_{ar} (Pyridocarbazol-11)), 4.98 (s, 2H, NCH_2Ph), 4.51 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, NCH_2), 4.26 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, NCH_2), 3.54 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H, NCH_2), 3.44 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H, NCH_2), 1.88 (s, 3H, NCH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, Aceton- d_6): δ (ppm) 202.6, 179.3, 171.2, 171.0, 162.7, 158.2, 156.2, 153.7, 151.4, 145.5, 140.5, 136.1, 130.4, 129.8, 129.2, 128.4, 127.6, 126.7, 126.0, 125.2, 123.4, 121.4, 117.6, 115.0, 70.7, 64.8, 48.9, 42.8, 35.2, 33.6, 26.7, 24.3, 21.1, 15.3.

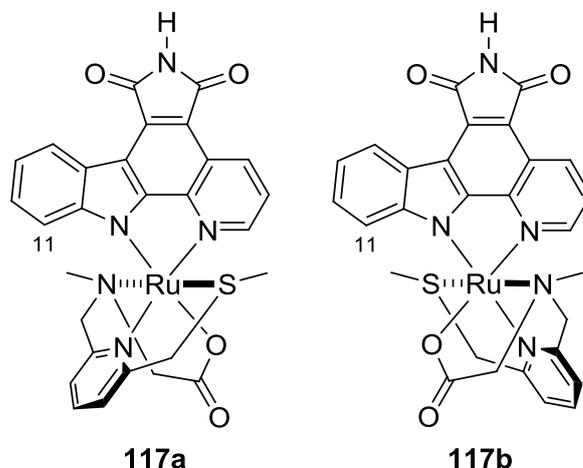


Ru(II)-Komplexe 115a/b. Eine Lösung des Ru(II)-Komplexvorläufers **112** (10.9 mg, 20.0 μmol) in DMF (2.0 mL) wurde 90 min unter CO-Atmosphäre auf 85 °C erhitzt. Zu der roten Reaktionslösung wurden Et_3N (8.4 μL , 60.0 μmol) und 2-(Pyridin-2-ylmethylamino)essigsäure (**55**) (3.7 mg, 20.0 μmol) hinzugegeben und die Lösung weitere 90 min auf 85°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt, im Vakuum getrocknet und säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1–30:1) aufgearbeitet. Die Stereoisomere **115a** (1.0 mg, 1.72 μmol , 9%) und **115b** (1.1 mg, 1.89 μmol , 9%), welche ähnliche NMR-Spektren ergeben wie analoge Rh(III)-Komplexe, wurden als rote Feststoffe erhalten.

115a: $R_f = 0.18$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 11.15 (s, 1H, CH_{ar}), 9.34 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.20 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.67–8.62 (m, 2H, CH_{ar}), 8.13 (td, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.92 (dd, $J = 8.4, 5.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.72–7.68 (m, 2H, CH_{ar}), 7.25–7.15 (m, 2H, CH_{ar}), 6.55 (bs, 1H, $\text{CH}_{\text{ar}}(\text{Pyridocarbazol-11})$), 5.95 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 4.32 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, NCH_2), 4.00 (dd, $J = 16.5, 5.6$ Hz, 1H, NCH_2), 3.58 (dd, $J = 17.2, 8.2$ Hz, 1H, NCH_2), 3.18–3.13 (m, 1H, NCH_2). IR (Film): ν (cm^{-1}) 3415, 3241, 2924, 1948, 1747, 1701, 1612, 1422, 1346, 1231, 748, 643. HRMS: ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_2\text{Ru}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 582.0353, gef. 582.0342.

115b: $R_f = 0.13$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 11.13 (bs, 1H, CH_{ar}), 9.21 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.11 (d, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.70 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.08–8.02 (m, 2H, CH_{ar}), 7.69–7.54 (m, 4H, CH_{ar}), 7.47 (td, $J = 8.2, 1.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.35–7.30 (m, 1H, CH_{ar}), 6.55 (bs, 1H, CH_{ar}), 4.43–4.27 (m, 2H, NCH_2), 3.28–3.24 (m, 2H, NCH_2). IR (Film): ν (cm^{-1}) 3382, 1942, 1689, 1629, 1292, 1150, 1021,

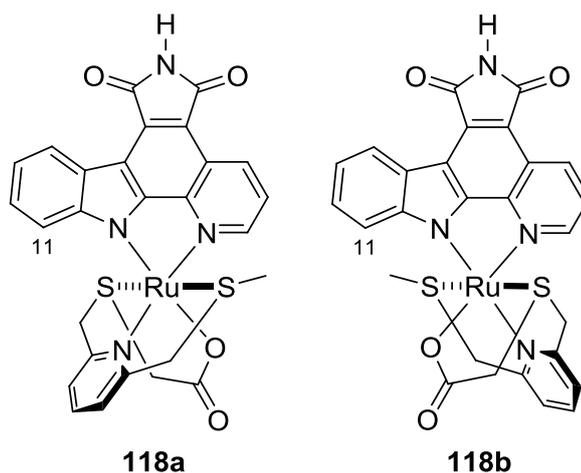
817, 732, 703, 481, 424. HRMS: ber. für $C_{26}H_{18}N_5O_2Ru$ ($M + H$)⁺ 582.0353, gef. 582.0341.



Ru(II)-Komplexe 117a/b. Eine Lösung von Ru(II)-Komplexvorläufer **110** (10.9 mg, 20.0 μ mol) und 2-(Methyl((6-(methylthiomethyl)pyridin-2-yl)methyl)amino)essigsäure (**72**) (4.8 mg, 20.0 μ mol) in DMF (2.0 mL) wurde 1 h auf 80 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde konzentriert und säulenchromatographisch ($CH_2Cl_2/MeOH$ 35:1–20:1) aufgearbeitet. Es wurden die beiden Diastereomere **117a** (1.8 mg, 2.88 μ mol, 16%) und **117b** (2.9 mg, 4.63 μ mol, 23%) als grüne Feststoffe erhalten, welche anhand der NMR-Verschiebungen des Pyridocarbazol-11-Protons zuzuordnen waren.

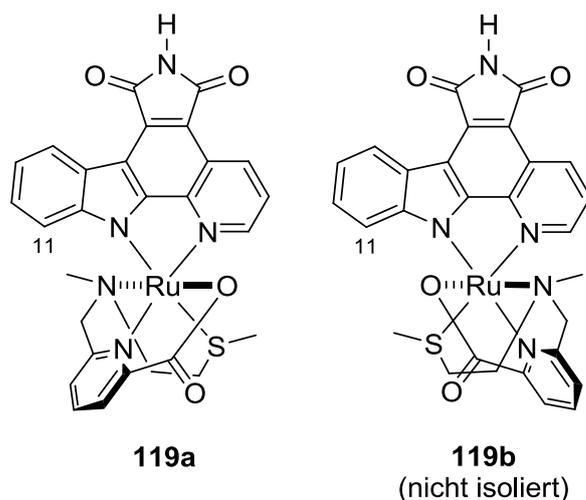
117a: $R_f = 0.19$ ($CH_2Cl_2/MeOH$ 20:1). 1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) 11.00 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, NH), 9.06–8.90 (m, 2H, CH_{ar}), 8.66–8.62 (m, 1H, CH_{ar}), 7.91–7.73 (m, 3H, CH_{ar}), 7.26–7.17 (m, 2H, CH_{ar}), 6.23–6.16 (m, 1H, CH_{ar} (Pyridocarbazol-11)), 4.48–4.39 (m, 3H, CH_2), 4.12–3.94 (m, 2H, CH_2), 3.23 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, CH_2), 1.59–1.53 (m, 3H, NCH_3), 1.23 (s, 3H, SCH_3).

117b: $R_f = 0.12$ ($CH_2Cl_2/MeOH$ 20:1). 1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) 10.96 (bs, 1H, NH), 8.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.72 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.31 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.74–7.68 (m, 3H, CH_{ar}), 7.48–7.43 (m, 3H, CH_{ar}), 7.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 4.57 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H, CH_2), 4.42–4.36 (m, 3H, CH_2), 2.21 (s, 2H, CH_2), 1.53 (s, 3H, NCH_3), 1.23 (s, 3H, SCH_3).



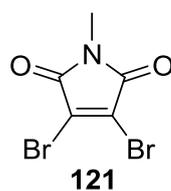
Ru(II)-Komplexe 118a/b. Eine Lösung von Ru(II)-Pyridocarbazol-Komplexvorläufer **112** (10.9 mg, 20.0 μmol) und Ligand **81** (5.2 mg, 20.0 μmol) in DMF (2.0 mL) wurde 1 h auf 80 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde konzentriert und säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 35:1–20:1) aufgearbeitet. Es wurden die beiden Diastereomere **118a** als blauvioletter (2.2 mg, 3.51 μmol , 18%) und **118b** (3.9 mg, 6.22 μmol , 31%) als grüner Feststoff erhalten, wovon jedoch nur das erste sauber isoliert wurde.

118a: $R_f = 0.24$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 11.03 (bs, 1H, NH), 9.62 (dd, $J = 5.1, 0.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.02 (dd, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.72 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.09 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.92–7.85 (m, 2H, CH_{ar}), 7.81 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.22–7.17 (m, 1H, CH_{ar}), 7.15–7.09 (m, 1H, CH_{ar}), 5.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{ar}}(\text{Pyridocarbazol-11})$), 4.36 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H, SCH_2), 4.08 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H, SCH_2), 3.15–3.11 (m, 1H, SCH_2), 2.97–2.93 (m, 1H, SCH_2), 2.21–2.15 (m, 2H, SCH_2), 1.62 (s, 3H).



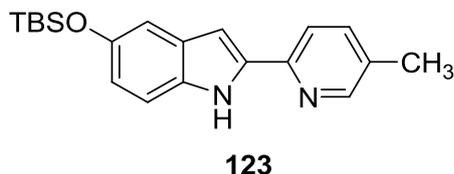
Ru(II)-Komplexe 119a/b. Eine Lösung von Ru(II)-Pyridocarbazol-Komplexvorläufer **112** (10.9 mg, 20.0 μmol) und Ligand **93** (4.8 mg, 20.0 μmol) in DMF (2.0 mL) wurde 1 h auf 80 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde konzentriert und säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1–20:1) aufgearbeitet. Es wurden zwei Diastereomere **119a** (2.2 mg, 3.53 μmol , 18%) und **119b** als grüne Feststoffe erhalten, wovon jedoch nur das erste sauber isoliert wurde.

119a: $R_f = 0.27$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 11.03 (bs, 1H, CH_{ar}), 9.62 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.02 (dd, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.72 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.09 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.92–7.85 (m, 2H, CH_{ar}), 7.80 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.22–7.17 (m, 1H, CH_{ar}), 7.15–7.09 (m, 1H, CH_{ar}), 5.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{ar}}(\text{Pyridocarbazol-11})$), 4.36 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H, CH_2), 4.08 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 3.15–3.11 (m, 1H), 2.97–2.92 (m, 1H), 2.21 – 2.15 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.43 (s, 3H).



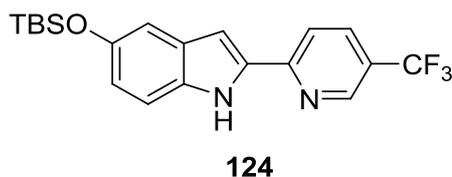
2,3-Dibrom-*N*-methylmaleimid (121). Eine Lösung von 3,4-Dibrommaleinsäureanhydrid (**99**) (5.00 g, 19.5 mmol) und $\text{MeNH}_2 \cdot \text{HCl}$ (2.02 g, 30.0 mmol) in HOAc (50 mL) wurde über Nacht unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (CHCl_3) aufgearbeitet. Das Produkt **121** wurde als weißer Feststoff (3.22 g, 12.0 mmol, 62%) erhalten.

$R_f = 0.38$ (Hexan/EtOAc 8:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.13 (s, 3H, NCH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 164.1, 129.5, 25.6. IR (Film): ν (cm^{-1}) 2944, 1708, 1598, 1433, 1381, 1266, 1173, 995, 874, 821, 725, 448, 417. HRMS: ber. für $\text{C}_6\text{H}_7\text{Br}_2\text{NO}_3\text{Na}$ ($\text{M} + \text{MeOH} + \text{Na}$) $^+$ 323.8664, gef. 323.8669.



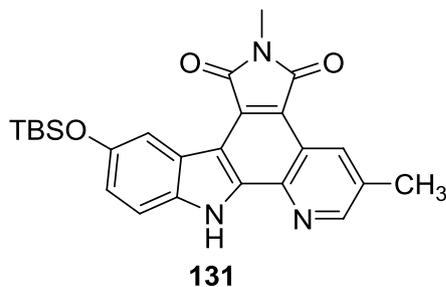
5-TBSO-2-(5-methylpyridin-2-yl)indol (123). Eine zweiphasige Suspension von 5-TBSO-1*H*-indol-2-ylboronsäure (1.76 g, 4.50 mmol), 2-Brom-5-methylpyridin (645 mg, 3.75 mmol), Na_2CO_3 (1.19 g, 11.3 mmol) und $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (434 mg, 375 μmol) in DME (15 mL) und H_2O (3.8 mL) wurde 10 min mit N_2 gespült und anschließend über Nacht auf 90 °C erhitzt. Die gelbe Reaktionsmischung wurde dann auf Raumtemperatur abgekühlt, filtriert und mit H_2O (30 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde separiert und die wässrige Phase mit EtOAc (3x50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EtOAc 10:1) wurde ein Gemisch aus Boc-geschütztem und freiem Pyridylindol isoliert. Dieses Gemisch wurde in CH_2Cl_2 gelöst, auf Silicagel adsorbiert und über Nacht im Hochvakuum auf 80 °C erhitzt. Nach nochmaliger säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EtOAc 1:1) wurde das Pyridylindol-Derivat **123** als gelber Feststoff (1.05 g, 3.10 mmol, 83%) erhalten.

$R_f = 0.15$ (Hexan/EtOAc 10:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 9.68 (bs, 1H, NH), 8.39 (s, 1H, CH_{ar}), 7.68 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.52 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.20 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 6.86 (s, 1H, CH_{ar}), 6.77 (dd, $J = 8.7, 8.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 2.35 (s, 3H, CH_3), 1.02 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.21 (s, 6H, SiCH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 149.6, 149.5, 148.0, 137.7, 137.4, 132.3, 131.6, 129.9, 119.5, 117.5, 111.7, 110.3, 99.6, 26.0, 18.5, 18.4, -4.2. IR (Film): ν (cm^{-1}) 3344, 2943, 2833, 1450, 1421, 1214, 1116, 1022, 965, 911, 730, 646. HRMS: ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{OSi}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 339.1887, gef. 339.1880.



5-TBSO-2-(5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl)indol (124). Eine zweiphasige Suspension von 5-TBSO-1*H*-indol-2-ylboronsäure (2.07 g, 5.30 mmol), 2-Brom-5-(trifluormethyl)pyridin (1.00 g, 4.42 mmol), Na₂CO₃ (1.41 g, 13.3 mmol) und Pd(PPh₃)₄ (512 mg, 442 μmol) in DME (18 mL) und H₂O (4.5 mL) wurde 10 min mit N₂ gespült und anschließend über Nacht auf 90 °C erhitzt. Die gelbe Reaktionsmischung wurde dann auf Raumtemperatur abgekühlt, filtriert und mit H₂O (30 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde separiert und die wässrige Phase mit EtOAc (3x50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde in CH₂Cl₂ gelöst, auf Silicagel aufgetragen, im Vakuum wieder konzentriert und über Nacht im Hochvakuum auf 80 °C erhitzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EtOAc 20:1) wurde das Pyridylindol-Derivat **124** als gelber Feststoff (1.58 g, 4.03 mmol, 91%) erhalten.

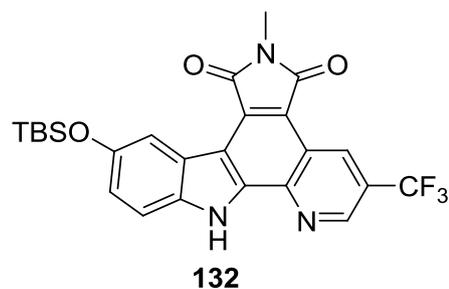
$R_f = 0.18$ (Hexan/EtOAc 10:1). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 9.41 (bs, 1H, NH), 8.80 (s, 1H, CH_{ar}), 7.91 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.28 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.08 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.01 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 6.84 (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 1.02 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.22 (s, 6H, SiCH₃). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 153.5, 150.0, 146.4 (q, $J = 4.2$ Hz), 136.0, 133.8 (q, $J = 3.4$ Hz), 129.7, 124.4 (q, $J = 33.0$ Hz), 123.8 (q, $J = 272.0$ Hz), 119.1, 119.1, 112.1, 110.6, 102.3, 25.9, 18.4, -4.2. IR (Film): ν (cm⁻¹) 2955, 2931, 2858, 1604, 1547, 1498, 1325, 1223, 1165, 1128, 1082, 1014, 965, 886, 836, 782. HRMS: ber. für C₂₀H₂₄F₃N₂OSi (M + H)⁺ 393.1605, gef. 393.1607.



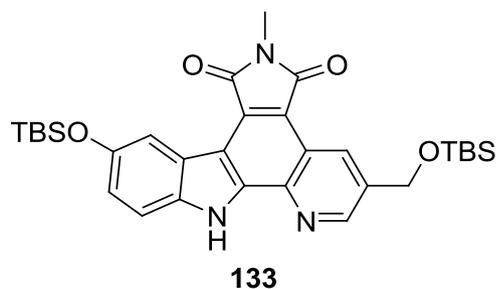
Pyridocarbazol 131. Das über Nacht im Vakuum getrocknete Pyridylindol **123** (1.75 g, 4.67 mmol) wurde in THF (24 mL) gelöst und auf $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Innerhalb von 30 min wurde langsam LiHMDS (1 M in Hexan, 14.0 mL, 14.0 mmol) hinzuge tropft. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend 1 h bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und dann langsam eine $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ kalte Lösung von 2,3-Dibrom-*N*-methylmaleimid (1.32 g, 4.90 mmol) in THF (24 mL) hinzuge tropft. Die dunkelviolette Reaktionslösung wurde weitere 20 min bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ und anschließend über Nacht bei $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Das Gemisch wurde dann zu $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ kaltem H_2O (120 mL) gegeben, danach mit EtOAc extrahiert und die organischen Phasen mit ges. NaHCO_3 -Lösung und ges. NaCl -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Hexan/EtOAc 3:1) gereinigt. Das Monobromid **127** wurde als lichtempfindlicher orangener Feststoff erhalten und umgehend weiter umgesetzt.

Eine Lösung des Monobromids **127** in Toluol (900 mL) wurde 1 h mit einer Hg-Hochdrucklampe bestrahlt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das rohe Material säulenchromatographisch (Hexan/EtOAc 3:1) aufgearbeitet. Das Pyridocarbazol **131** wurde als gelber Feststoff (458 mg, 1.03 mmol, 22%) erhalten.

$R_f = 0.24$ (Hexan/EtOAc 3:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) 9.88 (bs, 1H, NH), 9.13 (s, 1H, CH_{ar}), 8.86 (d, $J = 2.1\text{ Hz}$, 1H, CH_{ar}), 8.53 (d, $J = 2.5\text{ Hz}$, 1H, CH_{ar}), 7.56 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 1H, CH_{ar}), 7.14 (dd, $J = 8.7, 2.4\text{ Hz}$, 1H, CH_{ar}), 3.26 (s, 3H, NCH_3), 2.63 (s, 3H, CH_3), 1.06 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.32 (s, 6H, SiCH_3). IR (Film): ν (cm^{-1}) 3325, 2926, 2856, 1687, 1465, 1445, 1372, 1251, 1217, 1167, 954, 891, 834, 808, 776, 652, 615. HRMS: ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 446.1894, gef. 446.1895.



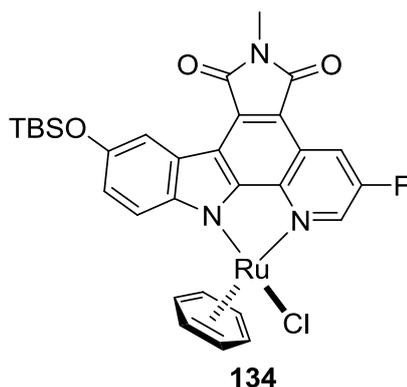
Pyridocarbazol 132. Das über Nacht im Vakuum getrocknete Pyridylindol **124** (1.53 g, 3.90 mmol) wurde in THF (20 mL) gelöst und auf $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Innerhalb von 30 min wurde langsam LiHMDS (1 M in Hexan, 11.7 mL, 11.7 mmol) hinzuge tropft. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend 1 h bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und dann langsam eine $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ kalte Lösung von 2,3-Dibrom-*N*-methylmaleimid (1.10 g, 4.10 mmol) in THF (20 mL) hinzuge tropft. Die dunkelviolette Reaktionslösung wurde weitere 20 min bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ und anschließend über Nacht bei $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Das Gemisch wurde dann zu $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ kaltem H_2O (100 mL) gegeben, danach mit EtOAc extrahiert und die organischen Phasen mit ges. NaHCO_3 -Lösung und ges. NaCl -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulen chromatographisch (Hexan/EtOAc 6:1) gereinigt. Das Monobromid **128** wurde als lichtempfindlicher orangener Feststoff erhalten und umgehend weiter umgesetzt. Eine Lösung des Monobromids **128** (1.16 g, 2.00 mmol) in Toluol (900 mL) wurde 1 h mit einer Hg-Hochdrucklampe bestrahlt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das rohe Material säulen chromatographisch (Hexan/EtOAc 6:1) aufgearbeitet. Das Pyridocarbazol **132** wurde als orangener Feststoff (758 mg, 1.52 mmol, 39%) erhalten. $R_f = 0.30$ (Hexan/EtOAc 6:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 9.85 (bs, 1H, NH), 9.62 (d, $J = 1.1\text{ Hz}$, 1H, CH_{ar}), 9.15 (d, $J = 2.2\text{ Hz}$, 1H, CH_{ar}), 8.55 (d, $J = 2.3\text{ Hz}$, 1H, CH_{ar}), 7.55 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1H, CH_{ar}), 7.20 (dd, $J = 8.8, 2.4\text{ Hz}$, 1H, CH_{ar}), 3.31 (s, 3H, NCH_3), 1.07 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.35 (s, 6H, SiCH_3). IR (Film): ν (cm^{-1}) 3067, 2930, 2855, 1700, 1471, 1387, 1313, 1277, 1248, 1177, 1155, 1120, 931, 894, 835, 779, 698. HRMS: ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 500.1612, gef. 500.1617. CHN: ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$ C 60.11, H 4.84, N 8.41, gef. C 60.00, H 5.02, N 8.22.



Pyridocarbazol 133. Das über Nacht im Vakuum getrocknete Pyridylindol **125** (1.35 g, 3.10 mmol) wurde in THF (18 mL) gelöst und auf $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Innerhalb von 30 min wurde langsam LiHMDS (1 M in Hexan, 9.3 mL, 9.30 mmol) hinzuge tropft. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend 1 h bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und dann langsam eine $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ kalten Lösung von 2,3-Dibrom-*N*-methylmaleimid (1.01 g, 3.72 mmol) in THF (18 mL) hinzuge tropft. Die dunkelviolette Reaktionslösung wurde weitere 20 min bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ und anschließend über Nacht bei $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Das Gemisch wurde dann zu $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ kaltem H_2O (100 mL) gegeben, danach mit EtOAc extrahiert und die organischen Phasen mit ges. NaHCO_3 -Lösung und ges. NaCl -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Hexan/EtOAc 3:1) gereinigt. Das Monobromid **129** wurde als lichtempfindlicher orangener Feststoff erhalten und umgehend weiter umgesetzt.

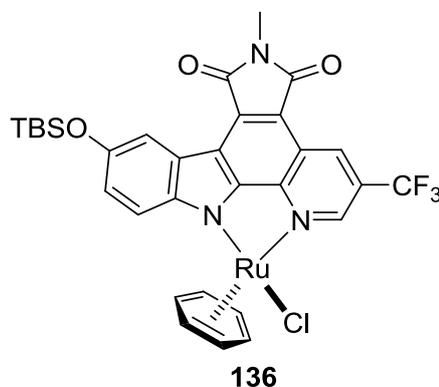
Eine Lösung des Monobromids **129** (1.68 g, 2.55 mmol) in Toluol (900 mL) wurde 1 h mit einer Hg-Hochdrucklampe bestrahlt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das rohe Material säulenchromatographisch (Hexan/EtOAc 6:1–3:1) aufgearbeitet. Das Pyridocarbazol **133** wurde als orangener Feststoff (1.10 g, 1.91 mmol, 62%) erhalten.

$R_f = 0.21$ (Hexan/EtOAc 6:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 10.03 (bs, 1H, NH), 9.25 (s, 1H), 8.98 (d, $J = 1.9\text{ Hz}$, 1H, CH_{ar}), 8.55 (d, $J = 1.9\text{ Hz}$, 1H, CH_{ar}), 7.48 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 1H, CH_{ar}), 7.14 (dd, $J = 8.7, 2.4\text{ Hz}$, 1H, CH_{ar}), 5.03 (s, 2H, OCH_2), 3.29 (s, 3H, NCH_3), 1.06 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.00 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.34 (s, 6H, SiCH_3), 0.19 (s, 6H, SiCH_3). IR (Film): ν (cm^{-1}) 3325, 2931, 2856, 1695, 1468, 1379, 1251, 1170, 1096, 956, 894, 837, 775, 666. HRMS: ber. für $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_4\text{Si}_2$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 576.2708, gef. 576.2711. CHN: ber. für $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_4\text{Si}$: C 64.66, H 7.18, N 7.30, gef. C 64.00, H 6.89, N 7.33.



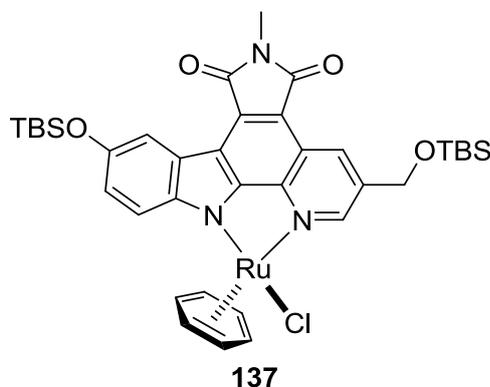
Ru(II)-Komplex 134. Eine Suspension aus Pyridocarbazol **130** (225 mg, 500 μmol), $[\text{Ru}(\text{C}_6\text{H}_6)\text{Cl}_2]_2$ (150 mg, 300 μmol), K_2CO_3 (76.0 mg, 550 μmol) und MeCN (25 mL) wurde über Nacht bei 50 °C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das dunkelviolette Reaktionsgemisch säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:1–20:1) gereinigt. Das Produkt **134** wurde als dunkelvioletter Feststoff (254 mg, 383 μmol , 77%) isoliert.

$R_f = 0.20$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 9.07 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.89 (s, $J = 9.1, 2.3$ Hz 1H, CH_{ar}), 8.37 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.23 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.5$ Hz, CH_{ar}), 6.03 (s, 6H, C_6H_6), 3.23 (s, 3H, NCH_3), 1.07 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.33 (s, 3H, SiCH_3), 0.31 (s, 3H, SiCH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ (ppm) 170.0, 157.3 (d, $J = 251$ Hz), 153.2, 150.5, 146.8, 140.8, 140.5, 139.8, 132.0, 124.9, 121.2, 119.6, 119.4, 115.5, 115.1, 114.9, 83.7, 26.1, 23.9, 18.5, –4.1. IR (Film): ν (cm^{-1}) 3072, 2923, 2854, 1750, 1696, 1594, 1460, 1411, 1377, 1327, 1234, 964, 917, 842, 807. HRMS: ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{FN}_3\text{O}_3\text{RuSi}$ ($\text{M} - \text{Cl}$)[–] 628.1008, gef. 628.0988.



Ru(II)-Komplex 136. Eine Suspension aus Pyridocarbazol **132** (300 mg, 600 μmol), $[\text{Ru}(\text{C}_6\text{H}_6)\text{Cl}_2]_2$ (180 mg, 360 μmol), K_2CO_3 (91 mg, 660 μmol) und MeCN (30 mL) wurde über Nacht bei 50 °C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Reaktionsgemisch säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:1–20:1) aufgearbeitet. Das Produkt **136** wurde als dunkelvioletter Feststoff (390 mg, 547 μmol , 91%) isoliert.

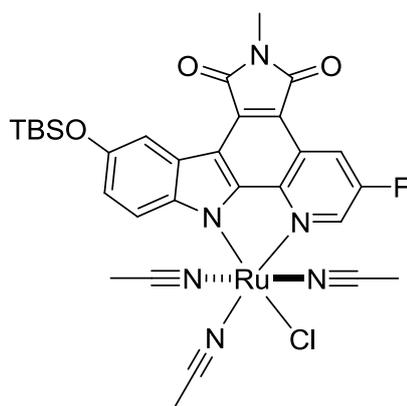
$R_f = 0.25$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 9.31 (s, 1H, CH_{ar}), 9.28 (s, 1H, CH_{ar}), 8.29 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, CH_{ar}), 7.72 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, CH_{ar}), 7.25 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.5$ Hz, CH_{ar}), 6.03 (s, 6H, C_6H_6), 3.06 (s, 3H, NCH_3), 1.08 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.34 (s, 3H, SiCH_3), 0.32 (s, 3H, SiCH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ (ppm) 169.5, 168.9, 152.2, 150.7, 147.1, 146.2 (q, $J = 3.9$ Hz), 143.1, 132.2 (q, $J = 3.8$ Hz), 131.8, 125.4 (q, $J = 34$ Hz), 124.9, 123.1 (q, $J = 273$ Hz), 122.0, 119.9, 116.7, 115.4, 114.8, 111.8, 83.8, 26.1, 23.8, 18.5, -4.1 . IR (Film): ν (cm^{-1}) 3072, 2931, 2858, 1753, 1695, 1610, 1461, 1378, 1292, 1242, 1090, 976, 937, 836, 732. HRMS: ber. für $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{RuSi}$ ($\text{M} - \text{Cl}$) $^-$ 678.0967, gef. 678.0977.



Ru(II)-Komplex 137. Eine Suspension aus Pyridocarbazol **133** (335 mg, 582 μmol), $[\text{Ru}(\text{C}_6\text{H}_6)\text{Cl}_2]_2$ (175 mg, 349 μmol), K_2CO_3 (88.0 mg, 640 μmol) und MeCN (30 mL) wurde über Nacht bei 50 °C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das dunkelrote Reaktionsgemisch säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:1–20:1) gereinigt. Das Produkt **137** wurde als dunkelroter Feststoff (180 mg, 240 μmol , 77%) isoliert.

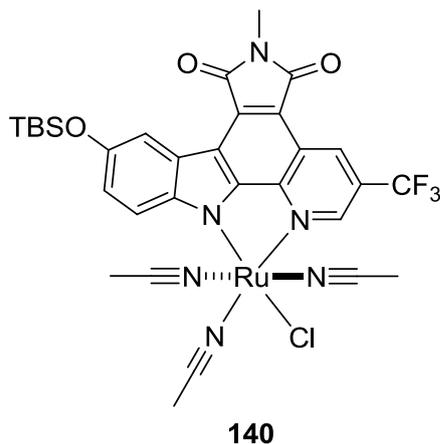
$R_f = 0.22$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 9.22 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.04 (s, 1H, CH_{ar}), 8.35 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.69 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, CH_{ar}),

7.20 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 5.97 (s, 6H, C_6H_6), 2.08 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H, OCH_2), 3.21 (s, 3H, NCH_3), 1.07 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 1.05 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 0.32 (s, 6H, $SiCH_3$), 0.24 (s, 6H, $SiCH_3$). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) 170.1, 169.6, 153.4, 150.0, 149.6, 146.8, 141.6, 136.6, 131.6, 131.2, 125.0, 121.4, 120.9, 115.3, 114.8, 111.6, 83.5, 26.1, 26.1, 23.7, 18.6, 18.5, -4.1, -4.1. IR (Film): ν (cm^{-1}) 3074, 2931, 2890, 2856, 1752, 1699, 1461, 1416, 1377, 1249, 1163, 1101, 918, 838, 780. HRMS: ber. für $C_{37}H_{46}N_3O_4RuSi_2$ ($M + H$)⁺ 754.2075, gef. 754.2083.

**138**

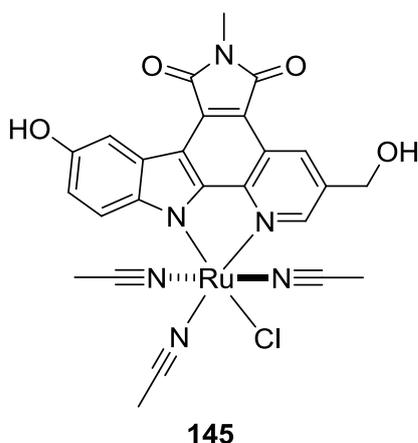
Ru(II)-Komplex 138. Eine Lösung von Ru(II)-Komplex **134** (254 mg, 383 μ mol) in MeCN (900 mL) wurde 2 h mit einer Hg-Hochdrucklampe bestrahlt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das rohe Material säulenchromatographisch ($CH_2Cl_2/MeOH$ 100:1–20:1) aufgearbeitet. Es wurden insgesamt drei grüne bis grüngraue Diastereomere (201 mg, 284 μ mol, 74%) von **138** erhalten, wovon eines isoliert und charakterisiert wurde. Da zwei MeCN-Signale identisch und die Verschiebungen aller MeCN-Protonen vergleichbar mit publizierten Ru(II)-Komplexvorläufern sind,^[5,6] kann der Chlorido-Ligand in *trans*-Stellung zum Carbazol-Fragment angenommen werden.

$R_f = 0.36$ ($CH_2Cl_2/MeOH$ 20:1). 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 9.48 (s, 1H, CH_{ar}), 8.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.36 (s, 1H, CH_{ar}), 7.61 (s, 1H, CH_{ar}), 7.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 3.27 (s, 3H, NCH_3), 2.79 (s, $NCCH_3$), 2.07 (s, 6H, $NCCH_3$), 1.07 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 0.33 (s, 6H, $SiCH_3$).



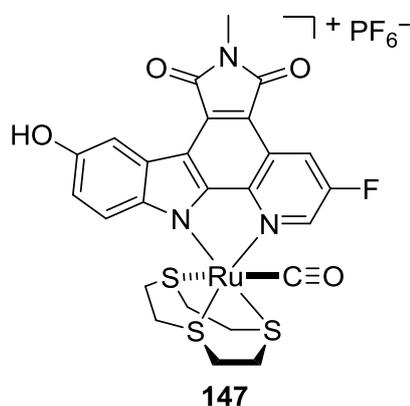
Ru(II)-Komplex 140. Eine Lösung von Ru(II)-Komplex **136** (113 mg, 158 μmol) in MeCN (900 mL) wurde 2 h mit einer Hg-Hochdrucklampe bestrahlt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1) aufgearbeitet. Es wurden insgesamt drei grüne bis grüngraue Stereoisomere (117 mg, 154 μmol , 97%) von **140** erhalten, wovon eines isoliert und charakterisiert wurde. Da zwei MeCN-Signale identisch und die Verschiebungen aller MeCN-Protonen vergleichbar mit publizierten Ru(II)-Komplexvorläufern sind,^[5,6] kann der Chlorido-Ligand in *trans*-Stellung zum Carbazol-Fragment angenommen werden.

$R_f = 0.40$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 9.76 (s, 1H, CH_{ar}), 9.35 (s, 1H, CH_{ar}), 8.41 (s, 1H, CH_{ar}), 7.67 (s, 1H, CH_{ar}), 7.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 3.29 (s, 3H, NCH_3), 2.80 (s, 3H, NCCH_3), 2.07 (s, 6H, NCCH_3), 1.08 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.34 (s, 6H, SiCH_3). IR (Film): ν (cm^{-1}) 3462, 3066, 2955, 2930, 2857, 1697, 1461, 1415, 1380, 1291, 1260, 1240, 1171, 1158, 937, 917, 838, 703.



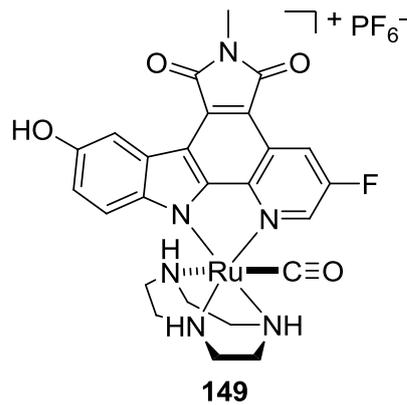
Ru(II)-Komplex 145. Eine Lösung von Ru(II)-Komplex **141** (388 mg, 465 μmol) in MeCN (23 mL) wurde bei 0 °C mit TBAF (1.40 mL, 1.40 mmol) versetzt und anschließend 5 min gerührt. Die Reaktionslösung wurde dann bei 0 °C mit HOAc (100%, 83 μL , 1.40 mmol) versetzt und 10 min gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 75:1–20:1) gereinigt. Der Komplex **145** wurde als grüner Feststoff (188 mg, 311 μmol , 67%) erhalten.

$R_f = 0.18$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 9.61 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.25 (s, 1H, CH_{ar}), 8.99 (s, 1H, CH_{ar}), 8.30 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.17 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 4.97–4.95 (m, 3H, OCH_2, OH), 3.03 (s, 3H, NCCH_3), 2.26 (s, 6H, NCCH_3).



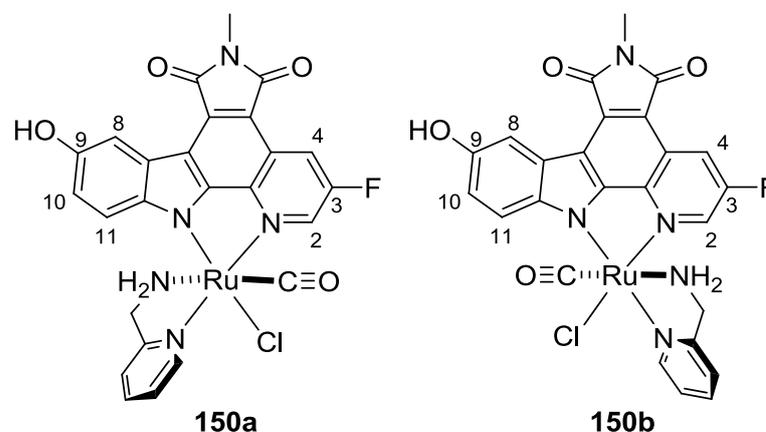
Ru(II)-Komplex 147. Eine Lösung des Ru(II)-Komplexvorläufers **142** (11.9 mg, 20.0 μmol) in DMF (2.0 mL) wurde 2 h bei 75 °C mit CO durchspült. Zu der Reaktionslösung wurde dann Trithiacyclononan (3.6 mg, 20.0 mmol) hinzugegeben und die Lösung 2 h auf 95 °C erhitzt. Die Lösung wurde abgekühlt und im Vakuum getrocknet. Das Reaktionsgemisch wurde säulenchromatographisch ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}/\text{ges. KNO}_3\text{-Lösung}$ 100:3:1) aufgearbeitet. Die erhaltenen Produktfraktionen wurden in wenig MeCN gelöst und mit ges. NH_4PF_6 ausgefällt. Der Niederschlag wurde abgetrennt, mit H_2O gewaschen (3x8 mL) und getrocknet. Das Produkt **147** wurde als dunkelgrüner Feststoff (10.2 mg, 15.8 μmol , 79%) erhalten.

$R_f = 0.36$ ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}/\text{ges. KNO}_3\text{-Lösung}$ 50:3:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 9.41 (bs, 1H, OH), 9.05 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.92 (dd, $J = 9.1, 2.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.22 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.45 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.14 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 3.16 (s, 3H, NCH_3), 3.50–2.82 (m, 12H, $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{S}_3$).



Ru(II)-Komplex 149. Eine Lösung von Ru(II)-Komplexvorläufer **142** (4.5 mg, 7.58 μmol) in DMF (2.0 mL) wurde 90 min bei 75 °C unter CO-Atmosphäre gerührt. Zu der roten Reaktionslösung wurde Triazacyclononan (1.1 mg, 7.96 mmol) hinzugegeben und die Lösung 90 min auf 95 °C erhitzt. Die Lösung wurde abgekühlt und im Vakuum getrocknet. Das Reaktionsgemisch wurde säulenchromatographisch (MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lsg. 100:3:1) aufgearbeitet und im Vakuum getrocknet. Der Rückstand wurde schließlich in etwas MeCN gelöst, durch Zugabe von NH₄PF₆ und H₂O gefällt und mit H₂O (3x6 mL) gewaschen. Das Produkt **149** wurde als dunkelgrüner Feststoff (1.1 mg, 1.49 μmol , 20%) erhalten.

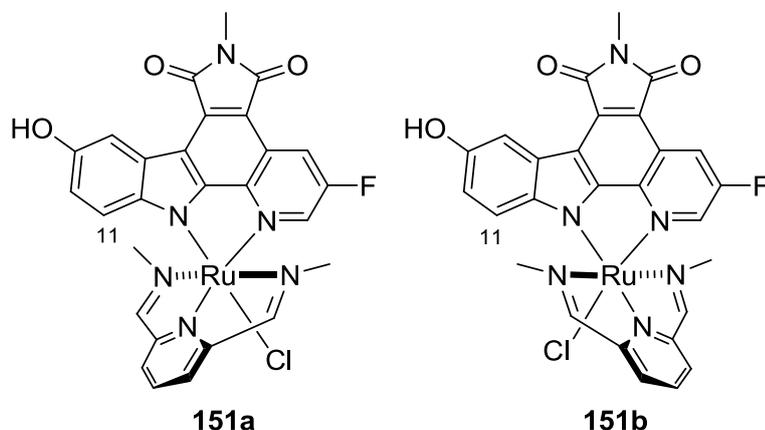
$R_f = 0.33$ (MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:3:1). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9.30 (bs, 1H, OH), 9.19 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.82 (dd, $J = 9.2, 2.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.19 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.79 (bs, 1H, NH), 7.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.49 (bs, 1H, NH), 7.08 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 6.09 (bs, 1H, NH), 3.15 (s, 3H, NCH₃), 3.12–2.73 (m, 12H, C₆H₁₂N₃H₃).



Ru(II)-Komplexe 150a/b. Eine Lösung von Ru(II)-Komplexvorläufer **142** (11.9 mg, 20.0 μmol) in DMF (2.0 mL) wurde 2 h bei 75 °C unter CO-Atmosphäre gerührt. Zu der roten Reaktionslösung wurde 2-(Aminomethyl)pyridin (2.3 mg, 21.0 mmol) hinzugegeben und die Lösung 2 h auf 95 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt, im Vakuum getrocknet und säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1–20:1) aufgearbeitet. Die Stereoisomere **150a** (2.7 mg, 4.45 μmol , 22%) und **150b** (1.8 mg, 2.97 μmol , 15%) wurden als dunkelgrüne Feststoffe erhalten und konnten anhand der $^1\text{H-NMR}$ -Verschiebungen des Pyridocarbazol-11-Signals zugeordnet werden.

150a: $R_f = 0.28$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 9.25–9.22 (m, 2H, CH_{ar}), 9.05 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.78 (dd, $J = 9.2, 2.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.10 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.05 (td, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.67–7.60 (m, 2H, CH_{ar}), 6.69 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 5.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{ar}}(\text{Pyridocarbazol-11})$), 5.10 (bs, 2H, NH_2), 4.48–4.39 (m, 1H, NCH_2), 3.87–3.77 (m, 1H, NCH_2), 3.14 (s, 3H, NCH_3). IR (Film): ν (cm^{-1}) 3402, 2971, 2935, 2361, 2334, 1759, 1709, 1447, 1375, 1240, 1163, 1079, 1022, 948, 768, 672, 459.

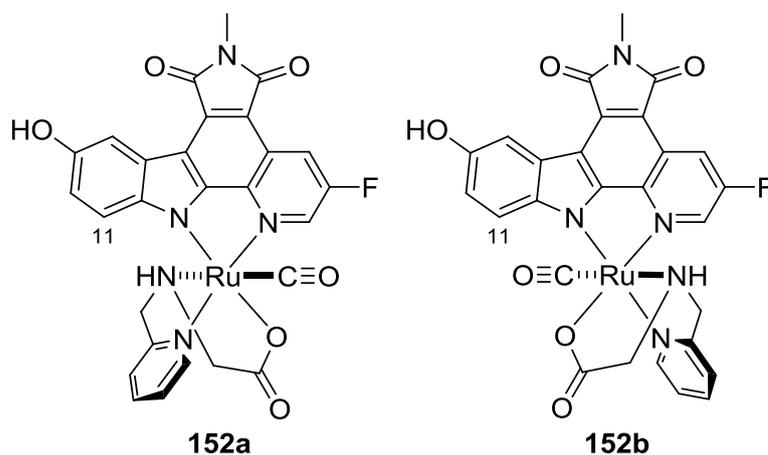
150b: $R_f = 0.22$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 9.19 (bs, 1H, OH), 9.11 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.70 (dd, $J = 9.4, 2.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{ar}}(\text{Pyridocarbazol-11})$), 8.10 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.99 (td, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.68–7.63 (m, 2H, CH_{ar}), 7.55 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.00 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 5.15–5.05 (m, 2H, NH_2), 4.60–4.54 (m, 1H, NCH_2), 4.17–4.12 (m, 1H, NCH_2), 3.14 (s, 3H, NCH_3). IR (Film): ν (cm^{-1}) 3403, 2934, 2362, 2335, 2263, 1706, 1376, 1292, 1150, 1079, 1023, 819, 766, 668, 640, 483, 427.



Ru(II)-Komplexe 151a/b. Eine Lösung von Ru(II)-Komplexvorläufer **142** (11.9 mg, 20.0 μmol) und 2,6-Bis(methyliminomethyl)pyridin (3.2 mg, 20.0 mmol) in DMF (2.0 mL) wurde 90 min auf 75 °C erhitzt. Die Lösung wurde abgekühlt und im Vakuum getrocknet. Das Reaktionsgemisch wurde säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1–20:1) aufgearbeitet. Es wurden zwei Stereoisomere **151a** (2.4 mg, 3.80 μmol , 19%) und **151b** (3.0 mg, 4.75 μmol , 24%) als dunkelgrüne Feststoffe erhalten, welche anhand der $^1\text{H-NMR}$ Verschiebung des Pyridocarbazol-11-Signals zugeordnet wurden.

151a: $R_f = 0.37$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 9.69–9.67 (m, 1H, CH_{ar}), 9.09 (s, 1H, OH), 8.76 (dd, $J = 9.4, 2.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.61 (s, 2H, NCHPy), 8.16 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.95–7.88 (m, 2H, CH_{ar}), 6.51 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 5.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{ar}}(\text{Pyridocarbazol-11})$), 3.13 (s, 3H, NCH_3), 3.02 (s, 6H, CHNCH_3). IR (Film): ν (cm^{-1}) 3400, 3020, 2928, 2362, 2335, 1695, 1645, 1409, 1379, 1292, 1140, 1020, 937, 762, 697, 674, 499, 457.

151b: $R_f = 0.32$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 9.22 (s, 1H, OH), 8.64–8.60 (m, 3H, $\text{CH}_{\text{ar}}(\text{Pyridocarbazol-11})$, NCHPy), 8.34 (dd, $J = 9.5, 2.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.26 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.83 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.08 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 6.82 (m, 2H, CH_{ar}), 3.14 (s, 3H, NCH_3), 2.93 (s, 6H, CHNCH_3).

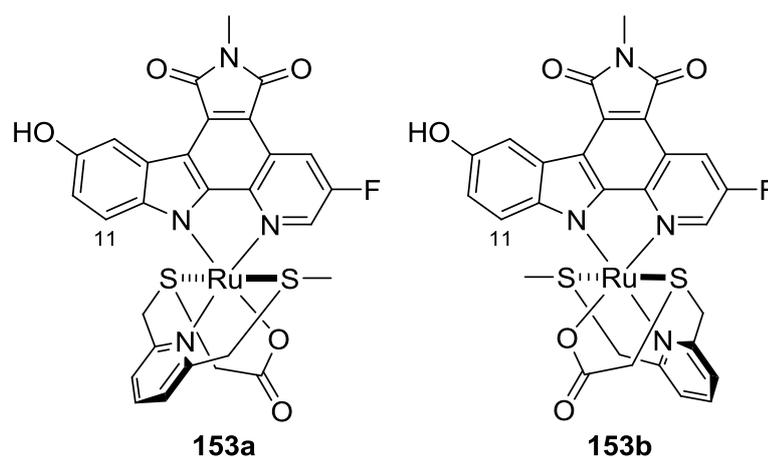


Ru(II)-Komplex 152a/b. Eine Lösung von Ru(II)-Komplexvorläufer **142** (11.9 mg, 20.0 μmol) in DMF (2.0 mL) wurde 90 min bei 85 °C unter CO -Atmosphäre gerührt. Zu der roten Reaktionslösung wurden NEt_3 (8.4 μL , 60.0 μmol) und 2-(Pyridin-2-ylmethylamino)essigsäure (**55**) (3.8 mg, 20.0 mmol) hinzugegeben und die Lösung

weitere 90 min auf 85°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt, im Vakuum getrocknet und säulenchromatographisch (CH₂Cl₂/MeOH 50:1–15:1) aufgearbeitet. Die Stereoisomere **152a** (1.2 mg, 1.91 μmol, 10%) und **152b** (1.3 mg, 2.07 μmol, 10%) wurden als rote Feststoffe erhalten und anhand der Verschiebungen der Pyridocarbazol-11-Signale im ¹H-NMR-Spektrum zugeordnet.

152a: R_f = 0.17 (CH₂Cl₂/MeOH 15:1). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9.25 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, CH_{ar}), 9.20 (s, 1H, OH), 9.05 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.79 (dd, *J* = 9.3, 2.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.05 (td, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.67–7.62 (m, 2H, CH_{ar}), 6.69 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 5.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, CH_{ar}(Pyridocarbazol-11)), 5.12–5.10 (m, 2H, NCH₂), 4.46–4.41 (m, 1H, NH), 3.85–3.79 (m, 2H, NCH₂), 3.15 (s, 3H, NCH₃). IR (Film): ν (cm⁻¹) 3278, 2924, 2362, 2336, 2264, 1285, 1150, 1041, 1018, 804, 641, 483, 419.

152b: R_f = 0.12 (CH₂Cl₂/MeOH 20:1). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9.18 (s, 1H, OH), 9.10 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.70 (dd, *J* = 9.4, 2.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, CH_{ar}(Pyridocarbazol-11)), 8.10 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.99 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.66–7.63 (m, 2H, CH_{ar}), 7.55 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.00 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 5.09 (s, 1H, NH), 5.16–5.03 (m, 2H, NCH₂), 4.60–4.54 (m, 1H, NCH₂), 4.17–4.13 (m, 1H, NCH₂), 3.14 (s, 3H, NCH₃). IR (Film): ν (cm⁻¹) 3405, 3278, 2362, 2336, 2264, 1282, 1148, 1041, 1018, 805, 640, 482, 419.



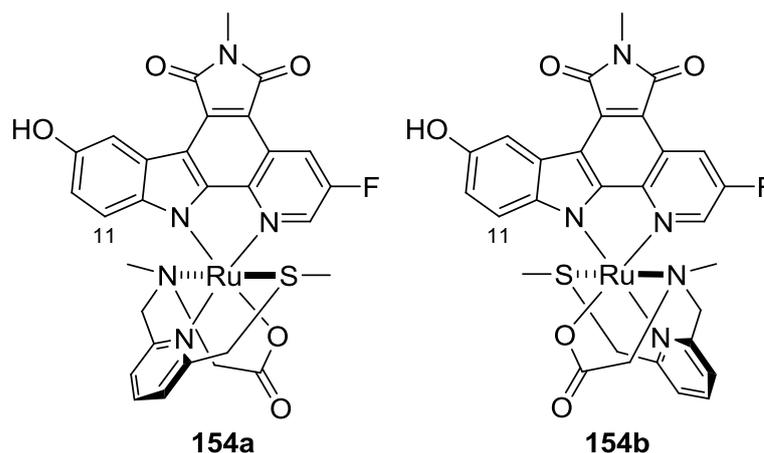
Ru(II)-Komplexe 153a/b. Eine Lösung des Ru(II)-Komplexvorläufers **142** (11.9 mg, 20.0 μmol) und des tetradentaten Liganden **81** (3.2 mg, 20.0 μmol) in DMF (2.0 mL) wurde 90 min auf 75 °C erhitzt. Die Lösung wurde abgekühlt und im Vakuum

getrocknet. Das Reaktionsgemisch wurde säulenchromatographisch (CH₂Cl₂/MeOH 50:1–15:1) aufgearbeitet. Die beiden Diastereomere **153a** (2.5 mg, 3.71 μmol, 18%) und **153b** (3.0 mg, 4.45 μmol, 22%) wurden als dunkelgrüne Feststoffe erhalten und anhand der Pyridocarbazol-11-Signale im ¹H-NMR-Spektrum den jeweiligen Konfigurationen zugeordnet.

153a: *R_f* = 0.19 (CH₂Cl₂/MeOH 20:1). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9.08 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.74 (s, 1H, OH), 8.66–8.49 (m, 1H, CH_{ar}), 8.06 (s, 1H, CH_{ar}), 7.93–7.69 (m, 3H, CH_{ar}), 6.70 (td, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 5.89 (dd, *J* = 8.7, 1.7 Hz, 1H, CH_{ar}(Pyridocarbazol-11)), 4.88–4.74 (m, 1H, SCH₂), 4.63–4.08 (m, 3H, SCH₂), 3.49–3.40 (m, 2H, SCH₂), 3.13 (s, 3H, NCH₃), 2.62 (s, 3H, SCH₃). HRMS: ber. für C₂₉H₂₄N₄O₅RuS₂ (M)[−] 674.0244, gef. 674.0221.

153b: *R_f* = 0.13 (CH₂Cl₂/MeOH 20:1). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9.09 (bs, 1H, OH), 8.59 (s, 1H, CH_{ar}), 8.11 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.92 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.78–7.75 (m, 1H, CH_{ar}), 7.69–7.63 (m, 2H, CH_{ar}), 7.40 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, CH_{ar}(Pyridocarbazol-11)), 6.95 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 4.73–4.50 (m, 4H, SCH₂), 3.13 (s, 3H, NCH₃), 2.28 (s, 3H, SCH₃). IR (Film): ν (cm^{−1}) 3394, 2919, 2851, 2362, 2336, 1698, 1644, 1419, 1292, 1151, 1025, 819, 674, 483, 425.

HRMS: ber. für C₂₉H₂₃N₄O₅RuS₂ (M – H)[−] 673.0165, gef. 673.0129.

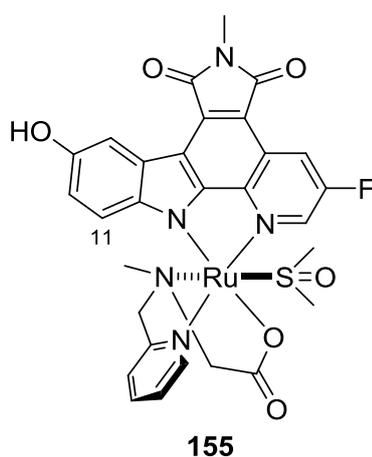


Ru(II)-Komplexe 154a/b. Eine Lösung des Ru(II)-Komplexvorläufers **142** (11.9 mg, 20.0 μmol) und des tetradentaten Liganden **72** (3.2 mg, 20.0 μmol) in DMF (2.0 mL) wurde 90 min auf 75 °C erhitzt. Die Lösung wurde abgekühlt und im Vakuum getrocknet. Das Reaktionsgemisch wurde säulenchromatographisch (CH₂Cl₂/MeOH

50:1–15:1) aufgearbeitet. Die beiden Diastereomere **154a** (3.0 mg, 4.44 μmol , 22%) und **154b** (2.6 mg, 3.85 μmol , 19%) wurden als dunkelgrüne Feststoffe erhalten, wobei die Stereochemie anhand der Pyridocarbazol-11-Signalverschiebung im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum identifiziert wurde.

154a: $R_f = 0.17$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 9.17 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, OH), 8.86 (t, $J = 2.6$ Hz, 0.5H, CH_{ar}), 8.69 (t, $J = 2.3$ Hz, 0.5H, CH_{ar}), 8.62–8.56 (m, 1H, CH_{ar}), 8.09 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.92–7.73 (m, 2H, CH_{ar}), 7.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 0.5H, CH_{ar}), 7.53 (d, $J = 7.7$ Hz, 0.5H, CH_{ar}), 6.75 (td, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 6.05–5.98 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{ar(Pyridocarbazol-11)}}$), 4.49–4.39 (m, 2.5H, CH_2), 4.12–3.93 (m, 1.5H, CH_2), 3.50–3.41 (m, 2H, CH_2), 3.14 (s, 3H, CH_3), 1.61–1.53 (m, 3H, CH_3), 1.23 (s, 3H, CH_3). IR (Film): ν (cm^{-1}) 3386, 3085, 2925, 2854, 2362, 2336, 1696, 1624, 1412, 1378, 1293, 1149, 1088, 1023, 818, 767, 674. HRMS: ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{FN}_5\text{O}_5\text{RuS}$ ($\text{M} + \text{H}^+$) 676.0598, gef. 676.0602.

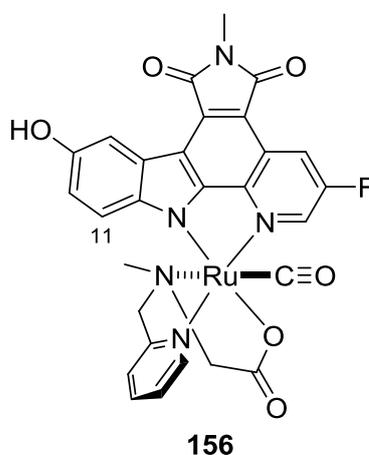
154b: $R_f = 0.11$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 9.19 (s, 1H, OH), 8.43 (dd, $J = 9.5, 2.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.32 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.15 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.75 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.52 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{ar(Pyridocarbazol-11)}}$), 7.46 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.00 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 5.76 (s, 2H, CH_2), 4.68 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, CH_2), 4.52 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H, CH_2), 4.41–4.35 (m, 2H, CH_2), 3.50–3.41 (m, 3H, NCH_3), 3.14 (s, 3H, NCH_3), 2.06 (s, 3H, SCH_3). HRMS: ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{FN}_5\text{O}_5\text{RuS}$ ($\text{M} + \text{H}^+$) 676.0598, gef. 676.0602.



Ru(II)-Komplex 155. Ein Gemisch von Ru(II)-Komplexvorläufer **58** (34.0 mg, 72.0 μmol), Pyridocarbazol **130** (27.0 mg, 60 μmol) und K_2CO_3 (16.6 mg, 120 μmol) in EtOH (6.0 mL) wurde 16 h auf 80 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend im Vakuum

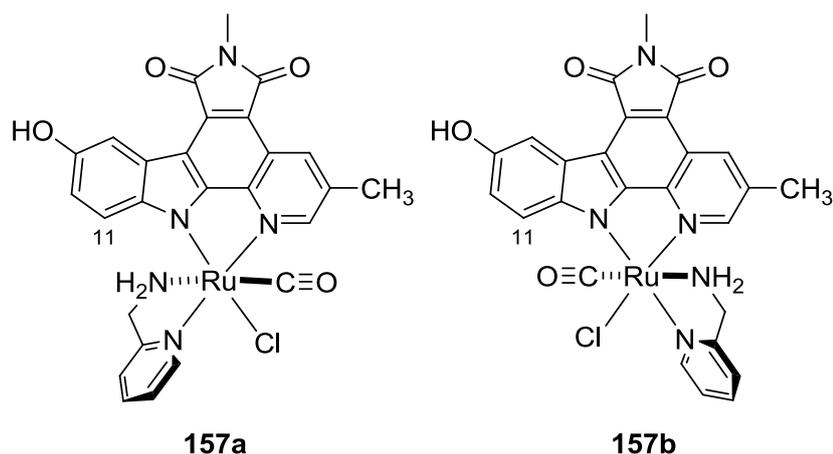
konzentriert und säulenchromatographisch (CH₂Cl₂/MeOH 50:1–20:1) gereinigt. Das Produkt **155** wurde als dunkelgrüner Feststoff (17.4 mg, 25.1 μmol, 42%) erhalten.

$R_f = 0.26$ (CH₂Cl₂/MeOH 10:1). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 10.11 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H, OH), 8.72 (dd, 9.5, 2.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.58 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.10–8.02 (m, 2H, CH_{ar}), 7.69–7.65 (m, 2H, CH_{ar}), 6.71 (dd, *J* = 8.9, 2.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 5.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, CH_{ar}(Pyridocarbazol-11)), 4.24 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, NCH₂), 3.72 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, NCH₂), 3.17–3.12 (m, 5H, NCH₂, (CH₃)₂SO), 3.05 (s, 3H, (CH₃)₂SO), 1.56 (s, 3H, NCH₃).



Ru(II)-Komplex 156. Eine Lösung von Ru(II)-Komplex **155** (8.3 mg, 12.0 μmol) in Ethylenglykol (2 mL) wurde 2 h bei 150 °C unter CO-Atmosphäre gerührt. Dabei war ein Farbwechsel von dunkelgrün zu dunkelviolett erkennbar. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum getrocknet und säulenchromatographisch (CH₂Cl₂/MeOH 20:1) aufgearbeitet. Das Produkt **156** wurde als dunkelvioletter Feststoff (6.8 mg, 10.6 μmol, 88%) erhalten.

$R_f = 0.28$ (CH₂Cl₂/MeOH 10:1). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9.30–9.27 (m, 2H, CH_{ar}, OH), 8.83 (dd, *J* = 9.3, 2.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.56 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.18 (td, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.11 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.79–7.70 (m, 2H, CH_{ar}), 6.74 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 5.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, CH_{ar}(Pyridocarbazol-11)), 4.49–4.43 (m, 2H, NCH₂), 3.98 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, NCH₂), 3.66 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, NCH₂), 3.13 (s, 3H, NCH₃), 1.71 (s, 3H, NCH₃). IR (Film): ν (cm⁻¹) 3401, 2928, 2362 (M–C≡O), 2336, 1696, 1620, 1559, 1440, 1410, 1376, 1226, 1087, 1063, 818, 766. HRMS: ber. für C₂₈H₂₁FN₅O₆Ru (M + H)⁺ 644.0514, gef. 644.0513.

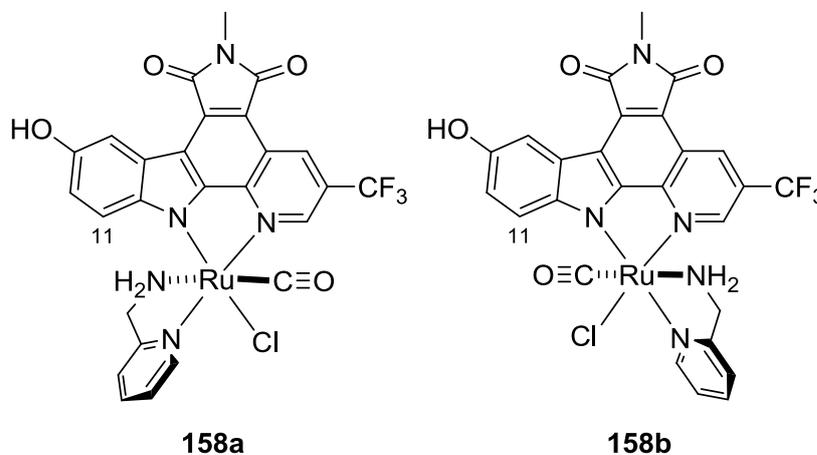


Ru(II)-Komplexe 157a/b. Eine Lösung von Ru(II)-Komplexvorläufer **143** (12.0 mg, 20.0 μmol) in DMF (2.0 mL) wurde 90 min bei 85 °C unter CO-Atmosphäre gerührt. Zu der roten Reaktionslösung wurde 2-(Aminomethyl)pyridin (2.2 mg, 20.0 mmol) hinzugegeben und die Lösung 90 min auf 85 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt, im Vakuum getrocknet und säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1–20:1) aufgearbeitet. Das Stereoisomer **157a** wurde als blauvioletter Feststoff (4.3 mg, 7.12 μmol , 35%) und das Stereoisomer **157b** als dunkelgrüner Feststoff (3.9 mg, 6.51 μmol , 32%) erhalten. Die Identifizierung der Stereochemie geschah anhand der Signalverschiebung des Pyridocarbazol-11-Protons im ^1H -NMR-Spektrum.

157a: $R_f = 0.23$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1). ^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 9.40 (bs, 1H, OH), 9.22 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.10 (s, 1H, CH_{ar}), 8.97 (s, 1H, CH_{ar}), 8.88 (s, 1H, CH_{ar}), 8.08 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.03 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.65–7.58 (m, 2H, CH_{ar}), 7.25–7.16 (m, 1H, CH_{ar}), 6.85 (s, 1H, CH_{ar}), 6.67–6.63 (m, 1H, CH_{ar}), 5.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{ar}}(\text{Pyridocarbazol-11})$), 5.05 (bs, 2H, NH_2), 4.47–4.38 (m, 1H, NCH_2), 3.87–3.76 (m, 1H, NCH_2), 3.14 (s, 3H, NCH_3), 2.65 (s, 3H, NCH_3). IR (Film): ν (cm^{-1}) 3444, 3277, 2923, 2854, 2362 ($\text{M}-\text{C}\equiv\text{O}$), 2336, 1705, 1633, 1593, 1440, 1378, 1259, 1157, 799, 758, 672. HRMS: ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{Ru}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 604.0324, gef. 604.0316.

157b: $R_f = 0.16$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1). ^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 9.10–9.09 (m, 2H, CH_{ar} , OH), 8.81 (m, 1H, CH_{ar}), 8.26 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{ar}}(\text{Pyridocarbazol-11})$), 8.09 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.98 (td, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.64 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.57–7.52 (m, 2H, CH_{ar}), 6.97 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 5.12–5.03 (m, 2H, NH_2), 4.60–4.50 (m, 1H, NCH_2), 4.14–4.04 (m, 1H, NCH_2), 3.13 (s, 3H, NCH_3), 2.41 (s, 3H, NCH_3). IR (Film): ν (cm^{-1}) 3413, 3278, 2923, 2854, 2362 ($\text{M}-\text{C}\equiv\text{O}$), 2335, 1705, 1642,

1596, 1438, 1377, 1265, 1029, 763, 673. HRMS: ber. für $C_{26}H_{21}ClN_5O_4Ru$ ($M + H$)⁺ 604.0324, gef. 604.0317.



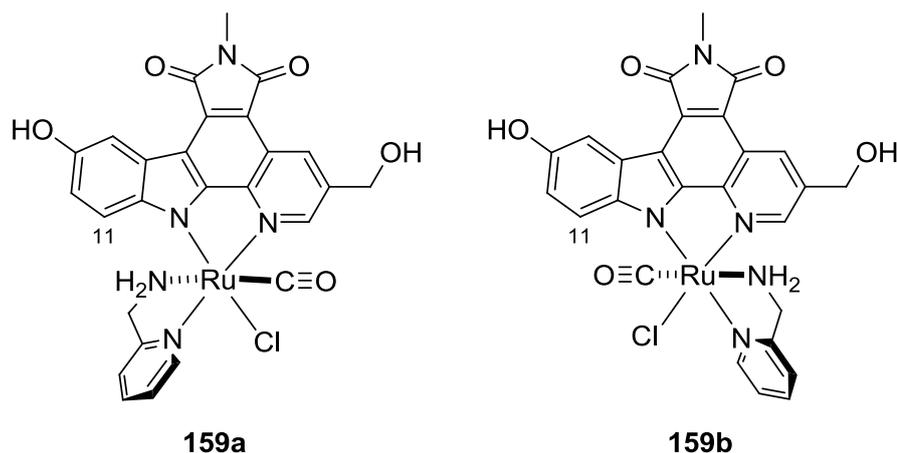
Ru(II)-Komplexe 158a/b. Eine Lösung von Ru(II)-Komplexvorläufer **144** (12.9 mg, 20.0 μ mol) in DMF (2.0 mL) wurde 90 min bei 85 °C unter CO-Atmosphäre gerührt. Zu der roten Reaktionslösung wurde 2-(Aminomethyl)pyridin (2.2 mg, 20.0 mmol) hinzugegeben und die Lösung 90 min auf 85 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt, im Vakuum getrocknet und säulenchromatographisch ($CH_2Cl_2/MeOH$ 50:1–20:1) aufgearbeitet. Das Diastereomer **158a** wurde als blauvioletter Feststoff (5.1 mg, 7.76 μ mol, 39%) und das Diastereomer **158b** als grüner Feststoff (3.5 mg, 5.33 μ mol, 26%) erhalten. Die Identifizierung der Stereochemie geschah anhand der Signalverschiebung des Pyridocarbazol-11-Protons im ¹H-NMR-Spektrum.

158a: $R_f = 0.36$ ($CH_2Cl_2/MeOH$ 20:1). ¹H-NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) 9.35–9.25 (m, 4H, CH_{ar} , OH), 8.14 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.06 (td, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.68–7.61 (m, 2H, CH_{ar}), 6.77 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 5.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, $CH_{ar}(\text{Pyridocarbazol-11})$), 5.25–5.16 (m, 1H, NH_2), 5.11–5.05 (m, 1H, NH_2), 4.49–4.40 (m, 1H, NCH_2), 3.90–3.78 (m, 1H, NCH_2), 3.16 (s, 3H, NCH_3).

IR (Film): ν (cm^{-1}) 3278, 3074, 2923, 2854, 2362 ($M-C\equiv O$), 2336, 1706, 1628, 1595, 1442, 1378, 1293, 1259, 1148, 1092, 1025, 817, 758, 673. HRMS: ber. für $C_{26}H_{18}ClF_3N_5O_4Ru$ ($M + H$)⁺ 658.0037, gef. 658.0032.

158b: $R_f = 0.29$ ($CH_2Cl_2/MeOH$ 20:1). ¹H-NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) 9.30 (bs, 1H, OH), 9.18 (m, 2H, CH_{ar}), 9.38 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.15 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.01 (td, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.74 (s, 1H, CH_{ar}), 7.68 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H,

$CH_{ar(\text{Pyridocarbazol-11})}$, 7.58 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.25–7.18 (m, 1H, CH_{ar}), 7.08 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 6.85 (s, 1H, CH_{ar}), 6.67 (s, 1H, CH_{ar}), 5.12 (bs, 2H, NH_2), 4.64–4.59 (m, 1H, NCH_2), 4.18–4.12 (m, 1H, NCH_2), 3.16 (s, 3H, NCH_3). IR (Film): ν (cm^{-1}) 3272, 2923, 2854, 2362 (M–C≡O), 2335, 1707, 1596, 1453, 1378, 1260, 1216, 1135, 1092, 1025, 817, 760, 673. HRMS: ber. für $C_{26}H_{18}ClF_3N_5O_4Ru$ (M + H)⁺ 658.0041, gef. 658.0034.

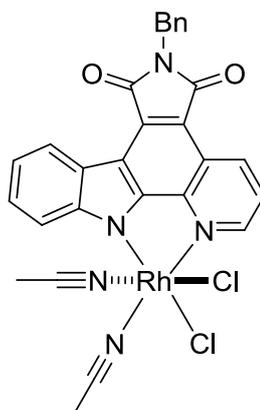


Ru(II)-Komplexe 159a/b. Eine Lösung von Ru(II)-Komplexvorläufer **145** (12.0 mg, 20.0 μmol) in DMF (2.0 mL) wurde 90 min bei 85 °C unter CO-Atmosphäre gerührt. Zu der roten Reaktionslösung wurde 2-(Aminomethyl)pyridin (2.2 mg, 20.0 μmol) hinzugegeben und die Lösung 90 min auf 85 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt, im Vakuum getrocknet und säulenchromatographisch ($CH_2Cl_2/MeOH$ 50:1–15:1) aufgearbeitet. Die Diastereomere **159a** und **159b** wurden als blauvioletter (3.7 mg, 6.00 μmol , 30%) bzw. als grüner Feststoff (4.1 mg, 6.60 μmol , 33%) erhalten und anhand der Signalverschiebungen des Pyridocarbazol-11-Protons im 1H -NMR-Spektrum zugeordnet.

159a: $R_f = 0.15$ ($CH_2Cl_2/MeOH$ 20:1). 1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) 9.22 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.11 (s, 2H, OH), 9.02 (s, 1H, OH), 8.10 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.03 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.66–7.58 (m, 2H, CH_{ar}), 6.66 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 5.78–5.72 (m, 2H, CH_{ar} , $CH_{ar(\text{Pyridocarbazol-11})}$), 5.06 (bs, 2H, NH_2), 4.85 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H, OCH_2), 4.46–4.38 (m, 1H, NCH_2), 3.86–3.75 (m, 1H, NCH_2), 3.14 (s, 3H, NCH_3).

159b: $R_f = 0.12$ ($CH_2Cl_2/MeOH$ 20:1). 1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) 9.68 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.45 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.89 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.65 (d, $J =$

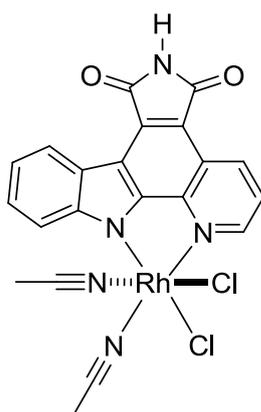
2.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.51 (bs, 1H, CH_{ar}), 8.45 (td, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.38 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.12 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.05–8.00 (m, 1H, CH_{ar}), 7.51 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 5.51–5.28 (m, 3H, OCH_2), 5.19 (bs, 2H), 4.96–4.86 (m, 1H), 3.93–3.87 (m, 2H, NCH_2), 3.57 (s, 3H, NCH_3).

**160**

Rh(III)-Komplex 160. Eine Lösung von *N*-Benzylpyridocarbazol (**97**) (15.1 mg, 40.0 μ mol) und $RhCl_3 \cdot 3H_2O$ (10.5 mg, 40.0 μ mol) in MeCN/ H_2O (1:1, 4.0 mL) wurde 16 h auf 90 °C erhitzt. Anschließend wurde die rote Reaktionslösung im Vakuum konzentriert und das rohe Material säulenchromatographisch ($CH_2Cl_2/MeOH$ 50:1) gereinigt. Das Produkt **160** wurde als roter Feststoff (20.0 mg, 31.6 μ mol, 79%) erhalten.

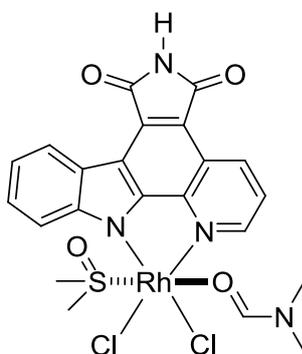
Rote Kristalle des Komplexes **160** wurden in einer $CH_2Cl_2/MeCN$ 1:1-Lösung mit wenigen Tropfen MeOH nach ca. zwei Wochen bei Raumtemperatur beobachtet.

$R_f = 0.36$ ($CH_2Cl_2/MeOH$ 20:1). 1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) 9.27 (td, $J = 5.4, 0.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.22 (dd, $J = 8.4, 1.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.68 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.98 (dd, $J = 8.4, 5.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.63 (td, $J = 7.1, 1.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.44–7.24 (m, 7H, CH_{ar}), 4.92 (s, 2H, NCH_2Ph), 3.11 (s, 3H, $NCCH_3$), 2.95 (s, 3H, $NCCH_3$). ^{13}C -NMR (125 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) 168.7, 168.6, 152.7, 151.2, 148.9, 142.0, 137.1, 135.2, 130.2, 128.6 (3C), 127.3 (3C), 127.2, 127.0, 125.9, 124.2, 124.1, 122.6, 120.9, 120.0, 114.7, 114.5, 113.1, 40.8, 3.9, 3.5. IR (Film): ν (cm^{-1}) 3065, 2929, 2261, 1753, 1698, 1495, 1418, 1389, 1341, 1229, 1140, 1015, 822, 751, 700. HRMS: ber. für $C_{28}H_{21}Cl_2N_5O_2Rh$ ($M + H$)⁺ 632.0122, gef. 632.0099.

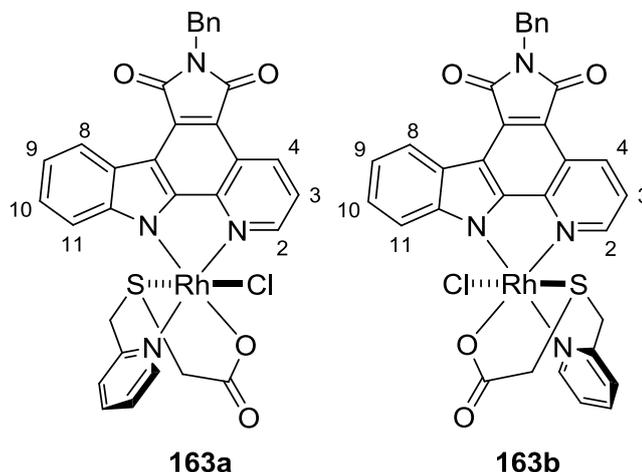
**161**

Rh(III)-Komplex 161. Eine Lösung von *N*-TBS-Pyridocarbazol (**98**) (16.0 mg, 40.0 μmol) und $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (10.5 mg, 40.0 μmol) in $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ 1:1 (4.0 mL) wurde 6 h auf 90 °C erhitzt. Anschließend wurde die rote Reaktionslösung im Vakuum konzentriert und das Rohprodukt säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 60:1–40:1) gereinigt. Das Produkt **161** wurde als roter Feststoff (15.2 mg, 28.0 μmol , 70%) erhalten.

$R_f = 0.31$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 11.25 (bs, 1H, NH), 9.25 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.67 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.95 (dd, $J = 8.4, 5.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.63–7.58 (m, 1H, CH_{ar}), 7.40 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 3.11 (s, 3H, NCCH_3), 2.95 (s, 3H, NCCH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 170.4, 170.1, 152.5, 151.1, 148.8, 142.2, 135.2, 131.2, 126.7, 124.3, 124.1, 123.8, 122.7, 120.8, 119.7, 114.6, 114.4, 114.3, 3.8, 3.5. IR (Film): ν (cm^{-1}) 3436, 3061, 2727, 2255, 1752, 1709, 1418, 1345, 1230, 1140, 1051, 1026, 824, 759, 638.

**162**

Rh(III)-Komplex 162. Aus einer Lösung von Rh(III)-Komplex **160** in DMF/DMSO wurden nach mehreren Tagen bei Raumtemperatur orangene Plättchen erhalten. Die anschließende Kristallstrukturanalyse zeigte den Komplex **162**, welcher aus der Umsetzung der ursprünglichen Verbindung mit dem Lösungsmittel entstand.

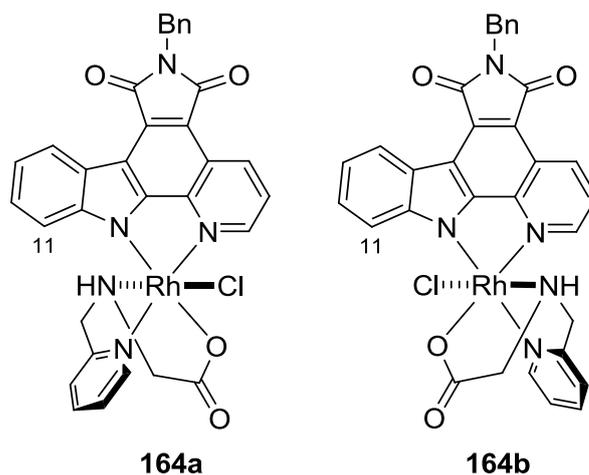


Rh(III)-Komplexe 163a/b. Eine Lösung von *N*-Benzylpyridocarbazol (**97**) (15.1 mg, 40.0 μmol) und $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (10.5 mg, 40.0 μmol) in $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ 1:1 (4.0 mL) wurde 16 h auf 90 °C erhitzt. Anschließend wurde die rote Reaktionslösung etwas abgekühlt und 2-(Pyridin-2-ylmethylthio)essigsäure (**52**) (8.2 mg, 44.8 μmol) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde weitere 6 h unter Rückfluss auf 90 °C erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Reaktionsgemisch säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1–20:1) aufgearbeitet. Die beiden Diastereomere **163a** (7.6 mg, 11.0 μmol , 28%) und **163b** (6.8 mg, 9.80 μmol , 25%) wurden als rote Feststoffe isoliert. Durch Vergleich der analytischen Daten mit denen anderer Rh(III)-Pyridocarbazol-Komplexe, deren Konfigurationen durch Kristallstrukturen belegt wurden, war eine Zuordnung der Stereochemie möglich.

163a: $R_f = 0.29$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 9.98 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.28 (dd, $J = 8.5, 1.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.72 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.65 (dd, $J = 6.9, 1.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.43 (td, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.11–8.06 (m, 2H, CH_{ar}), 7.98 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.42 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.35 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.29–7.21 (m, 3H, CH_{ar}), 5.76 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{ar}}(\text{Pyridocarbazol-11})$), 4.91 (s, 2H, NCH_2Ph), 4.84 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H, SCH_2), 4.45 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H, SCH_2), 4.10 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H,

SCH₂), 3.69 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, SCH₂). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 178.3, 168.8, 168.6, 162.4, 153.7, 152.9, 149.7, 148.8, 142.1, 140.8, 137.1, 135.0, 130.0, 128.6, 127.3, 127.3, 126.9, 125.9, 125.6, 124.5, 124.4, 123.3, 120.9, 119.8, 115.0, 113.3, 112.0, 44.4, 40.8, 37.4. IR (Film): ν (cm⁻¹) 3035, 2921, 1750, 1693, 1651, 1496, 1420, 1388, 1301, 1229, 1147, 1027, 744, 699, 630. HRMS: ber. für C₃₂H₂₂ClN₄O₄RhS (M)⁺ 661.0411, gef. 661.0418.

163b: R_f = 0.22 (CH₂Cl₂/MeOH 20:1). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9.86 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 9.16 (d, *J* = 8.4, 1.0 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.71 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.32 (td, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.00–7.88 (m, 3H, CH_{ar}), 7.74 (dd, *J* = 8.4, 5.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.55 (td, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.44–7.25 (m, 6H, CH_{ar}), 4.93 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, SCH₂), 4.92 (s, 2H, NCH₂Ph), 4.78 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H, SCH₂), 3.94 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, SCH₂), 3.81 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H, SCH₂). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 178.6, 168.8, 168.7, 162.1, 152.6, 152.6, 150.8, 149.7, 149.7, 142.2, 140.2, 137.1, 134.7, 130.1, 128.6, 128.6, 127.3, 127.3, 127.3, 126.8, 125.7, 125.6, 124.5, 124.2, 121.1, 119.9, 114.9, 114.5, 112.7, 43.8, 40.8, 37.5. IR (Film): ν (cm⁻¹) 3065, 2924, 1749, 1694, 1650, 1499, 1421, 1388, 1304, 1231, 1057, 1027, 801, 752, 701, 630. HRMS: ber. für C₃₂H₂₂ClN₄O₄RhS (M)⁺ 661.0411, gef. 661.0426.

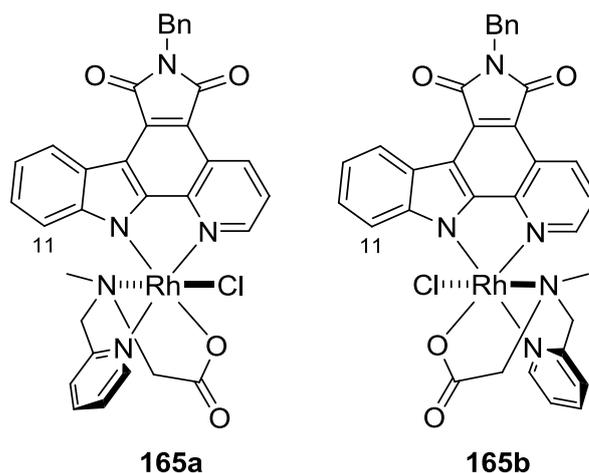


Rh(III)-Komplexe 164a/b. Eine Lösung von *N*-Benzylpyridocarbazol (**97**) (15.1 mg, 40.0 μmol) und RhCl₃·3H₂O (10.5 mg, 40.0 μmol) in MeCN/H₂O 1:1 (4.0 mL) wurde 16 h unter Rückfluss auf 90 °C erhitzt. Anschließend wurde die rote Reaktionslösung etwas abgekühlt und 2-(Pyridin-2-ylmethylamino)essigsäure (**55**) (7.5 mg, 44.8 μmol)

hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde weitere 6 h unter Rückfluss auf 90 °C erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Reaktionsgemisch säulenchromatographisch (CH₂Cl₂/MeOH 50:1–20:1) aufgearbeitet. Die beiden Diastereomere **164a** (5.6 mg, 8.07 μmol, 21%) und **164b** (4.7 mg, 6.77 μmol, 17%) wurden als rote Feststoffe isoliert. Durch Vergleich der analytischen Daten mit denen anderer Rh(III)-Pyridocarbazol-Komplexe, deren Konfigurationen durch Kristallstrukturen belegt wurden, war eine Zuordnung der Stereochemie möglich.

164a: $R_f = 0.20$ (CH₂Cl₂/MeOH 20:1). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9.71 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.28 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.81 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.66 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.43 (td, $J = 7.8$, 1.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.09 (dd, $J = 8.4$, 5.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.00 (td, $J = 6.7$, 1.0 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.94 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.74 (bs, 1H, NH), 7.41–7.17 (m, 7H, CH_{ar}), 5.72 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, CH_{ar(Pyridocarbazol-11)}), 4.94 (s, 2H, NCH₂Ph), 4.33 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H, NCH₂), 4.16 (dd, $J = 16.5$, 4.5 Hz, 1H, NCH₂), 3.81 (dd, $J = 17.5$, 8.2 Hz, 1H, NCH₂), 3.37 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H, NCH₂). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 180.5, 169.0, 168.8, 162.7, 153.8, 152.1, 149.0, 143.0, 140.7, 137.2, 134.6, 129.9, 128.6, 127.3, 127.1, 126.7, 125.8, 124.4, 124.2, 123.7, 123.2, 121.0, 119.6, 114.7, 112.6, 112.0, 61.7, 55.9, 40.8. IR (Film): ν (cm⁻¹) 3067, 2889, 1696, 1657, 1633, 1495, 1422, 1387, 1338, 1300, 1231, 1029, 742, 699. HRMS: ber. für C₃₂H₂₄ClN₅O₄Rh (M + H)⁺ 680.0566, gef. 680.0572.

164b: $R_f = 0.16$ (CH₂Cl₂/MeOH 20:1). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9.59 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.16 (d, $J = 8.4$, 1.0 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.74 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.32 (td, $J = 7.8$, 1.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.96–7.85 (m, 3H, CH_{ar}), 7.75–7.68 (m, 3H, CH_{ar}, NH), 7.55 (dd, $J = 7.7$, 1.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.41–7.27 (m, 6H, CH_{ar}), 4.94 (s, 2H, NCH₂Ph), 4.53 (dd, $J = 16.8$, 5.1 Hz, 1H, NCH₂), 4.30 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H, NCH₂), 3.61 (dd, $J = 17.3$, 7.6 Hz, 1H, NCH₂), 3.43 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, NCH₂). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 180.6, 169.0, 168.8, 162.5, 153.6, 151.0, 150.3, 150.0, 143.0, 140.2, 137.2, 134.4, 130.0, 128.6, 127.3, 127.1, 126.7, 125.5, 124.2, 124.1, 123.8, 123.2, 121.0, 119.8, 114.8, 114.4, 112.0, 60.9, 57.4, 40.7. IR (Film): ν (cm⁻¹) 3075, 2924, 1747, 1692, 1643, 1498, 1424, 1387, 1337, 1298, 1232, 1127, 1025, 822, 755. HRMS: ber. für C₃₂H₂₃ClN₅O₄RhNa (M + Na)⁺ 702.0386, gef. 702.0390.



Rh(III)-Komplexe 165a/b. *Synthese A:* Eine Lösung von *N*-Benzylpyridocarbazol (**97**) (15.1 mg, 40.0 μmol) und $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (10.5 mg, 40.0 μmol) in $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ 1:1 (4.0 mL) wurde 16 h unter Rückfluss auf 90 °C erhitzt. Anschließend wurde die rote Reaktionslösung etwas abgekühlt und 2-(Methyl(pyridin-2-ylmethyl)amino)essigsäure (**57**) (8.1 mg, 44.8 μmol) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde weitere 6 h unter Rückfluss auf 90 °C erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Reaktionsgemisch säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1–20:1) aufgearbeitet. Die beiden Diastereomere **165a** (5.8 mg, 8.36 μmol , 21%) und **165b** (11.1 mg, 16.0 μmol , 40%) wurden als rote Feststoffe isoliert.

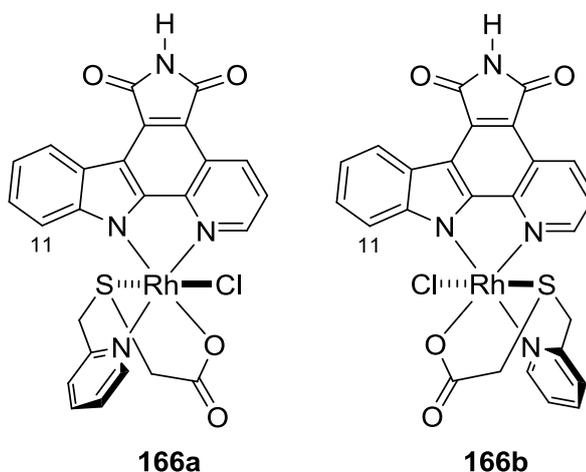
Synthese B: Eine Lösung von Komplex **59** (15.8 mg, 40.0 μmol) und *N*-Benzylpyridocarbazol (**97**) (15.1 mg, 40.0 μmol) in $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ 1:1 (4.0 mL) wurde 16 Stunden auf 90 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1–20:1) aufgearbeitet. Als rote Feststoffe wurden die Stereoisomere **165a** (14.0 mg, 20.4 μmol , 51%) und **165b** (4.7 mg, 6.80 μmol , 17%) erhalten.

Eine Lösung von Komplex **165a** in DMSO wurde mit Aceton überschichtet. Nach etwa einer Woche bei Raumtemperatur wurden rotorangene Kristalle erhalten. Komplex **165b** wurde in einem Gemisch von $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ gelöst. Nach ca. zwei Wochen wurden rotorangene Plättchen erhalten. Von beiden Stereoisomeren konnten anschließend Kristallstrukturen erhalten werden.

165a: $R_f = 0.22$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 9.66 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.92 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.67 (d, $J =$

6.9 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.47 (td, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.14 (dd, $J = 8.4, 5.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.06–7.98 (m, 2H, CH_{ar}), 7.45–7.19 (m, 8H, CH_{ar}), 5.77 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, CH_{ar} (Pyridocarbazol-11)), 4.92 (s, 2H, NCH_2Ph), 4.56 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, NCH_2), 4.26 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, NCH_2), 3.95 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, NCH_2), 3.66 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, NCH_2), 1.87 (s, 3H, NCH_3). ^{13}C -NMR (125 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) 179.2, 168.9, 168.7, 160.9, 152.9, 152.5, 149.2, 148.9, 141.9, 141.2, 137.2, 135.0, 130.1, 128.6, 127.4, 126.8, 126.3, 124.6, 124.5, 123.7, 123.3, 121.1, 119.7, 115.2, 113.3, 112.0, 71.5, 65.8, 50.7, 40.8. IR (Film): ν (cm^{-1}) 2924, 2877, 1750, 1694, 1657, 1492, 1422, 1387, 1343, 1231, 737, 698. HRMS: ber. für $C_{33}H_{25}ClN_5O_4RhNa$ ($M + Na$) $^+$ 716.0542, gef. 716.0533.

165b: $R_f = 0.17$ ($CH_2Cl_2/MeOH$ 20:1). 1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) 9.54 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.18 (dd, $J = 8.4, 0.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.74 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.36 (td, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.06 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.96–7.90 (m, 2H, CH_{ar}), 7.80–7.74 (m, 2H, CH_{ar}), 7.58 (td, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.45–7.27 (m, 6H, CH_{ar}), 4.92 (s, 2H, NCH_2Ph), 4.67 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H, NCH_2), 4.57 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H, NCH_2), 3.76 (s, 2H, NCH_2), 1.79 (s, 3H, NCH_3). ^{13}C -NMR (125 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) 179.1, 168.9, 168.8, 160.7, 152.6, 151.4, 150.8, 149.3, 142.1, 140.7, 137.2, 134.8, 130.2, 128.6, 127.4, 127.3, 126.9, 126.0, 124.4, 124.2, 123.7, 123.2, 121.2, 119.9, 115.1, 114.6, 112.8, 70.6, 67.3, 51.1, 40.8. IR (Film): ν (cm^{-1}) 3065, 2929, 1751, 1695, 1653, 1584, 1499, 1422, 1390, 1351, 1308, 1233, 755, 700. HRMS: ber. für $C_{33}H_{25}ClN_5O_4RhNa$ ($M + Na$) $^+$ 716.0542, gef. 716.0535.



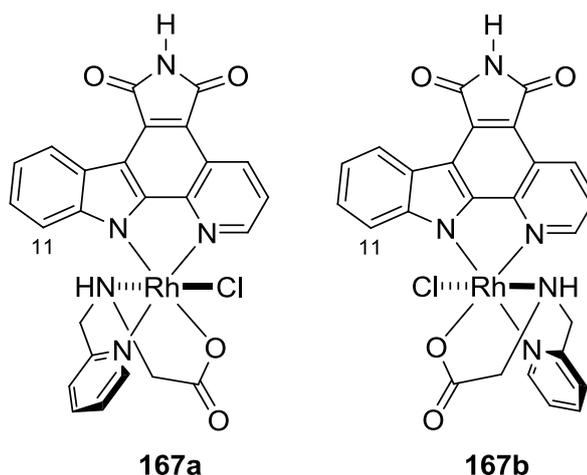
Rh(III)-Komplexe 166a/b. Eine Lösung von *N*-TBS-Pyridocarbazol (**98**) (16.1 mg, 40.0 μ mol) und $RhCl_3 \cdot 3H_2O$ (10.5 mg, 40.0 μ mol) in $MeCN/H_2O$ 1:1 (4.0 mL) wurde 2 h

auf 90 °C erhitzt. Anschließend wurde die rote Reaktionslösung etwas abgekühlt und 2-(Pyridin-2-ylmethylthio)essigsäure (**52**) (8.2 mg, 44.8 µmol) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde weitere 3 h auf 90 °C erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Reaktionsgemisch säulenchromatographisch (CH₂Cl₂/MeOH 50:1–15:1) aufgearbeitet. Die Diastereomere **166a** (5.3 mg, 8.73 µmol, 22%) und **166b** (9.2 mg, 15.2 µmol, 38%) wurden als rotorangene Feststoffe erhalten.

Aus einer Lösung von Komplex **166b** in CH₂Cl₂/MeOH 15:1 wurden nach ca. 1 Woche bei Raumtemperatur rote Kristalle erhalten, mit welchen per Röntgenstrukturanalyse die relative Konfiguration der Verbindung bestimmt wurde.

166a: $R_f = 0.27$ (CH₂Cl₂/MeOH 15:1). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 11.26 (bs, 1H, NH), 9.97 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.71 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.65 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.42 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.09–8.04 (m, 2H, CH_{ar}), 7.23 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.27–7.18 (m, 2H, CH_{ar}), 5.75 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH_{ar}(Pyridocarbazol-11)), 4.82 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, SCH₂), 4.44 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H, SCH₂), 4.09 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H, SCH₂), 3.69 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, SCH₂). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 178.3, 170.6, 170.2, 162.4, 153.7, 152.7, 149.6, 148.7, 142.3, 140.8, 135.1, 131.1, 126.7, 125.9, 125.6, 124.6, 124.2, 123.3, 120.9, 119.6, 114.7, 114.5, 111.9, 44.4, 37.4. IR (Film): ν (cm⁻¹) 3220, 3059, 2960, 2922, 2854, 2360, 1751, 1709, 1653, 1415, 1345, 1305, 1260, 1230, 1089, 1020, 799, 747. HRMS: ber. für C₂₅H₁₆ClN₄O₄RhSNa (M + Na)⁺ 628.9528, gef. 628.9532.

166b: $R_f = 0.22$ (CH₂Cl₂/MeOH 15:1). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 11.25 (bs, 1H, NH), 9.86 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.15 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.31 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.99 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.94–7.88 (m, 2H, CH_{ar}), 7.71 (dd, $J = 8.3, 5.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.62 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.53 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.38 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 4.91 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H, SCH₂), 4.77 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H, SCH₂), 3.92 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H, SCH₂), 3.81 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H, SCH₂). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 178.7, 170.6, 170.2, 162.1, 152.6, 152.4, 150.7, 149.6, 142.4, 140.2, 134.8, 131.2, 126.6, 125.7, 125.6, 124.3, 123.4, 121.1, 119.7, 114.7, 114.4, 114.1, 43.8, 37.6. IR (Film): ν (cm⁻¹) 3178, 3057, 2923, 2855, 1749, 1707, 1626, 1501, 1421, 1344, 1270, 1233, 1021, 754, 643. HRMS: ber. für C₂₅H₁₆ClN₄O₄RhSNa (M + Na)⁺ 628.9528, gef. 628.9532.



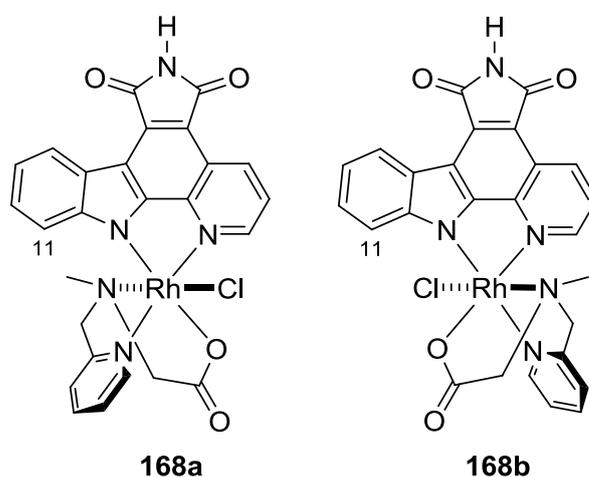
Rh(III)-Komplexe 167a/b. Eine Lösung von *N*-TBS-Pyridocarbazol (**98**) (16.1 mg, 40.0 μmol) und $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (10.5 mg, 40.0 μmol) in $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ 1:1 (4.0 mL) wurde 2 h auf 90 °C erhitzt. Anschließend wurde die rote Reaktionslösung etwas abgekühlt und 2-(Pyridin-2-ylmethylamino)essigsäure (**55**) (7.5 mg, 44.8 μmol) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde weitere 3 h auf 90 °C erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Reaktionsgemisch säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1–15:1) aufgearbeitet. Das Diastereomer **167a** wurde als rotorangener Feststoff (5.3 mg, 8.99 μmol , 23%), **167b** wurde als roter Feststoff (4.7 mg, 7.97 μmol , 20%) erhalten.

Aus einer Lösung von Komplex **167a** in $\text{H}_2\text{O}/\text{DMSO}$ 10:1 wurden nach ca. 3 Wochen bei Raumtemperatur rote Kristalle erhalten, mit welchen per Röntgenstrukturanalyse die relative Konfiguration der Verbindung bestimmt wurde.

167a: $R_f = 0.23$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 15:1). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 11.22 (bs, 1H, NH), 9.72 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.26 (dd, $J = 8.3, 0.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.80 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.65 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.42 (td, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.06 (dd, $J = 8.4, 5.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.00 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.94 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.70 (bs, 1H, NH), 7.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.18 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 5.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{ar}}(\text{Pyridocarbazol-11})$), 4.32 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H, NCH_2), 4.16 (dd, $J = 16.5, 4.9$ Hz, 1H, NCH_2), 4.09 (dd, $J = 17.5, 8.3$ Hz, 1H, NCH_2), 3.38 (m, 1H, NCH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 180.5, 170.7, 170.3, 162.7, 153.5, 152.1, 148.9, 143.2, 140.7, 134.7, 130.9, 126.4, 125.8, 124.5, 124.0, 123.7, 123.3, 121.0, 119.4, 114.5, 113.9, 111.9, 61.6, 55.9. IR (Film): ν (cm^{-1}) 3428, 3178, 2923, 2854, 1750, 1704, 1647,

1499, 1423, 1345, 1230, 1023, 748, 642, 497. HRMS: ber. für $C_{25}H_{17}ClN_5O_4RhNa$ ($M + Na$)⁺ 611.9916, gef. 611.9918.

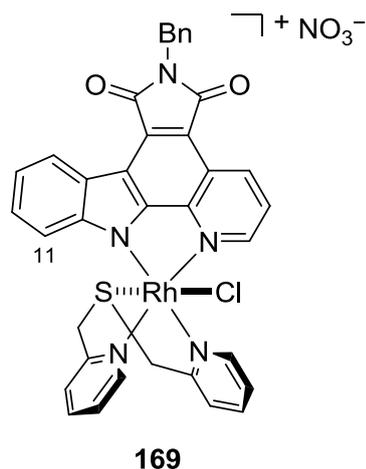
167b: $R_f = 0.18$ ($CH_2Cl_2/MeOH$ 15:1). 1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) 11.23 (bs, 1H, NH), 9.58 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.73 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.32 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.95–7.85 (m, 3H, CH_{ar}), 7.73–7.68 (m, 3H, CH_{ar} , NH), 7.53 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.38 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 4.52 (dd, $J = 17.0, 5.9$ Hz, 1H, NCH_2), 4.29 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H, NCH_2), 3.60 (dd, $J = 17.1, 7.2$ Hz, 1H, NCH_2), 3.45 (m, 1H, NCH_2). IR (Film): ν (cm^{-1}) 3380, 3172, 2922, 2854, 1749, 1702, 1648, 1423, 1347, 1297, 1232, 1151, 1025, 822, 756, 642, 493. HRMS: ber. für $C_{25}H_{17}ClN_5O_4RhNa$ ($M + Na^+$) 611.9916, gef. 611.9912.



Rh(III)-Komplexe 168a/b. Eine Lösung von *N*-TBS-Pyridocarbazol (**98**) (16.1 mg, 40.0 μ mol) und $RhCl_3 \cdot 3H_2O$ (10.5 mg, 40.0 μ mol) in $MeCN/H_2O$ 1:1 (4.0 mL) wurde 2 h auf 90 °C erhitzt. Anschließend wurde die rote Reaktionslösung etwas abgekühlt und 2-(Methyl(pyridin-2-ylmethyl)amino)essigsäure (**57**) (8.1 mg, 44.8 μ mol) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde weitere 3 h auf 90 °C erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Reaktionsgemisch säulenchromatographisch ($CH_2Cl_2/MeOH$ 50:1–15:1) aufgearbeitet. Das Diastereomer **168a** wurde als rotorangener Feststoff (3.0 mg, 5.13 μ mol, 13%), **168b** wurde als roter Feststoff (7.3 mg, 12.1 μ mol, 30%) isoliert. Die NMR-Spektren waren direkt vergleichbar mit denen von **165a/b**, so dass die relative Konfigurationen bestimmt werden konnten.

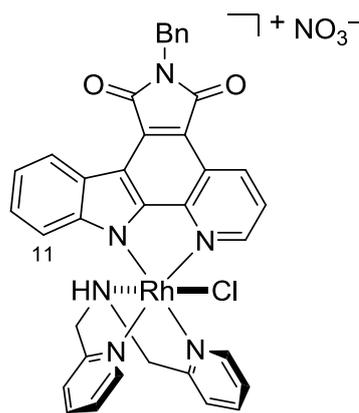
168a: $R_f = 0.23$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 15:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 11.27 (bs, 1H, NH), 9.66 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.91 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.68 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.47 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.12 (dd, $J = 8.4, 5.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.05–7.99 (m, 2H, CH_{ar}), 7.29–7.18 (m, 2H, CH_{ar}), 5.75 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{ar}}(\text{Pyridocarbazol-11})$), 4.56 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, NCH_2), 4.26 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, NCH_2), 3.95 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H, NCH_2), 3.67 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H, NCH_2), 1.86 (s, 3H, NCH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 179.2, 170.6, 170.3, 160.9, 152.7, 152.5, 149.0, 148.8, 142.1, 141.2, 135.1, 131.1, 126.6, 126.3, 124.7, 124.2, 123.7, 123.4, 121.1, 119.6, 115.0, 114.6, 111.9, 71.5, 65.8, 50.7. IR (Film): ν (cm^{-1}) 3225, 2952, 2924, 1714, 1668, 1414, 1346, 1260, 1088, 1018, 872, 798, 746. HRMS: ber. Für $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{RhNa}$ ($\text{M} + \text{Na}$)⁺ 626.0073, gef. 626.0083.

168b: $R_f = 0.17$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 15:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 11.24 (bs, 1H, NH), 9.54 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.18 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.73 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.36 (td, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.04 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.96–7.90 (m, 2H, CH_{ar}), 7.79–7.72 (m, 2H, CH_{ar}), 7.56 (td, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.40 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 4.66 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, NCH_2), 4.55 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H, NCH_2), 3.75 (s, 2H, NCH_2), 1.78 (s, 3H, NCH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 179.1, 170.6, 170.3, 160.7, 152.4, 151.4, 150.7, 149.2, 142.3, 140.7, 134.8, 131.2, 126.6, 125.9, 124.3, 124.2, 123.6, 121.1, 119.7, 114.8, 114.5, 114.1, 70.6, 67.3, 51.1. IR (Film): ν (cm^{-1}) 3221, 3065, 2926, 1709, 1654, 1418, 1346, 1264, 1231, 1088, 1016, 798, 765, 640. HRMS: ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{RhNa}$ ($\text{M} + \text{Na}$)⁺ 626.0073, gef. 626.0082.



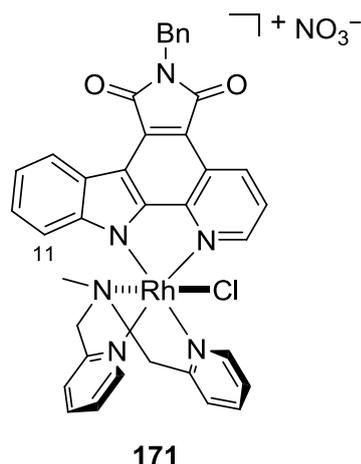
Rh(III)-Komplex 169. Ein Gemisch von *N*-Benzylpyridocarbazol (**97**) (15.1 mg, 40.0 μmol) und $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (10.5 mg, 40.0 μmol) in MeCN/ H_2O 1:1 (4.0 mL) wurde 16 h auf 90 °C erhitzt. Die resultierende rote Lösung wurde mit Bis(pyridin-2-ylmethyl)sulfid (**45**) (8.7 mg, 40.0 μmol) versetzt und weitere 2 h auf 90 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (MeCN/ H_2O /ges. KNO_3 -Lösung 200:3:3) gereinigt. Die vereinigten Produktfraktionen wurden konzentriert, mit H_2O (3 \times 5 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet, um Komplex **169** als roten Feststoff (14.9 mg, 18.8 μmol , 47%) zu erhalten. Wie in Kapitel 3.4 ausführlich diskutiert, konnte die Stereochemie anhand der NMR-Spektren bestimmt werden.

$R_f = 0.46$ (MeCN/ H_2O /ges. KNO_3 -Lösung 200:3:3). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 9.79 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.72 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.28 (dd, $J = 7.5$, 2.0 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.72 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.38 (td, $J = 7.7$, 1.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.26 (td, $J = 7.7$, 1.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.06 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.95–7.83 (m, 5H, CH_{ar}), 7.44–7.20 (m, 7H, CH_{ar}), 5.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{ar}}(\text{Pyridocarbazol-11})$), 5.18 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H, SCH_2), 5.05 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H, SCH_2), 4.95–4.85 (m, 4H, NCH_2Ph , SCH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 168.8, 168.5, 163.4, 163.3, 152.7, 152.5, 151.3, 150.8, 148.5, 148.5, 141.8, 141.3, 140.7, 137.1, 135.6, 130.1, 128.6, 127.3, 127.3, 127.1, 126.3, 125.8, 125.6, 124.9, 124.7, 123.6, 121.2, 120.1, 115.4, 113.8, 112.0, 44.7, 44.2, 40.8. IR (Film): ν (cm^{-1}) 3420, 3037, 2958, 2910, 1749, 1692, 1605, 1494, 1383, 1333, 1269, 1228, 1145, 1028, 737, 697, 628. HRMS: ber. für $\text{C}_{36}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{RhS}$ (M) $^+$ 730.0545, gef. 730.0544.

**170**

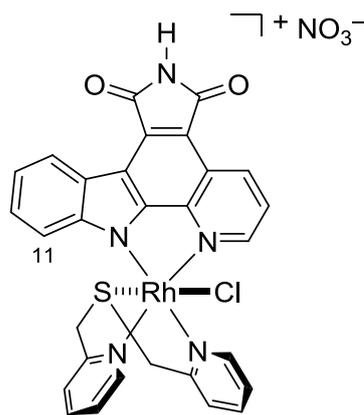
Rh(III)-Komplex 170. Ein Gemisch von *N*-Benzylpyridocarbazol (**97**) (15.1 mg, 40.0 μmol) und $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (10.5 mg, 40.0 μmol) in MeCN/ H_2O 1:1 (4.0 mL) wurde 16 h auf 90 °C erhitzt. Die resultierende rote Lösung wurde mit Bis(pyridin-2-ylmethyl)amin (**46**) (8.0 mg, 40.0 μmol) versetzt und weitere 2 h auf 90 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (MeCN/ H_2O /ges. KNO_3 -Lösung 200:3:3) gereinigt. Die vereinigten Produktfraktionen wurden konzentriert, mit H_2O (3 \times 5 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet, um Komplex **170** als roten Feststoff (13.0 mg, 16.8 μmol , 42%) zu erhalten. Wie in Kapitel 3.4 ausführlich diskutiert, konnte die Stereochemie anhand der NMR-Spektren und der Bioaktivität bestimmt werden.

$R_f = 0.40$ (MeCN/ H_2O /ges. KNO_3 -Lösung 200:3:3). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 9.53 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.46 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.28 (dd, $J = 8.4, 1.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.72 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.69–8.64 (m, 1H, CH_{ar}), 8.35 (td, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.24 (td, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.02 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.90–7.77 (m, 5H, CH_{ar}), 7.42–7.20 (m, 8H, CH_{ar}), 5.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{ar}}(\text{Pyridocarbazol-11})$), 4.94 (s, 2H, NCH_2Ph), 4.92–4.86 (m, 1H, NCH_2), 4.68–4.51 (m, 3H, NCH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 168.9, 168.7, 163.4, 153.4, 150.8, 150.3, 149.6, 149.0, 142.7, 141.2, 140.7, 137.1, 135.3, 130.1, 128.6, 127.6, 127.4, 127.2, 127.0, 126.2, 126.1, 124.7, 124.6, 123.8, 123.4, 121.2, 119.9, 115.0, 113.1, 111.9, 62.1, 61.0, 40.8. IR (Film): ν (cm^{-1}) 3450, 3070, 2926, 1749, 1695, 1610, 1583, 1496, 1395, 1354, 1232, 1147, 1109, 1034, 760, 699. HRMS: ber. für $\text{C}_{36}\text{H}_{27}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{Rh}$ (M) $^+$ 713.0932, gef. 713.0934.



Rh(III)-Komplex 171. Ein Gemisch von *N*-Benzylpyridocarbazol (**97**) (15.1 mg, 40.0 μmol) und $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (10.5 mg, 40.0 μmol) in MeCN/ H_2O 1:1 (4.0 mL) wurde 16 h auf 90 °C erhitzt. Die resultierende rote Lösung wurde mit *N*-Methylbis(pyridin-2-ylmethyl)amin (**47**) (8.5 mg, 40.0 μmol) versetzt und weitere 2 h auf 90 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (MeCN/ H_2O /ges. KNO_3 -Lösung 200:3:3) gereinigt. Die vereinigten Produktfraktionen wurden konzentriert, mit H_2O (3 \times 5 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet, um Komplex **171** als roten Feststoff (14.9 mg, 18.9 μmol , 47%) zu erhalten. Wie in Kapitel 3.4 ausführlich diskutiert, konnte die Stereochemie anhand der NMR-Spektren und der Bioaktivität bestimmt werden.

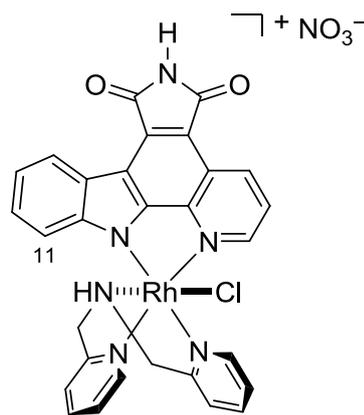
$R_f = 0.41$ (MeCN/ H_2O /ges. KNO_3 -Lösung 200:3:3). ^1H - (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 9.47 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.40 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.31 (dd, $J = 8.4, 0.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.74 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.40 (td, $J = 7.8$ Hz, 1.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.28 (td, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.02 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.95–7.84 (m, 4H, CH_{ar}), 7.80 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.44–7.23 (m, 7H, CH_{ar}), 5.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{ar}}(\text{Pyridocarbazol-11})$), 5.00 (d, $J = 17.9$ Hz, 1H, NCH_2), 4.94 (m, 4H, $\text{NCH}_2, \text{NCH}_2\text{Ph}$), 4.72 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H, NCH_2), 2.10 (s, 3H, NCH_3). ^{13}C -NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 168.8, 168.6, 162.1, 161.8, 152.4, 151.3, 150.3, 150.0, 148.5, 148.5, 141.7, 137.1, 135.7, 130.2, 128.6, 127.4, 127.4, 127.1, 126.5, 124.9, 124.8, 123.8, 123.4, 123.4, 121.4, 120.1, 115.6, 113.9, 112.0, 71.6, 70.4, 51.6, 40.8. IR (Film): ν (cm^{-1}) 3425, 3056, 2932, 1750, 1694, 1610, 1493, 1384, 1332, 1228, 1145, 1026, 740, 698, 628, 498. HRMS: ber. für $\text{C}_{37}\text{H}_{29}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{Rh} (\text{M})^+$ 727.1090, gef. 727.1087.



172

Rh(III)-Komplex 172. Ein Gemisch von *N*-TBS-pyridocarbazol (**98**) (16.1 mg, 40.0 μmol) und $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (10.5 mg, 40.0 μmol) in $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ 1:1 (4.0 mL) wurde 2 h auf 90 °C erhitzt. Die resultierende rote Lösung wurde mit Bis(pyridin-2-ylmethyl)sulfid (**45**) (8.7 mg, 40.0 μmol) versetzt und weitere 2 h auf 90 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}/\text{ges. KNO}_3\text{-Lösung}$ 200:3:3) gereinigt. Die vereinigten Produktfraktionen wurden konzentriert, mit H_2O (3 \times 5 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet, um Komplex **172** als roten Feststoff (9.9 mg, 14.1 μmol , 35%) zu erhalten. Wie in Kapitel 3.4 ausführlich diskutiert, konnte die Stereochemie anhand der NMR-Spektren und der Bioaktivität bestimmt werden.

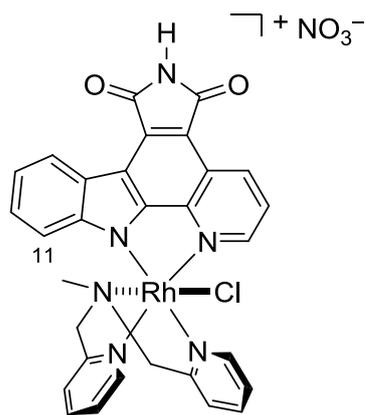
$R_f = 0.39$ ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}/\text{ges. KNO}_3\text{-Lösung}$ 200:3:3). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 11.34 (bs, 1H, NH), 9.79 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.72 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.27 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.72 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.37 (td, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.25 (td, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.94–7.83 (m, 5H, CH_{ar}), 7.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.22 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 5.57 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{ar}}(\text{Pyridocarbazol-11})$), 5.16 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H, SCH_2), 5.03 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H, SCH_2), 4.90 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H, SCH_2), 4.87 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H, SCH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 170.5, 170.0, 163.4, 163.3, 152.7, 152.2, 151.3, 150.7, 148.4, 142.0, 141.3, 140.7, 135.7, 131.1, 126.9, 126.3, 125.8, 125.6, 124.8, 124.7, 123.6, 121.1, 119.9, 115.0, 111.8, 44.7, 44.2. IR (Film): ν (cm^{-1}) 3058, 1752, 1706, 1604, 1491, 1412, 1343, 1270, 1230, 1019, 750, 642. HRMS: ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{Rh}$ (M) $^+$ 640.0076, gef. 640.0065.



173

Rh(III)-Komplex 173. Ein Gemisch von *N*-TBS-Pyridocarbazol (**98**) (16.1 mg, 40.0 μmol) und $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (10.5 mg, 40.0 μmol) in MeCN/ H_2O 1:1 (4.0 mL) wurde 2 h auf 90 °C erhitzt. Die resultierende rote Lösung wurde mit Bis(pyridin-2-ylmethyl)amin (**46**) (8.0 mg, 40.0 μmol) versetzt und weitere 2 h auf 90 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (MeCN/ H_2O /ges. KNO_3 -Lösung 200:3:3) gereinigt. Die vereinigten Produktfraktionen wurden konzentriert, mit H_2O (3 \times 5 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet, um Komplex **173** als roten Feststoff (11.5 mg, 16.8 μmol , 42%) zu erhalten. Wie in Kapitel 3.4 ausführlich diskutiert, konnte die Stereochemie anhand der NMR-Spektren und der Bioaktivität bestimmt werden.

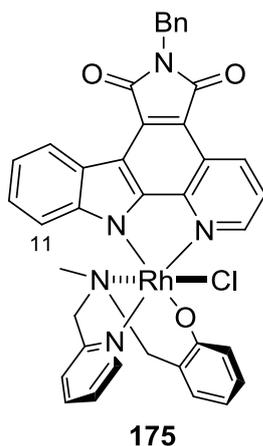
$R_f = 0.33$ (MeCN/ H_2O /ges. KNO_3 -Lösung 200:3:3). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 11.30 (bs, 1H, NH), 9.54 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.47 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.28 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.72 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.59 (bs, 1H, CH_{ar}), 8.35 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.24 (td, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.00 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.89–7.81 (m, 4H, CH_{ar}), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.29 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.21 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 5.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, CH_{ar} (Pyridocarbazol-11)), 4.88 (m, 1H, NCH_2), 4.65–4.53 (m, 3H, NCH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 170.6, 170.2, 163.4, 163.3, 153.1, 150.8, 150.1, 149.7, 148.8, 142.8, 141.2, 140.7, 135.4, 131.1, 126.7, 126.2, 126.1, 124.7, 124.4, 123.7, 123.4, 121.1, 119.7, 114.8, 114.4, 111.8, 62.1, 61.0. IR (Film): ν (cm^{-1}) 3455, 3118, 2920, 1749, 1701, 1493, 1413, 1345, 1230, 1021, 826, 764, 643. HRMS: ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{Rh}$ (M) $^+$ 623.0464, gef. 623.0455.



174

Rh(III)-Komplex 174. Ein Gemisch von *N*-TBS-Pyridocarbazol (**98**) (16.1 mg, 40.0 μmol) und $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (10.5 mg, 40.0 μmol) in $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ 1:1 (4.0 mL) wurde 2 h auf 90 °C erhitzt. Die resultierende rote Lösung wurde mit *N*-Methyl-*N*-bis(pyridin-2-ylmethyl)amin (**47**) (8.5 mg, 40.0 μmol) versetzt und weitere 2 h auf 90 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}/\text{ges. KNO}_3\text{-Lösung}$ 200:3:3) gereinigt. Die vereinigten Produktfraktionen wurden konzentriert, mit H_2O (3 \times 5 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet, um Komplex **174** als roten Feststoff (10.9 mg, 15.6 μmol , 39%) zu erhalten. Wie in Kapitel 3.4 ausführlich diskutiert, konnte die Stereochemie anhand der NMR-Spektren und der Bioaktivität bestimmt werden.

$R_f = 0.31$ ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}/\text{ges. KNO}_3\text{-Lösung}$ 200:3:3). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 11.33 (bs, 1H, NH), 9.46 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.40 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.30 (dd, $J = 8.4, 1.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.74 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.40 (td, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.28 (td, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.00 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.95–7.84 (m, 4H, CH_{ar}), 7.80 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.31 (td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.24 (td, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 5.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{ar}}(\text{Pyridocarbazol-11})$), 5.02–4.84 (m, 3H, NCH_2), 4.72 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H, NCH_2), 2.10 (s, 3H, NCH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 170.5, 170.1, 162.1, 161.7, 152.2, 151.4, 150.1, 150.0, 148.4, 148.4, 141.8, 141.6, 141.1, 135.8, 131.2, 126.9, 126.5, 124.9, 124.7, 123.7, 123.4, 123.4, 121.3, 119.9, 115.4, 115.1, 111.9, 71.6, 70.4, 51.6. IR (Film): ν (cm^{-1}) 3431, 3053, 2959, 2024, 1909, 1753, 1753, 1705, 1610, 1493, 1416, 1340, 1230, 1022, 749, 641. HRMS: ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{Rh (M)}^+$ 637.0621, gef. 637.0612.

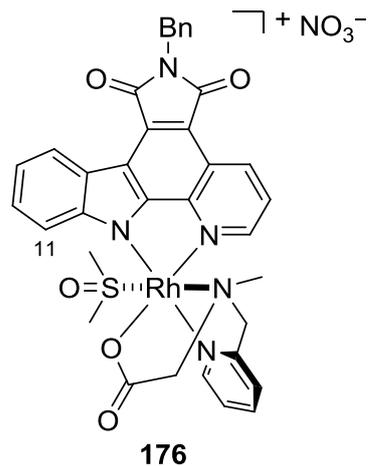


Rh(III)-Komplex 175. Ein Gemisch von *N*-TBS-Pyridocarbazol (**98**) (16.1 mg, 40.0 μmol) und $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (10.5 mg, 40.0 μmol) in $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ 1:1 (4.0 mL) wurde 2 h auf 90 °C erhitzt. Die resultierende rote Lösung wurde mit 2-((Methyl(pyridin-2-yl-methyl)amino)methyl)phenol (**65**) (9.1 mg, 40.0 μmol) versetzt und weitere 2 h auf 90 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt säulen-chromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 60:1–40:1) gereinigt. Die vereinigten Produktfraktionen wurden konzentriert, mit H_2O (3 \times 5 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet, um Komplex **175** als roten Feststoff (25.4 mg, 34.9 μmol , 87%) zu erhalten. $R_f = 0.24$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1).

Durch die Koordination des Phenolat-Liganden an das Metallzentrum entstand ein Sechsring, wobei verschiedene Konformationen möglich sind. Es wurden keine reinen NMR-Spektren erhalten, was vermutlich an einer Konformationsisomerie dieses Sechsringes liegt.

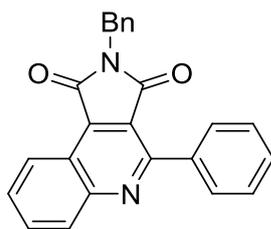
Aus einer Lösung von Komplex **175** in $\text{MeCN}/\text{DMF}/\text{DMSO}$ wurden nach ca. zwei Wochen bei Raumtemperatur rotorangene Plättchen beobachtet, mit denen eine Kristallstruktur erhalten wurde.

IR (Film): ν (cm^{-1}) 3060, 2926, 1749, 1693, 1589, 1523, 1475, 1419, 1388, 1276, 1231, 742, 700.



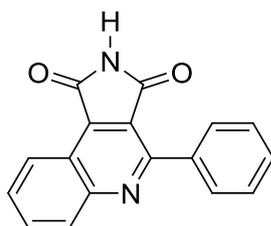
Rh(III)-Komplex 176. Eine Lösung von Rh(III)-Komplex **165b** (13.9 mg, 20.0 μmol) und AgOTf (51.4 mg, 200 μmol) in DMSO (20 mL) wurde 72 h auf 150 °C erhitzt. Anschließend wurde das DMSO per Destillation entfernt, und das rohe Material wurde säulenchromatographisch (MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 200:3:3) gereinigt. Komplex **176** wurde als roter Feststoff (14.1 mg, 17.6 μmol , 88%) erhalten.

$R_f = 0.25$ (MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 200:3:3). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9.34 (dd, $J = 8.4, 1.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.99 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.89 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.34 (td, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.97–7.86 (m, 4H, CH_{ar}), 7.73–7.66 (m, 2H, CH_{ar}), 7.53–7.47 (m, 3H, CH_{ar}), 7.39–7.29 (m, 3H, CH_{ar}), 4.97 (s, 2H, NCH₂Ph), 4.49 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H, NCH₂), 4.36 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H, NCH₂), 3.87 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H, NCH₂), 3.74 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H, NCH₂), 2.69 (s, 3H, CH₃), 1.85 (s, 3H, CH₃), 1.78 (s, 3H, CH₃). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 178.9, 170.3, 170.0, 160.7, 153.4, 151.8, 150.6, 149.9, 149.9, 143.2, 142.5, 138.4, 137.6, 132.1, 129.6, 128.8, 128.8, 128.5, 127.5, 126.0, 125.3, 125.2, 124.9, 123.0, 121.9, 116.0, 115.3, 72.9, 70.1, 53.7, 42.1, 40.7, 38.4, 37.5. IR (Film): ν (cm⁻¹) 3421, 3007, 2923, 1751, 1695, 1663, 1386, 1333, 1232, 1141, 1024, 947, 916, 753, 702, 632, 500. HRMS: ber. für C₃₅H₃₁N₅O₅RhS (M)⁺ 736.1095, gef. 736.1093.

**177**

N-Benzylphenylchinolin 177. Eine Lösung der 2-Phenylchinolin-3,4-dicarbonsäure **181** (5.87 g, 20.0 mmol) in Ac_2O (120 mL) wurde 3 h auf 130 °C erhitzt. Die resultierende dunkle Reaktionslösung wurde anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt, und der dabei entstandene gelbe Niederschlag wurde im Vakuum konzentriert und getrocknet. Das erhaltene Anhydrid **182** wurde in konz. HOAc (70 mL) gelöst und mit Benzylamin (3.28 mL, 30.0 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 3 h auf 120 °C erhitzt und anschließend im Vakuum konzentriert. Der resultierende dunkle Feststoff wurde erst mit siedendem EtOAc (40 mL), dann mit 20 °C warmem EtOAc gewaschen und im Vakuum getrocknet. Der Phenylchinolin-Ligand **177** wurde als gelber Feststoff (5.68 g, 15.6 mmol, 78%) erhalten.

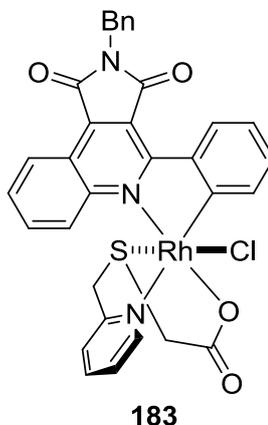
$R_f = 0.33$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 9.81 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.05–7.99 (m, 1H, CH_{ar}), 7.97–7.93 (m, 2H, CH_{ar}), 7.90–7.85 (m, 1H, CH_{ar}), 7.56–7.53 (m, 3H, CH_{ar}), 7.41–7.27 (m, 5H, CH_{ar}), 4.82 (s, 2H, NCH_2Ph). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 167.6, 167.0, 154.2, 150.6, 137.2, 136.6, 136.4, 133.0, 130.1, 129.7, 129.6, 129.6, 128.5, 127.7, 127.5, 127.4, 124.3, 121.6, 120.1, 41.1. IR (Film): ν (cm^{-1}) 3056, 2940, 1705, 1619, 1683, 1553, 1491, 1429, 1390, 1347, 1109, 1069, 922, 775, 752, 696, 651, 626, 497. HRMS: ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 365.1285, gef. 365.1280.

**178**

Phenylchinolin 178. Eine Lösung der 2-Phenylchinolin-3,4-dicarbonsäure **181** (5.87 g, 20.0 mmol) in Ac_2O (120 mL) wurde 3 h auf 130 °C erhitzt. Die resultierende dunkle

Reaktionslösung wurde anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt, und der dabei entstandene gelbe Niederschlag wurde im Vakuum konzentriert und getrocknet. Das erhaltene Anhydrid **182** wurde in konz. HOAc (70 mL) gelöst und mit NH₄OAc (2.31 g, 30.0 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 16 h auf 120 °C erhitzt und anschließend im Vakuum konzentriert. Der resultierende dunkle Feststoff wurde erst mit siedendem EtOAc (40 mL), dann mit 20 °C warmem EtOAc gewaschen und im Vakuum getrocknet. Der Phenylchinolin-Ligand **178** wurde als gelber Feststoff (2.85 g, 10.4 mmol, 52%) erhalten.

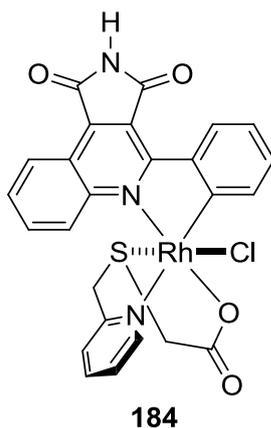
$R_f = 0.52$ (CH₂Cl₂/MeOH 50:1). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 11.61 (bs, 1H, NH), 8.78 (dd, $J = 8.3, 0.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.19 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.01–7.92 (m, 3H, CH_{ar}), 7.86–7.81 (m, 1H, CH_{ar}), 7.56–7.51 (m, 3H, CH_{ar}). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 169.1, 168.4, 154.4, 150.5, 138.0, 136.7, 132.8, 130.1, 129.5, 129.5, 127.7, 124.3, 122.4, 120.3. IR (Film): ν (cm⁻¹) 3185, 3060, 1767, 1708, 1618, 1583, 1351, 1318, 1294, 1082, 1017, 772, 759, 724, 691, 649, 591, 488. HRMS: ber. für C₁₇H₁₁N₂O₂ (M + H)⁺ 275.0815, gef. 275.0812.



Rh(III)-Komplex 183. Ein Gemisch von *N*-Benzylphenylchinolin-Ligand **177** (14.6 mg, 40.0 μ mol) und RhCl₃·3H₂O (10.5 mg, 40.0 μ mol) in EtOH/H₂O 1:1 (4.0 mL) wurde 3 h auf 90 °C erhitzt. Die resultierende dunkle Reaktionslösung wurde mit 2-(Pyridin-2-ylmethylthio)essigsäure (**52**) (7.3 mg, 40.0 μ mol) versetzt und weitere 16 h auf 90 °C erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum konzentriert und säulenchromatographisch (CH₂Cl₂/MeOH 50:1–30:1) gereinigt. Der Komplex **183** wurde als gelber Feststoff (4.4 mg, 6.40 μ mol, 16%) erhalten. Die relative Konfiguration

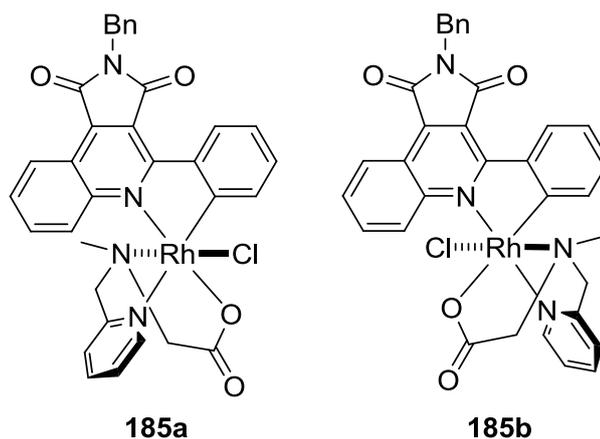
wurde mittels Spektren-Vergleich mit Komplex **187a**, von dem eine Kristallstruktur erhalten wurde, zugeordnet.

$R_f = 0.24$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 9.74 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.14 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.92 (dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.19 (td, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.02–7.96 (m, 1H, CH_{ar}), 7.93–7.87 (m, 1H, CH_{ar}), 7.81–7.76 (m, 2H, CH_{ar}), 7.49–7.46 (m, 2H, CH_{ar}), 7.40–7.30 (m, 3H, CH_{ar}), 7.23 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.15 (td, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 6.62 (dd, $J = 7.7, 0.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 4.94 (s, 2H, NCH_2PH), 4.43 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H, SCH_2), 4.40 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H, SCH_2), 3.20 (d, $J = 3.4$, 2H, SCH_2). IR (Film): ν (cm^{-1}) 3454, 3108, 3050, 2956, 2141, 1772, 1713, 1622, 1437, 1395, 1348, 1276, 1225, 1169, 1124, 765, 700, 636. HRMS: ber. für $\text{C}_{32}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{Rh}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 684.0226, gef. 684.0225, ber. für $\text{C}_{32}\text{H}_{23}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{RhNa}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ 706.0045, gef. 706.0047.



Rh(III)-Komplex 184. Ein Gemisch von Phenylchinolin-Ligand **178** (11.0 mg, 40.0 μmol) und $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (10.5 mg, 40.0 μmol) in $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ 1:1 (4.0 mL) wurde 3 h auf 90 °C erhitzt. Die resultierende dunkle Reaktionslösung wurde mit 2-(Pyridin-2-ylmethylthio)essigsäure (**52**) (7.3 mg, 40.0 μmol) versetzt und weitere 16 h auf 90 °C erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum konzentriert und säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1–30:1) gereinigt. Der Komplex **184** wurde als gelber Feststoff (3.4 mg, 5.73 μmol , 14%) erhalten. Die relative Konfiguration wurde mittels Spektren-Vergleich mit Komplex **187a**, von dem eine Kristallstruktur erhalten wurde, zugeordnet.

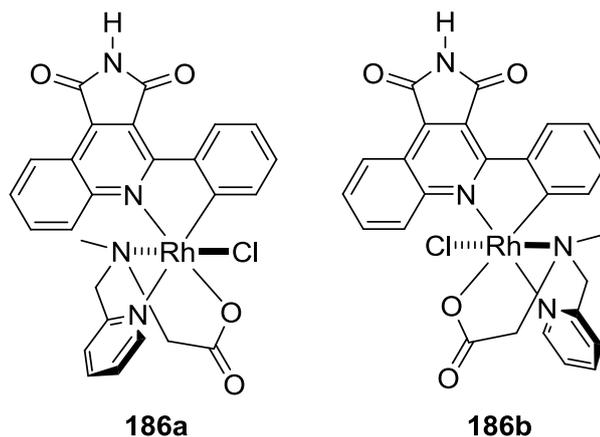
$R_f = 0.22$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 12.04 (bs, 1H, NH), 9.74 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.59 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.16 (dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.92 (dd, $J = 8.2, 0.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.19 (td, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.00–7.94 (m, 1H, CH_{ar}), 7.91–7.85 (m, 1H, CH_{ar}), 7.81–7.77 (m, 2H, CH_{ar}), 7.23 (td, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.14 (td, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 6.61 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 4.44 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H, SCH_2), 4.40 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, SCH_2), 3.20 (d, $J = 16.9$, 1H, SCH_2), 3.17 (d, $J = 16.3$, 1H, SCH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 172.6, 168.2, 167.9, 163.3, 162.8 (d, $J = 26.6$ Hz), 161.1, 161.1, 151.7, 151.1, 144.5, 139.8, 139.3, 133.4, 133.3, 131.9, 131.1, 129.6, 128.5, 124.9, 124.8, 124.3, 123.4, 122.9, 122.8, 120.6, 54.9, 43.6. IR (Film): ν (cm^{-1}) 3414, 3107, 3048, 2966, 2924, 1721, 1601, 1512, 1364, 1312, 1160, 1099, 1030, 769, 627. HRMS: ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{Rh}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 593.9756, gef. 593.9756.



Rh(III)-Komplexe 185a/b. Ein Gemisch von *N*-Benzylphenylcholinol-Ligand **177** (29.2 mg, 80.0 μmol) und $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (21.1 mg, 80.0 μmol) in $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ 1:1 (8.0 mL) wurde 3 h auf 90 °C erhitzt. Die resultierende dunkle Reaktionslösung wurde mit 2-(Methyl(pyridin-2-ylmethyl)amino)essigsäure (**57**) (14.5 mg, 80.0 μmol) versetzt und weitere 16 h auf 90 °C erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum konzentriert und säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1–30:1) aufgearbeitet. Das Diastereomer **185a** (6.6 mg, 9.79 μmol , 12%) wurde als orangener Feststoff, das Diastereomer **185b** (11.2 mg, 16.5 μmol , 21%) als gelber Feststoff erhalten. Die relativen Konfigurationen wurden mittels Spektren-Vergleich mit den Komplexen **187a/b**, deren Stereochemie bekannt war, zugeordnet.

185a: $R_f = 0.22$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 9.55 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.32 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.95 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.88 (dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.18 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.98–7.94 (m, 1H, CH_{ar}), 7.90 (dd, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.75 (td, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.64 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.59 (td, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H, CH_{ar}) 7.49–7.28 (m, 7H, CH_{ar}), 4.93 (s, 2H, NCH_2Ph), 3.89 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, NCH_2), 3.60 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, NCH_2), 3.10 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, NCH_2), 3.01 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, NCH_2), 1.61 (s, 3H, NCH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 178.1, 173.0 (d, $J = 26.6$ Hz), 166.9, 166.6, 164.8, 155.4, 151.2, 148.6, 144.7, 139.3, 139.3, 136.1, 133.1, 132.9, 131.7, 130.3, 129.5, 128.6, 127.7, 127.5, 126.7, 125.8, 125.0, 123.3, 123.2, 120.1, 71.3, 66.0, 49.3, 41.6. IR (Film): ν (cm^{-1}) 3457, 3054, 2927, 1710, 1644, 1580, 1443, 1395, 1354, 1313, 1053, 1025, 761, 700, 635, 503. HRMS: ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{26}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{RhNa}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ 703.0590, gef. 703.0593.

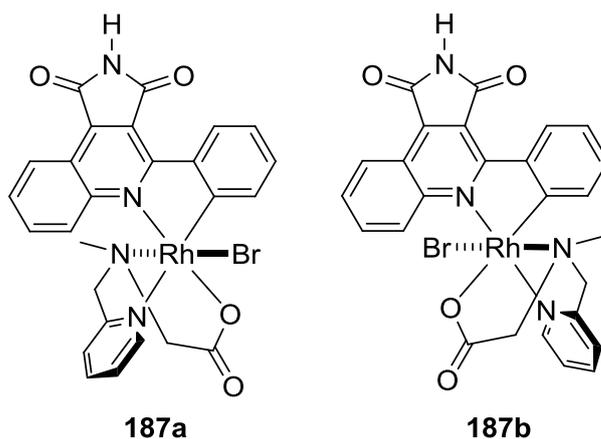
185b: $R_f = 0.16$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 9.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.40 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.32 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.98 (dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.20 (td, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.04–7.99 (m, 1H, CH_{ar}), 7.92 (td, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.83–7.78 (m, 1H, CH_{ar}), 7.71 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.50–7.47 (m, 2H, CH_{ar}) 7.41–7.30 (m, 3H, CH_{ar}), 7.27–7.21 (m, 1H, CH_{ar}), 7.14 (d, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 6.73 (dd, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 4.94 (s, 2H, NCH_2Ph), 4.05 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, NCH_2), 3.93 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, NCH_2), 3.05 (s, 2H, NCH_2), 1.67 (s, 3H, NCH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 173.6, 170.1 (d, $J = 28.1$ Hz), 166.9, 166.7, 163.3, 159.5, 151.5, 149.8, 144.4, 139.5, 136.1, 133.8, 133.5, 131.9, 130.7, 129.8, 128.5, 128.1, 127.7, 127.5, 125.1, 124.5, 123.1, 122.6, 122.1, 120.4, 70.8, 69.8, 49.5, 41.6. IR (Film): ν (cm^{-1}) 3384, 3109, 3055, 2925, 2854, 1711, 1621, 1509, 1447, 1395, 1359, 1262, 1025, 770, 635, 503. HRMS: ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{26}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{RhNa}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ 681.0773, gef. 681.0773.



Rh(III)-Komplexe 186a/b. Ein Gemisch von Phenylchinolin-Ligand **178** (21.9 mg, 80.0 μmol) und $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (21.1 mg, 80.0 μmol) in EtOH/ H_2O 1:1 (8.0 mL) wurde 3 h auf 90 °C erhitzt. Die resultierende dunkle Reaktionslösung wurde mit 2-(Methyl(pyridin-2-ylmethyl)amino)essigsäure (**57**) (14.5 mg, 80.0 μmol) versetzt und weitere 16 h auf 90 °C erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum konzentriert und säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1–20:1) aufgearbeitet. Das Diastereomer **186a** (4.9 mg, 9.29 μmol , 10%) wurde als orangener Feststoff, das Diastereomer **186b** (10.1 mg, 17.1 μmol , 21%) als gelber Feststoff erhalten. Die relativen Konfigurationen wurden mittels Spektren-Vergleich mit den Komplexen **187a/b**, deren Stereochemie bekannt war, zugeordnet.

186a: $R_f = 0.22$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 11.97 (bs, 1H, NH), 9.55 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.29 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.92 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.86 (dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.18 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.98–7.93 (m, 1H, CH_{ar}), 7.89 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.73 (td, $J = 7.6, 0.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.64 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.57 (td, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.41 (td, $J = 7.3, 1.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.33 (td, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 3.88 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, NCH_2), 3.57 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, NCH_2), 3.09 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, NCH_2), 3.00 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, NCH_2), 1.60 (s, 3H, NCH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 178.2, 172.9 (d, $J = 27.1$ Hz) 168.3, 168.0, 165.2, 155.4, 151.1, 148.6, 144.8, 140.0, 139.3, 132.9, 132.8, 131.9, 130.2, 129.3, 126.6, 125.8, 125.1, 123.3, 123.2, 122.9, 120.2, 71.3, 66.0, 49.3. IR (Film): ν (cm^{-1}) 3413, 3052, 2925, 2855, 2734, 1723, 1643, 1449, 1363, 1311, 1097, 1024, 765, 630, 495. HRMS: ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{RhNa}$ ($\text{M} + \text{Na}$)⁺ 613.0120, gef. 613.0126.

186b: $R_f = 0.16$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 12.01 (bs, 1H, NH), 9.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.40 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.29 (dd, $J = 8.0$, 1.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.96 (dd, $J = 8.3$, 1.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.20 (td, $J = 7.7$, 1.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.02–7.96 (m, 1H, CH_{ar}), 7.93–7.87 (m, 1H, CH_{ar}), 7.83–7.78 (m, 1H, CH_{ar}), 7.71 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.24 (td, $J = 7.7$, 1.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.13 (d, $J = 7.6$, 1.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.72 (dd, $J = 7.7$, 0.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 4.04 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, NCH_2), 3.91 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, NCH_2), 3.05 (s, 2H, NCH_2), 1.66 (s, 3H, NCH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 173.5, 169.9 (d, $J = 28.1$ Hz), 168.2, 168.0, 163.5, 159.4, 151.2, 149.8, 144.4, 140.0, 139.3, 133.4, 132.0, 130.5, 129.5, 128.0, 125.0, 124.4, 123.0, 122.5, 120.4, 70.7, 69.6, 49.4. IR (Film): ν (cm^{-1}) 3409, 3047, 2748, 1721, 1596, 1506, 1449, 1370, 1327, 1099, 1028, 884, 772, 631, 539, 500. HRMS: ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{RhNa}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ 613.0120, gef. 613.0125.

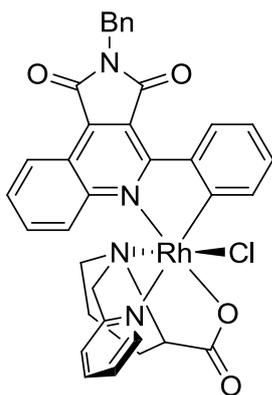


Rh(III)-Komplexe 187a/b. Eine Lösung von $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (21.1 mg, 80.0 μmol) und KBr (86.0 mg, 720 μmol) in H_2O (4.0 mL) wurde 30 min auf 100 °C erhitzt. Dann wurden Phenylchinolin-Ligand **178b** (21.9 mg, 80.0 μmol) und EtOH (4.0 mL) zu der dunkelroten Lösung gegeben und diese 3 h auf 90 °C erhitzt. Die resultierende dunkle Reaktionslösung wurde mit 2-(Methyl(pyridin-2-ylmethyl)amino)essigsäure (**57**) (14.5 mg, 80.0 μmol) versetzt und weitere 16 h auf 90 °C erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum konzentriert und säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1–20:1) aufgearbeitet. Das Diastereomer **187a** (6.0 mg, 9.44 μmol , 12%) wurde als orangener Feststoff, das Diastereomer **187b** (9.8 mg, 15.0 μmol , 19%) als gelber Feststoff erhalten.

In einer Lösung von Komplex **187a** in CH₂Cl₂/MeOH wurden nach mehreren Tagen bei Raumtemperatur gelbe Kristalle beobachtet, mit denen eine Kristallstruktur erhalten wurde.

187a: $R_f = 0.22$ (CH₂Cl₂/MeOH 20:1). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 11.98 (bs, 1H, NH), 9.69 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.32 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.92 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.86 (dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.18 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.97–7.93 (m, 1H, CH_{ar}), 7.88 (dd, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.73 (td, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.64 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.56 (td, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.40 (td, $J = 7.2, 1.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.31 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 3.91 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, NCH₂), 3.56 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, NCH₂), 3.09 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, NCH₂), 2.97 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, NCH₂), 1.58 (s, 3H, NCH₃). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 178.6, 172.3 (d, $J = 26.1$ Hz), 168.3, 168.0, 165.1, 155.5, 151.1, 149.2, 144.7, 140.0, 139.3, 133.2, 132.7, 131.9, 130.2, 129.3, 127.0, 126.0, 125.0, 123.3, 123.1, 120.2, 71.2, 65.6, 49.0. IR (Film): ν (cm⁻¹) 3411, 2919, 2852, 2718, 1721, 1605, 1511, 1448, 1370, 1307, 1096, 1023, 890, 761, 629, 495. HRMS: ber. für C₂₆H₂₀BrN₄O₄RhNa (M + Na)⁺ 656.9615, gef. 656.9621.

187b: $R_f = 0.17$ (CH₂Cl₂/MeOH 20:1). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 12.00 (bs, 1H, NH), 9.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.41 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.29 (dd, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.96 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.22 (td, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.01–7.96 (m, 1H, CH_{ar}), 7.92–7.88 (m, 1H, CH_{ar}), 7.82–7.79 (m, 1H, CH_{ar}), 7.71 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.24 (td, $J = 7.7, 1.1, 1.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.14 (d, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 6.72 (dd, $J = 7.7, 0.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 4.03 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, NCH₂), 3.92 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, NCH₂), 3.05 (s, 2H, NCH₂), 1.65 (s, 3H, NCH₃). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 174.2, 169.8 (d, $J = 27.2$ Hz), 168.3, 168.1, 163.7, 159.4, 151.5, 151.4, 144.4, 140.1, 139.4, 133.9, 133.4, 132.1, 130.6, 129.6, 128.4, 125.5, 124.5, 123.2, 123.0, 122.7, 120.5, 70.8, 69.2, 49.1. IR (Film): ν (cm⁻¹) 3383, 3051, 2925, 2737, 1769, 1723, 1618, 1509, 1449, 1367, 1310, 1098, 1026, 887, 768, 628, 495. HRMS: ber. für C₂₆H₂₀BrN₄O₄RhNa (M + Na)⁺ 656.9615, gef. 656.9619.

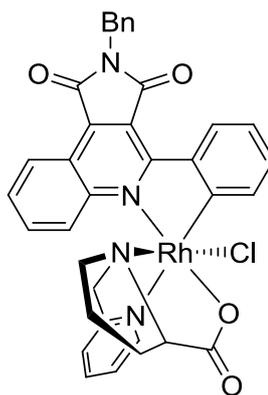


Λ-(S)-189

Rh(III)-Komplex Λ-(S)-189. Ein Gemisch von *N*-Benzylphenylchinolin-Ligand **177** (29.2 mg, 80.0 μmol) und RhCl₃·3H₂O (21.1 mg, 80.0 μmol) in EtOH/H₂O 1:1 (8.0 mL) wurde 3 h auf 90 °C erhitzt. Die resultierende dunkle Reaktionslösung wurde mit (S)-1-(Pyridin-2-ylmethyl)prolin {(S)-**63**} (18.3 mg, 80.0 μmol) versetzt und weitere 16 h auf 90 °C erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum konzentriert und säulenchromatographisch (CH₂Cl₂/MeOH 50:1–30:1) aufgearbeitet. Das Hauptprodukt Λ-(S)-**189** (17.0 mg, 24.0 μmol, 30%) wurde als rotorangener Feststoff erhalten.

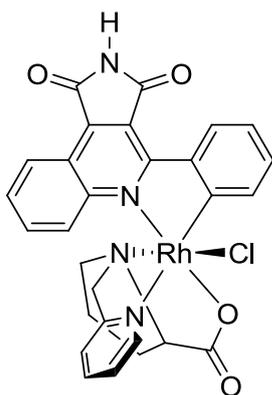
Gelborangene Kristalle wurden in einer Lösung von Komplex Λ-(S)-**189** in DMSO nach mehreren Tagen erhalten, welche nach einer Röntgenstrukturanalyse die absolute Konfiguration lieferten.

$R_f = 0.26$ (CH₂Cl₂/MeOH 20:1). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9.57 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 9.22 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.83 (dd, *J* = 8.4, 1.0 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.52 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.20 (td, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.01–7.94 (m, 2H, CH_{ar}), 7.70 (td, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.58 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.50–7.28 (m, 8H, CH_{ar}), 4.93 (s, 2H, NCH₂Ph), 3.90 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, CH_{alk}), 3.33 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, CH_{alk}), 3.08 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, CH_{alk}), 2.40–2.32 (m, 1H, CH_{alk}), 2.21–2.13 (m, 1H, CH_{alk}), 1.99–1.91 (m, 1H, CH_{alk}), 1.44–1.30 (m, 2H, CH_{alk}), 0.80–0.71 (m, 1H, CH_{alk}). IR (Film): ν (cm⁻¹): 3458, 3056, 2927, 1773, 1712, 1641, 1583, 1508, 1445, 1396, 1359, 1054, 1027, 764, 636, 502. HRMS: ber. für C₃₅H₂₉ClN₄O₄Rh (M + H)⁺ 707.0927, gef. 707.0920. CD (Δε/M cm⁻¹, DMSO): 400 nm (–4.0), 357 nm (–10.4), 329 nm (–4.6), 263 nm (–9.0).

 Δ -(*R*)-189

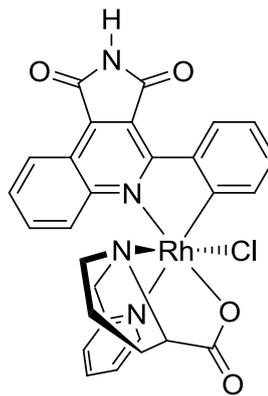
Rh(III)-Komplex Δ -(*R*)-189. Ein Gemisch von *N*-Benzylphenylchinolin-Ligand **177** (29.2 mg, 80.0 μ mol) und $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (21.1 mg, 80.0 μ mol) in EtOH/H₂O 1:1 (8.0 mL) wurde 3 h auf 90 °C erhitzt. Die resultierende dunkle Reaktionslösung wurde mit (*R*)-1-(Pyridin-2-ylmethyl)prolin **{(R)-63}** (18.3 mg, 80.0 μ mol) versetzt und weitere 16 h auf 90 °C erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum konzentriert und säulenchromatographisch (CH₂Cl₂/MeOH 50:1–30:1) gereinigt. Das Hauptprodukt Δ -(*R*)-189 (15.8 mg, 22.4 μ mol, 28%) wurde als rotorangener Feststoff erhalten. Die Spektren waren weitestgehend mit denen von Λ -(*S*)-189 vergleichbar, das CD-Spektrum bewies die absolute Konfiguration.

$R_f = 0.25$ (CH₂Cl₂/MeOH 20:1). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9.57 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.21 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.83 (dd, $J = 8.4, 1.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.52 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.20 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.01–7.94 (m, 2H, CH_{ar}), 7.73–7.67 (m, 1H, CH_{ar}), 7.58 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.50–7.28 (m, 8H, CH_{ar}), 4.93 (s, 2H, NCH_2Ph), 3.89 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, CH_{alk}), 3.34–3.32 (m, 1H, CH_{alk}), 3.10–3.04 (m, 1H, CH_{alk}), 2.40–2.32 (m, 1H, CH_{alk}), 2.21–2.12 (m, 1H, CH_{alk}), 1.99–1.92 (m, 1H, CH_{alk}), 1.46–1.30 (m, 2H, CH_{alk}), 0.79–0.71 (m, 1H, CH_{alk}). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 181.8, 174.6 (d, $J = 26.4$ Hz), 167.0, 166.6, 164.9, 156.3, 151.1, 148.6, 144.3, 139.5, 139.3, 136.2, 134.0, 132.5, 132.0, 129.5, 129.4, 128.6, 127.9, 127.6, 126.3, 125.9, 125.1, 123.2, 123.1, 121.7, 120.1, 72.7, 69.4, 58.8, 41.6, 30.7, 22.9. IR (Film): ν (cm⁻¹) 3410, 3054, 2928, 1709, 1635, 1407, 1437, 1394, 1357, 1314, 1052, 1026, 1002, 762, 732, 699, 635, 500. HRMS: ber. für C₃₅H₂₉ClN₄O₄Rh (M + H)⁺ 707.0927, gef. 707.0918, ber. für C₃₅H₂₈ClN₄O₄RhNa (M + Na)⁺ 729.0746, gef. 729.0737. CD ($\Delta\epsilon/\text{M cm}^{-1}$, DMSO): 400 nm (–3.9), 360 nm (+10.0), 328 nm (–4.5), 264 nm (+8.6).

**Λ-(S)-190**

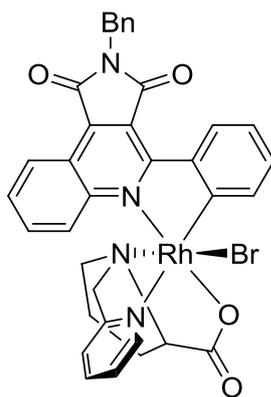
Rh(III)-Komplex Λ-(S)-190. Ein Gemisch von Phenylchinolin-Ligand **178** (21.9 mg, 80.0 μmol) und RhCl₃·3H₂O (21.1 mg, 80.0 μmol) in EtOH/H₂O 1:1 (8.0 mL) wurde 3 h auf 90 °C erhitzt. Die resultierende dunkle Reaktionslösung wurde mit (S)-1-(Pyridin-2-ylmethyl)prolin **{(S)-63}** (18.3 mg, 80.0 μmol) versetzt und weitere 16 h auf 90 °C erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum konzentriert und säulenchromatographisch (CH₂Cl₂/MeOH 50:1–20:1) gereinigt. Das Hauptprodukt **Λ-(S)-190** (15.3 mg, 24.8 μmol, 31%) wurde als rotorangener Feststoff erhalten. Die absolute Konfiguration des Komplexes wurde durch Vergleich der NMR-Spektren und anhand des CD-Spektrums festgestellt.

$R_f = 0.22$ (CH₂Cl₂/MeOH 20:1). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 11.98 (bs, 1H, NH), 9.57 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.18 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.80 (dd, $J = 8.4, 1.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.49 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.19 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.00–7.93 (m, 2H, CH_{ar}), 7.67 (td, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.57 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.44–7.27 (m, 8H, CH_{ar}), 3.90 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, CH_{alk}), 3.29 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, CH_{alk}), 3.07 (dd, $J = 9.3, 6.9$ Hz, 1H, CH_{alk}), 2.40–2.32 (m, 1H, CH_{alk}), 2.21–2.13 (m, 1H, CH_{alk}), 1.99–1.92 (m, 1H, CH_{alk}), 1.46–1.30 (m, 2H, CH_{alk}), 0.85–0.71 (m, 1H, CH_{alk}). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 181.7, 174.5 (d, $J = 26.4$ Hz), 168.4, 168.0, 165.3, 156.3, 150.8, 148.5, 144.3, 139.9, 139.4, 133.9, 132.2, 132.1, 129.3, 129.2, 126.2, 125.8, 125.0, 123.1, 122.7, 120.2, 72.6, 69.4, 58.7, 30.7, 22.9. IR (Film): ν (cm⁻¹) 3429, 2051, 2738, 1769, 1722, 1620, 1507, 1447, 1367, 1308, 1272, 1095, 1025, 764, 626, 494. HRMS: ber. für C₂₈H₂₃ClN₄O₄Rh (M + H)⁺ 617.0457, gef. 617.0452, ber. für C₂₈H₂₂ClN₄O₄RhNa (M + Na)⁺ 639.0277, gef. 639.0270. CD ($\Delta\epsilon/M$ cm⁻¹, DMSO): 401 nm (–12.0), 353 nm (+15.4).

 Δ -(*R*)-190

Rh(III)-Komplex Δ -(*R*)-190. Ein Gemisch von Phenylchinolin-Ligand **178** (21.9 mg, 80.0 μmol) und $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (21.1 mg, 80.0 μmol) in EtOH/ H_2O 1:1 (8.0 mL) wurde 3 h auf 90 °C erhitzt. Die resultierende dunkle Reaktionslösung wurde mit (*R*)-1-(Pyridin-2-ylmethyl)prolin **{(R)-63}** (18.3 mg, 80.0 μmol) versetzt und weitere 16 h auf 90 °C erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum konzentriert und säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1–20:1) gereinigt. Das Hauptprodukt **Δ -(*R*)-190** (14.8 mg, 24.0 μmol , 30%) wurde als rotorangener Feststoff erhalten. Die absolute Konfiguration des Komplexes wurde durch Vergleich der NMR-Spektren und anhand des CD-Spektrums festgestellt.

$R_f = 0.22$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 11.98 (bs, 1H, NH), 9.57 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.18 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.80 (dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.49 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.19 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.00–7.93 (m, 2H, CH_{ar}), 7.68 (td, $J = 7.7, 0.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.57 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.44–7.27 (m, 8H, CH_{ar}), 3.89 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, CH_{alk}), 3.30 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, CH_{alk}), 3.07 (dd, $J = 9.3, 6.9$ Hz, 1H, CH_{alk}), 2.40–2.32 (m, 1H, CH_{alk}), 2.21–2.13 (m, 1H, CH_{alk}), 2.01–1.89 (m, 1H, CH_{alk}), 1.46–1.30 (m, 2H, CH_{alk}), 0.82–0.73 (m, 1H, CH_{alk}). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 181.7, 174.5 (d, $J = 26.8$ Hz), 168.4, 168.0, 165.3, 156.3, 150.8, 148.5, 144.3, 139.9, 139.4, 133.9, 132.2, 132.1, 129.3, 129.2, 126.2, 125.8, 125.0, 123.1, 122.7, 120.2, 72.6, 69.4, 58.7, 30.7, 22.9. IR (Film): ν (cm^{-1}) 3426, 3140, 3048, 2923, 2854, 2738, 1770, 1723, 1617, 1507, 1447, 1366, 1306, 1096, 1053, 1025, 766, 494. HRMS: ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{Rh}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 617.0457, gef. 617.0454, ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{RhNa}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ 639.0277, gef. 639.0271. CD ($\Delta\epsilon/\text{M cm}^{-1}$, DMSO): 402 nm (+11.5), 353 nm (–14.7).

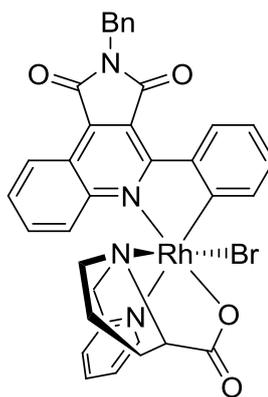


Λ-(S)-191

Rh(III)-Komplex Λ-(S)-191. Eine Lösung von $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (21.1 mg, 80.0 μmol) und KBr (86.0 mg, 720 μmol) in H_2O (4.0 mL) wurde 30 min auf 90 °C erhitzt. Dann wurden *N*-Benzylphenylchinolin-Ligand **177** (29.2 mg, 80.0 μmol) und EtOH (4.0 mL) zu der dunkelroten Lösung gegeben und diese 3 h auf 90 °C erhitzt. Die resultierende dunkle Reaktionslösung wurde mit (*S*)-1-(Pyridin-2-ylmethyl)prolin **{(S)-63}** (18.3 mg, 80.0 μmol) versetzt und weitere 16 h auf 90 °C erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum konzentriert und säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1–30:1) gereinigt. Das Hauptprodukt Λ-(S)-191 (19.8 mg, 26.4 μmol , 33%) wurde als rotorangener Feststoff erhalten.

In einer Lösung von Komplex Λ-(S)-191 in DMSO wurden nach mehreren Tagen gelb-orangene Kristalle erhalten. Mit diesen wurde eine Kristallstruktur gewonnen, mit der die absolute Konfiguration des Komplexes bestimmt wurde.

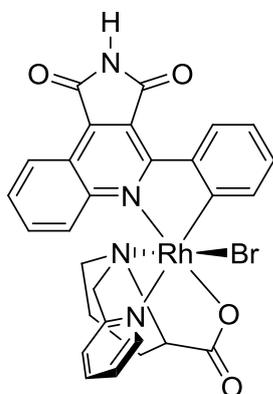
$R_f = 0.28$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 9.73 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.27 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.86 (dd, $J = 8.3, 0.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.53 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.21 (td, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.00–7.96 (m, 2H, CH_{ar}), 7.71 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.59 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.50–7.28 (m, 8H, CH_{ar}), 4.94 (s, 2H, NCH_2Ph), 3.93 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, CH_{alk}), 3.37 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, CH_{alk}), 3.08–3.04 (m, 1H, CH_{alk}), 2.39–2.33 (m, 1H, CH_{alk}), 2.21–2.15 (m, 1H, CH_{alk}), 2.00–1.94 (m, 1H, CH_{alk}), 1.45–1.35 (m, 2H, CH_{alk}), 0.80–0.73 (m, 1H, CH_{alk}). IR (Film): ν (cm^{-1}) 3401, 3053, 2925, 1710, 1637, 1438, 1395, 1357, 1312, 1051, 1026, 1002, 762, 733, 700, 635, 501. HRMS: ber. für $\text{C}_{35}\text{H}_{28}\text{BrN}_4\text{O}_4\text{RhNa}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ 773.0241, gef. 773.0236. CD ($\Delta\epsilon/\text{M cm}^{-1}$, DMSO): 409 nm (–5.9), 364 nm (+5.2), 283 (+6.3).

 Δ -(*R*)-191

Rh(III)-Komplex Δ -(*R*)-191. Eine Lösung von $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (21.1 mg, 80.0 μmol) und KBr (86.0 mg, 720 μmol) in H_2O (4.0 mL) wurde 30 min auf 90 °C erhitzt. Dann wurden *N*-Benzylphenylchinolin-Ligand **177** (29.2 mg, 80.0 μmol) und EtOH (4.0 mL) zu der dunkelroten Lösung gegeben und diese 3 h auf 90 °C erhitzt. Die resultierende dunkle Reaktionslösung wurde mit (*R*)-1-(Pyridin-2-ylmethyl)prolin **{(R)-63}** (18.3 mg, 80.0 μmol) versetzt und weitere 16 h auf 90 °C erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum konzentriert und säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1–30:1) gereinigt. Das Hauptprodukt Δ -(*R*)-191 (18.0 mg, 24.8 μmol , 31%) wurde als rotorangener Feststoff erhalten. Die absolute Konfiguration des Komplexes wurde durch Vergleich der NMR-Spektren und anhand des CD-Spektrums festgestellt.

$R_f = 0.27$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 9.71 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.25 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.85 (dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.52 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.20 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.00–7.94 (m, 2H, CH_{ar}), 7.73–7.67 (m, 1H, CH_{ar}), 7.58 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.50–7.26 (m, 8H, CH_{ar}), 4.93 (s, 2H, NCH_2Ph), 3.92 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, CH_{alk}), 3.38–3.31 (m, 1H, CH_{alk}), 3.08–3.02 (m, 1H, CH_{alk}), 2.38–2.30 (m, 1H, CH_{alk}), 2.21–2.13 (m, 1H, CH_{alk}), 2.00–1.91 (m, 1H, CH_{alk}), 1.45–1.31 (m, 2H, CH_{alk}), 0.80–0.69 (m, 1H, CH_{alk}). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 182.2, 173.9 (d, $J = 25.8$ Hz), 166.9, 166.6, 164.7, 156.4, 151.0, 149.2, 144.1, 139.5, 139.2, 136.1, 134.4, 132.3, 132.0, 129.4, 128.6, 127.8, 127.6, 126.7, 126.0, 125.0, 123.1, 123.0, 121.8, 120.0, 72.1, 69.3, 58.5, 41.6, 30.7, 22.9. IR (Film): ν (cm^{-1}) 3459, 3051, 2927, 1712, 1641, 1508, 1440, 1395, 1358, 1053, 1026, 765, 700, 636, 502.

HRMS: ber. für $C_{35}H_{28}BrN_4O_4RhNa$ ($M + Na$)⁺ 773.0241, gef. 773.0238. CD ($\Delta\epsilon/M$ cm⁻¹, DMSO): 409 nm (+5.4), 363 nm (-5.2), 282 nm (-6.4).

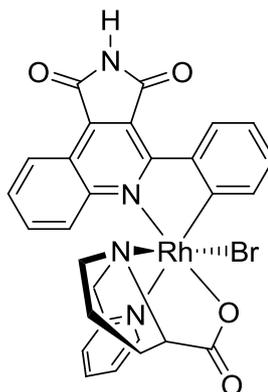


Λ -(S)-192

Rh(III)-Komplex Λ -(S)-192. Eine Lösung von $RhCl_3 \cdot 3H_2O$ (21.1 mg, 80.0 μ mol) und KBr (86.0 mg, 720 μ mol) in H_2O (4.0 mL) wurde 30 min auf 90 °C erhitzt. Dann wurden Phenylchinolin-Ligand **178** (21.9 mg, 80.0 μ mol) und EtOH (4.0 mL) zu der dunkelroten Lösung gegeben und diese 3 h auf 90 °C erhitzt. Die resultierende dunkle Reaktionslösung wurde mit (S)-1-(Pyridin-2-ylmethyl)prolin **{(S)-63}** (18.3 mg, 80.0 μ mol) versetzt und weitere 16 h auf 90 °C erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum konzentriert und säulenchromatographisch ($CH_2Cl_2/MeOH$ 50:1–20:1) gereinigt. Das Hauptprodukt Λ -(S)-192 (14.8 mg, 22.4 μ mol, 28%) wurde als rotorangener Feststoff erhalten. Die absolute Konfiguration des Komplexes wurde durch Vergleich der NMR-Spektren und anhand des CD-Spektrums festgestellt.

$R_f = 0.24$ ($CH_2Cl_2/MeOH$ 20:1). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 11.96 (bs, 1H, NH), 9.71 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.22 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.82 (dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.50 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.19 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.98–7.94 (m, 2H, CH_{ar}), 7.67 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.57 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.43–7.39 (m, 1H, CH_{ar}), 7.34 (td, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.30–7.27 (m, 1H, CH_{ar}), 3.91 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, CH_{alk}), 3.32–3.29 (m, 1H, CH_{alk}), 3.06–3.03 (m, 1H, CH_{alk}), 2.37–2.32 (m, 1H, CH_{alk}), 2.20–2.15 (m, 1H, CH_{alk}), 1.99–1.94 (m, 1H, CH_{alk}), 1.44–1.33 (m, 2H, CH_{alk}), 0.80–0.75 (m, 1H, CH_{alk}). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 182.2, 173.8 (d, $J =$

26.4 Hz), 168.4, 168.0, 165.2, 156.4, 150.8, 149.1, 144.2, 139.9, 139.4, 134.4, 132.1, 132.0, 129.3, 129.2, 126.6, 126.0, 125.0, 123.1, 123.0, 122.8, 120.2, 72.1, 69.3, 58.4, 30.8, 22.9. IR (Film): ν (cm^{-1}) 3378, 3215, 3045, 2976, 2736, 1771, 1726, 1614, 1505, 1446, 1369, 1309, 1095, 1025, 769, 591, 498. HRMS: ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{BrN}_4\text{O}_4\text{RhNa}$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺ 682.9772, gef. 682.9766. CD ($\Delta\epsilon/\text{M cm}^{-1}$, DMSO): 405 nm (−8.9), 360 nm (+7.1), 280 nm (+7.8).

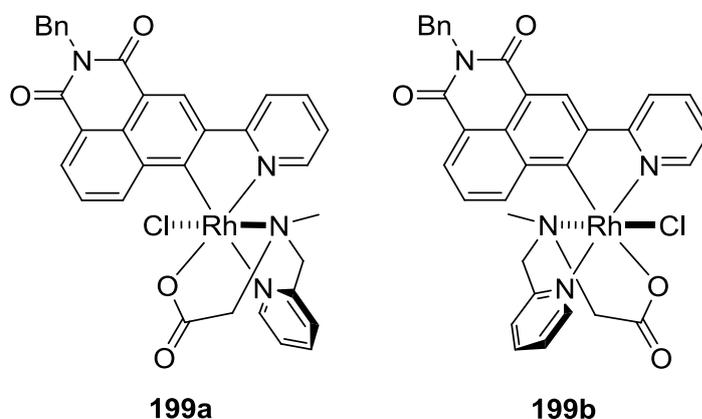


Δ -(*R*)-**192**

Rh(III)-Komplex Δ -(*R*)-192. Eine Lösung von $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (21.1 mg, 80.0 μmol) und KBr (86.0 mg, 720 μmol) in H_2O (4.0 mL) wurde 30 min auf 90 °C erhitzt. Dann wurden Phenylchinolin-Ligand **178** (21.9 mg, 80.0 μmol) und EtOH (4.0 mL) zu der dunkelroten Lösung gegeben und diese 3 h auf 90 °C erhitzt. Die resultierende dunkle Reaktionslösung wurde mit (*R*)-1-(Pyridin-2-ylmethyl)prolin **{(R)-63}** (18.3 mg, 80.0 μmol) versetzt und weitere 16 h auf 90 °C erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum konzentriert und säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1–20:1) gereinigt. Das Hauptprodukt Δ -(*R*)-**192** (12.3 mg, 20.0 μmol , 25%) wurde als rotorangener Feststoff erhalten. Die absolute Konfiguration des Komplexes wurde durch Vergleich der NMR-Spektren und anhand des CD-Spektrums festgestellt.

$R_f = 0.24$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 11.96 (bs, 1H, NH), 9.71 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.21 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.82 (dd, $J = 8.4, 1.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.49 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.19 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.99–7.93 (m, 2H, CH_{ar}), 7.70–7.65 (m, 1H, CH_{ar}), 7.57 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.44–7.25 (m, 3H, CH_{ar}), 3.91 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, CH_{alk}), 3.30 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, CH_{alk}), 3.05 (dd, $J =$

9.2, 6.6 Hz, 1H, CH_{alk}), 2.38–2.30 (m, 1H, CH_{alk}), 2.21–2.13 (m, 1H, CH_{alk}), 2.00–1.93 (m, 1H, CH_{alk}), 1.46–1.31 (m, 2H, CH_{alk}), 0.83–0.73 (m, 1H, CH_{alk}). ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 182.2, 173.8 (d, $J = 26.4$ Hz), 168.4, 168.0, 165.2, 156.4, 150.8, 149.2, 144.2, 139.9, 139.5, 134.4, 132.2, 132.1, 129.3, 129.2, 126.6, 126.0, 125.0, 123.1, 123.0, 122.8, 120.2, 72.1, 69.3, 58.5, 30.8, 22.9. IR (Film): ν (cm^{-1}) 3386, 3236, 1046, 2732, 1723, 1615, 1502, 1445, 1363, 1305, 1049, 1024, 1000, 823, 767, 676, 646, 622, 495. HRMS: ber. für $C_{28}H_{23}BrN_4O_4Rh$ ($M + H$) $^+$ 660.9952, gef. 660.9944. CD ($\Delta\epsilon/M$ cm^{-1} , DMSO): 406 nm (+8.2), 359 nm (−6.2), 280 (−6.5).

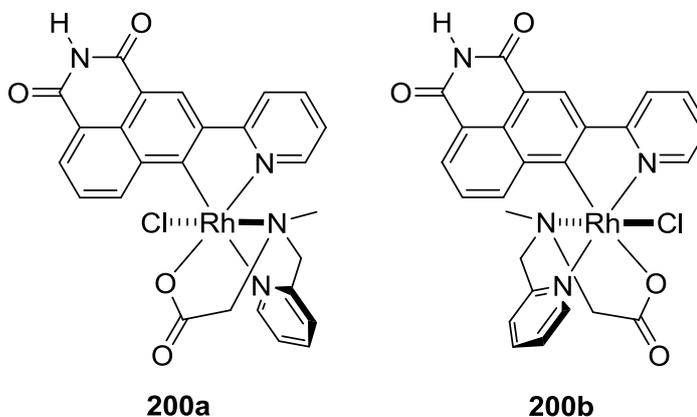


Rh(III)-Komplexe 199a/b. Eine Lösung des *N*-Benzylpyridylnaphthalimids (**193**) (14.6 mg, 40.0 μ mol) und $RhCl_3 \cdot 3H_2O$ (10.5 mg, 40.0 μ mol) in EtOH/ H_2O 1:1 (4.0 mL) wurde 2 h auf 90 °C erhitzt. Anschließend wurde die grünbraune Reaktionslösung etwas abgekühlt und 2-(Methyl(pyridin-2-ylmethyl)amino)essigsäure (**57**) (7.9 mg, 44.0 μ mol) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf 90 °C erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Reaktionsgemisch säulenchromatographisch ($CH_2Cl_2/MeOH$ 50:1–15:1) aufgearbeitet. Die beiden Diastereomere **199a** (4.7 mg, 6.90 μ mol, 17%) und **199b** (10.3 mg, 15.1 μ mol, 38%) wurden als gelbe Feststoffe isoliert.

Aus einer Lösung von Komplex **199b** in $CH_2Cl_2/MeOH$ 15:1 wurden nach ca. 1 Woche bei Raumtemperatur gelbe Kristalle erhalten. Die relative Konfiguration wurde durch die resultierende Kristallstruktur bestimmt.

199a: $R_f = 0.28$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 15:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 9.46–9.43 (m, 2H, CH_{ar}), 8.97 (s, 1H, CH_{ar}), 8.58–8.54 (m, 2H, CH_{ar}), 8.26 (td, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.18 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.95–7.91 (m, 1H, CH_{ar}), 7.81 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.74 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.42–7.22 (m, 6H, CH_{ar}), 5.34 (s, 2H, NCH_2Ph), 4.27 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, NCH_2), 4.16 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, NCH_2), 3.19 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, NCH_2), 3.66 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, NCH_2), 1.65 (s, 3H, NCH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 177.1, 164.5, 163.9, 163.3, 156.8, 151.1, 148.3, 148.2, 139.7, 139.5, 139.3, 138.3, 137.5, 131.6, 128.3, 127.9, 127.5, 126.9, 125.9, 125.4, 124.6, 124.2, 123.1, 122.0, 118.1, 70.9, 67.4, 50.7, 42.7. IR (Film): ν (cm^{-1}) 3416, 3094, 2925, 1694, 1650, 1584, 1451, 1395, 1351, 1318, 1228, 1028, 782, 749, 701. HRMS: ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{Rh}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 681.0770, gef. 681.0767.

199b: $R_f = 0.20$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 15:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 9.56 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.00 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.95 (s, 1H, CH_{ar}), 8.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.41 (dd, $J = 7.1, 0.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.23 (dd, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.96 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.96–7.90 (m, 2H, CH_{ar}), 7.73–7.67 (m, 2H, CH_{ar}), 7.42–7.23 (m, 7H, CH_{ar}), 5.29 (s, 2H, NCH_2Ph), 4.01 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, NCH_2), 3.55–3.46 (m, 2H, NCH_2), 3.13 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, NCH_2), 1.63 (s, 3H, NCH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 175.6, 163.7, 163.1, 159.0, 151.0, 149.4, 143.6, 139.9, 139.7, 138.5, 137.4, 135.6, 131.3, 128.2, 127.7, 127.5, 126.9, 125.9, 125.8, 124.5, 123.9, 123.3, 122.7, 121.0, 118.3, 71.4, 67.4, 49.5, 40.7. IR (Film): ν (cm^{-1}) 3448, 3031, 2950, 1695, 1654, 1627, 1582, 1355, 1320, 1227, 778, 751, 703, 502. HRMS: ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{Rh}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 681.0770, gef. 681.0769.



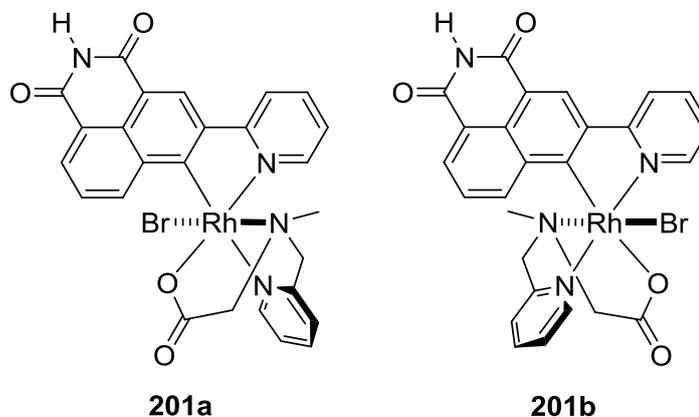
Rh(III)-Komplexe 200a/b. Eine Lösung des Pyridynaphthalimids (**194**) (11.0 mg, 40.0 μmol) und $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (10.5 mg, 40.0 μmol) in $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ 1:1 (4.0 mL) wurde 2 h auf 90 °C erhitzt. Anschließend wurde die grünbraune Reaktionslösung etwas abgekühlt und 2-(Methyl(pyridin-2-ylmethyl)amino)essigsäure (**57**) (7.9 mg, 44.0 μmol) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf 90 °C erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Reaktionsgemisch säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1–15:1) aufgearbeitet. Die beiden Diastereomere **200a** (4.0 mg, 6.77 μmol , 17%) und **200b** (8.1 mg, 13.7 μmol , 34%) wurden als gelbe Feststoffe isoliert.

Aus einer Lösung von Komplex **200a** in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 15:1 wurden nach ca. 1 Woche bei Raumtemperatur gelbe Kristalle erhalten. Die relative Konfiguration wurde durch die resultierende Kristallstruktur bestimmt.

200a: $R_f = 0.26$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 15:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 11.72 (bs, 1H, NH), 9.45–9.40 (m, 2H, CH_{ar}), 8.89 (s, 1H, CH_{ar}), 8.56 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.48 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.26 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.18 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.09 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.95–7.90 (m, 1H, CH_{ar}), 7.80 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.71 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.34 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 4.26 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, NCH_2), 4.16 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, NCH_2), 3.19 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, NCH_2), 3.07 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, NCH_2), 1.66 (s, 3H, NCH_3). IR (Film): ν (cm^{-1}) 3395, 3205, 3064, 2842, 1687, 1639, 1590, 1478, 1447, 1389, 1327, 1262, 1027, 783, 488. HRMS: ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{RhNa}$ ($\text{M} + \text{Na}$)⁺ 613.0120, gef. 613.0120.

200b: $R_f = 0.18$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 15:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 11.72 (s, 1H, NH), 9.55 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.99 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.88 (s, 1H, CH_{ar}), 8.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.34–8.19 (m, 3H, CH_{ar}), 7.95 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.74–7.66 (m, 2H, CH_{ar}), 7.39 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.25 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 4.03 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, NCH_2), 3.50 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, NCH_2), 3.49 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H, NCH_2), 3.14 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H, NCH_2), 1.64 (s, 3H, NCH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 183.2, 175.8, 164.5, 163.9, 163.9, 159.1, 151.1, 149.5, 143.5, 140.0, 139.8, 138.9, 135.5, 130.5, 129.0, 126.0, 125.8, 124.0, 123.7, 123.5, 123.4, 121.2, 119.0, 71.5, 67.5, 48.6. IR (Film): ν (cm^{-1}) 3414, 3169, 3063, 2930, 2844, 1687, 1628, 1591, 1479, 1446,

1387, 1326, 1260, 1087, 781. HRMS: ber. für $C_{26}H_{20}ClN_4O_4RhNa$ ($M + Na$)⁺ 613.0120, gef. 613.0119.

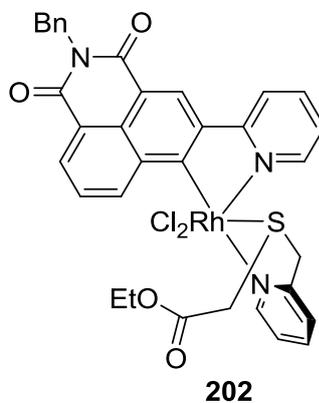


Rh(III)-Komplexe 201a/b. Eine Lösung von $RhCl_3 \cdot 3H_2O$ (21.1 mg, 80.0 μ mol) und KBr (86.0 mg, 720 μ mol) in H_2O (4.0 mL) wurde 30 min auf 90 °C erhitzt. Dann wurden Pyridyl-naphthalimid (**194**) (21.9 mg, 80.0 μ mol) und EtOH (4.0 mL) zu der dunkelroten Lösung gegeben und diese 3 h auf 90 °C erhitzt. Zu der gelbbraunen Reaktionslösung wurde 2-(Methyl(pyridin-2-ylmethyl)amino)essigsäure (**57**) (7.9 mg, 44.0 μ mol) hinzugegeben und über Nacht auf 90 °C erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Reaktionsgemisch säulenchromatographisch ($CH_2Cl_2/MeOH$ 50:1–15:1) aufgearbeitet. Die beiden Diastereomere **201a** (8.1 mg, 12.8 μ mol, 16%) und **201b** (12.4 mg, 19.5 μ mol, 24%) wurden als gelbe Feststoffe isoliert. Durch Vergleich der Spektren mit den Chlorido-Analoga wurden die relativen Konfigurationen der Komplexe bestimmt.

201a: $R_f = 0.26$ ($CH_2Cl_2/MeOH$ 15:1). 1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) 11.72 (bs, 1H, NH), 9.61 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.38 (dd, $J = 8.5, 1.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.89 (s, 1H, CH_{ar}), 8.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.48 (d, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.26 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.20 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.08 (td, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.94–7.89 (m, 1H, CH_{ar}), 7.80 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.70 (dd, $J = 8.5, 7.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.36–7.31 (m, 1H, CH_{ar}), 4.25 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, NCH_2), 4.18 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, NCH_2), 3.16 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H, NCH_2), 3.06 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, NCH_2), 1.63 (s, 3H, NCH_3). ^{13}C -NMR (125 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) 184.2, 177.6, 164.6, 164.5, 164.0, 156.8, 151.3, 149.2, 143.0, 139.9, 139.7, 139.2, 138.4, 130.6, 129.1, 125.7, 125.6, 124.1, 123.6,

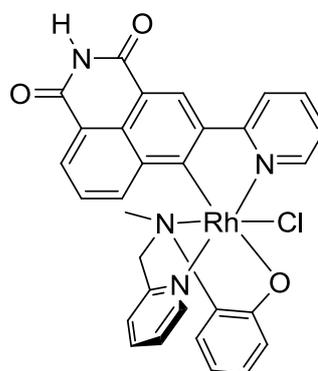
123.2, 122.6, 121.0, 118.7, 70.8, 67.0, 50.4. IR (Film): ν (cm⁻¹) 3420, 3043, 2831, 1683, 1637, 1588, 1476, 1450, 1389, 1321, 1257, 1025, 887, 781, 487. HRMS: ber. für C₂₆H₂₀BrN₄O₄RhNa (M + Na)⁺ 656.9615, gef. 656.9619.

201b: R_f = 0.19 (CH₂Cl₂/MeOH 15:1). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 11.72 (s, 1H, NH), 9.74 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.99 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.88 (s, 1H, CH_{ar}), 8.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.33–8.25 (m, 2H, CH_{ar}), 8.20 (td, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.96–7.91 (m, 1H, CH_{ar}), 7.72–7.65 (m, 2H, CH_{ar}), 7.39 (dd, *J* = 8.6, 1.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.25 (dd, *J* = 8.5, 1.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 4.02 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, NCH₂), 3.47 (d, *J* = 16.5 Hz, 2H, NCH₂), 3.10 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, NCH₂), 1.61 (s, 3H, NCH₃). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 183.1, 176.2, 164.4, 163.8, 163.8, 159.0, 152.4, 149.5, 143.3, 139.9, 139.6, 138.9, 135.7, 130.4, 128.9, 126.2, 125.6, 123.8, 123.6, 123.4, 123.3, 121.1, 118.9, 71.3, 66.8, 49.0. IR (Film): ν (cm⁻¹) 3415, 3168, 3059, 2833, 1685, 1623, 1588, 1478, 1449, 1387, 1323, 1257, 1026, 885, 780, 487. HRMS: ber. für C₂₆H₂₀BrN₄O₄RhNa (M + Na)⁺ 656.9615, gef. 656.9620.



Rh(III)-Komplex 202. Eine Lösung von *N*-Benzylpyridyl-naphthalimid (**193**) (14.6 mg, 40.0 μ mol) und RhCl₃·3H₂O (10.5 mg, 40.0 μ mol) in EtOH/H₂O 1:1 (4.0 mL) wurde 2 h auf 90 °C erhitzt. Anschließend wurde die grünbraune Reaktionslösung etwas abgekühlt und 2-(Pyridin-2-ylmethylthio)essigsäure (**52**) (8.0 mg, 44.0 μ mol) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf 90 °C erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Reaktionsgemisch säulenchromatographisch (CH₂Cl₂/MeOH 50:1–15:1) gereinigt. Der Rhodium(III)-Komplex **202** wurde als gelber Feststoff (9.0 mg, 12.0 μ mol, 15%) erhalten.

$R_f = 0.11$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 15:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 9.70–9.66 (m, 2H, CH_{ar}), 8.94 (s, 1H, CH_{ar}), 8.54 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.39–8.36 (m, 1H, CH_{ar}), 8.20–8.12 (m, 2H, CH_{ar}), 7.84 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.62 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.55 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.40–7.21 (m, 7H, CH_{ar}), 5.29 (s, 2H, NCH_2Ph), 4.09–3.99 (m, 2H, CH_2), 3.89–3.80 (m, 2H, CH_2), 3.60 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, CH_2), 3.21 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, CH_2) 1.06 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_2CH_3). IR (Film): ν (cm^{-1}) 3037, 2970, 2924, 1730, 1694, 1651, 1581, 1476, 1436, 1393, 1315, 1278, 1228, 1158, 1025, 777, 733, 699, 499. HRMS: ber. für $\text{C}_{34}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{RhS}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 746.0149, gef. 746.0156.

**203**

max. 6 Stereoisomere

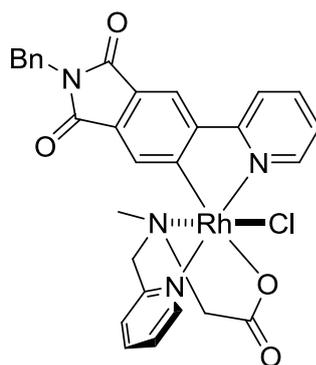
Rh(III)-Komplexe 203. Eine Lösung von Pyridylnaphthalimid (**194**) (21.9 mg, 80.0 μmol) und $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (21.1 mg, 80.0 μmol) in $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ 1:1 (8.0 mL) wurde 2 h auf 90 °C erhitzt. Anschließend wurde die grünbraune Reaktionslösung etwas abgekühlt und 2-(Methyl(pyridin-2-ylmethyl)amino)phenol (**67**) (17.1 mg, 80.0 μmol) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf 90 °C erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Reaktionsgemisch säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1–20:1) aufgearbeitet. Es wurden mindestens drei Diastereomere **203a-c** erhalten (drei Spots auf der DC), von denen eines als gelber Feststoff (5.0 mg, 8.00 μmol , 10%) isoliert werden konnte.

Aus einer Lösung von **203c** in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1 wurden nach wenigen Tagen bei Raumtemperatur gelbe Plättchen erhalten, mit denen eine Kristallstruktur gewonnen und die relative Konfiguration bestimmt wurde.

203a: $R_f = 0.34$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 11.61 (bs, 1H, NH), 10.15 (dd, $J = 8.5, 1.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 9.40 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.85 (s, 1H, CH_{ar}), 8.56 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.38 (dd, $J = 7.2, 1.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.13–8.06 (m, 2H, CH_{ar}), 7.94 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.84 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.65–7.59 (m, 2H, CH_{ar}), 7.36 (td, $J = 6.6, 1.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.21 (d, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 6.76–6.71 (m, 1H, CH_{ar}), 6.63 (dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 6.22 (td, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 4.48 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, NCH_2), 4.36 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, NCH_2), 2.01 (s, 3H, NCH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 187.0, 166.8, 164.7, 164.2, 156.7, 150.4, 148.5, 143.0, 140.3, 140.3, 140.0, 139.5, 139.1, 130.5, 129.1, 128.7, 125.4, 124.2, 123.6, 122.8, 122.2, 121.1, 120.9, 118.7, 118.3, 113.8, 72.2, 51.1.

203b: $R_f = 0.27$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1).

203c: $R_f = 0.25$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1).

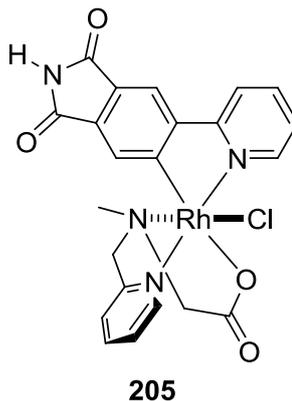


204

Rh(III)-Komplex 204. Eine Lösung des *N*-Benzylphthalimids (**195**) (12.6 mg, 40.0 μmol) und $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (10.5 mg, 40.0 μmol) in $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ 1:1 (4.0 mL) wurde 2 h auf 90 °C erhitzt. Anschließend wurde die grünbraune Reaktionslösung etwas abgekühlt und 2-(Methyl(pyridin-2-ylmethyl)amino)essigsäure (**57**) (7.2 mg, 40.0 μmol) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf 90 °C erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Reaktionsgemisch säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 30:1–10:1) gereinigt, um den Komplex **204** als gelben Feststoff (3.0 mg, 4.80 μmol , 12%) zu erhalten.

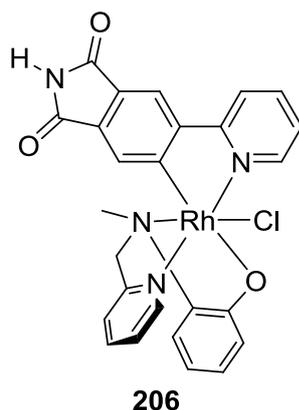
$R_f = 0.15$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 9.34 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.57 (s, 1H, CH_{ar}), 8.24 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.17 (s, 1H, CH_{ar}), 8.14–8.06 (m, 2H, CH_{ar}), 7.89–7.85 (m, 1H, CH_{ar}), 7.80 (d, J

= 7.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.39–7.27 (m, 6H, CH_{ar}), 4.83 (s, 2H, $NCHPh$), 4.30 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, NCH_2), 4.19 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, NCH_2), 3.53 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H, NCH_2), 3.30 (d, $J = 19.2$ Hz, 1H, NCH_2), 1.73 (s, 3H, NCH_3). ^{13}C -NMR (125 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) 181.9, 178.1, 168.2, 168.2, 163.2, 157.0, 151.5, 149.7, 148.8, 139.5, 139.0, 136.8, 130.3, 128.5, 127.3, 127.3, 125.1, 125.0, 122.9, 121.6, 118.2, 71.0, 66.6, 51.3, 40.7. HRMS: ber. für $C_{29}H_{25}ClN_4O_4Rh$ ($M + H$) $^+$ 631.0614, gef. 631.0598.



Rh(III)-Komplex 205. Eine Lösung des *N*-TBS-Phthalimids (**196**) (27.0 mg, 80.0 μ mol) und $RhCl_3 \cdot 3H_2O$ (21.1 mg, 80.0 μ mol) in EtOH/ H_2O 1:1 (8.0 mL) wurde 2 h auf 90 °C erhitzt. Anschließend wurde die grünbraune Reaktionslösung etwas abgekühlt und 2-(Methyl(pyridin-2-ylmethyl)amino)essigsäure (**57**) (14.3 mg, 80.0 μ mol) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf 90 °C erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Reaktionsgemisch säulenchromatographisch ($CH_2Cl_2/MeOH$ 20:1–5:1) aufgearbeitet, um den Komplex **205** als gelben Feststoff (3.0 mg, 5.58 μ mol, 7%) zu erhalten.

$R_f = 0.12$ ($CH_2Cl_2/MeOH$ 5:1). 1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) 11.24 (bs, 1H, NH), 9.34 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.60 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.50 (s, 1H, CH_{ar}), 8.24 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.14–8.05 (m, 3H, CH_{ar}), 7.89–7.85 (m, 1H, CH_{ar}), 7.80 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.36 (td, $J = 6.6, 1.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 4.30 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, NCH_2), 4.19 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, NCH_2), 3.51 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, NCH_2), 3.29 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, NCH_2), 1.73 (s, 3H, NCH_3). IR (Film): ν (cm^{-1}) 3155, 3060, 2922, 2855, 1761, 1719, 1626, 1517, 1479, 1347, 1301, 1051, 890, 738, 698, 590. HRMS: ber. für $C_{22}H_{19}ClN_4O_4Rh$ ($M + H$) $^+$ 541.0151, gef. 541.0151.



max. 6 Stereoisomere

Rh(III)-Komplexe 206. Eine Lösung des *N*-TBS-Phthalimids (**196**) (27.0 mg, 80.0 μmol) und $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (21.1 mg, 80.0 μmol) in $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ 1:1 (8.0 mL) wurde 2 h auf 90 °C erhitzt. Anschließend wurde zu der grünbraunen Reaktionslösung 2-(Methyl(pyridin-2-ylmethyl)amino)phenol (**67**) (17.1 mg, 80.0 μmol) hinzugegeben und über Nacht auf 90 °C erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Reaktionsgemisch säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1–20:1) aufgearbeitet. Es wurden mindestens drei Diastereomere erhalten (drei Spots auf der DC), wovon eines als gelber Feststoff (6.4 mg, 11.2 μmol , 14%) isoliert wurde.

Aus einer Lösung von Komplex **206b** in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1 wurden nach wenigen Tagen bei Raumtemperatur gelbe Plättchen erhalten. Mit diesen wurde eine Kristallstruktur der Verbindung erhalten. Die Konfigurationen der anderen Stereoisomere wurden hingegen nicht weiter untersucht.

206a: $R_f = 0.17$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 11.12 (bs, 1H, NH), 9.30 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.60 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.44 (s, 1H, CH_{ar}), 8.10–8.04 (m, 3H, CH_{ar}), 7.98 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.80–7.75 (m, 1H, CH_{ar}), 7.61 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.40–7.35 (m, 1H, CH_{ar}), 7.29 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 6.82–6.77 (m, 1H, CH_{ar}), 6.61 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 6.32–6.26 (m, 1H, CH_{ar}), 4.55 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, NCH_2), 4.46 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, NCH_2), 2.05 (s, 3H, NCH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 183.7, 170.1, 169.8, 167.5, 163.4, 156.9, 151.0, 149.5, 148.9, 139.9, 139.2, 138.8, 131.3, 128.8, 128.1, 127.3, 125.0, 125.0, 122.6, 121.4, 121.3, 118.8, 117.8, 113.4, 71.8, 51.5.

206b: $R_f = 0.12$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1).

206c: $R_f = 0.10$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1).

5.5 Biochemische Methoden

PI3K α / γ -Assays. Die Messungen wurden von Jie Qin in der Arbeitsgruppe Marmorstein (The Wistar Institute, Philadelphia, PA, USA) nach einem standardisierten *Phosphoimaging*-Protokoll durchgeführt.^[5-40]

PIM1-Assay. Die Kinase Pim1 und das Substrat S6 wurden von *Millipore* oder *MoBiTec* bezogen. Enzymaktivitäten und IC_{50} -Werte wurden durch einen konventionellen Radioaktiv-Assay bestimmt, in welchem die Kinaseaktivität anhand der Phosphorylierung des Substrats mit $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$ (Perkin-Elmer) gemessen wurde.

Zur Bestimmung von Proteinkinase-Aktivitäten bei definierten Inhibitor-Konzentrationen (100 nM) wurden die Rh(III)-Komplexe bei Raumtemperatur in MOPS (20 mM), $\text{Mg}(\text{OAc})_2$ (30 mM) und DMSO (5%, resultierend aus der Inhibitor-Stamm-lösung) bei pH 7.0 in Anwesenheit des Substrats S6 (50 μM) und der Kinase PIM1 (1.6 nM) präinkubiert. Nach 30 min wurde die Reaktion durch Zugabe von $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}/\text{ATP}$ zu einer finalen Konzentration von 100 μM und einem finalen Volumen von 25 μL initiiert. Nach 30 min Inkubationszeit bei Raumtemperatur wurde die Reaktion gestoppt, indem jeweils 15 μL der Lösung auf ein P81 Filterpapier (Durchmesser 2.1 cm, Whatman) aufgebracht wurden. Das Filterpapier wurde dreimal mit 0.75% Phosphorsäure und einmal mit Aceton gewaschen. Das getrocknete P81 Papier wurde in ein Szintillationsvial gegeben und 5 mL eines Szintillationscocktails (Rotiszint eco Plus, Roth) hinzugegeben.

Die Radioaktivität (CPM, *counts per minute*) wurde mit einem BeckmannCounter LS6500 Multi Purpose Scintillation Counter gemessen. Enzym-Aktivitäten wurden als CPM-Quotient der Probe mit 100 nM Inhibitor und der Kontrollprobe berechnet und jeweils mit der CPM-Hintergrundstrahlung korrigiert. IC_{50} -Werte wurden als Inhibitor-Konzentration definiert, bei welcher der CPM-Wert auf einer sigmoidalen Ausgleichskurve 50% der Kontrollprobe, korrigiert durch den CPM-Hintergrund, betrug.

PKC δ -Assay. Die Messungen wurden freundlicherweise von Sebastian Blanck durchgeführt. Verschiedene Konzentrationen der Rh(III)-Komplexe wurden bei Raumtemperatur in MOPS (20 mM), Mg(OAc)₂ (30 mM), BSA (0.8 μ g/ μ L) und DMSO (10%, resultierend aus der Inhibitor-Stammlösung) bei pH 7.0 in Anwesenheit von Substrat PKCtide (50 μ M, *Millipore Scientific*) PKC Lipid-Aktivator (*Millipore Scientific*) und Kinase PKC δ (2.0 nM, *Mo Bi Tec*) inkubiert. Nach 30 min wurde die Reaktion durch Zugabe von ATP zu einer finalen Konzentration von 1 μ M und etwa 0.1 μ Ci/ μ L [γ -³³P]ATP initiiert. Die Reaktionen wurden bei einem finalen Volumen von 25 μ L durchgeführt. Nach 45 min Inkubationszeit bei Raumtemperatur wurde die Reaktion gestoppt, indem jeweils 15 μ L der Lösung auf ein P81 Filterpapier (Durchmesser 2.1 cm, Whatman) aufgebracht wurden. Das Filterpapier wurde dreimal mit 0.75% Phosphorsäure und einmal mit Aceton gewaschen. Das getrocknete P81 Papier wurde in ein Szintillationsvial gegeben und 5 mL eines Szintillationscocktails (Rotiszint eco Plus, *Roth*) hinzugegeben. Die Radioaktivität sowie die IC₅₀-Werte wurden wie für PIM1 beschrieben bestimmt.

Selektivitätsprofile. Die Proteinkinase-Selektivitätsprofile wurden bei einer Assay-Konzentration von 1 μ M (**115a**) bzw. 10 μ M (racemisches Gemisch aus Λ -**(S)**-190 und Δ -**(R)**-190 mit einem Bindungsstellen-dirigierten Affinitätsscreening gegen 451 humane Kinase angefertigt (KINOMEscan, DiscoverX).

Cytotoxizitätstests. Die biologische Aktivität der Ru(II)-Komplexe gegen verschiedene humane Zelllinien wurde von Dr. Adina Vultur in der Arbeitsgruppe Meenhard Herlyn (The Wistar Institute, Philadelphia, PA, USA) untersucht. Getestete Zelllinien waren 451Lu, 1205Lu, WM3918, WM983B, WM1361A, FOM102010, FOMA3 und FF2508.

Kapitel 6

Literaturverzeichnis

- [1] C. Orvig, M. J. Abrams, *Chem. Rev.* **1999**, 2201–2204.
- [2] a) L. Zhang, P. J. Carroll, E. Meggers, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 521–523; b) H. Bregman, D. S. Williams, G. E. Atilla, P. J. Carroll, E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13594–13595.
- [3] a) D. S. Williams, G. E. Atilla, H. Bregman, A. Arzoumanian, P. S. Klein, E. Meggers, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2020–2023; b) J. É. Debreczeni, A. N. Bullock, G. E. Atilla, D. S. Williams, H. Bregman, S. Knapp, E. Meggers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1580–1585; c) G. E. Atilla, D. S. Williams, H. Bregman, N. Pagano, E. Meggers, *ChemBioChem* **2006**, *7*, 1443–1450; d) H. Bregman and E. Meggers, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5465–5468; e) G. E. Atilla-Gokcumen, N. Pagano, C. Streu, J. Maksimoska, P. Filippakopoulos, S. Knapp, E. Meggers, *ChemBioChem* **2008**, *9*, 2933–2936; f) E. Meggers, G. E. Atilla-Gokcumen, K. Gründler, C. Frias, A. Prokop, *Dalton Trans.* **2009**, 10882–10888; g) R. Anand, J. Maksimoska, N. Pagano, E. Y. Wong, P. A. Gimotty, A. Phyllis, S. L. Diamond, E. Meggers, R. Marmorstein, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1602–1611; h) P. Xie, C. Streu, J. Qin, H. Bregman, N. Pagano, E. Meggers, R. Marmorstein, *Biochemistry* **2009**, *48*, 5187–5198; i) N. Pagano, E. Y. Wong, T. Breiding, H. Liu, A. Wilbuer, H. Bregman, Q. Shen, S. L. Diamond, E. Meggers, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8997–9009; j) G. E. Atilla-Gokcumen, L. Di Costanzo, E. Meggers, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2011**, *16*, 45–50; k) C. Streu, L. Feng, P. J. Carroll, J. Maksimoska, R. Marmorstein, E. Meggers, *Inorg. Chim. Acta* **2011**, *377*, 34–41.
- [4] N. Pagano, J. Maksimoska, H. Bregman, D. S. Williams, R. D. Webster, F. Xue, E. Meggers, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1218–1227.
- [5] a) H. Bregman, P. J. Carroll, E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 877–884; b) E. Meggers, G. E. Atilla-Gokcumen, H. Bregman, J. Maksimoska, S. P. Mulcahy, N. Pagano, D. S. Williams, *Synlett* **2007**, *8*, 1177–1189.

- [6] a) J. Maksimoska, L. Feng, K. Harms, C. Yi, J. Kissil, R. Marmorstein, E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15764–15765; b) L. Feng, Y. Geisselbrecht, S. Blanck, A. Wilbuer, G. E. Atilla-Gokcumen, P. Filippakopoulos, K. Kräling, M. A. Celik, K. Harms, J. Maksimoska, R. Marmorstein, G. Frenking, S. Knapp, L.-O. Essen, E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5976–5986.
- [7] L. Feng, Dissertation, Philipps-Universität Marburg, **2010**.
- [8] P. Xie, D. S. Williams, G. E. Atilla-Gokcumen, L. Milk, M. Xiao, K. S. M. Smalley, M. Herlyn, E. Meggers, R. Marmorstein, *ACS Chem. Biol.* **2008**, *3*, 305–316.
- [9] a) G. Lei, S. P. Mulcahy, K. Harms, E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9602–9603; b) L. Gong, S. P. Mulcahy, D. Devarajan, K. Harms, G. Frenking, E. Meggers, *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 7692–7699; c) L. Gong, Z. Lin, K. Harms, E. Meggers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7955–7957; d) Z. Lin, L. Gong, M. A. Celik, K. Harms, G. Frenking, E. Meggers, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 474–481; e) L. Gong, C. Müller, M. A. Celik, G. Frenking, E. Meggers, *New J. Chem.* **2011**, *35*, 788–793; f) Z. Lin, M. A. Celik, C. Fu, K. Harms, G. Frenking, E. Meggers, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12602–12605.
- [10] a) J. J. R. F. de Silva, R. J. P. Williams, *The biological chemistry of the elements / The inorganic chemistry of life*, Oxford University Press, Oxford, 1991; b) W. Kaim, B. Schwederski, *Bioanorganische Chemie*, 3. Aufl., Teubner, Wiesbaden, **2004**.
- [11] G. Eisenbrand, M. Metzler, F. J. Hennecke, *Toxikologie für Naturwissenschaftler und Mediziner*, 3. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [12] a) P. Ehrlich, A. Bertheim, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, *45*, 756–766; b) W. G. Christiansen, *J. Am. Chem. Soc.* **1921**, *43*, 2202–2210; c) S. Riethmiller, *Bull. Hist. Chem.* **1999**, *24*, 28–33.
- [13] N. C. Lloyd, H. W. Morgan, B. K. Nicholson, R. S. Ronimus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 941–944.
- [14] a) B. Rosenberg, L. Vancamp, T. Krigas, *Nature* **1965**, *205*, 698–699; b) B. Rosenberg, *Interdiscip. Sci. Rev.* **1978**, *3*, 134–147.

- [15] a) *Platinum and Other Metal Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy 2* (Hrsg.: H. M. Pinto, J. H. Schornagel), Plenum, New York, **1996**; b) *Cisplatin – Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug* (Hrsg.: B. Lippert), WILEY-VCH, Weinheim, **1999**; c) P. J. Sadler, C. Muncie, M. Shipman, *Biological Inorganic Chemistry: Structure and Reactivity* (Hrsg.: I. Bertini, H. B. Gray, E. I. Stiefel, J. S. Valentine), University Science Books, New York, **2006**, 95–135.
- [16] a) Z. Guo, P. J. Sadler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1512–1531; b) K. H. Thompson, C. Orvig, *Science* **2003**, *300*, 936–939; c) W. H. Ang, P. J. Dyson, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 4003–4018; d) T. W. Hambley, *Dalton Trans.* **2007**, 4929–4937; e) T. W. Hambley, *Science* **2007**, *318*, 1392–1393; f) P. C. A. Bruijninx, P. Sadler, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12*, 197–206; g) M. A. Jakupec, M. Galanski, V. B. Arion, C. G. Hartinger, B. K. Keppler, *Dalton Trans.* **2008**, 183–194; h) A. Mukherjee, P. J. Sadler, *Wiley Encycl. Chem. Biol.* **2009**, 1–47; m) S. H. van Rijt, P. J. Sadler, *Drug Disc. Today* **2009**, *14*, 1089–1097; n) K. L. Haas, K. J. Franz, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4921–4960; o) E. A. Hillard, G. Jaouen, *Organometallics* **2011**, *30*, 20–27; p) G. Gasser, I. Ott, N. Metzler-Nolte, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3–25.
- [17] a) J. Reedijk, *Chem. Commun.* **1996**, 801–806; b) T. W. Hambley, *Coord. Chem. Rev.* **1997**, *166*, 181–223; c) I. Ott, R. Gust, *Pharm. Unserer Zeit* **2006**, *35*, 124–133.
- [18] a) D. Yang, S. S. G. E. van Boom, J. Reedijk, J. H. van Boom, A. H.-J. Wang, *Biochemistry* **1995**, *34*, 12912–12920; b) P. M. Takahara, A. C. Rosenzweig, C. A. Frederick, S. J. Lippard, *Nature* **1995**, *377*, 649–652; c) P. M. Takahara, C. A. Frederick, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12309–12321; d) A. Gelasco, S. J. Lippard, *Biochemistry* **1998**, *37*, 9230–9239.
- [19] a) Y. Jung, S. J. Lippard, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1387–1407; b) U.-M. Ohndorf, M. A. Rould, Q. He, C. O. Pabo, S. J. Lippard, *Nature* **1999**, *399*, 708–712; c) P. J. Sadler, *ChemBioChem* **2009**, *10*, 73–74.
- [20] a) R. Rudolph, *Arch. Exp. Veterinaermed.* **1971**, *25*, 925–935; b) L. J. Anghileri, *Z. Krebsforsch. Klein. Onkol.* **1975**, *83*, 213–217; c) M. J. Clarke, *Met. Ions. Biol. Syst.* **1980**, *11*, 231–283.

- [21] a) M. J. Clarke, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 209–233; b) M. Galanski, V. B. Arion, M. A. Jakupec, B. K. Keppler, *Curr. Pharm. Des.* **2003**, 9, 20178–2089; c) E. Alessio, G. Mestroni, A. Bergamo, G. Sava, *Curr. Top. Med. Chem.* **2004**, 4, 1525–1535; d) I. Kostova, *Curr. Med. Chem.* **2006**, 13, 1085–1107; e) E. Alessio, G. Mestroni, A. Bergamo, G. Sava, *Met. Ions Biol. Syst.* **2004**, 42, 323–351; f) C. G. Hartinger, S. Zorbas-Seifried, M. A. Jakupec, B. Kynast, *J. Inorg. Biochem.* **2006**, 100, 891–904.
- [22] a) F. Piccioli, S. Sabatini, L. Messori, P. Orioli, *J. Inorg. Biochem.* **2004**, 98, 1135–1142; b) S. Kapitzka, M. Pongratz, M. A. Jakupec, P. Heffeter, W. Berger, L. Lackinger, B. K. Keppler, B. Marian, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **2005**, 131, 101–110; c) S. Kapitzka, M. A. Jakupec, M. Uhl, B. K. Keppler, B. Marian, *Cancer Lett.* **2005**, 226, 115–121; d) M. Galanski, B. K. Keppler, *Pharm. Unserer Zeit* **2006**, 35, 118–123.
- [23] a) A. Bergamo, B. Gava, E. Alessio, G. Mestroni, Serli, M. Cocchietto, S. Zorzet, G. Sava, *Int. J. Oncol.* **2002**, 21, 1331–1338; b) D. Pluim, R. C. A. M. van Waardenburg, J. H. Beijnen, J. H. M. Schellens, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2004**, 54, 71–78; c) A. Vacca, M. Bruno, A. Boccarelli, M. Coluccia, *Br. J. Cancer* **2002**, 86, 993–998; d) L. Morbidelli, S. Donnini, S. Filippi, L. Messori, *Br. J. Cancer* **2002**, 88, 1484–1491.
- [24] a) C. Scolaro, A. Bergamo, L. Brescacin, R. Delfino, M. Cocchietto, G. Laurencyzy, T. J. Geldbach, G. Sava, P. J. Dyson, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 4161–4171; b) P. J. Dyson, G. Sava, *Dalton Trans.* **2006**, 16, 1929–1933.
- [25] M. A. Jakupec, E. Reisner, A. Eichinger, M. Pongratz, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 2831–2837.
- [26] a) Y. K. Yan, M. Melchart, A. Habtermariam, P. J. Sadler, *Chem. Commun.* **2005**, 4764–4776; b) H. K. Liu, S. J. Berners-Price, F. Y. Wang, J. A. Parkinson, J. J. Xu, J. Bella, P. J. Sadler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 8153–8156.
- [27] a) K. E. Erkkila, D. T. Odom, J. K. Barton, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2777–2795; b) H.-K. Liu, P. J. Sadler, *Acc. Chem. Res.* **2011**, 44, 349–359; c) M. A. Scharwitz, I. Ott, Y. Geldmacher, R. Gust, W. S. Sheldrick, *J. Organomet. Chem.* **2008**, 693, 2299–2309; d) R. Bieda, I. Ott, R. Gust, W. S. Sheldrick, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**,

- 3821–3831; e) R. Bieda, M. Dobroschke, A. Triller, *ChemMedChem* **2010**, *5*, 1123–1133.
- [28] a) A. Erck, L. Rainen, J. Whileaman, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1974**, *145*, 1278–1283; b) J. L. Bear, H. B. Gray, L. Rainen, *Cancer Chemother. Rep.* **1975**, *59*, 611–620; c) R. A. Howard, E. Sherwood, A. Erck, *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 943–946; d) H. T. Chefotides, K. R. Dunbar, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 146–156.
- [29] a) V. Fimiani, T. Ainis, A. Cavallaro, *J. Chemother.* **1990**, *2*, 319–326; b) H. T. Chefotides, K. R. Dunbar, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 146–156.
- [30] a) B. Weber, A. Serafin, J. Michie, *Anticancer Res.* **2004**, *24*, 763–770; b) N. Falzone, L. Böhm, J. C. Swarts, *Anticancer Res.* **2006**, *26*, 147–152.
- [31] A. Dorcier, W. H. Ang, S. Bolano, L. Gonsalvi, L. J.-J. G. Laurency, M. Peruzzini, A. D. Phillips, F. Zanobini, P. J. Dyson, *Organometallics* **2006**, *25*, 4090–4096.
- [32] C. Mannig, D. B. Whyte, R. Martinez, T. Hunter, S. Sudarsanam, *Science* **2002**, *298*, 1912–1934.
- [33] a) T. Hunter, G. D. Plowman, *Trends Biochem Sci.* **1997**, *22*, 18–22; b) T. Hunter, *Cell* **2000**, *100*, 113–127; c) P. Blume-Jensen, T. Hunter, *Nature* **2001**, *411*, 355–365; d) G. Manning, G. D. Plowman, T. Hunter, S. Sudarsanam, *Trends Biochem. Sci.* **2002**, *27*, 514–520.
- [34] a) P. Cohen, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 309–315; b) C. Kunick, A.-M. Egert-Schmidt, *Pharm. Unserer Zeit* **2008**, *37*, 360–368; c) T. Winckler, I. Zündorf, T. Dingermann, *Pharm. Unserer Zeit* **2008**, *37*, 370–380; d) M. Holm, F. Lehmann, S. Laufer, *Pharm. Unserer Zeit* **2008**, *37*, 382–392.
- [35] a) J. Zimmermann, G. Caravatti, H. Mett, T. Meyer, M. Müller, N. B. Lydon, D. Fabbro, *Arch. Pharm. Pharmacol. Med. Chem.* **1996**, *329*, 371–376; b) R. Capdeville, E. Buchdunger, J. Zimmermann, A. Matter, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 493–502; c) L. Roy, J. Guilhot, T. Krahnke, A. Guerci-Bresler, B. J. Druker, R. A. Larson, S. O'Brian, C. So, G. Massimini, F. Guilhot, *Blood* **2006**, *108*, 1478–1484; d) T. Hunter, *J. Clin. Invest.* **2007**, *117*, 2036–2043.
- [36] M. Heinrich, C. Corless, A. Duensing, L. McGreevey, C.-J. Chen, N. Joseph, S. Singer, D. J. Griffith, A. Haley, A. Town, G. Demetri, C. D. M. Fletcher, J. A. Fletcher, *Science* **2003**, *299*, 708–710.

- [37] A. J. Bridges, *Chem Rev.* **2001**, *101*, 2541–2571.
- [38] J. J.-L. Liao, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 409–424.
- [39] a) S. Omura, Y. Iwai, A. Hirano, A. Nakagawa, J. Awaya, H. Tsuchiya, Y. Takahashi and R. Masuma, *J. Antibiot.* **1977**, *30*, 275–282; b) T. Tamaoki, H. Nomoto, I. Takahashi, Y. Kato, M. Morimoto, F. Tomita, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1986**, *135*, 397–402.
- [40] a) S. Blanck, T. Cruchter, A. Vultur, R. Riedel, K. Harms, M. Herlyn, E. Meggers, *Organometallics* **2011**, *30*, 4598–4606; b) S. Blanck, Dissertation, Philipps-Universität Marburg, **2012**.
- [41] D. A. Fruman, R. E. Meyers, L. C. Cantley, *Annu. Rev. Biochem.* **1998**, *67*, 481–507.
- [42] a) M. Whitman, D. R. Kaplan, B. Schaffhausen, L. Cantley, T. M. Robertsen, *Nature* **1985**, *315*, 239–242; b) C. Benistant, H. Chapuis, S. Roche, *Oncogene* **2000**, *19*, 5083–5090; c) Y. Samuels, Z. Wang, A. Bardelli, N. Silliman, J. Ptak, S. Szabo, H. Yan, A. Gazdar, S. M. Powell, G. J. Riggins, J. K. Willson, S. Markowitz, K. W. Kinzler, B. Vogelstein, V. E. Velculescu, *Science* **2004**, *304*, 554; d) F. B. Hickey, T. G. Cotter, *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 2441–2450.
- [43] E. H. Walker, O. Perisic, C. Ried, L. Stephens, R. L. Williams, *Nature* **1999**, *402*, 313–320.
- [44] a) B. Vanhaesebroeck, M. D. Waterfield, *Exp. Cell Res.* **1999**, *253*, 239–254; b) D. A. Cantrell, *J. Cell Sci.* **2001**, *114*, 1439–1445; c) B. T. Hennessy, D. L. Smith, P. T. Ram, Y. Lu, G. B. Mills, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2005**, *4*, 988–1004;
- [45] a) A. Arcaro, M. P. Wymann, *Biochem J.* **1993**, *296*, 297–301; b) H. Yano, S. Nakanishi, K. Kimura, N. Hanai, Y. Saitoh, Y. Fukui, Y. Nonomura, Y. Matsuda, *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 25846–25856; c) M. P. Wymann, G. Leva-Bulgarelli, M. J. Zvelebil, L. Pirola, B. Vanhaesebroeck, M. D. Waterfield, G. Panayotou, *Mol. Cell. Biol.* **1996**, *16*, 1722–1733.
- [46] N. T. Ihle, R. Williams, S. Chow, W. Chew, M. I. Berggren, G. Paine-Murrieta, D. J. Minion, R. J. Halter, P. Wipf, R. Abraham, L. Kirkpatrick, G. Powis, *Mol. Cancer Ther.* **2004**, *3*, 763–772.

- [47] C. J. Vlahos, W. F. Matter, K. Y. Hui, R. F. Brown, *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 13304–13307.
- [48] S. B. Kondapaka, S. S. Singh, G. P. Dasmahapatra, E. A. Sausville, K. K. Roy, *Mol. Cancer Ther.* **2003**, *2*, 1093–1103.
- [49] L. H. Gade, *Koordinationschemie*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.
- [50] Bioaktive Metallkomplexe mit mehrzähligen Liganden: a) P. F. Sharp, F. W. Smith, H. G. Gemmell, D. Lyall, N. T. S. Evans, D. Gvozdanovic, J. Davidson, D. A. Tyrrell, R. D. Pickett, R. D. Neirinckx, *J. Nucl. Med.* **1986**, *27*, 171–177; b) S. C. Black, C. S. Schasteen, R. H. Weiss, D. P. Riley, E. M. Driscoll, B. R. Lucchesi, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1994**, *270*, 1208–1215; c) M. Schaefer, *Met. Based Drugs* **1997**, *4*, 159–171; d) N. A. Davies, M. T. Wilson, E. Slade, S. P. Fricker, B. A. Murrer, N. A. Powell, G. R. Henderson, *Chem. Commun.* **1997**, 47–48; e) E. Toyota, K. K. S. Ng, H. Sekizaki, K. Itoh, K. Tanizawa, M. N. G. James, *J. Mol. Biol.* **2001**, *305*, 471–479.
- [51] a) M. Schaefer, *Met. Based Drugs* **1997**, *4*, 159–171; b) D. L. Parker, J. S. Tsuruda, K. C. Goodrich, A. L. Alexander, H. R. Buswell, *Investigative Radiology*, **1998**, *33*, 560–572.
- [52]
- [53] a) A. R. Morgan, G. M. Garbo, R. W. Keck, L. D. Ericksen, S. H. Selman, *Photochem. Photobiol.* **1990**, *51*, 5789–592; b) L. Polo, E. Reddi, G. M. Garbo, A. R. Moregan, G. Jori, *Cancer Lett.* **1992**, *66*, 217–223.
- [54] E. Toyota, K. K. S. Ng, H. Sekizaki, K. Itoh, K. Tanizawa, M. N. G. James, *J. Mol. Biol.* **2001**, *305*, 471–479.
- [55] a) Y. Shechter, S. J. D. Karlish, *Nature* **1980**, *286*, 556–558; b) G. R. Dubyak, A. Kleinzeller, *J. Biol. Chem.* **1980**, *255*, 5306–5312; c) J. H. McNeill, V. G. Yuen, H. R. Hoveyda, C. Orvig, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1489–1491; d) V. G. Yuen, C. Orvig, J. H. McNeill, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **1995**, *73*, 55–64; e) P. Caravan, L. Gelmini, N. Glover, F. G. Herring, H. Li, J. H. McNeil, S. J. Rettig, I. A. Setyawatti, E. Shuter, Y. Sun, A. S. Tracey, V. G. Yuen, C. Orvig, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12759–12770; f) Y. Sun, B. R. James, S. J. Rettig, C. Orvig, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 1667–1673.

- [56] a) M. E. M. Noble, J. A. Endicott, L. N. Johnson, *Science* **2004**, *303*, 1800–1805; b) A. K. Ghose, T. Herbertz, D. A. Pippin, J. M. Salvino, J. P. Mallamo, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5149–5171.
- [57] S. M. Berry, D. C. Bebout, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 27–39.
- [58] J. Mola, I. Romero, M. Rodriguez, F. Bozoglian, A. Poater, M. Solà, T. Parella, J. Benet-Buchholz, X. Fontrodona, A. Llobet, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 10707–10716.
- [59] W. Dzik, Dissertation, Universiteit van Amsterdam, **2011**.
- [60] weitere Rh(III)-Komplexe mit diesen Liganden: a) T. Yoshimura, K. Umakoshi, Y. Sasaki, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 7106–7115; b) D. G. H. Hetterscheid, J. M. M. Smits, B. de Bruin, *Organometallics* **2004**, *23*, 4236–4246; c) D. G. H. Hetterscheid, M. Klop, R. J. N. A. M. Kicken, J. M. M. Smits, E. J. Reijerse, B. de Bruin, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3386–3405; d) W. I. Dzik, C. Creusen, R. de Gelder, T. P. J. Peters, J. M. M. Smits, B. de Bruin, *Organometallics* **2010**, *29*, 1629–1641; e) W. I. Dzik, L. F. Arruga, M. A. Siegler, A. L. Spek, J. N. H. Reek, B. de Bruin, *Organometallics* **2011**, *30*, 1902–1913; f) B. de Bruin, J. A. W. Verhagen, C. H. J. Schouten, A. W. Gal, D. Feichtinger, D. A. Plattner, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 416–422.
- [61] Metallkomplexe mit 2-(Pyridin-2-ylmethylthio)essigsäure: H. He, J. E. Morley, B. Twamley, R. H. Groeneman, D.-K. Bucar, L. R. MacGillivray, P. D. Benny, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 10625–10634.
- [62] a) X. Wang, J. D. Ranford, J. J. Vittal, *J. Mol. Struct.* **2006**, *796*, 28–35; b) T. Ama, T. Yonemura, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, *79*, 1063–1065; c) S. Mundwiler, L. Candreaia, P. Häfliger, K. Ortner, R. Alberto, *Bioconjugate Chem.* **2004**, *15*, 195–202; d) X. Wang, J. J. Vittal, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 5135–5142.
- [63] Ru(II)-Komplexe mit diesen Liganden: a) D. H. Gibson, J. Wu, Jianguo, M. S. Mashuta, *Inorg. Chim. Acta* **2006**, *359*, 309–319; b) H. Mishra, A. K. Patra, R. Mukherjee, *Inorg. Chim. Acta*, **2009**, *362*, 483–490.
- [64] Metallkomplexe mit 2-(Methylthio)-N-(2-pyridylmethyl)ethylamin: D. C. Bebout, W. Lai, S. M. Stamps, S. M. Berry, R. J. Butcher, *Polyhedron* **2008**, *27*, 1591–1600.

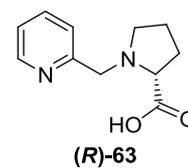
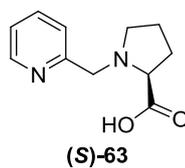
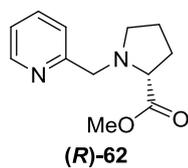
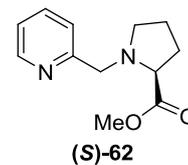
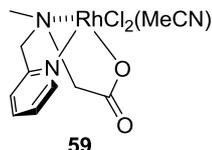
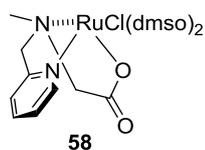
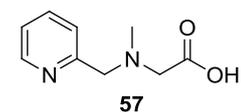
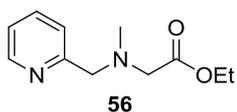
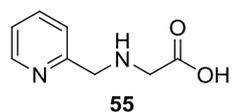
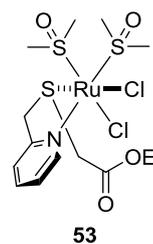
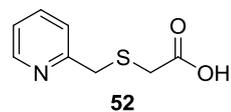
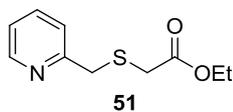
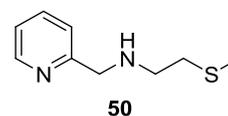
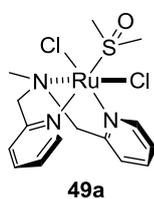
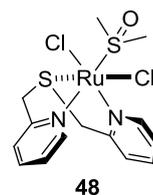
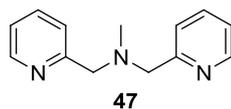
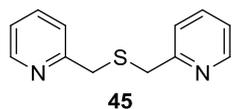
- [65] C. Incarvito, A. L. Rheingold, A. L. Gavrilova, C. J. Qin, B. Bosnich, *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 4101–4108.
- [66] S. Paria, P. Halder, T. K. Paine, *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 4518–4523.
- [67] A. Johansson, M. Abrahamsson, A. Magnuson, P. Huang, J. Mårtensson, S. Styring, L. Hammarström, L. Sun, B. Åkermark, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 7502–7511.
- [68] C. Schmuck, U. Machon, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1109–1118.
- [69] C. Nolan, T. Gunnlaugsson, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1993–1996.
- [70] N. W. Alcock, R. G. Kingston, P. Moore, C. Pierpoint, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1984**, 1937–1943.
- [71] T. Schaub, U. Radius, Y. Diskin-Posner, G. Leitus, L. J. W. Shimon, D. Milstein, *Organometallics* **2008**, *27*, 1892–1901.
- [72] G. Paolucci, R. D. Fischer, F. Benetollo, R. Seraglia, G. Bombieri, *J. Organomet. Chem.* **1991**, *412*, 327–342.
- [73] M. C. Breschi, V. Calderone, M. Digiacoimo, M. Macchia, A. Martelli, E. Martinotti, F. Minutolo, S. Rapposelli, A. Reosello, L. Testai, A. Balsamo, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2628–2639.
- [74] M. Dubernet, V. Caubert, J. Guillard, M.-C. Viaud-Massuard, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4585–4593.
- [75] a) M. A. Fabian, W. H. Biggs, D. K. Treiber, C. E. Atteridge, M. D. Azimioara, M. G. Benedetti, T. A. Carter, P. Ciceri, P. T. Edeen, M. Floyd, J. M. Ford, M. Galvin, J. L. Gerlach, R. M. Grotzfeld, S. Herrgard, D. E. Insko, M. A. Insko, A. G. Lai, J.-M. Lelias, S. A. Mehta, Z. V. Milanov, A. M. Velasco, L. M. Wodicka, H. K. Patel, P. P. Zarrinkar, D. J. Lockhart, *Nat. Biotechnol.* **2005**, *23*, 329–336; b) M. W. Karaman, S. Herrgard, D. K. Treiber, P. Gallant, C. E. Atteridge, B. T. Campbell, K. W. Chan, P. Ciceri, M. I. Davis, P. T. Edeen, R. Faraoni, M. Floyd, J. P. Hunt, D. J. Lockhart, Z. V. Milanov, M. J. Morrison, G. Pallares, H. K. Patel, S. Pritchard, L. M. Wodicka, P. P. Zarrinkar, *Nat. Biotechnol.* **2008**, *26*, 127–132.
- [76] N. W. Alcock, R. G. Kingston, P. Moore, C. Pierpoint, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1984**, 1937–1943.
- [77] L. Syper, J. Mlochowski, *Synthesis* **1984**, *9*, 747–752.

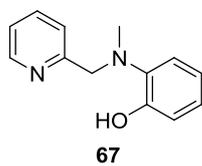
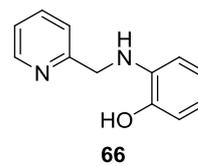
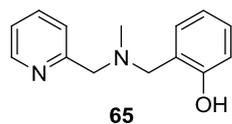
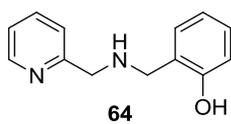
- [78] D. S. Williams, P. J. Carroll, E. Meggers, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 2944–2946.
- [79] J. Maksimoska, D. S. Williams, G. E. Atilla-Gokcumen, K. S. M. Smalley, P. J. Carroll, R. D. Webster, P. Filippakopoulos, S. Knapp, M. Herlyn, E. Meggers, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4816–4822.
- [80] A. Wilbuer, D. H. Vlecken, D. J. Schmitz, K. Kräling, K. Harms, C. P. Bagowski, E. Meggers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3839–3842.
- [81] a) B. Weber, A. Serafin, J. Michie, C. van Rensburg, J. C. Swarts, L. Böhm, *Anticancer Res.* **2004**, *24*, 763–770; b) A. Dorcier, W. H. Ang, S. Bolano, L. Gonsalvi, L. Juillerat-Jeannerat, G. Laurency, M. Peruzzini, A. D. Phillips, F. Zanobini, P. J. Dyson, *Organometallics* **2006**, *25*, 4090–4096; c) A. M. Angeles-Boza, H. T. Chifotides, J. D. Aguirre, A. Chouai, P. K.-L. Fu, K. R. Dunbar, C. Turro, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6841–6847; d) A. Dorcier, C. G. Hartinger, R. Scopelliti, R. H. Fish, B. K. Keppler, P. J. Dyson, *J. Inorg. Biochem.* **2008**, *102*, 1066–1076; e) M. A. Scharwitz, I. Ott, Y. Geldmacher, R. Gust, W. S. Sheldrick, *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 2299–2309; f) J. D. Aguirre, A. M. Angeles-Boza, A. Chouai, C. Turro, J.-P. Pellois, K. R. Dunbar, *Dalton Trans.* **2009**, 10806–10812; g) R. Bieda, M. Dobroschke, A. Triller, I. Ott, M. Spehr, R. Gust, A. Prokop, W. S. Sheldrick, *ChemMedChem* **2010**, *5*, 1123–1133; h) Y. Geldmacher, R. Rubbiani, P. Wefelmeier, A. Prokop, I. Ott, W. S. Sheldrick, *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 1023–1031.
- [82] a) R. F. C. Brown, K. J. Coulston, F. W. Eastwood, M. R. Moffat, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7763–7774; b) W. Pfitzinger, *J. Prakt. Chem.* **1886**, *33*, 100; c) W. Pfitzinger, *J. Prakt. Chem.* **1888**, *38*, 582–584.
- [83] a) M. H. Zaghal, M. A. Abu-Obeid, M. A. Atfah, A. K. El-Qisairi, H. A. Qaseer, B. F. Ali, *Trans. Met. Chem.* **2001**, *26*, 517–522; b) M. H. Zaghal, B. F. Ali, *Polyhedron* **1995**, *14*, 1011–1019.
- [84] a) L. Ghizdavu, B. Kolp, A. von Zelewsky, H. Stoeckli-Evans, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 1271–1279; b) L. Ghizdavu, O. Lentzen, S. Schumm, A. Brodkorb, C. Moucheron, A. Kirsch-De Mesmaeker, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 1935–1944.
- [85] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, *29*, 2176–2179.

-
- [86] A. L. Spek, *PLATON, A Multipurpose Crystallographic Tool*, Utrecht University, Utrecht, **1998**.
- [87] A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, *J. Appl. Crystallogr.* **1993**, *26*, 343–350.
- [88] M. C. Burla, R. Caliandro, M. Camalli, B. Carrozzini, G. L. Cascarano, L. De Caro, C. Giacovazzo, G. Polidori, D. Siliqi, R. Spagna, *J. Appl. Cryst.* **2007**, *40*, 609–613.
- [89] P. T. Beurskens, G. Beurskens, R. de Gelder, J. M. M. Smits, S. Garcia-Granda, R. O. Gould, *The DIRDIF08 program system, Technical Report of the Crystallography Laboratory*, University of Nijmegen, Nijmegen, 2008.
- [90] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A* **2008**, *64*, 112.
- [91] PyMOL Molecular Graphics System, Version 0.99, Schrödinger, LLC
- [92] I. P. Evans, A. Spencer, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1973**, 204–209.
- [93] Z. A. Knight, M. E. Feldmann, A. Balla, T. Balla, K. M. Shokat, *Nat. Protoc.* **2007**, *2*, 2459–2466.

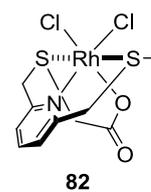
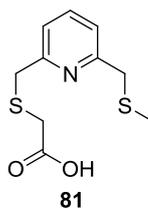
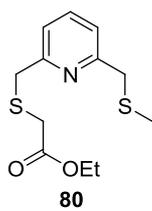
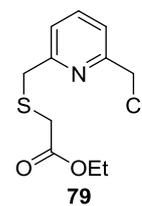
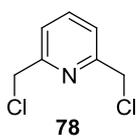
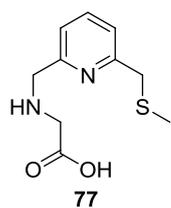
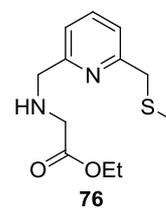
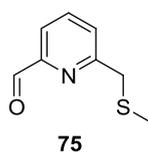
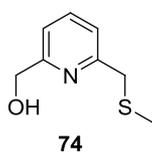
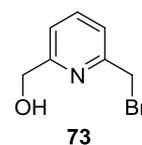
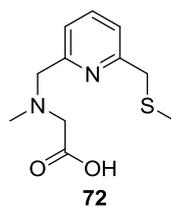
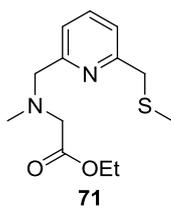
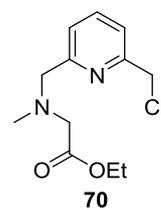
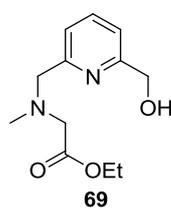
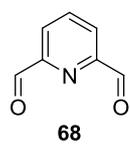
Verzeichnis der synthetisierten Verbindungen

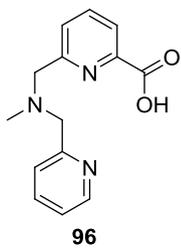
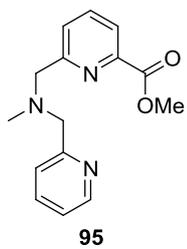
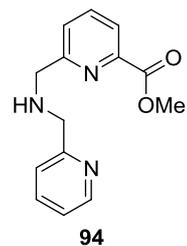
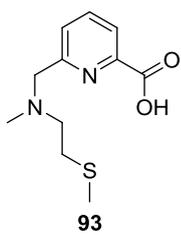
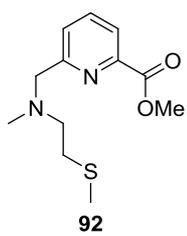
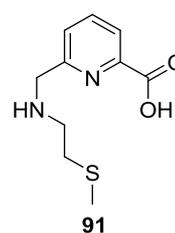
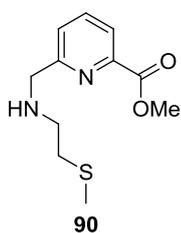
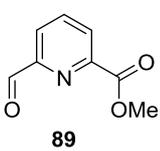
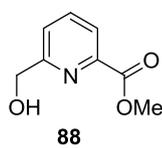
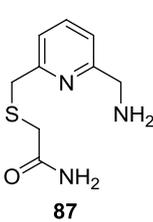
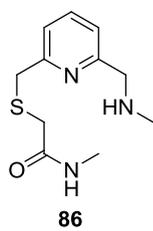
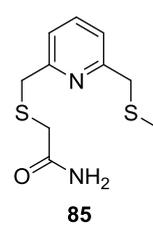
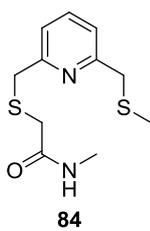
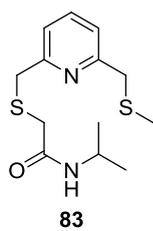
Kapitel 3.1.1



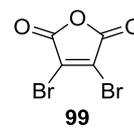
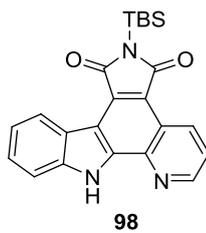
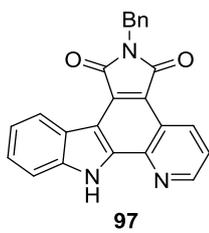


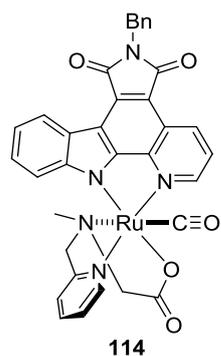
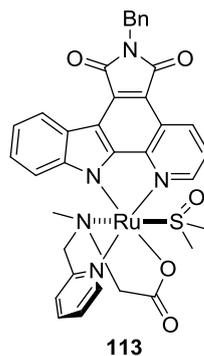
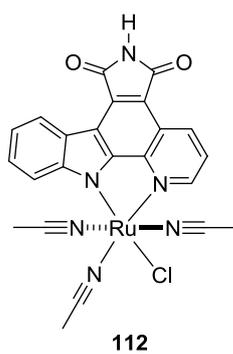
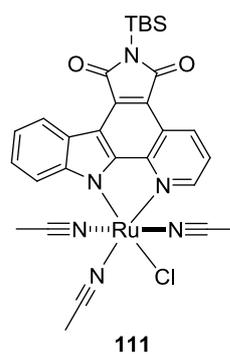
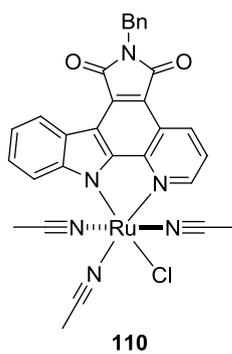
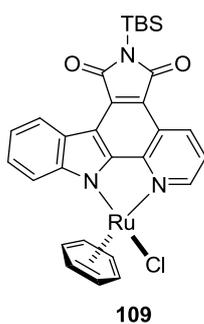
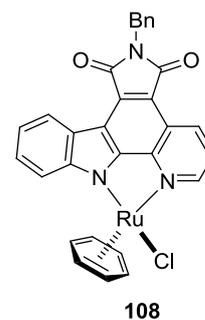
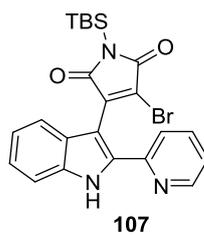
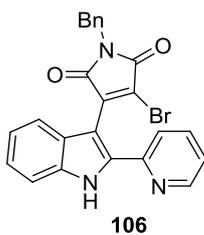
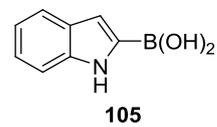
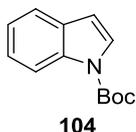
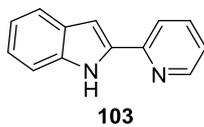
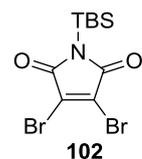
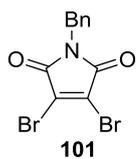
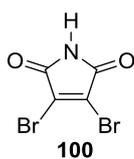
Kapitel 3.1.2

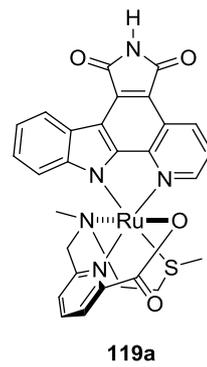
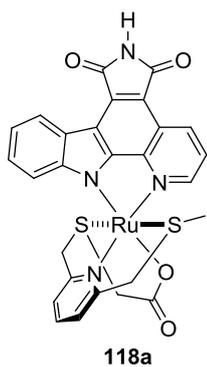
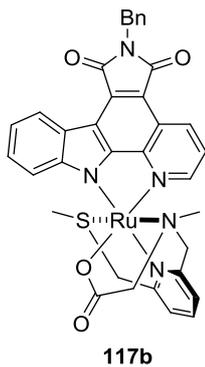
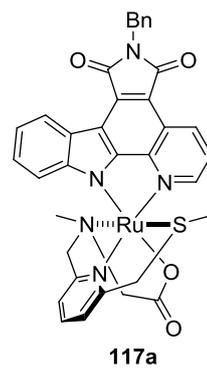
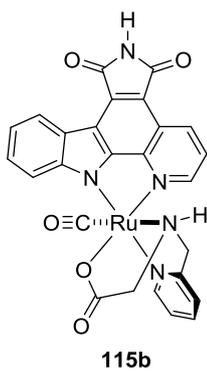
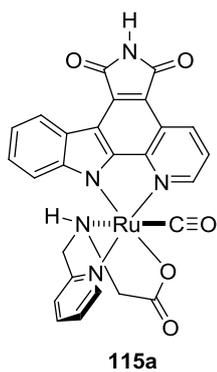




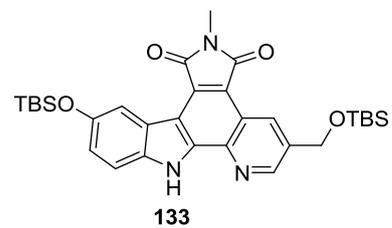
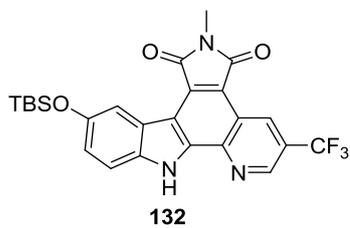
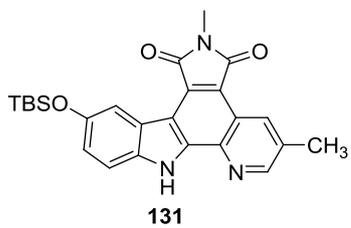
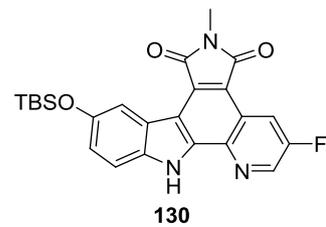
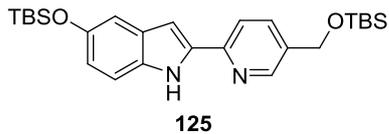
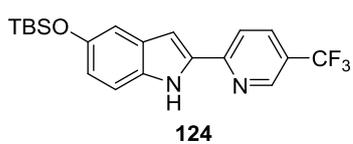
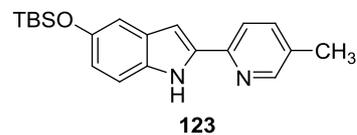
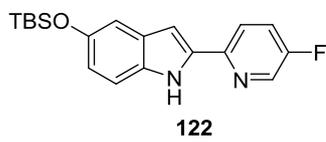
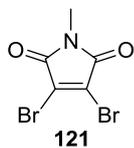
Kapitel 3.2

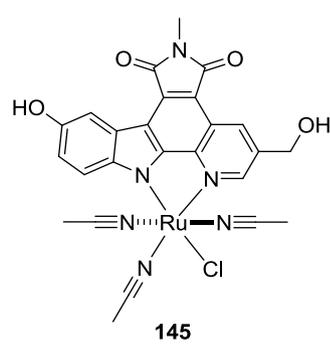
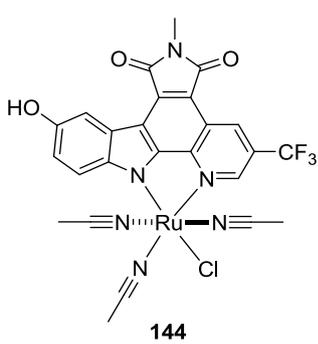
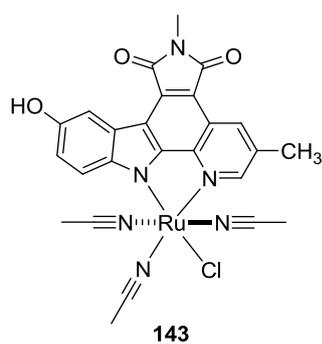
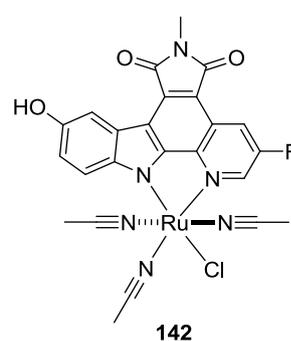
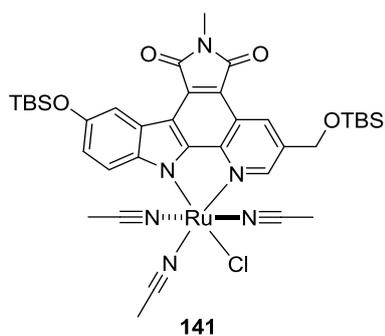
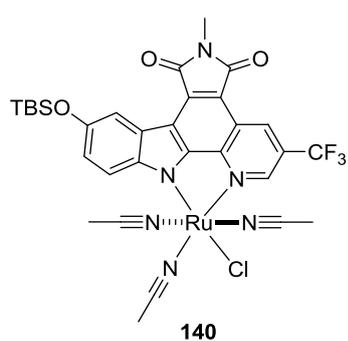
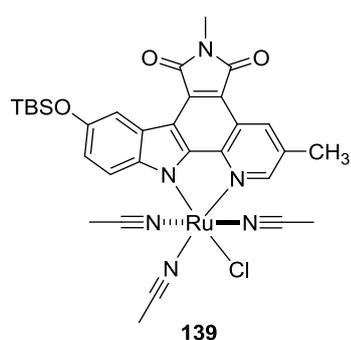
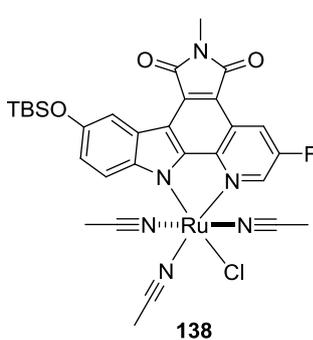
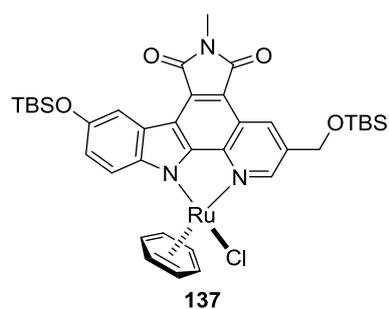
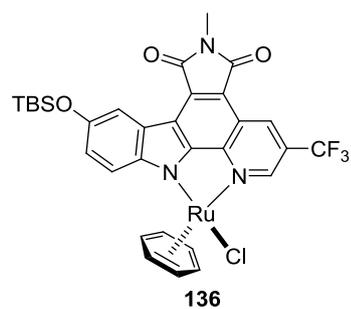
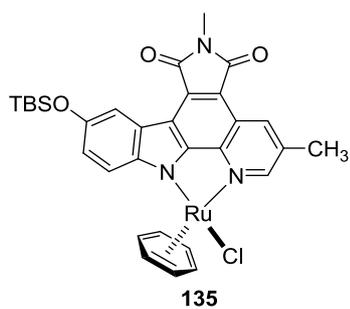
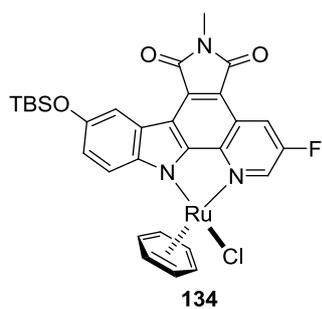


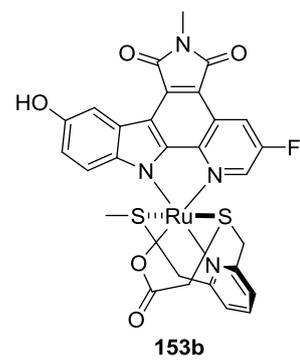
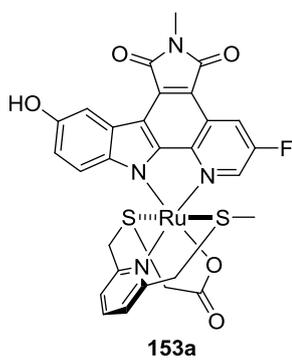
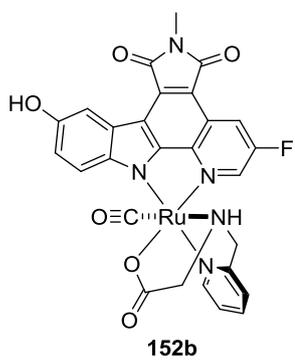
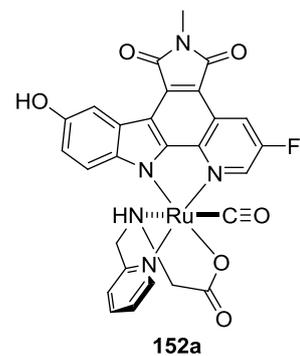
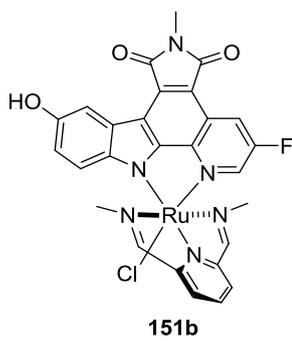
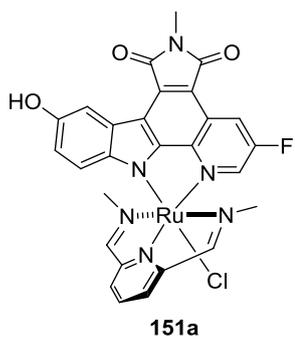
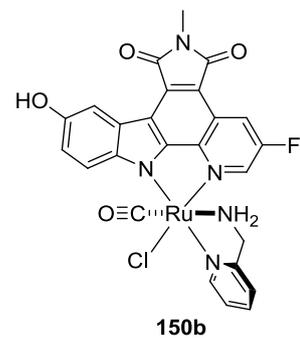
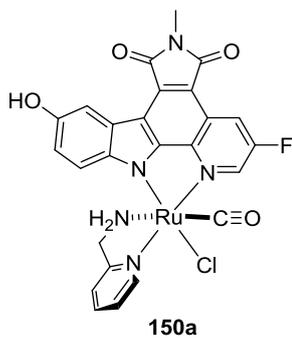
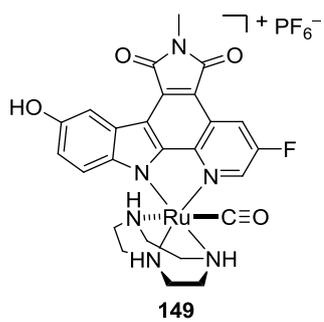
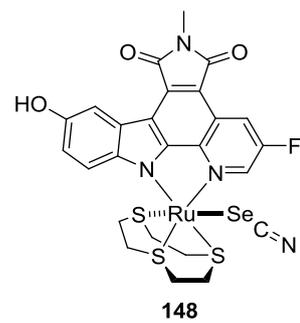
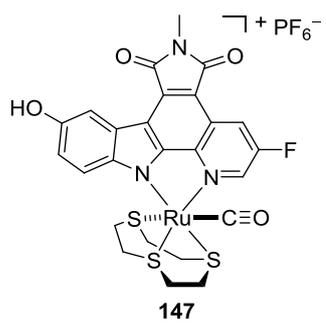
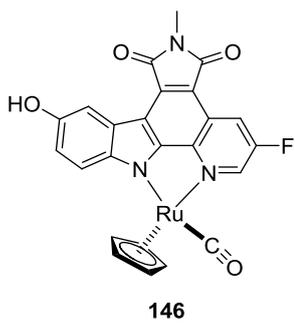


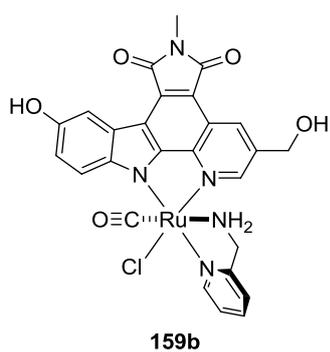
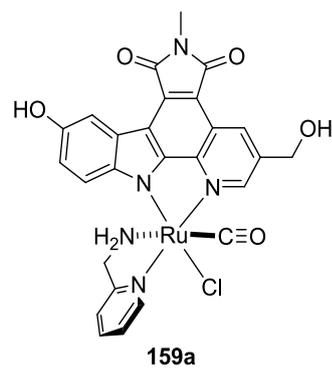
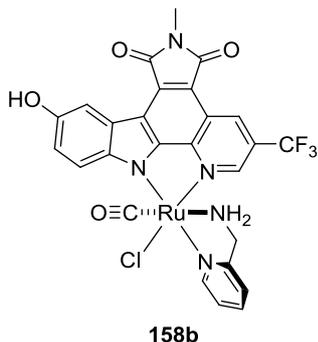
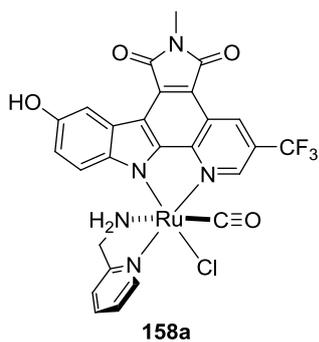
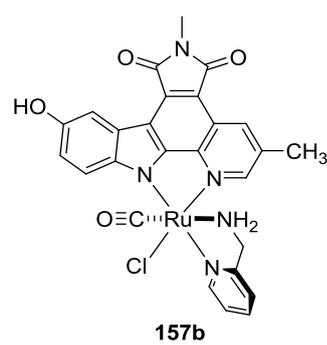
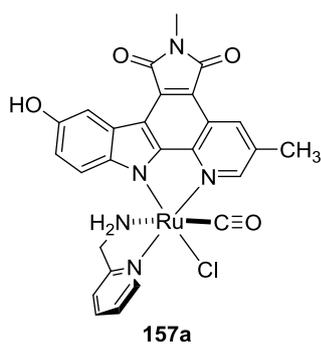
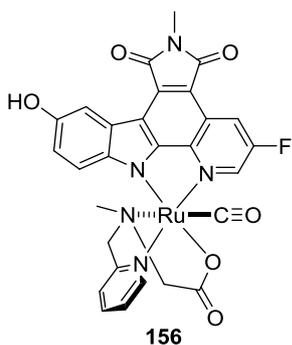
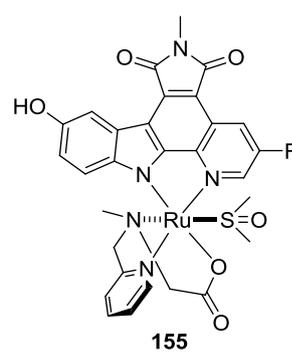
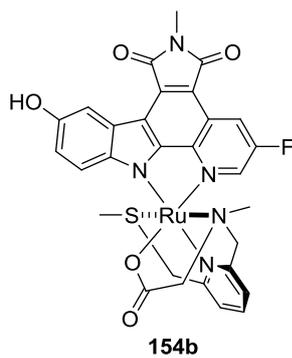
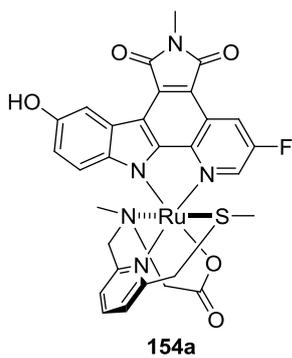


Kapitel 3.3

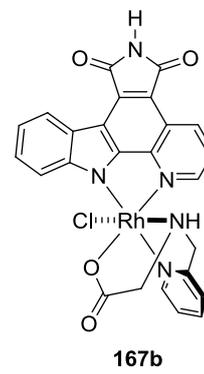
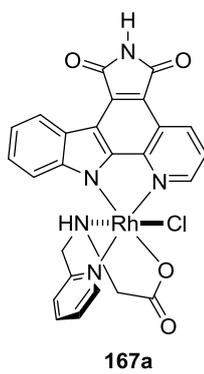
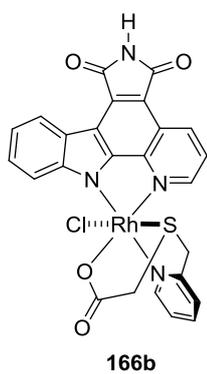
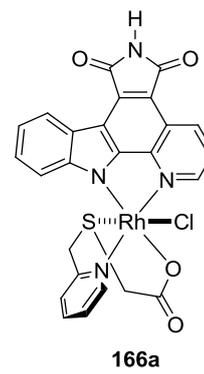
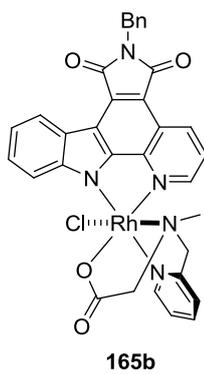
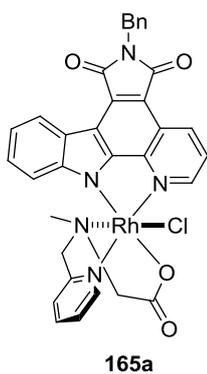
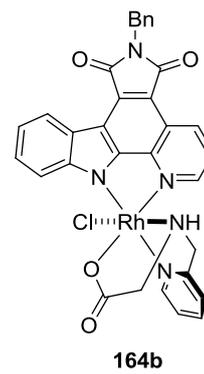
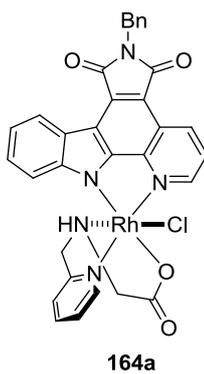
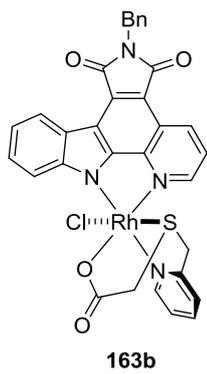
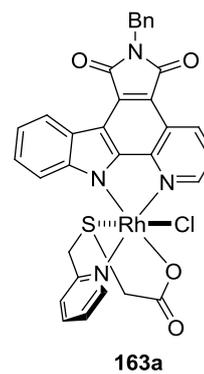
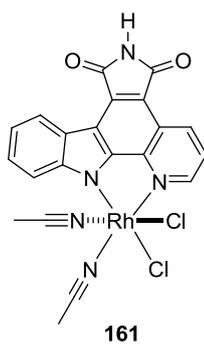
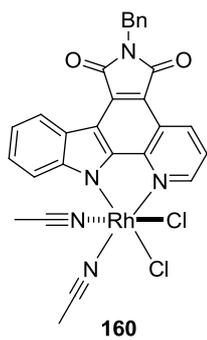


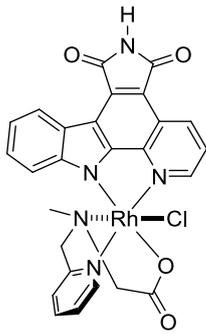




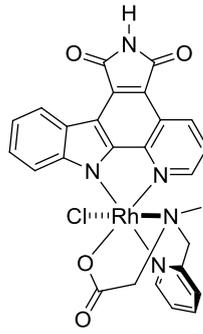


Kapitel 3.4

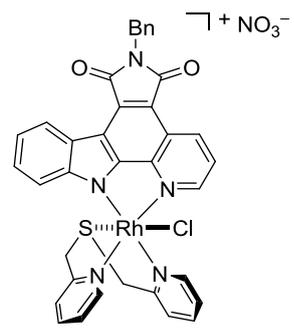




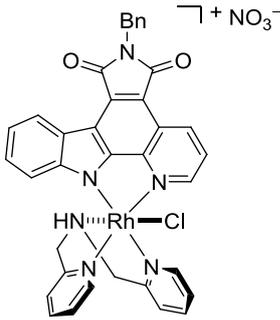
168a



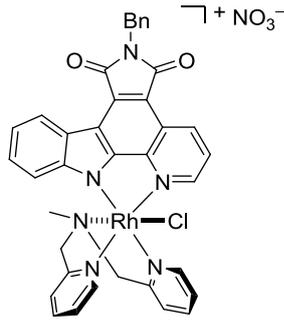
168b



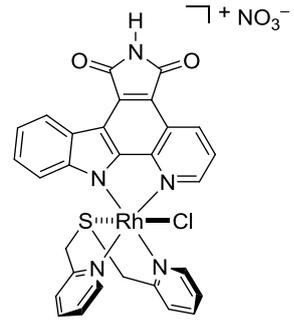
169



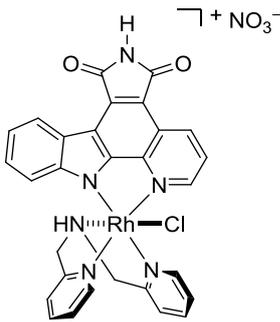
170



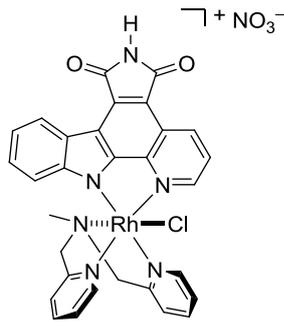
171



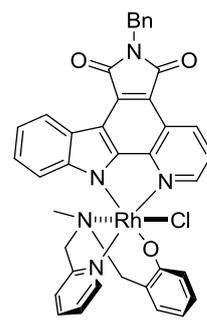
172



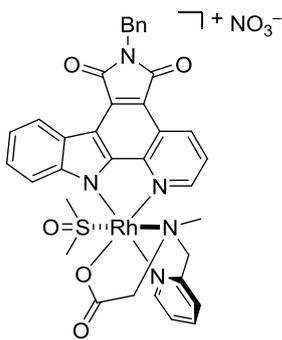
173



174

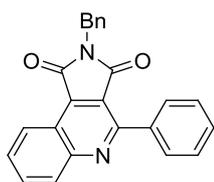


175

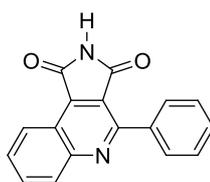


176

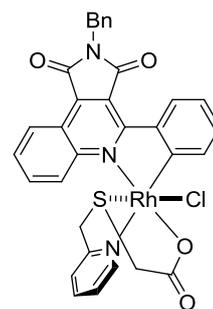
Kapitel 3.5



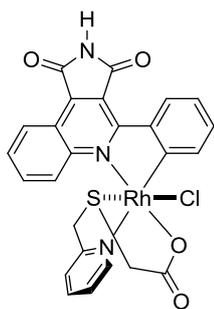
177



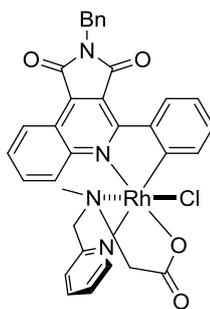
178



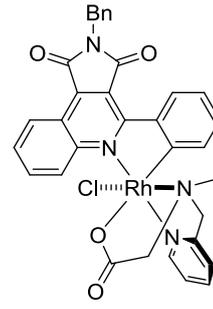
183



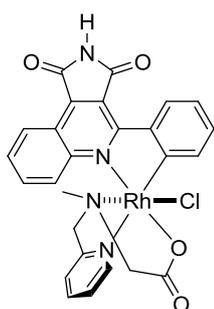
184



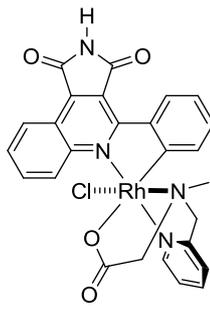
185a



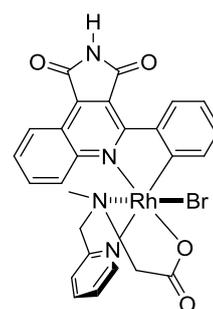
185b



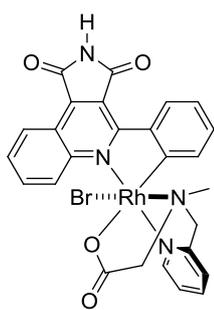
186a



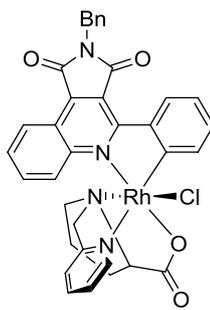
186b



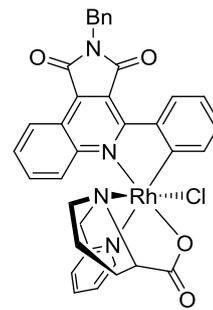
187a



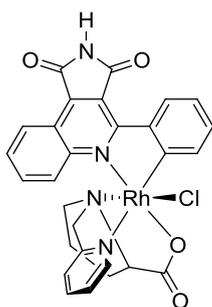
187b



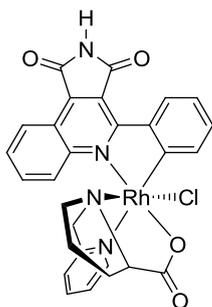
Δ-(S)-189



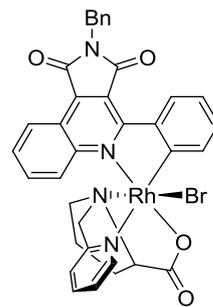
Δ-(R)-189



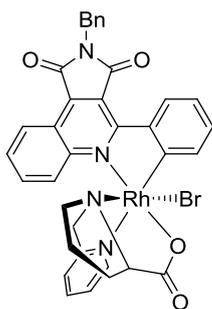
Δ -(S)-190



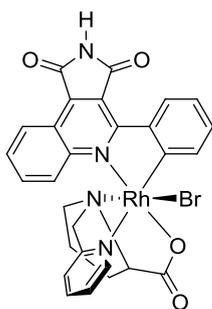
Δ -(R)-190



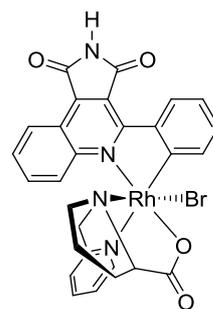
Δ -(S)-191



Δ -(R)-191

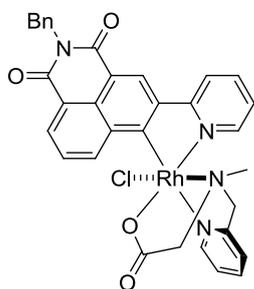


Δ -(S)-192

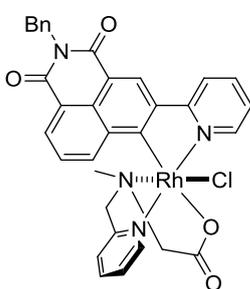


Δ -(R)-192

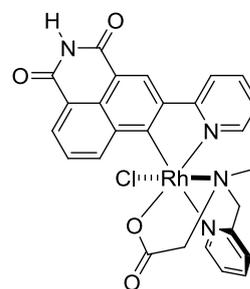
Kapitel 3.6.2



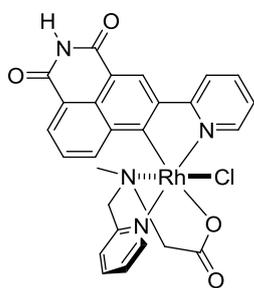
199a



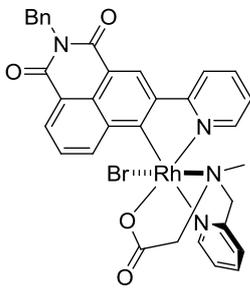
199b



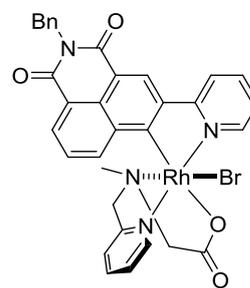
200a



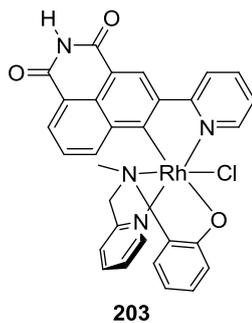
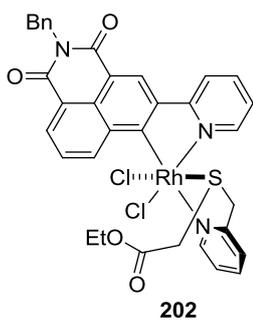
200b



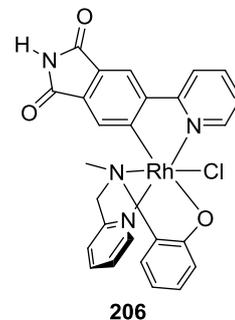
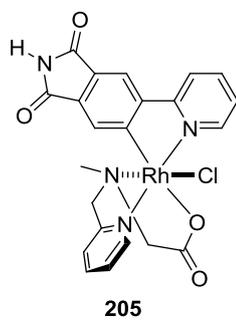
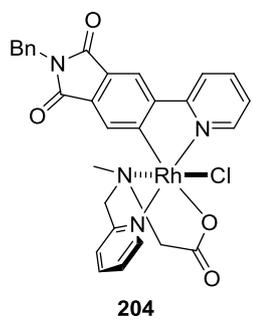
201a



201b



Kapitel 3.6.3



Abkürzungsverzeichnis

ABL	Abelson-Leukämie
Ac	Acetyl
abs.	absolut
AGC	Gruppe der Proteinkinasen A, G und C
APCI	Chemische Ionisierung bei Atmosphärendruck (<i>engl.: Atmospheric Pressure Chemical Ionization</i>)
aq	wässrig
Ar	Aryl
ATP	Adenosintriphosphat
Å	Angström
BAD	<i>engl.: Bcl-2-Antagonist of Cell Death</i>
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
bs	breites Singulett
Bz	Benzoyl
c	Konzentration
CAMK	Calcium/Calmodulin abhängige Kinasen
CD	Circulardichroismus
CDK	Cyclin-abhängige Kinasen (<i>engl.: Cyclin-dependent kinases</i>)
CK1	Verwandte der Casein Kinase 1
CLK	CDK-ähnliche Verwandte (<i>engl.: CDK-like kinases</i>)
CMGC	Gruppe CDK, MAPK, GSK3 und, CLK)
CML	chronische myeloische Leukämie
Cp	Cyclopentadienyl
CPM	Zerfälle pro Minute (<i>engl.: counts per minute</i>)
d	Tag(e) (<i>engl.: day(s)</i>)
d	NMR: Dublett

dd	Doppeldublett
δ	chemische Verschiebung
DAPK1	<i>engl.: Death-associated protein kinase 1</i>
DC	Dünnschichtchromatographie
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>engl.: Deoxyribonucleic acid</i>)
ε	Extinktionskoeffizient
ESI	Elektronensprayionisierung
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	und Andere
FT	Fourier-Transformation
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
GRK7	<i>engl.: G protein-coupled receptor kinase 7</i>
GSK3	Glykogensynthase-Kinase 3
h	Stunde
HIPK1-3	<i>engl.: Homeodomain-interacting protein kinase 1-3</i>
HRMS	hochaufgelöste Massenspektrometrie (<i>engl.: high resolution mass spectrometry</i>)
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (<i>engl.: High Performance Liquid Chromatography</i>)
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration (<i>engl.: half maximal inhibitory concentration</i>)
<i>i</i> Pr	Isopropyl
IR	Infrarot
IRAK1	<i>engl.: Interleukin-1 receptor-associated kinase 1</i>
<i>J</i>	Kopplungskonstante
λ	Wellenlänge
m	Multiplett
M	molar

MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinasen
Me	Methyl
min	Minute
MS	Massenspektrometrie
mTOR	Ziel des Rapamycins im Säugetier (<i>engl.: mammalian Target of Rapamycin</i>)
<i>m/z</i>	Verhältnis Masse zu Ladung
MYLK	Myosin-leichte-Ketten-Kinase
NMR	Kernresonanzspektroskopie (<i>engl.: nuclear magnetic resonance</i>)
PAK1	p21-aktivierte Kinase 1
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinasen
PIM1/3	Proto-Onkogen Serin/Threonin-Proteinkinase 1/3
PKB	Proteinkinasen B
PKC	Protein Kinase C
PKG	Proteinkinasen G
ppm	Millionstel (<i>engl.: parts per million</i>)
R	Rest
RT	Raumtemperatur
q	Quartett
s	Singulett
STE	Hefe-Homologe der Sterilen Kinasen
t	Triplett
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
THF	Tetrahydrofuran
TK	Tyrosinkinase
TKL	Tyrosinkinasen-ähnliche (<i>engl.: tyrosine kinase-like</i>)
UV	Ultraviolett
vgl.	vergleiche

Anhang

- a. Kristallstrukturdaten

- b. Elektronischer Anhang (beiliegende DVD):
 - Verzeichnis der synthetisierten Verbindungen
 - Spektren (NMR, IR, HRMS)
 - Gesamte kristallographische Daten
 - Selektivitätsprofile (KINOMEscan, DiscoverX)

Kristallstrukturdaten

Ru(II)-Komplex 53.

Crystal data

Identification code	sm194	
Habitus, colour	prism, yellow	
Crystal size	0.36 x 0.24 x 0.06 mm ³	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 2 ₁ /c	Z = 4
Unit cell dimensions	a = 14.2951(6) Å	α = 90°.
	b = 8.7186(4) Å	β = 98.049(3)°.
	c = 16.3997(7) Å	γ = 90°.
Volume	2023.81(15) Å ³	
Cell determination	22727 peaks with Theta 4.5 to 25°.	
Empirical formula	C ₁₄ H ₂₅ Cl ₂ N O ₄ Ru S ₃	
Formula weight	539.50	
Density (calculated)	1.771 Mg/m ³	
Absorption coefficient	1.367 mm ⁻¹	
F(000)	1096	

Data collection

Diffractometer type	STOE IPDS 2T
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	4.68 to 26.74°.
Index ranges	-18<=h<=18, -11<=k<=11, -20<=l<=16
Data collection software	STOE X-AREA
Cell refinement software	STOE X-AREA
Data reduction software	STOE X-AREA

Solution and refinement

Reflections collected	12237
Independent reflections	4249 [R(int) = 0.0534]
Completeness to theta = 25.00°	99.1 %
Observed reflections	3773[I>2(I)]
Reflections used for refinement	4249
Extinction coefficient	X = 0.0038(5)
Absorption correction	Integration
Max. and min. transmission	0.9311 and 0.6713
Largest diff. peak and hole	0.702 and -1.235 e.Å ⁻³
Solution	Direct methods
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²
Treatment of hydrogen atoms	Calculated positions, riding model
Programs used	SIR92 (Giacovazzo et al, 1993) SHELXL-97 (Sheldrick, 2008) DIAMOND 3.1 (Crystal Impact) STOE IPDS2 software
Data / restraints / parameters	4249 / 0 / 232
Goodness-of-fit on F ²	1.043
R index (all data)	wR2 = 0.0874
R index conventional [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0325

Ru(II)-Komplex 113.

Crystal data

Identification code	sm042	
Habitus, colour	prism, dark violet	
Crystal size	0.15 x 0.05 x 0.02 mm ³	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 2 ₁ /n	Z = 4
Unit cell dimensions	a = 18.168(2) Å	α = 90°.
	b = 9.2059(7) Å	β = 94.432(9)°.
	c = 20.5376(19) Å	γ = 90°.
Volume	3424.8(6) Å ³	
Cell determination	1812 peaks with Theta 1.4 to 23°.	
Empirical formula	C ₃₆ H ₃₃ Cl ₂ N ₅ O ₅ Ru S	
Formula weight	819.70	
Density (calculated)	1.590 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.727 mm ⁻¹	
F(000)	1672	

Data collection

Diffractometer type	STOE IPDS2
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	1.44 to 25.00°.
Index ranges	-16<=h<=21, -10<=k<=10, -24<=l<=24
Data collection software	STOE X-Area
Cell refinement software	STOE X-Area
Data reduction software	STOE X-Area

Solution and refinement

Reflections collected	12395
Independent reflections	5059 [R(int) = 0.2572]
Completeness to theta = 25.00°	84.0 % (not overlapping data of one twin domain)
Observed reflections	1236[I>2(I)]
Reflections used for refinement	5059
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9495 and 0.9423
Largest diff. peak and hole	0.310 and -0.314 e.Å ⁻³
Solution	Direct methods
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²
Treatment of hydrogen atoms	Calculated positions, riding
Programs used	SIR92 (Giacovazzo et al, 1993) SHELXL-97 (Sheldrick, 2008) Diamond 3.1 (Brandenburg, 1999) STOE IPDS2 software
Data / restraints / parameters	5059 / 0 / 454
Goodness-of-fit on F ²	0.540
R index (all data)	wR2 = 0.1377
R index conventional [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0541

Ru(II)-Komplex 114.

Crystal data

Identification code	sm051
Habitus, colour	needle, red
Crystal size	0.27 x 0.09 x 0.06 mm ³
Crystal system	Triclinic
Space group	$P \bar{1}$ Z = 2
Unit cell dimensions	a = 8.2783(4) Å $\alpha = 107.741(4)^\circ$. b = 13.2882(6) Å $\beta = 103.657(4)^\circ$. c = 15.5332(8) Å $\gamma = 96.633(4)^\circ$.
Volume	1548.66(13) Å ³
Cell determination	20416 peaks with Theta 4.6 to 25°.
Empirical formula	C ₃₇ H ₃₁ N ₅ O ₆ Ru
Formula weight	742.74
Density (calculated)	1.593 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.565 mm ⁻¹
F(000)	760

Data collection

Diffractometer type	STOE IPDS 2T
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	4.78 to 26.73°.
Index ranges	-10 ≤ h ≤ 10, -16 ≤ k ≤ 16, -19 ≤ l ≤ 19
Data collection software	X-AREA .Stoe)
Cell refinement software	X-AREA .Stoe)
Data reduction software	X-AREA .Stoe)

Solution and refinement

Reflections collected	17423
Independent reflections	6520 [R(int) = 0.0348]
Completeness to theta = 25.00°	99.2 %
Observed reflections	5504 [I > 2(I)]
Reflections used for refinement	6520
Extinction coefficient	X = 0.0017(6)
Absorption correction	Integration
Max. and min. transmission	0.9814 and 0.9048
Largest diff. peak and hole	0.930 and -0.788 e.Å ⁻³
Solution	Direct methods
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²
Treatment of hydrogen atoms	Calculated positions, riding
Programs used	SIR92 (Giacovazzo et al, 1993) SHELXL-97 (Sheldrick, 2008) Diamond 3.1 (Crystal Impact) STOE IPDS2 software
Data / restraints / parameters	6520 / 0 / 446
Goodness-of-fit on F ²	1.028
R index (all data)	wR2 = 0.0749
R index conventional [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0327

Rh(III)-Komplex 160.

Crystal data

Identification code	sm359a	
Habitus, colour	prism, red	
Crystal size	0.13 x 0.09 x 0.07 mm ³	
Crystal system	Triclinic	
Space group	$P \bar{1}$	Z = 2
Unit cell dimensions	a = 10.6554(6) Å	$\alpha = 65.650(4)^\circ$
	b = 11.6522(7) Å	$\beta = 77.702(4)^\circ$
	c = 12.9866(8) Å	$\gamma = 77.545(4)^\circ$
Volume	1420.38(15) Å ³	
Cell determination	14508 peaks with Theta 1.7 to 25°.	
Empirical formula	C ₃₀ H ₂₃ Cl ₂ N ₆ O ₂ Rh	
Formula weight	673.35	
Density (calculated)	1.574 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.829 mm ⁻¹	
F(000)	680	

Data collection

Diffractometer type	STOE IPDS 2T
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	1.74 to 25.25°.
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 12, -13 ≤ k ≤ 13, -14 ≤ l ≤ 15
Data collection software	STOE X-AREA
Cell refinement software	STOE X-AREA
Data reduction software	STOE X-AREA

Solution and refinement

Reflections collected	11206
Independent reflections	5132 [R(int) = 0.0365]
Completeness to theta = 25.25°	99.9 %
Observed reflections	4241[I > 2(I)]
Reflections used for refinement	5132
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.0118 and 0.8720
Largest diff. peak and hole	1.076 and -0.449 e.Å ⁻³
Solution	Direct methods
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²
Treatment of hydrogen atoms	Calculated positions, constr. ref.
Programs used	SIR92 (Giacovazzo et al, 1993) SHELXL-97 (Sheldrick, 2008) DIAMOND 3.2g STOE IPDS2 software
Data / restraints / parameters	5132 / 0 / 373
Goodness-of-fit on F ²	0.966
R index (all data)	wR2 = 0.0784
R index conventional [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0324

Rh(III)-Komplex 162.

Crystal data

Identification code	sm359-1
Habitus, colour	plate, orange
Crystal size	0.36 x 0.17 x 0.06 mm ³
Crystal system	Triclinic
Space group	$P \bar{1}$ Z = 2
Unit cell dimensions	a = 8.5947(5) Å α = 68.999(4)°. b = 13.4034(7) Å β = 87.707(4)°. c = 15.5386(8) Å γ = 73.234(4)°.
Volume	1596.05(15) Å ³
Cell determination	16614 peaks with Theta 4.5 to 25°.
Empirical formula	C ₂₉ H ₂₇ Cl ₂ N ₄ O ₄ Rh S, C ₃ H ₇ N O
Formula weight	774.51
Density (calculated)	1.612 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.818 mm ⁻¹
F(000)	792

Data collection

Diffractometer type	STOE IPDS 2T
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	4.66 to 25.00°.
Index ranges	-10 ≤ h ≤ 10, -15 ≤ k ≤ 15, -18 ≤ l ≤ 18
Data collection software	STOE X-AREA
Cell refinement software	STOE X-AREA
Data reduction software	STOE X-AREA

Solution and refinement

Reflections collected	8866
Independent reflections	5513 [R(int) = 0.0259]
Completeness to theta = 25.00°	98.0 %
Observed reflections	4870 [I > 2(I)]
Reflections used for refinement	5513
Extinction coefficient	X = 0.0048(10)
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9351 and 0.7808
Largest diff. peak and hole	0.776 and -1.236 e.Å ⁻³
Solution	Patterson methods
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²
Treatment of hydrogen atoms	Calculated positions, riding model
Programs used	DIRDIF08 (Beurskens et al, 2008) SHELXL-97 (Sheldrick, 2008) DIAMOND 3.2 (Crystal Impact) STOE IPDS2 software
Data / restraints / parameters	5513 / 126 / 460
Goodness-of-fit on F ²	1.032
R index (all data)	wR2 = 0.0918
R index conventional [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0339

Rh(III)-Komplex 165a.

Crystal data

Identification code	sm357-1
Habitus, colour	prism, orange
Crystal size	0.11 x 0.10 x 0.06 mm ³
Crystal system	Triclinic
Space group	$P \bar{1}$ Z = 4 (Z'=2)
Unit cell dimensions	a = 7.8095(8) Å $\alpha = 91.184(11)^\circ$. b = 16.0382(16) Å $\beta = 96.534(11)^\circ$. c = 26.420(5) Å $\gamma = 103.597(8)^\circ$.
Volume	3191.6(7) Å ³
Cell determination	3951 peaks with Theta 1.5 to 25°.
Empirical formula	C ₃₆ H ₃₁ Cl N ₅ O ₅ Rh
Formula weight	752.02
Density (calculated)	1.565 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.672 mm ⁻¹
F(000)	1536

Data collection

Diffractometer type	STOE IPDS 2T
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	1.31 to 25.00°.
Index ranges	-9<=h<=9, -19<=k<=19, -31<=l<=31
Data collection software	STOE X-AREA
Cell refinement software	STOE X-AREA
Data reduction software	STOE X-AREA

Solution and refinement

Reflections collected	10395
Independent reflections [merging]	10395 [R(int) = 0.0000, twin integration with
Completeness to theta = 25.00°	84.0 % (due to rejection criterion during integration)
Observed reflections	7203[I >2(I)]
Reflections used for refinement	10395
Absorption correction	None
Largest diff. peak and hole	0.912 and -1.128 e.Å ⁻³
Solution	Direct methods
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²
Treatment of hydrogen atoms	Calculated positions, riding model
Programs used	SIR-2008 SHELXL-97 (Sheldrick, 2008) DIAMOND 3.2 (Crystal Impact) STOE IPDS2 software
Data / restraints / parameters	10395 / 858 / 872
Goodness-of-fit on F ²	0.926
R index (all data)	wR2 = 0.1358
R index conventional [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0568

Rh(III)-Komplex 165b.

Crystal data

Identification code	sm357-2	
Habitus, colour	plate, orange	
Crystal size	0.12 x 0.07 x 0.05 mm ³	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P -1	Z = 2
Unit cell dimensions	a = 9.2103(6) Å	α = 102.954(4)°
	b = 11.0447(6) Å	β = 93.262(5)°
	c = 16.9990(10) Å	γ = 93.686(5)°
Volume	1677.20(17) Å ³	
Cell determination	8435 peaks with Theta 1.2 to 25°.	
Empirical formula	C ₃₇ H ₃₄ Cl N ₆ O ₅ Rh S	
Formula weight	813.12	
Density (calculated)	1.610 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.707 mm ⁻¹	
F(000)	832	

Data collection

Diffractometer type	STOE IPDS 2T
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	1.23 to 25.00°.
Index ranges	-10<=h<=10, -13<=k<=12, -20<=l<=20
Data collection software	STOE X-AREA
Cell refinement software	STOE X-AREA
Data reduction software	STOE X-AREA

Solution and refinement

Reflections collected	12214
Independent reflections	5885 [R(int) = 0.0549]
Completeness to theta = 25.00°	99.6 %
Observed reflections	3985[I>2(I)]
Reflections used for refinement	5885
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9583 and 0.9348
Largest diff. peak and hole	0.603 and -0.724 e.Å ⁻³
Solution	direct/ difmap
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²
Treatment of hydrogen atoms	geom, constr
Programs used	SIR92 (Giacovazzo et al, 1993) SHELXL-97 (Sheldrick, 2008) DIAMOND 3.2 (Crystal Impact) STOE IPDS2 software
Data / restraints / parameters	5885 / 12 / 473
Goodness-of-fit on F ²	0.841
R index (all data)	wR2 = 0.0798
R index conventional [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0421

Rh(III)-Komplex 166b.

Crystal data

Identification code	sm407a-2	
Habitus, colour	plate, red	
Crystal size	0.2 x 0.15 x 0.03 mm ³	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P b c a	Z = 8
Unit cell dimensions	a = 18.1521(16) Å	α = 90°.
	b = 14.0973(12) Å	β = 90°.
	c = 21.598(2) Å	γ = 90°.
Volume	5526.9(9) Å ³	
Cell determination	7434 peaks with Theta 1.5 to 25°.	
Empirical formula	C _{26.77} H _{21.30} Cl _{2.80} N ₄ O _{4.88} Rh S	
Formula weight	711.31	
Density (calculated)	1.710 Mg/m ³	
Absorption coefficient	1.010 mm ⁻¹	
F(000)	2860	

Data collection

Diffraction type	STOE IPDS 2T
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	2.06 to 25.00°.
Index ranges	-21<=h<=21, -16<=k<=14, -21<=l<=25
Data collection software	STOE X-AREA
Cell refinement software	STOE X-AREA
Data reduction software	STOE X-AREA

Solution and refinement

Reflections collected	18904
Independent reflections	4852 [R(int) = 0.1714]
Completeness to theta = 25.00°	99.6 %
Observed reflections	2074[I>2(I)]
Reflections used for refinement	4852
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.938 and 0.7987
Largest diff. peak and hole	0.845 and -1.130 e.Å ⁻³
Solution	Patterson
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²
Treatment of hydrogen atoms	Calculated positions, constr. ref.
Programs used	SIR-2008 SHELXL-97 (Sheldrick, 2008) DIAMOND 3.2 (Crystal Impact) STOE IPDS2 software
Data / restraints / parameters	4852 / 0 / 392
Goodness-of-fit on F ²	0.925
R index (all data)	wR2 = 0.1692
R index conventional [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0758

Rh(III)-Komplex 167a.

Crystal data

Identification code	sm415-1
Habitus, colour	prism, red
Crystal size	0.21 x 0.14 x 0.07 mm ³
Crystal system	Triclinic
Space group	$P \bar{1}$ Z = 2
Unit cell dimensions	a = 7.7430(5) Å α = 89.082(5)°. b = 12.2471(8) Å β = 75.611(5)°. c = 14.9089(9) Å γ = 74.692(5)°.
Volume	1319.00(14) Å ³
Cell determination	14944 peaks with Theta 1.7 to 25°.
Empirical formula	C ₂₇ H ₂₅ Cl N ₅ O ₆ Rh S
Formula weight	685.94
Density (calculated)	1.727 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.882 mm ⁻¹
F(000)	696

Data collection

Diffractometer type	STOE IPDS 2
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	1.73 to 25.00°.
Index ranges	-9<=h<=9, -14<=k<=14, -17<=l<=17
Data collection software	STOE X-AREA
Cell refinement software	STOE X-AREA
Data reduction software	STOE X-AREA

Solution and refinement

Reflections collected	9899
Independent reflections	4370 [R(int) = 0.0619]
Completeness to theta = 25.00°	94.0 %
Observed reflections	3448[I>2(I)]
Reflections used for refinement	4370
Extinction coefficient	X = 0.0016(6)
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.0603 and 0.6448
Largest diff. peak and hole	0.479 and -0.706 e.Å ⁻³
Solution	Direct methods
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²
Treatment of hydrogen atoms	CH calc., NH, OH located, constr.
Programs used	SIR-92 SHELXL-97 (Sheldrick, 2008) DIAMOND 3.2g STOE IPDS2 software
Data / restraints / parameters	4370 / 4 / 389
Goodness-of-fit on F ²	0.955
R index (all data)	wR2 = 0.0930
R index conventional [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0360

Rh(III)-Komplex 175.

Crystal data

Identification code	sm370	
Habitus, colour	plate, orange	
Crystal size	0.14 x 0.10 x 0.03 mm ³	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 2 ₁ /c	Z = 4
Unit cell dimensions	a = 18.7301(13) Å	α = 90°.
	b = 12.4851(6) Å	β = 102.423(5)°.
	c = 14.8405(8) Å	χ = 90°.
Volume	3389.2(3) Å ³	
Cell determination	5286 peaks with Theta 2 to 25°.	
Empirical formula	C ₃₇ H ₂₇ Cl N ₅ O ₃ Rh 0.63(Me ₂ SO)	
Formula weight	790.85	
Density (calculated)	1.550 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.671 mm ⁻¹	
F(000)	1617	

Data collection

Diffractometer type	STOE IPDS 2T
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	1.97 to 25.00°.
Index ranges	-19<=h<=22, -14<=k<=14, -17<=l<=17
Data collection software	STOE X-AREA
Cell refinement software	STOE X-AREA
Data reduction software	STOE X-AREA

Solution and refinement

Reflections collected	15097
Independent reflections	5950 [R(int) = 0.1293]
Completeness to theta = 25.00°	99.7 %
Observed reflections	2900[I >2(I)]
Reflections used for refinement	5950
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9556 and 0.9449
Largest diff. peak and hole	0.589 and -0.816 e.Å ⁻³
Solution	Direct methods
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²
Treatment of hydrogen atoms	Calculated positions, riding model
Programs used	SIR92 (Giacovazzo et al, 1993) SHELXL-97 (Sheldrick, 2008) DIAMOND 3.2 (Crystal Impact) STOE IPDS2 software
Data / restraints / parameters	5950 / 18 / 487
Goodness-of-fit on F ²	0.804
R index (all data)	wR2 = 0.0867
R index conventional [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0572

Rh(III)-Komplex 187a.

Crystal data

Identification code	sm440-1_2	
Habitus, colour	plate, yellow	
Crystal size	0.11 x 0.10 x 0.04 mm ³	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 2 ₁ /c	Z = 4
Unit cell dimensions	a = 10.559(3) Å	α = 90°.
	b = 20.955(3) Å	β = 103.165(18)°.
	c = 11.697(2) Å	γ = 90°.
Volume	2520.1(9) Å ³	
Cell determination	7703 peaks with Theta 1.9 to 24.5°.	
Empirical formula	C ₂₆ H ₂₀ Br N ₄ O ₄ Rh	
Formula weight	635.28	
Density (calculated)	1.674 Mg/m ³	
Absorption coefficient	2.303 mm ⁻¹	
F(000)	1264	

Data collection

Diffractometer type	STOE IPDS 2T
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	1.94 to 24.99°.
Index ranges	-12<=h<=10, -22<=k<=24, -13<=l<=13
Data collection software	STOE X-Area
Cell refinement software	STOE X-Area
Data reduction software	STOE X-RED

Solution and refinement

Reflections collected	7730
Independent reflections	4029 [R(int) = 0.0910]
Completeness to theta = 24.99°	90.9 %
Observed reflections	2116[I >2(I)]
Reflections used for refinement	4029
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9744 and 0.7336
Largest diff. peak and hole	0.677 and -1.176 e.Å ⁻³
Solution	Direct methods
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²
Treatment of hydrogen atoms	Calculated positions, riding model
Programs used	SIR92 (Giacovazzo et al, 1993) SHELXL-97 (Sheldrick, 2008) DIAMOND 3.2 (Crystal Impact) STOE IPDS2 software
Data / restraints / parameters	4029 / 0 / 326
Goodness-of-fit on F ²	0.938
R index (all data)	wR2 = 0.1650
R index conventional [I>2σ(I)]	R1 = 0.0634

Rh(III)-Komplex Λ -(S)-189.

Crystal data

Identification code	sm467-1
Habitus, colour	plate, orange
Crystal size	0.31 x 0.10 x 0.04 mm ³
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ Z = 4
Unit cell dimensions	a = 10.1798(3) Å α = 90° b = 11.6800(4) Å β = 90° c = 31.2336(9) Å γ = 90°
Volume	3713.7(2) Å ³
Cell determination	18422 peaks with Theta 1.3 to 27°.
Empirical formula	C ₃₉ H ₄₀ Cl N ₄ O ₆ Rh S ₂
Formula weight	863.23
Density (calculated)	1.544 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.698 mm ⁻¹
F(000)	1776

Data collection

Diffractometer type	STOE IPDS 2T
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	1.30 to 26.00°.
Index ranges	-12<=h<=12, -14<=k<=14, -38<=l<=38
Data collection software	STOE X-AREA
Cell refinement software	STOE X-AREA
Data reduction software	STOE X-AREA

Solution and refinement

Reflections collected	25884
Independent reflections	7296 [R(int) = 0.0704]
Completeness to theta = 25.25°	100.0 %
Observed reflections	6834[I>2(I)]
Reflections used for refinement	7296
Extinction coefficient	X = 0.0068(4)
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.1002 and 0.7781
Flack parameter (absolute struct.)	-0.02(2)
Largest diff. peak and hole	0.612 and -0.884 e.Å ⁻³
Solution	Direct methods
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²
Treatment of hydrogen atoms	Calculated positions, constr. ref.
Programs used	SIR2004 (Giacovazzo et al, 2004) SHELXL-97 (Sheldrick, 2008) DIAMOND 3.2g STOE IPDS2 software
Data / restraints / parameters	7296 / 0 / 483
Goodness-of-fit on F ²	1.029
R index (all data)	wR2 = 0.0936
R index conventional [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0385

Rh(III)-Komplex Λ -(S)-191.

Crystal data

Identification code	sm496-1
Habitus, colour	needle, red
Crystal size	0.38 x 0.09 x 0.08 mm ³
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ Z = 4
Unit cell dimensions	a = 10.1689(2) Å α = 90° b = 11.7537(3) Å β = 90° c = 31.3057(7) Å γ = 90°
Volume	3741.73(15) Å ³
Cell determination	32225 peaks with Theta 1.3 to 27°.
Empirical formula	C ₃₉ H ₄₀ Br N ₄ O ₆ Rh S ₂
Formula weight	907.69
Density (calculated)	1.611 Mg/m ³
Absorption coefficient	1.689 mm ⁻¹
F(000)	1848

Data collection

Diffractometer type	STOE IPDS 2T
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	1.30 to 26.78°.
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 12, -14 ≤ k ≤ 14, -39 ≤ l ≤ 39
Data collection software	STOE X-AREA
Cell refinement software	STOE X-AREA
Data reduction software	STOE X-AREA

Solution and refinement

Reflections collected	28971
Independent reflections	7889 [R(int) = 0.0425]
Completeness to theta = 26.78°	98.6 %
Observed reflections	7508 [I > 2σ(I)]
Reflections used for refinement	7889
Absorption correction	Integration
Max. and min. transmission	0.9156 and 0.6564
Flack parameter (absolute struct.)	-0.004(4)
Largest diff. peak and hole	0.378 and -0.697 e.Å ⁻³
Solution	Direct methods
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²
Treatment of hydrogen atoms	Calculated positions, constr. ref.
Programs used	SHELXS-97 (Sheldrick, 1990) SHELXL-97 (Sheldrick, 1997) DIAMOND 3.2g STOE IPDS2 software
Data / restraints / parameters	7889 / 0 / 482
Goodness-of-fit on F ²	1.043
R index (all data)	wR2 = 0.0472
R index conventional [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0209

Rh(III)-Komplex 199b.

Crystal data

Identification code	sm423-2	
Habitus, colour	plate, yellow	
Crystal size	0.44 x 0.13 x 0.07 mm ³	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 2 ₁ /c	Z = 4
Unit cell dimensions	a = 10.8817(4) Å	α = 90°.
	b = 25.5226(6) Å	β = 113.752(2)°.
	c = 11.2092(3) Å	γ = 90°.
Volume	2849.43(15) Å ³	
Cell determination	40047 peaks with Theta 1.6 to 27°.	
Empirical formula	C ₃₃ H _{26.32} Cl N ₄ O _{4.16} Rh	
Formula weight	683.82	
Density (calculated)	1.594 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.741 mm ⁻¹	
F(000)	1390	

Data collection

Diffractometer type	STOE IPDS 2T
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	1.60 to 26.83°.
Index ranges	-13<=h<=13, -32<=k<=30, -14<=l<=14
Data collection software	STOE X-AREA
Cell refinement software	STOE X-AREA
Data reduction software	STOE X-AREA

Solution and refinement

Reflections collected	32923
Independent reflections	6038 [R(int) = 0.0452]
Completeness to theta = 25.00°	100.0 %
Observed reflections	5058[I>2(I)]
Reflections used for refinement	6038
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9538 and 0.7768
Largest diff. peak and hole	0.476 and -0.849 e.Å ⁻³
Solution	Direct methods
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²
Treatment of hydrogen atoms	Calculated, riding model
Programs used	SIR97 (Giacovazzo et al, 1997) SHELXL-97 (Sheldrick, 2008) DIAMOND 3.2 (Crystal Impact) STOE IPDS2 software
Data / restraints / parameters	6038 / 0 / 394
Goodness-of-fit on F ²	1.017
R index (all data)	wR2 = 0.0673
R index conventional [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0269

Rh(III)-Komplex 200a.

Crystal data

Identification code	sm426-1
Habitus, colour	prism, yellow
Crystal size	0.30 x 0.28 x 0.10 mm ³
Crystal system	Triclinic
Space group	P $\bar{1}$ Z = 2
Unit cell dimensions	a = 8.2935(3) Å α = 102.920(3)° b = 10.4063(4) Å β = 90.721(3)° c = 15.2868(6) Å γ = 92.547(3)°
Volume	1284.31(8) Å ³
Cell determination	28931 peaks with Theta 1.4 to 25°.
Empirical formula	C _{27.50} H ₂₅ Cl ₂ N ₄ O ₅ Rh
Formula weight	665.33
Density (calculated)	1.720 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.922 mm ⁻¹
F(000)	674

Data collection

Diffractometer type	STOE IPDS 2T
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	1.37 to 25.00°.
Index ranges	-9<=h<=9, -12<=k<=12, 0<=l<=18
Data collection software	STOE X-AREA
Cell refinement software	STOE X-AREA
Data reduction software	STOE X-AREA

Solution and refinement

Reflections collected	4531
Independent reflections	4531 [R(int) = 0.0000, 'squeezed' data set]
Completeness to theta = 25.00°	100.0 %
Observed reflections	4146[$I > 2(I)$]
Reflections used for refinement	4531
Absorption correction	Integration
Max. and min. transmission	0.8857 and 0.7423
Largest diff. peak and hole	0.456 and -0.540 e.Å ⁻³
Solution	Direct methods
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²
Treatment of hydrogen atoms	Calculated, NH and MeOH hydrogens located
Programs used	SIR-2008 SHELXL-97 (Sheldrick, 2008) DIAMOND 3.2 STOE IPDS2 software
Data / restraints / parameters	4531 / 0 / 361
Goodness-of-fit on F ²	1.041
R index (all data)	wR2 = 0.0494
R index conventional [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0196

Rh(III)-Komplex 203c.

Crystal data

Identification code	sm379-2	
Habitus, colour	plate, yellow	
Crystal size	0.11 x 0.07 x 0.04 mm ³	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 2 ₁ /c	Z = 4
Unit cell dimensions	a = 13.6598(5) Å	α = 90°.
	b = 14.1963(6) Å	β = 93.450(3)°.
	c = 14.3837(5) Å	γ = 90°.
Volume	2784.21(18) Å ³	
Cell determination	9957 peaks with Theta 25 to 1.5°.	
Empirical formula	C ₃₁ H ₂₄ Cl ₃ N ₄ O ₃ Rh	
Formula weight	709.80	
Density (calculated)	1.693 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.944 mm ⁻¹	
F(000)	1432	

Data collection

Diffractometer type	STOE IPDS 2T
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	1.49 to 25.50°.
Index ranges	-15<=h<=16, -17<=k<=17, -17<=l<=17
Data collection software	STOE X-AREA
Cell refinement software	STOE X-AREA
Data reduction software	STOE X-AREA

Solution and refinement

Reflections collected	16471
Independent reflections	5192 [R(int) = 0.0588]
Completeness to theta = 25.50°	100.0 %
Observed reflections	3645[I >2(I)]
Reflections used for refinement	5192
Absorption correction	Integration
Max. and min. transmission	0.9737 and 0.8662
Largest diff. peak and hole	0.676 and -0.771 e.Å ⁻³
Solution	Direct methods
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²
Treatment of hydrogen atoms	CH calc., constr., NH located, isotr. ref.
Programs used	SIR92 (Giacovazzo et al, 1993) SHELXL-97 (Sheldrick, 2008) DIAMOND 3.2g STOE IPDS2 software
Data / restraints / parameters	5192 / 7 / 397
Goodness-of-fit on F ²	0.896
R index (all data)	wR2 = 0.0820
R index conventional [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0388

Rh(III)-Komplex 206b.

Crystal data

Identification code	sm484-3	
Habitus, colour	plate, yellow	
Crystal size	0.16 x 0.15 x 0.06 mm ³	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 2 ₁ /n	Z = 4
Unit cell dimensions	a = 11.6979(5) Å	α = 90°.
	b = 19.2316(11) Å	β = 103.931(4)°.
	c = 13.6865(6) Å	γ = 90°.
Volume	2988.5(3) Å ³	
Cell determination	7429 peaks with Theta 2 to 25°.	
Empirical formula	C ₂₈ H ₂₄ Cl ₅ N ₄ O ₃ Rh	
Formula weight	744.67	
Density (calculated)	1.655 Mg/m ³	
Absorption coefficient	1.056 mm ⁻¹	
F(000)	1496	

Data collection

Diffractometer type	STOE IPDS 2T
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	1.86 to 25.50°.
Index ranges	-14<=h<=14, -23<=k<=23, -16<=l<=16
Data collection software	STOE X-AREA
Cell refinement software	STOE X-AREA
Data reduction software	STOE X-AREA

Solution and refinement

Reflections collected	17058
Independent reflections	5562 [R(int) = 0.0712]
Completeness to theta = 25.50°	99.9 %
Observed reflections	3326[I>2(I)]
Reflections used for refinement	5562
Absorption correction	Integration
Max. and min. transmission	0.9431 and 0.8600
Largest diff. peak and hole	0.637 and -0.589 e.Å ⁻³
Solution	Direct methods
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²
Treatment of hydrogen atoms	CH calc., constr., NH located, isotr. ref.
Programs used	SIR92 (Giacovazzo et al, 1993) SHELXL-97 (Sheldrick, 2008) DIAMOND 3.2g STOE IPDS2 software
Data / restraints / parameters	5562 / 0 / 375
Goodness-of-fit on F ²	0.687
R index (all data)	wR2 = 0.0520
R index conventional [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0334

Erklärung

gemäß § 10 Abs. 1c der Promotionsordnung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fachbereiche und des Medizinischen Fachbereichs für seine mathematisch-naturwissenschaftlichen Fächer der Philipps-Universität Marburg.

Ich versichere hiermit, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Titel

*Oktaedrische Ruthenium(II)- und Rhodium(III)-Komplexe
mit mehrzähligen Liganden als Kinaseinhibitoren*

selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, alle vollständig oder sinngemäß übernommenen Zitate als solche gekennzeichnet sowie die vorgelegte Schrift noch bei keiner anderen in- oder ausländischen Hochschule anlässlich eines Promotionsgesuches oder zu anderen Prüfungszwecken eingereicht habe.

Marburg, den 12.01.2012

Stefan Mollin

Wissenschaftlicher Werdegang

Persönliche Daten

Geburtsdatum und -ort: 06.07.1982 in Celle

Staatsangehörigkeit: Deutsch

Berufliche Tätigkeit

seit 12/2011 Merck KGaA, Darmstadt
Regulatory Affairs Manager, Performance Materials / LC

Doktorarbeit

10/2008 – 01/2012 Philipps-Universität Marburg
„Oktaedrische Ruthenium(II)- und Rhodium(III)-Komplexe mit mehrzähligen Liganden als Kinase-Inhibitoren“,
Betreuer: Prof. Dr. E. Meggers

Diplomarbeit

03/2008 – 08/2008 Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
„Leitstrukturen für Hemmstoffe der Dengue-Virus-NS2B-NS3-Protease“, Betreuer: Prof. Dr. C. D. Klein

Studium

09/2006 – 01/2007 Universiteit van Amsterdam
Forschungsaufenthalt: Supramolekulare Katalyse,
Betreuer: Prof. Dr. J. N. H. Reek und Prof. Dr. P. W. N. M van Leeuwen

10/2005 – 08/2008 Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Chemie-Hauptstudium, Diplom

10/2003 – 09/2005 Technische Universität Carolo-Wilhelmina Braunschweig
Chemie-Grundstudium, Vordiplom