

Neuartige Metallkomplexe als Proteinkinaseinhibitoren

Dissertation

zur Erlangung

des Doktorgrades

der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

dem

Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Dipl.-Chem. Sebastian Blanck

aus Hamburg

Marburg/Lahn 2012

Die vorliegende Dissertation entstand in der Zeit von Mai 2009 bis März 2012 am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität in der Arbeitsgruppe und unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. Eric Meggers.

Vom Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg (Hochschulkennziffer 1180) als Dissertation am 13.03.2012 angenommen.

Erstgutachter: Herr Prof. Dr. Eric Meggers

Zweitgutachter: Herr Prof. Dr. Gerhard Hilt

Tag der mündlichen Prüfung: 16.03.2012

Für meine Eltern

„So eine Arbeit wird eigentlich nie fertig,
man muß sie für fertig erklären,
wenn man nach Zeit und Umständen
das mögliche getan hat.“

Johann Wolfgang von Goethe

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Eric Meggers danke ich für die Betreuung der letzten vier Jahre. Sowohl in meiner Diplomarbeit, als auch während meiner Dissertation war es mir möglich unter exzellenten Bedingungen an sehr interessanten Projekten zu arbeiten. Auch für Ideen außerhalb des eigentlichen Projektes hatte Prof. Meggers immer ein offenes Ohr.

Herrn Prof. Dr. Gerhard Hilt möchte ich sehr herzlich danken für die Bereitschaft das Zweitgutachten für diese Arbeit zu übernehmen.

Mein Dank gilt weiterhin der NMR-Abteilung der Philipps-Universität Marburg, insbesondere den Herrn Klaus Pützer und Herrn Gerd Häde, für die Messung meiner Proben.

Ein großer Dank geht ebenfalls an die Röntgenstrukturabteilung um Dr. Klaus Harms für die Messung meiner Proben und die Lösung der Kristallstrukturen.

Der Massenspektrometrieabteilung um Dr. Uwe Linne danke ich für die Aufnahme der Massenspektren. Ein besonderer Dank gilt weiterhin Dr. Uwe Linne für seine Ratschläge bzgl. kleiner und großer Probleme unserer HPLC-Geräte.

Ein besonderer Dank für die letzten Jahre geht an Tom Breiding, Stefan Mollin, Florian Ritterbusch und Manuel Streib für außeruniversitäre Veranstaltungen jeglicher Art. Mit unserem Engagement bezüglich der Organisation diverser Exkursionen zu Produktionsbetrieben mittelhessischer Gerstensaftproduzenten haben wir unseren Nachfolgern ein schweres Erbe aufgelegt. Auch der Besuch verschiedener fachbereichsübergreifender Tanzveranstaltungen war immer eine willkommen Abwechslung zum Laboralltag. Ich hoffe, dass wir in unserem weiteren Berufsleben im Kontakt bleiben und solche Unternehmungen zu gegebener Zeit wiederholen können.

Meiner Laborkollegin Sandra Dieckmann danke ich für die sehr gute Zusammenarbeit und das tolle Arbeitsklima im Labor 4235. Die Arbeit hat sehr viel Spaß gemacht und auch wenn meine Affinität zu Klängen aus diversen Regionen spanischer Mittelmeerinseln nicht immer geteilt wurde, waren es doch sehr schöne vier Jahre, die ich sehr genossen habe.

Für das schnelle und mitunter auch recht kurzfristige Korrekturlesen danke ich Matthias Bischof, Tom Breiding, Nathan Kilah, Florian Ritterbusch und Manuel Streib.

Bei Frau Ina Pinnschmidt und Frau Andrea Tschirsch möchte ich mich für die Hilfe bei sämtlichen organisatorischen Dingen bedanken.

Keine Danksagung im Arbeitskreis Meggers wäre komplett ohne die Unterstützung von Katja Kräling gebührend zu erwähnen, die bei sämtlichen Problemen immer mit Rat und Tat zur

Seite stand. Ob es sich nun um ein verschollenes FedEx-Paket oder eine dringende Chemikalienbestellung handelte; sie kannte (fast) immer eine Lösung oder konnte den richtigen Ansprechpartner benennen.

Zusätzlich danke ich allen weiteren aktuellen und ehemaligen Mitgliedern des Arbeitskreises Meggers. Spitzenforschung lässt sich nur in einem sehr guten Umfeld realisieren und durch die sehr gute Gruppendynamik und den Zusammenhalt war dies zu jeder Zeit gegeben.

Meinen Vertiefungs- und Bachelorstudenten Julia Baumeister, Thomas Cruchter, Jens Henker, Alexander Kudielka, Stephen Middel, Thomas Mietke, Katharina Schartz, Kathrin Wähler danke ich für den Beitrag, den sie zu der Arbeit geleistet haben.

Unseren Kollaborationspartnern Jasna Maksimoska, Ronen Marmorstein, Adina Vultur und Meenhard Herlyn am Wistar Institute in Philadelphia danke ich für die sehr gute Zusammenarbeit der letzten Jahre.

Ich danke dem Fonds der Chemischen Industrie für die Finanzierung meiner Dissertation im Zeitraum von November 2009 bis Oktober 2011.

Meiner Freundin Jennifer da Silva danke ich für die Unterstützung während des gesamten Studium. Auch wenn sie meine Launen des öfteren ertragen musste, hat sie mir immer wieder gezeigt, dass es auch ein Leben außerhalb der Chemie gibt und mich somit den Stress des Laboralltags vergessen lassen.

Weiterhin danke ich meinen Freunden und meiner Familien sowie all denjenigen, die ich vergessen habe zu erwähnen.

Der größte Dank hingegen gilt meinen Eltern, die mir dieses Studium durch ihre finanzielle und moralische Unterstützung erst ermöglicht haben.

Teilergebnisse dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Veröffentlichungen

- **S. Blanck**, J. Maksimoska, J. Baumeister, K. Harms, R. Marmorstein, E. Meggers, *Angew. Chem.* **2012**, *im Druck*.
- **S. Blanck**, T. Cruchter, A. Vultur, R. Riedel, K. Harms, M. Herlyn, E. Meggers, *Organometallics* **2011**, *30*, 4598-4606 (Titelbild).
- 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.

Manuskripte in Vorbereitung

- **S. Blanck**, A. Vultur, S. Middel, T. Mietke, K. Harms, M. Herlyn, E. Meggers, *Manuskript in Vorbereitung*.
- S. Mollin, **S. Blanck**, K. Harms, E. Meggers, *Manuskript in Vorbereitung*.

Posterbeiträge

- **S. Blanck**, J. Maksimoska, K. Harms, R. Marmorstein, E. Meggers, *GDCh-Wissenschaftsforum Chemie 2011*, Bremen, September 2011.
- S. Mollin, **S. Blanck**, K. Harms, E. Meggers, *GDCh-Wissenschaftsforum Chemie 2011*, Bremen, September 2011.
- **S. Blanck**, J. Maksimoska, K. Harms, R. Marmorstein, E. Meggers, *Frontiers in Medicinal Chemistry*, Saarbrücken, März 2011.
- **S. Blanck**, E. Meggers, *5th Int. Symposium on Bioorganometallic Chemistry*, Bochum, Juli 2010.
- **S. Blanck**, E. Meggers, *Frontiers in Medicinal Chemistry*, Münster, März 2010.
- **S. Blanck**, E. Meggers, Workshop Forschergruppe 630, *Biological Function of Organometallic Compounds*, Goslar, Februar 2010.

Vorträge

- S. Blanck, Industrievortrag, *W. C. Heraeus GmbH*, Hanau, Juni 2011.
- S. Blanck, Industrievortrag, *Bayer CropScience*, Frankfurt, April 2011.

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Aufgabenstellung | 3 |
| 2 | Theoretischer Teil | 7 |
| 2.1 | Strukturelle Merkmale bioaktiver Verbindungen | 7 |
| 2.2 | Metalle in der Medizinischen Chemie | 9 |
| 2.3 | Proteinkinasen | 12 |
| 2.4 | Proteinkinaseinhibitoren | 17 |
| 3 | Eigene Arbeiten | 25 |
| 3.1 | Chinolinmaleimide als Pharmakophorliganden | 25 |
| 3.1.1 | Designstrategie | 25 |
| 3.1.2 | Verwendung von Pyridylchinolinen als Chelatliganden | 26 |
| 3.1.3 | Verwendung von Phenylchinolinen als Chelatliganden | 31 |
| 3.2 | Pyridylnaphthalimide als Pharmakophorliganden | 37 |
| 3.2.1 | Strategie zur Entwicklung des Ligandendesigns | 37 |
| 3.2.2 | Synthese der Metallkomplexe | 38 |
| 3.2.3 | Untersuchung der biologischen Eigenschaften | 46 |
| 3.3 | Pyridylphthalimide als Pharmakophorliganden | 53 |
| 3.3.1 | Designstrategie zur Darstellung von Metallo-Pyridylphthalimiden | 53 |
| 3.3.2 | Regioselektivität der C-H-Aktivierung | 54 |
| 3.3.3 | Entwicklung einer Leitstruktur als Inhibitor für Proteinkinasen | 58 |
| 3.3.4 | Identifikation von PAK1 als Zielprotein | 63 |
| 3.3.5 | Untersuchung der Struktur-Wirkungsbeziehung | 65 |
| 3.3.6 | Verifikation des Bindungsmodus durch Co-Kristallstruktur | 72 |
| 4 | Zusammenfassung und Ausblick | 77 |
| 5 | Experimenteller Teil | 85 |
| 5.1 | Allgemeine Arbeitsvorschriften und -techniken | 85 |
| 5.2 | Spektroskopische und analytische Methoden | 86 |
| 5.3 | Chinolinmaleimide als Pharmakophorliganden | 87 |
| 5.4 | Pyridylnaphthalimide als Pharmakophorliganden | 94 |
| 5.5 | Pyridylphthalimide als Pharmakophorliganden | 109 |

| | | |
|----------|---|------------|
| 5.6 | Bestimmung der IC ₅₀ -Werte | 133 |
| 5.7 | MTS-Tests | 134 |
| 5.8 | Kristallstrukturanalyse | 134 |
| 5.9 | Proteinkristallisation | 135 |
| 6 | Literaturverzeichnis | 137 |
| | Anhang | 147 |
| A | Verbindungsverzeichnis | 149 |
| A.1 | Verbindungen aus Abschnitt 3.1 | 149 |
| A.2 | Verbindungen aus Abschnitt 3.2 | 150 |
| A.3 | Verbindungen aus Abschnitt 3.3 | 151 |
| B | Abkürzungsverzeichnis | 156 |
| C | Kristallstrukturdaten | 159 |
| D | KINOMEScan-Ergebnisse der Firma DiscoverEx | 171 |

1. Aufgabenstellung

Die Entwicklung chemischer Verbindungen als potente und selektive Modulatoren von biologischen Funktionen ist ein sehr wichtiger Gegenstand biologischer und medizinischer Forschung. Durch ihre Schlüsselrolle in der zellulären Signalübertragung spielt insbesondere die Darstellung selektiver Inhibitoren für die Gruppe der Proteinkinasen eine wichtige Rolle bei der Therapie einer Vielzahl von Krankheiten wie beispielsweise Alzheimer, Diabetes sowie verschiedener Krebserkrankungen. In den letzten Jahren wurden von der Arbeitsgruppe MEGGERS Metallkomplexe als ATP-Mimetika synthetisiert und auf diese Weise erfolgreich Proteinkinaseinhibitoren auf Basis von Organometallverbindungen entwickelt. Der Einbau eines Metallatoms ermöglicht den Aufbau neuartiger Strukturen, die unter Verwendung ausschließlich kohlenstoffbasierter Gerüste nicht möglich sind (Abbildung 1).

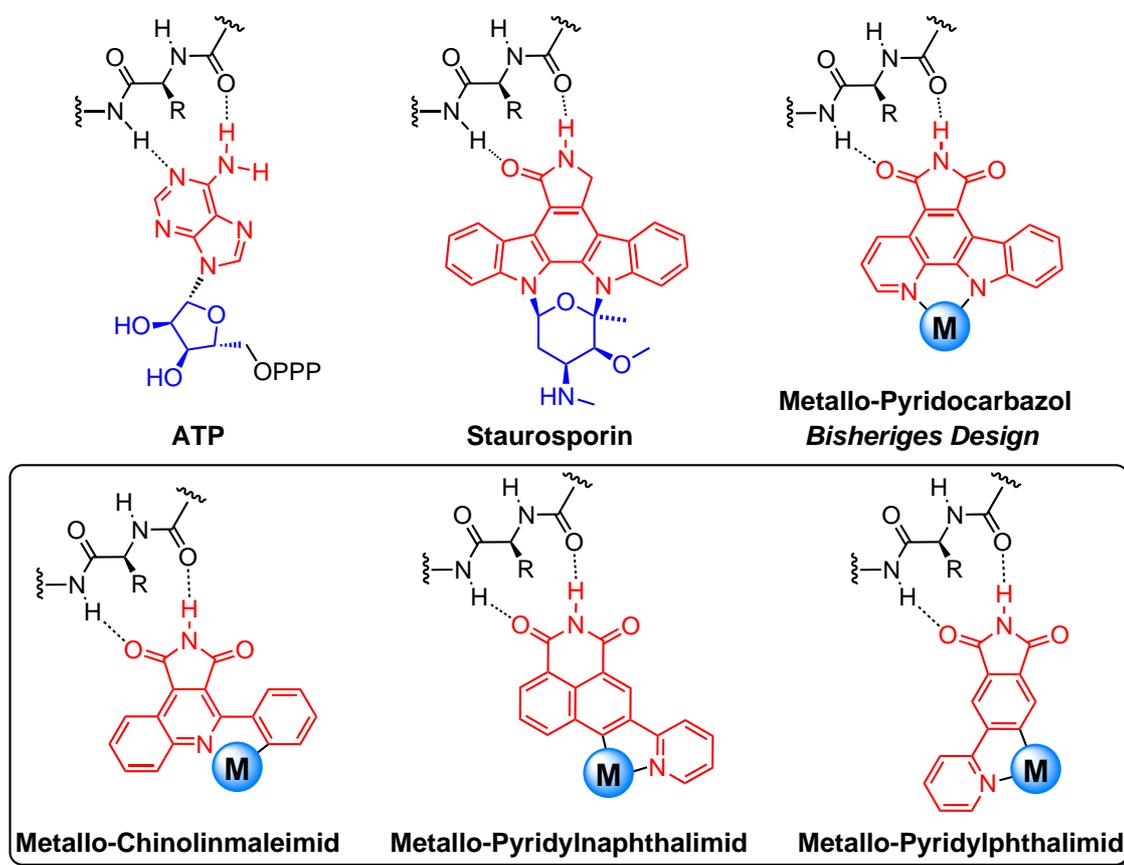


Abbildung 1. Bindungsvergleich der verschiedenen Systeme in der ATP-Bindungstasche von Proteinkinasen. Die gestrichelten Linien zeigen die Wasserstoffbrücken mit der Scharnierregion an.

Die Verbindungen, in denen das Metall ausschließlich eine strukturgebende Rolle spielt, bedienen sich des Naturstoffs Staurosporin als Leitstruktur zur Entwicklung neuer Pharmakophorliganden. Der Lactamrest aus dem Naturstoff wird durch eine Imidfunktionalität im Metallkomplex ersetzt und bildet auf diese Weise Wasserstoffbrücken mit der Scharnierregion der ATP-Bindungstasche aus. Ein Nachteil der bisher verwendeten Metallo-Pyridocarbazole ist die häufig recht aufwendige und komplizierte Synthese des Pharmakophorliganden, so dass die Darstellung von Derivaten zumeist mit großem Aufwand verbunden ist und eine Herstellung größerer Mengen eines Inhibitors für *in vivo*-Versuche nur schwer möglich ist. Des Weiteren besitzt der Pyridocarbazolligand eine gewisse Präferenz für bestimmte Kinasen, so dass nicht das gesamte menschliche Kinom adressiert werden kann.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Entwicklung neuer Pharmakophorliganden zur Darstellung verschiedener Metallkomplexe, die die ATP-Bindungstasche von Proteinkinasen adressieren und somit als ATP-kompetitive Inhibitoren wirken. Hierbei besetzt der neu entwickelte, planare Pharmakophorligand die Adeninbindungstasche, während die Ausfüllung der Ribosetasche durch das Metallfragment erreicht wird. Auf diese Art sollen die neuen Stoffklassen der Metallo-Chinolinmaleimide, Metallo-Pyridylnaphthalimide und Metallo-Pyridylphthalimide bezüglich ihrer Koordinationschemie sowie Inhibitoreigenschaften untersucht werden (Abbildung 1). Der Schlüsselschritt bei der Synthese der Metallkomplexe ist eine C-H-Aktivierung unter Ausbildung einer stabilen Metall-Kohlenstoffbindung, wobei die neu entwickelten Pharmakophorliganden als zweizählige Chelatoren für verschiedene Metallzentren wirken. Hierdurch wird die Anzahl an Heteroatomen, die zur Komplexbildung benötigt werden, minimiert, so dass die Synthese des Liganden vereinfacht wird. Der erste Teil besteht aus der Entwicklung einer Synthesestrategie für die verschiedenen Ligandensysteme, gefolgt von der Herstellung der entsprechenden Pharmakophorliganden. Nach einer Untersuchung der Koordinationseigenschaften im zweiten Schritt, erfolgt im letzten Teil die Untersuchung der biologischen Eigenschaften der neuartigen Verbindungen sowie eine Untersuchung der Struktur-Wirkungsbeziehung.

Summary

The design of chemical compounds as potent and selective modulators of biological functions is a key issue in the fields of biological and medicinal research. Selective inhibitors of protein kinases are of particular interest as these enzymes are responsible for cellular signal transduction, and are targets for the treatment of diseases such as cancer, diabetes and Alzheimer's disease. Within the last years, the MEGGERS research group has developed the concept of targeting the ATP-binding site of protein kinases with metal complexes and have designed a variety of bioactive organometallic compounds as selective kinase inhibitors. The metal in these compounds exhibits a purely structural role and does not undergo any direct interaction with the enzyme. By using a metal stereocenter as a structural template it is possible to build up three-dimensional structures that are not accessible with purely organic molecules (Figure 2).

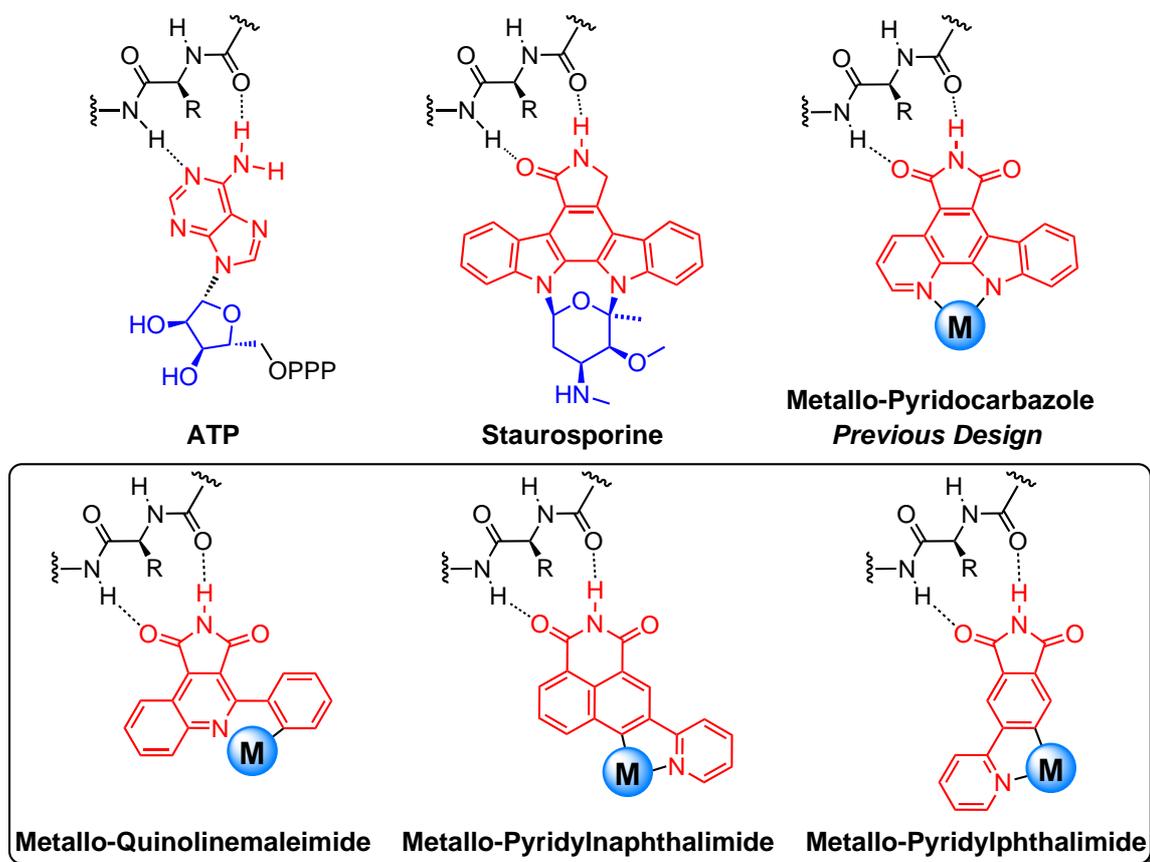


Figure 2. Previous and new design for metal complexes as protein kinase inhibitors. The dashed lines represent the intended interactions of the pharmacophore chelate ligand with the hinge region of the ATP-binding site of protein kinases.

The natural product staurosporine was used as a lead structure for the design of pharmacophore ligands. The lactam moiety of the natural product is replaced by an imide moiety in the pharmacophore ligand of the metal complex. This imide group forms hydrogen bond interactions with the hinge region of the ATP binding pocket. A major drawback of the previously used pyridocarbazole scaffold is the lengthy and cumbersome synthesis of the pharmacophore ligand, which complicates the synthesis of derivatives as well as scale-up procedures that are needed for *in vivo* experiments. Furthermore, the pyridocarbazole ligand shows a certain bias towards a subset of kinases and targets only a few kinases of the human kinome.

This thesis describes the design of new pharmacophore ligands and their metal complexes as ATP-competitive inhibitors of the ATP binding site of protein kinases. In these metal complexes the planar pharmacophore ligand occupies the adenine binding pocket of the kinase and the metal fragment addresses the ribose binding pocket. Following this strategy, three new classes of metallo-quinolinemaleimide, metallo-pyridylnaphthalimide and metallo-pyridylphthalimide inhibitors have been developed and investigated with respect to their coordination chemistry and their action as protein kinase inhibitors (Figure 2). The key step for the synthesis of the complexes is the activation of a carbon-hydrogen bond. This modification from the previous metallo-pyridocarbazole design simplifies the structure of the pharmacophore ligand by reducing the number of heteroatoms required for transition metal binding.

2. Theoretischer Teil

2.1. Strukturelle Merkmale bioaktiver Verbindungen

Komplizierte Naturstoffe haben ihre Strukturen und Eigenschaften im Laufe von Millionen von Jahren entwickelt und zeigen häufig spezifische biologische Wirkmechanismen, die meist auf ihre vororganisierte dreidimensionale Struktur zurückzuführen sind. Zusätzlich erfolgt oft eine Komplementierung der Bindungstasche des Zielproteins durch Anordnung funktioneller Gruppen und Ausbildung spezifischer Protein-Ligandwechselwirkungen.^[1,2] Diese dreidimensionale Struktur der verwendeten Verbindungen ist somit sehr häufig ausschlaggebend für den entsprechenden biologischen Effekt. Bindet beispielsweise ein Molekül **A** mit einer definierten Struktur an ein Zielprotein **1**, kommt es zur Ausbildung eines entsprechenden Komplexes, der einen biologischen Effekt **X** verursacht. Erfolgt durch eine Kombination der Moleküle **B** und **C** der Aufbau eines Moleküls **D**, das die analoge dreidimensionale Struktur zu **A** besitzt, findet eine Wechselwirkung mit demselben Zielprotein **1** statt, woraus der gleiche biologische Effekt **X** resultiert (Abbildung 3).

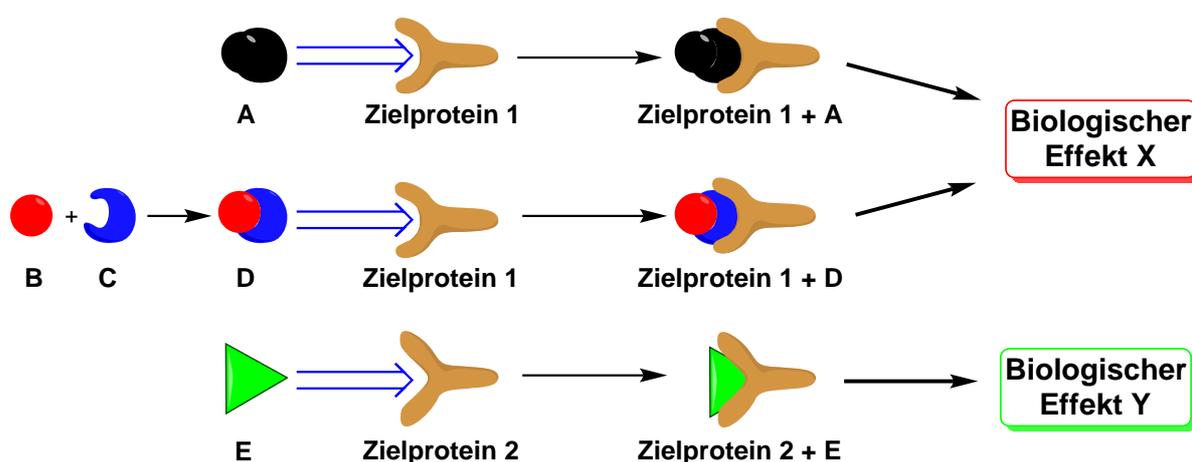


Abbildung 3. Biologische Effekte als Resultat spezifischer Protein-Ligand-Wechselwirkungen.

Ein Molekül **E**, das eine unterschiedliche dreidimensionale Struktur besitzt, ist hingegen nicht in der Lage an das Zielprotein **1** zu koordinieren. Die Verbindung ist jedoch in der Lage in Wechselwirkung mit einem anderen Zielprotein **2** zu treten, woraus ein unterschiedlicher biologischer Effekt **Y** resultiert. Diese Passgenauigkeit verschiedener Moleküle für entsprechende Rezeptoren ist bereits von EMIL FISCHER in seiner Theorie des Schlüssel-Schloss-Prinzips

im Jahr 1894 erläutert worden.^[3] Hierbei erfolgt eine spezifische Bindung zwischen einem Enzym und dessen Substrat über schwache, nicht kovalente Wechselwirkungen. Die daraus resultierende Signalweiterleitung oder -unterbrechung resultiert in einem biologische Effekt. Später wurde dieses Prinzip durch die *Induced-Fit*-Theorie erweitert, die eine gewisse Flexibilität des Systems berücksichtigt. So ist nur ein Teil der Struktur des Zielproteins an der Ausbildung des Komplexes beteiligt, während der andere Teil für die Funktionalität irrelevant ist.^[4] In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurden die Proteinbindungseigenschaften verschiedener Naturstoffe und synthetischer Verbindungen untersucht. Das Ergebnis dieser Studie ist, dass die Proteinbindungselektivität mit der Komplexität der Form (definiert als relativer Anteil der sp^3 -Kohlenstoffzentren) und der stereochemischen Kompliziertheit (definiert als relativer Anteil der stereogenen Kohlenstoffzentren) korreliert.^[5] Organische Moleküle bauen ihre dreidimensionale Struktur durch eine Kombination von Stereozentren und funktionellen Gruppen auf. So nimmt der HSP90-Hemmer Geldanamycin (**1**) eine bevorzugte Konformation ein, die durch die Wechselwirkung der funktionellen Gruppen im Molekül und die Stereozentren vorgegeben ist (Abbildung 4). Diese dreidimensionale Struktur ermöglicht die gezielte Bindung an ein Zielprotein, verbunden mit dem entsprechenden biologischen Resultat.^[6]

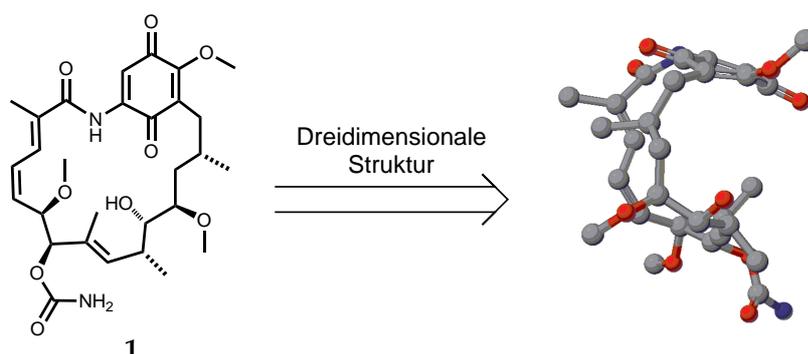


Abbildung 4. HSP90-Hemmer Geldanamycin und dessen bevorzugte, bioaktive Konformation.^[6]

Oktaedrische Metallkomplexe bieten hierbei eine attraktive Alternative für das Design globaler und starrer Strukturen. Durch die Orientierung der Liganden um ein zentrales Metallsteriozentrum wird die konformative Flexibilität des Gerüsts eingeschränkt und der Aufbau neuartiger räumlicher Geometrien mit zum Teil naturstoffähnlicher Komplexität erreicht. Diese Metallkomplexe sind, durch die Orientierung der Liganden um ein Zentralatom, in der Lage den Aufbau dreidimensionaler Gerüste zu ermöglichen und auf diese Weise neuartige Strukturen zu generieren. Durch Verwendung von Kohlenstoffatomen ist es ausschließlich möglich stabile Moleküle zu synthetisieren, die eine lineare (sp -Hybridisierung), eine trigonal-planare (sp^2 -Hybridisierung) oder eine tetraedrische (sp^3 -Hybridisierung) Geometrie besitzen. Eine Erweiterung der Koordinationsmöglichkeiten, durch die Verwendung verschiedener Metalle und Ausbildung stabiler koordinativer Bindungen, erlaubt die Darstellung von Strukturen, die durch die ausschließliche Verwendung organischer Bausteine nicht

zugänglich sind.^[7-9]

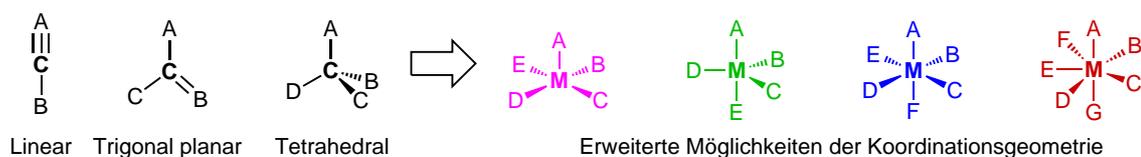


Abbildung 5. Erweiterung der strukturellen Möglichkeiten durch Verwendung von Metallen als hypervalente Kohlenstoffanaloga.

Neben dem Aufbau neuer Strukturen bietet die Verwendung von Metallkomplexen einen weiteren entscheidenden Vorteil. Während die Synthese von Derivaten organischer Moleküle häufig nur durch eine *ab-initio* Synthese und Variation der Startmaterialien und/oder Reaktionsbedingungen möglich ist, erlaubt das modulare System zur Synthese von Metallkomplexen die rasche Darstellung einer Bibliothek von Verbindungen. Ein asymmetrisches tetrahedrales Kohlenstoffzentrum erlaubt die Ausbildung von nur zwei Stereoisomeren, die als Enantiomerenpaar vorliegen. Durch Verwendung eines oktaedrischen Metallzentrums mit sechs unterschiedlichen Liganden ist es möglich in kombinatorischer Vorgehensweise bis zu 30 verschiedene Stereoisomere zu synthetisieren. Eine Anhebung der Substituenten von vier (Tetraeder) auf sechs (Oktaeder) erhöht somit die Möglichkeiten die Liganden um das Zentraltelchen anzuordnen um mehr als eine Zehnerpotenz (Abbildung 6).^[10]

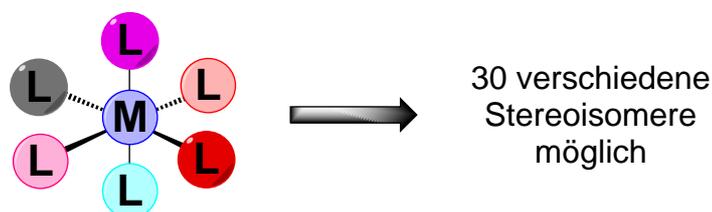


Abbildung 6. Strukturelle Vielfalt durch Verwendung von Metallkomplexen.

Dies sind einige Vorteile, die dafür sorgen, dass Metallzentren bei dem Aufbau dreidimensionaler Strukturen einen großen Beitrag leisten können und in vielerlei Hinsicht rein organischen Molekülen überlegen sind. Eine wichtige Voraussetzung bei der Umsetzung ist die Stabilität der Metall-Ligandbindung, so dass unter biologischen Bedingungen eine Zersetzung des Systems ausgeschlossen werden kann.

2.2. Metalle in der Medizinischen Chemie

In den letzten zwei Jahrzehnten ist das Interesse an Organometallverbindungen im Bereich der medizinischen Chemie und chemischen Biologie stetig gestiegen.^[11-18] Die einzigartigen Eigenschaften bezüglich struktureller Vielfalt, Photoreaktivität und die Verfügbarkeit von Radioisotopen machen sie zu einem sehr interessanten Baustein für die Untersuchung verschiedener biologischer Prozesse.^[19] Daher spielt die Anwendung von Metalle in der Medizin

heute eine sehr wichtige Rolle bei der Entwicklung von Therapeutika.^[20,21] Beispielsweise wird Cisplatin (2) und dessen Derivate als Mittel zur Hemmung des Zellwachstums durch Vernetzung von DNA-Strängen in der Tumorthherapie verwendet.^[22] Der Wirkmechanismus von Cisplatin ist am Beispiel einer Guanin-Guanin-Quervernetzung in Abbildung 7 dargestellt. Im ersten Schritt erfolgt die Hydrolyse von Cisplatin zu einem Platinaquakomplex I. Dieser Aquakomplex reagiert nun mit der Aminogruppe der DNA-Basen Guanin oder Adenin, so dass eine Interstrang-Quervernetzung (II) entsteht. Durch die Reaktion mit einer weiteren DNA-Base kommt es zur der Interstrang-Quervernetzungen (III). Diese Schädigung der DNA führt zu Apoptose in schnellteilenden Zellen wie beispielsweise Tumorzellen, so dass Cisplatin als Cytostatikum eingesetzt werden kann.

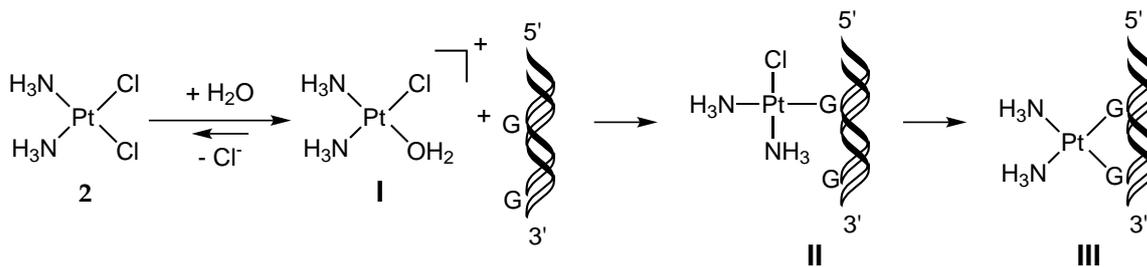


Abbildung 7. Guanin-Guanin-Quervernetzung am Beispiel von Cisplatin.

Cisplatin wurde in der Mitte des 19. Jahrhunderts von MICHEL PEYRONE entwickelt und erst in den 60er Jahren des 20. Jahrhunderts bezüglich seiner biologischen Wirksamkeit untersucht.^[23,24] Aufgrund der sehr hohen Reaktivität und Toxizität erfolgte in den weiteren Jahren die Darstellung verschiedener Derivate wie beispielsweise Carboplatin (3) und Oxaliplatin (4), das insbesondere in der Bekämpfung von Darmkrebs eine wichtige Rolle spielt.^[22] Eine weitere wichtige Metallverbindung, die in der medizinischen Chemie Verwendung findet, ist der in Abbildung 8 gezeigte Gadoliniumkomplex 5. Durch die sieben ungepaarten Elektronen des Gd³⁺-Ions besitzt diese Verbindungen sehr starke paramagnetische Eigenschaften, so dass sie als Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie verwendet wird.^[25]

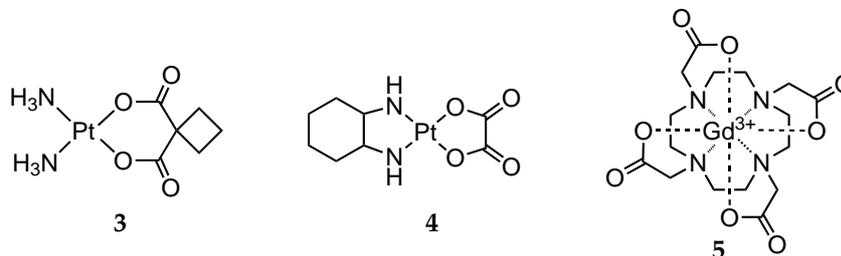


Abbildung 8. Wichtige Metallverbindungen in der medizinischen Chemie. Carboplatin (3) und Oxaliplatin (4) als Weiterentwicklung von Cisplatin sowie Gadoliniumkomplex-DOTA (5).

Während diese Verbindungen auf Grund der Reaktivität oder der physikalischen Eigenschaften des Metallzentrums Verwendung finden,^[20,26,27] wurde bereits von DWYER Anfang der 50er Jahre entdeckt, dass Metallkomplexe auch als strukturelle Template zur Darstellung von

Enzyminhibitoren dienen können. Der in Abbildung 9 gezeigte tris-Phenanthrolinrutheniumkomplex **6** wurde von DWYER entwickelt und bezüglich seiner Eigenschaften als Acetylcholinesteraseinhibitor untersucht.^[28–30] Durch die starke Bindung zwischen Liganden und Zentralatom weisen solch chemisch-inerte Koordinationsverbindungen keinerlei metallspezifische Toxizität auf und das Metallzentrum dient ausschließlich der Koordination der entsprechenden Liganden.

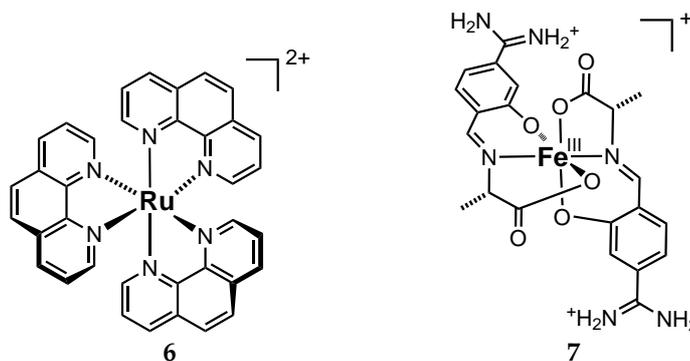


Abbildung 9. Verwendung von Metallkomplexen als strukturelle Template zur Darstellung von Enzyminhibitoren.

In der Folgezeit nutzten weitere Arbeitsgruppen Metallverbindungen zum Aufbau dreidimensionaler Strukturen. So entwickelte die Arbeitsgruppe TANIZAWA verschiedene Eisen und Kupferkomplexe als Inhibitoren für die Serinproteasen Thrombin und Trypsin. Hierbei konnte durch eine Co-Kristallstruktur des Eisenkomplexes **7** in der aktiven Tasche von bovinem β -Trypsin gezeigt werden, dass das Metall keinerlei Wechselwirkungen mit der aktiven Tasche eingeht und ausschließlich eine strukturelle Rolle einnimmt.^[31] Bei der Entwicklung oktaedrischer Bioorganometallverbindungen spielt die Position des Metallzentrums in der aktiven Tasche eine besondere Rolle. So ist der erforderliche hohe räumliche Platzbedarf eines oktaedrischen Stereozentrums, verglichen mit einem tetraedrischen Grundgerüst deutlich höher, so dass besondere Designanforderungen an die Entwicklung solcher Moleküle gestellt werden, um die gewünschte Strukturfunktion maximal erfüllen zu können. Befindet sich das Metallzentrum beispielsweise zu tief innerhalb der Proteintasche oder zu nahe am Proteinrückgrat, so ist nicht ausreichend Platz verfügbar, dass die Liganden oktaedrisch um das Zentralatom angeordnet werden können. Ragt das Metallzentrum hingegen zu weit aus der aktiven Tasche in Richtung des Lösungsmittels heraus, besitzt es keine entscheidende Rolle für die Bindungsaffinität und Selektivität. Ein eindeutiger Hinweis auf eine vorteilhafte Positionierung des Metalls innerhalb der Proteinbindungstasche ist somit der starke Einfluss der Koordinationssphäre auf Bindungsaffinität und Selektivität.

2.3. Proteinkinasen

Proteinkinasen gehören zur Enzymklasse der Transferasen und sind, nach den G-Protein gekoppelten Rezeptoren, die zweitgrößte Proteinfamilie im menschlichen Organismus.^[32,33] Sie katalysieren die Phosphorylierung der Seitenketten der Aminosäuren Serin, Threonin sowie Tyrosin und regeln die Mehrheit der Signalübertragung in eukariotischen Zellen. In den meisten Fällen erfolgt die Übertragung der Phosphatgruppe unter Verwendung von ATP als Co-Substrat, das während der Phosphorylierung zu ADP umgewandelt wird (Abbildung 10). Auf zellulärer Ebene sind die Proteinphosphatasen den Proteinkinasen entgegengeschaltet und ermöglichen die Dephosphorylierung der jeweiligen Aminosäureseitenketten.^[34–37]

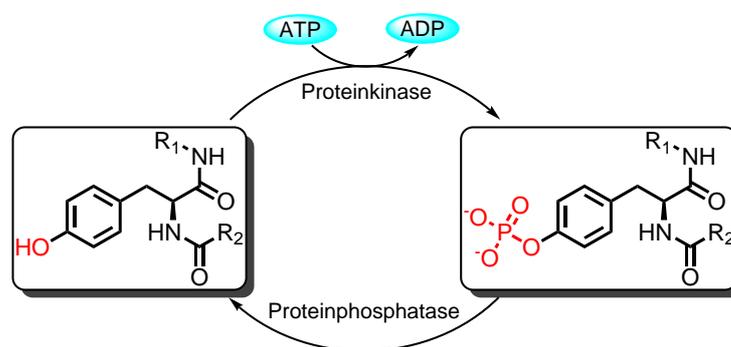


Abbildung 10. Phosphorylierung und Dephosphorylierung am Beispiel einer Tyrosinkinase.

Die Proteinphosphorylierung als Regulationsmechanismus für Zellaktivitäten wurde 1955 von FISCHER und KREBS^[34,38] sowie SUTHERLAND und WOSILAIT entdeckt, als diese den Abbau und die Synthese von Glykogen in der Leber untersuchten.^[36,37] Die erste Proteinkinase wurde von KREBS im Jahr 1959 isoliert und charakterisiert.^[39] Bis zur vollständigen Sequenzierung und Entschlüsselung des menschlichen Genoms im Jahr 2001 sind 518 Kinasen entdeckt worden.^[32,33] Durch ihre tragende Rolle in Signalkaskaden nehmen Proteinkinasen eine Schlüsselrolle bei Zellwachstum, Metabolisierung, zellulärer Differenzierung und Apoptose ein und ihre Disregulierung ist verknüpft mit einer Vielzahl maligner Erkrankungen wie Krebs, Diabetes, Alzheimer und Osteoporose.^[40–43] Aufgrund dieser wichtigen Rolle sind Proteinkinasen ein sehr häufig adressiertes Ziel in der Wirkstoffforschung der letzten Jahre und eine selektive Inhibierung bestimmter Kinasen zur gezielten Unterbrechung entsprechender Signalwege ist ein wichtiges Aufgabenfeld im Bereich der medizinischen Chemie. Proteinkinasen werden anhand der Spezifität der phosphorylierten Aminosäure in die Gruppen der Serin/Threonin-Kinasen sowie Tyrosin-Kinasen unterteilt.^[32,44] Eine weitere Einteilung erfolgt entsprechend ihrer Aminosäuresequenz in verschiedene Untergruppen.^[45] Die in den Untergruppen vertretenen Enzyme verfügen über große strukturelle Gemeinsamkeiten, haben größtenteils ähnliche Spezifitäten für die zu modifizierenden Zielproteine und weisen eine große Analogie, in der Art und Weise wie sie reguliert werden, auf. Generell erfolgt eine Unterteilung in sieben verschiedene Untergruppen: **AGC** enthält die

Proteinkinase A, Proteinkinase G und Proteinkinase C Familien, **CAMK** Calcium/Calmodulin-abhängige Proteinkinasen und **CK1** Casein Kinase 1. **CMGC** enthält CDK (Cyclin-abhängige Proteinkinasen), MAPK (Mitogen-aktivierte Proteinkinasen), GSK3 (Glykogen Synthase Proteinkinasen) und CLK (CDK-ähnliche Proteinkinasen). **STE** enthält Homologe der Hefe Sterile 7, Sterile 11, Sterile 20 Kinasen, **TK** Tyrosinkinasen und **TKL** Tyrosinkinasen-ähnliche Proteinkinasen (Abbildung 11).

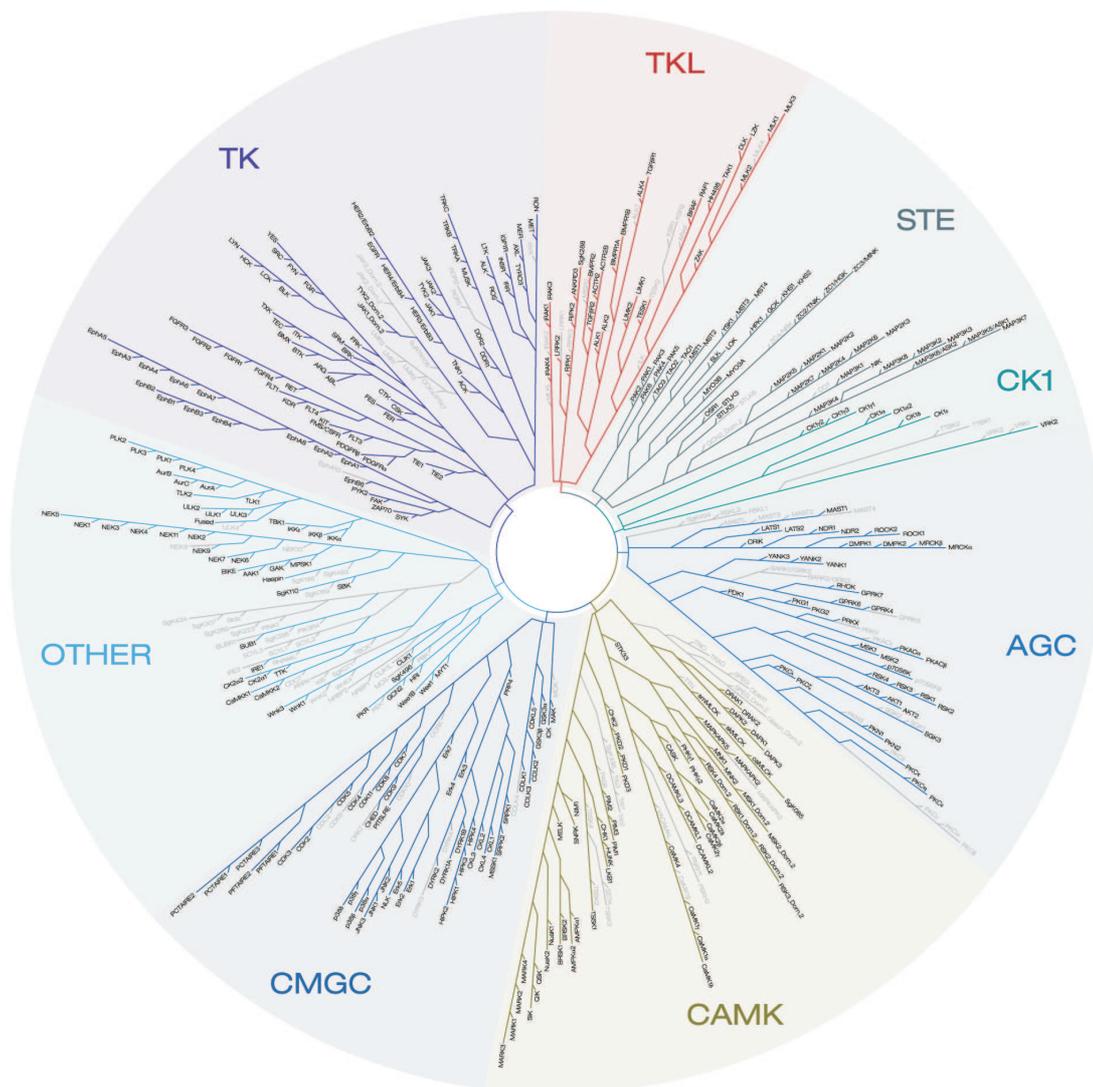


Abbildung 11. Übersicht des menschlichen Kinoms.^[46]

Proteinkinasen weisen eine sehr hohe Analogie bezüglich ihres strukturellen Aufbaus auf. Die katalytische Domäne einer Proteinkinase besteht aus einer N-terminalen Domäne und einer C-terminalen Domäne, die über eine flexible Scharnierregion miteinander verbunden sind. Während die N-terminale Domäne vorwiegend aus fünf β -Faltblättern aufgebaut ist und eine charakteristische Helixstruktur enthält, die als α -Helix (α C) bezeichnet wird, besteht die C-terminale Domäne hauptsächlich aus helicalen Abschnitten. Die N-terminale Domäne enthält einen weiteren flexiblen Bereich, der einen sehr hohen Anteil der Aminosäure

Glycin aufweist und daher als glycinreiche Schleife oder P-Schleife bezeichnet wird. Bei einer Bindung von ATP in der aktiven Tasche einer Proteinkinase bedeckt diese flexible Schleife die α - und β -Phosphatgruppen, die nicht an der Übertragung auf das Substratprotein beteiligt sind. Die zu übertragende endständige γ -Phosphatgruppe orientiert sich nahe der Substratkette, so dass eine entsprechende Phosphorylierung erfolgen kann. Abbildung 12 zeigt den konservierten Aufbau einer Proteinkinase mit den wichtigsten strukturellen Charakteristika.

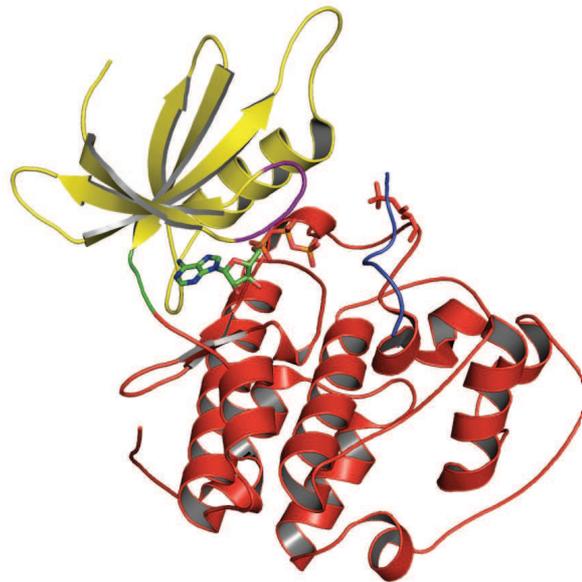


Abbildung 12. Adenosintriphosphat in der katalytischen Domäne der Proteinkinase CDK2 (1QMZ). Gezeigt sind die N-terminale Domäne (gelb), die C-terminale Domäne (rot), die glycinreiche Schleife (violett) sowie die flexible Scharnierregion (grün). Die Substratkette mit der zu phosphorylierenden Aminosäure ist in blau dargestellt.^[47]

Die katalytische Domäne ist das Hauptbindungsziel bei der Entwicklung verschiedener Proteinkinaseinhibitoren. Mehr als 50 Kristallstrukturen verschiedener Kinasen sind inzwischen veröffentlicht,^[48–50] seitdem erstmals im Jahr 1991 die Struktur der aktiven Domäne einer Proteinkinase kristallographisch bestimmt wurde.^[51] Grundsätzlich besteht die katalytische Domäne aus zwei unterschiedlichen Bereichen. Der vordere Teil der Bindungstasche enthält vornehmlich die ATP-Bindungsstelle, während der hintere Teil Bereiche enthält, die für die Regulation der Katalyse verantwortlich sind.^[52] Die beiden Bereiche werden durch den β 8-Strang, das N-terminale Ende der Aktivierungsschleife und den β 3-Strang voneinander getrennt. Eine schmale Pforte zwischen dem vorderen und dem hinteren Bereich wird durch den so genannten Türsteherrest in β 5 und ein Lysin in β 3 begrenzt. Der Türsteherrest ist die wichtigste Aminosäure innerhalb der aktiven Tasche und reguliert den Übergang zwischen dem hinteren und vorderen Bereich der aktiven Tasche.^[53–56] Die Größe der Seitenkette des Türsteherrestes ist relevant für den Zugang zu der hinteren hydrophoben Tasche und ein wichtiger Bestandteil bei der Inhibitorselektivität der ATP-Bindungstasche. Besitzt eine Kinase einen sehr sperrigen Türsteherrest wie Phenylalanin, Methionin oder Leucin, so ist es nicht möglich durch diese interne Pforte in den hinteren Bereich vorzudringen, während kleinere

Aminosäuren wie Alanin oder Threonin diesen Bereich für einen potentiellen Inhibitor zugänglich machen.^[57] Eine zweidimensionale Illustration in Abbildung 13 veranschaulicht die einzelnen Bindungstasche innerhalb der vorderen Tasche, die sich wiederum in verschiedene Bereiche unterteilen lässt. Die Adeninbindungstasche wird auf der einen Seite durch die β 1- β 3-Stränge und die β 4 und β 7-Stränge sowie die α C-Helix auf der anderen Seite begrenzt und besitzt eine sehr hydrophobe Oberfläche.

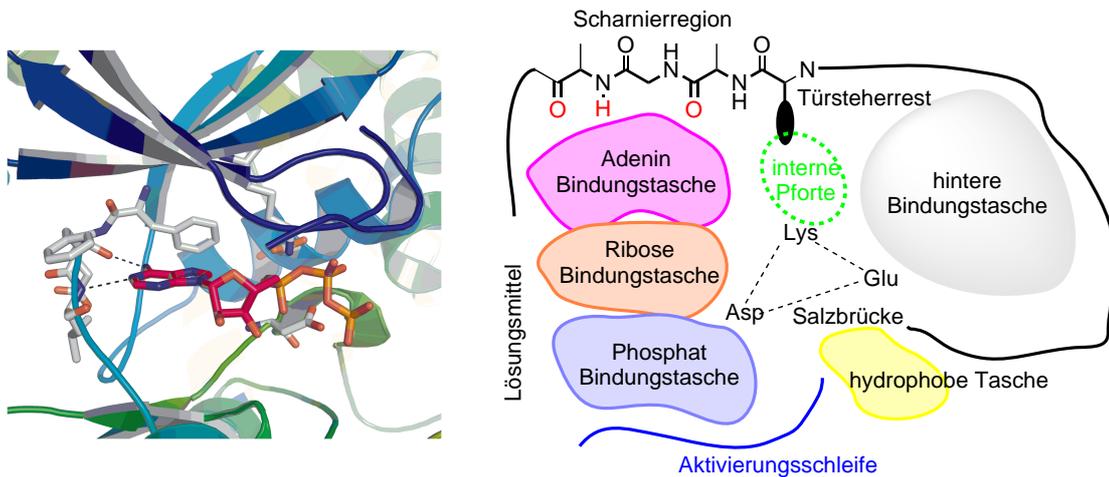


Abbildung 13. Links: ATP in der aktiven Tasche der Proteinkinase CDK2 (1QMZ). Rechts: Zweidimensionale Darstellung der katalytischen Domäne einer Proteinkinase.

Der wichtigste Bereich für die Bindung von ATP oder eines kompetitiven Inhibitors innerhalb der Adeninbindungstasche ist die Scharnierregion, die durch Ausbildung von Wasserstoffbrücken mit den rot markierten Heteroatomen eine Wechselwirkung zwischen Protein und Ligand ermöglicht und somit eine sehr wichtige Rolle bei der molekularen Erkennung spielt.^[58,59] Die gezeigte Salzbrücke aus den Aminosäuren Lys, Asp und Glu spielt eine wichtige Rolle bei der Phosphorylierung. Obwohl die Adeninbindungstasche eine sehr hohe Sequenzanalogie innerhalb der Proteinkinasen zeigt, gibt es einige wenige Kinasen, die diesbezüglich Besonderheiten aufweisen. So enthält beispielsweise die Serin/Threoninkinase Pim-1 als dritte Aminosäure der Scharnierregion ein Prolin (Pro123), so dass nur zwei Möglichkeiten zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken mit der ATP-Bindungstasche zur Verfügung stehen.^[50] Die Ribosebindungstasche bildet den Übergang zwischen der hydrophoben Adeninbindungstasche und der Phosphatbindungstasche sowie dem Lösungsmittel. Die Phosphatbindungstasche, die durch die glycinreiche Schleife bedeckt ist, ist eine sehr flexible, hydrophile dem Lösungsmittel zugewandte Bindungstasche, weshalb sie eine untergeordnete Rolle bei der Ligand-Proteinwechselwirkung spielt.^[60,61] Nichtsdestotrotz kann die Phosphatbindungstasche dafür genutzt werden die physikochemischen Eigenschaften zu verbessern und dazu beitragen die Selektivität einer Leitstruktur zu erhöhen.^[60,62]

Zur Aktivierung einer Kinase muss diese häufig erst von einer inaktiven in eine aktive Konformation überführt werden, was durch eine andere Kinase oder Autophosphorylierung erreicht wird.^[58,59] Daher besitzen Kinasen eine Aktivierungsschleife, die die zu phosphorylie-

rende Aminosäure Threonin, Serin oder Tyrosin enthält. Diese Aktivierungsschleife besetzt in ihrer unphosphorylierten Form einen Teil der ATP-Bindungstasche. Nach der Phosphorylierung dreht sich der hydrophile Teil in Richtung des Lösungsmittels und öffnet die ATP-Bindungstasche. Damit ist es für ein Molekül ATP möglich die katalytische Spalte zu besetzen, womit die Kinase in der Lage ist die Phosphorylierung ihres Substrats zu katalysieren. Die N-terminale Seite der Aktivierungsschleife besitzt ein charakteristisches Triplet der Aminosäuren Asparaginsäure, Phenylalanin und Glycin, das entsprechend dem Einbuchstabencode der Aminosäuren als DFG-Schleife bezeichnet wird. Der Aspartatrest dieser DFG-Schleife ist katalytisch am Phosphattransfer beteiligt. Die Aktivierungsschleife kann unterschiedliche Konformationen einnehmen, die entsprechend der Position der DFG-Schleife als DFG-*in* bzw. DFG-*out* bezeichnet werden. Der Vergleich der DFG-*in* und DFG-*out*-Konformation ist am Beispiel der Tyrosinkinase Bcr-Abl gezeigt,^[63] die insbesondere für chronische myeloische Leukämie verantwortlich ist (Abbildung 14).

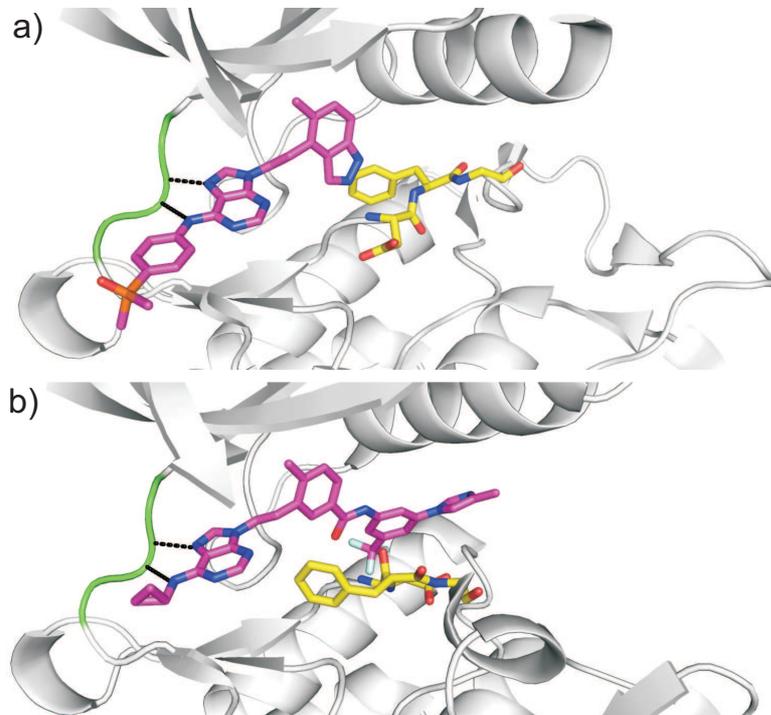


Abbildung 14. a) DFG-*in* Konformation der Proteinkinase Bcr-Abl (3KF4). b) DFG-*out* Konformation der Proteinkinase Bcr-Abl (3KFA).^[63]

In der aktiven DFG-*in* Konformation steht die Phenylalaninseitenkette in Kontakt mit der α C-Helix und ermöglicht auf diese Weise die Ausbildung der in Abbildung 13 angegebenen Salzbrücke, die eine wichtige Rolle bei der Phosphorylierung einnimmt. Die ATP-Bindungstasche ist nun vollständig geöffnet, so dass eine optimale Wechselwirkung zwischen der Scharnierregion und dem Adeninbaustein gewährleistet ist. Der Aspartatrest zeigt in die aktive Tasche und chelatisiert auf diese Weise die zur Katalyse benötigten Mg^{2+} -Ionen. Eine Drehung dieses Aspartatrestes aus der ATP-Bindungstasche, verbunden mit der Konformationsänderung der benachbarten Aminosäuren Phenylalanin und Glycin, öffnet eine hydrophobe Ta-

sche zwischen dem *N*-Terminus und *C*-Terminus, die für weitere Bindungswechselwirkungen genutzt werden kann. Diese Konformation wird als *DFG-out*-Konformation bezeichnet. Die Selektivität, die durch Bindung von Liganden an eine *DFG-out*-Konformation erreicht wird, ist zumeist höher als bei einer Bindung an die *DFG-in*-Konformation, da die strukturellen Unterschiede der Kinasen untereinander in der *DFG-out* Konformation zumeist größer sind.^[64] Der Mechanismus der Übertragung der γ -Phosphatgruppe von ATP auf eine Hydroxylgruppe des Substrats konnte durch eine Kristallstruktur einer cAMP-abhängigen Kinase mit gebundenem ADP und Aluminiumtrifluorid als Mimetikum des Übergangszustands nachgewiesen werden und ist in Abbildung 15 dargestellt.^[47]

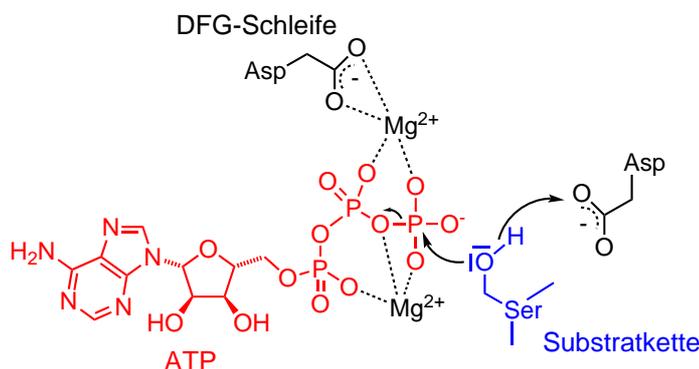


Abbildung 15. Mechanismus der Übertragung der γ -Phosphatgruppe von ATP (rot) auf eine Hydroxylgruppe einer Substratseitenkette (blau) innerhalb der aktiven Tasche einer Proteinkinase.^[47]

Abbildung 15 zeigt die Koordination des Aspartats aus der *DFG*-Schleife über ein Mg^{2+} -Ion an die β - und γ -Phosphatgruppen des Adenosintriphosphats. Durch ein zweites Mg^{2+} -Ion erfolgt die Positionierung der Phosphatgruppen für eine Übertragung auf die Seitenkette des Substratproteins. Anschließend erfolgt der nucleophile Angriff der Hydroxylgruppe des Serins auf die endständige γ -Phosphatgruppe, während ein benachbartes Aspartat das Proton innerhalb dieses Reaktionschritts übernimmt. Die Übertragung der Phosphatgruppe erfolgt durch die Ausbildung einer trigonal-bipyramidalen Zwischenstufe am Phosphor, wobei ADP als zweites Reaktionsprodukt erhalten wird.

2.4. Proteinkinaseinhibitoren

Die selektive Unterbrechung der Signaltransduktion ist eine wichtige Voraussetzung bei der Therapie verschiedener Krankheiten und der Herstellung etwaiger Medikamente. Daher ist eine Entwicklung von selektiven Proteinkinaseinhibitoren ein sehr wichtiges Ziel im Bereich der Medizin. In den letzten 15 Jahren hat die pharmazeutische Industrie einen großen Teil ihrer Forschungsgelder in die Entwicklung neuartiger Kinaseinhibitoren investiert.^[65,66] Im Jahr 2001 wurde von der Firma Novartis das Medikament Gleevec mit dem Wirkstoff Imati-

nib (8) als erster selektiver Kinaseinhibitor auf den Markt gebracht.^[67] Weitere Kinaseinhibitoren wie Sunitinib (9)^[68] und Gefitinib (10)^[69] folgten bereits wenig später (Abbildung 16).

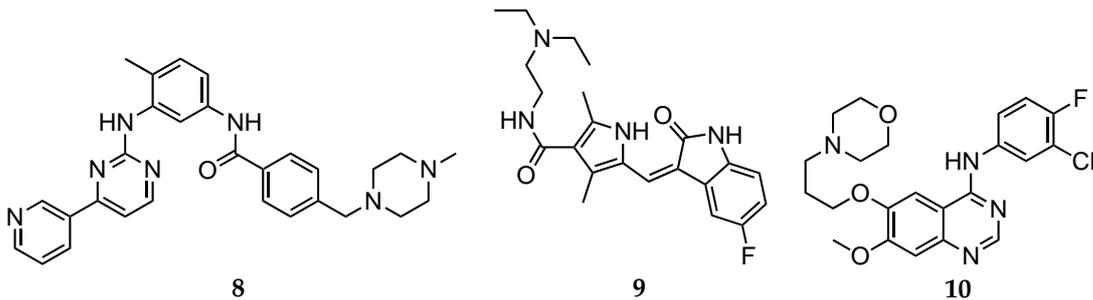


Abbildung 16. Imatinib (8), Sunitinib (9) und Gefitinib (10) als Kinaseinhibitoren in der Krebstherapie.

Der Wirkmechanismus von Imatinib als Bcr-Abl Inhibitor für die Krebstherapie besteht in der kompetitiven und selektiven Blockade der ATP-Bindungsstellen spezifischer Tyrosinkinasen. Durch diese selektive Blockade wird die Übertragung eines Phosphatrestes auf das entsprechende Substrat verhindert, so dass Krebszellen in ihrer Teilungs- und Überlebensfähigkeit stark beeinträchtigt werden. Angetrieben durch diesen Erfolg zielen heute schätzungsweise ein Drittel aller Entwicklungsprogramme für Medikamente auf Proteinkinase als Zielenzyme ab.^[70] Trotz des großen Fortschritts in der Entwicklung als Medikamente ist das Design von Inhibitoren mit einem hohen Maß an Selektivität noch immer ein wichtiger Punkt. Viele Kinaseinhibitoren haben die klinische Phase nicht überstanden, da das Fehlen dieser Selektivität zu unerwünschten Nebenwirkungen führen kann.^[65]

Bei der Entwicklung von Proteinkinaseinhibitoren erfolgt die Unterscheidung zwischen drei grundsätzlichen Möglichkeiten. Die erste Möglichkeit ist die Blockierung der Substratbindestelle, wo die Ausbildung eines Protein-Proteinkontakts verhindert wird. Eine Inhibition erfordert die molekulare Erkennung des Zielproteins und ist durch die Größe der ausbildenden Wechselwirkungsfläche sehr schwierig, so dass diese Strategie für kleine Moleküle in der Regel nicht verwendet wird. Zweitens ist eine ATP-kompetitive Hemmung möglich (Abbildung 17).



Abbildung 17. Vergleich der kompetitiven (A und B) mit der allosterischen Hemmung (C und D) am Beispiel einer Proteinkinase.

Hierbei erfolgt die Bindung eines Inhibitors als ATP-Mimetikum in der aktiven Tasche der Proteinkinase (A) und es ist keine Bindung von ATP möglich (B), wodurch die Phosphorylierung, verbunden mit der Signalweiterleitung, verhindert wird. Als weitere Möglichkeit ist eine allosterische Regulation der Signalweiterleitung möglich. Hierbei erfolgt die Bindung

eines Inhibitors nicht an das aktive Zentrum des Enzyms, sondern es findet die Besetzung einer allosterischen Rezeptorstelle statt (C). Dadurch ergibt sich eine Konformationsänderung des Enzyms, wodurch ATP nicht mehr in der Lage ist in der aktiven Tasche zu binden (D). Somit wird die Signalweiterleitung unterbrochen.

Die systematische Analyse von Kristallstrukturen verbunden mit *molecular modeling* ermöglicht die Entwicklung neuer Kinaseinhibitoren. Die verschiedenen Bindungstaschen spielen hierbei eine unterschiedliche Rolle, um die Wechselwirkung zwischen Ligand und Protein zu verbessern. Hydrophobe Wechselwirkungen sind sehr wichtig, so dass in gewissen Fällen die Einführung einer Methylgruppe die Affinität für die Bindungstasche um eine Zehnerpotenz steigern lässt.^[71] Die Ausbildung von Wasserstoff- oder Halogenbrücken ist ebenfalls eine Möglichkeit um eine stärkere Bindung des Liganden an das Protein zu erreichen.^[72] Im Gegensatz dazu spielen ionische und polare Wechselwirkungen eine eher untergeordnete Rolle.^[73] Die Adeninbindungstasche sowie die DFG-out Tasche sind die Hauptbindungstaschen, die bei der Entwicklung neuer Kinaseinhibitoren eine Rolle spielen. Eine häufig genutzte Variante der Darstellung verschiedener Proteinkinaseinhibitoren ist die Entwicklung eines Pharmakophorliganden zur molekularen Erkennung. Bei der Entwicklung ATP-kompetitiver Inhibitoren handelt es sich meist um eine Verbindung, die in der Lage ist Wasserstoffbrücken mit der Scharnierregion der aktiven Tasche auszubilden. Anschließend erfolgt die Adressierung weiterer Bereiche der ATP-Bindungstasche durch Einführung verschiedener funktioneller Gruppen, um auf diese Art und Weise eine optimale Ligand-Protein-Wechselwirkung zu erhalten (Abbildung 18).^[58,59,74–78]

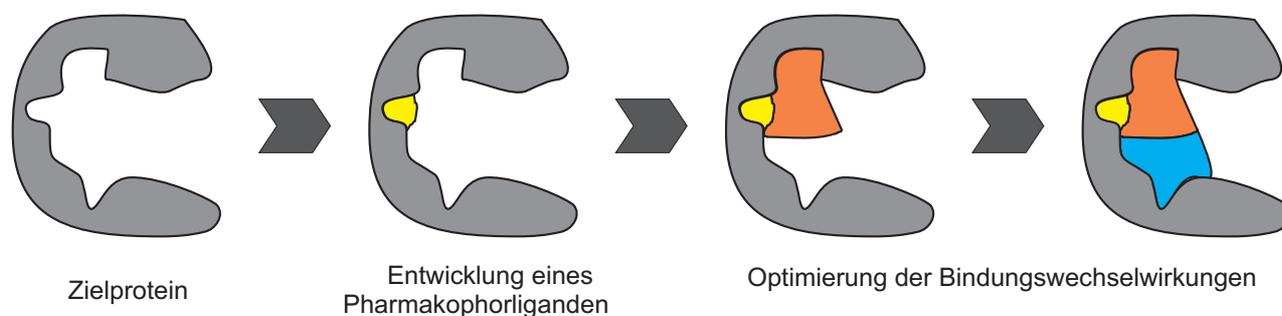


Abbildung 18. Prinzip der Entwicklung von Proteinkinaseinhibitoren durch fragmentbasiertes Design. Identifikation eines Pharmakophorliganden, gefolgt von der Optimierung der Bindungswechselwirkungen.

Bisher bekannte Kinaseinhibitoren bestehen ausschließlich aus rein organischen Bauteilen. Der Nachteil dieser rein organischen Moleküle besteht in dem großen synthetischen Aufwand der Darstellung, sowie der geringen Flexibilität bei der Synthese von Derivaten.^[79–82] Bei gewünschter Modifikation einzelner funktioneller Gruppen ist zumeist eine neue Syntheseroute erforderlich, was die Darstellung von Bibliotheken deutlich erschwert.

Metallkomplexe als Proteinkinaseinhibitoren

Die Entwicklung von Kinaseinhibitoren auf Basis von Metallkomplexen umfasst drei Schritte. Der erste Schritt besteht aus der Auswahl eines Zielproteins und der Analyse der aktiven Tasche mit Hilfe von Kristallstrukturen. Der zweite Schritt besteht in der Entwicklung eines Pharmakophorliganden zur molekularen Erkennung und eines entsprechenden Chelatbildners zur Ausbildung stabiler Metallkomplexe. Der letzte Schritt umfasst die Synthese des Metallkomplexes und die Inkorporation in die aktive Tasche des Enzyms. Durch Variation der weiteren Liganden um das Metallatom ist es möglich, durch Ausbildung weiterer Wechselwirkung mit dem Enzym, eine stärkere Bindung des Inhibitors in der aktiven Tasche zu erreichen.^[10]

Auf diese Weise ist es der Arbeitsgruppe MEGGERS in den letzten Jahren gelungen, Verbindungen mit unterschiedlichen Metallzentren als bioaktive Metallkomplexe zu synthetisieren. So wurden durch Verwendung von Ruthenium,^[83–92] Osmium,^[93–95] Platin,^[96] Iridium,^[97] und Rhodium^[98] verschiedene Metallkomplexe dargestellt. Diese Verbindungen wurden erfolgreich als Proteinkinaseinhibitoren mit sehr hoher Selektivität eingesetzt und zeigten mitunter weitere interessante photoaktive Eigenschaften.^[99] Abgeleitet von einem Indolo[2,3-a]carbazol des Naturstoffs Staurosporin hat die Arbeitsgruppe MEGGERS einen Pyridocarbazolliganden entwickelt, der durch seine Maleimidfunktion Wasserstoffbrücken mit der Scharnierregion der Adeninbindungstasche ausbildet, während das Metallfragment den Kohlenhydratrest des Naturstoffs ersetzt und auf diese Weise die Ribosetasche der Proteinkinase ausfüllt (Abbildung 19).

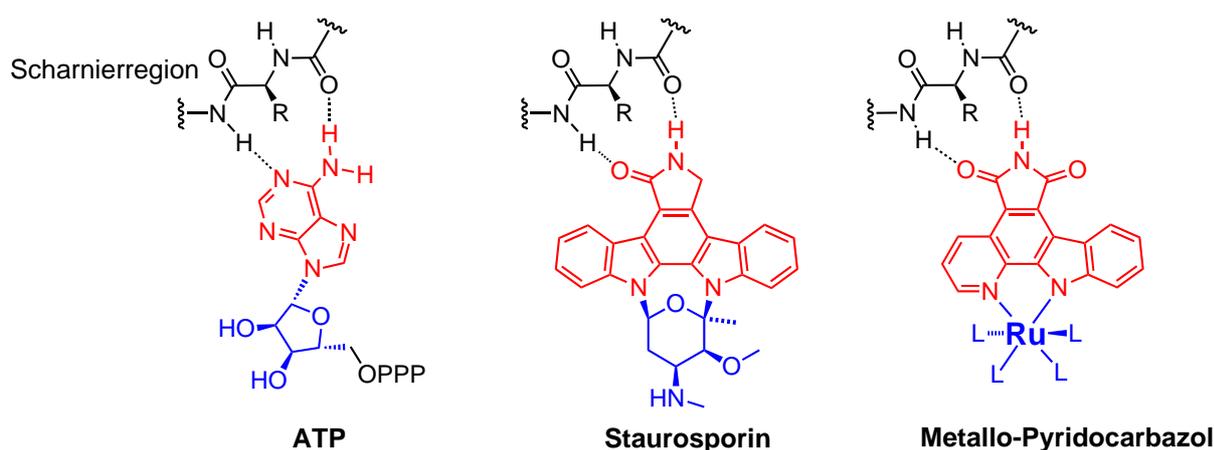


Abbildung 19. Vergleich der Bindungswechselwirkungen von ATP (links), Staurosporin (mitte) und einem oktaedrischen Ruthenium-Komplex (rechts) in der aktiven Tasche einer Proteinkinase. Die gestrichelten Linien zeigen die Bindungen mit der Scharnierregion des Proteinrückgrats. Der hydrophobe Teil der Verbindungen zur Wechselwirkung mit der Adeninbindungstasche ist in rot dargestellt, während der hydrophilere Teil zur Ausfüllung der Ribosetasche in blau gezeigt ist.

Staurosporin ahmt die dreidimensionale Struktur von ATP in der aktiven Tasche der Proteinkinase nahezu perfekt nach, was dazu führt, dass Staurosporin ein sehr potenter, aber gleich-

zeitig unselektiver Inhibitor ist.^[100,101] Durch Variation der Liganden um das Metallzentrum ist es hingegen möglich eine gewisse Präferenz für unterschiedliche Kinasen zu erreichen. Während der Pyridocarbazolheterocyclus für die molekulare Erkennung und Wechselwirkung mit der Proteinkinase verantwortlich ist, erfolgt der Aufbau der weiteren Koordinationssphäre durch kombinatorische Chemie verbunden mit der Untersuchung der Struktur-Wirkungsbeziehung. Die meisten Arbeiten konzentrieren sich auf die Darstellung von bioaktiven Metallverbindungen mit Ruthenium als Zentralatom. Die Ruthenium-Kohlenstoffbindung ist eine sehr starke, chemisch inerte Bindung und Ruthenium besitzt eine verhältnismäßig geringe metallspezifische Toxizität.^[102] Des Weiteren ist Rutheniumtrichlorid als Ausgangsmaterial für die Komplexsynthese verhältnismäßig günstig und die Koordinationschemie ist sehr gut erforscht, so dass eine Synthesestrategie in Analogie zu rein organischen Verbindungen entwickelt werden kann.^[103,104]

Auf diese Weise konnte bereits eine Vielzahl von Kinaseinhibitoren hergestellt werden, die zum Teil kommerziell erhältlich sind. Durch verschiedene Co-Kristallstrukturen des entsprechenden Inhibitors mit der Proteinkinase konnte der Bindungsmodus verifiziert und durch nachfolgende Variationen eine Verbesserung der Selektivität und Potenz erreicht werden. Während sich anfängliche Untersuchungen zunächst auf pseudo-oktaedrische Komplexe beschränkten, erfolgte nach vielversprechenden Ergebnissen der Wechsel zu rein oktaedrischen Gerüsten. Hierbei wurde teilweise eine Selektivitätsumkehr bei der Inhibition von Proteinkinasen beobachtet. So ist der in Abbildung 20 gezeigte racemische Halbsandwichkomplex **NP309** mit einem IC_{50} -Wert von 0.28 ± 0.04 nM, bei einer ATP-Konzentration von $1 \mu\text{M}$, ein sehr potenter Inhibitor für die β -Isoform der Proteinkinase GSK-3, zeigt aber im Vergleich dazu keinerlei Affinität zu der Proteinkinase PAK1 ($IC_{50} = 770 \pm 70$ nM). Durch einen Wechsel des Metallfragments ändert sich das gesamte Selektivitätsprofil der Verbindung. Der oktaedrische Rutheniumkomplex Λ -**FL172** besitzt nun eine deutlich höhere Affinität zu PAK1 ($IC_{50} = 130 \pm 10$ nM) verglichen mit GSK-3 β ($IC_{50} = 1480 \pm 60$ nM).

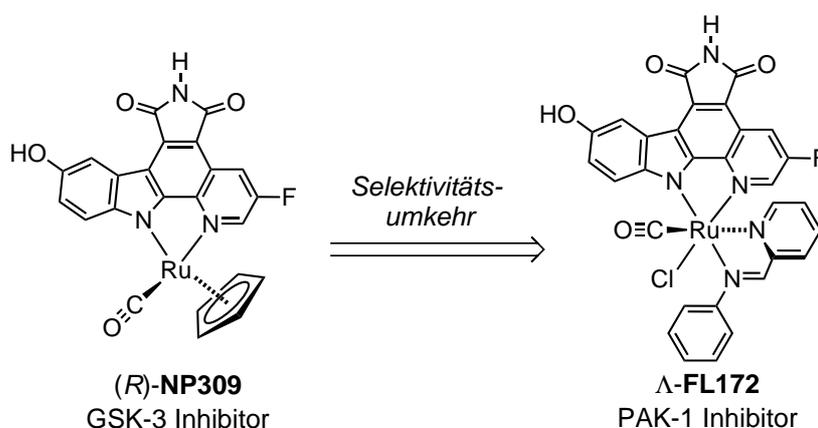


Abbildung 20. Selektivitätsumkehr durch Wechsel von pseudo-oktaedrischen Halbsandwichverbindungen zu oktaedrischen Metallkomplexen.

Durch die erweiterten strukturellen Möglichkeiten erfolgte, aufbauend auf diesen Ergeb-

nissen, die Weiterentwicklung des Konzepts auf oktaedrische Grundgerüste und die Entwicklung der Oktasporine.^[92] In diesen Verbindungen nimmt ein Ruthenium- bzw. Iridiumzentralatom die Rolle eines hexavalenten Kohlenstoffs ein und ermöglicht den Aufbau neuartiger Strukturen ohne direkte Interaktion des Metalls mit der Enzymtasche. Die Verbindungen nutzen jeweils ein unterschiedlich substituiertes Pyridocarbazol zur Interaktion mit der Scharnierregion der ATP-Bindungstasche und unterscheiden sich bezüglich ihrer weiteren Koordinationssphäre durch Variation der weiteren Liganden. Die Anwendungsbreite erstreckt sich von einzähnigen Liganden wie CO, Thiocyanat, Azid, Selenocyanat, Chlorid oder einer Methylgruppe über zweizählige Liganden wie 2-Aminomethylpyridin, 2-Phenyliminomethyl-4-aminopyridin und Dibenzo[*a,e*]cyclooctatetraen zu dreizähligen Liganden wie 1,4,7-Trithiacyclononan oder entsprechende Sulfoxide (Abbildung 21).

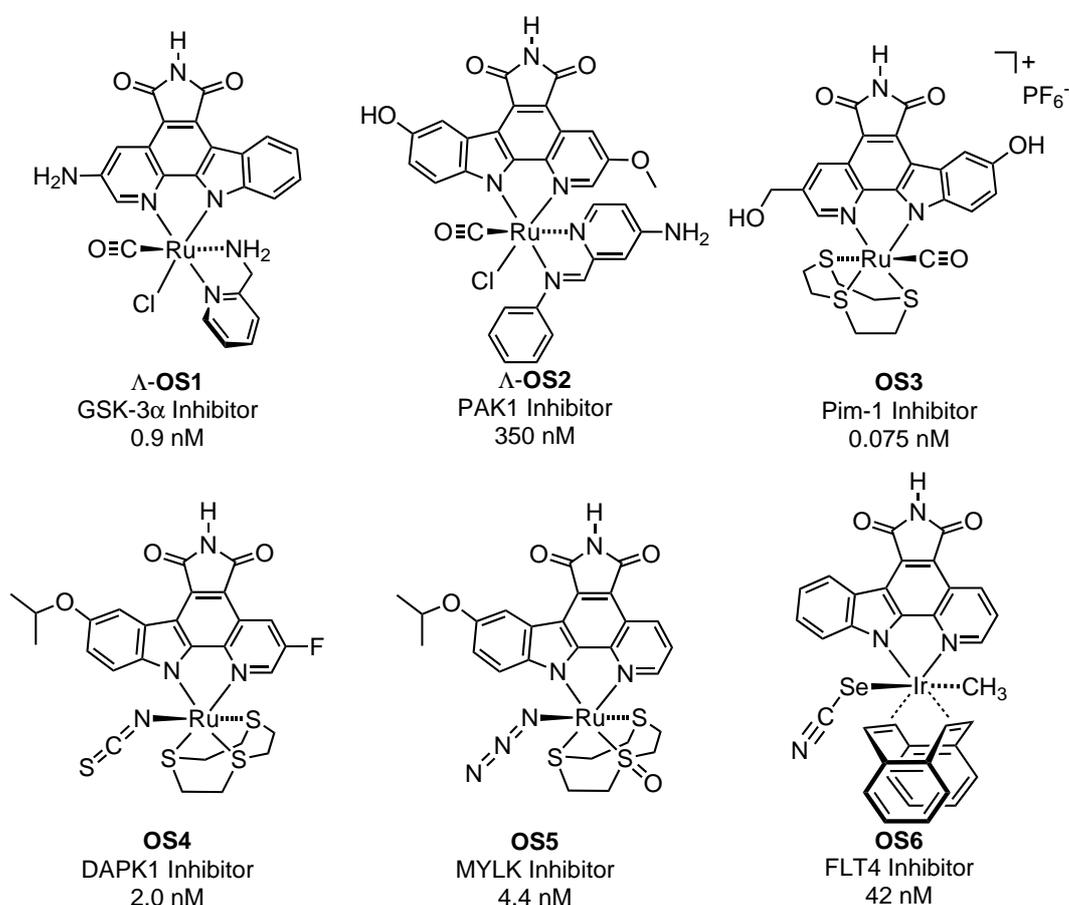


Abbildung 21. Strukturen der Oktasporine OS1 - OS6 mit angegebenen IC₅₀-Werten bei einer ATP-Konzentration von 100 μ M.^[92]

Auf diese Weise wurden Metallkomplexe als selektive Inhibitoren für die Proteinkinasen GSK-3, PAK1, Pim1, DAPK1, MYLK und FLT4 entwickelt. Obwohl alle sechs Verbindungen das gleiche Oktasporingrundgerüst aufweisen, zeigen sie ein unterschiedliches Selektivitätsprofil bezüglich ihrer Proteinkinaseinhibition. Tabelle 1 zeigt die gesamten IC₅₀-Werte der getesteten Oktasporine gegen die entsprechenden Proteinkinasen. Diese Verbindungen zeigen jeweils eine sehr hohe Selektivität für sechs unterschiedliche Kinasen. So ist beispielsweise

der Aminomethylpyridinkomplex Λ -**OS1** mit einem IC_{50} -Wert von 0.9 nM ein sehr potenter Inhibitor der α -Isoform der Proteinkinase GSK-3, zeigt aber gegenüber den anderen getesteten Proteinkinasen eine Selektivität von 15.6 bis > 111.000. Der racemische Trithiacyclo-nonankomplex **OS3** ist hingegen ein picomolarer Inhibitor für die Proteinkinase Pim1 und weist gegenüber den anderen Proteinkinasen eine Selektivität von mindestens 30 auf.

Tabelle 1. IC_{50} -Werte (nM) der oktaedrischen Kinaseinhibitoren **OS1** - **OS6** bei einer ATP-Konzentration von 100 μ M gegen die Proteinkinasen GSK-3, PAK1, Pim1, DAPK1, MYLK und FLT4.

| | GSK-3 | PAK1 | Pim1 | DAPK1 | MYLK | FLT4 |
|------------------------|-----------|-----------|-------|-----------|----------|------|
| Λ - OS1 | 0.9 | > 100.000 | 14 | 22800 | 22 | 1180 |
| Λ - OS2 | 2000 | 350 | 1570 | > 30.000 | 24300 | 2300 |
| OS3 | 20 | 82 | 0.075 | 315 | 2.2 | 29 |
| OS4 | > 100.000 | > 100.000 | 169 | 2.0 | 25 | 163 |
| OS5 | 31.000 | > 100.000 | 435 | 113 | 4.4 | 48 |
| OS6 | 3.900 | 10.000 | 333 | > 100.000 | > 30.000 | 42 |

Das Beispiel der Oktasporine zeigt eindrucksvoll die Möglichkeit der Verwendung von Metallkomplexen als selektive Proteinkinaseinhibitoren. Trotz der sehr erfolgreichen Untersuchungen bezüglich der Inhibitoreigenschaften bietet das System einige Nachteile. Die Synthese des Pyridocarbazolliganden besteht aus sehr vielen Schritten, so dass die Herstellung großer Mengen für *in vivo*-Experimente erschwert wird. Zusätzlich enthält die Syntheseroute einen photochemischen Schritt, was die Darstellung von Derivaten zur Untersuchung der Struktur-Wirkungsbeziehung verkompliziert.^[90] Des Weiteren zeigt der Pyridocarbazolligand eine gewisse Präferenz für bestimmte Proteinkinasen, so dass es nicht möglich ist das gesamte menschliche Kinom zu adressieren.^[33] Die Verwendung anderer Pharmakophorliganden sollte eine neue Verbindungsklasse erschließen, so dass diese Nachteile beseitigt werden können. Durch ein unterschiedliches Ligandengerüst erfolgt die Positionierung des Metalls an einer anderen Stelle der Enzymtasche, so dass durch einen anderen Bindungsmodus in der aktiven Tasche weitere Kinasen als Zielenzyme in Frage kommen.

3. Eigene Arbeiten

3.1. Chinolinmaleimide als Pharmakophorliganden

3.1.1. Designstrategie

In der Vergangenheit entwickelte Proteinkinaseinhibitoren im Arbeitskreis MEGGERS nutzen als Grundgerüst der Pharmakophorliganden hauptsächlich das vom Naturstoff Staurosporin abgeleitete Pyridocarbazol zur Darstellung von Metallkomplexen. Die Verwendung von Metallo-Pyridocarbazolen hat sich in den letzten Jahren als sehr erfolgreich erwiesen und es wurde bereits eine Vielzahl von selektiven Kinaseinhibitoren synthetisiert.^[92] Der Pyridocarbazolligand weist eine Präferenz für einige Proteinkinasen auf, so dass nur eine gewisse Anzahl aus dem menschlichen Kinom mit diesem Gerüst adressiert werden kann. Durch einen Wechsel des Pharmakophorliganden und eine unterschiedliche Positionierung des Metalls in der aktiven Tasche sollte es möglich sein andere und bisher nicht adressierte Proteinkinasen zu inhibieren. Im ersten Teil der Arbeit wurde daher ein Chinolinmaleimidligand entwickelt, der in ähnlicher Weise zu dem bereits bekannten Metallo-Pyridocarbazolgerüst als ATP-kompetitiver Inhibitor wirken soll (Abbildung 22).

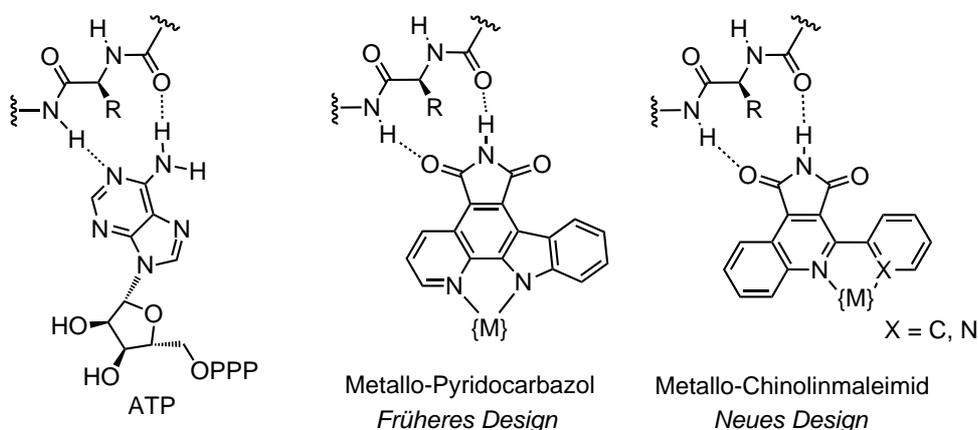
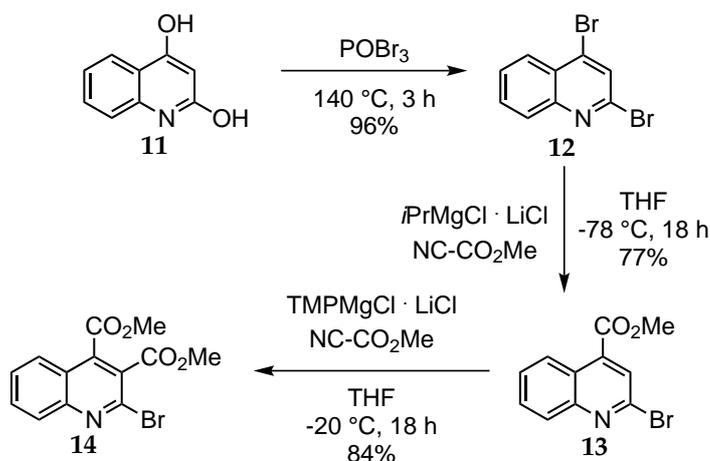


Abbildung 22. Vergleich der Bindungssituationen von dem natürlichen Substrat ATP mit dem bisherigen Design von Proteinkinaseinhibitoren basierend auf Pyridocarbazol-Metallkomplexen und dem neu entwickelten Design unter Verwendung eines Chinolinmaleimid-Liganden als Pharmakophor. Die gestrichelten Linien zeigen die gewünschten Wechselwirkungen des Liganden mit der Scharnierregion der Proteinkinase.

Für die Darstellung der Metallkomplexe wurde sowohl die Möglichkeit eines neutralen Phosphorliganden durch Verwendung eines Pyridylchinolins, als auch der Einsatz eines monoanionischen Liganden unter Nutzung einer C-H-Aktivierung durch Verwendung eines Phenylchinolins untersucht.

3.1.2. Verwendung von Pyridylchinolinen als Chelatliganden

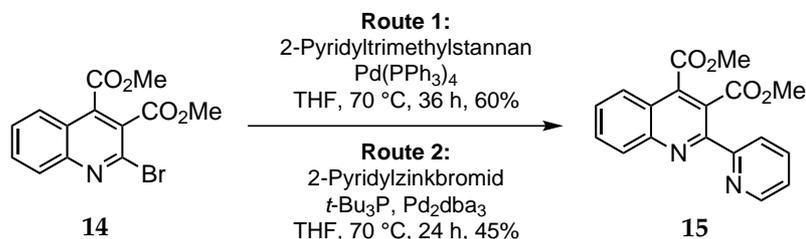
Zur Synthese des Pyridylchinolinliganden wurde kommerziell erhältliches 2,4-Chinolindiol (**11**) mit POBr_3 in einer Ausbeute von 96% in 2,4-Dibromchinolin (**12**) überführt. Ein regioelektiver Brom-Lithium-Austausch an der 4-Position des Chinolingerüsts gefolgt von einer Umsetzung mit Cyanameisensäuremethylester als Elektrophil lieferte Methyl-2-bromchinolin-4-carboxylat (**13**) (77%).^[105] Durch Verwendung von $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ als Base wurde das Monobromid **13** in 3-Position deprotoniert, so dass die erneute Umsetzung mit Cyanameisensäuremethylester als Elektrophil Dimethyl-2-bromchinolin-3,4-dicarboxylat (**14**) als gewünschtes Produkt lieferte (84%). Somit konnte der Diester **14** als wichtiger Schlüsselbaustein in einer Gesamtausbeute von 62% über 3 Stufen erhalten werden (Schema 1).



Schema 1 Darstellung des Dimethyl-2-bromchinolin-3,4-dicarboxylats (**14**) ausgehend von dem kommerziell erhältlichem Chinolin-2,4-diol **11**.

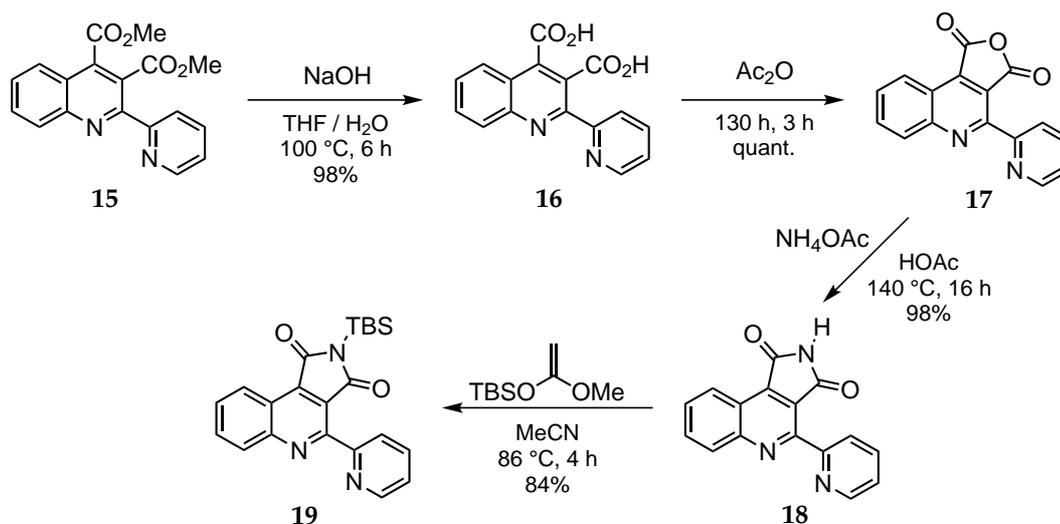
Eine Kombination aus Halogen-Metall-Austausch und selektiver Deprotonierung ermöglicht eine gezielte Funktionalisierung verschiedener Chinolingerüsts und ist in ähnlicher Form bereits in der Literatur beschrieben.^[105] Da die Reaktion unter verhältnismäßig milden Bedingungen abläuft, wird eine Vielzahl funktioneller Gruppen toleriert. So wurde bei der Deprotonierung von Methyl-2-bromchinolin-4-carboxylat (**13**) mit $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ keine Reaktion des Magnesiumamids mit der Esterfunktionalität beobachtet. Dimethyl-2-bromchinolin-3,4-dicarboxylat (**14**) wurde anschließend in einer STILLE-^[106] bzw. NEGISHI-Kupplung^[107] mit den entsprechenden 2-Metallopyridinen in das Kreuzkupplungsprodukt Dimethyl-2-(2'-pyridyl)chinolin-3,4-dicarboxylat (**15**) überführt (Schema 2). Hierbei zeigte die

STILLE-Kupplung (60%) im Bereich der Ausbeute leichte Vorteile gegenüber der NEGISHI-Kupplung (45%). Da die entsprechenden Zinnverbindungen eine höhere Stabilität als ihre entsprechenden Zinkanaloga aufweisen, wurde die STILLE-Kupplung trotz der Toxizität der Organozinnverbindung für die weitere Synthese verwendet.



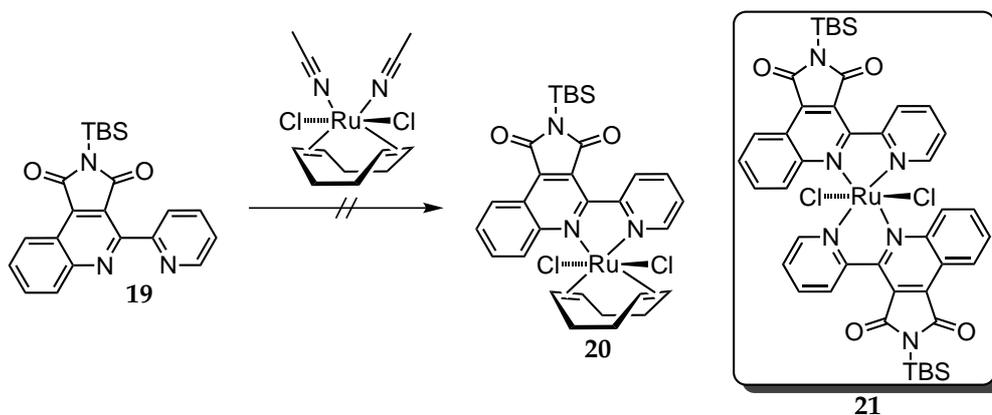
Schema 2 Darstellung des Dimethyl-2-(2'-pyridyl)chinolin-3,4-dicarboxylats (**15**) durch STILLE- bzw. NEGISHI-Kupplung von Dimethyl-2-bromchinolin-3,4-dicarboxylat (**14**).

Die anschließende basische Esterhydrolyse von **15** lieferte 2-(2'-Pyridyl)chinolin-3,4-dicarbonsäure (**16**) in 98% Ausbeute. Die Dicarbonsäure wurde anschließend in das Anhydrid **17** überführt, das in einer Eintopfsynthese unter Verwendung von Ammoniumacetat zu 2-(2'-Pyridyl)chinolin-3,4-dicarboximid (**18**) (98% über zwei Stufen) umgesetzt wurde (Schema 3). Die Imidfunktion von **18** wurde mit (*tert*-Butyldimethylsilyl)methoxyethen^[108] in Acetonitril geschützt (84%), um die Löslichkeit der erhaltenen Verbindung **19** in organischen Lösungsmitteln zu erhöhen und Nebenreaktionen bei den Folgeschritten auszuschließen. Eine Verwendung von (*tert*-Butyldimethylsilyl)methoxyethen zur Einführung von *tert*-Butylschutzgruppen bietet den Vorteil, dass bei der Reaktion als Nebenprodukt ausschließlich Essigsäuremethylester entsteht, welcher sich leicht von dem gewünschten Zielmolekül abtrennen lässt.



Schema 3 Darstellung des geschützten Imids **19** ausgehend von Dimethyl-2-(2'-pyridyl)chinolin-3,4-dicarboxylat (**15**).

Nach erfolgreicher Synthese von *N*-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-2-(2'-Pyridyl)chinolin-3,4-dicarboximid (**19**) wurde im nächsten Schritt die Koordinationschemie des neuen Liganden zur Darstellung von oktaedrischen Metallkomplexen untersucht. Die Verwendung von Bipyridinen und Pyridylchinolinen als Chelatliganden zur Darstellung von Metallkomplexen ist bereits seit vielen Jahren in der Literatur bekannt. Hierbei handelt es sich jedoch meist um dikationische bis- bzw. tris-Bipyridinkomplexe, die auf Grund ihrer interessanten photochemischen Eigenschaften Verwendung finden.^[109–112] Diese Verbindungen besitzen eine globuläre Struktur, so dass diese nicht in der Lage sind an die ATP-Bindungsstelle einer Proteinkinase zu binden. Somit sollte als erstes Modellsystem ein Komplex untersucht werden, der in axialer Position zwei verhältnismäßig kleine Liganden besitzt, die ein tiefes Eindringen in die aktive Tasche der Proteinkinase ermöglichen. Dadurch sollte es der Verbindung möglich sein die gewünschten Wasserstoffbrücken mit der Scharnierregion der ATP-Bindungstasche auszubilden und auf diese Art und Weise als ATP-kompetitiver Inhibitor zu wirken. Zuerst wurde die Möglichkeit zur Darstellung eines 1,5-Cyclooctadienkomplexes **20** mit zwei axialen Chloroliganden untersucht. Hierzu wurde nach modifizierter Literaturvorschrift^[84,113] *N*-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-2-(2'-Pyridyl)chinolin-3,4-dicarboximid (**19**) mit dem Rutheniumvorläufer $[\text{Ru}(\text{COD})(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2]$ ^[114] umgesetzt (Schema 4).



Schema 4 Umsetzung von $[\text{Ru}(\text{COD})(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2]$ mit *N*-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-2-(2'-Pyridyl)chinolin-3,4-dicarboximid (**19**). Anstelle des gewünschten COD-Komplexes **20** konnte nur das bis-Pyridylchinolin-Addukt **21** isoliert werden.

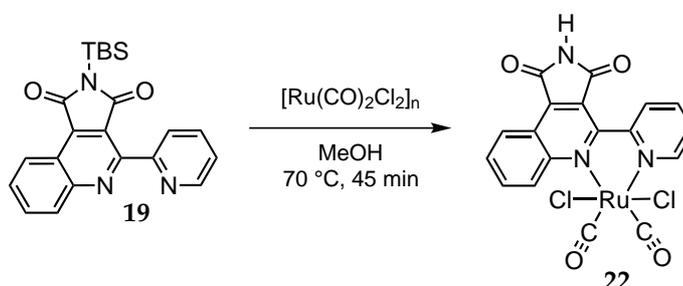
Die Versuche den gewünschten 1,5-Cyclooctadienkomplex **20** herzustellen waren nicht erfolgreich und stattdessen konnte jeweils nur das bis-Pyridylchinolin-Addukt **21** isoliert werden. Das ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung zeigte lediglich einen Signalsatz für die Protonen des Pyridylchinolinliganden, so dass eine Spiegelebene im Molekül vorhanden sein muss. Dies ist nur bei einer *trans*-Stellung der beiden Chloratome möglich, so dass es sich bei dem Dimer um Verbindung **21** handelt. Die Vermutung liegt nahe, dass durch Koordination des Pyridylchinolins an das Metallzentrum die Bindung zwischen dem COD-Liganden und dem Zentralatom gelockert wird, woraufhin ein Ligandenaustausch mit einem zweiten Pyridylchinolinliganden stattfindet. Verschiedene Variationen des Lösungsmittels sowie der in

Tabelle 2 gezeigten Reaktionsbedingungen führten nicht zum gewünschten Erfolg und lieferten analoge Ergebnisse.

Tabelle 2. Verschiedene Bedingungen zur Darstellung des Ru-COD-Komplexes.

| Lösungsmittel | Zusatz | Temperatur | Reaktionsdauer |
|------------------|-----------------|------------|----------------|
| Chloroform | - | 60 °C | 30 min |
| Chloroform | - | 25 °C | 10 h |
| Toluol | - | 115 °C | 45 min |
| 1,2-Dichlorethan | - | 60 °C | 3 h |
| Toluol | 1,5-COD (10 eq) | 115 °C | 15 min |

Selbst durch Zugabe mehrerer Äquivalente von 1,5-Cyclooctadien konnte das gewünschte Produkt nicht erhalten werden, so dass weitere Untersuchungen bezüglich der Herstellung von 1,5-Cyclooctadienkomplexen verworfen wurden. Um eine erneute Bildung eines bis-Pyridylchinolin-Addukts zu verhindern wurde im nächsten Schritt die Darstellung eines Dichloro-dicarbonyl-Rutheniumkomplexes untersucht. Analoge Bipyridinkomplexe der Art sind in der Literatur sehr gut erforscht und untersucht.^[115–119] Entsprechend wurde Pyridylchinolin **19** mit $[\text{Ru}(\text{CO})_2\text{Cl}_2]_n$ ^[120] in Methanol umgesetzt und es konnte Komplex **22** als ein gelber Feststoff isoliert werden (Schema 5). Der erhaltene Komplex zersetzte sich jedoch bereits nach sehr kurzer Zeit, so dass keine weiteren Untersuchungen bezüglich der Inhibitoraktivität möglich waren.

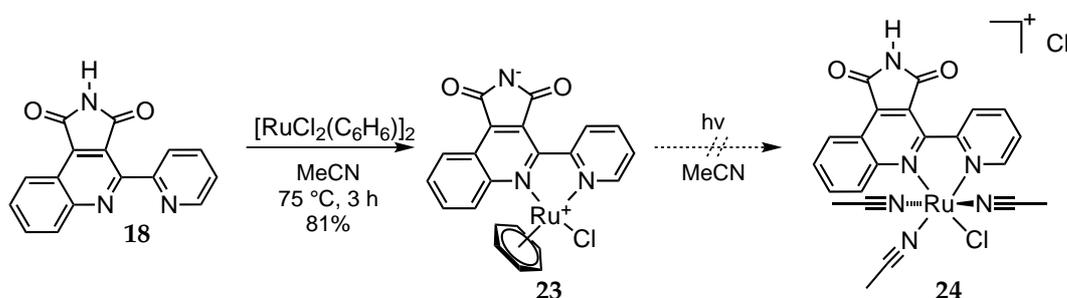


Schema 5 Darstellung des Dichloro-dicarbonyl-Komplexes **22** durch Umsetzung des Pyridylchinolins **19** mit $[\text{Ru}(\text{CO})_2\text{Cl}_2]_n$.

Die Tatsache, dass die Imidfunktionalität bereits nach kurzer Zeit in einem protischen Lösungsmittel entschützt wird, ist ein eindeutiges Zeichen für die fehlende Stabilität der TBS-Schutzgruppe. Die TBS-Schutzgruppe des Imids ist offensichtlich nur in unpolaren Lösungsmitteln geeignet, wie zuvor bei der Reaktion von **19** mit $[\text{Ru}(\text{COD})(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2]$ ^[121] gezeigt werden konnte. Die Darstellung eines neutralen Komplexes mit einem Pyridylchinolinliganden war somit unter den untersuchten Bedingungen nicht möglich, so dass im nächsten Schritt die Darstellung von kationischen Metallkomplexen in Analogie zu den bereits bekannten Pyridocarbazolkomplexen untersucht wurde. Um eine möglichst große Variation der Liganden um das Zentralteilchen zu ermöglichen, ist die Synthese eines Vorläuferkom-

3. Eigene Arbeiten

plexes mit semi-labilen Liganden wünschenswert, so dass in Anlehnung an die bereits untersuchte Koordinationschemie der Pyridocarbazole sehr leicht eine Bibliothek verschiedener Komplexe erstellt werden kann. Bei der Koordinationschemie der Pyridocarbazolkomplexe hat sich dieses System als sehr vorteilhaft erwiesen, da sich ein entsprechender Halbsandwichkomplex **23** in einer photochemischen Reaktion zu dem Trisacetonitrilkomplex **24** umsetzen lässt (Schema 6). Dieser besitzt nun drei semi-labile Acetonitrilliganden, die in Ligandenaustauschreaktionen substituiert werden können, so dass auf diese Weise ein schneller Zugang zu einer Bibliothek von Verbindungen möglich ist.^[88] Der Halbsandwichkomplex **23** konnte durch Umsetzung von 2-(2'-Pyridyl)chinolin-3,4-dicarboximid (**18**) mit $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)]_2$ isoliert werden, aber das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in $\text{DMSO-}d_6$ zeigte kein Proton am Imidstickstoff des Komplexes, was auf eine zwitterionische Struktur hindeutet. Das Proton des Imids weist bereits im freien Liganden mit einer chemischen Verschiebung von 11.57 ppm eine besondere Tieffeldverschiebung auf, was ein Zeichen für die hohe Acidität des Protons ist.



Schema 6 Synthese des Halbsandwichkomplexes **23** ausgehend von 2-(2'-Pyridyl)chinolin-3,4-dicarboximid (**18**) sowie mögliche Umsetzung zu dem Trisacetonitrilkomplex **24** in Analogie zu dem bekannten Pyridocarbazolsystem.

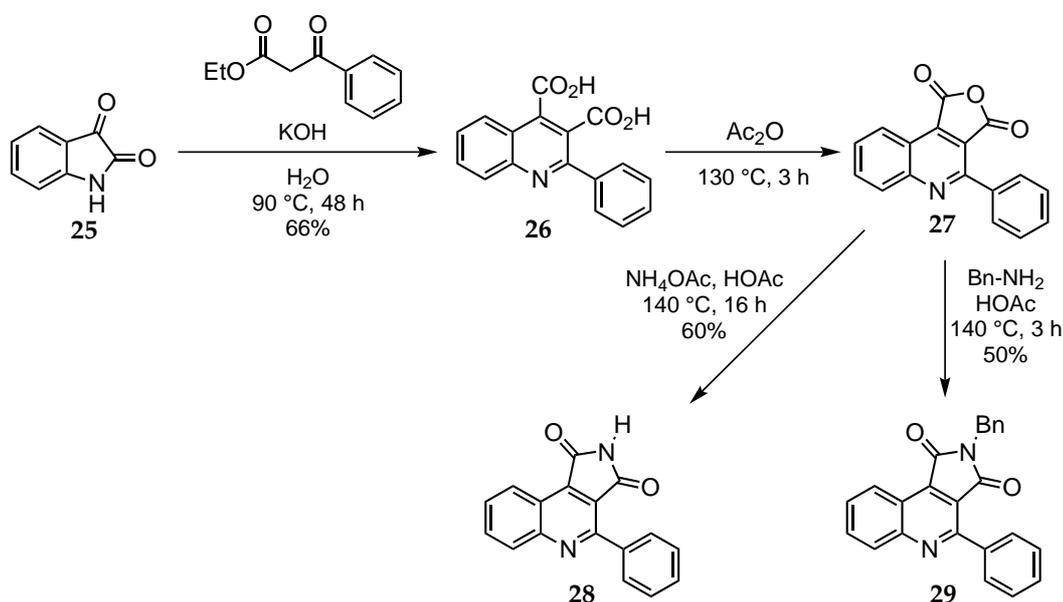
Durch die Koordination des Pharmakophorliganden an das Metallzentrum wird die Acidität des Protons am Imidstickstoff derart erhöht, dass es möglicherweise zu einer Ausbildung eines Zwitterions und der damit verbundenen Deprotonierung kommt. Dieser Komplex ist somit nicht in der Lage als Proteinkinaseinhibitor zu wirken, da das Proton des Imids als sehr wichtiger Wasserstoffbrückendonator für die Wechselwirkung des Liganden mit der Scharnierregion der ATP-Bindungstasche der Proteinkinase benötigt wird.

Nach einer erfolgreichen Synthese von 2-(2'-Pyridyl)chinolin-3,4-dicarboximid (**18**) war es unter den getesteten Reaktionsbedingungen somit nicht möglich, diesen Liganden zu oktaedrischen Rutheniumkomplexen mit freier Imidfunktionalität umzusetzen. Die Darstellung eines Halbsandwichkomplexes durch Umsetzung des Liganden **18** mit $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)]_2$ war erfolgreich, jedoch konnte der erhaltene Komplex nur als Zwitterion isoliert werden. Durch die Deprotonierung der Imidfunktion entfällt ein sehr wichtiger Wasserstoffbrückendonator für die Interaktion mit der ATP-Bindungstasche, so dass die erhaltene Verbindung nicht als Proteinkinaseinhibitor eingesetzt werden kann. Aufgrund der elektronischen Situation im Metallkomplex wird die Acidität des Protons im Metallkomplex derart erhöht, dass es zu

einer Deprotonierung kommt. Für weitere Untersuchung muss somit die Azidität des Imidprotons gesenkt werden, um auf diese Weise ein Gerüst zu erhalten, das als Basis für einen Proteinkinaseinhibitor genutzt werden kann.

3.1.3. Verwendung von Phenylchinolinen als Chelatliganden

Um die Azidität des Imidprotons herabzusetzen, wurde der elektronenziehende Pyridylsubstituent an der 2-Position des Chinolingrundgerüsts durch einen Phenylsubstituenten ersetzt. Der Phenylchinolinligand ist im Gegensatz zu dem Pyridylliganden monoanionisch, so dass auf der einen Seite die Darstellung von kationischen Komplexen vermieden werden kann und auf der anderen Seite durch Reduktion der Heteroatome die Synthese erleichtert wird. Die Darstellung des Phenylchinolinliganden gelang durch eine PFITZINGER-Reaktion^[122] zwischen Isatin (**25**) und Benzoylessigsäureethylester (Schema 7). Hierbei erfolgte im ersten Schritt eine Hydrolyse des Ethylesters unter stark basischen Bedingungen, gefolgt von einer Kondensationsreaktion des Carboxylats mit Isatin (**25**). Durch eine Imin-Enamin-Tautomerie und Cyclisierung mit anschließender Wasserabspaltung wird 2-Phenylchinolin-3,4-dicarbonsäure (**26**) als Produkt erhalten (66%).^[123]

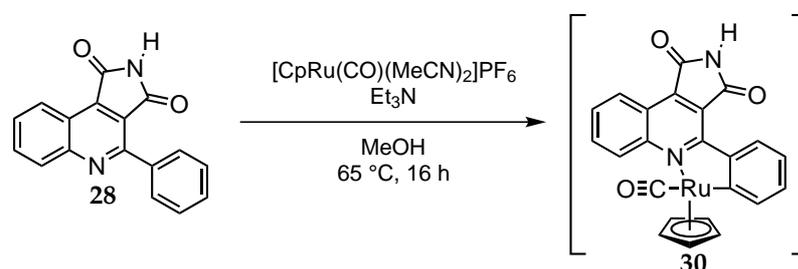


Schema 7 Darstellung des 2-Phenylchinolin-3,4-dicarboximids (**28**) und *N*-Benzyl-2-phenylchinolin-3,4-dicarboximids (**29**) durch eine PFITZINGER-Reaktion zwischen Isatin (**25**) und Benzoylessigsäureethylester zur Darstellung von 2-Phenylchinolin-3,4-dicarbonsäure (**26**).

Die PFITZINGER-Reaktion bietet in diesem Fall den Vorteil, dass die Synthese von 2-Phenylchinolin-3,4-dicarbonsäure (**26**) in nur einem Schritt möglich ist, während bei der Synthese von 2-(2'-Pyridylchinolin-3,4-dicarbonsäure (**16**) sechs Schritte benötigt wurden. Des Weiteren enthält diese Synthesestrategie weder eine Kreuzkupplung mit Zinnorganyle, noch

eine selektive Funktionalisierung mit metallorganischen Reagenzien. Dies gestattet eine Reaktionsführung, die weitaus atomökonomischer, kostengünstiger und weniger giftig ist. Im Gegensatz zu der Funktionalisierung über Kreuzkupplung ist diese Synthesestrategie in der Substratbreite eingeschränkter, da unter den stark basischen Bedingungen einige Substrate nicht toleriert werden. Die weitere Darstellung des Imids erfolgte in Analogie zu dem oben beschriebenen Pyridylchinolin-Liganden. 2-Phenylchinolin-3,4-dicarbonsäure (**26**) wird unter Verwendung von Essigsäureanhydrid in das Anhydrid **27** überführt, welches nach der Reaktion mit Ammoniumacetat in Essigsäure 2-Phenylchinolin-3,4-dicarboximid (**28**) (52%) liefert. In Analogie zu dem Carboximid **28** wurde *N*-Benzyl-2-phenylchinolin-3,4-dicarboximid (**29**) (78%) synthetisiert (Schema 7).

Durch die Benzylierung der Imidfunktion können, durch die freie Imidfunktion verursachte, Nebenreaktion bei der Komplexbildung vermieden werden, was eine bessere Untersuchung der Koordinationschemie ermöglicht. Die Benzylgruppe erhöht außerdem die Löslichkeit der erhaltenen Verbindungen, so dass eine Kristallisation entsprechender Verbindungen leichter möglich ist. Zunächst wurde nun im nächsten Schritt untersucht, ob die Synthese von Halbsandwichkomplexen durch eine C-H-Aktivierung möglich ist. Hierzu erfolgte die Umsetzung von 2-Phenylchinolin-3,4-dicarboximid (**28**) mit $[\text{CpRu}(\text{CO})(\text{MeCN})_2]\text{PF}_6$ zur Darstellung des Halbsandwichkomplexes **30** (Schema 8).



Schema 8 Versuchte Darstellung eines Rutheniumkomplexes **30** durch Umsetzung von 2-Phenylchinolin-3,4-dicarboximid (**28**) mit $[\text{CpRu}(\text{CO})(\text{MeCN})_2]\text{PF}_6$.

Hierbei war es möglich Halbsandwichkomplexes **30** als Reaktionsprodukt zu isolieren. Dieser Komplex war jedoch nicht stabil und zersetzte sich bereits nach kurzer Zeit, so dass keine finale Charakterisierung möglich war. Weitere Versuche durch Variation der Reaktionsbedingungen den Komplex zu erhalten, führten nicht zum Erfolg, so dass keine weiteren Untersuchungen diesbezüglich durchgeführt wurden. Ein Wechsel des Metallzentrum von Ruthenium zu Iridium brachte keinen Erfolg. Nach der Umsetzung von 2-Phenylchinolin-3,4-dicarboximid (**28**) und *N*-Benzyl-2-phenylchinolin-3,4-dicarboximid (**29**) mit $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ konnten keine stabilen Metallkomplexe isoliert werden. Stattdessen wurden entweder das Startmaterial zurück erhalten oder es wurden Zersetzungsprodukte des Metallvorläufers isoliert. Durch Verwendung von Rhodium als Zentralatom konnte STEFAN MOLLIN stabile Metallkomplexe mit dem neuen Phenylchinolinliganden synthetisieren (Abbildung 23).^[124] Die Verbindung **31** konnte durch Verwendung der chiralen Prolinliganden jeweils enantiomeren-

rein als Λ -(S)-**31** und Δ -(R)-**31** synthetisiert werden.

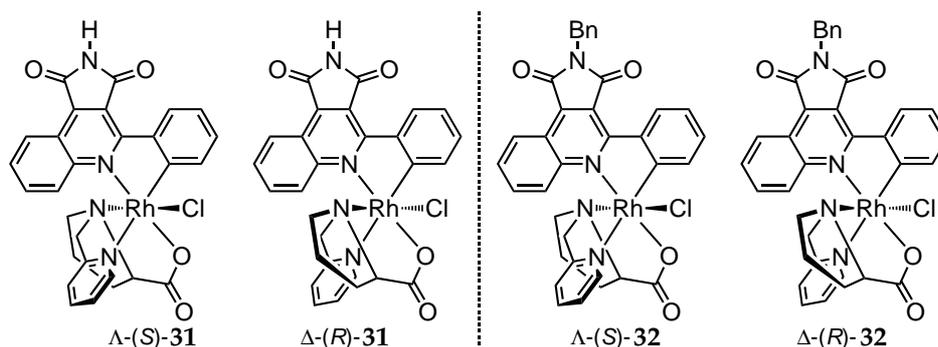


Abbildung 23. Enantiomerenreine Verbindungen Λ -(S)-**31** und Δ -(R)-**31** (links) sowie die benzylierten Derivate Λ -(S)-**32** und Δ -(R)-**32** (rechts). Hergestellt von STEFAN MOLLIN.

Zur Verifikation der absoluten Konfiguration wurden die benzylierten Derivate Λ -(S)-**32** und Δ -(R)-**32** synthetisiert. Durch eine Untersuchung eines erhaltenen Einkristalls von Λ -(S)-**32** war es möglich die absolute Konfiguration am Metallzentrum zu bestätigen und damit eine Zuordnung der bioaktiven Verbindungen Λ -(S)-**31** und Δ -(R)-**31** durchzuführen.^[124]

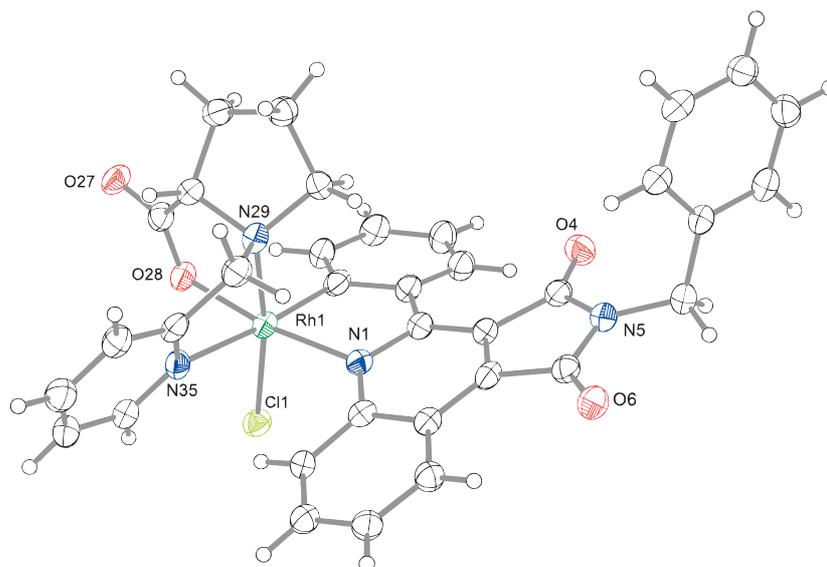


Abbildung 24. Kristallstruktur des Rhodiumkomplexes Λ -(S)-**32**. Fehlgeordnete Lösungsmittelmoleküle sind nicht gezeigt. ORTEP-Ellipsoide mit 50%-Aufenthaltswahrscheinlichkeit. Ausgewählte Bindungslängen (Å) und Winkel (°): Rh1-C15 = 1.978(4), Rh1-N1 = 2.065(3), Rh1-N29 = 2.090(3), Rh1-N35 = 2.178(3), Rh1-O28 = 2.029(2), Rh1-Cl1 = 2.3478(9), C15-Rh1-N29 = 97.51(14), O28-Rh1-N29 = 84.10(11), N1-Rh1-N29 = 91.88(12), N29-Rh1-N35 = 78.41(12), N29-Rh1-Cl1 = 171.20(9).

Um einen Überblick über die Inhibitoreigenschaften der Verbindungen mit dem neuen Pharmakophorliganden zu erhalten, wurde in einem kompetitiven KINOMEScan Bindungsassay der Firma DiscoverX die Affinität eines racemischen Gemisches der Komplexe Λ -(S)-**31** und Δ -(R)-**31** gegenüber 451 verschiedenen Proteinkinasen bestimmt (Abbildung 25).^[125,126] Diese Messungen ergaben Primärdaten (%ctrl = Prozent der Kontrolle, 0% = höchste Affinität,

3. Eigene Arbeiten

100% = niedrigste Affinität), die in Korrelation mit den entsprechenden Bindungskonstanten K_d stehen.^[125,126] Hierbei stellte sich heraus, dass bei einer Inhibitorkonzentration des racemischen Gemischs von 10 μM von den getesteten 451 Enzymen nur einige wenige Kinasen adressiert wurden. So wurden gerade einmal sechs Proteinkinasen YSK4 (44%), PKC δ (47%), ZAP70 (50%), MAP3K4 (51%), SRMS (53%) und NEK4 (58%) aus vier verschiedenen Proteinkinasefamilien mit %ctrl < 60% detektiert.

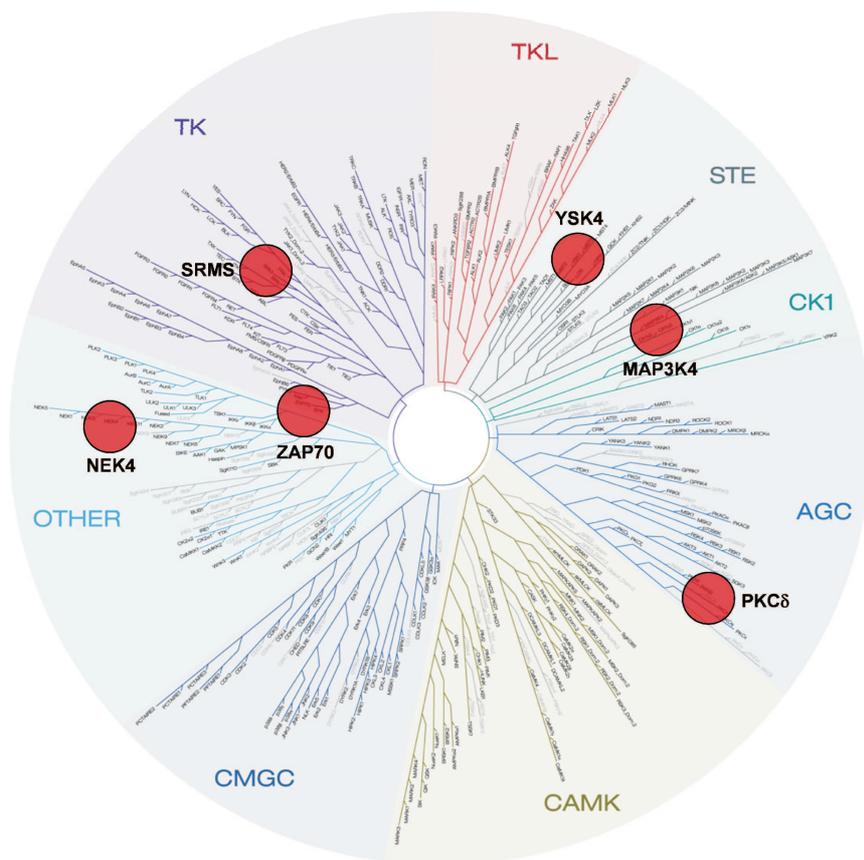


Abbildung 25. Bestimmung der Proteinkinase-Selektivität eines racemischen Gemischs der Komplexe Λ -(S)-31 und Δ -(R)-31 durch einen kompetitiven Bindungsassay der Firma DiscoverX gegenüber 451 humanen Proteinkinasen. Darstellung der Kinasen mit der höchsten Inhibition (%ctrl < 60%) innerhalb des menschlichen Kinasedendrogramms, welches die einzelnen Proteinfamilien sowie die Verbindungen innerhalb der Kinasen zeigt.

Zur weiteren Untersuchung der Bioaktivität wurde die Inhibition der Proteinkinase PKC δ untersucht. PKC δ (δ -Isoform der Proteinkinase C) gehört zur Proteinkinase C Familie der lipid abhängigen Serin/Threoninkinasen. Die Proteinkinase C Familie enthält eine Vielzahl bekannter PKC-Isoformen, wovon die meisten als kritische Regulatoren zellulärer Prozesse agieren.^[127,128] Die Entwicklung isoformselektiver Inhibitoren der individuellen PKC-Isoformen ist daher sehr wichtig für die Entwicklung von Medikamenten.^[129] Während die anfängliche Untersuchung zur Proteinkinase-Selektivität mit einer racemischen Mischung aus Λ -(S)-31 und Δ -(R)-31 durchgeführt wurde, wurde die Bestimmung der IC₅₀-Werte mit den

enantiomerenreinen Verbindungen Λ -(S)-**31** und Δ -(R)-**31** durchgeführt (Abbildung 26).

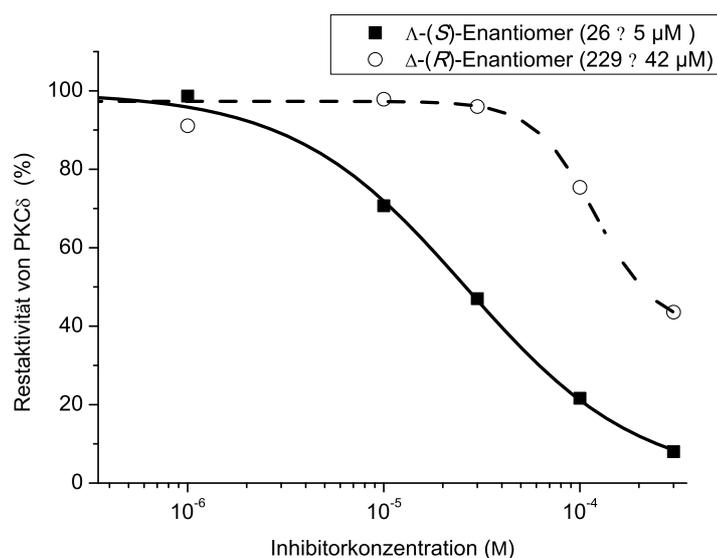


Abbildung 26. IC₅₀-Kurven der beiden Enantiomere Λ -(S)-**31** und Δ -(R)-**31** gegen PKC δ bei einer ATP-Konzentration von 1 μ M.

Der Vergleich der beiden IC₅₀-Werte bei einer ATP-Konzentration von 1 μ M zeigt, dass sich die Inhibitorfähigkeiten der beiden Enantiomere stark unterscheiden. Während sich der IC₅₀-Wert von Λ -(S)-**31** (IC₅₀ = 26 \pm 5 μ M) bereits im niederen mikromolaren Bereich befindet, unterscheidet sich die Inhibitorwirkung von Δ -(R)-**31** (IC₅₀ = 229 \pm 42 μ M) um nahezu eine Zehnerpotenz. Dies beweist die spezifische molekulare Erkennung zwischen der chiralen aktiven Tasche von PKC δ und dem Phenylchinolinkomplex Λ -(S)-**31**.

Zusammenfassend konnten neue Pharmakophorliganden mit einem Chinolingrundgerüst entwickelt werden. Versuche, einen Pyridylchinolinliganden zur Darstellung von Kinaseinhibitoren zu nutzen, waren nicht erfolgreich. Durch die Azidität des Protons am Imidstickstoff erfolgte bei der Komplexbildung eine Deprotonierung, was vermutlich zur Ausbildung eines Zwitterions führte. Da das Proton am Imid eine sehr große Rolle bei der Ausbildung von Wasserstoffbrücken mit der Scharnierregion der aktiven Tasche spielt, ist eine Darstellung von Kinaseinhibitoren mit diesem Modell nicht möglich. Durch eine Substitution des Pyridylrestes durch einen Phenylrest wurde die Azidität des Protons herabgesetzt und die Synthese des Liganden deutlich vereinfacht, so dass dieser in einer dreistufigen Synthese in guter Ausbeute dargestellt werden konnte. Eine Darstellung von Rutheniumkomplexen mit Phenylchinolinliganden war nicht erfolgreich, aber durch STEFAN MOLLIN konnte die Darstellung von Metallkomplexen mit Rhodium als Zentralatom erfolgreich durchgeführt werden. Die Verwendung chiraler Liganden ermöglichte die Darstellung enantiomerenreiner Metallkomplexe, die erfolgreich bezüglich ihrer Inhibitorfähigkeiten getestet wurden. Somit konnten erstmals durch Verwendung eines Phenylchinolingerüsts Proteinkinaseinhibitoren synthetisiert werden. Ein Nachteil des Phenylchinolinsystems ist die PFITZINGER-Reaktion als Schlüsselschritt bei dem Aufbau des Pharmakophorliganden. Auf der einen Seite ermöglicht diese

Reaktionssequenz die schnelle Herstellung von 2-Phenylchinolin-3,4-dicarboximid (**28**), andererseits tolerieren die basischen Reaktionsbedingungen wenige funktionelle Gruppen, so dass eine Derivatisierung entsprechender Komplexe nicht ohne weiteres möglich ist. Zusätzlich beschränken sich bisher erfolgreich untersuchte Systeme auf Rhodium als Zentralatom, das in der Lage ist eine C-H-Aktivierung an einem unfunktionalisierten Phenylring zu ermöglichen. Da Rhodium gegenüber Ruthenium deutlich teurer ist, ist die Entwicklung eines Ligandensystems zur Darstellung von Rutheniumkomplexen ein sehr wichtiger nächster Schritt.

3.2. Pyridyl-naphthalimide als Pharmakophorliganden

3.2.1. Strategie zur Entwicklung des Ligandendesigns

Aufgrund der beschriebenen Nachteile der Metallo-Chinolinmaleide wurde im nächsten Teil ein anderer Ansatz zur Darstellung von bioaktiven Organometallverbindungen untersucht und ein 3-(2-Pyridyl)-1,8-naphthalimid-Ligand als Pharmakophorliganden entwickelt. Dieser Ligand ist in wenigen Schritten darstellbar und ermöglicht die Synthese von pseudo-oktaedrischen und oktaedrischen Rutheniumkomplexen. Das charakteristische Strukturelement zur Wechselwirkung mit der Scharnier-Region der ATP-Bindungstelle ist hier ebenfalls eine Imidfunktionalität.^[130] Durch Verwendung eines elektronenarmen Naphthalen-Grundgerüsts ist eine C-H-Aktivierung an der 4-Position im Vergleich zu dem vorherigen Chinolinsystem leichter möglich und 3-(2-Pyridyl)-1,8-naphthalimid als zweizähliger Ligand einsetzbar (Abbildung 27). Diese C-H-Aktivierung verringert, verglichen mit dem bereits bekannten Pyridocarbazolliganden, die Anzahl der zur Koordination benötigten Heteroatome und bildet die Grundlage für eine effiziente dreistufige Synthese ausgehend von kommerziell erhältlichem 1,8-Naphthalsäureanhydrid.

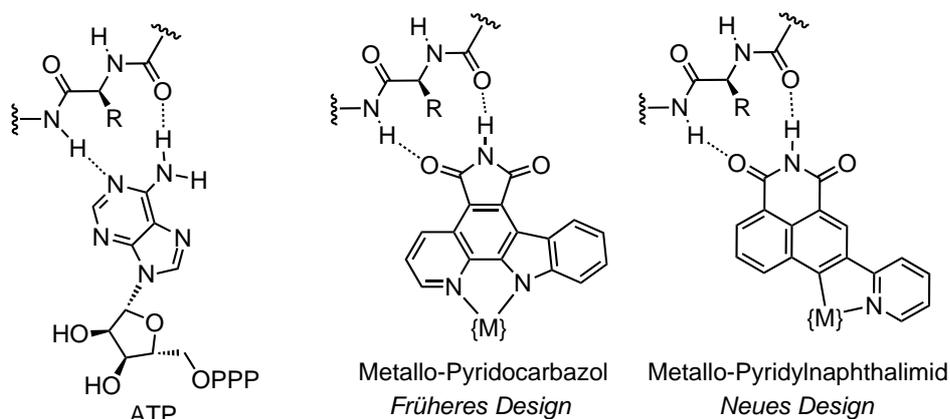
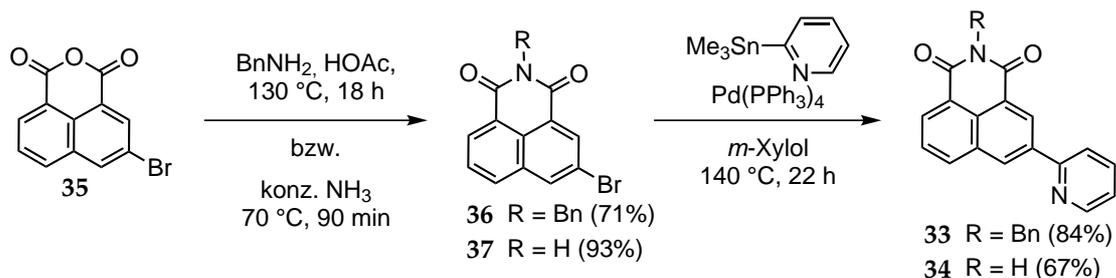


Abbildung 27. Vergleich der Bindungssituationen von ATP mit dem vorherigen Design von Proteinkinaseinhibitoren basierend auf Pyridocarbazol-Metallkomplexen und das neu entwickelte Design unter Verwendung eines Naphthalimids als Pharmakophorliganden. Die gestrichelten Linien zeigen die gewünschten Wechselwirkungen des Liganden mit der Scharnierregion der Proteinkinase.

Die Synthese von *N*-Benzyl-3-(2'-pyridyl)-1,8-naphthalimid (**33**), das zur Untersuchung der Koordinationseigenschaften genutzt wurde, sowie die Synthese des bioaktiven Derivats 3-(2'-Pyridyl)-1,8-naphthalimid (**34**) sind in Schema 9 dargestellt. Die Umsetzung von 3-Brom-1,8-naphthalsäureanhydrid (**35**)^[131] mit Benzylamin lieferte *N*-Benzyl-3-brom-1,8-naphthalimid (**36**) in 71% Ausbeute, das im nächsten Schritt durch eine Palladium-vermittelte STILLE-Kupplung mit 2-(Trimethylstannyl)pyridin zu dem finalen Liganden **33** (84%) umgesetzt wurde. Somit konnte *N*-Benzyl-3-(2'-pyridyl)-1,8-naphthalimid (**33**) in nur drei Schritten und einer Gesamtausbeute von 54% dargestellt werden.



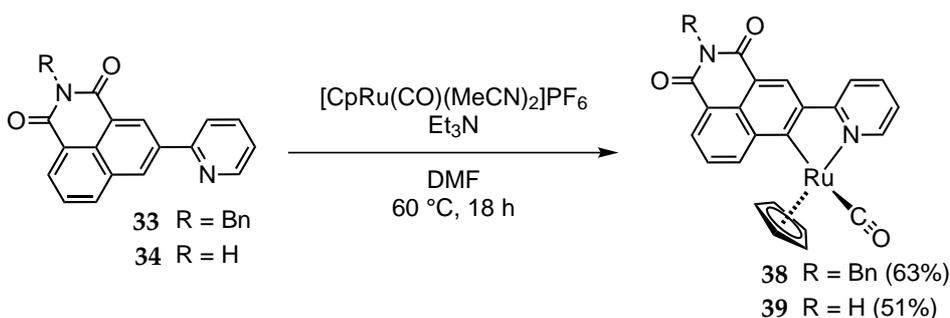
Schema 9 Darstellung des benzylierten Pyridylnaphthalimidliganden **33**.

Zur Darstellung von 3-(2'-Pyridyl)-1,8-naphthalimid (**34**) wurde 3-Brom-1,8-naphthalsäureanhydrid (**35**) mit konzentrierter Ammoniaklösung umgesetzt und lieferte 3-Brom-1,8-naphthalimid (**37**) in 93% Ausbeute.^[132] 3-Brom-1,8-naphthalimid (**37**) wurde im finalen Schritt zu dem Pharmakophorliganden **34** (67%) umgesetzt, so dass auch der bioaktive Ligand **34** in einer dreistufigen linearen Synthese mit einer Gesamtausbeute von 57% erhalten werden konnte.

3.2.2. Synthese der Metallkomplexe

Halbsandwichkomplexe

Zur Untersuchung der koordinativen Eigenschaften von *N*-Benzyl-3-(2'-pyridyl)-1,8-naphthalimid (**33**) wurde zuerst die Synthese von pseudo-oktaedrischen Halbsandwichkomplexen untersucht (Schema 10).



Schema 10 Darstellung des Halbsandwichkomplexes **38**.

Die Umsetzung des Liganden **33** mit $[\text{CpRu}(\text{CO})(\text{MeCN})_2]\text{PF}_6$ in Gegenwart von Et_3N als Base lieferte bei $60\text{ }^\circ\text{C}$ nach 18 h den Halbsandwichkomplex **38** (63%), der durch Standard-säulenchromatographie gereinigt werden konnte. Der Halbsandwichkomplex **39** mit freier Imidfunktion zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken mit der Scharnierregion der ATP-Bindungstasche konnte in Analogie zu dem benzylierten Derivat **38** in 51% Ausbeute synthetisiert werden. Die C-H-Aktivierung fand ausschließlich an der sterisch weniger gehinderten 4-Position des Naphthalimids statt und eine theoretisch mögliche Aktivierung an der

2-Position wurde nicht beobachtet, was durch eine Kristallstruktur bewiesen werden konnte. Die in Abbildung 28 dargestellte Kristallstruktur bestätigt den zweizähligen Bindungsmodus des Liganden zum Zentralatom durch eine Bindung des Rutheniums zu dem Pyridinstickstoff (Ru-N = 2.10 Å) sowie dem C-4-Atom des Naphthalen-Grundgerüsts (Ru-C = 2.23 Å).

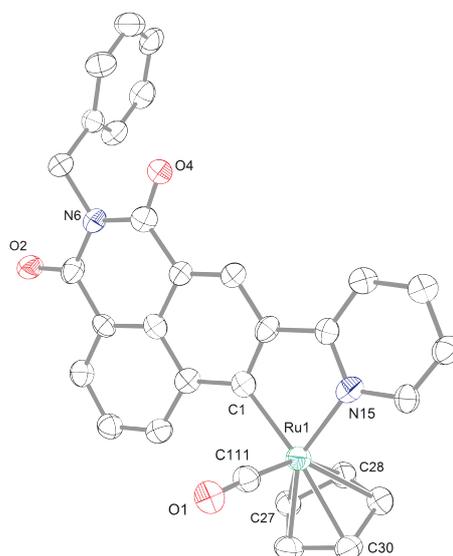


Abbildung 28. Kristallstruktur des Halbsandwichkomplexes **38**. Ein fehlgeordnetes Lösungsmittelmolekül ist nicht gezeigt. ORTEP-Ellipsoide mit 50%-Aufenthaltswahrscheinlichkeit. Ausgewählte Bindungslängen (Å) und Winkel (°): Ru1-C1 = 2.073(8), Ru1-N15 = 2.094(9), Ru1-C27 = 2.230(10), Ru1-C30 = 2.274(7), Ru1-C111 = 1.838(12), C1-Ru1-N15 = 78.8(4), C111-Ru1-C1 = 87.2(4), C111-Ru1-N15 = 97.0(4).

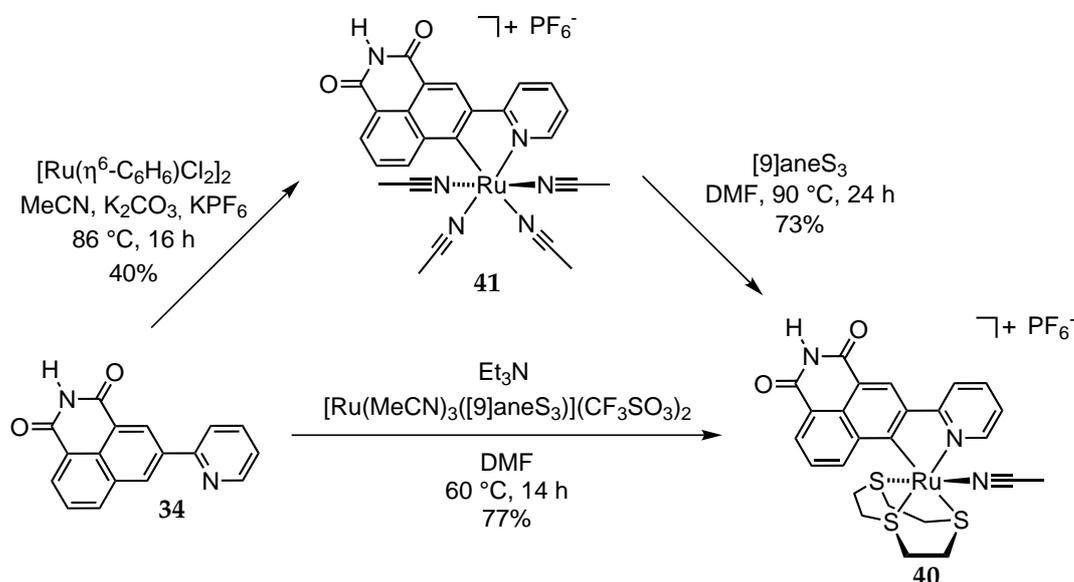
Die Aktivierung der Kohlenstoff-Wasserstoffbindung läuft bereits unter verhältnismäßig milden Bedingungen ab und ermöglicht, im Gegensatz zu dem vorherigen Chinolinsystem, die Darstellung stabiler Rutheniumkomplexe durch C-H-Aktivierung. Diese Tatsache liegt in der Elektronenarmut des Naphthalen-Grundgerüsts begründet, was auf das Substitutionsmuster mit dem elektronenziehenden Pyridyl-Substituenten sowie die Imidfunktion zurückzuführen ist. Die erhaltenen Metallkomplexe zeigen an der Luft keinerlei Zersetzung und können durch Säulenchromatographie gereinigt werden. Diese Stabilität von Übergangsmetallkomplexen mit elektronenziehenden Liganden ist bereits in der Literatur beschrieben. So weist die Metall-Kohlenstoffbindung in Metal-Perfluoralkylkomplexen eine deutlich höhere Stabilität auf als die Metall-Kohlenstoffbindung der nicht fluorierten Analoga.^[133]

Oktaedrische Rutheniumkomplexe

Im nächsten Schritt wurde die Darstellung oktaedrischer Rutheniumkomplexe untersucht, da diese gegenüber den Halbsandwichkomplexen erweiterte Möglichkeiten für den Aufbau neuartiger dreidimensionaler Strukturen bieten. Zur Darstellung bioaktiver oktaedrischer

3. Eigene Arbeiten

Komplexe wurde zunächst 3-(2'-Pyridyl)-1,8-naphthalimid (**34**) mit $[\text{Ru}(\text{MeCN})_3([\text{9}]\text{aneS}_3)](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ ($[\text{9}]\text{aneS}_3 = 1,4,7\text{-Trithiacyclononan}$) in DMF unter basischen Bedingungen zur Reaktion gebracht und Monoacetonitrilkomplex **40** in 77% Ausbeute erhalten (Schema 11).



Schema 11 Darstellung des Monoacetonitrilkomplexes **40** ausgehend von 3-(2'-Pyridyl)-1,8-naphthalimid (**34**), sowie Darstellung und Reaktion eines Tetraacetonitrilkomplexes **41**.

Dieser Komplex liefert die Möglichkeit zur raschen Darstellung verschiedener oktaedrischer Komplexe durch Austausch des semilabilen, axialen Acetonitrilliganden gegen weitere einzählige Liganden. Auf diese Weise ist die Darstellung einer Bibliothek zur späteren Untersuchung der Struktur-Wirkungsbeziehung möglich. Für zukünftige Ansätze der kombinatorischen Chemie ist die Darstellung eines Vorläufers wünschenswert, in welchem Ruthenium neben dem Pharmakophorliganden von einzähligen Liganden umgeben ist. Diese können in kombinatorischen Ansatz gegen ein-, zwei-, drei- oder sogar vierzählige Liganden ausgetauscht werden können, um auf diese Weise eine größere strukturelle Vielfalt zu erhalten und in sehr kurzer Zeit den Aufbau einer Vielzahl von Verbindungen zu ermöglichen. Hierzu wurde 3-(2'-Pyridyl)-1,8-naphthalimid (**34**) mit $[\text{Ru}(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)\text{Cl}_2]_2$,^[134] KPF_6 und K_2CO_3 umgesetzt.^[135–137] Die Reaktion in Acetonitril lieferte in einem Schritt den Tetraacetonitrilkomplex **41** in einer Ausbeute von 40%. Die vier Acetonitrilliganden sind prädestiniert für Ligandenaustauschreaktionen,^[88,138,139] so dass Komplex **41** durch Umsetzung mit 1,4,7-Trithiacyclononan in DMF in den Monoacetonitrilkomplex **40** überführt werden konnte. Trotz der offensichtlichen Labilität der vier Acetonitrilliganden ist der Tetraacetonitrilkomplex **41** verhältnismäßig stabil, so dass eine Reinigung durch klassische Säulenchromatographie möglich war. Eine ebenfalls erhaltene Kristallstruktur verdeutlicht die Koordination der vier Acetonitrilliganden um das Zentralatom. Die Kristallstruktur in Abbildung 29 zeigt, verglichen mit dem Halbsandwichkomplex in Abbildung 28, eine leichte Verdrillung des Pyridynaphthalimidliganden, was auf die sterische Abstoßung der Liganden in der oktaedrischen

Koordinationsgeometrie zurückzuführen ist.

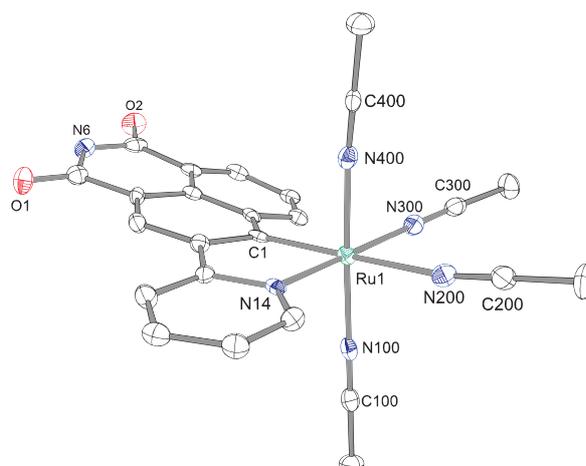
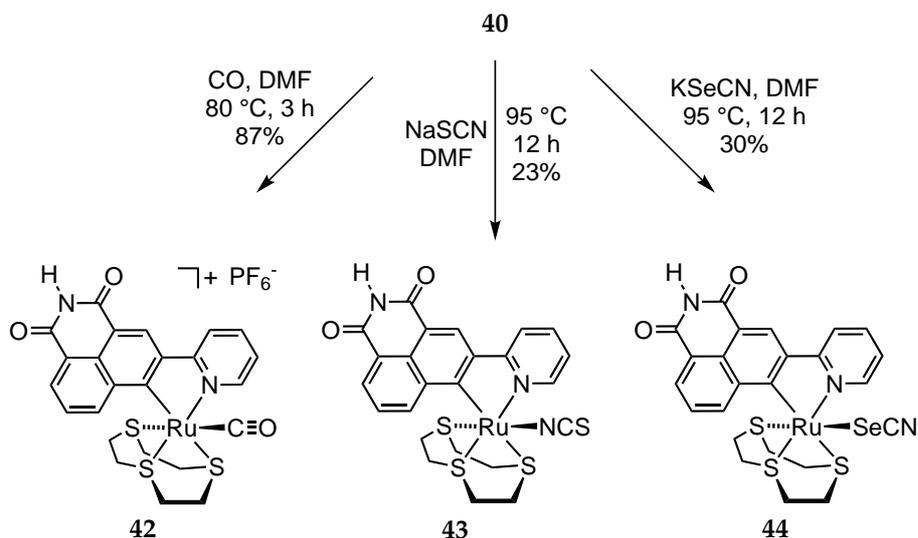


Abbildung 29. Kristallstruktur des Tetraacetonitrilkomplexes **41**. Das PF_6^- -Gegenion ist nicht gezeigt. ORTEP-Ellipsoide mit 50%-Aufenthaltswahrscheinlichkeit. Ausgewählte Bindungslängen (Å) und Winkel (°): Ru1-C1 = 2.041(4), Ru1-N14 = 2.043(4), Ru1-N100 = 2.018(4), Ru1-N200 = 2.165(4), Ru1-N300 = 2.049(4), Ru1-N400 = 2.018(4), C1-Ru1-N14 = 80.35(15), C1-Ru1-N100 = 92.06(15), C1-Ru1-N200 = 175.11(16), C1-Ru1-N300 = 102.31(15), C1-Ru1-N400 = 90.49(15), C100-N100-Ru1 = 179.4(4), C200-N200-Ru1 = 169.0(4), C300-N300-Ru1 = 168.4(3), C400-N400-Ru1 = 174.5(3).

Im nächsten Schritt wurde ausgehend von dem Monoacetonitrilkomplex **40** eine Bibliothek verschiedener oktaedrischer Komplexe hergestellt durch Austausch des axialen, einzähligen Liganden hergestellt. Hierzu erfolgte ein Austausch des semilabilen Acetonitrilliganden gegen unterschiedliche neutrale bzw. anionische einzählige Liganden (Schema 12).



Schema 12 Darstellung der bioaktiven oktaedrischen Komplexe **42**, **43** und **44** ausgehend vom Monoacetonitrilkomplex **40**.

Zunächst wurde hierfür durch Erhitzen von Monoacetonitrilkomplex **40** unter einer Kohlenmonoxidatmosphäre nach drei Stunden der CO-Komplex **42** in einer Ausbeute von 87% erhalten. Die Darstellung eines Thiocyanatkomplexes **43** und eines Selenocyanatkomplexes **44**

erfolgte durch Umsetzung des Vorläufers **40** mit Natriumthiocyanat (23%) bzw. Kaliumselenocyanat (30%). Sämtliche der erhaltenen Komplexe waren luftstabil und konnten durch Säulenchromatographie gereinigt werden. Während bei der Synthese des Carbonylkomplexes **42** und des Selenocyanatkomplexes **44** nur die Bildung eines Isomers beobachtet wurde, war bei der Synthese des Thiocyanatkomplexes **43** die Bildung eines Nebenprodukts zu sehen, was auf das ambidente Verhalten des Thiocyanatliganden zurückzuführen ist. Dieses ambidente Verhalten des Thiocyanatliganden ist charakteristisch für Rutheniumkomplexe und bereits in früheren Arbeiten von LI FENG untersucht worden.^[140] Hierbei wurde festgestellt, dass sich das *N*-gebundene Isomer stets als Hauptprodukt bildet und das *S*-gebundene Isomer als Nebenprodukt. Im Komplex erfolgt in Lösung beiderseits die Einstellung eines Gleichgewichtes, das stets auf der Seite des *N*-gebundenen Isomers liegt.

Untersuchung der Bindungsmodi der axialen, einzähnigen Liganden

Die Verifikation der Bindungsmodi der einzähnigen Liganden erfolgte im nächsten Teil durch Kristallstrukturanalysen. Durch langsame Diffusion von Diethylether in Acetonitril war es möglich einen Einkristall des Carbonylkomplexes **42** zu erhalten und kristallographisch zu untersuchen. Die Struktur des Carbonylkomplexes ist in Abbildung 30 gezeigt und zeigt deutliche strukturelle Unterschiede verglichen mit dem zuvor synthetisierten pseudo-oktaedrischen Halbsandwichkomplex **38** in Abbildung 28.

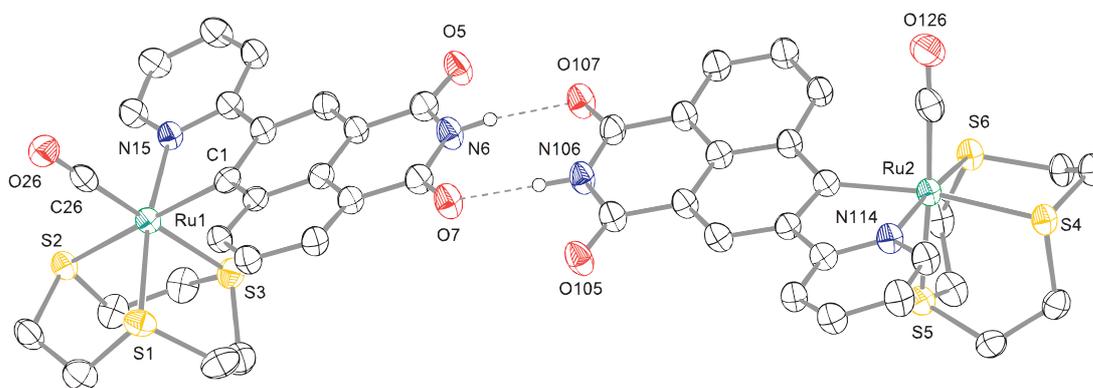
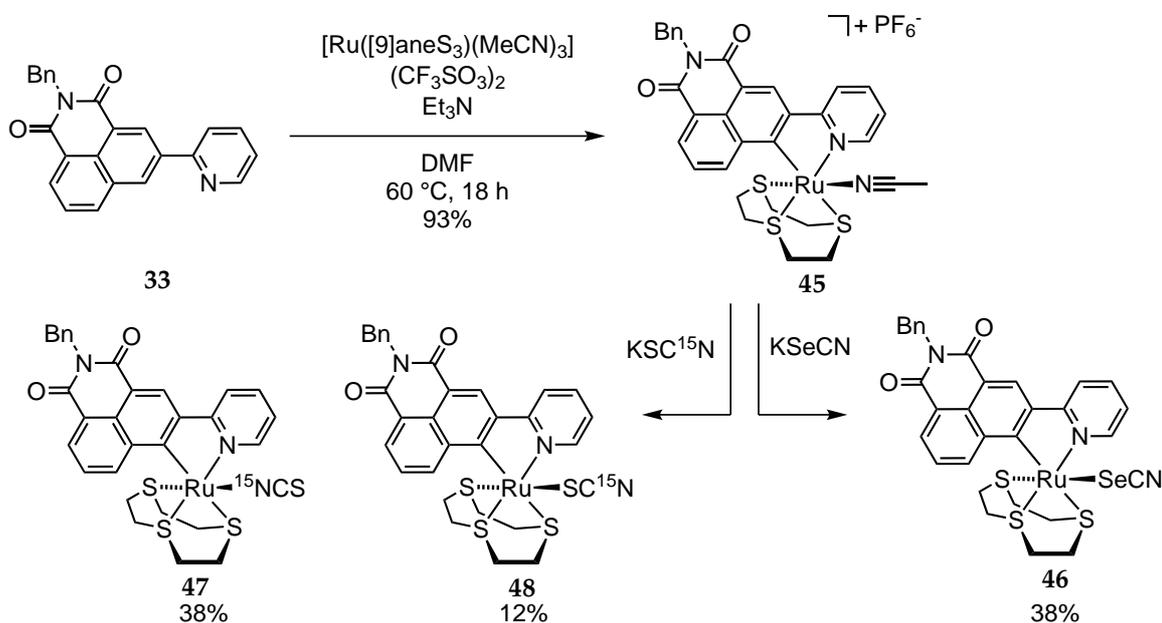


Abbildung 30. Kristallstruktur des CO-Komplexes **42**. Die Lösungsmittelmoleküle Acetonitril und Diethylether, sowie das Hexafluorophosphat-Gegenion sind der Übersichtlichkeit halber nicht gezeigt. ORTEP-Ellipsoide mit 50%-Aufenthaltswahrscheinlichkeit. Ausgewählte Bindungslängen (Å) und Winkel (°): Ru1-C1 = 2.075(4), Ru1-N15 = 2.095(4), Ru1-C26 = 1.864(5), Ru1-S1 = 2.3419(11), Ru1-S2 = 2.4169(11), Ru1-S3 = 2.4077(12), C1-Ru1-N15 = 78.72(15), C1-Ru1-S3 = 87.53(12), C1-Ru1-C26 = 92.29(17), N15-Ru1-S3 = 84.01(10), N15-Ru1-C26 = 94.91(16).

Der Pyridyl-naphthalimidligand ist in sich verdreht, was in der Abstoßung der C-H-Gruppe an der 5-Position des Naphthalimids mit dem sterisch anspruchsvollen 1,4,7-Trithiacyclo-nonanliganden begründet liegt. Diese sterische Abstoßung resultiert des Weiteren in einer

signifikanten Verzerrung der oktaedrischen Geometrie des Metallzentrums. So ist beispielsweise der CO-Ligand nicht mehr senkrecht zu dem Naphthalimidrest angeordnet, wie in dem pseudo-oktaedrischen Halbsandwichkomplex, sondern nach hinten gebogen. Die Kristallstruktur zeigt außerdem das Bestreben der Imidfunktionalität Wasserstoffbrücken auszubilden, so dass sich bereits im Kristall zwei Moleküle zu einem Dimer zusammenlagern. Verschiedene Versuche die Bindungsmodi des Selenocyanat- **44** bzw. Thiocyanatkomplexes **43** durch Kristallisation zu untersuchen waren nicht erfolgreich und es konnten nur amorphe Feststoffe isoliert werden, was vermutlich in der geringen Löslichkeit der entsprechenden Komplexe begründet liegt. Somit wurden zur Aufklärung der Bindungsmodi der einzähnigen Liganden, unter Verwendung von *N*-Benzyl-3-(2'-pyridyl)-1,8-naphthalimid (**33**), die besser löslichen benzylierten Derivate der Komplexe synthetisiert. Zunächst wurde der Naphthalimidligand **33** zu dem Monoacetonitrilkomplex **45** umgesetzt (93%). Dieser wurde zunächst mit Kaliumselenocyanat zur Reaktion gebracht und es wurde der Selenocyanatkomplex **46** (38%) erhalten. Für die Darstellung der Thiocyanatkomplexe wurde ^{15}N -markiertem Kaliumthiocyanat verwendet, um neben kristallographischen Untersuchungen ebenfalls eine Unterscheidung der Bindungsmodi über die chemische Verschiebung im ^{15}N -NMR vorzunehmen. Der Reaktionsansatz wurde entsprechend vergrößert, so dass es möglich war neben dem Hauptprodukt **47** (38%) auch das Nebenprodukt **48** (12%) des Thiocyanatkomplexes in entsprechender Menge zu erhalten (Schema 13).



Schema 13 Darstellung des Selenocyanatkomplexes **46**, sowie der Thiocyanatkomplexe **47** und **48**.

Durch langsame Diffusion von Diethylether in eine DMF/Dichlormethanschicht war es möglich Einkristalle des Selenocyanatkomplexes **46**. Die Kristallisation des Thiocyanatkomplexes **47** war nicht erfolgreich, aber durch langsame Diffusion von Diethylether in DMF/Dichlormethan war es möglich Einkristalle des Nebenprodukts **48** zu erhalten. Die Kristall-

struktur der Verbindung **46** in Abbildung 31 beweist, dass der SeCN-Ligand über das Selenatom an das Metallzentrum gebunden ist.

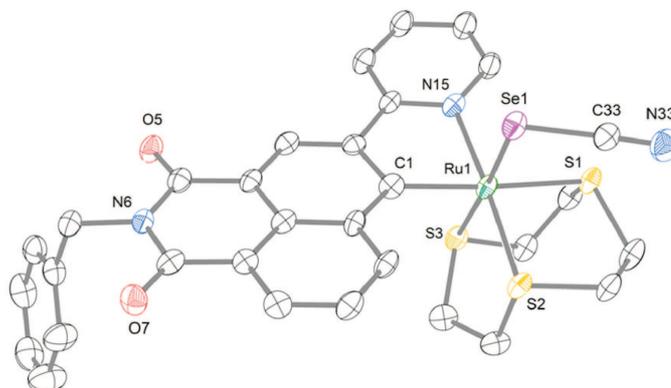


Abbildung 31. Kristallstruktur des benzylierten Selenocyanatkomplexes **46**. Die Lösungsmittelmoleküle DMF und Dichlormethan sind der Übersichtlichkeit halber nicht gezeigt. ORTEP-Ellipsoide mit 50%-Aufenthaltswahrscheinlichkeit. Ausgewählte Bindungslängen (Å) und Winkel (°): C1-Ru1 = 2.046(4), N15-Ru1 = 2.095(4), S1-Ru1 = 2.3888(12), S2-Ru1 = 2.3045(12), S3-Ru1 = 2.2928(12), Se1-Ru1 = 2.5229(6), S3-Ru1-Se1 = 175.77(4), C33-Se1-Ru1 = 103.51(14), C1-Ru1-N15 = 78.92(16).

In Analogie zu dem Carbonylkomplex weist auch dieser Komplex eine Verdrillung des Naphthalimidgerüsts, sowie eine verzerrt oktaedrische Geometrie am Metallzentrum auf. Die Selen-Rutheniumbindung ist mit einer Bindungslänge von 2.52 Å länger als die Ruthenium-Kohlenstoffbindung (1.86 Å) im CO-Komplex **42** und der SeCN-Ligand ist mit einem Bindungswinkel (C33-Se1-Ru1) von 103.51° im Vergleich zu dem CO-Liganden ebenfalls deutlich stärker gewinkelt. Die Untersuchung des Einkristalls von **48** (Abbildung 32) zeigt, dass es sich bei dem Nebenprodukt der Reaktion um das Isomer handelt, welches über das Schwefelatom an das Metallzentrum gebunden ist.

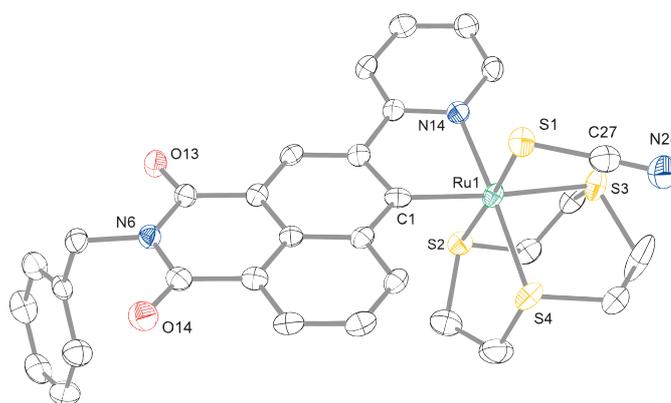


Abbildung 32. Kristallstruktur des S-gebundenen Isomers des Thiocyanatkomplexes **48**. Die Lösungsmittelmoleküle DMF und Dichlormethan sind der Übersichtlichkeit halber nicht gezeigt. ORTEP-Ellipsoide mit 50%-Aufenthaltswahrscheinlichkeit. Ausgewählte Bindungslängen (Å) und Winkel (°): C1-Ru1 = 2.051(4), N14-Ru1 = 2.083(3), S1-Ru1 = 2.4291(11), S2-Ru1 = 2.2898(11), S3-Ru1 = 2.3964(11), S4-Ru1 = 2.3081(11), S2-Ru1-S1 = 174.93(4), N14-Ru1-S1 = 93.43(9), C27-S1-Ru1 = 104.64(15).

Dies bedeutet, dass es sich bei dem Hauptprodukt der Reaktion um das *N*-gebundene Isomer handelt. Als zusätzlichen Strukturbeweis erfolgte der Vergleich der chemischen Verschiebungen der beiden Konstitutionsisomere **47** und **48** im ^{15}N -NMR-Spektrum (Abbildung 33). Die chemischen Verschiebungen von Isothiocyanaten und Thiocyanaten im ^{15}N -NMR unterscheiden sich signifikant, so dass anhand der Verschiebung eine Aussage über die Koordination des einzähligen Liganden getroffen werden kann. Während sich die chemische Verschiebung von organischen Isothiocyanaten im ^{15}N -NMR nach Literatur^[141] im Bereich von 90-107 ppm bewegt, ist die chemische Verschiebung von Thiocyanaten deutlich ins Tieffeld verschoben und weist eine chemische Verschiebung von 265-280 ppm auf.

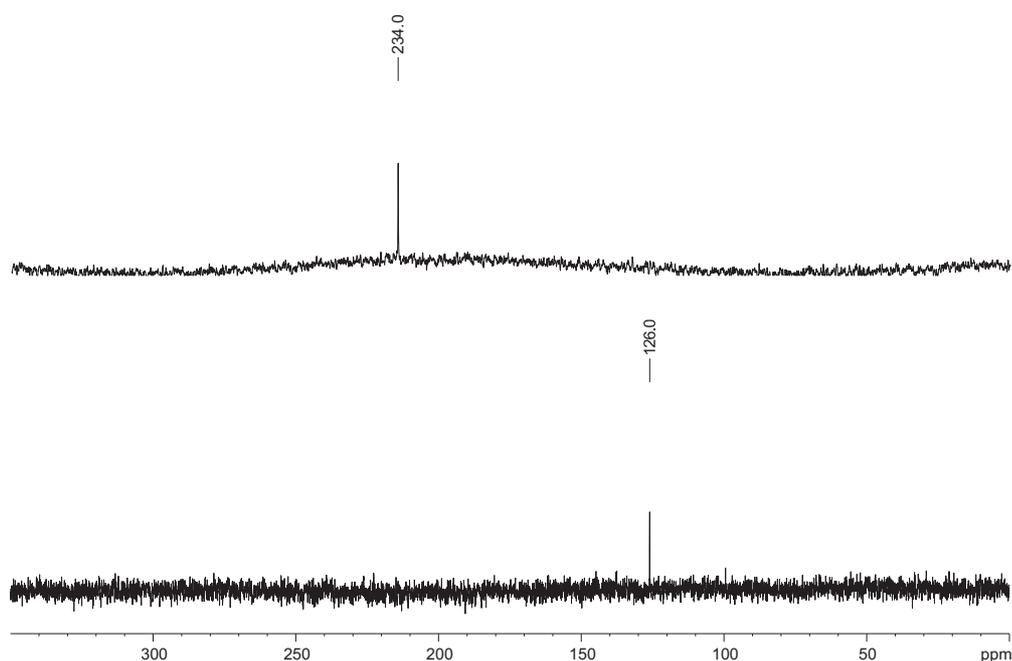


Abbildung 33. ^{15}N -NMR-Spektren des *N*-gebundenen Isomers **47** (unten), sowie des *S*-gebundenen Isomers **48** (oben) unter Verwendung von flüssigem Ammoniak als internem Standard.

Der Vergleich der ^{15}N -NMR-Spektren der Konstitutionsisomere von **47** (Abbildung 33 unten), **48** (Abbildung 33 oben) ermöglicht eine eindeutige Zuordnung der verschiedenen Isomere zu den entsprechenden Bindungsmodi. So weist das *S*-gebundene Isomer eine Verschiebung von 234.0 ppm aus, während für das *N*-gebundene Isomer mit einer Verschiebung von 126.0 ppm eine deutliche Verschiebung ins Hochfeld zu beobachten ist. Diese Beobachtung stimmen mit der Literatur überein, so dass der Bindungsmodus des ambidenten Thiocyanatliganden auf diese Weise verifiziert werden konnte.

3.2.3. Untersuchung der biologischen Eigenschaften

Untersuchung der Stabilität im wässrigen Medium

Vor der Untersuchung der Komplexe bezüglich ihrer biologischen Eigenschaften wurde eine Stabilitätstest durchgeführt, um sicherzustellen, dass bei der Durchführung der biologischen Tests die Stabilität der Komplexe gewährleistet ist. Die Stabilität der Komplexe wurde exemplarisch für den CO-Komplex **42** untersucht. Um einen Ligandenaustausch oder eine Zersetzung im wässrigen Medium auszuschließen wurde zunächst die Stabilität der Verbindung in einem Gemisch aus DMSO- d_6 und D₂O untersucht. Der Komplex **42** wurde in DMSO- d_6 /D₂O 9:1 in einer Gesamtkonzentration von 5 mM gelöst und die Stabilität anhand des ¹H-NMR Spektrums bei einer Temperatur von 23 °C verfolgt. Der in Abbildung 34 dargestellte aromatische Bereich des ¹H-NMR Spektrums zeigt deutlich, dass selbst nach einem Zeitraum von sechs Tagen keine Veränderung der Signale zu beobachten war. Auch im aliphatischen Bereich des Spektrums waren keine Veränderungen der Signale zu beobachten, so dass eine Stabilität des Komplexes im wässrigen Medium gewährleistet werden kann.

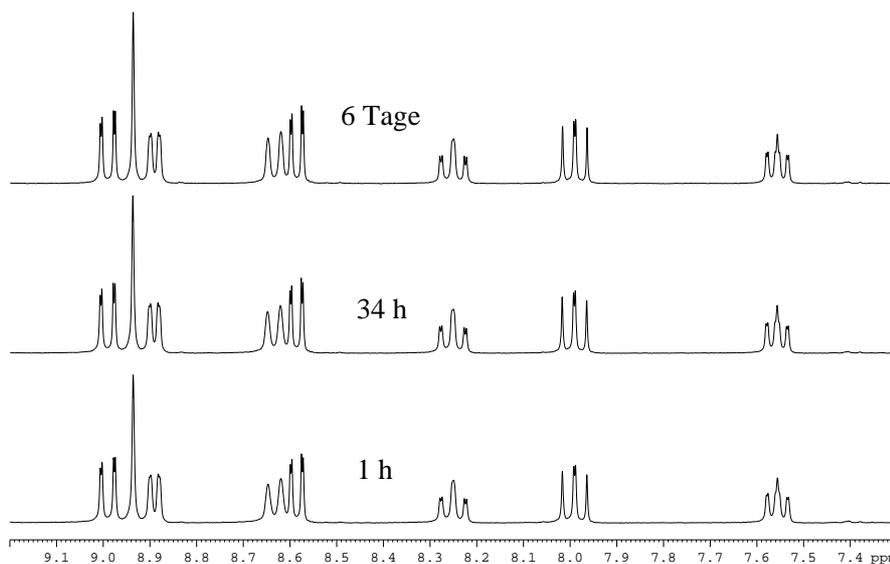


Abbildung 34. ¹H-NMR Spektrum von Komplex **42** (5 mM) in DMSO- d_6 /D₂O 9:1.

Als weiterführende Untersuchung wurde die Stabilität des Komplexes bezüglich Nukleophilen im wässrigen Medium untersucht. Glutathion ist als Tripeptid in fast allen Zellen in sehr hoher Konzentration vorhanden und gehört zu den wichtigsten Antioxidantien im Körper. Es ist aus den Aminosäuren Glutaminsäure, Cystein und Glycin aufgebaut und dient als Cysteinreserve in der Zelle. Um die Stabilität des Komplexes **42** unter biologisch relevanten Bedingungen zu simulieren, wurde der Komplex in einer Gesamtkonzentration von 5 mM in DMSO- d_6 /D₂O 9:1 gelöst bei und 2-Mercaptoethanol in einer finalen Konzentration von

5 mM zugegeben. Anschließend wurde die Stabilität des Komplexes bei einer Temperatur von 23 °C anhand des ^1H -NMR Spektrums untersucht (Abbildung 35).

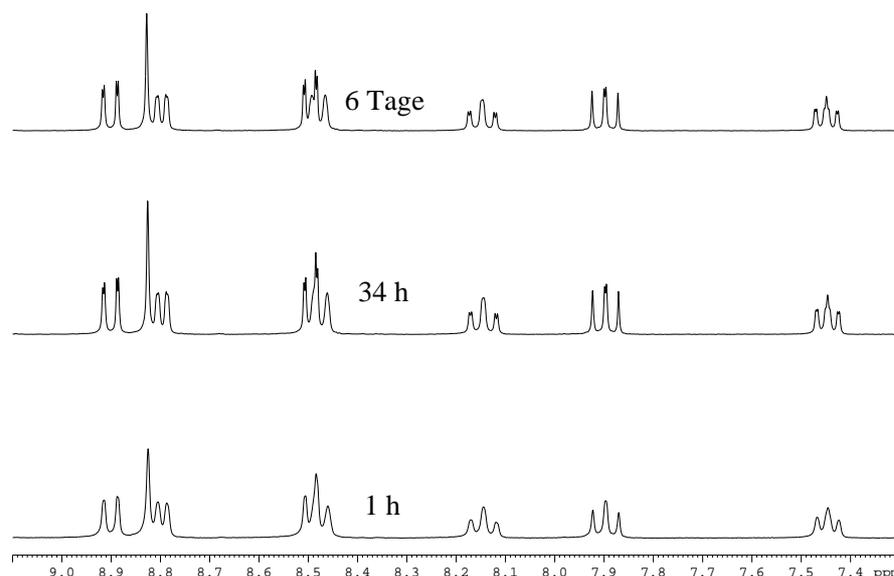


Abbildung 35. ^1H -NMR Spektrum von Komplex **42** (5 mM) in $\text{DMSO-}d_6/\text{D}_2\text{O}$ 9:1, sowie einer Konzentration von 2-Mercaptoethanol von 5 mM.

Das ^1H -NMR Spektrum zeigt keine Veränderung im aromatischen Bereich, was wiederum die Stabilität des Komplexes verdeutlicht. Lediglich im aliphatischen Bereich des Spektrums konnte eine Veränderung der Signalstruktur beobachtet werden, die aber auf die langsame Zersetzung von 2-Mercaptoethanol in der Lösung zurückzuführen ist. Nach Ablauf der Stabilitätsstudie konnte der Komplex **42** vollständig reisoliert werden, so dass eine Zersetzung unter den getesteten Bedingungen ausgeschlossen werden kann und die Stabilität für die Untersuchung der biologischen Eigenschaften gewährleistet ist.

Untersuchung der Eigenschaften als Proteinkinaseinhibitor

Um einen schnellen Überblick über das Potential der neuartigen Komplexe als Proteinkinaseinhibitoren zu erhalten, wurde der CO-Komplex **42** als repräsentativer Vertreter bezüglich der Bindungsaffinität für Proteinkinasen getestet. Hierzu wurde in einem kompetitiven KINOMEscan Bindungsassay der Firma DiscoveRx die Affinität des Komplexes gegenüber 442 verschiedenen Proteinkinasen getestet. Diese Messungen ergaben Primärdaten (%ctrl = Prozent der Kontrolle, 0% = höchste Affinität, 100% = niedrigste Affinität), die in Korrelation mit den entsprechenden Bindungskonstanten K_d stehen.^[125,126] Hierbei stellte sich heraus, dass von den getesteten 442 Enzymen lediglich acht Proteinkinasen (CLK2, DMPK, HIPK2, MAP3K8, MYLK, PKC θ , RSK2 und RSK4) als Hauptziel mit %ctrl-Werten unter 0.1% identifiziert wurden. Dies verdeutlicht, dass der Komplex bereits eine sehr gute Selektivität in-

3. Eigene Arbeiten

nerhalb des menschlichen Kinoms besitzt. Das Dendrogramm des menschlichen Kinoms in Abbildung 36 zeigt, dass sich diese acht Zielproteine auf vier verschiedene Proteinkinasefamilien aufteilen.

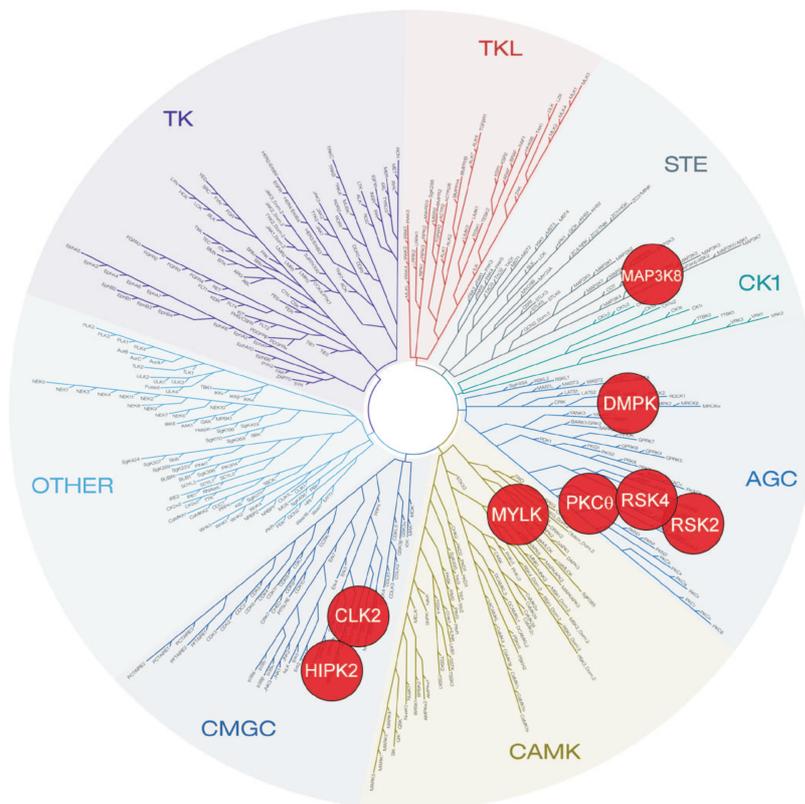


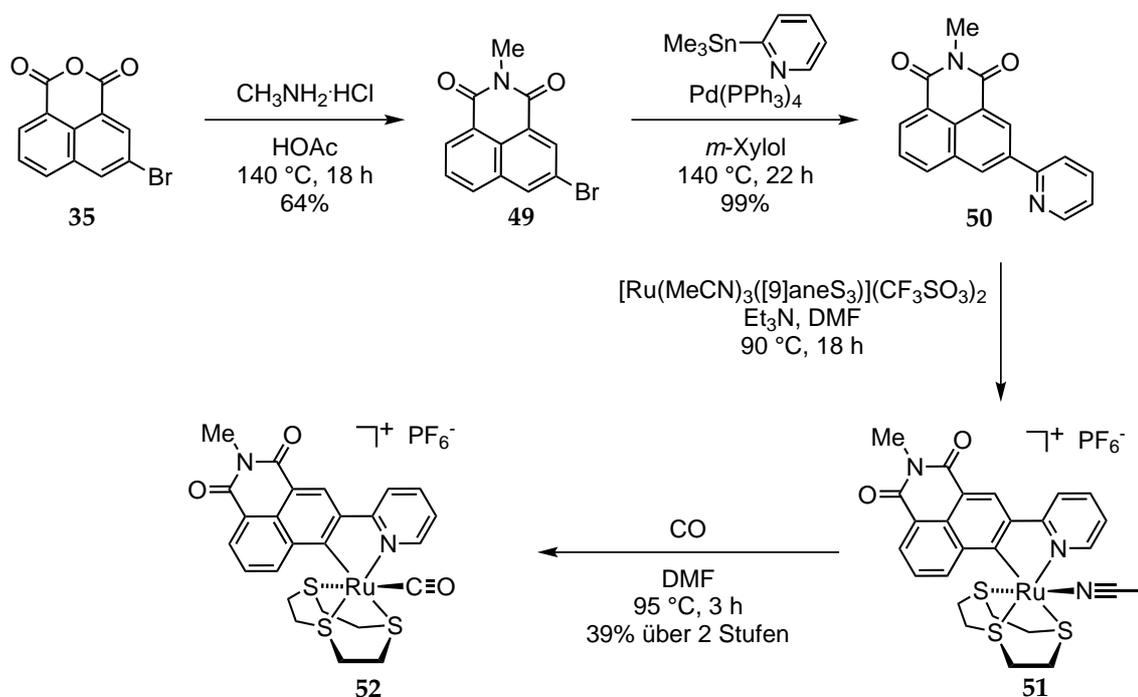
Abbildung 36. Bestimmung der Proteinkinase-Selektivität von Komplex **42** durch einem kompetitiven Bindungsassay der Firma KINOMEScan, DiscoverRx gegenüber 442 humanen Proteinkinasen. Darstellung der Kinasen mit der höchsten Inhibierung innerhalb des menschlichen Kinasedendrograms, welches die einzelnen Proteinfamilien sowie die Verbindungen innerhalb der Kinasen zeigt.

Für weiteren Untersuchungen wurde die Myosin leichte Ketten Kinase (MYLK) als Zielprotein ausgewählt, da dieses Enzym eine sehr wichtige Rolle bei der Kontraktion der glatten Muskulatur spielt.^[142] Unter Stimulation durch einen Agonisten, steigt die intrazelluläre Konzentration an Ca^{2+} in der glatten Muskulatur, so dass Ca^{2+} an das Protein Calmodulin bindet. Der Komplex aus Ca^{2+} und Calmodulin aktiviert MYLK, was eine Signalkaskade in Gang setzt. Der CO-Komplex **42** besitzt gegenüber der Proteinkinase MYLK bei einer ATP-Konzentration von $100 \mu\text{M}$ einen IC_{50} -Wert von $75 \pm 20 \text{ nM}$, was nach der Cheng-Prusoff-Gleichung^[143] ($K_m(\text{ATP}) = 50 \mu\text{M}$)^[142] einer Inhibitionskonstanten K_d von circa 25 nM entspricht. 3-(2'-Pyridyl)-1,8-naphthalimid (**34**) zeigt bis zu einer Konzentration von 1 mM keinerlei merkliche Inhibition von MYLK, so dass nur durch den Einbau des Ru-(1,4,7-Trithia-cyclononan)(CO)-Fragments eine Affinitätssteigerung von vier Zehnerpotenzen möglich ist. Bemerkenswerterweise zeigen weder der Halbsandwichkomplex **39** ($\text{IC}_{50} = 83 \pm 36 \mu\text{M}$) noch der Thiocyanat- **43** ($\text{IC}_{50} = 3.5 \pm 0.9 \mu\text{M}$) oder Selenocyanatkomplex **44** ($\text{IC}_{50} = 4.2 \pm 1.3 \mu\text{M}$)

eine ähnliche Affinität für MYLK. Diese Ergebnisse zeigen, dass das Metallzentrum an einer sehr wichtigen Position innerhalb der aktiven Tasche sitzt, da bereits kleine Modifikationen bezüglich der Koordinationssphäre eine große Auswirkung auf die Inhibitoreigenschaften besitzen. Aus den Untersuchungen wird ebenfalls deutlich, dass eine Kombination aus Carbonylligand, Trithiacyclononan und 3-(2'-Pyridyl)-1,8-naphthalimid notwendig ist, um diese starke Inhibition zu erreichen. Der starke Einfluss des einzähnigen Liganden lässt darauf schließen, dass die gebogene Position des CO-Liganden essentiell für die Inhibition von MYLK ist, was vermutlich in einer Wechselwirkung des Liganden mit der glycinreichen Schleife der Proteinkinase begründet ist.

Bestätigung des Bindungsmodus an die Scharnierregion der ATP-Bindungstasche

Im nächsten Schritt wurde der Bindungsmodus der Metallkomplexe an die Proteinkinase untersucht. Bei der Entwicklung des Ligandendesigns wurde eine Imidfunktionalität zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken mit der Scharnierregion der ATP-Bindungstasche genutzt. Die Ausbildung von Wasserstoffbrücken sollte durch die NH-Gruppe sowie die Carbonylgruppe des Imids erreicht werden. Durch eine Methylierung der Imidfunktion ist die Ausbildung der entsprechenden Wasserstoffbrücke nicht mehr möglich, so dass eine Verringerung der Aktivität zu beobachten sein sollte. Daher wurde ein methyliertes Analogon zu **42** synthetisiert (Schema 14) und bezüglich der Inhibitorwirkung für MYLK getestet.



Schema 14 Darstellung des *N*-Methyl-3-(2'-pyridyl)-1,8-naphthalimids **50** sowie des methylierten CO-Komplexes **52**.

Die Umsetzung von 3-Brom-1,8-naphthalsäureanhydrid (**35**) mit Methylaminhydrochlorid lieferte *N*-Methyl-3-brom-1,8-naphthalimid (**49**) in 64% Ausbeute, das in nahezu quantitativer Ausbeute in einer STILLE-Kupplung zu *N*-Methyl-3-(2'-pyridyl)-1,8-naphthalimid (**50**) umgesetzt wurde. Durch die Umsetzung von *N*-Methyl-3-(2'-pyridyl)-1,8-naphthalimid (**50**) mit $[\text{Ru}(\text{MeCN})_3([\text{9}]\text{aneS}_3)](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ wurde der Monoacetonitrilkomplex **51** synthetisiert, der *in situ* durch Ligandenaustauschreaktion in den methylierten CO-Komplex **52** überführt wurde (39% über zwei Stufen). Anschließend wurde die methylierte Verbindung **52** bezüglich ihrer Inhibitorfähigkeiten gegen MYLK getestet mit der Verbindung **42** mit freier Imidfunktion verglichen (Abbildung 37).

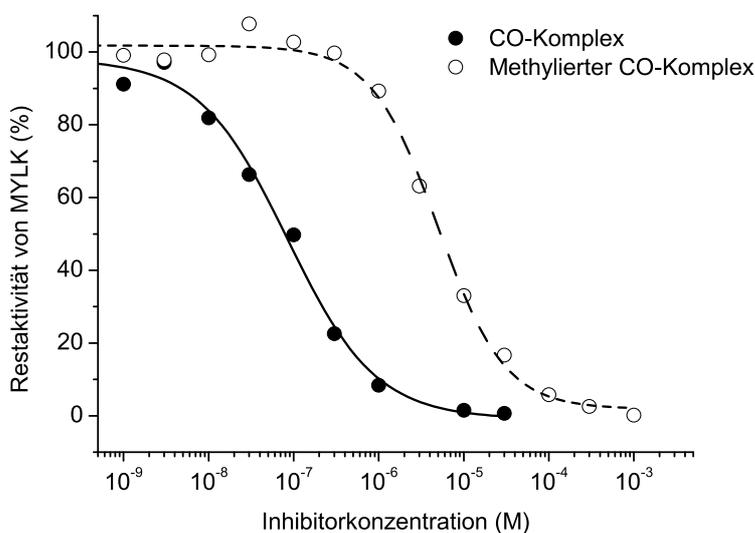


Abbildung 37. Vergleich der IC_{50} -Kurven des CO-Komplexes **42** (links) mit dem methylierten Derivat **52** (rechts) gegen MYLK bei einer ATP-Konzentration von $100\ \mu\text{M}$. 3-(2'-Pyridyl)-1,8-naphthalimid (**34**) zeigte selbst bei einer Konzentration von $1\ \text{mM}$ keine merkliche Inhibierung von MYLK.

Die IC_{50} -Kurven in Abbildung 37 zeigen deutlich, dass durch die Methylierung der Imidfunktion in Komplex **52** die Inhibitorfähigkeit um fast zwei Zehnerpotenzen verschlechtert wird ($\text{IC}_{50} = 5.2 \pm 1.0\ \mu\text{M}$), was darauf zurückzuführen ist, dass die Ausbildung einer für die Inhibition wichtigen Wasserstoffbrücke der Imidfunktion mit der Carbonylgruppe der Scharnierregion der aktiven Tasche der Proteinkinase nicht mehr möglich ist. Dies entspricht der Vermutung, dass der CO-Komplex **42** in der ATP-Bindungstasche der Proteinkinase bindet.

Aktivität gegen Melanomazelllinien

Nach erfolgreicher Untersuchung der Inhibitoreigenschaften bezüglich Proteinkinasen erfolgte im letzten Schritt die Untersuchung der Wirkung der neuartigen Komplexe in humanen Zellen. Aufgrund des kürzlichen Erfolgs der Verwendung von Kinaseinhibitoren zur

Behandlung von bösartigen Melanomkarzinomen^[144,145] wurde die Wirkung des oktaedrischen Komplexes **42** und des pseudo-oktaedrischen Halbsandwichkomplexes **39** als repräsentative Mitglieder der neuen Familie der Metallo-Naphthalimide auf menschliche Krebszellen in einem MTS-Proliferationstest^[146] von ADINA VULTUR (The Wistar Institute, Philadelphia, PA, USA) untersucht. Hierzu wurde die Wirkung der beiden Verbindungen auf zwei menschlichen Melanomzelllinien (451Lu und WM3918) und humane Melanozyten (FOM102010) getestet (Abbildung 38). Zur Gewährleistung der selektiven Behandlung von Tumorzellen wurde als Kontrolle die Wirkung der Verbindungen auf humane Fibroblasten (FF2508) untersucht. Fibroblasten sind menschliche Gewebezellen, die eine wichtige Rolle bei der Synthese der extrazellulären Matrix spielen und daher nach Möglichkeit nicht geschädigt werden sollen.^[147]

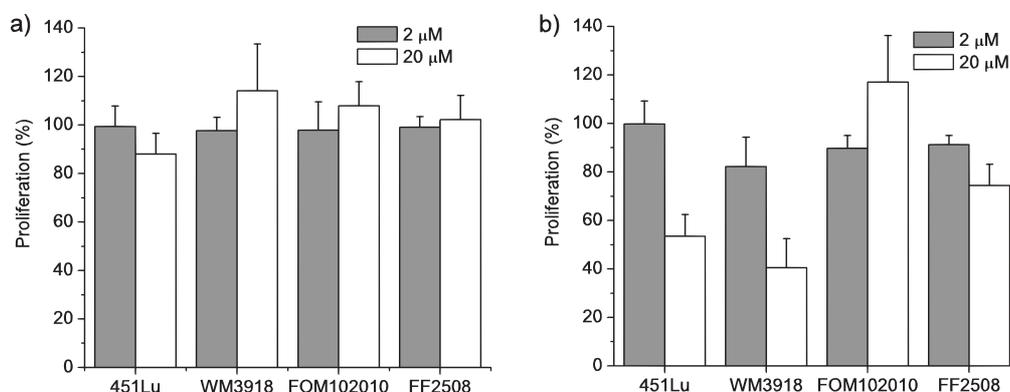


Abbildung 38. Einfluss der Metallo-Naphthalimide **42** (links) und **39** (rechts) auf humane Zellen. Zelluläre Proliferation von Melanomzelllinien (451Lu and WM3918), humane Melanozyten (FOM102010) und humane Fibroblasten (FF2508) bestimmt durch eine MTS-Messung. Die Daten zeigen den Mittelwert aus drei voneinander unabhängigen Messungen, sowie die zugehörige Standardabweichung für die Inhibitorkonzentrationen von 2 µM bzw. 20 µM. Die Proliferation ist angegeben als prozentualer Anteil des DMSO-Kontrollexperimentes.

Der oktaedrische CO-Komplex **42** zeigte auch bei Konzentrationen von 20 µM keinen signifikanten Effekt weder im Bezug auf die Melanomzellen, noch auf die gesunden menschlichen Zellen. Die Vermutung liegt nahe, dass durch die kationische Natur des Komplexes **42** eine zelluläre Aufnahme erschwert wird und keine Wirkung des Komplexes in der Zelle detektiert werden kann. Im Vergleich dazu inhibiert der neutrale Halbsandwichkomplex **39** die Melanomzelllinien 451Lu und WM3918 bei einer Konzentration von 20 µM merklich, während bei Fibroblasten und Melanozyten kaum ein Effekt sichtbar war.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass durch die Verwendung von 3-(2'-Pyridyl)-1,8-naphthalimid (**34**) eine neue Verbindungsklasse von Metallkomplexen erschlossen wurde, in denen der Pharmakophorligand durch regioselektive C-H-Aktivierung als Chelator fungiert. Die Anwendung wurde für die Darstellung von oktaedrischen Komplexen und pseudo-oktaedrischen Halbsandwichkomplexen gezeigt. Durch die Darstellung einer Bibliothek von

Verbindung aus einem Komplexvorläufer mit semi-labilen Liganden erfolgte die Entwicklung eines Metallo-Naphthalimids als nanomolarer Inhibitor der Proteinkinase MYLK und die Untersuchung der Struktur-Wirkungsbeziehung. Die Aufklärung der Struktur ambidenter Liganden erfolgte durch Röntgenstrukturanalyse. In der neu entwickelten Verbindungsklasse bildet die Imidfunktionalität des Pyridylnaphthalimids Wasserstoffbrücken mit der Scharnierregion der aktiven Tasche der Proteinkinase aus, wie durch Untersuchungen der Eigenschaften des methylierten Analogs bewiesen werden konnte. Weitere biologische Untersuchungen zweier Verbindungen zeigten eine gewisse Aktivität gegenüber Melanomazelllinien. Ein Nachteil des verwendeten Systems ist die Verdrillung des aromatischen Systems bei der Synthese oktaedrischer Metallkomplexe. Diese sorgt für Verzerrung der oktaedrischen Geometrie, so dass eine Vorhersage der dreidimensionalen Struktur neu synthetisierter Verbindungen mit einigen Schwierigkeiten verbunden sein könnte. Des Weiteren ist es möglich, dass ein Austausch des dreizähligen 1,4,7-Trithiacyclononanliganden gegen andere zwei- oder dreizählige Liganden wegen der beschriebenen Probleme nicht ohne weiteres möglich ist. Daher ist die Entwicklung eines weiteren Systems notwendig, dass die Spannung im Komplex minimiert und auf diese Weise die Darstellung weiterer Komplexe ermöglicht.^[148]

3.3. Pyridylphthalimide als Pharmakophorliganden

3.3.1. Designstrategie zur Darstellung von Metallo-Pyridylphthalimiden

In einem dritten Teilprojekt wurde ein Pharmakophorligand entwickelt, dessen zentrales Element ein 4-(2-Pyridyl)phthalimid darstellt. Dieser Ligand sollte als besonders kompaktes System in der Lage sein, tief in die aktive Tasche einzudringen, um auf diese Weise Wasserstoffbrücken mit der Scharnierregion der ATP-Bindungstasche auszubilden. Dieser Phthalimidligand sollte in Analogie zu dem vorgestellten Naphthalimidliganden stabile Metallkomplexe durch C-H-Aktivierung bilden. Die C-H-Aktivierung wird auch in diesem Fall durch das Substitutionsmuster am Benzolring begünstigt. Des Weiteren sollte eine Verdrillung des aromatischen Systems des Pharmakophorliganden, wie bei den Metallo-Naphthalimiden beobachtet wurde, nicht auftreten. Dies führt zu einer besseren Vorhersagbarkeit der dreidimensionalen Struktur und ermöglicht die Darstellung von Metallkomplexen, die mit dem Naphthalimidgrundgerüst nicht möglich sind. Abbildung 39 zeigt die erwartete Bindungssituation der Metallo-Phthalimide mit der aktiven Tasche der Proteinkinase verglichen mit ATP und dem zuvor untersuchten Naphthalimidgerüst.

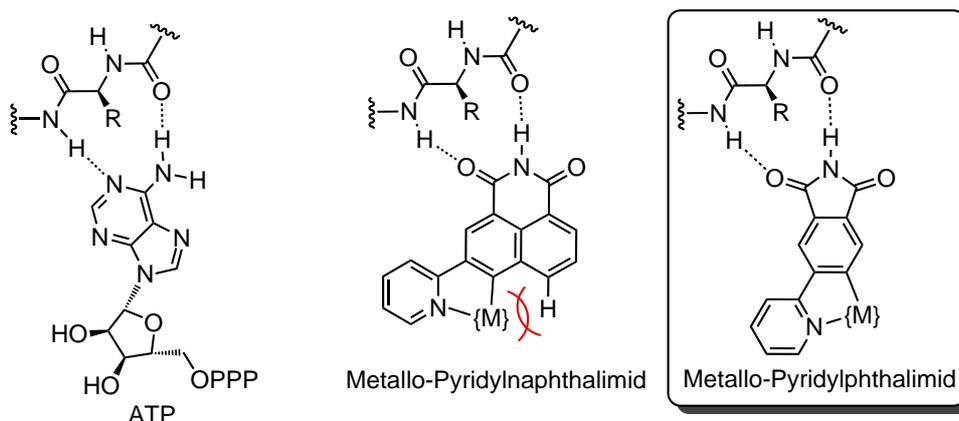
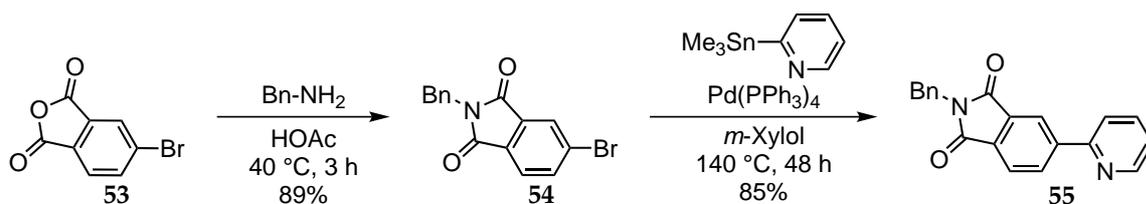


Abbildung 39. Vergleich der Bindungssituationen von ATP (links) mit Metallo-Pyridylphthalimiden (Mitte) und dem neu entwickelten Design unter Verwendung eines Phthalimid-Liganden als Pharmakophor (rechts). Dargestellt ist die sterische Spannung im Naphthalimidsystem zwischen dem Wasserstoffatom an der 5-Position des Naphthalimids und dem Metallfragment. Die gestrichelten Linien zeigen die gewünschten Wechselwirkungen des Liganden mit der Scharnierregion der Proteinkinase an.

Zunächst wurde in Analogie zu den vorherigen Ligandensystemen eine Syntheseroute zur Darstellung des Pharmakophorliganden entwickelt. Hierfür wurde zuerst zur Untersuchung der Koordinationschemie der benzylierte Ligand synthetisiert (Schema 15). Hierzu wurde 4-Bromphthalsäureanhydrid^[149] (**53**) mit Benzylamin in Essigsäure umgesetzt und *N*-Benzyl-4-bromphthalimid (**54**) in 89% Ausbeute erhalten.^[150] Das erhaltene Imid **54** wurde anschließend in einer Palladium-vermittelten STILLE-Kupplung mit 2-(Trimethylstannyl)pyridin,^[106] in *m*-Xylol zu *N*-Benzyl-4-(2'-pyridyl)phthalimid (**55**) umgesetzt (85%).

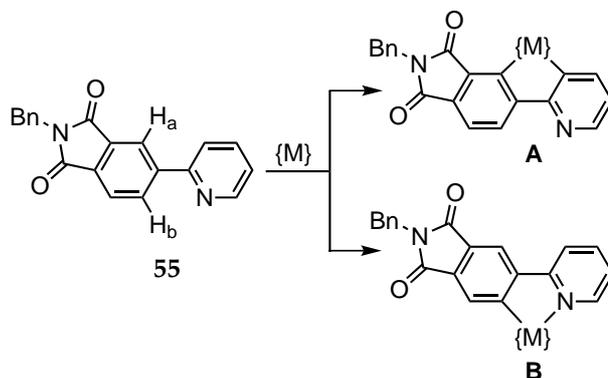


Schema 15 Darstellung von *N*-Benzyl-4-(2'-pyridyl)phthalimid (**55**) ausgehend von 4-Bromphthalsäureanhydrid (**53**).

Somit konnte *N*-Benzyl-4-(2'-pyridyl)phthalimid (**55**) ausgehend von 4-Bromphthalsäureanhydrid^[149] (**53**) in einer linearen Synthese in zwei Stufen und einer Gesamtausbeute von 76% hergestellt werden. Nach erfolgreicher Synthese des Pharmakophorliganden wurde anschließend die Koordinationschemie untersucht.

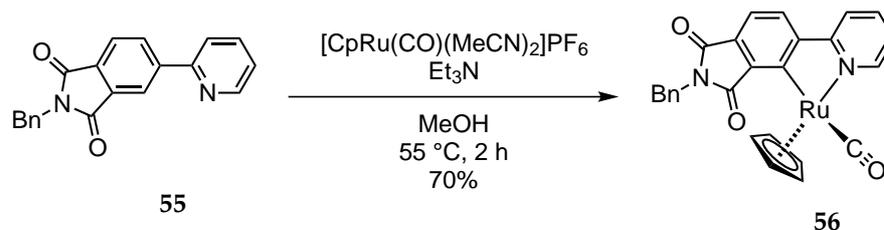
3.3.2. Regioselektivität der C-H-Aktivierung

Eine C-H-Aktivierung von *N*-Benzyl-4-(2'-pyridyl)phthalimid (**55**) ist grundsätzlich an zwei unterschiedlichen Positionen möglich. Eine Aktivierung an der 3-Position (H_a) ermöglicht nach Umsetzung mit einem Metallvorläufer den Komplex A, während eine Reaktion an der 5-Position (H_b) einen Komplex B liefert (Schema 16). Die regioselektive C-H-Aktivierung stellt einen Schlüsselschritt bei der Entwicklung bioaktiver Metallkomplexe unter Verwendung eines 4-(2'-Pyridyl)phthalimidgerüsts dar. Daher ist eine Vorhersagbarkeit der aktivierten C-H-Position wichtig für den Aufbau der gewünschten dreidimensionalen Strukturen.



Schema 16 Regioselektivitätsproblem zur Darstellung von Metallkomplexen.

Zur Untersuchung der koordinativen Eigenschaften des neuen Ligandensystems wurde zunächst die Darstellung pseudo-oktaedrischer Metallkomplexe verfolgt. Die Darstellung mit sterisch wenig anspruchsvollen Liganden ermöglicht eine gute Aussage über die Regioselektivität der C-H-Aktivierung, da die reaktivere Position bei der Synthese der entsprechenden Komplexe adressiert wird. Daher wurde zunächst *N*-Benzyl-4-(2'-pyridyl)phthalimid (**55**) unter basischen Bedingungen mit $[\text{CpRu}(\text{CO})(\text{MeCN})_2]\text{PF}_6$ in Methanol umgesetzt (Schema 17).



Schema 17 Aktivierung der 3-Position des Phthalimids und Darstellung des Halbsandwichkomplexes **56** durch Umsetzung von *N*-Benzyl-4-(2'-pyridyl)phthalimid (**55**) mit $[\text{CpRu}(\text{CO})(\text{MeCN})_2]\text{PF}_6$.

Nach einer Reaktionsdauer von zwei Stunden konnte Halbsandwichkomplex **56** als neue Verbindung mit der C-H-Aktivierung an der 3-Position des Phthalimids isoliert werden (70%). Durch Verwendung des sterisch wenig anspruchsvollen Carbonyl- und Cyclopentadienylsubstituenten war somit eine Aktivierung der 3-Position des Systems möglich. Die Kristallstruktur des Halbsandwichkomplexes **56** in Abbildung 40 bestätigt die Cyclometallierung und den zweizähligen Bindungsmodus des Chelatliganden vom C-3 Atom des Phthalimidgrundgerüsts zu dem Zentralteilchen ($\text{Ru}-\text{C} = 2.05 \text{ \AA}$) sowie die koordinative Bindung zum Stickstoff des Pyridylsubstituenten ($\text{Ru}-\text{N} = 2.09 \text{ \AA}$). Das Zentralteilchen besitzt eine pseudo-oktaedrische Geometrie, wobei der Carbonylligand senkrecht zu dem planaren Phthalimidliganden ausgerichtet ist.

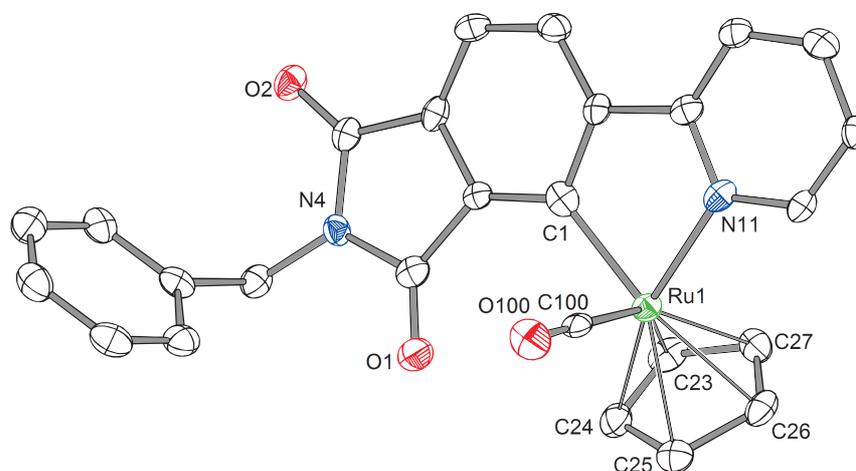
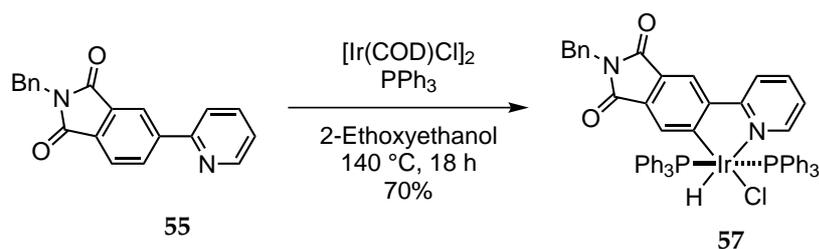


Abbildung 40. Kristallstruktur des pseudo-oktaedrischen Halbsandwichkomplexes **56**. ORTEP-Ellipsoide mit 50%-Aufenthaltswahrscheinlichkeit. Ausgewählte Bindungslängen (\AA): $\text{C1}-\text{Ru1} = 2.048(4)$, $\text{N11}-\text{Ru1} = 2.089(3)$, $\text{C100}-\text{Ru1} = 1.827(4)$, $\text{C23}-\text{Ru1} = 2.264(4)$.

Die moderaten Reaktionsbedingungen in Kombination mit der Robustheit der ausgebildeten Kohlenstoff-Metallbindung verdeutlichen die Affinität des vorhandenen Ligandensystems zur C-H-Aktivierung. Dies ist hauptsächlich auf das Substitutionsmuster mit elektronenziehenden Pyridyl- und Imidsubstituenten zurückzuführen. Des Weiteren ermöglicht eine freie Drehbarkeit des Pyridylsubstituenten eine leichtere C-H-Aktivierung, wie bereits häufig in

der Literatur beschrieben.^[151] Im ersten Schritt erfolgt hierbei die Koordination des Metalls an das Heteroatom des Liganden. Durch eine nachfolgende Rotation der beiden Ringsysteme um 90° ist eine Wechselwirkung des Metalls mit dem σ^* -Orbital der C-H-Bindung möglich. Durch die Verwendung von sterisch anspruchsvollen Liganden in Kombination mit dem Wechsel von pseudo-oktaedrischen Halbsandwichkomplexen zu oktaedrischen Komplexen sollte es daher möglich sein, eine regioselektive Aktivierung der 5-Position des Phthalimidgerüsts zu erreichen. Die Umsetzung von *N*-Benzyl-4-(2'-pyridyl)phthalimid (**55**) mit $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ ^[152] und PPh_3 in 2-Ethoxyethanol lieferte nach einer Reaktionsdauer von 18 h den Iridium(III)-Komplex **57** (Schema 18).^[153]



Schema 18 Aktivierung der 5-Position des Phthalimids und Darstellung des Iridiumkomplexes **57** durch Umsetzung von *N*-Benzyl-4-(2'-pyridyl)phthalimid (**55**) mit $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ und PPh_3 .

Unter Verwendung der sperrigen Triphenylphosphinliganden in Kombination mit der oktaedrischen Koordinationsgeometrie konnte eine selektive Aktivierung der sterisch weniger gehinderten 5-Position erreicht werden, während eine Aktivierung der offensichtlich azidieren 3-Position nicht beobachtet wurde. Eine Verifikation des Bindungsmodus des Pyridylphthalimidliganden **55** war durch die Auswertung des ^1H -NMR-Spektrums in Kombination mit einer erhaltenen Kristallstruktur (Abbildung 41) möglich. In Analogie zu dem zuvor dargestellten Ruthenium-Halbsandwichkomplex **56** wirkt *N*-Benzyl-4-(2'-pyridyl)phthalimid (**55**) als zweizähliger Chelatligand und bildet über den Stickstoff des Pyridins ($\text{Ir-N} = 2.13 \text{ \AA}$) sowie den Kohlenstoff an der 5-Position des Phthalimids ($\text{Ir-C} = 2.00 \text{ \AA}$) zwei Bindungen mit dem Zentralatom aus. Die sperrigen PPh_3 -Liganden besetzen die axialen Positionen im Komplex, während der Hydrido- und der Chloroligand die äquatorialen Positionen besetzen. Der Chloroligand besetzt die Koordinationsstelle *cis* zu dem Pyridinstickstoff, wohingegen der Hydridoligand in *trans*-Stellung angeordnet ist. Die chemische Verschiebung des Protons des Hydridoliganden ist mit -16.58 ppm sehr weit ins Hochfeld verschoben, was auf die direkte Koordination am Metallzentrum zurückzuführen ist. Der dargestellte Iridiumkomplex **57** weist trotz der Kohlenstoff-Iridiumbindung und dem koordinierten Hydridoliganden eine äußerst hohe Luftstabilität auf. Dies ist besonders auf die sperrigen PPh_3 -Liganden zurückzuführen, die das Metallzentrum vor weiteren Reaktionen sterisch abschirmen.

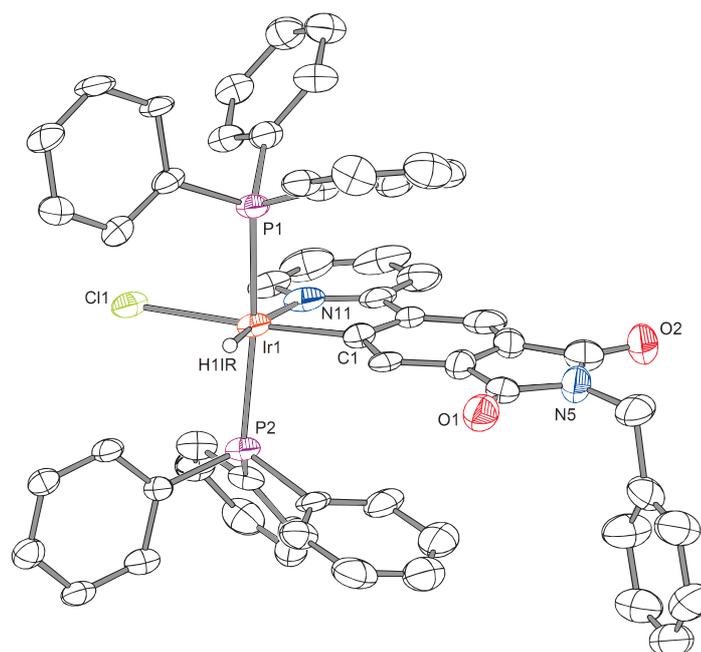
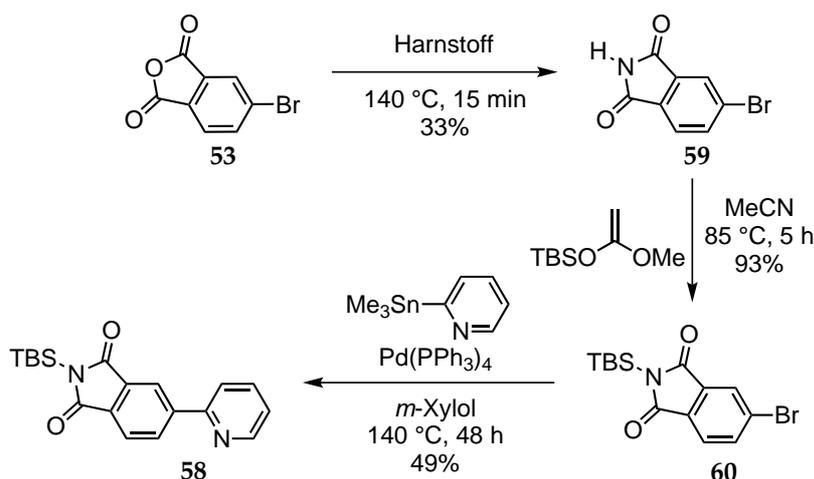


Abbildung 41. Kristallstruktur des oktaedrischen Iridiumkomplexes **57**. ORTEP-Ellipsoide mit 50%-Aufenthaltswahrscheinlichkeit. Ausgewählte Bindungslängen (Å): C1-Ir1 = 2.001(8), N11-Ir1 = 2.126(7), Cl1-Ir1 = 2.483(2), P1-Ir1 = 2.3417(18), P2-Ir1 = 2.3300(17).

Somit ist es möglich durch einen Wechsel von pseudo-oktaedrischen Halbsandwichkomplexen zu oktaedrischen Gerüste die Regioselektivität der C-H-Aktivierung umzukehren und eine Aktivierung der sterisch weniger abgeschirmten 5-Position zu erreichen. Eine Aktivierung an der 5-Position ist wichtig für die Entwicklung von organometallischen Proteinkinaseinhibitoren, da es bei der Ausbildung einer solchen Struktur nicht zu destruktiven Wechselwirkungen zwischen dem Metallfragment und der Scharnierregion der Proteinkinase kommen kann.

3.3.3. Entwicklung einer Leitstruktur als Inhibitor für Proteinkinasen

Nach erfolgreichen Untersuchungen zur Regioselektivität der C-H-Aktivierung wurde anschließend *N-tert*-Butyldimethylsilyl-4-(2'-pyridyl)phthalimid (**58**) zur Darstellung bioaktiver Metallkomplexe hergestellt (Schema 19). Die Umsetzung von 4-Bromphthalsäureanhydrid (**53**) mit Harnstoff^[149] in einer Salzschnmelze lieferte 4-Bromphthalimid (**59**) in 33% Ausbeute.



Schema 19 Darstellung von *N-tert*-Butyldimethylsilyl-4-(2'-pyridyl)phthalimid (**58**) ausgehend von 4-Bromphthalsäureanhydrid (**53**).

Die Imidfunktion wurde anschließend mit *tert*-Butyldimethylsilylmethoxyethen^[108] geschützt (93%) und das erhaltene *N-tert*-Butyldimethylsilyl-4-bromphthalimid (**60**) mit Hilfe einer STILLE-Kupplung mit 2-(Trimethylstannyl)pyridin,^[106] in *N-tert*-Butyldimethylsilyl-4-(2'-pyridyl)phthalimid (**58**) überführt (49%). Eine Kristallstruktur von *N-tert*-Butyldimethylsilyl-4-bromphthalimid (**60**) ist in Abbildung 42 gezeigt.

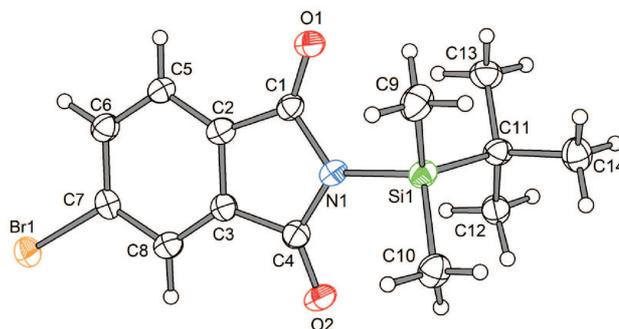
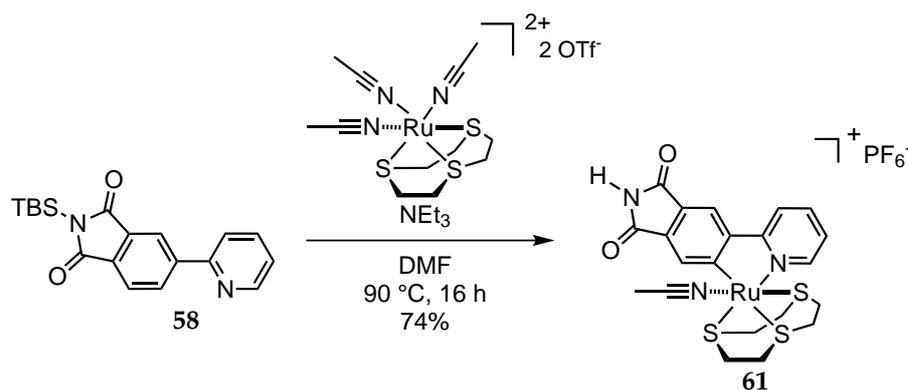


Abbildung 42. Kristallstruktur von *N-tert*-Butyldimethylsilyl-4-bromphthalimid (**60**). ORTEP-Ellipsoide mit 50%-Aufenthaltswahrscheinlichkeit. Die Struktur wurde von THOMAS MIETKE während seiner Bachelorarbeit erhalten

Die Darstellung von Proteinkinaseinhibitoren unter Verwendung von *N-tert*-Butyldimethylsilyl-4-(2'-pyridyl)phthalimid als Ligandensystem erfordert, wie erwähnt, die C-H-Aktivierung an der 5-Position des Phthalimidgerüsts, da Komplexe mit Aktivierung in 3-Position

keine optimalen Wasserstoffbrücken mit der Scharnierregion des Proteinrückgrates ausbilden können und es zu destruktiven Wechselwirkungen mit der Enzymtasche kommen kann. Um eine Aktivierung der C-H-Bindung an der 3-Position zu verhindern, wurde die Darstellung einer Bibliothek oktaedrischer Rutheniumkomplexe untersucht. Hierzu wurde zunächst, wie in Schema 20 gezeigt, der Acetonitrilkomplex **61** durch Umsetzung von *N*-*tert*-Butyldimethylsilyl-4-(2'-pyridyl)phthalimid (**58**) mit $[\text{Ru}(\text{MeCN})_3([\text{9}]\text{aneS}_3)](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ in 74% Ausbeute dargestellt.



Schema 20 Darstellung des Monoacetonitrilkomplexes **61** durch Reaktion von *N*-*tert*-Butyldimethylsilyl-4-(2'-pyridyl)phthalimid (**58**) mit $[\text{Ru}(\text{MeCN})_3([\text{9}]\text{aneS}_3)](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$.

Durch Diffusion von Diethylether in Acetonitril konnte ein Einkristall des Monoacetonitrilkomplexes **61** erhalten werden. Die Untersuchung des Einkristalls zeigte die Bindungssituation im Komplex (Abbildung 43). Hierbei wirkt der Pyridylphthalimidligand als Chelator und es erfolgt die Koordination über den Pyridinstickstoff sowie die 5-Position des Phthalimids zu dem Metallzentrum. Der Trithiacyclononanligand koordiniert in facialer Weise, während der Acetonitrilligand senkrecht zu dem Phthalimidliganden orientiert ist.

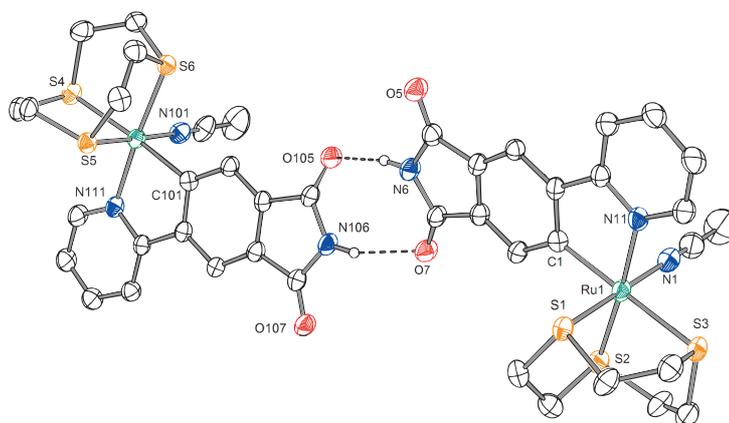
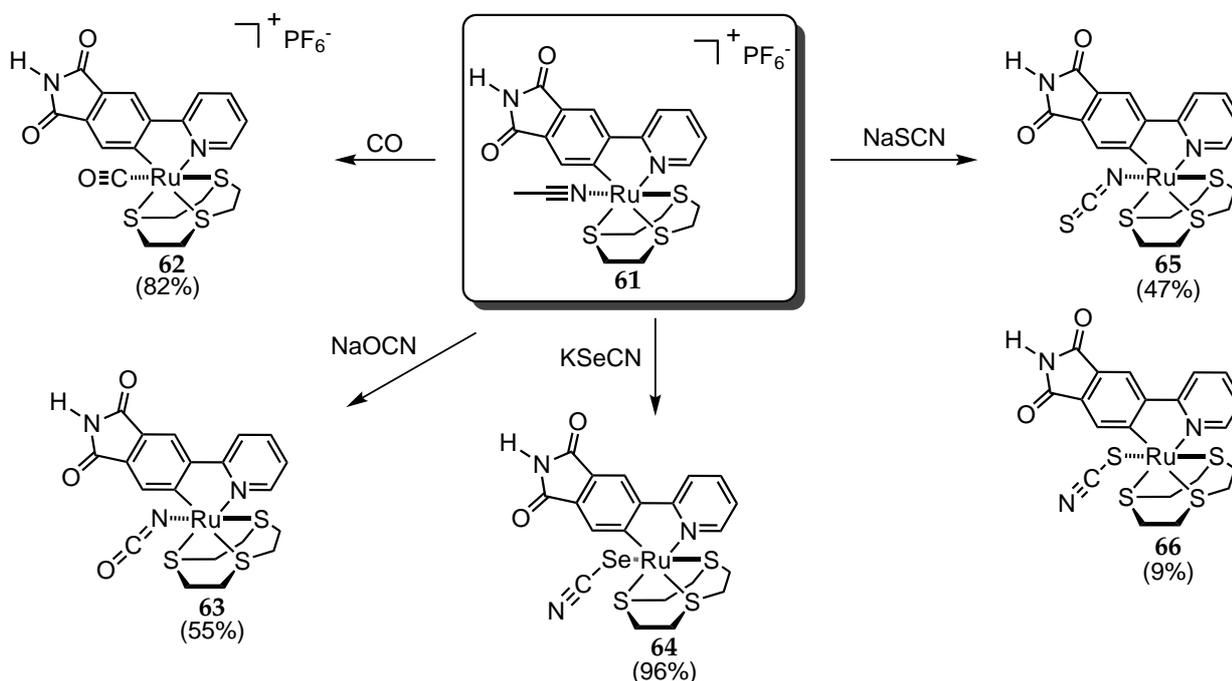


Abbildung 43. Kristallstruktur des Monoacetonitrilkomplexes **61**. ORTEP-Ellipsoide mit 50%-Aufenthaltswahrscheinlichkeit. Ein Diethylethermolekül sowie das Hexafluorophosphatgegenion sind der Übersichtlichkeit halber nicht gezeigt. Ausgewählte Bindungslängen (Å): C1-Ru1 = 2.039(4), N11-Ru1 = 2.093(3), N1-Ru1 = 2.055(4), S1-Ru1 = 2.2988(10), S2-Ru1 = 2.2988(10), S3-Ru1 = 2.4108(9).

Im Vergleich zu den Metallo-Pyridylphthalimiden ist hingegen keine Verdrillung des aromatischen Systems zu beobachten und es besteht keine Verzerrung der oktaedrischen Geometrie am Metallzentrum. Der semi-labile Acetonitrilligand des Komplexes **61** kann bei höherer Temperatur in Ligandenaustauschreaktionen durch andere neutrale oder anionische einzähnige Liganden ersetzt werden, so dass eine einfache Synthese einer Bibliothek möglich ist. Der Austausch solcher Liganden ist in der Literatur sehr häufig beschrieben worden^[88,138,139] und wurde bereits erfolgreich für die vorherigen Pyridocarbazolsysteme sowie Metallo-Pyridylphthalimide angewendet.

Darstellung bioaktiver Metallkomplexe

Zur Darstellung einer Bibliothek von Metallo-Pyridylphthalimiden wurde der axiale Acetonitrilligand im Komplex **61** durch andere neutrale oder anionische einzähnige Liganden ersetzt. So konnte durch Umsetzung des Monoacetonitrilkomplexes unter Kohlenmonoxidatmosphäre der Carbonylkomplex **62** in einer Ausbeute von 82% hergestellt werden. Durch die Umsetzung mit den entsprechenden Alkalimetallsalzen konnte in Analogie der Isocyanatkomplex **63** (55%) und der Selenocyanatkomplex **64** (96%) synthetisiert werden (Schema 21).



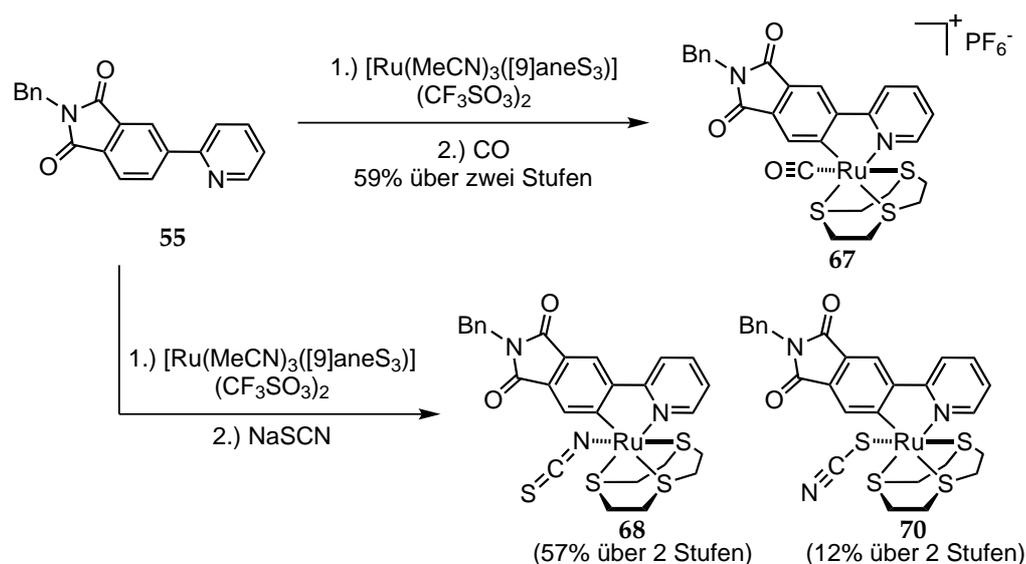
Schema 21 Darstellung der bioaktiven, oktaedrischen Metallkomplexe **62**, **63** und **64** ausgehend von dem Monoacetonitrilkomplex **61**.

Bei der Darstellung des Carbonylkomplexes **62**, des Isocyanatkomplexes **63** und des Selenocyanatkomplexes **64** wurde lediglich die Bildung eines Isomers beobachtet, während die Umsetzung mit Natriumthiocyanat die beiden Konstitutionsisomere **65** und **66** lieferte, wie bereits bei der Darstellung der Pyridylphthalimidkomplexe in Abschnitt 3.2 beobachtet

worden war. Bei der Reaktion bildete sich ein Hauptprodukt (**65**) in einer Ausbeute von 47% und ein Nebenprodukt (**66**) in einer Ausbeute von 9%.

Untersuchung der Bindungsmodi der axialen, einzähnigen Liganden

Im nächsten Schritt wurden die Bindungsmodi der einzähnigen Liganden untersucht. Jegliche Versuche, Einkristalle der bioaktiven Verbindungen zu erhalten, waren erfolglos, so dass zur Strukturaufklärung die entsprechenden *N*-benzylierten Derivate synthetisiert wurden. Hierzu wurde *N*-Benzyl-4-(2'-pyridyl)phthalimid (**55**) zu dem Monoacetonitrilkomplex umgesetzt, der anschließend durch eine Ligandenaustauschreaktion in den benzylierten Carbonylkomplex **67** sowie die benzylierten Thiocyanatkomplexe **68** (57%) und **69** (12%) überführt wurde (Schema 22). Die benzylierten Verbindungen besitzen eine bessere Löslichkeit verglichen mit ihren bioaktiven Analoga, so dass eine Kristallisation entsprechend leichter möglich ist.



Schema 22 Darstellung des benzylierten Carbonylkomplexes **67** sowie der benzylierten Thiocyanatkomplexe **68** und **69** durch Umsetzung von $[\text{Ru}(\text{MeCN})_3([\text{9}]\text{aneS}_3)](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ mit *N*-Benzyl-4-(2'-pyridyl)-phthalimid (**55**) gefolgt von einer Ligandenaustauschreaktion.

Das ambidente Verhalten des Thiocyanatligenanden sollte ebenso wie der Bindungsmodus des Carbonylliganden weiter untersucht werden. Die benzylierten Derivate des Selenocyanatkomplexes und des Isocyanatkomplexes wurden nicht synthetisiert. Bereits bei der Untersuchung der Metallo-Pyridylphthalimide war ausschließlich die Bildung eines *Se*-gebundenen Isomers beobachtet worden, so dass weitere kristallographische Untersuchungen zur Bestätigung der Struktur nicht durchgeführt wurden. Der Isocyanatligand koordiniert an Ruthenium(II)-Zentren ausschließlich über den Stickstoff,^[154,155] so dass eine Koordination über den Sauerstoff ausgeschlossen werden kann. Durch langsame Diffusion von Diethylether in

Dichlormethan konnte schließlich ein Einkristall des Carbonylkomplexes **67** erhalten werden, der die Bindungssituation verdeutlicht. Die Abbildung 44 zeigt analog zu dem Acetonitrilkomplex **61** die faciale Koordination des dreizähligen 1,4,7-Trithiacyclononans sowie die Kohlenstoff-Metallbindung zwischen dem Rutheniumzentrum und der 5-Position des Phthalimidrests. Der Carbonylligand ist senkrecht zu dem *N*-Benzyl-4-(2'-pyridyl)phthalimidliganden ausgerichtet und das aromatische System innerhalb des Pharmakophorliganden zeigt keinerlei Verdrillung, wie beispielsweise bei dem sperrigeren Naphthalimidliganden beobachtet worden war.

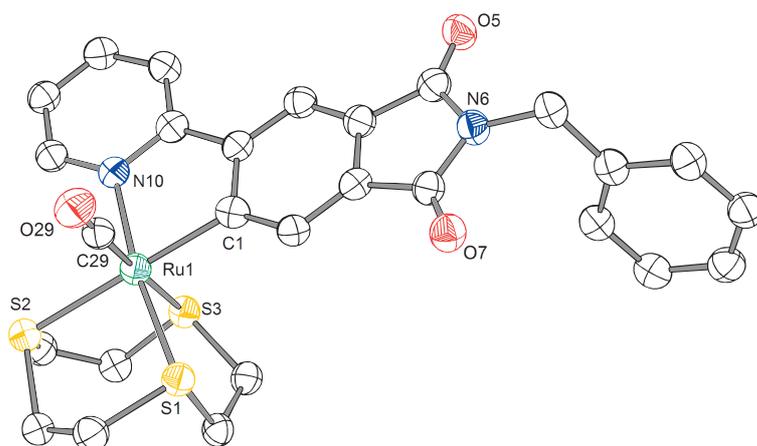


Abbildung 44. Kristallstruktur des Carbonylkomplexes **67**. ORTEP-Ellipsoide mit 50%-Aufenthaltswahrscheinlichkeit. Das Hexafluorophosphatgegenion ist der Übersichtlichkeit halber nicht gezeigt. Ausgewählte Bindungslängen (Å): C1-Ru1 = 2.055(4), N10-Ru1 = 2.105(3), C29-Ru1 = 1.859(4), S1-Ru1 = 2.3297(11), S2-Ru1 = 2.4235(10), S3-Ru1 = 2.4102(11).

Dieses ambidente Verhalten des Thiocyanatliganden ist charakteristisch für Rutheniumkomplexe und ist in dieser Form bereits bei den Metallo-Pyridylphthalimiden sowie vorherigen Pyridocarbazolsystemen beobachtet worden. Die Untersuchung der Naphthalimidkomplexe im vorherigen Abschnitt hat bereits gezeigt, dass es sich bei dem Hauptprodukt um das *N*-gebundene Isomer handelt. Um den Beweis zu erbringen, dass es sich bei dem Hauptprodukt (57%) um das *N*-gebundene Isomer **68** und bei dem Nebenprodukt (12%) um das *S*-gebundene Isomer **69** handelt, wurden verschiedene Kristallisationsversuche unternommen. Von dem Hauptisomer **68** konnte durch langsame Diffusion von Diethylether in Dichlormethan schließlich ein Einkristall erhalten werden. Die weitere Untersuchung des Einkristalls konnte zeigen, dass es sich bei dem Hauptprodukt um das *N*-gebundene Isomer handelt (Abbildung 45). Somit war eine Zuordnung der bioaktiven Verbindungen in Analogie zu den benzylierten Derivaten möglich, so dass davon auszugehen ist, dass es sich bei dem Hauptprodukt **65** um das *N*-gebundene Isomer des Thiocyanatkomplexes handelt.

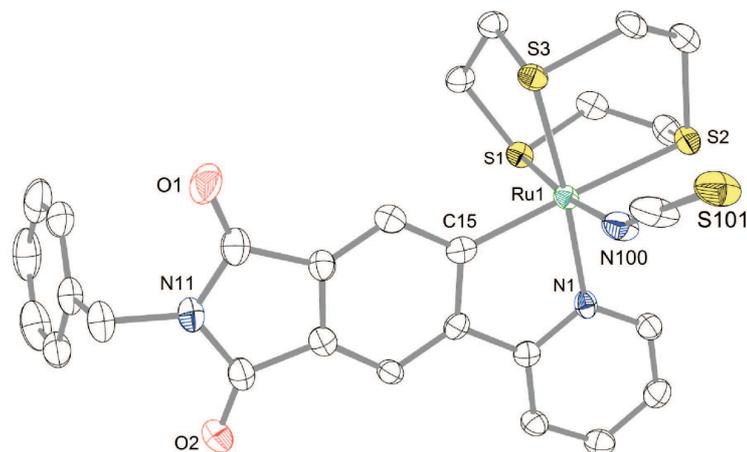


Abbildung 45. Kristallstruktur des Thiocyanatkomplexes **68**. ORTEP-Ellipsoide mit 50%-Aufenthaltswahrscheinlichkeit. Ein Dichlormethanmolekül sowie eine fehlgeordnete Position von S101 sind der Übersichtlichkeit halber nicht gezeigt. Ausgewählte Bindungslängen (Å): C15-Ru1 = 2.033(4), N1-Ru1 = 2.098(3), N100-Ru1 = 2.084(3), S1-Ru1 = 2.2770(9), S2-Ru1 = 2.3972(9), S3-Ru1 = 2.2923(9).

3.3.4. Identifikation von PAK1 als Zielprotein

Um einen Überblick über die Inhibitorfähigkeiten der neuen Metallo-Pyridylphthalimide zu erhalten, wurden der in Abbildung 46 dargestellte Thiocyanatkomplex **65** sowie der Carbonylkomplex **62** als repräsentative Vertreter der neuen Klasse bezüglich der Bindungsaffinität für Proteinkinasen getestet. Auf diese Weise war es möglich den Einfluss des einzähnigen Liganden auf die Selektivität der Inhibition zu untersuchen.

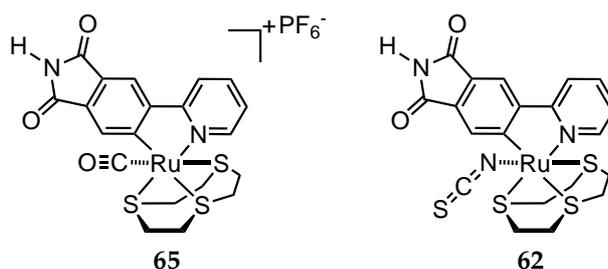


Abbildung 46. Carbonylkomplex **62** und Thiocyanatkomplex **65** als repräsentative Vertreter der neuen Klasse der Metallo-Pyridylphthalimide

Hierzu wurde in einem kompetitiven KINOMEscan Bindungsassay der Firma DiscoverX die Affinität der Komplexe gegenüber 442 verschiedenen Proteinkinasen getestet.^[125,126] Hierbei stellte sich heraus, dass der einzähnige Ligand einen sehr großen Einfluss auf die Proteinkinaseselektivität besitzt. Der Vergleich der Dendrogramme des menschlichen Kinoms in Abbildung 47 zeigt, dass der Thiocyanatkomplex **65** (links) und der Carbonylkomplex **62** (rechts) ein unterschiedliches Selektivitätsprofil bezüglich der Inhibition von Proteinkinasen aufweisen. Der Thiocyanatkomplex **65** adressiert 15 Kinasen (AKT1, BTK, CAMKK1,

3. Eigene Arbeiten

CAMKK2, MAP4K3, MEK3, MKNK2, MST4, PAK1, PAK7, PLK4, RSK2, TRKA, ULK3 und VRK2) als Hauptziel (%ctrl < 1), die sich auf sechs verschiedene Kinasefamilien aufteilen. Der Carbonylkomplex **62** zeigt eine Affinität für fünf Kinasen (ERK8, GSK-3 α , GSK3-3 β , ULK1 und YSK4) einer anderen Untergruppe als Hauptziel (%ctrl < 1), die sich auf unterschiedliche Kinasefamilien aufteilen.

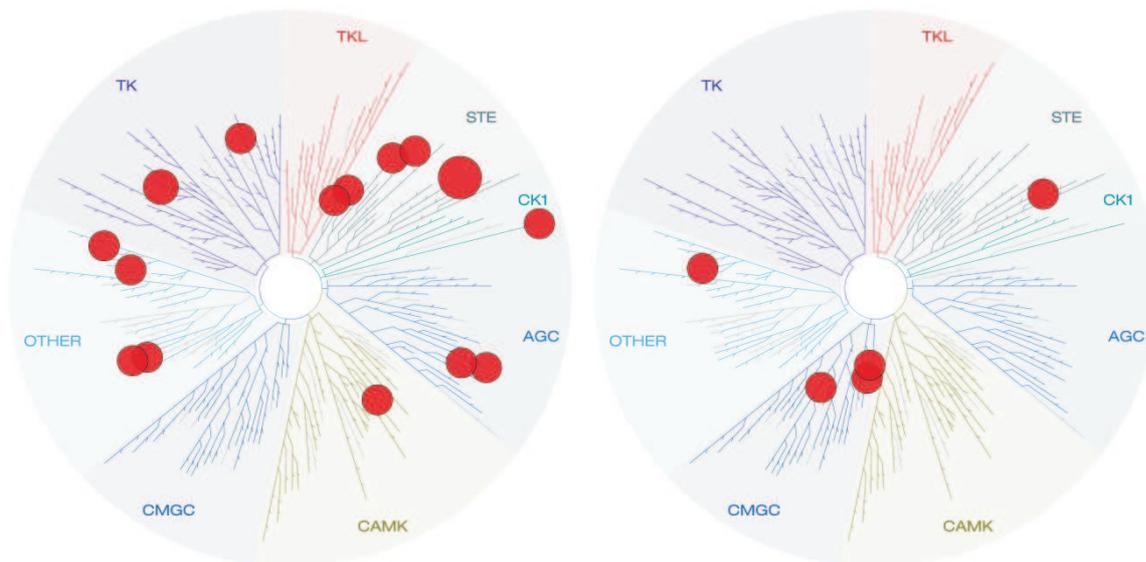


Abbildung 47. Vergleich der Proteinkinase-Selektivitäten des Thiocyanatkomplexes **65** (links) und des Carbonylkomplexes **62** (rechts). Darstellung der Kinasen mit der höchsten Inhibierung (unter 1% der Kontrolle) innerhalb des menschlichen Kinasedendrogramms, das die einzelnen Proteinfamilien sowie die Verbindungen innerhalb der Kinasen zeigt. Der Thiocyanatkomplex **65** adressiert die Kinasen AKT1, BTK, CAMKK1, CAMKK2, MAP4K3, MEK3, MKNK2, MST4, PAK1, PAK7, PLK4, RSK2, TRKA, ULK3 und VRK2, während der Carbonylkomplex **62** vornehmlich die Kinasen ERK8, GSK-3 α , GSK3-3 β , ULK1 und YSK4 inhibiert.

Weitere Untersuchungen bezüglich der Inhibitoreigenschaften von **62**, auch im Bezug auf andere ATP-abhängige Enzyme, sind Gegenstand aktueller Forschungen. Der Vergleich der Dendrogramme zeigt außerdem, dass beide Verbindungen bereits eine relativ gute Selektivität innerhalb der 442 getesteten Kinasen besitzen, da aus dem gesamten menschlichen Kinom nur ein sehr kleiner Bruchteil inhibiert wird. Von den adressierten Enzymen wurde p21-aktivierte Kinase 1 (PAK1) als interessantestes Protein identifiziert. PAK1 ist als nachgelagerter Effektor der kleinen G-Proteine der Rac/cdc42-Familie und kritischer Mediator für Signalübertragungswege an den pathologischen Bedingungen von Krebserkrankungen sowie einer Vielzahl weiterer Krankheiten beteiligt.^[156-158] Trotz der sehr wichtigen Rolle gibt es nur eine geringe Anzahl an PAK1-Inhibitoren.^[159,160] Dies ist hauptsächlich darin begründet, dass PAK1 eine sehr weit geöffnete ATP-Bindungstasche besitzt, die nur schwer von rein organischen Molekülen ausgefüllt werden kann. Zur genaueren Untersuchung der Inhibitoreigenschaften des Thiocyanatkomplexes **65** wurde der IC₅₀-Wert bei einer ATP-Konzentration von 1 μ M gegen PAK1 bestimmt. Der racemische Komplex **65** besitzt einen IC₅₀-Wert von

83 ± 20 nM und ist damit der potenteste Inhibitor für die Proteinkinase PAK1, der bisher von der Arbeitsgruppe MEGGERS entwickelt wurde.

3.3.5. Untersuchung der Struktur-Wirkungsbeziehung

Im nächsten Schritt wurde die Struktur-Wirkungsbeziehung untersucht und der Einfluss verschiedener Modifikationen auf die Inhibitoreigenschaften getestet. Aufgrund des modularen Systems der Organometallverbindung sind Modifikationen grundsätzlich an vielen verschiedenen Stellen möglich (Abbildung 48). Die Wichtigkeit des Thiocyanatliganden kann untersucht werden, indem dieser durch weitere einzählige Liganden ausgetauscht wird und der Einfluss auf die Inhibitoreigenschaften untersucht wird. Ebenso ist eine entsprechende Funktionalisierung des Pharmakophorliganden möglich um eine bessere Wechselwirkung mit der aktiven Tasche des Enzyms zu erreichen. Letztendlich ist auch eine Modifikation des Metallzentrums denkbar, so dass der Aufbau weiterer Strukturen möglich ist, die durch Verwendung von Ruthenium als Zentralatom nicht realisiert werden können.

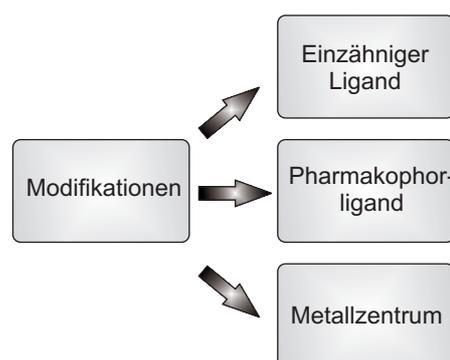


Abbildung 48. Verschiedene Optimierungsmöglichkeiten zur Verbesserung der Inhibitoreigenschaften der Leitstruktur von **65**.

Modifikation des einzähligen Liganden

Zur Untersuchung der Wichtigkeit des Thiocyanatliganden wurden die IC_{50} -Werte des zuvor synthetisierte Carbonylkomplexes **62**, des Selenocyanatkomplexes **64** und des Isocyanatkomplexes **63** gegen PAK1 bei einer ATP-Konzentration von $1 \mu\text{M}$ bestimmt und mit dem Thiocyanatkomplex **65** verglichen. Die IC_{50} -Kurven in Abbildung 49 zeigen eindrucksvoll den Einfluss des einzähligen Liganden auf die Inhibitoreigenschaften. Erfolgt ein Austausch des Thiocyanatliganden gegen einen Selenocyanatliganden ($IC_{50} = 625 \pm 62$ nM), einen Carbonylliganden ($IC_{50} = 12.7 \pm 1.7 \mu\text{M}$) oder einen Isocyanatliganden ($IC_{50} = 15.7 \pm 2.4 \mu\text{M}$) ist dies mit einem Verlust an Aktivität verbunden. Abbildung 49 zeigt ebenfalls, dass 4-(2'-Pyridyl)phthalimid (**71**) keinerlei Affinität für die Proteinkinase PAK1 aufweist, so dass eine

3. Eigene Arbeiten

Kombination aus Pharmakophorligand und entsprechendem Metallfragment für die Inhibition notwendig ist.

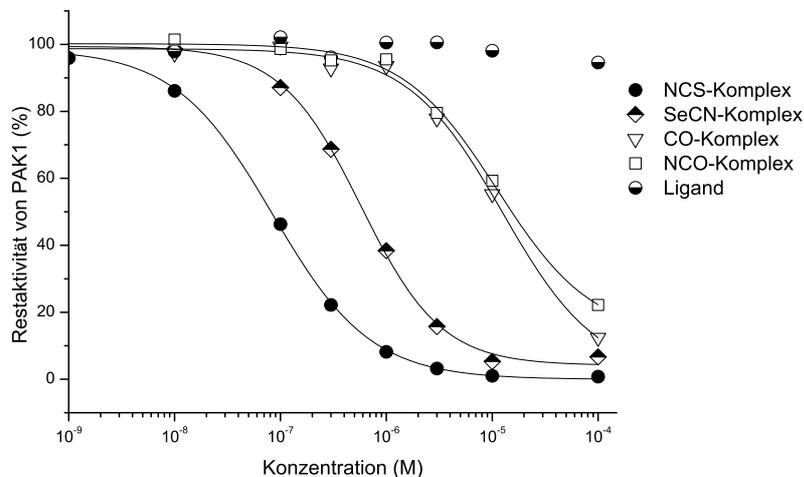
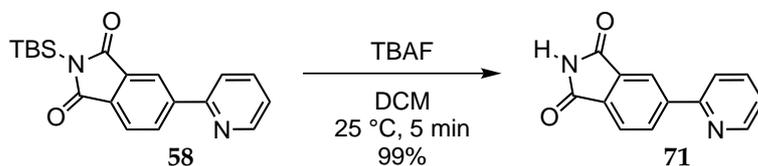


Abbildung 49. Vergleich der IC₅₀-Kurven des Thiocyanatkomplexes **65**, des Carbonylkomplexes **62**, des Selenocyanatkomplexes **64**, des Isocyanatkomplexes **63** und 4-(2'-Pyridyl)phthalimid (**71**).

Zur Demonstration der Wichtigkeit der gesamten Koordinationssphäre für die Inhibitorwirkung wurde der Einfluss des Metallfragments auf die Inhibitoreigenschaften untersucht. Hierzu wurde 4-(2'-Pyridyl)phthalimid (**71**) durch Umsetzung von *N*-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-4-(2'-pyridyl)phthalimid (**58**) mit TBAF-Lösung synthetisiert und der IC₅₀-Wert gegen PAK1 bestimmt (Schema 23).



Schema 23 Darstellung von 4-(2'-Pyridyl)phthalimid (**71**) ausgehend von *N*-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-4-(2'-pyridyl)phthalimid (**58**).

Modifikation des Pharmakophorliganden

Der Phthalimidligand ist durch seine geringe Größe in der Lage sehr tief in der aktiven Tasche zu binden, so so durch entsprechende Modifikationen die Affinität des Inhibitors zur ATP-Bindungstasche erhöht werden kann. Daher wurden die in Abbildung 50 gezeigten Phthalimidgerüste gewählt, um den Einfluss entsprechender Modifikationen des Pharmakophorliganden zu untersuchen. Durch Variation der Substituenten am Pyridinring kann der Einfluss von hydrophoben und hydrophilen Wechselwirkungen mit der Adeninbindungstasche untersucht werden. Ebenso kann der Pyridinrest durch andere Heterocyclen ersetzt werden, so dass durch die Verwendung von Metallkomplexen mit Triazol- und Oxazolidinsubstituenten weitere Bindungen mit der Enzytasche ausgebildet werden können. Des Weiteren bieten

Oxazolidine den Vorteil, dass durch Verwendung eines chiralen Liganden die Übertragung der stereochemischen Information auf das Metallzentrum möglich ist. Auf diese Art ist die Darstellung enantiomerenreiner Metallkomplexe möglich.

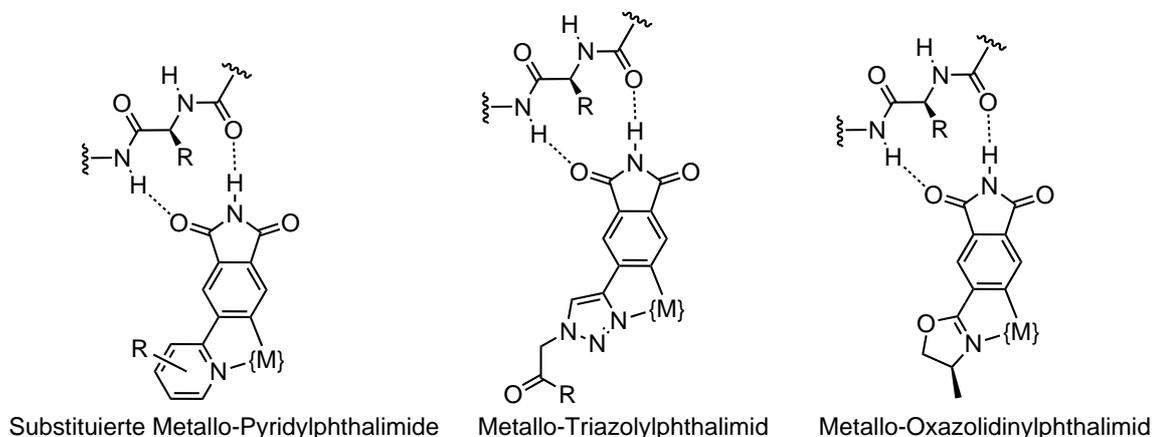
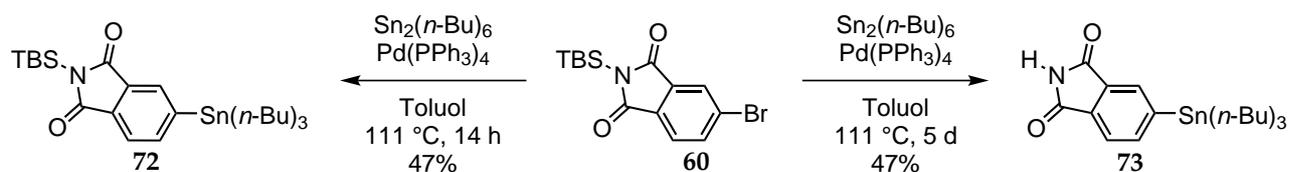


Abbildung 50. Design neuartiger Phthalimidderivate als Inhibitoren der Proteinkinase PAK1.

Die Struktur der substituierten Metallo-Pyridylphthalimide orientiert sich sehr stark an der Leitstruktur, so dass eine entsprechende Verbesserung der Inhibierung auf eine konstruktive Wechselwirkung durch VAN DER WAALS-Kräfte und/oder die Ausbildung von Wasserstoffbrücken zurückzuführen ist. Die Struktur der Metallo-Triazolylphthalimide und Metallo-Oxazolidinylphthalimide ist hingegen unterschiedlich, da durch die Einführung eines Fünfrings in den Chelatliganden der Bindungswinkel am Metall verändert wird. Somit können weitere Faktoren die Inhibierung beeinflussen. Zuerst wurde der Einfluss von weiteren Heteroatomen im aromatischen System auf die Inhibitorwirkung untersucht. Hierzu wurde der Pyridinsubstituent durch einen entsprechenden Pyrimidinsubstituenten ersetzt.

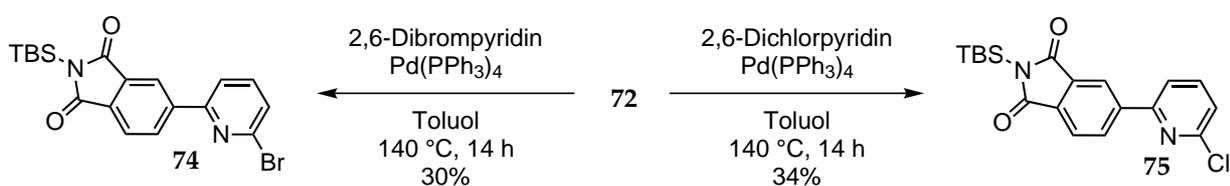
Zunächst wurde eine mögliche Stannyllierung von *N*-*tert*-Butyldimethylsilyl-4-bromphthalimid (**60**) untersucht, um auf diese Weise einen Baustein zu erhalten, der für weitere Kreuzkupplungsreaktionen genutzt werden kann. Sämtliche Versuche die Metallierung durch Verwendung von GRIGNARD-Reagenzien oder Organo-Lithiumverbindungen durchzuführen, waren nicht erfolgreich. Erst die Umsetzung von *N*-*tert*-Butyldimethylsilyl-4-bromphthalimid (**60**) in einer palladium-katalysierten Stannyllierung mit Hexa-*n*-butyldizinn in Toluol^[161] führte zu dem gewünschten *N*-*tert*-Butyldimethylsilyl-4-(tri-*n*-butylstannyl)phthalimid (**72**) als Produkt in 47% Ausbeute (Schema 24).



Schema 24 Stannyllierung von *N*-*tert*-Butyldimethylsilyl-4-bromphthalimid (**60**) unter Verwendung von Hexa-*n*-butyldizinn.

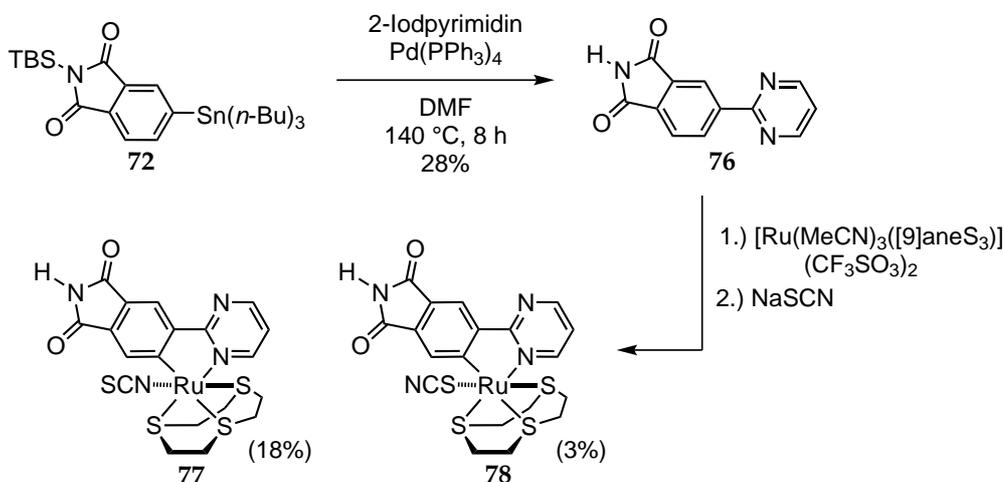
3. Eigene Arbeiten

Bei einer Verlängerung der Reaktionsdauer wurde eine Entschützung der Imidfunktion beobachtet und 4-(Tri-*n*-butylstannyl)phthalimid (**73**) als Produkt in 47% Ausbeute isoliert. Der Baustein **72** bietet die Möglichkeit in einer STILLE-Kupplung eine Vielzahl verschiedener Substrate zu koppeln, um auf diese Weise eine Bibliothek von Verbindungen zu erstellen. Um den Einfluss der Ausbildung von Halogenbrückenbindungen auf die Inhibitorfähigkeit zu untersuchen, wurden an der 6-Position des Pyridins Halogenreste eingeführt. *N*-*tert*-Butyldimethylsilyl-4-(tri-*n*-butylstannyl)phthalimid (**72**) wurde durch Umsetzung mit 2,6-Dibrompyridin bzw. 2,6-Dichlorpyridin in die halogenierten Derivate *N*-*tert*-Butyldimethylsilyl-4-(2'-6-brompyridin)phthalimid (**74**) und *N*-*tert*-Butyldimethylsilyl-4-(2'-6-chlorpyridin)phthalimid (**75**) überführt (Schema 25).



Schema 25 Darstellung des *N*-*tert*-Butyldimethylsilyl-4-(2'-6-brompyridin)phthalimids (**74**) und des *N*-*tert*-Butyldimethylsilyl-4-(2'-6-chlorpyridin)phthalimids (**75**) aus *N*-*tert*-Butyldimethylsilyl-4-(tri-*n*-butylstannyl)phthalimid (**72**).

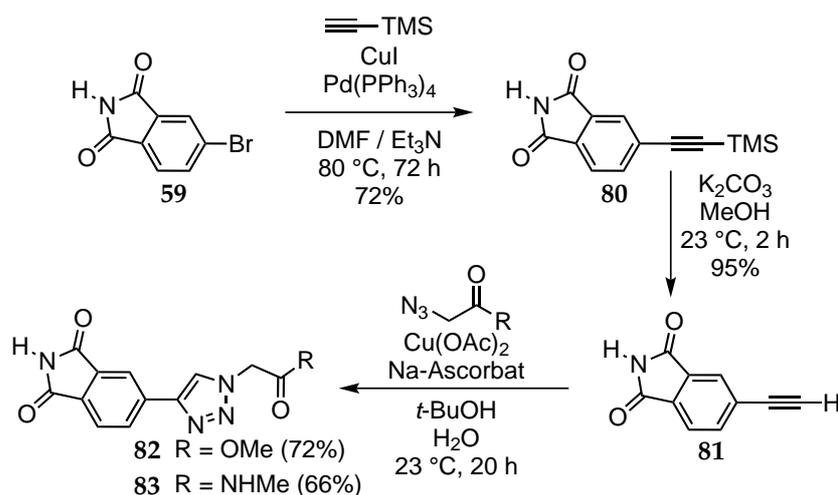
Anschließende Versuche stabile Komplexe mit den Liganden *N*-*tert*-Butyldimethylsilyl-4-(2'-6-brompyridin)phthalimid (**74**) und *N*-*tert*-Butyldimethylsilyl-4-(2'-6-chlorpyridin)phthalimid (**75**) zu erhalten, waren erfolglos. Die Vermutung liegt nahe, dass durch eine Substitution an der 6-Position des Pyridins eine sterische Abstoßung mit dem Metallzentrum erfolgt, was zu einer Destabilisierung des Komplexes führt. Daher wurden weitere Pyridinmodifikationen nicht untersucht. Im nächsten Schritt wurde der Pyridinrest durch einen Pyrimidylrest ersetzt. Durch eine Umsetzung von **72** mit 2-Iodpyrimidin in DMF konnte 4-(2'-Pyrimidyl)-phthalimid (**76**) als gewünschtes Produkt in 28% Ausbeute erhalten werden (Schema 26).



Schema 26 Darstellung der Pyrimidylkomplexe **77** und **78** ausgehend von *N*-*tert*-Butyldimethylsilyl-4-(tri-*n*-butylstannyl)phthalimid (**72**).

Die anschließende Umsetzung mit $[\text{Ru}(\text{MeCN})_3([\text{9}]\text{aneS}_3)](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ unter Verwendung von Triethylamin als Base lieferte den Monoacetonitrilkomplex, der *in situ* zu dem finalen Thio-cyanatkomplex **77** als *N*-gebundenes Isomer und **78** als *S*-gebundenes Isomer umgesetzt wurde. Das *N*-gebundene Isomer **77** zeigte gegenüber PAK1 ($\text{IC}_{50} = 554 \pm 61 \text{ nM}$) eine leichte Verschlechterung des IC_{50} -Wertes verglichen mit der Leitstruktur **79**, was darauf schließen lässt, dass der Phthalimidrest sich in einer sehr hydrophoben Gegend innerhalb der ATP-Bindungstasche befindet, so dass durch Einführung weiterer Heteroatome keine konstruktiven Wechselwirkungen erreicht werden können.

Im nächsten Teil wurde der Pyridinrest durch einen Triazolrest ersetzt, da sich Triazole sehr leicht durch [3+2]-Cycloadditionen darstellen lassen. Durch Variation der verwendeten Azide ist somit in einer kurzen Zeit die Darstellung verschiedener Verbindungen möglich. Zunächst wurde hierzu 4-Bromphthalimid (**59**) in einer SONOGASHIRA-Kupplung mit Trimethylsilylacetylen zu 4-(Trimethylsilylethynyl)phthalimid (**80**) in einer Ausbeute von 72% umgesetzt (Schema 27).

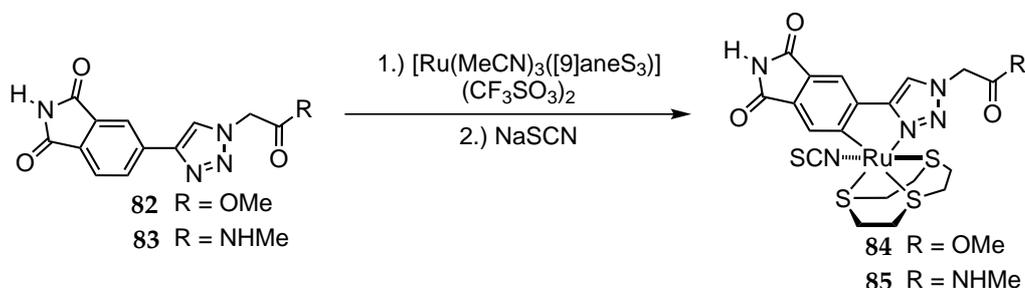


Schema 27 Darstellung von 4-Ethynylphthalimid (**81**) ausgehend von 4-Bromphthalimid (**59**) unter Verwendung einer SONOGASHIRA-Kupplung als Schlüsselschritt sowie [3+2]-Cycloaddition zur Darstellung von Methyl-2-(4-phthalimid-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)acetat (**82**) und 2-(4-Phthalimid-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-*N*-methylacetamid (**83**).

Das terminale Alkin von 4-(Trimethylsilylethynyl)phthalimid (**80**) wurde durch Umsetzung mit Kaliumcarbonat in Methanol entschützt und 4-Ethynylphthalimid (**81**) als Baustein für eine [3+2]-Cycloaddition erhalten (95%). 4-Ethynylphthalimid (**81**) sollte nun in einer [3+2]-Cycloaddition unter Verwendung verschiedener Azide in die entsprechenden Triazole überführt werden. Zunächst wurde hierbei die Umsetzung mit Methyl-2-azidoacetat und 2-Azido-*N*-methylacetamid untersucht. Diese beiden Azide wurden gewählt, da die Komplexe mit den entsprechenden Liganden in der Lage sein sollten, konstruktive Wechselwirkungen mit der aktiven Tasche auszubilden. Die Esterfunktionalität ist als Wasserstoffbrückenakzeptor in der Lage mit den Amidgruppen des Proteinrückgrats Bindungen einzugehen, während die Amidfunktion sowohl als Donor als auch Akzeptor wirken kann. Die Umsetzung

3. Eigene Arbeiten

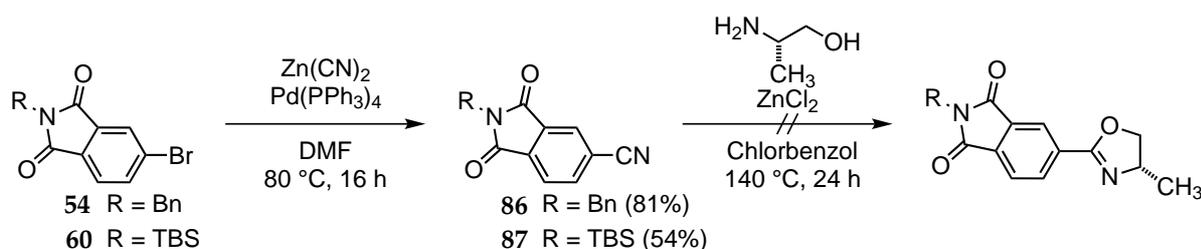
von Methyl-2-azidoacetat mit 4-Ethynylphthalimid (**81**) lieferte Methyl-2-(4-phthalimid-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)acetat (**82**) in 72% Ausbeute und die Umsetzung mit 2-Azido-*N*-methylacetamid ergab 2-(4-Phthalimid-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-*N*-methylacetamid (**83**) in 66% Ausbeute. Im nächsten Schritt wurden die Triazolliganden mit $[\text{Ru}(\text{MeCN})_3([\text{9}]\text{aneS}_3)](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ unter basischen Bedingungen zur Reaktion gebracht und *in situ* mit Natriumthiocyanat umgesetzt (Schema 28).



Schema 28 Darstellung der Triazolkomplexe **84** und **85**.

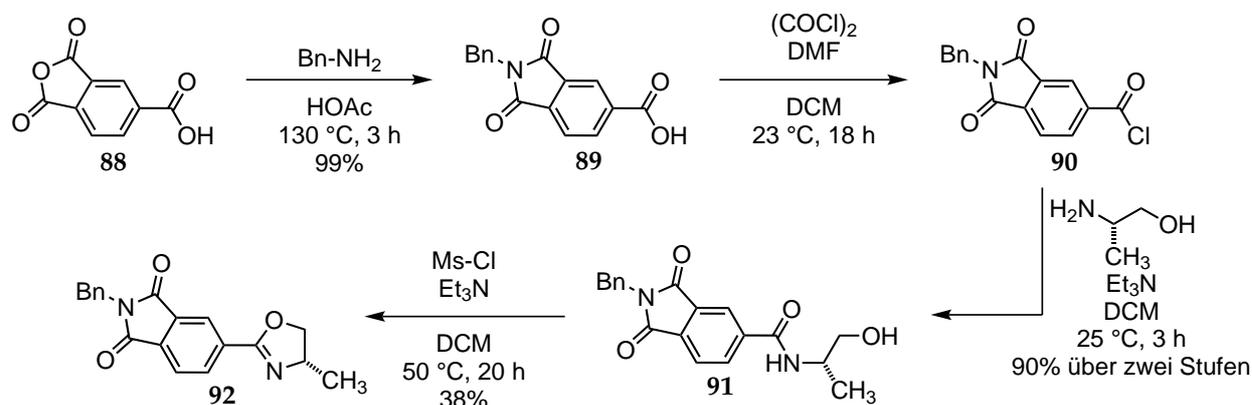
Nach Aufarbeitung der Reaktionen konnte eine neue, sehr polare Verbindung isoliert werden. Im Fall von Verbindung **84** konnte ein $^1\text{H-NMR}$ aufgenommen werden, welches aber bereits Zersetzungsprodukte zeigte, so dass keine finale Charakterisierung möglich war. Aufgrund der begrenzten Stabilität ist die Verwendung von Triazolliganden für bioaktive Rutheniumkomplexe mit diesem Ligandensystem nicht möglich. Eine Anwendung für die Darstellung anderer Metallkomplexe ist denkbar, wurde aber im Laufe dieser Arbeit nicht weiter verfolgt.

Als letzte Modifikation des Pharmakophorliganden wurde die Darstellung von Metallo-Oxazolidinylphthalimiden untersucht. Ausgehend von *N*-Benzyl-4-bromphthalimid (**54**) und *N-tert*-Butyldimethylsilyl-4-bromphthalimid (**60**) wurde *N*-Benzyl-4-cyanophthalimid (**86**) und *N-tert*-Butyldimethylsilyl-4-cyanophthalimid (**87**) hergestellt. Versuche die Cyanidgruppe, durch direkte Umsetzung mit Kupfercyanid einzuführen, waren nicht erfolgreich.^[162,163] Erst durch Verwendung von Palladium konnte eine Aktivierung der Kohlenstoff-Brom-Bindung erreicht werden.^[164] Eine Umsetzung der 4-Bromphthalimide **86** bzw. **87** mit Zinkcyanid lieferte die Cyanoverbindungen **86** (81%) und **87** (54%) (Schema 29).



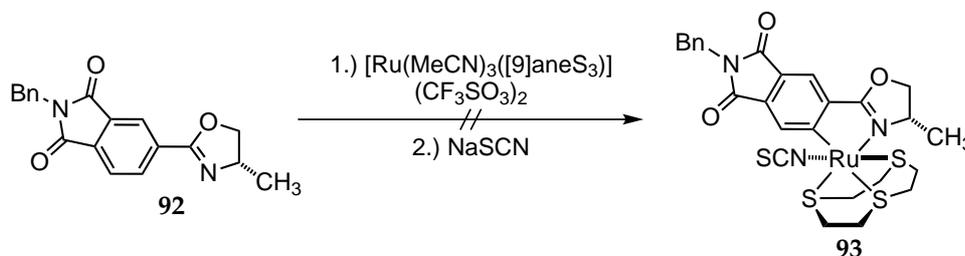
Schema 29 Darstellung von *N*-Benzyl-4-cyanophthalimid (**86**) und *N-tert*-Butyldimethylsilyl-4-cyanophthalimid (**87**).

Eine Reaktion der Cyanidgruppe durch Umsetzung mit Zinkchlorid und L-Alaninol^[165] in wasserfreiem Chlorbenzol war nicht möglich. Bei der Reaktion wurde lediglich die Zersetzung des Startmaterials beobachtet und es erfolgte nicht die Bildung des gewünschten Oxazolins, so dass diese Syntheseroute zur weiteren Darstellung des Oxazolidins nicht weiter verfolgt wurde. Als alternative Syntheseroute wurde der Aufbau des Oxazolidins ausgehend von Trimellitsäureanhydrid untersucht (Schema 30).



Schema 30 Darstellung von (*S*)-2-Benzyl-5-(4-methyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)isoindolin-1,3-dion (**92**) ausgehend von Trimellitsäureanhydrid (**88**).

Hierzu wurde im ersten Schritt Trimellitsäureanhydrid (**88**) mit Benzylamin in konzentrierter Essigsäure umgesetzt und 2-Benzyl-1,3-dioxoisindolin-5-carbonsäure (**89**) in einer Ausbeute von 99% erhalten. Die Säurefunktion wurde zu dem Carbonsäurechlorid unter Verwendung von Oxalylchlorid sowie DMF als Katalysator oxidiert und das erhaltene 2-Benzyl-1,3-dioxoisindolin-5-carbonsäurechlorid (**90**) mit L-Alaninol zu (*S*)-*N*-(1-Hydroxypropan-2-yl)-1,3-dioxoisindolin-5-carboxamid (**91**) umgesetzt. Die Ausbeute über zwei Stufen betrug hierbei 90%. Im finalen Schritt erfolgte der Ringschluss unter Verwendung von Methansulfonylchlorid zu dem Oxazolin **92** (38%).^[166] Nachfolgend wurde das Koordinationsverhalten des chiralen Liganden **92** untersucht. Die in Schema 31 gezeigte Reaktion von **92** mit $[\text{Ru}(\text{MeCN})_3([\text{9}]\text{aneS}_3)](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ gefolgt von der Ligandenaustauschreaktion mit Natriumthiocyanat lieferte ein Gemisch aus vier verschiedenen Produkten, wobei kein Hauptprodukt identifiziert werden konnte.



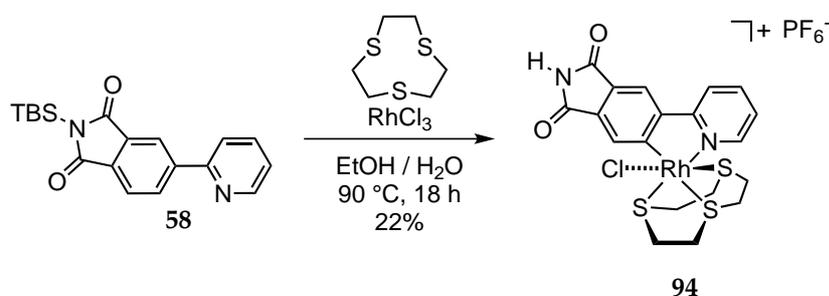
Schema 31 Versuchte Darstellung eines Metallo-Oxazolidinylphthalimids **93** unter Verwendung von (*S*)-2-Benzyl-5-(4-methyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)isoindolin-1,3-dion (**92**) als Ligand.

Somit ist der chirale Ligand nicht in der Lage, die Stereoinformation in gewünschter Wei-

se auf das Metallzentrum zu übertragen, so dass weitere Untersuchungen zur Darstellung enantiomerenreiner Metallo-Oxazolidinylphthalimide nicht durchgeführt wurden.

Austausch des Metallzentrums

Als letzte Modifikation wurde die Verwendung eines anderen Metallzentrums untersucht. Frühere Arbeiten haben gezeigt, dass durch die Verwendung von Rhodium als Zentralatom weitere Strukturen zugänglich sind und beispielsweise die Einführung von axialen Halogenliganden möglich ist.^[98] So wurde Rhodiumtrichlorid mit *N*-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-4-(2'-pyridyl)phthalimid (**58**) umgesetzt. Nach erfolgter Koordination des Pharmakophorliganden wurde in einer Eintopfreaktion durch Zugabe von 1,4,7-Trithiacyclonan der Rhodiumkomplex **94** in einer Gesamtausbeute von 22% erhalten (Schema 32).



Schema 32 Darstellung des Rhodiumkomplexes **94** ausgehend von *N*-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-4-(2'-pyridyl)-phthalimid (**58**).

Die bioaktiven Eigenschaften des erhaltenen Chlorokomplexes **94** bezüglich der Inhibition der Proteinkinase PAK1 wurden ebenfalls getestet, aber dieser zeigte keine Affinität zu PAK1 (IC₅₀ > 1 mM), so dass weitere Modifikationen des einzähnigen Liganden unter Verwendung von Rhodium als Zentralatom nicht untersucht wurden.

3.3.6. Verifikation des Bindungsmodus durch Co-Kristallstruktur

Zur genauen Untersuchung der Bindungswechselwirkung in der aktiven Tasche der Proteinkinase wurde in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. Ronen Marmorstein (The Wistar Institute, Philadelphia, PA, USA) eine Co-Kristallstruktur des Inhibitors in der aktiven Tasche von PAK1 mit einer Auflösung von 2.0 Å erhalten. Dadurch war eine detaillierte Untersuchung der Wechselwirkungen des Inhibitors mit der ATP-Bindungstasche der Proteinkinase möglich. Die Darstellung der VAN DER WAALS-Oberflächen in Abbildung 51 zeigt die Passgenauigkeit des Inhibitors mit der Enzymtasche und erläutert die Notwendigkeit des Thiocyanatliganden. Hierbei ist die bevorzugte Bindung des (*R*)-Enantiomers an die

Scharnierregion der ATP-Bindungstasche von PAK1 (Aminosäuren 249-545 mit inaktivierender Mutation Lys299Arg) erkennbar. Die Lysin zu Arginin Mutation an der Position 299 desaktiviert das Enzym und ist notwendig für die Expression der Kinase, die andernfalls toxisch gegenüber den exprimierenden Zellen ist. Die Mutation hat hingegen keinerlei größere Konformationsänderungen zur Folge.^[156]

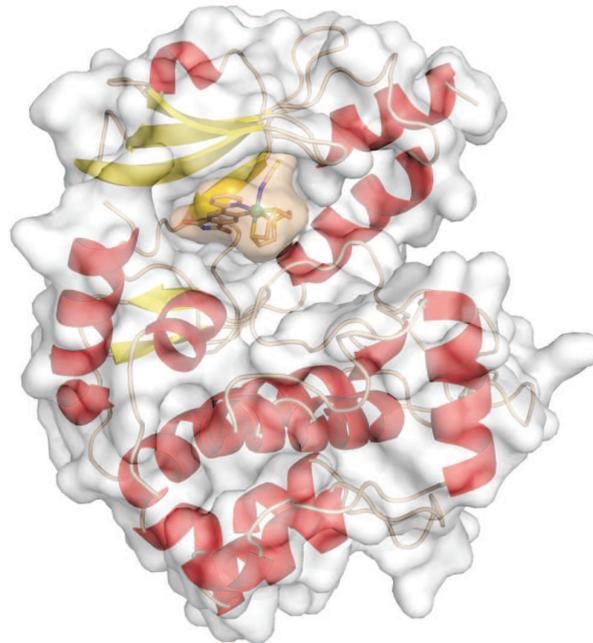


Abbildung 51. Co-Kristallstruktur von PAK1 (Aminosäuren 249-545 mit inaktivierender Mutation Lys299Arg) mit (*R*)-65 bei einer Auflösung von 2.0 Å (4DAW). Gezeigt ist die VAN DER WAALS-Oberfläche der gesamten Struktur.

Abbildung 52 verdeutlicht die Wechselwirkung des Komplexes 65 mit der aktiven Tasche der Proteinkinase. Der Phthalimidrest bildet hierbei die wichtigen Wasserstoffbrücken mit den Aminosäuren Glu345 und Leu347 der Scharnierregion aus. Des Weiteren erfolgt eine Wasser-vermittelte Bindung zu der Aminosäure Thr406 in der Adeninbindungstasche.

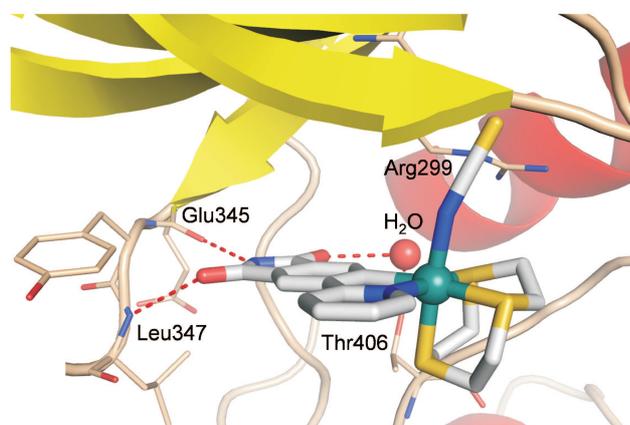


Abbildung 52. Wasserstoffbrückenbindungen von (*R*)-65 mit der Scharnierregion der ATP-Bindungsstelle sowie Kontakt zu einem Wassermolekül in der aktiven Tasche.

3. Eigene Arbeiten

Um ein besseres Verständnis für metallbasierte Enzyminhibitoren zu erhalten, wurde der Bindungsmodus des Metallo-Phthalimids mit dem zuvor in der Arbeitsgruppe MEGGERS entwickelten PAK1-Inhibitor Λ -FL172 verglichen. Dieses Metallo-Pyridocarbazol benötigt für die Darstellung deutlich mehr Synthesestufen und ist bezüglich der Inhibition von PAK1 nicht so potent wie Verbindung **65** (Abbildung 53).

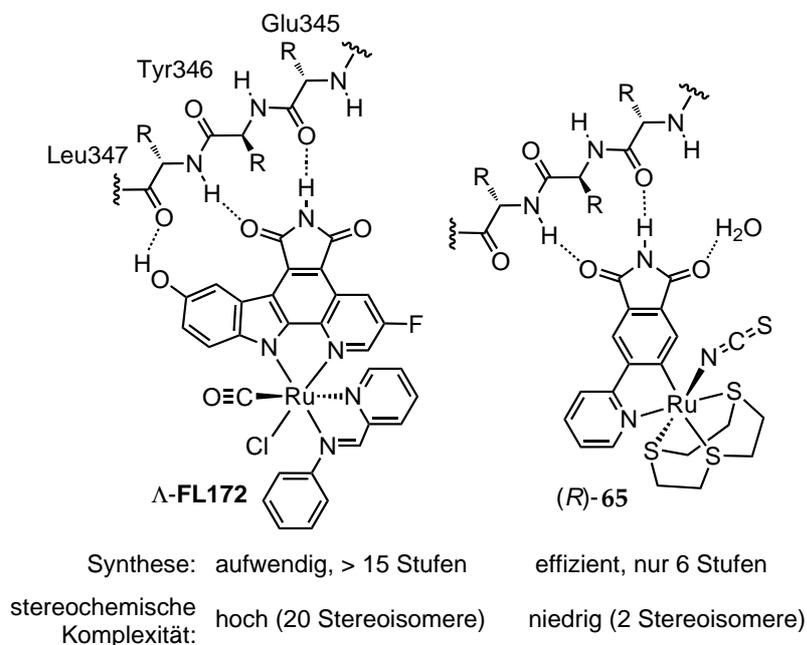


Abbildung 53. Vergleich der beiden Designstrategien zur Darstellung metallbasierter Inhibitoren für die Proteinkinase PAK1.

Die Überlagerung der Co-Kristallstruktur von (R)-65 in der aktiven Tasche von PAK1 mit der kürzlich gelösten Struktur von Λ -FL172 in PAK1^[167] zeigt signifikante Unterschiede in den Bindungsmodi (Abbildung 54).

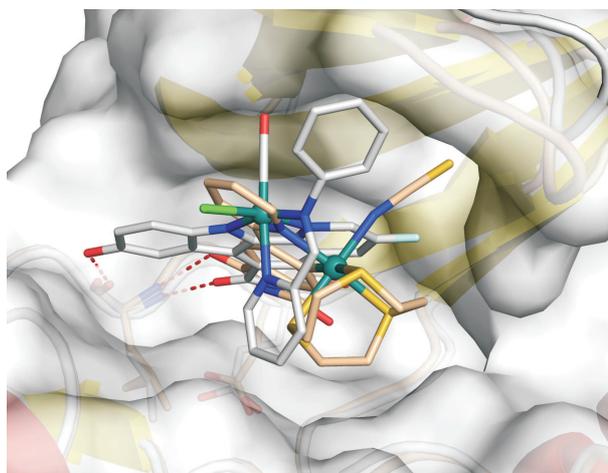


Abbildung 54. Vergleich der Bindungspositionen von (R)-65 (4DAW) mit Λ -FL172 (3FXZ) in der aktiven Tasche der Proteinkinase PAK1.

Obwohl es sich in beiden Fällen um ATP-kompetitive Inhibitoren handelt, welche jeweils

die typischen Wasserstoffbrücken zwischen Maleimid und der Scharnierregion der ATP-Bindungstasche ausbilden, sind die Heterocyclen deutlich um etwa 30° gegeneinander verdreht, was die Flexibilität in der Direktionalität von H-Brücken aufzeigt. Des Weiteren sind die Metallzentren der beiden Inhibitoren 3.0 \AA voneinander entfernt und die einzähnigen Liganden in unterschiedlichen Bereichen der aktiven Tasche angeordnet. Während der CO-Ligand von Λ -FL172 in die Mitte der glycinreichen-Schleife zeigt, weist der Thiocyanatligand von (R)-65 Richtung Grenzfläche zwischen der glycinreichen Schleife (Verbindungsstränge $\beta 1$ und $\beta 2$) und der Methylengruppe Arg299 des β -Faltblattstrangs $\beta 3$ und besetzt auf diese Weise eine kleine hydrophobe Tasche, wie aus Abbildung 51 ersichtlich ist. Dieses Beispiel zeigt eindrucksvoll, dass eine Veränderung der Position des Metalls um gerade einmal 3.0 \AA eine unterschiedliche Art von Liganden benötigt, um die Proteintasche in vergleichbarer Weise auszufüllen.

Zusammenfassend wurde durch die Entwicklung der Metallo-Pyridylphthalimide eine neue Stoffklasse erschlossen, die die Möglichkeit der Darstellung bioaktiver Organometallverbindungen in wenigen Schritten bietet. Eine Variation der Reaktionsparameter ermöglicht eine selektive C-H-Aktivierung, so dass die Darstellung einer Bibliothek von oktaedrischen Tri-thiacyclononankomplexen mit unterschiedlichen einzähnigen Liganden durchgeführt wurde. Durch eine Analyse zweier Vertreter bezüglich der Inhibition gegen 442 verschiedene Proteinkinasen wurde ein Selektivitätsprofil erstellt. Dies demonstrierte, dass sich das Metallzentrum an einer sehr wichtigen Position innerhalb der aktiven Tasche befindet, da bereits kleine Modifikationen, wie beispielsweise der Austausch des axialen, einzähnigen Liganden, große Auswirkungen auf die Selektivität und Potenz bezüglich der Inhibition von Proteinkinasen haben. Aufbauend auf den Ergebnissen wurde ein nanomolarer Inhibitor für die Proteinkinase PAK1 entwickelt. Des Weiteren wurden durch Verwendung einer [3+2]-Cycloaddition zwei verschiedene Triazoliliganden entwickelt, wobei die Darstellung bioaktiver Rutheniumkomplexe mit diesen Liganden nicht möglich war. Dieser und andere Versuche, aufbauend auf der Co-Kristallstruktur des Metallo-Pyridylphthalimids mit der Proteinkinase PAK1, die Potenz und Selektivität der Inhibitoren durch Modifikation der Liganden um das Metallzentrum zu erhöhen, waren abschließend nicht erfolgreich. Zuletzt wurde in Kollaboration mit dem Wistar Institut in Philadelphia eine Co-Kristallstruktur eines Metallo-Pyridylphthalimids in der ATP-Bindungstasche der Proteinkinase PAK1 erhalten. Auf diese Weise konnte der Bindungsmodus verifiziert und mit einem bekannten und deutlich komplizierteren Pyridocarbazolkomplex verglichen werden. Der in diesem Abschnitt dargestellte Inhibitor 65 zählt damit zu den potentesten Inhibitoren für die Proteinkinase PAK1.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Proteinkinasen katalysieren die Übertragung von Phosphatgruppen auf die Aminosäureseitenketten verschiedener Proteine unter Verwendung von ATP als Co-Substrat und regeln die Signalübertragung in eukariotischen Zellen.^[32] Durch ihre Beteiligung an der Entstehung vieler maligner Erkrankungen, wie beispielsweise Krebs und Alzheimer, ist eine selektive Unterbrechung der Signaltransduktion ein wichtiger Punkt in der medizinischen Chemie.^[40–43] Durch Verwendung von Staurosporin als Leitstruktur hat die Arbeitsgruppe MEGGERS einen Pyridocarbazolliganden zur Darstellung von Organometallverbindungen als Proteinkinaseinhibitoren entwickelt, in denen das Metall ausschließlich eine strukturelle Funktion einnimmt und keinerlei direkte Interaktion mit dem Protein eingeht.^[10,92] Die Imidfunktion des Liganden ist hierbei signifikant für die Wechselwirkung mit der Scharnierregion der aktiven Tasche des Enzyms, während das Metallfragment für die Selektivität verantwortlich ist. Der Nachteil des bisherigen Systems ist die lange Syntheseroute sowie die Präferenz des Grundgerüsts für bestimmte Kinasen innerhalb des menschlichen Kinoms. Durch Verwendung neuartiger Pharmakophorliganden sollten die neuen Stoffklassen der Metallo-Phenylchinoline, Metallo-Pyridylphthalimide und Metallo-Pyridylphthalimide entwickelt und bezüglich ihrer biologischen Eigenschaften untersucht werden (Abbildung 55).

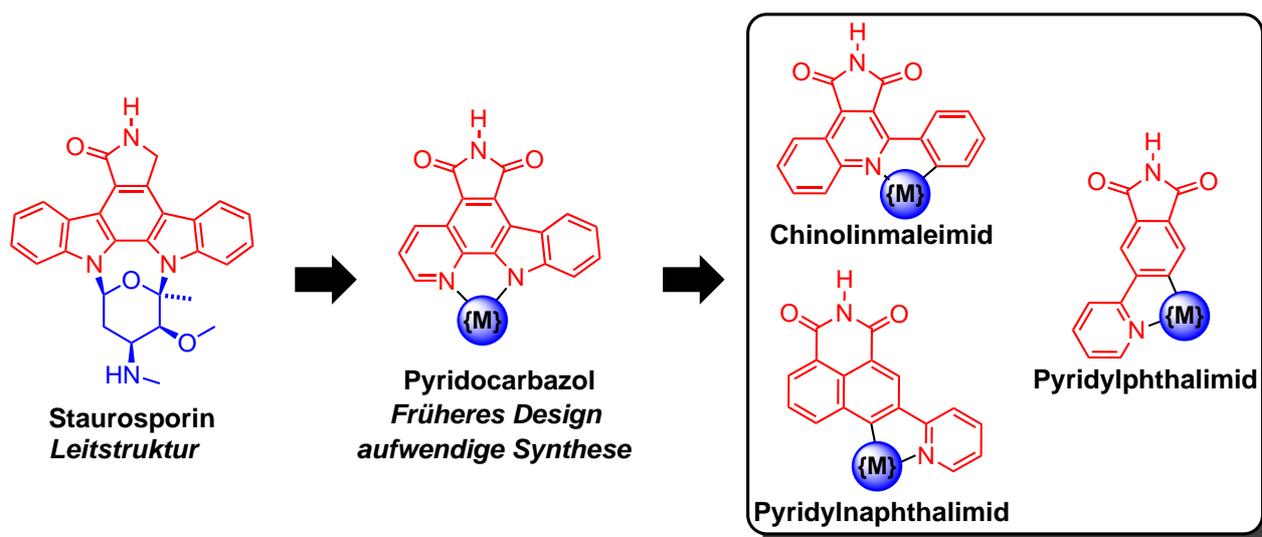


Abbildung 55. Erweiterung der strukturellen Vielfalt und Vereinfachung der Komplexsynthese durch Verwendung neuartiger Pharmakophorliganden.

Darstellung neuartiger Pharmakophorliganden

Im ersten Schritt erfolgte die Entwicklung der in Abbildung 56 dargestellten Liganden, die bezüglich ihrer koordinativen Eigenschaften und Bioaktivität der entsprechenden Komplexe untersucht wurden. Die Synthese der drei Liganden gelang in wenigen Schritten ausgehend von kommerziell erhältlichen Startmaterialien. 2-Phenylchinolin-3,4-dicarboximid (**28**) wurde ausgehend von Isatin als Startmaterial durch eine PFITZINGER-Reaktion als Schlüsselschritt in einer dreistufigen Reaktionssequenz hergestellt. Die Darstellung von 3-(2'-Pyridyl)-1,8-naphthalimid (**34**) und 4-(2'-Pyridyl)phthalimid (**71**) erfolgte ausgehend von 1,8-Naphthalsäureanhydrid bzw. Phthalsäureanhydrid in wenigen Schritten durch eine palladiumvermittelte STILLE-Kupplung als finalen Schritt.



Abbildung 56. Entwickelte Pharmakophorliganden zur Darstellung bioaktiver Metallkomplexe.

Im Gegensatz zum bisherigen Pyridocarbazolsystem ist die Darstellung der Pharmakophorliganden durch die kurze Reaktionssequenz leicht durchführbar, so dass die Herstellung größerer Substanzmengen für *in vivo*-Tests problemlos möglich ist. Zusätzlich ist durch die Verwendung eines modularen Systems mit einer Kreuzkupplung im letzten Schritt die Derivatisierung der beiden Pharmakophorliganden **34** und **71** möglich, was die Darstellung einer Bibliothek erleichtert. Nach erfolgreicher Synthese der Pharmakophorliganden erfolgte die Untersuchung der Koordinationschemie durch die Aktivierung einer Kohlenstoff-Wasserstoffbindung. Diese C-H-Aktivierung als Schlüsselschritt unter Ausbildung einer stabilen Metall-Kohlenstoffbindung ist ein großer Vorteil bei der Darstellung der Metallkomplexe. Dadurch wird die Anzahl an Heteroatomen, die zur Übergangsmetallkoordination benötigt werden, minimiert, so dass eine Synthese der Pharmakophorliganden deutlich erleichtert wird.

Entwicklung von Metallo-Chinolinmaleimiden

Für den Chinolinmaleimidligand **28** war es nicht möglich, stabile Rutheniumkomplexe zu erhalten. Erst der Wechsel des Zentralatoms von Ruthenium zu Rhodium, der von STEFAN MOLLIN durchgeführt wurde, war eine Synthese stabiler Metallkomplexe erfolgreich. Diese Rhodiumkomplexe wurden bezüglich ihrer biologischen Eigenschaften untersucht und auf diese Weise ein mikromolarer Inhibitor für die Proteinkinase PKC δ identifiziert.

Metallo-Pyridylnaphthalimide als nanomolare Inhibitoren für die Proteinkinase MYLK

Unter Verwendung von 3-(2'-Pyridyl)-1,8-naphthalimid (**34**) als Pharmakophorligand wurde, durch Darstellung von pseudo-oktaedrischen Halbsandwichverbindungen und oktaedrischen Metallkomplexen, die neue Stoffklasse der Metallo-Naphthalimide synthetisiert. Hauptmerkmal der neuen Verbindungen ist eine stabile Kohlenstoff-Metallbindung zwischen dem Zentralatom und der 4-Position des Chelatliganden. Die C-H-Aktivierung erfolgte hierbei ausschließlich an der 4-Position des Naphthalimidsubstituenten und eine theoretisch denkbare Aktivierung an der 2-Position wurde nicht beobachtet. Die Tatsache, dass die C-H-Aktivierung unter verhältnismäßig milden Bedingungen abläuft und die erhaltene Kohlenstoff-Metallbindung eine hohe Stabilität aufweist, liegt in dem Substitutionsmuster des Naphthalengrundgerüsts durch elektronenziehende Substituenten begründet. Bei der Untersuchung der biologischen Eigenschaften wurde der oktaedrische Carbonylkomplex **42** als nanomolarer Inhibitor für die Proteinkinase MYLK identifiziert (Abbildung 57).

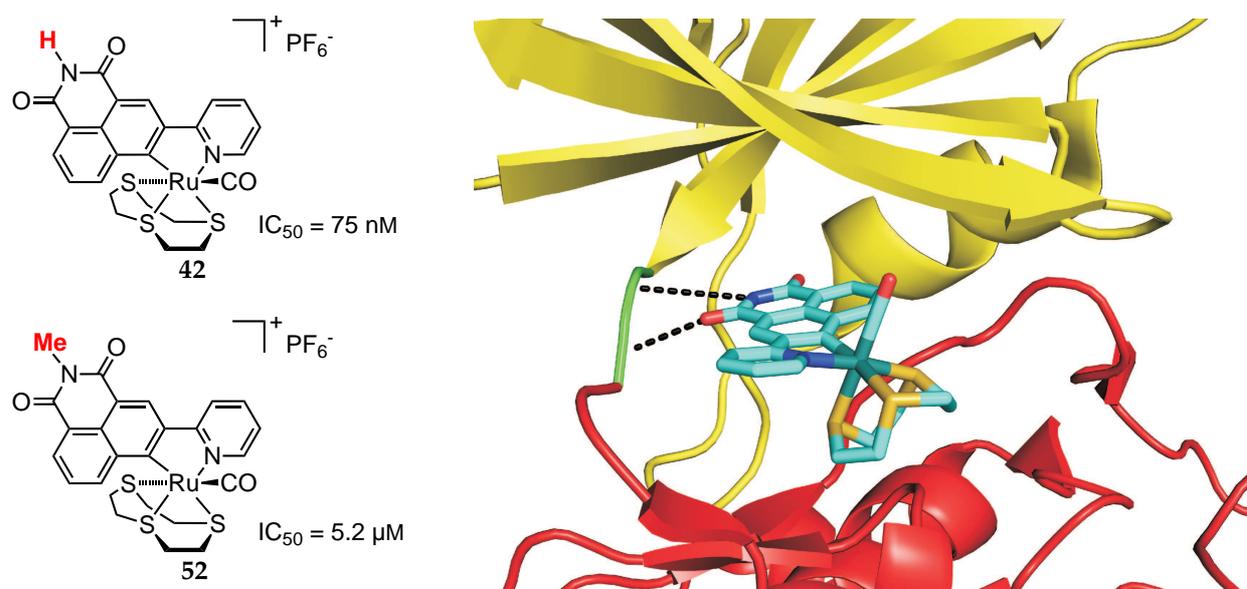


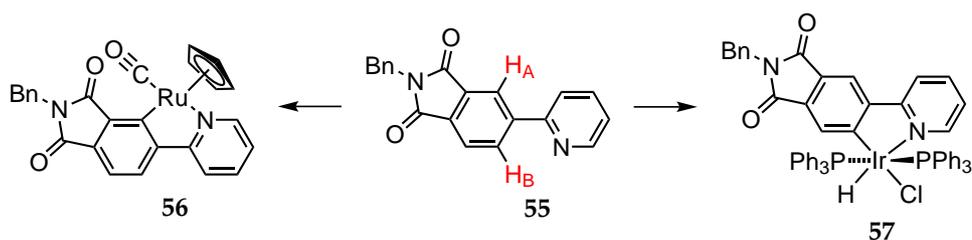
Abbildung 57. Carbonylkomplex **42** als Inhibitor der Proteinkinase MYLK und das entsprechende *N*-methylierte Derivat **52** mit deutlich verringerter Bioaktivität. Die gemodelte Struktur des Carbonylkomplexes **42** in der aktiven Tasche von GSK-3 β (2JLD) zeigt die Wechselwirkung der Imidfunktionalität des Inhibitors mit der Scharnierregion der Proteinkinase (grün).

Durch einen Vergleich der IC_{50} -Werte von Verbindung **42** (75 ± 20 nM) und dem entsprechenden *N*-methylierten Derivat **52** ($IC_{50} = 5.2 \pm 1.0$ μ M) konnte eine Bindung des Metallkomplexes an die Scharnierregion der ATP-Bindungstasche bewiesen werden. Wie in Abbildung 57 am Beispiel der Proteinkinase GSK-3 β exemplarisch dargestellt, erfolgt die Ausbildung von Wasserstoffbrücken zwischen der Imidfunktionalität des Inhibitors mit der grün dargestellten Scharnierregion der Adeninbindungstasche. Durch eine *N*-Methylierung der Imidfunktion ist die Ausbildung einer wichtigen Wasserstoffbrückenbindung nicht weiter möglich, woraus eine verringerte Bioaktivität resultiert. Ein Nachteil der Metallo-Pyridylnaphthalimide

ist die sterischen Abstoßung des Pyridylphthalimidliganden mit den weiteren Liganden in den oktaedrischen Metallkomplexen. Dadurch kommt es zu einer Verdrillung des aromatischen Systems des Pharmakophorliganden, verbunden mit einer Verzerrung der oktaedrischen Koordination am Metallzentrum. Hiermit wird die Vorhersage der dreidimensionalen Struktur der Komplexe erschwert, so dass eine entsprechende Modifikation einer erhaltenen Leitstruktur erschwert wird. Zur Verhinderung dieser Verzerrung ist die Darstellung eines Systems ohne die angesprochenen intramolekularen Abstoßungen wünschenswert.

Regioselektive C-H-Aktivierung zur Darstellung von Metallo-Pyridylphthalimiden

Zu diesem Zweck wurde 4-(2'-Pyridyl)phthalimid (71) als weiterer Chelatligand zur Darstellung von bioaktiven Metallkomplexen entwickelt. Dieser Ligand lässt sich in wenigen Schritten leicht aus kommerziell erhältlichen Startmaterialien herstellen und ermöglicht ebenfalls die Synthese bioaktiver Organometallverbindungen durch eine C-H-Aktivierung als Schlüsselschritt, die durch die elektronenziehenden Pyridyl- und Imidsubstituenten am Phthalimid begünstigt wird. Die C-H-Aktivierung des Liganden ist grundsätzlich an der 3-Position und an der 5-Position möglich, wie in Schema 33 gezeigt. Bei der Untersuchung der Koordinationschemie des Liganden stellte sich heraus, dass eine regioselektive C-H-Aktivierung durch Variation der verwendeten Metallvorläufer möglich ist. Bei Verwendung kleiner Liganden am Metallvorläufer zur Darstellung pseudo-oktaedrischer Halbsandwichkomplexe, wie Rutheniumkomplex **56**, erfolgte eine C-H-Aktivierung ausschließlich an der 3-Position des Phthalimids, während der Wechsel zu oktaedrischen Gerüsten, in Kombination mit der Verwendung sterisch anspruchsvollerer Liganden, wie bei Iridiumkomplex **57** gezeigt, eine Aktivierung an der 5-Position ermöglichte.



Schema 33 Regioselektive C-H-Aktivierung von *N*-Benzyl-4-(2'-pyridyl)-phthalimid (**55**) zur Darstellung der Metallo-Pyridylphthalimide **56** und **57**.

Die Regioselektivität der C-H-Aktivierung wurde durch Kristallstrukturen der Verbindungen **56** und **57** bewiesen, so dass im Anschluss eine Bibliothek oktaedrischer Rutheniumkomplexe zur Untersuchung der biologischen Eigenschaften dargestellt wurde.

Entwicklung eines nanomolaren PAK1-Inhibitors

Zur anschließenden Untersuchung der biologischen Eigenschaften der Metallo-Pyridylphthalimide erfolgte zunächst die Darstellung eines 1,4,7-Trithiacyclononankomplexes, dessen semi-labiler Acetonitrilligand sich in Folgereaktionen gegen andere einzähnige Liganden austauschen ließ. Auf diese Weise wurde eine Bibliothek oktaedrischer Rutheniumkomplexe dargestellt und die Verbindungen **65** und **62** als zwei bezüglich ihrer Eigenschaften als Proteinkinaseinhibitoren bei einer Konzentration von 10 μM getestet (Abbildung 58).

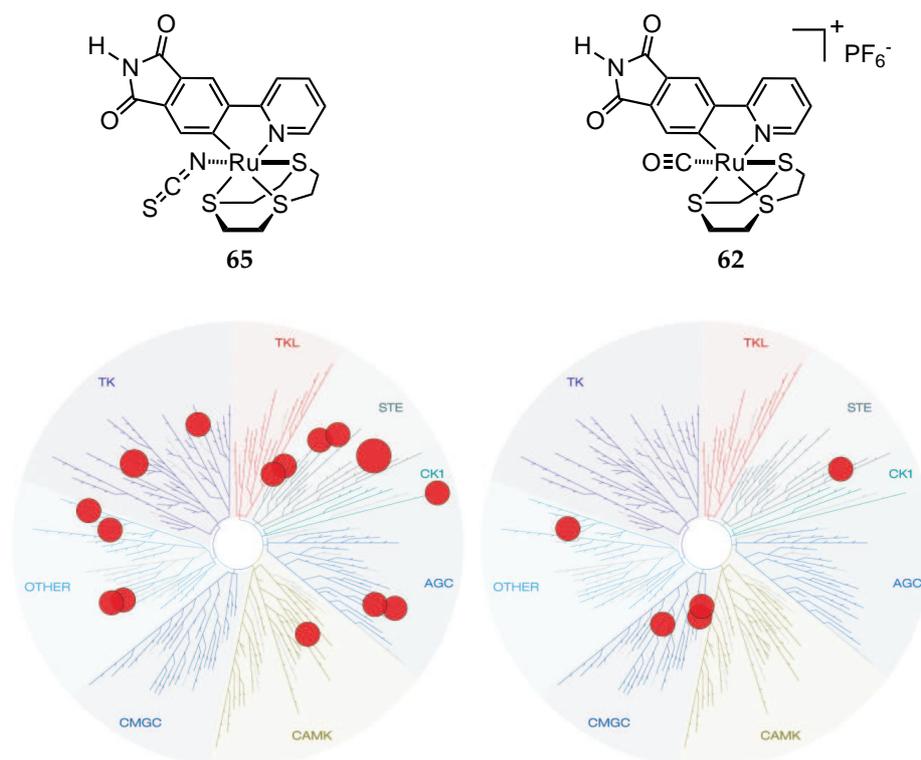


Abbildung 58. Selektivitätsprofil der Metallo-Pyridylphthalimide **65** (links) und **62** (rechts), bei einer Inhibitorkonzentration von 10 μM bezüglich der Inhibition innerhalb des menschlichen Kinoms. Hervorgehoben sind die Proteinkinasen, die die höchste Inhibition zeigten.

Die Auswertung der Ergebnisse zeigte, dass beide Verbindungen bereits eine sehr gute Selektivität innerhalb des menschlichen Kinoms aufweisen, da nur ein kleiner Bruchteil der insgesamt 442 Kinasen adressiert wurde. Des Weiteren wird deutlich, dass sich das Metallzentrum in einer wichtigen Position innerhalb der aktiven Tasche befindet und kleine Veränderungen der Koordinationssphäre bereits eine große Auswirkung auf die Inhibitoreigenschaft haben. So zeigen der Thiocyanatkomplex **65** (links) und der Carbonylkomplex **62** ein gänzlich unterschiedliches Selektivitätsprofil, obschon sie sich nur durch den Austausch des einzähnigen Liganden unterscheiden. Auf diese Weise wurde der Thiocyanatkomplex **65** als nanomolarer Inhibitor der Proteinkinase PAK1 ($\text{IC}_{50} = 83 \pm 20 \text{ nM}$, $c(\text{ATP}) = 1 \mu\text{M}$) identifiziert und die

Struktur-Wirkungsbeziehung untersucht. Hierbei stellte sich heraus, dass durch eine Variation des einzähnigen Liganden die Aktivität drastisch einbricht, was auf die besondere Sensitivität der Inhibition bezüglich der Koordinationssphäre um das Zentralatom zurückzuführen ist. Weitere Untersuchungen des Liganden zeigten, dass 4-(2'-Pyridyl)phthalimid (**71**) ohne entsprechendes Metallfragment keinerlei Affinität zu PAK1 aufweist, was beweist, dass eine Kombination aus Metallfragment und Pharmakophorligand für die Inhibition zwingend erforderlich ist.

Beweis des Bindungsmodus durch Co-Kristallstruktur des Inhibitors in der aktiven Tasche der Proteinkinase PAK1

In Zusammenarbeit mit dem Wistar Institut in Philadelphia konnte eine Kristallstruktur der Organometallverbindung **65** in der aktiven Tasche der Proteinkinase PAK1 erhalten und der postulierte Bindungsmodus verifiziert werden. Die in Abbildung 59 dargestellte Kristallstruktur zeigt die bevorzugte Bindung des (*R*)-Enantiomers von **65** an die Scharnierregion der Proteinkinase. Hierbei besetzt der planare Pyridylphthalimidligand die Adeninbindungstasche von PAK1, während das Metallfragment mit den weiteren Liganden die Ribosetasche adressiert.

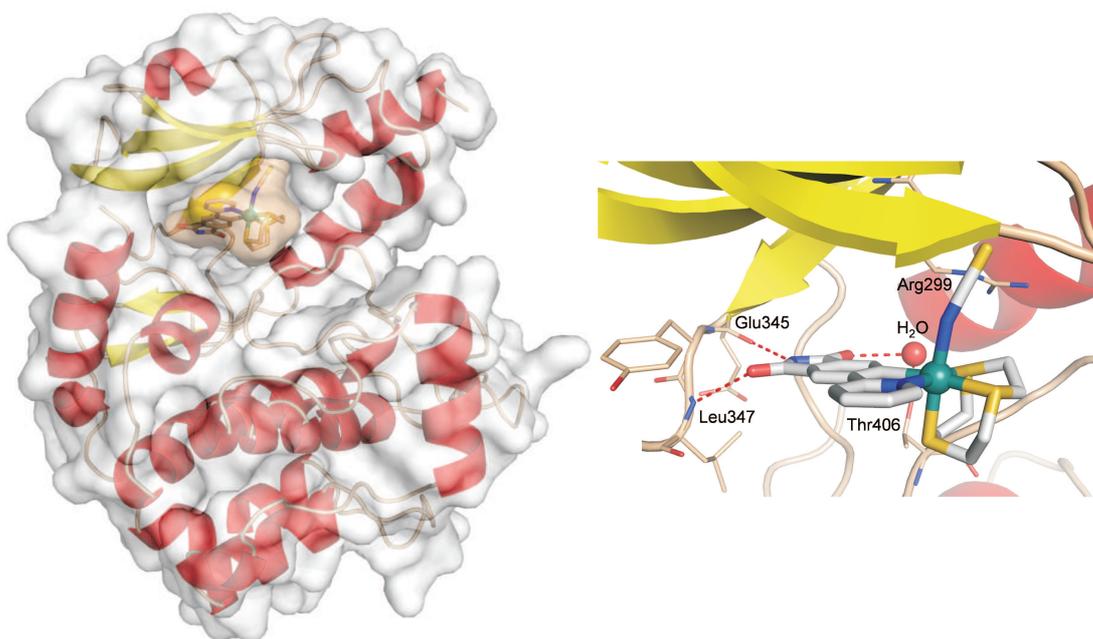


Abbildung 59. Co-Kristallstruktur von PAK1 mit (*R*)-**65**. Links dargestellt sind die van der Waals-Oberflächen der Proteinkinase und des Inhibitors. Rechts dargestellt ist die Scharnierregion der ATP-Bindungstasche mit den entsprechenden Bindungswechselwirkungen.

Die Struktur zeigt die Ausbildung von Wasserstoffbrücken zwischen dem Phthalimidrest und den Aminosäuren Glu345 und Leu347 der Scharnierregion sowie einen Wasser-vermittelten Kontakt zu Thr406. Der Thiocyanatligand zeigt in eine Grenzfläche zwischen der glycinreichen-Schleife (Verbindungsstränge $\beta 1$ und $\beta 2$) und der Methylengruppe Arg299 des

β -Faltblattstrangs β 3 und besetzt auf diese Weise eine kleine hydrophobe Tasche. Dies verdeutlicht den starken Einfluss des einzähnigen axialen Liganden auf die Inhibitoreigenschaften und erklärt somit die Ergebnisse der untersuchten Struktur-Wirkungsbeziehung.

Perfekte Passform mit wenig Aufwand

Im letzten Teil wurde der Bindungsmodus des neu synthetisierten Thiocyanatkomplexes **65** mit dem bereits bekannten Inhibitor Λ -**FL172** verglichen, um auf diese Weise die Anwendungsbreite von oktaedrischen Metallkomplexen zur Ausfüllung von Enzymtaschen zu demonstrieren. Trotz der Kürze der Synthese (insgesamt sechs Stufen) und Einfachheit der Struktur (nur zwei mögliche Stereoisomere), ist Komplex **65** dem deutlich schwieriger zu synthetisierenden (>15 Stufen) und stereochemisch komplexeren (20 verschiedene Stereoisomere) Λ -**FL172** überlegen (Abbildung 60).

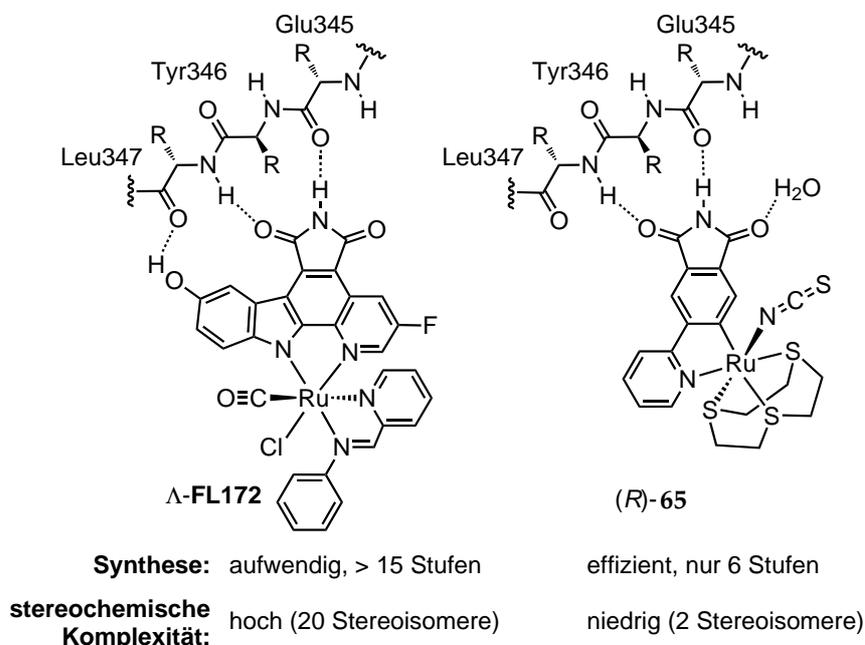


Abbildung 60. Vergleich der beiden Designstrategien zur Darstellung organometallischer Inhibitoren für die Proteinkinase PAK1.

Obwohl es sich in beiden Fällen um ATP-kompetitive Inhibitoren handelt, die jeweils die typischen Wasserstoffbrücken zwischen Maleimid und der Scharnierregion der ATP-Bindungs-tasche ausbilden, zeigt die Überlagerung der beiden Kristallstrukturen in Abbildung 61, dass beide Heterocyclen um etwa 30° gegeneinander verdreht sind. Dies verdeutlicht die Flexibilität in der Direktionalität der Ausbildung von Wasserstoffbrücken in biologischen Systemen. Des Weiteren sind die Metallzentren der beiden Inhibitoren 3.0 \AA voneinander entfernt, was aufzeigt, wie eine Veränderung der Position des Metallzentrums innerhalb einer aktiven Ta-sche eine gänzlich unterschiedliche Koordinationssphäre benötigt, um die Proteintasche in vergleichbarer Weise auszufüllen.

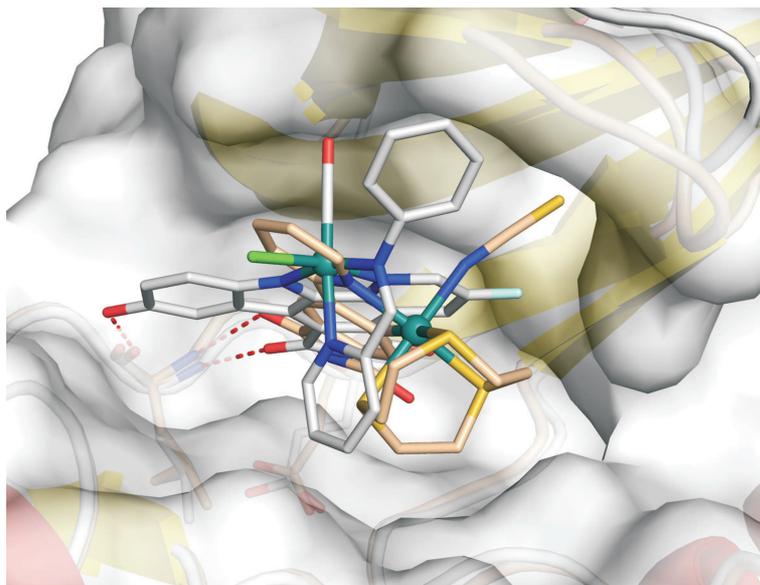


Abbildung 61. Vergleich der Bindungspositionen von (R)-65 mit Λ -FL172 in der aktiven Tasche der Proteinkinase PAK1.

Der in dieser Arbeit entwickelte Rutheniumkomplex **65** gehört zu den potentesten ATP-kompetitiven Inhibitoren für die Proteinkinase PAK1 und demonstriert somit die Vorteile der Ausfüllung weit geöffneter Enzymtaschen durch Verwendung oktaedrischer Metallkomplexe.

Zusammenfassend wurden im Rahmen dieser Arbeit neuartige Pharmakophorliganden entwickelt und darauf aufbauend die entsprechenden Organometallverbindungen mit interessanten biologischen Eigenschaften synthetisiert. Die Verbindungen mit der höchsten Aktivität können in den nächsten Schritten bezüglich ihrer pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften weiter untersucht und verbessert werden, um auf diese Weise eine mögliche Applikation in *in vivo*-Experimenten zu untersuchen. So sollte es beispielsweise möglich sein, durch Einführung entsprechender Substituenten die Affinität und Bioverfügbarkeit der Verbindungen zu verbessern, um somit einen potenteren Inhibitor zu erhalten. Zur Weiterentwicklung der Systeme ist auch eine Verwendung chiraler Liganden denkbar, um auf diese Weise die Stereochemie des Liganden auf das Metallzentrum zu übertragen. Somit sollte die Darstellung enantiomerenreiner Metallkomplexe möglich sein, die gegenüber den entsprechenden racemischen Verbindungen eine höhere biologische Aktivität aufweisen. Des Weiteren ist eine Verwendung der Metallkomplexe zur Untersuchung der Inhibition der ATP-abhängigen Kaliumkanäle oder anderer ATPasen denkbar, so dass die Untersuchungen über das Feld der Proteinkinasen hinaus fortgeführt werden. Die vorliegende Arbeit hat gezeigt, dass die Verwendung einer C-H-Aktivierung zur Darstellung bioaktiver Verbindungen eine deutlich leichtere Synthese ermöglicht, so dass in Zukunft weitere Entwicklungen in dieser Richtung folgen werden.

5. Experimenteller Teil

5.1. Allgemeine Arbeitsvorschriften und -techniken

Sämtliche Reaktionen wurden in der Regel unter Stickstoffatmosphäre mit einem Stickstoffüberdruck durchgeführt, sofern nicht anders angegeben. Für sauerstoffempfindliche Reaktionen wurde das Lösungsmittel vorher mit Stickstoff gespült. Für wasser- und sauerstoffempfindliche Reaktionen wurde die SCHLENK-Technik unter Verwendung von Septum und Spritze genutzt. Kommerziell erhältliche Reagenzien wurden ohne weitere Reinigung verwendet. Für die Säulenchromatographie verwendete Lösungsmittel wurden durch vorherige Destillation gereinigt. Absolute Lösungsmittel wurden nach Standardmethoden getrocknet und vor Verwendung frisch destilliert. Die verwendeten Gase Kohlenmonoxid 2.3 (99.3%) und Stickstoff 5.0 (99.999%) wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt. $[\text{CpRu}(\text{CO})(\text{MeCN})_2]\text{PF}_6$,^[103] 2-(Trimethylstannyl)pyridin,^[106] $[\text{Ru}(\text{COD})\text{Cl}_2]$,^[114] $[\text{Ru}(\text{COD})(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2]$,^[121] 2-Phenyl-3,4-dicarbonsäure,^[123] 3-Brom-1,8-naphthalsäureanhydrid,^[131] 4-Bromphthalsäureanhydrid,^[149] 4-Bromphthalimid,^[149] (*tert*-Butyldimethylsilylmethoxyethen,^[108] Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0),^[168] $[\text{Ru}(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)\text{Cl}_2]_2$,^[134] $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$,^[152] 2-Iodpyrimidin,^[169] 1,4,7-Trithiacyclononan,^[170] $[\text{Ru}(\text{MeCN})_3([\text{9}]\text{aneS}_3)](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$,^[171] Methyl-2-azidoacetat,^[172] und L-Alaninol^[165] wurden nach Literaturvorschriften hergestellt. Die Darstellung von 2-Azido-*N*-methylacetamid erfolgte analog zu Methyl-2-azidoacetat.^[172] Die Reaktionskontrolle erfolgte via Dünnschichtchromatographie mit DC-Fertigkarten (Kieselgel 60 F254) der Firma Merck bzw. Macherey-Nagel, der Nachweis der Substanzen erfolgte durch Fluoreszenzdetektion unter UV-Licht der Wellenlängen 254 nm und 366 nm, oder bei farbigen Reagenzien mittels optischer Kontrolle. Die chromatographische Trennung und Reinigung der Produkte erfolgte mittels Säulenchromatographie unter Verwendung von Kieselgel 60 (Korngröße 0.040-0.063 mm) der Firma Merck als stationäre Phase unter Normalatmosphäre. Die Eluierung erfolgte unter Verwendung des angegebenen Laufmittels bei Raumtemperatur mit Hilfe eines Pressluftüberdrucks.

5.2. Spektroskopische und analytische Methoden

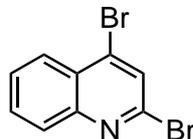
Kernspinresonanzspektroskopie: Die NMR-Spektren wurden in jeweils angegebenen Lösungsmitteln auf einem Bruker DPX 250 ($\nu = 250.1$ MHz für ^1H bzw. $\nu = 62.9$ MHz für ^{13}C), Bruker Avance 300 ($\nu = 300.1$ MHz für ^1H bzw. $\nu = 75.1$ MHz für ^{13}C), Bruker DRX 400 ($\nu = 400.0$ MHz für ^1H bzw. $\nu = 100.6$ MHz für ^{13}C), Bruker Avance 500 ($\nu = 500.1$ MHz für ^1H bzw. $\nu = 125.8$ MHz für ^{13}C) oder einem Bruker DRX 500 ($\nu = 500.1$ MHz für ^1H bzw. $\nu = 125.8$ MHz für ^{13}C) unter Standardbedingungen aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben und beziehen sich auf die δ -Skala. Als interner Standard für ^1H -Messungen wurde das Signal der Restprotonen des deuterierten Lösungsmittels verwendet (CDCl_3 : $\delta = 7.26$ ppm, $\text{DMSO-}d_6$: $\delta = 2.50$ ppm, CD_3CN : $\delta = 1.94$ ppm). ^{13}C -Messungen wurden breitbandentkoppelt durchgeführt und auf das deuteriumgekoppelte Lösungsmittelsignal kalibriert (CDCl_3 : $\delta = 77.16$ ppm, $\text{DMSO-}d_6$: $\delta = 39.52$ ppm, CD_3CN : $\delta = 1.32, 118.26$ ppm). Aufgelöste Spektren wurden mit Hilfe des Programms TopSpin bezüglich ihrer chemischen Verschiebung und Multiplizität ausgewertet. Die Kopplungskonstanten sind in Hertz (Hz) angegeben. Die angegebene Multiplizität entspricht der Erscheinung des Signals im aufgenommenen Spektrum und nicht der theoretisch zu erwartenden Multiplizität. Die erhaltenen Multiplizitäten sind in der folgenden Weise, sowie als Kombination der genannten Multiplizitäten angegeben: s = Singulett, d = Duplett, t = Triplett. Nicht aufgelöste Signale wurden als Multipllett (m) mit dem entsprechenden Bereich der chemischen Verschiebung angegeben. Die Zuordnung der Protonen erfolgte soweit möglich anhand der Kopplungskonstanten oder ggf. unter Zuhilfenahme vorhandener 2D-Spektren. Die Messungen am Bruker DPX 250 und dem Bruker Avance 300 wurden in Automation gemessen. Die Messungen am Bruker DRX 400, Bruker AV 500 oder Bruker DRX 500 wurden im Handbetrieb von Mitarbeitern der NMR-Serviceabteilung durchgeführt.

Infrarotspektroskopie: Die IR-Spektren wurden mit einem IFS 200 Interferometer der Firma Bruker oder einem Nicolet 510 M Spektrometer aufgenommen. Die Lage der Absorptionsbanden ist in Wellenzahlen angegeben.

Massenspektrometrie: Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte mit einem Finnigan LTQ-FT Instrument mit der entsprechend angegebenen Ionisierungsmethode durch Mitarbeiter der analytischen Abteilung des Fachbereichs Chemie der Philipps-Universität Marburg. Die Ionenmassen m/z sind in u angegeben, wobei sich die Werte auf die Isotope mit der größten natürlichen Häufigkeit beziehen. Die Isotopenmuster stehen im Einklang mit den berechneten natürlichen Isotopenverteilungen.

5.3. Chinolinmaleimide als Pharmakophorliganden

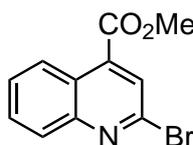
Darstellung von 2,4-Dibromchinolin (12)



POBr_3 (14.3 g, 47.7 mmol) wurde in einem Dreihalskolben bei 70 °C geschmolzen. 2,4-Chinolindiol (14.3 g, 12.4 mmol) wurde hinzugegeben und die Reaktionslösung 3 h auf 140 °C erhitzt. Die Reaktion wurde auf 90 °C abgekühlt, durch vorsichtige Zugabe von Eiswasser gequench und mit 5 M NaOH neutralisiert. Der erhaltene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser (20 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 2,4-Dibromchinolin (**12**) (3.27 g, 96%) als gelblicher Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 8.22 (s, 1H, H-3), 8.16 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H, H-5/H-8), 8.03 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H, H-5/H-8), 7.92 (dt, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H, H-6/H-7), 7.82 (dt, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H, H-6/H-7). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 147.9 (C_{arom}), 140.4 (C_{arom}), 134.8 (C_{arom}), 132.0 (C_{arom}), 128.9 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 126.6 (C_{arom}), 126.1 (C_{arom}). **FT-IR** (Film): ν = 3407, 1656, 1562, 1089, 1049, 1023, 999, 823, 760. **HRMS** (APCI): $\text{C}_9\text{H}_6\text{Br}_2\text{N}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 287.8841, gefunden: 287.8838.

Darstellung von Methyl-2-bromchinolin-4-carboxylat (13)

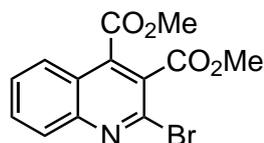


2,4-Dibromchinolin (3.23 g, 11.2 mmol) wurde in 15 mL absolutem THF gelöst und die Lösung auf -78 °C herabgekühlt. 11 mL einer 1.3 M Lösung $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ in THF (12.4 mmol) wurde tropfenweise hinzugegeben und 2 h bei -78 °C gerührt. Nach Zugabe von Cyanameisensäuremethylester (1.4 mL, 14.6 mmol) wurde die Lösung langsam auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Die Lösung wurde mit gesättigter NH_4Cl -Lösung (25 mL) versetzt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (40 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/ Et_2O 4:1) und das Monobromid **13** als weißer Feststoff erhalten (2.11 g, 71%).

5. Experimenteller Teil

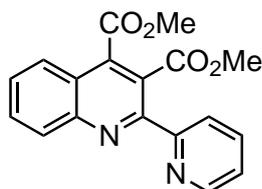
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.71 (dd, J = 8.7, 1.2 Hz, 1H, H-5/H-8), 8.08 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H, H-5/H-8), 8.03 (s, 1H, H-3), 7.76 (dt, J = 6.9, 1.5 Hz, 1H, H-6/H-7), 7.65 (dt, J = 6.9, 1.5 Hz, 1H, H-6/H-7), 4.05 (s, 3H, OCH₃). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 165.4 (C_{Carbonyl}), 149.8 (C_{arom}), 141.2 (C_{arom}), 137.3 (C_{arom}), 131.0 (C_{arom}), 129.4 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 127.3 (C_{arom}), 126.0 (C_{arom}), 124.2 (C_{arom}), 53.1 (OCH₃). **FT-IR** (Film): ν = 2965, 1733, 1644, 1595, 1556, 1436, 1419, 1269, 1243, 1203, 1146, 838, 772. **HRMS** (APCI): C₁₁H₉BrNO₂ (M+H⁺) berechnet: 267.9791, gefunden: 267.9789. **R_f**: 0.26 (Hexan/Et₂O 4:1).

Darstellung von Dimethyl-2-bromchinolin-3,4-dicarboxylat (**14**)



Monobromid **13** (2.60 g, 9.81 mmol) wurde in 20 mL absolutem THF gelöst und die Lösung auf -20 °C herabgekühlt. 12 mL einer frisch hergestellten 1.05 M TMPMgCl · LiCl-Lösung in THF (10.7 mmol) wurden tropfenweise hinzugegeben. Nach 2 h wurde die Lösung auf -40 °C gekühlt, mit Cyanameisensäuremethylester (1.1 mL, 12.7 mmol) versetzt und über Nacht auf RT erwärmt. Die Lösung wurde mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (25 mL) versetzt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (40 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Et₂O 4:1) und der Diester **14** als weißer Feststoff erhalten (1.92 g, 60%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.08-8.15 (m, 2H, H-5, H-8), 7.84 (dt, J = 6.9, 1.2 Hz, 1H, H-6/H-7), 7.69 (dt, J = 6.9, 1.2 Hz, 1H, H-6/H-7), 4.03 (s, 3H, OCH₃), 4.00 (s, 3H, OCH₃). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 165.9 (C_{Carbonyl}), 165.0 (C_{Carbonyl}), 148.7 (C_{arom}), 138.9 (C_{arom}), 137.3 (C_{arom}), 132.2 (C_{arom}), 129.1 (C_{arom}), 128.9 (C_{arom}), 127.9 (C_{arom}), 125.9 (C_{arom}), 122.5 (C_{arom}), 53.4 (OCH₃), 53.3 (OCH₃). **FT-IR** (Film): ν = 2952, 1741, 1686, 1558, 1454, 1435, 1330, 1233, 1163, 1129, 1086, 769. **HRMS** (APCI): C₁₃H₁₁BrNO₄ (M+H⁺) berechnet: 325.9846, gefunden: 325.9845. **R_f**: 0.11 (Hexan/Et₂O 4:1).

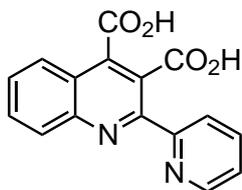
Darstellung von Dimethyl-2-(2'-pyridyl)chinolin-3,4-dicarboxylat (**15**)

Methode A: 2-Bromchinolin **14** (1.04 g, 3.21 mmol) und 2-Pyridyltrimethylstannan (706 mg, 2.92 mmol) wurden in absolutem THF gelöst und die Lösung 15 min mit Stickstoff gespült. Nach Zugabe von Tetrakis(triphenyl)phosphinpladium(0) (343 mg, 292 μ mol) wurde die Lösung 36 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde auf RT herabgekühlt und mit 2 M NaOH (20 mL) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit DCM (3x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/EtOAc 6:1) und Dimethyl-2-(2'-pyridyl)chinolin-3,4-dicarboxylat (**15**) als leicht gelber Feststoff erhalten (902 mg, 96%).

Methode B: 2-Bromchinolin **14** (95 mg, 290 μ mol), Pd_2dba_3 (80.3 mg, 91.2 μ mol) und $t\text{Bu}_3\text{P}$ (35.2 mg, 172 μ mol) wurden in absolutem THF (6 mL) gelöst und mit einer 0.5 M-Lösung 2-Pyridylzinkbromid in absolutem THF (638 μ L, 321 μ mol) versetzt. Die Lösung wurde 24 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurde EDTA (775 mg, 2.08 mmol) in Wasser (10 mL) hinzugegeben und 15 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von Na_2CO_3 wurde die Lösung auf pH 8 gebracht und mit DCM (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/EtOAc 6:1) und Dimethyl-2-(2'-pyridyl)chinolin-3,4-dicarboxylat (**15**) als leicht gelber Feststoff erhalten (42.2 mg, 45%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.63-8.64 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Pyridin}}$), 8.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Pyridin}}$), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Pyridin}}$), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{arom}), 7.91 (dt, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H, H-6/H-7), 7.81 (dt, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H, H-6/H-7), 7.64-7.68 (m, 1H, H_{arom}), 7.33-7.37 (m, 1H, H_{arom}), 4.06 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (s, 3H, OCH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 168.2 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 166.5 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 155.9 (C_{arom}), 154.3 (C_{arom}), 148.4 (C_{arom}), 147.8 (C_{arom}), 139.1 (C_{arom}), 137.0 (C_{arom}), 131.2 (C_{arom}), 130.1 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 125.4 (C_{arom}), 124.6 (C_{arom}), 124.0 (C_{arom}), 123.1 (C_{arom}), 122.8 (C_{arom}), 53.1 (OCH_3), 52.6 (OCH_3). **FT-IR** (Film): ν = 2951, 1733, 1589, 1572, 1453, 1373, 1233, 1118, 1052, 867, 844, 770. **HRMS** (APCI): $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 323.1026, gefunden: 323.1024. R_f : 0.10 (Hexan/EtOAc 6:1).

Darstellung von 2-(2'-Pyridyl)chinolin-3,4-dicarbonsäure (16)



Dimethyl-2-(2'-pyridyl)chinolin-3,4-dicarboxylat (**15**) (280 mg, 872 μmol) wurde in 20 ml THF gelöst und die Lösung mit 15 ml einer wässrigen 5 M NaOH-Lösung versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 6 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde mit Wasser (20 mL) verdünnt und die wässrige Phase mit DCM (2x 30 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit HCl angesäuert und anschließend mit DCM (2x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (40 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert, das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und 2-(2'-Pyridyl)chinolin-3,4-dicarbonsäure (**16**) als weißer Feststoff erhalten (250 mg, 98%).

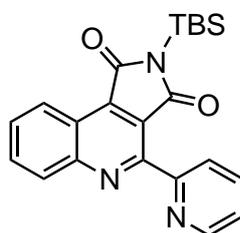
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 8.63-8.64 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Pyridin}}$), 8.17-8.24 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Pyridin}}$), 8.01-8.07 (m, 2H, H_{arom}), 7.92 (dt, J = 6.9, 1.2 Hz, 1H, H_{arom}), 7.77 (dt, J = 6.9, 1.2 Hz, 1H, H_{arom}), 7.50 (ddd, J = 6.9, 4.8, 1.2 Hz, 1H, H_{arom}). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 168.4 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 167.8 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 156.5 (C_{arom}), 154.9 (C_{arom}), 148.7 (C_{arom}), 147.1 (C_{arom}), 141.2 (C_{arom}), 137.8 (C_{arom}), 132.0 (C_{arom}), 130.0 (C_{arom}), 129.3 (C_{arom}), 125.8 (C_{arom}), 124.8 (C_{arom}), 124.7 (C_{arom}), 123.6 (C_{arom}), 122.4 (C_{arom}). **HRMS** (ESI): $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_4$ (M-H^+) berechnet: 293.0568, gefunden: 293.0571.

Darstellung von 2-(2'-Pyridyl)chinolin-3,4-dicarboximid (**18**)

2-(2'-Pyridyl)chinolin-3,4-dicarbonsäure (**16**) (280 mg, 866 μmol) wurde in Essigsäureanhydrid (20 mL) gelöst und 3 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene Rückstand in Essigsäure (20 mL) aufgenommen. Nach Zugabe von NH_4OAc (101 mg, 1.30 mmol) wurde die Lösung 18 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH 15:1). 2-(2'-Pyridyl)chinolin-3,4-dicarboximid (**18**) wurde als gelbliches Pulver erhalten (250 mg, 98%).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.57 (s, 1H, NH), 8.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H_{Pyridin}), 8.73 (d, J = 4.5 Hz, 1H, H_{Pyridin}), 8.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H_{Pyridin}), 8.03 (dt, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H, H_{arom}), 8.00 (dt, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H, H_{arom}), 7.90-7.93 (m, 2H, H_{arom}), 7.54-7.57 (m, 1H, H_{arom}). **¹³C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 169.6 (C_{Carbonyl}), 168.2 (C_{Carbonyl}), 155.3 (C_{arom}), 154.1 (C_{arom}), 150.7 (C_{arom}), 149.4 (C_{arom}), 138.5 (C_{arom}), 136.8 (C_{arom}), 133.4 (C_{arom}), 130.6 (C_{arom}), 130.2 (C_{arom}), 125.0 (C_{arom}), 124.9 (C_{arom}), 124.6 (C_{arom}), 123.6 (C_{arom}), 121.4 (C_{arom}). **FT-IR** (Film): ν = 3177, 1654, 1617, 1457, 1435, 1393, 1347, 1261, 773, 759, 668. **HRMS** (APCI): C₁₆H₁₀N₃O₂, (M+H⁺), berechnet: 276.0768, gefunden: 276.0767 **R_f**: 0.39 (DCM/MeOH 15:1).

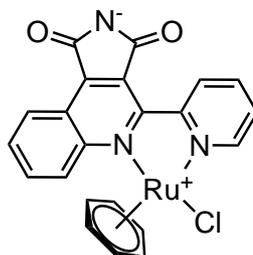
Darstellung von *N*-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-2-(2'-pyridyl)chinolin-3,4-dicarboximid (**19**)



2-(2'-Pyridyl)chinolin-3,4-dicarboximid (**18**) (1.30 g, 4.71 mmol) wurde in Acetonitril (150 mL) gelöst, (*tert*-Butyldimethylsilyl)methoxyethen (1.13 mL, 5.23 mmol) hinzugegeben und 6 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH 35:1) und *N*-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-2-(2'-pyridyl)chinolin-3,4-dicarboximid (**19**) als leicht gelber Feststoff erhalten (1.72 g, 94%).

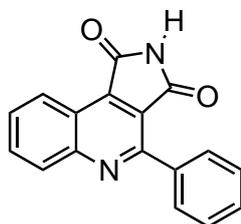
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H_{Pyridin}), 8.83 (d, J = 5.0 Hz, 1H, H_{Pyridin}), 8.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H_{Pyridin}), 7.88-7.94 (m, 3H, H_{arom}), 7.76 (dt, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H, H_{arom}), 7.42-7.45 (m, 1H, H_{arom}), 0.99 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.55 (s, 6H, CH₃). **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ = 173.5 (C_{Carbonyl}), 171.8 (C_{Carbonyl}), 154.8 (C_{arom}), 153.8 (C_{arom}), 151.2 (C_{arom}), 149.7 (C_{arom}), 139.1 (C_{arom}), 136.3 (C_{arom}), 132.7 (C_{arom}), 130.3 (C_{arom}), 129.9 (C_{arom}), 125.2 (C_{arom}), 124.9 (C_{arom}), 124.1 (C_{arom}), 124.0 (C_{arom}), 121.4 (C_{arom}), 26.4 (C(CH₃)₃), 19.1 (C(CH₃)₃), -4.2 (CH₃). **FT-IR** (Film): ν = 2931, 2858, 1765, 1705, 1623, 1585, 1567, 1554, 1469, 1436, 1360, 1332, 1291, 1193, 1149, 877, 849, 773, 761, 687. **HRMS** (ESI): C₂₂H₂₃N₃O₂SiNa (M+Na⁺) berechnet: 412.1452, gefunden: 412.1460. **R_f**: 0.51 (DCM/MeOH 35:1).

Darstellung von Halbsandwichkomplex 23



Der Ruthenium-Komplexvorläufer $[\text{Ru}(\text{C}_6\text{H}_6)\text{Cl}_2]_2$ (10.7 mg, 21.0 μmol) und 2-(2'-Pyridyl)-chinolin-3,4-dicarboximid (**18**) (14.1 mg, 51.0 μmol) wurden in Acetonitril (3 mL) gelöst und 3 h auf 75 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf RT heruntergekühlt und aufkonzentriert. Et_2O (10 mL) wurde hinzugegeben, der erhaltene Niederschlag filtriert und mit Et_2O (2x 3 mL) gewaschen. Der Halbsandwichkomplex **23** wurde in Form eines orangenen Niederschlags erhalten (18.1 mg, 81%).

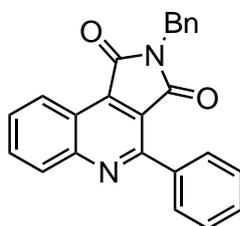
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 9.68$ (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, H_{arom}), 9.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{arom}), 9.18 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H_{arom}), 9.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{arom}), 8.39 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{arom}), 8.26 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{arom}), 8.14 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.93 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, H_{arom}), 6.16 (s, 6H, $\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6$). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 168.2$ ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 167.7 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 157.2 (C_{arom}), 154.2 (C_{arom}), 153.5 (C_{arom}), 152.4 (C_{arom}), 140.1 (C_{arom}), 139.7 (C_{arom}), 135.5 (C_{arom}), 132.7 (C_{arom}), 131.5 (C_{arom}), 130.0 (C_{arom}), 128.9 (C_{arom}), 125.3 (C_{arom}), 125.2 (C_{arom}), 122.2 (C_{arom}), 88.6 ($\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6$). **HRMS** (ESI): $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{Ru}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 489.9891, gefunden: 489.9895.

Darstellung von 2-Phenylchinolin-3,4-dicarboximid (**28**)

2-Phenylchinolin-3,4-dicarbonsäure (**26**) (1.84 g, 6.68 mmol) wurde in 40 mL Essigsäureanhydrid gelöst und 3 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene Rückstand in Essigsäure (40 mL) aufgenommen. Nach Zugabe von NH_4OAc (773 mg, 10.0 mmol) wurde die Lösung 18 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH 15:1). 2-Phenylchinolin-3,4-dicarboximid (**28**) wurde als gelbliches Pulver erhalten (1.10 g, 60%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.59 (s, 1H, NH), 8.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_{arom}), 8.11 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H_{arom}), 7.89-7.94 (m, 3H, H_{arom}), 7.75 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H, H_{arom}), 7.52-7.54 (m, 3H, H_{arom}). **¹³C-NMR** (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 169.0 (C_{Carbonyl}), 168.3 (C_{Carbonyl}), 154.3 (C_{arom}), 150.4 (C_{arom}), 137.8 (C_{arom}), 136.7 (C_{arom}), 132.7 (C_{arom}), 130.1 (C_{arom}), 129.5 (C_{arom}), 129.4 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 124.2 (C_{arom}), 122.3 (C_{arom}), 120.2 (C_{arom}). **FT-IR** (Film): ν = 3188, 3056, 1769, 1708, 1621, 1586, 1508, 1491, 1450, 1353, 1315, 1267, 1188, 1146, 1085, 925, 919, 864, 797, 778, 666. **HRMS** (APCI): C₁₇H₁₁N₂O₂ (M+H⁺) berechnet: 275.0815, gefunden: 275.0826. **R_f**: 0.45 (DCM/MeOH 15:1).

Darstellung von *N*-Benzyl-2-phenylchinolin-3,4-dicarboximid (29)

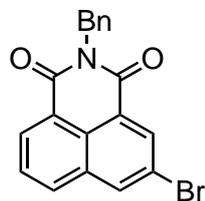


2-Phenylchinolin-3,4-dicarbonsäure (**26**) (1.98 g, 7.20 mmol) wurde in 40 mL Essigsäureanhydrid gelöst und 3 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene Rückstand in Essigsäure (40 mL) aufgenommen. Nach Zugabe von Benzylamin (0.78 mL, 7.20 mmol) wurde die Lösung 3 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (DCM). *N*-Benzyl-2-phenylchinolin-3,4-dicarboximid (**29**) wurde als gelbliches Pulver erhalten (1.31 g, 50%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.80-8.83 (m, 1H, H_{arom}), 8.22 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H_{arom}), 8.02 (ddd, *J* = 8.5, 7.0, 1.5 Hz, 1H, H-6/H-7), 7.93-7.97 (m, 2H, H_{arom}), 7.88 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.2 Hz, 1H, H-6/H-7), 7.52-7.57 (m, 3H, H_{arom}), 7.24-7.41 (m, 5H, H_{arom}). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 167.6 (C_{Carbonyl}), 167.0 (C_{Carbonyl}), 154.2 (C_{arom}), 150.6 (C_{arom}), 137.2 (C_{arom}), 136.6 (C_{arom}), 136.4 (C_{arom}), 133.0 (C_{arom}), 130.1 (C_{arom}), 129.7 (C_{arom}), 129.64 (C_{arom}), 129.60 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 128.2 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 127.4 (C_{arom}), 127.2 (C_{arom}), 124.3 (C_{arom}), 121.6 (C_{arom}), 120.1 (C_{arom}), 41.1 (C_{Benzyl}). **FT-IR** (Film): ν = 3061, 3033, 2937, 1770, 1712, 1455, 1430, 1348, 1261, 1118, 1076, 1061, 855, 776, 755, 731. **HRMS** (ESI): C₂₄H₁₇N₂O₂ (M+H⁺) berechnet: 365.1285, gefunden: 365.1284. **R_f**: 0.32 (DCM).

5.4. Pyridylnaphthalimide als Pharmakophorliganden

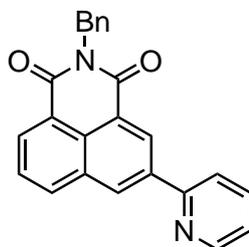
Darstellung von *N*-Benzyl-3-brom-1,8-naphthalimid (36)



3-Brom-1,8-naphthalsäureanhydrid (**35**) (3.00 g, 10.8 mmol) wurde in 75 mL konzentrierter Essigsäure gelöst, Benzylamin (1.78 mL, 16.2 mmol) hinzugegeben und die Lösung 18 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die Reaktionslösung wurde vorsichtig in Eiswasser gegeben, der erhaltene beige Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (DCM/Hexan 3:2). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und *N*-Benzyl-3-brom-1,8-naphthalimid (**36**) als eierschalenfarbiger Feststoff erhalten (2.82 g, 71%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.66 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H-2/H-4), 8.59 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H, H-5/H-7), 8.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H-2/H-4), 8.01 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H, H-5/H-7), 7.76 (dd, J = 8.4, 7.5 Hz, 1H, H-6), 7.53-7.56 (m, 2H, H_{Phenyl}), 7.24-7.34 (m, 3H, H_{Phenyl}), 5.37 (s, 2H, H_{Benzyl}). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 163.6 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 163.0 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 137.0 (C_{arom}), 135.5 (C_{arom}), 134.1 (C_{arom}), 132.82 (C_{arom}), 132.75 (C_{arom}), 131.5 (C_{arom}), 129.1 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 128.0 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 126.5 (C_{arom}), 124.1 (C_{arom}), 122.8 (C_{arom}), 121.1 (C_{arom}), 43.7 (C_{Benzyl}). **FT-IR** (Film): ν = 3065, 3033, 1702, 1662, 1621, 1587, 1432, 1407, 1358, 1322, 1232, 1177, 1154, 1074, 827, 732, 701. **HRMS** (APCI): $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{BrNO}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 368.0106, gefunden: 368.0102. R_f : 0.78 (DCM).

Darstellung von *N*-Benzyl-3-(2'-pyridyl)-1,8-naphthalimid (33)

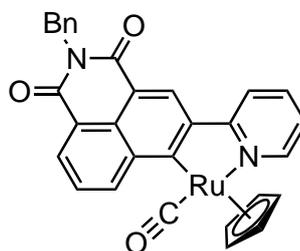


N-Benzyl-3-brom-1,8-naphthalimid (**36**) (417 mg, 1.14 mmol) und 2-(Trimethylstannyl)pyridin (250 mg, 1.04 mmol) wurden in 25 mL *m*-Xylol gelöst und die Reaktionsmischung 15 min mit Stickstoff gespült. Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (120 mg, 103 μmol) wurde hinzugefügt und die Reaktionsmischung 22 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die Lösung

wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, das Rohprodukt an Silicagel adsorbiert und säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH 75:1 → 35:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und *N*-Benzyl-3-(2'-pyridyl)-1,8-naphthalimid (**33**) als leicht gelber Feststoff erhalten (381 mg, 99%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.17 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-2/H-4), 8.95 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-2/H-4), 8.76-8.78 (m, 1H, H_{arom}), 8.59 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H, H_{arom}), 8.28 (dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H, H_{arom}), 7.96 (dt, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H, H_{arom}), 7.85 (td, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H, H_{arom}), 7.75 (dd, *J* = 8.1, 7.5 Hz, 1H, H_{arom}), 7.56-7.59 (m, 2H, H_{arom}), 7.24-7.36 (m, 4H, H_{phenyl}), 5.41 (s, 2H, H_{Benzyl}). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 164.2 (C_{Carbonyl}), 164.1 (C_{Carbonyl}), 155.2 (C_{arom}), 150.1 (C_{arom}), 138.0 (C_{arom}), 137.3 (C_{arom}), 137.2 (C_{arom}), 134.8 (C_{arom}), 132.1 (C_{arom}), 131.9 (C_{arom}), 131.7 (C_{arom}), 129.8 (C_{arom}), 129.0 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 128.2 (C_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 127.4 (C_{arom}), 123.1 (C_{arom}), 122.6 (C_{arom}), 120.8 (C_{arom}), 43.6 (C_{Benzyl}). **FT-IR** (Film): ν = 3062, 1701, 1662, 1626, 1591, 1476, 1420, 1331, 1200, 1180, 782, 736, 701. **HRMS** (APCI): C₂₄H₁₇N₂O₂ (M+H⁺) berechnet: 365.1285, gefunden: 365.1281. **R_f**: 0.51 (DCM/MeOH 35:1).

Darstellung von Cp-CO-Halbsandwichkomplex **38**



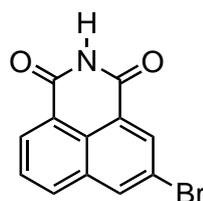
N-Benzyl-3-(2'-pyridyl)-1,8-naphthalimid (**33**) (28 mg, 66.3 μmol) und [Ru(C₅H₅)(CO)(MeCN)₂]PF₆ (28 mg, 66.3 μmol) wurden in 4 mL DMF gelöst und die Reaktionslösung 10 min mit Stickstoff gespült. Nach Zugabe von Et₃N (7.34 μL, 53.1 μmol) wurde die Reaktion 18 h auf 60 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (DCM). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und Halbsandwichkomplex **38** als orangener Feststoff erhalten (18 mg, 70%). Eine Koordination des Metallzentrums über die 4-Position des Naphthalimids erfolgte anhand der kristallographischen Daten. Die kristallographischen Daten von **38** befinden sich im Anhang in Tabelle 3.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.92 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H_{Pyridin}), 8.83 (s, 1H, H-2), 8.65 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H, H-5/H-7), 8.48 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H, H-5/H-7), 8.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{Pyridin}), 7.81 (td, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H, H_{Pyridin}), 7.70 (dd, *J* = 8.4, 7.6 Hz, 1H, H-6), 7.55-7.57 (m, 2H, H_{phenyl}), 7.28-7.32 (m, 2H, H_{phenyl}), 7.20-7.24 (m, 1H, H_{phenyl}), 7.00 (td, *J* = 6.6, 1.2 Hz, 1H, H_{Pyridin}), 5.44 (s, 2H, H_{Benzyl}), 5.08 (s, 5H, η⁵-C₅H₅). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃):

5. Experimenteller Teil

δ = 202.6 (C-4), 199.8 (C_{Carbonyl}-Ru), 167.2 (C_{Pyridin}), 165.4 (C_{Carbonyl}), 164.4 (C_{Carbonyl}), 157.1 (C_{Pyridin}), 144.1 (C_{arom}), 142.8 (C-5/C-7), 142.5 (C_{arom}), 137.8 (C_{Pyridin}), 137.0 (C_{arom}), 131.9 (C-5/C-7), 128.7 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 127.2 (C_{arom}), 125.5 (C-6), 124.6 (C-2), 122.9 (C_{arom}), 120.6 (C_{Pyridin}), 119.9 (C_{Pyridin}), 117.3 (C_{arom}), 84.5 (η^5 -C₅H₅), 43.4 (C_{Benzyl}). **FT-IR** (Film): ν = 2925, 2854, 1930, 1690, 1649, 1581, 1561, 1474, 1390, 1319, 1229, 1180, 779, 731, 701. **HRMS** (APCI): C₃₀H₂₁N₂O₃Ru (M+H⁺) berechnet: 559.0598, gefunden: 559.0608. **R_f**: 0.24 (DCM).

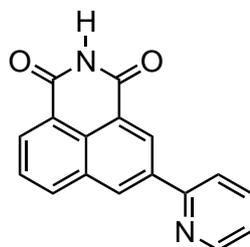
Darstellung von 3-Brom-1,8-naphthalimid (37)



3-Brom-1,8-naphthalsäureanhydrid (**35**) (5.07 g, 18.3 mmol) wurde in 255 mL konz. NH₃ (28%) suspendiert und 90 min auf 70 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur herabgekühlt, der erhaltene Niederschlag abfiltriert, zweimal mit Ethanol 100 mL gewaschen und im Vakuum getrocknet. 3-Brom-1,8-naphthalimid (**37**) wurde als beiger Feststoff erhalten (4.71 g, 93%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.82 (s, 1H, NH), 8.70 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H-2/H-4), 8.34-8.43 (m, 3H, H_{arom}), 7.90 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H-6). **¹³C-NMR** (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 163.7 (C_{Carbonyl}), 162.9 (C_{Carbonyl}), 135.7 (C_{arom}), 133.3 (C_{arom}), 132.9 (C_{arom}), 131.7 (C_{arom}), 130.2 (C_{arom}), 128.2 (C_{arom}), 127.2 (C_{arom}), 124.5 (C_{arom}), 122.7 (C_{arom}), 119.9 (C_{arom}). **FT-IR** (Film): ν = 3180, 3067, 2827, 1693, 1617, 1589, 1408, 1326, 1262, 883, 821, 783, 745, 726, 515, 477, 429. **HRMS** (APCI): C₁₂H₇BrNO₂ (M+H⁺) berechnet: 277.9634, gefunden: 277.9624.

Darstellung von 3-(2'-Pyridyl)-1,8-naphthalimid (34)

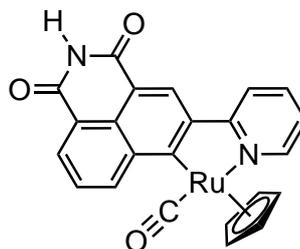


3-Brom-1,8-naphthalimid (**37**) (947 mg, 3.44 mmol) und 2-(Trimethylstannyl)pyridin (843 mg, 3.47 mmol) wurden in 15 mL *m*-Xylol gelöst und 15 min mit Stickstoff gespült. Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (197 mg, 168 μ mol) wurde hinzugefügt und die Reaktionsmischung 22 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur

abgekühlt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, das Rohprodukt an Silicagel adsorbiert und säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH 75:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und 3-(2'-Pyridyl)-1,8-naphthalimid (**34**) als leicht gelber Feststoff erhalten (0.63 g, 67%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 11.77$ (s, 1H, NH), 9.11-9.13 (m, 2H, H_{arom}), 8.76-8.78 (m, 1H, H_{arom}), 8.52 (dd, $J = 8.1, 0.9$ Hz, 1H, H-5/H-7), 8.42 (dd, $J = 7.2, 0.9$ Hz, 1H, H-5/H-7), 8.23 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.99 (td, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.87 (dd, $J = 8.1, 7.4$ Hz, 1H, H-6), 7.47 (ddd, $J = 7.5, 4.8, 0.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Pyridin}}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 164.0$ ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 154.2 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 149.8 (C_{arom}), 137.6 (C_{arom}), 137.0 (C_{arom}), 134.9 (C_{arom}), 132.0 (C_{arom}), 131.4 (C_{arom}), 130.2 (C_{arom}), 128.7 (C_{arom}), 127.9 (C_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 123.5 (C_{arom}), 123.1 (C_{arom}), 122.5 (C_{arom}), 120.8 (C_{arom}). **FT-IR** (Film): $\nu = 3174, 3064, 2846, 1672, 1595, 1586, 1414, 1381, 1360, 1337, 1259, 1203, 843, 833, 780, 748, 737, 513, 500, 475, 439, 401$. **HRMS** (ESI): $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) berechnet: 297.0634, gefunden: 297.0633. R_f : 0.13 (DCM/MeOH 75:1).

Darstellung von Cp-CO-Halbsandwichkomplex **39**



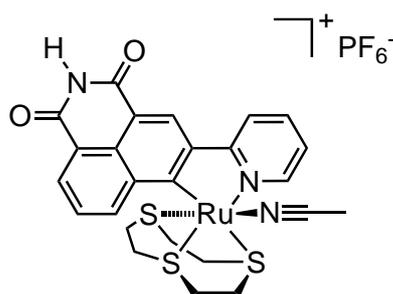
3-(2'-Pyridyl)-1,8-naphthalimid (**34**) (30.2 mg, 108 μmol) und $[\text{Ru}(\text{C}_5\text{H}_5)(\text{CO})(\text{MeCN})_2]\text{PF}_6$ (70.8 mg, 165 μmol) wurden in 5 mL DMF gelöst und die Reaktionslösung 10 min mit Stickstoff gespült. Nach der Zugabe von Et_3N (35.3 μL , 249 μmol) wurde die Reaktion 18 h auf 60 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 50 mL DCM verdünnt und mit ges. NH_4Cl -Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit DCM (2x 25 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH 40:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und Halbsandwichkomplex **39** als gelber Feststoff erhalten (27 mg, 51%). Eine Bestätigung der Koordination erfolgte über die kristallographischen Daten des benzylierten Derivats **38**. Die kristallographischen Daten von **38** befinden sich im Anhang in Tabelle 3.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 11.56$ (s, 1H, NH), 9.11 (d, $J = 5.5$ Hz, 1.5)1H, H-6', 8.76 (s, 1H, H-2), 8.53 (dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 1H, H_{arom}), 8.44-8.47 (m, 2H, H_{arom}), 7.98-8.04 (m, 1H, H_{arom}), 7.80 (dd, $J = 8.3, 7.4$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.23 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, H-5'), 5.29 (s, 5H, $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 201.0$ (C-4), 200.8 ($\text{C}_{\text{Carbonyl-Ru}}$), 165.9 ($\text{C}_{\text{Pyridin}}$),

5. Experimenteller Teil

164.8 (C_{Carbonyl}), 164.1 (C_{Carbonyl}), 157.7 (C_{arom}), 144.7 (C_{arom}), 143.9 (C_{arom}), 142.8 (C_{arom}), 142.2 (C_{arom}), 137.9 (C_{arom}), 130.3 (C_{arom}), 125.7 (C_{arom}), 123.3 (C_{arom}), 122.7 (C_{arom}), 121.6 (C_{arom}), 120.4 (C_{arom}), 117.3 (C_{arom}), 85.1 (H, $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$). **FT-IR** (Film): $\nu = 2922, 2851, 1934, 1670, 1577, 1557, 1471, 1381, 1318, 1257, 1244, 999, 965, 791, 777, 741$. **HRMS** (APCI): $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3\text{Ru}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 469.0121, gefunden: 469.0123. R_f : 0.43 (DCM/MeOH 40:1).

Darstellung von Monoacetonitrilkomplex 40



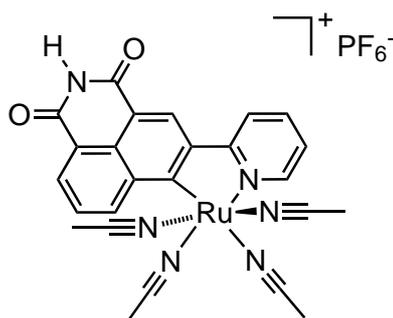
Methode A: 3-(2'-Pyridyl)-1,8-naphthalimid (**34**) (70.2 mg, 255 μmol) und $[\text{Ru}(\text{MeCN})_3][\text{9]aneS}_3](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (269 mg, 383 μmol) wurden in 5 mL DMF gelöst, Et_3N (92 μL , 663 μmol) hinzugegeben und die Reaktion 18 h auf 90 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (MeCN \rightarrow MeCN/ H_2O /ges. KNO_3 -Lösung 50:3:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet, in einer geringen Menge MeCN/ H_2O gelöst und NH_4PF_6 hinzugegeben. Die Lösung wurde zentrifugiert, der entstandene orangene Feststoff dreimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und Monoacetonitrilkomplex **40** als orangener Feststoff erhalten (145 mg, 77%).

Methode B: Tetraacetonitrilkomplex **41** (14.7 mg, 22.2 μmol) wurde in 3 mL DMF gelöst, 1,4,7-Trithiacyclononan (5 mg, 26.3 μmol) hinzugegeben und die Reaktion 24 h auf 90 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (MeCN \rightarrow MeCN/ H_2O /ges. KNO_3 -Lösung 50:3:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet, in einer geringen Menge MeCN/ H_2O gelöst und NH_4PF_6 hinzugegeben. Die Lösung wurde zentrifugiert, der entstandene orangene Feststoff dreimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und Monoacetonitril **40** als orangener Feststoff erhalten (12 mg, 77%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3CN): $\delta = 9.39$ (s, 1H, NH), 8.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H_{arom}), 8.86 (s, 1H, H-2), 8.77 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, H_{arom}), 8.55 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_{arom}), 8.37 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, H_{arom}), 8.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.85 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.38 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, H_{arom}), 3.15-3.31 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$), 2.76-3.00 (m, 6H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$, $\text{H}_{\text{Acetonitril}}$), 2.08-2.46 (m, 7H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CD_3CN): $\delta = 194.4$ (C-4), 189.9 (C_{arom}), 165.4 (C_{arom}), 164.5 (C_{Carbonyl}), 163.9 (C_{Carbonyl}), 153.1 (C_{arom}), 144.9 (C_{arom}), 141.5 (C_{arom}), 139.4 (C_{arom}), 139.0

(C_{arom}), 130.8 (C_{arom}), 129.5 (C_{arom}), 126.7 (C_{arom}), 124.0 (C_{arom}), 123.7 (C_{arom}), 123.6 (C_{arom}), 121.7 (C_{arom}), 119.4 (C_{Acetonitril}), 37.0 (C_{Trithia}), 36.5 (C_{Trithia}), 34.5 (C_{Trithia}), 33.6 (C_{Trithia}), 31.8 (C_{Trithia}), 30.6 (C_{Trithia}). **FT-IR** (Film): $\nu = 2991, 1974, 1675, 1582, 1564, 1476, 1412, 1386, 1322, 1248, 837, 778, 748$. **HRMS** (ESI): C₂₅H₂₄N₃O₂RuS₃ (M-PF₆⁻) berechnet: 596.0069, gefunden: 596.0078. **R_f**: 0.20 (MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:3:1).

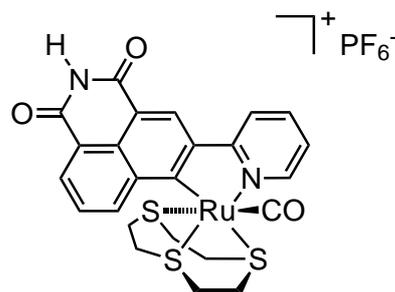
Darstellung von Tetraacetonitrilkomplex 41



3-(2'-Pyridyl)-1,8-naphthalimid (**34**) (78.2 mg, 280 μ mol), [RuCl₂(C₆H₆)₂] (70.8 mg, 140 μ mol), KPF₆ (199 mg, 1.08 mmol) und K₂CO₃ (110 mg, 80.0 μ mol) wurden in 5 mL MeCN gelöst und 16 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH 35:1 \rightarrow 20:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und Tetraacetonitrilkomplex **41** als roter Feststoff erhalten (77.1 mg, 40%). Die kristallographischen Daten von **41** befinden sich im Anhang in Tabelle 4.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃CN): $\delta = 9.21$ (s, 1), 9.14 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H, H-5/H-7), 9.04-9.06 (m, 1H, H_{Pyridin}), 8.65 (s, 1H, H-2), 8.52 (dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H, H-5/H-7), 8.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H_{Pyridin}), 7.85-7.91 (m, 1H, H_{Pyridin}), 7.78 (dd, $J = 8.4, 7.2$ Hz, 1H, H-6), 7.28 (ddd, $J = 7.2, 5.7, 1.2$ Hz, 1H, H_{Pyridin}), 2.55 (s, 3), 2.14 (s, 3), 1.99 (s, 3). **¹³C-NMR** (125 MHz, CD₃CN): $\delta = 215.8$ (C-4), 167.2 (C_{arom}), 165.0 (C_{Carbonyl}), 164.1 (C_{Carbonyl}), 152.7 (C_{arom}), 145.8 (C_{arom}), 143.4 (C_{arom}), 140.6 (C_{arom}), 136.8 (C_{arom}), 130.3 (C_{arom}), 128.8 (C_{arom}), 126.2 (C_{arom}), 124.8 (C_{arom}), 123.4 (C_{arom}), 122.2 (C_{arom}), 121.7 (C_{arom}), 121.5 (C_{arom}), 118.9 (C_{arom}), 115.6 (C_{Acetonitril}), 2.8 (C_{Acetonitril}). **FT-IR** (Film): $\nu = 3363, 2924, 2851, 2271, 1681, 1578, 1561, 1473, 1316, 1242, 830, 776, 757, 557$. **HRMS** (ESI): C₂₃H₁₈N₅O₂Ru (M-CH₃CN-PF₆⁻) berechnet: 498.0505, gefunden: 498.0487. **R_f**: 0.11 (DCM/MeOH 20:1).

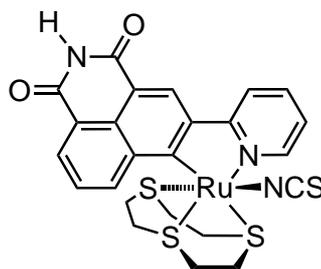
Darstellung von Carbonylkomplex 42



Monoacetonitrilkomplex **40** (15 mg, 20.1 μmol) wurde in 4 mL DMF gelöst. Die Lösung wurde 30 s mit CO-Gas gespült und anschließend 3 h auf 95 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (MeCN \rightarrow MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:3:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet, in einer geringen Menge MeCN/H₂O gelöst und NH₄PF₆ hinzugegeben. Die Lösung wurde zentrifugiert, der entstandene orangene Feststoff dreimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und Carbonylkomplex **42** als gelber Feststoff erhalten (13 mg, 87%). Die kristallographischen Daten von **42** befinden sich im Anhang in Tabelle 5.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃CN): δ = 9.36 (s, 1H, NH), 8.95 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H, H-5/H-7), 8.86 (s, 1H, H-2), 8.77 (dt, J = 5.2, 0.8 Hz, 1H, H_{Pyridin}), 8.55 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H, H_{Pyridin}), 8.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-5/H-7), 8.08 (td, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H, H_{Pyridin}), 7.85 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 1H, H-6), 7.38 (dd, J = 5.6, 1.2 Hz, 1H, H_{Pyridin}), 3.17-3.30 (m, 2H, H_{Trithia}), 2.86-3.00 (m, 4H, H_{Trithia}), 2.77-2.85 (m, 2H, H_{Trithia}), 2.28-2.46 (m, 3H, H_{Trithia}), 2.19-2.25 (m, 1H, H_{Trithia}). **¹³C-NMR** (100 MHz, CD₃CN): δ = 194.4 (C-4), 189.9 (C_{Carbonyl}-Ru), 165.4 (C_{arom}), 164.5 (C_{Carbonyl}), 163.9 (C_{Carbonyl}), 153.1 (C_{arom}), 144.9 (C_{arom}), 141.5 (C_{arom}), 139.4 (C_{arom}), 138.9 (C_{arom}), 130.8 (C_{arom}), 129.4 (C_{arom}), 126.7 (C_{arom}), 124.0 (C_{arom}), 123.7 (C_{arom}), 123.6 (C_{arom}), 121.7 (C_{arom}), 119.4 (C_{arom}), 37.0 (C_{Trithia}), 36.5 (C_{Trithia}), 34.5 (C_{Trithia}), 33.6 (C_{Trithia}), 31.8 (C_{Trithia}), 30.6 (C_{Trithia}). **FT-IR** (Film): ν = 3164, 3053, 2839, 1991, 1675, 1584, 1474, 1387, 1317, 1266, 834, 780, 745. **HRMS** (ESI): C₂₄H₂₁N₂O₃RuS₃ (M-PF₆⁻) berechnet: 582.9752, gefunden: 582.9752. **R_f**: 0.20 (MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:3:1).

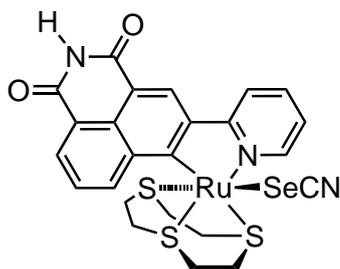
Darstellung von Thiocyanatkomplex 43



Monoacetonitrilkomplex **40** (16.3 mg, 22.2 μmol) wurde in 2 mL DMF gelöst, NaSCN (3.2 mg, 32.4 μmol) in 300 μL Wasser hinzugegeben und die Lösung 12 h auf 95 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH 20:1 \rightarrow 5:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und das *N*-gebundene Isomer des Thiocyanatkomplexes **43** als roter Feststoff erhalten (3.3 mg, 23%). Die Bildung des *S*-gebundenen Nebenproduktes wurde bei der Reaktionskontrolle beobachtet. Eine Isolierung war aufgrund der geringen Menge nicht möglich. Die Zuordnung der Koordinationsmodi erfolgte durch die Kristallisation des benzylierten *S*-gebundenen Isomers **48**. Die kristallographischen Daten von **48** befinden sich im Anhang in Tabelle 7.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 11.42 (s, 1H, NH), 9.22 (dd, J = 8.4, 1.1 Hz, 1H, H-5/H-7), 8.96 (d, J = 4.8 Hz, 1H, H_{Pyridin}), 8.64 (s, 1H, H-2), 8.40 (dd, J = 7.2, 0.9 Hz, 1H, H-5/H-7), 8.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_{Pyridin}), 7.90 (dt, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H, H_{Pyridin}), 7.74 (dd, J = 7.6, 6.6 Hz, 1H, H-6), 7.31-7.36 (m, 1H, H_{Pyridin}), 3.14-3.20 (m, 1H, H_{Trithia}), 2.87-2.97 (m, 2H, H_{Trithia}), 2.64-2.76 (m, 5H, H_{Trithia}), 2.07-2.19 (m, 1H, H_{Trithia}), 1.83-2.01 (m, 3H, H_{Trithia}). **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, DMSO- d_6): δ = 215.2 (C-4), 165.6 (C_{arom}), 165.4 (C_{Carbonyl}), 164.6 (C_{Carbonyl}), 152.6 (C_{arom}), 145.2 (C_{arom}), 143.1 (C_{arom}), 140.4 (C_{arom}), 137.0 (C_{arom}), 133.5 (C_{Thiocyanat}), 130.3 (C_{arom}), 129.1 (C_{arom}), 125.2 (C_{arom}), 123.4 (C_{arom}), 122.8 (C_{arom}), 122.3 (C_{arom}), 119.9 (C_{arom}), 115.3 (C_{arom}), 36.6 (C_{Trithia}), 35.5 (C_{Trithia}), 35.2 (C_{Trithia}), 31.5 (C_{Trithia}), 30.3 (C_{Trithia}), 29.9 (C_{Trithia}). **FT-IR** (Film): ν = 3159, 3002, 2920, 2854, 2096, 1673, 1574, 1379, 1312, 1248, 1016, 951, 841, 768, 739. **HRMS** (ESI): C₂₄H₂₁N₃O₂RuS₄Na (M+Na⁺) berechnet: 635.9453, gefunden: 635.9467. **R_f**: 0.10 (DCM/MeOH 10:1).

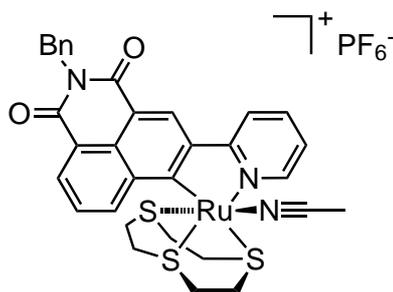
Darstellung von Selenocyanatkomplex 44



Monoacetonitrilkomplex **40** (16.3 mg, 22.2 μmol) wurde in 2 mL DMF gelöst, KSeCN (5.1 mg, 32.4 μmol) in 300 μL Wasser hinzugegeben und die Lösung 12 h auf 95 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH 20:1 \rightarrow 10:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und das Se-gebundene Isomer des Komplexes **44** in Form eines roten Feststoffs isoliert (4.1 mg, 30%). Die Bildung des N-gebundenen Isomers wurde nicht beobachtet. Die Bestimmung des Koordinationsmodus des Selenocyanatliganden erfolgte in Analogie zu der benzylierten Verbindung **46**. Die kristallographischen Daten von **46** befinden sich im Anhang in Tabelle 6.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ = 11.39 (s, 1H, NH), 9.22 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H, H-5/H-7), 8.94-8.95 (m, 1H, H_{Pyridin}), 8.64 (s, 1H, H-2), 8.39 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H, H-5/H-7), 8.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H_{Pyridin}), 7.90 (ddd, J = 8.4, 7.5, 1.5 Hz, 1H, H_{Pyridin}), 7.73 (dd, J = 8.5, 7.0 Hz, 1H, H-6), 7.32 (ddd, J = 7.0, 5.5, 1.5 Hz, 1H, H_{Pyridin}), 3.15-3.19 (m, 2H, H_{Trithia}), 2.90-2.98 (m, 2H, H_{Trithia}), 2.64-2.77 (m, 4H, H_{Trithia}), 2.06-2.13 (m, 1H, H_{Trithia}), 1.87-1.99 (m, 3H, H_{Trithia}). **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, DMSO- d_6): δ = 165.6 (C_{arom}), 165.3 (C_{Carbonyl}), 164.4 (C_{Carbonyl}), 152.5 (C_{arom}), 145.4 (C_{arom}), 143.2 (C_{arom}), 140.7 (C_{arom}), 137.0 (C_{arom}), 136.9 (C_{arom}), 130.4 (C_{arom}), 129.4 (C_{arom}), 125.0 (C_{arom}), 123.5 (C_{arom}), 122.8 (C_{arom}), 122.3 (C_{arom}), 119.9 (C_{arom}), 115.3 (C_{arom}), 108.4 (C_{Selenocyanat}), 36.5 (C_{Trithia}), 36.3 (C_{Trithia}), 35.3 (C_{Trithia}), 31.3 (C_{Trithia}), 31.1 (C_{Trithia}), 30.0 (C_{Trithia}). **FT-IR** (Film): ν = 3344, 3224, 3003, 2921, 2851, 2098, 1674, 1575, 1507, 1432, 1406, 1378, 1321, 1256, 1019, 827, 778. **HRMS** (ESI): C₂₄H₂₁N₃O₂RuS₃SeNa (M+Na⁺) berechnet: 683.8904, gefunden: 683.8903. **R_f**: 0.11 (DCM/MeOH 10:1).

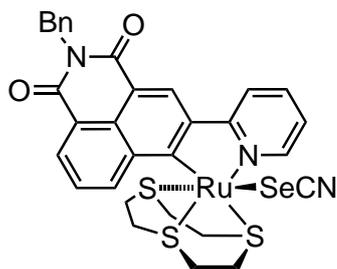
Darstellung von Monoacetonitrilkomplex 45



N-Benzyl-3-(2'-pyridyl)-1,8-naphthalimid (**33**) (100 mg, 411 μmol) und der Rutheniumkomplexvorläufer $[\text{Ru}(\text{MeCN})_3([\text{9}]\text{aneS}_3)](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (434 mg, 618 μmol) wurden in 7 mL DMF gelöst, Et_3N (75.2 μL , 536 μmol) hinzugegeben und die Reaktion 18 h auf 60 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (MeCN \rightarrow MeCN/ H_2O /ges. KNO_3 -Lösung 50:3:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet, in einer geringen Menge MeCN/ H_2O gelöst und NH_4PF_6 hinzugegeben. Die Lösung wurde zentrifugiert, der entstandene orangene Feststoff dreimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und Monoacetonitrilkomplex **45** als orangener Feststoff erhalten (320 mg, 93 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3CN): δ = 9.29 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H, H-5/H-7), 8.97-8.99 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Pyridin}}$), 8.77 (s, 1H, H-2), 8.54 (dd, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H, H-5/H-7), 8.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Pyridin}}$), 7.86-7.92 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Pyridin}}$), 7.78 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H, H-6), 7.39-7.41 (m, 2H, H_{arom}), 7.20-7.33 (m, 4H, H_{arom}), 5.28 (s, 2H, H_{Benzyl}), 3.09-3.18 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$), 2.66-2.92 (m, 4H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$, $\text{H}_{\text{Acetonitril}}$), 2.40-2.57 (m, 3H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$), 2.10-2.19 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$), 2.08 (s, 3H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$), 1.99-2.07 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$), 1.77-1.86 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CD_3CN): δ = 208.6 (C-4), 165.5 (C_{arom}), 164.4 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 163.7 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 152.2 (C_{arom}), 145.1 (C_{arom}), 142.2 (C_{arom}), 139.6 (C_{arom}), 137.9 (C_{arom}), 137.0 (C_{arom}), 130.7 (C_{arom}), 128.0 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 127.3 (C_{arom}), 126.7 (C_{arom}), 125.0 (C_{arom}), 123.8 (C_{arom}), 122.8 (C_{arom}), 122.7 (C_{arom}), 122.4 (C_{arom}), 119.7 (C_{arom}), 115.7 ($\text{C}_{\text{Acetonitril}}$), 42.6 (C_{Benzyl}), 35.3 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 35.2 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 33.0 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 31.6 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 29.8 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 29.2 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 3.0 ($\text{C}_{\text{Acetonitril}}$). **FT-IR** (Film): ν = 2938, 1976, 1687, 1643, 1576, 1473, 1446, 1413, 1389, 1319, 1274, 1226, 1027, 969, 828, 778, 747, 698. **HRMS** (ESI): $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2\text{RuS}_3$ (M- PF_6^-) berechnet: 686.0545, gefunden: 686.0531. R_f : 0.35 (MeCN/ H_2O /ges. KNO_3 -Lösung 50:3:1).

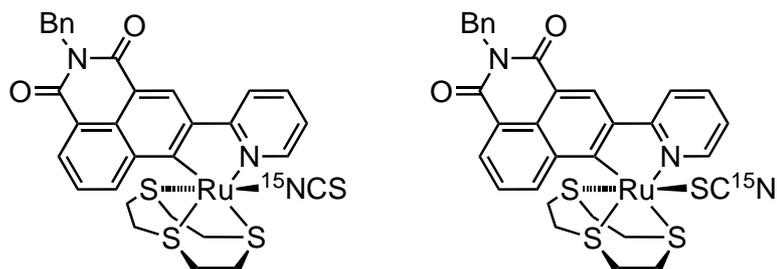
Darstellung von Selenocyanatkomplex 46



Monoacetonitrilkomplex **45** (100 mg, 120 μmol) wurde in 3 mL DMF gelöst, KSeCN (26.1 mg, 181 μmol) in 300 μL Wasser hinzugefügt und die Lösung 16 h auf 95 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH 35:1 \rightarrow 10:1). Das Se-gebundene Isomer des Komplexes **46** wurde in Form eines roten Feststoffs isoliert (34.3 mg, 38%). Die Bildung des N-gebundenen Isomers wurde nicht beobachtet. Die Bestimmung des Bindungsmodus des monodentaten Liganden erfolgt durch Röntgenstrukturanalyse der Verbindung **46**. Die kristallographischen Daten von **46** befinden sich im Anhang in Tabelle 6.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 9.24 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H, H_{arom}), 8.95 (d, J = 5.0 Hz, 1H, H_{arom}), 8.71 (s, 1H, H-2), 8.47 (d, J = 7.0 Hz, 1H, H_{arom}), 8.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H_{arom}), 7.90 (t, J = 8.0 Hz, 1H, H_{arom}), 7.77 (t, J = 7.9 Hz, 1H, H_{arom}), 7.28-7.38 (m, 5H, H_{arom}), 7.21-7.24 (m, 1H, H_{arom}), 5.28 (s, 2H, H_{Benzyl}), 3.15-3.20 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$), 2.89-2.98 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$), 2.68-2.78 (m, 4H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$), 1.89-2.12 (m, 5H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 216.0 (C-4), 165.2 (C_{arom}), 164.8 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 163.9 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 152.6 (C_{arom}), 145.4 (C_{arom}), 143.0 (C_{arom}), 140.5 (C_{arom}), 138.4 (C_{arom}), 136.9 (C_{arom}), 131.3 (C_{arom}), 128.8 (C_{arom}), 128.1 (C_{arom}), 127.8 (C_{arom}), 127.4 (C_{arom}), 125.4 (C_{arom}), 123.1 (C_{arom}), 122.78 (C_{arom}), 122.76 (C_{arom}), 119.9 (C_{arom}), 114.5 (C_{arom}), 108.2 ($\text{C}_{\text{Selenocyanat}}$), 43.1 (C_{Benzyl}), 36.5 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 36.2 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 35.3 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 31.3 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 31.0 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 30.0 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$). $^{77}\text{Se-NMR}$ (76 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = -248.3. **FT-IR** (Film): ν = 2917, 2847, 2087, 1677, 1639, 1569, 1467, 1430, 1382, 1312, 1267, 1221, 1153, 1017, 959, 813, 776, 740. **HRMS** (ESI): $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{RuS}_3\text{SeNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) berechnet: 773.9376, gefunden: 773.9380. R_f : 0.14 (DCM/MeOH 35:1).

Darstellung der Thiocyanatkomplexe 47 und 48



Monoacetonitrilkomplex **45** (100 mg, 120 μmol) wurde in 3 mL DMF gelöst, KSC^{15}N (17.8 mg, 181 μmol) in 300 μL Wasser hinzugefügt und die Lösung 16 h auf 95 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH 35:1 \rightarrow 10:1). Das *N*-gebundene Isomer des Komplexes **47** wurde als Hauptprodukt in Form eines roten Feststoffs isoliert (32 mg, 38%. Als Nebenprodukt wurde das *S*-gebundene Isomer **48** in Form eines roten Feststoffs erhalten (10 mg, 12%). Die Bestimmung des Bindungsmodus des monodentaten Liganden erfolgt anhand der ^{15}N -NMR der beiden Bindungsisomere sowie über Röntgenstrukturanalyse des *S*-gebundenen Isomers **48**. Die kristallographischen Daten von **48** befinden sich im Anhang in Tabelle 7.

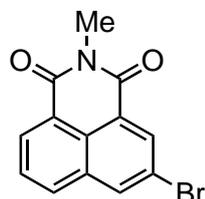
N-gebundenes Isomer: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 9.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-5/H-7), 9.00 (d, J = 5.6 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Pyridin}}$), 8.71 (s, 1H, H-2), 8.50 (d, J = 6.6 Hz, 1H, H-5/H-7), 8.32 (d, J = 8.3 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Pyridin}}$), 7.95 (dd, J = 7.7, 6.6 Hz, 1H, H-6), 7.81 (t, J = 7.8 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Pyridin}}$), 7.29-7.39 (m, 5H, H_{arom}), 7.21-7.24 (m, 1H, H_{arom}), 5.30 (s, 2H, H_{Benzyl}), 3.09-3.14 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$), 2.94-2.99 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$), 2.86-2.91 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$), 2.75-2.81 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$), 2.53-2.57 (m, 4H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$), 2.10-2.16 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$), 1.95-2.00 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$), 1.83-1.92 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 217.2 (C-4), 165.6 (C_{arom}), 164.9 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 163.9 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 152.6 (C_{arom}), 145.5 (C_{arom}), 142.9 (C_{arom}), 140.6 (C_{arom}), 138.4 (C_{arom}), 137.3 (C_{arom}), 133.5 ($\text{C}_{\text{Thiocyanat}}$), 131.3 (C_{arom}), 128.8 (C_{arom}), 128.1 (C_{arom}), 127.9 (C_{arom}), 127.4 (C_{arom}), 125.4 (C_{arom}), 123.0 (C_{arom}), 122.9 (C_{arom}), 122.7 (C_{arom}), 120.0 (C_{arom}), 114.5 (C_{arom}), 43.1 (C_{Benzyl}), 36.5 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 35.4 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 34.1 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 32.0 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 30.0 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 29.8 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$). $^{15}\text{N-NMR}$ (50 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 126.0. **FT-IR** (Film): ν = 2954, 2921, 2035, 1693, 1649, 1574, 1465, 1448, 1387, 1337, 1316, 1271, 1226, 1176, 1019, 960, 831, 777, 747, 700. **HRMS** (ESI): $\text{C}_{31}\text{H}_{28}^{15}\text{NN}_2\text{O}_2\text{RuS}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 705.0078, gefunden: 705.0081. R_f : 0.14 (DCM/MeOH 35:1).

S-gebundenes Isomer: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 9.24 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H, H-5/H-7), 8.96 (d, J = 5.1 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Pyridin}}$), 8.71 (s, 1H, H-2), 8.48 (dd, J = 7.3, 1.0 Hz, 1H, H-5/H-7), 8.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Pyridin}}$), 7.89-7.95 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Pyridin}}$), 7.77 (dd, J = 8.3, 7.3 Hz, 1H, H-6), 7.28-7.38 (m, 5H, H_{arom}), 7.21-7.24 (m, 1H, H_{arom}), 5.28 (s, 2H, H_{Benzyl}), 3.16-3.20 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$), 2.89-2.98 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$), 2.66-2.79 (m, 5H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$), 2.08-2.15 (m, 1H,

5. Experimenteller Teil

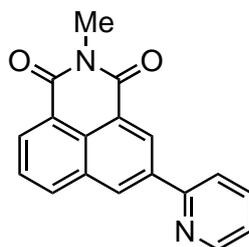
H_{Trithia} , 1.85-2.01 (m, 3H, H_{Trithia}). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 216.4 (C-4), 165.3 (C_{arom}), 164.8 (C_{Carbonyl}), 163.9 (C_{Carbonyl}), 152.6 (C_{arom}), 145.4 (C_{arom}), 142.8 (C_{arom}), 140.6 (C_{arom}), 138.4 (C_{arom}), 137.0 (C_{arom}), 131.3 (C_{arom}), 128.8 (C_{arom}), 128.1 (C_{arom}), 127.9 (C_{arom}), 127.4 (C_{arom}), 125.3 (C_{arom}), 124.3 ($C_{\text{Thiocyanat}}$), 123.1 (C_{arom}), 122.8 (C_{arom}), 122.7 (C_{arom}), 119.8 (C_{arom}), 114.5 (C_{arom}), 43.1 (C_{Benzyl}), 36.6 (C_{Trithia}), 35.5 (C_{Trithia}), 35.2 (C_{Trithia}), 31.5 (C_{Trithia}), 30.3 (C_{Trithia}), 30.0 (C_{Trithia}). $^{15}\text{N-NMR}$ (40 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 234.0. **FT-IR** (Film): ν = 2952, 2889, 2053, 1682, 1643, 1574, 1469, 1385, 1314, 1223, 1153, 1016, 959, 819, 778, 737, 698. **HRMS** (ESI): $\text{C}_{31}\text{H}_{27}^{15}\text{NN}_2\text{O}_2\text{RuS}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) berechnet: 726.9898, gefunden: 726.9910. R_f : 0.10 (DCM/MeOH 35:1).

Darstellung von *N*-Methyl-3-bromo-1,8-naphthalimid 49



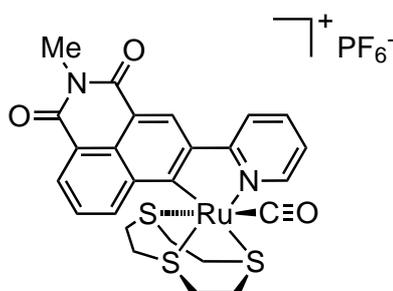
3-Brom-1,8-naphthalsäureanhydrid (**35**) (1.97 g, 7.11 mmol) wurde in 50 mL konzentrierter Essigsäure gelöst, Methylaminhydrochlorid (0.72 g, 10.7 mmol) hinzugefügt und die Reaktion 18 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die Reaktionslösung wurde vorsichtig in Eiswasser gegeben, der erhaltene beige Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wurde in DCM gelöst, an Silicagel adsorbiert und säulenchromatographisch gereinigt (DCM). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und *N*-Methyl-3-bromo-1,8-naphthalimid (**49**) als weißer Feststoff erhalten (1.33 g, 64%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.66 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H-2/H-4), 8.60 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H, H-5/H-7), 8.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H-2/H-4), 8.13 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H, H-5/H-7), 7.78 (dd, J = 8.1, 7.2 Hz, 1H, H-6), 3.36 (s, 3H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ = 173.0 (C_{Carbonyl}), 172.9 (C_{Carbonyl}), 155.6 (C_{arom}), 142.0 (C_{arom}), 137.1 (C_{arom}), 137.0 (C_{arom}), 135.2 (C_{arom}), 133.8 (C_{arom}), 132.6 (C_{arom}), 132.6 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 125.9 (C_{arom}), 67.4 (CH_3). **FT-IR** (Film): ν = 1701, 1668, 1615, 1583, 1410, 1325, 1282, 1225, 1138, 1019, 882, 826, 783, 744, 702. **HRMS** (ESI): $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BrNO}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 289.9811, gefunden: 289.9810. R_f : 0.50 (DCM).

Darstellung von *N*-Methyl-3-(2'-pyridyl)-1,8-naphthalimid **50**

N-Methyl-3-brom-1,8-naphthalimid (**49**) (1.00 g, 3.45 mmol) und 2-(Trimethylstannyl)pyridin (758 mg, 3.13 mmol) wurden in 35 mL *m*-Xylol gelöst und die Reaktionsmischung 15 min mit Stickstoff gespült. Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (361 mg, 309 μ mol) wurde hinzugefügt und die Reaktionsmischung 22 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, das Rohprodukt an Silicagel adsorbiert und säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH 75:1 bis 35:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und *N*-Methyl-3-(2'-pyridyl)-1,8-naphthalimid (**50**) als leicht gelber Feststoff erhalten (0.89 g, 99%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.19 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H-2/H-4), 8.99 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H-2/H-4), 8.80 (ddd, J = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Pyridin}}$), 8.63 (dd, J = 7.3, 1.1 Hz, 1H, H-5/H-7), 8.33 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H, H-5/H-7), 8.01 (dt, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Pyridin}}$), 7.88 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Pyridin}}$), 7.79 (dd, J = 8.1, 7.4 Hz, 1H, H-6), 7.36 (ddd, J = 7.5, 4.8, 1.1 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Pyridin}}$), 3.60 (s, 3H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ = 164.4 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 150.1 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 138.0 (C_{arom}), 137.2 (C_{arom}), 134.7 (C_{arom}), 132.2 (C_{arom}), 132.1 (C_{arom}), 132.0 (C_{arom}), 131.9 (C_{arom}), 131.5 (C_{arom}), 129.6 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 127.4 (C_{arom}), 123.1 (C_{arom}), 122.6 (C_{arom}), 120.9 (C_{arom}), 27.1 (CH_3). **FT-IR** (Film): ν = 3058, 3003, 2958, 1697, 1663, 1590, 1418, 1339, 1282, 1237, 1199, 1140, 1117, 1023, 779, 727, 693. **HRMS** (ESI): $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 289.0972, gefunden: 289.0972. R_f : 0.33 (DCM/MeOH 75:1).

Darstellung von Carbonylkomplex **52**

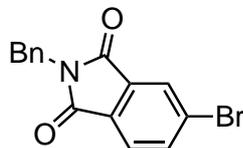
N-Methyl-3-(2'-pyridyl)-1,8-naphthalimid (**50**) (100 mg, 347 μ mol) und der Rutheniumkomplexvorläufer $[\text{Ru}(\text{MeCN})_3([\text{9}] \text{aneS}_3)](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (317 mg, 451 μ mol) wurden in 5 mL DMF ge-

löst, Et₃N (63.2 μ L, 451 μ mol) hinzugegeben und die Reaktion 18 h auf 90 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (MeCN \rightarrow MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:3:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet, in einer geringen Menge MeCN/H₂O gelöst und NH₄PF₆ hinzugegeben. Die Lösung wurde zentrifugiert, der entstandene orangene Feststoff dreimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und Monoacetonitrilkomplex **51** als oranger Feststoff erhalten (120 mg, 46 %). Monoacetonitrilkomplex **51** (60.1 mg, 80.1 μ mol) wurde in 3 mL DMF gelöst. Die Lösung wurde 30 s mit CO-Gas gespült und anschließend 3 h auf 95 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (MeCN \rightarrow MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:3:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet, in einer geringen Menge MeCN/H₂O gelöst und NH₄PF₆ hinzugegeben. Die Lösung wurde zentrifugiert, der entstandene Feststoff dreimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und Monocarbonylkomplex **52** als gelber Feststoff erhalten (50 mg, 85%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.90-8.93 (m, 2H, H_{arom}), 8.81 (dd, *J* = 5.6, 0.9 Hz, 1H, H_{arom}), 8.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H_{arom}), 8.56 (dd, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 1H, H_{arom}), 8.15-8.21 (m, 1H, H_{arom}), 7.92 (dd, *J* = 8.4, 7.3 Hz, 1H, H_{arom}), 7.47-7.51 (m, 1H, H_{arom}), 3.43 (s, 3H, CH₃), 3.17-3.32 (m, 4H, H_{Trithia}), 2.96-3.11 (m, 4H, H_{Trithia}), 2.23-2.37 (m, 4H, H_{Trithia}). **¹³C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 190.4 (C_{Carbonyl}-Ru), 165.2 (C_{arom}), 164.7 (C_{Carbonyl}), 164.0 (C_{Carbonyl}), 153.6 (C_{arom}), 145.2 (C_{arom}), 141.2 (C_{arom}), 140.2 (C_{arom}), 138.7 (C_{arom}), 131.7 (C_{arom}), 127.9 (C_{arom}), 127.2 (C_{arom}), 124.7 (C_{arom}), 124.6 (C_{arom}), 123.5 (C_{arom}), 122.3 (C_{arom}), 119.1 (C_{arom}), 37.8 (C_{Trithia}), 36.6 (C_{Trithia}), 35.2 (C_{Trithia}), 33.7 (C_{Trithia}), 32.5 (C_{Trithia}), 30.6 (C_{Trithia}), 27.2 (CH₃). **FT-IR** (Film): ν = 2945, 1980, 1692, 1586, 1477, 1448, 1418, 1390, 1328, 1285, 1221, 1058, 1025, 833, 782, 748. **HRMS** (ESI): C₂₅H₂₃N₂O₃RuS₃ (M-PF₆⁻) berechnet: 596.9914, gefunden: 596.9906. **R_f**: 0.35 (MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:3:1).

5.5. Pyridylphthalimide als Pharmakophorliganden

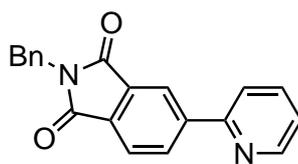
Darstellung von *N*-Benzyl-4-Bromphthalimid (54)



4-Bromphthalsäureanhydrid (**53**) (5.00 g, 22.0 mmol) wurde in 50 mL Essigsäure gelöst und Benzylamin (2.40 mL, 22.0 mmol) hinzugegeben. Die Lösung wurde 3 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt und anschließend vorsichtig in 200 mL Eiswasser gegeben. Der erhaltene weiße Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. *N*-Benzyl-4-Bromphthalimid (**54**) wurde in Form eines weißen Feststoffs erhalten (6.22 g, 89%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.97$ (dd, $J = 1.6, 0.3$ Hz, 1H, H-3), 7.84 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H, H-5), 7.69-7.72 (m, 1H, H-6), 7.40-7.43 (m, 2H, H_{Phenyl}), 7.27-7.35 (m, 3H, H_{Phenyl}), 4.83 (s, 2H, H_{Benzyl}). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.2$ ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 166.7 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 137.0 (C_{arom}), 136.0 (C_{arom}), 133.7 (C_{arom}), 130.6 (C_{arom}), 128.9 (C_{arom}), 128.7 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 128.0 (C_{arom}), 126.7 (C_{arom}), 124.7 (C_{arom}), 41.8 (C_{Benzyl}). **FT-IR** (Film): $\nu = 3065, 3033, 1772, 1710, 1607, 1430, 1418, 1387, 1345, 1186, 1170, 1102, 1068, 942, 739, 714, 398$. **HRMS** (ESI): $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrNO}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 317.9949, gefunden: 317.9950.

Darstellung von *N*-Benzyl-4-(2'-pyridyl)phthalimid (55)

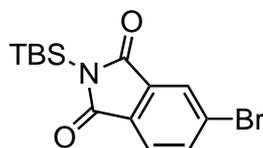


N-Benzyl-4-bromphthalimid (**54**) (1.28 g, 4.04 mmol) und 2-Pyridyltrimethylstannan (903 mg, 3.69 mmol) wurden in 35 mL *m*-Xylol gelöst und die Lösung 20 min mit Stickstoff gespült. Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (473 mg, 407 μmol) wurde hinzugegeben und die Lösung 48 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Wasser (50 mL) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (2x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (DCM \rightarrow DCM/MeOH 75:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und *N*-Benzyl-4-(2'-pyridyl)phthalimid (**55**) in Form eines leicht gelblichen Feststoffs erhalten (980 mg, 85%).

5. Experimenteller Teil

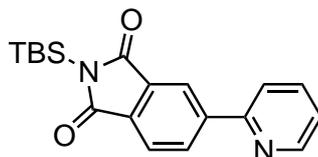
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.74 (dt, J = 4.8, 1.4 Hz, 1H, H_{arom}), 8.44-8.45 (m, 1H, H_{arom}), 8.41 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H, H_{arom}), 7.93 (dd, J = 7.8, 0.6 Hz, 1H, H_{arom}), 7.81-7.83 (m, 2H, H_{arom}), 7.44-7.47 (m, 2H, H_{Phenyl}), 7.27-7.35 (m, 4H, H_{arom}), 4.88 (s, 2H, H_{Benzyl}). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 167.8 (C_{Carbonyl}), 155.1 (C_{arom}), 150.1 (C_{arom}), 145.3 (C_{arom}), 137.1 (C_{arom}), 136.4 (C_{arom}), 132.9 (C_{arom}), 132.5 (C_{arom}), 132.0 (C_{arom}), 128.7 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 127.8 (C_{arom}), 123.8 (C_{arom}), 123.5 (C_{arom}), 121.7 (C_{arom}), 121.0 (C_{arom}), 41.7 (C_{Benzyl}). **FT-IR** (Film): ν = 3029, 2930, 1766, 1699, 1617, 1584, 1422, 1387, 1341, 1304, 1155, 1106, 1067, 949, 786, 740, 695, 623. **HRMS** (ESI): C₂₀H₁₅N₂O₂ (M+H⁺) berechnet: 315.1128, gefunden: 315.1124. **R_f**: 0.33 (DCM/MeOH 75:1).

Darstellung von *N*-*tert*-Butyldimethylsilyl-4-bromphthalimid (60)



4-Bromphthalimid (**59**) (4.00 g, 17.7 mmol) wurde in 100 mL Acetonitril gelöst. (*tert*-Butyldimethylsilyl)methoxyethen (6.16 mL, 28.3 mmol) wurde hinzugegeben und die Lösung 5 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (DCM). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und *N*-*tert*-Butyldimethylsilyl-4-bromphthalimid (**60**) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten (5.59 g, 93%). Die kristallographischen Daten von **60** befinden sich im Anhang in Tabelle 8.

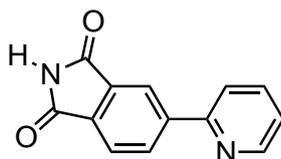
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.93 (d, J = 0.9 Hz, 1H, H-3), 7.83 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H, H-5), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-6), 0.97 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.51 (s, 6H, CH₃). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 172.8 (C_{Carbonyl}), 172.3 (C_{Carbonyl}), 136.9 (C_{arom}), 135.7 (C_{arom}), 132.6 (C_{arom}), 128.8 (C_{arom}), 126.4 (C_{arom}), 124.4 (C_{arom}), 26.3 (C(CH₃)₃), 19.0 (C(CH₃)₃), -4.3 (CH₃). **FT-IR** (Film): ν = 2955, 2932, 2857, 1757, 1700, 1599, 1464, 1414, 1331, 1293, 1255, 1167, 1068, 885, 834, 792, 746, 705, 672. **HRMS** (ESI): C₁₄H₁₉BrNO₂Si (M+H⁺) berechnet: 340.0363, gefunden: 340.0365. **R_f**: 0.80 (DCM).

Darstellung von *N*-*tert*-Butyldimethylsilyl-4-(2'-pyridyl)phthalimid (58)

N-*tert*-Butyldimethylsilyl-4-bromphthalimid (**60**) (1.10 g, 2.98 mmol) und 2-Pyridyltrimethylstannan (738 mg, 3.06 mmol) wurden in 10 mL *m*-Xylol gelöst und die Lösung 20 min mit Stickstoff gespült. Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (40.2 mg, 35.1 μ mol) wurde hinzugegeben und die Lösung 48 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Wasser (20 mL) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (2x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (DCM \rightarrow DCM/MeOH 50:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und *N*-*tert*-Butyldimethylsilyl-4-(2'-pyridyl)phthalimid (**58**) in Form eines leicht gelblichen Feststoffs erhalten (490 mg, 49%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.75 (dt, J = 4.8, 1.3 Hz, 1H, H-6'), 8.43 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H, H-5), 8.37-8.38 (m, 1H, H-3), 7.90 (dd, J = 7.8, 0.6 Hz, 1H, H-6), 7.81-7.84 (m, 2H, H-3', H-4'), 7.31-7.35 (m, 1H, H-5'), 1.00 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.55 (s, 6H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 173.71 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 173.67 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 155.5 (C_{arom}), 150.3 (C_{arom}), 145.4 (C_{arom}), 137.3 (C_{arom}), 135.0 (C_{arom}), 134.1 (C_{arom}), 132.8 (C_{arom}), 123.6 (C_{arom}), 123.5 (C_{arom}), 121.5 (C_{arom}), 121.2 (C_{arom}), 26.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -4.1 (CH_3). **FT-IR** (Film): ν = 2951, 2926, 2880, 2854, 1759, 1693, 1620, 1585, 1465, 1418, 1350, 1296, 1249, 1155, 1057, 849, 838, 787, 746, 673. **HRMS** (ESI): $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 339.1523, gefunden: 339.1516. R_f : 0.49 (DCM/MeOH 50:1).

Darstellung von 4-(2'-Pyridyl)phthalimid (71)



Methode A: 4-(Tri-*n*-butylstannyl)phthalimid (**73**) (29.8 mg, 69.1 μ mol) und 2-Brompyridin (7.46 μ L, 76.1 μ mol) wurden in 3 mL *m*-Xylol gelöst und 20 min mit Stickstoff gespült. Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (8.1 mg, 6.92 μ mol) wurde hinzugegeben und die Reaktion 48 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das

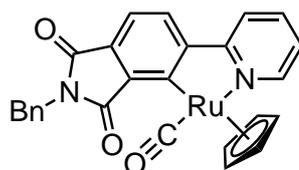
5. Experimenteller Teil

Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH 100:1 → 35:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und 4-(2'-Pyridyl)phthalimid (**71**) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten (9.9 mg, 65%).

Methode B: *N*-*tert*-Butyldimethylsilyl-4-(2'-pyridyl)phthalimid (**58**) (30.0 mg, 89.3 μmol) wurde in 3 mL Dichlormethan gelöst, TBAF (1 M in Hexan) (106 μL, 106 μmol) hinzugegeben und die Lösung 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH 35:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und 4-(2'-Pyridyl)phthalimid (**71**) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten (20.0 mg, 99%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.43 (s, 1H, NH), 8.74 (ddd, *J* = 4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H, H-6'), 8.54 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H, H-5), 8.47 (dd, *J* = 1.5, 0.6 Hz, 1H, H-3), 8.19 (dt, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H, H-3'), 7.98 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H, H-4'), 7.93 (dd, *J* = 7.8, 0.6 Hz, 1H, H-6), 7.47 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 1.0 Hz, 1H, H-5'). ¹³C-NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 168.94 (C_{Carbonyl}), 168.91 (C_{Carbonyl}), 153.9 (C_{arom}), 149.8 (C_{arom}), 144.3 (C_{arom}), 137.6 (C_{arom}), 133.5 (C_{arom}), 132.6 (C_{arom}), 132.2 (C_{arom}), 123.9 (C_{arom}), 123.4 (C_{arom}), 121.3 (C_{arom}), 120.6 (C_{arom}). FT-IR (Film): ν = 2926, 2722, 1717, 1655, 1587, 1430, 1351, 1303, 1177, 1141, 1102, 1059, 996, 833, 783, 737, 687, 634. HRMS (ESI): C₁₃H₉N₂O₂ (M+H⁺) berechnet: 225.0659, gefunden: 225.0659. R_f: 0.13 (DCM/MeOH 35:1).

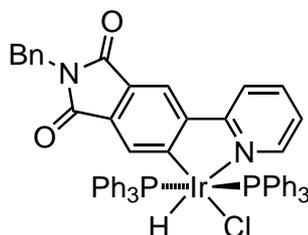
Darstellung des Ruthenium-Halbsandwichkomplexes **56**



N-Benzyl-4-(2'-pyridyl)phthalimid (**55**) (19.8 mg, 64.1 μmol) wurde in 4 mL Methanol gelöst. Et₃N (6.41 μL, 77.1 μmol) und [Ru(C₅H₅)(CO)(MeCN)₂][PF₆] (40.0 mg, 95.7 μmol) wurden hinzugegeben und die Reaktion 2 h bei 55 °C gerührt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und Dichlormethan (20 mL) hinzugefügt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit ges. Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (DCM). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und der Halbsandwichkomplex **56** in Form eines orangenen Feststoffs erhalten (25.1 mg, 70%). Die erhaltene Verbindung wurde durch Röntgenstrukturanalyse untersucht und die Aktivierung des *N*-Benzyl-4-(2'-pyridyl)phthalimidliganden an der 3-Position damit bestätigt. Die kristallographischen Daten von **56** befinden sich im Anhang in Tabelle 9.

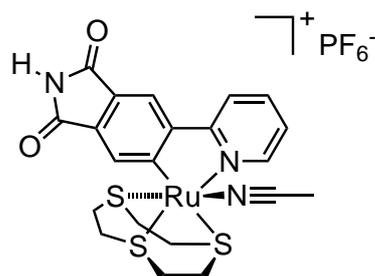
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.95 (ddd, J = 5.7, 1.5, 0.7 Hz, 1H, H-6'), 7.94 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-5), 7.91-7.94 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Pyridin}}$), 7.77 (td, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Pyridin}}$), 7.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H-6), 7.46-7.48 (m, 2H, H_{arom}), 7.27-7.36 (m, 3H, H_{arom}), 6.99-7.04 (m, 1H, H_{arom}), 5.10 (s, 5H, $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$), 4.87 (s, 2H, H_{Benzyl}). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ = 177.8 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$)-Ru, 170.8 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 165.3 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 157.6 (C_{arom}), 153.7 (C_{arom}), 137.4 (C_{arom}), 136.7 (C_{arom}), 132.8 (C_{arom}), 128.7 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 127.0 (C_{arom}), 121.7 (C_{arom}), 120.1 (C_{arom}), 117.3 (C_{arom}), 84.8 ($\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$), 41.5 (C_{Benzyl}). **FT-IR** (Film): ν = 3114, 2942, 1906, 1755, 1696, 1590, 1390, 1326, 1267, 1104, 943, 807, 779, 749, 699. **HRMS** (APCI): $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3\text{Ru}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 509.0441, gefunden: 509.0427. **R_f**: 0.41 (DCM).

Darstellung des Iridiumkomplexes 57



N-Benzyl-4-(2'-pyridyl)phthalimid (**55**) (30.8 mg, 99.1 μmol) und PPh_3 (103 mg, 395 μmol) wurden in einem Schlenkkolben vorgelegt. $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (33.0 mg, 48.8 μmol) wurde in der Glovebox hinzugegeben. 2-Ethoxyethanol (4 mL) wurde hinzugegeben und die Reaktion 18 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, filtriert und mit Methanol (3x) gewaschen. Der erhaltene gelbe Feststoff wurde aus Chloroform / Hexan (1:10) umkristallisiert und der Iridiumkomplex **57** als gelbes Pulver erhalten (69.6 mg, 67%). Die erhaltene Verbindung wurde durch Röntgenstrukturanalyse untersucht und die Aktivierung des *N*-Benzyl-4-(2'-pyridyl)phthalimidliganden an der 5-Position damit bestätigt. Die kristallographischen Daten von **57** befinden sich im Anhang in Tabelle 10.

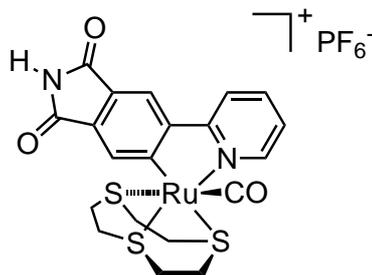
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 9.07 (d, J = 5.4 Hz, 1H, H_{arom}), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_{arom}), 7.59 (s, 1H, H-3/H-6), 7.48-7.51 (m, 1H, H_{arom}), 7.34-7.39 (m, 16H, H_{arom}), 7.27-7.30 (m, 1H, H_{arom}), 7.07-7.09 (m, 18H, H_{arom}), 6.83-6.85 (m, 1H, H_{arom}), 6.61 (s, 1H, H_{arom}), 4.70 (s, 2H, H_{Benzyl}), -16.58 (t, J = 16.5 Hz, 1H, Ir-H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, CDCl_3): δ = 169.5 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 168.0 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 165.43 (C_{arom}), 165.37 (C_{arom}), 163.6 (C_{arom}), 150.5 (C_{arom}), 146.6 (C_{arom}), 138.3 (C_{arom}), 137.3 (C_{arom}), 136.4 (C_{arom}), 133.93 (C_{arom}), 133.89 (C_{arom}), 133.8 (C_{arom}), 131.6 (C_{arom}), 131.4 (C_{arom}), 131.3 (C_{arom}), 131.2 (C_{arom}), 129.3 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 128.3 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 127.51 (C_{arom}), 127.47 (C_{arom}), 127.4 (C_{arom}), 122.4 (C_{arom}), 122.2 (C_{arom}), 118.5 (C_{arom}), 116.3 (C_{arom}), 41.0 (C_{Benzyl}). **FT-IR** (Film): ν = 3047, 2926, 2117, 1758, 1696, 1601, 1481, 1431, 1380, 1340, 1184, 1092, 820, 790, 744, 693. **HRMS** (ESI): $\text{C}_{56}\text{H}_{44}\text{ClIrN}_2\text{O}_2\text{P}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) berechnet: 1089.2088, gefunden: 1089.2087.

Darstellung des Monoacetonitrilkomplexes **61**

N-*tert*-Butyldimethylsilyl-4-(2'-pyridyl)phthalimid (**58**) (50.1 mg, 148 μ mol) und $[\text{Ru}(\text{MeCN})_3([\text{9}] \text{aneS}_3)](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (156 mg, 222 μ mol) wurden in 5 mL DMF gelöst, Et_3N (26.8 μ L, 192 μ mol) hinzugegeben und die Reaktion 16 h auf 90 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (MeCN \rightarrow MeCN/ H_2O /ges. KNO_3 -Lösung 50:3:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet, in einer geringen Menge MeCN/ H_2O gelöst und NH_4PF_6 hinzugegeben. Die Lösung wurde zentrifugiert, der entstandene orangene Feststoff dreimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und Monoacetonitrilkomplex **61** als leicht orangener Feststoff erhalten (75.2 mg, 74%). Die kristallographischen Daten von **61** befinden sich im Anhang in Tabelle 11.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3CN): δ = 8.75 (ddd, J = 5.6, 1.5, 0.7 Hz, 1H, H-6'), 8.60 (s, 1H, NH), 8.28 (s, 1H, H-3/H-6), 8.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-3'), 8.17 (s, 1H, H-3/H-6), 7.92 (ddd, J = 8.1, 6.7, 1.5 Hz, 1H, H-4'), 7.30 (ddd, J = 7.4, 5.6, 1.5 Hz, 1H, H-5'), 2.92-3.06 (m, 3H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$), 2.83-2.88 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$), 2.59-2.74 (m, 3H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$), 2.45-2.50 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$), 2.33-2.39 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$), 2.25-2.31 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$), 2.10-2.16 (m, 4H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$, $\text{H}_{\text{Acetonitril}}$). **$^{13}\text{C-NMR}$** (63 MHz, CD_3CN): δ = 196.0 ($\text{C}_{\text{C-5}}$), 169.7 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 169.1 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 164.4 (C_{arom}), 152.9 (C_{arom}), 151.4 (C_{arom}), 137.2 (C_{arom}), 132.7 (C_{arom}), 130.7 (C_{arom}), 126.5 (C_{arom}), 123.8 (C_{arom}), 122.8 (C_{arom}), 120.3 (C_{arom}), 116.4 ($\text{C}_{\text{Acetonitril}}$), 35.0 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 33.9 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 33.3 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 31.3 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 30.2 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 27.7 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 2.8 ($\text{C}_{\text{Acetonitril}}$). **FT-IR** (Film): ν = 3185, 3059, 1755, 1704, 1590, 1476, 1444, 1411, 1339, 1307, 1211, 1131, 1044, 835, 747, 677, 645. **HRMS** (ESI): $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2\text{RuS}_3$ (M- PF_6^-) berechnet: 545.9916, gefunden: 545.9911. **R_f** : 0.21 (MeCN/ H_2O /ges. KNO_3 -Lösung 50:3:1).

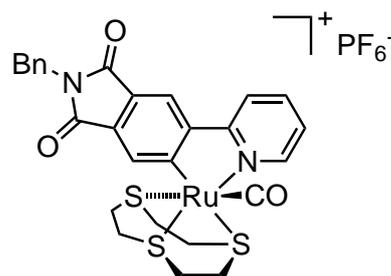
Darstellung des Carbonylkomplexes 62



Monoacetonitrilkomplex **61** (14.8 mg, 21.6 μmol) wurde in 3 mL DMF gelöst. Die Lösung wurde 30 s mit CO-Gas gespült und anschließend 3 h auf 95 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (MeCN \rightarrow MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:3:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet, in einer geringen Menge MeCN/H₂O gelöst und NH₄PF₆ hinzugegeben. Die Lösung wurde zentrifugiert, der entstandene orangene Feststoff dreimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und Komplex **62** als gelber Feststoff erhalten (12.4 mg, 82%).

¹H-NMR (500 MHz, CD₃CN): δ = 8.81 (s, 1H, NH), 8.55 (ddd, J = 5.6, 1.5, 0.8 Hz, 1H, H-6'), 8.34 (dd, J = 7.3, 0.7 Hz, 1H, H-3'), 8.29 (s, 1H, H-3/H-6), 8.09 (s, 1H, H-3/H-6), 8.06 (ddd, J = 8.1, 7.6, 1.5 Hz, 1H, H-4'), 7.39 (ddd, J = 7.5, 5.6, 1.4 Hz, 1H, H-5'), 3.29-3.34 (m, 1H, H_{Trithia}), 3.11-3.21 (m, 3H, H_{Trithia}), 2.91-2.96 (m, 1H, H_{Trithia}), 2.82-2.90 (m, 2H, H_{Trithia}), 2.71-2.79 (m, 2H, H_{Trithia}), 2.57-2.64 (m, 2H, H_{Trithia}), 2.39-2.45 (m, 1H, H_{Trithia}). ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃CN): δ = 194.3 (C-5), 179.6 (C_{Carbonyl})-Ru, 169.1 (C_{Carbonyl}), 169.0 (C_{Carbonyl}), 163.9 (C_{arom}), 153.7 (C_{arom}), 151.1 (C_{arom}), 139.3 (C_{arom}), 132.7 (C_{arom}), 132.3 (C_{arom}), 129.3 (C_{arom}), 125.2 (C_{arom}), 122.0 (C_{arom}), 117.9 (C_{arom}), 36.9 (C_{Trithia}), 34.9 (C_{Trithia}), 34.8 (C_{Trithia}), 33.2 (C_{Trithia}), 32.3 (C_{Trithia}), 29.8 (C_{Trithia}). FT-IR (Film): ν = 3223, 1970, 1765, 1713, 1560, 1480, 1450, 1408, 1343, 1307, 1221, 1171, 1133, 1042, 831, 745, 645. HRMS (ESI): C₂₀H₁₉N₂O₃RuS₃ (M-PF₆⁻) berechnet: 532.9596, gefunden: 532.9606. R_f: 0.22 (MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:3:1).

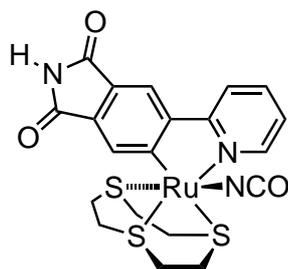
Darstellung des benzylierten Carbonylkomplexes 67



N-Benzyl-4-(2'-pyridyl)phthalimid (**55**) (50.1 mg, 161 μmol) und $[\text{Ru}(\text{MeCN})_3([\text{9}]\text{aneS}_3)](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (156 mg, 222 μmol) wurden in 5 mL DMF gelöst, Et_3N (26.8 μL , 192 μmol) hinzugegeben und die Reaktion 16 h auf 90 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (MeCN \rightarrow MeCN/ H_2O /ges. KNO_3 -Lösung 50:3:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet, in einer geringen Menge MeCN/ H_2O gelöst und NH_4PF_6 hinzugegeben. Die Lösung wurde zentrifugiert, der entstandene orangene Feststoff dreimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und der Monoacetonitrilkomplex als leicht orangener Feststoff erhalten. Der Monoacetonitrilkomplex wurde in 5 mL DMF gelöst. Die Lösung wurde 30 s mit CO-Gas gespült und anschließend 3 h auf 95 °C erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (MeCN \rightarrow MeCN/ H_2O /ges. KNO_3 -Lösung 50:3:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet, in einer geringen Menge MeCN/ H_2O gelöst und NH_4PF_6 hinzugegeben. Die Lösung wurde zentrifugiert, der entstandene orangene Feststoff dreimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und Carbonylkomplex **67** als gelber Feststoff erhalten (73.2 mg, 59%). Die kristallographischen Daten von **67** befinden sich im Anhang in Tabelle 12.

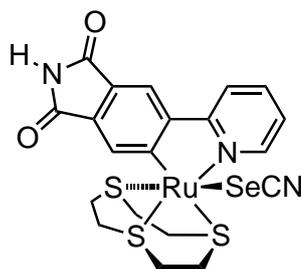
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3CN): δ = 8.55 (dd, J = 5.4, 0.6 Hz, 1H, H-6'), 8.31-8.34 (m, 2H, H-3/H-6, H-3'), 8.12 (s, 1H, H-3/H-6), 8.06 (dt, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H, H-4'), 7.25-7.41 (m, 6H, H-5'), 4.82 (s, 2H, H_{Benzyl}), 3.27-3.36 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$), 3.10-3.23 (m, 3H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$), 2.83-2.96 (m, 3H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$), 2.70-2.81 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$), 2.53-2.64 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$), 2.35-2.46 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CD_3CN): δ = 193.9, 179.7 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$ -Ru), 168.3 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 168.2, 163.6, 153.4 (C_{arom}), 150.7 (C_{arom}), 139.0 (C_{arom}), 136.9 (C_{arom}), 132.5 (C_{arom}), 131.2 (C_{arom}), 128.3 (C_{arom}), 128.1 (C_{arom}), 127.3 (C_{arom}), 127.2 (C_{arom}), 124.8 (C_{arom}), 121.6 (C_{arom}), 117.6 (C_{arom}), 40.7 (C_{Benzyl}), 36.6 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 34.6 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 34.5 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 32.8 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 32.0 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 29.4 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$). **FT-IR** (Film): ν = 2949, 1978, 1763, 1703, 1600, 1477, 1381, 1271, 1190, 1107, 1032, 966, 829, 750, 722. **HRMS** (ESI): $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3\text{RuS}_3$ (M- PF_6^-) berechnet: 623.0071, gefunden: 623.0064. R_f : 0.30 (MeCN/ H_2O /ges. KNO_3 -Lösung 50:3:1).

Darstellung des Isocyanatkomplexes 63



Monoacetonitrilkomplex **61** (23.2 mg, 32.8 μmol) wurde in 3 mL DMF gelöst, NaOCN (3.1 mg, 50.0 μmol) in 300 μL Wasser hinzugegeben und die Lösung 3 h auf 95 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH 35:1 \rightarrow 10:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und Isocyanatkomplex **63** als roter Feststoff erhalten (10.4 mg, 55%). Eine finale Zuordnung des Bindungsmodus des monodentaten Liganden anhand einer Kristallstruktur konnte nicht erreicht werden. In der Literatur sind hingegen ausschließlich Ruthenium-Isocyanatkomplexe mit einer Koordination über den Stickstoff bekannt.^[154,155]

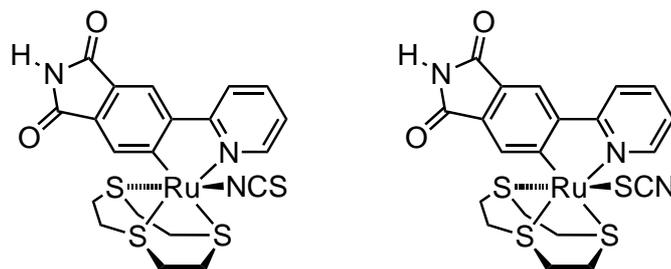
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 10.82 (s, 1H, NH), 8.80 (dd, J = 5.6, 0.8 Hz, 1H, H-6'), 8.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-3'), 8.19 (s, 1H, H-3/H-6), 8.15 (s, 1H, H-3/H-6), 7.84-7.90 (m, 1H, H-4'), 7.27-7.31 (m, 1H, H-5'), 2.73-2.95 (m, 4H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$), 2.56-2.64 (m, 4H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$), 2.34-2.45 (m, 3H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$), 1.99-2.08 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$). **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 205.4 (C-5), 171.6 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 170.8 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 164.9 (C_{arom}), 153.1 (C_{arom}), 151.8 (C_{arom}), 136.8 (C_{arom}), 132.9 (C_{arom}), 130.3 (C_{arom}), 125.0 (C_{arom}), 123.9 (C_{arom}), 120.4 (C_{arom}), 116.8 (C_{arom}), 35.4 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 34.8 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 34.3 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 31.2 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 30.7 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 28.0 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$). **FT-IR** (Film): ν = 3436, 3154, 3052, 2181, 1751, 1700, 1620, 1587, 1473, 1405, 1338, 1306, 1037, 898, 816, 743. **HRMS** (ESI): $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{RuS}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) berechnet: 569.9526, gefunden: 569.9520. **R_f** : 0.14 (DCM/MeOH 10:1).

Darstellung des Selenocyanatkomplexes **64**

Monoacetonitrilkomplex **61** (13.1 mg, 19.0 μmol) wurde in 3 mL DMF gelöst, KSeCN (4.1 mg, 28.3 μmol) in 300 μL Wasser hinzugegeben und die Lösung 3 h auf 90 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH 35:1 \rightarrow 10:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und das *Se*-gebundene Isomer des Selenocyanatkomplexes **64** in Form eines roten Feststoffs isoliert (11.1 mg, 96%). Die Bildung des *N*-gebundenen Isomers wurde nicht beobachtet. Die Bestimmung des Koordinationsmodus des Selenocyanatliganden erfolgte anhand der chemischen Verschiebung im ^{13}C -NMR in Analogie zu der benzylierten Naphthalimidverbindung **46**. Die kristallographischen Daten von Verbindung **46** befinden sich im Anhang in Tabelle 6.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 10.83 (s, 1H, NH), 8.72 (d, J = 5.0 Hz, 1H, H-6'), 8.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-3'), 8.17 (s, 1H, H-3/H-6), 8.08 (s, 1H, H-3/H-6), 7.84-7.87 (m, 1H, H-4'), 7.27-7.30 (m, 1H, H-5'), 2.86-2.93 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$), 2.75-2.84 (m, 3H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$), 2.66-2.74 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$), 2.44-2.54 (m, 5H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$), 2.06-2.12 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 201.8, 171.4 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 170.7 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 164.6 (C_{arom}), 153.2 (C_{arom}), 151.6 (C_{arom}), 136.7 (C_{arom}), 132.8 (C_{arom}), 130.6 (C_{arom}), 125.6 (C_{arom}), 124.0 (C_{arom}), 120.8 (C_{arom}), 116.9 (C_{arom}), 108.2 ($\text{C}_{\text{Selenocyanat}}$), 35.3 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 34.7 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 33.4 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 33.3 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 32.4 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 28.7 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$). **FT-IR** (Film): ν = 3121, 3053, 2920, 2719, 2098, 1749, 1708, 1590, 1473, 1442, 1406, 1336, 1304, 1208, 1139, 1039, 1012, 949, 899, 817, 744. **HRMS** (ESI): $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{RuS}_3\text{SeNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) berechnet: 633.8747, gefunden: 633.8734. **R_f**: 0.16 (DCM/MeOH 10:1).

Darstellung der Thiocyanatkomplexe 65 und 66

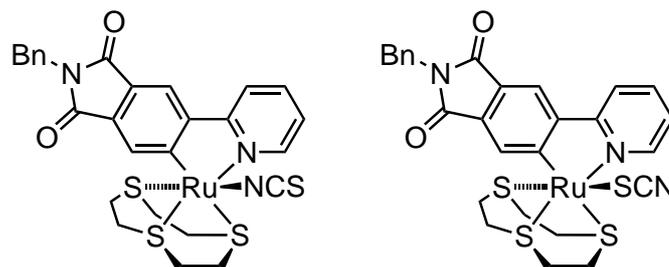


Monoacetonitrilkomplex **61** (23.2 mg, 32.8 μmol) wurde in 3 mL DMF gelöst, NaSCN (4.1 mg, 50.0 μmol) in 300 μL Wasser hinzugegeben und die Lösung 5 h auf 90 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH 35:1 \rightarrow 10:1) und die vereinigten Produktfraktionen im Vakuum getrocknet. Das *N*-gebundene Isomer des Komplexes **65** wurde als Hauptprodukt in Form eines roten Feststoffs isoliert (8.1 mg, 47%). Als Nebenprodukt wurde das *S*-gebundene Isomer **66** in Form eines roten Feststoffs erhalten (2.2 mg, 9%). Die Zuordnung des Koordinationsmodus wurde anhand der Kristallstruktur der benzylierten Verbindung **95** durchgeführt. Die kristallographischen Daten von **95** befinden sich im Anhang in Tabelle 13.

N-gebundenes Isomer: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.88 (s, 1H, NH), 8.79 (d, J = 5.1 Hz, 1H, H-6'), 8.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-3'), 8.20 (s, 1H, H-3/H-6), 8.18 (s, 1H, H-3/H-6), 7.91 (t, J = 7.2 Hz, 1H, H-4'), 7.33 (t, J = 6.3 Hz, 1H, H-5'), 2.79-3.02 (m, 4H, H_{Trithia}), 2.42-2.68 (m, 7H, H_{Trithia}), 2.03-2.10 (m, 1H, H_{Trithia}). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ = 201.5 (C-5), 170.9 (C_{Carbonyl}), 170.2 (C_{Carbonyl}), 164.4 (C_{Arom}), 152.8 (C_{Arom}), 151.3 (C_{Arom}), 136.8 (C_{Arom}), 132.5 (C_{Arom}), 132.1 (C_{Thiocyanat}), 130.1 (C_{Arom}), 125.2 (C_{Arom}), 123.7 (C_{Arom}), 120.2 (C_{Arom}), 116.5 (C_{Arom}), 34.7 (C_{Trithia}), 34.5 (C_{Trithia}), 33.5 (C_{Trithia}), 30.9 (C_{Trithia}), 30.4 (C_{Trithia}), 27.8 (C_{Trithia}). **FT-IR** (Film): ν = 2961, 2922, 2099, 1752, 1706, 1591, 1558, 1474, 1339, 1305, 1210, 1128, 1035, 820, 790, 722. **HRMS** (ESI): C₂₀H₁₉N₃O₂RuS₄Na (M+Na⁺) berechnet: 585.9297, gefunden: 585.9296. **R_f**: 0.15 (DCM/MeOH 10:1).

S-gebundenes Isomer: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.85 (s, 1H, NH), 8.72 (dd, J = 5.7, 0.9 Hz, 1H, H-6'), 8.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-3'), 8.17 (s, 1H, H-3/H-6), 8.08 (s, 1H, H-3/H-6), 7.84-7.90 (m, 1H, H-4'), 7.30 (ddd, J = 7.5, 5.7, 1.2 Hz, 1H, H-5'), 2.62-2.93 (m, 11H, H_{Trithia}), 2.07-2.14 (m, 1H, H_{Trithia}). **HRMS** (ESI): C₂₀H₁₉N₃O₂RuS₄Na (M+Na⁺) berechnet: 585.9297, gefunden: 585.9293. **R_f**: 0.11 (DCM/MeOH 10:1).

Darstellung der benzylierten Thiocyanatkomplexe 68 und 69

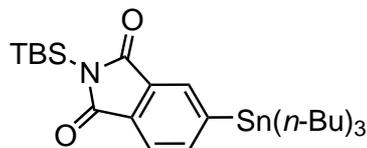


N-Benzyl-4-(2'-pyridyl)phthalimid (**55**) (70.2 mg, 223 μmol) und $[\text{Ru}(\text{MeCN})_3([\text{9}]\text{aneS}_3)](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (140 mg, 200 μmol) wurden in 8 mL DMF gelöst, Et_3N (30.0 μL , 223 μmol) hinzugegeben und die Reaktion 21 h auf 90 °C erhitzt. Nach Zugabe von NaSCN (31.1 mg, 376 μmol) in 300 μL Wasser wurde die Lösung 1 h auf 90 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH 20:1) und die vereinigten Produktfraktionen im Vakuum getrocknet. Das *N*-gebundene Isomer des Komplexes **68** wurde als Hauptprodukt in Form eines roten Feststoffs isoliert (61.2 mg, 57%). Als Nebenprodukt wurde das *S*-gebundene Isomer **69** in Form eines roten Feststoffs erhalten (15.1 mg, 12%). Die Zuordnung des Koordinationsmodus wurde anhand der Kristallstruktur des Hauptprodukts **95** durchgeführt. Die kristallographischen Daten von **95** befinden sich im Anhang in Tabelle 13.

N-gebundenes Isomer: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 8.80$ (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, H-6'), 8.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-3'), 8.28 (s, 1H, H-3/H-6), 8.25 (s, 1H, H-3/H-6), 7.89-7.95 (m, 1H, H_{arom}), 7.23-7.38 (m, 6H, H_{arom}), 4.76 (s, 2H, H_{Benzyl}), 2.40-3.03 (m, 12H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 202.7$, 169.3 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 168.7 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 164.3 (C_{arom}), 152.8 (C_{arom}), 151.5 (C_{arom}), 137.2 (C_{arom}), 136.8 (C_{arom}), 132.7 (C_{arom}), 132.20 ($\text{C}_{\text{arom}}/\text{C}_{\text{Thiocyanat}}$), 132.17 ($\text{C}_{\text{arom}}/\text{C}_{\text{Thiocyanat}}$), 128.9 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 127.2 (C_{arom}), 123.9 (C_{arom}), 123.8 (C_{arom}), 120.3 (C_{arom}), 116.7 (C_{arom}), 54.9 (C_{Benzyl}), 34.7 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 34.5 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 33.6 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 30.9 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 30.5 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 27.8 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$). **FT-IR** (Film): $\nu = 2919$, 2851, 2107, 2088, 1753, 1694, 1591, 1571, 1555, 1476, 1396, 1380, 1365, 1333, 1271, 1209, 1158, 1108, 1062, 1018, 962, 906, 875, 817, 788, 749, 733, 622, 592. **HRMS** (ESI): $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{RuS}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) berechnet: 675.9765, gefunden: 675.9766. R_f : 0.18 (DCM/MeOH 20:1).

S-gebundenes Isomer: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 8.73$ (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, H-6'), 8.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-3'), 8.25 (s, 1H, H-3/H-6), 8.15 (s, 1H, H-3/H-6), 7.87 (dt, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.23-7.36 (m, 6H, H_{arom}), 4.74 (s, 2H, H_{Benzyl}), 2.54-2.95 (m, 10H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$), 2.06-2.18 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$). **FT-IR** (Film): $\nu = 3425$, 3029, 2921, 2088, 1753, 1693, 1592, 1566, 1475, 1381, 1338, 1271, 1204, 1112, 959, 904, 875, 787, 746, 700. **HRMS** (ESI): $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{RuS}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) berechnet: 675.9765, gefunden: 675.9774. R_f : 0.14 (DCM/MeOH 20:1).

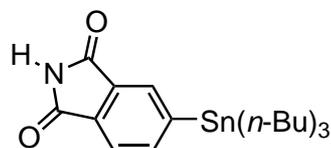
Darstellung von *N*-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-4-(tri-*n*-butylstannyl)phthalimid (72)



N-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-4-bromphthalimid (**60**) (2.00 g, 5.88 mmol) wurde in 130 mL Toluol gelöst und die Lösung 15 min mit Stickstoff gespült. Hexa-*n*-butyldizinn (6.00 mL, 11.8 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (203 mg, 180 μ mol) wurden hinzugegeben und die Reaktion 14 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Hexan \rightarrow Hexan/EtOAc 3:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und *N*-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-4-(tri-*n*-butylstannyl)phthalimid (**72**) in Form eines farblosen Öls erhalten (3.10 g, 47%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.92-7.93 (m, 1H, H_{arom}), 7.79-7.82 (m, 1H, H_{arom}), 7.72 (dd, J = 7.2, 0.6 Hz, 1H, H_{arom}), 1.46-1.59 (m, 6H, $\text{H}_{\text{aliphatisch}}$), 1.24-1.39 (m, 6H, $\text{H}_{\text{aliphatisch}}$), 1.07-1.15 (m, 6H, $\text{H}_{\text{aliphatisch}}$), 0.98 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 9H, CH_3), 0.52 (s, 6H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 174.9 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 174.4 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 152.1 (C_{arom}), 141.9 (C_{arom}), 133.8 (C_{arom}), 132.9 (C_{arom}), 130.5 (C_{arom}), 121.9 (C_{arom}), 29.1 ($\text{CH}_{n\text{-Butyl}}$), 27.4 ($\text{CH}_{n\text{-Butyl}}$), 26.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 13.7 ($\text{CH}_{n\text{-Butyl}}$), 10.0 ($\text{CH}_{n\text{-Butyl}}$), -4.1 (CH_3). **FT-IR** (Film): ν = 2956, 2925, 2854, 1760, 1704, 1462, 1407, 1321, 1291, 1255, 1157, 1066, 840, 793, 747, 674, 585. R_f : 0.42 (Hexan/EtOAc 3:1).

Darstellung von 4-(Tri-*n*-butylstannyl)phthalimid (73)

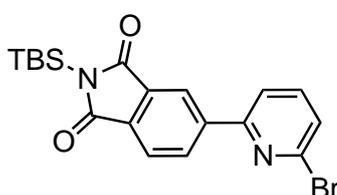


N-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-4-bromphthalimid (**60**) (100 mg, 294 μ mol) wurde in 5 mL Toluol gelöst und die Lösung 20 min mit Stickstoff gespült. Hexa-*n*-butyldizinn (342 μ L, 676 μ mol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (102 mg, 88.1 μ mol) wurden hinzugegeben und die Reaktion 5 Tage unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, das Rohprodukt auf Silicagel adsorbiert und säulenchromatographisch gereinigt (Hexan \rightarrow Hexan/EtOAc 10:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und 4-(Tri-*n*-butylstannyl)phthalimid (**73**) in Form eines farblosen Öls erhalten (60.1 mg, 47%).

5. Experimenteller Teil

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.27 (s, 1H, NH), 7.96-7.97 (m, 1H, H_{arom}), 7.86 (dd, J = 7.3, 0.5 Hz, 1H, H_{arom}), 7.77 (dd, J = 7.2, 0.7 Hz, 1H, H_{arom}), 1.47-1.56 (m, 6H, H_{aliphatisch}), 1.28-1.36 (m, 6H, H_{aliphatisch}), 1.10-1.15 (m, 6H, H_{aliphatisch}), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 9H, CH₃). **¹³C-NMR** (63 MHz, CDCl₃): δ = 169.3 (C_{Carbonyl}), 168.9 (C_{Carbonyl}), 152.9 (C_{arom}), 142.2 (C_{arom}), 132.1 (C_{arom}), 131.2 (C_{arom}), 130.9 (C_{arom}), 122.2 (C_{arom}), 28.9 (CH_{*n*-Butyl}), 27.3 (CH_{*n*-Butyl}), 13.6 (CH_{*n*-Butyl}), 9.9 (CH_{*n*-Butyl}). **FT-IR** (Film): ν = 3253, 2955, 2921, 2853, 1773, 1720, 1459, 1411, 1338, 1294, 1105, 1060, 741, 674. **HRMS** (ESI): C₂₀H₃₂NO₂Sn (M+H⁺) berechnet: 438.1453, gefunden: 438.1450. **R_f**: 0.07 (Hexan/EtOAc 10:1).

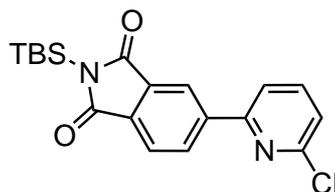
Darstellung von *N*-*tert*-Butyldimethylsilyl-4-(2'-6-brompyridin)phthalimid (74)



N-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-4-(tri-*n*-butylstannyl)phthalimid (72) (300 mg, 551 μ mol) und 2,6-Dibromopyridin (168 mg, 712 μ mol) wurden in 21 mL *m*-Xylol gelöst und die Lösung 15 min mit Stickstoff gespült. Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (32.0 mg, 31.1 μ mol) wurde hinzugegeben und die Reaktionsmischung 5 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt auf Silicagel adsorbiert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/EtOAc 10:1), die vereinigten Produktfraktionen im Vakuum getrocknet und *N*-*tert*-Butyldimethylsilyl-4-(2'-6-brompyridin)phthalimid (74) als farbloser Feststoff erhalten (68.0 mg, 30%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.41 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H, H_{arom}), 8.36-8.37 (m, 1H, H-3), 7.89 (dd, J = 7.9, 0.5 Hz, 1H, H_{arom}), 7.77 (dd, J = 7.7, 0.7 Hz, 1H, H_{arom}), 7.67 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H_{arom}), 7.50 (dd, J = 7.8, 0.7 Hz, 1H, H_{arom}), 0.99 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.54 (s, 6H, CH₃). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 172.3 (C_{Carbonyl}), 155.2 (C_{arom}), 142.3 (C_{arom}), 141.5 (C_{arom}), 138.3 (C_{arom}), 133.8 (C_{arom}), 133.4 (C_{arom}), 131.7 (C_{arom}), 126.8 (C_{arom}), 122.5 (C_{arom}), 120.3 (C_{arom}), 118.5 (C_{arom}), 25.3 (C(CH₃)₃), 18.0 (C(CH₃)₃), -5.3. **FT-IR** (Film): ν = 2928, 2858, 1760, 1695, 1615, 1576, 1552, 1466, 1401, 1333, 1304, 1282, 1254, 1169, 1126, 1064, 1005, 980, 835, 794, 753, 690, 578. **HRMS** (ESI): C₁₉H₂₁BrN₂O₂Si (M+Na⁺) berechnet: 439.0448, gefunden: 439.0443. **R_f**: 0.20 (DCM/MeOH 10:1).

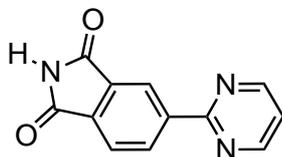
Darstellung von *N*-*tert*-Butyldimethylsilyl-4-(2'-6-chlorpyridin)phthalimid (75)



N-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-4-(tri-*n*-butylstannyl)phthalimid (72) (300 mg, 551 μmol) und 2,6-Dibrompyridin (105 mg, 712 μmol) wurden in 21 mL *m*-Xylol gelöst und die Lösung 15 min mit Stickstoff gespült. Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (32.0 mg, 31.1 μmol) wurde hinzugegeben und die Reaktionsmischung 5 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt auf Silicagel adsorbiert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/EtOAc 10:1), die vereinigten Produktfraktionen im Vakuum getrocknet und *N*-*tert*-Butyldimethylsilyl-4-(2'-6-chlorpyridin)phthalimid (75) als farbloser Feststoff erhalten (70.0 mg, 34%).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 8.44 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H, H_{arom}), 8.38 (s, 1H, H-3), 7.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H_{arom}), 7.74-7.80 (m, 2H, H_{arom}), 7.37 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H_{arom}), 1.00 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.55 (s, 6H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 173.3 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 155.8 (C_{arom}), 151.9 (C_{arom}), 143.4 (C_{arom}), 139.7 (C_{arom}), 134.8 (C_{arom}), 134.5 (C_{arom}), 132.8 (C_{arom}), 124.0 (C_{arom}), 123.5 (C_{arom}), 121.3 (C_{arom}), 119.2 (C_{arom}), 26.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -4.3 (CH_3). **FT-IR** (Film): ν = 2957, 2927, 2856, 1757, 1698, 1577, 1558, 1464, 1431, 1402, 1336, 1286, 1257, 1135, 1063, 1016, 839, 793, 751, 698, 679, 580. **HRMS** (ESI): $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 373.1134, gefunden: 373.1138. R_f : 0.20 (DCM/MeOH 10:1).

Darstellung von 4-(2'-Pyrimidyl)phthalimid (76)



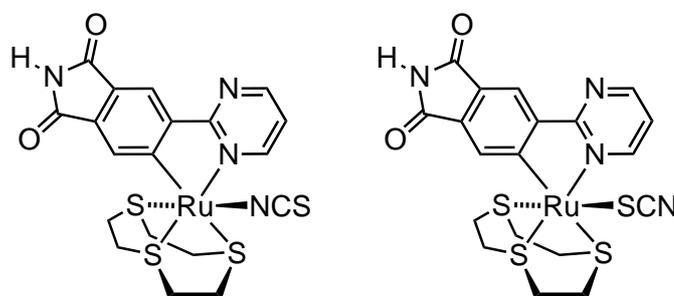
N-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-4-(tri-*n*-butylstannyl)phthalimid (72) (200 mg, 360 μmol) und 2-Iodpyrimidin (101 mg, 490 μmol) wurden in 14 mL DMF gelöst und die Lösung 20 min mit Stickstoff gespült. Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (15.0 mg, 10.1 μmol) wurde hinzugegeben und die Reaktion 8 h auf 140 $^{\circ}\text{C}$ erhitzt. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, das Rohprodukt auf Silicagel adsorbiert und säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH 35:1). Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der erhaltene orangene Feststoff mit

5. Experimenteller Teil

Hexan gewaschen und im Vakuum getrocknet. 4-(2'-Pyrimidyl)phthalimid (**76**) wurde in Form eines orangenen Feststoffs erhalten (23.0 mg, 28%).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ = 9.00 (d, J = 4.8 Hz, 2H, H-4', H-6'), 8.80 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H, H-5), 8.68 (dd, J = 1.3, 0.5 Hz, 1H, H-3), 7.97 (dd, J = 7.8, 0.5 Hz, 1H, H-6), 7.57 (t, J = 4.8 Hz, 1H, H-5'). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6): δ = 168.74 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 168.73 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 161.6 (C_{arom}), 158.0 (C_{arom}), 142.6 (C_{arom}), 134.2 (C_{arom}), 133.4 (C_{arom}), 133.2 (C_{arom}), 123.4 (C_{arom}), 121.5 (C_{arom}), 120.9 (C_{arom}). **FT-IR** (Film): ν = 3186, 3062, 1766, 1708, 1619, 1557, 1409, 1359, 1303, 1171, 1142, 1101, 1079, 1053, 990, 922, 815, 740, 751, 671, 643, 586. **HRMS** (ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 226.0611, gefunden: 226.0610. R_f : 0.45 (DCM/MeOH 35:1).

Darstellung der Thiocyanatkomplexe **77** und **78**



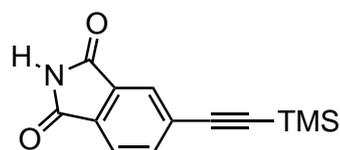
N-Benzyl-4-(2'-pyrimidyl)phthalimid (**76**) (17.2 mg, 76.0 μmol) und $[\text{Ru}(\text{MeCN})_3(9\text{-aneS}_3)](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (64.1 mg, 91.0 μmol) wurden in 3 mL DMF gelöst, Et_3N (13.7 μL , 98.1 μmol) hinzugegeben und die Reaktion 20 h auf 75 °C erhitzt. Nach Zugabe von NaSCN (9.4 mg, 114 μmol) in 300 μL Wasser wurde die Lösung 6 h auf 75 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, das Rohprodukt auf Silicagel adsorbiert, säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH 20:1) und die vereinigten Produktfraktionen im Vakuum getrocknet. Das *N*-gebundene Isomer des Komplexes **77** wurde als Hauptprodukt in Form eines roten Feststoffs isoliert (7.70 mg, 18%). Als Nebenprodukt wurde das *S*-gebundene Isomer **78** in Form eines roten Feststoffs erhalten (1.3 mg, 3%). Die Zuordnung des Koordinationsmodus erfolgte anhand der charakteristischen Verschiebungen der Singulets der Protonen H-3 und H-6 im Vergleich mit der Verbindung **95**. Die kristallographischen Daten von **95** befinden sich im Anhang in Tabelle 13.

N-gebundenes Isomer: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.94 (s, 1H, NH), 9.04 (dd, J = 5.6, 2.1 Hz, 1H, H-4'/H-6'), 8.93 (dd, J = 4.7, 2.1 Hz, 1H, H-4'/H-6'), 8.25 (s, 1H, H-3/H-6), 8.19 (s, 1H, H-3/H-6), 7.41 (dd, J = 5.6, 4.7 Hz, 1H, H-5'), 2.86-2.92 (m, 3H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$), 2.52-2.73 (m, 7H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$), 2.43-2.47 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$), 2.06-2.13 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6): δ = 202.1 (C-5), 171.7, 170.7, 170.0, 160.6 (C_{arom}), 156.7 (C_{arom}), 149.1 (C_{arom}), 132.6 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}/\text{C}_{\text{Thiocyanat}}$), 132.5 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}/\text{C}_{\text{Thiocyanat}}$), 131.5 (C_{arom}), 125.3 (C_{arom}), 119.9 (C_{arom}), 118.9 (C_{arom}), 34.71 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 34.68 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 33.6 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 31.1 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 30.5 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 27.7

(C_{Trithia}). **FT-IR** (Film): $\nu = 3124, 2972, 2719, 2099, 1753, 1708, 1592, 1571, 1546, 1449, 1409, 1384, 1343, 1305, 1259, 1141, 1025, 1001, 897, 799, 743, 666, 634, 583, 516, 492, 411$. **HRMS** (ESI): C₁₉H₁₈N₄O₂RuS₄ (M+Na⁺) berechnet: 586.9251, gefunden: 586.9240. **R_f**: 0.11 (DCM/MeOH 20:1).

S-gebundenes Isomer: **¹H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 10.94$ (s, 1H, NH), 8.95 (dd, $J = 5.6, 2.1$ Hz, 1H, H-4'/H-6'), 8.89 (dd, $J = 4.7, 2.1$ Hz, 1H, H-4'/H-6'), 8.23 (s, 1H, H-3/H-6), 8.08 (s, 1H, H-3/H-6), 7.39 (dd, $J = 5.6, 4.8$ Hz, 1H, H-5'), 2.86-2.92 (m, 3), 2.54-3.09 (m, 12H, H_{Trithia}). **FT-IR** (Film): $\nu = 3228, 2924, 2085, 1752, 1699, 1596, 1573, 1545, 1451, 1405, 1383, 1344, 1313, 1271, 1175, 1140, 1050, 892, 815, 744, 667, 650, 588, 423$. **HRMS** (ESI): C₁₉H₁₈N₄O₂RuS₄, (M+Na⁺), berechnet: 586.9251, gefunden: 586.9241 **R_f**: 0.08 (DCM/MeOH 20:1).

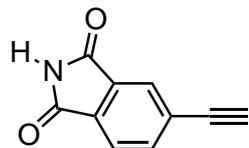
Darstellung von 4-(Trimethylsilylethynyl)phthalimid (80)



4-Bromphthalimid (**59**) (2.00 g, 8.85 mmol) wurde in 20 mL Et₃N und 80 mL DMF gelöst und 20 min mit Stickstoff gespült. Trimethylsilylacetylen (1.88 mL, 13.3 mmol), Kupfer(I)iodid (84.1 mg, 440 μ mol) und Tetrakis(triphenyl)phosphinpalladium(0) (512 mg, 440 μ mol) wurden hinzugegeben und die Reaktionsmischung 72 h auf 80 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt auf Silicagel adsorbiert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (DCM), die vereinigten Produktfraktionen im Vakuum getrocknet und 4-(Trimethylsilylethynyl)phthalimid (**80**) als gelblicher Feststoff erhalten (1.55 g, 72%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.91$ (t, $J = 0.9$ Hz, 1H, H-3), 7.75-7.80 (m, 3H, H-5, H-6, NH), 0.28 (s, 9H, CH₃). **¹³C-NMR** (63 MHz, CDCl₃): $\delta = 167.5$ (C_{Carbonyl}), 167.4 (C_{Carbonyl}), 137.9 (C_{arom}), 133.0 (C_{arom}), 131.8 (C_{arom}), 130.1 (C_{arom}), 127.2 (C_{arom}), 123.8 (C_{arom}), 103.0 (C_{Alkin}), 100.5 (C_{Alkin}), 0.0 (CH₃). **FT-IR** (Film): $\nu = 3220, 2960, 2900, 2152, 1774, 1697, 1616, 1419, 1346, 1291, 1095, 1034, 910, 836, 742, 642$. **HRMS** (ESI): C₁₃H₁₂NO₂Si (M-H⁺) berechnet: 242.0643, gefunden: 242.0644. **R_f**: 0.17 (DCM/MeOH 75:1).

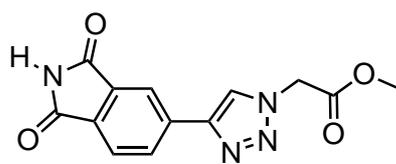
Darstellung von 4-Ethynylphthalimid (81)



4-(Trimethylsilylethynyl)phthalimid (**80**) (1.30 g, 5.34 mmol) und K_2CO_3 (2.22 g, 16.0 mmol) wurden in 50 mL Methanol suspendiert und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der erhaltene Rückstand in Dichlormethan und Wasser aufgenommen. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser (3x) sowie ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt auf Silicagel adsorbiert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (DCM \rightarrow DCM/MeOH 50:1), die vereinigten Produktfraktionen im Vakuum getrocknet und 4-Ethynylphthalimid (**81**) als gelber Feststoff erhalten (873 mg, 95%).

1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 11.50 (s, 1H, NH), 7.89-7.92 (m, 1H, H_{arom}), 7.81-7.85 (m, 2H, H_{arom}), 4.61 (s, 1H, H_{Alkin}). ^{13}C -NMR (63 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 168.5 ($C_{Carbonyl}$), 168.3 ($C_{Carbonyl}$), 137.4 (C_{arom}), 133.1 (C_{arom}), 132.3 (C_{arom}), 127.4 (C_{arom}), 125.6 (C_{arom}), 123.3 (C_{arom}), 84.7 (C_{Alkin}), 82.0 (C_{Alkin}). FT-IR (Film): ν = 3249, 3182, 3074, 2749, 1765, 1700, 1613, 1344, 1295, 1166, 1104, 1044, 872, 746, 699, 667, 644. HRMS (ESI): $C_{10}H_4NO_2$ ($M-H^+$) berechnet: 170.0248, gefunden: 170.0248. R_f : 0.16 (DCM/MeOH 50:1).

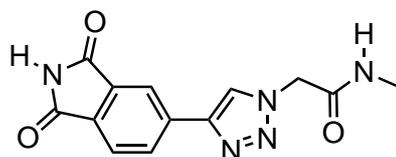
Darstellung von Methyl-2-(4-phthalimid-1H-1,2,3-triazol-1-yl)acetat (82)



4-Ethynylphthalimid (**81**) (100 mg, 584 μ mol), Methyl-2-azidoacetat (101 mg, 876 μ mol), Kupfer(II)acetat Hydrat (23.0 mg, 117 μ mol) und Natriumascorbat (46.2 mg, 234 μ mol) wurden in 4 mL einer 1:1 Mischung aus *tert*-Butanol und Wasser gelöst und 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Die grüne Lösung wurde mit 4 mL $CHCl_3$ verdünnt und zwei Mal mit ges. Natrium-EDTA-Lösung (je 4 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt auf Silicagel adsorbiert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH 15:1), die vereinigten Produktfraktionen im Vakuum getrocknet und Methyl-2-(4-phthalimid-1H-1,2,3-triazol-1-yl)acetat (**82**) als weißer Feststoff erhalten (120 mg, 72%).

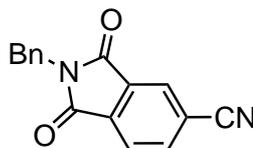
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.38 (s, 1H, NH), 8.88 (s, 1H, H-4'), 8.32 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H, H-5), 8.26-8.27 (m, 1H, H-3), 7.91 (dd, *J* = 7.8, 0.6 Hz, 1H, H-6), 5.53 (s, 2H, CH₂), 3.75 (s, 3H, CH₃). **¹³C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 169.4 (C_{Carbonyl}), 168.0 (C_{Carbonyl}), 145.5 (C_{arom}), 136.7 (C_{arom}), 134.3 (C_{arom}), 132.1 (C_{arom}), 130.9 (C_{arom}), 125.1 (C_{arom}), 124.3 (C_{arom}), 119.6 (C_{arom}), 53.2 (C_{aliphatisch}), 51.1 (C_{aliphatisch}). **FT-IR** (Film): ν = 3183, 3144, 3064, 2960, 1735, 1618, 1433, 1350, 1304, 1227, 1038, 868, 795, 745, 713. **HRMS** (ESI): C₁₃H₁₁N₄O₄ (M+H⁺) berechnet: 287.0775, gefunden: 287.0777. **R_f**: 0.40 (DCM/MeOH 15:1).

Darstellung von 2-(4-Phthalimid-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-*N*-methylacetamid (**83**)



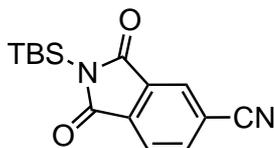
4-Ethynylphthalimid (**81**) (135 mg, 790 μ mol), 2-Azido-*N*-methylacetamid (135 mg, 1.18 mmol), Kupfer(II)acetat Hydrat (31.7 mg, 158 μ mol) und Natriumascorbat (63.0 mg, 316 μ mol) wurden in 6 mL einer 1:1 Mischung aus *tert*-Butanol und Wasser gelöst und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Das grüne Filtrat wurde zwei Mal mit DCM extrahiert. Das Lösungsmittel der organische Phase wurde entfernt, der erhaltene Rückstand mit dem zuvor erhaltenen Niederschlag vereinigt und auf Silicagel adsorbiert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH 15:1 \rightarrow 5:1), die vereinigten Produktfraktionen im Vakuum getrocknet und 2-(4-Phthalimid-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-*N*-methylacetamid (**83**) als weißer Feststoff erhalten (150 mg, 66%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.39 (s, 1H, NH), 8.86 (s, 1H, H-4'), 8.31-8.35 (m, 2H, H-5, NH), 8.27 (s, 1H, H-3), 7.91 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-6), 5.16 (s, 2H, CH₂), 2.66 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H, CH₃). **¹³C-NMR** (63 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 168.9 (C_{Carbonyl}), 168.9 (C_{Carbonyl}), 165.5 (C_{Carbonyl}), 144.7 (C_{arom}), 136.5 (C_{arom}), 133.8 (C_{arom}), 131.4 (C_{arom}), 130.2 (C_{arom}), 124.7 (C_{arom}), 123.8 (C_{arom}), 119.0 (C_{arom}), 51.9 (C_{aliphatisch}), 25.6 (C_{aliphatisch}). **FT-IR** (Film): ν = 3306, 3202, 3126, 2947, 2737, 1776, 1723, 1659, 1569, 1423, 1351, 1304, 1258, 1234, 1043, 784, 746, 708, 681, 575. **HRMS** (ESI): C₁₃H₁₂N₅O₃ (M+H⁺) berechnet: 286.0935, gefunden: 286.0938. **R_f**: 0.36 (DCM/MeOH 15:1).

Darstellung von *N*-Benzyl-4-cyanophthalimid (**86**)

N-Benzyl-4-bromphthalimid (**54**) (100 mg, 316 μmol) und $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (23.2 mg, 191 μmol) wurden in 3 mL DMF gelöst und 20 min mit Stickstoff gespült. Nach der Zugabe von $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (19.0 mg, 16.1 μmol) wurde die Reaktionslösung 16 h auf 140 °C erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde die Mischung mit Wasser verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (DCM \rightarrow DCM/MeOH 50:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und *N*-Benzyl-4-cyanophthalimid (**86**) als farbloser Feststoff erhalten (34.2 mg, 81%).

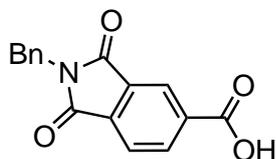
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CHCl_3): δ = 8.12 (s, 1H, H-3), 7.98-8.00 (m, 2H, H-5,H-6), 7.41-7.44 (m, 2H, H_{Phenyl}), 7.30-7.33 (m, 3H, H_{Phenyl}), 4.87 (s, 2H, H_{Benzyl}). $^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CHCl_3): δ = 166.2 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 165.9 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 137.8 (C_{arom}), 135.6 (C_{arom}), 135.1 (C_{arom}), 132.8 (C_{arom}), 128.81 (C_{arom}), 128.76 (C_{arom}), 128.2 (C_{arom}), 126.8 (C_{arom}), 124.1 (C_{arom}), 117.8 (C_{arom}), $\text{C}_{\text{Cyanide}}$, 117.0 (C_{arom}), $\text{C}_{\text{Cyanide}}$, 42.1 (C_{Benzyl}). **FT-IR** (Film): ν = 3091, 3063, 2229, 1774, 1707, 1430, 1387, 1341, 1109, 1070, 950, 742, 717, 694, 673, 622. **HRMS** (ESI): $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 263.0815, gefunden: 263.0820. R_f : 0.81 (DCM/MeOH 75:1).

Darstellung von *N*-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-4-cyanophthalimid (**87**)

N-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-4-bromphthalimid (**60**) (100 mg, 316 μmol) und $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (92.8 mg, 793 μmol) wurden in 6 mL DMF gelöst und 20 min mit Stickstoff gespült. Nach der Zugabe von $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (51.1 mg, 44.4 μmol) wurde die Reaktionslösung 16 h auf 140 °C erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde die Mischung mit Wasser verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (DCM \rightarrow DCM/MeOH 75:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und *N*-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-4-cyanophthalimid (**87**) als farbloser Feststoff erhalten (123 mg, 54%).

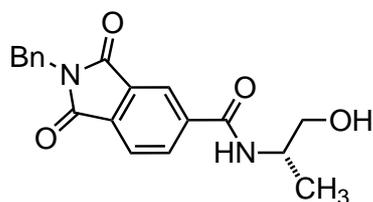
¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃): δ = 8.09 (s, 1H, H-3), 8.00 (dd, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H, H-5), 7.92-7.95 (m, 1H, H-6), 0.97 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.52 (s, 6H, CH₃). **¹³C-NMR** (63 MHz, CHCl₃): δ = 171.9 (C_{Carbonyl}), 171.6 (C_{Carbonyl}), 137.6 (C_{arom}), 136.9 (C_{arom}), 134.6 (C_{arom}), 126.8 (C_{arom}), 123.9 (C_{arom}), 117.6 (C_{arom}), C_{Cyanide}, 117.2 (C_{arom}), C_{Cyanide}, 26.2 (C(CH₃)₃), 19.0 (C(CH₃)₃), -4.4 (CH₃). **FT-IR** (Film): ν = 2932, 2892, 2859, 2231, 1766, 1705, 1467, 1333, 1292, 1258, 1203, 1167, 1100, 1070, 933, 841, 793, 751, 674. **HRMS** (ESI): C₁₅H₁₉N₂O₂Si (M+H⁺) berechnet: 287.1210, gefunden: 287.1216. **R_f**: 0.73 (DCM/MeOH 75:1).

Darstellung von 2-Benzyl-1,3-dioxoisindolin-5-carbonsäure (89)



Trimellitsäureanhydrid (3.00 g, 15.6 mmol) und Benzylamin (1.87 mL, 17.2 mmol) wurden in 35 mL konzentrierter Essigsäure gelöst und 3 h auf 130 °C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde vorsichtig in Eiswasser gegeben, der erhaltene weiße Niederschlag abfiltriert und im Vakuum getrocknet. 2-Benzyl-1,3-dioxoisindolin-5-carbonsäure (89) wurde als farbloser Feststoff erhalten (4.40 g, 99%).

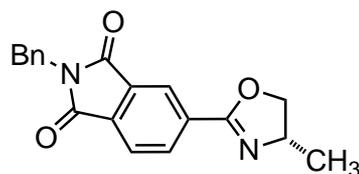
¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃): δ = 8.56 (dd, J = 1.3, 0.6 Hz, 1H, H-3), 8.48 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H, H-5), 7.96 (dd, J = 7.8, 0.6 Hz, 1H, H-6), 7.43-7.46 (m, 2H, H_{Phenyl}), 7.28-7.36 (m, 3H, H_{Phenyl}), 4.88 (s, 2H, H_{Benzyl}). **¹³C-NMR** (63 MHz, CHCl₃): δ = 170.9 (C_{Carbonyl}), 169.3 (C_{Carbonyl}), 166.9 (C_{Carbonyl}), 136.3 (C_{arom}), 136.0 (C_{arom}), 135.9 (C_{arom}), 134.5 (C_{arom}), 132.5 (C_{arom}), 128.8 (C_{arom}), 128.7 (C_{arom}), 128.1 (C_{arom}), 125.1 (C_{arom}), 123.6 (C_{arom}), 42.0 (C_{Benzyl}). **FT-IR** (Film): ν = 2818, 1779, 1683, 1429, 1388, 1345, 1302, 1255, 1105, 1073, 950, 932, 723, 698, 623, 610. **HRMS** (ESI): C₁₆H₁₀N₁O₄ (M-H⁺) berechnet: 287.1210, gefunden: 287.1216.

Darstellung von (S)-2-Benzyl-N-(1-hydroxypropan-2-yl)-1,3-dioxisoindolin-5-carboxamid (91)

2-Benzyl-1,3-dioxisoindolin-5-carbonsäure (**89**) (318 mg, 1.13 mmol) wurde in 5 mL wasserfreiem DCM suspendiert und mit 4.12 μ L DMF versetzt. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und Oxalylchlorid (148 μ L, 1.70 mmol) langsam hinzugegeben. Die Lösung wurde 30 min bei einer Temperatur von 0 °C gerührt und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Währendessen ging der Feststoff in Lösung und es entstand eine gelbe Lösung. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der erhaltene Feststoff im Vakuum getrocknet. Der gelbe Feststoff wurde in 6 mL wasserfreiem DCM gelöst und Et₃N (314 μ L, 2.26 mmol) hinzugegeben. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von L-Alaninol (98.2 μ L, 1.24 mmol) in 6 mL wasserfreiem DCM versetzt. Die Lösung wurde 30 min bei einer Temperatur von 0 °C und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch Zugabe von 30 mL DCM verdünnt und mit Wasser, einer 0.2 M NaHSO₄-Lösung, ges. NaHCO₃-Lösung, erneut mit Wasser sowie ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc) und (S)-2-Benzyl-N-(1-hydroxypropan-2-yl)-1,3-dioxisoindolin-5-carboxamid (**91**) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten (344 mg, 90%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.40 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H, H-5), 8.31 (dd, *J* = 1.3, 0.7 Hz, 1H, H-3), 8.04 (dd, *J* = 7.8, 0.6 Hz, 1H, H-6), 8.01 (s, 1H, NH), 7.26-7.34 (m, 5H, H_{Phenyl}), 4.80 (s, 2H, H_{Benzyl}), 4.19-4.28 (m, 3H, H_{aliphatisch}), 1.15 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, CH₃). **¹³C-NMR** (63 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 168.8 (C_{Carbonyl}), 166.9 (C_{Carbonyl}), 164.2 (C_{Carbonyl}), 136.3 (C_{arom}), 135.4 (C_{arom}), 135.2 (C_{arom}), 135.0 (C_{arom}), 132.1 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 127.4 (C_{arom}), 123.7 (C_{arom}), 123.3 (C_{arom}), 68.0 (CH₂), 43.1 (C_{Benzyl}), 16.8 (CH₂). **FT-IR** (Film): ν = 3281, 3241, 1770, 1707, 1634, 1554, 1435, 1390, 1349, 1327, 1293, 1257, 1109, 1064, 957, 724, 696. **HRMS** (ESI): C₁₉H₁₉N₂O₄ (M+H⁺) berechnet: 339.1399, gefunden: 339.1348. **R_f**: 0.12 (EtOAc).

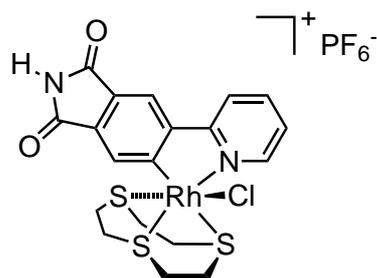
Darstellung von (S)-2-Benzyl-5-(4-methyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)isoindolin-1,3-dion (92)



(S)-2-Benzyl-*N*-(1-hydroxypropan-2-yl)-1,3-dioxoisoindolin-5-carboxamid (**91**) (550 mg, 1.63 mmol) wurde in 9 mL wasserfreiem DCM suspendiert und mit Et₃N (544 μ L, 3.90 mmol) versetzt. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und Methansulfonsäurechlorid (151 μ L, 1.95 mmol) tropfenweise hinzugegeben. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend 20 h auf 50 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, mit ges. NaHCO₃-Lösung versetzt und weitere 5 min gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (DCM \rightarrow DCM/MeOH 50:1) und (S)-2-Benzyl-5-(4-methyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)isoindolin-1,3-dion (**92**) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten (200 mg, 38%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.27 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H, H-5), 8.15-8.17 (m, 1H, H-3), 7.98 (dd, *J* = 7.8, 0.5 Hz, 1H, H-6), 7.24-7.33 (m, 5H, H_{Phenyl}), 4.78 (s, 2H, H_{Benzyl}), 4.57-4.64 (m, 1H, H_{Oxazolidin}), 4.33-4.45 (m, 1H, H_{Oxazolidin}), 3.99-4.04 (m, 1H, H_{Oxazolidin}), 1.27 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₃). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 167.5 (C_{Carbonyl}), 167.4 (C_{Carbonyl}), 161.1 (C_{arom}), 136.9 (C_{arom}), 134.13 (C_{arom}), 134.08 (C_{arom}), 133.4 (C_{arom}), 132.6 (C_{arom}), 129.1 (C_{arom}), 128.0 (C_{arom}), 127.9 (C_{arom}), 124.2 (C_{arom}), 122.2 (C_{arom}), 74.7 (C_{Oxazolidin}), 62.3 (C_{Oxazolidin}), 41.6 (C_{Benzyl}), 21.6 (CH₃). FT-IR (Film): ν = 3064, 3033, 2968, 1772, 1709, 1645, 1431, 1388, 1340, 1303, 1104, 1067, 1049, 954, 859, 818, 752, 701. HRMS (ESI): C₁₉H₁₇N₂O₃ (M+H⁺) berechnet: 321.1234, gefunden: 321.1235. *R*_f: 0.19 (DCM/MeOH 50:1).

Darstellung des Rhodiumkomplexes 94



N-*tert*-Butyldimethylsilyl-4-(2'-pyridyl)phthalimid (**58**) (44.2 mg, 143 μ mol) und Rhodiumchlorid Trihydrat (30.0 mg, 143 μ mol) wurden in 6 mL einer 1:1-Mischung aus Wasser und Ethanol suspendiert und 2 h auf 90 °C erhitzt, wobei eine orangene Lösung entstand. Die Lösung wurde auf 60 °C herabgekühlt und 1,4,7-Trithiacyclononan (26.1 mg, 143 μ mol) hinzugegeben. Die Lösung wurde 16 h auf 90 °C erhitzt, während die Bildung eines weißen Niederschlags beobachtet wurde. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde der weiße Niederschlag abfiltriert, das Lösungsmittel des Filtrats im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (MeCN \rightarrow MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:3:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet, in einer geringen Menge MeCN/H₂O gelöst und NH₄PF₆ hinzugegeben. Die Lösung wurde zentrifugiert, der entstandene orangene Feststoff dreimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und Rhodiumkomplex **94** als eierschalenfarbiger Feststoff erhalten (22.1 mg, 22%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.37 (s, 1H, NH), 8.72-8.75 (m, 2H, H_{arom}), 8.55 (s, 1H, H-3/H-6), 8.24 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{arom}), 8.02 (s, 1H, H-3/H-6), 7.62 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H, H_{arom}), 3.17-3.68 (m, 11H, H_{Trithia}), 2.71-2.80 (m, 1H, H_{Trithia}). **¹³C-NMR** (63 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 169.6, 169.2, 168.0, 167.9, 160.5, 151.4, 148.1, 139.4, 132.1, 128.8, 125.3, 121.5, 118.0, 37.5 (C_{Trithia}), 37.2 (C_{Trithia}), 36.7 (C_{Trithia}), 32.6 (C_{Trithia}), 32.1 (C_{Trithia}), 27.5 (C_{Trithia}). **FT-IR** (Film): ν = 2944, 2725, 1765, 1719, 1601, 1485, 1450, 1406, 1347, 1310, 1172, 1142, 1027, 1003, 825, 759, 736. **HRMS** (ESI): C₁₉H₁₈N₂O₂RhS₃ (M-PF₆⁻) berechnet: 504.9580, gefunden: 504.9580. **R_f**: 0.20 (MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:3:1).

5.6. Bestimmung der IC₅₀-Werte

Bestimmung der IC₅₀-Werte für PKC δ

Verschiedene Konzentrationen der zu testenden Verbindung wurden bei Raumtemperatur in 20 mM MOPS, 30 mM Mg(OAc)₂, 0.8 μ g/ μ L BSA, 10% DMSO (aus der Inhibitorstammlösung), pH 7.0 in Anwesenheit des Substrats PKCtide (50 μ M) und humanem PKC δ (2.0 nM) inkubiert. Nach 30 min wurde die Reaktion durch Zugabe von ATP zu einer finalen Konzentration von 1 μ M und circa 0.1 μ Ci/ μ L [³³P]ATP gestartet. Die Reaktionen wurden in einem Gesamtvolumen von 25 μ L durchgeführt. Nach 45 min wurde die Reaktion durch Aufbringen von je 15 μ L der Reaktionslösung auf ein kreisrundes P81 Phosphocellulosepapier (2.1 cm Durchmesser, Whatman) gestoppt. Die Filterpapiere wurden dreimal mit einer 0.75%igen Phosphorsäurelösung, einmal mit Aceton gewaschen und anschließend getrocknet. Die getrockneten Filterpapiere wurden in Szintillationsgläsern überführt, 5 mL Szintillationsflüssigkeit hinzugegeben und die Ereignisse pro Minute wurden mit einem Beckmann CoulterTM LS6500 Szintillationszähler gemessen. Der IC₅₀ wurde definiert als die Konzentration an Inhibitor definiert, bei welcher der CPM-Wert auf einer sigmoidalen Ausgleichskurve 50% der Kontrollprobe, korrigiert durch den CPM-Hintergrund, betrug.

Bestimmung der IC₅₀-Werte für MYLK

Verschiedene Konzentrationen der zu testenden Verbindung wurden bei Raumtemperatur in 20 mM MOPS, 30 mM Mg(OAc)₂, 0.8 μ g/ μ L BSA, 5%-10% DMSO (aus der Inhibitorstammlösung), pH 7.0 in Anwesenheit von CaCl₂ (500 μ M), Calmodulin (1 μ M), des Substrats ZIPtide (62.5 μ M) und humanem MYLK (6.9 nM) inkubiert. Nach 30 min wurde die Reaktion durch Zugabe von ATP zu einer finalen Konzentration von 100 μ M und circa 0.1 μ Ci/ μ L [³³P]ATP gestartet. Die Reaktionen wurden in einem Gesamtvolumen von 25 μ L durchgeführt. Nach 45 min wurde die Reaktion durch Aufbringen von je 15 μ L der Reaktionslösung auf ein kreisrundes P81 Phosphocellulosepapier (2.1 cm Durchmesser, Whatman) gestoppt. Die Filterpapiere wurden dreimal mit einer 0.75%igen Phosphorsäurelösung, einmal mit Aceton gewaschen und anschließend getrocknet. Die getrockneten Filterpapiere wurden in Szintillationsgläsern überführt, 5 mL Szintillationsflüssigkeit hinzugegeben und die Ereignisse pro Minute wurden mit einem Beckmann CoulterTM LS6500 Szintillationszähler gemessen. Der IC₅₀ wurde definiert als die Konzentration an Inhibitor definiert, bei welcher der CPM-Wert auf einer sigmoidalen Ausgleichskurve 50% der Kontrollprobe, korrigiert durch den CPM-Hintergrund, betrug.

Bestimmung der IC₅₀-Werte für PAK1

Verschiedene Konzentrationen der zu testenden Verbindung wurden bei Raumtemperatur in 20 mM MOPS, 30 mM Mg(OAc)₂, 0.8 µg/µL BSA, 5% DMSO (aus der Inhibitorstammlösung), pH 7.0 in Anwesenheit des Substrats MBP (10 µM) und humanem PAK1 (2.9 nM) inkubiert. Nach 30 min wurde die Reaktion durch Zugabe von ATP zu einer finalen Konzentration von 1 µM und circa 0.1 µCi/µL [^γ-³³P]ATP gestartet. Die Reaktionen wurden in einem Gesamtvolumen von 25 µL durchgeführt. Nach 45 min wurde die Reaktion durch Aufbringen von je 15 µL der Reaktionslösung auf ein kreisrundes P81 Phosphocellulosepapier (2.1 cm Durchmesser, Whatman) gestoppt. Die Filterpapiere wurden dreimal mit einer 0.75%igen Phosphorsäurelösung, einmal mit Aceton gewaschen und anschließend getrocknet. Die getrockneten Filterpapiere wurden in Szintillationsgläsern überführt, 5 mL Szintillationsflüssigkeit hinzugegeben und die Ereignisse pro Minute wurden mit einem Beckmann CoulterTM LS6500 Szintillationszähler gemessen. Der IC₅₀ wurde definiert als die Konzentration an Inhibitor definiert, bei welcher der CPM-Wert auf einer sigmoidalen Ausgleichskurve 50% der Kontrollprobe, korrigiert durch den CPM-Hintergrund, betrug.

5.7. MTS-Tests

Die MTS-Tests wurden von ADINA VULTUR am Wistar Institut in Philadelphia durchgeführt. Humane Melanomzelllinien (451Lu, WM3918) wurden nach Literaturvorschrift^[173] isoliert und weiter in Dulbecco's modified Eagle's medium mit 5% fetalem Kälbermedium kultiviert. Humane primäre Melanocyten (FOM102010) und Fibroblasten (FF2508) wurden aus menschlichen Hautzellen nach Literatur isoliert.^[174,175] Die Zellen (5000/Well) wurden in Mikrotiterplatten überführt und über Nacht inkubiert. Am nächsten Tag wurden verschiedene Konzentrationen der Metallo-Naphthalimide **39**, **42** und der DMSO-Kontrolllösung hinzugegeben und die Lösung weitere 96 h inkubiert. Anschließend wurden die Zellen mit dem MTS-Substrat (CellTiter-96 Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay, Promega)^[146] inkubiert, die Absorption, wie vom Hersteller angegeben, bei einer Wellenlänge von 490 nm gemessen und bezüglich der Absorption der DMSO-behandelten Zellen korrigiert. Zur Auswertung der Absorptionswerte wurden für jede Zelllinie und Konzentration die Daten von mindestens vier Wells verwendet.

5.8. Kristallstrukturanalyse

Einkristalle des Metallo-Pyridyl-naphthalimids **38** sowie der Metallo-Pyridylphthalimide **56**, **67** und **68** wurden durch langsame Diffusion von Diethylether in Dichlormethan bei 8 °C er-

halten. Einkristalle der Metallo-Pyridylnaphthalimide **41** und **42** sowie des Metallo-Pyridylphthalimids **61** wurden durch langsame Diffusion von Diethylether in Acetonitril bei 8 °C erhalten. Einkristalle der benzylierten Metallo-Naphthalimide **46** und **48** wurden durch langsame Diffusion von Diethylether in eine Dichlormethan/DMF-Phase bei 8 °C erhalten. Ein Einkristall des Iridiumkomplexes **57** wurde durch langsame Diffusion von Diethylether in Chloroform bei 8 °C erhalten. Ein Einkristall von *N-tert*-Butyldimethylsilyl-4-bromphthalimid (**60**) wurde durch langsame Evaporation von Dichlormethan bei 23 °C erhalten.

Die Aufnahme der Daten erfolgte bei 100 K an einem STOE IPDS2- (**38**, **56**, **60** und **67**) bzw. STOE IPDS-2T-Gerät (**41**, **42**, **46**, **48**, **57**, **61** und **68**). Bei der Aufnahme wurde ein Standardgraphitmonochromator (Mo-K α = 71.073 pm) verwendet. Die Daten wurden bezüglich Absorptionseffekten unter Verwendung der Methoden *multi scanned reflections*^[176] (**38**, **46**, **48**, **60**, **56**, **57**, **61** und **67**) oder *indexed faces*^[177] (**42**, **41** und **68**) korrigiert. Die Lösung der Struktur erfolgte unter Verwendung direkter Methoden durch SIR-92^[178] (**41**, **68**, **61** und **67**) oder SIR-2008^[179] (**38**, **42**, **46**, **48**, **56**, **60** und **57**). Die Verfeinerung der Struktur erfolgte mit Hilfe des Programms SHELX-97.^[180] Wasserstoffatome wurden an den berechneten Positionen hinzugefügt. Für den Hydridoliganden in Komplex **57** erfolgte die Berechnung der Position des Wasserstoff mit Hilfe des Programms XHYDEX.^[181] Für die Abbildung der Molekülstrukturen wurde das Programm Diamond (Vers. 3.0) verwendet. Die Koordinaten der Struktur wurde in der Datenbank des Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt.

5.9. Proteinkristallisation

Die Kristallisation der Proteinkinase PAK1 wurde von JASNA MAKSIMOSKA am Wistar Institut in Philadelphia durchgeführt. Die Kinasedomäne von PAK1 (Aminosäuren 249 bis 545 mit der Mutation Lys299Arg) wurde in einem pET-TOPO-Vektor mit einem *N*-terminalen 6-His Tag geklont und in BL21(DE3) *E. coli* Zellen exprimiert. Die Kinasedomäne enthielt die inaktivierende Mutation Lys299Arg. Die Zellen wurden bei einer Temperatur von 37 °C kultiviert bis ein OD₆₀₀-Wert von 0.6 erreicht wurde. Die Proteinexpression wurde durch Zugabe von 1mM IPTG initiiert und sechs Stunden bei einer Temperatur von 28 °C fortgeführt. Die Zellen wurden gesammelt und durch Umsetzung mit 50mM HEPES, pH 7, 500mM NaCl und 5mM DTT (Lysatpuffer) im Ultraschallbad lysiert. Das Lysat wurde durch Zentrifugation und anschließende Reinigung über eine Ni-NTA-Affinitätssäule gereinigt. Das Protein wurde eluiert durch Verwendung steigender Konzentrationen von Imidazol im Lysatpuffer (20mM bis 250mM) und über Nacht mit TEV Protease versetzt um den His6-tag abzuspalten. Das Protein wurde weiter durch eine Mono-Q und Superdex 200 Säule unter Verwendung von 20mM Tris pH 8.0, 125mM NaCl gereinigt. Das gereinigte Protein wurde bis zu einer Konzentration von 9 mg/mL in 20mM Tris pH 8.0, 125mM NaCl aufkonzentriert und zur Kristallisa-

tion verwendet. Die Kristalle von apo-PAK1 wurde durch die *hanging drop*-Methode durch Mischung von 1 μL der PAK-Lösung (9 mg/mL) mit 1 μL der Kristallisationslösung (0.1 M HEPES pH 7.5, 1 M NaCl, 25% PEG 4000, 10 mM DTT) bei einer Temperatur von 4 °C erhalten. Die Kristalle wurden über Nacht zusammen mit 1mM des racemischen Komplexes **65** inkubiert. Die gefärbten Kristalle wurden in flüssigem Stickstoff tiefgefroren und am Brookhaven National Laboratory, The National Synchrotron Light Source, X6A beam line mit einer Auflösung von 2.0 Å vermessen. Die erhaltenen Daten wurden integriert und skaliert unter Verwendung des Programms HKL2000.^[182] Die Strukturaufklärung erfolgte unter Verwendung des Programms PHASER^[183] durch molekularen Ersatz mit der Struktur von Λ -FL172 (PDB code 3FXZ)^[167] in PAK1 (249-545, Lys299Arg) als Suchmodell. Iterative Näherungen und manuelle Rekonstruktionen des ursprünglichen Modells erfolgten durch die Programme REFMAC5^[184] und COOT.^[185] Der Inhibitor wurde manuell in das berechnete F_o - F_c Modell eingepasst. Die Validität der einzelnen Schritte wurde durch R_{work} und R_{free} überprüft. Die Koordinaten der Struktur wurden in der Proteindatenbank hinterlegt (PDB ID: 4DAW).

6. Literaturverzeichnis

- [1] A. J. Wilson, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3289–3300.
- [2] E. E. Carlson, *ACS Chem. Biol.* **2010**, *5*, 639–653.
- [3] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 2985–2993.
- [4] D. E. Koshland, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *33*, 2375–2378.
- [5] P. A. Clemons, N. E. Bodycombe, H. A. Carrinski, J. A. Wilson, A. F. Shamji, B. K. Wagner, A. N. Koehler, S. L. Schreiber, *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2010**, *107*, 18787–18792.
- [6] C. E. Stebbins, A. A. Russo, C. Schneider, N. Rosen, F. U. Hartl, N. P. Pavletich, *Cell* **1997**, *89*, 239–250.
- [7] C. Lipinski, A. Hopkins, *Nature* **2004**, *432*, 855–861.
- [8] C. M. Dobson, *Nature* **2004**, *432*, 824–828.
- [9] M. D. Burke, S. L. Schreiber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 46–58.
- [10] E. Meggers, G. E. Atilla-Gokcumen, H. Bregman, J. Maksimoska, S. P. Mulcahy, N. Pagano, D. S. Williams, *Synlett* **2007**, 1177–1189.
- [11] K. Severin, R. Bergs, W. Beck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1635–1654.
- [12] N. Metzler-Nolte, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1040–1043.
- [13] R. H. Fish, G. Jaouen, *Organometallics* **2003**, *22*, 2166–2177.
- [14] U. Schatzschneider, N. Metzler-Nolte, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1504–1507.
- [15] C. G. Hartinger, P. J. Dyson, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 391–401.
- [16] L. E. Scott, C. Orvig, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4885–4910.
- [17] E. A. Hillard, G. Jaouen, *Organometallics* **2011**, *30*, 20–27.
- [18] G. Gasser, I. Ott, N. Metzler-Nolte, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3–25.
- [19] K. L. Haas, K. J. Franz, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4921–4960.
- [20] Z. J. Guo, P. J. Sadler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1513–1531.
- [21] E. Meggers, *Chem. Commun.* **2009**, 1001–1010.
- [22] A. V. Klein, T. W. Hambley, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4911–4920.
- [23] M. Peyrone, *Ann. Chem. Pharm* **1844**, *51*, 1–29.

- [24] B. Rosenberg, L. Van Camp, T. Krigas, *Nature* **1965**, *205*, 698–699.
- [25] J. C. Bousquet, S. Saini, D. D. Stark, P. F. Hahn, M. Nigam, J. T. Witterberg, J. Ferrucci, *Radiology* **1988**, *166*, 693–698.
- [26] K. H. Thompson, C. Orvig, *Science* **2003**, *300*, 936–939.
- [27] C. Orvig, M. J. Abrams, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2201–2203.
- [28] F. P. Dwyer, E. C. Gyarfas, W. P. Rogers, J. H. Koch, *Nature* **1952**, *170*, 190–191.
- [29] F. P. Dwyer, R. D. Wright, E. C. Gyarfas, A. Shulman, *Nature* **1957**, *179*, 425–426.
- [30] F. P. Dwyer, I. K. Reid, A. Shulman, G. M. Laycock, S. Dixson, *Austr. J. Exp. Biol. Med. Sci* **1969**, *47*, 2.
- [31] E. Toyota, K. K. S. Ng, H. Sekizaki, K. Itoh, K. Tanizawa, M. N. G. James, *J. Mol. Biol.* **2001**, *305*, 471–479.
- [32] G. Manning, *Genomic overview of protein kinases*, Wormbook, **2005**.
- [33] G. Manning, D. B. Whyte, R. Martinez, T. Hunter, S. Sudarsanam, *Science* **2002**, *298*, 1912–1934.
- [34] E. H. Fischer, E. G. Krebs, *J. Biol. Chem.* **1955**, *216*, 121–132.
- [35] T. Hunter, *Cell* **1987**, *50*, 823–829.
- [36] T. Rall, E. W. Sutherland, W. D. Wosilait, *J. Biol. Chem.* **1956**, *218*, 483–495.
- [37] E. W. Sutherland, W. D. Wosilait, *Nature* **1955**, *175*, 169–170.
- [38] E. G. Krebs, E. H. Fischer, *J. Biol. Chem.* **1955**, *216*, 113–120.
- [39] E. H. Fischer, D. J. Graves, E. R. S. Crittenden, E. G. Krebs, *J. Biol. Chem.* **1959**, *234*, 1698–1704.
- [40] D. Hanahan, R. A. Weinberg, *Cell* **2000**, *100*, 57–70.
- [41] M. E. M. Noble, Endicott, J. A., L. N. Johnson, *Science* **2004**, *303*, 1800–1805.
- [42] W. L. W. Smith, Z. Pei, H. B. Jiang, V. L. Dawson, T. M. Dawson, C. A. Ross, *Nature Neuroscience* **2006**, *9*, 1231–1233.
- [43] L. Buckbinder, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2007**, *104*, 10619–10624.
- [44] R. B. Pearson, B. E. Kemp, *Methods Enzymol.* **1991**, *200*, 62–81.
- [45] S. K. Hanks, *Genome Biol.* **2003**, *4*, 111.
- [46] <http://www.kinomescan.com/>, **7.02.2012**.
- [47] G. Klebe, *Wirkstoffdesign*, **2009**.
- [48] B. Nolen, S. Taylor, G. Ghosh, *Molecular Cell* **2004**, *15*, 661–675.
- [49] M. Jacobs, K. Hayakawa, L. Swenson, S. Bellon, M. Fleming, P. Taslimi, J. Doran, *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 260–268.

-
- [50] M. D. Jacobs, J. Black, O. Futer, L. Swenson, B. Hare, M. Fleming, K. Saxena, *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 13728–13734.
- [51] D. R. Knighton, J. H. Zheng, L. F. Teneyk, V. A. Ashford, N. H. Xuong, S. S. Taylor, J. M. Sowadski, *Science* **1991**, *253*, 407–414.
- [52] M. Huse, Y. G. Chen, J. Massague, J. Kuriyan, *Cell* **1999**, *96*, 425–436.
- [53] A. C. Bishop, *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 587–589.
- [54] M. S. Cohen, C. Zhang, K. M. Shokat, J. Taunton, *Science* **2005**, *308*, 1318–1321.
- [55] Y. Liu, K. Shah, F. Yang, L. Witucki, K. M. Shokat, *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1219–1226.
- [56] L. Shewchuk, A. Hassell, B. Wisely, W. Rocque, W. Holmes, J. Vea, L. F. Kuyper, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 133–138.
- [57] F. Zuccotto, E. Ardini, E. Casale, M. Angiolini, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2681–2694.
- [58] A. K. Ghose, T. Herbertz, D. A. Pippin, J. M. Salvino, J. P. Mallamo, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5149–5171.
- [59] J. J. L. Liao, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 409–424.
- [60] D. Fabbro, S. Ruetz, E. Buchdunger, S. W. Cowan-Jacob, G. Fendrich, J. Liebetanz, J. Mestan, T. O'Reilly, P. Traxler, B. Chaudhuri, H. Fretz, J. Zimmermann, T. Meyer, G. Caravatti, P. Furet, P. W. Manley, *Pharmacol. Ther.* **2002**, *93*, 79–98.
- [61] G. Keri, L. Orfi, D. Eros, B. Hegymegi-Barakonyi, C. Szantai-Kis, Z. Horvath, F. Waczek, J. Marosfalvi, I. Szabadkai, J. Pato, Z. Greff, D. Hafenbradl, H. Daub, G. Muller, B. Klebl, A. Ullrich, *Curr. Signal Transduction Ther.* **2006**, *1*, 67–95.
- [62] R. Jautelat, T. Brumby, M. Schafer, H. Briem, G. Eisenbrand, S. Schwahn, M. Kruger, U. Lucking, O. Prien, G. Siemeister, *ChemBioChem* **2005**, *6*, 531–540.
- [63] T. Zhou, L. Commodore, W.-S. Huang, Y. Wang, T. K. Sawyer, W. C. Shakespeare, T. Clackson, X. Zhu, D. C. Dalgarno, *Chem. Biol. Drug Design* **2010**, *75*, 18–28.
- [64] Y. Liu, N. S. Gray, *Nature Chem. Biol.* **2006**, *2*, 358–364.
- [65] J. Dancey, E. A. Sausville, *Nature Rev. Drug. Discov.* **2003**, *2*, 296–313.
- [66] L. N. Johnson, *Quart. Rev. Biophys.* **2009**, *42*, 1–40.
- [67] T. Hunter, *J. Clin. Invest.* **2007**, *117*, 2036–2043.
- [68] L. Sun, C. Liang, S. Shirazian, Y. Zhou, T. Miller, J. Cui, J. Y. Fukuda, J. Y. Chu, A. Nematalla, X. Y. Wang, H. Chen, A. Sistla, T. C. Luu, F. Tang, J. Wei, C. Tang, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1116–1119.
- [69] A. J. Barker, K. H. Gibson, W. Grundy, A. A. Godfrey, J. J. Barlow, M. P. Healy, J. R. Woodburn, S. E. Ashton, B. J. Curry, L. Scarlett, L. Henthorn, L. Richards, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1911–1914.
-

- [70] H. Weinmann, R. Metternich, *ChemBioChem* **2005**, *6*, 455–459.
- [71] J. Nowakowski, C. N. Cronin, D. E. McRee, M. W. Knuth, C. G. Nelson, N. P. Pavletich, J. Rogers, B. C. Sang, D. N. Scheibe, R. V. Swanson, D. A. Thompson, *Structure* **2002**, *10*, 1659–1667.
- [72] R. Bayliss, T. Sardon, I. Vernos, E. Conti, *Mol. Cell* **2003**, *12*, 851–862.
- [73] J. M. Hamby, C. J. C. Connolly, M. C. Schroeder, R. T. Winters, H. D. H. Showalter, R. L. Panek, T. C. Major, B. Olsewski, M. J. Ryan, T. Dahring, G. H. Lu, J. Keiser, A. Amar, C. Shen, A. J. Kraker, V. Slintak, J. M. Nelson, D. W. Fry, L. Bradford, H. Hallak, A. M. Doherty, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2296–2303.
- [74] J. M. Zhang, P. L. Yang, N. S. Gray, *Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors, Bd. 9*, **2009**, S. 28–39.
- [75] S. F. Barnett, M. T. Bilodeau, C. W. Lindsley, *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, *5*, 109–125.
- [76] A. Mortlock, N. J. Keen, F. H. Jung, N. M. Heron, K. M. Foote, R. Wilkinson, S. Green, *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, *5*, 199–213.
- [77] E. M. Wallace, J. P. Lyssikatos, T. Yeh, J. D. Winkler, K. Koch, *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, *5*, 215–229.
- [78] H. Hiroshi, K. Nobuhiko, I. Yoshikazu, *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, *5*, 167–179.
- [79] S. Ding, P. G. Schultz, *Nature Biotechn.* **2004**, *22*, 833–840.
- [80] T. U. Mayer, *Trends Cell Biol.* **2003**, *13*, 270–277.
- [81] P. D. Davis, C. H. Hill, E. Keech, G. Lawton, J. S. Nixon, A. D. Sedgewick, J. Wadsworth, D. Westmacott, S. E. Wilkinson, *FEBS Letters* **1989**, *259*, 61–63.
- [82] T. Meyer, U. Regenass, D. Fabbro, E. Alteri, J. Rosell, M. Müller, G. Caravatti, A. Matter, *Int. J. Cancer* **1989**, *43*, 851–856.
- [83] H. Bregman, D. S. Williams, G. E. Atilla, P. J. Carroll, E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13594–13595.
- [84] L. Zhang, P. Carroll, E. Meggers, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 521–523.
- [85] D. S. Williams, G. E. Atilla, H. Bregman, A. Arzoumanian, P. S. Klein, E. Meggers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1984–1987.
- [86] G. E. Atilla-Gokcumen, D. S. Williams, H. Bregman, N. Pagano, E. Meggers, *ChemBioChem* **2006**, *7*, 1443–1450.
- [87] J. E. Debreczeni, A. N. Bullock, G. E. Atilla, D. S. Williams, H. Bregman, S. Knapp, E. Meggers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1580–1585.
- [88] H. Bregman, P. J. Carroll, E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 877–884.

-
- [89] K. S. M. Smalley, R. Contractor, N. K. Haass, A. N. Kulp, G. E. Atilla-Gokcumen, D. S. Williams, H. Bregman, K. T. Flaherty, M. S. Soengas, E. Meggers, M. Herlyn, *Cancer Res.* **2007**, *67*, 209–217.
- [90] N. Pagano, J. Maksimoska, H. Bregman, D. S. Williams, R. D. Webster, F. Xue, E. Meggers, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1218–1227.
- [91] G. E. Atilla-Gokcumen, N. Pagano, C. Streu, J. Maksimoska, P. Filippakopoulos, S. Knapp, E. Meggers, *ChemBioChem* **2008**, *9*, 2933–2936.
- [92] L. Feng, Y. Geisselbrecht, S. Blanck, A. Wilbuer, G. E. Atilla-Gokcumen, P. Filippakopoulos, K. Kraeling, 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.
- [93] 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, *Chemistry* **2008**, *14*, 4816–4822.
- [94] R. Anand, J. Maksimoska, N. Pagano, E. Y. Wong, P. A. Gimotty, S. L. Diamond, E. Meggers, R. Marmorstein, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1602–1611.
- [95] S. P. Mulcahy, E. Meggers, G. Jaouen, N. Metzler-Nolte, *Med. Organomet. Chem.* **2010**, *32*, 141–153.
- [96] D. S. Williams, P. J. Carroll, E. Meggers, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 2944–2946.
- [97] 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.
- [98] S. Dieckmann, R. Riedel, K. Harms, E. Meggers, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, DOI: 10.1002/ejic.201101175s.
- [99] A. Kastl, A. Wilbuer, A. L. Merkel, L. Feng, P. Di Fazio, M. Ocker, E. Meggers, *Chem. Comm.* **2012**, *48*, 1863–1865.
- [100] U. T. Ruegg, G. M. Burgess, *Trends Pharmacol. Sci.* **1989**, *10*, 218–220.
- [101] T. Tamaoki, H. Nomoto, I. Takahashi, Y. Kato, M. Morimoto, F. Tomita, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **1986**, *135*, 397–402.
- [102] H. Taube, *Chem. Rev.* **1952**, *50*, 69–126.
- [103] T. P. Gill, K. R. Mann, *Organometallics* **1982**, *1*, 485–488.
- [104] P. A. Anderson, G. B. Deacon, K. H. Haarmann, F. R. Keene, T. J. Meyer, D. A. Reitsma, B. W. Skelton, G. F. Strouse, N. C. Thomas, J. A. Treadway, A. H. White, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 6145–6157.
- [105] N. Boudet, J. R. Lachs, P. Knochel, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5525–5528.
- [106] C. Brotschi, Mathis, G., C. J. Leumann, *Chem.-Eur. J.* **2005**, *11*, 1911–1923.
-

- [107] A. Lutzen, M. Hapke, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2292–2297.
- [108] A. G. Wenzel, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964–12965.
- [109] D. L. Reger, J. D. Elgin, P. J. Pellechia, M. D. Smith, B. K. Simpson, *Polyhedron* **2009**, *28*, 1469–1474.
- [110] S. G. Sun, Y. Yang, F. Y. Liu, J. L. Fan, X. J. Peng, J. Kehr, L. C. Sun, *Dalton. Trans.* **2009**, 7969–7974.
- [111] C. P. Myers, J. R. Miller, M. E. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15291–15300.
- [112] T. Fukushima, E. Fujita, J. T. Muckerman, D. E. Polyansky, T. Wada, K. Tanaka, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 11510–11512.
- [113] M. E. Morilla, P. Rodriguez, T. R. Belderrain, C. Graiff, A. Tiripicchio, M. C. Nicasio, P. J. Perez, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 9405–9414.
- [114] M. O. Albers, T. V. Ashworth, H. E. Oosthuizen, E. Singleton, J. S. Merola, R. T. Kacmarcik, *Inorg. Synth.* **1989**, *26*, 68–77.
- [115] N. Nickita, M. J. Belousoff, A. I. Bhattt, A. M. Bond, G. B. Deacon, G. Gasser, L. Spiccia, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 8638–8651.
- [116] T. J. J. Kinnunen, M. Haukka, T. A. Pakkanen, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *654*, 8–15.
- [117] T. J. J. Kinnunen, Haukka, M., M. Nousiainen, Patrikka, A., T. A. Pakkanen, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2001**, 2649–2654.
- [118] P. Aguirre, R. Lopez, D. Villagra, I. Azocar-Guzman, A. J. Pardey, S. A. Moya, *Appl. Organomet. Chem.* **2003**, *17*, 36–41.
- [119] P. Aguirre, R. Sariego, S. A. Moya, *J. Coord. Chem.* **2001**, *54*, 401–413.
- [120] M. J. Cleare, W. P. Griffith, *J. Chem. Soc. A* **1969**, 372–380.
- [121] T. V. Ashworth, E. Singleton, *J. Organomet. Chem* **1974**, *77*, C31–C32.
- [122] M. G. A. Shvekhgeimer, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **2004**, 323–365.
- [123] R. F. C. Brown, K. J. Coulston, F. W. Eastwood, M. R. Moffat, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7763–7774.
- [124] S. Mollin, Diss., Philipps-Universität Marburg, **2012**.
- [125] 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.

- [126] 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.
- [127] T. A. DeVries-Seimon, A. M. Ohm, M. J. Humphries, M. E. Reyland, *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 22307–22314.
- [128] M. E. Reyland, *Biochem. Soc. Trans.* **2007**, *35*, 1001–1004.
- [129] M. Serova, A. Ghoul, K. A. Benhadji, E. Cvitkovic, S. Faivre, F. Calvo, F. Lokiec, E. Raymond, *Sem. Oncol.* **2006**, *33*, 466–478.
- [130] R. J. Snow, M. G. Cardozo, T. M. Morwick, C. A. Busacca, Y. Dong, R. J. Eckner, S. Jacober, S. Jakes, S. Kapadia, S. Lukas, M. Panzenbeck, G. W. Peet, J. D. Peterson, A. S. Prokopowicz, R. Sellati, R. M. Tolbert, M. A. Tschantz, N. Moss, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3394–3405.
- [131] M. A. E. Pinto-Bazurco Mendieta, M. Negri, C. Jagusch, U. E. Hille, U. Müller-Vieira, D. Schmidt, K. Hansen, R. W. Hartmann, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 267–73.
- [132] H. Langhals, G. Schoenmann, K. Polborn, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5290–5303.
- [133] C. Elschenbroich, *Organometallics*, Wiley-VCH, Weinheim, 3. Aufl., **2006**.
- [134] E. P. Kündig, F. R. Monnier, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 901–904.
- [135] S. Fernandez, M. Pfeffer, V. Ritleng, C. Sirlin, *Organometallics* **1999**, *18*, 2390–2394.
- [136] L. Leyva, C. Sirlin, L. Rubio, C. Franco, R. Le Lagadec, J. Spencer, P. Bischoff, C. Gaiddon, J.-P. Loeffler, M. Pfeffer, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 3055–3066.
- [137] J.-P. Djukic, J.-B. Sortais, L. Barloy, M. Pfeffer, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 817–853.
- [138] A. D. Ryabov, V. S. Sukharev, L. Alexandrova, R. Le Lagadec, M. Pfeffer, *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 6529–6532.
- [139] S. P. Mulcahy, K. Gründler, C. Frias, L. Wagner, A. Prokop, E. Meggers, *Dalton. Trans.* **2010**, *39*, 8177–8182.
- [140] L. Feng, Diss., Philipps-Universität Marburg, **2010**.
- [141] J. A. Dean, *Lange's Handbook of Chemistry*, McGraw-Hill, 15. Aufl., **1999**, Tabelle 7.63.
- [142] M. Uehata, T. Ishizaki, H. Satoh, T. Ono, T. Kawahara, T. Morishita, H. Tamakawa, K. Yamagami, J. Inui, M. Maekawa, S. Narumiya, *Nature* **1997**, *389*, 990–994.
- [143] Y. Cheng, W. H. Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* **1973**, *22*, 3099–3108.
- [144] K. T. Flaherty, I. Puzanov, K. B. Kim, A. Ribas, G. A. McArthur, J. A. Sosman, P. J. O'Dwyer, R. J. Lee, J. F. Grippo, K. Nolop, P. B. Chapman, *New Engl. J. Med.* **2010**, *363*, 809–819.

- [145] G. Bollag, et. al., *Nature* **2010**, 467, 596–599.
- [146] K. Berg, L. Zhai, M. Chen, M. Kharazmi, T. C. Owen, *Parasitol. Res.* **1994**, 80, 235–239.
- [147] G. Tettamanti, A. Grimaldi, L. Rinaldi, F. Arnaboldi, T. Congiu, R. Valvassori, M. de Eguileor, *Bio. Cell.* **2004**, 96, 443–455.
- [148] S. Blanck, T. Cruchter, A. Vultur, R. Riedel, K. Harms, M. Herlyn, E. Meggers, *Organometallics* **2011**, 30, 4598–4606.
- [149] M. Lin, X Xu, J. Wang, N. Chen, J. Huang, *Chin. J. Synt. Chem.* **2005**, 13, 169–171.
- [150] K. E. Fairfull-Smith, F. Brackmann, S. E. Bottle, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1902–1915.
- [151] A. E. Shilov, G. B. Shul'pin, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2879–2932.
- [152] D. Yang, Y. Long, H. Wang, Z. Zhang, *Org. Lett.* **2008**, 10, 4723–4726.
- [153] M.-S. Eum, C. S. Chin, S. Y. Kim, C. Kim, S. K. Kang, N. H. Hur, J. H. Seo, G. Y. Kim, Y. K. Kim, *Inorg. Chem.* **2008**, 47, 6289–6295.
- [154] H. Nagao, Ooyama, D., T. Hirano, Naoi, H., M. Shimada, Sasaki, S., N. Nagao, Mukaida, M., T. Oi, *Inorg. Chim. Acta* **2001**, 320, 60–66.
- [155] V. Cadierno, J. Diez, S. E. Garcia-Garrido, S. Garcia-Granda, J. Gimeno, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2002**, 1465–1472.
- [156] C. Yi, J. Maksimoska, R. Marmorstein, J. L. Kissil, *Biochem. Pharmacol.* **2010**, 80, 683–689.
- [157] C. C. Ong, A. M. Jubb, P. M. Haverty, W. Zhou, V. Tran, T. Truong, H. Turley, T. O'Brien, D. Vucic, A. L. Harris, M. Belvin, L. S. Friedman, E. M. Blackwood, H. Köppen, K. P. Höflich, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2011**, 108, 7177–7182.
- [158] C. C. Ong, A. M. Jubb, W. Zhou, P. M. Haverty, A. L. Harris, M. Belvin, L. S. Friedman, H. Köppen, K. P. Höflich, *Oncotarget* **2011**, 2, 491–496.
- [159] G. M. Bokoch, *Chem. Biol.* **2008**, 15, 305–306.
- [160] T. V. Nheu, He, H., Y. Hirokawa, K. Tamaki, L. Florin, M. L. Schmitz, I. Suzuki-Takahashi, R. N. Jorissen, A. W. Burgess, S. Nishimura, J. Wood, H. Maruta, *Cancer J.* **2002**, 8, 328–336.
- [161] M. D. Hylarides, D. S. Wilbur, S. W. Hadley, A. R. Fritzberg, *J. Organomet. Chem.* **1989**, 367, 259–265.
- [162] T. Aoyama, T. Okutome, T. Nakayama, T. Yaegashi, R. Matsui, S. Nunomura, M. Kurumi, Y. Sakurai, S. Fujii, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 1458–1471.
- [163] H. Higuchi, E. Kobayashi, Y. Sakata, S. Misumi, *Tetrahedron* **1986**, 42, 1731–1739.
- [164] S. S. Kulkarni, M.-F. Zou, J. Cao, J. R. Deschamps, A. L. Rodriguez, P. J. Conn, A. H. Newman, *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 3563–3575.

- [165] Y. Hsiao, L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3586–3591.
- [166] N. T. McDougal, Streuff, J., H. Mukherjee, S. C. Virgil, B. M. Stoltz, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5550–5554.
- [167] J. Maksimoska, L. Feng, K. Harms, C. Yi, J. Kissil, R. Marmorstein, E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15764–15765.
- [168] M. Ranger, D. Rondeau, M. Leclerc, *Macromolecules* **1997**, *30*, 7686–7691.
- [169] G. Vlad, I. T. Horvath, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6550–6552.
- [170] P. J. Blower, S. R. Cooper, *Inorg. Chem.* **1987**, *26*, 2009–2010.
- [171] C. Landgrafe, W. S. Sheldrick, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1994**, 1885–1893.
- [172] A. Lüth, W. Loewe, *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1478–1488.
- [173] D. Fang, T. K. Nguyen, K. Leishear, R. Finko, A. N. Kulp, S. Hotz, P. A. Van Belle, X. W. Xu, D. E. Elder, M. Herlyn, *Cancer Res.* **2005**, *65*, 9328–9337.
- [174] M. Y. Hsu, D. T. Shih, F. E. Meier, P. Van Belle, J. Y. Hsu, D. E. Elder, C. A. Buck, M. Herlyn, *Am. J. Pathol.* **1998**, *153*, 1435–1442.
- [175] M. Fukunaga-Kalabis, G. Martinez, Z.-J. Liu, J. Kalabis, P. Mrass, W. Weninger, S. M. Firth, N. Planque, B. Perbal, M. Herlyn, *J. Cell. Biol.* **2006**, *175*, 563–569.
- [176] A. L. Spek, *PLATON, A Multipurpose Crystallographic Tool*, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands, **1998**.
- [177] X-Area, *Version 1.54*, STOE und Cie GmbH, **2009**.
- [178] A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, *J. Appl. Crystallogr.* **1993**, *26*, 343–350.
- [179] M. C. Burla, R. Caliendo, M. Camalli, B. Carrozzini, G. L. Cascarano, L. De Caro, C. Giacovazzo, G. Polidori, D. Siliqi, R. Spagna, *J. Appl. Crystallogr.* **2007**, *40*, 609–613.
- [180] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A* **2008**, *64*, 112–122.
- [181] A. G. Orpen, *J. Chem. Soc. Dalton. Trans.* **1980**, 2509–2516.
- [182] Z. Otwinowski, W. Minor, *Methods Enzymol.* **1997**, *276*, 307–326.
- [183] A. J. McCoy, R. W. Grosse-Kunstleve, L. C. Storoni, R. J. Read, *Acta Crystallogr. Sect. D: Biol. Crystallogr.* **2005**, *61*, 458–464.
- [184] G. N. Murshudov, A. A. Vagin, E. J. Dodson, *Acta Crystallogr. Sect. D: Biol. Crystallogr.* **1997**, *53*, 240–255.
- [185] P. Emsley, K. Cowtan, *Acta Crystallogr. Sect. D: Biol. Crystallogr.* **2004**, *60*, 2126–2132.

Anhang

A. Verbindungsverzeichnis

A.1. Verbindungen aus Abschnitt 3.1

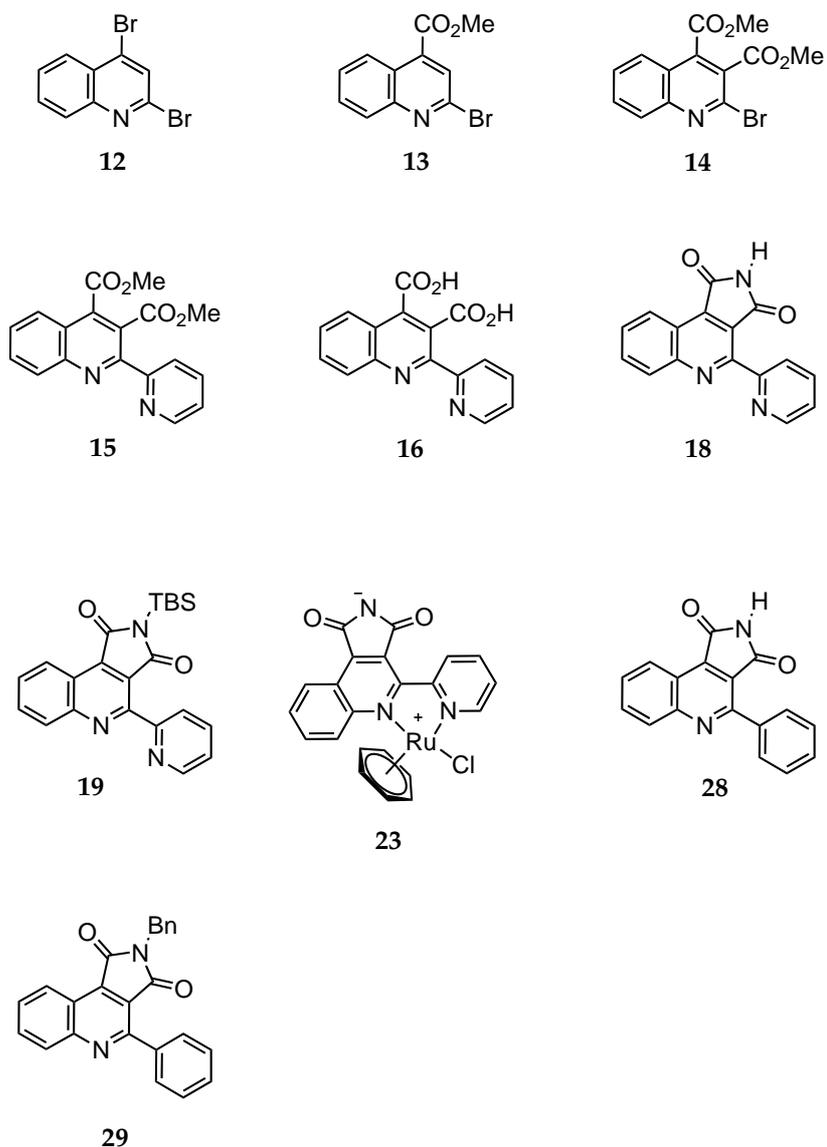


Abbildung 62. Neu dargestellte Verbindungen aus Abschnitt 3.1

A.2. Verbindungen aus Abschnitt 3.2

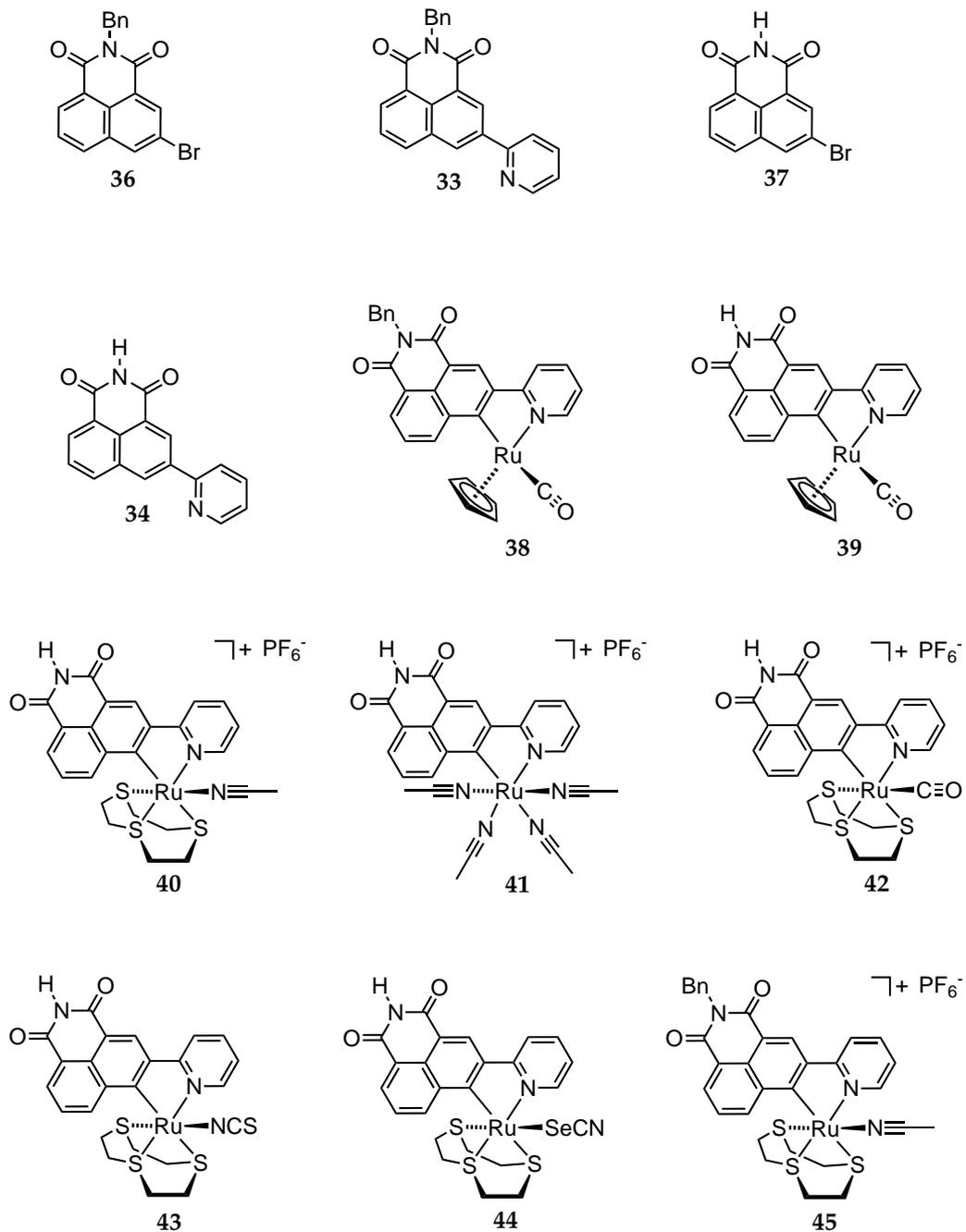


Abbildung 63. Neu dargestellte Verbindungen aus Abschnitt 3.2 (I)

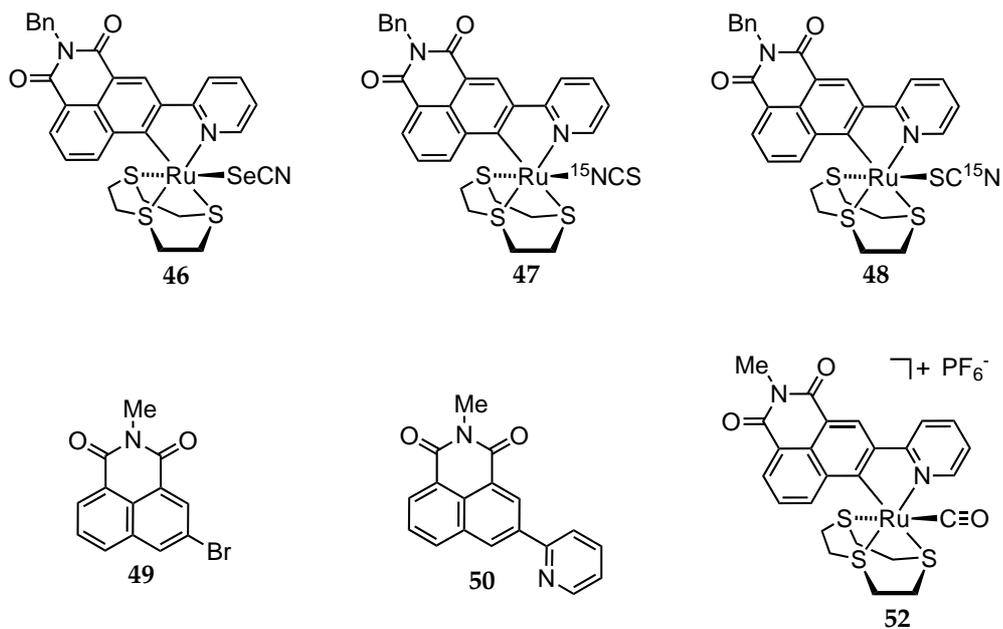


Abbildung 64. Neu dargestellte Verbindungen aus Abschnitt 3.2 (II)

A.3. Verbindungen aus Abschnitt 3.3

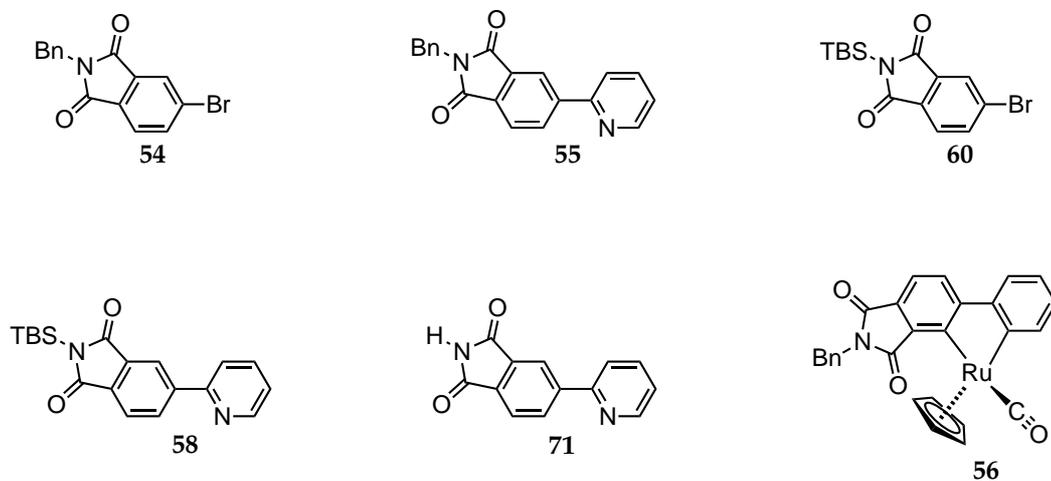
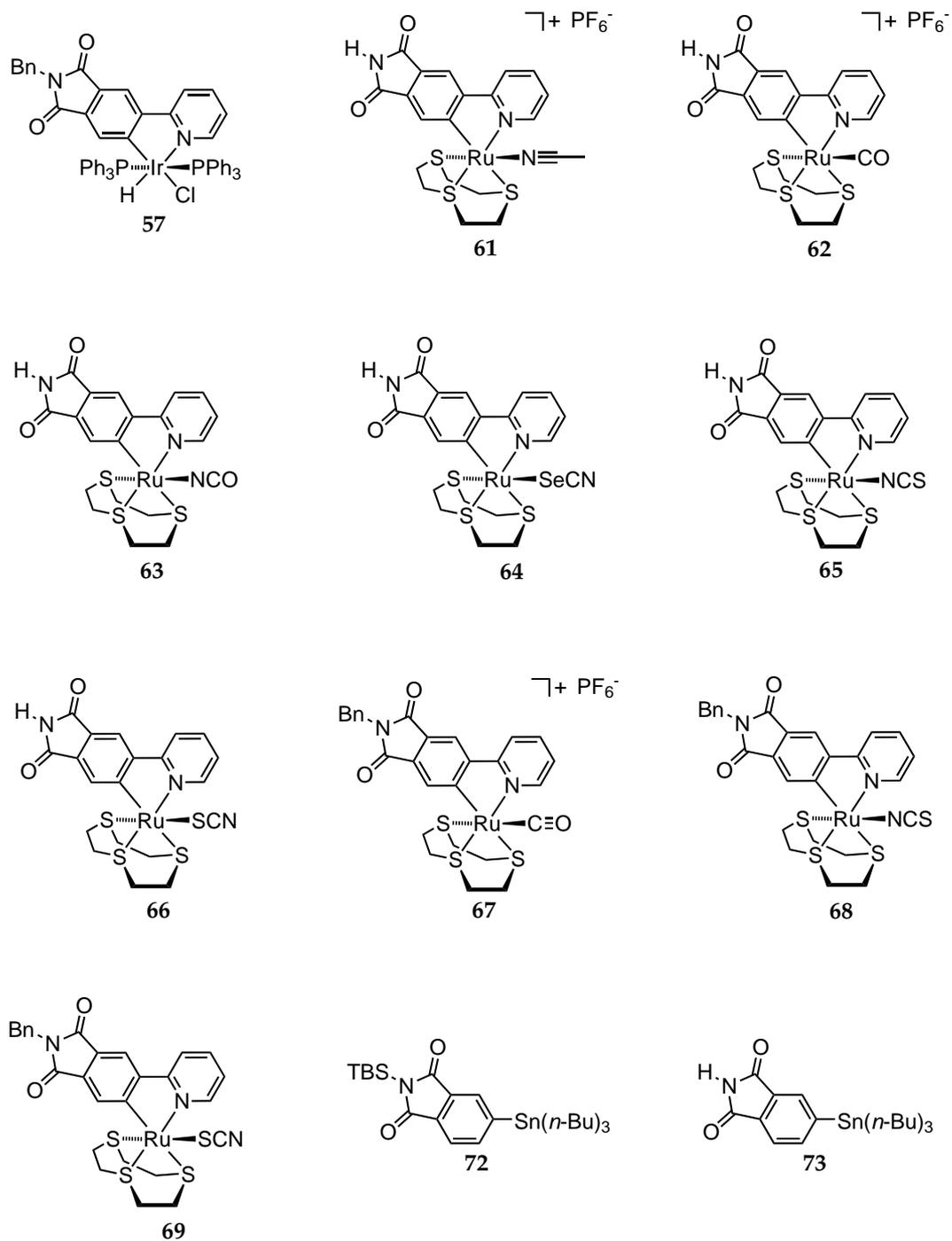


Abbildung 65. Neu dargestellte Verbindungen aus Abschnitt 3.3 (I)



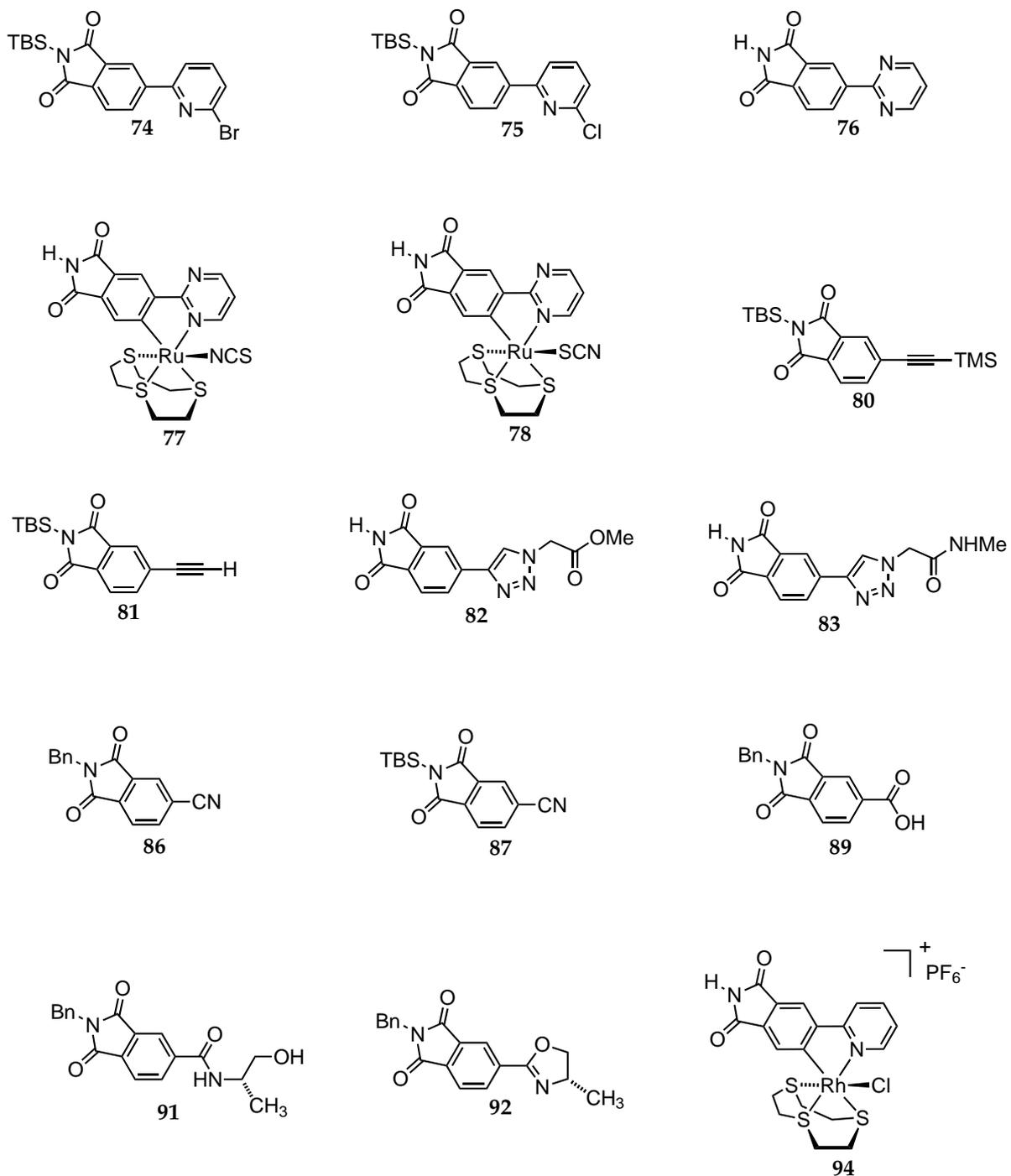


Abbildung 67. Neu dargestellte Verbindungen aus Abschnitt 3.3 (III)

Abkürzungsverzeichnis

B. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------------------------|--|
| $^1\text{H-NMR}$ | Protonenresonanzspektroskopie |
| $^{13}\text{C-NMR}$ | Kohlenstoffresonanzspektroskopie |
| $^{15}\text{N-NMR}$ | Stickstoffresonanzspektroskopie |
| $^{77}\text{Se-NMR}$ | Selenresonanzspektroskopie |
| [9]aneS ₃ | 1,4,7-Trithiacyclononan |
| [12]aneS ₄ | 1,4,7,10-Tetrathiacyclododekan |
| Å | Angström |
| ADP | Adenosindiphosphat |
| APCI | Chemische Ionisierung unter Atmosphärendruck |
| ATP | Adenosintriphosphat |
| Bn | Benzyl |
| BSA | Bovines Serum Albumin |
| Bu | Butyl |
| CDCl ₃ | Chloroform (deuteriert) |
| CD ₃ CN | Acetonitril (deuteriert) |
| Ci | Curie |
| CLK2 | <i>CDC2-Like Kinase</i> |
| COD | 1,5-Cyclooctadien |
| d | Dublett |
| δ | Chemische Verschiebung |
| DC | Dünnschichtchromatographie |
| DCM | Dichlormethan |
| DMF | <i>N,N</i> -Dimethylformamid |
| DMPK | <i>Dystrophia Myotonica Protein Kinase</i> |
| DMSO | Dimethylsulfoxid |
| DMSO- <i>d</i> ₆ | Hexadeutero-Dimethylsulfoxid |
| D ₂ O | Deuteriumoxid |
| DTT | Dithiothreitol |
| EDTA | Ethylendiamintetraessigsäure |
| ESI | Elektrospray-Ionisierung |
| Et | Ethyl |

| | |
|-------------------------|--|
| EtOAc | Ethylacetat |
| EtOH | Ethanol |
| FT-IR | Fouriertransformation-Infrarotspektroskopie |
| g | gramm |
| ges. | gesättigt |
| h | Stunde |
| HCl | Salzsäure |
| HEPES | 2-(4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinyl)-ethansulfonsäure |
| HIPK2 | <i>Homeodomain-Interacting Protein Kinase 2</i> |
| HPLC | Hochleistungsflüssigchromatographie |
| HR-MS | Hochaufgelöste Massenspektrometrie |
| Hz | Hertz |
| IC₅₀ | Konzentration bei der die Restaktivität des Enzyms 50% beträgt |
| i-Pr | <i>iso</i> -Propyl |
| IPTG | Isopropyl- β -D-thiogalactopyranosid |
| J | Kopplungskonstante |
| K_d | Komplexdissoziationskonstante |
| K_m | Michaelis-Mentenkonstante |
| konz. | konzentriert |
| λ | Wellenlänge |
| m | Multiplett (NMR) |
| m | milli |
| m | meta |
| M | Molarität |
| μ | mikro |
| MAP3K | <i>Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase Kinase</i> |
| MBP | Myelin basisches Protein |
| Me | Methyl |
| MeCN | Acetonitril |
| MeOH | Methanol |
| mL | Milliliter |
| MOPS | 4-Morpholinpropansulfonsäure |
| Ms | Methansulfonyl |
| MYLK | Myosin leichte Kettenkinase |
| n | unverzweigte Kette |
| nm | Nanometer |
| NTA | Nitrilotriessigsäure |
| OD₆₀₀ | Optische Dichte bei einer Wellenlänge von 600 nm |

| | |
|-------------------------------|---|
| ORTEP | <i>Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot Program</i> |
| PAK1 | p21 aktivierte Kinase 1 |
| ppm | Teile von einer Million |
| PKCδ | δ -Isoform der Proteinkinase C |
| PKCθ | θ -Isoform der Proteinkinase C |
| PKCtide | PKCtide (Substrat für PKC δ) |
| RSK2 | Ribosomale S6 Kinase 2 |
| RSK4 | Ribosomale S6 Kinase 4 |
| RT | Raumtemperatur |
| s | Singulett |
| t | Triplett |
| TBAF | Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid |
| TBS | <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl |
| THF | Tetrahydrofuran |
| TMS | Trimethylsilyl |
| TMPH | Tetramethylpiperidin |
| UV | Ultraviolett |
| ZIPtide | ZIPtide (Substrat für MYLK) |

C. Kristallstrukturdaten

Auf den folgenden Seiten finden sich die Kristallstrukturdaten der kristallisierten Verbindungen. Die Strukturen wurden von Klaus Harms gelöst und die jeweiligen .cif-Dateien im Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) hinterlegt.

Kristallstrukturdaten von Verbindung 38

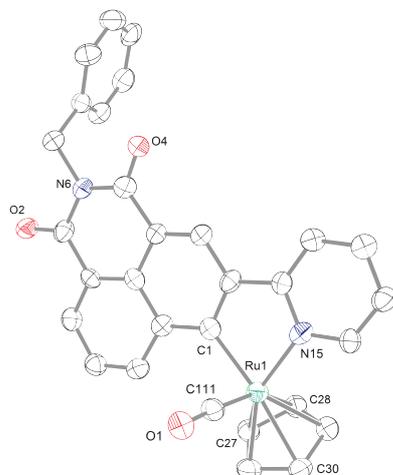


Tabelle 3. Kristallographische Daten von Verbindung 38

| | |
|---|---|
| Formel | $C_{30}H_{20}N_2O_3Ru,$ $0.65(CH_2Cl_2)$ |
| fw | 612.88 |
| a (Å) | 23.7464(13) |
| b (Å) | 7.0753(5) |
| c (Å) | 29.415(2) |
| α (°) | |
| β (°) | |
| γ (°) | |
| V(Å³) | 4942.2(6) |
| Z | 8 |
| Raumgruppe | P b c a |
| $d_{\text{berechnet}}$ (Mg/m³) | 1.647 |
| μ (mm⁻¹) | 0.814 |
| Θ Bereich (°) | 1.38 - 25 |
| unabhängige Reflektionen | 3082 |
| Parameter | 381 |
| wR2 (gesamt) | 0.121 |
| R1 (I > 2σ(I)) | 0.053 |
| CCDC-Nr. | 812716 |

Kristallstrukturdaten von Verbindung 41

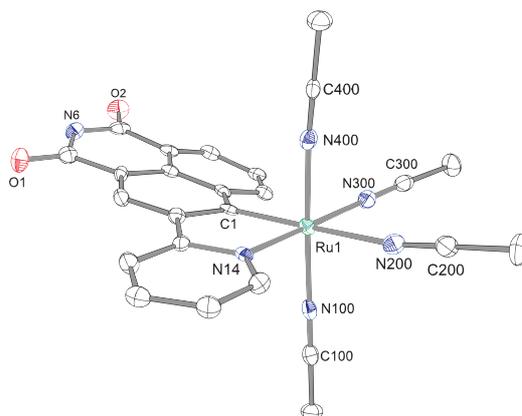


Tabelle 4. Kristallographische Daten von Verbindung 41

| | |
|---|--|
| Formel | $[\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{RuS}_2]^+$, PF_6^- , Et_2O , CH_3CN |
| fw | 883.88 |
| a (Å) | 12.6950(4) |
| b (Å) | 14.1048(4) |
| c (Å) | 21.4127(7) |
| α (°) | 102.734(2) |
| β (°) | 95.437(3) |
| γ (°) | 99.004(3) |
| V (Å³) | 3660.4(2) |
| Z | 4 |
| Raumgruppe | P -1 |
| $d_{\text{berechnet}}$ (Mg/m³) | 1.604 |
| μ (mm⁻¹) | 0.716 |
| Θ Bereich (°) | 4.65 - 25 |
| unabhängige Reflektionen | 12812 |
| Parameter | 960 |
| wR2 (gesamt) | 0.136 |
| R1 (I > 2σ(I)) | 0.051 |
| CCDC-Nr. | 812717 |

Kristallstrukturdaten von Verbindung 42

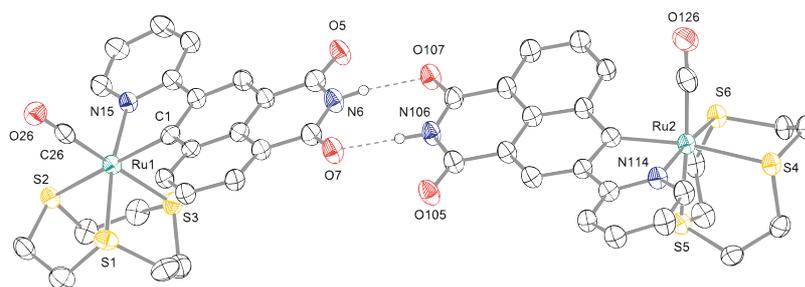


Tabelle 5. Kristallographische Daten von Verbindung 42

| | |
|---|--|
| Formel | $[\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_2\text{Ru}]^+, \text{PF}_6^-$ |
| fw | 683.52 |
| a (Å) | 8.3493(6) |
| b (Å) | 11.6436(8) |
| c (Å) | 14.5174(8) |
| α (°) | 102.461(5) |
| β (°) | 101.109(5) |
| γ (°) | 101.134(5) |
| V(Å³) | 1311.06(15) |
| Z | 2 |
| Raumgruppe | P -1 |
| $d_{\text{berechnet}}$ (Mg/m³) | 1.731 |
| μ(mm⁻¹) | 0.739 |
| Θ Bereich (°) | 4.71 - 25 |
| unabhängige Reflektionen | 4476 |
| Parameter | 391 |
| wR2 (gesamt) | 0.059 |
| R1 (I > 2σ(I)) | 0.040 |
| CCDC-Nr. | 812718 |

Kristallstrukturdaten von Verbindung 46

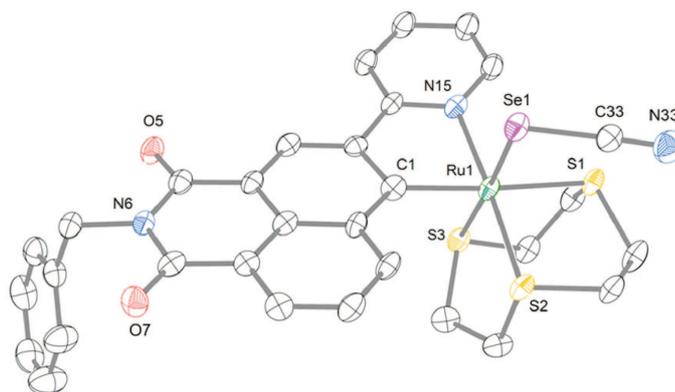


Tabelle 6. Kristallographische Daten von Verbindung 46

| | |
|---|---|
| Formel | $C_{31}H_{27}N_3O_2RuS_4$ 1.19(CH ₂ Cl ₂), 0.81(C ₃ H ₇ NO) |
| fw | 863.11 |
| a (Å) | 15.4755(6) |
| b (Å) | 9.0298(2) |
| c (Å) | 25.0610(11) |
| α (°) | |
| β (°) | 95.256(3) |
| γ (°) | |
| V (Å³) | 3487.3(2) |
| Z | 4 |
| Raumgruppe | P21/n |
| d_{berechnet} (Mg/m³) | 1.644 |
| μ(mm⁻¹) | 0.914 |
| Θ Bereich (°) | 1.49 – 25.5 |
| unabhängige Reflektionen | 6483 |
| Parameter | 483 |
| wR2 (gesamt) | 0.085 |
| R1 (I > 2σ(I)) | 0.041 |
| CCDC-Nr. | 830866 |

Kristallstrukturdaten von Verbindung 48

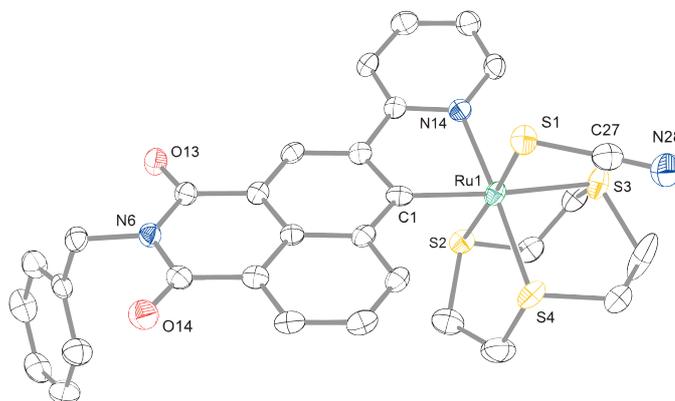


Tabelle 7. Kristallographische Daten von Verbindung 48

| | |
|---|---|
| Formel | $C_{31}H_{27}N_3O_2RuS_3Se$, 1.83(C_3H_7NO), 0.17(CH_2Cl_2) |
| fw | 897.89 |
| a (Å) | 15.6615(5) |
| b (Å) | 9.1803(3) |
| c (Å) | 25.3140(9) |
| α (°) | |
| β (°) | 93.726(3) |
| γ (°) | |
| V (Å³) | 3631.9(2) |
| Z | 4 |
| Raumgruppe | P21/n |
| $d_{\text{berechnet}}$ (Mg/m³) | 1.642 |
| μ (mm⁻¹) | 1.678 |
| ⊖ Bereich (°) | 1.49 – 25.25 |
| unabhängige Reflektionen | 6558 |
| Parameter | 486 |
| wR2 (gesamt) | 0.073 |
| R1 (I > 2σ(I)) | 0.041 |
| CCDC-Nr. | 830865 |

Kristallstrukturdaten von Verbindung 60

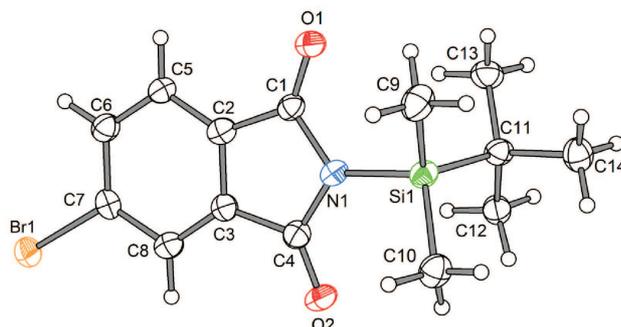


Tabelle 8. Kristallographische Daten von Verbindung 60

| | |
|---|------------------------|
| Formel | $C_{14}H_{18}BrNO_2Si$ |
| fw | 340.29 |
| a (Å) | 16.9037(7) |
| b (Å) | 13.2574(3) |
| c (Å) | 14.3409(6) |
| α (°) | |
| β (°) | 108.001(3) |
| γ (°) | |
| V (Å³) | 3056.5(2) |
| Z | 8 |
| Raumgruppe | P 2 ₁ /c |
| $d_{\text{berechnet}}$ (Mg/m³) | 1.479 |
| μ (mm⁻¹) | 2.766 |
| Θ Bereich (°) | 1.27 – 26.74 |
| unabhängige Reflektionen | 6471 |
| Parameter | 362 |
| wR2 (gesamt) | 0.0752 |
| R1 (I > 2σ(I)) | 0.0364 |
| CCDC-Nr. | 861338 |

Kristallstrukturdaten von Verbindung 56

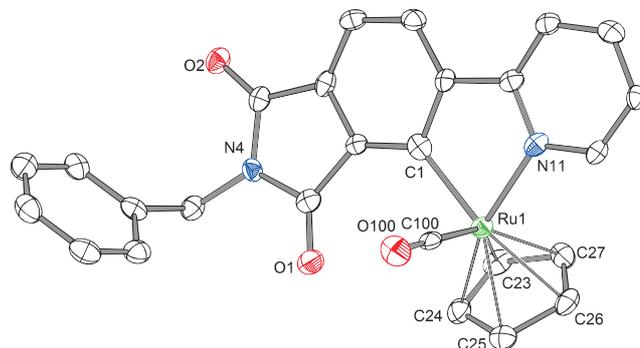


Tabelle 9. Kristallographische Daten von Verbindung 56

| | |
|---|--|
| Formel | $C_{26}H_{18}N_2O_3Ru$ |
| fw | 507.49 |
| a (Å) | 10.9398(5) |
| b (Å) | 11.2895(4) |
| c (Å) | 16.6190(6) |
| α (°) | |
| β (°) | |
| γ (°) | |
| V(Å³) | 2052.53(14) |
| Z | 4 |
| Raumgruppe | P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ |
| d_{berechnet} (Mg/m³) | 1.642 |
| μ(mm⁻¹) | 0.796 |
| ⊖ Bereich (°) | 2.18 – 25.0 |
| unabhängige Reflektionen | 3614 |
| Parameter | 289 |
| wR2 (gesamt) | 0.0462 |
| R1 (I > 2σ(I)) | 0.0268 |
| CCDC-Nr. | 861334 |

Kristallstrukturdaten von Verbindung 57

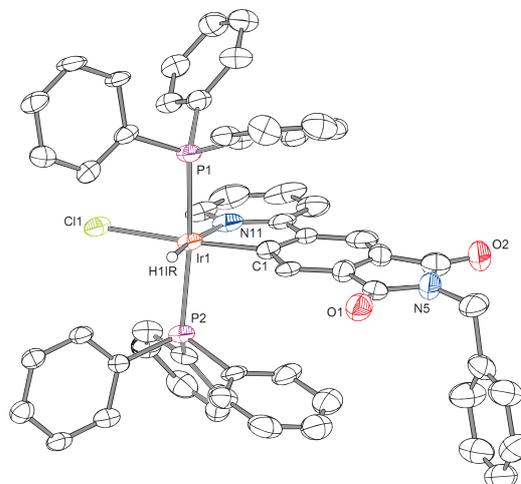


Tabelle 10. Kristallographische Daten von Verbindung 57

| | |
|---|---|
| Formel | $C_{56}H_{44}ClIrN_2O_2P_2$ 1.63(CHCl ₃) |
| fw | 1260.49 |
| a (Å) | 9.3488(3) |
| b (Å) | 24.1361(8) |
| c (Å) | 49.146(2) |
| α (°) | |
| β (°) | |
| γ (°) | |
| V(Å³) | 11089.6(7) |
| Z | 8 |
| Raumgruppe | P b c a |
| d_{berechnet} (Mg/m³) | 1.510 |
| μ(mm⁻¹) | 2.792 |
| Θ Bereich (°) | 2.49 – 25.0 |
| unabhängige Reflektionen | 9746 |
| Parameter | 651 |
| wR2 (gesamt) | 0.1111 |
| R1 (I > 2σ(I)) | 0.0526 |
| CCDC-Nr. | 861335 |

Kristallstrukturdaten von Verbindung 61

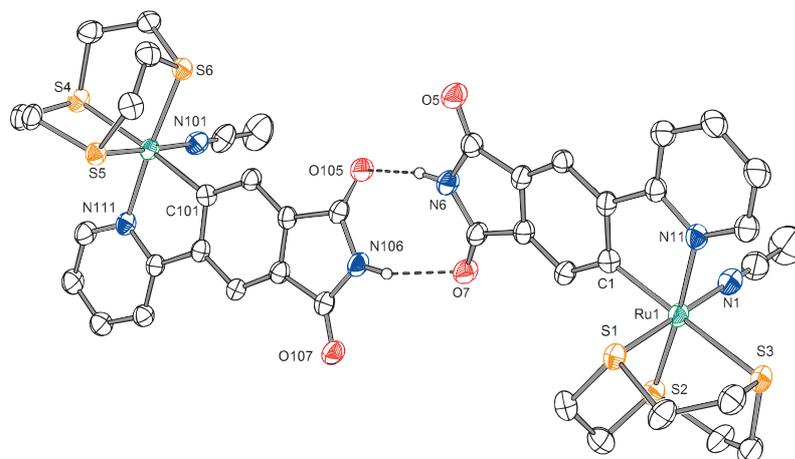


Tabelle 11. Kristallographische Daten von Verbindung 61

| | |
|---|-------------------------------|
| Formel | $C_{25}H_{32}N_3O_3RuS_3PF_6$ |
| fw | 764.76 |
| a (Å) | 25.2192(9) |
| b (Å) | 10.9005(5) |
| c (Å) | 24.1706(9) |
| α (°) | |
| β (°) | 115.242(3) |
| γ (°) | |
| V(Å³) | 6010.1(4) |
| Z | 8 |
| Raumgruppe | C 2/c |
| $d_{\text{berechnet}}$ (Mg/m³) | 1.690 |
| μ(mm⁻¹) | 0.854 |
| Θ Bereich (°) | 4.54 – 25.0 |
| unabhängige Reflektionen | 5248 |
| Parameter | 442 |
| wR2 (gesamt) | 0.1028 |
| R1 (I > 2σ(I)) | 0.0383 |
| CCDC-Nr. | 861336 |

Kristallstrukturdaten von Verbindung 67

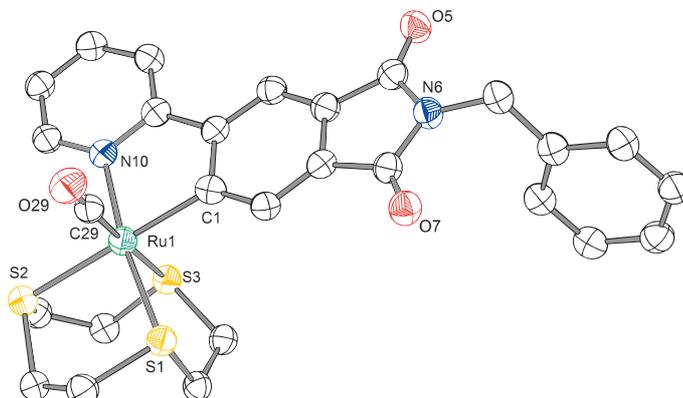


Tabelle 12. Kristallographische Daten von Verbindung 67

| | |
|---|-------------------------------|
| Formel | $C_{27}H_{25}N_2O_3RuS_3PF_6$ |
| fw | 767.71 |
| a (Å) | 9.1961(5) |
| b (Å) | 12.0944(7) |
| c (Å) | 13.5948(8) |
| α (°) | 70.913(4) |
| β (°) | 75.580(5) |
| γ (°) | 83.035(5) |
| V(Å³) | 1382.58(14) |
| Z | 2 |
| Raumgruppe | P -1 |
| $d_{\text{berechnet}}$ (Mg/m³) | 1.844 |
| μ (mm⁻¹) | 0.928 |
| Θ Bereich (°) | 1.63 – 25.0 |
| unabhängige Reflektionen | 4749 |
| Parameter | 388 |
| wR2 (gesamt) | 0.0865 |
| R1 (I > 2σ(I)) | 0.0368 |
| CCDC-Nr. | 861337 |

Kristallstrukturdaten von Verbindung 68

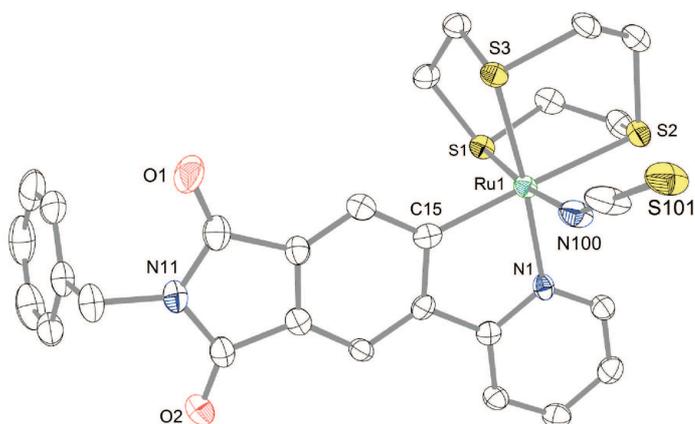


Tabelle 13. Kristallographische Daten von Verbindung 68

| | |
|---|-------------------------------|
| Formel | $C_{28}H_{27}Cl_2N_3O_2RuS_4$ |
| fw | 737.74 |
| a (Å) | 14.6619(6) |
| b (Å) | 13.2660(4) |
| c (Å) | 15.5860(7) |
| α (°) | |
| β (°) | 98.519(4) |
| γ (°) | |
| V (Å³) | 2998.1(2) |
| Z | 4 |
| Raumgruppe | $P 2_1/n$ |
| $d_{\text{berechnet}}$ (Mg/m³) | 1.634 |
| μ (mm⁻¹) | 1.012 |
| Θ Bereich (°) | 4.60 – 25.0 |
| unabhängige Reflektionen | 5246 |
| Parameter | 399 |
| wR2 (gesamt) | 0.0699 |
| R1 (I > 2σ(I)) | 0.035 |
| CCDC-Nr. | 855528 |

D. KINOMEScan-Ergebnisse der Firma DiscoverEx

Tabelle 14. Screening-Resultate des Metallo-Pyridyl-naphthalimids 42

| Ambit Gene Symbol | Entrez Gene Symbol | Prozent (Kontrolle) |
|-------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| AAK1 | AAK1 | 22 |
| ABL1(E255K)-phosphorylated | ABL1 | 55 |
| ABL1(F317I)-nonphosphorylated | ABL1 | 100 |
| ABL1(F317I)-phosphorylated | ABL1 | 100 |
| ABL1(F317L)-nonphosphorylated | ABL1 | 89 |
| ABL1(F317L)-phosphorylated | ABL1 | 87 |
| ABL1(H396P)-nonphosphorylated | ABL1 | 10 |
| ABL1(H396P)-phosphorylated | ABL1 | 38 |
| ABL1(M351T)-phosphorylated | ABL1 | 41 |
| ABL1(Q252H)-nonphosphorylated | ABL1 | 40 |
| ABL1(Q252H)-phosphorylated | ABL1 | 44 |
| ABL1(T315I)-nonphosphorylated | ABL1 | 57 |
| ABL1(T315I)-phosphorylated | ABL1 | 76 |
| ABL1(Y253F)-phosphorylated | ABL1 | 40 |
| ABL1-nonphosphorylated | ABL1 | 30 |
| ABL1-phosphorylated | ABL1 | 42 |
| ABL2 | ABL2 | 66 |
| ACVR1 | ACVR1 | 100 |
| ACVR1B | ACVR1B | 79 |
| ACVR2A | ACVR2A | 100 |
| ACVR2B | ACVR2B | 100 |
| ACVRL1 | ACVRL1 | 100 |
| ADCK3 | CABC1 | 38 |
| ADCK4 | ADCK4 | 69 |
| AKT1 | AKT1 | 0.35 |
| AKT2 | AKT2 | 7.4 |
| AKT3 | AKT3 | 2.6 |
| ALK | ALK | 18 |

Weiter auf der nächsten Seite

Tabelle 14 – Screening-Resultate des Metallo-Pyridyl-naphthalimids 42 (Fortsetzung)

| Ambit Gene Symbol | Entrez Gene Symbol | Prozent (Kontrolle) |
|-------------------|--------------------|---------------------|
| AMPK-alpha1 | PRKAA1 | 29 |
| AMPK-alpha2 | PRKAA2 | 43 |
| ANKK1 | ANKK1 | 100 |
| ARK5 | NUAK1 | 12 |
| ASK1 | MAP3K5 | 100 |
| ASK2 | MAP3K6 | 66 |
| AURKA | AURKA | 100 |
| AURKB | AURKB | 30 |
| AURKC | AURKC | 27 |
| AXL | AXL | 24 |
| BIKE | BMP2K | 36 |
| BLK | BLK | 7.6 |
| BMPR1A | BMPR1A | 69 |
| BMPR1B | BMPR1B | 100 |
| BMPR2 | BMPR2 | 100 |
| BMX | BMX | 64 |
| BRAF | BRAF | 14 |
| BRAF(V600E) | BRAF | 6.2 |
| BRK | PTK6 | 62 |
| BRSK1 | BRSK1 | 43 |
| BRSK2 | BRSK2 | 36 |
| BTK | BTK | 30 |
| CAMK1 | CAMK1 | 5.4 |
| CAMK1D | CAMK1D | 2.5 |
| CAMK1G | CAMK1G | 16 |
| CAMK2A | CAMK2A | 9 |
| CAMK2B | CAMK2B | 23 |
| CAMK2D | CAMK2D | 35 |
| CAMK2G | CAMK2G | 34 |
| CAMK4 | CAMK4 | 2.6 |
| CAMKK1 | CAMKK1 | 21 |
| CAMKK2 | CAMKK2 | 27 |
| CASK | CASK | 97 |
| CDC2L1 | CDC2L1 | 100 |
| CDC2L2 | CDC2L2 | 100 |
| CDC2L5 | CDC2L5 | 100 |

Weiter auf der nächsten Seite

Tabelle 14 – Screening-Resultate des Metallo-Pyridyl-naphthalimids 42 (Fortsetzung)

| Ambit Gene Symbol | Entrez Gene Symbol | Prozent (Kontrolle) |
|--------------------------|---------------------------|----------------------------|
| CDK11 | CDC2L6 | 100 |
| CDK2 | CDK2 | 64 |
| CDK3 | CDK3 | 36 |
| CDK4-cyclinD1 | CDK4 | 46 |
| CDK4-cyclinD3 | CDK4 | 46 |
| CDK5 | CDK5 | 97 |
| CDK7 | CDK7 | 3.4 |
| CDK8 | CDK8 | 97 |
| CDK9 | CDK9 | 81 |
| CDKL1 | CDKL1 | 75 |
| CDKL2 | CDKL2 | 2.9 |
| CDKL3 | CDKL3 | 81 |
| CDKL5 | CDKL5 | 77 |
| CHEK1 | CHEK1 | 35 |
| CHEK2 | CHEK2 | 31 |
| CIT | CIT | 8.6 |
| CLK1 | CLK1 | 0.5 |
| CLK2 | CLK2 | 0.05 |
| CLK3 | CLK3 | 3.1 |
| CLK4 | CLK4 | 4 |
| CSF1R | CSF1R | 7.6 |
| CSK | CSK | 68 |
| CSNK1A1 | CSNK1A1 | 18 |
| CSNK1A1L | CSNK1A1L | 25 |
| CSNK1D | CSNK1D | 10 |
| CSNK1E | CSNK1E | 1.5 |
| CSNK1G1 | CSNK1G1 | 42 |
| CSNK1G2 | CSNK1G2 | 44 |
| CSNK1G3 | CSNK1G3 | 60 |
| CSNK2A1 | CSNK2A1 | 0.55 |
| CSNK2A2 | CSNK2A2 | 0.5 |
| CTK | MATK | 67 |
| DAPK1 | DAPK1 | 1.7 |
| DAPK2 | DAPK2 | 1.7 |
| DAPK3 | DAPK3 | 1.2 |
| DCAMKL1 | DCLK1 | 57 |

Weiter auf der nächsten Seite

Tabelle 14 – Screening-Resultate des Metallo-Pyridyl-naphthalimids 42 (Fortsetzung)

| Ambit Gene Symbol | Entrez Gene Symbol | Prozent (Kontrolle) |
|---------------------------|--------------------|---------------------|
| DCAMKL2 | DCLK2 | 92 |
| DCAMKL3 | DCLK3 | 24 |
| DDR1 | DDR1 | 72 |
| DDR2 | DDR2 | 47 |
| DLK | MAP3K12 | 52 |
| DMPK | DMPK | 0 |
| DMPK2 | CDC42BPG | 15 |
| DRAK1 | STK17A | 100 |
| DRAK2 | STK17B | 100 |
| DYRK1A | DYRK1A | 3.6 |
| DYRK1B | DYRK1B | 7 |
| DYRK2 | DYRK2 | 1.2 |
| EGFR | EGFR | 88 |
| EGFR(E746-A750del) | EGFR | 33 |
| EGFR(G719C) | EGFR | 84 |
| EGFR(G719S) | EGFR | 95 |
| EGFR(L747-E749del. A750P) | EGFR | 7 |
| EGFR(L747-S752del. P753S) | EGFR | 20 |
| EGFR(L747-T751del.Sins) | EGFR | 24 |
| EGFR(L858R) | EGFR | 61 |
| EGFR(L858R.T790M) | EGFR | 53 |
| EGFR(L861Q) | EGFR | 27 |
| EGFR(S752-I759del) | EGFR | 44 |
| EGFR(T790M) | EGFR | 11 |
| EIF2AK1 | EIF2AK1 | 100 |
| EPHA1 | EPHA1 | 26 |
| EPHA2 | EPHA2 | 68 |
| EPHA3 | EPHA3 | 26 |
| EPHA4 | EPHA4 | 78 |
| EPHA5 | EPHA5 | 82 |
| EPHA6 | EPHA6 | 90 |
| EPHA7 | EPHA7 | 90 |
| EPHA8 | EPHA8 | 78 |
| EPHB1 | EPHB1 | 62 |
| EPHB2 | EPHB2 | 100 |
| EPHB3 | EPHB3 | 98 |

Weiter auf der nächsten Seite

Tabelle 14 – Screening-Resultate des Metallo-Pyridyl-naphthalimids 42 (Fortsetzung)

| Ambit Gene Symbol | Entrez Gene Symbol | Prozent (Kontrolle) |
|-----------------------|--------------------|---------------------|
| EPHB4 | EPHB4 | 76 |
| EPHB6 | EPHB6 | 9.1 |
| ERBB2 | ERBB2 | 36 |
| ERBB3 | ERBB3 | 100 |
| ERBB4 | ERBB4 | 40 |
| ERK1 | MAPK3 | 88 |
| ERK2 | MAPK1 | 87 |
| ERK3 | MAPK6 | 61 |
| ERK4 | MAPK4 | 61 |
| ERK5 | MAPK7 | 45 |
| ERK8 | MAPK15 | 0.3 |
| ERN1 | ERN1 | 56 |
| FAK | PTK2 | 45 |
| FER | FER | 95 |
| FES | FES | 99 |
| FGFR1 | FGFR1 | 66 |
| FGFR2 | FGFR2 | 66 |
| FGFR3 | FGFR3 | 100 |
| FGFR3(G697C) | FGFR3 | 100 |
| FGFR4 | FGFR4 | 93 |
| FGR | FGR | 22 |
| FLT1 | FLT1 | 100 |
| FLT3 | FLT3 | 0.45 |
| FLT3(D835H) | FLT3 | 1.7 |
| FLT3(D835Y) | FLT3 | 1.6 |
| FLT3(ITD) | FLT3 | 1 |
| FLT3(K663Q) | FLT3 | 1 |
| FLT3(N841I) | FLT3 | 0 |
| FLT3(R834Q) | FLT3 | 1.6 |
| FLT4 | FLT4 | 48 |
| FRK | FRK | 49 |
| FYN | FYN | 25 |
| GAK | GAK | 14 |
| GCN2(Kin.Dom.2.S808G) | EIF2AK4 | 7 |
| GRK1 | GRK1 | 0.25 |
| GRK4 | GRK4 | 100 |

Weiter auf der nächsten Seite

Tabelle 14 – Screening-Resultate des Metallo-Pyridyl-naphthalimids 42 (Fortsetzung)

| Ambit Gene Symbol | Entrez Gene Symbol | Prozent (Kontrolle) |
|------------------------------|--------------------|---------------------|
| GRK7 | GRK7 | 0.1 |
| GSK3A | GSK3A | 0.2 |
| GSK3B | GSK3B | 0.4 |
| HCK | HCK | 17 |
| HIPK1 | HIPK1 | 0.1 |
| HIPK2 | HIPK2 | 0 |
| HIPK3 | HIPK3 | 0.2 |
| HIPK4 | HIPK4 | 6.8 |
| HPK1 | MAP4K1 | 100 |
| HUNK | HUNK | 100 |
| ICK | ICK | 16 |
| IGF1R | IGF1R | 43 |
| IKK-alpha | CHUK | 100 |
| IKK-beta | IKBKB | 87 |
| IKK-epsilon | IKBKE | 100 |
| INSR | INSR | 62 |
| INSRR | INSRR | 50 |
| IRAK1 | IRAK1 | 6.4 |
| IRAK3 | IRAK3 | 19 |
| IRAK4 | IRAK4 | 1 |
| ITK | ITK | 42 |
| JAK1(JH1domain-catalytic) | JAK1 | 91 |
| JAK1(JH2domain-pseudokinase) | JAK1 | 8 |
| JAK2(JH1domain-catalytic) | JAK2 | 7.6 |
| JAK3(JH1domain-catalytic) | JAK3 | 1.4 |
| JNK1 | MAPK8 | 100 |
| JNK2 | MAPK9 | 100 |
| JNK3 | MAPK10 | 72 |
| KIT | KIT | 6.6 |
| KIT(A829P) | KIT | 30 |
| KIT(D816H) | KIT | 10 |
| KIT(D816V) | KIT | 0.35 |
| KIT(L576P) | KIT | 1.8 |
| KIT(V559D) | KIT | 1.5 |
| KIT(V559D.T670I) | KIT | 13 |
| KIT(V559D.V654A) | KIT | 14 |

Weiter auf der nächsten Seite

Tabelle 14 – Screening-Resultate des Metallo-Pyridyl-naphthalimids 42 (Fortsetzung)

| Ambit Gene Symbol | Entrez Gene Symbol | Prozent (Kontrolle) |
|--------------------------|---------------------------|----------------------------|
| LATS1 | LATS1 | 57 |
| LATS2 | LATS2 | 0.4 |
| LCK | LCK | 8.6 |
| LIMK1 | LIMK1 | 98 |
| LIMK2 | LIMK2 | 100 |
| LKB1 | STK11 | 72 |
| LOK | STK10 | 0.35 |
| LRRK2 | LRRK2 | 100 |
| LRRK2(G2019S) | LRRK2 | 49 |
| LTK | LTK | 43 |
| LYN | LYN | 57 |
| LZK | MAP3K13 | 100 |
| MAK | MAK | 100 |
| MAP3K1 | MAP3K1 | 84 |
| MAP3K15 | MAP3K15 | 89 |
| MAP3K2 | MAP3K2 | 22 |
| MAP3K3 | MAP3K3 | 10 |
| MAP3K4 | MAP3K4 | 100 |
| MAP4K2 | MAP4K2 | 59 |
| MAP4K3 | MAP4K3 | 48 |
| MAP4K4 | MAP4K4 | 1.4 |
| MAP4K5 | MAP4K5 | 70 |
| MAPKAPK2 | MAPKAPK2 | 100 |
| MAPKAPK5 | MAPKAPK5 | 100 |
| MARK1 | MARK1 | 66 |
| MARK2 | MARK2 | 14 |
| MARK3 | MARK3 | 45 |
| MARK4 | MARK4 | 64 |
| MAST1 | MAST1 | 41 |
| MEK1 | MAP2K1 | 77 |
| MEK2 | MAP2K2 | 69 |
| MEK3 | MAP2K3 | 1.8 |
| MEK4 | MAP2K4 | 100 |
| MEK5 | MAP2K5 | 5.7 |
| MEK6 | MAP2K6 | 69 |
| MELK | MELK | 18 |

Weiter auf der nächsten Seite

Tabelle 14 – Screening-Resultate des Metallo-Pyridyl-naphthalimids 42 (Fortsetzung)

| Ambit Gene Symbol | Entrez Gene Symbol | Prozent (Kontrolle) |
|-------------------|--------------------|---------------------|
| MERTK | MERTK | 19 |
| MET | MET | 38 |
| MET(M1250T) | MET | 50 |
| MET(Y1235D) | MET | 29 |
| MINK | MINK1 | 3.5 |
| MKK7 | MAP2K7 | 61 |
| MKNK1 | MKNK1 | 100 |
| MKNK2 | MKNK2 | 31 |
| MLCK | MYLK3 | 95 |
| MLK1 | MAP3K9 | 19 |
| MLK2 | MAP3K10 | 63 |
| MLK3 | MAP3K11 | 60 |
| MRCKA | CDC42BPA | 55 |
| MRCKB | CDC42BPB | 15 |
| MST1 | STK4 | 49 |
| MST1R | MST1R | 100 |
| MST2 | STK3 | 12 |
| MST3 | STK24 | 50 |
| MST4 | MST4 | 4.2 |
| MTOR | FRAP1 | 82 |
| MUSK | MUSK | 100 |
| MYLK | MYLK | 0 |
| MYLK2 | MYLK2 | 55 |
| MYLK4 | MYLK4 | 67 |
| MYO3A | MYO3A | 23 |
| MYO3B | MYO3B | 40 |
| NDR1 | STK38 | 33 |
| NDR2 | STK38L | 45 |
| NEK1 | NEK1 | 55 |
| NEK11 | NEK11 | 100 |
| NEK2 | NEK2 | 56 |
| NEK3 | NEK3 | 50 |
| NEK4 | NEK4 | 100 |
| NEK5 | NEK5 | 98 |
| NEK6 | NEK6 | 100 |
| NEK7 | NEK7 | 100 |

Weiter auf der nächsten Seite

Tabelle 14 – Screening-Resultate des Metallo-Pyridyl-naphthalimids 42 (Fortsetzung)

| Ambit Gene Symbol | Entrez Gene Symbol | Prozent (Kontrolle) |
|--------------------------|---------------------------|----------------------------|
| NEK9 | NEK9 | 94 |
| NIM1 | MGC42105 | 38 |
| NLK | NLK | 78 |
| OSR1 | OXSRI | 100 |
| p38-alpha | MAPK14 | 66 |
| p38-beta | MAPK11 | 79 |
| p38-delta | MAPK13 | 100 |
| p38-gamma | MAPK12 | 62 |
| PAK1 | PAK1 | 10 |
| PAK2 | PAK2 | 2.6 |
| PAK3 | PAK3 | 9 |
| PAK4 | PAK4 | 7.8 |
| PAK6 | PAK6 | 13 |
| PAK7 | PAK7 | 1.4 |
| PCTK1 | PCTK1 | 2.4 |
| PCTK2 | PCTK2 | 17 |
| PCTK3 | PCTK3 | 4.6 |
| PDGFRA | PDGFRA | 33 |
| PDGFRB | PDGFRB | 0.2 |
| PDPK1 | PDPK1 | 19 |
| PFCDPK1(P.falciparum) | PFB0815w | 53 |
| PFPK5(P.falciparum) | MAL13P1.279 | 86 |
| PFTAIRE2 | PFTK2 | 26 |
| PFTK1 | PFTK1 | 8 |
| PHKG1 | PHKG1 | 22 |
| PHKG2 | PHKG2 | 12 |
| PIK3C2B | PIK3C2B | 64 |
| PIK3C2G | PIK3C2G | 100 |
| PIK3CA | PIK3CA | 100 |
| PIK3CA(C420R) | PIK3CA | 100 |
| PIK3CA(E542K) | PIK3CA | 93 |
| PIK3CA(E545A) | PIK3CA | 81 |
| PIK3CA(E545K) | PIK3CA | 100 |
| PIK3CA(H1047L) | PIK3CA | 100 |
| PIK3CA(H1047Y) | PIK3CA | 100 |
| PIK3CA(I800L) | PIK3CA | 91 |

Weiter auf der nächsten Seite

Tabelle 14 – Screening-Resultate des Metallo-Pyridyl-naphthalimids 42 (Fortsetzung)

| Ambit Gene Symbol | Entrez Gene Symbol | Prozent (Kontrolle) |
|----------------------|--------------------|---------------------|
| PIK3CA(M1043I) | PIK3CA | 100 |
| PIK3CA(Q546K) | PIK3CA | 100 |
| PIK3CB | PIK3CB | 27 |
| PIK3CD | PIK3CD | 81 |
| PIK3CG | PIK3CG | 77 |
| PIK4CB | PI4KB | 100 |
| PIM1 | PIM1 | 0.15 |
| PIM2 | PIM2 | 1.2 |
| PIM3 | PIM3 | 0.15 |
| PIP5K1A | PIP5K1A | 69 |
| PIP5K1C | PIP5K1C | 5.6 |
| PIP5K2B | PIP4K2B | 100 |
| PIP5K2C | PIP4K2C | 89 |
| PKAC-alpha | PRKACA | 0.35 |
| PKAC-beta | PRKACB | 0.35 |
| PKMYT1 | PKMYT1 | 98 |
| PKN1 | PKN1 | 0.1 |
| PKN2 | PKN2 | 1.5 |
| PKNB(M.tuberculosis) | pknB | 5.1 |
| PLK1 | PLK1 | 67 |
| PLK2 | PLK2 | 82 |
| PLK3 | PLK3 | 72 |
| PLK4 | PLK4 | 38 |
| PRKCD | PRKCD | 0.7 |
| PRKCE | PRKCE | 6 |
| PRKCH | PRKCH | 2.8 |
| PRKCI | PRKCI | 3.2 |
| PRKCQ | PRKCQ | 0 |
| PRKD1 | PRKD1 | 63 |
| PRKD2 | PRKD2 | 89 |
| PRKD3 | PRKD3 | 32 |
| PRKG1 | PRKG1 | 1.4 |
| PRKG2 | PRKG2 | 0.55 |
| PRKR | EIF2AK2 | 17 |
| PRKX | PRKX | 15 |
| PRP4 | PRPF4B | 100 |

Weiter auf der nächsten Seite

Tabelle 14 – Screening-Resultate des Metallo-Pyridyl-naphthalimids 42 (Fortsetzung)

| Ambit Gene Symbol | Entrez Gene Symbol | Prozent (Kontrolle) |
|-------------------------------|--------------------|---------------------|
| PYK2 | PTK2B | 27 |
| QSK | KIAA0999 | 100 |
| RAF1 | RAF1 | 67 |
| RET | RET | 29 |
| RET(M918T) | RET | 28 |
| RET(V804L) | RET | 17 |
| RET(V804M) | RET | 29 |
| RIOK1 | RIOK1 | 100 |
| RIOK2 | RIOK2 | 80 |
| RIOK3 | RIOK3 | 78 |
| RIPK1 | RIPK1 | 100 |
| RIPK2 | RIPK2 | 87 |
| RIPK4 | RIPK4 | 100 |
| RIPK5 | DSTKY | 100 |
| ROCK1 | ROCK1 | 0.55 |
| ROCK2 | ROCK2 | 1.3 |
| ROS1 | ROS1 | 12 |
| RPS6KA4(Kin.Dom.1-N-terminal) | RPS6KA4 | 9.6 |
| RPS6KA4(Kin.Dom.2-C-terminal) | RPS6KA4 | 100 |
| RPS6KA5(Kin.Dom.1-N-terminal) | RPS6KA5 | 4.5 |
| RPS6KA5(Kin.Dom.2-C-terminal) | RPS6KA5 | 80 |
| RSK1(Kin.Dom.1-N-terminal) | RPS6KA1 | 0.8 |
| RSK1(Kin.Dom.2-C-terminal) | RPS6KA1 | 36 |
| RSK2(Kin.Dom.1-N-terminal) | RPS6KA3 | 0 |
| RSK3(Kin.Dom.1-N-terminal) | RPS6KA2 | 0.9 |
| RSK3(Kin.Dom.2-C-terminal) | RPS6KA2 | 70 |
| RSK4(Kin.Dom.1-N-terminal) | RPS6KA6 | 0 |
| RSK4(Kin.Dom.2-C-terminal) | RPS6KA6 | 32 |
| S6K1 | RPS6KB1 | 2.2 |
| SBK1 | SBK1 | 51 |
| SgK110 | | 45 |
| SGK3 | SGK3 | 35 |
| SIK | SIK1 | 57 |
| SIK2 | SIK2 | 46 |
| SLK | SLK | 3.6 |
| SNARK | NUAK2 | 3.7 |

Weiter auf der nächsten Seite

Tabelle 14 – Screening-Resultate des Metallo-Pyridyl-naphthalimids 42 (Fortsetzung)

| Ambit Gene Symbol | Entrez Gene Symbol | Prozent (Kontrolle) |
|-------------------|--------------------|---------------------|
| SNRK | SNRK | 100 |
| SRC | SRC | 18 |
| SRMS | SRMS | 66 |
| SRPK1 | SRPK1 | 100 |
| SRPK2 | SRPK2 | 100 |
| SRPK3 | SRPK3 | 100 |
| STK16 | STK16 | 8.3 |
| STK33 | STK33 | 7.2 |
| STK35 | STK35 | 98 |
| STK36 | STK36 | 63 |
| STK39 | STK39 | 41 |
| SYK | SYK | 85 |
| TAK1 | MAP3K7 | 6.8 |
| TAOK1 | TAOK1 | 2.4 |
| TAOK2 | TAOK2 | 41 |
| TAOK3 | TAOK3 | 9 |
| TBK1 | TBK1 | 76 |
| TEC | TEC | 91 |
| TESK1 | TESK1 | 100 |
| TGFBR1 | TGFBR1 | 100 |
| TGFBR2 | TGFBR2 | 100 |
| TIE1 | TIE1 | 35 |
| TIE2 | TEK | 80 |
| TLK1 | TLK1 | 46 |
| TLK2 | TLK2 | 76 |
| TNIK | TNIK | 2 |
| TNK1 | TNK1 | 8.8 |
| TNK2 | TNK2 | 66 |
| TNNI3K | TNNI3K | 46 |
| TRKA | NTRK1 | 44 |
| TRKB | NTRK2 | 27 |
| TRKC | NTRK3 | 74 |
| TRPM6 | TRPM6 | 54 |
| TSSK1B | TSSK1B | 100 |
| TTK | TTK | 32 |
| TXK | TXK | 12 |

Weiter auf der nächsten Seite

Tabelle 14 – Screening-Resultate des Metallo-Pyridylphthalimids 42 (Fortsetzung)

| Ambit Gene Symbol | Entrez Gene Symbol | Prozent (Kontrolle) |
|------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| TYK2(JH1domain-catalytic) | TYK2 | 7.4 |
| TYK2(JH2domain-pseudokinase) | TYK2 | 100 |
| TYRO3 | TYRO3 | 72 |
| ULK1 | ULK1 | 65 |
| ULK2 | ULK2 | 77 |
| ULK3 | ULK3 | 98 |
| VEGFR2 | KDR | 76 |
| VRK2 | VRK2 | 4 |
| WEE1 | WEE1 | 100 |
| WEE2 | WEE2 | 85 |
| YANK1 | STK32A | 27 |
| YANK2 | STK32B | 60 |
| YANK3 | STK32C | 88 |
| YES | YES1 | 16 |
| YSK1 | STK25 | 60 |
| YSK4 | YSK4 | 0 |
| ZAK | ZAK | 100 |
| ZAP70 | ZAP70 | 64 |

Tabelle 15. Screening-Resultate des Metallo-Pyridylphthalimids 65

| Ambit Gene Symbol | Entrez Gene Symbol | Prozent (Kontrolle) |
|-------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| AAK1 | AAK1 | 91 |
| ABL1(E255K)-phosphorylated | ABL1 | 16 |
| ABL1(F317I)-nonphosphorylated | ABL1 | 100 |
| ABL1(F317I)-phosphorylated | ABL1 | 71 |
| ABL1(F317L)-nonphosphorylated | ABL1 | 48 |
| ABL1(F317L)-phosphorylated | ABL1 | 23 |
| ABL1(H396P)-nonphosphorylated | ABL1 | 3.3 |
| ABL1(H396P)-phosphorylated | ABL1 | 27 |
| ABL1(M351T)-phosphorylated | ABL1 | 28 |
| ABL1(Q252H)-nonphosphorylated | ABL1 | 13 |
| ABL1(Q252H)-phosphorylated | ABL1 | 54 |
| ABL1(T315I)-nonphosphorylated | ABL1 | 3.1 |
| ABL1(T315I)-phosphorylated | ABL1 | 1.6 |
| ABL1(Y253F)-phosphorylated | ABL1 | 40 |

Weiter auf der nächsten Seite

Tabelle 15 – Screening-Resultate des Metallo-Pyridylphthalimids 65 (Fortsetzung)

| Ambit Gene Symbol | Entrez Gene Symbol | Prozent (Kontrolle) |
|------------------------|--------------------|---------------------|
| ABL1-nonphosphorylated | ABL1 | 27 |
| ABL1-phosphorylated | ABL1 | 35 |
| ABL2 | ABL2 | 67 |
| ACVR1 | ACVR1 | 100 |
| ACVR1B | ACVR1B | 95 |
| ACVR2A | ACVR2A | 100 |
| ACVR2B | ACVR2B | 93 |
| ACVRL1 | ACVRL1 | 100 |
| ADCK3 | CABC1 | 88 |
| ADCK4 | ADCK4 | 90 |
| AKT1 | AKT1 | 0.7 |
| AKT2 | AKT2 | 35 |
| AKT3 | AKT3 | 8.7 |
| ALK | ALK | 30 |
| AMPK-alpha1 | PRKAA1 | 1.4 |
| AMPK-alpha2 | PRKAA2 | 7.4 |
| ANKK1 | ANKK1 | 100 |
| ARK5 | NUAK1 | 16 |
| ASK1 | MAP3K5 | 100 |
| ASK2 | MAP3K6 | 63 |
| AURKA | AURKA | 23 |
| AURKB | AURKB | 16 |
| AURKC | AURKC | 31 |
| AXL | AXL | 8.3 |
| BIKE | BMP2K | 62 |
| BLK | BLK | 1.2 |
| BMPR1A | BMPR1A | 98 |
| BMPR1B | BMPR1B | 100 |
| BMPR2 | BMPR2 | 15 |
| BMX | BMX | 76 |
| BRAF | BRAF | 100 |
| BRAF(V600E) | BRAF | 100 |
| BRK | PTK6 | 100 |
| BRSK1 | BRSK1 | 100 |
| BRSK2 | BRSK2 | 100 |
| BTK | BTK | 0.1 |

Weiter auf der nächsten Seite

Tabelle 15 – Screening-Resultate des Metallo-Pyridylphthalimids 65 (Fortsetzung)

| Ambit Gene Symbol | Entrez Gene Symbol | Prozent (Kontrolle) |
|--------------------------|---------------------------|----------------------------|
| CAMK1 | CAMK1 | 41 |
| CAMK1D | CAMK1D | 2.3 |
| CAMK1G | CAMK1G | 45 |
| CAMK2A | CAMK2A | 30 |
| CAMK2B | CAMK2B | 35 |
| CAMK2D | CAMK2D | 65 |
| CAMK2G | CAMK2G | 43 |
| CAMK4 | CAMK4 | 1.3 |
| CAMKK1 | CAMKK1 | 0.9 |
| CAMKK2 | CAMKK2 | 0.95 |
| CASK | CASK | 100 |
| CDC2L1 | CDC2L1 | 100 |
| CDC2L2 | CDC2L2 | 100 |
| CDC2L5 | CDC2L5 | 100 |
| CDK11 | CDC2L6 | 98 |
| CDK2 | CDK2 | 32 |
| CDK3 | CDK3 | 72 |
| CDK4-cyclinD1 | CDK4 | 100 |
| CDK4-cyclinD3 | CDK4 | 99 |
| CDK5 | CDK5 | 100 |
| CDK7 | CDK7 | 7 |
| CDK8 | CDK8 | 100 |
| CDK9 | CDK9 | 100 |
| CDKL1 | CDKL1 | 100 |
| CDKL2 | CDKL2 | 100 |
| CDKL3 | CDKL3 | 100 |
| CDKL5 | CDKL5 | 100 |
| CHEK1 | CHEK1 | 41 |
| CHEK2 | CHEK2 | 2 |
| CIT | CIT | 100 |
| CLK1 | CLK1 | 38 |
| CLK2 | CLK2 | 1.4 |
| CLK3 | CLK3 | 5.2 |
| CLK4 | CLK4 | 84 |
| CSF1R | CSF1R | 71 |
| CSK | CSK | 77 |

Weiter auf der nächsten Seite

Tabelle 15 – Screening-Resultate des Metallo-Pyridylphthalimids 65 (Fortsetzung)

| Ambit Gene Symbol | Entrez Gene Symbol | Prozent (Kontrolle) |
|---------------------------|--------------------|---------------------|
| CSNK1A1 | CSNK1A1 | 100 |
| CSNK1A1L | CSNK1A1L | 100 |
| CSNK1D | CSNK1D | 100 |
| CSNK1E | CSNK1E | 92 |
| CSNK1G1 | CSNK1G1 | 100 |
| CSNK1G2 | CSNK1G2 | 100 |
| CSNK1G3 | CSNK1G3 | 100 |
| CSNK2A1 | CSNK2A1 | 98 |
| CSNK2A2 | CSNK2A2 | 80 |
| CTK | MATK | 93 |
| DAPK1 | DAPK1 | 61 |
| DAPK2 | DAPK2 | 76 |
| DAPK3 | DAPK3 | 68 |
| DCAMKL1 | DCLK1 | 7.8 |
| DCAMKL2 | DCLK2 | 4 |
| DCAMKL3 | DCLK3 | 25 |
| DDR1 | DDR1 | 53 |
| DDR2 | DDR2 | 53 |
| DLK | MAP3K12 | 54 |
| DMPK | DMPK | 73 |
| DMPK2 | CDC42BPG | 60 |
| DRAK1 | STK17A | 100 |
| DRAK2 | STK17B | 100 |
| DYRK1A | DYRK1A | 82 |
| DYRK1B | DYRK1B | 82 |
| DYRK2 | DYRK2 | 100 |
| EGFR | EGFR | 100 |
| EGFR(E746-A750del) | EGFR | 100 |
| EGFR(G719C) | EGFR | 100 |
| EGFR(G719S) | EGFR | 100 |
| EGFR(L747-E749del. A750P) | EGFR | 92 |
| EGFR(L747-S752del. P753S) | EGFR | 100 |
| EGFR(L747-T751del.Sins) | EGFR | 100 |
| EGFR(L858R) | EGFR | 100 |
| EGFR(L858R.T790M) | EGFR | 65 |
| EGFR(L861Q) | EGFR | 84 |

Weiter auf der nächsten Seite

Tabelle 15 – Screening-Resultate des Metallo-Pyridylphthalimids 65 (Fortsetzung)

| Ambit Gene Symbol | Entrez Gene Symbol | Prozent (Kontrolle) |
|--------------------------|---------------------------|----------------------------|
| EGFR(S752-I759del) | EGFR | 100 |
| EGFR(T790M) | EGFR | 24 |
| EIF2AK1 | EIF2AK1 | 100 |
| EPHA1 | EPHA1 | 100 |
| EPHA2 | EPHA2 | 93 |
| EPHA3 | EPHA3 | 29 |
| EPHA4 | EPHA4 | 79 |
| EPHA5 | EPHA5 | 94 |
| EPHA6 | EPHA6 | 74 |
| EPHA7 | EPHA7 | 89 |
| EPHA8 | EPHA8 | 65 |
| EPHB1 | EPHB1 | 100 |
| EPHB2 | EPHB2 | 100 |
| EPHB3 | EPHB3 | 84 |
| EPHB4 | EPHB4 | 100 |
| EPHB6 | EPHB6 | 76 |
| ERBB2 | ERBB2 | 84 |
| ERBB3 | ERBB3 | 100 |
| ERBB4 | ERBB4 | 95 |
| ERK1 | MAPK3 | 15 |
| ERK2 | MAPK1 | 19 |
| ERK3 | MAPK6 | 95 |
| ERK4 | MAPK4 | 100 |
| ERK5 | MAPK7 | 2.5 |
| ERK8 | MAPK15 | 49 |
| ERN1 | ERN1 | 64 |
| FAK | PTK2 | 8.5 |
| FER | FER | 2.9 |
| FES | FES | 54 |
| FGFR1 | FGFR1 | 12 |
| FGFR2 | FGFR2 | 30 |
| FGFR3 | FGFR3 | 47 |
| FGFR3(G697C) | FGFR3 | 54 |
| FGFR4 | FGFR4 | 29 |
| FGR | FGR | 24 |
| FLT1 | FLT1 | 86 |

Weiter auf der nächsten Seite

Tabelle 15 – Screening-Resultate des Metallo-Pyridylphthalimids 65 (Fortsetzung)

| Ambit Gene Symbol | Entrez Gene Symbol | Prozent (Kontrolle) |
|---------------------------|--------------------|---------------------|
| FLT3 | FLT3 | 29 |
| FLT3(D835H) | FLT3 | 12 |
| FLT3(D835Y) | FLT3 | 50 |
| FLT3(ITD) | FLT3 | 44 |
| FLT3(K663Q) | FLT3 | 12 |
| FLT3(N841I) | FLT3 | 2.7 |
| FLT3(R834Q) | FLT3 | 18 |
| FLT4 | FLT4 | 66 |
| FRK | FRK | 36 |
| FYN | FYN | 23 |
| GAK | GAK | 5.6 |
| GCN2(Kin.Dom.2.S808G) | EIF2AK4 | 98 |
| GRK1 | GRK1 | 1.6 |
| GRK4 | GRK4 | 100 |
| GRK7 | GRK7 | 1 |
| GSK3A | GSK3A | 3.6 |
| GSK3B | GSK3B | 1.2 |
| HCK | HCK | 22 |
| HIPK1 | HIPK1 | 88 |
| HIPK2 | HIPK2 | 45 |
| HIPK3 | HIPK3 | 65 |
| HIPK4 | HIPK4 | 100 |
| HPK1 | MAP4K1 | 38 |
| HUNK | HUNK | 100 |
| ICK | ICK | 4.9 |
| IGF1R | IGF1R | 16 |
| IKK-alpha | CHUK | 100 |
| IKK-beta | IKBKB | 100 |
| IKK-epsilon | IKBKE | 100 |
| INSR | INSR | 11 |
| INSRR | INSRR | 26 |
| IRAK1 | IRAK1 | 78 |
| IRAK3 | IRAK3 | 51 |
| IRAK4 | IRAK4 | 1.3 |
| ITK | ITK | 14 |
| JAK1(JH1domain-catalytic) | JAK1 | 95 |

Weiter auf der nächsten Seite

Tabelle 15 – Screening-Resultate des Metallo-Pyridylphthalimids 65 (Fortsetzung)

| Ambit Gene Symbol | Entrez Gene Symbol | Prozent (Kontrolle) |
|------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| JAK1(JH2domain-pseudokinase) | JAK1 | 73 |
| JAK2(JH1domain-catalytic) | JAK2 | 31 |
| JAK3(JH1domain-catalytic) | JAK3 | 4.8 |
| JNK1 | MAPK8 | 100 |
| JNK2 | MAPK9 | 100 |
| JNK3 | MAPK10 | 75 |
| KIT | KIT | 64 |
| KIT(A829P) | KIT | 63 |
| KIT(D816H) | KIT | 92 |
| KIT(D816V) | KIT | 73 |
| KIT(L576P) | KIT | 42 |
| KIT(V559D) | KIT | 62 |
| KIT(V559D.T670I) | KIT | 87 |
| KIT(V559D.V654A) | KIT | 87 |
| LATS1 | LATS1 | 74 |
| LATS2 | LATS2 | 7.4 |
| LCK | LCK | 3.8 |
| LIMK1 | LIMK1 | 92 |
| LIMK2 | LIMK2 | 100 |
| LKB1 | STK11 | 81 |
| LOK | STK10 | 65 |
| LRRK2 | LRRK2 | 100 |
| LRRK2(G2019S) | LRRK2 | 78 |
| LTK | LTK | 5.8 |
| LYN | LYN | 49 |
| LZK | MAP3K13 | 46 |
| MAK | MAK | 100 |
| MAP3K1 | MAP3K1 | 71 |
| MAP3K15 | MAP3K15 | 100 |
| MAP3K2 | MAP3K2 | 28 |
| MAP3K3 | MAP3K3 | 17 |
| MAP3K4 | MAP3K4 | 100 |
| MAP4K2 | MAP4K2 | 100 |
| MAP4K3 | MAP4K3 | 0.85 |
| MAP4K4 | MAP4K4 | 76 |
| MAP4K5 | MAP4K5 | 9 |

Weiter auf der nächsten Seite

Tabelle 15 – Screening-Resultate des Metallo-Pyridylphthalimids 65 (Fortsetzung)

| Ambit Gene Symbol | Entrez Gene Symbol | Prozent (Kontrolle) |
|-------------------|--------------------|---------------------|
| MAPKAPK2 | MAPKAPK2 | 100 |
| MAPKAPK5 | MAPKAPK5 | 100 |
| MARK1 | MARK1 | 42 |
| MARK2 | MARK2 | 4.8 |
| MARK3 | MARK3 | 24 |
| MARK4 | MARK4 | 47 |
| MAST1 | MAST1 | 81 |
| MEK1 | MAP2K1 | 5.2 |
| MEK2 | MAP2K2 | 10 |
| MEK3 | MAP2K3 | 0 |
| MEK4 | MAP2K4 | 5.8 |
| MEK5 | MAP2K5 | 5.8 |
| MEK6 | MAP2K6 | 85 |
| MELK | MELK | 100 |
| MERTK | MERTK | 5.4 |
| MET | MET | 33 |
| MET(M1250T) | MET | 16 |
| MET(Y1235D) | MET | 31 |
| MINK | MINK1 | 12 |
| MKK7 | MAP2K7 | 14 |
| MKNK1 | MKNK1 | 100 |
| MKNK2 | MKNK2 | 0.6 |
| MLCK | MYLK3 | 99 |
| MLK1 | MAP3K9 | 29 |
| MLK2 | MAP3K10 | 66 |
| MLK3 | MAP3K11 | 26 |
| MRCKA | CDC42BPA | 78 |
| MRCKB | CDC42BPB | 46 |
| MST1 | STK4 | 4.9 |
| MST1R | MST1R | 64 |
| MST2 | STK3 | 50 |
| MST3 | STK24 | 3 |
| MST4 | MST4 | 0.2 |
| MTOR | FRAP1 | 100 |
| MUSK | MUSK | 100 |
| MYLK | MYLK | 15 |

Weiter auf der nächsten Seite

Tabelle 15 – Screening-Resultate des Metallo-Pyridylphthalimids 65 (Fortsetzung)

| Ambit Gene Symbol | Entrez Gene Symbol | Prozent (Kontrolle) |
|--------------------------|---------------------------|----------------------------|
| MYLK2 | MYLK2 | 100 |
| MYLK4 | MYLK4 | 85 |
| MYO3A | MYO3A | 2.1 |
| MYO3B | MYO3B | 23 |
| NDR1 | STK38 | 7.8 |
| NDR2 | STK38L | 14 |
| NEK1 | NEK1 | 74 |
| NEK11 | NEK11 | 100 |
| NEK2 | NEK2 | 63 |
| NEK3 | NEK3 | 56 |
| NEK4 | NEK4 | 100 |
| NEK5 | NEK5 | 95 |
| NEK6 | NEK6 | 100 |
| NEK7 | NEK7 | 100 |
| NEK9 | NEK9 | 100 |
| NIM1 | MGC42105 | 100 |
| NLK | NLK | 77 |
| OSR1 | OXSRI | 30 |
| p38-alpha | MAPK14 | 99 |
| p38-beta | MAPK11 | 72 |
| p38-delta | MAPK13 | 54 |
| p38-gamma | MAPK12 | 70 |
| PAK1 | PAK1 | 0.8 |
| PAK2 | PAK2 | 12 |
| PAK3 | PAK3 | 25 |
| PAK4 | PAK4 | 14 |
| PAK6 | PAK6 | 13 |
| PAK7 | PAK7 | 0.55 |
| PCTK1 | PCTK1 | 17 |
| PCTK2 | PCTK2 | 52 |
| PCTK3 | PCTK3 | 100 |
| PDGFRA | PDGFRA | 79 |
| PDGFRB | PDGFRB | 39 |
| PDPK1 | PDPK1 | 62 |
| PFCDPK1(P.falciparum) | PFB0815w | 100 |
| PFPK5(P.falciparum) | MAL13P1.279 | 37 |

Weiter auf der nächsten Seite

Tabelle 15 – Screening-Resultate des Metallo-Pyridylphthalimids 65 (Fortsetzung)

| Ambit Gene Symbol | Entrez Gene Symbol | Prozent (Kontrolle) |
|----------------------|--------------------|---------------------|
| PFTAIRE2 | PFTK2 | 4.4 |
| PFTK1 | PFTK1 | 39 |
| PHKG1 | PHKG1 | 75 |
| PHKG2 | PHKG2 | 7.8 |
| PIK3C2B | PIK3C2B | 100 |
| PIK3C2G | PIK3C2G | 100 |
| PIK3CA | PIK3CA | 100 |
| PIK3CA(C420R) | PIK3CA | 100 |
| PIK3CA(E542K) | PIK3CA | 97 |
| PIK3CA(E545A) | PIK3CA | 88 |
| PIK3CA(E545K) | PIK3CA | 100 |
| PIK3CA(H1047L) | PIK3CA | 100 |
| PIK3CA(H1047Y) | PIK3CA | 100 |
| PIK3CA(I800L) | PIK3CA | 73 |
| PIK3CA(M1043I) | PIK3CA | 100 |
| PIK3CA(Q546K) | PIK3CA | 100 |
| PIK3CB | PIK3CB | 84 |
| PIK3CD | PIK3CD | 93 |
| PIK3CG | PIK3CG | 77 |
| PIK4CB | PI4KB | 4.7 |
| PIM1 | PIM1 | 22 |
| PIM2 | PIM2 | 79 |
| PIM3 | PIM3 | 39 |
| PIP5K1A | PIP5K1A | 100 |
| PIP5K1C | PIP5K1C | 49 |
| PIP5K2B | PIP4K2B | 100 |
| PIP5K2C | PIP4K2C | 100 |
| PKAC-alpha | PRKACA | 1.4 |
| PKAC-beta | PRKACB | 2 |
| PKMYT1 | PKMYT1 | 58 |
| PKN1 | PKN1 | 4.3 |
| PKN2 | PKN2 | 35 |
| PKNB(M.tuberculosis) | pknB | 38 |
| PLK1 | PLK1 | 97 |
| PLK2 | PLK2 | 100 |
| PLK3 | PLK3 | 72 |

Weiter auf der nächsten Seite

Tabelle 15 – Screening-Resultate des Metallo-Pyridylphthalimids 65 (Fortsetzung)

| Ambit Gene Symbol | Entrez Gene Symbol | Prozent (Kontrolle) |
|-------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| PLK4 | PLK4 | 0.95 |
| PRKCD | PRKCD | 85 |
| PRKCE | PRKCE | 4.4 |
| PRKCH | PRKCH | 40 |
| PRKCI | PRKCI | 31 |
| PRKCQ | PRKCQ | 1 |
| PRKD1 | PRKD1 | 58 |
| PRKD2 | PRKD2 | 67 |
| PRKD3 | PRKD3 | 25 |
| PRKG1 | PRKG1 | 53 |
| PRKG2 | PRKG2 | 100 |
| PRKR | EIF2AK2 | 58 |
| PRKX | PRKX | 21 |
| PRP4 | PRPF4B | 100 |
| PYK2 | PTK2B | 32 |
| QSK | KIAA0999 | 100 |
| RAF1 | RAF1 | 77 |
| RET | RET | 2.4 |
| RET(M918T) | RET | 2 |
| RET(V804L) | RET | 4.8 |
| RET(V804M) | RET | 6.9 |
| RIOK1 | RIOK1 | 65 |
| RIOK2 | RIOK2 | 100 |
| RIOK3 | RIOK3 | 98 |
| RIPK1 | RIPK1 | 100 |
| RIPK2 | RIPK2 | 100 |
| RIPK4 | RIPK4 | 100 |
| RIPK5 | DSTKY | 5.4 |
| ROCK1 | ROCK1 | 1.4 |
| ROCK2 | ROCK2 | 3.6 |
| ROS1 | ROS1 | 90 |
| RPS6KA4(Kin.Dom.1-N-terminal) | RPS6KA4 | 2.8 |
| RPS6KA4(Kin.Dom.2-C-terminal) | RPS6KA4 | 100 |
| RPS6KA5(Kin.Dom.1-N-terminal) | RPS6KA5 | 17 |
| RPS6KA5(Kin.Dom.2-C-terminal) | RPS6KA5 | 100 |
| RSK1(Kin.Dom.1-N-terminal) | RPS6KA1 | 7.2 |

Weiter auf der nächsten Seite

Tabelle 15 – Screening-Resultate des Metallo-Pyridylphthalimids 65 (Fortsetzung)

| Ambit Gene Symbol | Entrez Gene Symbol | Prozent (Kontrolle) |
|----------------------------|--------------------|---------------------|
| RSK1(Kin.Dom.2-C-terminal) | RPS6KA1 | 3.9 |
| RSK2(Kin.Dom.1-N-terminal) | RPS6KA3 | 0.3 |
| RSK3(Kin.Dom.1-N-terminal) | RPS6KA2 | 4.4 |
| RSK3(Kin.Dom.2-C-terminal) | RPS6KA2 | 51 |
| RSK4(Kin.Dom.1-N-terminal) | RPS6KA6 | 3 |
| RSK4(Kin.Dom.2-C-terminal) | RPS6KA6 | 14 |
| S6K1 | RPS6KB1 | 11 |
| SBK1 | SBK1 | 100 |
| SgK110 | | 100 |
| SGK3 | SGK3 | 44 |
| SIK | SIK1 | 29 |
| SIK2 | SIK2 | 66 |
| SLK | SLK | 34 |
| SNARK | NUAK2 | 13 |
| SNRK | SNRK | 100 |
| SRC | SRC | 2 |
| SRMS | SRMS | 60 |
| SRPK1 | SRPK1 | 100 |
| SRPK2 | SRPK2 | 100 |
| SRPK3 | SRPK3 | 100 |
| STK16 | STK16 | 60 |
| STK33 | STK33 | 9 |
| STK35 | STK35 | 36 |
| STK36 | STK36 | 84 |
| STK39 | STK39 | 98 |
| SYK | SYK | 100 |
| TAK1 | MAP3K7 | 69 |
| TAOK1 | TAOK1 | 11 |
| TAOK2 | TAOK2 | 76 |
| TAOK3 | TAOK3 | 60 |
| TBK1 | TBK1 | 45 |
| TEC | TEC | 19 |
| TESK1 | TESK1 | 100 |
| TGFBR1 | TGFBR1 | 100 |
| TGFBR2 | TGFBR2 | 100 |
| TIE1 | TIE1 | 46 |

Weiter auf der nächsten Seite

Tabelle 15 – Screening-Resultate des Metallo-Pyridylphthalimids 65 (Fortsetzung)

| Ambit Gene Symbol | Entrez Gene Symbol | Prozent (Kontrolle) |
|------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| TIE2 | TEK | 51 |
| TLK1 | TLK1 | 31 |
| TLK2 | TLK2 | 81 |
| TNIK | TNIK | 12 |
| TNK1 | TNK1 | 56 |
| TNK2 | TNK2 | 50 |
| TNNI3K | TNNI3K | 86 |
| TRKA | NTRK1 | 0.25 |
| TRKB | NTRK2 | 1.4 |
| TRKC | NTRK3 | 2.3 |
| TRPM6 | TRPM6 | 75 |
| TSSK1B | TSSK1B | 100 |
| TTK | TTK | 64 |
| TXK | TXK | 90 |
| TYK2(JH1domain-catalytic) | TYK2 | 9.4 |
| TYK2(JH2domain-pseudokinase) | TYK2 | 100 |
| TYRO3 | TYRO3 | 84 |
| ULK1 | ULK1 | 11 |
| ULK2 | ULK2 | 4.3 |
| ULK3 | ULK3 | 0.3 |
| VEGFR2 | KDR | 69 |
| VRK2 | VRK2 | 0.75 |
| WEE1 | WEE1 | 100 |
| WEE2 | WEE2 | 67 |
| YANK1 | STK32A | 21 |
| YANK2 | STK32B | 44 |
| YANK3 | STK32C | 65 |
| YES | YES1 | 13 |
| YSK1 | STK25 | 28 |
| YSK4 | YSK4 | 52 |
| ZAK | ZAK | 100 |
| ZAP70 | ZAP70 | 85 |

Tabelle 16. Screening-Resultate des Metallo-Pyridylphthalimids 62

| Ambit Gene Symbol | Entrez Gene Symbol | Prozent (Kontrolle) |
|-------------------------------|--------------------|---------------------|
| AAK1 | AAK1 | 79 |
| ABL1(E255K)-phosphorylated | ABL1 | 100 |
| ABL1(F317I)-nonphosphorylated | ABL1 | 100 |
| ABL1(F317I)-phosphorylated | ABL1 | 100 |
| ABL1(F317L)-nonphosphorylated | ABL1 | 100 |
| ABL1(F317L)-phosphorylated | ABL1 | 100 |
| ABL1(H396P)-nonphosphorylated | ABL1 | 100 |
| ABL1(H396P)-phosphorylated | ABL1 | 100 |
| ABL1(M351T)-phosphorylated | ABL1 | 100 |
| ABL1(Q252H)-nonphosphorylated | ABL1 | 100 |
| ABL1(Q252H)-phosphorylated | ABL1 | 100 |
| ABL1(T315I)-nonphosphorylated | ABL1 | 100 |
| ABL1(T315I)-phosphorylated | ABL1 | 71 |
| ABL1(Y253F)-phosphorylated | ABL1 | 90 |
| ABL1-nonphosphorylated | ABL1 | 100 |
| ABL1-phosphorylated | ABL1 | 100 |
| ABL2 | ABL2 | 100 |
| ACVR1 | ACVR1 | 100 |
| ACVR1B | ACVR1B | 91 |
| ACVR2A | ACVR2A | 100 |
| ACVR2B | ACVR2B | 100 |
| ACVRL1 | ACVRL1 | 100 |
| ADCK3 | CABC1 | 56 |
| ADCK4 | ADCK4 | 95 |
| AKT1 | AKT1 | 3.9 |
| AKT2 | AKT2 | 65 |
| AKT3 | AKT3 | 11 |
| ALK | ALK | 21 |
| AMPK-alpha1 | PRKAA1 | 26 |
| AMPK-alpha2 | PRKAA2 | 55 |
| ANKK1 | ANKK1 | 100 |
| ARK5 | NUAK1 | 27 |
| ASK1 | MAP3K5 | 100 |
| ASK2 | MAP3K6 | 100 |
| AURKA | AURKA | 100 |

Weiter auf der nächsten Seite

Tabelle 16 – Screening-Resultate des Metallo-Pyridylphthalimids 62 (Fortsetzung)

| Ambit Gene Symbol | Entrez Gene Symbol | Prozent (Kontrolle) |
|--------------------------|---------------------------|----------------------------|
| AURKB | AURKB | 57 |
| AURKC | AURKC | 56 |
| AXL | AXL | 11 |
| BIKE | BMP2K | 60 |
| BLK | BLK | 43 |
| BMPR1A | BMPR1A | 79 |
| BMPR1B | BMPR1B | 100 |
| BMPR2 | BMPR2 | 63 |
| BMX | BMX | 92 |
| BRAF | BRAF | 63 |
| BRAF(V600E) | BRAF | 50 |
| BRK | PTK6 | 66 |
| BRSK1 | BRSK1 | 70 |
| BRSK2 | BRSK2 | 90 |
| BTK | BTK | 76 |
| CAMK1 | CAMK1 | 62 |
| CAMK1D | CAMK1D | 11 |
| CAMK1G | CAMK1G | 66 |
| CAMK2A | CAMK2A | 59 |
| CAMK2B | CAMK2B | 67 |
| CAMK2D | CAMK2D | 76 |
| CAMK2G | CAMK2G | 86 |
| CAMK4 | CAMK4 | 1 |
| CAMKK1 | CAMKK1 | 39 |
| CAMKK2 | CAMKK2 | 48 |
| CASK | CASK | 100 |
| CDC2L1 | CDC2L1 | 100 |
| CDC2L2 | CDC2L2 | 100 |
| CDC2L5 | CDC2L5 | 100 |
| CDK11 | CDC2L6 | 100 |
| CDK2 | CDK2 | 48 |
| CDK3 | CDK3 | 42 |
| CDK4-cyclinD1 | CDK4 | 84 |
| CDK4-cyclinD3 | CDK4 | 90 |
| CDK5 | CDK5 | 76 |
| CDK7 | CDK7 | 18 |

Weiter auf der nächsten Seite

Tabelle 16 – Screening-Resultate des Metallo-Pyridylphthalimids 62 (Fortsetzung)

| Ambit Gene Symbol | Entrez Gene Symbol | Prozent (Kontrolle) |
|-------------------|--------------------|---------------------|
| CDK8 | CDK8 | 100 |
| CDK9 | CDK9 | 92 |
| CDKL1 | CDKL1 | 100 |
| CDKL2 | CDKL2 | 74 |
| CDKL3 | CDKL3 | 100 |
| CDKL5 | CDKL5 | 96 |
| CHEK1 | CHEK1 | 15 |
| CHEK2 | CHEK2 | 76 |
| CIT | CIT | 95 |
| CLK1 | CLK1 | 4.5 |
| CLK2 | CLK2 | 1.4 |
| CLK3 | CLK3 | 3.4 |
| CLK4 | CLK4 | 11 |
| CSF1R | CSF1R | 57 |
| CSK | CSK | 89 |
| CSNK1A1 | CSNK1A1 | 19 |
| CSNK1A1L | CSNK1A1L | 31 |
| CSNK1D | CSNK1D | 9.3 |
| CSNK1E | CSNK1E | 5.4 |
| CSNK1G1 | CSNK1G1 | 74 |
| CSNK1G2 | CSNK1G2 | 56 |
| CSNK1G3 | CSNK1G3 | 84 |
| CSNK2A1 | CSNK2A1 | 83 |
| CSNK2A2 | CSNK2A2 | 44 |
| CTK | MATK | 86 |
| DAPK1 | DAPK1 | 20 |
| DAPK2 | DAPK2 | 50 |
| DAPK3 | DAPK3 | 18 |
| DCAMKL1 | DCLK1 | 14 |
| DCAMKL2 | DCLK2 | 19 |
| DCAMKL3 | DCLK3 | 1.4 |
| DDR1 | DDR1 | 94 |
| DDR2 | DDR2 | 75 |
| DLK | MAP3K12 | 52 |
| DMPK | DMPK | 47 |
| DMPK2 | CDC42BPG | 66 |

Weiter auf der nächsten Seite

Tabelle 16 – Screening-Resultate des Metallo-Pyridylphthalimids 62 (Fortsetzung)

| Ambit Gene Symbol | Entrez Gene Symbol | Prozent (Kontrolle) |
|---------------------------|---------------------------|----------------------------|
| DRAK1 | STK17A | 100 |
| DRAK2 | STK17B | 100 |
| DYRK1A | DYRK1A | 7 |
| DYRK1B | DYRK1B | 12 |
| DYRK2 | DYRK2 | 61 |
| EGFR | EGFR | 100 |
| EGFR(E746-A750del) | EGFR | 100 |
| EGFR(G719C) | EGFR | 97 |
| EGFR(G719S) | EGFR | 100 |
| EGFR(L747-E749del. A750P) | EGFR | 72 |
| EGFR(L747-S752del. P753S) | EGFR | 90 |
| EGFR(L747-T751del.Sins) | EGFR | 88 |
| EGFR(L858R) | EGFR | 100 |
| EGFR(L858R.T790M) | EGFR | 94 |
| EGFR(L861Q) | EGFR | 92 |
| EGFR(S752-I759del) | EGFR | 100 |
| EGFR(T790M) | EGFR | 41 |
| EIF2AK1 | EIF2AK1 | 100 |
| EPHA1 | EPHA1 | 63 |
| EPHA2 | EPHA2 | 100 |
| EPHA3 | EPHA3 | 63 |
| EPHA4 | EPHA4 | 88 |
| EPHA5 | EPHA5 | 90 |
| EPHA6 | EPHA6 | 85 |
| EPHA7 | EPHA7 | 96 |
| EPHA8 | EPHA8 | 96 |
| EPHB1 | EPHB1 | 84 |
| EPHB2 | EPHB2 | 100 |
| EPHB3 | EPHB3 | 89 |
| EPHB4 | EPHB4 | 97 |
| EPHB6 | EPHB6 | 100 |
| ERBB2 | ERBB2 | 53 |
| ERBB3 | ERBB3 | 100 |
| ERBB4 | ERBB4 | 82 |
| ERK1 | MAPK3 | 98 |
| ERK2 | MAPK1 | 100 |

Weiter auf der nächsten Seite

Tabelle 16 – Screening-Resultate des Metallo-Pyridylphthalimids **62** (Fortsetzung)

| Ambit Gene Symbol | Entrez Gene Symbol | Prozent (Kontrolle) |
|-----------------------|--------------------|---------------------|
| ERK3 | MAPK6 | 69 |
| ERK4 | MAPK4 | 100 |
| ERK5 | MAPK7 | 4.6 |
| ERK8 | MAPK15 | 0.85 |
| ERN1 | ERN1 | 99 |
| FAK | PTK2 | 67 |
| FER | FER | 46 |
| FES | FES | 88 |
| FGFR1 | FGFR1 | 32 |
| FGFR2 | FGFR2 | 56 |
| FGFR3 | FGFR3 | 69 |
| FGFR3(G697C) | FGFR3 | 69 |
| FGFR4 | FGFR4 | 79 |
| FGR | FGR | 61 |
| FLT1 | FLT1 | 100 |
| FLT3 | FLT3 | 16 |
| FLT3(D835H) | FLT3 | 3.7 |
| FLT3(D835Y) | FLT3 | 11 |
| FLT3(ITD) | FLT3 | 25 |
| FLT3(K663Q) | FLT3 | 6 |
| FLT3(N841I) | FLT3 | 0.45 |
| FLT3(R834Q) | FLT3 | 16 |
| FLT4 | FLT4 | 54 |
| FRK | FRK | 74 |
| FYN | FYN | 71 |
| GAK | GAK | 64 |
| GCN2(Kin.Dom.2.S808G) | EIF2AK4 | 78 |
| GRK1 | GRK1 | 6.1 |
| GRK4 | GRK4 | 100 |
| GRK7 | GRK7 | 1.7 |
| GSK3A | GSK3A | 0.2 |
| GSK3B | GSK3B | 0.35 |
| HCK | HCK | 60 |
| HIPK1 | HIPK1 | 49 |
| HIPK2 | HIPK2 | 14 |
| HIPK3 | HIPK3 | 9.6 |

Weiter auf der nächsten Seite

Tabelle 16 – Screening-Resultate des Metallo-Pyridylphthalimids 62 (Fortsetzung)

| Ambit Gene Symbol | Entrez Gene Symbol | Prozent (Kontrolle) |
|------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| HIPK4 | HIPK4 | 90 |
| HPK1 | MAP4K1 | 61 |
| HUNK | HUNK | 100 |
| ICK | ICK | 21 |
| IGF1R | IGF1R | 60 |
| IKK-alpha | CHUK | 100 |
| IKK-beta | IKBKB | 100 |
| IKK-epsilon | IKBKE | 100 |
| INSR | INSR | 59 |
| INSRR | INSRR | 65 |
| IRAK1 | IRAK1 | 65 |
| IRAK3 | IRAK3 | 44 |
| IRAK4 | IRAK4 | 25 |
| ITK | ITK | 56 |
| JAK1(JH1domain-catalytic) | JAK1 | 76 |
| JAK1(JH2domain-pseudokinase) | JAK1 | 86 |
| JAK2(JH1domain-catalytic) | JAK2 | 52 |
| JAK3(JH1domain-catalytic) | JAK3 | 17 |
| JNK1 | MAPK8 | 100 |
| JNK2 | MAPK9 | 91 |
| JNK3 | MAPK10 | 67 |
| KIT | KIT | 69 |
| KIT(A829P) | KIT | 62 |
| KIT(D816H) | KIT | 57 |
| KIT(D816V) | KIT | 33 |
| KIT(L576P) | KIT | 56 |
| KIT(V559D) | KIT | 65 |
| KIT(V559D.T670I) | KIT | 63 |
| KIT(V559D.V654A) | KIT | 88 |
| LATS1 | LATS1 | 79 |
| LATS2 | LATS2 | 20 |
| LCK | LCK | 82 |
| LIMK1 | LIMK1 | 100 |
| LIMK2 | LIMK2 | 100 |
| LKB1 | STK11 | 75 |
| LOK | STK10 | 59 |

Weiter auf der nächsten Seite

Tabelle 16 – Screening-Resultate des Metallo-Pyridylphthalimids 62 (Fortsetzung)

| Ambit Gene Symbol | Entrez Gene Symbol | Prozent (Kontrolle) |
|-------------------|--------------------|---------------------|
| LRRK2 | LRRK2 | 100 |
| LRRK2(G2019S) | LRRK2 | 100 |
| LTK | LTK | 44 |
| LYN | LYN | 92 |
| LZK | MAP3K13 | 100 |
| MAK | MAK | 100 |
| MAP3K1 | MAP3K1 | 86 |
| MAP3K15 | MAP3K15 | 100 |
| MAP3K2 | MAP3K2 | 42 |
| MAP3K3 | MAP3K3 | 26 |
| MAP3K4 | MAP3K4 | 100 |
| MAP4K2 | MAP4K2 | 100 |
| MAP4K3 | MAP4K3 | 7.6 |
| MAP4K4 | MAP4K4 | 78 |
| MAP4K5 | MAP4K5 | 56 |
| MAPKAPK2 | MAPKAPK2 | 100 |
| MAPKAPK5 | MAPKAPK5 | 100 |
| MARK1 | MARK1 | 98 |
| MARK2 | MARK2 | 36 |
| MARK3 | MARK3 | 56 |
| MARK4 | MARK4 | 90 |
| MAST1 | MAST1 | 100 |
| MEK1 | MAP2K1 | 85 |
| MEK2 | MAP2K2 | 81 |
| MEK3 | MAP2K3 | 1.7 |
| MEK4 | MAP2K4 | 100 |
| MEK5 | MAP2K5 | 91 |
| MEK6 | MAP2K6 | 82 |
| MELK | MELK | 78 |
| MERTK | MERTK | 5.4 |
| MET | MET | 56 |
| MET(M1250T) | MET | 27 |
| MET(Y1235D) | MET | 54 |
| MINK | MINK1 | 72 |
| MKK7 | MAP2K7 | 83 |
| MKNK1 | MKNK1 | 97 |

Weiter auf der nächsten Seite

Tabelle 16 – Screening-Resultate des Metallo-Pyridylphthalimids 62 (Fortsetzung)

| Ambit Gene Symbol | Entrez Gene Symbol | Prozent (Kontrolle) |
|--------------------------|---------------------------|----------------------------|
| MKNK2 | MKNK2 | 85 |
| MLCK | MYLK3 | 100 |
| MLK1 | MAP3K9 | 62 |
| MLK2 | MAP3K10 | 84 |
| MLK3 | MAP3K11 | 58 |
| MRCKA | CDC42BPA | 96 |
| MRCKB | CDC42BPB | 61 |
| MST1 | STK4 | 14 |
| MST1R | MST1R | 80 |
| MST2 | STK3 | 22 |
| MST3 | STK24 | 79 |
| MST4 | MST4 | 3.4 |
| MTOR | FRAP1 | 100 |
| MUSK | MUSK | 100 |
| MYLK | MYLK | 3.1 |
| MYLK2 | MYLK2 | 90 |
| MYLK4 | MYLK4 | 90 |
| MYO3A | MYO3A | 70 |
| MYO3B | MYO3B | 93 |
| NDR1 | STK38 | 14 |
| NDR2 | STK38L | 18 |
| NEK1 | NEK1 | 71 |
| NEK11 | NEK11 | 100 |
| NEK2 | NEK2 | 68 |
| NEK3 | NEK3 | 79 |
| NEK4 | NEK4 | 100 |
| NEK5 | NEK5 | 100 |
| NEK6 | NEK6 | 100 |
| NEK7 | NEK7 | 100 |
| NEK9 | NEK9 | 99 |
| NIM1 | MGC42105 | 100 |
| NLK | NLK | 61 |
| OSR1 | OXR1 | 76 |
| p38-alpha | MAPK14 | 100 |
| p38-beta | MAPK11 | 76 |
| p38-delta | MAPK13 | 81 |

Weiter auf der nächsten Seite

Tabelle 16 – Screening-Resultate des Metallo-Pyridylphthalimids 62 (Fortsetzung)

| Ambit Gene Symbol | Entrez Gene Symbol | Prozent (Kontrolle) |
|-----------------------|--------------------|---------------------|
| p38-gamma | MAPK12 | 100 |
| PAK1 | PAK1 | 34 |
| PAK2 | PAK2 | 18 |
| PAK3 | PAK3 | 34 |
| PAK4 | PAK4 | 48 |
| PAK6 | PAK6 | 54 |
| PAK7 | PAK7 | 29 |
| PCTK1 | PCTK1 | 94 |
| PCTK2 | PCTK2 | 98 |
| PCTK3 | PCTK3 | 100 |
| PDGFRA | PDGFRA | 80 |
| PDGFRB | PDGFRB | 17 |
| PDPK1 | PDPK1 | 84 |
| PFCDPK1(P.falciparum) | PFB0815w | 100 |
| PFPK5(P.falciparum) | MAL13P1.279 | 73 |
| PFTAIRE2 | PFTK2 | 43 |
| PFTK1 | PFTK1 | 100 |
| PHKG1 | PHKG1 | 79 |
| PHKG2 | PHKG2 | 33 |
| PIK3C2B | PIK3C2B | 100 |
| PIK3C2G | PIK3C2G | 100 |
| PIK3CA | PIK3CA | 100 |
| PIK3CA(C420R) | PIK3CA | 100 |
| PIK3CA(E542K) | PIK3CA | 100 |
| PIK3CA(E545A) | PIK3CA | 98 |
| PIK3CA(E545K) | PIK3CA | 100 |
| PIK3CA(H1047L) | PIK3CA | 100 |
| PIK3CA(H1047Y) | PIK3CA | 100 |
| PIK3CA(I800L) | PIK3CA | 91 |
| PIK3CA(M1043I) | PIK3CA | 100 |
| PIK3CA(Q546K) | PIK3CA | 100 |
| PIK3CB | PIK3CB | 58 |
| PIK3CD | PIK3CD | 80 |
| PIK3CG | PIK3CG | 96 |
| PIK4CB | PI4KB | 100 |
| PIM1 | PIM1 | 1.6 |

Weiter auf der nächsten Seite

Tabelle 16 – Screening-Resultate des Metallo-Pyridylphthalimids 62 (Fortsetzung)

| Ambit Gene Symbol | Entrez Gene Symbol | Prozent (Kontrolle) |
|--------------------------|---------------------------|----------------------------|
| PIM2 | PIM2 | 4.8 |
| PIM3 | PIM3 | 2 |
| PIP5K1A | PIP5K1A | 73 |
| PIP5K1C | PIP5K1C | 16 |
| PIP5K2B | PIP4K2B | 100 |
| PIP5K2C | PIP4K2C | 100 |
| PKAC-alpha | PRKACA | 12 |
| PKAC-beta | PRKACB | 11 |
| PKMYT1 | PKMYT1 | 66 |
| PKN1 | PKN1 | 3 |
| PKN2 | PKN2 | 11 |
| PKNB(M.tuberculosis) | pknB | 16 |
| PLK1 | PLK1 | 95 |
| PLK2 | PLK2 | 100 |
| PLK3 | PLK3 | 100 |
| PLK4 | PLK4 | 47 |
| PRKCD | PRKCD | 2.2 |
| PRKCE | PRKCE | 17 |
| PRKCH | PRKCH | 6 |
| PRKCI | PRKCI | 57 |
| PRKCQ | PRKCQ | 2.4 |
| PRKD1 | PRKD1 | 54 |
| PRKD2 | PRKD2 | 65 |
| PRKD3 | PRKD3 | 29 |
| PRKG1 | PRKG1 | 62 |
| PRKG2 | PRKG2 | 16 |
| PRKR | EIF2AK2 | 28 |
| PRKX | PRKX | 54 |
| PRP4 | PRPF4B | 100 |
| PYK2 | PTK2B | 74 |
| QSK | KIAA0999 | 100 |
| RAF1 | RAF1 | 94 |
| RET | RET | 5.4 |
| RET(M918T) | RET | 1.9 |
| RET(V804L) | RET | 10 |
| RET(V804M) | RET | 12 |

Weiter auf der nächsten Seite

Tabelle 16 – Screening-Resultate des Metallo-Pyridylphthalimids **62** (Fortsetzung)

| Ambit Gene Symbol | Entrez Gene Symbol | Prozent (Kontrolle) |
|-------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| RIOK1 | RIOK1 | 100 |
| RIOK2 | RIOK2 | 87 |
| RIOK3 | RIOK3 | 100 |
| RIPK1 | RIPK1 | 100 |
| RIPK2 | RIPK2 | 100 |
| RIPK4 | RIPK4 | 100 |
| RIPK5 | DSTKY | 77 |
| ROCK1 | ROCK1 | 1.1 |
| ROCK2 | ROCK2 | 8.4 |
| ROS1 | ROS1 | 40 |
| RPS6KA4(Kin.Dom.1-N-terminal) | RPS6KA4 | 12 |
| RPS6KA4(Kin.Dom.2-C-terminal) | RPS6KA4 | 100 |
| RPS6KA5(Kin.Dom.1-N-terminal) | RPS6KA5 | 36 |
| RPS6KA5(Kin.Dom.2-C-terminal) | RPS6KA5 | 100 |
| RSK1(Kin.Dom.1-N-terminal) | RPS6KA1 | 29 |
| RSK1(Kin.Dom.2-C-terminal) | RPS6KA1 | 62 |
| RSK2(Kin.Dom.1-N-terminal) | RPS6KA3 | 2.6 |
| RSK3(Kin.Dom.1-N-terminal) | RPS6KA2 | 18 |
| RSK3(Kin.Dom.2-C-terminal) | RPS6KA2 | 89 |
| RSK4(Kin.Dom.1-N-terminal) | RPS6KA6 | 4.4 |
| RSK4(Kin.Dom.2-C-terminal) | RPS6KA6 | 34 |
| S6K1 | RPS6KB1 | 25 |
| SBK1 | SBK1 | 84 |
| SgK110 | | 100 |
| SGK3 | SGK3 | 58 |
| SIK | SIK1 | 93 |
| SIK2 | SIK2 | 70 |
| SLK | SLK | 42 |
| SNARK | NUAK2 | 16 |
| SNRK | SNRK | 100 |
| SRC | SRC | 70 |
| SRMS | SRMS | 85 |
| SRPK1 | SRPK1 | 100 |
| SRPK2 | SRPK2 | 93 |
| SRPK3 | SRPK3 | 100 |
| STK16 | STK16 | 57 |

Weiter auf der nächsten Seite

Tabelle 16 – Screening-Resultate des Metallo-Pyridylphthalimids 62 (Fortsetzung)

| Ambit Gene Symbol | Entrez Gene Symbol | Prozent (Kontrolle) |
|------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| STK33 | STK33 | 11 |
| STK35 | STK35 | 62 |
| STK36 | STK36 | 89 |
| STK39 | STK39 | 100 |
| SYK | SYK | 92 |
| TAK1 | MAP3K7 | 35 |
| TAOK1 | TAOK1 | 5.8 |
| TAOK2 | TAOK2 | 40 |
| TAOK3 | TAOK3 | 10 |
| TBK1 | TBK1 | 100 |
| TEC | TEC | 100 |
| TESK1 | TESK1 | 100 |
| TGFBR1 | TGFBR1 | 100 |
| TGFBR2 | TGFBR2 | 100 |
| TIE1 | TIE1 | 63 |
| TIE2 | TEK | 92 |
| TLK1 | TLK1 | 41 |
| TLK2 | TLK2 | 91 |
| TNIK | TNIK | 65 |
| TNK1 | TNK1 | 52 |
| TNK2 | TNK2 | 100 |
| TNNI3K | TNNI3K | 79 |
| TRKA | NTRK1 | 26 |
| TRKB | NTRK2 | 18 |
| TRKC | NTRK3 | 36 |
| TRPM6 | TRPM6 | 82 |
| TSSK1B | TSSK1B | 100 |
| TTK | TTK | 72 |
| TXK | TXK | 100 |
| TYK2(JH1domain-catalytic) | TYK2 | 93 |
| TYK2(JH2domain-pseudokinase) | TYK2 | 100 |
| TYRO3 | TYRO3 | 92 |
| ULK1 | ULK1 | 0.2 |
| ULK2 | ULK2 | 7 |
| ULK3 | ULK3 | 100 |
| VEGFR2 | KDR | 75 |

Weiter auf der nächsten Seite

Tabelle 16 – Screening-Resultate des Metallo-Pyridylphthalimids 62 (Fortsetzung)

| Ambit Gene Symbol | Entrez Gene Symbol | Prozent (Kontrolle) |
|--------------------------|---------------------------|----------------------------|
| VRK2 | VRK2 | 9.5 |
| WEE1 | WEE1 | 100 |
| WEE2 | WEE2 | 85 |
| YANK1 | STK32A | 43 |
| YANK2 | STK32B | 68 |
| YANK3 | STK32C | 92 |
| YES | YES1 | 52 |
| YSK1 | STK25 | 43 |
| YSK4 | YSK4 | 0.2 |
| ZAK | ZAK | 100 |
| ZAP70 | ZAP70 | 100 |

Wissenschaftlicher Werdegang

Persönliche Informationen

Name: Sebastian Blanck
Geburtsdatum: 17.05.1984
Geburtsort: Hamburg

Ausbildung

03/09–03/12 **Promotion**, Philipps-Universität Marburg, Prof. Dr. E. Meggers
Neuartige Metallkomplexe als Proteinkinaseinhibitoren
05/08–01/09 **Diplomarbeit**, Philipps-Universität Marburg, Prof. Dr. E. Meggers
Oktaedrische Rutheniumkomplexe als Inhibitoren der Proteinkinase GSK-3
09/04–01/09 **Diplom (Chemie)**, Philipps-Universität Marburg, 1.0
08/94–07/03 **Abitur**, Tilemannschule, Limburg, 1.4

Auszeichnungen

11/09–10/11 Doktoranden-Stipendium des Fonds der Chemischen Industrie
09/11 Karl-Ziegler-Stipendium, *Wissenschaftsforum Chemie*, Bremen
03/11 GDCh-Reisestipendium, *Frontiers in Medicinal Chemistry*, Saarbrücken
07/10 Posterpreis, *5th Int. Symposium on Bioorganometallic Chemistry*, Bochum
03/10 GDCh-Reisestipendium, *Frontiers in Medicinal Chemistry*, Münster

Internationale Erfahrungen

03/07–08/07 **Visiting researcher**, University of Pittsburgh, Prof. Dr. S. Petoud
01/02–02/02 **Austauschstudent**, Sewickley Academy, Pittsburgh

Veröffentlichungen

- **S. Blanck**, J. Maksimoska, J. Baumeister, K. Harms, R. Marmorstein, E. Meggers, *Angew. Chem.* **2012**, *im Druck* (VIP-Artikel).
- **S. Blanck**, T. Cruchter, A. Vultur, R. Riedel, K. Harms, M. Herlyn, E. Meggers, *Organometallics* **2011**, *30*, 4598-4606 (Titelbild).
- 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.

Vorträge

- Industrievortrag, *W. C. Heraeus GmbH*, Hanau, Juni 2011.
- Industrievortrag, *Bayer CropScience*, Frankfurt, April 2011.