

Entwicklung metallorganischer Enzyminhibitoren für Histondeacetylasen und Carboanhydrasen

Dissertation

zur Erlangung

des Doktorgrades

der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

dem

Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Dipl.-Chem. Florian Ritterbusch

aus Marburg/Lahn

Marburg/Lahn 2012

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

Vom Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg (Hochschulkennziffer 1180) als Dissertation am 26.11.2012 angenommen.

Erstgutachter: Herr Prof. Dr. Eric Meggers

Zweitgutachter: Herr Prof. Dr. Gerhard Klebe

Tag der mündlichen Prüfung: 30.11.2012

Für meine Eltern

Danksagung

Zu Beginn möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Eric Meggers bedanken, dass ich meine Doktorarbeit in seiner Arbeitsgruppe anfertigen durfte. Es war für mich stets eine große Motivation, dass Sie mir von Anfang an das Vertrauen und den großen Freiraum für die Bearbeitung meiner ausgewählten Projekte gegeben haben. Hierbei waren Sie durch Ihren Enthusiasmus sowie fachlich und auch materiell eine große Hilfe, so dass ich für die herausfordernde Themenstellung immer exzellente Arbeitsbedingungen vorgefunden habe.

Herrn Prof. Dr. Gerhard Klebe danke ich zum einen für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens und zum anderen dafür, dass ich während meiner Doktorarbeit durch seine Arbeitsgruppe in Person von Chris Rechlin im Bereich der Proteinkristallisation tatkräftig unterstützt wurde. Des Weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. Ulrich Tallarek, dass er sich dazu bereit erklärt hat Teil meiner Prüfungskommission zu sein.

Dass ich schon während dem Verfassen der Dissertation wehmütig auf die letzten Jahre zurückblicke, liegt vor allem an den überragenden jetzigen und ehemaligen Arbeitskollegen des AK Meggers! Gerade zu Beginn meiner Labortätigkeit, nach einem Jahr in der Biochemie, waren mir alteingesessene Kollegen wie Sebastian Blanck, Sandra Dieckmann, Katja Kräling, Stefan Mollin, Manuel Streib und Alexander Wilbuer eine große Hilfe. Mit Euch und allen anderen verbinde ich ein hervorragendes, humorvolles Arbeitsklima, geprägt von ständiger Hilfs- und Diskussionsbereitschaft sowie vielen Unternehmungen abseits des Arbeitsalltages. Es existieren so viele schöne Erinnerungen an Weihnachtsmärkte, Weiterbildungen durch Seminare und Betriebsbesichtigungen im Raum Gießen, Stadionbesuche, Fußballturnier (Schieb drauf!), diverse Taxi-Fahrten zu aufgerundeten Preisen, Yufka im Lecker-Eck, die OE-Einheiten, sportliche Höchstleistungen mit anschließenden Belohnungsfahrten in bekannte Gourmet-Tempel, Tower, Fifa-Turniere, DIE Kaffeepause, Frühschoppen (Zwiebel!), Grillsessions, Mensa (doppelt Frikadelle, Jannes Portion Pommes, Kuchen mit Manu),... Insbesondere das Team vom Sonnendeck sowie unsere verschiedenen außeruniversitären Reisegemeinschaften werden mir in bester Erinnerung bleiben. Insgesamt hoffe ich, dass wir uns immer mal wieder treffen können und der Kontakt noch sehr lange erhalten bleibt!

Ein großes Dankeschön für das überwiegend kurzfristige Korrekturlesen geht an Matthias Bischoff, Sebastian Blanck, Tom Breiding, Peter Göbel, Melanie Helms, Jens Henker, Nathan Kilah, Stefan Mollin und Manuel Streib.

Für einen funktionierenden Alltag in der Laborarbeit sind die „eigenen vier Wände“ eine wichtige Basis. Rückblickend kann ich definitiv sagen, dass in den unterschiedlichsten Besetzungen mit Kathrin Aicher, Elisabeth Martin, Anna Pulte und Manuel Streib eine super Gemeinschaft in B4209 bestand! Es war immer für genügend Unterhaltung gesorgt und das Kernteam der vergangenen Jahre war sich glücklicherweise musikalisch einig.

Eine Danksagung im AK Meggers kann natürlich nicht ohne Katja Kräling, Ina Pinnschmidt und Andrea Tschirch verfasst werden. Hatte man mal wieder keine Ahnung was/wer/wie/wo zu erledigen/organisieren oder bestellen war, kam man mit Ihrer Hilfe wieder weiter.

An meine Vertiefungs- und Bachelorstudentinnen Anna Lena Kraus, Jenny Kouretova, Elisabeth Martin und Helena Rimmer geht ein weiteres großes Dankeschön. Euer Engagement war mir eine große Hilfe im Voranbringen dieser Arbeit!

Unersetzlich während der gesamten Promotionszeit waren die hervorragenden zentralen Serviceabteilungen des Fachbereichs Chemie. Stellvertretend möchte ich mich hierfür bei Frau Dr. Xiulan Xie (NMR-Abteilung) und Herrn Dr. Uwe Linne (MS-Abteilung) für die stets schnelle und zuverlässige Arbeit Ihrer jeweiligen Teams bedanken.

Da meine Arbeiten in Marburg durch externe Kooperationspartner unterstützt wurden, bedanke ich mich für die gute Zusammenarbeit bei Frau Karin Schmidtkunz und Herrn Prof. Dr. Manfred Jung (Albert-Ludwigs Universität Freiburg) sowie bei Frau Dr. Adina Vultur und Herrn Prof. Dr. Meenhard Herlyn (Wistar Institute in Philadelphia).

Neben den vielen wichtigen Personen rund um den Fachbereich Chemie möchte ich auch allen meinen Freunden außerhalb des Universitätsalltages danken. Es ist mir wichtig, dass Ihr trotz der letzten arbeitsintensiven Jahre Teil meines Lebens wart und immer noch seid!

An dieser Stelle sage ich DANKE zu all den Personen, die ich vergessen habe zu erwähnen. Kommt nicht wieder vor ;-)

Zu guter Letzt gilt meiner ganzen Familie der größte Dank! Besonders meine Eltern mussten, nach all der Zeit in der Sie mir erst das Studium ermöglichten, durch Beginn der Promotion weitere Jahre meine laborbedingten Launen und Sorgen ertragen. Dabei wart Ihr mir über die ganze Zeit die wichtigste Stütze!!

Veröffentlichungen

Teile dieser Arbeit wurden auf folgender Tagung vorgestellt:

F. Ritterbusch, E. Meggers, "Development of Organometallic Inhibitors for Histone Deacetylases and Carbonic Anhydrases", Posterbeitrag, *GDCh-Wissenschaftsforum Chemie 2011*, Bremen, September 2011.

Inhaltsverzeichnis

1	Aufgabenstellung.....	3
2	Theoretischer Teil.....	7
2.1	Metalle in der medizinischen Chemie	7
2.2	Histondeacetylasen	14
2.2.1	Allgemein.....	14
2.2.2	Enzymfamilie	15
2.2.3	Katalysemechanismus	16
2.2.4	HDAC-Inhibitoren	18
2.2.5	HDAC-Metallinhibitoren	27
2.3	Carboanhydrasen	28
2.3.1	Allgemein.....	28
2.3.2	Enzymfamilie	28
2.3.3	Katalysemechanismus	29
2.3.4	CA-Inhibitoren	32
2.3.5	CA-Metallinhibitoren.....	39
3	Eigene Arbeiten.....	43
3.1	Histondeacetylasen	43
3.1.1	Designstrategie.....	43
3.1.2	Synthese der Liganden	46
3.1.3	Synthese der Metallkomplexe.....	58
3.1.4	Untersuchungen zur Bioaktivität.....	76
3.2	Carboanhydrase.....	89
3.2.1	Designstrategie.....	89
3.2.2	Synthese der Liganden	91
3.2.3	Synthese der Metallkomplexe.....	99

3.2.4	Untersuchungen zur Bioaktivität	110
3.2.5	Kokristallisation.....	123
4	Zusammenfassung und Ausblick.....	125
4.1	Histondeacetylasen.....	125
4.2	Carboanhydrasen	130
5	Experimentalteil	137
5.1	Allgemeine Arbeitsvorschriften und Techniken.....	137
5.2	Synthesen der Verbindungen aus Abschnitt 3.1.....	140
5.3	Synthesen der Verbindungen aus Abschnitt 3.2.....	173
5.4	Bestimmung der IC ₅₀ -Werte.....	207
6	Literatur	209
7	Anhang.....	225

Kapitel 1

Aufgabenstellung

Die Entwicklung neuer chemischer Verbindungen als synthetische Wirkstoffe in biologischen Systemen ist ein Hauptforschungsgebiet der Chemischen Biologie sowie der medizinischen Forschung. Während die meisten klinisch zugelassenen Substanzen vornehmlich rein organische Moleküle sind, befinden sich die klassischen Anwendungsgebiete von Metallen bevorzugt in der Nuklearmedizin. Mit der Bioorganometallchemie, als Kombination aus bioanorganischer und metallorganischer Chemie, hat sich ein schnell wachsendes Forschungsgebiet innerhalb der Chemischen Biologie entwickelt.

Metallkomplexe als Proteinkinaseinhibitoren

MEGGERS *et al.* haben in den letzten Jahren das Konzept substitutionsinertter Übergangsmetallkomplexe als Proteinkinaseinhibitoren entwickelt. Hierbei besitzt das Metall als Schlüsselement eine ausschließlich strukturgebende Funktion, indem durch seine erweiterte Koordinationsgeometrie der Aufbau einzigartiger dreidimensionaler Strukturen ermöglicht wird, die unter Verwendung rein kohlenstoffbasierter Gerüste nicht möglich wären. Durch diese starre Organisation der verschiedenen Substituenten können verschiedene Enzyminhibitoren mit neuartigen und komplexen Strukturen aufgebaut werden, um bisher ungenutzten chemischen Raum innerhalb der Enzymtasche optimal auszunutzen. Ausgehend von dem Naturstoff Staurosporin als Leitstruktur, einem unselektiven Kinaseinhibitor, wurde ein Pyridocarbazol-Pharmakophorligand entwickelt. Nach Bildung eines Metallkomplexes mit verschiedenen organischen Liganden konnten so mehrere potente und selektive Kinaseinhibitoren dargestellt werden, die mögliche Anwendungen zur Entwicklung zukünftiger Therapeutika zeigen.

Übertragung des Konzeptes auf andere Enzymklassen

Um die Allgemeingültigkeit dieser Designstrategie von Metallkomplexen als Enzyminhibitoren zu belegen, war das Ziel der Dissertation dieses Konzept auf andere Proteine zu übertragen. Hierzu wurden die Histondeacetylasen und Carboanhydrasen ausgewählt, da für beide Enzymklassen gut untersuchte Breitbandinhibitoren mit jeweils ähnlichen Strukturmotiven bekannt waren. Diese dienten als Leitstrukturen für die Entwicklung und Synthese von zweizähligen

Pharmakophorliganden. Anschließend erfolgte die Erstellung einer Substanzbibliothek von Metallkomplexen, deren biologischen Eigenschaften im letzten Teil der vorliegenden Arbeit untersucht wurden.

Summary

The development of new chemical compounds as synthetic therapeutics for biological systems is an important field of medicinal chemistry. Most clinically used substances are purely organic compounds, while metals are preferred classical tools in nuclear medicine. Bioorganometallic chemistry, a combination of bioinorganic and organometallic chemistry, represents a rapidly growing field within chemical biology.

Metal complexes as protein kinase inhibitors

MEGGERS *et al.* have investigated the application of chemically inert organometallic complexes as kinase inhibitors, where the metal has only a structural function. Through varying the ligands around the metal center it is possible to generate rigid structures that fill the enzyme pocket in a unique fashion and overcome the limited tetrahedral geometry of classic organic compounds. Using the natural product staurosporin, an unselective kinase inhibitor, as the lead structure, a pyridocarbazole scaffold was established as a pharmacophore ligand. In recent years a series of metal complexes as highly potent and selective kinase inhibitors with potential use in the discovery of new therapeutics has been developed in our group.

Extension of this concept to other protein targets

The principal purpose of this dissertation was to demonstrate the generality of this design strategy of using metal complexes as enzyme inhibitors for other protein targets. For this approach, histone deacetylases and carbonic anhydrases were chosen. Several broad-spectrum inhibitors, with related structural motifs for each enzyme class, were used as templates for the development and synthesis of bidentate pharmacophore ligands. These ligands were used to prepare a small library of metal complexes, which were subsequently tested for their biological activity. Overall, the results contained in this dissertation demonstrate the potential of metal complexes as potent inhibitors of histone deacetylases and carbonic anhydrases. This is a promising starting point for development of further isoform selective compounds.

Kapitel 2

Theoretischer Teil

2.1 Metalle in der medizinischen Chemie

Metallverbindungen und -ionen sind ubiquitär in der Umwelt vorhanden. Neben allgemein toxischen Metallen existieren auch essentielle für den menschlichen Organismus. Durch nicht ausreichende Zufuhr kann es zu Mangelerscheinungen kommen, jedoch weisen diese Metalle meist ein Dosis-abhängiges toxisches Potential auf.^[1] Diese Besonderheit stellt eine Herausforderung für die Entwicklung metallhaltiger Pharmazeutika dar. Im Allgemeinen kann die Verwendung einzelner Metalle und ihrer Verbindungen in der Medizin historisch sehr weit zurückverfolgt werden. Bereits um 3000 vor Christus verwendeten die Ägypter Kupfer aufgrund seiner desinfizierenden Wirkung. Vor etwa 3500 Jahren wurde in der arabischen Welt und China Gold in verschiedensten Anwendungen zur Heilung genutzt. Zur etwa gleichen Zeit wurden verschiedene eisenhaltige Heilmittel in Ägypten verwendet sowie die Wirkung von Zinkpräparaten zur Wundheilung entdeckt.^[2] Heute spielen Metalle bzw. metallorganische Verbindungen eine zunehmend wichtige Rolle in Diagnose und Therapie verschiedener menschlicher Krankheiten.^[1-3,4] In der modernen Geschichte wird Anfang des 20. Jahrhunderts dem Nobelpreisträger PAUL EHRLICH, durch Einsatz von Arsphenamin (Abb. 1) gegen Syphilis, die Entdeckung des ersten dokumentierten metallhaltigen Wirkstoffes zugeschrieben.^[5] Hierdurch gilt er zugleich als Begründer der Chemotherapie.

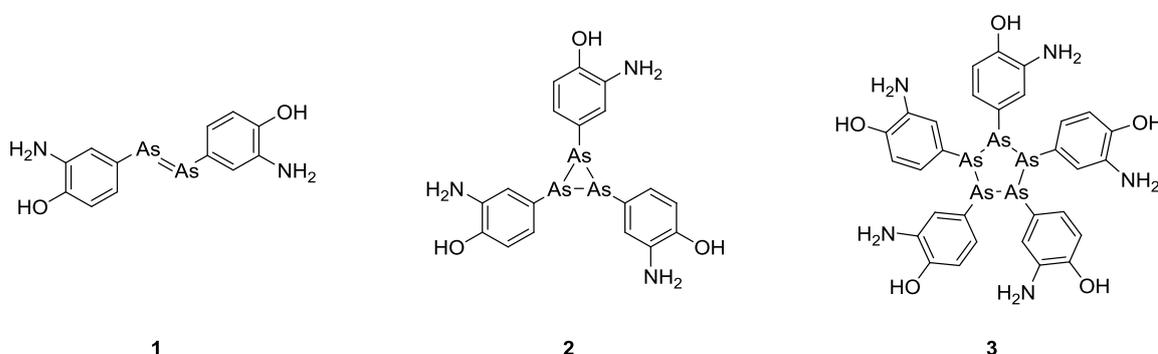


Abb. 1: Die von EHRLICH ursprünglich publizierte dimere Struktur von Arsphenamin **1**. Allerdings handelt es sich um ein Gemisch der tri- und pentameren Verbindungen **2** und **3**.^[6]

Der gleichwohl bekannteste Vertreter metallhaltiger Therapeutika ist das heute noch etablierte Antitumormittel *cis*-Diamindichloridoplatin(II) **4** (Cisplatin) und dessen Derivate Carboplatin **5** oder Oxaliplatin **6**, die heute weltweit in mehr als 50% aller Tumorthapien eingesetzt werden (Abb. 2).^[7]

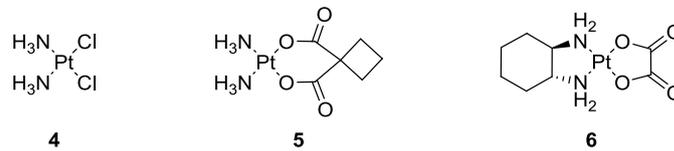


Abb. 2: Cisplatin **4** und die Derivate Carboplatin **5** und Oxaliplatin **6**.

Cisplatin wurde bereits im 19. Jahrhundert von MICHEL PEYRONE dargestellt, das zytostatische Potential wurde jedoch erst zufällig in den 1960er Jahren von BARNETT ROSENBERG entdeckt.^[8,9] Der Wirkmechanismus beruht auf der Ausbildung eines elektrophilen Platinaquakomplexes. Dieser reagiert hauptsächlich unter irreversibler, koordinativer Verknüpfung mit den Guaninbasen der DNA. Durch diese Vernetzung der DNA-Stränge wird der Zellstoffwechsel behindert und die Apoptose eingeleitet. Cisplatin wirkt so zwar hauptsächlich auf die schnellwachsenden Tumorzellen, jedoch werden als Nebenwirkung auch gesunde Zellen geschädigt.^[10,11] Die Entwicklung neuer metallhaltiger Antitumormittel ist auch deshalb notwendig, da Tumore eine Resistenz gegen Cisplatin ausbilden können.^[12] Hierbei sind die Metallocene eine interessante Verbindungsklasse. Die zytostatische Wirkung von Titanocendichlorid **7** wurde 1979 erkannt (Abb. 3).^[13] Diese Verbindung war der erste platinfreie Komplex, der zum Einsatz in der Chemotherapie untersucht wurde und sich in klinischer Prüfung befand. Die wahrscheinliche Wirkungsweise ist, dass beide (η^5 -C₅H₅)-Liganden im Organismus leicht abgespalten werden und das Ti(IV)-Ion über das Protein Transferrin zur Krebszelle transportiert wird. Dort führt die Bindung an die DNA zum Zelltod.^[14–16]

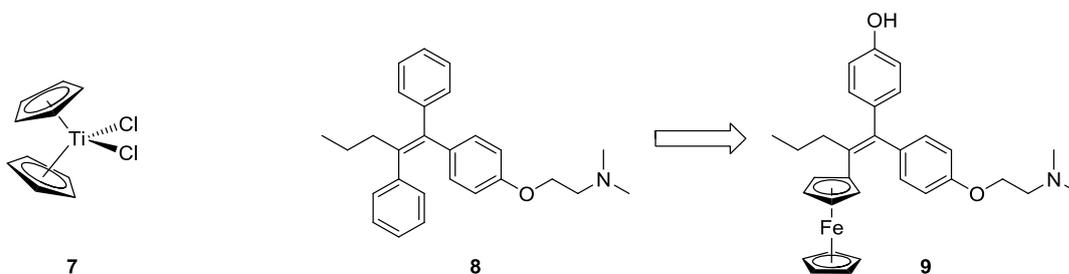


Abb. 3: Strukturen der zytostatischen Metallocene Titanocendichlorid **7**, Ferrocifen **9** und dessen Leitstruktur Tamoxifen **8**.

Durch Einfügen einer Alkoholfunktion und den Austausch der Phenylgruppe durch Ferrocen in Tamoxifen **8**, einem der verbreitetsten Mittel gegen Brustkrebs, konnte das stabile Derivat Ferrocifen **9** erhalten werden. Dieses besitzt eine größere therapeutische Bandbreite als die Stammverbindung mit der zweifachen Wirkung als Antiöstrogen und Zytostatikum. Die Redox-Aktivität der Ferroceneinheit trägt hierbei zur Bioaktivität bei, die z. B. die entsprechende Rutheniumverbindung nicht zeigt.^[4,17–20] Weitere metallhaltige Verbindungen finden aufgrund der physikalischen Eigenschaften des Metallzentrums und ihre Detektierbarkeit im Körper Anwendungen in der modernen Medizin. ^{99m}Tc ist infolge seiner kurzen Halbwertszeit ($t_{1/2} = 6$ Stunden) und der geeigneten γ -Partikelenergie ($2.3 \cdot 10^{-14}$ J) für eine Vielzahl von Anwendungen in der Radiodiagnostik ein geeignetes Isotop.^[21] Der lipophile, kationische Hexaisocyanid-Komplex **10** (Cardiolite) eignet sich z. B. besonders für die Abbildung des Herzmuskels durch Visualisierung der Herzdurchblutung in der Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) (Abb. 4).^[22] Durch die Metabolisierung der Methoxy- zu Hydroxy-Gruppen in der Leber wird eine Anreicherung im Gewebe des Herzmuskels verhindert.^[23] Der wasserlösliche Technetiumkomplex **11** dient als Markierungsreagenz für Peptide (Histidine) und andere Bioliganden. Die entsprechende Rheniumverbindung **12** (^{186}Re oder ^{188}Re , β -Strahler) kann dann als Therapeutikum in der Strahlentherapie verwendet werden.^[24,25]

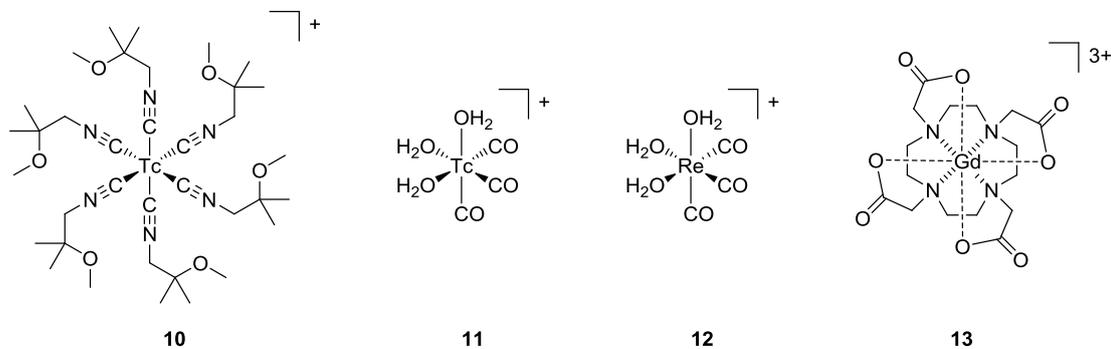


Abb. 4: Die ^{99m}Tc -Komplexe **10** und **11** finden Anwendung in der Radiodiagnostik, während die Rheniumverbindung **12** als Radiotherapeutikum verwendet wird. Der Gadoliniumkomplex Gd-DOTA **13** ist ein Kontrastmittel für Magnetresonanztomographie.

Die Gadoliniumverbindung **13** wird als eines der Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie (MRT) verwendet. Diese Anwendung in der klinischen Diagnostik basiert auf dem hohen magnetischen Moment und dem symmetrischen elektronischen Grundzustand des Gd^{3+} -Ions, dessen sieben ungepaarte Elektronen zu sehr starken paramagnetischen Eigenschaften führen. Das Metall trägt in jeder dieser Verbindungen ein Wassermolekül an der freien neunten Koordinationsstelle und verkürzt die Relaxationszeit des Wassers in seiner

Umgebung.^[26] Der fortlaufende, dissoziative Wasseraustausch wird zusätzlich durch die sterische Belastung dieser Koordinationsstelle beschleunigt.^[27]

Die bisher vorgestellten Verbindungen besitzen ihre Bioaktivität durch die direkte Reaktivität des Metalls an sich oder seinen besonderen physikalischen Eigenschaften. Zur Erzeugung bioaktiver, metallhaltiger Verbindungen kann noch ihre besondere Koordinationschemie genutzt werden, was das Hauptaugenmerk dieser Arbeit darstellt. Eine große Herausforderung der Medizinischen Chemie und Chemischen Biologie ist das Design synthetischer, hochselektiver Verbindungen, die gezielt mit einzelnen Enzymen wechselwirken können.^[28] Aufgrund dessen wurden in den vergangenen Jahren verschiedene Ansätze zur Identifizierung von bioaktiven Verbindungen verfolgt, wie die kombinatorische Synthese zum schnellen Aufbau großer Substanzbibliotheken und das Hochdurchsatz-Screening, um diese Menge von Verbindungen anschließend effizient testen zu können.^[29,30] Unterstützt durch immer leistungsstärkere Hardware wurde zum Vermeiden von Zeit- und Materialkosten vermehrt auch das Computer-unterstützte Design von Inhibitoren und das virtuelle *in silico* Screening von Substanzen weiter entwickelt.^[31,32] Hierbei ist die Mehrheit aller entwickelten Verbindungen rein organischer Natur und trotz all dieser methodischen Weiterentwicklungen existieren verhältnismäßig wenige hochspezifische Verbindungen.^[33] Ein großes Problem hierbei ist, dass Enzymfamilien häufig eine ausgeprägte strukturelle Konservierung der aktiven Zentren aufweisen. In den letzten Jahren ist deshalb ein zunehmendes Interesse an der Entwicklung metallorganischer Verbindungen zu beobachten gewesen, in denen das Metall ausschließlich als strukturgebendes Element fungiert.^[34] Dabei besitzen Metallkomplexe eine Vielzahl von Vorteilen, da sie u. a. besonders starr sind und globuläre Strukturen ausbilden können. Das Ergebnis einer Studie mit verschiedenen Naturstoffen zeigte, dass die Proteinbindungsselektivität einer Verbindung mit der Komplexität seiner Form und der Stereochemie korreliert. Beides wird durch den relativen Anteil vorhandener sp^3 - sowie stereogener Kohlenstoffzentren definiert.^[35] Metallzentren liefern demnach im Vergleich zur Bindungsgeometrie des limitierten Kohlenstoffs (linear, trigonal-planar und tetraedisch) mit ihren einzigartigen strukturellen Möglichkeiten gute Voraussetzungen zur Herstellung von Enzyminhibitoren (Abb. 5).

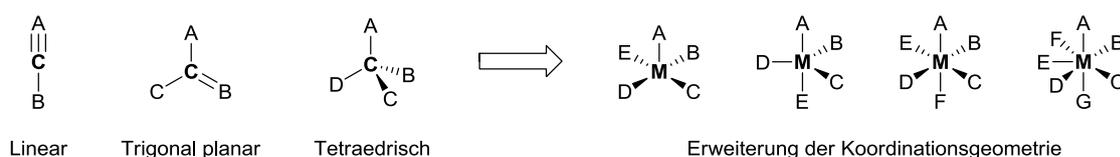


Abb. 5: Vorteile der Metallkomplexe zur Erweiterung der Koordinationsgeometrie und der strukturellen Möglichkeiten (M = Metall).

Am Beispiel eines oktaedrischen Komplexes mit sechs unterschiedlichen Substituenten bedeutet dies bis zu 30 mögliche Stereoisomere verglichen mit maximal zwei Isomeren des asymmetrischen Kohlenstoffs.^[36] Dies erhöht die Möglichkeiten der Anordnung von Substituenten im dreidimensionalen Raum drastisch und bietet innerhalb von Enzymtaschen einen Zugang zu bisher ungenutztem chemischem Raum. Des Weiteren ermöglicht der oftmals leichte und vorhersagbare Ligandenaustausch durch etablierte Synthesestrategien einen guten Zugang zur kombinatorischen Chemie im Vergleich zum meist komplizierten Aufbau organischer Stereozentren. Dies bietet einen schnellen und effizienten Zugang zur Bibliothek-Synthese als Voraussetzung für anschließende Hochdurchsatz-Screenings. Pionierarbeiten auf diesem Gebiet zur strukturellen Funktion der Metalle wurden schon vor etwa 60 Jahren von FRANCIS DWYER geleistet, in denen die biologische Wirkung verschiedener relativ einfacher Metallkomplexe untersucht wurde. Hierbei zeigte sich die bakteriostatische und zytotoxische Wirkung einiger hydrophober Ruthenium(II)-polypyridylkomplexe als Acetylcholinesterase-Inhibitoren (Abb. 6). Anschließende Untersuchungen zur biologischen Stabilität der $[\text{Ru}(\text{phen})_3](\text{ClO}_4)_2$ Verbindung **14** ergaben, dass dieser Ruthenium-Komplex nach intraperitonealer Injektion nicht metabolisiert, sondern unverändert renal ausgeschieden wird. Infolge dieser Ergebnisse folgerte DWYER, dass die Bioaktivität dieser Verbindung ausschließlich von den chemischen Eigenschaften des gesamten Komplexkations abhängt und nicht von einem freigesetzten Rutheniumion oder eines einzelnen Liganden.^[37–40]

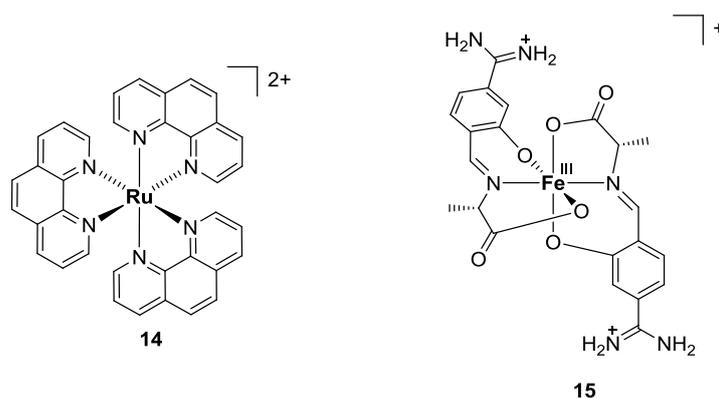


Abb. 6: Chemisch inerte Koordinationsverbindungen als Enzyminhibitoren.

Aktuellere Beispiele sind die 2001 von TANIZAWA entwickelten Eisen- und Kupferkomplexe wie **15** als Inhibitoren für die Serinproteasen Thrombin und Trypsin. Hierbei dient das Metall ausschließlich als strukturgebendes Element zur optimalen Ausfüllung der enzymatischen Tasche, was durch Kokristallstrukturen belegt wurde.^[41]

MEGGERS *et al.* haben in den vergangenen Jahren das Konzept zum fragmentbasierten Design von organometallischen Enzyminhibitoren entwickelt. Hierbei kann die generelle Strategie in drei Schritte eingeteilt werden (Abb. 7). Idealerweise werden durch vorhandene Kokristallstrukturen von Inhibitoren mit dem jeweiligen Enzym oder durch Inhibitorbibliotheken Pharmakophore identifiziert, die für die hauptsächliche Interaktion verantwortlich sind. Der Pharmakophor wird anschließend mit einer metallkoordinierenden Einheit verknüpft, um im letzten Schritt Metallkomplexe aufbauen zu können. Die eingeführten Liganden, als Ergänzung der organischen Elemente, können nun unterschiedliche Wechselwirkungen mit den Enzymen eingehen.

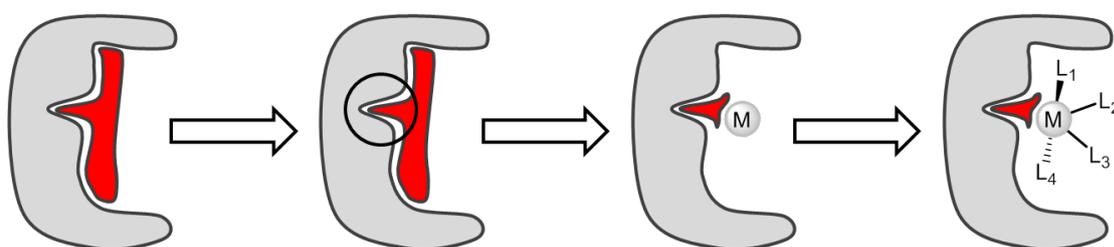


Abb. 7: Designstrategie zur Synthese von Metallkomplexen als Enzyminhibitoren. Analyse und Identifizierung des Pharmakophors (Schritt 1, Kreis), Umbau zum metallkoordinierenden Liganden (Schritt 2) und Synthese der Metallkomplexe (Schritt 3) (M = Metall, L = Ligand).

Das Ziel ist die Darstellung von Komplexverbindungen mit dem Metallzentrum als „hypervalentem Kohlenstoff“ zur Strukturgebung, die unter physiologischen Bedingungen inert sind und selektive Bioaktivität zeigen.^[42] Zusätzlich dürfen die Metalle nur eine geringe Toxizität in den relevanten Oxidationsstufen besitzen. MEGGERS *et al.* haben dieses Konzept zur Entwicklung potenter und selektiver Kinaseinhibitoren erfolgreich angewendet. Kinasen übertragen die γ -Phosphatgruppe von Adenosinriphosphat (ATP) auf spezifische Proteinsubstrate, sind an wichtigen Zellprozessen wie der Signaltransduktion beteiligt und mit mehr als 500 Mitgliedern eine der größten Proteinfamilien.^[43,44] Da sie eine wichtige Rolle in verschiedenen Krankheiten einnehmen, sind sie als therapeutisches Target für die Medikamentenforschung sehr attraktiv. Die isoformübergreifend hoch-konservierte ATP-Bindungstasche erschwert die Entwicklung selektiver Inhibitoren.^[45,46] Hierzu wurden ausgehend vom potenten, aber unselektiven Naturstoff Staurosporin verschiedene Leitstrukturen abgeleitet (Abb. 8).^[47] Das Pyridocarbazolgerüst bildet mit dem Maleimid wie ATP und Staurosporin Wasserstoffbrückenbindungen in der Scharnierregion der Kinase aus.

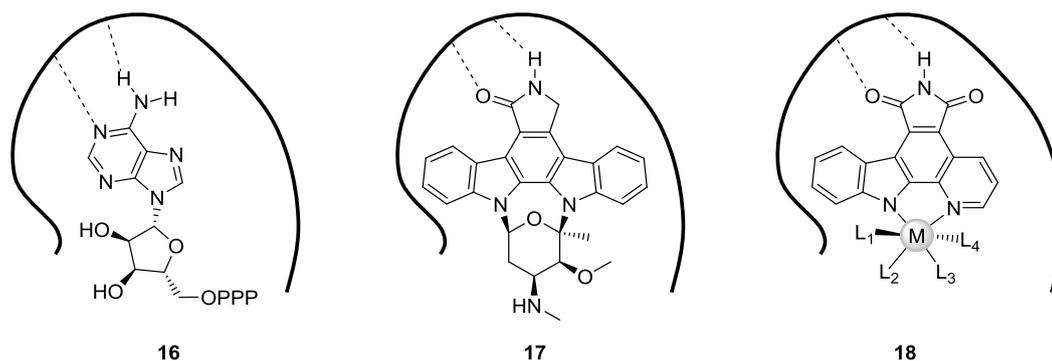


Abb. 8: Entwicklung einer Leitstruktur ausgehend vom natürlichen Substrat ATP **16** über den Naturstoff Staurosporin **17** zum Pyridocarbazol-Grundgerüst, das mit einem Metallfragment verbunden ist **18**. Die gestrichelten Linien verdeutlichen Wasserstoffbrücken im aktiven Zentrum der Kinasen (P = Phosphat, M = Metall, L = Ligand).

Durch diese Strategie konnten mehrere selektive Komplexverbindungen unter Verwendung unterschiedlicher Pharmakophorliganden dargestellt werden. Hierbei wurden auch unterschiedliche Metalle und mehrzählige Liganden eingesetzt (Abb. 9). Die aufgeführten IC_{50} -Werte verdeutlichen die Potenz der einzelnen Verbindungen **19–22**. Als IC_{50} -Wert wird die Konzentration bezeichnet, bei der die Restaktivität des Enzyms 50% beträgt.^[48–52]

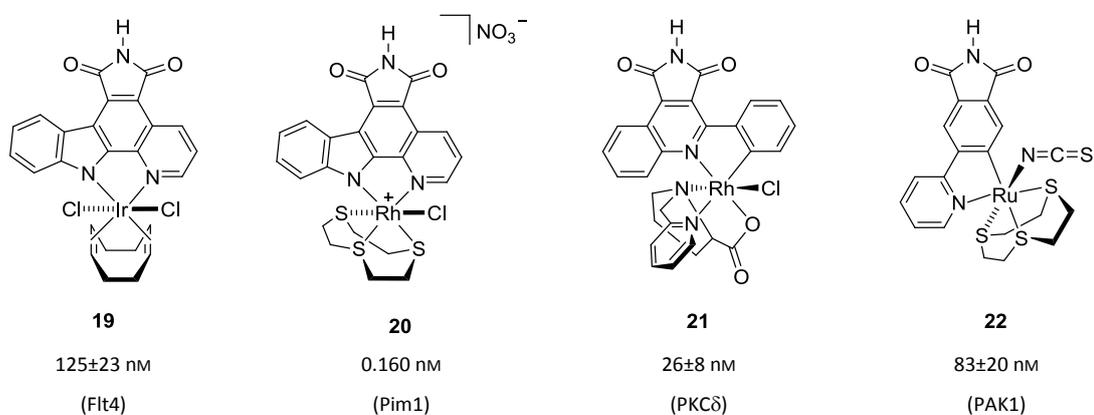


Abb. 9: Auswahl verschiedener Metallkomplexe von MEGGERS *et al.* als potente Kinaseinhibitoren. Zusätzlich sind IC_{50} -Werte gegen eine Auswahl von Kinasen aufgeführt.

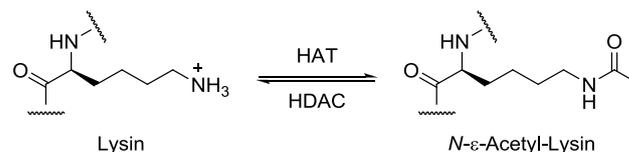
Diese Arbeiten beweisen, dass chemisch inerte Koordinationsverbindungen als Gerüste zur Herstellung von Enzyminhibitoren geeignet sind. Zur Demonstration der Allgemeingültigkeit dieses Konzeptes muss dieses auf andere Enzymfamilien übertragen werden.

2.2 Histondeacetylasen

2.2.1 Allgemein

In einer Zelle liegt die eukariotische DNA als Träger der Erbsubstanz nicht nackt vor, sondern ist im Zellkern platzsparend in eine übergeordnete Chromatinstruktur gepackt. Deren Elementareinheit ist das Nukleosom, das als Proteinanteil des Chromatins die Histone enthält. Diese basischen Strukturproteine sind in oktameren Komplexe angeordnet, die aus der jeweils doppelten Menge der Histone H2A, H2B, H3 und H4 bestehen.^[53] Mittels Röntgenkristallographie erfolgte 1997 die abschließende Aufklärung der Struktur einer Nukleosomen-einheit, in der linksgängig jeweils 147 Basenpaare der DNA um ein Histonoktamer gewickelt sind.^[54] Auf der Oberfläche der Histone wechselwirkt die DNA insbesondere mit den *N*-terminalen Enden der Proteine. Die Stärke dieser Interaktion und die damit verbundene Packung der DNA beeinflussen maßgeblich die Kontrolle über Aktivierung oder Repression der Gentranskription. Verschiedene posttranslationale Modifizierungen der Histone, wie Acetylierung, Phosphorylierung, Methylierung, Ubiquitinierung und Sumoylierung haben einen großen Einfluss auf den Phänotyp der Zellen, ohne dass dabei deren Genotyp verändert wird. Diese Mechanismen zur Kontrolle der Gentranskription werden unter den Begriffen Histon-Code und Epigenetik zusammengefasst.^[55]

Die Reaktion der *N*- ϵ -Acetylierung der Histon-Lysinreste wird durch die Enzyme Histonacetyltransferase (HAT) und Histondeacetylase (HDAC) reguliert (Schema 1). Die HATs übertragen mittels Kofaktor Acetyl-CoA die Acetylgruppe auf die Lysinreste.



Schema 1: Die beiden Enzymfamilien der HATs und HDACs bestimmen das Gleichgewicht der *N*- ϵ -Acetylierung des Lysins.

Nach Entfernung der Acetylgruppe durch die HDACs kann der unter physiologischen Bedingungen positiv geladene Histonkern wieder in verstärkte Wechselwirkungen mit dem negativ geladenen Phosphatrückgrad der DNA treten. Durch diese Interaktion wird aus dem leichter zugänglichen Euchromatin das verdichtete Heterochromatin gebildet. Dort ist die Interaktion mit Transkriptionsfaktoren und anderen Proteinen erschwert und führt allgemein zu

einer Inhibition der Gentranskription. Demzufolge ist der Status der Deacetylierung einer der entscheidenden Faktoren zur Regulation der Chromatinstruktur und somit essentiell für viele biologische Prozesse wie Genexpression und Zelldifferenzierung.^[56] Des Weiteren sind auch mehrere nicht-Histon Proteine wie der Tumorsuppressor und Transkriptionsfaktor RUNX3^[57], das Chaperon HSP90^[58] oder das DNA-Reparaturprotein Ku70^[59] als Substrate für verschiedene HDACs identifiziert. Diese Substrate haben u. a. wichtige regulierende Funktionen in Zellproliferation, -migration und -tod oder führen zu Veränderung der Proteinstabilität und deren Interaktionsmechanismen. In diesem Zusammenhang werden die HDACs oft allgemeiner als Lysin- bzw. Proteindeacetylasen bezeichnet.^[60–62] Im Jahr 2009 wurden mittels hochaufgelöster Massenspektrometrie 3600 potentielle Lysin-Acetylierungsstellen in 1750 Proteinen identifiziert, was die Relevanz dieser posttranslationalen Modifikation zusätzlich unterstreicht.^[63]

2.2.2 Enzymfamilie

Die HDACs sind als bedeutende Enzymklasse von Pflanzen, Pilzen, Bakterien und Tieren bis zum Menschen evolutionär konserviert. Zurzeit sind 18 menschliche HDACs identifiziert und werden aufgrund ihrer Homologie zu verschiedenen Hefeproteinen, ihrer Größe und zellulärer Lokalisation in vier Klassen unterschieden (Abb. 10). Klasse I, II und IV bestehen aus den sogenannten klassischen HDACs und gehören als zinkabhängige Isoformen zu den Metalloproteinen.^[64,65] Zur Klasse I gehören die Isoformen HDAC1, 2, 3 und 8, die Homologe zum Hefeprotein Rpd3 (Reduced potassium dependency 3) sind. Sie stellen mit einer Größe von 350-500 Aminosäuren die eher kleineren Isoformen dar, sind ausschließlich im Zellkern zu finden und ubiquitär im Organismus vertreten.^[66] Die Mitglieder der Klasse II sind Homologe zum Protein Hda1 (Hefe-Histondeacetylase 1). Aufgrund von Sequenzhomologie und Domänenorganisation wird diese Klasse zusätzlich in zwei Untergruppen aufgeteilt. HDAC4, 5, 7 und 9 gehören zur Klasse IIa. Die Isoformen HDAC6 und 10 werden Klasse IIb zugeordnet und besitzen zwei katalytische Zentren, wobei nur bei Isoform 6 beide katalytisch aktiv sind. Klasse II Isoformen sind größere Proteine im Vergleich zu den Mitgliedern der Klassen I und IV. Ihre Verteilung im Organismus ist gewebespezifisch und sie sind sowohl im Zellkern, als auch im Zytoplasma lokalisiert. HDAC11 ist das einzige Mitglied der Klasse IV und besitzt sowohl zu Klasse I, als auch zu Klasse II Gemeinsamkeiten.^[67]

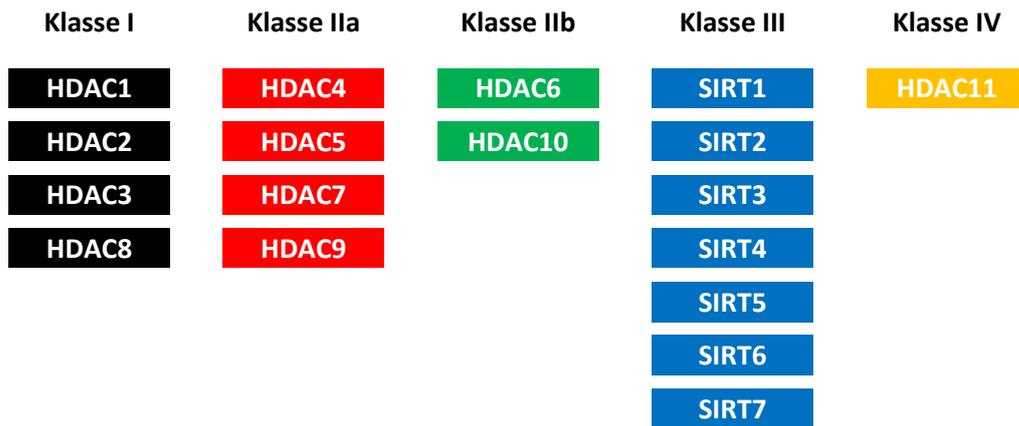


Abb. 10: Übersicht der vier HDAC-Klassen. Klasse I, II und IV sind zinkabhängig. Klasse II ist zusätzlich in die zwei Unterklassen IIa und IIb unterteilt. Die Klasse III HDACs werden als Sirtuine bezeichnet und benötigen NAD^+ zur katalytischen Aktivität.

Klasse III besteht aus den sieben Sirtuinen SIRT1–7, die strukturell Homologe zum Hefeprotein Sir2 (silent information regulator 2) sind. Deren Mitglieder sind NAD^+ -abhängig und werden nicht durch zinkbindende HDACi inhibiert. Insgesamt ist diese Klasse nicht so gut erforscht wie die drei anderen Klassen.^[68] Phylogenetische Studien zeigten, dass die Mitglieder vier HDAC-Klassen den Histonproteinen evolutionär vorgelagert sind. Dies ist ein Hinweis darauf, dass Histone nicht die primären Substrate der HDACs sind, sondern die im Abschnitt 2.2.1 erwähnten nicht-Histon Proteine.^[65]

2.2.3 Katalysemechanismus

Durch die Aufklärung der Kristallstruktur des HDAC-Homologen HDLP (histone deacetylase-like protein) aus *Aquifex aeolicus* wurde von FINNIN ein erster Mechanismus zur hydrolytischen Spaltung der Acetylfunktion vorgeschlagen.^[69] Im HDLP befindet sich das katalytisch aktive Zinkion in einer tiefen, röhrenförmigen Tasche und wird im Inneren des Enzyms durch zwei Asparaginsäuren (Asp258, Asp168) und ein Histidin (His170) koordiniert (Abb. 11). Zusätzlich befinden sich zwei His/Asp-Paare (His131/Asp166 und His132/Asp173) und ein Tyrosin (Tyr297) in unmittelbarer Nähe. Diese Umgebung im katalytischen Zentrum ist bei allen zinkabhängigen HDACs hoch konserviert.^[70]

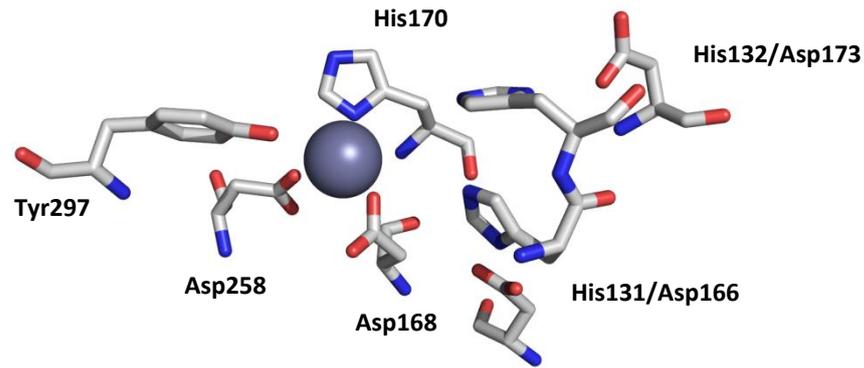
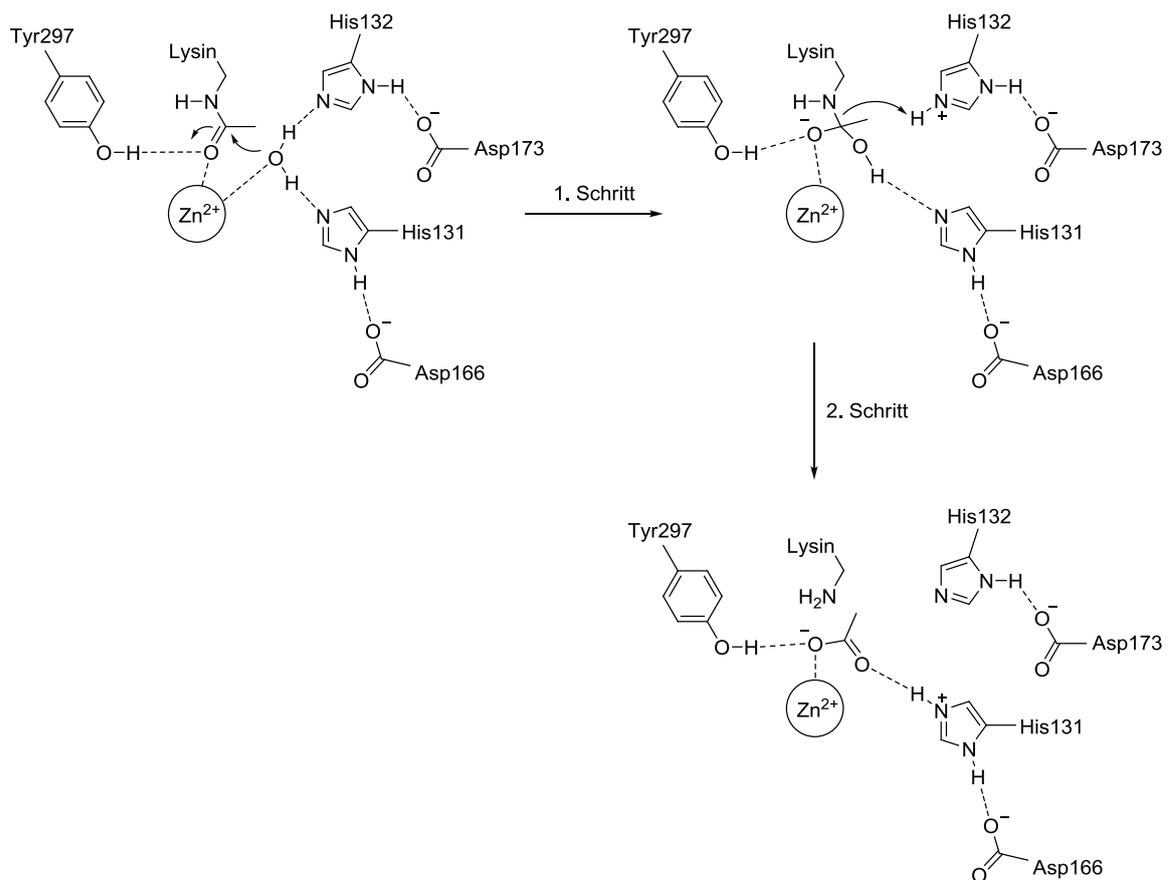


Abb. 11: Darstellung des katalytischen Zentrums von HDLP nach Röntgenkristallstrukturanalyse (PDB 1C3S). Das Zinkion (graue Sphäre) ist durch Asp168, His170 und Asp258 koordiniert.

Im Laufe der Zeit wurden mehrere ähnliche Vorschläge zum Reaktionsmechanismus veröffentlicht. Nach VANOMMESLAEGHE in 2005 postulierte CORMINBOEUF 2006 einen weiteren Mechanismus (Schema 2).^[71,72]



Schema 2: Durch CORMINBOEUF postulierter Mechanismus zur hydrolytischen Abspaltung des Acetats. Der Nummerierung der Aminosäuren liegt die Sequenz des HDLP zugrunde (nach^[70]).

Im ersten Schritt wird das durch His131, His132 und das lewissaure Zinkion koordinierte Wassermolekül deprotoniert. Die durch Zinkion und Tyr297 geschwächte Acetamidbindung des acetylierten Lysinrestes wird unter Ausbildung einer tetraedrischen Zwischenstufe nukleophil angegriffen. Durch Umlagerung des Anions im zweiten Schritt mit His132 als Säure wird das deacetylierte Lysin gebildet. Das abgespaltene Acetatanion verlässt das katalytische Zentrum voraussichtlich über eine interne Kavität.^[73] Die katalytisch relevante Rolle des Zinks wurde durch weitere Kristallstrukturen von HDAC2, 4, 7 und 8 bestätigt.^[74-77]

2.2.4 HDAC-Inhibitoren

Therapeutischer Einsatz

Eine Deregulierung des Gleichgewichtes zwischen HDAC und HAT ist verbunden mit diversen Krankheiten.^[78] Besonders eine übermäßige Deacetylierung der Histone wird bei verschiedenen Krebserkrankungen, durch Unterdrückung der Expression von z. B. verschiedenen Tumorregulierenden Genen, beobachtet. Durch den Einsatz von HDAC-Inhibitoren (HDACi) konnte ein Ansteigen der Acetylierung erreicht werden, wodurch die Transkription der zuvor unterdrückten Gene wieder beobachtet wurde.^[70] Zur Zeit werden mehr als 15 Verbindungen in klinischen Studien untersucht, die unterschiedliche Antitumoraktivitäten zeigen.^[79,80] HDACi weisen besondere Effektivität gegenüber hämatologischen Tumoren auf, während sie in der Monotherapie gegenüber soliden Tumoren keine gute Wirkung zeigen. Deshalb werden kombinierte Therapien mit etablierten Antikrebsmitteln wie z. B. Carboplatin und Paclitaxel angewandt.^[62,81] Weitere Studien zeigen einen positiven Einfluss der HDAC-Inhibierung auf die Blockierung der Tumorangio-genese.^[82] Insgesamt sind die molekularen Mechanismen bezüglich der Antitumoraktivitäten bzw. die Rolle der einzelnen Isoformen in der Karzinogenese noch weitgehend ungeklärt.^[62] Auch außerhalb der Krebstherapie ist die Verwendung von HDACi als potentielle Therapeutika Gegenstand vieler Untersuchungen.^[83] So zeigen sich positive Effekte zur Behandlung verschiedener neurodegenerativer Krankheiten wie z. B. Chorea Huntington, Parkinson und Alzheimer.^[84-86] Auch wurde kürzlich das therapeutische Potential von HDACi zur Behandlung von Herzinsuffizienz aufgezeigt.^[87] Da elf klassische Isoformen existieren, werden durch Verwendung von Breitbandinhibitoren mehrere Proteine adressiert, wobei in der Vergangenheit auch Nebenwirkungen in klinischen Studien aufgetreten sind. Demzufolge werden isoformselektive Verbindungen benötigt, um im Vergleich zu den Breitbandinhibitoren die Unterschiede bezüglich Bioaktivität und Nebenwirkungen zu ermitteln. Dass HDACs in aktiver Form zumeist ein Bestandteil größerer Multienzymkomplexe sind, erschwert zusätzlich das

Design solcher Verbindungen, da dort eine unterschiedliche Konformation im Vergleich zur isolierten Isoform vorliegen kann.^[79,88]

Aufbau der Histondeacetylase-Inhibitoren

Insgesamt kann durch die bekannten HDACi ein allgemeines Modell zu deren Designstrategie abgeleitet werden, das alle Schlüsselinteraktionen mit dem Enzym zusammenfasst (Abb. 12).^[89] Dieses beschreibt hierbei drei wichtige Domänen: Zinkbindende Gruppe, Linker und Kappe.



Abb. 12: Drei-Domänen-Struktur potentieller HDAC-Inhibitoren bestehend aus zinkbindender Gruppe (ZBG), Linker und Kappe.

Die zinkbindende Gruppe gewährleistet die Grundaffinität zu den HDACs, indem sie das Zinkion im aktiven Zentrum chelatisiert und so dem katalytischen Zyklus entzieht. Nach Analyse des katalytischen Mechanismus untersuchte die Gruppe um VANOMMESLAEGHE die Rahmenbedingungen für eine zweizählige Chelatgruppe. Dafür wurden die Bindungsenergien verschiedener chelatisierender Gruppen im Vergleich zum Hydroxidion in wässriger Umgebung kalkuliert. Die Ergebnisse bestätigten die ohnehin verbreitete Verwendung der Hydroxamsäure als potente zinkbindende Gruppe (Abb. 13).^[90]

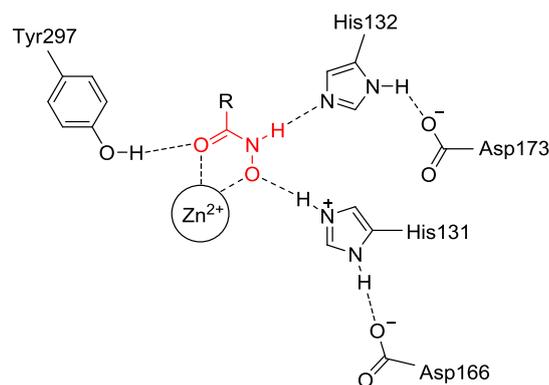


Abb. 13: Wechselwirkungen der Hydroxamsäure innerhalb der katalytischen Tasche von HDLP nach VANOMMESLAEGHE.^[90]

Der Linker belegt den 11 Å tiefen, hydrophoben Tunnel als Zugang zum katalytischen Zentrum, der innerhalb der Klasse I und II HDACs hoch konserviert ist. Die Relevanz der Aminosäuren in diesem Bereich wurde durch Mutationsexperimente mit einem Alanin-Scan nachgewiesen.^[70]

Viele Inhibitoren imitieren in diesem Bereich oft den Lysinrest des natürlichen Substrates Lysin und interagieren über Van-der-Waals Kontakte mit dem Enzym. Da sich zwei parallel ausgerichtete, konservierte Phenylgruppen (Phe152 und Phe208) in dieser Engstelle befinden, existieren auch HDACi wie **23** mit Aryllinker, die in diesem Bereich über π -stacking wechselwirken (Abb. 14).^[74]

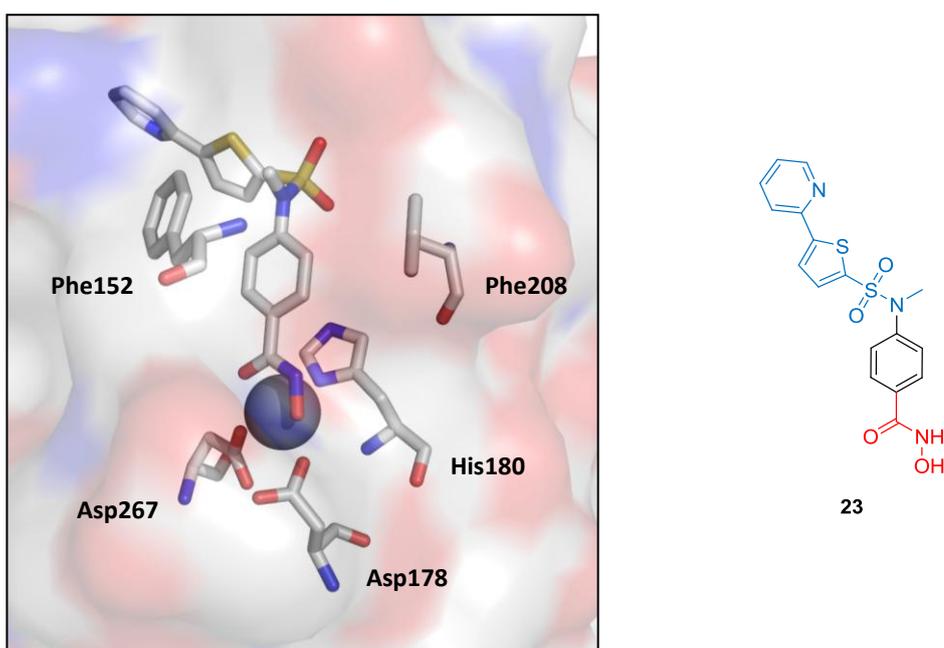


Abb. 14: Das Zinkion in HDAC8 (graue Sphäre) ist pentakoordiniert durch Asp178, His180, Asp267 sowie Carbonyl- und Hydroxylgruppe des HDACi **23** (PDB 1W22). Die Farbgebung des Inhibitors (rechts, IC₅₀-Wert für HDAC8 = 175.5 nM) orientiert sich an der Drei-Domänen-Struktur aus Abb. 12.^[74]

Des Weiteren fungiert der Linker als Bindeglied von zinkbindender Gruppe und Kappe. Diese ist hauptsächlich für die Interaktionen mit der außenliegenden Oberfläche im Eingangsbereich zum katalytischen Zentrum verantwortlich. Es wird postuliert, dass isoformspezifische Unterschiede in diesem Bereich zur Darstellung selektiver HDACi ausgenutzt werden können.^[91,92]

Vier HDACi Hauptklassen

Als HDACi sind sowohl Naturstoffe, als auch künstlich erzeugte Verbindungen bekannt. Allgemein bestehen zwei grundsätzliche Strategien für die Darstellung neuer Verbindungen. Zum einen die Verfeinerung bekannter, komplexer Naturstoffe oder zum anderen die *de novo* Synthese, ausgehend von weniger komplexen und affinen Startverbindungen sowie deren stufenweiser Weiterentwicklung. Zur Entwicklung von HDACi und besonders isoformspezifischer

Verbindungen bilden vorhandene Kokristallstrukturen mit dem Enzym eine entscheidende Grundlage. Insgesamt sind lediglich Kokristallstrukturen mit HDLP, HDAC2, 4, 7, 8 und HDAH (bakterielle Histondeacetylase-ähnliche Amidohydrolase) bekannt.^[70,77] Diese Strukturen stellen wichtige Grundlagen zu Untersuchungen der Struktur-Aktivitäts-Beziehung von HDACi dar. Insgesamt können die meisten bekannten Inhibitoren in vier strukturelle Hauptklassen unterschieden werden: Aliphatische Carbonsäuren, Hydroxamsäuren, zyklische Peptide und Benzamid. Vertreter aller vier Klassen befinden sich zurzeit in klinischen Studien. Diese und generell die meisten der bekannten HDACi sind Breitbandinhibitoren und es existieren nur wenige isoform- oder klassenselektive Verbindungen.^[79] Insgesamt sind die Aussagen bezüglich Isoformselektivität der literaturbekannten Verbindungen allerdings kritisch zu betrachten, da durch den limitierten Zugang zu den einzelnen bioaktiven Enzymen oftmals nur 2–5 Isoformen repräsentativ für die verschiedenen Klassen getestet werden.^[92]

Hydroxamsäuren

Die Klasse der Hydroxamsäure-Inhibitoren ist am weitesten verbreitet, da dessen Funktion als Zn^{2+} -Binder gut untersucht ist. Die meisten Substanzen sind sehr potente Breitband-HDACi im niedrig nanomolaren Bereich. Der aus *Streptomyces hygroscopicus* stammende Naturstoff Trichostatin A (TSA) **24** wurde zwar bereits 1976 isoliert, seine inhibitorischen Eigenschaften für HDACs jedoch erst 1990 beschrieben (Abb. 15).^[93,94]



Abb. 15: Strukturen der nanomolaren Hydroxamsäure-Breitbandinhibitoren **24** (TSA) und **25** (SAHA, Vorinostat).

Verbindung **25** (SAHA, Vorinostat) ist dazu strukturell relativ ähnlich und zudem der erste HDACi, der durch die FDA zur Behandlung von fortgeschrittenem kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL, *cutaneous T-cell lymphoma*) genehmigt wurde.^[95,96] Beide Verbindungen sind Breitbandinhibitoren der Klasse I und II HDACs und werden in der klinischen Anwendung vielfältig verwendet.^[70] Ein vielversprechender Ansatz zur selektiven Adressierung der am besten untersuchten Isoform 8 wurde mit sogenannten linkerlosen Hydroxamsäure-Verbindungen vorgestellt. Grundlage war die Analyse von Kokristallstrukturen dieser Isoform mit

verschiedenen HDACi, die zeigen, dass die Enzymoberfläche im Eingangsbereich zum aktiven Zentrum flexibel zu sein scheint (Abb. 16).^[97,98]

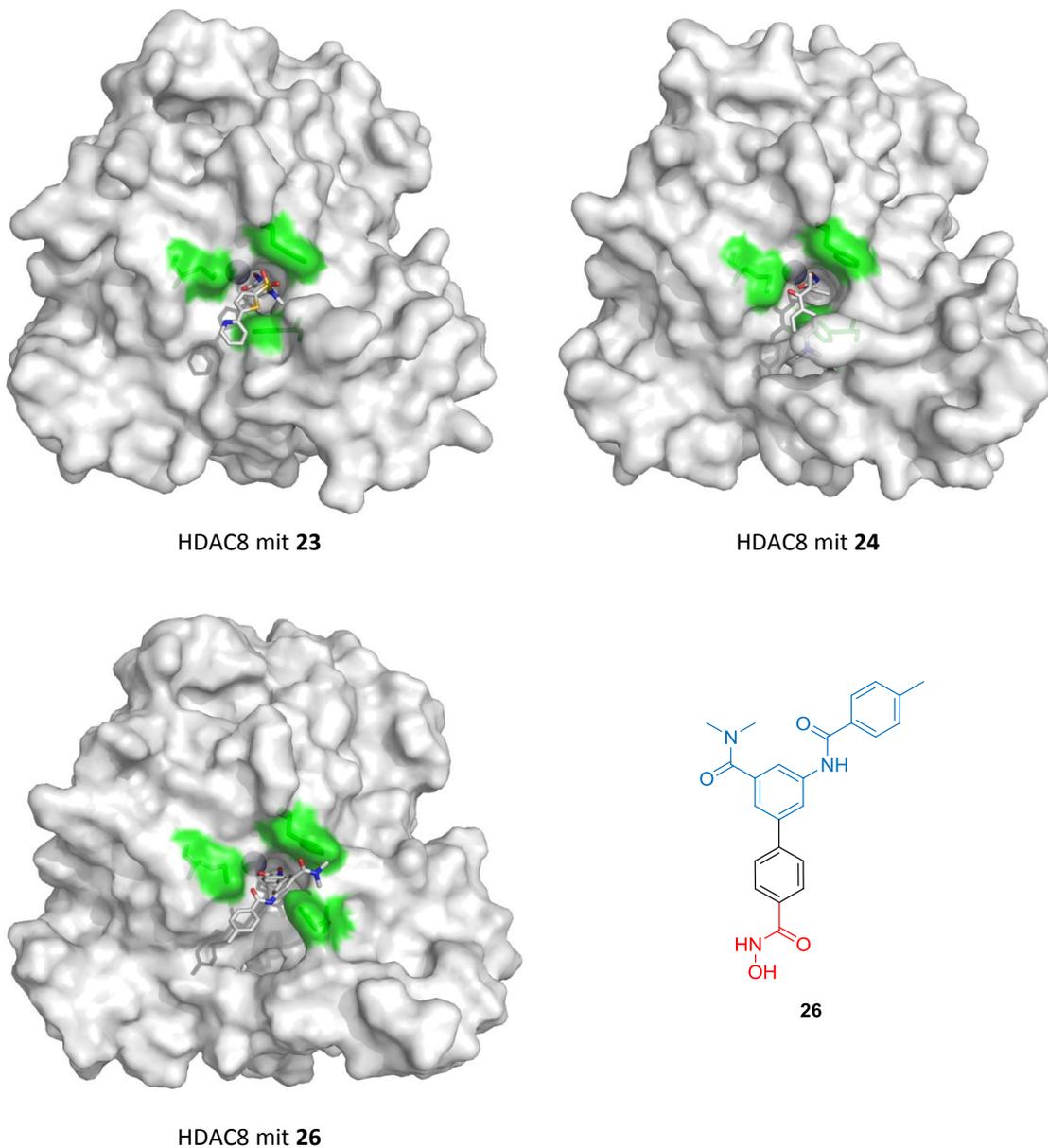


Abb. 16: HDAC8 zeigt sich abhängig von dem jeweiligen HDACi am Eingang zum katalytischen Zentrum flexibel. Gezeigt sind die Kokristallstrukturen mit **23** (PDB 1W22), **24** (PDB 1T64) und **26** (PDB 1VKG). Zusätzlich sind neben dem Zinkion (graue Sphäre) die am Eingangsbereich zum katalytischen Zentrum konservierten Reste Phe152, Phe208 und Met274 grün hervorgehoben. Die Farbgebung des Inhibitors **26** (unten rechts) orientiert sich an der Drei-Domänen-Struktur aus Abb. 12.

Anhand der Kokristallstruktur mit **26** (Abb. 16) wird durch die veränderte Lage von Phe152 eine neue Seitentasche im Bereich des hydrophoben Zugangs zum aktiven Zentrum deutlich, die

durch einfache Verbindungen wie **27** anvisiert werden sollte (Abb. 17). Die Hydroxamsäure **28** (PCI-34051), mit einem im Vergleich zu **24** und **25** kurzen, unflexiblen Indol-Linker, ist ein potenter HDAC8 Inhibitor, der z. B. vielversprechende Wirkung in der Leukämitherapie zeigt.^[99]

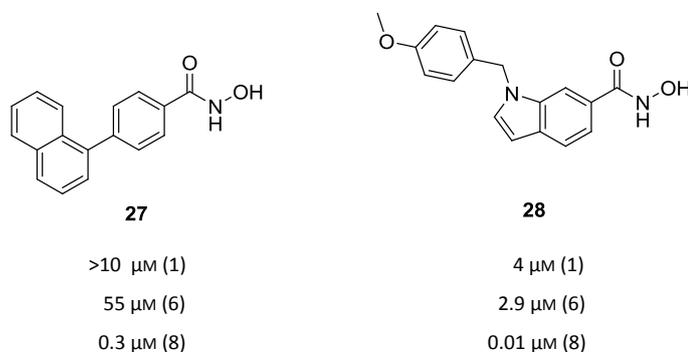


Abb. 17: Strukturen der Hydroxamsäure HDACi **27** und **28** mit den zugehörigen IC_{50} -Werten gegenüber den Isoformen HDAC1, 6 und 8.^[98,99]

Neben der Analyse von Kristallstrukturen können potentiell interessante Verbindungen auch über das Screening großer Substanzbibliotheken identifiziert werden. So wurde Tubacin **29** aus 7392 Substanzen durch ein *in vitro* Screening als selektiver HDAC6 Inhibitor identifiziert, da es die Deacetylierung des nicht-Histon Substrates α -Tubulin inhibiert ohne dabei die Histon-Acetylierung zu beeinflussen (Abb. 18).^[100–102]

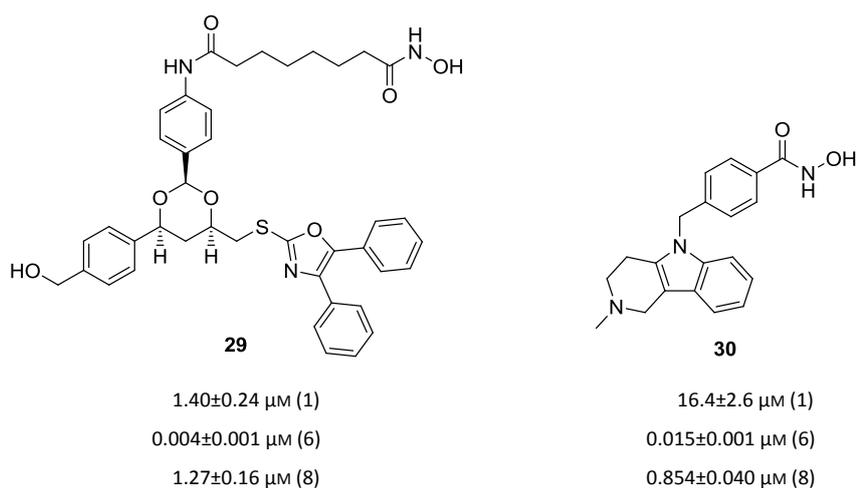


Abb. 18: Die HDAC6 selektiven Hydroxamsäureinhibitoren **29** (Tubacin) und **30** (Tubastatin A). Beispielhaft sind die IC_{50} -Werte für die Isoformen 1, 6 und 8 gezeigt. Gegenüber den restlichen neun Isoformen wurden nur mikromolare IC_{50} -Werte bestimmt.^[103]

Trotz der relativ großen Analogie von Linker und zinkbindender Gruppe zu Breitbandinhibitor **25** werden keine Klasse I HDACs inhibiert, was die Theorie der isoformspezifischen Wechselwirkungen durch die Kappe unterstützt.^[92] Die Selektivität gegenüber HDAC6 wurde durch die Entwicklung von Tubastatin A **30** nochmals übertroffen, obwohl diese Verbindung neben der Hydroxamsäure keinerlei Ähnlichkeit zu **29** aufweist.^[103]

Zyklische Peptide

Dies ist die strukturell komplexeste Gruppe von HDACi mit bioaktiven Verbindungen im nano- bis millimolaren Bereich. Als Grundmotiv wird das Peptidgerüst des natürlichen Substrates nachgeahmt. Tendenziell inhibieren Substanzen dieser Verbindungsklasse eher Isoformen der Klasse I.^[92] Trapoxin A **31** ist ein natürliches Pilzprodukt aus *Helicoma ambiens* und ein irreversibler Hemmstoff mit einem IC_{50} -Wert von 0.82 ± 0.29 nM für HDAC1 (640-fache Selektivität gegenüber HDAC6) (Abb. 19).^[104] Durch Ersetzen des Epoxyketons durch eine Hydroxamsäure wurde mit CHAP1 (*Cyclic hydroxamic acid-containing peptide*) **32** ein reversibler HDACi mit einem IC_{50} -Wert von 1.9 ± 0.5 nM für HDAC1 (zehnfache Selektivität gegenüber HDAC6) erhalten.^[105] Das aus *Chromobacterium violaceum* isolierte Depsipeptid Romidepsin (FK-228) **33** wurde im Jahr 2009 von der FDA als zweiter HDACi zur Behandlung von kutanem T-Zell-Lymphom zugelassen.^[106,107] Diese Verbindung ist ein Prodrug, da erst intramolekular die bioaktive, reduzierte Form erzeugt wird, in der eine der beiden entstandenen Thiolgruppen mit dem Zinkion in der enzymatischen Tasche interagieren kann. Für HDAC1 und 2 als Vertreter der Klasse I wurden IC_{50} -Werte im Bereich 36–46 nM erreicht, was einer ungefähr 10- bzw. 300-fachen Selektivität gegenüber HDAC4 und 6 als Klasse II Isoformen entsprach.^[108]

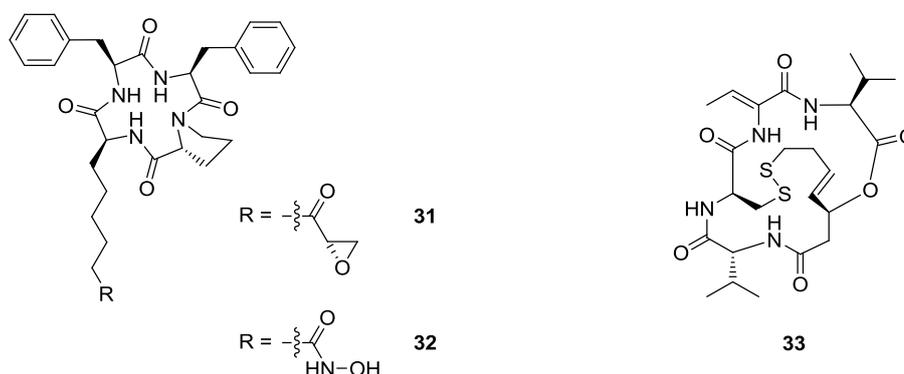


Abb. 19: Die zyklischen Verbindungen **31** (Trapoxin A), **32** (CHAP1) und **33** (Romidepsin) sind nanomolare Klasse I Inhibitoren.

Benzamide

Bei dieser Verbindungsklasse werden Benzamide als zinkbindende Gruppe verwendet. Im Allgemeinen zeigen sich Benzamide wie MGCD0103 (Mocetinostat) **34** und MS-275 (Entinostat, SNDX-275) **35** selektiv für die Klasse I Isoformen HDAC1 und 2 mit IC_{50} -Werten im nanomolaren Bereich (IC_{50} -Werte für HDAC1 = 82–180 nM) (Abb. 20). Beide Verbindungen befinden sich in verschiedenen klinischen Untersuchungen.^[79,109] Als Erklärungsansatz für die generelle Selektivität gegenüber Klasse II HDACs dient eine interne, 14 Å große und primär mit hydrophoben Aminosäuren ausgestattete Kavität in Nachbarschaft zum katalytischen Zentrum. Diese wurde bereits in der ersten Kristallstruktur von HDLP beschrieben und soll für das bei der Deacetylierung entstehende Acetat als Ausgangskanal fungieren.^[69,73] Für diese Kavität wurde keine Äquivalente in den Kristallstrukturen von HDAC4 und 7 sowie im modellierten HDAC6 nachgewiesen, was die geringere Affinität der sterisch anspruchsvolleren Benzamid-Pharmakophore gegenüber Klasse II HDACs erklärt.^[70] Trotz der isoformübergreifenden Konservierung des katalytischen Zentrums kann die klasseninterne Selektivität der Benzamide gegenüber Isoform 8 durch einen marginalen Sequenzunterschied erklärt werden. Im Vergleich zu den Isoformen 1–3 befindet sich in Isoform 8 am Boden des aktiven Zentrums statt eines Leucins ein nicht konserviertes Trp141, das den Zugang zu dieser Kavität blockiert.^[74] Zur weiteren Verbesserung der Selektivität zwischen den Isoformen 1, 2 und 3, wurde die gezielte Adressierung dieser hydrophoben Kavität durch zusätzliche unpolare Substituenten an der Benzamidgruppe vorgeschlagen.^[73] Das substituierte Benzamid **36** ist ein potenter Inhibitor für HDAC1 (IC_{50} = 10 nM) und zeigt eine 7- bzw. 618-fache Selektivität gegenüber HDAC2 und 3 (Abb. 20).^[110]

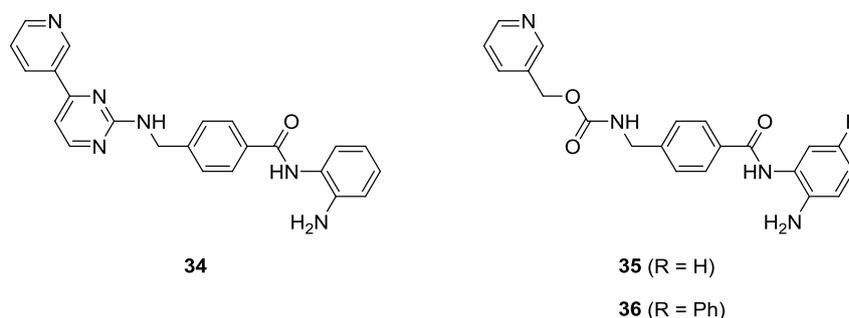


Abb. 20: Beispiele für Benzamid-HDACi als selektive Inhibitoren für Klasse I. Verbindung **36** (R = Ph) zeigt nach weiterer Modifizierung der zinkbindenden Gruppe eine gesteigerte 618-fache Selektivität von HDAC1 über HDAC3. Bei der Ausgangsverbindung **35** (R = H) besteht nur eine dreifache Selektivität.

Durch Modellierung wurde innerhalb der Kavität von Isoform 3 ein sperrigeres Tyr96 statt eines Ser113 bei HDAC1 identifiziert, wodurch die substituierten Benzamide dort weniger Platz zur Verfügung haben. Dieser Sequenzunterschied erklärt die deutliche Selektivität von HDAC1 gegenüber Isoform 3.^[111] BRESSI *et al.* konnten 2010 durch die Kokristallstruktur von HDAC2 mit einem substituierten Benzamid **37** bestätigen, dass diese Verbindungsklasse analog zu Hydroxamsäuren das katalytisch aktive Zinkion komplexiert (Abb. 21).^[77]

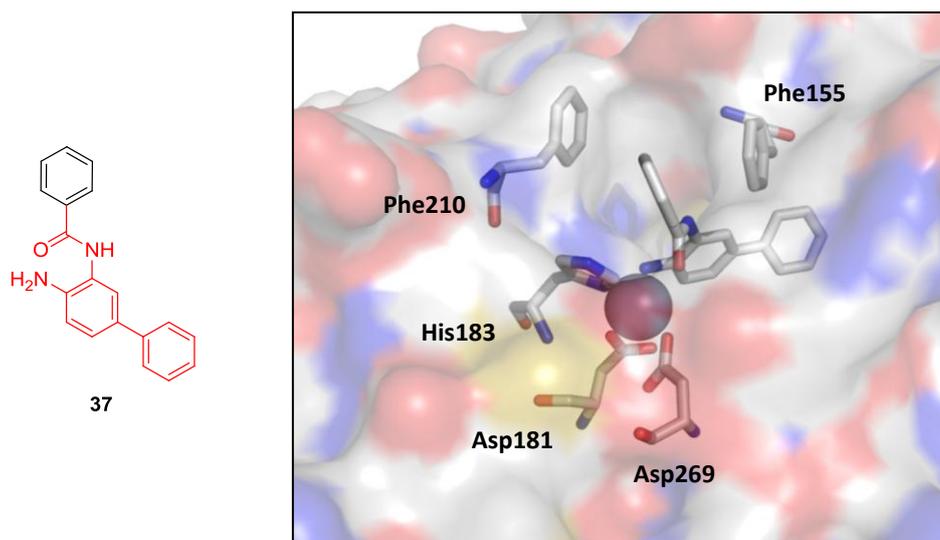


Abb. 21: Das Zinkion in HDAC2 (graue Sphäre) ist pentakoordiniert durch Asp181, His183, Asp269 sowie Carbonylgruppe und primäres Amin von Benzamid **37** (PDB 3MAX). Die Farbgebung des Inhibitors (links, IC₅₀-Wert für HDAC2 nach einer Stunde Inkubation = 900 nM) orientiert sich an der Drei-Domänen-Struktur aus Abb. 12.^[77]

Kurzkettige aliphatische Carbonsäuren

Bis zur Entdeckung von TSA **24** waren Verbindungen wie **38** und **39** die einzig bekannten, relativ schwachen HDACi mit IC₅₀-Werten im millimolaren Bereich, die eine bescheidene Selektivität für Klasse I HDACs besitzen. Substanzen dieser Verbindungsklasse haben meist keine Kappe und besitzen wie die Valproinsäure **38** auch ungewöhnlich verzweigte Linker (Abb. 24).^[92]

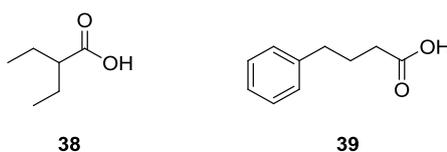


Abb. 22: Beispiele für aliphatische Carbonsäuren als HDACi. Diese Verbindungsklasse zeigt eine vergleichsweise niedrige Bioaktivität gegenüber HDACs.

Aufgrund der gut untersuchten Nebenwirkungen sowie dem bewährten Einsatz bei verschiedenen nicht-onkologischen Krankheiten, finden Verbindungen dieser Klasse dennoch häufige Verwendung in unterschiedlichsten klinischen Studien. Die Substanzen werden dabei aber verstärkt in Kombination mit anderen Wirkstoffen eingesetzt.^[112]

2.2.5 HDAC-Metallinhibitoren

Anfang 2011 veröffentlichten SPENCER *et al.* eine erste Arbeit zu metallorganischen HDAC-Inhibitoren.^[113] Hierbei wurden ausgehend von der Leitstruktur SAHA **25** verschiedene Ferrocen-Derivate als nicht-planare Phenyl-Bioisostere synthetisiert (Abb. 23). Durch Docking-Experimente mit Isoform 8 wurden analog zu **25** Wechselwirkungen der Ferrocen-Einheit von **40** mit einer an der Oberfläche des Enzyms gelegenen, flexiblen Tasche aus Tyr100, Phe152 und Tyr306 vorhergesagt.

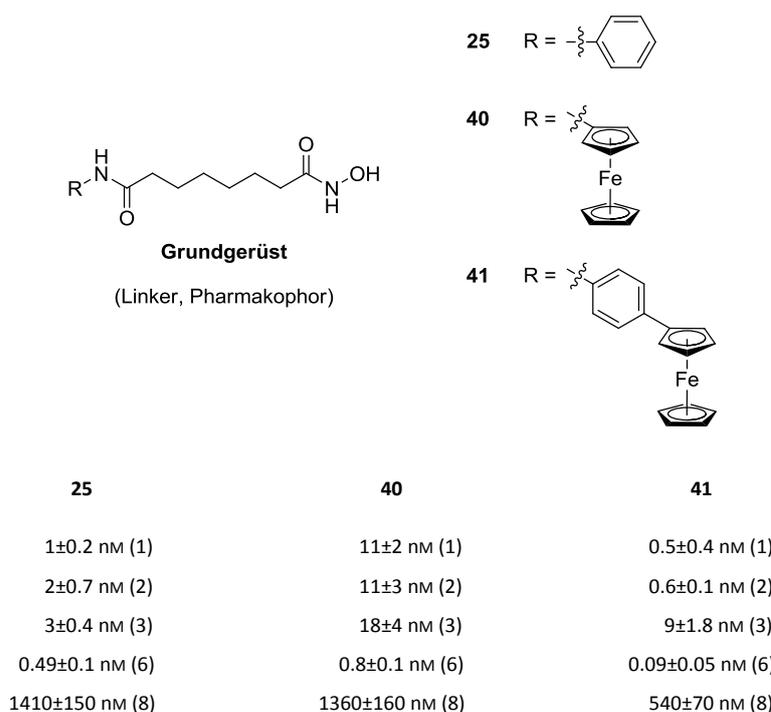


Abb. 23: Ferrocen-Derivate **40** und **41** von SAHA **25** mit den zugehörigen IC₅₀ Werten gegenüber fünf ausgewählten Isoformen.

Insgesamt zeigen sich die Ferrocen-Verbindungen äußerst potent gegenüber Klasse I HDACs und Isoform 6, während gegenüber Klasse IIa Isoformen keine relevante Bioaktivität beobachtet wurde.

2.3 Carboanhydrasen

2.3.1 Allgemein

Carboanhydrasen (CAs) sind ubiquitäre Metalloenzyme, die in einer pH-anhängigen Reaktion unter Freisetzung eines Protons die Hydratisierung von Kohlenstoffdioxid zu Hydrogencarbonat bzw. die Rückreaktion unter Freisetzung des Kohlenstoffdioxids katalysieren (Schema 3).



Schema 3: CAs katalysieren die reversible Hydratisierung von CO_2 zu HCO_3^- .

Bei dem sehr kurzlebigen Katalysevorgang erreicht die am besten untersuchte humane Isoform hCA II mit einer Umwandlungsrate von 10^6 s^{-1} die Grenze zur Diffusionskontrolle, so dass CAs zu den effizientesten in der Natur bekannten Katalysatoren gehören.^[114,115] Sie besitzen wichtige Funktionen in verschiedenen physiologischen Prozessen wie zum Beispiel Atmung, $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$ -Transport zwischen dem metabolisierenden Gewebe und der Lunge, pH und CO_2 Homöostase, Elektrolytsekretion, Knochenresorption, Kalzifizierung und Epileptogenese.^[116]

2.3.2 Enzymfamilie

Mit den α -, β -, γ -, δ - und ξ -CAs existieren fünf evolutionär nicht verwandte Genfamilien. α -, β - und δ -CAs enthalten ein Zn(II)-Ion im katalytischen Zentrum. γ -CAs beinhalten nach anaerober Aufarbeitung stattdessen Fe(II), zeigen aber auch mit Zn(II) und anderen Metall-Ionen Aktivität. Die ξ -CAs verwenden Zn(II) und Cd(II). Alle humanen CAs (hCAs) gehören den α -CAs an, in der bis jetzt 15 Isoformen identifiziert wurden.^[117–122] Durch Analyse von Genomdatenbanken konnten keine weiteren putativen Isoformen entdeckt werden, weshalb davon ausgegangen wird, dass alle hCAs identifiziert wurden.^[123] Diese unterscheiden sich u. a. in zellulärer Lokalisation, Verteilung in Organen und Gewebe, katalytischer Aktivität, Expressionslevel und oligomerer Anordnung.^[116,124] Drei Isoformen (hCA VIII, X, XI) sind frei von jeglicher katalytischer Aktivität und werden als CARPs (CA-related proteins) bezeichnet. Die zwölf katalytisch aktiven hCAs befinden sich im Zytosol (CA I, II, III, VII und XIII), den Mitochondrien (CA VA und VB), sind membrangebunden (CA IV, IX, XII und XIV) sowie in Speichel und Muttermilch sezerniert (CA VI).^[116,125] Bis heute sind mit Ausnahme der CA VB von allen katalytisch aktiven Isoformen Kristallstrukturen gelöst.^[126–136] Die Analyse dieser Strukturen zeigt im Einklang mit der hohen Sequenzhomologie, dass unabhängig von der zellulären Lokalisation alle Isoformen eine hohe strukturelle Ähnlichkeit besitzen.^[122] Die Tertiärstruktur der hCA II ist repräsentativ in Abb. 24

dargestellt. Das ellipsoide Enzym besteht aus 260 Aminosäuren und besitzt nur eine Domäne. Ein zentrales, verdrehtes β -Faltblatt ist das Hauptstrukturmotiv, das von verschiedenen helikalen Bereichen umgeben ist. Das katalytische Zentrum befindet sich in einer konischen, 15 Å tiefen Kavität, an deren Boden das katalytisch aktive Zinkion lokalisiert ist. Dieses wird durch drei konservierte Histidine (His94, 96 und 119) und ein Wassermolekül tetraedrisch koordiniert.^[127]

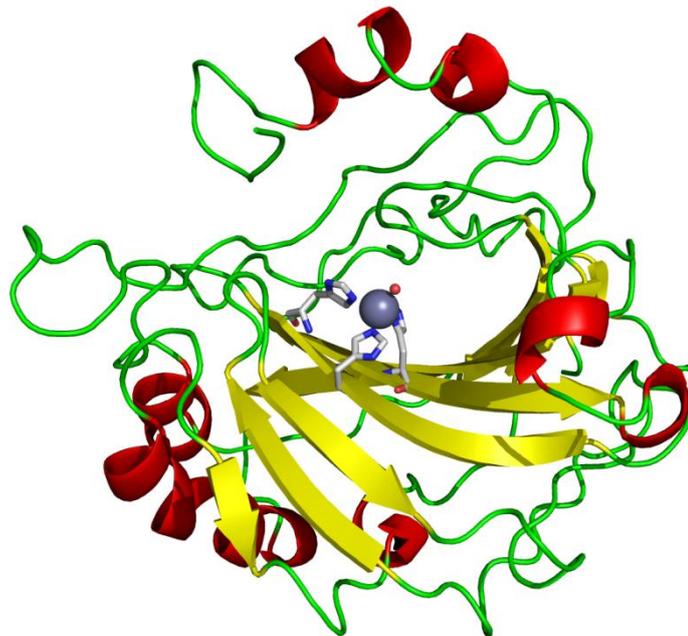


Abb. 24: Tertiärstruktur der hCA II als repräsentative Isoform der hCAs (PDB 1CA2). Gezeigt sind neben dem katalytisch aktiven Zinkion (graue Sphäre) die drei konservierten Histidine His94, 96 und 119. An der vierten Koordinationsstelle des Zinkions ist ein Wassermolekül gebunden (α -Helices = rot, β -Faltblätter = gelb, Loops = grün).

Die meisten α -Isoformen sind Proteinmonomere, doch trotz der hohen isoformübergreifenden Struktur- und Sequenzhomologie bilden die beiden membrangebundenen Isoformen CA IX, CA XII und das sezernierte CA VI Dimere aus.^[131,133]

2.3.3 Katalysemechanismus

In humanen Isoformen kann die Kavität der aktiven Tasche in zwei unterschiedliche Flanken aufgeteilt werden. Die amphiphilen hCAs besitzen auf der einen Seite einen Cluster von hydrophoben Aminosäuren, während die andere Seite durch hydrophile Aminosäuren gebildet wird (Abb. 25).^[122]

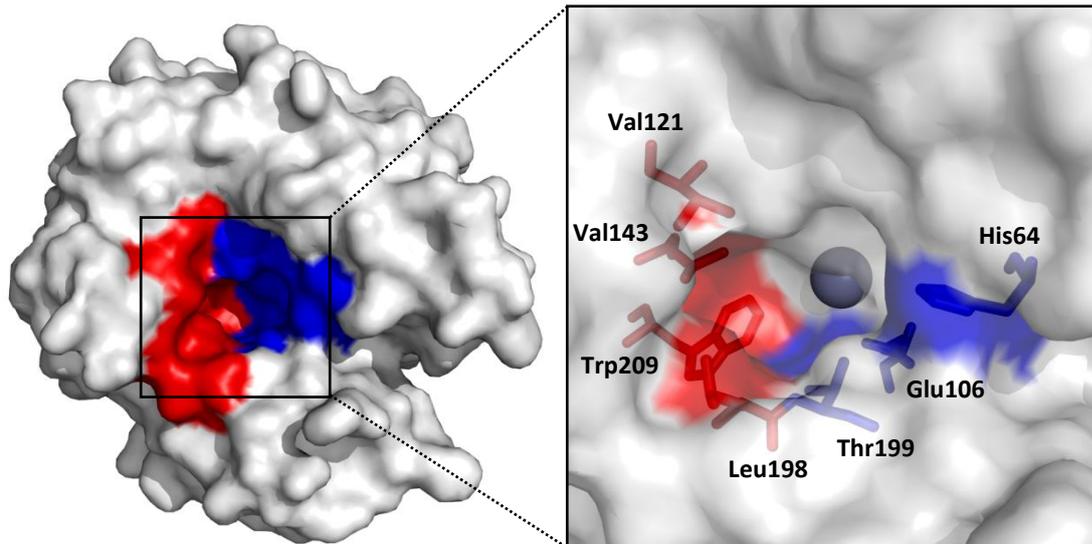
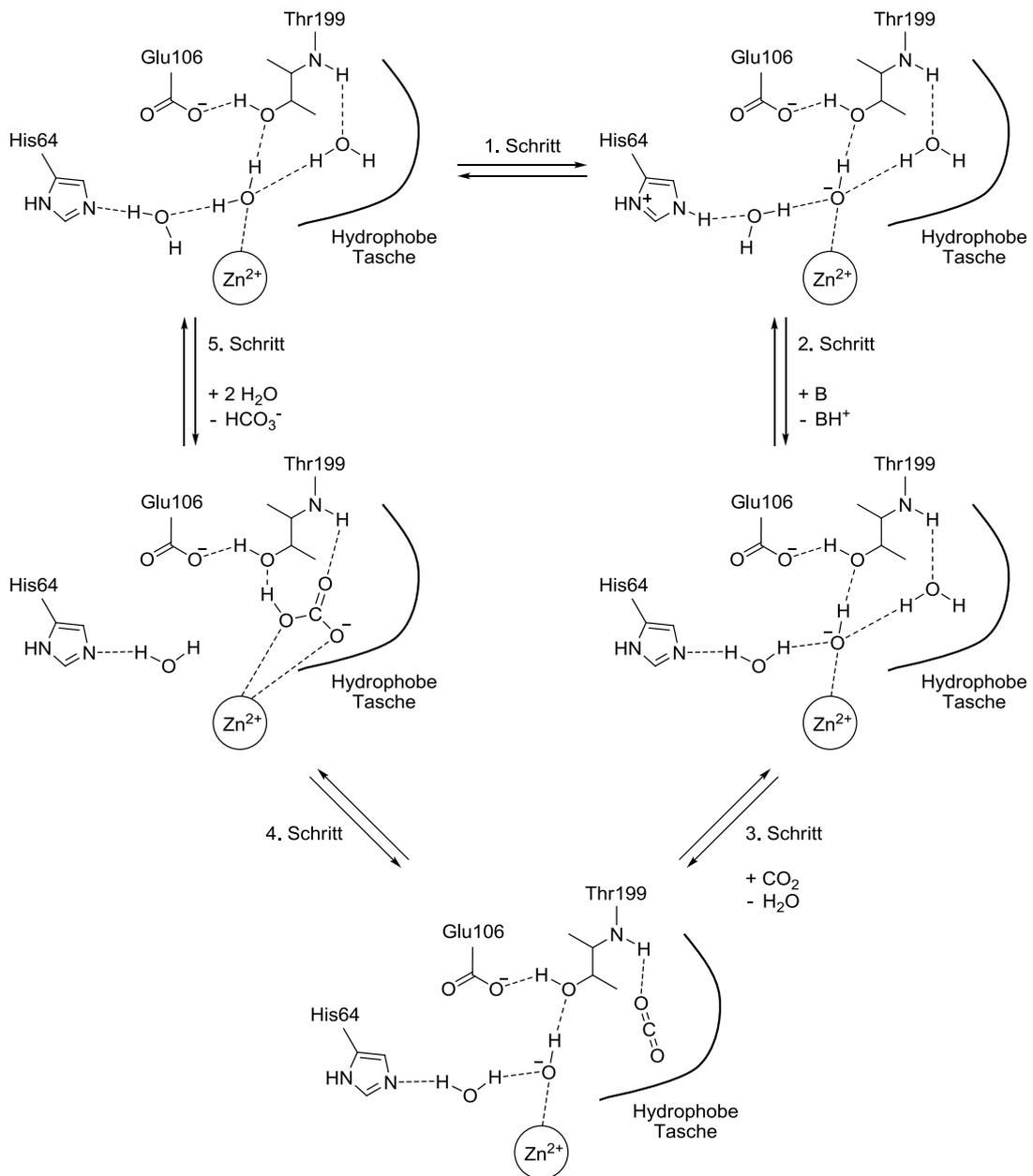


Abb. 25: Darstellung der für Lösungsmittel zugänglichen Oberfläche der hCA II (PDB 1CA2). Der hydrophobe Bereich ist rot und der hydrophile Bereich blau hervorgehoben. In der Vergrößerung sind die zur Katalyse wesentlichen Aminosäuren im aktiven Zentrum hervorgehoben.

Im ersten Schritt der enzymatischen Hydrolyse von Kohlenstoffdioxid wird, unterstützt durch das lewissaure Zinkion, ein Proton des koordinierten Wassermoleküls entfernt (Schema 4). His64 fungiert in dieser Transferreaktion über ein Wasserstoffbrückennetzwerk als Protonenshuttle.^[137–140] Verschiedene Kristallstrukturanalysen zeigen eine pH-abhängige Konformationsänderung von His64, das bei einem pH-Wert von 5.7 vom katalytischen Zentrum weg rotiert (in/out-Konfiguration) und für die Bildung des Hydroxidions nicht mehr zur Verfügung steht.^[141,142] Im zweiten Schritt wird His64 durch Abgabe des Protons in die umgebende Pufferlösung wieder regeneriert. Die Hypothese einer Kohlenstoffdioxid-Bindungsstelle im katalytischen Zentrum wurde durch kristallographische Studien mit hCA II untermauert, da dies in einer hydrophoben Tasche aus Val121, Val143, Leu 198 und Trp209 nachgewiesen wurde. Normalerweise ist an dieser Position ein Wassermolekül („deep water“) lokalisiert. Kohlenstoffdioxid wird durch eine Wasserstoffbrücke zu Thr199 so orientiert, dass es für den nukleophilen Angriff des zinkgebundenen Hydroxids zugänglich ist.^[143,144] Dieses wird ebenfalls durch eine Wasserstoffbrücke mit Thr199 in eine günstige Position für die Reaktion gebracht. Die Eigenschaft von Thr199 über die Alkoholseitenkette als Wasserstoffbrücken-Akzeptor zu wirken wird durch Glu106 unterstützt.^[145] Anhand der Kristallstruktur gibt es keine Hinweise darauf, dass das Zinkion zusätzlichen Einfluss auf die Orientierung des Kohlenstoffdioxids hat.^[146]



Schema 4: Im Katalysezyklus der CAs unterstützt das Zinkion die Deprotonierung seines Wasserliganden. Der Protontransfer wird über Wasserstoffbrücken zu His64 bewirkt, dessen Funktion von zwei möglichen Positionen abhängig ist (in/out-Konfiguration). Das entstandene Hydroxidion greift Kohlenstoffdioxid nukleophil an, das in der hydrophoben Tasche fixiert ist. Nach Freisetzung des Hydrogencarbonats erfolgt die Regenerierung des Katalysezyklus durch Bildung eines neuen Hydroxidions. Die drei konservierten Histidine, die das Zinkion koordinieren, sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht gezeigt (Gestrichelte Linien = Wasserstoffbrücken, B = Base).

Durch eine Kristallstruktur mit hCA II wurde nachgewiesen, dass Hydrogencarbonat nach erfolgter Hydratisierung in derselben Ebene wie zuvor Kohlenstoffdioxid und Hydroxidion liegt. Es koordiniert dabei als vierter Ligand am Zinkion.^[144] Abschließend wird das gebildete

Hydrogencarbonat durch Wasser aus dem katalytischen Zentrum verdrängt. Aufgrund seiner zentralen Rolle während des gesamten Katalysevorgangs wird Thr199 eine Art Türsteherrolle zugesprochen, da es nur Anionen an das Zink binden lässt, die über das Proton eine Wasserstoffbrücke zu diesem ausbilden können.^[147]

2.3.4 CA-Inhibitoren

Therapeutischer Einsatz

Bedingt durch die vielfältige Einflussnahme in physiologischen Reaktionen sind CA-Isoformen interessante Targets in der Biomedizin. Abnorme Aktivitäten der CAs werden mit verschiedenen Erkrankungen in Verbindung gebracht. Ursprünglich wurden die ersten CAi überwiegend als Diuretika eingesetzt.^[116,122,124,148–150] Heute erstreckt sich ihr therapeutisches Einsatzgebiet auf die unterschiedlichsten Bereiche. Sie werden verwendet bzw. ihre potentiellen Anwendungen werden untersucht zur Behandlung von verschiedenen Krebsformen^[151–156], Epilepsie^[157], Höhenkrankheit^[158], Adipositas^[159], Karies^[160], Ödemen^[161] und Glaukomen^[162,163]. Keiner der zurzeit klinisch verwendeten Carboanhydrase-Inhibitoren (CAi) besitzt eine signifikante Isoformselektivität. Der Bedarf an solchen Verbindungen ist groß, da erhofft wird, dass so aufgetretene Nebenwirkungen bei Behandlung mit nicht-selektiven Verbindungen vermieden werden können. Zusätzlich unterstützen solche Verbindungen eine gezieltere Aufklärung verschiedener physiologischer Prozesse an denen CAs beteiligt sind.^[122]

Aufbau der Carboanhydrase-Inhibitoren

Generell können die bekannten CAi nach Analyse der vorhandenen Kokristallstrukturen in zwei Hauptklassen eingeteilt werden: Verbindungen die entweder direkt mit dem katalytisch aktiven Zinkion oder nur im Bereich der aktiven Tasche binden. Allgemein können die meisten mit dem Zinkion interagierenden CAi durch drei strukturelle Bereiche charakterisiert werden: Einer zinkbindenden Gruppe („zinc binding group“), einem organischen Gerüst („organic scaffold“) und dessen Derivatisierung durch Anknüpfen von zusätzlichen Anhängen („tails“), die in dieser Arbeit in Analogie zum HDAC-Kapitel auch als Kappe bezeichnet werden (Abb. 26).

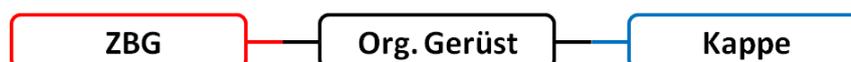


Abb. 26: Drei-Domänen-Struktur von Carboanhydrase-Inhibitoren bestehend aus zinkbindender Gruppe (ZBG), organischem Gerüst und Kappe.

Die zinkbindende Gruppe und das organische Gerüst stellen in der Vergangenheit den Grundaufbau einer ersten Generation der CAi dar und zeigten oft Breitbandinhibition. Dies wird durch die hohe Konservierung des katalytischen Zentrums erklärt, weshalb dort die hauptsächlichsten Interaktionen verschiedener CAi mit diesen beiden Domänen isoformübergreifend nahezu identisch sind. Im Vergleich dazu ist bei den Isoformen der Eingangsbereich noch am wenigsten konserviert. Um dies zu nutzen, entwickelten SUPURAN *et al.* den „tail-approach“. Durch Anhängen bzw. räumliche Erweiterung bekannter CAi mit verschiedenen Resten sollen außerhalb der katalytischen Tasche isoformspezifische Wechselwirkungen generiert werden. Des Weiteren können durch diese Modifizierungen gezielt bestimmte Eigenschaften der Substanzen, wie z. B. Wasserlöslichkeit oder Fluoreszenz beeinflusst werden.^[122,164–166]

Zinkbindende Gruppe

Als einfachste CAi zeigen anorganische Anionen als nackte Zinkbinder eher niedrige Affinität gegenüber den CAs (im millimolaren bis submillimolaren Bereich).^[122] Je nach Anion zeigen sich drei unterschiedliche Koordinationsmöglichkeiten an das katalytisch benötigte Zinkion: Tetraedrisch (z. B. Hydrogensulfid)^[167], verzerrt tetraedrisch (z. B. Bromid oder Azid)^[168] und trigonal bipyramidal (Thiocyanat)^[169].

Mittels 4-Aminobenzolsulfonamid wurde 1940 ein erster Hinweis für Sulfonamide als potente CAi erhalten.^[170] Diese ZBG findet bis heute, auch bei der Mehrheit der klinisch genutzten CAi Verwendung.^[122] Durch Substitution der primären Sulfonamide wird die Affinität zu CAs meist verschlechtert oder ganz ausgelöscht.^[171] Sulfamate und Sulfamide als deren Biostere sind ebenfalls potente ZBG. Durch kristallographische Daten von CAi mit verschiedenen Isoformen wurden die Schlüsselinteraktionen innerhalb der aktiven Tasche identifiziert. Das Sulfonamid verdrängt das katalytische Wassermolekül und koordiniert mit dem deprotonierten Stickstoff als vierter Ligand an das Zinkion (Abb. 27). Zusätzlich werden über das verbliebene Sulfonamid-Proton und einen Sauerstoff zwei Wasserstoffbrücken zu Thr199 gebildet. Der andere Sulfonamidsauerstoff ersetzt noch das „deep water“.^[148,172,173] Die Interaktion wird auch durch die elektrostatische Anziehung der anionischen ZBG mit dem positiv geladenen Zinkion verstärkt.

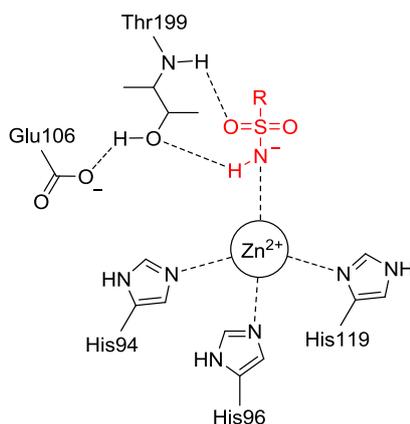


Abb. 27: Schematische Darstellung der Schlüsselinteraktionen zwischen der Sulfonamidgruppe (rot) und hCA II (Gestrichelte Linien = Wasserstoffbrücken, R = Rest).

Neben den Sulfonamiden sowie metallkomplexierenden Anionen sind die Hydroxamate und Mercaptophenole zwei weitere kristallographisch untersuchte ZBG. Am Beispiel der hCA II wurde gezeigt, dass die Hydroxamsäuren in Abhängigkeit von dem restlichen Aufbau des Moleküls unterschiedliche Bindungsmodi am Zinkion einnehmen. *N*-Hydroxyharnstoff ist über den Hydroxylaminrest ein zweizähniger Chelatbildner.^[174,175] Das strukturell verwandte *N*-Acetylhydroxylamin koordiniert allerdings nur über den Stickstoff an das Zinkion, während *N*-Trifluoracetylhydroxylamin wieder als zweizähniger Chelatbildner fungiert. Dabei findet die Koordination des Metallions neben dem Stickstoff über eines der Fluoratome statt.^[176]

Nach einem Screening der hCA II gegen 960 verschiedene Verbindungen wurde Thioxolon **42** als CAi identifiziert. Die Kokristallstruktur mit hCA II zeigte jedoch eine Spaltung zu **43** (Abb. 28). Dessen Koordination an das Zinkion erfolgt hauptsächlich über die Thiolgruppe. Zusätzlich wird eine schwache Wasserstoffbrücke zu Thr199 gebildet und der Phenylring bildet mehrere Van-der-Waals Interaktionen innerhalb der Kavität aus. Durch Entfernung einer Hydroxylgruppe wurde Mercaptoethanol **44** erhalten, das die Kohlendioxid-Hydratisierung mit einem K_i -Wert von 631 nM etwa 500-fach stärker inhibiert als Thioxolon **42**. Diese Untersuchungen zeigen das Mercaptophenole gute Inhibitoreigenschaften als ZBG besitzen.^[177,178]

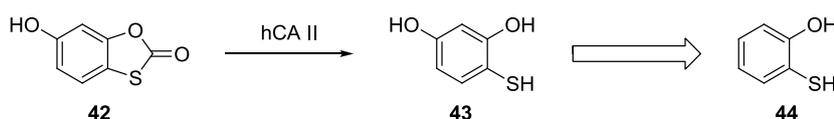
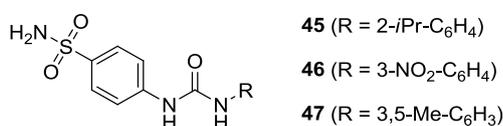


Abb. 28: Thioxolon **42** wird durch die hCA II zu **43** gespalten und diente als Leitstruktur zur Ermittlung von Mercaptoethanolen (Bsp. **44**) als potente ZBG für CAi.

Organisches Gerüst und Kappe

Neben dem Sulfonamid-Pharmakophor als ZBG besitzen die meisten bekannten CAi als zweite Domäne ein Benzyl- oder Heterozyklen-Ringsystem als organisches Grundgerüst. In diesem Bereich werden dadurch verstärkt Van-der-Waals Wechselwirkungen mit dem hydrophoben Bereich der amphiphilen katalytischen Tasche beobachtet.^[122] Bei den Verbindungen aus Abb. 29 zeigt sich deutlich der Einfluss der Kappe als dritte Domäne der CAi, die über den flexiblen Harnstofflinker an das Inhibitorgrundgerüst geknüpft ist. So ist **45** sehr potent gegenüber allen vier untersuchten Isoformen, während **46** eine Erhöhung der Selektivität gegenüber Isoform hCA IX zeigt. Durch **47** werden nur die membrangebundenen Isoformen hCA IX und XII inhibiert.



45	46	47
9.0 nM (I)	23.4 nM (I)	6530 nM (I)
3.3 nM (II)	15 nM (II)	1765 nM (II)
0.5 nM (IX)	0.9 nM (IX)	6.9 nM (IX)
4.2 nM (XII)	5.7 nM (XII)	6.2 nM (XII)

Abb. 29: Die verschieden derivatisierten, aromatischen Sulfonamide **45–47** zeigen nanomolare K_i -Werte gegenüber zytosolischen und membrangebundenen CAs. Die Inhibitionskonstante K_i steht für die Gleichgewichtskonstante der Dissoziationsreaktion des Enzym/Inhibitor-Komplexes.

Von **45** und **46** sind Kokristallstrukturen mit hCA II vorhanden, die eine unterschiedliche Ausrichtung der Kappe zeigen, während das Grundgerüst der Verbindungen nahezu identisch verankert ist (Abb. 30). Verbindung **45** wird durch hydrophobe Wechselwirkungen der Isopropanolgruppe mit Val135 und Leu198, sowie durch eine *face-to-edge* Anordnung der Phenylgruppe zu Phe131 stabilisiert. Die NO₂-Gruppe von **46** liegt in einer anderen Enzymtasche und wird durch hydrophobe Kontakte mit Ile91 und Glu69 sowie einer Wasserstoffbrücke-Brücke zwischen dem Harnstofflinker und Glu92 stabilisiert. Für Verbindung **46** wurde erst kürzlich gezeigt, dass sie die Bildung von Metastasen des aggressiven 4T1 Mammatumors (Brustdrüsen) stark unterdrückt.^[154,179]

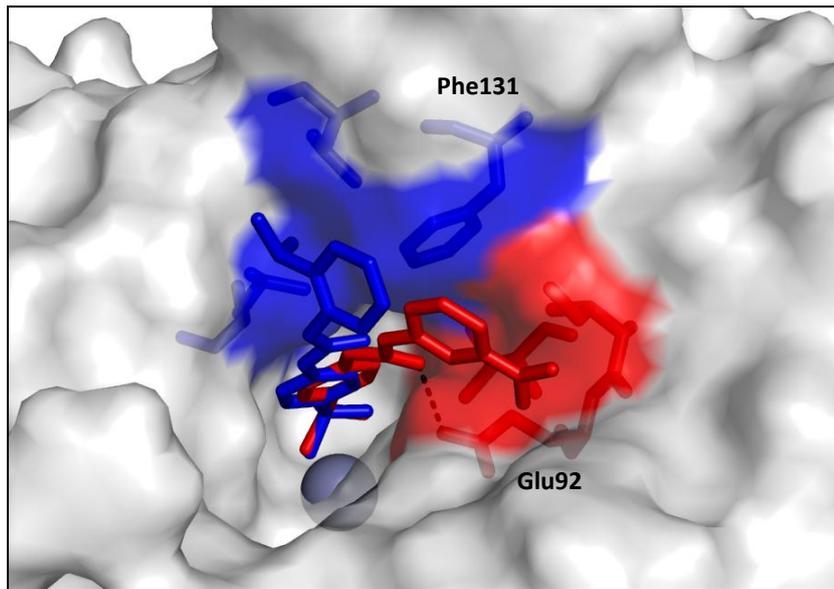


Abb. 30: Die Überlagerung der beiden Kokristallstrukturen von **45** (blau) und **46** (rot) mit der hCA II zeigen unterschiedliche Ausrichtungen der substituierten Phenylreste (Zinkion = graue Sphäre, PDB 3N3J und 3N2P).

Im vielversprechenden Antiglaukom-Reagenz **48** ist ein Zuckerrest als Kappe an ein ähnliches aromatisches Gerüst gebunden (Abb. 31). Diese Verbindung ist ein potenter Inhibitor der sezernierten Isoform VI und zeigt beispielsweise für Isoform hCA II eine etwa 36-fache Steigerung der Potenz gegenüber dem underivatisierten Sulfanilamid. Die Zuckereinheit ist außerdem verantwortlich für die hohe Wasserlöslichkeit und ist zur hydrophilen Region der Enzymtasche orientiert. Dort erfolgt die Stabilisierung durch ein Netzwerk aus Wasserstoffbrücken. Der vorwiegend hydrophile Charakter erschwert zusätzlich die Durchgängigkeit der Zellmembran. So ist **48** möglicherweise eine interessante Substanz zur gerichteten Inhibierung der extrazellulären CAs.^[180–182]

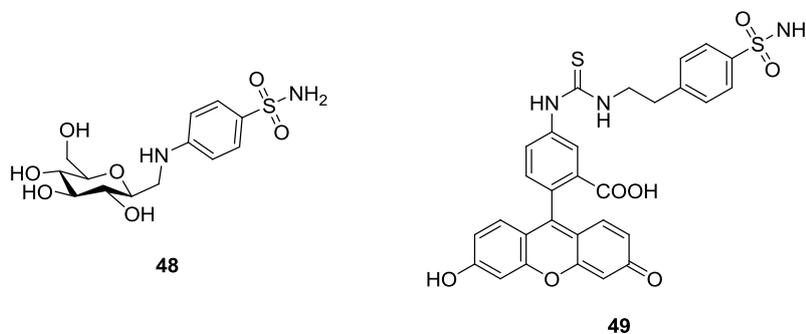


Abb. 31: Die nanomolaren CAi **48** und **49** zeigen aufgrund zusätzlicher Anhänge an das Inhibitorgrundgerüst Veränderungen bezüglich Potenz, Selektivität, Löslichkeit, Membrangängigkeit und Fluoreszenz.

Sulfonamid **49** ist ein potenter Inhibitor für hCA IX mit Fluorescein-Anhang, der im Vergleich zu den meisten klinischen CAi eine um etwa 50% verringerte Affinität gegenüber hCA II zeigt (K_i -Werte = 45 nM (hCA II) und 24 nM (hCA IX).). Die Kristallstruktur mit Isoform II zeigt, dass der trizyklische Fluoresceinrest außerhalb der katalytischen Tasche lokalisiert ist und mit der α -Helix von Arg130–Val135 wechselwirkt (Abb. 32). Ein Homologiemodell mit Isoform IX bestätigt diese Interaktionen und durch eine starke Wasserstoffbrücke des Carbonyls mit Arg130 wird die bessere Affinität im Vergleich zu hCA II erklärt. Verbindung **49** wird in klinischen Studien zur Bildgebung in Tumoren verwendet, da hCA IX ein vielversprechendes Target in der Krebsforschung darstellt.^[183–185]

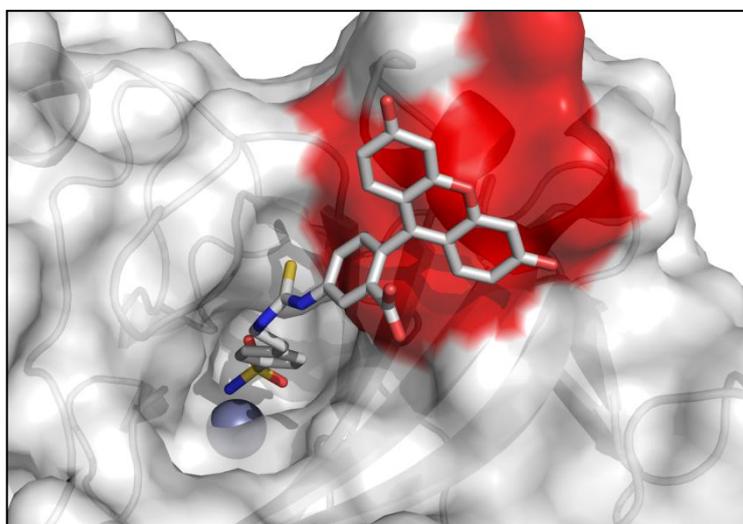


Abb. 32: Der CAi **49** zeigt mit seinem Fluoresceinrest als Kappe Wechselwirkungen mit einer α -Helix (rot) außerhalb der enzymatischen Tasche der hCA II (Zinkion = graue Sphäre, PDB 2F14).

Drei klassische CAi Acetazolamid **50**, Methazolamid **51** sowie Ethoxazolamid **52** tragen Heterozyklen in ihren Grundgerüsten und fungieren als weit verbreitete Leitstrukturen (Abb. 33).^[186] Wie die Verbindungen mit Benzolgerüst können auch Derivate dieser Verbindungen hydrophobe Wechselwirkungen innerhalb der enzymatischen Tasche eingehen. Acetazolamid **50** war 1956 das erste quecksilberfreie Diuretikum, das klinisch verwendet wurde. Alle drei Verbindungen sind sehr potente CAi und befinden sich auch heute in verschiedenen klinischen Untersuchungen. Da diese aber nur geringe Isoformselektivität zeigen, beeinflussen sie nach Applikation mehrere CAs im Körper und können unerwünschte Nebenwirkungen hervorrufen.^[116,122]

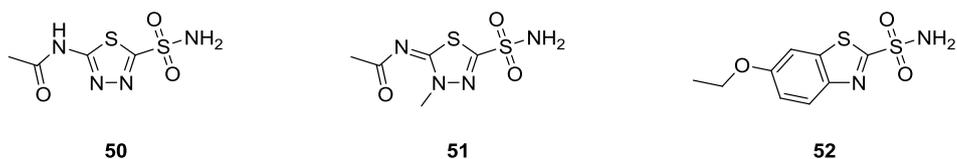


Abb. 33: Strukturen der CA-Breitbandinhibitoren **50**, **51** und **52**.

Mit **50** und **51** als Leitstrukturen wurde bei CAi **53** durch die Erweiterung des Grundgerüsts mit dem fluorierten Phenylrest als Kappe nicht nur die Potenz verbessert, sondern auch die Löslichkeit der Verbindung so verändert, dass eine effektive Lokalthherapie zur Behandlung von Glaukomen möglich ist (Abb. 34).^[187–189] Das Sulfonamid **54** zeigt Selektivität für die beiden mitochondrialen Isoformen gegenüber den zytosolischen hCAs I und II, wobei die Stereochemie der Camphergruppe die Bioaktivität der Verbindung beeinflusst.^[97]

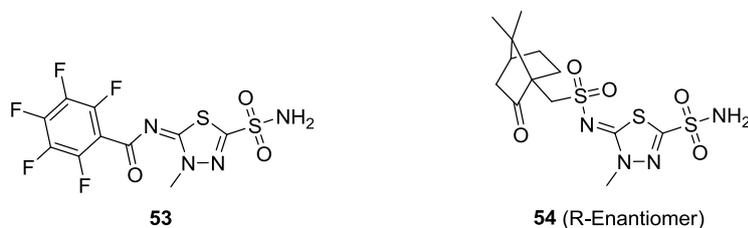


Abb. 34: Strukturen der heterozyklischen CAi **53** und **54** mit erweitertem Grundgerüst der klassischen CAi.

Wie anfangs erwähnt ist eine zweite Hauptklasse von CAi definiert, deren Substanzen ohne direkte Interaktion mit dem katalytisch aktiven Zink wirken. Ziel dieser Strategie ist der Verzicht auf die isoformübergreifend konservierten und starken Interaktionen einer ZBG.^[122] Beispiele für diese neuere Generation der CAi sind Phenole^[190–192] und Polyamine^[193], deren Wirkung durch Wechselwirkungen an das Zinkgebundene Wasser/Hydroxid besteht. Die Gruppe der Cumarine/Thiocumarine interagieren mit den CAs bevorzugt am Eingangsbereich der aktiven Tasche.^[194,195] Da diese Aminosäuren isoformübergreifend weniger konserviert sind, erklärt dies die teilweise vielversprechenden Selektivitätswerte. Diese Verbindungsklasse wird im Rahmen der vorliegenden Arbeit jedoch nicht behandelt.

2.3.5 CA-Metallinhibitoren

Zusätzlich zu den eher klassisch aufgebauten Verbindungen wurden verschiedene Übergangsmetallkomplexe mit bekannten CAi als Liganden synthetisiert. Diese erwiesen sich als wesentlich stärkere Inhibitoren im Vergleich zu den einzelnen Liganden (teilweise >100-fach). Den Komplexen wurde ein dualer Wirkungsmechanismus zugeschrieben, da diese aufgrund ihrer geringen Stabilität in wässrigen Lösungen dissoziieren. So komplexiert das deprotonierte Sulfonamid auf bekannte Weise das katalytisch aktive Zinkion, während das freie Metallion den Protonen-Shuttle zur Regenerierung des katalytischen Zyklus inhibiert (Verbindungen **55** und **56** in Abb. 35).^[196,197]

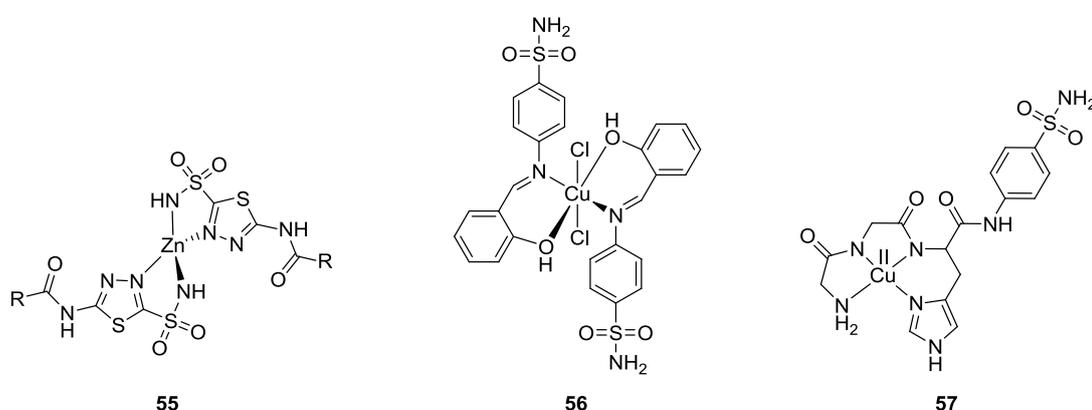


Abb.: 35: Die Metallkomplexe **55**, **56** und **57** wirken als potente CAi (R = Rest).

COWAN *et al.* zeigten Metallkomplex-vermittelte Enzyminhibition mittels katalytischer Oxidation. Die Inkubation der hCA I mit dem Metallopeptid-Sulfonamid-Konjugat **57** führte unter oxidativen Bedingungen zur Oxidation verschiedener Aminosäuren (His und Trp) in unmittelbarer Nähe zum katalytischen Zentrum (Abb. 35). Dadurch kam es zu einer zeitabhängigen Deaktivierung der Enzymaktivität.^[198]

Inerte metallorganische Carboanhydrase-Inhibitoren

Ausgehend von dem Sulfonamid **58** synthetisierten WARD *et al.* verschiedene Halbsandwich-Rutheniumkomplexe als CAi (Abb. 36). Der (η^6 -Biphenyl)-Komplex **59** zeigt als potentester Inhibitor gegenüber hCA II einen K_i -Wert von 145.3 ± 11.9 nM und ist damit etwa dreimal weniger affin als der reine Ligand.^[199]

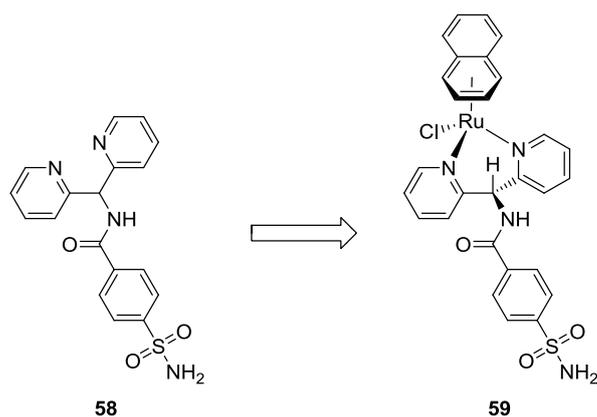


Abb. 36: Mit dem Liganden **58** wurde von WARD *et al.* der (η^6 -Biphenyl)-Komplex **59** dargestellt und dabei als einzelnes Diastereomer erhalten.

Die von POULSEN *et al.* entwickelten CAi besitzen entweder eine Ferrocen- oder eine isostrukturelle Ruthenocengruppe als organometallischen Rest, die den hydrophoben Bereich des katalytischen Zentrums adressieren. Hierbei wurden verschiedene Erweiterungen des Benzylsulfonamid-Grundgerüsts (Triazol, Triazol-Amid, Triazol-Ester, Harnstoff-Linker) sowie die Konnektivität des Sulfonamids (*para*, *meta*) und des Metallocens variiert (Abb. 37). Die meisten der Komplexverbindungen zeigen Affinitäten im niedrig nanomolaren Bereich.^[200,201]

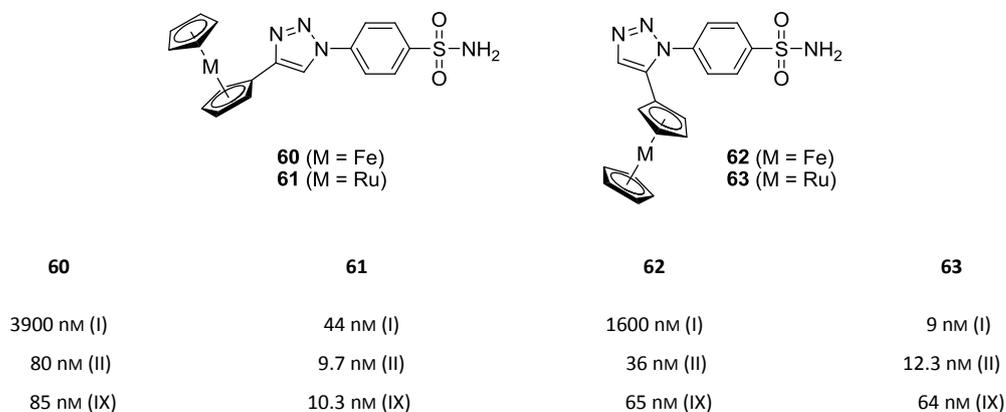


Abb. 37: Auswahl verschiedener Metallocen-CAi **60–63** von POULSEN *et al.* mit einer Auswahl von K_I -Werten gegenüber drei CAs.

Teilweise existieren deutliche Unterschiede zwischen den Eisen- und Rutheniumkomplexen, wobei fast durchgehend die Ruthenocene potenter sind (Faktor K_I -Werte ≤ 600). Außerdem zeigen diese mehrheitlich eine Steigerung der K_I -Werte im Vergleich zu den rein organischen Verbindungen, die ein unsubstituiertes Triazol oder einen Phenylrest statt des Metallocens tragen. In Abb. 38 ist die Kokristallstruktur von **61** mit hCA II dargestellt. Das Ruthenocen ist hierbei zur hydrophoben Region der amphiphilen Enzymkavität gerichtet und geht mehrere Van-

der-Waals Wechselwirkungen ein. Dabei ist keine direkte Interaktion des zentralen Rutheniumions mit dem Enzym zu erkennen.

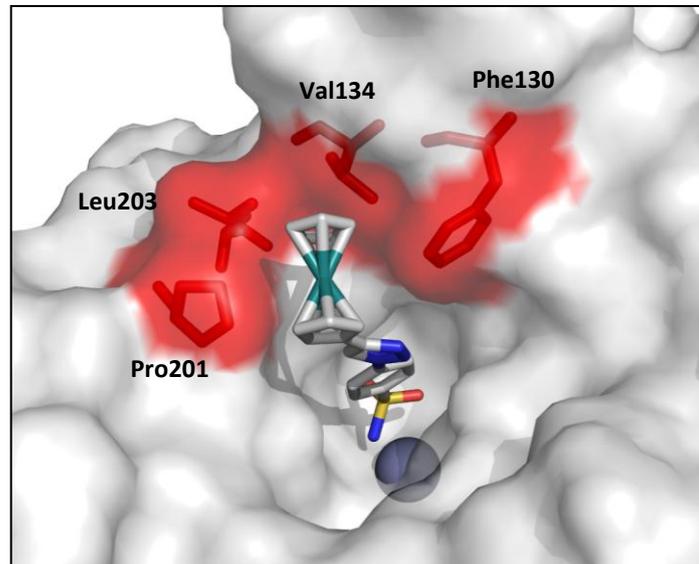


Abb. 38: Kokristallstruktur von **61** mit hCA II (PDB 3P44). Die markierten Aminosäuren (rot) zeigen hydrophobe Interaktionen mit dem Ruthenocen.

ALBERTO *et al.* veröffentlichten erste Rheniumkomplexe als nanomolare CAi. Besonders starke Affinität wurde für die in der Krebstherapie interessanten Isoformen hCA IX und hCA XII nachgewiesen. Für die meisten der zwölf getesteten Isoformen weisen die Verbindungen **64** und **65** ähnliche, zweistellig nanomolare K_i -Werte auf. Das Sulfamid **66** zeigt insgesamt die größten Selektivitätsunterschiede der Verbindungen.

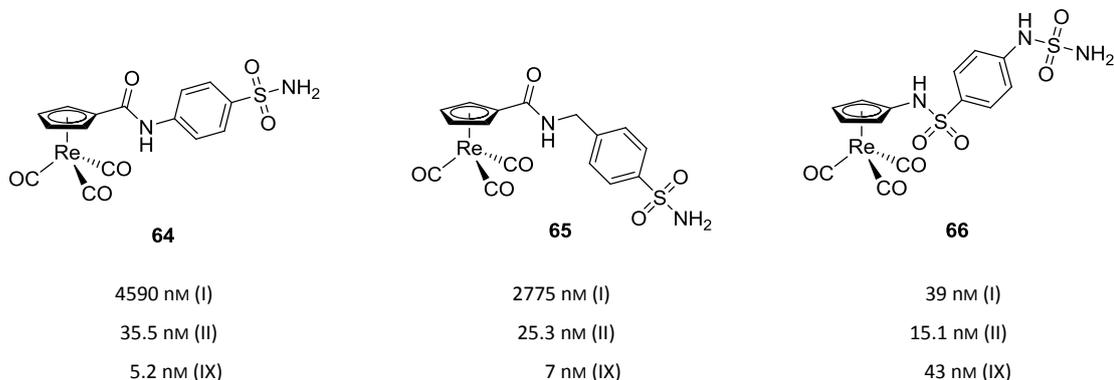


Abb.: 39: Strukturen verschiedener Rheniumkomplexe von ALBERTO *et al.* mit einer Auswahl von K_i -Werten gegenüber drei CAs.

Von den beiden Sulfonamiden **64** und **65** konnten die entsprechenden ^{99m}Tc -Homologen zur möglichen Anwendung in der Radiodiagnostik synthetisiert werden.^[202] Die Kokristallstruktur von **65** mit hCA II zeigt, dass die $[\text{Re}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{CO})_3]$ -Einheit in der gleichen hydrophoben Tasche wie das Ruthenocen von **61** lokalisiert ist (Abb. 40).

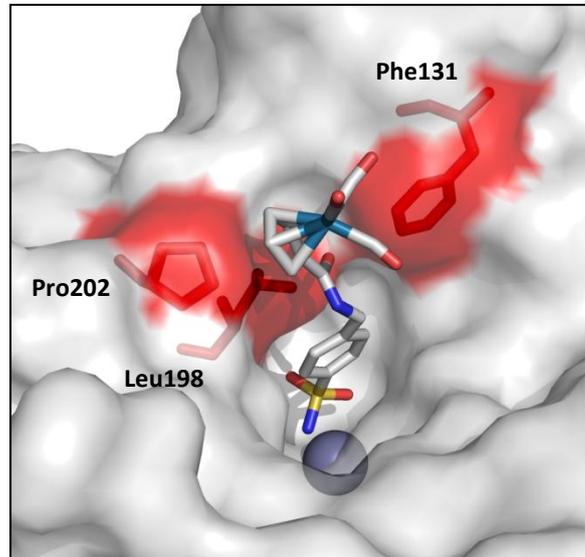


Abb. 40: Kokristallstruktur von **65** mit hCA II (PDB 3RJ7). Die markierten Aminosäuren (rot) zeigen hydrophobe Interaktionen mit der $[\text{Re}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{CO})_3]$ -Einheit.

Kapitel 3

Eigene Arbeiten

3.1 Histondeacetylasen

3.1.1 Designstrategie

In der Vergangenheit fanden hauptsächlich rein organische Verbindungen Anwendung als Enzyminhibitoren für HDACs. Wie bereits beschrieben, sind deren große Mehrheit jedoch Breitbandinhibitoren ohne Isoformselektivität.^[92] Zur Darstellung von Metallkomplexen als HDACi wurde das Modell der Drei-Domänen-Struktur modifiziert (Abb. 41).

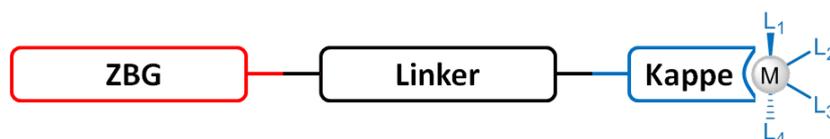


Abb. 41: Drei-Domänen-Struktur potentieller HDAC-Inhibitoren mit im Kappenbereich modifiziertem Metallkomplex (ZBG = Zinkbindende Gruppe, M = Metallzentrum, L = Ligand).

Als zinkbindende Gruppe wurde die Hydroxamsäure ausgewählt, da deren Funktion als potenter Zn^{2+} -Binder in vielen Breitbandinhibitoren der HDACs gut untersucht ist (s. Kapitel 2.2.4). Bei dem Aufbau des Linkers wurde sich u. a. an den bekannten Inhibitoren **23**, **26** und **27** orientiert (Abb. 42). Diese besitzen Aryl-Linker statt Kohlenwasserstoffketten, die sonst zur Imitierung des natürlichen Substrates Lysin verwendet werden. Der Kappenbereich stellte das Hauptaugenmerk der vorliegenden Arbeit dar, da er hauptsächlich durch das Metallkomplexfragment gebildet werden soll. Durch die Verwendung unterschiedlicher Metallvorläufer wird dieser Bereich gezielt modifiziert und trägt so zum schnellen Aufbau einer kleinen Substanzbibliothek bei. Demzufolge muss der Ligand eine chelatisierende Einheit tragen. Als Hauptmotiv wurde hierzu eine Bipyridin-Einheit verwendet, da diese als zuverlässiger Chelatbildner die Synthese einer ersten Inhibitorgeneration erleichterte.

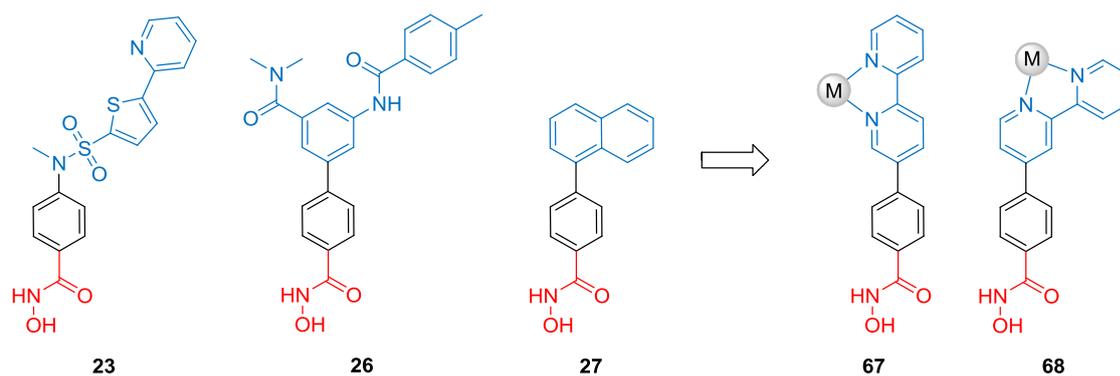


Abb. 42: Designidee zur Synthese einer ersten Generation von Metallkomplexen als HDAC-Inhibitoren. Links sind verschiedene Arylhydroxamsäuren als Leitstrukturen abgebildet (Rot = Zinkbindende Gruppe, Schwarz = Linker, Blau = Kappe, M = Metallzentrum).

Diese rigide Struktur trägt durch π -stacking Wechselwirkungen im Tunnel der zinkabhängigen HDACs zur Stabilisierung der Interaktion bei. Für die erste Generation wurde die Synthese zweier ähnlicher Varianten (linear **67** und gewinkelt **68**) des Liganden angestrebt (Abb. 42). Die unterschiedliche Positionierung des Metallfragmentes sollte dabei einen Einfluss auf die Bioaktivität zeigen. Ein Beleg dafür, dass an dieser Position genug Platz für die Metallkomplexe vorhanden ist, sind die zyklischen Peptide als nanomolare HDACi (s. Kapitel 2.2.4). Da die diprotische Hydroxamsäuregruppe tendenziell eher labil ist und als zweizähliger Chelatbildner die Komplexbildung des Metalls am Bipyridin stören könnte, musste diese vor der Komplexbildung geschützt werden.^[203] Hierzu wurde der Einsatz verschiedener Schutzgruppen getestet. Grundbedingung für eine weitere Verwendung war, dass das abschließende Entschützen unter relativ milden Bedingungen abläuft, damit der Metallkomplex intakt bleibt.

Retrosynthese linearer Ligand

Zur Synthese des linearen Liganden wurden zwei Synthesestrategien in Betracht gezogen (Abb. 43). Zum einen eine lineare Synthese beginnend mit dem Aufbau des chelatisierenden Bipyridin-Systems. Nach der Kupplungsreaktion zu einem Triarylsystem wird abschließend die Hydroxamsäurefunktion eingeführt und geschützt. Alternativ kann eine bereits geschützte Hydroxamsäure, üblicherweise an der Hydroxygruppe, auch direkt eingeführt werden. Zum anderen kann der Ligand mittels Kreuzkupplung als finalem Schritt dargestellt werden. Hierfür werden zwei entsprechende Bausteine als Vorläufer für diese Reaktion benötigt. Davon enthält einer die Bipyridineinheit und der andere die geschützte Hydroxamsäure.

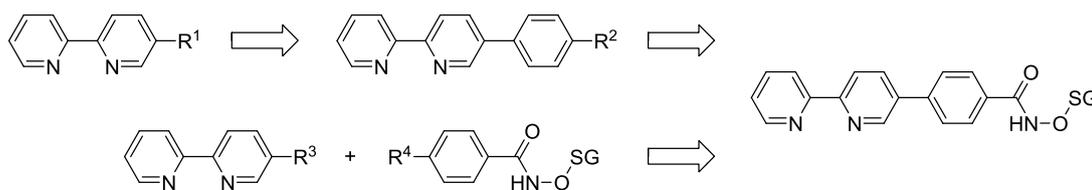


Abb. 43: Retrosynthesestrategien zur Darstellung des neutralen, linearen Pharmakophorliganden (R = Rest, SG = Schutzgruppe).

Durch Verwendung von Phenylpyridin-Bausteinen wurde die Darstellung eines monoanionischen Liganden untersucht. Dieser bietet gegenüber einem Neutralliganden den Vorteil, dass ein mittels *CH*-Aktivierung dargestellter Metallkomplex eine positive Ladung weniger besitzt. Unter Verwendung der meisten in der vorliegenden Arbeit vorgestellten monokationischen Metallvorläufern könnten so neutrale Komplexverbindungen erhalten werden. Dies bringt vor allem in Bezug auf biologische *in vivo* Untersuchungen erhebliche Vorteile mit sich, da durch den Verlust der positiven Gesamtladung die Zellgängigkeit der Verbindungen erheblich verbessert wird. Ein möglicher Nachteil wäre, dass beispielsweise bei der Synthese der Trithiacyclononan-Komplexe instabilere Verbindungen entstehen könnten, da die anionischen Liganden nicht mehr durch die positive Ladung am Metallzentrum stabilisiert werden können.

Retrosynthese gewinkelter Ligand

Grundsätzlich wurden die Überlegungen zur Synthese des linearen Pharmakophorliganden auf die gewinkelte Variante übertragen. Das für eine Kreuzkupplung benötigte 4-Brom-2,2'-bipyridin^[204] konnte im Rahmen der Diplomarbeit von KATHRIN AICHER nicht dargestellt werden, weshalb nach Alternativen gesucht wurde.^[205] Eine Idee war zuerst das gewinkelte Triarylsystem aufzubauen, um dieses anschließend gezielt zu funktionalisieren (Abb. 44). Als Ausgangsmaterial wurde 4-(4-Bromphenyl)-2,2'-bipyridin (**69**) ausgewählt.^[206–209] Folglich wurde eine lineare Syntheseroute ohne finale Kreuzkupplungsreaktion entwickelt.

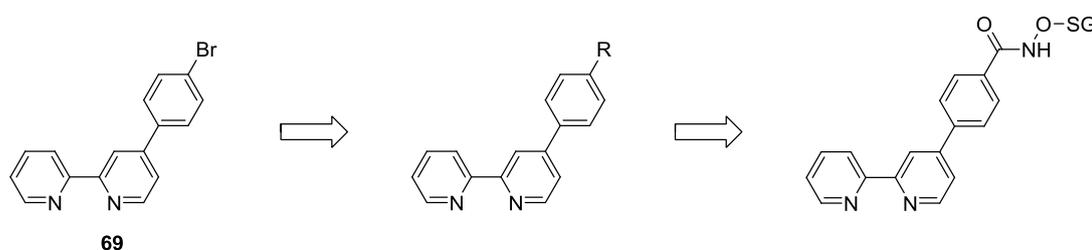


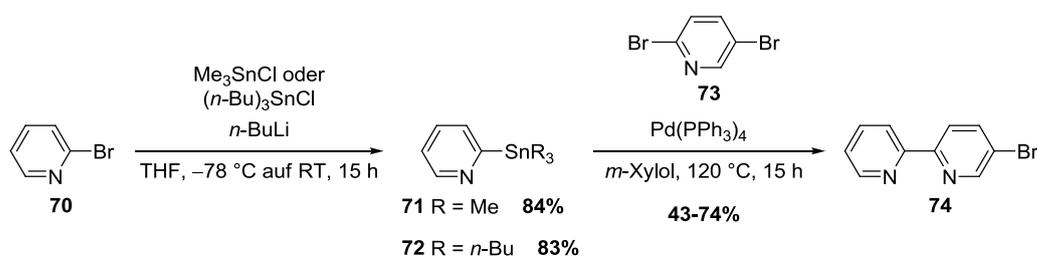
Abb. 44: Retrosynthesestrategie zur Darstellung des gewinkelten Pharmakophorliganden (R = Rest, SG = Schutzgruppe).

3.1.2 Synthese der Liganden

3.1.2.1 Lineare Liganden

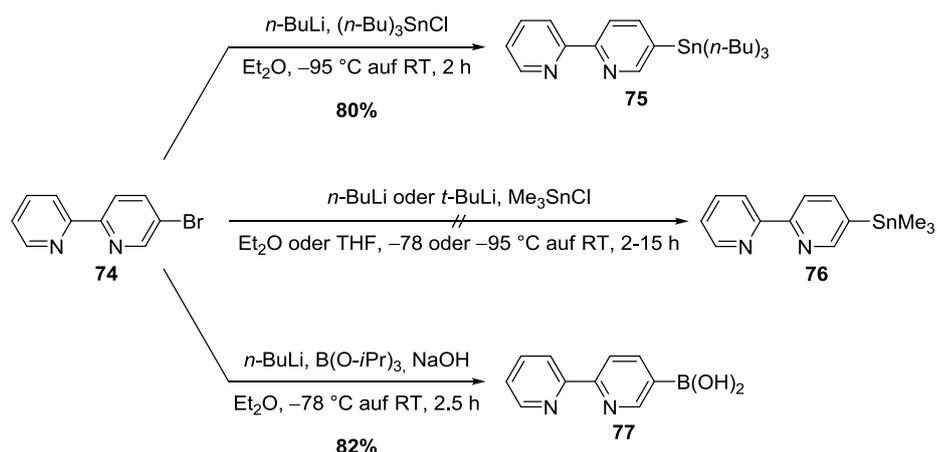
Synthese der Bipyridin/Phenylpyridin-Bausteine

Kommerziell erhältliches 2-Brompyridin (**70**) wurde mittels Brom-Lithium-Austausch, gefolgt von einer Umsetzung mit Trimethylzinnchlorid in einer Ausbeute von 84% zu 2-(Trimethylstannyl)pyridin (**71**) umgesetzt.^[210] Alternativ wurde in einer analogen Reaktion das weniger toxische und preiswertere Tri-*n*-butylzinnchlorid verwendet und 2-(Tri-*n*-butylstannyl)pyridin (**72**) erhalten (Schema 5).^[211] Demzufolge konnten anschließend beide 2-Metallopyridine mit 2,5-Dibrompyridin (**73**) mittels STILLE-Kupplung zu 5-Brom-2,2'-bipyridin (**74**) umgesetzt werden (74% mit **71** und 43% mit **72**).^[210,212]



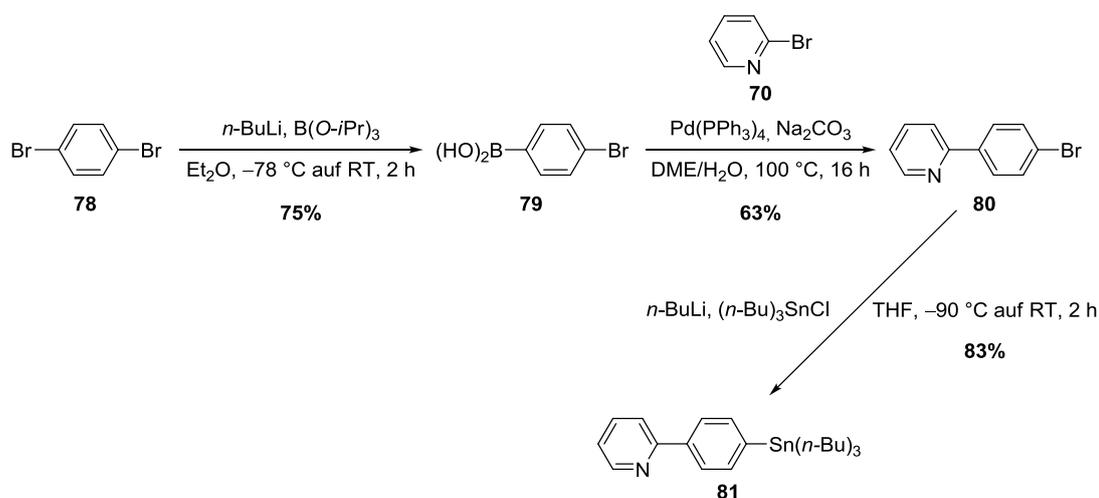
Schema 5: Synthese von 5-Brom-2,2'-bipyridin (**74**).

Zur Synthese der weiteren Kreuzkupplungsbausteine wurde **74** mittels Brom-Lithium-Austausch und Umsetzung mit Tri-*n*-butylzinnchlorid in das entsprechende Stannyl **75** (80%) überführt (Schema 6).^[213,213] Die Synthese der entsprechenden Trimethylzinnverbindung **76** scheiterte an der Instabilität des Produktes und weder eine Reinigung mittels Säulenchromatographie, noch Kugelrohrdestillation war möglich. Als zusätzliche Variante wurde **74** nach Brom-Lithium-Austausch mit Triisopropylborat umgesetzt und die entsprechende Boronsäure **77** als Vorläufer für eine SUZUKI-Kupplung erhalten. Die verkürzte Aufarbeitung erfolgte mittels Extraktion und lieferte das Produkt in 82% Ausbeute. Folglich konnten insgesamt drei verschieden modifizierte Bipyridine **74**, **75** und **77** als Vorläufer für eine Kreuzkupplung zur Darstellung des neutralen, linearen Liganden synthetisiert werden.



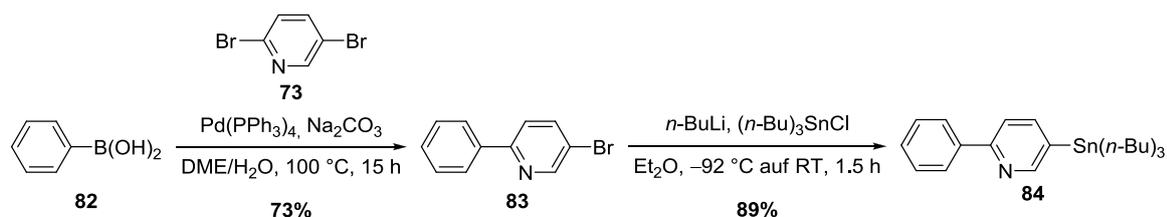
Schema 6: Synthese der 5-Metallo-2,2'-bipyridine **75** und **77** zur Vorbereitung für eine Kreuzkupplungsreaktion.

Nach Darstellung der 4-Bromphenylboronsäure (**79**)^[215] bei -78°C in Diethylether konnte durch SUZUKI-Kupplung mit 2-Brompyridin (**70**) das 2-(4-Bromphenyl)pyridin (**80**) erhalten werden (Schema 7).^[216] Die Stannilyierung zu 2-(4-(Tri- n -butylstannyl)phenyl)pyridin (**81**) erfolgte in einer Ausbeute von 83%.



Schema 7: Synthese von 2-(4-(Tri- n -butylstannyl)phenyl)pyridin (**81**) über drei Stufen.

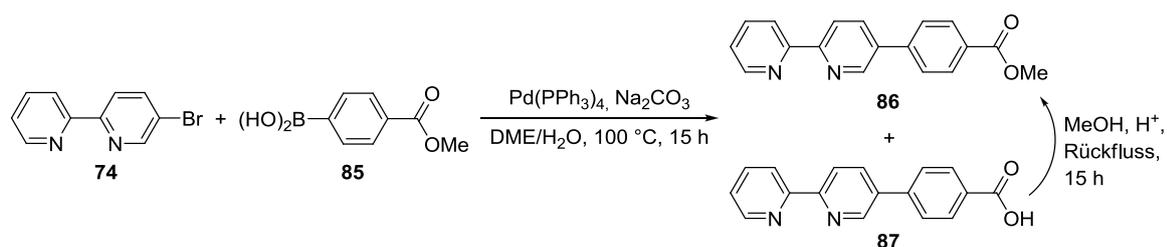
Mittels SUZUKI-Kupplung der beiden kommerziell erhältlichen Verbindungen Phenylboronsäure (**82**) und 2,5-Dibrompyridin (**73**) erfolgte die Darstellung von 5-Brom-2-phenylpyridin (**83**) in einer Ausbeute von 73% (Schema 8).^[217] Nach anschließender Stannilyierung von **83** bei -92°C in Diethylether wurde 2-Phenyl-5-(Tri- n -butylstannyl)pyridin (**84**) in einer Ausbeute von 89% erhalten.



Schema 8: Synthese von 2-Phenyl-5-(Tri-*n*-butylstannyl)pyridin (**84**) über zwei Stufen.

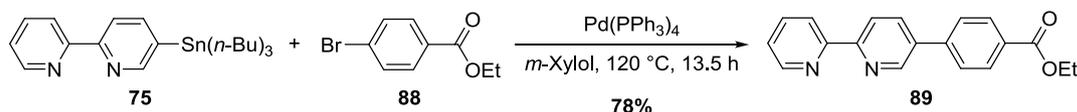
Vom Ester zur Hydroxamsäure

Mit 5-Brom-2,2'-bipyridin (**74**) und der kommerziell erhältlichen 4-Methoxycarbonylphenylboronsäure (**85**) wurde durch eine SUZUKI-Kupplung der lineare Methylester **86** (32%) synthetisiert. Aufgrund der basischen Reaktionsbedingungen fand teilweise eine Esterhydrolyse statt, so dass zusätzlich die Carbonsäure **87** gebildet wurde (Schema 9). Nach Veresterung des reisolierten Nebenproduktes wurde der Methylester **86** insgesamt über zwei Stufen in einer Gesamtausbeute von 80% dargestellt.



Schema 9: Der Methylester **86** wurde nach Veresterung des Nebenproduktes **87** in einer Gesamtausbeute von 80% dargestellt.

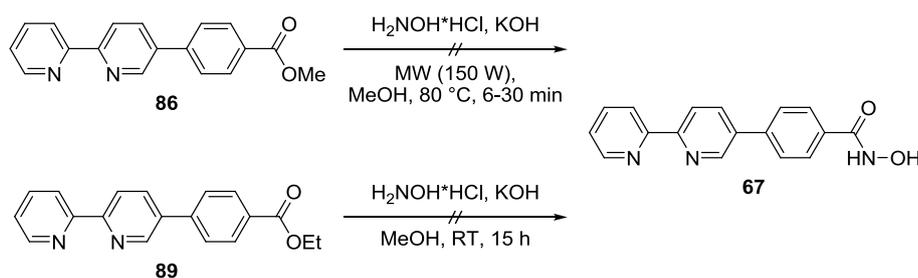
Alternativ konnte durch STILLE-Kupplung des stanniierten Bipyridins **75** mit dem kommerziell erhältlichen Ethyl-4-brombenzoat (**88**) in *m*-Xylol bei 120°C der Ethylester **89** in einer Ausbeute von 78% erhalten werden (Schema 10).



Schema 10: Darstellung des Ethylesters **89** mittels STILLE-Kupplung.

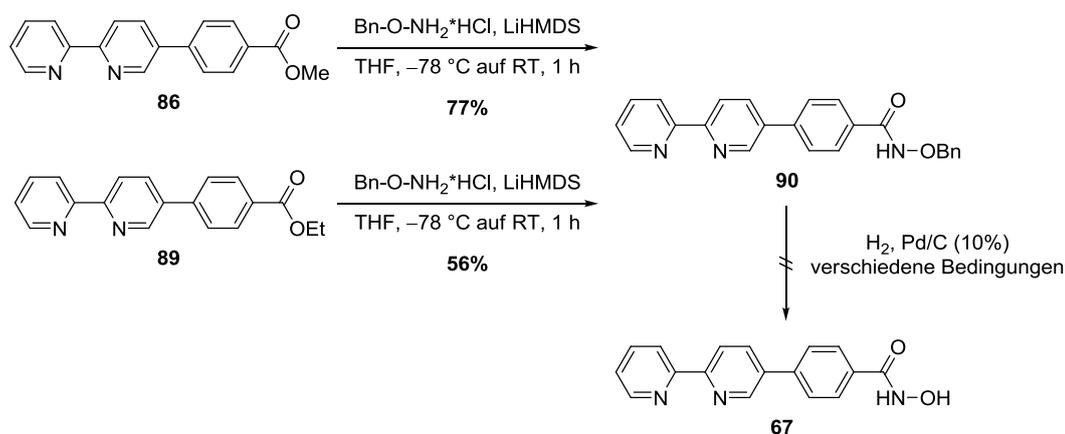
Ausgehend von den beiden isolierten Carbonsäureestern sollte die Hydroxamsäure **67** synthetisiert werden. MASSARO *et al.* isolierten Hydroxamsäuren nach Umsetzung von verschiedenen Methylestern mit Hydroxylaminhydrochlorid und Kaliumhydroxid in einer

Mikrowelle.^[218] Die in der Literatur mit oft hohen Ausbeuten verbundene Methode konnte jedoch nicht auf den Methylester **86** übertragen werden (Schema 11). Es wurde entweder das Startmaterial reisoliert oder teilweise die Umsetzung zur Carbonsäure **87** beobachtet. Des Weiteren war die Hydroxamsäuresynthese mittels Hydroxylaminhydrochlorid und Kaliumhydroxid bei Raumtemperatur durch Umsetzung verschiedener Ethylester bekannt.^[219] Im vorliegenden Fall konnte mit Ethylester **89** lediglich die Umsetzung zur Carbonsäure beobachtet werden.



Schema 11: Reaktionsansätze zur Hydroxamsäuresynthese ausgehend von den Carbonsäureestern **86** und **89** (MW = Mikrowelle).

Nach modifizierter Vorschrift von ZANDA *et al.* sollte die Esterverbindung direkt in eine geschützte Hydroxamsäure überführt werden. Beide Carbonsäureester **86** und **89** wurden jeweils bei -78 °C in abs. Tetrahydrofuran mit *O*-Bn-Hydroxylaminhydrochlorid und Lithiumbis(trimethylsilyl)amid (LiHMDS) umgesetzt. Somit konnte der benzylierte Ligand **90** in einer Ausbeute von 77% (Methylester) bzw. 56% (Ethylester) erhalten werden (Schema 12).^[220]

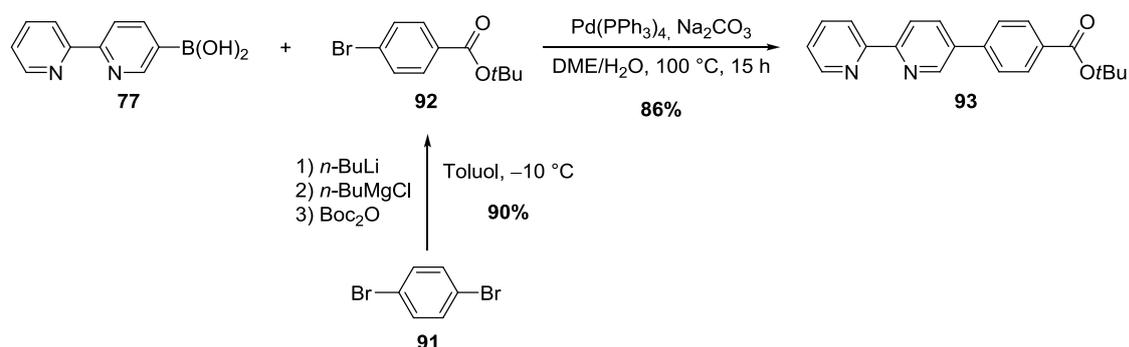


Schema 12: Synthese und gescheitertes Entschützen der benzylierten Hydroxamsäure **90**.

Um anschließend erste Komplexsynthesen zu untersuchen, mussten zuvor die Bedingungen für eine Entschützung dieses Liganden verifiziert werden. Hierbei wurden mit Palladium auf Kohle unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) Standardbedingungen zum Entschützen verwendet.^[221] Nachdem nach 18 Stunden in MeOH bei Raumtemperatur keine Umsetzung beobachtet werden konnte, wurde die Reaktion unter Verwendung von Essigsäure als Lösungsmittel wiederholt. Jedoch war auch hier nach 92 Stunden kein Umsatz des Ausgangsmaterials zu beobachten. Selbst mit Essigsäure unter Wasserstoffatmosphäre (75–85 bar) in einem Autoklaven, fand keine Umsetzung zum bioaktiven Liganden **67** statt, weshalb die Verwendung des benzylierten Liganden **90** zur Komplexsynthese verworfen wurde. Weitere Umsetzungen mit *O/N*-geschützten Hydroxylaminen wurden nicht untersucht, da viele Varianten entweder nicht kommerziell erhältlich oder relativ teuer sind.

Über *tert*-Butylester und Carbonsäure zur Hydroxamsäure

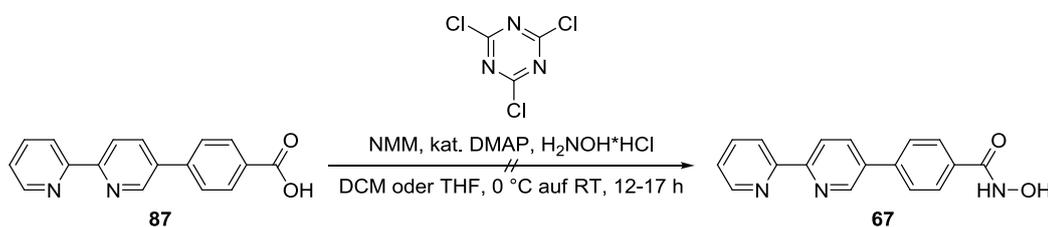
Als Alternative wurde untersucht, ob die Hydroxamsäure ausgehend von der Carbonsäure zugänglich war, die durch saure Hydrolyse eines *tert*-Butylesters erhalten werden sollte. Diese Syntheseroute bot den Vorteil, dass der Ester nicht so basenlabil ist wie die zuvor verwendeten Methyl- bzw. Ethylester. Somit wurde eine basische Hydrolyse während des Ligandenaufbaus mittels SUZUKI-Kupplung vermieden. Bei der anschließenden sauren Hydrolyse entsteht gasförmiges Isobuten, das keine Rückstände hinterlässt. Ausgehend von 1,4-Dibrombenzol (**91**) wurde der literaturbekannte Ester **92** in einer Ausbeute von 90% synthetisiert.^[222] Nach erfolgreicher SUZUKI-Kupplung mit Boronsäure **77** wurde der *tert*-Butylester **93** erhalten (86%) (Schema 13).



Schema 13: Synthese des *tert*-Butylesters **93** mittels SUZUKI-Kupplung.

Zur anschließenden Hydrolyse wurden verschiedene Verfahren getestet. PARK und BULL beschreiben eine lösungsmittelfreie *tert*-Butylester-Spaltung mittels Kieselgel, die sowohl in der

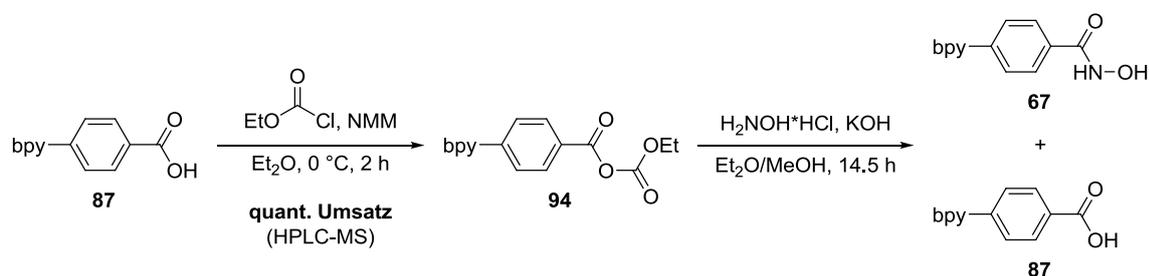
Mikrowelle, als auch durch Erhitzen im Ölbad gelang.^[223] Der Ester **93** konnte bei 120 °C durch Verwendung einer Mikrowelle für 10 Minuten nicht gespalten werden und bei Erhitzen im Ölbad auf 120 °C für bis zu 14.5 Stunden war die Umsetzung unvollständig. Wiederholungen der Reaktionen mit Toluol als Lösungsmittel ergaben ebenfalls Reaktionsgemische in schlechten Ausbeuten. Durch saure Hydrolysen unter Verwendung von *p*-Toluolsulfonsäure in Wasser (80 °C für 24 Stunden), Ameisensäure (85 °C für 24 Stunden), konz. Schwefelsäure in Dichlormethan (Raumtemperatur für 24 Stunden) und konz. Salzsäure (40–90 °C für 1–3 Tage) wurde auch keine vollständige Umsetzung erreicht. Die Reaktionsansätze wurden mittels basischer Extraktion kurz aufgearbeitet und anschließend das Rohprodukt direkt umgesetzt. Hierfür wurden in der Literatur zwei Syntheserouten zur Bildung der Hydroxamsäure beschrieben. Zum einen die milde Umsetzung der Carbonsäure mit Cyanurchlorid und der organischen Base *N*-Methylmorpholin (NMM). Über einen Triazinester sollte das entsprechende Säurechlorid gebildet werden, das aktiviert durch den nukleophilen Katalysator 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) mit Hydroxylamin zur entsprechenden Hydroxamsäure reagiert.^[224,225] Die nach Literaturvorschrift durchgeführte Reaktion von Carbonsäure **87** mit Cyanurchlorid zeigte keine signifikante Umsetzung zur Hydroxamsäure **67** (Schema 14).



Schema 14: Reaktionsansatz zur Synthese der Hydroxamsäure **67** durch Umsetzung mit Cyanurchlorid über das *in situ* gebildete Säurechlorid.

Eine andere Variante zeigt die Umsetzung einer Carbonsäure unter neutralen Bedingungen mit Chlorameisensäureethylester, wobei das erzeugte Anhydrid *in situ* durch Reaktion mit Hydroxylamin in die Hydroxamsäure überführt wird.^[226,227] Durch Hydrolyse des Anhydrids konnte jedoch wiederum die Carbonsäure entstehen. Dies wurde dadurch deutlich, dass vor Zugabe des Hydroxylamins die Carbonsäure **87** unter modifizierten Literaturbedingungen (6 eq. Chlorameisensäureethylester und NMM) zwar komplett zum Anhydrid **94** reagierte, aber nach Reaktion mit dem Hydroxylamin eine Mischung aus Hydroxam- und Carbonsäure erhalten wurde (Schema 15). Hierfür könnte überschüssiges Kaliumhydroxid von der Neutralisation des Hydroxylaminhydrochlorids oder dabei entstandenes Wasser verantwortlich sein. Jedoch konnte

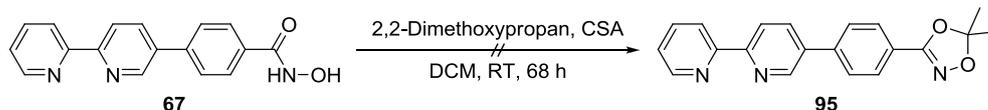
im Vergleich zur Reaktion mit Cyanurchlorid eine Umsetzung von ca. 50% erreicht werden, wobei beide Verbindungen **67** und **87** nicht isoliert werden konnten.



Schema 15: Reaktionsansatz zur Darstellung der Hydroxamsäure **67** mit Chlorameisensäureethylester über das Anhydrid **94** (bpy = 2,2'-Bipyridin-5-yl).

Verwendung der Dioxazolschutzgruppe

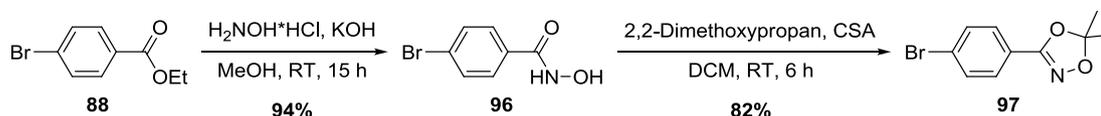
Zum Schützen der Hydroxamsäure beschreiben COUTURIER *et al.* die Verwendung der relativ stabilen Dioxazol-Schutzgruppe. Das Entschützen erfolgt hierbei durch Verwendung der kommerziell erhältlichen Festkörpersäure Nafion-H, einer Kombination von stabilem Teflon-Rückgrat mit sauren Sulfonsäuregruppen, in 2-Propanol.^[203] Die Hydroxamsäure **67** sollte in einer Mischung mit der Carbonsäure (vgl. Schema 15) selektiv durch Bildung des Dioxazols geschützt werden. Mittels modifizierter Reaktionsbedingungen unter Verwendung von Campher-10-sulfonsäure und 2,2-Dimethoxypropan wurde die Umsetzung des Rohproduktes zum Dioxazol **95** zwar nachgewiesen, jedoch konnte der geschützte Ligand nach Anwendung dieses Syntheseweges nicht sauber isoliert werden (Schema 16).



Schema 16: Reaktionsansatz zur Einführung der Dioxazolschutzgruppe in die Hydroxamsäure **67** zur Synthese des geschützten Liganden **95** (CSA = Campher-10-Sulfonsäure).

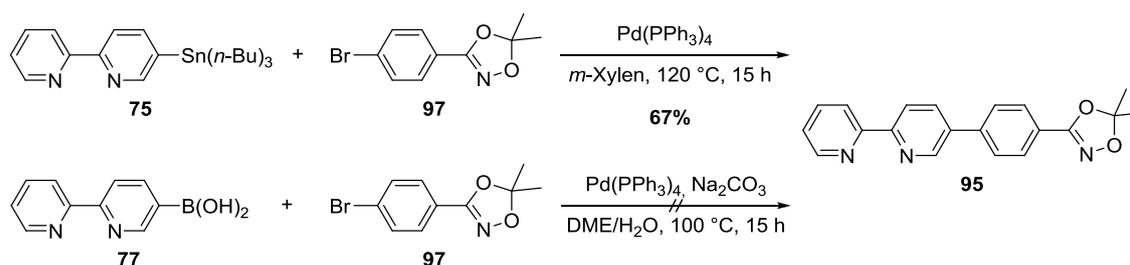
Nachdem die vergangenen Ansätze, die sich hauptsächlich an der linearen Retrosynthesestrategie (Abb. 43) orientierten, nicht den gewünschten Erfolg brachten, sollte nun erst ein Baustein mit bereits geschützter Hydroxamsäure synthetisiert werden. Mit der literaturbekannten Hydroxamsäure **96**, die durch Umsetzung des Ethylesters **88** mit Hydroxylaminhydrochlorid und Kaliumhydroxid in Methanol bei Raumtemperatur erhalten wurde, stand eine Verbindung zur Verfügung, die möglicherweise über eine Kreuzkupplung mit

einem der bereits vorhandenen Bipyridinbausteine umgesetzt werden konnte (Schema 17).^[219] Da eine Kreuzkupplung bzw. weitere Modifikationen bei ungeschützter, labiler Hydroxamsäurefunktionalität als unwahrscheinlich galten, wurde zuerst das Dioxazol **97** mit 82% Ausbeute synthetisiert.



Schema 17: Synthese der Dioxazol-geschützten Hydroxamsäure **97**.

Anschließend wurden mit den vorhandenen Bausteinen verschiedene Kreuzkupplungsreaktionen zur Synthese des Dioxazolliganden **95** untersucht (Schema 18). Das Produkt konnte nur durch die STILLE-Kupplung erhalten werden, während mit dem analogen SUZUKI-Kupplungsansatz keine erfolgreiche Umsetzung gelang.



Schema 18: Synthese des linearen Dioxazol-Liganden **95** durch STILLE-Kreuzkupplung.

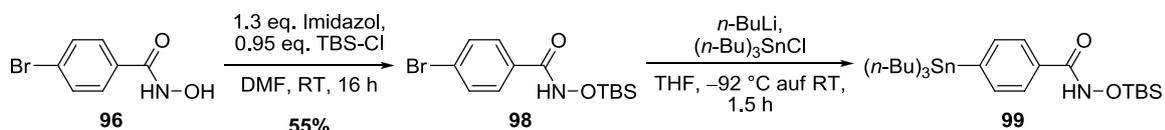
Vor Verwendung zur Komplexsynthese musste auch bei diesem Ligand untersucht werden, unter welchen Bedingungen das Entschützen möglich war. Hierbei zeigte sich unter der Verwendung des Nafion-H in Isopropanol, dass sich hauptsächlich der entsprechende Isopropylester bildete. Durch einen Wechsel des Lösungsmittels auf Tetrahydrofuran konnte keine Umsetzung des Dioxazols erreicht werden. Die Tabelle 1 zeigt verschiedene Reaktionsbedingungen zum Entschützen des Dioxazol-Liganden **95** mit Nafion-H und Trifluoressigsäure (TFA). Hierbei wurde der Anteil an Trifluoressigsäure sukzessive reduziert und anteilig durch Wasser und Dioxan ersetzt. Die Carbonsäure **87** und eine Verbindung mit der protonierten Masse von 291 sind bei diesen Reaktionen die Hauptnebenprodukte (HPLC-MS), deren Bildung durch Erhöhung der Temperatur auf 40 °C gesteigert wurde. Insgesamt ließ sich das Entschützen der Hydroxamsäure innerhalb eines Tages nur mit eher harschen Bedingungen realisieren.

Tab. 1: Diverse Ansätze zur Entschützung des linearen Dioxazol-Liganden **95** zur bioaktiven Hydroxamsäure **67**. Die Bestimmung des Umsatzes erfolgte mittels HPLC-MS (ESI (+)).

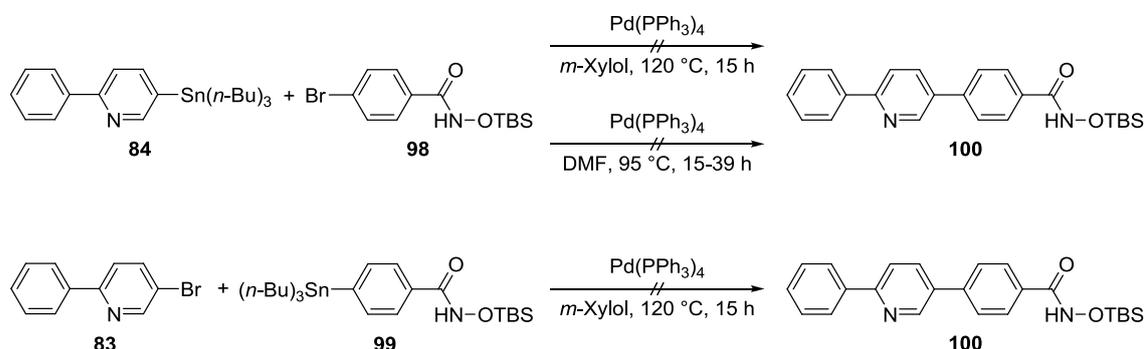
Reagenz	Reaktionsbedingungen			Umsatz
Nafion-H	<i>i</i> PrOH	70 °C	22.5 h	---
Nafion-H	<i>i</i> PrOH	95 °C	22.5 h	<i>i</i> Pr-Ester (79%)
Nafion-H	THF	75–85 °C	50 h	---
TFA	TFA	0 °C auf RT	1.5 h	Produkt 67 (75%)
TFA	TFA/H ₂ O 4:1	0 °C auf RT	1.5 h	Produkt 67 (75%)
TFA	TFA/Dioxan/H ₂ O 6:3:1	RT	22.5 h	Produkt 67 (75%)
TFA	TFA/Dioxan/H ₂ O 3:4:3	RT	24 h	Produkt 67 (82%)
TFA	TFA/Dioxan/H ₂ O 1:8:1	RT	6 d	Produkt 67 (78%)

Verwendung der TBS-Schutzgruppe

Als milde Alternative zur Dioxazolschutzgruppe wurde die Verwendung der TBS-Schutzgruppe untersucht, da das Entschützen mittels Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (TBAF) eine sehr milde Variante darstellt. In Analogie zu Dioxazol **97** sollte eine TBS-geschützte Verbindung **98** synthetisiert werden, wozu Konditionen von Miller *et al.* adaptiert wurden.^[228] Die Hydroxamsäure **96** wurde mit 1.3 eq. Imidazol und 0.95 eq. *tert*-Butyldimethylchlorsilan (TBS-Cl) 16 Stunden bei Raumtemperatur in Dimethylformamid gerührt, um die geschützte Hydroxamsäure **98** in einer Ausbeute von 55% zu erhalten (Schema 19). Die stanniierte Verbindung **99** konnte nicht sauber isoliert werden, wurde aber für eine Testreaktion verwendet.

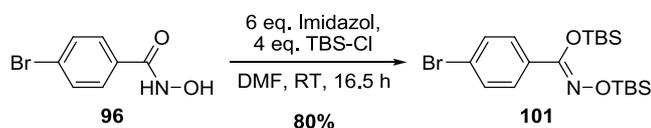
**Schema 19:** Synthese des Mono-TBS-Bausteins **98** und dessen Stannylierung zu **99**.

Mit den beiden Phenylpyridinen **83** und **84** konnten anschließend keine erfolgreichen STILLE-Kreuzkupplungen zur Darstellung von **100** durchgeführt werden (Schema 20).



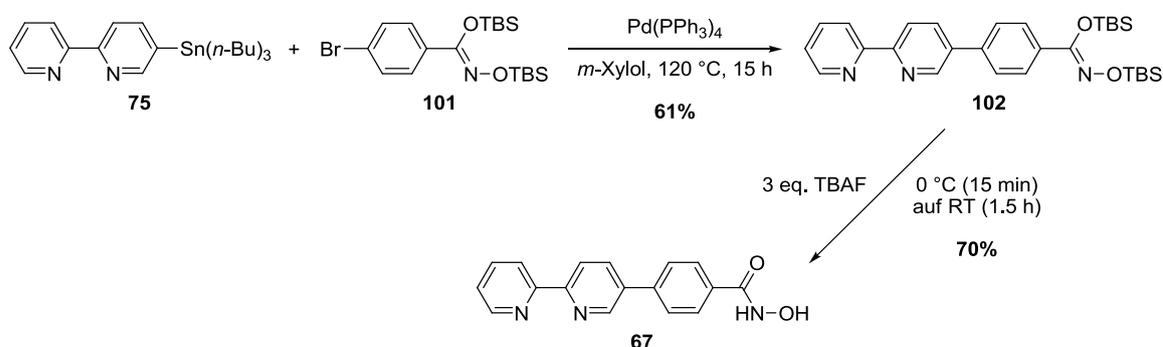
Schema 20: Ansätze zur Synthese des Mono-TBS-Liganden **100** mittels STILLE-Kreuzkupplung.

Um zu untersuchen, inwiefern das Proton an der Mono-TBS Verbindung störend für die Kreuzkupplung war, wurde die Bis-TBS-Verbindung **101** synthetisiert (Schema 21). Durch Reaktion der Hydroxamsäure **96** mit *tert*-Butyldimethylchlorsilan und Imidazol in Dimethylformamid wurde die geschützte Hydroxamsäure in einer Ausbeute von 80% erhalten.



Schema 21: Synthese der Bis-TBS-Verbindung **101**.

Die anschließende STILLE-Kupplung unter Standardbedingungen mit Stannyl **75** ergab in einer Ausbeute von 61% den geschützten Liganden **102** (Schema 22).

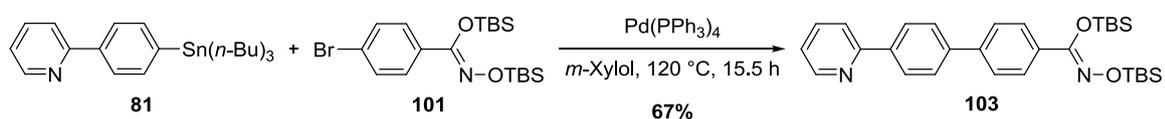


Schema 22: Synthese des linearen Bis-TBS-Liganden **102** durch STILLE-Kupplung und Entschützung zur Hydroxamsäure **67** mittels Tetra-*n*-butylammoniumfluorid.

Durch Vergleich mit Literaturwerten konnte mittels ^{13}C -NMR Analytik (Verschiebung des C=N-Signals bei 152.6 ppm) das Produkt als reiner (*Z*)-*O,O*-Bis-TBS-Ligand **102** identifiziert werden.^[229]

Zum Entschützen der Verbindung wurde eine Testreaktion mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid durchgeführt und 70% der Hydroxamsäure **67** erhalten. Insgesamt gesehen, zeigte der Bis-TBS-geschützte Ligand **102** die vielversprechendsten Voraussetzungen für die kommenden Komplexierungsreaktionen, da er erstens unproblematisch zu synthetisieren war und zweitens mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid die mildesten Reaktionsbedingungen zum Entschützen benötigte.

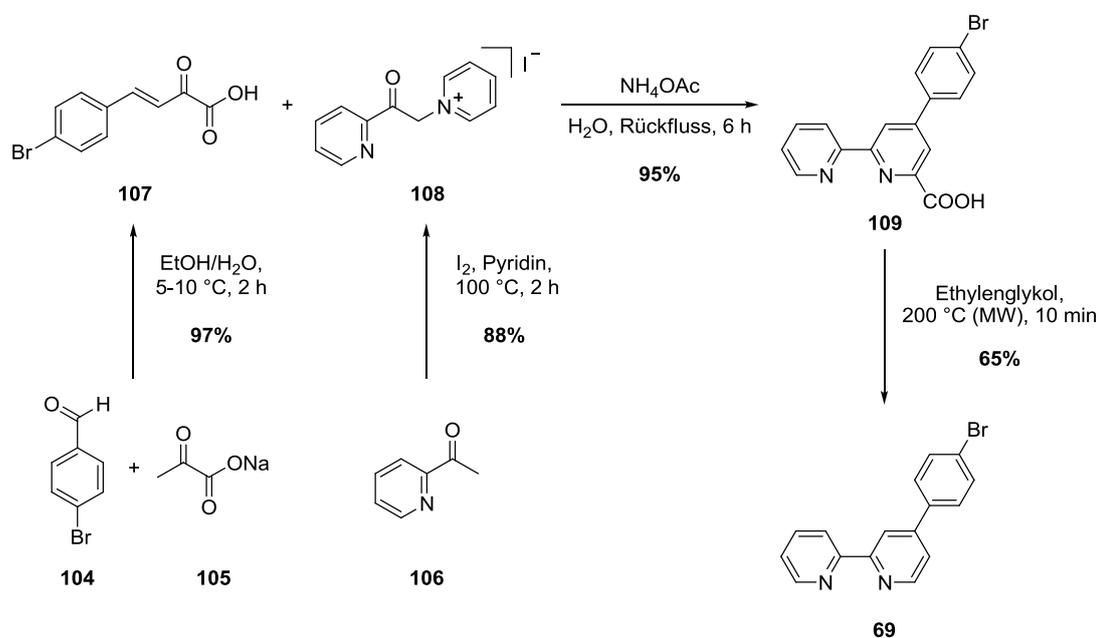
Aufgrund dessen wurde als monoanionischer Ligand repräsentativ die Bis-TBS-geschützte Verbindung **103**, mittels Kreuzkupplung des stanniierten Phenylpyridins **81** und der geschützten Hydroxamsäure **101**, in einer Ausbeute von 67% synthetisiert (Schema 23).



Schema 23: Darstellung des monoanionischen Bis-TBS-geschützten Liganden **103** mittels Kreuzkupplung.

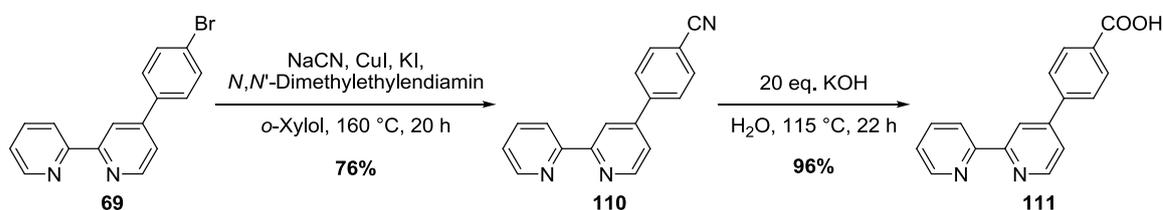
3.1.2.2 Gewinkelter Ligand

Als Ausgangspunkt konnte 4-(4-Bromphenyl)-2,2'-bipyridin (**69**) in guten Ausbeuten mittels KRÖHNKE-Pyridin-Synthese dargestellt werden (Schema 24).^[206–209]



Schema 24: Darstellung von 4-(4-Bromphenyl)-2,2'-bipyridin (**69**) mittels KRÖHNKE-Pyridin-Synthese.

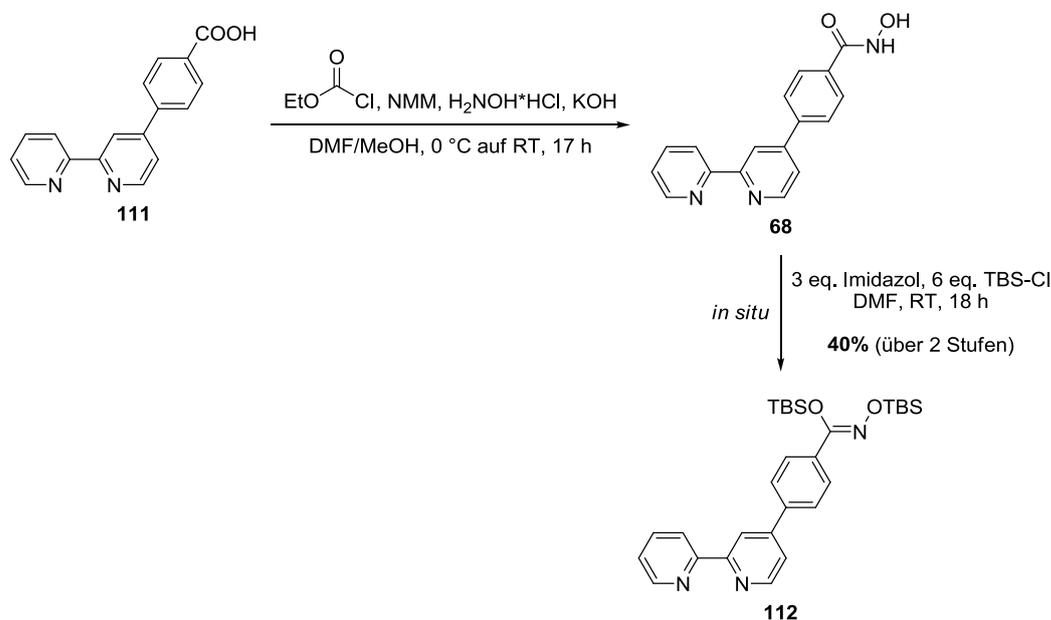
Im nachfolgenden Schritt wurde das Bromid **69** in das entsprechende Nitril umgewandelt. Hierzu wurde eine katalytische, milde Variante der ROSENMUND-VON-BRAUN-Reaktion adaptiert.^[230] Erste Vorarbeiten zu dieser Synthese wurden von PETER GÖBEL durchgeführt, so dass das Nitril **110** in einer Ausbeute von 76% synthetisiert werden konnte (Schema 25). Die Reaktion in *o*-Xylol bei 180 °C musste hierzu in Überdruckgefäßen ausgeführt werden. Das Nitril wurde anschließend zur Carbonsäure **111** hydrolysiert und in einer Ausbeute von 96% erhalten.



Schema 25: Umsetzung des Bromides **69** zum Nitril **110** und anschließende Hydrolyse zur Carbonsäure **111**.

Die folgende Umsetzung zur Hydroxamsäure **68** erfolgte, aufgrund erster Untersuchungen zu dieser Reaktion (vgl. Schema 15), mittels Chlorameisensäureethylester (Schema 26).

Anschließend wurde das Rohprodukt direkt mit einem Überschuss an Imidazol und *tert*-Butyldimethylchlorsilan in Dimethylformamid umgesetzt und nach säulenchromatographischer Reinigung konnte der gewinkelte Neutralligand **112** in einer Ausbeute von 40% über zwei Stufen isoliert werden.



Schema 26: Hydroxamsäuresynthese mittels Aktivierung durch Chlorameisensäureethylester und anschließende *in situ* Schützung mit *tert*-Butyldimethylchlorsilan zum gewinkelten Liganden **112**.

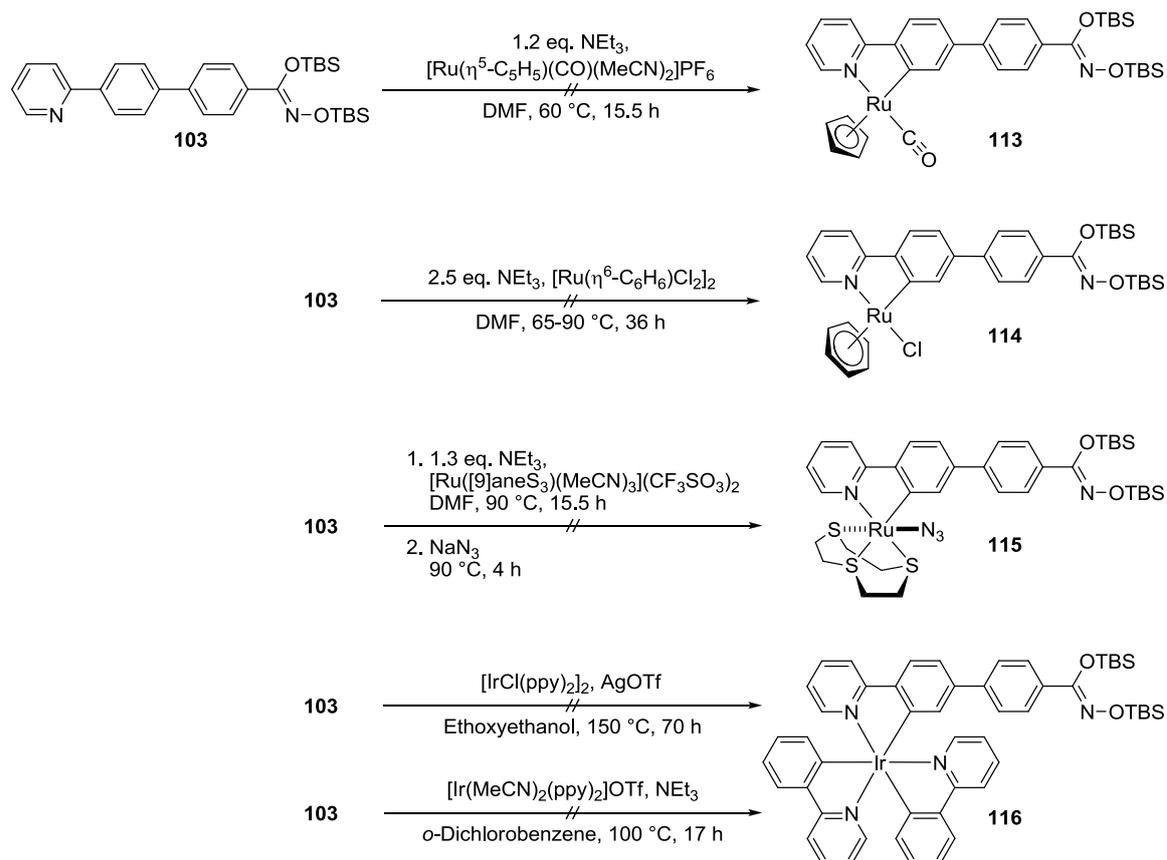
Insgesamt konnten mit der gewinkelten Verbindung **112** und dem linearen Gegenstück **102** zwei neutrale sowie ein monoanionischer, linearer Ligand **103** dargestellt werden.

3.1.3 Synthese der Metallkomplexe

Alle folgenden synthetisierten Komplexverbindungen wurden, wenn nicht besonders erwähnt, als racemische Gemische erhalten und es ist aus Gründen der Übersicht nur ein Enantiomer gezeigt.

3.1.3.1 Monoanionischer Ligand

Es wurden exemplarisch fünf Ansätze zur Komplexsynthese mit dem monoanionischen Bis-TBSO-Liganden **103** durchgeführt, wobei die *CH*-Aktivierung überwiegend unter basischen Standardbedingungen untersucht wurde. In keinem der Reaktionsansätze konnte der entsprechende Metallkomplex identifiziert werden (Schema 27).

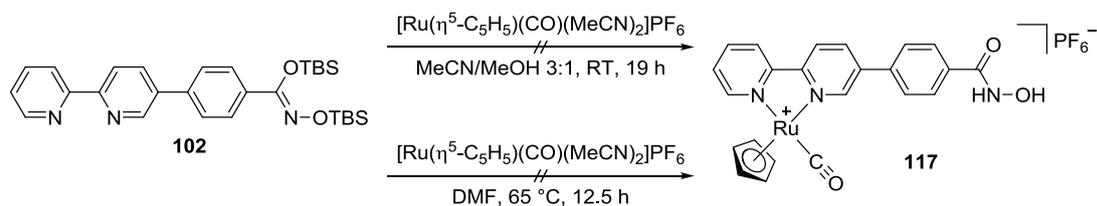


Schema 27: Erfolgreiche Reaktionsansätze zur Synthese neutraler Metallkomplexe durch *CH*-Aktivierung des Bis-TBS-Liganden **103**.

Es wurden keine weiteren Reaktionen bzw. Optimierungen der Bedingungen angestrebt und im Folgenden der Fokus auf die Synthese erster Modellverbindungen mit neutralen Liganden gerichtet. Die weiterführende Untersuchung der Synthese von neutralen Metallkomplexen, basierend auf dem in dieser Arbeit vorgestellten linearen Hydroxamsäure-Grundgerüst, ist Gegenstand aktueller Forschungen in der Arbeitsgruppe MEGGERS.

3.1.3.2 Bipyridin-Liganden

Zuerst wurde die Synthese pseudooktaedrischer Halbsandwichkomplexe untersucht. Die Umsetzung des Liganden **102** mit dem Rutheniumvorläufer $[\text{Ru}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{CO})(\text{MeCN})_2]\text{PF}_6$ lieferte nach 19 Stunden bei Raumtemperatur lediglich den entschützten Liganden (Schema 28).



Schema 28: Reaktionsansätze zur Darstellung des pseudooktaedrischen Ruthenium-Halbsandwichkomplexes **117**.

Bei einem zweiten Ansatz wurde der Ligand mit dem Rutheniumvorläufer 12.5 Stunden bei 65 °C in Dimethylformamid erhitzt. Durch die säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel wurden die TBS-Schutzgruppen der Hydroxamsäure abgespalten. Der entschützte Komplex **118** schien aber instabil zu sein, da im $^1\text{H-NMR}$ mehrere Nebensignale im Bereich des $(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)$ -Signals (5.306 ppm) zu erkennen waren (Abb. 45).

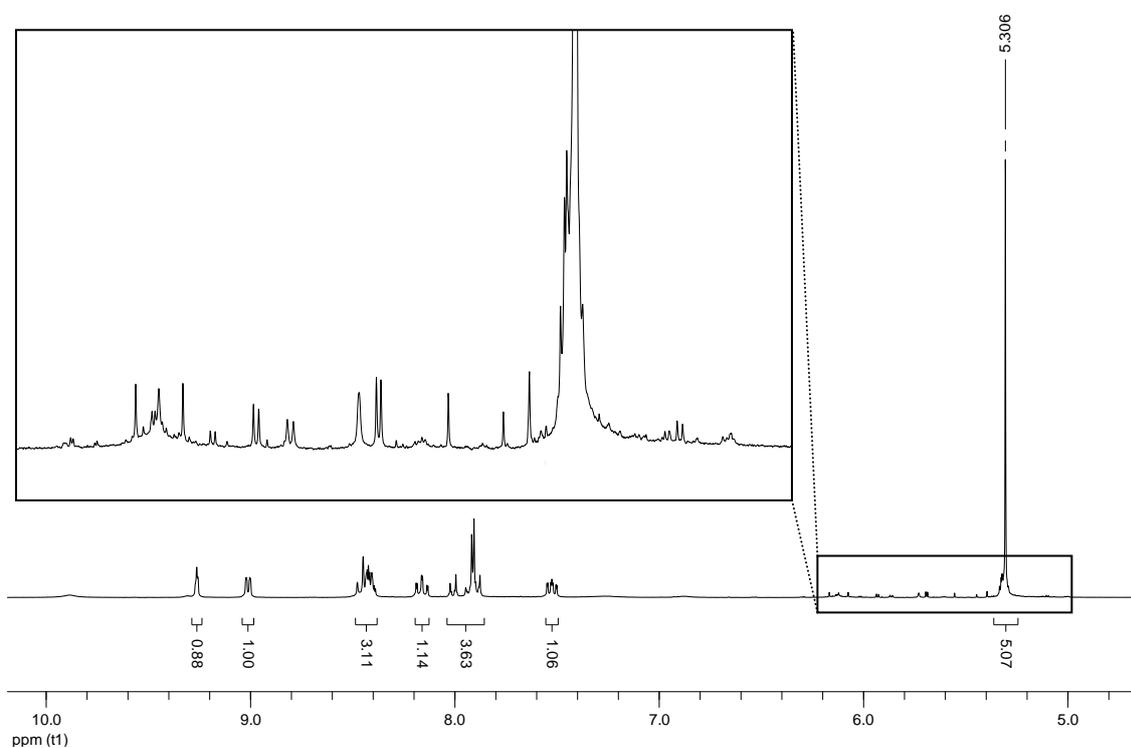
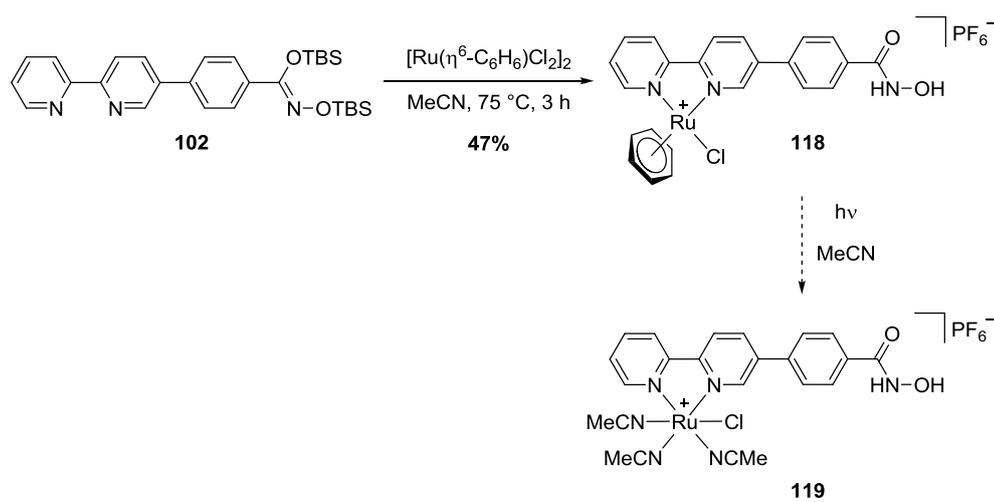


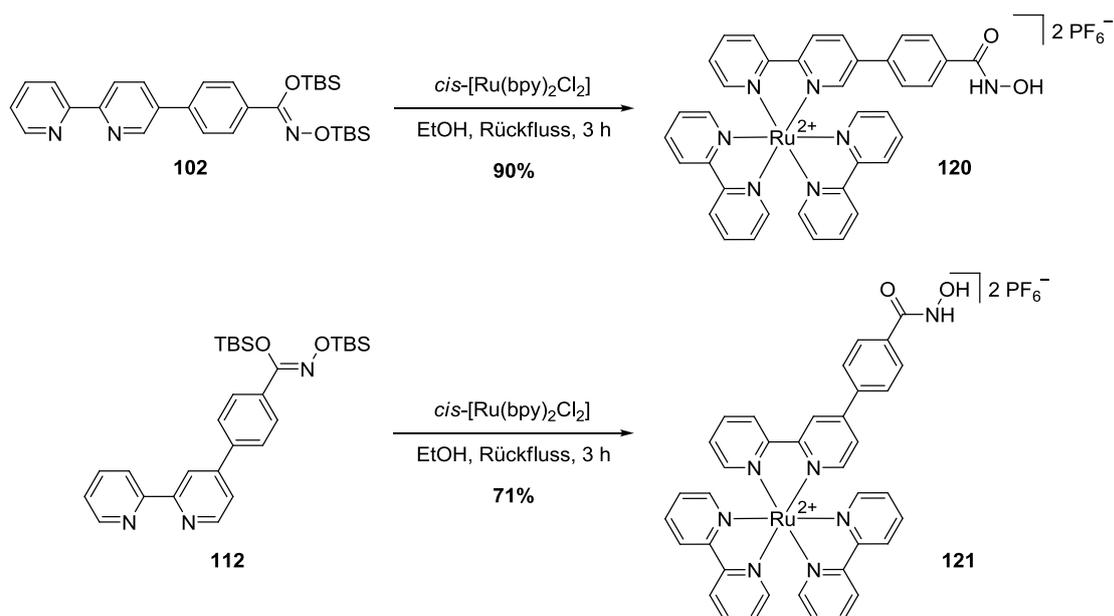
Abb. 45: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum von **117** zeigte Zersetzungstendenz des Metallkomplexes.

Ein weiterer pseudooktaedrischer Rutheniumkomplex wurde durch Umsetzung des Liganden mit dem Rutheniumvorläufer $[\text{Ru}(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)\text{Cl}_2]_2$ in Acetonitril bei 75 °C synthetisiert (Schema 29). Der mit 47% Ausbeute erhaltene Halbsandwichkomplex **118** könnte mittels photochemischer Reaktion zum Trisacetonitrilkomplex **119** umgesetzt werden. Dessen drei semi-labile Acetonitrilliganden können anschließend durch verschiedene andere Liganden substituiert werden.^[231] Dieser Ansatz der kombinatorischen Chemie wurde jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter verfolgt.



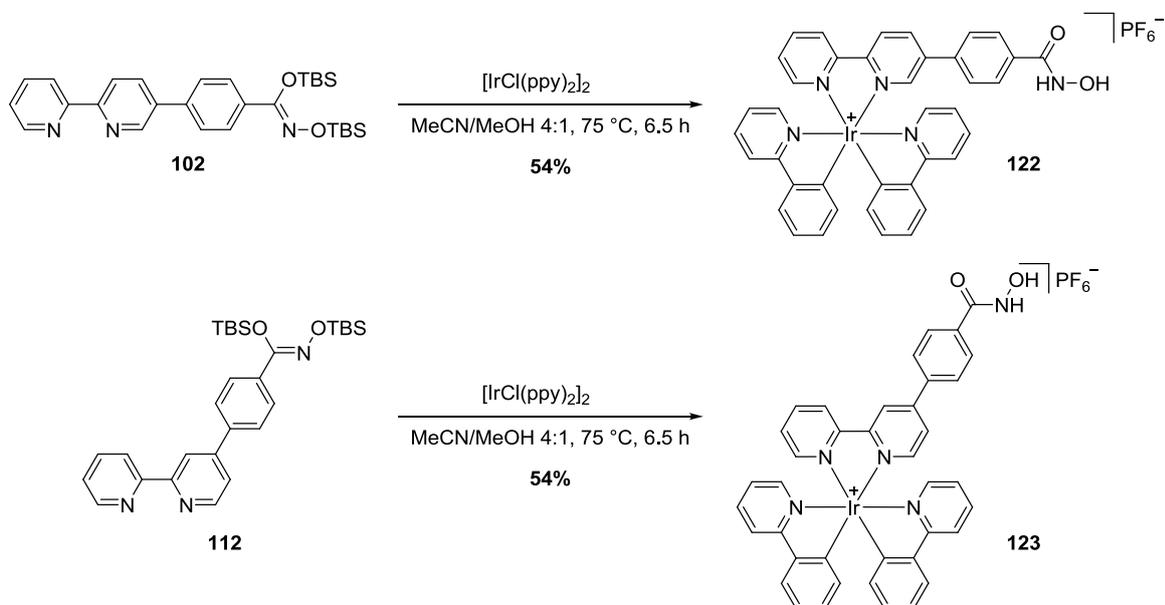
Schema 29: Darstellung des pseudooktaedrischen Ruthenium-Halbsandwichkomplexes **118** und möglicher kombinatorischer Ansatz zur Darstellung eines Trisacetonitrilkomplexes **119**.

Zur Erweiterung des Spektrums an Verbindungen wurde ein Metallkomplex mit einer großen, globulären Struktur synthetisiert. Dafür wurden die Liganden jeweils mit $cis\text{-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{Cl}_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ umgesetzt (Schema 30). Bei der Reaktion des linearen Liganden konnten 90% und bei der Reaktion des gewinkelten Ligand 71% Ausbeute des Bisbipyridin-Rutheniumkomplexes erhalten werden. Diese Verbindungen könnten wichtige Hinweise auf die Platzverhältnisse in der aktiven Tasche geben. Auch der Einfluss der zweifach positiven Ladung auf die Bioaktivität sollte einen interessanten Vergleichspunkt zu anderen Verbindungen darstellen.



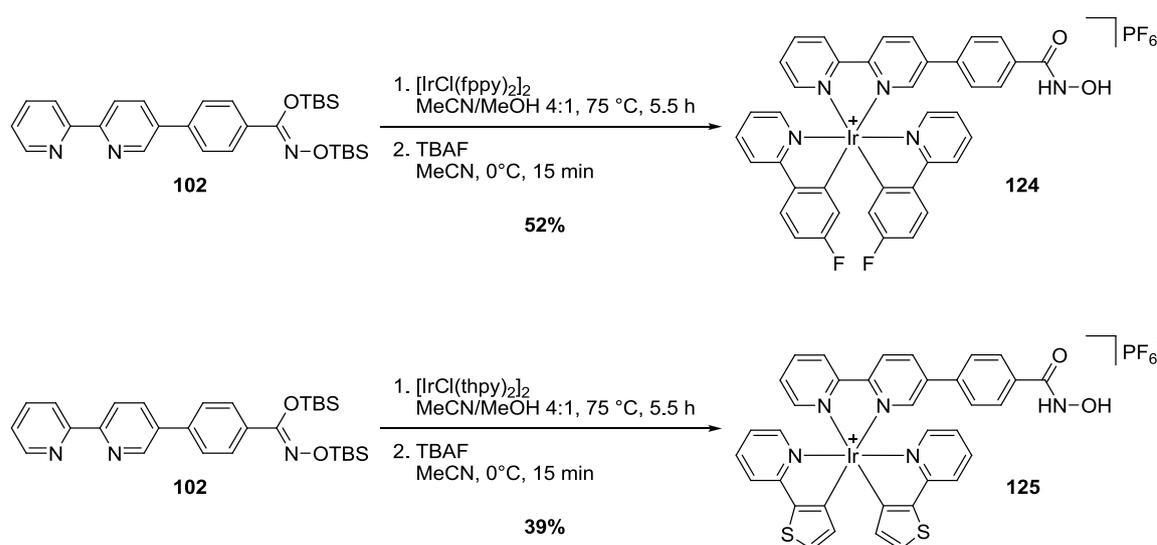
Schema 30: Darstellung der zweifach kationischen Bisbipyridin-Rutheniumkomplexe **120** und **121**.

Als hierzu strukturell ähnlicher Komplex wurde der Bisphenylpyridin-Iridiumkomplex synthetisiert. Neben dem unterschiedlichen Metallzentrum ist diese Verbindung zudem nur einfach positiv geladen. Nach Umsetzung der Liganden mit dem Iridiumvorläufer $[\text{IrCl}(\text{ppy})_2]_2$ wurden die Komplexe **122** und **123** in 54% Ausbeute erhalten (Schema 31).



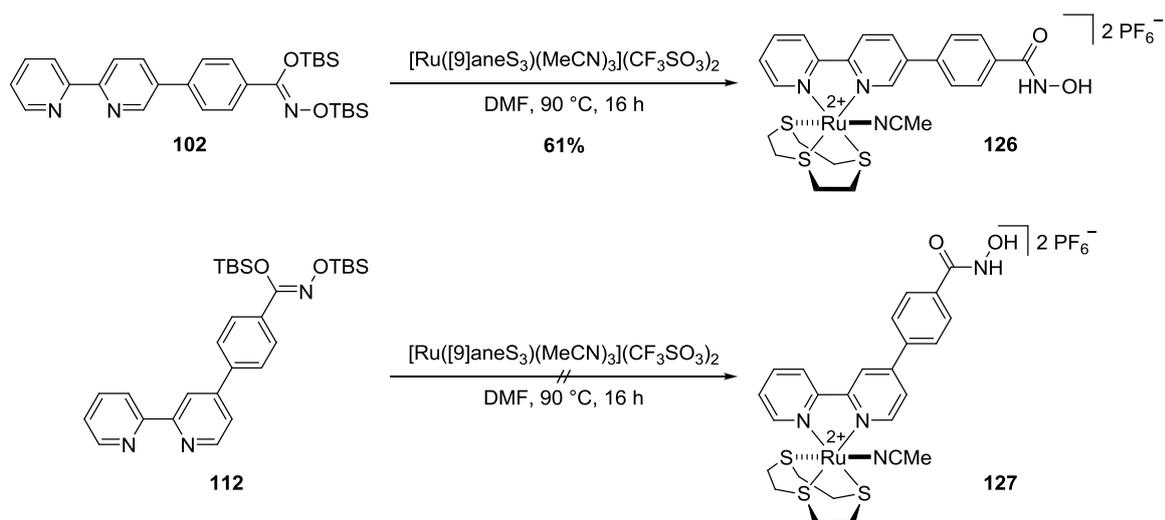
Schema 31: Darstellung der kationischen Bisphenylpyridin-Iridiumkomplexe **122** und **123**.

Da sich das Phenylpyridingerüst am Iridium leicht modifizieren lässt, wurden mit den entsprechenden Vorläufern weitere Iridiumkomplexe synthetisiert (Schema 32). Dabei sollten im Bisfluorphenylpyridinkomplex **124** die zusätzlichen Fluorliganden Wasserstoffbrückenbindungen in der aktiven Tasche ausbilden und im Bisthiophenpyridinkomplex **125** befand sich statt des Phenylrestes das kleinere Thiophen. Unter analogen Bedingungen zur vorigen Synthese konnten beide Iridiumverbindungen nach der säulenchromatographischen Reinigung nur als jeweilige Gemische aus Produkt und dem Mono-TBS-geschützten Komplex erhalten werden. Das komplette Entschützen wurde in beiden Fällen mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid erreicht.



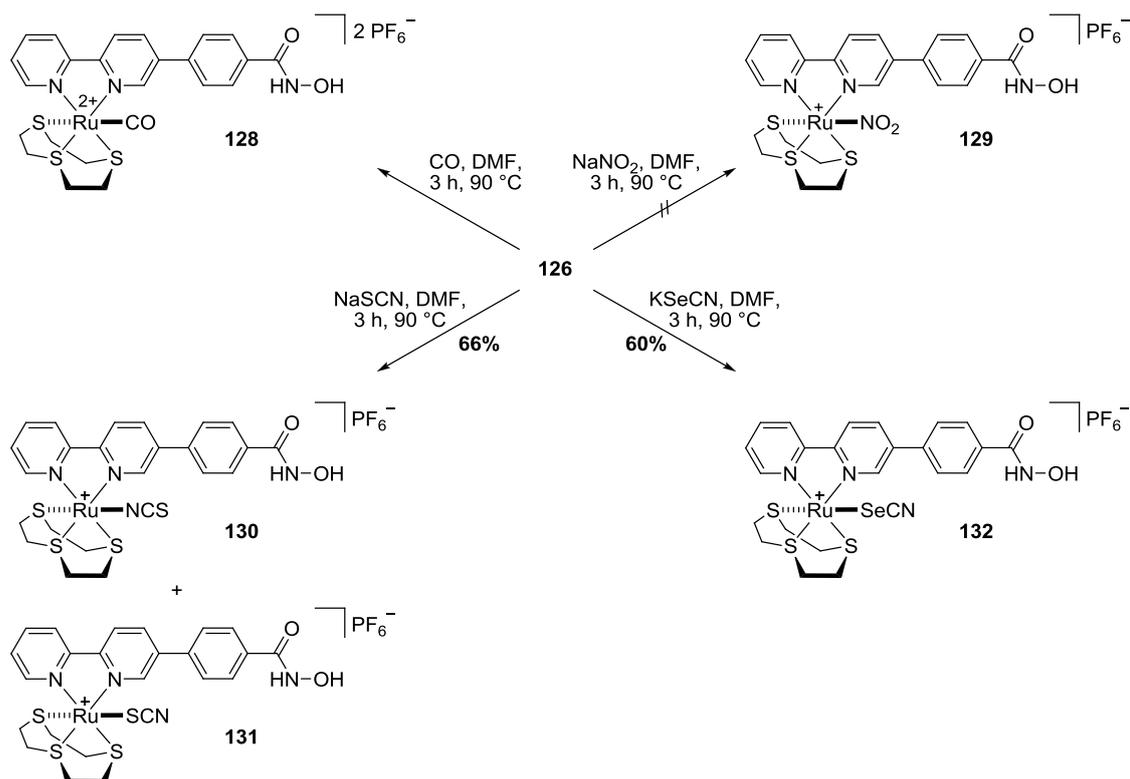
Schema 32: Darstellung der kationischen Iridium-Komplexe **124** und **125** über zwei Stufen.

Als Ausgangspunkt für verschiedene oktaedrische Komplexe wurde der Trithiacyclononan-Rutheniumkomplex **126** durch Erhitzen des Liganden mit dem Rutheniumvorläufer $[\text{Ru}([\text{9}]\text{aneS}_3)(\text{MeCN})_3](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ synthetisiert ($[\text{9}]\text{aneS}_3 = 1,4,7\text{-Trithiacyclononan}$). Durch diese Reaktion in Dimethylformamid konnten 61% der Verbindung **126** erhalten werden (Schema 33). Bei der Umsetzung des gewinkelten Liganden **112** war eine Darstellung des Trithiacyclononan-komplexes **127** nicht möglich.



Schema 33: Darstellung des zweifach kationischen Ruthenium-Trithiacyclononankomplexes **126** bzw. erfolglose Synthese der gewinkelten Variante **127**.

Ausgehend vom oktaedrischen Monoacetonitrillkomplex **126** lassen sich relativ schnell verschiedene auf dem Trithiacyclononangerüst basierende Varianten darstellen. Hierzu wird der semilabile, axiale Monoacetonitrilligand gegen einzählige neutrale oder anionische Liganden ausgetauscht, was auch *in situ* erfolgen kann.^[232] Demnach wurde im nächsten Schritt der rasche Aufbau einer solchen Bibliothek untersucht (Schema 34). Zur Synthese des Kohlenmonoxidkomplexes **128** wurde der Komplex **126** unter Kohlenmonoxidatmosphäre erhitzt, wobei das Produkt nur verunreinigt erhalten werden konnte. Zur Darstellung der anderen Komplexe wurde der jeweilig einzuführende Ligand als Salz in wenig Wasser zum Reaktionsgemisch zugegeben und dann für 3 Stunden auf 95 °C erhitzt. Der Nitritkomplex **129** konnte durch Verwendung von Natriumnitrit nicht isoliert werden. Die Darstellung der Thiocyanatkomplexe erfolgte analog durch Umsetzung mit Natriumthiocyanat. Da die unterschiedlichen Komplexverbindungen mit jeweils *N*- und *S*-gebundenem Thiocyanat **130** sowie **131** konnten während der Reinigung nicht getrennt werden und wurde das Isomereingemisch in einer Gesamtausbeute von 66% erhalten. Dieses ambidente Verhalten des Thiocyanatliganden in Rutheniumkomplexen ist bereits bekannt.^[233] In deuteriertem Dimethylsulfoxid wurde bei Raumtemperatur keine Umwandlung in eines der beiden Isomere beobachtet.



Schema 34: Darstellung der kationischen Ruthenium-Trithiacyclononankomplexe **128–132** durch Austausch des Acetonitrilliganden. Die Thiocyanatkomplexe wurden als Isomergemisch erhalten.

Der Selenocyanatkomplex **132** konnte durch Verwendung von Kaliumselenocyanat in einer Ausbeute von 60% als einzelnes Isomer erhalten werden. Im ⁷⁷Se-NMR zeigte sich nur ein Signal bei –216 ppm. Dieses Signal entspricht der chemischen Verschiebung von Se-gebundenen Selenocyanaten in Rutheniummetallkomplexen wie bereits durch **133** in der Literatur gezeigt werden konnte (Abb. 46).^[232] Ein entsprechendes N-gebundenes Isomer ist zu tieferem Feld verschoben.^[233]

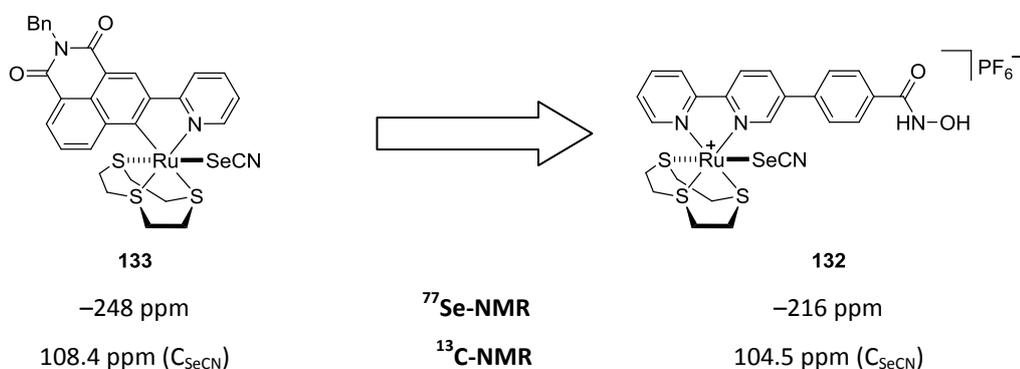
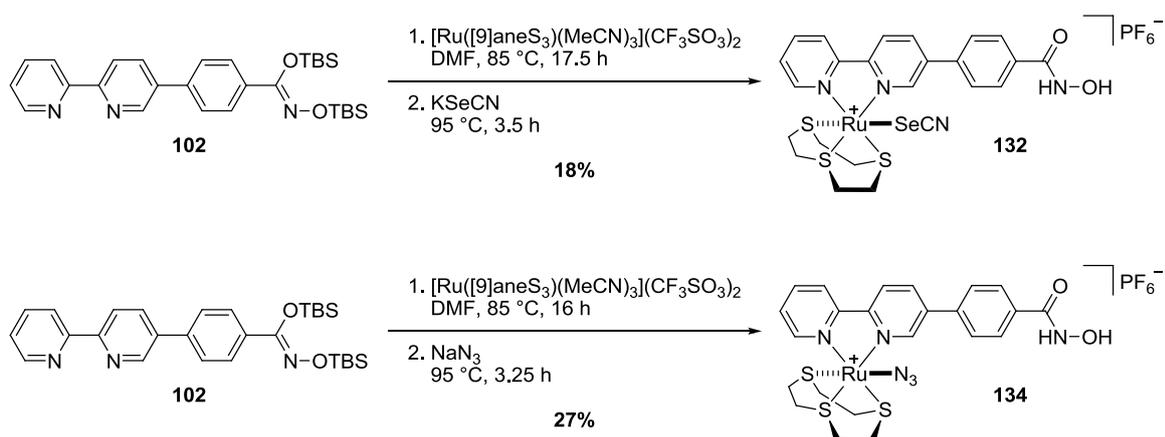


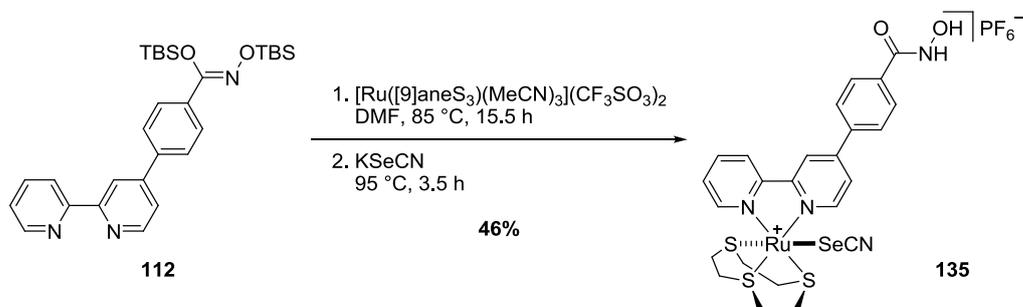
Abb. 46: Vergleich der NMR-spektroskopischen Daten (DMSO-*d*₆) von **132** und **133**.^[232]

Nach Darstellung des Monoacetonitrilkomplexes konnte auch durch direkte Zugabe des einzuführenden einzähnigen Liganden der Metallkomplex *in situ* dargestellt werden. Die anschließende Reinigung verlief analog zur zweistufigen Synthese. Hierdurch konnte der Selenocyanatkomplex **132** lediglich in einer Ausbeute von 18% synthetisiert werden (Schema 35). Über diese Syntheseroute wurde der Azidkomplex **134** in einer Ausbeute von 27% erhalten.



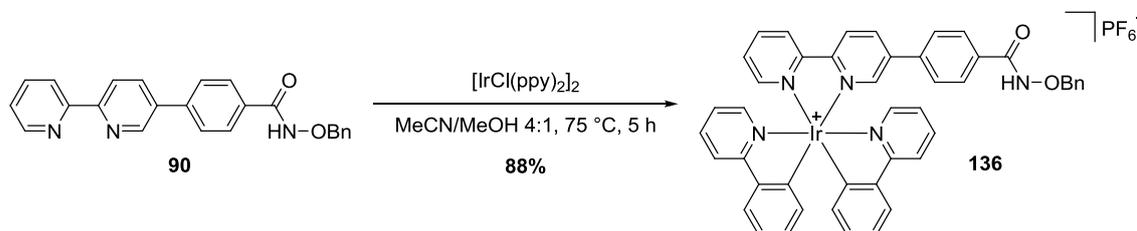
Schema 35: *In situ* Darstellung der kationischen Trithiacyclononan-Rutheniumkomplexe **132** und **134** durch Austausch des Acetonitrilliganden.

Da die Synthese des Monoacetonitrilkomplexes **127** nicht gelang, konnte nur ein *in situ* Austausch des Acetonitrilliganden durchgeführt werden. Hierbei wurde ein Austausch durch Selenocyanat durchgeführt, da dies aufgrund der Vorreaktionen mit dem linearen Liganden am zuverlässigsten erschien (Schema 36). Durch Zugabe von Kaliumselenocyanat wurde der Komplex **135** als einzelnes Isomer mit 46% Ausbeute isoliert. Durch den Vergleich des ^{77}Se (-216 ppm) und ^{13}C -NMR (104.2 ppm (C_{SeCN})) in $\text{DMSO}-d_6$ mit der linearen Verbindung **132** konnte bestätigt werden, dass der Selenocyanatligand auch in dieser Verbindung über das Selen an das Metallzentrum gebunden war.



Schema 36: *In situ* Darstellung des kationischen Selenocyanatkomplexes **135**.

Als letzte Komplexverbindung wurde eine Kontrollverbindung synthetisiert. Hierzu wurde exemplarisch der benzylierte Iridiumkomplex **136** in einer Ausbeute von 88% dargestellt (Schema 37).



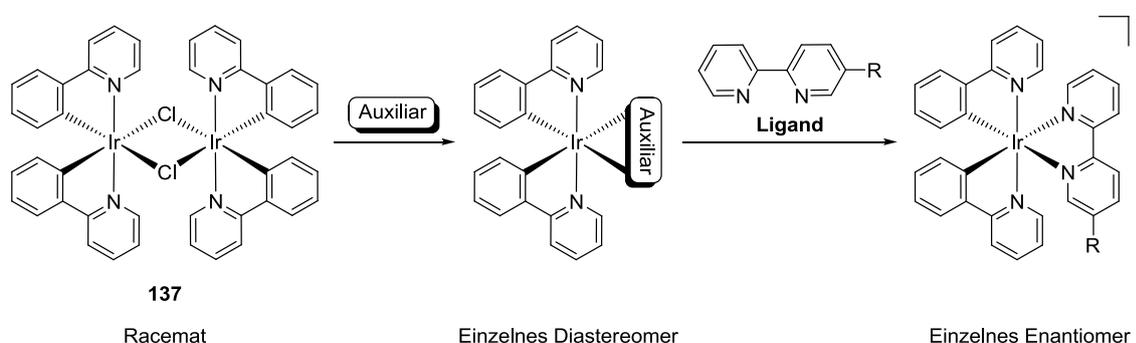
Schema 37: Darstellung des Mono-Bn-geschützten Iridiumkomplexes **136**.

Durch das Schützen der Hydroxamsäurefunktionalität soll verhindert werden, dass diese als zweizähliger Chelatbildner das Zinkion in der aktiven Tasche der HDACs komplexieren kann. Hierbei sollte eine Verringerung der Affinität im Vergleich zum ungeschützten Komplex **122** beobachtet werden.

3.1.3.3 Synthese enantiomerenreiner Komplexverbindungen

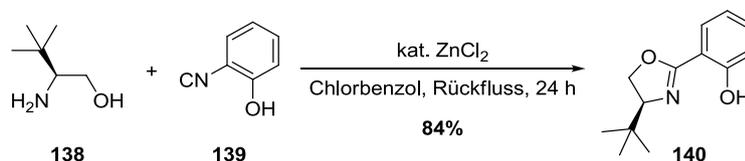
Untersuchungen oktaedrischer Metallkomplexe zeigten, dass unterschiedliche Stereoisomere verschiedene Bindungsaffinitäten zu einem Enzym besaßen und oftmals nur ein Stereoisomer durch gezielte Wechselwirkungen die gewünschte biologische Aktivität zeigte.^[36,234] Eine Variante zur Synthese der einzelnen Enantiomere ist die Verwendung chiraler Auxiliare. Dies sind Verbindungen, die an das jeweilige Substrat gebunden, Einfluss auf den stereochemischen Verlauf weiterer Umsetzungen nehmen und nach erfolgter Reaktion wieder abgespalten werden.^[235] Dieses Prinzip kann auch auf die Koordinationschemie mit metallzentrierter Chiralität übertragen werden, was einen Forschungsschwerpunkt des Arbeitskreises MEGGERS darstellt. Hierzu werden chirale Liganden als Auxiliar in den racemischen Komplexvorläufer diastereoselektiv eingeführt, um durch anschließende Substitution mit einem achiralen Liganden einen Metallkomplex mit hohem Enantiomerenüberschuss zu erhalten. Zweizählige Liganden bieten hierbei den Vorteil der besseren Fixierung des Stereozentrums in der Koordinationssphäre des Komplexes. Die durch den Chelateffekt stabilisierte bzw. stärkere Bindung an das Metallzentrum kann jedoch die abschließende Entfernung des Auxiliars aus dem Komplex erschweren. Sollten demnach die erforderlichen Bedingungen zur Abspaltung zu harsch sein, kann dies nicht zur Retention der Konfiguration, sondern zur unerwünschten Racemisierung führen. MEGGERS *et al.* entwickelten deswegen zweizählige Liganden mit veränderbarer

Bindungsstärke. Durch Protonierung eines der Donoratome kann eine milde Abspaltung des Auxiliars unter Retention der Konfiguration erhalten werden.^[236–242] In der Masterarbeit von MELANIE HELMS wurden mit dieser Methode erste Untersuchungen zur auxiliargesteuerten Synthese nichtracemischer, cyclometallierter Iridium(III)-Komplexe beschrieben (Schema 38).^[243]



Schema 38: Grundlegende Strategie zur Synthese enantiomerenreiner Ir(III)-Komplexe ist die diastereoselektive Umsetzung eines racemischen Gemisches mit einem Auxiliar. Nach dieser Umsetzung sollten unter Retention der Konfiguration die reinen Enantiomere isoliert werden können (R = Rest).

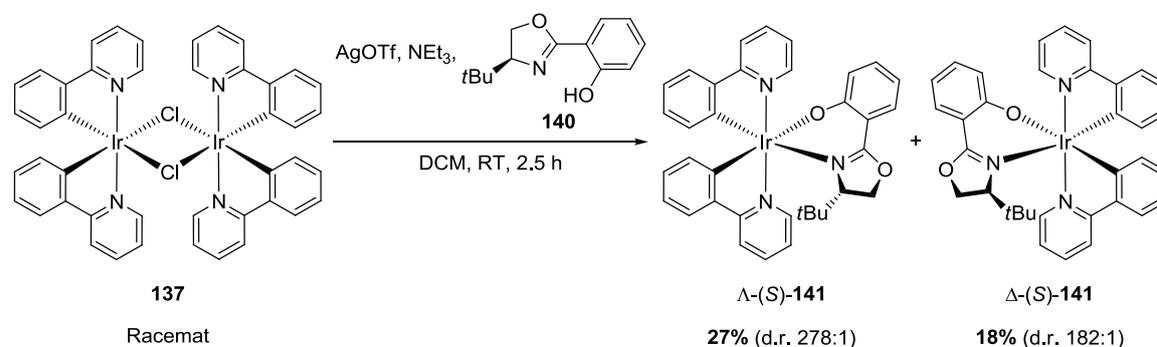
Die in dieser Arbeit vorgestellten Methoden mit 2,2'-Bipyridin als achiralem Ligand bildeten die wesentliche Grundlage, um exemplarisch die beiden enantiomerenreinen Bisphenylpyridin-Iridiumkomplexe Δ -**122** und Λ -**122** zu synthetisieren. Mit diesen Komplexverbindungen sollten die unterschiedlichen Wechselwirkungen mit der chiralen Umgebung des Carboanhydraseenzym und die damit verbundenen Änderungen der Bioaktivität untersucht werden. Zu Beginn musste das entsprechende Auxiliar synthetisiert werden. (4S)-4-*tert*-Butyl-2-(2-hydroxyphenyl)-4,5-oxazolin (**140**) konnte nach einer Literaturvorschrift von BOLM *et al.* in einer Ausbeute von 84% dargestellt werden (Schema 39).^[244] Hierzu wurde L-*tert*-Leucinol mit 2-Hydroxybenzonnitril und Zinkchlorid als Katalysator in Chlorbenzol umgesetzt.



Schema 39: Synthese des Auxiliars **140** nach BOLM *et al.*^[244]

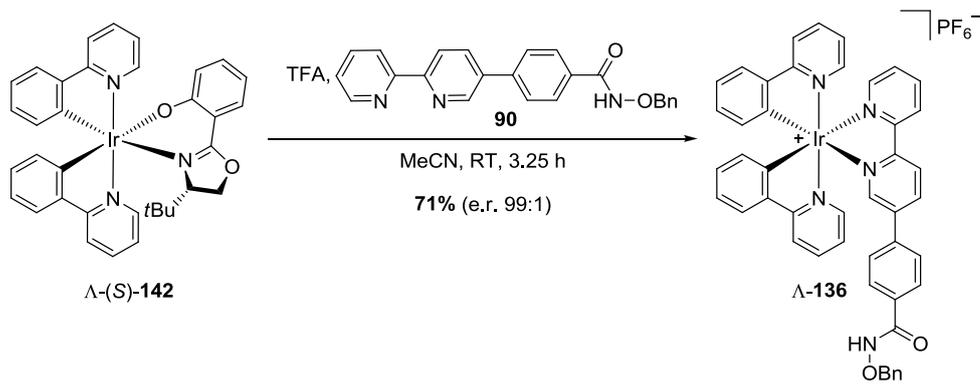
Zur Synthese der diastereomeren Iridiumkomplexe Λ -(S)-**141** und Δ -(S)-**141** wurden geringfügig modifizierte Reaktionsbedingungen verwendet, indem die Reaktion nicht unter Lichtausschluss

durchgeführt wurde. Das Auxiliar **140** wurde mit dem racemischen Komplexvorläufer **137**, Triethylamin und Silbertriflat in Dichlormethan umgesetzt und Λ -(S)-**141** (18%) bzw. Δ -(S)-**141** (27%) nach säulenchromatographischer Trennung als Produkte erhalten (Schema 40).^[243]



Schema 40: Synthese der Diastereomere Λ -(S)-**141** und Δ -(S)-**141** ausgehend von Racemat **137**.

Die Diastereomerenverhältnisse konnten anschließend per ¹H-NMR bestimmt werden. Hierzu wurden die unterschiedlichen Signale der *tert*-Butylgruppe in deuteriertem Aceton miteinander verglichen. Demnach lagen Λ -(S)-**141** in einem Diastereomerenverhältnis von 278:1 und Δ -(S)-**141** von 182:1 vor. Die Ergebnisse zeigten, dass unter den verwendeten Reaktionsbedingungen keines der Diastereomere deutlich bevorzugt gebildet wurde und folglich keine asymmetrische Synthese stattfand. Da aber für die folgenden Untersuchungen beide Diastereomere benötigt wurden, war eine Optimierung dieser Reaktion nicht Bestandteil dieser Arbeit. Die jeweiligen diastereomeren Komplexe wurden zusammen mit dem benzylierten Liganden **90** unter Lichtausschluss mit Trifluoressigsäure umgesetzt und es konnten nach Substitution des Auxiliars Δ -**136** in 67% Ausbeute (e.r. 147:1) und Λ -**136** in 71% (e.r. 99:1) isoliert werden (Schema 41). Für diese Reaktion wurde der benzylierte Ligand **90** verwendet, da der Iridiumkomplex **136** im Vergleich zum reinen Liganden durch Palladium auf Kohle unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) geschützt werden konnte.



Schema 41: Säurevermittelte Synthese des $\Delta\text{-136}$ Enantiomers (e.r. 99:1) unter Retention der Konfiguration.

Ein Vergleich der beiden CD-Spektren in Acetonitril zeigte aufgrund des spiegelbildlichen Verlaufs eindeutig die enantiomere Beziehung von $\Delta\text{-136}$ und $\Lambda\text{-136}$ (Abb. 47).

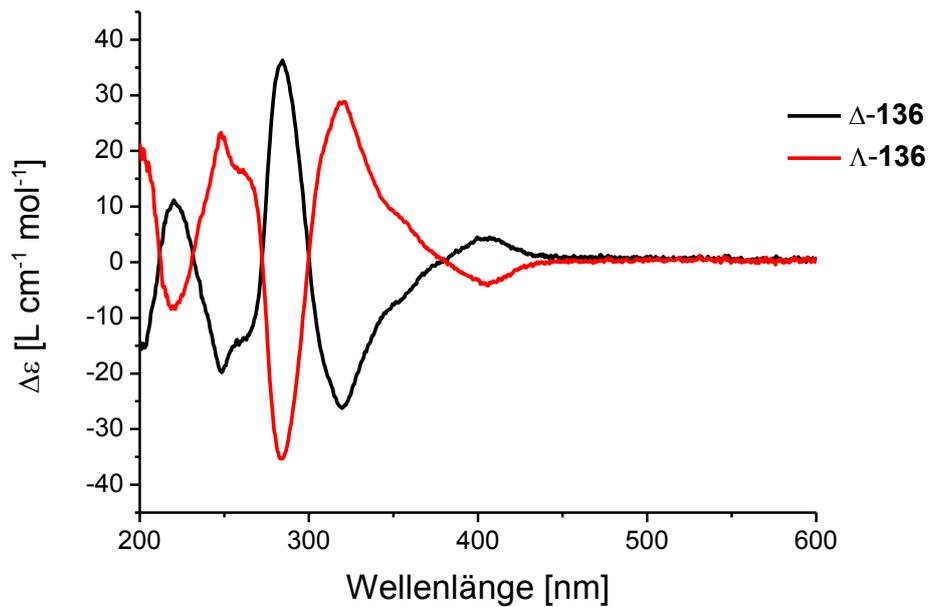


Abb. 47: Überlagerte CD-Spektren der benzylierten Verbindungen $\Delta\text{-136}$ und $\Lambda\text{-136}$ in Acetonitril.

Zusätzlich wurde die Zuordnung der absoluten Konfiguration durch Vergleiche mit CD-Spektren der beiden Auxiliar-Komplexe Λ -(S)-**141** und Δ -(S)-**141**^[243] sowie den Enantiomeren des [Ir(bpy)(ppy)₂]₂PF₆-Komplexes^[243] belegt, da ein jeweils ähnlicher Verlauf eindeutig zu erkennen war (Abb. 48).

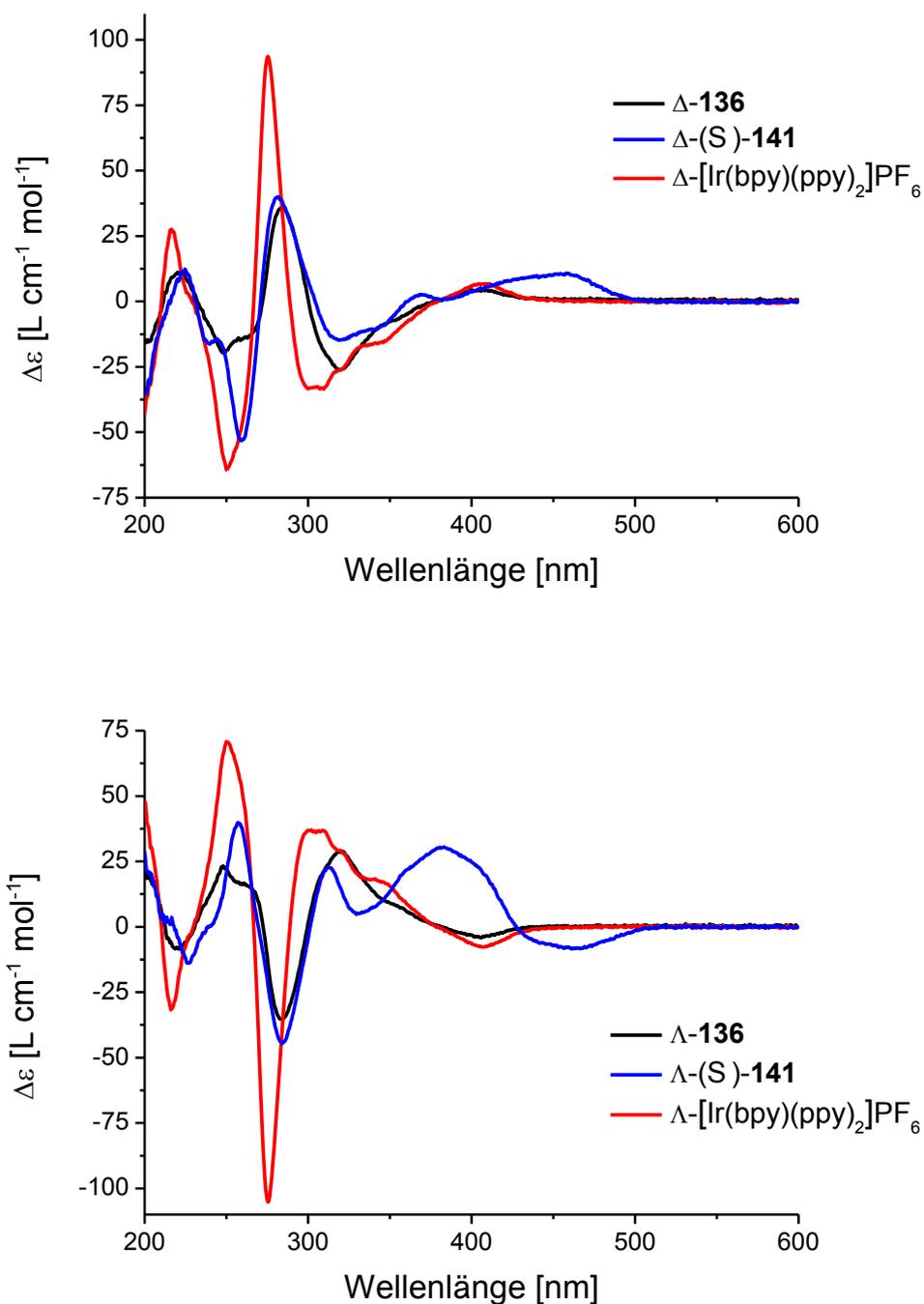


Abb. 48: Überlagerte CD-Spektren der Verbindungen Δ -**136**, Δ -(S)-**141** und Δ -[Ir(bpy)(ppy)₂]₂PF₆ (oben) sowie Λ -**136**, Λ -(S)-**141** und Λ -[Ir(bpy)(ppy)₂]₂PF₆ (unten).

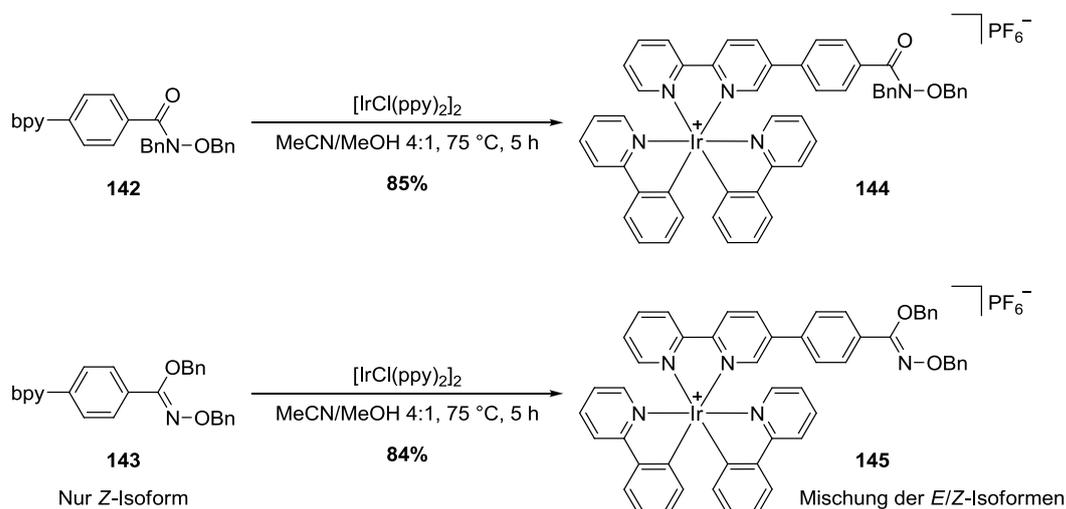
Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses und Synthese der bioaktiven Verbindung

Die Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses sollte mittels HPLC-Analytik unter Verwendung chiraler Chromatographiesäulen erfolgen. Für die racemischen Gemische des benzylierten Komplexes **136** sowie der bioaktiven Verbindung **122** gelang keine vollständige Trennung der jeweiligen Enantiomere (Chromatographiesäulen: Daicel Chiralpak® IA und IB (5 µm) 250 mm x 4.6 mm), so dass als weitere Variante der Ligand zweifach Bn-geschützt werden sollte. Hierzu wurde der Mono-Bn-Ligand **90** mit Benzylbromid und Kaliumcarbonat in Aceton umgesetzt und die beiden *N,O*- (**142**, 23%) und *O,O*-geschützten Verbindungen (**143**, 41%) isoliert (Schema 42). Die Verbindung **143** wurde durch die CH₂-Signale der Benzylgruppen im ¹H- und ¹³C-NMR als reines *Z*-Isomer identifiziert.^[245]



Schema 42: Synthese der Bis-Bn-geschützten Liganden **142** und **143** (bpy = 2,2'-Bipyridin-5-yl).

Nachfolgend wurden mit **142** und **143** die entsprechenden Bisphenylpyridin-Iridiumkomplexe in Ausbeuten von über 80% synthetisiert (Schema 43).



Schema 43: Synthese der Bis-Bn-geschützten Iridiumkomplexe **144** und **145**.

Nach der Komplexierungsreaktion lag die Verbindung **145** als Mischung aus *E*- und *Z*-Isomer vor, da sowohl im ¹H- als auch im ¹³C-NMR vier Signale der CH₂-Gruppe (um 5.2 bzw. 75 ppm), statt nur zwei Signalen bei Verbindung **143**, sichtbar waren (Abb. 49).

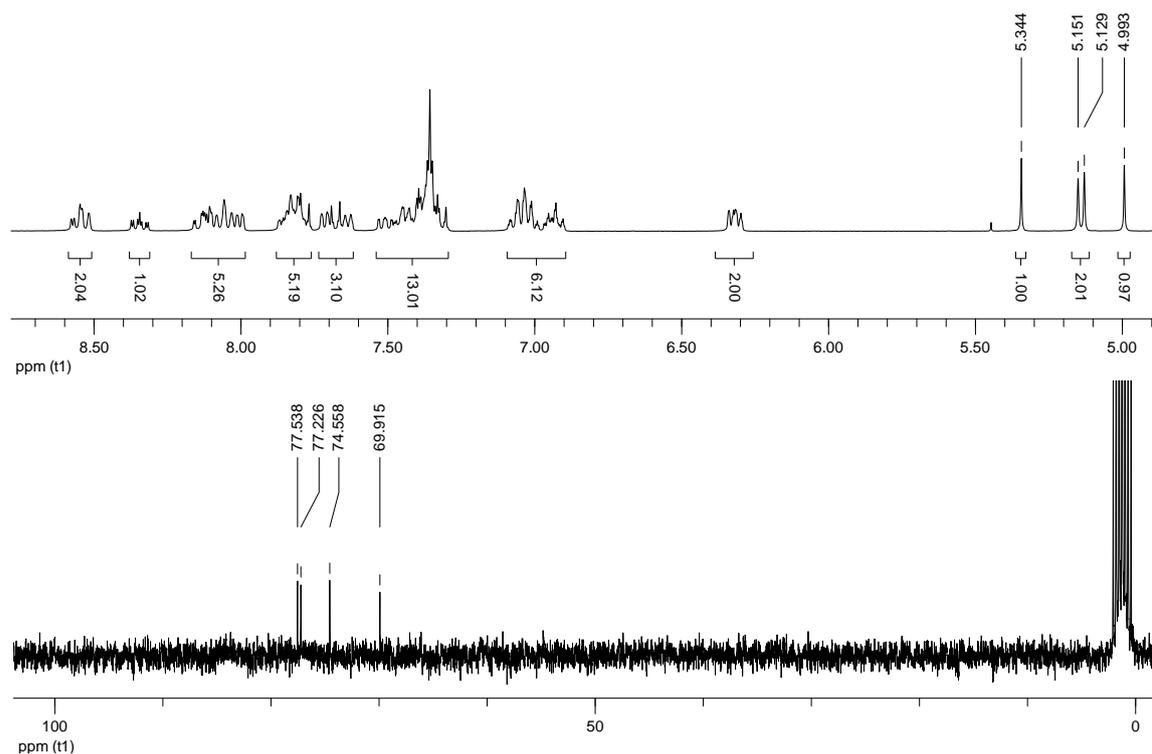


Abb. 49: ^1H - und ^{13}C -NMR von Iridiumkomplex **145** in deuteriertem Acetonitril zeigen deutlich eine Mischung der beiden Isomere durch vier vorhandene CH_2 -Phenyl-Signale (Verschiebung angezeigt).

Im Chromatogramm der *O,O*-geschützten Verbindung **145** nach HPLC-Analytik mittels chiraler Chromatographiesäule waren durch die *E*- und *Z*-Isomere vier Signale zu erkennen (Abb. 50). Bei der *N,O*-geschützten Verbindung **144** existierten nur die zwei Peaks der beiden Enantiomere, die sich anhand der Elutionszeit deutlich von Metallkomplex **145** abgrenzten. Aufgrund dieser Ergebnisse erwies sich für die Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses nur Verbindung **144** als geeignet.

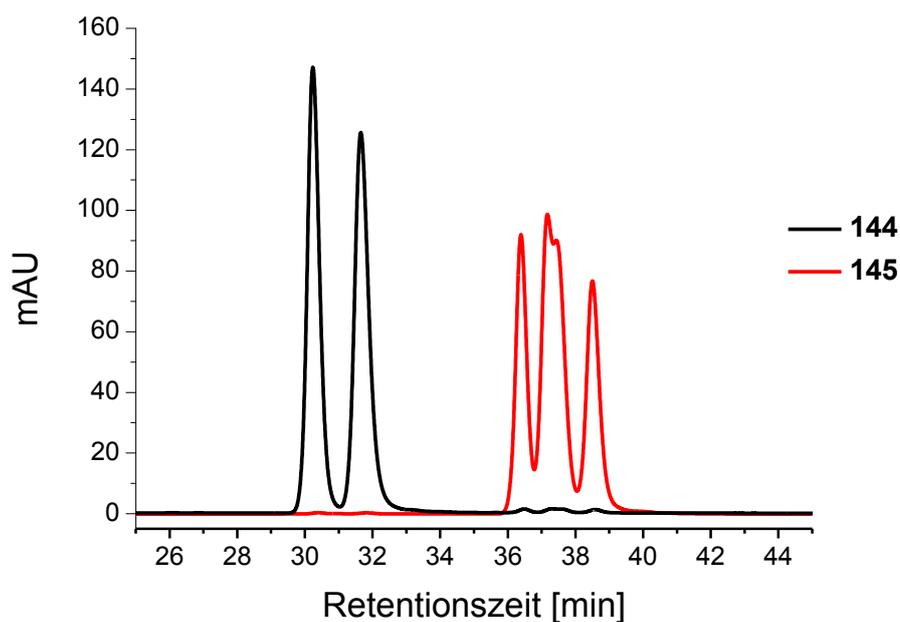
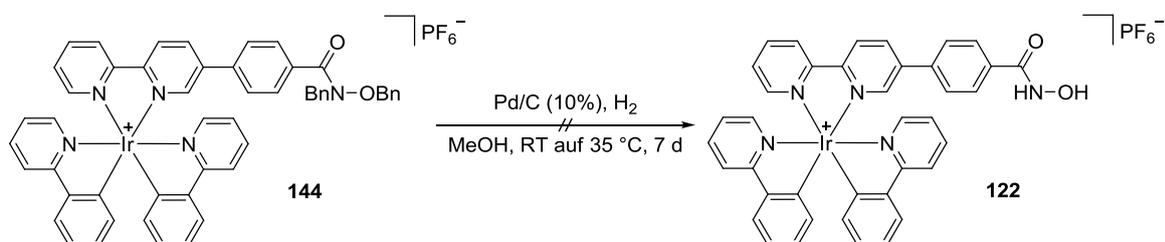


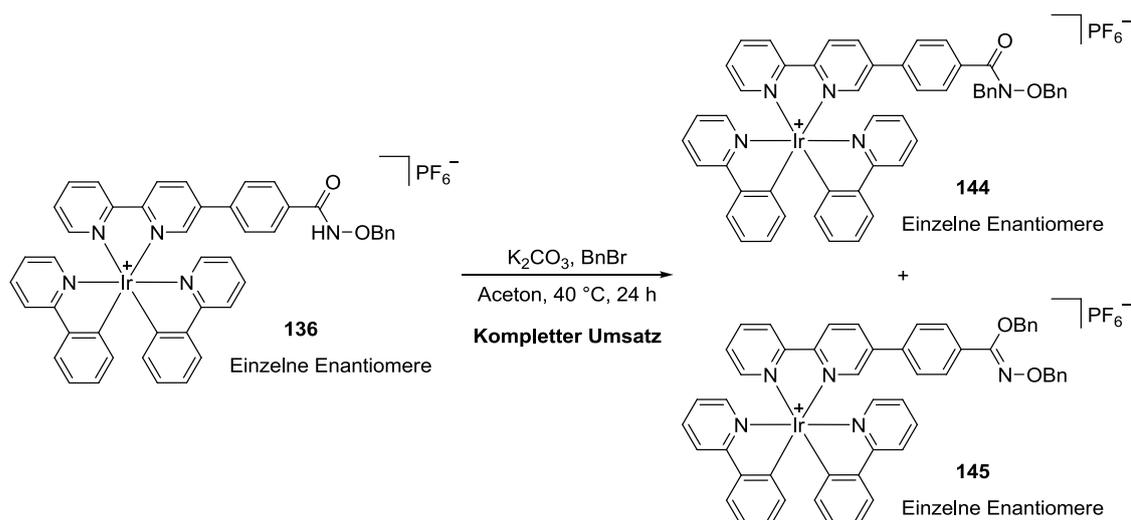
Abb. 50: Chromatogramme der Verbindungen **144** (*N,O*-geschützt, schwarz) und **145** (*O,O*-geschützt, rot).

Bei dem Bis-Bn-Komplex **144** gelang unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm) dagegen auch nach bis zu sieben Tagen kein komplettes Entschützen mit Palladium auf Kohle (Schema 44).



Schema 44: Erfolgleses Entschützen des Bis-Bn-Komplexes **144** durch Wasserstoff auf Pd/C.

Alternativ wurde nach der Synthese der Mono-Bn-geschützten Komplexe Δ -**136** und Λ -**136** ein Teil der Verbindungen doppelt Bn-geschützt, um damit anschließend das Enantiomerenverhältnis per HPLC-Analytik zu bestimmen (Schema 45).



Schema 45: Jeweilige Umsetzung der enantiomerenreinen Komplexe Δ -**136** und Λ -**136** zu den Bis-Bn-geschützten Komplexen.

Anschließend konnten die Enantiomerenverhältnisse der Komplexe Δ -**144** (e.r. 147:1) und Λ -**144** (e.r. 99:1) bestimmt werden (Abb. 51). Zum besseren Vergleich wurde ein Chromatogramm des racemischen Gemisches **144** aufgenommen, das die Zuordnung der Signale bestätigte.

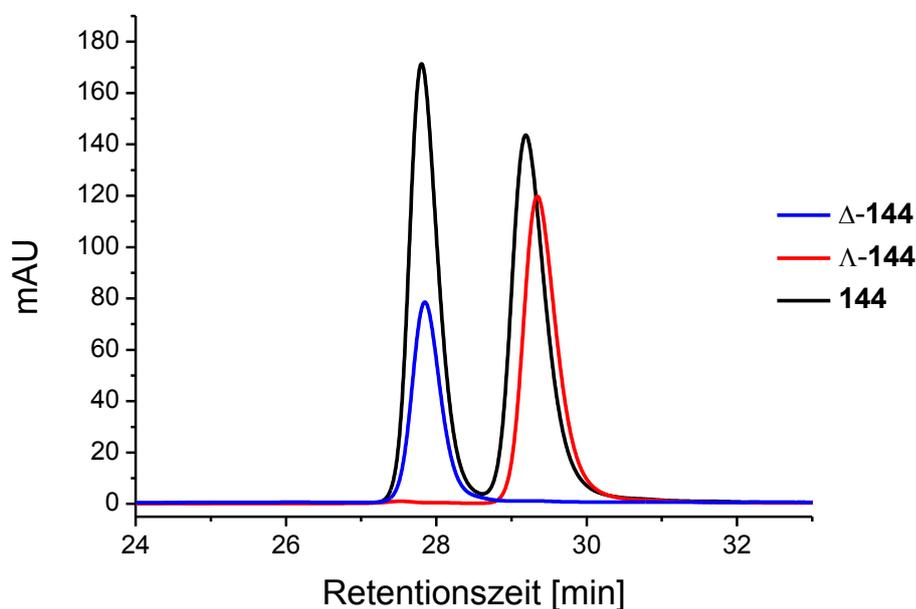
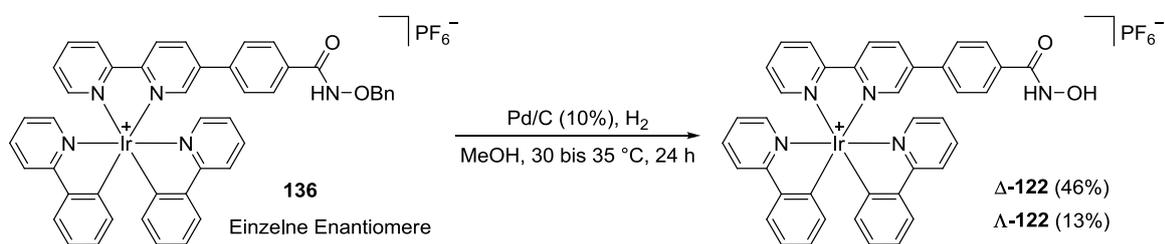


Abb. 51: Chromatogramme der Komplexe Δ -**144** ($t_R = 27.8$ min, e.r. 147:1), Λ -**144** ($t_R = 29.3$ min, e.r. 99:1) und der racemischen Verbindung **144**.

Folglich konnte über die zusätzliche Benzylierung indirekt das Enantiomerenverhältnis der Verbindungen Δ -**136** und Λ -**136** bestimmt werden. Nach deren Entschützung mit Palladium auf

Kohle unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) wurden die bioaktiven Iridiumkomplexe Δ -**122** (e.r. 147:1) und Λ -**122** (e.r. 99:1) erhalten (Schema 46).^[221]



Schema 46: Entschützen der Komplexe Δ -**122** und Λ -**122** zu den bioaktiven Verbindungen.

3.1.4 Untersuchungen zur Bioaktivität

3.1.4.1 Stabilitätstests

Damit bioaktive Metallkomplexe z. B. in medizinischen Studien untersucht werden können, muss deren Stabilität unter biologischen Bedingungen gewährleistet sein, um Ligandenaustausch oder anderweitige Zersetzung auszuschließen. Hierzu wurde exemplarisch der Selenocyanatkomplex **132** untersucht, da sich eine mögliche Instabilität beispielsweise an der Isomerisierung des ambidenten Liganden oder dessen Austausch zeigen sollte. Zum Testen der Stabilität in wässrigem Medium wurde die Verbindung in einem DMSO-*d*₆/D₂O Gemisch (9:1) gelöst und über einen Zeitraum von 24 Stunden per ¹H-NMR beobachtet (Abb. 52). Innerhalb der ersten 24 Stunden ließen sich keine wesentlichen Veränderungen erkennen, was die Stabilität des Metallkomplexes **132** im wässrigen Medium belegte. Auch die Stabilität der Komplexverbindung gegenüber nukleophilen Thiolen wurde getestet, da diese intrazellulär in millimolaren Konzentrationen vorliegen können. Ein Beispiel hierfür ist das Tripeptid Glutathion, das in fast allen Zellen vorkommt und zu den wichtigsten Antioxidantien im Körper gehört. Diese biologisch relevanten Bedingungen wurden durch Lösen der Verbindung in einem DMSO-*d*₆/D₂O Gemisch (9:1) unter Zusatz von 5 mM 2-Mercaptoethanol simuliert und ebenfalls über einen Zeitraum von 24 Stunden per ¹H-NMR beobachtet (Abb. 53). Innerhalb der ersten 24 Stunden ließen sich auch hier keine wesentlichen Veränderungen erkennen. In diesem Zeitraum scheint der Metallkomplex **132** im wässrigen Medium auch gegenüber Thiolen stabil zu sein.

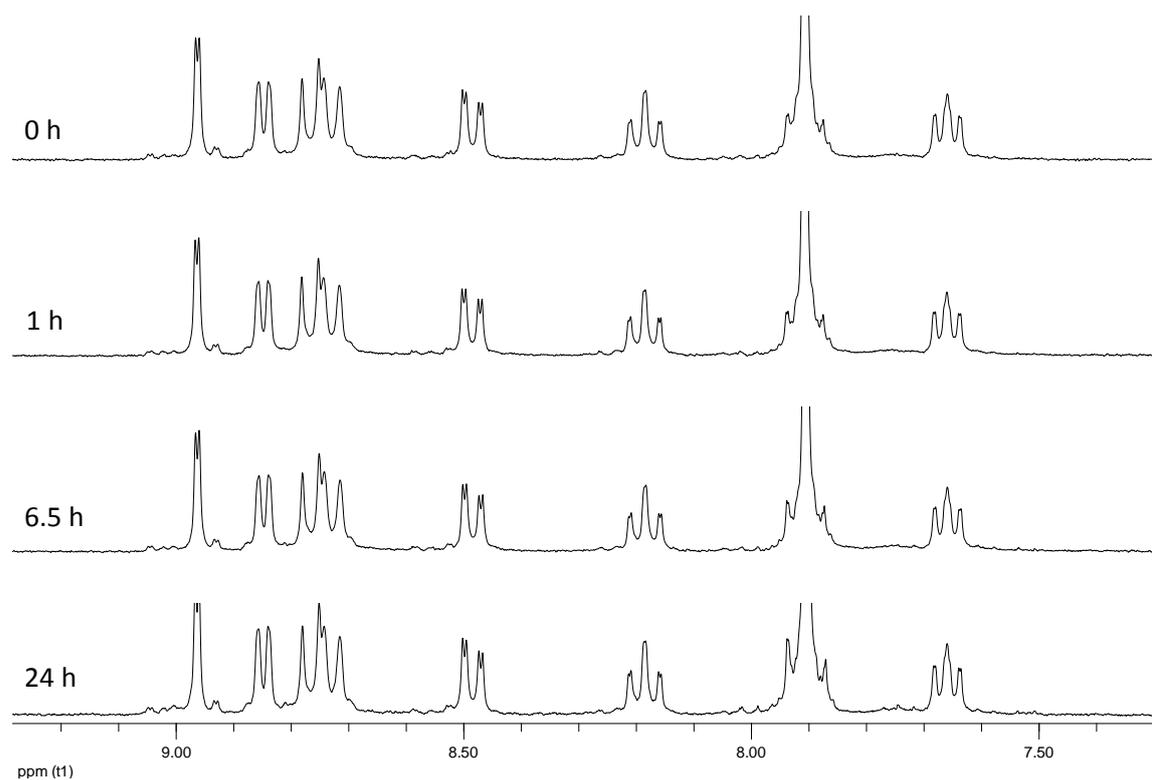


Abb. 52: $^1\text{H-NMR}$ Spektren von Verbindung 132 (5 mM) in $\text{DMSO-}d_6/\text{D}_2\text{O}$ (9:1) über einen Zeitraum von 24 Stunden.

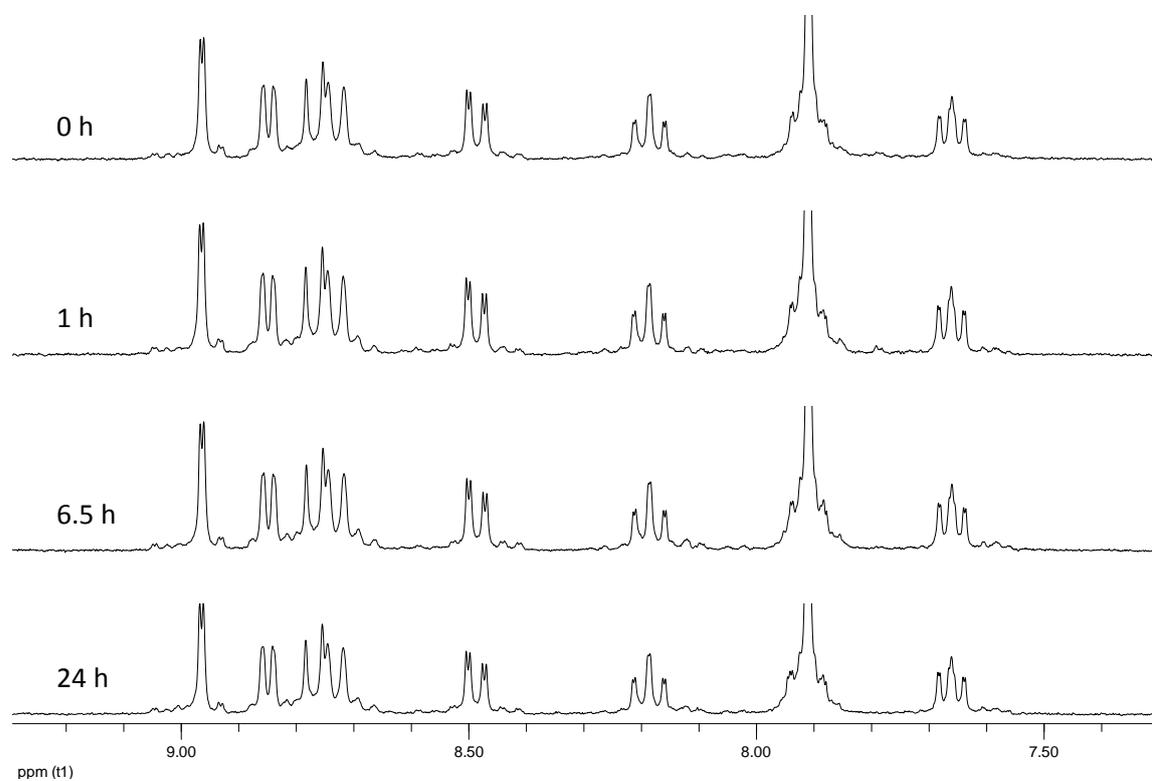


Abb. 53: $^1\text{H-NMR}$ Spektren von Verbindung 132 (5 mM) in $\text{DMSO-}d_6/\text{D}_2\text{O}$ (9:1) + 5 mM 2-Mercaptoethanol über einen Zeitraum von 24 Stunden.

3.1.4.2 Aktivität gegenüber HDAC-Isoformen

Nach Synthese der Komplexverbindungen folgten mittels kommerziell erhältlichem Assay Kit (HDAC8 Inhibitor Screening Assay Kit; *Cayman Chemical*) erste Untersuchungen bezüglich hHDAC8 Inhibition, um die generelle Inhibitorwirkung zu testen. Hierzu wurde die Enzymaktivität bei einer finalen Inhibitorkonzentration von 10 μM und 1 μM bestimmt (Tab. 2). Im Vergleich zu beiden Liganden zeigten die Komplexverbindungen **122**, **124**, **125** und **135** eine starke Tendenz für nanomolare IC_{50} -Werte. Der benzylierte Iridiumkomplex **136** ließ einen IC_{50} -Wert von über 10 μM erwarten, was für die Kontrollverbindung das erwünschte Ergebnis war, da ohne freie Hydroxamsäure keine Koordination des katalytisch aktiven Zinkions erfolgen konnte. Demzufolge wurden die affineren Substanzen gegenüber hHDAC8 als kompetitive Inhibitoren angesehen.

Tab. 2: Übersicht der ermittelten prozentualen Restaktivität von hHDAC8 bei verschiedenen Inhibitorkonzentrationen.

Verbindung	Prozentuale Restaktivität der hHDAC8 [%] bei unterschiedlichen Inhibitorkonzentrationen			
	Lineares Ligandensystem		Gewinkeltes Ligandensystem	
	10 μM	1 μM	10 μM	1 μM
67/68	12	53	11	45
120/121	16	82	4	57
122/123	0	31	9	73
124	1	26	---	---
125	0	25	---	---
132/135	5	43	2	30
136	53	83	---	---

Aufgrund dieser Ergebnisse wurden für die beiden Iridiumverbindungen **122** und **125** mit dem Assay-Kit erste IC_{50} -Kurven per Doppelbestimmung aufgenommen (Abb. 54). Dabei konnten IC_{50} -Werte von 321 nm für **122** und 645 nm für **125** ermittelt werden.

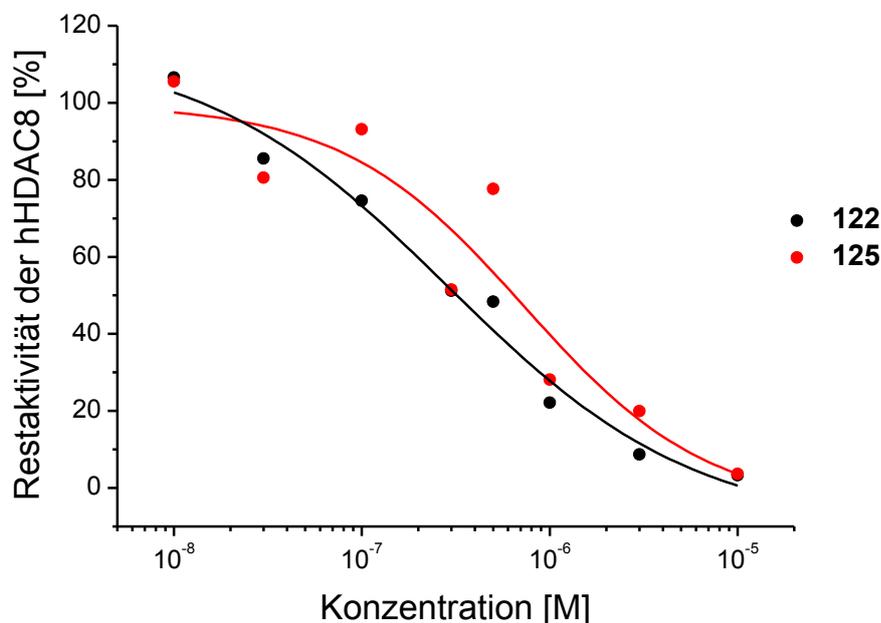
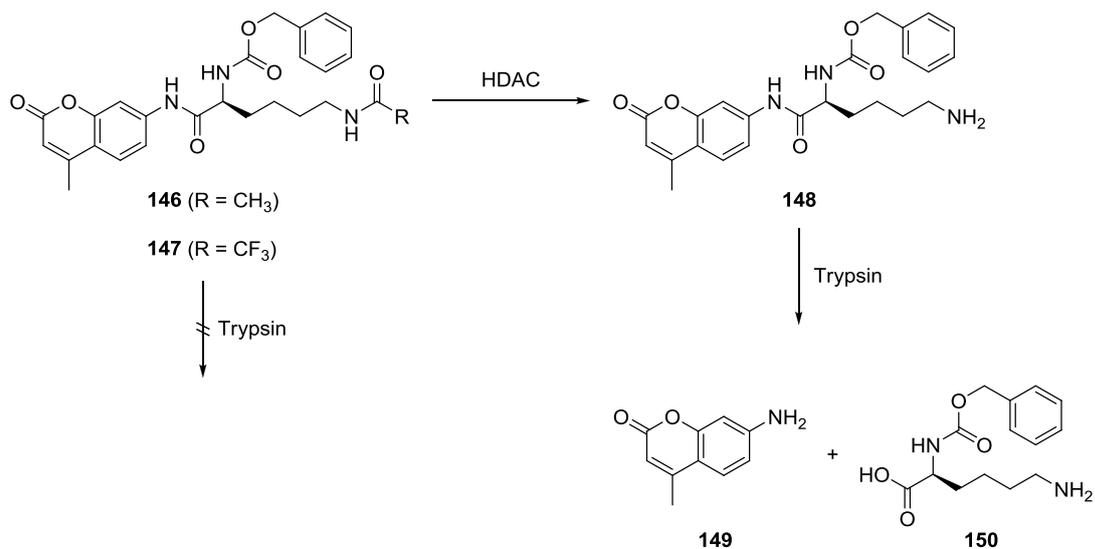


Abb. 54: IC_{50} -Kurven der Verbindungen **122** (321 nm, schwarz) und **125** (645 nm, rot) gegenüber Isoform hHDAC8. Die Ermittlung erfolgte per Assay-Kit durch Doppelbestimmung.

In Kooperation mit der Arbeitsgruppe MANFRED JUNG (Institut für Pharmazeutische Wissenschaften, Albert-Ludwigs Universität Freiburg) wurden die IC_{50} -Werte von einer Auswahl in dieser Arbeit synthetisierter Verbindungen gegen hHDAC1 (Klasse I), hHDAC6 (Klasse IIB) und hHDAC8 (Klasse I) ermittelt. Grundsätzlich spiegeln die erhaltenen Ergebnisse die in Tab. 2 dargestellten Tendenzen gut wieder. Die Assays wurden mit den zwei Substraten ZMAL **146** (hHDAC1 und 6) und ZMTFAL **147** (hHDAC8) durchgeführt (Schema 47).^[246–248] Hierbei setzt das HDAC-Enzym das jeweilige Substrat zeitabhängig zum Amin **148** um. Im zweiten Teil wird durch Inkubation mit Trypsin aus diesem Zwischenprodukt Aminocumarin (AMC) **149** und das *N* geschützte Lysin **150** gebildet, während beide Substrate nicht durch Trypsin erkannt werden. Die relative Menge des Fluorophors **149** wird anschließend durch ein Microtiterplattenlesegerät detektiert ($\lambda_{Ex} = 390$ nm, $\lambda_{Em} = 460$ nm).



Schema 47: Für die HDAC-Assays wurde Substrat **146** (ZMAL) zur Bestimmung der IC₅₀-Werte von hHDAC1 und 6 sowie **147** (ZMTFAL) für hHDAC8 verwendet.

Im Vergleich dazu wurde in dem kommerziell erhältlichen Assay für hHDAC8 (Tab. 2) eine p53-Sequenz, in der drei Aminosäuren *N*-terminal an ein acetyliertes (Ac) Lysin geknüpft sind (Ac-Arg-His-Lys-Lys(Ac)-AMC), als Substrat verwendet. Um die Aussagekraft der Assays insgesamt zu überprüfen wurde repräsentativ mit dem Iridiumkomplex **122** getestet, ob dieser Trypsin inhibiert. Die von PETER GÖBEL durchgeführte Messung zeigte bis zu einer Konzentration der Komplexverbindung von 100 µM keine Inhibierung.

Lineares Ligandensystem

Generell zeigten alle Verbindungen die stärkste Affinität gegenüber Klasse II Isoform hHDAC6 (Abb. 55). Mit Ausnahme des zweifach-positiv geladenen Bisbipyridin-Rutheniumkomplexes **120**, wiesen die Metallkomplexe außerdem eine höhere Aktivität zu dem Protein auf als der reine Ligand **67**.

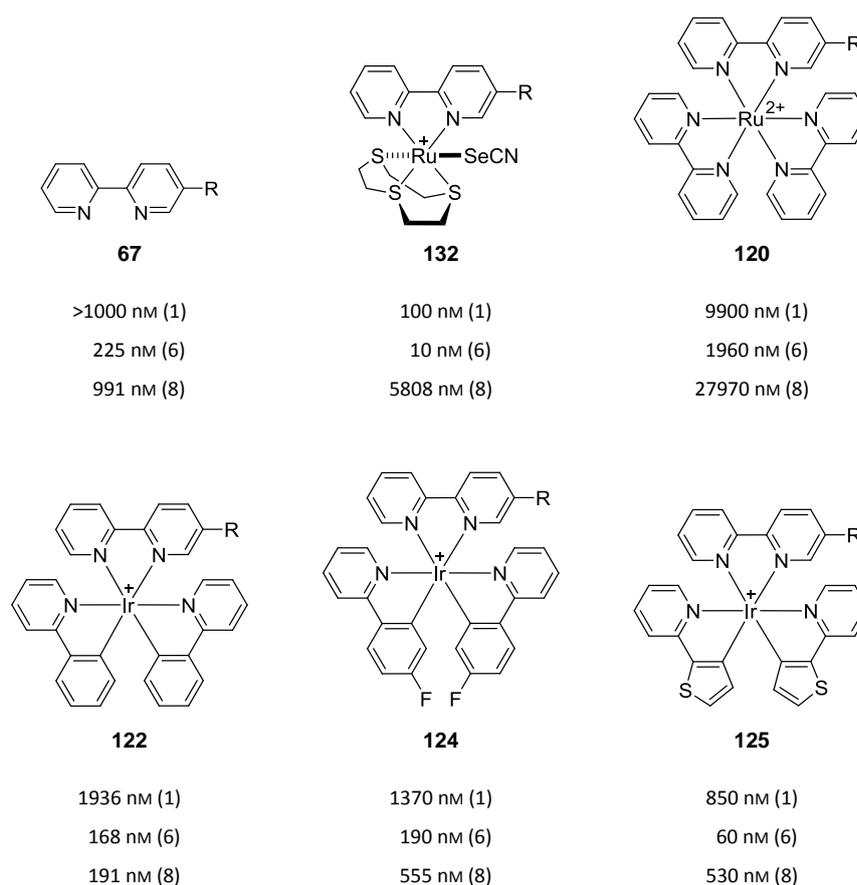


Abb. 55: Übersicht aller racemischen auf dem gewinkelten Bipyridinsystem basierenden Verbindungen, deren IC_{50} -Werte gegenüber hHDAC1, 6 und 8 im Rahmen der vorliegenden Arbeit ermittelt wurden ($R = -Ph-C(O)NHOH$).

Im Vergleich zu dem Bisbipyridin-Rutheniumkomplex **120**, zeigte der ebenso globuläre Bisphenylpyridin-Iridiumkomplex **122** für hHDAC6 und besonders für hHDAC8 (146-fach) eine starke Erhöhung der Affinität. Jedoch erfolgte keine Differenzierung zwischen diesen beiden Isoformen mit IC_{50} -Werten im Bereich um 180 nM. Beide Isoformen wurden aber etwa zwölfmal stärker inhibiert als hHDAC1. Die synthetisierten Enantiomere dieser Verbindung lieferten das erwartete Ergebnis, dass jeweils ein Enantiomer eine bessere Enzymaffinität im Vergleich zum racemischen Metallkomplex besaß. Demnach erreichte das Enantiomer Λ -**122** (e.r. 99:1) eine Steigerung des IC_{50} -Wertes für hHDAC6 von 168 nM auf 110 nM und war etwa zweimal potenter

als das andere Enantiomer Δ -**122** (e.r. 147:1) (Abb. 56). Da sich die Aktivitätsänderungen der einzelnen Enantiomere gegenüber den beiden anderen Isoformen analog verhielten, konnte nur eine minimale Selektivitätssteigerung gegenüber Isoform 8 beobachtet werden.

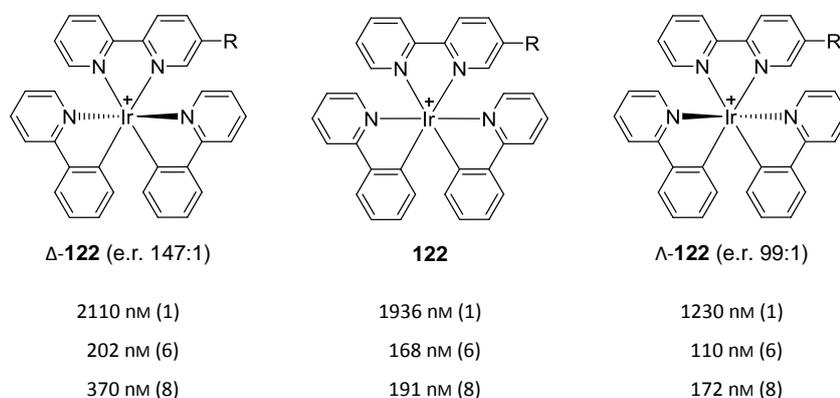


Abb. 56: Übersicht der ermittelten IC_{50} -Werte der enantiomeren Iridiumkomplexe gegenüber den Isoformen hHDAC1, 6 und 8 ($R = -Ph-C(O)NHOH$).

Durch Modifikation des Metallfragmentes zum racemischen Bisfluorphenylpyridinkomplex **124** wurde bei ähnlichem IC_{50} -Wert für hHDAC6 (190 nM) eine dreifache Selektivität gegenüber Isoform 8 erreicht. Als drittes Iridiumkomplexderivat steigerte die Bisthiophenpyridinverbindung **125** die Affinität für hHDAC6 nochmals auf 60 nM und die Selektivitäten gegenüber den beiden anderen Isoformen erhöhten sich auf die Faktoren 14 (Isoform 1) und 9 (Isoform 8). Insbesondere für den ebenfalls oktaedrischen Selenocyanatkomplex **132** zeigte sich das erfolgreiche Konzept zur Steigerung der Inhibitoraktivität und Isoformselektivität durch Einführung eines Metallfragments. Der IC_{50} -Wert für Isoform 6 konnte mit 10 nM nochmals um das Sechsfache gegenüber Iridiumkomplex **125** verbessert werden, was eine Steigerung gegenüber dem reinen Liganden um den Faktor 23 bedeutete (Abb. 57). Die Verbindung zeigte dazu zehnfache Selektivität gegenüber Isoform 1 sowie fast sechshundertfache Selektivität gegenüber Isoform 8. Kein anderer in dieser Arbeit synthetisierter HDACi differenzierte so stark zwischen den Isoformen hHDAC6 und 8.

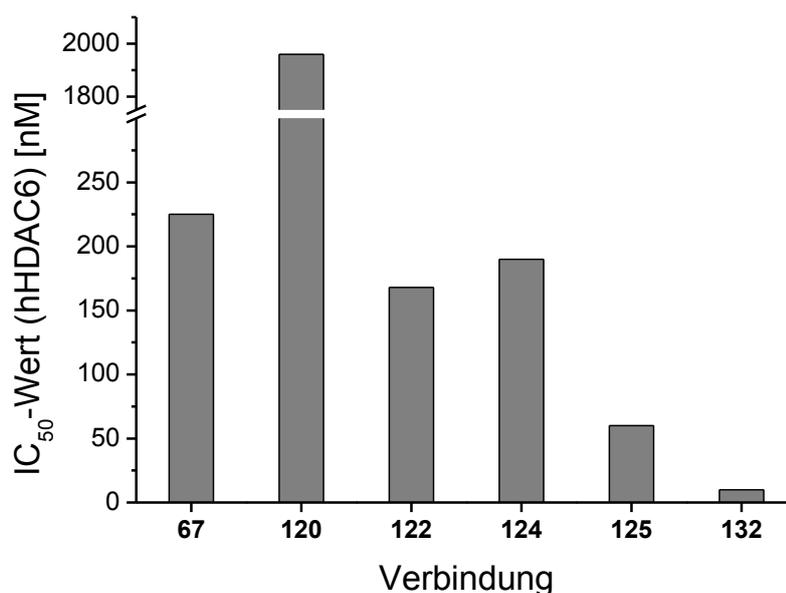


Abb. 57: Auftragung der IC₅₀-Werte aller racemischen Komplexverbindungen basierend auf dem linearen Liganden **67** gegenüber Isoform hHDAC6.

Gewinkeltes Ligandensystem

Zur Untersuchung der Inhibitorfähigkeiten des gewinkelten Ligandensystems wurden drei Metallkomplexe und der freie Ligand **68** getestet. Auch hier zeigten alle Verbindungen die stärkste Affinität gegenüber Isoform hHDAC6 und erreichten durchweg Selektivitäten von mindestens 6:1 sowie 12:1 gegenüber hHDAC8 und hHDAC1 (Abb. 58).

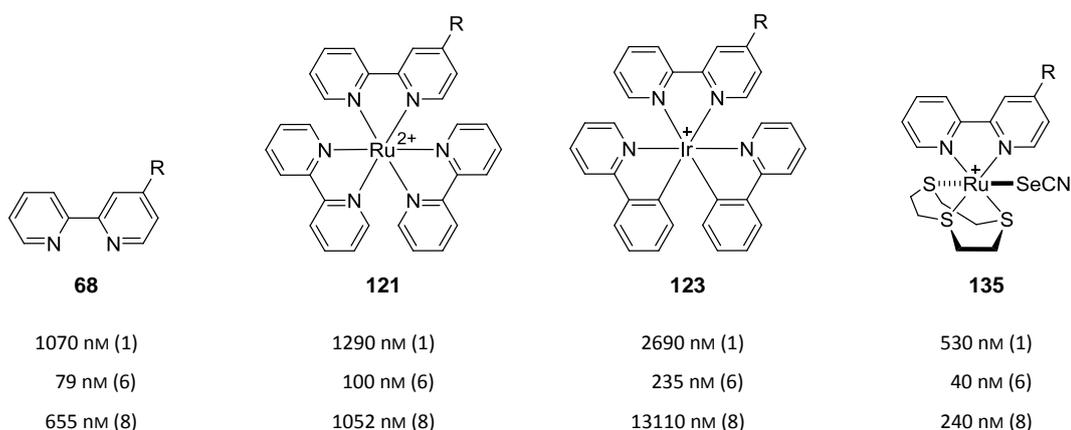


Abb. 58: Übersicht aller racemischen auf dem gewinkelten Bipyridinsystem basierenden Verbindungen, deren IC₅₀-Werte gegenüber hHDAC1, 6 und 8 im Rahmen der vorliegenden Arbeit ermittelt wurden (R = -Ph-C(O)NHOH).

Dabei erwies sich wieder der Selenocyanatkomplex **135** mit einem IC_{50} -Wert von 40 nM als potenteste Verbindung gegenüber hHDAC6 und zeigte 13- bzw. 6-fache Selektivität gegenüber den anderen beiden Isoformen. Des Weiteren wies **135** als einzige der drei Komplexverbindungen isoformübergreifend eine um den Faktor zwei höhere Affinität als der Ligand **68** auf (Abb. 59).

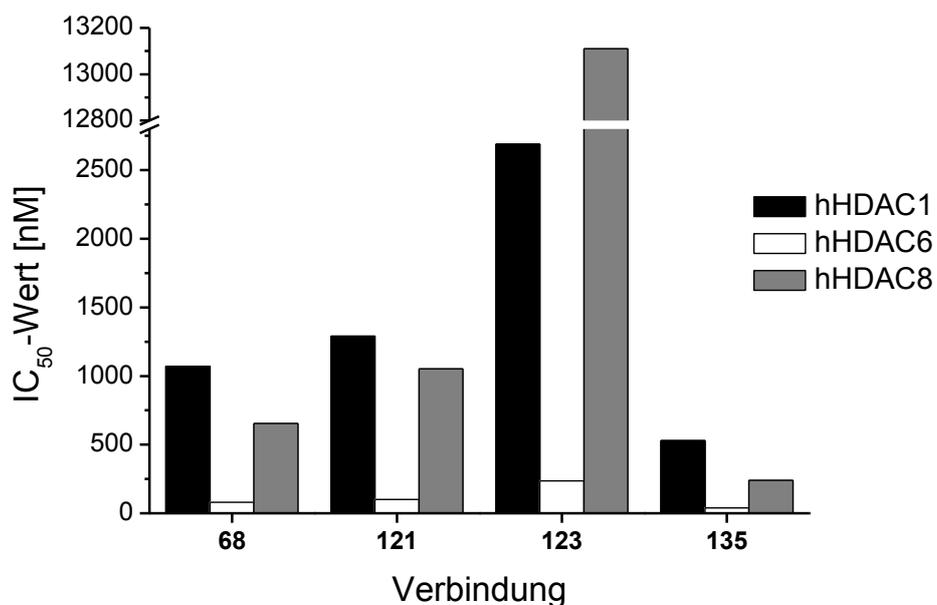


Abb. 59: Auftragung der IC_{50} -Werte aller auf dem gewinkelten Liganden **68** basierenden Komplexverbindungen gegenüber hHDAC1, 6 und 8.

Beide globulären Verbindungen **121** und **123** zeigten mindestens elffache Selektivität für hHDAC6. Der dikationische Rutheniumkomplex **121** besaß im Vergleich zur Iridiumverbindung **123** insgesamt bessere Affinitäten gegenüber allen drei Isoformen, u. a. einen IC_{50} -Wert von 100 nM für hHDAC6. Daher könnte dieser Metallkomplex eine potentielle Verbindung für CALI-Experimente (*chromophore-assisted light inactivation*) sein, um die Bioaktivität durch licht-induzierte Erzeugung von Singulett-Sauerstoff im aktiven Zentrum des Enzyms zu steigern.^[249]

Zusammenfassend stellt hHDAC6 das vielversprechendste Target der drei untersuchten Isoformen dar, da alle Liganden und Komplexverbindungen diese am stärksten inhibierten. Besonders mit den Metallkomplexen **125** und **132** wurden im Vergleich zum reinen Liganden **67** sowohl deutlich potentere, als auch selektivere, nanomolare HDACi erhalten. In der Literatur wird allgemein beschrieben, dass HDACi mit großen lipophilen Gruppen als Kappe vermehrt mit Klasse II HDACs wechselwirken, während zyklische Peptide Selektivität für Klasse I zeigen.^[92,250]

Dies steht im Einklang mit der primären Affinität der untersuchten Metallkomplexe für hHDAC6, die einen überwiegend hydrophoben Kappenbereich besitzen. Da für hHDAC1 und hHDAC6 keine Kristallstrukturen vorhanden sind, basieren in der Literatur weitergehende Untersuchungen bisher nur auf computerbasierten Strukturmodellen. Hierbei dienen bekannte Kristallstrukturen von HDACs und bakteriellen Homologen als Template. Diese Modellierungen zeigen für hHDAC1, 6 und 8 eine hohe strukturelle Gemeinsamkeit innerhalb des katalytisch aktiven Zentrums, während die Proteinoberfläche am Eingangsbereich (Loop-Region) zwischen Klasse I und II HDACs deutlich unterschiedlich scheint. Für Isoform 6 wurde so ein besonders lipophiler Loop aus Phenylalanin und Methionin beschrieben, der z. B. für die starke Wechselwirkung mit dem selektiven HDACi Tubacin **29** verantwortlich sein soll.^[251] Im Vergleich zu Isoform 1 scheint der Eingangsbereich zum aktiven Zentrum der hHDAC6 relativ breit sowie wesentlich hydrophober zu sein und bildet dort neben einer großen Hauptkavität mehrere definierte Taschen aus.^[103,252,253] Diese Regionen könnten für die starken Interaktionen mit den lipophilen Substituenten der Metallkomplexe wie Trithiacyclononan oder Thiophenpyridin verantwortlich sein. Letztendlich kann nur mittels Kristallstruktur oder zumindest durch errechnete Strukturmodelle mit den untersuchten Verbindungen eine weiterführende Erklärung für die hHDAC6-Selektivität geliefert werden.

3.1.4.3 Aktivität gegenüber HeLa-Zellen

Mit diesem in der Arbeitsgruppe MEGGERS etablierten Test wurde von einer Auswahl synthetisierter Verbindungen, durch Reduktion des Farbstoffs 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid (MTT), die konzentrationsabhängige Zytotoxizität gegenüber HeLa-Zellen, einer menschliche Gebärmutterhalskrebszelllinie, ermittelt. Die Messungen wurden von ANJA KASTL und ELISABETH MARTIN durchgeführt und die Zellüberlebensrate gegen die Inhibitor-konzentration aufgetragen (Abb. 60). Bei einer Konzentration $>1 \mu\text{M}$ zeigte der Iridiumkomplex **122** ein Absinken der Zellüberlebensrate, die bei einer Inhibitor-konzentration von $30 \mu\text{M}$ auf ca. 60% gesunken war. Der Rutheniumkomplex **120** sowie der reine Ligand **67** wiesen bei einer Konzentration von $30 \mu\text{M}$ eine reduzierte Zellüberlebensrate von etwa 80% auf. Innerhalb des Messbereichs wurden keine gravierenden Effekte für den Selenocyanatkomplex **132** beobachtet. Insgesamt erreichte keine der untersuchten Verbindungen einen EC_{50} -Wert von unter $30 \mu\text{M}$. Dieser Wert beschreibt die mittlere effektive Konzentration, bei der 50% aller Zellen überleben.

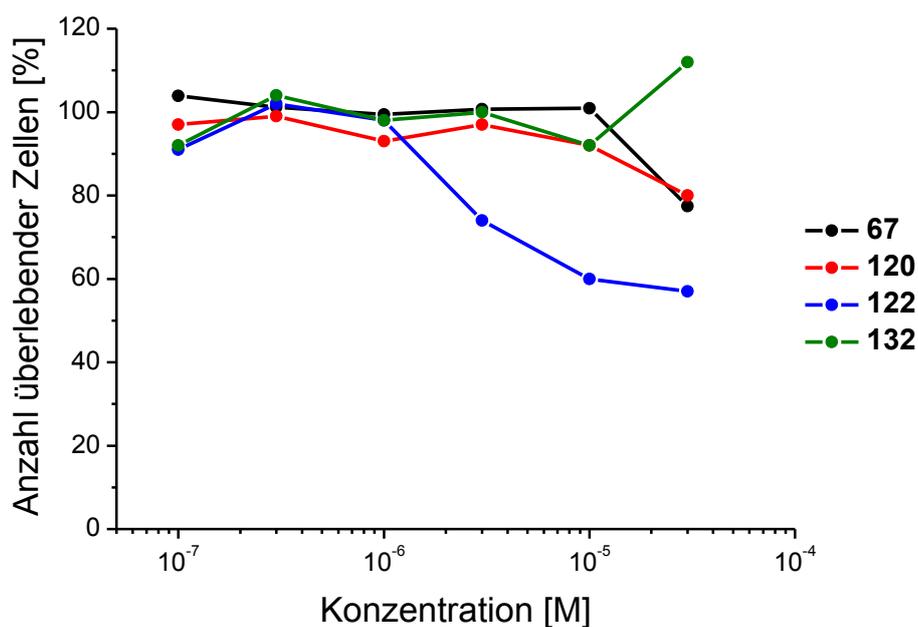


Abb. 60: Auftragung der Überlebensrate der HeLa-Zellen gegen die Inhibitorkonzentration zur Bestimmung der EC_{50} -Werte.

Die dargestellten Ergebnisse erlauben erste Abschätzungen über die *in vivo* Aktivität der untersuchten Verbindungen. Eine verringerte Zellüberlebensrate kann durch eine Aufnahme der Verbindung in die Zellen mit einer möglichen Inhibierung überlebenswichtiger Proteine assoziiert werden. Dieser Prozess kann durch die jeweilige Verbindung selbst oder durch Stoffwechselprodukte bzw. Fragmente bewirkt werden. Durch höhere Konzentrationen der ionischen Komplexe könnten die Reduzierungen der Überlebensraten auch dadurch zustande gekommen sein, dass das Salz der Zelle durch Osmose Wasser entzieht. Dass wie bei Selenocyanatkomplex **132** keine Effekte beobachtet wurden, kann verschiedene Ursachen haben. Entweder wurde kein absolut notwendiges Protein zum Überleben der Zelle inhibiert oder die kationische Komplexverbindung konnte nicht durch die Zellmembran diffundieren.

3.1.4.4 Aktivität gegenüber menschlichen Melanomzelllinien

Da HDACi vielversprechende Ergebnisse in der Behandlung von Melanomen zeigen^[254,255], wurde repräsentativ die Zytotoxizität des Bisphenylpyridin-Iridiumkomplexes **122** (nanomolarer Inhibitor von hHDAC6 und 8) gegen verschiedene menschliche Hautkrebszelllinien untersucht: Der BRAF- und NRAS-Wildtyp WM3918, humane Melanomzellen 1791-C und zwei Melanomzelllinien (BRAF V600E mutierte Melanomzellen) 451Lu und WM983B. Zur Kontrolle, ob lediglich die Tumorzellen selektiv angegriffen werden, wurde die Wirkung auf humane

Fibroblasten (FF2508, menschliche Gewebezellen zum Aufbau der extrazellulären Matrix) und humane Melanozyten (FOM102010, Pigmentzellen der Haut) untersucht (Abb. 61). Der MTS-Proliferationstest wurde in Kooperation mit der Arbeitsgruppe MEENHARD HERLYN von ADINA VULTUR am Wistar Institut in Philadelphia (USA) durchgeführt.^[256]

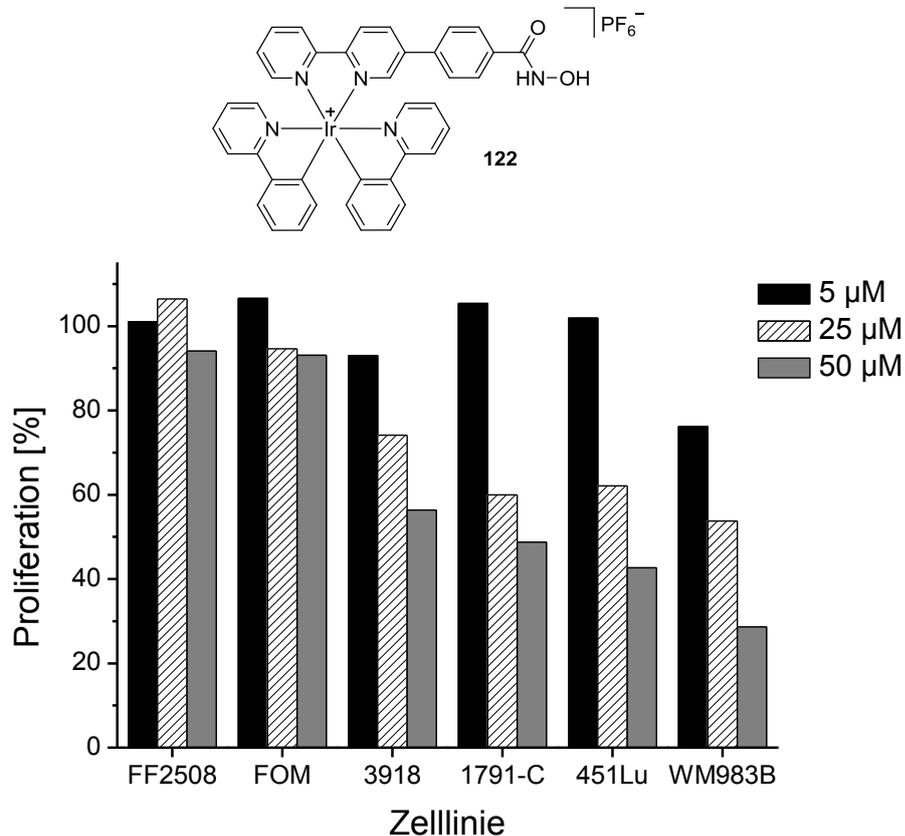


Abb. 61: Einfluss der Komplexverbindung **122** auf humane Zellen (Fibroblasten (FF2508), Melanozyten (FOM102010) und Melanomzelllinien (WM3918, 1791-C, 451Lu, 983B)). Die zelluläre Proliferation wurde in Abhängigkeit von der Konzentration sowie als prozentualer Anteil eines DMSO-Kontrollexperimentes durch MTS-Messung bestimmt. Die Daten zeigen den Mittelwert aus zwei voneinander unabhängigen Messungen.

Die Ergebnisse zeigten bis zur untersuchten Konzentration von 50 μM keinerlei Wirkung der Verbindung **122** auf die beiden Kontrollzelllinien. Trotz kationischer Natur der Komplexverbindung und der damit verbundenen erschwerten Aufnahme durch die Zelle, ließ sich bei einer Konzentration von 25 μM ein Absenken der Proliferation aller Melanomzelllinien auf durchschnittlich 60% nachweisen. Durch Verdopplung der Konzentration auf 50 μM wurde dieser Effekt verstärkt und senkte am stärksten die Proliferation der Zelllinie 983B auf 29%.

Die beobachtete Wirkung sollte sich durch Verwendung eines monoanionischen Liganden (*CH*-Aktivierung) und der damit verbundenen besseren Zellaufnahme eines neutralen Metall-

komplexes steigern lassen. Die Synthese dieser und ähnlicher neutraler Komplexverbindungen ist Gegenstand aktueller Arbeiten im Arbeitskreis MEGGERS.

3.2 Carboanhydrasen

3.2.1 Designstrategie

Zu Beginn dieses Projektes war die Ausgangslage vergleichbar mit der des HDAC-Projektes. Ein Großteil der bisher bekannten, weitgehend rein organischen Inhibitoren besitzt lediglich eine Breitbandwirkung, so dass ein Bedarf an selektiven Verbindungen besteht.^[116] Das Drei-Domänen-Modell für CAi aus Abb. 26 wurde zur Synthese eines isoformspezifischen Metallkomplexes entsprechend modifiziert (Abb. 62).

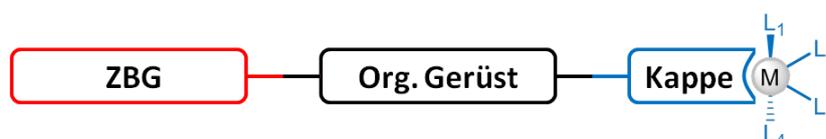


Abb. 62: Drei-Domänen-Struktur potentieller CA-Inhibitoren mit im Kappenbereich modifiziertem Metallkomplex (ZBG = Zinkbindende Gruppe, M = Metallzentrum, L = Ligand).

Zur Adressierung der CAs wurde die Sulfonamidgruppe zur spezifischen Interaktion mit dem Zinkion in der aktiven Tasche ausgewählt. Da die meisten inhibitorstabilisierenden Interaktionen aller zwölf katalytisch aktiven hCAs innerhalb der aktiven Zentren hoch konserviert sind, sollte eine Isoformselektivität über die Variation der Kappe am Inhibitorgrundgerüst möglich sein.^[122,165,166] Durch die Synthese geeigneter Metallkomplexe sollten bindende Interaktionen mit der Enzymoberfläche ermöglicht werden. Anhand literaturbekannter CA-Inhibitoren sowie den Vorarbeiten zur Synthese der HDAC-Liganden **67** und **68** wurde, abgesehen von der unterschiedlichen zinkbindenden Gruppe, deren grundsätzlicher Aufbau für die erste Generation der CA-Liganden **151** und **152** übernommen (Abb. 63). Die Benzyleinheit zwischen Sulfonamid und Bipyridin soll innerhalb der Enzymtasche stabilisierende Wechselwirkungen mit dem hydrophoben Bereich ausbilden.

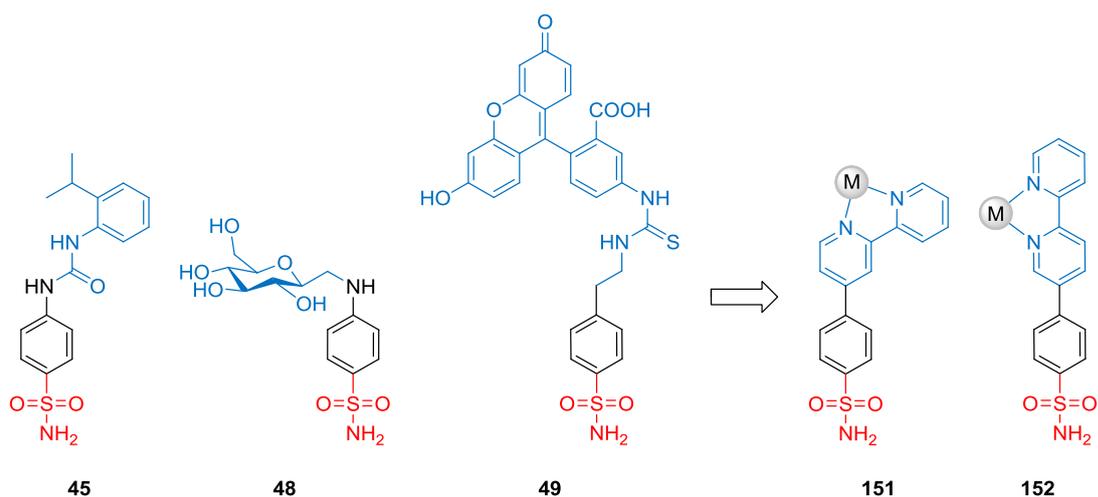


Abb. 63: Designidee zur Synthese einer ersten Generation von Metallkomplexen als CA-Inhibitoren, ausgehend von verschiedenen Arylsulfonamid-CAi mit unterschiedlichen Kapfenbereichen als Leitstrukturen (Rot = Zinkbindende Gruppe, Schwarz = Linker, Blau = Kappe).

Synthese der Liganden

Zur Darstellung des Triarylsystems wurde als Ausgangsmaterial das Bromid **69** ausgewählt, das wie beschrieben über die KRÖHNKE-Pyridin-Synthese synthetisiert wurde. Über Modifizierung der funktionellen Gruppe sollte zum Sulfonamid-Liganden **151** gelangt werden und eine erfolgreiche Synthesestrategie analog auf das Bromid **153** zur Synthese des linearen Liganden **152** angewendet werden (Abb. 64).

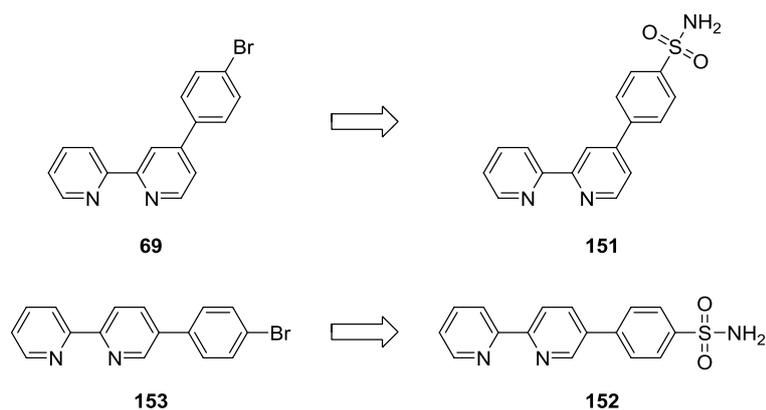


Abb. 64: Retrosynthese der beiden Carboanhydrase-Liganden **151** und **152** ausgehend von den Bromiden **69** und **153**.

3.2.2 Synthese der Liganden

3.2.2.1 Gewinkelter Ligand

Die Synthese des Bromides **69** via KRÖHNKE-Pyridin-Synthese wurde bereits in Kapitel 3.1.3.2 vorgestellt. Nachfolgend wurden verschiedene Möglichkeiten zur Synthese eines Sulfonylchlorides untersucht, das abschließend durch Umsetzung mit wässrigem Ammoniak zum Sulfonamid reagieren sollte. Zur Sulfonylchlorid-Synthese wurde in der Literatur zuvor die Halogenverbindung in eine Organometallverbindung wie z. B. eine GRIGNARD-Verbindung überführt (Abb. 65). Diese reaktive Zwischenstufe wurde anschließend mit Schwefeldioxid und Sulfurylchlorid umgesetzt.^[257,258]

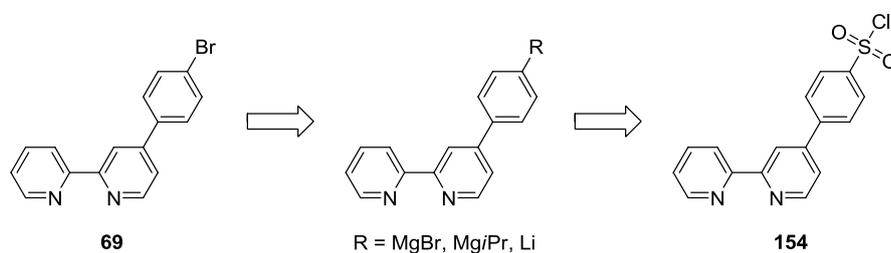


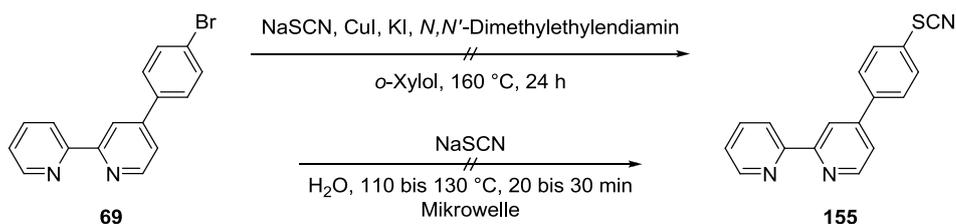
Abb. 65: Retrosyntheschema zur Synthese des Sulfonylchlorides **154** über verschiedene reaktive Zwischenstufen.

In Tabelle 3 findet sich ein Überblick der verschiedenen Reaktionsbedingungen, um das Bromid **69** weiter umzusetzen. Zur Ermittlung der geeigneten Reaktionsbedingungen sollte die jeweilige reaktive Zwischenstufe zu Testzwecken mit frisch destilliertem Benzaldehyd abgefangen werden. Die Ausgangsverbindung stellte sich als unerwartet unreaktiv heraus, so dass keine Reaktion zu beobachten war.

Tab. 3: Verschiedene erfolglose Ansätze zur Umsetzung des Bromides **69** (mit Benzaldehyd).

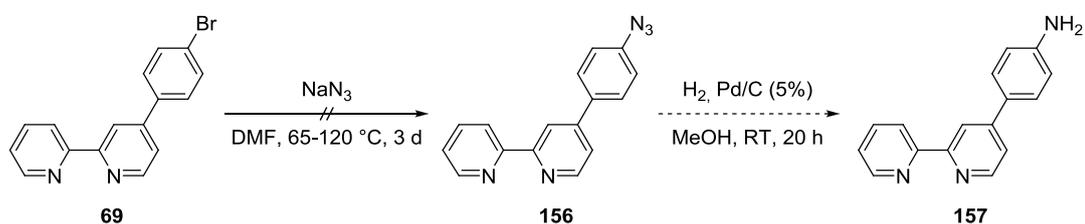
Reagenz	Lösungsmittel	Temperatur	Umsatz
Mg/I ₂	THF	RT bis Rückfluss	---
Mg/I ₂	Et ₂ O	RT bis Rückfluss	---
<i>i</i> PrMgCl	THF	-95 °C bis RT	---
<i>i</i> PrMgCl	THF	-15 °C bis 40 °C	---
<i>i</i> PrMgCl	THF	RT	---
<i>i</i> PrMgCl	THF	Rückfluss	---
<i>n</i> -BuLi	THF	-90 °C bis RT	---
<i>n</i> -BuLi	THF	-78 °C bis RT	---
<i>n</i> -BuLi	Et ₂ O	-78 °C bis RT	---

Alternativ wurde im Vergleich zur Synthese des Nitrils **110** aus Kapitel 3.1.3.2 versucht, unter den analogen Reaktionsbedingungen direkt ein Thiocyanat einzuführen, das anschließend durch oxidative Chlorierung in das Sulfonylchlorid **154** umgesetzt werden sollte (Schema 48). Hierbei wurde kein Umsatz beobachtet und bei dem Versuch das Thiocyanat **155** nach einer Methode von VARMA *et al.* mit Natriumthiocyanat und Mikrowellenstrahlung darzustellen, blieb das Startmaterial unverändert.^[259]

**Schema 48:** Gescheiterte Einführung des Thiocyanats unter ROSENMUND-VON-BRAUN ähnlichen Bedingungen (oben) oder Einführung via Mikrowellenstrahlung (unten).

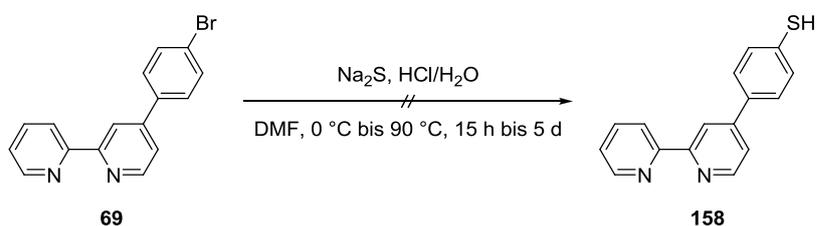
Ein andere Möglichkeit ist die Synthese des Sulfonylchlorides über eine Diazoniumsalz-Zwischenstufe.^[260] Hierbei werden aromatische Amine unter sauren Bedingungen mit Natriumnitrit versetzt und anschließend mit Thionylchlorid als Schwefeldioxidquelle zum Sulfonylchlorid umgesetzt. Die Synthese des benötigten Azids **156** konnte durch Umsetzung von

69 mit Natriumazid in Dimethylformamid auch nach drei Tagen nicht beobachtet werden (Schema 49).



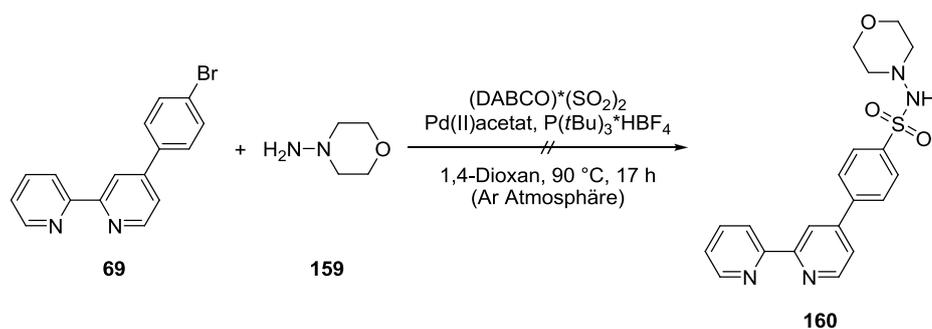
Schema 49: Geplante Syntheseroute zur Darstellung des Amins **157** über das Azid **156** als Zwischenstufe.

Eine weitere Variante zur Einführung des Schwefels war die Synthese des Thiols **158**, das anschließend zum Sulfonylchlorid umgesetzt werden sollte. Durch saure Umsetzung des Bromides **69** mit Natriumsulfid in Dimethylformamid wurde unter verschiedenen Bedingungen (0 °C auf Raumtemperatur, 5 Tage bei Raumtemperatur, 15 Stunden bei 60-90 °C) keine Umsetzung beobachtet (Schema 50).



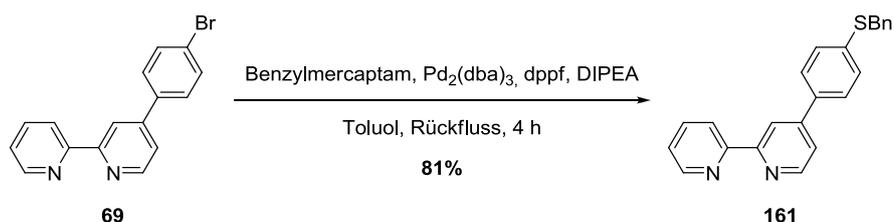
Schema 50: Erfolgreiche Darstellung des Thiols **158** unter sauren Bedingungen mittels Natriumsulfid.

WILLIS *et al.* beschrieben 2010 die Synthese von *N*-Aminosulfonamiden durch palladium-katalysierte Einführung von Schwefeldioxid in Arylhalogenide.^[261] Hierbei wird das Schwefeldioxid nicht als Gas, sondern in Form eines luftstabilen DABCO·(SO₂)₂ Charge-Transfer Komplexes (DABCO = 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan) zum Reaktionsgemisch gegeben. Dieser Komplex konnte durch Kondensation des Gases bei -80 °C und anschließender Reaktion unter Rückfluss mit DABCO in einer Ausbeute von 97% erhalten werden.^[262] Für einen ersten Test mit **69** wurden die Literaturbedingungen kopiert, jedoch konnte kein Umsatz zu **160** beobachtet werden (Schema 51).



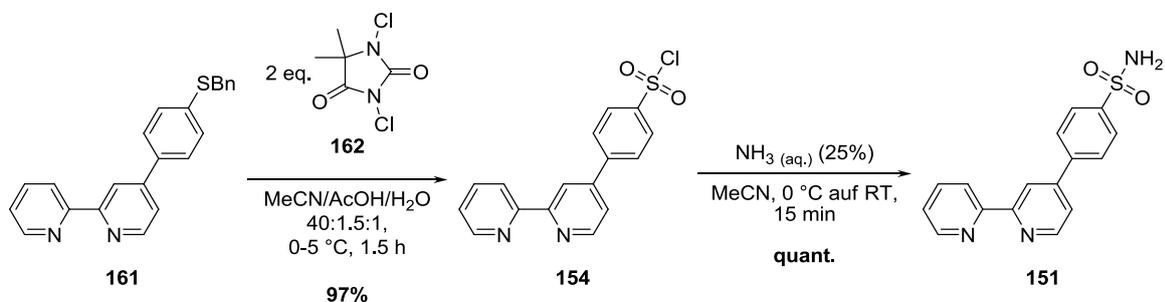
Schema 51: Synthesestrategie zur Darstellung von *N*-Aminosulfonamiden nach Willis *et al.* ausgehend von Bromid **69**.

Letztendlich wurde eine Umsetzung von OKAUCHI *et al.* adaptiert.^[263] Mit dem Ligand 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen (dppf)^[264,265] wurde palladiumkatalysiert eine C-S-Kreuzkupplung in Toluol durchgeführt und der Thioether **161** konnte in 81% Ausbeute erhalten werden (Schema 52).



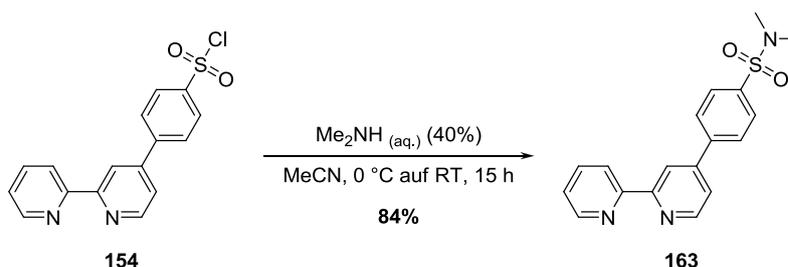
Schema 52: Palladiumkatalysierte Synthese des Thioethers **161** nach Okauchi *et al.*.

Nach Vorschrift von PU *et al.* ließ sich der Thioether anschließend sehr milde zum entsprechenden Sulfonylchlorid **154** umsetzen.^[266] 1,3-Dichloro-5,5-dimethylhydantoin **162**, das nach Reaktion mit Wasser hypochlorige Säure als Oxidationsmittel freisetzt, wurde hierbei als sicheres Äquivalent zu Chlorgas verwendet (Schema 53).



Schema 53: Synthese des Sulfonylchlorides **154** und dessen Umsetzung zum Liganden **151**.

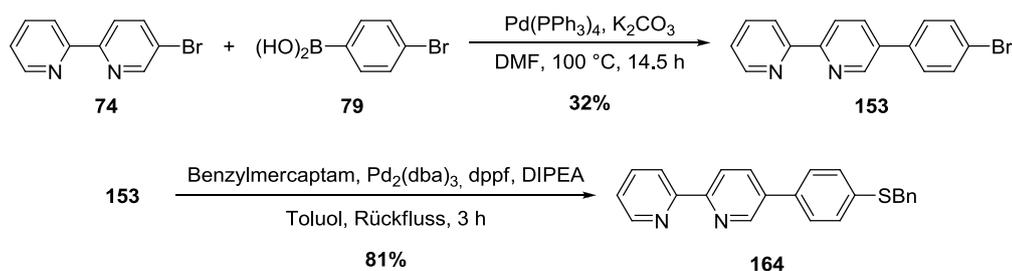
Abschließend wurde durch Umsetzung mit wässrigem Ammoniak der finale Ligand **151** in nahezu quantitativer Ausbeute über zwei Stufen erhalten. Durch Verwendung von wässrigem Dimethylamin wurde eine methylierte Kontrollverbindung **163** synthetisiert (Schema 54). Dieser Ligand ist nicht in der Lage eine koordinative Bindung zum katalytisch aktiven Zink in der Enzymtasche der CA aufzubauen, so dass durch Vergleich der Bindungsaffinitäten zwischen methylierter und freier Sulfonamidfunktion Rückschlüsse auf den Bindungsmodus möglich sein sollten.



Schema 54: Synthese des methylierten Liganden **163** als Kontrollverbindung.

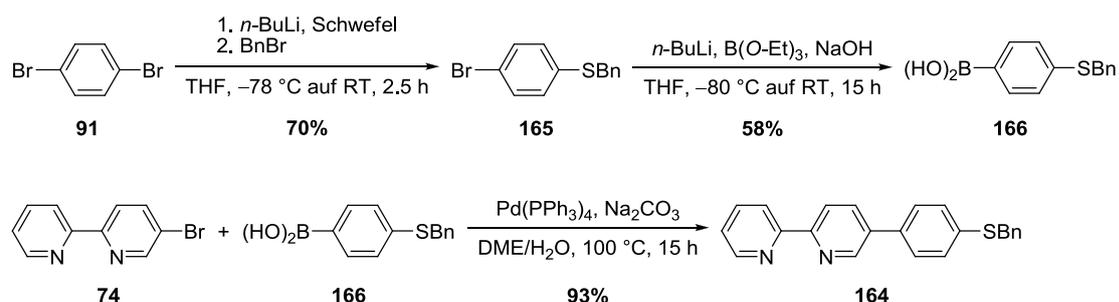
3.2.2.2 Linearer Ligand

Zur Synthese des linearen Liganden wurde zuerst das Bromid **153** durch eine SUZUKI-Kupplung unter Literaturbedingungen in einer Ausbeute von 32% dargestellt.^[267] Anschließend konnte der Thioether **164** in 81% Ausbeute erhalten werden (Schema 55).



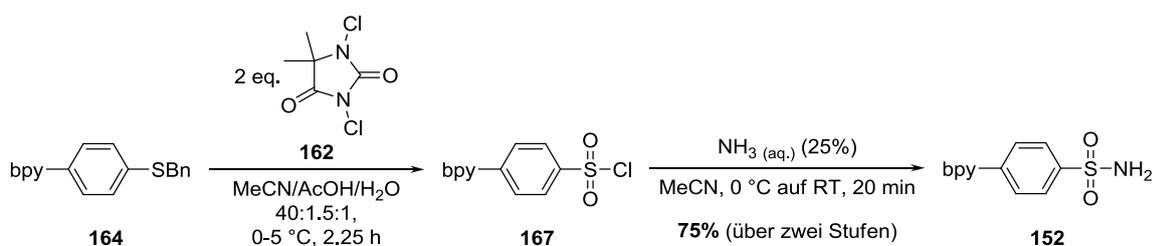
Schema 55: Zweistufige Synthese des Thioethers **164** über das Bromid **153**.

Alternativ konnte die Synthese des Thioethers **164** auch dreistufig über eine Kreuzkupplung erfolgen. Dazu wurde zu Beginn die literaturbekannte Boronsäure **166** über zwei Stufen mit einer Gesamtausbeute von 41% dargestellt (Schema 56).^[268] Durch SUZUKI-Kupplung mit dem Bipyridin **74** konnte das lineare Analogon zu Thioether **161** mit guter Ausbeute synthetisiert werden.



Schema 56: Synthese des Thioethers **165** und dessen Modifikation für eine Kreuzkupplung zur Darstellung von **164**.

Abschließend erfolgte nach der Sulfonylchloridsynthese mittels 1,3-Dichloro-5,5-dimethylhydantoin die Darstellung des Liganden **152** durch *in situ* Umsetzung mit wässrigem Ammoniak in einer Ausbeute von 75% über zwei Stufen (Schema 57).



Schema 57: Synthese des linearen Sulfonamidliganden **152** (bpy = 2,2'-Bipyridin-5-yl).

3.2.2.3 Oxazolin-Liganden

Als dritte Variante wurde eine Oxazolin-Modifikation des gewinkelten Liganden untersucht. Durch die Einführung eines Stereozentrums wurden sich zwei prinzipielle Vorteile erhofft. Zum einen werden bei der Synthese des Metallkomplexes keine Enantiomere sondern Diastereomere gebildet, die sich eventuell einfacher voneinander trennen lassen. Zum anderen könnte bei Verwendung räumlich anspruchsvollen Gruppen am Oxazolinring die Synthese des Metallkomplexes in Richtung eines der beiden Diastereomere dirigiert werden, wodurch im idealen Fall nur eine Komplexverbindung entstehen würde. Zusätzlich wird im Vergleich zum gewinkelten Liganden **151** durch den Einbau eines Fünfringes der Bindungswinkel zum Metall verändert. Zu 2-Oxazolinen gelangt man nach BOLM *et al.* durch Lewis-Säure-katalysierte Kondensation von primären Aminoalkoholen mit Nitrilen (Abb. 66).^[244]

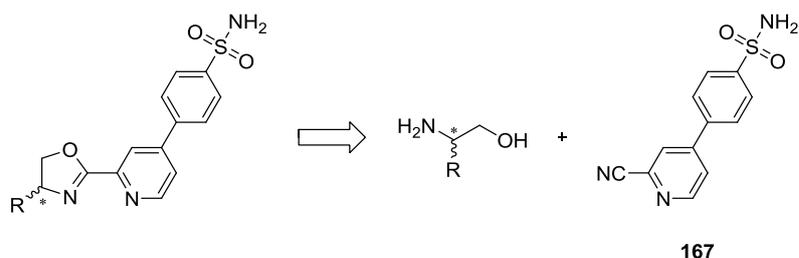


Abb. 66: Retrosynthetische Darstellung des Oxazolin-Liganden über Nitril **167** nach BOLM *et al.* (R = Rest).

Zur Synthese der Oxazoline wurden die Aminoalkohole D-Valinol **168** und D-Alaninol **169** verwendet, die nach Literaturvorschriften synthetisiert wurden bzw. kommerziell erhältlich waren.^[269]

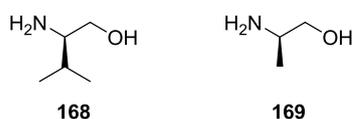
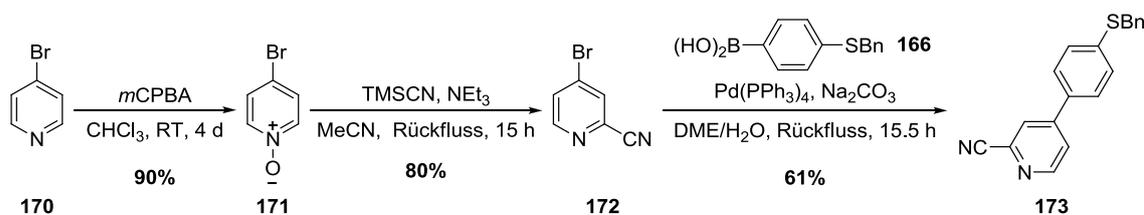


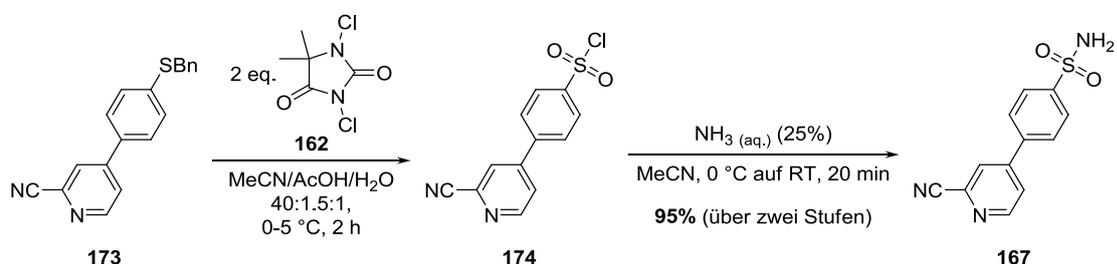
Abb. 67: Übersicht der verwendeten D-Aminoalkohole **168** und **169**.

Zur Synthese von 2-Cyano-4-brompyridin (**172**) bot das 4-Brompyridin-Hydrochlorid einen guten Startpunkt, welches nach Neutralisation ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde (Schema 58).^[270] Hierbei ist die frische Darstellung von **170** notwendig, da dies selbst im kristallinen Zustand langsam polymerisiert.^[271] Durch Reaktion mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*CPBA) wurde 4-Brompyridin-1-oxid (**171**) in 90% Ausbeute erhalten.^[272] Die anschließende Einführung einer *ortho*-Cyanogruppe am Pyridin zu **172** wurde durch basische Umsetzung von **171** mit Trimethylsilylcyanid (TMSCN) unter Rückfluss erreicht.^[205,273] Durch SUZUKI-Kreuzkupplung mit Boronsäure **166** wurde das Nitril **173** in 61% Ausbeute synthetisiert (Schema 58). Die Reaktionsführung wurde in dieser Reihenfolge geplant, da eine Oxidation der Thioethergruppe durch *m*CPBA vermieden werden sollte.



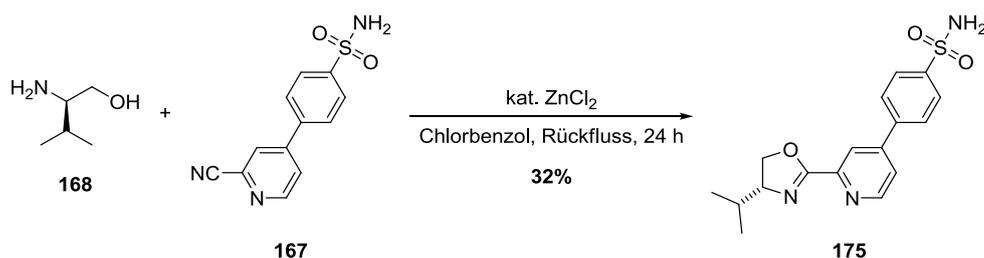
Schema 58: Dreistufige Synthese des Nitrils **173** in einer Gesamtausbeute von 44%.

Nach der Synthese des Nitrils **173** wurden zwei Varianten zur Synthese der Liganden in Betracht gezogen. Eine Möglichkeit war erst die Einführung des Oxazolins am Nitril und anschließende Synthese des Sulfonamids. Hierbei sollten sich die Oxazolin-Zwischenprodukte zunächst besser mittels Säulenchromatographie reinigen lassen, wenn noch keine Sulfonamidgruppe vorhanden ist. Alternativ wurde bei **167** das Sulfonamid vor Einführung des entsprechenden Oxazolins dargestellt (Schema 59). Diese Vorgehensweise hat den Vorteil, dass nach der Sulfonamid-synthese nur noch ein variabler Schritt zum Aufbau einer Oxazolin-Ligand-Bibliothek nötig ist. Aufgrund dessen wurde zuerst diese Variante untersucht. Nach bekannter Umsetzung des Thioethers konnte trotz erwarteter Löslichkeitsprobleme das Sulfonamid **167** in 95% Ausbeute über zwei Stufen erhalten werden.



Schema 59: Synthese des Sulfonamids **167** über das Sulfonylchlorid **174**.

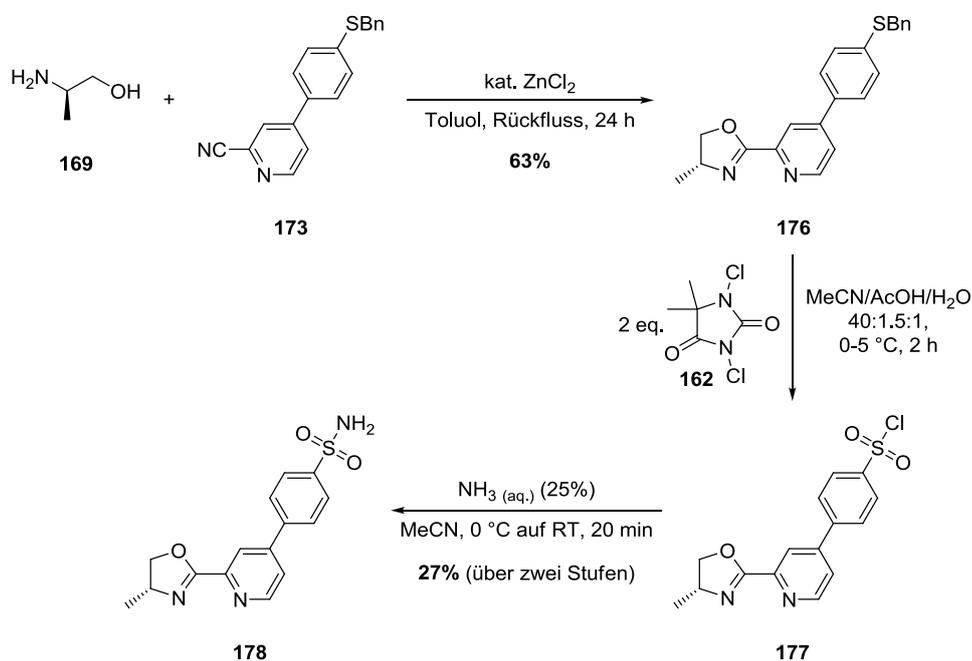
Nach Umsetzung des Sulfonamids **167** mit D-Valinol unter Zinkchlorid-Katalyse wurde der Oxazolin-Ligand **175** in einer Ausbeute von 32% sauber isoliert (Schema 60).



Schema 60: Synthese des Oxazolin-Liganden **175**.

Bei der analogen Umsetzung des Sulfonamids **167** mit D-Alaninol in Toluol konnte der entsprechende Ligand **178** nicht isoliert werden. Alternativ wurde das Nitril **173** unter gleichen Reaktionsbedingungen zuerst mit D-Alaninol umgesetzt und der Sulfonamid-Vorläufer **176** in einer Ausbeute von 63% erhalten (Schema 61). Nach zweistufiger Umsetzung zu Oxazolin **178**

(20 mg, 27%) waren noch Verunreinigungen im $^1\text{H-NMR}$ zu erkennen, die nicht abgetrennt werden konnten.



Schema 61: Synthese des Oxazolin-Liganden **178** durch abschließende Einführung des Sulfonamids.

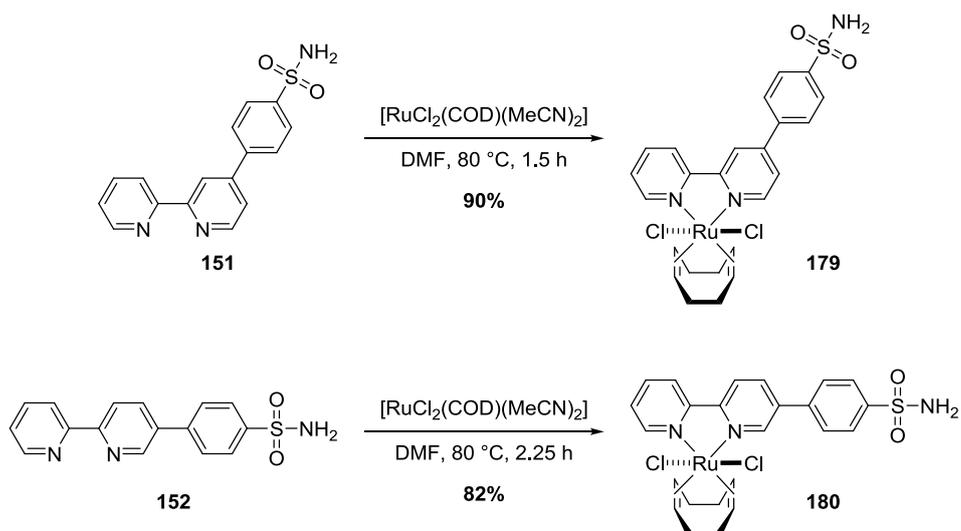
Zusammenfassend konnte mit **175** ein Oxazolin-Ligand sauber isoliert werden. Verbindung **178** wurde zwar nicht vollständig rein erhalten, aber ohne weitere Aufarbeitung zur Metallkomplexsynthese eingesetzt.

3.2.3 Synthese der Metallkomplexe

Alle folgenden synthetisierten Komplexverbindungen wurden, wenn nicht besonders erwähnt, als racemische Gemische erhalten und es ist aus Gründen der Übersicht nur ein Enantiomer gezeigt.

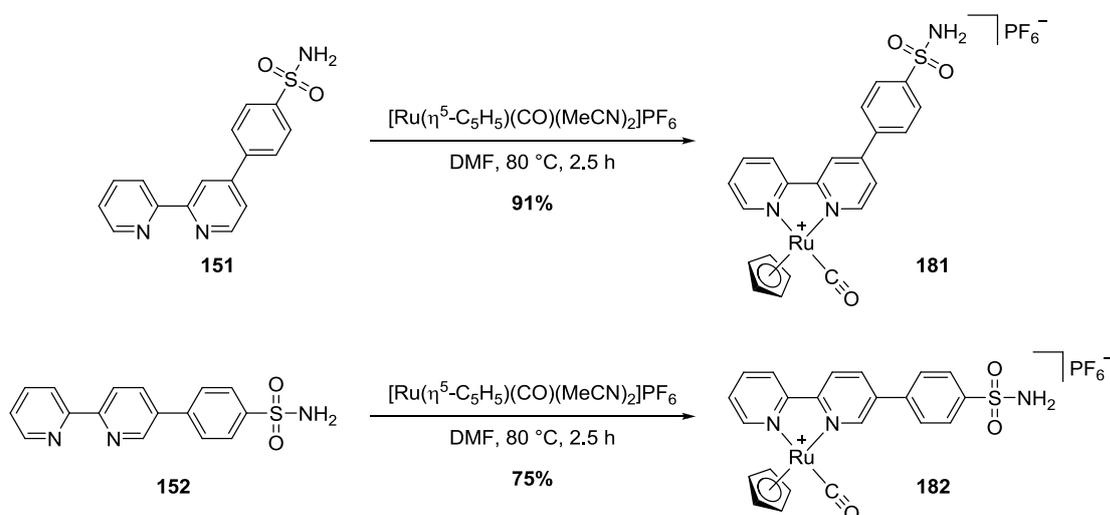
3.2.3.1 Bipyridin-Liganden

Erste Untersuchungen wurden mit dem Rutheniumvorläufer $[\text{RuCl}_2(\text{COD})(\text{MeCN})_2]$ zur Synthese eines neutralen 1,5-Cyclooctadienkomplexes gemacht. Dafür wurde der jeweilige Ligand mit dem Vorläufer in Dimethylformamid erhitzt (Schema 62). Beide Verbindungen **179** und **180** konnten mit guten Ausbeuten von über 80% erhalten werden.



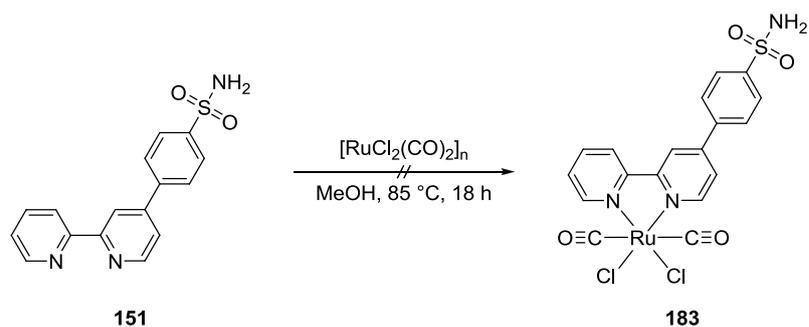
Schema 62: Darstellung der neutralen 1,5-Cyclooctadienkomplexe.

Die beiden pseudooktaedrischen Halbsandwichkomplexe **181** und **182** ließen sich durch Umsetzung des jeweiligen Liganden mit dem Vorläufer $[\text{Ru}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{CO})(\text{MeCN})_2]\text{PF}_6$ in Ausbeuten von 91% bzw. 75% erhalten (Schema 63).



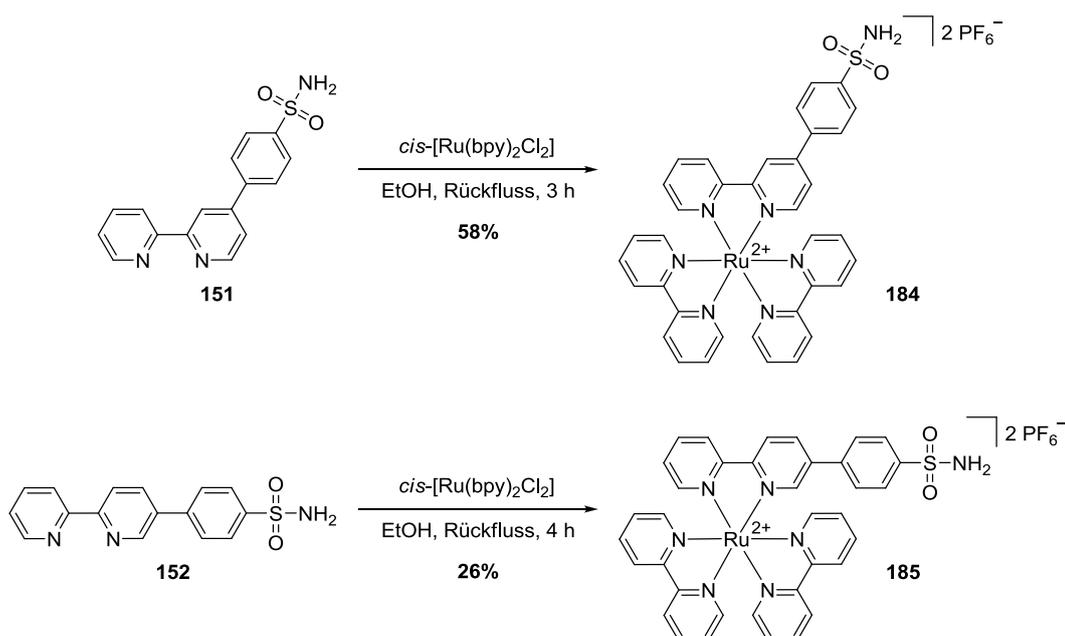
Schema 63: Darstellung der pseudooktaedrischen Ruthenium-Halbsandwichkomplexe **181** und **182**.

Nach Erhitzen des Liganden **151** mit dem Metallvorläufer $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_2]_n$ auf 85°C in Methanol konnte der Dichloro-dicarbonyl-Rutheniumkomplex **183** mittels HRMS zwar nachgewiesen, allerdings nicht isoliert werden (Schema 64).



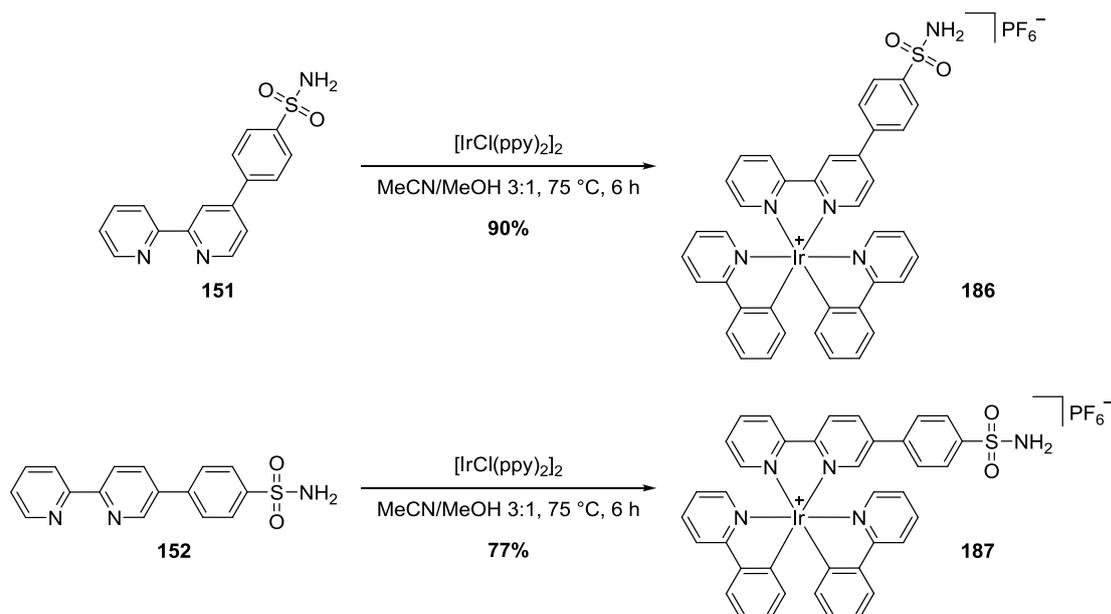
Schema 64: Reaktionsansatz zur Darstellung des Dichloro-dicarbonyl-Rutheniumkomplexes **183**.

Als Grundlage für Untersuchungen bezüglich Größe der aktiven Tasche, sowie des Ladungseinflusses auf die Bioaktivität wurde mit beiden Liganden der räumlich anspruchsvolle, oktaedrische Bisbipyridin-Rutheniumkomplex durch Umsetzung mit *cis*-[Ru(bpy)₂Cl₂]-2H₂O synthetisiert (Schema 65).



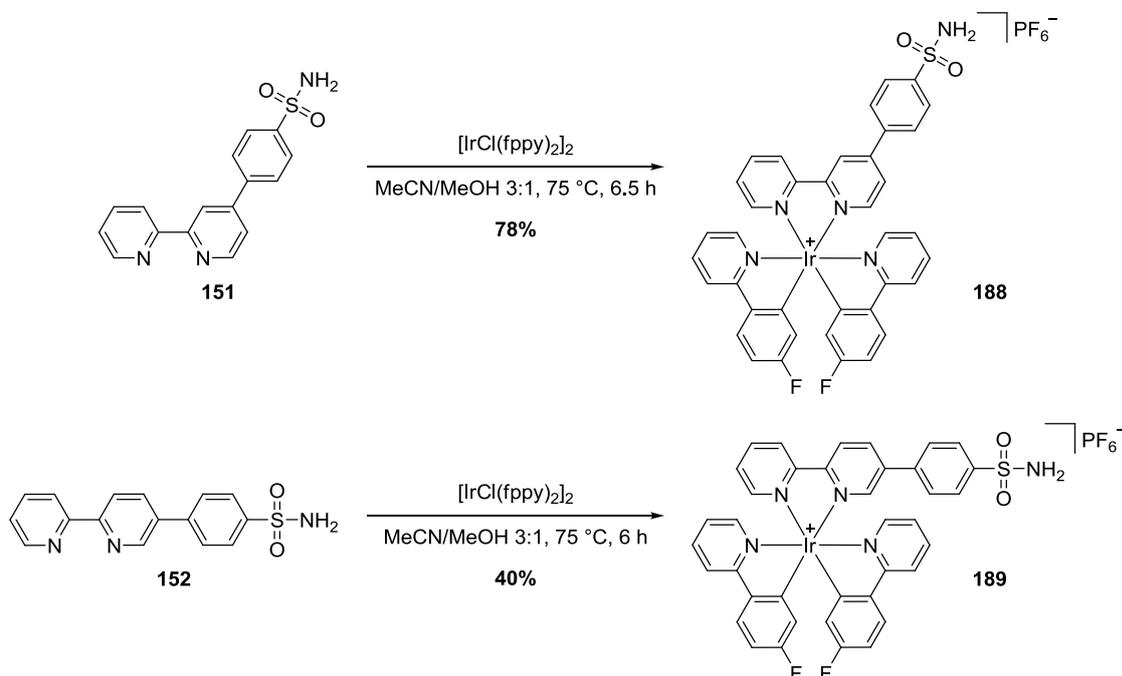
Schema 65: Darstellung der kationischen Bisbipyridin-Rutheniumkomplexe **184** und **185**.

Anschließend wurden die strukturell ähnlichen, monokationischen Bisphenylpyridin-Iridiumkomplexe **186** und **187** durch Umsetzung der beiden Liganden mit dem Iridiumvorläufer [IrCl(ppy)₂]₂ in Acetonitril/Methanol (3:1) bei 75 °C in guten Ausbeuten erhalten (Schema 66).



Schema 66: Darstellung der kationischen Bisphenylpyridin-Iridiumkomplexe **186** und **187**.

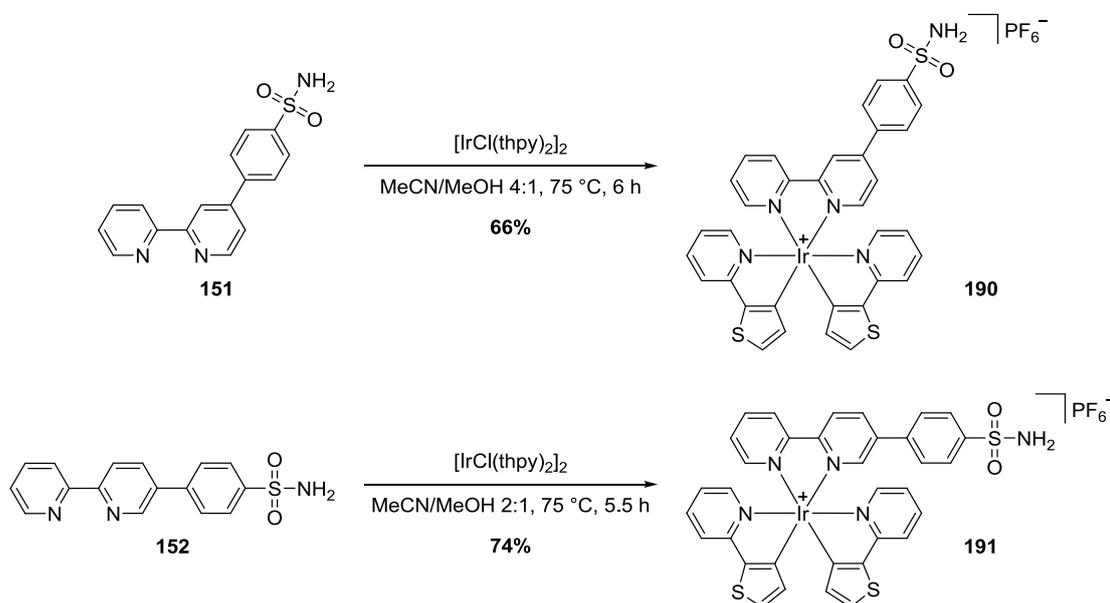
Die Liganden wurden auch mit dem monofluorierten Iridiumvorläufer $[\text{IrCl}(\text{fppy})_2]_2$ zu den beiden Iridiumkomplexen **188** und **189** umgesetzt (Schema 67).



Schema 67: Darstellung der kationischen Bisfluorphenylpyridin-Iridiumkomplexe **188** und **189**.

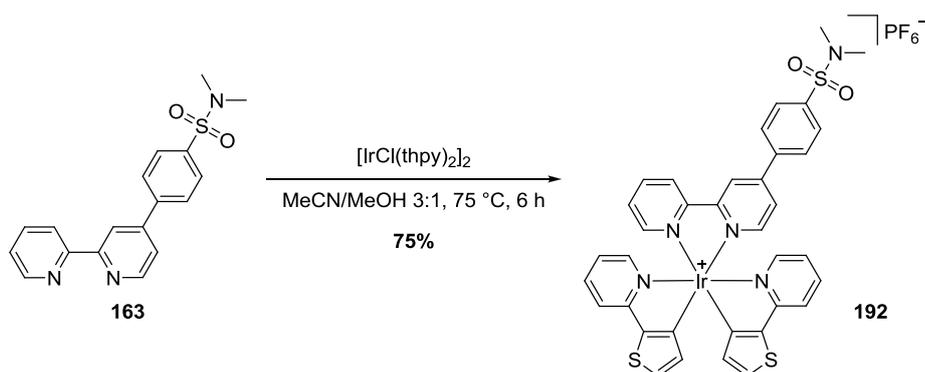
Die Darstellung der Bisthiophenpyridin-Iridiumkomplexe ließ sich mittels geringfügig veränderten Bedingungen unter Verwendung des Vorläufers $[\text{IrCl}(\text{thpy})_2]_2$ realisieren. Hierdurch

konnten beide Iridiumkomplexe **190** und **191** mit Ausbeuten um 70% synthetisiert werden (Schema 68).



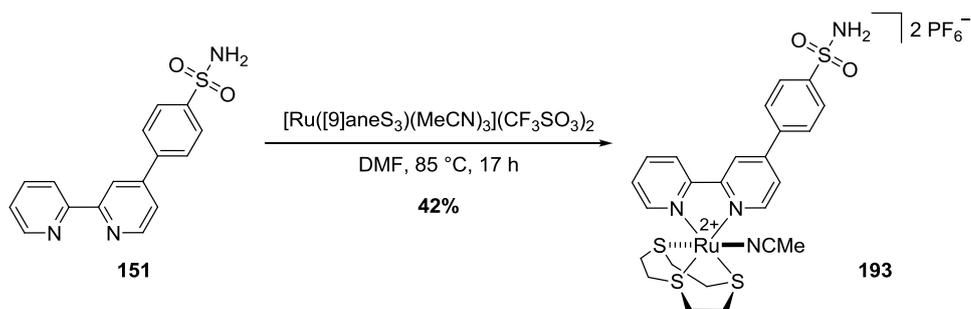
Schema 68: Darstellung der kationischen Bisthiophenpyridin-Iridiumkomplexe **190** und **191**.

Mit dem methylierten Ligand **163** wurde der Iridiumkomplex **192** als weitere Kontrollsubstanz für die Bioaktivitätsmessungen dargestellt und in 75% Ausbeute erhalten (Schema 69).



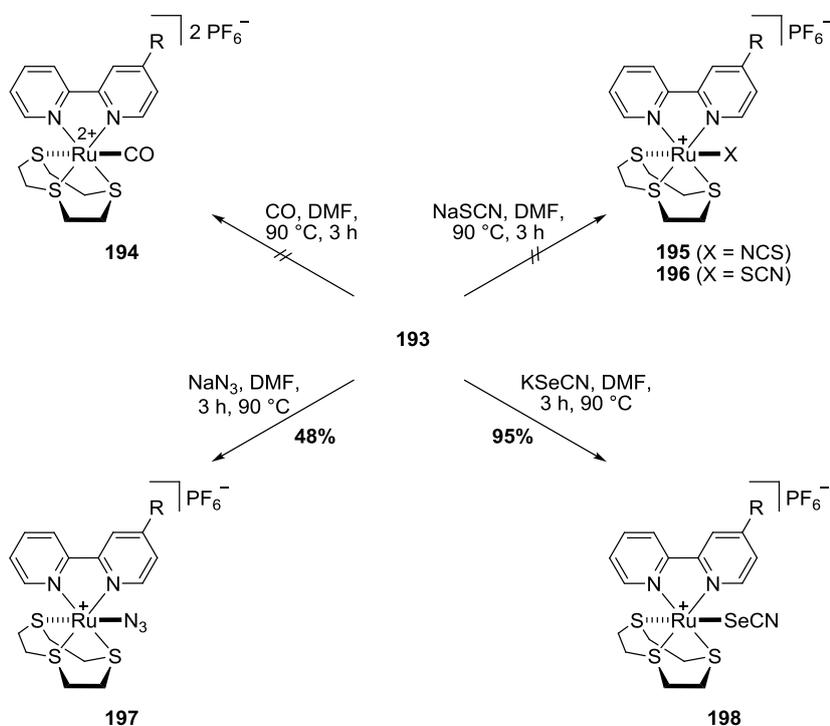
Schema 69: Darstellung des methylierten Iridiumkomplexes **192** als Kontrollverbindung.

Als letzte Verbindungsklasse wurde die Synthese der oktaedrischen Trithiacyclononan-Rutheniumkomplexe untersucht. Zuerst wurde hierbei der Monoacetonitrilkomplex **193** durch Reaktion mit dem Rutheniumvorläufer $[\text{Ru}([\text{9}]\text{aneS}_3)(\text{MeCN})_3](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ in einer Ausbeute von 42% dargestellt (Schema 70).



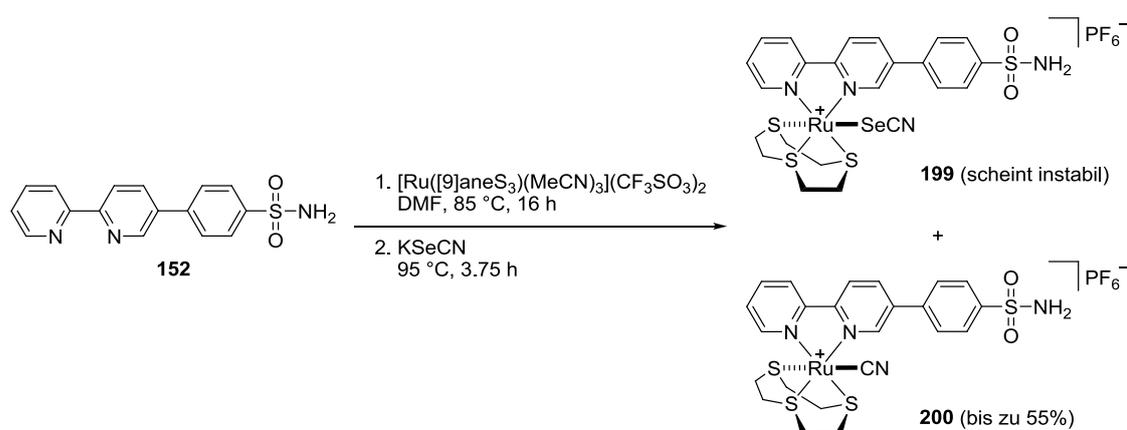
Schema 70: Darstellung des zweifach kationischen Monoacetonitrilkomplexes **193**.

Eine Synthese des Kohlenmonoxidkomplexes **194** ausgehend von dem Monoacetonitrilkomplex **193** mit anschließender Isolierung war nicht möglich. Durch Umsetzung von **193** mit Natriumthiocyanat konnte keine saubere Komplexverbindung mit *N*- oder *S*-gebundenem Thiocyanat erhalten werden (Schema 71). Unter gleichen Bedingungen wurde mit Natriumazid der gewinkelte Azidkomplex **197** in 48% Ausbeute synthetisiert. Mit Kaliumselenocyanat wurde der Selenocyanatkomplex **198** als einzelnes Isomer in 95% Ausbeute erhalten. Die Bindung über das Selen an das Metallzentrum konnte durch die Vergleiche der ^{77}Se - (-215 ppm) und ^{13}C -NMR (104.2 ppm (C_{SeCN})) Spektren mit den in dieser Arbeit synthetisierten Selenocyanatkomplexen (vgl. Kapitel 3.1.3.2) bestätigt werden.



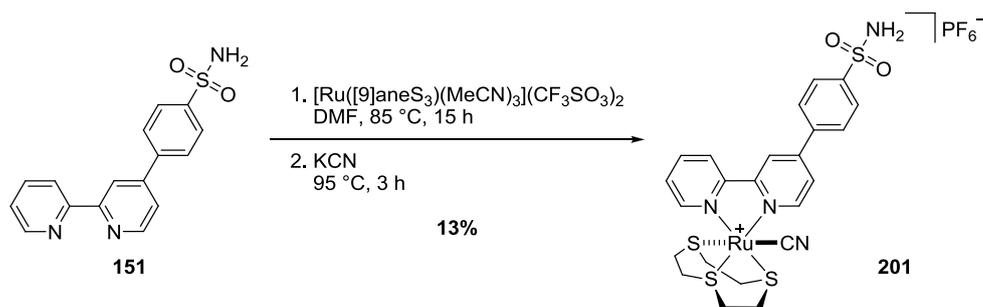
Schema 71: Darstellung der kationischen Trithiacyclononan-Rutheniumkomplexe **194–198** durch Substitution des Acetonitrilliganden ($\text{R} = -\text{Ph-SO}_2\text{NH}_2$).

Bei der *in situ*-Synthese des Komplexes **199** wurden nach Zugabe von Kaliumselenocyanat zwei neue Verbindungen isoliert (Schema 72). Bei einer Verbindung wurde die exakte Masse des Selenocyanatkomplexes per HRMS identifiziert. Das ^1H - und ^{13}C -NMR zeigten jedoch neben den erwarteten Trithiacyclononan-Signalen zusätzliche aliphatische Signale, die keiner anderen Verbindung oder Lösungsmittelresten zugeordnet werden konnten. Da auch die zur Identifizierung des Selenocyanatliganden charakteristischen Banden im ^{77}Se - und ^{13}C -NMR nicht eindeutig nachgewiesen wurden, konnte von keiner erfolgreichen Synthese der Komplexverbindung **199** ausgegangen werden.



Schema 72: Ansatz zu Darstellung des Selenocyanatkomplexes **199**. Als Nebenprodukt konnte die Bildung des Cyanidkomplexes **200** mit einer Ausbeute von bis zu 55% beobachtet werden.

Die zweite Verbindung konnte nach Isolation und Analytik als Cyanidkomplex **200** identifiziert werden (Schema 72). Der Abbau des Selenocyanatliganden zum Cyanidliganden ist in der Literatur bereits beschrieben. Interessanterweise wird dort der Abbau nur ausgehend vom *N*-gebundenen Selenocyanat beobachtet und nicht der Zerfall von freiem Selenocyanat. Das *N*-gebundene Cyanid isomerisiert anschließend sehr schnell zur *C*-gebundenen Spezies.^[233] Aufgrund der unerwarteten Isolierung des linearen Cyanidkomplexes **200** wurde *in situ* die auf dem gewinkelten Ligandensystem basierende Verbindung **201** in einer Ausbeute von 13% synthetisiert (Schema 73).

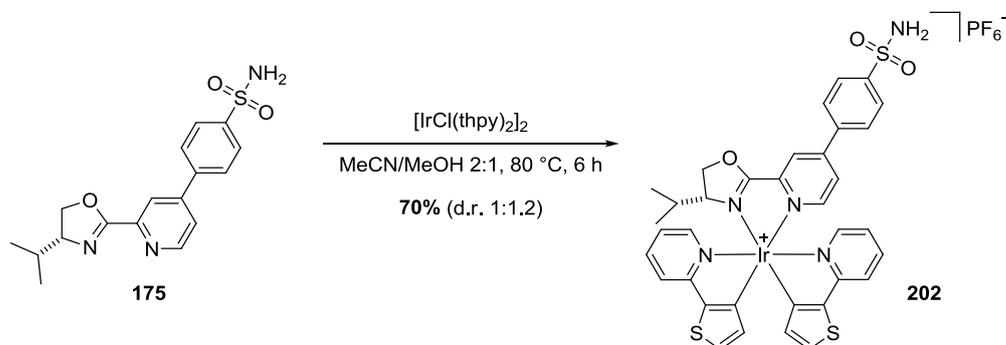


Schema 73: *In-situ* Darstellung des Cyanidkomplexes **201**.

Insgesamt wurden mit beiden neutralen Liganden **151** und **152** eine Vielzahl an verschiedenen Komplexverbindungen synthetisiert, deren Bioaktivität gegenüber den Carboanhydrase-isoformen hCA I und hCA II untersucht werden konnten.

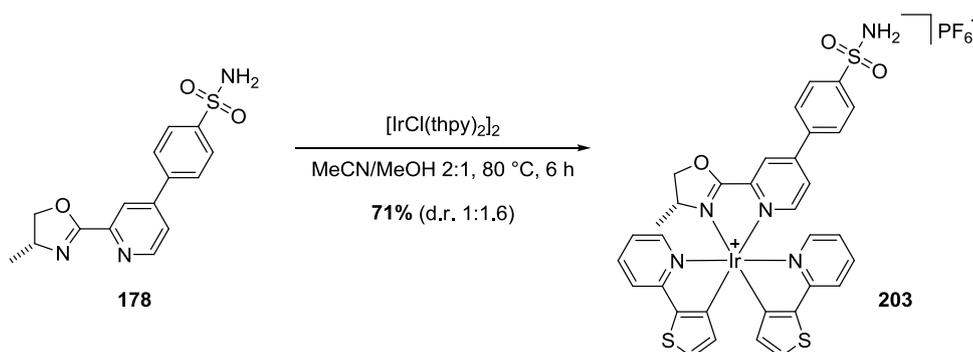
3.2.3.2 Oxazolin-Liganden

Mit den beiden Oxazolin-Liganden **175** und **178** wurden repräsentativ die Bisthiophenpyridin-Iridiumkomplexe synthetisiert. Die Darstellung mit dem Liganden **175** erfolgte in 70% Ausbeute und das Diastereomerenverhältnis von **202** wurde via $^1\text{H-NMR}$ mit 1:1.2 bestimmt (Schema 74).



Schema 74: Darstellung des kationischen Bisthiophenpyridin-Iridiumkomplexes **202** als Diastereomerenmischung von 1:1.2.

Der Iridiumkomplex **203** wurde unter den analogen Bedingungen der Vorreaktion als Diastereomerenmischung (d.r. 1:1.6) in einer Ausbeute von 71% dargestellt (Schema 75).

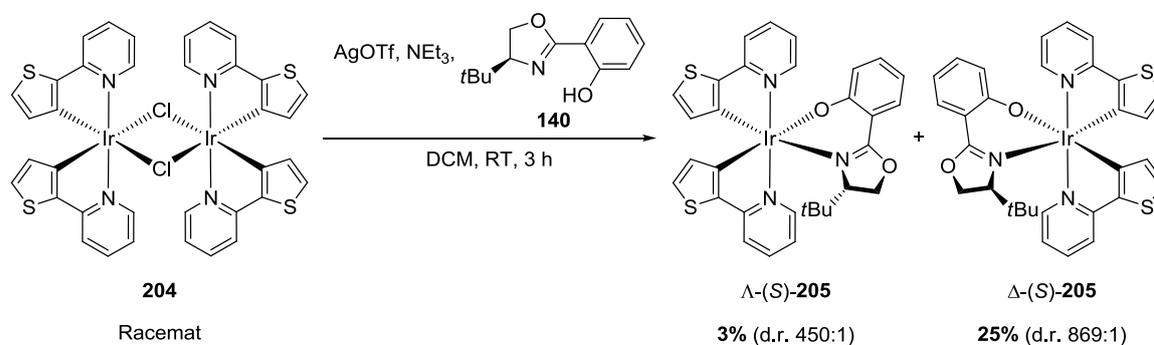


Schema 75: Darstellung des kationischen Bisthiophenpyridin-Iridiumkomplexes **203** als Diastereomerenmischung von 1:1.6.

Insgesamt war bei keinem der beiden kationischen Metallkomplexe eine komplette Trennung der einzelnen Diastereomere mittels Säulenchromatographie möglich. Der Einfluss der substituierten Oxazolineinheiten auf die diastereoselektive Synthese der Metallkomplexe schien relativ gering zu sein, was besonders bei der sterisch anspruchsvolleren Isopropylgruppe verwunderte.

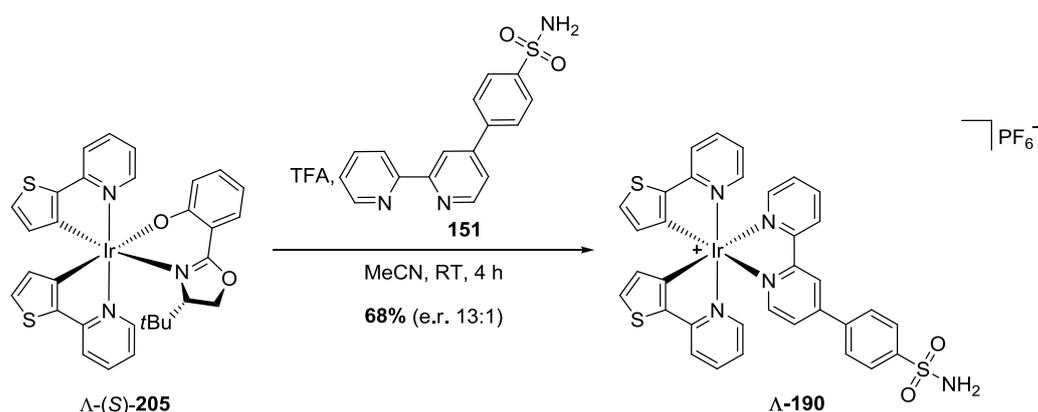
3.2.3.3 Synthese enantiomerenreiner Komplexverbindungen

Von dem racemischen Bisthiophenpyridin-Iridiumkomplex **190** konnten exemplarisch die beiden Enantiomere Δ -**190** und Λ -**190** im Überschuss synthetisiert werden. Aufgrund der Ähnlichkeit des Komplexvorläufers **204** zu der in Kapitel 3.1.3.3 verwendeten Verbindung **137**, wurde das dort beschriebene Verfahren auf das Bisthiophenpyridin-System übertragen. Zur Synthese der diastereomeren Iridiumkomplexe wurde das Auxiliar **140** mit dem racemischen Komplexvorläufer **204**, Triethylamin und Silbertriflat umgesetzt und die beiden Diastereomere Δ -(*S*)-**205** (25%) und Λ -(*S*)-**205** (3%) erhalten (Schema 76).



Schema 76: Synthese der Diastereomeren Δ -(*S*)-**205** und Λ -(*S*)-**205** ausgehend von Racemat **204**.

Die Diastereomerenverhältnisse konnten per $^1\text{H-NMR}$ bestimmt werden. Hierzu wurden die Signale der *tert*-Butylgruppe in deuteriertem Aceton miteinander verglichen. Demnach lagen Λ -(*S*)-**205** mit einem Diastereomerenverhältnis von 450:1 und Δ -(*S*)-**205** von 869:1 vor. Die schlechte Ausbeute des Λ -Diastereomers lässt sich dadurch erklären, dass nach erster Reinigung mit 22% Ausbeute nur ein d.r. von 50:1 erreicht wurde und durch die zweite säulenchromatographische Reinigung wegen der Säurelabilität des Komplexes ein Großteil verloren ging. In Analogie zu den Resultaten in Kapitel 3.1.3.3 zeigte sich, dass unter diesen Reaktionsbedingungen keines der Diastereomere deutlich bevorzugt gebildet wurde, wenn man die Ausbeuten nach der ersten säulenchromatographischen Reinigung berücksichtigt. Zur Abspaltung des Auxiliars unter Ligandenaustausch wurden die jeweiligen Diastereomere zusammen mit dem Liganden **151** unter Lichtausschluss mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan gerührt und die Komplexe Λ -**190** in 68% (e.r. 13:1) und Δ -**190** in 57% (e.r. 56:1) Ausbeute erhalten (Schema 77).



Schema 77: Säurevermittelte Synthese des Λ -**190** Enantiomers (e.r. 13:1) unter Retention der Konfiguration.

Bestimmung der Enantiomerenverhältnisse

Die Enantiomerenverhältnisse wurde durch HPLC-Analytik für beide Komplexe Λ -**190** (e.r. 13:1) und Δ -**190** (e.r. 56:1) bestimmt (Abb. 68). Zum besseren Vergleich wurde auch ein Chromatogramm des racemischen Gemisches aufgenommen, das die Identifizierung der beiden Enantiomere bestätigte.

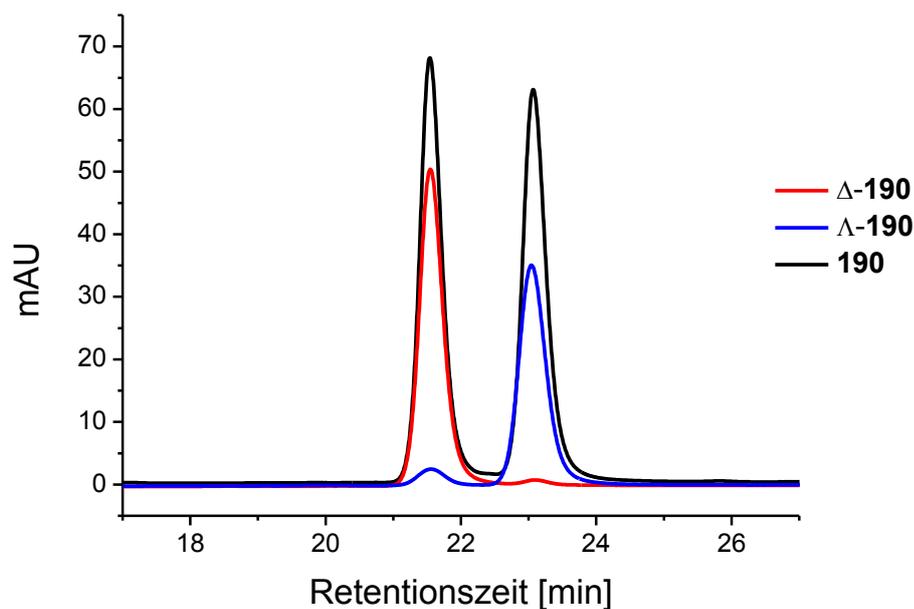


Abb. 68: Chromatogramme der Komplexe Δ -190 ($t_R = 21.6$ min, e.r. 56:1), Λ -190 ($t_R = 23.0$ min, e.r. 13:1) und der racemischen Verbindung 190.

Ein Vergleich der beiden CD-Spektren zeigte aufgrund des spiegelbildlichen Verlaufs eindeutig die enantiomere Beziehung von Λ -190 und Δ -190 (Abb. 69).

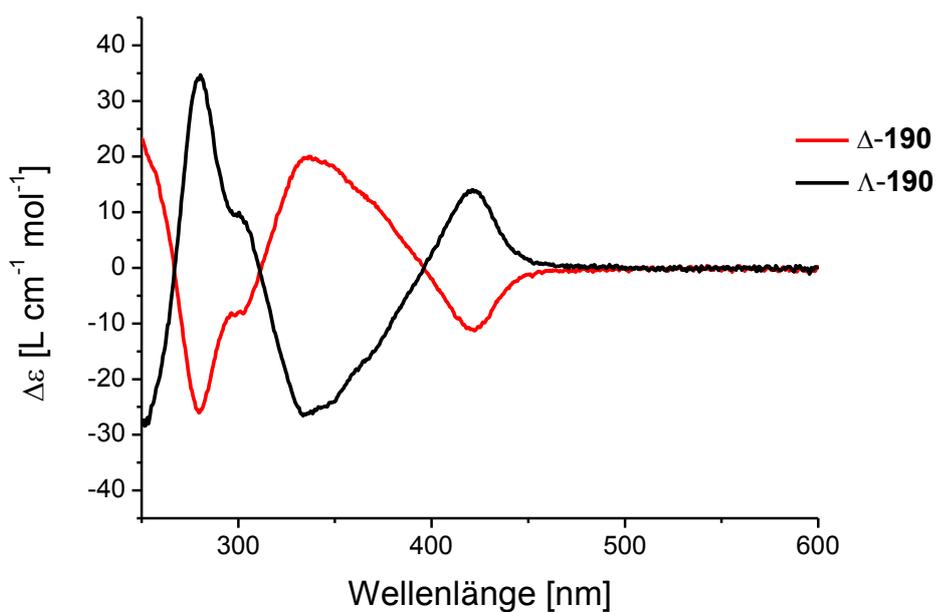


Abb. 69: Überlagerte CD-Spektren der Verbindungen Δ -190 und Λ -190 in Dimethylsulfoxid.

Zusätzlich wurde die Zuordnung der absoluten Konfiguration durch Vergleiche mit CD-Spektren der beiden Enantiomeren des $[\text{Ir}(\text{bpy})(\text{ppy})_2]\text{PF}_6$ -Komplexes^[243] belegt, da ein jeweils ähnlicher Verlauf zu erkennen war (Abb. 70).

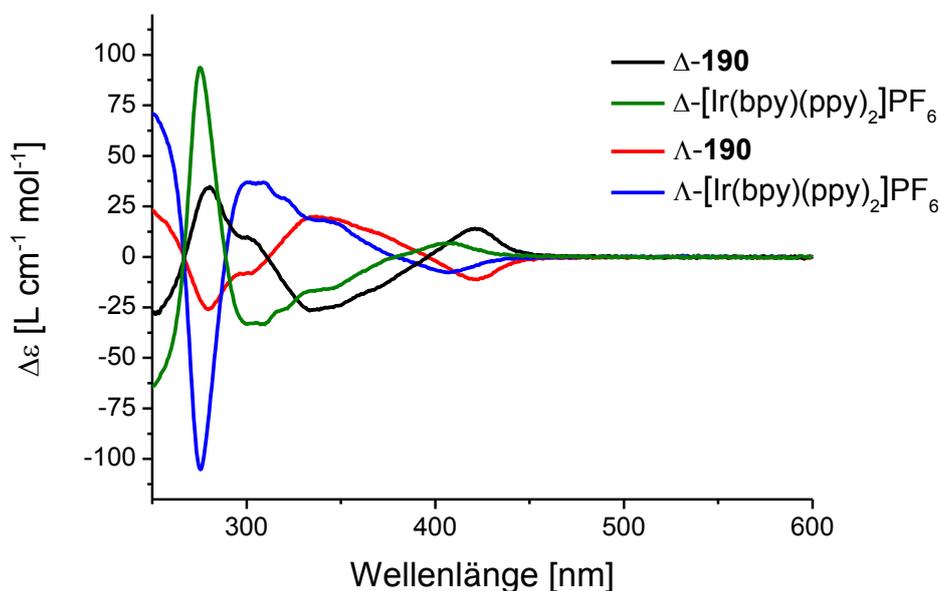


Abb. 70: Überlagerte CD-Spektren der Verbindungen Δ - $[\text{Ir}(\text{bpy})(\text{ppy})_2]\text{PF}_6$ und Λ - $[\text{Ir}(\text{bpy})(\text{ppy})_2]\text{PF}_6$ sowie von Δ -190 und Λ -190.

Abschließend bestätigen diese Ergebnisse, dass der Auxiliar-Ligand-Austausch auch mit diesem System unter Retention der Konfiguration am Metallzentrum durchgeführt werden konnte.

3.2.4 Untersuchungen zur Bioaktivität

3.2.4.1 Stabilitätstests

Analog zu Kapitel 3.1.4.1 wurde der Iridiumkomplex **190** exemplarisch auf dessen Stabilität in wässrigem Medium untersucht. Die Verbindung wurde in einem $\text{DMSO-}d_6/\text{D}_2\text{O}$ Gemisch (9:1) gelöst und über einen Zeitraum von 24,5 Stunden per $^1\text{H-NMR}$ beobachtet (Abb. 71). Innerhalb dieses Zeitraums ließen sich keine Veränderungen erkennen, was die Stabilität des Metallkomplexes **190** im wässrigen Medium belegte. Die Stabilität des Übergangsmetallkomplexes gegen nukleophile Thiole wurde durch Lösen der Verbindung in einem $\text{DMSO-}d_6/\text{D}_2\text{O}$ Gemisch (9:1) + 5 mM 2-Mercaptoethanol simuliert und ebenfalls über einen Zeitraum von 24,5 Stunden per $^1\text{H-NMR}$ beobachtet (Abb. 72). Innerhalb dieses Zeitraums zeigte sich Verbindung **190** im wässrigen Medium auch stabil gegenüber Thiolen, da keine Veränderungen zu erkennen waren.

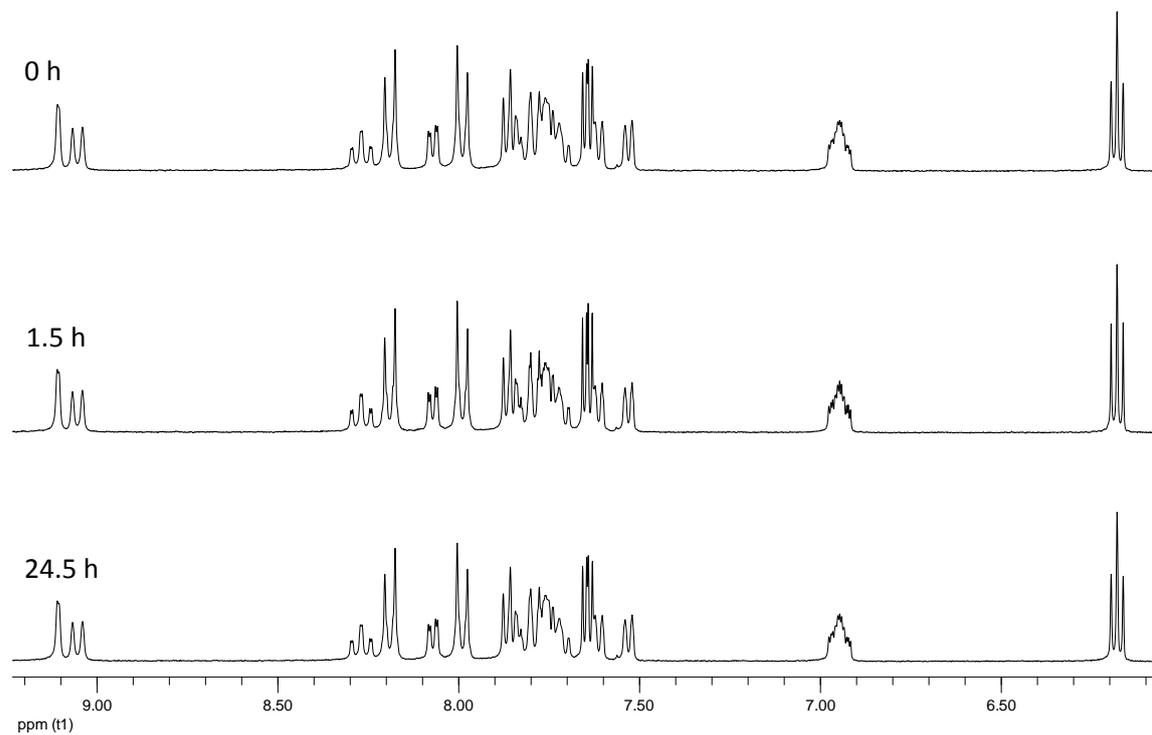


Abb. 71: $^1\text{H-NMR}$ Spektren von Verbindung **190** (5 mM) in $\text{DMSO-}d_6/\text{D}_2\text{O}$ (9:1) über einen Zeitraum von 24.5 Stunden.

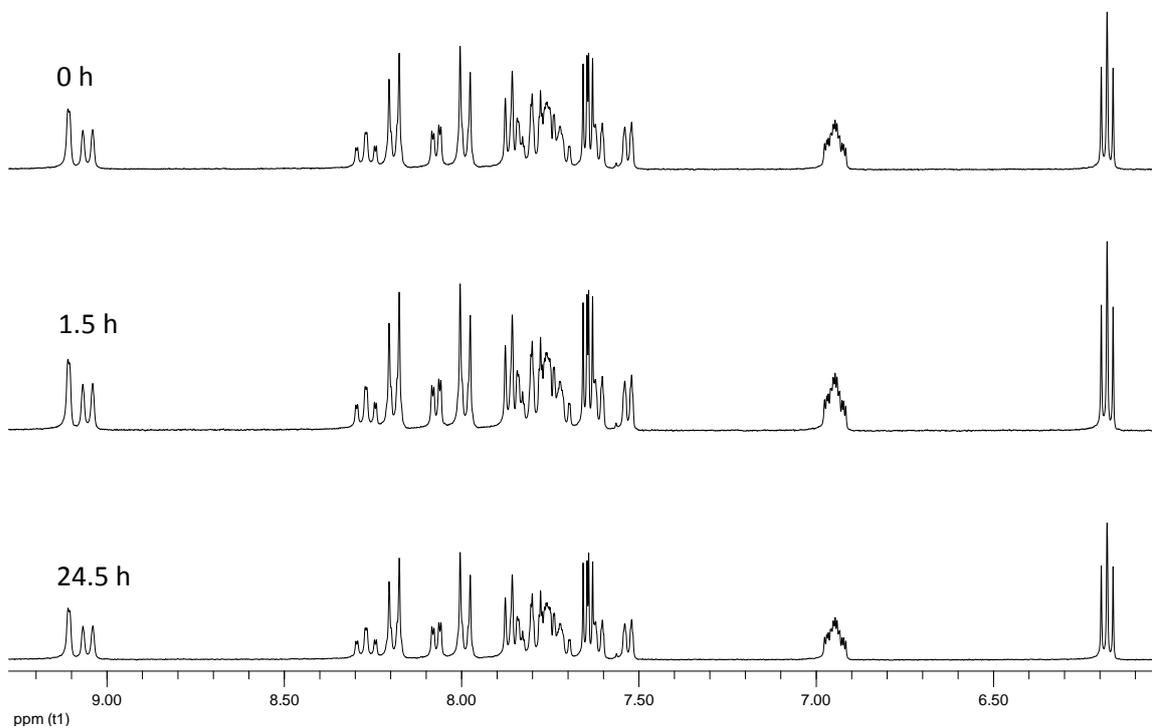


Abb. 72: $^1\text{H-NMR}$ Spektren von Verbindung **190** (5 mM) in $\text{DMSO-}d_6/\text{D}_2\text{O}$ (9:1) + 5 mM 2-Mercaptoethanol über einen Zeitraum von 24.5 Stunden.

3.2.4.2 Prinzip des CA-Assay

Prinzipiell bestehen verschiedene Möglichkeiten zur *in vitro* Messung von IC_{50} -Werten gegenüber CAs. Zum einen existieren kompetitive Hydratationsassays basierend auf der Umsetzung des physiologischen Substrates Kohlenstoffdioxid. Hierbei wird die Zeit bis zum Farbumschlag eines pH-abhängigen Indikators gemessen.^[274] Für CA II existiert ein kompetitiver Fluoreszenzassay, der auf der Abnahme der Fluoreszenzintensität durch Verdrängung von Dansylamid (Sulfonamidfunktionalität) aus einem Dansylamid/CA II-Komplex durch den Inhibitor basiert.^[275] Zum anderen zeigen die CAs auch eine gewisse katalytische Bandbreite bezüglich anderer hydrolytischer Prozesse mit nicht-natürlichen Substraten. Viele *in vitro* Assays beruhen auf der Zinkion vermittelten Esteraseaktivität der CAs.^[276,277] So existiert z. B. ein fluorometrischer Assay für hCA II mit Fluorescein-Diacetat als kommerziell erhältlichem Substrat, der nur eine geringe Enzymkonzentration im niedrig nanomolaren Bereich verwendet.^[278] Der in dieser Arbeit für beide Isoformen verwendete Assay basiert auf der durch die CA katalysierten Hydrolyse des nicht-natürlichen, farblosen Substrates *p*-Nitrophenolacetat zu gelbem *p*-Nitrophenol, das mittels Spektrometer bei einer Wellenlänge von 405 nm detektiert wird (Abb. 73).

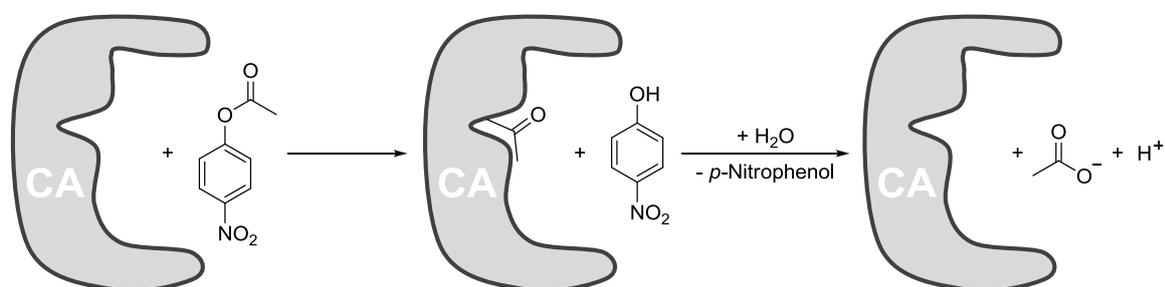


Abb. 73: Schematische Darstellung der von CAs (grau) katalysierten Esterasereaktion des *p*-Nitrophenolacetat-Substrates.

Sowohl die physiologische Reaktion als auch die Esterasereaktion werden durch den klinisch verwendeten CAi Acetazolamid **50** gehemmt. Dies ist ein Hinweis darauf, dass die Esterasereaktion ebenso von der Zinkion-Funktionalität im aktiven Zentrum der CAs abhängt. Deshalb können die Ergebnisse des Esteraseassays als erste relativ zuverlässigen Richtwerte für die Inhibierung der physiologischen Reaktion angenommen werden.^[279–282] Durch Zugabe des Substrates zum präinkubierten Enzym/Inhibitor-Komplex wird dieser kompetitive Assay gestartet. Anschließend läuft abhängig von der Affinität des Inhibitors die Hydrolyse des Substrates zeitlich verzögert ab. Somit kann durch die zeitabhängige Zunahme der Absorption

des *p*-Nitrophenols, als Indikator für die Enzymaktivität, in Abhängigkeit von der Inhibitor-konzentration der IC_{50} -Wert ermittelt werden. Da die Aktivität der untersuchten CAs gegenüber dem nicht-natürlichen Substrat *p*-Nitrophenolacetat vergleichsweise gering ist, wurde zur Aktivitätsbestimmung eine relativ hohe Enzymkonzentration benötigt. Hierbei besitzt die Isoform II eine ca. 3.5-fach höhere Aktivität gegenüber Isoform I.^[282] Gemessen wurde bei einer finalen Enzymkonzentration von 150 nM (hCA I) und 50 nM (hCA II), sowie 250 μ M Substrat. Zur Validierung der Assays wurden Messungen mit dem kommerziell erhältlichen Acetazolamid **50** als Referenzsubstanz durchgeführt, dessen IC_{50} -Werte für diesen Assay literaturbekannt sind (Abb. 74).

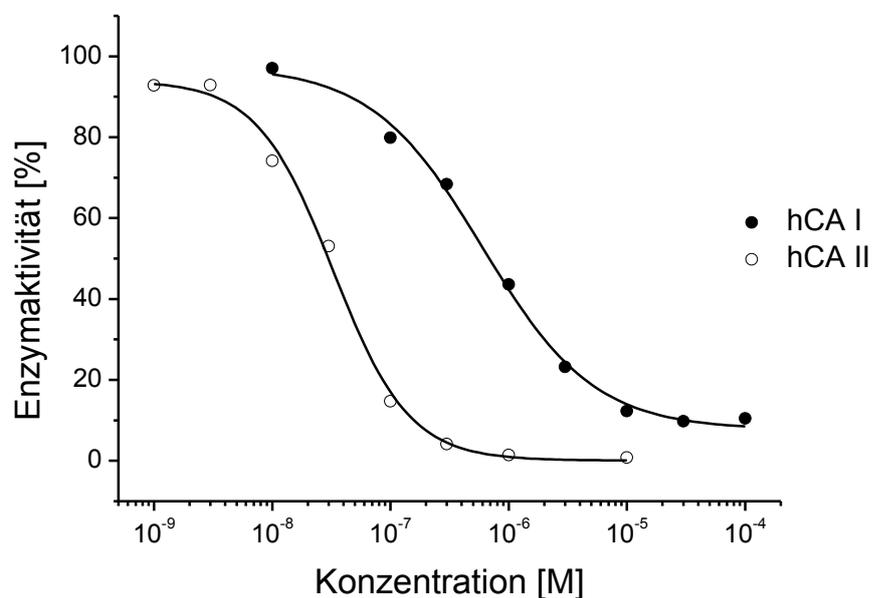


Abb. 74: IC_{50} -Kurven der beiden Referenzmessungen mit Acetazolamid **50** gegenüber hCA I und hCA II.

Die in der Literatur angegebenen IC_{50} -Werte zur Inhibition der Esterasereaktion von *p*-Nitrophenolacetat durch Acetazolamid für hCA I (1210 ± 76 nM) und hCA II (28 ± 1.1 nM) konnten mit 685 nM für hCA I und 30 nM für hCA II annähernd reproduziert werden.^[282]

3.2.4.3 Aktivität gegenüber CA-Isoformen

Alle drei Liganden **151**, **152** und **175** sind ähnlich potente CAi mit zweistellig nanomolaren IC_{50} -Werten gegenüber beiden untersuchten Isoformen und einer durchschnittlich zweifachen

Selektivität der Verbindungen für hCA II. Insgesamt erfolgte keine deutliche Differenzierung zwischen beiden Isoformen I und II (Abb. 75).

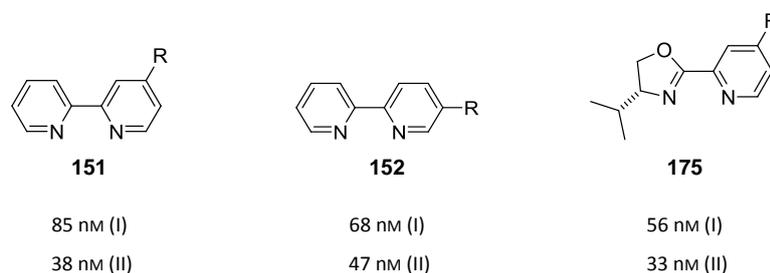


Abb. 75: Übersicht der Liganden und deren IC_{50} -Werten gegenüber hCA I und II ($R = -Ph-SO_2NH_2$).

Für einen ersten Überblick wurden alle auf dem Bipyridingerüst basierenden Komplexverbindungen als Funktion ihrer Bioaktivität für hCA II (IC_{50} -Wert) in Abhängigkeit von der Selektivität gegenüber hCA I aufgetragen (Abb. 76). Die Mehrheit der Metallkomplexe zeigte eine höhere Affinität zu Isoform II, wobei die Verbindungen mit dem gewinkelten Ligandensystem tendenziell sowohl potenter, als auch selektiver waren. Nur zwei Metallkomplexe des linearen Ligandensystems wiesen eine stärkere Affinität für Isoform hCA I aus.

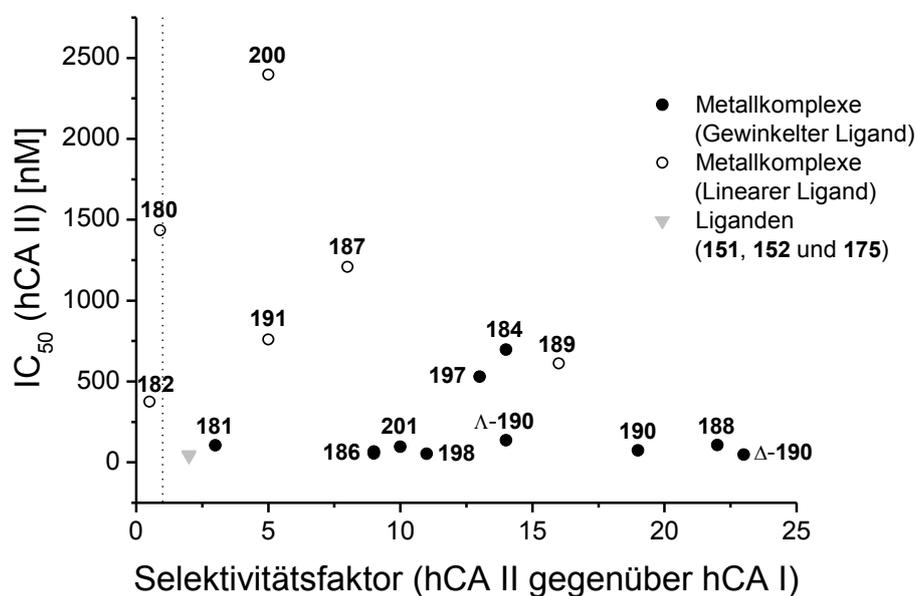


Abb. 76: Vergleich der auf dem Bipyridingerüst basierenden Metallkomplexe bezüglich Affinität und Selektivität für Isoform hCA II. Die gestrichelte Linie ($x = 1$) verdeutlicht die Selektivitätsgrenze zwischen den beiden untersuchten Isoformen hCA I und II.

Gewinkeltes Bipyridinsystem

In Abb. 77 sind die ermittelten IC_{50} -Werte aller auf dem gewinkelten Bipyridinsystem basierenden Verbindungen für die Isoformen I und II aufgelistet.

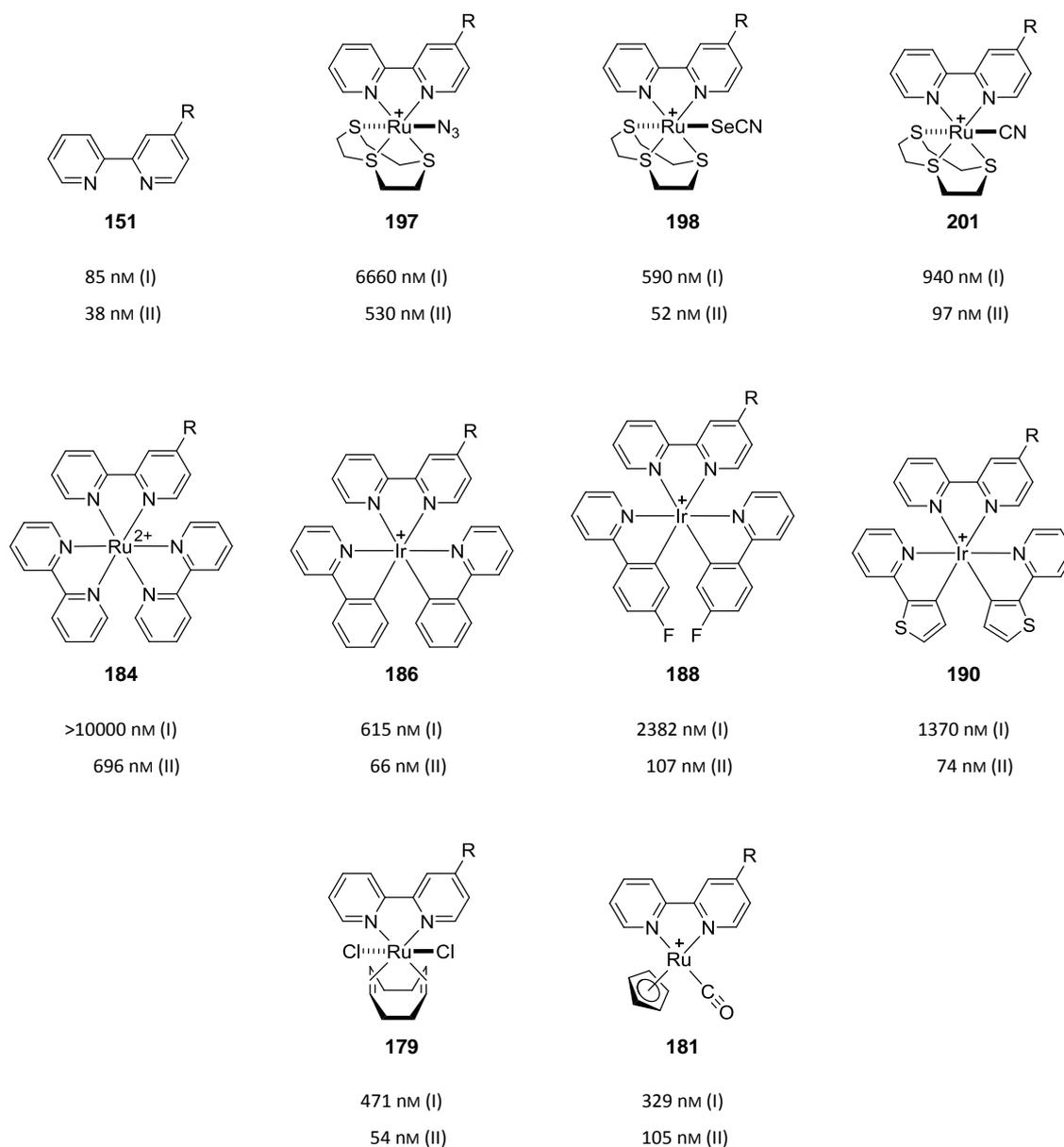


Abb. 77: Übersicht aller racemischen auf dem gewinkelten Bipyridinsystem basierenden Verbindungen, deren IC_{50} -Werte gegenüber hCA I und II ermittelt wurden ($R = -Ph-SO_2NH_2$).

Der globuläre, dikationische Bisbipyridin-Rutheniumkomplex **184** zeigte die schlechteste Affinität gegenüber beiden Isoformen, wobei er mit einem IC_{50} -Wert von 696 nM für hCA II bereits eine mindestens 14-fache Selektivität besaß. Der monokationische Bisfluorphenylpyridin-Iridiumkomplex **188** wies mit 107 nM nicht nur eine verbesserte Potenz, sondern auch eine

deutliche 22-fache Selektivität für Isoform II auf. Mit verbesserten 74 nm bzw. 66 nm besaßen der ähnliche Bisphenylpyridin- und der Bisthiophenpyridin-Komplex nahezu identische IC_{50} -Werte. Demnach wurde zwar nicht ganz die Potenz des Liganden **151** (38 nm) erreicht, jedoch zeigte besonders Komplexverbindung **190** eine 19fache Isoformselektivität. Beide Eigenschaften konnten durch Δ -**190** (e.r. 56:1) nochmals gesteigert werden, das mit einem IC_{50} -Wert von 48 nm dreimal potenter als sein Enantiomer Λ -**190** (e.r. 13:1) war und im Vergleich zum racemischen Gemisch auch eine Erhöhung auf 23-fache Selektivität für hCA II zeigte (Abb. 78). Folglich wurde mit Δ -**190** ein Metallkomplex erhalten, der etwa genauso potent wie der reine Ligand **151** war, aber durch Kombination mit dem Metallfragment eine um den Faktor zwölf höhere Isoformselektivität zeigte.

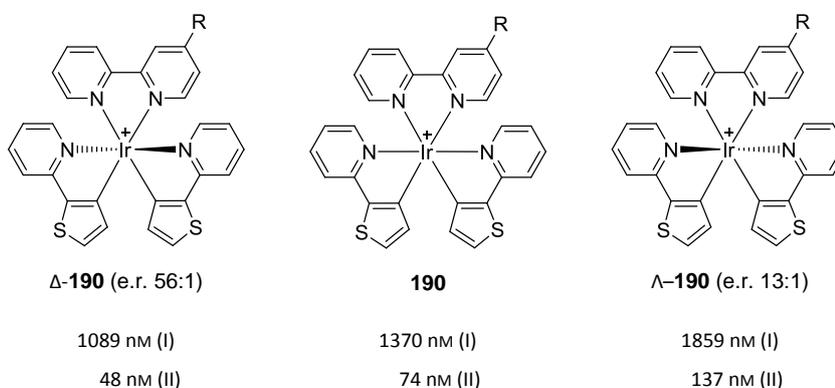


Abb. 78: Übersicht der ermittelten IC_{50} -Werte der enantiomeren Bisthiophenpyridin-Iridiumkomplexe gegenüber den Isoformen hCA I und II ($R = -Ph-SO_2NH_2$).

Vergleicht man die IC_{50} -Kurven aller drei untersuchten Trithiacyclononanverbindungen zeigen diese einen deutlichen Einfluss des einzähnigen Liganden auf die Affinität gegenüber hCA II (Abb. 79). Während der Azidkomplex **197** einen IC_{50} -Wert von 530 nm für Isoform II besaß, erreichte der Cyanidkomplex **201** mit 97 nm eine fünffache Affinitätssteigerung. Durch Substitution mit einem Selenocyanatliganden wurde für hCA II mit 52 nm der beste IC_{50} -Wert aller untersuchten racemischen Komplexverbindungen erreicht. Durch diese Variationen des einzähnigen Liganden bei den drei dargestellten Verbindungen konnte insgesamt ein Affinitätsgewinn um Faktor zehn beobachtet werden. Im Vergleich dazu ist der Ligand **151** zwar immer noch potenter, jedoch wird auch hier erst durch Kombination mit dem Metallfragment Selektivität erreicht. Diese wurde zwar mit zunehmender Bioaktivität kleiner, zeigte aber für den Selenocyanatkomplex **198** immer noch einen etwa sechsfach besseren Wert als der Ligand.

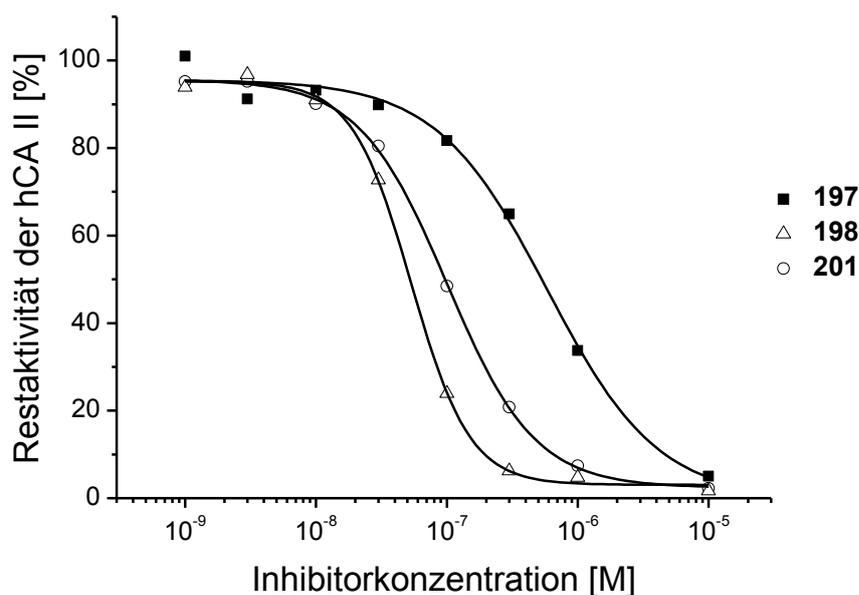


Abb. 79: Einfluss der einzähligen Liganden auf die Bioaktivität der Trithiacyclononankomplexe gegenüber Isoform hCA II anhand der IC₅₀-Kurven.

Der neutrale 1,5-Cyclooctadienkomplex **179** war mit 54 nm und neunfacher Selektivität einer der drei stärksten Inhibitoren aller Metallkomplexe für die hCA II. Eine Substitution des COD- mit den größeren MBCOT- oder DBCOT-Liganden wäre eine erste Möglichkeit zur Modifikation dieser Verbindung. Des Weiteren zeigte der Halbsandwichkomplex **181** eher mittlere Potenz (105 nm) und kaum Selektivität für hCA II, da Isoform I im Vergleich zu den anderen Metallkomplexen mit 329 nm relativ stark inhibiert wurde. Hierbei könnte die Verwendung substituierter (η^5 -C₅H₅)-Ringe vor Synthese des entsprechenden Metallvorläufers Ansätze zur Veränderung des Metallfragmentes in der bioaktiven Komplexverbindung liefern.

Lineares Bipyridinsystem

Generell ließ sich beobachten, dass fast alle Verbindungen im Vergleich zum gewinkelten System gleichermaßen an Potenz und Selektivität für beide Isoformen einbüßten und nur die Komplexe **182**, **189** und **191** nanomolare IC_{50} -Werte (374–760 nM) gegenüber hCA II zeigten (Abb. 80).

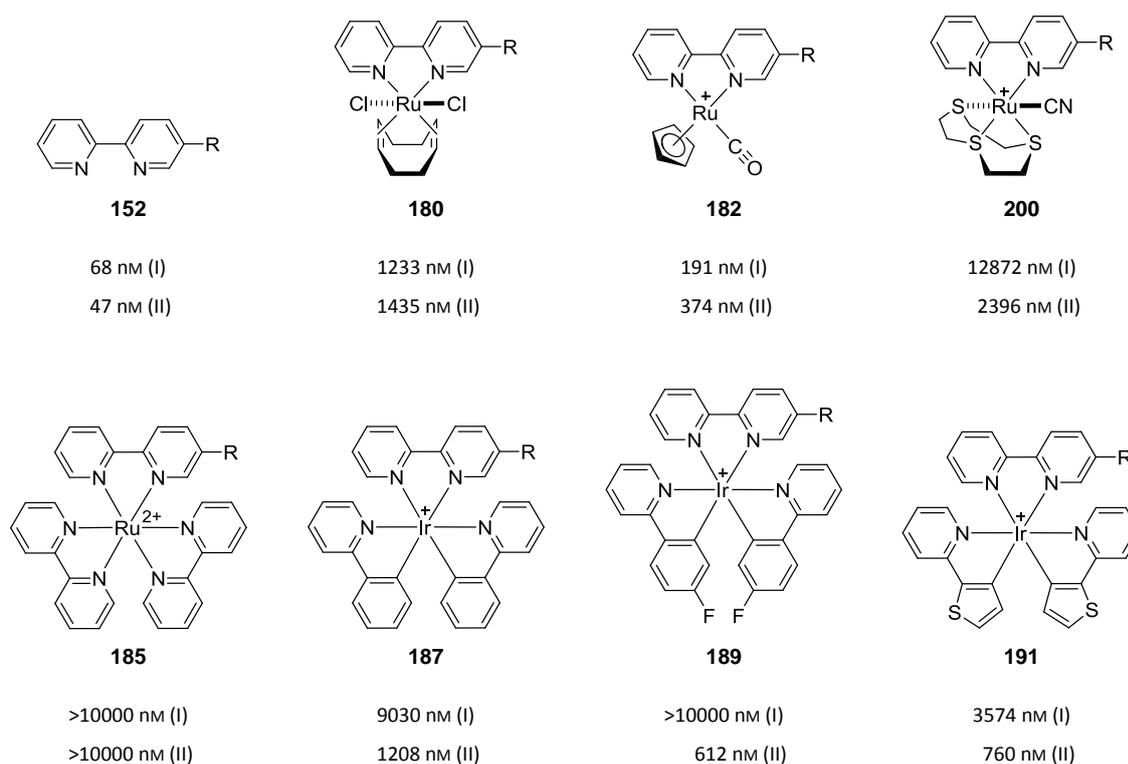


Abb. 80: Übersicht aller auf dem linearen Bipyridinsystem basierenden Verbindungen, deren IC_{50} -Werte gegenüber hCA I und II ermittelt wurden ($R = -Ph-SO_2NH_2$).

Die beiden Metallkomplexe **180** und **182** besaßen als einzige aller untersuchten Verbindungen eine höhere Affinität gegenüber hCA I, so dass mit dem gleichen Metallfragment in Kombination mit einem leicht unterschiedlichen Liganden eine Selektivitätsumkehr beobachtet werden konnte (Abb. 81). Hierbei ist der Halbsandwichkomplex **182** wegen des nanomolaren IC_{50} -Wertes von 191 nM und der zweifachen Selektivität die interessantere Verbindung. Die bereits erwähnten Modifizierungen der COD- und ($\eta^5-C_5H_5$)-Liganden an den Metallzentren können unter Verwendung dieses Ligandensystems zukünftig erste Ansätze sein, um Potenz und Selektivität für hCA I zu steigern.

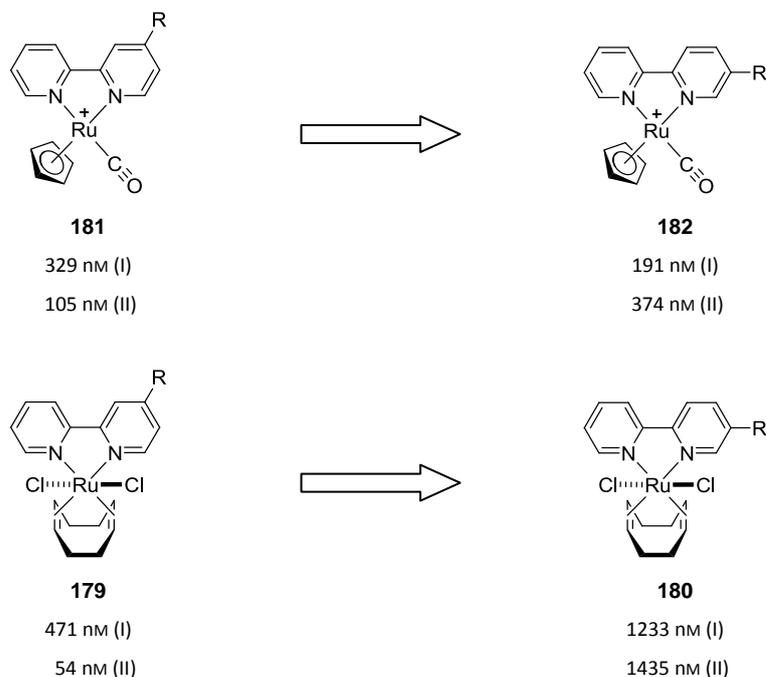


Abb. 81: Durch den Wechsel des Ligandensystems wurde eine Selektivitätsumkehr zwischen den Isoformen erreicht ($R = -\text{Ph-SO}_2\text{NH}_2$).

Vergleich der Oxazolinkomplexe

Wie bereits erwähnt, unterschied sich der Oxazolin-Ligand **175** bezüglich Potenz und Selektivität kaum von den anderen beiden Liganden **151** und **152**. Beide Oxazolin-Iridiumverbindungen waren affiner gegenüber hCA II, wobei die um den Faktor zwei erhöhte Affinität von **203** gegenüber **202** durch den kleineren Platzbedarf der Methylgruppe im Vergleich zur Isopropylgruppe im Bereich der Enzymtasche der hCA II erklärt werden könnte (Abb. 82).

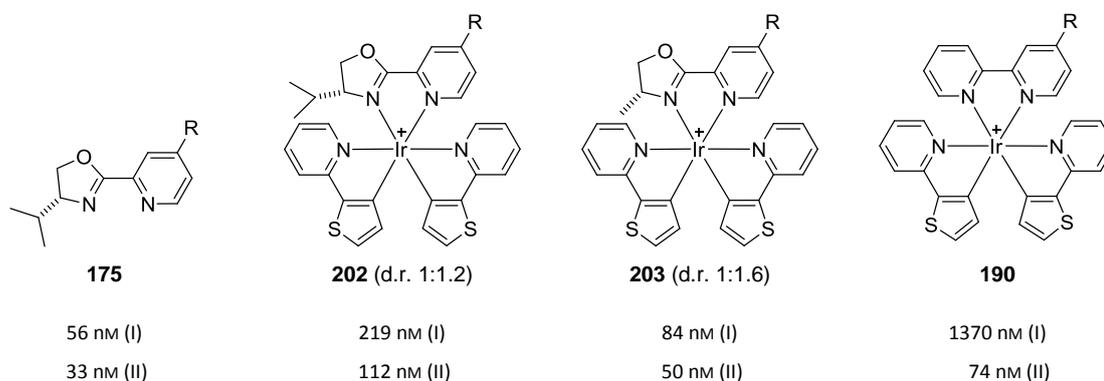


Abb. 82: Übersicht aller auf dem Oxazolingerüst basierenden Verbindungen, deren IC_{50} -Werte gegenüber hCA I und II ermittelt wurden ($R = -\text{Ph-SO}_2\text{NH}_2$). Da der Oxazolin-Ligand **178** nicht sauber isoliert werden konnte, wurde kein IC_{50} -Wert bestimmt. Zum besseren Vergleich ist zusätzlich der analoge Iridiumkomplex des gewinkelten Bipyridinsystems **190** gezeigt.

Beide Oxazolin-Metallkomplexe zeigten kaum Selektivität, da die Affinität gegenüber Isoform I stark erhöht wurde. Mit 84 nM war Verbindung **203** der potenteste aller Metallkomplexe gegenüber hCA I. Im Vergleich zur ähnlichen Verbindung **190** wurde durch Austausch eines koordinierenden Pyridins im Liganden mit der Oxazolineinheit die Affinität um das 16-fache erhöht. Die Möglichkeit Wasserstoffbrücken über den zusätzlichen Oxazolinsauerstoff auszubilden könnte für diesen Effekt verantwortlich sein, aber auch weitere hydrophobe Wechselwirkungen durch den zusätzlichen Methyl- bzw. Isopropylrest innerhalb der hCA I sind denkbar. Zur weiteren Verbesserung der Bioaktivität wäre es zusätzlich hilfreich zu wissen, welches der jeweils vorhandenen Diastereomere der potentere CAi ist. Tendenziell scheinen diese Komplexverbindungen einen möglichen ersten Ansatz zur Entwicklung stärkerer hCA I Inhibitoren darzustellen.

Zusammenfassend wurden mit **179**, Δ -**190** und **198** Komplexverbindungen synthetisiert, die mit IC₅₀-Werten von 48–54 nM eine annähernd gleiche Affinität für die hCA II besaßen wie der gewinkelte Ligand **151**. Doch erst durch das Zusammenspiel von Ligand und Metallfragment zeigten die Komplexverbindungen eine ausgeprägte 9- bis 23-fache Isoformselektivität. Die verringerte Affinität von Sulfonamiden gegenüber der hCA I im Vergleich zur hCA II wurde bei vielen literaturbekannten Inhibitoren beobachtet.^[122] Da die reinen Liganden **151**, **152** und **175** aber ähnliche IC₅₀-Werte für beide Isoformen zeigten, müssen weitere Gründe für die hCA II-Präferenz ausschlaggebend sein. Verschiedene strukturelle Besonderheiten im Bereich des katalytischen Zentrums können erste Ansatzpunkte zur Erklärung sein, wobei endgültige Klarheit nur durch eine Kokristallstruktur erreicht werden kann. In Isoform II befindet sich besonders durch die unterschiedlichen Aminosäuren an Position 131 und 135 eine im Vergleich zu Isoform I deutlich ausgeprägtere hydrophobe Nische, die als „Pocket 2“ bezeichnet wird (roter Bereich in Abb. 83).^[283,284] Hierbei stellt Phe131 eine Art Keil zwischen dieser hydrophoben Tasche sowie der kleineren „Pocket 1“ dar. Beide Areale werden vermutlich durch das Rückgrat des gewinkelten Liganden oder einen der größtenteils lipophilen Substituenten der Metallkomplexe adressiert. Auf der anderen Seite der amphiphilen katalytischen Tasche besitzt Isoform I mit His200 einen Aminosäurerest, den keine andere hCA an dieser Stelle hat (meistens Threonin). Zusammen mit His67 befinden sich daher im Vergleich zu Isoform II an beiden Positionen relativ sperrige Aminosäuren, wodurch die aktive Tasche in diesem Bereich etwas eingengt wird (Abb. 83).

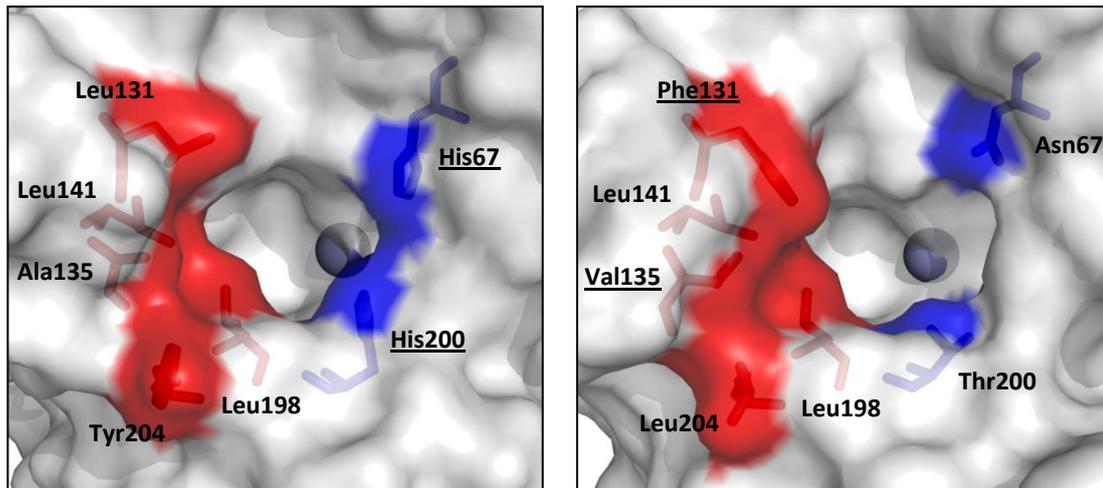


Abb. 83: Ausschnitte von Kristallstrukturen unter Darstellung der für Lösungsmittel zugänglichen Oberfläche der hCA I (links, PDB 2CAB) und hCA II (rechts, PDB 1CA2) (Zinkion = graue Spähre).

Durch Kristallisationsexperimente mit der hCA I konnten insbesondere an diesen Positionen deutliche Unterschiede zwischen der Struktur des freien Enzyms und in Verbindung mit einem Sulfonamidinhibitor (Topiramat) gezeigt werden.^[285] Im Vergleich dazu finden sich in den bekannten Kristallstrukturen verschiedener CAi mit Isoform II, mit Ausnahme der verschiedenen in/out-Konfiguration von His64, keine ähnlich signifikanten strukturellen Veränderungen im Bereich der katalytisch aktiven Tasche. Dies könnte die Präferenz der meist eher größeren Komplexverbindungen wie **190** für die hCA II erklären, da eine Umorientierung der Aminosäuren Energie kostet.

Resultate der Kontrollverbindungen

Da auch die HDACs ein katalytisches Zinkion in der aktiven Tasche besitzen, wurde untersucht, inwiefern Komplexverbindungen mit einer Hydroxamsäure als zinkbindender Gruppe auf die CAs wirkten. Mit dem gewinkelten Selenocyanatkomplex **135** wurde eine Verbindung ausgewählt, die abgesehen von der unterschiedlichen funktionellen Gruppe für das jeweilige Enzym eine hohe Bioaktivität im niedrig nanomolaren Bereich zeigt. Allerdings konnte keinerlei Affinität der Hydroxamsäure **135** gegenüber hCA I und II im Messbereich bis 100 μM beobachtet werden (Abb. 84). Dieses Ergebnis bestätigt die Modellvorstellung zum allgemeinen Aufbau von Inhibitoren für beide in der vorliegenden Arbeit behandelten Enzymklassen. Durch den Austausch der funktionellen Gruppe innerhalb der Pharmakophorliganden wird zwischen den Enzymklassen der HDACs und CAs unterschieden, während der Austausch der Kappe für die jeweilige Isoformselektivität verantwortlich ist.

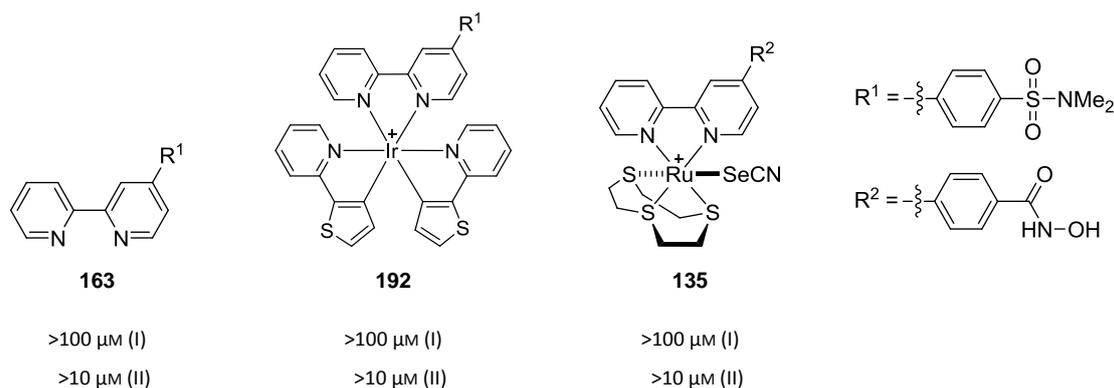


Abb. 84: Übersicht der racemischen Kontrollverbindungen, deren IC_{50} -Werte gegenüber hCA I und II ermittelt wurden.

Zum Nachweis, dass die synthetisierten Sulfonamidkomplexverbindungen als kompetitive Inhibitoren im aktiven Zentrum der CAs wirken, wurde die Bioaktivität des methylierten Liganden **163** und des damit synthetisierte Iridiumkomplexes **192** getestet. Beide Verbindungen zeigten keine Affinität im untersuchten Messbereich. Durch den Vergleich der IC_{50} -Kurven beider Bisthiophenpyridin-Iridiumkomplexe **190** und **192** wird der Einfluss der methylierten Sulfonamidgruppe verdeutlicht, da keine Koordination des Zinkions im katalytischen Zentrum erfolgen konnte (Abb. 85).

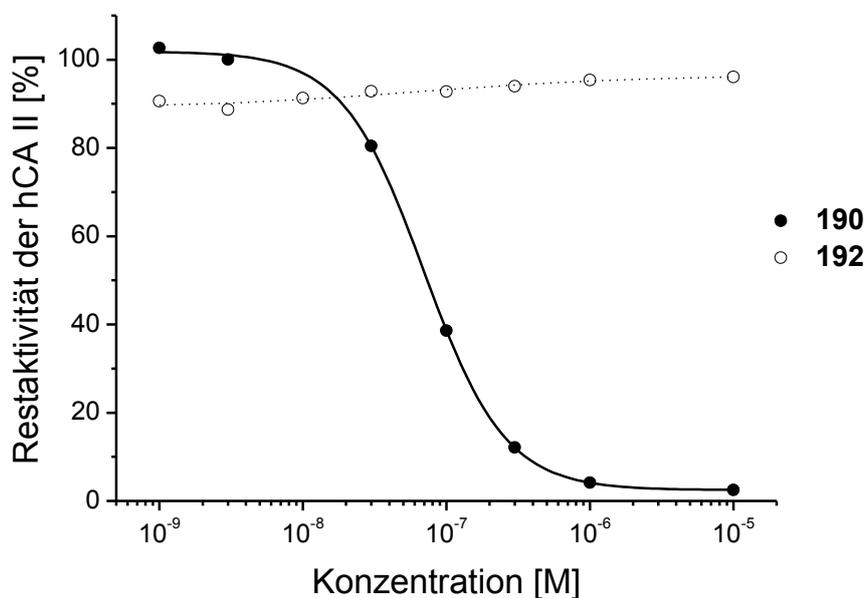


Abb. 85: IC_{50} -Kurven des Komplexes **190** (74 nm) und des methylierten Komplexes **192** gegenüber hCA II. Die Kontrollverbindung zeigt bis zu einer Konzentration von 10 μM keine Inhibierung.

3.2.5 Kokristallisation

Die Kristallstrukturanalyse ist eine etablierte Methode zur Aufklärung von Proteinstrukturen. Es wurde versucht eine hCA II-Inhibitor-Kokristallstruktur mit einer der in der vorliegenden Arbeit synthetisierten Verbindungen zu erhalten. Hieraus könnten wertvolle Erkenntnisse zwecks Interaktion mit der aktiven Tasche gewonnen werden, um die vorhanden Verbindungen gezielt so zu modifizieren, dass ein Aktivitätsgewinn erreicht wird (Untersuchung der Struktur-Aktivitäts-Beziehung). Die verschiedenen Ansätze zur Kokristallisation ausgewählter Verbindungen dieser Arbeit wurden von CHRIS RECHLIN (Arbeitsgruppe GERHARD KLEBE, Pharmazeutische Chemie, Philipps-Universität Marburg) durchgeführt und ausgewertet. Erste Ansätze wurden mit 10 mM Stammlösungen der drei Verbindungen **179**, **190** und **198** in Dimethylsulfoxid angesetzt (Abb. 86). Hiermit kam es bei ersten Kokristallisationsansätzen zu keinem Kristallwachstum. Das reine Protein kristallisierte unter den gegebenen Bedingungen jedoch ohne Probleme.

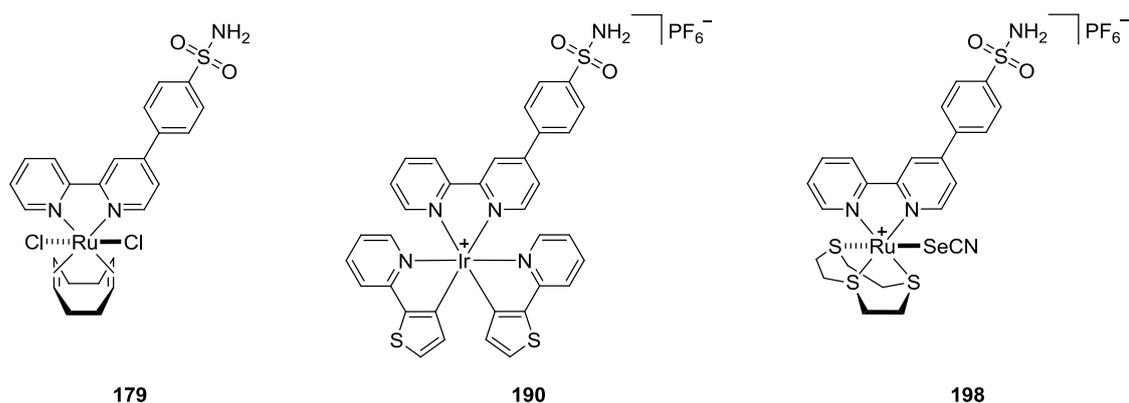


Abb. 86: Zur Kokristallisation mit hCA II verwendete Verbindungen.

In einer Kristallstruktur mit **179** waren nur das an das Zinkion gebundene Sulfonamid, der benachbarte aromatischen Ring, ein Teil des ersten Pyridins und eine große Ansammlung an Elektronendichte, die dem Ruthenium zugeordnet werden könnte, zu erkennen. Wegen dieser Resultate wurden 40–80 mM Stammlösungen verwendet, wodurch Kristallisationsansätze mit erhöhter Inhibitor- bei gleichzeitig erniedrigter Dimethylsulfoxid-Konzentration präpariert werden konnten. Unter diesen Bedingungen wurde mit **198** Kristallwachstum beobachtet. Anhand der Elektronendichte dieser Kokristallstruktur wurde deutlich, dass nur das Sulfonamid und der angrenzende Phenylring innerhalb der aktiven Tasche fest verankert waren. Ab dem zweiten Pyridin-Ring wurde, abgesehen von dem Ruthenium, keine definierte Elektronendichte lokalisiert (Abb. 87).

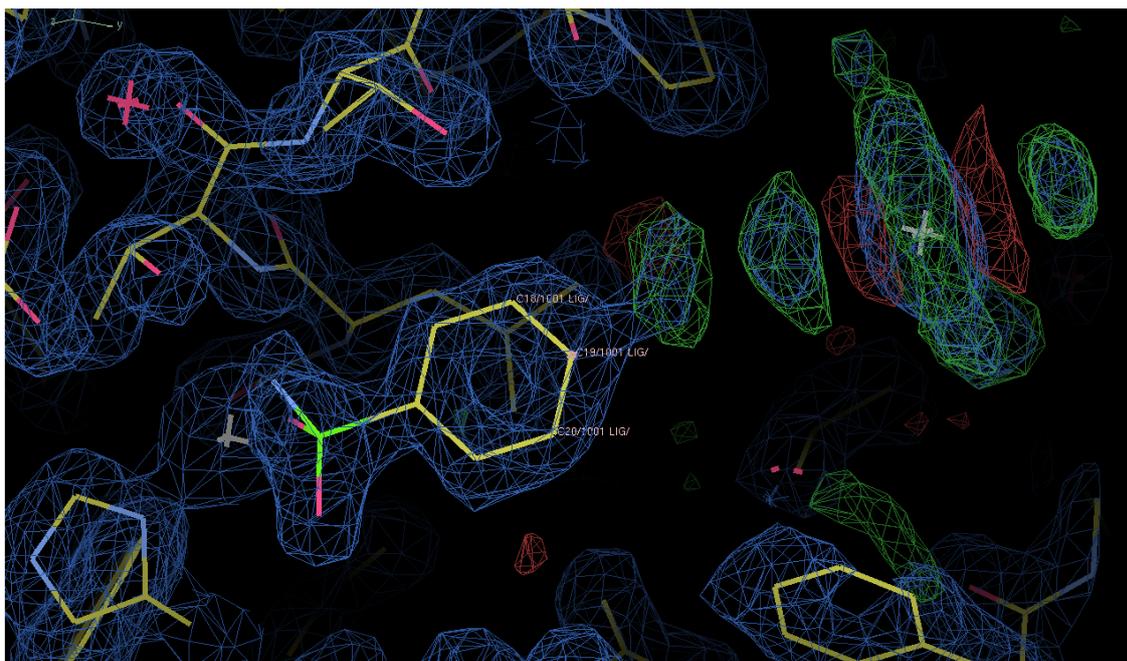
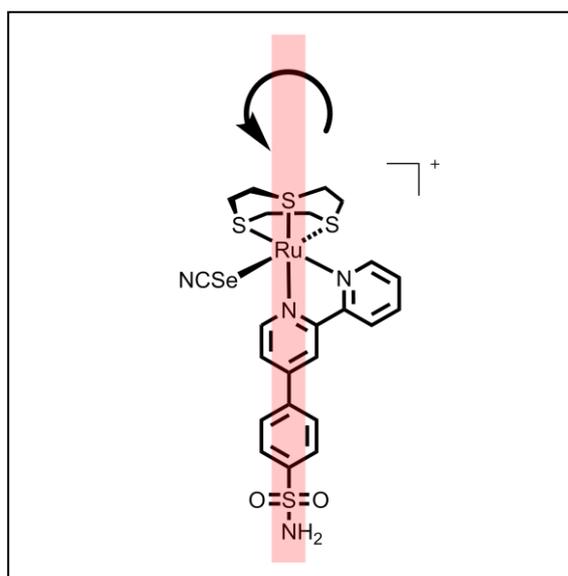


Abb. 87: Kristallstruktur des Selenocyanatkomplexes **198** in hCA II. Die Abb. zeigt die Elektronendichte nach anisotroper Verfeinerung des Rutheniums.

Dieser Bereich schien ähnlich zu den Resultaten mit Verbindung **179** weniger Wechselwirkungen mit dem Protein einzugehen. Daher ist zu vermuten, dass der Inhibitor in der Bindetasche eine nennenswerte Restmobilität besitzt, so dass dieser Molekülteil im Festkörper von Einheitszelle zu Einheitszelle in unterschiedlichen Orientierungen auftritt und sich keine Periodizität ergibt, die konstruktiv zum Streubild beitragen könnte. Im Resultat ist dieser Molekülteil nur schlecht in der Elektronendichte definiert. Einzig das stark streuende Ruthenium ist in der Differenzdichte



zu erkennen, auch da bei Drehungen dieses Molekülteils das Metallatom weitgehend in gleicher Position verbleibt (Abb. 88). Zusammenfassend war es nicht möglich, in der Kokristallstruktur mit hCAII diesen nur wenig fixierten Molekülteil des Inhibitors mit einer eindeutig definierten Bindungsgeometrie zu charakterisieren. Die Bindung des Sulfonamids an das katalytisch aktive Zinkion in der Enzymtasche der Carboanhydrase wurde aber eindeutig belegt.

Abb. 88: Verdeutlichung der internen Drehachse von Verbindung **198**.

Kapitel 4

Zusammenfassung und Ausblick

4.1 Histondeacetylasen

Histondeacetylasen sind Enzyme, die *N*- ϵ -acetylierte Lysinreste am *N*-terminalen Ende von Histonen deacetylieren, wodurch die Chromatinstruktur verdichtet und die Expression verschiedener Gene erschwert wird.^[56] Eine Überfunktion der HDACs ist mit vielfachen Erkrankungen verbunden und eine Regulierung mit entsprechenden Verbindungen stellt einen vielversprechenden Ansatz z. B. in der Krebstherapie dar. Hierfür werden besonders isoformspezifische Inhibitoren benötigt.^[79,80] Es wurde postuliert, dass Isoformselektivität nur durch Verbindungen erreicht werden kann, die spezifische Wechselwirkungen mit der Oberfläche am Eingang des aktiven Zentrums eingehen, da das Zentrum selbst isoformübergreifend hochkonserviert ist.^[89] Unter Berücksichtigung einer generellen Designstrategie für HDACi wurden zwei Ligandensysteme **67** und **68** entwickelt (Abb. 89).

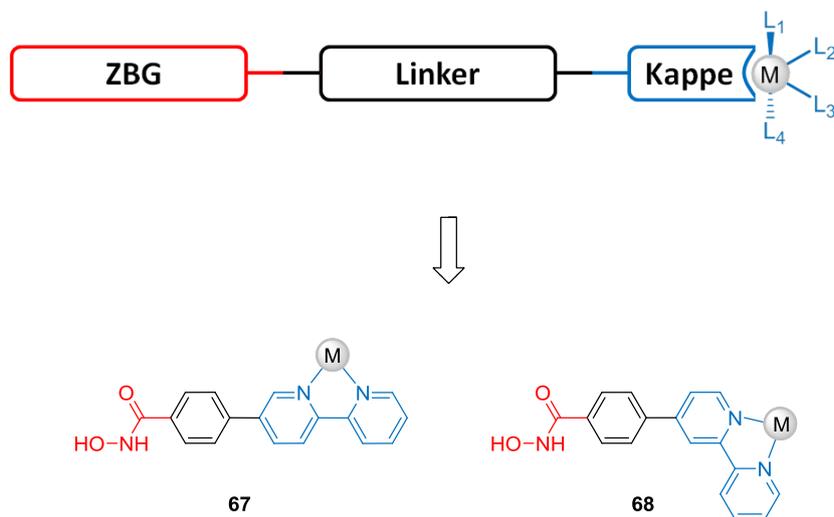
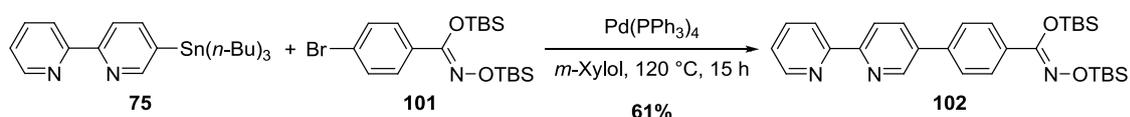


Abb. 89: Ableitung der beiden Ligandensysteme **67** und **68** von der Drei-Domänen Struktur zur Inhibition der HDACs mit schematischer Koordination eines Metallfragmentes (ZBG = Zinkbindende Gruppe, M = Metall, L = Ligand).

Durch ein Bipyridin als Kappe kann ein Metallfragment gebunden werden, das im Eingangsbereich des aktiven Zentrums liegt. Ein aromatischer Linker, der die hydrophobe Enzymkavität ausfüllt, verbindet diesen Teil mit der Hydroxamsäurefunktion, die als zinkbindende Gruppe für die generelle Affinität zu den HDACs verantwortlich ist.

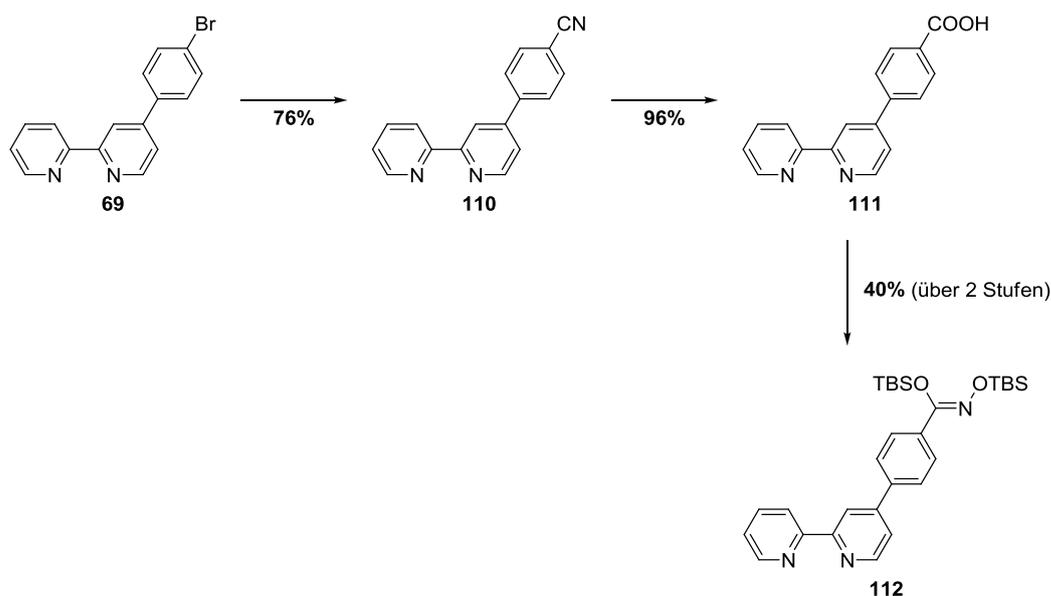
Ligandensynthese

Als Schutzgruppe für die labile Hydroxamsäure wurde die TBS-Gruppe ausgewählt. Der lineare, geschützte Ligand **102** konnte im finalen Schritt durch STILLE-Kreuzkupplung des Stannyls **75** und der Bis-TBS-geschützten Hydroxamsäure **101** in 61% Ausbeute erhalten werden (Schema 78).



Schema 78: Synthese des linearen, geschützten Liganden **102** mittels Kreuzkupplung als finalen Schritt.

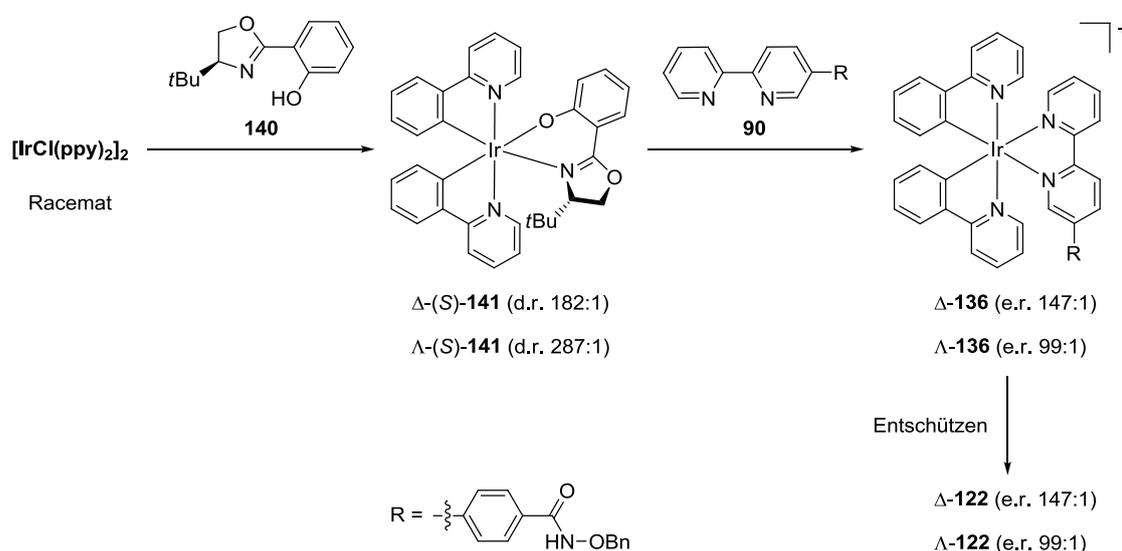
Der gewinkelte Ligand **112** wurde ausgehend von Bromid **69**, das durch KRÖHNKE-Pyridin-Synthese erhalten wurde, in vier Stufen synthetisiert (Schema 79). Dies waren die Synthese des Nitrils **110**, Hydrolyse zur Carbonsäure **111** und deren Umwandlung in die Hydroxamsäure mit abschließender *in situ* Schützung zu **112**.



Schema 79: Synthese des gewinkelten Liganden **112** mit einer Ausbeute von 29% über vier Stufen.

Komplexsynthese

Anschließend wurden mit beiden geschützten Liganden verschiedene Übergangsmetallkomplexe synthetisiert. Von dem linearen Bisphenylpyridin-Iridiumkomplex **122** konnten, mit einer im Arbeitskreis MEGGERS entwickelten Methode, die einzelnen Enantiomere dieser Verbindung im Überschuss dargestellt werden (Schema 80).^[243] Ausgehend vom racemischen Metallvorläufer wurden mit dem Auxiliar **140** die Diastereomere Δ -(S)-**141** (d.r. 182:1) und Λ -(S)-**141** (d.r. 287:1) synthetisiert. Durch Abspaltung des Auxiliars konnte der geschützte Ligand **90** unter Retention der Konfiguration eingeführt und per CD-Spektroskopie analysiert werden. Nach anschließendem Entschützen wurden die beiden Enantiomere Δ -**122** (e.r. 147:1) und Λ -**122** (e.r. 99:1) isoliert.



Schema 80: Schematische Darstellung zur auxiliargesteuerten Synthese der Bisphenylpyridin-Iridiumkomplexe Δ -**122** (e.r. 147:1) und Λ -**122** (e.r. 99:1).

Biologische Aktivität der Metallkomplexe

Zur Untersuchung der Isoformselektivität konnte mit der Arbeitsgruppe JUNG (Albert-Ludwigs Universität Freiburg) ein Kooperationspartner gewonnen werden, der die IC_{50} -Werte gegenüber den Isoformen hHDAC1, 6 und 8 ermittelte. Die Ergebnisse zeigten, dass alle untersuchten Verbindungen die höchste Affinität für Isoform hHDAC6 besaßen. Insgesamt konnten mehrere hochpotente Inhibitoren identifiziert werden, von denen insbesondere die oktaedrischen Komplexverbindungen **132** und **125** hervorzuheben sind (Abb. 90).

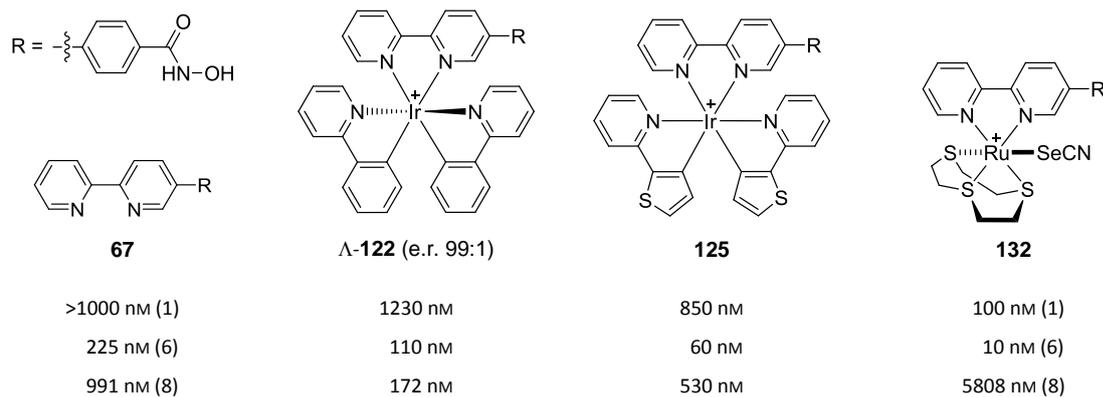


Abb. 90: Übersicht der IC_{50} -Werte gegenüber den Isoformen hHDAC1, 6 und 8 von **67**, Δ -**122**, **125** und **132**.

Beide Verbindungen zeigten im Vergleich zum Liganden **67**, durch Einführung eines Metallfragmentes, eine deutliche Steigerung der Inhibitoraffinität und Isoformselektivität für hHDAC6. So konnte mit **132** ein selektiver hHDAC6-Inhibitor mit einem IC_{50} -Wert von 10 nM erhalten werden. Der Selenocyanatkomplex wurde auf seine Stabilität unter simulierten biologischen Bedingungen (DMSO- d_6 /D₂O 9:1 mit 2 Mercaptoethanol) untersucht und zeigte nach 24 Stunden keine signifikanten Veränderungen.

Mit den beiden Iridiumkomplexen Δ -**122** (e.r. 147:1) und Λ -**122** (e.r. 99:1) wurde die Auswirkung der unterschiedlichen Koordinationssphären auf die Bioaktivität, in der chiralen Umgebung der untersuchten Enzyme, gezeigt. Gegenüber allen drei hHDAC-Isoformen zeigte Λ -**122** im Vergleich zu seinem Enantiomer Δ -**122** eine Halbierung des IC_{50} -Wertes. Von dem racemischen Iridiumkomplex **122**, einem nanomolaren Inhibitor für die Isoformen HDAC6 und 8 (IC_{50} = 168–191 nM), wurde eine benzylgeschützte Variante synthetisiert und die Inhibitoraktivität gegenüber hHDAC8 getestet. Durch Blockierung der Hydroxamsäurefunktion wurde eine stark verringerte Affinität beobachtet, was die Bindung der Metallkomplexe an das im katalytischen Zentrum liegende Zinkion zeigte. Die Wirkung der Verbindung **122** auf verschiedene Melanomzelllinien wurde in der Arbeitsgruppe HERLYN (Wistar Institut in Philadelphia, USA) mit einem *in vitro* Proliferationsassay untersucht. Trotz der monokationischen Komplexverbindung und der damit verbundenen erschwerten Aufnahme durch die Zelle bewirkte der Metallkomplex ab einer Konzentration von 25 μ M ein durchschnittliches Absinken der Proliferation der Krebszelllinien um 40%. Eine Wirkung auf die Kontrollzelllinien wurde bei einer maximal getesteten Konzentration von 50 μ M nicht beobachtet.

Zusammenfassend konnte im Rahmen der vorliegenden Arbeit die erste Generation zweier Ligandensysteme entwickelt werden, mit denen verschiedene Metallkomplexe als potente und

selektive Enzyminhibitoren der hHDAC6 Isoform dargestellt wurden. Erste *in vitro* Untersuchungen einer Komplexverbindung zeigten selektive Bioaktivität gegenüber menschlichen Melanomzelllinien.

Ausblick

Mit den selektiven und potenten Inhibitoren **125** und **132** sollten *in vivo* Untersuchungen zur HDAC6 Inhibierung und Proliferationsinhibition gegenüber zusätzlichen Krebszelllinien erfolgen. Um hierfür die Zellgängigkeit sowie die Aufarbeitung der Komplexverbindungen zu verbessern, sollten die Ligandensysteme so modifiziert werden, dass eine Bildung neutraler Komplexe mittels *CH*-Aktivierung erreicht werden kann. Die Untersuchung der Verbindungen auf ihre *in vitro* Inhibitoraktivität gegenüber weiteren HDAC-Isoformen ist notwendig, um die Struktur-Selektivitätsprofile über die drei in dieser Arbeit untersuchten Isoformen erweitern zu können. Eine zweite Generation an Liganden kann entwickelt werden, um vorhandene Bioaktivität und Selektivität zu steigern oder andere Isoformen als hHDAC6 zu adressieren, wobei prinzipiell zwei Möglichkeiten bestehen. Neben der Modifikation des kompletten Ligandengrundgerüsts, kann die zinkbindende Gruppe durch Ersetzen der Hydroxamsäurefunktion durch Benzamide verändert werden, um mit den Liganden **206** und **207** bevorzugt Klasse I HDACs zu adressieren (vgl. Kapitel 2.2.4). Zusätzliche Substituenten am Benzamidrest sind dabei weitere bekannte Modifikationen zur Selektivitätssteigerung (Abb. 91).

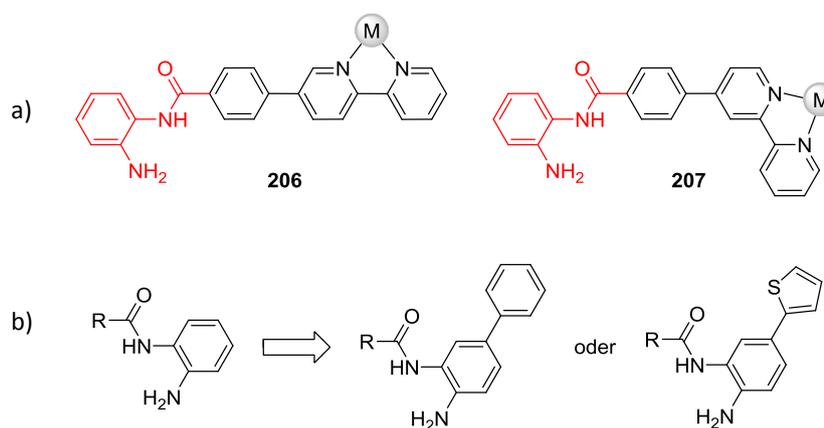


Abb. 91: a) Modifikation des Pharmakophorliganden zu potentiell Klasse I selektiven Benzamiden **206** und **207** und b) deren Erweiterung zur Adressierung der internen HDAC-Kavität.

4.2 Carboanhydrasen

Carboanhydrasen katalysieren unter Freisetzung eines Protons die reversible Hydratisierung von Kohlenstoffdioxid zu Hydrogencarbonat. Die ubiquitären Enzyme zeigen wichtige Funktionen in vielen physiologischen Prozessen. Da bei verschiedenen Krankheiten eine Fehlregulierung beobachtet werden konnte, ist die Entwicklung von CAi als Wirkstoffe Gegenstand aktueller Forschungen.^[116] Für die klinische Anwendung werden besonders isoformselektive Verbindungen benötigt. Die Wechselwirkungen der meisten Sulfonamidinhibitoren mit den CAs, durch Blockierung der freien Koordinationsstelle des katalytisch aktiven Zinkions, sind innerhalb der Enzymtasche hoch konserviert. Mit dem „tail-approach“ wurde postuliert, dass Isoformselektivität durch Verbindungen erreicht wird, die zusätzlich spezifische Wechselwirkungen mit der weniger konservierten Oberfläche am Eingang des aktiven Zentrums eingehen.^[122,164–166] Das zum Design der CAi abgeleitete Strukturmodell wurde für die Darstellung von Metallkomplexen angepasst. Für die generelle Affinität zu CAs wurde das Sulfonamid als zinkbindende Gruppe ausgewählt und ein Arylsystem dient als organisches Grundgerüst, um stabilisierende, hydrophobe Wechselwirkungen innerhalb des Enzymtunnels auszubilden. Zusätzlich stellt es die Verbindung zur Bipyridineinheit her, die nach Komplexierung des Metallfragmentes eine Art Kappe am Eingangsbereich zum katalytischen Zentrum darstellt. Dieser Bereich, mit dem Metall als strukturegebendem Zentrum, sollte hauptsächlich zur Generierung von Isoformselektivität verantwortlich sein. Unter Berücksichtigung dieser Drei-Domänen-Struktur wurden zwei Bipyridin-Liganden **151** und **152** und eine Oxazolinvariante **175** synthetisiert (Abb. 92).

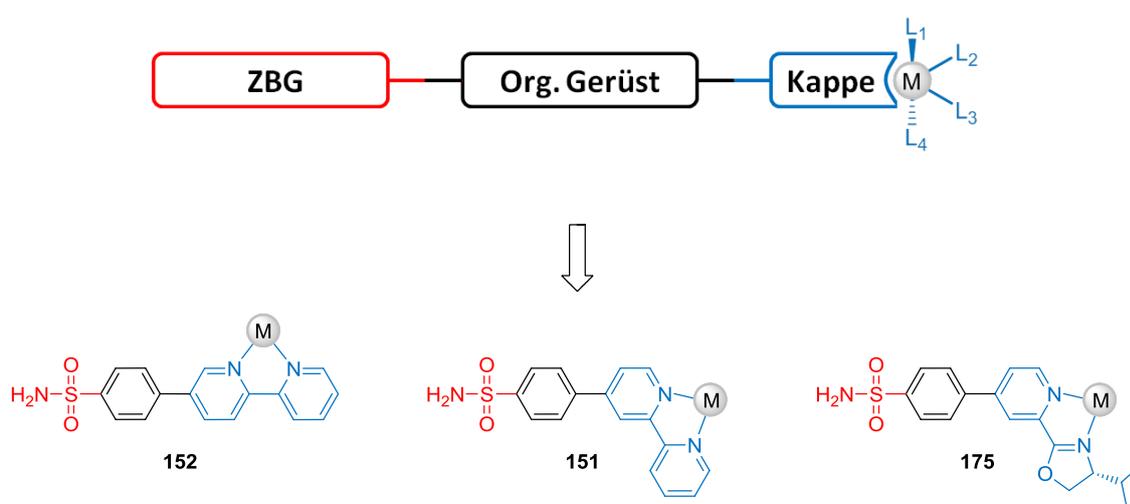
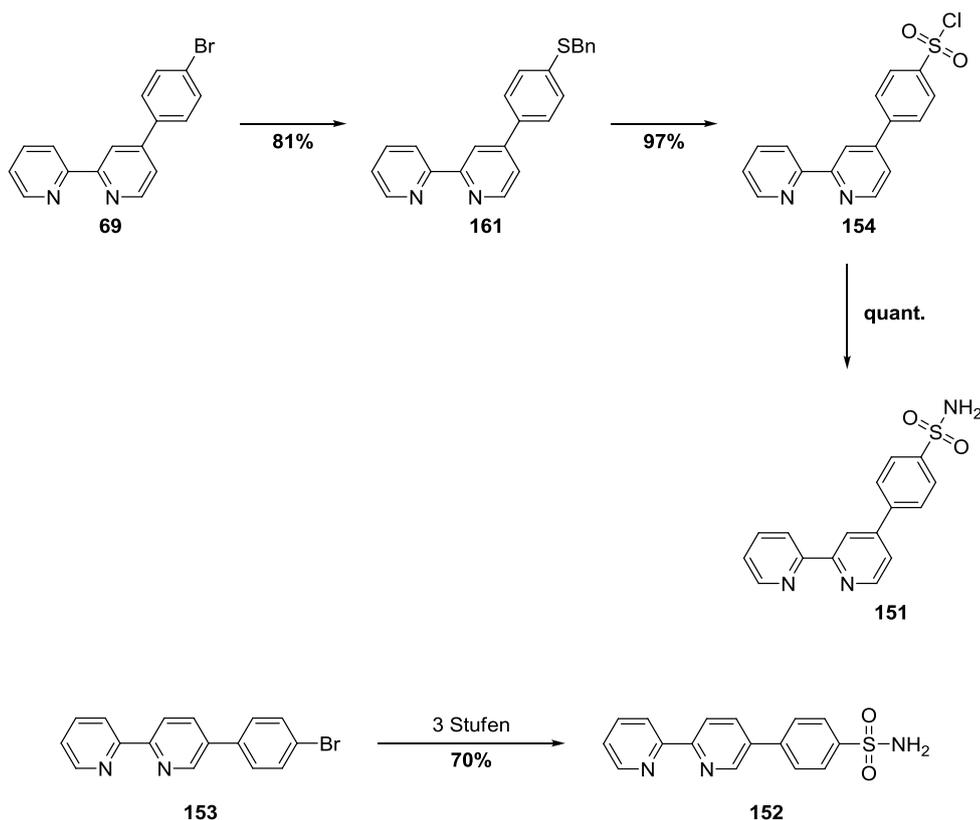


Abb. 92: Ableitung der drei Ligandensysteme **151**, **152** und **175** von der Drei-Domänen Struktur zur Inhibierung der CAs mit schematischer Koordination eines Metallfragmentes (ZBG = Zinkbindende Gruppe, M = Metall, L = Ligand).

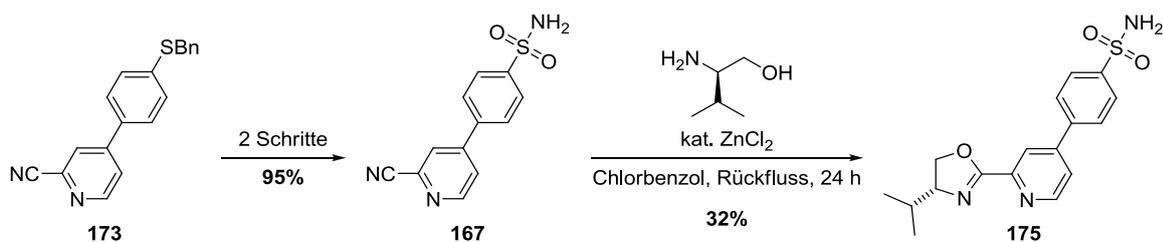
Ligandensynthese

Ausgehend von den Bromiden **69** und **153** konnten beide Bipyridin-Liganden **151** und **152** in guten Ausbeuten synthetisiert werden (Schema 81). Die drei Stufen waren ein palladiumkatalysierter Austausch der Br- durch eine SBn-Gruppe, deren oxidative Chlorierung zum jeweiligen Sulfonylchlorid und abschließende *in situ* Synthese der beiden Sulfonamide durch Umsetzung mit wässrigem Ammoniak.



Schema 81: Synthese der Bipyridin-Liganden **151** und **152** mit Ausbeuten von über 70% nach drei Stufen.

Zur Synthese des Oxazolin-Liganden **175** wurde ausgehend von 4-Brompyridin das Nitril **173** in einer Ausbeute von 44% über drei Stufen synthetisiert. Die Umsetzung des Thioethers zum Sulfonamid **167** verlief analog zu den Bipyridin-Liganden und das Oxazolin **175** (32%) wurde anschließend durch Lewis-Säure-katalysierte Kondensation mit D-Valinol erhalten (Schema 82).



Schema 82: Darstellung der letzten drei Syntheseschritte zur Darstellung des Oxazolin-Liganden **175**.

Komplexsynthese

Es wurden mit beiden Bipyridin-Liganden **151** und **152** verschiedene neutrale und kationische Übergangsmetallkomplexe synthetisiert. Mittels auxiliumvermittelter Synthese konnten die Enantiomeren der Komplexverbindungen Δ -**190** (e.r. 56:1) und Λ -**190** (e.r. 13:1) im Überschuss dargestellt und per CD-Spektroskopie analysiert werden. Die, durch das Stereozentrum des Oxazolin-Liganden vermittelte, diastereoselektive Synthese von zwei Metallkomplexen fiel mit Diastereomerenverhältnissen von <2:1 gering aus.

Biologische Aktivität der Metallkomplexe

Die Bioaktivität der Verbindungen gegenüber den Isoformen hCA I und hCA II wurde durch einen Esteraseassay mit dem Substrat 4-Nitrophenolacetat bestimmt. Die potentesten Metallkomplexe basieren auf dem gewinkelten Ligandensystem **151** und zeigten für Isoform II IC₅₀-Werte im Bereich von 48–696 nM. Im Hinblick auf Potenz und Isoformselektivität besaßen insbesondere **179**, Λ -**190** und **198** vielversprechende Eigenschaften als CAi. Die Verbindungen zeigten zwar keine höhere hCA II Affinität als der unselektive Ligand **151**, differenzierten aber bei ähnlicher Inhibitoraktivität wesentlich deutlicher zwischen den beiden Isoformen. Durch Kombination des reinen Liganden mit den Metallfragmenten konnten potente CAi mit einer bis zu 23-fachen Isoformselektivität erhalten werden (Abb. 93). Im Vergleich zu seinem Enantiomer zeigte Δ -**190** (e.r. 56:1) dreifache Affinität und doppelte Selektivität gegenüber Isoform II. Bei dem racemischen Gemisch **190** konnten nach 24 Stunden unter simulierten biologischen Bedingungen (DMSO-*d*₆/D₂O 9:1 mit 2 Mercaptoethanol) keine Veränderungen beobachtet werden, was die Stabilität der Verbindung belegte.

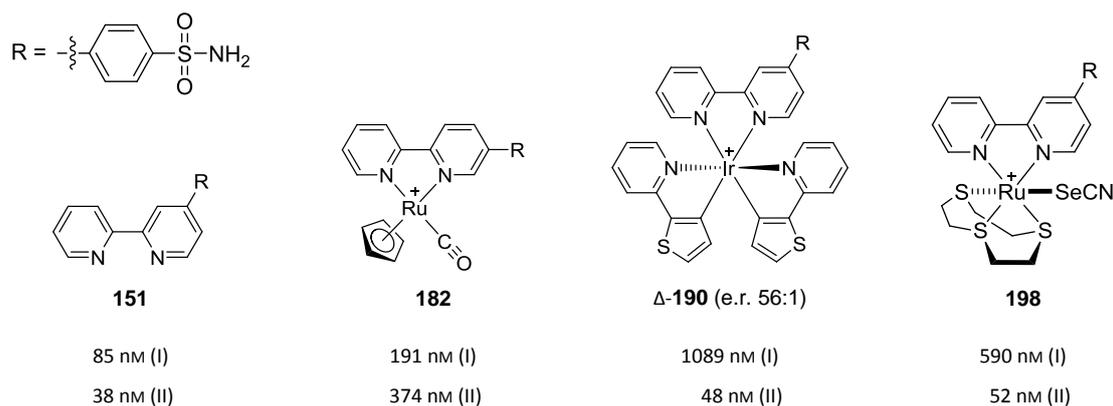


Abb. 93: Übersicht der IC₅₀-Werte gegenüber den Isoformen hCA I und II von Ligand **151** sowie den Metallkomplexen **182**, **Δ-190** und **198**.

Mit dem Austausch des Selenocyanats bei **198** wurde der Einfluss des einzähnigen Liganden auf die Inhibitoraktivität untersucht. Durch diese Änderung der Koordinationssphäre verringerte sich der IC₅₀-Wert im analogen Azidkomplex um das Zehnfache auf 530 nM. Insgesamt zeigte der Großteil aller untersuchten Verbindungen eine höhere Affinität zu hCA II. Halbsandwichkomplex **182** wies als einzige Ausnahme einen besseren, nanomolaren IC₅₀-Wert (191 nM) für hCA I auf (Abb. 93).

Bindungsmodus innerhalb der Carboanhydrase

Durch Vergleich der IC₅₀-Werte von Iridiumkomplex **190** (74 nM) mit dem *N,N*-dimethylierten Derivat **192**, das keine Affinität zu hCA II im Messbereich bis 10 μM zeigte, wurde eine Bindung der bioaktiven Metallkomplexe innerhalb der katalytischen Tasche der CAs angenommen, da die Kontrollsubstanz keine koordinative Bindung zum Zinkion ausbilden kann. Dies wurde durch Kokristallisationsexperimente mit der Isoform II bestätigt, die in Kooperation mit der Arbeitsgruppe KLEBE (Philipps-Universität Marburg) durchgeführt wurden. Für Metallkomplex **198** wurde keine komplett gelöste Röntgenkristallstruktur erhalten, da nur die Elektronendichte der Sulfonamidgruppe, eines Teil des Linkers und des Rutheniums zugeordnet werden konnte. Der obere Teil des Inhibitors schien in der enzymatischen Tasche nicht ausreichend fixiert zu sein, so dass dieser Molekülteil von Einheitszelle zu Einheitszelle in unterschiedlichen Konfigurationen auftritt.

Zusammenfassend konnten mehrere Metallkomplexe synthetisiert und auf ihre Inhibitoraktivität gegenüber hCA I und hCA II untersucht werden. Basierend auf dem gewinkelten Bipyridin-Ligandensystem wurden mehrere, zweistellig nanomolare Inhibitoren für hCA II identifiziert, die erst durch Kombination aus Ligand und Metallfragment Isoformselektivität zeigten.

Ausblick

Die vorhandenen CAi sollten gegen weitere Isoformen getestet werden, um die Struktur-Selektivitätsprofile zu erweitern. Dazu müsste der Kohlenstoffdioxid-Hydratationsassay verwendet werden, der entweder im Arbeitskreis MEGGERS etabliert oder durch einen entsprechenden Kooperationspartner durchgeführt werden müsste. Mit den potentesten Komplexverbindungen können erste Zytotoxizitätstests erfolgen. Um hierfür die Zellgängigkeit sowie die Aufarbeitung der Komplexverbindungen zu verbessern, müssten die Ligandensysteme so modifiziert werden, dass eine Bildung neutraler Komplexe mittels *CH*-Aktivierung erreicht werden kann.

Da mit dem gewinkelten Ligandensystem bereits einige mehrere Metallkomplexe dargestellt wurden, sollte eine zweite Ligandengeneration entwickelt werden. Da durch den Korkristallisationsansatz der Eindruck entstand, dass der obere Bereich der Inhibitoren nicht sehr stark am Enzym fixiert ist, kann eine gute Strategie sein, das Metallfragment näher an das katalytische Zentrum zu bringen. Aufgrund bekannter organischer Inhibitoren für Isoform II lassen sich erste zukünftige Ligandensysteme ableiten, deren Synthese bereits Gegenstand aktueller Forschung in der Arbeitsgruppe MEGGERS ist. Angelehnt an die sehr potenten Inhibitoren **63** und Celecoxib **208** für die hCA II, soll der Ligand **209** das Metallfragment an eine vielversprechende Position im Bereich über dem katalytischen Zentrum bringen (Abb. 94).

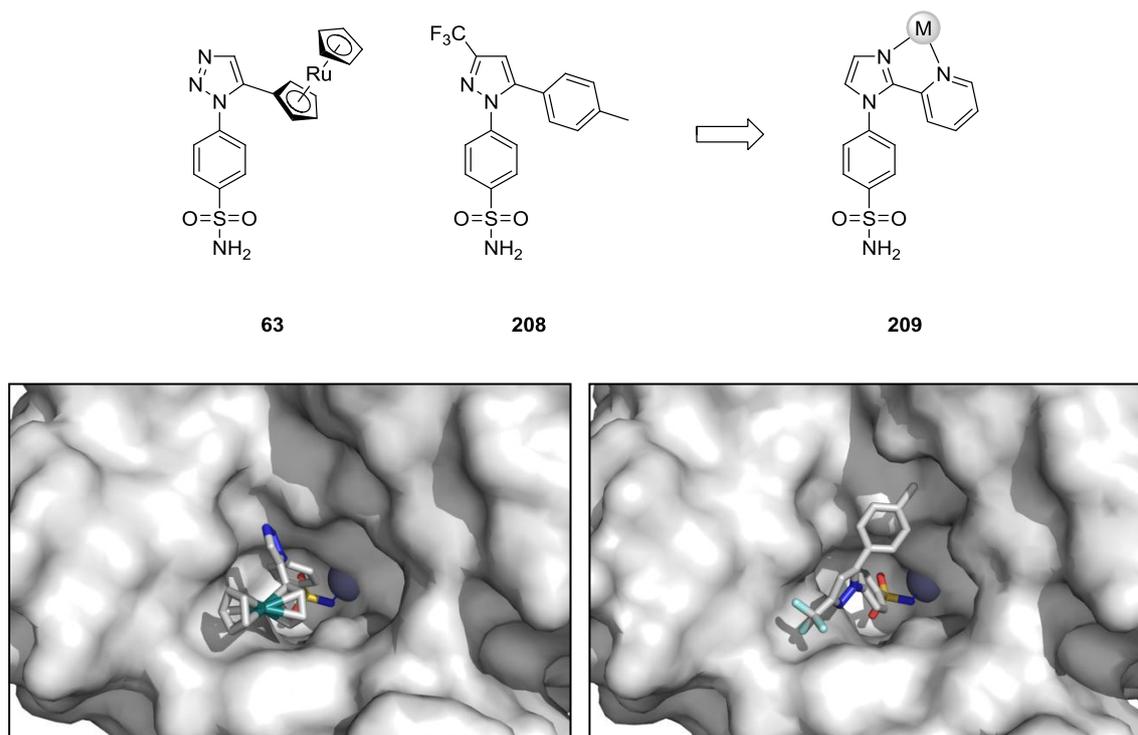


Abb. 94: Darstellung der beiden Leitstrukturen **63** und **208** für das Design des Liganden **209** (oben). Ausschnitt der Kokristallstruktur von **63** (unten links, PDB 3P3J) und **208** (unten rechts, PDB 10Q5) mit hCA II.

Die Kokristallisation der CA II mit dem kleinen und einfach aufgebauten Inhibitor **210** zeigt, dass möglicherweise die Liganden **211** und **212** den Raum in der Enzymtasche nutzen können (Abb. 95). Hierbei würde das Metall sehr nah an das katalytische Zentrum gebracht werden. Außerdem kann das sehr hydrophobe und rigide Gerüst dieser Liganden von Vorteil sein.

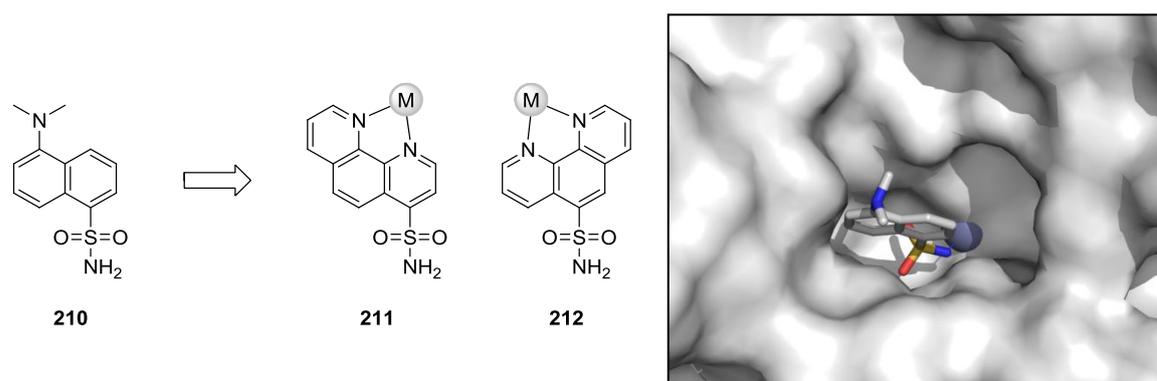


Abb. 95: Design der Liganden **211** und **212** (links) und ein Ausschnitt der Kokristallstruktur von **210** (rechts, PDB 10KL) mit hCA II.

Kapitel 5

Experimentaltteil

5.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften und Techniken

Alle durchgeführten Reaktionen wurden, soweit nicht anders angegeben, in trockenen Gefäßen unter Stickstoffschutzgasatmosphäre und Verwendung der SCHLENCK-Technik bei Raumtemperatur durchgeführt. Für sauerstoffempfindliche Reaktionen wurden die Lösungsmittel vorher mit Stickstoff gespült. Die Mikrowellenreaktionen wurden in speziellen Reaktionsgefäßen mit dem Discover-Mikrowellenreaktor der Firma *CEM GmbH* durchgeführt.

Lösungsmittel und Reagenzien

Kommerziell erhältliche Reagenzien und Lösungsmittel wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt. Absolute Lösungsmittel wurden vor Gebrauch nach Standardmethoden absolutiert und frisch destilliert. Für die Säulenchromatographie wurden die Lösungsmittel durch Destillation am Rotationsevaporator gereinigt. Die verwendeten Gase hatten folgende Qualitäten und wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt: Stickstoff 5.0 (99.999%), Kohlenstoffmonoxid 2.3 (99.3%), Wasserstoff 3.0 (99.9%) und Argon 5.0 (99.999%). Folgende Verbindungen wurden nach Literaturvorschriften synthetisiert: 2-(Trimethylstannyl)pyridin (**71**)^[210], (Tri-*n*-butylstannyl)pyridin (**72**)^[211], 5-Brom-2,2'-bipyridin (**74**)^[210,212], 5-Tri-*n*-butylstannyl-2,2'-bipyridin (**75**)^[214], 4-Bromphenylboronsäure (**79**)^[215], 2-(4-Bromphenyl)pyridin (**80**)^[216], 5-Brom-2-phenylpyridin (**83**)^[217], *tert*-Butyl-4-brombenzoat (**92**)^[222], 4-Brom-*N*-hydroxybenzamid (**96**)^[219], 4-(4-Bromphenyl)-2,2'-bipyridin (**69**)^[206-209], (4*S*)-4-*tert*-Butyl-2-(2-hydroxyphenyl)-4,5-oxazolin (**140**)^[244], Δ -(*S*)-**141** und Λ -(*S*)-**141** ^[243], 5-(4-Bromphenyl)-2,2'-bipyridin (**153**)^[267], 4-(Benzylthio)phenylbromid (**165**) sowie 4-(Benzylthio)phenylboronsäure (**166**)^[268], *D*-Valinol (**168**)^[269], 4-Brompyridin (**170**)^[270], 4-Brompyridin-1-oxid (**171**)^[272], 4-Brom-2-cyanopyridin (**172**)^[205], $[\text{RuCl}_2(\text{COD})(\text{MeCN})_2]$ ^[286], $[\text{Ru}(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)\text{Cl}_2]$ ^[287], $[\text{Ru}(\text{[9]aneS}_3)(\text{MeCN})_3](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ ^[288-290], $[\text{IrCl}(\text{ppy})_2]_2$ (**137**)^[291,292], $[\text{IrCl}(\text{fppy})_2]_2$ ^[293,294] und $[\text{IrCl}(\text{thpy})_2]_2$ (**204**)^[295]. Die folgenden Verbindungen wurden von Mitgliedern der Arbeitsgruppe MEGGERS zur Verfügung gestellt: $[\text{Ru}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{CO})(\text{MeCN})_2]\text{PF}_6$ ^[296], *cis*- $[\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{Cl}_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ^[297], $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_2]_n$ ^[298] und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0)^[299].

Chromatographische Methoden

Der Reaktionsfortschritt wurde mittels Dünnschichtchromatographie mit DC-Fertigkarten auf Aluminium (Kieselgel 60 F₂₅₄) der Firmen *Merck KGaA* sowie *Macherey-Nagel GmbH & Co. KG* kontrolliert und der Nachweis der Substanzen erfolgte mittels Eigenfärbung oder durch Fluoreszenzdetektion unter UV-Licht ($\lambda = 254 \text{ nm}$ und 366 nm). Chromatographische Trennung und Reinigung der Produkte wurde bei Raumtemperatur mit Hilfe eines Pressluftüberdruckes durchgeführt. Hierbei wurde Kieselgel 60 (Korngröße $4.0\text{--}6.3 \mu\text{m}$) der Firma *Merck KGaA* als stationäre Phase verwendet.

Kernspinresonanzspektroskopie

Die NMR-Spektren wurden im jeweils angegebenen Lösungsmittel auf einem *Bruker Avance 300* ($\nu = 300.1 \text{ MHz}$ für $^1\text{H-NMR}$ bzw. $\nu = 75.1 \text{ MHz}$ für $^{13}\text{C-NMR}$), *Bruker DRX 400* ($\nu = 400 \text{ MHz}$ für $^1\text{H-NMR}$ bzw. $\nu = 100.6 \text{ MHz}$ für $^{13}\text{C-NMR}$), *Bruker Avance 500* ($\nu = 500.1 \text{ MHz}$ für $^1\text{H-NMR}$ bzw. $\nu = 125.8 \text{ MHz}$ für $^{13}\text{C-NMR}$) oder einem *Bruker DRX 500* ($\nu = 500.1 \text{ MHz}$ für $^1\text{H-NMR}$ bzw. $\nu = 125.8 \text{ MHz}$ für $^{13}\text{C-NMR}$) unter Standardbedingungen aufgenommen. Am *Bruker Avance 300* wurde in Automation gemessen, während die Messungen an den anderen drei Geräten von Mitarbeitern der zentralen NMR-Serviceabteilung am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg in Handbetrieb durchgeführt wurden. Chemische Verschiebungen beziehen sich auf die δ -Skala und sind in ppm relativ zu Tetramethylsilan ($\delta_{\text{TMS}} = 0 \text{ ppm}$) angegeben. Als interner Standard für ^1H -Messungen wurde das Signal der Restprotonen des deuterierten Lösungsmittels verwendet (Aceton- d_6 : $\delta = 2.05 \text{ ppm}$, CDCl_3 : $\delta = 7.26 \text{ ppm}$, CD_3CN : $\delta = 1.94 \text{ ppm}$, $\text{DMSO-}d_6$: $\delta = 2.50 \text{ ppm}$). Die ^{13}C -Messungen wurden breitbandentkoppelt aufgenommen und auf das deuteriumgekoppelte Lösungsmittelsignal kalibriert (CDCl_3 : $\delta = 77.00 \text{ ppm}$, CD_3CN : $\delta = 1.24 \text{ ppm}$, $\text{DMSO-}d_6$: $\delta = 39.43 \text{ ppm}$). Für die ^{77}Se -Messungen wurde Dimethylselen als externer Standard verwendet. Aufgelöste Spektren wurden bezüglich ihrer chemischen Verschiebung und Multiplizität mit Hilfe des Programms MestReC 4.9.9.9 der Firma *Mestrelab Research* ausgewertet. Die Kopplungskonstanten J sind in Hertz (Hz) angegeben. Die ermittelte Multiplizität entspricht der Erscheinung des Signals im aufgenommenen Spektrum und ist in der folgenden Weise angegeben: s = Singulett, bs = breites Singulett, d = Dublett, t = Triplett und q = Quartett sowie deren Kombinationen. Nicht aufgelöste Signale sind als Multipllett (m) mit dem entsprechenden Bereich der chemischen Verschiebung angegeben. Die Zuordnung der Protonen erfolgte soweit möglich anhand der Verschiebung, der Kopplungskonstanten und durch Vergleich mit Spektren ähnlicher Verbindungen.

Infrarotspektroskopie

Die Aufnahme der IR-Spektren wurde mit einem ALPHA-P FT-IR-Spektrometer der Firma *Bruker* durchgeführt. Zur Messung wurden die Proben als Feststoff oder Film direkt auf eine Diamantoberfläche des Platinum-ATR-Probenmoduls aufgetragen. Die Auswertung erfolgte durch die zugehörige Spektroskopie-Software (Opus 6.5) und die Lage der Absorptionsbanden ist als Wellenzahl $\tilde{\nu}$ in cm^{-1} angegeben.

Massenspektrometrie

Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte mit der angegebenen Ionisierungsmethode durch Mitarbeiter der zentralen Massenspektrometrie-Abteilung des Fachbereichs Chemie der Philipps-Universität Marburg. Hochauflösende ESI- und APCI-Massenspektren wurden mit einem LTQ-FT Massenspektrometer der Firma *Thermo Fischer Scientific* aufgenommen (Auflösung von 100000). Die erhaltenen Werte wurden, bezogen auf das Isotop mit der größten natürlichen Häufigkeit, im Masse-zu-Ladung-Verhältnis (m/z) des Ions in der atomaren Masseneinheit u angegeben. Die Isotopenmuster stehen im Einklang mit den berechneten Isotopenverteilungen.

CD-Spektroskopie

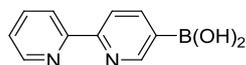
Die CD-Spektren wurden mit einem J-810 CD-Spektropolarimeter der Firma *JASCO* aufgenommen. Der Messbereich betrug 200/250 nm bis 600 nm bei einer Bandbreite von 1 nm, einer Scangeschwindigkeit von 50 nm Minuten⁻¹ und einer Akkumulation von 3–5 Messungen.

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie

Die Reinigung verschiedener Verbindungen wurde mit dem präparativen HPLC-System PLC 2020 von *Gilson* sowie dem Agilent 1200 Series HPLC-System der Firma *Agilent* durchgeführt. Zur Analyse der relativen Enantiomerenverhältnisse verschiedener Iridiumkomplexe wurde das Agilent HPLC-System mit einer chiralen Chromatographiesäule verwendet. Für massenspektrometrische Reaktionskontrollen wurde ein analoges HPLC-System mit einer Vorsäule (CC 8/3 Nucleodur® 110-5 C18 ec) der Firma *Macherey-Nagel GmbH & Co. KG* und einem gekoppelten Massenspektrometer (6120 Quadrupol System) verwendet.

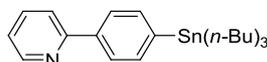
5.2 Synthesen der Verbindungen aus Abschnitt 3.1

Darstellung von 2,2'-Bipyridin-5-ylboronsäure (**77**)



Brom-2,2'-bipyridin (**74**) (300 mg, 1.28 mmol) wurde in abs. Diethylether (10 mL) vorgelegt und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. *n*-Butyllithium in Hexan (2.5 M, 512 μL , 1.54 mmol) wurde tropfenweise zugegeben. Nach 1.75 Stunden wurde Triisopropylborat (356 μL , 1.54 mmol) zur tiefroten Lösung getropft, nach weiteren 45 Minuten das Kühlbad entfernt und das Reaktionsgemisch 2.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe einer 5%igen Natriumhydroxid-Lsg. (20 mL) wurde die organische Phase mit Wasser (2x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden auf $<10\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt, mittels Salzsäure-Lsg. auf pH-Wert 5.9 angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert (3x 10 mL). Von den vereinigten organischen Phasen wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und 2,2'-Bipyridin-5-ylboronsäure (**77**) (211 mg, 82%) als leicht oranger Feststoff erhalten, der ohne weitere Reinigung direkt weiterverwendet wurde.

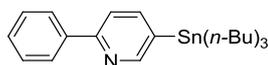
Darstellung von 2-(4-(Tri-*n*-butylstannyl)phenyl)pyridin (**81**)



2-(4-Bromphenyl)pyridin (**80**) (500 mg, 2.14 mmol) wurde in abs. Tetrahydrofuran (10 mL) vorgelegt und auf $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. *n*-Butyllithium in Hexan (2.5 M, 940 μL , 2.35 mmol) wurde tropfenweise zugegeben, wobei sich die Lösung schwach grün färbte. Nach 20 Minuten wurde Tri-*n*-butylzinnchlorid (638 μL , 2.35 mmol) rasch zugegeben, das Kühlbad entfernt und das Reaktionsgemisch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich die Lösung gelb verfärbte. Nach Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lsg. (10 mL) wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/EtOAc 10:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und 2-(4-(Tri-*n*-butylstannyl)phenyl)pyridin (**81**) als farbloses Öl erhalten (789 mg, 83%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.70 (td, J = 4.8, 1.4 Hz, 1H, H_{pyridin-6}), 7.94 (d, J = 8.1 Hz, 2H, 2x H_{phenyl}), 7.75-7.73 (m, 1H, H_{arom}), 7.73 (d, J = 1.4 Hz, 1H, H_{arom}), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 2H, 2x H_{phenyl}), 7.25-7.18 (m, 1H, H_{arom}), 1.62-1.50 (m, 6H, 3x CH₂), 1.41-1.27 (m, 6H, 3x CH₂), 1.13-1.05 (m, 6H, 3x CH₂), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 9H, 3x CH₃). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 157.7, 149.7, 143.3, 139.0, 136.9 (2C, 2xCH_{phenyl}), 136.6, 126.2 (2C, 2xCH_{phenyl}), 122.0, 120.4, 29.1 (3C, C_{butyl}), 27.4 (3C, C_{butyl}), 13.7 (3C, C_{butyl}), 9.6 (3C, C_{butyl}). **FT-IR** (Film): $\tilde{\nu}$ = 3056, 3008, 2955, 2921, 2849, 1582, 1545, 1494, 1460, 1429, 1377, 1339, 1289, 1250, 1182, 1151, 1073, 1013, 960, 870, 830, 770, 742, 689, 657, 596, 555, 506, 398. **HRMS** (ESI): C₂₃H₃₆NSn (M+H⁺) berechnet: 446.1868, gefunden: 446.1865. **R_f**: 0.27 (Hexan/EtOAc 10:1).

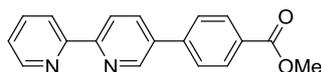
Darstellung von 2-Phenyl-5-(Tri-*n*-butylstannyl)pyridin (**84**)



5-Brom-2-phenylpyridin (**83**) (100 mg, 427 μ mol) wurde in abs. Diethylether (10 mL) vorgelegt und auf -90 °C gekühlt. *n*-Butyllithium in Hexan (2.5 M, 188 μ L, 470 μ mol) wurde tropfenweise zugegeben. Nach 20 Minuten wurde Tri-*n*-butylzinnchlorid (128 μ L, 470 μ mol) zugetropft, das Kühlbad entfernt und das Reaktionsgemisch 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lsg. (10 mL) wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/EtOAc 10:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und 2-Phenyl-5-(Tri-*n*-butylstannyl)pyridin (**84**) als gelbes Öl erhalten (170 mg, 89%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.74-8.66 (m, 1H, H-6), 8.03-7.97 (m, 2H, H_{arom}), 7.83 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H, H_{arom}), 7.69 (dd, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H, H_{arom}), 7.51-7.38 (m, 3H, H_{arom}), 1.68-1.50 (m, 6H, 3x CH₂), 1.41-1.28 (m, 6H, 3x CH₂), 1.16-1.08 (m, 6H, 3x CH₂), 0.94-0.86 (t, J = 7.3 Hz, 9H, 3x CH₃). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 156.7, 155.9, 144.9, 139.6, 135.2, 128.8, 128.7 (2C, 2x CH_{phenyl}), 126.8 (2C, 2x CH_{phenyl}), 120.5, 29.0 (3C, C_{butyl}), 27.3 (3C, C_{butyl}), 13.6 (3C, C_{butyl}), 9.7 (3C, C_{butyl}). **R_f**: 0.36 (Hexan/EtOAc 10:1).

Darstellung von Methyl-4-(2,2'-bipyridin-5-yl)benzoat (**86**)



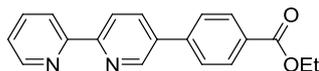
Vorschrift 1: Brom-2,2'-bipyridin (**74**) (50 mg, 214 μ mol) und 4-Methoxycarbonylphenylboronsäure (**85**) (42 mg, 235 μ mol) wurden in einer Mischung aus 1,2-Dimethoxyethan (3 mL) und 2 M Natriumcarbonat-Lsg. (1 mL) gelöst und die Lösung 60 Minuten mit Stickstoff gespült. Nach Zugabe von Tetrakis(triphenyl)phosphinpalladium(0) (12 mg, 10.7 μ mol) wurde die Lösung 15 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt und mit Wasser (10 mL) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3x 10 mL) extrahiert. Die Aufarbeitung der wässrigen Phase wird in Vorschrift 2 beschrieben. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/Hex/ NEt_3 3:1:2%). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und Methyl-4-(2,2'-bipyridin-5-yl)benzoat (**86**) als weißer Feststoff erhalten (20 mg, 32%).

Vorschrift 2: Die wässrige Phase wurde mittels Salzsäure-Lsg. auf pH-Wert 5.0 angesäuert und mit Ethylacetat (3x 5 mL) und Dichlormethan (5 mL) extrahiert. Von den vereinigten organischen Phasen wurde das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt. Der erhaltene weiße Feststoff wurde in Methanol (25 mL) suspendiert, fünf Tropfen konz. Schwefelsäure zugegeben und das Reaktionsgemisch 17 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt und das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt. Eine Suspension des Rohproduktes in Ethylacetat (20 mL) wurde mit 5%iger Natriumcarbonat-Lsg. (10 mL) und Wasser (10 mL) gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen mit Ethylacetat (2x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/Hex/ NEt_3 3:1:2%). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und Methyl-4-(2,2'-bipyridin-5-yl)benzoat (**86**) als weißer Feststoff erhalten (30 mg, 48%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.98-8.93 (m, 1H, H-6), 8.76-8.68 (m, 1H, H-6'), 8.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-3), 8.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-3'), 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 2H, 2x H_{phenyl}), 8.07 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H, H-4), 7.87 (dt, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H, H-4'), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 2x H_{phenyl}), 7.36 (ddd, J = 7.5, 4.8, 1.1 Hz, 1H, H-5'), 3.96 (s, 3H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 166.7 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 155.4, 149.1, 147.7, 141.9, 137.2, 135.5, 135.4, 130.4 (2C, 2x $\text{CH}_{\text{phenyl}}$), 129.8, 127.0 (2C, 2x $\text{CH}_{\text{phenyl}}$),

124.0, 121.3, 121.2, 52.2 (CH₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 2999, 2948, 2845, 2074, 1978, 1925, 1716, 1608, 1587, 1547, 1518, 1436, 1368, 1317, 1274, 1185, 1111, 1068, 1025, 996, 964, 880, 850, 823, 798, 762, 747, 702, 666, 640, 624, 575, 527, 493, 457, 394. **HRMS** (ESI): C₁₈H₁₅N₂O₂ (M+H⁺) berechnet: 291.1128, gefunden: 291.1126. **R_f**: 0.41 (EtOAc/Hex/NEt₃ 3:1:2%).

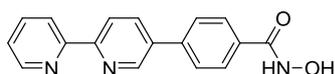
Darstellung von Ethyl-4-(2,2'-bipyridin-5-yl)benzoat (**89**)



Ethyl-4-brombenzoat (**88**) (275 μ L, 1.68 mmol) und 5-Tri-*n*-butylstannyl-2,2'-bipyridin (**75**) (750 mg, 1.68 mmol) wurden in *m*-Xylol (22 mL) gelöst und die Lösung 60 Minuten mit Stickstoff gespült. Nach Zugabe von Tetrakis(triphenyl)phosphinpalladium(0) (97 mg, 83.9 μ mol) wurde die Lösung 13.5 Stunden auf 120 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt und mit Wasser (20 mL) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/EtOAc 3:1 \rightarrow 1:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und Ethyl-4-(2,2'-bipyridin-5-yl)benzoat (**89**) als weißer Feststoff erhalten (398 mg, 78%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.99-8.92 (m, 1H, H-6), 8.75-8.71 (m, 1H, H-6'), 8.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-3), 8.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-3'), 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 2H, 2x H_{Phenyl}), 8.08 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H, H-4), 7.88 (dt, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H, H-4'), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 2H, 2x H_{Phenyl}), 7.37 (ddd, J = 7.4, 4.9, 1.0, 1H, H-5'), 4.42 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 1.43 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 166.3 (C_{Carbonyl}), 155.7, 149.3, 147.7, 141.9, 137.0, 135.4, 130.4 (2C, 2x CH_{Phenyl}), 130.2, 129.1, 127.1, 127.0 (2C, 2x CH_{Phenyl}), 123.9, 121.2, 121.0, 61.1 (CH₂), 14.3 (CH₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3060, 3005, 2976, 2936, 2169, 2119, 2035, 1972, 1716, 1609, 1583, 1548, 1456, 1411, 1362, 1325, 1273, 1187, 1150, 1110, 1025, 997, 874, 845, 796, 760, 695, 643, 621, 565, 518, 482, 445, 400. **HRMS** (ESI): C₁₉H₁₆N₂O₂Na (M+Na⁺) berechnet: 327.1104, gefunden: 327.1101. **R_f**: 0.07 (Hexan/EtOAc 3:1).

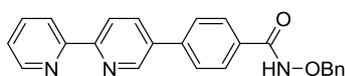
Darstellung von 4-(2,2'-Bipyridin-5-yl)-*N*-hydroxybenzamid (67)



Ligand **102** (100 mg, 193 μmol) wurde in Dichlormethan (5 mL) gelöst und im Eisbad gekühlt. Tetra-*n*-butylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran (1 M, 578 μL , 578 μmol) wurde tropfenweise zugegeben. Nach 15 Minuten wurde das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser (5 mL) wurde die Suspension mittels Salzsäure-Lsg. auf pH-Wert 5.5 angesäuert. Nach Entfernung des Lösungsmittels bei reduziertem Druck wurde der Rückstand mit Wasser und Methanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Dies wurde mit dem Filtrat wiederholt. Es wurde 4-(2,2'-Bipyridin-5-yl)-*N*-hydroxybenzamid (**67**) als beiger Feststoff erhalten (39 mg, 70%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 11.35 (bs, 1H, OH), 9.12 (bs, 1H, NH), 9.07 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H, H-6), 8.72 (ddd, J = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H, H-6'), 8.49 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H, H-3), 8.44 (td, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H, H-3'), 8.31 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H, H-4), 7.98 (dt, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H, H-4'), 7.92 (s, 4H, 4x H_{phenyl}), 7.48 (ddd, J = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H, H-5'). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 163.5 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 154.7, 154.5, 149.3, 147.4, 139.1, 137.3, 135.3, 134.6, 132.3, 127.6, 126.9, 124.2, 120.4, 120.38. **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3290, 3048, 2755, 1647, 1609, 1554, 1454, 1409, 1159, 1036, 847, 795, 753, 539, 504. **HRMS** (ESI): $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 292.1081, gefunden: 292.1077.

Darstellung von 4-(2,2'-Bipyridin-5-yl)-*N*-(benzyloxy)benzamid (90)

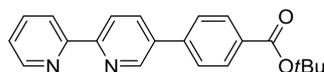


Methyl-4-(2,2'-bipyridin-5-yl)benzoat (**86**) (50 mg, 172 μmol) und *O*-Bn-Hydroxylaminhydrochlorid (61 mg, 379 μmol) wurden in abs. Tetrahydrofuran (8 mL) bei -78°C vorgelegt. Lithiumbis(trimethylsilyl)amid in Hexan (1 M, 428 μL , 428 μmol) wurde zugetropft und die Reaktion nach 15 Minuten durch Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lsg. (10 mL) gestoppt. Nach Entfernen des Kühlbades wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/Hexan/ NEt_3 3:1:2% \rightarrow DCM/MeOH 10:1).

Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und 4-(2,2'-Bipyridin-5-yl)-*N*-(benzyloxy)benzamid (**90**) als silbern glänzender Feststoff erhalten (50 mg, 77%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.90 (s, 1H, NH), 9.08 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H-6), 8.72 (ddd, J = 5.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H, H-6'), 8.50 (dd, J = 8.3, 0.5 Hz, 1H, H-3), 8.44 (td, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H, H-3'), 8.32 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H, H-4), 7.98 (dt, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H, H-4'), 7.95 (d, J = 7.4 Hz, 2H, 2x H_{phenyl}), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 2x H_{phenyl}), 7.52-7.33 (m, 6H, H-5', CH₂Ph), 4.96 (s, 2H, CH₂Ph). **¹³C-NMR** (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 154.7, 154.6, 149.3, 147.4, 139.5, 137.3, 135.8, 135.3, 134.5, 128.8, 128.2, 127.8, 126.7 (2C), 124.2, 120.42, 120.38, 76.9 (CH₂Ph). **HRMS** (ESI): C₂₄H₁₉N₃O₂Na (M+Na⁺) berechnet: 404.1369, gefunden: 404.1371. **R_f**: 0.27 (EtOAc/Hexan/NEt₃ 3:1:2%).

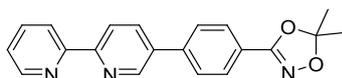
Darstellung von *tert*-Butyl-4-(2,2'-bipyridin-5-yl)benzoat (**93**)



2,2'-Bipyridin-5-ylboronsäure (**77**) (50 mg, 195 μ mol) und *tert*-Butyl-4-brombenzoat (**92**) (43 mg, 215 μ mol) wurden in einer Mischung aus 1,2-Dimethoxyethan (3 mL) und 2 M Natriumcarbonat-Lsg. (0.8 mL) gelöst und 45 Minuten mit Stickstoff gespült. Nach Zugabe von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (11 mg, 9.5 μ mol) wurde die Lösung 15 Stunden auf 100 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt und mit Wasser (5 mL) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und *tert*-Butyl-4-(2,2'-bipyridin-5-yl)benzoat (**93**) als schwach gelber Feststoff erhalten (56 mg, 86%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H-6), 8.71 (d, J = 4.8 Hz, 1H, H-6'), 8.50 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-3), 8.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-3'), 8.11 (d, J = 8.3 Hz, 2H, 2x H_{phenyl}), 8.06 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H, H-4), 7.85 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H, H-4'), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2H, 2x H_{phenyl}), 7.34 (dd, J = 7.1, 4.7 Hz, 1H, H-5'), 1.63 (s, 9H, 3x CH₃). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 164.5 (C_{carbonyl}), 155.7, 155.6, 149.3, 147.7, 141.5, 137.0, 135.5, 135.3, 131.7, 130.2 (2C, 2x CH_{phenyl}), 126.8 (2C, 2x CH_{phenyl}), 123.9, 121.1, 121.0, 81.3 (C(CH₃)₃), 28.2 (C(CH₃)₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3054, 3001, 2967, 2930, 2866, 1933, 1700, 1608, 1583, 1549, 1455, 1412, 1388, 1363, 1278, 1250, 1168, 1109, 1069, 1029, 996, 966, 845, 795, 763, 746, 701, 639, 621, 578, 525, 490, 400. **HRMS** (ESI): C₂₁H₂₀N₂O₂Na (M+Na⁺) berechnet: 355.1417, gefunden: 355.1417. **R_f**: 0.27 (EtOAc).

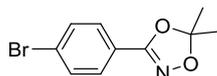
Darstellung von 3-(4-(2,2'-Bipyridin-5-yl)phenyl)-5,5-dimethyl-1,4,2-dioxazol (95)



3-(4-Bromphenyl)-5,5-dimethyl-1,4,2-dioxazol (**97**) (39 mg, 151 μmol) und 5-Tri-*n*-butylstannyl-2,2'-bipyridin (**75**) (61 mg, 137 μmol) wurden in *m*-Xylol (10 mL) gelöst und 60 Minuten mit Stickstoff gespült. Nach Zugabe von Tetrakis(triphenyl)phosphinpalladium(0) (9 mg, 7.79 μmol) wurde die Lösung 16 Stunden auf 120 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt und mit 2 M Natriumhydroxid-Lsg. (10 mL) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/EtOAc 3:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und 3-(4-(2,2'-Bipyridin-5-yl)phenyl)-5,5-dimethyl-1,4,2-dioxazol (**95**) als weißer Feststoff erhalten (31 mg, 67%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H-6), 8.71 (d, J = 4.7 Hz, 1H, H-6'), 8.50 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-3), 8.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-3'), 8.05 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H, H-4), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H, 2x H_{phenyl}), 7.85 (dt, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H, H-4'), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H, 2x H_{phenyl}), 7.34 (ddd, J = 7.5, 4.8, 0.9 Hz, 1H, H-5'), 1.72 (s, 6H, C(CH₃)₂). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 166.1 (C=N), 155.7, 155.6, 149.3, 147.6, 140.4, 137.0, 135.3, 135.2, 127.4 (2C, 2x CH_{phenyl}), 127.2 (2C, 2x CH_{phenyl}), 123.9, 123.4, 121.2, 121.1, 115.8 (C(CH₃)₂), 24.9 (2C, 2x CH₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3052, 2992, 2937, 1714, 1615, 1585, 1546, 1519, 1490, 1455, 1435, 1364, 1309, 1219, 1169, 1116, 1079, 1022, 981, 947, 875, 832, 792, 744, 651, 623, 572, 534, 502, 479, 401. **HRMS** (ESI): C₂₀H₁₈N₃O₂ (M+H⁺) berechnet: 332.1394, gefunden: 332.1385. **R_f**: 0.16 (Hexan/EtOAc 3:1).

Darstellung von 3-(4-Bromphenyl)-5,5-dimethyl-1,4,2-dioxazol (97)

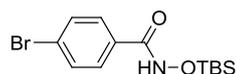


Zu einer Suspension von 4-Brom-*N*-hydroxybenzamide (**96**) (1.90 g, 8.84 mmol) und 2,2-Dimethoxypropan (3.26 mL, 26.5 mmol) in Dichlormethan (50 mL) wurde Campher-10-sulfonsäure (2.05 g, 8.84 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und ges. Natriumcarbonat-Lsg. (20 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über

Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/EtOAc 3:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und 3-(4-Bromphenyl)-5,5-dimethyl-1,4,2-dioxazol (**97**) als weißer Feststoff erhalten (1.76 g, 82%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H_{arom}), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H_{arom}) 1.68 (s, 6H, 2x CH₃). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 157.6 (C=N), 131.9 (2C, 2x CH_{phenyl}), 128.1 (2C, 2x CH_{phenyl}), 125.8, 122.6, 116.0 (C(CH₃)₂), 24.9 (2C, 2x CH₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3087, 2963, 1928, 1723, 1618, 1591, 1518, 1486, 1452, 1399, 1356, 1257, 1218, 1169, 1075, 1009, 979, 948, 885, 803, 713, 647, 494, 447, 402. **HRMS** (APCI): C₁₀H₁₁BrNO₂ (M+H⁺) berechnet: 255.9968, gefunden: 255.9967. **R_f**: 0.49 (Hexan/EtOAc 3:1).

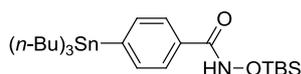
Darstellung von 4-Brom-*N*-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)benzamid (**98**)



4-Brom-*N*-hydroxybenzamid (**96**) (500 mg, 2.32 mmol) wurde in abs. Dimethylformamid (5 mL) gelöst und Imidazol (206 mg, 3.02 mmol) zugegeben. Nach Zugabe von *tert*-Butyldimethylchlorsilan (332 mg, 2.20 mmol) wurde das Reaktionsgemisch 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde Wasser zugegeben (10 mL) und mit Dichlormethan (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/EtOAc 10:1 → 3:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und 4-Brom-*N*-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)benzamid (**98**) als weißer Feststoff erhalten (400 mg, 55%).

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-*d*₆): δ = 10.50 (bs, 1H, NH), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{arom}), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{arom}), 0.99 (s, 9H, 3x CH₃), 0.22 (s, 6H, 2x CH₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3278, 2955, 2930, 2857, 2710, 1923, 1796, 1743, 1643, 1586, 1551, 1472, 1429, 1367, 1320, 1252, 1183, 1155, 1068, 1031, 1003, 866, 836, 781, 740, 713, 679, 629, 518, 446, 401. **R_f**: 0.27 (Hexan/EtOAc 10:1).

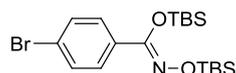
Darstellung von *N*-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-(tri-*n*-butylstannyl)benzamid (99**)**



4-Brom-*N*-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)benzamid (**98**) (100 mg, 303 μ mol) wurde in abs. Tetrahydrofuran (10 mL) vorgelegt und auf -90 °C gekühlt. *n*-Butyllithium in Hexan (2.5 M, 196 μ L, 485 μ mol) wurde tropfenweise zugegeben. Nach 20 Minuten wurde Tri-*n*-butylzinnchlorid (91 μ L, 334 μ mol) rasch zugegeben, das Kühlbad entfernt und das Reaktionsgemisch 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lsg. (10 mL) wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/EtOAc 10:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und ein farbloses Öl erhalten (120 mg), wobei das *N*-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-(tri-*n*-butylstannyl)benzamid (**99**) stark mit Tri-*n*-butylzinnchlorid verunreinigt war.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.68 (bs, 1H, NH), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 2H, 2x C_{arom}), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 2H, 2x H_{arom}), 1.72-0.81 (m, 42H, $\text{H}_{n\text{-Butyl}}$ und H_{TBS}). R_f : 0.43 (Hexan/EtOAc 10:1).

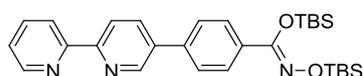
Darstellung von (*Z*)-*tert*-Butyldimethylsilyl-4-brom-*N*-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)benzimidat (101**)**



4-Brom-*N*-hydroxybenzamid (**96**) (900 mg, 4.19 mmol) wurde in abs. Dimethylformamid (15 mL) gelöst und Imidazol (1.71 g, 25.1 mmol) zugegeben. Nach Zugabe von *tert*-Butyldimethylchlorsilan (2.51 g, 16.8 mmol) wurde das Reaktionsgemisch 16.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde der ölige Rückstand mit Wasser (25 mL) versetzt und mit Dichlormethan (3x 10 mL) sowie Ethylacetat (2x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/EtOAc 10:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und (*Z*)-*tert*-Butyldimethylsilyl-4-brom-*N*-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)benzimidat (**101**) als farbloses Öl erhalten (1.49 g, 80%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.67 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{arom}), 7.46 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{arom}), 0.99 (s, 9H, 3x CH₃), 0.98 (s, 9H, 3x CH₃), 0.29 (s, 6H, 2x CH₃), 0.22 (s, 6H, 2x CH₃). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 152.3 (C_{C=N}), 132.3, 131.2 (2C, 2x H_{phenyl}), 127.9 (2C, 2x H_{phenyl}), 123.7, 26.3 (3C, C(CH₃)₃), 25.9 (3C, C(CH₃)₃), 19.0 (C(CH₃)₃), 18.6 (C(CH₃)₃), -3.2 (2C, Si(CH₃)₂), -5.0 (2C, Si(CH₃)₂). **FT-IR** (Film): $\tilde{\nu}$ = 2954, 2930, 2889, 2857, 1612, 1562, 1466, 1392, 1335, 1252, 1175, 1120, 1070, 1008, 964, 939, 831, 786, 723, 691, 664, 574, 491, 450. **HRMS** (ESI): C₁₉H₃₅BrNO₂Si₂ (M+H⁺) berechnet: 444.1384, gefunden: 444.1382. **R_f**: 0.65 (Hexan/EtOAc 10:1).

Darstellung von (*Z*)-*tert*-Butyldimethylsilyl-4-(2,2'-bipyridin-5-yl)-*N*(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-benzimidat (**102**)

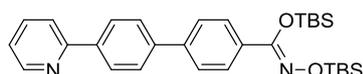


(*Z*)-*tert*-Butyldimethylsilyl-4-brom-*N*(*tert*-butyldimethylsilyloxy)benzimidat (**101**) (500 mg, 1.12 mmol) und 5-Tri-*n*-butylstannyl-2,2'-bipyridin (**75**) (501 mg, 1.12 mmol) wurden in *m*-Xylol (15 mL) gelöst und die gelbe Lösung 60 Minuten mit Stickstoff gespült. Nach Zugabe von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (65 mg, 56.3 μmol) wurde die Lösung 15 Stunden auf 120 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt und mit ges. Ammoniumchlorid-Lsg. (15 mL) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/EtOAc 10:1 → Hexan/EtOAc/NEt₃ 3:1:2%). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und Ligand **102** als weißer Feststoff erhalten (358 mg, 61%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-6), 8.73-8.68 (m, 1H, H-6'), 8.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-3), 8.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-3'), 8.04 (dd, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 1H, H-4), 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 2x H_{phenyl}), 7.84 (dt, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H, H-4'), 7.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2x H_{phenyl}), 7.32 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 1.1 Hz, 1H, H-5'), 1.03 (s, 18H, 2x C(CH₃)₃), 0.33 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.25 (s, 6H, Si(CH₃)₂). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 155.8, 155.1, 152.6, 149.3, 147.5, 138.5, 136.9, 135.9, 135.1, 133.2, 127.0 (2C, 2x CH_{phenyl}), 126.9 (2C, 2x CH_{phenyl}), 123.7, 121.1, 121.0, 26.5 (3C, C(CH₃)₃), 26.0 (3C, C(CH₃)₃), 19.0 (C(CH₃)₃), 18.6 (C(CH₃)₃), -3.2 (2C, Si(CH₃)₂), -4.9 (2C, Si(CH₃)₂). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 2955, 2929, 2888, 2855, 1605, 1544, 1462, 1434, 1410, 1338, 1252, 1191,

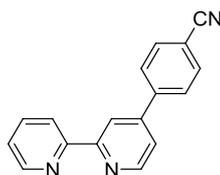
1123, 1065, 1030, 1002, 955, 832, 783, 749, 718, 672, 641, 572, 531, 446, 403. **HRMS** (ESI): $C_{29}H_{42}N_3O_2Si_2$ ($M+H^+$) berechnet: 520.2810, gefunden: 520.2809. **R_f**: 0.25 (Hexan/EtOAc 10:1).

Darstellung von (Z)-tert-Butyldimethylsilyl-N-tert-butyldimethylsilyloxy-4'-(pyridin-2-yl)-biphenyl-4-carbimidat (103)



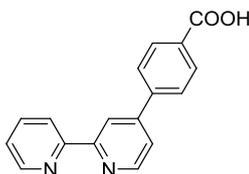
(Z)-tert-Butyldimethylsilyl-4-brom-N-(tert-butyldimethylsilyloxy)benzimidat (**101**) (791 mg, 1.78 mmol) und 2-(4-(Tri-*n*-butylstannyl)phenyl)pyridin (**81**) (789 mg, 1.78 mmol) wurden in *m*-Xylol (20 mL) gelöst und die Lösung 60 Minuten mit Stickstoff gespült. Nach Zugabe von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (103 mg, 89.1 μ mol) wurde die Lösung 15.5 Stunden auf 120 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt und mit Wasser (20 mL) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/EtOAc 3:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und der monoanionische Ligand **103** als weißer Feststoff erhalten (622 mg, 67%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.73-8.65 (m, 1H, H_{pyridin-6}), 8.21 (d, J = 8.3 Hz, 2H, 2x H_{phenyl}), 8.04 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H_{arom}), 7.94-7.80 (m, 7H, H_{arom}), 7.42-7.32 (m, 1H, H_{pyridin-5}), 0.99 (s, 18H, 2x C(CH₃)₃), 0.30 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.23 (s, 6H, Si(CH₃)₂). **¹³C-NMR** (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 155.3, 152.5, 149.5, 140.8, 139.6, 137.9, 137.2, 131.3, 127.1, 127.0, 126.9, 126.6, 126.3, 122.6, 120.1, 26.1 (3C, C(CH₃)₃), 25.6 (3C, C(CH₃)₃), 18.5 (C(CH₃)₃), 18.2 (C(CH₃)₃), -3.5 (2C, Si(CH₃)₂), -5.1 (2C, Si(CH₃)₂). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 2954, 2930, 2889, 2855, 1606, 1581, 1500, 1465, 1436, 1392, 1337, 1300, 1250, 1120, 1007, 945, 830, 799, 777, 742, 672, 642, 570, 527, 441, 404. **HRMS** (ESI): $C_{30}H_{43}N_2O_2Si_2$ ($M+H^+$) berechnet: 519.2858, gefunden: 519.2854. **R_f**: 0.38 (Hexan/EtOAc 3:1).

Darstellung von 4-(2,2'-Bipyridin-4-yl)benzonitril (110)

4-(4-Bromphenyl)-2,2'-bipyridin (**69**) (500 mg, 1.61 mmol) wurde mit Natriumcyanid (118 mg, 2.41 mmol), Kupfer(I)-iodid (31 mg, 161 μ mol) und Kaliumiodid (54 mg, 322 μ mol) in *o*-Xylol (3.5 mL) vorgelegt. Nach Zugabe von *N,N'*-Dimethylethylendiamin wurde das Reaktionsgemisch in einem auf 160 °C vortemperierten Ölbad 20 Stunden erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur und Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Aluminiumoxid, Hexan/EtOAc 3:1 \rightarrow 1:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und 4-(2,2'-Bipyridin-4-yl)benzonitril (**110**) als weißer Feststoff erhalten (313 mg, 76%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.78 (dd, J = 5.1, 0.7 Hz, 1H, H-6), 8.71 (ddd, J = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, H-6'), 8.70-8.68 (m, 1H, H-3), 8.48 (td, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H, H-3'), 7.90-7.83 (m, 3H, H-4', 2x H_{Phenyl}), 7.83-7.76 (m, 2H, 2x H_{Phenyl}), 7.53 (dd, J = 5.1, 1.9 Hz, 1H, H-5), 7.36 (ddd, J = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H, H-5'). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 155.5, 150.0, 149.1, 147.3, 142.8, 137.2, 132.8 (2C, 2x CH_{Phenyl}), 127.9 (2C, 2x CH_{Phenyl}), 124.1, 121.5, 121.4, 119.1, 118.5 (C_{Nitril}), 112.8. FT-IR (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3051, 3005, 2922, 2221, 1931, 1725, 1586, 1563, 1539, 1506, 1453, 1382, 1306, 1261, 1204, 1141, 1106, 1068, 1035, 992, 906, 855, 822, 785, 736, 692, 658, 619, 551, 514, 422, 396. HRMS (ESI): C₁₇H₁₂N₃ (M+H⁺) berechnet: 258.1026, gefunden: 258.1024. R_f: 0.10 (Hexan/EtOAc/NEt₃ 3:1:2%).

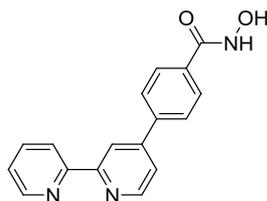
Darstellung von 4-(2,2'-Bipyridin-4-yl)benzoesäure (111)

Eine Suspension aus 4-(2,2'-Bipyridin-4-yl)benzonitril (**110**) (25 mg, 97.2 μ mol) und Kaliumhydroxid (101 mg, 1.80 mmol) in Wasser (10 mL) wurde 22 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt und mittels Salzsäure-Lsg. auf pH-Wert 4.4 angesäuert. Die trübe Lösung wurde zentrifugiert (4000 upm, 10 Minuten, 4 °C), der

erhaltene Feststoff zweimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und 4-(2,2'-Bipyridin-4-yl)benzoesäure (**111**) als weißer Feststoff erhalten (24 mg, 96%) erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 13.2 (bs, 1H, COOH), 8.80 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H-6), 8.76-8.70 (m, 2H, H-6', H-3), 8.45 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-3'), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 2x H_{Phenyl}), 8.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2x H_{Phenyl}), 8.00-7.95 (m, 1H, H-4'), 7.85 (dd, *J* = 5.1, 1.7 Hz, 1H, H-5), 7.53-7.47 (m, 1H, H-5'). **¹³C-NMR** (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 166.8 (C_{Carbonyl}), 156.0, 154.8, 150.1, 149.2, 147.1, 141.3, 137.3, 131.3, 130.1 (2C, 2x CH_{Phenyl}), 127.1 (2C, 2x CH_{Phenyl}), 124.4, 121.7, 120.6, 117.7. **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3068, 2961, 2923, 2447, 1867, 1707, 1605, 1543, 1462, 1388, 1322, 1261, 1182, 1076, 1036, 1010, 888, 844, 789, 766, 727, 697, 661, 618, 513, 450, 400. **HRMS** (ESI): C₁₇H₁₃N₂O₂ (M+H⁺) berechnet: 277.0972, gefunden: 277.0970.

Darstellung von 4-(2,2'-Bipyridin-4-yl)-*N*-hydroxybenzamid (**68**)

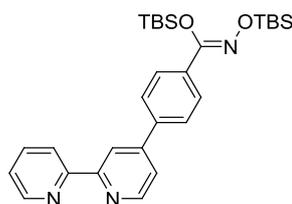


Hydroxylaminhydrochlorid (70 mg, 1.02 mmol) und Kaliumhydroxid (69 mg, 1.05 mmol) wurden jeweils in abs. Methanol (3 mL) vorgelegt, im Eisbad gekühlt und unter Rühren vereinigt. Nach 15 Minuten wurde filtriert und das Filtrat mit einer eiskalten Lösung aus 4-(2,2'-Bipyridin-4-yl)benzoesäure (**111**) (94 mg, 340 μ mol), Ethylchloroformat (64.8 μ L, 680 μ mol) und *N*-Methylmorpholin (82.2 μ L, 748 μ mol) in abs. Dimethylformamid (5 mL) versetzt. Die Lösung wurde 60 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt mittels präparativer HPLC gereinigt. Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und 4-(2,2'-Bipyridin-4-yl)-*N*-hydroxybenzamid (**68**) als weißer, schwach rosafarbener Feststoff erhalten (20 mg, 20%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.39 (s, 1H, OH), 9.11 (bs, 1H, NH), 8.80 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H-6), 8.75 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, H-6'), 8.72 (bs, 1H, H-3), 8.48 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-3'), 8.06-7.99 (m, 1H, H-4'), 7.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2x H_{Phenyl}), 7.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2x H_{Phenyl}), 7.86 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H, H-5), 7.53 (dd, *J* = 6.9, 5.1 Hz, 1H, H-5'). **¹³C-NMR** (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 163.4 (C_{Carbonyl}), 156.0, 154.9, 150.0, 149.2, 147.2, 139.7, 137.3, 133.3, 127.7 (2C, 2x CH_{Phenyl}), 126.8 (2C, 2x CH_{Phenyl}), 124.3, 121.6, 120.6, 117.6. **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3286, 3013, 2784, 1653, 1626, 1560,

1507, 1451, 1405, 1316, 1217, 1187, 1159, 1124, 1017, 893, 828, 789, 729, 662, 614, 502, 437.
HRMS (ESI): $C_{17}H_{14}N_3O_2$ ($M+H^+$) berechnet: 292.1081, gefunden: 292.1078. **HPLC**: VP 250/16 Nucleodur® C_{18} HTec (5 μ m), 10 mL min^{-1} , H_2O (5 Minuten) \rightarrow 30% MeCN in H_2O (über 15 Minuten) \rightarrow 95% MeCN in H_2O (über 10 Minuten), 21 °C, t_R (**68**) = 18.0–22.5 Minuten.

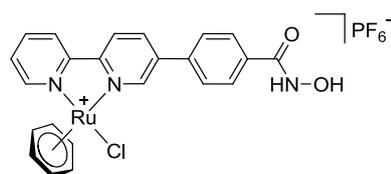
Darstellung von (Z)-tert-Butyldimethylsilyl-4-(2,2'-bipyridin-4-yl)-N-(tert-butyldimethylsilyloxy)benzimidat (112)



Das Rohprodukt aus der Synthese von 4-(2,2'-Bipyridin-4-yl)-*N*-hydroxybenzamid (**68**) (404 mg, 1.01 mmol Ansatz) wurde in abs. Dimethylformamid (5 mL) gelöst und mit Imidazol (413 mg, 6.07 mmol) versetzt. Nach 5 Minuten wurde *tert*-Butyldimethylchlorsilan (608 mg, 4.05 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/EtOAc 10:1 \rightarrow Hexan/EtOAc/ NEt_3 5:1:2%). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und Ligand **112** als farbloses Öl erhalten (210 mg, 40% über zwei Stufen).

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.77-8.68 (m, 3H, H-6, H-6', H-3), 8.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-3'), 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 2x H_{phenyl}), 7.84 (dt, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H, H-4'), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 2x H_{phenyl}), 7.55 (dd, J = 5.1, 1.8 Hz, 1H, H-5), 7.33 (ddd, J = 7.4, 4.8, 1.0 Hz, 1H, H-5'), 1.03 (s, 18H, 2x $C(CH_3)_3$), 0.32 (s, 6H, 2x $Si(CH_3)_2$), 0.25 (s, 6H, 2x $Si(CH_3)_2$). **^{13}C -NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 156.8, 156.1, 152.6, 149.7, 149.2, 148.7, 139.1, 136.9, 134.0, 127.0 (2C, 2x CH_{phenyl}), 126.8 (2C, 2x CH_{phenyl}), 123.8, 121.4, 121.2, 118.9, 26.5 (3C, $C(CH_3)_3$), 26.0 (3C, $C(CH_3)_3$), 19.0 ($C(CH_3)_3$), 18.6 ($C(CH_3)_3$), -3.2 (2C, $Si(CH_3)_2$), -4.9 (2C, $Si(CH_3)_2$). **FT-IR** (Film): $\tilde{\nu}$ = 3057, 2930, 2890, 2856, 1586, 1460, 1387, 1336, 1252, 1186, 1122, 1038, 1006, 941, 832, 788, 739, 671, 575, 533, 450, 401.
HRMS (ESI): $C_{29}H_{42}N_3O_2Si_2$ ($M+H^+$) berechnet: 520.2810, gefunden: 520.2806. **R_f**: 0.22 (DCM/MeOH 10:1).

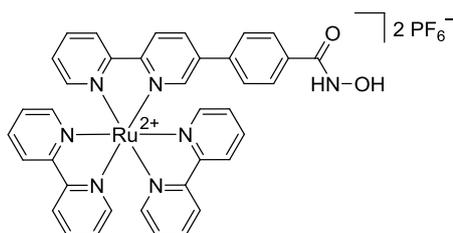
Darstellung von Rutheniumkomplex **118**



Ein Gemisch aus Ligand **102** (15 mg, 28.9 μmol) und $[\text{Ru}(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)\text{Cl}_2]_2$ (7 mg, 14.0 μmol) in abs. Acetonitril (5 mL) wurde 3 Stunden auf 75 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:3:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet, in einer geringen Menge Wasser/Acetonitril aufgenommen, leicht erwärmt und ges. Ammoniumhexafluorophosphat-Lsg. zugetropft. Die Suspension wurde zentrifugiert (4000 upm, 10 Minuten, 4 °C), der erhaltene Feststoff dreimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und Rutheniumkomplex **118** (8 mg, 47%) als oranger Feststoff erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃CN): δ = 9.60 (s, 1H, H_{arom}), 9.42 (d, J = 5.4 Hz, 1H, H_{arom}), 8.46-8.29 (m, 3H, H_{arom}), 8.18 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H_{arom}), 7.96 (s, 4H, 4x H_{phenyl}), 7.73-7.64 (m, 1H, H_{arom}), 6.07 (s, 6H, $\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6$). R_f: 0.36 (H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:3:1).

Darstellung von Rutheniumkomplex **120**

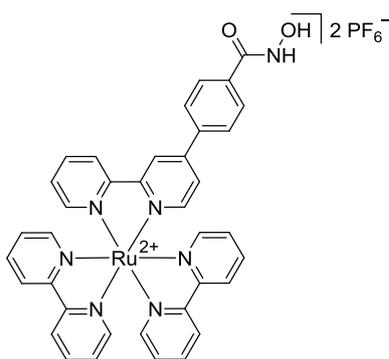


Ein Gemisch aus Ligand **102** (15 mg, 28.9 μmol) und *cis*- $[\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (17 mg, 32.7 μmol) in Ethanol (4 mL) wurde 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und 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 Wasser/Ethanol aufgenommen, leicht erwärmt und ges. Ammoniumhexafluorophosphat-Lsg. zugetropft. Die Suspension wurde zentrifugiert (4000 upm, 10 Minuten, 4 °C), der erhaltene

Feststoff dreimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und Rutheniumkomplex **120** (26 mg, 90%) als roter Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3CN): δ = 9.80 (bs, 1H, NH/OH), 8.58 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H_{arom}), 8.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H_{arom}), 8.52-8.47 (m, 4H, H_{arom}), 8.32 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H, H_{arom}), 8.09-8.03 (m, 5H, H_{arom}), 7.86 (d, J = 5.7 Hz, 1H, H_{arom}), 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H_{arom}), 7.80-7.71 (m, 6H, H_{arom}), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{arom}), 7.43-7.38 (m, 5H, H_{arom}), 7.19 (bs, 1H, NH/OH). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3CN): δ = 158.0, 157.98, 157.96, 157.90, 157.6, 157.1, 153.0, 152.9, 152.7, 152.6, 150.2, 139.9, 138.8, 138.79, 138.77, 138.76, 136.9, 128.8, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 125.4, 125.3, 125.22, 125.18. **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3391, 3089, 1642, 1603, 1464, 1442, 1390, 1312, 1238, 1157, 1010, 825, 759, 730, 552, 425. **HRMS** (ESI): $\text{C}_{37}\text{H}_{29}\text{F}_6\text{N}_7\text{O}_2\text{PRu}$ (M-PF_6^-) berechnet: 850.1072, gefunden: 850.1055. **R_f**: 0.21 (MeCN/ H_2O /ges. KNO_3 -Lösung 50:3:1).

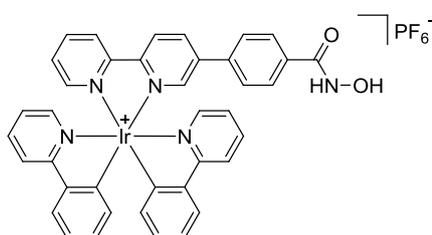
Darstellung von Rutheniumkomplex **121**



Ein Gemisch aus Ligand **112** (17 mg, 32.7 μmol) und $\text{cis-[Ru(bpy)}_2\text{Cl}_2\text{)]}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (19 mg, 36.5 μmol) in Ethanol (4 mL) wurde 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck 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 Wasser/Acetonitril aufgenommen, leicht erwärmt und ges. Ammoniumhexafluorophosphat-Lsg. zugetropft. Die Suspension wurde zentrifugiert (4000 upm, 10 Minuten, 4 °C), der erhaltene Feststoff dreimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und Rutheniumkomplex **121** (23 mg, 71%) als roter Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3CN): δ = 8.78-8.74 (m, 1H, H_{arom}), 8.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.54-8.48 (m, 4H), 8.11-8.01 (m, 5H), 7.95 (s, 4H, 4x H_{Phenyl}), 7.81-7.72 (m, 6H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.45-7.37 (m, 5H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CD_3CN): δ = 161.2, 159.2, 158.7, 158.6, 153.5, 153.4, 135.3, 150.0, 140.3, 139.5, 139.4, 129.6, 129.4, 129.29, 129.25, 129.21, 126.6, 126.2, 125.9, 123.7. **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3081, 2917, 2851, 1778, 1735, 1680, 1610, 1467, 1441, 1195, 1136, 1018, 797, 766, 709. **HRMS** (ESI): $\text{C}_{37}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_2\text{RuPF}_6$ (M-PF_6^-) berechnet: 850.1070, gefunden: 850.1046. **R_f**: 0.14 (MeCN/ H_2O /ges. KNO_3 -Lösung 50:3:1).

Darstellung von Iridiumkomplex **122**

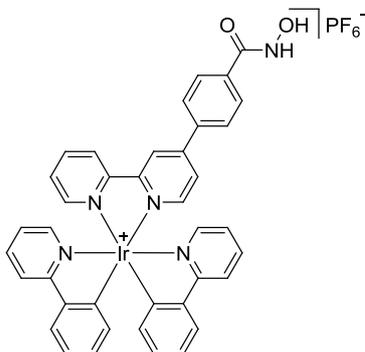


Ein Gemisch aus Ligand **102** (16 mg, 30.8 μmol) und $[\text{IrCl}(\text{ppy})_2]_2$ (15 mg, 14.0 μmol) in abs. Acetonitril/Methanol 4:1 (5 mL) wurde 6.5 Stunden auf 75 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (MeCN \rightarrow MeCN/ H_2O /ges. KNO_3 -Lösung 50:3:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet, in einer geringen Menge Wasser/Acetonitril aufgenommen, leicht erwärmt und ges. Ammoniumhexafluorophosphat-Lsg. zugetropft. Die Suspension wurde zentrifugiert (4000 upm, 10 Minuten, 4 °C), der erhaltene Feststoff dreimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und Iridiumkomplex **122** (14 mg, 54%) als hellgelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3CN): δ = 8.61-8.54 (m, 2H, H_{arom}), 8.40-8.36 (m, 1H, H_{arom}), 8.16-8.11 (m, 2H, H_{arom}), 8.09-8.00 (m, 3H, H_{arom}), 7.88-7.79 (m, 6H, H_{arom}), 7.74 (d, J = 5.7 Hz, 1H, H_{arom}), 7.64 (d, J = 5.8 Hz, 1H, H_{arom}), 7.53-7.50 (m, 1H, H_{arom}), 7.45-7.41 (m, 2H, H_{arom}), 7.08-7.01 (m, 4H, H_{arom}), 6.96-6.91 (m, 2H, H_{arom}), 6.36-6.31 (m, 2H, H_{arom}). **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, CD_3CN): δ = 168.3 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 156.4, 155.8, 151.6, 151.3, 151.0, 150.52, 150.50, 150.18, 150.16, 149.5, 145.1, 145.0, 140.4, 140.3, 139.49, 139.46, 138.1, 132.54, 132.53, 131.38, 131.28, 129.4, 129.3, 128.9, 128.0, 127.9, 125.86, 125.84, 125.8, 125.6, 124.5, 124.4, 123.6, 123.5, 121.0, 120.8. **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3201, 3048, 2031, 1960, 1676, 1608, 1557, 1476, 1422, 1314, 1268, 1197, 1132, 1064, 1033,

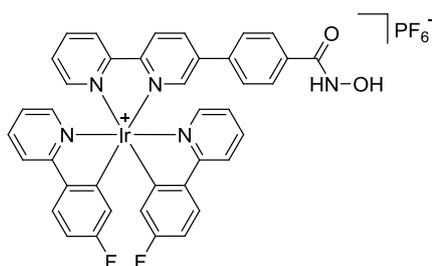
894, 842, 797, 760, 670, 561. **HRMS** (ESI): $C_{39}H_{29}IrN_5O_2$ (M- PF_6^-) berechnet: 792.1947, gefunden: 792.1947. **R_f**: 0.24 (MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:6:2).

Darstellung von Iridiumkomplex **123**



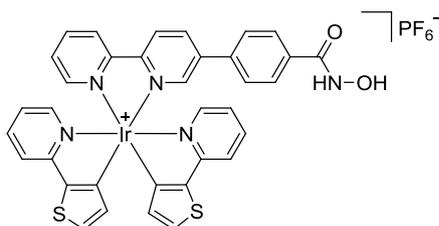
Ein Gemisch aus Ligand **112** (16 mg, 30.8 μ mol) und $[IrCl(ppy)_2]_2$ (15 mg, 14.0 μ mol) in abs. Acetonitril/Methanol 4:1 (5 mL) wurde 6.5 Stunden auf 75 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (MeCN \rightarrow MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:3:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet, in einer geringen Menge Wasser/Acetonitril aufgenommen, leicht erwärmt und ges. Ammoniumhexafluorophosphat-Lsg. zugetropft. Die Suspension wurde zentrifugiert (4000 upm, 10 Minuten, 4 °C), der erhaltene Feststoff dreimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und Iridiumkomplex **123** (14 mg, 54%) als oranger Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CD₃CN): δ = 8.78 (s, 1H, H_{arom}), 8.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{arom}), 8.21-8.12 (m, 2H, H_{arom}), 8.10-8.05 (m, 2H, H_{arom}), 8.04-7.90 (m, 5H, H_{arom}), 7.88-7.80 (m, 4H, H_{arom}), 7.79-7.75 (m, 1H, H_{arom}), 7.69-7.63 (m, 2H, H_{arom}), 7.55-7.50 (m, 1H, H_{arom}), 7.10-7.00 (m, 4H, H_{arom}), 6.97-6.90 (m, 2H, H_{arom}), 6.31 (d, J = 7.6 Hz, 2H, H_{arom}). **¹³C-NMR** (125 MHz, CD₃CN): δ = 168.4 (C_{Carbonyl}), 157.4, 156.7, 151.67, 151.65, 151.5, 150.2, 150.1, 145.0, 140.2, 139.5, 132.51, 132.48, 131.4, 129.5, 128.9, 128.7, 128.6, 126.98, 126.97, 125.9, 124.5, 124.4, 123.54, 123.52, 120.9. **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3106, 3047, 1673, 1609, 1584, 1477, 1421, 1394, 1314, 1268, 1233, 1197, 1166, 1128, 1064, 1032, 841, 792, 760, 736, 558. **HRMS** (ESI): $C_{39}H_{29}IrN_5O_2$ (M- PF_6^-) berechnet: 792.1947, gefunden: 792.1955. **R_f**: 0.20 (MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:6:2).

Darstellung von Iridiumkomplex **124**


Ein Gemisch aus Ligand **102** (16 mg, 30.8 μmol) und $[\text{IrCl}(\text{fppy})_2]_2$ (16 mg, 14.0 μmol) in abs. Acetonitril/Methanol 4:1 (5 mL) wurde 5.5 Stunden auf 75 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (MeCN \rightarrow MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:3:1). Per HPLC-MS und DC-Kontrolle wurde eine Mischung aus Produkt **124** und Mono-TBS geschütztem Produkt identifiziert. Die Mischfraktionen wurden vereinigt und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Acetonitril (5 mL) suspendiert, im Eisbad gekühlt und Tetra-*n*-butylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran (1 M, 66.0 μL , 66.0 μmol) tropfenweise zugegeben. Nach 30 Minuten wurde das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch weitere 15 Minuten gerührt. Nach Zugabe von Wasser (2 mL) wurde das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:3:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet, in einer geringen Menge Wasser/Acetonitril aufgenommen, leicht erwärmt und ges. Ammoniumhexafluorophosphat-Lsg. zugetropft. Die Suspension wurde zentrifugiert (4000 upm, 10 Minuten, 4 °C), der erhaltene Feststoff dreimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und Iridiumkomplex **124** (14 mg, 52%) als gelb-oranger Feststoff erhalten.

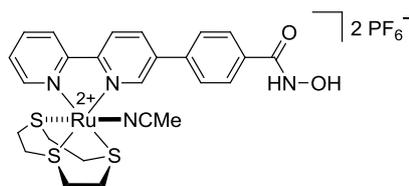
¹H-NMR (300 MHz, CD₃CN): δ = 9.81 (bs, 1H, NH/OH), 8.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H_{arom}), 8.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H_{arom}), 8.40 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H, H_{arom}), 8.20-8.12 (m, 2H, H_{arom}), 8.07-7.99 (m, 3H, H_{arom}), 7.92-7.82 (m, 4H, H_{arom}), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{arom}), 7.72 (d, J = 5.6 Hz, 1H, H_{arom}), 7.60 (d, J = 5.2 Hz, 1H, H_{arom}), 7.53 (ddd, J = 7.6, 5.6, 0.9 Hz, 1H, H_{arom}), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{arom}), 7.34 (bs, 1H, NH/OH), 7.10-7.01 (m, 2H, H_{arom}), 6.83 (tt, J = 8.9, 2.6 Hz, 2H, H_{arom}), 5.94 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H, H_{arom}), 5.91 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H, H_{arom}). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3052, 2133, 1657, 1595, 1553, 1461, 1433, 1381, 1307, 1255, 1187, 1163, 1007, 953, 833, 773, 553, 440, 419. **HRMS** (ESI): C₃₉H₂₇F₂IrN₅O₂ (M-PF₆⁻) berechnet: 828.1759, gefunden: 828.1762. **R_f**: 0.37 (MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:3:1).

Darstellung von Iridiumkomplex **125**

Ein Gemisch aus Ligand **102** (16 mg, 30.8 μmol) und $[\text{IrCl}(\text{thpy})_2]_2$ (15 mg, 13.7 μmol) in abs. Acetonitril/Methanol 4:1 (5 mL) wurde 5.5 Stunden auf 75 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (MeCN \rightarrow MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:3:1). Per HPLC-MS und DC-Kontrolle wurde eine Mischung aus Produkt **125** und Mono-TBS geschütztem Produkt identifiziert. Die Mischfraktionen wurden vereinigt und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Acetonitril (5 mL) suspendiert, im Eisbad gekühlt und Tetra-*n*-butylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran (1 M, 70.0 μL , 70.0 μmol) tropfenweise zugegeben. Nach 20 Minuten wurde das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch weitere 10 Minuten gerührt. Nach Zugabe von Wasser (2 mL) wurde das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:3:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet, in einer geringen Menge Wasser/Acetonitril aufgenommen, leicht erwärmt und ges. Ammoniumhexafluorophosphat-Lsg. zugetropft. Die Suspension wurde zentrifugiert (4000 upm, 10 Minuten, 4 °C), der erhaltene Feststoff dreimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und Iridiumkomplex **125** (10 mg, 39%) als oranger Feststoff erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃CN): δ = 8.59-8.50 (m, 2H, H_{arom}), 8.39 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H, H_{arom}), 8.14 (dt, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H, H_{arom}), 8.07 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H_{arom}), 7.97 (dd, J = 5.4, 1.0 Hz, 1H, H_{arom}), 7.82 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H_{arom}), 7.76-7.68 (m, 2H, H_{arom}), 7.67-7.61 (m, 3H, H_{arom}), 7.59-7.48 (m, 6H, H_{arom}), 6.89-6.79 (m, 2H, H_{arom}), 6.32 (d, J = 4.8 Hz, 1H, H_{arom}), 6.30 (d, J = 4.8 Hz, 1H, H_{arom}). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3052, 1656, 1602, 1554, 1469, 1436, 1391, 1301, 1242, 1153, 1118, 1083, 1007, 954, 878, 834, 768, 652, 629, 553, 445. **HRMS** (ESI): C₃₅H₂₅IrN₅O₂S₂ (M-PF₆⁻) berechnet: 804.1072, gefunden: 804.1081. **R_f**: 0.38 (MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:3:1).

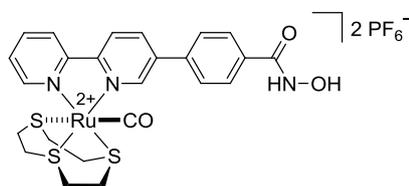
Darstellung von Monoacetonitrilkomplex **126**



Ein Gemisch aus Ligand **102** (200 mg, 385 μmol) und $[\text{Ru}([\text{9}]\text{aneS}_3)(\text{MeCN})_3](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (297 mg, 423 μmol) in abs. Dimethylformamid (30 mL) wurde 16 Stunden auf 85 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (MeCN \rightarrow MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:3:1 \rightarrow 50:6:2). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet, in einer geringen Menge Wasser/Acetonitril aufgenommen, leicht erwärmt und ges. Ammoniumhexafluorophosphat-Lsg. zugetropft. Die Suspension wurde zentrifugiert (4000 upm, 10 Minuten, 4 °C), der erhaltene Feststoff dreimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und Rutheniumkomplex **126** (211 mg, 61%) als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.44 (bs, 1H, OH), 9.19 (bs, 1H, NH), 9.05 (dd, J = 10.1, 1.8 Hz, 1H, H_{arom}), 9.01 (d, J = 5.5 Hz, 1H, H_{arom}), 8.95-8.85 (m, 2H, H_{arom}), 8.69 (ddd, J = 15.2, 8.5, 1.8 Hz, 1H, H_{arom}), 8.41-8.29 (m, 1H, H_{arom}), 7.97 (s, 4H, 4x H_{phenyl}), 7.83-7.74 (m, 1H, H_{arom}), 3.25-2.53 (m, 12H, H_{Trithia}), 2.28 (s, 3H, CH₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 2933, 1651, 1606, 1466, 1372, 1155, 1008, 829, 744, 555, 483. **HRMS** (ESI): C₂₅F₆H₂₈N₄O₂PRuS₃ (M-PF₆) berechnet: 759.0054, gefunden: 759.0050. **R_f**: 0.08 (MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:3:1).

Darstellung von Carbonylkomplex **128**

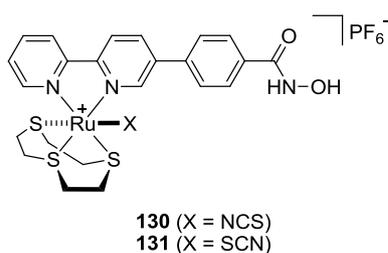


Monoacetonitrilkomplex **126** (20 mg, 22.1 μmol) wurde in abs. Dimethylformamid (3 mL) gelöst und mit Kohlenstoffmonoxid gespült. Anschließend wurde die Lösung unter Kohlenstoffmonoxid-Atmosphäre für 3 Stunden auf 95 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:6:2). Die vereinigten

Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet, in einer geringen Menge Wasser/Acetonitril aufgenommen, leicht erwärmt und ges. Ammoniumhexafluorophosphat-Lsg. zugetropft. Die Suspension wurde nach zentrifugiert (4000 upm, 10 Minuten, 4 °C), der erhaltene Feststoff dreimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und Rutheniumkomplex **128** (9 mg, 46%) als oranger Feststoff erhalten. Das $^1\text{H-NMR}$ zeigte, dass die Verbindung nicht vollständig sauber isoliert wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 11.44 (s, 1H, OH), 9.20 (s, 1H, NH), 9.09-8.98 (m, 1H, H_{arom}), 8.93-8.85 (m, 2H, H_{arom}), 8.67 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H, H_{arom}), 8.33 (dt, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H, H_{arom}), 7.97 (bs, 4H, 4x H_{phenyl}), 7.81-7.74 (m, 1H, H_{arom}), 3.18-2.72 (m, 12H, $\text{H}_{\text{trithia}}$). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3469, 3164, 2035, 1671, 1608, 1466, 1347, 1300, 1175, 823, 765, 552. **R_f**: 0.03 (MeCN/ H_2O /ges. KNO_3 -Lösung 50:3:1); 0.13 (MeCN/ H_2O /ges. KNO_3 -Lösung 50:6:2).

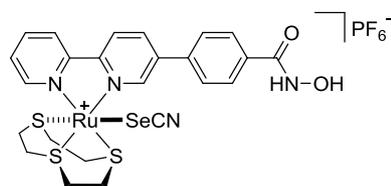
Darstellung der Thiocyanatkomplexe **130** und **131**



Monoacetonitrilkomplex **126** (30 mg, 33.2 μmol) wurde in abs. Dimethylformamid (4 mL) gelöst, Natriumthiocyanat (4 mg, 49.3 μmol) in Wasser (200 μL) zugegeben und die Lösung für 3 Stunden auf 95 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (MeCN/ H_2O /ges. KNO_3 -Lösung 50:6:2). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet, in einer geringen Menge Wasser/Acetonitril aufgenommen, leicht erwärmt und ges. Ammoniumhexafluorophosphat-Lsg. zugetropft. Die Suspension wurde zentrifugiert (4000 upm, 10 Minuten, 4 °C), der erhaltene Feststoff dreimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und das Isomerengemisch aus den Thiocyanatkomplexen **130** und **131** (17 mg, 66%) als oranger Feststoff erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.39 (bs, 2H, OH), 9.19 (bs, 2H, NH), 9.09-8.98 (m, 3H, H_{arom}), 8.90-8.80 (m, 5H, H_{arom}), 8.64-8.52 (m, 2H, H_{arom}), 8.32-8.19 (m, 2H, H_{arom}), 8.01-7.90 (m, 8H, 8xH_{phenyl}), 7.76-7.65 (m, 2H, H_{arom}), 3.11-2.62 (m, 24H, H_{trithia}). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3191, 2953, 2918, 2096, 1639, 1555, 1463, 1409, 1373, 1308, 1239, 1155, 1009, 896, 832, 759, 663, 612, 554, 493, 435. **HRMS** (ESI): C₂₄H₂₅N₄O₂RuS₄ (M-PF₆⁻) berechnet: 630.9893, gefunden: 630.9897. **R_f**: 0.30 (MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:6:2).

Darstellung von Selenocyanatkomplex **132**



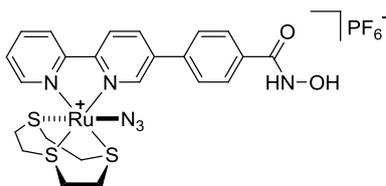
Vorschrift 1: Monoacetonitrilkomplex **126** (20 mg, 22.1 μ mol) wurde in abs. Dimethylformamid (3 mL) gelöst, Kaliumselenocyanat (5 mg, 34.7 μ mol) in Wasser (200 μ L) zugegeben und die Lösung für 3 Stunden auf 95 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:6:2). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet, in einer geringen Menge Wasser/Acetonitril aufgenommen, leicht erwärmt und ges. Ammoniumhexafluorophosphat-Lsg. zugetropft. Die Suspension wurde zentrifugiert (4000 upm, 10 Minuten, 4 °C), der erhaltene Feststoff dreimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und Selenocyanatkomplex **132** (11 mg, 60%) als oranger Feststoff erhalten.

Vorschrift 2: Ein Gemisch aus Ligand **102** (35 mg, 67.3 μ mol) und [Ru([9]aneS₃)(MeCN)₃](CF₃SO₃)₂ (52 mg, 74.0 μ mol) in abs. Dimethylformamid (5 mL) wurde 17.5 Stunden auf 85 °C erhitzt. Nach Zugabe von Kaliumselenocyanat (29 mg, 202 μ mol) in Wasser (200 μ L) wurde die Lösung 3.5 Stunden auf 95 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:3:1 → 50:6:2). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet, in einer geringen Menge Wasser/Acetonitril aufgenommen, leicht erwärmt und ges. Ammoniumhexafluorophosphat-Lsg. zugetropft. Die Suspension wurde zentrifugiert (4000 upm, 10 Minuten, 4 °C), der erhaltene Feststoff dreimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und Selenocyanatkomplex **132** (10 mg, 18%) als oranger Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 11.39$ (bs, 1H, OH)*, 9.15 (bs, 1H, NH), 8.99 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H_{arom}), 8.89-8.79 (m, 3H, H_{arom}), 8.54 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H, H_{arom}), 8.21 (dt, $J = 8.0, 0.8$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.94 (s, 4H, 4x H_{phenyl}), 7.67 (dd, $J = 9.7, 3.4$ Hz, 1H, H_{arom}), 3.11-2.55 (m, 12H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$). **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 163.3$ ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 155.5, 154.8, 153.0, 150.3, 138.0, 137.8, 137.4, 136.1, 133.3, 128.3, 127.7, 127.47, 127.41, 127.35, 127.26, 124.1, 123.7, 104.5 (C_{SeCN}), 34.4 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 33.9 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 33.5 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 32.7 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 32.0 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 31.6 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$). **$^{77}\text{Se-NMR}$** (95 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = -216.0$. **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 2918, 2103, 1645, 1463, 1409, 1372, 1308, 1240, 1156, 1009, 833, 759, 554, 435$. **HRMS** (ESI): $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2\text{RuS}_3\text{Se}$ (M-PF_6^-) berechnet: 678.9350, gefunden: 678.9346. **R_f**: 0.29 (MeCN/ H_2O /ges. KNO_3 -Lösung 50:6:2).

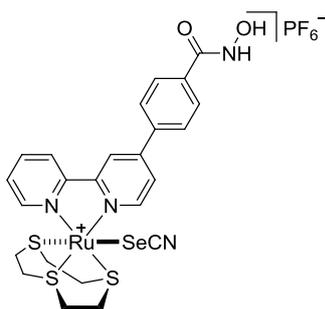
* Aus anderer Messung entnommen (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), da außerhalb des Messbereiches.

Darstellung von Azidkomplex **134**



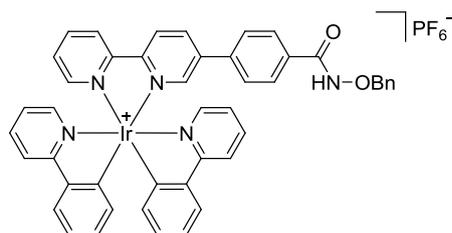
Ein Gemisch aus Ligand **102** (20 mg, 38.5 μmol) und $[\text{Ru}(\text{[9]aneS}_3)(\text{MeCN})_3](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (30 mg, 42.7 μmol) in abs. Dimethylformamid (5 mL) wurde 16 Stunden auf 85 °C erhitzt. Nach Zugabe von Natriumazid (4 mg, 62 μmol) in 150 μL Wasser wurde die Lösung 3.25 Stunden auf 95 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (MeCN \rightarrow MeCN/ H_2O /ges. KNO_3 -Lösung 50:3:1 \rightarrow 50:6:2). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet, in einer geringen Menge Wasser/Acetonitril aufgenommen, leicht erwärmt und ges. Ammoniumhexafluorophosphat-Lsg. zugetropft. Die Suspension wurde zentrifugiert (4000 upm, 10 Minuten, 4 °C), der erhaltene Feststoff dreimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und Azidkomplex **134** (8 mg, 27%) als oranger Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 11.41$ (bs, 1H, OH), 9.19 (bs, 1H, NH), 9.10 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H_{arom}), 9.01 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, H_{arom}), 8.87-8.78 (m, 2H, H_{arom}), 8.56 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H, H_{arom}), 8.23 (dt, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, 2x H_{phenyl}), 7.92 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, 2x H_{phenyl}), 7.73-7.66 (m, 1H, H_{arom}), 3.05-2.53 (m, 12H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3338, 3224, 3070, 2987, 2931, 2246, 2119, 2021, 1668, 1635, 1591, 1525, 1465, 1332, 1242, 1192, 1115, 1014, 907, 823, 785, 753, 579, 488, 463, 425$. **R_f**: 0.22 (MeCN/ H_2O /ges. KNO_3 -Lösung 50:6:2).

Darstellung von Selenocyanatkomplex 135


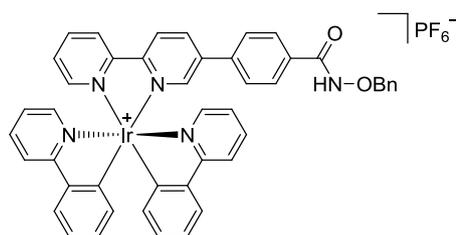
Ein Gemisch aus Ligand **112** (25 mg, 48.1 μmol) und $[\text{Ru}([\text{9}]\text{aneS}_3)(\text{MeCN})_3](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (37 mg, 52.7 μmol) in abs. Dimethylformamid (5 mL) wurde 15.5 Stunden auf 85 °C erhitzt. Nach Zugabe von Kaliumselenocyanat (10 mg, 69 μmol) in Wasser (200 μL) wurde die Lösung 3.5 Stunden auf 95 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:3:1 → 50:6:2). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet, in einer geringen Menge Wasser/Acetonitril aufgenommen, leicht erwärmt und ges. Ammoniumhexafluorophosphat-Lsg. zugetropft. Die Suspension wurde zentrifugiert (4000 upm, 10 Minuten, 4 °C), der erhaltene Feststoff dreimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und Selenocyanatkomplex **135** (18 mg, 46%) als oranger Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.18 (bs, 1H, NH), 9.07 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H_{arom}), 9.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_{arom}), 8.91-8.88 (m, 2H, H_{arom}), 8.25-8.21 (m, 1H, H_{arom}), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H, 2x H_{phenyl}), 8.04 (dd, J = 6.1, 1.8 Hz, 1H, H_{arom}), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H, 2x H_{phenyl}), 7.72-7.68 (m, 1H, H_{arom}), 3.00-2.51 (m, 12H, H_{trithia}). **¹³C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 159.1 (C_{carbonyl}), 156.4, 155.8, 153.2, 153.1, 147.4, 137.9, 137.5, 134.1, 127.6 (2C, 2x C_{phenyl}), 127.5, 127.4 (2C, 2x C_{phenyl}), 124.34, 124.30, 121.0, 104.2 (C_{SeCN}), 34.18 (C_{trithia}), 34.15 (C_{trithia}), 33.03 (C_{trithia}), 33.99 (C_{trithia}), 31.78 (C_{trithia}), 31.73 (C_{trithia}). **⁷⁷Se-NMR** (95 MHz, DMSO-*d*₆): δ = -216.0. **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3628, 3388, 3197, 3074, 2988, 2922, 2853, 2256, 2102, 1654, 1609, 1567, 1537, 1471, 1407, 1373, 1329, 1236, 1196, 1160, 1018, 952, 899, 829, 788, 762, 670, 619, 553, 424. **HRMS** (ESI): C₂₄H₂₅N₄O₂RuS₃Se (M-PF₆⁻) berechnet: 678.9350, gefunden: 678.9346. **R_f**: 0.12 (MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:6:2).

Darstellung des geschützten Iridiumkomplexes **136**

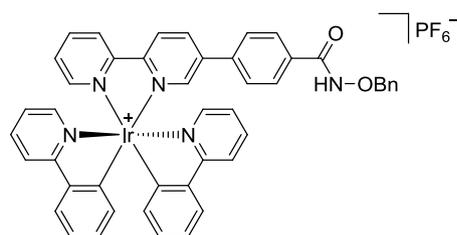
Ein Gemisch aus 4-(2,2'-Bipyridin-5-yl)-*N*-(benzyloxy)benzamid (**90**) (20 mg, 52.4 μmol) und $[\text{IrCl}(\text{ppy})_2]_2$ (26 mg, 24.3 μmol) in abs. Acetonitril/Methanol 4:1 (5 mL) wurde 5 Stunden auf 75 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH 20:1 \rightarrow 10:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet, in einer geringen Menge Wasser/Acetonitril aufgenommen, leicht erwärmt und ges. Ammoniumhexafluorophosphat-Lsg. zugetropft. Die Suspension wurde zentrifugiert (4000 upm, 10 Minuten, 4 °C), der erhaltene Feststoff dreimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und Iridiumkomplex **136** (44 mg, 88%) als helloranger Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.24 (bs, 1H, NH), 8.62-8.52 (m, 2H, H_{arom}), 8.19-8.12 (m, 1H, H_{arom}), 8.09-8.01 (m, 2H, H_{arom}), 7.97-7.88 (m, 3H, H_{arom}), 7.78-7.62 (m, 6H, H_{arom}), 7.60-7.51 (m, 2H, H_{arom}), 7.45-7.29 (m, 6H, H_{arom}), 7.25-7.19 (m, 2H, H_{arom}), 7.08-6.97 (m, 4H, H_{arom}), 6.94-6.85 (m, 2H, H_{arom}), 6.35-6.28 (m, 2H, H_{arom}), 5.00 (s, 2H, CH_2). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ = 167.7 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 154.6, 153.6, 150.2, 150.1, 149.9, 148.8, 148.6, 147.9, 143.53, 143.46, 139.6, 139.3, 138.3, 138.2, 137.7, 137.4, 135.1, 132.8, 131.8, 131.7, 131.0, 130.8, 129.4 (2C), 128.8, 128.6 (3C), 128.2, 128.0, 127.0 (2C), 125.24, 125.22, 124.9, 124.8, 123.6, 123.5, 123.0, 122.7, 119.8, 119.7, 78.4 (CH_2). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3593, 3384, 3035, 2955, 2921, 1663, 1604, 1582, 1556, 1470, 1418, 1373, 1296, 1267, 1159, 1060, 1012, 830, 755, 697, 667, 630, 554, 491, 419. **HRMS** (ESI): $\text{C}_{46}\text{H}_{35}\text{IrN}_5\text{O}_2$ (M- PF_6^-) berechnet: 882.2417, gefunden: 882.2421. **R_f**: 0.08 (DCM/MeOH 10:1).

Darstellung des geschützten Iridiumkomplexes Δ -136


Δ -(S)-**141** (31 mg, 43.1 μmol , d.r. 182:1) und 4-(2,2'-Bipyridin-5-yl)-N-(benzyloxy)benzamid (**90**) (49 mg, 129 μmol) wurden unter Lichtausschluss in abs. Acetonitril (5 mL) vorgelegt. Nach Zugabe von Trifluoressigsäure (10.0 μL , 129 μmol) wurde 3.25 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH 20:1 \rightarrow 10:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet, in einer geringen Menge Wasser/Acetonitril aufgenommen, leicht erwärmt und ges. Ammoniumhexafluorophosphat-Lsg. zugetropft. Die Suspension wurde zentrifugiert (4000 upm, 10 Minuten, 4 $^{\circ}\text{C}$), der erhaltene Feststoff dreimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und Iridiumkomplex Δ -**136** (30 mg, 67%, e.r. 147:1) als oranger Feststoff erhalten. Das relative Enantiomerenverhältnis der Komplexe Δ -**136** sowie Λ -**136** wurde nach Umsetzung zu Δ -**144** und Λ -**144** mittels chiraler HPLC bestimmt (s. Synthese von **144**).

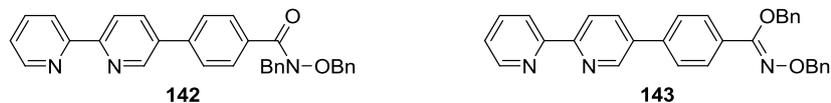
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3CN): δ = 9.84 (s, 1H, NH), 8.62-8.50 (m, 2H, H_{arom}), 8.37 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H, H_{arom}), 8.18-8.10 (m, 2H, H_{arom}), 8.10-7.98 (m, 3H, H_{arom}), 7.88-7.79 (m, 4H, H_{arom}), 7.75-7.69 (m, 3H, H_{arom}), 7.66-7.62 (m, 1H, H_{arom}), 7.52 (ddd, J = 7.5, 5.6, 0.8 Hz, 1H, H_{arom}), 7.48-7.37 (m, 7H, H_{arom}), 7.09-6.99 (m, 4H, H_{arom}), 6.98-6.89 (m, 2H, H_{arom}), 6.37-6.27 (m, 2H, H_{arom}), 4.95 (s, 2H, CH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CD_3CN): δ = 167.1 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 168.3, 155.9, 154.7, 151.7, 151.3, 151.0, 150.5, 150.2, 149.5, 145.0, 140.4, 140.3, 139.5, 139.0, 138.1, 132.6, 131.4, 131.3, 130.2, 129.5, 129.4, 129.0, 128.1, 125.9, 125.8, 125.6, 124.5, 124.4, 123.6, 123.5, 121.0, 120.8, 78.8 (CH_2). **FT-IR** (Film): $\tilde{\nu}$ = 3378, 3043, 2924, 2854, 1670, 1606, 1583, 1475, 1440, 1372, 1309, 1269, 1165, 1063, 1033, 840, 795, 759, 737, 700, 670, 558, 417. **HRMS** (ESI): $\text{C}_{46}\text{H}_{35}\text{IrN}_5\text{O}_2$ (M-PF_6^-) berechnet: 882.2417, gefunden: 882.2442. **R_f**: 0.17 (DCM/MeOH 10:1). **CD** ($\Delta\epsilon$ [$\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$]; MeCN): 220 nm (+11), 248.5 nm (-20), 284.5 nm (+36), 319.5 nm (-26).

Darstellung des geschützten Iridiumkomplexes Λ -136

Λ -(*S*)-**141** (47 mg, 65.4 μ mol, d.r. 278:1) und 4-(2',2'-Bipyridin-5-yl)-*N*-(benzyloxy)benzamid (**90**) (75 mg, 196 μ mol) wurden unter Lichtausschluss in abs. Acetonitril (5 mL) vorgelegt. Nach Zugabe von Trifluoressigsäure (15.1 μ L, 196 μ mol) wurde 3.25 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH 20:1 \rightarrow 10:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet, in einer geringen Menge Wasser/Acetonitril aufgenommen, leicht erwärmt und ges. Ammoniumhexafluorophosphat-Lsg. zugetropft. Die Suspension wurde zentrifugiert (4000 upm, 10 Minuten, 4 °C), der erhaltene Feststoff dreimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und Iridiumkomplex Λ -**136** (48 mg, 71%, e.r. 99:1) als oranger Feststoff erhalten. Das relative Enantiomerenverhältnis der Komplexe Δ -**136** sowie Λ -**136** wurde nach Umsetzung zu Δ -**144** und Λ -**144** mittels chiraler HPLC bestimmt (s. Synthese von **144**).

1 H-NMR (300 MHz, CD₃CN): δ = 9.84 (s, 1H, NH), 8.61-8.52 (m, 2H, H_{arom}), 8.37 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H, H_{arom}), 8.18-8.10 (m, 2H, H_{arom}), 8.10-7.99 (m, 3H, H_{arom}), 7.88-7.79 (m, 4H, H_{arom}), 7.75-7.69 (m, 3H, H_{arom}), 7.66-7.62 (m, 1H, H_{arom}), 7.52 (ddd, J = 7.6, 5.5, 1.0 Hz, 1H, H_{arom}), 7.49-7.37 (m, 7H, H_{arom}), 7.09-6.99 (m, 4H, H_{arom}), 6.94 (ddt, J = 7.4, 2.4, 1.4 Hz, 2H, H_{arom}), 6.37-6.28 (m, 2H, H_{arom}), 4.95 (s, 2H, CH₂). **13 C-NMR** (75 MHz, CD₃CN): δ = 167.1 (C_{carbonyl}), 168.3, 159.4, 155.9, 154.6, 151.7, 150.5, 150.2, 149.5, 140.3, 139.5, 138.1, 132.6, 132.5, 131.4, 131.3, 130.2, 129.5, 129.4, 129.0, 128.0, 125.9, 125.8, 125.6, 124.5, 124.4, 123.6, 123.5, 121.0, 120.8, 78.8 (CH₂). **FT-IR** (Film): $\tilde{\nu}$ = 3366, 2924, 2854, 1643, 1608, 1585, 1474, 1441, 1373, 1309, 1269, 1164, 1033, 841, 794, 759, 699, 668, 557. **HRMS** (ESI): C₄₆H₃₅IrN₅O₂ (M-PF₆⁻) berechnet: 882.2417, gefunden: 882.2433. **R_f**: 0.17 (DCM/MeOH 10:1). **CD** ($\Delta\epsilon$ [L mol⁻¹ cm⁻¹]; MeCN): 219.5 nm (−8), 248 nm (+23), 284 nm (−35), 319.5 nm (+29).

Darstellung von 4-(2,2'-Bipyridin-5-yl)-*N*-(benzyloxy)benzamid (142) und (Z)-Benzyl-4-(2,2'-bipyridin-5-yl)-*N*-(benzyloxy)benzimidat (143)



4-(2,2'-Bipyridin-5-yl)-*N*-(benzyloxy)benzamid (**90**) (40 mg, 105 μ mol), Benzylbromid (125 μ L, 105 μ mol) und Kaliumcarbonat (15 mg, 105 μ mol) wurden in Aceton (6 mL) suspendiert. Das Reaktionsgemisch wurde zuerst 19 Stunden bei Raumtemperatur und anschließend weitere 23 Stunden bei 30 °C gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/EtOAc/ NEt_3 1:1:2%). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und 4-(2,2'-Bipyridin-5-yl)-*N*-(benzyloxy)benzamid (**142**) (11.6 mg, 23%) sowie (Z)-Benzyl-4-(2,2'-bipyridin-5-yl)-*N*-(benzyloxy)benzimidat (**143**) (20.3 mg, 41%) als weiße Feststoffe erhalten.

142:

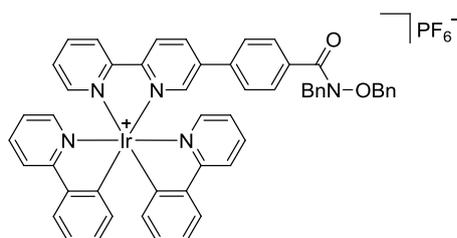
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.95 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H-6), 8.72 (d, J = 4.1 Hz, 1H, H-6'), 8.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-3/H-3'), 8.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-3/H-3'), 8.07 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H, H-4/H-4'), 7.87 (dt, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H, H-4/H-4'), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 2H, 2x H_{Phenyl}), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H, 2x H_{Phenyl}), 7.47-7.20 (m, 10H, H_{arom}), 7.02-6.95 (m, 2H, H_{arom}), 4.97 (s, 2H, CH_2), 4.60 (s, 2H, CH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 169.5 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 155.5, 155.2, 149.1, 147.6, 139.7, 137.2, 136.3, 135.7, 135.4, 134.03, 133.98, 129.4 (2C, 2x $\text{CH}_{\text{Phenyl}}$), 129.3 (2C, 2x $\text{CH}_{\text{Phenyl}}$), 128.8, 128.7 (2C, 2x $\text{CH}_{\text{Phenyl}}$), 128.6 (2C, 2x $\text{CH}_{\text{Phenyl}}$), 128.4 (2C, 2x $\text{CH}_{\text{Phenyl}}$), 127.9, 126.6 (2C, 2x $\text{CH}_{\text{Phenyl}}$), 123.9, 121.3, 121.2, 77.2 (CH_2), 51.4 (CH_2). **HRMS** (ESI): $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 472.2020, gefunden: 472.2016. **R_f**: 0.15 (Hexan/EtOAc/ NEt_3 1:1:2%).

143:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.95-8.87 (m, 1H, H-6), 8.75-8.67 (m, 1H, H-6'), 8.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H-3/H-3'), 8.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H-3/H-3'), 8.03 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H, H-4/H-4'), 7.87 (dt, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H, H-4/H-4'), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 2H, 2x H_{Phenyl}), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 2H, 2x H_{Phenyl}), 7.47-7.31 (m, 11H, H_{arom}), 7.26-7.23 (m, 1H, H-5'), 5.37 (s, 2H, CH_2), 5.18 (s, 2H, CH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 153.5, 149.1, 147.5, 138.8, 137.6, 137.2, 136.8, 135.86, 135.82, 135.80, 135.2, 131.4, 128.5 (2C, 2x $\text{CH}_{\text{Phenyl}}$), 128.41 (2C, 2x $\text{CH}_{\text{Phenyl}}$), 128.40 (2C, 2x $\text{CH}_{\text{Phenyl}}$), 128.3, 128.2 (2C, 2x $\text{CH}_{\text{Phenyl}}$), 128.0, 127.7 (2C, 2x $\text{CH}_{\text{Phenyl}}$), 126.9 (2C, 2x $\text{CH}_{\text{Phenyl}}$), 123.9, 121.23, 121.15, 76.9 (CH_2), 73.9 (CH_2). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3035, 2915, 2863, 1954, 1869, 1811, 1608, 1543, 1495,

1455, 1410, 1365, 1301, 1261, 1215, 1186, 1149, 1103, 1051, 1019, 979, 932, 905, 840, 794, 733, 694, 671, 639, 614, 590, 535, 509, 490, 464, 400. **HRMS** (ESI): $C_{31}H_{26}N_3O_2$ ($M+H^+$) berechnet: 472.2020, gefunden: 472.2015. **R_f**: 0.32 (Hexan/EtOAc/NEt₃ 1:1:2%).

Darstellung von Iridiumkomplex **144**

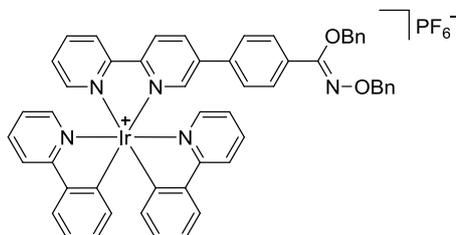


4-(2,2'-Bipyridin-5-yl)-*N*-benzyl-*N*-(benzyloxy)benzamid (**142**) (11.5 mg, 24.4 μ mol) und $[IrCl(ppy)_2]_2$ (11.9 mg, 11.1 μ mol) wurden mit einem Gemisch aus Acetonitril/Methanol 4:1 (5 mL) versetzt und für 5 Stunden auf 75 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH 20:1 \rightarrow 10:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet, in einer geringen Menge Wasser/Acetonitril aufgenommen und ges. Ammoniumhexafluorophosphat-Lsg. zugetropft. Die Suspension wurde zentrifugiert (4000 upm, 10 Minuten, 4 °C), der erhaltene Feststoff dreimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und Iridiumkomplex **144** (21 mg, 85%) als oranger Feststoff erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃CN): δ = 8.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H_{arom}), 8.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H_{arom}), 8.38 (ddd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H, H_{arom}), 8.18-8.11 (m, 2H, H_{arom}), 8.10-8.04 (m, 2H, H_{arom}), 8.03-7.99 (m, 1H, H_{arom}), 7.89-7.82 (m, 3H, H_{arom}), 7.81 (dd, J = 4.1, 1.1 Hz, 1H, H_{arom}), 7.77-7.74 (m, 1H, H_{arom}), 7.67-7.63 (m, 1H, H_{arom}), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 2H, 2x H_{phenyl}), 7.52 (ddd, J = 7.6, 5.5, 1.1 Hz, 1H, H_{arom}), 7.44-7.22 (m, 8H, H_{arom}), 7.19-7.11 (m, 2H, H_{arom}), 7.10-7.00 (m, 4H, H_{arom}), 6.97-6.87 (m, 4H, H_{arom}), 6.33 (ddd, J = 9.4, 7.6, 0.9 Hz, 2H, H_{arom}), 4.98 (s, 2H, CH₂), 4.66 (s, 2H, CH₂). **¹³C-NMR** (75 MHz, CD₃CN): 170.0, 168.34, 168.31, 156.5, 155.7, 151.6, 151.3, 151.0, 150.5, 150.2, 149.4, 145.1, 145.0, 140.7, 140.3, 139.52, 139.50, 138.1, 137.7, 137.5, 136.9, 135.1, 132.5, 131.4, 131.3, 130.4, 129.8, 129.7, 129.6, 129.31, 129.30, 129.1, 128.6, 127.5, 125.9, 125.7, 125.6, 124.5, 124.4, 123.6, 123.5, 120.9, 120.8, 77.1 (CH₂), 50.7 (CH₂). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3035, 2962, 1637, 1605, 1583, 1474, 1421, 1311, 1261, 1163, 1063, 1030, 831, 754, 733, 698, 626, 553, 464, 412. **HRMS** (ESI): $C_{53}H_{41}IrN_5O_2$ ($M+H^+$) berechnet: 972.2888, gefunden: 972.2901. **R_f**: 0.16 (Cl-Salz) (DCM/MeOH 10:1). **HPLC**: Daicel Chiralpak® IA (5 μ m) 250 mm x 4.6 mm, 0.5 mL min⁻¹, 50%

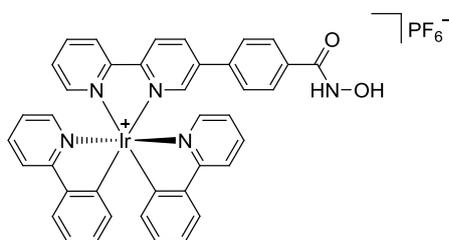
MeCN in H₂O (0.1% TFA) → 70% MeCN in H₂O (0.1% TFA; über 30 Minuten, dann 10 Minuten isokratisch), 40 °C, t_R (Δ -**144**) = 27.8 Minuten, t_R (Λ -**144**) = 29.2 Minuten.

Darstellung von Iridiumkomplex **145**



(*Z*)-Benzyl-4-(2,2'-bipyridin-5-yl)-*N*-(benzyloxy)benzimidat (**143**) (10.0 mg, 21.2 μ mol) und [IrCl(ppy)₂]₂ (10.3 mg, 9.6 μ mol) wurden mit einem Gemisch aus Acetonitril/Methanol 4:1 (5 mL) versetzt und für 5 Stunden auf 75 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH 20:1 → 10:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet, in einer geringen Menge Wasser/Acetonitril aufgenommen, und ges. Ammoniumhexafluorophosphat-Lsg. zugetropft. Die Suspension wurde zentrifugiert (4000 upm, 10 Minuten, 4 °C), der erhaltene Feststoff dreimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und eine Mischung der *E/Z*-Isomere des Iridiumkomplexes **145** (18 mg, 84%) als gelber Feststoff erhalten.

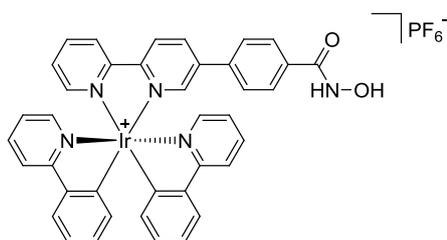
¹H-NMR (300 MHz, CD₃CN): δ = 8.58-8.50 (m, 2H, H_{arom}), 8.34 (ddd, J = 8.6, 6.5, 2.2 Hz, 1H, H_{arom}), 8.17-7.98 (m, 5H, H_{arom}), 7.88-7.76 (m, 5H, H_{arom}), 7.74-7.61 (m, 3H, H_{arom}), 7.54-7.29 (m, 13 H, H_{arom}), 7.10-6.89 (m, 6H, H_{arom}), 6.35-6.28 (m, 2H, H_{arom}), 5.34 (s, 1H, CH₂), 5.15 (s, 1H, CH₂), 5.13 (s, 1H, CH₂), 4.99 (s, 1H, CH₂). ¹³C-NMR (75 MHz, CD₃CN): δ = 168.3, 156.4, 151.6, 151.33, 153.30, 151.0, 150.48, 150.46, 150.2, 149.5, 149.3, 145.1, 145.0, 140.53, 140.51, 140.3, 139.48, 139.47, 138.70, 138.69, 137.0, 137.9, 137.7, 137.2, 133.7, 132.5, 131.39, 131.35, 131.30, 130.7, 129.48, 129.44, 129.41, 129.39, 129.31, 129.2, 129.01, 129.00, 128.9, 128.5, 127.8, 127.5, 125.8, 125.72, 125.70, 125.6, 124.5, 124.4, 123.6, 123.57, 123.50, 120.95, 120.93, 120.76, 77.5 (CH₂), 77.2 (CH₂), 74.6 (CH₂), 69.9 (CH₂). *R_f*: 0.17 (Cl-Salz) (DCM/MeOH 10:1). **HPLC**: Daicel Chiralpak® IA (5 μ m) 250 mm x 4.6 mm, 0.5 mL min⁻¹, 50% MeCN in H₂O (0.1% TFA) → 70% MeCN in H₂O (0.1% TFA; über 30 Minuten, dann 10 Minuten isokratisch), 40 °C, t_R (Δ -**145** (*E/Z*)) = 34.0/34.8 Minuten, t_R (Λ -**145** (*E/Z*)) = 35.3/36.3 Minuten.

Darstellung von Iridiumkomplex Δ -122

Eine Suspension des Iridiumkomplexes Δ -136 (18.5 mg, 18.0 μmol , e.r. 147:1) in abs. Methanol (5 mL) wurde 5 Minuten gerührt. Nach Zugabe von Palladium (10 Gew.-% auf Aktivkohle, 5 mg) wurde dreimal evakuiert und wieder mit Schutzgas gefüllt. Nach erneuter Evakuierung wurde die Lösung mit Wasserstoff gespült und anschließend unter Wasserstoffatmosphäre 19.5 Stunden auf 30 °C sowie weitere 4.5 Stunden auf 35 °C erwärmt. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt per HPLC gereinigt und der entschützte Iridiumkomplex Δ -122 (7.8 mg, 46%, e.r. 147:1) als hellgelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3CN): δ = 8.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H_{arom}), 8.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H_{arom}), 8.41-8.34 (m, 1H, H_{arom}), 8.19-8.10 (m, 2H, H_{arom}), 8.06 (t, J = 7.2 Hz, 2H, H_{arom}), 8.01 (d, J = 5.3 Hz, 1H, H_{arom}), 7.88-7.77 (m, 6H, H_{arom}), 7.74 (d, J = 5.3 Hz, 1H, H_{arom}), 7.64 (d, J = 5.4 Hz, 1H, H_{arom}), 7.52 (dd, J = 6.9, 6.0 Hz, 1H, H_{arom}), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H_{arom}), 7.06-6.99 (m, 4H, H_{arom}), 6.98-6.90 (m, 2H, H_{arom}), 6.37-6.29 (m, 2H, H_{arom}). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3CN): δ = 168.3 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 156.4, 155.8, 151.6, 151.3, 151.0, 150.5, 150.2, 149.5, 145.1, 145.0, 140.4, 140.3, 139.49, 139.46, 138.6, 138.1, 134.0, 132.53, 132.52, 131.4, 131.3, 129.4, 129.3, 128.9, 128.0, 127.9, 125.9, 125.83, 125.77, 125.6, 124.5, 124.4, 123.6, 123.5, 121.0, 120.8. **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3419, 3040, 2914, 1671, 1605, 1582, 1556, 1473, 1418, 1312, 1268, 1245, 1196, 1168, 1123, 1024, 952, 893, 831, 796, 758, 737, 666, 625, 556, 515, 419. **HRMS** (ESI): $\text{C}_{39}\text{H}_{29}\text{IrN}_5\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 792.1947, gefunden: 792.1950. **HPLC**: Purospher® STAR RP-18e (5 μm) 150 mm x 4.6 mm, 0.7 mL min^{-1} , 40% MeCN in H_2O \rightarrow 60% MeCN in H_2O (über 20 Minuten), 25 °C, t_R (Δ -122) = 9.7 Minuten.

Darstellung von Iridiumkomplex Δ -122

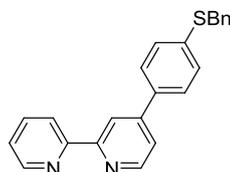


Eine Suspension des Iridiumkomplexes Δ -136 (39 mg, 38.0 μ mol, 99:1) in abs. Methanol (10 mL) wurde 5 Minuten gerührt. Nach Zugabe von Palladium (10 Gew.-% auf Aktivkohle, 9 mg) wurde dreimal evakuiert und wieder mit Schutzgas gefüllt. Nach erneuter Evakuierung wurde die Lösung mit Wasserstoff gespült und anschließend unter Wasserstoffatmosphäre 19.5 Stunden auf 30 °C sowie weitere 4.5 Stunden auf 35 °C erwärmt. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt per HPLC gereinigt und der entschützte Iridiumkomplex Δ -122 (4.5 mg, 13%, e.r. 99:1) als hellgelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3CN): δ = 8.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H_{arom}), 8.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H_{arom}), 8.38 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H, H_{arom}), 8.18-8.11 (m, 2H, H_{arom}), 8.09-8.03 (m, 2H, H_{arom}), 8.03-7.99 (m, 1H, H_{arom}), 7.88-7.80 (m, 4H, H_{arom}), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H_{arom}), 7.73 (d, J = 5.7 Hz, 1H, H_{arom}), 7.64 (d, J = 5.8 Hz, 1H, H_{arom}), 7.52 (ddd, J = 7.6, 5.5, 1.1 Hz, 1H, H_{arom}), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H_{arom}), 7.09-6.99 (m, 4H, H_{arom}), 6.97-6.91 (m, 2H, H_{arom}), 6.35 (dd, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H, H_{arom}), 6.32 (dd, J = 7.5, 0.7 Hz, 1H, H_{arom}). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CD_3CN): δ = 168.3 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 156.4, 155.8, 151.6, 151.3, 151.0, 150.5, 150.2, 149.5, 145.1, 145.0, 140.4, 140.3, 139.49, 139.47, 138.8, 138.1, 133.8, 132.54, 132.53, 131.4, 131.3, 129.35, 128.9, 128.1, 125.9, 125.8, 125.6, 124.5, 124.4, 123.6, 123.5, 121.0, 120.8. **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3038, 2873, 1671, 1604, 1472, 1418, 1309, 1265, 1191, 1168, 1123, 1056, 1021, 893, 837, 797, 757, 667, 629, 593, 553, 508, 460, 418. **HRMS** (ESI): $\text{C}_{39}\text{H}_{29}\text{IrN}_5\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 792.1947, gefunden: 792.1953. **HPLC**: Purospher® STAR RP-18e (5 μ m) 150 mm x 4.6 mm, 0.7 mL min^{-1} , 40% MeCN in H_2O \rightarrow 60% MeCN in H_2O (über 20 Minuten), 25 °C, t_R (Δ -122) = 9.7 Minuten.

5.3 Synthesen der Verbindungen aus Abschnitt 3.2

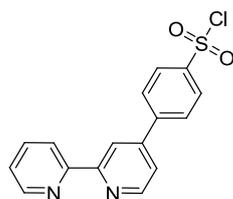
Darstellung von 4-(4-(Benzylthio)phenyl)-2,2'-bipyridin (**161**)



Pd₂dba₃ (59 mg, 64.4 μmol) und dppf (71.3 mg, 128 μmol) wurden in Toluol (8 mL) vorgelegt. Nach Zugabe von 4-(4-Bromphenyl)-2,2'-bipyridin (**69**) (2.00 g, 6.43 mmol), Benzylmercaptan (758 μL, 6.43 mmol) und *N,N*-Diisopropylethylamin (1.20 mL, 7.08 mmol) wurde das Reaktionsgemisch für 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt und mit Wasser (10 mL) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchlorid-Lsg. gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (1. Chromatographiesäule: DCM/MeOH 40:1 → 20:1; 2. Chromatographiesäule: Hexan/EtOAc/NEt₃ 3:1:2%). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und 4-(4-(Benzylthio)phenyl)-2,2'-bipyridin (**161**) als weißer Feststoff erhalten (2.28 g, 81%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.74-8.68 (m, 2H, H-6, H-6'), 8.67-8.64 (m, 1H, H-3), 8.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-3'), 7.85 (dt, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H, H-4'), 7.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2x H_{Phenyl}), 7.51 (dd, *J* = 5.2, 1.9 Hz, 1H, H-5), 7.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2x H_{Phenyl}), 7.38-7.26 (m, 6H, H-5', CH₂Ph), 4.19 (s, 2H, CH₂). ¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 156.6, 155.9, 149.6, 149.1, 148.6, 138.3, 137.0, 136.9, 135.8, 129.5 (2C, 2x CH_{Phenyl}), 128.8 (2C, 2x CH_{Phenyl}), 128.6 (2C, 2x CH_{Phenyl}), 127.4 (2C, 2x CH_{Phenyl}), 127.3, 123.9, 121.3, 121.2, 118.7, 38.5 (CH₂). FT-IR (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3052, 3004, 2920, 1898, 1573, 1535, 1498, 1452, 1380, 1313, 1262, 1199, 1148, 1089, 1067, 1026, 983, 899, 816, 789, 739, 714, 692, 660, 621, 566, 523, 468, 421, 398. HRMS (ESI): C₂₃H₁₉N₂S (M+H⁺) berechnet: 355.1263, gefunden: 355.1261. R_f: 0.20 (Hex/EtOAc/NEt₃ 3:1:2%).

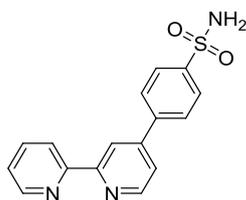
Darstellung von 4-(2,2'-Bipyridin-4-yl)benzolsulfonylchlorid (**154**)



4-(4-(Benzylthio)phenyl)-2,2'-bipyridin (**161**) (1.85 g, 5.20 mmol) wurde in einem Lösungsmittelgemisch von MeCN/HOAc/H₂O (40:1.5:1) (62 mL) bei 0 °C gelöst. Nach 15 Minuten wurde 1,3-Dichlor-5,5-dimethylhydantoin (2.05 g, 10.4 mmol) portionsweise zugegeben und weitere 2 Stunden bei 0 °C gerührt, wobei sich ein weißer Niederschlag bildete. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand in Dichlormethan (80 mL) suspendiert, auf 0 °C gekühlt, 5%ige Natriumhydrogencarbonat-Lsg. (80 mL) zugegeben und weitere 15 Minuten gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchlorid-Lsg. gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. 4-(2,2'-Bipyridin-4-yl)benzolsulfonylchlorid (**154**) wurde als weißer Feststoff erhalten (1.67 g, 97%) und ohne weitere Aufarbeitung direkt umgesetzt.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.81 (dd, *J* = 5.1, 0.7 Hz, 1H, H-6), 8.73-8.69 (m, 2H, H-6', H-3), 8.48 (td, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H, H-3'), 8.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2x H_{phenyl}), 7.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2x H_{phenyl}), 7.86 (dt, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H, H-4'), 7.54 (dd, *J* = 5.1, 1.9 Hz, 1H, H-5), 7.36 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H, H-5'). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 157.2, 155.4, 150.1, 149.2, 146.7, 145.4, 144.4, 137.1, 128.5 (2C, 2x CH_{phenyl}), 127.7 (2C, 2x CH_{phenyl}), 124.2, 121.6, 121.3, 119.2.

Darstellung von 4-(2,2'-Bipyridin-4-yl)benzolsulfonamid (**151**)

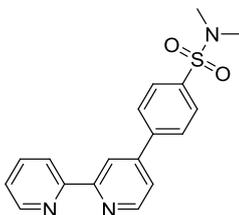


Eine Suspension von 4-(2,2'-Bipyridin-4-yl)benzolsulfonylchlorid (**154**) (1.06 g, 3.20 mmol) wurde in Acetonitril (15 mL) bei 0 °C vorgelegt. Ammoniak-Lsg. (25% in Wasser, 945 µL, 12.6 mmol) wurde tropfenweise zugegeben, das Eisbad entfernt und weitere 15 Minuten gerührt. Nach Zugabe von Wasser (10 mL) wurde mittels HCl-Lsg. der pH-Wert auf 7.0 eingestellt und die

Lösung mit Ethylacetat (3x 10 mL) sowie Dichlormethan (10 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und Ligand **151** wurde ohne weitere Aufarbeitung in quantitativer Ausbeute als weißer Feststoff erhalten (1.00 g).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.81 (dd, J = 5.1, 0.6 Hz, 1H, H-6), 8.74 (ddd, J = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H, H-6'), 8.72 (dd, J = 1.8, 0.6 Hz, 1H, H-3), 8.46 (td, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H, H-3'), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 2x H_{Phenyl}), 8.03-7.96 (m, 1H, H-4'), 7.99 (d, J = 8.7 Hz, 2H, 2x H_{Phenyl}), 7.86 (dd, J = 5.2, 1.9 Hz, 1H, H-5), 7.51 (s, 2H, NH₂), 7.54-7.48 (m, 1H, H-5'). **¹³C-NMR** (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 156.0, 154.8, 150.1, 149.2, 146.8, 144.6, 140.4, 137.4, 127.5 (2C, 2x CH_{Phenyl}), 126.5 (2C, 2x CH_{Phenyl}), 124.4, 121.8, 120.6, 117.7. **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3234, 3116, 2960, 2606, 1925, 1797, 1586, 1544, 1455, 1411, 1381, 1333, 1263, 1194, 1155, 1097, 995, 896, 823, 787, 745, 676, 624, 590, 544, 508, 446, 415. **HRMS** (ESI): C₁₆H₁₄N₃O₂S (M+H⁺) berechnet: 312.0801, gefunden: 312.0799. **R_f**: 0.20 (DCM/MeOH 10:1).

Darstellung von 4-(2,2'-Bipyridin-4-yl)-*N,N*-dimethylbenzolsulfonamid (**163**)

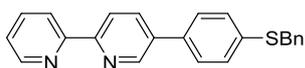


Eine Suspension von 4-(2,2'-Bipyridin-4-yl)benzolsulfonylchlorid (**154**) (483 mg, 1.46 mmol) wurde in Acetonitril (15 mL) bei 0 °C vorgelegt. Dimethylamin-Lsg. (40% in Wasser, 924 μ L, 7.30 mmol) wurde tropfenweise zugegeben, das Eisbad entfernt und weitere 15 Stunden gerührt. Nach Zugabe von Wasser wurde das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH 20:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und 4-(2,2'-Bipyridin-4-yl)-*N,N*-dimethylbenzolsulfonamid (**163**) als beiger Feststoff erhalten (417 mg, 84%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.82 (dd, J = 5.1, 0.7 Hz, 1H, H-6), 8.76-8.70 (m, 2H, H-6', H-3), 8.45 (td, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H, H-3'), 8.14 (d, J = 2H, 2x H_{Phenyl}), 7.99 (dt, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H, H-4'), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 2x H_{Phenyl}), 7.86 (dd, J = 5.1, 1.9 Hz, 1H, H-5), 7.50 (ddd, J = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H, H-5'), 2.67 (s, 6H, N(CH₃)₂). **¹³C-NMR** (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 156.1, 154.7, 150.2, 149.3, 146.5, 141.5, 137.4, 135.2, 128.3 (2C, 2x CH_{Phenyl}), 127.9 (2C, 2x CH_{Phenyl}), 124.4, 121.8, 120.6, 117.9, 37.5 (2C, N(CH₃)₂). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3054, 3005, 2969, 1927, 1579, 1540, 1454, 1379,

1335, 1261, 1156, 1090, 1035, 987, 945, 906, 854, 822, 790, 757, 738, 703, 663, 619, 583, 543, 504, 457, 401. **HRMS** (ESI): $C_{18}H_{18}N_3O_2S$ ($M+H^+$) berechnet: 340.1114, gefunden: 340.1115. R_f : 0.43 (DCM/MeOH 20:1).

Darstellung von 5-(4-(Benzylthio)phenyl)-2,2'-bipyridin (**164**)

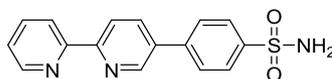


Methode A: Pd_2dba_3 (4 mg, 4.37 μ mol) und dppf (5 mg, 9.02 μ mol) wurden in Toluol (2 mL) vorgelegt. Nach Zugabe von 5-(4-Bromphenyl)-2,2'-bipyridin (**153**) 140 mg, 450 μ mol), Benzylmercaptan (53.0 μ L, 450 μ mol) und *N,N*-Diisopropylethylamin (64.0 μ L, 495 μ mol) wurde das Reaktionsgemisch für 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt und mit Wasser (6 mL) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3x 5 mL) sowie Dichlormethan (5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchlorid-Lsg. gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (1. Chromatographiesäule: DCM/MeOH 20:1; 2. Chromatographiesäule: Hexan/EtOAc/ NEt_3 3:1:2%). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und 5-(4-(Benzylthio)phenyl)-2,2'-bipyridin (**164**) als weißer Feststoff erhalten (129 g, 81%).

Methode B: 5-Brom-2,2'-bipyridin (**74**) (131 mg, 559 μ mol) und 4-(Benzylthio)phenylboronsäure (**166**) (150 mg, 615 μ mol) wurden in einer Mischung aus 1,2-Dimethoxyethan (8 mL) und 2 M Natriumcarbonat-Lsg. (2.6 mL) gelöst und die Lösung 30 Minuten mit Stickstoff gespült. Nach Zugabe von Tetrakis(triphenyl)phosphinpalladium(0) (32 mg, 28 μ mol) wurde die Lösung 15 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt und mit Wasser (10 mL) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (4x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (1. Chromatographiesäule: DCM/MeOH 40:1; 2. Chromatographiesäule: Hexan/EtOAc/ NEt_3 3:1:2% \rightarrow 1:1:2%). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und 5-(4-(Benzylthio)phenyl)-2,2'-bipyridin (**164**) als weißer Feststoff erhalten (184 mg, 93%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.90 (dd, J = 2.3, 0.6 Hz, 1H, H-6), 8.72 (ddd, J = 4.8, 1.7, 0.8 Hz, 1H, H-6'), 8.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H-3/H-3'), 8.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-3/H-3'), 8.02 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H, H-4), 7.88 (dt, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H, H-4'), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H, 2x H_{phenyl}), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 2H, 2x H_{phenyl}), 7.38-7.26 (m, 6H, H-5', CH₂Ph), 4.19 (s, 2H, CH₂). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 148.9, 147.2, 137.5, 137.3, 137.1, 136.0, 135.2, 135.1, 129.82 (2C, 2x CH_{phenyl}), 129.80 (2C, 2x CH_{phenyl}), 128.6 (2C, 2x CH_{phenyl}), 127.3 (2C, 2x CH_{phenyl}), 123.9, 121.37, 121.33, 38.6 (CH₂). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3425, 3057, 1955, 1702, 1591, 1533, 1452, 1403, 1367, 1313, 1225, 1166, 1120, 1092, 1070, 1030, 995, 859, 824, 786, 744, 712, 687, 646, 619, 573, 521, 466, 398. **HRMS** (ESI): C₂₃H₁₉N₂S (M+H⁺) berechnet: 355.1263, gefunden: 355.1263. **R_f**: 0.10 (Hex/EtOAc/NEt₃ 3:1:2%).

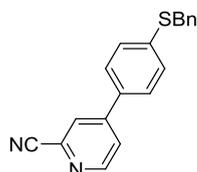
Darstellung von 5-(2,2'-Bipyridin-4-yl)benzolsulfonamid (**152**)



5-(4-(Benzylthio)phenyl)-2,2'-bipyridin (**164**) (165 mg, 466 μ mol) wurde in einem Lösungsmittelgemisch aus MeCN/HOAc/H₂O (40:1.5:1) (6 mL) bei 0 °C suspendiert. Nach 15 Minuten wurde 1,3-Dichlor-5,5-dimethylhydantoin (183 mg, 931 μ mol) portionsweise zugegeben und weitere 2.25 Stunden bei 0 °C gerührt, wobei sich ein weißer Niederschlag bildete, der sich nach Entfernung des Kühlbades löste. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand in Dichlormethan (10 mL) suspendiert, auf 0 °C gekühlt, 5%ige Natriumhydrogencarbonat-Lsg. (10 mL) zugegeben und weitere 15 Minuten gerührt. Hierbei löste sich der Feststoff unter Gasentwicklung. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchlorid-Lsg. gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Hierbei blieben 172 mg des Sulfonylchlorides als Rohprodukt zurück, das ohne weitere Aufarbeitung umgesetzt und dazu in einer Suspension in Acetonitril (5 mL) bei 0 °C vorgelegt wurde. Ammoniak-Lsg. (25% in Wasser, 141 μ L, 1.90 mmol) wurde tropfenweise zugegeben, das Eisbad entfernt und weitere 20 Minuten gerührt. Nach Zugabe von Wasser (10 mL) wurde mittels Salzsäure-Lsg. der pH-Wert auf 7.0 eingestellt und die Lösung mit Ethylacetat (3x 10 mL) sowie Dichlormethan (10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc \rightarrow EtOAc/MeOH (10:1) \rightarrow DCM/MeOH 10:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und Ligand **152** als weißer Feststoff erhalten (109 mg, 75% über zwei Stufen).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.09 (dd, J = 2.3, 0.7 Hz, 1H, H-6), 8.73 (ddd, J = 4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H, H-6'), 8.51 (dd, J = 8.3, 0.6 Hz, 1H, H-3), 8.45 (td, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H, H-3'), 8.33 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H, H-4), 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H, 2x H_{phenyl}), 7.99-7.93 (m, 1H, H-4'), 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 2x H_{phenyl}), 7.49 (ddd, J = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H, H-5'), 7.47 (s, 2H, NH₂). **¹³C-NMR** (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 154.8, 154.6, 149.3, 147.5, 143.6, 139.8, 137.3, 135.5, 134.2, 127.3 (2C, 2x CH_{phenyl}), 126.3 (2C, 2x CH_{phenyl}), 124.3, 120.5, 120.4. **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3377, 3272, 3049, 3007, 2035, 1588, 1529, 1457, 1406, 1361, 1330, 1305, 1246, 1158, 1095, 1065, 1038, 1024, 995, 940, 899, 836, 797, 747, 684, 649, 604, 575, 548, 511, 460, 400. **HRMS** (ESI): C₁₆H₁₄N₃O₂S (M+H⁺) berechnet: 312.0801, gefunden: 312.0803. **R_f**: 0.28 (DCM/MeOH 10:1).

Darstellung von 4-(4-(Benzylthio)phenyl)-2-cyanopyridin (**173**)

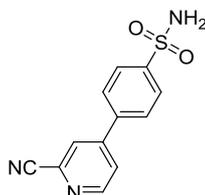


4-Brom-2-cyanopyridin (**172**) (409 mg, 2.23 mmol) und 4-(Benzylthio)phenylboronsäure (**166**) (600 mg, 2.46 mmol) wurden in einer Mischung aus 1,2-Dimethoxyethan (32 mL) und 2 M Natriumcarbonat-Lsg. (10 mL) gelöst und die Lösung 30 Minuten mit Stickstoff gespült. Nach Zugabe von Tetrakis(triphenyl)phosphinpalladium(0) (142 mg, 112 μ mol) wurde die Lösung 15.5 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt und mit Wasser (30 mL) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/EtOAc/NEt₃ 3:1:2%). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und 4-(4-(Benzylthio)phenyl)-2-cyanopyridin (**173**) als leicht gelber Feststoff erhalten (410 mg, 61%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.72 (dd, J = 5.2, 0.7 Hz, 1H, H-6), 7.87 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H, H-3), 7.67 (dd, J = 5.2, 1.9 Hz, 1H, H-5), 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 2x H_{phenyl}), 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 2x H_{phenyl}), 7.39-7.27 (m, 5H, CH₂Ph), 4.21 (s, 2H, CH₂). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 151.7, 149.0, 140.3, 136.6, 134.6, 133.1, 129.1 (2C, 2x CH_{phenyl}), 128.8 (2C, 2x CH_{phenyl}), 128.7 (2C, 2x CH_{phenyl}), 127.5, 127.2 (2C, 2x CH_{phenyl}), 126.0, 124.0, 117.3, 37.9 (CH₂). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3054, 2961, 2920, 2848, 2232, 1899, 1587, 1535, 1495, 1460, 1384, 1289, 1260, 1194, 1116, 1090, 1070,

1042, 1020, 905, 848, 813, 746, 718, 629, 566, 519, 483, 466, 403. **HRMS** (APCI): $C_{19}H_{15}N_2S$ ($M+H^+$) berechnet: 303.0950, gefunden: 303.0947. R_f : 0.25 (Hexan/EtOAc/ NEt_3 3:1:2%).

Darstellung von 4-(2-Cyanopyridin-4-yl)benzolsulfonamid (**167**)

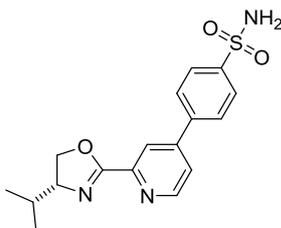


4-(4-(Benzylthio)phenyl)-2-cyanopyridin (**173**) (50 mg, 165 μ mol) wurde in einem Lösungsmittelgemisch aus MeCN/HOAc/ H_2O (40:1.5:1) (2 mL) bei 0 °C suspendiert. Nach 15 Minuten wurde 1,3-Dichlor-5,5-dimethylhydantoin (65 mg, 331 μ mol) portionsweise zugegeben und weitere 2 Stunden bei 0 °C gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand in Dichlormethan (2.5 mL) suspendiert, auf 0 °C gekühlt, 5%ige Natriumhydrogencarbonat-Lsg. (2.5 mL) zugegeben und weitere 20 Minuten gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (2x 2 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Hierbei blieben 54 mg des Sulfonylchlorides als Rohprodukt zurück, das ohne weitere Aufarbeitung umgesetzt und dazu in einer Suspension in Acetonitril (5 mL) bei 0 °C vorgelegt wurde. Ammoniak-Lsg. (25% in Wasser, 50.0 μ L, 674 μ mol) wurde tropfenweise zugegeben, das Eisbad entfernt und weitere 20 Minuten gerührt. Nach Zugabe von Wasser (10 mL) wurde mittels Salzsäure-Lsg. der pH-Wert auf 6.9 eingestellt und die Lösung mit Ethylacetat (2x 10 mL) sowie Dichlormethan (10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH 10:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und 4-(2-Cyanopyridin-4-yl)benzolsulfonamid (**167**) als weißer Feststoff erhalten (41 mg, 95% über zwei Stufen).

1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 8.86 (dd, J = 5.2, 0.7 Hz, 1H, $H_{Pyridin-6}$), 8.52 (dd, J = 1.9, 0.7 Hz, 1H, $H_{Pyridin-3}$), 8.15 (dd, J = 5.2, 1.9 Hz, 1H, $H_{Pyridin-5}$), 8.11 (d, J = 8.7 Hz, 2H, 2x H_{Phenyl}), 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 2x H_{Phenyl}), 7.52 (s, 2H, NH_2). ^{13}C -NMR (75 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 151.8, 147.1, 145.2, 138.2, 133.5, 127.8 (2C, 2x CH_{Phenyl}), 126.7, 126.4 (2C, 2x CH_{Phenyl}), 125.2, 117.4 (C_{Nitril}). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3300, 3142, 3030, 2478, 2232, 1962, 1772, 1721, 1646, 1592, 1544, 1465, 1382,

1318, 1206, 1160, 1098, 1044, 996, 909, 843, 821, 753, 680, 594, 539, 489, 440, 411. **HRMS** (ESI): $C_{12}H_{10}N_3O_2S$ ($M+H^+$) berechnet: 260.0488, gefunden: 260.0486. R_f : 0.30 (DCM/MeOH 10:1).

Darstellung von (R)-4-(2-(4-Isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)pyridin-4-yl)benzolsulfonamid (175)

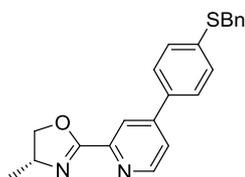


In einem 10 mL Stickstoffkolben wurde Zinkchlorid (6 mg, 34 μ mol) zweimal im Vakuum durch Erhitzen geschmolzen und unter Stickstoff wieder abgekühlt. Nach Zugabe von 4-(2-Cyanopyridin-4-yl)benzolsulfonamid (**167**) (90 mg, 347 μ mol) und D-Valinol (**168**) (54 mg, 524 μ mol) wurde das Reaktionsgemisch in Chlorbenzol (35 mL) 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Zugabe von Wasser (30 mL) wurde mit Ethylacetat (3x 10 mL) und Dichlormethan (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH 20:1 \rightarrow 10:1). Durch die schlechte Löslichkeit kam es zu starkem Vermischen verschiedener Verbindungen in den einzelnen Fraktionen, was zu einer Erniedrigung der Ausbeute führte. Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und (R)-4-(2-(4-Isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)pyridin-4-yl)benzolsulfonamid (**175**) als weißer Feststoff erhalten (38 mg, 32%).

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.77 (dd, J = 5.2, 0.5 Hz, 1H, $H_{\text{pyridin-6}}$), 8.27 (dd, J = 1.8, 0.6 Hz, 1H, $H_{\text{pyridin-3}}$), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 2x H_{phenyl}), 7.96 (d, J = 8.7 Hz, 2H, 2x H_{phenyl}), 7.93 (dd, J = 5.2, 1.9 Hz, 1H, $H_{\text{pyridin-5}}$), 7.51 (s, 2H, NH_2), 4.50 (dd, J = 9.1, 7.9 Hz, 1H, $H_{\text{oxazolin-5a}}$), 4.24-4.08 (m, 2H, $H_{\text{oxazolin-5b}}$, $CH(iPr)$), 1.80 (qd, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H, $CH(CH_3)_2$), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CH_3), 0.90 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CH_3). **^{13}C -NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 161.7 (C=N), 150.3, 147.3, 146.4, 144.7, 139.6, 127.6 (2C, 2x CH_{phenyl}), 126.4 (2C, 2x CH_{phenyl}), 123.4, 121.0, 72.0 (C_{oxazolin}), 70.1 (C_{oxazolin}), 32.2 ($C(CH_3)_2$), 18.6 (1C, $C(CH_3)_2$), 18.1 (1C, $C(CH_3)_2$). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3339, 3208, 3067, 2960, 2873, 1721, 1647, 1598, 1543, 1469, 1431, 1367, 1331, 1261, 1189, 1156, 1092, 1040, 954, 904,

823, 799, 725, 702, 677, 637, 596, 537, 505, 412. **HRMS** (APCI): $C_{17}H_{20}N_3O_3S$ ($M+H^+$) berechnet: 346.1220, gefunden: 346.1221. **R_f**: 0.31 (DCM/MeOH 10:1).

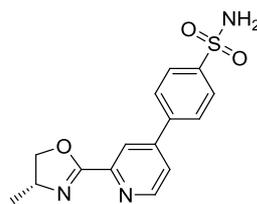
Darstellung von (*R*)-2-(4-(4-(Benzylthio)phenyl)pyridin-2-yl)-4-methyl-4,5-dihydrooxazol (176)



In einem 10 mL Stickstoffkolben wurde Zinkchlorid (9 mg, 50.9 μ mol) zweimal im Vakuum durch Erhitzen geschmolzen und unter Stickstoff wieder abgekühlt. Nach Zugabe von 4-(4-(Benzylthio)phenyl)-2-cyanopyridin (**173**) (120 mg, 347 μ mol) und D-Alaninol (**169**) (47.0 μ L, 596 μ mol) wurde das Reaktionsgemisch in abs. Toluol (4 mL) 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Feststoff wurde mit Ethylacetat (3x 10 mL) und Dichlormethan (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH 40:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und (*R*)-2-(4-(4-(Benzylthio)phenyl)pyridin-2-yl)-4-methyl-4,5-dihydrooxazol (**176**) als gelbes Öl erhalten (90 mg, 63%).

¹H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.72 (dd, J = 5.2, 0.6 Hz, 1H, $H_{\text{Pyridin-6}}$), 8.26 (dd, J = 1.8, 0.6 Hz, 1H, $H_{\text{Pyridin-3}}$), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 2x H_{Phenyl}), 7.58-7.54 (m, 1H, $H_{\text{Pyridin-5}}$), 7.41-7.25 (m, 7H, H_{arom}), 4.64 (dd, J = 9.4, 8.1 Hz, 1H, $H_{\text{Oxazolin-5a}}$), 4.54-4.40 (m, 1H, $CH(CH_3)$), 4.18 (s, 2H, CH_2), 4.08 (t, J = 8.0 Hz, 1H, $H_{\text{Oxazolin-5a}}$), 1.41 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH_3). **¹³C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 162.7 (C=N), 150.2, 148.3, 147.4, 138.8, 136.9, 134.8, 129.4 (2C, 2x CH_{Phenyl}), 128.8 (2C, 2x CH_{Phenyl}), 128.6 (2C, 2x CH_{Phenyl}), 127.37, 127.34 (2C, 2x CH_{Phenyl}), 122.8, 121.3, 74.7 (C_{Oxazolin}), 62.3 (C_{Oxazolin}), 38.3 (CH_2), 21.3 (CH_3). **R_f**: 0.36 (DCM/MeOH 20:1).

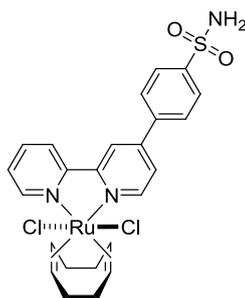
Darstellung von (R)-4-(2-(4-Methyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)pyridin-4-yl)benzolsulfonamid (178)



(R)-2-(4-(4-(Benzylthio)phenyl)pyridin-2-yl)-4-methyl-4,5-dihydrooxazol (**176**) (85 mg, 236 μmol) wurde in einem Lösungsmittelgemisch von MeCN/HOAc/H₂O (40:1.5:1) (3 mL) bei 0 °C suspendiert. Nach 15 Minuten wurde 1,3-Dichlor-5,5-dimethylhydantoin (93 mg, 472 μmol) portionsweise zugegeben und weitere 2 Stunden bei 0 °C gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand in Dichlormethan (4 mL) suspendiert, auf 0 °C gekühlt, 5%ige Natriumhydrogencarbonat-Lsg. (4 mL) zugegeben und weitere 15 Minuten gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchlorid-Lsg. gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wobei 99 mg des Sulfonylchlorides als Rohprodukt (gelber Feststoff) zurückblieben. Eine Suspension des Feststoffes wurde in Acetonitril (2 mL) bei 0 °C vorgelegt. Ammoniak-Lsg. (25% in Wasser, 71.0 μL , 957 μmol) wurde tropfenweise zugegeben, das Eisbad entfernt und weitere 20 Minuten gerührt. Nach Zugabe von Wasser (20 mL) wurde mittels Salzsäure-Lsg. der pH-Wert auf 7.6 eingestellt und die Lösung mit Ethylacetat (10 mL) sowie Dichlormethan (5x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH 20:1). Hierbei wurde der Ligand **178** als Hauptprodukt nicht vollständig sauber isoliert (20 mg, 27%) und ohne weitere Aufarbeitung zur Metallkomplexsynthese eingesetzt.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.77 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H_{Pyridin-6}), 8.35 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, H_{Pyridin-3}), 8.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2x H_{Phenyl}), 8.01 (dd, *J* = 5.2 1.9 Hz, 1H, H_{Pyridin-5}), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 2x H_{Phenyl}), 7.50 (s, 2H, NH₂), 4.40-4.28 (m, 1H, H_{Oxazolin-5a}), 3.87-3.71 (m, 2H, H_{Oxazolin-5b}, CH(CH₃)), 1.28 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH₃). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 163.0 (C=N), 150.5, 147.3, 146.4, 144.8, 139.6, 127.6 (2C, 2x CH_{Phenyl}), 126.4 (2C, 2x CH_{Phenyl}), 124.1, 119.4, 47.9 (C_{Oxazolin}), 46.3 (C_{Oxazolin}), 17.9 (CH₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3317, 3155, 3054, 2969, 1719, 1660, 1600, 1525, 1462, 1389, 1328, 1253, 1162, 1097, 1046, 1020, 909, 829, 781, 709, 675, 591, 537, 463, 413. **HRMS** (ESI): C₁₅H₁₅N₃O₃Na (M+Na⁺) berechnet: 340.0726, gefunden: 340.0726. **R_f**: 0.64 (DCM/MeOH 10:1).

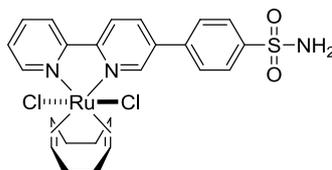
Darstellung von Rutheniumkomplex 179



Ein Gemisch aus Ligand **151** (10 mg, 32.1 μmol) und $[\text{RuCl}_2(\text{COD})(\text{MeCN})_2]$ (13 mg, 35.9 μmol) in abs. Dimethylformamid (4 mL) wurde 1.5 Stunden auf 80 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH 20:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und Rutheniumkomplex **179** (17 mg, 90%) als brauner Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 8.98-8.95 (m, 1H, H_{arom}), 8.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_{arom}), 8.31-8.16 (m, 5H, H_{arom}), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H, 2x H_{phenyl}), 7.98-7.93 (m, 1H, H_{arom}), 7.67-7.59 (m, 1H, H_{arom}), 7.54 (s, 2H, NH_2), 4.55 (bs, 4H, H_{COD}), 2.65-2.51 (m, 4H, H_{COD}), 2.22-2.09 (m, 4H, H_{COD}). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 157.5, 156.5, 150.4, 150.0, 147.9, 145.3, 138.6, 138.5, 128.2 (2C, 2x $\text{CH}_{\text{phenyl}}$), 126.6, 126.3 (2C, 2x $\text{CH}_{\text{phenyl}}$), 123.9, 123.8, 121.1, 89.0 (2C, C_{COD}), 89.7 (2C, C_{COD}), 29.04 (2C, C_{COD}), 29.01 (2C, C_{COD}). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3196, 3058, 3030, 2911, 2878, 2835, 1713, 1646, 1609, 1542, 1515, 1472, 1434, 1391, 1330, 1235, 1200, 1159, 1094, 1014, 908, 865, 823, 788, 755, 722, 689, 597, 550, 519, 482, 423. **HRMS** (ESI): $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{RuSNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) berechnet: 613.9980, gefunden: 613.9981. **R_f**: 0.29 (DCM/MeOH 10:1).

Darstellung von Rutheniumkomplex 180

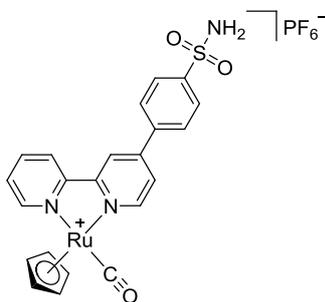


Ein Gemisch aus Ligand **152** (10 mg, 32.1 μmol) und $[\text{RuCl}_2(\text{COD})(\text{MeCN})_2]$ (13 mg, 35.9 μmol) in abs. Dimethylformamid (4 mL) wurde 2.25 Stunden auf 80 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH 20:1). Die vereinigten

Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und Rutheniumkomplex **180** (15.5 mg, 82%) als brauner Feststoff erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H_{arom}), 8.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H_{arom}), 8.56 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H, H_{arom}), 8.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H_{arom}), 8.23 (d, J = 5.4 Hz, 1H, H_{arom}), 8.18 (dt, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H, H_{arom}), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 2x H_{Phenyl}), 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 2x H_{Phenyl}), 7.65-7.59 (m, 1H, H_{arom}), 7.53 (s, 2H, NH₂), 4.65 (bs, 2H, H_{COD}), 4.53 (bs, 2H, H_{COD}), 2.67-2.51 (m, 4H, H_{COD}), 2.23-2.09 (m, 4H, H_{COD}). **¹³C-NMR** (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 156.3, 156.2, 150.1, 147.1, 144.5, 138.7, 137.6, 137.0, 136.4, 127.8 (2C, 2x CH_{Phenyl}), 126.6, 126.5 (2C, 2x CH_{Phenyl}), 123.8, 123.7, 89.9 (2C, C_{COD}), 89.7 (2C, C_{COD}), 54.8 (2C, C_{COD}), 29.0(2C, C_{COD}). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3177, 3037, 2957, 2909, 2876, 2832, 1634, 1599, 1565, 1511, 1466, 1436, 1408, 1371, 1329, 1239, 1196, 1157, 1097, 1014, 950, 910, 866, 826, 788, 746, 684, 598, 548, 514, 468, 428. **HRMS** (ESI): C₂₄H₂₅Cl₂N₃O₂RuS (M) berechnet: 591.0083, gefunden: 591.0088. **R_f**: 0.31 (DCM/MeOH 10:1).

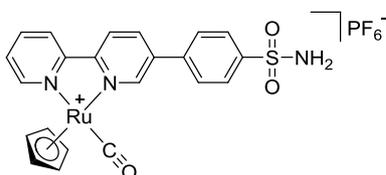
Darstellung von Rutheniumkomplex **181**



Ein Gemisch aus Ligand **151** (10 mg, 32.1 μ mol) und [Ru(η^5 -C₅H₅)(CO)(MeCN)₂]₂PF₆ (13 mg, 35.9 μ mol) in abs. Dimethylformamid (4 mL) wurde 2.5 Stunden auf 80 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH 20:1 \rightarrow 10:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und Rutheniumkomplex **181** (19 mg, 91%) als brauner Feststoff erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.23 (d, J = 6.0 Hz, 1H, H_{arom}), 9.19 (dd, J = 5.6, 0.8 Hz, 1H, H_{arom}), 9.10 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H_{arom}), 9.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_{arom}), 8.34 (dt, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H, H_{arom}), 8.28 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 2x H_{Phenyl}), 8.04-8.01 (m, 1H, H_{arom}), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 2H, 2x H_{Phenyl}), 7.72-7.65 (m, 1H, H_{arom}), 7.57 (s, 2H, NH₂), 5.52 (s, 5H, η^5 -(C₅H₅)). **¹³C-NMR** (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 198.6 (C_{Carbonyl}-Ru), 157.8, 157.6, 156.5, 155.9, 148.4, 145.6, 139.2, 138.1, 128.2 (2C, 2x CH_{Phenyl}), 126.6, 126.3 (2C, 2x CH_{Phenyl}), 124.7, 123.7, 121.8, 83.9 (η^5 -(C₅H₅)). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3377, 3078, 1961, 1614, 1564, 1541, 1472, 1436, 1392, 1333, 1161, 1099, 1022, 822, 788, 755, 689, 598, 550, 477, 421. **HRMS** (ESI): C₂₂H₁₈N₃O₃RuS (M-PF₆) berechnet: 506.0112, gefunden: 506.0117. **R_f**: 0.26 (DCM/MeOH 20:1).

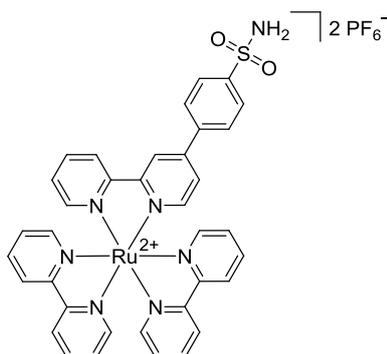
Darstellung von Rutheniumkomplex **182**



Ein Gemisch aus Ligand **152** (10 mg, 32.1 μ mol) und [Ru(η^5 -C₅H₅)(CO)(MeCN)₂][PF₆] (13 mg, 35.9 μ mol) in abs. Dimethylformamid (4 mL) wurde 2.5 Stunden auf 80 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH 20:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und Rutheniumkomplex **182** (15.5 mg, 75%) als brauner Feststoff erhalten.

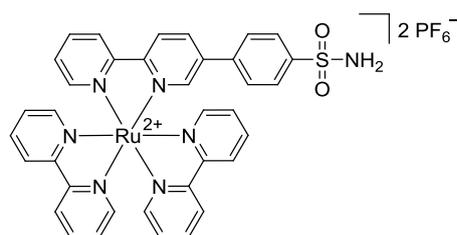
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.42 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H-6), 9.18 (dd, J = 5.6, 0.8 Hz, 1H, H-6'), 8.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H_{arom}), 8.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_{arom}), 8.65 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H, H_{arom}), 8.30 (dt, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H, H_{arom}), 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 2x H_{Phenyl}), 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 2x H_{Phenyl}), 7.66 (ddd, J = 7.4, 5.7, 1.2 Hz, 1H, H-5'), 7.56 (s, 2H, NH₂), 5.55 (s, 5H, η^5 -(C₅H₅)). **¹³C-NMR** (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 198.6 (C_{Carbonyl}-Ru), 157.6, 155.6, 155.2, 155.1, 144.7, 139.3, 137.4, 137.3, 136.8, 128.3 (2C, 2x CH_{Phenyl}), 126.5, 126.2 (2C, 2x CH_{Phenyl}), 124.5, 124.2, 83.9 (η^5 -(C₅H₅)). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3639, 3378, 3076, 2228, 1959, 1638, 1602, 1566, 1467, 1440, 1414, 1332, 1241, 1160, 1101, 1023, 1004, 822, 788, 748, 687, 599, 550, 517, 473, 432. **HRMS** (ESI): C₂₂H₁₈N₃O₃RuS (M-PF₆) berechnet: 506.0112, gefunden: 506.0116. **R_f**: 0.21 (DCM/MeOH 10:1).

Darstellung von Rutheniumkomplex **184**



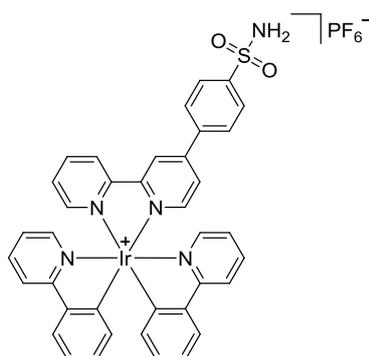
Ein Gemisch aus Ligand **151** (15 mg, 48.2 μmol) und *cis*-[Ru(bpy)₂Cl₂] \cdot 2H₂O (28 mg, 53.8 μmol) in Ethanol (4 mL) wurde 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (MeCN \rightarrow MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:3:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet, in einer geringen Menge Wasser/Acetonitril aufgenommen, leicht erwärmt und ges. Ammoniumhexafluorophosphat-Lsg. zugetropft. Die Suspension wurde zentrifugiert (4000 upm, 10 Minuten, 4 °C), der erhaltene Feststoff dreimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und Rutheniumkomplex **184** (28 mg, 58%) als roter Feststoff erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃CN): δ = 8.75 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H_{arom}), 8.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_{arom}), 8.51 (dd, *J* = 8.0, 3.0 Hz, 4H, H_{arom}), 8.12-7.98 (m, 9H, H_{arom}), 7.81-7.72 (m, 6H, H_{arom}), 7.66 (dd, *J* = 6.0, 2.0 Hz, 1H, H_{arom}), 7.45-7.38 (m, 5H, H_{arom}), 5.81 (s, 2H, NH₂). ¹³C-NMR (75 MHz, CD₃CN): δ = 158.0, 157.9, 152.9, 152.7, 152.6, 138.8, 138.7, 129.2, 128.7, 128.6, 128.5, 127.9, 126.2, 125.5, 125.3, 123.3. FT-IR (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3658, 3085, 1605, 1558, 1465, 1442, 1392, 1334, 1239, 1161, 1104, 1024, 891, 826, 761, 729, 691, 653, 592, 552, 421. HRMS (ESI): C₃₆H₂₉N₇O₂RuSPF₆ (M-PF₆⁻) berechnet: 870.0792, gefunden: 870.0787. R_f: 0.45 (MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:3:1).

Darstellung von Rutheniumkomplex **185**

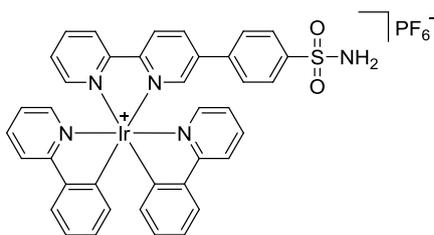
Ein Gemisch aus Ligand **152** (8 mg, 25.7 μmol) und *cis*-[Ru(bpy)₂Cl₂] \cdot 2H₂O (15 mg, 28.8 μmol) in Ethanol (4 mL) wurde 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (MeCN \rightarrow MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:3:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet, in einer geringen Menge Wasser/Acetonitril aufgenommen, leicht erwärmt und ges. Ammoniumhexafluorophosphat-Lsg. zugetropft. Die Suspension wurde zentrifugiert (4000 upm, 10 Minuten, 4 °C), der erhaltene Feststoff dreimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und Rutheniumkomplex **185** (6.7 mg, 26%) als roter Feststoff erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃CN): δ = 8.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H_{arom}), 8.57-8.46 (m, 5H, H_{arom}), 8.33 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H, H_{arom}), 8.11-8.02 (m, 5H, H_{arom}), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 2x H_{phenyl}), 7.87-7.69 (m, 6H, H_{arom}), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 2x H_{phenyl}), 7.45-7.37 (m, 5H, H_{arom}), 5.75 (s, 2H, NH₂). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3742, 3626, 3381, 3079, 3034, 1680, 1646, 1601, 1561, 1515, 1464, 1441, 1369, 1335, 1275, 1241, 1161, 1101, 1025, 955, 830, 760, 688, 599, 551, 463, 419. **HRMS** (ESI): C₃₆H₂₉N₇O₂RuSPF₆ (M-PF₆⁻) berechnet: 870.0792, gefunden: 870.0798. **R_f**: 0.12 (MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:3:1).

Darstellung von Iridiumkomplex 186


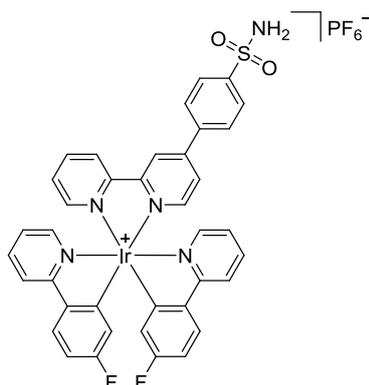
Ein Gemisch aus Ligand **152** (10 mg, 32.1 μmol) und $[\text{IrCl}(\text{ppy})_2]_2$ (16 mg, 14.9 μmol) in Acetonitril/Methanol 3:1 (6 mL) wurde 6 Stunden auf 75 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (MeCN \rightarrow MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:3:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet, in einer geringen Menge Wasser/Acetonitril aufgenommen, leicht erwärmt und ges. Ammoniumhexafluorophosphat-Lsg. zugetropft. Die Suspension wurde zentrifugiert (4000 upm, 10 Minuten, 4 °C), der erhaltene Feststoff dreimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und Iridiumkomplex **186** (25 mg, 90%) als oranger Feststoff erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃CN): δ = 8.77 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H_{arom}), 8.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H_{arom}), 8.16 (dt, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H, H_{arom}), 8.11-7.98 (m, 8H, H_{arom}), 7.90-7.79 (m, 4H, H_{arom}), 7.76 (dd, J = 5.8, 1.9 Hz, 1H, H_{arom}), 7.69-7.63 (m, 2H, H_{arom}), 7.53 (ddd, J = 7.6, 5.5, 1.1 Hz, 1H, H_{arom}), 7.10-7.01 (m, 4H, H_{arom}), 6.94 (tt, J = 7.4, 1.5 Hz, 2H, H_{arom}), 6.34-6.26 (m, 2H, H_{arom}), 5.81 (s, 2H, NH₂). **¹³C-NMR** (75 MHz, CD₃CN): δ = 156.6, 151.8, 151.7, 150.4, 150.2, 150.1, 145.8, 145.0, 140.6, 140.3, 139.5, 132.51, 132.46, 131.4, 129.5, 129.4, 127.9, 127.2, 125.9, 124.5, 124.4, 123.8, 123.6, 123.5, 120.9. **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3444, 3337, 3062, 2168, 1964, 1608, 1582, 1546, 1476, 1420, 1391, 1334, 1269, 1232, 1165, 1104, 1064, 1031, 836, 791, 758, 689, 597, 553, 417. **HRMS** (ESI): C₃₈H₂₉IrN₅O₂S (M-PF₆⁻) berechnet: 812.1666, gefunden: 812.1670. **R_f**: 0.75 (MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:3:1).

Darstellung von Iridiumkomplex **187**

Ein Gemisch aus Ligand **152** (11 mg, 35.3 μmol) und $[\text{IrCl}(\text{ppy})_2]_2$ (18 mg, 16.8 μmol) in Acetonitril/Methanol 3:1 (5 mL) wurde 6 Stunden auf 75 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck 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 Wasser/Acetonitril aufgenommen, leicht erwärmt und ges. Ammoniumhexafluorophosphat-Lsg. zugetropft. Die Suspension wurde zentrifugiert (4000 upm, 10 Minuten, 4 °C), der erhaltene Feststoff dreimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und Iridiumkomplex **187** (26 mg, 77%) als oranger Feststoff erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃CN): δ = 8.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H_{arom}), 8.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H_{arom}), 8.39 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H, H_{arom}), 8.18-8.12 (m, 2H, H_{arom}), 8.10-8.00 (m, 3H, H_{arom}), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 2x H_{Phenyl}), 7.89-7.79 (m, 4H, H_{arom}), 7.76-7.72 (m, 1H, H_{arom}), 7.67-7.63 (m, 1H, H_{arom}), 7.55-7.52 (m, 1H, H_{arom}), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 2x H_{Phenyl}), 7.09-7.00 (m, 4H, H_{arom}), 6.98-6.90 (m, 2H, H_{arom}), 6.37-6.29 (m, 2H, H_{arom}), 5.73 (s, 2H, NH₂). **¹³C-NMR** (125 MHz, CD₃CN): δ = 168.3, 156.3, 156.2, 151.7, 151.2, 150.9, 150.5, 150.2, 149.7, 145.1, 145.03, 145.01, 140.3, 140.0, 139.7, 139.51, 139.49, 138.4, 132.54, 132.51, 131.4, 131.3, 129.5, 128.7 (2C, 2x CH_{Phenyl}), 127.9 (2C, 2x CH_{Phenyl}), 125.88, 125.85, 125.6, 124.5, 124.4, 123.6, 123.5, 121.0, 120.8. **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3279, 3042, 2030, 1941, 1604, 1581, 1556, 1473, 1419, 1337, 1267, 1235, 1161, 1100, 1062, 1031, 827, 733, 687, 599, 551, 416. **HRMS** (ESI): C₃₈H₂₉IrN₅O₂S (M-PF₆⁻) berechnet: 812.1666, gefunden: 812.1669. **R_f**: 0.72 (MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:3:1).

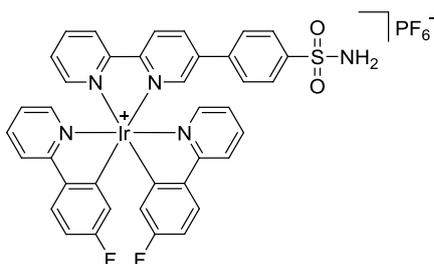
Darstellung von Iridiumkomplex 188


Ein Gemisch aus Ligand **151** (10 mg, 32.1 μmol) und $[\text{IrCl}(\text{fppy})_2]_2$ (16 mg, 14.0 μmol) in Acetonitril/Methanol 3:1 (6 mL) wurde 6.5 Stunden auf 75 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck 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 Wasser/Acetonitril aufgenommen, leicht erwärmt und ges. Ammoniumhexafluorophosphat-Lsg. zugetropft. Die Suspension wurde zentrifugiert (4000 upm, 10 Minuten, 4 °C), der erhaltene Feststoff dreimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und Iridiumkomplex **188** (18 mg, 78%) als oranger Feststoff erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃CN): δ = 8.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H, H_{arom}), 8.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H_{arom}), 8.18 (dt, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H, H_{arom}), 8.08-7.99 (m, 8H, H_{arom}), 7.91-7.84 (m, 4H, H_{arom}), 7.78 (dd, J = 5.8, 1.9 Hz, 1H, H_{arom}), 7.65-7.59 (m, 2H, H_{arom}), 7.55 (ddd, J = 7.6, 5.5, 1.1 Hz, 1H, H_{arom}), 7.10-7.03 (m, 2H, H_{arom}), 6.84 (tt, J = 8.9, 2.6 Hz, 2H, H_{arom}), 5.91 (td, J = 9.6, 2.4 Hz, 2H, H_{arom}), 5.82 (s, 2H, NH₂).

¹³C-NMR (75 MHz, CD₃CN): δ = 167.9, 167.1, 158.1, 157.2, 152.7, 152.6, 151.4, 150.9, 150.8, 142.19, 142.16, 141.2, 140.6, 130.4, 130.1, 128.9, 128.8, 128.6, 128.0, 126.7, 125.23, 125.16, 124.6, 121.8, 111.51, 111.48, 111.20, 111.18. **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3655, 3326, 3079, 1599, 1552, 1462, 1435, 1389, 1334, 1258, 1168, 1102, 1057, 1034, 838, 780, 754, 690, 654, 597, 553, 438.

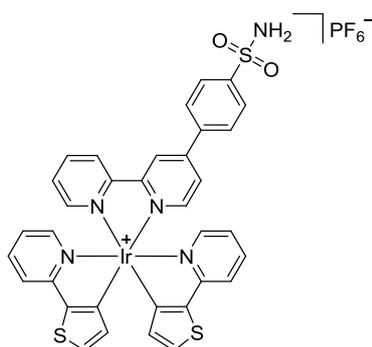
HRMS (ESI): C₃₈H₂₇F₂IrN₅O₂S (M-PF₆⁻) berechnet: 848.1478, gefunden: 848.1474. **R_f**: 0.76 (MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:3:1).

Darstellung von Iridiumkomplex **189**

Ein Gemisch aus Ligand **152** (16 mg, 51.4 μmol) und $[\text{IrCl}(\text{fppy})_2]_2$ (30 mg, 26.2 μmol) in Acetonitril/Methanol 3:1 (8 mL) wurde 6 Stunden auf 75 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH 40:1 \rightarrow 20:1 \rightarrow MeCN \rightarrow MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:3:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet, in einer geringen Menge Wasser/Acetonitril aufgenommen, leicht erwärmt und ges. Ammoniumhexafluorophosphat-Lsg. zugetropft. Die Suspension wurde zentrifugiert (4000 upm, 10 Minuten, 4 °C), der erhaltene Feststoff dreimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und Iridiumkomplex **189** (20.2 mg, 40%) als oranger Feststoff erhalten.

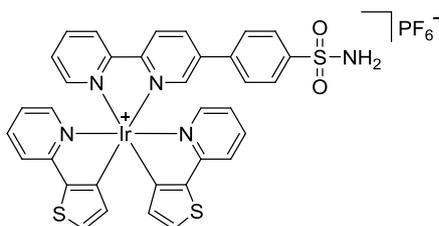
¹H-NMR (400 MHz, CD₃CN): δ = 8.61 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H_{arom}), 8.57 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H_{arom}), 8.41 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H, H_{arom}), 8.19-8.14 (m, 2H, H_{arom}), 8.06-8.00 (m, 3H, H_{arom}), 7.95-7.84 (m, 6H, H_{arom}), 7.73-7.70 (m, 1H, H_{arom}), 7.61-7.52 (m, 4H, H_{arom}), 7.08-7.02 (m, 2H, H_{arom}), 6.84 (tt, J = 8.9, 2.6 Hz, 2H, H_{arom}), 5.94 (dd, J = 9.7, 2.7 Hz, 1H, H_{arom}), 5.91 (dd, J = 9.7, 2.7 Hz, 1H, H_{arom}), 5.74 (s, 2H, NH₂). **¹³C-NMR** (100 MHz, CD₃CN): 167.2, 167.1, 156.2, 156.1, 154.2, 154.1, 151.9, 150.6, 150.2, 149.8, 145.1, 141.5, 140.6, 140.2, 139.9, 139.6, 138.7, 129.6, 128.8 (2C, 2x C_{Phenyl}), 128.2, 128.18, 128.07, 128.05, 127.9 (2C, 2x C_{Phenyl}), 126.0, 125.7, 124.6, 124.4, 121.2, 121.0, 118.6, 118.5, 110.9, 110.8, 110.6, 110.5. **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3633, 3397, 3266, 3053, 1592, 1552, 1462, 1433, 1326, 1259, 1189, 1161, 1103, 1059, 1013, 833, 777, 748, 683, 595, 553, 442, 405. **HRMS** (ESI): C₃₈H₂₇F₂IrN₅O₂S (M-PF₆⁻) berechnet: 848.1478, gefunden: 848.1462. **R_f**: 0.57 (MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:3:1).

Darstellung von Iridiumkomplex **190**



Ein Gemisch aus Ligand **151** (13 mg, 41.8 μmol) und $[\text{IrCl}(\text{thpy})_2]_2$ (23 mg, 21.0 μmol) in Acetonitril/Methanol 4:1 (5 mL) wurde 6 Stunden auf 75 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck 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 Wasser/Acetonitril aufgenommen, leicht erwärmt und ges. Ammoniumhexafluorophosphat-Lsg. zugetropft. Die Suspension wurde zentrifugiert (4000 upm, 10 Minuten, 4 °C), der erhaltene Feststoff dreimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und Iridiumkomplex **190** (27 mg, 66%) als rotbrauner Feststoff erhalten.

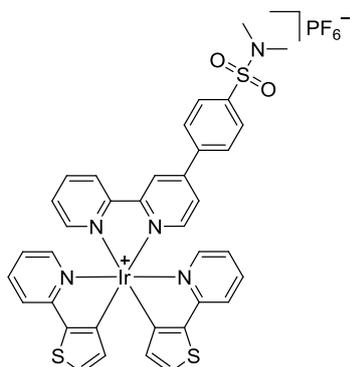
¹H-NMR (300 MHz, CD₃CN): δ = 8.75 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H_{arom}), 8.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H_{arom}), 8.17 (dt, 8.0, 1.6 Hz, 1H, H_{arom}), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 2x H_{phenyl}), 8.01 (d, J = 9.0 Hz, 2H, 2x H_{phenyl}), 8.00-7.96 (m, 2H, H_{arom}), 7.80 (dd, J = 5.8, 1.8 Hz, 1H, H_{arom}), 7.77-7.70 (m, 2H, H_{arom}), 7.69-7.63 (m, 2H, H_{arom}), 7.61-7.50 (m, 5H, H_{arom}), 6.89-6.81 (m, 2H, H_{arom}) 6.28 (dd, J = 4.7, 2.6 Hz, 2H, H_{arom}), 5.83 (s, 2H, NH₂). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3644, 3581, 3330, 3050, 1603, 1545, 1469, 1435, 1390, 1329, 1283, 1242, 1166, 1104, 1033, 987, 839, 771, 721, 690, 652, 630, 598, 552, 434. **HRMS** (ESI): C₃₄H₂₅IrN₅O₂S₃ (M-PF₆⁻) berechnet: 824.0794, gefunden: 824.0798. **R_f**: 0.45 (MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:3:1).

Darstellung von Iridiumkomplex **191**

Ein Gemisch aus Ligand **152** (10 mg, 32.1 μmol) und $[\text{IrCl}(\text{thpy})_2]_2$ (18 mg, 16.4 μmol) in Acetonitril/Methanol 2:1 (5 mL) wurde 5.5 Stunden auf 75 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck 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 Wasser/Acetonitril aufgenommen, leicht erwärmt und ges. Ammoniumhexafluorophosphat-Lsg. zugetropft. Die Suspension wurde zentrifugiert (4000 upm, 10 Minuten, 4 °C), der erhaltene Feststoff dreimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und Iridiumkomplex **191** (23 mg, 74%) als rotbrauner Feststoff erhalten.

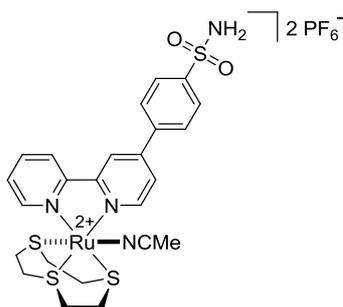
¹H-NMR (400 MHz, CD₃CN): δ = 8.58 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H_{arom}), 8.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H_{arom}), 8.40 (dd, 8.6, 2.2 Hz, 1H, H_{arom}), 8.15 (dt, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H, H_{arom}), 8.08 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H_{arom}), 8.00-7.96 (m, 1H, H_{arom}), 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 2x C_{phenyl}), 7.76-7.70 (m, 2H, H_{arom}), 7.67-7.70 (m, 3H, H_{arom}), 7.61-7.56 (m, 3H, H_{arom}), 7.56-7.52 (m, 3H, H_{arom}), 6.88-6.81 (m, 2H, H_{arom}), 6.33 (d, J = 4.8 Hz, 1H, H_{arom}), 6.30 (d, J = 4.8 Hz, 1H, H_{arom}), 5.74 (s, 2H, NH₂). **¹³C-NMR** (100 MHz, CD₃CN): δ = 165.23, 165.19, 157.2, 157.0, 153.7, 153.6, 153.0, 151.7, 151.4, 150.9, 145.8, 141.1, 140.7, 140.3, 139.1, 138.7, 138.5, 132.26, 132.25, 132.22, 132.1, 130.3, 129.4 (2C, 2x C_{phenyl}), 128.7 (2C, 2x C_{phenyl}), 126.5, 126.2, 122.4, 122.2, 120.2, 119.9. **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3281, 3051, 1601, 1554, 1468, 1436, 1393, 1335, 1242, 1159, 1098, 1033, 877, 828, 768, 740, 652, 630, 599, 551, 465, 440. **HRMS** (ESI): C₃₄H₂₅IrN₅O₂S₃ (M-PF₆⁻) berechnet: 824.0791, gefunden: 824.0793. **R_f**: 0.61 (MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:3:1).

Darstellung von Iridiumkomplex **192**



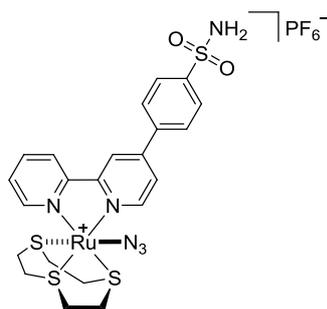
Ein Gemisch aus 4-(2,2'-Bipyridin-4-yl)-*N,N*-dimethylbenzolsulfonamid (**163**) (11 mg, 32.4 μmol) und $[\text{IrCl}(\text{thpy})_2]_2$ (18 mg, 16.4 μmol) in Acetonitril/Methanol 3:1 (4 mL) wurde 6 Stunden auf 75 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH 20:1 \rightarrow 10:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet, in einer geringen Menge Wasser/Acetonitril aufgenommen, leicht erwärmt und ges. Ammoniumhexafluorophosphat-Lsg. zugegeben. Die Suspension wurde zentrifugiert (4000 upm, 10 Minuten, 4 °C), der erhaltene Feststoff dreimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und Iridiumkomplex **192** (24 mg, 75%) als roter Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3CN): δ = 8.75 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.17 (dt, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H, 2x H_{phenyl}), 8.01-7.94 (m, 4H), 7.81 (dd, J = 5.8, 1.9 Hz, 1H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.61-7.50 (m, 5H), 6.88-6.80 (m, 2H), 6.31-6.25 (dd, J = 4.7, 2.6 Hz, 2H), 2.71 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CD_3CN): δ = 164.61, 164.60, 153.3, 153.0, 152.5, 152.3, 150.7, 150.6, 140.4, 140.1, 137.8, 131.6, 131.5, 131.4, 129.7, 129.6, 129.4, 127.3, 125.8, 123.7, 121.63, 121.60, 119.3, 38.3 (2C, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 2956, 1971, 1603, 1538, 1469, 1437, 1391, 1339, 1281, 1240, 1156, 1088, 1034, 951, 878, 829, 762, 706, 678, 829, 762, 706, 678, 653, 630, 587, 551, 507, 439. **HRMS** (ESI): $\text{C}_{36}\text{H}_{29}\text{IrN}_5\text{O}_2\text{S}_3$ (M-PF_6^-) berechnet: 852.1104, gefunden: 852.1110. **R_f**: 0.33 (DCM/MeOH 10:1).

Darstellung von Monoacetonitrilkomplex **193**

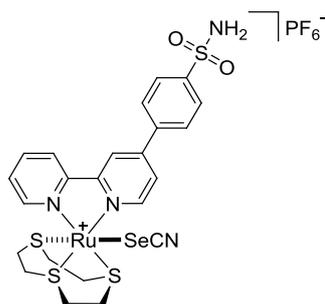
Ein Gemisch aus Ligand **151** (48 mg, 154 μmol) und $[\text{Ru}([\text{9}]\text{aneS}_3)(\text{MeCN})_3](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (119 mg, 169 μmol) in abs. Dimethylformamid (5 mL) wurde 17 Stunden auf 85 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt 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 Wasser/Acetonitril aufgenommen, leicht erwärmt und ges. Ammoniumhexafluorophosphat-Lsg. zugetropft. Die Suspension wurde zentrifugiert (4000 upm, 10 Minuten, 4 °C), der erhaltene Feststoff dreimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und Monoacetonitrilkomplex **193** (60 mg, 42%) als schwach gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃CN): δ = 8.99 (d, J = 5.9 Hz, 1H, H-6), 8.96 (d, J = 5.6 Hz, 1H, H-6'), 8.73 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H_{arom}), 8.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{arom}), 8.24 (dt, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H, H_{arom}), 8.09 (s, 4H, 4x H_{phenyl}), 7.94 (dd, J = 5.9, 2.0 Hz, 1H, H-5), 7.71 (ddd, J = 7.5, 5.6, 1.3 Hz, 1H, H-5'), 5.87 (s, 2H, NH₂), 3.08-2.45 (m, 12H, H_{trithia}), 2.10 (s, 3H, CH₃). **¹³C-NMR** (75 MHz, CD₃CN): δ = 158.1, 157.4, 154.9, 154.7, 150.4, 146.0, 140.33, 140.30, 129.4 (2C, 2x C_{phenyl}), 129.0, 128.0 (2C, 2x C_{phenyl}), 126.5, 125.8 (C_{MeCN}), 125.4, 123.0, 34.8 (C_{trithia}), 34.5 (C_{trithia}), 34.0 (C_{trithia}), 33.5 (C_{trithia}), 33.4 (C_{trithia}), 32.9 (C_{trithia}), 4.3 (C_{MeCN}). **HRMS** (ESI): C₂₄H₂₈F₆N₄O₂PRuS₄ (M-PF₆⁻) berechnet: 778.9779, gefunden: 778.9795. **R_f**: 0.29 (MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:3:1).

Darstellung von Azidkomplex 197


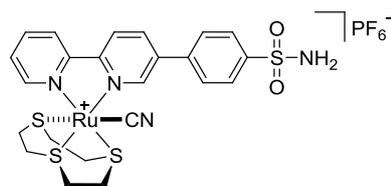
Monoacetonitrilkomplex **193** (10 mg, 10.8 μmol) wurde in abs. Dimethylformamid (5 mL) gelöst, Natriumazid (1 mg, 15.4 μmol) in Wasser (200 μL) zugegeben und die Lösung für 3 Stunden auf 95 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:3:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet, in einer geringen Menge Wasser/Acetonitril aufgenommen, leicht erwärmt und ges. Ammoniumhexafluorophosphat-Lsg. zugetropft. Die Suspension wurde zentrifugiert (4000 upm, 10 Minuten, 4 °C), der erhaltene Feststoff dreimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und Azidkomplex **197** (4.0 mg, 48%) als oranger Feststoff erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃CN): δ = 8.99 (d, J = 6.0 Hz, 1H, H-6), 8.95 (ddd, J = 5.5, 1.4, 0.6 Hz, 1H, H-6'), 8.72 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H_{arom}), 8.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{arom}), 8.24 (dt, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H, H_{arom}), 8.09 (s, 4H, 4x H_{phenyl}), 7.93 (dd, J = 5.9, 2.0 Hz, 1H, H-5), 7.70 (ddd, J = 7.6, 5.6, 1.3 Hz, 1H, H-5'), 5.84 (s, 2H, NH₂), 3.08-2.44 (m, 12H, H_{trithia}). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3006, 2924, 2168, 1997, 1615, 1543, 1473, 1415, 1330, 1161, 1097, 1017, 953, 912, 822, 689, 598, 551, 464, 423. **HRMS** (ESI): C₂₂H₂₅N₆O₂RuS₄ (M-PF₆⁻) berechnet: 634.9956, gefunden: 634.9963. **R_f**: 0.28 (MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:3:1).

Darstellung von Selenocyanatkomplex **198**

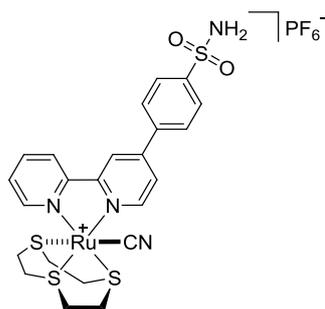
Monoacetonitrilkomplex **193** (10 mg, 10.8 μmol) wurde in abs. Dimethylformamid (5 mL) gelöst, Kaliumselenocyanat (3 mg, 20.8 μmol) in Wasser (200 μL) zugegeben und die Lösung für 3 Stunden auf 95 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:3:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet, in einer geringen Menge Wasser/Acetonitril aufgenommen, leicht erwärmt und ges. Ammoniumhexafluorophosphat-Lsg. zugetropft. Die Suspension wurde zentrifugiert (4000 upm, 10 Minuten, 4 °C), der erhaltene Feststoff dreimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und Selenocyanatkomplex **198** (8.6 mg, 95%) als oranger Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.10-8.97 (m, 2H, H_{arom}), 8.95-8.88 (m, 2H, H_{arom}), 8.29-8.21 (m, 3H, H_{arom}), 8.07-7.99 (m, 3H, H_{arom}), 7.73-7.66 (m, 1H, H_{arom}), 7.54 (s, 2H, NH₂), 3.03-2.81 (m, 8H, H_{Trithia}), 2.76-2.65 (m, 2H, H_{Trithia}), 2.59-2.52 (m, 2H, H_{Trithia}). **¹³C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 156.5, 155.7, 153.3, 153.1, 147.0, 145.3, 138.3, 137.9, 128.0 (2C, 2x CH_{Phenyl}), 127.6, 126.4 (2C, 2x CH_{Phenyl}), 124.5, 124.3, 121.3, 104.2 (C_{SeCN}), 34.8 (C_{Trithia}), 34.2 (C_{Trithia}), 33.1 (C_{Trithia}), 33.0 (C_{Trithia}), 31.8 (C_{Trithia}), 31.4 (C_{Trithia}). **⁷⁷Se-NMR** (76 MHz, DMSO-*d*₆): δ = -215.3. **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3334, 2998, 2347, 2261, 2027, 1631, 1600, 1571, 1467, 1441, 1412, 1368, 1331, 1240, 1160, 1098, 1022, 913, 823, 748, 683, 599, 551, 519, 427. **HRMS** (ESI): C₂₃H₂₅N₄O₂RuS₄Se (M-PF₆⁻) berechnet: 698.9070, gefunden: 698.9065. **R_f**: 0.43 (MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:3:1).

Darstellung von Cyanidkomplex 200


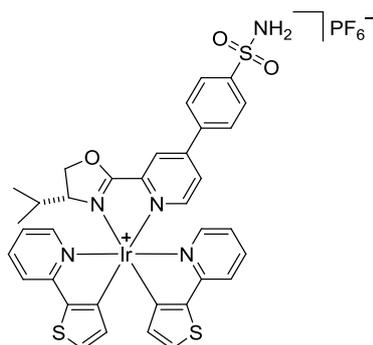
Der Cyanidkomplex **200** wurde als Nebenprodukt der Umsetzung von Ligand **152** und $[\text{Ru}([\text{9}] \text{aneS}_3)(\text{MeCN})_3](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ in abs. Dimethylformamid, mit anschließender Zugabe von Kaliumselencyanat, gewonnen. Hierzu wurde ein Gemisch aus Ligand **152** (10 mg, 32.1 μmol) und $[\text{Ru}([\text{9}] \text{aneS}_3)(\text{MeCN})_3](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (36 mg, 51.2 μmol) in abs. Dimethylformamid (5 mL) für 17.5 Stunden auf 85 °C erhitzt. Nach Zugabe von Kaliumselencyanat (7 mg, 48.6 μmol) in Wasser (200 μL) wurde die Lösung für 3.5 Stunden auf 95 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel bei reduziertem Druck 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 Wasser/Acetonitril aufgenommen, leicht erwärmt und ges. Ammoniumhexafluorophosphat-Lsg. zugetropft. Die Suspension wurde zentrifugiert (4000 upm, 10 Minuten, 4 °C), der erhaltene Feststoff dreimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und Cyanidkomplex **200** (13.3 mg, 55%) als gelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 8.96 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H_{arom}), 8.90-8.79 (m, 3H, H_{arom}), 8.57 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H, H_{arom}), 8.23 (dt, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H, H_{arom}), 8.01 (s, 4H, 4x H_{phenyl}), 7.68 (ddd, J = 7.4, 5.8, 1.1 Hz, 1H, H-5'), 7.55 (s, 2H, NH_2), 3.17-2.51 (m, 12H, $\text{H}_{\text{Trithia}}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 155.1, 155.2, 152.9, 149.9, 144.7, 138.0, 137.8, 137.3, 136.4, 128.0 (2C, 2x $\text{CH}_{\text{phenyl}}$), 127.3, 126.5 (2C, 2x $\text{CH}_{\text{phenyl}}$), 124.0, 123.8, 35.0 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 34.7 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 31.8 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 31.56 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 31.53 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$), 31.3 ($\text{C}_{\text{Trithia}}$). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3660, 3583, 3374, 3007, 2093, 1971, 1629, 1598, 1566, 1461, 1407, 1367, 1330, 1239, 1194, 1158, 1096, 1008, 910, 823, 789, 751, 723, 603, 553, 513, 465, 416. **HRMS** (ESI): $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2\text{RuS}_4$ (M- PF_6^-) berechnet: 618.9902, gefunden: 618.9890. **R_f**: 0.10 (MeCN/ H_2O /ges. KNO_3 -Lösung 50:3:1).

Darstellung von Cyanidkomplex **201**

Ein Gemisch aus Ligand **151** (10 mg, 32.1 μmol) und $[\text{Ru}([\text{9}]\text{aneS}_3)(\text{MeCN})_3](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (25 mg, 35.6 μmol) in abs. Dimethylformamid (5 mL) wurde 15 Stunden auf 85 °C erhitzt. Nach Zugabe von Kaliumcyanid (3 mg, 46.1 μmol) in 150 μL Wasser wurde die Lösung für 3 Stunden auf 95 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:3:1 → 50:6:2). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet, in einer geringen Menge Wasser/Acetonitril aufgenommen, leicht erwärmt und ges. Ammoniumhexafluorophosphat-Lsg. zugetropft. Die Suspension wurde zentrifugiert (4000 upm, 10 Minuten, 4 °C), der erhaltene Feststoff dreimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und Cyanidkomplex **201** (3.1 mg, 13%) als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.05 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H_{arom}), 8.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H_{arom}), 8.92 (d, J = 5.9 Hz, 1H, H_{arom}), 8.89 (d, J = 5.5 Hz, 1H, H_{arom}), 8.28-8.23 (m, 1H, H_{arom}), 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H, 2x H_{Phenyl}), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 2x H_{Phenyl}), 8.02-8.00 (m, 1H, H_{arom}), 7.69 (ddd, J = 7.5, 5.7, 1.2 Hz, 1H, H-5'), 7.53 (s, 2H, NH₂), 3.02-2.85 (m, 6H, H_{Trithia}), 2.74-2.66 (m, 3H, H_{Trithia}), 2.59-2.51 (m, 3H, H_{Trithia}). **¹³C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 156.3, 155.6, 153.1, 152.9, 147.0, 145.3, 138.4, 137.8, 137.5, 128.0 (2C, 2x CH_{Phenyl}), 127.4, 126.3 (2C, 2x CH_{Phenyl}), 124.4, 124.2, 121.3, 34.78 (C_{Trithia}), 34.76 (C_{Trithia}), 31.66 (C_{Trithia}), 31.63 (C_{Trithia}), 31.4 (C_{Trithia}). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 2985, 2084, 1611, 1473, 1435, 1413, 1389, 1329, 1159, 1099, 1020, 908, 821, 787, 753, 689, 655, 596, 551, 467, 424. **HRMS** (ESI): C₂₃H₂₅N₄O₂RuS₄ (M-PF₆⁻) berechnet: 618.9902, gefunden: 618.9912. **R_f**: 0.21 (MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:6:2).

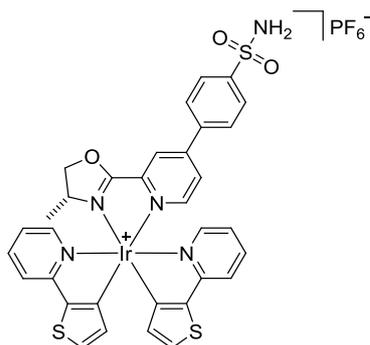
Darstellung von Iridiumkomplex 202


Ein Gemisch aus (*R*)-4-(2-(4-Isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)pyridin-4-yl)benzolsulfonamid (**175**) (8 mg, 23.2 μmol) und $[\text{IrCl}(\text{thpy})_2]_2$ (14 mg, 12.8 μmol) in Acetonitril/Methanol 2:1 (4.5 mL) wurde 6 Stunden auf 80 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 100:3:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet, in einer geringen Menge Wasser/Acetonitril aufgenommen, leicht erwärmt und ges. Ammoniumhexafluorophosphat-Lsg. zugetropft. Die Suspension wurde zentrifugiert (4000 upm, 10 Minuten, 4 °C), der erhaltene Feststoff dreimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und ein Diastereomeregemisch des Iridiumkomplexes **202** (16 mg, 70%, d.s. 1:1.2) als rotbrauner Feststoff erhalten. Das Diastereomerenverhältnis wurde anhand der beiden Signale des *CH*(*i*Pr)-Wasserstoffs im ¹H-NMR ermittelt.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃CN): δ = 8.35-8.32 (m, 2H, H_{arom}), 8.32-8.28 (m, 1H, H_{arom}), 8.27-8.22 (m, 1H, H_{arom}), 8.02 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H, 4x H_{Phenyl}), 7.95-7.85 (m, 8H, H_{arom}), 7.84-7.75 (m, 4H, H_{arom}), 7.70-7.60 (m, 5H, H_{arom}), 7.54 (ddd, *J* = 5.8, 1.3, 0.8 Hz, 1H, H_{arom}), 7.50 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H_{arom}), 7.47 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H_{arom}), 7.43 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H_{arom}), 7.40 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H_{arom}), 7.10 (ddd, *J* = 7.4, 5.9, 1.4 Hz, 1H, H_{arom}), 7.04-6.91 (m, 3H, H_{arom}), 6.25 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 2H, H_{arom}), 6.20 (dd, *J* = 4.8, 3.0 Hz, 2H, H_{arom}), 5.80 (bs, 4H, 2x NH₂), 5.00 (dd, *J* = 10.2, 9.6 Hz, 1H, H_{Oxazolin-5a}), 4.81-4.62 (m, 3H, H_{Oxazolin-5a}, 2x H_{Oxazolin-5b}), 4.43 (ddd, *J* = 10.1, 6.7, 3.0 Hz, 1H, *CH*(*i*Pr)), 3.54 (ddd, *J* = 10.2, 8.9, 3.1 Hz, 1H, *CH*(*i*Pr)), 1.73-1.61 (m, 1H, *CH*(CH₃)₂), 1.09-0.99 (m, 1H, *CH*(CH₃)₂), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 0.60 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H, CH₃), 0.58 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H, CH₃), -0.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃). **¹³C-NMR** (75 MHz, CD₃CN): δ = 153.1, 152.7, 152.5, 152.0, 151.2, 150.9, 150.6, 148.9, 146.2, 146.1, 145.9, 140.3, 140.2, 140.1, 140.0, 139.77, 139.76, 132.4, 131.8, 131.5, 131.3, 131.2, 131.0, 130.8, 130.3, 129.6, 129.4 (2C), 129.3, 128.0 (2C), 126.3, 126.2, 121.9, 121.8, 121.6, 121.3, 119.3, 119.2, 119.1, 119.0, 73.6 (C_{Oxazolin}), 73.3 (C_{Oxazolin}), 71.8 (C_{Oxazolin}), 70.0 (C_{Oxazolin}), 29.52 (C(CH₃)₂), 29.50 (C(CH₃)₂), 20.5 (1C, C(CH₃)₂), 19.1 (1C, C(CH₃)₂), 16.0 (1C, C(CH₃)₂), 13.0 (1C,

$C(CH_3)_2$). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 2953, 2916, 2873, 2839, 2163, 1602, 1471, 1379, 1339, 1250, 1162, 1099, 973, 936, 879, 839, 772, 722, 687, 656, 633, 599, 556, 467, 423. **HRMS** (ESI): $C_{35}H_{31}IrN_5O_3S_3$ ($M-PF_6^-$) berechnet: 858.1210, gefunden: 858.1209. **R_f**: 0.42 (MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 50:3:1).

Darstellung von Iridiumkomplex **203**

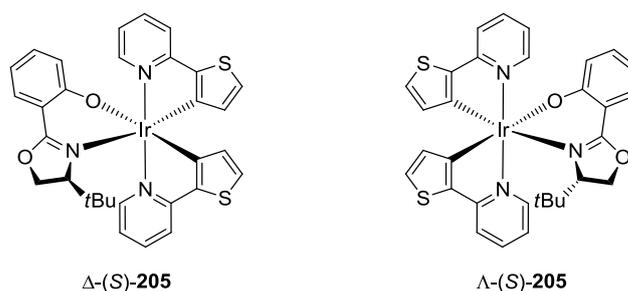


Ein Gemisch des nicht vollständig sauber isolierten (*R*)-4-(2-(4-Methyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)pyridin-4-yl)benzolsulfonamid (**178**) (9 mg, 28.4 μ mol) und $[IrCl(thpy)_2]_2$ (15 mg, 13.7 μ mol) in Acetonitril/Methanol 2:1 (4 mL) wurde 6 Stunden auf 80 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 100:3:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet, in einer geringen Menge Wasser/Acetonitril aufgenommen, leicht erwärmt und ges. Ammoniumhexafluorophosphat-Lsg. zugetropft. Die Suspension wurde zentrifugiert (4000 upm, 10 Minuten, 4 °C), der erhaltene Feststoff dreimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und 11 mg eines Feststoffes erhalten. Das verunreinigte Produkt wurde mittels HPLC gereinigt, die vereinigten Produktfraktionen im Vakuum getrocknet und Iridiumkomplex **203** als brauner Feststoff erhalten (10 mg, 71%, d.s. 1:1.6). Das Diastereomerenverhältnis wurde anhand der beiden Methylsignale im ¹H-NMR ermittelt.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃CN): δ = 8.40-8.36 (m, 1H, H_{arom}), 8.35-8.31 (m, 2H, H_{arom}), 8.27-8.23 (m, 1H, H_{arom}), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 4H, 4x H_{Phenyl}), 7.95-7.87 (m, 8H, H_{arom}), 7.84-7.75 (m, 4H, H_{arom}), 7.69-7.60 (m, 4H, H_{arom}), 7.59-7.56 (m, 1H, H_{arom}), 7.56-7.53 (m, 1H, H_{arom}), 7.50 (d, J = 4.8 Hz, 1H, H_{arom}), 7.49 (d, J = 4.8 Hz, 1H, H_{arom}), 7.43 (d, J = 4.8 Hz, 1H, H_{arom}), 7.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H, H_{arom}), 7.09-7.02 (m, 2H, H_{arom}), 6.94 (ddd, J = 7.3, 5.9, 1.3 Hz, 2H, H_{arom}), 6.26-6.24 (m, 2H, H_{arom}), 6.22 (d, J = 4.7 Hz, 1H, H_{arom}), 6.20 (d, J = 4.8 Hz, 1H, H_{arom}), 5.88 (bs, 4H, 4x NH₂), 5.18-5.09 (m, 1H,

H_{Oxazolín-5a}), 4.96 (dd, $J = 9.8, 8.9$ Hz, 1H, H_{Oxazolín-5a}), 4.52-4.40 (m, 3H, 2x H_{Oxazolín-5b}, CH(CH₃)), 3.83-3.72 (m, 1H, CH(CH₃)), 1.14 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH₃), 0.51 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃CN): $\delta = 172.61, 172.5, 164.8, 164.7, 164.6, 164.5, 153.1, 153.0, 152.8, 152.3, 152.0, 151.5, 151.2, 151.0, 150.7, 150.6, 148.9, 148.7, 146.2, 146.1, 140.1, 140.0, 139.9, 139.7, 138.2, 138.1, 137.6, 137.2, 132.4, 131.8, 131.4, 131.3, 131.2, 131.1, 130.6, 130.3, 129.5, 129.4, 128.0, 126.0, 125.9, 121.9, 121.7, 121.5, 121.4, 119.09, 119.05, 119.01, 118.9, 79.7$ (CH₂), 79.3 (CH₂), 62.9 (C(CH₃)), 61.7 (C(CH₃)), 19.2 (CH₃), 18.7 (CH₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3173, 3056, 2925, 1682, 1600, 1471, 1437, 1390, 1330, 1252, 1196, 1157, 1120, 1023, 929, 879, 826, 797, 770, 714, 682, 655, 631, 595, 544, 528, 431$. **HRMS** (ESI): C₃₃H₂₇IrN₅O₃S₃ (M-PF₆⁻) berechnet: 830.0897, gefunden: 830.0903. **R_f**: 0.54 (MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lösung 100:3:1). **HPLC**: Purospher® STAR RP-18e (5 μ m) 150 mm x 4.6 mm, 0.7 mL min⁻¹, 40% MeCN in H₂O (0.1% TFA) \rightarrow 60% MeCN in H₂O (0.1% TFA; über 20 Minuten), 25 °C, t_R (**203**) = 13.8-14.2 Minuten.

Darstellung der Iridiumkomplexe Δ -(S)-205 und Λ -(S)-205



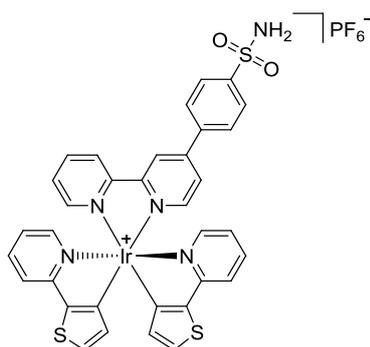
(S)-2-(4-*tert*-Butyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)phenol (20 mg, 91.2 μ mol) (**140**), [IrCl(thpy)₂]₂ (75 mg, 68.4 μ mol) und Silbertriflat (61 mg, 237 μ mol) wurden in abs. Dichlormethan (9 mL) vorgelegt. Nach Zugabe von Triethylamin (38.0 μ L, 274 μ mol) wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene braune Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (DCM). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet und Iridiumkomplex Δ -(S)-**205** (16.5 mg, 25%, d.r. 869:1) sowie Λ -(S)-**205** (2.0 mg, 3%, d.r. 450:1) als rötliche Feststoffe erhalten. Die Diastereomerenverhältnisse wurden anhand der *tert*-Butyl-Signale im ¹H-NMR ermittelt.

Δ -(S)-205:

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-*d*₆): δ = 8.69-6.63 (m, 1H, H_{arom}), 8.53 (ddd, *J* = 5.8, 1.4, 0.8 Hz, 1H, H_{arom}), 7.84-7.78 (m, 1H, H_{arom}), 7.76-7.69 (m, 1H, H_{arom}), 7.67-7.55 (m, 1H, H_{arom}), 7.60-7.55 (m, 1H, H_{arom}), 7.46 (dd, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 1H, H_{arom}), 7.21 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H_{arom}), 7.15 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, H_{arom}), 7.11 (ddd, *J* = 7.3, 5.8, 1.4 Hz, 1H, H_{arom}), 7.02 (ddd, *J* = 8.7, 6.8, 1.9 Hz, 1H, H_{arom}), 6.95 (ddd, *J* = 7.3, 5.8, 1.4 Hz, 1H, H_{arom}), 6.36 (dd, *J* = 8.6, 0.9 Hz, 1H, H_{arom}), 6.30 (ddd, *J* = 8.0, 6.9, 1.1 Hz, 1H, H_{arom}), 6.15 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H_{arom}), 5.96 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, H_{arom}), 4.55 (dd, *J* = 9.2, 2.1 Hz, 1H, H_{Oxazolin-5a}), 3.39 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H, H_{Oxazolin-5b}), 3.14 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H, CH(*t*Bu)), 0.73 (s, 9H, 3x CH₃). R_f: 0.10 (DCM).

 Λ -(S)-205:

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-*d*₆): δ = 9.01 (dd, *J* = 5.8, 1.5 Hz, 1H, H_{arom}), 8.55-8.50 (m, 1H, H_{arom}), 7.82 (ddd, *J* = 8.0, 7.5, 1.6 Hz, 1H, H_{arom}), 7.71-7.61 (m, 2H, H_{arom}), 7.58 (dd, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 1H, H_{arom}), 7.50-7.45 (m, 1H, H_{arom}), 7.32 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, H_{arom}), 7.23-7.10 (m, 3H, H_{arom}), 7.02 (ddd, *J* = 8.7, 6.8, 1.9 Hz, 1H, H_{arom}), 6.43 (dd, *J* = 8.6, 1.1 Hz, 1H, H_{arom}), 6.28 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, H_{arom}), 6.20 (ddd, *J* = 8.0, 6.8, 1.2 Hz, 1H, H_{arom}), 5.81 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H_{arom}), 4.77 (dd, *J* = 9.7, 2.1 Hz, 1H, H_{Oxazolin-5a}), 4.64 (dd, *J* = 9.7, 8.0 Hz, 1H, H_{Oxazolin-5b}), 3.65 (dd, *J* = 8.0, 2.1 Hz, 1H, CH(*t*Bu)), 0.34 (s, 9H, 3x CH₃). R_f: 0.22 (DCM).

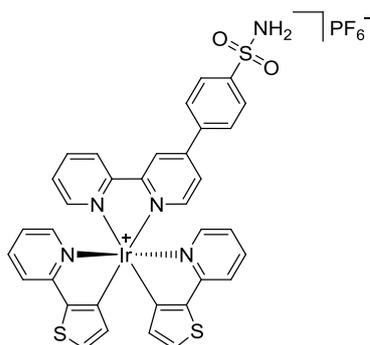
Darstellung von Iridiumkomplex Δ -190


Iridiumkomplex Δ -(S)-**205** (16.0 mg, 21.9 μmol , d.r. 869:1) und Ligand **151** (21 mg, 67.4 μmol) wurden unter Lichtausschluss in abs. Acetonitril (4 mL) vorgelegt. Nach Zugabe von Trifluoressigsäure (5.06 μL , 65.7 μmol) wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lsg. 100:3:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet, in einer geringen Menge Wasser/Acetonitril aufgenommen, leicht erwärmt und ges. Ammoniumhexafluorophosphat-Lsg. zugetropft. Die Suspension wurde zentrifugiert (4000 upm, 10 Minuten, 4 °C), der erhaltene Feststoff dreimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und 17 mg eines orangenen Feststoffes erhalten. Das verunreinigte Produkt wurde mittels HPLC gereinigt, die vereinigten Produktfraktionen im Vakuum getrocknet und Iridiumkomplex Δ -**190** als oranger Feststoff erhalten (12.0 mg, 57%, e.r. 56:1). Das relative Enantiomerenverhältnis der Komplexe Δ -**190** sowie Λ -**190** wurde mittels chiraler HPLC bestimmt.

¹H-NMR (500 MHz, CD₃CN): δ = 8.78 (d, J = 1.6 Hz, 1H, H_{arom}), 8.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H_{arom}), 8.17 (dt, 8.0, 1.6 Hz, 1H, H_{arom}), 8.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H, 2x H_{phenyl}), 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H, 2x H_{phenyl}), 7.98 (ddd, J = 5.4, 1.5, 0.6 Hz, 1H, H_{arom}), 7.97 (dd, 5.8, 0.4 Hz, 1H, H_{arom}), 7.80 (dd, J = 5.8, 1.9 Hz, 1H, H_{arom}), 7.76-7.71 (m, 2H, H_{arom}), 7.68-7.64 (m, 2H, H_{arom}), 7.59-7.55 (m, 2H, H_{arom}), 7.54 (ddd, J = 5.9, 1.4, 0.9 Hz, 1H, H_{arom}), 7.52 (dd, J = 4.7, 3.7 Hz, 2H, H_{arom}), 6.87-6.83 (m, 2H, H_{arom}), 6.28 (dd, J = 4.7, 4.1 Hz, 2H), 6.02 (bs, 2H, NH₂). **¹³C-NMR** (125MHz, CD₃CN): δ = 164.60, 164.59, 157.6, 156.8, 153.3, 153.0, 152.3, 152.2, 150.7, 150.6, 150.5, 146.0, 140.4, 140.3, 140.1, 137.83, 137.82, 131.56, 131.53, 131.44, 131.42, 129.6, 129.4 (2C, 2x C_{phenyl}), 127.9 (2C, 2x C_{phenyl}), 127.3, 125.9, 123.7, 121.63, 121.57, 119.3. **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3053, 2275, 2193, 2115, 2038, 1969, 1678, 1603, 1470, 1435, 1391, 1330, 1239, 1197, 1156, 1122, 1020, 948, 925, 878, 831, 769, 714, 688, 652, 629, 595, 551, 521, 452, 431. **HRMS** (ESI): C₃₄H₂₅IrN₅O₂S₃ (M-PF₆⁻) berechnet: 824.0791, gefunden: 824.0791. **R_f**: 0.48 (MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lsg. 50:3:1). **HPLC** (Reinigung): Purospher®

STAR RP-18e (5 μm) 150 mm x 4.6 mm, 0.7 mL min^{-1} , 40% MeCN in H_2O (0.1% TFA) \rightarrow 60% MeCN in H_2O (0.1% TFA; über 20 Minuten), 25 $^\circ\text{C}$, t_R ($\Delta\text{-190}$) = 14.3 Minuten. **HPLC** (Analyse): Daicel Chiralpak[®] IA (5 μm) 250 mm x 4.6 mm, 0.5 mL min^{-1} , 40% MeCN in H_2O (0.1% TFA) \rightarrow 60% MeCN in H_2O (0.1% TFA; über 30 Minuten), 40 $^\circ\text{C}$, t_R ($\Delta\text{-190}$) = 21.5 Minuten, t_R ($\Lambda\text{-190}$) = 23.1 Minuten. **CD** ($\Delta\varepsilon$ [$\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$]; DMSO): 280.5 nm (+35), 333.5 nm (−27), 421.5 (+14).

Darstellung von Iridiumkomplex $\Lambda\text{-190}$



Iridiumkomplex $\Lambda\text{-}(S)\text{-205}$ (2.0 mg, 2.7 μmol , d.r. 450:1) und Ligand **151** (3 mg, 9.6 μmol) wurden unter Lichtausschluss in abs. Acetonitril (2 mL) vorgelegt. Nach Zugabe von Trifluoressigsäure (0.63 μL , 8.2 μmol) wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (MeCN/ H_2O /ges. $\text{KNO}_3\text{-Lsg.}$ 100:3:1). Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum getrocknet, in einer geringen Menge Wasser/Acetonitril aufgenommen, leicht erwärmt und ges. Ammoniumhexafluorophosphat-Lsg. zugetropft. Die Suspension wurde zentrifugiert (4000 upm, 10 Minuten, 4 $^\circ\text{C}$), der erhaltene Feststoff dreimal mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und 17 mg eines orangenen Feststoffes erhalten. Das verunreinigte Rohprodukt wurde mittels HPLC gereinigt, die vereinigten Produktfraktionen im Vakuum getrocknet und Iridiumkomplex $\Lambda\text{-190}$ als oranger Feststoff erhalten (1.8 mg, 68%, e.r. 13:1). Das relative Enantiomerenverhältnis der Komplexe $\Delta\text{-190}$ sowie $\Lambda\text{-190}$ wurde mittels chiraler HPLC bestimmt.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3CN): δ = 8.75 (d, J = 1.4 Hz, 1H, H_{arom}), 8.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_{arom}), 8.17 (dt, 8.0, 1.4 Hz, 1H, H_{arom}), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 2x H_{phenyl}), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 2x H_{phenyl}), 7.98 (d, J = 5.8 Hz, 2H, H_{arom}), 7.81 (dd, J = 5.8, 1.8 Hz, 1H, H_{arom}), 7.76-7.71 (m, 2H, H_{arom}), 7.68-7.63 (m, 2H, H_{arom}), 7.60-7.51 (m, 5H, H_{arom}), 6.88-6.81 (m, 2H, H_{arom}), 6.29 (t, J = 4.5 Hz, 2H, H_{arom}), 5.86 (s, 2H, NH_2). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3396, 3187, 3055, 2921, 2340, 1680, 1604, 1472,

1435, 1393, 1332, 1239, 1198, 1159, 1123, 1021, 951, 879, 826, 794, 771, 715, 690, 653, 630, 596, 552, 518, 432. **HRMS** (ESI): $C_{34}H_{25}IrN_5O_2S_3$ (M-PF₆⁻) berechnet: 824.0791, gefunden: 824.0794. **R_f**: 0.49 MeCN/H₂O/ges. KNO₃-Lsg. 50:3:1). **HPLC** (Reinigung): Purospher® STAR RP-18e (5 μm) 150 mm x 4.6 mm, 0.7 mL min⁻¹, 40% MeCN in H₂O (0.1% TFA) → 60% MeCN in H₂O (0.1% TFA; über 20 Minuten), 25 °C, t_R (Λ-**190**) = 14.3 Minuten. **HPLC** (Analyse): Daicel Chiralpak® IA (5 μm) 250 mm x 4.6 mm, 0.5 mL min⁻¹, 40% MeCN in H₂O (0.1% TFA) → 60% MeCN in H₂O (0.1% TFA; über 30 Minuten), 40 °C, t_R (Δ-**190**) = 21.5 Minuten, t_R (Λ-**190**) = 23.1 Minuten. **CD** (Δε [L mol⁻¹ cm⁻¹]; DMSO): 280 nm (-26), 336.5 nm (+20), 422.5 (-11).

5.4 Bestimmung der IC₅₀-Werte

Bestimmung der IC₅₀-Werte für hHDAC1, 6 und 8

Die IC₅₀-Werte gegenüber den drei Isoformen hHDAC1, 6 und 8 wurden von Mitarbeitern der Arbeitsgruppe MANFRED JUNG am Institut für Pharmazeutische Wissenschaften der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg durchgeführt.

Bestimmung der IC₅₀-Werte für hCA I

Für die Bestimmung der IC₅₀-Werte wurde lyophilisierte, aus humanen Erythrozyten gewonnene Carboanhydrase I der Firma *Sigma-Aldrich* (C4396) verwendet. Hiervon wurden aliquotierte 5 µM Stammlösungen angefertigt (20 mM Tris/HCl, 20 mM NaCl, pH-Wert 8.0) und bei –80 °C gelagert. Für den Assay wurde die Enzym-Stammlösung mit Assaypuffer (50 mM Tris/HCl, 100 mM Na₂SO₄, 0.005% Tween-20, pH-Wert 7.6) auf eine 1.5 µM Lösung verdünnt. Von dem Substrat *p*-Nitrophenolacetat wurde eine frische 2.5 mM Substrat-Stammlösung in Acetonitril verwendet. Ausgehend von einer 10 µM Stammlösung der zu testenden Verbindungen in Dimethylsulfoxid wurde eine Verdünnungsreihe mit einem Dimethylsulfoxid/Wasser-Gemisch (1:1) angelegt. Der Assay wurde bei einer finalen Konzentration des Enzyms von 150 nM und einem Gesamtvolumen von 100 µL in hochtransparenten Polystyrolmikrotiterplatten bei Raumtemperatur durchgeführt. Nach 15 Minuten Präinkubation des Enzym/Substrat-Komplexes wurde die Reaktion durch Zugabe des Substrates zu einer finalen Konzentration von 250 µM gestartet. In Tabelle 4 werden die anteiligen Zusammensetzungen in den verschiedenen *Wells* zusammengefasst.

Tab. 4: Zusammensetzung des hCA I-Assays. Die Kontrollprobe zeigt die maximale Hydrolyse ohne Anwesenheit eines Inhibitors und die Hintergrundprobe die spontane Hydrolyse ohne Enzym.

	Assaypuffer	Inhibitor	DMSO/H ₂ O (1:1)	Enzym	Substrat
Hintergrund	85 µL	---	5 µL	---	10 µL
Kontrolle	75 µL	---	5 µL	10 µL	10 µL
Inhibition	75 µL	5 µL	---	10 µL	10 µL

Der Reaktionsverlauf wurde mit einem Mikrotiterplattenlesegerät (Spectramax M5, *Molecular Devices*) überwacht (1 Scan bei 405 nm pro Minute). Zur Auswertung wurde der Absorptionsunterschied ($\Delta_{\text{Absorption}}$) zwischen 60 Minuten und 120 Minuten nach Zugabe des

Substrates, als Mittelwert von zwei Messungen verwendet. Der IC_{50} -Wert wurde definiert als die Konzentration an Inhibitor, bei welcher $\Delta_{\text{Absorption}}$ auf einer sigmoidalen Ausgleichskurve 50% der Kontrollprobe, korrigiert durch den Hintergrund, betrug.

Bestimmung der IC_{50} -Werte für hCA II

Für die Bestimmung der IC_{50} -Werte wurde die lyophilisierte humane Carboanhydrase II Firma *Sigma-Aldrich* (C6165) verwendet. Hiervon wurden aliquotierte 5 μM Stammlösungen angefertigt (20 mM Tris/HCl, 20 mM NaCl, pH-Wert 8.0) und bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ gelagert. Für den Assay wurde die Enzym-Stammlösung mit Assaypuffer (50 mM Tris/HCl, 100 mM Na_2SO_4 , 0.005% Tween-20, pH-Wert 7.6) auf eine 0.5 μM Lösung verdünnt. Von dem Substrat *p*-Nitrophenolacetat wurde eine frische 2.5 mM Substrat-Stammlösung in Acetonitril verwendet. Ausgehend von einer 10 μM Stammlösung der zu testenden Verbindungen in Dimethylsulfoxid wurde eine Verdünnungsreihe mit einem Dimethylsulfoxid/Wasser-Gemisch (1:1) angelegt. Der Assay wurde bei einer finalen Konzentration des Enzyms von 50 nM und einem Gesamtvolumen von 100 μL in hochtransparenten Polystyrolmikrotiterplatten bei Raumtemperatur durchgeführt. Nach 15 Minuten Präinkubation des Enzym/Substrat-Komplexes wurde die Reaktion durch Zugabe des Substrates zu einer finalen Konzentration von 250 μM gestartet. In Tabelle 5 werden die anteiligen Zusammensetzungen in den verschiedenen *Wells* zusammengefasst.

Tab. 5: Zusammensetzung des hCA II-Assays. Die Kontrollprobe zeigt die maximale Hydrolyse ohne Anwesenheit eines Inhibitors und die Hintergrundprobe die spontane Hydrolyse ohne Enzym.

	Assaypuffer	Inhibitor	DMSO/H ₂ O (1:1)	Enzym	Substrat
Hintergrund	85 μL	---	5 μL	---	10 μL
Kontrolle	75 μL	---	5 μL	10 μL	10 μL
Inhibition	75 μL	5 μL	---	10 μL	10 μL

Der Reaktionsverlauf wurde mit einem Mikrotiterplattenlesegerät (Spectramax M5, *Molecular Devices*) überwacht (1 Scan bei 405 nm pro Minute). Zur Auswertung wurde der Absorptionsunterschied ($\Delta_{\text{Absorption}}$) zwischen 30 Minuten und 60 Minuten nach Zugabe des Substrates als Mittelwert von zwei Messungen verwendet. Der IC_{50} -Wert wurde definiert als die Konzentration an Inhibitor, bei welcher $\Delta_{\text{Absorption}}$ auf einer sigmoidalen Ausgleichskurve 50% der Kontrollprobe, korrigiert durch den Hintergrund, betrug.

Kapitel 6

Literatur

- [1] K. H. Thompson, C. Orvig, *Science* **2003**, *300*, 936–939.
- [2] C. Orvig, M. J. Abrams, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2201–2204.
- [3] N. Farrell, *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *232*, 1–4.
- [4] G. Gasser, I. Ott, N. Metzler-Nolte, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3–25.
- [5] P. Ehrlich, A. Bertheim, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, *45*, 756–766.
- [6] N. C. Lloyd, H. W. Morgan, B. K. Nicholson, R. S. Ronimus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 941–944.
- [7] M. A. Jakupec, M. Galanski, V. B. Arion, C. G. Hartinger, B. K. Keppler, *Dalton Trans.* **2008**, 183–194.
- [8] M. Peyrone, *Ann. Chem. Pharm.* **1844**, *51*, 1–29.
- [9] B. Rosenberg, L. van Camp, T. Krigas, *Nature* **1965**, *205*, 698–699.
- [10] J. Reedijk, *Chem. Commun.* **1996**, 801–806.
- [11] E. R. Jamieson, S. J. Lippard, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2467–2498.
- [12] L. Galluzzi, L. Senovilla, I. Vitale, J. Michels, I. Martins, O. Kepp, M. Castedo, G. Kroemer, *Oncogene* **2012**, *31*, 1869–1883.
- [13] H. Köpf, P. Köpf-Maier, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 477–478.
- [14] M. Guo, H. Sun, H. J. McArdle, L. Gambling, P. J. Sadler, *Biochemistry* **2000**, *39*, 10023–10033.
- [15] P. M. Abeyasinghe, M. M. Harding, *Dalton Trans.* **2007**, 3474–3482.
- [16] S. Gómez-Ruiz, D. Maksimović-Ivanić, S. Mijatović, G. N. Kaluđerović, *Bioinorganic Chemistry and Applications* **2012**, *2012*, 1–14.
- [17] S. Top, A. Vessières, G. Leclercq, J. Quivy, J. Tang, J. Vaissermann, M. Huché, G. Jaouen, *Chemistry* **2003**, *9*, 5223–5236.
- [18] G. Jaouen, S. Top, A. Vessières, G. Leclercq, M. J. McGlinchey, *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 2505–2517.
- [19] P. Pigeon, S. Top, A. Vessières, M. Huché, E. A. Hillard, E. Salomon, G. Jaouen, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2814–2821.

- [20] E. Hillard, A. Vessières, L. Thouin, G. Jaouen, C. Amatore, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 285–290.
- [21] J. R. Dilworth, S. J. Parrott, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 43–55.
- [22] E. Deutsch, W. Bushong, K. Glavan, R. Elder, V. Sodd, K. Scholz, D. Fortman, S. Lukes, *Science* **1981**, *214*, 85–86.
- [23] J. F. Kronauge, A. S. Leòn, E. S. Verdera, H. S. Balter, E. T. Leòn, F. Mut, M. C. Oliveira, F. A. Garcia, B. L. Holman, A. Davison, *J. Nucl. Med.* **1992**, *33*, 1949–1957.
- [24] R. Alberto, R. Schibli, R. Waibel, U. Abram, A. P. Schubiger, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *190-192*, 901–919.
- [25] G. Jaouen, S. Top, A. Vessières, R. Alberto, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *600*, 23–36.
- [26] P. Caravan, J. J. Ellison, T. J. McMurry, R. B. Lauffer, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2293–2352.
- [27] É. Tóth, L. Burai, E. Brücher, A. E. Merbach, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, 1587–1594.
- [28] S. V. Frye, *Nat. Chem. Biol.* **2010**, *6*, 159–161.
- [29] *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 243–355.
- [30] A. Smith, *Nature* **2002**, *418*, 453–459.
- [31] T. J. Marrone, J. M. Briggs, J. A. McCammon, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1997**, *37*, 71–90.
- [32] G. Schneider, *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 2095–2101.
- [33] E. Meggers, *Chem. Commun.* **2009**, 1001–1010.
- [34] M. Patra, G. Gasser, *Chembiochem* **2012**, *13*, 1232–1252.
- [35] 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. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 18787–18792.
- [36] E. Meggers, G. Atilla-Gokcumen, H. Bregman, J. Maksimoska, S. Mulcahy, N. Pagano, D. Williams, *Synlett* **2007**, *2007*, 1177–1189.
- [37] F. P. Dwyer, E. C. Gyarfas, W. P. Rogers, J. H. Koch, *Nature* **1952**, *170*, 190–191.
- [38] F. P. Dwyer, E. C. Gyarfas, R. D. Wright, A. Shulman, *Nature* **1957**, *179*, 425–426.
- [39] F. P. Dwyer, E. Mayhew, E. M. F. Roe, A. Shulman, *Br. J. Cancer* **1965**, *19*, 195–199.
- [40] F. P. Dwyer, I. K. Reid, A. Shulman, G. M. Laycock, S. Dixon, *Aust. J. Biol. Sci.* **1969**, *47*, 203–218.
- [41] E. Toyota, K. K. S. Ng, H. Sekizaki, K. Itoh, K. Tanizawa, M. N. G. James, *J. Mol. Biol.* **2001**, *305*, 471–479.
- [42] E. Meggers, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2007**, *11*, 287–292.

- [43] G. Manning, D. B. Whyte, R. Martinez, T. Hunter, S. Sudarsanam, *Science* **2002**, *298*, 1912–1934.
- [44] A. Huwe, R. Mazitschek, A. Giannis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2122–2138.
- [45] A. L. Hopkins, C. R. Groom, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 727–730.
- [46] J. Zhang, P. L. Yang, N. S. Gray, *Nat. Rev. Cancer* **2009**, *9*, 28–39.
- [47] 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. Lélías, 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.
- [48] 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.
- [49] L. Feng, Y. Geisselbrecht, S. Blanck, A. Wilbuer, G. E. Atila-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.
- [50] S. Dieckmann, R. Riedel, K. Harms, E. Meggers, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 813–821.
- [51] S. Mollin, S. Blanck, K. Harms, E. Meggers, *Inorg. Chim. Acta* **2012** (DOI: 10.1016/j.ica.2012.04.035).
- [52] S. Blanck, J. Maksimoska, J. Baumeister, K. Harms, R. Marmorstein, E. Meggers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5244–5246.
- [53] R. D. Kornberg, Y. Lorch, *Cell* **1999**, *98*, 285–294.
- [54] K. Luger, A. W. Mäder, R. K. Richmond, D. F. Sargent, T. J. Richmond, *Nature* **1997**, *389*, 251–260.
- [55] M. Biel, V. Wascholowski, A. Giannis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3186–3216.
- [56] M. Grunstein, *Nature* **1997**, *389*, 349–352.
- [57] Y.-H. Jin, *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 29409–29417.
- [58] P. Bali, M. Pranpat, J. Bradner, M. Balasis, W. Fiskus, F. Guo, K. Rocha, S. Kumaraswamy, S. Boyapalle, P. Atadja, E. Seto, K. Bhalla, *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 26729–26734.
- [59] H. Y. Cohen, S. Lavu, K. J. Bitterman, B. Hekking, T. A. Imahiyerobo, C. Miller, R. Frye, H. Ploegh, B. M. Kessler, D. A. Sinclair, *Mol. Cell* **2004**, *13*, 627–638.
- [60] M. A. Glozak, N. Sengupta, X. Zhang, E. Seto, *Gene* **2005**, *363*, 15–23.
- [61] M. Dokmanovic, C. Clarke, P. A. Marks, *Mol. Cancer Res.* **2007**, *5*, 981–989.
- [62] H.-J. Kim, S.-C. Bae, *Am. J. Transl. Res.* **2011**, *3*, 166–179.

- [63] C. Choudhary, C. Kumar, F. Gnad, M. L. Nielsen, M. Rehman, T. C. Walther, J. V. Olsen, M. Mann, *Science* **2009**, *325*, 834–840.
- [64] A. J. M. de Ruijter, A. H. van Gennip, H. N. Caron, S. Kemp, A. B. P. van Kuilenburg, *Biochem. J.* **2003**, *370*, 737.
- [65] I. V. Gregoret, Y.-M. Lee, H. V. Goodson, *J. Mol. Biol.* **2004**, *338*, 17–31.
- [66] S. G. Gray, T. J. Ekström, *Exp. Cell Res.* **2001**, *262*, 75–83.
- [67] E. Verdin, F. Dequiedt, H. G. Kasler, *Trends Genet.* **2003**, *19*, 286–293.
- [68] G. Blander, L. Guarente, *Annu. Rev. Biochem.* **2004**, *73*, 417–435.
- [69] N. P. Pavletich, M. S. Finnin, J. R. Donigian, A. Cohen, V. M. Richon, R. A. Rifkind, P. A. Marks, R. Breslow, *Nature* **1999**, *401*, 188–193.
- [70] P. Bertrand, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2095–2116.
- [71] K. Vanommeslaeghe, F. de Proft, S. Loverix, D. Tourwé, P. Geerlings, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3987–3992.
- [72] C. Corminboeuf, P. Hu, M. E. Tuckerman, Y. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4530–4531.
- [73] D.-F. Wang, O. Wiest, P. Helquist, H.-Y. Lan-Hargest, N. L. Wiech, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3409–3417.
- [74] A. Vannini, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 15064–15069.
- [75] A. Schuetz, J. Min, A. Allali-Hassani, M. Schapira, M. Shuen, P. Loppnau, R. Mazitschek, N. P. Kwiatkowski, T. A. Lewis, R. L. Maglathin, T. H. McLean, A. Bochkarev, A. N. Plotnikov, M. Vedadi, C. H. Arrowsmith, *J. Biol. Chem.* **2008**, *283*, 11355–11363.
- [76] M. J. Bottomley, P. Lo Surdo, P. Di Giovine, A. Cirillo, R. Scarpelli, F. Ferrigno, P. Jones, P. Neddermann, R. de Francesco, C. Steinkuhler, P. Gallinari, A. Carfi, *J. Biol. Chem.* **2008**, *283*, 26694–26704.
- [77] J. C. Bressi, A. J. Jennings, R. Skene, Y. Wu, R. Melkus, R. D. Jong, S. O’Connell, C. E. Grimshaw, M. Navre, A. R. Gangloff, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3142–3145.
- [78] S. Timmermann, H. Lehrmann, A. Poleskaya, A. Harel-Bellan, *Cell. Mol. Life Sci.* **2001**, *58*, 728–736.
- [79] O. Witt, H. E. Deubzer, T. Milde, I. Oehme, *Cancer Lett.* **2009**, *277*, 8–21.
- [80] C. H. Arrowsmith, C. Bountra, P. V. Fish, K. Lee, M. Schapira, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2012**, *11*, 384–400.
- [81] S. S. Ramalingam, R. A. Parise, R. K. Ramanathan, R. K. Ramanathan, T. F. Lagattuta, L. A. Musguire, R. G. Stoller, D. M. Potter, A. E. Argiris, J. A. Zwiebel, M. J. Egorin, C. P. Belani, *Clin. Cancer Res.* **2007**, *13*, 3605–3610.

- [82] J.-W. Jeong, M.-K. Bae, M.-Y. Ahn, S.-H. Kim, T.-K. Sohn, M.-H. Bae, M.-A. Yoo, E. J. Song, K.-J. Lee, K.-W. Kim, *Cell* **2002**, *111*, 709–720.
- [83] C. Dinarello, G. Fossati, P. Mascagni, *Mol. Med.* **2011**, *17*, 333–352.
- [84] E. Hockly, V. M. Richon, B. Woodman, D. L. Smith, X. Zhou, E. Rosa, K. Sathasivam, S. Ghazi-Noori, A. Mahal, P. A. S. Lowden, J. S. Steffan, J. L. Marsh, L. M. Thompson, C. M. Lewis, P. A. Marks, G. P. Bates, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2003**, *100*, 2041–2046.
- [85] T. F. Outeiro, E. Kontopoulos, S. M. Altmann, I. Kufareva, K. E. Strathearn, A. M. Amore, C. B. Volk, M. M. Maxwell, J.-C. Rochet, P. J. McLean, A. B. Young, R. Abagyan, M. B. Feany, B. T. Hyman, A. G. Kazantsev, *Science* **2007**, *317*, 516–519.
- [86] H. Qing, G. He, P. T. T. Ly, C. J. Fox, M. Staufenbiel, F. Cai, Z. Zhang, S. Wei, X. Sun, C.-H. Chen, W. Zhou, K. Wang, W. Song, *J. Exp. Med.* **2008**, *205*, 2781–2789.
- [87] T. A. McKinsey, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2012**, *52*, 303–319.
- [88] N. Sengupta, E. Seto, *J. Cell. Biochem.* **2004**, *93*, 57–67.
- [89] M. Jung, K. Hoffmann, G. Brosch, P. Loidl, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1655–1658.
- [90] K. Vanommeslaeghe, S. Loverix, P. Geerlings, D. Tourwé, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 6070–6082.
- [91] S. M. Sternson, J. C. Wong, C. M. Grozinger, S. L. Schreiber, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4239–4242.
- [92] A. V. Bieliauskas, M. K. H. Pflum, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1402–1413.
- [93] N. Tsuji, M. Kobayashi, K. Nagashima, Y. Wakisaka, K. Koizumi, *J. Antibiot.* **1976**, *29*, 1–6.
- [94] M. Yoshida, M. Kijima, M. Akita, T. Beppu, *J. Biol. Chem.* **1990**, *265*, 17174–17179.
- [95] V. M. Richon, *Br. J. Cancer* **2006**, *95*, 2–6.
- [96] M. Duvic, R. Talpur, X. Ni, C. Zhang, P. Hazarika, C. Kelly, J. H. Chiao, J. F. Reilly, J. L. Ricker, V. M. Richon, S. R. Frankel, *Blood* **2007**, *109*, 31–39.
- [97] J. R. Somoza, R. J. Skene, B. A. Katz, C. Mol, J. D. Ho, A. J. Jennings, C. Luong, A. Arvai, J. J. Buggy, E. Chi, J. Tang, B.-C. Sang, E. Verner, R. Wynands, E. M. Leahy, D. R. Dougan, G. Snell, M. Navre, M. W. Knuth, R. V. Swanson, D. E. McRee, L. W. Tari, *Structure* **2004**, *12*, 1325–1334.
- [98] K. KrennHrubec, B. L. Marshall, M. Hedglin, E. Verdin, S. M. Ulrich, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2874–2878.
- [99] S. Balasubramanian, J. Ramos, W. Luo, M. Sirisawad, E. Verner, J. J. Buggy, *Leukemia* **2008**, *22*, 1026–1034.
- [100] J. C. Wong, R. Hong, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5586–5587.

- [101] S. J. Haggarty, K. M. Koeller, J. C. Wong, C. M. Grozinger, S. L. Schreiber, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2003**, *100*, 4389–4394.
- [102] S. J. Haggarty, K. M. Koeller, J. C. Wong, R. A. Butcher, S. L. Schreiber, *Chem. Biol.* **2003**, *10*, 383–396.
- [103] K. V. Butler, J. Kalin, C. Brochier, G. Vistoli, B. Langley, A. P. Kozikowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10842–10846.
- [104] M. Kijima, M. Yoshida, K. Sugita, S. Horinouchi, T. Beppu, *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 22429–22435.
- [105] R. Furumai, Y. Komatsu, N. Nishino, S. Khochbin, M. Yoshida, S. Horinouchi, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, *98*, 87–92.
- [106] H. Ueda, H. Nakajima, Y. Hori, T. Fujita, M. Nishimura, T. Goto, M. Okuhara, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 301–310.
- [107] C. Campas-Moya, *Drugs Today* **2009**, *45*, 787–795.
- [108] R. Furumai, A. Matsuyama, N. Kobashi, K.-H. Lee, M. Nishiyama, H. Nakajima, A. Tanaka, Y. Komatsu, N. Nishino, M. Yoshida, S. Horinouchi, *Cancer Res.* **2002**, *62*, 4916–4921.
- [109] T. Beckers, C. Burkhardt, H. Wieland, P. Gimnich, T. Ciossek, T. Maier, K. Sanders, *Int. J. Cancer* **2007**, *121*, 1138–1148.
- [110] D. J. Witter, P. Harrington, K. J. Wilson, M. Chenard, J. C. Fleming, B. Haines, A. M. Kral, J. P. Secrist, T. A. Miller, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 726–731.
- [111] J. L. Methot, P. K. Chakravarty, M. Chenard, J. Close, J. C. Cruz, W. K. Dahlberg, J. Fleming, C. L. Hamblett, J. E. Hamill, P. Harrington, A. Harsch, R. Heidebrecht, B. Hughes, J. Jung, C. M. Kenific, A. M. Kral, P. T. Meinke, R. E. Middleton, N. Ozerova, D. L. Sloman, M. G. Stanton, A. A. Szewczak, S. Tyagarajan, D. J. Witter, J. P. Secrist, T. A. Miller, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 973–978.
- [112] J. S. Chen, D. V. Faller, R. A. Spanjaard, *Curr. Cancer Drug Targets* **2003**, *3*, 219–236.
- [113] J. Spencer, J. Amin, M. Wang, G. Packham, S. S. S. Alwi, G. J. Tizzard, S. J. Coles, R. M. Paranal, J. E. Bradner, T. D. Heightman, *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 358–362.
- [114] R. G. Khalifah, *J. Biol. Chem.* **1971**, *246*, 2561–2573.
- [115] D. W. Christianson, J. D. Cox, *Annu. Rev. Biochem.* **1999**, *68*, 33–57.
- [116] C. T. Supuran, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2008**, *7*, 168–181.
- [117] B. C. Tripp, *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 48615–48618.
- [118] B. C. Tripp, *J. Biol. Chem.* **2003**, *279*, 6683–6687.
- [119] T. W. Lane, M. A. Saito, G. N. George, I. J. Pickering, R. C. Prince, F. M. M. Morel, *Nature* **2005**, *435*, 42.

- [120] Y. Xu, L. Feng, P. D. Jeffrey, Y. Shi, F. M. M. Morel, *Nature* **2008**, *452*, 56–61.
- [121] J. G. Ferry, *Biochim. Biophys. Acta* **2010**, *1804*, 374–381.
- [122] V. Alterio, A. Di Fiore, K. D'Ambrosio, C. T. Supuran, G. de Simone, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 4421–4468.
- [123] M. Hilvo, A. Innocenti, S. M. Monti, G. de Simone, C. T. Supuran, S. Parkkila, *Curr. Pharm. Des.* **2008**, *14*, 672–678.
- [124] B. W. Clare, C. T. Supuran, *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **2006**, *2*, 113–137.
- [125] S. Lindskog, *Pharmacol. Ther.* **1997**, *74*, 1–20.
- [126] K. K. Kannan, M. Ramanadham, T. A. Jones, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1984**, *429*, 49–60.
- [127] A. E. Eriksson, T. A. Jones, A. Liljas, *Proteins* **1988**, *4*, 274–282.
- [128] D. M. Duda, C. Tu, S. Z. Fisher, H. An, C. Yoshioka, L. Govindasamy, P. J. Laipis, M. Agbandje-McKenna, D. N. Silverman, R. McKenna, *Biochemistry* **2005**, *44*, 10046–10053.
- [129] T. Stams, S. K. Nair, T. Okuyama, A. Waheed, W. S. Sly, D. W. Christianson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 13589–13594.
- [130] P. A. Boriack-Sjodin, R. W. Heck, P. J. Laipis, D. N. Silverman, D. W. Christianson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, *92*, 10949–10953.
- [131] E. S. Pilka, G. Kochan, U. Oppermann, W. W. Yue, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2012**, *419*, 485–489.
- [132] A. Di Fiore, E. Truppo, C. T. Supuran, V. Alterio, N. Dathan, F. Bootorabi, S. Parkkila, S. M. Monti, G. de Simone, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5023–5026.
- [133] V. Alterio, M. Hilvo, A. Di Fiore, C. T. Supuran, P. Pan, S. Parkkila, A. Scaloni, J. Pastorek, S. Pastorekova, C. Pedone, A. Scozzafava, S. M. Monti, G. de Simone, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2009**, *106*, 16233–16238.
- [134] D. A. Whittington, A. Waheed, B. Ulmasov, G. N. Shah, J. H. Grubb, W. S. Sly, D. W. Christianson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, *98*, 9545–9550.
- [135] A. Di Fiore, S. M. Monti, M. Hilvo, S. Parkkila, V. Romano, A. Scaloni, C. Pedone, A. Scozzafava, C. T. Supuran, G. de Simone, *Proteins* **2009**, *74*, 164–175.
- [136] D. A. Whittington, J. H. Grubb, A. Waheed, G. N. Shah, W. S. Sly, D. W. Christianson, *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 7223–7228.
- [137] C. K. Tu, D. N. Silverman, C. Forsman, B. H. Jonsson, S. Lindskog, *Biochemistry* **1989**, *28*, 7913–7918.
- [138] D. N. Silverman, R. McKenna, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 669–675.
- [139] A. Roy, S. Taraphder, *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 10563–10576.

- [140] S. Z. Fisher, C. M. Maupin, M. Budayova-Spano, L. Govindasamy, C. Tu, M. Agbandje-McKenna, D. N. Silverman, G. A. Voth, R. McKenna, *Biochemistry* **2007**, *46*, 2930–2937.
- [141] S. K. Nair, D. W. Christianson, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1991**, *181*, 579–584.
- [142] S. K. Nair, D. W. Christianson, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9455–9458.
- [143] J. F. Domsic, B. S. Avvaru, C. U. Kim, S. M. Gruner, M. Agbandje-McKenna, D. N. Silverman, R. McKenna, *J. Biol. Chem.* **2008**, *283*, 30766–30771.
- [144] B. Sjoblom, M. Polentarutti, K. Djinic-Carugo, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2009**, *106*, 10609–10613.
- [145] K. M. Merz, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3572–3575.
- [146] J. F. Domsic, R. McKenna, *Biochim. Biophys. Acta* **2010**, *1804*, 326–331.
- [147] Z. Liang, Y. Xue, G. Behravan, B. H. Jonsson, S. Lindskog, *Eur. J. Biochem.* **1993**, *211*, 821–827.
- [148] S. Pastorekova, S. Parkkila, J. Pastorek, C. T. Supuran, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2004**, *19*, 199–229.
- [149] C. T. Supuran, *Curr. Top. Med. Chem.* **2007**, *7*, 825–833.
- [150] C. T. Supuran, A. Scozzafava, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 4336–4350.
- [151] O. O. Guler, G. de Simone, C. T. Supuran, *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 1516–1526.
- [152] A. Aspatwar, M. E. E. Tolvanen, C. Ortutay, S. Parkkila, *Curr. Pharm. Des.* **2010**, *16*, 3264–3276.
- [153] G. de Simone, C. T. Supuran, *Biochim. Biophys. Acta* **2010**, *1804*, 404–409.
- [154] F. Pacchiano, F. Carta, P. C. McDonald, Y. Lou, D. Vullo, A. Scozzafava, S. Dedhar, C. T. Supuran, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1896–1902.
- [155] Y. Lou, P. C. McDonald, A. Oloumi, S. Chia, C. Ostlund, A. Ahmadi, A. Kyle, U. a. dem Keller, S. Leung, D. Huntsman, B. Clarke, B. W. Sutherland, D. Waterhouse, M. Bally, C. Roskelley, C. M. Overall, A. Minchinton, F. Pacchiano, F. Carta, A. Scozzafava, N. Touisni, J.-Y. Winum, C. T. Supuran, S. Dedhar, *Cancer Res.* **2011**, *71*, 3364–3376.
- [156] P. C. McDonald, J.-Y. Winum, C. T. Supuran, S. Dedhar, *Oncotarget* **2012**, *3*, 84–97.
- [157] N. Hen, M. Bialer, B. Yagen, A. Maresca, M. Aggarwal, A. H. Robbins, R. McKenna, A. Scozzafava, C. T. Supuran, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3977–3981.
- [158] E. R. Swenson, L. J. Teppema, *J. Appl. Physiol.* **2006**, *102*, 1305–1307.
- [159] C. T. Supuran, A. Di Fiore, G. de Simone, *Expert Opin. Emerg. Drugs* **2008**, *13*, 383–392.
- [160] J. Kivelä, S. Parkkila, A. K. Parkkila, H. Rajaniemi, *Caries Res.* **1999**, *33*, 178–184.

- [161] B.-B. Gao, A. Clermont, S. Rook, S. J. Fonda, V. J. Srinivasan, M. Wojtkowski, J. G. Fujimoto, R. L. Avery, P. G. Arrigg, S.-E. Bursell, L. P. Aiello, E. P. Feener, *Nat. Med.* **2007**, *13*, 181–188.
- [162] F. Mincione, A. Scozzafava, C. T. Supuran, *Curr. Pharm. Des.* **2008**, *14*, 649–654.
- [163] F. Fabrizi, F. Mincione, T. Somma, G. Scozzafava, F. Galassi, E. Masini, F. Impagnatiello, C. T. Supuran, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2012**, *27*, 138–147.
- [164] A. Scozzafava, F. Briganti, G. Mincione, L. Menabuoni, F. Mincione, C. T. Supuran, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3690–3700.
- [165] A. Scozzafava, L. Menabuoni, F. Mincione, F. Briganti, G. Mincione, C. T. Supuran, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2641–2650.
- [166] C. Temperini, A. Innocenti, A. Scozzafava, C. T. Supuran, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4282–4286.
- [167] S. Mangani, K. Håkansson, *Eur. J. Biochem.* **1992**, *210*, 867–871.
- [168] B. M. Jönsson, K. Håkansson, A. Liljas, *FEBS Lett.* **1993**, *322*, 186–190.
- [169] A. E. Eriksson, P. M. Kylsten, T. A. Jones, A. Liljas, *Proteins* **1988**, *4*, 283–293.
- [170] D. Keilin, T. Mann, *Biochem. J.* **1940**, *34*, 1163–1176.
- [171] H. A. Krebs, *Biochem. J.* **1948**, *43*, 525–528.
- [172] R. W. King, A. S. Burgen, *Biochim. Biophys. Acta* **1970**, *207*, 278–285.
- [173] F. Abbate, C. T. Supuran, A. Scozzafava, P. Orioli, M. T. Stubbs, G. Klebe, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3583–3587.
- [174] A. Scozzafava, C. T. Supuran, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2241–2246.
- [175] C. Temperini, A. Innocenti, A. Scozzafava, C. T. Supuran, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4316–4320.
- [176] L. R. Scolnick, A. M. Clements, J. Liao, L. Crenshaw, M. Hellberg, J. May, T. R. Dean, D. W. Christianson, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 850–851.
- [177] R. Iyer, A. A. Barrese, S. Parakh, C. N. Parker, B. C. Tripp, *J. Biomol. Screen.* **2006**, *11*, 782–791.
- [178] A. A. Barrese, C. Genis, S. Z. Fisher, J. N. Orwenyo, M. T. Kumara, S. K. Dutta, E. Phillips, J. J. Kiddle, C. Tu, D. N. Silverman, L. Govindasamy, M. Agbandje-McKenna, R. McKenna, B. C. Tripp, *Biochemistry* **2008**, *47*, 3174–3184.
- [179] F. Pacchiano, M. Aggarwal, B. S. Avvaru, A. H. Robbins, A. Scozzafava, R. McKenna, C. T. Supuran, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8371–8373.
- [180] J.-Y. Winum, A. Casini, F. Mincione, M. Starnotti, J.-L. Montero, A. Scozzafava, C. T. Supuran, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 225–229.

- [181] A. Di Fiore, A. Scozzafava, J.-Y. Winum, J.-L. Montero, C. Pedone, C. T. Supuran, G. de Simone, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1726–1731.
- [182] J.-Y. Winum, J.-L. Montero, D. Vullo, C. T. Supuran, *Chem. Biol. Drug Des.* **2009**, *74*, 636–639.
- [183] E. Svastová, A. Hulíková, M. Rafajová, M. Zat'ovicová, A. Gibadulinová, A. Casini, A. Cecchi, A. Scozzafava, C. T. Supuran, J. Pastorek, S. Pastoreková, *FEBS Lett.* **2004**, *577*, 439–445.
- [184] A. Cecchi, A. Hulikova, J. Pastorek, S. Pastoreková, A. Scozzafava, J.-Y. Winum, J.-L. Montero, C. T. Supuran, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4834–4841.
- [185] V. Alterio, R. M. Vitale, S. M. Monti, C. Pedone, A. Scozzafava, A. Cecchi, G. de Simone, C. T. Supuran, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8329–8335.
- [186] T. H. Maren, *Physiol. Rev.* **1967**, *47*, 595–781.
- [187] A. Scozzafava, L. Menabuoni, F. Mincione, F. Briganti, G. Mincione, C. T. Supuran, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4542–4551.
- [188] F. Abbate, A. Casini, A. Scozzafava, C. T. Supuran, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2003**, *18*, 303–308.
- [189] F. Abbate, A. Casini, A. Scozzafava, C. T. Supuran, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2357–2361.
- [190] S. K. Nair, P. A. Ludwig, D. W. Christianson, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3659–3660.
- [191] A. Innocenti, D. Vullo, A. Scozzafava, C. T. Supuran, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1583–1587.
- [192] R. A. Davis, A. Hofmann, A. Osman, R. A. Hall, F. A. Mühlischlegel, D. Vullo, A. Innocenti, C. T. Supuran, S.-A. Poulsen, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1682–1692.
- [193] F. Carta, C. Temperini, A. Innocenti, A. Scozzafava, K. Kaila, C. T. Supuran, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5511–5522.
- [194] A. Maresca, C. Temperini, H. Vu, N. B. Pham, S. A. Poulsen, A. Scozzafava, R. J. Quinn, C. T. Supuran, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3057–3062.
- [195] A. Maresca, C. Temperini, L. Pochet, B. Masereel, A. Scozzafava, C. T. Supuran, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 335–344.
- [196] M. Ul-Hassan, A. Scozzafava, Z. H. Chohan, C. T. Supuran, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2001**, *16*, 499–505.
- [197] C. T. Supuran, A. Scozzafava, A. Casini, *Med. Res. Rev.* **2003**, *23*, 146–189.
- [198] N. H. Gokhale, S. Bradford, J. A. Cowan, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2388–2389.

- [199] F. W. Monnard, T. Heinisch, E. S. Nogueira, T. Schirmer, T. R. Ward, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 8238–8240.
- [200] A. J. Salmon, M. L. Williams, A. Hofmann, S.-A. Poulsen, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 2328–2330.
- [201] A. J. Salmon, M. L. Williams, Q. K. Wu, J. Morizzi, D. Gregg, S. A. Charman, D. Vullo, C. T. Supuran, S.-A. Poulsen, *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 5506–5517.
- [202] D. Can, B. Spingler, P. Schmutz, F. Mendes, P. Raposinho, C. Fernandes, F. Carta, A. Innocenti, I. Santos, C. T. Supuran, R. Alberto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 3354–3357.
- [203] M. Couturier, J. L. Tucker, C. Proulx, G. Boucher, P. Dubé, B. M. Andresen, A. Ghosh, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4833–4838.
- [204] D. A. M. Egbe, A. M. Amer, E. Klemm, *Des. Monomers Polym.* **2001**, 4, 169–175.
- [205] K. Aicher, Diplomarbeit, Philipps-Universität Marburg, **2010**.
- [206] M. Montalti, S. Wadhwa, W. Y. Kim, R. A. Kipp, R. H. Schmehl, *Inorg. Chem.* **2000**, 39, 76–84.
- [207] M. Querol, B. Bozic, N. Salluce, P. Belser, *Polyhedron* **2003**, 22, 655–664.
- [208] E. Zysman-Colman, J. D. Slinker, J. B. Parker, G. G. Malliaras, S. Bernhard, *Chem. Mater.* **2008**, 20, 388–396.
- [209] Y.-W. Zhong, N. Vilà, J. C. Henderson, H. c. D. Abruña, *Inorg. Chem.* **2009**, 48, 7080–7085.
- [210] C. Brotschi, G. r. Mathis, C. J. Leumann, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 1911–1923.
- [211] G. Verniest, X. Wang, N. D. Kimpe, A. Padwa, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 424–433.
- [212] E. K. Pefkianakis, N. P. Tzanetos, J. K. Kallitsis, *Chem. Mater.* **2008**, 20, 6254–6262.
- [213] T. Haino, H. Araki, Y. Yamanaka, Y. Fukazawa, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3203–3206.
- [214] M. E. Walther, O. S. Wenger, *Dalton Trans.* **2008**, 6311–6318.
- [215] A. K. L. Yuen, O. Lafon, T. Charpentier, M. Roy, F. Brunet, P. Berthault, D. Sakellariou, B. Robert, S. Rimsky, F. Pillon, J.-C. Cintrat, B. Rousseau, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1734–1735.
- [216] H. J. Bolink, S. G. Santamaria, S. Sudhakar, C. Zhen, A. Sellinger, *Chem. Commun.* **2008**, 618–620.
- [217] H. Prokopcová, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4440–4448.
- [218] A. Massaro, A. Mordini, G. Reginato, F. Russo, M. Taddei, *Synthesis* **2007**, 2007, 3201–3204.
- [219] Y. Hoshino, M. Okuno, E. Kawamura, K. Honda, S. Inoue, *Chem. Commun.* **2009**, 2281–2283.

- [220] A. Gissot, A. Volonterio, M. Zanda, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6925–6928.
- [221] B. M. R. Liénard, L. E. Horsfall, M. Galleni, J.-M. Frère, C. J. Schofield, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 964–968.
- [222] H. Li, J. Balsells, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2034–2037.
- [223] D. H. Park, J. H. Park, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2009**, *30*, 230–232.
- [224] K. Venkataraman, D. R. Wagle, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3037–3040.
- [225] G. Giacomelli, A. Porcheddu, M. Salaris, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2715–2717.
- [226] A. S. Reddy, M. S. Kumar, G. R. Reddy, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6285–6288.
- [227] H. S. Rho, H. S. Baek, S. M. Ahn, J. W. Yoo, D. H. Kim, H. G. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2009**, *30*, 475–478.
- [228] M. J. Miller, G. Zhao, S. Vakulenko, S. Franzblau, U. Möllmann, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4178–4185.
- [229] J. Schraml, M. Kvičalová, L. Soukupová, V. Blechta, O. Exner, *J. Phys. Org. Chem.* **1999**, *12*, 668–674.
- [230] N. Zhou, L. Wang, D. W. Thompson, Y. Zhao, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3001–3004.
- [231] H. Bregman, P. J. Carroll, E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 877–884.
- [232] S. Blanck, T. Cruchter, A. Vultur, R. Riedel, K. Harms, M. Herlyn, E. Meggers, *Organometallics* **2011**, *30*, 4598–4606.
- [233] O. Kohle, S. Ruile, M. Grätzel, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 4779–4787.
- [234] J. Maksimoska, L. Feng, K. Harms, C. Yi, J. Kissil, R. Marmorstein, E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15764–15765.
- [235] Y. Gnas, F. Glorius, *Synthesis* **2006**, *12*, 1899–1930.
- [236] L. Gong, S. P. Mulcahy, K. Harms, E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9602–9603.
- [237] L. Gong, Z. Lin, K. Harms, E. Meggers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7955–7957.
- [238] L. Gong, S. P. Mulcahy, D. Devarajan, K. Harms, G. Frenking, E. Meggers, *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 7692–7699.
- [239] Z. Lin, L. Gong, M. A. Celik, K. Harms, G. Frenking, E. Meggers, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 474–481.
- [240] Z. Lin, M. A. Celik, C. Fu, K. Harms, G. Frenking, E. Meggers, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12602–12605.
- [241] L. Gong, C. Müller, M. A. Celik, G. Frenking, E. Meggers, *New J. Chem.* **2011**, *35*, 788–793.
- [242] M. Wenzel, E. Meggers, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 3168–3175.
- [243] M. Helms, Masterarbeit, Philipps-Universität Marburg, **2012**.
- [244] C. Bolm, K. Weickhardt, M. Zehnder, T. Ranff, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 1173–1180.

- [245] O. Miyata, T. Koizumi, H. Asai, R. Iba, T. Naito, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3893–3914.
- [246] B. Heltweg, F. Dequiedt, E. Verdin, M. Jung, *Anal. Biochem.* **2003**, *319*, 42–48.
- [247] B. Heltweg, F. Dequiedt, B. L. Marshall, C. Brauch, M. Yoshida, N. Nishino, E. Verdin, M. Jung, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5235–5243.
- [248] D. Riester, D. Wegener, C. Hildmann, A. Schwienhorst, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2004**, *324*, 1116–1123.
- [249] F.-S. Wang, D. G. Jay, *Trends Cell Biol.* **1996**, *6*, 442–445.
- [250] C. Charrier, J. Clarhaut, J. P. Gesson, G. Estiu, O. Wiest, J. Roche, P. Bertrand, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 3112–3115.
- [251] G. Estiu, E. Greenberg, C. B. Harrison, N. P. Kwiatkowski, R. Mazitschek, J. E. Bradner, O. Wiest, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2898–2906.
- [252] S. Schäfer, L. Saunders, E. Eliseeva, A. Velená, M. Jung, A. Schwienhorst, A. Strasser, A. Dickmanns, R. Ficner, S. Schlimme, W. Sippl, E. Verdin, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 2011–2033.
- [253] S. Schäfer, L. Saunders, S. Schlimme, V. Valkov, J. M. Wagner, F. Kratz, W. Sippl, E. Verdin, M. Jung, *ChemMedChem* **2009**, *4*, 283–290.
- [254] K. Peltonen, T. M. Kiviharju, P. M. Järvinen, R. Ra, M. Laiho, *Pigment Cell Res.* **2005**, *18*, 196–202.
- [255] J. Chang, D. S. Varghese, M. C. Gillam, M. Peyton, B. Modi, R. L. Schiltz, L. Girard, E. D. Martinez, *Br. J. Cancer* **2012**, *106*, 116–125.
- [256] K. Berg, L. Zhai, M. Chen, A. Kharazmi, T. C. Owen, *Parasitol. Res.* **1994**, *80*, 235–239.
- [257] T. Hamada, O. Yonemitsu, *Synthesis* **1986**, *1986*, 852–854.
- [258] R. Pandya, T. Murashima, L. Tedeschi, A. G. M. Barrett, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8274–8276.
- [259] Y. Ju, D. Kumar, R. S. Varma, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6697–6700.
- [260] P. J. Hogan, B. G. Cox, *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 875–879.
- [261] B. Nguyen, E. J. Emmett, M. C. Willis, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16372–16373.
- [262] P. S. Santos, M. T. S. Mello, *J. Mol. Struct.* **1988**, *178*, 121–133.
- [263] T. Okauchi, K. Kuramoto, M. Kitamura, *Synlett* **2010**, *2010*, 2891–2894.
- [264] M. B. Gholivand, A. Babakhanian, M. Joshaghani, *Anal. Chim. Acta* **2007**, *584*, 302–307.
- [265] C. Nataro, S. M. Fosbenner, *J. Chem. Educ.* **2009**, *86*, 1412–1415.
- [266] Y.-M. Pu, A. Christesen, Y.-Y. Ku, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 418–421.

- [267] M. Vrábel, M. Hocek, L. Havran, M. Fojta, I. Votruba, B. Klepetářová, R. Pohl, L. Rulíšek, L. Zendlová, P. Hobza, I.-h. Shih, E. Mabery, R. Mackman, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 1752–1769.
- [268] J. Ham, I. Yang, H. Kang, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3236–3239.
- [269] M. J. McKennon, A. I. Meyers, K. Drauz, M. Schwarm, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568–3571.
- [270] E. Busto, V. Gotor-Fernández, V. Gotor, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2626–2632.
- [271] A. A. Berlin, E. F. Razvodovskii, *J. Polym. Sci., Part C Polym. Symp.* **1967**, *16*, 369–375.
- [272] E. Shaw, J. Bernstein, K. Losee, W. A. Lott, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 4362–4364.
- [273] N. K. Thallaj, J. Przybilla, R. Welter, D. Mandon, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2414–2415.
- [274] T. H. Maren, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1960**, *130*, 26–29.
- [275] R. F. Chen, J. C. Kernohan, *J. Biol. Chem.* **1967**, *242*, 5813–5823.
- [276] Y. Pocker, J. T. Stone, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5497–5498.
- [277] Y. Pocker, J. T. Stone, *Biochemistry* **1967**, *6*, 668–678.
- [278] W. Vernier, W. Chong, D. Rewolinski, S. Greasley, T. Pauly, M. Shaw, D. Dinh, R. A. Ferre, S. Nukui, M. Ornelas, E. Reyner, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 3307–3319.
- [279] S. M. Gould, D. S. Tawfik, *Biochemistry* **2005**, *44*, 5444–5452.
- [280] G. Höst, L.-G. Mårtensson, B.-H. Jonsson, *Biochim. Biophys. Acta* **2006**, *1764*, 1601–1606.
- [281] R. P. Shank, D. F. McComsey, V. L. Smith-Swintosky, B. E. Maryanoff, *Chem. Biol. Drug Des.* **2006**, *68*, 113–119.
- [282] A. Innocenti, A. Scozzafava, S. Parkkila, L. Puccetti, G. de Simone, C. T. Supuran, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2267–2271.
- [283] D. K. Srivastava, K. M. Jude, A. L. Banerjee, M. Haldar, S. Manokaran, J. Kooren, S. Mallik, D. W. Christianson, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5528–5537.
- [284] B. S. Avvaru, J. M. Wagner, A. Maresca, A. Scozzafava, A. H. Robbins, C. T. Supuran, R. McKenna, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4376–4381.
- [285] V. Alterio, S. M. Monti, E. Truppo, C. Pedone, C. T. Supuran, G. De Simone, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3528–3533.
- [286] M. O. Albers, T. V. Ashworth, H. E. Oosthuizen, E. Singleton, J. S. Merola, R. T. Kacmarcik, *Inorg. Synth.* **2007**, *26*, 68–77.
- [287] E. P. Kündig, F. R. Monnier, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 901–904.
- [288] P. J. Blower, S. R. Cooper, *Inorg. Chem.* **1987**, *26*, 2009–2010.
- [289] C. Landgrafe, W. S. Sheldrick, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1994**, 1885.
- [290] E. Dulière, M. Devillers, J. Marchand-Brynaert, *Organometallics* **2003**, *22*, 804–811.

-
- [291] V. Marin, E. Holder, R. Hoogenboom, U. S. Schubert, *J. Polym. Sci., Part A Polym. Chem.* **2004**, *42*, 4153–4160.
- [292] S. Kappaun, S. Sax, S. Eder, K. C. Möller, K. Waich, F. Niedermair, R. Saf, K. Mereiter, J. Jacob, K. Müllen, E. J. W. List, C. Slugovc, *Chem. Mater.* **2007**, *19*, 1209–1211.
- [293] B.-S. Du, C.-H. Lin, Y. Chi, J.-Y. Hung, M.-W. Chung, T.-Y. Lin, G.-H. Lee, K.-T. Wong, P.-T. Chou, W.-Y. Hung, H.-C. Chiu, *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 8713–8723.
- [294] C. Liu, N. Han, X. Song, J. Qiu, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 5548–5551.
- [295] M. Bandini, M. Bianchi, G. Valenti, F. Piccinelli, F. Paolucci, M. Monari, A. Umani-Ronchi, M. Marcaccio, *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 1439–1448.
- [296] T. P. Gill, K. R. Mann, *Organometallics* **1982**, *1*, 485–488.
- [297] B. P. Sullivan, D. J. Salmon, T. J. Meyer, *Inorg. Chem.* **1978**, *17*, 3334–3341.
- [298] M. J. Cleare, W. P. Griffith, *J. Chem. Soc A* **1969**, 372.
- [299] M. Ranger, D. Rondeau, M. Leclerc, *Macromolecules* **1997**, *30*, 7686–7691.

Kapitel 7

Anhang

A.1 Verzeichnis der synthetisierten Verbindungen

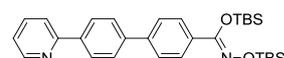
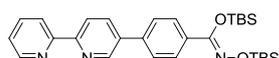
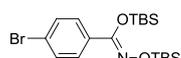
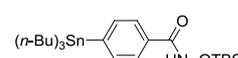
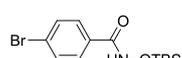
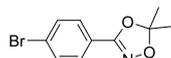
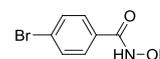
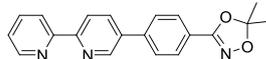
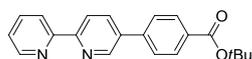
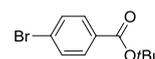
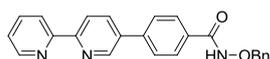
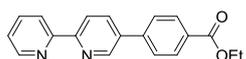
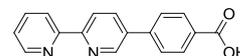
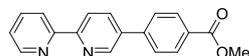
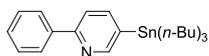
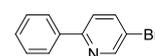
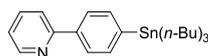
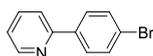
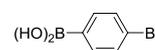
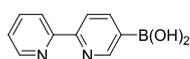
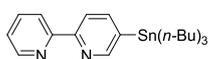
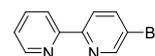
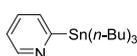
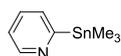
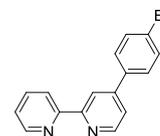
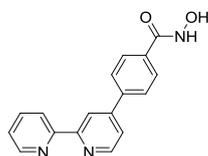
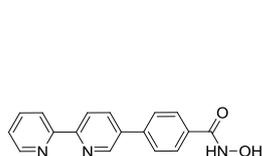
A.2 Abkürzungsverzeichnis

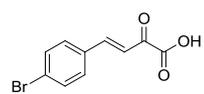
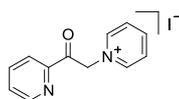
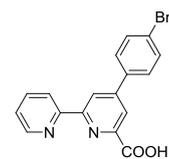
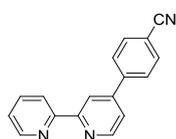
Elektronischer Anhang auf beigefügter CD:

- Dissertation als pdf-Dokument
- Verzeichnis der synthetisierten Verbindungen
- Spektren (NMR, IR, HRMS)

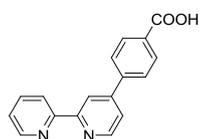
A.1 Verzeichnis der synthetisierten Verbindungen

Verbindungen aus Abschnitt 3.1

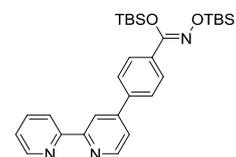


107^[206, 208, 209]108^[208]109^[206-209]

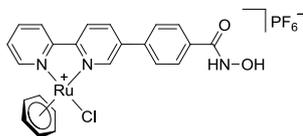
110



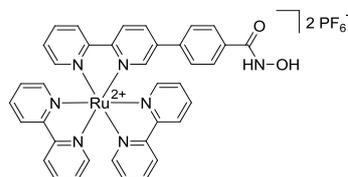
111



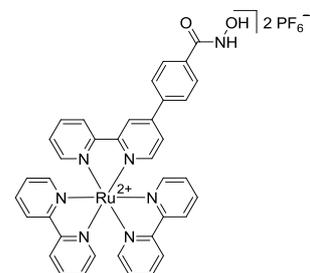
112



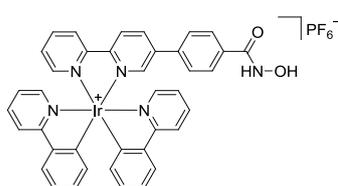
118



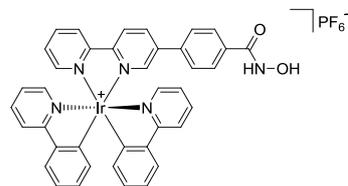
120



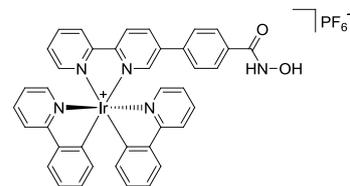
121



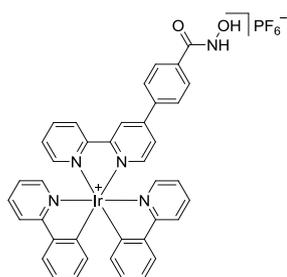
122



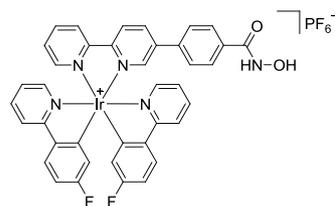
Δ-122



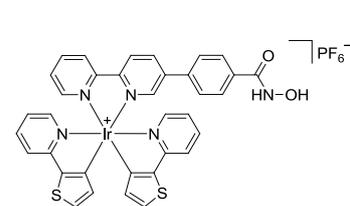
Λ-122



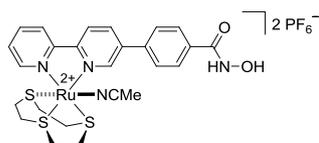
123



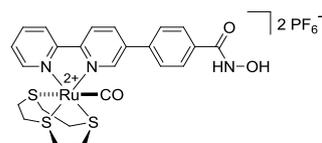
124



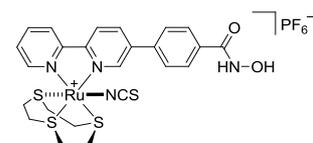
125



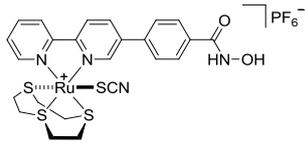
126



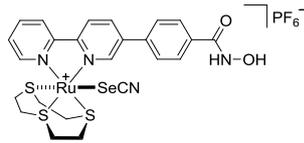
128



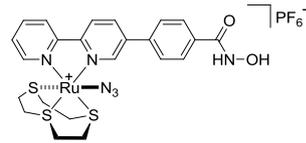
130



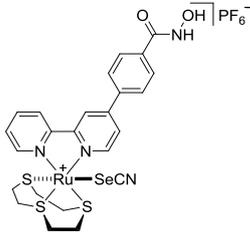
131



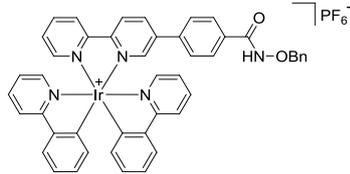
132



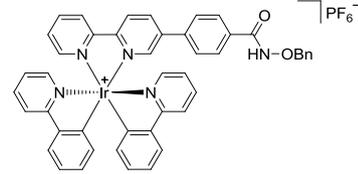
134



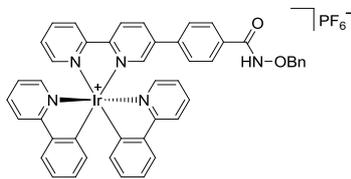
135



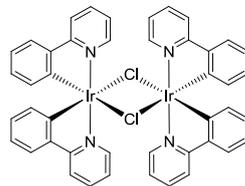
136



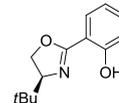
Δ-136



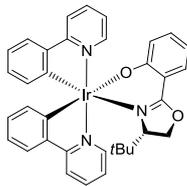
Δ-136



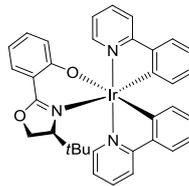
137^[291, 292]



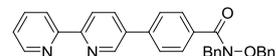
140^[244]



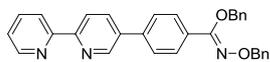
Λ-(S)-141^[243]



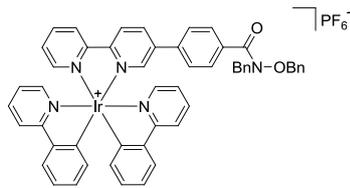
Δ-(S)-141^[243]



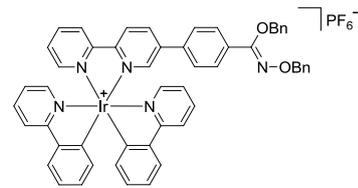
142



143

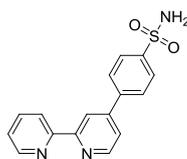


144

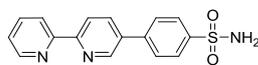


145

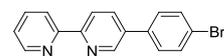
Verbindungen aus Abschnitt 3.2



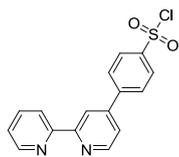
151



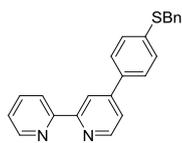
152



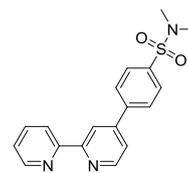
153^[267]



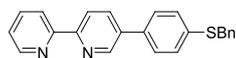
154



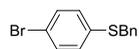
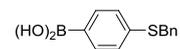
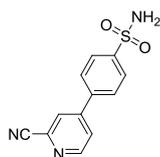
161



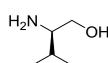
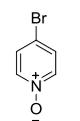
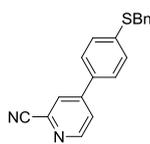
163



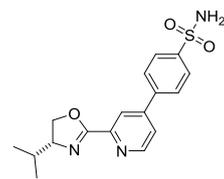
164

165^[268]166^[268]

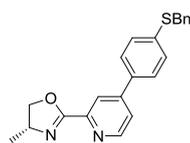
167

168^[269]171^[272]172^[205]

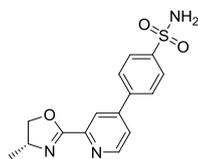
173



175



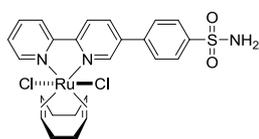
176



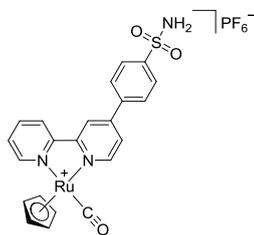
178



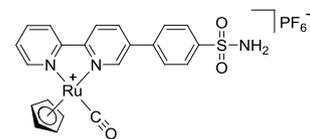
179



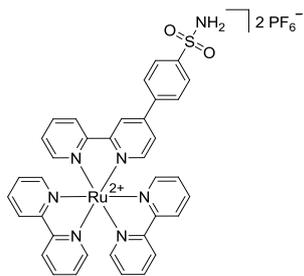
180



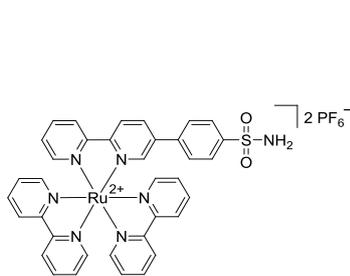
181



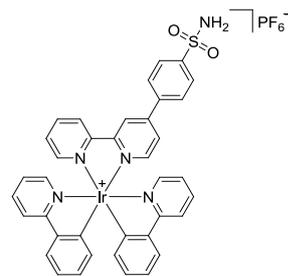
182



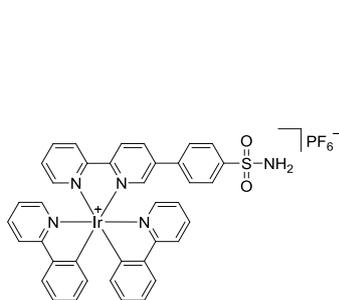
184



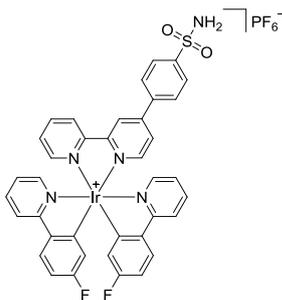
185



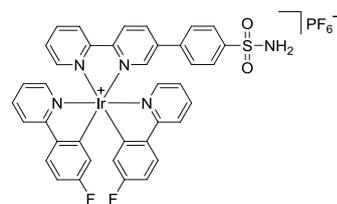
186



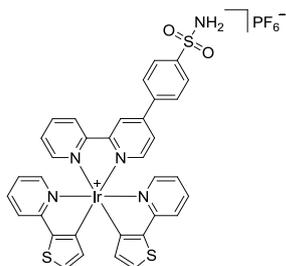
187



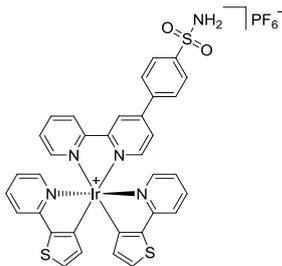
188



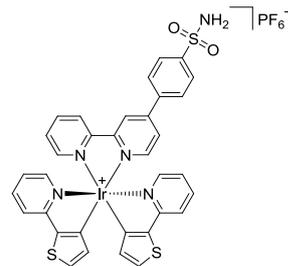
189



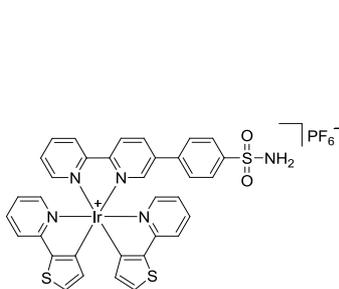
190



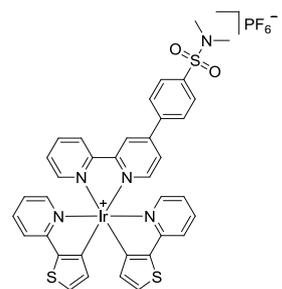
Δ-190



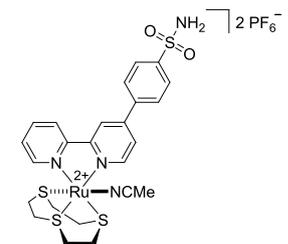
Λ-190



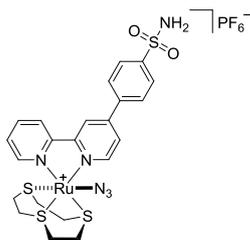
191



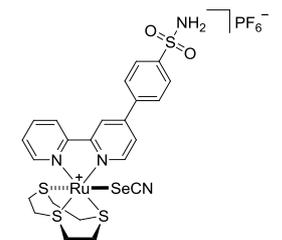
192



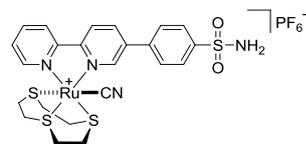
193



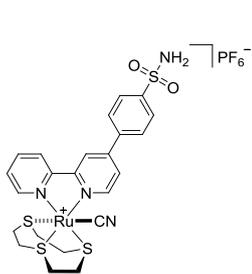
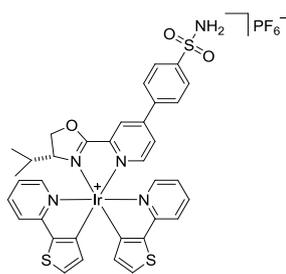
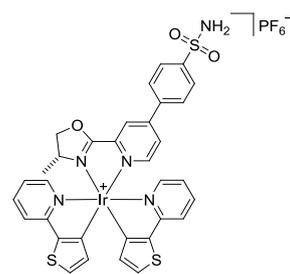
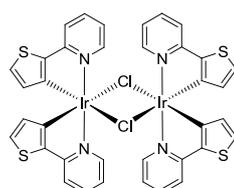
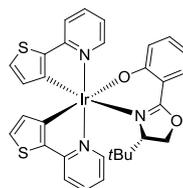
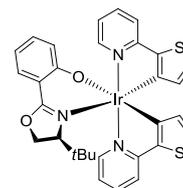
197



198



200

**201****202****203****204**^[295]**Δ-(S)-205****Δ-(S)-205**

A.2 Abkürzungsverzeichnis

$^1\text{H-NMR}$	Protonenresonanzspektroskopie
$^{13}\text{C-NMR}$	Kohlenstoffresonanzspektroskopie
$^{77}\text{Se-NMR}$	Selenresonanzspektroskopie
[9]aneS ₃	1,4,7-Trithiacyclononan
Å	Angström
abs.	absolut
Ac	Acetyl
Aceton- <i>d</i> ₆	Aceton (deutert)
AcOH	Essigsäure
Ala	Alanin
AMC	Aminocumarin
APCI	Chemische Ionisierung unter Atmosphärendruck (engl.: <i>atmospheric pressure chemical ionization</i>)
Arg	Arginin
arom	aromatisch
Asn	Asparagin
Asp	Asparaginsäure
atm	Atmosphäre
ATP	Adenosintriphosphat
Bn	Benzyl
Boc ₂ O	Di- <i>tert</i> -Butyldicarbonat
bpy	2,2'-Bipyridin
Bu	Butyl
bs	breites Singulett (NMR)
CA/CAs	Carboanhydrase bzw. Carboanhydrasen
CAi	Carboanhydrase-Inhibitor(en)

CALI	<i>Chromophore-assisted light inactivation</i>
CARPs	<i>Carbonic anhydrase-related proteins</i>
CD	Circulardichroismus
CDCl ₃	Chloroform (deutert)
CD ₃ CN	Acetonitril (deutert)
CHAP	<i>Cyclic hydroxamic acid-containing peptide</i>
CHCl ₃	Chloroform
CoA	Coenzym A
COD	1,5-Cyclooctadien
CSA	Campher-10-Sulfonsäure
CTCL	Kutanes T-Zell-Lymphom (engl.: <i>cutaneous T-cell lymphoma</i>)
d	Dublett (NMR), Tag (engl.: <i>day</i>)
δ	Chemische Verschiebung
dba	Dibenzylidenaceton
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DBCOT	Dibenzo[<i>a,e</i>]cyclooctatetraen
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimethylsulfoxid (deutert)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (engl.: <i>deoxyribonucleic acid</i>)
D ₂ O	Wasser (deutert)
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen

d.r.	Diastereomerenverhältnis (engl.: <i>diastereomeric ratio</i>)
ε	Extinktionskoeffizient
EC ₅₀	Mittlere effektive Konzentration
eq.	Äquivalente
e.r.	Enantiomerenverhältnis (engl.: <i>enantiomeric ratio</i>)
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	und andere (lat.: <i>et alii, et aliae</i>)
Et ₂ O	Diethylether
EtOAc	Essigsäureethylester
EtOH	Ethanol
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
FT-IR	Fourier-Transformation-Infrarot-Spektroskopie
ges.	gesättigt
Glu	Glutaminsäure
h	Stunde (lat.: <i>hora</i>), human
HAT/HATs	Histonacetyltransferase bzw. Histonacetyltransferasen
Hda1	Hefe-Histondeacetylase 1
HDAC/HDACs	Histondeacetylase bzw. Histondeacetylasen
HDACi	Histondeacetylase-Inhibitor(en)
HDAH	Bakterielle Histondeacetylase-ähnliche Amidohydrolasen
HeLa	Gebärmutterhalskrebszelllinie (HENRIETTA LACKS)
HDLP	<i>Histone deacetylase-like protein</i>
His	Histidin
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (engl.: <i>high performance liquid chromatography</i>)
HRMS	Hochaufgelöste Massenspektrometrie (engl.: <i>high resolution mass spectrometry</i>)

Hz	Hertz
IC ₅₀	Inhibitorkonzentration bei der die Restaktivität des Enzyms 50% beträgt
Ile	Isoleucin
<i>i</i> Pr	Isopropyl
<i>i</i> PrOH	Isopropanol
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
kat.	katalytisch
K _I	Dissoziationskonstante des Enzym/Inhibitor-Komplexes
konz.	konzentriert
λ	Wellenlänge
λ_{Em}	Wellenlänge Emission
λ_{Ex}	Wellenlänge Anregung (engl.: <i>excitation</i>)
Leu	Leucin
LiHMDS	Lithiumbis(trimethylsilyl)amid
Lsg.	Lösung
Lys	Lysin
M	Molarität
m	Multipllett (NMR)
MBCOT	Monobenzocyclooctatrien
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
Met	Methionin
min	Minute
MRT	Magnetresonanztomographie

MS	Massenspektrometrie
MTS	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfonyl)-2H-tetrazolium
MTT	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid
MW	Mikrowelle
m/z	Masse-zu-Ladungs-Verhältniss
n	unverzweigte Kette
ν	Frequenz
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl
NMM	N-Methylmorpholin
NMR	Kernresonanzspektroskopie (engl.: <i>nuclear magnetic resonance</i>)
NAD ⁺	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid (oxidierte Form)
OTf	Trifluormethansulfonat-Anion
PDB	<i>Protein Data Bank</i>
Ph	Phenyl
Phe	Phenylalanin
ppm	Teile von einer Million (engl.: <i>parts per million</i>)
q	Quartett (NMR)
quant.	quantitativ
R	Rest
Rpd3	<i>Reduced potassium dependency 3</i>
R _f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
s	Singulett (NMR)
Ser	Serin
SG	Schutzgruppe
Sir2	<i>Silent information regulator 2</i>

SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (engl.: <i>single photon emission computed tomography</i>)
t	Triplett (NMR)
$t_{1/2}$	Halbwertszeit
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
Thr	Threonin
TMS	Tetramethylsilan
TMSCN	Trimethylsilylcyanid
t_R	Retentionszeit
Trp	Tryptophan
Tyr	Tyrosin
Tris	Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan
u	atomare Masseneinheit
upm	Umdrehungen pro Minute
UV	Ultraviolett
Val	Valin
ZBG	Zinkbindende Gruppe
ZMAL	(<i>S</i>)-[5-Acetylamino-1-(4-methyl-2-oxo-2 <i>H</i> -chromen-7-ylcarbamoyl)- pentyl]carbaminsäurebenzylester
ZMTFAL	(<i>S</i>)-[1-(4-Methyl-2-oxo-2 <i>H</i> -chromen-7-ylcarbamoyl)-5-trifluoracetyl- aminopentyl]-carbaminsäurebenzylester

Wissenschaftlicher Werdegang

Persönliche Daten

Name: Florian Ritterbusch

Geburtsdatum: 16.06.1984

Geburtsort: Marburg/Lahn

Staatsangehörigkeit: Deutsch

Ausbildung

05/2009 – 11/2012 Doktorarbeit, Philipps-Universität Marburg

Thema: ENTWICKLUNG METALLORGANISCHER ENZYMINHIBITOREN FÜR HISTON-
DEACETYLASEN UND CARBOANHYDRASEN

Betreuer: Prof. Dr. E. Meggers

04/2008 – 01/2009 Diplomarbeit, Philipps-Universität Marburg

Thema: UNTERSUCHUNG DES BIOSYNTHESEWEGES EINES VON *CLOSTRIDIUM*
THERMOCELLUM PRODUZIERTEN SEKUNDÄRMETABOLITEN

Betreuer: Prof. Dr. M. A. Marahiel

10/2003 – 01/2009 Chemie Haupt- und Grundstudium, Philipps-Universität Marburg

09/1996 – 06/2003 Abitur, Gymnasium Lahntalschule Biedenkopf

Erklärung

gemäß § 10, Abs. 1 der Promotionsordnung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen
Fachbereiche und des Medizinischen Fachbereichs für seine mathematisch-
naturwissenschaftlichen Fächer der Philipps-Universität Marburg vom 15.07.2009

Ich erkläre, dass eine Promotion noch an keiner anderen Hochschule als der Philipps-Universität
Marburg, Fachbereich Chemie, versucht wurde.

Ich versichere, dass ich meine vorgelegte Dissertation

**Entwicklung metallorganischer Enzyminhibitoren
für Histondeacetylasen und Carboanhydrasen**

selbst und ohne fremde Hilfe verfasst, nicht andere als die in ihr angegebenen Quellen oder
Hilfsmittel benutzt, alle vollständig oder sinngemäß übernommenen Zitate als solche
gekennzeichnet sowie die Dissertation in der vorliegenden oder ähnlichen Form noch bei keiner
anderen in- oder ausländischen Hochschule anlässlich eines Promotionsgesuchs oder zu anderen
Prüfungszwecken eingerichtet habe.

Marburg, den 30.10.2012

Florian Ritterbusch