

Koordinationschemische Untersuchungen von potentiell medizinisch einsetzbaren Eisenchelatoren

Dissertation

zur Erlangung des Grades des Doktors der Naturwissenschaften
der Naturwissenschaftlich – Technischen Fakultät
der Universität des Saarlandes

von

M. Sc. Jan Bernarding

Saarbrücken

2018

Tag des Kolloquiums:	22.06.2018
Dekan:	Prof. Dr. Guido Kickelbick
Berichterstatter:	Prof. Dr. Kaspar Hegetschweiler PD Dr. Ralf Kautenburger
Vorsitz:	Prof. Dr. Johann Jauch
Akademischer Mitarbeiter:	Dr. Andreas Rammo

Ich danke...

Herrn **Prof. Dr. Kaspar Hegetschweiler** für die interessante Themenstellung, das Vertrauen und für die zahlreichen Hilfestellungen während der Arbeit

der Firma **BAYER HealthCare AG®** für die Synthese der Liganden sowie der Bereitstellung der Fördermittel

meinem Projektpartner **Fabian Löffler** für die unzähligen Diskussionen und Anregungen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben

den Vertiefungspraktikanten **Frederick Walte, Thomas Klein** und **Bastian Oberhausen**

Dr. Volker Huch für das Messen der Einkristalle und das Lösen der Kristallstrukturen sowie

Dr. Bernd Morgenstern für das Verfeinern der Kristallstrukturen

Susanne Harling für das Messen der Elementaranalysen

Dr. Bernd Morgenstern, Fabian Löffler und meiner Mutter **Veronika** für die Durchsicht meiner Dissertation

meinen Kollegen **Dr. Martin Becker, Dr. Matthias Basters, Dr. Philipp Altenhofer, Dr. Angela Klein, Michael Weibert, Sergej Gisbrecht, Fabian Löffler, Tim Scharding, Roland Serwas, Mateusz Piontek, Tanja Klein, Anton Zschka** und **Susanne Neurohr** für die Hilfsbereitschaft und die angenehme Atmosphäre sowohl im als auch außerhalb des Labors

meiner Familie und **meinen Freunden**, die mich während des gesamten Studiums unterstützt haben und im Alltag für die nötige Abwechslung gesorgt haben

INHALT

Liganden- und Abkürzungsverzeichnis	I
Kurzzusammenfassung.....	1
Abstract	2
Zusammenfassung.....	3
1 Einleitung.....	5
1.1 Eisen im menschlichen Körper	5
1.2 Eisenüberladung	5
1.3 Oxidativer Stress.....	7
1.4 Eisenchelatoren	8
1.4.1 Anforderungsprofil	8
1.4.2 Klinisch eingesetzte Eisenchelatoren	9
1.4.3 Stand der Forschung.....	11
1.5 Ziel und Motivation der Arbeit	14
2 Ergebnisse und Diskussion	16
2.1 Untersuchungen im partiell wässrigen Medium	16
2.2 Der Ligand BAY 1435321	17
2.2.1 Strukturaufklärung des Liganden in Lösung mittels NMR-Spektroskopie	17
2.2.2 Strukturaufklärung des Liganden im Festkörper.....	20
2.2.3 Strukturaufklärung des Liganden als Hydrochlorid im Festkörper	23
2.2.4 Potentiometrische Untersuchungen	25
2.2.5 Cyclovoltammetrische Untersuchungen.....	60
2.2.6 Auflöseexperimente gegenüber Ferrihydrit	65
2.2.7 Zusammenfassung und Vergleich mit dem Wirkstoff Deferasirox	68
2.3 Der Ligand BAY 1841396	71
2.3.1 Strukturaufklärung des Liganden in Lösung mittels NMR-Spektroskopie	71
2.3.2 Strukturaufklärung des Liganden im Festkörper.....	76
2.3.3 Potentiometrische Untersuchungen	79
2.3.4 Cyclovoltammetrische Untersuchungen	90
2.3.5 Zusammenfassung und Vergleich mit dem Wirkstoff Deferasirox	93
2.4 Der Ligand BAY 1855054	96
2.4.1 Strukturaufklärung des Liganden in Lösung mittels NMR-Spektroskopie	96

2.4.2	Strukturaufklärung des Liganden im Festkörper.....	101
2.4.3	Cyclovoltammetrische Untersuchungen.....	103
2.5	Der Ligand BAY 1844301	106
2.5.1	Strukturaufklärung des Liganden in Lösung mittels NMR-Spektroskopie	106
2.5.2	Strukturaufklärung des Liganden im Festkörper.....	112
2.5.3	Cyclovoltammetrische Untersuchungen.....	115
3	Experimenteller Teil	118
3.1	Verwendete Chemikalien	118
3.2	Nuclear Magnetic Resonance (NMR)	118
3.3	Kristallstrukturanalyse.....	118
3.4	Elementaranalysen	119
3.5	Titrationen im partiell wässrigen Medium	119
3.5.1	Potentiometrische Titrations.....	121
3.5.2	Spektrophotometrische Titrations	121
3.6	Gehaltsbestimmung einer frisch angesetzten Eisen-Stammlösung.....	122
3.7	Cyclische Voltammetrie	123
3.8	Auflöseexperimente	123
3.9	Ligandencharakterisierung	125
3.9.1	BAY 1435321	125
3.9.2	BAY 1435321 als Hydrochlorid.....	126
3.9.3	BAY 1841396	127
3.9.4	BAY 1855054	128
3.9.5	BAY 1844301	129
3.10	Kristallsynthesen	130
3.10.1	BAY 1435321	130
3.10.2	BAY 1435321 als Hydrochlorid.....	130
3.10.3	BAY 1841396	130
3.10.4	BAY 1855054	131
3.10.5	BAY 1844301	131
3.10.6	BAY 1435321 Eisen-Komplex: $\text{Na}[\text{FeL}_2] \cdot 2\text{MeOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$	131
3.10.7	BAY 1435321 Aluminium-Komplex: $\text{Na}[\text{AlL}_2] \cdot 2\text{MeOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$	132
3.10.8	BAY 1435321 Gallium-Komplex: $\text{Na}[\text{GaL}_2] \cdot 2\text{MeOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$	132
3.10.9	BAY 1435321 Kupfer-Komplex: $[\text{CuL}] \cdot \text{Py}_2$	133

4	Anhang.....	134
4.1	NMR-Anhang	134
4.2	Kristallographischer Anhang.....	142
5	Quellenverzeichnis	151

LIGANDEN- UND ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BAY 1435321	2-(2-Hydroxyphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-8-carbonsäure
BAY 1841396	1-[3,5-Bis(2-hydroxyphenyl)-1 <i>H</i> -[1,2,4]triazol-1-yl]cyclopropan
BAY 1844301	<i>trans</i> -4-[5-(2-Hydroxyphenyl)-3-(3-hydroxypyridin-2-yl)-1 <i>H</i> -[1,2,4]triazol-1-yl]cyclohexan-1-carbonsäure
BAY 1855054	1-[3-(2-Hydroxyphenyl)-5-(3-hydroxypyridin-4-yl)-1 <i>H</i> -[1,2,4]triazol-1-yl]cyclopropan
BAY 1808856	<i>trans</i> -4-[3-(2-Hydroxyphenyl)-5-(3-hydroxypyridin-4-yl)-1 <i>H</i> -[1,2,4]triazol-1-yl]cyclohexan-1-carbonsäure
Deferoxamin	<i>N'</i> -[5-(Acetyl-hydroxy-amino)pentyl]- <i>N</i> -{5-[3-(5-aminopentyl-hydroxy-carbamoyl)propanoylamino]pentyl}- <i>N</i> -hydroxy-butandiamid
Deferipron	3-Hydroxy-1,2-dimethylpyridin-4(1 <i>H</i>)-on
Deferasirox	4-[3,5-Bis(2-Hydroxyphenyl)-1 <i>H</i> -[1,2,4]triazol-1-yl]-benzoesäure
CM1	<i>N</i> -(6-(3-Hydroxy-2-methyl-4-oxopyridin-1(4 <i>H</i>)-yl)hexyl)acetamid
Desferrithiocin	2-(3-Hydroxypyridin-2-yl)-4-methyl-4,5-dihydro-1,3-thiazol-4-carbonsäure
Deferitrin	2-(2,4-Dihydroxyphenyl)-4-methyl-4,5-dihydro-1,3-thiazol-4-carbonsäure
IRC011	((1,4,7-Triazonan-1,4,7-triyl)tris(methylen))tris(phosphonsäure)
Deferitazol	(4 <i>S</i>)-2-(2-Hydroxy-3-{2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethoxy}phenyl)-4-methyl-4,5-dihydro-1,3-thiazol-4-carbonsäure
IDA	Iminodiacetat
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
DEPP	<i>N,N'</i> -Diethylpiperazin
MOPS	3-(<i>N</i> -Morpholino)propansulfonsäure
CAPS	3-(Cyclohexylamino)-1-propansulfonsäure
DPPH	2,2-Diphenyl-picrylhydrazyl
CCK-8	Cell Counting Kit – 8
NHE	Normal Hydrogen Electrode
DNS	Desoxyribonukleinsäure
HSAB	Hard and Soft Acids and Bases
Ortep	Oakridge Thermal Ellipsoid Plot

KURZZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit wurden die Eisenchelatoren 2-(2-Hydroxyphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-8-carbonsäure (BAY 1435321), 1-[3,5-Bis(2-hydroxyphenyl)-1*H*-[1,2,4]triazol-1-yl]cyclopropan (BAY 1841396), *trans*-4-[5-(2-Hydroxyphenyl)-3-(3-hydroxypyridin-2-yl)-1*H*-[1,2,4]triazol-1-yl]cyclohexan-1-carbonsäure (BAY 1844301) und 1-[3-(2-Hydroxyphenyl)-5-(3-hydroxypyridin-4-yl)-1*H*-[1,2,4]triazol-1-yl]cyclopropan (BAY 1855054) sowohl koordinationschemisch als auch cyclovoltammetrisch untersucht.

Die koordinationschemischen Eigenschaften wurden mittels potentiometrischer und spektrophotometrischer Titrations mit den dreiwertigen Metallen Fe³⁺, Al³⁺ und Ga³⁺ für die Liganden BAY 1435321 und BAY 1841396 im partiell wässrigen Medium $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ untersucht. Es konnten Festkörperstrukturen mit den drei Metallen für den Liganden BAY 1435321 erhalten werden, die isostrukturell zueinander sind. Für den Liganden BAY 1435321 konnte zudem eine Extrapolation der Deprotonierungskonstanten (pK_s -Werte) ins wässrige Medium erzielt werden.

Mit Hilfe von cyclovoltammetrischen Untersuchungen wurden die Redox-Potentiale der Eisen-Komplexe aller Liganden bei unterschiedlichen pH-Werten bestimmt ($x_{\text{DMSO}} = 0.20$). Unter physiologischem pH-Wert lagen die Redox-Potentiale von BAY 1435321, BAY 1841396 und BAY 1844301 im kritischen Potential-Bereich, in dem es zur Ausbildung von oxidativem Stress kommen kann. Ausschließlich das Redox-Potential von BAY 1841396 lag außerhalb dieses Bereichs.

ABSTRACT

In this work the coordination chemistry and the cyclic voltammetric properties of the iron chelators 2-(2-hydroxyphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridine-8-carboxylic acid (BAY 1435321), 1-[3,5-Bis(2-hydroxyphenyl)-1*H*-[1,2,4]triazol-1-yl]cyclopropane (BAY 1841396), *trans*-4-[5-(2-hydroxyphenyl)-3-(3-hydroxypyridin-2-yl)-1*H*-[1,2,4]triazol-1-yl]cyclohexane-1-carboxylic acid (BAY 1844301) and 1-[3-(2-hydroxyphenyl)-5-(3-hydroxy-pyridin-4-yl)-1*H*-[1,2,4]triazol-1-yl]cyclopropane (BAY 1855054) were studied.

The coordination properties of the ligands BAY 1435321 and BAY 1841396 with the trivalent metal ions Fe³⁺, Al³⁺ and Ga³⁺ were determined with potentiometric and spectrophotometric titrations in a partially aqueous solution $x_{\text{DMSO}} = 0.20$. Crystal structures of the ligand BAY 1435321 with these three metal ions could be synthesized in alkaline solution. These structures were isostructural. It was possible to extrapolate the deprotonation constants (pK_A values) of the ligand BAY 1435321 to aqueous solution.

The investigations by cyclic voltammetry at different pH values yielded the redox potentials of the iron complexes of all ligands ($x_{\text{DMSO}} = 0.20$). At physiological pH value the redox potentials of the complexes with BAY 1435321, BAY 1841396 and BAY 1844301 had come within the limits of critical potentials and therefore the iron complexes might trigger oxidative stress. The redox potential of the complex with BAY 1841396 was the only one out of this critical range at physiological pH value.

ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit wurden die Eisenchelatoren 2-(2-Hydroxyphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-8-carbonsäure (BAY 1435321), 1-[3,5-Bis(2-hydroxyphenyl)-1*H*-[1,2,4]triazol-1-yl]cyclopropan (BAY 1841396), *trans*-4-[5-(2-Hydroxyphenyl)-3-(3-hydroxypyridin-2-yl)-1*H*-[1,2,4]triazol-1-yl]cyclohexan-1-carbonsäure (BAY 1844301) und 1-[3-(2-Hydroxyphenyl)-5-(3-hydroxypyridin-4-yl)-1*H*-[1,2,4]triazol-1-yl]cyclopropan (BAY 1855054) sowohl koordinationschemisch als auch cyclovoltammetrisch untersucht.

Zunächst wurde die Struktur der Liganden in Lösung mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie und im Festkörper mittels Röntgenstrukturanalyse von Einkristallen aufgeklärt.

Die folgenden potentiometrischen und cyclovoltammetrischen Untersuchungen mussten aufgrund der großen Lipophilie der Liganden in einem partiell wässrigen Medium $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ durchgeführt werden. Auch das Auflösungsvermögen gegenüber einem festen Eisenoxidhydroxid wurde in diesem Medium untersucht.

Die Bestimmung von Deprotonierungskonstanten (pK_S -Werte) erfolgte unter Stickstoffatmosphäre bei einer Ionenstärke von $I = 0.1 \text{ M}$ an KCl für die Liganden BAY 1435321 und BAY 1841396. Für beide Liganden konnten zwei pK_S -Werte bestimmt werden: BAY 1435321: $pK_{S,1} = 4.08(1)$ und $pK_{S,2} = 11.82(1)$; BAY 1841396: $pK_{S,1} = 9.75(4)$ und $pK_{S,2} = 12.33(2)$. Die pK_S -Werte des Liganden BAY 1435321 konnten zudem in Molenbrüchen $x_{\text{DMSO}} = 0.18 - 0.10$ bestimmt und somit ins wässrige Millieu extrapoliert werden. Die pK_S -Werte für $x_{\text{DMSO}} = 0.00$ konnten zu $pK_{S,1} = 3.26$ und $pK_{S,2} = 10.90$ bestimmt werden.

Die koordinationschemischen Eigenschaften der beiden Liganden BAY 1435321 und BAY 1841396 wurden mittels potentiometrischer und spektrophotometrischer Titrations mit den dreiwertigen Metallen Fe^{3+} , Al^{3+} und Ga^{3+} untersucht. Neben der Bestimmung der Stabilitätskonstanten der jeweiligen Metall-Komplexe und den daraus ermittelten pM -Werten konnten zudem Festkörperstrukturen mit den drei Metallen für den Liganden BAY 1435321 synthetisiert werden, die isostrukturell zueinander sind. Die $p\text{Fe}$ -Werte der beiden Liganden liegen mit 21.3 (BAY 1435321) und 21.5 (BAY 1841396) im Bereich der $p\text{Fe}$ -Werte von medizinisch verwendeten Eisenchelatoren und signalisieren, dass die Eisen-Komplexe für eine medizinische Anwendung genügend stabil sind. Neben den Festkörperstrukturen mit den dreiwertigen Metallen gelang zudem die Synthese einer Struktur von Kupfer(II) mit dem Liganden BAY 1435321.

Mit Hilfe von cyclovoltammetrischen Untersuchungen wurden die Redox-Potentiale der Eisen-Komplexe aller Liganden bei unterschiedlichen pH-Werten bestimmt ($x_{\text{DMSO}} = 0.20$). Unter physiologischem pH-Wert lagen die Redox-Potentiale von BAY 1435321, BAY 1841396 und BAY 1844301 im kritischen Potential-Bereich, in dem es zur Ausbildung von oxidativem Stress kommen kann. Ausschließlich das Redox-Potential des 1:2-Komplexes des Liganden

BAY 1841396 lag außerhalb dieses Bereichs. Es kann mit $E([\text{Fe}^{\text{III/II}}\text{L}_2]^{-/2-}) = -478 \text{ mV vs. NHE}$ angegeben werden.

Beim Liganden BAY 1435321 wurde zudem das Auflösungsvermögen gegenüber festem Ferrihydrit bei unterschiedlichen Ligand-Konzentrationen untersucht. Es zeigte sich, dass der Ligand unter den gegebenen Bedingungen hierzu besser in der Lage ist als der Wirkstoff Deferasirox.

1 EINLEITUNG

1.1 EISEN IM MENSCHLICHEN KÖRPER

Eisen ist ein Übergangsmetall, das im menschlichen Körper zu den essentiellen Elementen zählt und mit 40 – 50 mg Fe/kg Körpergewicht das am häufigsten auftretende Übergangsmetall ist.^[1] Im lebenden Organismus ist Eisen an vielen wesentlichen Prozessen beteiligt. Hierzu zählen neben dem Sauerstofftransport auch verschiedene Elektronenübertragungsreaktionen. Dabei kann das Eisen zwei unterschiedliche Oxidationszustände annehmen, zum einen Fe^{2+} (d^6 -Elektronenkonfiguration) und zum anderen Fe^{3+} (d^5 -Elektronenkonfiguration). Das Standardelektrodenpotential für den Redoxprozess des freien Eisens liegt bei 0.77 V vs. NHE.^[2] Durch Komplexierung des Eisens kann das Reduktionspotential deutlich herab gesetzt werden.

Im gesunden menschlichen Körper liegt das Eisen vollständig gebunden vor. Etwa 80 % sind dabei als Eisen(II) in den Proteinen Hämoglobin und Myoglobin gebunden und somit für den Sauerstofftransport im Blutplasma bzw. für die Sauerstoffspeicherung in den Muskeln verantwortlich. Die restlichen 20 % liegen gebunden als Eisen(III) in den Proteinen Transferrin, Ferritin und Hämosiderin vor, welche für den Eisentransport im Blutplasma und für die Eisenspeicherung verantwortlich sind.^[1]

Die Aufnahme, der Transport und die Speicherung des Eisens sind im menschlichen Körper strikt geregelt. Prinzipiell wird nur so viel Eisen aufgenommen wie auch benötigt wird. Während über die Nahrung etwa 12 – 18 mg/Tag an Eisen aufgenommen werden, kommt es im Magen-Darm-Trakt je nach Bedarf nur zu einer Absorption von 1 – 3 mg/Tag.^[3] Die Absorption erfolgt hierbei durch Rückkopplung über den Botenstoff Hepcidin, der in der Leber produziert wird.^[4] Ein Überschuss an freiem Eisen wirkt im menschlichen Körper toxisch.^[5] Zum einen kann es durch Hydrolyse in unlösliches Eisenoxidhydroxid überführt werden, welches sich anschließend in den Organen ablagert. Zum anderen kann es dazu führen, dass es zu einer vermehrten Produktion von hochreaktiven Sauerstoffspezies in den Zellen kommt, welche oxidativen Stress auslösen und zum Zelltod führen können.^[6]

1.2 EISENÜBERLADUNG

Kommt es nun doch zu einem Eisenüberschuss im menschlichen Körper werden zwei Krankheitsbilder unterschieden. Die Eisenüberladung wird unterteilt in eine primäre und eine sekundäre Überladung. Bei der primären, auch hereditäre Hämochromatose genannt, handelt es sich um einen genetischen Defekt, bei dem eine Mutation im High Iron Gene (HFE-Gen) eine verminderte Hepcidin-Bildung in der Leber hervorruft.^[7] Dadurch ist die Rückkopplung zu der Eisen-Absorption im Magen-Darm-Trakt gestört und es kommt zu einer ungebremsten Eisenaufnahme. Die Erkrankung tritt allerdings nur auf, wenn beide Elternteile den Gendefekt in sich tragen und an den Nachwuchs vererben. Man spricht dabei

Einleitung

von einem Homozygoten. Bei Heterozygoten, bei denen nur ein Elternteil den Gendefekt in sich trägt, zeigen sich keine Symptome des Krankheitsbildes.^[8] Das überschüssige Eisen lagert sich in verschiedenen Organen ab und kann durch körpereigene Prozesse nicht ausgetrieben werden. Zur Behandlung dieser Krankheit wird zum einen der Aderlass angewendet, zum anderen aber auch die Chelattherapie.^[3]

Bei der sekundären Eisenüberladung treten mehrere Krankheitsbilder wie z.B. die β -Thalassämie major oder die Sichelzellenanämie auf.^[9] Bei der β -Thalassämie, die im Jahre 1925 erstmals von Thomas Cooley, einem US-amerikanischen Kinderarzt, beschrieben wurde, handelt es sich um einen genetischen Defekt, bei dem die Produktion von gesunden β -Globinketten beeinträchtigt oder vollständig gestört ist.^[10] Dadurch kommt es zu einer verminderten Bildung von gesundem Hämoglobin und demnach zu einer verminderten Bildung von roten Blutkörperchen, was zu einer Blutarmut führt.^[11] Diese wird durch regelmäßige Bluttransfusionen behandelt. Dabei werden dem Patienten pro Transfusionseinheit (420 ml) etwa 200 mg Eisen zugeführt, was eine erhebliche Menge an Eisen gegenüber der Absorption/Tag im Magen-Darm-Trakt darstellt.^[1] Dieser enorme Eisenüberschuss kann nur durch die Chelattherapie aus dem Körper entfernt werden. Als Folgen dieses Krankheitsbildes tauchen neben Wachstumsschäden und Diabetis mellitus auch Patienten mit Leber-, Herzmuskel- bzw. endokrinologischen Erkrankungen auf.^[12] Abbildung 1 zeigt die Überlebensrate der betroffenen Patienten, die sich durch die Entwicklung der Chelattherapie deutlich erhöht hat. Während Kinder zu Beginn ohne Behandlung nicht das zehnte Lebensjahr erreichen konnten, wurde durch den Einsatz von Bluttransfusionen die Lebenserwartung auf knapp 25 Jahre gesteigert. Durch die Entwicklung der Chelattherapie erreichen die Patienten ein Lebensalter ähnlich dem gesunder Menschen.^[13]

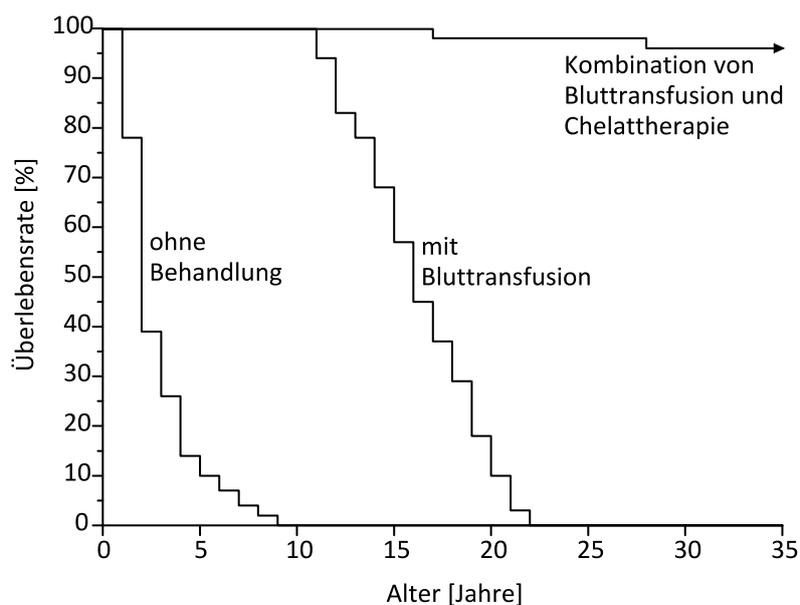
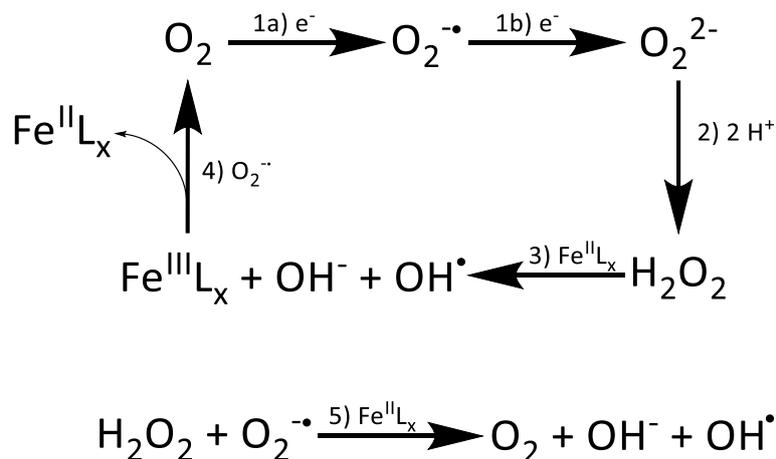


Abbildung 1: Grafische Veranschaulichung der Überlebensrate mit verschiedenen Behandlungsmethoden bei der Erkrankung an β -Thalassämie.

1.3 OXIDATIVER STRESS

Wie zuvor schon erwähnt zählt der oxidative Stress zu einem der Gründe für die toxische Wirkung von freiem Eisen im menschlichen Körper. Unter diesem Sachverhalt versteht man die Bildung von hochreaktiven Sauerstoffspezies (ROS) und der damit verbundenen oxidativen Schädigung von verschiedenen Verbindungen wie z.B. DNS, Proteine, Lipide und Kohlenhydrate.^{[14],[15]} Die reaktiven Sauerstoffradikale können durch eisenkatalysierte Reaktionen bei der Zellatmung entstehen und im Überschuss durch körpereigene Antioxidantien und Enzyme nicht mehr abgebaut werden. Der gesamte durchlaufene Prozess wird als Redox-Cycling bezeichnet und ist in Schema 1 dargestellt.^[16]



Schema 1: Prozess des Redox-Cyclings.

Zunächst bildet sich durch zwei Ein-Elektronen-Übertragungsreaktionen (1) auf molekularem Sauerstoff (O_2) in den Mitochondrien das Peroxid-Anion (O_2^{2-}). Bei physiologischem pH-Wert wird das Peroxid-Anion zu Wasserstoffperoxid (H_2O_2) protoniert (2). Hydroxylradikale (OH^{\cdot}) können im Anschluss zum einen durch homolytische Spaltung des Wasserstoffperoxids oder zum anderen in Gegenwart von Eisen(II) durch die Fenton-Reaktion (3) erzeugt werden.^[17] Das gebildete Eisen(III) kann wiederum durch ein Superoxid-Radikal ($\text{O}_2^{\cdot -}$) reduziert werden (4). Die Kombination der letzten beiden Reaktionsschritte ist als eisenkatalysierte Haber-Weiss-Reaktion (5) in der Literatur beschrieben.^{[18],[19]}

Der Prozess des Redox-Cyclings kann jedoch nur durchlaufen werden, wenn die an der Reaktion beteiligte Eisenkomponente ein Reduktionspotential im Bereich von $-0.32 - +0.46 \text{ V}$ vs. NHE aufweist. Dies ist in Abbildung 2 verdeutlicht.^[1]

Ist das Reduktionspotential des Eisen-Komplexes negativer als -0.32 V vs. NHE, so kann unter physiologischen Bedingungen Eisen(III) nicht zu Eisen(II) reduziert werden. Ist das Reduktionspotential des Eisen-Komplexes positiver als $+0.46 \text{ V}$ vs. NHE, so kann Eisen(II) durch Wasserstoffperoxid nicht oxidiert werden. Somit ist es sehr wichtig bei der Entwicklung neuer Eisenchelatoren deren Reduktionspotentiale zu untersuchen.

Einleitung

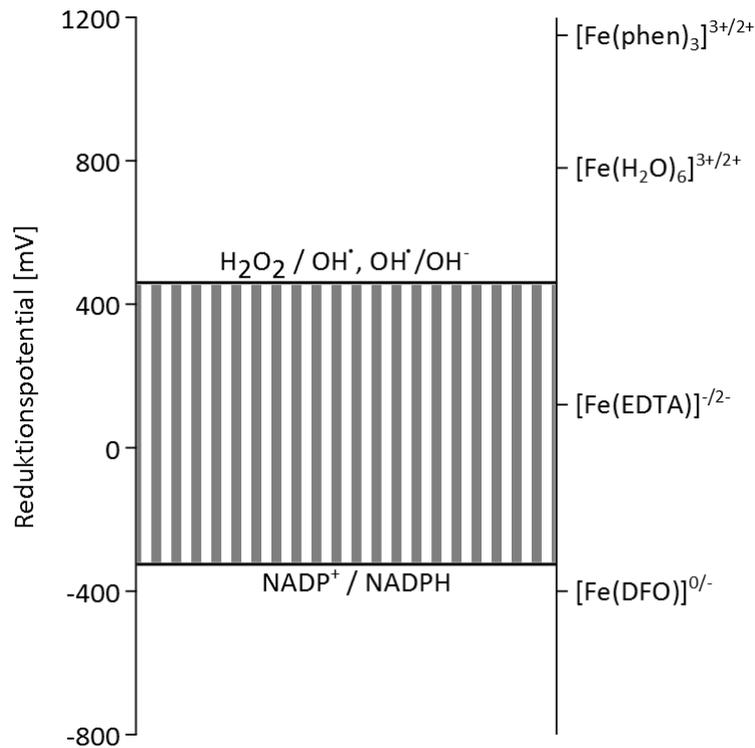


Abbildung 2: Potentialfenster, in dem Redox-Cycling möglich ist (grau gestreift) und Reduktionspotentiale verschiedener literaturbekannter Eisen-Komplexe.

1.4 EISENCHELATOREN

1.4.1 Anforderungsprofil

Beim Design neuartiger Eisenchelatoren muss einer Vielzahl von Anforderungen Sorge getragen werden. Das Ziel beim Einsatz von Eisenchelatoren ist es eine negative Eisen-Bilanz im menschlichen Körper zu erhalten. Hierzu muss neben einer hohen Selektivität gegenüber Eisen(III)-Ionen auch eine genügend hohe Stabilität der gebildeten Eisen-Komplexe gewährleistet sein. Die Effizienz eines Eisenchelators kann durch Angabe des pFe-Wertes eingeschätzt werden. Unter dem pFe-Wert versteht man den negativen dekadischen Logarithmus der Konzentration an freiem Eisen(III) in Lösung (pH 7.4, $[\text{L}]_{\text{total}} = 10^{-5} \text{ M}$, $[\text{Fe}]_{\text{total}} = 10^{-6} \text{ M}$).^[20]

Die thermodynamische Stabilität der Eisen-Komplexe wird durch die Ausbildung von Chelat-5- bzw. Chelat-6-Ringen deutlich erhöht. Wenn der Komplexbildner nicht selektiv auf Eisen(III) anspricht, kann es durch Komplexbildung anderer essentieller Elemente im menschlichen Körper – beispielsweise Zink – zu einer Schädigung des Patienten kommen. Hierzu kann die Wahl der Donoratome eine große Rolle spielen. Als kleines, hoch geladenes Kation wird Eisen(III) nach dem HSAB-Prinzip von harten Donoratomen bevorzugt gebunden.^[21] Hierzu zählen neben Sauerstoffatomen auch Stickstoffatome.

Einleitung

Um die Gefahr des oxidativen Stresses zu umgehen, müssen die gebildeten Eisen-Komplexe des Weiteren ein geeignetes Redoxpotential aufweisen, das außerhalb des bereits zuvor erwähnten Potentialbereichs von $-0.32 - +0.46$ V vs. NHE liegt.^[1]

Zudem sollte der Wirkstoff eine hohe orale Bioverfügbarkeit haben. Einhergehend damit ist der Transport im menschlichen Körper mittels Diffusion durch biologische Membranen. Ob die Diffusion möglich ist, hängt von drei Faktoren ab: Molekulargewicht, Lipophilie und Nettoladung des Chelators, aber auch der gebildeten Komplexe. Um einen Wirkstoff im Magen-Darm-Trakt zu absorbieren, darf das Molekulargewicht die obere Grenze von $M = 500$ g/mol nicht übersteigen. Die Lipophilie wird im Allgemeinen durch einen Wasser/Oktanol-Koeffizienten (P) angegeben. Lipinski *et al.* beschreiben vier ausschlaggebende Punkte für eine gute Membran-Permeabilität und demnach eine genügend hohe Absorption: a) $M < 500$ g/mol, b) $\log P < 5$, c) weniger als 10 Wasserstoffbrücken-Donoratome, d) weniger als 10 Wasserstoffbrücken-Akzeptoratome.^[22] Bei höheren Molekulargewichten verringert sich die Absorptionsfähigkeit im Magen-Darm-Trakt so stark (etwa 30 %), dass eine ausreichende Wirksamkeit nicht mehr gegeben ist.^[23] Des Weiteren diffundieren geladene Teilchen deutlich schlechter als ungeladene durch biologische Membranen, sodass auch hierdurch die Effizienz des Chelators herabgesetzt werden kann.

Ein weiterer Punkt, der die Effizienz eines Eisenchelators beeinflussen kann, ist die teilweise Deaktivierung des Wirkstoffes durch Metabolisierung im menschlichen Körper. Ein Beispiel hierfür stellt die Glucuronidierung des Wirkstoffes Deferipron (3-Hydroxypyridinon) dar. Hierbei reagiert die Hydroxid-Funktion mit Glucuronsäure.^[24] Somit wird eine Koordinationsstelle des Wirkstoffes blockiert und dieser kann nicht mehr an das Eisen binden. Durch die Derivatisierung der Wirkstoffe ist es zudem denkbar, dass zusätzlich toxische Nebenwirkungen auftreten können.

1.4.2 Klinisch eingesetzte Eisenchelatoren

Bis zum heutigen Zeitpunkt gibt es drei Eisenchelatoren, die medizinisch bei einer Eisenüberladung zum Einsatz kommen (Abbildung 3). Hierzu zählen der oral inaktive Ligand Deferoxamin und die beiden oral applizierbaren Liganden Deferipron und Deferasirox.

Deferoxamin (DFO, Desferal®) wurde bereits im Jahre 1960 von Bickel *et al.* durch Extraktion aus dem Bakterium *Streptomyces pilosus* gewonnen und später von Keberle in Bezug auf die Fähigkeit Eisen(III) zu komplexieren untersucht.^{[25],[26]} Seit den 1970er Jahren wird DFO als Desferal® zur Behandlung von Thalassämie-Patienten eingesetzt.^[24] Bei dem Wirkstoff handelt es sich um einen Siderophor mit einem Molekulargewicht von $M = 561$ g/mol, weshalb eine orale Applizierbarkeit nach den Gesichtspunkten von Lipinski nicht gegeben ist.^[22] Es muss stattdessen durch intravenöse oder subkutane Infusionen verabreicht werden. Aufgrund der sehr geringen Halbwertszeit von DFO im Blutplasma ($5 - 10$ min^[24]) muss dies nahezu täglich ($5 - 7$ x pro Woche) über einen langen Zeitraum ($8 - 12$ h) erfolgen.

Einleitung

Als Nebenwirkung der langen Injektionszeit ist bekannt, dass es an der Infusionsstelle zu Entzündungen oder allergischen Reaktionen kommen kann.^[27] DFO stellt einen hexadentaten Liganden dar, der über seine drei Hydroxamat-Funktionen selektiv an Eisen(III) koordiniert.^[26] Das komplexierte Kation wird demnach vollständig umschlossen und vor einer möglichen Reduktion geschützt. Unter physiologischen Bedingungen (pH 7.4) bildet sich ausschließlich ein sehr stabiler, einfach protonierter 1:1-Komplex aus. Der pFe-Wert dieser Verbindung beträgt 26.5.

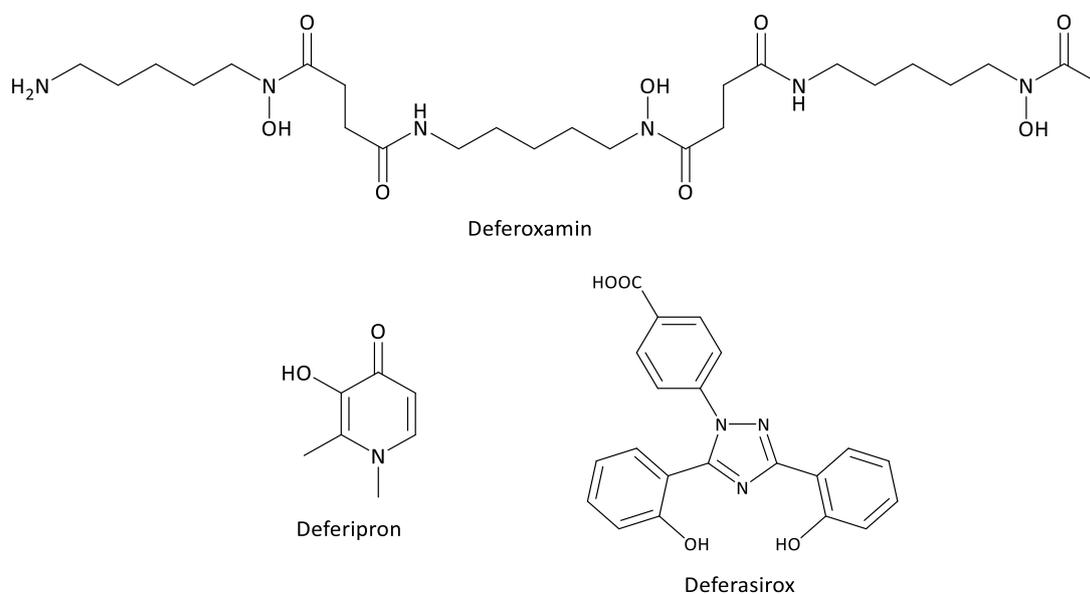


Abbildung 3: Aktuell medizinisch eingesetzte Eisenchelatoren.

3-Hydroxy-1,2-dimethylpyridin-4(1H)-on, besser bekannt unter dem Namen Deferipron (L1, DFP, Ferriprox[®]), wurde erstmals im Jahre 1970 in Japan synthetisiert.^[28] Hider *et al.* ließ sich den Liganden im Jahre 1983 als potentieller, erster oral aktiver Eisenchelator patentieren.^[29] Es dauerte bis ins Jahr 1999 bis die europäische Kommission die Zulassung zum Inverkehrbringen des Medikamentes in der EU aussprach. Aufgrund des geringen Molekulargewichts ($M = 139 \text{ g/mol}$) ist eine orale Applizierbarkeit möglich, jedoch gilt der Ligand noch als sehr stark hydrophil ($\log P = 0.61$). Trotz der geringen Lipophilie wird der Wirkstoff im Magen-Darm-Trakt gut absorbiert und ist in der Lage in Zellen einzudringen und Eisen aus den Zellen herauszuschleusen.^[24] Die Halbwertszeit im Blutplasma ist im Vergleich zum DFO deutlich erhöht (90 – 180 min), jedoch wird der Wirkstoff durch Glucuronidierung der Hydroxid-Gruppe schnell deaktiviert, was zu einer dreimaligen Einnahme des Medikamentes am Tag führt.^[30] Neben leichteren Nebenwirkungen wie Übelkeit oder Erbrechen kann es bei diesem Medikament zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen wie beispielsweise einer Leberfibrose oder einer Agranulozytose.^[31] Bei letzterem kommt es zu einem verminderten Auftreten von Granulozyten, einer Untergruppe der weißen Blutkörperchen, was zu einer starken Immunschwäche führt. DFP stellt einen bidentaten Chelatliganden dar, der über die Hydroxid- und die Carbonylfunktion an Eisen(III) bindet. Unter physiologischen Bedingungen bildet sich ausschließlich ein Komplex aus, der das

Einleitung

Metall:Ligand-Verhältnis von 1:3 aufweist.^[32] Der pFe-Wert dieser Verbindung beträgt 20.7.^[33]

Der Wirkstoff Deferasirox (ICL670, DFX, Exjade®), chemisch betrachtet ein Bis-Phenol-substituiertes 1,2,4-Triazol, wurde im Jahre 2003 von Nick *et al.* in einem ausführlich durchgeführten Screening von potentiellen Eisenchelatoren synthetisiert und untersucht.^[34] Im Herbst des Jahres 2006 wurde das Medikament durch die europäische Kommission auf dem europäischen Markt für Patienten ≥ 2 Jahre zugelassen.^[35] Der Wirkstoff besitzt eine gute orale Bioverfügbarkeit, obwohl unter physiologischen Bedingungen das geladene, einfach deprotonierte Teilchen H_2L^- vorliegt und die Lipophilie ($\log P = 6.3$) nach Lipinski zu groß ist.^{[22],[24]} Aufgrund der sehr hohen Halbwertszeit im Blutplasma (11 – 19 h) muss das Medikament nur einmal täglich verabreicht werden.^[27] Bis zum Jahre 2016 mussten die Patienten das Medikament noch als Suspension in Wasser oder Orangensaft zu sich nehmen. Dann gelang der Firma Novartis AG eine neue Formulierung des Wirkstoffes in Tablettenform (Jadenu®).^{[36],[37]} So wurde die Einnahme des Medikamentes für den Patienten deutlich erträglicher. Bei dem Wirkstoff Deferasirox kann es jedoch zu akutem Nierenversagen oder Leberfunktionsstörungen kommen.^{[31],[38]} Das Medikament darf also unter keinen Umständen bei einer Nierenvorerkrankung verabreicht werden. Bei DFX handelt es sich um einen tridentaten Liganden, der über die beiden phenolischen OH-Gruppen und ein Stickstoffatom des Triazols Eisen(III) bindet und unter physiologischem pH-Wert ausschließlich einen 1:2-Komplex bildet.^[39] Der pFe-Wert liegt bei 22.5.^[34]

1.4.3 Stand der Forschung

Aufgrund der nicht gegebenen oralen Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs DFO und der doch gravierenden Nebenwirkungen der Wirkstoffe DFP und DFX ist die Suche nach dem idealen Eisenchelator noch nicht beendet. Die Literatur zeigt, dass eine Vielzahl an potentiellen Eisenchelatoren synthetisiert und sowohl chemisch als auch klinisch untersucht wurde. Während sich Hider *et al.* mit verschiedensten Hydroxypyridinon-Derivaten, basierend auf dem Wirkstoff DFP, beschäftigt^[40], untersuchen Nurchi *et al.* verschiedene Derivate der Kojisäure, die tetradentat koordinieren können und somit mehrkernige Eisen-Komplexe (Fe_2L_2 , Fe_2L_3) bilden.^[41] Bergeron *et al.* haben sich der Aufgabe zur Untersuchung von Desferrithiocin-Derivaten angenommen.^[42] Über Desferrithiocin, ein natürlich im Bakterium *Streptomyces antibioticus* vorkommender Siderophor, ist bekannt, dass der Ligand eine hohe Affinität und Selektivität gegenüber Eisen(III) zeigt (pFe = 20.4), jedoch eine renale Toxizität aufweist, d.h. nierenschädigend ist.^[43] Abbildung 4 zeigt eine Auswahl der oben beschriebenen potentiellen Eisenchelatoren.

Einleitung

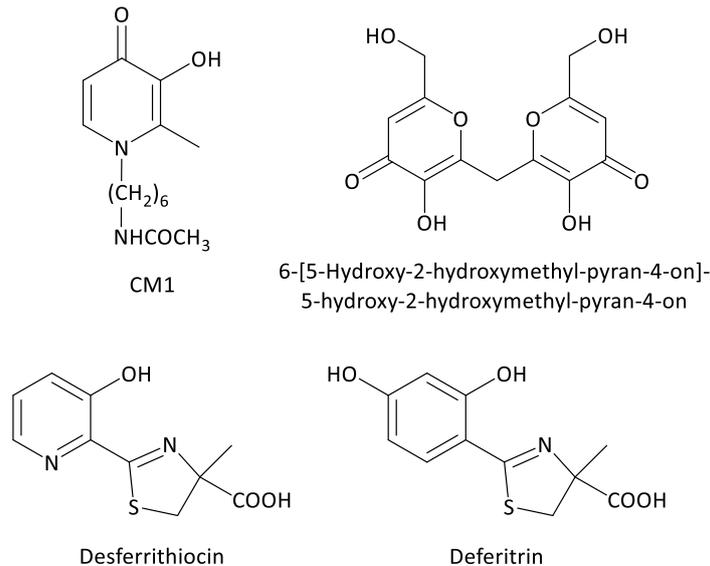


Abbildung 4: Beispiele von potentiellen Eisenchelatoren.

Der Ligand CM1 wurde von Hider *et al.* synthetisiert und untersucht. Er stellt einen bidentaten Chelatliganden dar, der genau wie sein Wirkstoff-Analogon DFP oral bioverfügbar ist, durch Membranen diffundieren kann und Eisen(III) aus den Zellen ausschleusen kann. Dabei bildet sich ein ungeladener 1:3-Komplex. Der pFe -Wert beträgt 20.3 und liegt somit im Bereich des Wertes von DFP ($pFe = 20.5$). In Vorstudien zeigen sich keine toxischen Auswirkungen auf eine Vielzahl von Zellen, weshalb CM1 einen potentiellen Kandidaten für klinische Untersuchungen darstellt.^[40]

Nurchi *et al.* präsentieren 2010 einen Liganden, der zwei Moleküle der Kojisäure über eine Methylenbrücke miteinander verbindet.^[44] Fox und Taylor berichten bereits im Jahre 1998, dass dieser Ligand in der Lage ist Ferritin-gebundenes Eisen zu komplexieren.^[45] Es handelt sich um einen tetradentaten Liganden, der über die Catechol-Funktion der Kojisäure an Eisen(III) koordiniert und somit in der Lage ist neben einkernigen Komplexen auch mehrkernige Komplexe zu bilden. Der pFe -Wert beträgt 23.1 und ist somit um 2.6 pK -Einheiten höher als der des Wirkstoffes DFP. Das geringe Molekulargewicht attestiert dem Liganden eine orale Bioverfügbarkeit. Des Weiteren ist auf diesem Themengebiet eine große Vielfalt der Derivatisierung gegeben.

Der Ligand Deferitricin (GT56-252) wurde von Bergeron *et al.* im Jahre 1999 synthetisiert und analysiert.^[46] Der Ligand stellt wie das verwandte Desferrithiocin einen tridentaten Liganden dar, der über die Carbonsäure, das Thiazol-N und die Hydroxid-Gruppe des Pyridinols an ein Metallzentrum koordiniert. Der Ligand schaffte es bis in die klinischen Studien. Es zeigte sich zunächst eine gute Verträglichkeit gegenüber dem Wirkstoff bei einer über 12 Wochen einmal täglichen Dosierung von 5 – 15 mg/kg/Tag und eine negative Eisen-Bilanz im Körper. Die Studie wurde allerdings abgebrochen als bei einer zweimal täglichen Dosierung von 12.5 mg/kg/Tag bei drei Patienten bereits nach 4 – 5 Wochen eine renale Toxizität festgestellt wurde.^{[42],[47]}

Einleitung

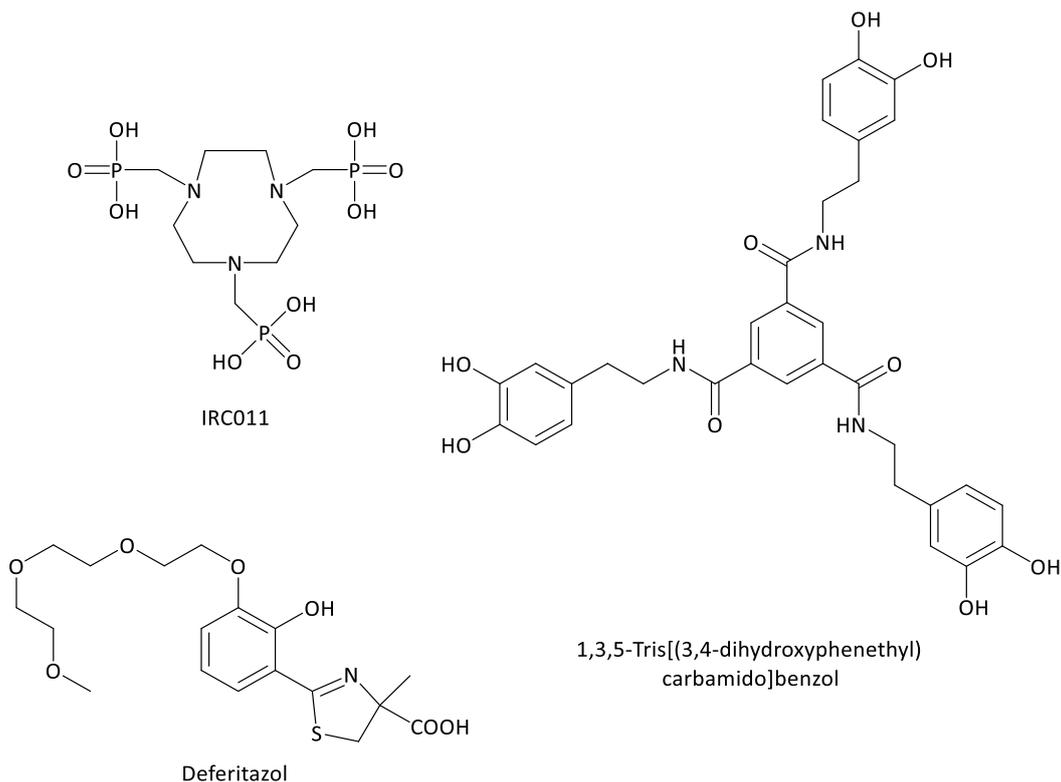


Abbildung 5: Weitere potentielle Eisenchelatoren.

In Abbildung 5 sind drei weitere potentielle Eisenchelatoren dargestellt. IRC011 wurde bereits 1996 synthetisiert und stellt einen hexadentaten Chelator dar, dessen Stabilitätskonstante 1000-mal so hoch ist wie die des Wirkstoffes DFO. Zudem ist dieser Ligand 10-mal weniger toxisch als der Wirkstoff DFP. Jedoch ist der Ligand stark wasserlöslich und demnach stark limitiert in der Diffusion durch Membranen.^[48]

Deferitazol (FBS0701, SSP-004184, SPD602) wurde im Jahre 2008 von Bergeron *et al.* synthetisiert.^[12] Hider *et al.* präsentieren im Jahre 2015 die chemischen Ergebnisse bezüglich Komplexbildung und Redox-Cycling.^[49] Der tridentate Ligand, ebenfalls basierend auf dem Siderophor Desferrithiocin, weist einen pFe-Wert von 22.3 auf, der ähnlich hoch wie der des Wirkstoffes DFX ist (pFe = 22.5). Unter physiologischen Bedingungen ist zudem eine gute Selektivität gegenüber Eisen(III) gegeben und ausgeschlossen, dass die Komplexe anfällig bezüglich Redox-Cycling sind. Dieser Eisenchelator hat die zweite klinische Phase bereits positiv abgeschlossen und wird als neuer oral aktiver Kandidat zur Behandlung von Eisenüberladung gehandelt.^[50]

Das neuartige tris(Dopamin)-Derivat auf der rechten Seite in Abbildung 5 wurde 2017 von Zhang *et al.* synthetisiert und bezüglich thermodynamischer Stabilität untersucht.^[51] Der hexadentate Ligand weist eine hohe Selektivität gegenüber Eisen(III) auf und hat einen pFe-Wert von 23.9. Die durchgeführten DPPH- und CCK-8-Essays zeigen, dass der Ligand ein gutes Antioxidans darstellt und nur eine geringe Cytotoxizität besitzt. Deshalb stellt er einen potentiellen Eisenchelator für klinische Untersuchungen dar.

1.5 ZIEL UND MOTIVATION DER ARBEIT

Da es bis heute noch keinen passenden Wirkstoff zur Bekämpfung von Eisenüberladung ohne bedenkliche Nebenwirkungen gibt, hat sich die Firma BAYER HealthCare® die Aufgabe gesetzt neue potentielle Eisenchelatoren zu synthetisieren und zu untersuchen. In Kooperation mit dem Industriepartner ist das Ziel dieser Arbeit die komplexchemische Untersuchung folgender Chelatliganden, deren Basis der Wirkstoff Deferasirox darstellt (Abbildung 6).

Da es sich bei den zur Untersuchung bereitgestellten Liganden um neuartige Verbindungen handelt, wird zunächst eine Strukturaufklärung in Lösung mittels NMR-Spektroskopie und im Festkörper mittels Röntgenstrukturanalyse von Einkristallen durchgeführt.

Im folgenden Schritt werden die Verbindungen mittels Cyclovoltammetrie bezüglich ihres Redox-Verhaltens im freien Liganden, aber auch im Eisen-Komplex untersucht. Hierzu werden bei unterschiedlichen pH-Werten Cyclovoltammogramme aufgenommen um eine Aussage darüber treffen zu können, ob die gebildeten Eisen-Komplexe eventuell Redox-Cycling eingehen und somit oxidativen Stress verursachen können.

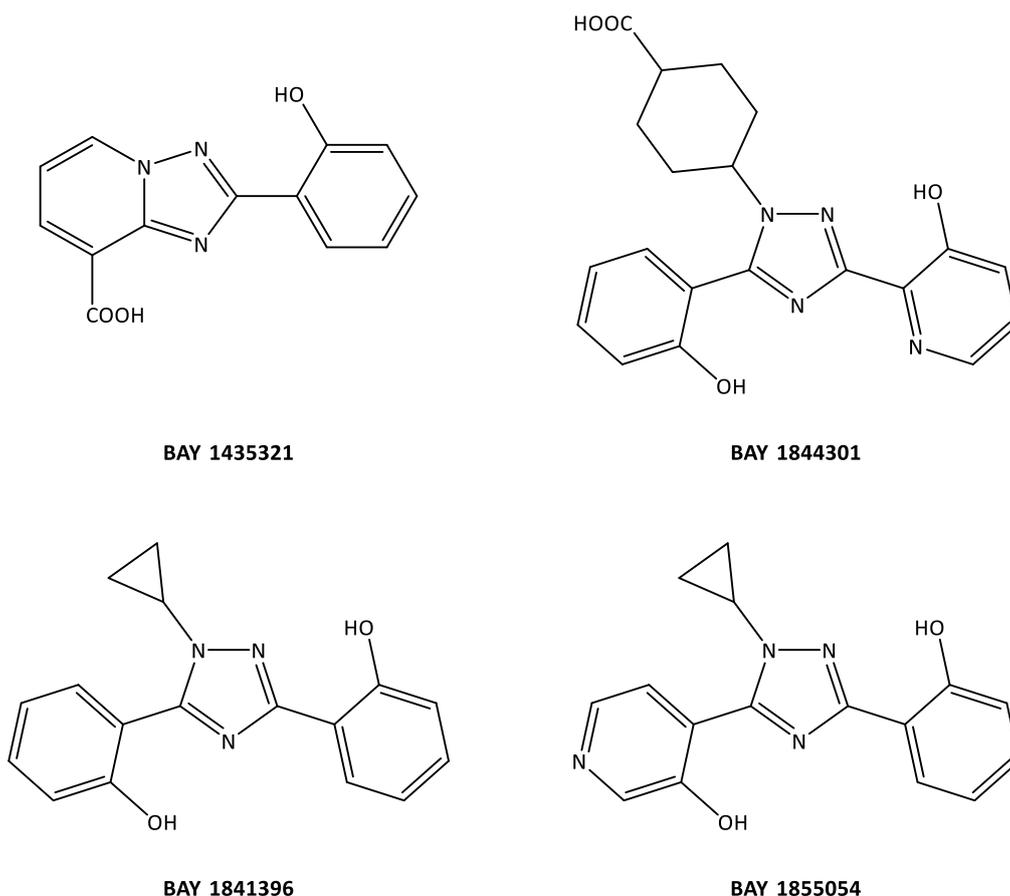


Abbildung 6: Strukturformeln der in dieser Arbeit untersuchten Eisenchelatoren.

Im Anschluss werden die koordinationschemischen Eigenschaften der Verbindungen gegenüber Eisen(III) mittels potentiometrischen Titrations untersucht. Aufgrund der

Einleitung

geringen Hydrophilie der Liganden müssen die Experimente in einem partiell wässrigen Medium durchgeführt werden. Neben der Bestimmung von Deprotonierungskonstanten der Liganden und von Stabilitätskonstanten der Eisen-Komplexe wird hierbei auch die Selektivität der Liganden gegenüber Eisen(III) betrachtet. Um hierüber eine Aussage treffen zu können, werden die Stabilitätskonstanten der Metalle Aluminium(III) und Gallium(III) bestimmt. Des Weiteren soll auch die Selektivität gegenüber zweiwertigen Metallen wie Zink(II) und Kupfer(II) untersucht werden.

Um die thermodynamischen Daten der potentiometrischen Untersuchungen mit kinetischen Daten vergleichen zu können, sollen die Liganden bezüglich ihres kinetischen Auflösungsvermögens von festem Eisenoxidhydroxid untersucht werden.

2 ERGEBNISSE UND DISKUSSION

2.1 UNTERSUCHUNGEN IM PARTIELL WÄSSRIGEN MEDIUM

Da die Liganden schlecht wasserlöslich sind, muss bei allen Untersuchungen auf ein partiell wässriges Medium zurückgegriffen werden. Hierzu eignen sich verschiedene Lösemittel. In der Literatur finden sich Mischungspartner wie z. B. Ethanol, Methanol und Dimethylsulfoxid (DMSO).^{[52],[53]} DMSO eignet sich für die in dieser Arbeit zu untersuchenden Liganden am besten. Neben einer sehr hohen Dielektrizitätskonstante ($\epsilon_r = 48.9$ bei $T = 20\text{ °C}$ ^{[54],[55]}) besitzt DMSO einen sehr geringen Dampfdruck (0.6 torr bei $T = 25\text{ °C}$ ^[55]), was für eine Volumenkonstanz insbesondere bei Experimenten mit langer Dauer von Vorteil ist. Daneben besitzt DMSO im Vis-Bereich nur eine sehr geringe Eigenabsorption, was nützlich bei der Untersuchung von farbigen Komplex-Spezies im UV/Vis-Bereich ist. Jedoch hat die Verwendung von DMSO als Mischungspartner einen großen Einfluss auf thermodynamische Größen wie den Deprotonierungs- (pK_S -Werte) oder auch den Stabilitätskonstanten ($\log \beta$ -Werte). Der Grund hierfür liegt in der unterschiedlichen Fähigkeit Anionen bzw. Kationen zu solvatisieren. Als starker Elektronendonator solvatisiert DMSO Kationen besser als Anionen. Am Beispiel der pK_S -Werte bedeutet dies, dass das durch Deprotonierung entstehende Anion durch das Lösemittel schlecht solvatisiert wird und somit eine Verringerung der Acidität erfolgt. Die bestimmten pK_S -Werte sind also im partiell wässrigen Medium basischer als in wässriger Lösung. Dem entgegen wirkt die gute Protonensolvatisierung bei einem Deprotonierungsschritt. Die beiden Effekte wirken nicht in gleichem Maße, viel mehr wirkt sich die schlechte Anionensolvatisierung aus als die gute Protonensolvatisierung. Des Weiteren sind die beiden Effekte vom jeweiligen Liganden abhängig. Das Ionenprodukt des Wassers (pK_W -Wert) ist im partiell wässrigen Medium ebenfalls erhöht und muss zur Auswertung der Titrationskurven in jedem Molenbruch x_{DMSO} bestimmt werden.^{[56],[57]}

2.2.1 Strukturaufklärung des Liganden in Lösung mittels NMR-Spektroskopie

Aufgrund der C_5 -Symmetrie des Moleküls werden im ^1H -NMR-Spektrum sieben Signale im aromatischen ppm-Bereich erwartet. Im ^{13}C -NMR-Spektrum sollten 13 Signale zu sehen sein. Zur Strukturaufklärung werden sowohl eindimensionale Spektren (^1H und ^{13}C) als auch zweidimensionale Spektren (HH-Cosy, CH-Cosy und CH-Longrange) aufgenommen.

Es lässt sich anhand der Struktur (Abbildung 7) erkennen, dass es zwei zueinander gehörende Protonengruppen gibt. Die erste Gruppe befindet sich am Phenolring und umfasst die Wasserstoff-Atome H-2 – H-5. Die zweite Gruppe befindet sich an dem kondensierten Ringsystem und umfasst H-9 – H-11.

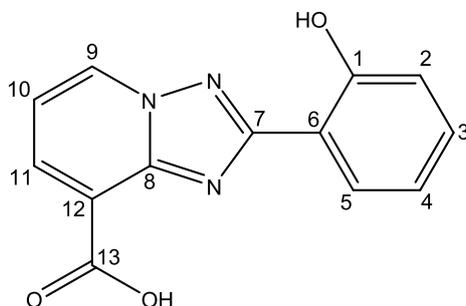


Abbildung 7: Strukturformel des Liganden BAY 1435321 mit nummerierten Kohlenstoff-Atomen; die Protonen werden der Übersicht halber weggelassen.

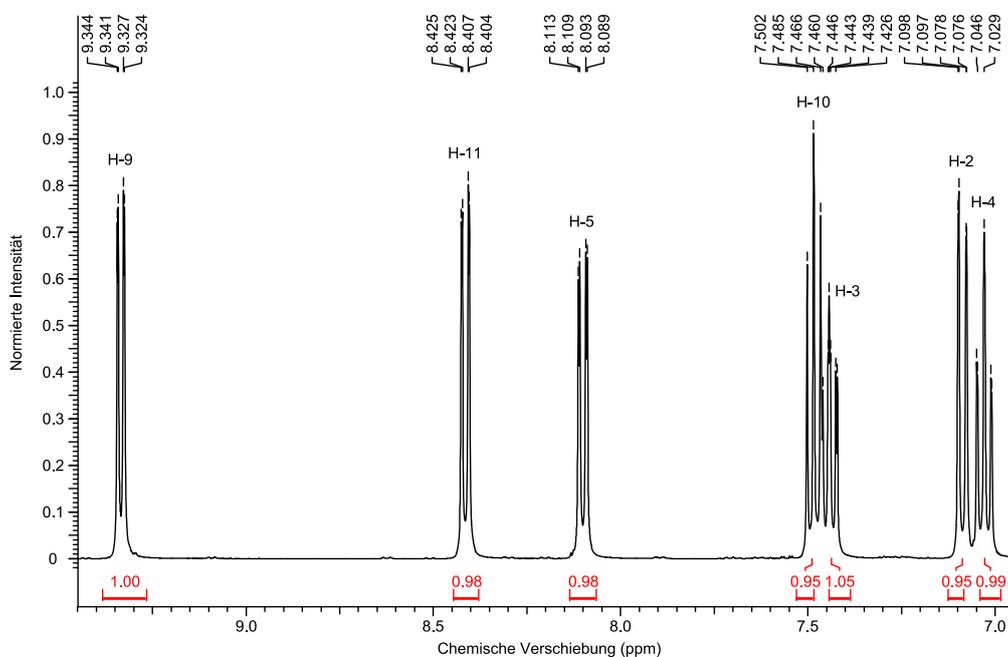


Abbildung 8: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektroms der Verbindung BAY 1435321 im aromatischen Bereich mit der Zuordnung der ^1H -Signale.

Anhand der Struktur lässt sich das Signal bei einer chemischen Verschiebung von 9.34 ppm dem Proton H-9 zuordnen, da sich diese CH-Gruppe in direkter Nachbarschaft zu einem

Ergebnisse und Diskussion

Stickstoff-Atom befindet. Das Signal ist somit stark entschirmt, was in einer hohen chemischen Verschiebung resultiert. Anhand des HH-Cosy-Spektrums (Abbildung 9) lässt sich dann weiter erkennen, dass sich die Signale bei den chemischen Verschiebungen von 8.41 ppm und 7.48 ppm aufgrund der Kopplung zu H-9 in direkter Nachbarschaft befinden müssen. Anhand der Aufspaltungsmuster der beiden Signale lassen sich H-11 und H-10 eindeutig zuordnen. H-11 koppelt mit H-10 stark (3J -Kopplung) und mit H-9 schwach (4J -Kopplung), weshalb das Dublett von Dubletts bei 8.41 ppm resultiert. H-10 hingegen koppelt mit H-9 und H-11 in gleichem Maße (3J -Kopplung), weshalb hier das Dublett von Dubletts bei 7.48 ppm resultiert.

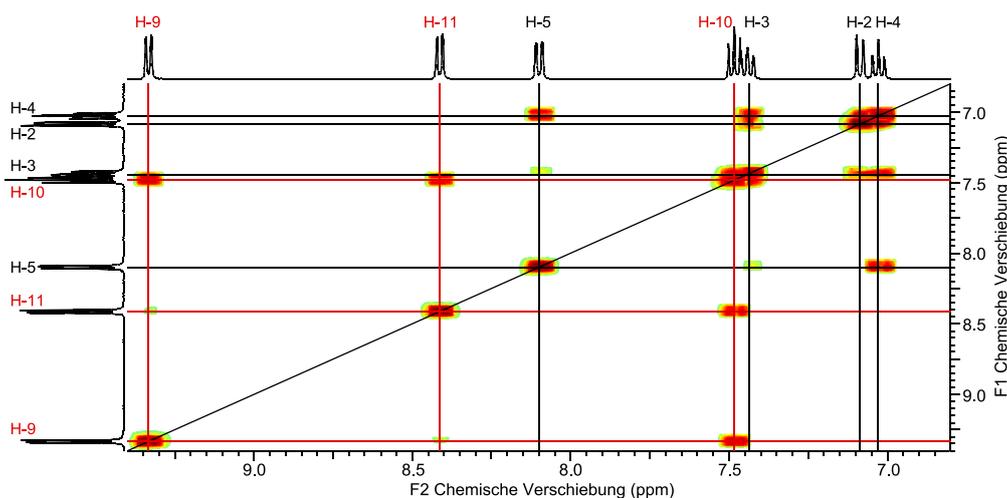


Abbildung 9: Ausschnitt aus dem HH-Cosy-NMR-Spektrum der Verbindung BAY 1435321; schwarze Linien entsprechen den Signalen des Phenol-Rings; rote Linien entsprechen den Signalen des Triazolopyridin-Rings.

Die Signale bei chemischen Verschiebungen von 8.10, 7.44, 7.09 und 7.04 ppm gehören demzufolge zu den Protonen des Phenol-Rings (schwarze Linien im HH-Cosy-Spektrum). Hesse, Meier und Zeeh zeigen, dass beim unsubstituierten Phenol die zur Hydroxid-Gruppe *meta*-ständigen Protonen am stärksten tieffeldverschoben sind.^[58] In diesem Fall handelt es sich dabei um die Protonen H-3 und H-5. Anhand des Aufspaltungsmusters können demnach die Signale den jeweiligen Protonen zugeordnet werden. Es resultieren für alle vier Protonen Dublett von Dubletts, die jedoch von unterschiedlicher Gestalt sind. Bei den „äußeren“ Protonen (H-2, H-5) gibt es eine starke 3J - und eine schwache 4J -Kopplung zu den Protonen der Nachbarschaft, wohingegen es für die „inneren“ Protonen (H-3, H-4) zwei betragsmäßig gleich starke 3J -Kopplungen gibt.

Nach der eindeutigen Zuordnung der Wasserstoff-Signale lassen sich die Kohlenstoff-Signale mit Hilfe der CH-Cosy- (Abbildung 10) bzw. CH-Longrange-Spektren (Abbildung 11) zuordnen.

Ergebnisse und Diskussion

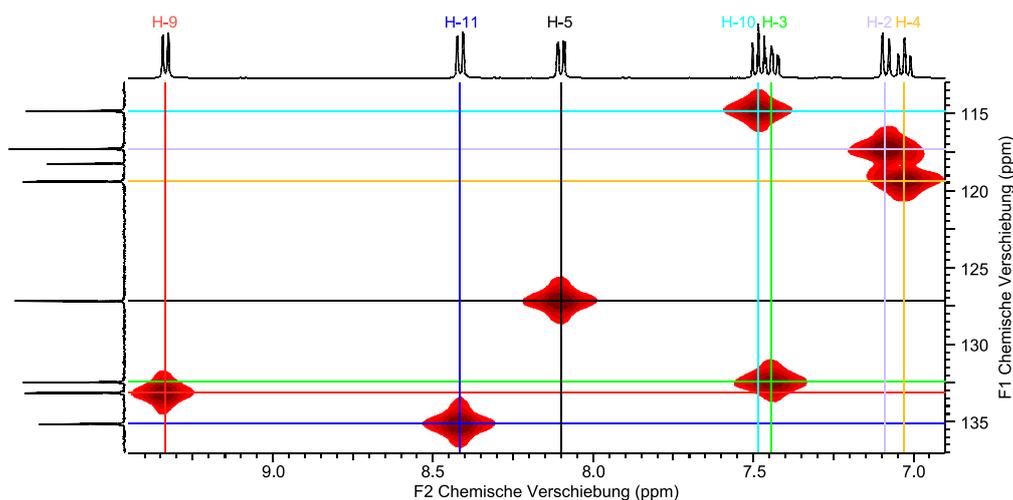


Abbildung 10: Ausschnitt aus dem CH-Cosy-NMR-Spektrum der Verbindung BAY 1435321.

Zunächst beschränkt man sich auf die direkten (1J -)Kopplungen im CH-Cosy-Spektrum. So lässt sich jedem Proton das jeweilige Kohlenstoff-Atom zuordnen (farblich gekennzeichnet). Danach bleiben noch die quartären Kohlenstoff-Atome (C-1, C-6, C-7, C-8, C-12 und C-13) übrig, die über das CH-Longrange-Spektrum zugeordnet werden können. Hierbei helfen 3J -Kopplungen der Kohlenstoff-Atome zu benachbarten Wasserstoff-Atomen in der Umgebung.

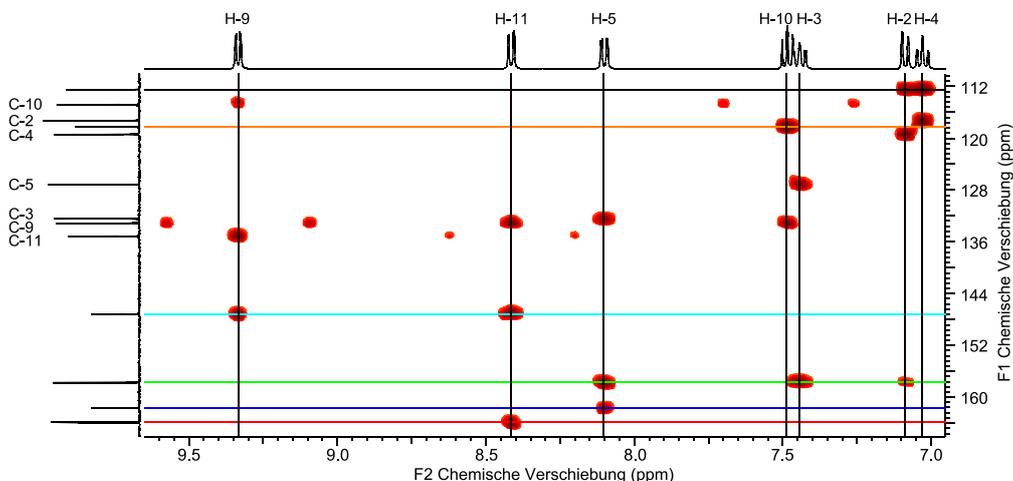


Abbildung 11: Ausschnitt aus dem CH-Longrange-NMR-Spektrum der Verbindung BAY 1435321.

Es lässt sich erkennen, dass das ^{13}C -Signal mit einer chemischen Verschiebung von 163.9 ppm (rot) ausschließlich mit H-11 koppelt. Demnach kann dieses Kohlenstoff-Atom eindeutig der Carbonsäure zugeordnet werden. Das Signal bei 161.7 ppm (dunkelblau) koppelt ausschließlich mit H-5 und wird demnach C-7 zugeordnet. Dem Signal bei 157.7 ppm (grün) wird aufgrund der Kopplungen mit H-5, H-3 und H-2 das Signal C-1 zugeordnet. Das Signal bei 147.2 ppm (hellblau) koppelt sowohl mit H-9 als auch mit H-11 und wird C-8 zugeordnet. Aufgrund der Kopplung zu H-10 wird das Signal bei 118.3 ppm (orange) C-12 zugeordnet. Damit verbleibt für das Signal bei 112.5 ppm (schwarz) die Zuordnung zu C-6,

Ergebnisse und Diskussion

was im Einklang mit den Kopplungen zu H-2 und H-4 steht. Die Zuordnung aller ^{13}C -Signale ist in folgendem Spektrum gezeigt (Abbildung 12).

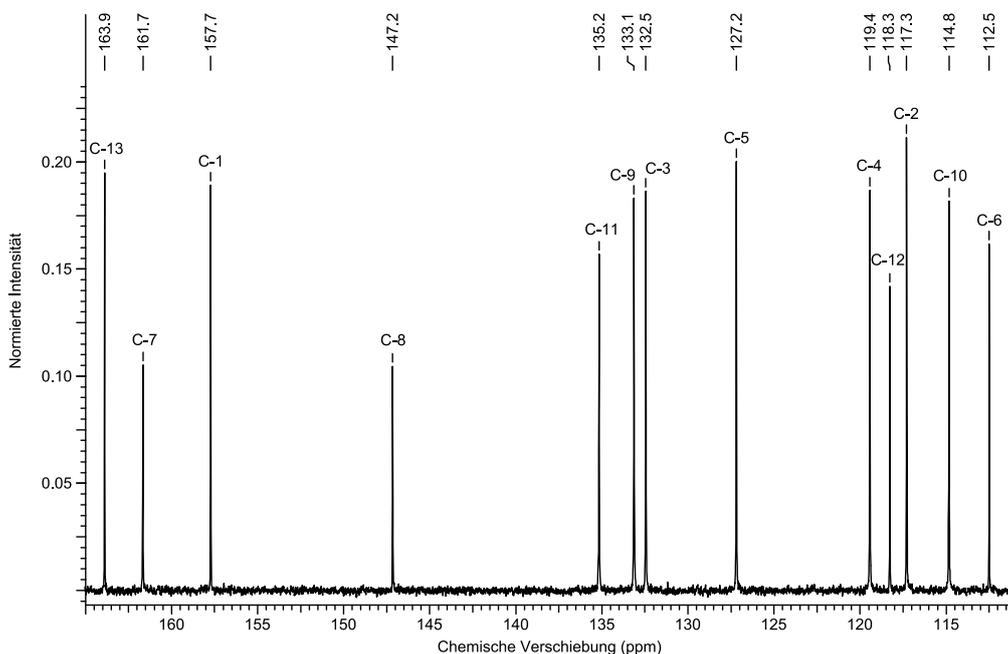


Abbildung 12: Ausschnitt aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung BAY 1435321 mit der Zuordnung aller ^{13}C -Signale.

2.2.2 Strukturaufklärung des Liganden im Festkörper

Zur Synthese von Einkristallen des reinen Liganden wird dieser zunächst in destilliertem Wasser suspendiert und zum Sieden erhitzt. Anschließend wird gerade so viel Acetonitril zugegeben bis sich der Ligand vollständig löst. Durch langsames Abkühlen auf Raumtemperatur bilden sich nach drei Tagen farblose Einkristalle, die mit Hilfe von Röntgenstrukturanalyse untersucht werden. Der Ligand BAY 1432321 kristallisiert in der monoklinen Raumgruppe $P 2_1/n$ mit einer zweizähligen Schraubenachse in Richtung b und einer Gleitspiegelebene senkrecht zu b mit diagonaler Gleitrichtung. Die Verfeinerung der Struktur liefert R -Werte von $R_1 = 3.9\%$ und $wR_2 = 9.8\%$.

Abbildung 13 zeigt einen Ausschnitt aus der Kristallstruktur, der zum einen eine Fehlordnung des Sauerstoff-Atoms O3 und zum anderen die intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen verdeutlicht. Das Sauerstoff-Atom O3A hat einen Besetzungsgrad von 86.6 %, wohingegen die Position des Sauerstoff-Atoms O3B nur zu 13.4 % besetzt ist.

Ergebnisse und Diskussion

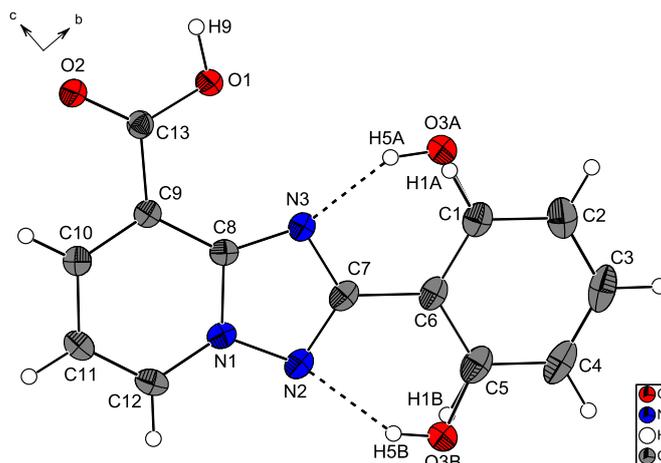


Abbildung 13: Ausschnitt aus der Kristallstruktur des Liganden BAY 1435321; Ortep-Darstellung; die Schwingungsellipsoide entsprechen 50 % der Aufenthaltswahrscheinlichkeit.

Neben den intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen existiert zudem eine intermolekulare Wasserstoffbrückenbindung, die dazu führt, dass es zu einer Ausbildung von Dimeren kommt, die sich in der bc-Ebene des Kristalls planar anordnen (Abbildung 14). Die Dimerisierung von Carbonsäurefunktionen ist in der Literatur ausführlich beschrieben.^{[59]–[61]}

Tabelle 1: Übersicht über die Wasserstoffbrückenbindungen

D – H ... A	d(D – H)	d(H ... A)	d(D ... A)	<(DHA)
O3A – H5A ... N3	0.84 Å	1.83 Å	2.5898(18) Å	149.5°
O3B – H5B ... N2	0.84 Å	1.93 Å	2.661(8) Å	145.2°
O1 – H9 ... O2 ^[a]	0.936(22) Å	1.699(22) Å	2.6341(17) Å	177(2)°

[a] Die Atom-Abstände und Winkel der Wasserstoffbrückenbindung O1 – H9 ... O2 werden aus dem Programm Diamond^[62] übernommen.

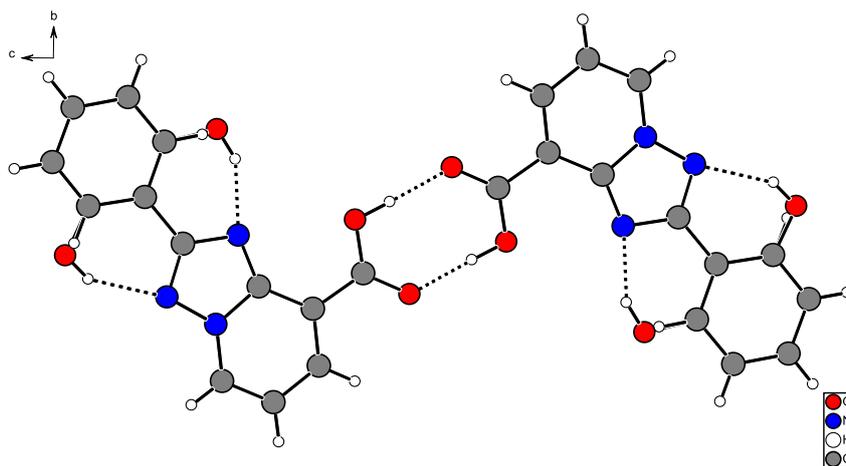


Abbildung 14: Ausschnitt aus der Kristallstruktur; Ausbildung von Carbonsäure-Dimeren.

Schaut man nun entlang der kristallographischen b-Achse (Abbildung 15), so lässt sich eine schichtartige Anordnung der Moleküle in Richtung der a-Achse erkennen, die sich aufgrund von π - π -Wechselwirkungen (Stacking) zwischen den aromatischen Ringen jeder zweiten

Ergebnisse und Diskussion

Schicht aufbaut. Das π - π -Stacking wird somit von der nächsten Schicht halbiert. Das Schichtsystem spiegelt aber auch die zweizählige Schraubenachse entlang b wieder.

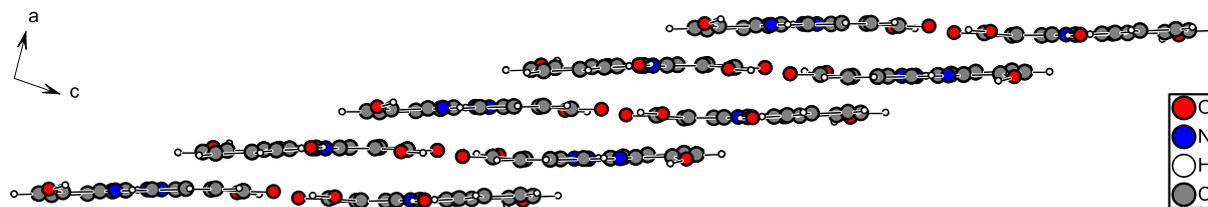


Abbildung 15: Ausschnitt aus der Kristallstruktur; Blickrichtung b-Achse.

Die π - π -Wechselwirkung zwischen zwei Molekülen ist in Abbildung 16 dargestellt und tritt immer dann auf wenn der Abstand zweier parallel angeordneter π -Systeme maximal 4 Å beträgt. Es lässt sich erkennen, dass die Interaktion zwischen dem Hydroxyphenyl-Ring des einen Moleküls und dem Triazolopyridin-Ring des zweiten Moleküls stattfindet. Hierbei sitzt der Hydroxyphenyl-Ring mittig auf dem Triazolopyridin-Ring. Die Abstände der Atome des Hydroxyphenyl-Rings zu der Ebene des Triazolopyridin-Rings sind in Tabelle 2 angegeben.

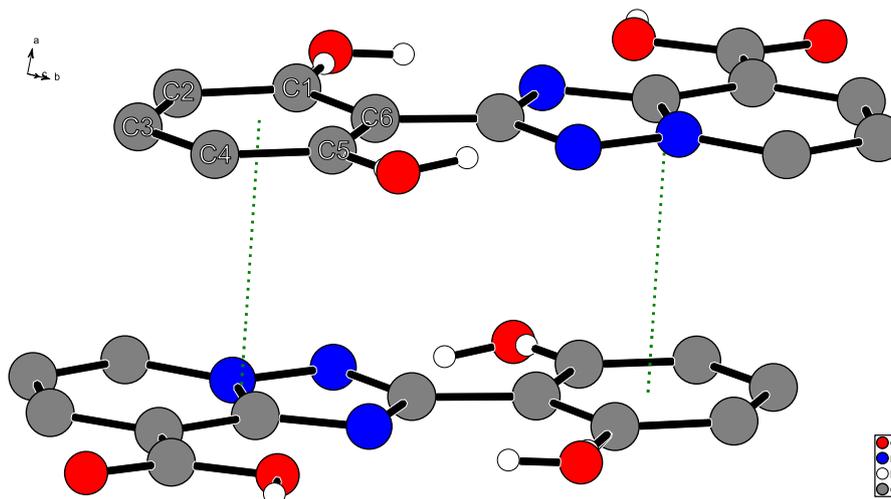


Abbildung 16: Ausschnitt aus der Kristallstruktur; π - π -Interaktion zweier Moleküle.

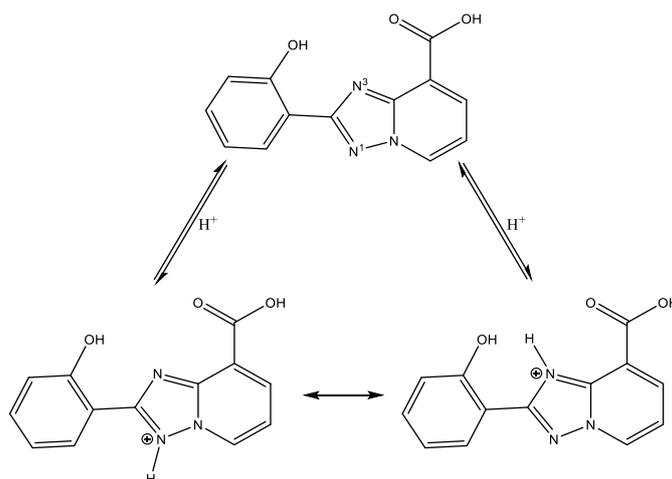
Tabelle 2: Übersicht über die Abstände der C-Atome des Hydroxyphenyl-Rings zur Triazolopyridin-Ebene

C#	Abstand d in Å
C1	3.4552(14)
C2	3.3879(15)
C3	3.3512(15)
C4	3.3977(15)
C5	3.4528(14)
C6	3.4660(14)

2.2.3 Strukturaufklärung des Liganden als Hydrochlorid im Festkörper

Der Ligand BAY 1435321 kann durch Extraktion mit Dichlormethan als Hydrochlorid regeneriert werden. Es werden zunächst die DMSO-Wasser-Gemische der Metall-Komplexe bis zum Farbumschlag von violett (Ligand-Komplex) zu gelb (Chloro-Komplexe des Fe^{3+}) mit 3 M Salzsäure versetzt und anschließend mehrfach mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Zur Synthese von Einkristallen kann die Durchführung wie beim reinen Liganden BAY 1435321 vollzogen werden. Im Folgenden wird allerdings ein fehlgeschlagener Kristallansatz mit Eisen beschrieben, der zur Kristallisation des reinen Liganden als Hydrochlorid führte. Es wird eine Lösung von $\text{Fe}(\text{acac})_3$ in Acetonitril mit einer Lösung von BAY 1435321 in Acetonitril versetzt. Anschließend wird mit 0.1 M KOH der pH-Wert auf $\text{pH} = 7$ eingestellt und das Gefäß mehrere Tage im Exsikkator einer Ethylacetat-Atmosphäre ausgesetzt. Mit der Zeit verdampft das Lösungsmittel. Der eingetrocknete Rückstand wird in 1 M Salzsäure gelöst und die Lösung mehrere Tage im Kühlschrank aufbewahrt.

Die Protonierung des Liganden BAY 1435321 kann an zwei möglichen Stellen (N^1 und N^3) erfolgen (Schema 2) und zu zwei Tautomeren führen.



Schema 2: Mögliche Ausbildung zweier Tautomere bei der Protonierung des Liganden BAY 1435321.

Das Hydrochlorid des Liganden BAY 1435321 kristallisiert in der orthorhombischen Raumgruppe $Pbca$ mit einer zweizähligen Schraubenachse sowohl in Richtung a mit Gleitrichtung b als auch in Richtung b mit Gleitrichtung c und auch in Richtung c mit Gleitrichtung a . Die Verfeinerung der Struktur liefert R -Werte von $R_1 = 4.9 \%$ und $wR_2 = 14.7 \%$.

Ergebnisse und Diskussion

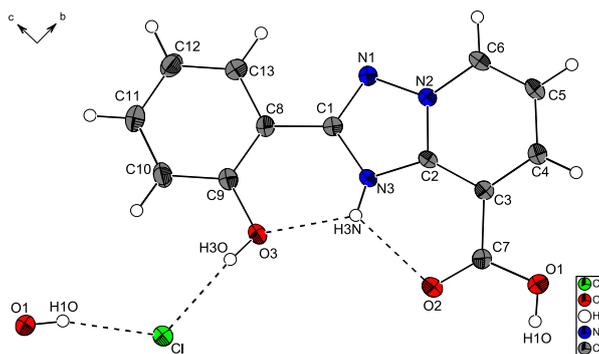


Abbildung 17: Ausschnitt aus der Kristallstruktur des Liganden BAY 1435321 als Hydrochlorid; Ortep-Darstellung; die Schwingungsellipsoide entsprechen 50 % der Aufenthaltswahrscheinlichkeit.

Ein Ausschnitt aus der Kristallstruktur (Abbildung 17) zeigt, dass das 1,2,4-Triazol ausschließlich an der Position des Stickstoff-Atoms N3 protoniert vorliegt. Es bilden sich zwei intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen aus, die den Liganden wieder in einer planaren Form stabilisieren. Des Weiteren wird das Chlorid-Gegenion durch zwei intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen im Kristall gebunden. Eine erfolgt von der phenolischen OH-Gruppe des einen Moleküls, die andere von der Carbonsäure eines zweiten Ligandmoleküls. Dies führt wiederum zu einer schichtartigen Anordnung der Moleküle im Kristall in Richtung der kristallographischen a-Achse (Abbildung 18).

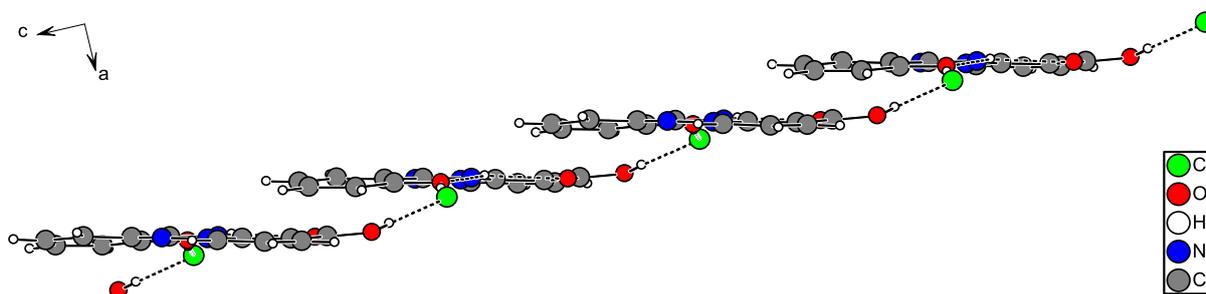


Abbildung 18: Ausschnitt aus der Kristallstruktur; Blickrichtung b-Achse.

Tabelle 3: Übersicht über die Wasserstoffbrückenbindungen

D – H ... A	d(D – H)	d(H ... A)	d(D ... A)	<(DHA)
N3 – H3N ... O2	0.844(18) Å	2.311(20) Å	2.7798(19) Å	115(2)°
N3 – H3N ... O3	0.844(18) Å	2.128(18) Å	2.6346(19) Å	118(1)°
O3 – H3O ... Cl#1	0.807(17) Å	2.192(18) Å	2.9961(14) Å	174(2)°
O1 – H1O ... Cl#2	0.815(16) Å	2.161(16) Å	2.9582(13) Å	166(2)°

Symmetrietransformation zur Generierung von äquivalenten Atomen:

#1 $-x+1/2, y-1/2, z$ #2 $-x+1/2, -y+1, z-1/2$

Wirft man einen Blick in Richtung der kristallographischen a-Achse (Abbildung 19) ist eine Kettenbildung der Moleküle über die Wasserstoffbrückenbindungen der Chlorid-Gegenionen innerhalb der Schichten zu sehen.

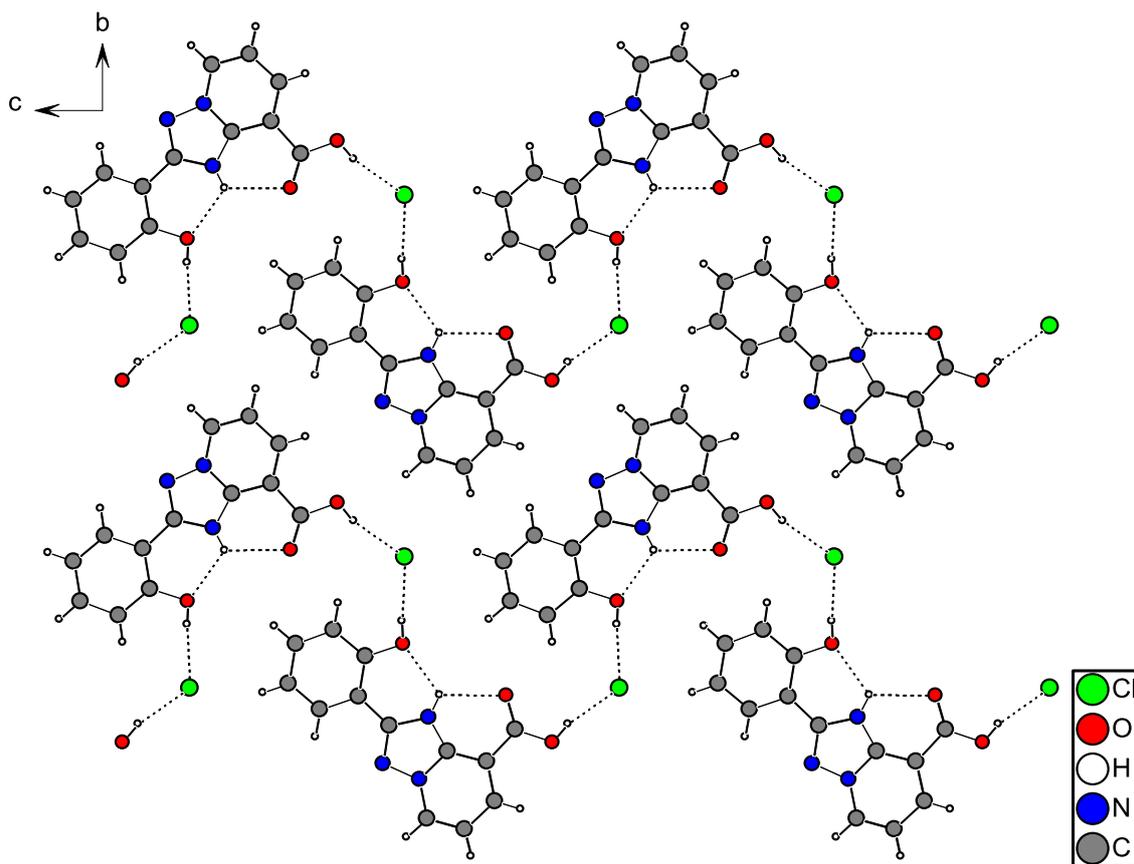


Abbildung 19: Ausschnitt aus der Kristallstruktur; Blickrichtung a-Achse.

2.2.4 Potentiometrische Untersuchungen

2.2.4.1 Bestimmung der pK_S -Werte im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.20$

Die Bestimmungen der pK_S -Werte im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ wurden in der Vertiefungsarbeit von Frederick Walte unter meiner Betreuung durchgeführt.^[63] Der Ligand BAY 1435321 besitzt theoretisch vier pK_S -Werte. Mit der hier angewendeten Methode sind allerdings nur zwei pK_S -Werte zugänglich. Die pK_S -Werte der Stickstoff-Atome des Triazol-Rings in Position 2 und 4 sind zu acide (pK_S -Werte < 2 ^[64]). Die pK_S -Werte der Carbonsäure und der phenolischen OH-Gruppe werden mittels kontinuierlicher potentiometrischer Titration zunächst im partiell wässrigen Medium $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ bestimmt. Hierzu werden 50 mL einer Lösung, die 1.0 mM an Ligand konzentriert ist und eine Ionenstärke von 0.1 M an KCl aufweist, bei einer Temperatur von $T = 25$ °C unter Stickstoff-Atmosphäre mit 0.1 M Kalilauge titriert. Es werden fünf Messungen durchgeführt und diese gemeinsam mit Hilfe des Programms Hyperquad 2013^[65] ausgewertet. Abbildung 20 zeigt die aufgenommene Titrationskurve (schwarze Punkte) inklusive des durch das Programm berechneten Fits (rote Kurve).

Ergebnisse und Diskussion

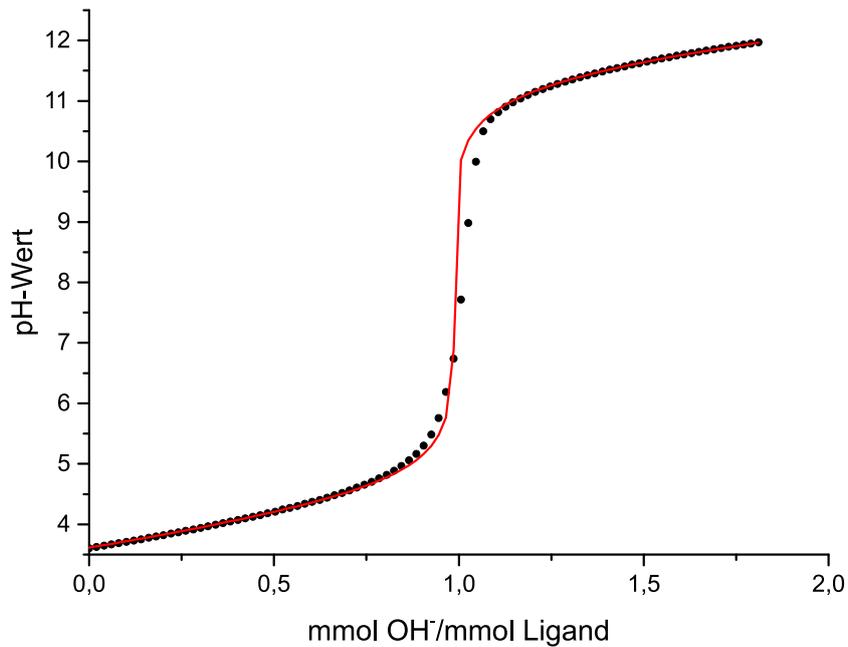


Abbildung 20: Gemessene (schwarze Punkte) und mit Hyperquad 2013^[65] berechnete Titrationskurve (rote Kurve).

Die Titrationskurve zeichnet sich durch zwei Puffergebiete und einen großen pH-Sprung nach Zugabe von einem Äquivalent an Base aus. Eines der Puffergebiete befindet sich im sauren pH-Bereich bei einem pH-Wert von etwa 4, das zweite liegt im basischen pH-Bereich. Es ist also zu erkennen, dass die beiden Deprotonierungen schrittweise nacheinander ablaufen. Erst nach vollständiger Beendigung der ersten Deprotonierung beginnt die zweite. Abbildung 21 zeigt die zur Titrationskurve gehörende Teilchenverteilung, die mit dem Programm Hyss 2009^[66] erstellt wird.

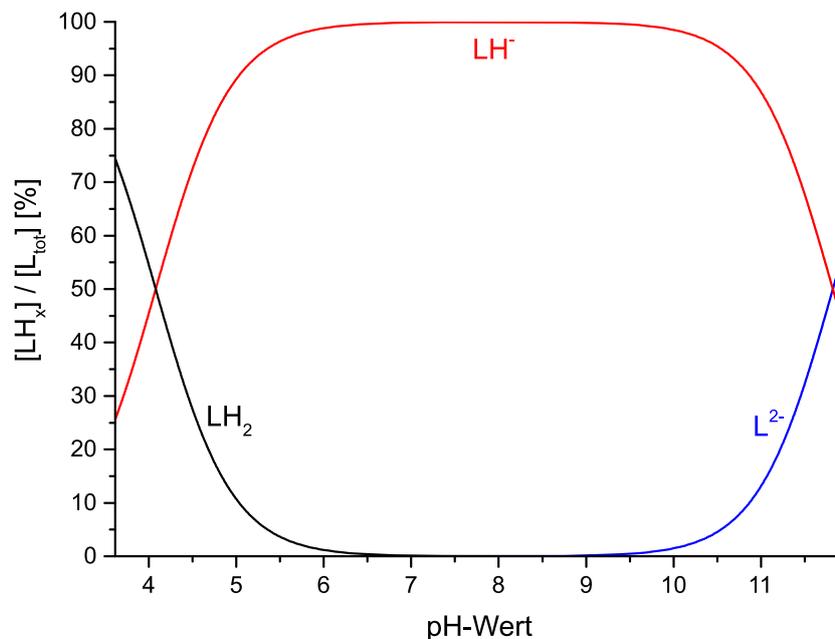


Abbildung 21: Mit Hyss 2009^[66] simulierte Teilchenverteilung des Liganden BAY 1435321 ($[L]_{total} = 1 \text{ mM}$).

Die Teilchenverteilung zeigt, dass der Ligand BAY 1435321 zu Beginn der Titration bei einem pH-Wert von 3.6 nur noch zu 75 % vollständig protoniert (LH_2) vorliegt. 25 % des Liganden

Ergebnisse und Diskussion

sind zu diesem Zeitpunkt bereits an der Carbonsäure deprotoniert. Durch Erhöhung des pH-Wertes wird immer mehr der Carbonsäure deprotoniert. Der $pK_{S,1}$ -Wert der Carbonsäure wird zu $pK_{S,1} = 4.08(1)$ bestimmt und ist in der Teilchenverteilung dort zu sehen, wo die beiden Spezies LH_2 und LH^- zu jeweils 50 % vorliegen. Die einfach deprotonierte Spezies LH^- liegt über einen großen pH-Bereich (pH 6.5 – 9.5) als einzige Spezies vor. Erst ab einem pH-Wert von 9.5 beginnt die zweite Deprotonierung, in diesem Fall die Deprotonierung der phenolischen OH-Gruppe. Der $pK_{S,2}$ -Wert dieser Gruppe wird zu $pK_{S,2} = 11.82(1)$ bestimmt. Die vollständig deprotonierte Spezies L^{2-} liegt am Ende der Titration bei einem pH-Wert von 12.0 zu 58 % vor.

In Tabelle 4 sind alle relevanten Versuchsparameter der Titrationsen, die durch das Programm Hyperquad 2013^[65] ermittelten $\log \beta$ -Werte und die daraus resultierenden $pK_{S,2}$ -Werte aufgelistet.

Tabelle 4: Versuchsparameter und Ergebnisse der Titrationsen

Titrationstyp	kontinuierlich		
Titrationmedium	$x_{DMSO} = 0.20$		
$[L]_{total}$	1.0 mmol/L		
Inertelektrolyt	0.1 mol/L KCl		
Titrationmittel	0.1 mol/L KOH		
Anzahl der Messungen	5		
Anzahl der Messpunkte	91		
Zugabemenge pro Messpunkt [ml]	0.01		
Gesamtzugabemenge [ml]	0.90		
Mischzeit [s]	60		
pH-Bereich	3.6 – 12.0		
$pK_W^{[a]}$	15.59		
$\sigma^{[b]}$	1.023		
$\log \beta_1^{[c]}$	11.82(1) ^[e]	$pK_{S,1}^{[d]}$	4.08(1)
$\log \beta_2$	15.90(1)	$pK_{S,2}$	11.82(1)

[a] Der pK_W -Wert wurde als Mittelwert aller bei diesem Molenbruch durchgeführten Kalibrierungen ermittelt.

[b] Der σ -Wert wurde aus Hyperquad 2013^[65] entnommen und entspricht der Güte des Fits.

[c] Für $\log \beta_x$ gilt: $\beta_x = [LH_x] \times [L]^{-1} \times [H]^{-x}$.

[d] Für $pK_{S,i}$ gilt: $pK_{S,i} = -\log K_{S,i}$ mit $K_{S,i} = [LH_{x-i}] \times [H] \times [LH_{(x+1)-i}]^{-1}$.

[e] Die in Klammern angegebenen Standardabweichungen entsprechen dem dreifachen Wert aus Hyperquad 2013^[65].

2.2.4.2 Extrapolation der pK_S -Werte ins wässrige Medium $x_{\text{DMSO}} = 0.00$

Um eine bessere Vergleichbarkeit mit literaturbekannten Verbindungen zu erhalten, wird die Bestimmung der pK_S -Werte auch bei kleineren Molenbrüchen x_{DMSO} durchgeführt. Hierzu konnten potentiometrische Titrations unter gleichem Prozedere wie im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ in Schritten zu $\Delta x_{\text{DMSO}} = 0.02$ bis zu einem Molenbruch von $x_{\text{DMSO}} = 0.10$ durchgeführt werden. Die Bestimmungen der pK_S -Werte bei den Molenbrüchen $x_{\text{DMSO}} = 0.18$ und $x_{\text{DMSO}} = 0.16$ wurden in der Vertiefungsarbeit von Bastian Oberhausen unter meiner Betreuung durchgeführt.^[67] Für die Messungen bei den Molenbrüchen $x_{\text{DMSO}} = 0.14 - x_{\text{DMSO}} = 0.10$ muss die Totkonzentration des Liganden aufgrund der geringen Wasserlöslichkeit auf $[L]_{\text{total}} = 0.5 \text{ mM}$ reduziert werden. Abbildung 22 zeigt die mit dem Programm Hyss 2009^[66] ermittelten Teilchenverteilungen in den verschiedenen Molenbrüchen.

Aus den Teilchenverteilungen der unterschiedlichen Molenbrüche ist zu erkennen, dass die pK_S -Werte (Schnittpunkte der Kurven) mit abnehmendem Gehalt an DMSO auch geringer werden. Tabelle 5 gibt Auskunft über die mit dem Programm Hyperquad 2013^[65] ermittelten pK_S -Werte, die in Abbildung 23 gegen den jeweiligen Molenbruch aufgetragen sind und somit die lineare Extrapolation ins wässrige Medium $x_{\text{DMSO}} = 0.00$ aufzeigen. Es resultieren für das wässrige Medium $x_{\text{DMSO}} = 0.00$ $pK_{S,1} = 3.26$ für die Carbonsäure und $pK_{S,2} = 10.90$ für die phenolische OH-Gruppe.

Tabelle 5: Ergebnisse der pK_S -Wert-Bestimmungen in unterschiedlichen Molenbrüchen x_{DMSO}

x_{DMSO}	Anzahl der Messungen	$\sigma^{[a]}$	$pK_W^{[b]}$	$pK_{S,1}^{[c]}$	$pK_{S,2}$
0.20	5	1.023	15.59	4.08(1) ^[d]	11.82(1)
0.18	4	0.875	15.37	4.03(1)	11.70(1)
0.16	4	1.162	15.16	3.92(1)	11.61(1)
0.14	4	0.555	15.00	3.83(1)	11.55(1)
0.12	4	0.745	14.78	3.77(1)	11.43(1)
0.10	2	0.557	14.63	3.67(1)	11.36(1)

[a] Der σ -Wert wurde aus Hyperquad 2013^[65] entnommen und entspricht der Güte des Fits.

[b] Der pK_W -Wert wurde als Mittelwert aller bei dem jeweiligen Molenbruch durchgeführten Kalibrierungen ermittelt.

[c] Für $pK_{S,i}$ gilt: $pK_{S,i} = -\log K_{S,i}$ mit $K_{S,i} = [LH_{x-i}] \times [H] \times [LH_{(x+1)-i}]^{-1}$.

[d] Die in Klammern angegebenen Standardabweichungen entsprechen dem dreifachen Wert aus Hyperquad 2013^[65].

Ergebnisse und Diskussion

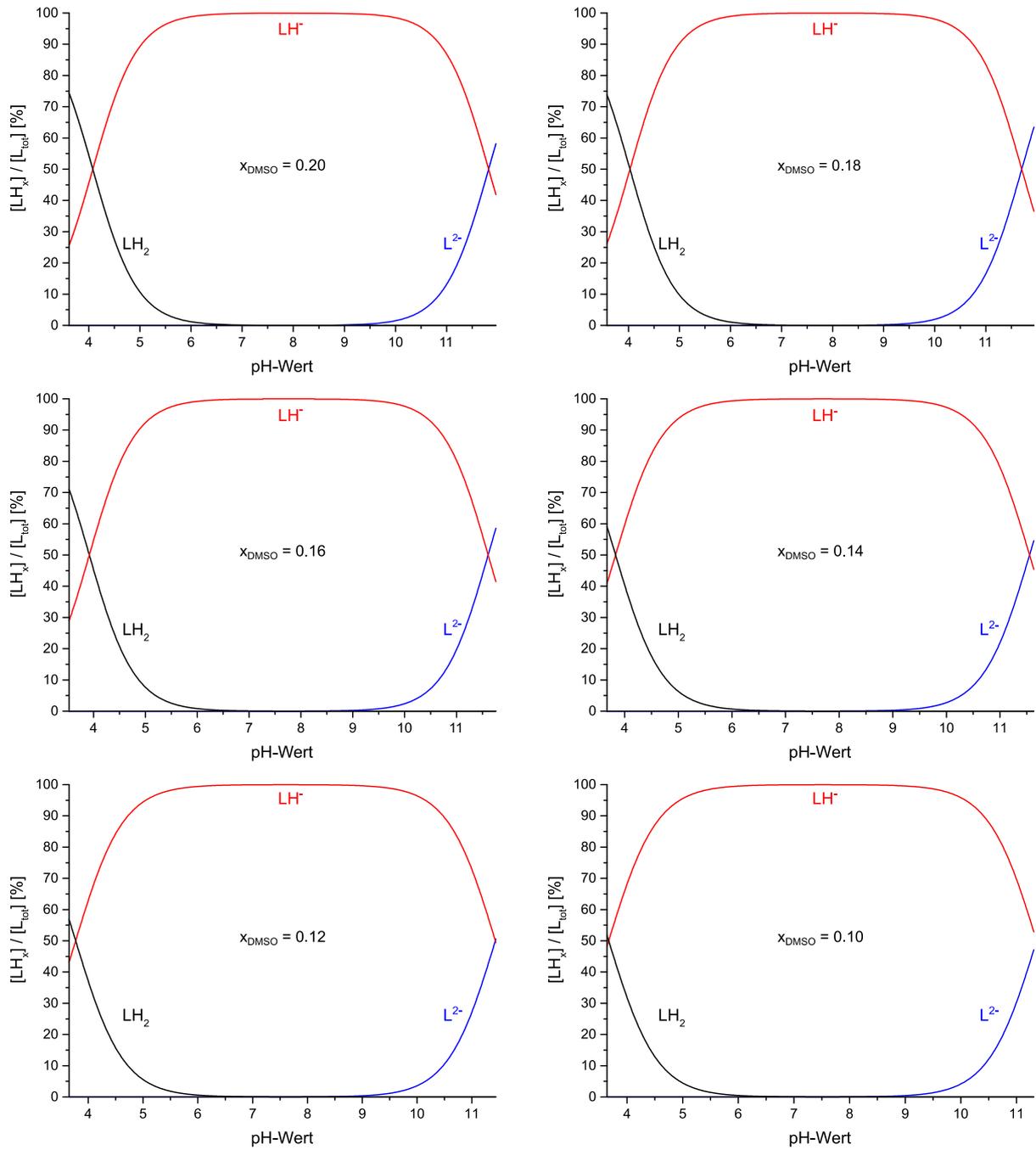


Abbildung 22: Mit Hyss 2009^[66] simulierte Teilchenverteilungen in unterschiedlichen Molenbrüchen x_{DMSO} ($[L]_{total} = 1 \text{ mM}$ für $x_{DMSO} = 0.20 - 0.16$; $[L]_{total} = 0.5 \text{ mM}$ für $x_{DMSO} = 0.14 - 0.10$).

Ergebnisse und Diskussion

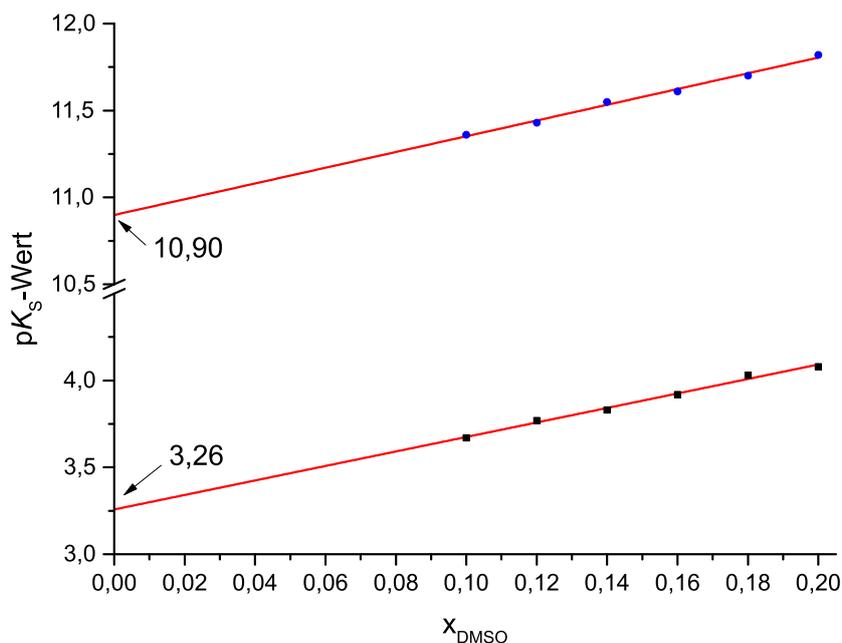


Abbildung 23: Extrapolation der pK_s -Werte ins wässrige Medium.

Da der Ligand BAY 1435321 ein unterschiedliches Grundgerüst gegenüber dem Wirkstoff Deferasirox aufweist können die beiden Liganden nicht direkt miteinander verglichen werden. Ein Vergleich der pK_s -Werte ist nur für die phenolische OH-Gruppe möglich. Dieser beträgt bei Deferasirox $pK_s = 10.60$ im wässrigen Medium^[68] und ist somit lediglich um 0.3 pK -Einheiten gegenüber dem hier untersuchten Liganden BAY 1435321 ($pK_{s,2} = 10.90$) abgesenkt. Der erste hier bestimmte pK_s -Wert wird hingegen mit der in der Literatur bekannten Nikotinsäure (Pyridin-3-Carbonsäure) verglichen. Orekhova *et al.* berichten dort von einem pK_s -Wert von 4.92.^[69] Der hier extrapolierte pK_s -Wert der Carbonsäure ist mit 3.26 um knapp 1.7 pK -Einheiten acider, was an dem kondensierten Triazolopyridin-System beim Liganden BAY 1435321 liegt.

2.2.4.3 Komplexbildung mit Eisen(III)

Die koordinationschemische Untersuchung des Liganden BAY 1435321 mit Eisen(III) in Lösung wird auch zunächst im partiell wässrigen Medium $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ durchgeführt und im Anschluss bei niedrigeren Molenbrüchen x_{DMSO} wiederholt. Die kontinuierlichen potentiometrischen Titrations werden im Metall:Ligand-Verhältnis 1:2 durchgeführt. Der hier untersuchte Ligand zeigt wie auch der Wirkstoff Deferasirox bereits zu Beginn der Titration bei einem pH-Wert von 2.4 sehr starkes Komplexierungsvermögen gegenüber Eisen(III)-Ionen, was in einer tiefdunklen violetten Farbe der Lösung resultiert. Die Bestimmung der Stabilitätskonstante dieses bei saurem pH-Wert gebildeten Komplexes ist mit dem Programm Hyperquad 2013^[65] aufgrund zu geringem Anteil an freien, solvatisierten Eisen(III)-Ionen nicht möglich. Um zuverlässige Ergebnisse zu erhalten wird ein Anteil von mindestens 20 % an solvatisiertem Eisen benötigt. Aus diesem Grund wird zunächst eine

diskontinuierliche, spektrophotometrische Batch-Titration bei sauren pH-Werten im Metall:Ligand-Verhältnis 1:1 durchgeführt. Aus früheren Untersuchungen des Deferasirox ist bekannt, dass bei diesen pH-Werten ausschließlich 1:1-Komplexe vorliegen.^[70]

2.2.4.3.1 Diskontinuierliche, spektrophotometrische Titration im Molenbruch

$$x_{\text{DMSO}} = 0.20$$

Die spektrophotometrische Untersuchung bei einem Molenbruch von $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ wird wie in Kapitel 3.5.2 beschrieben in einem pH-Bereich von 1.5 – 2.5 durchgeführt. Die Totalkonzentrationen von Metall und Ligand betragen hierbei $[\text{Fe}]_{\text{total}} = [\text{L}]_{\text{total}} = 0.2 \text{ mM}$. Die pH-Werte und die zugehörigen UV/Vis-Spektren werden nach zwei Tagen gemessen. Der Absorptionsanstieg ist dabei ein Maß für die Stabilität des Komplexes. Die Stabilitätskonstante kann unter Vorgabe eines Teilchenmodells mit dem Programm HypSpec 2014^{[65],[71]} ermittelt werden. Abbildung 24 zeigt die aufgenommenen UV/Vis-Spektren bei den unterschiedlichen pH-Werten und Abbildung 25 spiegelt die daraus ermittelten Individualspektren der in diesem pH-Bereich existierenden Spezies Fe^{3+} und $[\text{FeL}]^+$ wider. Das Individualspektrum des 1:1-Komplexes zeigt, dass dieses Teilchen zwei Absorptionsmaxima bei $\lambda_1 = 520 \text{ nm}$ und $\lambda_2 = 570 \text{ nm}$ hat.

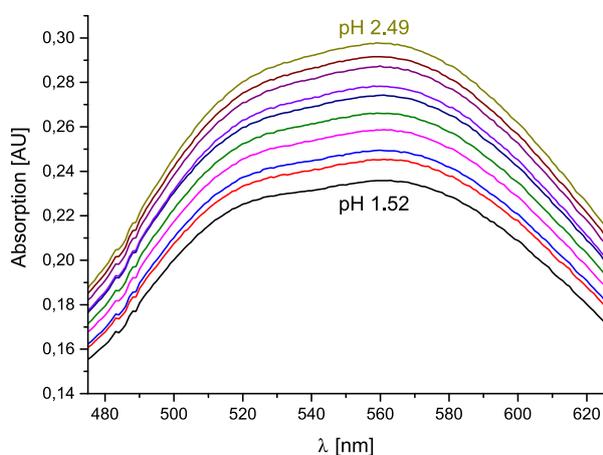


Abbildung 24: UV/Vis-Spektren im pH-Bereich 1.5 – 2.5.

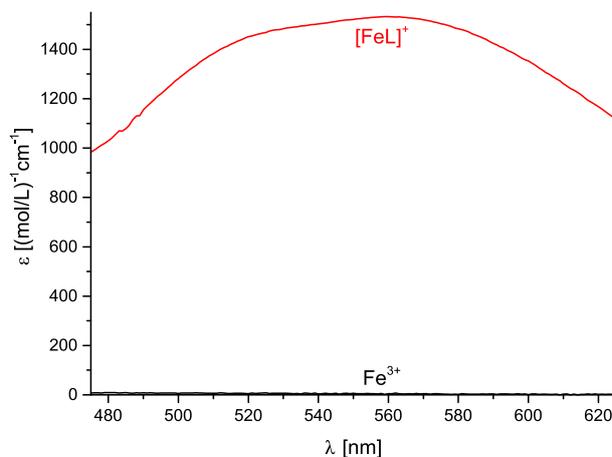


Abbildung 25: Mit HypSpec 2014^{[65],[71]} simulierte Individualspektren.

Die Auswertung liefert im Vergleich zu Deferasirox zu Beginn der Untersuchung einen 1:1-Komplex $[\text{FeL}]^+$, bei dem der Ligand zweifach deprotoniert ist. Ein protonierter 1:1-Komplex $[\text{Fe}(\text{LH})]^{2+}$ (111-Teilchen) lässt sich nicht bestimmen. Der $\log \beta$ -Wert für das 110-Teilchen wird mit dem Programm HypSpec 2014^{[65],[71]} zu $\log \beta_{110} = 17.75(2)$ bestimmt. In Tabelle 6 sind alle relevanten Versuchsparameter und die Stabilitätskonstante des 1:1-Komplexes aufgelistet.

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 6: Versuchsparameter und Ergebnisse der diskontinuierlichen Titration ($x_{\text{DMSO}} = 0.20$)

Titrationstyp	diskontinuierlich
Titrationmedium	$x_{\text{DMSO}} = 0.20$
$[\text{L}]_{\text{total}}$	0.2 mmol/L
$[\text{Fe}]_{\text{total}}$	0.2 mmol/L
Titriermittel und Inertelektrolyt	$[\text{HCl}] + [\text{KCl}] = 0.1 \text{ mol/L}$
Titriervolumen [ml]	10.1
Wartezeit [h]	48
Anzahl der Messpunkte	10
pH-Bereich	1.5 – 2.5
Wellenlängenbereich [nm]	475 – 625
$\text{p}K_{\text{W}}^{[a]}$	15.59
$\sigma^{[b]}$	0.00154
$\log \beta_{110}^{[c]}$	$17.75(2)^{[d]}$

[a] Der $\text{p}K_{\text{W}}$ -Wert wurde als Mittelwert aller bei diesem Molenbruch durchgeführten Kalibrierungen ermittelt.

[b] Der σ -Wert wurde aus HypSpec 2014^{[65],[71]} entnommen und entspricht der Güte des Fits.

[c] Für $\log \beta_{xyz}$ gilt: $\beta_{xyz} = [\text{M}_x\text{L}_y\text{H}_z] \times [\text{M}]^{-x} \times [\text{L}]^{-y} \times [\text{H}]^{-z}$.

[d] Die in Klammern angegebene Standardabweichung wurde aus HypSpec 2014^{[65],[71]} übernommen.

2.2.4.3.2 Kontinuierliche Titration im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.20$

Durch kontinuierliche potentiometrische Messungen wird die Komplexbildung im Metall:Ligand-Verhältnis von 1:2 im pH-Bereich ab $\text{pH} = 2.4$ untersucht. Hierzu werden bei einer Temperatur von $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ unter Stickstoff-Atmosphäre jeweils 50 ml einer Lösung, die 1.0 mM an Ligand und 0.5 mM an Eisen(III) konzentriert ist und eine Ionenstärke von 0.1 M an KCl aufweist, alkalimetrisch mit 0.1 M KOH-Lösung titriert. Es werden insgesamt vier Messungen durchgeführt und gemeinsam mit Hilfe des Programms Hyperquad 2013^[65] ausgewertet. Die aufgenommene Titrationskurve ist in Abbildung 26 dargestellt. Die mit dem Programm Hyss 2009^[66] erstellte Teilchenverteilung ist in Abbildung 27 dargestellt.

Ergebnisse und Diskussion

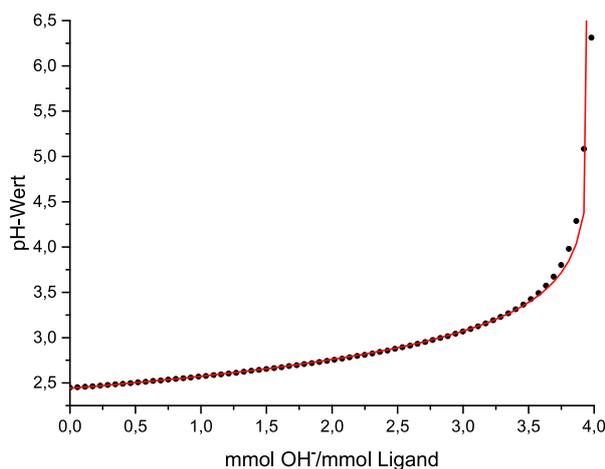


Abbildung 26: Gemessene (schwarze Punkte) und mit Hyperquad 2013^[65] berechnete Titrationskurve (rote Kurve) (N_2 -Atmosphäre, $T = 25\text{ °C}$, $I = 0.1\text{ M KCl}$).

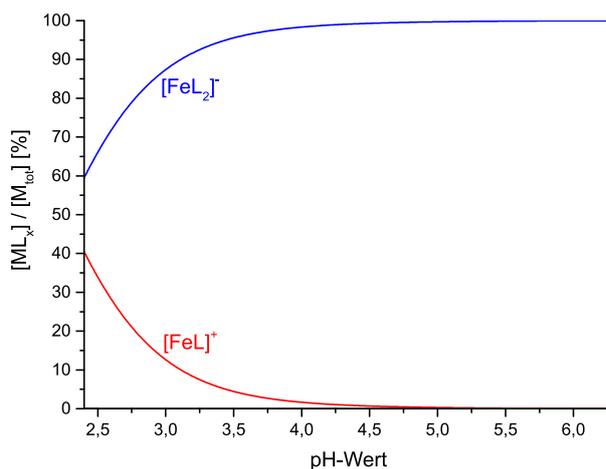


Abbildung 27: Mit Hyss 2009^[66] simulierte Teilchenverteilung der Titration des Liganden BAY 1435321 mit Eisen(III) ($x_{DMSO} = 0.20$).

Im Vergleich zur Titrationskurve des freien Liganden (Abbildung 20) ist bereits zu Beginn der Titration eine deutliche Absenkung des pH-Wertes zu erkennen. Diese kommt vor allem durch die starke Komplexbildung des Liganden BAY 1435321 mit Eisen(III) zustande. Allerdings dürfen die Protonen aus der verwendeten Eisen(III)-Stammlösung, die zur Stabilisierung der Eisen(III)-Ionen in Lösung in erheblicher Menge vorhanden sind, nicht vernachlässigt werden. Die eigentliche Komplextitration beginnt erst bei einer Basenzugabe von zwei Äquivalenten, also bei einem pH-Wert von 2,7. Die Komplexbildung ist nach Zugabe von zwei weiteren Äquivalenten an KOH bei einem pH-Wert von 6,3 bereits beendet. Die Auswertung mit dem Programm Hyperquad 2013^[65] erfolgt unter konstanter Vorgabe der Stabilitätskonstante des 1:1-Komplexes. Es ergibt sich für den 1:2-Komplex eine Stabilitätskonstante von $\log \beta_{120} = 32.71(2)$.

Die Teilchenverteilung (Abbildung 27) zeigt, dass sich in dem untersuchten pH-Bereich lediglich zwei Komplexspezies ausbilden. Wie zuvor schon erwähnt liegt zu Beginn der Titration kein freies Eisen(III) vor. Neben dem in der spektrophotometrischen Untersuchung schon bestimmten 1:1-Komplex wird noch der 1:2-Komplex gefunden. Protonierte Spezies, wie sie von dem Wirkstoff Deferasirox bekannt sind, können bei diesem Liganden nicht bestimmt werden. Die Teilchenverteilung im Metall:Ligand-Verhältnis 1:2 zeigt, dass zu Beginn der Titration bei einem pH-Wert von 2,4 bereits 60 % des 1:2-Komplexes neben 40 % des 1:1-Komplexes vorliegen. Durch Erhöhung des pH-Wertes steigt der Anteil des 1:2-Komplexes auf 100 % bei einem pH-Wert von 5,0.

In Tabelle 7 sind sowohl die Versuchsparameter als auch die bestimmten Stabilitätskonstanten aufgelistet.

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 7: Versuchsparameter und Ergebnisse der kontinuierlichen Titration ($x_{\text{DMSO}} = 0.20$)

Titrationsart		kontinuierlich	
Titrationsmedium		$x_{\text{DMSO}} = 0.20$	
[L] _{total}		1.0 mmol/L	
[Fe] _{total}		0.5 mmol/L	
Inertelektrolyt		0.1 mol/L KCl	
Titrationsmittel		0.1 mol/L KOH	
Anzahl der Messungen		4	
Anzahl der Messpunkte		70	
Zugabemenge pro Messpunkt [ml]		0.029	
Gesamtzugabemenge [ml]		2.001	
Mischzeit [s]		900	
pH-Bereich		2.4 – 6.3	
$\text{p}K_{\text{W}}^{[a]}$		15.59	
$\sigma^{[b]}$		1.937	
$\log \beta_{110}^{[c]}$	17.75 (konstant)		
$\log \beta_{120}$	32.71(5) ^[d]	$\log K_{120}^{[e]}$	14.96(2)

[a] Der $\text{p}K_{\text{W}}$ -Wert wurde als Mittelwert aller bei diesem Molenbruch durchgeführten Kalibrierungen ermittelt.

[b] Der σ -Wert wurde aus Hyperquad 2013^[65] entnommen und entspricht der Güte des Fits.

[c] Für $\log \beta_{xyz}$ gilt: $\beta_{xyz} = [\text{M}_x\text{L}_y\text{H}_z] \times [\text{M}]^{-x} \times [\text{L}]^{-y} \times [\text{H}]^{-z}$.

[d] Die in Klammern angegebenen Standardabweichungen entsprechen dem dreifachen Wert aus Hyperquad 2013^[65].

[e] Für $\log K_{120}$ gilt: $K_{120} = [\text{ML}_2] \times [\text{ML}]^{-1} \times [\text{L}]^{-1}$.

2.2.4.3.3 Diskontinuierliche, spektrophotometrische Titration im Molenbruch

$$x_{\text{DMSO}} = 0.18$$

Um die Stabilitätskonstanten der Eisen-Komplexe ins wässrige Medium extrapolieren zu können, wird die spektrophotometrische Untersuchung in einem Molenbruch von $x_{\text{DMSO}} = 0.18$ in einem pH-Bereich von 1.5 – 2.2 durchgeführt. Die Totalkonzentrationen von Metall und Ligand werden hierbei zu $[\text{Fe}]_{\text{total}} = [\text{L}]_{\text{total}} = 0.4 \text{ mM}$ gewählt, da die Spektren bei der Messung mit Totalkonzentrationen von 0.2 mM keine aussagekräftigen Werte liefern. Die pH-Werte und die zugehörigen UV/Vis-Spektren werden nach zwei Tagen gemessen. Wie bei der Bestimmung der Stabilitätskonstante im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ wird die Stabilitätskonstante des 1:1-Komplexes mit dem Programm HypSpec 2014^{[65],[71]} ermittelt. Abbildung 28 zeigt die aufgenommenen UV/Vis-Spektren bei den unterschiedlichen pH-Werten und Abbildung 29 spiegelt die daraus ermittelten Individualspektren der in diesem pH-Bereich existierenden Spezies Fe^{3+} und $[\text{FeL}]^+$ wider. Im Individualspektrum des 1:1-Komplexes ist ein Absorptionsmaximum bei $\lambda_1 = 560 \text{ nm}$ zu erkennen.

Ergebnisse und Diskussion

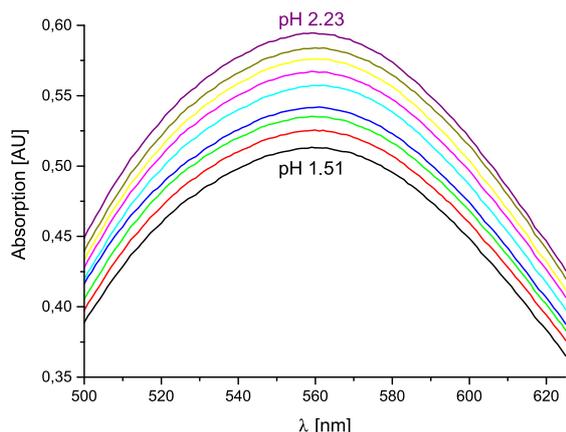


Abbildung 28: UV/Vis-Spektren im pH-Bereich 1.5 – 2.2.

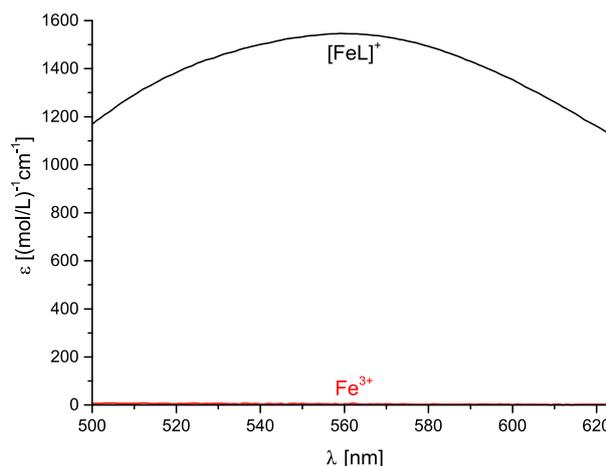


Abbildung 29: Mit HypSpec 2014^{[65],[71]} simulierte Individualspektren.

Der $\log \beta$ -Wert für das 110-Teilchen wird mit dem Programm HypSpec 2014^{[65],[71]} in dem Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.18$ zu $\log \beta_{110} = 17.62(2)$ bestimmt. In Tabelle 8 sind alle relevanten Versuchsparameter und die Stabilitätskonstante des 1:1-Komplexes aufgelistet.

Tabelle 8: Versuchsparameter und Ergebnisse der diskontinuierlichen Titration ($x_{\text{DMSO}} = 0.18$)

Titrationstyp	diskontinuierlich
Titrationmedium	$x_{\text{DMSO}} = 0.18$
$[\text{L}]_{\text{total}}$	0.4 mmol/L
$[\text{Fe}]_{\text{total}}$	0.4 mmol/L
Titriermittel und Inertelektrolyt	$[\text{HCl}] + [\text{KCl}] = 0.1 \text{ mol/L}$
Titriervolumen [ml]	10.5
Wartezeit [h]	48
Anzahl der Messpunkte	9
pH-Bereich	1.5 – 2.2
Wellenlängenbereich [nm]	500 – 625
$\text{p}K_{\text{W}}^{[a]}$	15.37
$\sigma^{[b]}$	0.0036318
$\log \beta_{110}^{[c]}$	$17.62(1)^{[d]}$

[a] Der $\text{p}K_{\text{W}}$ -Wert wurde als Mittelwert aller bei diesem Molenbruch durchgeführten Kalibrierungen ermittelt.

[b] Der σ -Wert wurde aus HypSpec 2014^{[65],[71]} entnommen und entspricht der Güte des Fits.

[c] Für $\log \beta_{xyz}$ gilt: $\beta_{xyz} = [\text{M}_x\text{L}_y\text{H}_z] \times [\text{M}]^{-x} \times [\text{L}]^{-y} \times [\text{H}]^{-z}$.

[d] Die in Klammern angegebene Standardabweichung wurde aus HypSpec 2014^{[65],[71]} übernommen.

2.2.4.3.4 Kontinuierliche Titration im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.18$

Durch kontinuierliche potentiometrische Messungen wird die Komplexbildung im Metall:Ligand-Verhältnis von 1:2 im pH-Bereich ab $\text{pH} = 2.1$ untersucht. Diese Messungen wurden in der Vertiefungsarbeit von Bastian Oberhausen unter meiner Betreuung durchgeführt.^[67] Hierzu werden bei einer Temperatur von $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ unter Stickstoff-Atmosphäre jeweils 50 ml einer Lösung, die 1.0 mM an Ligand und 0.5 mM an Eisen(III) konzentriert ist und eine Ionenstärke von 0.1 M an KCl aufweist, alkalimetrisch mit 0.1 M KOH-Lösung titriert. Es werden insgesamt sechs Messungen durchgeführt und gemeinsam mit Hilfe des Programms Hyperquad 2013^[65] ausgewertet. Die aufgenommene Titrationskurve ist in Abbildung 30 dargestellt. Die mit dem Programm Hyss 2009^[66] erstellte Teilchenverteilung ist in Abbildung 31 dargestellt.

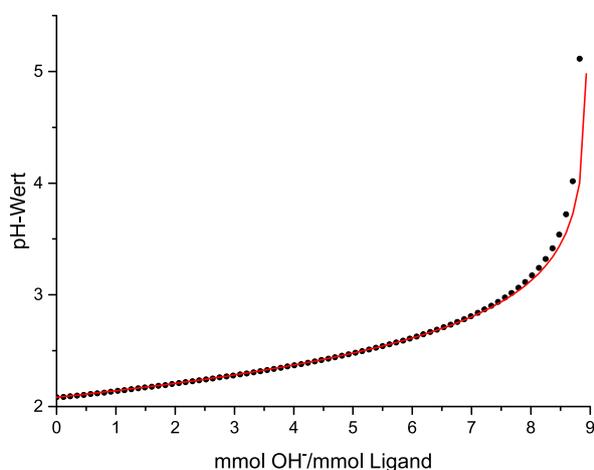


Abbildung 30: Gemessene (schwarze Punkte) und mit Hyperquad 2013^[65] berechnete Titrationskurve (rote Kurve) (N_2 -Atmosphäre, $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$, $I = 0.1 \text{ M KCl}$).

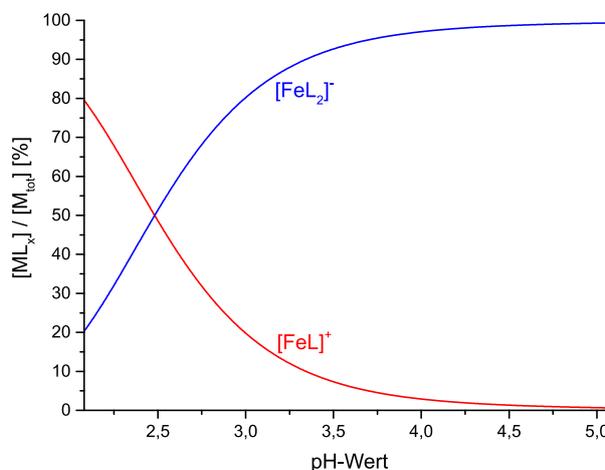


Abbildung 31: Mit Hyss 2009^[66] simulierte Teilchenverteilung der Titration des Liganden BAY 1435321 mit Eisen(III) ($x_{\text{DMSO}} = 0.18$).

Im Vergleich zur Titrationskurve im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ (Abbildung 26) startet die Titration bei einem niedrigeren pH-Wert und auch der pH-Sprung ist um etwa 5 Äquivalente verschoben. Dies liegt daran, dass die Protonen aus der Eisen(III)-Stammlösung vor der Messung nicht neutralisiert wurden. Die Auswertung mit dem Programm Hyperquad 2013^[65] erfolgt unter konstanter Vorgabe der Stabilitätskonstante des 1:1-Komplexes. Es ergibt sich für den 1:2-Komplex eine Stabilitätskonstante von $\log \beta_{120} = 31.99(2)$.

Durch die deutliche Herabsetzung des pH-Wertes gegenüber dem Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ ist das Verhältnis von 1:1-Komplex $[\text{FeL}]^+$ zu 1:2-Komplex $[\text{FeL}_2]^-$ zu Beginn der Titration hier umgedreht. Bei $\text{pH} 2.5$ liegen beide Komplexspezies zu je 50 % vor. Am Ende der Titration bei $\text{pH} 5.1$ liegt der 1:2-Komplex als Hauptspezies zu 99 % vor.

In Tabelle 9 sind sowohl die Versuchsparameter der Titrationsen als auch die bestimmten Stabilitätskonstanten aufgelistet.

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 9: Versuchsparameter und Ergebnisse der kontinuierlichen Titration ($x_{\text{DMSO}} = 0.18$)

Titrationstyp	kontinuierlich		
Titrationmedium	$x_{\text{DMSO}} = 0.18$		
$[\text{L}]_{\text{total}}$	1.0 mmol/L		
$[\text{Fe}]_{\text{total}}$	0.5 mmol/L		
Inertelektrolyt	0.1 mol/L KCl		
Titrationmittel	0.1 mol/L KOH		
Anzahl der Messungen	6		
Anzahl der Messpunkte	78		
Zugabemenge pro Messpunkt [ml]	0.058		
Gesamtzugabemenge [ml]	4.524		
Mischzeit [s]	900		
pH-Bereich	2.1 – 5.1		
$\text{p}K_{\text{W}}^{[a]}$	15.37		
$\sigma^{[b]}$	1.296		
$\log \beta_{110}^{[c]}$	17.62 (konstant)		
$\log \beta_{120}$	31.99(2) ^[d]	$\log K_{120}^{[e]}$	14.37(2)

[a] Der $\text{p}K_{\text{W}}$ -Wert wurde als Mittelwert aller bei diesem Molenbruch durchgeführten Kalibrierungen ermittelt.

[b] Der σ -Wert wurde aus Hyperquad 2013^[65] entnommen und entspricht der Güte des Fits.

[c] Für $\log \beta_{xyz}$ gilt: $\beta_{xyz} = [\text{M}_x\text{L}_y\text{H}_z] \times [\text{M}]^{-x} \times [\text{L}]^{-y} \times [\text{H}]^{-z}$.

[d] Die in Klammern angegebenen Standardabweichungen entsprechen dem dreifachen Wert aus Hyperquad 2013^[65].

[e] Für $\log K_{120}$ gilt: $K_{120} = [\text{ML}_2] \times [\text{ML}]^{-1} \times [\text{L}]^{-1}$.

2.2.4.3.5 Diskontinuierliche und kontinuierliche Titrations bei Molenbrüchen

$$x_{\text{DMSO}} \leq 0.16$$

Um eine Extrapolation ins wässrige Medium durchführen zu können sind weitere Messungen bei niedrigeren Molenbrüchen nötig. Die Untersuchungen bei Molenbrüchen $x_{\text{DMSO}} \leq 0.16$ stellen sich allerdings aus unerklärlichen Gründen als schwierig dar. Die diskontinuierlichen Titrations im stark sauren pH-Bereich liefern dabei keine eindeutigen Ergebnisse. Abbildung 32 zeigt beispielhaft die aufgenommenen UV/Vis-Spektren im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.16$ in einem pH-Bereich von 1.4 – 2.2. Es zeigt sich, dass bei unterschiedlichen pH-Werten gleiche Absorption im UV/Vis-Spektrum gemessen wird. Welches Spektrum nun der Wahrheit am nächsten kommt, kann nicht bestimmt werden. Somit ist eine Interpretation der Spektren bzw. die Bestimmung der Stabilitätskonstante des 1:1-Komplexes nicht möglich.

Ergebnisse und Diskussion

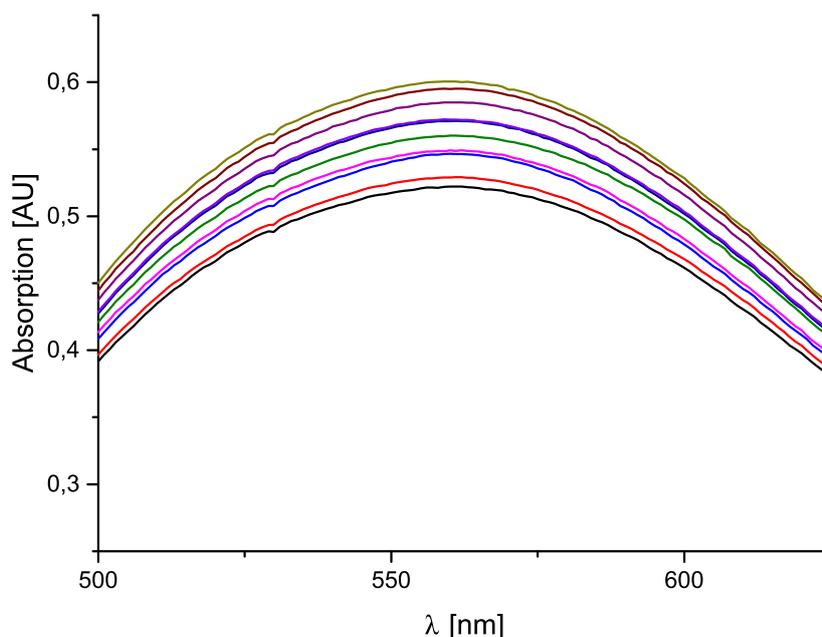


Abbildung 32: UV/Vis-Spektren im pH-Bereich 1.4 – 2.2 im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.16$.

Aufgrund der fehlgeschlagenen Bestimmung der Stabilitätskonstante des 1:1-Komplexes kann für den 1:2-Komplex keine Brutto-Stabilitätskonstante $\log \beta_{120}$ bestimmt werden. Lediglich die individuelle Stabilitätskonstante ($\log K_{120}$) für die Bildung des 1:2-Komplexes aus dem 1:1-Komplex (Schema 3) kann bestimmt werden. Tabelle 10 zeigt die bestimmten $\log K_{120}$ -Werte in den Molenbrüchen $x_{\text{DMSO}} = 0.20 - 0.14$.



Schema 3: Bildung des 1:2-Komplexes $[\text{FeL}_2]^-$ aus dem 1:1-Komplex $[\text{FeL}]^+$.

Tabelle 10: Ergebnisse der kontinuierlichen Titrations in Molenbrüchen $x_{\text{DMSO}} \leq 0.20$

x_{DMSO}	$\log K_{120}^{[a]}$	Anzahl der Messungen	$\sigma^{[b]}$
0.20	14.96(2) ^[c]	4	1.937
0.18	14.37(2)	6	1.296
0.16	14.66(3)	6	1.637
0.14	14.72(3)	8	0.889

[a] Für $\log K_{120}$ gilt: $K_{120} = [\text{ML}_2] \times [\text{ML}]^{-1} \times [\text{L}]^{-1}$.

[b] Der σ -Wert wurde aus Hyperquad 2013^[65] entnommen und entspricht der Güte des Fits.

[c] Die in Klammern angegebenen Standardabweichungen entsprechen dem dreifachen Wert aus Hyperquad 2013^[65].

Der Vergleich der $\log K_{120}$ -Werte in den unterschiedlichen Molenbrüchen lässt keine eindeutige Tendenz der individuellen Stabilitätskonstante zu. Während der Wert zwischen den Molenbrüchen $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ und $x_{\text{DMSO}} = 0.18$ deutlich herabgesetzt ist, steigt er hin zum Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.14$ auch wieder deutlich an.

2.2.4.3.6 Kristallstruktur von $\text{Na}[\text{FeL}_2] \cdot 2\text{MeOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$

In einem Methanol/Acetonitril-Gemisch wird das Hydrochlorid des Liganden gelöst und anschließend mit einer Lösung von $\text{Fe}(\text{acac})_3$ in Methanol versetzt. Mit Natriumhydroxidlösung wird der pH-Wert auf $\text{pH} = 11.5$ gestellt und das Gemisch im Exsikkator einer Ethylacetat-Atmosphäre ausgesetzt. So können nach drei Tagen violett-farbene Kristalle der Zusammensetzung $\text{Na}[\text{FeL}_2] \cdot 2\text{MeOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ erhalten werden, welche mittels Röntgenstrukturanalyse untersucht werden. Der molekular chirale 1:2-Komplex (Punktgruppe C_2) kristallisiert in der triklinen Raumgruppe $P\bar{1}$. Die Verfeinerung der Struktur liefert R-Werte von $R_1 = 3.8\%$ und $wR_2 = 8.8\%$.

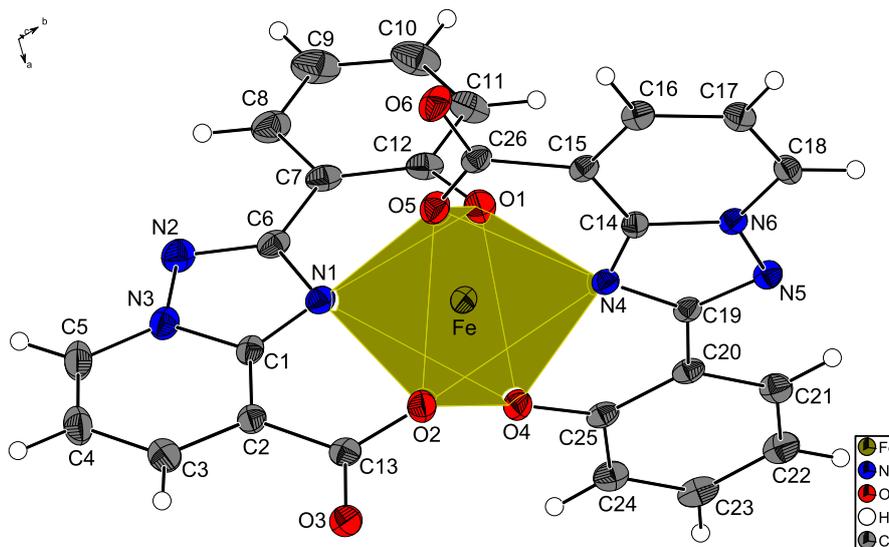


Abbildung 33: Ausschnitt aus der Kristallstruktur des 1:2-Komplexes des Liganden BAY 1435321 mit Eisen(III); Ortep-Darstellung; die Schwingungsellipsoide entsprechen 50 % der Aufenthaltswahrscheinlichkeit.

Die zwei Ligandmoleküle koordinieren in der ONO-Nische meridional an das Zentralatom (Abbildung 33). Aufgrund des starren Molekülgerüsts resultiert eine stark verzerrte oktaedrische Koordinationsumgebung um das zentrale Eisen(III)-Kation. Die Nomenklatur von Koordinationseinheiten ist in der Literatur von Gade beschrieben.^[72] Der hier vorliegende oktaedrische Komplex wird demnach als OC-6-22¹-C bezeichnet. Bei der Bezeichnung wird zunächst das Koordinationspolyeder beschrieben (hier: OC = oktaedrisch, 6 = Koordinationszahl). Die nächsten beiden Ziffern werden als Konfigurationsindizes bezeichnet und richten sich nach der Priorität der Ligandatome (hier: Carboxylat > Phenolat > Triazol-Stickstoff). Es werden immer die Prioritäten angegeben, die sich *trans*-ständig zu der jeweils höchsten Priorität befinden. Die erste Ziffer bezieht sich auf die Hauptachse, die das Ligandatome mit der höchsten Priorität beinhaltet. Die zweite Ziffer bezieht sich hingegen auf die äquatoriale Ebene. Der Buchstabe am Ende bezieht sich auf die äquatoriale Ebene und gibt an, ob die zur höchsten Priorität *trans*-ständige Position im Uhrzeigersinn (C = clockwise) oder gegen den Uhrzeigersinn (A = anti-clockwise) erreicht wird. Die Blickrichtung auf die äquatoriale Ebene richtet sich dabei nach der Hauptachse und ist von der höchsten Priorität zur *trans*-ständigen Position gerichtet. In Abbildung 34 ist dies

Ergebnisse und Diskussion

nochmal graphisch anhand zweier unterschiedlicher Anordnungen der beiden Liganden zueinander dargestellt.

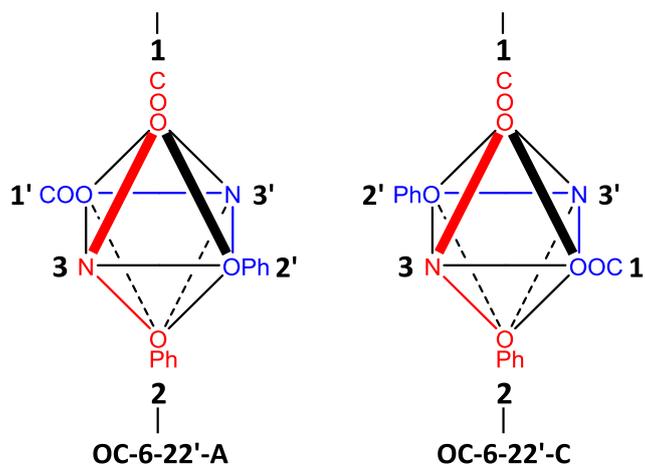


Abbildung 34: Nomenklatur von oktaedrischen Komplexen mit zwei meridional angeordneten Ligandmolekülen BAY 1435321 (Donoratome sind farblich gekennzeichnet); Prioritätenreihenfolge: 1 > 1' > 2 > 2' > 3 > 3'.

Die wichtigsten Bindungslängen [Å] und -winkel [°] des 1:2-Komplexes des Liganden BAY 1435321 mit Eisen(III) sind in Tabelle 11 links zusammengefasst. Auf der rechten Seite von Tabelle 11 sind zum Vergleich die passenden Bindungslängen [Å] und -winkel [°] des 1:2-Komplexes des Wirkstoffes Deferasirox mit Eisen(III) dargestellt.^[39]

Tabelle 11: Übersicht über die wichtigsten Bindungslängen [Å] und -winkel [°] der 1:2-Komplexe des Liganden BAY 1435321 (links) und des Wirkstoffes Deferasirox (rechts) mit Eisen(III)^[39]

[Fe(BAY 1435321) ₂] ⁻		[Fe(ICL670) ₂] ³⁻ [39]	
Fe-O(1)	1.9101(14)	Fe1-O11	1.958(4)
Fe-O(4)	1.9699(16)		
Fe-O(2)	2.0478(14)	Fe1-O1	2.002(4)
Fe-O(5)	2.0285(16)		
Fe-N(1)	2.0717(19)	Fe1-N1	2.092(5)
Fe-N(4)	2.0814(18)		
O(1)-Fe-O(4)	94.07(7)	O11-Fe1-O1'	90.6(2)
O(1)-Fe-O(5)	97.06(7)	O11-Fe1-O11'	92.4(3)
O(1)-Fe-N(1)	85.25(7)	O11-Fe1-N1	84.1(2)
O(1)-Fe-N(4)	91.09(7)	O11-Fe1-N1'	101.0(2)
O(5)-Fe-O(2)	86.47(6)	O1-Fe1-O1'	89.7(2)
O(2)-Fe-N(1)	84.04(6)	O1-Fe1-N1	82.4(2)
O(2)-Fe-N(4)	99.91(6)	O1-Fe1-N1'	92.5(2)
O(1)-Fe-O(2)	168.77(6)	O11-Fe1-O1	166.5(2)
O(4)-Fe-O(5)	163.36(6)		
N(1)-Fe-N(4)	172.85(7)	N1-Fe1-N1'	172.7(3)

Ergebnisse und Diskussion

Die Bindungslängen und -winkel stimmen gut mit denen strukturverwandter Komplexe aus der Literatur überein. Die Fe-O-Bindungslängen liegen dabei im zu erwartenden Bereich von high-spin Fe(III). Eine Ausnahme hiervon stellt die Bindungslänge Fe-O(1) dar, die stark verkürzt ist. Die Fe-N-Bindungslängen sind darüber hinaus auch bemerkenswert kurz. Da das Zentralatom nicht gänzlich in die ONO-Nische des Liganden passt, dreht sich in beiden Molekülen der Phenol-Ring aus der Ebene des Triazolopyridins heraus. Die Torsionswinkel betragen hierbei $\angle(C7 - C12) = 3.7^\circ$ und $\angle(C20 - C25) = 8.2^\circ$. Auch das zweite nukleophile Zentrum des Liganden (Carboxylat-Gruppe) zeigt dieses Verhalten. Hier liegen die Torsionswinkel bei $\angle(O2, C13, O3) = 8.2^\circ$ und $\angle(O5, C26, O6) = 10.5^\circ$. Die Torsionswinkel zeigen, dass die Substituenten des einen Ligandmoleküls mehr aus der Ebene herausdrehen als die des zweiten Moleküls.

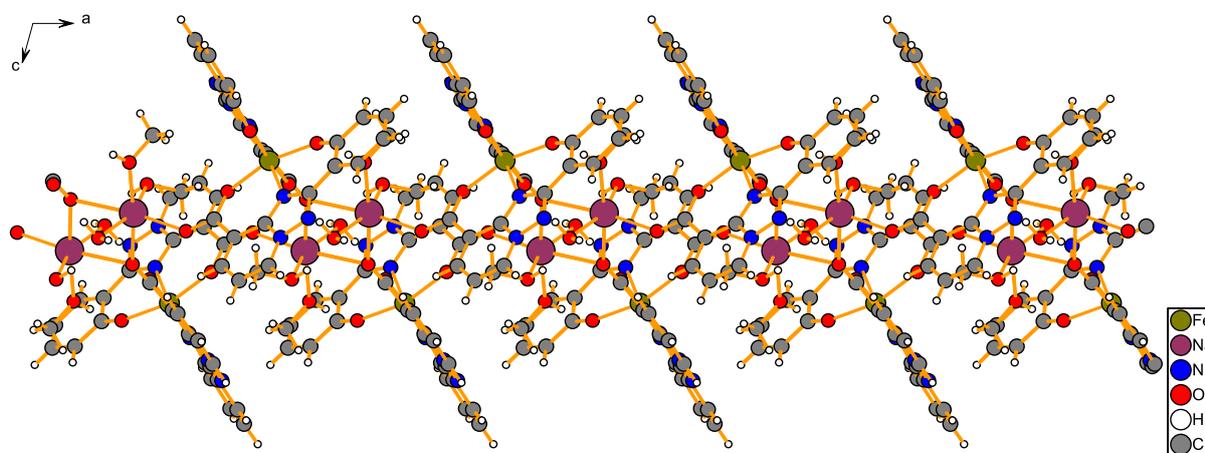


Abbildung 35: Ausschnitt aus der Kristallstruktur; Blickrichtung b-Achse.

Abbildung 35 zeigt den Blick entlang der kristallographischen b-Achse. Es ist eine Kettenbildung in der ac-Ebene zu erkennen. Dabei sind die 1:2-Komplexe über die Natrium-Gegenionen miteinander verknüpft. Diese Abbildung spiegelt zugleich das Inversionszentrum in Mitten eines jeden 2 Fe, 2 Na-Clusters wieder.

Es ist auch zu erkennen, dass die Natrium-Gegenionen sechsfach koordiniert werden. Die somit auftretenden verzerrten Oktaeder sind paarweise zueinander kantenverknüpft (Abbildung 36). Auf der Kantenmitte befindet sich ein Inversionszentrum, das die beiden verzerrten Oktaeder ineinander überführt. Die Koordinationsstellen, an denen die Verknüpfung der beiden Oktaeder auftritt, werden jeweils durch Carboxylat-Atome (O3) zweier unterschiedlicher 1:2-Komplexe besetzt. Eine dritte Koordinationsstelle wird von einem Carboxylat-Atom (O6) eines dritten 1:2-Komplexes besetzt. Somit koordinieren an jedes Na^+ -Kation drei unterschiedliche Carboxylat-Atome unterschiedlicher 1:2-Komplexe. Die restlichen drei Koordinationsstellen eines jeden Na^+ -Kations werden durch zwei Methanolkoleküle und ein Wassermolekül abgesättigt. Die wichtigsten Bindungslängen [Å] und -winkel [°] der Koordination um die Natrium-Gegenionen sind in Tabelle 12 zusammengefasst.

Ergebnisse und Diskussion

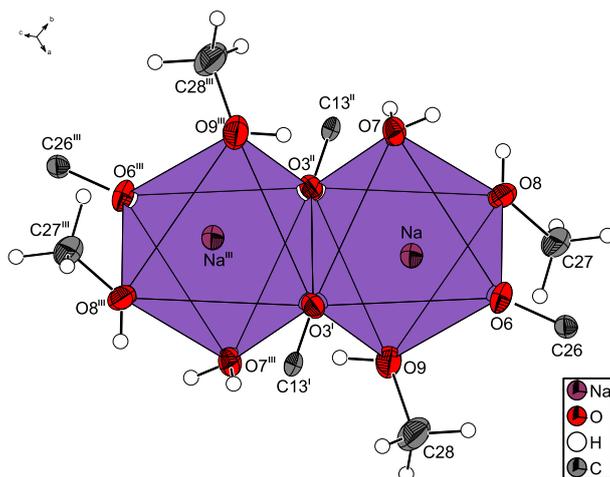


Abbildung 36: Ausschnitt aus der Kristallstruktur; Koordinations-Polyeder der Natrium-Gegenionen; symmetrieäquivalente Positionen: #^I = -x+1, -y+1, -z+1; #^{II} = x-1, y, z, #^{III} = -x, -y+1, -z+1.

Tabelle 12: Übersicht über die wichtigsten Bindungslängen [Å] und -winkel [°] der Koordination der Natrium-Gegenionen

Na-O(6)	2.3266(19)	O(6)-Na-O(9)	106.52(7)
Na-O(7)	2.3733(18)	O(6)-Na-O(3)#1	87.90(6)
Na-O(8)	2.3532(18)	O(6)-Na-O(3)#2	169.64(6)
Na-O(9)	2.3595(19)	O(7)-Na-O(3)#2	74.20(6)
Na-O(3)#1	2.3626(16)	O(8)-Na-O(7)	85.44(6)
Na-O(3)#2	2.5653(18)	O(8)-Na-O(9)	95.04(7)
Na-Na#3	3.4465(18)	O(8)-Na-O(3)#1	174.79(7)
O(3)#1-Na-O(7)	90.51(6)	O(8)-Na-O(3)#2	84.39(6)
O(3)#1-Na-O(3)#2	91.34(6)	O(9)-Na-O(7)	157.82(7)
O(6)-Na-O(7)	95.47(7)	O(9)-Na-O(3)#1	87.46(6)
O(6)-Na-O(8)	95.76(7)	O(9)-Na-O(3)#2	83.76(6)

Symmetrietransformation zur Generierung von äquivalenten Atomen:

#1 -x+1,-y+1,-z+1 #2 x-1,y,z #3 -x,-y+1,-z+1 #4 x+1,y,z #5 -x+1,-y+2,-z+1

Des Weiteren wird die Kristallstruktur über mehrere intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert, die in Tabelle 13 aufgelistet und in Abbildung 37 gezeigt sind.

Tabelle 13: Übersicht über die intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen

D – H ... A	d(D – H)	d(H ... A)	D(D ... A)	<(DHA)
O9 – H12 ... O7#3	0.831(10) Å	1.965(13) Å	2.772(2) Å	163(3)°
O7 – H14 ... O2#2	0.836(10) Å	1.917(11) Å	2.745(2) Å	170(3)°
O8 – H13 ... O4#2	0.835(10) Å	2.017(13) Å	2.827(2) Å	163(3)°
O7 – H15 ... N5#5	0.839(10) Å	1.982(10) Å	2.822(2) Å	178(3)°

Symmetrietransformation zur Generierung von äquivalenten Atomen:

#1 -x+1,-y+1,-z+1 #2 x-1,y,z #3 -x,-y+1,-z+1 #4 x+1,y,z #5 -x+1,-y+2,-z+1

Ergebnisse und Diskussion

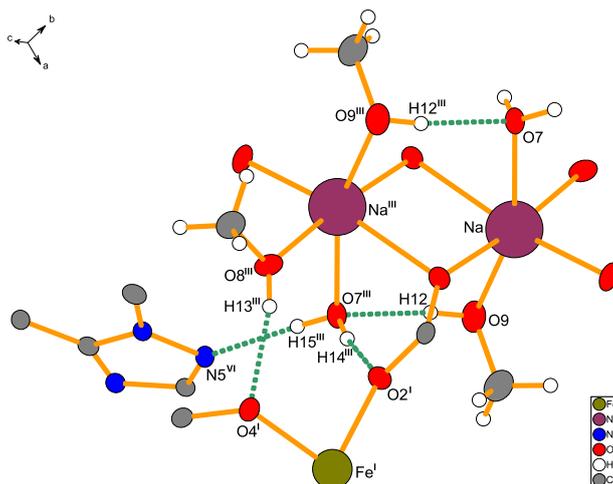
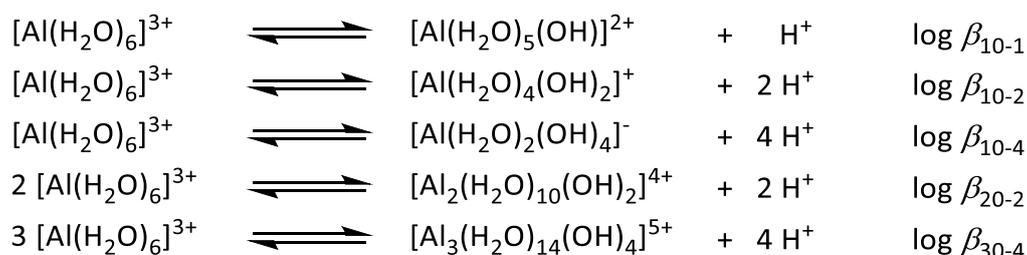


Abbildung 37: Ausschnitt aus der Kristallstruktur; intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen; symmetrieäquivalente Positionen: #^I = -x+1, -y+1, -z+1; #^{III} = -x, -y+1, -z+1; #^{VI} = x-1, y-1, z.

2.2.4.4 Komplexbildung mit Aluminium(III)

Um den Liganden BAY 1435321 auf seine Selektivität gegenüber Eisen(III)-Ionen zu testen, müssen auch die Stabilitätskonstanten mit anderen dreiwertigen Ionen bestimmt werden. Hierzu eignet sich unter anderem Aluminium, das wie Eisen ein oxophiles Kation darstellt. Aufgrund des stark Lewis sauren Charakters des Al³⁺-Kations in wässriger Lösung hydrolysiert dieses sehr rasch. Es können sich mehrere ein- und mehrkernige Hydrolyse-Komplexe ausbilden, deren Stabilitätskonstanten im wässrigen Medium hinreichend untersucht wurden.^{[73],[74]} Eine Auswahl von diesen ist in Schema 4 dargestellt.



Schema 4: Übersicht über die Bildung von Hydrolyse-Komplexen des Aluminiums.

Allerdings sind die Stabilitätskonstanten im partiell wässrigen Medium x_{DMSO} nicht bekannt. Die Bestimmung durch direkte potentiometrische Titration der Aluminium-Stammlösung mit KOH-Lösung wurde in dieser Arbeit versucht, schlug aber fehl. Eine weitere Möglichkeit für die Bestimmung der Stabilitätskonstanten der Hydrolyse-Komplexe des Aluminiums wäre eine Titration mit einem passenden Liganden, der nicht so starke Komplexe mit Aluminium bildet und so die Bildung der Hydrolyse-Komplexe zulassen würde. Dies wurde allerdings in dieser Arbeit nicht untersucht. Die Hydrolyse-Komplexe werden also in dieser Arbeit bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

2.2.4.4.1 Kontinuierliche Titration im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.20$

Durch kontinuierliche potentiometrische Messungen wird die Komplexbildung im Metall:Ligand-Verhältnis von 1:2 untersucht. Es werden bei einer Temperatur von $T = 25\text{ °C}$ unter Stickstoff-Atmosphäre jeweils 50 ml einer Lösung, die 1.0 mM an Ligand und 0.5 mM an Aluminium(III) konzentriert ist und eine Ionenstärke von 0.1 M an KCl aufweist, alkalimetrisch mit 0.1 M KOH-Lösung titriert. Es werden insgesamt sieben Messungen durchgeführt und gemeinsam mit Hilfe des Programms Hyperquad 2013^[65] ausgewertet. Die aufgenommene Titrationskurve ist in Abbildung 38 dargestellt. Die mit dem Programm Hyss 2009^[66] erstellte Teilchenverteilung ist in Abbildung 39 dargestellt.

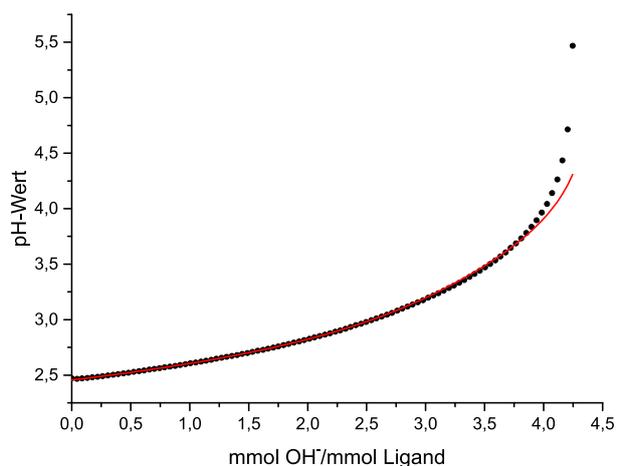


Abbildung 38: Gemessene (schwarze Punkte) und mit Hyperquad 2013^[65] berechnete Titrationskurve (rote Kurve) (N_2 -Atmosphäre, $T = 25\text{ °C}$, $I = 0.1\text{ M KCl}$).

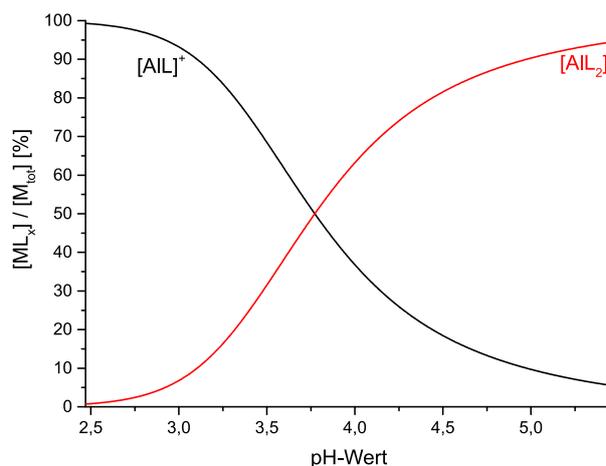


Abbildung 39: Mit Hyss 2009^[66] simulierte Teilchenverteilung der Titration des Liganden BAY 1435321 mit Aluminium(III) ($x_{\text{DMSO}} = 0.20$).

Die Titrationskurve im pH-Bereich von $\text{pH} = 2.5 - 5.5$ zeigt, dass der pH-Wert zu Beginn der Titration deutlich abgesenkt gegenüber der Titrationskurve des freien Liganden (Abbildung 20) ist. Es ist also auch bei der Komplexbildung mit Aluminium(III) bereits im stark sauren Medium eine starke und demnach vollständige Komplexbildung zu erkennen. Es ist also wie bei der Untersuchung mit Eisen(III) zu Beginn der Titration kein freies Aluminium(III) vorhanden. Eine spektrophotometrische Untersuchung im stark sauren pH-Bereich funktioniert bei der Untersuchung mit Aluminium jedoch nicht, da die Aluminium-Komplexe farblos sind. Aus diesen Gründen kann die Stabilitätskonstante des 1:1-Komplexes nicht bestimmt werden. Es kann lediglich die individuelle Stabilitätskonstante $\log K_{120}$ der Bildung des 1:2-Komplexes aus dem 1:1-Komplex (Schema 5) bestimmt werden.



Schema 5: Bildung des 1:2-Komplexes $[\text{AIL}_2]^-$ aus dem 1:1-Komplex $[\text{AIL}]^+$.

Hierzu muss allerdings das Teilchenmodell insoweit umgestellt werden, dass der 1:1-Komplex als neue Grundkomponente fungiert. Die Grundkomponenten sind demnach nicht mehr M, L und H, sondern ML, L und H. Die individuelle Stabilitätskonstante der oben aufgeführten Reaktion wird zu $\log K_{120} = 12.13(2)$ bestimmt. Diese ist im Vergleich zum Eisen(III) um 2.8 pK-Einheiten niedriger.

Ergebnisse und Diskussion

Die Teilchenverteilung (Abbildung 39) zeigt, dass sich in dem untersuchten pH-Bereich wie bei Eisen(III) auch lediglich die zwei Komplexspezies $[\text{AlL}]^+$ und $[\text{AlL}_2]^-$ ausbilden. Im Unterschied zum Eisen(III) liegt zu Beginn der Titration bei einem pH-Wert von 2.5 fast ausschließlich der 1:1-Komplex $[\text{AlL}]^+$ vor. Bei einem pH-Wert von 3.8 liegen beide Komplexeilchen zu je 50 % vor. Am Ende der Titration bei einem pH-Wert von 5.5 liegt der 1:2-Komplex $[\text{AlL}_2]^-$ als dominierende Spezies zu 95 % vor.

In Tabelle 14 sind sowohl die Versuchsparameter als auch die bestimmten Stabilitätskonstanten aufgelistet.

Tabelle 14: Versuchsparameter und Ergebnisse der kontinuierlichen Titration ($x_{\text{DMSO}} = 0.20$)

Titrationstyp	kontinuierlich
Titrationmedium	$x_{\text{DMSO}} = 0.20$
$[\text{L}]_{\text{total}}$	1.0 mmol/L
$[\text{Al}]_{\text{total}}$	0.5 mmol/L
Inertelektrolyt	0.1 mol/L KCl
Titrationmittel	0.1 mol/L KOH
Anzahl der Messungen	7
Anzahl der Messpunkte	98
Zugabemenge pro Messpunkt [ml]	0.022
Gesamtzugabemenge [ml]	2.134
Mischzeit [s]	600
pH-Bereich	2.5 – 5.5
$\text{p}K_{\text{W}}^{[\text{a}]}$	15.59
$\sigma^{[\text{b}]}$	2.054
$\log K_{120}^{[\text{c}]}$	$12.13(2)^{[\text{d}]}$

[a] Der $\text{p}K_{\text{W}}$ -Wert wurde als Mittelwert aller bei diesem Molenbruch durchgeführten Kalibrierungen ermittelt.

[b] Der σ -Wert wurde aus Hyperquad 2013^[65] entnommen und entspricht der Güte des Fits.

[c] Für $\log K_{120}$ gilt: $K_{120} = [\text{ML}_2] \times [\text{ML}]^{-1} \times [\text{L}]^{-1}$.

[d] Die in Klammern angegebenen Standardabweichungen entsprechen dem dreifachen Wert aus Hyperquad 2013^[65].

2.2.4.4.2 Kristallstruktur von $\text{Na}[\text{AlL}_2] \cdot 2\text{MeOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$

Es ist gelungen, einen zu dem Eisen-Komplex isostrukturellen 1:2-Komplex mit Aluminium zu synthetisieren. Dabei verläuft die Synthese analog zu der des Eisen-Komplexes. Als Metallkomponente kommt AlCl_3 zum Einsatz. Es können gelb-farbene Kristalle der Zusammensetzung $\text{Na}[\text{AlL}_2] \cdot 2\text{MeOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ erhalten werden, welche mittels Röntgenstrukturanalyse untersucht werden. Der molekular chirale Komplex

Ergebnisse und Diskussion

(Punktgruppe C_2) kristallisiert in der gleichen triklinen Raumgruppe $P\bar{1}$. Die Verfeinerung der Struktur liefert R-Werte von $R_1 = 3.9\%$ und $wR_2 = 10.5\%$.

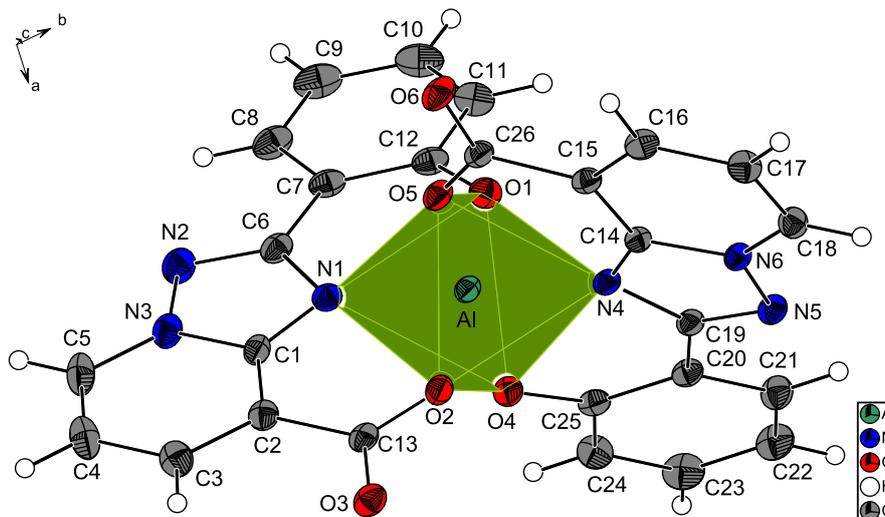


Abbildung 40: Ausschnitt aus der Kristallstruktur des 1:2-Komplexes des Liganden BAY 1435321 mit Aluminium(III); Ortep-Darstellung; die Schwingungsellipsoide entsprechen 50 % der Aufenthaltswahrscheinlichkeit.

Die wichtigsten Bindungslängen [Å] und -winkel [°] sind in Tabelle 15 aufgelistet. Im Vergleich zu den Werten des Eisen-Komplexes liegen die Bindungswinkel hier näher an denen eines idealen Oktaeders. Das bedeutet, dass das Aluminium besser in die ONO-Nische des Liganden passt. Dies liegt am kleineren effektiven Ionenradius des Al^{3+} -Kations ($r_1 = 0.535\text{ Å}$) gegenüber dem des high-spin Fe^{3+} -Kations ($r_1 = 0.645\text{ Å}$).^{[75]–[77]} Auch hier sind die beiden Phenol-Ringe aus der Ebene des Triazolopyridins herausgedreht. Die Torsionswinkel betragen hierbei $\angle(C7 - C12) = 6.2^\circ$ und $\angle(C20 - C25) = 16.5^\circ$. Auch die Carboxylat-Gruppen drehen wieder aus der Ebene des Triazolopyridins heraus. Dabei betragen die Torsionswinkel $\angle(O2, C13, O3) = 5.1^\circ$ und $\angle(O5, C26, O6) = 9.6^\circ$. Ähnlich zum Eisen-Komplex drehen sich die Substituenten am Triazolopyridin des einen Liganden mehr aus der Ebene als die des zweiten Liganden.

Tabelle 15: Übersicht über die wichtigsten Bindungslängen [Å] und -winkel [°] des 1:2-Komplexes des Liganden BAY 1435321 mit Aluminium(III)

Al-O(1)	1.8270(11)	O(1)-Al-N(1)	89.41(5)
Al-O(4)	1.8650(10)	O(1)-Al-N(4)	93.11(5)
Al-O(2)	1.9490(10)	O(5)-Al-O(2)	86.00(4)
Al-O(5)	1.9206(10)	O(2)-Al-N(1)	86.99(5)
Al-N(1)	1.9510(12)	O(2)-Al-N(4)	90.45(5)
Al-N(4)	1.9646(12)	O(1)-Al-O(2)	176.19(5)
O(1)-Al-O(4)	94.38(5)	O(4)-Al-O(5)	170.58(5)
O(1)-Al-O(5)	92.84(5)	N(1)-Al-N(4)	176.85(5)

Ergebnisse und Diskussion

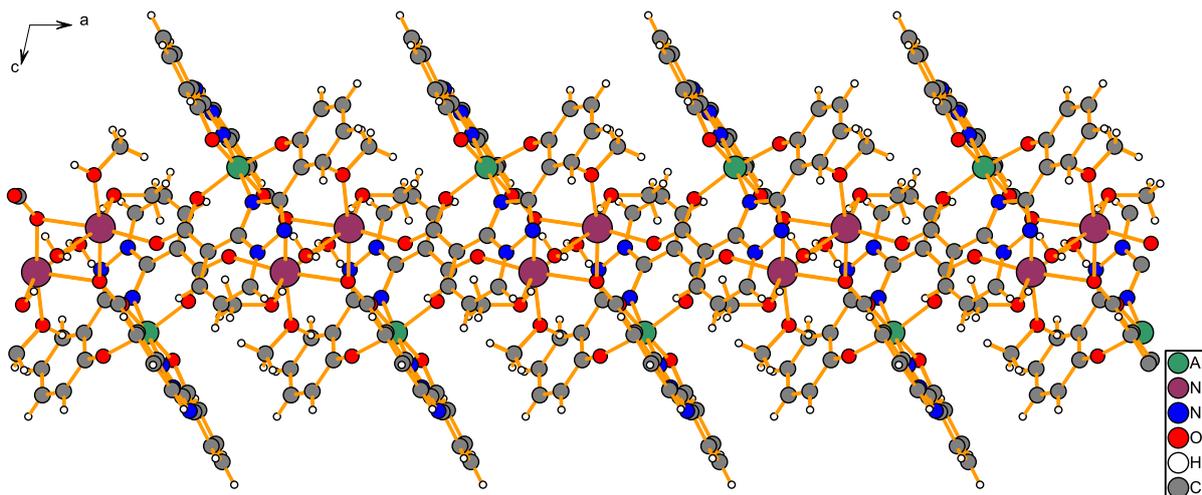


Abbildung 41: Ausschnitt aus der Kristallstruktur; Blickrichtung b-Achse.

Auch der Blick entlang der kristallographischen b-Achse (Abbildung 41) verdeutlicht den isostrukturellen Charakter des Aluminium-Komplexes und weist keinerlei Unterschiede zu dem Eisen-Komplex auf. Auch die Koordination am Natrium-Gegenion (Abbildung 42) ist gleich. Es liegen jeweils paarweise zueinander kantenverknüpfte Oktaeder vor, wobei die Koordinationsumgebung um das Na^+ -Kation durch zwei Methanol- und ein Wassermolekül abgesättigt wird. Auch hier wird ein Blick auf die Bindungslängen [\AA] und -winkel [$^\circ$] geworfen (Tabelle 16). Es zeigt sich, dass die Natrium-Oktaeder ähnlich stark verzerrt sind wie es beim Eisen-Komplex der Fall ist.

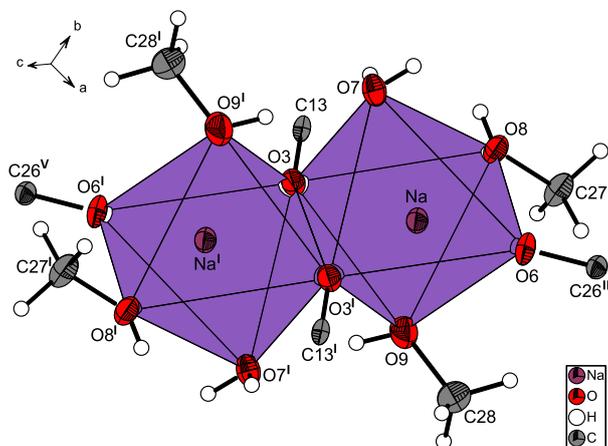


Abbildung 42: Ausschnitt aus der Kristallstruktur; Koordinations-Polyeder der Natrium-Gegenionen; symmetrieäquivalente Positionen: $\#^I = -x+2, -y, -z+1$; $\#^{II} = x+1, y, z$; $\#^V = -x+1, -y, -z+1$.

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 16: Übersicht über die wichtigsten Bindungslängen [Å] und -winkel [°] der Koordination der Natrium-Gegenionen

Na-O(6)	2.3431(11)	O(3)#1-Na-O(3)	85.07(4)
Na-O(7)	2.4570(13)	O(6)-Na-O(7)	101.59(4)
Na-O(8)	2.3571(12)	O(6)-Na-O(8)	93.98(4)
Na-O(9)	2.3684(13)	O(6)-Na-O(9)	106.03(5)
Na-O(3)#1	2.3242(12)	O(6)-Na-O(3)	172.99(4)
Na-O(3)	2.5124(11)	O(7)-Na-O(3)	72.86(4)
Na-Na#1	3.5662(11)	O(8)-Na-O(7)	86.39(4)
O(3)#1-Na-O(6)	90.52(4)	O(8)-Na-O(9)	93.06(5)
O(3)#1-Na-O(7)	87.89(4)	O(8)-Na-O(3)	89.97(4)
O(3)#1-Na-O(8)	173.33(4)	O(9)-Na-O(7)	152.35(5)
O(3)#1-Na-O(9)	90.43(5)	O(9)-Na-O(3)	79.50(4)

Symmetrietransformation zur Generierung von äquivalenten Atomen:

#1 -x+2,-y,-z+1 #2 x+1,y,z #3 x-1,y,z #4 -x+2,-y+1,-z+1

Des Weiteren wird die Kristallstruktur über mehrere intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert, die in Tabelle 17 aufgelistet und in Abbildung 43 gezeigt sind.

Tabelle 17: Übersicht über die intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen

D – H ... A	d(D – H)	d(H ... A)	D(D ... A)	<(DHA)
O9 – H12 ... O7#1	0.830(10) Å	1.985(10) Å	2.8121(16) Å	175(2)°
O7 – H15 ... N5#4	0.847(9) Å	1.993(11) Å	2.8085(15) Å	161(2)°
O7 – H14 ... O2	0.846(9) Å	1.967(11) Å	2.7908(14) Å	164(2)°
O8 – H13 ... O4	0.834(9) Å	2.012(11) Å	2.8228(15) Å	164(2)°

Symmetrietransformation zur Generierung von äquivalenten Atomen:

#1 -x+2,-y,-z+1 #2 x+1,y,z #3 x-1,y,z #4 -x+2,-y+1,-z+1

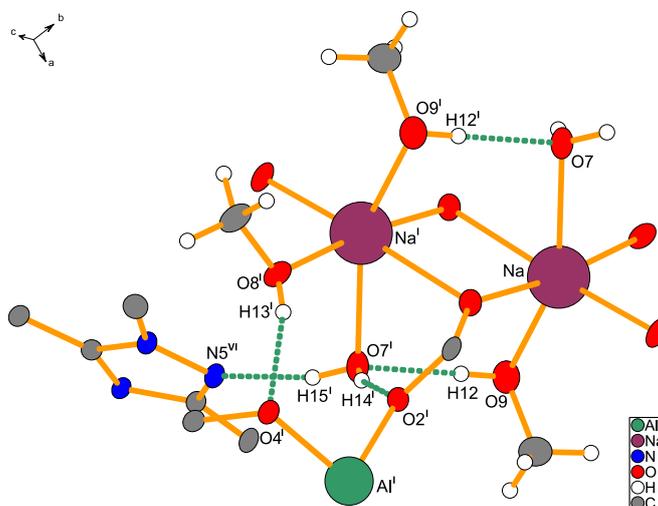
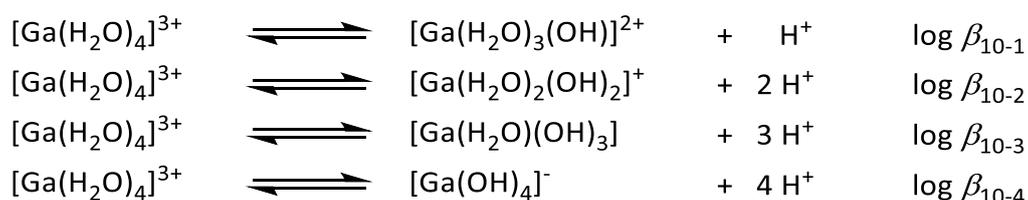


Abbildung 43: Ausschnitt aus der Kristallstruktur; intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen; symmetrieäquivalente Positionen: #^I = -x+2, -y, -z+1; #^{VI} = x, y-1, z.

2.2.4.5 Komplexbildung mit Gallium(III)

Ein weiteres zu untersuchendes Element stellt das Gallium dar. Es ist ebenfalls ein oxophiles Kation, das im Periodensystem eine Periode unterhalb des Aluminiums steht und somit gleiches Koordinationsverhalten zeigen sollte. Der effektive Ionenradius des Galliums ($r_1 = 0.620 \text{ \AA}$) ist ähnlich dem des Eisens und im Vergleich zum Aluminium deutlich größer.^{[75]-[77]} Auch beim Gallium sind in der Literatur Hydrolyse-Komplexe bekannt und hinreichend untersucht. Schema 6 zeigt die vier bekannten Hydroxogallat-Komplexe. Insbesondere der Tetrahydroxogallat-Komplex $[\text{Ga}(\text{OH})_4]^-$ ist zu berücksichtigen. Dieser bildet sich immer, auch bei sehr starker Komplexbildung eines Liganden, im basischen Medium.^[78]



Schema 6: Übersicht über die Bildung von Hydrolyse-Komplexen des Galliums.

Die Stabilitätskonstanten im partiell wässrigen Medium x_{DMSO} sind auch für diese Hydrolyse-Komplexe nicht bekannt. Zudem schlägt der Versuch zur Bestimmung der Stabilitätskonstanten durch direkte potentiometrische Titration der Gallium-Stammlösung wie bei der Aluminium-Stammlösung fehl. Die Hydrolyse-Komplexe $[\text{Ga}(\text{OH})]^{2+}$, $[\text{Ga}(\text{OH})_2]^+$ und $[\text{Ga}(\text{OH})_3]$ werden in dieser Arbeit bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Für den Tetrahydroxogallat-Komplex wird ausgehend von dem Teilchenmodell eine Stabilitätskonstante bestimmt, da dieser wie zuvor bereits erwähnt nur im stark basischen Medium zu finden ist.

2.2.4.5.1 Kontinuierliche Titration im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.20$

Durch kontinuierliche potentiometrische Messungen wird die Komplexbildung im Metall:Ligand-Verhältnis von 1:2 untersucht. Es werden bei einer Temperatur von $T = 25 \text{ °C}$ unter Stickstoff-Atmosphäre jeweils 50 ml einer Lösung, die 1.0 mM an Ligand und 0.5 mM an Gallium(III) konzentriert ist und eine Ionenstärke von 0.1 M an KCl aufweist, alkalimetrisch mit 0.1 M KOH-Lösung titriert. Es werden insgesamt fünf Messungen durchgeführt und gemeinsam mit Hilfe des Programms Hyperquad 2013^[65] ausgewertet. Die aufgenommene Titrationskurve ist in Abbildung 44 dargestellt. Die mit dem Programm Hyss 2009^[66] erstellte Teilchenverteilung ist in Abbildung 45 dargestellt.

Ergebnisse und Diskussion

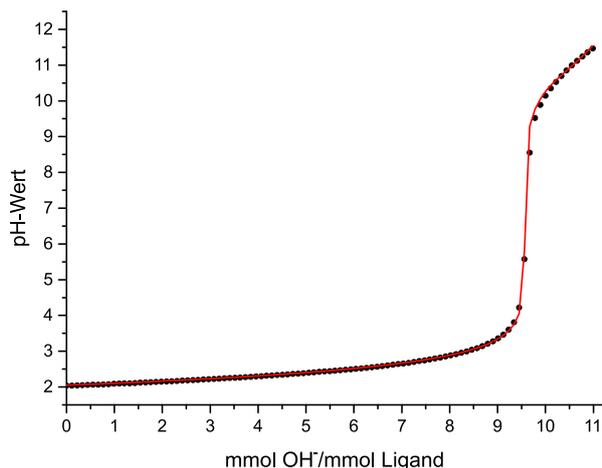


Abbildung 44: Gemessene (schwarze Punkte) und mit Hyperquad 2013^[65] berechnete Titrationskurve (rote Kurve) (N_2 -Atmosphäre, $T = 25\text{ °C}$, $I = 0.1\text{ M KCl}$).

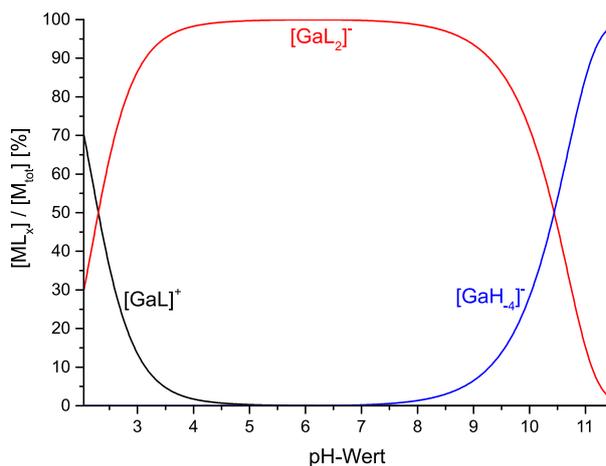
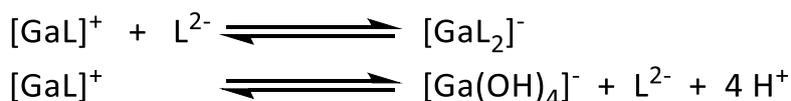


Abbildung 45: Mit Hyss 2009^[66] simulierte Teilchenverteilung der Titration des Liganden BAY 1435321 mit Gallium(III) ($x_{DMSO} = 0.20$).

Wie bei den beiden zuvor untersuchten Verbindungen ist auch hier die Titrationskurve zu Beginn der Titration deutlich abgesenkt gegenüber der Titrationskurve des freien Liganden (Abbildung 20). Bei den hier durchgeführten Messungen werden die Protonen, die aus der Gallium(III)-Stammlösung stammen, vor der Messung nicht neutralisiert. Dies erklärt den im Vergleich zu den Eisen(III)- bzw. Aluminium(III)-Messungen großen Bereich bis hin zum pH-Sprung bei etwa 9.5 Äquivalenten zugegebener Base. Die Komplexbildung mit Gallium(III) ist ebenfalls sehr stark und resultiert in einer vollständigen Komplexbildung bereits im stark sauren Medium. Auch hier ist zu Beginn der Titration kein freies Metall zur Verfügung, um die Stabilitätskonstante des 1:1-Komplexes mit Hilfe des Programms Hyperquad 2013^[65] bestimmen zu können. Da die Gallium-Komplexe wie die Aluminium-Komplexe farblos sind ist auch keine Bestimmung über spektrophotometrische Untersuchungen möglich. Es wird also auch hier wieder das Teilchenmodell so umgestellt, dass der 1:1-Komplex als Grundkomponente fungiert. Es können somit auch wieder nur individuelle Stabilitätskonstanten basierend auf dem 1:1-Komplex bestimmt werden (Schema 7).



Schema 7: Bildung der Komplexe $[GaL_2]^-$ und $[Ga(OH)_4]^-$ aus dem 1:1-Komplex $[GaL]^+$.

Die Grundkomponenten sind demnach nicht mehr M, L und H, sondern ML, L und H. Die individuelle Stabilitätskonstante des 1:2-Komplexes wird zu $\log K_{120} = 14.90(5)$ bestimmt und ist im Vergleich zum Eisen(III) identisch. Die individuelle Stabilitätskonstante des Tetrahydroxogallat-Komplexes wird zu $-36.25(7)$ bestimmt.

Es bilden sich auch bei Gallium(III) lediglich die zwei relevanten Komplexspezies $[GaL]^+$ und $[GaL_2]^-$ aus. Zu Beginn der Titration bei einem pH-Wert von 2.0 liegen 70 % des 1:1-Komplexes $[GaL]^+$ neben 30 % des 1:2-Komplexes $[GaL_2]^-$ vor. Durch Erhöhung des pH-Wertes kommt es verstärkt zur Anlagerung eines zweiten Ligandmoleküls. Bei einem pH-Wert von 2.3 liegen bereits beide Komplextelchen zu je 50 % vor. Ab einem pH-Wert von

Ergebnisse und Diskussion

5.9 ist der 1:2-Komplex die dominierende Spezies und liegt zu 100 % vor. Ab einem pH-Wert von 7.5 beginnt die Bildung des 10-4-Teilchens $[\text{Ga}(\text{OH})_4]^-$ und die Konzentration an 1:2-Komplex nimmt wieder ab. Am Ende der Titration liegen 98 % Tetrahydroxogallat-Komplex und lediglich 2 % des 1:2-Komplexes mit dem Liganden BAY 1435321 vor.

In Tabelle 18 sind sowohl die Versuchsparameter der Titrationsen als auch die bestimmten Stabilitätskonstanten aufgelistet.

Tabelle 18: Versuchsparameter und Ergebnisse der kontinuierlichen Titration ($x_{\text{DMSO}} = 0.20$)

Titrationstyp	kontinuierlich
Titrationmedium	$x_{\text{DMSO}} = 0.20$
$[\text{L}]_{\text{total}}$	1.0 mmol/L
$[\text{Al}]_{\text{total}}$	0.5 mmol/L
Inertelektrolyt	0.1 mol/L KCl
Titrationmittel	0.1 mol/L KOH
Anzahl der Messungen	5
Anzahl der Messpunkte	101
Zugabemenge pro Messpunkt [ml]	0.055
Gesamtzugabemenge [ml]	5.50
Mischzeit [s]	600
pH-Bereich	2.0 – 11.5
$\text{p}K_{\text{W}}^{[a]}$	15.59
$\sigma^{[b]}$	2.396
$\log K_{120}^{[c]}$	14.90(5) ^[d]
$\log K_{10-4}$	-36.25(7)

[a] Der $\text{p}K_{\text{W}}$ -Wert wurde als Mittelwert aller bei diesem Molenbruch durchgeführten Kalibrierungen ermittelt.

[b] Der σ -Wert wurde aus Hyperquad 2013^[65] entnommen und entspricht der Güte des Fits.

[c] Für $\log K_{120}$ gilt: $K_{120} = [\text{ML}_2] \times [\text{ML}]^{-1} \times [\text{L}]^{-1}$.

[d] Die in Klammern angegebenen Standardabweichungen entsprechen dem dreifachen Wert aus Hyperquad 2013^[65].

2.2.4.5.2 Kristallstruktur von $\text{Na}[\text{GaL}_2] \cdot 2\text{MeOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$

Neben dem isostrukturellen Aluminium-Komplex gelingt es auch einen zu dem Eisen-Komplex isostrukturellen 1:2-Komplex mit Gallium zu synthetisieren. Dabei verläuft die Synthese auch hier gleich zu der des Eisen-Komplexes. Als Metallkomponente wird hierbei $\text{Ga}(\text{acac})_3$ verwendet. Es können leicht gelbliche Kristalle der Zusammensetzung $\text{Na}[\text{GaL}_2] \cdot 2\text{MeOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ erhalten werden, welche mittels Röntgenstrukturanalyse untersucht werden. Abbildung 46 zeigt den molekular chiralen Komplex (Punktgruppe C_2), der in der

Ergebnisse und Diskussion

gleichen triklinen Raumgruppe $P\bar{1}$ kristallisiert. Die Verfeinerung der Struktur liefert R-Werte von $R_1 = 4.6\%$ und $wR_2 = 13.3\%$.

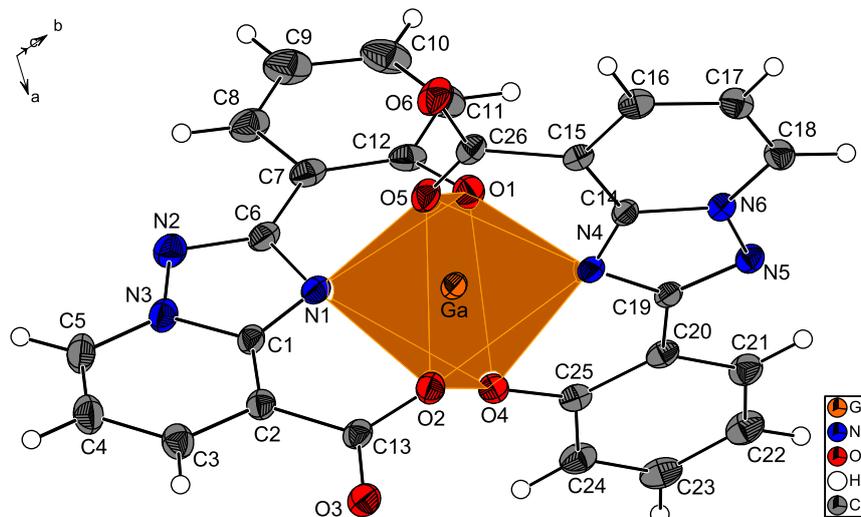


Abbildung 46: Ausschnitt aus der Kristallstruktur des 1:2-Komplexes des Liganden BAY 1435321 mit Gallium(III); Ortep-Darstellung; die Schwingungsellipsoide entsprechen 50 % der Aufenthaltswahrscheinlichkeit.

Die wichtigsten Bindungslängen [Å] und -winkel [°] sind in Tabelle 19 aufgelistet. Auch hier liegen die Bindungswinkel näher an denen eines idealen Oktaeders im Vergleich zu den Werten des Eisen-Komplexes. Im Vergleich zu dem Aluminium-Komplex ist der Oktaeder allerdings wieder stärker verzerrt. Dies liegt am effektiven Ionenradius des Ga^{3+} -Kations, der mit $r_1 = 0.620 \text{ \AA}$ zwischen denen des high-spin Fe^{3+} - und des Al^{3+} -Kations liegt.^{[75]–[77]} Wie bei den beiden anderen Strukturen sind auch hier die beiden Phenol-Ringe aus der Ebene des Triazolopyridins herausgedreht. Die Torsionswinkel betragen hierbei $\angle(\text{C7} - \text{C12}) = 4.1^\circ$ und $\angle(\text{C20} - \text{C25}) = 7.5^\circ$ und liegen damit auch zwischen denen der Eisen- und der Aluminium-Struktur. Die Carboxylat-Gruppen drehen hierbei um folgende Winkel aus der Ebene des Triazolopyridins heraus: $\angle(\text{O2}, \text{C13}, \text{O3}) = 8.4^\circ$ und $\angle(\text{O5}, \text{C25}, \text{O6}) = 12.6^\circ$. Auch diese Torsionswinkel liegen zwischen denen der Eisen- und der Aluminium-Struktur.

Tabelle 19: Übersicht über die wichtigsten Bindungslängen [Å] und -winkel [°] des 1:2-Komplexes des Liganden BAY 1435321 mit Gallium(III)

Ga-O(1)	1.9125(13)	O(1)-Ga-N(1)	89.15(6)
Ga-O(4)	1.9510(11)	O(1)-Ga-N(4)	89.03(5)
Ga-O(2)	2.0284(12)	O(5)-Ga-O(2)	85.74(5)
Ga-O(5)	2.0121(11)	O(2)-Ga-N(1)	87.28(5)
Ga-N(1)	1.9776(13)	O(2)-Ga-N(4)	94.64(5)
Ga-N(4)	1.9943(13)	O(1)-Ga-O(2)	176.20(5)
O(1)-Ga-O(4)	94.07(5)	O(4)-Ga-O(5)	168.56(5)
O(1)-Ga-O(5)	95.49(5)	N(1)-Ga-N(4)	174.42(5)

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 20: Übersicht über die wichtigsten Bindungslängen [Å] und -winkel [°] der Koordination der Natrium-Gegenionen

Na-O(6)	2.3249(14)	O(6)-Na-O(9)	106.37(6)
Na-O(7)	2.3831(15)	O(6)-Na-O(3)#1	88.21(5)
Na-O(8)	2.3573(16)	O(6)-Na-O(3)#2	168.36(5)
Na-O(9)	2.3616(16)	O(7)-Na-O(3)#2	73.32(4)
Na-O(3)#1	2.3636(14)	O(8)-Na-O(7)	86.60(5)
Na-O(3)#2	2.5480(14)	O(8)-Na-O(9)	94.58(6)
Na-Na#3	3.4662(13)	O(8)-Na-O(3)#1	175.45(6)
O(3)#1-Na-O(7)	91.19(5)	O(8)-Na-O(3)#2	85.26(5)
O(3)#1-Na-O(3)#2	90.30(5)	O(9)-Na-O(7)	158.17(6)
O(6)-Na-O(7)	95.16(5)	O(9)-Na-O(3)#1	86.00(5)
O(6)-Na-O(8)	95.94(6)	O(9)-Na-O(3)#2	85.03(5)

Symmetrietransformation zur Generierung von äquivalenten Atomen:

#1 -x+1,-y+1,-z+1 #2 x-1,y,z #3 -x,-y+1,-z+1 #4 x+1,y,z #5 -x+1,-y+2,-z+1

Des Weiteren wird die Kristallstruktur über mehrere intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert, die in Tabelle 21 aufgelistet und in Abbildung 49 gezeigt sind.

Tabelle 21: Übersicht über die intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen

D – H ... A	d(D – H)	d(H ... A)	d(D ... A)	<(DHA)
O8 – H29 ... O4#2	0.796(17) Å	2.061(18) Å	2.8304(19) Å	163(3)°
O7 – H28 ... O2#2	0.831(16) Å	1.933(17) Å	2.7522(18) Å	168(2)°
O9 – H30 ... O7#3	0.787(16) Å	2.007(17) Å	2.7842(19) Å	169(3)°
O7 – H27 ... N5#5	0.878(16) Å	1.938(16) Å	2.8156(18) Å	178(2)°

Symmetrietransformation zur Generierung von äquivalenten Atomen:

#1 -x+1,-y+1,-z+1 #2 x-1,y,z #3 -x,-y+1,-z+1 #4 x+1,y,z #5 -x+1,-y+2,-z+1

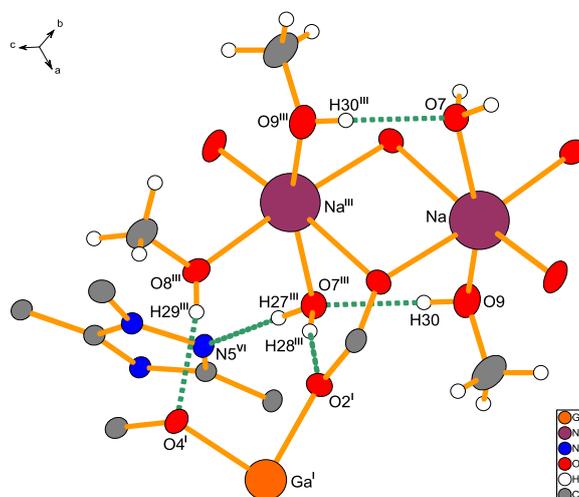


Abbildung 49: Ausschnitt aus der Kristallstruktur; intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen; symmetrieanpassete Positionen: #^I = -x+1, -y+1, -z+1; #^{III} = -x, -y+1, -z+1; #^{VI} = x-1, y-1, z.

2.2.4.6 Komplexbildung mit zweiwertigen Metallen

2.2.4.6.1 Kontinuierliche Titration im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.20$

Es werden potentiometrische Titrations des Liganden BAY 1435321 mit Zink(II) und Kupfer(II) durchgeführt um einen Vergleich der Stabilitätskonstanten zwischen zwei- und dreiwertigen Kationen zu erhalten. Darüber hinaus lässt sich eine Aussage bezüglich der Selektivität des Liganden gegenüber Eisen(III) bzw. den zweiwertigen Metallen treffen.

Abbildung 50 zeigt die Auftragung der aufgenommenen Titrationskurven von Hin- und Rücktitration mit Zink(II) bei unterschiedlichen Mischzeiten. Es ist zu erkennen, dass die Kurven sich deutlich unterscheiden. Dies liegt daran, dass während der Hintitration ein gelb-farbener Feststoff ausfällt, der schwerlöslich ist. Eine Untersuchung dieses Feststoffes mittels CHN-Analyse lässt keine genaue Aussage über dessen Zusammensetzung zu. Allerdings wird vermutet, dass es sich hierbei um eine neutral geladene Komplex-Spezies, wie z.B. ein 1:1-Komplex $[\text{ZnL}]$, handelt.

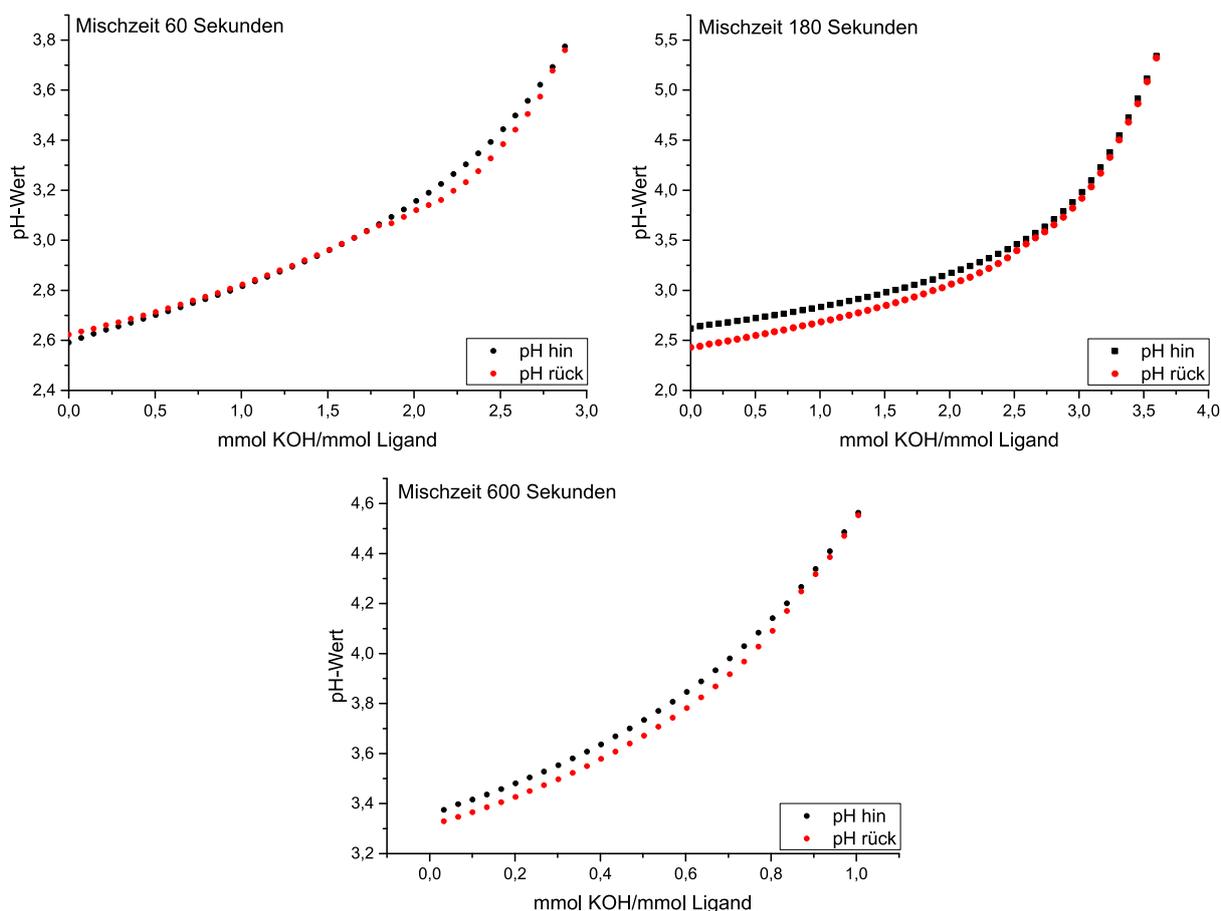


Abbildung 50: Hin- und Rücktitrationen des Liganden BAY 1435321 mit Zink(II) bei verschiedenen Mischzeiten; die Mischzeit ist in der jeweiligen Grafik angegeben.

Gleiches zeigt sich bei der Titration mit Kupfer(II). Auch dort fällt während der Hintitration ein Feststoff aus. Eine Bestimmung der Stabilitätskonstanten von zweiwertigen Metall-Komplexen ist demnach durch direkte potentiometrische Titration einer Lösung, die

1.0 mM an Ligand und 0.5 mM an Metall(II) konzentriert ist, nicht möglich. Abhilfe hätte hier eine Konkurrenz-Titration gegen einen zweiten Liganden, beispielweise dem Liganden Iminodiessigsäure (IDA), geschaffen. Hierzu hätte der Konkurrenz-Ligand aber auch im partiell wässrigen Medium $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ untersucht werden müssen, da auch bei diesem Liganden sowohl die Deprotonierungskonstanten (pK_S -Werte) als auch die Stabilitätskonstanten ($\log \beta$ -Werte) der Komplexe nur im wässrigen Medium bekannt sind.^[64] Dies wird in dieser Arbeit jedoch nicht durchgeführt.

Ausgehend von der Synthese eines 1:1-Komplexes des Wirkstoffes Deferasirox mit Kupfer(II)^[79] gelang es in dieser Arbeit einen 1:1-Komplex mit dem Liganden BAY 1435321 zu synthetisieren, dessen koordinationschemischen Besonderheiten im folgenden Kapitel beschrieben werden.

2.2.4.6.2 Kristallstruktur von $[\text{CuL}] \cdot \text{Py}_2$

In destilliertem Wasser wird das Hydrochlorid des Liganden suspendiert und anschließend mit einer Lösung von $\text{Cu}(\text{Ac})_2$ in Wasser versetzt. Dabei bildet sich ein grüner Feststoff, der in Pyridin aufgenommen wird. Nach Überschichten der Lösung mit Ethanol bilden sich nach einem Tag dunkelgrüne Kristalle der Zusammensetzung $[\text{CuL}] \cdot \text{Py}_2$, die mittels Röntgenstrukturanalyse untersucht werden. Der chirale, einkernige Komplex (Punktgruppe C_1) kristallisiert in der monoklinen Raumgruppe $P 2_1/n$. Die Verfeinerung der Struktur liefert R-Werte von $R_1 = 3.8 \%$ und $wR_2 = 8.8 \%$.

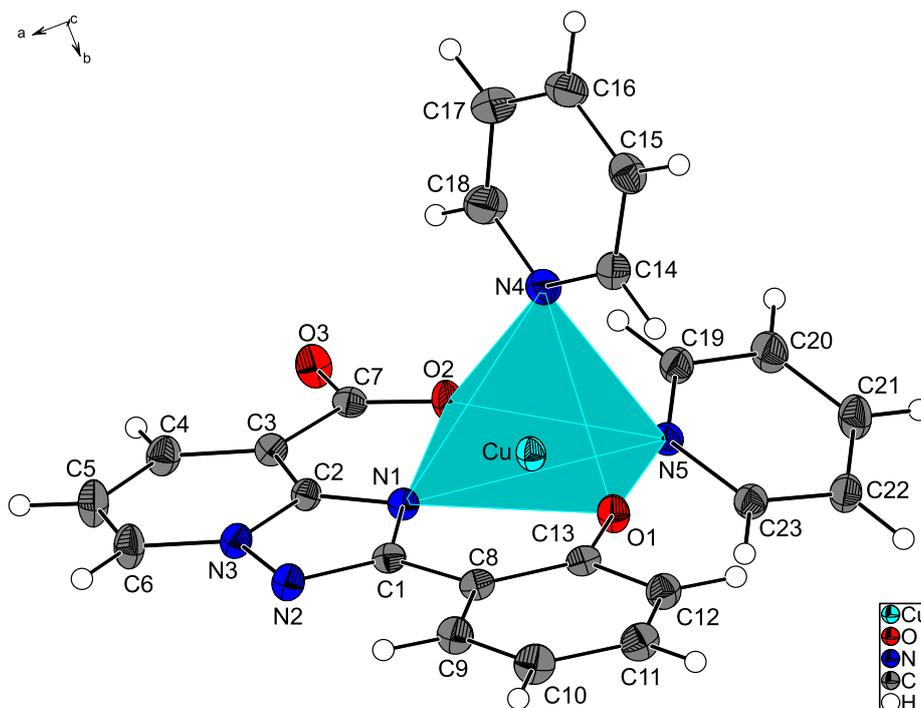


Abbildung 51: Ausschnitt aus der Kristallstruktur des 1:1-Komplexes des Liganden BAY 1435321 mit Kupfer(II); Ortep-Darstellung; die Schwingungsellipsoide entsprechen 50 % der Aufenthaltswahrscheinlichkeit.

Ergebnisse und Diskussion

Abbildung 51 zeigt die Molekülstruktur des Komplexes. Das Kupfer-Kation betätigt die Koordinationszahl 5 und wird in einer geringfügig verzerrten quadratischen Pyramide koordiniert (Quantifizierung nach Addison^[80]: $\tau = (\beta - \alpha)/60^\circ = 0.18$, mit β dem größeren der beiden basalen Winkel α und β ; ideale quadratische Pyramide: $\tau = 0$, ideale trigonale Bipyramide: $\tau = 1$). Der hier vorliegende quadratisch pyramidale Komplex wird nach Gade als SPY-5-42-A bezeichnet.^[72] Bei der Bezeichnung wird zunächst das Koordinationspolyeder beschrieben (hier: SPY = quadratisch pyramidal, 5 = Koordinationszahl). Bei den Konfigurationsindizes wird bei dieser Koordination an erster Stelle die Priorität der apikalen Position angeben. Die zweite Ziffer bezieht sich wie bei der oktaedrischen Umgebung auf die quadratische Fläche und gibt die zur höchsten Priorität *trans*-ständige Priorität an. Der Buchstabe am Ende gibt auch hier an, ob die zur höchsten Priorität *trans*-ständige Position im Uhrzeigersinn (C = clockwise) oder gegen den Uhrzeigersinn (A = anti-clockwise) erreicht wird. Der Blick ist hierbei von der apikalen Position auf die äquatoriale Ebene gerichtet. In Abbildung 52 ist dies nochmal graphisch dargestellt.

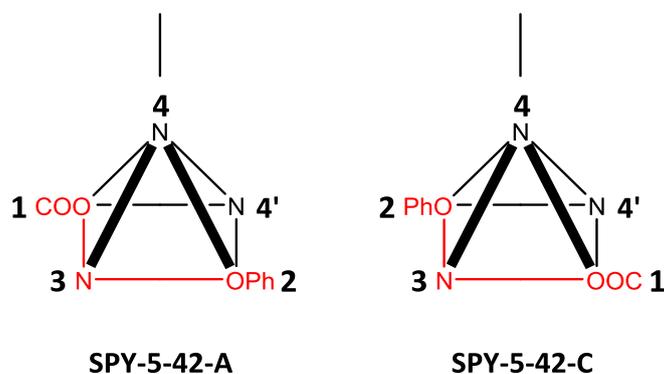


Abbildung 52: Nomenklatur von quadratisch pyramidalen Komplexen; die Donoratome des Liganden BAY 1435321 sind rot dargestellt; Prioritätenreihenfolge: $1 > 2 > 3 > 4 > 4'$.

Aus der quadratischen Grundfläche ist das Kupfer-Kation um 15 pm angehoben. Die Grundfläche des Polyeders wird zum einen von den nukleophilen Zentren des Liganden (ONO-Nische) und zum anderen von dem Stickstoff-Atom N5 eines Pyridinmoleküls gebildet. Hierbei zeigt sich, dass der Phenol-Ring des Liganden fast planar zu der Ebene des Triazolopyridins zu liegen kommt. Er ist um lediglich 3.0° aus der Ebene herausgedreht. Dies ist ein Zeichen dafür, dass das Kupfer-Kation vom Ionenradius her ($r_1 = 0.65 \text{ \AA}^{[75]-[77]}$) gut in die ONO-Nische des Liganden passt. Das Pyridinmolekül (N5-Py) ist hingegen deutlich um 27.6° aus der Ebene der Grundfläche herausgedreht. Das Triazolopyridin-Gerüst ist zudem um 8.4° im Vergleich zur quadratischen Grundfläche nach unten abgeknickt. Ein weiteres Pyridinmolekül koordiniert über das Stickstoff-Atom N4 am Kupfer-Kation und kommt in der apikalen Position der Pyramide zu liegen. Es ist zu sehen, dass dieses Pyridinmolekül gegenüber der O1-Cu-O2- bzw. N1-Cu-N5-Achse der Grundfläche verdreht ist. Die Verdrehungswinkel betragen hierbei 14.0° gegen die O1-Cu-O2-Achse und 76.9° gegen die N1-Cu-N5-Achse. Die wichtigsten Bindungslängen [\AA] und -winkel [$^\circ$] dieser Struktur sind gemeinsam mit den Werten einer ähnlichen literaturbekannten Struktur von Ludwig *et al.* in Tabelle 22 zusammengefasst.^[81]

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 22: Übersicht über die wichtigsten Bindungslängen [Å] und -winkel [°] des 1:1-Komplexes des Liganden BAY 1435321 (links) und eines literaturbekannten Liganden (rechts) mit Kupfer(II)^[81]

[Cu(BAY 1435321)]·Py ₂		[Cu(C ₁₈ H ₁₃ O ₂ N)]·Py ₂ ^[81]	
Cu-O1	1.9178(10)	Cu-O1	1.920(9)
Cu-O2	1.9791(10)	Cu-O2	1.915(5)
Cu-N1	1.9224(12)	Cu-N1	1.999(10)
Cu-N5	2.0270(12)	Cu-N3	2.062(12)
Cu-N4	2.3257(13)	Cu-N2	2.310(11)
O1-Cu-N1	90.06(5)	O1-Cu-N1	90.5(5)
O1-Cu-O2	176.12(5)	O1-Cu-O2	172.9(5)
N1-Cu-O2	90.25(5)	N1-Cu-O2	89.5(5)
O1-Cu-N5	88.28(5)	O1-Cu-N3	89.7(5)
N1-Cu-N5	165.24(5)	N1-Cu-N3	159.2(5)
O2-Cu-N5	90.43(5)	O2-Cu-N3	87.8(5)
O1-Cu-N4	91.43(5)	O1-Cu-N2	89.8(5)
N1-Cu-N4	100.60(5)	N1-Cu-N2	104.3(5)
O2-Cu-N4	92.31(5)	O2-Cu-N2	96.9(5)
N5-Cu-N4	94.10(5)	N3-Cu-N2	96.6(5)

Ein Vergleich der beiden Strukturen lässt nur minimale Unterschiede feststellen, die mit dem unterschiedlichen Ligand-Gerüst zu erklären sind. Auffallend ist, dass die Stickstoff-Atome in der quadratischen Grundfläche (N1 und N5) deutlich kürzere Abstände zu dem Kupfer-Kation haben als das N-Atom (N4) in der apikalen Position der Pyramide. Unter thermischer Behandlung des Komplexes würde sich demnach das Pyridinmolekül der apikalen Position zuerst aus dem Kristall lösen.^[81] Der Cu-O-Abstand des Phenolats liegt in dem zu erwartenden Bereich. Der Abstand des Carboxylats zum Kupfer ist jedoch aufgrund des starren Ligand-Gerüsts gegenüber Literaturwerten etwas erhöht.^{[81],[82]}

Abbildung 53 zeigt einen größeren Ausschnitt aus der Kristallstruktur, der eine translationssymmetrische Anordnung der Kupfer-Komplexe zu Dreiecken entlang der kristallographischen b-Achse verdeutlicht. Des Weiteren werden in dieser Abbildung die kristallographischen Symmetrieelemente der Raumgruppe P 2₁/n verdeutlicht. Diese Raumgruppe beinhaltet eine zweizählige Schraubenachse in Richtung b und eine Gleitspiegelebene senkrecht zu b mit diagonaler Gleitrichtung.

Ergebnisse und Diskussion

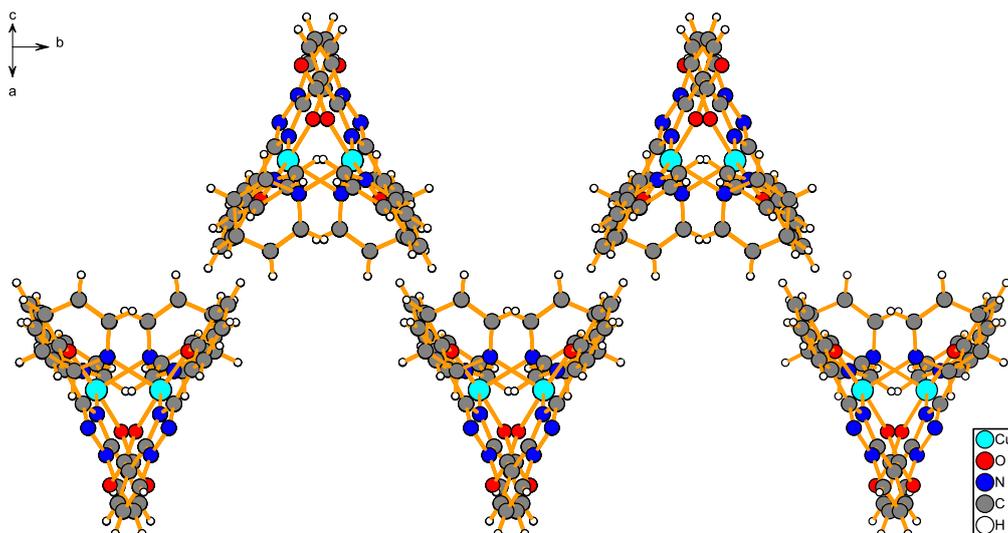


Abbildung 53: Ausschnitt aus der Kristallstruktur; Dreiecks-Anordnung der Kupfer-Komplexe entlang der c-Achse.

Jedes dieser Dreiecke ist durch π - π -Wechselwirkungen der Pyridin-Liganden zweier Kupfer-Komplexe stabilisiert. Hierbei handelt es sich um eine T-förmige Orientierung der Pyridine zueinander. Das Pyridin, welches in der Grundfläche des Kupfer-Polyeders koordiniert, steht dabei jeweils senkrecht auf der Pyridin-Ebene der apikalen Position der Pyramide. Der Abstand der Molekülzentren beträgt hierbei 4,98 Å und entspricht somit den bekannten Abständen im Benzolmolekül.^[83] Abbildung 54 zeigt die π - π -Wechselwirkung exemplarisch an drei Kupfer-Komplexen. Die beiden Grundflächen zweier benachbarter Kupfer-Komplexe sind um 61,6° gegeneinander verdreht.

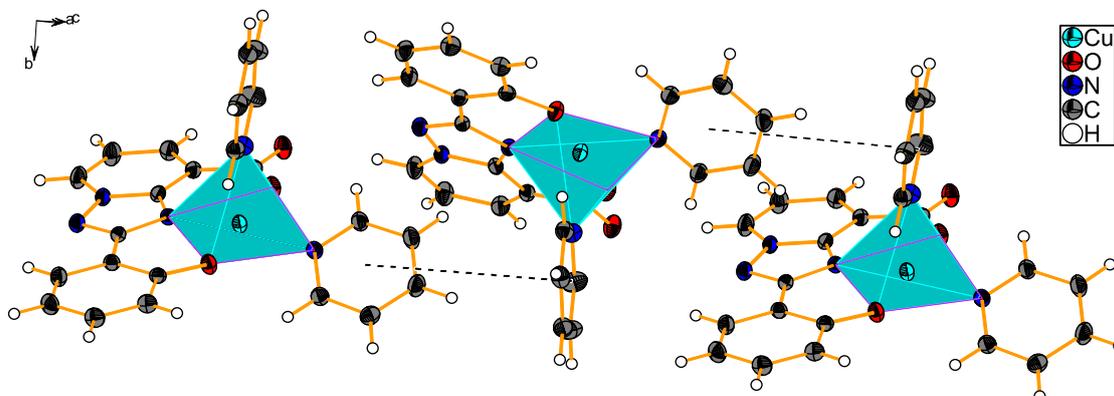


Abbildung 54: Ausschnitt aus der Kristallstruktur; π - π -Wechselwirkungen benachbarter 1:1-Komplexe.

2.2.5 Cyclovoltammetrische Untersuchungen

Um eine Aussage darüber treffen zu können, ob die unter physiologischen Bedingungen gebildeten Eisen-Komplexe im menschlichen Körper oxidativen Stress ausüben, werden Lösungen, die 1.5 mM an Eisen(III) und 4.5 mM an Ligand BAY 1435321 konzentriert sind, cyclovoltammetrisch im sauren und neutralen pH-Bereich untersucht. Dabei wurde eine 3-Elektrodenschaltung gewählt, bestehend aus einer rotierenden Gold-Elektrode als Arbeitselektrode, einer Ag/AgCl-Elektrode als Referenzelektrode und einem Platin-Draht als Gegenelektrode.

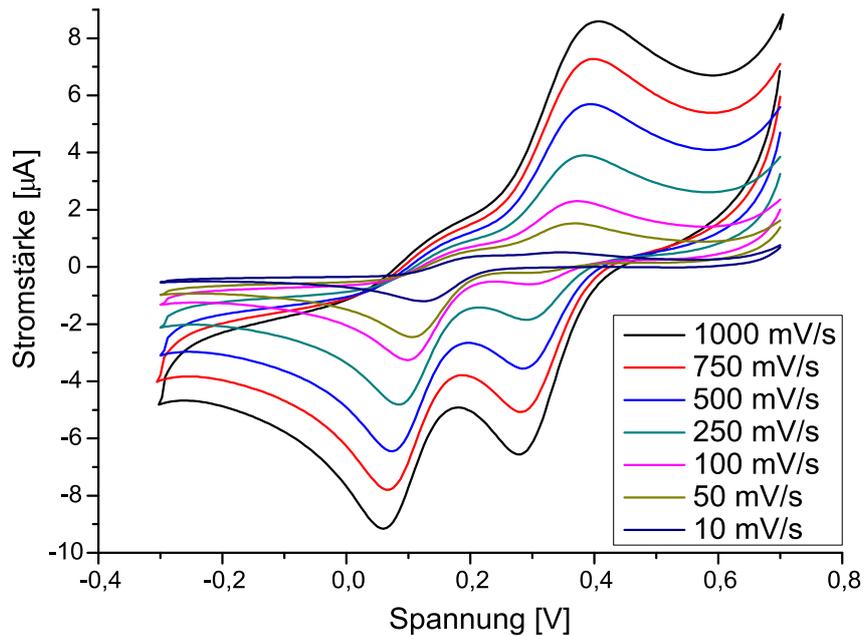


Abbildung 55: Cyclovoltammogramme des 1:1-Komplexes $[\text{FeL}]^{+0}$ ($\text{pH} = 1.8$, $[\text{Fe}]_{\text{total}} = 1.5 \text{ mM}$, $[\text{L}]_{\text{total}} = 4.5 \text{ mM}$, $x_{\text{DMSO}} = 0.20$, Au-Arbeitselektrode); unterschiedliche Scangeschwindigkeiten v sind in dem Bild angegeben.

Abbildung 55 zeigt die mit unterschiedlichen Scangeschwindigkeiten aufgenommenen Cyclovoltammogramme bei einem pH-Wert von 1.8. Bei diesem niedrigen pH-Wert sind die Eisen(II)-Komplexe nicht stabil und dissoziieren zu solvatisierten Fe^{2+} -Ionen und protoniertem Liganden. Der Verlauf des Cyclovoltammogramms ist im Folgenden bei einer Scangeschwindigkeit von $v = 1000 \text{ mV/s}$ (Abbildung 56) näher erklärt.

Ergebnisse und Diskussion

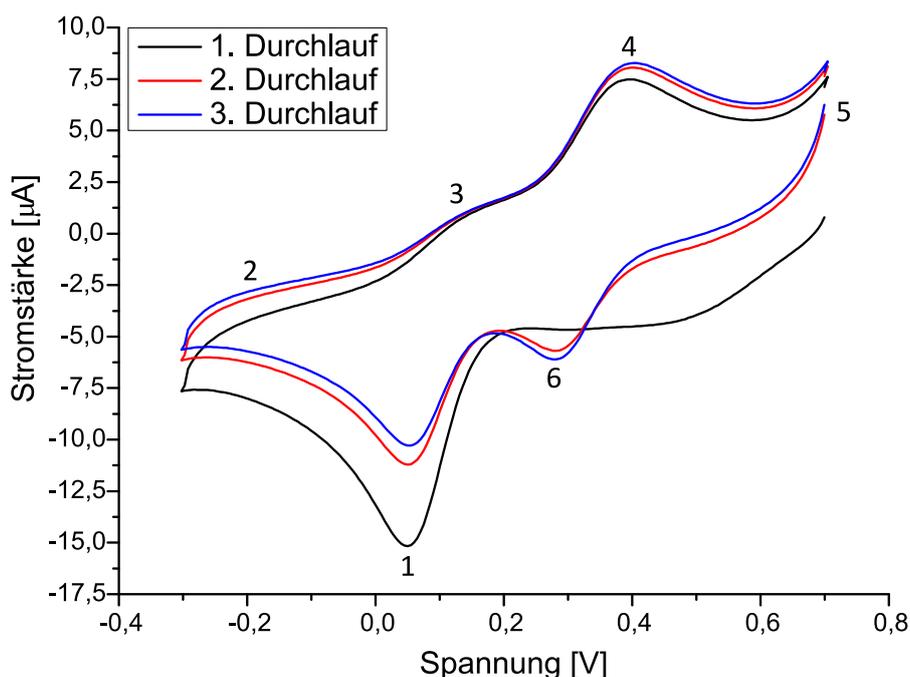
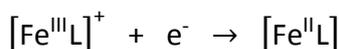
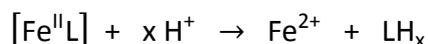


Abbildung 56: Cyclovoltammogramme des 1:1-Komplexes $[\text{FeL}]^{+0}$ ($\text{pH} = 1.8$, $[\text{Fe}]_{\text{total}} = 1.5 \text{ mM}$, $[\text{L}]_{\text{total}} = 4.5 \text{ mM}$, $x_{\text{DMSO}} = 0.20$, Au-Arbeits Elektrode); $v = 1000 \text{ mV/s}$; Durchläufe 1 – 3.

Zunächst wird ein Startpotential von 700 mV gewählt, dass das gesamte Eisen in Lösung als Eisen(III) vorliegt. Im Anschluss wird der Spannungsbereich von 700 mV bis -300 mV mehrmals mit der jeweiligen Scangeschwindigkeit gescannt. Bei einem Potential von 50 mV vs. Ag/AgCl ist im ersten Durchlauf ein Reduktionspeak (1) zu sehen. Dieser spiegelt die Reduktion des 1:1-Komplexes wieder.



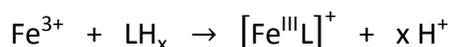
Der gebildete Eisen(II)-Komplex ist wie zuvor bereits erwähnt nicht stabil und dissoziiert rasch zu solvatisierten Fe^{2+} -Ionen und protoniertem Liganden (2). Ein Oxidationspeak des Eisen(II)-Komplexes (3) ist demnach nur noch sehr schwach zu detektieren. Im Potentialbereich von 0 – 200 mV vs. Ag/AgCl resultiert ein irreversibler Peak.



Bei einem Potential von etwa 400 mV vs. Ag/AgCl erscheint ein Oxidationspeak (4), der der Oxidation der solvatisierten Fe^{2+} -Ionen zugeordnet werden kann.



Ab dem zweiten Durchlauf (rote Kurve) sind dann zwei Reduktionspeaks zu sehen. Der erste (6) bei einem Potential von etwa 280 mV vs. Ag/AgCl wird der Reduktion von solvatisiertem Fe^{3+} zugeordnet. Der zweite (1) entspricht wieder der Reduktion des 1:1-Komplexes, der sich nach der Oxidation des solvatisierten Fe^{2+} (5) wieder ausbildet.



Ergebnisse und Diskussion

Es ist zu erkennen, dass zu Beginn der Untersuchung das Eisen(III) vollständig im Komplex gebunden ist, es existieren keine solvatisierten Fe^{3+} -Ionen, die reduziert werden könnten. Des Weiteren lässt sich erkennen, dass die Intensität des Reduktionspeaks der solvatisierten Fe^{3+} -Ionen mit zunehmender Anzahl an Durchläufen zunimmt. Umgekehrt verhält es sich mit dem Reduktionspeak des 1:1-Komplexes $[\text{FeL}]^+$. Die Intensität dieses Peaks nimmt mit zunehmender Anzahl an Durchläufen ab. Dieses Phänomen ist mit der hohen Scangeschwindigkeit von $v = 1000 \text{ mV/s}$ zu erklären. Die Zeit nach der Oxidation von solvatisierten Fe^{2+} -Ionen ist zu gering zur vollständigen Ausbildung des 1:1-Komplexes. Anders verhält es sich bei einer geringeren Scangeschwindigkeit von $v = 100 \text{ mV/s}$ (Abbildung 57). Hier hat das System nach der Oxidation der solvatisierten Fe^{2+} -Ionen mehr Zeit, um den 1:1-Komplex nahezu vollständig auszubilden.

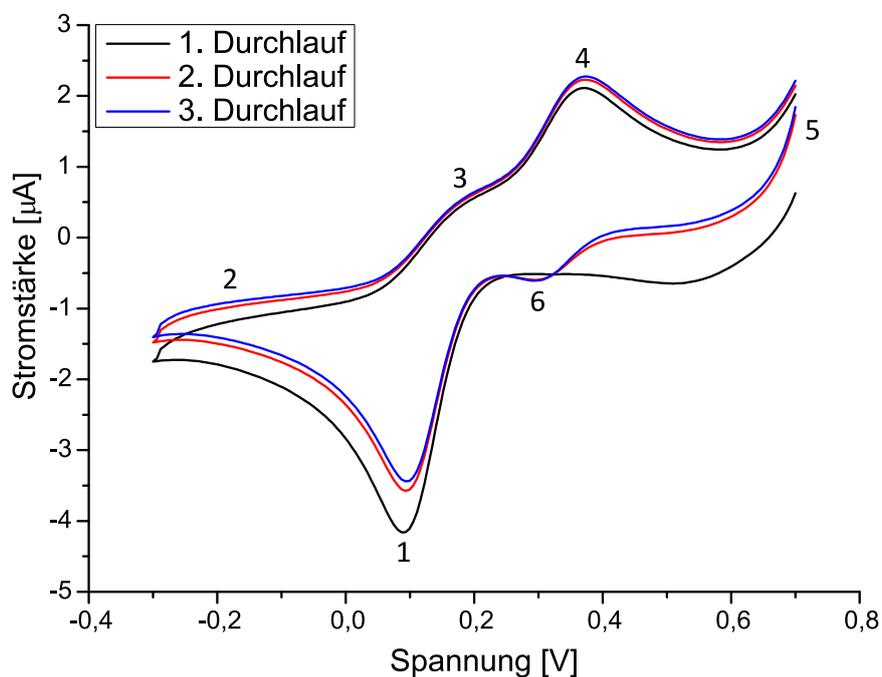


Abbildung 57: Cyclovoltammogramme des 1:1-Komplexes $[\text{FeL}]^{+/0}$ ($\text{pH} = 1,8$, $[\text{Fe}]_{\text{total}} = 1,5 \text{ mM}$, $[\text{L}]_{\text{total}} = 4,5 \text{ mM}$, $x_{\text{DMSO}} = 0,20$, Au-Arbeits Elektrode); $v = 100 \text{ mV/s}$; Durchläufe 1 – 3.

Wird die Scangeschwindigkeit weiter herabgesetzt ist die Zeit nach der Oxidation der solvatisierten Fe^{2+} -Ionen groß genug um den 1:1-Komplex vollständig auszubilden. In diesem Fall ist dann lediglich ein Reduktionspeak im Cyclovoltammogramm zu sehen, wohingegen bei hohen Scangeschwindigkeiten wie hier gezeigt zwei Reduktionspeaks zu sehen sind.

Ergebnisse und Diskussion

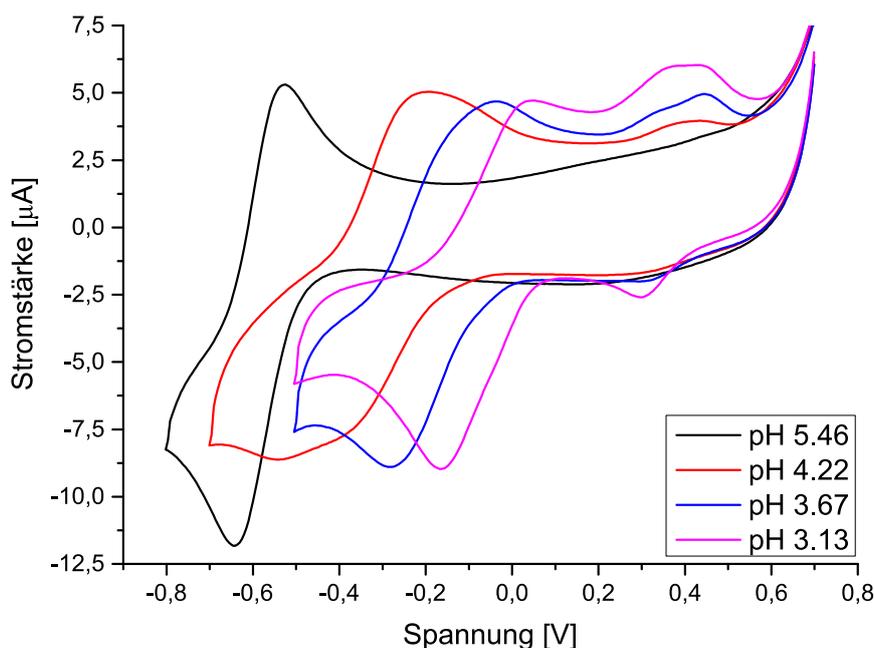
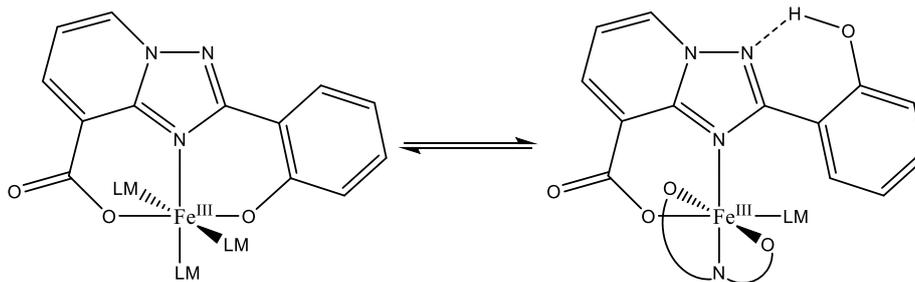


Abbildung 58: Cyclovoltammogramme bei unterschiedlichen pH-Werten ($\text{pH} = 3.13 - 5.46$, $[\text{Fe}]_{\text{total}} = 1.5 \text{ mM}$, $[\text{L}]_{\text{total}} = 4.5 \text{ mM}$, $x_{\text{DMSO}} = 0.20$, Au-Arbeits Elektrode, $v = 1000 \text{ mV/s}$); alle Cyclovoltammogramme wurden über den gesamten Potential-Bereich von $-0.8 - +0.7 \text{ V}$ untersucht; der Übersicht halber ist nur der Bereich abgebildet, in dem Redox-Prozesse detektiert wurden.

Wird der pH-Wert nun schrittweise erhöht (Abbildung 58), zeigt sich, dass sich das Potential des Komplex-Teilchens deutlich zu negativeren Potentialwerten verschiebt. Zudem dreht das Verhältnis der beiden Redox-Paare (Komplex-Teilchen und solvatisiertes Eisen) zueinander um. Die Intensität des Redox-Prozesses von solvatisiertem Eisen ist im Vergleich zu der Intensität des Komplex-Teilchens nur noch sehr schwach. Das bedeutet, dass mit steigendem pH-Wert und somit abnehmendem Protonendruck in Lösung das Komplex-Teilchen auch auf der Eisen(II)-Stufe stabiler wird und nicht mehr so stark dissoziiert. Die doch sehr starke Verschiebung des Redox-Potentials des Komplex-Teilchens zu negativeren Werten kann nur so erklärt werden, dass in diesem Prozess zwei Komplex-Teilchen involviert sind, deren Umwandlung ineinander schneller verläuft als die Zeitkonstante der Cyclovoltammetrie ist. Das Gleichgewicht dieses Prozesses ist also schneller als die Messmethode. Durch die potentiometrischen Messungen konnte dieses Teilchen nicht bestimmt werden. Um welchen Prozess es sich hierbei handelt kann am Ende nicht eindeutig geklärt werden. Durch den Vergleich mit dem Wirkstoff Deferasirox, bei dem sich auch protonierte Komplex-Teilchen bilden, wird vermutet, dass es sich hierbei auch um eines dieser protonierten Komplex-Teilchen handelt. Sinnvoll wäre ein protonierter 1:2-Komplex $[\text{FeL}_2\text{H}]$, bei dem der phenolische Rest die Koordination am Eisen verliert und über eine Wasserstoffbrückenbindung zu einem Stickstoff-Atom des Triazols stabilisiert wird (Schema 8).

Ergebnisse und Diskussion



Schema 8: mögliche Umwandlung des 1:1-Komplexes $[\text{FeL}]^+$ in einen protonierten 1:2-Komplex $[\text{FeL}_2\text{H}]$.

Die potentiometrische Untersuchung des Liganden BAY 1435321 im Eisen:Ligand-Verhältnis von 1:2 liefert das Ergebnis, dass ab pH 5 ausschließlich der 1:2-Komplex vorliegt. Abbildung 59 zeigt die Cyclovoltammogramme, die bei einem pH-Wert von 7.0 bei unterschiedlichen Scangeschwindigkeiten aufgenommen wurden.

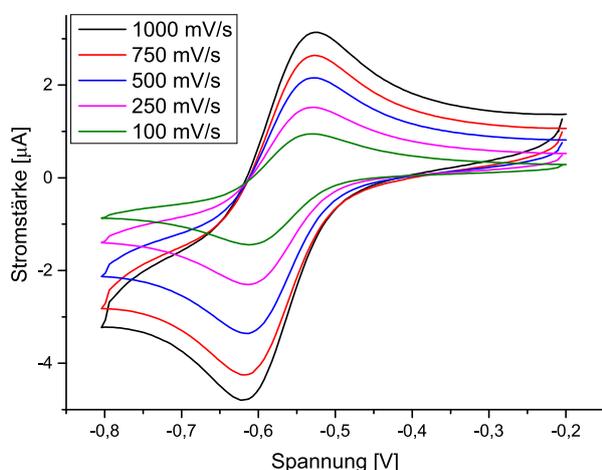


Abbildung 59: Cyclovoltammogramme des 1:2-Komplexes $[\text{FeL}_2]^{2-}$ (pH = 7.0, $[\text{Fe}]_{\text{total}} = 1.5 \text{ mM}$, $[\text{L}]_{\text{total}} = 4.5 \text{ mM}$, $x_{\text{DMSO}} = 0.20$, Au-Arbeitslektrode); unterschiedliche Scangeschwindigkeiten v sind in dem Bild angegeben.

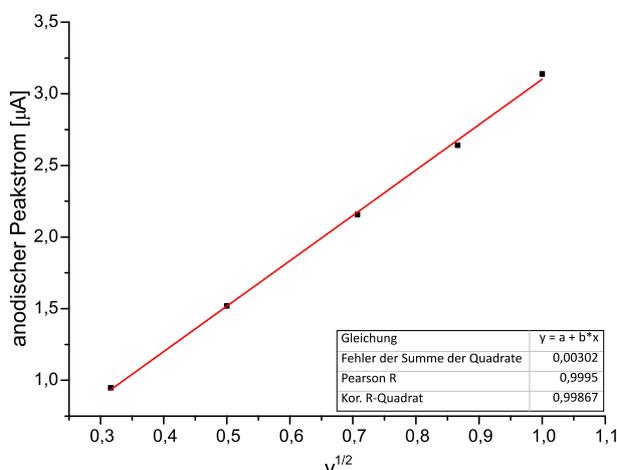
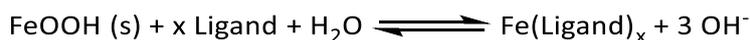


Abbildung 60: Auftragung des anodischen Peakstroms gegen die Wurzel der Scangeschwindigkeit für den quasi-reversiblen Prozess von $[\text{FeL}_2]^{2-}$ bei pH = 7.0.

Das aufgenommene Cyclovoltammogramm bestätigt die Ergebnisse der potentiometrischen Untersuchung. Das Redox-Potential dieses quasi-reversiblen Prozesses beträgt $E = -575 \text{ mV}$ vs. Ag/AgCl. Die Peakseparation beträgt $\Delta E_p = 96 \text{ mV}$. Abbildung 60 zeigt die Auftragung der anodischen Peakströme gegen die Wurzel der Scangeschwindigkeit als Beleg dafür, dass es sich bei dem Prozess um einen diffusionskontrollierten Prozess handelt. Da die Cyclovoltammogramme im partiell wässrigen Medium $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ aufgenommen wurden, müssen für die Angabe im wässrigen Medium erfahrungsgemäß 200 mV auf das bestimmte Redox-Potential addiert werden. Um die gemessenen Redox-Potentiale mit denen von Literatur bekannten Substanzen vergleichen zu können, müssen zudem weitere 202 mV auf das bestimmte Redox-Potential addiert werden, da die Potentiale in dieser Arbeit gegen eine Ag/AgCl-Referenzelektrode bestimmt werden. Somit erhält man für ein wässriges Medium ein Redox-Potential von etwa $E = -173 \text{ mV}$ vs. NHE. Dieses Potential liegt innerhalb des Potential-Fensters in dem es zu oxidativem Stress im menschlichen Körper kommen kann.

2.2.6 Auflöseexperimente gegenüber Ferrihydrit

Da es im menschlichen Organismus keinen Mechanismus zum Austreiben von überschüssigem Eisen gibt und sich dieses mit der Zeit als festes, wasserunlösliches Eisenhydroxid in den Organen absetzt, ist es für einen Eisenchelator unabdingbar, dass er in der Lage sein muss, ein solches festes Eisenhydroxid auflösen zu können. Während dieser Arbeit konnte dieser Mechanismus mit Hilfe einer Apparatur der Firma Sotax AG untersucht werden, die aus vier Elementen besteht. Hierzu zählen ein Vorratsgefäß, eine Hubkolbenpumpe, eine Analysenkammer und ein UV/Vis-Spektrometer. Bei den Experimenten wird festes Eisenoxidhydroxid (hier: Ferrihydrit; Synthese und Charakterisierung erfolgte während der Dissertation von M. Basters^[84]) in einer mit einer Membran umschlossenen Analysenkammer vorgelegt und kontinuierlich mit einer Ligandlösung im partiell wässrigen Medium $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ bei einem pH-Wert von 7.8 und einer Temperatur von 37 °C umströmt. Der pH-Wert und die Temperatur werden so gewählt um möglichst nahe an die Bedingungen im menschlichen Körper heranzukommen. Der Reaktionsmechanismus erfolgt nach Schema 9.



Schema 9: Reaktionsmechanismus des Auflöseexperiments.

Das feste Eisenoxidhydroxid wird unter Komplexbildung mit dem im Überschuss vorliegenden Liganden aufgelöst. Da die Untersuchungen bei einem pH-Wert von 7.8 durchgeführt werden, sollte sich bei dem Liganden BAY 1435321 der 1:2-Komplex ausbilden. Zum Abfangen des gebildeten Hydroxids wird zusätzlich ein durch MOPS gepuffertes System verwendet. Die Detektion der gebildeten Eisen-Komplexe erfolgt über die Aufnahme der Absorption bei einer charakteristischen Wellenlänge im UV/Vis-Spektrometer. Über das Lambert-Beersche Gesetz kann so die Konzentration an gebildetem Eisen-Komplex bestimmt werden. Hierzu wird in einem separaten Experiment der Extinktionskoeffizient ϵ_λ des 1:2-Komplexes bei einem pH-Wert von 7.8 bestimmt.

$$A = \epsilon_\lambda \cdot c_{\text{Komplex}} \cdot d$$

Abbildung 61 zeigt die aufgenommenen Absorptions-Zeit-Diagramme bei zwei unterschiedlichen Ligand-Konzentrationen. Bei der Ligand-Konzentration von $[\text{L}]_{\text{total}} = 0.5 \text{ mM}$ (schwarze Kurve) befindet sich der Ligand in einem etwa zehnfachen Überschuss gegenüber dem vorgelegten festen Ferrihydrit. Der Kurvenverlauf zeigt eine stetige Zunahme der Absorption bis hin zum Ende des Experiments nach 285 Stunden. Die Endabsorption beträgt hierbei $9.4 \cdot 10^{-3} \text{ AU}$. Bei der Ligand-Konzentration von $[\text{L}]_{\text{total}} = 1.0 \text{ mM}$ (rote Kurve) liegt ein etwa 20-facher Überschuss an Ligand gegenüber dem vorgelegten festen Ferrihydrit vor. Der Verlauf der Kurve zeigt hier mehrere Wendepunkte. Bis zu einer Zeit von 15 Stunden steigt die Kurve linear mit einer Steigung von $1.88 \cdot 10^{-4} \text{ AU/h}$ auf $2.9 \cdot 10^{-3} \text{ AU}$ an. Danach erhöht sich die Steigung bis zu einer Zeit von 50 Stunden auf $3.14 \cdot 10^{-4} \text{ AU/h}$. Im Anschluss läuft die Kurve in einen Sättigungsbereich

Ergebnisse und Diskussion

hinein. Die Endabsorption beträgt nach 285 Stunden $3.2 \cdot 10^{-2}$ AU und ist somit 10-mal so hoch wie bei der halben Konzentration.

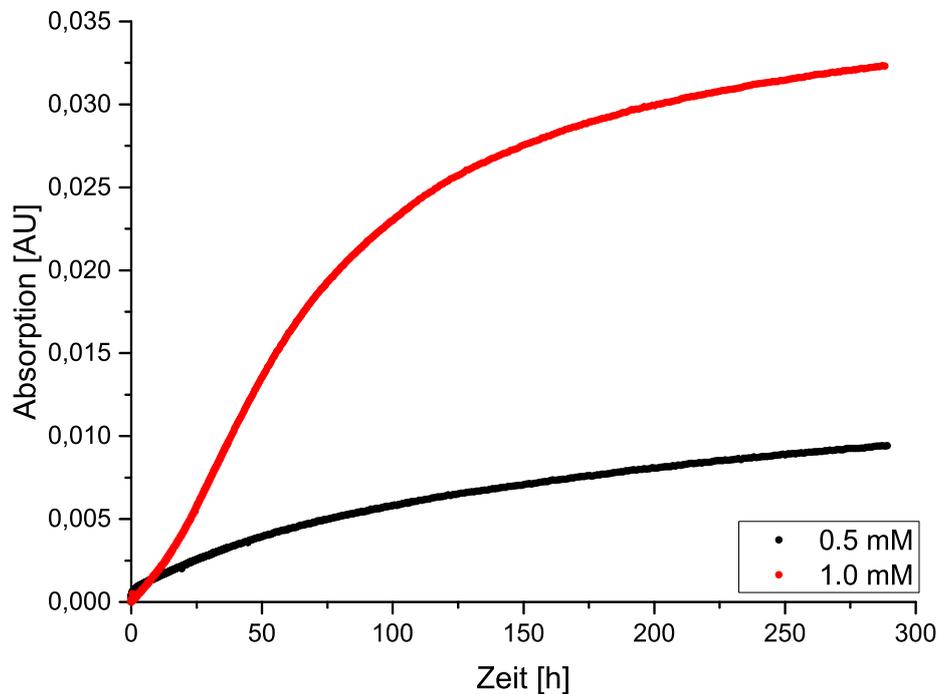


Abbildung 61: Absorptions-Zeit-Diagramme; schwarze Kurve: BAY 1435321, $[L]_{\text{total}} = 0.5 \text{ mM}$; rote Kurve: BAY 1435321, $[L]_{\text{total}} = 1.0 \text{ mM}$; $x_{\text{DMSO}} = 0.20$; $\text{pH} = 7.8$; $T = 37 \text{ }^\circ\text{C}$.

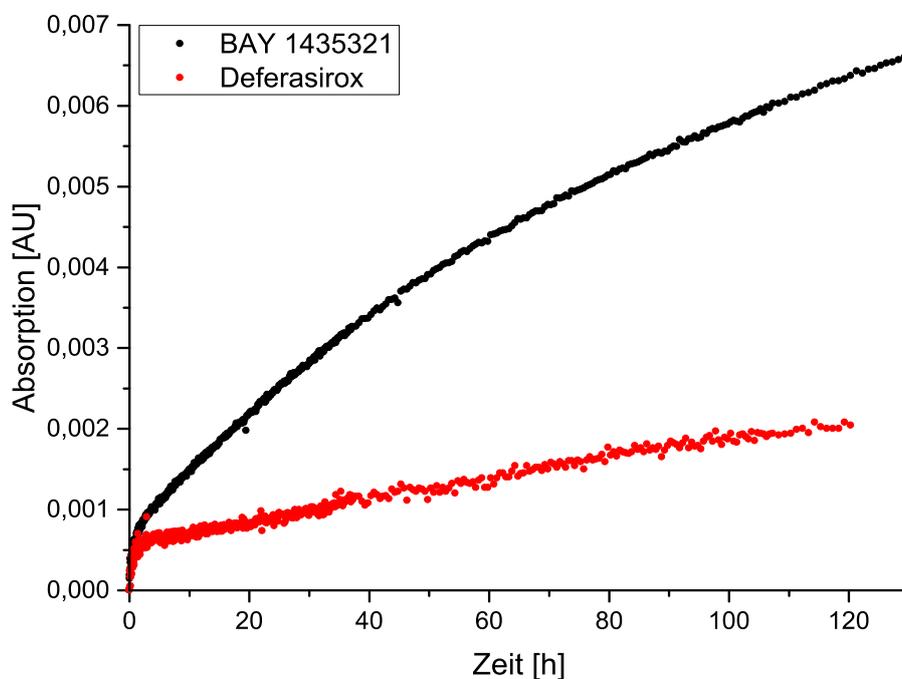


Abbildung 62: Absorptions-Zeit-Diagramme; schwarze Kurve: BAY 1435321, $[L]_{\text{total}} = 0.5 \text{ mM}$; rote Kurve: Deferasirox, $[L]_{\text{total}} = 0.5 \text{ mM}$; $x_{\text{DMSO}} = 0.20$; $\text{pH} = 7.8$; $T = 37 \text{ }^\circ\text{C}$.

Abbildung 62 zeigt den Vergleich der Absorptions-Zeit-Diagramme des Liganden BAY 1435321 und dem Wirkstoff Deferasirox. Die Ligand-Konzentrationen betragen jeweils

Ergebnisse und Diskussion

$[L]_{\text{total}} = 0.5 \text{ mM}$. Es ist zu erkennen, dass die Absorption beider Liganden zu Beginn des Experiments kongruent ansteigt. Ab einer verstrichenen Zeit von 2 Stunden ist die Zunahme der Absorption des Liganden BAY 1435321 jedoch deutlich größer als beim Wirkstoff Deferasirox. Die Steigung der Absorption des Wirkstoffs Deferasirox lässt sich zu $1.28 \cdot 10^{-5} \text{ AU/h}$ angeben. Die Endabsorption beträgt hierbei $2.0 \cdot 10^{-3} \text{ AU}$. Qualitativ lässt sich aussagen, dass der Ligand BAY 1435321 gegenüber Deferasirox in der Lage ist festes Ferrihydrit zum einen schneller und zum anderen auch in einer größeren Menge aufzulösen. Die Menge an herausgelöstem Eisen aus dem Feststoff kann ausgehend vom Lambert-Beerschen Gesetz mit Hilfe folgender Gleichung berechnet werden.

$$\% \text{ herausgelöstes Eisen} = \frac{C_{\text{Komplex}}}{C_{\text{eingesetztes Eisen}}} \cdot 100$$

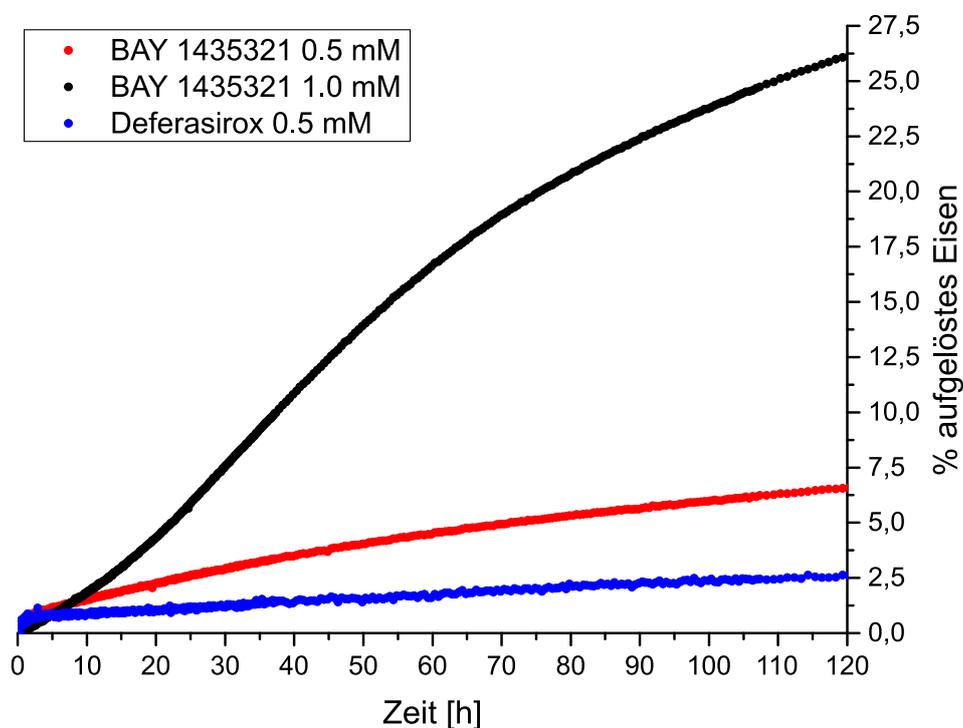


Abbildung 63: Auftragung des prozentualen Anteils an herausgelöstem Eisen aus dem Feststoff Ferrihydrit gegen die Zeit.

Abbildung 63 zeigt den Verlauf an herausgelöstem Eisen bis zu einer Zeit von 120 Stunden. Bei Deferasirox hat man einen prozentualen Anteil von 2.6 % herausgelöstes und somit komplexiertes Eisen. Bei gleicher Ligand-Konzentration des Liganden BAY 1435321 liegt der prozentuale Anteil an herausgelöstem Eisen bei 6.6 %. Wird der Liganden-Überschuss darüber hinaus noch verdoppelt steigert sich der prozentuale Anteil an herausgelöstem Eisen auf 26.2 %. Es zeigt sich also auch in dieser Auftragung, dass der Ligand BAY 1435321 unter den gegebenen Bedingungen eine schnellere Wirksamkeit gegenüber festem Ferrihydrit besitzt.

2.2.7 Zusammenfassung und Vergleich mit dem Wirkstoff Deferasirox

Es werden zunächst die potentiometrischen Untersuchungen der dreiwertigen Metalle Fe^{3+} , Al^{3+} und Ga^{3+} miteinander verglichen. Abbildung 64 zeigt hierzu nochmals die aufgenommenen Titrationskurven im Vergleich zu der Titrationskurve des reinen Liganden BAY 1435321 (schwarze Punkte). Hierbei wurden die Protonen aus der jeweiligen Metall-Stammlösung im Vergleich zu den zuvor gezeigten Abbildungen der Titrationskurven von der Gesamt-Protonenmenge abgezogen, so dass ein besserer Vergleich mit der Titrationskurve des reinen Liganden erzielt wird.

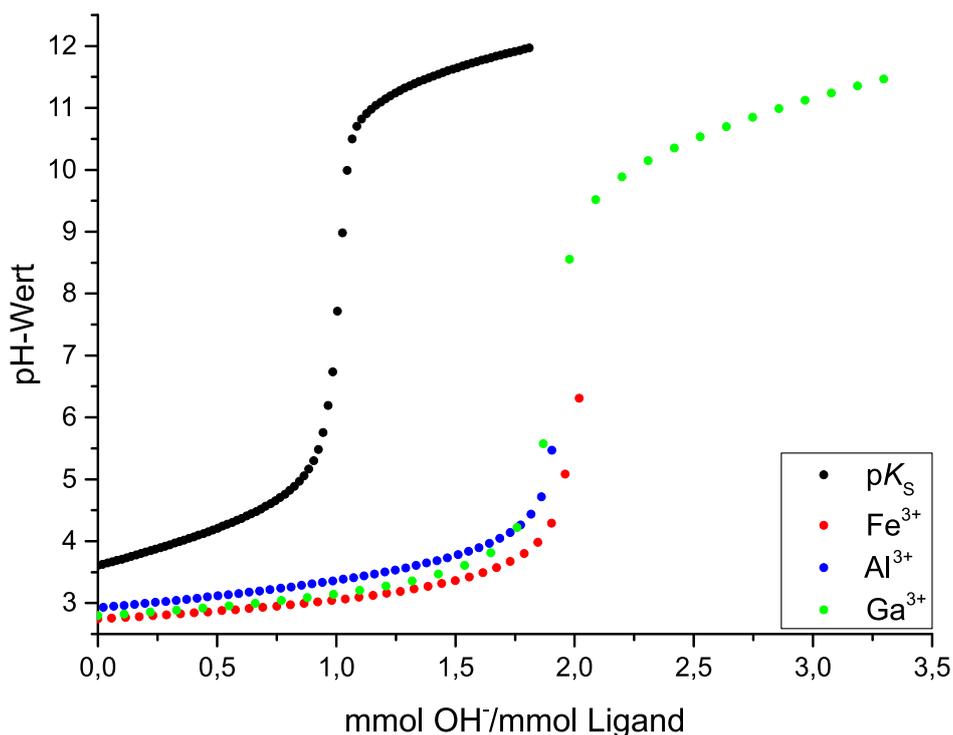


Abbildung 64: Titrationskurven vom Liganden BAY 1435321 (schwarz), Eisen(III)-Bestimmung (rot), Aluminium(III)-Bestimmung (blau) und Gallium(III)-Bestimmung (grün); die Protonen aus der jeweiligen Metall-Stammlösung werden nicht berücksichtigt.

Es zeigt sich, dass der pH-Wert bei den drei untersuchten Metallen gegenüber der Untersuchung des reinen Liganden bereits zu Beginn der Titration deutlich abgesenkt ist. Dies lässt auf eine starke Komplexbildung bereits im sauren Medium schließen. Die Konkurrenz zwischen Protonierung des Liganden und Komplexbildung liegt also vollständig auf der Seite der Komplexbildung, was in den Teilchenverteilungen zu erkennen ist, da jedes Metall bereits zu Beginn der Titration vollständig komplexiert vorliegt. Des Weiteren wird beim Betrachten der Titrationskurven deutlich, dass die Ausbildung der 1:2-Komplexe auch bereits im sauren Medium stattfindet und auch abgeschlossen wird. Der pH-Sprung resultiert demnach bei einer Zugabe von zwei Äquivalenten an Base. Ein Vergleich der individuellen Stabilitätskonstanten (Tabelle 23) der 1:2-Komplexe lässt nun eine Aussage bezüglich der Selektivität des Liganden gegenüber dreiwertigen Metall-Kationen zu.

Ergebnisse und Diskussion

**Tabelle 23: Vergleich der individuellen Stabilitätskonstanten $\log K_{120}$ der 1:2-Komplexe mit Fe^{3+} , Al^{3+} und Ga^{3+} ;
 $x_{\text{DMSO}} = 0.20$; $I = 0.1 \text{ M KCl}$; $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$; N_2 -Atmosphäre**

	Fe^{3+}	Al^{3+}	Ga^{3+}
$\log K_{120}^{[a]}$	14.96(2) ^[b]	12.13(2)	14.90(5)

[a] Für $\log K_{120}$ gilt: $K_{120} = [\text{ML}_2] \times [\text{ML}]^{-1} \times [\text{L}]^{-1}$.

[b] Die in Klammern angegebenen Standardabweichungen entsprechen dem dreifachen Wert aus Hyperquad 2013^[65].

Es zeigt sich, dass bei Aluminium im Vergleich zu Eisen und Gallium eine um mindestens 2.5 pK-Einheiten schwächere Komplexbildung erfolgt. Dies ist auch qualitativ anhand der Titrationskurven zu sehen, da der pH-Wert der Aluminium-Titration gegenüber Eisen und Gallium erhöht ist. Ein Unterschied zwischen Eisen und Gallium kann nicht beobachtet werden. Die individuellen Stabilitätskonstanten sind nahezu identisch. Bezüglich der Selektivität kann gesagt werden, dass der Ligand bevorzugt Eisen und Gallium gegenüber Aluminium komplexiert.

Um verschiedene Liganden bezüglich der Effizienz, ein Metall binden zu können, miteinander vergleichen zu können, wurde – wie in der Einleitung schon eingehend erwähnt – der pM-Wert von Raymond *et al.* eingeführt. Der pM-Wert besitzt diesbezüglich eine große Aussagekraft, da er neben den Stabilitätskonstanten der Metall-Komplexe auch die Deprotonierungskonstanten der Liganden berücksichtigt. Der pM-Wert ist definiert als der negative dekadische Logarithmus der freien Metall-Konzentration unter physiologischem pH-Wert (pH = 7.4 in wässriger Lösung) bei Totalkonzentrationen an Metall $[\text{M}]_{\text{total}} = 10^{-6} \text{ M}$ und an Ligand $[\text{L}]_{\text{total}} = 10^{-5} \text{ M}$.^[20] Da die potentiometrischen Untersuchungen jedoch im partiell wässrigen Medium $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ durchgeführt wurden, wird hier der pM-Wert bei einem pH-Wert von 8.2 bestimmt. Tabelle 24 zeigt die Stabilitätskonstanten des untersuchten Liganden BAY 1435321 und die des Wirkstoffes Deferasirox mit Eisen(III) und die jeweils daraus resultierenden pFe-Werte.

Tabelle 24: Übersicht über die Stabilitätskonstanten und pFe-Werte der Liganden BAY 1435321 und Deferasirox

	BAY 1435321	Deferasirox ^[d]
$\log \beta_{110}^{[a]}$	17.75(2) ^[b]	23.33(3)
$\log \beta_{122}$	---	48.7(1)
$\log \beta_{121}$	---	44.36(1)
$\log \beta_{120}$	32.71(5)	38.56(2)
pFe ^[c]	21.3	22.8

[a] Für $\log \beta_{xyz}$ gilt: $\beta_{xyz} = [\text{M}_x\text{L}_y\text{H}_z] \times [\text{M}]^{-x} \times [\text{L}]^{-y} \times [\text{H}]^{-z}$.

[b] Die in Klammern angegebenen Standardabweichungen entsprechen dem dreifachen Wert aus Hyperquad 2013^[65].

[c] pFe = $-\log [\text{Fe}^{3+}]$; pH = 8.2; $[\text{Fe}^{3+}]_{\text{total}} = 10^{-6} \text{ M}$; $[\text{L}]_{\text{total}} = 10^{-5} \text{ M}$.

[d] $I = 0.1 \text{ M KNO}_3$.

Ergebnisse und Diskussion

Obwohl die Brutto-Stabilitätskonstanten des Liganden BAY 1435321 gegenüber dem Wirkstoff Deferasirox deutlich niedriger sind ($5.5 - 6 \log \beta$ -Einheiten) liegt der pFe-Wert mit 21.3 in einer für Eisenchelatoren akzeptablen Größenordnung. Der dennoch vorliegende Unterschied von 1.5 pK-Einheiten im pFe-Wert bewirkt im menschlichen Organismus eine etwa 32-fach geringere Komplexierung von überschüssigem Eisen(III) des Liganden BAY 1435321 gegenüber dem Wirkstoff Deferasirox.

Jedoch sind die Ergebnisse der cyclovoltammetrischen Untersuchungen nicht positiv zu bewerten. Das bestimmte Redox-Potential des bei physiologischem pH-Wert vorliegenden Eisen-Komplexes liegt mit $E = -173 \text{ mV vs. NHE}$ deutlich in dem Potential-Fenster, in dem es zur Ausbildung von oxidativem Stress kommen kann. Somit wäre der medizinische Einsatz des Liganden BAY 1435321 als Eisenchelator mit Vorsicht zu betrachten.

Die Auflöseexperimente zeigen Vorteile des Liganden BAY 1435321 gegenüber dem Wirkstoff Deferasirox. Der hier untersuchte Ligand zeigt eine schnellere Auflösung von festem Ferrihydrit und demnach auch eine im gleichen Zeitrahmen größere aus dem Feststoff gelöste Menge an Eisen. Das schlechte Abschneiden des Wirkstoffs Deferasirox unter den gegebenen Bedingungen kann auf das Verwenden von gealtertem Ferrihydrit zurückzuführen sein. Theoretische Überlegungen, bei denen das Löslichkeitsprodukt des Eisenoxidhydroxids ($pK_L = 42.7$ in wässrigem Medium^[85]) für das partiell wässrige Medium nur abgeschätzt werden kann, zeigen, dass man sich beim Wirkstoff Deferasirox bei einem pH-Wert von 7.8 gerade an der Grenze des Auflösungsvermögens befindet. Dieser Sachverhalt ist in der Teilchenverteilung von Deferasirox im partiell wässrigen Medium $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ dargestellt, in der festes $\text{Fe}(\text{OH})_3$ mit abgeschätztem Löslichkeitsprodukt berücksichtigt ist (Abbildung 65). Die Stabilitätskonstanten von Deferasirox wurden während der Dissertation von U. Heinz bestimmt.^[70]

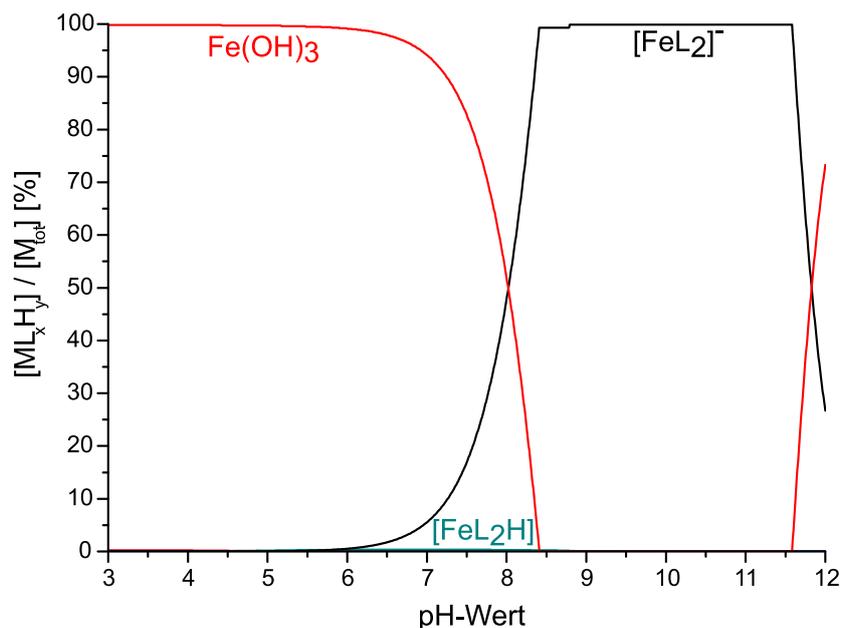


Abbildung 65: Teilchenverteilung von Deferasirox mit abgeschätztem Löslichkeitsprodukt für $\text{Fe}(\text{OH})_3$ ($pK_L = 47$); $x_{\text{DMSO}} = 0.20$; $[\text{Fe}]_{\text{total}} = 0.04 \text{ mM}$; $[\text{L}]_{\text{total}} = 0.50 \text{ mM}$.

2.3.1 Strukturaufklärung des Liganden in Lösung mittels NMR-Spektroskopie

Aufgrund der C_5 -Symmetrie des Moleküls werden im ^1H -NMR-Spektrum elf Signale erwartet. Im ^{13}C -NMR-Spektrum sollten 16 Signale zu sehen sein. Zur Strukturaufklärung werden sowohl eindimensionale Spektren (^1H und ^{13}C) als auch zweidimensionale Spektren (HH-Cosy, CH-Cosy und CH-Longrange) aufgenommen.

Um die Zusammengehörigkeit der aromatischen Signale zueinander besser interpretieren zu können, werden die beiden phenolischen Substituenten als Ringsystem a und Ringsystem b gekennzeichnet (Abbildung 66).

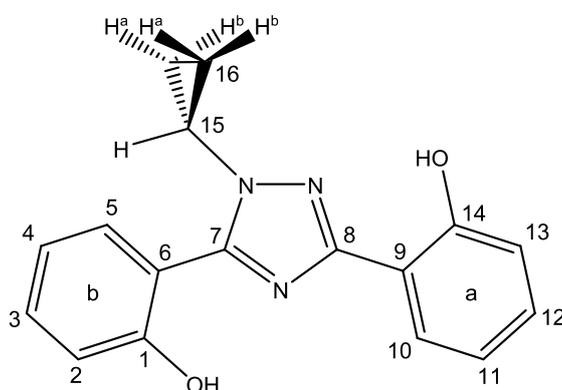


Abbildung 66: Strukturformel des Liganden BAY 1841396 mit nummerierten Kohlenstoff-Atomen; die aromatischen Protonen werden der Übersicht halber weggelassen.

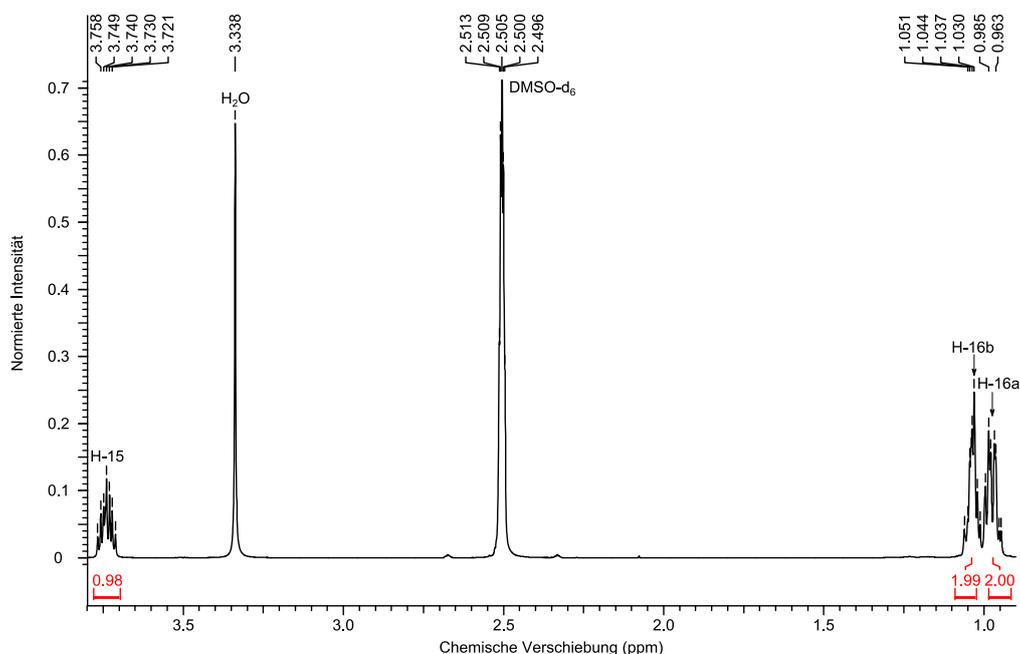


Abbildung 67: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrums der Verbindung BAY 1841396 im aliphatischen Bereich mit der Zuordnung der ^1H -Signale.

Ergebnisse und Diskussion

Die Zuordnung der aliphatischen Protonen H-15 und H-16 erfolgt aufgrund der chemischen Verschiebung, der Integration und des Aufspaltungsmusters der Signale. Die beiden Multipletts zu Beginn des Spektrums bei chemischen Verschiebungen von 0.96 ppm bis 1.05 ppm werden demnach den beiden diastereotopen Protonen H-16a und H-16b zugeordnet. Bei einer chemischen Verschiebung von 3.74 ppm erscheint ein Tripletts von Tripletts, das durch die Kopplungen zu H-16a und H-16b zustande kommt. Diesem Signal wird H-15 zugeordnet. Die genaue Zuordnung der Protonen H-16 erfolgt über das HH-Cosy-Spektrum (Abbildung 68) aufgrund der unterschiedlich starken Kopplung mit H-15. Hierbei handelt es sich um eine starke *cis*-Kopplung zu H-16a mit einer Kopplungskonstante von 7.3 Hz und eine schwächere *trans*-Kopplung zu H-16b mit einer Kopplungskonstante von 3.8 Hz.^[58]

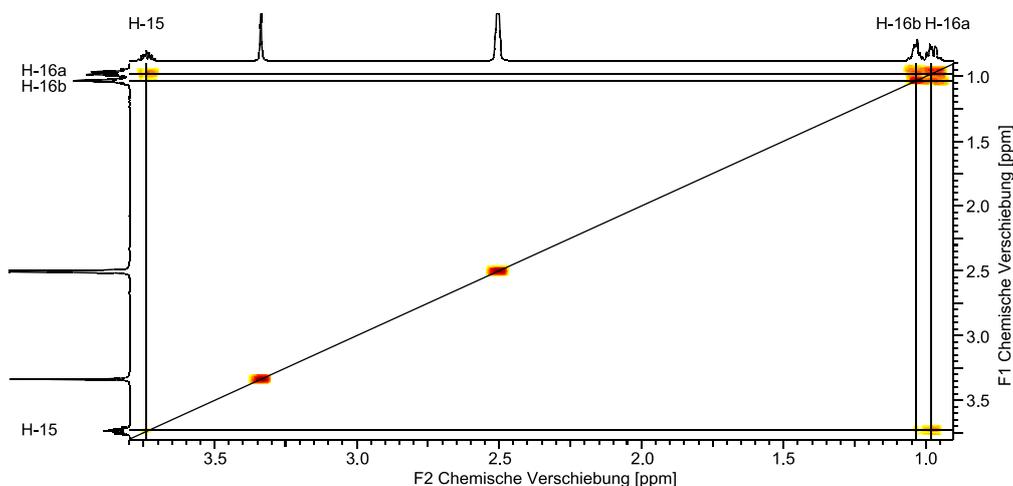


Abbildung 68: Ausschnitt aus dem HH-Cosy-NMR-Spektrum der Verbindung BAY 1841396 im aliphatischen Bereich.

Die Zuordnung der aromatischen Protonen erfolgt zunächst einmal über das HH-Cosy-Spektrum (Abbildung 69), durch welches ersichtlich wird, welche Signale zu welchem Phenol-Ring gehören. Durch die verschiedenen Kopplungen der Signale untereinander können die Signale bei chemischen Verschiebungen von 6.96 ppm, 6.98 ppm, 7.31 ppm und 7.95 ppm dem Ringsystem a (entfernt vom substituierten Stickstoff-Atom des Triazols) zugeordnet werden. Hierbei hilft auch der Vergleich mit den anderen untersuchten Ligandsystemen, bei denen das am stärksten tieffeldverschobene Signal (~ 8 ppm) dem hier angegebenen Proton entspricht. Die Signale bei chemischen Verschiebungen von 7.00 ppm, 7.07 ppm, 7.44 ppm und 7.50 ppm können demnach dem Ringsystem b (auf der Seite des substituierten Stickstoff-Atoms des Triazols) zugeordnet werden.

Ergebnisse und Diskussion

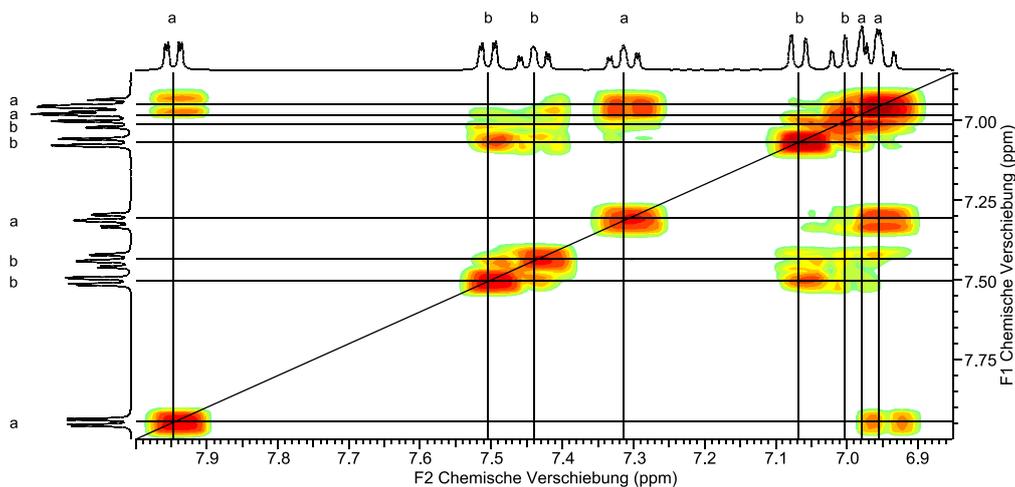


Abbildung 69: Ausschnitt aus dem HH-Cosy-NMR-Spektrum der Verbindung BAY 1841396 im aromatischen Bereich.

Da beim Phenol die zur Hydroxid-Gruppe *meta*-ständigen Protonen am stärksten tieffeldverschoben sind^[58], gelingt die genaue Zuordnung der einzelnen Signale wie sie in Abbildung 70 gezeigt ist. Die Signale des Ringsystems a werden aufgrund der Aufspaltungsmuster so zugeordnet, dass das Dublett von Dubletts bei einer chemischen Verschiebung von 7.95 ppm H-10 entspricht. Das Signal bei einer chemischen Verschiebung von 7.31 ppm zeigt ein Dublett von Dubletts von Dubletts mit zwei 3J - und einer 4J -Kopplung zu den benachbarten Protonen und wird aufgrund der tieffeldverschobenen Lage gegenüber dem Signal bei 6.96 ppm H-12 zugeordnet. Die Signale für H-11 (ddd) und für H-13 (dd) erscheinen bei ähnlichen chemischen Verschiebungen und vermischen daher ein wenig. Trotzdem ist die Art der Aufspaltung noch zu erkennen, so dass die Signale bei chemischen Verschiebungen von 6.98 ppm (H-13) und 6.96 ppm (H-12) eindeutig zugeordnet werden können. Die genaue Zuordnung der Protonen des Ringsystems b gelingt nach gleichem Prinzip. Zunächst betrachtet man die beiden tieffeldverschobenen Signale bei chemischen Verschiebungen von 7.50 ppm und 7.44 ppm. Anhand der Aufspaltungsmuster lassen sich hier H-5 dem Signal bei 7.50 ppm (dd) und H-3 dem Signal bei 7.44 ppm (ddd) zuordnen. Gleiches gilt für die verbleibenden Signale H-2 und H-4. Diese werden aufgrund der Aufspaltungsmuster den Signalen bei 7.07 ppm (H-2, dd) und bei 7.00 ppm (H-4, ddd) zugeordnet.

Ergebnisse und Diskussion

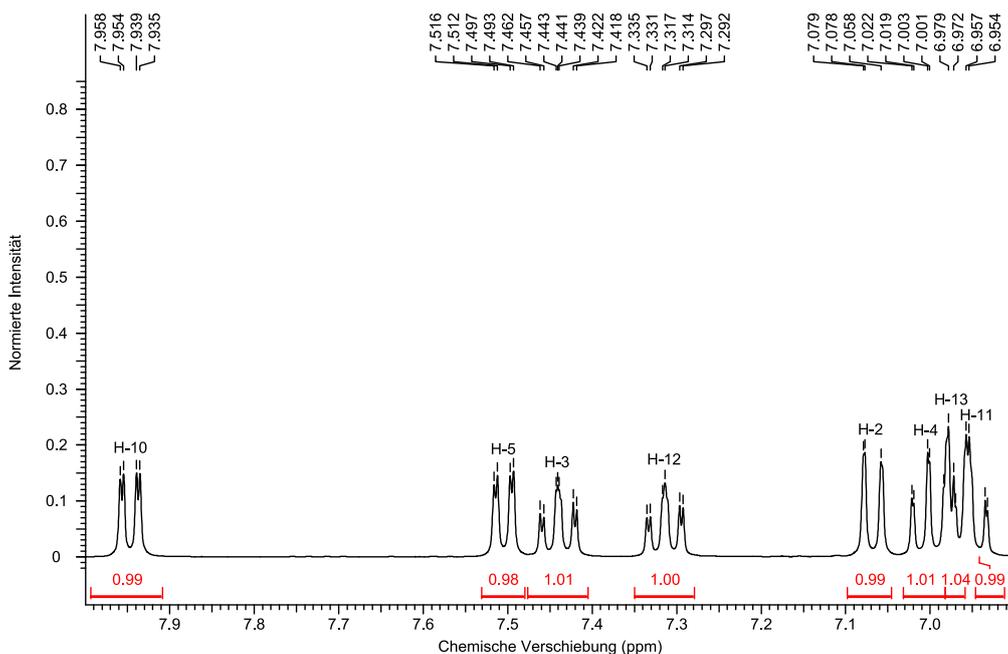


Abbildung 70: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrums der Verbindung BAY 1841396 im aromatischen Bereich mit der Zuordnung der ^1H -Signale.

Die Zuordnung der ^{13}C -Signale erfolgt zunächst über das CH-Cosy-Spektrum, bei dem die direkten (^1J -) CH-Kopplungen zum Vorschein kommen. Der Übersicht halber werden der aliphatische (Abbildung 71) und der aromatische ppm-Bereich (Abbildung 72) getrennt voneinander betrachtet.

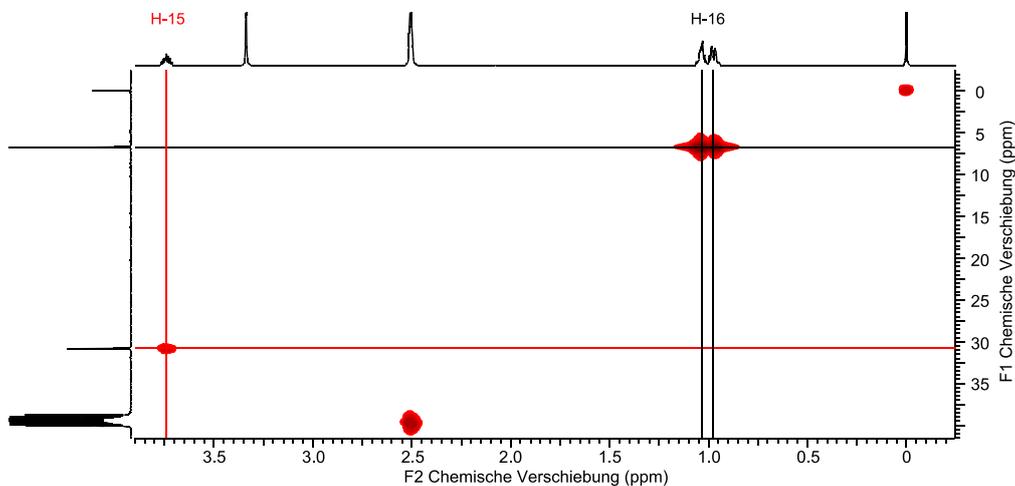


Abbildung 71: Ausschnitt aus dem CH-Cosy-NMR-Spektrum der Verbindung BAY 1841396 im aliphatischen Bereich.

Ergebnisse und Diskussion

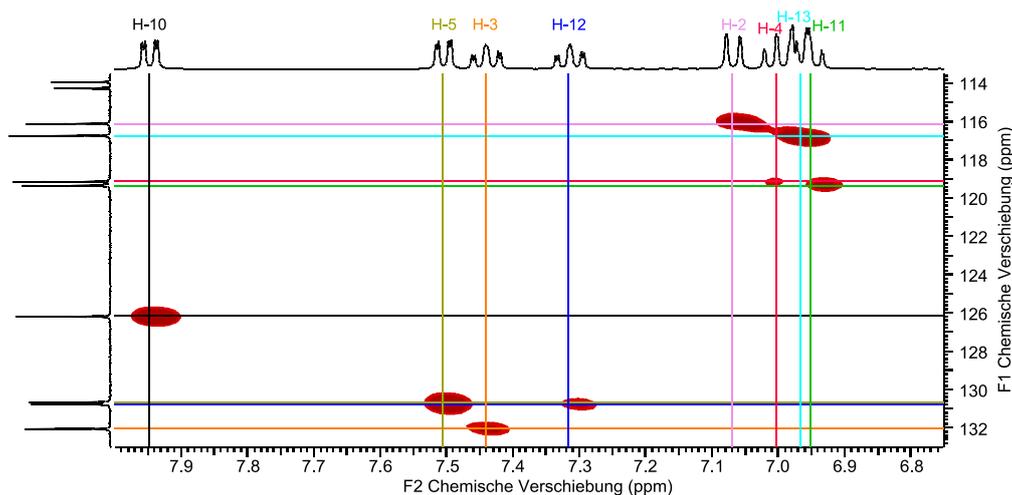


Abbildung 72: Ausschnitt aus dem CH-Cosy-NMR-Spektrum der Verbindung BAY 1841396 im aromatischen Bereich.

Nach der genauen Zuordnung der sekundären und tertiären Kohlenstoff-Atome verbleiben noch die quartären Kohlenstoff-Atome (C-1, C-6, C-7, C-8, C-9 und C-14). Für die Zuordnung hilft hierbei ein Blick in das CH-Longrange-Spektrum (Abbildung 73). Mit Hilfe von ^3J -Kopplungen der Kohlenstoff-Atome zu Wasserstoff-Atomen in der Umgebung lassen sich weitere Kohlenstoff-Atome genau zuordnen.

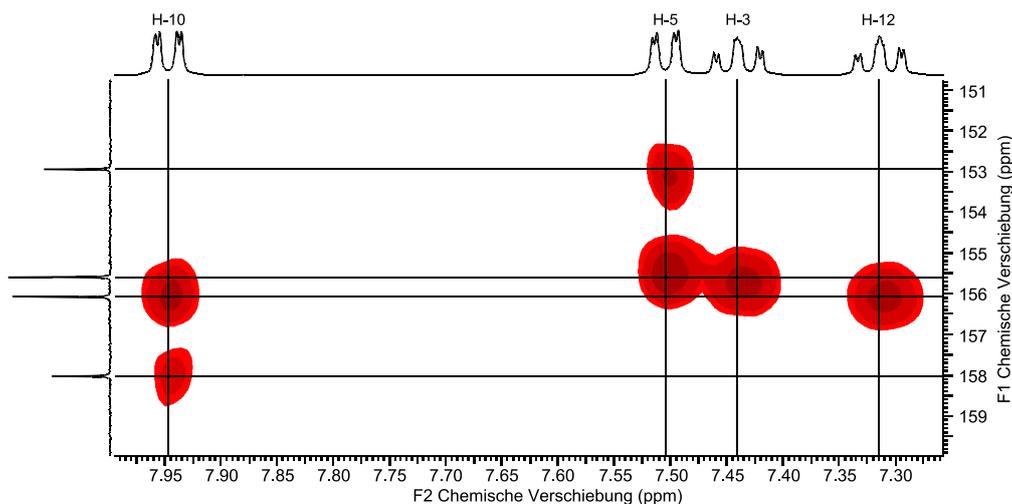


Abbildung 73: Ausschnitt aus dem CH-Longrange-NMR-Spektrum der Verbindung BAY 1841396 im aromatischen Bereich.

Es ist zu erkennen, dass die ersten beiden Signale (152.9 ppm und 155.6 ppm) mit den Protonen H-3 und H-5 des Ringsystems b koppeln. Demnach kommen C-1, C-6 und C-7 für diese Kohlenstoff-Signale in Frage. Das Signal bei einer chemischen Verschiebung von 152.9 ppm koppelt ausschließlich mit H-5. Es handelt sich hierbei um eine ^3J -Kopplung, die sowohl von C-1 als auch von C-7 ausgehen kann. Das zweite Signal bei 155.6 ppm koppelt hingegen mit H-3 und H-5. Hierbei handelt es sich jeweils um ^3J -Kopplungen, die ausschließlich von C-1 ausgehen können. Demnach wird dem ersten Signal (152.9 ppm) C-7 zugeordnet, wohingegen dem zweiten Signal (155.6 ppm) C-1 zugeordnet wird. Die beiden letzten Signale (156.1 ppm und 158.0 ppm) gehören aufgrund der Kopplung zu den Protonen H-10 und H-12 zum Ringsystem a. Hierbei kommen C-8, C-9 und C-14 in Betracht. Das erste

Ergebnisse und Diskussion

der beiden Signale (156.1 ppm) koppelt sowohl mit H-10 als auch mit H-12 und wird demnach C-14 zugeordnet. Das letzte Signal (158.0 ppm) koppelt ausschließlich mit H-10 und kann somit C-8 eindeutig zugeordnet werden. Die Zuordnung der verbleibenden Kohlenstoff-Signale (C-6 und C-9) sind mit Hilfe der aufgenommenen Spektren nicht möglich. Für die ^{13}C -Signale ergeben sich schließlich folgende Zuordnungen (Abbildung 74).

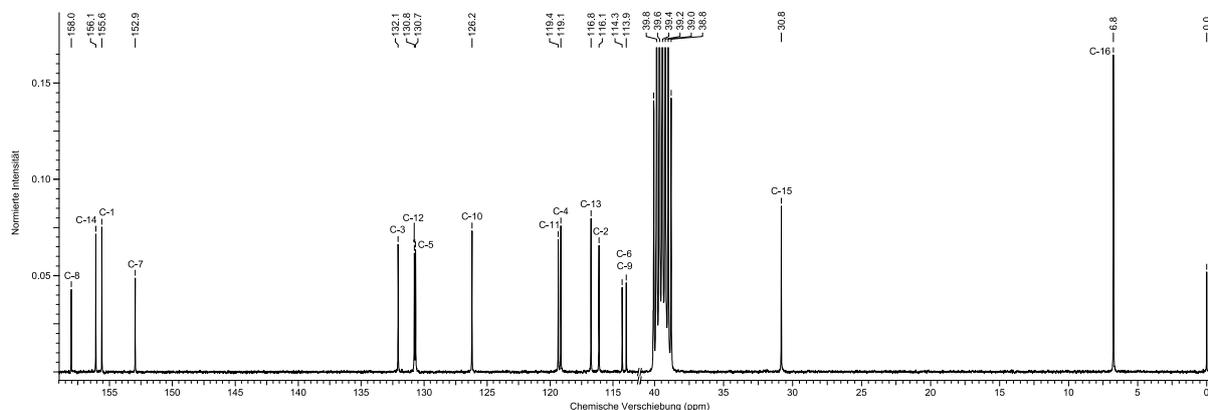


Abbildung 74: Ausschnitt aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung BAY 1841396 mit der Zuordnung aller ^{13}C -Signale.

2.3.2 Strukturaufklärung des Liganden im Festkörper

Zur Synthese von Einkristallen des Liganden wird dieser zunächst in destilliertem Wasser suspendiert und zum Sieden erhitzt. Anschließend wird gerade so viel Acetonitril/Ethanol-Gemisch zugegeben, bis sich der Ligand vollständig löst. Nach zwei Tagen im Kühlschrank bilden sich farblose Einkristalle, die mit Hilfe von Röntgenstrukturanalyse untersucht werden. Der Ligand BAY 1841396 kristallisiert in der trigonalen Raumgruppe $P\bar{3}$ mit einer dreizähligen Drehinversionsachse in Richtung c . Nach wiederholter Verfeinerung der Struktur, auch in unterschiedlichen Raumgruppen, liegt der wR_2 -Wert bei $> 32\%$. Zudem ist die Einheitszelle ungewöhnlich groß und enthält insgesamt 18 Moleküle des Liganden. Das Problem der schlechten Struktur wird an der Restelektronendichte auf der dreizähligen Drehinversionsachse ausgemacht, die auf Lösungsmittelmoleküle zurückzuführen ist, die im Kristall eingeschlossen sind. Eine Beschreibung dieser Lösungsmittelmoleküle schlägt jedoch fehl, weshalb die Reflexe mit Hilfe der im Programm Platon integrierten SQUEEZE-Option um diese Lösungsmittelmoleküle (178 Elektronen pro Formeleinheit) korrigiert werden.^[86] Die entfernte Elektronendichte entspricht hierbei der Korrektur um 18 Wassermoleküle pro Formeleinheit. Mit dieser Verfeinerung der Struktur ohne die Lösungsmittelmoleküle können akzeptable R -Werte von $R_1 = 6.0\%$ und $wR_2 = 18.6\%$ erhalten werden. Die Struktur an sich ist durch die Annahme der Fehlordnung im Cyclopropyl-Substituenten (C3 – C5) gut beschrieben (Abbildung 75). Hierbei haben C3A, C4A und C5A einen Besetzungsgrad von 62.2% , wohingegen C3B, C4B und C5B nur zu 37.8% besetzt sind.

Ergebnisse und Diskussion

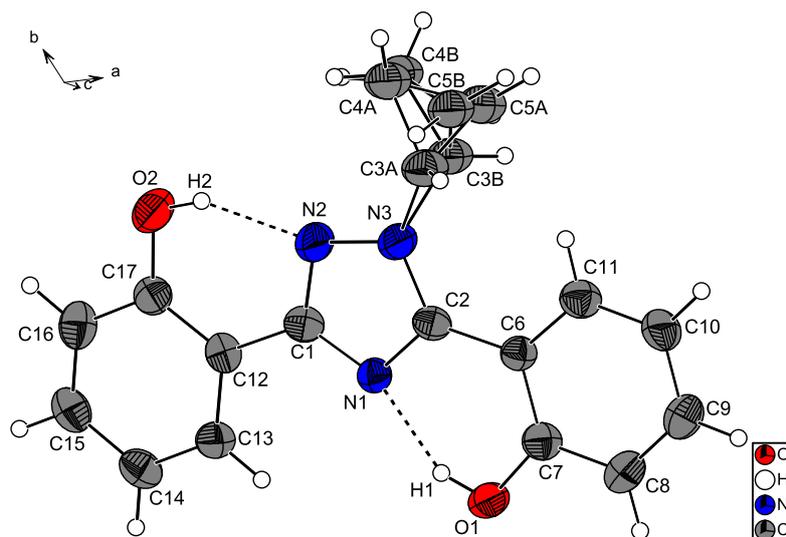


Abbildung 75: Ausschnitt aus der Kristallstruktur des Liganden BAY 1841396; Ortep-Darstellung; die Schwingungsellipsoide entsprechen 50 % der Aufenthaltswahrscheinlichkeit.

Neben der Fehlordnung des Cyclopropyl-Substituenten am Triazol-Ring sind in Abbildung 75 zwei intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen zu erkennen, die das aromatische Gerüst des Liganden in einer planaren Ebene stabilisieren.

Tabelle 25: Übersicht über die Wasserstoffbrückenbindungen

D – H ... A	d(D – H)	d(H ... A)	d(D ... A)	$\angle(\text{DHA})$
O1 – H1 ... N1	0.865(18) Å	1.79(2) Å	2.577(3) Å	150(3)°
O2 – H2 ... N2	0.863(19) Å	1.85(2) Å	2.634(4) Å	151(3)°

Abbildung 76 zeigt einen Ausschnitt aus der Kristallstruktur, der zum einen die Symmetrie verdeutlicht, aber auch interessanterweise aufzeigt, dass sich die Ligandmoleküle so zueinander anordnen, dass sich hexagonale Hohlräume entlang der kristallographischen c-Achse ausbilden. Dabei richten sich die Ligandmoleküle so zueinander aus, dass der Phenyl-Ring in den Hohlraum gerichtet ist, der sich in der Nähe der Anbindung des Cyclopropyl-Substituenten befindet. Benachbarte Ligandmoleküle sind paarweise zueinander senkrecht angeordnet. Die Hohlräume zeichnen sich molekular betrachtet dadurch aus, dass sie aus zwei Ligand-Gruppen aufgebaut werden, die S_6 - bzw. I_3 -symmetrisch sind (Abbildung 77).

Ergebnisse und Diskussion

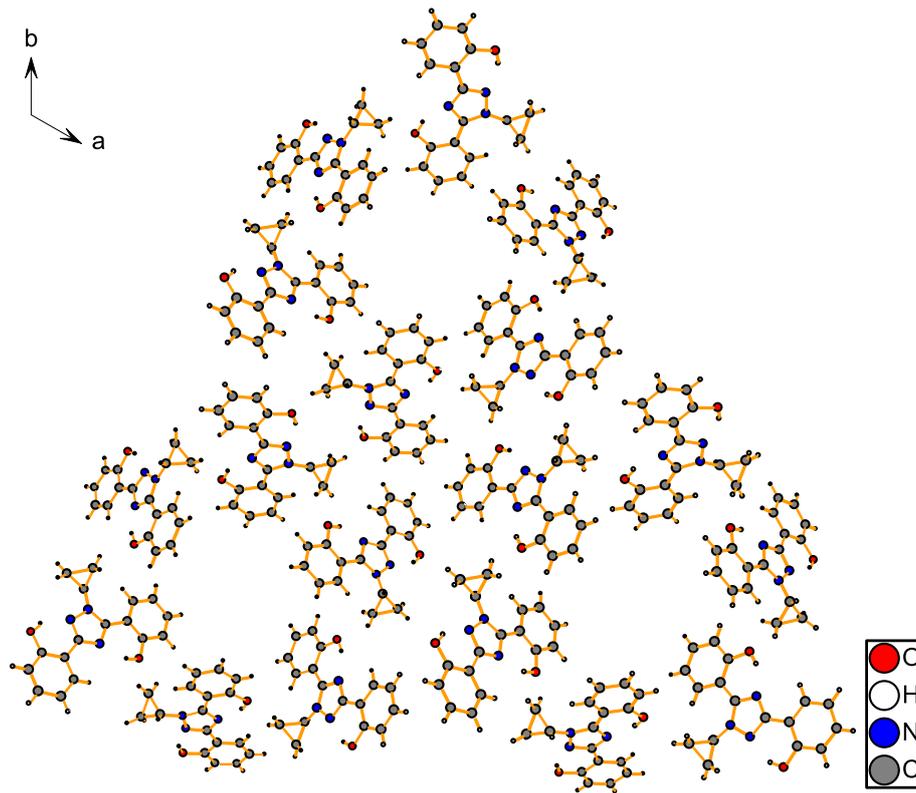


Abbildung 76: Ausschnitt aus der Kristallstruktur des Liganden BAY 1841396; Ausbildung von hexagonalen Kanälen.

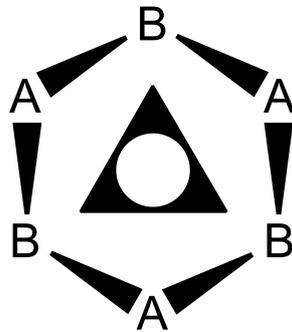


Abbildung 77: Veranschaulichung der Symmetrie der hexagonalen Hohlräume.

2.3.3 Potentiometrische Untersuchungen

2.3.3.1 Bestimmung der pK_S -Werte im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.20$

Der Ligand BAY 1841396 besitzt theoretisch vier pK_S -Werte. Mit der hier angewendeten Methode sind allerdings nur zwei pK_S -Werte zugänglich. Die pK_S -Werte der Stickstoff-Atome des Triazol-Rings in Position 2 und 4 sind zu acide (pK_S -Werte < 2 ^[64]). Die pK_S -Werte der beiden phenolischen OH-Gruppen werden mittels kontinuierlicher potentiometrischer Titration im partiell wässrigen Medium $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ bestimmt. Hierzu werden 50 mL einer Lösung, die 0.5 mM an Ligand konzentriert ist und eine Ionenstärke von 0.1 M an KCl aufweist, bei einer Temperatur von $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ unter Stickstoff-Atmosphäre mit 0.1 M Kalilauge titriert. Es werden sechs Messungen durchgeführt und diese mit Hilfe des Programms Hyperquad 2013^[65] gemeinsam ausgewertet. Abbildung 78 zeigt die aufgenommene Titrationskurve (schwarze Punkte) inklusive des durch das Programm berechneten Fits (rote Kurve). Die rot markierten Messpunkte zu Beginn der Titration werden bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

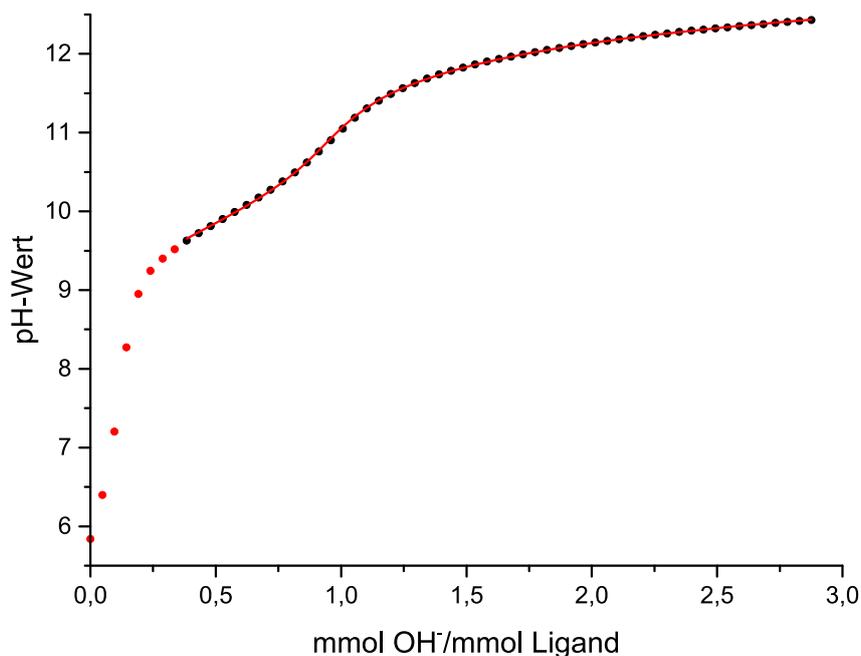


Abbildung 78: Gemessene (schwarze Punkte) und mit Hyperquad 2013^[65] berechnete Titrationskurve (rote Kurve).

Nach dem pH-Sprung zu Beginn der Titration zeichnet sich die Titrationskurve durch zwei Puffergebiete aus, in denen die pK_S -Werte der beiden phenolischen OH-Gruppen bestimmt werden. Abbildung 79 zeigt die zur Titrationskurve gehörende Teilchenverteilung, die mit dem Programm Hyss 2009^[66] erstellt wird. Die beiden pK_S -Werte werden mit Hilfe des Programms Hyperquad 2013^[65] zu $pK_{S,1} = 9.75(1)$ und $pK_{S,2} = 12.33(1)$ bestimmt und sind in der Teilchenverteilung als Schnittpunkte der Kurven zu sehen.

Ergebnisse und Diskussion

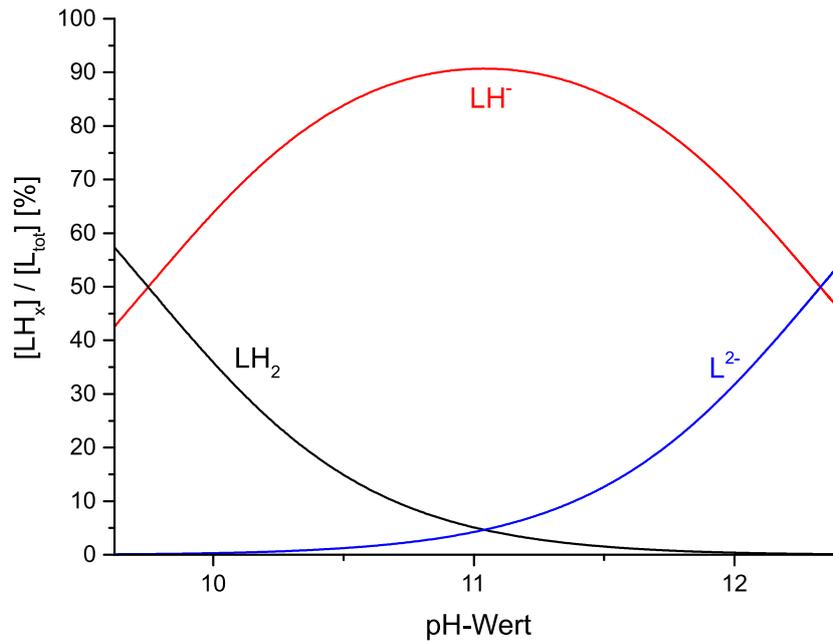


Abbildung 79: Mit Hyss 2009^[66] simulierte Teilchenverteilung des Liganden BAY 1841396 ($[L]_{\text{total}} = 0.5 \text{ mM}$).

Die Teilchenverteilung zeigt, dass der Ligand BAY 1841396 zu Beginn der ausgewerteten Titration bei einem pH-Wert von 9.6 nur noch zu 57 % vollständig protoniert (LH_2) vorliegt. 43 % des Liganden sind zu diesem Zeitpunkt bereits an einer phenolischen OH-Gruppe deprotoniert (LH^-). Bereits bei einem pH-Wert von 10.5 tritt die zweite Deprotonierungsstufe in Kraft. Die einfach deprotonierte Spezies LH^- ist ab dem ersten pK_S -Wert ($pH = pK_{S,1} = 9.75$) die dominierende Spezies und erreicht bei einem pH-Wert von 11.0 ihr Maximum mit 91 %. Ab einem pH-Wert von $pH = 12.0$ ist die erste Deprotonierungsstufe nahezu vollständig abgeschlossen, die vollständig protonierte Spezies LH_2 liegt dann nur noch zu sehr geringen Teilen vor. Die vollständig deprotonierte Spezies wird ab dem zweiten pK_S -Wert ($pH = pK_{S,2} = 12.33$) zur dominierenden Spezies und erreicht am Ende der Titration bei einem pH-Wert von 12.4 einen Anteil von 55 %. 45 % liegen zu diesem Zeitpunkt noch einfach deprotoniert vor.

In Tabelle 26 sind alle relevanten Versuchsparameter, die durch das Programm Hyperquad 2013^[65] ermittelten $\log \beta$ -Werte und die daraus resultierenden pK_S -Werte aufgelistet.

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 26: Versuchsparameter und Ergebnisse der Titrationsen

Titrationsart		kontinuierlich	
Titrationsmedium		$x_{\text{DMSO}} = 0.20$	
[L] _{total}		0.5 mmol/L	
Inertelektrolyt		0.1 mol/L KCl	
Titrationsmittel		0.1 mol/L KOH	
Anzahl der Messungen		6	
Anzahl der Messpunkte		53	
Zugabemenge pro Messpunkt [ml]		0.012	
Gesamtzugabemenge [ml]		0.636	
Mischzeit [s]		180	
pH-Bereich		9.6 – 12.4	
$pK_W^{[a]}$		15.59	
$\sigma^{[b]}$		0.592	
$\log \beta_1^{[c]}$	12.33(2) ^[e]	$pK_{S,1}^{[d]}$	9.75(1)
$\log \beta_2$	22.08(4)	$pK_{S,2}$	12.33(1)

[a] Der pK_W -Wert wurde als Mittelwert aller bei diesem Molenbruch durchgeführten Kalibrierungen ermittelt.

[b] Der σ -Wert wurde aus Hyperquad 2013^[65] entnommen und entspricht der Güte des Fits.

[c] Für $\log \beta_x$ gilt: $\beta_x = [\text{LH}_x] \times [\text{L}]^{-1} \times [\text{H}]^{-x}$.

[d] Für $pK_{S,i}$ gilt: $pK_{S,i} = -\log K_{S,i}$ mit $K_{S,i} = [\text{LH}_{x-i}] \times [\text{H}] \times [\text{LH}_{(x+1)-i}]^{-1}$.

[e] Die in Klammern angegebenen Standardabweichungen entsprechen dem dreifachen Wert aus Hyperquad 2013^[65].

2.3.3.2 Komplexbildung mit Eisen(III)

Die koordinationschemische Untersuchung des Liganden BAY 1841396 mit Eisen(III) wird im partiell wässrigen Medium $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ durchgeführt. Die kontinuierlichen potentiometrischen Titrationsen werden im Metall:Ligand-Verhältnis 1:2 durchgeführt. Der hier untersuchte Ligand zeigt wie der Ligand BAY 1435321 bereits zu Beginn der Titration bei einem pH-Wert von 2.4 sehr starkes Komplexierungsvermögen gegenüber Eisen(III)-Ionen, was in einer tiefdunklen violetten Farbe der Lösung resultiert. Die Bestimmung der Stabilitätskonstante dieses bei saurem pH-Wert gebildeten Komplexes ist auch hier mit dem Programm Hyperquad 2013^[65] aufgrund zu geringem Anteil an freien, solvatisierten Eisen(III)-Ionen nicht möglich. Aus diesem Grund wird zunächst eine diskontinuierliche, spektrophotometrische Batch-Titration bei sauren pH-Werten im Metall:Ligand-Verhältnis 1:1 durchgeführt. Wie beim Liganden BAY 1435321 liegen in diesem pH-Bereich ausschließlich 1:1-Komplexe vor.

2.3.3.2.1 Diskontinuierliche, spektrophotometrische Titration im Molenbruch

$$x_{\text{DMSO}} = 0.20$$

Die spektrophotometrische Untersuchung bei einem Molenbruch von $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ wurde wie in Kapitel 3.5.2 beschrieben in einem pH-Bereich von 1.5 – 2.2 durchgeführt. Die Totkonzentrationen von Metall und Ligand betragen hierbei $[\text{Fe}]_{\text{total}} = [\text{L}]_{\text{total}} = 0.2 \text{ mM}$. Die pH-Werte und die zugehörigen UV/Vis-Spektren werden nach zwei Tagen gemessen. Der Absorptionsanstieg ist ein Maß für die Stabilität des Komplexes. Die Stabilitätskonstante kann unter Vorgabe eines Teilchenmodells mit dem Programm HypSpec 2014^{[65],[71]} ermittelt werden. Abbildung 80 zeigt die aufgenommenen UV/Vis-Spektren bei den unterschiedlichen pH-Werten und Abbildung 81 die daraus ermittelten Individualspektren der in diesem pH-Bereich existierenden Spezies Fe^{3+} und $[\text{FeL}]^+$.

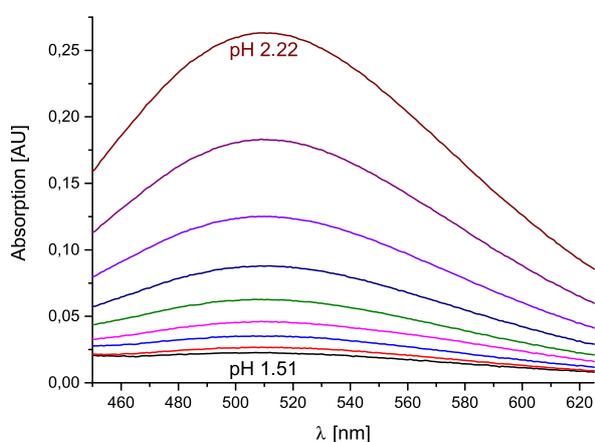


Abbildung 80: UV/Vis-Spektren im pH-Bereich 1.5 – 2.2.

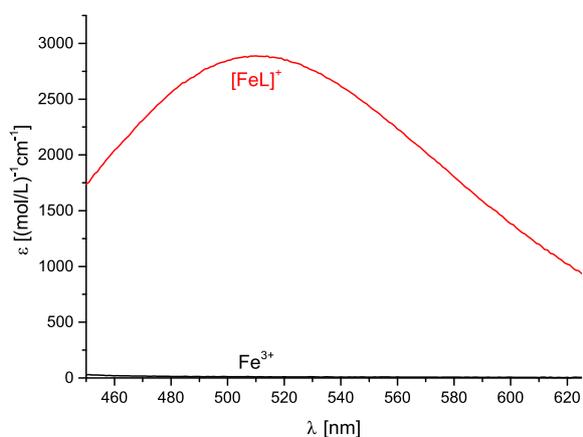


Abbildung 81: Mit HypSpec 2014^{[65],[71]} simulierte Individualspektren.

Die Auswertung liefert wie bei dem Liganden BAY 1435321 einen 1:1-Komplex $[\text{FeL}]^+$, bei dem der Ligand vollständig deprotoniert ist. Ein protonierter 1:1-Komplex $[\text{FeLH}]^{2+}$ (111-Teilchen) wie bei dem Wirkstoff Deferasirox lässt sich auch bei diesem Liganden nicht bestimmen. Die Stabilitätskonstante für das 110-Teilchen wird mit dem Programm HypSpec 2014^{[65],[71]} zu $\log \beta_{110} = 21.48(4)$ bestimmt.

Abbildung 82 zeigt die Teilchenverteilung, die mit dem Programm Hyss 2009^[66] erzeugt wird. Es ist zu erkennen, dass der 1:1-Komplex $[\text{FeL}]^+$ am Ende der Untersuchung bei einem pH-Wert von 2.2 lediglich zu 43 % gebildet ist. Dies lässt die Vermutung zu, dass die bestimmte Stabilitätskonstante nicht exakt dem wahren Wert entspricht, viel mehr nur einen Richtwert darstellt. Eine Untersuchung bei höheren pH-Werten konnte am Ende der Arbeit wegen zu geringer Menge an bereitgestelltem Liganden nicht mehr durchgeführt werden. Im Vergleich zum Liganden BAY 1435321 tritt die Komplexbildung hier im sauren pH-Bereich deutlich später ein. Dies liegt an dem höheren ersten $pK_{s,1}$ -Wert beim Liganden BAY 1841396 ($pK_{s,1} = 9.75$) gegenüber dem Liganden BAY 1435321 ($pK_{s,1} = 4.08$). Die Konkurrenz zwischen Protonierung des Liganden und einer Komplexbildung mit Eisen(III) ist also im Falle des Liganden BAY 1841396 im sauren pH-Bereich deutlich größer als beim

Ergebnisse und Diskussion

Liganden BAY 1435321. In Tabelle 27 sind alle relevanten Versuchsparameter und die bestimmte Stabilitätskonstante des 1:1-Komplexes aufgelistet.

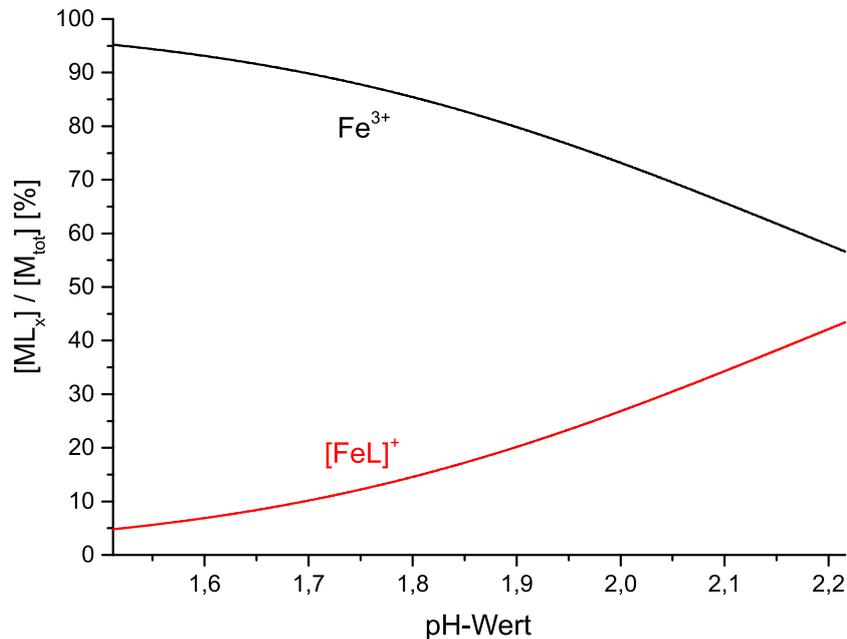


Abbildung 82: Mit Hyss 2009^[66] simulierte Teilchenverteilung der diskontinuierlichen Titration des Liganden BAY 1841396 mit Eisen(III) ($x_{\text{DMSO}} = 0.20$).

Tabelle 27: Versuchsparameter und Ergebnisse der diskontinuierlichen Titration ($x_{\text{DMSO}} = 0.20$)

Titrationstyp	diskontinuierlich
Titrationmedium	$x_{\text{DMSO}} = 0.20$
$[\text{L}]_{\text{total}}$	0.2 mmol/L
$[\text{Fe}]_{\text{total}}$	0.2 mmol/L
Titriermittel und Inertelektrolyt	$[\text{HCl}] + [\text{KCl}] = 0.1 \text{ mol/L}$
Titriervolumen [ml]	10.1
Wartezeit [h]	48
Anzahl der Messpunkte	9
pH-Bereich	1.5 – 2.5
Wellenlängenbereich [nm]	450 – 625
$\text{p}K_{\text{W}}^{[a]}$	15.59
$\sigma^{[b]}$	0.012988
$\log \beta_{110}^{[c]}$	21.48(4) ^[d]

[a] Der $\text{p}K_{\text{W}}$ -Wert wurde als Mittelwert aller bei diesem Molenbruch durchgeführten Kalibrierungen ermittelt.

[b] Der σ -Wert wurde aus HypSpec 2014^{[65],[71]} entnommen und entspricht der Güte des Fits.

[c] Für $\log \beta_{xyz}$ gilt: $\beta_{xyz} = [\text{M}_x\text{L}_y\text{H}_z] \times [\text{M}]^{-x} \times [\text{L}]^{-y} \times [\text{H}]^{-z}$.

[d] Die in Klammern angegebene Standardabweichung wurde aus HypSpec 2014^{[65],[71]} übernommen.

2.3.3.2.2 Kontinuierliche Titration im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.20$

Durch kontinuierliche potentiometrische Messungen wird die Komplexbildung im Metall:Ligand-Verhältnis von 1:2 im pH-Bereich ab $\text{pH} = 2.4$ untersucht. Hierzu werden bei einer Temperatur von $T = 25\text{ }^\circ\text{C}$ unter Stickstoff-Atmosphäre jeweils 50 ml einer Lösung, die 0.5 mM an Ligand und 0.25 mM an Eisen(III) konzentriert ist und eine Ionenstärke von 0.1 M an KCl aufweist, alkalimetrisch mit 0.1 M KOH-Lösung titriert. Es werden insgesamt sechs Messungen durchgeführt und gemeinsam mit Hilfe des Programms Hyperquad 2013^[65] ausgewertet. Die aufgenommene Titrationskurve ist in Abbildung 83 dargestellt. Die mit dem Programm Hyss 2009^[66] erstellte Teilchenverteilung ist in Abbildung 84 dargestellt.

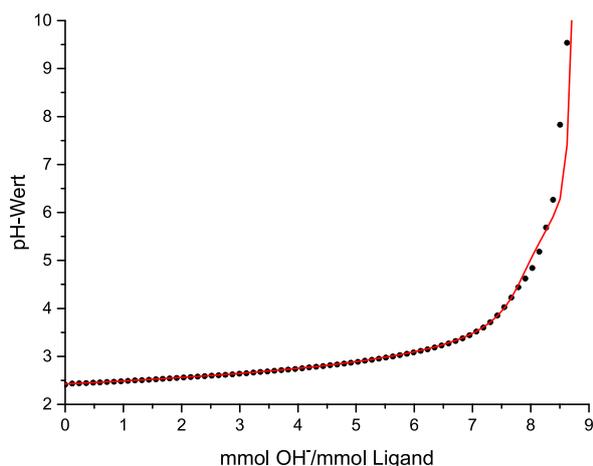


Abbildung 83: Gemessene (schwarze Punkte) und mit Hyperquad 2013^[65] berechnete Titrationskurve (rote Kurve) (N_2 -Atmosphäre, $T = 25\text{ }^\circ\text{C}$, $I = 0.1\text{ M KCl}$).

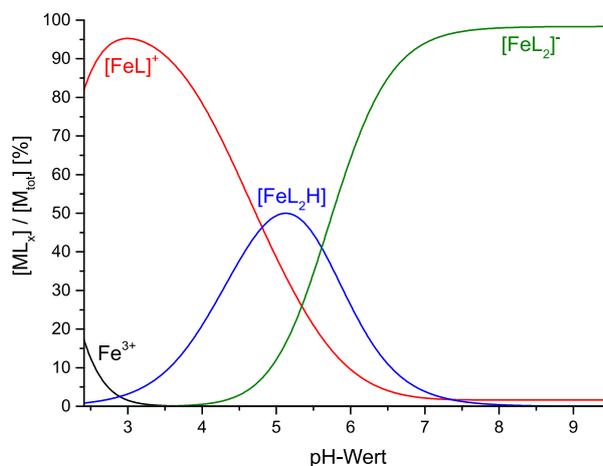
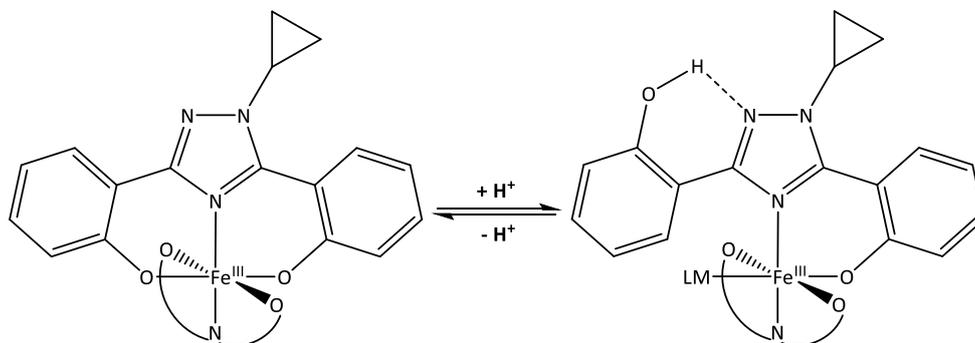


Abbildung 84: Mit Hyss 2009^[66] simulierte Teilchenverteilung der Titration des Liganden BAY 1841396 mit Eisen(III) ($x_{\text{DMSO}} = 0.20$).

Die Titrationskurve auf der linken Seite zeigt ein sehr großes Puffergebiet zu Beginn der Titration. In diesem Bereich, bis etwa 6.5 Äquivalente zugegebener Base, werden ausschließlich die Protonen aus der Eisen(III)-Stammlösung titriert. Der pH-Sprung ist folgerichtig nach Zugabe von weiteren zwei Äquivalenten Base zu sehen. Die Teilchenverteilung auf der rechten Seite zeigt, dass es bereits zu Beginn der Titration bei einem pH-Wert von etwa 2.4 deutliche Komplexbildung gibt. Der 1:1-Komplex $[\text{FeL}]^+$ liegt zu 82 % vor. Daneben liegen die solvatisierten Fe^{3+} -Ionen zu 17 % und der protonierte 1:2-Komplex $[\text{FeL}_2\text{H}]$ zu 1 % vor. Durch Erhöhung des pH-Wertes erreicht der 1:1-Komplex bei einem pH-Wert von 3.0 sein Maximum mit 95 %. Durch weitere Erhöhung des pH-Wertes reduziert sich der Anteil des 1:1-Komplexes zu Gunsten des protonierten 1:2-Komplexes. Dieser erreicht bei einem pH-Wert von 5.1 seinen maximalen Anteil von 50 %. Bereits ab einem pH-Wert von 4.5 wird der protonierte 1:2-Komplex deprotoniert. Es bildet sich der 1:2-Komplex $[\text{FeL}_2]^-$. Dieser ist ab einem pH-Wert von 5.6 die dominierende Spezies und erreicht am Ende der Titration bei pH 9.5 einen Anteil von 98 %. Ab einem pH-Wert von 7.9 liegt neben dem 1:2-Komplex noch 2 % des 1:1-Komplexes vor. Die Auswertung mit dem Programm Hyperquad 2013^[65] erfolgt unter konstanter Vorgabe der Stabilitätskonstante des 1:1-Komplexes. Es ergeben sich für den protonierten 1:2-Komplex eine Stabilitätskonstante von $\log \beta_{121} = 42.70(14)$ und für den 1:2-Komplex eine Stabilitätskonstante von

Ergebnisse und Diskussion

$\log \beta_{120} = 37.09(23)$. Eine plausible Überlegung dieses Deprotonierungsschrittes ist in Schema 10 dargestellt. Der pK_5 -Wert der Deprotonierung beträgt $pK_5 = 5.61$ und ist somit durch die Komplexbildung gegenüber den pK_5 -Werten des reinen Liganden stark acidifiziert.



Schema 10: Protonierung des 1:2-Komplexes $[FeL_2]$ (links) zum protonierten 1:2-Komplex $[FeL_2H]$ (rechts).

In Tabelle 28 sind sowohl die Versuchsparameter als auch die bestimmten Stabilitätskonstanten aufgelistet.

Tabelle 28: Versuchsparameter und Ergebnisse der kontinuierlichen Titration ($x_{DMSO} = 0.20$)

Titrationsart		kontinuierlich	
Titrationsmedium		$x_{DMSO} = 0.20$	
$[L]_{total}$		0.5 mmol/L	
$[Fe]_{total}$		0.25 mmol/L	
Inertelektrolyt		0.1 mol/L KCl	
Titrationsmittel		0.1 mol/L KOH	
Anzahl der Messungen		6	
Anzahl der Messpunkte		73	
Zugabemenge pro Messpunkt [ml]		0.03	
Gesamtzugabemenge [ml]		2.16	
Mischzeit [s]		900	
pH-Bereich		2.4 – 9.5	
$pK_W^{[a]}$		15.59	
$\sigma^{[b]}$		1.875	
$\log \beta_{110}^{[c]}$	21.48 (konstant)		
$\log \beta_{121}$	42.70(14) ^[d]	$\log K_{121}$	21.22(14)
$\log \beta_{120}$	37.09(23)	$\log K_{120}^{[e]}$	15.61(23)

[a] Der pK_W -Wert wurde als Mittelwert aller bei diesem Molenbruch durchgeführten Kalibrierungen ermittelt.

[b] Der σ -Wert wurde aus Hyperquad 2013^[65] entnommen und entspricht der Güte des Fits.

[c] Für $\log \beta_{xyz}$ gilt: $\beta_{xyz} = [M_x L_y H_x] \times [M]^{-x} \times [L]^{-y} \times [H]^{-z}$.

[d] Die in Klammern angegebenen Standardabweichungen entsprechen dem dreifachen Wert aus Hyperquad 2013^[65].

[e] Für $\log K_{120}$ gilt: $K_{120} = [ML_2] \times [ML]^{-1} \times [L]^{-1}$.

2.3.3.3 Komplexbildung mit Aluminium(III)

Um nun auch den Liganden BAY 1841396 auf seine Selektivität gegenüber Eisen(III)-Ionen zu testen, werden ebenfalls die Stabilitätskonstanten mit Aluminium(III) durch potentiometrische Titrations im Metall:Ligand-Verhältnis von 1:2 bestimmt. Es werden bei einer Temperatur von $T = 25\text{ °C}$ unter Stickstoff-Atmosphäre jeweils 50 ml einer Lösung, die 0.5 mM an Ligand und 0.25 mM an Aluminium(III) konzentriert ist und eine Ionenstärke von 0.1 M an KCl aufweist, alkalimetrisch mit 0.1 M KOH-Lösung titriert. Es werden insgesamt vier Messungen durchgeführt und gemeinsam mit Hilfe des Programms Hyperquad 2013^[65] ausgewertet. Die aufgenommene Titrationskurve ist in Abbildung 85 dargestellt. Die mit dem Programm Hyss 2009^[66] erstellte Teilchenverteilung ist in Abbildung 86 dargestellt.

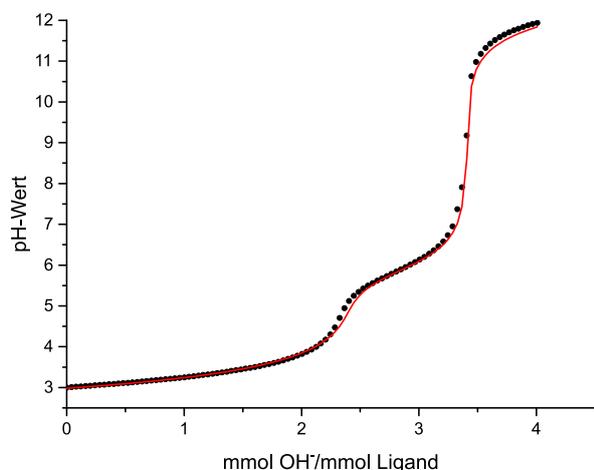


Abbildung 85: Gemessene (schwarze Punkte) und mit Hyperquad 2013^[65] berechnete Titrationskurve (rote Kurve) (N_2 -Atmosphäre, $T = 25\text{ °C}$, $I = 0.1\text{ M KCl}$).

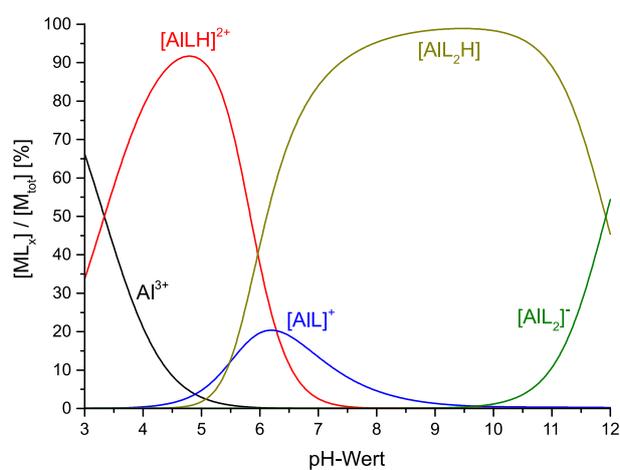


Abbildung 86: Mit Hyss 2009^[66] simulierte Teilchenverteilung der Titration des Liganden BAY 1841396 mit Aluminium(III) ($x_{\text{DMSO}} = 0.20$).

Die Titrationskurve im pH-Bereich von $\text{pH} = 3.0 - 11.9$ zeigt drei Puffergebiete. Im Vergleich zu der Titration mit Eisen(III) ist der pH-Wert zu Beginn der Titration, abzüglich der Protonen aus den jeweiligen Metall-Stammlösungen, etwas erhöht, was auf eine schwächere Komplexbildung im stark sauren Medium hindeutet. Dies wird durch die Teilchenverteilung bestätigt. Zu Beginn der Titration liegen hauptsächlich noch solvatisierte Al^{3+} -Ionen vor (66 %). Daneben liegt ein einfach protonierter 1:1-Komplex $[\text{AlH}]^{2+}$ zu 34 % vor. Dieser ist ausschließlich bei den Titrations mit Aluminium zu berücksichtigen. Der protonierte 1:1-Komplex erreicht bei einem pH-Wert von 4.8 seinen maximalen Anteil von 92 % und wird ab einem pH-Wert von etwa 4.0 zum 1:1-Komplex $[\text{AlL}]^+$ deprotoniert. Der 1:1-Komplex bildet sich durch Erhöhung des pH-Wertes zu maximal 20 % bei $\text{pH} 6.2$ und liegt ab $\text{pH} 9.5$ nur noch in geringem Anteil vor. Ab einem pH-Wert von 5.0 beginnt die Anlagerung eines zweiten Ligandmoleküls an das Aluminium-Zentrum. Es bildet sich zunächst ein protonierter 1:2-Komplex $[\text{AlL}_2\text{H}]$, der im Laufe der Erhöhung des pH-Wertes zum 1:2 Komplex $[\text{AlL}_2]^-$ deprotoniert wird. Der protonierte 1:2-Komplex ist über einen großen pH-Bereich ($\text{pH} = 6.0 - 11.9$) die dominierende Spezies und erreicht seinen maximalen Anteil von 99 % bei $\text{pH} 9.4$. Ab $\text{pH} 10$ bildet sich der 1:2-Komplex und erreicht am Ende der Titration bei einem pH-Wert

Ergebnisse und Diskussion

von pH = 12.0 einen Anteil von 54 %. Der protonierte 1:2-Komplex liegt hierbei noch zu knapp 45 % vor.

In Tabelle 29 sind die Versuchsparameter, die bestimmten Stabilitätskonstanten und die individuellen Stabilitätskonstanten der beiden 1:2-Komplexe basierend auf dem 1:1-Komplex aufgelistet.

Tabelle 29: Versuchsparameter und Ergebnisse der kontinuierlichen Titration ($x_{\text{DMSO}} = 0.20$)

Titrationsart		kontinuierlich	
Titrationsmedium		$x_{\text{DMSO}} = 0.20$	
[L] _{total}		0.5 mmol/L	
[Al] _{total}		0.25 mmol/L	
Inertelektrolyt		0.1 mol/L KCl	
Titrationsmittel		0.1 mol/L KOH	
Anzahl der Messungen		4	
Anzahl der Messpunkte		101	
Zugabemenge pro Messpunkt [ml]		0.01	
Gesamtzugabemenge [ml]		1.0	
Mischzeit [s]		600	
pH-Bereich		3.0 – 11.9	
$pK_{\text{W}}^{[a]}$		15.59	
$\sigma^{[b]}$		2.696	
$\log \beta_{111}^{[c]}$	22.17(6) ^[d]		
$\log \beta_{110}$	15.89(33)		
$\log \beta_{121}$	36.14(12)	$\log K_{121}^{[e]}$	20.25(21)
$\log \beta_{120}$	24.22(14)	$\log K_{120}^{[f]}$	8.33(39)

[a] Der pK_{W} -Wert wurde als Mittelwert aller bei diesem Molenbruch durchgeführten Kalibrierungen ermittelt.

[b] Der σ -Wert wurde aus Hyperquad 2013^[65] entnommen und entspricht der Güte des Fits.

[c] Für $\log \beta_{xyz}$ gilt: $\beta_{xyz} = [M_x L_y H_x] \times [M]^{-x} \times [L]^{-y} \times [H]^{-z}$.

[d] Die in Klammern angegebenen Standardabweichungen entsprechen dem dreifachen Wert aus Hyperquad 2013^[65].

[e] Für $\log K_{121}$ gilt: $K_{121} = [\text{ML}_2\text{H}] \times [\text{ML}]^{-1} \times [\text{L}]^{-1} \times [\text{H}]^{-1}$.

[f] Für $\log K_{120}$ gilt: $K_{120} = [\text{ML}_2] \times [\text{ML}]^{-1} \times [\text{L}]^{-1}$.

Im Vergleich zum Eisen(III) sind die Stabilitätskonstanten beim Aluminium(III) deutlich niedriger. Dies lässt auf eine deutlich schlechtere Komplexbildung schließen und spricht somit für eine bevorzugte Komplexbildung des Eisen(III) gegenüber dem Aluminium(III). Bei der Deprotonierung der beiden Komplex-Teilchen 111 und 121 ist zudem zu sehen, dass die ermittelten pK_{S} -Werte deutlich höher sind ($pK_{\text{S},1} = 6.28$ und $pK_{\text{S},2} = 11.92$) als bei der Deprotonierung des Eisen(III)-Komplexes ($pK_{\text{S}} = 5.61$). Durch Komplexbildung des Aluminium(III)-Kations wird also eine geringere Acidifizierung der Protonen am Liganden ermöglicht als bei der Komplexbildung des Eisen(III)-Kations.

2.3.3.4 Komplexbildung mit Gallium(III)

Auch die Stabilitätskonstanten der Gallium-Komplexe werden bei diesem Liganden durch kontinuierliche potentiometrische Titrationskurven bestimmt. Die Komplexbildung wird im Metall:Ligand-Verhältnis 1:2 untersucht. Es werden bei einer Temperatur von $T = 25\text{ °C}$ unter Stickstoff-Atmosphäre jeweils 50 ml einer Lösung, die 0.5 mM an Ligand und 0.25 mM an Gallium(III) konzentriert ist und eine Ionenstärke von 0.1 M an KCl aufweist, alkalimetrisch mit 0.1 M KOH-Lösung titriert. Es werden insgesamt sechs Messungen durchgeführt und gemeinsam mit Hilfe des Programms Hyperquad 2013^[65] ausgewertet. Die aufgenommene Titrationskurve ist in Abbildung 87 dargestellt. Die mit dem Programm Hyss 2009^[66] erstellte Teilchenverteilung ist in Abbildung 88 dargestellt.

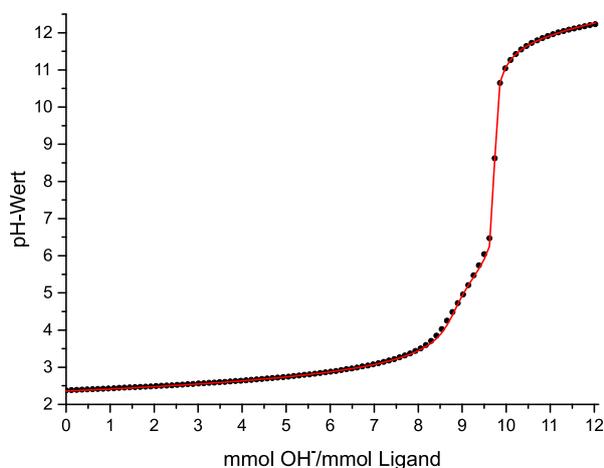


Abbildung 87: Gemessene (schwarze Punkte) und mit Hyperquad 2013^[65] berechnete Titrationskurve (rote Kurve) (N_2 -Atmosphäre, $T = 25\text{ °C}$, $I = 0.1\text{ M KCl}$).

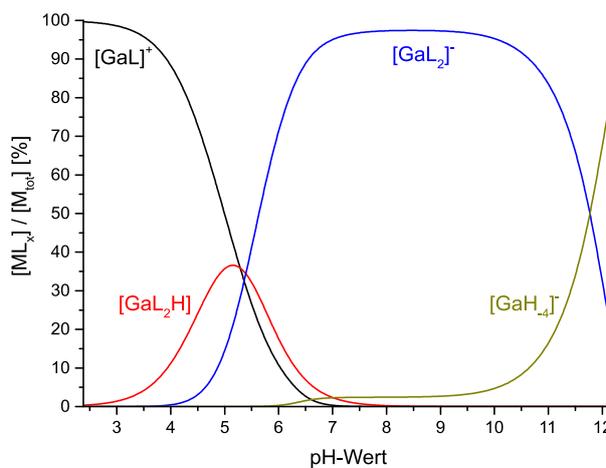
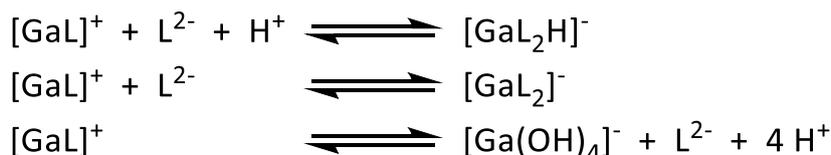


Abbildung 88: Mit Hyss 2009^[66] simulierte Teilchenverteilung der Titration des Liganden BAY 1841396 mit Gallium(III) ($x_{DMSO} = 0.20$).

Durch die im pH-Wert stark abgesenkte Titrationskurve ist zu erkennen, dass die Komplexbildung mit Gallium(III) ebenfalls sehr stark ist. Dies resultiert in einer vollständigen Komplexbildung bereits im stark sauren Medium. Zu Beginn der Titration ist kein freies Metall zur Verfügung, um die Stabilitätskonstante des 1:1-Komplexes mit Hilfe des Programms Hyperquad 2013^[65] bestimmen zu können. Da die Gallium-Komplexe farblos sind, ist keine Bestimmung über spektrophotometrische Untersuchungen möglich. Wie bei dem Liganden BAY 1435321 kann das Teilchenmodell allerdings so umgestellt werden, dass der 1:1-Komplex als Grundkomponente fungiert und somit individuelle Stabilitätskonstanten basierend auf dem 1:1-Komplex bestimmt werden (Schema 11).



Schema 11: Komplexbildung ausgehend vom 1:1-Komplex $[GaL]^+$ als Grundkomponente.

Die Grundkomponenten sind demnach nicht mehr M, L und H, sondern ML, L und H. Die individuelle Stabilitätskonstante des protonierten 1:2-Komplexes $[GaL_2H]^-$ wird zu

Ergebnisse und Diskussion

$\log K_{121} = 20.84(12)$ bestimmt und liegt im Vergleich zum Eisen(III) lediglich knapp 0.5 pK-Einheiten niedriger. Die individuelle Stabilitätskonstante des 1:2-Komplexes $[\text{GaL}_2]^-$ wird zu $\log K_{120} = 15.45(8)$ bestimmt und ist somit um 0.5 pK-Einheiten höher als beim Eisen(III). Die individuelle Stabilitätskonstante des Tetrahydroxogallat-Komplexes wird zu $\log K_{10-4} = -40.17(9)$ bestimmt. Für die Deprotonierung des protonierten 1:2-Komplexes kann ein $\text{p}K_5$ -Wert von 5.39 angegeben werden. Dieser liegt wieder im Bereich des $\text{p}K_5$ -wertes wie er beim Eisen(III) erhalten wurde.

Wie bei den Titrations mit Eisen(III) bilden sich auch bei Gallium(III) die drei relevanten Komplexspezies $[\text{GaL}]^+$, $[\text{GaL}_2\text{H}]$ und $[\text{GaL}_2]^-$ aus. Zu Beginn der Titration bei einem pH-Wert von 2.4 liegen die Ga^{3+} -Ionen zu 100 % komplexiert als 1:1-Komplex $[\text{GaL}]^+$ vor. Der protonierte 1:2-Komplex $[\text{GaL}_2\text{H}]$ beginnt sich allerdings schon sehr früh bei pH 3.0 zu bilden und erreicht bei pH 5.1 seinen maximalen Anteil von 37 %. Ab einem pH-Wert von etwa 4.5 beginnt die Bildung des 1:2-Komplexes $[\text{GaL}_2]^-$. Dieser wird ab pH 5.4 zur dominierenden Spezies und erreicht seinen maximalen Anteil bei pH 8.4 mit 97 %. Ab pH 10.1 bildet sich der Tetrahydroxogallat-Komplex $[\text{Ga}(\text{OH})_4]^-$ in relevanten Mengen. Diese Spezies ist ab pH 11.8 die Hauptspezies und liegt am Ende der Titration bei pH 12.2 zu 85 % neben 15 % des 1:2-Komplexes vor.

In Tabelle 30 sind sowohl die Versuchsparameter als auch die bestimmten Stabilitätskonstanten aufgelistet.

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 30: Versuchsparameter und Ergebnisse der kontinuierlichen Titration ($x_{\text{DMSO}} = 0.20$)

Titrationstyp	kontinuierlich
Titrationmedium	$x_{\text{DMSO}} = 0.20$
$[L]_{\text{total}}$	0.5 mmol/L
$[Ga]_{\text{total}}$	0.25 mmol/L
Inertelektrolyt	0.1 mol/L KCl
Titrationmittel	0.1 mol/L KOH
Anzahl der Messungen	6
Anzahl der Messpunkte	101
Zugabemenge pro Messpunkt [ml]	0.025
Gesamtzugabemenge [ml]	2.50
Mischzeit [s]	600
pH-Bereich	2.4 – 12.2
$pK_{\text{W}}^{[a]}$	15.59
$\sigma^{[b]}$	1.733
$\log K_{121}^{[c]}$	20.84(12) ^[d]
$\log K_{120}^{[e]}$	15.45(8)
$\log K_{10-4}$	-40.17(9)

[a] Der pK_{W} -Wert wurde als Mittelwert aller bei diesem Molenbruch durchgeführten Kalibrierungen ermittelt.

[b] Der σ -Wert wurde aus Hyperquad 2013^[65] entnommen und entspricht der Güte des Fits.

[c] Für $\log K_{121}$ gilt: $K_{121} = [\text{ML}_2\text{H}] \times [\text{ML}]^{-1} \times [\text{L}]^{-1} \times [\text{H}]^{-1}$.

[d] Die in Klammern angegebenen Standardabweichungen entsprechen dem dreifachen Wert aus Hyperquad 2013^[65].

[e] Für $\log K_{120}$ gilt: $K_{120} = [\text{ML}_2] \times [\text{ML}]^{-1} \times [\text{L}]^{-1}$.

2.3.4 Cyclovoltammetrische Untersuchungen

Um eine Aussage darüber treffen zu können, ob die unter physiologischen Bedingungen gebildeten Eisen-Komplexe im menschlichen Körper oxidativen Stress ausüben, werden Lösungen, die 1.5 mM an Eisen(III) und 4.5 mM an Ligand BAY 1841396 konzentriert sind, cyclovoltammetrisch im neutralen und alkalischen pH-Bereich untersucht. Anhand der potentiometrischen Untersuchungen sind zwei Komplex-Teilchen hierbei relevant. Es sind die 120- und 121-Teilchen, d.h. der 1:2-Komplex $[\text{FeL}_2]^-$ und der einfach protonierte 1:2-Komplex $[\text{FeL}_2\text{H}]$, die in Abbildung 89 dargestellt sind.

Ergebnisse und Diskussion

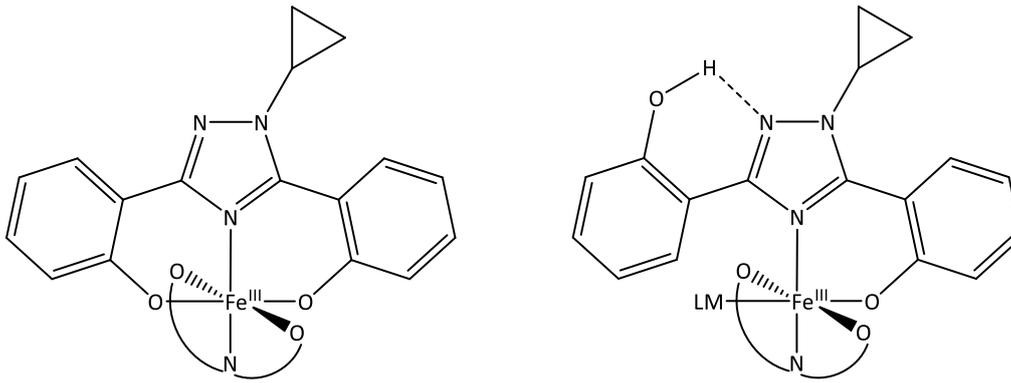


Abbildung 89: 1:2-Komplex $[\text{FeL}_2]$ (links) und protonierter 1:2-Komplex $[\text{FeL}_2\text{H}]$ (rechts).

Abbildung 90 zeigt das Cyclovoltammogramm der Eisen-Komplexe im partiell wässrigen Medium $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ bei einem pH-Wert von 7.1. Es ist zu erkennen, dass bei diesem pH-Wert zwei redox-aktive Komplex-Teilchen vorliegen. Eines ist bei einem Potential von ungefähr -300 mV vs. Ag/AgCl zu finden und wird dem einfach protonierten 1:2-Komplex zugeordnet. Das zweite befindet sich bei einem Potential von etwa -900 mV vs. Ag/AgCl und spiegelt das Redox-Verhalten des 1:2-Komplexes wieder. Es handelt sich hierbei jeweils um quasi-reversible Prozesse. Zwischen den beiden diffusionskontrollierten Redox-Prozessen, wie sie für die Untersuchung von Eisen-Komplexen in Lösung üblich sind, befindet sich noch ein adsorptionskontrollierter Prozess an der Quecksilbertropf-Elektrode. Um welchen Prozess es sich hierbei handelt, wird nicht weiter untersucht. Abbildung 91 zeigt die Auftragung der kathodischen Peakströme gegenüber der Scangeschwindigkeit. Der lineare Fit beweist, dass es sich um einen adsorptionskontrollierten Prozess handelt.

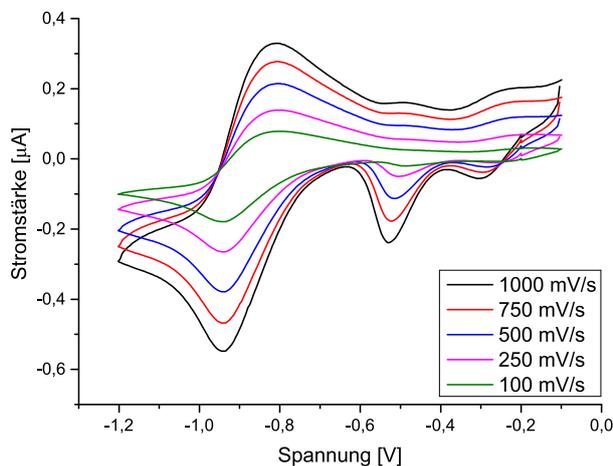


Abbildung 90: Cyclovoltammogramme bei unterschiedlichen Scangeschwindigkeiten (pH = 7.1, $[\text{Fe}]_{\text{total}} = 1.5$ mM, $[\text{L}]_{\text{total}} = 4.5$ mM, $x_{\text{DMSO}} = 0.20$, Hg-Tropf-Arbeitslektrode).

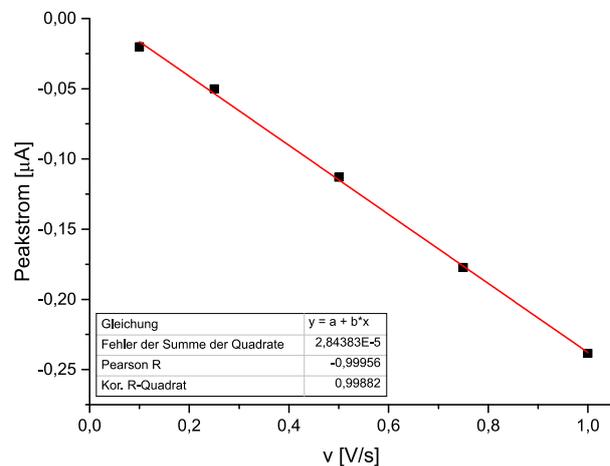


Abbildung 91: Auftragung des kathodischen Peakstroms gegen die Scangeschwindigkeit für den Prozess bei $E = -550$ mV vs. Ag/AgCl.

Der Ausschnitt aus der Teilchenverteilung im Fe:L-Verhältnis 1:3 zeigt, dass ab einem pH-Wert von 8 fast ausschließlich der 1:2-Komplex $[\text{FeL}_2]$ vorliegt (Abbildung 92). Der prozentuale Anteil des einfach protonierten 1:2-Komplexes $[\text{FeL}_2\text{H}]$ beträgt bei diesem pH-Wert bereits nur noch 0.4 %.

Ergebnisse und Diskussion

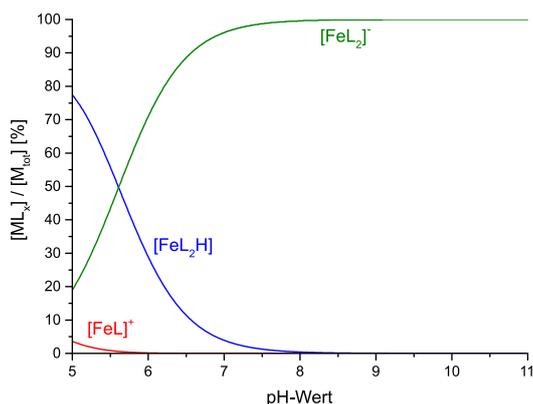


Abbildung 92: Mit Hyss 2009^[66] simulierte Teilchenverteilung; Fe:L = 1:3.

Das bei einem pH-Wert von 9.9 aufgenommene Cyclovoltammogramm bestätigt dies (Abbildung 93; es wurde der gesamte Potential-Bereich von -1.3 – -0.1 V untersucht, jedoch nur der Bereich abgebildet, in dem Redox-Prozesse detektiert wurden). Das Redox-Potential des 1:2-Komplexes kann zu $E = -880 \text{ mV vs. Ag/AgCl}$ bestimmt werden. Die Peakseparation ΔE_p beträgt 131 mV bei einer Scangeschwindigkeit von $v = 500 \text{ mV/s}$ und ist damit um etwa 40 mV größer als bei Deferasirox. Abbildung 94 zeigt die Auftragung der anodischen Peakströme gegenüber der Wurzel der Scangeschwindigkeit und beweist, dass es sich bei diesem Redox-Prozess um einen diffusionskontrollierten Prozess handelt.

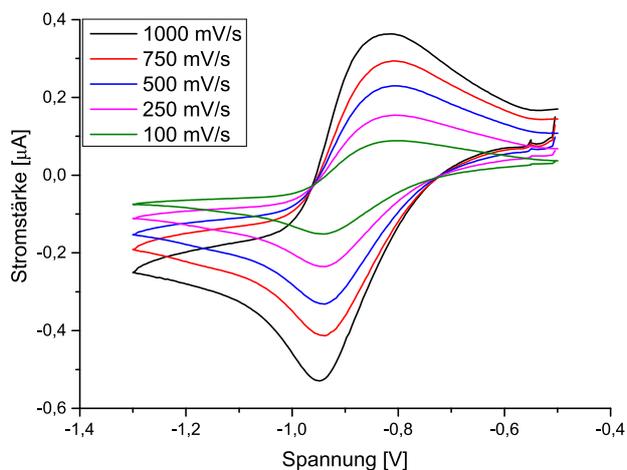


Abbildung 93: Cyclovoltammogramme bei unterschiedlichen Scangeschwindigkeiten ($\text{pH} = 9.9$, $[\text{Fe}]_{\text{total}} = 1.5 \text{ mM}$, $[\text{L}]_{\text{total}} = 4.5 \text{ mM}$, $x_{\text{DMSO}} = 0.20$, Hg-Tropf-Arbeitslektrode).

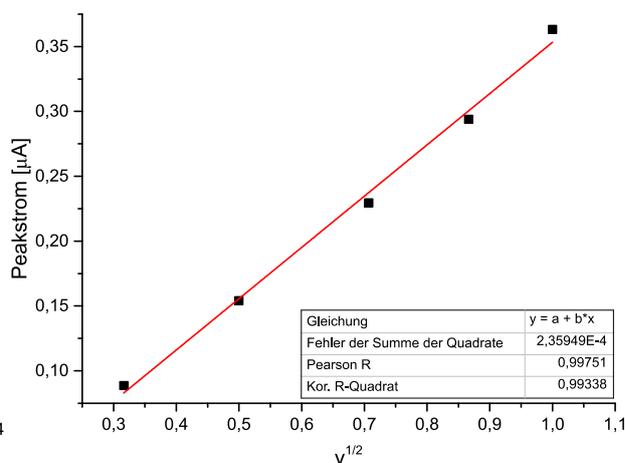


Abbildung 94: Auftragung des anodischen Peakstroms gegen die Scangeschwindigkeit für den quasi-reversiblen Prozess von $[\text{FeL}_2]^{2-}$ bei $\text{pH} = 9.9$.

Unter physiologischen Bedingungen ($\text{pH} = 8.2$ im partiell wässrigen Medium $x_{\text{DMSO}} = 0.20$) liegt also ausschließlich der 1:2-Komplex vor. Das bestimmte Redox-Potential des Komplexes von $E = -880 \text{ mV vs. Ag/AgCl}$ kann durch Addition von 202 mV (Standardpotential der Vergleichselektrode, Bestimmung ist im experimentellen Teil, Kapitel 3.7, angegeben) auch gegen die Normalwasserstoff-Elektrode (NHE) angegeben werden. Beachtet man zusätzlich, dass das Potential aufgrund der mäßigen Wasserlöslichkeit der Eisen-Komplexe im partiell wässrigen Medium $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ bestimmt wird, muss ein weiterer Beitrag auf das gemessene Potential addiert werden. Durch Reduktion des Anteils an DMSO zu $x_{\text{DMSO}} = 0.00$ verschieben sich die Potentiale um bis zu 200 mV zu positiveren Werten. Das so ermittelte

Ergebnisse und Diskussion

Potential von etwa -478 mV vs. NHE liegt somit deutlich außerhalb des für oxidativen Stress relevanten Potential-Fensters. Es besteht also folglich nach Bildung der Eisen-Komplexe für den menschlichen Körper keine Gefahr des oxidativen Stresses.

2.3.5 Zusammenfassung und Vergleich mit dem Wirkstoff Deferasirox

Es werden zunächst die potentiometrischen Untersuchungen der dreiwertigen Metalle Fe^{3+} , Al^{3+} und Ga^{3+} miteinander verglichen. Abbildung 95 zeigt hierzu nochmals die aufgenommenen Titrationskurven im Vergleich zu der Titrationskurve des reinen Liganden BAY 1841396 (schwarze Punkte). Hierbei wurden die Protonen aus der jeweiligen Metall-Stammlösung im Vergleich zu den zuvor gezeigten Abbildungen der Titrationskurven von der Gesamt-Protonenmenge abgezogen, so dass ein besserer Vergleich mit der Titrationskurve des reinen Liganden erzielt wird.

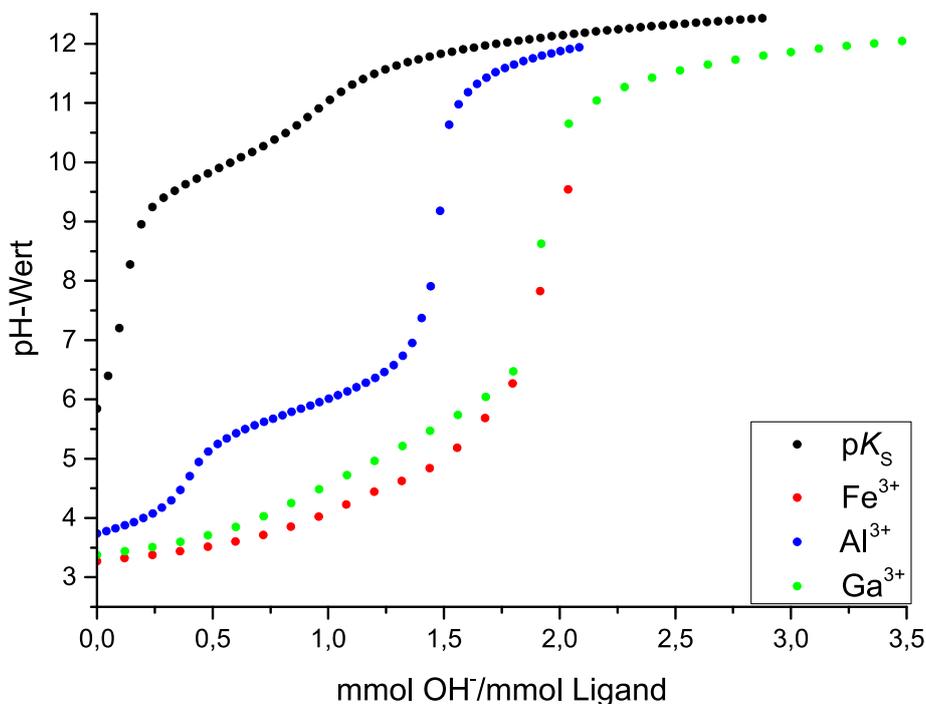


Abbildung 95: Titrationskurven vom Liganden BAY 1841396 (schwarz), Eisen(III)-Bestimmung (rot), Aluminium(III)-Bestimmung (blau) und Gallium(III)-Bestimmung (grün); die Protonen aus der jeweiligen Metall-Stammlösung werden nicht berücksichtigt.

Beim Liganden BAY 1841396 ist die Komplexbildung auch im sauren Medium sehr stark. Dies erklärt die deutliche pH-Wert-Absenkung in den Titrationskurven der untersuchten Metalle gegenüber der Titration des reinen Liganden. Es zeigt sich, dass die Titrationskurve von Aluminium (blaue Punkte) gegenüber den Kurven von Eisen (rot) und Gallium (grün) bei einem größeren pH-Wert beginnt. Der Ligand bildet also mit Eisen und Gallium stabilere Komplexe. Des Weiteren ist zu sehen, dass die Titrationskurve des Aluminiums zu Beginn qualitativ anders aussieht als die von Eisen und Gallium. Bei Aluminium wird zusätzlich ein protonierter 1:1-Komplex bestimmt, der bei den anderen beiden Metallen nicht zu finden

Ergebnisse und Diskussion

ist. Dies erklärt den Verlauf zu Beginn der Titration, der nichts anderes als die Deprotonierung dieses Komplex-Teilchens darstellt. Ein Vergleich der individuellen Stabilitätskonstanten (Tabelle 31) der 1:2-Komplexe lässt nun eine Aussage bezüglich der Selektivität des Liganden gegenüber dreiwertigen Metall-Kationen zu.

Tabelle 31: Vergleich der individuellen Stabilitätskonstanten $\log K_{xyz}$ der 1:2-Komplexe mit Fe^{3+} , Al^{3+} und Ga^{3+} ; $x_{\text{DMSO}} = 0.20$; $I = 0.1 \text{ M KCl}$; $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$; N_2 -Atmosphäre

	Fe^{3+}	Al^{3+}	Ga^{3+}
$\log K_{121}^{[a]}$	21.22(14) ^[c]	20.25(21)	20.84(12)
$\log K_{120}^{[b]}$	15.61(23)	8.33(39)	15.45(8)

[a] Für $\log K_{121}$ gilt: $K_{121} = [\text{ML}_2\text{H}] \times [\text{ML}]^{-1} \times [\text{L}]^{-1} \times [\text{H}]^{-1}$.

[b] Für $\log K_{120}$ gilt: $K_{120} = [\text{ML}_2] \times [\text{ML}]^{-1} \times [\text{L}]^{-1}$.

[c] Die in Klammern angegebenen Standardabweichungen entsprechen dem dreifachen Wert aus Hyperquad 2013^[65].

Es zeigt sich, dass die individuellen Stabilitätskonstanten der protonierten 1:2-Komplexe $\log K_{121}$ nahezu identisch sind und innerhalb einer pK -Einheit liegen. Der Vergleich der individuellen Konstanten der deprotonierten 1:2-Komplexe zeigt hingegen, dass der Ligand nur noch sehr schwache Komplexe mit Aluminium eingetht. Die Konstante ist fast halb so groß wie die Konstanten mit Eisen bzw. Gallium. Es kann somit auch hier gesagt werden, dass der Ligand unter physiologischen Bedingungen bevorzugt Eisen und Gallium gegenüber Aluminium komplexiert.

Auch bei diesem Liganden muss der Vergleich mit dem Wirkstoff Deferasirox durchgeführt werden. Dies geschieht auch wieder durch Betrachtung der Stabilitätskonstanten und der pFe -Werte, die in Tabelle 32 aufgelistet sind.

Tabelle 32: Übersicht über die Stabilitätskonstanten und pFe -Werte der Liganden BAY 1841396 und Deferasirox

	BAY 1841396	Deferasirox
$\log \beta_{111}^{[a]}$	---	27.5(1)
$\log \beta_{110}$	21.48(4) ^[b]	23.33(3)
$\log \beta_{122}$	---	48.7(1)
$\log \beta_{121}$	42.70(14)	44.36(1)
$\log \beta_{120}$	37.09(23)	38.56(2)
$\text{pFe}^{[c]}$	21.5	22.8

[a] Für $\log \beta_{xyz}$ gilt: $\beta_{xyz} = [\text{M}_x\text{L}_y\text{H}_z] \times [\text{M}]^{-x} \times [\text{L}]^{-y} \times [\text{H}]^{-z}$.

[b] Die in Klammern angegebenen Standardabweichungen entsprechen dem dreifachen Wert aus Hyperquad 2013^[65].

[c] $\text{pFe} = -\log [\text{Fe}^{3+}]$; $\text{pH} = 8.2$; $[\text{Fe}^{3+}]_{\text{total}} = 10^{-6} \text{ M}$; $[\text{L}]_{\text{total}} = 10^{-5} \text{ M}^{[20]}$.

Die Brutto-Stabilitätskonstanten des Liganden BAY 1841396 haben ungefähr dieselbe Größenordnung wie die des Wirkstoffs Deferasirox. Sie sind lediglich um etwa 1.5

Ergebnisse und Diskussion

pK-Einheiten abgesenkt. Der pFe-Wert hat in etwa die Größenordnung des pFe-Wertes des Liganden BAY 1435321 und ist im Vergleich zum Wirkstoff Deferasirox um 1.3 pK-Einheiten niedriger.

Die cyclovoltammetrischen Untersuchungen zeigen, dass unter physiologischen Bedingungen ausschließlich der deprotonierte 1:2-Komplex gebildet wird und diesem ein Redox-Potential von $E = -478 \text{ mV vs. NHE}$ zuzuordnen ist. Mit diesem Potential kann der Einsatz des Liganden in der Medizin bezüglich der Ausbildung von oxidativem Stress als unbedenklich eingestuft werden.

Da es sich bei dieser Verbindung lediglich um eine Testsubstanz handelt und da die Verbindung für den menschlichen Organismus eine zu große Lipophilie aufweist, scheidet dieser Ligand als medizinisch einsetzbarer Eisenchelator aus.

2.4.1 Strukturaufklärung des Liganden in Lösung mittels NMR-Spektroskopie

Zur Strukturaufklärung in Lösung werden sowohl eindimensionale Spektren (^1H und ^{13}C) als auch zweidimensionale Spektren (HH-Cosy, CH-Cosy und CH-Longrange) in deuteriertem DMSO- d_6 aufgenommen. Aufgrund der C_5 -Symmetrie des Moleküls werden im ^1H -NMR-Spektrum zehn Signale erwartet, drei davon im aliphatischen ppm-Bereich für die Protonen H-14 und H-15a/b. Die Signale für die Protonen H-2 – H-4 und H-9 – H-12 befinden sich im aromatischen ppm-Bereich. Im ^{13}C -NMR-Spektrum sollten 15 Signale zu sehen sein.

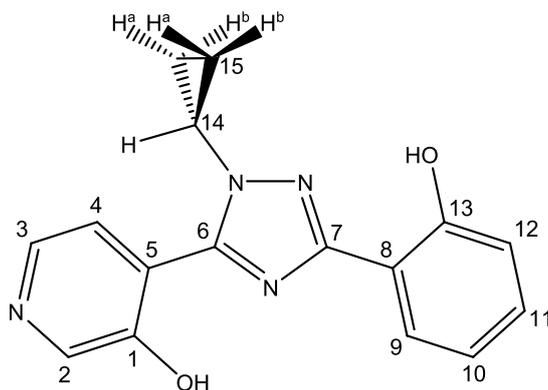


Abbildung 96: Strukturformel des Liganden BAY 1855054 mit nummerierten Kohlenstoff-Atomen; die Protonen werden der Übersicht halber weggelassen.

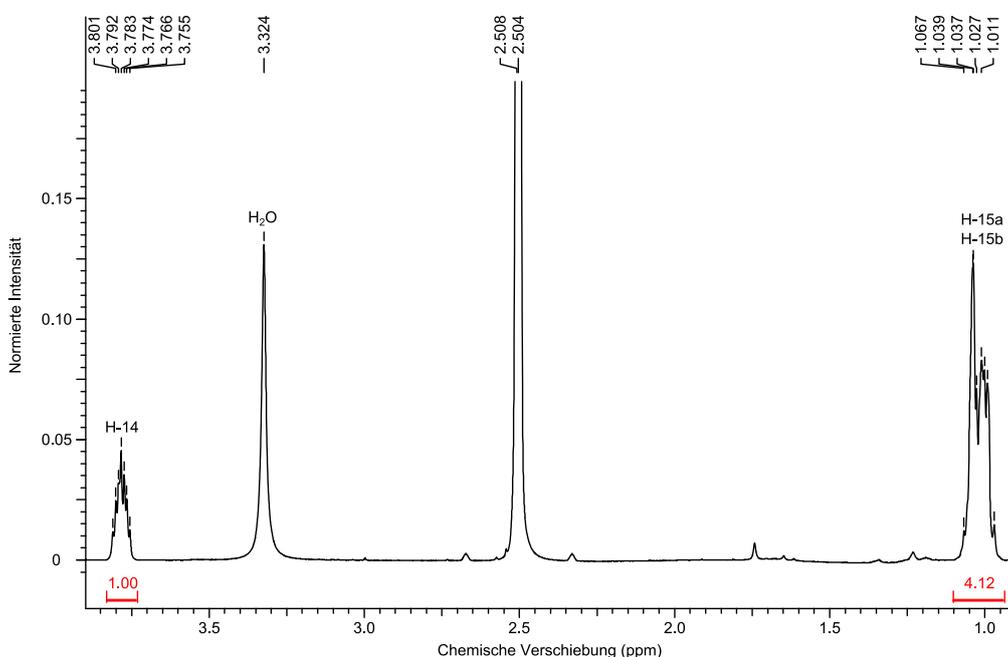


Abbildung 97: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrums der Verbindung BAY 1855054 im aliphatischen Bereich mit der Zuordnung der ^1H -Signale.

Im aliphatischen Bereich des ^1H -NMR-Spektrums (Abbildung 97) ist zu erkennen, dass die Signale der Protonen H-15a und H-15b nicht voneinander getrennt vorliegen. Die Signale der

Ergebnisse und Diskussion

beiden diastereotopen Wasserstoff-Atome einer Methylen-Gruppe fallen in einem Multiplett bei einer chemischen Verschiebung von 1.01 – 1.07 ppm zusammen und können nicht eindeutig einem Signal zugeordnet werden. Das Tripletts von Triplets bei einer chemischen Verschiebung von 3.78 ppm kann aufgrund des Aufspaltungsmusters und der chemischen Verschiebung dagegen eindeutig dem Proton H-14 zugeordnet werden.

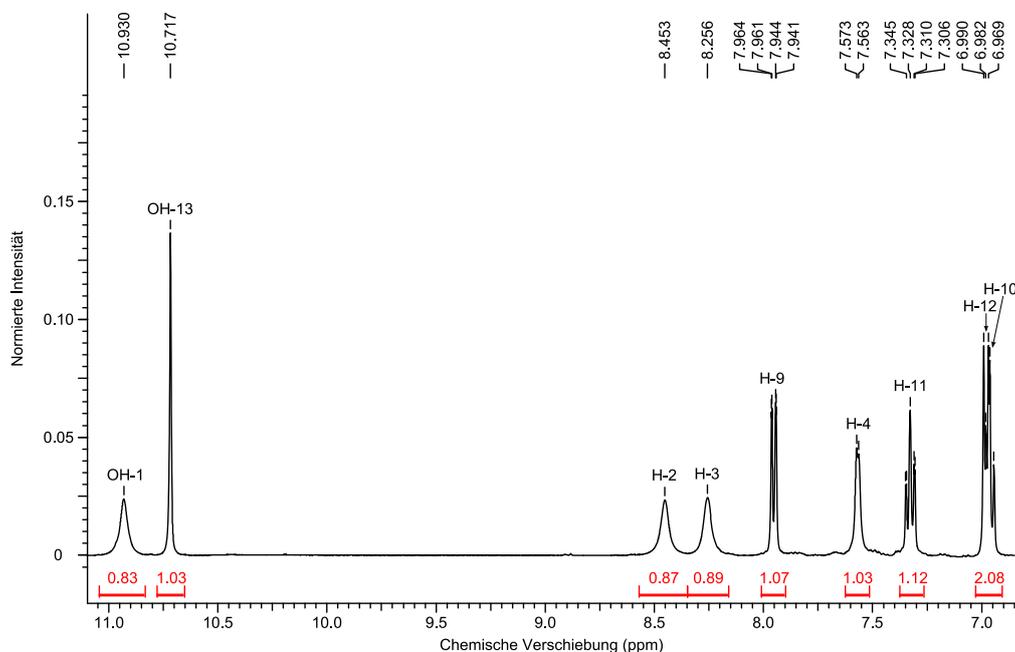
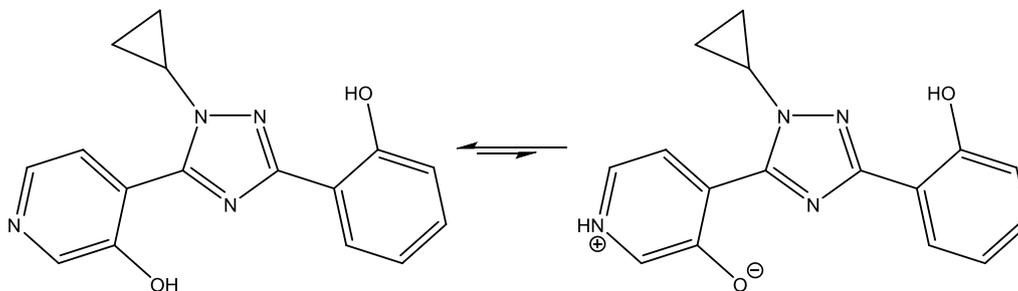


Abbildung 98: Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums der Verbindung BAY 1855054 im aromatischen Bereich mit der Zuordnung der ^1H -Signale.

Im aromatischen ppm-Bereich (Abbildung 98) und darüber hinaus ist zu erkennen, dass sowohl scharfe, gut aufgelöste Signale als auch breite, schlecht aufgelöste Signale zu erkennen sind. Aufgrund dieser Tatsache lassen sich die beiden Signalgruppen den jeweiligen aromatischen Gruppen zuordnen. Die breiten Signale lassen auf eine Dynamik im Molekül schließen. Diese Dynamik liegt bei dem Teil des 3-Hydroxypyridins aufgrund von tautomeren Grenzformen vor. Das Tautomeren-Gleichgewicht ist in Schema 12 dargestellt und liegt eher auf der linken Seite wo die Hydroxy-Gruppe protoniert vorliegt.

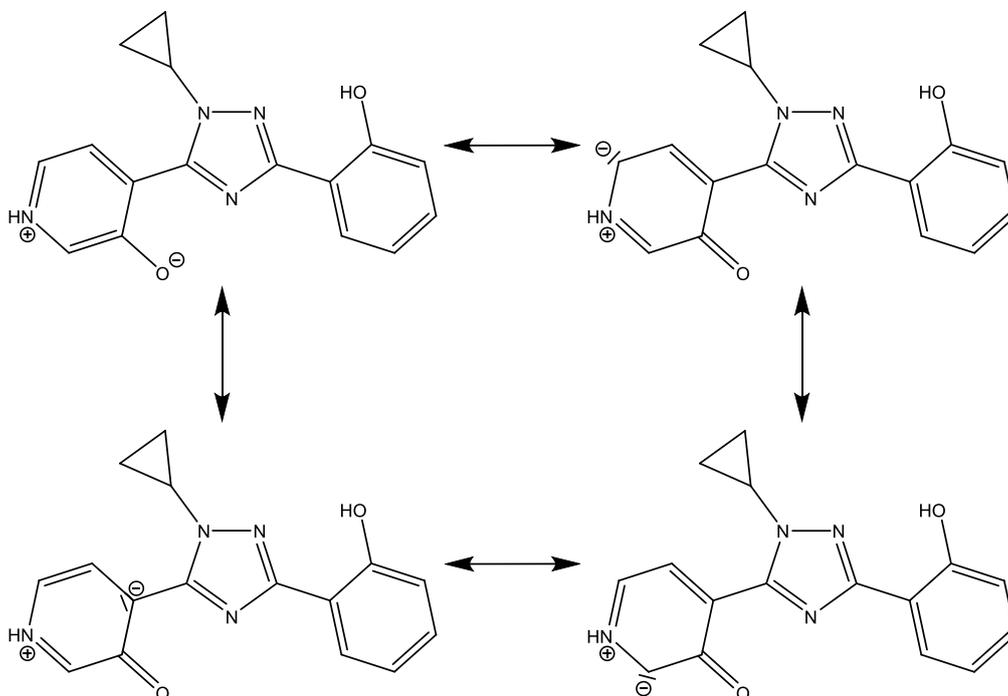


Schema 12: Tautomeren-Gleichgewicht des Liganden BAY 1855054; links: neutrale Struktur; rechts: zwitterionische Struktur.

Zu der tautomeren Form, bei der das Stickstoff-Atom protoniert vorliegt, gibt es mehrere mesomere Grenzstrukturen, bei denen die negative Ladung über den aromatischen Ring

Ergebnisse und Diskussion

stabilisiert wird und die Enolat-Form in eine Keto-Form übergeht (Schema 13). Demnach sollte im ^{13}C -Spektrum ein Signal für eine Carbonyl-Funktion detektiert werden können. Da es hier (Abbildung 101) aber nicht der Fall ist, kann das Gleichgewicht so beschrieben werden wie es zuvor in Schema 12 gezeigt ist.



Schema 13: Mesomerie-Gleichgewichte der zwitterionischen Struktur des Liganden BAY 1855054 zwischen Enolat-Form (oben links) und Keto-Form.

Demnach werden die breiten Signale mit chemischen Verschiebungen von 7.75 ppm, 8.26 ppm und 8.45 ppm den Protonen H-2 – H-4 zugeordnet. Das Signal mit der geringsten chemischen Verschiebung zeigt ein Aufspaltungsmuster eines breiten Dubletts und wird durch Vergleich mit den Literaturwerten eines unsubstituierten 3-Hydroxypyridins^[58] dem Proton H-4 zugeordnet. Zudem ist das Proton H-4 von den drei zur Wahl stehenden Protonen räumlich betrachtet am weitesten von den Atomen entfernt, die die Dynamik der tautomeren Strukturen beeinflussen.

Die scharfen Signale mit chemischen Verschiebungen von 6.96 ppm, 6.98 ppm, 7.33 ppm und 7.95 ppm gehören zu dem Phenyl-Ring, also zu den Protonen H-9 – H12. Bei der Zuordnung der einzelnen Signale wird auch hier wieder die Tatsache berücksichtigt, dass die zur Hydroxy-Gruppe *meta*-ständigen Protonen tieffeldverschoben sind.^[58] Anhand der verschiedenen Aufspaltungsmuster können die Protonen eindeutig zugeordnet werden. Das Signal mit der größten chemischen Verschiebung ($\delta = 7.95$ ppm) zeigt ein Dublett von Dubletts und wird demnach dem Proton H-9 zugeordnet. Das nächste Signal ($\delta = 7.33$ ppm) spaltet in einem Dublett von Dubletts von Dubletts auf, wobei zwei gleichstarke ^3J -Kopplungen zu den direkt benachbarten Protonen und eine schwache ^4J -Kopplung zu sehen sind. Diesem Signal wird das Proton H-11 zugeordnet. Die beiden Signale mit den kleinsten chemischen Verschiebungen ($\delta = 6.96$ ppm und $\delta = 6.98$ ppm) sind zwar nicht

Ergebnisse und Diskussion

vollständig voneinander getrennt, trotzdem lässt sich eine Zuordnung der beiden Signale eindeutig durchführen. Die Aufspaltungsmuster – Dublett bei $\delta = 6.98$ ppm und Dublett von Dubletts bei $\delta = 6.96$ ppm – zeigen, dass das erste Signal H-10 und das zweite Signal H-12 zuzuordnen ist.

Das ^{13}C -NMR-Spektrum (Abbildung 101) zeigt die gesamte Anzahl von 15 Signalen. Die Signale können mit Hilfe des CH-Cosy-Spektrums (Abbildung 99) bzw. des CH-Longrange-Spektrums (Abbildung 100) eindeutig zugeordnet werden. Im CH-Cosy-Spektrum sind die Signale der zueinander gehörenden CH-Gruppen farblich gekennzeichnet.

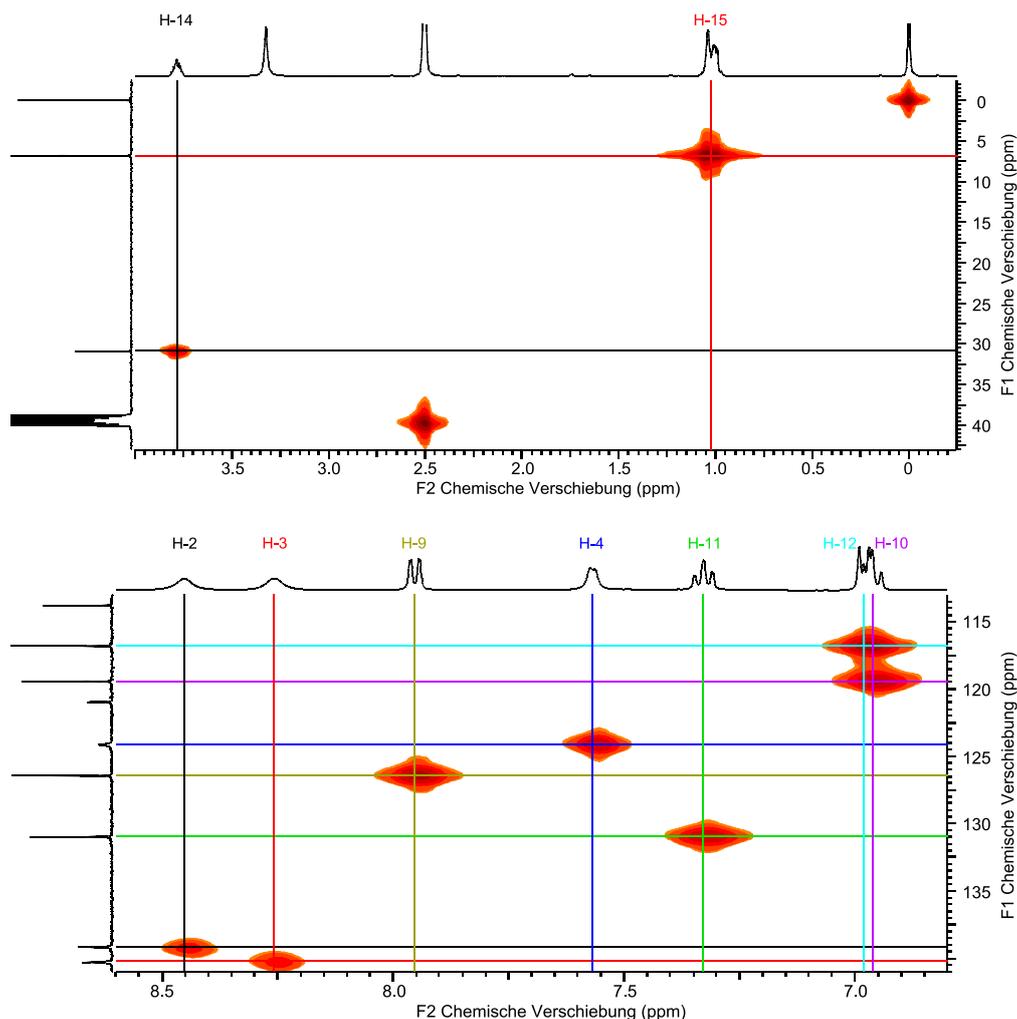


Abbildung 99: Ausschnitte aus dem CH-Cosy-NMR-Spektrum der Verbindung BAY 1855054; oben: aliphatischer Bereich; unten: aromatischer Bereich.

Demnach bleiben noch die Signale für die quartären Kohlenstoff-Atome C-1, C-5, C-6, C-7, C-8 und C-13 übrig, die über das CH-Longrange-Spektrum mit Hilfe von ^3J - und ^4J -Kopplungen zwischen Kohlenstoff- und Wasserstoff-Atomen zugeordnet werden. Das erste Signal mit einer chemischen Verschiebung von 113.8 ppm zeigt jeweils ^3J -Kopplungen zu OH-13, H-12 und H-10 und kann somit C-8 zugeordnet werden. Das nächste Signal – rot gekennzeichnet – weist keine Kopplungen zu Protonen auf. Betrachtet man das gesamte

Ergebnisse und Diskussion

CH-Longrange-Spektrum ist zu erkennen, dass kein Kohlenstoff-Signal des 3-Hydroxypyridin-Rings eine Kopplung zu Protonen aufweist.

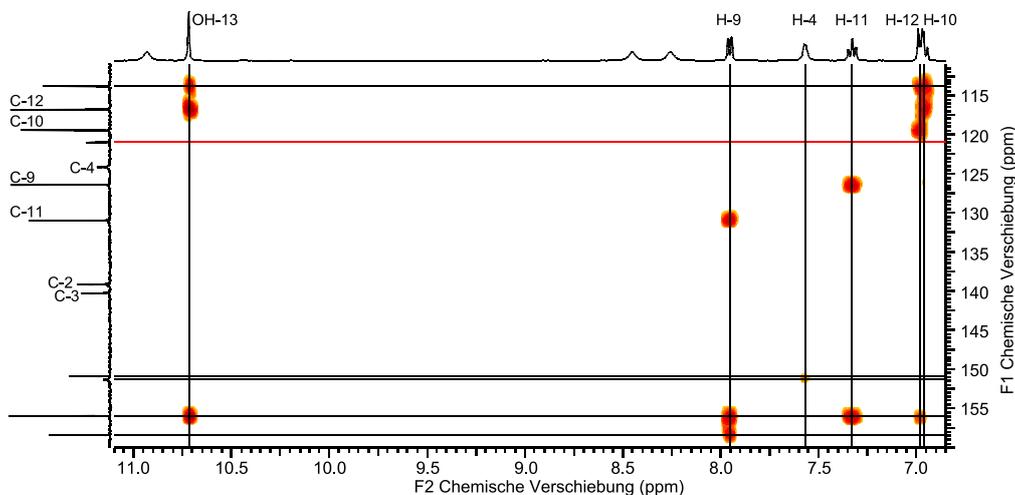


Abbildung 100: Ausschnitt aus dem CH-Longrange-NMR-Spektrum der Verbindung BAY 1855054 im aromatischen Bereich.

Diese Tatsache ist mit der Dynamik in diesem Molekülteil zu begründen, weshalb die Signalintensitäten deutlich geringer, die Signale schlechter aufgelöst sind und es so zu keinen intensiven Kopplungen kommt. Es kann sich bei diesem Signal aber nur um C-5 handeln, da es keine Heteroatome in direkter Nachbarschaft besitzt, die eine Tieffeldverschiebung des Signals zur Folge hätten. Die beiden Signale mit chemischen Verschiebungen von 150,9 ppm und 151,4 ppm koppeln jeweils schwach mit H-4 und gehören somit zu dem Molekülteil des 3-Hydroxypyridins. Die Signale können den quartären Kohlenstoff-Atomen C-1 und C-6 zugeordnet werden, wobei das kleine, breite Signal bei $\delta = 151,4$ ppm zu C-1 gehört. Das Signal mit chemischer Verschiebung von 156,0 ppm koppelt mit H-9, H-11, H-12 und OH-13 und kann somit C-13 zugeordnet werden. Das Signal bei $\delta = 158,4$ ppm koppelt ausschließlich mit H-9 und wird somit C-7 zugeordnet.

Die vollständige Zuordnung der Kohlenstoff-Atome ist in folgendem ^{13}C -NMR-Spektrum (Abbildung 101) gezeigt.

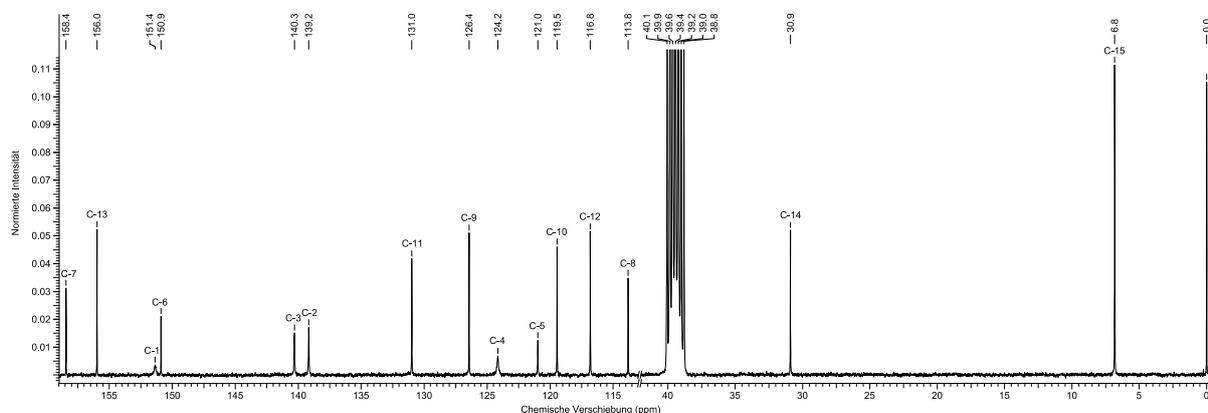


Abbildung 101: Ausschnitt aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung BAY 1855054 mit der Zuordnung aller ^{13}C -Signale.

2.4.2 Strukturaufklärung des Liganden im Festkörper

Zur Synthese von Einkristallen des Liganden wird dieser zunächst in destilliertem Wasser suspendiert zum Sieden erhitzt. Anschließend wird gerade so viel Acetonitril/Ethanol-Gemisch zugegeben, bis sich der Ligand vollständig löst. Über Nacht im Kühlschrank bilden sich farblose Einkristalle, die mit Hilfe von Röntgenstrukturanalyse untersucht werden. Der Ligand BAY 1855054 kristallisiert in der monoklinen Raumgruppe $P2_1/c$ mit einer zweizähligen Schraubenachse in Richtung b und einer Gleitspiegelebene senkrecht zu b mit Gleitrichtung c . Die Verfeinerung der Struktur liefert $R_1 = 4.4\%$ und $wR_2 = 12.9\%$.

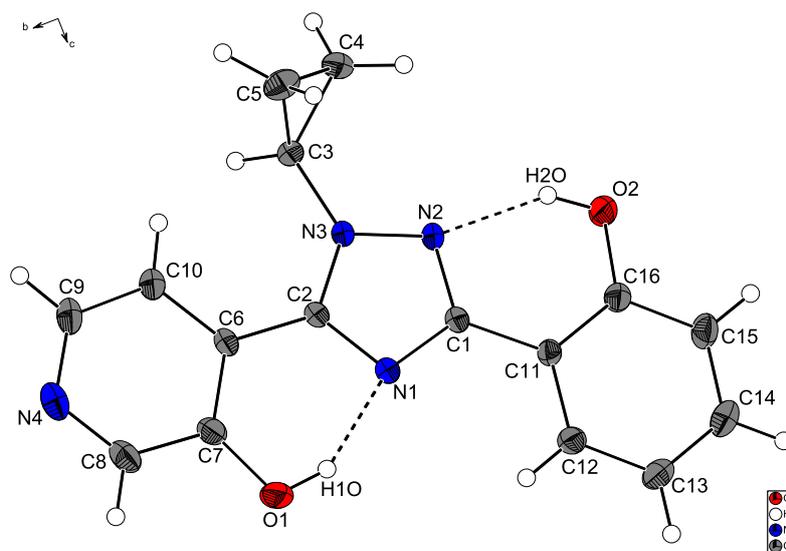


Abbildung 102: Ausschnitt aus der Kristallstruktur des Liganden BAY 1855054; Ortep-Darstellung; die Schwingungsellipsoide entsprechen 50 % der Aufenthaltswahrscheinlichkeit.

Abbildung 102 zeigt einen Ausschnitt der Kristallstruktur des Liganden BAY 1855054. Es sind auch hier die beiden intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen zu erkennen, die das aromatische Gerüst in eine planare Form legen. Die Wasserstoffbrückenbindungen sind in Tabelle 33 genauer aufgelistet.

Tabelle 33: Übersicht über die Wasserstoffbrückenbindungen

D – H ... A	d(D – H)	d(H ... A)	d(D ... A)	$\angle(DHA)$
O1 – H1O ... N1	0.879(13) Å	1.819(14) Å	2.6184(12) Å	150.1(15)°
O2 – H2O ... N2	0.863(13) Å	1.904(15) Å	2.6584(11) Å	145.1(15)°

Ergebnisse und Diskussion

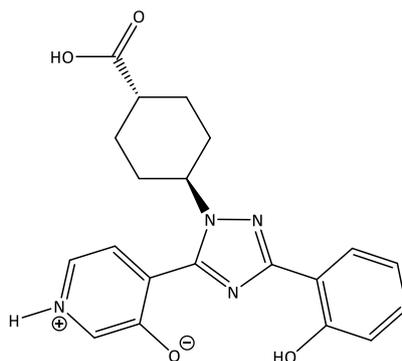


Abbildung 103: Strukturformel des Liganden BAY 1808856.

Im Vergleich zu dem Liganden BAY 1808856 (Abbildung 103), der innerhalb dieses Projektes von Fabian Löffler untersucht wurde^[87], liegt der Ligand BAY 1855054 nicht in einer zwitterionischen Form vor. Hier kristallisiert die neutrale Form des zuvor gezeigten tautomeren Gleichgewichts (Schema 12). Der Grund hierfür liegt womöglich an dem Substituenten am Stickstoff-Atom des Triazols.

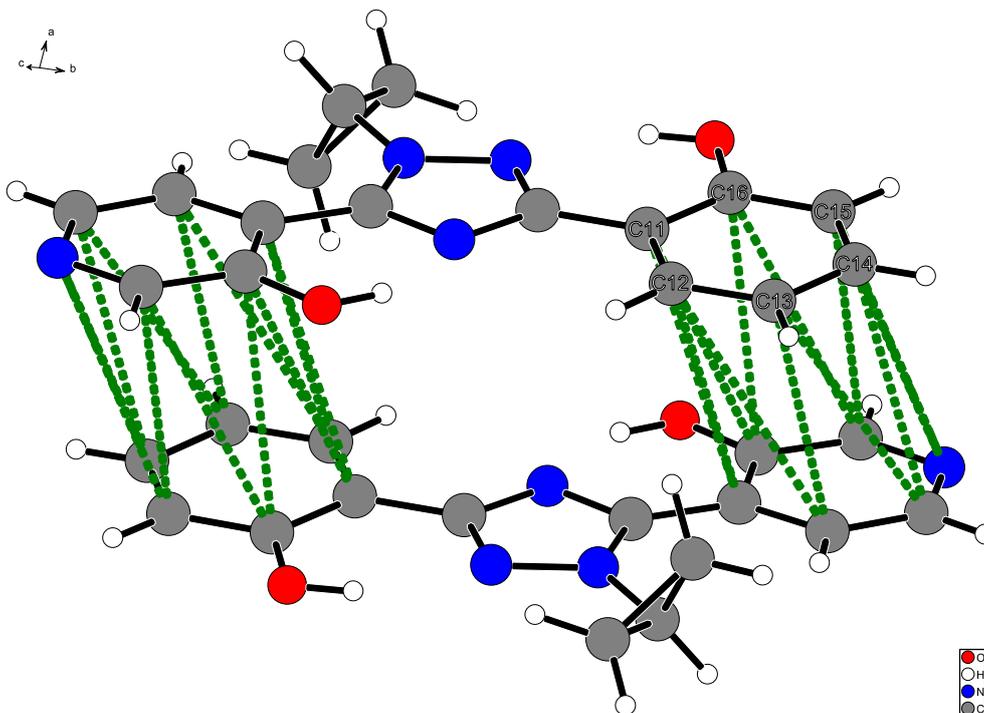


Abbildung 104: Ausschnitt aus der Kristallstruktur; π - π -Wechselwirkungen.

Im Kristall stabilisiert sich das System über π - π -Wechselwirkungen zwischen zwei Molekülen (Abbildung 104), die sich planar übereinander legen. Es interagiert jeweils ein Phenol-Ring des einen Moleküls mit einem Hydroxypyridin-Ring eines zweiten Moleküls. Die Abstände der Atome des Phenyl-Rings zu der Ebene des Hydroxypyridin-Rings sind in Tabelle 34 angegeben und liegen in dem Bereich, in dem π - π -Stacking auftritt.

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 34: Übersicht über die Abstände der Kohlenstoff-Atome des Phenyl-Rings zur Ebene des Hydroxypyridin-Rings

C#	Abstand d in Å
C11	3.2923(11)
C12	3.3945(10)
C13	3.2837(12)
C14	3.3506(12)
C15	3.4310(12)
C16	3.4590(11)

2.4.3 Cyclovoltammetrische Untersuchungen

Das Redox-Verhalten der Eisen-Komplexe des Liganden BAY 1855054 wird ebenfalls im partiell wässrigen Medium $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ bei unterschiedlichen pH-Werten untersucht. Die Untersuchungen wurden in der Vertiefungsarbeit von Thomas Klein unter meiner Betreuung durchgeführt.^[88] Wie bei den anderen Liganden zuvor wird eine 3-Elektrodenschaltung gewählt, bestehend aus einer Quecksilbertropf-Elektrode als Arbeitselektrode, einer Ag/AgCl-Elektrode als Referenzelektrode und einem Platin-Draht als Gegenelektrode. Auch hier sind die Lösungen 1.5 mM an Eisen(III) und 4.5 mM an Ligand BAY 1855054 konzentriert. Da mit diesem Liganden aufgrund zu geringer zur Verfügung gestellter Substanzmenge keine potentiometrischen Untersuchungen durchgeführt werden konnten, können die Cyclovoltammogramme nur qualitativ beschrieben und interpretiert werden.

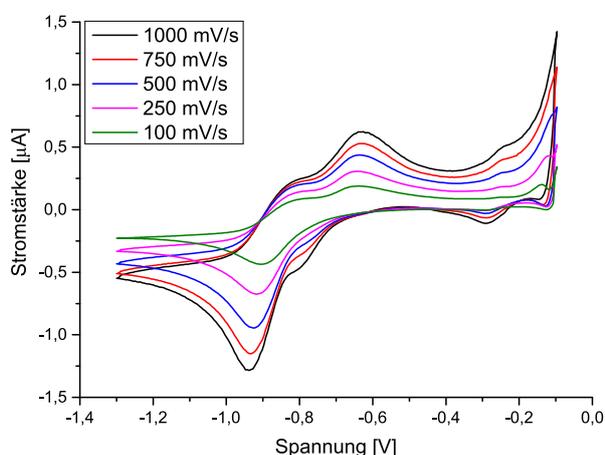


Abbildung 105: Cyclovoltammogramme (pH = 7.6, $[\text{Fe}]_{\text{total}} = 1.5 \text{ mM}$, $[\text{L}]_{\text{total}} = 4.5 \text{ mM}$, $x_{\text{DMSO}} = 0.20$, Hg-Tropf-Arbeitselektrode); unterschiedliche Scangeschwindigkeiten v sind in dem Bild angegeben.

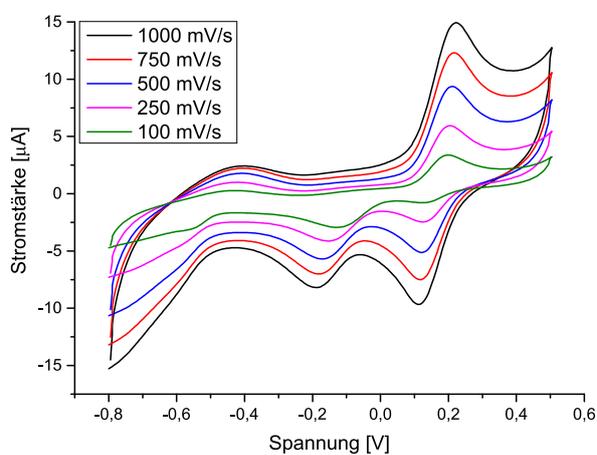
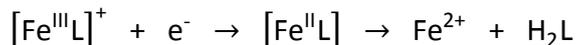


Abbildung 106: Cyclovoltammogramme (pH = 3.9, $[\text{Fe}]_{\text{total}} = 1.5 \text{ mM}$, $[\text{L}]_{\text{total}} = 4.5 \text{ mM}$, $x_{\text{DMSO}} = 0.20$, Au-Arbeitselektrode); unterschiedliche Scangeschwindigkeiten v sind in dem Bild angegeben.

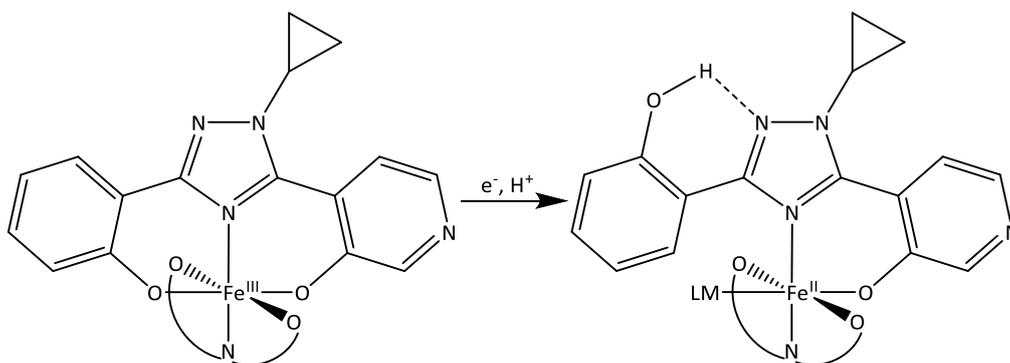
Abbildung 105 zeigt das aufgenommene Cyclovoltammogramm bei einem pH-Wert von 7.6. Es lässt sich erkennen, dass drei redox-aktive Spezies im Potentialbereich von -0.1 – -1.3 V vorliegen. Die erste befindet sich bei einem Potential von etwa -250 mV vs. Ag/AgCl. Durch Vergleich mit einem Cyclovoltammogramm bei pH 3.9 (Abbildung 106) kann dieser Spezies ein 1:1-Komplex zugeordnet werden. Die reduzierten 1:1-Komplexe sind in saurer Lösung

Ergebnisse und Diskussion

(pH < 4) nicht stabil und zerfallen nach folgender Gleichung zu freiem, solvatisiertem Fe²⁺ und protoniertem Liganden:



Bei den zwei weiteren Spezies, die bei pH 7.6 (Abbildung 105) zu finden sind, wird vermutet, dass es sich hierbei um eine Umlagerungsreaktion während des Redox-Prozesses von der einen in die andere Spezies handelt. Es ist zu erkennen, dass der Reduktionspeak der zweiten Spezies bei etwa -800 mV vs. Ag/AgCl und der Oxidationspeak der dritten Spezies bei etwa -830 mV vs. Ag/AgCl nicht vollständig ausgebildet sind. Im Gegensatz dazu sind der Oxidationspeak der zweiten Spezies bei -630 mV vs. Ag/AgCl und der Reduktionspeak der dritten Spezies bei -938 mV vs. Ag/AgCl deutlich stärker ausgeprägt. Dies bedeutet, dass sich nach Reduktion der dritten Spezies diese zum Teil in die zweite Spezies umwandelt. Nach Oxidation der zweiten Spezies wandelt sich diese wieder größtenteils in die dritte Spezies um. Schema 14 zeigt einen plausiblen Vorschlag für diese Umlagerung. Hier wird die Umwandlung eines 120-Teilchens zu einem 121-Teilchen betrachtet, bei dem der phenolische Substituent am Triazol protoniert wird. Ein protoniertes Phenol ist weniger nukleophil und verliert somit die Bindung zum Metallzentrum. Des Weiteren kann der phenolische Substituent durch die Protonierung eine Wasserstoffbrückenbindung zu einem Stickstoff-Atom des Triazols ausbilden. Diese Annahme einer Umwandlung wird durch das aufgenommene Cyclovoltammogramm bei einer Scangeschwindigkeit von $v = 100 \text{ mV/s}$ (Abbildung 105, grüne Kurve) bestärkt. Dort sieht es so aus als sei der Prozess der zweiten Spezies ein irreversibler Prozess, da kein Reduktionspeak zu sehen ist.



Schema 14: Protonierung des 120-Teilchens zum 121-Teilchen.

Abbildung 107 zeigt das aufgenommene Cyclovoltammogramm bei pH = 11.9. Erst ab diesem pH-Wert liegt ausschließlich eine redox-aktive Spezies vor. Hierbei handelt es sich um den 1:2-Komplex. Das Redox-Potential dieser Spezies kann zu -945 mV vs. Ag/AgCl angegeben werden. Die Peakseparation ΔE_p beträgt etwa 106 mV. In Abbildung 108 ist durch linearen Fit der Auftragung der anodischen Peakströme gegen die Wurzel der Scangeschwindigkeit gezeigt, dass es sich auch bei diesem Prozess um einen diffusionskontrollierten Prozess handelt.

Ergebnisse und Diskussion

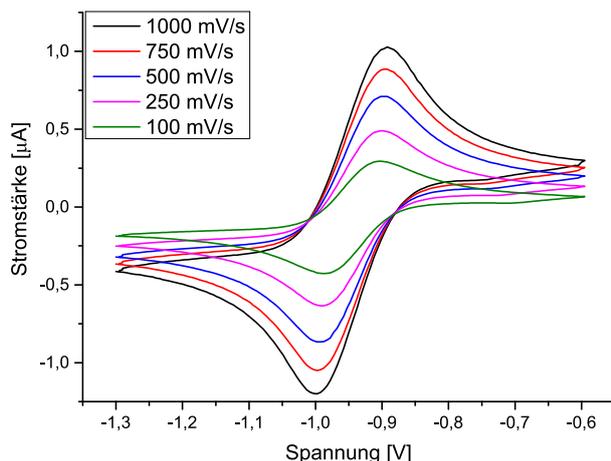


Abbildung 107: Cyclovoltammogramme des 1:2-Komplexes $[\text{FeL}_2]^{2-}$ ($\text{pH} = 11.9$, $[\text{Fe}]_{\text{total}} = 1.5 \text{ mM}$, $[\text{L}]_{\text{total}} = 4.5 \text{ mM}$, $x_{\text{DMSO}} = 0.20$, Hg-Tropf-Arbeits Elektrode); unterschiedliche Scangeschwindigkeiten v sind in dem Bild angegeben.

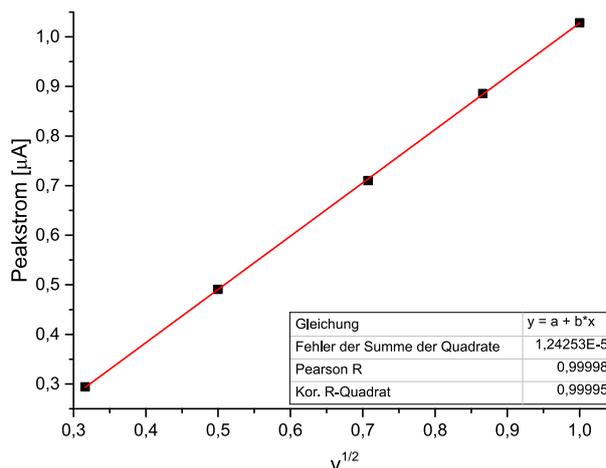


Abbildung 108: Auftragung des anodischen Peakstroms gegen die Wurzel der Scangeschwindigkeit für den quasi-reversiblen Prozess von $[\text{FeL}_2]^{2-}$ bei $\text{pH} = 11.9$.

Unter physiologischen Bedingungen liegen demnach mehrere redox-aktive Komplexe vor, deren Redox-Potential zum größten Teil im kritischen Bereich des oxidativen Stresses liegen. Erst bei sehr hohen pH-Werten liegt ausschließlich der 1:2-Komplex vor, dessen Redox-Potential unter Berücksichtigung des Standardpotentials der Vergleichselektrode (+ 202 mV) und des partiell wässrigen Mediums ($x_{\text{DMSO}} = 0.20$, + 200 mV) zu -543 mV vs. NHE im wässrigen Medium abgeschätzt werden kann. Da der reine 1:2-Komplex erst ab pH 12 isoliert vorliegt, wurde dieser Ligand nicht intensiver untersucht.

2.5.1 Strukturaufklärung des Liganden in Lösung mittels NMR-Spektroskopie

Aufgrund der C_5 -Symmetrie des Moleküls (Abbildung 109) werden im ^1H -NMR-Spektrum 13 Signale erwartet, sechs davon im aliphatischen ppm-Bereich für die Protonen H-14, H-15a/b, H-16a/b und H-17. Sieben der Signale befinden sich im aromatischen ppm-Bereich für die Protonen H-2 – H-5 und H-11 – H-13. Im ^{13}C -NMR-Spektrum sollten 18 Signale zu sehen sein. Zur Strukturaufklärung werden sowohl eindimensionale Spektren (^1H und ^{13}C) als auch zweidimensionale Spektren (HH-Cosy, CH-Cosy und CH-Longrange) aufgenommen.

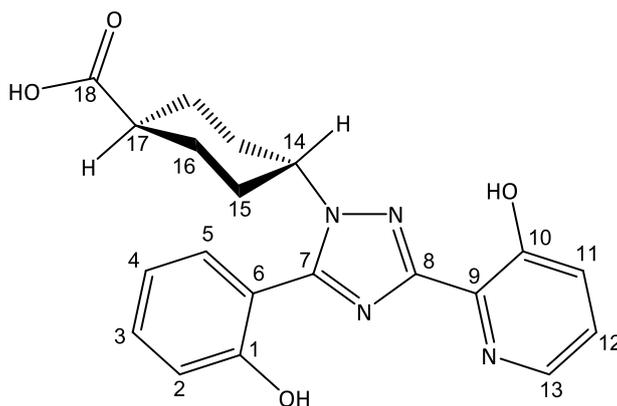


Abbildung 109: Strukturformel des Liganden BAY 1844301 mit nummerierten Kohlenstoff-Atomen; die Protonen werden der Übersicht halber weggelassen.

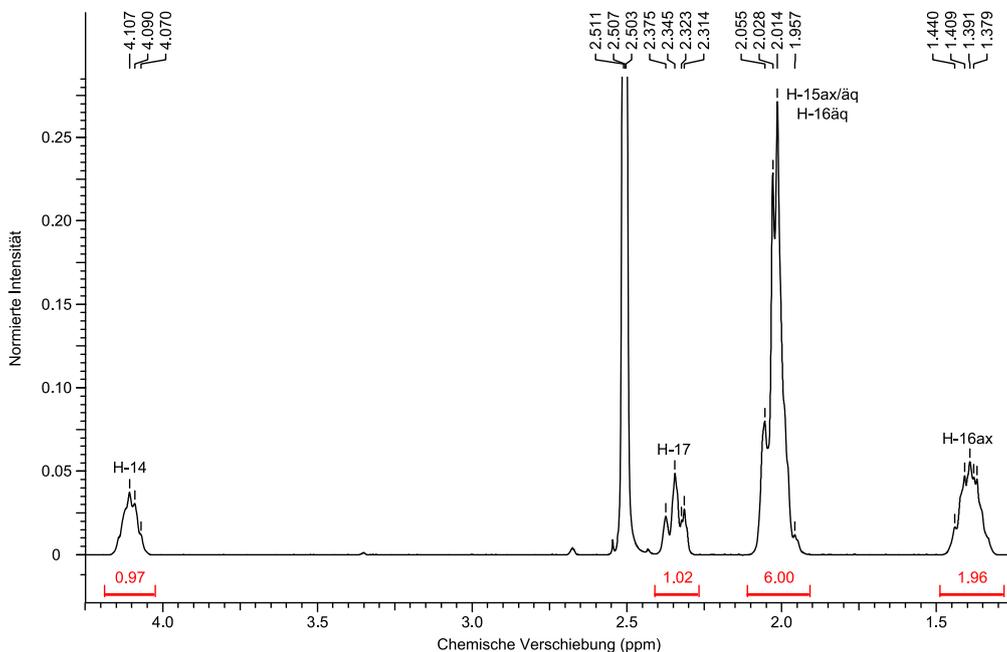


Abbildung 110: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrums der Verbindung BAY 1844301 im aliphatischen Bereich mit der Zuordnung der ^1H -Signale.

Im aliphatischen ppm-Bereich des ^1H -NMR-Spektrums (Abbildung 110) werden vier Signale detektiert. Anhand der Integrationen und der chemischen Verschiebungen lassen sich die beiden letzten Signale eindeutig H-14 (4.09 ppm) und H-17 (2.35 ppm) zuordnen. Für beide

Ergebnisse und Diskussion

Signale sollte ein Triplett von Triplets zu sehen sein, die laut Strukturformel gleiches Aussehen haben sollten, da sich beide Protonen in axialer Position am Cyclohexan-Ring befinden. Sowohl H-14 als auch H-17 haben in der direkten Nachbarschaft zwei zueinander enantiotope CH₂-Gruppen, mit denen sie koppeln. Die axial-axial-Kopplung ist im Cyclohexan deutlich stärker ($^3J_{ax-ax} = 7 - 12$ Hz) als die axial-äquatorial-Kopplung bzw. äquatorial-äquatorial-Kopplung ($^3J_{ax-äq} = ^3J_{äq-äq} = 2 - 5$ Hz).^[58] Abbildung 111 zeigt die drei theoretisch möglichen Aufspaltungsmuster, die je nach Stellung des Protons H-14 zustande kommen können.

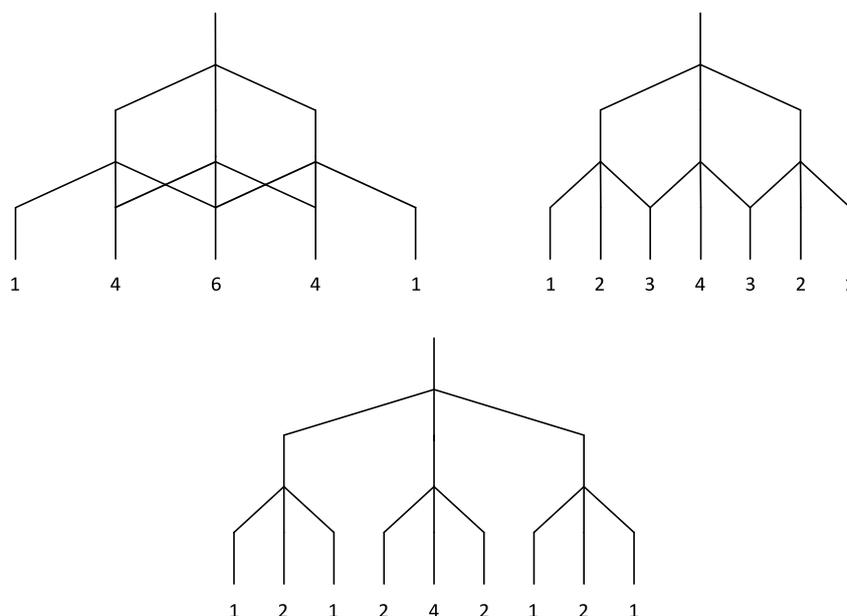


Abbildung 111: mögliche Aufspaltungsmuster für H-14/H-17 mit Angabe der jeweiligen Intensitätsverhältnisse der einzelnen Signale; oben: Proton steht äquatorial; unten: Proton steht axial.

In Abbildung 111 sind oben die beiden Aufspaltungsmuster für H-14/H-17 in äquatorialer Stellung am Cyclohexan-Ring gezeigt. Auf der linken Seite wird angenommen, dass die Kopplungen zu den benachbarten Protonen H-15/H-16 jeweils schwach und zudem gleich groß sind. Es handelt sich um eine äquatorial-axiale und eine äquatorial-äquatoriale Kopplung. Auf der rechten Seite wird hingegen angenommen, dass die Kopplungen zu den benachbarten Protonen H-15/H-16 zwar immer noch schwach sind, aber eine der Kopplungen doppelt so groß ist als die andere. Es resultiert auf der linken Seite ein Signal mit fünf Peaks mit einem Intensitätsverhältnis von 1 – 4 – 6 – 4 – 1 und auf der rechten Seite ein Signal mit sieben Peaks mit einem Intensitätsverhältnis von 1 – 2 – 3 – 4 – 3 – 2 – 1. Abbildung 111 unten zeigt das Aufspaltungsmuster für H-14/H-17 in axialer Position am Cyclohexan-Ring. Hier ist die Stärke der Kopplungen deutlich verschieden. Es existiert eine starke axial-axiale und eine schwache axial-äquatoriale Kopplung zu den benachbarten Protonen. Dementsprechend resultiert ein Signal mit neun Peaks mit einem Intensitätsverhältnis von 1 – 2 – 1 – 2 – 4 – 2 – 1 – 2 – 1. Für H-17 zeigt sich im ¹H-NMR-Spektrum (Abbildung 110) angedeutet der zuletzt beschriebene Fall mit Kopplungskonstanten von $^3J_{17-16ax} = 12.0$ Hz und $^3J_{17-16äq} = 3.6$ Hz. Für H-14 sollte es genauso sein. Allerdings ist das Signal nicht gut aufgelöst und es zeigt sich eher ein Multiplett als das

Ergebnisse und Diskussion

geforderte Tripletts von Tripletts. Vom Aussehen her gleicht es eher dem Fall, dass H-14 äquatorial steht und die beiden Kopplungen zu den benachbarten Protonen H-15 gleich groß sind (Abbildung 111 oben links). Durch Vergleich mit der erhaltenen Kristallstruktur (Kapitel 2.5.2) ist dies aber nicht möglich. H-14 und H-17 müssen entweder beide axial oder beide äquatorial stehen, also *trans*-ständig zueinander stehen. Eine gemischte Anordnung (ein Proton axial und eines äquatorial) ist nicht möglich.

Die Integrationen der ersten beiden Signale zeigen, dass eine enantiotope Gruppe eine unterschiedliche chemische Verschiebung gegenüber den anderen dreien hat und deutlich hochfeldverschoben erscheint. Hierbei handelt es sich um das Signal H-16ax, welches im HH-Cosy-Spektrum (Abbildung 112) mit H-17, aber nicht mit H-14, koppelt.

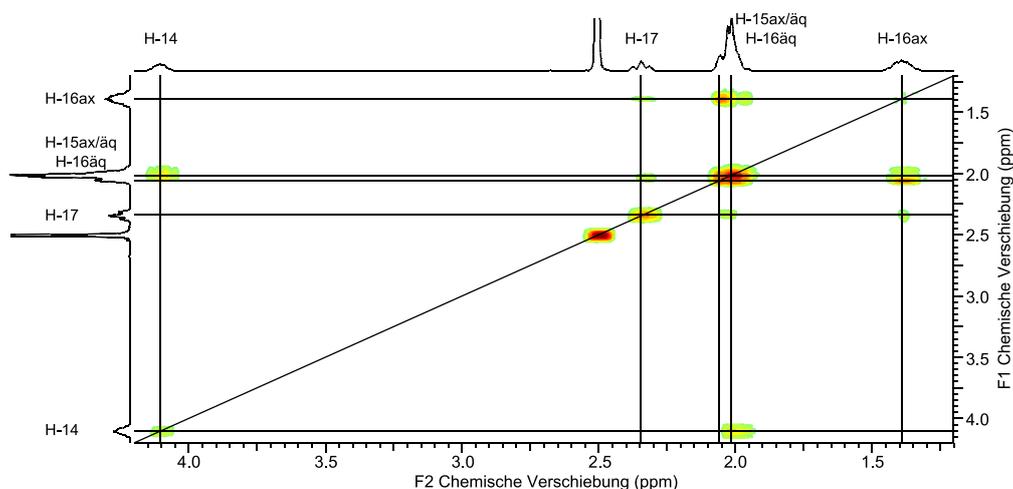


Abbildung 112: Ausschnitt aus dem HH-Cosy-NMR-Spektrum der Verbindung BAY 1844301 im aliphatischen Bereich.

Das Multiplett bei chemischen Verschiebungen von 1.96 ppm – 2.06 ppm beinhaltet drei sich überlagernde Signale von H-15ax, H-15äq und H-16äq. Hierbei treten sowohl geminale (2J -)Kopplungen zwischen H-16ax und H-16äq und zwischen H-15ax und H-15äq als auch vicinale (3J -)Kopplungen zwischen H-15 und H-16 auf. Zudem koppeln die Protonen H-16 noch mit H-17 und H-15 mit H-14. Es müssten theoretisch für alle drei Protonen H-15ax, H-15äq und H-16äq ein dddd als Aufspaltungsmuster resultieren.

Im aromatischen ppm-Bereich (Abbildung 113) treten vier Signale auf, wovon eines als Multiplett von vier überlagerten Signalen zu deuten ist. Lediglich drei der Signale sind scharf voneinander getrennt und zeigen das jeweilige Aufspaltungsmuster. Dem Signal mit einer chemischen Verschiebung von 8.20 ppm wird H-13 zugeordnet, da das Signal aufgrund der Nachbarschaft zu einem Stickstoff-Atom tieffeldverschoben wird. Das Signal zeigt auch das theoretisch zu erwartende Aufspaltungsmuster (dd) durch Kopplungen zu H-12 (starke 3J -Kopplung) und zu H-11 (schwache 4J -Kopplung). Im HH-Cosy-Spektrum (Abbildung 114) ist zu erkennen, dass die benachbarten H-Atome H-12 und H-11 in dem Multiplett zu finden sind.

Ergebnisse und Diskussion

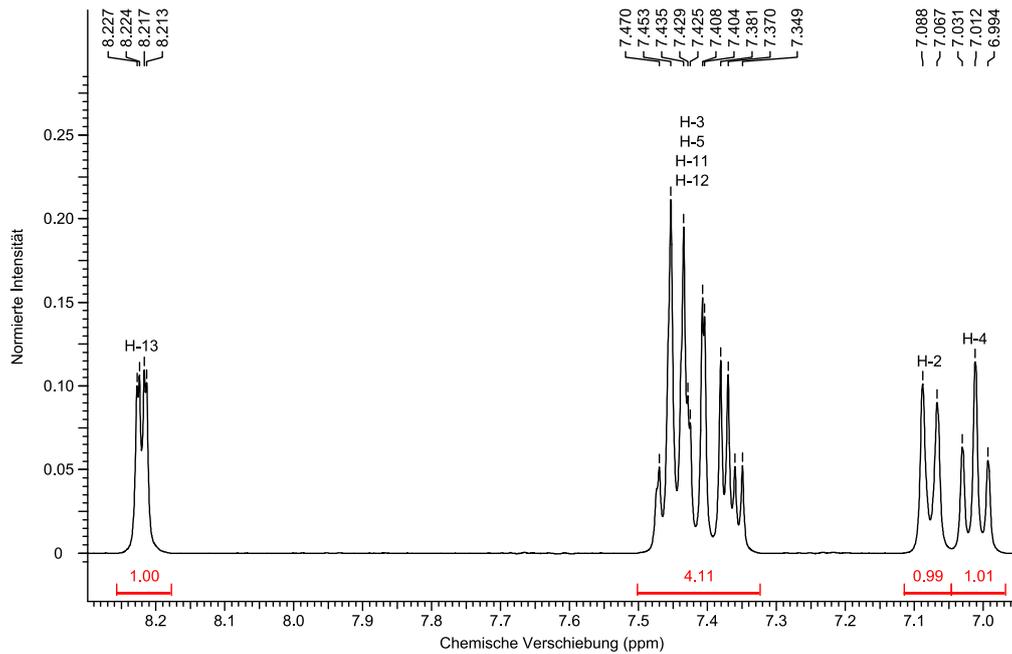


Abbildung 113: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrums der Verbindung BAY 1844301 im aromatischen Bereich mit der Zuordnung der ^1H -Signale.

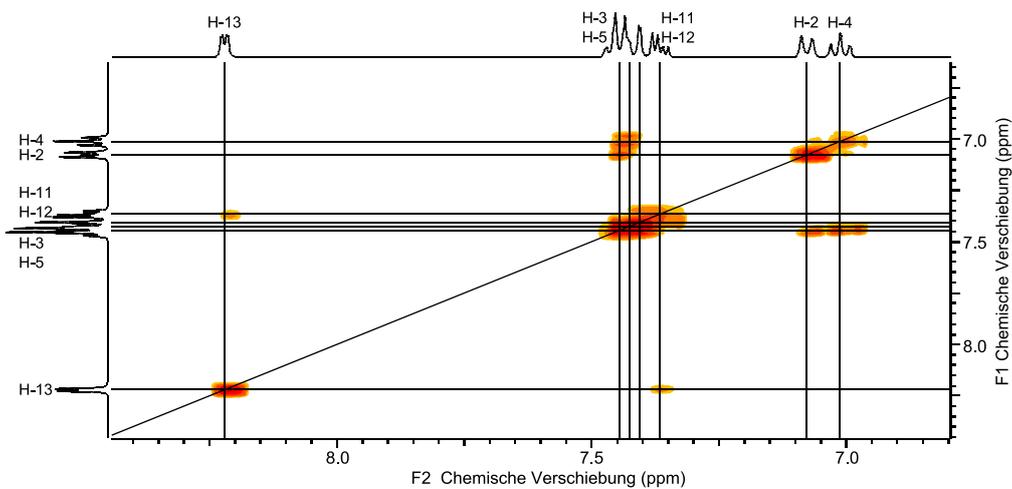


Abbildung 114: Ausschnitt aus dem HH-Cosy-NMR-Spektrum der Verbindung BAY 1844301 im aromatischen Bereich.

Die ersten beiden Signale mit chemischen Verschiebungen von 7.01 ppm und 7.08 ppm werden den Protonen H-2 und H-4 zugeordnet, da die Signale der zur OH-Gruppe *meta*-ständigen Protonen (H-3 und H-5) tieffeldverschoben werden und somit auch in dem Multiplett zu liegen kommen. Betrachtet man sich das Multiplett genauer, ist zu erkennen, dass die bei niedrigeren ppm-Werten auftretenden Signale den Protonen H-11 und H-12 zuzuordnen sind, wohingegen die Signale mit höheren chemischen Verschiebungen den Protonen H-3 und H-5 zugeordnet werden können. Eine genauere Zuordnung ist allerdings hierbei nicht möglich.

Ergebnisse und Diskussion

Das ^{13}C -NMR-Spektrum (Abbildung 117) zeigt die gesamte Anzahl von 18 Signalen. Die Signale können mit Hilfe des CH-Cosy-Spektrums (Abbildung 115) bzw. des CH-Longrange-Spektrums (Abbildung 116) eindeutig zugeordnet werden. Im CH-Cosy-Spektrum sind die Signale der zueinander gehörenden CH-Gruppen farblich gekennzeichnet.

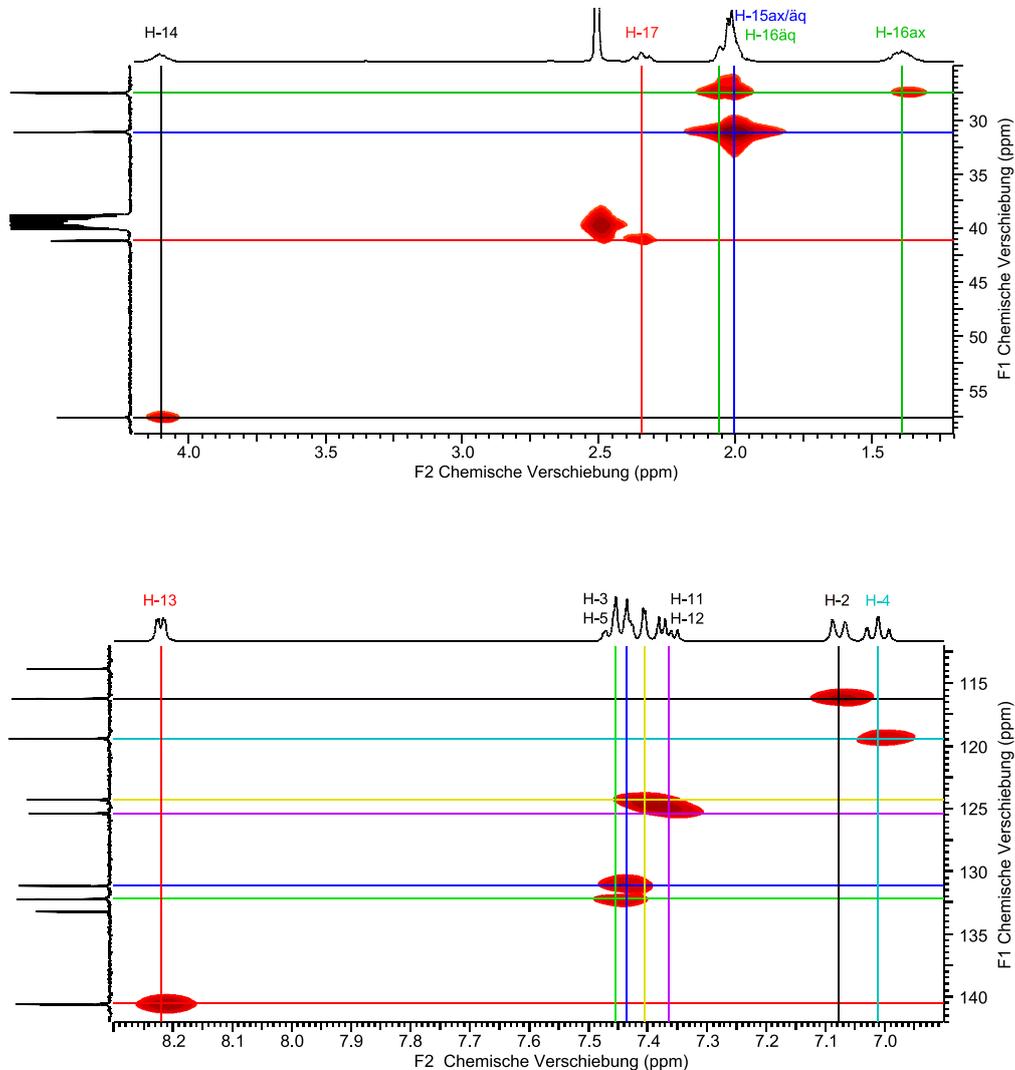


Abbildung 115: Ausschnitt aus dem CH-Cosy-NMR-Spektrum der Verbindung BAY 1844301; oben: aliphatischer Bereich; unten: aromatischer Bereich.

Somit können zunächst die Signale für C-2, C-4 und C-13 eindeutig zugeordnet werden. Die Zuordnung von C-3, C-5, C-11 und C-12 und die der quartären Kohlenstoff-Atome C-1, C-6, C-7, C-8, C-9, C-10 und C-18 erfolgt mit Hilfe des CH-Longrange-Spektrums.

Ergebnisse und Diskussion

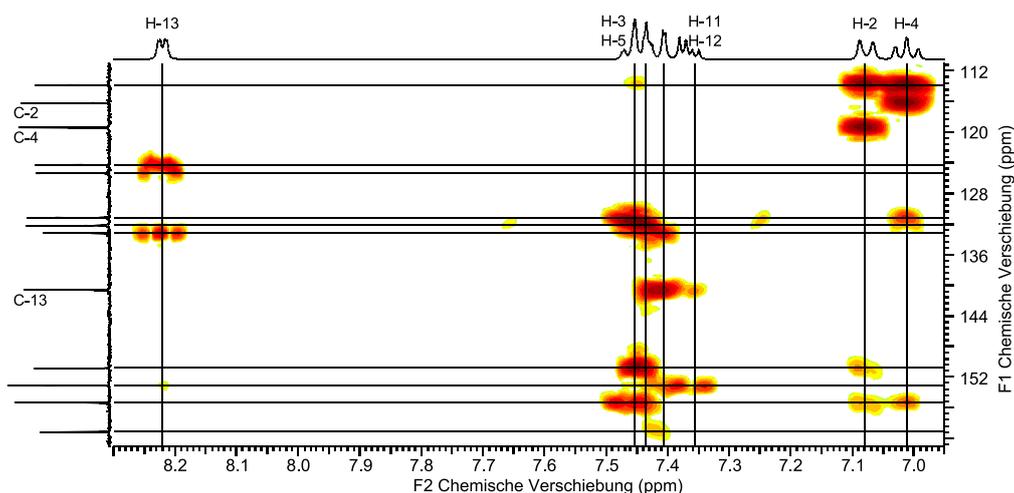


Abbildung 116: Ausschnitt aus dem CH-Longrange-NMR-Spektrum der Verbindung BAY 1844301 im aromatischen Bereich.

Das erste Signal mit einer chemischen Verschiebung von 113.9 ppm kann aufgrund der Kopplungen zu H-2, H-4 und H-5 dem quartären Kohlenstoff-Atom C-6 zugeordnet werden. Die nächsten beiden Signale ($\delta = 124.3$ und 125.4 ppm) können aufgrund der Kopplung zu H-13 den Signalen von C-11 und C-12 zugeordnet werden. Die Werte der chemischen Verschiebungen dieser beiden Signale stimmen auch sehr gut mit denen aus der Literatur für ein freies 3-Hydroxypyridin überein ($\delta = 123.5$ und 124.9 ppm).^[58] Die nächsten beiden Signale ($\delta = 131.2$ und 132.2 ppm) koppeln mit dem linken Teil des Multipletts (größere ppm-Werte) und zudem mit H-4 und werden demnach C-3 und C-5 zugeordnet. Auch hier stimmen die chemischen Verschiebungen gut mit den bekannten Werten aus der Literatur für ein freies Phenol ($\delta = 130.1$ ppm) überein.^[58] Das Signal mit einer chemischen Verschiebung von 133.3 ppm wird aufgrund der Kopplung zu H-13 dem quartären Kohlenstoff-Atom C-9 zugeordnet. Den vier Signalen mit chemischen Verschiebungen von 150.8 – 159.2 ppm können die quartären C-Atome C-1, C-7, C-8 und C-10 mit Hilfe des CH-Longrange-Spektrums und durch Vergleich mit strukturell ähnlichen Verbindungen eindeutig zugeordnet werden.^[87]

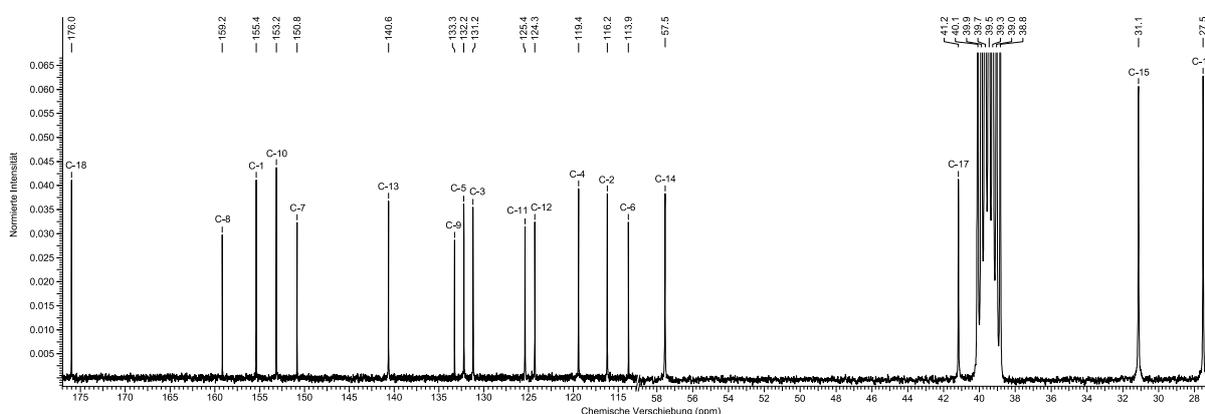


Abbildung 117: Ausschnitt aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung BAY 1844301 mit der Zuordnung aller ^{13}C -Signale.

2.5.2 Strukturaufklärung des Liganden im Festkörper

Zur Synthese von Einkristallen des Liganden wird dieser zunächst in destilliertem Wasser suspendiert und auf 80 °C erhitzt. Anschließend wird gerade so viel Acetonitril zugegeben, bis sich der Ligand vollständig löst. Durch langsames Abkühlen bilden sich über Nacht bei Raumtemperatur farblose Einkristalle, die mit Hilfe von Röntgenstrukturanalyse nicht gemessen werden können. Die Kristalle werden erneut in Acetonitril gelöst und anschließend wird das Gefäß in den Kühlschrank gestellt. Nach 48 Stunden bilden sich erneut farblose Kristalle, die mittels Röntgenstrukturanalyse untersucht werden können. Der Ligand BAY 1844301 kristallisiert in der triklinen Raumgruppe $P\bar{1}$. Die Verfeinerung der Struktur liefert recht hohe R-Werte von $R_1 = 8.9\%$ und $wR_2 = 24.9\%$. Die Struktur wird als Lagezwilling verfeinert und der Gewichtungsfaktor wird zudem mit verfeinert. Wird der Gewichtungsfaktor beim Verfeinern konstant gehalten, reduziert sich der wR_2 -Wert um etwa 4%. Trotz allem ist der wR_2 -Wert sehr hoch, was auf die Güte der Kristalle und das schlechte Beugungsbild zurückzuführen ist.

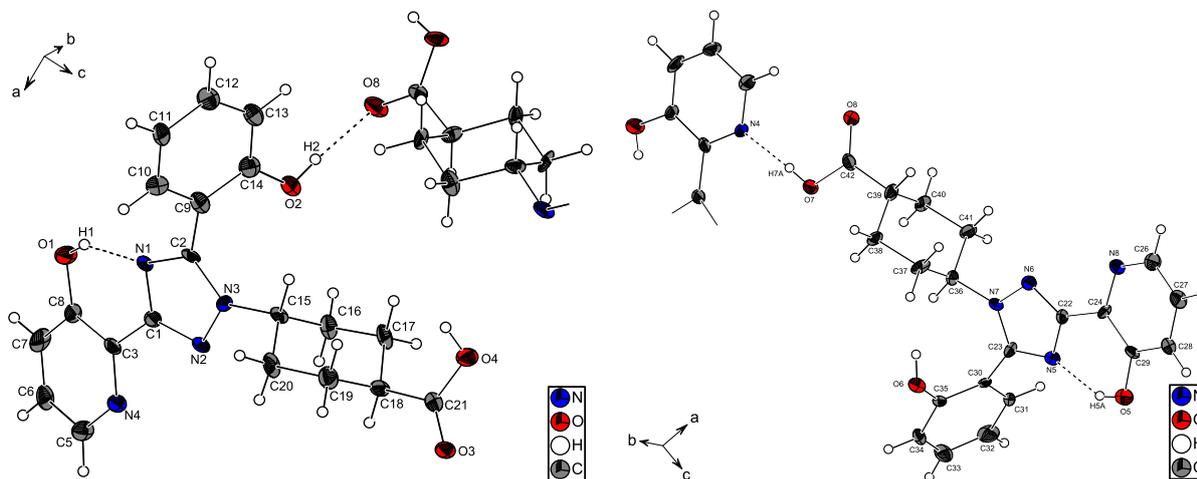


Abbildung 118: Ausschnitt aus der Kristallstruktur des Liganden BAY 1844301; zwei Ligandmoleküle in der asymmetrischen Einheit; Ortep-Darstellung; die Schwingungsellipsoide entsprechen 50 % der Aufenthaltswahrscheinlichkeit.

Abbildung 118 zeigt, dass sich in der asymmetrischen Einheit des Kristalls zwei unterschiedliche Ligandmoleküle befinden. Jedes dieser Moleküle bildet eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung vom Hydroxypyridin-Ring (O1, H1 & O5, H5O) zum alleinstehenden Stickstoff-Atom des Triazols (N1 & N5) aus. Des Weiteren gibt es zwei intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen, die die zwei Moleküle miteinander verbinden. Zum einen bildet sich eine Wasserstoffbrückenbindung vom Phenol-Ring des einen Moleküls zur Carbonsäure-Funktion des zweiten Moleküls aus (O2 – H2 ... O8), zum anderen bildet sich diese zwischen der Carbonsäure-Funktion des zweiten Moleküls zum Stickstoff-Atom des Hydroxypyridin-Rings des ersten Moleküls aus (O7 – H7A ... N4). Es bilden sich somit Ketten von Ligandmolekülen aus, die alternierend das erste und zweite Molekül als Glieder besitzen (Abbildung 119). Ein Überblick über die Wasserstoffbrückenbindungen ist in Tabelle 35 gegeben. Da der Phenyl-Ring keine

Ergebnisse und Diskussion

Wasserstoffbrückenbindung zum Triazol-Ring ausbildet, verdrillt sich dieser deutlich in beiden Molekülen zu folgenden Winkeln: $\angle(C9 - C14) = 61.1^\circ$ und $\angle(C30 - C35) = 61.9^\circ$.

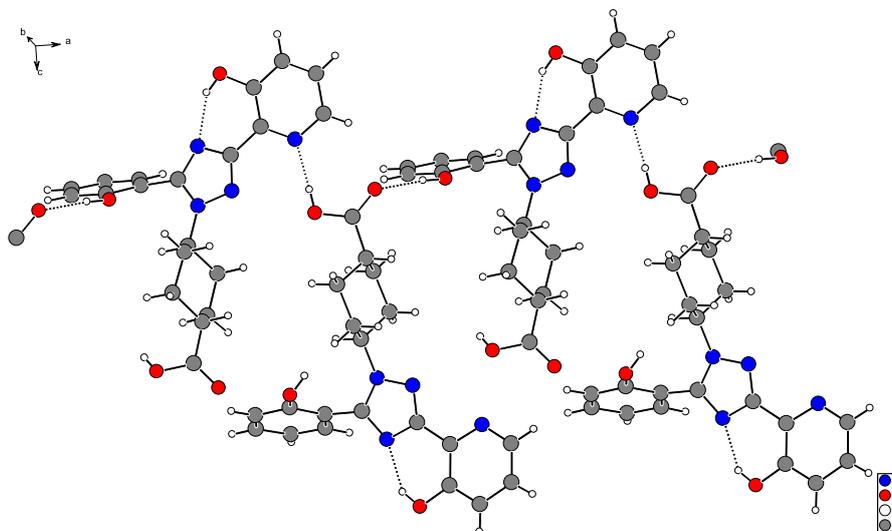


Abbildung 119: Ausschnitt aus der Kristallstruktur; Ausbildung von Molekül-Ketten über Wasserstoffbrückenbindungen.

Tabelle 35: Übersicht über die Wasserstoffbrückenbindungen

D – H ... A	d(D – H)	d(H ... A)	d(D ... A)	$\angle(DHA)$
N1 ... H1 – O1	0.84 Å	1.90 Å	2.640(7) Å	146.8°
O8 ... H2 – O2	0.84 Å	1.86 Å	2.694(6) Å	174.7°
N5 ... H5A – O5	0.84 Å	1.95 Å	2.696(8) Å	147.4°
N4 ... H7A – O7	0.84 Å	1.82 Å	2.654(7) Å	175.8°

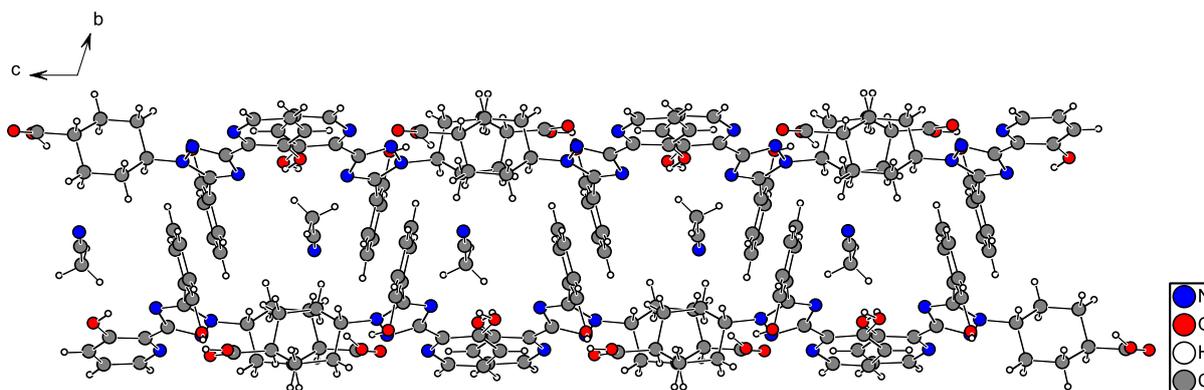


Abbildung 120: Ausschnitt aus der Kristallstruktur; Blickrichtung a-Achse.

Abbildung 120 zeigt einen größeren Ausschnitt aus der Kristallstruktur. Es lassen sich zwei Dinge erkennen. Zum einen bildet die Struktur Kanäle entlang der kristallographischen a-Achse, die mit Lösungsmittelmolekülen (Acetonitril) besetzt sind. Zum anderen ist eine achsenversetzte Stapelung von ladungsidentischen Systemen zu sehen. Die Lösungsmittelmoleküle werden dabei über π - π -Wechselwirkungen mit den aus der Triazol-Ebene herausgedrehten Phenyl-Ringen stabilisiert. Die π - π -Wechselwirkung in Richtung der kristallographischen c-Achse ist in Abbildung 121 und in Abbildung 122

Ergebnisse und Diskussion

graphisch dargestellt und greift nochmals die inversionssymmetrische Raumgruppe auf. Die Abstände der Atome des Lösungsmittels zur Ebene der Phenyl-Ringe sind in Tabelle 36 aufgelistet.

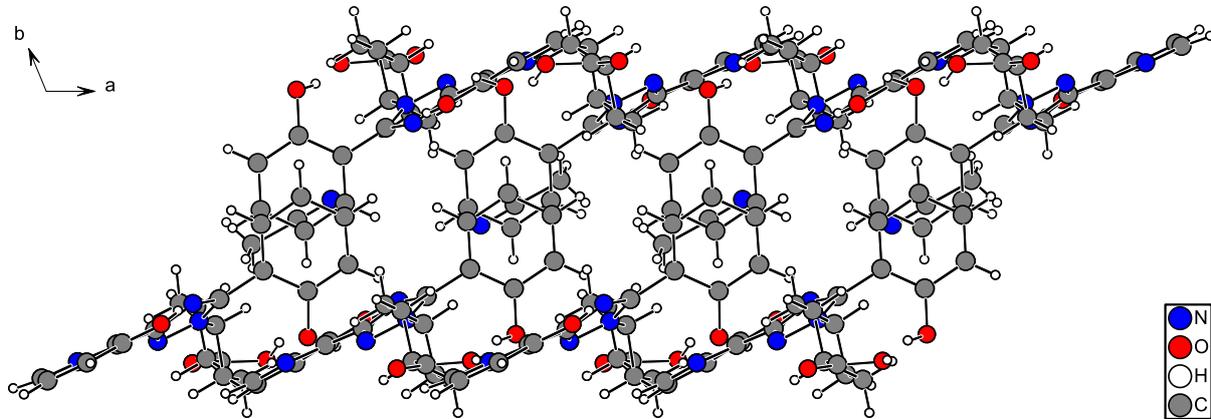


Abbildung 121: Ausschnitt aus der Kristallstruktur; Blickrichtung c-Achse.

Tabelle 36: Überblick über die Abstände der Lösungsmittel-Atome zu den Ebenen der Phenyl-Ringe

C#, N#	Phenyl-Ring	Abstand d in Å
C44	C9 – C14	3.6101(98)
N9	C9 – C14	3.5889(98)
C44	C30 – C35	3.6164(99)
N9	C30 – C35	3.5272(99)

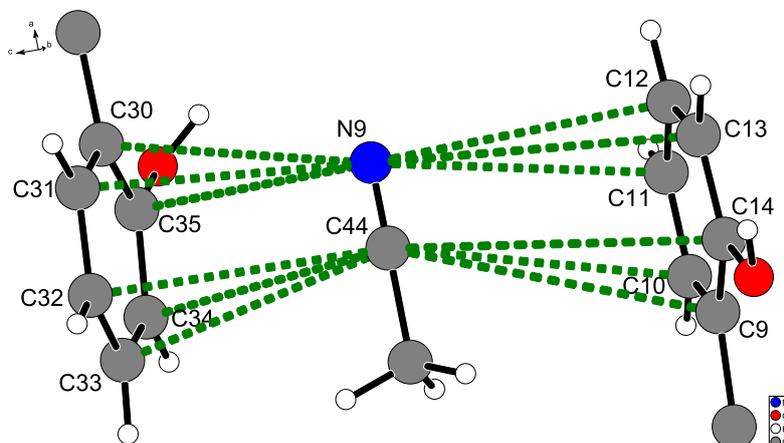


Abbildung 122: Ausschnitt aus der Kristallstruktur; π - π -Wechselwirkung zwischen Ligand- und Lösungsmittelmolekülen.

2.5.3 Cyclovoltammetrische Untersuchungen

Das Redox-Verhalten der Eisen-Komplexe des Liganden BAY 1844301 wird ebenfalls im partiell wässrigen Medium $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ bei unterschiedlichen pH-Werten untersucht. Die Untersuchungen wurden in der Vertiefungsarbeit von Thomas Klein unter meiner Betreuung durchgeführt.^[88] Wie bei den anderen Liganden zuvor wird eine 3-Elektrodenschaltung gewählt, bestehend aus einer Ag/AgCl-Elektrode als Referenzelektrode und einem Platin-Draht als Gegenelektrode. Als Arbeitselektrode wird für die Messungen bei saurem pH-Wert eine rotierende Gold-Elektrode und für die Messungen im neutralen bzw. alkalischen pH-Bereich eine Quecksilbertropf-Elektrode verwendet. Auch hier sind die Lösungen 1.5 mM an Eisen(III) und 4.5 mM an Ligand BAY 1844301 konzentriert. Da mit diesem Liganden aufgrund zu geringer zur Verfügung gestellter Substanzmenge keine potentiometrischen Untersuchungen durchgeführt werden konnten, werden die Cyclovoltammogramme nur qualitativ beschrieben und interpretiert.

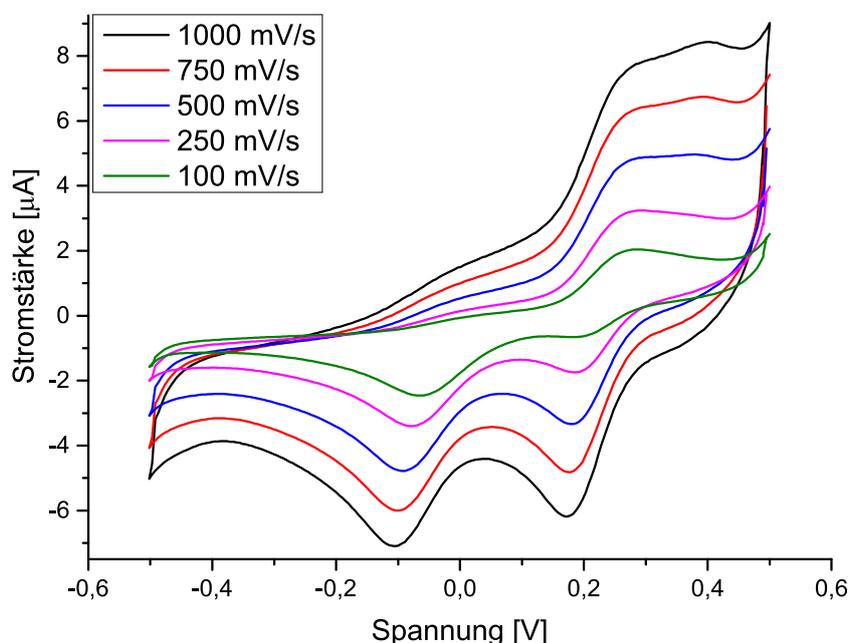


Abbildung 123: Cyclovoltammogramme eines 1:1-Komplexes ($\text{pH} = 3.8$, $[\text{Fe}]_{\text{total}} = 1.5 \text{ mM}$, $[\text{L}]_{\text{total}} = 4.5 \text{ mM}$, $x_{\text{DMSO}} = 0.20$, Au-Arbeitslektrode); unterschiedliche Scangeschwindigkeiten v sind in dem Bild angegeben.

Abbildung 123 zeigt das aufgenommene Cyclovoltammogramm mit unterschiedlichen Scangeschwindigkeiten bei einem pH-Wert von 3.8. Darin sind zwei Dinge zu erkennen. Zum einen zerfällt das Teilchen, dessen Reduktionspeak bei etwa -100 mV vs. Ag/AgCl liegt, wie bei dem zuvor beschriebenen Liganden BAY 1435321 nach der Reduktion des Fe(III)-Komplexes aufgrund mangelnder Stabilität des Fe(II)-Komplexes zu freiem, solvatisiertem Eisen(II) und protoniertem Liganden. Der Oxidationspeak des Fe(II)-Komplexes bei etwa 0 mV vs. Ag/AgCl ist nur schwach zu erahnen. Zum anderen ist zu erkennen, dass bei hohen Scangeschwindigkeiten ($v = 1000 \text{ mV/s}$, Abbildung 124) ein weiteres Teilchen entsteht, was hingegen bei geringen Scangeschwindigkeiten ($v = 100 \text{ mV/s}$, Abbildung 125) nicht detektiert werden kann. Der Oxidationspeak dieses Teilchens liegt bei etwa 400 mV vs. Ag/AgCl.

Ergebnisse und Diskussion

Dieses Phänomen kann mit der zeitlichen Abhängigkeit der Dissoziation des protonierten Fe(II)-Komplexes begründet werden. Die Reaktionsfolge ist in folgender Gleichung gezeigt.

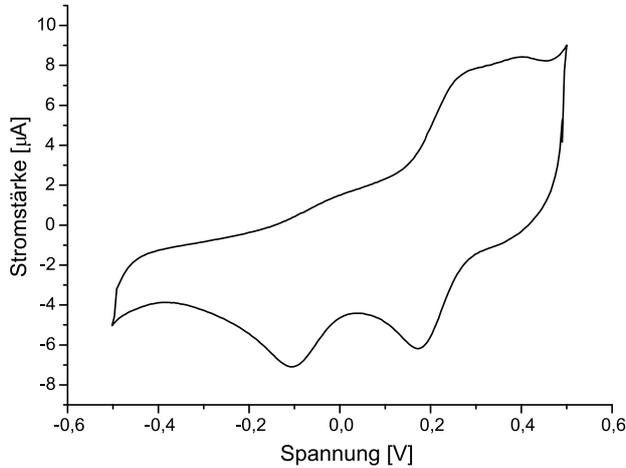
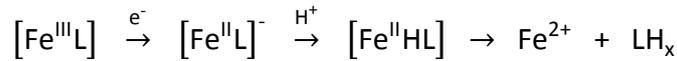


Abbildung 124: Cyclovoltammogramm bei $v = 1000 \text{ mV/s}$ ($\text{pH} = 3.8$, $[\text{Fe}]_{\text{total}} = 1.5 \text{ mM}$, $[\text{L}]_{\text{total}} = 4.5 \text{ mM}$, $x_{\text{DMSO}} = 0.20$, Au-Arbeits Elektrode).

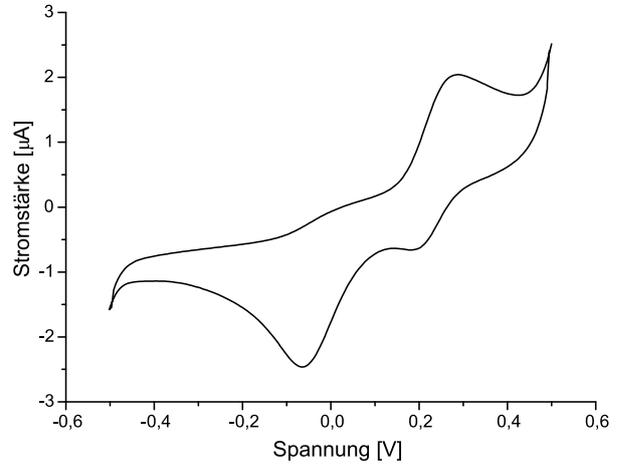


Abbildung 125: Cyclovoltammogramm bei $v = 100 \text{ mV/s}$ ($\text{pH} = 3.8$, $[\text{Fe}]_{\text{total}} = 1.5 \text{ mM}$, $[\text{L}]_{\text{total}} = 4.5 \text{ mM}$, $x_{\text{DMSO}} = 0.20$, Au-Arbeits Elektrode).

Ist die Scangeschwindigkeit genügend hoch und schneller als die Zeit, die für die Dissoziation benötigt wird, so ist neben der Oxidation von freiem Fe^{2+} auch eine Oxidation des protonierten Komplex-Teilchens $[\text{Fe}^{\text{II}}\text{HL}]$ zu sehen. Wird dem System allerdings Zeit gegeben zu dissoziieren (niedrige Scangeschwindigkeit), so ist diese Oxidation des protonierten Komplex-Teilchens nicht zu sehen.

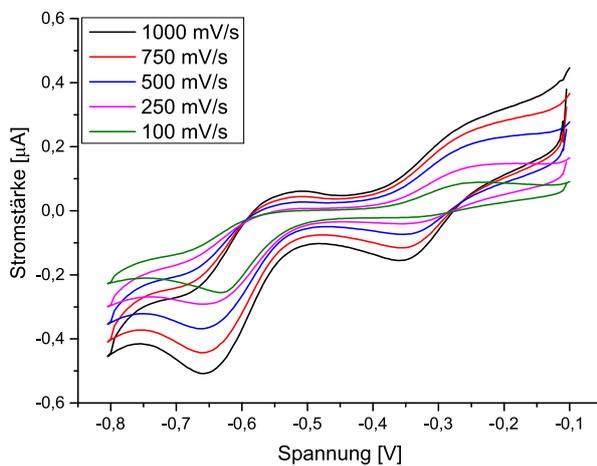


Abbildung 126: Cyclovoltammogramme ($\text{pH} = 7.3$, $[\text{Fe}]_{\text{total}} = 1.5 \text{ mM}$, $[\text{L}]_{\text{total}} = 4.5 \text{ mM}$, $x_{\text{DMSO}} = 0.20$, Hg-Tropf-Arbeits Elektrode); unterschiedliche Scangeschwindigkeiten v sind in dem Bild angegeben.

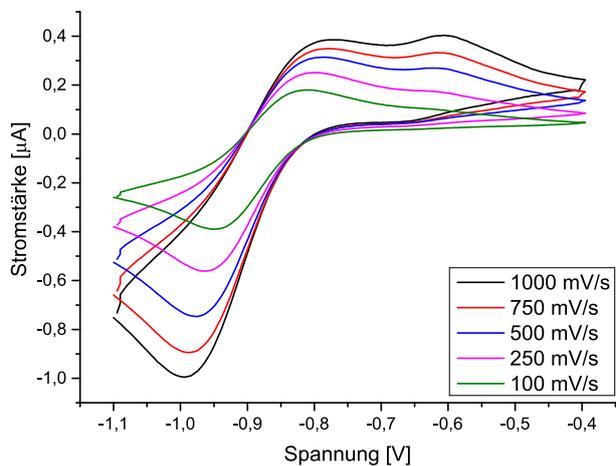


Abbildung 127: Cyclovoltammogramme ($\text{pH} = 12.0$, $[\text{Fe}]_{\text{total}} = 1.5 \text{ mM}$, $[\text{L}]_{\text{total}} = 4.5 \text{ mM}$, $x_{\text{DMSO}} = 0.20$, Hg-Tropf-Arbeits Elektrode); unterschiedliche Scangeschwindigkeiten v sind in dem Bild angegeben.

Wird der pH-Wert der Lösung auf pH 7.3 (Abbildung 126) erhöht, sind zwei weitere redox-aktive Spezies zu erkennen. Der ersten Spezies kann ein Redox-Potential von etwa $E = -300 \text{ mV vs. Ag/AgCl}$ zugeordnet werden. Das Redox-Potential der zweiten Spezies kann zu $E = -585 \text{ mV vs. Ag/AgCl}$ bestimmt werden.

Ergebnisse und Diskussion

Bei Erhöhung des pH-Wertes auf pH 12.0 (Abbildung 127) tritt eine weitere redox-aktive Spezies auf, die wiederum dem 1:2-Teilchen, also dem 1:2-Komplex, zugeordnet werden kann. Das Redox-Potential liegt hierbei bei $E = -886 \text{ mV vs. Ag/AgCl}$.

Für den komplexchemischen Charakter der beiden Spezies bei pH 7.3 gibt es nun zwei unterschiedliche Erklärungsansätze. Zum einen ist es möglich, dass es sich hierbei um protonierte Bis-Komplexe ($[\text{FeL}_2\text{H}]^{2-/3-}$ (121-Teilchen), $[\text{FeL}_2\text{H}_2]^{-/2-}$ (122-Teilchen)) handelt, wie sie auch bei dem Wirkstoff Deferasirox zu finden sind.^{[39],[79]} Zum anderen ist es bei dem hier untersuchten Liganden aber auch möglich, dass sich die Koordination am Eisen-Zentrum gegenüber dem Wirkstoff Deferasirox unterscheidet. Durch das Einbauen eines Stickstoff-Atoms, *meta*-ständig zur Hydroxid-Gruppe bzw. *ortho*-ständig zur Anbindung an das Triazol, ist neben der von Deferasirox bekannten ONO-Koordination auch eine NNO-Koordination denkbar. Da zwei Ligandmoleküle in einem Bis-Komplex vorhanden sind, sind drei unterschiedliche Koordinationsmuster möglich. Auf der einen Seite können beide Ligandmoleküle über die ONO-Nische koordinieren, aber auch beide über die NNO-Nische. Des Weiteren ist auch eine gemischte Koordination des einen Liganden über die ONO-Nische und des anderen Liganden über die NNO-Nische denkbar. Die unterschiedlichen Koordinationsmuster sind in Abbildung 128 gezeigt. Welche Spezies vorliegen wird in dieser Arbeit nicht weiter untersucht.

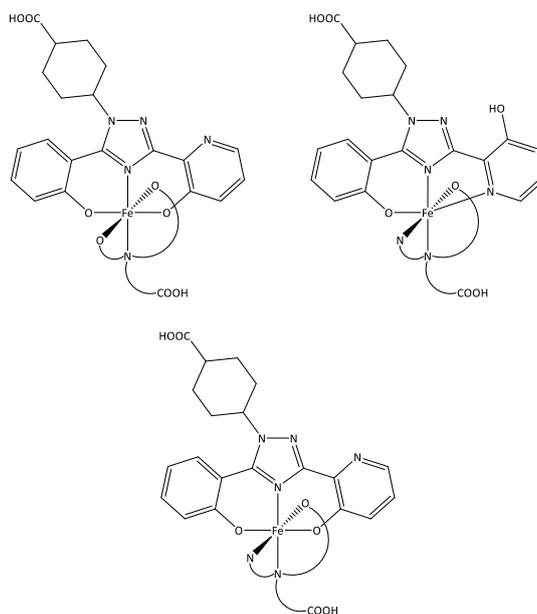


Abbildung 128: mögliche Koordinationsmuster der Bis-Komplexe; oben links: Koordination ausschließlich über ONO-Nische; oben rechts: Koordination ausschließlich über NNO-Nische; unten: gemischte Koordination über ONO- und NNO-Nische.

Da im neutralen pH-Bereich zwei redox-aktive Spezies auftauchen, deren Potentiale bezogen auf wässriges Medium (Addition von etwa 200 mV) und angegeben gegen die Normalwasserstoff-Elektrode (Addition von 202 mV) mit $E = 102 \text{ mV vs. NHE}$ und $E = -183 \text{ mV vs. NHE}$ deutlich im Bereich liegen, wo oxidativer Stress verursacht wird, wird dieser Ligand nicht intensiver untersucht.

3 EXPERIMENTELLER TEIL

3.1 VERWENDETE CHEMIKALIEN

Die Liganden wurden von der Firma BAYER HealthCare AG[®] synthetisiert und für die in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen bereitgestellt. Zunächst wurden die Substanzen mittels NMR-Spektroskopie und CHN-Analyse auf ihre Reinheit getestet. Die Liganden konnten durch Extraktion mit Dichlormethan aus den partiell wässrigen Lösungen regeneriert werden.

Dimethylsulfoxid wurde von der Firma Fisher Scientific UK bezogen und vor Verwendung destilliert.

Die Lösungsmittel (Dichlormethan, Acetonitril, Methanol und Ethanol) wurden über das zentrale Chemikalienlager der Universität des Saarlandes bezogen.

Kaliumchlorid wurde von der Firma Grüssing GmbH bezogen und ohne weitere Aufreinigung verwendet. Für die Kristallansätze von Komplex-Teilchen wurden die Salze $\text{Fe}(\text{acac})_3$, AlCl_3 , $\text{Cu}(\text{Ac})_2$ und $\text{Ga}(\text{acac})_3$ der Firmen Merck KGaA und Sigma-Aldrich verwendet. Natronlauge und Salzsäure wurden als Titrisol-Ampullen der Firmen Merck KGaA und Carl Roth GmbH & Co. KG verwendet. Des Weiteren wurden verschiedene pH-Puffer verwendet: MOPS wurde von der Firma Carl Roth GmbH & Co. KG bezogen, CAPS stammte von der Firma Fluka und DEPP von der Firma Alfa Aesar.

3.2 NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE (NMR)

Die NMR-Spektren wurden an einem Kernresonanzspektrometer der Firma BRUKER, Modell Avance Ultrashield 400 Plus, mit einer Resonanzfrequenz von 400.2 MHz für ^1H - bzw. 100.61 MHz für ^{13}C -Kerne aufgenommen. Die Messtemperatur betrug sofern nicht anders angegeben 298 K. Als Lösungsmittel wurde DMSO-d_6 verwendet. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm bezüglich Tetramethylsilan (TMS) als Referenzsubstanz angegeben. Multiplizitäten werden wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multipllett, dd = dublettisiertes Dublett. Die Kopplungskonstanten sind in Hz angegeben. Die NMR-Spektren wurden mit dem Programm *ACD/NMR Processor Academic Edition (Version 12.01)* ausgewertet.

3.3 KRISTALLSTRUKTURANALYSE

Die Einkristalle wurden von Dr. Volker Huch an einem Diffraktometer der Firma BRUKER AXS, Modell X8 Apex CCD, vermessen und anschließend die Strukturanalyse von Dr. Volker Huch durchgeführt. Die jeweilige Messtemperatur ist im kristallographischen Anhang (Kapitel 4.2) angegeben. Die Verfeinerung der Daten erfolgte durch Dr. Bernd Morgenstern. Hierzu wurden die Programme SHELXS-97, SHELXL-97 und Platon verwendet.^{[86],[89]} Die abgebildeten Bilder der Kristallstrukturen wurden mit dem Programm *Diamond (Version 3.2k3)* angefertigt.^[62]

3.4 ELEMENTARANALYSEN

CHN-Analysen wurden von Frau Susanne Harling an einem Analysengerät der Firma LECO, Modell CHN-900, und einem Analysengerät der Firma Elementar, Modell Vario MicroCube, in der Servicestelle für Elementanalytik am Campus in Dudweiler und Saarbrücken durchgeführt. Der Sauerstoff-Gehalt wurde am Institut für Neue Materialien (INM) am Campus Saarbrücken bestimmt. Die Auswertung erfolgte mit dem Programm *CHN-Analysator (Version 1.3.1.0)*.

3.5 TITRATIONEN IM PARTIELL WÄSSRIGEN MEDIUM

Aufgrund der geringen Wasserlöslichkeit der Liganden wurden die Messungen im partiell wässrigen Medium durchgeführt. Hierbei lag der Molenbruch an DMSO größtenteils bei $x_{\text{DMSO}} = 0.20$. Durch Verringern des Anteils an DMSO war eine lineare Extrapolation ($x_{\text{DMSO}} \rightarrow 0.00$) der Bruttokonstanten ins wässrige Medium durchführbar. So lassen sich die bestimmten Konstanten besser mit denen in der Literatur vergleichen. Tabelle 37 zeigt die für einen Liter Lösung berechneten Volumina an DMSO^[90] bei den unterschiedlichen Molenbrüchen ausgehend von Exzessvolumina eines DMSO-Wasser-Gemisches.^[91]

Tabelle 37: Partielle Exzess-, partielle Molvolumina und benötigte Volumina an DMSO für einen Liter Gesamtvolumen bei T = 25 °C

x_{DMSO}	\bar{V}_{DMSO}^E [ml]	$\bar{V}_{\text{H}_2\text{O}}^E$ [ml]	\bar{V}_{DMSO} [ml]	$\bar{V}_{\text{H}_2\text{O}}$ [ml]	V_{DMSO} [ml]	$V_{\text{H}_2\text{O}}$ [ml]	$V\%_{\text{DMSO}}$
0.10	-3,84	0,043	67,472	18,112	309,406	705,575	30,48
0.12	-3,78	0,036	67,532	18,105	356,022	661,531	34,99
0.14	-3,67	0,019	67,642	18,088	398,939	620,939	39,12
0.16	-3,51	-0,010	67,802	18,059	438,541	583,367	42,91
0.18	-3,32	-0,052	67,992	18,017	475,193	548,508	46,42
0.20	-3,10	-0,104	68,212	17,965	509,110	515,992	49,66

Zum Ansetzen des Titrationsmittels (0.1 M KOH und 0.1 M HCl) im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ wurde zunächst die entsprechende Menge an DMSO eingewogen ($\rho_{\text{DMSO}, 25\text{ °C}} = 1.09566 \text{ g/cm}^3$ ^[92]), dann die jeweilige Titrisol-Ampulle eingefüllt und anschließend mit MilliQ-Wasser aufgefüllt. Nach Abkühlen der Lösung wurde unter Temperieren bei T = 25 °C sukzessive mit MilliQ-Wasser bis zur Volumenkonstanz aufgefüllt.

Beispiel zum Ansetzen des Titrationsmittels: 0.1 M KOH in $x_{\text{DMSO}} = 0.20$

1. Es wurden 557.8 g DMSO in einen 1 L-Maßkolben eingewogen.
2. Es wurde eine Titrisol-Ampulle (0.1 M KOH) in den Maßkolben eingefüllt, mit MilliQ-Wasser bis zur Eichmarke aufgefüllt und die Lösung abkühlen gelassen.
3. Der Maßkolben wurde bei T = 25 °C temperiert und sukzessive bis zur Volumenkonstanz aufgefüllt.

Experimenteller Teil

Um Titrationsmittel mit geringerem Molenbruch an DMSO herzustellen wurden die Titrationsmittel im partiell wässrigen Medium mit denen im wässrigen Medium gemischt. Tabelle 38 gibt hierbei am Beispiel von 0.1 M KOH-Lösung Aufschluss darüber, welche Mengen miteinander vermischt wurden.

Beispiel zum Ansetzen des Titrationsmittels: 0.1 M KOH in $x_{\text{DMSO}} = 0.14$

1. 27.557 g wässrige KOH-Lösung ($c = 0.1 \text{ M}$) wurden in ein Becherglas eingewogen.
2. 100 ml des Titrationsmittels (0.1 M KOH, $x_{\text{DMSO}} = 0.20$) wurden in das Becherglas gegeben.
3. Es resultierte das Titrationsmittel 0.1 M KOH im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.14$.

Tabelle 38: Notwendige Mengen der Standardlösungen ($x_{\text{DMSO}} = 0.00$ und $x_{\text{DMSO}} = 0.20$) zur Herstellung der Mischungen mit unterschiedlichen DMSO-Gehalten

Standardlösung $x_{\text{DMSO}} = 0.20$						
x_{DMSO}	Vol% _{DMSO} in 100 ml	$V_{\text{DMSO}}^{[a]}$ [ml] in 100 ml	$V(\text{H}_2\text{O})$ [ml] in 100 ml	$V_{\text{soll}}(\text{H}_2\text{O})^{[b]}$ [ml] im Gemisch	$V(\text{H}_2\text{O})$ [ml] zuzugeben	$m(\text{KOH})^{[c]}$ [g] einzuwiegen
0.18	46.42	50.91	51.60	58.76	7.16	7.139
0.16	42.91	50.91	51.60	67.72	16.12	16.072
0.14	39.12	50.91	51.60	79.24	27.64	27.557
0.12	34.99	50.91	51.60	94.60	43.00	42.871
0.10	30.48	50.91	51.60	116.10	64.50	64.307

[a] V_{DMSO} aus Tabelle 37 für $x_{\text{DMSO}} = 0.20$.

[b] V_{soll} berechnet sich aus dem Verhältnis von V_{DMSO} und $V(\text{H}_2\text{O})$ aus Tabelle 37 für den jeweiligen Molenbruch multipliziert mit V_{DMSO} für $x_{\text{DMSO}} = 0.20$.

[c] $m(\text{KOH}) = V(\text{H}_2\text{O}) \cdot \rho(0.1 \text{ M KOH}, T = 25 \text{ }^\circ\text{C})$.

Zum Ansetzen der Kalibriersäure wurde ebenfalls zunächst die entsprechende Menge an DMSO eingewogen. Danach wurde die entsprechende Menge an Inertelektrolyt (KCl, $c = 0.1 \text{ M}$) eingewogen und zur Herstellung einer 2 mM Salzsäurelösung anschließend die entsprechende Menge einer 1 M HCl-Lösung mittels Dosimat zudosiert. Es wurde mit MilliQ-Wasser aufgefüllt und nach Abkühlen der Lösung unter Temperieren bei $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ sukzessive bis zur Volumenkonstanz mit MilliQ-Wasser aufgefüllt.

Beispiel zum Ansetzen der Kalibriersäure: 2 mM HCl in $x_{\text{DMSO}} = 0.20$

1. Es wurden 557.8 g DMSO in einen 1 L-Maßkolben eingewogen.
2. Es wurden 7.455 g KCl abgewogen und in den Maßkolben gespült.
3. Es wurden 2 ml wässrige HCl-Lösung ($c = 1 \text{ M}$) in den Maßkolben gefüllt, mit MilliQ-Wasser bis zur Eichmarke aufgefüllt und die Lösung abkühlen gelassen.
4. Der Maßkolben wurde bei $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ temperiert und sukzessive bis zur Volumenkonstanz aufgefüllt.

Experimenteller Teil

Das Ansetzen der Messlösungen erfolgte nach dem gleichen Prinzip. Es wurden zunächst DMSO, Ligand, Leitelektrolyt und eventuell Metall-Stammlösung eingewogen und anschließend mit MilliQ-Wasser aufgefüllt. Nach Abkühlen der Lösung wurde unter Temperieren bei $T = 25\text{ °C}$ sukzessive bis zur Volumenkonstanz mit MilliQ-Wasser aufgefüllt.

3.5.1 Potentiometrische Titrationsen

Für die Durchführung der kontinuierlichen potentiometrischen Titrationsen wurde eine Dosiereinheit der Firma METROHM AG verwendet, bestehend aus einem Dosimaten, Modelle Kolbenburette 665 oder 765, einer Austauschereinheit, Modell 806 und einem pH-Meter, Modelle 713 oder 780. Die pH-Messung wurde mit einer Glaselektrode der Firma SCHOTT Instruments, Modell IoLine pH-Einstabmesskette (IL-pH-A120MF-R) mit Iod/Iodid-Referenzsystem durchgeführt. Sowohl die Datenerfassung als auch das Steuern der Dosiereinheit erfolgten mit dem Programm *Messlabor*.^[93]

Titriert wurden in einem thermostatisierten Gefäß ($T = 25\text{ °C}$) unter Stickstoff-Atmosphäre jeweils 50 ml Messlösung mit 0.1 M KOH- bzw. 0.1 M HCl-Titrationsmittel (x_{DMSO}). Mittels eines Inertelektrolyten (KCl) wurde die Ionenstärke jeweils auf 0.1 M eingestellt. Das Schutzgas wurde durch eine Waschflasche geleitet, die mit einer Lösung derselben Inertsalz-Konzentration befüllt war.

Das Standard-Potential der pH-Elektrode wurde durch eine Kalibrierung vor und nach jeder Messung auf Konstanz geprüft. Hierzu wurden 50 ml einer 2 mM Salzsäurelösung (x_{DMSO}) mittels einer 0.1 M KOH-Lösung (x_{DMSO}) titriert. Die Auswertung der Kalibrierkurve mittels des Programms *Elektrodenkalibrierung*^[94] lieferte zum einen das Standard-Potential E^0 der pH-Elektrode und zum anderen auch das pK_{W} , zwei Größen, die zur Auswertung jeder Titrationskurve von Nöten sind. Zur Auswertung der Messungen wurde das pK_{W} für jeden Molenbruch über alle Kalibrierungen gemittelt.

Die Gleichgewichtskonstanten wurden mit Hilfe des Programms *Hyperquad 2013 (Version 6.0.1)* bestimmt.^[65] Hierbei wurde bei der Anpassung des Fits jeweils die Protonen-Stoffmenge mit verfeinert. Die ursprünglich berechneten Protonen-Stoffmengen wurden digital bei Dr. Bernd Morgenstern hinterlegt. Die Teilchenverteilungen wurden mit Hilfe des Programms *HySS 2009 (Version 4.0.10)* aufgestellt.^[66]

3.5.2 Spektrophotometrische Titrationsen

Spektrophotometrische Messungen wurden diskontinuierlich (Batch-Titration) bei pH-Werten von $\text{pH} = 1.5 - 2.5$ im partiell wässrigen Medium durchgeführt. Die jeweiligen pH-Werte wurden nach zwei Tagen mit einer Spintrode der Firma Hamilton und einem pH-Meter der Firma Metrohm AG, Modell 780, gemessen. Die Spintrode wurde vor jeder Messung mittels Dreipunktskalibrierung ($\text{pH} = 4, 7, 10$) geeicht. Die zu jedem pH-Wert aufgenommenen UV/Vis-Spektren wurden einzeln an einem Spektrophotometer der Firma

Experimenteller Teil

Varian, Modell Cary 50 Scan, mit der Software *Varian Cary Win UV Scan Application (Version 4.10)* generiert.

Tabelle 39: Übersicht über das Ansetzen der Lösungen für eine diskontinuierliche Titration des Liganden BAY 1435321 mit Eisen(III)

V_{HCl} ($c = 0.1 \text{ M}$; $x_{\text{DMSO}} = 0.20$) [ml]	V_{KCl} ($c = 0.1 \text{ M}$; $x_{\text{DMSO}} = 0.20$) [ml]	V_{Ligand} ($c = 0.2 \text{ mM}$; $x_{\text{DMSO}} = 1.00$) [μl]	V_{Metall} ($c = 0.2 \text{ mM}$; $x_{\text{DMSO}} = 0.00$) [μl]	pH-Wert
10	0	56.1	56.9	1.495
9	1	56.1	56.9	1.532
8	2	56.1	56.9	1.587
7	3	56.1	56.9	1.629
6	4	56.1	56.9	1.712
5	5	56.1	56.9	1.791
4	6	56.1	56.9	1.874
3	7	56.1	56.9	2.015
2	8	56.1	56.9	2.192
1	9	56.1	56.9	2.441

Die unterschiedlichen pH-Werte wurden durch Zusammengeben unterschiedlicher Mengen von 0.1 M HCl-Lösung und 0.1 M KCl-Lösung eingestellt, so dass das Gesamtvolumen der Lösung $V = 10 \text{ ml}$ beträgt. Die HCl- und die KCl-Lösung wurden jeweils im partiell wässrigen Medium (x_{DMSO}) angesetzt. Anschließend wurden die wässrige Metall-Stammlösung und die Ligand-Stammlösung in DMSO mittels Eppendorf-Pipette so zugegeben, dass ein Konzentrationsverhältnis von 1:1 eingestellt wurde. Tabelle 39 zeigt beispielhaft die zugegebenen Volumina der Lösungen und die erhaltenen pH-Werte einer Messung des Liganden BAY 1435321.

Die Gleichgewichtskonstanten wurden mit Hilfe des Programms *HypSpec 2014 (Version 1.2.33)* bestimmt.^{[65],[71]}

3.6 GEHALTSBESTIMMUNG EINER FRISCH ANGESETZTEN EISEN-STAMMLÖSUNG

In einen 1 L-Messkolben wurde eine Titrisol-Ampulle, die 1000 mg Eisen(III) (FeCl_3 in 15 % HCl) beinhaltet, eingefüllt und mit MilliQ-Wasser bis zur Eichmarke aufgefüllt. Der Gehalt dieser Lösung an Eisen(III) wurde zu $\kappa(\text{Fe}^{3+}) = 0.017690167 \text{ mmol/g}$ berechnet. Durch eine Titration mit EDTA wurde der Gehalt an Protonen bestimmt. Die $\text{p}K_{\text{S}}$ -Werte von EDTA und die Stabilitätskonstanten von Fe(III)-EDTA-Komplexen sind in der Literatur sehr gut untersucht ($\text{p}K_{\text{S},1} = 2.00$, $\text{p}K_{\text{S},2} = 2.69$, $\text{p}K_{\text{S},3} = 6.13$, $\text{p}K_{\text{S},4} = 10.19$, $\log \beta_{110} = 25.1$, $\log \beta_{111} = 26.4$, $\log \beta_{11-1} = 17.71$, $\log \beta_{22-2} = 38.22$).^[64] Es wurde eine Messlösung im Verhältnis 1:1 ($[\text{Fe}]_{\text{total}} = [\text{EDTA}]_{\text{total}} = 1 \text{ mM}$; $[\text{KCl}] = 0.1 \text{ M}$) angesetzt und 50 ml dieser Lösung mit 0.1 M wässriger KOH-Lösung titriert. Bei der Auswertung mit dem Programm *Hyperquad 2013*^[65]

Experimenteller Teil

wurden die pK_S -Werte, die Stabilitätskonstanten, die Eisenstoffmenge und die Ligandstoffmenge konstant vorgegeben, die Stoffmenge der Protonen hingegen durch Verfeinerung bestimmt. Es ergab sich ein Gehalt für die Protonen von $\kappa(H^+) = 0.23287461$ mmol/g in der Eisen(III)-Stammlösung.

3.7 CYCLISCHE VOLTAMMETRIE

Die Aufnahme der Cyclovoltammogramme erfolgte an einem Zellstand der Firma METROHM AG, Modell 797 VA Computrace unter Verwendung einer Ag/AgCl-Referenzelektrode, eines Platin-Drahtes als Gegenelektrode und einer rotierenden Goldelektrode bzw. einer Quecksilbertropf-Elektrode als Arbeitselektrode. Im wässrigen Medium diente ein Eisen-Phenantrolin-Komplex, $[FePhen_3](ClO_4)_2$, als Referenzsubstanz, dessen Potential gegen Ag/AgCl in 1 M H_2SO_4 zu 857.6 mV bestimmt wurde. Im Vergleich zu dem Potential gegen die Normalwasserstoff-Elektrode (NHE)^[2] kommt es bei der Messung gegen Ag/AgCl zu einer Verschiebung der Potentiale um 202.4 mV zu negativeren Werten. Um pH-Konstanz zu gewährleisten wurden einige Messungen mit Puffern durchgeführt, die bezüglich Redox- und Komplexierungsverhalten inert sind.^[95] Hierzu zählten DEPP (pH 3.8 – 5.2 & pH 7.9 – 9.2), MOPS (pH 6.6 – 7.8) und CAPS (pH 9.7 – 11.1). Es wurden sowohl Messungen im wässrigen als auch im partiell wässrigen Medium durchgeführt. Das Metall:Ligand-Verhältnis war stets 1:3, wobei die Metallionenkonzentration $[M]_{total} = 1.5$ mM gewählt wurde. Als Leitelektrolyt wurde KCl ($c = 0.5$ M) verwendet.

3.8 AUFLÖSEEXPERIMENTE

Die Untersuchungen zur Auflösung eines Eisenoxidhydroxids (Ferrihydrit) wurden an einer Apparatur der Firma Sotax AG, Modell CE7 smart, durchgeführt. Als Steuerungssoftware diente das Programm *WinSOTAX plus (Version 10)*. Die Lösungen wurden hierbei über eine Hubkolbenpumpe der Firma Sotax AG, Modell CY 7-50, durch die Apparatur transportiert. Die Detektion der gebildeten Eisen-Komplexe erfolgte über ein UV/Vis-Durchflussspektrometer der Firma Analytic Jena AG, Modell SPECORD 200 PLUS.

Für jede Messung mussten zwei Kolben ($V = 250$ ml) im partiell wässrigen Medium angesetzt werden. Bei einem der beiden Kolben wurden zusätzlich 0.5 mM bzw. 1.0 mM Ligand BAY 1435321 bzw. Wirkstoff Deferasirox und 50.0 mM MOPS-Puffer eingewogen. Der pH-Wert dieser Lösungen wurde mittels KOH-Lösung auf pH = 7.8 eingestellt. Der Wirkstoff Deferasirox wurde während der Dissertation von N. J. Koch synthetisiert.^[96] Der zweite Kolben beinhaltete ausschließlich das DMSO-Wasser-Gemisch.

In der Auflösungskammer, die mit einer Biotech CE Dialyse-Membran (Spectra/Por Dialysis Membrane, MWCO: 3.5 kDa der Firma Spectrum Laboratories Inc.) umgeben war, wurden etwa 10.2 mg eines Gemisches aus Ferrihydrit und KCl vorgelegt und anschließend 1 ml der Ligand-Lösung eingefüllt. Die Einwaage dieses Gemisches entsprach somit einer Menge an Eisen(III) von $m = 0.22$ mg. Das Ferrihydrit wurde während der Dissertation von M. Basters synthetisiert.^[84] Vor den Messungen wurden 80 ml der Ligand-Lösungen in ein Vorratsgefäß

Experimenteller Teil

gefüllt und die Apparatur zusätzlich mit den Ligand-Lösungen geflutet. Die Schlauchvolumina der Apparatur sind in Tabelle 40 aufgelistet, wurden während der Dissertation von M. Basters^[84] bestimmt und mussten zur Bestimmung des Gesamtvolums an Ligand-Lösung berücksichtigt werden.

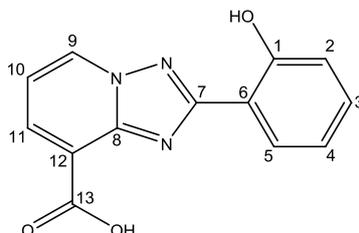
Tabelle 40: Auflistung der Schlauchvolumina der einzelnen Leitungen

Leitung	1	2	3	4	5	6	7
Schlauchvolumen [ml]	17.8	15.1	15.2	Ref.	15.1	15.0	15.2

3.9 LIGANDENCHARAKTERISIERUNG

3.9.1 BAY 1435321: 2-(2-Hydroxyphenyl)-[1,2,4]Triazolo[1,5-a]pyridin-8-carbonsäure

Die Substanz wurde als weiß-grauer Feststoff von der Firma Bayer HealthCare Pharmaceuticals® synthetisiert und in einer Menge von m = 3.0 g zur Verfügung gestellt.



¹H-NMR (400.1 MHz, DMSO-d₆, TMS):

δ = 12.21 (br. s, 1H, OH-1), 9.30 (dd, ³J_{9,10} = 6.8 Hz, ⁴J_{9,11} = 1.0 Hz, 1H, H-9), 8.39 ppm (dd, ³J_{11,10} = 7.3 Hz, ⁴J_{11,9} = 1.0 Hz, 1H, H-11), 8.12 (dd, ³J_{5,4} = 7.6 Hz, ⁴J_{5,3} = 1.5 Hz, 1H, H-5), 7.43 (m, 2H, H-10, H-3), 7.06 (dd, ³J_{2,3} = 8.2 Hz, ⁴J_{2,4} = 0.8 Hz, 1H, H-2), 7.03 (ddd, ³J_{4,3} = 7.6 Hz, ³J_{4,5} = 7.6 Hz, ⁴J_{4,2} = 0.8 Hz, 1H, H-4).

¹³C-NMR (100.6 MHz, DMSO-d₆, TMS):

δ = 164.1 (C-13), 162.4 (C-7), 157.8 (C-1), 147.7 (C-8), 134.8 (C-11), 133.0 (C-9), 132.3 (C-3), 127.0 (C-5), 119.4 (C-4), 118.5 (C-12), 117.3 (C-2), 114.4 (C-10), 112.8 (C-6).

CHN-Analyse:

C₁₃H₉N₃O₃ (255.23 g/mol)

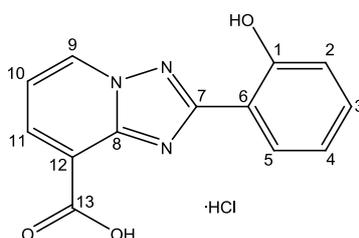
Berechnet: C: 61.18 % H: 3.55 % N: 16.46 %

Gefunden: C: 60.70 % H: 3.46 % N: 16.09 %

Experimenteller Teil

3.9.2 BAY 1435321 als Hydrochlorid: 2-(2-Hydroxyphenyl)-[1,2,4]Triazolo[1,5-a]pyridin-8-carbonsäure Hydrochlorid

Der Ligand BAY 1435321 konnte als Hydrochlorid regeneriert werden. Hierzu wurden die Lösungen, die für cyclovoltammetrische Untersuchungen bzw. für Titrations im partiell wässrigen Medium verwendet wurden, zunächst mit 3 M HCl-Lösung versetzt, so dass die Komplex-Verbindungen zerstört wurden. Hierzu war ein pH-Wert von $\text{pH} < 1$ notwendig. Das DMSO-Wasser-Gemisch wurde anschließend mit Dichlormethan extrahiert. Der Ligand wurde so als Hydrochlorid in die Dichlormethan-Phase überführt, welche im Anschluss zur Trockne eingedampft wurde. Es resultierte erneut ein weiß-grauer Feststoff.



¹H-NMR (400.1 MHz, DMSO-d₆, TMS):

$\delta = 11.58$ (br. s, 3H, OH-1, OH-13, NH), 9.33 (dd, $^3J_{9,10} = 7.0$ Hz, $^4J_{9,11} = 1.2$ Hz, 1H, H-9), 8.41 ppm (dd, $^3J_{11,10} = 7.4$ Hz, $^4J_{11,9} = 1.2$ Hz, 1H, H-11), 8.10 (dd, $^3J_{5,4} = 7.7$ Hz, $^4J_{5,3} = 1.7$ Hz, 1H, H-5), 7.49 (dd, $^3J_{10,9} = 7.0$ Hz, $^3J_{10,11} = 7.4$ Hz, 1H, H-10), 7.44 (ddd, $^3J_{3,2} = 8.3$ Hz, $^3J_{3,4} = 7.4$ Hz, $^4J_{3,5} = 1.7$ Hz, 1H, H-3), 7.09 (dd, $^3J_{2,3} = 8.3$ Hz, $^4J_{2,4} = 0.9$ Hz, 1H, H-2), 7.03 (ddd, $^3J_{4,3} = 7.4$ Hz, $^3J_{4,5} = 7.7$ Hz, $^4J_{4,2} = 0.9$ Hz, 1H, H-4).

¹³C-NMR (100.6 MHz, DMSO-d₆, TMS):

$\delta = 163.9$ (C-13), 161.7 (C-7), 157.7 (C-1), 147.2 (C-8), 135.2 (C-11), 133.1 (C-9), 132.5 (C-3), 127.2 (C-5), 119.4 (C-4), 118.3 (C-12), 117.3 (C-2), 114.8 (C-10), 112.5 (C-6).

CHN-Analyse und Sauerstoff-Bestimmung:

$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$ (300.70 g/mol)

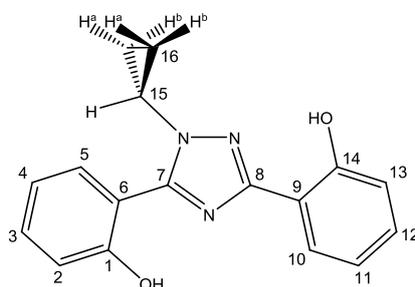
Berechnet: C: 51.93 % H: 3.69 % N: 13.97 % O: 18.62 %

Gefunden: C: 52.49 % H: 3.56 % N: 14.21 % O: 18.71 %

Experimenteller Teil

3.9.3 BAY 1841396: 1-[3,5-Bis(2-Hydroxyphenyl)-1*H*-[1,2,4]Triazol-1-yl]cyclopropan

Die Substanz wurde als blass gelber Feststoff von der Firma Bayer HealthCare Pharmaceuticals® synthetisiert und in einer Menge von $m = 500$ mg zur Verfügung gestellt.



¹H-NMR (400.1 MHz, DMSO-d₆, TMS):

$\delta = 10.98$ (s, 1H, OH-14), 10.41 (s, 1H, OH-1), 7.95 (dd, $^3J_{10,11} = 7.7$ Hz, $^4J_{10,12} = 1.7$ Hz, 1H, H-10), 7.50 ppm (dd, $^3J_{5,4} = 7.6$ Hz, $^4J_{5,3} = 1.7$ Hz, 1H, H-5), 7.44 (ddd, $^3J_{3,2} = 8.2$ Hz, $^3J_{3,4} = 7.4$ Hz, $^4J_{3,5} = 1.7$ Hz, 1H, H-3), 7.31 (ddd, $^3J_{12,13} = 8.2$ Hz, $^3J_{12,11} = 7.2$ Hz, $^4J_{12,10} = 1.7$ Hz, 1H, H-12), 7.07 (dd, $^3J_{2,3} = 8.2$ Hz, $^4J_{2,4} = 0.7$ Hz, 1H, H-2), 6.98 (m, 3H, H-4, H-11, H-13), 3.74 (tt, $^3J_{15,16a} = 7.3$ Hz, $^3J_{15,16b} = 3.8$ Hz, 1H, H-15), 1.00 (m, 4H, H-16a, H-16b).

¹³C-NMR (100.6 MHz, DMSO-d₆, TMS):

$\delta = 158.0$ (C-8), 156.1 (C-14), 155.6 (C-1), 152.9 (C-7), 132.1 (C-3), 130.8 (C-12), 130.7 (C-5), 126.2 (C-10), 119.4 (C-11), 119.1 (C-4), 116.8 (C-13), 116.1 (C-2), 114.3 und 113.9 (C-6 und C-9), 30.8 (C-15), 6.8 (C-16).

CHN-Analyse:

C₁₇H₁₅N₃O₂ (293.33 g/mol)

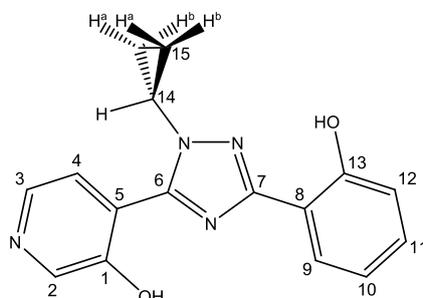
Berechnet: C: 69.61 % H: 5.15 % N: 14.33 %

Gefunden: C: 69.39 % H: 5.15 % N: 14.37 %

Experimenteller Teil

3.9.4 BAY 1855054: 1-[3-(2-Hydroxyphenyl)-5-(3-hydroxypyridin-4-yl)-1H-[1,2,4]Triazol-1-yl]cyclopropan

Die Substanz wurde als gelber Feststoff von der Firma Bayer HealthCare Pharmaceuticals® synthetisiert und in einer Menge von $m = 120$ mg zur Verfügung gestellt.



¹H-NMR (400.1 MHz, DMSO-d₆, TMS):

$\delta = 10.93$ (br. s, 1H, OH-1), 10.72 (s, 1H, OH-13), 8.45 (br. s, 1H, H-2), 8.26 ppm (br. s, 1H, H-3), 7.95 (dd, $^3J_{9,10} = 7.7$ Hz, $^4J_{9,11} = 1.3$ Hz, 1H, H-9), 7.57 (d, $^3J_{4,3} = 3.9$ Hz, 1H, H-4), 7.33 (ddd, $^3J_{11,12} = 8.2$ Hz, $^3J_{11,10} = 7.2$ Hz, $^4J_{11,9} = 1.3$ Hz, 1H, H-11), 6.97 (m, 2H, H-10, H-12), 3.78 (tt, $^3J_{14,15a} = 7.2$ Hz, $^3J_{14,15b} = 3.8$ Hz, 1H, H-14), 1.02 (m, 4H, H-15a, H-15b).

¹³C-NMR (100.6 MHz, DMSO-d₆, TMS):

$\delta = 158.4$ (C-7), 156.0 (C-13), 151.4 (C-1), 150.9 (C-6), 140.3 (C-3), 139.2 (C-2), 131.0 (C-11), 126.4 (C-9), 124.2 (C-4), 121.0 (C-5), 119.5 (C-10), 116.8 (C-12), 113.8 (C-8), 30.9 (C-14), 6.8 (C-15).

CHN-Analyse:

C₂₀H₂₀N₄O₄ (380.40 g/mol)

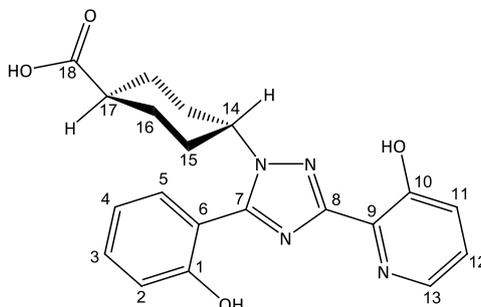
Berechnet: C: 65.30 % H: 4.80 % N: 19.04 %

Gefunden: C: 65.63 % H: 5.11 % N: 17.44 %

Experimenteller Teil

3.9.5 BAY 1844301: *trans*-4-[5-(2-Hydroxyphenyl)-3-(3-hydroxypyridin-2-yl)-1*H*-[1,2,4]Triazol-1-yl]cyclohexan-1-carbonsäure

Die Substanz wurde als weißer Feststoff von der Firma Bayer HealthCare Pharmaceuticals synthetisiert und in einer Menge von $m = 90$ mg zur Verfügung gestellt.



$^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, DMSO- d_6 , TMS):

$\delta = 11.43$ (br. s, 2H, OH-1, OH-10), 8.22 (dd, $^3J_{13,12} = 4.3$ Hz, $^4J_{13,11} = 1.3$ Hz, 1H, H-13), 7.41 (m, 4H, H-3, H-5, H-11, H-12), 7.08 (d, $^3J_{2,3} = 8.2$ Hz, 1H, H-2), 7.01 (dd, $^3J_{4,3} = 7.4$ Hz, $^3J_{4,5} = 7.4$ Hz, 1H, H-4), 4.11 (m, 1H, H-14), 2.35 (tt, $^3J_{17,16\text{ax.}} = 12.0$ Hz, $^3J_{17,16\text{äq.}} = 3.6$ Hz, 1H, H-17), 2.01 (m, 6H, H-15ax., H-15äq., H-16äq.), 1.40 (m, 2H, H-16ax.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, DMSO- d_6 , TMS):

$\delta = 176.0$ (C-18), 159.2 (C-8), 155.4 (C-1), 153.2 (C-10), 150.8 (C-7), 140.6 (C-13), 133.3 (C-9), 132.2 (C-5), 131.2 (C-3), 125.4 (C-11), 124.3 (C-12), 119.4 (C-4), 116.2 (C-2), 113.9 (C-6), 57.5 (C-14), 41.2 (C-17), 31.1 (C-15), 27.5 (C-16).

CHN-Analyse:

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$ (380.40 g/mol)

Berechnet: C: 63.15 % H: 5.30 % N: 14.73 %

Gefunden: C: 61.97 % H: 5.58 % N: 14.37 %

3.10 KRISTALLSYNTHESEN

3.10.1 BAY 1435321

Es wurden 53 mg (0.21 mmol) des Liganden BAY 1435321 in 4 ml dest. Wasser suspendiert. Die Suspension wurde zum Sieden erhitzt und mit 6 ml Acetonitril versetzt, so dass sich der Ligand vollständig löste. Durch langsames Abkühlen bildeten sich nach 3 Tagen bei Raumtemperatur farblose Kristalle, die mittels Röntgenstrukturanalyse untersucht wurden.

CHN-Analyse:

$C_{13}H_9N_3O_3 \cdot 0.25 H_2O$ (259.73 g/mol)

Berechnet: C: 61.17 % H: 3.55 % N: 16.46 %

Gefunden: C: 60.49 % H: 3.75 % N: 16.20 %

3.10.2 BAY 1435321 als Hydrochlorid

Es wurden 26 mg (0.09 mmol) des regenerierten Hydrochlorids des Liganden BAY 1435321 in 4 ml dest. Wasser suspendiert. Die Suspension wurde zum Sieden erhitzt und mit 6 ml Acetonitril versetzt, so dass eine klare Lösung entstand. Durch langsames Abkühlen bildeten sich nach 2 Tagen bei Raumtemperatur farblose Kristalle, die mittels Röntgenstrukturanalyse untersucht wurden.

Eine weitere Charakterisierung der Kristalle war nicht möglich.

3.10.3 BAY 1841396

Es wurden 10 mg (0.05 mmol) des Liganden BAY 1841396 in 4 ml dest. Wasser suspendiert. Die Suspension wurde zum Sieden erhitzt und mit 7 ml Acetonitril und 2 ml Ethanol versetzt, so dass sich der Ligand vollständig löste. Über Nacht im Kühlschrank bei $T = 4\text{ }^{\circ}\text{C}$ bildeten sich gelbe Kristalle, die mittels Röntgenstrukturanalyse untersucht wurden.

CHN-Analyse:

$C_{17}H_{15}N_3O_2 \cdot 0.25 H_2O$ (297.82 g/mol)

Berechnet: C: 68.56 % H: 5.25 % N: 14.11 %

Gefunden: C: 68.43 % H: 5.25 % N: 14.12 %

3.10.4 BAY 1855054

Es wurden 10 mg (0.05 mmol) des Liganden BAY 1855054 in 4 ml dest. Wasser suspendiert. Die Suspension wurde zum Sieden erhitzt und mit 5 ml Acetonitril und 2 ml Ethanol versetzt, so dass sich der Ligand vollständig löste. Über Nacht im Kühlschrank bei $T = 4\text{ °C}$ bildeten sich gelbe Kristalle, die mittels Röntgenstrukturanalyse untersucht wurden.

CHN-Analyse:

$C_{16}H_{14}N_4O_2$ (294.31 g/mol)

Berechnet: C: 65.30 % H: 4.80 % N: 19.04 %

Gefunden: C: 66.51 % H: 5.38 % N: 18.89 %

3.10.5 BAY 1844301

Es wurden 20 mg (0.05 mmol) des Liganden BAY 1844301 in 4 ml dest. Wasser suspendiert. Die Suspension wurde zum Sieden erhitzt und mit 4 ml Acetonitril versetzt, so dass sich der Ligand vollständig löste. Über Nacht im Kühlschrank bei $T = 4\text{ °C}$ bildeten sich farblose Kristalle, die mittels Röntgenstrukturanalyse untersucht wurden.

Eine weitere Charakterisierung der Kristalle war nicht möglich.

3.10.6 BAY 1435321 Eisen-Komplex: $Na[FeL_2] \cdot 2MeOH \cdot H_2O$

Es wurden 50 mg (0.17 mmol) des Hydrochlorids von BAY 1435321 in 2 ml Methanol und 3 ml Acetonitril gelöst. Anschließend wurde eine Lösung von 24 mg (0.07 mmol) $Fe(acac)_3$ in 4 ml Methanol zugegeben. Die Lösung färbte sich violett und wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde der pH-Wert mittels Natronlauge auf $pH = 11.5$ eingestellt und erneut 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde über drei Tage im Exsikkator einer Ethylacetat-Atmosphäre ausgesetzt. Es bildeten sich violette Kristalle, die mittels Röntgenstrukturanalyse untersucht wurden.

CHN-Analyse:

$C_{28}H_{24}FeN_6NaO_9$ (667.36 g/mol)

Berechnet: C: 50.39 % H: 3.63 % N: 12.59 %

Gefunden: C: 47.67 % H: 3.61 % N: 9.90 %

Experimenteller Teil

3.10.7 BAY 1435321 Aluminium-Komplex: $\text{Na}[\text{AlL}_2] \cdot 2\text{MeOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$

Es wurden 50 mg (0.17 mmol) des Hydrochlorids von BAY 1435321 in 2 ml Methanol und 3 ml Acetonitril gelöst. Anschließend wurde eine Lösung von 9.2 mg (0.07 mmol) AlCl_3 in 3 ml Methanol zugegeben. Die Lösung färbte sich blass gelb und wurde 0.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde der pH-Wert mittels Natronlauge auf $\text{pH} = 12.3$ eingestellt, wobei die gelbe Farbe deutlich intensiver wurde, und 1 h bei Raumtemperatur weiter gerührt. Das Gemisch wurde über drei Tage im Exsikkator einer Ethylacetat-Atmosphäre ausgesetzt. Es bildeten sich sowohl gelbe als auch farblose Kristalle. Mittels Röntgenstrukturanalyse wurden die gelben Kristalle untersucht.

Für die CHN-Analyse konnten die beiden Kristallsorten nicht voneinander getrennt werden, was das schlechte Ergebnis der Analyse erklärt. Unter Berücksichtigung von Natriummethanolat (farblose Kristalle) verbessert sich das Ergebnis deutlich.

CHN-Analyse:

$\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{AlN}_6\text{NaO}_9$ (638.50 g/mol)

Berechnet: C: 52.67 % H: 3.79 % N: 13.16 %

Gefunden: C: 45.11 % H: 3.87 % N: 10.62 %

$\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{AlN}_6\text{NaO}_9 \cdot 4 \text{NaOCH}_3$ (854.59 g/mol)

Berechnet: C: 44.97 % H: 4.25 % N: 9.83 %

Gefunden: C: 45.11 % H: 3.87 % N: 10.62 %

3.10.8 BAY 1435321 Gallium-Komplex: $\text{Na}[\text{GaL}_2] \cdot 2\text{MeOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$

Es wurden 30 mg (0.12 mmol) des Hydrochlorids von BAY 1435321 in 4 ml Methanol suspendiert. Anschließend wurde eine Lösung von 21.6 mg (0.06 mmol) $\text{Ga}(\text{acac})_3$ in 4 ml Methanol zugegeben. Es entstand eine gelbe Lösung, die 0.5 h bei Raumtemperatur gerührt wurde. Danach wurde der pH-Wert mittels Natronlauge auf $\text{pH} = 10.2$ eingestellt und 1 h bei Raumtemperatur weiter gerührt. Das Gemisch wurde über drei Tage im Exsikkator einer Ethylacetat-Atmosphäre ausgesetzt. Dabei verblasste die Lösung zunehmend und es bildeten sich gelbe Kristalle, die mittels Röntgenstrukturanalyse untersucht wurden.

CHN-Analyse:

$\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{GaN}_6\text{NaO}_9$ (681.24 g/mol)

Berechnet: C: 49.37 % H: 3.55 % N: 12.34 %

Gefunden: C: 52.65 % H: 3.99 % N: 11.89 %

3.10.9 BAY 1435321 Kupfer-Komplex: [CuL]·Py₂

Es wurden 271 mg (0.92 mmol) des Hydrochlorids von BAY 1435321 in 5 ml dest. Wasser suspendiert. Anschließend wurde eine Lösung von 185 mg (0.93 mmol) Cu(Ac)₂ · H₂O in 8 ml dest. Wasser zugegeben. Es fiel sofort ein grüner Feststoff aus. Die Suspension wurde über 1 h bei T = 70 °C gerührt. Danach wurde der grüne Feststoff filtriert und in 10 ml Pyridin aufgenommen. Diese Lösung wurde mit 8 ml Ethanol überschichtet. Nach 1 d im geschlossenen Gefäß sind grüne Kristalle entstanden, die mittels Röntgenstrukturanalyse untersucht wurden.

CHN-Analyse:

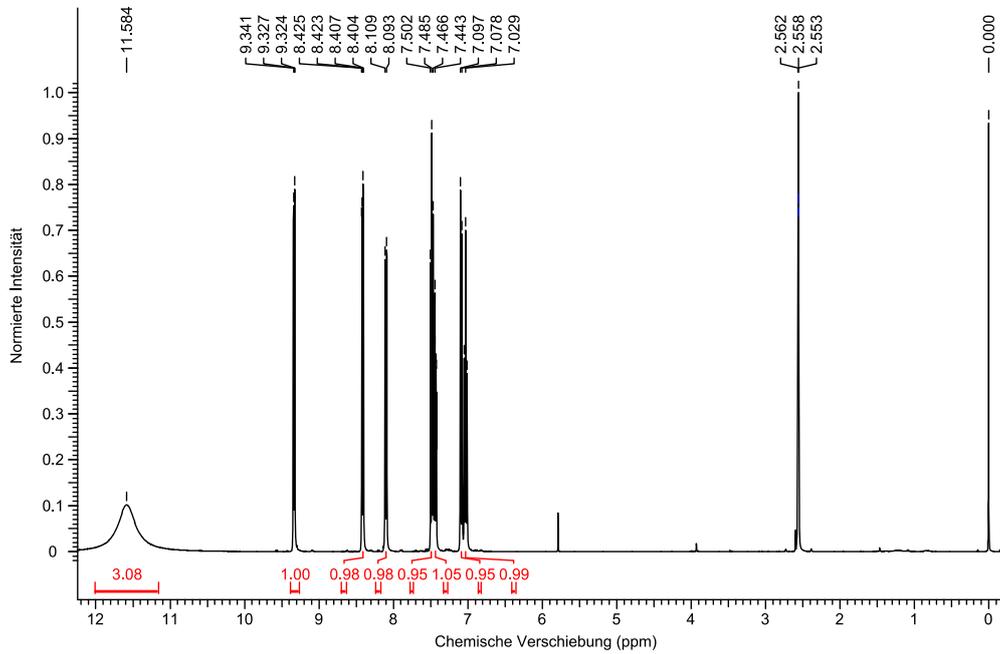
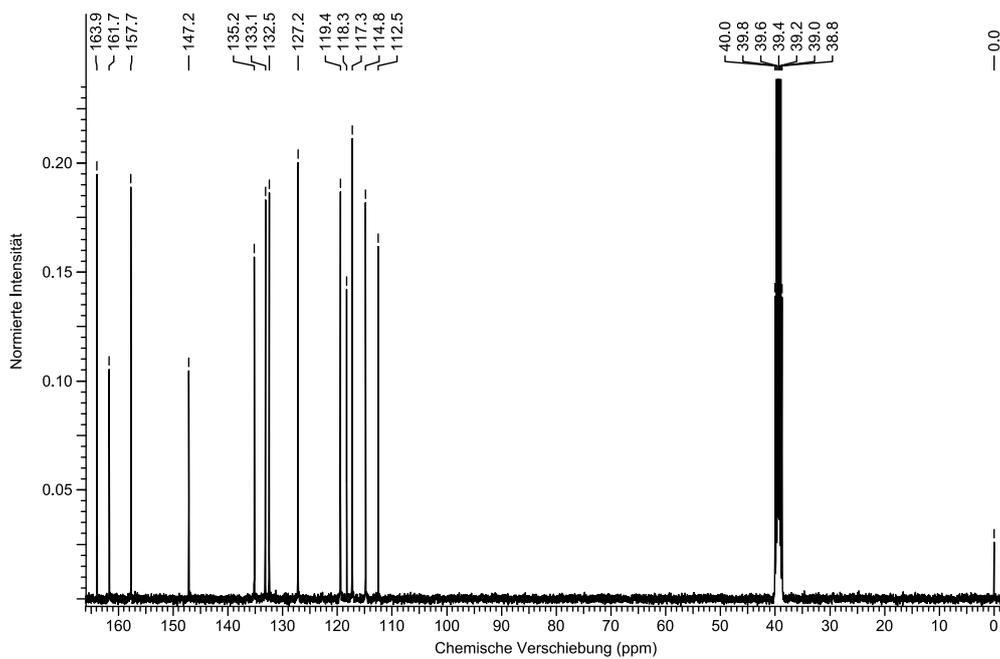
C₂₃H₁₇CuN₅O₃ (474.97 g/mol)

Berechnet: C: 58.16 % H: 3.61 % N: 14.75 %

Gefunden: C: 57.94 % H: 3.76 % N: 14.78 %

4 ANHANG

4.1 NMR-ANHANG

Abbildung 129: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung BAY 1435321 als Hydrochlorid.Abbildung 130: ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung BAY 1435321 als Hydrochlorid.

Anhang

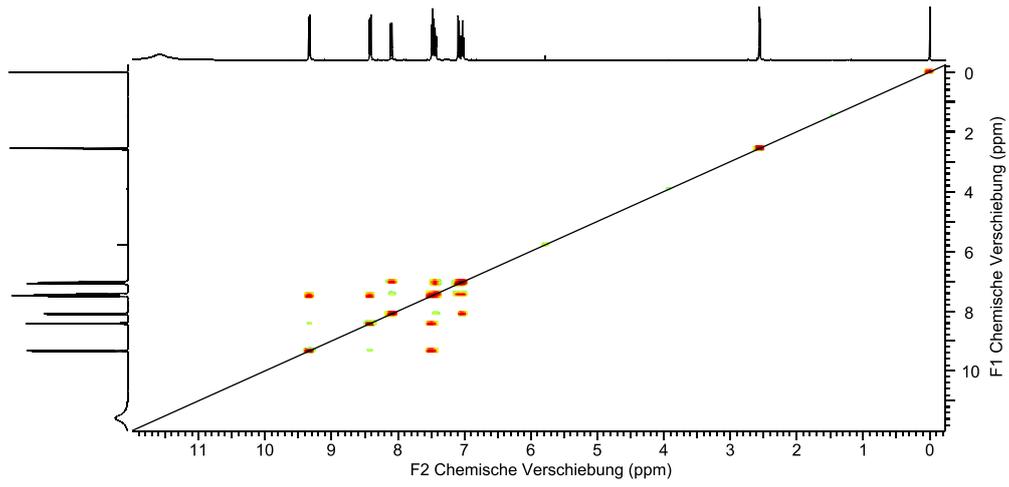


Abbildung 131: HH-Cosy-NMR-Spektrum der Verbindung BAY 1435321 als Hydrochlorid.

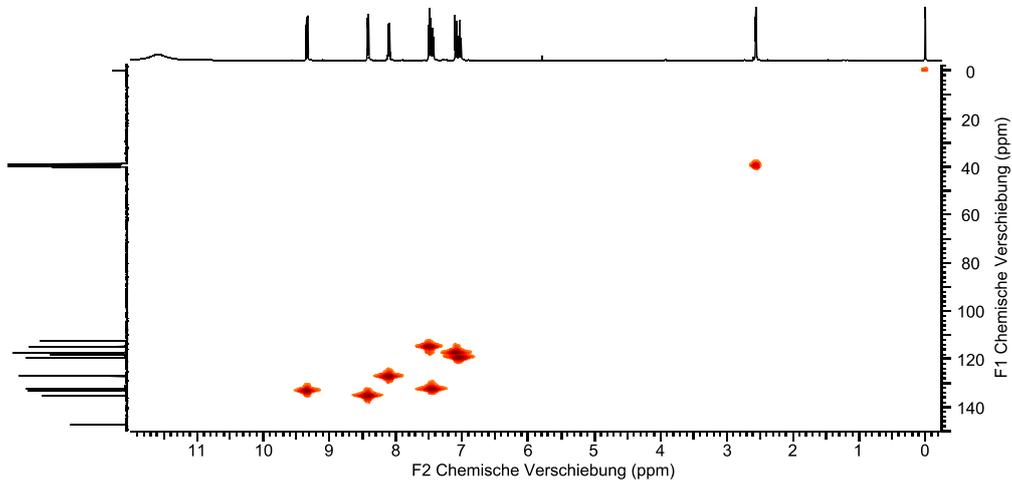


Abbildung 132: CH-Cosy-NMR-Spektrum der Verbindung BAY 1435321 als Hydrochlorid.

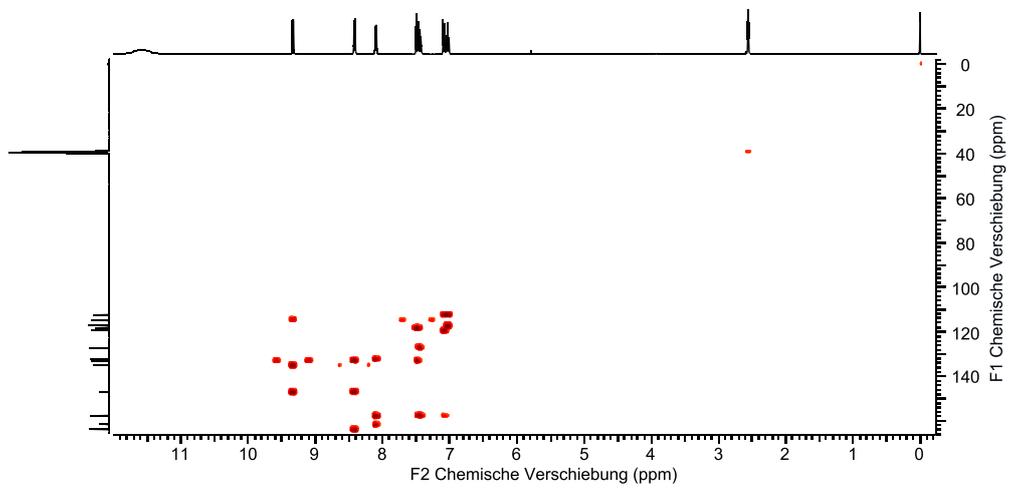


Abbildung 133: CH-Longrang-NMR-Spektrum der Verbindung BAY 1435321 als Hydrochlorid.

Anhang

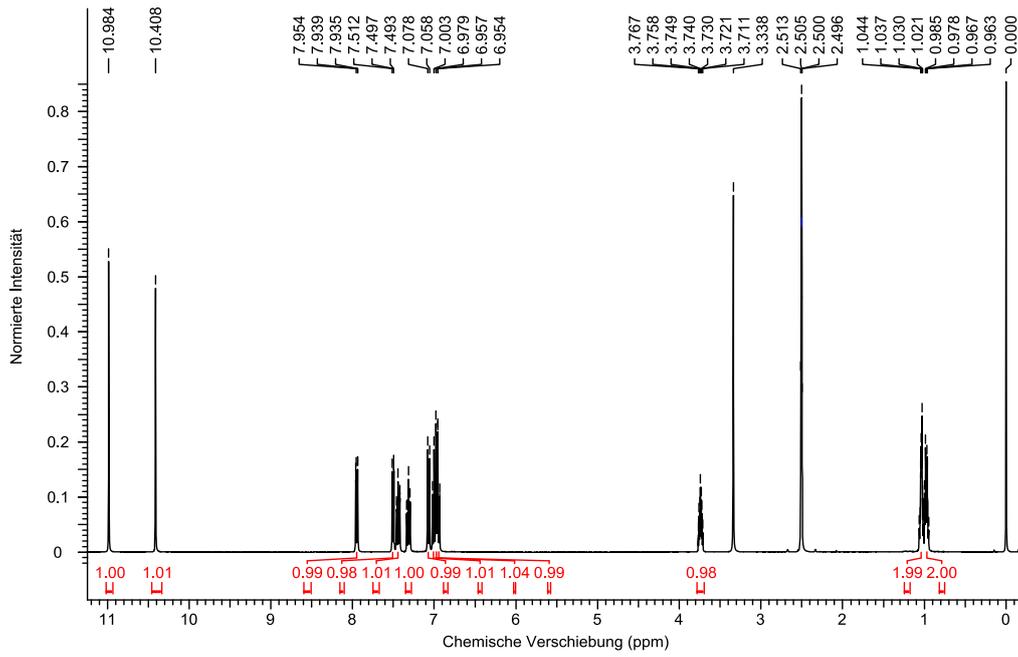


Abbildung 134: ¹H-NMR-Spektrum der Verbindung BAY 1841396.

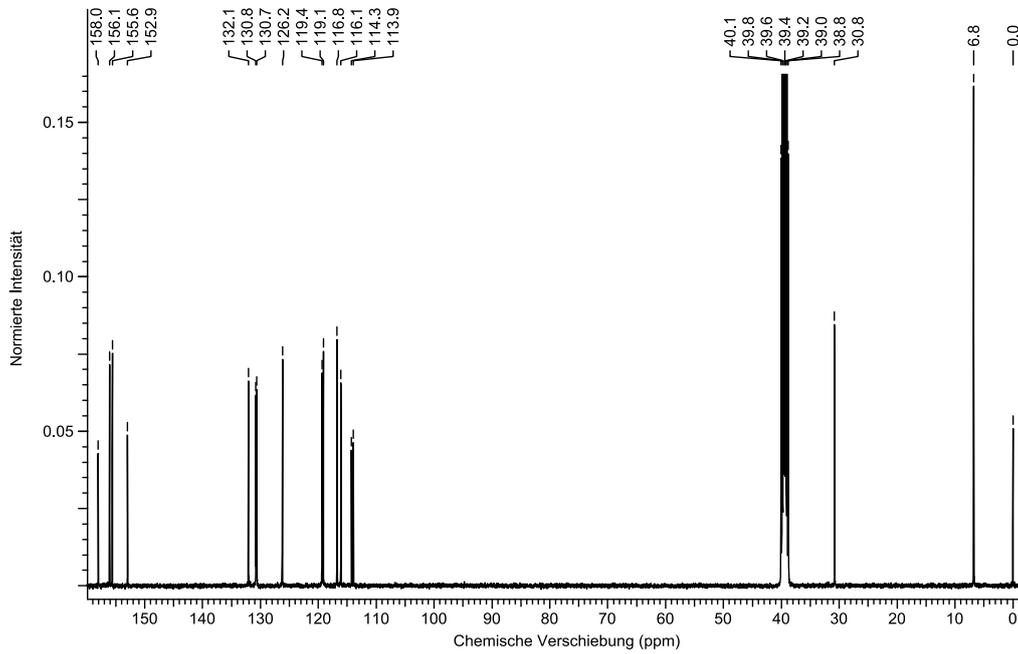


Abbildung 135: ¹³C-NMR-Spektrum der Verbindung BAY 1841396.

Anhang

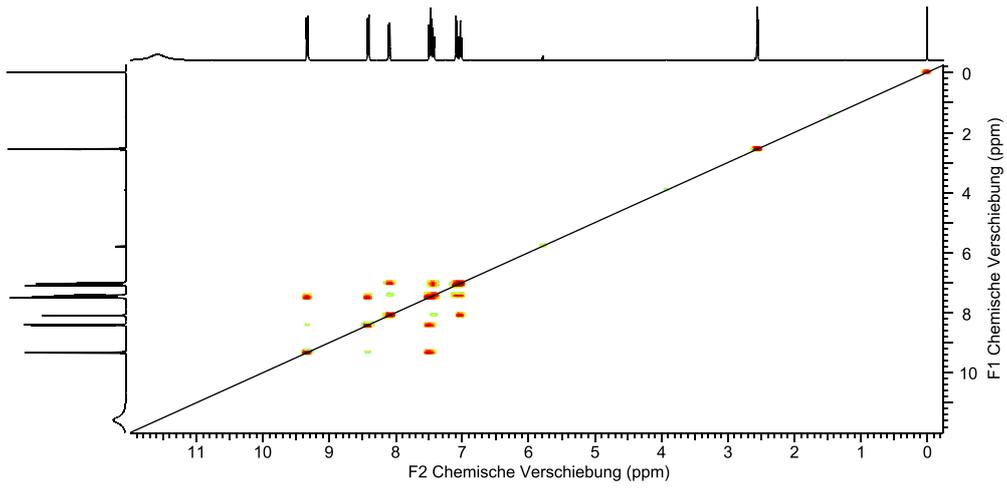


Abbildung 136: HH-Cosy-NMR-Spektrum der Verbindung BAY 1841396.

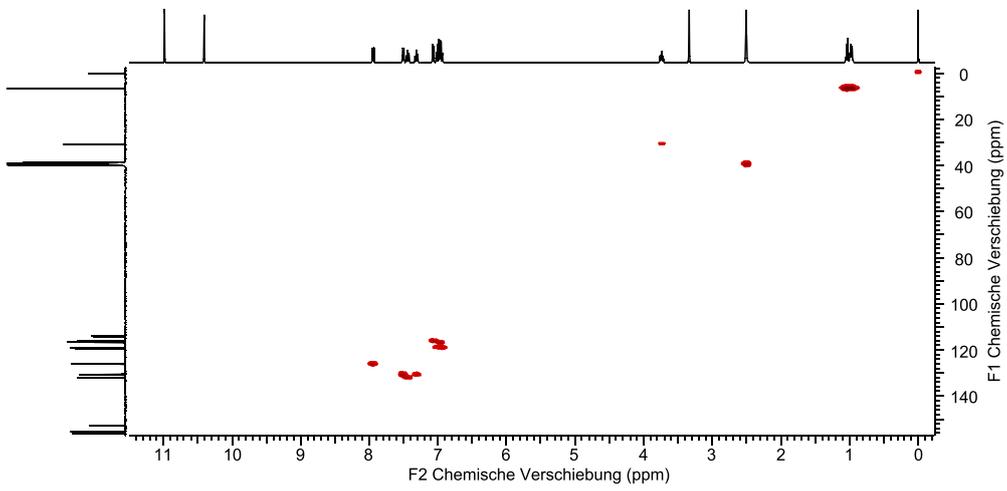


Abbildung 137: CH-Cosy-NMR-Spektrum der Verbindung BAY 1841396.

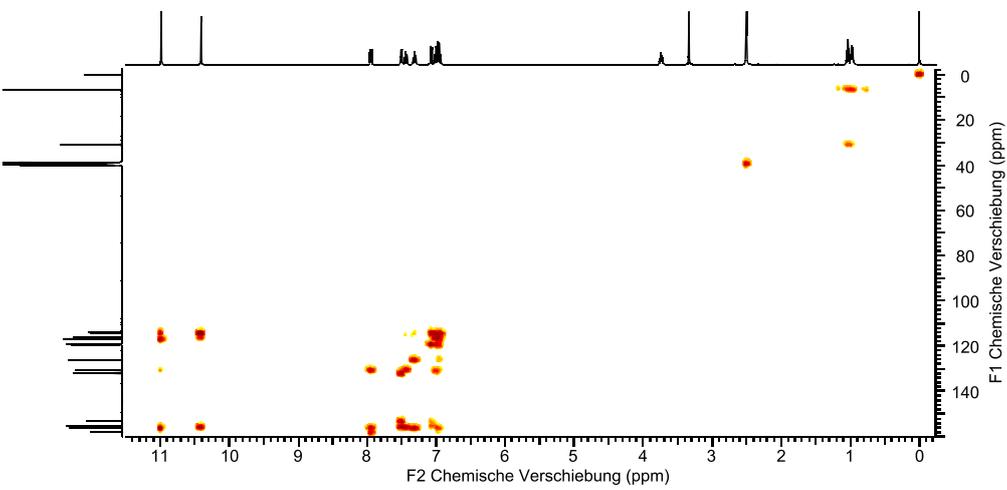


Abbildung 138: CH-Longrange-NMR-Spektrum der Verbindung BAY 1841396.

Anhang

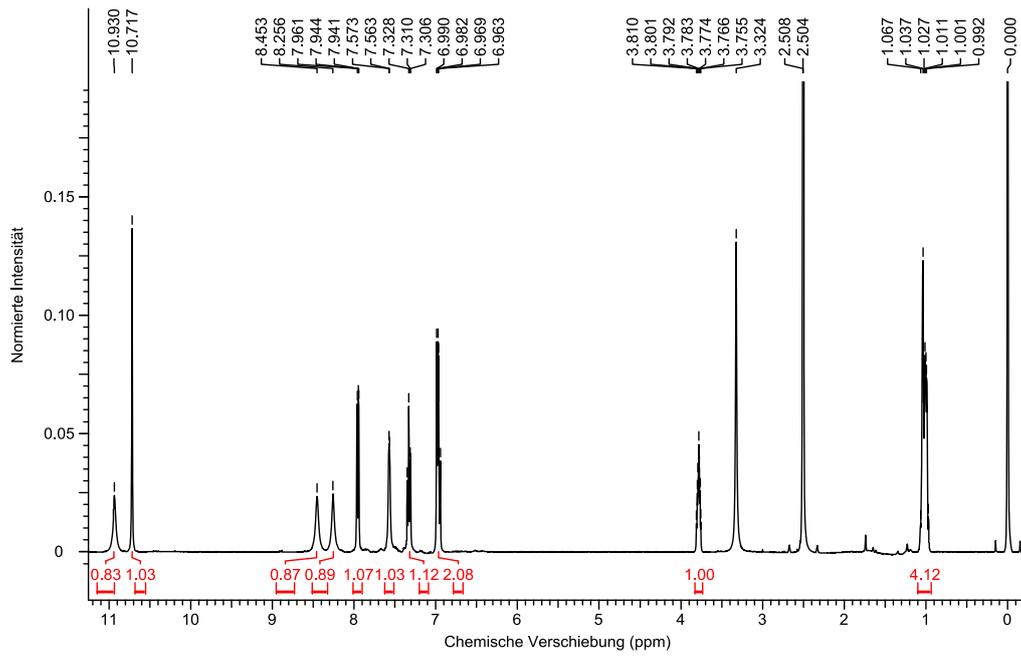


Abbildung 139: ¹H-NMR-Spektrum der Verbindung BAY 1855054.

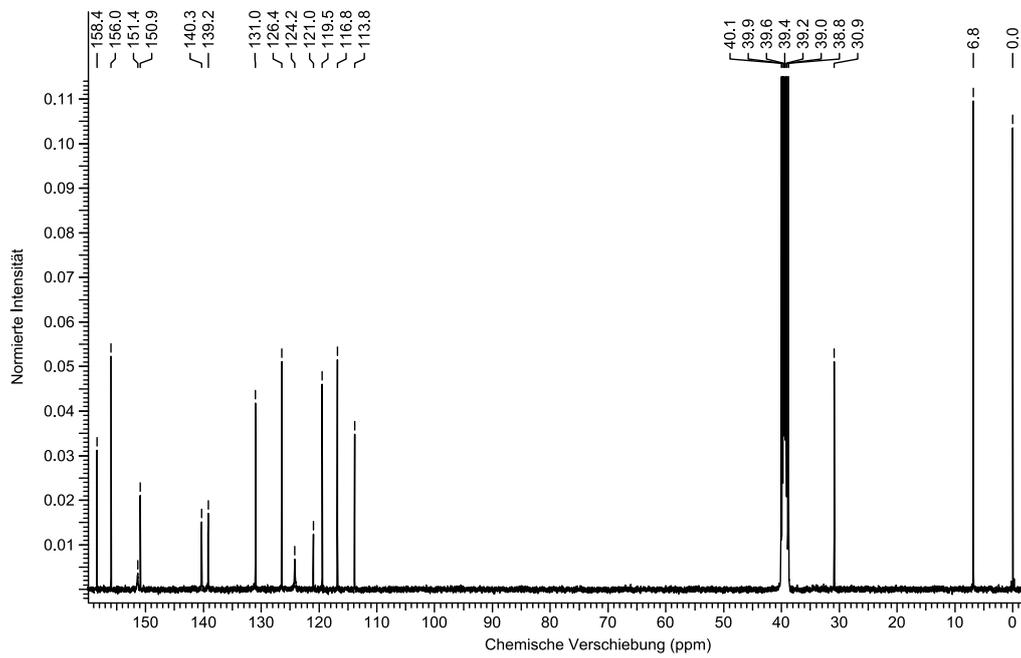


Abbildung 140: ¹³C-NMRSpektrum der Verbindung BAY 1855054.

Anhang

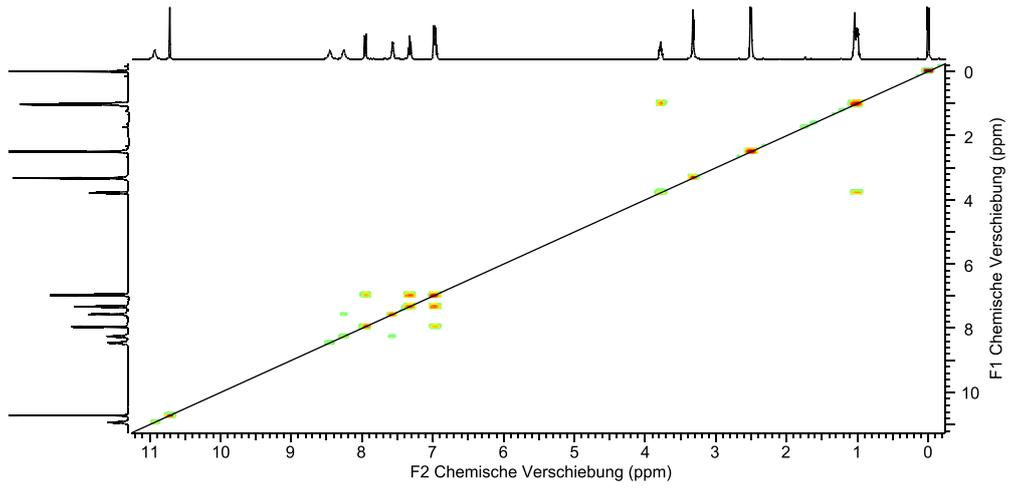


Abbildung 141: HH-Cosy-NMR-Spektrum der Verbindung BAY 1855054.

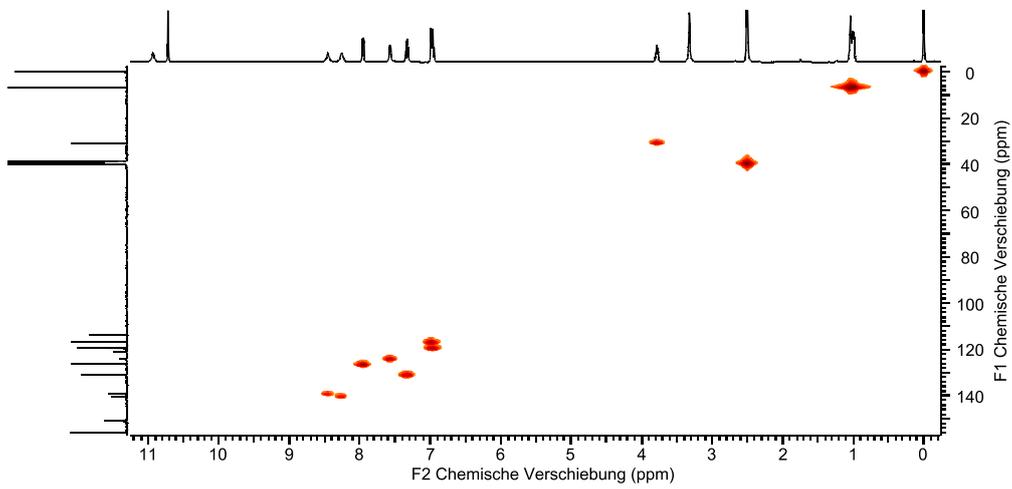


Abbildung 142: CH-Cosy-NMR-Spektrum der Verbindung BAY 1855054.

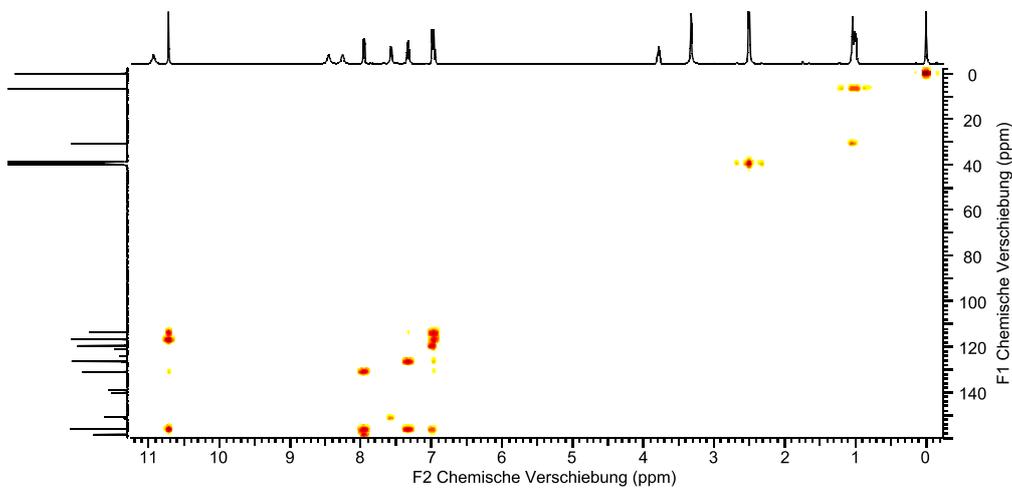


Abbildung 143: CH-Longrange-NMR-Spektrum der Verbindung BAY 1855054.

Anhang

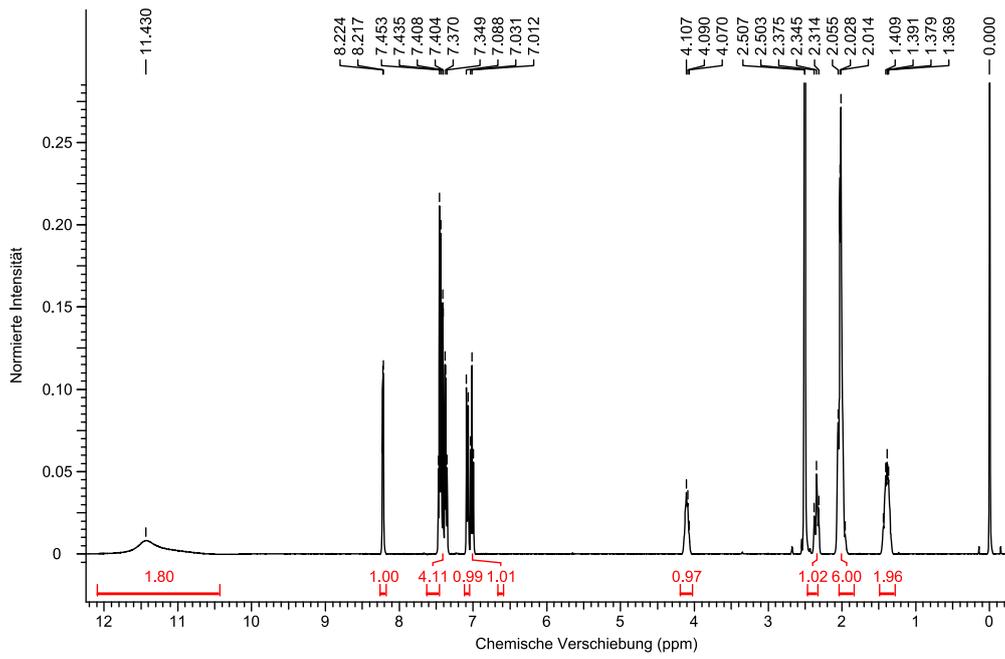


Abbildung 144: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung BAY 1844301.

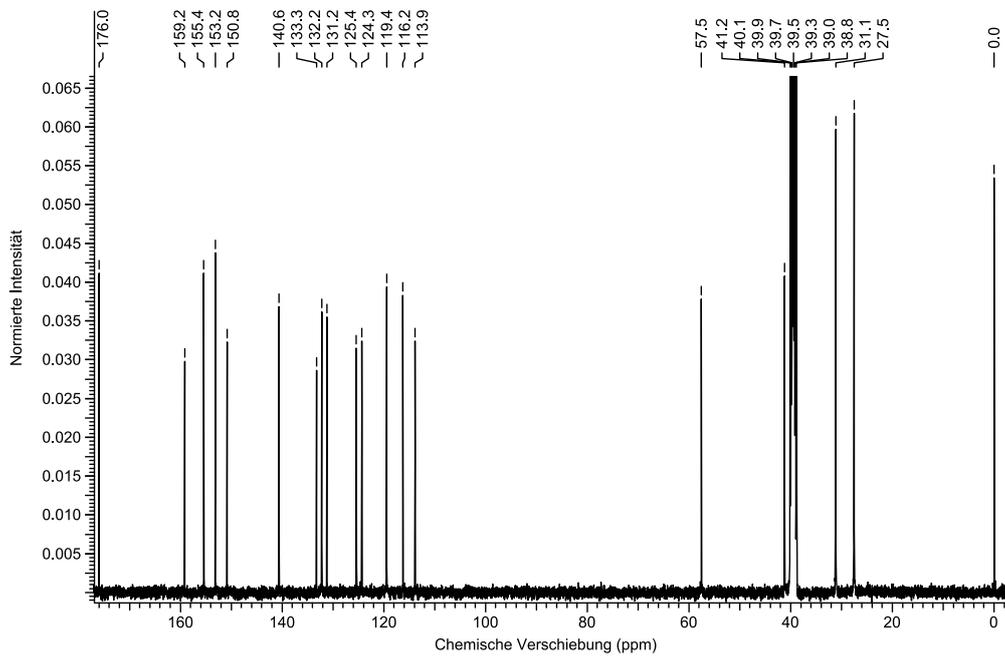


Abbildung 145: ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung BAY 1844301.

Anhang

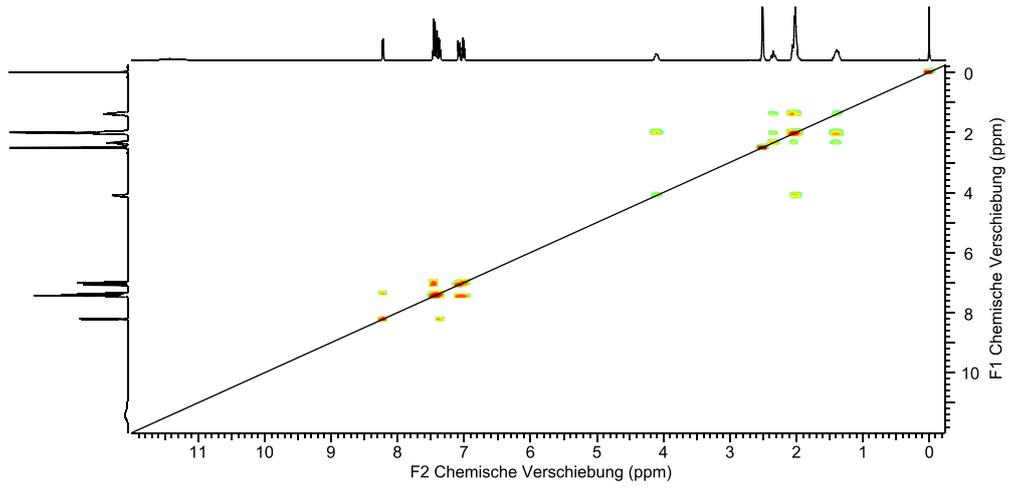


Abbildung 146: HH-Cosy-NMR-Spektrum der Verbindung BAY 1844301.

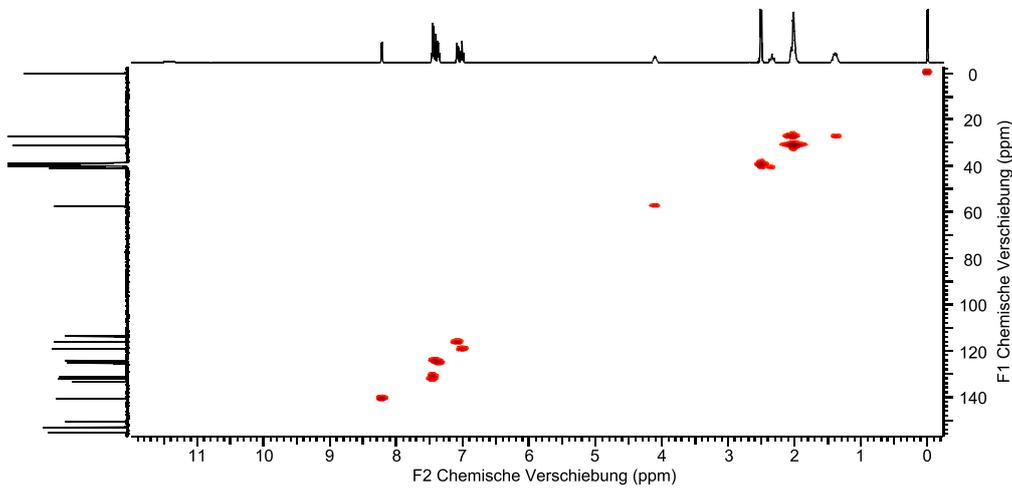


Abbildung 147: CH-Cosy-NMR-Spektrum der Verbindung BAY 1844301.

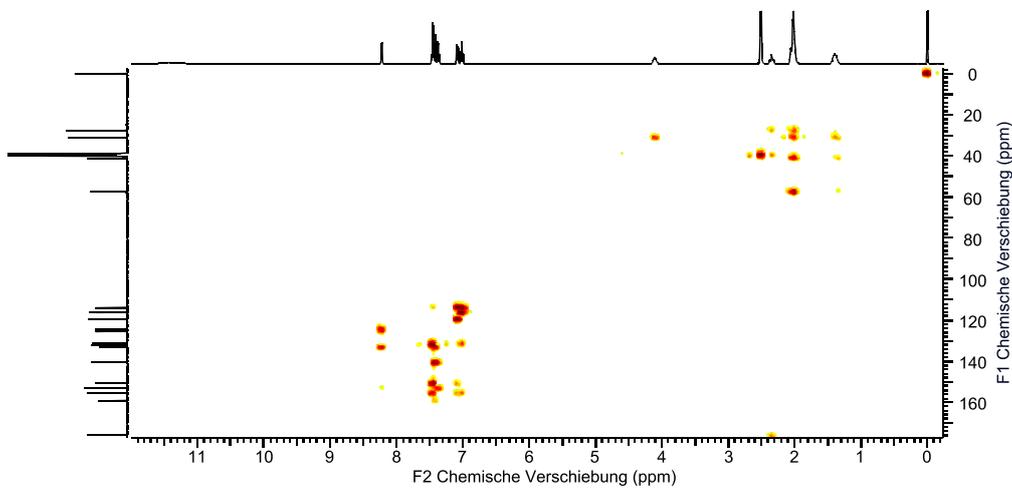


Abbildung 148: CH-Longrange-NMR-Spektrum der Verbindung BAY 1844301.

4.2 KRISTALLOGRAPHISCHER ANHANG

Weitere Informationen der Kristallstrukturen befinden sich auf der beigelegten CD.

4.2.1 BAY 1435321

Operator	Dr. V. Huch	
Diffraktometer	Bruker X8 Apex	
Identifikationscode	sh3480	
Summenformel	C13 H9 N3 O3	
Formelmasse	255.23	
Temperatur	133(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Monoklin	
Raumgruppe	P2(1)/n	
Einheitszellenparameter	a = 7.0343(11) Å	$\alpha = 90^\circ$.
	b = 14.653(2) Å	$\beta = 95.255(4)^\circ$.
	c = 11.1470(17) Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volumen	1144.1(3) Å ³	
Z	4	
Dichte (berechnet)	1.482 mg/m ³	
Absorptionskoeffizient	0.109 mm ⁻¹	
F(000)	528	
Kristallgröße	0.43 x 0.20 x 0.10 mm ³	
theta – Bereich	2.30 bis 27.10°.	
hkl – Bereich	-8<=h<=9, -18<=k<=16, -14<=l<=14	
Gemessene Reflexe	11025	
Unabhängige Reflexe	2512 [R(int) = 0.0269]	
Vollständigkeit bis theta = 27.10°	100.0 %	
Absorptionskorrektur	semi-empirisch aus Äquivalenten	
max. und min. Transmission	0.9890 und 0.9548	
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F ²	
Daten / Beschränkungen / Parameter	2512 / 55 / 182	
Güte des Fits von F ²	1.073	
R-Werte [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0394, wR2 = 0.0922	
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.0500, wR2 = 0.0975	
Restelektronendichte / größte Lücke	0.416 und -0.377 e.Å ⁻³	

Anhang

4.2.2 BAY 1435321 Hydrochlorid

Operator	Dr. V. Huch	
Diffraktometer	Bruker X8 Apex	
Identifikationscode	sh3551	
Summenformel	C13 H10 Cl N3 O3	
Formelmasse	291.69	
Temperatur	133(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Orthorhombisch	
Raumgruppe	Pbca	
Einheitszellenparameter	a = 13.8320(9) Å	$\alpha = 90^\circ$.
	b = 12.3581(8) Å	$\beta = 90^\circ$.
	c = 14.4111(8) Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volumen	2463.4(3) Å ³	
Z	8	
Dichte (berechnet)	1.573 mg/m ³	
Absorptionskoeffizient	0.322 mm ⁻¹	
F(000)	1200	
Kristallgröße	0.501 x 0.354 x 0.303 mm ³	
theta – Bereich	2.623 bis 31.784°.	
hkl – Bereich	-20<=h<=18, -18<=k<=13, -20<=l<=21	
Gemessene Reflexe	15799	
Unabhängige Reflexe	4198 [R(int) = 0.0381]	
Vollständigkeit bis theta = 25.242°	100.0 %	
Absorptionskorrektur	semi-empirisch aus Äquivalenten	
max. und min. Transmission	0.9089 und 0.8555	
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F ²	
Daten / Beschränkungen / Parameter	4198 / 3 / 191	
Güte des Fits von F ²	1.054	
R-Werte [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0489, wR2 = 0.1315	
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.0724, wR2 = 0.1466	
Restelektronendichte / größte Lücke	0.879 und -0.447 e.Å ⁻³	

Anhang

4.2.3 BAY 1841396

Operator	Dr. V. Huch	
Diffraktometer	Bruker X8 Apex	
Identifikationscode	sh3555_sq	
Summenformel	C17 H17 N3 O3	
Formelmasse	311.33	
Temperatur	132(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Trigonal	
Raumgruppe	R-3	
Einheitszellenparameter	a = 39.846(4) Å	$\alpha = 90^\circ$.
	b = 39.846(4) Å	$\beta = 90^\circ$.
	c = 4.9354(6) Å	$\gamma = 120^\circ$.
Volumen	6786.0(15) Å ³	
Z	18	
Dichte (berechnet)	1.371 mg/m ³	
Absorptionskoeffizient	0.096 mm ⁻¹	
F(000)	2952	
Kristallgröße	0.437 x 0.065 x 0.050 mm ³	
theta – Bereich	1.022 bis 27.133°.	
hkl – Bereich	-51<=h<=51, -51<=k<=51, -6<=l<=3	
Gemessene Reflexe	25652	
Unabhängige Reflexe	3246 [R(int) = 0.1444]	
Vollständigkeit bis theta = 25.242°	98.8 %	
Absorptionskorrektur	semi-empirisch aus Äquivalenten	
max. und min. Transmission	0.7455 und 0.6528	
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F ²	
Daten / Beschränkungen / Parameter	3246 / 120 / 234	
Güte des Fits von F ²	0.989	
R-Werte [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0595, wR2 = 0.1351	
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.1657, wR2 = 0.1862	
Restelektronendichte / größte Lücke	0.219 und -0.310 e.Å ⁻³	

Anhang

4.2.4 BAY 1855054

Operator	Dr. V. Huch	
Diffraktometer	Bruker X8 Apex	
Identifikationscode	sh3526	
Summenformel	C16 H14 N4 O2	
Formelmasse	294.31	
Temperatur	142(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Monoklin	
Raumgruppe	P2 ₁ /c	
Einheitszellenparameter	a = 7.3675(3) Å	α = 90°.
	b = 13.8881(5) Å	β = 104.760(2)°.
	c = 13.6082(5) Å	γ = 90°.
Volumen	1346.45(9) Å ³	
Z	4	
Dichte (berechnet)	1.452 mg/m ³	
Absorptionskoeffizient	0.100 mm ⁻¹	
F(000)	616	
Kristallgröße	0.369 x 0.173 x 0.134 mm ³	
theta – Bereich	2.132 bis 32.540°.	
hkl – Bereich	-10<=h<=11, -21<=k<=20, -20<=l<=20	
Gemessene Reflexe	19960	
Unabhängige Reflexe	4874 [R(int) = 0.0365]	
Vollständigkeit bis theta = 25.242°	100.0 %	
Absorptionskorrektur	keine	
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F ²	
Daten / Beschränkungen / Parameter	4874 / 2 / 205	
Güte des Fits von F ²	1.055	
R-Werte [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0443, wR2 = 0.1167	
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.0626, wR2 = 0.1291	
Restelektronendichte / größte Lücke	0.377 und -0.312 e.Å ⁻³	

Anhang

4.2.5 BAY 1844301

Operator	Dr. V. Huch	
Diffraktometer	Bruker X8 Apex	
Identifikationscode	sh3560	
Summenformel	C22 H23 N5 O4	
Formelmasse	421.45	
Temperatur	133(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Triklin	
Raumgruppe	P-1	
Einheitszellenparameter	a = 11.6448(12) Å	$\alpha = 106.040(4)^\circ$.
	b = 13.4868(14) Å	$\beta = 90.057(5)^\circ$.
	c = 14.8548(15) Å	$\gamma = 111.479(3)^\circ$.
Volumen	2072.8(4) Å ³	
Z	4	
Dichte (berechnet)	1.351 mg/m ³	
Absorptionskoeffizient	0.096 mm ⁻¹	
F(000)	888	
Kristallgröße	0.461 x 0.095 x 0.054 mm ³	
theta – Bereich	1.436 bis 27.287°.	
hkl – Bereich	-14<=h<=14, -17<=k<=16, 0<=l<=19	
Gemessene Reflexe	8518	
Unabhängige Reflexe	8518 [R(int) = ?]	
Vollständigkeit bis theta = 25.242°	99.5 %	
Absorptionskorrektur	semi-empirisch aus Äquivalenten	
max. und min. Transmission	0.745492 und 0.477157	
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F ²	
Daten / Beschränkungen / Parameter	8518 / 0 / 568	
Güte des Fits von F ²	0.984	
R-Werte [$ I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0886, wR2 = 0.1957	
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.1901, wR2 = 0.2490	
Restelektronendichte / größte Lücke	0.640 und -0.523 e.Å ⁻³	

Anhang

4.2.6 Na[Fe(BAY 1435321)₂]₂·2MeOH·H₂O

Operator	Dr. V. Huch	
Diffraktometer	Bruker X8 Apex	
Identifikationscode	sh3722	
Summenformel	C28 H24 Fe N6 Na O9	
Formelmasse	667.37	
Temperatur	132(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Triklin	
Raumgruppe	P-1	
Einheitszellenparameter	a = 9.3185(11) Å	α = 96.419(6)°.
	b = 12.4625(15) Å	β = 103.536(6)°.
	c = 12.7601(14) Å	γ = 102.753(7)°.
Volumen	1384.1(3) Å ³	
Z	2	
Dichte (berechnet)	1.601 mg/m ³	
Absorptionskoeffizient	0.629 mm ⁻¹	
F(000)	686	
Kristallgröße	0.262 x 0.059 x 0.056 mm ³	
theta – Bereich	1.666 bis 27.158°.	
hkl – Bereich	-11<=h<=11, -15<=k<=15, -15<=l<=16	
Gemessene Reflexe	28108	
Unabhängige Reflexe	6056 [R(int) = 0.0389]	
Vollständigkeit bis theta = 25.242°	99.8 %	
Absorptionskorrektur	semi-empirisch aus Äquivalenten	
max. und min. Transmission	0.7455 und 0.6859	
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F ²	
Daten / Beschränkungen / Parameter	6056 / 4 / 420	
Güte des Fits von F ²	1.049	
R-Werte [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0382, wR2 = 0.0800	
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.0613, wR2 = 0.0877	
Restelektronendichte / größte Lücke	0.466 und -0.486 e.Å ⁻³	

Anhang

4.2.7 Na[Al(BAY 1435321)₂]₂·2MeOH·H₂O

Operator	Dr. V. Huch	
Diffraktometer	Bruker X8 Apex	
Identifikationscode	sh3723	
Summenformel	C ₂₈ H ₂₄ Al N ₆ Na O ₉	
Formelmasse	638.50	
Temperatur	132(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Triklin	
Raumgruppe	P-1	
Einheitszellenparameter	a = 9.1685(7) Å	α = 103.098(3)°.
	b = 11.2805(8) Å	β = 101.015(3)°.
	c = 14.3131(12) Å	γ = 95.904(3)°.
Volumen	1398.63(19) Å ³	
Z	2	
Dichte (berechnet)	1.516 mg/m ³	
Absorptionskoeffizient	0.156 mm ⁻¹	
F(000)	660	
Kristallgröße	0.315 x 0.227 x 0.126 mm ³	
theta – Bereich	1.498 bis 28.749°.	
hkl – Bereich	-12<=h<=12, -15<=k<=15, -18<=l<=19	
Gemessene Reflexe	26409	
Unabhängige Reflexe	7209 [R(int) = 0.0212]	
Vollständigkeit bis theta = 25.242°	99.9 %	
Absorptionskorrektur	semi-empirisch aus Äquivalenten	
max. und min. Transmission	0.7458 und 0.6963	
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F ²	
Daten / Beschränkungen / Parameter	7209 / 4 / 420	
Güte des Fits von F ²	1.055	
R-Werte [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0388, wR2 = 0.1001	
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.0466, wR2 = 0.1051	
Restelektronendichte / größte Lücke	1.085 und -0.239 e.Å ⁻³	

Anhang

4.2.8 Na[Ga(BAY 1435321)₂] \cdot 2MeOH \cdot H₂O

Operator	Dr. V. Huch	
Diffraktometer	Bruker X8 Apex	
Identifikationscode	sh3815	
Summenformel	C ₂₈ H ₂₄ Ga N ₆ Na O ₉	
Formelmasse	681.24	
Temperatur	172(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Triklin	
Raumgruppe	P-1	
Einheitszellenparameter	a = 9.3421(7) Å	$\alpha = 97.134(4)^\circ$.
	b = 12.3616(9) Å	$\beta = 103.692(4)^\circ$.
	c = 12.8661(9) Å	$\gamma = 102.338(4)^\circ$.
Volumen	1386.14(18) Å ³	
Z	2	
Dichte (berechnet)	1.632 mg/m ³	
Absorptionskoeffizient	1.077 mm ⁻¹	
F(000)	696	
Kristallgröße	0.422 x 0.197 x 0.088 mm ³	
theta – Bereich	1.657 bis 33.910°.	
hkl – Bereich	-14 \leq h \leq 14, -19 \leq k \leq 19, -20 \leq l \leq 20	
Gemessene Reflexe	38736	
Unabhängige Reflexe	11060 [R(int) = 0.0291]	
Vollständigkeit bis theta = 25.242°	100.0 %	
Absorptionskorrektur	semi-empirisch aus Äquivalenten	
max. und min. Transmission	0.7467 und 0.6682	
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F ²	
Daten / Beschränkungen / Parameter	11060 / 4 / 420	
Güte des Fits von F ²	1.060	
R-Werte [$ I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0464, wR2 = 0.1220	
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.0668, wR2 = 0.1328	
Restelektronendichte / größte Lücke	1.750 und -0.630 e.Å ⁻³	

Anhang

4.2.9 [Cu(BAY 1435321)]·Py₂

Operator	Dr. V. Huch	
Diffraktometer	Bruker X8 Apex	
Identifikationscode	sh3911	
Summenformel	C23 H17 Cu N5 O3	
Formelmasse	474.95	
Temperatur	152(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Monoklin	
Raumgruppe	P2 ₁ /n	
Einheitszellenparameter	a = 10.5325(4) Å	α = 90°.
	b = 14.0845(5) Å	β = 96.6980(10)°.
	c = 13.8361(5) Å	γ = 90°.
Volumen	2038.51(13) Å ³	
Z	4	
Dichte (berechnet)	1.548 mg/m ³	
Absorptionskoeffizient	1.109 mm ⁻¹	
F(000)	972	
Kristallgröße	0.316 x 0.274 x 0.164 mm ³	
theta – Bereich	2.305 bis 34.431°.	
hkl – Bereich	-16<=h<=16, -22<=k<=18, -13<=l<=21	
Gemessene Reflexe	27724	
Unabhängige Reflexe	8565 [R(int) = 0.0401]	
Vollständigkeit bis theta = 25.242°	99.6 %	
Absorptionskorrektur	semi-empirisch aus Äquivalenten	
max. und min. Transmission	0.7468 und 0.7158	
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F ²	
Daten / Beschränkungen / Parameter	8565 / 0 / 289	
Güte des Fits von F ²	1.059	
R-Werte [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0375, wR2 = 0.0930	
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.0584, wR2 = 0.1021	
Restelektronendichte / größte Lücke	0.548 und -0.475 e.Å ⁻³	

5 QUELLENVERZEICHNIS

-
- [1] G. Crisponi, M. Remelli; *Coord. Chem. Rev.* **2008**, 252, 1225-1240.
- [2] D. R. Lide; *CRC Handbook of Chemistry and Physics, Internet Version*. Boca Raton, FL: CRC Press, **2005**.
- [3] R. R. Crichton, R. J. Ward; *Curr. Med. Chem.* **2003**, 10, 997-1004.
- [4] T. Ganz, E. Nemeth; *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* **2006**, 2, 199-203.
- [5] S. Chaves, S. M. Marques, A. M. F. Matos, A. Nunes, L. Gano, T. Tuccinardi, A. Martinelli, M. A. Santos; *Chem. - A Eur. J.* **2010**, 16, 10535-10545.
- [6] G. Crisponi, V. M. Nurchi, M. A. Zoroddu; *Thalass. Reports* **2014**, 4, 13-18.
- [7] M. Steiner, P. Meier, P. Schuff-Werner; *J. Lab. Med.* **2003**, 27, 266-276.
- [8] M. Bommer, H. Heimpel; *Pharm. Unserer Zeit* **2009**, 38, 242-250.
- [9] R. Galanello, R. Origa; *Orphanet J. Rare Dis.* **2010**, 5, 1-15.
- [10] T. B. Cooley, E. R. Witwer, P. Lee; *Am. J. Dis. Child.* **1927**, 34, 347-363.
- [11] N. F. Olivieri; *N. Engl. J. Med.* **1999**, 341, 99-109.
- [12] R. J. Bergeron, J. Wiegand, J. S. McManis, N. Bharti, S. Singh; *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 3913-3923.
- [13] S. Singh; *Chem. Ind. (London, United Kingdom)* **1994**, 12, 452-455.
- [14] H. Sies; *Angew. Chemie* **1986**, 98, 1061-1075.
- [15] J. A. Imlay, S. M. Chin, S. Linn; *Science* **1988**, 240, 640-642.
- [16] S. J. Stohs, D. Bagchi; *Free Radic. Biol. Med.* **1995**, 18, 321-336.
- [17] A. S. Petit, R. C. R. Penniford, J. N. Harvey; *Inorg. Chem.* **2014**, 53, 6473-6481.
- [18] F. Haber, J. Weiss; *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Mathematical and Physical Sciences* **1934**, 147, 332-351.
- [19] J. P. Kehrer; *Toxicology* **2000**, 149, 43-50.
- [20] W. R. Harris, K. N. Raymond, F. L. Weitl; *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2667-2675.
- [21] R. G. Pearson; *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3533-3539.
- [22] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney; *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1997**, 23, 3-25.
- [23] R. C. Hider, Z. D. Liu; *Curr. Med. Chem.* **2003**, 10, 1051-1064.

Quellenverzeichnis

- [24] V. M. Nurchi, G. Crisponi, J. I. Lachowicz, S. Medici, M. Peana, M. A. Zoroddu; *J. Trace Elem. Med. Biol.* **2016**, 38, 10-18.
- [25] H. Bickel, R. Bosshardt, E. Gäumann, P. Reusser, E. Vischer, W. Voser, A. Wettstein, H. Zähler; *Helv. Chim. Acta* **1960**, 43, 2118-2128.
- [26] H. Keberle; *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1964**, 119, 758-768.
- [27] S. Sheth; *Curr. Opin. Hematol.* **2014**, 21, 179-185.
- [28] M. Yasue, N. Kawamura, J. Sakakibara; *Yakugaku Zasshi* **1970**, 90, 1222-1225.
- [29] R. C. Hider, G. Kontoghiorghes, J. Silver, M. A. Stockham; GB 2117766 A, **1983**.
- [30] M.-O. Benoit-Biancamano, J. Connelly, L. Villeneuve, P. Caron, C. Guillemette; *Drug Metab. Dispos.* **2009**, 37, 322-329.
- [31] Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, *Wirkst. Aktuell* **2008**, 73, 8-9.
- [32] E. T. Clarke, A. E. Martell, J. Reibenspies; *Structure* **1992**, 196, 177-183.
- [33] V. M. Nurchi, G. Crisponi, T. Pivetta, M. Donatoni, M. Remelli; *J. Inorg. Biochem.* **2008**, 102, 684-692.
- [34] H. Nick, P. Acklin, R. Lattmann, P. Buehlmayer, S. Hauffe, J. Schupp, D. Alberti; *Curr. Med. Chem.* **2003**, 10, 1065-1076.
- [35] S. Stucky, N. J. Koch, U. Heinz, K. Hegetschweiler; *Chem. Pap.* **2008**, 62, 388-397.
- [36] A. W. Chalmers, J. M. Shammo; *Ther. Clin. Risk Manag.* **2016**, 12, 201-207.
- [37] N. R. Shah; *Drugs in Context* **2017**, 6, 1-10.
- [38] G.-T. Chuang, I.-J. Tsai, Y.-K. Tsau, M.-Y. Lu; *Nephrology* **2015**, 20, 931-935.
- [39] S. Steinhauser, U. Heinz, M. Bartholomä, T. Weyhermüller, H. Nick, K. Hegetschweiler; *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 4177-4192.
- [40] K. Pangjit, R. Banjerdpongchai, C. Phisalaphong, S. Fucharoen, Y. Y. Xie, Z. D. Lu, R. C. Hider, S. Srichairatanakool; *J. Pharm. Pharmacol.* **2015**, 67, 703-713.
- [41] V. M. Nurchi, J. I. Lachowicz, G. Crisponi, S. Murgia, M. Arca, A. Pintus, P. Gans, J. Niclós-Gutiérrez, A. Domínguez-Martín, A. Castineiras, M. Remelli, Z. Szewczuk, T. Lis; *Dalt. Trans.* **2011**, 40, 5984-5998.
- [42] R. J. Bergeron, J. Wiegand, J. S. McManis, N. Bharti; *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 9259-9291.
- [43] G. Anderegg, M. Räber; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 26, 1194-1196.
- [44] V. M. Nurchi, G. Crisponi, J. I. Lachowicz, S. Murgia, T. Pivetta, M. Remelli, A. Rescigno, J. Niclós-Gutiérrez, J. M. González-Pérez, A. Domínguez-Martín, A. Castineiras, Z. Szewczuk; *J. Inorg. Biochem.* **2010**, 104, 560-569.

Quellenverzeichnis

- [45] R. C. Fox, P. D. Taylor; *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 443-446.
- [46] R. J. Bergeron, J. Wiegand, J. S. McManis, B. H. McCosar, W. R. Weimar, G. M. Brittenham, R. E. Smith; *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 2432-2440.
- [47] J. M. Donovan, M. Plone, R. Dagher, M. Bree, J. Marquis; *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2005**, 1054, 492-494.
- [48] G. Rivkin, G. Link, E. Simhon, R. L. Cyjon, J. Y. Klein, C. Hershko; *Blood* **1997**, 90, 4180-4187.
- [49] R. C. Hider, X. Kong, V. Abbate, R. Harland, K. Conlon, T. Luker; *Dalt. Trans.* **2015**, 44, 5197-5204.
- [50] E. J. Neufeld, R. Galanello, V. Viprakasit, Y. Aydinok, A. Piga, P. Harmatz, G. L. Forni, F. T. Shah, R. F. Grace, J. B. Porter, J. C. Wood, J. Peppe, A. Jones, H. Y. Rienhoff Jr.; *Blood* **2012**, 119, 3263-3268.
- [51] Q. Zhang, B. Jin, Z. Shi, X. Wang, S. Lei, X. Tang, H. Liang, Q. Liu, M. Gong, R. Peng; *J. Inorg. Biochem.* **2017**, 171, 29-36.
- [52] E. Kiliç, N. Aslan; *Microchim. Acta* **2005**, 151, 89-92.
- [53] G. Fonrodona, C. Ràfols, E. Bosch, M. Rosés; *Anal. Chem.* **1996**, 335, 291-302.
- [54] E. Bosch, G. Fonrodona, C. Ràfols, M. Rosés; *Anal. Chim. Acta* **1997**, 349, 367-376.
- [55] H. L. Schläfer, W. Schaffernicht; *Angew. Chemie* **1960**, 72, 618-626.
- [56] E. M. Woolley, L. G. Hepler; *Anal. Chem.* **1972**, 44, 1520-1523.
- [57] F. H. Sweeton, R. E. Mesmer, C. F. Baes Jr.; *J. Solution Chem.* **1974**, 3, 191-214.
- [58] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh; *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 7th ed. Georg Thieme Verlag, **2005**.
- [59] R. Atencio, R. Gaitán, S. Pekerar, J. D. Medina; *Acta Crystallogr. Sect. C Cryst. Struct. Commun.* **1997**, 53, 1068-1070.
- [60] M. C. Etter; *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 120-126.
- [61] T. Peppel, M. Sonneck, A. Spannenberg, S. Wohlrab; *Acta Crystallogr. Sect. E Crystallogr. Commun.* **2015**, 71, o323.
- [62] K. Brandenburg; *Diamond Version 3.2k3*, **1997-2016**.
- [63] F. Walte; *Vertiefungsarbeit*, Universität des Saarlandes, Saarbrücken **2015**.
- [64] R. M. Smith, A. E. Martell, R. J. Motekaidis, K. Hegetschweiler, S. Stucky; *Critically Selected Stability Constants of Metal Complexes*, NIST Standard Reference Database 46 (Version 9.0), Universität des Saarlandes, Saarbrücken **2009**.
- [65] P. Gans, A. Sabatini, A. Vacca; *Talanta* **1996**, 43, 1739-1753.

Quellenverzeichnis

- [66] L. Alderighi, P. Gans, A. Ienco, D. Peters, A. Sabatini, A. Vacca; *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 184, 311-318.
- [67] B. Oberhausen, *Vertiefungsarbeit*, Universität des Saarlandes, Saarbrücken **2017**.
- [68] S. Steinhauser, *Dissertation*, Universität des Saarlandes, Saarbrücken **2005**.
- [69] Z. Orekhova, M. Ben-Hamo, E. Manzurola, A. Apelblat; *J. Solution Chem.* **2005**, 34, 687-700.
- [70] U. Heinz, *Dissertation*, Universität des Saarlandes, Saarbrücken **1999**.
- [71] P. Gans, A. Sabatini, A. Vacca; *Annali di Chimica* **1999**, 89, 45-49.
- [72] L. H. Gade; *Koordinationschemie*, 1st ed. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **1998**.
- [73] L.-O. Öhman, S. Sjöberg; *Acta Chem. Scan. A* **1982**, 36, 47-53.
- [74] D. A. Palmer, D. J. Wesolowski; *Geochim. Cosmochim. Acta* **1993**, 57, 2929-2938.
- [75] R. D. Shannon, C. T. Prewitt; *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.* **1969**, 25, 925-946.
- [76] R. D. Shannon; *Acta Crystallogr. Sect. A* **1976**, 32, 751-767.
- [77] Y. Marcus; *Chem. Rev.* **1988**, 88, 1475-1498.
- [78] R. J. Motekaitis, A. E. Martell; *Inorg. Chem.* **1980**, 19, 1646-1651.
- [79] S. Steinhauser, U. Heinz, J. Sander, K. Hegetschweiler; *Zeitschrift für Anorg. und Allg. Chemie* **2004**, 630, 1829-1838.
- [80] A. W. Addison, T. N. Rao, J. Reedijk, J. van Rijn, G. C. Verschoor; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1984**, 0, 1349-1356.
- [81] E. Ludwig, U. Schilde, E. Uhlemann, H. Hartl, I. Brüdgam; *Zeitschrift für Anorg. und Allg. Chemie* **1996**, 622, 701-706.
- [82] H. Zhou, C. Chen, J. Lu, Y. Liu, X. Shen; *Inorganica Chim. Acta* **2016**, 453, 482-487.
- [83] A. L. Ringer, M. O. Sinnokrot, R. P. Lively, C. D. Sherrill; *Chem. - A Eur. J.* **2006**, 12, 3821-3828.
- [84] M. Basters, *Dissertation*, Universität des Saarlandes, Saarbrücken **2014**.
- [85] R. W. Ramette, K. J. Powell, L. D. Pettit; *SolEq-Solubility*, **1997**.
- [86] P. van der Sluis, A. L. Spek; *Acta Crystallogr. Sect. A* **1990**, 46, 194-201.
- [87] F. Löffler; *Dissertation (unveröffentlicht)*, Universität des Saarlandes, Saarbrücken **2018**.
- [88] T. Klein; *Vertiefungsarbeit*, Universität des Saarlandes, Saarbrücken **2014**.
- [89] G. M. Sheldrick; *Acta Crystallogr. Sect. A Found. Crystallogr.* **2007**, 64, 112-122.

Quellenverzeichnis

- [90] P. W. Atkins, J. de Paula; *Physikalische Chemie*, 4th ed. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2006**.
- [91] J. T. W. Lai, F. W. Lau, D. Robb, P. Westh, G. Nielsen, C. Trandum, A. Hvidt, Y. Koga; *J.Solut.Chem.* **1995**, 24, 89-102.
- [92] M. Rosés, C. Ràfols, E. Bosch; *Anal. Chem.* **1993**, 65, 2294-2299.
- [93] SienTec GmbH; *Messlabor*, Universität des Saarlandes, **2002**.
- [94] M. Basters; *Elektrodenkalibrierung (unveröffentlicht)*, Universität des Saarlandes, **2012**.
- [95] A. Kandedgara, D. B. Rorabacher; *Anal. Chem.* **1999**, 71, 3140-3144.
- [96] N. J. Koch, *Dissertation*, Universität des Saarlandes, Saarbrücken **2011**.