



Konzepte zur Aktivierung von photodynamischen Substraten durch tiefes Licht

Inaugural-Dissertation

Zur

Erlangung des Doktorgrades der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von

Carolina Fendinger

aus Bergisch Gladbach

Köln, 2023

Tag der mündlichen Prüfung: 19.07.2023

Erstgutachter: Prof. Dr. Axel G. Griesbeck

Zweitgutachter: Prof. Dr. Mathias Wickleder

Danksagung

Meinem Doktorvater Prof. Dr. Axel G. Griesbeck gilt mein erster Dank. Danke für die Aufnahme in deinen Arbeitskreis, das spannende und gleichzeitig herausfordernde Promotionsthema und die Hilfestellungen, wenn es mal wieder irgendwo nicht funktioniert hat. Auch Prof. Dr. Mathias Wickleder möchte ich herzlich für die Übernahme des Zweitgutachtens und der Rolle meines Mentors während der Promotion danken.

Einen besonderen Dank möchte ich an die Personen widmen, die maßgeblich zu den Ergebnissen dieser Arbeit beigetragen haben. Allen voran Prof. Dr. Bernd Neumaier, der die Kooperation mit dem Forschungszentrum Jülich und so die Testung der *Cerenkov*-Nuklide ermöglichte. Dabei möchte ich besonders Dr. Swen Humpert danken, der mir engagiert, hilfsbereit und fachlich sehr kompetent bei der Planung der radioaktiven Experimente zur Seite stand und diese letztendlich für mich durchführte. Auch Simon Lennart Zimmermann (HHU Düsseldorf) möchte ich herzlich für die Unterstützung bei den Messungen der Lebensdauern danken. Das geduldige Erklären der transienten Absorptionsspektroskopie und die Durchführung dessen, haben meine Arbeit bereichert und ich konnte noch einiges dazu lernen. Auch für die fachlichen Diskussionen und Hilfestellungen bei Rückfragen möchte ich mich bedanken. Es hat Spaß gemacht mit euch zusammen zu arbeiten. Prof. Dr. Nicole Teusch und Katja Schiedlauske (HHU Düsseldorf) möchte ich für die biologischen Testungen meiner Substanzen und die Hilfsbereitschaft bei Rückfragen danken.

Vielen weiteren Personen, die eine große Unterstützung bei dieser Arbeit waren, möchte ich danken: Dr. Stefan Roitsch für die TEM-Aufnahmen der Nanopartikel und die fachlichen Ratschläge dazu. Der NMR- und der Massenabteilung sowie dem Chemikalienmanagement danke ich für die zuverlässige Arbeit. Prof. Dr. Wickleder möchte ich an dieser Stelle nochmal für die Erlaubnis der Zentrifugen-Nutzung danken, die die Reinigung der Nanopartikel zuließ. Dr. Shaista Ilyas möchte ich für die Hilfe bei den UCNP und der Analyse der Nanopartikel danken. Leider konnte das gewünschte Ergebnis nicht erzielt werden, jedoch hat sie stets versucht Lösungen zu finden und hatte ein offenes Ohr für Fragen. In diesem Zuge möchte ich auch Dr. Dirk Pullem für die Elementaranalyse der Nanopartikel danken. Ein Dank gilt ebenfalls den Praktikanten Johannes Hohnsen, Marc Abratis, Anna Keimer und Justin Omoregie für ihre Unterstützung.

Natürlich möchte ich auch den Menschen danken, die mich durch die Zeit der Promotion begleitet haben. Zuallererst möchte ich Dr. Melissa Renner-Koch danken. Unsere gemeinsame Laborzeit war leider viel zu kurz und ich bin umso glücklicher darüber, dass sich eine Freundschaft entwickelt hat, die über die Promotion hinaushält. Ich danke dir für die tiefgründigen Gespräche, die ablenkenden Unternehmung und den ganzen Spaß, den wir schon zusammen erlebt haben. Außerdem auch ein großes Dankeschön für das

Korrekturlesen der Arbeit, obwohl du selbst genug um die Ohren hast. Auch Seyma Bozkus möchte ich in diesem Zuge danken, für ihre Freundschaft, ihre fachliche Kompetenz und Hilfsbereitschaft bei der Arbeit, das Korrekturlesen meiner Arbeit und natürlich die zahlreichen Kaffeepausen. Wir sind zusammen durch Hoch- und Tiefphasen gegangen, konnten uns mal mehr oder weniger gegenseitig motivieren, aber das gegenseitige Verständnis und dein Humor hat die Zeit um einiges angenehmer gemacht. (Deine leckeren Cupcake- und Kuchenkreationen natürlich auch #Lieblingskollegin). Auch Matthias Spilles und Tim Lippold möchte ich für die gemeinsame Zeit danken. Zusammen mit Seyma halten wir noch die Stellung und hatten viel Spaß zusammen: Die lustigen Mittags-, Quark-/Puddingpausen und die Spieleabende waren eine willkommene Abwechslung zum Arbeitsalltag. Amsterdam war natürlich das Highlight unserer Promotion, bei dem wir viele unvergessliche Erinnerungen sammeln durften. Matthias danke ich zusätzlich für das gründliche Korrekturlesen der Arbeit.

Auch den ehemaligen Mitgliedern des Arbeitskreises möchte ich danken, die vor allem in meiner Anfangszeit für einen lustigen Einstieg und eine angenehme Arbeitsatmosphäre sorgten: Dr. Angelika Eske, Dr. Christina Bold, Dr. Jens Lefarth, Dr. Banu Öngel, Dr. Sven Hohenberg, Dr. Moritz Vollmer, Dr. Diana But und Dr. Florian Gaida.

Meiner Familie gilt der größte Dank. Meinen Eltern, die mich auf meinem Weg bedingungslos, sowohl finanziell als auch moralisch, unterstützt haben, möchte ich dabei besonders danken. Ihr wart und seid immer stolz auf mich, auch wenn ich mal selbst nicht an mich geglaubt habe. Danke für alles! Isabel, die nicht nur meine Schwester, sondern auch meine beste Freundin ist, möchte ich auch ganz besonders danken. Ich danke dir für dein immer offenes Ohr, dafür dass wir über alles miteinander reden, lachen und weinen können, für deine seelische und moralische Unterstützung und dafür, dass ich mich immer auf dich verlassen kann. Auch meinem Bruder Sebastian möchte ich danken, an dem ich seine ansteckende Begeisterungsfähigkeit bewundere. Dadurch konnte ich oft eine Ablenkung zur Chemie erhalten und meinen Horizont erweitern. Ebenso bin ich dankbar für den familiären Zusammenhalt, deine Zuverlässigkeit und natürlich den leckeren Kaffee, den ich in der ein oder anderen Mittagspause genießen durfte.

Last but not least, möchte ich meinem Freund Martin danken. Vor allem das letzte Jahr war für uns beide herausfordernd, aber durch die gegenseitige Unterstützung haben wir es gut gemeistert unseren Zielen ein Stück näher zu kommen. Danke, dass du all meine Frustration und Launen ausgehalten hast und mich durch deine verständnis- und liebevolle Art immer wieder ablenken und zum Lachen bringen konntest. Ich freue mich auf alles, was unsere gemeinsame Zukunft für uns bereithält.

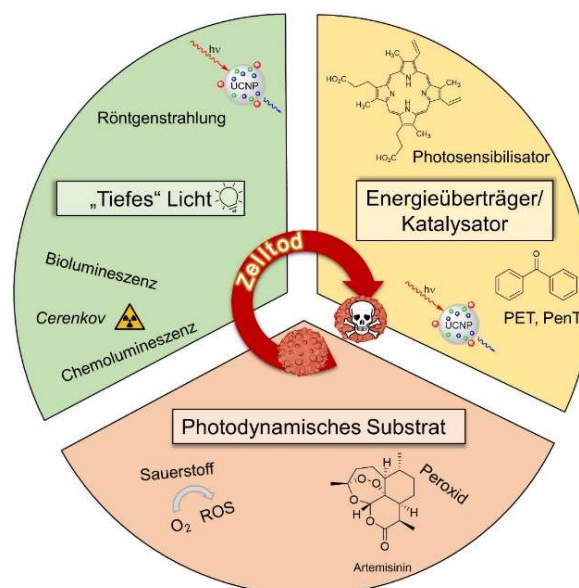
Abkürzungsverzeichnis

Äq.	Äquivalente	LED	Light emitting diode
AuNP	Goldnanopartikel	LOR	Line of response
BRET	Bioluminescent Resonanzenergietransfer	LUMO	Lowest unoccupied molecular orbital
bzw.	Beziehungsweise	MCF	Michigan Cancer Foundation
c-Hex	Cyclohexan	MeCN	Acetonitril
CL	<i>Cerenkov</i> -Lumineszenz	M-Effekt	Mesomerer Effekt
CR	<i>Cerenkov</i> -Strahlung	MeOH	Methanol
CRET	Chemolumineszenz Resonanzenergietransfer	min	Minuten
CT	Computer Tomographie	Mio	Millionen
d	Dublett	mRNA	messenger Ribonukleinsäure
DFT	Dichtefunktionaltheorie	MRT	Magnetresonanztomographie
d.h.	Das heißt	MTT	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5- diphenyltetrazoliumbromid
DMF	Dimethylformamid	NIR	Nahes Infrarot
DMSO	Dimethylsulfoxid	NMR	Nuclear Magnetic Resonance
DNA	Desoxyribonukleinsäure	NP	Nanopartikel
EPR	Enhanced Permeability and Retention	nsTA	Transiente Absorptionsspektroskopie im Nanosekundenbereich
ESA	Excited state absorption	p	Quintett
EtOAc	Ethylacetat	PA	Photon Avalanche
EtOH	Ethanol	PBS	Phosphatgepufferte Salzlösung
ETU	Energy transfer upconversion	PDT	Photodynamische Therapie
eV	Elektronenvolt	PenT	Photoinduzierter Energietransfer
FRET	Förster-Resonanzenergietransfer	PET	Photoinduzierter Elektronentransfer
GA	Glutaraldehyd	PIT	Photoimmuntherapie
GLUT	Glukosetransporter	PPIX	Protoporphyrin IX
h	Stunden	ppm	Parts per million
Häm	Hämoglobin	PS	Photosensibilisator
HOMO	Highest occupied molecular orbital	PTT	Photothermal Therapie
HpD	Hämatoporphyrinderivat	q	Quartett
HPV	Human papillomavirus	QD	Quantum dots
HRMS	Hochauflösende Massen- spektrometrie	RF	Radiofrequenz
Hz	Hertz	R_f	Retentionsfaktor
IC	Internal Conversion	RNA	Ribonukleinsäure
IC₅₀	Mittlere inhibitorische Konzentration	RNS	Reaktive Stickstoffspezies
IR	Infrarot	ROI	Reaktive Sauerstoffintermediate
ISC	Intersystem Crossing	ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
J	Kopplungskonstante	RT	Raumtemperatur
λ	Wellenlänge	s	Singulett
lat.	Lateinisch	t	Triplett
LDL	Low density lipoprotein	TEM	Transmissions Elektronen Mikroskopie

TPA	Two-Photon absorption
UCNP	Upconversion Nanopartikel
UV	Ultraviolett
vgl.	Vergleiche
Vis	Sichtbarer Bereich
WHO	World Health Organization
X-Ray	Röntgenstrahlung
z.B.	zum Beispiel

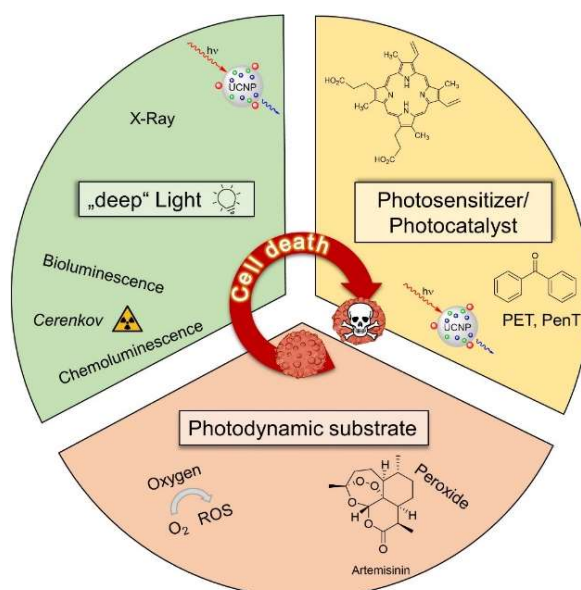
Kurzzusammenfassung

Photoinduzierte Therapien werden in der Medizin, z.B. gegen Hautkrankheiten oder -krebs genutzt und stetig weiterentwickelt. Dabei ist ein limitierender Faktor die Penetrationstiefe von elektromagnetischer Strahlung, sodass die Anwendung auf oberflächliche und von außen zu erreichende Arealen begrenzt ist. Durch die Kombination eines photodynamischen Substrats mit einem Photosensibilisator/Katalysator unter Verwendung von „tiefem Licht“, welches erst am Wirkort freigesetzt oder generiert wird, kann dieses Problem gelöst werden. In dieser Arbeit werden zwei Konzepte entwickelt, bei denen die drei Komponenten kombiniert und auf ihre synergetische photodynamische Wirkung untersucht werden. Dabei wird zum einen ein PDT-Effekt mit *Cerenkov*-Lumineszenz als tiefe Lichtquelle untersucht und zum anderen die photoinitierte Freisetzung von pharmakologisch aktiven Abbauprodukten des Artemisinins. Dabei konnte für das erste Konzept nach Entwicklung und Anwendung einer spektroskopischen Nachweismethode von Singulett-Sauerstoff gezeigt werden, dass die emittierte *Cerenkov*-Strahlung des Isotops Gallium-68 ausreicht, um einen PDT-Effekt zu initiieren. Dabei konnte geschlossen werden, dass für eine möglichst effiziente Nutzung der *Cerenkov*-Strahlung als tiefe Lichtquelle, Photosensibilisatoren eingesetzt werden sollten, welche im UV-Bereich hohe Extinktionskoeffizienten aufweisen. Das zweite Konzept der Aktivierung von Artemisinin durch tiefes Licht konnte nicht vollständig untersucht werden, jedoch wurde eine Funktionalisierungsmethode an SiO_2 -Nanopartikeln entwickelt, die bei Anwendung auf geeignete UCNP's eine Oberflächendekoration sowohl mit Benzophenon als auch Artemisinin ermöglicht. Bei dieser Funktionalisierung entstandene Moleküle wurden in Hinblick auf deren Aktivität gegen Pankreas-Tumorzellen, als auch auf ihre Triplett-Lebensdauern untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass ein erhöhtes Verhältnis von Artemisinin zu Benzophenon sowohl in einer erhöhten biologischen Aktivität als auch in einer verkürzten Triplett-Lebensdauer resultieren.



Abstract

Photoinduced therapies are used in medicine, e.g. against skin diseases or skin cancer, and are constantly being further developed. However, a limiting factor is the penetration depth of electromagnetic radiation, which is why the application is limited to superficial areas that can only be reached from the outside. This problem can be solved by combining a photodynamic substrate with a photosensitizer/catalyst using "deep light", which is only released or generated at the site of action. In this work, two concepts are developed in which the three components are combined and investigated for their synergistic photodynamic effect. In the first concept a system is developed that should show a PDT-effect using *Cerenkov*-luminescence as deep light source. The second concept focuses on the photoinduced decomposition of the pharmacologically active artemisinin. For the first concept, after development and application of a spectroscopic detection method of singlet oxygen, it could be shown that the emitted *Cerenkov*-radiation of the isotope gallium-68 is sufficient to initiate a PDT effect. It was concluded that for the most efficient use of *Cerenkov*-radiation as a deep light source, photosensitizers should be used that have high extinction coefficients in the UV region. The second concept of activation of artemisinin by deep light could not be fully explored, but a functionalization method on SiO₂ nanoparticles was developed that, when applied to suitable UCNP, allows surface decoration with both benzophenone and artemisinin. Molecules generated within this functionalization were investigated with respect to their activity against pancreatic tumor cells, as well as their triplet lifetimes. It was shown that an increased ratio of artemisinin to benzophenone resulted in both increased biological activity and shortened triplet lifetimes.



Inhalt

1. Einleitung	1
2. Kenntnisstand	3
2.1 Krebserkrankungen	3
2.1.1 Entstehung von Krebs	4
2.2 Bildgebende Verfahren in der Onkologie	5
2.2.1 Sonographie/ Ultraschall	5
2.2.2 Computer Tomographie (CT)	6
2.2.3 Magnetresonanztomographie (MRT)	7
2.2.4 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)	8
2.3 Therapiemethoden in der Onkologie	13
2.3.1 Operative Entfernungen	13
2.3.2 Chemotherapie	13
2.3.3 Strahlentherapie	14
2.3.4 Immuntherapie	15
2.3.5 (Anti-)Hormon-Therapie	16
2.3.6 Lichtinduzierte Krebstherapien	16
2.3.6.1 Photodynamische Therapie (PDT)	17
2.3.6.2 Photothermale Therapy (PTT)	32
2.3.6.3 Photoimmuntherapie (PIT)	33
2.3.7 Photopharmakologie in der Krebstherapie	33
2.3.7.1 Photochemische Aktivierung von pharmakologisch aktiven Substraten	35
2.4 Artemisinin (44) gegen Krebs	35
2.4.1 Wirkweise gegen Krebs	35
2.4.2 Photochemische Aktivierung von Peroxiden	36
2.4.3 Photochemischer Energietransfer	37
2.5 Probleme in lichtbasierten Therapiemethoden und Lösungsansätze	39
2.5.1 Anregung des PS/ Lichtpenetration in biologischem Gewebe	39
2.5.1.1 „Tiefes Licht“ als Lösung	40

2.5.2 Tumorselektivität der Photosensibilisatoren	49
2.5.2.1 Nanopartikel in der Photodynamischen Therapie als Wirkstofftransporter	50
2.5.3 Sauerstoffmangel in Tumorzellen	52
3. Motivation und Aufgabenstellung	55
4. Ergebnisse und Diskussion	59
4.1 Konzept 1: <i>Cerenkov</i> -Strahlung als tiefes Licht in der PDT	59
4.1.2 Konzeptrealisierung unter Verwendung von Goldnanopartikeln	59
4.1.2.1 Synthese von Linkern und PS	60
4.1.2.2 Verknüpfung der Linker mit Farbstoffen	66
4.1.2.3 Synthese von Chelatoren zur Komplexierung von Radionukliden	73
4.1.2.4 Synthese der Goldnanopartikel	79
4.1.3 Konzeptrealisierung unter Verwendung von Silika Nanopartikel	93
4.1.3.1 Synthese von PS zur Funktionalisierung von SiO ₂ -NP	93
4.1.3.2 Synthese geeigneter Chelatoren	94
4.1.3.3 Terpyridin als PS und Chelator	98
4.1.3.4 Synthese der SiO ₂ -Partikel	103
4.1.3.5 Funktionalisierung der SiO ₂ -Partikel	104
4.1.4 Nachweis der ¹ O ₂ -Generierung unter Belichtung mit 455 nm	117
4.1.5 ¹ O ₂ -Generierung mit <i>Cerenkov</i> -Strahlung als Lichtquelle	124
4.1.5.1 Spektroskopischer Nachweis mit ⁶⁸ Ga als Lichtquelle	124
4.1.5.2 Zellüberlebenstest mit ¹⁸ F	131
4.1.6 Zwischenfazit für das erste Konzept	138
4.2 Konzept 2: Photochemischer Energietransfer zur Aktivierung von Artemisinin (44) mit tiefem Licht	141
4.2.1 Synthese von Artemisinin-Benzophenon-Hybriden zur Verknüpfung mit SiO ₂ -NP	142
4.2.2 Funktionalisierung und Charakterisierung von SiO ₂ -Partikeln	148
4.2.3 Untersuchung des lichtinduzierten Abbaus der Peroxide 206 und 207	156
4.2.4 Triplett-Lebensdauer von Diade 206 und Triade 207	162
4.2.5 Biologische Aktivität der Diade 206 und der Triade 207	171

5. Zusammenfassung und Ausblick	175
6. Experimentalteil	185
6.1 Allgemeine experimentelle Bedingungen	185
6.1.1 Analytische Methoden	185
6.1.2 Chromatographische Methoden	186
6.1.3 Chemikalien	186
6.1.4 Sonstige Geräte	187
6.2 Synthesen	188
6.2.1 Synthesen zu Konzept 1	188
6.2.1.1 Synthesen von Linkern	188
6.2.1.2 Synthese von PS	195
6.2.1.3 Synthese von Porphyrin-Metall-Komplexen	206
6.2.1.4 Synthese von Radionuklid-Chelatoren	210
6.2.1.5 Synthese von Terpyridin Derivaten	217
6.2.2 Synthesen für Konzept 2	223
6.2.2.1 Synthese von Artemisinin-Benzophenon-Hybriden zur Funktionalisierung von Nanopartikeln	223
6.2.3 Synthese von Nanopartikeln	236
6.2.3.1 Synthese von Goldnanopartikeln	236
6.2.3.2 Synthese von Silika Nanopartikeln (167)	239
6.2.3.3 Funktionalisierung der Nanopartikel mit mono-NH ₂ -TPP (148)	245
6.2.3.4 Funktionalisierung der Nanopartikel mit Artemisinin und Benzophenon	252
6.3 Belichtungsexperimente	255
6.3.1 Belichtung mit 455 nm und DPA (186) zur Untersuchung auf ¹ O ₂ -Generierung	255
6.3.2 Belichtung von DPA (186) mit 300 nm	255
6.3.3 Experimente zum Abbau von Hybrid 206 und Triade 207	256
6.3.3.1 Lichtinduzierter Abbau der Peroxide 206 und 207	256
6.3.3.2 Eiseninduzierter Abbau der Peroxide 206 und 207	256
6.4 Experimente mit <i>Cerenkov</i> -Strahlung emittierenden Nukliden	257
6.4.1 DPA-Abbau mit Ga-68	257

6.4.2 MTT-Assay mit ^{18}F	257
6.5 nsTA-Messungen	263
6.6 Untersuchung der biologischen Aktivität von Diade 206 und Triade 207	266
7. Literaturverzeichnis	269
8. Anhang	301
8.1 NMR-Spektren	301
9. Erklärung zu Dissertation	331
10. Lebenslauf	333

1. Einleitung

Krebs zählt heutzutage zu einer der häufigsten Todesursachen weltweit und Prognosen für die nächsten Jahrzehnte sagen auf Grund der immer höher werdenden Lebenserwartung einen weiteren Anstieg der Erkrankungsraten voraus.^[1, 2] In der Medizin sind bereits vielzählige Diagnose- und Therapiemethoden für Krebs bekannt, wobei auch Licht als Initiator für einen therapeutischen Effekt zum Einsatz kommt. So wurde bereits in der Antike die heilende Wirkung von Licht beschrieben und entwickelte sich vor allem im letzten Jahrhundert zur erfolgreich angewendeten Photodynamischen Therapie (PDT), die eine wichtige Rolle in der Behandlung von Hautkrebs einnimmt.^[3, 4] Dabei sind die drei Bestandteile, Licht, Sauerstoff und ein Photosensibilisator (PS) unabdingbar und rufen durch die synergetische Wirkung den gezielten zytotoxischen Effekt hervor. Solch ein Effekt kann auch durch die photochemische Aktivierung eines Pharmakophors, wie unsere Arbeitsgruppe ihn bereits an Artemisinin demonstrieren konnte, hervorgerufen werden. Auch hier sind drei Komponenten für einen Effekt nötig. Licht, ein PS (Donor) und das Pharmakophor (Akzeptor), welches durch Energie- oder Elektronentransfer in eine pharmakologisch aktive Spezies überführt wird.

Auf Grund der limitierten Penetrationstiefe von elektromagnetischer Strahlung durch biologisches Gewebe sind die Anwendungen solcher lichtbasierter Therapiemethoden hauptsächlich auf Krebszellen limitiert, die von außen mit einer externen Lichtquelle erreicht werden können.^[5] Um dieses Problem zu lösen, sollen Konzepte entwickelt werden bei denen „tiefes Licht“ (englisch: „deep light“) als Lichtquelle genutzt wird. Diese Bezeichnung wird in dieser Arbeit als plakativer Begriff verwendet und beschreibt Licht, welches erst am Wirkort generiert bzw. freigesetzt oder trickreich dorthin transportiert wird. Die Implementierung des tiefen Lichts in der PDT hat das Potential die Anwendungsmöglichkeiten auf tieferliegende Tumore zu erweitern. Im Zuge dieser Arbeit sollen Konzepte für die Einbindung tiefen Lichts in anwendungsbezogenen Therapiemethoden entwickelt werden.

2. Kenntnisstand

2.1 Krebserkrankungen

Krebs ist das Ergebnis einer Reihe von Zell- bzw. DNA-Veränderungen, die sich über Jahre entwickeln, zu unkontrolliertem Zellwachstum/Zellteilung führen und letztendlich als Tumor (Schwellung) aus einer Masse an Zellen sichtbar wird.^[2] Diese Veränderungen können sowohl durch Bakterien und Viren, Umweltgifte, Mutationen in der DNA und in Genen, aber auch durch den natürlichen Alterungsprozess hervorgerufen werden.^[6] Die Onkologie (ónkos: griechisch „Schwellung, Geschwulst“, logós: griechisch „Lehre“) beschäftigt sich mit diesen Krebserkrankungen. Auch wenn Krebs schon seit mehreren Jahrtausenden bekannt ist^[7], steigen die Fallzahlen in den letzten Jahrzehnten bemerkenswert rasant. Ein Grund dafür ist die durch den medizinischen Fortschritt erzielte höhere Lebenserwartung. Damit steigt auch die Wahrscheinlichkeit, dass Zell- bzw. DNA-Veränderungen über einen längeren Zeitraum gebildet werden und Krebs entsteht.^[2] Die Krankheit zählt mit fast 10 Mio. Todesfällen weltweit zu einer der häufigsten Todesursachen im Jahr 2020. 19,3 Mio. Krebsneuerkrankungen wurden in diesem Jahr registriert.^[8] Auch in Deutschland ist fast jeder vierte Todesfall auf bösartige Neubildungen bzw. Krebs zurückzuführen (siehe Abbildung 1).^[9] Die fünf Krebsarten, die am häufigsten tödlich enden sind Lungen-, Darm-, Leber-, Magen- und Brustkrebs.^[8]

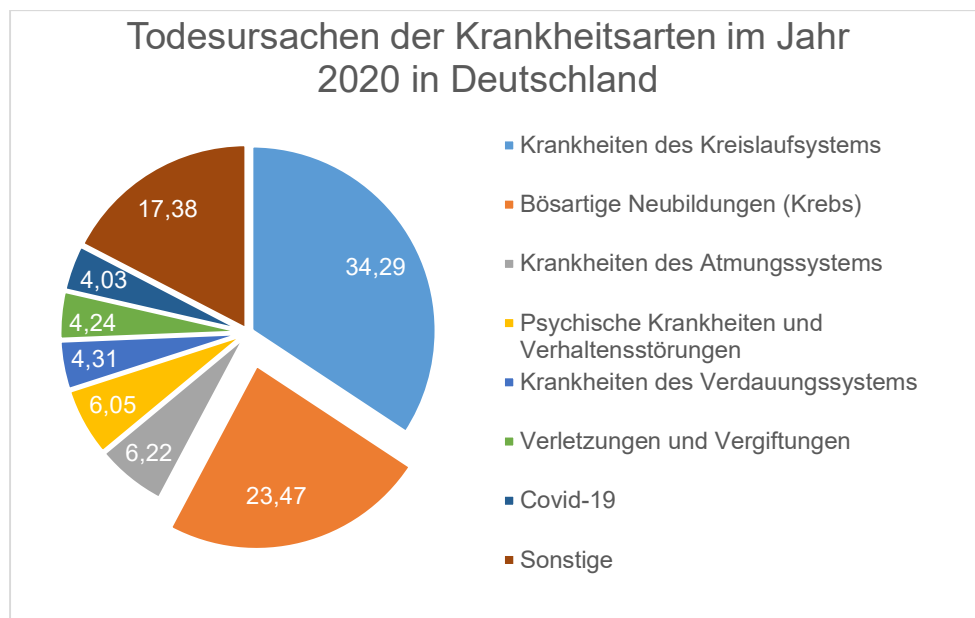


Abbildung 1: Anteil der Todesursachen nach Krankheiten im Jahr 2020 in Deutschland.^[9]

Obwohl die Anzahl stationärer Behandlungen im Jahresvergleich zwischen 2019 und 2020 rückläufig waren (siehe Abbildung 2), sind die Prognosen für Krebsneuerkrankungen für die kommenden Jahrzehnte weiterhin steigend.^[11]

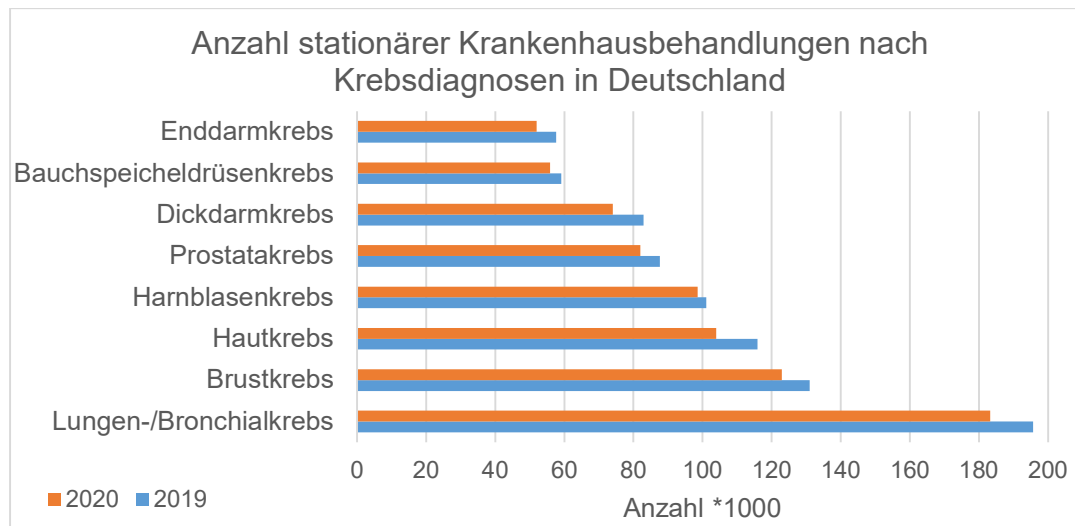


Abbildung 2: Anzahl der stationären Krankenhausaufenthalte in Deutschland nach einer Krebsdiagnose. Im Vergleich das Jahr 2019 und 2020.^[10]

Prognosen beziffern die Zahl der durch Krebs verursachten Todesfälle in 2040 weltweit bereits auf 16.3 Mio, was einer Steigerung von 64% entspricht.^[1] Jeder dritte Mensch wird in seinem Leben einmal an Krebs erkranken und jeder vierte Mensch wird daran sterben.^[2] Laut WHO sind ein Drittel aller Krebsfälle auf einen ungesunden Lebensstil, der sich durch Rauchen, Übergewicht, Alkoholkonsum, ungesunde Ernährung und wenig physische Aktivität auszeichnet, zurückzuführen. Demnach könnten diese Fälle präventiv behandelt werden. Aber auch Krebs, der sich beispielsweise durch infektiöse Krankheiten (human papillomavirus (HPV) und Hepatitis) bildet, kann mittlerweile gut behandelt werden, wenn die Diagnose frühzeitig gestellt und der Krebs effektiv behandelt wird.^[11]

2.1.1 Entstehung von Krebs

Homöostase beschreibt den exakt ausbalancierten Zustand in einem gesunden Organismus, bei dem Zellwachstum (Zellproliferation), Zelldifferenzierung und Zelltod (durch Apoptose oder Nekrose) im Gleichgewicht zueinander stehen (vgl. Abbildung 3).^[12] Das genaue Wachstumsverhalten bzw. der Ablauf der Zellteilung wird durch genetische Informationen gesteuert. Dabei führen Fehlregulationen der Genaktivität, ausgelöst durch DNA-Mutationen, zu unkontrolliertem Zellwachstum. Diese mutierten Gene werden auch **Onkogene** genannt. Auch **Tumorsuppressorgene** können mutieren, sodass ihre ursprüngliche Fähigkeit dem unkontrollierten Zellwachstum entgegenzuwirken, gemindert ist. Durch diese Prozesse wird die Homöostase gestört und die Erkrankung des Organismus kann die Folge sein.^[13] Bei erhöhtem Zellwachstum sind oft Krebs und/oder Autoimmunerkrankungen die Folge, sterben zu viele Zellen, so kann dies zu neurodegenerativen Krankheiten oder AIDS führen.^[14, 15]

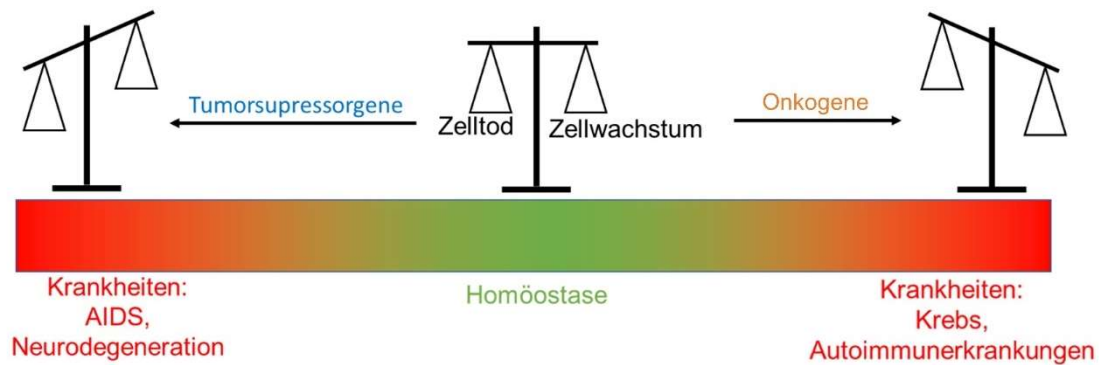


Abbildung 3: Darstellung der Homöostase, Bildung eines Ungleichgewichts durch Tumorsuppressorgene und Onkogene sowie die daraus resultierenden Krankheiten.

2.2 Bildgebende Verfahren in der Onkologie

Die Heilungschancen einer Krebserkrankung hängen maßgeblich vom Zeitpunkt der Diagnose ab. In der Tumordiagnostik werden verschiedene bildgebende Verfahren angewandt. Welche Methode eingesetzt wird, hängt zunächst von der Ausgangslage (Symptome) des Patienten, sowie der Lokalisation des Tumors ab. Die wichtigsten Methoden, welche auch oft in Kombination miteinander verwendet werden, sind im Folgenden erläutert.

2.2.1 Sonographie/ Ultraschall

Sonographie (sonor: lat.: Ton, Klang, graphie: griechisch: schreiben, zeichnen) ist auch als Ultraschall-Detektion bekannt. Ultraschall ist definiert als Schallfrequenzen, die oberhalb des hörbaren Bereichs für Menschen liegen (20-20.000 Hz). Frequenzen unterhalb dieses Bereichs (<20Hz) werden Infraschall genannt. Schall kann im physikalischen Sinne als eine mechanische Schwingung verstanden werden, die sich in einem elastischen Medium ausbreiten kann. Während einer Ultraschalluntersuchung wird ein sogenannter Energiewandler genutzt, der über den piezoelektrischen Effekt elektrische Impulse in mechanische Schwingungen umwandelt. Dieser Effekt tritt auf, wenn alternierende Spannungen an einen Kristall mit Dipolen angelegt werden und wurde erstmalig von *Jaques* und *Pierre Curie* im Jahre 1880 beobachtet.^[16] 1920 zeigte *Langevin* wie dieser Effekt als Ultraschallquelle genutzt werden kann.^[17] So erzeugte Schallwellen werden vom Energiewandler ausgesendet, sodass sie sich im Gewebe ausbreiten. Der Widerstand durch Organe, Gefäße, Tumore usw. wirkt den Wellen entgegen und verhindert dessen Ausbreitung. An einer Grenzfläche zweier Gewebestrukturen ist die Reflektion dieser Wellen besonders stark, was als *Echogenität* bezeichnet wird. Aufgrund der Laufzeit der zurückgesendeten Wellen können Rückschlüsse über die Tiefe dieser Strukturen getroffen werden. Der Energiewandler detektiert die reflektierten Wellen und wandelt diese wieder in elektrische Energie um. Durch einen Signalverstärker kann ein zweidimensionales Bild, die Sonographie, an einem Monitor angezeigt werden. Geringe Reflexionen sind dabei schwarz bzw. dunkel und Strukturen mit starker Echogenität weiß.^[18, 19] Viele Primärdiagnosen von Tumoren, zum

Beispiel bei Nieren- und Urothel-, Ovarial-, Zervix-, Pankreas- und Papillen-Karzinomen, aber auch Lymphknotenmetastasen, werden mittels Ultraschall durchgeführt.^[13] In Kombination mit weiteren Diagnosemethoden können detailliertere Informationen erlangt werden.

2.2.2 Computer Tomographie (CT)

Bei der Computertomographie werden Knochen, Gelenke und Organe mit Hilfe von Röntgenstrahlen sichtbar gemacht. Das erste CT wurde 1971 von *Godfrey Hounsfield* am Menschen durchgeführt.^[20] Dabei wird der Patient auf einer Fläche positioniert, die von einer sogenannten Gantry umgibt. Die Gantry, bestehend aus der Röntgenquelle und der gegenüberliegenden Detektoreinheit, rotiert während der Untersuchung um den Patienten (vgl. Abbildung 4). Strahlen nun die Röntgenstrahlen auf den Patienten ein, so werden diese von Knochen, Gewebe oder möglichen Tumoren verschieden stark absorbiert bzw. abgeschwächt. Der Detektor empfängt die übrig gebliebene Strahlung und wandelt sie in sichtbares Licht um, welches wiederum in elektrische Signale konvertiert wird. Diese können in digitale Signale umgewandelt und schlussendlich durch komplexe Rechnungen in einem zweidimensionalen hochauflösenden Bild abgebildet werden. Früher wurde die Einzelschicht-CT verwendet, bei der der Patient nach jeder Bildaufnahme ein Stück in die Gantry geschoben wurde. Heutzutage wird die Spiral-CT genutzt, wobei der Patient kontinuierlich durch die Gantry vorgeschoben wird, während sich die Gantry um den Patienten dreht. Dabei werden kontinuierlich Bilder aufgenommen, sodass die Untersuchung in nur wenigen Sekunden abgeschlossen ist.^[21, 22]

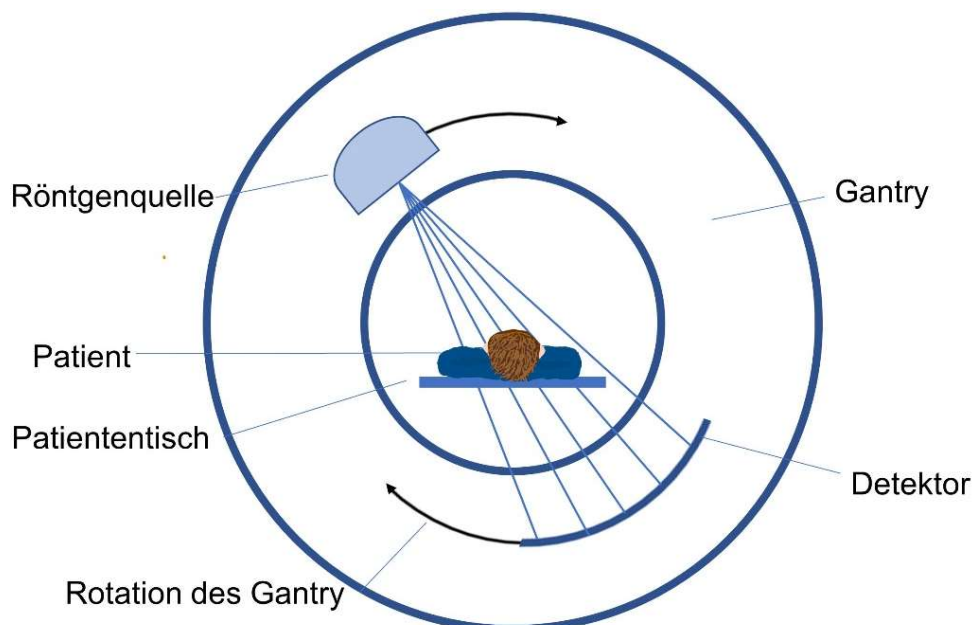


Abbildung 4: Aufbau eines CTs. Modifiziert nach ^[22].

2.2.3 Magnetresonanztomographie (MRT)

Bei der Magnetresonanztomographie wird im Vergleich zur CT keine ionisierende Strahlung verwendet, sodass sie für den Patienten unschädlich ist. Die wesentlichen Bestandteile für die MRT sind ein Magnet, eine Gradientenspule (je in x,y,z-Richtung), eine Sender- und Empfängerspule von Radiofrequenzen, ein Computersystem, welches die Signale erfasst und in ein Bild umwandelt, und eine Möglichkeit das zu untersuchende Körperteil des Patienten im Apparat zu positionieren (siehe Abbildung 5).^[23, 24]

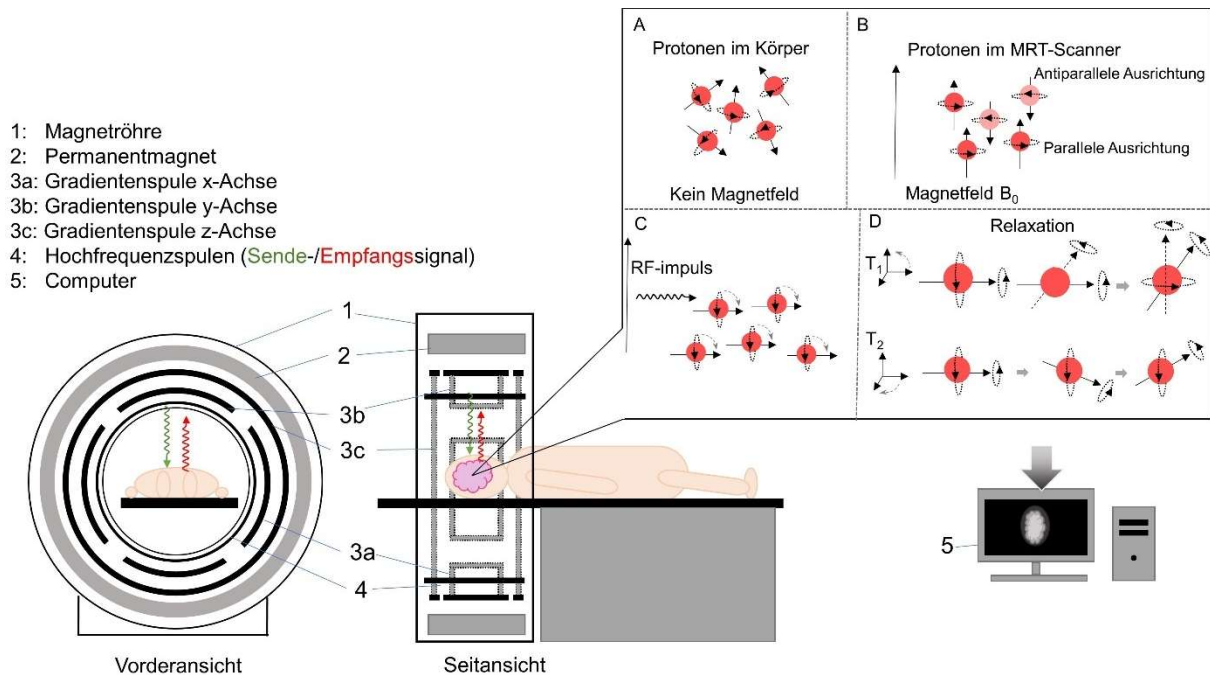


Abbildung 5: Aufbau eines MRTs und Bildentstehung durch B: Ausrichtung der Magnetkerne parallel oder antiparallel zum Magnetfeld B_0 mit C: anschließender Einsendung eines Radiofrequenzimpulses. D: Die Relaxationen T_1 und T_2 des Magnetkerns zurück zur Gleichgewichtsmagnetisierung in Abhängigkeit von ihrer Frequenz können detektiert werden und in ein Bild umgewandelt werden. Modifiziert aus ^[23, 24].

Die Anregung der MRT betrifft den Kernspin. Atomkerne, wie Wasserstoff, besitzen einen Eigendrehimpuls und damit verbunden ein magnetisches Dipolmoment. Wird ein Magnetfeld B_0 angelegt, so richten sich die Atomkerne parallel oder antiparallel zu diesem aus (vergleiche Abbildung 5, B), sodass die Energie des Kerns am niedrigsten ist. Werden nun Radiofrequenzen auf die Atomkerne gesendet, so wird die Magnetisierung um 90° aus der Richtung des statischen Magnetfeldes gelenkt (Abbildung 5, C). Die Frequenz der Radiowelle muss in Resonanz zur Präzessionsfrequenz, auch *Larmor*frequenz genannt, des Spins sein. Sobald die Radioimpulse abgeschaltet sind, beginnt die Magnetisierung der Kerne um die Feldrichtung des statischen Magnetfeldes zu präzedieren. Die rotierende Magnetisierung generiert Wechselstrom, der von einer Empfangsspule detektiert werden kann. Durch das Anlegen eines Gradienten im Magnetfeld können die Signale lokalisiert und Schnittbilder erhalten werden, da die Frequenz, die detektiert wird, proportional zur Stärke des angelegten Magnetfeldes ist. Die Zeit, die ein Spin benötigt, um sich wieder zurück parallel zum

Magnetfeld auszurichten, wird als Relaxationszeit bezeichnet. Dabei sind zwei verschiedene Relaxationen zu unterscheiden (Abbildung 5, D): 1. Die longitudinale Relaxation (auf xz-Ebene) T_1 , welche als Zeit definiert ist, die benötigt wird, um 63% des Systems wieder in Richtung des Magnetfeldes auszurichten, nachdem Radioimpulse gesendet wurden. Diese hängt von der Umgebung des Atomkerns ab, sodass in verschiedenen Geweben, die Relaxationszeit T_1 variiert (siehe Tabelle 1). Wird die Magnetisierung des Spins erneut durch Einstrahlen von Radiofrequenzen aus dem Magnetfeld gelenkt, bevor T_1 abgelaufen ist, resultiert dies in einem weniger intensiven Signal. Spins die schneller relaxieren, geben im relativen Vergleich ein intensiveres Signal, wodurch die Kontraste im MRT-Bild entstehen. 2. Die transversale Relaxation (auf xy-Ebene): Diese hängt von der Präzessionsbewegung des Spins um den Magnetisierungsvektor ab. Unmittelbar nach Anregung der Spins durch die Radiowellen, bewegen sich die Spins noch in Phase. Durch kleine Unterschiede in der *Larmor*frequenz, die auf Grund zufälliger, lokaler magnetischer Inhomogenitäten und Spin-Spin Wechselwirkungen auftreten, beginnen sie aber zu dephasieren. Das Phänomen ist auch als Spin-Spin Relaxation bekannt. Die transversale Relaxationszeit T_2 ist die Zeit, die benötigt wird, bis das Signal auf 37% dephasiert ist. Auch diese Relaxationszeit hängt von der Umgebung der Atomkerne bzw. dem umliegenden Gewebe ab (siehe Tabelle 1). Bereiche mit einer kürzeren T_2 resultieren in dunkleren Bereichen im MRT-Bild, längere T_2 erscheinen weiß. Es kann also auf zwei verschiedene Arten Kontrast im MRT-Bild erzeugt werden und es gilt immer $T_1 > T_2$.^[23]

Tabelle 1: Relaxationszeiten von ^1H in verschiedenen Gewebearten bei einer Magnetfeldstärke von 1.5 T.^[23]

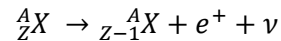
Gewebe	T_1 (ms)	T_2 (ms)
Skelettmuskulatur	870	47
Herzmuskel	600	40
Leber	490	43
Fett	260	84
Blut	1210	35
Venöses arterielles Blut	1210	250

2.2.4 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist eine nicht-invasive, sensitive Diagnosemethode, die unter Einsatz von Radionukliden durchgeführt wird. Im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren können mit dieser Methode physiologische und pathologische Vorgänge *in vivo* visualisiert werden. Zur Visualisierung werden dem Patienten sogenannte PET-Tracer verabreicht. Diese sind meist metabolisch aktive Substanzen, die mit

β^+ -emittierenden Radionukliden markiert sind.^[25-27] Diese Radionuklide zeichnen sich durch ihre instabilen protonenreichen Kerne aus, die bei einem β^+ -Zerfall ein Proton in ein Neutron umwandeln und dabei ein Positron und ein Neutrino aussenden (gemäß Formel 1 und Abbildung 6).

Formel 1: β^+ -Zerfall eines Atomkerns X, A: Massenzahl, Z: Kernladungszahl, Anzahl der Protonen, ν : Neutrino^[27]



Die bei dieser Umwandlung freiwerdende Zerfallsenergie wird auf das emittierte Positron und das Neutrino übertragen. Durch Stöße mit der umgebenden Materie verliert das Positron an Energie und annihiliert anschließend mit einem Elektron. Diese Auslöschung mit einem Antiteilchen (e^-) findet nahezu in Ruhe statt. Dabei wird die Ruhemasse beider Teilchen in zwei γ -Photonen umgewandelt, die sich in entgegengesetzter Richtung voneinander bewegen. Auf Grund der Impulserhaltung verfügen beide Photonen jeweils über eine Energie von 511 keV.^[27]

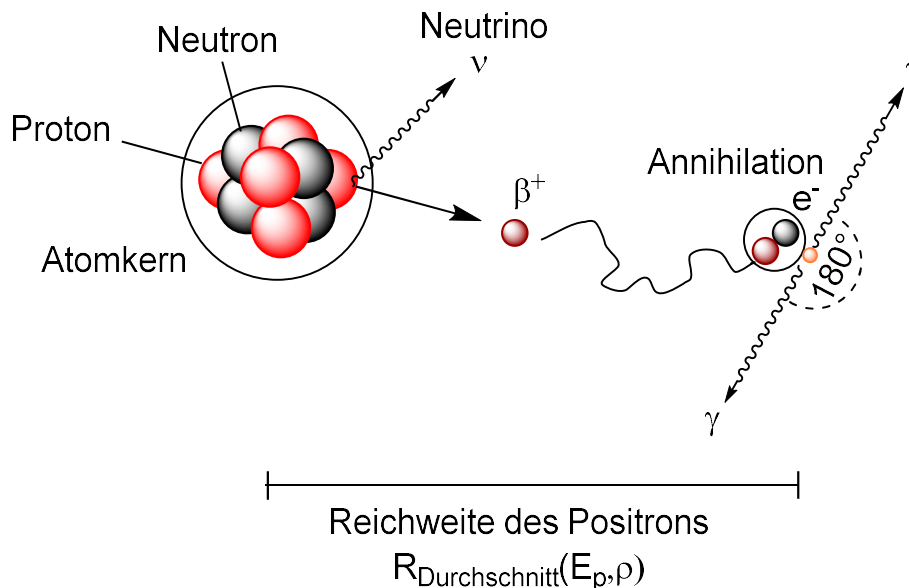


Abbildung 6: β^+ -Zerfall und anschließende Annullation mit einem Elektron, die zur Aussendung zweier γ -Photonen führt. Die Reichweite des Positrons hängt von der Zerfallsenergie E_p und der Dichte ρ des Mediums ab. Modifiziert aus^[28].

Neben der kinetischen Energie des Positrons limitiert die umgebende Materie dabei die Reichweite des Teilchens. In Luft kann diese bis zu mehreren Metern betragen, in biologischer Umgebung oder Wasser allerdings nur wenige Millimeter.^[28] In Tabelle 2 sind die am häufigsten für die PET genutzten Radionuklide und ihre physikalischen Eigenschaften aufgelistet.

2. Kenntnisstand

Tabelle 2: Genutzte Radionuklide in der PET und ihre wichtigsten physikalischen Eigenschaften (R = Reichweite des Positrons in Wasser). Entnommen aus [27].

Radionuklid	β^+ -Anteil (%)	$t_{1/2}$ (min)	E_{\max} (MeV)	$E_{\text{Durchschnitt}}$ (MeV)	R_{\max} (mm)	$R_{\text{Durchschnitt}}$ (mm)
^{18}F	96.7	109.8	0.633	0.202	2.4	0.6
^{15}O	99.9	2.03	1.738	0.696	7.3	2.5
^{11}C	99.8	20.37	0.959	0.326	4.1	1.1
^{68}Ga	88.9	67.83	1.898	0.783	8.2	2.9
^{13}N	99.8	9.97	1.197	0.432	5.1	1.5

Die Messung an einem Patienten läuft wie folgt ab (siehe Abbildung 7): Der PET-Tracer wird dem Patienten verabreicht und gewartet, bis dieser im Tumorgewebe akkumuliert ist. Dann wird der Patient in das Messgerät positioniert, wobei der PET-Scanner in 360° um diesen angeordnet ist. Zerfällt nun ein Radionuklid, so kommt es wie oben erwähnt, zur Aussendung eines Positrons und anschließender Annihilation mit einem Elektron. Der Detektor registriert die dabei entstehenden γ -Photonen durch koinzidente Messungen. Für zwei koinzidente Signale im 180° -Winkel wird eine Annihilation auf deren verbindender Linie (Line of response, LOR) angenommen.^[27, 28] Diese Signale werden von einem Computer in ein dreidimensionales Bild konvertiert, sodass auf die Lokalität des Tumors zurückgeschlossen werden kann. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass der Ort der Annihilation nicht exakt dem Ort des β^+ -Zerfalls entspricht. Je höher die Energie des Positrons, desto länger muss es sich durch das Medium bewegen, bevor es mit einem Elektron annihilieren kann. Dies resultiert in verschwommenen, unscharfen Bildern, weshalb für die PET hauptsächlich Nuklide eingesetzt werden, die eine niedrige Positronenenergie aufweisen.^[29]

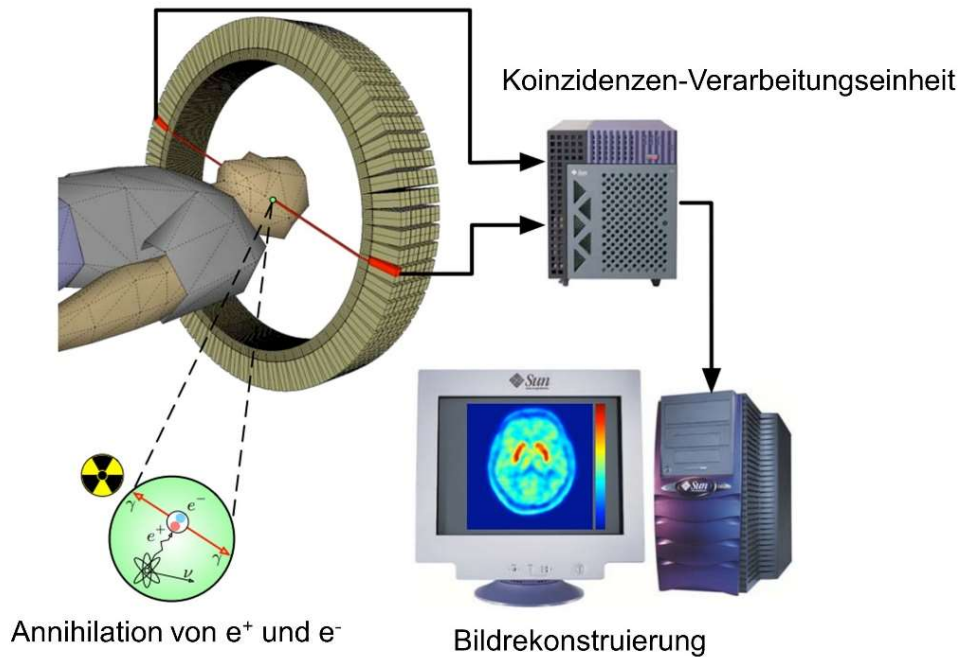


Abbildung 7: Schema einer PET am Patienten. Von Annihilation bis zur Rekonstruktion eines Bildes. Entnommen und modifiziert aus [30].

Der am häufigsten verwendete Tracer ist ein ^{18}F -markiertes Analogon von Glucose. Die [^{18}F]Fluor-2-desoxyglucose ([^{18}F]FDG) (**2**) findet Anwendung in der Tumorbildgebung, aber auch in der Diagnose von Alzheimer, Parkinson oder entzündlichen Krankheiten.^[31-33] Die Detektion eines Tumors mit diesem Tracer beruht auf Akkumulation der Stoffwechselprodukte in den Tumorzellen. Tumorzellen können im Gegensatz zu gesunden Zellen auch unter aeroben Bedingungen Energie durch verstärkte Glykolyse unter Ausscheidung von Milchsäure gewinnen.^[34, 35] Dieser nach *Otto Heinrich Warburg* benannte *Warburg-Effekt* (=aerobe Glykolyse) bildet die Grundvoraussetzung für die PET-Bildgebung mit Hilfe des ^{18}F -markierten Glucosederivats **2**. Nach Verabreichung des [^{18}F]FDG (**2**) an den Patienten findet zunächst der gleiche Metabolismus wie bei D-Glucose (**1**) statt. Beide Moleküle werden über Glucosetransporter (GLUT-Transporter) in die Zellen aufgenommen und anschließend durch Hexokinasen phosphoryliert. Es entstehen Glucose-6-Phosphat (**3**) und [^{18}F]FDG-Phosphat (**4**). Die Glucose-6-Phosphat-Isomerase isomerisiert Glucose-6-Phosphat (**3**) zu Fruktose-6-Phosphat (**5**), welches über den Glucoseweg weiter verstoffwechselt werden kann. Da [^{18}F]FDG-Phosphat (**4**) an der C-2 Position mit einem Fluor substituiert ist, kann es von der Isomerase nicht in Fruktose umgewandelt werden, sodass es die Zelle nicht wieder verlassen kann und somit akkumuliert (vgl. Abbildung 8). Dieser Vorgang ist auch unter „metabolic trapping“ bekannt.^[36]

2. Kenntnisstand

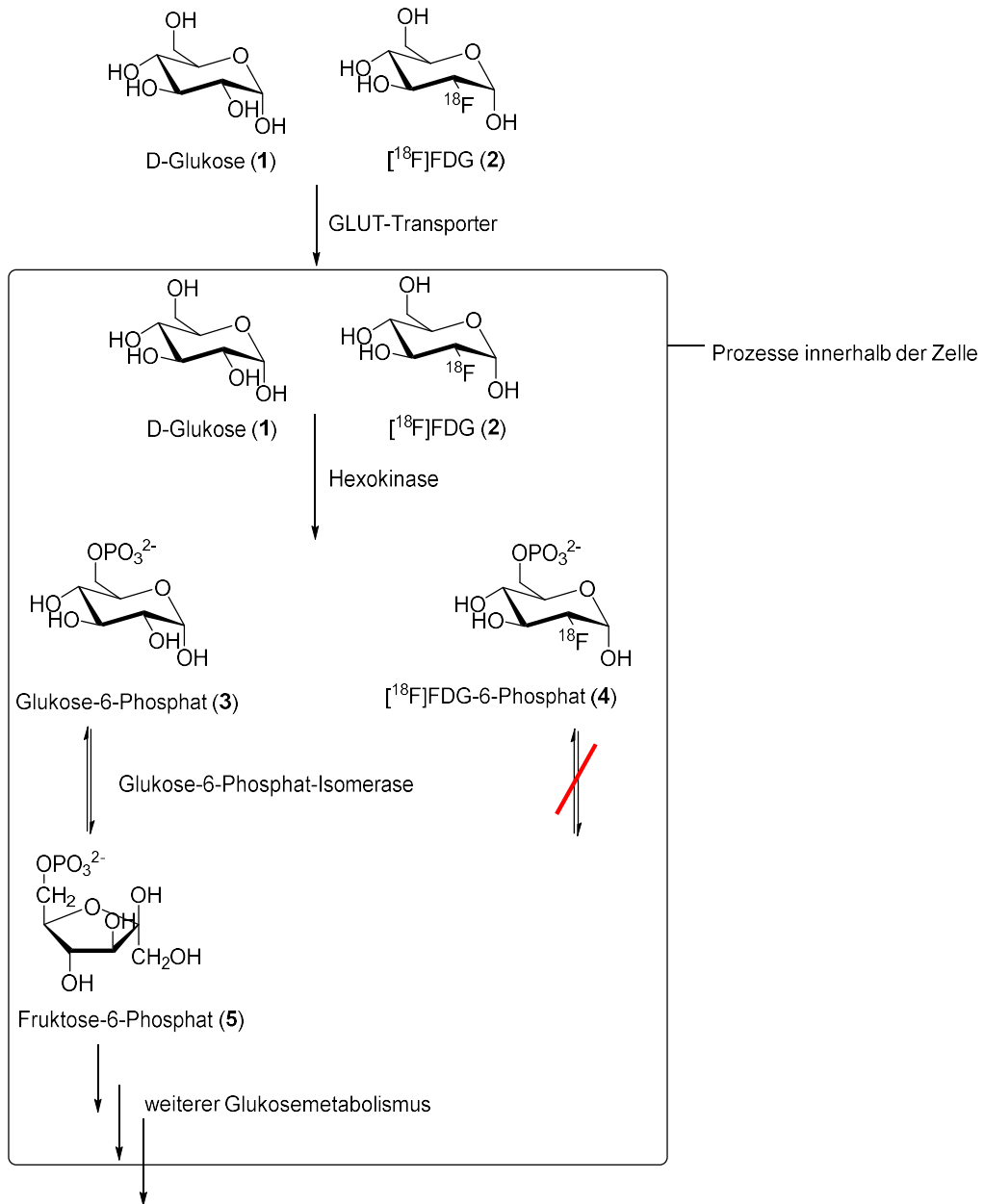


Abbildung 8: Metabolismus von D-Glucose (1) und [¹⁸F]FDG (2), welcher zur Akkumulation von [¹⁸F]FDG-6-Phosphat (4) führt, sodass PET-Visualisierung durch „metabolic trapping“ ermöglicht wird. Modifiziert aus [36].

2.3 Therapiemethoden in der Onkologie

Die optimale Wahl der Methode zur Therapie von Krebs und dessen Erfolg hängt von der Lokalität, seinem Entwicklungsstadium und nicht zuletzt vom Patienten selbst ab. Die Therapiemethoden, die heutzutage genutzt werden, lassen sich in drei Kategorien einteilen:

1. Methoden, die die Krebszelle direkt zerstören,
2. Methoden, die in den Metabolismus der Krebszellen eingreifen, bzw. die Zellteilung hindern, und
3. Methoden, die das Immunsystem des Patienten zur körpereigenen Abwehr der Tumorzellen aktivieren.

Einige davon sind im Folgenden erläutert.

2.3.1 Operative Entfernungen

Zu den Methoden, die den Tumor direkt zerstören, zählt die operative Entfernung. Die operative Entfernung eines Tumors wird sowohl bei vielen gut- als auch bösartigen Tumoren genutzt. Diese Methode birgt im Vergleich zu anderen den großen Vorteil, dass gesundes Gewebe nur minimal geschädigt wird. Die Operation kann entweder minimal-invasiv oder offen durchgeführt werden, abhängig von Faktoren wie der Lokalität und Größe des Tumors, aber auch nach Präferenz des Patienten. Dabei kann entweder der vollständige Tumor oder nur ein Teil dessen entfernt werden, falls andere Organe übermäßigen Schäden ausgesetzt würden.^[6]

2.3.2 Chemotherapie

Die Chemotherapie zählt zu den Therapiemethoden, bei denen das Zellwachstum des Tumors gehindert wird und die Zellen absterben. Darunter fallen alle Behandlungen, bei denen pharmazeutische Substanzen (biologische und/oder chemische Wirkstoffe) genutzt werden, die zytostatisch auf die Zellen wirken. Ein großer Nachteil der Wirkstoffe ist, dass neben den Tumorzellen auch gesunde Zellen angegriffen werden und dies zu Nebenwirkungen wie Haarausfall, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit etc. führen kann. Das dadurch geschwächte Immunsystem ist anfällig für Infektionen, sodass weitere Risiken bestehen. Die Entwicklung von Chemotherapeutika begann im 20. Jahrhundert.^[6] In den späten 1970er Jahren wurde *mythramycin*^[37], *bleomycin*^[38] und *vinblastin*^[39] als sogenannte Zytostatika verabreicht. Die schweren Nebenwirkungen mussten damals in Kauf genommen werden, da es keine milderen Alternativen gab. Heutzutage wird die Chemotherapie oft in Kombination mit einer weiteren Behandlungsmethode (z.B. Bestrahlung) eingesetzt. Die Chemotherapeutika konnten durch molekulare Untersuchungen von Anomalien in Krebszellen zu effektiveren und zielgerichteteren Wirkstoffen entwickelt werden.^[40] Ein sehr bekanntes Beispiel ist Cisplatin, welches durch Verknüpfung von zwei Guaninen innerhalb eines DNA-Strangs die DNA-Replikation hemmt (vgl. Abbildung 9).^[41]

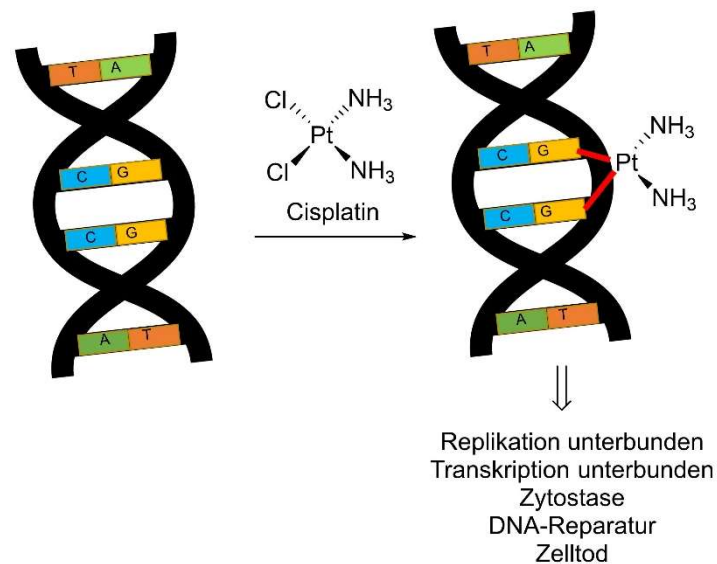


Abbildung 9: Die Interaktion von Cisplatin mit DNA und dessen Folgen. Modifiziert aus ^[41].

2.3.3 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie zählt zu den effektivsten Therapiemethoden gegen Krebs. 50% aller mit Krebs diagnostizierten Patienten erfahren (als Teil der Therapie) eine „Bestrahlung“.^[42] Oft wird die Strahlentherapie mit anderen Therapiemethoden kombiniert (operative Entfernung, Chemo- oder Immuntherapie).^[43] Sogenannte Radiosensitizer und Strahlung (z.B. Röntgenstrahlung, γ -, α - und β -Strahlung, Protonen- oder Elektronenstrahlung)^[44] können in Kombination durch Wechselwirkung mit dem Tumorgewebe zur erfolgreichen Tumorthherapie führen. Die zytotoxischen Effekte entstehen dabei entweder direkt oder indirekt (siehe Abbildung 10). Bei der direkten Schädigung werden Biomoleküle, wie z.B. Proteine, Lipide und besonders auch DNA zerstört. Dies führt zur Störung der Zellteilung oder sogar zu Nekrose oder Apoptose. Die indirekte Schädigung erfolgt über die Generierung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS), welche hauptsächlich bei der Radiolyse von Wasser entstehen. Diese schädigen dann umliegende Biomoleküle und führen ebenfalls zur Zerstörung der Tumorzellen.^[43]

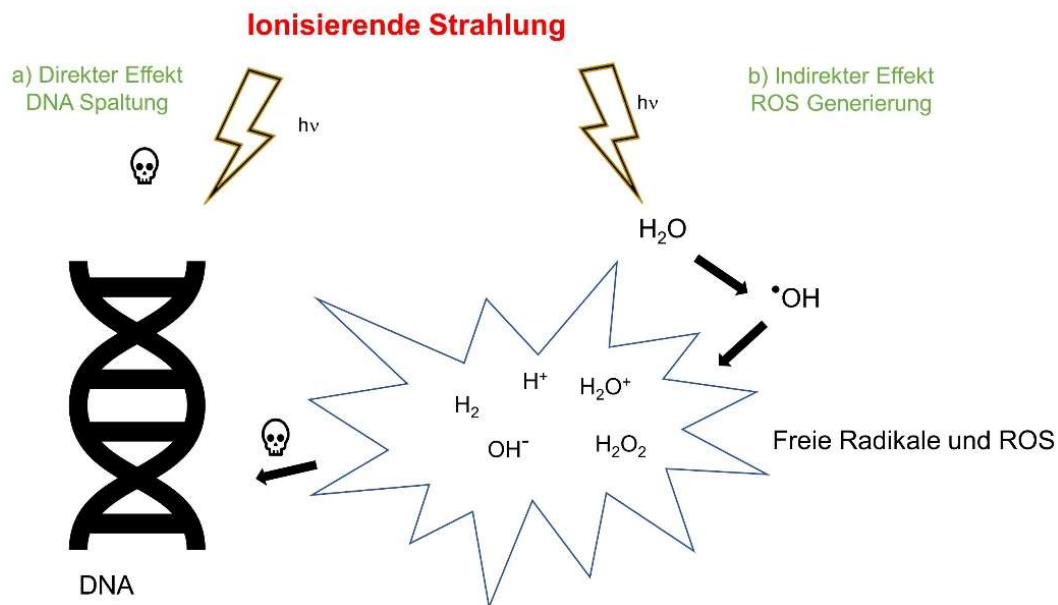


Abbildung 10: Die Effekte der Strahlentherapie im menschlichen Körper. Entweder wirkt die Strahlung a) direkt toxisch auf DNA oder b) indirekt, indem freie Radikale gebildet werden. Modifiziert nach ^[43].

2.3.4 Immuntherapie

Zu Methoden, die das Immunsystem des Patienten aktivieren sollen, zählt die Immuntherapie. Sie hat das Ziel, das körpereigene Abwehrsystem auch gegen Krebszellen zu mobilisieren. Diese „tarnen“ sich oft vor dem Immunsystem, sodass sie als körpereigen und ungefährlich wahrgenommen werden, und das Immunsystem nicht aktiviert wird. Ein bekanntes Beispiel für die Immuntherapie sind die PD-1 (programmed cell death protein) und PD-L1-Hemmer (programmed death ligand). T-Zellen erkennen körpereigene Zellen durch die Anbindung des PD-L1 Proteins auf ihrer Oberfläche an den PD-1 Rezeptor der T-Zelle. Dadurch wird die T-Zelle bzw. das Immunsystem nicht aktiviert bzw. die Zelle nicht zerstört. Krebszellen machen sich für das Immunsystem unkenntlich, indem sie diesen Mechanismus nutzen und Proteine auf ihrer Oberfläche bilden, die wiederum an Rezeptoren der T-Zelle binden können. Dadurch erkennt die T-Zelle die Krebszelle nicht mehr als fremd an und das Immunsystem wird nicht aktiviert. Bei der Immuntherapie kann die unerwünschte Kommunikation zwischen T- und Krebszelle verhindert werden, indem die Rezeptoren der T-Zelle oder die Proteinliganden auf der Oberfläche der Krebszellen durch PD-L1-Hemmer inhibiert werden (siehe Abbildung 11).^[45]

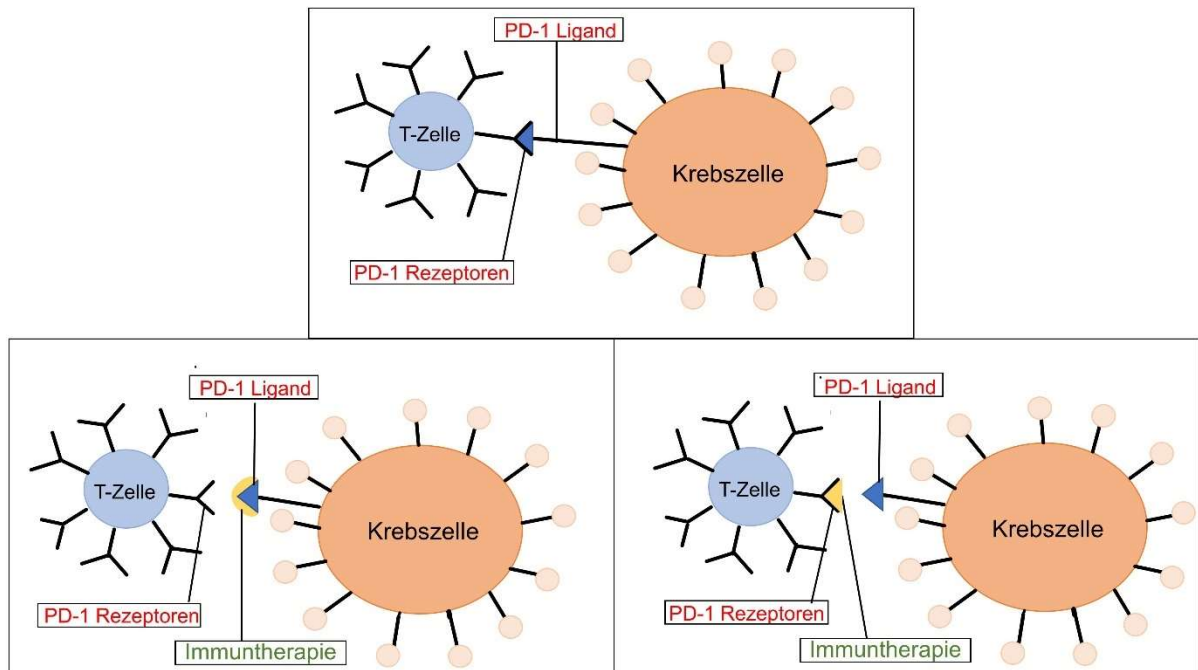


Abbildung 11: Prinzip der Immuntherapie mit PD-1 Rezeptoren und PD-1 Liganden. Oben: Krebszelle tarnt sich, indem sie durch Oberflächen-PD-1 Liganden an die T-Zellen binden kann und diese somit inaktiviert. Unten: Durch die Immuntherapie werden Liganden (links) oder Rezeptoren (rechts) blockiert, sodass die T-Zelle die Krebszelle nicht mehr als körpereigen sieht und das Immunsystem zur Zerstörung der Zelle aktiviert wird. Modifiziert und vereinfacht nach [45].

Nach dem Vorbild der in der Corona-Pandemie etablierten mRNA-Impfstoffen werden aktuell auch (vorbeugende) Krebstherapien entwickelt. mRNA-Impfstoffe, die die genetische Information eines Tumorantigens codieren, können nach Verabreichung und Translation im Ribosom eine Immunantwort hervorrufen. Die dadurch gebildeten Antikörper sind in der Lage, entstehende Krebszellen, die die spezifischen Tumorantigene beinhalten, zu erkennen und eigenständig zu bekämpfen.^[46] Aktuell befinden sich solche Impfstoffe für Melanome, Prostata-, Kopf- und Halskrebs und andere Krebsarten in klinischen Studien.^[47]

2.3.5 (Anti-)Hormon-Therapie

25% der Tumore in Männern und 40% der Tumore in Frauen sind hormonellen Ursprungs. Prostata- und Brustkrebstumore verfügen über Rezeptoren, an die Hormone andocken können und so das Tumorstadium anregen. Bei der Hormontherapie wird durch Verabreichung von Wirkstoffen die Produktion dieser Hormone supprimiert, sodass das Tumorstadium inhibiert wird.^[6, 48]

2.3.6 Lichtinduzierte Krebstherapien

In der Medizin werden auch eine Reihe an Therapiemethoden verwendet, bei denen (sichtbares) Licht für den therapeutischen Effekt verantwortlich ist. Zu diesen Methoden zählt zum Beispiel die Photodynamische Therapie (PDT), die Photothermale Therapie (PTT) und die Photoimmuntherapie (PIT). Die Photopharmakologie unterscheidet sich im Wirkmechanismus von den anderen lichtinduzierten Therapiemethoden, stellt aber auch eine

vielversprechende Methode in der Krebstherapie dar. Die Methoden sind im Folgenden erläutert, wobei die PDT und Photopharmakologie, wegen meiner Arbeiten bedingt, ausführlicher beschrieben werden und die PTT und PIT nur kurz Erwähnung finden.

2.3.6.1 Photodynamische Therapie (PDT)

2.3.6.1.1 Historischer Überblick der Photodynamischen Therapie

Bereits in der Antike wurde die Wirkung von Sonnenlicht zur Behandlung von physischen und psychischen Krankheiten genutzt. Zu dieser Zeit war die Behandlung unter „Heliotherapie“ bekannt und geriet mit dem Untergang der antiken Kulturen in Vergessenheit. Erst zum Ende des 19. Jahrhunderts, erlang die Phototherapie erneut Aufmerksamkeit durch *Arnold Rikli*, welcher auch „Sonnengott“ genannt wurde. Der Naturheiler führte Wasser-Luft-Licht-Therapien an seinen Patienten durch und ist für das Zitat „Wasser tut's freilich, höher jedoch steht die Luft, und am höchsten das Licht“^[4] bekannt. Er entwickelte Richtlinien zur therapeutischen Lichtnutzung, die bis heute ihre Gültigkeit bewahren.^[4]

Oscar Raab, ein Student von *Hermann von Tappeiner*, konnte als erster einen toxischen Effekt von Acridinfarbstoffe auf Pantoffeltierchen unter Einstrahlung von Sonnenlicht nachweisen. Den Effekt beobachtete er nicht im Dunkeln, woraus er schlussfolgerte, dass Acridine Licht in eine aktive chemische Energie umwandeln, die Einzeller vernichten kann.^[3, 49] *Von Tappeiner* untersuchte 1903 zusammen mit *Jesionek* die Wirkung von photoaktiven Substanzen, wie z.B. Eosin und Fluorescein, an Hautkrebs, *Lupus vulgaris* und an genitalen Kondylomen.^[50] Nachdem *von Tappeiner* und *Jodlbauer* die Notwendigkeit von Sauerstoff für den therapeutischen Effekt ausmachten, wurde der Begriff „photodynamische Therapie“ geschöpft.^[51] Durch *Hausmann*, *Pfeiffer* und schlussendlich von *Schwartz* wurde die Entwicklung eines tumorspezifischen, wirksamen Stoffgemischs vorangetrieben, das als Hämatoporphyrinderivat (HpD) bezeichnet wurde.^[51] 1967 bestätigte *Lipson* et al. die therapeutische Wirksamkeit des HpD und bereits in den 70er Jahren fanden die ersten erfolgreichen PDT-Behandlungen an Patienten mit Karzinomen verschiedener Lokalisationen statt.^[52, 53]

2.3.6.1.2 Prinzip der Photodynamischen Therapie

Die Photodynamische Therapie ist eine nicht-invasive therapeutische Methode um Zellen und Gewebe gezielt zu schädigen bzw. zu zerstören. Drei Komponenten sind dafür gleichzeitig notwendig:

1. Ein Photosensibilisator (PS)
2. Licht einer spezifischen Wellenlänge
3. Sauerstoff ($^3\text{O}_2$) in der Umgebung

Der Photosensibilisator wird dem zu behandelnden Patienten üblicherweise intravenös oder oberflächlich auf die Haut verabreicht, je nach Lokalität der zu zerstörenden (Tumor-) Zellen. Vorzugsweise akkumuliert der PS in Tumorzellen und in Makrophagen.^[54] Das Schema der PDT ist in Abbildung 12 dargestellt. Durch Lichteinstrahlung kann nun der therapeutische Effekt erzielt werden: Das im Grundzustand vorliegende $^1\text{PS}^0$ -Molekül wird durch Lichtabsorption in einen kurzlebigen angeregten Singulett-Zustand überführt ($^1\text{PS}^*$). Dieser angeregte Zustand kann dann entweder unter Emission von Fluoreszenz in den Grundzustand zurückkehren oder durch Intersystem Crossing (ISC) in einen angeregten länger-lebigen Triplett-Zustand ($^3\text{PS}^*$) übergehen. Dieses angeregte $^3\text{PS}^*$ -Molekül kann mit $^3\text{O}_2$ durch Typ-I (Elektronentransfer) oder Typ-II (Energietransfer)-Reaktionen reaktive Sauerstoffspezies (ROS) erzeugen. In Typ-I Elektronentransfer-Reaktionen reagiert der angeregte Photosensibilisator mit Biomolekülen, wie z. B. Lipiden, Proteinen oder Nukleinsäuren unter Wasserstoffatomtransfer, was zur Bildung von Radikalen führt. Diese wiederum reagieren mit Sauerstoff und erzeugen ROS. Typ-II Energietransfer-Reaktionen beruhen auf dem Phänomen der Triplett-Triplett Annihilation. Die Energie des angeregten Triplett-PS ($^3\text{PS}^*$) wird auf den Sauerstoff im Triplett Grundzustand ($^3\text{O}_2$) übertragen, sodass Singulett-Sauerstoff ($^1\text{O}_2$) gebildet wird, während der PS in den Grundzustand zurückkehrt. Die gebildeten ROS weisen irreversible, zytotoxische Eigenschaften auf.^[54, 55] Die Eigenschaften von ROS werden im nächsten Kapitel ausführlich erläutert.

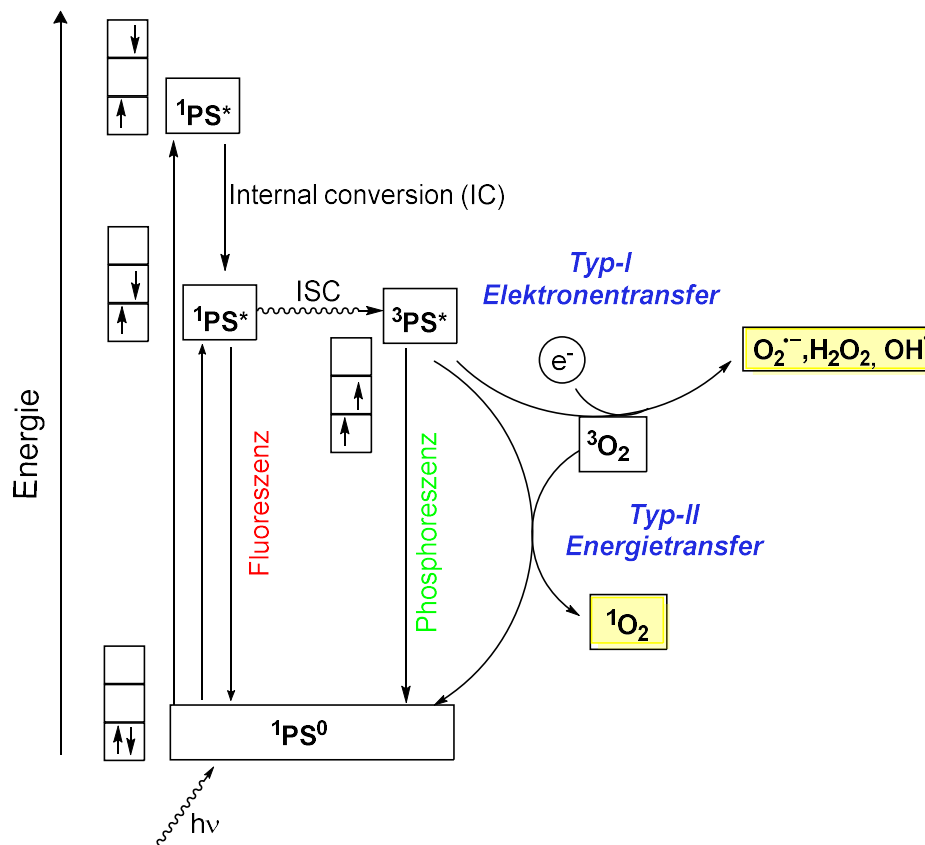


Abbildung 12: Vereinfachtes Jablonski-Diagramm zum Schema der PDT. Modifiziert aus [56].

PDT kann den Zelltod durch Apoptose, Autophagie und zelluläre Nekrose induzieren, abhängig von Typ und Dosis des PS, sowie Sauerstoff-Konzentration, Lokalisierung des PS und Wellenlänge des genutzten Lichts.^[57, 58]

2.3.6.1.3 Reaktive Sauerstoffspezies (ROS)

Die aerobe Atmung ist auf die evolutionäre Entwicklung zurückzuführen. Durch die Photosynthese von Cyanobakterien, reicherte sich die Konzentration von Sauerstoff vor etwa 2.5 Mrd. Jahren vermehrt in der Atmosphäre an. Dies führte zu der Entwicklung komplexer eukaryotischer Organismen, für welche Sauerstoff essenziell für die Zellatmung ist.^[59, 60] Nichtsdestotrotz gibt es einige Sauerstoffderivate mit zytotoxischen Eigenschaften. In den 1950er Jahren postulierte *Gerschmann* et al., dass freie sauerstoffhaltige Radikale verantwortlich für zytotoxische Effekte in aeroben Organismen sind.^[61, 62] Um diese neue Klasse der körpereigenen, hochreaktiven sauerstoff- (und auch stickstoff-) haltigen Moleküle zu beschreiben, haben sich im Laufe der Jahre die Begriffe ROS (reaktive Sauerstoffspezies), ROI (reaktive Sauerstoffintermediate) und RNS (reaktive Stickstoffspezies) geprägt. ROI beinhaltet laut Definition Sauerstoffspezies, die aus einer unvollständigen Reduktion von O_2 hervorgehen, wie zum Beispiel das Superoxid anion ($O_2^{\bullet-}$), Wasserstoffperoxid (H_2O_2) und das Hydroxyl-Radikal (OH^{\bullet}). ROS umfasst sowohl alle ROI als auch Ozon (O_3) und Singulett-Sauerstoff (1O_2). Zu den RNS zählen Stickstoffmonoxid-Radikale (NO/NO^{\bullet}), Stickstoffdioxid

2. Kenntnisstand

Radikale (NO_2^\bullet), Nitrit (NO_2^-) und Peroxynitrit (ONOO^-).^[63] Dabei entstehen ROS durch natürliche, intrazelluläre, metabolische Vorgänge in Mitochondrien sowie Peroxisomen (endogen) und regulieren dabei wichtige Signalwege im Metabolismus einer Zelle.^[64-66] Zusätzlich kann das ROS-Level durch exogene Faktoren, wie z.B. UV-Licht/ionisierende Strahlung, Schwermetalle oder Umweltgifte erhöht werden. Antioxidative Abwehrkräfte regulieren sowohl durch Radikalfänger (z.B. Glutathion) und Vitamine (A,C und E) als auch durch enzymatische Systeme (Katalase, Superoxid Dismutase und Glutathion Peroxidase) die ROS-Konzentration.^[65, 67]

Liegt ein Ungleichgewicht vor, d.h. übermäßig erhöhte ROS-Konzentrationen, die nicht ausreichend durch antioxidative Abwehrkräfte ausgeglichen werden können, entsteht oxidativer Stress für den Organismus. Dieser wird mit vielen Krankheitsbildern in Verbindung gebracht. Dazu zählen altersbedingte Krankheiten wie Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Entzündungen aber auch neurodegenerative Erkrankungen wie Parkinson und Alzheimer.^[67-71] Zu niedrige ROS-Level, unterhalb des homöostatischen Sollwerts, wirken sich ebenfalls negativ auf den Organismus und sein Immunsystem aus (vgl. Abbildung 13).^[67]

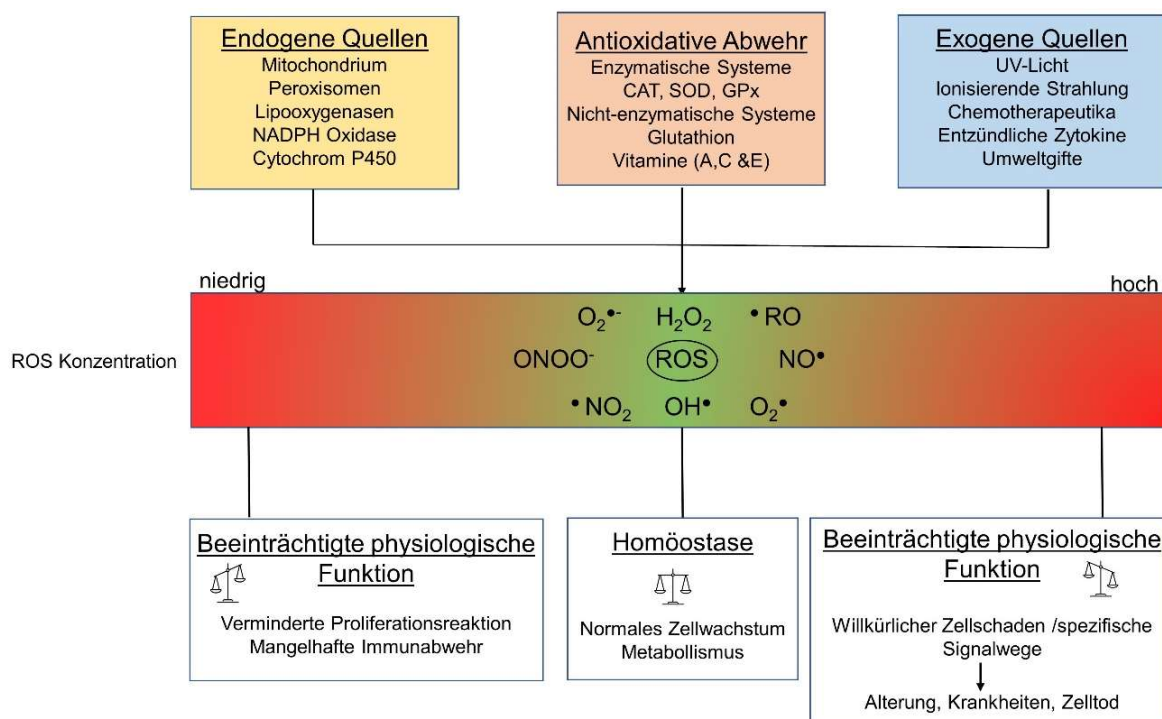


Abbildung 13: ROS-Quellen und die zelluläre Reaktion auf ROS-Konzentrationen. Modifiziert aus Quelle ^[67].

Die Eigenschaften von ROS sind paradox und vor allem in Bezug auf Krebserkrankungen kontextabhängig: Studien zeigen, dass erhöhte ROS-Level zu molekularen biochemischen Veränderungen führen, die zum Erhalt und Wachstum dieser Zellen beitragen und sogar Chemosensitiven ausbilden.^[72-74] Weiteres Erhöhen dieses ROS-Levels auf ein toxisches Niveau, bietet hingegen Möglichkeiten Chemosensibilisierungen aufzuheben und Signalwege zur Apoptose zu aktivieren. So gibt es zum einen medizinische Ansätze, die auf dem

Herabsenken der intrazellulären ROS-Level basieren und gegensätzliche, die auf die ROS-initiierte Antitumor-Wirkung setzen.^[66, 74-76] Die PDT zählt dabei zu Letzterem.

Um die chemische und damit biologisch verbundene Auswirkung der reaktiven Sauerstoffspezies zu verstehen, ist es wichtig die Herkunft, dessen Art und Reaktivität zu verstehen. Besonders die elektronische Konfiguration spielt dabei eine wichtige Rolle.

2.3.6.1.4 Elektronische Konfiguration von Singulett-Sauerstoff ($^1\text{O}_2$) und weiteren ROS

Sauerstoff verfügt in seinem Grundzustand über zwei ungepaarte Valenzelektronen mit parallelem Spin, verteilt auf zwei Orbitale. Dadurch liegt es im Grundzustand als Triplett-Sauerstoff ($^3\text{O}_2$) vor und ist recht reaktionsträge gegenüber den allermeisten organischen Molekülen, da diese in der Regel im closed-shell-Zustand vorliegen. Erst im angeregten Zustand ist Sauerstoff reaktiv und fähig pericyclische Reaktionen einzugehen.^[77, 78]

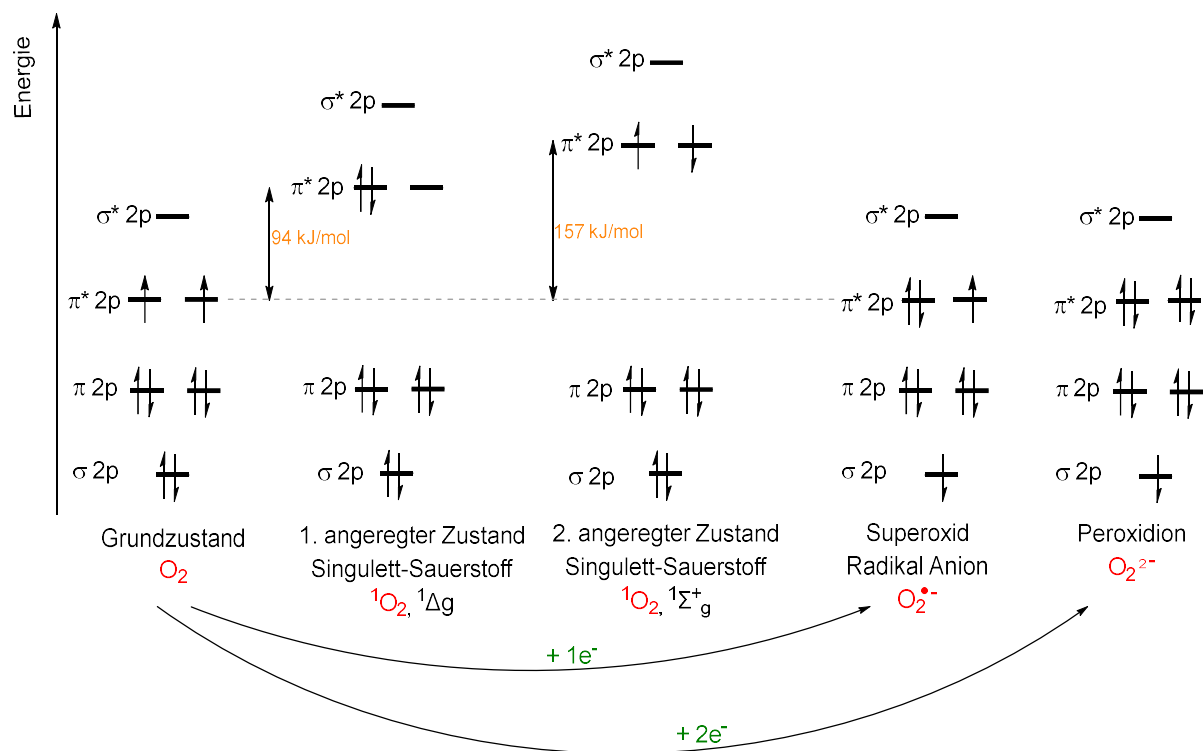


Abbildung 14: Elektronische Konfiguration und Energielevels von Singulett- und Triplett-Sauerstoff.^[77-79]

Die elektronischen Konfigurationen von Sauerstoff sind in Abbildung 14 dargestellt. Der erste angeregte Zustand ($^1\Delta_g$) ist energetisch 94 kJ/mol höher als der Grundzustand ($^3\Sigma_g^-$). Die Elektronen liegen hier in einem Orbital mit antiparallelem Spin vor. Auf Grund des Spin-Erhaltungssatzes ist die Rückkehr in den Grundzustand verboten, was die relativ lange Lebensdauer des ersten angeregten Zustandes begründet. In der Gasphase beträgt diese bis zu 45 Minuten, in Lösung einige Milli- bis Mikrosekunden. Der zweite angeregte Zustand ($^1\Sigma_g^+$) liegt energetisch zusätzliche 63 kJ/mol höher als der erste angeregte Zustand. Hier verteilen sich beide Elektronen auf zwei π^* -Orbitale mit antiparallelem Spin. Die kurze Lebensdauer von 10^{-11} - 10^{-9} s in Lösung ist durch die Möglichkeit in den ersten angeregten Zustand

zurückzukehren, begründet.^[77, 78] Die Reduktion von Sauerstoff durch Aufnahme eines Elektrons, führt zur Bildung des Superoxid Radikalanions ($O_2^{\bullet-}$), die Aufnahme von zwei Elektronen zur Bildung des Peroxidions O_2^{2-} , das Anion des Wasserstoffperoxid H_2O_2 .

2.3.6.1.5 Redoxpotentiale

Molekularer Sauerstoff ist mit einem Redoxpotential von $-0.16V$ (für $c(O_2) = 1 M$, $pH 7$ als Standard, $-0.33 V$ für $1 bar$ als Standard) kein guter Elektronenakzeptor. Durch den biradikalischen Charakter kann es nur sequentiell ein Elektron nach dem anderen während einer Redoxreaktion mit Spin gepaarten Molekülen aufnehmen.^[80, 81] Molekularer Sauerstoff selbst ist also ein schwaches Oxidationsmittel und für Biomoleküle zunächst ungefährlich. Die ungepaarten Elektronen können jedoch mit anderen ungepaarten Elektronen, beispielweise von Übergangsmetallen oder organischen Radikalen, interagieren. Obwohl die Aufnahme von einem Elektron thermodynamisch ungünstiger ist als die zweite Reduktion zu H_2O_2 , ist eine direkte Reduktion von Sauerstoff zu H_2O_2 noch ungünstiger. Charakteristisch ist für autooxidative Prozesse deshalb die Bildung von Superoxid Radikalanionen.^[79] Deren Wirksamkeit als Oxidationsmittel für elektronenreiche Moleküle ist auf Grund der anionischen Eigenschaft gehemmt.^[82] Über Protonierung des Superoxid Radikalanions, wird eine neue Spezies mit höherem Redoxpotential ($+1.06 V$)^[83] erhalten, das Perhydroxyl-Radikal. Dies ist ein besseres Oxidationsmittel, die biologische Relevanz ist dennoch gering auf Grund der geringen Konzentration unter physiologischen Bedingungen. Trotz des hohen Redoxpotentials des Superoxid-Radikalanions ($+0.94 V$) kann es nur wenige biologische Moleküle oxidieren, sodass die Aufnahme eines Elektrons und zweier Protonen zur Bildung von H_2O_2 führt. Dies ist unter physiologischen Bedingungen recht stabil, obwohl es ein positives Ein-Elektronen Redoxpotential ($+0.32 V$ bis $0.38 V$)^[81, 83, 84] und ein noch begünstigteres zwei-Elektronen Redoxpotential aufweist. Das Hydroxyl-Radikal dagegen ist mit einem Redoxpotential von $+2.33 V$ die potenteste ROS und ein sehr starkes Oxidationsmittel. Es kann durch H-Abstraktion, Addition an Doppelbindungen oder Aromaten und Elektronentransfer mit einer Reihe an Molekülen reagieren.^[85] Die Energie- und Elektronentransferreaktionen mit den jeweiligen Redoxpotentialen sind in Abbildung 15 dargestellt.

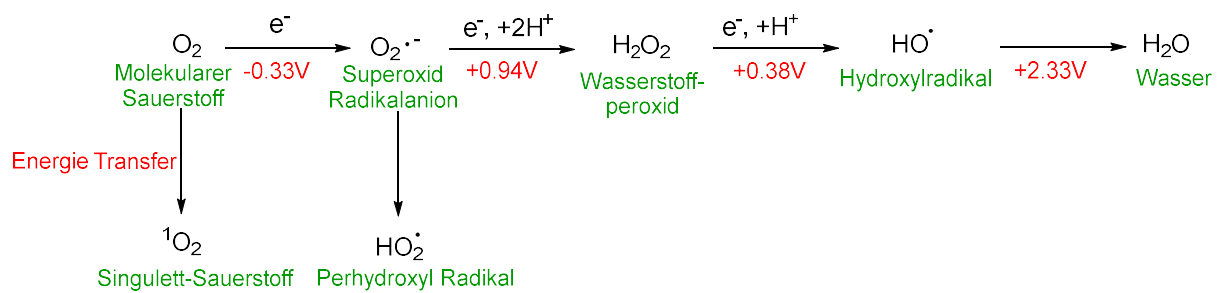


Abbildung 15: Bildung von ROS durch Energie- und Elektronentransferreaktionen mit Standard-Redoxpotentialen (für wässrige Lösungen mit O_2 bei 1 atm, pH = 7). Modifiziert nach [79, 84]

2.3.6.1.6 Mechanismus der Tumorzerstörung durch ROS

Die Effektivität der PDT hängt von verschiedenen Faktoren, wie der Konzentration des PS sowie dessen subzellulären Lage in der Mikroumgebung des Tumors zum Zeitpunkt der Bestrahlung ab. Entscheidend ist darüber hinaus der Sauerstoffgehalt im Tumor, sowie die Intensität des eingestrahlten Lichts.^[55, 86-88] Auswirkungen hat die PDT auf (Tumor-) Zellen, Tumor- und normale Gefäße, sowie auf das Immun- und Entzündungssystem des Patienten, wobei die bei der PDT entstehenden ROS der Schlüsselfaktor für irreversible Schädigungsreaktionen sind. Sie führen zu einer Entzündungs- und Immunreaktion, die in Kombination zu einer langfristigen Tumorkontrolle führen.^[55] Dabei gibt es verschiedene Mechanismen, die diese Reaktionen hervorrufen.

Direkte Tumorzerstörung

Die Lebensdauer von ${}^1\text{O}_2$ ist relativ kurz, sodass die davon ausgehende Toxizität von der Diffusion von ${}^1\text{O}_2$ abhängig ist. Diese ist in biologischen Systemen auf $0.02 \mu\text{m}$ begrenzt, sodass davon ausgegangen wird, dass der Entstehungsort von ROS gleichzeitig der Ort der Zellschädigung sein muss.^[89] Wo der PS letztendlich akkumuliert, hängt von seiner Struktur ab. Entscheidend sind die ionische Nettoladung, die Hydrophobie und die Symmetrie bzw. Asymmetrie des PS-Moleküls. Am stärksten werden hydrophobe PS mit zwei oder weniger negativen Ladungen durch Diffusion durch die Plasmamembran in die Zelle aufgenommen. Bei weniger hydrophoben PS wird der Vorgang durch Endozytose erleichtert.^[90] Da PS nicht in den Zellkern aufgenommen werden, ist eine Schädigung der DNA sehr unwahrscheinlich.^[86] Unabhängig vom Zellzyklus kann die Zellschädigung durch Apoptose, Nekrose oder Autophagie eingeleitet werden.^[91, 92] Bei hoher PS-Konzentration und/oder Licht-Dosis wird durch Anschwellen des Zytoplasmas, Zerstörung der Organellen und der Plasmamembran intrazellulärer Inhalt freigesetzt, der durch eine Entzündungsreaktion Nekrose auslöst. Apoptotischer Zelltod wird durch Blasenbildung der Membran, Kernfragmentierung, Fragmentierung der chromosomalen DNA, Zellschrumpfung und Bildung von Apoptosekörpern charakterisiert. Diese werden von weißen Blutkörperchen abgefangen, bevor eine Entzündungsreaktion hervorgerufen werden kann. Apoptose findet außerdem bevorzugt in den Mitochondrien oder im Endoplasmatischen Retikulum statt. In der

Plasmamembran oder in den Lysosomen wird die Apoptose verzögert oder sogar blockiert, sodass hier alternativ Nekrose oder Autophagie stattfindet.^[91]

Gefäßschädigung

Tumorzellen sind auf die Nährstoffversorgung durch Blutgefäße angewiesen, um zu wachsen. Da diese schneller wachsen als gesundes Gewebe, sind sie in ihrer Ausbildung unvollständig (vgl. Kapitel 2.5.2.2, Abbildung 37) und erleichtern zusätzlich eine Akkumulation des PS. Die Aktivierung des PS, welcher an die Gefäßwände gebunden, in der Blutzirkulation oder den Endothelzellen lokalisiert ist, führt zu einer Schädigung der innersten Zellschicht der Blutgefäße.^[93] Dies führt zur Bildung von Thrombosen, die eine Reihe an Reaktionen auslösen, die letztendlich zu teilweisem oder komplettem Gefäßstillstand, Stauung des Blutflusses und der Gewebedurchblutung führen.^[94] So kann der Tumor nicht mehr mit Sauerstoff versorgt werden, sodass er nicht weiter lebensfähig ist.^[95]

Entzündliche und Immunologische Reaktionen

Neben der primären Tumorschädigung durch direkten Zelltod und Gefäßschädigung, trägt die sekundäre Schädigung durch eine Immunantwort auf die PDT wesentlich zum langfristigen Erfolg der PDT bei.^[96, 97] Beim Entzündungsprozess werden am Wirkort Entzündungsmediatoren freigesetzt. Dazu gehören Komponenten des Komplementsystems, Proteinasen, Peroxidasen, Zytokine, Wachstumsfaktoren und andere Immun-Regulatoren.^[88, 98] Diese stimulieren verschiedene Bestandteile der weißen Blutkörperchen, die zum Ausscheiden der geschädigten Zellen beitragen. Außerdem präsentieren sie Tumorproteine an Helferzellen, die zytotoxische Lymphozyten aktivieren. Diese lösen bei Detektion von Tumorzellen Apoptose und Nekrose aus, sodass die PDT zusätzlich eine immunstimulierende Wirkung auslöst, die zur langfristigen Effektivität der Therapie beiträgt.^[98]

2.3.6.1.7 Lebensdauer von $^1\text{O}_2$

$^1\text{O}_2$ ist die einzige Spezies der ROS, die in einem angeregten Zustand vorliegt. Während ROS wie $\text{O}_2^{\bullet-}$, OH^{\bullet} und H_2O_2 durch Antioxidantien oder durch Reaktionen mit (Bio-) Molekülen an Reaktivität verlieren, kann $^1\text{O}_2$ auch durch Rückkehr in den Triplett-Grundzustand ($^3\text{O}_2$) deaktiviert werden. Dabei wird $^1\text{O}_2$ physikalisch deaktiviert, wobei es unter Energieübertragung auf das Medium zurück in den Grundzustand kehrt. Diese Energie regt das Medium bzw. Lösungsmittel, in dem es sich befindet, zu Schwingungen und Rotationen an.^[99] Die Lebensdauer von $^1\text{O}_2$ ist also abhängig von den Wechselwirkungen mit dessen Umgebung. Wie bereits erwähnt, ist der zweite angeregte Zustand ($^1\Sigma_g^+$) des $^1\text{O}_2$ wesentlich kurzlebiger als der erste angeregte Zustand ($^1\Delta_g$). Der Übergang kann ohne Spinumkehr stattfinden, wobei der Übergang vom ersten angeregten Zustand zurück in den Grundzustand vergleichsweise langsam, nur über Intersystem Crossing erfolgen kann. Abhängig vom Lösungsmittel ist der erste angeregte Zustand also für einige Millisekunden metastabil. In halogenierten

Lösungsmitteln kann die Lebensdauer dabei bis zu wenigen Millisekunden betragen, in protischen Lösungsmitteln hingegen nur wenige Mikrosekunden. In Lösungsmitteln mit S-H, N-H oder O-H-Bindungen wird $^1\text{O}_2$ schnell deaktiviert, da diese leichter in höhere Schwingungszustände angeregt werden können. Entsprechend deuterierte Lösungsmittel ermöglichen vergleichsweise lange Lebensdauern (vgl. Tabelle 3).^[100, 101]

Tabelle 3: Lebensdauer von Singulett-Sauerstoff in verschiedenen Lösungsmitteln.^[101, 102]

Lösungsmittel	Lebensdauer $\tau\Delta$ (μs)	Lösungsmittel	Lebensdauer $\tau\Delta$ (μs)
CCl_4	900	C_6D_6	700
CDCl_3	640	C_6H_6	32
CHCl_3	265	$\text{D}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$	58/3
Freon-113	158000	CD_3OD	275

2.3.6.1.8 Synthese von Singulett-Sauerstoff

Die Erzeugung von Singulett Sauerstoff kann entweder thermisch oder photochemisch ablaufen. Die photochemische Generierung mittels Photosensibilisator und Licht ist bereits in Kapitel 2.3.6.1.2 (Prinzip der Photodynamischen Therapie) über die PDT beschrieben. Ein bekanntes Beispiel für die thermische Synthese ist die *Mallet*-Reaktion (vgl. Abbildung 16). Hierbei wird Chlorgas in eine Lösung aus Wasserstoffperoxid und Natronlauge eingeleitet. Chlor und Natronlauge reagieren zu Chlorid und Hypochlorit, welches wiederum mit H_2O_2 reagiert. Es entsteht $^1\text{O}_2$, Wasser und Chlorid. Dabei wird eine rote Chemolumineszenz emittiert.^[103]

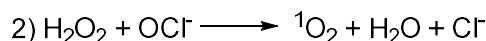
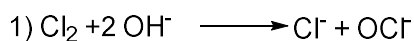


Abbildung 16: Reaktionsgleichungen der Mallet- Reaktion.^[103]

Auch beim Zerfall der Peroxomonoschwefelsäure (**6**), auch als *Carosche Säure* bekannt, entsteht $^1\text{O}_2$. *Evans* et al. beschreiben zwei mögliche Mechanismen für die Bildung von $^1\text{O}_2$ aus der Säure **6**, diese sind in Abbildung 17 dargestellt.^[104]

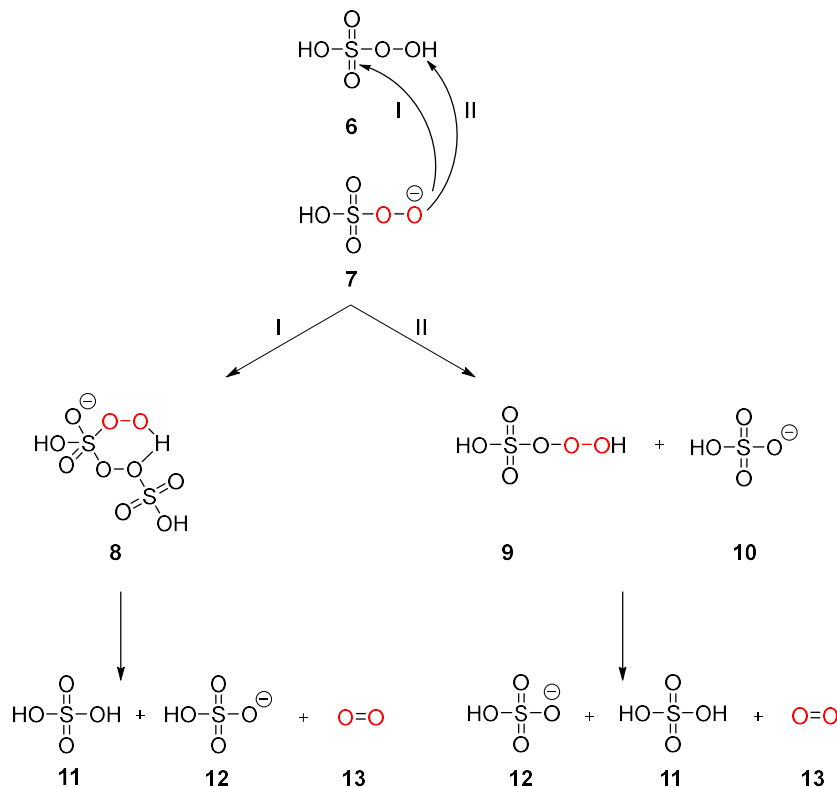
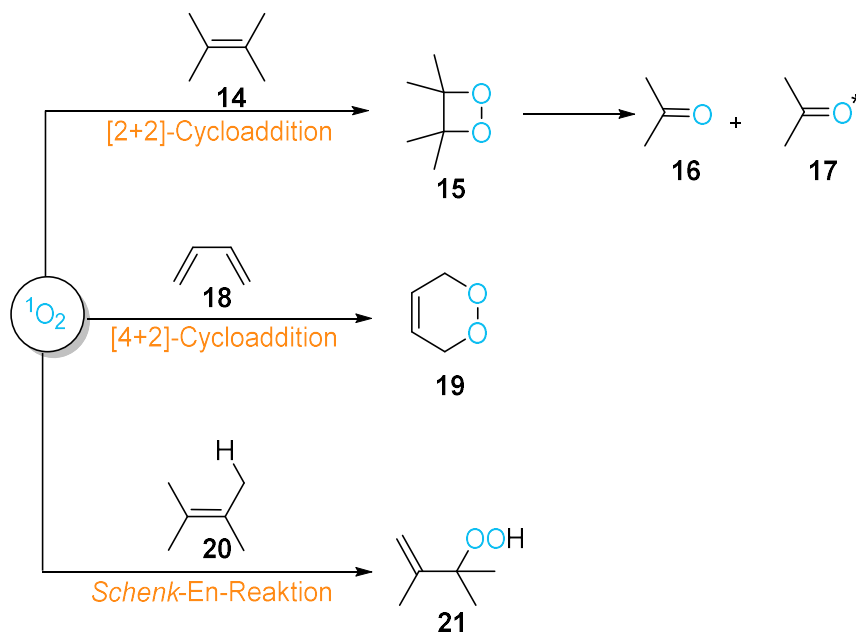


Abbildung 17: Mögliche Mechanismen für die Generierung von $^1\text{O}_2$ aus der Caroschen Säure (6), durch (I): nukleophile Addition des Anions an Schwefel oder (II): an den Peroxid-Sauerstoff. Modifiziert nach [104].

Die deprotonierte Säure greift entweder nukleophil am Schwefel oder am terminalen Peroxidsauerstoffatom intermolekular an. Durch Markierung des Peroxidsauerstoffs mit ^{18}O konnte herausgefunden werden, dass 91% des gebildeten $^1\text{O}_2$ über den ersten Weg generiert werden. Dies hat sterische Gründe, ist aber auch vom pH-Wert der Lösung abhängig. Bei pH 10-11 ist das deprotonierte Peroxid die vorherrschende Spezies, sodass durch Zugabe einer Base eine Singulett-Sauerstoff Bildung forciert werden kann.^[104]

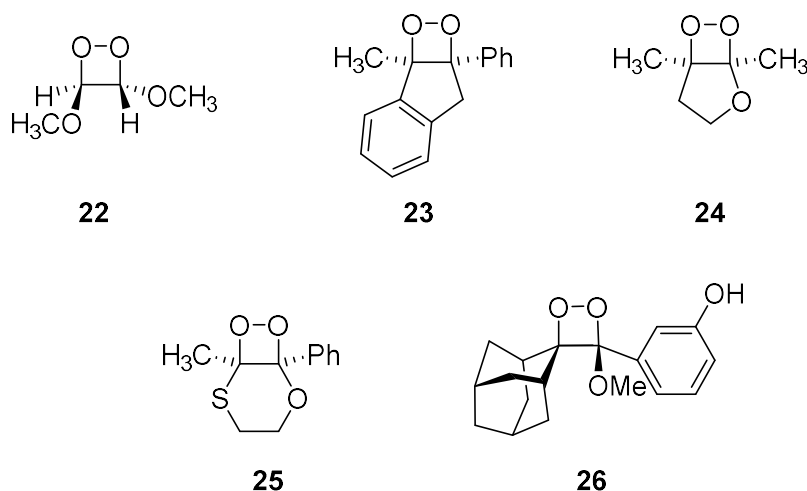
2.3.6.1.9 Reaktionen von Singulett-Sauerstoff

Die deutlich erhöhte und selektivere Reaktivität von $^1\text{O}_2$ im Vergleich zu $^3\text{O}_2$, kann in der organischen Synthese zur Bildung von Dioxetanen (**15**), Endo-Peroxiden (**19**) oder allylischen Hydroperoxiden (**21**) genutzt werden (vgl. Abbildung 18).^[105, 106] Dies kann unter Typ-II-Photooxygenierungsreaktionen stattfinden. Hierbei wird $^1\text{O}_2$ photochemisch erzeugt, welches wiederum mit Substraten reagiert, welche sich im Grundzustand befinden.^[79, 105-107]

Abbildung 18: Verschiedene Reaktionen mit $^1\text{O}_2$. Modifiziert nach [105, 106].

[2+2]-Cycloadditionen

Elektronenreiche Alkene **14**, wie z.B. Enamine, Enamide, Enoether, ohne ein Wasserstoff in allylischer Position reagieren mit $^1\text{O}_2$ bevorzugt in einer [2+2]-Cycloaddition zu 1,2-Dioxetanen **15**.^[105] Typische Produkte dieser Reaktion sind in Abbildung 19 dargestellt. Das unter Ringspannung stehende Produkt **15** kann unter Emission von Licht in zwei Carbonyleinheiten zerfallen, weshalb diese Reaktion auch oft für chemolumineszente Zwecke Anwendung findet.^[108]

Abbildung 19: Typische Produkte einer [2+2]-Cycloaddition mit $^1\text{O}_2$.^[79]

[4+2]-Cycloadditionen

Mit *cis*-konfigurierten Dienen **18** reagiert $^1\text{O}_2$ unter einer [4+2]-Cycloaddition zu Endoperoxiden **19**. Die Reaktion gleicht einer *Diels-Alder*-Reaktion mit Heteroatomen. Dabei

steht die Reaktion abhängig vom Substrat in Konkurrenz zur *Schenk-En-Reaktion*.^[109] Mechanistisch wurden konzertierte und Zwei-Schritt-Prozesse postuliert.^[105, 108]

Schenk-En-Reaktion

1943 beschrieb *Günther O. Schenk* erstmals die Reaktion zwischen $^1\text{O}_2$ und Olefinen mit allylischem Wasserstoff **20**. Diese wurde nach ihm als *Schenk-En-Reaktion* benannt.^[110] Hierbei wird $^1\text{O}_2$ unter Abstraktion eines allylischen Wasserstoffatoms an eine C-C-Doppelbindung addiert. Die Produkte, die dabei entstehen, sind allylische Hydroperoxide, wie z.B. **21** (vgl. Abbildung 18). Im vergangenen Jahrzehnt erschienen viele Reviews über die Reaktivität dieser Reaktion.^[105, 111-114] Die Reaktion ähnelt einer *Alder-En-Reaktion*, wobei $^1\text{O}_2$ das Dienophil darstellt.^[115] Mittlerweile wird angenommen, dass es sich bei der *Schenk-En-Reaktion* aber um einen stufenweisen Mechanismus handelt und nicht, wie bei der *Alder-En-Reaktion*, um einen konzertierten. Als Zwischenstufen entstehen dabei Biradikale, Zwitterionen, Perepoxide und Exciplexe.^[116, 117] Die entstehenden Hydroperoxide können zu allylischen Alkoholen reduziert, zu Epoxiden umgesetzt oder auch zu Enonen dehydratisiert werden.^[113]

2.3.6.1.10 Photosensibilisatoren in der PDT

Generell werden in der PDT oft makrozyklische Porphyrine (**27**) und porphyrinoide Verbindungen, wie z.B. Chlorine (**28**), Bakteriochlorine (**29**), Phthalocyanine (**30**) (siehe Abbildung 20) und verwandte Strukturen, sowie jeweilige Derivate als PS genutzt.^[118] Porphyrine werden am meisten genutzt, da einige Derivate besonders wichtige, biologische Funktionen erfüllen, z.B. Häm oder Chlorophyll. *Figge et al.* beobachteten als erste die bevorzugte Akkumulation von Porphyrinen, nicht nur in malignen Tumoren, sondern auch in neoplastischem Gewebe, wie z.B. in embryonalen und regenerierenden Zellen.^[119] Sie verfügen über eine geringe Toxizität und haben vorteilhafte photophysikalische Eigenschaften wie z.B. Fluoreszenz, welche die Porphyrine auch für die Diagnose von Tumoren qualifiziert.^[120]

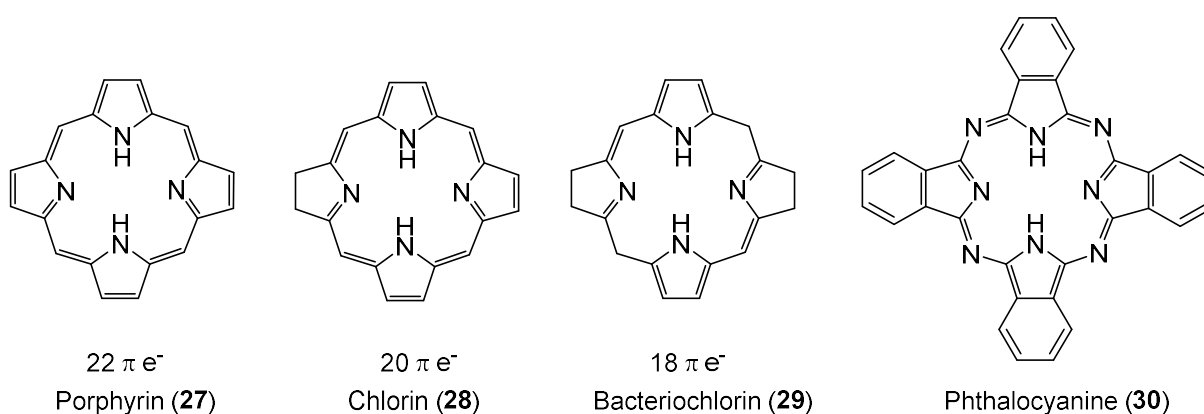
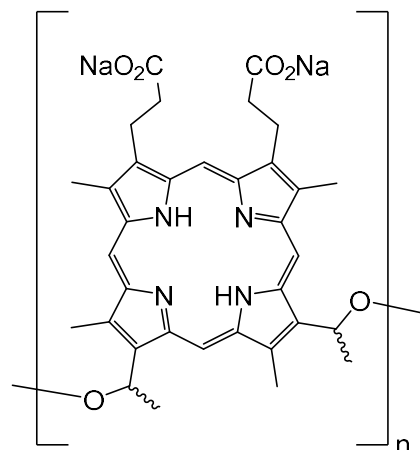


Abbildung 20: Chemische Struktur von Porphyrin **27** und porphyrinoiden Photosensibilisatoren.^[118]

Neben HpD war Photofrin[®] (**31**) (vgl. Abbildung 21) der erste bekannte Photosensibilisator, der im Detail erforscht wurde und klinisch Anwendung fand. Es ist ein Hämatoporphyrin-Derivat und wurde 1990 in der PDT genutzt um Blasen-, Speiseröhren- und Lungenkrebs zu therapieren. Im Vergleich zu anderen PS verfügt es über eine hohe ¹O₂-Quantenausbeute (ϕ_{Δ}). Allerdings gingen mit der Verwendung dieses PS auch einige Probleme einher. Ein Hauptproblem war die Strukturaufklärung, da Photofrin[®] (**31**) als eine komplexe Mischung von Monomeren, Dimeren und Oligomeren, verbunden über Ether- oder Esterbindungen, vorliegt.^[121-123] Dies erschwerte auch die Synthese des PS. Des Weiteren muss eine erhöhte Dosis des PS eingesetzt werden, da zum einen der PS nicht tumorspezifisch akkumuliert und zum anderen der Extinktionskoeffizient beim Absorptionsmaximum von 630 nm gering ist.^[118] Außerdem verursacht Photofrin[®] (**31**) eine lang anhaltende kutane Lichtempfindlichkeit, sodass sich Patienten bis zu acht Wochen dem Sonnenlicht fernhalten müssen.^[90, 118]



Photofrin[®] (**31**), n=1-9

Abbildung 21: Chemische Struktur des PS Photofrin[®] (**31**).

In der folgenden Tabelle 4 sind beispielhaft einige Photosensibilisatoren aufgelistet, die Anwendung in der PDT finden.

Tabelle 4: Photosensibilisatoren und deren Anwendung in der PDT.

Stoffklasse	PS/Präparatname	Anwendung
Porphyrine	Photofrin® (31)	Lungen-, Speiseröhren-, Kopf-, Hals-, Bauch-, Brust-, Gehirn-, Darm-, Haut-, Brust- und Gebärmutterhalskrebs ^[124, 125]
	5-ALA/Levulan Kerasticks®	Aktinische Keratose, Morbus Bowen, Basalzellkarzinom, Akne ^[126] und Detektion von Tumoren in Haut, Blase, Lunge und Magen-Darm-Trakt ^[127, 128]
	<i>m</i> -THPC, Foscan®	Brust-, Prostata- und Bauchspeicheldrüsenkrebs ^[55, 129, 130]
Chlorine	Purlytin®	Kutane Brustkrebs-Metastasen ^[131] , primäre Hautkarzinome ^[132]
Phthalocyanine	AlPcS4, Photosens™	Magen-, Haut-, Lippen-, Mundhöhlen-, Zungen und Brustkrebs ^[118]

Bei der Therapie mit 5-ALA (5-Aminolävulinsäure, (32)) ist die Situation eine besondere, da die Substanz selbst nicht photoaktiv ist. Vielmehr wird aus dieser erst der PS Protoporphyrin IX (PPIX (39)) durch den Häm-Biosyntheseweg in Zellen gebildet, welcher sich im Tumorgewebe anreichert. Reguliert durch das Enzym Ferrochelatase wird PPIX (39) zu Häm (40) umgewandelt. Unter Normalbedingungen wird die ALA-Synthase danach inhibiert, um übermäßige PPIX-Produktion zu vermeiden. Durch die äußerliche Zugabe von 5-ALA (34), wird dies umgangen und führt zur Produktion von Häm (40), bis die Ferrochelatase gesättigt ist. Überschüssiges PPIX (39) akkumuliert somit in den Mitochondrien (vgl. Abbildung 22).^[126]

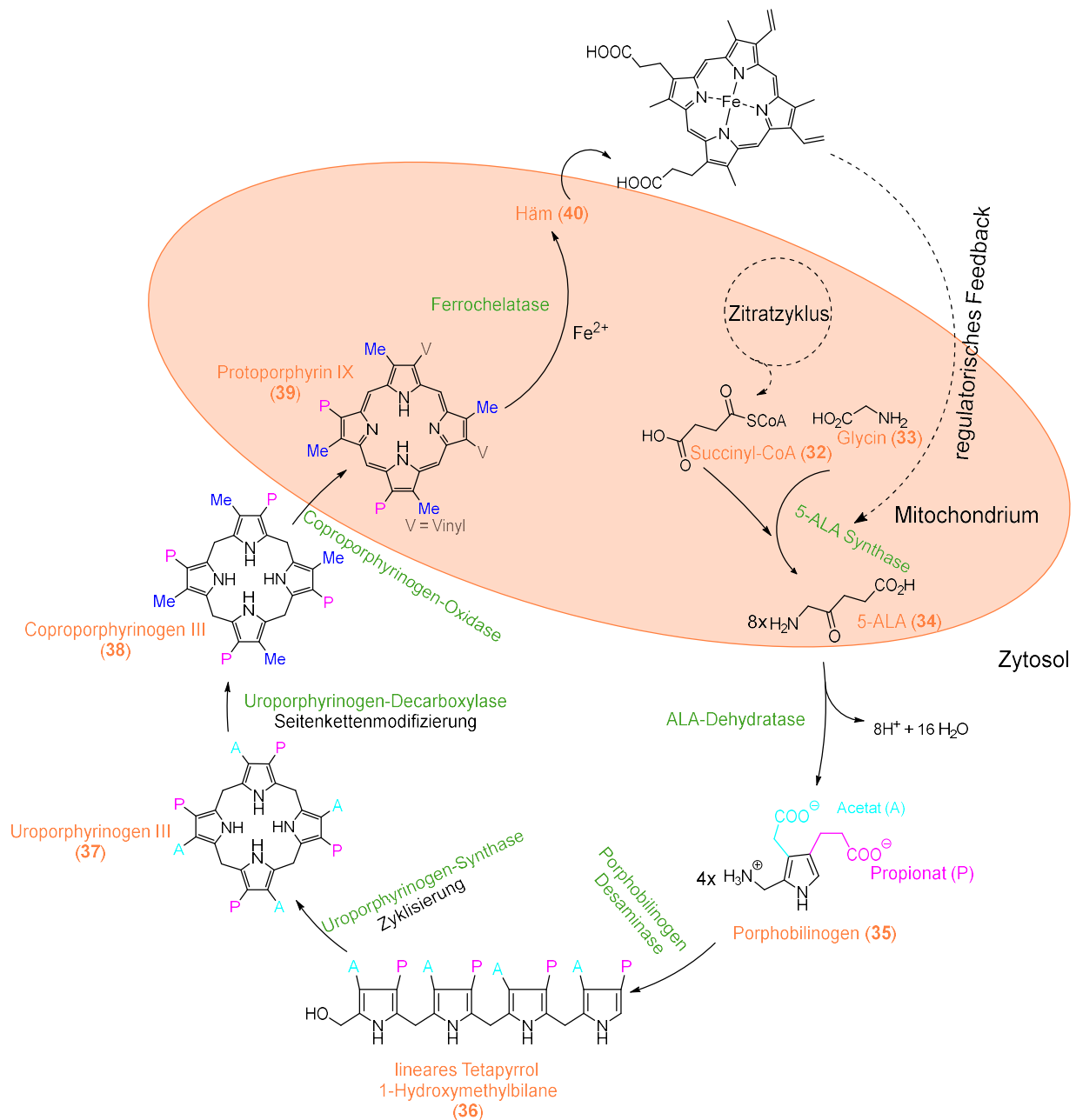


Abbildung 22: Biosynthese von Hämoglobin (40). Modifiziert aus Quelle ^[126].

Bestrahlt wird die zu behandelnde Region üblicherweise mit Licht der Wellenlänge von 405 nm oder 645 nm. Diese Therapie erzielt in der Anwendung sehr gute Ergebnisse, allerdings berichten Patienten über starke Schmerzen während der Therapie.^[126] Es wird angenommen, dass der Schmerz durch die gebildeten freien Radikale initiiert wird, die entweder Nervenenden direkt stimulieren oder zu entzündlichen Nebenprodukten führen, die den Schmerz vermitteln.^[133-136]

Auch nicht-porphyrinoide Farbstoffe werden als PS eingesetzt, beispielweise Xanthere, Coumarine oder Anthrachinone. Diese haben zusätzlich antivirale, antibakterielle und antimikrobielle Eigenschaften in biologischem Gewebe.^[118] Ihre Absorptionsmaxima (λ_{\max} = 420-670 nm) sind verglichen mit den porphyrinoiden PS (λ_{\max} = 630-760 nm) niedriger, was die Effizienz der PDT auf Grund geringerer Lichtpenetration im Gewebe reduzieren kann.

Ziel der Forschung im Bereich der nicht-porphyrinoiden PS ist die Optimierung dieser Eigenschaften.^[118]

Allgemein lassen sich folgende Anforderungen an einen PS, der in der PDT eingesetzt werden soll, formulieren:^[137]

- Ohne Lichteinstrahlung sollte keine Toxizität vom PS ausgehen
- Das Absorptionsmaximum muss in einem geeigneten Bereich liegen
- Die ISC-Rate sollte hoch sein, um Energie aus dem angeregten Zustand $^3\text{PS}^*$ auf $^3\text{O}_2$ übertragen zu können
- Die Extinktionskoeffizienten bei Absorptionsmaxima sollten möglichst hoch sein, damit bereits eine geringe Dosis des PS den gewünschten Effekt erzielt
- Die Synthese sollte möglichst einfach und kostengünstig sein
- Idealerweise sollten PS in Wasser oder in einem wässrigen Lösungsmittelgemisch löslich sein und in biologischer Umgebung nicht aggregieren
- Möglichst spezifische Akkumulation in Tumorgewebe, um gesundes Gewebe nicht zu schädigen
- Nach der Therapie sollte eine vollständige und schnelle Ausscheidung aus dem Zielgewebe erfolgen
- Zusätzliche Eigenschaften, wie z.B. Fluoreszenz, können zur Visualisierung des Tumors durch Laser induzierte Fluoreszenz (LIF) genutzt werden^[137]

2.3.6.2 Photothermale Therapie (PTT)

Die Photothermale Therapie (PTT) ist der PDT sehr ähnlich. Anstelle von PS werden in der PTT photothermale Wirkstoffe, wie zum Beispiel Gold-, Silber, oder Kohlenstoffnanomaterialien, genutzt. Diese sind in der Lage absorbiertes Licht zu thermalisieren und so das umliegende Gewebe zu erhitzen bzw. abzutöten (vgl. Abbildung 23).^[138] Das Zusammenspiel aus Laserlicht, photothermalen Wirkstoffen und der daraus resultierenden Wärme, bilden dabei den therapeutischen Effekt. Der Vorteil gegenüber der PDT ist die Unabhängigkeit von Sauerstoff. Außerdem können photothermale Wirkstoffe Licht im NIR-Bereich absorbieren, sodass auch tieferliegendes Gewebe erreicht werden kann (siehe dazu auch Kapitel 2.5.1, Abbildung 31). Die Kombination der PTT mit anderen Therapiemethoden ist dabei vorteilhaft.^[138, 139]

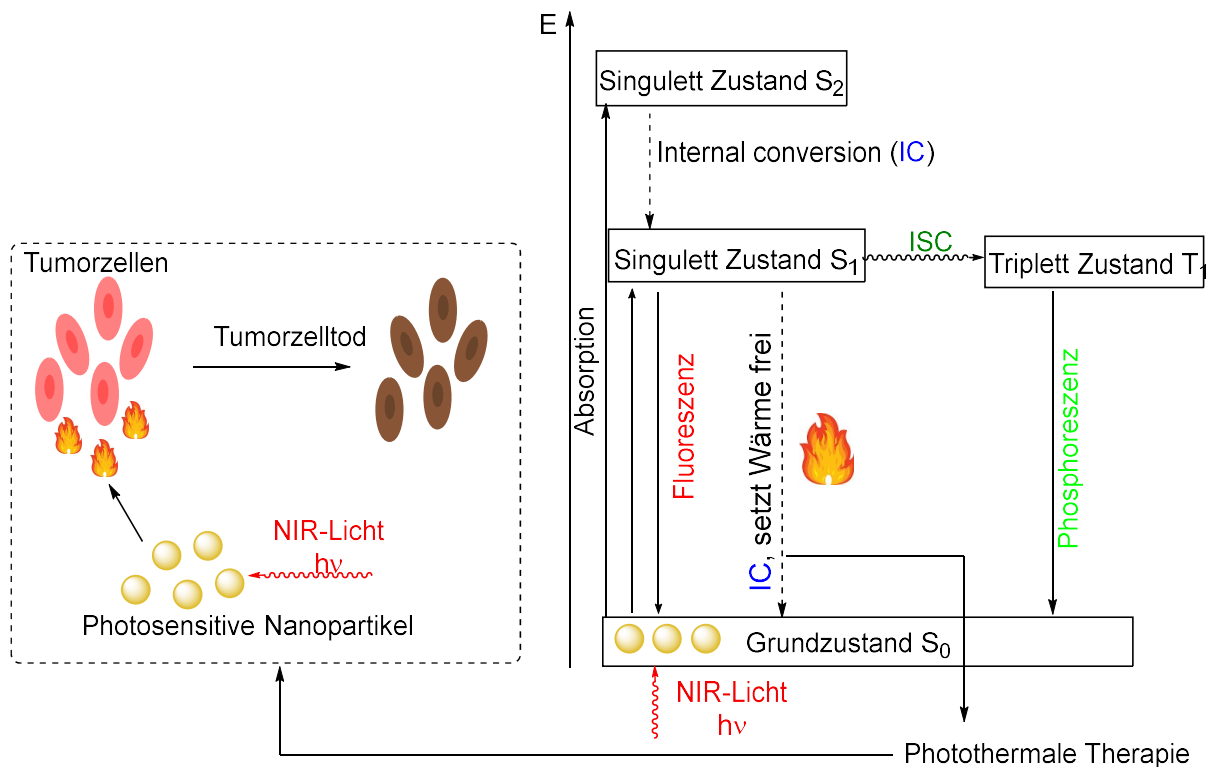


Abbildung 23: Links: Schematische Darstellung der PTT. Rechts: Jablonski-Diagramm zur PTT. Modifiziert aus Quelle [139].

2.3.6.3 Photoimmuntherapie (PIT)

Die Photoimmuntherapie (PIT) führt zu einem nekrotischen/immunogenen Zelltod und zeichnet sich durch ihre hohe Selektivität gegenüber Tumorzellen aus. Es benötigt einen spezifischen Antikörper, der mit einem PS konjugiert ist. Nach intravenöser Verabreichung des Wirkstoffes bindet dieser selektiv an Rezeptoren der Krebszellen und kann mittels NIR-Bestrahlung zum Zelltod führen. Die Zellmembranen brechen auf, sodass Wasser eindringt, die Zellen anschwellen und schließlich der intrazelluläre Inhalt (DNA, RNA, Proteine etc.) freigesetzt wird. Die Zellen schrumpfen und die Nekrose der Krebszellen wird durch eine Immunreaktion eingeleitet. Benachbarte gesunde Zellen bleiben dabei von diesem Prozess verschont, da der Antikörper spezifisch an die Rezeptoren der Krebszellen bindet.^[140, 141] Die PIT ist auf Grund ihrer Spezifität gegenüber Tumorzellen eine vielversprechende Therapiemethode, die sich aktuell noch in klinischen Studien befindet.^[142]

2.3.7 Photopharmakologie in der Krebstherapie

Neben reaktiven Sauerstoffspezies können auch pharmakologisch aktive Substanzen durch Lichteinstrahlung erzeugt werden. Dabei ändert sich die Konformation photoschaltbarer Moleküle unter präziser Bestrahlung so, dass die biologische Aktivität und damit auch das pharmakokinetische und -dynamische Verhalten modifiziert werden kann. Das lichtinduzierte Phänomen ist daher auch als „Photopharmakologie“ bekannt.^[143] Dabei können entweder biologische Prozesse irreversibel unterbunden (vgl. Abbildung 24, I), aktiviert

2. Kenntnisstand

(vgl. Abbildung 24, II) oder reversibel aktiviert und deaktiviert werden (Abb. 24, III). Die verschiedenen Modalitäten der Photopharmakologie sind in Abbildung 24 dargestellt.

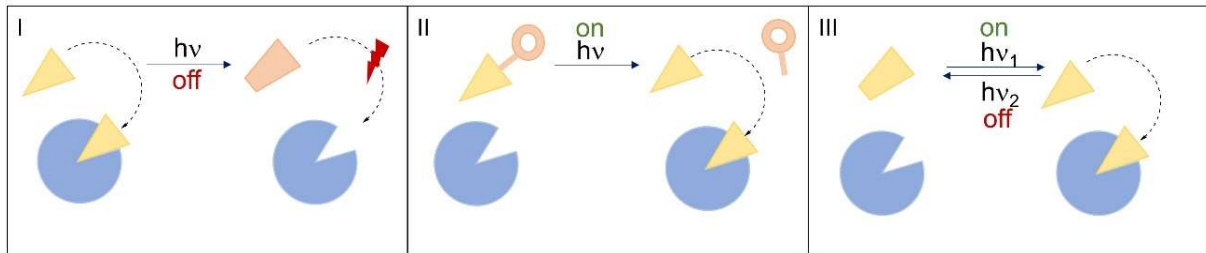


Abbildung 24: Modalitäten der Photopharmakologie: I: Irreversible Photoinaktivierung, II: Irreversible Photoaktivierung mit photoschaltbaren Schutzgruppen (Photo-Freisetzung), III: Reversible Photoaktivierung/Desaktivierung unter Verwendung eines photochromen Liganden. Modifiziert aus ^[143]

Beispiele für photoschaltbare Moleküle sind Azobenzole (**41**), Spiropyrane **42** und Diarylethene **43** (siehe Abbildung 25).

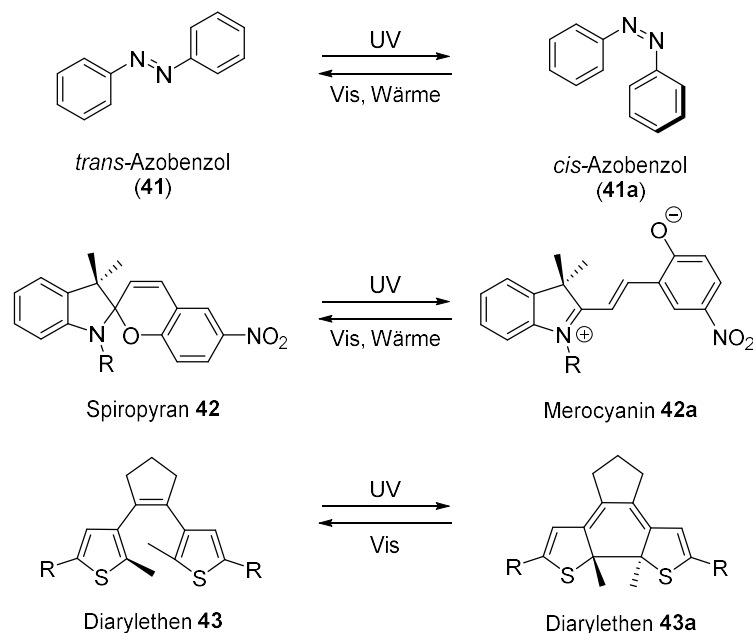


Abbildung 25: Beispiele für photoschaltbare Moleküle.^[144, 145]

Die Anwendungsbereiche auf klinischer Ebene sind bis heute noch nicht ausreichend entwickelt, jedoch wurde die lichtabhängige Aktivität von vielen Substanzen bereits an Tiermodellen nachgewiesen.^[143, 146] Dabei wurde die Aktivität gegenüber Ionenkanälen^[147-151], Transportern und Pumpen^[152, 153], Enzymen^[154-157] G-Protein-gekoppelten Rezeptoren^[158, 159] und Weiteren^[160-162] untersucht und ergaben vielversprechende Ergebnisse.

Die Anwendung am Zytoskelett, welches unter anderem für die Zellteilung verantwortlich ist und somit im Zusammenhang mit der Entstehung von Krebszellen steht, wurde ebenfalls untersucht.^[163-166] Dabei sind die biologischen Aktivitäten bisher nur auf zellulärer Ebene nachgewiesen und bis zur klinischen Anwendung noch optimierungsbedürftig.^[167]

2.3.7.1 Photochemische Aktivierung von pharmakologisch aktiven Substraten

In Anlehnung an das Konzept der Photopharmakologie, gelang es *Bold*, einen Licht-induzierten Weg zur Aktivierung des pharmakologisch aktiven Peroxids Artemisinin (**44**) zu entwickeln.^[168] Dieses Konzept ist nicht direkt mit der klassischen Photopharmakologie zu vergleichen, da hier kein Konformationswechsel der molekularen Struktur für die Aktivierung des Peroxids verantwortlich ist. Vielmehr wird hierfür ein lichtinduzierter Energietransfer, der von einem Katalysator vermittelt wird, vermutet. Dennoch verbindet beide Konzepte die Gemeinsamkeit der Notwendigkeit einer Lichtquelle spezifischer Wellenlängen, um die pharmakologische Wirkung zu entfalten.

2.4 Artemisinin (**44**) gegen Krebs

Artemisinin (**44**) und dessen Derivate sind vor allem für ihre Wirkung gegen Malaria bekannt, zeigen aber auch Wirkung gegen viele weitere Krankheiten. Außerdem hat es neben anti-entzündlichen, antiviralen und antibakteriellen Eigenschaften viele weitere positive Effekte im menschlichen Körper.^[169-171] Auch eine pharmakologische Wirkung gegen Tumorzellen ist in der Literatur beschrieben.^[172-174] Entscheidend für diese Wirkung ist die **Endoperoxidstruktur** des Artemisinins (**44**), die im menschlichen Körper durch das Eisen(II) im Hämoglobin gespalten wird und so die reaktive bzw. aktive Spezies freisetzt.^[174, 175]

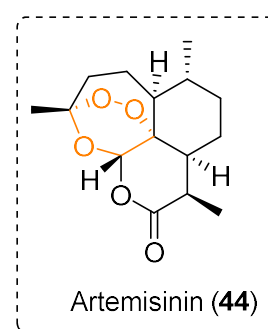


Abbildung 26: Chemische Struktur des Artemisinins (**44**).

2.4.1 Wirkweise gegen Krebs

Wie bereits erwähnt, spielt das Eisen(II) des Hämoglobins im Blut eine entscheidende Rolle bei der Aktivierung des Endoperoxids und der Freisetzung der pharmakologischen Wirkung von Artemisinin (**44**) und dessen Analoga. In Studien mit Substraten ohne Peroxideinheit, zeigten diese im Vergleich zwar eine verminderte Aktivität, jedoch waren sie nicht vollständig inaktiv.^[176] Dies weist auf mehrere Wirkmechanismen hin. *Park et al.* demonstrierten den Abbau verschiedener Artemisinin-derivate (DHA (**45**), Artesunat und verschiedene halogenierte, phenylische Etherderivate) in Leukämiekrebszellen (HL-60-Zelllinie) durch Häm. Das experimentell nachgewiesene Kohlenstoffradikal **46** wird dabei für die Antitumoraktivität verantwortlich gemacht und es wird postuliert, dass dieses über mehrere Stufen zur Apoptose der Krebszelle führt.^[177] Das Schema ist in Abbildung 27 für DHA (**45**) dargestellt.

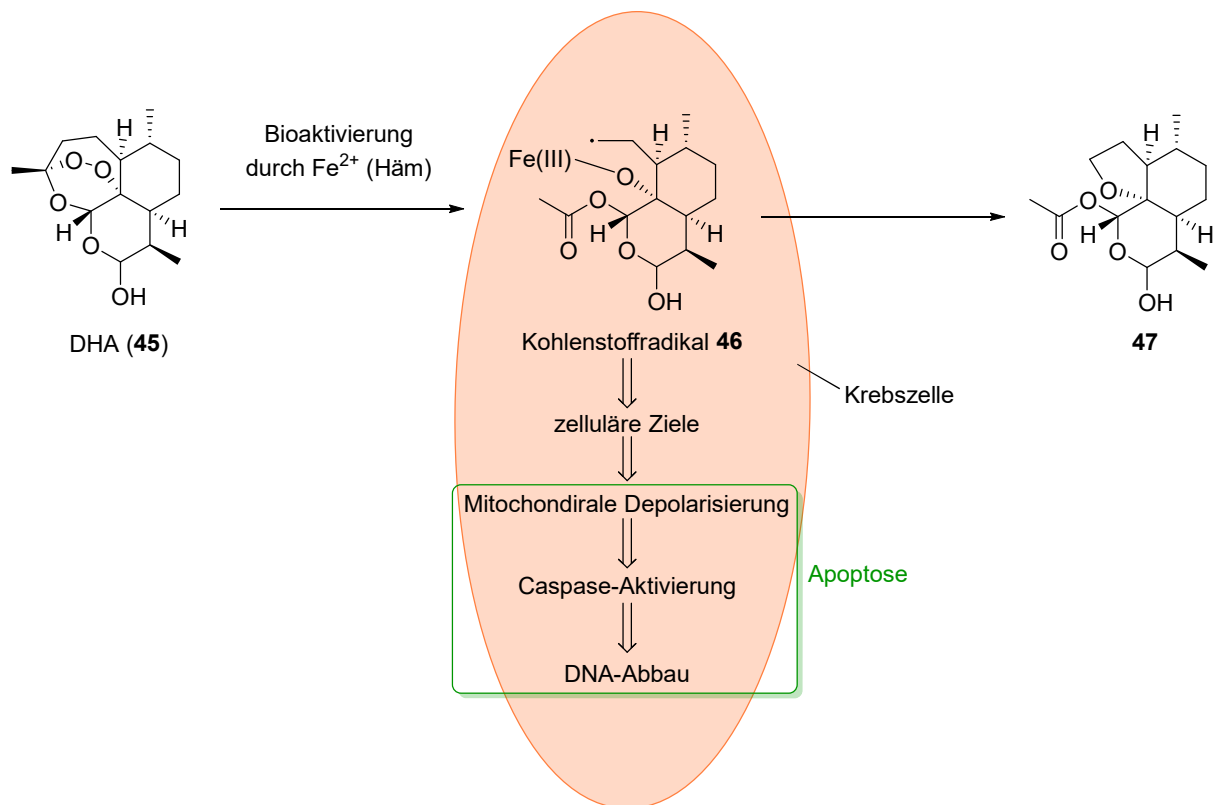


Abbildung 27: Apoptose durch Häm-Aktivierung des Endoperoxids **45** in Krebszellen. Modifiziert aus ^[177].

2.4.2 Photochemische Aktivierung von Peroxiden

Christina Bold gelang es in ihrer Dissertation eine alternative, photochemisch-initiierte Route zum Abbau des Endoperoxids zu realisieren (vgl. Abbildung 28). Dabei kombinierte sie den Photosensibilisator Benzophenon (**48**) mit Artemisinin (**44**) und konnte eine intermolekulare Aktivierung des Peroxids nach Belichtung bei 365 nm detektieren. Es ist zu betonen, dass die Anwesenheit des Katalysators Benzophenon (**48**) essenziell für einen beobachtbaren Abbau ist. Durch die Veresterung von DHA (**45**) und Ketoprofen, ein Derivat des Benzophenons (**48**), konnte das Artemisininderivat **49** gewonnen werden, welches das Peroxid intramolekular wesentlich schneller abbaute. Bei Untersuchungen der Wirkung gegen Pankreastumorzellen (Panc1-Zelllinie) stellte sich ebenfalls heraus, dass der Zelltod nur unter Lichteinstrahlung stattfand. Die IC_{50} -Werte spiegeln ebenfalls eine effizientere intramolekulare Aktivierung wider.

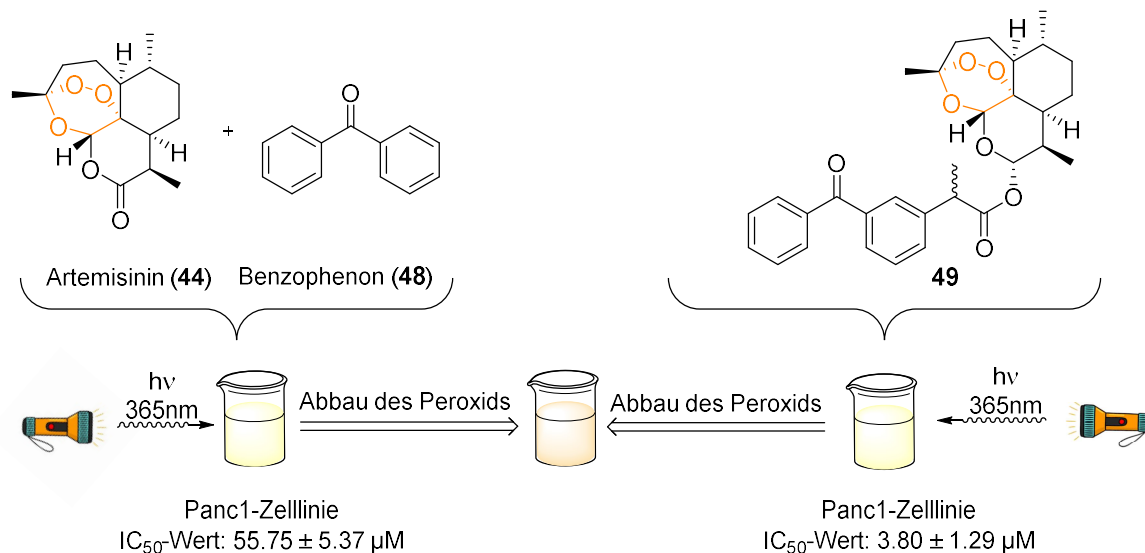


Abbildung 28: Photochemisch initiiertes Abbau der Endoperoxidstruktur in **44** und **49** und IC₅₀-Werte gegen Panc1-Zelllinie. Ergebnisse von Bold.^[168]

Der zugrunde liegende photochemisch induzierte Mechanismus ist nicht vollständig aufgeklärt, jedoch legen erste Experimente und Rechnungen einen photoinduzierten Energietransfer (PenT) nahe.^[168]

Das Konzept bildet eine Parallele zur PDT, bei der durch Lichteinstrahlung ebenfalls ein Substrat (Sauerstoff, hier Endoperoxid), vermittelt durch einen PS, in eine reaktive Spezies umgewandelt wird.

2.4.3 Photochemischer Energietransfer

Grundlage einer photochemischen Reaktion ist zunächst die Absorption von Licht. Aus dem daraus resultierenden angeregten Zustand können chemische Reaktionen folgen. Diese können auch als Desaktivierung des elektronisch niedrigsten angeregten Zustands verstanden werden. Bei der photochemischen Umsetzung zweier Moleküle, wobei eines als Donor D und das andere als Akzeptor A fungiert, gibt es drei Möglichkeiten zur Desaktivierung des elektronisch tiefsten angeregten Zustands: 1. **Energietransfer (PenT)**, 2. **Elektrontransfer (PET)** und 3. **Exiplexbildung** und Energieübertragung.^[178] Diese sind schematisch in Abbildung 29 dargestellt, der Energietransfer wird im Folgenden näher beschrieben.

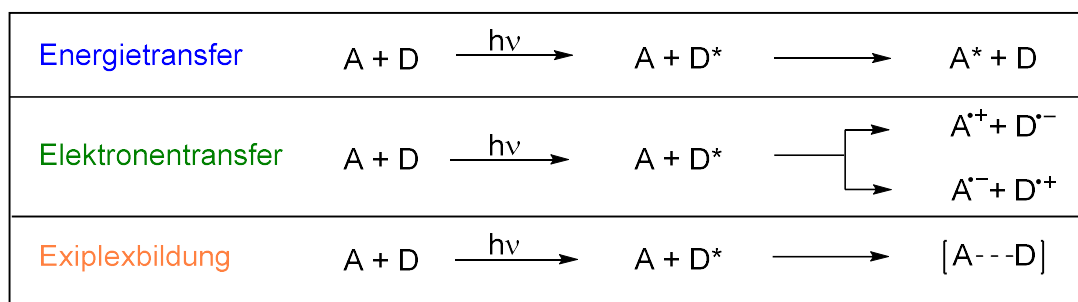


Abbildung 29: Mögliche Reaktionen zur Desaktivierung des elektronisch niedrigsten angeregten Zustands eines Donors D durch einen Akzeptor A.^[178]

Der Energietransfer kann dabei nach zwei Mechanismen verlaufen, wobei das Ergebnis das Selbe ist (vgl. Abbildung 30): Der angeregte Donor ($D^* \rightarrow D$) überträgt die aufgenommene Energie auf den Akzeptor ($A \rightarrow A^*$). Während beim *Dexter*-Mechanismus Donor und Akzeptor aufeinander treffen müssen, verläuft der Prozess über den *Förster*-Mechanismus strahlungslos auch in einer Distanz bis zu 10000 pm.^[178]

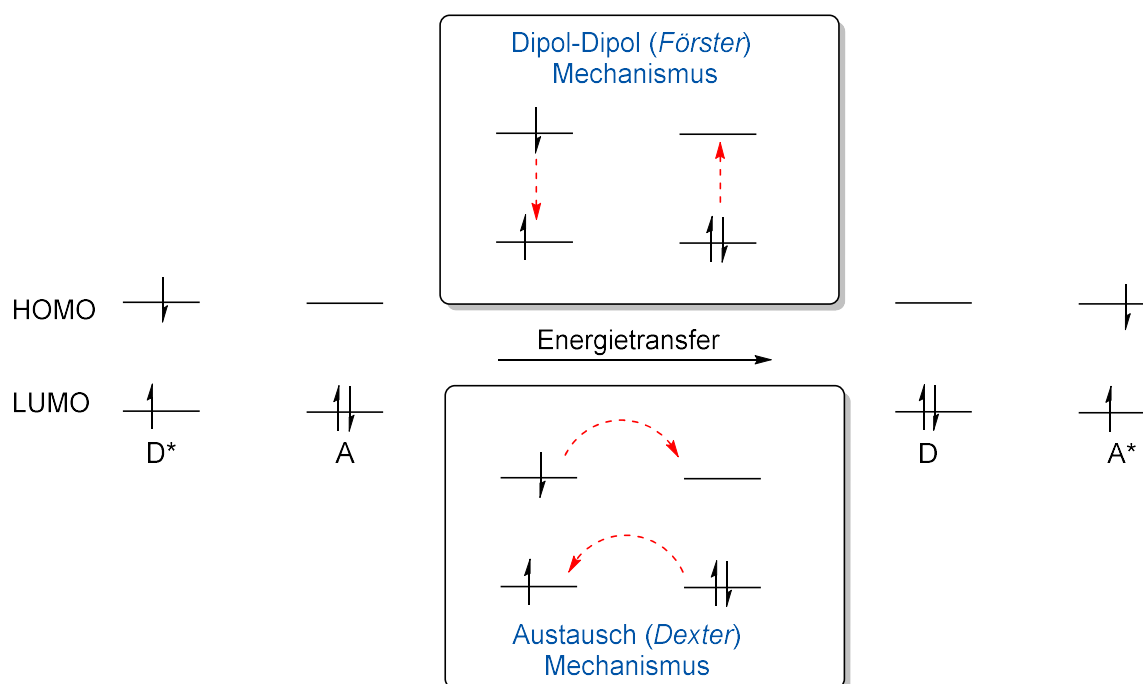


Abbildung 30: Schematische Darstellung des Energietransfers eines angeregten Donors (D^*) auf einen Akzeptor (A) durch *Förster*- (oben) oder *Dexter*-Mechanismus (unten).^[179]

Im *Förster*-Mechanismus induziert der angeregte Donor im Akzeptor (im Grundzustand) einen korrespondierenden elektrischen Dipol. Dieser Dipol tritt in Resonanz mit dem Dipol des Donors, wobei die absorbierte Energie des Donors auf den Akzeptor übertragen werden kann. Resonanz kann allerdings nur eintreten, wenn die Multiplizitäten des angeregten Donors (D^*) und des Akzeptors im Grundzustand gleich sind. Die meisten Moleküle liegen im Grundzustand als Singulett vor weshalb ${}^1D^* + A^1 \rightarrow {}^1D + {}^1A^*$ den gängigen Energietransfer via *Förster*-Mechanismus darstellt. Dabei bildet Sauerstoff eine Ausnahme. Dieser liegt als 3O_2 vor und reagiert nur mit Donoren im Triplett-Zustand unter Energietransfer zu 1O_2 (siehe

Kapitel 2.3.6.1.2). Beim *Dexter*-Mechanismus hingegen können Donor und Akzeptor auch unterschiedlicher Multiplizität sein. Endet ein Akzeptor nach Anregung im $^1A^*$ -Zustand, da dieser nicht durch ISC in den $^3A^*$ -Zustand übergehen kann, wie es z.B. in Alkenen der Fall ist, so ist der *Dexter*-Mechanismus durch die mögliche Reaktion $^3D^* + ^1A \rightarrow ^1D + ^3A^*$ von praktischer Bedeutung zur Population eines $^3A^*$ -Zustands. Der Donor wird dann vielmehr als Photosensibilisator PS verstanden, wobei ein guter PS durch hohe ISC-Raten in den $^3PS^*$ ausgezeichnet wird.^[178]

Bei der Anwendung des Konzepts der Energieübertragung auf die photochemische Aktivierung von Artemisinin (**44**), stellt hier Benzophenon (**48**) bzw. Ketoprofen den Donor und Artemisinin (**44**) den Akzeptor dar.

2.5 Probleme in lichtbasierten Therapiemethoden und Lösungsansätze

In dieser Arbeit wurden bisher einige Therapiemethoden vorgestellt, wobei der Fokus auf den lichtbasierten Therapien liegt. Die Vielzahl der Therapiemethoden zeigt bereits, dass es für Krebs keine universell anwendbare Methode gibt und die Behandlung eines Patienten immer kontextabhängig ist. So ist die gewählte Methode immer abhängig vom Stadium der Erkrankung, von der Lokalität des Tumors und nicht zuletzt vom Patienten selbst. Jede der Methoden birgt Vor- und Nachteile, aber nicht selten leiden die Patienten physisch und psychisch unter den Folgen der Behandlung. Lichtinduzierte Methoden sind dabei im Vergleich zur Chemo- oder Bestrahlungstherapie eine recht milde Variante. Jedoch gibt es auch hierbei Nachteile, weshalb sich die Anwendung größtenteils auf oberflächliche Krebszellen begrenzt. Probleme, die bei der PDT und lichtinitiierten Therapiemethoden grundsätzlich auftreten, sind im Folgenden erläutert.

2.5.1 Anregung des PS/ Lichtpenetration in biologischem Gewebe

Da sichtbares Licht nur eine begrenzte Penetrationstiefe in biologischem Gewebe aufweist, ist sowohl die Anwendung der klassischen PDT als auch anderer lichtinduzierter medizinischer Methoden meist auf oberflächliches Gewebe oder auf solches, welches mit einer externen Lichtquelle erreicht werden kann, begrenzt.^[5] In der PDT ist dieses Problem das meist diskutierte und stellt diese vor große Herausforderungen. Die Penetrationstiefe ist dabei von vielen verschiedenen Parametern abhängig, wie z.B. der Wellenlänge, Intensität, Polarisation und Kohärenz der Lichtstrahlen. Auch die physiologische Beschaffenheit des Gewebes, wie z.B. die Pigmentierung, die fibrotische Struktur oder die Hydratation, hat einen Einfluss darauf.^[180] Einige Studien haben gezeigt, dass die Absorption und Streuung von Photonen durch das Medium die maßgeblichen Gründe für die limitierte Lichtpenetration sind.^[181-183] Generell gilt: Je länger die Wellenlänge des einstrahlenden Lichts, desto tiefer die Penetration durch das Gewebe (im Bereich von ca. 400 nm-950 nm).^[184-186] Licht der

2. Kenntnisstand

Wellenlänge im NIR-Bereich kann bis zu ca. 10 mm durch das Gewebe dringen (vgl. Abbildung 31).^[187]

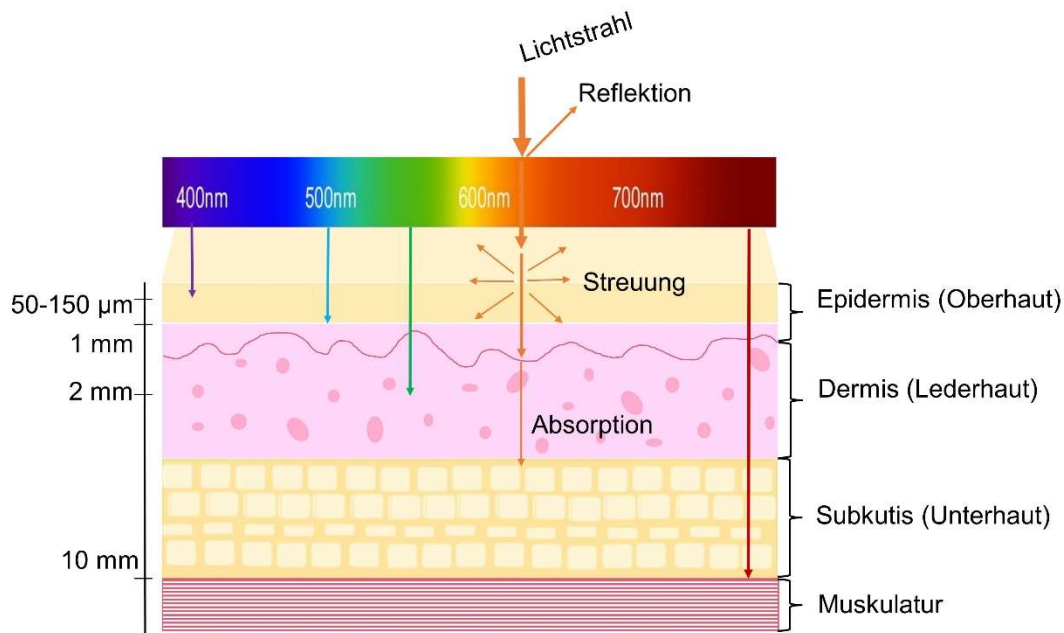


Abbildung 31: Lichtpenetration durch die verschiedenen Hautschichten. Modifiziert nach ^[187].

Die Wahl der Lichtquelle bzw. Wellenlänge bei einer lichtinduzierten Therapie ist immer durch den verwendeten PS, bzw. das Substrat, welches photochemisch angeregt werden soll, eingeschränkt. Der gewünschte Effekt ist nur dann effizient, wenn das photodynamische Substrat in der Lage ist dieses Licht zu absorbieren. Die in der PDT verwendeten PS weisen die höchsten Extinktionskoeffizienten im Wellenlängenbereich von ca. 400-600 nm auf. Das Konzept von *Bold* benötigt noch energiereicheres Licht (365 nm). Die Penetrationstiefe dieser Wellenlängen ist allerdings stark vermindert (vgl. Abbildung 31), weshalb die Anwendung der PDT bisher auf oberflächliche Tumore begrenzt ist. Auch die von *Bold* gezeigte lichtinduzierte Aktivität gegen Pankreaszellen lässt sich ohne weiteres nicht *in vivo* realisieren.

Die Anregung von photodynamischen Substraten in tieferliegenden Geweben kann auf zwei Wegen realisiert werden. Zum einen können die Substrate so modifiziert werden, dass ihre Absorptionsmaxima bathochrom verschoben werden, sodass langwelliges Laserlicht zur Anregung genutzt werden kann. Soll der PS in seiner ursprünglichen Form erhalten bleiben, so benötigt es „tiefes Licht“ direkt am Zielort. Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt in der Konzeptionierung der Verwendung von „tiefem Licht“, weshalb im Folgenden, die in der Literatur bereits diskutierten Lichtquellen für diesen Ansatz geschildert werden.

2.5.1.1 „Tiefes Licht“ als Lösung

Wie zuvor erläutert, ist die Nutzung von NIR-Licht in der PDT für tieferliegende Tumore nicht zielführend. Für das Konzept von *Bold* verschärft sich die Situation weiter, da hier für einen effizienten Prozess sogar UV-A Licht benötigt wird. In der PDT wurden bereits Methoden

entwickelt, bei der dieses Problem durch die Nutzung verschiedener Lichtquellen umgangen werden soll. Dabei wird keine externe Lichtquelle genutzt, sondern das Licht entsteht entweder am Wirkort selbst (Biolumineszenz, Chemolumineszenz, *Cerenkov*-Lumineszenz) oder es werden extern eingestrahlt Lichtquellen in energiereicheres Licht umgewandelt (Röntgenstrahlung, Upconversion, Zwei-Photonen-Anregung), um das Zielgewebe zu erreichen. Dieses Licht wird in dieser Arbeit plakativ als „tiefes Licht“ bezeichnet, da es erst tief am Zielort generiert wird und nicht direkt von außen eingestrahlt wird. Die verschiedenen möglichen Lichtquellen und dessen Implementierung in die PDT sind im Folgenden erläutert.

2.5.1.1.1 Röntgenstrahlung

Röntgenstrahlung kann im Vergleich zu sichtbarem Licht tiefer in Gewebe eindringen. Allerdings können die meisten PS nicht mit dieser Strahlung angeregt werden, sodass sogenannte Szintillatoren eingesetzt werden müssen. Diese absorbieren die Röntgenstrahlung und transferieren die Energie an die Photosensibilatoren, indem sie die Röntgen-Energie in optische Photonen einer geeigneten Wellenlänge umwandeln. Diese emittierte Lumineszenz wird auch eine röntgenangeregte Lumineszenz genannt (XOEL, engl.: X-Ray optical excited luminescence). Die Szintillatoren wurden erstmals 2006 eingeführt. Unter Einsatz dieser Lichtquelle wird die Therapie auch X-PDT genannt.^[188] Dafür sind in der Literatur einige Beispiele beschrieben, auf welche hier nicht näher eingegangen wird.^[189-193]

2.5.1.1.2 Upconverting nanoparticles (UCNP)

NIR-Strahlung kann weiterhin genutzt werden, wenn sogenannte Lichtumwandler diese Strahlung absorbieren und dadurch selbst Strahlung im (UV-) Vis Bereich emittieren. Dieses Phänomen wird bei „Upconversion Nanoparticles“ (UCNP) und „two-photon excited Nanoparticles“ beobachtet.^[194-198] Üblicherweise werden zwei oder mehrere Photonen mit relativ geringer Energie in ein Photon mit höherer Energie umgewandelt. Dabei bestehen die Nanopartikel aus Lanthanoid- oder Actinoid-dotierten Übergangsmetallen. Der Prozess der Upconversion ist ein nicht-linearer, optischer Prozess und kann verschiedenen Mechanismen folgen (vgl. Abbildung 32):

1. **Excited state absorption (ESA)**
2. **Energy transfer upconversion (ETU)**
3. **Photon Avalanche (PA)**

Alle Mechanismen beruhen auf der Absorption zweier oder mehrerer Photonen von metastabilen, langlebigen Energiezuständen, sodass ein angeregter Zustand erreicht wird, von welchem die resultierende Emission stattfindet.^[199, 200]

2. Kenntnisstand

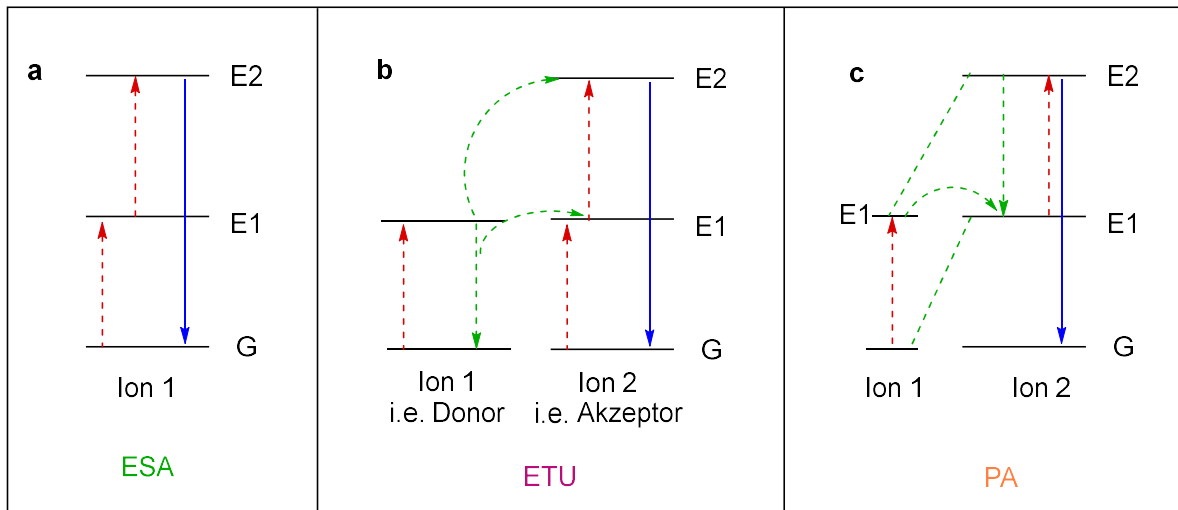


Abbildung 32: Mechanismen der Upconversion-Prozesse: a: Excited state absorption (ESA), b: Energy transfer Upconversion (ETU), c: Photon avalanche. Die roten Pfeile stehen für Photonen Absorption, die grünen Pfeile für Energietransfer und die blauen für Emission. Modifiziert aus ^[199, 200].

Bei **ESA** absorbiert ein einziges Lanthanoid-Ion nacheinander zwei Photonen, sodass es aus dem Grundzustand (G) zunächst in den ersten angeregten Zustand (E1) und nach Aufnahme des zweiten Photons in den zweiten angeregten Zustand (E2) überführt wird. Dieser Prozess kann so lange fortgeführt werden, bis ein angeregter Zustand (EX) zurück in den Grundzustand G kehrt und dabei aufkonvertiertes Licht emittiert (Abbildung 32, a). Anders als bei **ESA**, werden bei **ETU** die Photonen von zwei benachbarten Lanthanoid-Ionen absorbiert. Beide Ionen absorbieren je ein Photon und werden in den ersten angeregten Zustand überführt. Ion 1, welches als Donor fungiert, überträgt die Energie auf den angeregten Zustand des Ions 2, welches als Akzeptor dient, und erreicht dabei selbst wieder den Grundzustand. Das Akzeptor-Ion wird dabei folglich in den zweiten (und höher) angeregten Zustand überführt. Von dort aus kann Ion 2 bei der Rückkehr in den Grundzustand aufkonvertiertes Licht emittieren (Abbildung 32, b). Der **ETU**-Prozess ist der effizienteste Upconversion-Prozess.^[199-202] **Photon Avalanche** produziert Upconversion-Lumineszenz über einer bestimmten Anregungsgrenze. Unter dieser Grenze wird sehr wenig aufkonvertierte Fluoreszenz produziert. Der Prozess verläuft im Kreislauf und beginnt mit dem **ESA**-Prozess. Ion 2 absorbiert ein Photon und wird vom Zustand E1 in den Zustand E2 angeregt. Dann findet eine Kreuzrelaxation zwischen Ion 2 und Ion 1 statt, sodass Ion 1 von Zustand G in den Zustand E1 angehoben wird, und Ion 2 von E2 zu E1 zurückkehrt. Ion 1 transferiert dann die aufgenommene Energie auf den E1-Zustand des Ions 2. Der Netto-Effekt dieses Kreislaufs ist, dass Ion 2 im langlebigen Zustand E1 zwei Ionen generiert. Im nächsten Zyklus werden aus diesen zwei Ionen vier, im nächsten acht usw., weshalb der Prozess „**photon avalanche**“ (deutsch: Lawine) genannt wird. Dadurch reichern sich die Ionen im Zustand E1 des Ions 2 an. Die aufkonvertierte Emission erfolgt von Zustand E2 des Ions 2 zurück in den Grundzustand G.^[199-201]

In der PDT gibt es bereits Beispiele, bei denen ein zytotoxischer Effekt durch 980 nm und 808 nm Laserlicht in Kombination mit UCNP nachgewiesen werden konnte.^[197, 203-207] Allerdings gibt es immer noch einige Herausforderungen, die die klinische Anwendung der UCNP-PDT erschweren und bewältigt werden müssen. Zum einen ist der Prozess der Upconversion mit einer Quantenausbeute von ~3% bis maximal 9% sehr ineffizient^[208], was die maximale Effizienz des photodynamischen Effekts drastisch limitiert. Des Weiteren müssen die UCNP so optimiert werden, dass sie spezifisch in Tumorzellen akkumulieren, um gesunde Zellen nicht zu schädigen. Außerdem ist noch zu wenig über den Metabolismus von UCNP *in vivo* bekannt.^[209]

2.5.1.1.3 Förster-Resonanzenergietransfer (FRET) / Chemolumineszenz Resonanzenergietransfer (CRET) / Biolumineszenz Resonanzenergietransfer (BRET)

Bekannt unter dem Förster-Resonanzenergietransfer (FRET) absorbiert ein Donorsubstrat ein Photon, wobei ein Elektron aus dem Singulett-Grundzustand in einen energetisch höheren angeregten Singulett-Zustand S_1 überführt wird (siehe auch Kapitel 2.4.3, Abbildung 30). Abhängig von der Energie des absorbierten Photons, kann das Elektron verschiedene vibronische Zustände innerhalb dieses S_1 -Zustandes annehmen. Ein Teil dieser Energie geht strahlungsfrei über vibronische Relaxation verloren, sodass das Elektron sich in einem niedrigeren angeregten vibronischen Zustand befindet, als direkt nach der Photon-Absorption. Dieser Zustand ist sehr instabil, sodass das Elektron unter Emission eines Photons die entsprechende Energie freisetzt. Die Wellenlänge des emittierten Photons ist üblicherweise länger und damit energieärmer als die des absorbierten Photons. Dieser Prozess wird als Fluoreszenz bezeichnet. Befindet sich nun ein weiterer Fluorophor in räumlicher Nähe (<10 nm), so kann ein Teil der Energie des emittierten Photons strahlungsfrei über Dipol-Interaktion auf diesen übertragen werden. Der zweite Fluorophor dient dann als Akzeptor, sodass ein Elektron aus dem Grundzustand in den angeregten Singulett-Zustand überführt wird und kann bei Relaxation zurück in den Grundzustand Fluoreszenz emittieren (vgl. Abbildung 33).^[179, 210, 211]

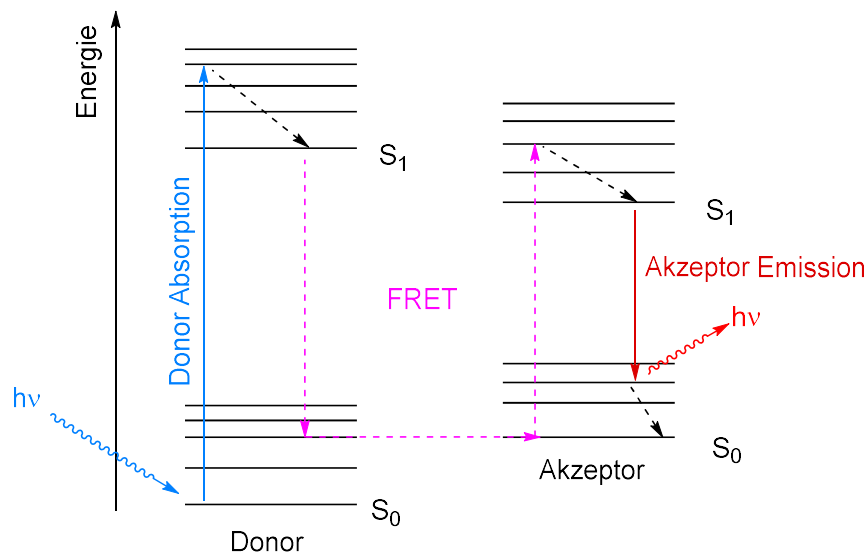


Abbildung 33: Jablonski-Diagramm zum Förster-Resonanzenergietransfer (FRET).^[179]

Ist der zweite Fluorophor ein PS, so kann ausgehend vom S_1 -Zustand PDT initiiert werden. In der Literatur sind verschiedene Beispiele dafür bekannt. Zum Beispiel kann ein Polyfluoren-Derivat als Donor Energie auf ein Porphyrinderivat übertragen und somit PDT initiieren.^[212] Auch die Nutzung von CdSe-Quantum-Dots (QD) als Donor zeigt erfolgreiche PDT bei Kombination mit Chlorin e6 oder Bengalrosa als Akzeptor.^[213] Photobleaching und Autofluoreszenz limitieren dabei die Effizienz von FRET.

Eine weitere Möglichkeit, eine externe Lichtquelle zu umgehen, sind "selbst-erleuchtende" PDT-Systeme. Diese funktionieren auf Basis von chemo- oder biochemolumineszenten Resonanzenergietransfer (CRET/BRET)-Systemen und entsprechen grundsätzlich dem FRET-Mechanismus, wobei ein chemo- oder biolumineszentes Substrat als Donor dient und die Energie auf den Akzeptor bzw. einen PS überträgt. Chemolumineszenz beschreibt die Emission von Licht in Folge einer chemischen Reaktion. Findet diese Reaktion in lebenden Organismen statt bzw. ist sie enzymkatalysiert, so wird das Phänomen Biolumineszenz genannt. Biolumineszenz tritt bei einigen Insekten, Pilzen, Krebstieren, Bakterien, Würmern und Fischen auf.^[214, 215] Die Produkte, die bei diesen Reaktionen entstehen, befinden sich in einem angeregten Zustand, sodass sie bei der Rückkehr in den Grundzustand Energie in Form von Licht freisetzen können.^[216] Solch eine Lumineszenz kann als Lichtquelle für die PDT genutzt werden. Das bedeutet im Vergleich zu FRET wird hier keine externe Lichtquelle benötigt, sondern eine chemische Reaktion ruft die benötigte Lumineszenz hervor. In der Literatur sind BRET- und CRET-Systeme als Lichtquelle zur PDT bekannt. Die Oxidation von Luminol führt zur Emission von Licht der Wellenlänge 425 nm ^[217, 218], welches sich zum Beispiel zur Anregung eines Hämatorporphyrinderivats eignet. Die Kombination zeigte signifikante Zytotoxizität gegenüber verschiedenen leukämischen Zelllinien.^[219] Der erste Versuch, BRET in der PDT zu integrieren, wurde 2003 von *Theodossiou* und Mitarbeitern getätigt. Sie kombinierten Bengalrosa als PS und Luciferin in Luciferase-transfizierten

embryonalen Fibroblasten einer Maus und zeigten, dass die von Luciferin freigesetzte Biolumineszenz 89% der Zellen durch den PDT-Effekt tötet.^[220] Die Effekte, die sowohl *in vitro* als auch *in vivo* erzielt wurden, müssten für eine sinnvolle klinische Anwendung jedoch optimiert werden. Eine tumorspezifische Akkumulation dieser Systeme wurde bisher nicht etabliert. PS und Lumineszenz müssen sich zur gleichen Zeit in der gleichen Mikroumgebung aufhalten, um einen effizienten Energietransfer zu erlauben. Auch die Intensität der freigesetzten Lumineszenz muss auf den genutzten PS angepasst werden. Diese und weitere Faktoren verkomplizieren die Anwendung und bedürfen weiterer Optimierung damit CRET/BRET klinische Anwendung finden kann.^[211]

2.5.1.1.4 Zwei-Photonen angeregte Photodynamische Therapie

Zwar kann NIR-Strahlung tiefer in Gewebe eindringen, jedoch eignet sie sich nicht für die Anregung der meisten PS zur Initiierung einer PDT. Bei der zwei-Photonen angeregte PDT werden gleichzeitig (innerhalb von 10^{-18} - 10^{-16} Sekunden) zwei Photonen vom PS absorbiert, um in den angeregten Singulett-Zustand überführt zu werden (vgl. Abbildung 34). Von dort kann nun die PDT wie üblich ablaufen (vgl. Kapitel 2.3.6.1.2, Abbildung 12).^[221, 222] So kann mit zwei Photonen der Energie $h\nu$ der gleiche Effekt erzielt werden, wie mit einem Photon der Energie $2 h\nu$.

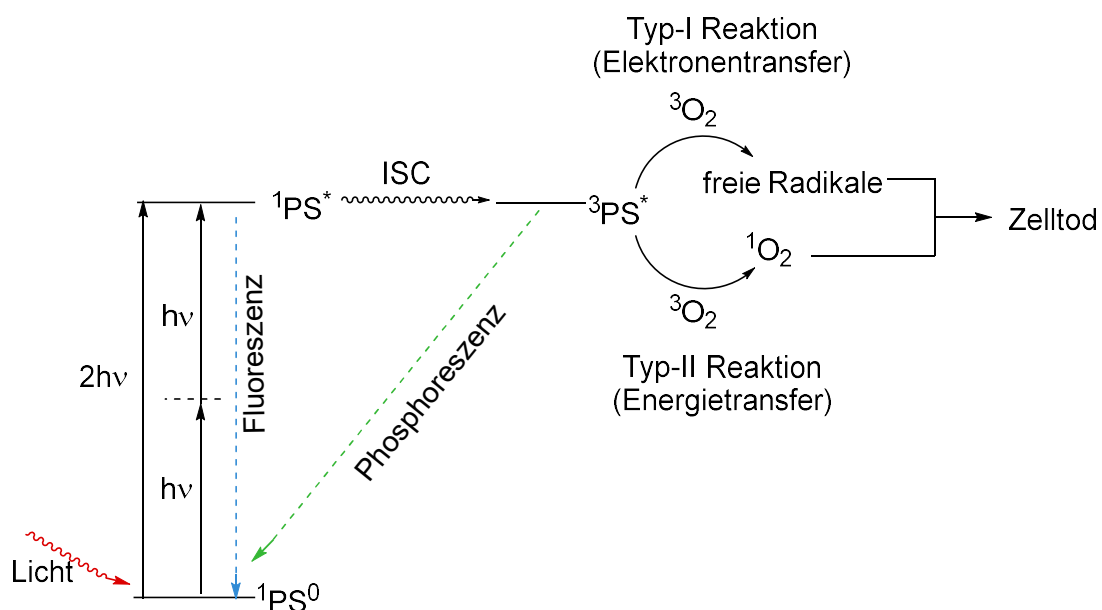


Abbildung 34: Schema der zwei-Photonen angeregten PDT.^[221]

Die Effizienz, mit der ein PS zwei Photonen gleichzeitig aufnimmt, wird durch seine TPA (Two-photon-absorption) cross section (δ) gemessen und hängt von der Energie der einstrahlenden Photonen bzw. deren Wellenlänge ab. Die entsprechende Einheit lautet Göppert-Mayer ($1 \text{ GM} = 10^{50} \cdot \text{cm}^4 \cdot \text{s} \cdot \text{Photon}^{-1} \cdot \text{Molekül}^{-1}$) und ist nach ihrer Entdeckerin *Maria Göppert-Mayer* benannt. Diese postulierte das Phänomen 1931, welches 30 Jahre später von *Kaiser* und *Garret* zum ersten Mal praktisch an einem $\text{CaF}_2:\text{Eu}^{2+}$ Kristall nachgewiesen wurde^[223]. Die TPA

cross section δ der meisten PS liegen im Bereich 1-100 GM, was für die klinische Anwendung nicht ausreichend ist, sodass diese entsprechend modifiziert werden müssen.^[224] Der kalkulierte δ -Wert von Protoporphyrin IX bei einer Anregung mit 790 nm liegt bei 2 GM.^[225] In den vergangenen Jahren wurden PS entwickelt, die einen hohen δ -Faktor aufweisen und interessant für die zwei-Photonen angeregte PDT sind. Zum Beispiel gibt es selbst-anordnende Porphyrine, die durch Zink-Imidazole koordiniert werden und δ -Werte von bis zu 7600 GM aufweisen.^[226, 227]

2.5.1.1.5. Cerenkov-Strahlung

Großes Potential in PDT für die Therapie von tiefliegenden Tumoren stellt auch die *Cerenkov*-Strahlung dar. Diese Art der Strahlung steht im Fokus dieser Dissertation und wird deshalb in diesem Kapitel ausführlicher erläutert.

Die *Cerenkov*-Strahlung ist ein Lumineszenz-Phänomen, welches durch die Interaktion zwischen einem geladenen Teilchen (z.B. ein Elektron oder ein Positron (β^+ -Teilchen)) und dem umliegenden dielektrischen Medium auftritt. Durch die Bewegung eines geladenen Teilchens durch ein dielektrisches Medium werden Moleküle in unmittelbarer Umgebung des bewegten Teilchens polarisiert. Diese geben bei der Rückkehr in ihren Grundzustand kinetische Energie in Form von elektromagnetischer Strahlung bzw. Photonen ab. Bewegt sich das geladene Teilchen mit einer Geschwindigkeit unterhalb der Geschwindigkeit des Lichts im Medium, so entstehen kugelförmige Wellenfronten und ein symmetrisches Polarisationsfeld, das sich um das Teilchen bewegt. Die Wellenfronten interferieren aber nicht, sodass keine Strahlung sichtbar ist (Abbildung 35, links). Da Licht in Wasser nur $\frac{3}{4}$ der Vakuum-Lichtgeschwindigkeit erreicht, ist es für geladene Teilchen möglich, die Lichtgeschwindigkeit in einem dielektrischen Medium zu überschreiten. In diesem Fall wird gemäß des *Machschen* Kegels eine kegelförmige Wellenfront gebildet. Dies sorgt für eine Interferenz der elektromagnetischen Wellen, sodass die Energie, die bei der Rückkehr der polarisierten Moleküle in den Grundzustand freigesetzt wird, als *Cerenkov*-Strahlung sichtbar ist (Abbildung 35, rechts). Der Ausstrahlungswinkel θ der *Cerenkov*-Strahlung entlang der Flugbahn hängt dabei von der Geschwindigkeit des Teilchens ($v_{\text{Teilchen}} = \beta \cdot c$, wobei β das Verhältnis zwischen der Geschwindigkeit des Teilchens und der Lichtgeschwindigkeit ist ($\beta = \frac{v_{\text{Teilchen}}}{c}$)) und der Lichtgeschwindigkeit im Medium ($c' = \frac{c}{n}$) ab. Es gilt: $\cos(\theta) = \frac{c'}{n} = \frac{1}{n \beta}$.^[228-230]

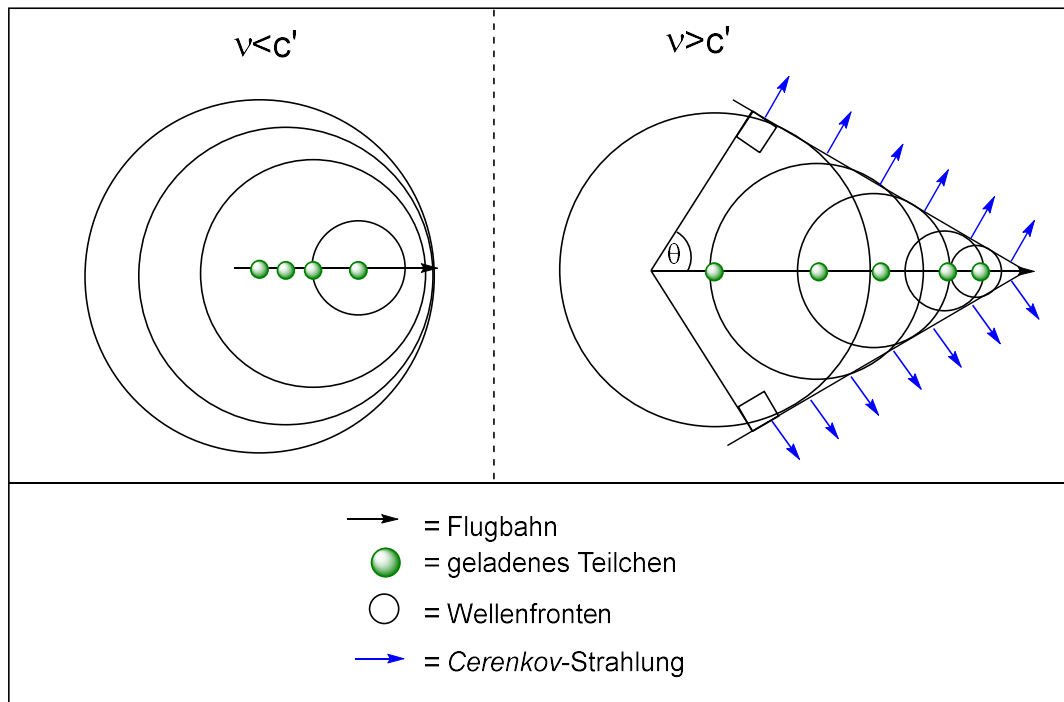


Abbildung 35: Links: Das geladene Teilchen bewegt sich unterhalb der Lichtgeschwindigkeit (im Medium), sodass die Wellen nicht interferieren, und die polarisierten Moleküle des Mediums ohne Photonenemission zurück in ihren Grundzustand kehren können. Rechts: Das geladene Teilchen bewegt sich schneller als die Lichtgeschwindigkeit (im Medium), sodass die Wellenfronten interferieren und eine kegelförmige Wellenfront entsteht. Die polarisierten Moleküle des Mediums kehren unter Photonenemission in ihren Grundzustand zurück, Cerenkov-Strahlung wird sichtbar. Modifiziert aus ^[231].

Dieses Phänomen wurde 1888 von *Oliver Heaviside* theoretisch vorhergesagt^[232] und 1933 das erste Mal von *Pavel Alekseyevich Cerenkov* experimentell nachgewiesen^[233], wofür er 1958 den Nobelpreis in Physik gewann.^[228] Diesen Preis teilte er mit *Ilya Frank* und *Igor Tamm*, zwei russischen Physikern, die die *Frank-Tamm-Gleichung* entwickelten.^[230, 234] Mit dieser kann die Anzahl der Photonen, die durch die *Cerenkov Lumineszenz* freigesetzt werden, kalkuliert werden. Diese Photonen werden im Bereich des kontinuierlichen Spektrums emittiert, am intensivsten jedoch im ultravioletten bis blauen Bereich (ca. 250-500 nm). Die Lumineszenz wird vor allem in Abklingbecken von Kernreaktoren beobachtet.^[228]

Die erste biologisch relevante Anwendung der *Cerenkov-Strahlung*, emittiert von ¹⁸F und ¹³N, wurde 2009 von *Robertson et al.* für *in vivo*-bildgebende Verfahren in Mäusen demonstriert.^[26] Die Positronen-emittierenden Radionuklide werden auch in der Diagnostik mittels PET (siehe Kapitel 2.2.4) verwendet, sodass eine theragnostische Anwendung denkbar ist.

Es gibt einige wenige Beispiele, bei denen die *Cerenkov-Strahlung* als interne Lichtquelle für die PDT genutzt wird und so auch tieferliegende Tumore behandelt werden können.

Achilefu et al. bewiesen die *Cerenkov-Strahlung* induzierte Therapie mittels direkter Injektion von ⁶⁴Cu-markierten Radiotracer und Transferrin-beschichteten TiO₂ Nanopartikeln als PS in aggressive Fibrosarkom Tumore von Mäusen. Innerhalb von 30 Tagen war der Tumor zerstört und wurde auch in den nächsten vier Monaten nicht rückgebildet. Auch die Verwendung von

[¹⁸F]FDG als *Cerenkov*-Strahlungsquelle zeigte nicht nur erhöhte Tumorakkumulation, sondern auch erfolgreiche *Cerenkov*-induzierte PDT.^[235] *Cai* et al. beluden hohle, mit ⁸⁹Zr markierte Silica-Nanopartikel mit dem PS Chlorin e6 und konnten nach subkutaner Injektion dieser Partikel eine Inhibition des Tumorwachstums feststellen. Der Effekt war dabei abhängig von der Konzentration des PS und des Radionuklids.^[236] Später optimierten sie das Konzept, indem sie durch Anwendung von magnetischen Nanopartikeln eine gezielte Akkumulation des Wirkstoffs im Tumor erreichen konnten. Dafür wurden Fe₂O₄-Nanopartikel mit Zn²⁺ und Mn²⁺ dotiert und mit ⁸⁹Zr radiomarkiert. Als PS wurde Tetrakis(4-carboxyphenyl)porphyrin (TCPP) verwendet. Der Wirkstoff wurde subkutan an Mäuse verabreicht, durch äußeres Anlegen eines Magneten zur Lokalität des Tumors geführt und mittels PET-Messungen die Akkumulation verifiziert. Hierbei wurde sowohl die Inhibierung des Tumorwachstums, als auch die multimodale Bildgebung durch Fluoreszenz, *Cerenkov*-Lumineszenz und *Cerenkov* Resonanzenergietransfer erfolgreich dargestellt.^[237]

Cerenkov-Strahlung emittierende Nuklide

Da *Cerenkov*-Strahlung emittiert wird, wenn geladene Teilchen die Lichtgeschwindigkeit in einem dielektrischen Medium überschreiten^[238], eignen sich als *Cerenkov*-Strahlungsquelle Nuklide, die diese geladenen Teilchen freisetzen. Das geschieht unter anderem bei Nukliden, die einen β^+ - oder einen β^- - Zerfall eingehen. Die Photonenausbeute je Zerfall hängt von verschiedenen Faktoren ab. Zum Beispiel beeinflusst das umgebende Medium und dessen Brechungsindex die Photonenausbeute, aber auch die Wellenlängen bzw. Energien, die die emittierten Photonen aufweisen, erschweren einen Vergleich von verschiedenen Nukliden. In einer Veröffentlichung von *Mitchell* et al. wurden *Monte Carlo*-Simulationen in Kombination mit der *Frank-Tamm*-Gleichung genutzt um die *Cerenkov*-Ausbeuten für 47 Nuklide in Wasser ($\eta = 1.33$) und weichem Gewebe ($\eta = 1.36-1.40$) vorherzusagen.^[239] Einige Nuklide und ihre Eigenschaften sind in Tabelle 5 aufgeführt. Die Photonenausbeute pro Zerfall ergibt sich aus der Summe der Photonen, die durch Positronen und Elektronen entstehen.

Tabelle 5: *Cerenkov*-Lumineszenz-Ausbeuten in Photonen pro Zerfall über den Wellenlängenbereich von 400-800 nm. Für jedes Radionuklid sind 10^5 Zerfälle in Wasser simuliert und ein Zeitlimit von einem Monat wurde bestimmt.^[239] Weitere Nuklide sind aus der angegebenen Quelle zu entnehmen.

Nuklid	$t_{1/2}$	Photonenausbeute pro Zerfall	Aus β^+ -Zerfall (Positronen)	Aus Elektronen
1_3H	12.3 Jahre	0	0	0
$^{11}_6C$	20.4 Minuten	6.87±0.03	6.84±0.03	0.0278±0.03
$^{13}_7N$	9.97 Minuten	13.2±0.03	13.1±0.03	0.0398±0.03
$^{18}_9F$	110 Minuten	1.32±0.01	1.3±0.01	0.0178±0.0004
$^{31}_{68}Ga$	67.7 Minuten	33.9±0.1	33.9±0.1	0.176±0.01
$^{37}_{82}Rb$	1.27 Minuten	80.8±0.02	80.1±0.2	0.653±0.026
$^{38}_{89}Sr$	50.5 Tage	21±0.1	0	21±0.1
$^{39}_{90}Y$	64.1 Stunden	47.3±0.2	0	47.3±0.2
$^{40}_{89}Zr$	78.4 Stunden	2.29±0.03	1.49±0.02	0.797±0.021

Soll die *Cerenkov*-Strahlung als Lichtquelle in der PDT dienen, so müssen Eigenschaften des Nuklids, wie die Halbwertszeit, in Hinsicht auf die klinische Anwendung beachtet werden. Die Photonenausbeute sollte dabei ausreichend sein, um den eingesetzten PS anregen zu können. Jedoch sollte sie auch nicht zu hoch sein, um keine unerwünschten toxischen Effekte auf gesundes Gewebe auszuüben.

2.5.2 Tumorselektivität der Photosensibilisatoren

Neben der limitierten Penetrationstiefe des Lichts spielt auch die Tumorselektivität der PS eine entscheidende Rolle für eine erfolgreiche PDT. Für lipophile Photosensibilisatoren, wie z.B. Porphyrine und Phthalocyanine, wird angenommen, dass sich diese nach intravenöser Verabreichung an Lipoproteine geringerer Dichte (LDL, engl. low density lipoprotein) im Blut binden.^[240] Die Akkumulation der PS ist durch die Überexpression von LDL-Rezeptoren in den Zellmembranen von Tumorgewebe begründet.^[241] Ein weiterer Grund für die Anreicherung in Tumorgewebe könnten die Fehlbildungen der Mikrovaskulatur sein, die zu gestörtem Blutfluss und erhöhter Durchlässigkeit der Blutgefäße führen.^[242, 243] Die Akkumulation von Photosensibilisatoren wird aber auch in normalem Gewebe beobachtet, was während der PDT zur unerwünschten Schädigung von gesundem Gewebe führt. Deshalb wurden in den letzten Jahren Methoden entwickelt, um die PS gezielt an den Wirkort zu leiten. Dabei spielen Nanopartikel eine entscheidende Rolle.

2.5.2.1 Nanopartikel in der Photodynamischen Therapie als Wirkstofftransporter

Als Nanomaterialien werden Materialien bezeichnet, die in mindestens einer Dimension kleiner als 100 nm sind, wobei Nanopartikel in allen Dimensionen 1-100 nm groß sind.^[244] Nanofasern und Nanofilme sind in einer oder sogar zwei Dimensionen größer als 100 nm. So kann also in 0D (Nanopartikel), 1D Materialien (Nanofasern) und 2D (Nanofilme) unterschieden werden.^[245, 246] Die chemischen und physikalischen Eigenschaften, wie z.B. Reaktivität, optische und elektrische Eigenschaften usw., hängen stark von ihrer Größe ab und unterscheiden sich wesentlich zu Makromaterialien. Das hohe Verhältnis von Oberfläche zu Volumen eines Nanopartikels, die Größe und Komposition, ihre Oberflächenbeschaffenheit und ihr Aggregationsverhalten beeinflussen das physikochemische Verhalten. Dies ermöglicht therapeutische und biomedizinische Anwendungen mit erhöhter Effizienz und Spezifität.^[247] Die Anwendungen von Nanomaterialien in der Biologie und Medizin sind vielseitig. So können sie zum Beispiel als fluoreszente biologische Marker^[248-250], zur Wirkstoff- und Genverabreichung^[251], zur Detektion von Proteinen^[252], zur Untersuchung der DNA Struktur^[253], zur Gewebezüchtung^[254, 255], zur Tumorerstörung durch Hyperthermie^[256, 257], als MRT-Kontrastmittel^[258] oder für pharmakokinetische Studien^[259] eingesetzt werden.

In der Krebsdiagnose dienen Nanopartikel zur sensitiven Detektion von Krebs im frühen Stadium (Nanopartikel-MRI^[260], Nanopartikel-CT^[261], multimodale Bildgebung^[262]). Sowohl in der PDT als auch in der allgemeinen Krebstherapie, finden Nanopartikel immer mehr Anwendung, da sie viele Probleme der klassischen PDT umgehen können. Die Beladung der Nanopartikel mit PS auf der Oberfläche ermöglicht durch das hohe Oberflächen-Volumenverhältnis eine verstärkte Anreicherung des PS im Zielgewebe. Durch den „enhanced permeability and retention“-Effekt ist die Aufnahme der Nanopartikel ins Tumorgewebe erhöht (siehe nächstes Kapitel 2.5.2.2). Die Oberfläche kann zudem weiter modifiziert werden um Biodistribution, pharmakokinetische Eigenschaften, Zellaufnahme und Abzielung auf Tumorgewebe zu verbessern.^[263, 264] Außerdem können sie als multifunktionale Plattform dienen, die mehrere Wirkstoffe mit verschiedenen Funktionen tragen. Bildgebungsreagenzien, Chemowirkstoffe, zielgerichtete Liganden und „tarnende“ Wirkstoffe, die eine Irritation des Immunsystems verhindern, können zum Beispiel auf der Oberfläche von Nanopartikeln angebracht werden.^[265]

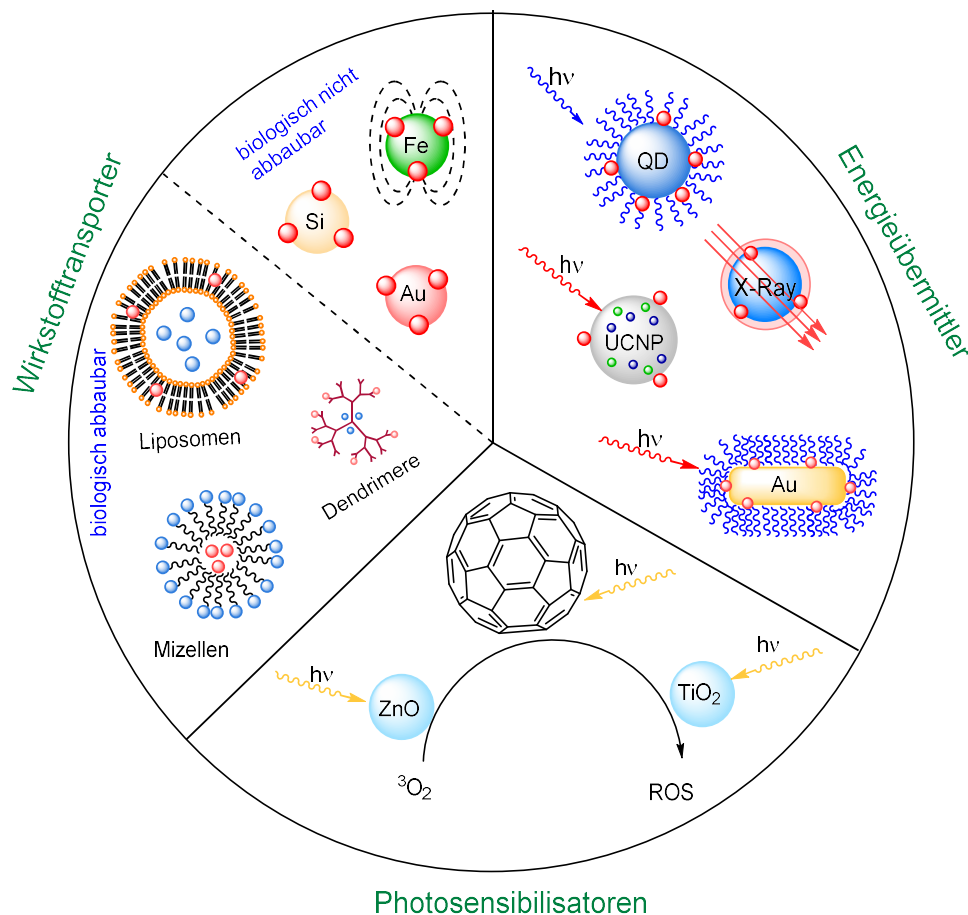


Abbildung 36: Anwendungen von Nanopartikeln in der PDT. Modifiziert aus [266].

In der PDT werden Nanopartikel als Wirkstofftransporter, Energie-Übermittler und/oder als PS selbst studiert (vgl. Abbildung 36).^[266] Polymerische (synthetisch oder natürliche), liposomale oder dendritische Nanopartikel sind biokompatibel und biologisch abbaubar. Generell ist das Design der chemischen Zusammensetzung der Nanopartikel vielseitig modifizierbar, sodass Hydrophobie, Ladung oder Molekulargewicht angepasst werden können.^[267, 268] Auch die Eigenschaften der Oberfläche, die Morphologie und die Zusammensetzung der polymeren Matrices können zur optimalen Wirkstofffreisetzung und zum Abbau der Partikel verändert werden.^[269] Sie haben den Vorteil, dass sie enzymatisch oder hydrolytisch im Organismus abgebaut und ausgeschieden werden, sodass der PS freigesetzt wird, ohne dass die Nanopartikel negative Langzeitfolgen für den Patienten bewirken. Eigenschaften zur bildgebenden, zielgerichteten und/oder therapeutischen Anwendung können durch die Oberflächenmodifizierung erlangt werden, während nicht-biologisch abbaubare Nanopartikel diese multifunktionalen Eigenschaften oft intrinsisch mit sich bringen. TiO₂, ZnO oder Fullerene können zum Beispiel durch Lichtabsorption ROS generieren. Einige Nanopartikel (Quantum Dots, Upconversion-Nanopartikel, Goldnanostäbchen) können Energie an den PS auf ihrer Oberfläche übertragen, und so den PS indirekt anregen, um PDT zu initiieren.^[266] Die Prinzipien dahinter sind bereits in Kapitel 2.5.1.1.2 erläutert.

2.5.2.2 Enhanced Permeability and Retention (EPR) Effekt

Der EPR-Effekt (engl.: enhanced permeability and retention, deutsch: erhöhte Permeabilität und Retention)^[270] wird von Nanopartikeln genutzt, um in Tumorgewebe einzudringen. Tumorgewebe unterscheidet sich von gesundem Gewebe in seiner Struktur. Während Tumorgewebe bzw. Tumorzellen konstant und schnell wachsen, sind die neuen Zellwände noch nicht vollständig ausgebildet. Durch die schnelle Neovaskularisation verfügen sie über größere Öffnungen (bis zu mehreren hundert Nanometer) als normales Gewebe, sodass Nanopartikel durch die undichten Gefäßwände in das Gewebe eindringen können und dort akkumulieren. Des Weiteren verlängert sich die Retentionszeit dieser akkumulierten Teilchen, da sie von den unterentwickelten Lymphgefäßen nur langsam ausgeschieden werden.^[18]

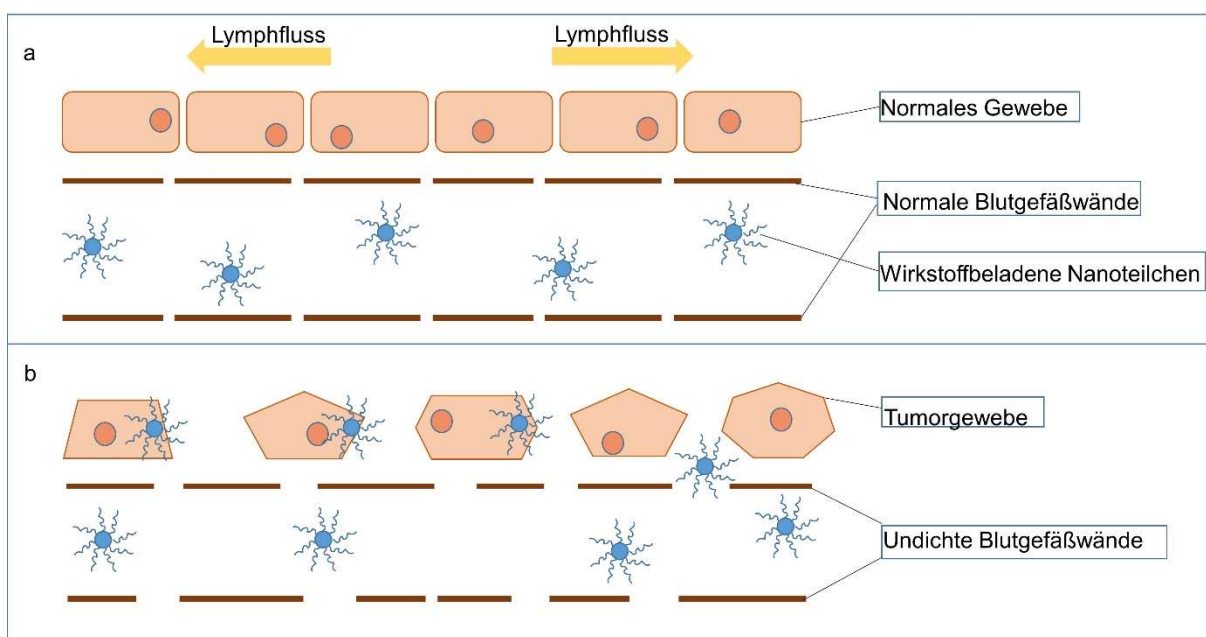


Abbildung 37: EPR-Effekt in Tumorgewebe. a, oben: Normal entwickeltes Gewebe. Wirkstoffträger können nicht durch das dichte Gefäßsystem eindringen. b, unten: Tumorgewebe, welches größere Lücken in den Gefäßwänden aufweist, sodass Wirkstoffträger ins Gewebe eindringen können. Die Lymphgefäße sind hier schlecht entwickelt, was zu einer Akkumulierung der Wirkstoffe führt.^[18]

2.5.3 Sauerstoffmangel in Tumorzellen

Für die PDT stellt die Hypoxie in Tumorzellen ein weiteres großes Problem dar, da Sauerstoff essenziell zur Bildung von ROS ist. Die Hypoxie hat mehrere Ursachen. Zum einen sorgt der erhöhte Stoffwechsel der Tumorzellen bzw. das schnelle Tumorstadium zu einem erhöhten Sauerstoffkonsum. Des Weiteren wird während der PDT Sauerstoff verbraucht und schließlich, als Folge des therapeutischen Effekts, die Tumorgefäße abgeschaltet, was zu einer verringerten Sauerstoffversorgung führt (vgl. Abbildung 38).^[93]

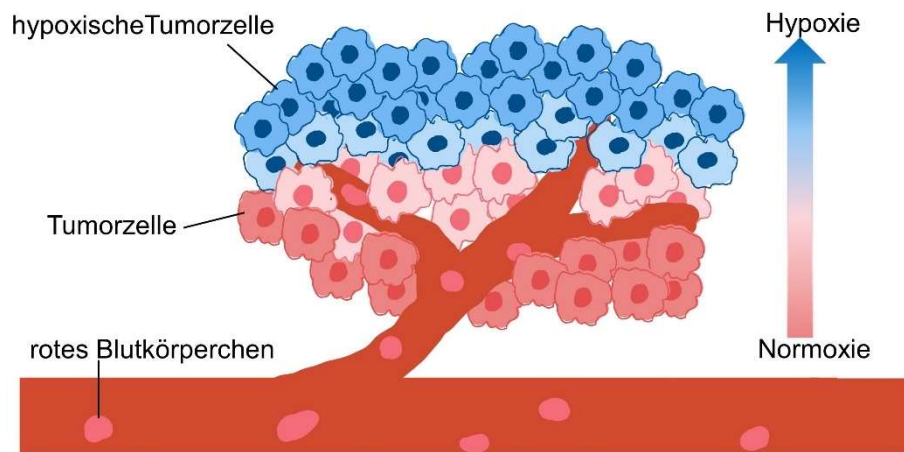


Abbildung 38: Hypoxie in Tumorzellen. Modifiziert aus ^[271].

Durch abwechselnde Dunkel- und Belichtungsphasen und durch die Reduktion der Fluktuationsrate des Lichts, wurde versucht das Problem zu minimieren.^[272-277] Jedoch konnte bei Tumoren, die bereits vor der PDT hypoxisch waren, kein positiver Einfluss durch diese Techniken festgestellt werden.^[278] Die normobare oder hyperbare Sauerstofftherapie kann sowohl bereits existierenden, als auch den PDT-induzierten Sauerstoffmangel im Tumorgewebe ausgleichen und für eine erfolgreiche PDT sorgen.^[279] Auch die Kombination von PDT und PTT, die zur besseren Durchblutung des Gewebes führt, sodass der Sauerstoffanteil im Gewebe erhöht wird, wirkt der Hypoxie entgegen.^[280]

3. Motivation und Aufgabenstellung

In Kapitel 2.3.6 wurden lichtinduzierte Therapiemethoden vorgestellt, welche gezielt oxidativen Stress gegenüber Tumorzellen auslösen sollen. Eine der größten Herausforderungen einer lichtbasierten, medizinischen Methode stellt die limitierte Penetrationstiefe des Lichts im biologischen Gewebe dar. Deshalb ist die PDT bisher nur für die Behandlung von Tumoren geeignet, bei denen die Lichtquelle von außen auf die betroffene Stelle (z.B. bei Hautkrebs) appliziert oder durch ein Hilfsmittel (z.B. Endoskop) zum Zielort geleitet werden kann. Das vorgestellte Konzept von *Bold* (siehe Kapitel 2.4.2) ist vom selben Problem betroffen. „Tiefes Licht“ (engl.: „deep light“) kann als Lösung für dieses Problem verstanden werden, bei der das Licht erst am Zielort entsteht oder dort generiert wird. So kann auf eine externe Lichtquelle verzichtet werden (vgl. Abbildung 39).

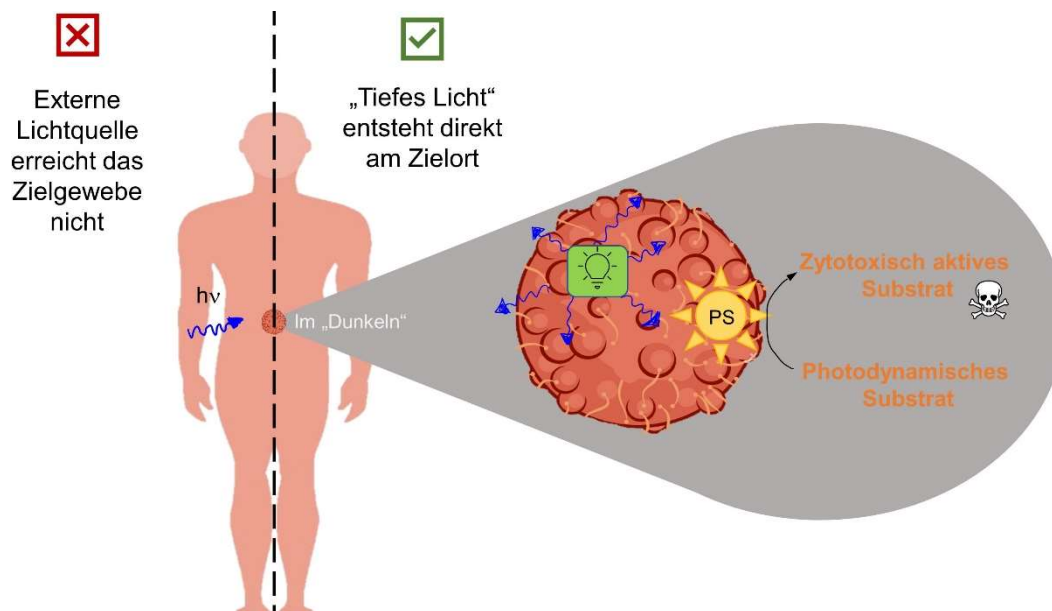


Abbildung 39: „Tiefes Licht“ als Lösungsansatz gegen die limitierte Penetrationstiefe von Licht in biologischem Medium.

Im Wesentlichen ergeben sich drei Komponenten als essenziell für das Hervorrufen eines zytotoxischen Effekts in tiefem Gewebe:

1. Eine tiefe Licht-/Energiequelle
2. Ein Energieüberträger/PS
3. Ein photodynamisches Substrat

Nur die Synergie aller drei Komponenten führt zu einer gezielten Tumorzerstörung (vgl. Abbildung 40).

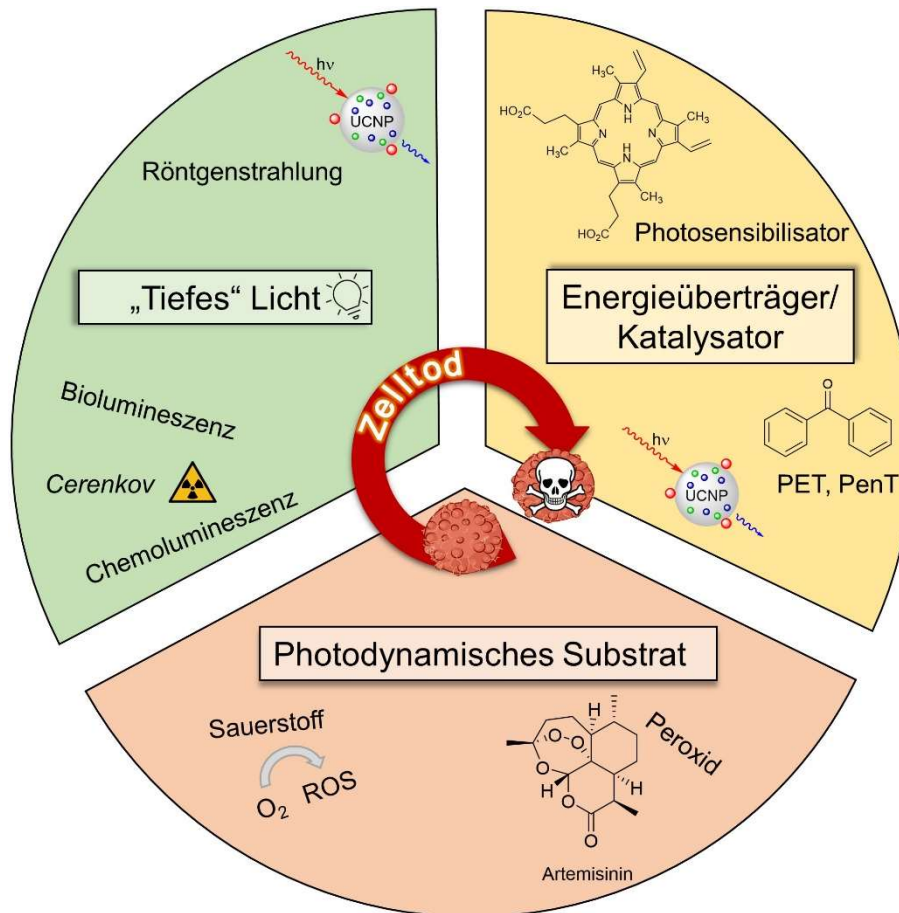


Abbildung 40: Die drei notwendigen Komponenten für einen lichtinduzierten Zelltod für tiefliegende Tumore.

In dieser Arbeit sollen Konzepte entwickelt und untersucht werden, bei denen die drei Komponenten miteinander kombiniert werden.

Als ein Konzept sollen Radionuklide getestet werden, die beim Zerfall eine elektromagnetische Strahlung (*Cerenkov*-Strahlung) freisetzen, die einen PS anregen und so die ROS-Produktion initiieren. Diese Idee der *Cerenkov*-PDT ist in der Literatur bereits bekannt (vgl. Kapitel 2.5.1.1.5), jedoch nicht ausreichend ergründet und von einer klinischen Anwendung weit entfernt.

Die lichtinduzierte Aktivierung von Artemisinin (**44**) und die damit einhergehende pharmakologische Aktivität gegenüber Tumorzellen, wie sie von *Bold* demonstriert wurde, ist unabhängig vom Sauerstoffgehalt der adressierten (Tumor-) Zelle. Allerdings besteht auch hier das Problem, dass für die Aktivierung des Pharmakophors **44** energiereiches Licht benötigt wird, welches nicht ausreichend tief durch biologisches Gewebe dringen kann. Das Konzept soll für ein besseres Verständnis der chemischen Hintergründe näher untersucht und hinsichtlich einer Anwendung mit tiefem Licht erweitert werden.

Um das Problem der unspezifischen Akkumulation von PS oder Pharmakophoren im Allgemeinen zu lösen, sollen geeignete Nanopartikel hergestellt werden, da diesen ein EPR-

Effekt nachgesagt wird, der mit einer erhöhten Aufnahme der Partikel in Tumorgewebe einhergeht.^[18] Im Falle von *Cerenkov*-PDT kann die Nutzung von Nanopartikeln zusätzlich sinnvoll sein, wenn das Verhältnis von gebundenen PS-Molekülen zu gebundenen Radionukliden (=Strahlungsquelle) an ein Nanopartikel hoch ist. So ist es denkbar, dass ein Radionuklid durch Freisetzung der *Cerenkov*-Strahlung mehrere PS in direkter Umgebung zur ROS-Generierung aktiviert.

4. Ergebnisse und Diskussion

4.1 Konzept 1: Cerenkov-Strahlung als tiefes Licht in der PDT

Als erstes Konzept sollte die Cerenkov-Strahlung bezüglich der Eignung als tiefe Lichtquelle in Kombination mit einem PS und Sauerstoff als photodynamisches Substrat untersucht werden. Das Konzept ist schematisch in Abbildung 41 dargestellt. Dies entspricht einer Cerenkov-induzierten PDT (CR-PDT). Über die Verknüpfung von PS und Lichtquelle an Nanopartikel, soll die räumliche Nähe beider Komponenten gewährleistet werden.

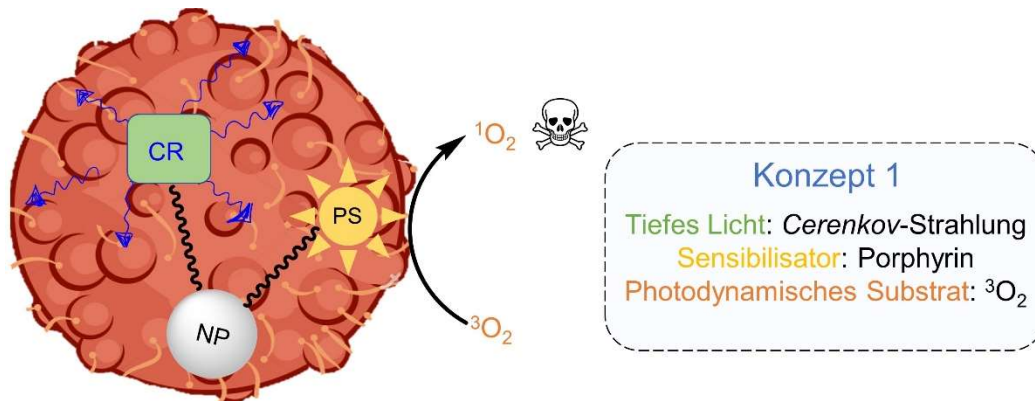


Abbildung 41: Schematische Darstellung des ersten Konzepts. CR: Cerenkov-Strahlung, PS: Photosensibilisator, NP: Nanopartikel.

4.1.2 Konzeptrealisierung unter Verwendung von Goldnanopartikeln

Für die Realisierung des ersten Konzepts wurde der Fokus zunächst auf Goldnanopartikel (AuNP) gelegt. Aufgrund der starken Gold-Schwefel-Bindung, werden Thiolliganden oft genutzt, um AuNP zu funktionalisieren.^[281, 282] Das angestrebte Konstrukt, bei dem sowohl PS als auch Radionuklid auf der Oberfläche der Nanopartikel gebunden sind, besteht aus folgenden Komponenten, die zunächst synthetisiert und schlussendlich zusammengefügt werden müssen:

1. **Verknüpfungsmoleküle (Linker)**, die zur Verknüpfung des PS auf AuNP dienen. Dazu muss der Linker über ein Thiol und eine weitere funktionelle Gruppe verfügen, welche mit einem geeignetem PS verknüpft werden kann (siehe Kapitel 4.1.2.1 und 4.1.2.2).
2. Ein den Anforderungen genügender PS (siehe Kapitel 4.1.2.2).
3. **Verknüpfungsmoleküle (Linker)**, die zur Verknüpfung des Chelators auf AuNP dienen. Auch der Chelator muss zunächst hergestellt werden (siehe Kapitel 4.1.2.1 und 4.1.2.3).
4. **AuNP**, welche mit den drei anderen Komponenten funktionalisiert werden können (siehe Kapitel 4.1.2.4).

Das angestrebte Konstrukt ist schematisch in Abbildung 42 dargestellt.

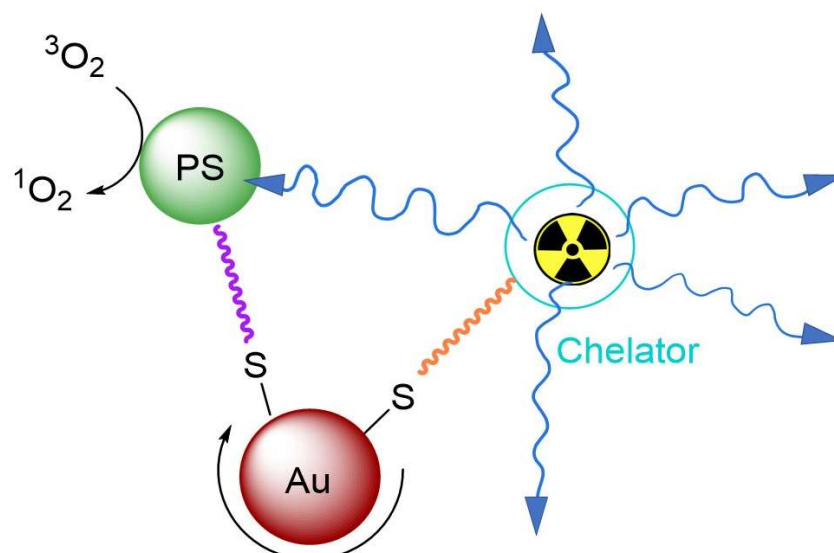


Abbildung 42: Schematische Darstellung für die Realisierung des ersten Konzepts. AuNP sind sowohl mit PS als auch mit einem Chelator für das Cerenkov-Strahlung emittierende Nuklid über eine Au-S-Bindung funktionalisiert, sodass ein Radionuklid umliegende PS zur $^1\text{O}_2$ -Sensibilisierung anregen kann.

4.1.2.1 Synthese von Linkern und PS

Zunächst wurden Linker synthetisiert, die zur Verknüpfung mit einem PS sowohl über ein Thiol als auch eine Aminogruppe verfügen. Dazu wurde die Vorschrift von *Friebe et al.*^[283] genutzt und auf die Aminoalkohole **50** und **51** übertragen, um die Aminothiole **58** und **59** zu erhalten.

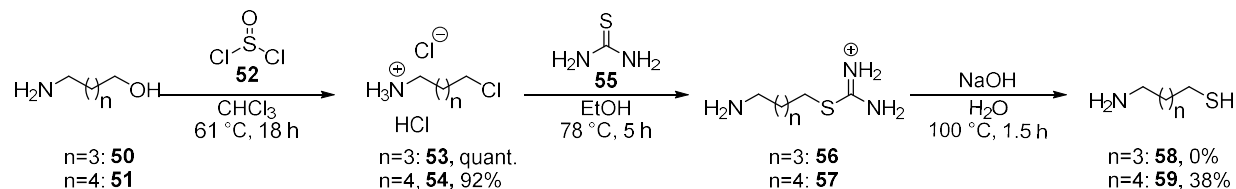


Abbildung 43: Syntheseroute der Aminothiole **58** und **59** nach Vorschrift.^[283]

Die Umsetzung der Aminoalkohole **50** und **51** mit Thionylchlorid (**52**) erfolgte mit hohen Ausbeuten und die Substrate **53** und **54** konnten ohne weitere Aufarbeitung mit Thioharnstoff (**55**) umgesetzt werden. Die dabei entstandenen Isothioroniumsalze **56** und **57** wurden nicht isoliert und direkt mit NaOH zu den entsprechenden Thiolen **58** und **59** umgesetzt. Dabei wurde lediglich das 6-Amino-hexan-1-thiol (**59**) isoliert, welches im Gegensatz zum Pentaderivat **58** oxidationsresistent gegenüber der Ausbildung von Disulfidbrücken war.

Das erhaltene 6-Amino-hexan-1-thiol (**59**) wurde mit TPP(SO₂Cl)₄ (**61**) umgesetzt. Dieses wurde zuvor aus der Reaktion von TPP (**60**) und Chlorsulfonsäure generiert. Dazu wurde die Vorschrift nach *Dabrowski et al.*^[284] verwendet. Die Umsetzung zum entsprechend gewünschten Sulfonamid **62** wurde als Eintopf-Synthese durchgeführt, jedoch konnte unter den Bedingungen kein Produkt isoliert werden (vgl. Abbildung 44).

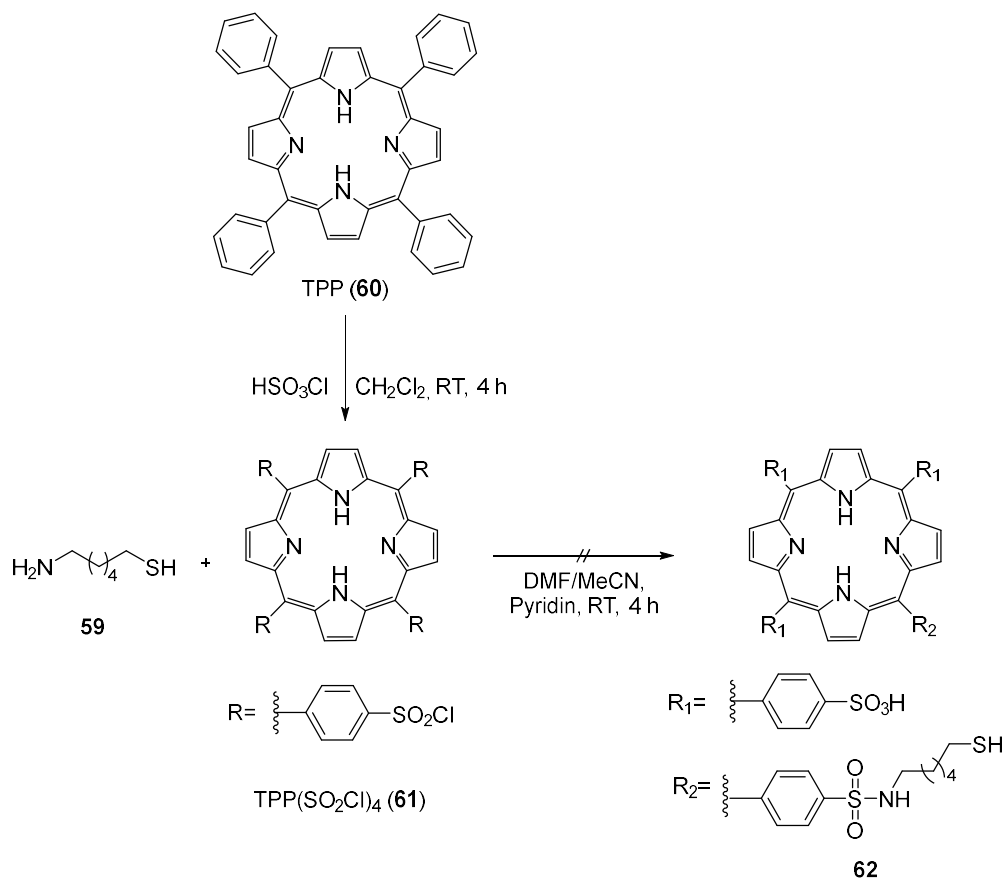


Abbildung 44: Umsetzung des 6-Amino-1-Hexanthiols (**59**) mit $\text{TPP(SO}_2\text{Cl)}_4$ (**61**).

Für die spätere Funktionalisierung der Goldnanopartikel wäre das Porphyrin **62** geeignet. Es verfügt über nur eine Thiolgruppe, die an die Oberfläche der NP gebunden werden kann. Potenziell gibt es hier allerdings vier Sulfonylgruppen, die mit der Aminogruppe des 6-Amino-1-Hexanthiol (**59**) reagieren können. So ist es denkbar, dass bei der Reaktion ein Gemisch aus verschiedenen vielfach substituierten Porphyrinen entsteht, bei denen $R_1=R_2$ entspricht. Um möglichst nur eins der Sulfonylchloride mit dem Amin reagieren zu lassen, wurde das Amin **59** mit nur einem Äquivalent eingesetzt und langsam hinzuge tropft. Nichtsdestotrotz konnte das einfach substituierte Porphyrin **62** nicht isoliert werden. Es wurde lediglich ein dunkler Feststoff erhalten, der nicht in Lösung gebracht werden konnte. Vermutlich ist eine Quervernetzung der entstehenden Porphyrine über Disulfidbrücken dafür verantwortlich. Eine vereinfachte Darstellung des vermutlich entstandenen Polymers **63** ist in Abbildung 45 gezeigt.

4. Ergebnisse und Diskussion

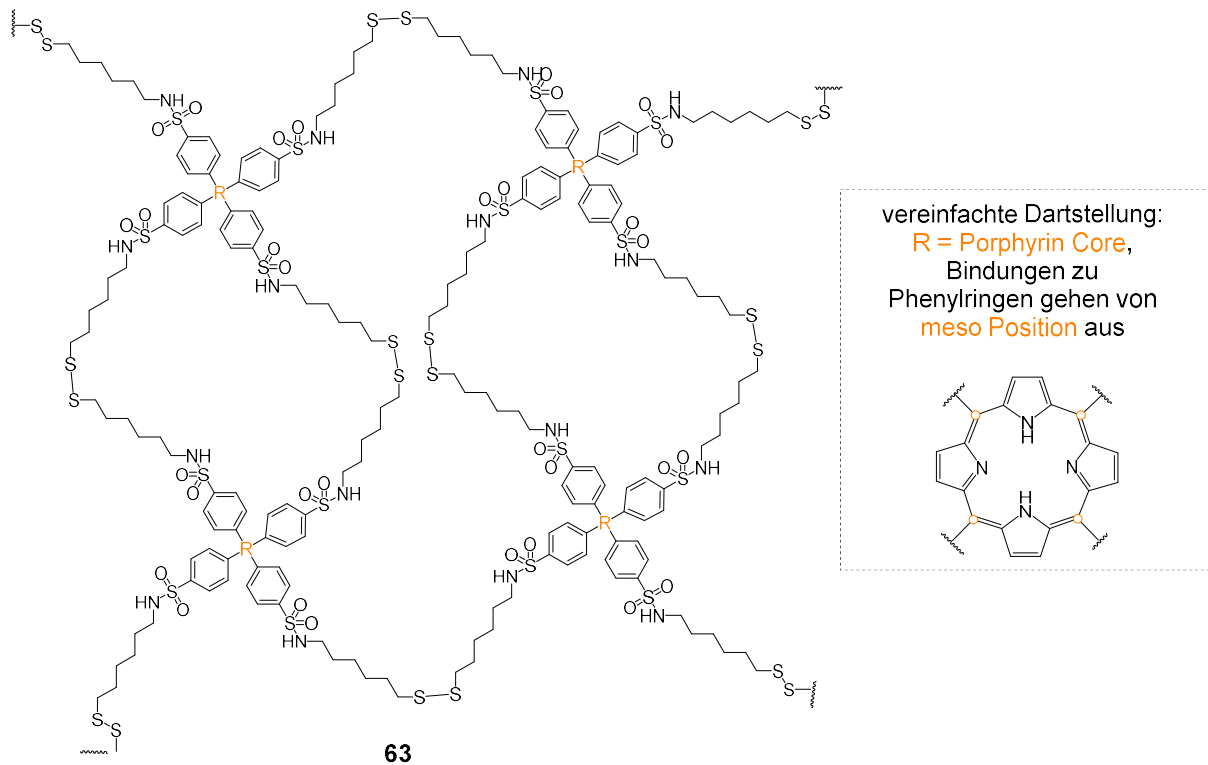


Abbildung 45: Postuliertes Polymer **63**, welches aus der Bildung von Disulfidbrücken resultiert.

Da hier auf Grund der schlechten Löslichkeit keine Charakterisierung des erhaltenen Feststoffs durchgeführt werden konnte, wurde die Substanz verworfen. Die gleiche Beobachtung wurde bei der Umsetzung des TPP(CO₂H)₄ (**64**) mit dem kommerziell erhältlichen Cysteamin (**65**) gemacht und auch die Reaktion von TPP(OH)₄ (**67**) und TPP(NH₂)₄ (**71**) mit einem geeigneten Thiol **69** brachte lediglich einen unlöslichen Feststoff hervor (vgl. Abbildung 46).

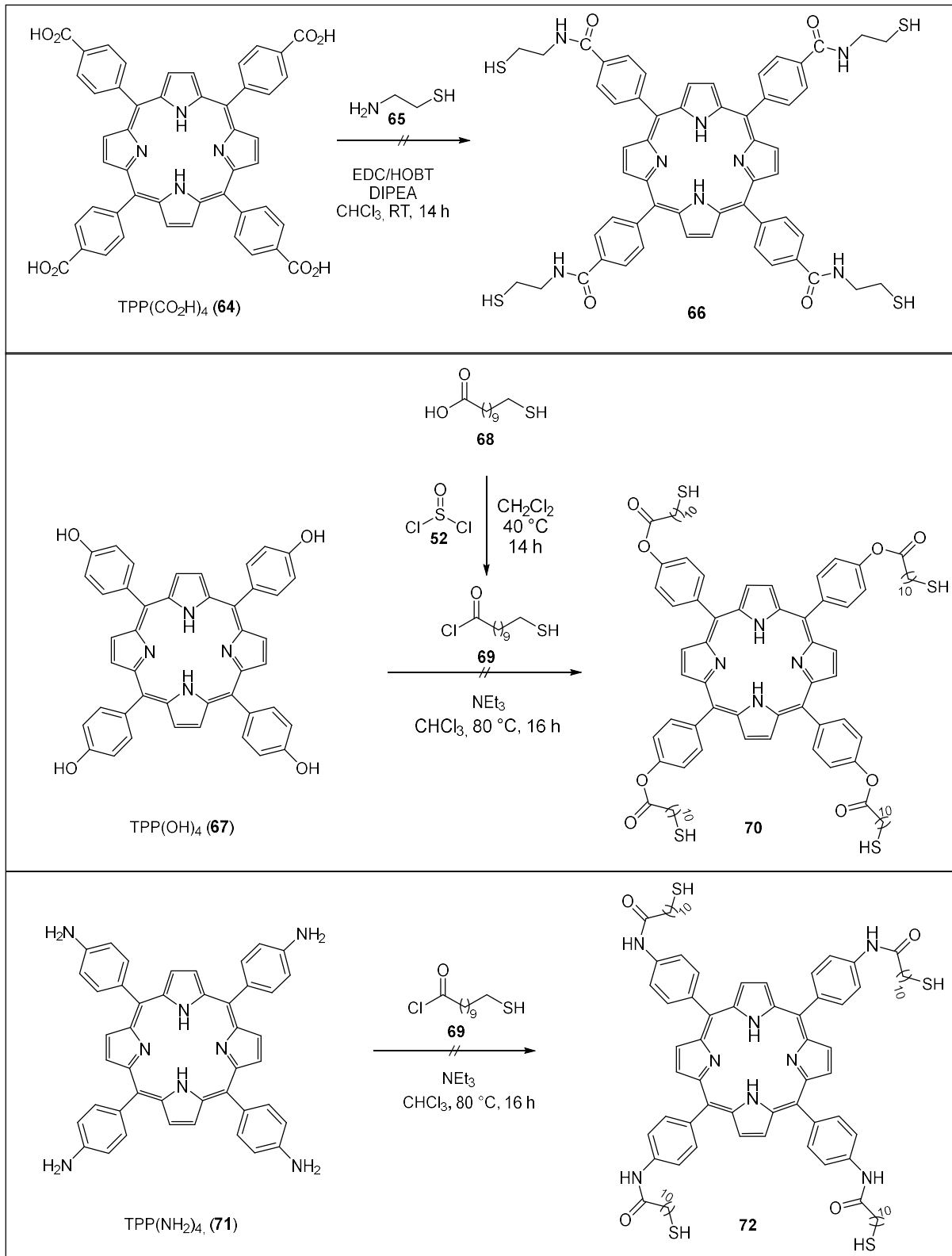


Abbildung 46: Reaktionen von Porphyrinderivaten **64**, **67** und **71** mit Thiolen führten nicht zu den gewünschten Produkten **66**, **70** und **72**.

Kommerziell erhältlich sind lediglich vierfach-*meso*-substituierte TPP-Derivate, sodass eine selektive Umsetzung mit einem Äquivalent Thiol nicht trivial erscheint und die Polymerisation über Disulfidbrücken schwer zu unterdrücken ist. Aus diesem Grund wurde die Umsetzung der

4. Ergebnisse und Diskussion

Thiole **69** und **75** mit Bengalrosa (**76**) getestet. Dieses wird auch als PS verwendet und verfügt nur über eine funktionelle Gruppe, die Reaktivität gegenüber Thiolen zeigt.

Zunächst wurden Linker dargestellt, welche grundsätzlich über eine Veresterung mit Bengalrosa (**76**) reagieren können (vgl. Abbildung 47).

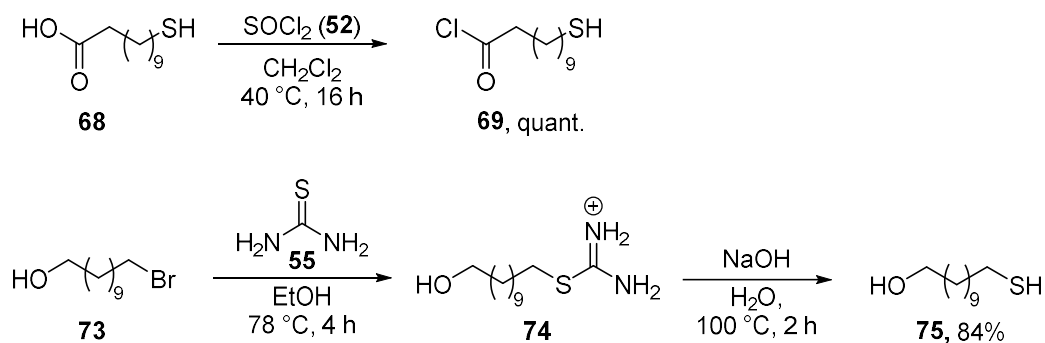


Abbildung 47: Synthesen der Thiollinker **69** und **75** zur Veresterung mit Bengalrosa (**76**).^[283]

Dabei wurde erneut nach der Vorschrift von *Friebe*^[283] gearbeitet und die Linker **69** und **75** in sehr guten Ausbeuten erhalten. Diese wurden mit dem Natriumsalz von Bengalrosa (**76**) in einer Veresterungsreaktion umgesetzt (vgl. Abbildung 48).

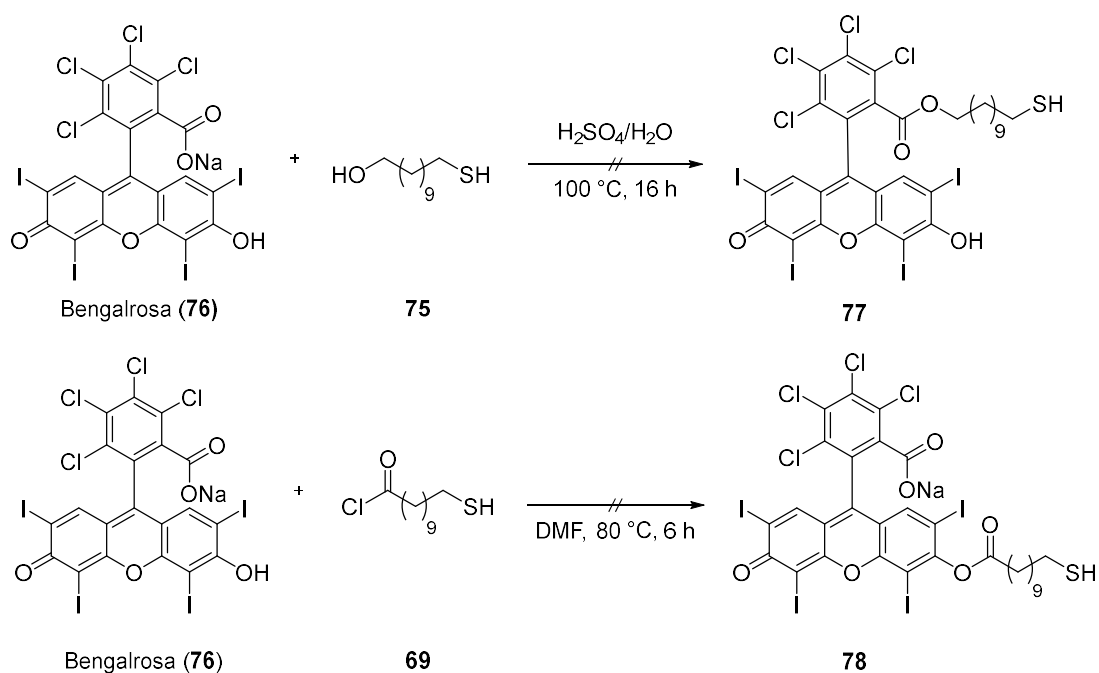


Abbildung 48: Veresterungen von Bengalrosa (**76**) mit Thiollinkern **75** und **69**.

Auch in der säurekatalysierten Veresterung des Bengalrosa (**76**) mit 11-Sulfanylundecan-1-ol (**75**) wurde erneut nur ein unlöslicher Feststoff erhalten, der nicht näher charakterisiert werden konnte.

Die Umsetzung des Säurechlorids **69** mit Bengalrosa (**76**) führte zwar zunächst zu einem Feststoff, der NMR-spektroskopisch untersucht werden konnte, jedoch konnten die Signale

nicht eindeutig detektiert und zugeordnet werden, da das Produkt nicht vom Substrat **76** abgetrennt werden konnte. In einer HR-MS Analyse konnte das Thiol **78** nicht detektiert werden. Das spricht dafür, dass das Thiol entweder vor oder nach der Reaktion oxidiert vorliegt, sodass das gewünschte Produkt nicht erhalten wurde. Bei der Reaktion mit Thiol **69** ist es ebenfalls möglich, dass inter- oder intramolekular Thioester gebildet werden, was eine Veresterung mit Bengalrosa (**76**) unmöglich macht. Solche Reaktionsprodukte konnten allerdings nicht nachgewiesen werden.

Das Hauptproblem scheint hier die rasche Oxidation des Thiols zu sein, welches trotz Lagerung der Substanzen unter Schutzgas nicht vermieden werden konnte. Um dieses Problem zu umgehen, wurden die folgenden Kupplungsreaktionen der PS mit geschützten Thiolen durchgeführt. So kann zu einem späteren Zeitpunkt, kurz vor der Anbringung auf die Goldnanopartikel, die Entschützung vorgenommen werden, um ein frühzeitiges Oxidieren der Thiole zu verhindern.

Deshalb wurden zunächst Linker synthetisiert, bei denen das Thiol acetylgeschützt vorliegt (vgl. Abbildung 49). Die Bifunktionalität der Linker muss dabei weiterhin für die Anbringung auf Nanopartikel gewährleistet sein.

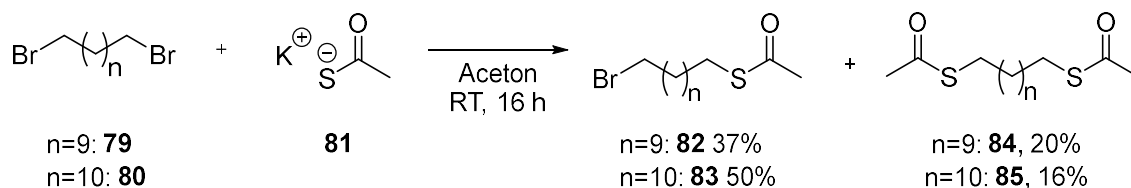


Abbildung 49: $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktionen von Bromalkanen **79** und **80** mit Kaliumthioacetat (**81**).

Die beiden Dibromoalkane **79** und **80** wurden mit Kaliumthioacetat (**81**) in einer Substitutionsreaktion nach einer modifizierten Vorschrift von Yan et al.^[285] umgesetzt. Dabei waren die Ausbeuten mit 37% für das 11-Bromoundecylthioacetat (**82**) und 50% für das 12-Bromododecanthioacetat (**83**) relativ gering, jedoch mit denen der Literatur vergleichbar. Diese sind darin begründet, dass jeweils Doppelsubstitutionsprodukte gebildet werden können. Auch wenn Kaliumthioacetat (**81**) in der Reaktion mit nur einem Äquivalent eingesetzt wurde, ist es durch statistische Verteilung trotzdem nicht zu vermeiden, dass auch die jeweils zweifach substituierten Produkte **84** und **85** erhalten werden. Das führt ebenfalls dazu, dass einige Substratmoleküle **79** und **80** gar nicht mit Kaliumthioacetat (**81**) reagieren können. Dies wurde auch nach der säulenchromatographischen Aufreinigung des Rohprodukts ersichtlich: Es wurden jeweils die Substrate **79** und **80**, die gewünschten Produkte **82** und **83**, sowie die zweifachsubstituierten Moleküle **84** und **85** erhalten. Die Substrate **79** und **80** wurden reisoliert, wobei die unerwünschten Nebenprodukte **84** und **85** verworfen wurden.

4. Ergebnisse und Diskussion

Ebenfalls wurden drei weitere acetylgeschützte Thiole **87**, **88** und **89** synthetisiert, die für eine Veresterung mit einem PS genutzt werden können (vgl. Abbildung 50).

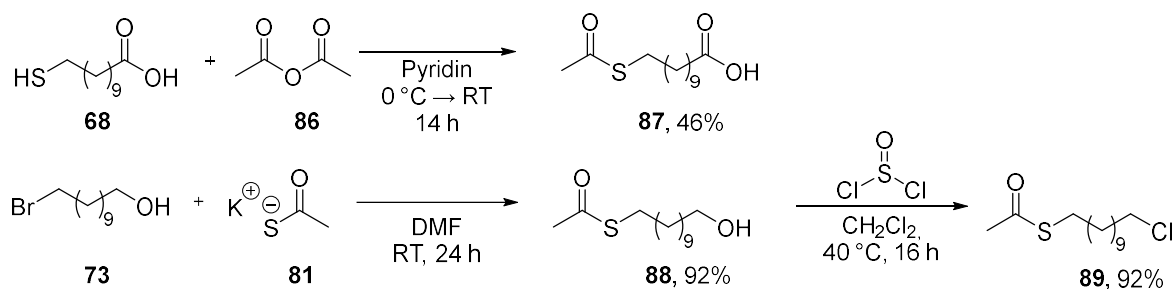


Abbildung 50: Synthesen weiterer acetylgeschützter Thiole **87**, **88** und **89**, die potenziell zur Veresterung mit einem PS verwendet werden können.

Für die Synthese der 11-Acetylthioundecansäure (**87**) wurde eine Vorschrift von *Richichi et al.*^[286] modifiziert und angewandt, für die des 11-Hydroxyundecyl-ethanthioat (**88**) wurde nach der Vorschrift von *Wijtman et al.*^[287] gearbeitet. Beide Moleküle **87** und **88** wurden in ausreichenden Ausbeuten erhalten. Aus Alkohol **88** konnte zusätzlich nach Umsetzung mit Thionylchlorid der Linker **89** erhalten werden, welcher ebenfalls in weiteren Reaktionen eingesetzt werden kann.

4.1.2.2 Verknüpfung der Linker mit Farbstoffen

Die erhaltenen acetylgeschützten Linker wurden im nächsten Schritt mit geeigneten PS umgesetzt. Die durchgeführten Experimente sind in Abbildung 51 dargestellt.

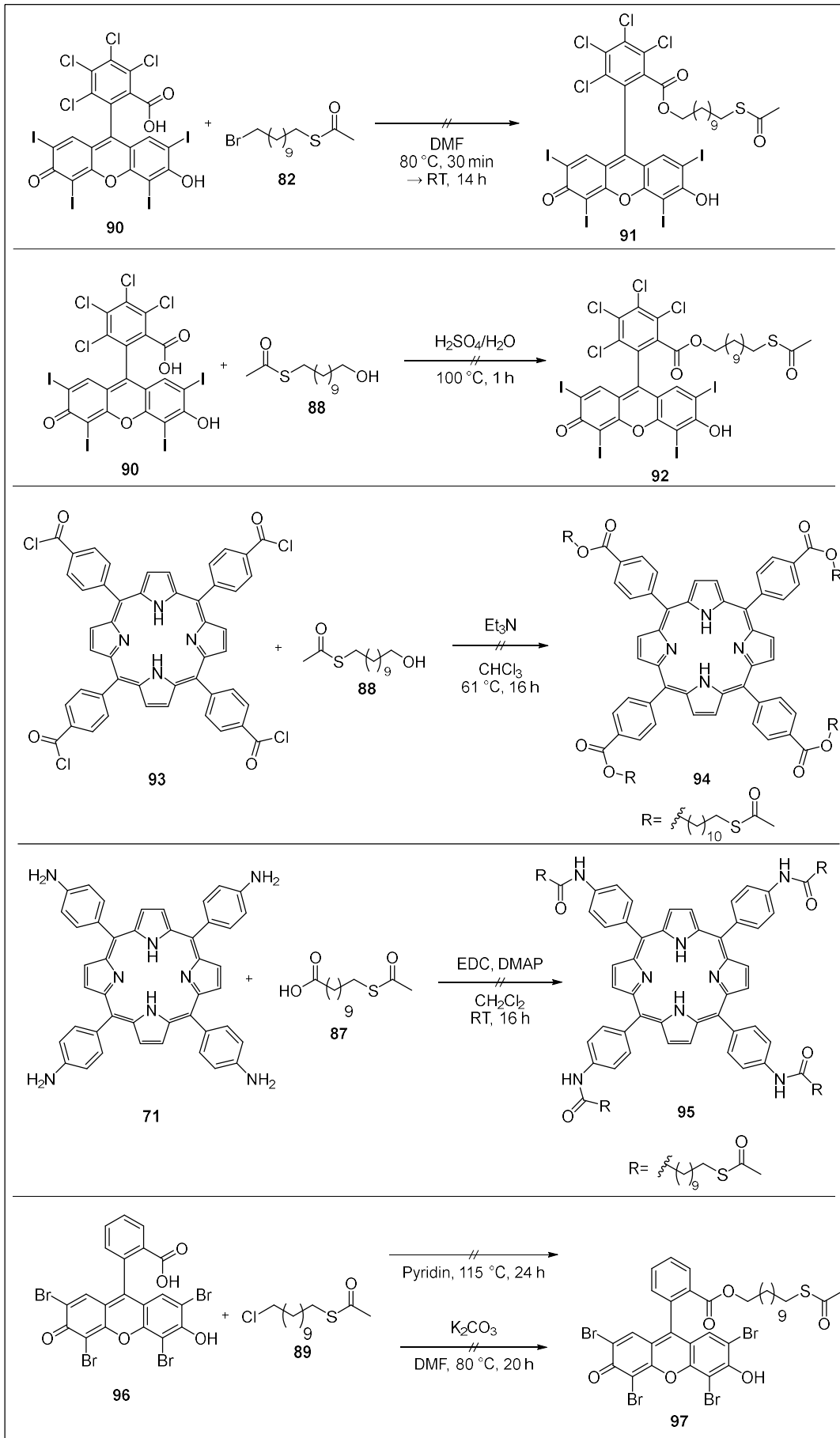


Abbildung 51: Syntheserouten zur Verknüpfung von Linkern mit PS.

4. Ergebnisse und Diskussion

Keines der Produkte konnte unter den gegebenen Bedingungen isoliert werden. Grund hierfür war vor allem die anspruchsvolle Aufreinigung der Produkte, welche auch nach säulenchromatographischer Trennung nicht isoliert werden konnten. Teilweise konnte durch Analyse des Rohproduktes kein Rückschluss auf eine erfolgreiche Umsetzung gezogen werden, sodass diese generell fraglich war.

Deshalb wurde der oben beschriebene Syntheseweg zunächst nicht weiterverfolgt. Stattdessen wurde nun eine Syntheseroute gewählt, in der die (geschützten) Thiole bereits in der PS-Synthese eingebaut werden. Dies kann mit der klassischen *Rothemund*-Synthese für Porphyrinderivate **100** durch die Umsetzung von Pyrrol (**98**) mit einem Aldehyd **99** unter Zugabe einer Säure realisiert werden (vgl. Abbildung 52).^[288]

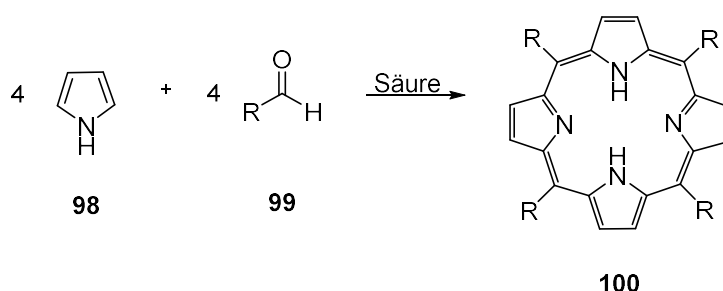


Abbildung 52: Synthese von Porphyrinderivate **100** nach *Rothemund*.^[288]

Um ein geschütztes Thiol als Substituent im Porphyrin einzubauen, muss der Rest R des Aldehyds **99** bereits über dieses verfügen. Deshalb wurde zunächst das Aldehyd **104** synthetisiert, wobei das Thiol in acetylgeschützter Form vorliegt. Die Syntheseroute ist in Abbildung 53 dargestellt.

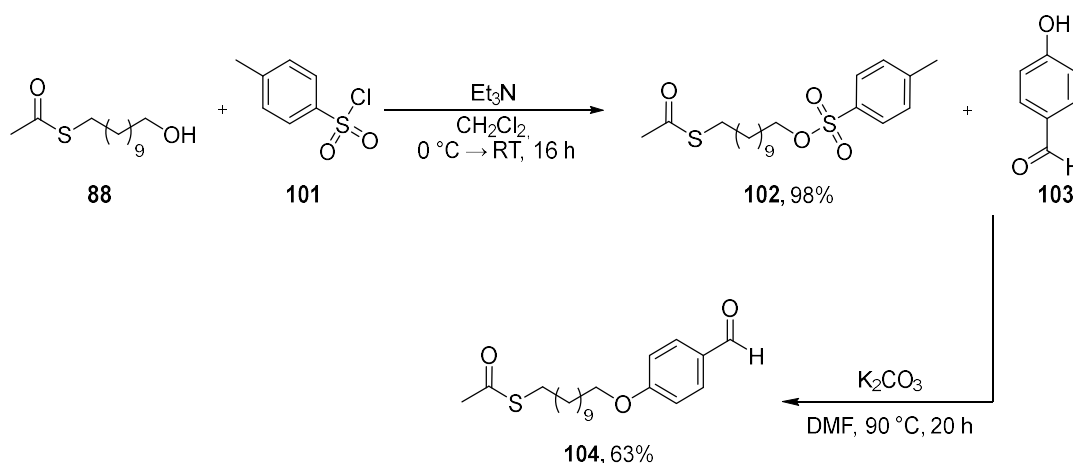


Abbildung 53: Syntheseroute zur Herstellung des Aldehyds **104**.^[289, 290]

Ausgehend von dem bereits zuvor synthetisierten 11-Hydroxyundecyl-ethanthioat (**88**) konnte in einer nahezu quantitativen Substitutionsreaktion mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (**101**) eine bessere Abgangsgruppe im Molekül installiert werden, die anschließend durch *p*-Hydroxybenzaldehyd (**103**) ersetzt wurde. Die Ausbeute für das Aldehyd **104** betrug, unter

Einbeziehung der Synthese des 11-Hydroxyundecyl-ethanthioat (**88**), insgesamt 56%. Im nächsten Schritt konnte das Aldehyd **104** mit Pyrrol (**98**) in Propionsäure (**105**) zum Porphyrin **106** umgesetzt werden (vgl. Abbildung 54). Dazu wurde eine allgemeine Versuchsvorschrift zur Synthese von Porphyrinen nach *Anderson et al.* angewandt.^[291]

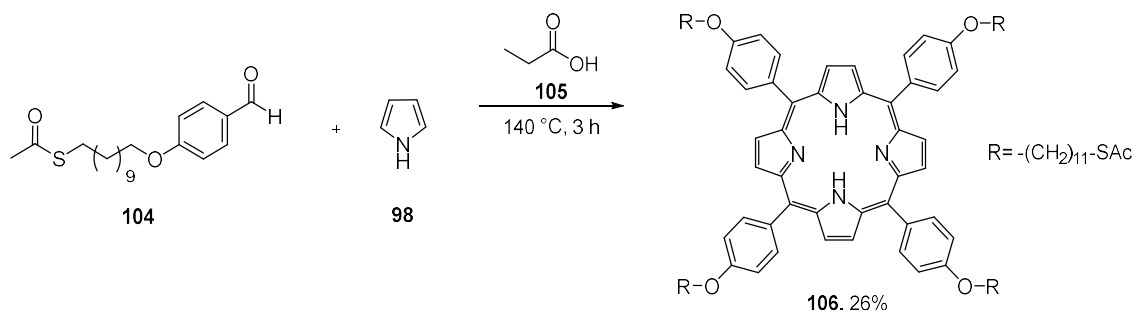


Abbildung 54: Synthese des Porphyrins **106** aus Aldehyd **104** und Pyrrol (**98**).

Das Porphyrin **106** wurde mit einer Ausbeute von 26% erhalten und konnte vollständig charakterisiert werden. Die geringen Ausbeuten sind ein bekanntes Problem in der Porphyrinsynthese und sind in der nicht vermeidbaren Entstehung unerwünschter Pyrrololigomere begründet.^[292] Das erhaltene Porphyrin **106** würde nach der Acetylschutzung vier Thiole enthalten, was die Wahrscheinlichkeit zur Bildung von intermolekularen Disulfidbrücken begünstigt. Aus diesem Grund wurde ein weiteres Porphyrinderivat **108** dargestellt. Dieses trägt lediglich einen acetylgeschützten Thiolsubstituenten, während die anderen drei Substituenten unreaktiv gegenüber späterer Funktionalisierung an Nanopartikeln sind. Um diese heterogene Substituentenverteilung zu erreichen, wurden die Reaktionsparameter entsprechend Abbildung 55 angepasst und das Aldehyd **104** mit nur einem Äquivalent eingesetzt.

4. Ergebnisse und Diskussion

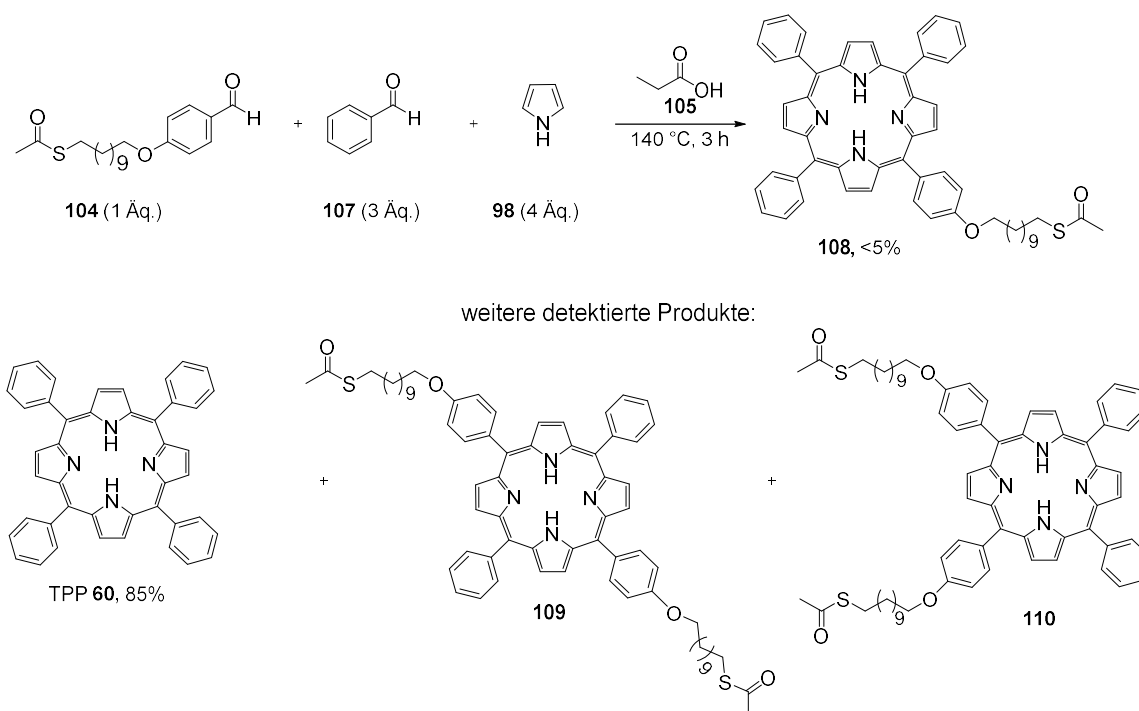
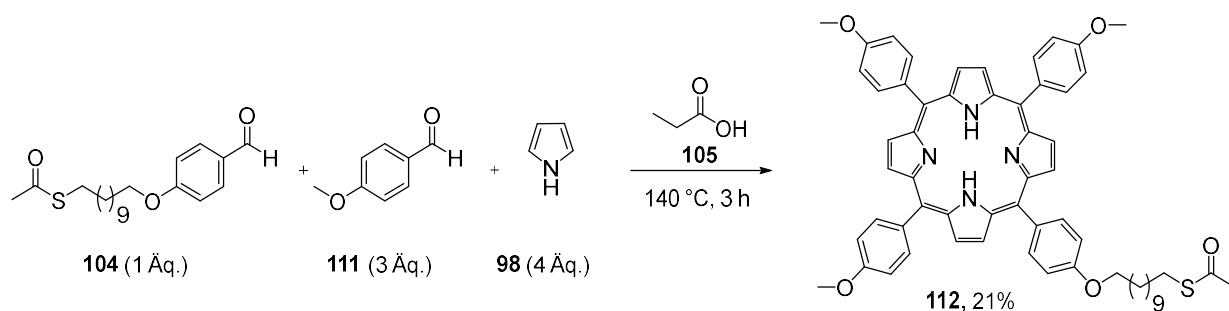


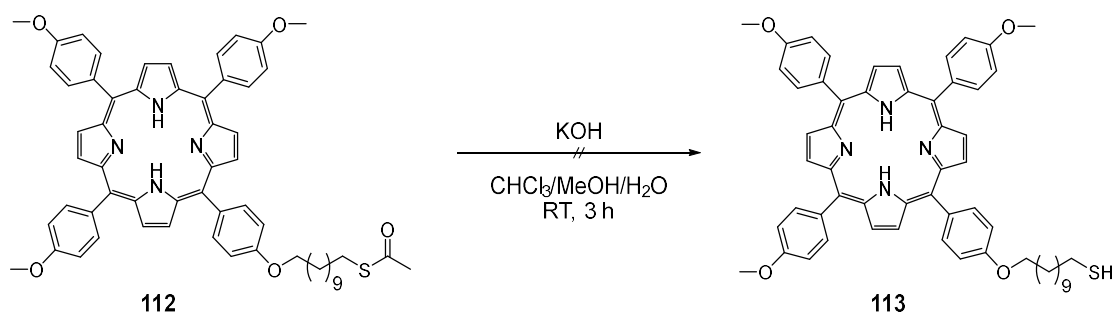
Abbildung 55: Synthese des Porphyrins **110** und Nebenprodukte **60**, **109** und **110**.

Bei dieser Synthese konnte das gewünschte Porphyrin **108** nach aufwändiger Aufreinigung nur in einer Ausbeute von <math><5\%</math> erhalten werden. Hauptprodukt der Reaktion stellte TPP (**60**) dar. Massenspektroskopisch konnte eine Spezies in der Probe von **108** detektiert werden, die den bisubstituierten Porphyrinen **109** oder **110** entspricht. Welches Isomer der beiden vorlag, konnte nicht bestimmt werden, vermutlich aber eine Mischung beider Konstitutionsisomere. Eine Abtrennung dieses Nebenprodukts bzw. der Nebenprodukte vom gewünschten Produkt **108** verlief nicht erfolgreich. Die geringe Ausbeute für das Porphyrin **108** liegt vermutlich an der unterschiedlichen Reaktivität der Aldehyde **104** und **107**. Der Aromat des Aldehyds **104** besitzt durch den +M-Effekt des *para*-Substituenten eine erhöhte Elektronendichte, sodass der nucleophile Angriff des Pyrrols (**98**) begünstigt am Benzaldehyd (**107**) stattfindet. Deshalb wurde in einem zweiten Versuch eine Umsetzung mit einem ähnlich reaktiven Aldehyd getestet (vgl. Abbildung 56). Mit dem *para*-Methoxybenzaldehyd (**111**), welches durch den Methoxysubstituenten ebenfalls deaktiviert ist, konnte tatsächlich eine höhere Ausbeute erreicht werden.

Abbildung 56: Synthese des Porphyrins **112**.

Das Porphyrin **112** konnte nach mehrfacher säulenchromatographischer Aufreinigung in einer Ausbeute von 21% erhalten und vollständig charakterisiert werden. Auch hier ist die geringe Ausbeute sowohl auf die Entstehung von Pyrrololigomeren als auch auf die Entstehung von Porphyrinderivaten, bei denen mehr als einmal das Aldehyd **104** eingebaut ist, zurückzuführen. Diese wurden säulenchromatographisch von Porphyrin **112** abgetrennt.

Parallel wurden Goldnanopartikel synthetisiert (siehe Kapitel 4.1.2.4), welche im nächsten Schritt mit dem Porphyrin **112** funktionalisiert werden sollten. Dazu musste zunächst das Thiol des Porphyrins **112** entschützt werden (vgl. Abbildung 57).

Abbildung 57: Entschützung des Thioesters **112** mit KOH.

Es wurde nach der Vorschrift von *Penon et al.*^[293] eine Verseifung des Thioesters **112** zur Freisetzung des Thiols **113** durchgeführt. Im ¹H-NMR-Spektrum ist zu erkennen, dass sowohl die zum Schwefel benachbarte Methyl- als auch Methylengruppe nicht mehr vorhanden bzw. hochfeldverschoben sind (vgl. Abbildung 58). Dies spricht zunächst für eine erfolgreiche Entschützung des Thiols.

4. Ergebnisse und Diskussion

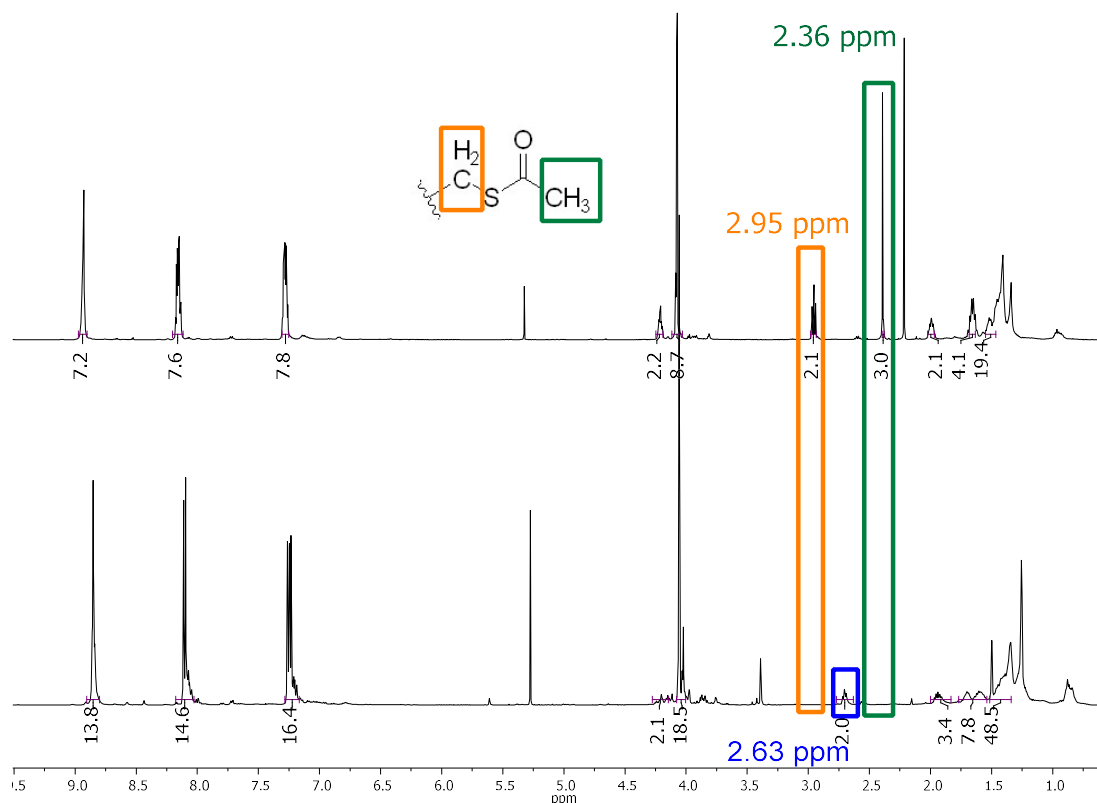


Abbildung 58: ^1H -NMR-Spektrum des Thioesters **112** (oben) und ^1H -NMR-Spektrum nach dessen Umsetzung mit KOH.

Die Methylengruppe des Porphyrins **112** (orange markiert) ist nach der Entschützung mit KOH nach 2.63 ppm verschoben (blau markiert). Sowohl die Korrelation im H,H-COSY-Spektrum als auch im H,C-HMBC-Spektrum zeigen, dass der Kern nur noch mit der benachbarten Methylengruppe (1.63 ppm) korreliert und das ^{13}C -Signal des Ketons bei 196.1 ppm verschwunden ist. Dies spricht für eine erfolgreiche Freisetzung des Thiols **113**. Bei Betrachtung der restlichen Integrale der Signale fällt allerdings auf, dass diese nicht mehr exakt dem Produkt entsprechen. Zum Beispiel sollte das Signal bei 4.06 ppm nur neun Protonen aus den Methoxygruppen des Porphyrins **113** beinhalten. Da hier doppelt so viele Protonen detektiert werden, könnte dies ein Hinweis auf die Oxidation der freien Thiole und somit der Bildung von intermolekularen Disulfidbrücken sein. Auch im aliphatischen und aromatischen Bereich sind mehr Protonen detektiert, als eigentlich vorhanden sein sollten. Es wurde zusätzlich ein HR-MS-Spektrum aufgenommen, bei dem das Produkt zwar detektiert wurde, die relative Häufigkeit jedoch mit 5% sehr gering war, sodass sich das Produkt als stark verunreinigtes Gemisch herausstellte. Nach erneuter säulenchromatographischer Aufreinigung konnte das Produkt **113** nicht mehr isoliert werden. Grund dafür könnte die nun vollständige Ausbildung von intermolekularen Disulfidbrücken gewesen sein. Auch nach wiederholten Versuchen gelang es nicht das entschützte Thiol **113** sauber zu isolieren.

Stattdessen wurde eine *in situ* Entschützung des Porphyrins **112** während der Goldnanopartikelsynthese versucht (siehe Kapitel 4.1.2.4).

4.1.2.3 Synthese von Chelatoren zur Komplexierung von Radionukliden

Um die räumliche Nähe von PS und Strahlungsquelle sicher zu stellen, sollte das *Cerenkov*-Strahlung emittierende Nuklid ebenfalls an Nanopartikel gebunden sein. So könnten aus einem System, bestehend aus einem Nanopartikel, einem Radionuklid und mehreren PS-Molekülen auch mehrere $^1\text{O}_2$ -Moleküle beim Zerfall eines Radionuklids generiert werden (vgl. Abbildung 42).

Die Bindung des Radionuklids auf die Nanopartikel kann durch geeignete Chelatoren realisiert werden. In der Nuklear- bzw. Radiochemie wird für eine Vielzahl an Nukliden der Chelator 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure, kurz DOTA (**114**) verwendet, um Biomoleküle mit einem Radionuklid kombinieren zu können (vgl. Abbildung 59). Dabei sind Kristallstrukturen von Gallium-, Kupfer-, Yttrium- und vielen weiteren DOTA-Metallkomplexen bekannt.^[294] Von diesen Metallen gibt es Isotope, die *Cerenkov*-Strahlung freisetzen können, weshalb DOTA (**114**) als ein geeigneter Chelator für das angestrebte Konzept erschien.

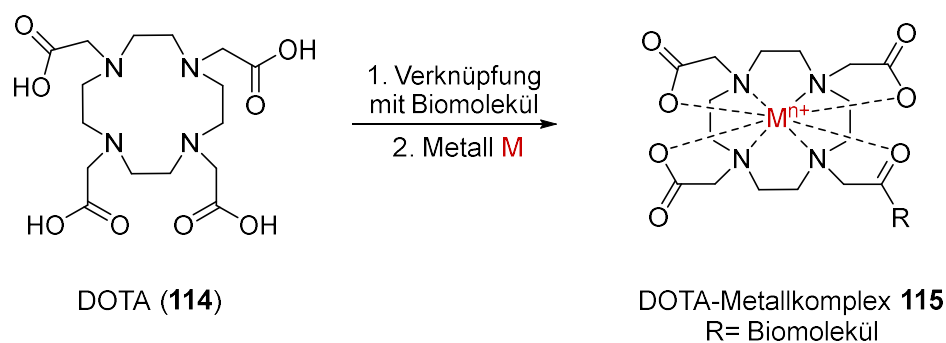


Abbildung 59: DOTA (**114**) als Chelator für Metalle.

Aus diesem Grund wurde zunächst die Synthese von DOTA-Derivaten angestrebt, welche mittels Linker an die Oberfläche der Goldnanopartikel verknüpft werden sollten.

4. Ergebnisse und Diskussion

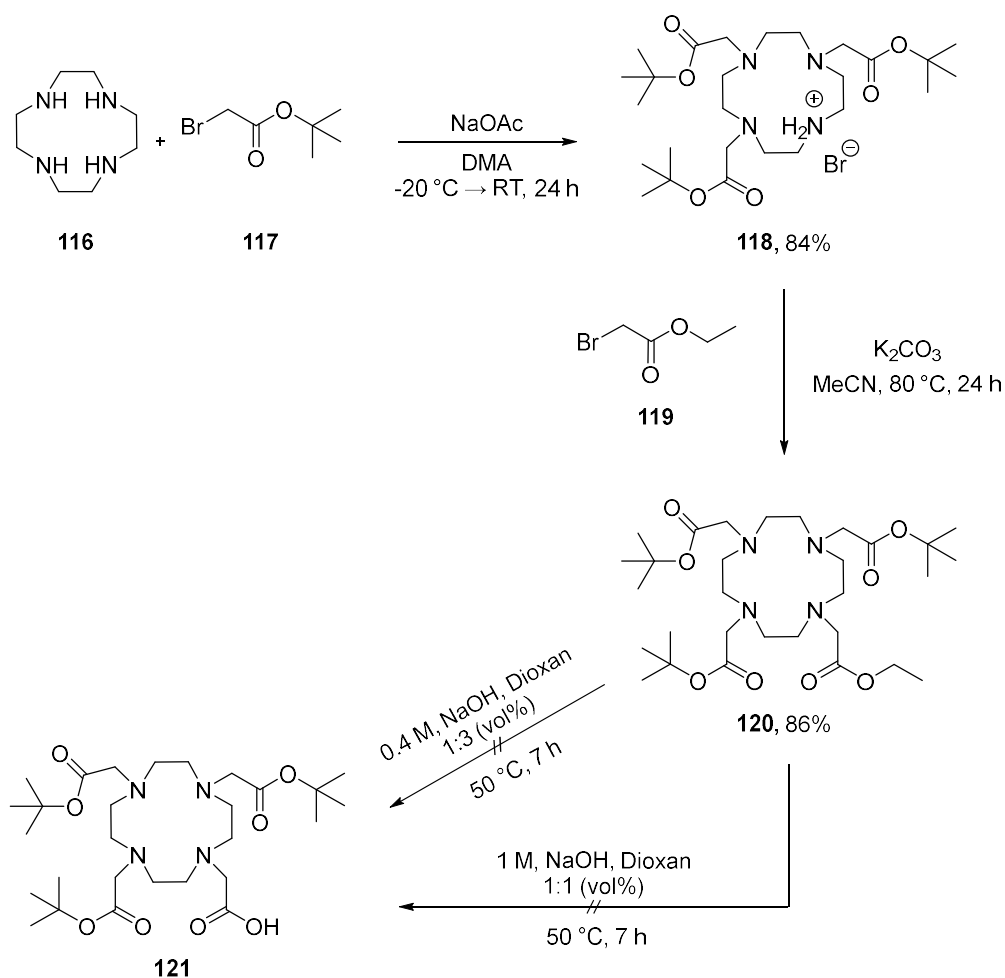


Abbildung 60: Syntheseroute zu DOTA-Derivat **121**.

Die Synthese des DOTA-Derivats **121** wurde nach der Vorschrift von *Chabloz et al.*^[295] durchgeführt und die Literatursubstanzen der ersten beiden Schritte konnten reproduziert werden. Die Verseifung des Ethylesters **120** konnte jedoch nicht realisiert werden. In einem ersten Versuch wurde nach Vorschrift mit einem 3:1-Verhältnis Dioxan, NaOH (0.4 M) verfahren, dabei konnte kein Hydrolyseprodukt **121** isoliert werden. Lediglich Spuren des Substrats **120** wurden reisoliert. Bei Wiederholung der Reaktion mit einem 1:1 Verhältnis aus Dioxan und 1 M Natronlauge wurde ebenfalls keine Entschützung beobachtet. Der Rest des Substrats **120** konnte allerdings auch nicht reisoliert werden. Das Derivat **121** wurde folglich käuflich erworben, um die in Abbildung 61 gezeigte Syntheseroute zu verfolgen.

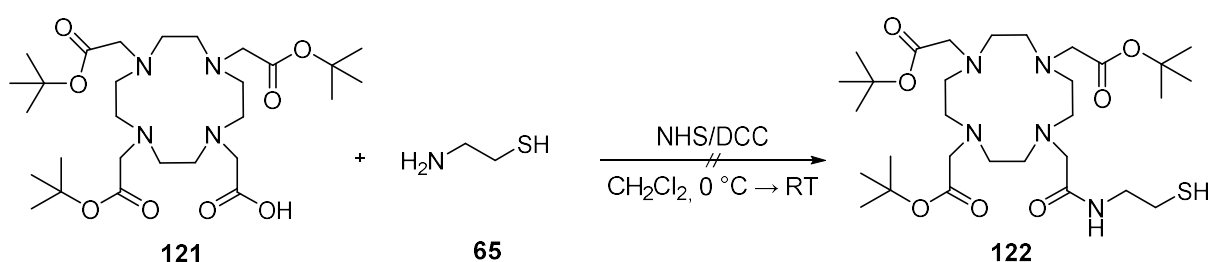


Abbildung 61: Syntheseroute zu Thiol **122**.

Bei der Durchführung der dargestellten Reaktion konnten Reaktionskontrollen zwar zeigen, dass Cysteamin (**65**) abreagiert ist, jedoch wurde das gewünschte Produkt **122** nicht isoliert. Vermutlich ist auch hier die Oxidationsempfindlichkeit des Thiois dafür verantwortlich.

Alternativ wurde das DOTA-Derivat **118** direkt mit einem Linker, der über ein geschütztes Thiol verfügt, umgesetzt. Dafür wurde eine literaturbekannte Substitutionsreaktion nach *Frisch* und *Polarz*^[296] angewandt. Nach Umsetzung des Bromidsalzes **118** mit den bereits synthetisierten Linkern **82** und **83** konnten zwei Derivate **123** und **124** mit verschiedenen langen Alkylketten erhalten werden (vgl. Abbildung 62).

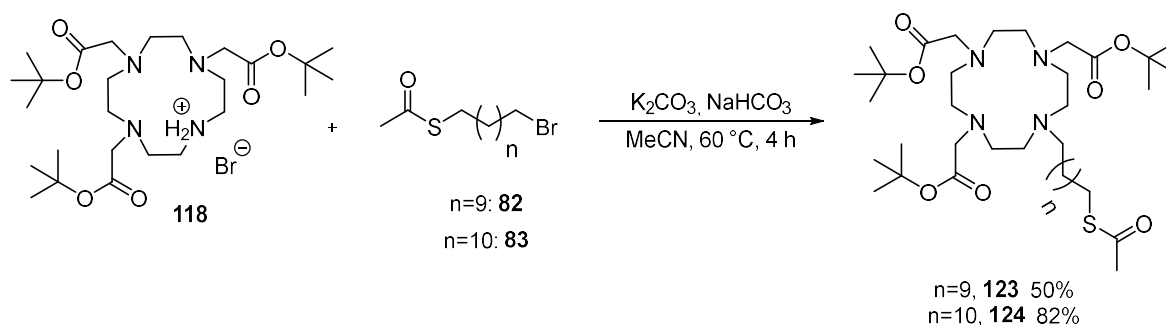


Abbildung 62: Synthese der DOTA-Derivate **123** und **124**.

Für die Funktionalisierung der Goldnanopartikel folgte im nächsten Schritt die Verseifung der Thioester **123** und **124** zur Freisetzung der Thiole **125** und **126** nach verschiedenen Routen. Die saure Esterhydrolyse sollte dabei sowohl Thioester als auch den *tert*-Butylester spalten (vgl. Abbildung 63).

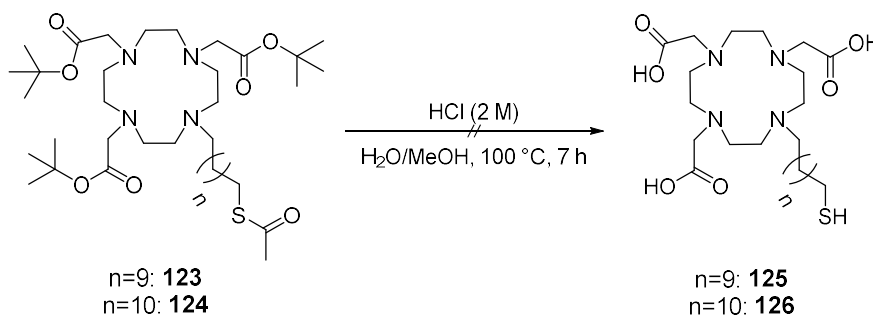


Abbildung 63: Saure (Thio-)Esterhydrolyse der DOTA-Derivate **123** und **124** mit HCl.

4. Ergebnisse und Diskussion

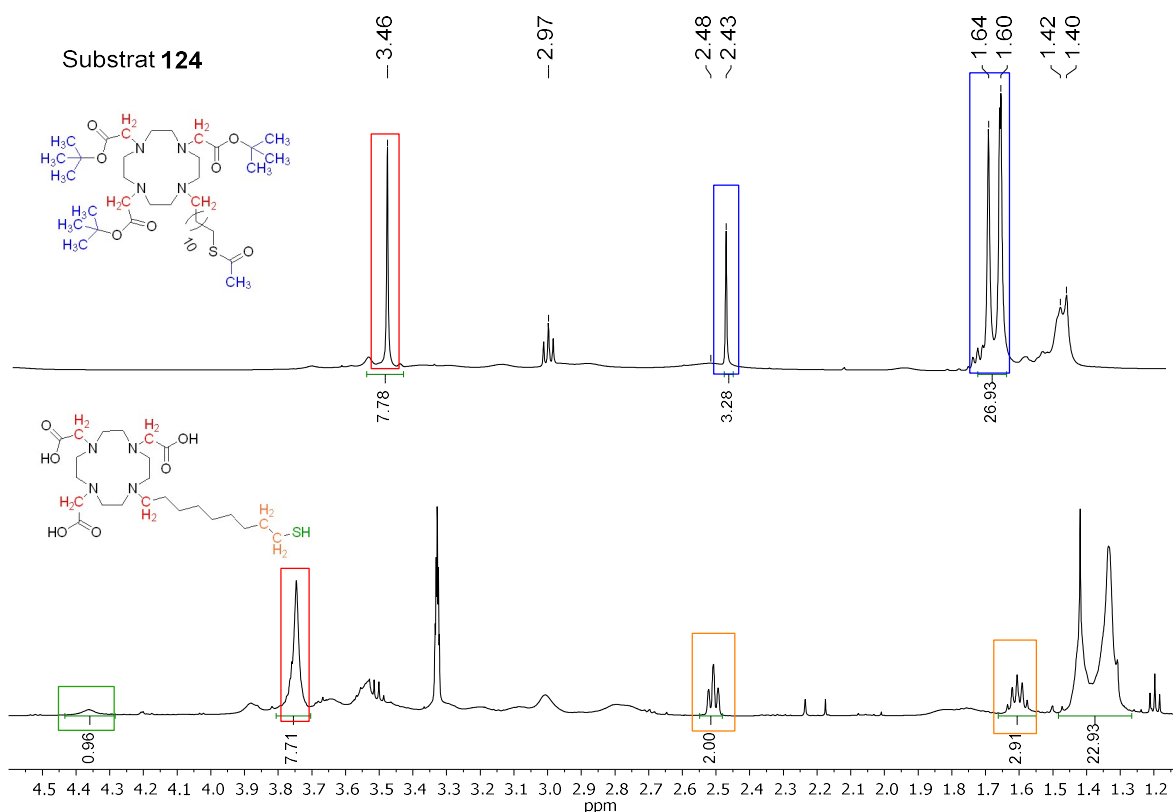
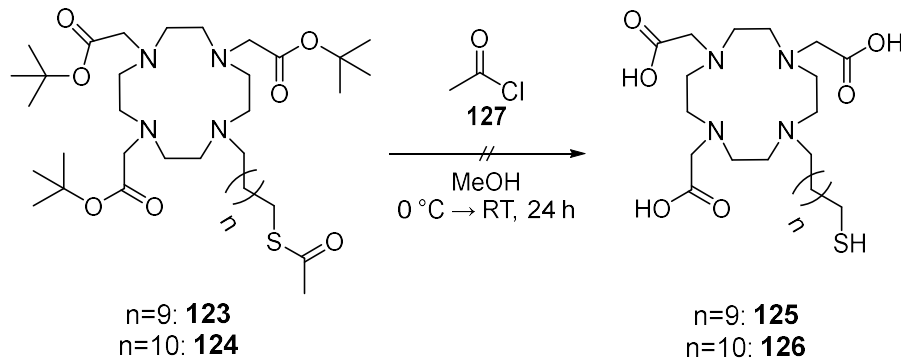
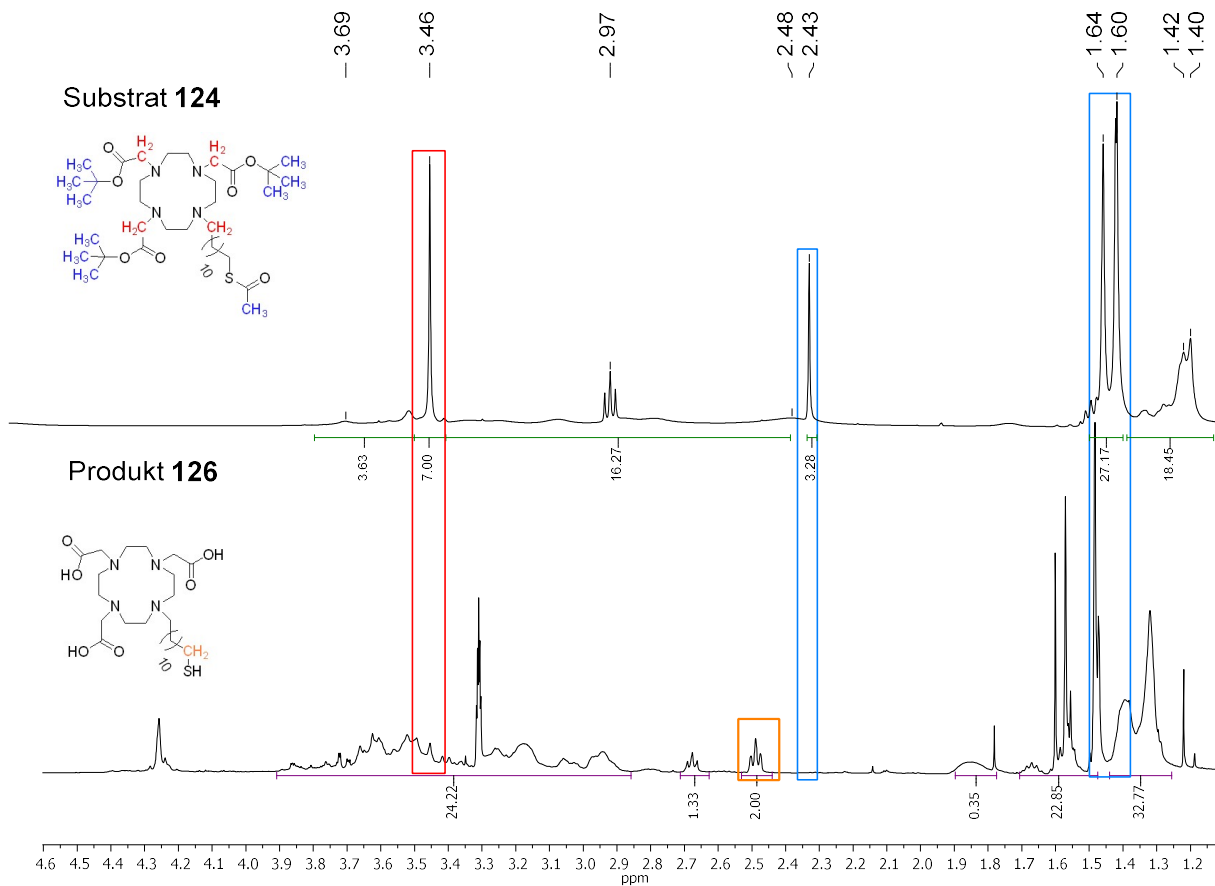


Abbildung 64: ¹H-NMR-Spektrum des Substrats **124** (mit n=10) und des isolierten Produkts **126** nach saurer Esterhydrolyse mit HCl.

Im ¹H-NMR-Spektrum nach der Reaktion ist eindeutig das Verschwinden der Acetylgruppe (2.43 ppm) als auch der *tert*-Butylgruppen (1.60 ppm und 1.64 ppm) zu beobachten. Die Signale sind in Abbildung 64 in blau markiert. Zusätzlich erscheint im ¹H-NMR des Produkts ein Multiplett bei 1.60 ppm und ein Triplet bei 2.50 ppm mit einer Kopplungskonstante von 7.2 Hz (orange markiert), welche von den Thiol benachbarten -CH₂-Gruppen stammen können und so auch in der Literatur beschrieben werden.^[297] Das breite Signal bei 4.3 ppm (grün markiert), könnte das -SH Signal sein. Die rot markierten Signale mit acht Protonen entsprechen den CH₂-Gruppen, die zwischen Stickstoff und *tert*-Butylester, bzw. der freien Carbonsäure, gebunden sind. Die Verschiebung dieses Signals von 3.46 ppm zu 3.75 ppm, spricht ebenfalls für die Entschützung der *tert*-Butylester. Allerdings passen die restlichen Integrale bzw. Anzahl der Protonen nicht zum Produkt. Zusätzliche Signale weisen auf eine starke Verunreinigung des Produktes hin. In der massenspektrometrischen Analyse konnte das Produkt **126** nicht detektiert werden. Vermutlich wurden auch hier bereits intermolekulare Disulfidbrücken zwischen jeweils zwei Molekülen gebildet. Das Gleiche wurde bei der Umsetzung von DOTA-Derivat **123** (n=9) mit HCl beobachtet.

Zusätzlich wurde eine mildere Variante, bei der HCl *in situ* durch Acetylchlorid in Methanol gebildet wird, getestet. Dafür wurde die Vorschrift von Chang et al.^[297] angewandt (vgl. Abbildung 65).

Abbildung 65: Saure Esterhydrolyse mit Acetylchlorid (**127**) in Methanol.Abbildung 66: ^1H -NMR-Spektrum des DOTA-Derivats **124** und des isolierten Produkts nach saurer Esterhydrolyse mit Acetylchlorid (**127**).

Sowohl die Umsetzungen von Thioester **123** ($n=9$) als auch Thioester **124** ($n=10$) mit Acetylchlorid (**127**) führten zu ähnlichen Ergebnissen wie die Esterhydrolyse mit HCl (vgl. Abbildung 66 und 64). Die Signale der Acetyl- und *tert*-Butylgruppen sind nach der Reaktion abwesend, jedoch sprechen die Integralverhältnisse für eine starke Verunreinigung des gewünschten Produktes. Auch nach erneuter Aufreinigung konnte das Produkt nicht isoliert werden.

4. Ergebnisse und Diskussion

Alternativ wurde eine basische Veresterung mit KOH getestet. Bei der Aufarbeitung gelang es allerdings nicht, das gewünschte Produkt zu isolieren. Auch eine Umsetzung des Substrats **124** mit Natriummethanthiolat führte nicht zum Erfolg (vgl. Abbildung 67).

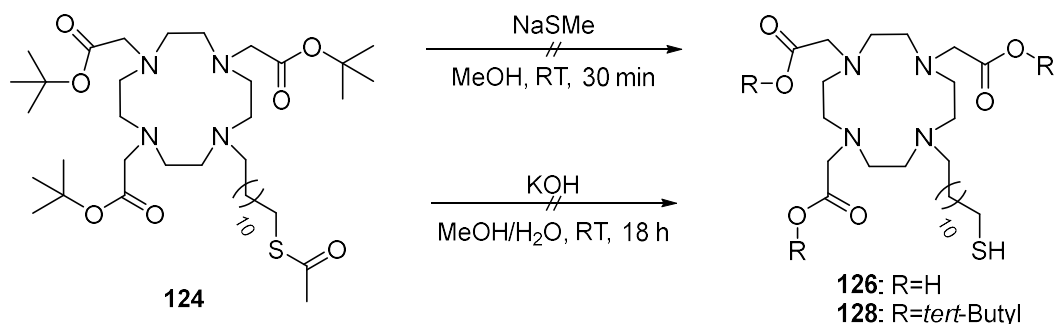


Abbildung 67: Alternative Syntheserouten zur Entschützung des Thiols **124**.

Da die durchgeführten Experimente zur Entschützung des Thioesters **124** nicht erfolgreich verliefen, wurde ein alternatives Derivat **131** synthetisiert, bei dem das Thiol Trityl-geschützt vorliegt (vgl. Abbildung 68).

Dazu wurde zunächst der Linker **130** synthetisiert und nach einer Vorschrift von *Ragunand* et al. mit dem Cyclenderivat **118** erfolgreich umgesetzt.^[298]

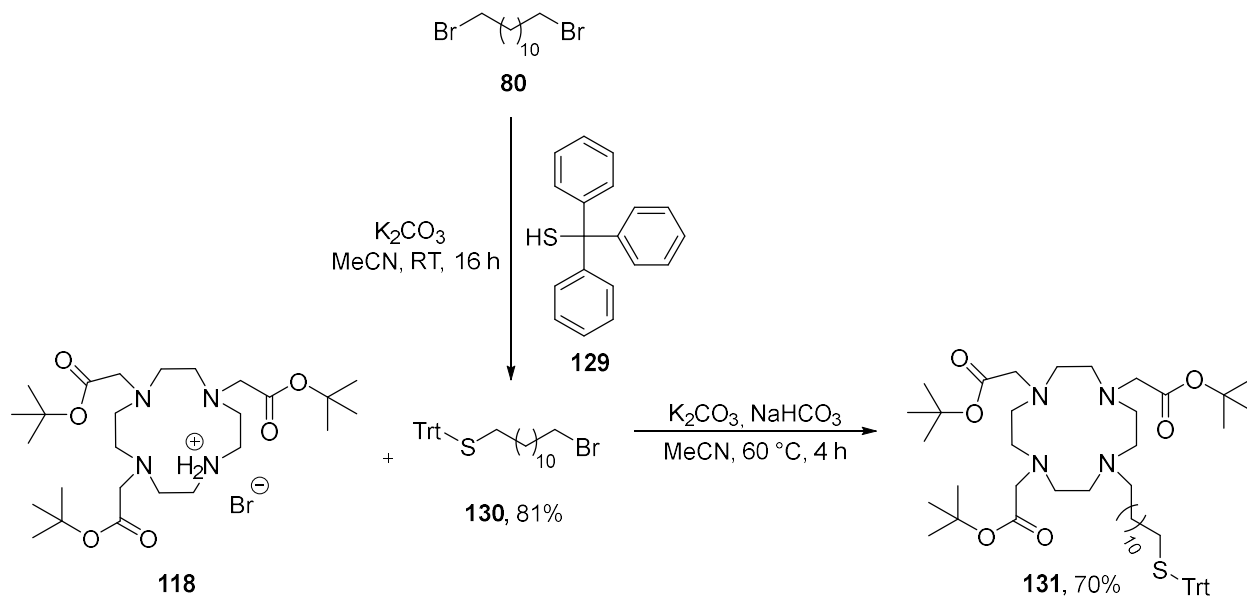


Abbildung 68: Synthese von DOTA-Derivat **131**.^[298]

Die anschließende Entschützung wurde nach der oben genannten Vorschrift mit TFA und Triethylsilan durchgeführt (vgl. Abbildung 69), führte jedoch nicht zum Erfolg. Die phenylischen Protonen der Schutzgruppe konnten nach der Reaktion immer noch im ¹H-NMR-Spektrum detektiert werden.

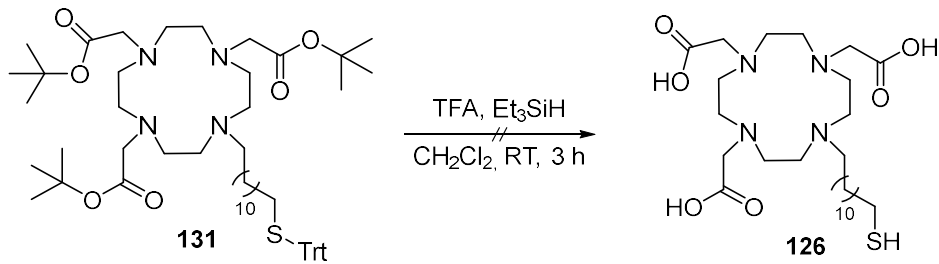


Abbildung 69: Entschützung des Trityl-geschützten DOTA-Derivats **131** nach *Ragunand et al.*^[298]

4.1.2.4 Synthese der Goldnanopartikel

Parallel zu den Synthesen der anderen Komponenten wurden ebenfalls Citrat-stabilisierte Goldnanopartikel (AuNP) hergestellt, die später mit den anderen Komponenten verknüpft werden sollten. Dazu wurde nach der Methode von *Turkevich* verfahren und eine Vorschrift von *Pouokam et al.* genutzt (vgl. Abbildung 70).^[299]

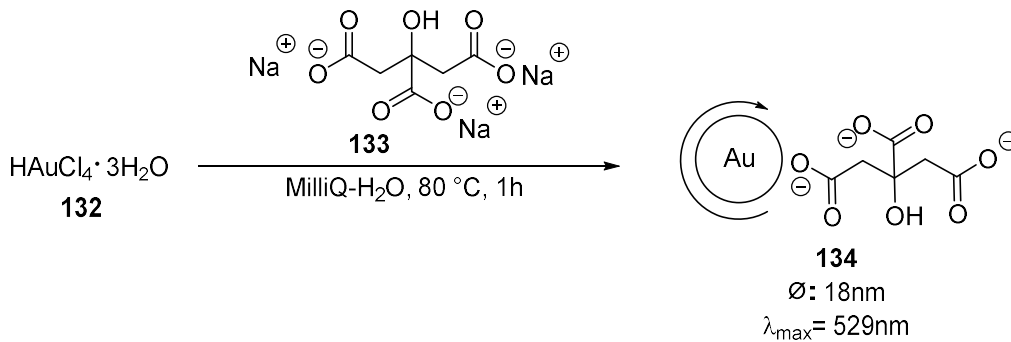


Abbildung 70: Synthese von Citrat-stabilisierten AuNP **134** nach der *Turkevich*-Methode.^[299]

Es wurde eine 1 mM HAuCl₄·3H₂O-Lösung (**132**) in Milli-Q-H₂O zum Rückfluss erhitzt und unter kräftigem Rühren eine wässrige 38.8 mM Lösung Natriumcitrat (**133**) hinzugegeben, worauf sich die Lösung von hellgelb über orange zu rot und schließlich zu einem kräftigen weinrot änderte. Die Farbänderung ins rote ist ein typisches Indiz für die Entstehung von AuNP. Die entstandenen Partikel wurden unter einem Transmissions-Elektronen-Mikroskop untersucht (siehe Abbildung 71).

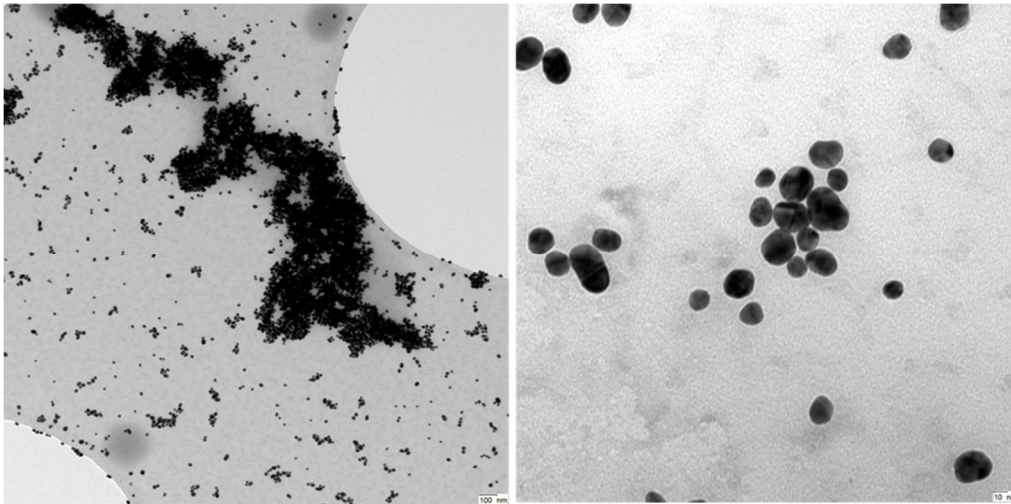


Abbildung 71: TEM-Aufnahmen der Citrat-stabilisierten AuNP (**134**).

Die Größe der Partikel **134** wurde mittels TEM-Aufnahmen bestimmt. Es ergab sich ein durchschnittlicher Durchmesser von 18 ± 4.1 nm. Zu beachten ist, dass Partikel meist nicht perfekt kugelförmig sind und teilweise eher ovalförmig vorliegen. Dies spricht dafür, dass die Synthese noch optimiert werden kann. Die Methode ist sehr empfindlich und kleinste Änderungen in den Versuchsparametern können starken Einfluss auf Partikelgröße und Partikelform haben. Für das angestrebte Konzept war es aber nicht weiter von Belang, weshalb die hergestellten Partikel für weitere Experimente benutzt wurden. Zusätzlich wurden die Partikel UV-Vis-spektroskopisch untersucht (vgl. Abbildung 72):

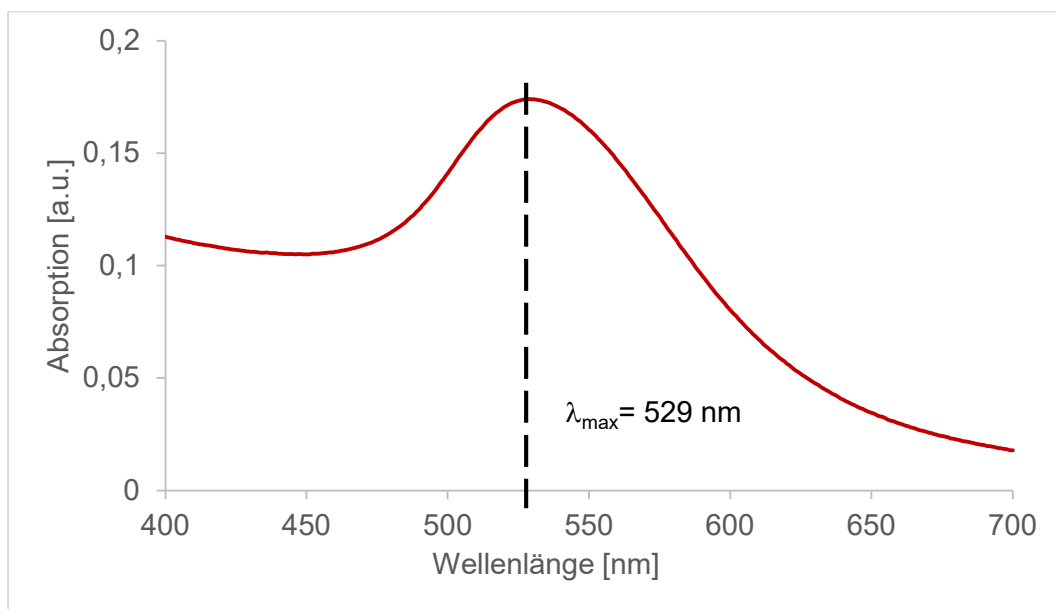


Abbildung 72: UV-Vis-Spektrum der Citrat-stabilisierten Nanopartikel (**134**) in Milli-Q-Wasser.

Das Absorptionsmaximum bei 529 nm und dessen Intensität gibt bereits Aufschluss über die Größe der Partikel. Ebenso steht sie in Zusammenhang mit der Oberflächenplasmonresonanz der Partikel und ist für die weinrote Farbe der erhaltenen Dispersion verantwortlich. Je größer

die Partikel, desto höher die Absorption und umso bathochromer verschoben das Absorptionsmaximum. Dabei ist darauf zu achten, dass die UV-Vis Messung eine konzentrationsabhängige Intensität abbildet. Die Durchmesser der Partikel und dazugehörige λ_{\max} -Werte entsprechen den Daten der Literatur.^[300]

Im Folgenden wurde ein Ligandenaustausch von Citrat zu Cystein (**135**) durchgeführt (vgl. Abbildung 73). Dies eröffnet die Möglichkeit für kovalente Knüpfungen mit PS oder Chelatoren über die Amino- oder die Carbonsäuregruppe des Cysteins (**135**).

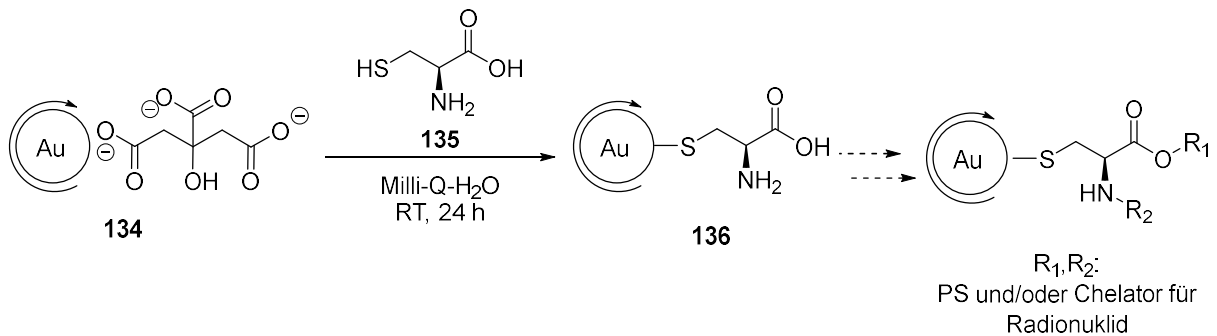


Abbildung 73: Ligandenaustausch mit L-Cystein (**135**) und Möglichkeiten zur weiteren Funktionalisierung der Oberfläche.^[301]

Dabei wurden verschiedene Konzentrationen einer L-Cystein-Lösung (**135**) in Milli-Q-Wasser getestet, jedoch agglomerierten die Partikel sofort nach Zugabe dieser Lösung. Dies war am Farbumschlag von rot nach blau und der Ablagerung sichtbarer Partikeln zu erkennen (siehe Abbildung 74). Diese Partikel konnten nicht mehr zurück in Dispersion gebracht werden. Durch Variation der Zugabereihenfolge der Substrate gelang es, für kurze Zeit stabile Partikel zu erhalten.



Abbildung 74: Agglomerierte Goldpartikel.

4. Ergebnisse und Diskussion

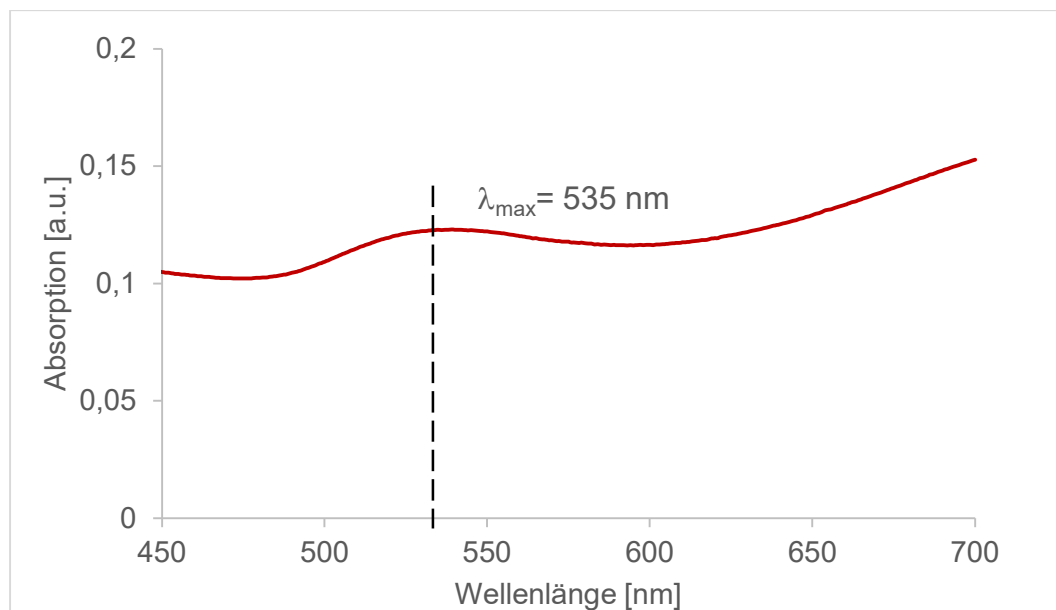


Abbildung 75: UV-Vis-Spektrum der Au-Cystein-Nanopartikel (136) in Milli-Q-Wasser.

Die im Vergleich zu den Citrat-stabilisierten AuNP (134) bathochrome Verschiebung und Verbreiterung der Absorptionsbande lässt auf die Oberflächenveränderung der Partikel schließen. Die breite und schwach intensive Bande bei 535 nm spricht für nicht stabile Partikel, was sich auch darin widerspiegelte, dass die Partikel nach wenigen Tagen agglomerierten. Nichtsdestotrotz wurde in der Zeit, in der sich die Partikel noch in Lösung befanden, weitere Modifikationen der Oberfläche getestet. Dazu wurde eine Peptidkupplung mit dem PS PPIX (39) und dem DOTA-tris (*tert*-Butylester) (121) über das Amin des Cysteins (135) auf der Oberfläche nach einer Vorschrift von *Ashjari et al.* durchgeführt.^[302]

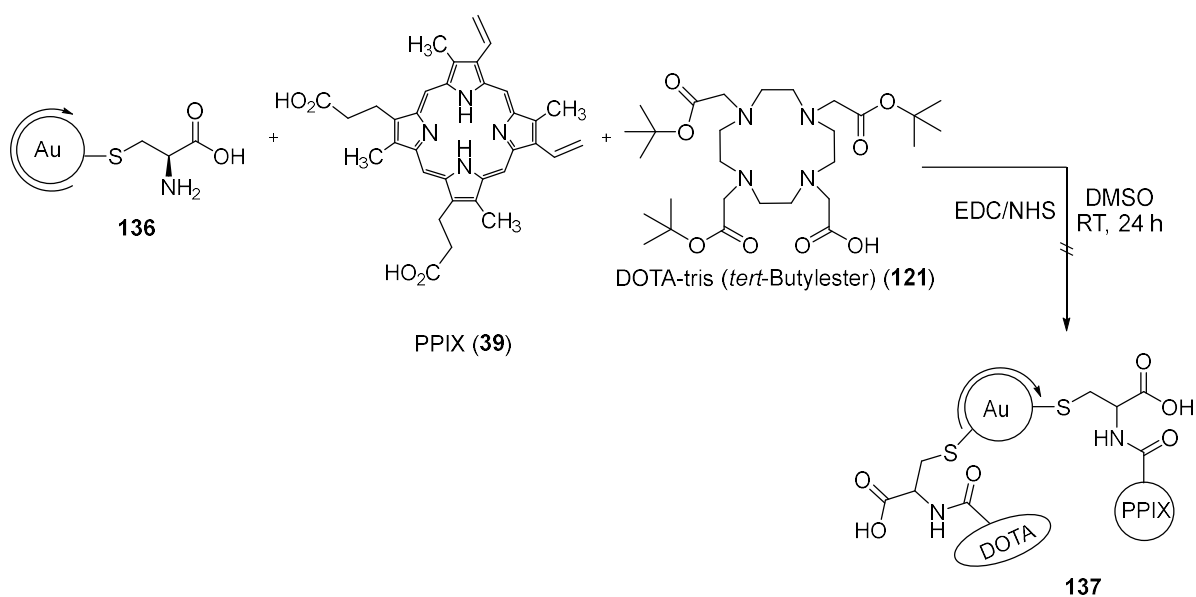


Abbildung 76: Funktionalisierung der Goldnanopartikel 136 mit PPIX (39) und DOTA-tris (*tert*-Butylester) (121) über eine Peptidkupplung.

Die Reaktion wurde durchgeführt und ein UV-Vis-Spektrum des Reaktionsgemischs gemessen (siehe Abbildung 77). Es fällt allerdings schwer, aus diesem Spektrum eine Aussage über den Erfolg der Reaktion zu treffen, da es sich um das rohe Reaktionsgemisch handelt.

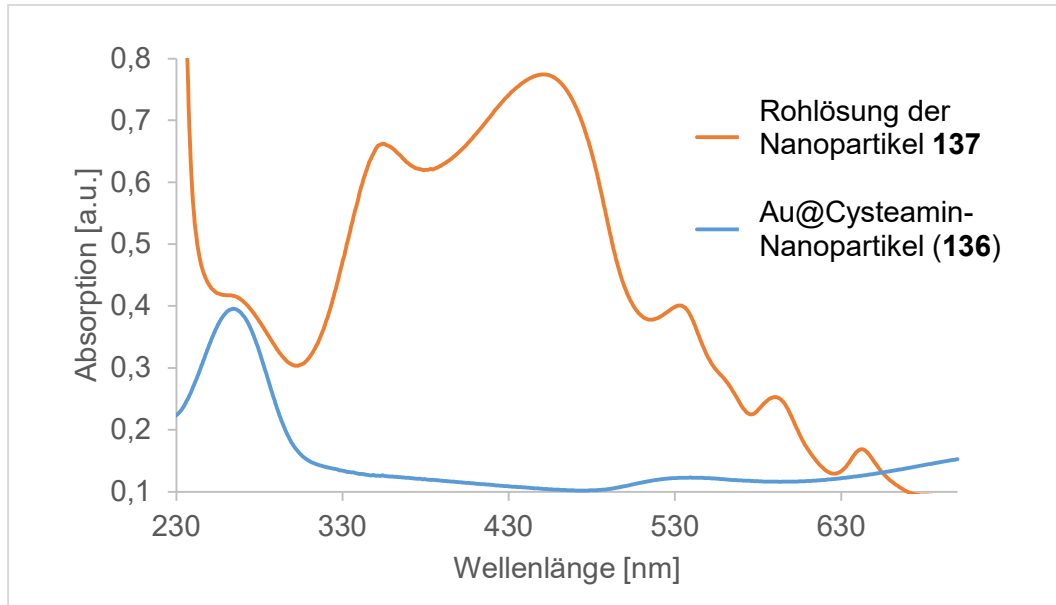


Abbildung 77: UV-Vis-Spektrum nach der Peptidkupplung (orange) im Vergleich zu den Cystein-AuNP **136** (blau) in Milli-Q-Wasser.

Im UV-Vis-Spektrum ist hauptsächlich die Absorptionen des PS PPIX (**39**) zu erkennen. Vermutlich befindet sich überschüssiger, unreaktierter PS im Rohprodukt, was die Intensität der Absorption im Vergleich zu Cystein-funktionalisierten AuNP (**136**) erklären würde. Es wurde versucht die Partikel von überschüssigen, nicht reagierten Substanzen durch Dialyse mit Milli-Q-Wasser zu trennen. Dabei agglomerierten die Partikel jedoch vollständig und konnten auch nicht wieder in Dispersion gebracht werden.

Anstelle der Citrat-stabilisierten AuNP (**134**) wurde nach einer Vorschrift von *Jang et al.* EDTA-stabilisierte AuNP (**139**) hergestellt (vgl. Abbildung 78).^[303]

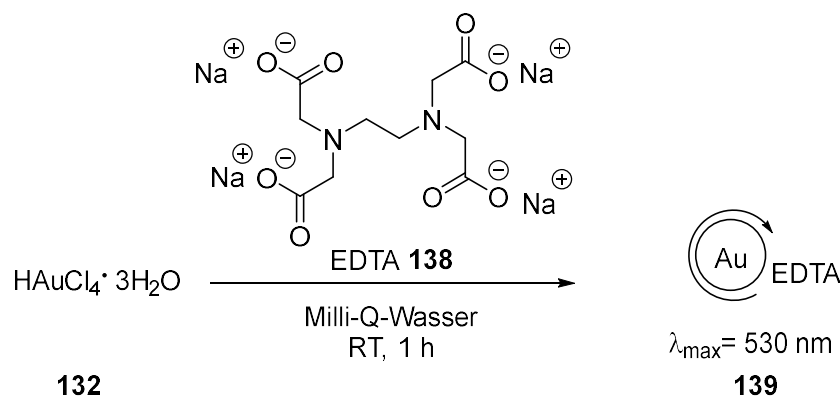


Abbildung 78: Synthese von EDTA-stabilisierten AuNP (**139**) nach *Jang et al.*^[303]

4. Ergebnisse und Diskussion

Während der Reaktion wurde eine Farbänderung von gelb nach rot beobachtet, was auch anhand des UV-Vis-Spektrums ersichtlich wird (vgl. Abbildung 79).

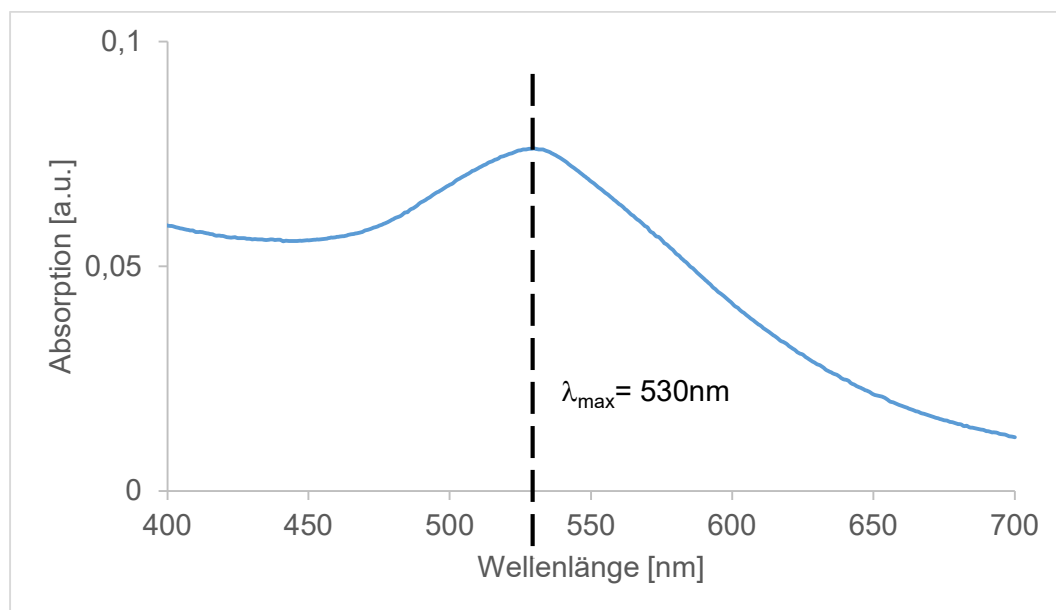


Abbildung 79: UV-Vis-Spektrum der EDTA-stabilisierten AuNP (139) in Milli-Q-Wasser.

Auch hier fand bereits nach kurzer Zeit eine irreversible Agglomeration statt, sodass die Partikel nicht weiter genutzt werden konnten.

Eine andere Herangehensweise war die Funktionalisierung mit Cysteamin (65) und anschließender Verknüpfung mit einem PS über die Aminfunktion. Dazu wurde nach einer Vorschrift von Gukowsky et al.^[304] die Funktionalisierung von Cysteamin (65) auf AuNP durchgeführt (vgl. Abbildung 80).

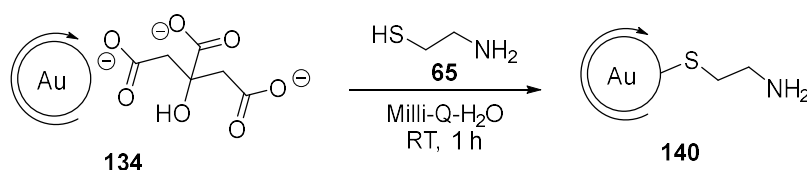


Abbildung 80: Synthese von AuNP@Cysteamin (140).

Die Konzentration des Cysteamins (65) sollte dabei nicht zu hoch sein, um eine Agglomeration zu verhindern, aber auch nicht zu gering, um ausreichende Stabilität und später möglichst viele Verknüpfungsstellen für PS zu generieren. Dafür wurde die Reaktion mit verschiedenen Cysteaminkonzentrationen getestet, um die höchstmögliche Konzentration zu finden, bevor die Partikel destabilisiert agglomerieren. Dies wurde mittels UV-Vis-Spektroskopie anhand der Oberflächenplasmonresonanz der Partikel beobachtet (vgl. Abbildung 81).

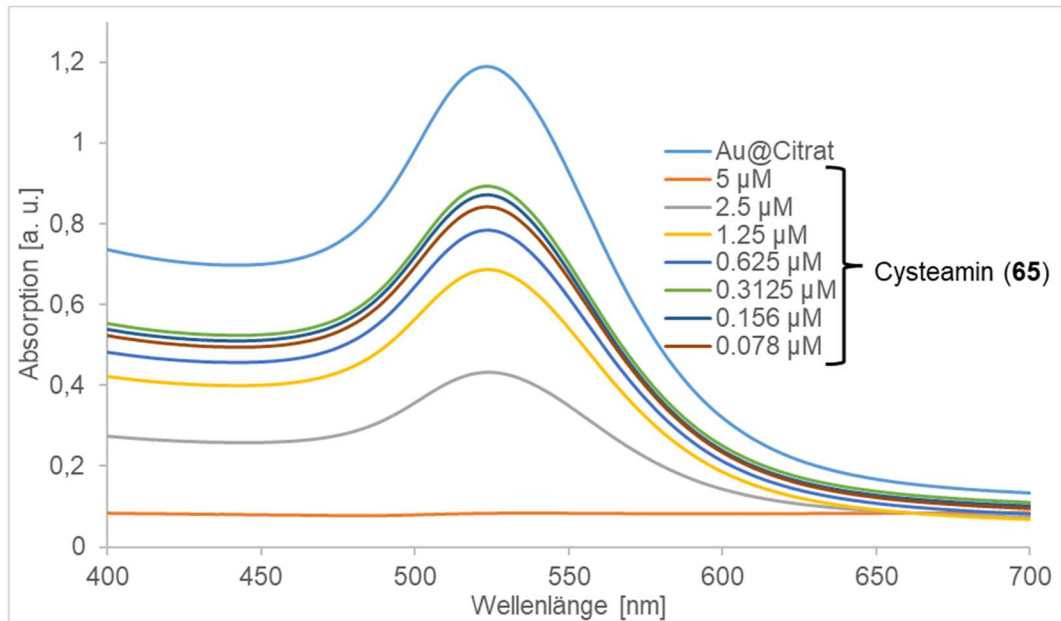


Abbildung 81: UV-Vis-Spektren der Au@Cysteamin-Nanopartikel (140) mit verschiedenen Konzentrationen an Cysteamin (65). Die angegebenen Konzentrationen entsprechen den Konzentrationen, die in der Reaktionslösung vorlagen. Die Spektren sind in Milli-Q-Wasser gemessen.

Es ist deutlich zu erkennen, dass die Intensität der Absorptionsbande mit steigender Cysteaminkonzentration abnimmt. Bei 5 μM Cysteamin (65) agglomerieren die Partikel sofort, was auch in Abbildung 82 mit bloßem Auge ersichtlich ist. Die Partikel werden dunkelblau und fallen zu Boden. Der Trend kehrt erst bei 0.3125 μM Cysteamin (65) um, sowohl höhere als auch niedrigere Konzentrationen scheinen die Partikel zu destabilisieren. Deshalb scheint 0.3125 μM als Konzentration am besten geeignet für weitere Funktionalisierungen.

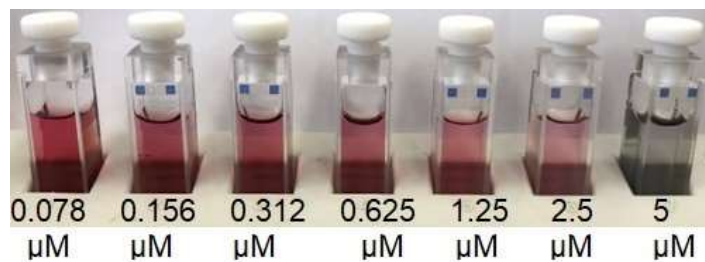


Abbildung 82: Küvetten mit Lösungen der Au@Cysteamin-Nanopartikel (140). Die Cysteamin-Konzentration steigt von links nach rechts.

Im nächsten Schritt wurde die Reaktion mit Cysteamin (65) für ausgewählte Konzentrationen wiederholt und nach einer Stunde jeweils 20 μl Glutaraldehyd (GA, (141)) (25%-ige Lösung in Wasser) hinzugegeben und für eine weitere Stunde gerührt (vgl. Abbildung 83). Dabei kondensiert das Amin 140 mit dem GA (141) zu Imin 142.

4. Ergebnisse und Diskussion

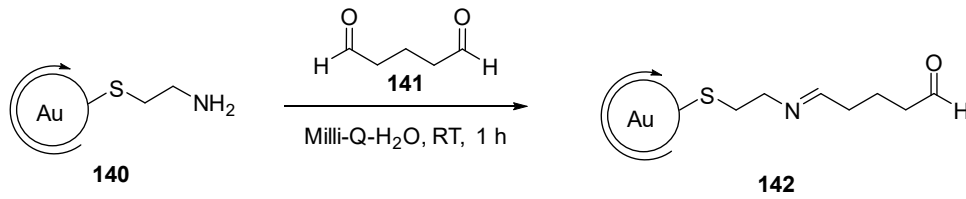


Abbildung 83: Kondensation der Au@cysteamin-Partikel (**142**) mit Glutaraldehyd (**141**).

Anschließend wurden die Reaktionsgemische UV-Vis-spektroskopisch untersucht (vgl. Abbildung 84).

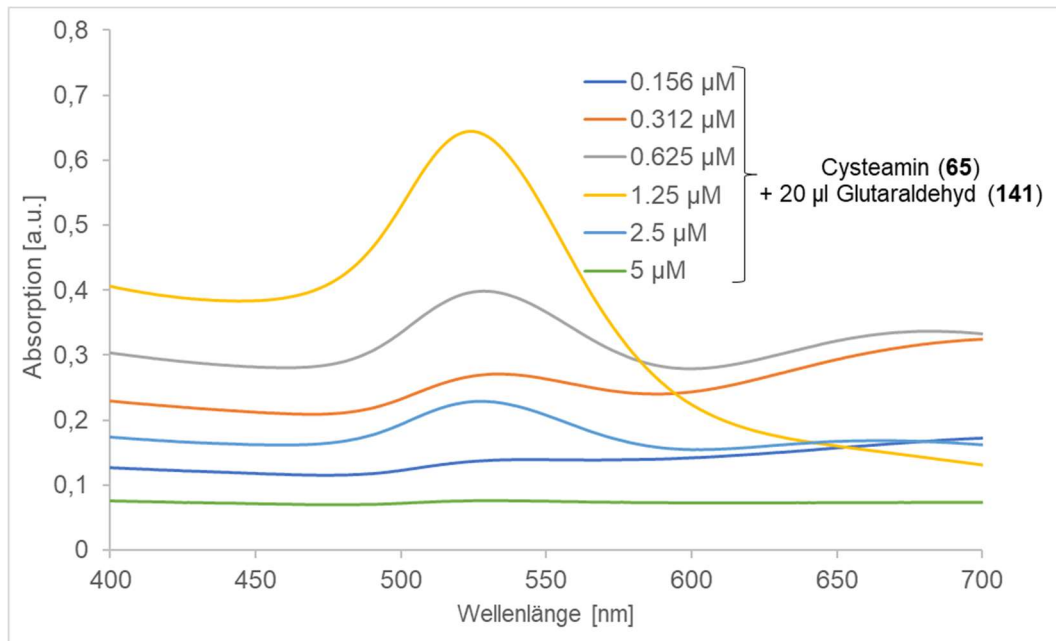


Abbildung 84: UV-Vis-Spektren der Reaktionslösungen von Au@cysteamin-Partikeln (**142**) mit verschiedenen Cysteaminkonzentrationen und anschließender Zugabe von 20 μ l Glutaraldehyd (**141**). Die Spektren sind in Milli-Q-Wasser gemessen.

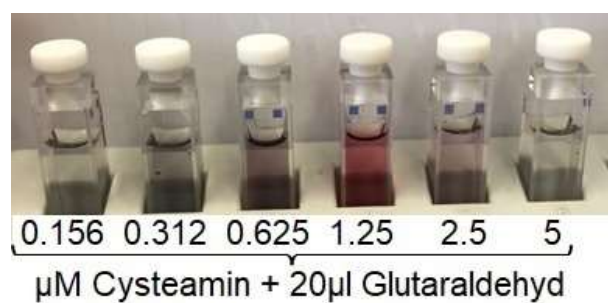


Abbildung 85: Küvetten mit Reaktionslösungen der Cysteamin-AuNP (**142**) nach Zugabe von je 20 μ l Glutaraldehyd (**141**).

Sowohl im UV-Vis-Spektrum (Abbildung 84) als auch aus Abbildung 85 wird ersichtlich, dass die Zugabe von GA (**141**) bei hohen als auch niedrigen Cysteaminkonzentrationen zur Destabilisierung der Partikel führt. Die Partikel agglomerieren dabei irreversibel. Im Vergleich zu den Spektren, die vor der Funktionalisierung mit Glutaraldehyd (**141**) gemessen wurden (Abbildung 81), sind nun die Partikel mit 0.625 μ M Cysteamin (**65**) stabiler, als die mit einer

Konzentration von 0.312 μM . Die Partikel mit einer Konzentration von 1.25 μM Cysteamin (**65**) zeigen nach der Funktionalisierung jedoch die stärkste Absorption. Die Stabilität muss also von der zusätzlichen Abschirmung der Partikel mit Glutaraldehyd (**141**) stammen: Mehr Cysteamin (**65**) auf der Oberfläche ermöglicht auch mehr Kondensationsreaktionen mit Glutaraldehyd (**141**), was die Partikel sterisch abschirmt. Eine zu hohe Konzentration dagegen wirkt sich kontraproduktiv aus, da hier die Wahrscheinlichkeit für mögliche intermolekulare Kondensationen zweier oder mehrerer Nanopartikel, z.B. zum Dimer **143**, denkbar ist (vgl. Abbildung 86).

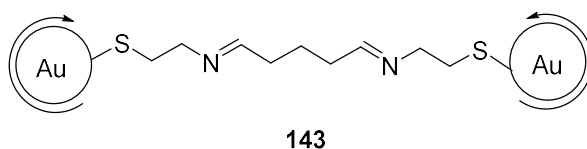


Abbildung 86: Mögliches Nebenprodukt **143** der Kondensation von Glutaraldehyd (**141**) und Au@Cysteamin-Nanopartikeln (**140**).

Aus diesem Grund wurde die Konzentration von 1.25 μM Cysteamin (**65**) ausgewählt und die Reaktion mit Glutaraldehyd (**141**) wiederholt. Zusätzlich wurde der über freie Aminogruppen verfügende PS **71** der Reaktion hinzugefügt. Dieser soll mit dem verbleibenden Aldehyd des Glutaraldehyds (**141**) kondensieren, um die Anbindung des PS **71** auf die Oberfläche der Partikel zu realisieren (vgl. Abbildung 87).

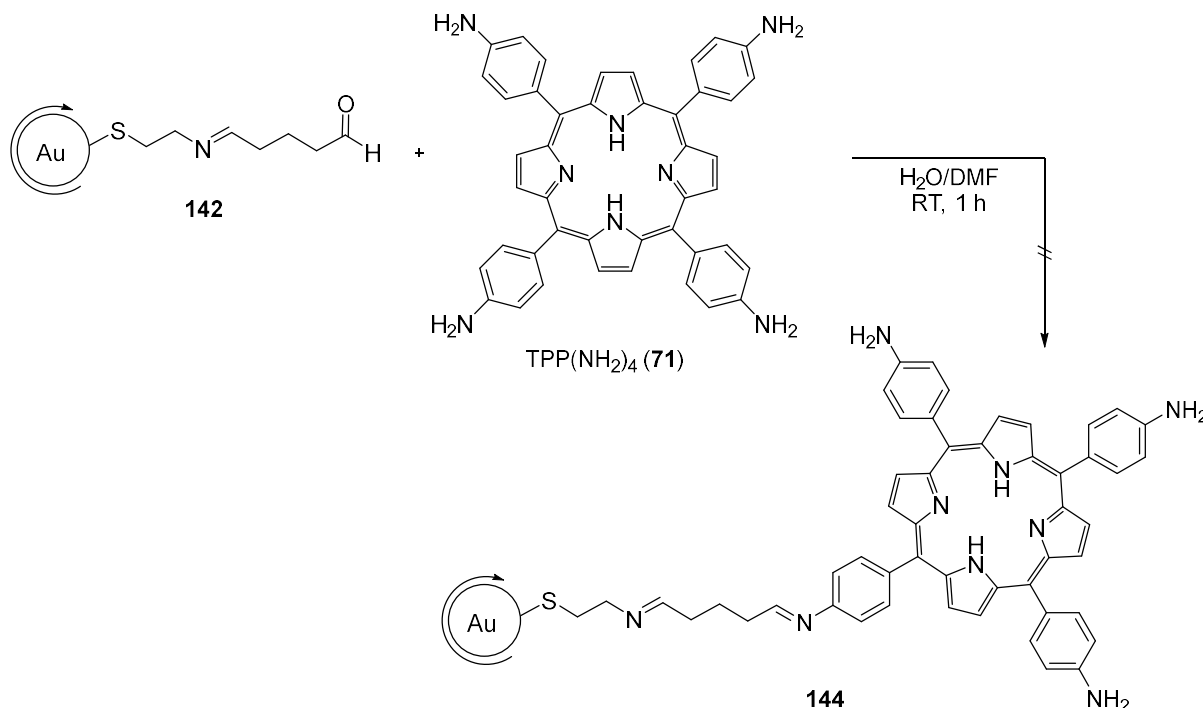


Abbildung 87: Funktionalisierung der Au@Cysteamine@Glutaraldehyd-Partikel (**142**) mit TPP(NH₂)₄ (**71**).

Eine Stammlösung des PS **71** wurde zu den Au@Cysteamine@GA-Partikeln (**142**) gegeben, wobei eine Endkonzentration von 0.5 mM des PS **71** erreicht wurde. Die Partikel

4. Ergebnisse und Diskussion

agglomerierten sofort und konnten nicht mehr dispergiert werden. Höchstwahrscheinlich sind auch hier intermolekulare Vernetzungen zu anderen Au@Cysteamin@GA-Partikeln (**142**) über das Porphyrin **71** dafür verantwortlich, da dieses potenziell vier Amine für eine Kondensation zur Verfügung stellt. Auch durch Herabsetzen der Porphyrinkonzentration in der Reaktion, konnte das Agglomerieren nicht verhindert werden. Schlussfolgernd scheinen diese Partikel auf Grund ihrer Instabilität nicht geeignet.

Alternativ wurde die Synthese von Polyethylenimin- (PEI, (**146**)) stabilisierten Partikeln getestet.

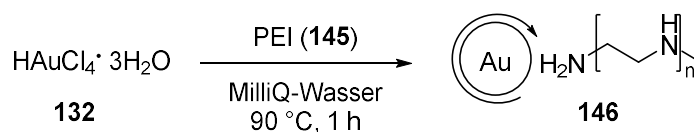


Abbildung 88: Synthese von Au@PEI-Nanopartikeln (**146**).

Dazu wurde eine wässrige Lösung aus $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (**132**) auf 90°C erhitzt und unter starkem Rühren eine wässrige PEI-Lösung (**145**) hinzugegeben. Der Reaktionsfortschritt konnte anhand einer dunkelroten Färbung der Reaktionslösung beobachtet werden. Anschließend wurden die Partikel durch TEM untersucht (vgl. Abbildung 89). Die Partikel wiesen im Schnitt einen Durchmesser von 10.7 nm auf.

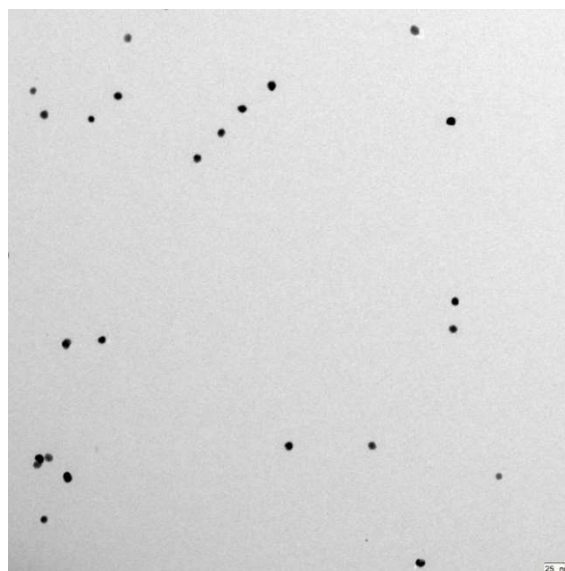


Abbildung 89: TEM-Aufnahmen der Au@PEI-Nanopartikel (**146**). Die Skala entspricht 25 nm.

Anschließend wurde die Verknüpfung der Partikel mit dem PS **71** getestet. Auch hier sollte diese Verknüpfung mit GA (**141**) erfolgen. Die Partikel agglomerierten jedoch bereits nach Zugabe des GA (**141**), was eine weitere Reaktion mit PS **71** nicht ermöglichte. Die Instabilität der Partikel ist auch im UV-Vis-Spektrum anhand der Absorptionsbande nach Zugabe von GA (**141**) zu beobachten (siehe Abbildung 90).

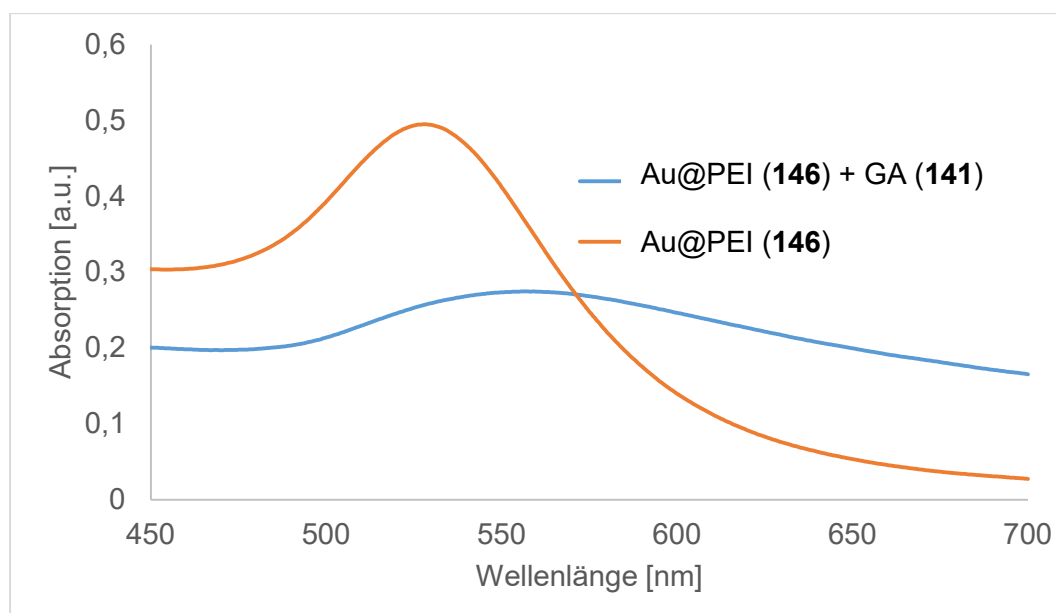


Abbildung 90: UV-Vis-Spektren der Au@PEI Partikel (146) und der Partikel nach der Reaktion mit Glutaraldehyd (141). Gemessen in Milli-Q-Wasser.

Die Absorptionsbande ist bathochrom verschoben und breiter, was für die Agglomeration der Partikel spricht. Dies kann wiederum durch die intermolekularen Kondensationen von bereits gebundenem Glutaraldehyd (141) mit anderen Au@PEI-Partikeln (146) erklärt werden.

Als ein generelles Problem bei der Handhabung mit Goldnanopartikeln tritt somit durchgehend eine ausgeprägte Empfindlichkeit gegenüber Reaktionsbedingungen mit der Konsequenz der Agglomeration auf. Aus diesem Grund wurde nach einer Vorschrift von *Mattern et al.*^[299] der Ligandenaustausch mit der bifunktionellen 11-Mercaptoundecansäure (MUDA, 68) durchgeführt, welches anschließend über eine Amidbindung mit einem PS mono-NH₂-TPP (148) verknüpft werden sollte (vgl. Abbildung 91). Die Verwendung des PS 148 vermeidet die zuvor diskutierten intermolekularen Verknüpfungen der Partikel, da dieser PS über nur ein Amin verfügt, welches der Kondensation mit GA (141) zur Verfügung gestellt wird. Die Synthese des PS 148 wird erst in Kapitel 4.1.3 thematisiert, da beide Arbeiten parallel stattfanden.

4. Ergebnisse und Diskussion

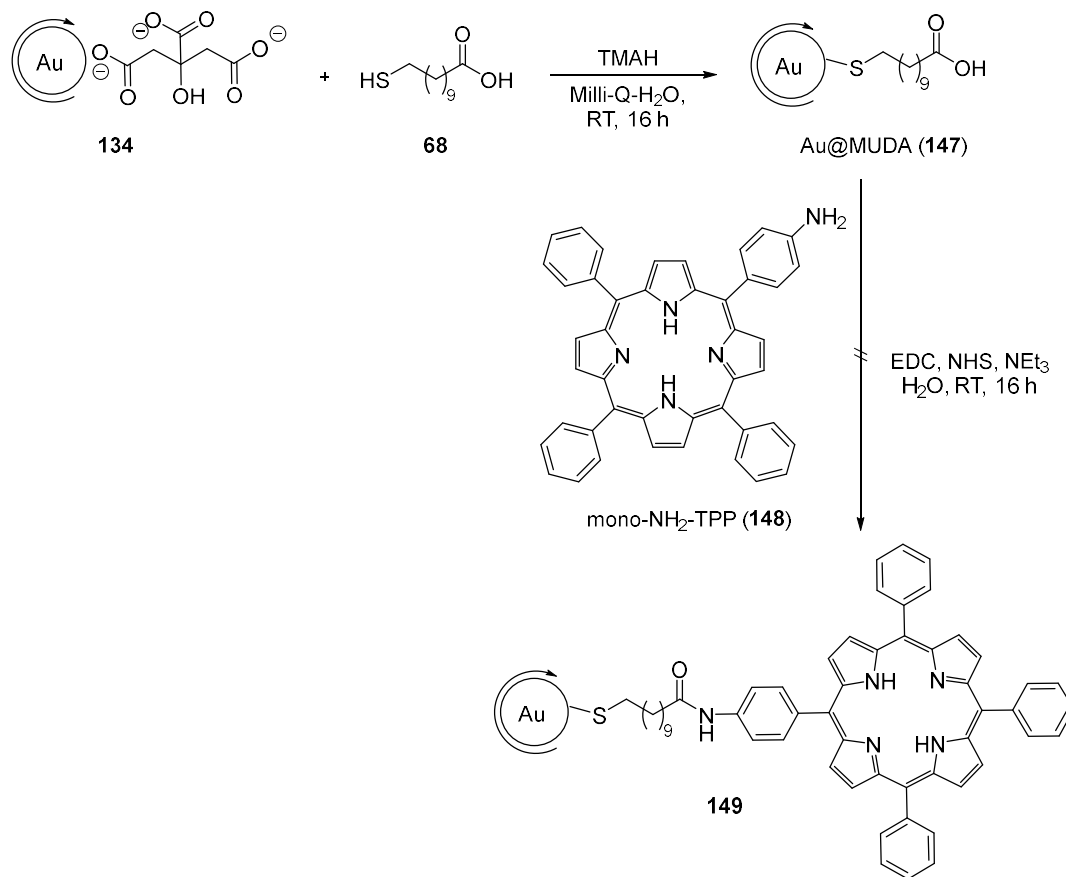


Abbildung 91: Synthese von Au@MUDA (147) und anschließende Reaktion mit mono-NH₂-TPP (148).^[299]

Der erste Schritt des Ligandenaustauschs mit MUDA (68) scheint nach Betrachtung des UV-Vis-Spektrums erfolgreich (vgl. Abbildung 92). Die Absorptionsbande ist leicht bathochrom verschoben und weniger intensiv, aber immer noch deutlich zu erkennen. Die verminderte Intensität spricht für das Agglomerieren einiger Partikel.

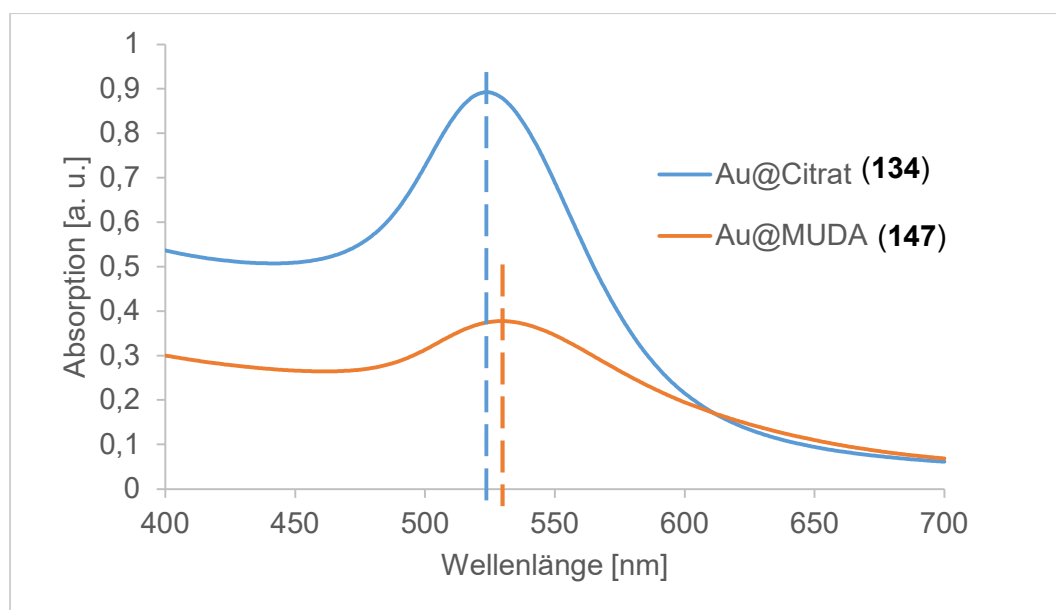


Abbildung 92: UV-Vis-Spektren der Au@Citrat (134) und Au@MUDA-Partikel (147) gemessen in Milli-Q-Wasser.

Die darauffolgende Reaktion mit dem PS **148** und anschließende Aufreinigung durch Dialyse führte erneut zur Agglomeration der Partikel, was sowohl im UV-Vis-Spektrum als auch im TEM beobachtet werden konnte.

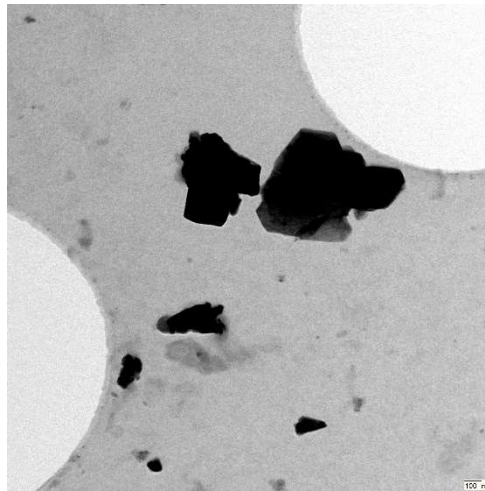


Abbildung 93: TEM-Bilder der agglomerierten Au@MUDA@mono-NH₂-TPP-Nanopartikel (**149**). Die Skala entspricht 100 nm.

Eine Funktionalisierung von Goldnanopartikeln mit PS **148** stellte sich somit als sehr schwierig heraus. Die Partikel sind sehr empfindlich unter den Reaktionsbedingungen und tendieren zur raschen Agglomeration. Aus diesem Grund wurde ein modifizierter Ansatz gewählt, in dem der PS **112** als stabilisierender Ligand schon während der Nanopartikelsynthese eingeführt wurde. Dazu wurde eine Vorschrift von *Zhang et al.*^[305] verwendet, in der selbst-anordnende Goldnanopartikel mit Alkylthioacetaten als adsorbierende Reagenzien synthetisiert werden. Analog wurde der bereits hergestellte PS **112**, der über eine Alkylthioacetat-Seitenkette verfügt, auf diese Vorschrift adaptiert (vgl. Abbildung 94).

4. Ergebnisse und Diskussion

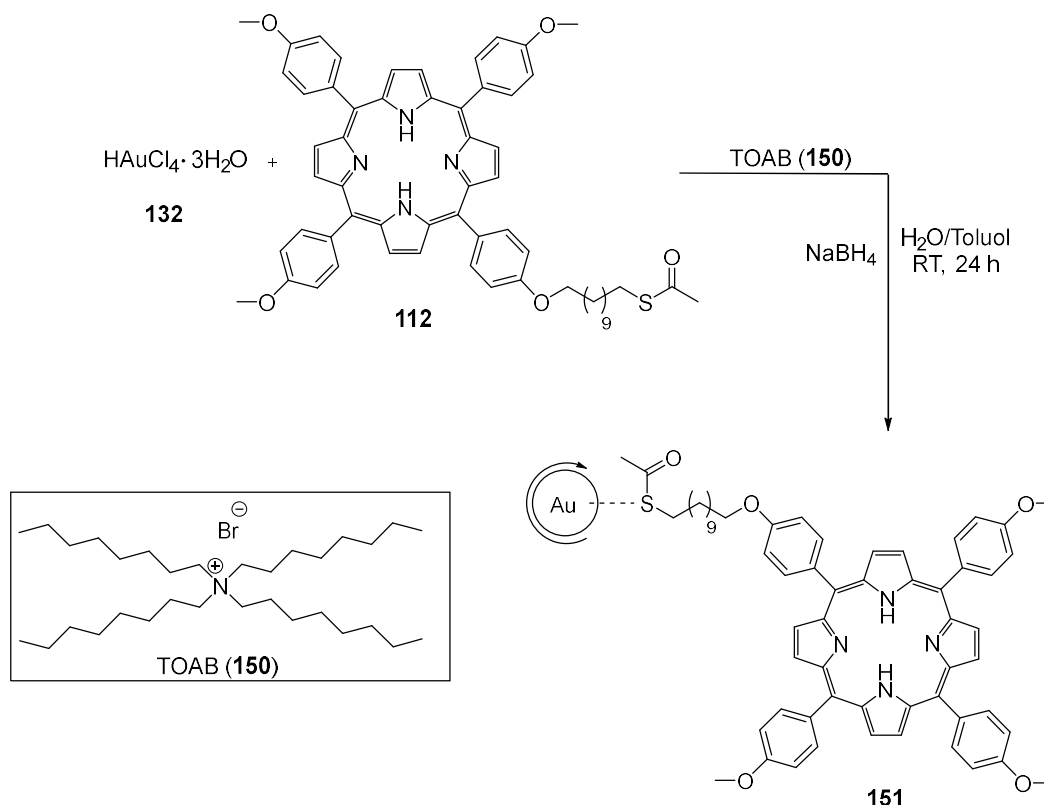


Abbildung 94: Synthese von Goldnanopartikeln **151** funktionalisiert mit PS **112**.

Die Zweiphasen-Synthese verläuft nach der *Brust-Schiffrin*-Methode.^[306] Dazu wurde Tetrachlorgoldsäure-Trihydrat (**132**) in Milli-Q-Wasser gelöst und Toluol mit einem Phasentransferkatalysator, in diesem Fall Tetraoctylammoniumbromid (TOAB, **150**), hinzugegeben und kräftig gerührt. Der Transfer in die organische Phase konnte visuell beobachtet werden, da die wässrige Phase farblos wurde und die organische Phase eine rote Farbe annahm. Anschließend wurde der PS **112** in Toluol gelöst und langsam zum Zwei-Phasen Gemisch hinzuge tropft. Eine frisch angesetzte NaBH₄-Lösung, die als reduzierendes Reagenz für die Tetrachlorgoldsäure (**132**) eingesetzt wird, wurde zum Ende hinzuge tropft. Die Aufarbeitung unterscheidet sich von den bislang verwendeten Methoden. Zunächst wurde durch Waschen mit Wasser der überschüssige Phasentransferkatalysator **150** abgetrennt und die organische Phase eingeeengt. Der Rückstand wurde in Ethanol aufgenommen, bei -40°C über Nacht gelagert und durch Zentrifugieren die Partikel als Präzipitat gesammelt. Zunächst wurde dadurch das TPP-Derivat **112**, welches nicht auf den Partikeln adsorbiert war, abgetrennt. Dies konnte durch NMR- und UV-Vis-Spektroskopie verifiziert werden. Der nach der Aufreinigung verbliebene Rückstand wurde unter dem TEM untersucht. Dabei konnten lediglich verwachsene Partikel detektiert werden, die vermutlich noch mit organischen Resten verunreinigt waren (siehe Abbildung 95).

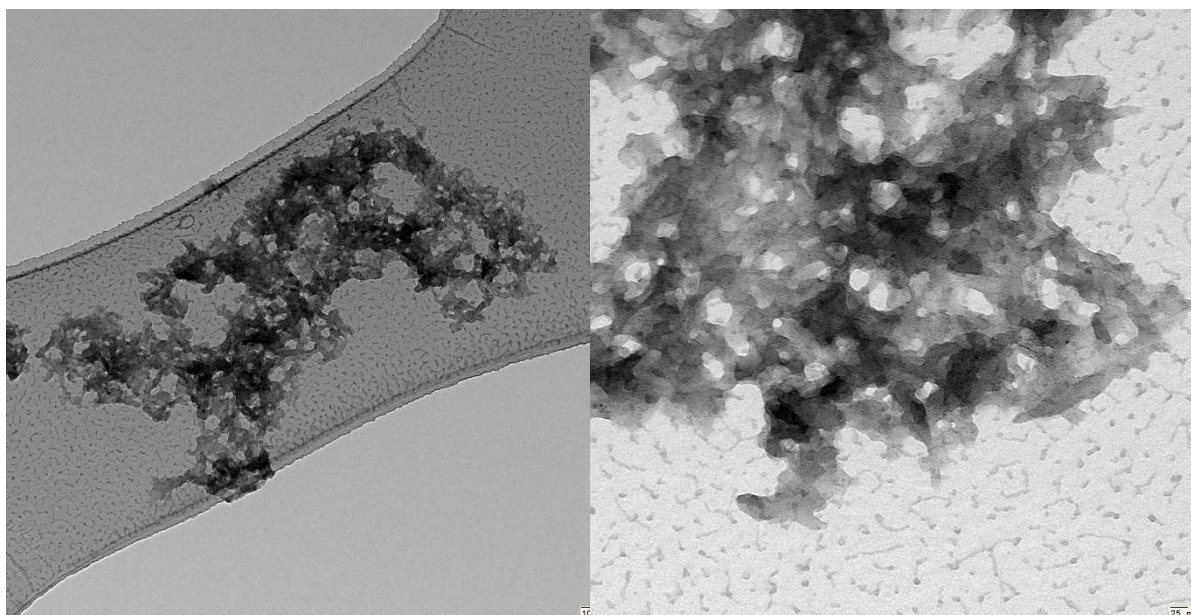


Abbildung 95: TEM-Aufnahmen nach der Reaktion und Aufreinigung. Die Skala entspricht links 100 nm und rechts 25 nm.

Die Reaktion wurde mehrmals wiederholt, auch unter Einsatz von Dodecanthiol als stabilisierender Ligand nach einer modifizierten Vorschrift von *Penon et al.*^[293] Jedoch gelang die Isolation von stabilen Nanopartikeln nicht.

Auch nach zahlreichen Syntheseversuchen konnten keine Goldnanopartikel funktionalisiert werden. Im Folgenden wurde daher der Fokus auf Silika-basierte Nanopartikel gelegt, die bereits nach wenigen Synthesen eine deutlich erleichterte Handhabung zeigten.

4.1.3 Konzeptrealisierung unter Verwendung von Silika Nanopartikel

Auch Silika-Nanopartikel (SiO_2 -NP) finden bereits Anwendung in der PDT.^[265, 307] Deshalb sollten SiO_2 -NP, sowohl mit einem PS als auch mit einem Radionuklid, bzw. einem Chelator für diesen, funktionalisiert werden. Dafür mussten zunächst geeignete PS und Chelatoren synthetisiert werden. Das bereits in Abbildung 42 (siehe Kapitel 4.1.2) gezeigte Konzept für AuNP sollte ebenfalls Anwendung für die Silika basierten Nanopartikel finden.

4.1.3.1 Synthese von PS zur Funktionalisierung von SiO_2 -NP

Als PS sind in der Literatur Porphyrine und ihre Derivate beschrieben (siehe Kapitel 2.3.6.1.10, Kenntnisstand). Das in Kapitel 4.1.2.2 bereits vorgestellte Porphyrinderivat **71**, welches über Aminogruppen verfügt, wurde synthetisiert. Diese sollen über die bereits angewandte Methode mit aminfunktionalisierten SiO_2 -Partikeln über Kondensation mit GA (**141**) verknüpft werden (siehe Kapitel 4.1.3.5).

Die Synthese des $\text{TPP}(\text{NH}_2)_4$ (**71**) wurde nach der klassischen *Rothemund* Synthese, nach einer Vorschrift von *Yao et al.*^[308] durchgeführt (vgl. Abbildung 96).

4. Ergebnisse und Diskussion

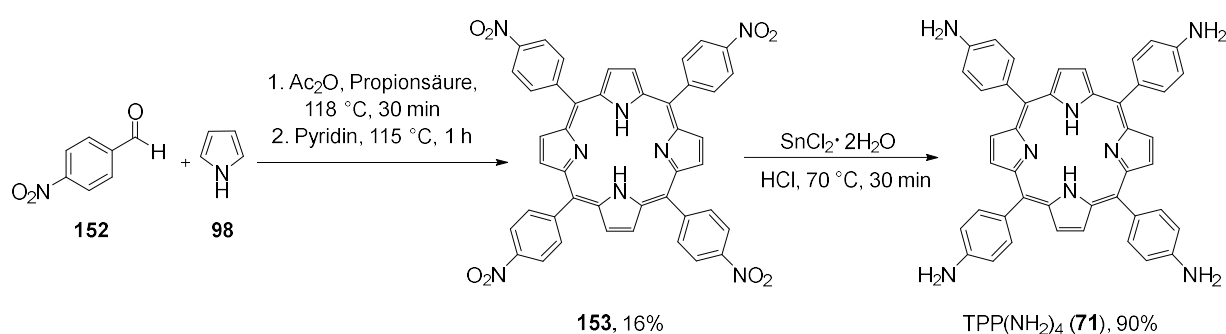


Abbildung 96: Synthese des TPP(NH₂)₄ (71) nach Yao et al.^[308]

Die Ausbeute für den ersten Reaktionsschritt ist erwartungsgemäß gering. Dies liegt an der Bildung von Nebenprodukten, vor allem den Oligomeren aus Pyrrol (98).^[292] Das Zwischenprodukt 153 wurde direkt zum entsprechenden TPP(NH₂)₄ (71) reduziert. Über zwei Stufen konnte so eine Ausbeute von 14% für das Porphyrin 71 erzielt werden.

4.1.3.2 Synthese geeigneter Chelatoren

Da die Synthesen der DOTA-Derivate für die Goldnanopartikel problematisch verliefen, wurden ebenfalls Metallkomplexe aus Porphyrin 71 synthetisiert. Dazu wurden die Metalle Kupfer, Gallium und Yttrium gewählt (siehe Abbildung 97), da sie jeweils Isotope besitzen, die als β -Strahler eine potenzielle Quelle für *Cerenkov*-Strahlung darstellen.^[239] Dieser Ansatz hätte den Vorteil, dass der PS gleichzeitig das Radionuklid komplexieren kann, sodass PS und Lichtquelle als „2-in-1“-Konstrukt mit den SiO₂-Partikeln verknüpft werden können. Dies erspart den zusätzlichen Syntheseschritt für die Komplexierung des Radionuklids und gleichzeitig vereinfacht es die Funktionalisierung der Nanopartikel. Es ist ebenfalls denkbar, dass die Komplexierung der Nuklide als letzte Reaktion erfolgt, was aus Strahlenschutzgründen und in Bezug auf die Halbwertszeit der Radionuklide am sinnvollsten wäre.

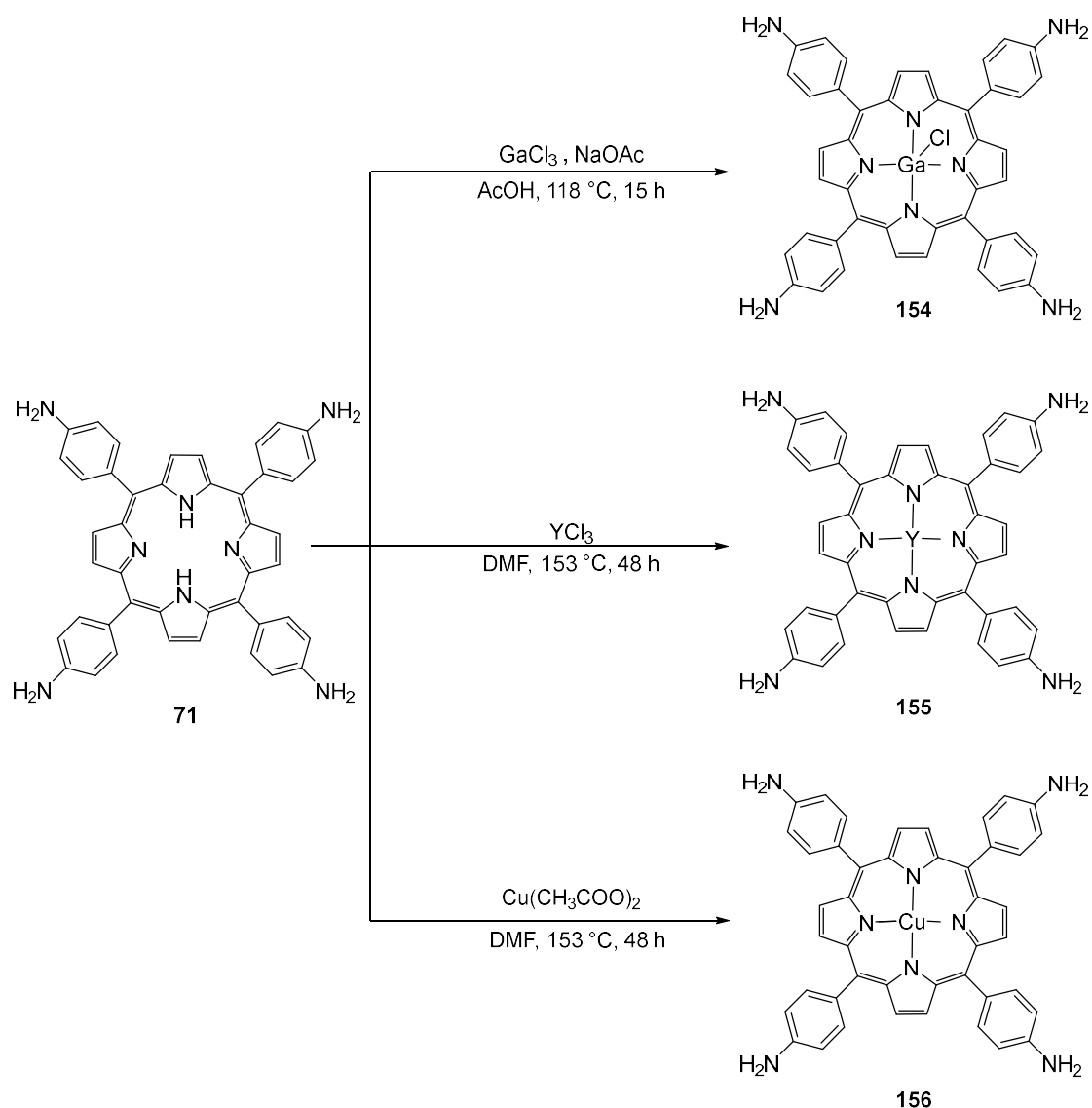


Abbildung 97: Synthese von Metallkomplexen **154**, **155** und **156** mit TPP(NH₂)₄ (**71**).

Die Reaktionsbedingungen für die Komplexierung der Metalle sind harsch und könnten bei der Übertragung auf die Synthese mit radioaktiven Isotopen bezüglich der Handhabung ein Problem darstellen. Allerdings wird dort in wesentlich kleinerem Maßstab gearbeitet und es würde genügen, wenn nur einige der Porphyrine, die auf der Oberfläche der Nanopartikel gebunden sind, ein Radionuklid komplexieren. So ist es denkbar, dass ausgehend von einem Radionuklid mehrere Porphyrine in der direkten Umgebung angeregt werden und ¹O₂ generieren können.

Die Charakterisierung der Komplexe über NMR-Analytik erwies sich auf Grund der schlechten Löslichkeit als schwierig und ließ keine Aussagen über den Erfolg der Synthese zu. Die schlechte Löslichkeit spricht aber zumindest dafür, dass Porphyrin **71** nicht mehr in der ursprünglichen Form vorliegt. Mit massenspektrometrischen Messungen konnte der Kupferkomplex **156** eindeutig nachgewiesen werden. Die Komplexe, die bei der Reaktion mit Yttriumchlorid und Galliumchlorid entstanden sind, konnten nicht im Massenspektrum

4. Ergebnisse und Diskussion

detektiert werden. Deshalb wurden weitere Analysen durchgeführt, um die entstandenen Produkte zu charakterisieren.

Es wurden UV-Vis-Spektren der erhaltenen Substanzen gemessen und diese mit dem Substrat **71** verglichen (siehe Abbildung 98).

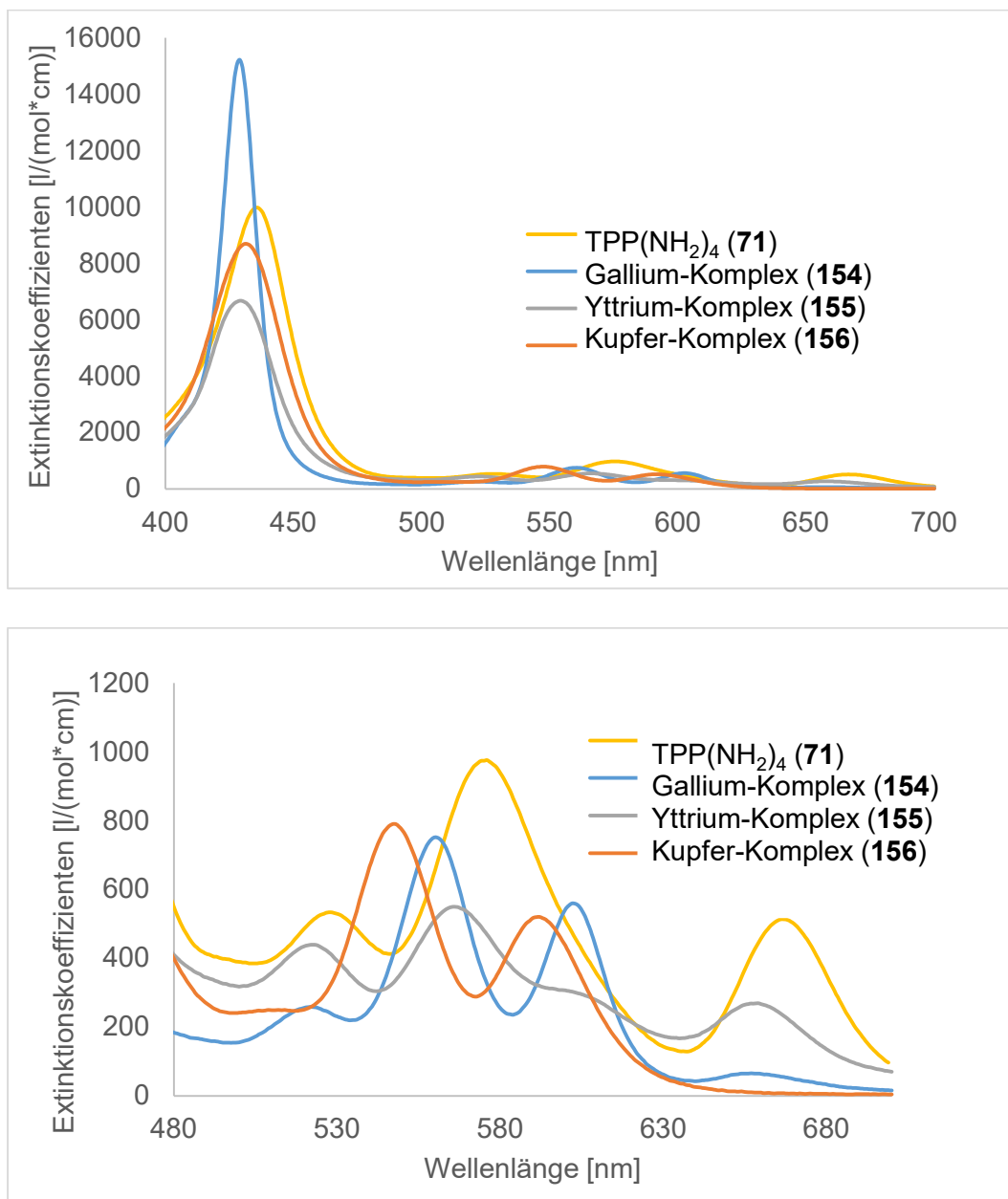


Abbildung 98: Oben: UV-Vis-Spektren der Metallkomplexe **154**, **155** und **156** im Vergleich zum freien TPP(NH₂)₄ (**71**). Unten: Vergrößerungsausschnitt. Gemessen in DMF.

Es ist ein deutlich hypsochromer Shift der *Soret*-Bande für die Metallkomplexe zu beobachten (Abbildung 58, oben). Bei der Betrachtung der Spektren im Bereich von 500-650 nm (Abbildung 98, unten) ist zu erkennen, dass die Q-Banden des Kupferkomplexes im Vergleich zum ursprünglichen Porphyrin **71**, bathochrom verschoben sind. Außerdem sind nur noch zwei, statt drei Q-Banden deutlich zu erkennen, was auf die symmetrischere Anordnung des

Porphyrins durch die Komplexierung eines Metalls zurückzuführen ist. Diese Banden werden dann auch als α - und β -Banden bezeichnet. Hier ist der Extinktionskoeffizient der α -Bande größer als der Extinktionskoeffizient der β -Bande, was für einen stabilen, quadratisch-planaren Metall-Komplex spricht.^[309]

Tabelle 6: Wellenlängen (in nm) der Soret- und Q-Banden der verschiedenen TPP(NH₂)₄-Metallkomplexe im Vergleich.

	TPP(NH ₂) ₄ (71)	[Ga(TPP(NH ₂) ₄)] (154)	[Y(TPP(NH ₂) ₄)] (155)	[Cu(TPP(NH ₂) ₄)] (156)
Soret-Bande [nm]	436	429	429	431
Q-Banden [nm]	528, 576, 667	522, 560, 602, 657	522, 566, 598, 657	548 (α), 592 (β)

Im Absorptionsspektrum des Yttriumkomplexes **155** sind lediglich breitere und weniger intensive Absorptionsbanden zu beobachten, die auch auf die schlechte Löslichkeit zurückzuführen sind. Sowohl im Spektrum des Yttrium- **155** als auch beim Galliumkomplex **154** werden vier Q-Banden detektiert, die im Vergleich zum freien Porphyrin **71** nicht bathochrom verschoben sind. Dies spricht zunächst nicht dafür, dass die Metallkomplexe gebildet wurden. Lediglich die Verhältnisse der Intensitäten bzw. Extinktionskoeffizienten bei 560 nm und 602 nm des Galliumkomplexes **154** ähneln denen des eindeutig nachgewiesenen Kupferkomplexes **156** bei 548 nm und 592 nm, was eventuell dafürsprechen könnte, dass der Galliumkomplex **154** ebenfalls entstanden ist. Die zusätzlichen Banden bei 522 nm und 657 nm sprechen jedoch nicht für eine symmetrische Anordnung des Porphyrins, könnten aber auch von nicht abgetrenntem unreaktiertem TPP(NH₂)₄ (**71**) stammen. Die Bindungssituation für Yttrium in Porphyrinen ist auf Grund der Größe des Yttriumions komplizierter als für Kupfer und Gallium. Der Makrozyklus des Porphyrins erlaubt die Komplexierung von Ionen mit einem Radius von 55-80 pm. Cu(II) mit 54 pm und Ga(III) mit 62 pm passen somit in den Makrozyklus, wobei Yttrium(III) mit 90 pm^[78] ein sogenanntes SAT-Metallporphyrin (SAT: englisch: sitting-atop, deutsch: aufsitzend) bildet (siehe Abbildung 99).^[309] Dadurch kann auch das Absorptionsspektrum anders erscheinen, als das der üblichen Porphyrinmetallkomplexe.

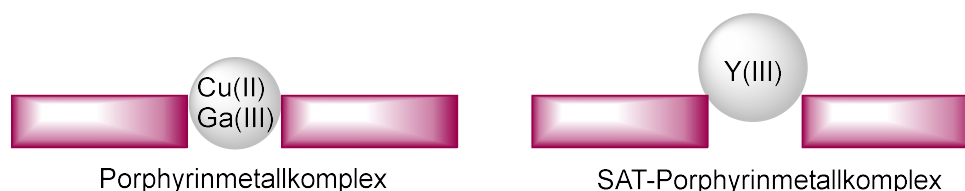
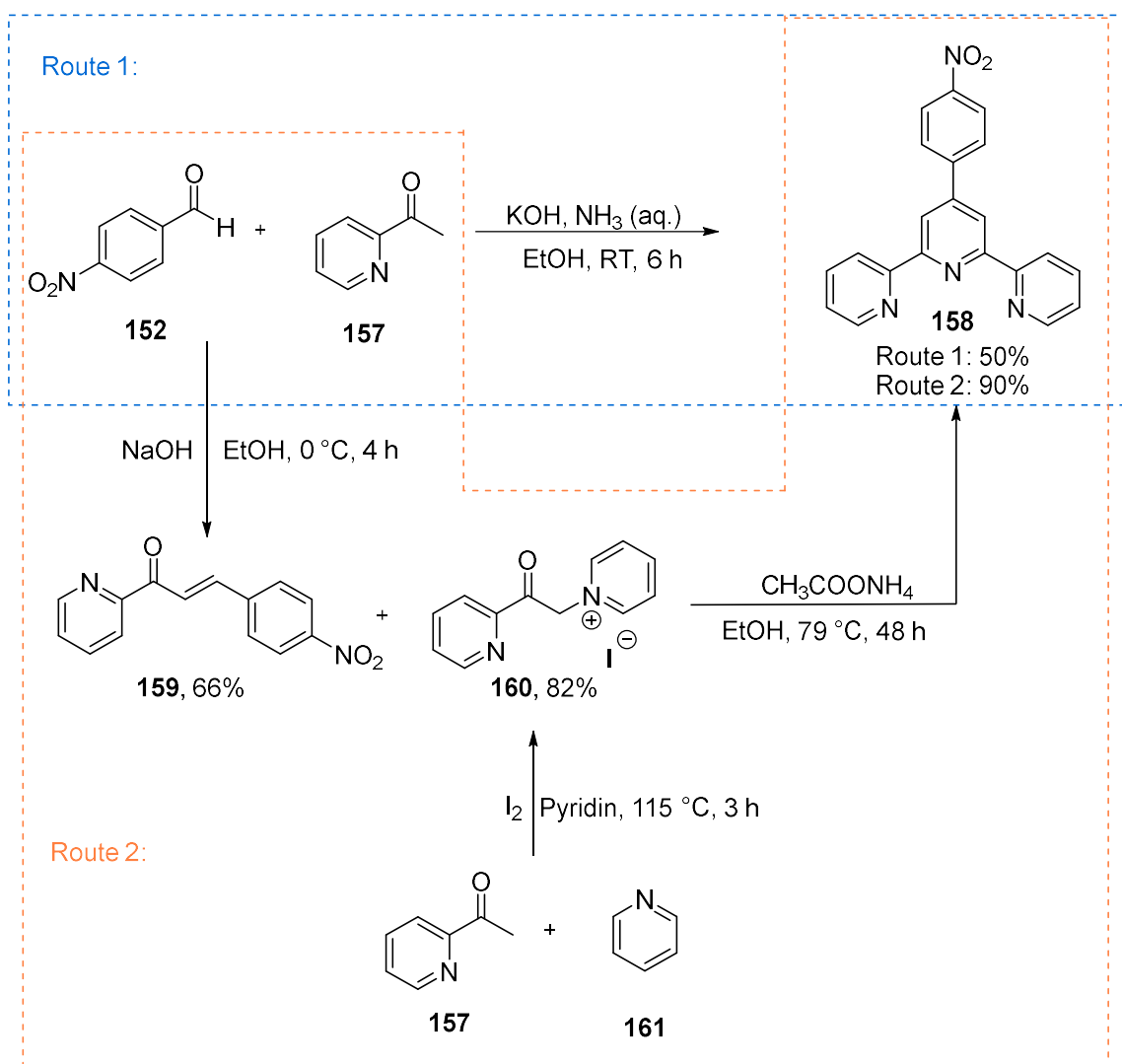


Abbildung 99: Schematische Darstellung der Koordination in Porphyrinmetallkomplexen mit Cu(II) und Ga(III) (links) und SAT-Porphyrinmetallkomplexen mit Y(III) (rechts). Aus ^[309].

Auf Grund der durchgeführten Analytik ist zusammenzufassen, dass der Kupferkomplex **156** des TPP(NH₂)₄ (**71**) entstanden ist. Im Falle der Gallium- **154** und Yttriumkomplexe **155** kann keine eindeutige Aussage getroffen werden. Die entsprechenden Absorptionsbanden sind zwar leicht verschoben, auch die veränderte Löslichkeit der Substanzen im Vergleich zum freien Porphyrin **71** gaben Hinweise auf das Entstehen der Metallkomplexe, jedoch konnte weder mittels Massenspektrometrie noch mit NMR-Spektroskopie eindeutig die Existenz der Komplexe nachgewiesen werden. Auch die Absorptionsspektren der entstandenen Substanzen sind nicht eindeutig zu interpretieren.

4.1.3.3 Terpyridin als PS und Chelator

Auf die gleiche Weise kann Amino-Phenylterpyridin (**162**) als 2-in-1-Reagenz verwendet werden. Es ist in der Literatur bereits als Komplexierungsreagenz vieler Metalle beschrieben und auch die Fähigkeit ¹O₂ zu generieren wird diskutiert.^[310, 311] Für die Realisierung des Konzepts wurde das Terpyridin-Derivat **162** synthetisiert, welches über das Amin mit Glutaraldehyd (**141**) auf aminfunktionalisierte SiO₂-Partikel kondensiert werden kann. Dazu wurde zunächst das entsprechende Nitro-Derivat **158** hergestellt und im nächsten Schritt zum Amin reduziert. Zwei verschiedene Syntheserouten wurden parallel durchgeführt. Eine Eintopf-Kröhnke-Pyridin-Synthese^[312] nach einer Vorschrift von Wang und Hanan^[313] (Abbildung 100, Route 1) und eine klassische Kröhnke-Pyridin-Synthese nach Trigo-López et al.^[314], für die zunächst die Substrate **159** und **160** hergestellt werden mussten (Abbildung 100, Route 2).

Abbildung 100: Synthese von **158** über eine *Kröhnke*-Pyridin-Synthese.

Die Ausbeuten konnten in beiden Syntheserouten literaturgemäß reproduziert werden. Route 1 mit 50% Ausbeute und Route 2 mit einer Gesamtausbeute von 48% über drei Schritte sind vergleichsweise effizient, sodass als nächstes die Reduktion der Nitrogruppe durchgeführt wurde. Auch hier wurden verschiedene Routen getestet, da die Reduktion mit Palladium auf Kohle nach der Vorschrift von *Lainé* et al.^[315] zunächst keinen Umsatz erzielte (vgl. Abbildung 101).

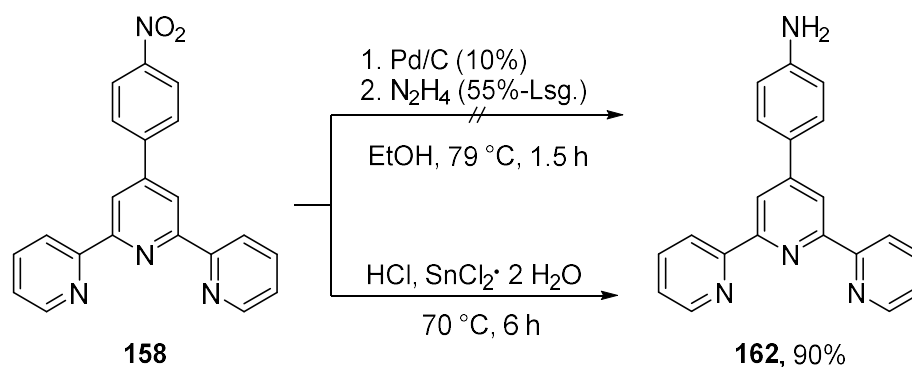


Abbildung 101: Reduktion der Nitrogruppe zum Amin **162**.^[314, 315]

Der Misserfolg der Reduktion mit Palladium auf Kohle ist vermutlich auf einen nicht mehr aktiven Katalysator zurückzuführen. Die Reduktion über Zinnchlorid nach *Trigo-López et al.*^[314] erzielte das Amin **162** in einer Ausbeute von 90%.

Es wurden ebenso Synthesen mit Amin **162** zur Komplexierung mit Kupfer, Gallium und Yttrium durchgeführt, um die Eignung der radioaktiven Isotope ^{64}Cu , ^{68}Ga und ^{90}Y für die spätere Anwendung auf das angestrebte Konzept zu testen (siehe Abbildung 102).

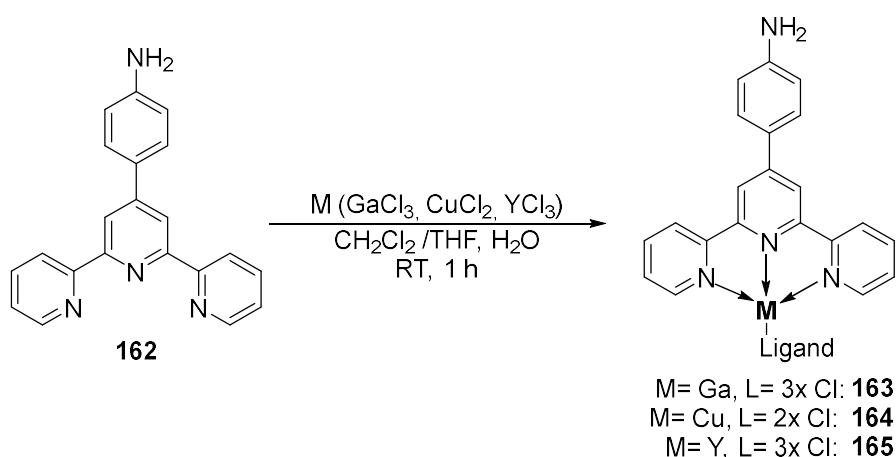


Abbildung 102: Synthese der Metallkomplexe **163**, **164**, und **165**.

Bereits unmittelbar nach Zugabe des Gallium- und Kupfersalzes konnte ein Farbumschlag und das Ausfallen eines Feststoffs beobachtet werden. Bei der Reaktion mit Yttriumchlorid änderte sich die Farbe nicht, jedoch konnte ebenfalls das Ausfallen eines Feststoffs wahrgenommen werden. Auch nach der Aufreinigung und Trocknung waren die farblichen Unterschiede bereits mit dem bloßen Auge zu erkennen (siehe Abbildung 103).

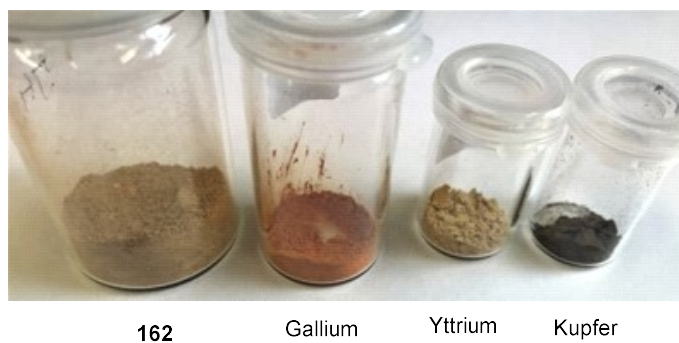


Abbildung 103: Amin **162** und erhaltene Proben nach der Reaktion mit verschiedenen Metallsalzen.

Der Feststoff, der aus dem Experiment mit YCl_3 hervorging, unterscheidet sich optisch allerdings kaum vom Amin **162**. Die erhaltenen Proben wurden ebenfalls UV-Vis-spektroskopisch untersucht (siehe Abbildung 104). Auf Grund der unterschiedlich starken Extinktionskoeffizienten ist das Amin **162** in einem separaten Spektrum abgebildet.

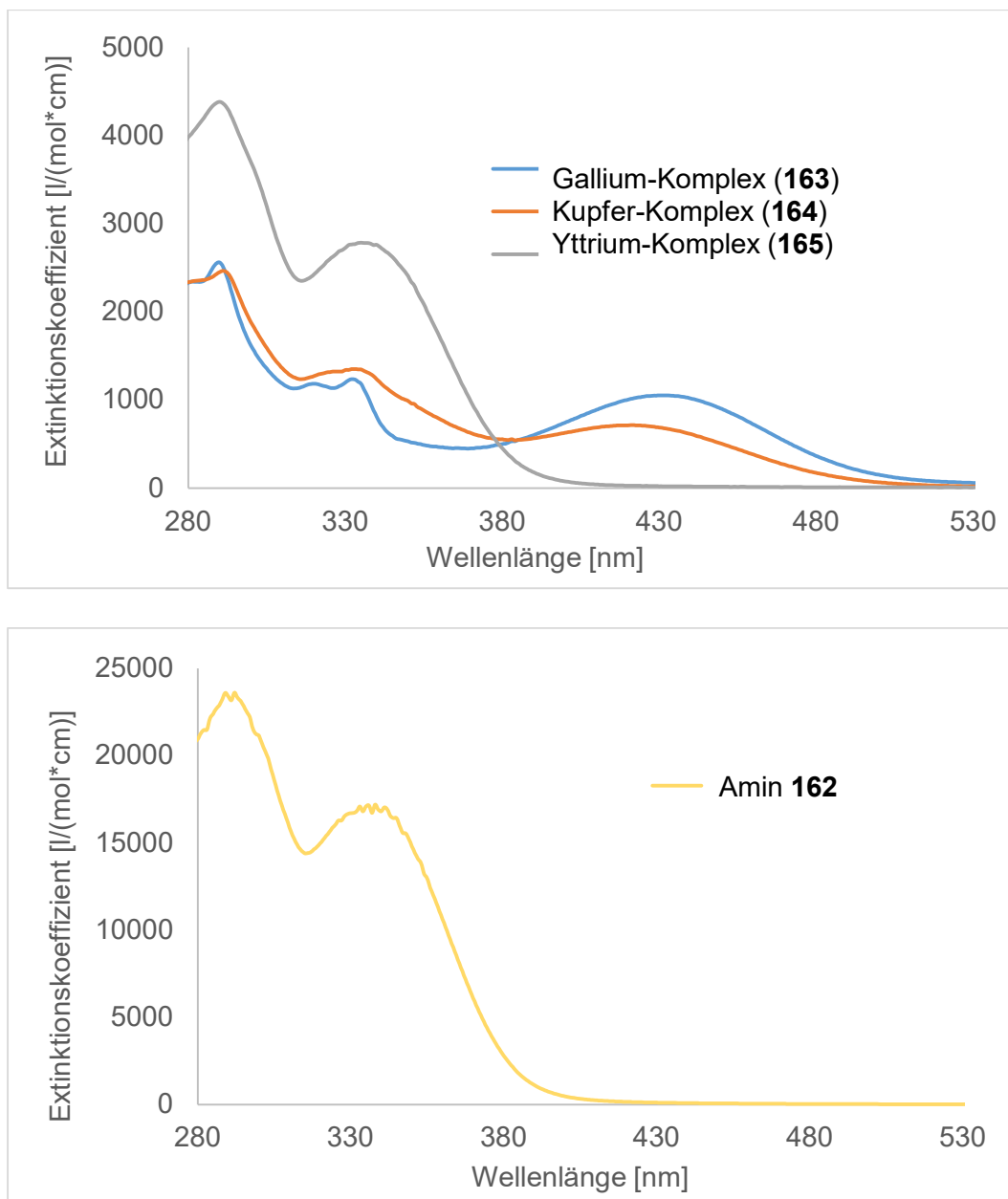


Abbildung 104: UV-Vis-Spektren der erhaltenen Metallkomplexe **163**, **164** und **165** (oben) und des Amins **162** im Vergleich (unten). Gemessen in DMF.

Beim Vergleich des Spektrums des freien Amins **162** mit dem des vermeintlichen Yttriumkomplexes **165** ist, außer in der Extinktion, kein Unterschied im Absorptionsverhalten zu erkennen. Im Gegensatz dazu weisen die Komplexe mit Gallium und Kupfer eine zusätzliche Absorptionsbande (431 nm bzw. 421 nm) auf, die für einen MLCT (Metal-to-ligand charge transfer)-Übergang spricht. Diese Absorption wird durch die Anregung eines Elektrons aus dem d-Orbital des Metalls in ein π -Orbital des Liganden beschrieben, die für den Yttriumkomplex nicht detektiert wird. Dies spricht dafür, dass der Yttriumkomplex **165** nicht entstanden ist. Gleiche Ergebnisse lieferte die massenspektrometrische Untersuchung der Substanzen. Der Gallium-Komplex **163** und der Kupfer-Komplex **164** konnten eindeutig nachgewiesen werden, der Yttrium-Komplex **165** nicht.

4.1.3.4 Synthese der SiO₂-Partikel

In Zusammenarbeit mit *Johannes Hohnsen* wurden die Synthese und auch die Funktionalisierung der Silika-NP durchgeführt. Zunächst wurden SiO₂-Partikel (**167**) nach der *Stöber*-Methode hergestellt.^[316] Dafür wurde zu einer Mischung aus Ethanol, Ammoniak und Milli-Q-Wasser ein Tetraalkylsilikat unter Rühren hinzugegeben. In diesem Fall wurde das Tetraethylorthosilicat (**166**) benutzt (vgl. Abbildung 105).

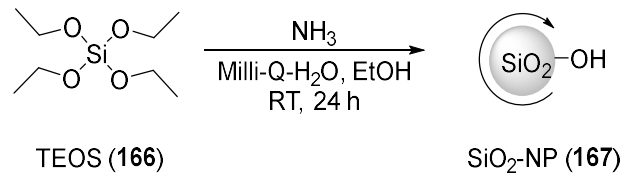


Abbildung 105: *Stöber*-Synthese zur Herstellung von SiO₂-Nanopartikeln (**167**).

Die Größe der dabei entstehenden Partikel kann anhand mehrerer Faktoren, wie der Konzentration der Reagenzien, Temperatur und Zutropfgeschwindigkeit, beeinflusst werden. Es wurden verschiedene Parameter getestet, welche in Tabelle 7 zusammengefasst sind. Dazugehörige Histogramme zur Größenverteilung der Partikel sind in Kapitel 6.2.3.2 abgebildet.

Tabelle 7: Volumina der eingesetzten Reagenzien für die *Stöber* Synthese, Zutropfgeschwindigkeit von TEOS (**166**) und daraus resultierende Größen der Nanopartikel.

V(NH ₃) [ml]	V(EtOH) [ml]	V(H ₂ O) [ml]	V(166) [ml]	Zutropfgeschwindigkeit (166) [μl/min]	Durchmesser der NP [nm]
1.75	90	30	5.6	50	75±10
1.75	90	30	5.6	100	85±12
0.3	22.6	8.1	2	100	114±14
1.86	31.5	13.5	3.1	620	440±36
11.0	90.5	32.5	7.75	775	465±42
22.5	90.5	32.5	7.75	775	547±47

Aus den erhaltenen Ergebnissen ist abzuleiten, dass die Zutropfgeschwindigkeit in Zusammenhang mit der Partikelgröße steht. Je schneller TEOS (**166**) hinzugegeben wird, desto größere Partikel entstehen. Die erhaltenen Partikel konnten unter einem TEM auf ihre Größe und Form untersucht werden. Es wurde eine Standardabweichung von circa ±10% des Durchmessers ermittelt. Die Partikel waren dabei alle kugelförmig. Abbildung 106 zeigt exemplarisch eine TEM-Aufnahme der 85 nm großen SiO₂-NP.

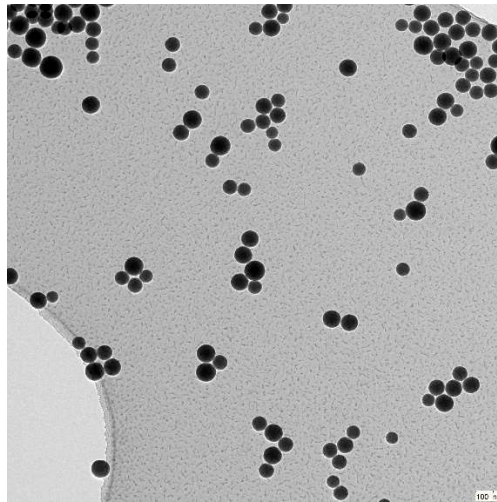


Abbildung 106: Beispielhaftes TEM-Bild der 85 nm großen SiO₂-Nanopartikel (**167**).

Im IR-Spektrum der Partikel **167** konnten die charakteristischen -OH und Si-OH-Schwingungen der Partikel bei 3300, 1069, 960 und 780 cm⁻¹ detektiert werden.

4.1.3.5 Funktionalisierung der SiO₂-Partikel

Nach der Vorschrift von *Mathur et al.*^[317] wurden die erhaltenen SiO₂-Partikel (**167**) mit APTMS (**168**) umgesetzt, um auf der Oberfläche eine Aminogruppe zur weiteren Verknüpfung, z.B. mit einem PS, zu bieten (vgl. Abbildung 107).

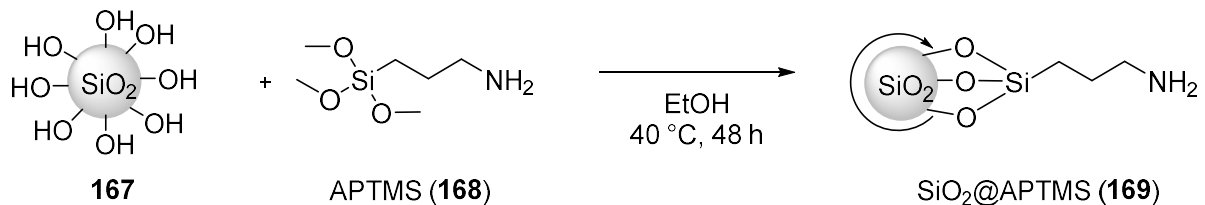


Abbildung 107: Synthese von SiO₂@APTMS-Partikeln (**169**).

Die erhaltenen Partikel **169** wurden mit verschiedenen Methoden analysiert. Im IR-Spektrum konnte kein Unterschied zu den SiO₂-Partikeln (**167**) festgestellt werden. Mit einer Methode von *Siribbal et al.*^[318] wurde versucht, das Amin auf der Oberfläche nachzuweisen. Dazu wurden die Partikel vor und nach Zugabe von Fluorescamin (**170**) UV-Vis-spektroskopisch untersucht. Befinden sich Amine auf der Oberfläche, so reagiert die Spiroverbindung **170** unter Ringöffnung zur Carbonsäure **172**, was in einer Absorption bei 390 nm sichtbar wird (vgl. Abbildung 108).^[318]

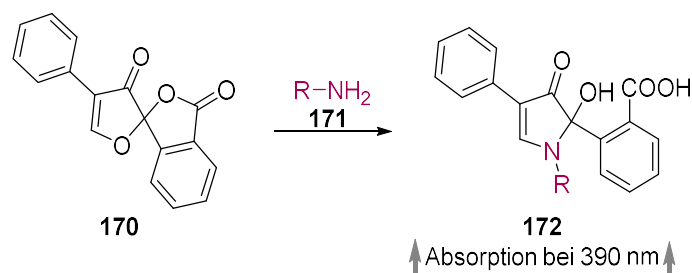


Abbildung 108: Reaktion von Fluorescamin (170) mit Amin 171 zur UV-aktiven Spezies 172.

In der Literatur wird diese Methode auch zur Quantifizierung der Amine auf der Oberfläche der Partikel genutzt. Dazu wurde eine Kalibriergerade erstellt, bei der in verschiedenen Konzentrationen APTMS (168) mit je 50 μ l Fluorescamin (170) versetzt wurden und die erhaltenen Absorptionen gegen die jeweils zugehörigen Konzentrationen des APTMS (168) aufgetragen wurden. Aus der Absorptionsmessung der Nanopartikel nach Zugabe von Fluorescamin (170) wurde mit Hilfe dieser Kalibrierung die Konzentration des Amins auf der Oberfläche der Partikel bestimmt.^[318] Diese Methode wurde mit den erhaltenen SiO₂@APTMS-Partikeln (169) durchgeführt. Unter Verwendung der vorgeschriebenen Konzentrationen der Partikel und des Fluorescamin (170) konnte zunächst keine Absorption bei 390 nm detektiert werden. Erst bei 16-facher Einwaage der Partikel 169 und Zugabe von Fluorescamin (170), erschien eine Absorption bei 390 nm. So konnte zwar die Anwesenheit der Amine auf der Oberfläche nachgewiesen werden, jedoch scheint die Methode zur Quantifizierung der Amine nicht geeignet. Um die Ergebnisse zu überprüfen, wurde die Kalibriergerade der Literatur reproduziert. Dabei wurden verschiedene Konzentrationen APTMS (168) verwendet und auch die Menge an zugegebenen Fluorescamin (170) wurde variiert. Die Messungen wurden sowohl in Acetonitril als auch in PBS-Puffer (pH=7) durchgeführt, da die entstehende Spezies 172 nicht sehr stabil in Lösung ist. Allerdings ergaben sich auch hier keine reproduzierbaren Daten. Das Produkt scheint zu instabil und gibt unverlässliche Absorptionswerte, die nicht im Verhältnis zur Absorption stehen.

Durch Zeta (ζ)-Potential-Messungen konnte eindeutig eine Veränderung der Partikeloberfläche festgestellt werden. Der Wert der SiO₂-Partikel (167) änderte sich von -17.9 mV auf +10.2 mV für die SiO₂@APTMS-Partikel (169). Diese Änderung der Vorzeichen zeigt eindeutig, dass Amine auf der Oberfläche der Partikel vorhanden sind, da diese für ein positives ζ -Potential sorgen.^[319]

Im nächsten Schritt wurden die SiO₂@APTMS-Partikel (169) mit Glutaraldehyd (141) und dem TPP(NH₂)₄ (71) versetzt. Um eine maximale Anbindung des Porphyrins 71 an die Oberfläche der Partikel zu gewährleisten, wurden zunächst verschiedene Lösungsmittel für die Kopplung untersucht. Dafür wurden Lösungsmittel getestet, die sowohl das Porphyrin 71 lösen als auch mit Wasser mischbar sind, da Glutaraldehyd (141) als 25%-ige wässrige Lösung eingesetzt

4. Ergebnisse und Diskussion

wurde. Es wurden Aceton, DMSO und DMF ausgewählt und die Reaktion nach Abbildung 109 durchgeführt.

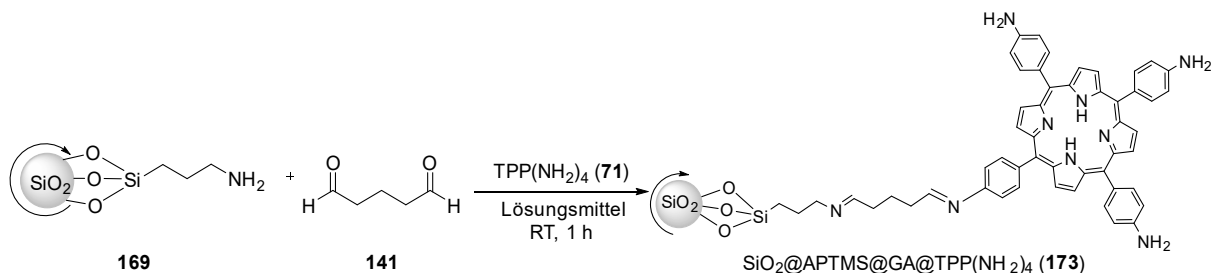


Abbildung 109: Synthese von $\text{SiO}_2@APTMS@GA@TPP(NH_2)_4$ (**173**).

Nach der Reaktion wurden die Partikel durch Zentrifugieren und Dispergieren in frischem Lösungsmittel gewaschen, um überschüssige bzw. ungebundene Substrate zu entfernen. Nach Trocknen der Partikel blieb ein braun-rotes Pulver zurück. Die Partikel wurden UV-Vis-spektroskopisch untersucht (siehe Abbildung 110). Dazu wurde eine äquivalente Masse an $\text{SiO}_2@APTMS$ -Partikeln (**169**) und $\text{SiO}_2@APTMS@GA@TPP(NH_2)_4$ -Partikeln (**173**) eingewogen und einzeln in DMF vermessen. Die Absorption der reinen $\text{SiO}_2@APTMS$ -Partikel (**169**) wurde von der Absorption der $\text{SiO}_2@APTMS@GA@TPP(NH_2)_4$ -Partikel (**173**) abgezogen, um nur die Absorption zu erhalten, die einzig vom Farbstoff **71** herrührt.

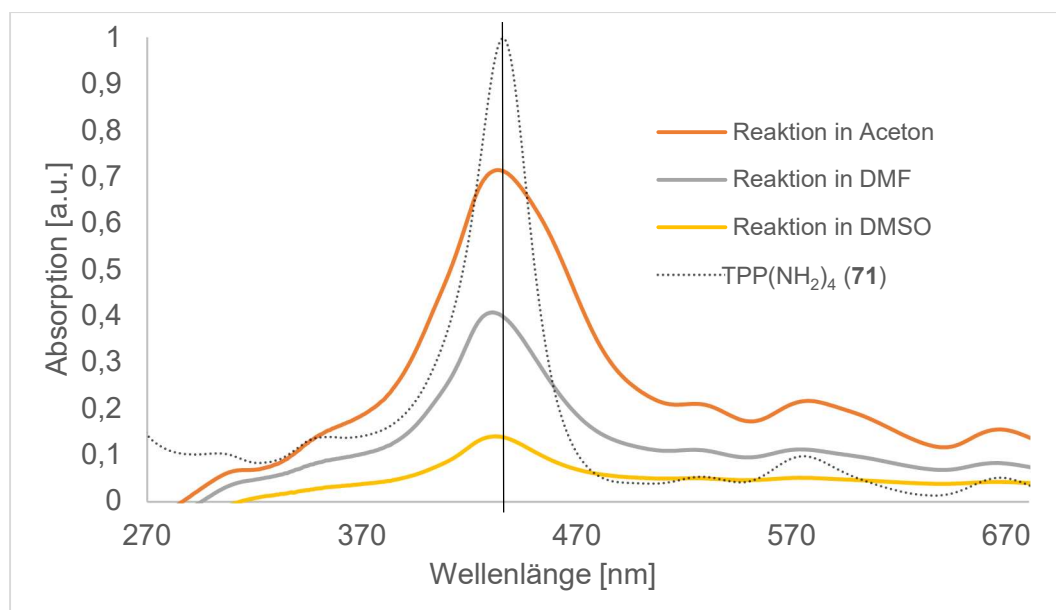


Abbildung 110: Absorptionsspektren der entstandenen $\text{SiO}_2@APTMS@GA@TPP(NH_2)_4$ -Partikel (**173**) nach Reaktion in verschiedenen Lösungsmitteln. Zum Vergleich das ungebundene $TPP(NH_2)_4$ (**71**) mit $c=10^{-5}$ mol/l. Alle Spektren sind in DMF gemessen.

Im Vergleich zum Absorptionsspektrum des ungebundenen $TPP(NH_2)_4$ (**71**) sind die Absorptionsbanden breiter und leicht hypsochrom verschoben. Dies sind erste Indizien für die erfolgreiche Bindungsknüpfung auf der Oberfläche der Partikel.

Die Partikel, die bei der Reaktion in Aceton entstanden sind, weisen bei 436 nm die höchste Absorption auf. In Aceton ist somit die Beladung der $\text{SiO}_2@APTMS$ -Partikel (**169**) am

effektivsten. Das kann zum einen am unterschiedlichen Dispersionsverhalten der Partikel in unterschiedlichen Lösungsmitteln, und zum anderen am Löslichkeitsverhalten der eingesetzten Reagenzien liegen.

Um die Menge an TPP(NH₂)₄ (**71**) zu berechnen, die auf der Oberfläche der Partikel gebunden ist, wird das *Lambert-Beersche* Gesetz genutzt. Dieses sagt aus, dass die Konzentration proportional zur Absorption ist. Somit kann durch Erstellen einer Verdünnungsreihe des TPP(NH₂)₄ (**71**) eine Kalibriergerade erstellt werden, bei der die Absorption bei 436 nm gegen die jeweilige Konzentration aufgetragen wird. Die daraus resultierende Geradengleichung kann genutzt werden, um die Konzentration des Porphyrins **71** in einer Probe zu berechnen. Die Kalibriergerade wurde erstellt, indem eine Stammlösung des TPP(NH₂)₄ (**71**) angesetzt wurde. Diese wurde auf eine Konzentration von 10⁻⁵ mol/l verdünnt, von dieser Lösung ausgehend die Konzentration jeweils halbiert und UV-Vis-Spektren der Lösungen gemessen (siehe Abbildung 111).

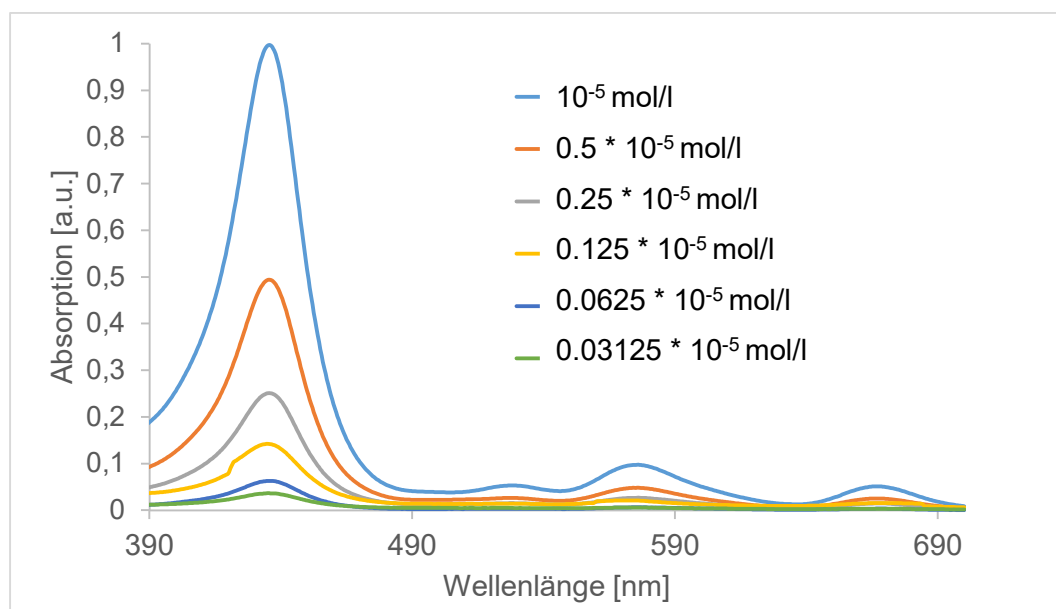


Abbildung 111: Absorptionsspektren von TPP(NH₂)₄ (**71**) bei verschiedenen Konzentrationen, gemessen in DMF.

Die daraus erhaltenen Absorptionen bei 436 nm wurden gegen die jeweils zugehörige Konzentration aufgetragen und so eine Kalibriergerade mit der Geradengleichung $y = 99750x$ erhalten (vgl. Abbildung 112). Der y-Achsenabschnitt verläuft dabei durch den Punkt (0/0), da bei einer Konzentration von 0 mol/l auch keine Absorption vorhanden sein kann.

4. Ergebnisse und Diskussion

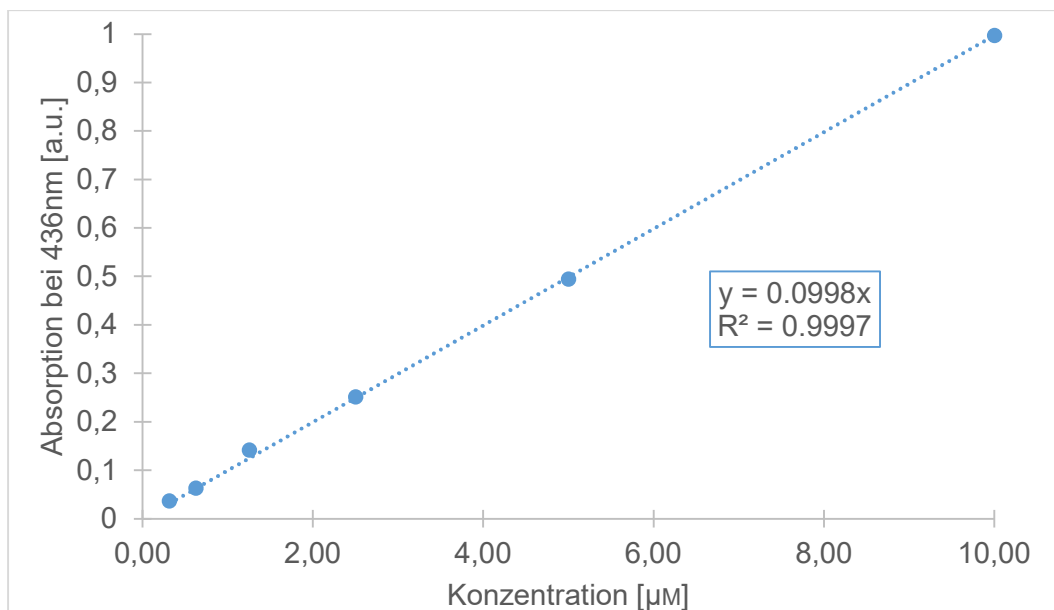


Abbildung 112: Kalibriergerade zur Konzentrationsbestimmung von TPP(NH₂)₄ (71) bei der Wellenlänge 436 nm.

Mit dieser Geradengleichung kann nun die Konzentration des PS **71** auf den Partikeln für das jeweilige Reaktionslösungsmittel berechnet werden. Dafür wurden jeweils die gemessenen Absorptionswerte der Partikel bei 436 nm in die erhaltene Geradengleichung eingesetzt und folgende Werte erhalten:

Tabelle 8: Konzentrationen von TPP(NH₂)₄ (71) auf Nanopartikeln nach Reaktion in verschiedenen Lösungsmitteln.

Reaktions-Lösungsmittel	Absorption bei 436 nm	Errechnete Konzentration [mol/l]
Aceton	0.714	$7.161 \cdot 10^{-6}$
DMF	0.405	$4.063 \cdot 10^{-6}$
DMSO	0.141	$1.412 \cdot 10^{-6}$

Die berechneten Werte ergeben die Konzentration für die Lösung der jeweiligen Partikel, die UV-Vis-spektroskopisch vermessen wurde. Dabei wurden 0.3 mg Partikel in 3 ml DMF vermessen.

Für die durchgeführte Funktionalisierungsreaktion sind mehrere Nebenreaktionen denkbar (siehe Abbildung 113), weshalb an dieser Stelle auf weitere Berechnungen verzichtet und zunächst die Optimierung der Funktionalisierung vorgenommen wird. (Auf detaillierte Berechnungen wird später näher eingegangen.)

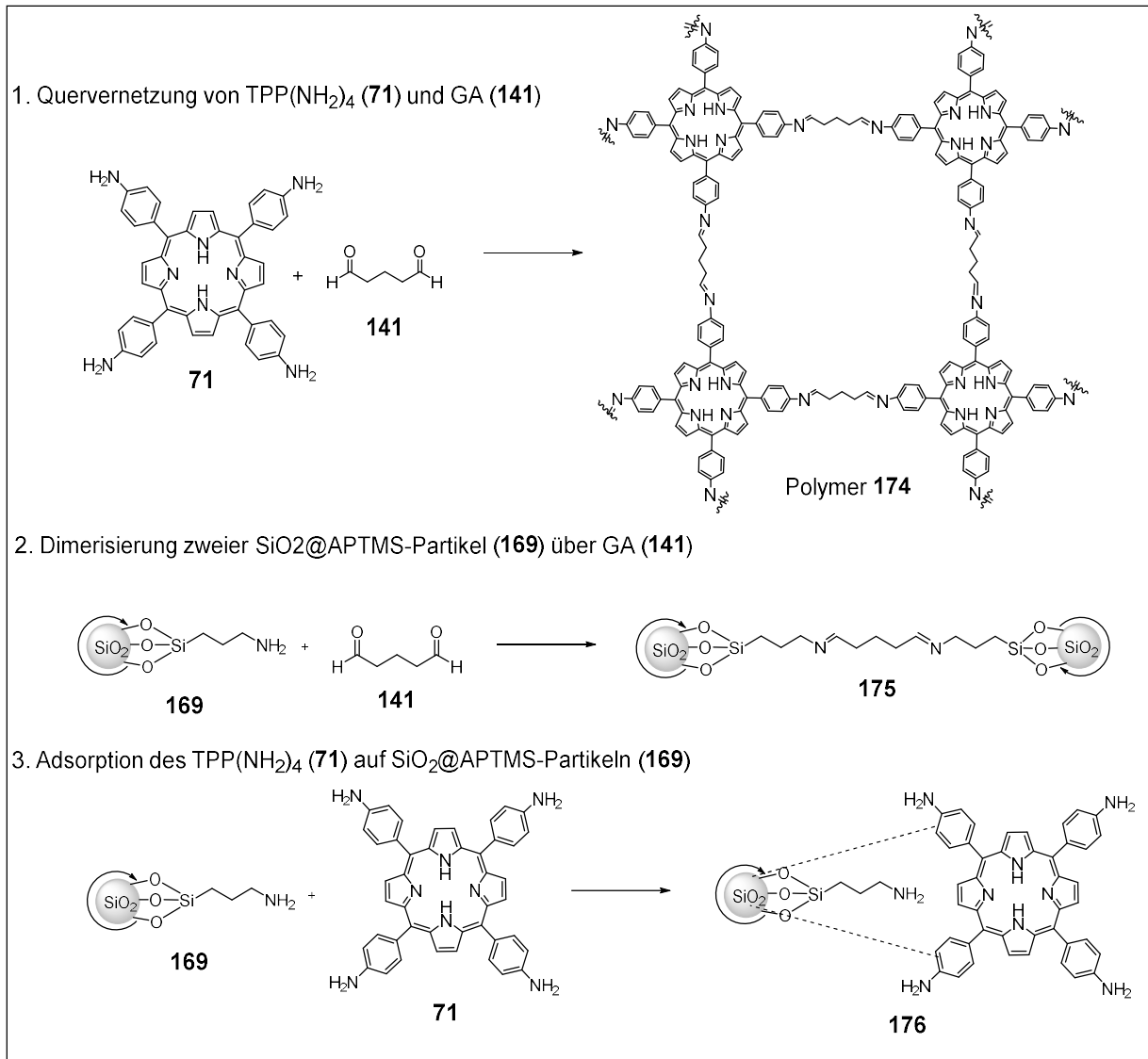


Abbildung 113: Mögliche Nebenreaktionen bei der Umsetzung der SiO₂@APTMS-Partikel (**169**) mit Glutaraldehyd (**141**) und TPP(NH₂)₄ (**71**).

Die erste dargestellte Nebenreaktion bildet ein quervernetztes Polymer **174** an Porphyrinen, im englischen auch „covalent organic framework“ (COF)^[320] genannt, welches auf Grund des hohen Molekulargewichtes beim Zentrifugieren ausfällt und so nicht von den gewünschten Partikeln abgetrennt werden kann. Dieser Prozess wurde durch ein Nebenexperiment nachgewiesen, bei dem lediglich TPP(NH₂)₄ (**71**) und Glutaraldehyd (**141**) in DMF vermischt wurden. Dabei fiel ein schwarzer Feststoff aus, der sich weder in Aceton, DMF, DMSO, Chloroform, EtOH noch in Wasser löste. Dieses Nebenprodukt kann also nicht durch Waschen von den gewünschten Partikeln **173** abgetrennt werden. Außerdem verfälscht dieses Nebenprodukt die Konzentrationsberechnung für TPP(NH₂)₄ (**71**) auf der Partikeloberfläche, sodass diese Angaben nicht aussagekräftig sind. Um diese Nebenreaktion zu minimieren, wurden die Partikel zunächst mit GA (**141**) für 10 Minuten zur Reaktion gebracht, sodass das meiste GA (**141**) an den Partikeln gebunden sein sollte, bevor der PS **71** hinzugegeben wurde. Zwar konnte mit dieser Modifikation die 1. Nebenreaktion (Abb. 113) unterdrückt werden,

4. Ergebnisse und Diskussion

verstärkte aber gleichzeitig die zweite denkbare Nebenreaktion, die Dimerisierung zweier SiO₂@APTMS-Partikel (**169**) über Glutaraldehyd (**141**). Diese konnte spektroskopisch zwar nicht nachgewiesen werden, ist aber eine plausible Nebenreaktion.

Als dritte Nebenreaktion kann das Porphyrin **71** auf der Oberfläche der SiO₂@APTMS-Partikel (**169**) adsorbieren. Auch hierzu wurde ein Kontrollexperiment durchgeführt, bei dem lediglich SiO₂@APTMS-Partikel (**169**) mit TPP(NH₂)₄ (**71**) vermischt wurden. Die Partikel wurden mehrfach abzentrifugiert und mit frischem Lösungsmittel dispergiert und gewaschen. Nachdem das frische Lösungsmittel nach dem Dispergieren keine Verfärbung mehr zeigte, wurden die Partikel getrocknet und UV-Vis-spektroskopisch untersucht. Obwohl kein Glutaraldehyd (**141**) an der Reaktion beteiligt war, wiesen die Partikel eine PS-Absorption auf. Dies bestätigt die Adsorption des PS **71** auf der Oberfläche der Partikel **169**.

Die zweite Nebenreaktion ist unabhängig vom PS und kann nicht beeinflusst werden, die Dritte findet auch bei anderen Porphyrinen statt. Die erste dargestellte Nebenreaktion kann vermieden werden, wenn der PS über nur ein Amin verfügt, welches über GA (**141**) mit den SiO₂@APTMS-Partikeln (**169**) kondensiert werden kann. Somit wurde zunächst das mono-NH₂-TPP (**148**) nach der Vorschrift von Song et al.^[321] synthetisiert (vgl. Abbildung 114).

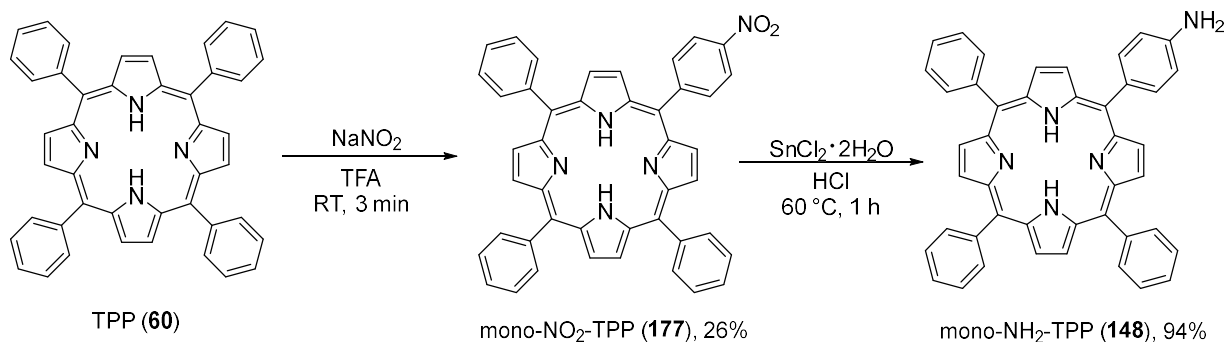


Abbildung 114: Synthese des mono-NH₂-TPP (**148**) nach Song et al.^[321]

Die erste Reaktion der Nitrierung kann an jedem der vier Phenylringe des TPP (**60**) stattfinden. Da hier mehrfach NO₂-substituierte TPP-Moleküle entstehen können, wird Natriumnitrit nur mit 1.8 Äquivalenten eingesetzt und die Reaktion bereits nach drei Minuten, durch Zugabe von Eis, abgebrochen. Trotzdem kann die Entstehung von 2-fach, 3-fach und 4-fach NO₂-substituierten Porphyrinen nicht vermieden werden. Dies erklärt die geringe Ausbeute des mono-NO₂-TPP (**177**). Das Produktgemisch musste zunächst säulenchromatographisch voneinander getrennt werden, um einzig das mono-NO₂-substituierte Porphyrin **177** zu erhalten. Die Reduktion zeigte mit 96% nahezu quantitative Ausbeute. Das mono-NH₂-TPP (**148**) konnte so in 24% Ausbeute über zwei Stufen dargestellt werden.

Der PS **148** wurde UV-Vis-spektroskopisch untersucht und äquivalent zum Vorgang bei TPP(NH₂)₄ (**71**) eine Verdünnungsreihe erstellt (vgl. Abbildung 115), aus welcher wiederum

eine Kalibriergerade zur Konzentrationsbestimmung des mono-NH₂-TPP (**148**) erhalten werden konnte (siehe Abbildung 116).

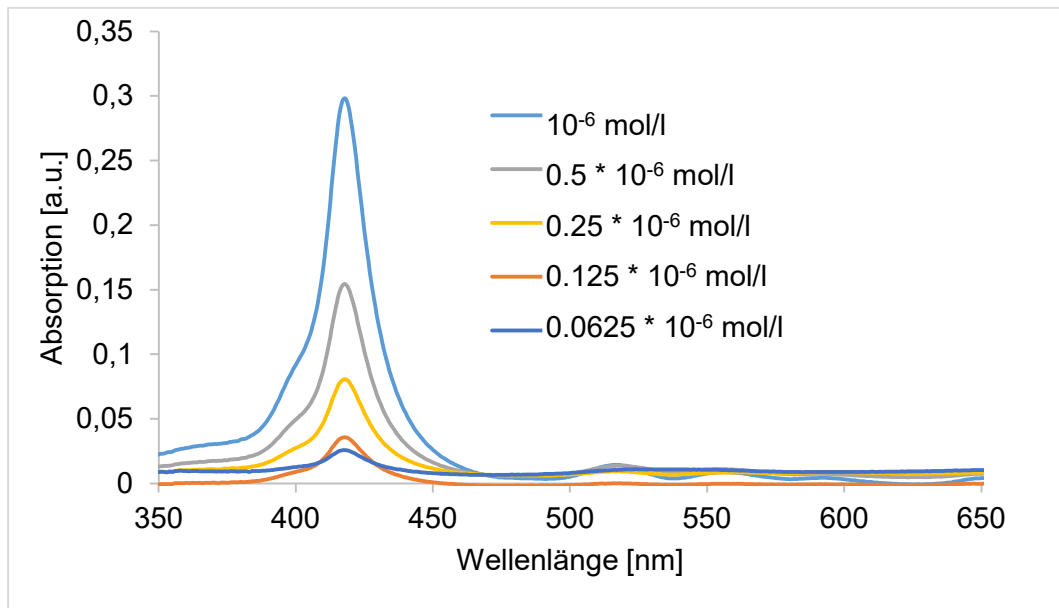


Abbildung 115: Absorptionsspektren von mono-NH₂-TPP (**148**) in verschiedenen Konzentrationen, gemessen in DMF.

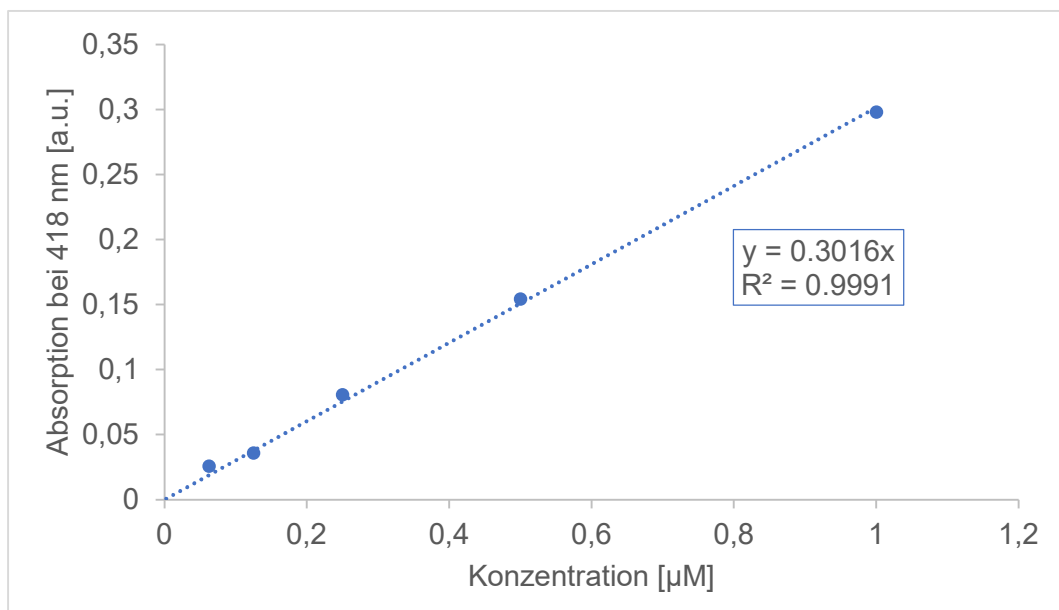


Abbildung 116: Kalibriergerade zur Konzentrationsbestimmung von mono-NH₂-TPP (**148**).

Die SiO₂@APTMS-Partikel (**169**) wurden nach der bereits vorgestellten Methode über GA (**141**) mit dem PS **148** funktionalisiert, sodass die SiO₂@APTMS@GA@mono-NH₂-TPP-Partikel (**178**) erhalten wurden (vgl. Abbildung 117).

4. Ergebnisse und Diskussion

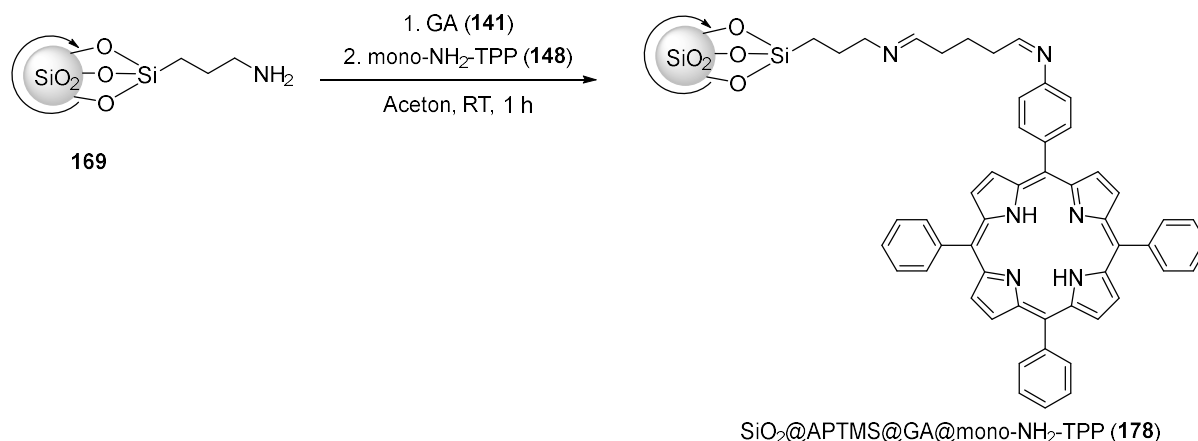


Abbildung 117: Funktionalisierung der SiO₂@APTMS-Partikel (169) mit mono-NH₂-TPP (148).

Die Partikel wurden UV-Vis-spektroskopisch untersucht und die Absorption bei 418 nm als indikativ verwendet. Mit der erstellten Kalibriergerade zur Konzentrationsbestimmung des Porphyrins **148** wurden die in Tabelle 9 angegebenen Konzentrationen für die vermessenen Partikel berechnet.

Tabelle 9: Konzentrationsberechnungen des mono-NH₂-TPP (148) auf der Oberfläche der Partikel **178** mit verschieden großen Nanopartikeln.

∅ Nanopartikel in nm	Errechnete Konzentration von mono-NH ₂ -TPP (148) auf SiO ₂ -Partikeln
75 ^{*1}	1.09*10 ⁻⁶ mol/l
85 ^{*1}	8.86*10 ⁻⁷ mol/l
114	2.28*10 ⁻⁷ mol/l
465	1.61*10 ⁻⁷ mol/l
547	1.52*10 ⁻⁷ mol/l

^{*1} für die Messung wurden 1.25 mg Partikel (statt 0.3 mg) in 3 ml DMF vermessen.

Aus den erhaltenen Konzentrationen können weitere Berechnungen durchgeführt werden, um eine konkretere Vorstellung über die Beladung der Nanopartikel zu erhalten. Unter der Annahme, dass die Partikel jeweils alle den gleichen Radius, die Form einer perfekten Kugel besitzen und die Dichte von SiO₂-Nanopartikeln 1.85 g/cm³ [322] beträgt, ergeben sich die in Tabelle 10 aufgeführten Daten (ausführlichere Erklärung zu den berechneten Daten befinden sich im Experimentalteil, Kapitel 6.2.3.3):

Tabelle 10: Errechnete Werte für die Beladung der SiO₂-Partikel (178) mit mono-NH₂-TPP (148).

Partikeldurchmesser [nm]	Volumen pro Partikel [m ³]	Oberfläche pro Partikel [m ²]	Anzahl Porphyrine 148 pro Partikel	Porphyrin-Teilchen 148 pro m ²	mono-NH ₂ -TPP (148) pro 1 g Partikel [mg]
75	2.21*10 ⁻²²	4.42*10 ⁻¹⁵	645	1.46*10 ¹⁷	1.65
85	3.21*10 ⁻²²	5.67*10 ⁻¹⁵	762	1.34*10 ¹⁷	1.34
114	7.76*10 ⁻²²	1.02*10 ⁻¹⁴	1970	1.93*10 ¹⁷	1.43
440	4.46*10 ⁻²⁰	1.52*10 ⁻¹³	80086	5.27*10 ¹⁷	1.01
547	8.57*10 ⁻²⁰	2.35*10 ⁻¹³	145497	6.19*10 ¹⁷	0.96

Die Auftragung der Masse an mono-NH₂-TPP (**148**) auf einem Gramm der Nanopartikel, gegen den Durchmesser der dazugehörigen Partikel bildet folgenden Graphen (siehe Abbildung 118, rechts):

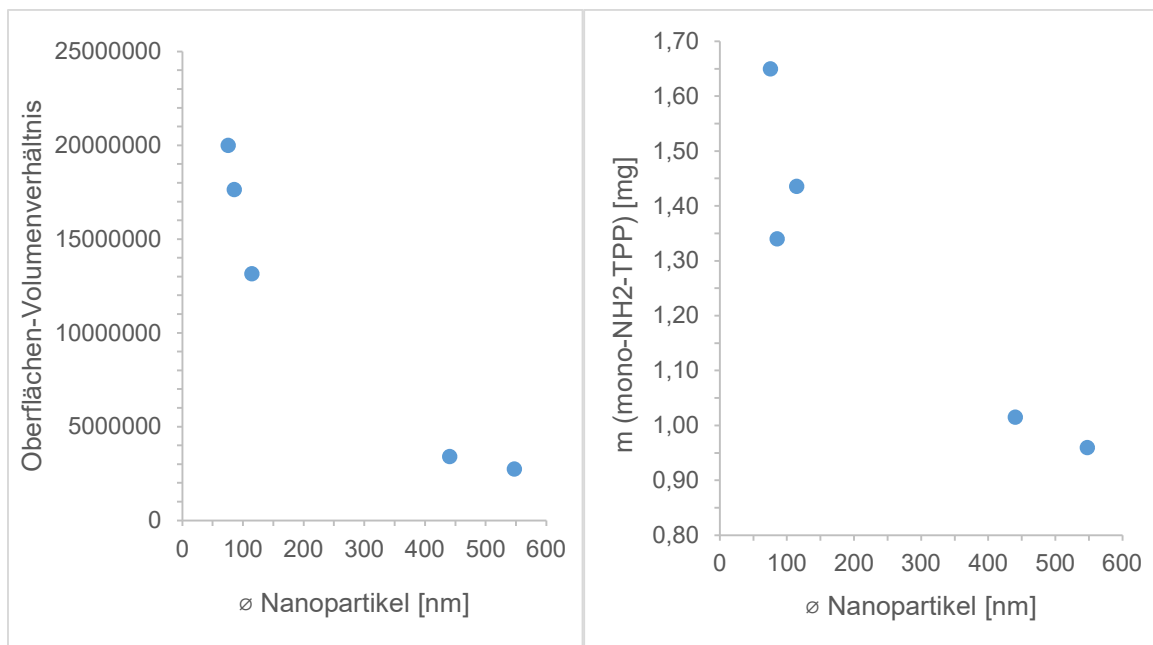


Abbildung 118: Links: Oberflächen-Volumenverhältnis in Abhängigkeit der Partikelgröße. Rechts: Beladung von einem Gramm Nanopartikel mit mono-NH₂-TPP (**148**) in Abhängigkeit der Partikelgröße.

Je kleiner die Partikel, desto mehr mono-NH₂-TPP (**148**) können pro Gramm SiO₂-Partikeln gebunden werden. Dies hängt mit dem hohen Oberflächen-Volumenverhältnis der Partikel zusammen. Je kleiner die Partikel, desto größer wird dieses Verhältnis (siehe Abbildung 118, links). Da das Volumen für 1 g Partikel (bei gleicher Dichte) gleichbleibt, in diesem Volumen aber je nach Partikelgröße unterschiedliche viele Partikel enthalten sind, ergibt sich für kleine Partikel mit einer relativ betrachteten größeren Oberfläche auch mehr mono-NH₂-TPP (**148**),

welches in 1 g Partikel gebunden ist. Einzig der Wert für die 85 nm großen Partikel fällt ein wenig aus der Reihe, hier sollte mehr PS in einem Gramm Partikel enthalten sein als in den 114 nm großen Partikeln. Diese Abweichung ist auf Schwankungen der Reaktionsbedingungen, wie zum Beispiel Umgebungstemperatur, Rührgeschwindigkeit, Messungenauigkeiten beim Abwiegen der Substanzen etc. zurückzuführen. Für die Werte, die aus Tabelle 10 hervorgehen, sind einige Vereinfachungen und Annahmen getroffen wurden. Die Werte stellen also kein exaktes Bild der Realität wieder, nähern sich dieser aber an und ergeben ein gutes Bild über die Beladung der Partikel.

Die in Abbildung 113 dargestellte Nebenreaktion 1, die für das TPP(NH₂)₄ (**71**) denkbar ist, sollte mit dem mono-NH₂-TPP (**148**) als PS vermieden werden. Die Nebenreaktion 3, welche die Adsorption des Porphyrins auf der Oberfläche der Silika-Nanopartikel darstellt, ist nach wie vor auch für das mono-NH₂-TPP (**148**) möglich. Aus diesem Grund wurde ein Kontrollexperiment durchgeführt, bei dem die Funktionalisierungsreaktion einmal mit und einmal ohne Glutaraldehyd (**141**) als Vernetzungsreagenz durchgeführt wurde. Nach Aufreinigung und Trocknen der Partikel wurden diese auf ihr Absorptionsverhalten untersucht (siehe Abbildung 119).

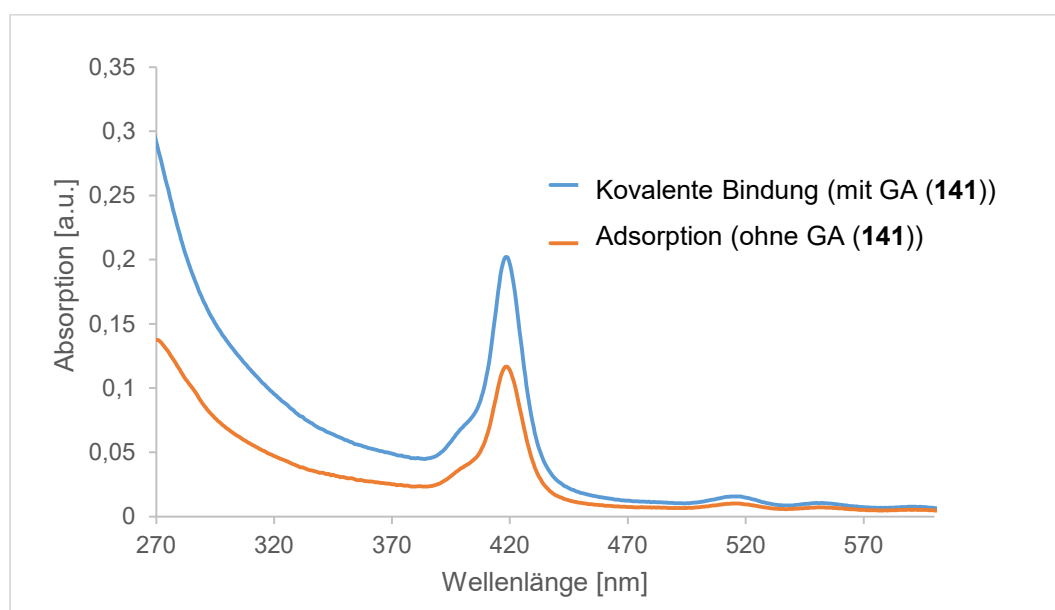


Abbildung 119: Absorptionsspektren von SiO₂@APTMS-Partikeln (**169**) nach Reaktion mit mono-NH₂-TPP (**148**) mit und ohne Vernetzungsreagenz Glutaraldehyd (**141**) zur Überprüfung des Adsorptionsverhalten des PS **148**.

Die Absorptionsspektren zeigen für die Nanopartikel, die über das Vernetzungsreagenz Glutaraldehyd (**141**) mit dem PS mono-NH₂-TPP (**148**) verknüpft sein sollten, eine höhere Absorption (siehe Abbildung 119, blaues Spektrum) als für die Partikel, bei der die Reaktion ohne Glutaraldehyd (**141**) stattgefunden hat (siehe Abbildung 119, orangenes Spektrum). Die Absorption, die hier bestimmt wurde, muss von PS **148** stammen, der auf der Oberfläche nur über physikalische Kräfte mit dieser wechselwirkt. Die Reaktion mit Glutaraldehyd (**141**) sorgt

also zum einen für eine kovalente Bindung zwischen Partikeln und PS **148** und zum anderen für eine effektivere Beladung mit PS, sodass auch die $^1\text{O}_2$ -Generierung effizienter sein sollte. Allerdings kann daraus nicht geschlussfolgert werden, dass die Porphyrinmoleküle **148** ausschließlich über kovalente Bindungen an die Partikel gebunden sind. So ist es denkbar, dass ein Teil kovalent gebunden und ein Teil über physikalische Wechselwirkungen auf der Oberfläche adsorbiert vorliegt. Zu welchem Anteil, welche Bindung zwischen Partikeln und PS vorliegt, kann über das Absorptionsspektrum der Partikel allerdings nicht bestimmt werden. Es wird für die nachfolgenden Experimente deshalb in Kauf genommen, dass ein kleiner Anteil an adsorbiertem PS beim Dispergieren der Teilchen wieder gelöst werden könnte.

Auch hier wurde ein Kupferkomplex des mono-NH₂-TPP (**148**) gebildet, wie er bereits zuvor mit dem TPP(NH₂)₄ (**71**) hergestellt wurde (siehe Abbildung 120).

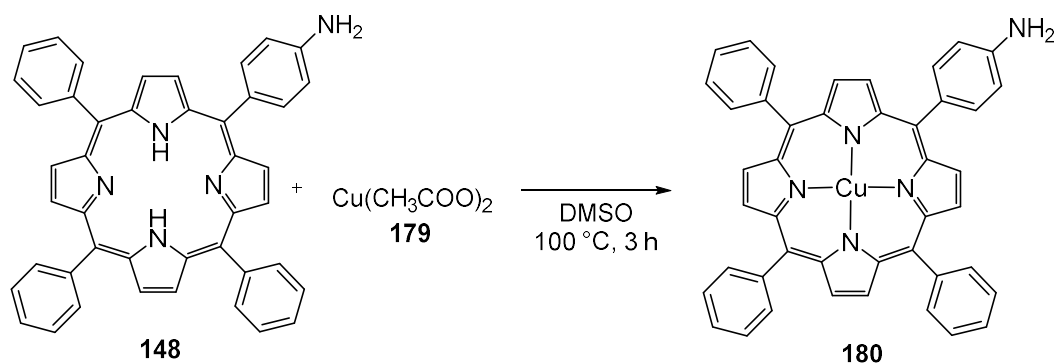


Abbildung 120: Synthese des [Cu(mono-NH₂-TPP)]-Komplex (**180**).

Auf Grund der schlechten Löslichkeit von Porphyrin **180** bestanden für die Analytik ähnliche Schwierigkeiten wie bereits zuvor bei den Komplexen **154**, **155** und **156** mit TPP(NH₂)₄ (**71**). Durch UV-Vis-Spektroskopie konnte jedoch verifiziert werden, dass das Metall im Porphyrin komplexiert sein sollte (siehe Abbildung 121).

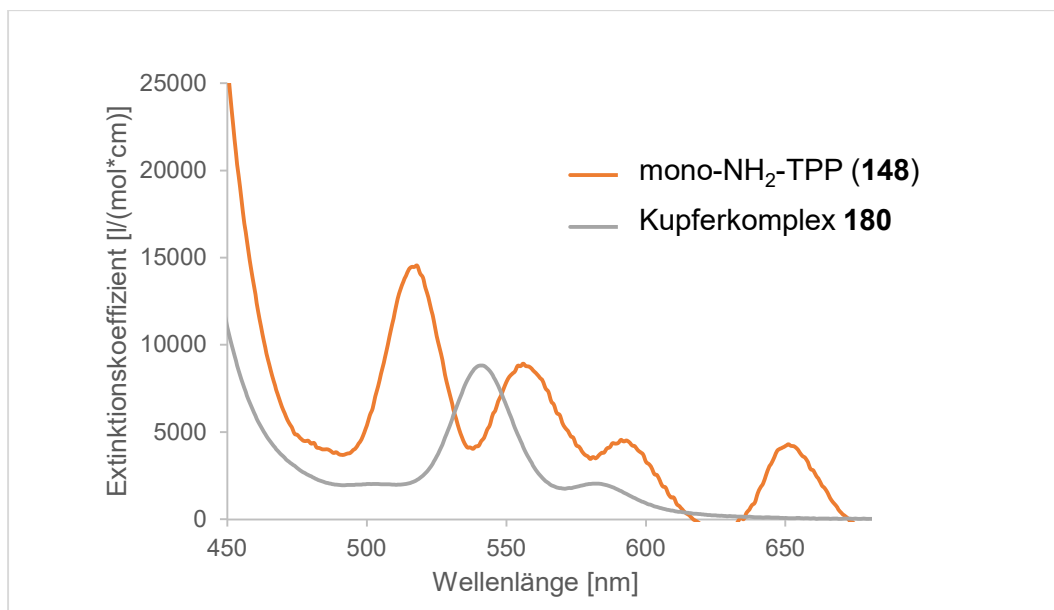


Abbildung 121: UV-Vis-Spektrum des Kupferkomplexes **180** im Vergleich zum freien Liganden mono-NH₂-TPP (**148**) in DMF.

Hier gelten die gleichen Argumente für eine erfolgreiche Komplexbildung, wie auch in Kapitel 4.1.3.2 für die Metallkomplexe **154**, **155** und **156** mit TPP(NH₂)₄ (**71**) bereits diskutiert.

Der hergestellte Kupferkomplex **180** wurde auf die gleiche Weise zur Funktionalisierung der SiO₂@APTMS-Partikel (**169**) eingesetzt, wie auch das freie Porphyrin **148** (vgl. Abbildung 122).

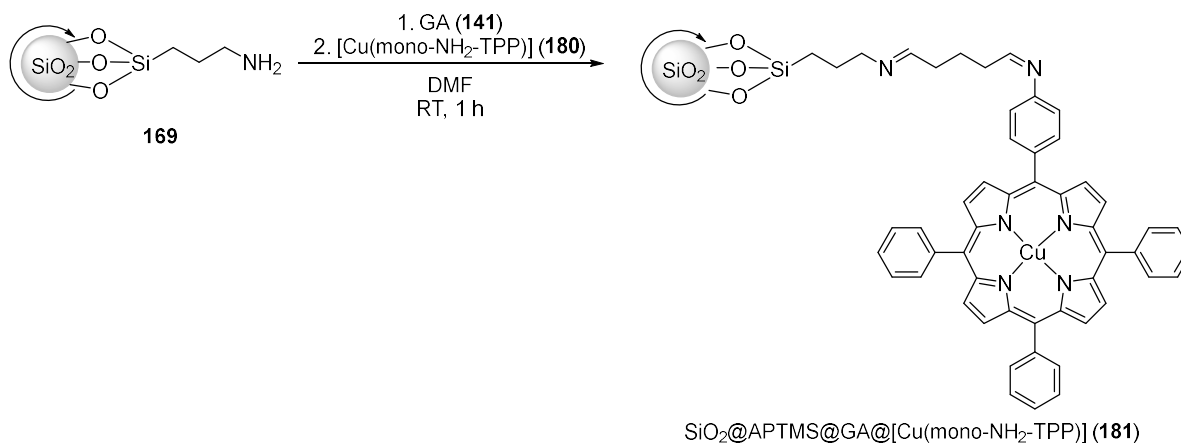


Abbildung 122: Funktionalisierung der SiO₂@APTMS-Partikel (**169**) mit dem Kupferkomplex **180**.

Nach Aufreinigung der Partikel, wurde im Absorptionsspektrum der Partikel **181** die Absorption des Kupferkomplexes detektiert (siehe Abbildung 123), was für eine erfolgreiche Funktionalisierung der Partikeloberfläche spricht.

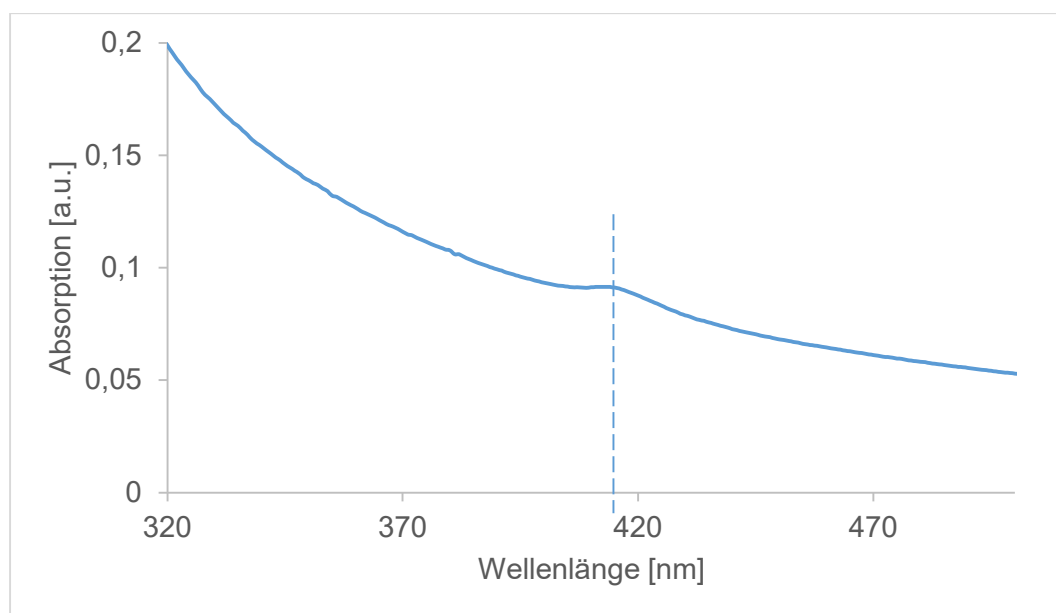


Abbildung 123: Absorptionsspektrum der $\text{SiO}_2\text{@APTMS@GA@[Cu(mono-NH}_2\text{-TPP)]}$ (**181**). Gemessen in DMF.

Die Funktionalisierung der $\text{SiO}_2\text{@APTMS}$ -Partikel (**169**) über GA (**141**) und einem Amin wurde ebenfalls mit dem synthetisierten Amin **162** durchgeführt (vgl. Abbildung 124).

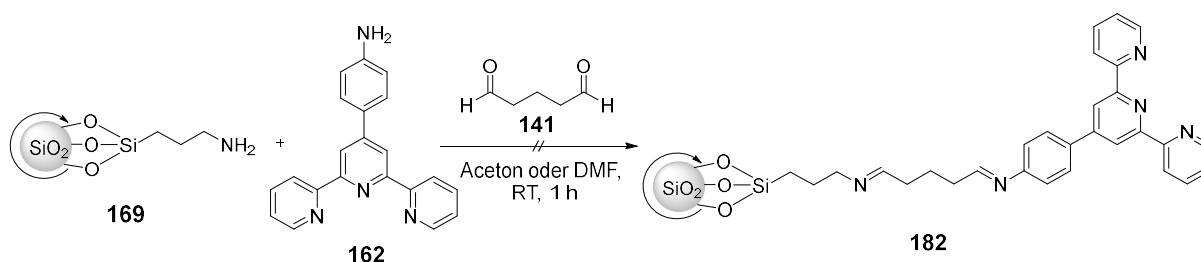


Abbildung 124: Funktionalisierung der $\text{SiO}_2\text{@APTMS}$ -Partikel (**169**) mit Amin **162**.

Als Lösungsmittel wurden Aceton und DMF getestet. Die Partikel waren nach der Reaktion gelb gefärbt. Im UV-Vis-Spektrum konnte allerdings keine charakteristische Absorption des Terpyridinderivats (**162**), sondern nur die Streuung der Partikel beobachtet werden. So konnte die Funktionalisierung nicht bewiesen werden. Auch durch Variation der Reaktionsbedingungen gelang es nicht, die erfolgreiche Synthese der Partikel **182** nachzuweisen.

4.1.4 Nachweis der $^1\text{O}_2$ -Generierung unter Belichtung mit 455 nm

Die hergestellten PS und damit funktionalisierte SiO_2 -Nanopartikel wurden im nächsten Schritt auf ihre Fähigkeit Singulett-Sauerstoff generieren zu können, untersucht.

Für den Nachweis von $^1\text{O}_2$ sind in der Literatur verschiedene Methoden beschrieben. Zum Beispiel kann eine $^1\text{O}_2$ -spezifische Lumineszenz bei ca. 1270 nm gemessen werden. Dies benötigt allerdings spezielle Analysegeräte^[323] und die Emission ist meist nicht von hoher Intensität. Einfacher umzusetzen ist die Reaktionsverfolgung eines Substrats, welches selektiv

4. Ergebnisse und Diskussion

und sensitiv mit $^1\text{O}_2$ reagiert ($^1\text{O}_2$ -Probe), sobald sich dieses in räumlicher Nähe befindet. Über spektroskopische Analysemethoden kann dann z.B. über die Quantifizierung der gebildeten Produkte auf den Umsatz des Substrats, und damit indirekt auf die $^1\text{O}_2$ -Bildung zurückgeschlossen werden. Dafür kann die UV-Vis-Spektroskopie als Analysemethode herangezogen werden. Gemäß des *Lambert-Beerschen* Gesetzes ist die Absorption proportional zu Konzentration.^[324] Die Auswahl eines Substrats, das nach der Reaktion mit $^1\text{O}_2$ sein π -System verändert bzw. auflöst, lässt durch die Absorptionsabnahme auf eine Abnahme der Substratkonzentration und damit auf die Bildung von $^1\text{O}_2$ zurückschließen. Dieser spektroskopische Nachweis ist bereits in der Literatur beschrieben.^[325, 326] Die Methode wurde genutzt, und die hergestellten Photosensibilisatoren auf ihre Fähigkeit $^1\text{O}_2$ zu produzieren, untersucht.

Zunächst wurde Diphenylbenzoisofuran (DPBF, **183**) als $^1\text{O}_2$ -Quencher eingesetzt. Es reagiert mit $^1\text{O}_2$ in einer [4+2]-Cycloaddition mit dem Furanring des DPBF (**183**) wodurch das konjugierte π -System unterbrochen wird (siehe Abbildung 125).

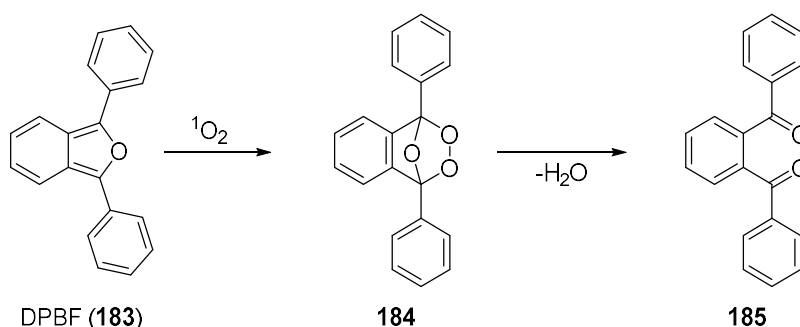


Abbildung 125: Reaktion von DPBF (**183**) mit $^1\text{O}_2$.

Dafür wurde sowohl von DPBF (**183**) als auch mit dem zu untersuchenden PS eine Stammlösung in DMF angesetzt. Diese wurden in einer UV-Küvette miteinander vermischt und zum Zeitpunkt $t=0$ ein Absorptionsspektrum gemessen. Hier ist der Anteil des Substrats noch auf 100% angesetzt. Die Konzentrationen wurden so gewählt, dass die Absorption des DPBF (**183**) im Bereich <1 liegen. Dann wurde die Küvette in eine Versuchsanordnung angebracht und Sauerstoff eingeleitet (siehe Abb. 126). Die Küvette wurde für eine bestimmte Zeit mit Licht bestrahlt und dann erneut ein Absorptionsspektrum aufgenommen. Zunächst wurde das Experiment unter Bestrahlung mit weißen LEDs, später mit blauen LEDs ($\lambda_{\text{Emission}} = 455\text{nm}$) zur Imitation der *Cerenkov*-Strahlung durchgeführt. Zwischen Messung und Belichtung wurde die Küvette in einem lichtundurchlässigen Gefäß transportiert.

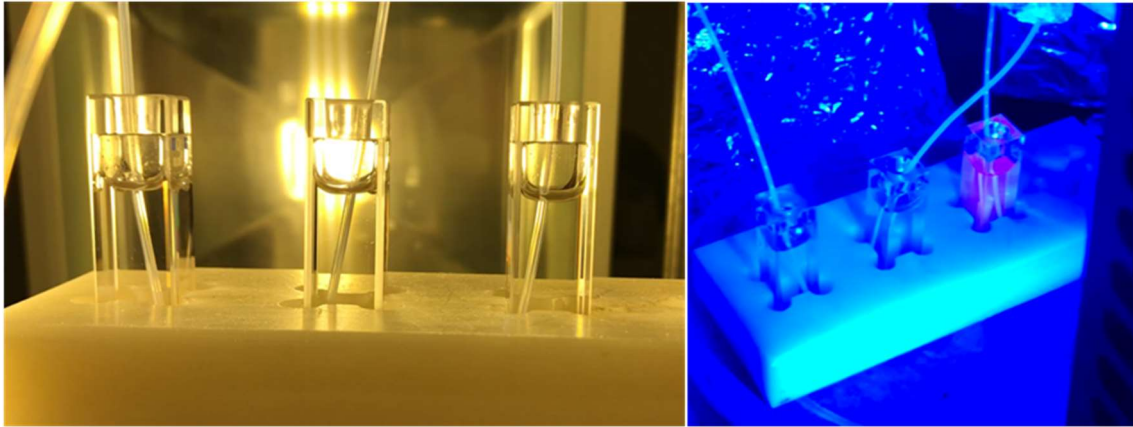


Abbildung 126: Versuchsaufbau der Belichtungsexperimente zur $^1\text{O}_2$ -Detektion via UV-Vis-Spektroskopie. Links: Belichtung mit weißen LEDs, rechts: Mit blauen LEDs als Lichtquelle. Sauerstoff wird jeweils über einen Schlauch in die Lösung geleitet.

Ein Kontrollexperiment, bei dem das Substrat **183** ohne zusätzlichen PS belichtet wurde, zeigte, dass es unter den gegebenen Bedingungen nicht stabil ist und sehr schnell zerfällt. Dies wurde sowohl bei der Belichtung mit Tageslicht als auch mit 455 nm beobachtet (siehe Abbildung 127).

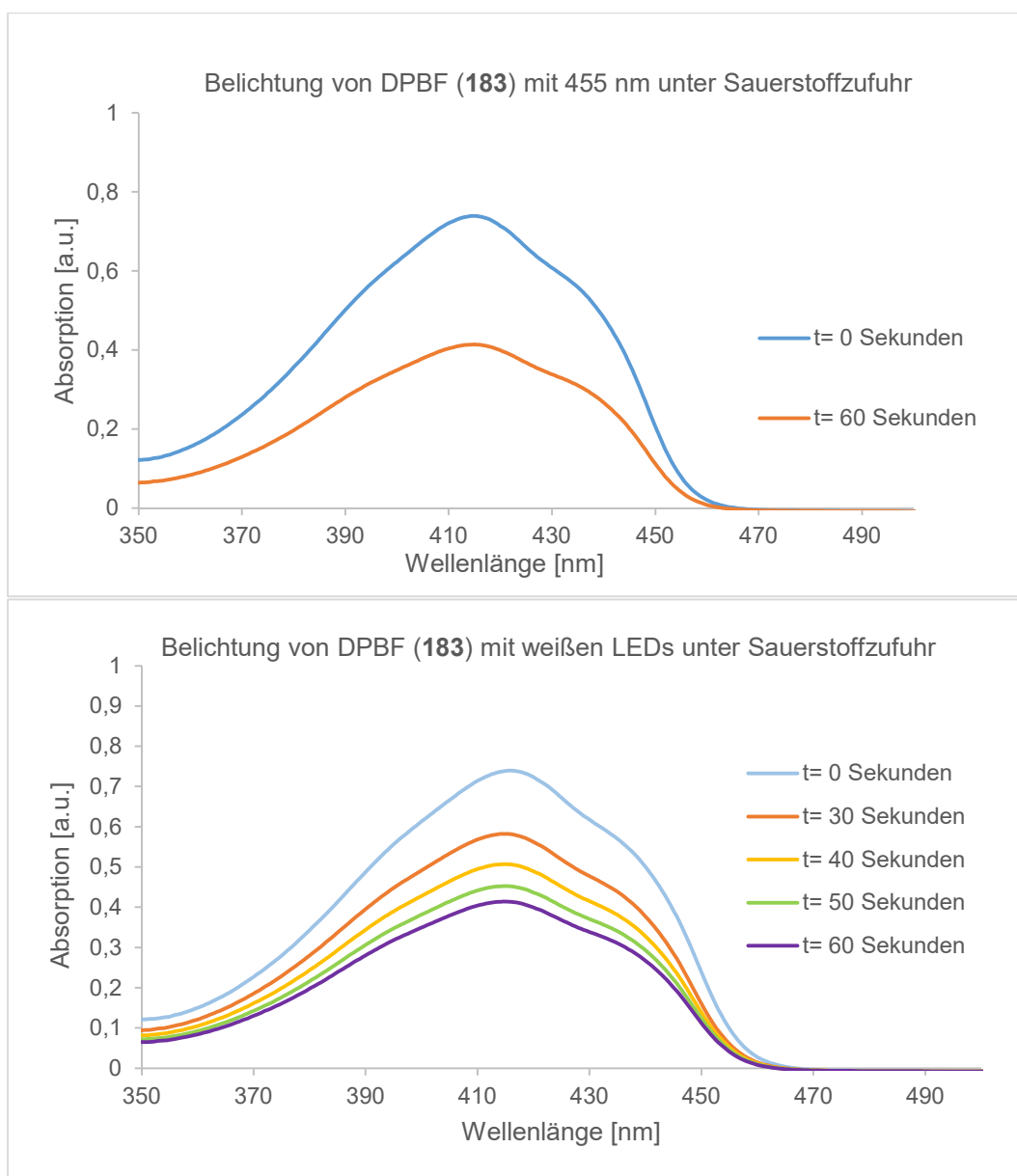
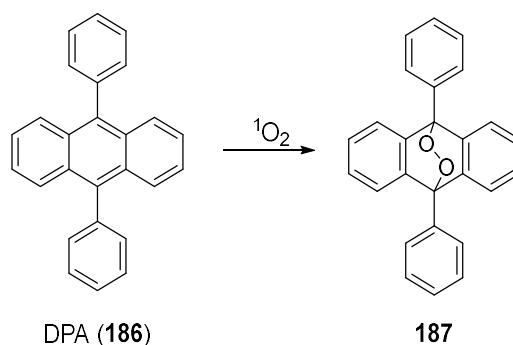


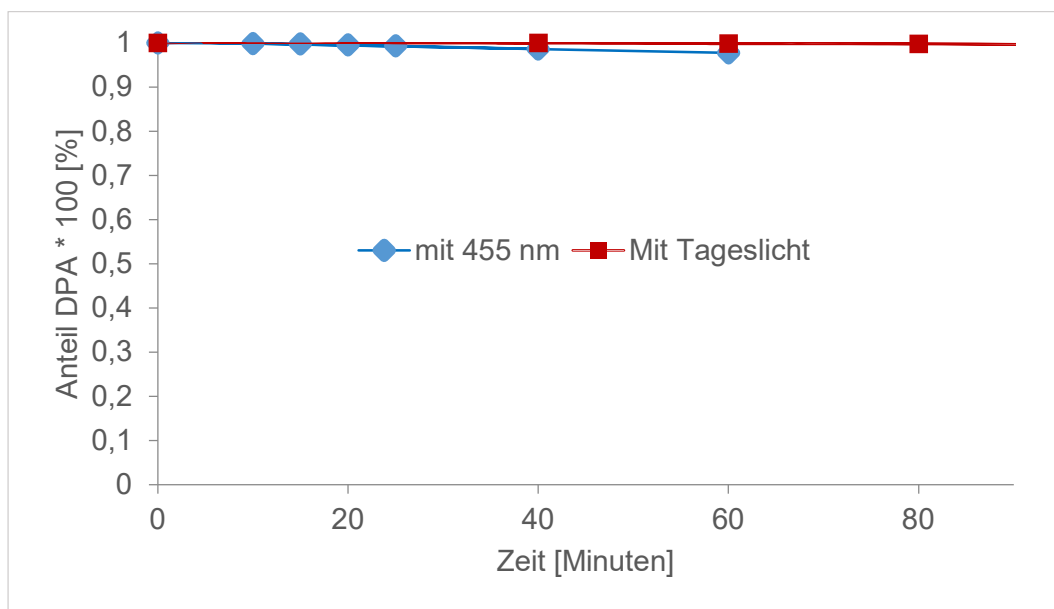
Abbildung 127: Zeitabhängige Absorptionsspektren der Belichtung von DPBF (**183**) ohne zusätzlichen PS. Oben: Mit 455 nm, unten: Mit weißen LEDs. Die Spektren wurden in DMF gemessen.

Dies würde die Aussagekraft über die PS-Sensibilisierungsaktivität verfälschen und wurde somit als Substrat zur Detektion von $^1\text{O}_2$ ausgeschlossen.

Als weiteres Substrat wurde 9,10-Diphenylanthracen (**186**) eingesetzt. Auch dieses Substrat reagiert unter Verlust des konjugierten π -Systems mit $^1\text{O}_2$ (siehe Abbildung 128), sodass über Absorptionsabnahme bei 356 nm auf den Abbau des Substrats bzw. auf $^1\text{O}_2$ -Generierung zurück geschlossen werden kann.^[325]

Abbildung 128: Reaktion von DPA (186) mit $^1\text{O}_2$.

Auch hier wurde zunächst das Substrat **186** ohne Zugabe eines PS belichtet. Das Substrat bleibt unter den gegebenen Bedingungen, sowohl bei Belichtung mit weißen LEDs als auch mit 455 nm stabil (siehe Abbildung 129). Die Absorption bleibt also konstant, solange kein PS hinzugegeben wird.

Abbildung 129: Zeitabhängiger Anteil von DPA (186) während Belichtung unter O_2 -Zufuhr ohne Zugabe eines PS mit 455 nm (blau) und mit weißen LEDs (rot).

Im weiteren Verlauf wurde untersucht, ob mono- NH_2 -TPP (**148**) als PS geeignet, und DPA (**186**) als Substrat unter Beobachtung der Absorptionsabnahme verwendet werden kann. Die Konzentration des PS **148** und des Substrats DPA (**186**) wurde so gewählt, dass die Absorptionen zu Beginn des Experimentes ungefähr gleich und ausreichend intensiv sind. Dann wurde in regelmäßigen Intervallen mit 455 nm unter O_2 -Zufuhr belichtet, und im Anschluss direkt ein Absorptionsspektrum aufgenommen (siehe Abbildung 130). In der Zwischenzeit wurden die Proben lichtgeschützt gelagert, um eine Fortsetzung der Reaktion bei Tageslicht zu verhindern.

4. Ergebnisse und Diskussion

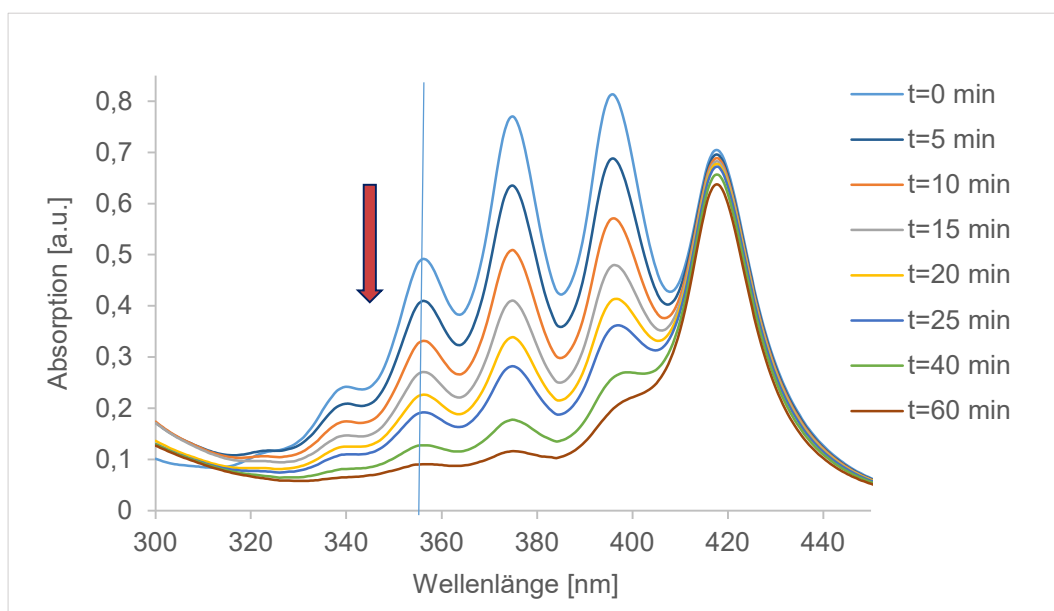


Abbildung 130: Belichtung von DPA (**186**) unter 455 nm mit mono-NH₂-TPP (**148**) als PS und O₂-Zufuhr.

Anhand der zeitabhängigen Abnahme der Absorption bei 356 nm ist zu erkennen, dass das π -System des Substrats DPA (**186**) abgebaut wird. Dies ist auf die Reaktion mit ¹O₂, welches durch mono-NH₂-TPP (**148**) generiert wird, zurückzuführen. Dies bestätigt zum einen, dass der eingesetzte PS **148** ¹O₂ generieren kann und des Weiteren, dass DPA (**186**) als Substrat zum Nachweis von ¹O₂ verwendet werden kann.

Auf Grundlage dieser Erkenntnisse wurden verschiedene PS hinsichtlich ihrer Fähigkeit ¹O₂ zu generieren, mit DPA (**186**) als ¹O₂-verbrauchendes Substrat, untersucht.

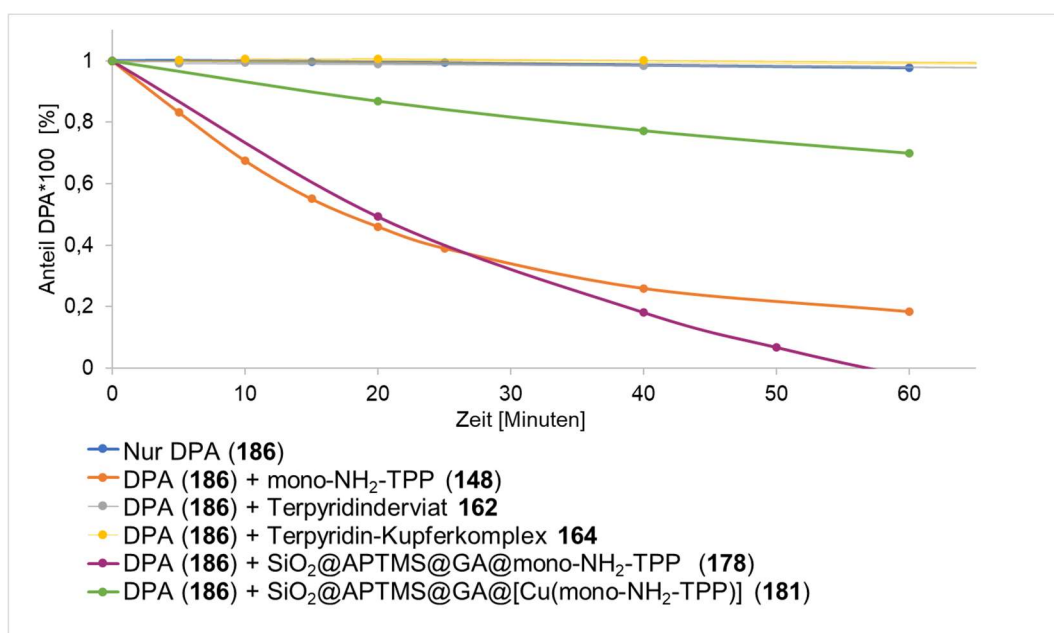


Abbildung 131: Zeitabhängiger Abbau von DPA (**186**) unter Belichtung mit 455 nm, Sauerstoffzufuhr und unter Zugabe verschiedener PS. Gemessen in DMF.

Die in Abbildung 131 gezeigten Graphen zeigen die Fähigkeit der eingesetzten PS, Singulett-Sauerstoff generieren zu können. Hierbei gilt zu beachten, dass die zeitabhängigen Messungen keine verbindliche Aussage über die Effizienz bzw. Geschwindigkeit des Substratabbaus treffen können, da der Sauerstoffdurchfluss nicht exakt bestimmt wurde. Eine Tendenz ist jedoch abzuleiten. Mono-NH₂-TPP (**148**) und die entsprechend funktionalisierten SiO₂-Partikel **178** bauen DPA (**186**) schnell ab, d. h. sie bilden effizient ¹O₂. Die funktionalisierten Partikel **178** scheinen im Vergleich zum freien Porphyrin **148** nach 25 Minuten effizienter ¹O₂ zu bilden. Das Agglomerieren der Partikel **178** kann nach einiger Zeit zur Beeinflussung der Absorption bei 356 nm führen. So können die Anteile des DPA (**186**) an dieser Absorption nicht mehr exakt bestimmt werden. Die SiO₂@APTMS@GA@[Cu(mono-NH₂-TPP)]-Partikel (**181**) scheinen im Vergleich weniger ¹O₂ zu generieren, da nach 60 Minuten erst ~30% des DPA (**186**) abgebaut sind. Sowohl das synthetisierte Aminophenylterpyridin (**162**), als auch der entsprechende Kupfer-Komplex **165** sind vollkommen inaktiv in der ¹O₂-Generierung, DPA (**186**) bleibt hier stabil und wird nicht abgebaut. Dies ist darin begründet, dass die Extinktionskoeffizienten der Porphyrine **148** und **180** im Bereich von 455 nm höher sind als die des Terpyridinderivats **162** und des Terpyridin-Kupferkomplexes **164** (siehe Abbildung 132).

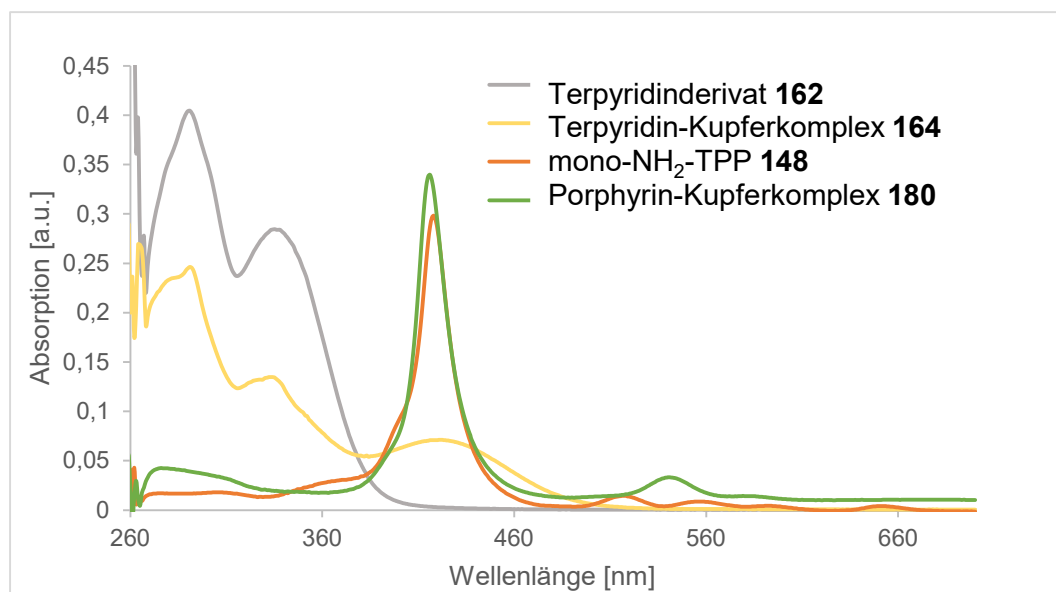


Abbildung 132: UV-Vis-Spektren der zuvor getesteten PS in DMF. Die Konzentrationen wurden so gewählt, dass die Spektren ähnliche Absorptionen ausweisen.

Dies bedeutet eine effizientere Anregung des PS in den angeregten Singulett-Zustand. Von dort findet ISC statt und der Triplett-Triplett-Energietransfer auf ³O₂ führt zur ¹O₂-Generierung. Hierbei spielt die Fluoreszenzquantenausbeute eine entscheidende Rolle. Hohe Quantenausbeuten bedeuten, dass der PS ineffizient ISC in den Triplett-Zustand eingeht, niedrige Fluoreszenzquantenausbeuten (wie z.B. bei Porphyrinen) bedeuten das Gegenteil. Das erklärt auch, warum der Kupferkomplex des mono-NH₂-TPP **180** weniger bzw. langsamer

$^1\text{O}_2$ generiert als der freie Ligand **148**. In Abbildung 126 ist der Belichtungsaufbau abgebildet. Rechts im Bild ist die Küvette mit der fluoreszierenden Lösung des Kupfer-Komplexes **180** bereits mit bloßem Auge zu erkennen. Die ISC-Rate scheint durch die Komplexbildung von Kupfer gemindert, und der Übergang zurück in den Singulett-Grundzustand des PS erfolgt hier eher über Fluoreszenz.

Trotzdem demonstriert dieses Experiment, dass $\text{SiO}_2@\text{APTMS}@[\text{Cu}(\text{mono-NH}_2\text{-TPP})]$ -Partikel (**181**) $^1\text{O}_2$ generieren können. Somit ist die Anwendung eines radioaktiven Isotops als Lichtquelle, welche vom PS komplexiert wird, denkbar und vereinfacht den Ansatz.

4.1.5 $^1\text{O}_2$ -Generierung mit *Cerenkov*-Strahlung als Lichtquelle

Im Folgenden wurden Experimente durchgeführt, bei denen das erste Konzept unter Anwendung von tiefem Licht untersucht wird. Alle Experimente, bei denen radioaktives Material verwendet wurde, wurden von *Dr. Swen Humpert* (Forschungszentrum Jülich) als fachkundige Person durchgeführt.

4.1.5.1 Spektroskopischer Nachweis mit ^{68}Ga als Lichtquelle

Nachdem gezeigt wurde, dass die synthetisierten PS $^1\text{O}_2$ in Gegenwart von Sauerstoff und Licht generieren können, wurde untersucht, ob ein Nuklid, welches *Cerenkov*-Strahlung emittiert, als Lichtquelle genutzt werden kann. Dazu wurde das Nuklid ^{68}Ga untersucht. Um den Effekt nachzuweisen, wurde die bereits vorgestellte spektroskopische Methode genutzt, bei der die Absorptionsabnahme durch Abbau des DPA (**186**) verfolgt und indirekt auf die $^1\text{O}_2$ -Generierung zurückgeschlossen werden kann. Als PS wurde exemplarisch mono-NH₂-TPP (**148**) eingesetzt. Die Konzentrationen wurden so gewählt, dass eine adäquate Auswertung möglich ist. Auf Grund des hohen Extinktionskoeffizienten des PS **148** (siehe Abbildung 133), musste dieser circa 40-fach verdünnt werden, um neben dem DPA (**186**) vorliegend, ein auswertbares UV-Vis-Spektrum zu erhalten.

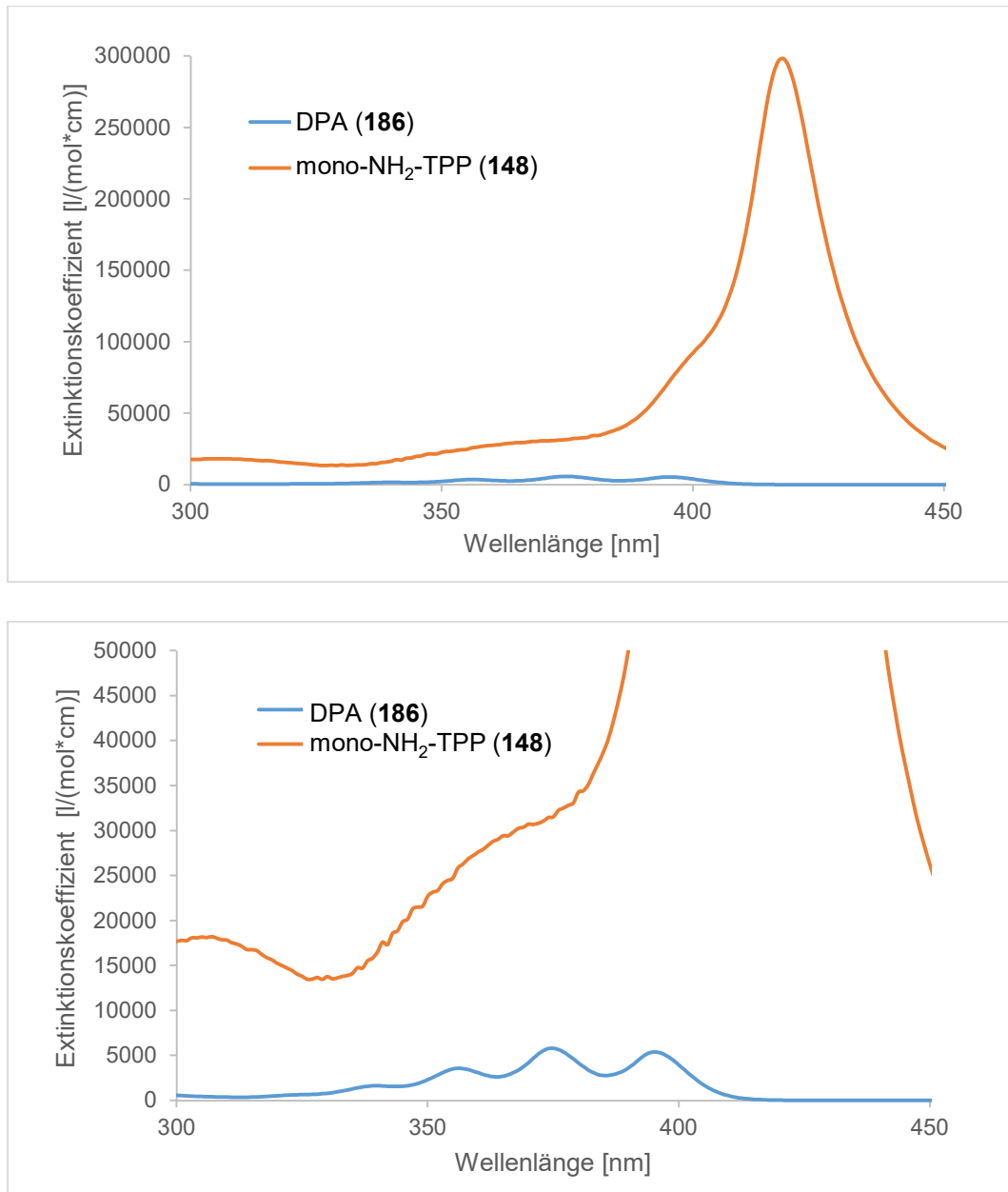


Abbildung 133: Oben: UV-Vis-Spektren von DPA (186) und mono-NH₂-TPP (148) in DMF zum Vergleich der Extinktionskoeffizienten. Unten: Vergrößerungsausschnitt.

Um den Effekt der *Cerenkov*-Strahlung von ⁶⁸Ga zu untersuchen, wurden zwei Experimente durchgeführt. Beim ersten wurde eine Lösung aus DPA (186) und PS 148, beim zweiten nur eine Lösung aus DPA (186), ohne PS (=Kontrollexperiment), mit ⁶⁸Ga versetzt. Beide Experimente wurden mit Sauerstoff überschichtet und 24 Stunden im Dunkeln gerührt. Vor Zugabe des Nuklids, sowie nach dessen vollständigem Zerfall, wurde jeweils ein UV-Vis-Spektrum aufgenommen (siehe Abbildung 134). Der übriggebliebene Anteil des DPA (186) wurde anhand der Absorptionsabnahme berechnet.

4. Ergebnisse und Diskussion

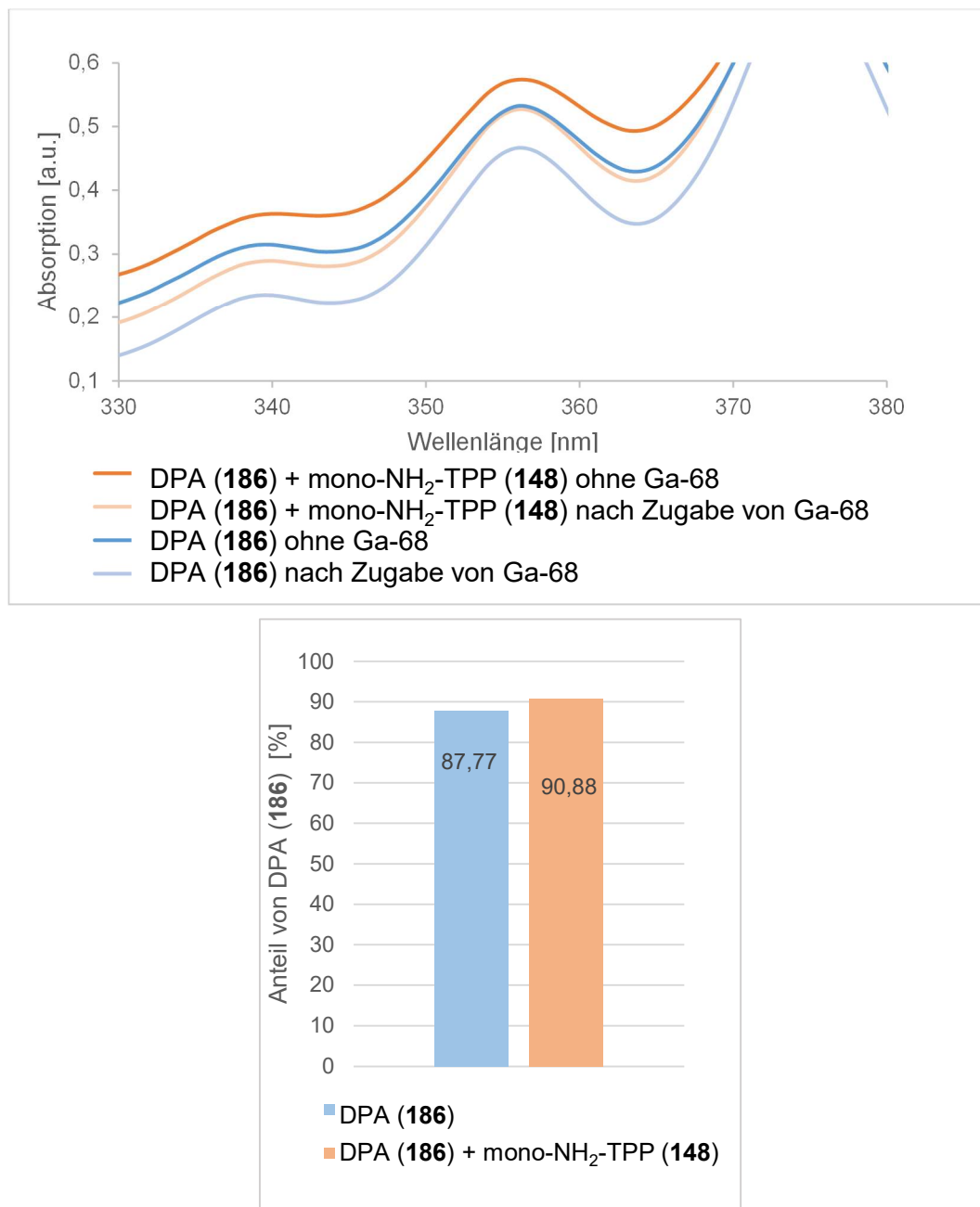


Abbildung 134: oben: Ausschnitt der UV-Vis-Spektren der Reaktionslösungen vor und nach der Zugabe von ⁶⁸Ga. Unten: DPA-Anteil (186) in Prozent nach Ablauf des Experiments.

Die Absorptionsspektren zeigen, dass DPA (186) auch ohne Zugabe eines PS abgebaut wird. Die Absorption im Kontrollexperiment ohne Sensibilisator nimmt um rund 12%, im Experiment mit Sensibilisator nur rund 9% ab. Dies war zunächst entgegen den Erwartungen, erwies sich jedoch bei genauer Überlegung als erklärbar. In der Literatur durchgeführte *Monte-Carlo* Simulationen zeigen, dass viele *Cerenkov*-Strahlung emittierende Nuklide im UV-Bereich am meisten Photonen emittieren (siehe Abbildung 135).^[327]

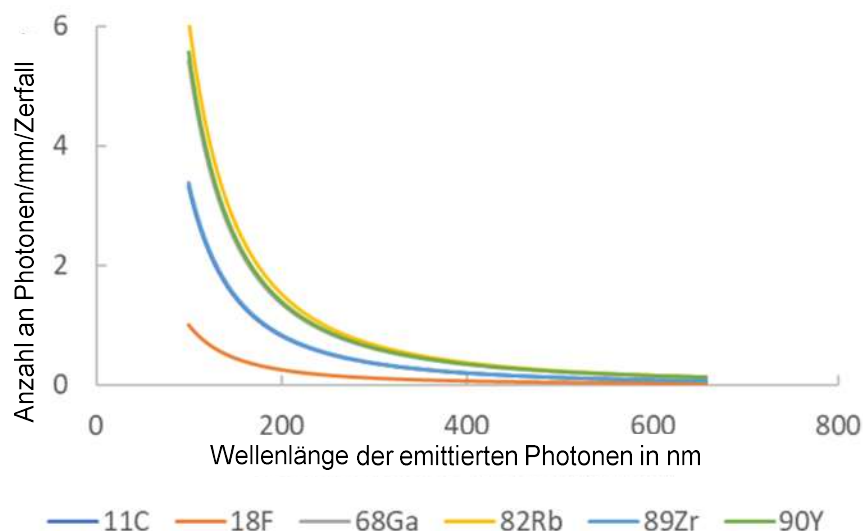


Abbildung 135: Emissionsspektren verschiedener *Cerenkov*-Strahlung emittierender Nuklide. Die Anzahl an Photonen ist relativ zur Anzahl an freigesetzten Photonen von ^{18}F bei 100 nm ausgedrückt. Entnommen und modifiziert aus ^[327]. Das Emissionsspektrum von ^{68}Ga überlagert mit dem des ^{90}Y und ist deshalb schwer zu erkennen.

In Abbildung 135 ist zu erkennen, dass für ^{68}Ga die Emission bei 418 nm, die Wellenlänge, die der PS **148** am stärksten absorbiert, relativ schwach ist. Die Photonenausbeute im UV-Bereich ist im Vergleich dazu höher. Die mit dieser Wellenlänge emittierten Photonen können vom DPA (**186**) absorbiert werden (vgl. Abbildung 133). Dies lässt vermuten, dass DPA (**186**) in diesem Experiment selbst als PS agiert: DPA (**186**) absorbiert die freiwerdende Strahlung des ^{68}Ga , wird selbst in den angeregten Singulett-Zustand, danach über ISC in den Triplett-Zustand überführt und transferiert schlussendlich die Energie auf den umliegenden $^3\text{O}_2$. Dadurch entsteht $^1\text{O}_2$, mit welchem DPA (**186**) selbst reagiert. Dies resultiert dann in der zu beobachtenden Absorptionsabnahme.

Um diese Vermutung zu beweisen, wurde ein Experiment durchgeführt, bei dem alleine DPA (**186**) mit 300 nm belichtet wurde. Dabei wurden Experimente unter Normalbedingungen, mit zusätzlicher O_2 -Einleitung und unter Schutzgas durchgeführt. Die Lösungen wurden jeweils zu Beginn und anschließend in regelmäßigen Zeitabständen UV-Vis-spektroskopisch auf den Anteil von DPA (**186**) untersucht.

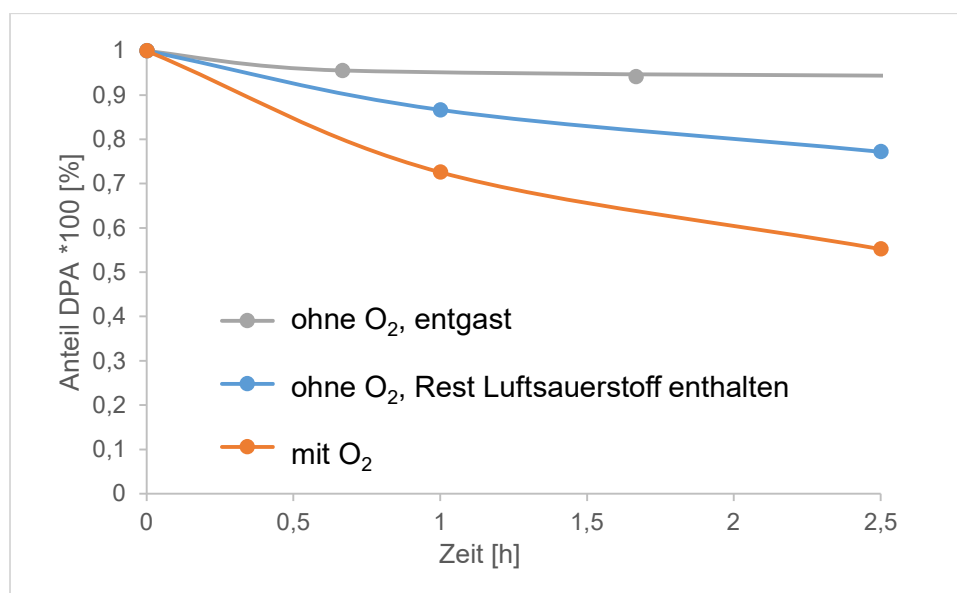


Abbildung 136: Zeitlicher Abbau des DPA (**186**) unter Belichtung mit 300 nm bei verschiedenen Bedingungen.

Abbildung 136 zeigt eindeutig den sauerstoffabhängigen Abbau des DPA (**186**) unter Bestrahlung mit 300 nm. Wird O₂ in die Lösung eingeleitet, so wird das Substrat mit der Zeit abgebaut, durch vorheriges Entgasen der Lösung mit Argon bleibt das Substrat jedoch stabil. Bei Belichtung der Lösung ohne Sauerstoffzufuhr oder vorheriges Entgasen, liegt der zeitabhängige prozentuale Abbau von DPA (**186**) zwischen beiden Kurven, da der noch in der Lösung vorliegende Sauerstoff sensibilisiert werden kann und mit dem DPA (**186**) reagiert. Dieser Anteil ist nachvollziehbar geringer als im Experiment mit zusätzlich eingeleitetem Sauerstoff, sodass hier weniger ¹O₂ gebildet wird und das Substrat langsamer abreagiert. Das heißt im Umkehrschluss, dass der Abbau des DPA (**186**) im Experiment, bei welchem die *Cerenkov*-Strahlung von ⁶⁸Ga als Lichtquelle genutzt wurde, auf die Generierung von ¹O₂, sensibilisiert durch DPA (**186**) selbst, zurückzuführen ist.

Damit ist eindeutig belegt, dass die Strahlung, welche von ⁶⁸Ga emittiert wurde, ausreicht, um ¹O₂ zu generieren. Dabei ist die Nutzung eines PS, der im UV-Bereich absorbiert, wie z.B. DPA (**186**), zu empfehlen.

Dass der Effekt im hier durchgeführten Experiment gering ist, ist auf zwei Faktoren zurückzuführen. Zum einen war es nicht möglich Sauerstoff in die Reaktionslösung einzuleiten, es wurde lediglich ein Ballon mit O₂ geflutet und dieser über den Öffnungen der Reaktionsgefäße ausgelassen, sodass die Lösung mit Sauerstoff überschichtet, aber keinesfalls gesättigt war. Der in der Lösung enthaltene Sauerstoff stellt also einen limitierenden Faktor dar, denn sobald dieser verbraucht bzw. als ¹O₂ abreagiert ist, kann kein weiterer ¹O₂ generiert werden. Des Weiteren ist die Intensität der verwendeten *Cerenkov*-Strahlung viel geringer als in den Experimenten, in denen mit externer Lichtquelle (12 LEDs, 14 W, 455 nm) gearbeitet wurde. Zusätzlich wird die *Cerenkov*-Strahlungsquelle mit dem Nuklidzerfall

schwächer. Mit Hilfe des zeitabhängigen Zerfallsgesetzes (Formel 2) kann näherungsweise berechnet werden, wie viele Nuklide in dem Experiment zerfallen sind und so auf die Anzahl maximal freiwerdender Photonen zurückgeschlossen werden.

Formel 2: Radioaktives Zerfallsgesetz.^[328]

$$N(t) = N_0 e^{\frac{-\ln(2)}{t_{1/2}} * t}$$

N stellt dabei die Anzahl der Nuklide dar, die nach dem Zeitpunkt t noch nicht zerfallen bzw. noch vorhanden sind. N_0 ist die Anzahl der Nuklide die zum Zeitpunkt $t=0$, also zu Beginn des Experiments vorhanden sind. Die Halbwertszeit $t_{1/2}$ von ^{68}Ga beträgt 67.63 Minuten (=1.13 h).^[328] Es wurden 191 MBq (=191*10⁶ Bq) pro Experiment eingesetzt, dies ist gleichzusetzen mit der Anzahl der zerfallenden Nuklide, sprich 191*10⁶Nuklide/Sekunde \triangleq 687600*10⁶ Nuklide/Stunde. Diese Werte können in Formel 2 eingesetzt werden. Um herauszufinden, wie viele Nuklide im Zeitraum von $t = 0$ (Beginn des Experiments) bis $t=24$ (Ende des Experiments) zerfallen sind, wird das Integral von 0–24 gebildet:

$$\int_0^{24} 687600 * 10^6 e^{\frac{-\ln(2)}{1,13} * t} dt$$

$$= 1.121 * 10^{12} \text{ zerfallene Nuklide in 24 h}$$

In der Literatur gibt es computerberechnete Angaben für die Photonenausbeute von bestimmten Nukliden. Für ^{68}Ga ist ein Wert von 33.9 Photonen pro Zerfall angegeben.^[239] Damit kann die Anzahl an freiwerdenden Photonen im Zeitraum des Experiments berechnet werden:

$$1.121 * 10^{12} * 33.9 = 38.0019 * 10^{12} \text{ freigesetzte Photonen (in 24 h)}$$

Angenommen jedes Photon würde zur Generierung eines $^1\text{O}_2$ -Moleküls führen, so ist die Anzahl der Photonen gleichzusetzen mit der Anzahl der generierten $^1\text{O}_2$ -Moleküle und kann mit Hilfe der *Avogadro*-Konstante in die Stoffmenge umgerechnet werden:

$$\frac{38.0019 * 10^{12}}{6.02214076 * 10^{23} \text{ mol}^{-1}} = 6.310 * 10^{-11} = 0.063 \text{ nmol}$$

Wenn jedes Molekül $^1\text{O}_2$ mit einem DPA reagieren würde, so würden 20.81 ng DPA (**186**) abgebaut. Dies entspricht nur 0.41% der anfänglich eingesetzten Menge an DPA (**186**) und spiegelt nicht das Ergebnis der UV-Vis-spektroskopischen Untersuchung der Reaktionslösung am Ende des Experimentes wider. Jedoch muss beachtet werden, dass der Wert der emittierten Photonen von ^{68}Ga nur im Bereich von 400-800 nm berechnet wurde^[239] und somit nur annähernd genutzt werden kann. Die Photonenausbeute im UV-Bereich bzw. dort, wo DPA (**186**) absorbiert, ist viel höher (vgl. Abbildung 135). Für diesen Bereich ist allerdings kein konkreter Wert an emittierten Photonen in der Literatur zu finden. Um den Wert zu erreichen,

der aus der spektroskopischen Methode hervorgeht, muss ungefähr das 29-fache an Photonen pro Zerfall emittiert werden (= 983 Photonen/Zerfall). So beliefe sich der Abbau des Substrats **186** mit der aufgeführten Rechnung auf $11.9 \cong 12\%$. Ob dieser Wert realistisch ist, kann nicht abschließend bewertet werden. Allerdings werden in der bereits zuvor aufgeführten Literatur ebenfalls $^1\text{O}_2$ -Mengen berechnet, die durch Kombination verschiedener Isotope mit einem Sensibilisator gebildet werden können. Hier sind die berechneten Werte für die theoretisch möglich gebildete Menge an $^1\text{O}_2$ Molekülen deutlich höher und geben einen sichtbaren Effekt hinsichtlich der Generierung an, wobei mit wesentlich weniger Aktivität (10 kBq) gerechnet wurde.^[327] Die Herangehensweise nach Formel 2 scheint im Vergleich auch ungenau, da viele Parameter, die die $^1\text{O}_2$ -Generierung beeinflussen (Photonenenergie, Schichtdicke, Konzentration des PS, Sauerstoffgehalt etc.) nicht beachtet werden. Somit sind die oben berechneten Werte nur als Annäherung und als grobe Abschätzung zu verstehen.

Neben der Lichtintensität spielt zusätzlich das Lösungsmittel eine Rolle bei der Entstehung der *Cerenkov*-Strahlung und somit der Effizienz der $^1\text{O}_2$ -Generierung. Ein dielektrisches Medium wird benötigt, welches die freiwerdende Ladung (Positron oder Elektron) stabilisieren kann, damit *Cerenkov*-Strahlung emittiert werden kann (vgl. Kapitel 2.5.1.1.5). Die Permittivität oder dielektrische Leitfähigkeit ϵ eines Stoffes oder Lösungsmittels ist ein Maß für die stabilisierende Eigenschaft der elektrischen Ladung in diesem Medium. Je höher diese Konstante ist, desto besser kann das Medium die Ladung stabilisieren. Wasser besitzt eine hohe Dielektrizitätskonstante mit $\epsilon = 78.5 \text{ F/m}$ ^[329], konnte allerdings auf Grunde der Löslichkeit der verwendeten Substanzen nicht genutzt werden. DMF hingegen liegt mit $\epsilon = 36.7 \text{ F/m}$ ^[329] unter dem Wert des Wassers, es stabilisiert eine elektrische Ladung also schlechter als Wasser. Auch dies setzt die maximale Ausbeute an $^1\text{O}_2$ herab. Eine Verbesserung der Konditionen bzw. eine höhere Ausbeute an *Cerenkov*-Strahlung könnte erzielt werden, wenn ein DMF-Wassergemisch genutzt wird. *Akerlof* zeigte bereits 1932, dass die Dielektrizitätskonstanten für polare, organische Lösungsmittel drastisch erhöht wurden, wenn ihnen Wasser beigemischt wird.^[330] DMF wird in dieser Literatur zwar nicht untersucht, jedoch ist der Trend klar zu erkennen und somit vorstellbar, dass die Dielektrizitätskonstante eines DMF-Wassergemischs ebenfalls höher ist, als die des reinen DMF.

Auf der anderen Seite besitzt das DPA (**186**), welches im Experiment als PS dient, eine höhere Fluoreszenz-Quantenausbeute ($\Phi \approx 80\text{-}96\%$), als Porphyrine ($\Phi \approx 10\%$).^[331] So wird die meiste Energie, die durch das Absorbieren der Photonen aufgenommen wird, vorzugsweise in Form von Fluoreszenz wieder freigesetzt, statt einem Triplett-Triplett Energietransfer auf $^3\text{O}_2$ zur Verfügung zu stehen. Dies erklärt, warum der Abbau des DPA (**186**) mit ca. 10% zunächst gering erscheint. Mit den eben aufgeführten Argumenten müssen diese 10% allerdings als hoch eingestuft werden, da die Reaktionsbedingungen eine $^1\text{O}_2$ -Generierung erschweren.

Das Experiment konnte jedoch keinen Aufschluss darüber geben, ob von ^{68}Ga ausreichend Photonen bei 418 nm emittiert werden, die zur $^1\text{O}_2$ -Generierung durch den PS mono-NH₂-TPP (**148**) führen.

Es gibt keine anderen Substrate, die unter Reaktion mit $^1\text{O}_2$ ihr konjugiertes π -System verlieren, aber nicht gleichzeitig *Cerenkov*-Strahlung absorbieren können. Zusätzlich sollte die Absorption des Substrats nicht mit der Absorption des PS überlappen. Die Methode der UV-Vis-Spektroskopie ist für das ursprüngliche Vorhaben also wenig geeignet, konnte aber bereits beweisen, dass $^1\text{O}_2$ mit ^{68}Ga als *Cerenkov*-Lichtquelle generiert werden kann. Aus dem Experiment kann geschlussfolgert werden, dass bei Verwendung der *Cerenkov*-Strahlung als Lichtquelle für eine PDT, PS genutzt werden sollten, die im UV-Bereich absorbieren, um die Strahlung möglichst effizient zu absorbieren und somit mehr $^1\text{O}_2$ generieren zu können.

4.1.5.2 Zellüberlebenstest mit ^{18}F

Wie bereits erwähnt konnte über die spektroskopische Verfolgung der Absorptionsabnahme von DPA (**186**) nach Reaktion mit $^1\text{O}_2$ nicht geschlussfolgert werden, dass die *Cerenkov*-Strahlung ausreichend Licht im sichtbaren Bereich emittiert, um den PS **148** anzuregen und folglich $^1\text{O}_2$ zu generieren. Deshalb wurde auf eine andere Nachweismethode zurückgegriffen und der zytotoxische Effekt der SiO₂@APTMS@GA@mono-NH₂-TPP-Nanopartikel (**178**) sollte an einer Brustkrebszelllinie (MCF-7-Zelllinie) untersucht werden. Die Überlebensfähigkeit der Zellen nach Inkubation mit dem PS als Wirkstoff und ^{18}F als *Cerenkov*-Lichtquelle, wurde mit Hilfe eines MTT-Assays bestimmt.

Dieses Assay wird nach Inkubation der Wirkstoffe durchgeführt, um die Anzahl der überlebenden Zellen zu bestimmen.

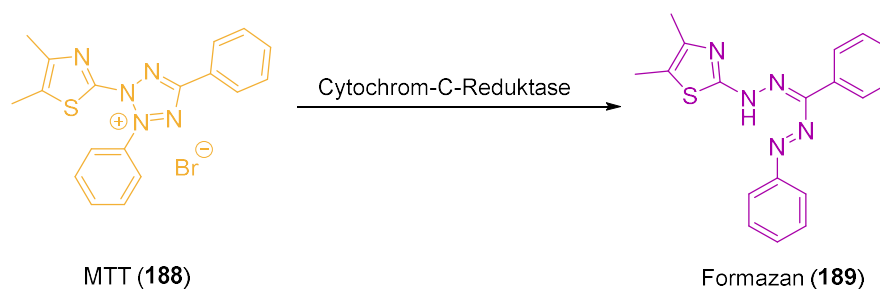


Abbildung 137: Reduktion des MTT (**188**) zum wasserunlöslichen Formazan (**189**) durch Cytochrom-C-Reduktase.

Lebendige Zellen verfügen über die Cytochrom-C-Reduktase, diese kann das MTT (**188**) in das wasserunlösliche Formazan (**189**) umwandeln (vgl. Abbildung 137). Dieses fällt als Feststoff aus, kann mit einem geeigneten Lösungsmittel in Lösung gebracht werden und die Absorption der entstandenen Lösung vermessen werden. Je höher die Absorption, desto höher die Konzentration des Farbstoffs. Das bedeutet im Umkehrschluss auch je höher die Absorption, desto größer die Anzahl an überlebenden Zellen. Wird ein Experiment mit

4. Ergebnisse und Diskussion

Wirkstoff in Relation zu einem Kontrollexperiment gesetzt, bei dem kein Wirkstoff eingesetzt wird (= 100% Überlebensrate), so kann die Überlebensrate der Zellen in % angegeben werden.

Um den Effekt der hergestellten SiO₂-Partikel **178** mit mono-NH₂-TPP (**148**) als PS auf der Oberfläche in Bezug auf ihre Zelltoxizität unter Einsatz einer *Cerenkov*-Lichtquelle zu untersuchen, wurden folgende Experimente durchgeführt:

1. Kontrolle: nur Zellen (= 100% Überlebensrate)
2. Kontrolle: Zellen und mono-NH₂-TPP (**148**)
3. Kontrolle: Zellen und SiO₂-Partikel (**167**)
4. Kontrolle: Zellen mit SiO₂@APTMS@GA@mono-NH₂-TPP (**178**)
5. Kontrolle: Zellen und ¹⁸F
6. Zellen, ¹⁸F und SiO₂@APTMS@GA@mono-NH₂-TPP (**178**)

Die Experimente wurden von *Dr. Swen Humpert* durchgeführt. Das experimentelle Setup ist in Abbildung 138 dargestellt:

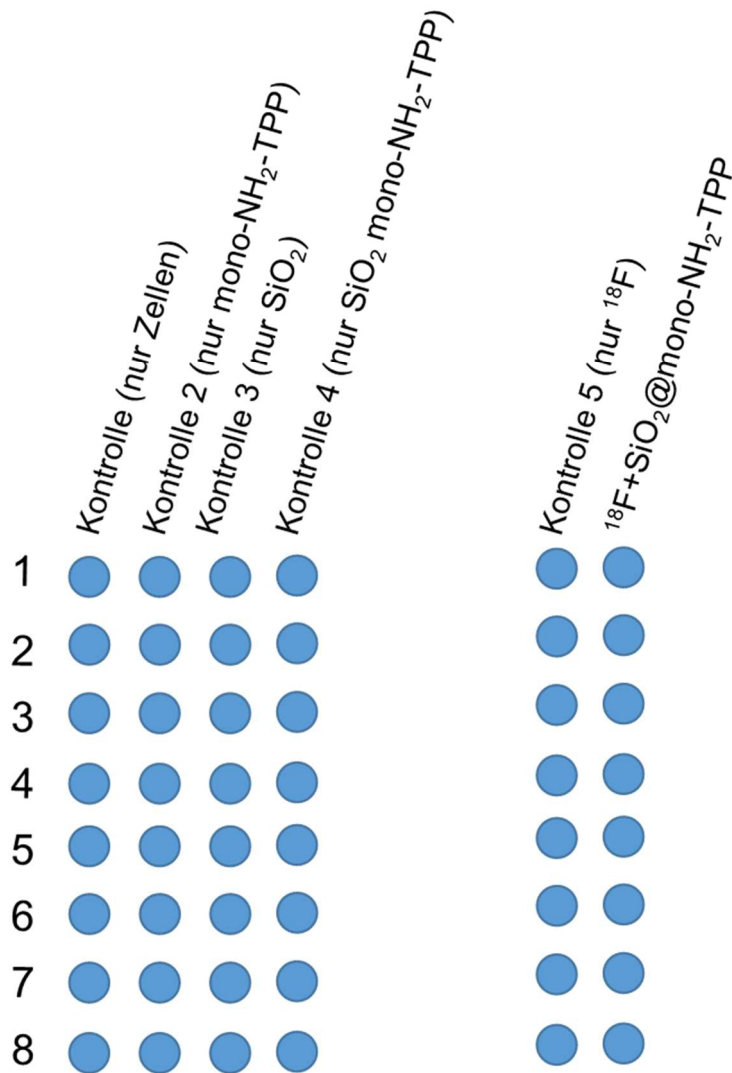


Abbildung 138: Darstellung zweier 96-Well-Platten zur Untersuchung des zytotoxischen Effekts von SiO₂@APTMS@GA@mono-NH₂-TPP (**178**) und ¹⁸F.

Es wurden jeweils 5000 Zellen pro Vertiefung kultiviert, wobei jedes Experiment achtmal durchgeführt wurde, und diese mit den jeweiligen Wirkstoffen versetzt. Die Experimente, bei denen ¹⁸F eingesetzt wurde, wurden auf einer separaten 96-Well-Platte durchgeführt, um mögliche Strahlung in benachbarte Vertiefungen auszuschließen. Dabei wurden pro Vertiefung 170 MBq eingesetzt. Die Platten wurden beim Pipettieren der Wirkstoffe abgedunkelt und danach weiterhin abgedunkelt in einem Brutschrank bei 37 °C und 5% CO₂-Gehalt für 24 h inkubiert, sodass ¹⁸F vollständig zerfallen sein sollte. Anschließend wurde das MTT-Assay durchgeführt, das entstandene Formazan (**189**) in DMSO gelöst und die Absorptionen bei 560 nm ausgelesen. Aus den Mittelwerten der jeweils acht Durchführungen, wurden die Überlebensraten für jedes Experiment bestimmt.

Die aus dem Experiment errechneten Überlebensraten sind in Abbildung 139 dargestellt.

4. Ergebnisse und Diskussion

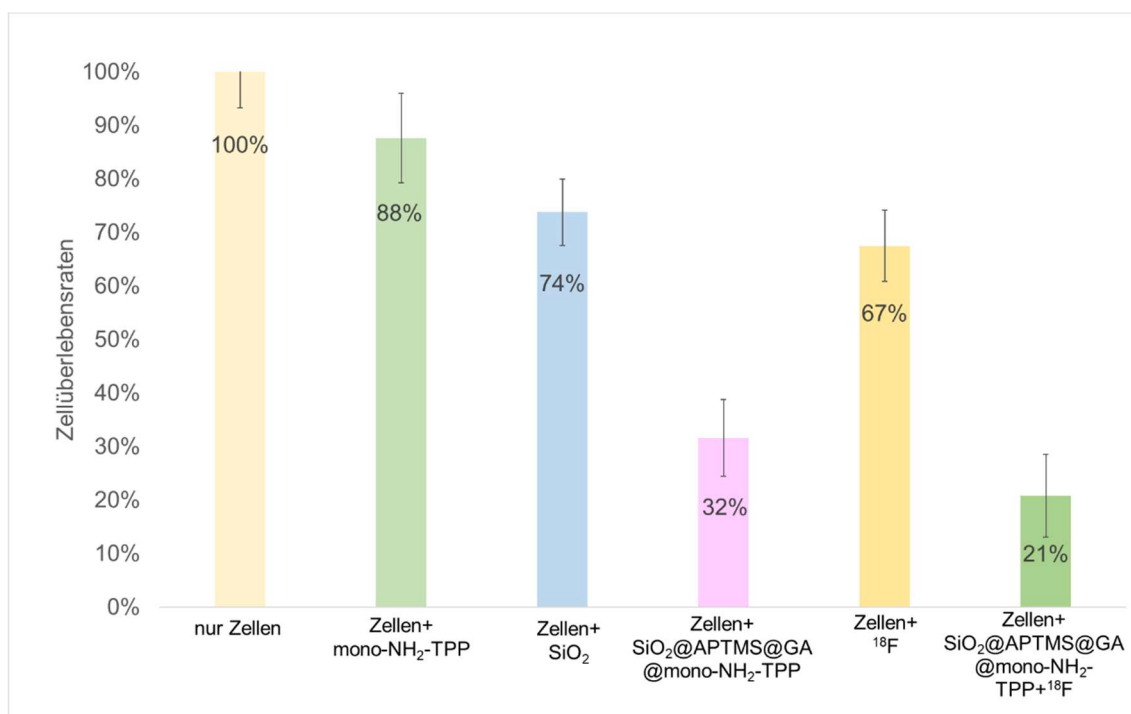


Abbildung 139: Zellüberlebensraten nach dem MTT-Assay.

Das Kontrollexperiment, bei dem nur das mono-NH₂-TPP (**148**) hinzugegeben wurde, zeigt unter Betrachtung der Fehlerbalken ($\pm 8\%$) eine geringe Toxizität des PS. Die geringe Sterberate der Zellen ist auf Lichteinfall zurückzuführen, der beim Pipettieren der Lösungen unvermeidbar war, sodass schon in geringem Maß ¹O₂ gebildet worden sein kann. Das zweite Kontrollexperiment zeigt die Wirkung der unfunktionalisierten SiO₂-Partikel (**167**) auf die Zellen. Der toxische Effekt ist relativ gering. Die Toxizität von SiO₂-Partikeln auf MCF-7 Tumorzellen wird auch in der Literatur diskutiert und hängt von der Dosierung bzw. Konzentration der Nanopartikel ab.^[332-335] Die Konzentration der SiO₂-Partikel (**167**) wurde hier zur Vergleichbarkeit so gewählt, wie die der SiO₂@APTMS@GA@mono-NH₂-TPP-Partikel (**178**). Diese musste im Versuch wesentlich geringer gewählt werden als ursprünglich geplant, da die Partikel im Medium schnell agglomerierten. Eine Endkonzentration von 0.52 mg/ml wurde gewählt, was im Vergleich zu den Werten aus der oben genannten Literatur immer noch sehr hoch ist. Dafür ist die Überlebensrate der Zellen sehr hoch.

Das Ergebnis des Kontrollexperimentes, bei dem nur die funktionalisierten SiO₂@APTMS@GA@mono-NH₂-TPP-Partikel (**178**) ohne Lichtquelle untersucht wurden, zeigt eine starke Toxizität gegenüber den MCF-7 Zellen. Rund 70% der Zellen sterben nach Exposition mit den Partikeln ab. Dies ist zunächst überraschend, da die jeweils einzelnen Komponenten (SiO₂-Partikel (**167**) und mono-NH₂-TPP (**148**)) eine wesentlich höhere Zellüberlebensrate zeigten. Dies lässt auf eine Änderung der Eigenschaften der Partikel **178** gegenüber den einzelnen, nicht verknüpften Komponenten, schließen. Die modifizierte Oberfläche scheint ausschlaggebend für eine massiv erhöhte Zelltoxizität gegenüber der

MCF-7 Zelllinie. Eventuell sorgt die Oberfläche für Wechselwirkungen mit Zellmembranen, die diese auflösen bzw. zerstören. Welche Mechanismen hier zu Grunde liegen, kann nicht beurteilt werden.

Auch die reine Toxizität, die vom Zerfall des eingesetzten ^{18}F (in Form von ^{18}F Fluorid) ausgeht, wurde untersucht. Mit einer Überlebensrate von rund 70%, ist die Toxizität moderat einzustufen. Diese geht vermutlich von der radioaktiven Strahlung aus, die beim Zerfall des Nuklids freigesetzt wird. Da das Nuklid nicht komplexiert wird, sondern frei in Lösung als ^{18}F Fluorid vorliegt, kann auch die negative Ladung durch Wechselwirkungen mit den Zellmembranen als Ursache für die Toxizität herangezogen werden.

Das eigentliche Experiment, bei dem die Zellen mit $\text{SiO}_2@\text{APTMS}@\text{GA}@\text{mono-NH}_2\text{-TPP}$ -Partikeln (**178**), zusammen mit ^{18}F als *Cerenkov*-Strahlungsquelle inkubiert wurden, ergab eine Überlebensrate von 21%. Unter Einbezug der Fehlerbalken ($\pm 8\%$) ist der Effekt nicht wesentlich höher als bei den $\text{SiO}_2@\text{APTMS}@\text{GA}@\text{mono-NH}_2\text{-TPP}$ -Partikeln (**178**) ohne Licht bzw. ^{18}F . Ebenfalls fällt auf, dass das Produkt aus der Überlebensrate der reinen $\text{SiO}_2@\text{APTMS}@\text{GA}@\text{mono-NH}_2\text{-TPP}$ -Partikel (**178**) ($=0.32$) und des reinen ^{18}F ($=0.67$) exakt die Überlebensrate des Experiments ergeben, bei denen beide Komponenten zusammen mit den Zellen inkubiert wurden ($(0.32 \cdot 0.67) \cdot 100 = 21\%$). So ist es also denkbar, dass sich der Effekt hier nur aus der Summe beider einzelnen Effekte zusammengesetzt wird. Das würde bedeuten, dass keine signifikante Menge an $^1\text{O}_2$ gebildet wurde, der die Zellen zusätzlich zerstört. Dies kann mehrere Gründe haben. Wie bereits zuvor erwähnt, musste die Konzentration der Partikel **178** angepasst werden, um deren Agglomeration im Medium zu vermeiden. Die gewählte Konzentration war also sehr verdünnt, weshalb die Konzentration des $\text{mono-NH}_2\text{-TPP}$ (**148**) auf der Oberfläche nur noch 1.367 nmol/ml ergab. Berechnet wurde dies mit Hilfe der Berechnungen aus Tabelle 10 (siehe Kapitel 4.1.3.5).

Ein Kontrollexperiment wurde ebenfalls durchgeführt mit vergleichbarer Konzentration der funktionalisierten Partikel **178**, unter Belichtung mit 455 nm und unter Zugabe von DPA (**186**).

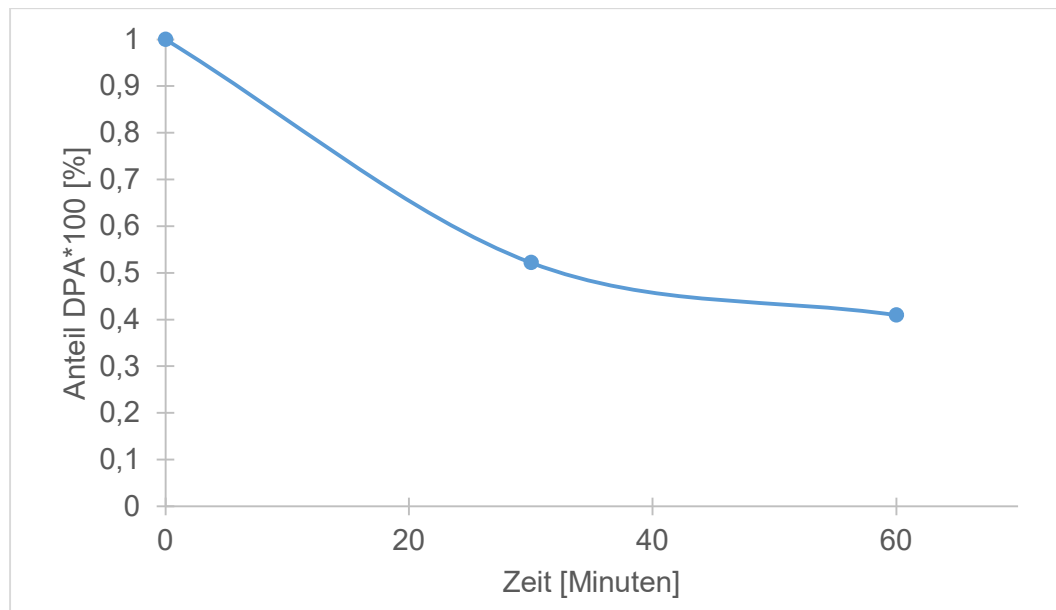


Abbildung 140: Zeitabhängiger Anteil von DPA (**186**) bei der Belichtung mit 455 nm mit SiO₂@APTMS@mono-NH₂-TPP-Partikeln (**178**) in geringer Konzentration.

Die Absorptionsabnahme bei 356 nm bestätigte den Abbau des DPA (**186**) und bewies damit, dass die Konzentration ausreicht, um ¹O₂ zu generieren, vorausgesetzt ausreichend Licht und Sauerstoff wird der Lösung zur Verfügung gestellt. In Abbildung 140 ist der zeitlich abhängige Anteil des DPA (**186**) während des Experiments abgebildet. Es ist ein deutliches Plateau bei ca. 50% zu beobachten. Die Ursache dafür ist, dass in diesem Experiment lediglich zu Beginn des Experiments Sauerstoff zur Verfügung gestellt wurde, indem über der Lösung Sauerstoff aus einem Ballon ausgelassen wurde. Nachdem dieser Sauerstoff verbraucht ist, scheint die ¹O₂-Generierung aus dem umliegenden Luftsauerstoff nur noch sehr langsam abzulaufen. Daraus kann geschlossen werden, dass entweder zu wenig Sauerstoff im Zellüberlebenstest zu Verfügung stand oder zu wenige Photonen von ¹⁸F emittiert wurden.

Die im Zellüberlebenstest verwendete *Cerenkov*-Lichtquelle ¹⁸F ist deutlich geringer in ihrer Intensität als andere gängige Lichtquellen der PDT. Im Vergleich zum ⁶⁸Ga emittiert ¹⁸F 26-mal weniger Photonen.^[239] Zusätzlich müssen die Zellen während des Experiments unter Bedingungen gelagert werden, die sie grundsätzlich überleben lassen. Diese Bedingungen lassen eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr, wie in den Belichtungsexperimenten ohne radioaktive Nuklide, nicht zu, sodass die höchstmögliche ¹O₂-Generierung limitiert ist.

Um ausschließen zu können, dass ein zu geringer Sauerstoffanteil während des Zellüberlebenstest für den geringen Effekt verantwortlich ist, wurden Kontrollexperimente durchgeführt. Die Zellen wurden bei den gleichen Bedingungen wie zuvor inkubiert und diesmal mit einer LED-Lampe belichtet, anschließend ein MTT-Assay durchgeführt und die Zellüberlebensraten bestimmt (vgl. Abbildung 141).

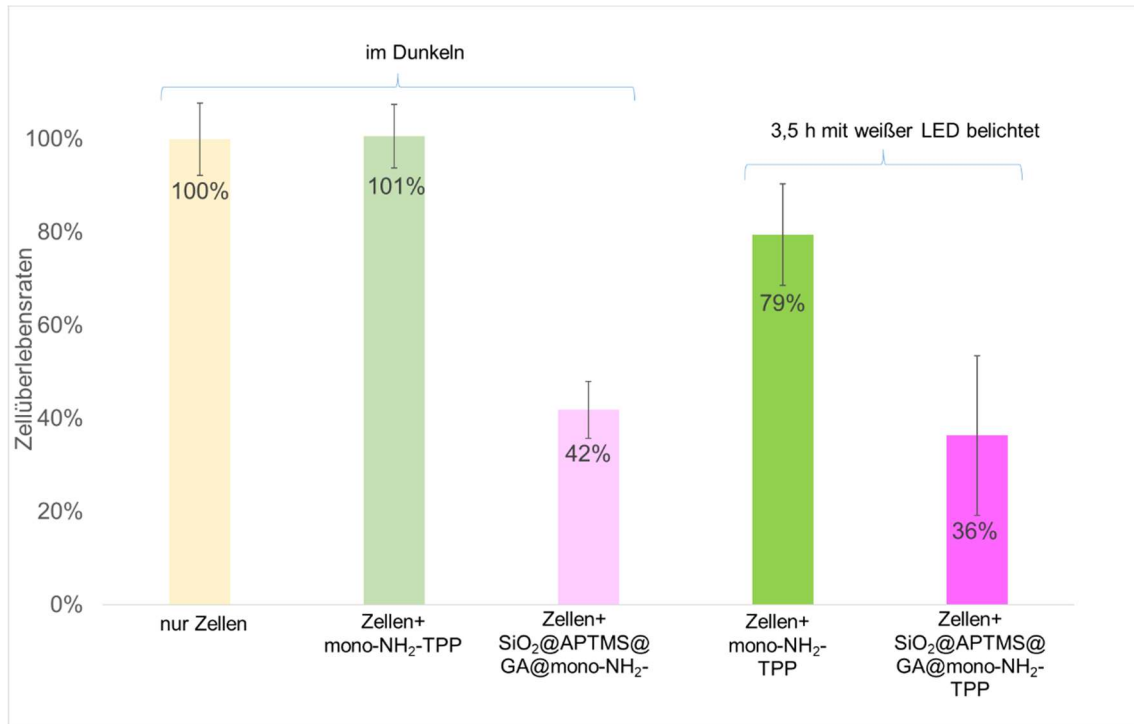


Abbildung 141: Überlebensraten der Kontrollexperimente zum experimentellen Setup während der Wirkstoffinkubation.

Auch hier wurden Dunkel-Kontrollexperimente durchgeführt. In Abwesenheit von Licht überleben die Zellen die Inkubation mit mono-NH₂-TPP (**148**), solange es nicht auf der Oberfläche der SiO₂-Partikel gebunden ist. Die Überlebensrate der Zellen, die mit den funktionalisierten Partikeln inkubiert wurden, ist mit 42% höher als in dem ersten Kontrollexperiment mit 32%. Dies könnte allerdings daran liegen, dass das MTT-Assay hier bereits nach dreieinhalb Stunden Inkubationszeit durchgeführt wurde und so die Partikel zeitlich bedingt weniger Zelltod eingeleitet haben. Die Ergebnisse der Experimente, bei denen eine weiße LED-Lampe als Lichtquelle eingesetzt wurde, sind mit den beiden rechten Balken dargestellt. Rund 20% der Zellen sterben unter Einsatz des freien mono-NH₂-TPP (**148**) unter Einstrahlung von Licht. Auch wenn der Effekt gering ist, zeigt das Experiment, dass unter den gegebenen Bedingungen grundsätzlich eine ausreichende Menge an Sauerstoff zur Generierung von ¹O₂ zur Verfügung steht. Der Effekt unter Einsatz der SiO₂@APTMS@GA@mono-NH₂-TPP-Partikel (**178**) zeigt eine Überlebensrate von 36%. Diese ist auf Grund der reinen Toxizität der Partikel größer als die des freien PS **148** unter Lichteinstrahlung. Jedoch ist die Überlebensrate der Zellen, vor allem unter Betrachtung der Fehlerbalken (±17%), nicht ausschlaggebend niedriger als bei dem Experiment ohne Lichteinstrahlung. Der Grund dafür liegt vermutlich in der Kombination aus geringem Sauerstoffanteil und geringer Partikel- und damit einhergehender PS-Konzentration. Eine Lösungsmöglichkeit für dieses Problem könnte eine höhere Dosis an funktionalisierten Partikeln sein, jedoch ist die reine Toxizität der Partikel bereits so hoch, dass dadurch die Überlebensrate ohnehin gering ist und der PDT-Effekt geringen Einfluss hat. Auch eine

optimale Formulierung der Nanopartikel müsste vorgenommen werden, bei denen mehr PS auf der Oberfläche gebunden ist. Gleichzeitig müssen die Partikel stabilisiert sein, um im Zellmedium nicht zu agglomerieren. Das vermeintliche Problem der Konzentration der Nanopartikel konnte anhand des Kontrollexperiments bei ähnlicher Konzentration und Belichtung bei 455 nm über den spektroskopisch nachweisbaren DPA-Abbau widerlegt werden. Ein großes Problem scheint hier also neben der Photonenausbeute des ^{18}F auch der Sauerstoffanteil bzw. die Bedingungen in der Inkubationskammer zu sein. Da kein externer Sauerstoff eingeleitet werden konnte, ist die Wahrscheinlichkeit, $^1\text{O}_2$ zu bilden, auch relativ gering. Bei der klinisch angewendeten PDT spielt die Hypoxie in Tumorzellen, die nicht ohne weiteres im behandelten Patienten ausgeglichen werden kann, ohnehin ein generelles Problem der PDT (siehe Kapitel 2.5.3),

4.1.6 Zwischenfazit für das erste Konzept

Um einen PDT-Effekt ohne externe Lichtquelle, sondern mit *Cerenkov*-Strahlung zu demonstrieren, wurden zunächst synthetische Arbeiten von Photosensibilisatoren durchgeführt, die potenziell auf die Oberfläche von Nanopartikeln angebracht werden können. Es wurde eine UV-Vis-spektroskopische Methode genutzt, um die $^1\text{O}_2$ -Generierung der synthetisierten PS, welche den zytotoxischen Effekt auf die Zellen ausübt, zu verifizieren. Hierbei diente DPA (**186**) als Substrat, welches unter Verlust des konjugierten π -Systems, und damit einer sichtbar geringeren Absorption bei 356 nm, mit $^1\text{O}_2$ reagiert. So wurden verschiedene Photosensibilisatoren (Porphyrine, Porphyrinmetallkomplexe und Terpyridinderivate) getestet. Dabei zeigten sich einige der PS als geeignet zur $^1\text{O}_2$ -Generierung. Die Synthese der Nanopartikel brachte einige Schwierigkeiten mit sich. Vor allem Goldnanopartikel erwiesen sich als schwierig in der Handhabung und empfindlich gegenüber kleinsten Änderungen der Reaktionsbedingungen. Silika-Nanopartikel konnten allerdings erfolgreich hergestellt werden. Zur anschließenden Funktionalisierung der Partikel, konnte der PS mono-NH₂-TPP (**148**) als geeigneter Kandidat identifiziert werden. Die Funktionalisierung wurde durchgeführt, die Partikel charakterisiert und ebenfalls auf ihre Fähigkeit $^1\text{O}_2$ zu generieren, untersucht. Versuche zur Herstellung von geeigneten Chelatoren für Radionuklide und deren Anbringung auf Nanopartikel scheiterten. Einzig ein Kupferkomplex des mono-NH₂-TPP (**148**) konnte hergestellt und auf Silika-Nanopartikel angebracht werden. Der Nachweis der $^1\text{O}_2$ -Generierung mit diesen Partikeln zeigt, dass der PS **181**, sowohl als Sensibilisator, aber auch als Chelator für ein radioaktives Nuklid, eingesetzt werden könnte. Für die folgenden Versuche wurde dennoch in Kauf genommen, dass die Radionuklide, welche die Lichtquelle darstellen, ungebunden im Reaktionsmedium vorliegen. Dies sollte die Wirkung der *Cerenkov*-Strahlung nicht drastisch einschränken, lediglich die räumliche Entfernung zwischen Nuklid und PS ist dadurch nicht definiert.

Im Weiteren folgten Experimente, bei denen Nuklide, die unter β^+ -Zerfall *Cerenkov*-Strahlung freisetzen können, auf ihre Eignung als Lichtquelle in der PDT untersucht wurden.

Zunächst wurde das Nuklid Gallium-68 mit dem PS mono-NH₂-TPP (**148**) im Dunkeln getestet. Als Nachweismethode für ¹O₂ wurde auch hier der spektroskopische Nachweis des Substratabbaus des DPA (**186**) gewählt. Es konnte ein PS-unabhängiger Abbau von DPA (**186**) gezeigt werden, der eindeutig der von ⁶⁸Ga ausgehenden Strahlung zugeschrieben werden konnte. Dies liegt darin begründet, dass das freiwerdende Licht hauptsächlich im UV-Bereich emittiert wird, sodass DPA (**186**) selbst als Sensibilisator agieren kann. Dies wurde mittels eines Kontrollexperimentes, bei dem DPA (**186**) sowohl mit zusätzlich eingeführtem Sauerstoff als auch ohne Sauerstoff bei 300 nm belichtet wurde, nachgewiesen. Es stellte sich heraus, dass DPA (**186**) nicht abgebaut wird, solange kein Sauerstoff in der Lösung enthalten ist. Der Abbau muss also auf die Entstehung von ¹O₂ zurückzuführen sein, sowohl im Kontrollexperiment als auch im Experiment mit Gallium-68 als Lichtquelle. Das Experiment zeigt demnach den grundsätzlich möglichen Einsatz des Gallium-68 bzw. der *Cerenkov*-Strahlung als Lichtquelle zur ¹O₂-Generierung, jedoch war nicht der PS mono-NH₂-TPP (**148**) dafür verantwortlich, sondern DPA (**186**) selbst.

Um einen Effekt nachweisen zu können, der aus der Kombination von *Cerenkov*-Strahlung und PS **148** bzw. den funktionalisierten Nanopartikeln **178** entsteht, musste eine Methode genutzt werden, bei der der zytotoxische Effekt des gebildeten ¹O₂ direkt nachgewiesen werden kann. Deshalb wurde ein Zellüberlebenstest an einer MCF-7 Zelllinie durchgeführt, welcher mittels MTT-Assay ausgewertet werden konnte. Dieses Experiment zeigte, dass der PDT-Effekt mittels der hergestellten SiO₂@APTMS@GA@mono-NH₂-TPP-Partikel (**178**) in Kombination mit ¹⁸F nicht nachzuweisen ist. Die Faktoren dafür sind vielfältig und liegen vor allem begründet in,

- a. der Intensität der Lichtquelle bzw. der geringen Photonenausbeute des eingesetzten ¹⁸F,
- b. den Inkubationsbedingungen der Zellen, die das Einleiten von zusätzlichem Sauerstoff nicht zulassen,
- c. der Instabilität der SiO₂@APTMS@GA@mono-NH₂-TPP-Partikel (**178**) und
- d. der daraus resultierenden höchstmöglich einsetzbaren Konzentration der funktionalisierten Partikel **178**, ohne dass diese agglomerieren.

Zwar lieferten diese Experimente erste positive Anhaltspunkte, um einen tieferen Einblick in eine potenzielle CR-PDT zu erhalten, zeigten aber auch massiven Optimierungsbedarf, für zukünftige *in vivo* Anwendungen, auf. Zu bedenken ist hier, dass ein Nuklid gewählt werden muss, welches ausreichend Photonen beim Zerfall emittiert. Voraussetzung dafür ist eine hohe Zerfallsenergie, die bezüglich der Strahlenschutzgesetze bei der Handhabung der Nuklide

Schwierigkeiten bereiten könnte. Außerdem muss die Halbwertszeit ausreichend lang sein, um synthetische Vorarbeiten vollziehen zu können, andererseits muss sie auch ausreichend kurz sein, damit der gewünschte PDT-Effekt nicht länger als nötig stattfindet und gesunde Zellen nicht geschädigt werden. Nuklide emittieren am meisten *Cerenkov*-Strahlung im UV-Bereich.^[327] Deshalb erscheint es bei PDT mit *Cerenkov*-Strahlung als Lichtquelle sinnvoll einen PS auszuwählen, der einen hohen Extinktionskoeffizienten im UV-Bereich aufweist, sodass das emittierte Licht des Nuklids möglichst effizient absorbiert und damit auch effizient zur $^1\text{O}_2$ -Generierung beitragen kann.

Die Verabreichung des PS und des Nuklids stellen zusätzliche Herausforderungen dar. Werden beide Komponenten zusammen verabreicht, so werden auch gesunde Zellen geschädigt. Eine zeitlich getrennte Verabreichung gewährleistet allerdings nicht, dass beide Komponenten am gleichen Ort in ausreichend hoher Konzentration lokalisiert werden, was den Effekt wiederum mindern oder sogar vollständig verhindern könnte. Zusätzlich spielt die Hypoxie in Tumorzellen eine entscheidende Rolle in der PDT und limitiert die $^1\text{O}_2$ -Generierung drastisch. All diese Anforderungen stellen das Konzept vor viele Herausforderungen, die im Rahmen dieser Dissertation nicht gelöst werden konnten und einer Arbeitsgruppe an Experten aus den Bereichen der Medizin, der Onkologie und der (Nuklear-) Chemie bedarf.

Unabhängig vom Sauerstoffgehalt der Zellen ist die in Kapitel 2.4.2 vorgestellte photochemische Aktivierung von Artemisinin (**44**) als photodynamisches Substrat. Dabei ist es denkbar, dass *Cerenkov*-Strahlung als tiefes Licht genutzt werden kann, da Benzophenon (**48**) die Strahlung absorbieren und die Energie auf das Peroxid übertragen könnte, wodurch $^1\text{O}_2$ freigesetzt werden kann. Im folgenden Kapitel wird das Konzept der photochemischen Aktivierung von Artemisinin (**44**) genauer untersucht und ein Konzept entwickelt, bei dem tiefes Licht als Anregung genutzt werden soll.

4.2 Konzept 2: Photochemischer Energietransfer zur Aktivierung von Artemisinin (44) mit tiefem Licht

Das zweite Konzept sollte die photochemische Aktivierung von Artemisinin (44) mit tiefem Licht ermöglichen, um eine Erweiterung der Anwendung auf tieferliegende Tumore zu erreichen. Als tiefes Licht sollte in diesem Konzept aufkonvertiertes Licht genutzt werden. In diesem Fall wird NIR-Strahlung genutzt, welche tief ins Gewebe eindringen und tiefes aufkonvertiertes Licht mit Hilfe von UCNP am Wirkort erzeugen kann. Die Energieübertragung kann entweder von den UCNP ausgehend direkt auf Artemisinin (44), oder über einen Vermittler/Sensibilisator, wie zum Beispiel Benzophenon (48), stattfinden. Dafür müsste dieser die freiwerdende aufkonvertierte Energie der UCNP absorbieren und auf Artemisinin (44) übertragen, um so dessen pharmakologischen Effekt freizusetzen. Das Konzept ist in Abbildung 142 schematisch dargestellt.

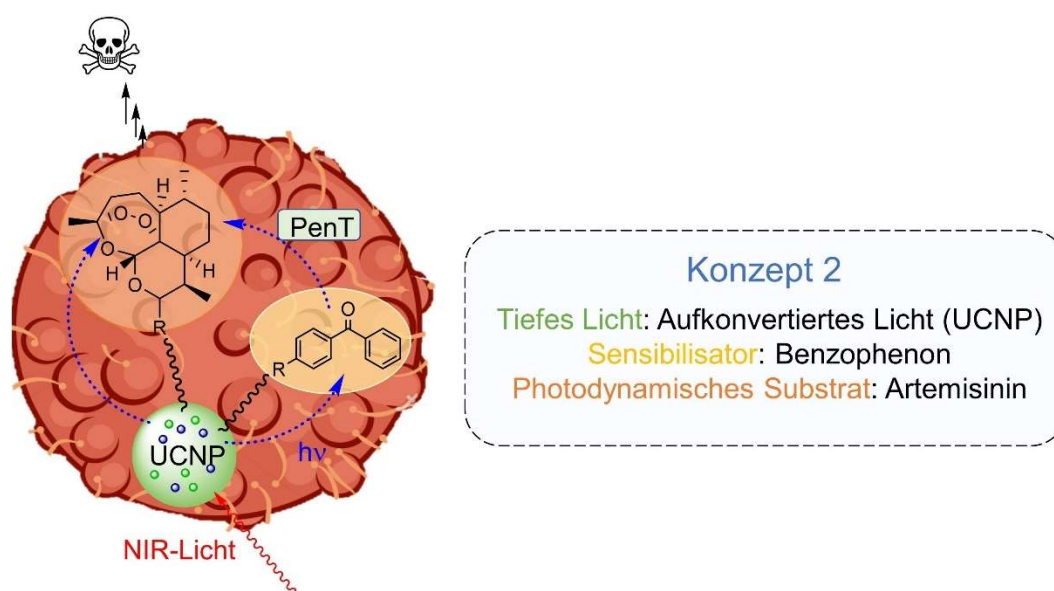


Abbildung 142: Schematische Darstellung des zweiten Konzepts. UCNP: Upconversion-Nanopartikel, PenT: Photochemischer Energietransfer.

Dieses Konzept hat den großen Vorteil, dass es unabhängig von Sauerstoff ist, was im ersten Konzept ein erhebliches Problem in der *in vitro* Umsetzung auf Grund der Hypoxie von Tumorzellen darstellte. Zusätzlich kann möglicherweise auf die Komponente des Sensibilisators verzichtet werden, falls eine Energieübertragung von UCNP auf Artemisinin (44) direkt möglich ist.

Die Realisierung dieses Konzepts benötigt mehrere Komponenten, die zusammengefügt werden müssen:

1. UCNP, die den Anforderungen dieses Konzepts entsprechen, müssen erworben werden, da die Synthese nicht trivial ist.

2. Artemisinin (**44**) muss so modifiziert werden, dass es auf Nanopartikel angebracht werden kann.
3. Benzophenon (**48**) muss ebenfalls derivatisiert werden, um die Verknüpfung zu UCNP zu realisieren.

Eine zusätzliche Option bietet die kovalente Knüpfung eines Artemisininderivats mit einem Benzophenonderivat, sodass das entstehende Produkt auf Nanopartikel angebracht werden kann. Dies bietet den Vorteil das ein 1:1 Verhältnis von PS und Pharmakophor auf den Nanopartikeln definiert ist. Bei der einzelnen Anbringung beider Komponenten, kann nicht bestimmt werden, welche Komponente zu welchem Anteil auf den NP gebunden ist. Die Beschaffung von UCNP ist sehr kostenintensiv und es gibt nur wenige Experten auf diesem Gebiet, die für die Anforderungen des angestrebten Konzepts entsprechende UCNP synthetisieren können. Deshalb wurde zunächst versucht, eine Funktionalisierung von SiO₂-Partikeln umzusetzen, die später auf UCNP übertragen werden kann.

4.2.1 Synthese von Artemisinin-Benzophenon-Hybriden zur Verknüpfung mit SiO₂-NP

Um die bereits erfolgreich absolvierte Funktionalisierung von SiO₂@APTMS-Partikeln (**169**) mit einem Amin über GA (**141**) auf dieses Konzept zu übertragen, wurde zunächst die Synthese des Benzophenonderivats **195**, welches über ein Amin verfügt, verfolgt. Eine zusätzliche Carbonsäure als Substituent ermöglicht eine Steglich-Veresterung mit Artesunat (**197**), einem Derivat des Artemisinins (**44**). Die Retrosynthese des Benzophenonderivats **195** und die darauffolgende Funktionalisierung der SiO₂@APMTS-Partikel (**169**) ist in Abbildung 143 dargestellt.

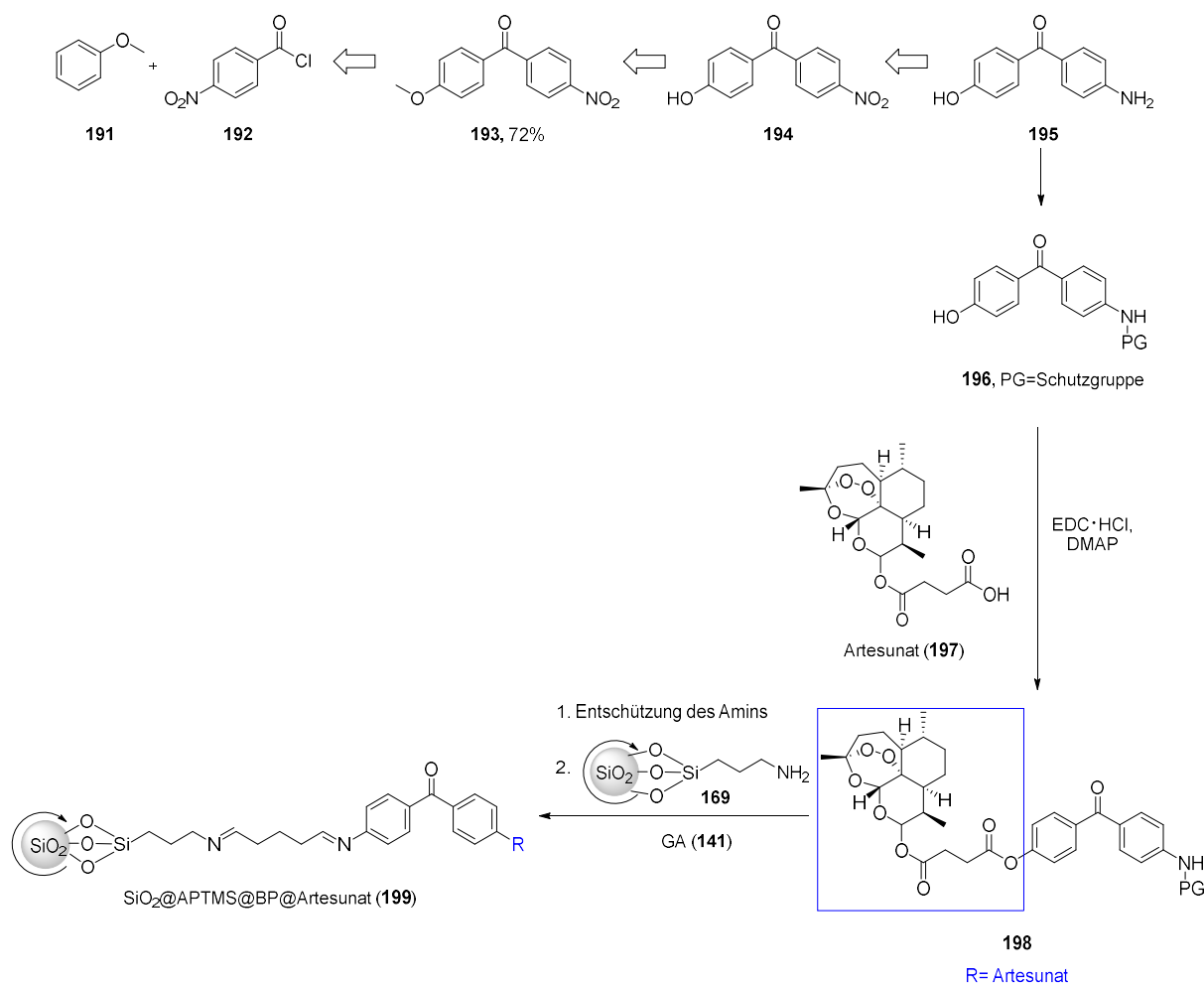


Abbildung 143: Syntheseroute der funktionalisierten $\text{SiO}_2@APTMS@BP@Artesunat$ -Partikel (198) und Retrosynthese des dafür benötigten Benzophenonderivats 195.

Zur Synthese des Benzophenonderivats **193** durch eine *Friedel-Crafts*-Acylierung mit ZnCl_2 als *Lewis*-Säure wurde zunächst nach einer Vorschrift von *Anifowose et al.*^[336] verfahren. Dabei konnte die Literatursausbeute von 89 % nicht reproduziert werden, es wurde lediglich Anisol (**191**) reisoliert. Weil die Vermutung nahelag, dass das verwendete ZnCl_2 nicht mehr reaktiv genug war, wurde eine Vorschrift von *Li et al.*^[337] durchgeführt, bei der AlCl_3 als *Lewis*-Säure verwendet wird. Mit frischem Säurechlorid **192** konnte das Produkt **193** in einer Ausbeute von 72% isoliert werden. Dies ist im Vergleich zum Literaturwert (93%) geringer und ist auf die schlechte Auftrennung der Reaktionsprodukte während der säulenchromatographischen Aufreinigung zurückzuführen. Die Ausbeute könnte durch erneute Aufreinigung erhöht werden, jedoch reichte die erhaltene Stoffmenge für die weitere Syntheseroute zunächst aus, sodass darauf verzichtet wurde. Im nächsten Schritt sollte eine Demethylierung erfolgen, um das Benzophenonderivat **193** zu erhalten. Dazu wurde ein Versuch mit HBr in Essigsäure nach einer Vorschrift von *Cushman et al.*^[338] und ein weiterer mit BBr_3 nach der bereits oben erwähnten Vorschrift von *Anifowose et al.*^[336] durchgeführt (vgl. Abbildung 144).

4. Ergebnisse und Diskussion

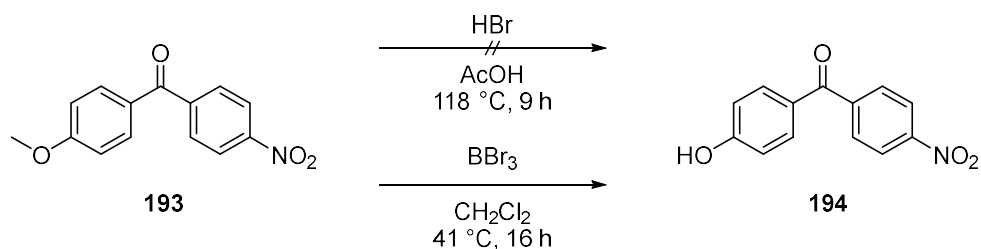


Abbildung 144: Syntheserouten zur Demethylierung von Benzophenonderivat **193**.

Bei beiden Syntheserouten konnte nach versuchter Demethylierung weiterhin die Methylgruppe in den ¹H-NMR-Spektren detektiert werden. Im Spektrum des Rohprodukts nach der Umsetzung des Benzophenonderivats **193** mit BBr₃, konnte anhand der Integralverhältnisse ein Teilumsatz des Substrats **193** zum Produkt **194** verzeichnet werden. Das schwache und breite Signal im ¹H-NMR-Spektrum bei ca. 7.15 ppm könnte vom austauschenden Hydroxylproton stammen und auch die Signale im aromatischen Bereich weisen Veränderungen im Vergleich zum Substrat **193** auf (vgl. Abbildung 145). Hier liegen Substrat **193** und Produkt **194** nebeneinander vor. Die Integralverhältnisse lassen bereits darauf schließen, dass der Großteil des Substrats **193** unreactiert aus der Reaktion hervorgeht und nur ca. 40% zum Produkt umgesetzt wurden.

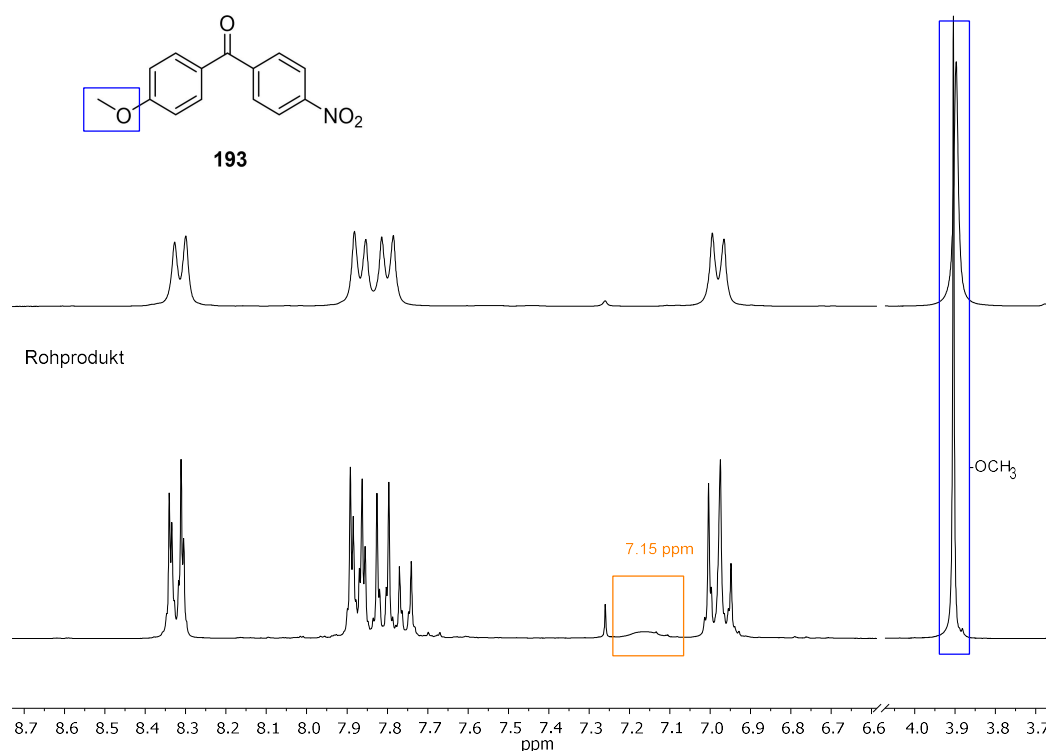


Abbildung 145: ¹H-NMR-Spektren des Benzophenonderivats **193** (oben) und des Rohprodukts (unten). Der Bereich von 6.60-4.70 ppm ist zur besseren Darstellung abgebildet. Gemessen in CDCl₃.

Das Produkt konnte mittels säulenchromatographischer Aufreinigung nicht von Substrat **193** getrennt werden. Auch eine Erhöhung der Äquivalente von BBr_3 führte nicht zur vollständigen Demethylierung des Benzophenonderivats **193**. Auf Grund des hohen Syntheseaufwands, um über die vorgestellte Route (vgl. Abbildung 143) zu den Nanopartikeln **199** zu gelangen, wurde der Ansatz verworfen und ein anderer verfolgt.

Das kommerziell erhältliche Benzophenonderivat **200** wurde mit DHA (**45**) in einer *Steglich*-Veresterung nach einer adaptierten Vorschrift von Zuo et al.^[339] umgesetzt (vgl. Abbildung 146).

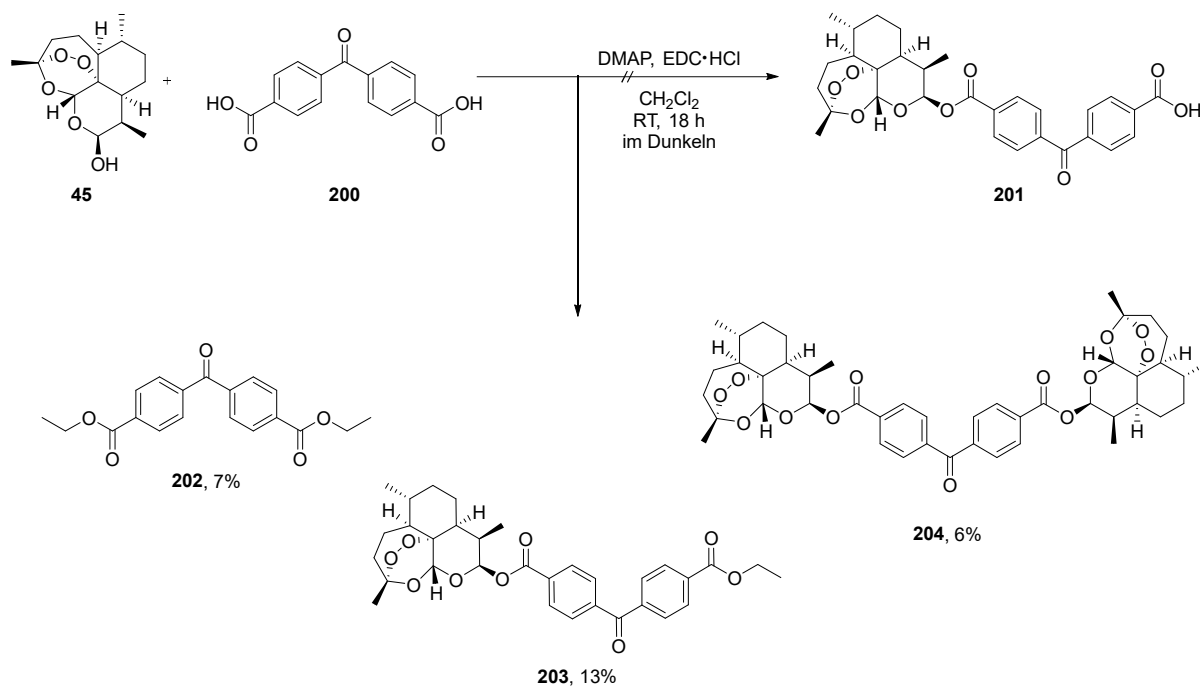


Abbildung 146: Syntheseroute zum Ester **201** und tatsächlich entstandene Produkte.

Auf Grund der Bifunktionalität des Derivats **200** kann durch statistische Verteilung, sowohl das einfach- als auch das zweifach-veresterte Produkt entstehen. Das einfach veresterte Produkt **201** konnte nicht isoliert werden. Stattdessen konnten nach der säulenchromatographischen Aufreinigung die Produkte **202**, **203** und **204** im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum detektiert werden (vgl. Abbildung 147).

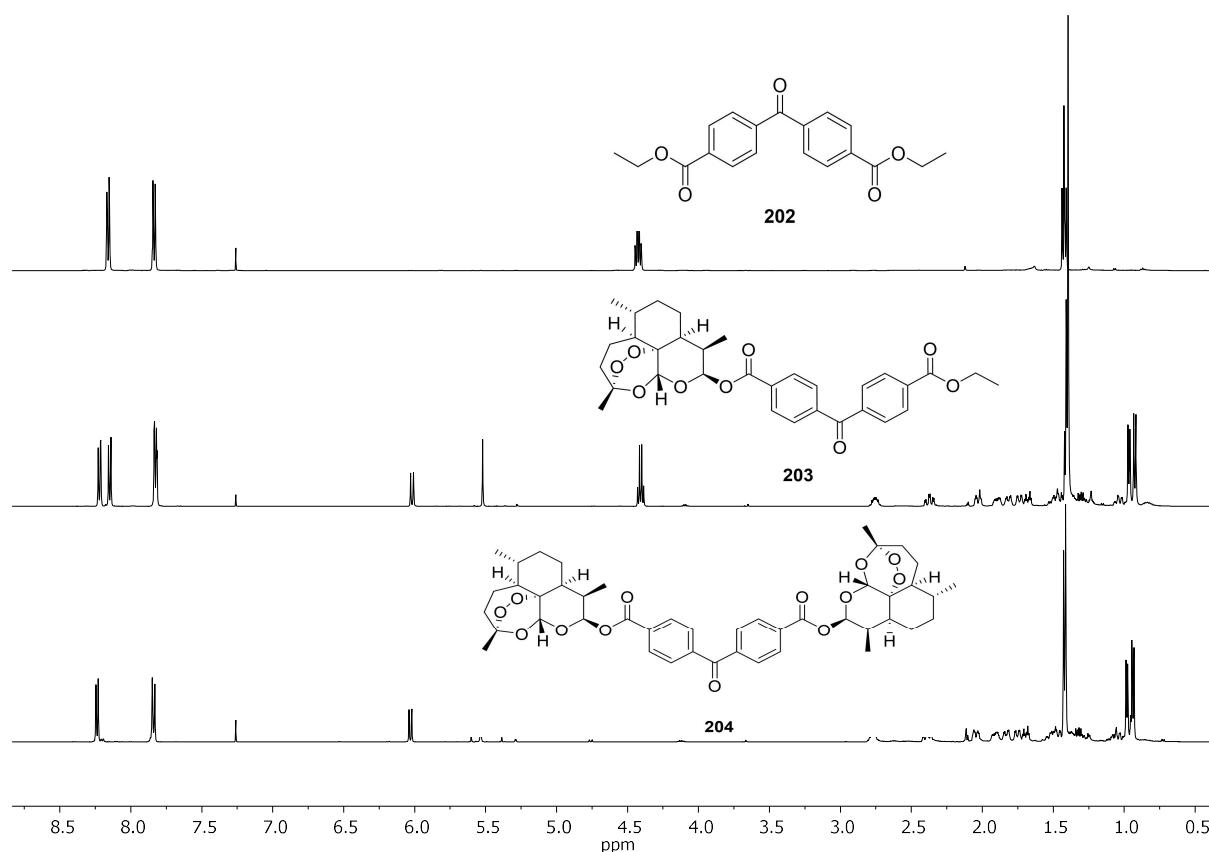


Abbildung 147: ¹H-NMR-Spektren der entstandenen Ester **202**, **203** und **204**. Gemessen in CDCl₃.

Die Entstehung des zweifach mit DHA (**45**) veresterten Benzophenonderivats **204** ist auf Grund statistischer Verteilung zu erwarten. Die Entstehung der Ethylester **202** und **203** hingegen ist überraschend. In der Reaktion wurde kein Ethanol eingesetzt, welches in Konkurrenz zum DHA (**45**) an der Veresterung teilgenommen haben könnte. Ethylacetat wurde zum Extrahieren und bei der säulenchromatographischen Aufreinigung verwendet. Die Basizität des bei der Aufarbeitung eingesetzten NaHCO₃ ist jedoch nicht stark genug, um EtOAc zu EtOH zu verseifen, jedoch ist dies die einzige Quelle, aus welcher der Ethylrest stammen könnte. Deshalb wurde die Reaktion wiederholt, das Rohproduktgemisch vom Lösungsmittel befreit und ohne weitere Aufarbeitung einer säulenchromatographischen Aufreinigung mit CH₂Cl₂/Et₂O (6:1) als Laufmittel unterzogen. Trotzdem wurden wieder die beiden Ethylester **202** und **203** isoliert. Nach erneuter Durchführung der Reaktion und Analyse des Rohprodukts mittels NMR-Spektroskopie, konnten die Ethylester **202** und **203** anhand des Signals bei ca. 4.4 ppm und 1.4 ppm detektiert werden. Dies spricht dafür, dass diese bereits während der Reaktion und nicht erst bei der Aufreinigung entstanden sein mussten. Die Substrate **45** und **200** wurden daraufhin auf Reinheit überprüft, jedoch konnte auch hier keine Verunreinigung mit Ethanol festgestellt werden. Bislang konnte die Entstehung der Ethylester **202** und **203** nicht aufgeklärt werden. Festzuhalten bleibt, dass mit der *Steglich*-Veresterung die Synthese des Esters **201** nicht realisiert werden konnten.

Analog dazu wurde das Benzophenonderivat **205** als Alkohol und Artesunat (**197**) als Säurekomponente in einer *Steglich*-Veresterung eingesetzt (vgl. Abbildung 148).

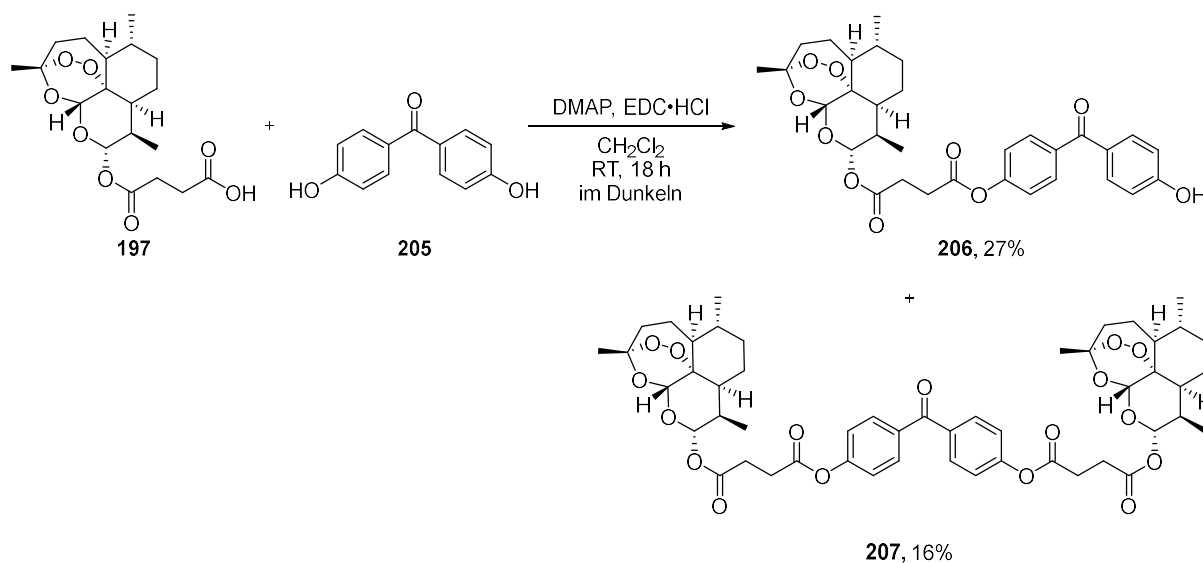
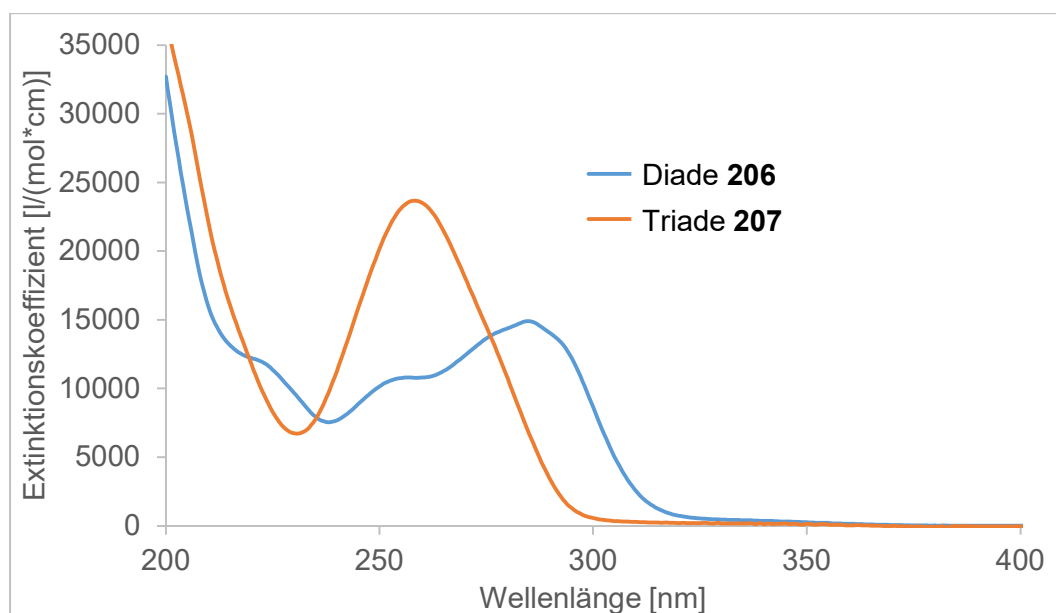


Abbildung 148: *Steglich*-Veresterung mit Artesunat (**197**) und Benzophenonderivat **205**.

Das einfach veresterte Benzophenonderivat **206** konnte in einer Ausbeute von 27% erhalten werden. Es wird im Folgenden als Diade bezeichnet. Zusätzlich konnte das zweifach veresterte Produkt **207**, im Folgenden Triade genannt, in einer Ausbeute von 16% isoliert werden. Durch Anpassung der Reaktionsparameter wie eingesetzte Äquivalente sowie Zutropfgeschwindigkeit, wurde versucht, die Generierung der Triade **207** zu unterdrücken. Die abgebildeten Ausbeuten wurden mit einem 1:1 Verhältnis von Säure **197** und Alkohol **205** erhalten und spiegeln das beste Ergebnis wider. Die geringen Ausbeuten sind auf die schlechte Auftrennung des Produktgemischs während der Säulenchromatographie zurückzuführen. Zusätzlich scheint das gelöste verunreinigte Rohprodukt empfindlich gegenüber Lichteinstrahlung zu sein, sodass sich während der säulenchromatographischen Aufreinigung ein Teil des Produkts bereits zersetzte. Die Aufarbeitung wurde dementsprechend möglichst schnell und unter möglichst wenig Lichteinstrahlung durchgeführt. Sobald die Substanzen jedoch isoliert und getrocknet vorliegen, verhalten sie sich gegenüber Sonnenlicht stabil. Die erhaltenen Substanzen wurden UV-Vis-spektroskopisch analysiert (vgl. Abbildung 149).

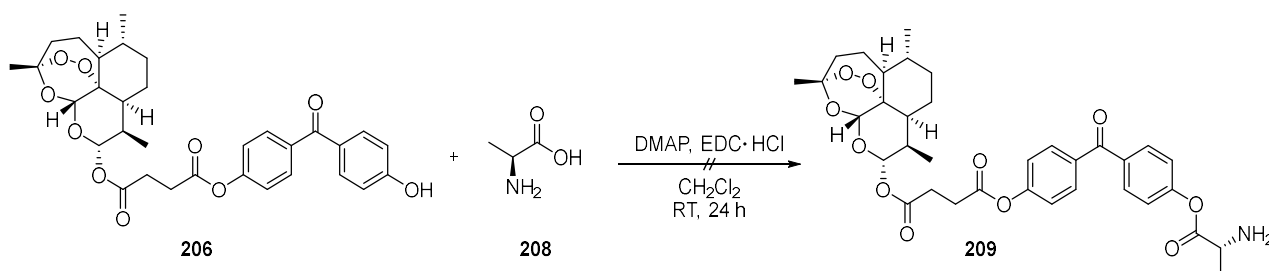
Abbildung 149: Absorptionsspektren der Diade **206** und Triade **207** in MeCN.

Die bathochrom verschobene Bande bei 290 nm weist auf eine freie Hydroxy-Gruppe als Auxochrom der Diade **206** hin. Diese kann die Elektronendichte erhöhen, sodass die Energiedifferenz von HOMO und LUMO vermindert wird und längerwelliges Licht für eine Anregung der Elektronen ins LUMO ausreicht. Bezüglich der Anwendung ist solch ein rotverschobenes Absorptionsverhalten erstrebenswert, jedoch wird dieses wieder abgeschwächt, sobald die Diade **206** über die Hydroxygruppe mit Nanopartikeln verknüpft wird.

Im Folgenden werden die Experimente zu diesen Verknüpfungen diskutiert.

4.2.2 Funktionalisierung und Charakterisierung von SiO₂-Partikeln

Die bereits erfolgreich angewandte Verknüpfung von SiO₂@APTMS (**169**) mit Aminen über GA (**141**), sollte auch für die Anbringung der Diade **206** genutzt werden. Dafür musste die freie OH-Gruppe des Moleküls **206** zunächst so modifiziert werden, dass ein Amin als endständige Gruppe entsteht. In einem ersten Versuch wurde die Umsetzung der Diade **206** mit L-Alanin (**208**) getestet (vgl. Abbildung 150).

Abbildung 150: Veresterung von Diade **206** mit L-Alanin (**208**).

Unter den gegebenen Bedingungen ist eine intermolekulare Peptidkupplung zwischen zwei oder mehreren L-Alanin-Molekülen (**208**) zwar denkbar, die entsprechenden Produkte konnten allerdings nicht detektiert werden. Das gewünschte Produkt **209** konnte ebenfalls nicht isoliert werden.

Alternativ wurde eine direkte Funktionalisierung der SiO₂-Partikel (**167**) durchgeführt, indem eine Veretherung mit diesen getestet wurde. Dazu wurden Bedingungen aus der Vorschrift von *Luan et al.*^[340] gewählt, da das Peroxid **206** unter diesen Bedingungen stabil sein sollte. Nach Waschen und Trocknen der Partikel wurden diese UV-Vis-spektroskopisch untersucht, jedoch konnte keine Veränderung im Absorptionsverhalten im Vergleich zu den reinen NP **167** detektiert werden, sodass die Reaktion als nicht erfolgreich bewertet wurde.

Eine weitere mögliche Reaktion ist in Abbildung 151 gezeigt, die nach einer Vorschrift von *An et al.* durchgeführt wurde.^[341] Die SiO₂@APTMS-NP (**169**) wurden mit Bernsteinsäureanhydrid (**210**) umgesetzt, um eine Carbonsäure auf der Oberfläche der Partikel zu erhalten, die im nächsten Schritt mit Diade **206** verestert werden sollte.

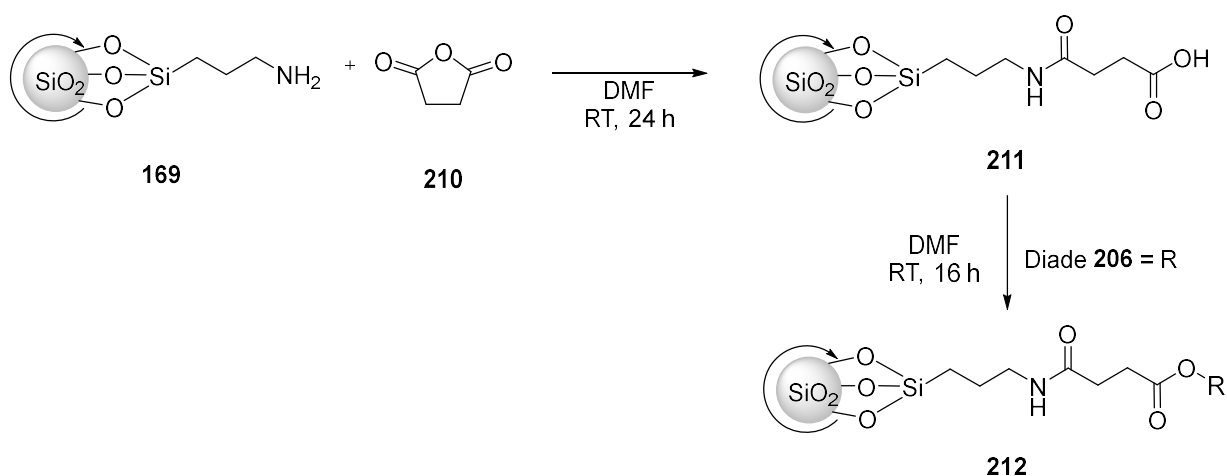


Abbildung 151: Funktionalisierung der SiO₂@APTMS-NP (**169**) mit Bernsteinsäureanhydrid (**210**) und anschließende Veresterung mit Diade **206**.

Der Erfolg des ersten Schritts wurde mit einer Nachweisreaktion, wie sie in der angewandten Vorschrift beschrieben ist, kontrolliert. Die Partikel wurden dazu mit Salicylaldehyd versetzt. Bei Anwesenheit von Aminogruppen, wie es für die Partikel **169** der Fall ist, tritt eine Gelbfärbung der Lösung ein (vgl. Abbildung 152, rechts). Für die erhaltenen Nanopartikel **212** blieb solch eine Gelbfärbung aus, was dafür spricht, dass die Amine bereits abreagiert sind und auch die zweite Reaktion erfolgreich war (vgl. Abbildung 152, rechts). Die erhaltenen Partikel **212** wurden UV-Vis-spektroskopisch vermessen (vgl. Abbildung 152, links).

4. Ergebnisse und Diskussion

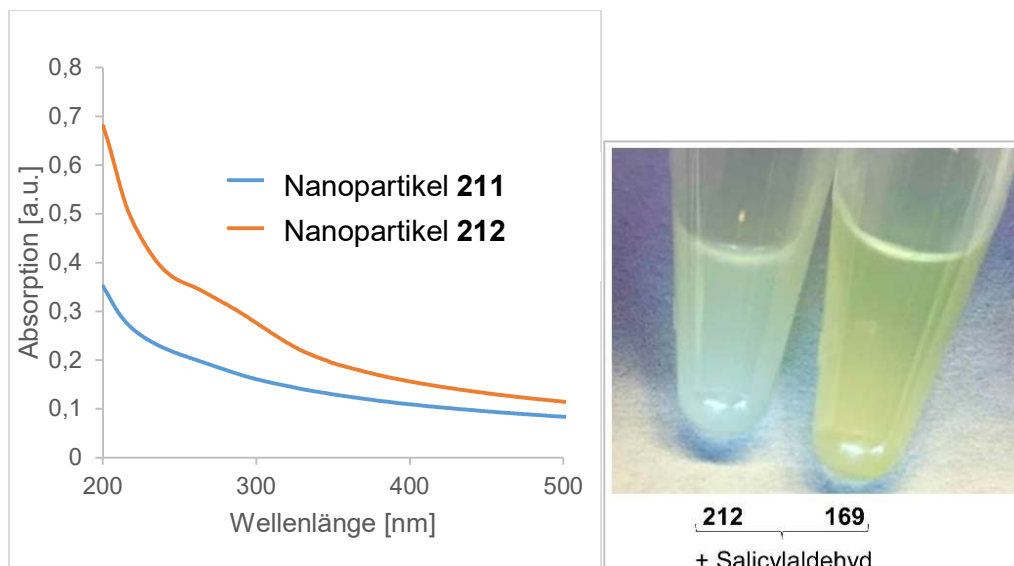


Abbildung 152: links: Absorptionsspektren von Partikeln **211** und **212** in Milli-Q-H₂O. Rechts: Dispersion der Partikel **212** und **169** nach Zugabe von Salicylaldehyd.

Die zusätzlich erscheinende breite Absorptionsbande um 280 nm könnte für die erfolgreiche Funktionalisierung der Partikel sprechen. Allerdings ist die Bande, verglichen mit der Absorption der Diade **206** sehr breit. Ein abschließender eindeutiger Beleg für die erfolgreiche Synthese der Partikel **212** konnte jedoch nicht erbracht werden.

Eine ähnliche Reaktion der Partikel **167** wurde mit Maleinsäureanhydrid (**213**) getestet (vgl. Abbildung 153).

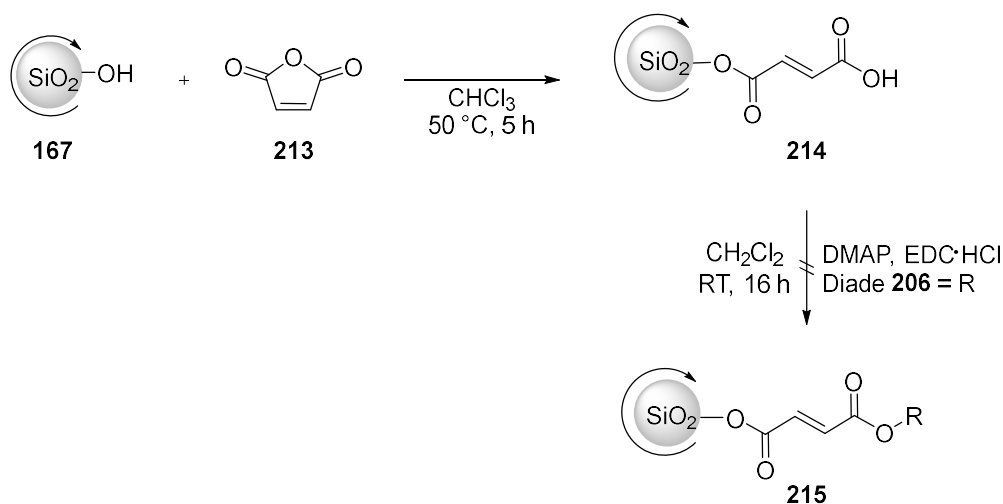


Abbildung 153: Funktionalisierung der NP **167** mit Maleinsäureanhydrid (**213**) und anschließende Veresterung mit Diade **206**.

Die Partikel wurden gewaschen und nach Trocknen UV-Vis-spektroskopisch untersucht (vgl. Abbildung 154).

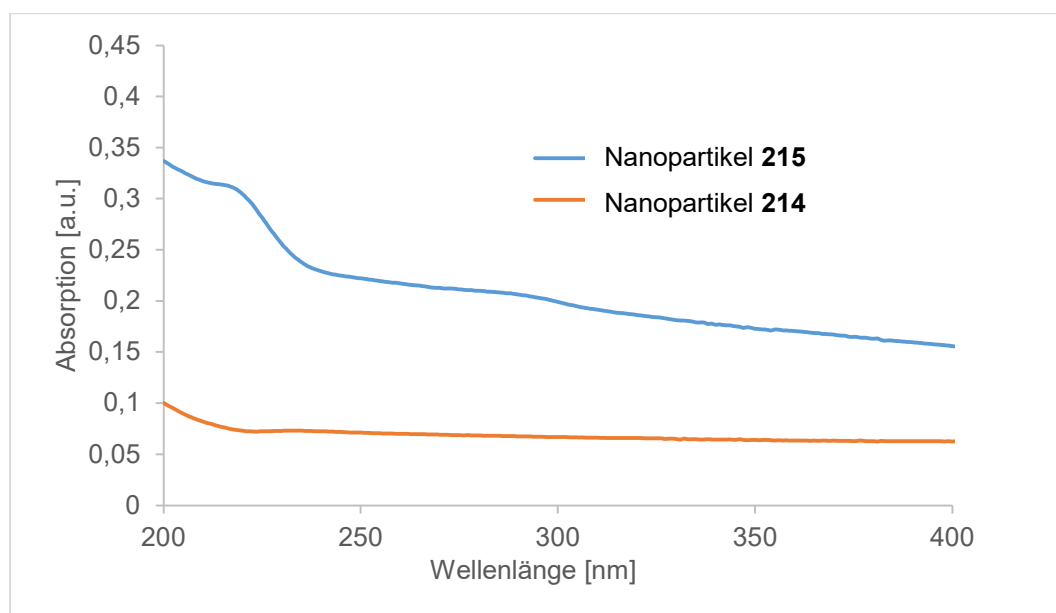


Abbildung 154: UV-Vis-Spektren der erhaltenen Partikel **214** und **215**, gemessen in DMF.

Im Spektrum der erhaltenen SiO₂-NP **215** wird ein breites Absorptionsmaximum bei 225 nm detektiert, welches bei den SiO₂-Partikeln **214** nicht zu sehen war und auch nicht von der Diade **206** stammen kann. Die Oberfläche scheint zwar verändert worden zu sein, jedoch kann nicht geschlussfolgert werden, dass die Diade **206** mit Sicherheit auf der Oberfläche gebunden ist.

Nach den nicht eindeutig nachweisbar erfolgreichen Versuchen die Diade **206** mit den SiO₂-NP zu verknüpfen, wurden die Komponenten Artemisinin (**44**) und Benzophenon (**48**) einzeln mit der Oberfläche verknüpft.

Dazu wurden das Benzophenonderivat **216** und Artesunat **197** in die NHS-Aktivester **218** und **219** umgesetzt (vgl. Abbildung 155). Es wurde eine Vorschrift von *Olivo et al.* verwendet.^[342]

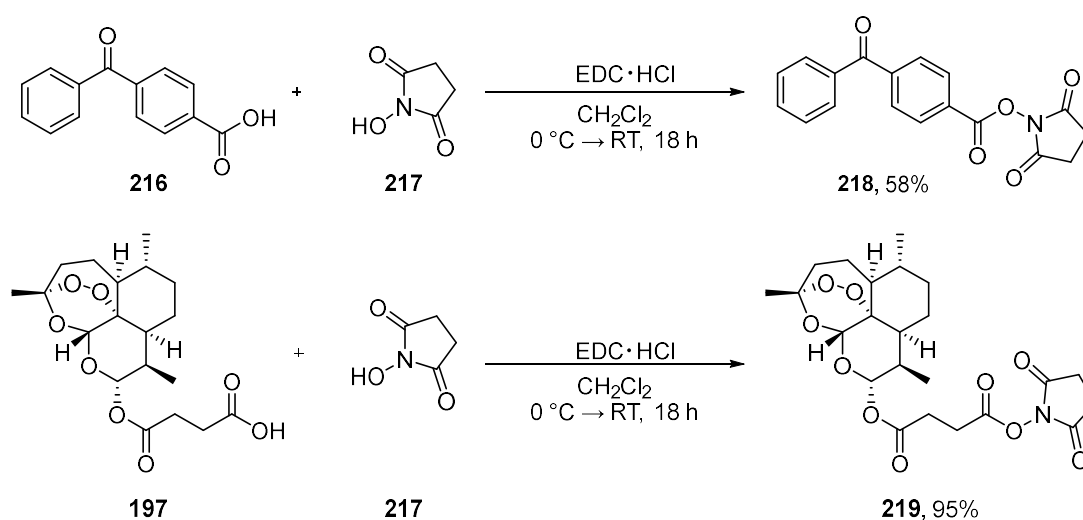


Abbildung 155: Synthesen der NHS-Ester **218** und **219**.^[342]

4. Ergebnisse und Diskussion

Beide Aktivester wurden erfolgreich isoliert und charakterisiert. Diese konnten im Folgenden mit SiO₂@APTMS-Partikeln (**169**) umgesetzt werden. Dabei sollte ein Amid gebildet werden um jeweils Artesunat (**197**) und Benzophenonderivat **216** auf die Oberfläche der Partikel anzubringen (vgl. Abbildung 156). Die SiO₂@APTMS-NP wurden jeweils einzeln mit den Aktivestern **218** und **219** umgesetzt (vgl. Abbildung 156, oben) und einmal mit einem Gemisch aus beiden Aktivestern (vgl. Abbildung 156, unten).

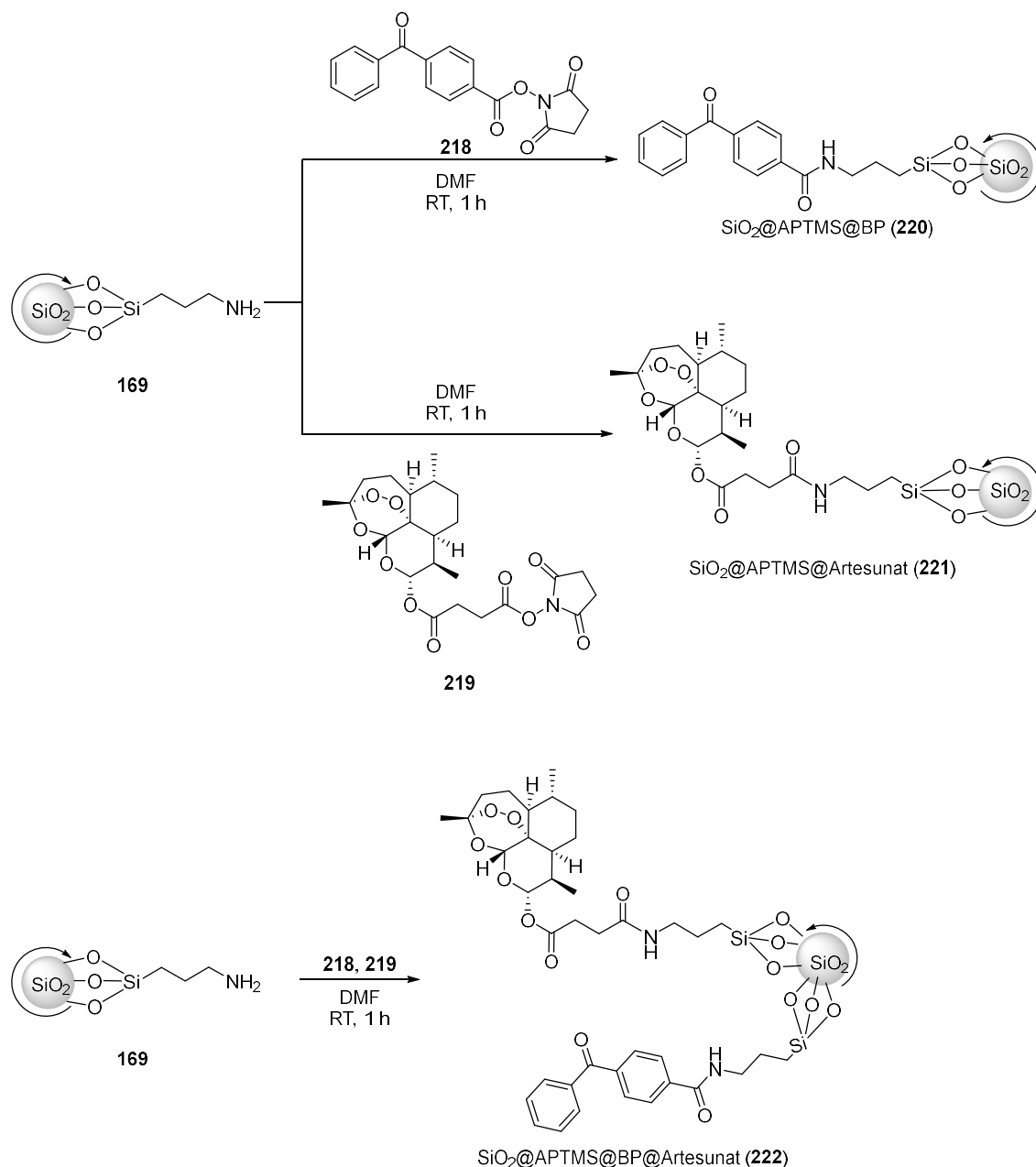


Abbildung 156: Umsetzung der SiO₂@APTMS-NP (**169**) mit Aktivestern **218** und **219**. Oben: einzelne Anbringung der Komponenten, unten: Umsetzung mit beiden Aktivestern gleichzeitig.

Im Fall der Umsetzung der Partikel **169** mit beiden Aktivestern gleichzeitig, gehen diese eine Konkurrenzreaktion ein. Vermutlich werden aber beide Aktivester mit einem gewissen Anteil an verfügbaren Aminogruppen auf der Oberfläche der Partikel **169** reagieren. Der Anteil, der letztendlich gebundenen Artesunat- und Benzophenonmoleküle konnte nicht bestimmt

werden. Um den Erfolg der Funktionalisierung nachzuweisen, wurden zunächst die üblichen Standard-Analysemethoden genutzt. Dazu zählten die FT-IR und die UV-Vis-Spektroskopie. Es wurden jeweils Spektren der eingesetzten Substrate (**169**, **218**, **219**) als auch Spektren der erhaltenen Partikel **220**, **221** und **222** vermessen und diese miteinander verglichen. Sowohl im FT-IR als auch im UV-Vis-Spektrum konnte für keine der Partikel eine Änderung im Vergleich zu den SiO₂@APTMS-NP (**169**) festgestellt werden. Deshalb wurde davon ausgegangen, dass die Funktionalisierung nicht erfolgreich verlief. Eine vorzeitige Hydrolyse der Aktivester **218** und **219** könnte die Ursache gewesen sein. Deshalb wurden diese zunächst mit APTMS (**168**) umgesetzt, um die Bildung der Amide **223** und **224** via NMR-Spektroskopie eindeutig nachweisen zu können (vgl. Abbildung 157).

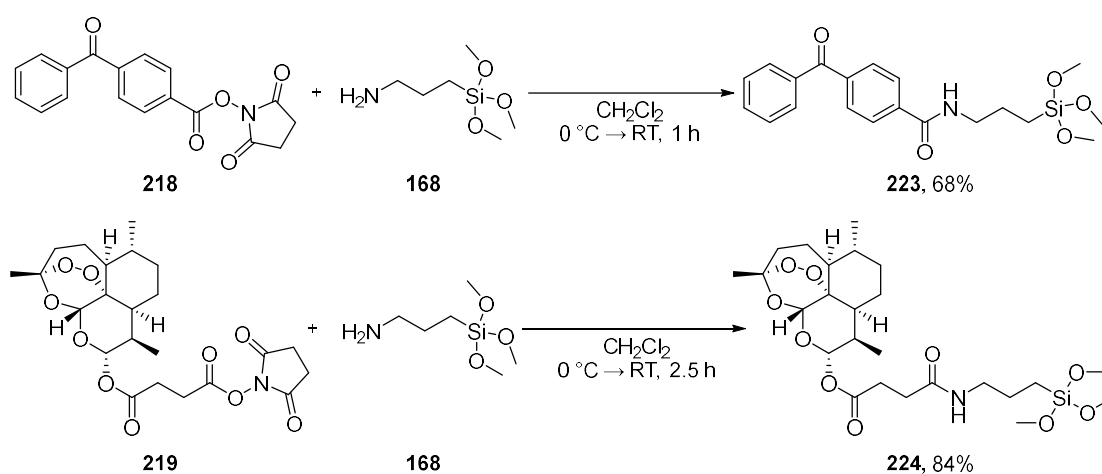


Abbildung 157: Synthese der Amide **223** und **224**.

Für beide Reaktionen konnten die Amide **223** und **224** isoliert und charakterisiert werden. Anschließend sollte die Funktionalisierung von SiO₂-NP (**167**), wie sie bereits zuvor erfolgreich durchgeführt wurde, auch mit den erhaltenen Amiden **223** und **224** durchgeführt werden (vgl. Abbildung 158).

4. Ergebnisse und Diskussion

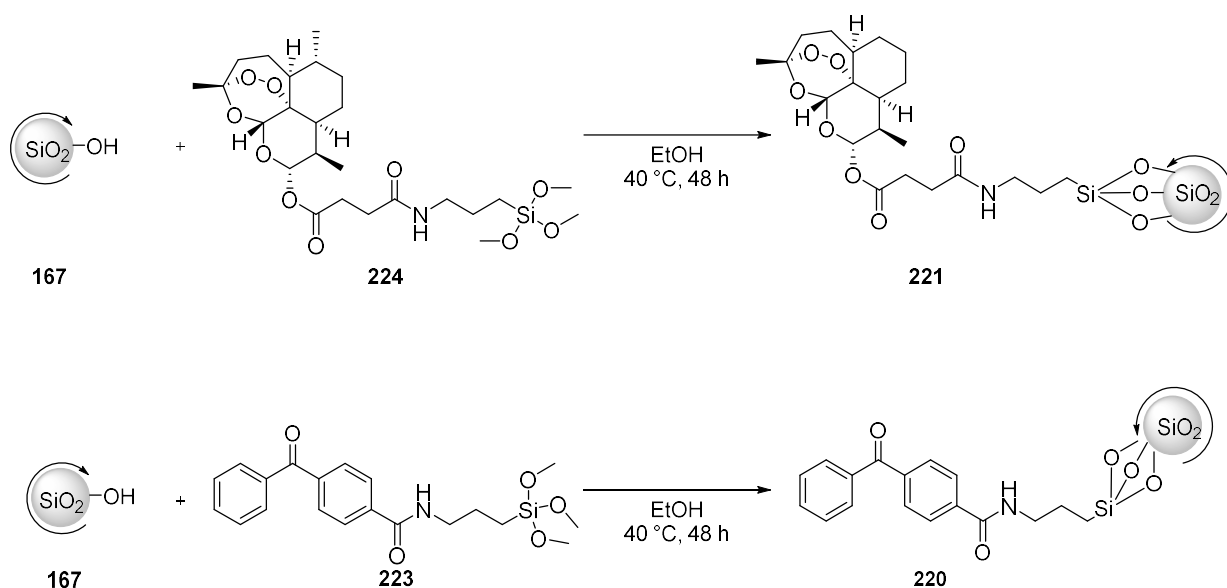


Abbildung 158: Funktionalisierung der SiO₂-NP (167) mit den Amiden 223 und 224.

Die erhaltenen Partikel wurden ebenfalls mit FT-IR und UV-Vis-Spektroskopie untersucht. Jedoch konnte auch hier kein Unterschied zwischen den erhaltenen Partikeln und den in der in der Reaktion eingesetzten Nanopartikeln **167** festgestellt werden. Es ist jedoch möglich, dass die Konzentration der Amide auf der Oberfläche der SiO₂-NP (**167**) zu gering ist, als dass sie mittels IR- oder UV-Spektroskopie detektiert werden können. Deshalb wurden weitere substanzspezifische Analysemethoden angewandt, um mehr Aufschluss über die erhaltenen Partikel **220** und **221** zu erhalten.

Zunächst wurden Elementaranalysen der Proben der Nanopartikel **220**, **222** und **221** durchgeführt. Da das Verhältnis von SiO₂-Partikeln zu den Molekülen auf der Oberfläche den jeweiligen Anteil der Elemente beeinflusst, kann kein absoluter Wert interpretiert werden, sondern lediglich ein Vergleich zwischen den Partikeln vor und nach der Funktionalisierungsreaktion gezogen werden. Deshalb wurden auch die NP **167** und **169** analysiert. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 11 aufgeführt.

Tabelle 11: Ergebnisse der Elementaranalysen der Nanopartikel **167**, **169**, **220**, **221** und **222**, die aus der in Abbildung 156 gezeigten Syntheseroute erhalten wurden.

Probe	N (%)	C (%)	H (%)
SiO ₂ (167)	0.17	1.22	1.07
SiO ₂ @APTMS (169)	0.27	1.34	1.22
SiO ₂ @APTMS@BP (220)	0.37	2.67	1.29
SiO ₂ @APTMS@Artesunat (221)	0.31	2.53	1.28
SiO ₂ @APTMS@BP@Artesunat (222)	0.27	2.84	1.43

Die Partikel **169** weisen einen höheren Stickstoffanteil auf als die Partikel **167**, was auf Grund der Reaktion der SiO₂-NP (**167**) mit dem stickstoffhaltigen APTMS (**168**) zu erwarten ist. Der

Anteil an Kohlenstoff ist leicht erhöht, was ebenfalls auf die Funktionalisierung mit APTMS (**168**) zurückzuführen ist. Ein Vergleich der Partikel **169** mit den Partikeln **221** zeigt, dass der Anteil an Stickstoff leicht erhöht ist. Dies war nicht zu erwarten, da die Umsetzung der Partikel **169** mit dem Aktivester **218** keinen zusätzlichen Stickstoff einführen sollte. Es ist lediglich denkbar, dass zusätzlicher nicht reagierter Aktivester **218** in der Probe enthalten war, und daher der erhöhte Stickstoffanteil rührt. Das Gleiche gilt für die Partikel **221** und **222**. Was wesentlich für die erfolgreiche Darstellung der Partikel spricht, ist der erhöhte Anteil an Kohlenstoff in den Proben der Partikel **220**, **221** und **222** im Vergleich zu den Partikeln **169**. Dies ist ein Indiz für die Oberflächenbeladung mit organischen Molekülen.

Zusätzlich wurden die ζ -Potentiale der verschiedenen Partikel gemessen. Dabei wird das elektrische Potential eines bewegten Teilchens in Suspension an der Abscherschicht gemessen, wobei das Potential die Fähigkeit eines Feldes beschreibt, Kraft auf eine andere Ladung auszuüben.^[343] Auch hier kann nur durch die Änderung der Potentiale beurteilt werden, ob die Oberfläche der Partikel von einem Reaktionsschritt zum anderen verändert wurde. Über die Beladung kann kein Urteil getroffen werden. Die erhaltenen Messwerte sind in Tabelle 12 aufgelistet.

Tabelle 12: ζ -Potentiale der Nanopartikel **167**, **169**, **220**, **221** und **222** die aus der in Abbildung 156 gezeigten Syntheseroute entstanden sind.

Probe	ζ -Potential [mV]
SiO ₂ (167)	-17.9
SiO ₂ @APTMS (169)	+10.2
SiO ₂ @APTMS@BP (220)	-4.65
SiO ₂ @APTMS@Artesunat (221)	-11.9
SiO ₂ @APTMS@BP@Artesunat (222)	-7.25

Das negative ζ -Potential der SiO₂-NP (**167**) ist auf Grund der -OH-Gruppen auf der Oberfläche der Partikel zu erwarten. Das Potential wurde nach Funktionalisierung mit APTMS (**168**) auf +10.2 mV verschoben, was für die Präsenz von Aminen auf der Oberfläche spricht. Da die Potentiale der Partikel **220**, **221** und **222** zurück ins Negative verschoben sind, spricht das für die erfolgreiche Reaktion der Amine auf der Oberfläche der Partikel **169**.^[344] Die Werte werden oft in Relation zur kolloidalen Stabilität der jeweiligen Partikel gebracht. Werte, die dabei nah an Null liegen, sprechen dabei für Instabilität. Je weiter der Wert von Null entfernt liegt, desto stabiler sollen die Partikel sein. Dies wurde allerdings für Partikel mit mehreren hundert Nanometern Durchmesser diskutiert und muss nicht zwangsläufig auf Nanomaterialien (<100 nm) zutreffen.^[345] Insgesamt sprechen die ζ -Potentiale für eine erfolgreiche Funktionalisierung der SiO₂-NP (**167**).

Die erfolgreich entwickelte Funktionalisierungsmethode könnte nun auf UCNP übertragen werden, jedoch ist die Synthese der UCNP, die den Anforderungen für das Projekt entsprechen, nicht trivial und auch die kommerzielle Anschaffung solcher Partikel ist schwierig. Solche Partikel konnten im Rahmen dieser Arbeit bislang nicht untersucht werden.

Im Folgenden wurden deshalb die synthetisierte Diade **206** und die Triade **207** näher untersucht. Der Abbau des Peroxids unter Lichteinstrahlung und die intramolekulare Löschung des Triplett-Zustands des angeregten Benzophenons durch ein Peroxid wurde analysiert.

4.2.3 Untersuchung des lichtinduzierten Abbaus der Peroxide **206** und **207**

Die Triade **207** kann zwar aufgrund der blockierten Hydroxygruppen für weitere Verknüpfungsreaktionen mit Nanopartikeln nicht verwendet werden, jedoch ist das Molekül in Hinsicht auf die biologische Aktivität erfolgversprechend. Da hier unter Lichteinstrahlung gleich zwei Artemisininmoleküle durch ein Benzophenon aktiviert werden, könnte die biologische Aktivität der Triade **207** höher sein als die der Diade **206**. Deshalb wurde zunächst das Verhalten der Peroxide **206** und **207** unter Lichteinstrahlung untersucht. Dazu wurden die Substanzen in einem Schnappdeckelglas in Acetonitril gelöst (10^{-3} mol/l), mit Argon entgast und mit jeweils mit 350 nm und 365 nm belichtet. Die Isolation der Abbauprodukte mittels Säulenchromatographie gelang nicht und auch eine NMR-Analyse der Abbauproduktgemische lieferte auf Grund der Vielzahl an Produkten keine auswertbaren Ergebnisse. Deshalb wurde der Abbau vordergründig über Dünnschichtchromatographie (DC) verfolgt.

Zunächst ist zu erwähnen, dass bereits nach 30 Minuten die Lösungen der Diade **206** eine gelbe Farbe annahmen, wobei die Lösungen der Triade **207** klar blieben (vgl. Abbildung 159, oben). Es wurden DC-Chromatogramme angefertigt, um den Abbau der Peroxide **206** und **207** zu verfolgen (vgl. Abbildung 159, unten).

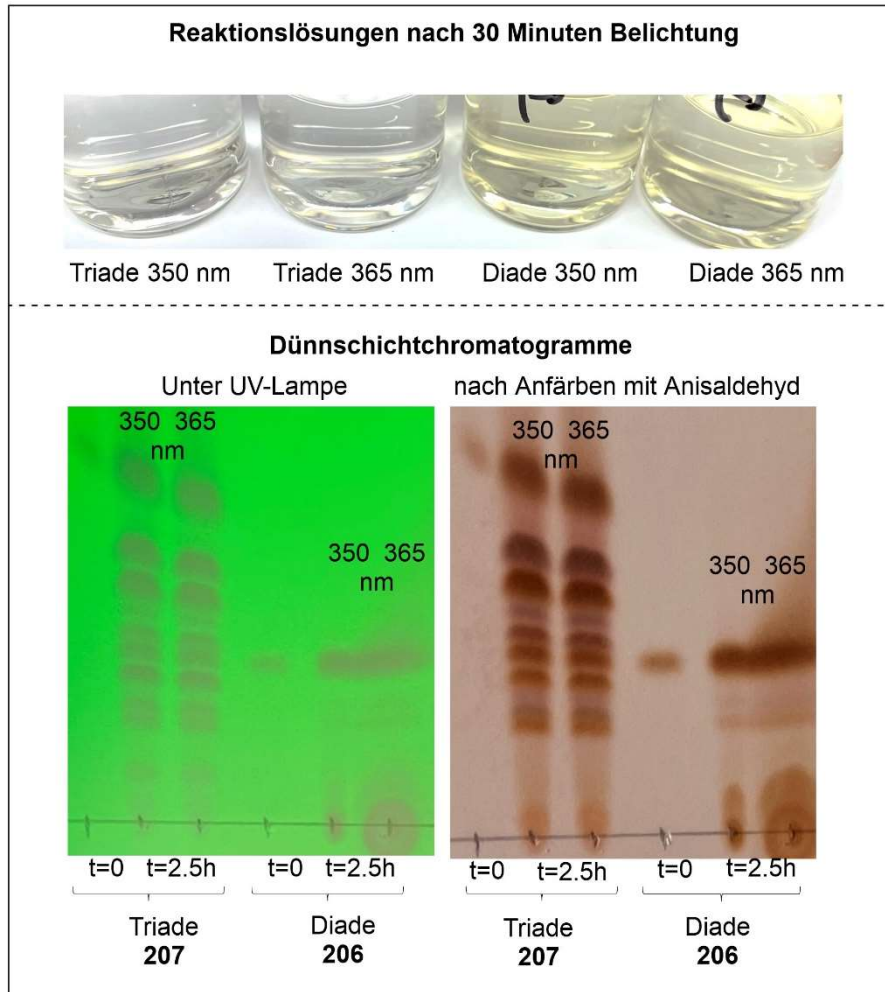


Abbildung 159: Oben: Reaktionslösungen der Triade **207** und Diade **206** nach 30 Minuten Belichtung bei 350 nm und 365 nm in Acetonitril. Unten: Dünnschichtchromatogramm der Reaktionslösungen nach 2.5 h, links unter UV-Licht, rechts nach Anfärben des Chromatogramms mit Anisaldehyd.

Für die DC-Kontrolle wurde als mobile Phase 2% MeOH in CH_2Cl_2 gewählt. Die Chromatogramme sind zur besseren Darstellung abgeschnitten, sodass die Laufmittelfronten nicht abgebildet sind und die R_f -Werte nicht aus Abbildung 159 abgeleitet werden können.

Anhand der DC ist zu erkennen, dass die Triade **207** nach 2.5 h teilweise abgebaut wurde. Dabei entstehen sowohl unter Belichtung mit 350 nm als auch mit 365 nm mehrere UV-aktive Zerfallsprodukte. Den R_f -Werten zur Folge sind die Abbauprodukte unter Belichtung mit beiden Wellenlängen gleich. Auch Diade **206** ist nach 2.5 h nicht vollständig zerfallen und scheint sehr polare Abbauprodukte zu bilden, welche nicht mit der mobilen Phase bewegt werden. Auch für die Diade **206** wird laut DC ein gleiches Abbauverhalten bei 350 nm und 365 nm beobachtet. Nach 24 Stunden Belichtung, sind beide Peroxide **206** und **207** vollständig abgebaut. Die Abbauprodukte, die nach 2.5 h sowohl unter der UV-Lampe als auch nach Anfärben mit Anisaldehyd sichtbar waren, wurden nach 24 Stunden viel schwächer detektiert (siehe Abbildung 163, nach vollständigem Abbau). Dies spricht ebenfalls für die Instabilität der

4. Ergebnisse und Diskussion

Abbauprodukte und weist darauf hin, dass diese nach 24 Stunden größtenteils weiter zerfallen sind. Dies erklärt auch die Schwierigkeiten bei der Isolation der Produkte.

Zusätzlich wurden in regelmäßigen Zeitabständen Proben aus den Belichtungslösungen entnommen und diese UV-Vis-spektroskopisch untersucht (vgl. Abbildung 160).

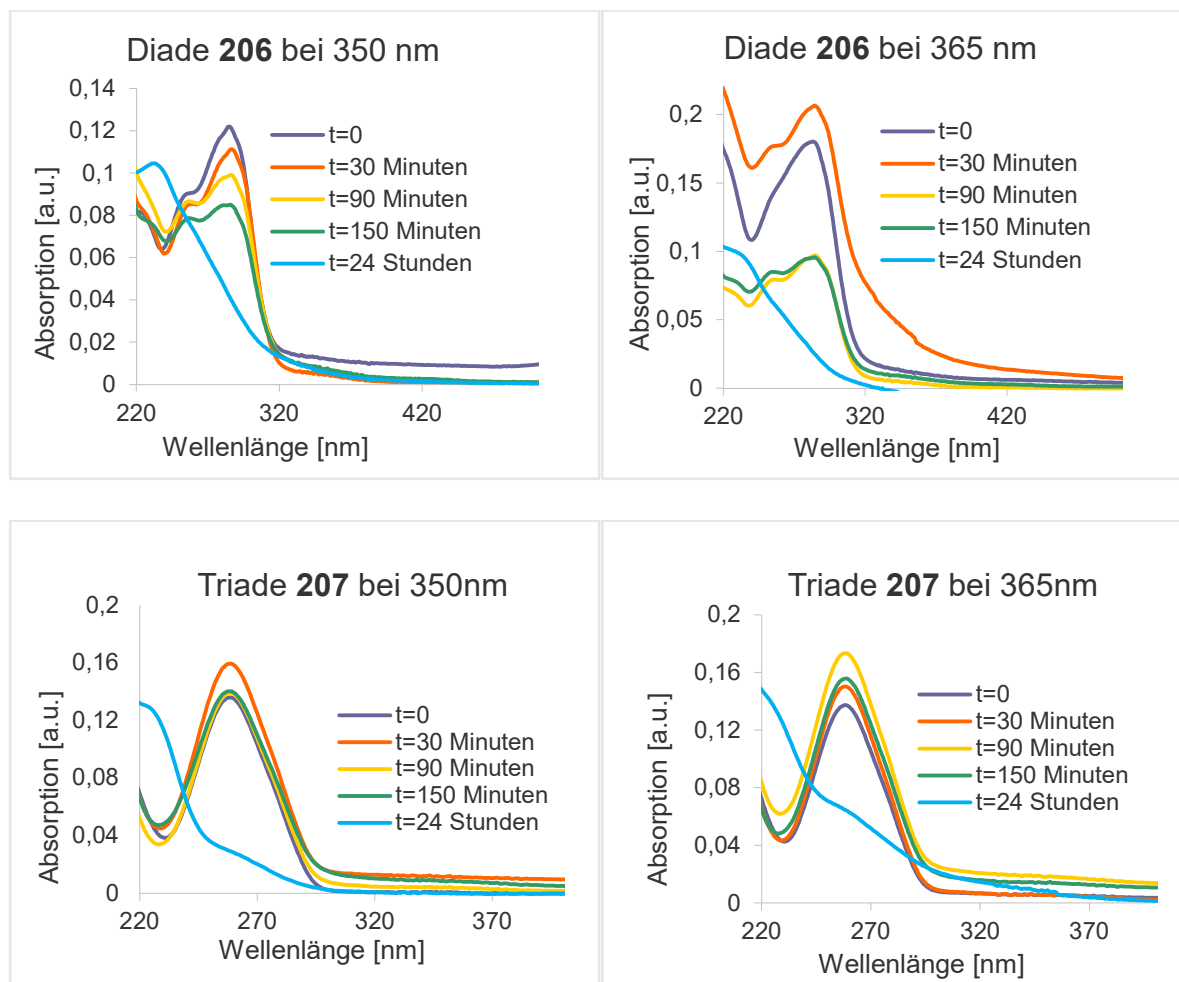


Abbildung 160: Zeitabhängige UV-Vis-Spektren der Belichtung von Diade 206 und Triade 207 mit 350 nm und 365 nm in Acetonitril.

Die unterschiedlichen Intensitäten der Absorptionen sind auf Pipettierunterschiede bei den einzelnen Messungen und daraus resultierend unterschiedlichen Konzentrationen zurückzuführen und geben keinen Hinweis auf Abbauprodukte. Die Triade 207 zeigt im Absorptionsverhalten nach 150 Minuten keinen Unterschied, die Spektren der Diade 206 zeigen, sowohl unter Belichtung mit 350 nm als auch mit 365 nm, ein verändertes Absorptionsverhalten bereits nach 30 Minuten des Experiments. Das Verhältnis der Intensitäten der Absorptionsmaxima bei 285 nm und 257 nm sinkt, sodass die Absorptionsbande breiter erscheint. Beim Spektrum nach 30 Minuten ist zusätzlich eine Verbreiterung der Absorptionsbande bei 330 nm zu beobachten, die nach 90 Minuten aber nicht mehr detektiert wird. Vermutlich ist diese Messung nicht repräsentativ und eine Verunreinigung in der Messküvette ist hier der Grund für die zusätzliche Absorption. Es ist

ebenfalls möglich, dass die Abbauprodukte, welche nach 30 Minuten entstanden sind, nach 90 Minuten bereits weiter zerfallen sind, sodass deren Absorption nicht mehr gemessen werden kann. Die Gelbfärbung der Reaktionslösungen, wie sie in Abbildung 159 (oben) zu sehen ist, ist in den UV-Vis-Spektren nicht zu erkennen. Vermutlich ist aber die *para*-ständige Hydroxylgruppe, die das Benzophenon der Diade **206** aufweist, ausschlaggebend für die Färbung, da diese Möglichkeiten zur intermolekularen Reaktion mit Abbauprodukten, bzw. den entstehenden Radikalen während des Abbaus, bietet. Bei allen Experimenten wird nach 24 h ein vollständig anderes Absorptionsspektrum gemessen. Dies zeigt erneut, dass sowohl die Peroxide **206** und **207** als auch deren Abbauprodukte nach Belichtung instabil unter den gegebenen Bedingungen sind und zerfallen.

Nach den Belichtungsexperimenten bleibt festzuhalten, dass es keinen Unterschied macht, ob mit 350 nm oder mit 365 nm belichtet wird. Die Abbauprodukte konnten auf Grund der Instabilität und der ähnlichen R_f -Werte nicht isoliert und charakterisiert werden. Die Triade **207** scheint aber wesentlich mehr Abbauprodukte zu bilden als Diade **206**.

Um zu vergleichen, ob beim lichtinduzierten Abbau die gleichen Abbauprodukte entstehen, wie bei dem eiseninduzierten Abbau, wurde die Diade **206** mit FeCl_2 umgesetzt und versucht die dabei entstehenden Abbauprodukte zu isolieren. Der vollständige Abbau des Hybrids **206** wurde mittels DC verfolgt und erfolgte bereits nach wenigen Minuten. Der eiseninduzierte Abbau ist also wesentlich schneller als der lichtinduzierte. Zudem wurden im Vergleich zum lichtinduzierten Abbau wesentlich weniger Abbauprodukte gebildet. Die detektierten Substanzen wurden ebenfalls auf den Chromatogrammen der Proben des lichtinduzierten Abbaus erkannt. Dort waren sie schwer zu detektieren, da die vielen anderen Produkte ähnliche R_f -Werte hatten und überlagerten. Durch Auftragung der lichtinduzierten Abbauprodukte und Anfärbung des Chromatogramms mit Anisaldehyd konnten die Produkte allerdings anhand der Farbe mit denen des eiseninduzierten Abbaus verglichen werden. In Abbildung 161, links, sind die Färbungen der eiseninduzierten Abbauprodukte im Chromatogramm zu erkennen ist. Für die lichtinduzierte Route bedarf es für diese Identifizierung eine hohe Konzentration an aufgetragener Probe, was zu keiner guten Auftrennung der Spot führt, weshalb diese hier nicht abgebildet sind.

Die Isolation der eiseninduzierten Abbauprodukte des Hybrids **206** wurde nach einem größeren Reaktionsansatz mittels säulenchromatographischer Auftrennung getestet. Dies scheiterte allerdings, da die Abbauprodukte nicht stabil genug waren und während der Aufreinigung zersetzt wurden. Des Weiteren wurde versucht die Abbauprodukte mittels präparativer Dünnschichtchromatographie zu isolieren. Ein nicht UV-aktives Zerfallsprodukt wurde erst nach Anfärben der DC mit Anisaldehyd sichtbar, sodass mittels präparativer DC nur die drei UV-aktiven Zerfallsprodukte von der Platte isoliert werden konnten. Die Proben

4. Ergebnisse und Diskussion

wurden direkt ^1H -NMR-spektroskopisch untersucht, um den weiteren Zerfall der Proben zu verhindern (vgl. Abbildung 161). Nach Messung der ^1H -NMR-Spektren wurden diese erneut dünnschichtchromatographisch untersucht, wobei der weitere Zerfall der Produkte detektiert wurde. Dies lässt auf die Instabilität der Produkte zurückschließen.

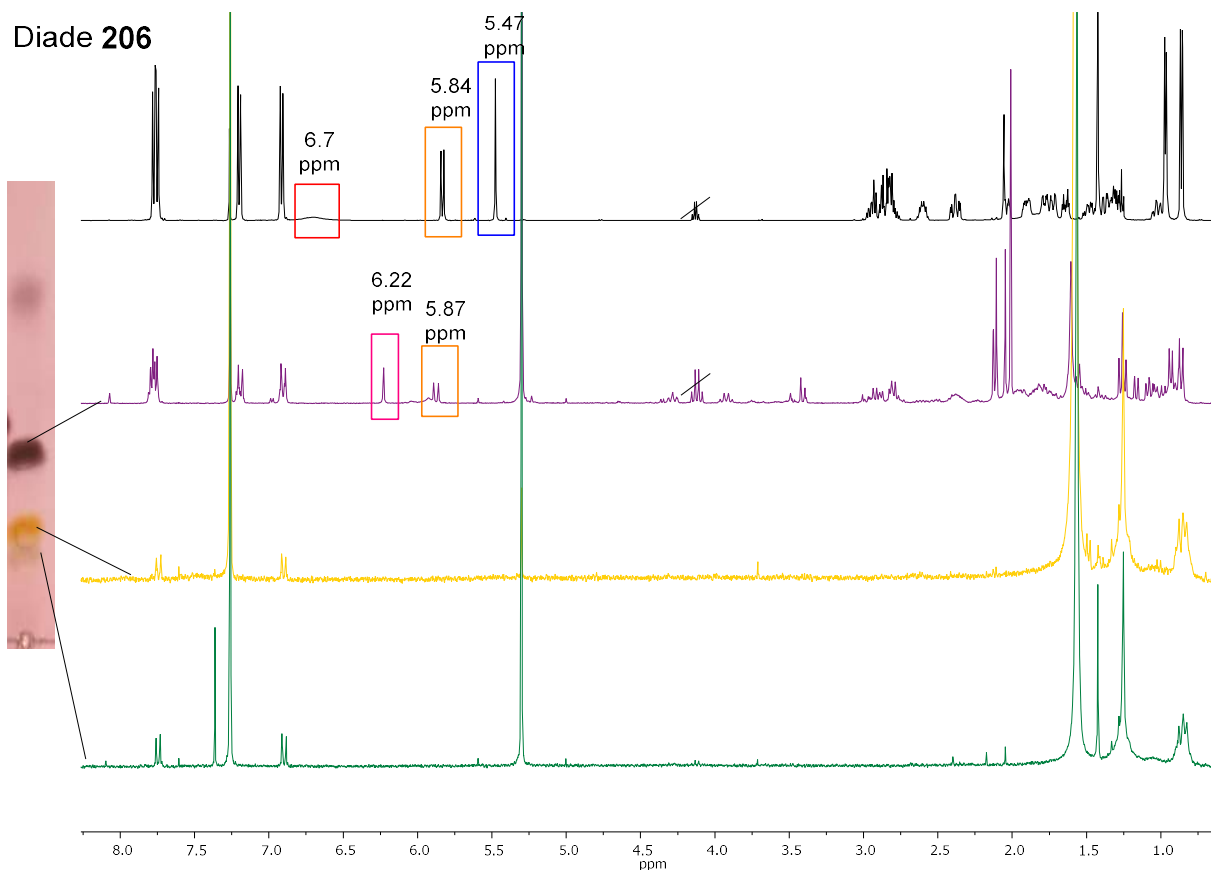


Abbildung 161: Dünnschichtchromatogramm des Fe(II)-induzierten Abbaus der Diade **206** und entsprechende ^1H -NMR-Spektren der isolierten Abbauprodukte. Gemessen in CDCl_3 .

Die ^1H -NMR-Spektren der isolierten UV-aktiven Abbauprodukte sind in Abbildung 161 dargestellt. Die beiden unteren Spektren lassen eine symmetrische Substitution des Benzophenon-Grundkörpers vermuten. Dies lässt auf eine Hydrolyse des Esters aus Hybrid **206** während dem photochemisch initiierten Abbau schließen. Dafür spricht ebenfalls, dass die charakteristischen Artesunat-Signale nicht mehr zu sehen sind. Auch im Spektrum der Substanz, die Anisaldehyd lila färbt (zweites Spektrum von oben), ist eine Veränderung der aromatischen Signale zu beobachten. Das breite -OH-Proton bei 6.7 ppm (rot markiert) wird nicht mehr detektiert, sodass die funktionelle Gruppe eventuell beim Abbau intra- oder intermolekular mit anderen Substanzen reagierte. Dies korreliert ebenfalls mit der Vermutung, dass freiwerdende Radikale intermolekular mit der OH-Gruppe der Diade **206** reagieren können, die auch für den lichtinduzierten Abbau vermutet wurde und für die Gelbfärbung der Reaktionslösung sorgte. Die charakteristischen Signale des Artesunats (**197**) sind verschoben bzw. verschwunden (orange und blau markiert im Spektrum des Substrats **206**) und sprechen

für den vollständigen Abbau des Substrats **206**. Das bei 6.22 ppm neu erscheinende Singulett (pink markiert) könnte von einem äquivalenten Abbauprodukt **228**, wie es von *Posner et al.*^[346] für den eiseninduzierten Abbau von Artemisinin (**44**) postuliert wird, rühren (vgl. Abbildung 162).

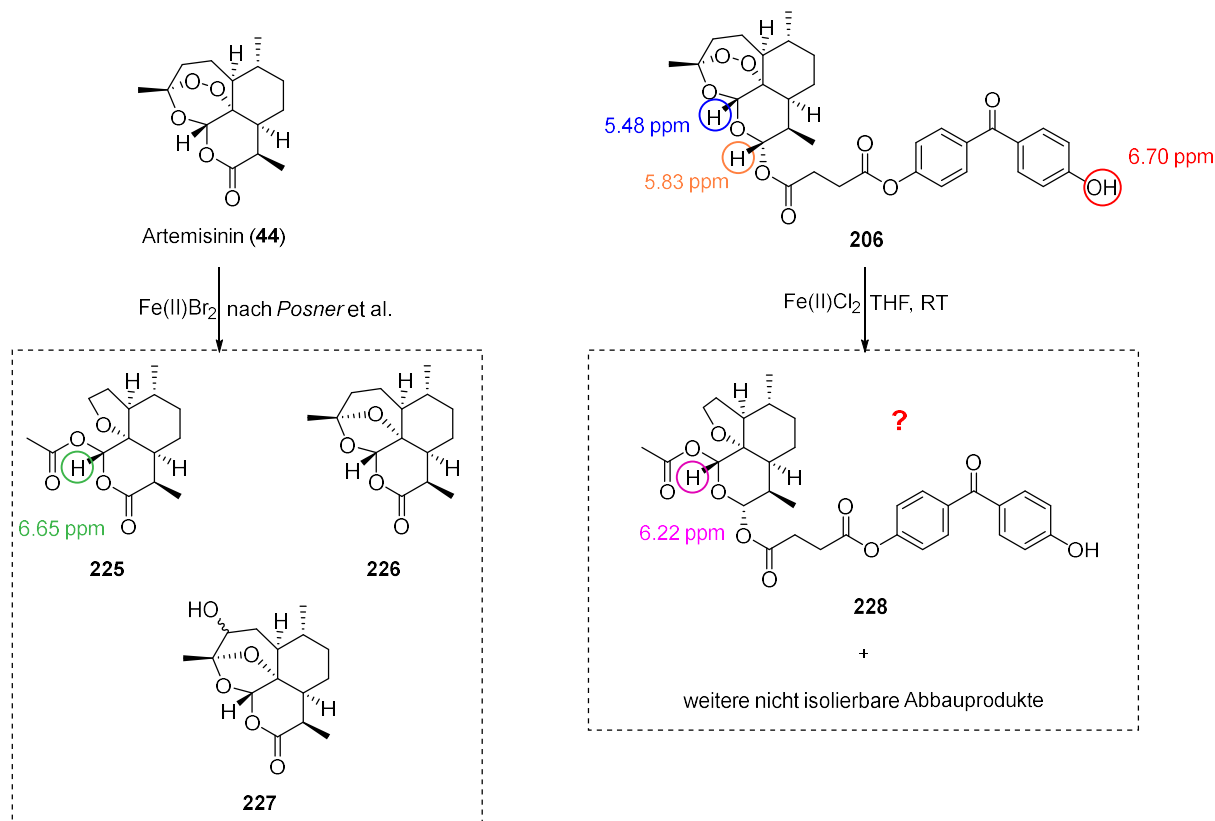


Abbildung 162: Postulierte Eisen(II)-induzierte Abbauprodukt **225**, **226** und **227** von Artemisinin (**44**) nach *Posner et al.*^[346] und eventuell entstandenes äquivalentes Abbauprodukt **228** durch Fe(II)-Aktivierung von Diade **206**.

Der eiseninduzierte Abbau der Triade **207** lieferte ähnliche Ergebnisse. Eine Isolation der Abbauprodukte gelang nicht, weshalb lediglich die DC als Analysemethode diente. Es konnte ebenfalls festgestellt werden, dass der Abbau bereits nach wenigen Minuten vollständig war und somit wesentlich schneller ablief als die lichtinduzierte Route. Ebenfalls entstanden wesentlich weniger Zerfallsprodukte. Anhand der R_f -Werte kann spekuliert werden, dass die Abbauprodukte denen der lichtinduzierten Variante ähneln. Dafür sprechen ebenfalls die Farbnuancen der detektierten Produkte nach Anfärben des Dünnschichtchromatogramms mit Anisaldehyd-Lösung. Diese sind allerdings für den lichtinduzierten Ansatz nach 24 h nicht mehr zu erkennen, da die Produkte bereits zerfallen zu sein scheinen.

In Abbildung 163 ist noch einmal ein Dünnschichtchromatogramm mit Proben des lichtinduzierten und eiseninduzierten Abbaus der Diade **206** und der Triade **207** nach vollständigem Abbau dargestellt.

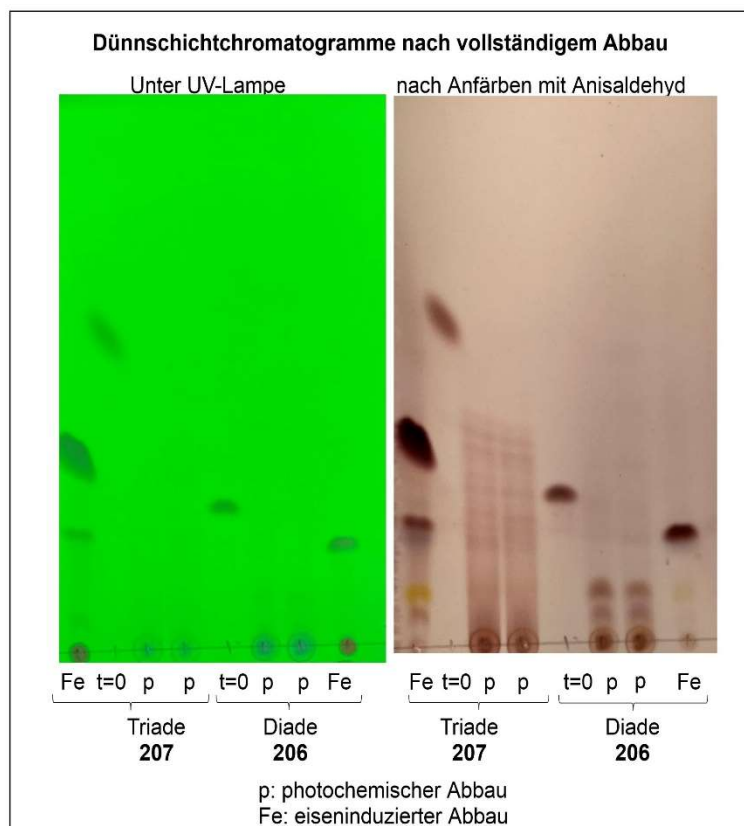


Abbildung 163: Dünnschichtchromatogramme der licht- und eiseninduzierten Abbauxperimente mit Diade **206** und Triade **207** nach vollständigem Umsatz im Vergleich. (Laufmittel 2% MeOH in CH₂Cl₂.)

Es bleibt festzuhalten, dass beim Eisenabbau ähnliche Produkte wie beim lichtinduzierten Ansatz entstehen. Dies ist vor allem über das unterschiedliche Anfärbeverhalten der Abbauprodukte mit Anisaldehyd zu erkennen. Der lichtinduzierte Abbau liefert wesentlich mehr Abbauprodukte als der eiseninduzierte Abbau. Die Strukturauflösung der sowohl beim lichtinduzierten- als auch beim eiseninduzierten Abbau entstehenden Produkte ist auf Grund deren Instabilität schwierig.

4.2.4 Triplett-Lebensdauer von Diade **206** und Triade **207**

In Rahmen der Dissertation von *Christina Bold* konnte bereits ein exergoner Elektronentransfer für den Aktivierungsmechanismus von Artemisinin (**44**) über einen Photoaktivator aufgrund einer Energiebilanz-Betrachtung ausgeschlossen werden. Durchgeführte Mechanismusstudien und Berechnungen von Triplett-Energieniveaus sprechen vielmehr für eine Triplett-Sensibilisierung.^[168] Der Energietransfer von Benzophenon (**48**) im angeregten Triplett-Zustand auf ein Peroxid, welches sich im Singulett-Zustand befindet, kann auf Grund der unterschiedlichen Multiplizitäten nur nach dem *Dexter*-Mechanismus erfolgen (vgl. Abbildung 164).

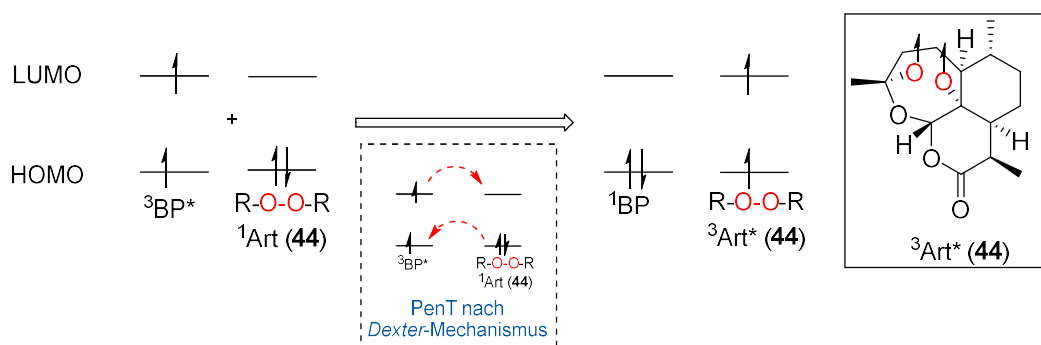


Abbildung 164: Darstellung des möglichen Triplett-Energietransfers von ${}^3\text{BP}^*$ (Benzophenon im angeregten Triplett-Zustand) auf ${}^1\text{Art (44)}$ (Artemisinin im Singulett-Grundzustand) nach dem Dexter-Mechanismus. Modifiziert aus ^[168]

Wie schnell diese Energieübertragung stattfindet, kann durch Analyse der Triplett-Lebensdauer (τ) des angeregten Benzophenons untersucht werden. Bei Diade **206** ist ein Artesunat (**197**) gebunden, welches einem Peroxid entspricht und somit als ein Quencher dem Triplett-Zustand des Benzophenons entgegenwirkt. Bei Triade **207** sind gleich zwei Peroxide bzw. Quencher gebunden, sodass eine effizientere bzw. schnellere Löschung des Triplett-Zustands von Benzophenon durch Energieübertragung auf eines der beiden Peroxide zu erwarten ist.

Um die Triplett-Lebensdauer τ der Diade **206** und der Triade **207** zu untersuchen, wurden transiente Absorptionsspektren im Nanosekundenbereich (nsTA) an der HHU Düsseldorf im Arbeitskreis für Femtosekundenspektroskopie (*Prof. Dr. Peter Gilch*) von *Simon Lennart Zimmermann* aufgenommen. Dazu wurden zunächst Lösungen beider Substanzen in MeCN vorbereitet, wobei deuteriertes Lösungsmittel zur Vermeidung von Wasserstoffabstraktionen gewählt wurde. Die Konzentration der Lösungen wurde zunächst auf $4 \cdot 10^{-5}$ mol/l eingestellt, und dann so verdünnt, dass die Absorptionsintensitäten bei 266 nm für beide Proben gleich waren. Dies wurde zur Vergleichbarkeit beider Messungen so gewählt, weil die Laseranregung bei 266 nm stattfinden sollte. Die Anregungswellenlänge von 266 nm variiert zu den vorher durchgeführten Belichtungsreaktionen zum Abbau der Peroxide, wurde jedoch auf Grund der Absorptionsverhältnisse zwischen Artesunat **197**, Diade **206** und der Triade **207** so gewählt. Die Wahrscheinlichkeit mit einem Laserimpuls eher das Benzophenon von Diade **206** (oder Triade **207**) anzuregen als das Artesunat **197** direkt, ist bei 266 nm höher als bei 350 nm oder 365 nm, was aus den Verhältnissen der Extinktionskoeffizienten abgelesen werden kann (vgl. Abbildung 165).

4. Ergebnisse und Diskussion

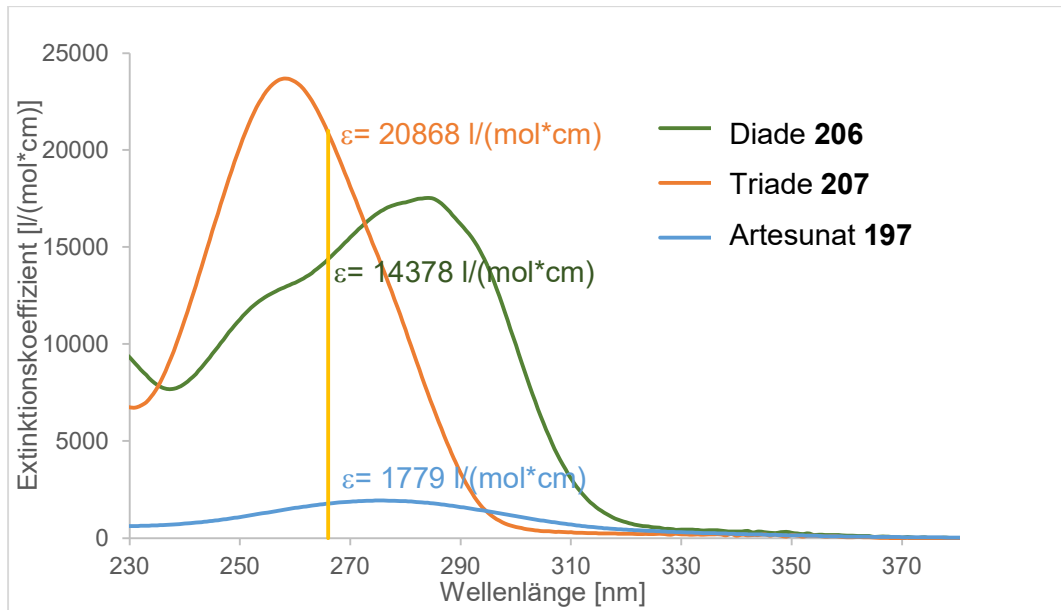


Abbildung 165: UV-Vis-Spektren von Diade **206**, Triade **207** und Artesunat **197** mit Extinktionskoeffizienten bei 266 nm zum Vergleich.

Der Aufbau des Experiments ist in Abbildung 166 skizziert.

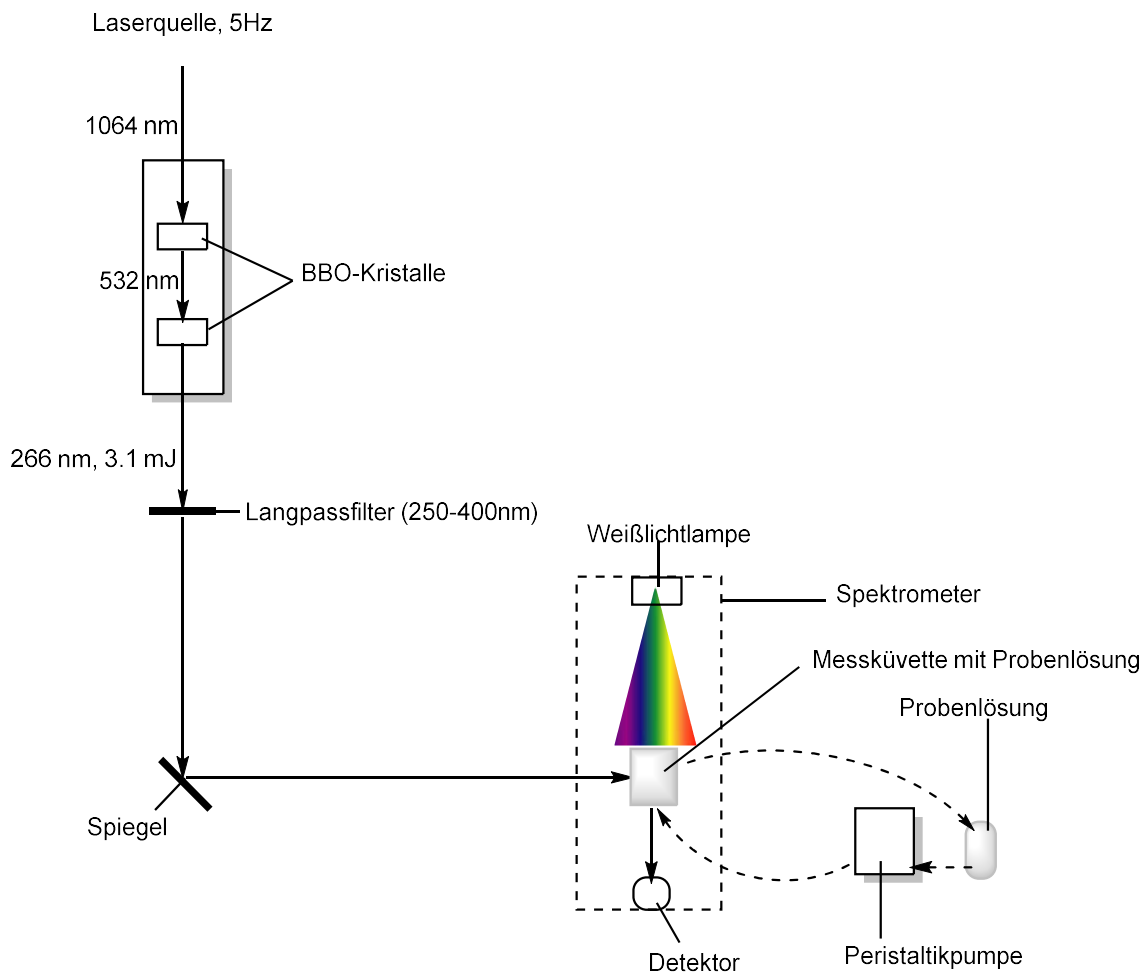


Abbildung 166: Darstellung des Versuchsaufbaus der nsTA.

Ein initialer Laserpuls wird durch BBO(β -Bariumborat)-Kristalle in der Energie zweimal verdoppelt, um einen 266 nm Laserpuls zu erzeugen. Dieser wurde durch einen Langpassfilter geleitet und mit einem Spiegel auf die zu vermessende Probe gelenkt. Diese Probe befindet sich in einem Spektrometer und wird mittels Peristaltikpumpe kontinuierlich durch die Messküvette gepumpt, um bereits gepulste und abgebaute Moleküle aus der Lösung zu entfernen und nicht erneut zu vermessen. Zusätzlich wurden die Proben vor Beginn der Messungen eine halbe Stunde mit Stickstoff entgast, um eine Triplett-Löschung über Triplett-Triplett-Energietransfer mit Sauerstoff zu vermeiden. Das Einleiten von Schutzgas wurde während dem Experiment aufrechterhalten. Durch eine Weißlichtlampe, die im 90° -Winkel zum einstrahlenden Laser positioniert ist, findet die transiente Absorptionsabfrage statt. Der Detektor für die transiente Absorption wurde auf 525 nm eingestellt, da der Triplett-Zustand von Benzophenon dort detektiert wird.^[347, 348] Es wurden 15 Messungen durchgeführt und nach Mittelung der Messwerte wurden für die Diade **206** und Triade **207** exponentielle Zerfälle mit entsprechender Funktionsgleichung erhalten, aus welcher die Lebensdauern berechnet werden konnten (detaillierte Beschreibung in Kapitel 6.5). Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

Tabelle 13: Triplett-Lebensdauer τ der Diade **206** und der Triade **207**.

	Diade 206	Triade 207
τ [μ s]	7.35	2.35

Die Ergebnisse der nsTA-Messungen stimmen hervorragend mit den Erwartungen überein. Die Triplett-Lebensdauer der Triade **207** ist deutlich kürzer als die der Diade **206**. Dies liegt darin begründet, dass bei der Triade **207** bei einem angeregten Triplett-Zustand zwei Quencher-Moleküle in Form von Peroxiden in direkter Nähe vorliegen. Dadurch ist die Wahrscheinlichkeit für eine Löschung des Zustands durch Triplett-Sensibilisierung des Peroxids von Triade **207** höher als für Diade **206**.

Da mehrmals ein Laserstrahl auf die Probenlösungen gepulst wurde und die Probenlösung durch die Messküvette zirkulierte, ist es denkbar, dass im Laufe der Messung bereits zerfallene Probe erneut mit einem Laserstrahl angeregt und vermessen werden. Deshalb wurden zwischen den Messungen UV-Vis-Spektren aufgenommen, um mögliche Zerfallsprodukte detektieren zu können (vgl. Abbildung 167).

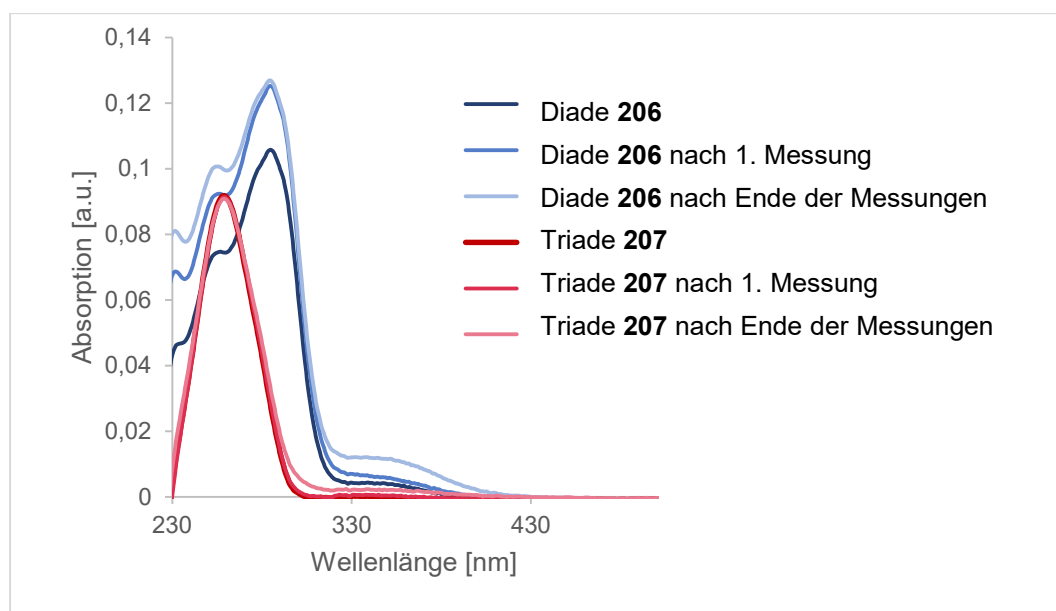


Abbildung 167: UV-Vis-Spektren der Diade **206** und Triade **207** vor, während und nach den nsTA-Messungen. Gemessen in einer 1 mm Küvette, sodass $\lambda_{266 \text{ nm}} 0.08 \text{ a.u.}$ bei $t=0$.

Im Spektrum der Triade **207** ist nach den Messungen keinerlei Unterschied zu dem Spektrum vor den Messungen zu erkennen. Die Diade **206** hingegen weist eine erhöhte Absorption auf, was allerdings durch eine Aufkonzentrierung der Lösung durch das kontinuierliche Einleiten von Stickstoff in die Probe zu erklären ist. Dies ist in der Probe der Triade **207** nicht in dem Maß zu beobachten, da die Messung schneller durchgeführt wurde als die der Diade **206**. Zusätzlich wird aber nach Ende der nsTA-Messungen eine zusätzliche Absorption um 350 nm detektiert. Dies war ebenso der Fall bei den Belichtungsexperimenten der Diade **206** mit 350 nm, wobei die Absorption hier nach 90 Minuten nicht mehr mittels UV-Vis-Spektroskopie zu detektieren war (vgl. Abbildung 160). Diese zusätzliche Absorption könnte auch hier auf die radikalische Reaktion des OH-Substituenten am Benzophenon der Diade **206** zu erklären sein. In diesem Experiment ist allerdings eine intermolekulare Reaktion zwischen OH-Gruppe und freierwerdenden Radikalen auf Grund der geringen Konzentration unwahrscheinlicher, sodass hier hauptsächlich eine intramolekulare Reaktion dafür verantwortlich sein könnte. Vergleicht man die Spektren mit denen der Belichtungsexperimente nach vollständigem Abbau der Peroxide **206** und **207** (vgl. Abbildung 160), dann scheinen die Peroxide nach den durchgeführten Experimenten mit Laserpulsen erst teilweise abgebaut, sodass eine Messung von bereits zerfallenem Substrat weitestgehend ausgeschlossen werden kann.

Die freie OH-Gruppe der Diade **206** trägt maßgeblich zum unterschiedlichen Absorptionsverhalten, im Vergleich zur Triade **207**, bei. Dies verändert auch das Absorptionsverhalten bei 266 nm (vgl. Abbildung 165) und somit auch die Triplett-Lebensdauer, sodass diese nur bedingt miteinander verglichen werden können. Aus diesem Grund sollte die Diade **206** zum Methylester **229** umgesetzt werden, bei denen die OH-Gruppe äquivalent zur Triade **207** verestert vorliegt (vgl. Abbildung 168). Die dadurch entstehende

endständige Carbonsäure soll in diesem Fall methylverestert vorliegen, um das Absorptionsverhalten nicht maßgeblich durch die Säuregruppe zu beeinflussen. Das Benzophenonderivat **205** sollte aus gleichem Grund zum Methylester **230** umgesetzt werden. So kann ein besserer Vergleich zwischen den Triplett-Lebensdauern des Benzophenonderivats **230** ohne Quencher und denen der Substrate **229** und **207**, bei denen ein bzw. zwei Quencher im Molekül gebunden sind, gezogen werden.

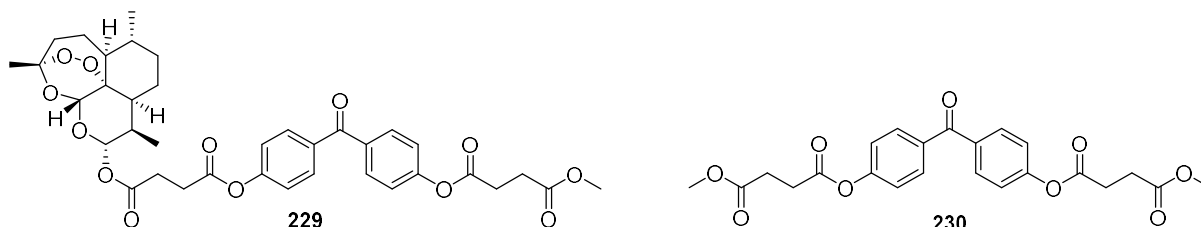


Abbildung 168: Methylester **229** und **230**, die zum besseren Vergleich der Triplett-Lebensdauer der Triade **207** synthetisiert werden sollen.

Die Synthese beider Methylester wurde zunächst durch eine Ringöffnung des cyclischen Anhydrids **210** nach einer Vorschrift von *Presser et al.* durchgeführt (vgl. Abbildung 169).^[349]

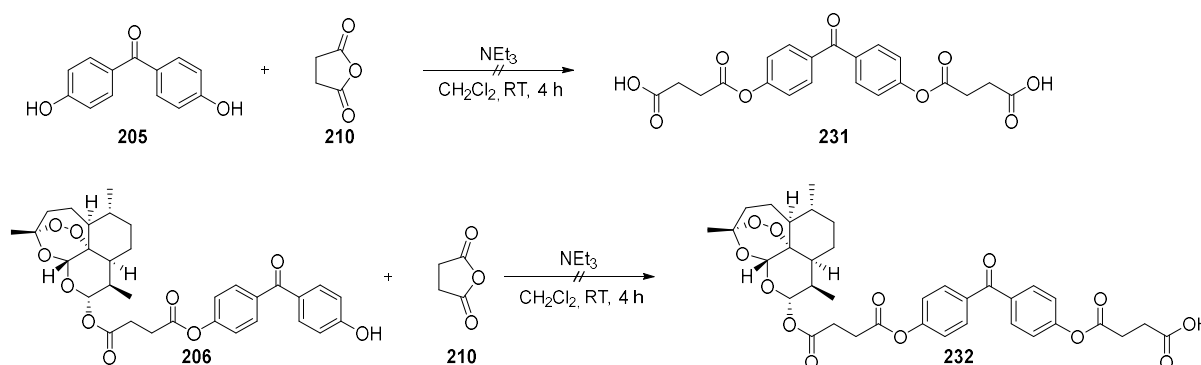


Abbildung 169: Ringöffnungsreaktion von Bernsteinsäureanhydrid (**210**) durch die Nucleophile **205** und **206**.

Die Nucleophilie der Alkohole wurde versucht durch Zugabe von Triethylamin zu erhöhen, um die Ringöffnung des cyclischen Anhydrids **210** zu realisieren. Es konnte jedoch in beiden Reaktionen kein Umsatz detektiert werden und es wurden lediglich die Substrate **205** und **206** reisoliert.

Eine andere Variante stellt die Veresterung mit einem Carbonsäurechlorid **233** dar (vgl. Abbildung 170). Diese bietet den Vorteil, dass das Molekül **233** bereits als Methylester vorliegt, sodass eine weitere Veresterung nicht durchgeführt werden muss.

4. Ergebnisse und Diskussion

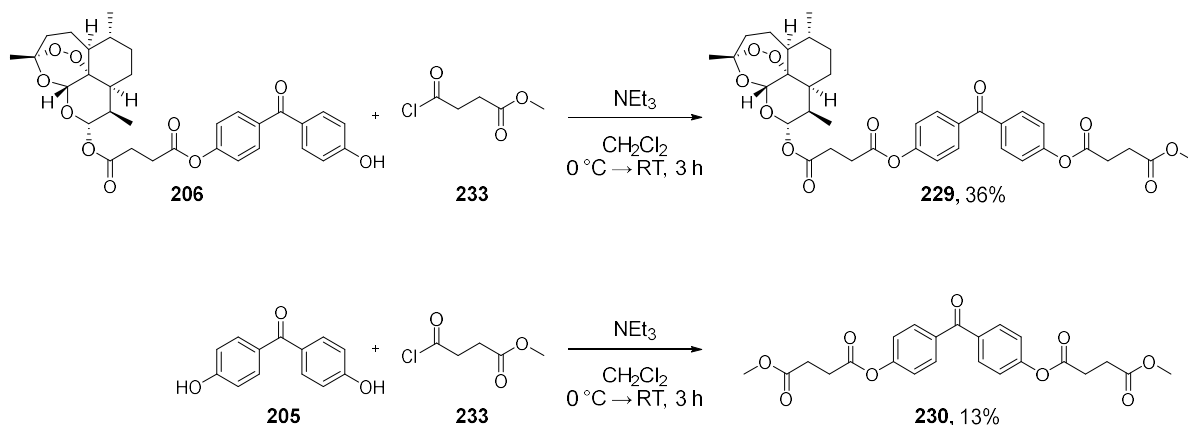


Abbildung 170: Veresterung der Diade **206** und Benzophenonderivat **205** mit Carbonsäurechlorid **233**.

Die Veresterungen erfolgten mit beiden Alkoholen **206** und **205** erfolgreich, wenn auch nur in geringen Ausbeuten. Diese sind auf die säulenchromatographischen Aufreinigungen zurückzuführen, welche in beiden Fällen mehrmals durchgeführt werden mussten, da entstandene Nebenprodukte, bzw. Verunreinigungen ähnliche R_f -Werte aufwiesen, wie die gewünschten Produkte **229** und **230**. Die isolierten Methylester **229** und **230** wurden UV-Vis-spektroskopisch untersucht (vgl. Abbildung 171).

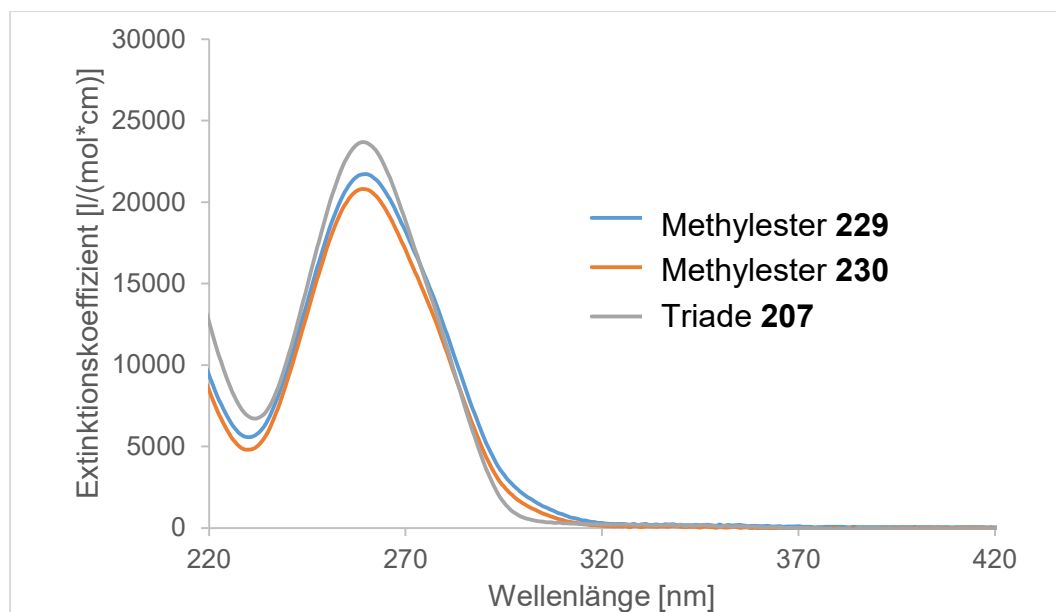


Abbildung 171: UV-Vis-Spektren der Methylester **229** und **230** und der Triade **207** im Vergleich. Gemessen in Acetonitril.

Die UV-Vis-Spektren der beiden Methylester **229** und **230** sind dem Absorptionsspektrum der Triade **207** sehr ähnlich, sodass nun ein Vergleich der Triplett-Lebensdauern akkurater erscheint. Die Triplett-Lebensdauern τ der Methylester **229** und **230** wurden genauso bestimmt wie für die Diade **206** und Triade **207**. Zusätzlich wurde die Triade **207** zum direkten Vergleich unter den exakt gleichen Parametern erneut vermessen. Dabei ergaben sich folgende Lebensdauern (vgl. Tabelle 14).

Tabelle 14: Triplett-Lebensdauern der Methylester **229**, **230** und der Triade **207** (zweite Messung) im Vergleich zu denen der Diade **206** und Triade **207** (ausgegraut, Messwerte aus der ersten Messung).

	Methylester 229	Methylester 230	Triade 207	Diade 206	Triade 207
Triplett-Lebensdauer τ [μs]	4.74	7.17	2.63	7.35	2.35

Der Methylester **230** weist die längste Triplett-Lebensdauer auf, was auf Grund der Abwesenheit eines Quenchers zu erwarten war. Die Triplett-Lebensdauer des Methylesters **229** mit einem Peroxid als Quencher gebunden ist kürzer, aber immer noch doppelt so lang wie die der Triade **207**. Dies erscheint ebenfalls sinnvoll, da die Wahrscheinlichkeit bei Triade **207** den Triplett-Zustand zu löschen doppelt so hoch ist wie in Methylester **229**. Betrachtet man also die Messwerte der zweiten Messung, so ist ein klarer Trend zu erkennen, je mehr Quencher bzw. Peroxid im Molekül gebunden ist, desto schneller wird die Triplett-Energie auf diesen übertragen und desto kürzer ist dementsprechend die Triplett-Lebensdauer.

Vergleicht man jedoch die Triplett-Lebensdauern der Diade **206** mit der des Methylesters **229**, so fällt auf, dass die Diade **206** eine fast doppelt so lange Lebensdauer aufweist wie der Methylester **229**. Der Unterschied beider Moleküle ist lediglich die freie Hydroxy-Gruppe in Diade **206**, welche in Methylester **229** verestert vorliegt. Diese auxochrome Hydroxy-Gruppe scheint den Triplett-Zustand so zu stabilisieren, dass dessen Lebensdauer verlängert wird. Die OH-Gruppe erhöht über den mesomeren Effekt die Elektronendichte im Benzophenon. Der Abstand zwischen HOMO und LUMO wird dadurch geringer, sodass längerwelliges, energieärmeres Licht ausreicht, um ein Elektron aus dem HOMO ins LUMO anzuregen. Genau dieser Effekt ist im UV-VIS-Spektrum zu beobachten, dies gilt jedoch nicht für den Methylester **229**, sodass der +M-Effekt der -OCOR Gruppe als niedriger eingestuft werden muss als der, der -OH-Gruppe. Dieser Effekt hat zunächst nur einen Einfluss auf den Singulett-Grundzustand (S_0) und somit auch auf den angeregten Singulett-Zustand (S_1) bzw. dem energetischen Abstand zwischen beiden Energieniveaus. Vom S_1 -Zustand findet jedoch ISC in den Triplett-Zustand statt, sodass das veränderte Energieniveau des angeregten S_1 -Zustandes auch Einfluss auf das Energieniveau des Triplett-Zustandes haben kann. Da die Triplett-Lebensdauer der Diade **206** länger ist als die des veresterten Derivats **229**, liegt die Vermutung nahe, dass das Triplett-Energieniveau des Methylesters **229** ähnlicher zum Energieniveau des HOMOs des Peroxids liegt, als das der Diade **206**, und deshalb die Energieübertragung begünstigt bzw. schneller stattfindet. DFT-Rechnungen könnten den Unterschied der Energieniveaus der einzelnen Zustände in Diade **206**, Methylester **229** und des Peroxids genauer kalkulieren. Dadurch könnten ebenfalls Hinweise erhalten werden,

4. Ergebnisse und Diskussion

weshalb der Triplett-Zustand in Diade **206** stabiler und somit langlebiger ist als der des Methylesters **229**.

Die Triplett-Lebensdauer der Diade **206** ist sehr ähnlich zu der des Methylesters **230**, in welchem kein Quencher zur Verfügung steht. Ein direkter Vergleich erscheint aber auch hier nicht sinnvoll, da der Methylester **230** keine freien OH-Gruppen aufweist. Anhand der zuvor diskutierten unterschiedlichen Lebensdauern der Diade **206** und des Methylesters **229** ist zu erwarten, dass das Benzophenonderivat **205**, welches über zwei Hydroxygruppen verfügt, eine noch längere Triplett-Lebensdauer aufweist als der Methylester **230**. In der Literatur wird die Triplett-Lebensdauer des 4,4'-Dihydroxybenzophenons (**205**), als Kristall eines 4,13-Diaza-18-Krone-6-Komplexes, beschrieben. Dabei ergibt sich für die monokline Form eine Triplett-Lebensdauer von 44.0 μs und für die trikline Form 49.2 μs .^[350] Die Bedingungen sind zwar nicht mit denen des hier durchgeführten Experiments in Lösung zu vergleichen, jedoch bekräftigen die Literaturwerte die Vermutung, dass die freie Hydroxygruppe die Triplett-Lebensdauer verlängert.

Aus diesen Experimenten kann geschlossen werden, dass Artemisinin (**44**) als Quencher des Triplett-Zustands eines Benzophenonderivats wirken kann. Für die Lebensdauer ist dabei entscheidend, wieviele Peroxide im Molekül gebunden sind. Je mehr Peroxid vorhanden ist, desto schneller wird der Triplett-Zustand gelöscht. Die Substitution des Benzophenons ist hierbei entscheidend für die Triplett-Lebensdauer, wobei diese durch Anwesenheit einer freien OH-Gruppe verlängert wird.

Die gemessenen Triplett-Lebensdauern und dazugehörige Substrate sind noch einmal in Abbildung 172 zusammenfassend abgebildet.

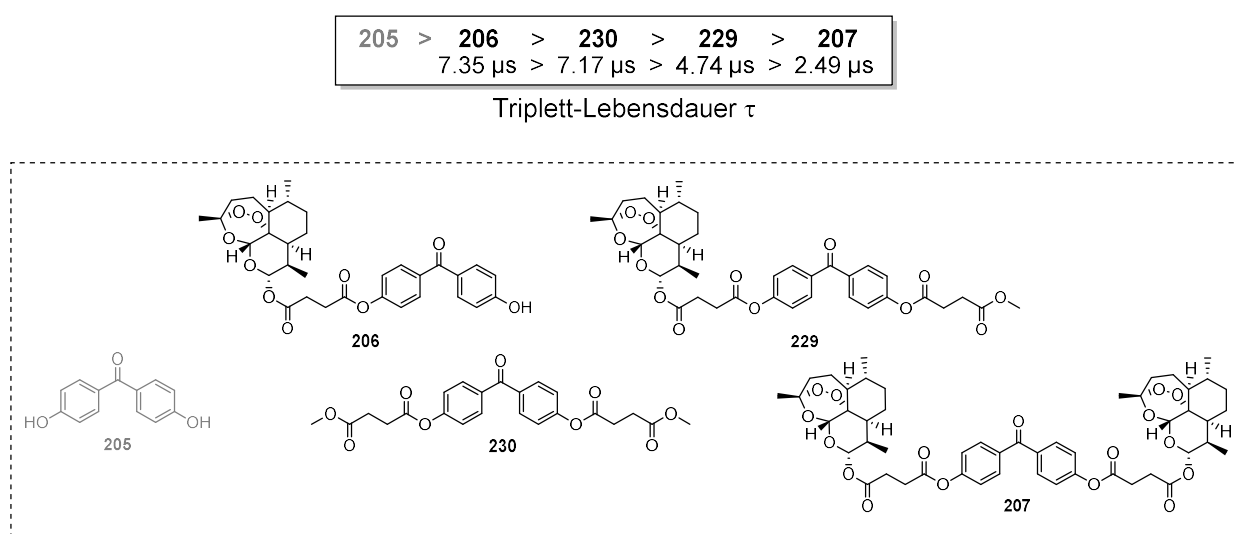


Abbildung 172: Überblick der gemessenen Triplett-Lebensdauern der Substrate **206**, **230**, **229** und **207**. Die Lebensdauer des Benzophenonderivats **205** wurde nicht vermessen, auf Grund der restlichen Ergebnisse ist für dieses Substrat jedoch die längste Lebensdauer zu erwarten.

4.2.5 Biologische Aktivität der Diade **206** und der Triade **207**

Zusätzlich wurde die biologische Aktivität der Diade **206** und der Triade **207** in der Arbeitsgruppe von Prof. *Nicole Teusch* untersucht. In vorangegangenen Experimenten von *Bold*^[168] an Panc1-Zellen konnte bereits demonstriert werden, dass sowohl Benzophenon (**48**) als auch Artemisinin (**44**) alleine im Dunkeln, aber auch unter Belichtung mit 366 nm, keine zytotoxische Wirkung auf die Zellen ausüben. Erst die Kombination beider Substrate und der dadurch mögliche Energietransfer von Benzophenon (**48**) auf Artemisinin (**44**) zeigte in inter- als auch intramolekularen Belichtungsexperimenten einen verstärkten zytotoxischen Effekt. Die dadurch bestimmten IC₅₀-Werte zeigten für das intramolekulare Belichtungsexperiment mit dem Hybrid **49** eine 10-fach stärkere Wirkung als das intermolekulare Experiment mit Benzophenon (**48**) und Artemisinin (**44**).^[168] Aus diesen Experimenten kann für die Diade **206** ein ähnlicher IC₅₀-Wert erwartet werden wie für Hybrid **49**. Die Triade **207** hingegen sollte einen noch niedrigeren IC₅₀-Wert aufweisen, da die Anregung eines Moleküls potenziell gleich zwei Artemisinin-Moleküle (**44**) zum Abbau aktivieren. Die transienten Absorptionsspektren konnten bereits zeigen, dass der Energietransfer bei Triade **207** schneller verläuft als bei Diade **206**, sodass eine Korrelation zur erhöhten biologischen Aktivität zu vermuten ist.

Die Zytotoxizität der Diade **206** und der Triade **207** gegenüber Pankreas-Tumorzellen wurde in einem ersten Testdurchlauf von *Katja Schiedlauske* (HHU Düsseldorf) untersucht. Es wurden Verdünnungsreihen von Diade **206** und Triade **207** erstellt, und jeweils acht verschiedene Substratkonzentrationen erhalten. Jede Konzentration wurde dreimal auf einer *96-Well-Platte* mit je 5000 Panc-1 Zellen pro Vertiefung inkubiert, wobei zwei dieser Platten präpariert wurden. Eine Platte wurde im Dunkeln für 24 Stunden bei 37 °C und mit 5% CO₂ inkubiert, die zweite Platte wurde unter den gleichen Bedingungen für 24 h mit 366 nm belichtet. Im Anschluss wurden die Zellüberlebensraten mit Hilfe eines *PrestoBlue*TM Essays durch die messbare Fluoreszenz bestimmt. Als Positivkontrolle wurden zusätzlich Zellen mit Paclitaxel (1 µM) versetzt, was in Zelltod und damit verringerter Fluoreszenz nach dem *PrestoBlue*TM Essay resultiert. Die getesteten Konzentrationen der Diade **206** und Triade **207** wurden logarithmisch gegen die erhaltenen Fluoreszenzeinheiten aufgetragen und aus den Wendepunkten der dadurch erhaltenen Graphen, die IC₅₀-Werte bestimmt (vgl. Abbildung 173 und Tabelle 15).

4. Ergebnisse und Diskussion

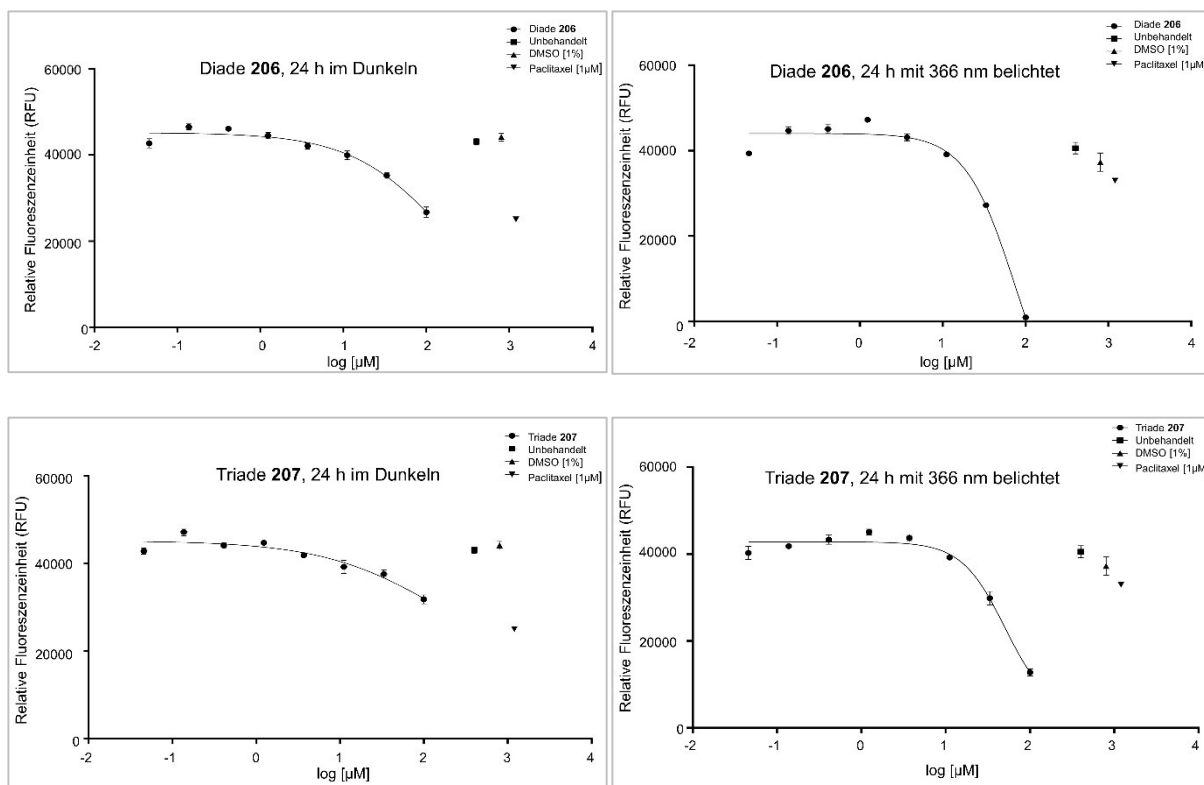


Abbildung 173: Nach *PrestoBlue*TM Essay erhaltene Fluoreszenz-Werte nach Dunkel- (links) und Belichtungsexperimenten (rechts) an Panc-1 Zelllinie aufgetragen gegen die jeweils eingesetzten logarithmischen Konzentrationen der Diade **206** (oben) und Triade **207** (unten).

Aus den Wendepunkten der erhaltenen Graphen kann der IC_{50} -Wert berechnet werden, welcher die Konzentration an Substrat widerspiegelt, bei der 50% der Zellen abgetötet werden.

Tabelle 15: IC_{50} -Werte der Diade **206** und der Triade **207** im Dunkeln und bei Belichtung mit 366 nm im Vergleich zum intermolekularen Belichtungsexperiment von Artemisinin (**44**) und Benzophenon (**48**) und dem intramolekularen Belichtungsexperiment mit Hybrid **49** von *Bold*.

Substrat	IC_{50} -Wert [μ M]
Diade 206 , dunkel	>100
Triade 207 , dunkel	>100
Diade 206 , belichtet	74.98
Triade 207 , belichtet	50.52
Hybrid 49 , belichtet	3.80 ^[168]
Intermolekular, belichtet Artemisinin (44) + Benzophenon (48)	55.75 ^[168]

Die Diade **206** und die Triade **207** weisen im Dunkeln keine Toxizität gegenüber den Panc-1-Zellen auf. Bei Belichtung mit 366 nm ist wie erwartet eine höhere Aktivität der Triade **207** im Vergleich zur Diade **206** zu beobachten. Die IC_{50} -Werte sind im Vergleich zu denen von *Bold*^[168] zwar sehr viel höher und eher mit denen der intermolekularen Belichtungsexperimente zwischen Artemisinin (**44**) und Benzophenon (**48**) zu vergleichen, jedoch können diese Werte nicht exakt miteinander verglichen werden. Das experimentelle Setup musste neu angepasst

werden und unterscheidet sich deshalb von dem Setup, welches für die Substrate von *Bold* verwendet wurden. So kann zum Beispiel die Leistung der verwendeten Lampe, der Abstand zwischen Lampe und Inkubationsplatte, sowie die Beschaffenheit der Inkubationskammer (Reflexion der Strahlung) erheblichen Einfluss auf die Zellüberlebensraten haben. Ebenfalls muss die Testung von Diade **206** und Triade **207** wiederholt werden, um die erhaltenen Daten zu verifizieren und die Ergebnisse fundiert bewerten zu können. Außerdem müsste das Benzophenonderivat **230** auf gleiche Weise an den Panc-1-Zellen untersucht werden, um eine Zellschädigung durch die Entstehung von $^1\text{O}_2$ ausschließen zu können. Auch die Effekte des Methylesters **229** im Vergleich denen der Diade **206** sollten untersucht werden, um den Einfluss der freien Hydroxygruppe auf die biologische Aktivität beurteilen zu können. Zusätzlich sollen die Substrate an gesunden Zellen getestet werden, um die bei *Bold* beobachtete Selektivität des Hybrids **49** gegenüber Tumorzellen ebenfalls für die Substrate **206** und **207** zu untersuchen.

5. Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Arbeit wurden zwei Konzepte entwickelt, bei denen „tiefes Licht“ („deep light“) als Anregungsquelle für photochemisch initiierte, gezielte, zelltoxische Vorgänge genutzt werden kann. Damit könnte das Problem der limitierten Penetrationstiefe von Licht in biologischen Medien umgangen werden und eine Anwendung von lichtinduzierten Therapiemethoden auf tieferliegendes Gewebe ermöglicht werden.

Das erste Konzept sollte einen PDT-Effekt unter Verwendung von *Cerenkov*-Strahlung als tiefe Lichtquelle realisieren. Dazu wurden zunächst synthetische Arbeiten angestellt, die Nanopartikel mit Photosensibilisatoren auf der Oberfläche anstreben. Während die Synthese von Gold-modifizierten Nanopartikeln erfolglos blieb, konnten SiO₂-Nanopartikel in verschiedenen Größen hergestellt werden. Diese konnten erfolgreich über Glutaraldehyd (**141**) mit dem Porphyrinderivat **148** als PS verknüpft werden. Die Beladung mit diesem PS wurde näherungsweise über eine UV-Vis-spektroskopische Methode bestimmt. Sowohl die funktionalisierten Nanopartikel **178** als auch andere synthetisierte PS, wurden zunächst hinsichtlich ihrer Fähigkeit ¹O₂ zu generieren untersucht, da diese den therapeutischen Effekt in der PDT bewirkt. Dazu wurde ein indirekter Nachweis über die UV-Vis-spektroskopisch, beobachtbare Absorptionsabnahme des mit Singulett-Sauerstoff reagierenden Substrats DPA (**186**) genutzt (vgl. Abbildung 174, links). Dabei konnten mehrere PS, aber auch die funktionalisierten SiO₂-Nanopartikel **178**, als geeignete ¹O₂-Sensibilisatoren identifiziert werden.

Die nachfolgenden Experimente mit radioaktiven Nukliden wurden in Zusammenarbeit mit Dr. *Swen Humpert* (Forschungszentrum Jülich, Arbeitsgruppe Prof. *Neumaier*) durchgeführt. Gallium-68, ein *Cerenkov*-Strahlung emittierendes Isotop des Galliums, wurde als Lichtquelle eingesetzt und in Kombination mit dem PS mono-NH₂-TPP (**148**) sowie Sauerstoff im Dunkeln hinsichtlich der ¹O₂-Generierung untersucht. Auch hier wurde die spektroskopische Methode verwendet, bei der DPA (**186**) als ¹O₂-verbrauchendes Substrat eingesetzt wird. Die Reaktion des DPA (**186**) mit ¹O₂ resultiert in einer Absorptionsabnahme bei 356 nm, sodass der Anteil an abgebautem Substrat **186** verfolgt werden konnte (vgl. Abbildung 174, links). Es wurde ebenfalls ein Kontrollexperiment durchgeführt, bei dem kein PS zur Reaktionsmischung hinzugegeben wurde. Der Anteil des DPA (**186**) nach dem Zerfall des radioaktiven Nuklids wurde in beiden Experimenten um ~10% reduziert. Der unerwartete Abbau des Substrats **186** ohne Zugabe eines PS, konnte durch die Tatsache erklärt werden, dass die *Cerenkov*-Strahlung hauptsächlich Photonen im UV-Bereich emittiert. So wurde vermutet, dass DPA (**186**) selbst die Strahlung absorbierte, ¹O₂ generierte und mit diesem reagierte, was in der beobachtbaren Absorptionsabnahme resultierte. Um diese Vermutung zu verifizieren, wurde ein Experiment durchgeführt, bei dem DPA (**186**) sowohl mit als auch ohne

5. Zusammenfassung und Ausblick

Sauerstoffzufuhr bei 300 nm belichtet wurde. Hierbei konnte ein sauerstoffabhängiger Abbau des DPA (**186**) nachgewiesen werden, der die aufgestellte These belegte (vgl. Abbildung 174, rechts). Dies zeigte im Umkehrschluss ebenfalls, dass die *Cerenkov*-Strahlung von Gallium-68 genug Photonen emittierte, um die Singulett-Sauerstoff Generierung zu initiieren.

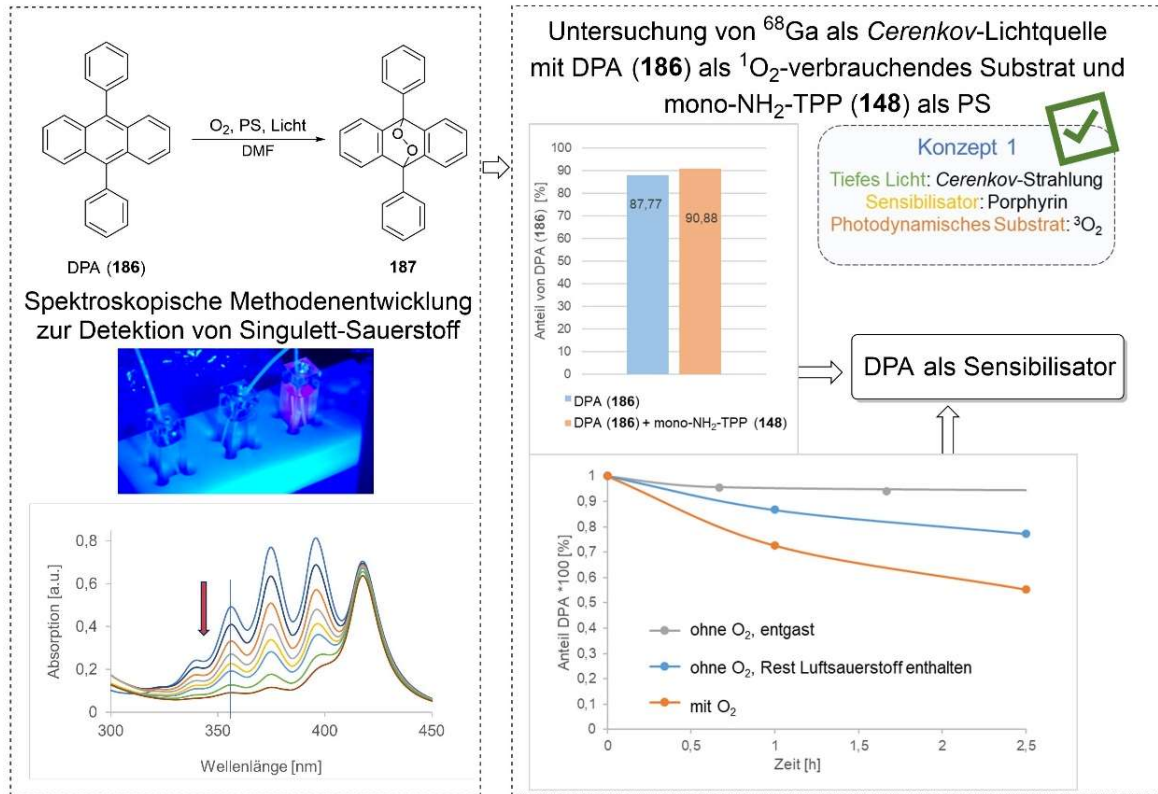


Abbildung 174: Zusammenfassung der Ergebnisse zum indirekten spektroskopischen Nachweis von $^1\text{O}_2$ (links) und dessen Anwendung zur Testung von ^{68}Ga als *Cerenkov*-Lichtquelle. Ein Kontrollexperiment konnte DPA (**186**) selbst als PS ausmachen und somit die *Cerenkov*-induzierte $^1\text{O}_2$ -Generierung nachweisen (rechts).

Aus dem durchgeführten Experiment konnte geschlossen werden, dass zur Steigerung der Effektivität die Nutzung einer UV-Strahlung absorbierenden PS sinnvoll ist, wenn *Cerenkov*-Strahlung als tiefe Lichtquelle eingesetzt werden soll. Da mit diesem Experiment nicht eindeutig die $^1\text{O}_2$ -Generierung, ausgehend vom PS **148**, demonstriert werden konnte, wurde zusätzlich ein Zellüberlebenstest an Brustkrebszellen durchgeführt. Die funktionalisierten Silika-Nanopartikel **178** wurden in Kombination mit ^{18}F als *Cerenkov*-Strahlungsquelle auf die Zytotoxizität gegenüber den Zellen untersucht. Die Zellüberlebensraten wurden dabei mit einem MTT-Assay bestimmt (vgl. Abbildung 175).

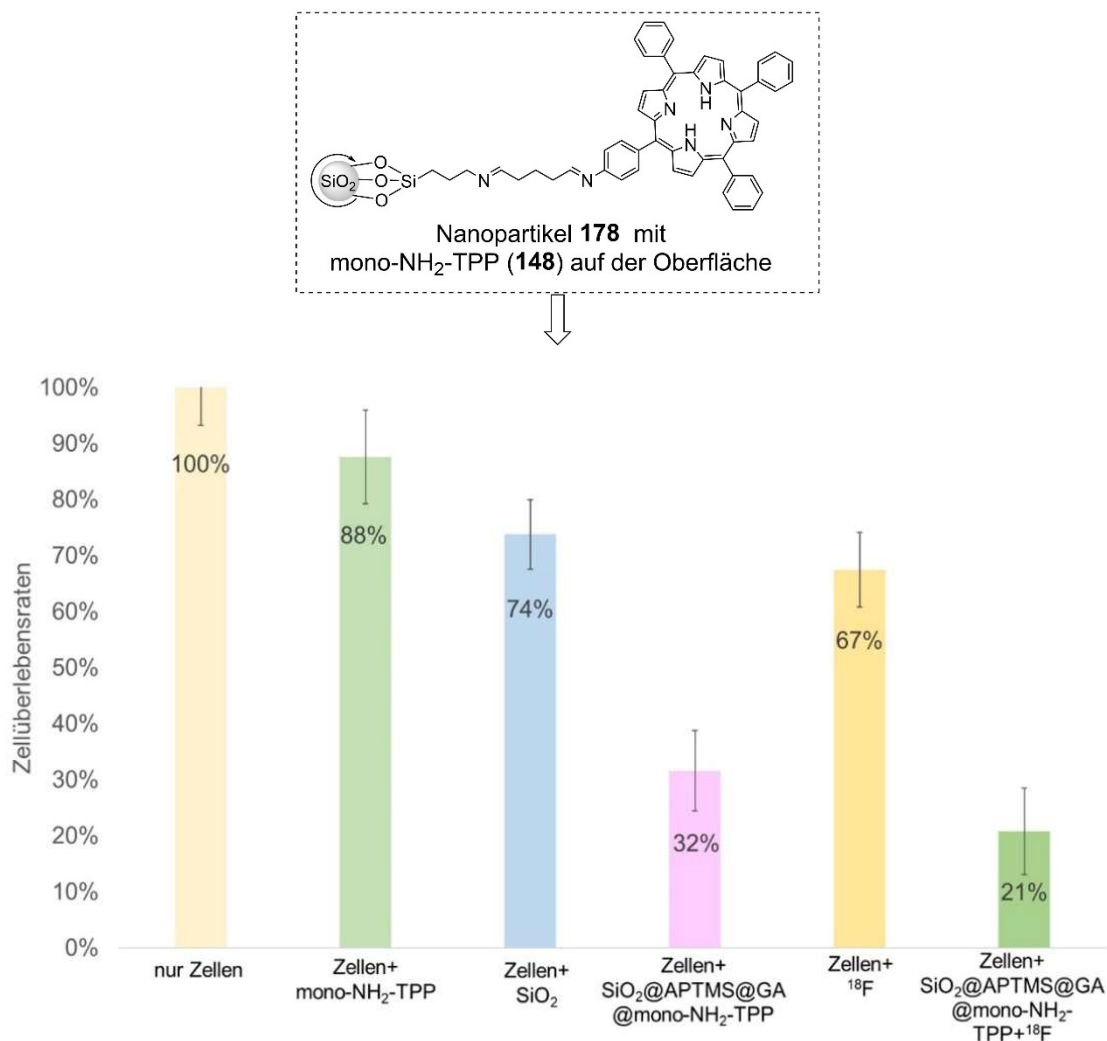


Abbildung 175: Synthetisierte Nanopartikel **178** mit mono-NH₂-TPP (**148**) als PS auf der Oberfläche (oben) und die wichtigsten Ergebnisse von deren Testung in einem Zellüberlebenstest in Kombination mit ¹⁸F als Cerenkov-Lichtquelle (unten).

Hierbei konnte kein signifikanter zytotoxischer Effekt durch ¹O₂-Generierung festgestellt werden. Die Gründe dafür sind vielfältig und ausführlich in Kapitel 4.1.5.2 diskutiert. Ein Hauptgrund ist, neben der Hypoxie von Tumorzellen, vor allem die geringe Photonenausbeute von ¹⁸F. Im Vergleich zu ⁶⁸Ga emittiert ¹⁸F 26-mal weniger Photonen.^[239] Die Kombination aus geringer Sauerstoffkonzentration, geringer maximal einsetzbarer Menge der funktionalisierten Nanopartikel und geringer Photonenausbeute von ¹⁸F erschweren die Generierung von ¹O₂, sodass der angestrebte PDT-Effekt in diesem Experiment nicht eindeutig beobachtet werden konnte.

Die Synthese der funktionalisierten Nanopartikel **178** muss sowohl hinsichtlich der Stabilität der Partikel als auch der Beladung mit PS optimiert werden. Um dem Problem der Hypoxie in Tumorzellen entgegenzuwirken, könnte es sinnvoll sein, die auf der Oberfläche befindlichen Porphyrin-Moleküle mit Eisen(II) zu komplexieren. Dadurch könnte, ähnlich wie beim Hämoglobin, der Sauerstofftransport in die Tumorzellen verbessert werden, wodurch die Effektivität des PDT-Effektes erhöht werden sollte. Dafür muss zunächst die

$^1\text{O}_2$ -Generierungseffizienz solcher Eisen(II)-Komplexe untersucht werden. Sollte diese schwächer sein als für das freie Porphyrin, so ist es denkbar, dass nur ein Teil der Porphyrine auf der Oberfläche der Nanopartikel als Eisenkomplex eingesetzt wird.

Die durchgeführten Experimente zeigten vor allem, wie komplex die Probleme in der PDT in tiefem Gewebe sind und dass bis zur Realisierung des Konzepts viele Optimierungen vorgenommen werden müssen. Das Experiment mit ^{68}Ga konnte jedoch erfolgreich den grundsätzlich möglichen Einsatz der *Cerenkov*-Lumineszenz als tiefe Lichtquelle demonstrieren. Dabei ist noch einmal hervorzuheben, dass UV-Strahlung absorbierende PS besser in Kombination mit dieser Strahlungsquelle wirken als die in der PDT üblicherweise verwendeten PS.

Unabhängig vom Sauerstoffgehalt einer Tumorzelle ist das zweite entwickelte Konzept. Hierbei sollte Artemisinin (**44**) als photodynamisches Substrat unter Anwendung von tiefem Licht aktiviert werden und einen zytotoxischen Effekt erzielen. Upconversion Nanopartikel (UCNP) sollten unter Bestrahlung mit NIR-Licht als Generator für tiefes Licht eingesetzt werden. Da die Synthese nicht trivial und eine kommerzielle Beschaffung geeigneter Partikel kostenintensiv ist, konnten diese nicht für das angestrebte Konzept getestet werden. Deshalb wurde die Vorarbeit für das Konzept geleistet, bei denen eine Funktionalisierungsmethode mit Benzophenon (**48**) und dem Pharmakophor **44** auf SiO_2 -Nanopartikeln entwickelt wurde. Für die Charakterisierung und Verifizierung der erfolgreichen Funktionalisierung mussten zunächst geeignete Analysemethoden gefunden werden. Durch Elementaranalysen und den Vergleich der Zeta (ζ)-Potentiale der hergestellten Nanopartikel, konnte die Funktionalisierung jedoch als erfolgreich bewertet werden, sodass die durchgeführten Reaktionen auf geeignete UCNP übertragen werden können. Die hergestellten Nanopartikel sind in Abbildung 176 dargestellt.

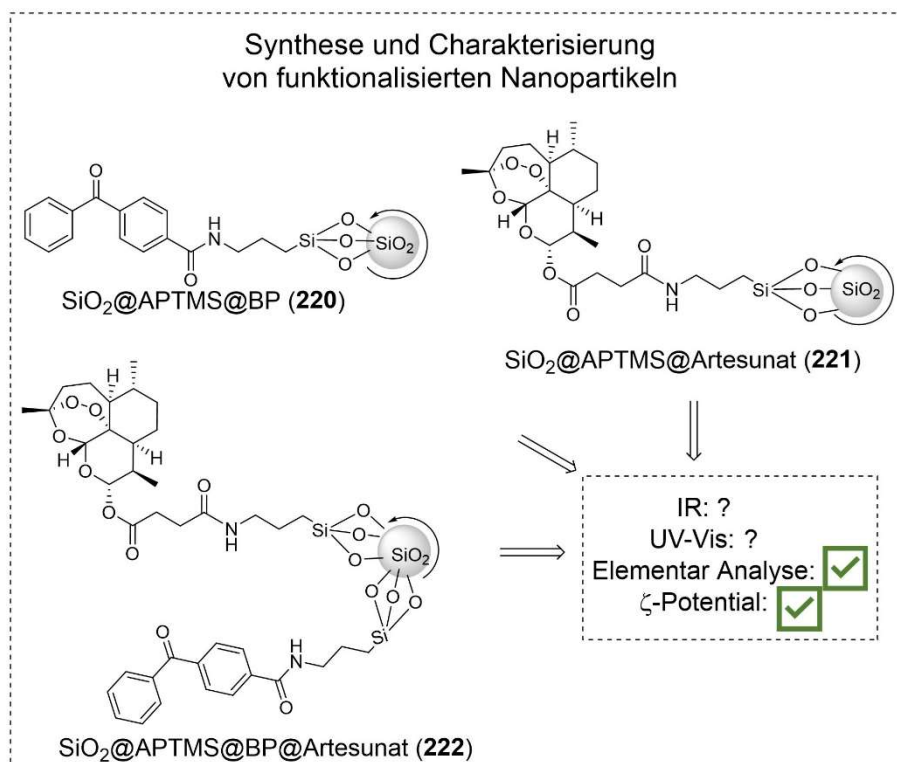


Abbildung 176: Synthetisierte SiO₂-Nanopartikel **220**, **221** und **222**.

Da eine Emission von UV-A Licht für die Aktivierung des Peroxids von Artemisinin (**44**) benötigt wird, ist für weiterführende Experimente die Verwendung von Thulium-dotierten UCNP zu empfehlen, da diese unter Bestrahlung mit einem 976 nm-Laser eine Emission bei 645 nm, 360 nm und 288 nm aufweisen.^[351] Dann könnte die photochemische Aktivierung des Peroxids mit tiefem Licht unter Nutzung von NIR-Strahlung untersucht werden.

Während der Entwicklung der Funktionalisierung der Nanopartike wurden die Substrate **206** und **207**, bestehend aus Benzophenonderivat **205** als Photoaktivator, und Artesunat **197** als photodynamisches Substrat, hergestellt. Diese wurden zunächst hinsichtlich des Abbaus unter Belichtung mit 350 nm und 365 nm untersucht.

Die Isolierung der dabei entstehenden Abbauprodukte erwies sich sehr schwierig. Im Vergleich zum alternativ bekannten Fe(II)-induzierten Abbau, entstanden durch die photochemische Route eine Reihe an instabilen Abbauprodukten. Durch ähnliche, dicht beieinander liegende R_F-Werte konnten diese Produkte über Säulenchromatographie nicht voneinander getrennt werden. Auch im ¹H-NMR-Spektrum der Rohreaktionsmischungen konnte auf Grund der Vielzahl an Produkten und deren Instabilität kein Aufschluss auf die entstehenden Abbauprodukte gewonnen werden. Deshalb wurde der Abbau von Diade **206** und Triade **207** hauptsächlich über Dünnschichtchromatographie verfolgt. Durch konzentriertes Auftragen der photochemischen Abbauprodukte auf das Chromatogramm, konnten nach Anfärben mit Anisaldehyd unter anderem ähnliche Produkte detektiert werden, wie sie auch beim Fe(II)-

5. Zusammenfassung und Ausblick

induzierten Abbau entstehen. Die durchgeführten Experimente zum photochemischen und Fe(II)-aktivierten Abbau sind in Abbildung 177 zusammengefasst.

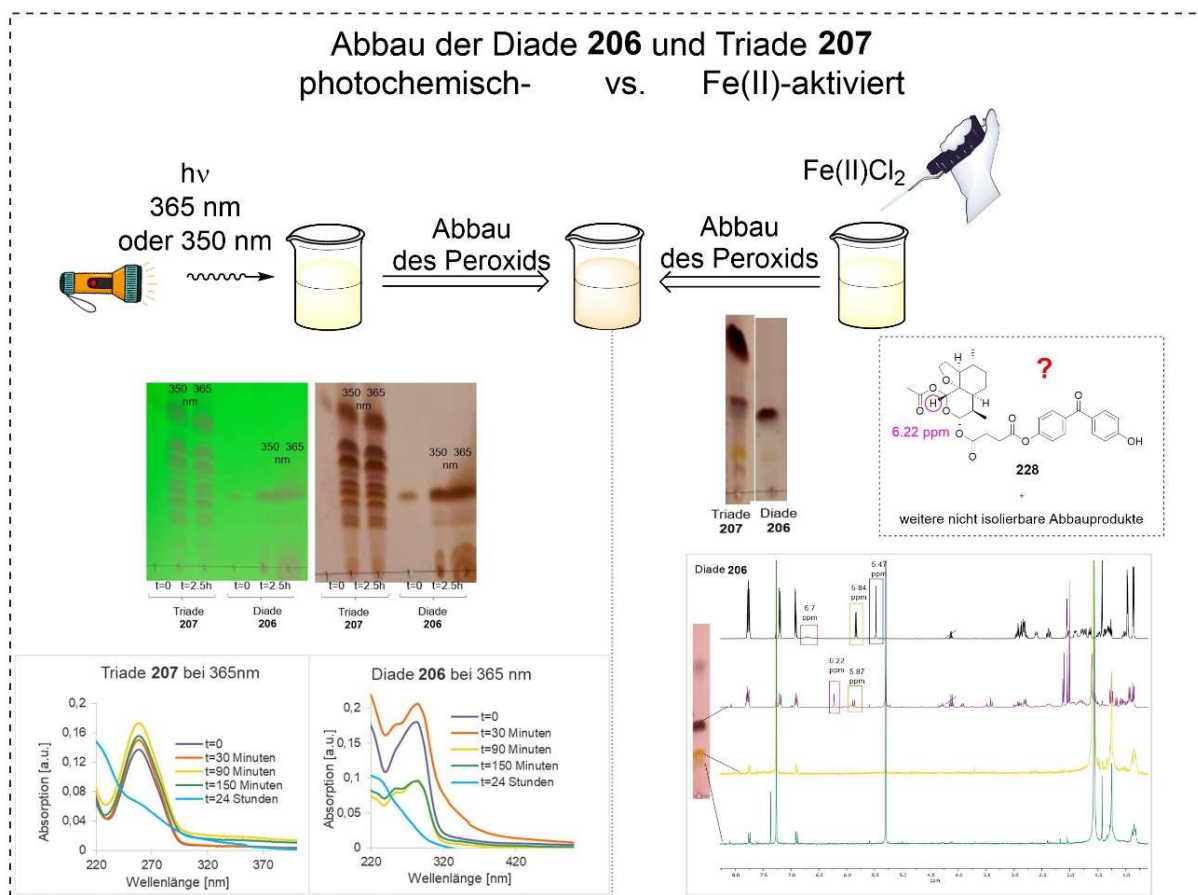


Abbildung 177: Zusammenfassung der Experimente zum photochemischen und Eisen(II)-aktivierten Abbau der Diade **206** und Triade **207**.

Um die physikalisch-chemischen Vorgänge hinter der photochemischen Aktivierung von Artemisinin (**44**) näher zu untersuchen, wurden in Zusammenarbeit mit *Simon Lennart Zimmermann* (HHU Düsseldorf, Arbeitsgruppe für Femtosekundenspektroskopie Prof. *Gilch*) transiente Absorptionsspektren der Diade **206** und der Triade **207** im Nanosekunden-bereich vermessen und die Triplett-Lebensdauern τ bestimmt. Unter Annahme eines photo-induzierten Energietransfers (PenT) vom angeregten Benzophenon im Triplett-Zustand ($^3\text{BP}^*$) auf das Peroxid im Singulett-Grundzustand (^1Art), wurden die Triplett-Lebensdauern beider Substrate gemessen. Zur besseren Vergleichbarkeit der Triplett-Lebensdauern wurden die Methylester **229** und **230** synthetisiert und auf gleiche Weise untersucht. Die Triplett-Lebensdauern der erhaltenen Substanzen wurden miteinander verglichen und es konnte ein klarer Trend beobachtet werden. Je mehr Artemisinin bzw. Peroxid im Molekül als Triplett-Quencher gebunden ist, desto kurzlebiger ist der Triplett-Zustand des angeregten Benzophenons. Außerdem zeigte sich, dass eine -OH-Gruppe als Substituent am Benzophenon in der Diade **206**, die Triplett-Lebensdauer im Vergleich zum veresterten Derivat **229** verlängert. Um die Gründe dafür zu verstehen, wäre es sinnvoll in Zukunft DFT-

Rechnungen anzustellen und die Energieniveaus der Substrate **206** und **229** mit denen des Artemisinins (**44**) zu vergleichen. Der experimentelle Aufbau und die Resultate der transienten Absorptionsspektroskopie sind in Abbildung 178 zusammengestellt.

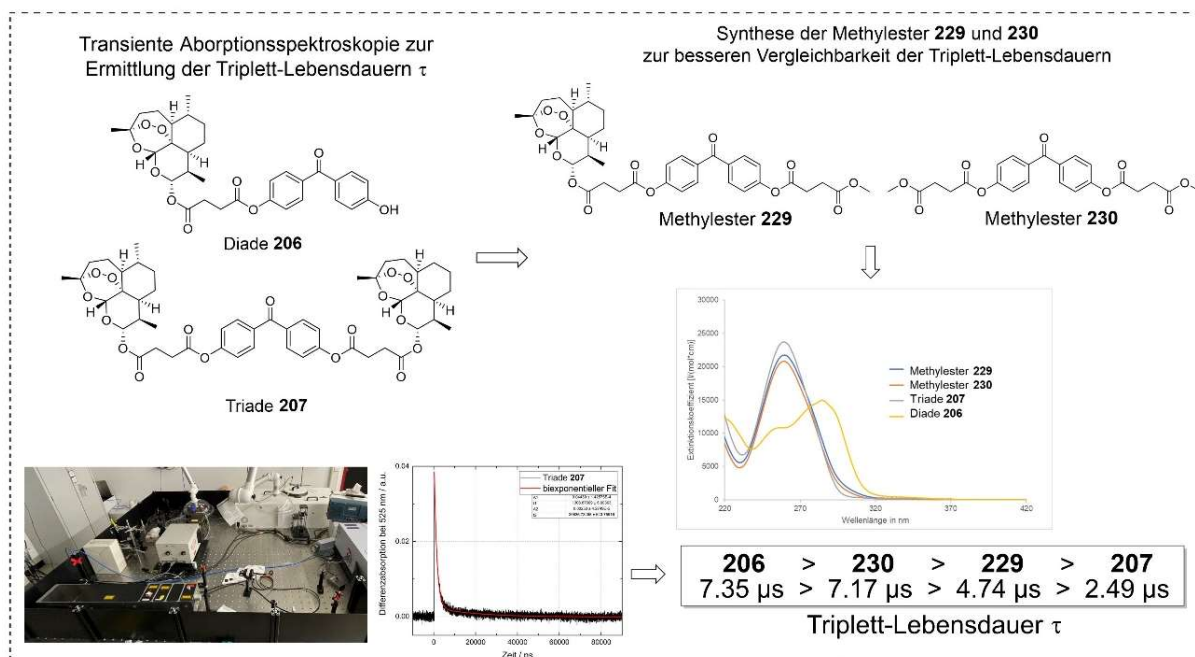


Abbildung 178: Zusammenfassung der Ergebnisse zur nsTA.

Interessant wäre in diesem Kontext auch die Untersuchung von Triplet-Lebensdauern von Substraten aus Benzophenon (**48**) und Artemisinin (**44**), bei denen die beiden Komponenten räumlich näher aneinander verknüpft sind, als es in Methylester **229** und Triade **207** der Fall ist. Auf Grund der hier vorliegenden unterschiedlichen Multiplizitäten von Donor und Akzeptor ist für einen PenT nur der *Dexter*-Mechanismus möglich (vgl. Kapitel 2.4.3). Dieser setzt einen Kollisionsabstand beider Komponenten voraus, sodass ein noch geringerer Abstand zwischen Benzophenon und Peroxid die Triplet-Lebensdauer weiter verkürzen sollte. Dazu könnten z.B. die bereits synthetisierten Substrate **202**, **203** und **204** (vgl. Abbildung 179) vermessen und deren Triplet-Lebensdauern mit denen der Substrate **229**, **230** und **207** verglichen werden.

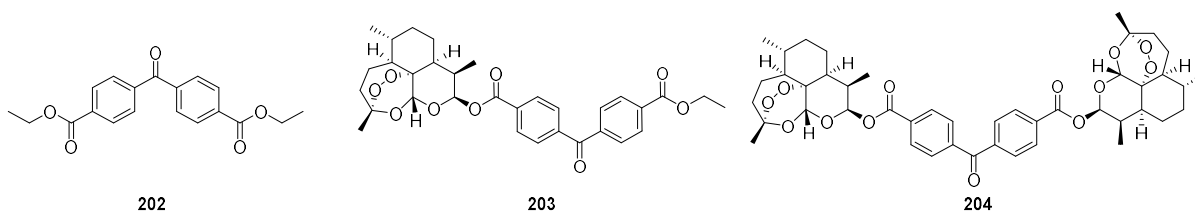


Abbildung 179: Im Rahmen der Arbeit synthetisierte Substrate **202**, **203** und **204**, deren Triplet-Lebensdauern gemessen und mit denen der Substrate **229**, **230** und **207** verglichen werden können.

Welche Abbauprodukte bei der lichtinduzierten Route entstehen, konnte nicht herausgefunden werden, jedoch wurden Diade **206** und Triade **207** unter Belichtung mit 366 nm an einer Panc-1-Tumorzelllinie von *Katja Schiedlauske* (HHU Düsseldorf, AG Prof. *Teusch*) auf ihre biologische Aktivität getestet. Es konnte bisher nur eine Versuchsreihe durchgeführt werden,

bei denen die biologische Aktivität der Triade **207** mit der der Diade **206** verglichen wurde. In diesem Experiment zeigte sich keine Toxizität im Dunkeln jedoch unter Belichtung bei 366 nm eine höhere Aktivität für die Triade **207** als für Diade **206**, was wohlmöglich darauf zurückzuführen ist, dass bei Belichtung der Triade **207** gleich zwei Peroxide abgebaut werden können. Um diese Daten zu verifizieren und fundiert darstellen zu können, werden die Experimente aktuell mit mehreren Testreihen (n=3) wiederholt. Auch die Untersuchung von vergleichbaren Substraten ist zur fundierten Bewertung der Daten notwendig und geplant. Ebenfalls sollen die Tests auch an gesunden Zellen durchgeführt werden, um die bei *Bold*^[168] beobachtete Selektivität gegenüber Tumorzellen zu untersuchen.

Im zweiten Konzept konnten die benötigten UCNP nicht getestet werden, jedoch wurden erfolgreiche Vorarbeiten an SiO₂-Nanopartikeln geleistet, die auf geeignete UCNP übertragen werden können. Die Kombination solcher UCNP mit einem Photoaktivator und Artemisinin (**44**) als photodynamisches Substrat muss dann hinsichtlich der Energieübertragung auf das Peroxid unter NIR-Lasereinstrahlung untersucht werden.

Es ist zusätzlich möglich, die mit Benzophenon (**48**) und Artemisinin (**44**) funktionalisierten SiO₂-Nanopartikel mit *Cerenkov*-Strahlung als tiefe Lichtquelle hinsichtlich des Peroxidabbaus zu untersuchen. Da in Konzept 1 gezeigt wurde, dass die angestrebte ¹O₂-Generierung mit einem UV-Strahlung absorbierendem PS effizienter funktioniert, als mit den in der PDT üblicherweise genutzten Photosensibilisatoren, und in Konzept 2 eine solche Strahlung benötigt wird, erscheint dies als ein sinnvolles drittes Konzept.

Im Ausblick dieser Arbeit ergibt sich somit neben der Optimierung der vorgestellten Konzepte, die Entwicklung weiterer Konzepte zur Aktivierung von photodynamischen Substraten mit tiefem Licht. Dazu können, ähnlich einem Baukastenprinzip, die drei notwendigen Komponenten (1. Tiefes Licht, 2. PS/Energieüberträger und 3. Photodynamisches Substrat) miteinander kombiniert und untersucht werden. Dabei kann als tiefes Licht z.B. Biolumineszenz oder Chemolumineszenz genutzt werden. Als Energieüberträger sind PS wie Porphyrine, aber auch Benzophenon, Anthrachinon, Thioxanthon etc. geeignet. Die Kombination beider Komponenten mit photodynamischen Substraten wie O₂ oder Artemisinin(-derivaten), ermöglicht einen tiefen lichtinduzierten Effekt. Auch photoschaltbare Moleküle, welche neuerdings erfolgreich in der Photopharmakologie Verwendung finden, können mit tiefen Lichtquellen kombiniert werden, sodass die Anwendung auf tiefliegende Gewebe erweitert werden könnte. Dabei kann sogar auf Energieüberträger verzichtet werden, sodass das Konzept auf zwei Komponenten minimiert wird. Die Kombinationsmöglichkeiten sind vielfältig und längst nicht ausgeschöpft.

Im Rahmen dieser Dissertation wurden zwei vielversprechende Konzepte entwickelt und umfangreiche Synthesearbeiten zu geeigneten Systemen durchgeführt. Diese wurden

analysiert und zeigten bereits erste erfolgreiche Ergebnisse. Nach Optimierung könnten diese Systeme sogar potenziell zur lichtinduzierten Therapie von tieferliegenden, entarteten Zellen angewandt werden.

6. Experimentalteil

6.1 Allgemeine experimentelle Bedingungen

6.1.1 Analytische Methoden

Kernresonanzspektroskopie (NMR)

^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren, sowie für die Zuordnung der Signale notwendige 2D-Analytik wurden an den Spektrometern *Avance I 300*, *Avance III 499* und *Avance III 500* der Firma *Bruker* durchgeführt. Die Proben für diese Messungen wurden in deuterierten Lösungsmitteln (CDCl_3 , DMSO-d_6 , MeCN-d_3 , MeOD-d_3) der Firmen *Deutero GmbH* gelöst, wobei entweder das TMS-Signal oder das Protonensignal des deuterierten Lösungsmittels als Referenz verwendet wurde. Die chemischen Verschiebungen δ wurden in ppm und die Kopplungskonstanten J in Hz angegeben. Die Aufspaltungen der Protonen-Signale (^1H) wurden durch s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), p (Quintett) und m (Multiplet) (etc.) beschrieben. Die Multiplizität der entkoppelten ^{13}C -Signale wurden durch s (C_q), d (CH), t (CH_2) und q (CH_3) angegeben.

IR-Spektroskopie

Zur Messung von IR-Spektren wurden die Substanzen an einem *Nicolet 380 FT-IR* Spektrometer der Firma *Thermo Scientific* auf einem Si-Kristall vermessen. Die Absorption ist in Wellenzahl $\tilde{\nu} = 1/\lambda$ in cm^{-1} angegeben und die Intensitäten durch br (breit), s (stark), m (medium) und w (schwach) charakterisiert.

Hochauflösende Massenspektrometrie (HRMS)

Die HRMS-Messungen wurden an einem *Thermo Scientific LTQ Orbitrap XL* Spektrometer mit FTMS Analyzer und (H)ESI Ion-Probe durchgeführt. Die Proben wurde mittels Electrospray Ionisierung (ESI) Methode ionisiert.

UV/Vis-Spektroskopie

Die UV/Vis-Spektren wurden mit einem *Lambda 35* Spektrophotometer der Firma *Perkin-Elmer* gemessen. Es wurden Quarzküvetten mit einem 1.00 cm Schichtdicke verwendet. Die Extinktionskoeffizienten wurden mit Hilfe des *Lambert-Beer-Gesetzes* bestimmt.

$$A(\lambda) = \varepsilon_{\lambda} * c * d.$$

A beschreibt die Absorption, ε_{λ} den Extinktionskoeffizienten, c die Konzentration der Probe und d den Küvettendicke.

Schmelzpunkt

Zur Messung der Schmelzpunkte wurde ein MP50 Melting Point System der Firma *Mettler Toledo* verwendet.

Zeta- Potential Messungen

Für Zeta-Potential Messungen wurden die Nanopartikel in einer Konzentration von 1 mg/ml in Milli-Q-H₂O dispergiert und in einer geeigneten Küvette im *Zetasizer Nano Series* der Firma *Malvern* vermessen.

Transmissionselektronenmikroskopie

Die TEM-Bilder wurden mit dem Gerät LEO-912 der Firma *Zeiss* aufgenommen und mithilfe der Software *ISP-Viewer* ausgewertet.

6.1.2 Chromatographische Methoden

Dünnschichtchromatographie

Für die Dünnschichtchromatographie wurden *Alugram Xtra SIL G/UV254* Aluminium-Fertigfolien des Herstellers *Macherey-Nagel* benutzt. In einigen Fällen wurden die Platten mit Anisaldehyd-, Phosphormolybdänsäure-, Ninhydrin- oder Kaliumpermanganatlösung angefärbt, um die Substanzen zu detektieren.

Säulenchromatographie

Als stationäre Phase wurde Kieselgel, mit einer Körnergröße von 0.044 - 0.063 mm (230 - 240 mesh ASTM), der Firma *Macherey-Nagel* zur säulenchromatographischen Aufreinigung und Trennung verwendet. Die angegebenen Mischverhältnisse der Lösungsmittel beziehen sich auf die entsprechenden Volumina. Durch Anlegen eines Überdrucks wurde die Fließgeschwindigkeit erhöht.

6.1.3 Chemikalien

Lösungsmittel und Reagenzien

Trockene Lösungsmittel wurden von der Firma *Acros Organics* bezogen und über Molsieb gelagert. Das Entnehmen des Lösungsmittels wurde unter Argongaseinleitung zum Ausgleich des Unterdrucks durchgeführt. HPLC-Lösungsmittel wurden von der Firma *Fischer Scientific*, deuterierte Lösungsmittel von der Firma *Deutero GmbH* bezogen. Für die Synthese und Aufreinigung der Nanopartikel wurde Milli-Q-Wasser genutzt. Weitere Lösungsmittel wurden als technische Lösungsmittel erhalten und verwendet.

Die verwendeten Substrate wurden ohne weitere Aufreinigung von den Firmen *TCI*, *Sigma Aldrich*, *BLD-Pharm*, *Fischer Scientific*, *Acros Organics*, *Alfa Aesar*, *Porphyrin systems* und

abcr bezogen. Die Chemikalien für den Zellüberlebenstest wurden als „*MTT Cell Proliferation und Cytotoxicity Assay Kit*“ von der Firma *Boster Antibody and ELISA experts* erworben.

Die verwendeten radioaktiven Substanzen wurden ausnahmslos von *Dr. Swen Humpert* als fachkundige Person gehandhabt und wie im Detail beschrieben aus den Reaktoren eluiert.

Gase

Argon und Sauerstoff wurden durch Gasflaschen der Firma *Air Products* über Schläuche ohne weitere Filterung in die Reaktionsgefäße eingeleitet. Im Fall der Experimente mit radioaktiven Substanzen wurde Sauerstoff in einem Gasballon zwischengelagert und dieser über der Reaktionslösung zum angegebenen Zeitpunkt ausgelassen.

6.1.4 Sonstige Geräte

Belichtungsexperimente

Die photochemische Induzierung der $^1\text{O}_2$ -Generierung wurden in verschiedenen Belichtungsapparaturen durchgeführt. Für die Experimente, bei denen die *Cerenkov*-Strahlung imitiert werden sollte, wurde blaues Licht von einer LED Powerbar der Firma *Osram* mit 12 LEDs ($\lambda_{\text{max}} = 455 \text{ nm}$, 14 W) verwendet. Die Belichtungen mit weißen LEDs wurden durch Verwendung von zwei LED-Strahlern (TechBox, BT100 und TP80W) mit einer Leistung von jeweils 80 W durchgeführt. Für die photochemischen Experimente bei 300 nm wurden Reaktoren der Firma *Rayonet* verwendet. Für die Belichtungen zum Abbau der Peroxide mit 350 nm wurde ein LZC-4V Photoreaktor der Firma *Luzchem* mit 14 Lampen à 8 W verwendet. Die Belichtungen mit 365 nm fanden unter Verwendung eines LED-Reaktors mit vier LED-Streifen, mit je 10 LED-Lampen der Firma *Seoul Viosys*, statt.

Zentrifuge

Zum Zentrifugieren der Nanopartikel wurden die Zentrifugen Function Line 400 der Firma *Heraeus*, die *High Speed Mirco Centrifuge* der Firma *Four E's Scientific* und die *Mini Spin plus* der Firma *Eppendorf* bei den jeweils angegebenen Umdrehungszahlen verwendet.

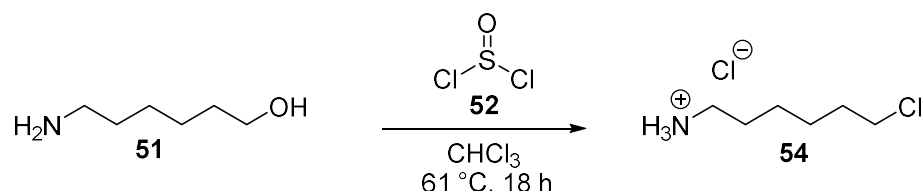
Spritzenautomat

Zur präzisen Zugabe von Chemikalien bei der Nanopartikelsynthese wurde ein Spritzenautomat der Firma *Landgraf Laborsysteme HLL GmbH* verwendet. Die Zutropfgeschwindigkeiten sind an entsprechender Stelle vermerkt.

6.2 Synthesen

6.2.1 Synthesen zu Konzept 1

6.2.1.1 Synthesen von Linkern

6-Chlorohexylamin-Hydrochlorid (**54**)

0.50 g (4.27 mmol, 1.00 Äq.) 6-Aminohexan-1-ol (**51**) wurden in 20 ml CHCl₃ gelöst und auf 0 °C gekühlt. Im Argongegenstrom wurden 0.46 ml (6.40 mmol, 1.50 Äq.) Thionylchlorid (**52**) langsam hinzuge tropft. Nach vollständiger Zugabe wurde die Kühlung entfernt und nach Aufwärmen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung für drei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die Heizung wurde entfernt und für weitere 15 Stunden gerührt. Lösungsmittel und überschüssiges Thionylchlorid (**52**) wurden unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **54** wurde ohne weitere Aufreinigung als gelbes Öl in einer Ausbeute von 92% erhalten.

M(C₆H₁₄ClN): 135.64 g/mol.

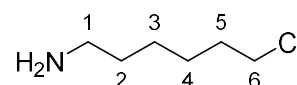
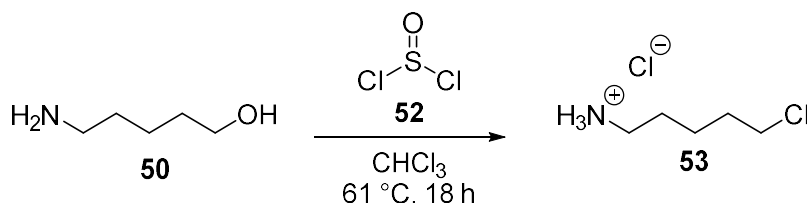
Habitus: Gelbes Öl.

Ausbeute: 0.53 g (3.93 mmol, 92%).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 7.79 (br s, 2H, NH₂), 3.53 – 3.51 (m, 2H, H-1), 2.99 (t, *J* = 7.70 Hz, 2H, H-6), 1.78 – 1.75 (m, 4H, H-2, H-5), 1.46 – 1.42 (m, 4H, H-3, H-4).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 45.1 (t, C-6), 40.2 (t, C-1), 32.4 (t, C-5), 27.4 (t, C-2), 26.4 (t, C-4), 25.9 (t, C-3).

Die Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[352]

5-Chloroheptylamin-Hydrochlorid (**53**)

2.00 g (19.3 mmol, 1.00 Äq.) 5-Aminopentanol (**50**) wurden in 10 ml CHCl₃ gelöst und auf 0 °C gekühlt. Im Argongegenstrom wurden 2.80 ml (38.7 mmol, 2.00 Äq.) Thionylchlorid (**52**) langsam hinzuge tropft. Nach vollständiger Zugabe wurde die Kühlung entfernt und nach

Aufwärmen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung für drei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die Heizung wurde entfernt und für weitere 15 Stunden gerührt. Lösungsmittel und überschüssiges Thionylchlorid (**52**) wurden unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **53** wurde ohne weitere Aufreinigung als gelbes Öl in einer Ausbeute von 95% erhalten.

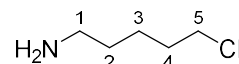
M(C₅H₁₂ClN): 121.61 g/mol

Habitus: Gelbes Öl.

Ausbeute: 2.22 g (18.2 mmol, 95%)

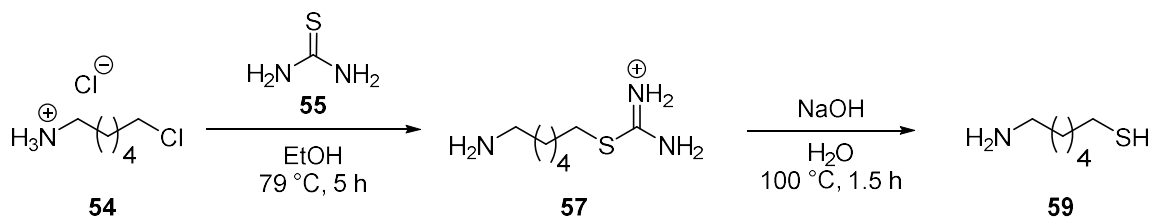
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 8.25 (br s, 2H, NH₂), 3.55 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H-5), 3.12 – 2.91 (m, 2H, H-1), 1.86 – 1.77 (m, 4H, H-2, H-4), 1.62 – 1.52 (m, 2H, H-3).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 44.6 (t, C-1), 39.9 (t, C-5), C, 31.9 (t, C-4), 27.0 (t, C-2), 23.9 (t, C-3).



Die NMR-Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[352]

6-Aminohexan-1-thiol (**59**)

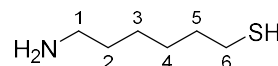


0.53 g (3.93 mmol, 1.00 Äq.) 6-Chlorohexylamin (**54**) wurden in 15 ml EtOH gelöst und 0.69 g (9.00 mmol, 2.30 Äq.) Thiourea (**55**) wurden hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde für fünf Stunden zum Rückfluss erhitzt und für weitere 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das erhaltene Isothiuroniumsalz **57** ohne weitere Aufreinigung weiterverarbeitet. Dieses wurde in 20 ml H₂O gelöst, mit 0.54 g (13.5 mmol, 3.43 Äq.) NaOH versetzt und für 1.5 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Danach wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur gekühlt und sechsmal mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **59** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 30% erhalten.

M(C₆H₁₅NS): 133.25 g/mol.

Habitus: Farbloses Öl.

Ausbeute: 0.16 g (1.2 mmol, 30%).



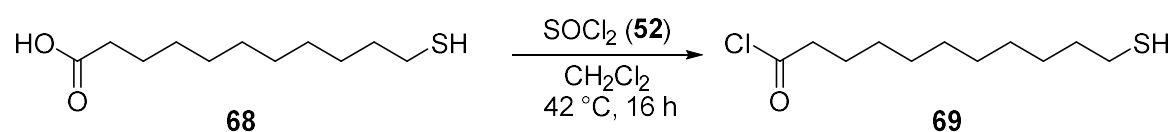
6. Experimentalteil

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, MeOD- d_3) δ [ppm] = 2.65 (t, J = 7.35 Hz, 2H, H-1), 2.52 (t, J = 7.22 Hz, 2H, H-6), 1.66 – 1.61 (m, 2H, H-3), 1.53 – 1.31 (m, 7H, H-4, H-5, H-2, SH).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, MeOD- d_3) δ [ppm] = 42.7 (t, C-1), 33.8 (t, C-2), 33.1 (t, C-6), 31.0 (t, C-3), 30.0 (t, C-4), 27.9 (t, C-5).

Die Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[353]

11-Mercaptoundecanoylchlorid (**69**)



0.44 g (2.01 mmol, 1.00 Äq.) 11-Mercaptoundecansäure (**68**) wurden in 10 ml CH_2Cl_2 gelöst und auf 0°C gekühlt. Im Argongegenstrom wurden 0.22 ml (3.02 mmol, 1.5 Äq.) Thionylchlorid (**52**) hinzugegeben. Die Kühlung wurde entfernt und das Reaktionsgemisch für 16 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel und überschüssiges Thionylchlorid (**52**) unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **69** wurde in quantitativer Ausbeute erhalten und für weitere Synthesen unmittelbar umgesetzt.

$M(\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{ClOS})$: 236.8 g/mol.

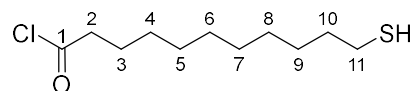
Habitus: Gelb-braunes Öl.

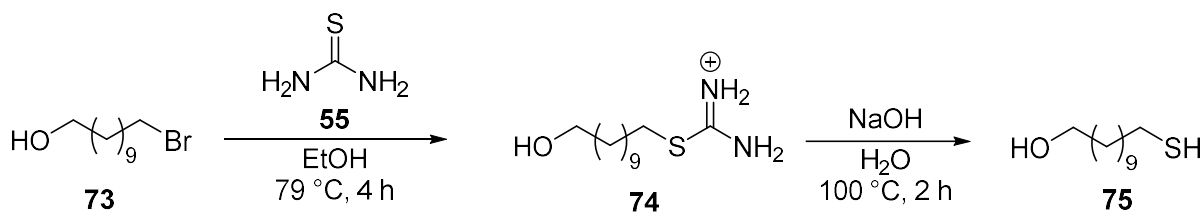
Ausbeute: 0.47 g (2.01 mmol, 100%).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 2.89 – 2.84 (t, J = 7.24 Hz, 2H, H-2), 2.69 – 2.64 (t, J = 7.29 Hz, 1H, -SH), 1.77 – 1.60 (m, 4H, H-3, H-10), 1.36 – 1.28 (m, 14H, H-4, H-5, H-6, H-7, H-8, H-9, H-11).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 173.9 (s, C-1), 47.2 (t, C-2), 39.2 (t, C-10), 29.4 (t, C-8), 29.3 (t, C-7), 29.2 (t, C-5), 29.1 (t, C-6), 28.9 (t, C-4), 28.6 (t, C-9), 28.5 (t, C-11), 25.55 (t, C-3).

Die Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[354]



Synthese von 11-Sulfanylundecan-1-ol (**75**)

5.00 g (19.9 mmol, 1.00 Äq.) 11-Bromo-1-undecanol (**73**) wurden in 40 ml EtOH gelöst und 1.63 g (21.3 mmol, 1.07 Äq.) Thiourea (**55**) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde für vier Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen des Gemischs auf Raumtemperatur wurden 9 ml einer 10%-igen NaOH-Lösung hinzuge tropft und für weitere zwei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und mit einer verdünnten HCl-Lösung auf pH=1 angesäuert. Die Lösung wurde dreimal mit je 100 ml CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen dreimal mit je 50 ml Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und nach Umkristallisation in Hexan wurde das Produkt **75** als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 84% erhalten.

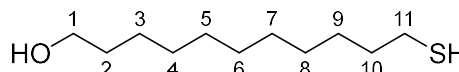
M(C₁₁H₂₄OS): 204.37 g/mol.

Habitus: Farbloser Feststoff.

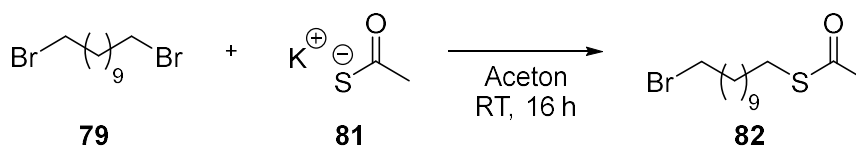
Schmelzpunkt: 34 °C.

Ausbeute: 3.33 g (16.3 mmol, 84%).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 3.62 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H-1), 2.56 – 2.40 (m, 2H, H-11), 1.71 (br s, 1H, -SH), 1.68 – 1.49 (m, 4H, H-2, H-10), 1.41 – 1.26 (m, 14H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7, H-8, H-9).



Die Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[355]

Synthese von S-(11-Bromoundecyl) thioacetat (**82**)

Unter Argonatmosphäre wurde 1.00 g (3.20 mmol, 1.00 Äq.) 1,11-Dibromoundecan (**79**) in 50 ml frisch destilliertem Aceton gelöst und 0.37 g (3.20 mmol, 1.00 Äq.) Kaliumthioacetat (**81**) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 16 Stunden gerührt bevor sie auf 0 °C gekühlt wurde. Der ausfallende farblose Feststoff wurde abfiltriert und verworfen. Das Lösungsmittel des Filtrats unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (cHex/EtOAc, 20:1) lieferte das Produkt **82** als farbloses Öl in einer Ausbeute von 37%.

6. Experimentalteil

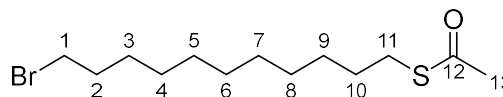
M(C₁₃H₂₅BrOS): 309.31 g/mol.

Habitus: Farbloses Öl.

R_F-Wert: 0.51 (cHex/EtOAc 20:1).

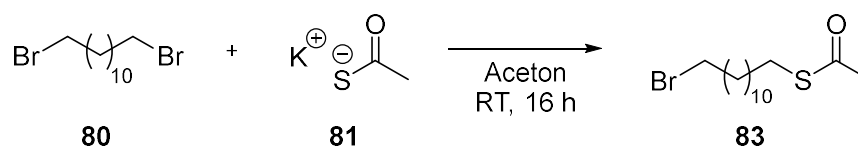
Ausbeute: 0.36 g (1.18 mmol, 37%).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 3.33 (t, *J* = 6.85 Hz, 2H, H-1), 2.78 (t, *J* = 7.30 Hz, 2H, H-11), 2.24 (s, 3H, H-13), 1.76 (q, *J* = 7.09 Hz, 2H, H-10), 1.51 – 1.44 (m, 2H, H-2), 1.38 – 1.23 (m, 14H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7, H-8, H-9).



Die Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[356]

S-(12-Bromododecanyl) thioacetat (**83**)



Unter Argonatmosphäre wurde 3.00 g (9.14 mmol, 1.00 Äq.) 1,12-Dibromododecan (**80**) in 100 ml frisch destilliertem Aceton gelöst und 1.04 g (9.14 mmol, 1.00 Äq.) Kaliumthioacetat (**81**) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 16 Stunden gerührt bevor sie auf 0 °C gekühlt wurde. Der ausfallende farblose Feststoff wurde abfiltriert und das Lösungsmittel des Filtrats unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (cHex/EtOAc 15:1) lieferte das Produkt **83** als farbloses Öl in einer Ausbeute von 50%.

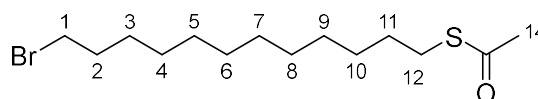
M(C₁₄H₂₇BrOS): 323.33 g/mol.

Habitus: Farbloser Feststoff.

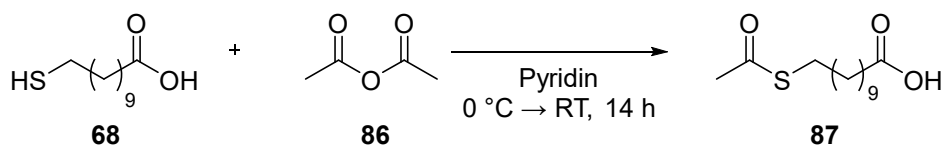
R_F-Wert: 0.55 (cHex/EtOAc 20:1).

Ausbeute: 1.49 g (4.61 mmol, 50%).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 3.39 (t, *J* = 6.86 Hz, 2H, H-1), 2.84 (t, *J* = 7.31 Hz, 2H, H-12), 2.30 (s, 3H, H-14), 1.84 (p, *J* = 6.94 Hz, 2H, H-11), 1.59 – 1.50 (m, 2H, H-2), 1.43 – 1.27 (m, 16H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7, H-8, H-9, H-10).



Die Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[357]

11-(Acetylthio)undecansäure (**87**)

0.55 g (2.50 mmol, 1.00 Äq.) 11-Mercaptoundecansäure (**68**) wurden in 10 ml Pyridin gelöst. Unter Kühlung wurde 0.71 ml (7.70 mmol, 3.08 Äq.) Essigsäureanhydrid (**86**) langsam hinzuge tropft, die Kühlung anschließend entfernt und die Reaktionslösung für 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde auf Eis gegeben und gerührt bis das Eis geschmolzen war. Dann wurde die Lösung dreimal mit je 50 ml EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 50 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (cHex/EtOAc 4:1) aufgereinigt. Das Produkt **87** wurde in einer Ausbeute von 46% erhalten.

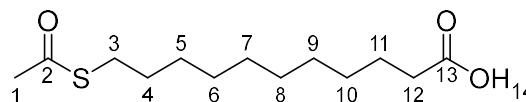
M(C₁₃H₂₄O₃): 260.39 g/mol.

Habitus: Farbloser Feststoff.

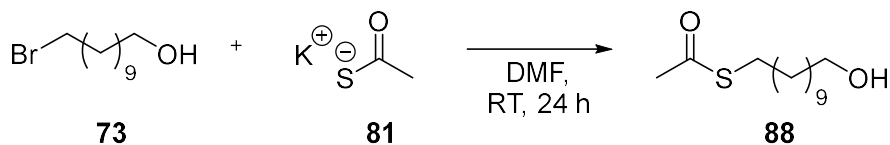
R_F-Wert: 0.16 (cHex/EtOAc 4:1)

Ausbeute: 0.30 g (1.15 mmol, 46%).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 2.85 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-3), 2.52 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-12), 2.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-12), 2.31 (s, 3H, H-1), 1.67 – 1.50 (m, 4H, H-4, H-11), 1.39 – 1.27 (m, 12H, H-5, H-6, H-7, H-8, H-9, H-10).

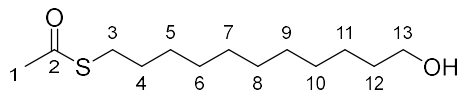


Die Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[358]

11-Hydroxyundecyl-ethanthioat (**88**)

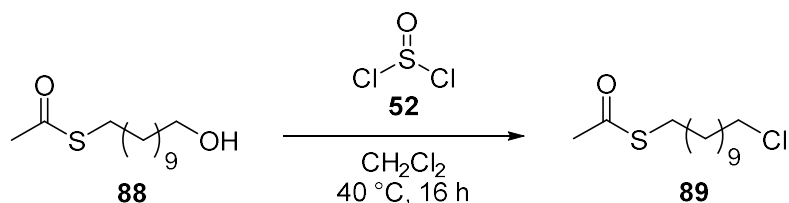
Unter inerten Bedingungen wurden 8.77 g (34.9 mmol, 1.00 Äq.) 11-Bromoundecanol (**73**) vorgelegt und in 25 ml trockenem DMF gelöst. 7.98 g (69.8 mmol, 2.00 Äq.) Kaliumthioacetat (**81**) wurden hinzugegeben und die Lösung für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die orange-braune Lösung wurde mit Wasser verdünnt und dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden je zweimal mit je 50 ml Wasser und einmal mit 50 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und ein

gelblicher Feststoff erhalten, welcher in *n*-Hexan umkristallisiert wurde. Das Produkt **88** wurde in einer Ausbeute von 92% erhalten.

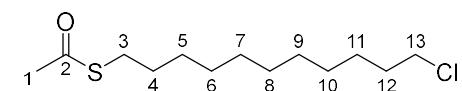
M(C ₁₃ H ₂₆ O ₂ S):	246.41 g/mol.	
Habitus:	Farblose Kristalle.	
Schmelzpunkt:	54 °C.	
Ausbeute:	7.93 g (32.2 mmol, 92%).	
¹ H-NMR:	(300 MHz, CDCl ₃) δ [ppm] = 3.61 (td, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3.1 Hz, 2H, H-13), 2.84 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H, H-3), 2.30 (s, 3H, H-1), 1.54 (p, <i>J</i> = 6.9 Hz, 4H, H-4, H-12), 1.48 (s, 1H, H-OH), 1.37 – 1.25 (m, 14H, H-5, H-6, H-7, H-8, H-9, H-10, H-11).	
¹³ C-NMR:	(75 MHz, CDCl ₃) δ [ppm] = 196.2 (s, C-2), 63.1 (t, C-13), 32.9 (t, C-12), 30.7 (q, C-1), 29.6; 29.5; 29.4; 29.2; 29.1; 28.9 (t, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-9, C-10), 25.8 (t, C-11).	

Die Daten stimmen mit denen der Literatur überein. ^[359, 360]

11-Chloroundecylethanthioat (**89**)

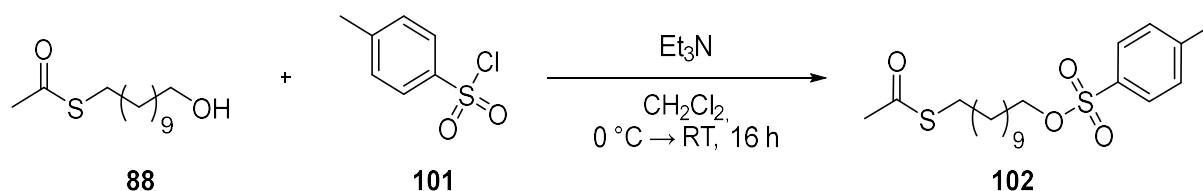


0.50 g (2.00 mmol, 1.00 Äq.) 11-Hydroxyundecyl-ethanthioat (**88**) wurden in 10 ml trockenem CH₂Cl₂ gelöst und auf 0 °C gekühlt. Im Argongegenstrom wurden 0.22 ml (3.00 mmol, 1.50 Äq.) Thionylchlorid (**52**) langsam hinzugegeben und die Kühlung anschließend entfernt. Die Reaktionslösung wurde für 16 h bei 40 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt **89** in einer Ausbeute von 92% erhalten.

M(C ₁₃ H ₂₅ ClOS):	264.81 g/mol.	
Habitus:	Hellgelbes Öl.	
Ausbeute:	0.48 g (1.84 mmol, 92 %).	
¹ H-NMR:	(300 MHz, CDCl ₃) δ [ppm] = 4.00 – 3.82 (m, 2H, H-13), 2.80 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H, H-3), 2.26 (s, 3H, H-1), 1.61 (p, 2H, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H, H-4), 1.50 (p, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H, H-12), 1.31 – 1.22 (m, 14H, H-5, H-6, H-7, H-8, H-9, H-10, H-11).	

Die Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[361]

6.2.1.2 Synthese von PS

11-(((4-Methylphenyl)sulfonyl)oxy)undecyl)ethanthioat (**102**)

Unter inerten Bedingungen wurden 7.00 g (28.4 mmol, 1.00 Äq.) 11-Hydroxyundecyl-ethanthioat (**88**) vorgelegt, in 25 ml CH_2Cl_2 gelöst und auf 0 °C gekühlt. 8.60 g (45.4 mmol, 1.60 Äq.) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (**101**) und 7.80 ml (56.8 mmol, 2.00 Äq.) Triethylamin wurden hinzugegeben und die Lösung für 15 Minuten bei 0 °C gerührt. Die Kühlung wurde entfernt und die Lösung für weitere 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 20 ml EtOAc verdünnt und zweimal mit je 25 ml einer 2M HCl und 50 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (cHex/EtOAc 20:1) und das Produkt **102** als farbloses Öl in einer Ausbeute von 89% erhalten.

$\text{M}(\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{S}_2)$: 400.59 g/mol.

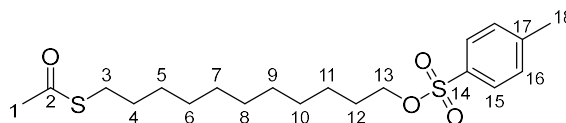
Habitus: Farbloses Öl.

R_f -Wert: 0.13 (cHex/EtOAc 20:1)

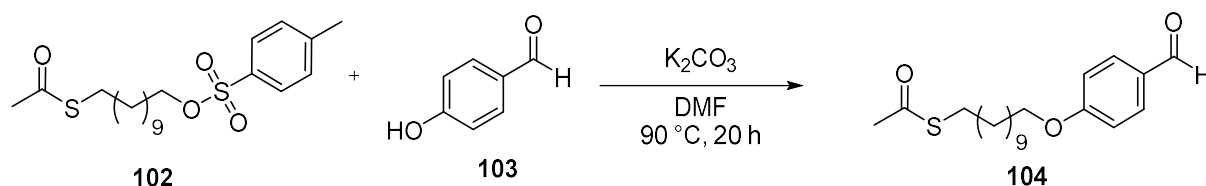
Ausbeute: 10.12 g (25.3 mmol, 89%).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H-15), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H-16), 4.01 (t, J = 6.5 Hz, 2H, H-13), 2.85 (t, J = 7.3 Hz, 2H, H-3), 2.44 (s, 3H, H-18), 2.31 (s, 3H, H-1), 1.66 – 1.50 (m, 4H, H-4 H-12), 1.35 – 1.21 (m, 14H, H-5, H-6, H-7, H-8, H-9, H-10, H-11).

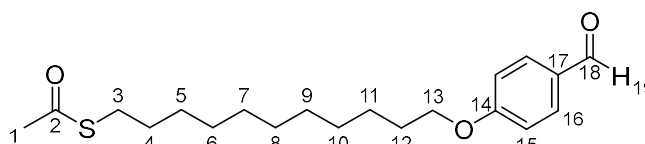
$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 196.2 (s, C-2), 144.7 (s, C-14), 133.4 (s, C-17), 129.9 (d, C-16), 128.0 (d, C-15), 70.8 (t, C-13), 30.8 (q, C-1), 29.6 (t, C-4), 29.6 (t, C-12), 29.5; 29.3; 29.2; 29.0; 28.9; 25.4 (t, C-5, C-6, C-7, C-8, C-9, C-10, C-11), 21.8 (q, C-18).



Die Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[362]

(11-(4-Formylphenoxy)undecyl)-ethanthioat (**104**)

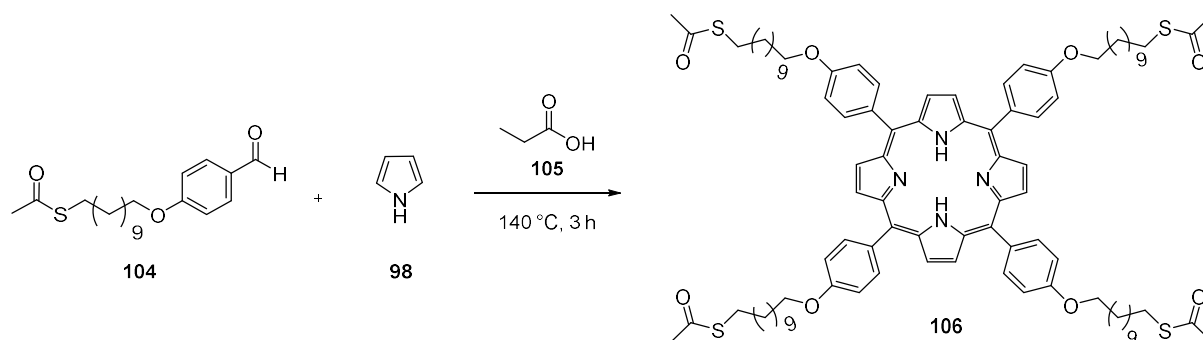
Unter inerten Bedingungen wurden 8.82 g (22.0 mmol, 1.00 Äq.) 11-Undecyl-ethanthioat (**102**) in 35 ml trockenem DMF gelöst und 3.20 g (26.2 mmol, 1.20 Äq.) *p*-Hydroxybenzaldehyd (**103**) und 7.29 g (52.8 mmol, 2.40 Äq.) Kaliumcarbonat hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 20 Stunden bei $90\text{ }^\circ\text{C}$ erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Lösung mit 100 ml Wasser verdünnt und dreimal mit je 100 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 50 ml Wasser, viermal mit je 50 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (cHex/EtOAc 20:1) wurde das Produkt **104** als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 63% erhalten.



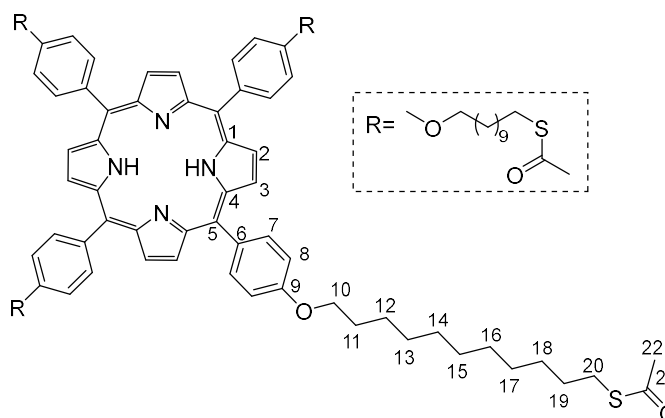
M(C ₂₀ H ₃₀ O ₃ S):	350.52 g/mol.
Habitus:	Farbloser Feststoff.
R _F -Wert:	0.16 (cHex/EtOAc 20:1)
Schmelzpunkt:	62°C.
Ausbeute:	4.85 g (13.8 mmol, 63%).
¹ H-NMR:	(500 MHz, CDCl ₃) δ [ppm] = 9.86 (s, 1H, H ₁₉), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H, H-16), 6.97 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H, H-15), 4.03 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H, H-13), 2.85 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H, H-3), 2.31 (s, 3H, H-1), 1.78 (m, 2H, H-12), 1.57 – 1.51 (m, 2H, H-4), 1.47 – 1.41 (m, 2H, H-5), 1.36 – 1.26 (m, 12H, H-6, H-7, H-8, H-9, H-10, H-11).
¹³ C-NMR:	(75 MHz, CDCl ₃) δ [ppm] = 196.1 (s, C-2), 190.9 (d, C-18), 164.4 (s, C-14), 132.1 (d, C-16), 129.8 (s, C-17), 114.8 (d, C-15), 68.5 (t, C-13), 30.7 (q, C-1), 29.6 (t, C-4), 29.4 (t, C-5, C-6, C-7, C-8, C-9, C-10), 29.2 (t, C-12), 28.9 (t, C-3), 26.0 (t, C-11).

Die Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[363]

S-(11-(4-((1Z)-7,12,17-tris(4-((11-(acetylsulfanyl)undecyl)oxy)phenyl)-21,22,23,24 tetraaza-pentacyclo[16.2.1.1.3⁶.1^{8,11}.1^{13,16}]tetracosa-1,3,5,7,9,11,12,14,16,18,19-undecaen-2-yl)-phenoxy)undecyl)-ethanthioat (**106**)



2.00 g (5.70 mmol, 1.00 Äq.) von Aldehyd **104** wurden in 15 ml Propionsäure (**105**) gelöst und auf 140 °C erhitzt. 0.38 g (5.70 mmol, 1.00 Äq.) Pyrrol (**98**) in 5 ml Propionsäure wurden hinzugegropft und die Reaktionsmischung für drei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Propionsäure mittels Destillation abgetrennt und der Rückstand in 50 ml CH₂Cl₂ aufgenommen. Die Lösung wurde dreimal mit je 50 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung, einmal mit 50 ml Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (2% MeOH in CH₂Cl₂) an Kieselgel aufgereinigt. Das Produkt **106** wurde als violetter Feststoff in einer Ausbeute von 7% erhalten.



M(C₉₆H₁₂₆N₄O₈S₄): 1592.32 g/mol.

Habitus: Violetter Feststoff.

R_F-Wert: 0.85 (2% MeOH in CH₂Cl₂).

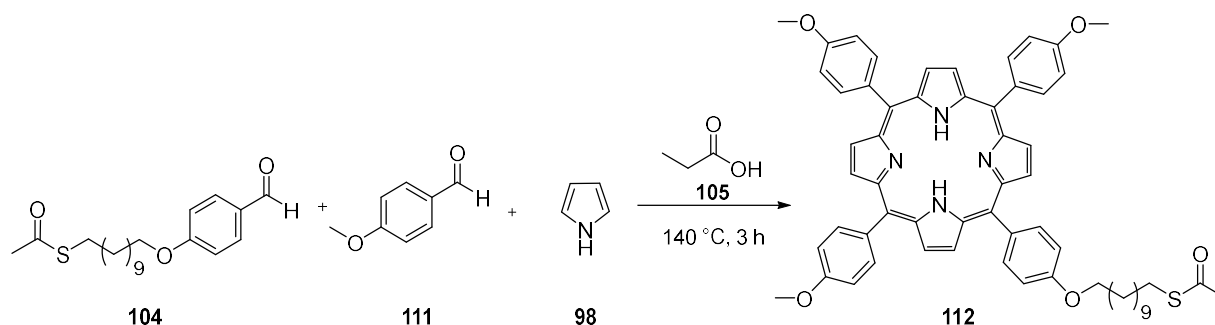
Ausbeute: 0.611 g (0.38 mmol, 7%).

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 8.89 (s, 8H, H-2,H-3), 8.16 – 8.07 (m, 8H, H-7), 7.29 – 7.25 (m, 8H, H-8), 4.24 (t, *J* = 6.5 Hz, 8H, H-10), 2.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 8H, H-20), 2.34 (s, 12H, H-22), 1.98 (p, *J* = 14.7, 6.7 Hz, 8H, H-12), 1.71 – 1.54 (m, 16H, H-11,H-18), 1.48 (p, *J* = 14.2, 8.2 Hz, 8H, H-19), 1.45 – 1.30 (m, 40H, H-13, H-14, H-15, H-16, H-17), -2.71 (s, 2H, -NH).

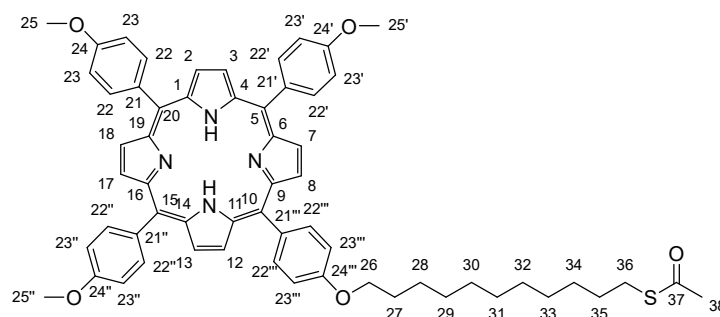
6. Experimentalteil

- ¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 196.1 (s, C-21), 159.0 (s, C-9), 135.6 (d, C-7), 134.5 (s, C-6), 129.6;127.06 (d, C-2, C-3), 119.8 (s, C-5), 114.7 (s, C-4), 112.7 (d, C-8), 68.3 (t, C-10), 30.7 (q, C-22), 29.7; 29.6; 29.6; 29.56; 29.5; 29.5; 29.2; 29.1; 28.9 (t, C-12, C-13, C-14, C-15, C-16, C-17, C-18, C.19), 26.3 (t, C-11).
- HR-MS (ESI): Theoretische Masse [amu]:
m/z [M+H]⁺ = 1591.8531260
m/z [M+Na]⁺ = 1613.8350707
Ermittelte Masse [amu]:
m/z [M+H]⁺ = 1591.85371 (+0.36 ppm)
m/z [M+Na]⁺ = /
- FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2923 (m), 2851 (m), 1689 (s), 1606 (w), 1508 (m), 1465 (m), 1351 (m), 1250 (s), 1175 (s), 1107 (m), 1020 (m), 980 (m), 967 (s), 839 (m), 805 (s), 791 (s), 740 (m), 629 (m), 618 (m), 609 (s) 556 (m), 545 (m), 515 (m).
- UV-Vis: (CHCl₃, c = 10⁻⁶ mol/l): λ_{\max} = 423 nm (ϵ = 325275 l/mol*cm⁻¹), 456 nm (ϵ = 80482 l/mol*cm⁻¹), 519 nm (ϵ = 12228 l/mol*cm⁻¹), 557 nm (ϵ = 9318 l/mol*cm⁻¹).

11-(4-((11 \bar{Z})-7,12,17-tris(4-methoxyphenyl)21,22,23,24-tetraazapenta cyclo[16.2.1.1.1.1]-tetracos-1,2,4,6,8,9,11,13,15,17,19-undecaen2-yl)phenoxy)undecyl) ethanthioat (**112**)



2.90 g (21.4 mmol, 3.00 Äq.) Anisaldehyd (**111**) wurden in 35 ml Propionsäure (**105**) vorgelegt und 2.50 g (7.13 mmol, 1.00 Äq.) Aldehyd **104** hinzugegeben. Die Lösung wurde auf 140 °C erhitzt, 1.90 g (28.5 mmol, 4.00 Äq.) frisch destilliertes Pyrrol (**98**) hinzugetropft und für weitere drei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde überschüssige Propionsäure abdestilliert und der Rückstand in 30 ml Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wurde mit 10%-iger wässriger K_2CO_3 -Lösung und wässriger $NaHCO_3$ -Lösung bis zur Neutralisierung gewaschen und anschließend zweimal mit je 50 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet, das Trocknungsmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (2% Methanol in Dichlormethan) aufgereinigt. Das Produkt **112** wurde als violetter Feststoff in einer Ausbeute von 21% erhalten.



$M(C_{60}H_{60}N_4O_5S)$: 949.22 g/mol.
 Habitus: Violetter Feststoff.
 R_f -Wert: 0.90 (2% MeOH in CH_2Cl_2).
 Ausbeute: 1.40 g (1.47 mmol, 21%).
 1H -NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] = 8.95 – 8.93 (m, 8H, H-2, H-3, H-7, H-8, H-12, H-13, H-17, H-18), 8.18 – 8.13 (m, 8H, H-22, H-22', H-22'', H-22'''), 7.30 – 7.26 (m, 8H, H-23, H-23', H-23'', H-23'''), 4.23 – 4.20 (m, 2H, H-26), 4.08 – 4.06 (m, 9H, H-25, H-25', H-25''), 2.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-36), 2.36 (s, 3H, H-38), 2.01 – 1.98 (m, 2H, H-27), 1.69 – 1.61 (m, 4H, H-28, H-35),

1.49 – 1.38 (m, 12H, H-29, H-30, H-31, H-32, H-33, H-34), -2.61 (s, 2H, -NH).

$^{13}\text{C-NMR}$: (126 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 196.1 (s, C-37), 159.4 (s, C-24, C-24', C-24'', C-24'''), 135.6 (d, C-22, C-22', C-22'', C-22'''), 134.6 (s, C-1, C-4, C-6, C-9, C-11, C-14, C-16, C-19), 119.8 (s, C-5, C-10, C-15, C-20), 112.7 (d, C-23, C-23', C-23'', C-23'''), 68.3 (t, C-26), 55.5 (q, C-25, C-25', C-25''), 31.0 (q, C-18), 30.7 (t, C-27), 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.2, 29.2, 29.1, 28.9, 26.3 (t, C-28, C-29, C-30, C-31, C-32, C-33, C-34, C-35, C-37, C-38).

HR-MS (ESI):

Theoretische Masse [amu]:

m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 949.4357181$

m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 971.4176628$

Ermittelte Masse [amu]:

m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 949.43634$ (+0.66 ppm)

m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 971.41847$ (+0.83 ppm)

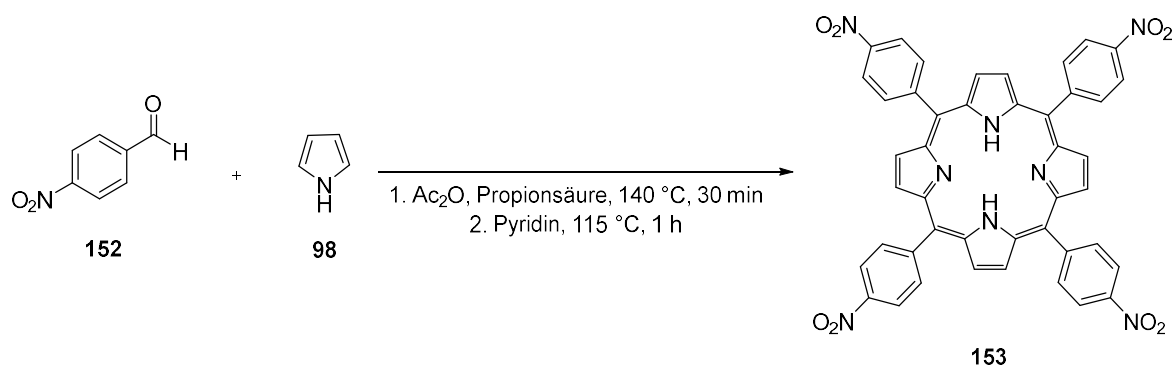
FT-IR:

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2926 (w), 2853 (w), 1690 (w), 1607 (w), 1508 (m), 1467 (w), 1439 (w), 1350 (w), 1289 (w), 1246 (s), 1173 (m), 1134 (w), 1106 (w), 1035 (w), 981 (w), 966 (m), 879 (w), 840 (w), 804 (w), 789 (w), 623 (w), 605 (m), 536 (w).

UV-Vis:

(CHCl_3 , $c = 10^{-6}$ mol/l): $\lambda_{\text{max}} = 423$ nm ($\epsilon = 349020$ l/mol $\cdot\text{cm}^{-1}$), 520 nm ($\epsilon = 12539$ l/mol $\cdot\text{cm}^{-1}$), 556 nm ($\epsilon = 8494$ l/mol $\cdot\text{cm}^{-1}$), 593 nm ($\epsilon = 41197$ l/mol $\cdot\text{cm}^{-1}$), 650 nm ($\epsilon = 5087$ l/mol $\cdot\text{cm}^{-1}$).

2,7,12,17-tetrakis(4-nitrophenyl)-21,22,23,24 tetraazapentacyclo[16.2.1.13,6.18,11.113,16] tetracosa1,2,4,6,8,9,11,13,15,17,19-undecaen (**153**)



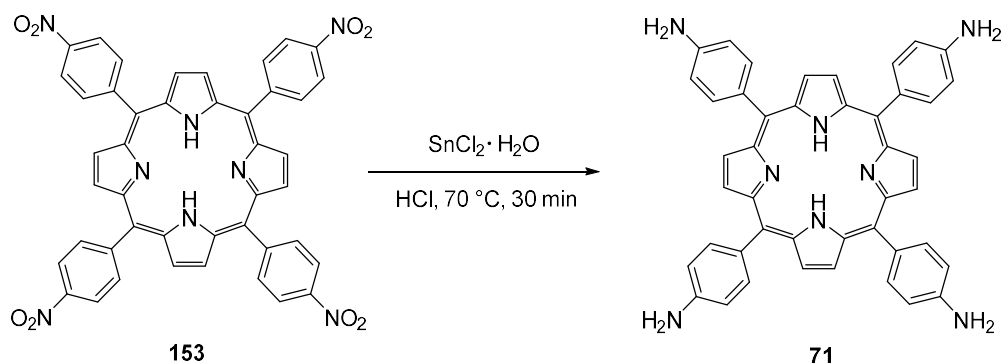
22.0 g (0.15 mol, 1.00 Äq.) 4-Nitrobenzaldehyd (**152**) und 24.0 ml (0.25 mol, 1.75 Äq.) Essigsäureanhydrid wurden in 600 ml Propionsäure für 30 Minuten refluxiert. 10.0 ml (0.145 mol, 1.00 Äq.) Pyrrol (**98**) wurden frisch destilliert und hinzu getropft. Die Reaktionsmischung wurde weitere 30 Minuten refluxiert. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die dunkle Suspension für 16 Stunden bei -20 °C gelagert. Der schwarze Niederschlag wurde abfiltriert und mit 700 ml Wasser und 400 ml Methanol gewaschen. Der Feststoff wurde getrocknet, in 300 ml Pyridin suspendiert und für eine Stunde zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde über 16 Stunden bei -20 °C gelagert, sodass ein schwarzer, teerartiger Niederschlag ausfiel. Dieser wurde abfiltriert und mit 500 ml Aceton gewaschen. Das Produkt **153** wurde als lila Feststoff in einer Ausbeute von 16% erhalten und ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

M(C₄₄H₂₆N₈O₈): 794.74 g/mol.

Habitus: Violetter Feststoff.

Ausbeute: 4.73 g (5.95 mmol, 16%).

4-(7,12,17-tris(4-aminophenyl)-21,22,23,24-tetraazapentacyclo[16.2.1.1^{3,6}.1^{8,11}.1^{13,16}]tetracos-1,3,5,7,9,11,12,14,16,18,19-undecaen-2-yl)anilin (**71**)



4.73 g (5.90 mmol, 1.00 Äq.) Porphyrin **153** wurden in 500 ml konzentrierter Salzsäure gelöst. Die grüne Lösung wurde auf 70 °C erhitzt und portionsweise 17.1 g (90.3 mmol, 15.3 Äq.) $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 30 Minuten bei 70 °C gerührt und anschließend auf 0 °C gekühlt. Die Lösung wurde vorsichtig mit NaOH neutralisiert, sodass ein dunkler Feststoff ausfiel. Dieser wurde abfiltriert und in Aceton gelöst. Unlösliche Rückstände wurden so abgetrennt. Aceton wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt **71** als violetter Feststoff in einer Ausbeute von 90% erhalten.

$M(\text{C}_{44}\text{H}_{34}\text{N}_8)$: 674.81 g/mol.

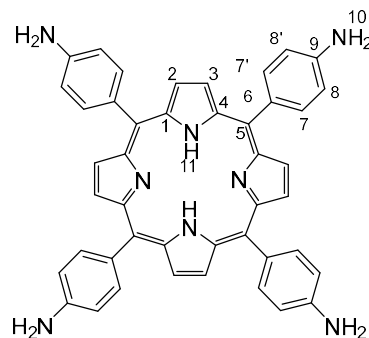
Habitus: Violetter Feststoff.

Ausbeute: 3.58 g (5.30 mmol, 90%).

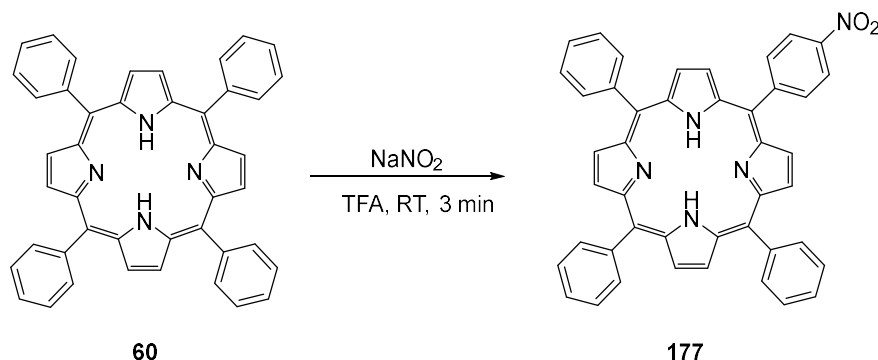
$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 8.90 (s, 8H, H-2, H-3), 8.08 – 7.84 (m, 8H, H-7, H-7'), 7.10 – 6.93 (m, 8H, H-8, H-8'), 4.02 (s, 8H, H-10), -2.71 (s, 2H, H-11).

UV-Vis: (DMF, $c = 10^{-5}$ mol/l): $\lambda_{\text{max}} = 436$ nm ($\epsilon = 99705$ l/(mol*cm⁻¹)), 528 nm ($\epsilon = 5336$ l/(mol*cm⁻¹)), 576 nm ($\epsilon = 9761$ l/(mol*cm⁻¹)), 667 nm ($\epsilon = 5123$ l/(mol*cm⁻¹)).

Die Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[364]



12-(4-nitrophenyl)-2,7,17-triphenyl-21,22,23,24-tetraazapentacyclo[16.2.1.1^{3,6}.1^{8,11}.1^{13,16}]tetracos-1,2,4,6,8,9,11,13,15,17,19-undecaen (**177**)



0.50 g (0.81 mmol, 1.00 Äq.) *meso*-Tetraphenylporphyrin (**60**) wurden in 25 ml Trifluoressigsäure suspendiert und 0.10 g (1.46 mmol, 1.80 Äq.) Natriumnitrit hinzugegeben. Die Mischung wurde für drei Minuten gerührt und anschließend auf Eis gegossen. Es wurde dreimal mit je 100 ml CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen einmal mit 100 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung und zweimal mit H₂O gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, das Trocknungsmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (cHex/EtOAc 100:1) und das Produkt **177** als violetter Feststoff in einer Ausbeute von 26% erhalten.

M(C₄₄H₂₉N₅O₂): 659.74 g/mol.

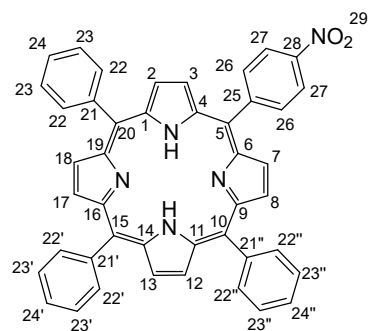
Habitus: Violetter Feststoff.

R_f-Wert: 0.11 (cHex/EtOAc 100:1).

Ausbeute: 143 mg (0.217 mmol, 26%).

¹H-NMR: (600 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 8.94 – 8.91 (m, 6H); 8.76 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H, H-2, H-3, H-7, H-8, H-12, H-13, H-17, H-18), 8.60 (dt, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-26), 8.38 – 8.35 (m, 2H, H-27), 8.26 – 8.25 (m, 6H, H-23, H-23', H-23''), 7.83 – 7.76 (m, 9H, H-22, H-22', H-22'', H-24, H-24', H-24''), -2.71 (bs, 2H, Pyrrol-H).

¹³C-NMR: (151 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 149.2 (s, C-25), 147.7 (s, C-21'), 142.0 (s, C-21/C-21''), 141.9 (s, C-28), 135.2 (d, C-26), 134.6 (d, C-23, C-23', C-23''), 127.9; 127.9; 126.8; 126.8 (d, C-22, C-22', C-22'', C-24, C-24', C-24''), 121.9 (d, C-27), 121.2 (s, C-5) 120.8 (s, C-15), 116.7 (s, C-10, C-20).

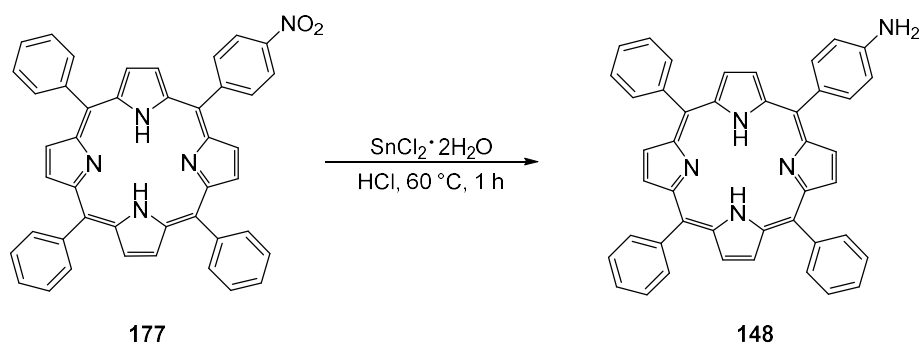


6. Experimentalteil

UV-Vis: (CHCl₃, c = 10⁻⁶ mol/l): λ_{max} = 419 nm (ε = 281630 l/(mol*cm⁻¹)), 516 nm (ε = 15055 l/(mol*cm⁻¹)), 552 nm (ε = 7568 l/(mol*cm⁻¹)), 591 nm (ε = 5172 l/(mol*cm⁻¹)), 647 nm (ε = 3658 l/(mol*cm⁻¹)).

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2972 (w), 1362 (w), 1635 (w), 1516 (m), 1645 (s), 1222 (w), 1188 (w), 1109 (w), 979 (w), 965 (m), 877 (w), 797 (s).

4-((7Z)-7,12,17-triphenyl-21,22,23,24-tetraazapenta-cyclo-[16.2.1.1^{3,6}.1^{8,11}.1^{13,16}]tetracos-1,3,5,7,9,11,12,14,16,18,19-undecaen-2-yl)anilin (**148**)



143 mg (0.22 mmol, 1.00 Äq.) mono-NO₂-TPP (**177**) wurden in 8 ml HCl gelöst und 0.29 g (1.30 mmol, 6.00 Äq.) SnCl₂·2H₂O wurden hinzugegeben. Die Lösung wurde eine Stunde bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Mischung auf Eis gegossen und mit Ammoniak neutralisiert. Es wurde viermal mit je 30 ml CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 40 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (cHex/EtOAc, 50:1 → 4:1) wurde das Produkt **148** als violetter Feststoff in einer Ausbeute von 94% erhalten.

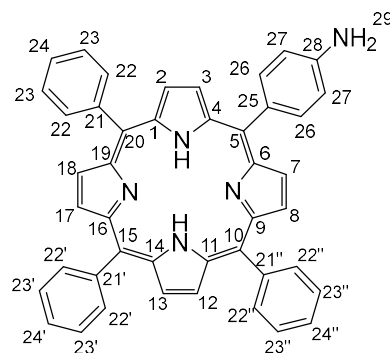
M(C₄₄H₃₁N₅): 629.77 g/mol.

Habitus: Violetter Feststoff.

R_F-Wert: 0.01 (cHex/EtOAc 50:1)

Ausbeute: 130 mg (0.21 mmol, 94%).

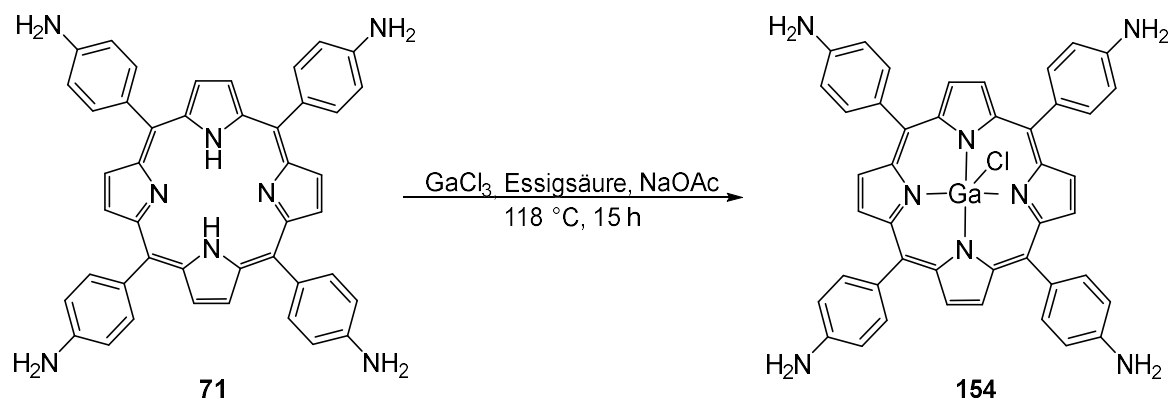
¹H-NMR: (600 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 8.97 (d, J = 4.9 Hz, 2H) und 8.87 (s, 6H, H-2, H-3, H-7, H-8, H-12, H-13, H-17, H-18), 8.25 – 8.23 (m, 6H, H-23, H-23', H-23''), 8.02 – 8.00 (m, 2H, H-26), 7.77 (m, 9H, H-22, H-22', H-22'', H-24, H-24', H-24''), 7.04 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H-27), 3.99 (bs, 2H, H-29), -2.71 (br s, 2H, Pyrrol-H).



- ^{13}C -NMR: (151 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 146.1 (s, C-25), 142.4 (s, C-21/C-21''), 142.3 (s, C-21'), 135.7 (d, C-26), 134.6 (d, C-23, C-23', C-23''), 132.4 (s, C-28), 127.7; 126.7 (d, C-22, C-22', C-22'', C-24, C-24', C-24''), 120.9 (s, C-5), 120.0 (s, C-10), 119.8 (s, C-15), 113.5 (s, C-20).
- UV-VIS: (DMF, $c = 10^{-5}$ mol/l): $\lambda_{\text{max}} = 418$ nm ($\epsilon = 298270$ l/(mol*cm $^{-1}$)), 517 nm ($\epsilon = 14470$ l/(mol*cm $^{-1}$)), 557 nm, ($\epsilon = 8785$ l/(mol*cm $^{-1}$)), 651 nm ($\epsilon = 4299$ l/(mol*cm $^{-1}$)).
- FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm $^{-1}$] = 2988 (w), 2900 (w), 2359 (w), 2343 (w), 1617 (w), 1558 (w), 1471 (w), 1398 (w), 1350 (w), 1280 (w), 1177 (m), 1072 (w), 1001 (m), 979 (m), 877 (w), 818 (s), 733 (s), 702 (s).

Die Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[321]

6.2.1.3 Synthese von Porphyrin-Metall-Komplexen

[Ga(TPP(NH₂)₄Cl)] (154)

0.10 g (0.15 mmol, 1.00 Äq.) TPP(NH₂)₄ (**71**) wurden in 10 ml Essigsäure suspendiert und 43 mg (0.24 mmol, 1.60 Äq.) GaCl₃ in 4 ml Essigsäure wurden hinzugegeben. Eine Lösung aus 90.0 mg (1.06 mmol, 7.10 Äq.) Natriumacetat in 4 ml Essigsäure wurden hinzugegeben und die Reaktionsmischung für 15 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt aus Toluol umkristallisiert. Das Produkt **154** wurde als violetter Feststoff in einer Ausbeute von 80% erhalten.

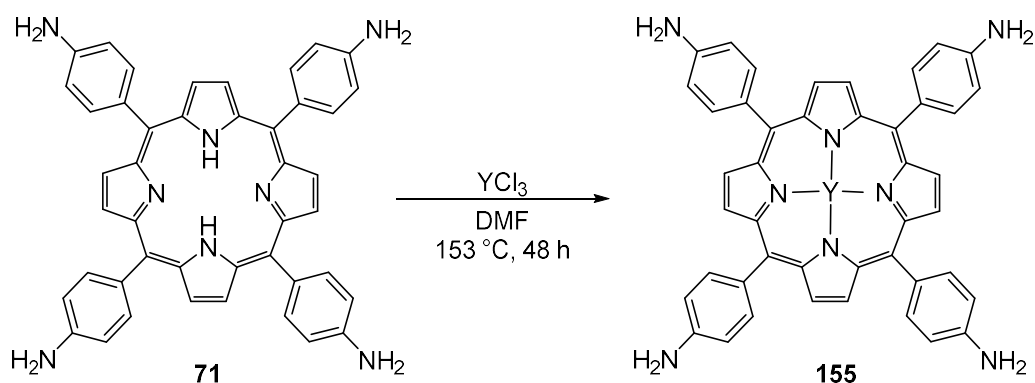
M(C₄₄H₃₂N₈GaCl): 776.17 g/mol.

Habitus: Violetter Feststoff.

Ausbeute: 93.0 mg (0.12 mmol, 80%).

UV-VIS: (DMF, c = 10⁻⁴ mol/l): λ_{max} = 429 nm (ε = 15221 l/(mol*cm⁻¹)), 522 nm (ε = 258 l/(mol*cm⁻¹)), 560 nm (ε = 752 l/(mol*cm⁻¹)), 602 nm (ε = 559 l/(mol*cm⁻¹)), 657 (ε = 65 l/(mol*cm⁻¹)).

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3291 (br, w), 3035 (br, w), 1668 (m), 1591 (s), 1537 (s), 1401 (m), 1348 (m), 1260 (m), 1209 (w), 1181 (w), 1075 (w), 1008 (s), 967 (w), 858 (w), 805 (s), 720 (w).

$[Y(TPP(NH_2)_4)]$ (**155**)

Unter interten Bedingungen wurden 0.10 g (0.15 mmol, 1.00 Äq.) TPP(NH₂)₄ (**71**) in 5 ml trockenem DMF gelöst und 85.0 mg (0.44 mmol, 3.00 Äq.) YCl₃ im Argongegenstrom hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 48 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Lösung filtriert und der zurückbleibende Feststoff mit Wasser und Methanol gewaschen. Das Produkt **155** wurde als lila Feststoff in einer Ausbeute von 80% erhalten.

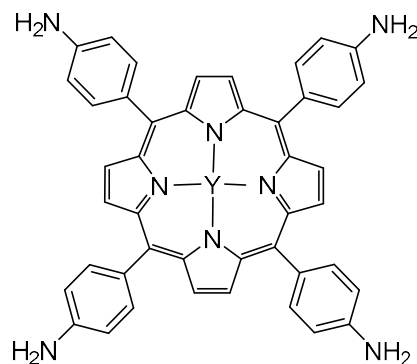
M(C₄₄H₃₂N₈Y): 761.69 g/mol.

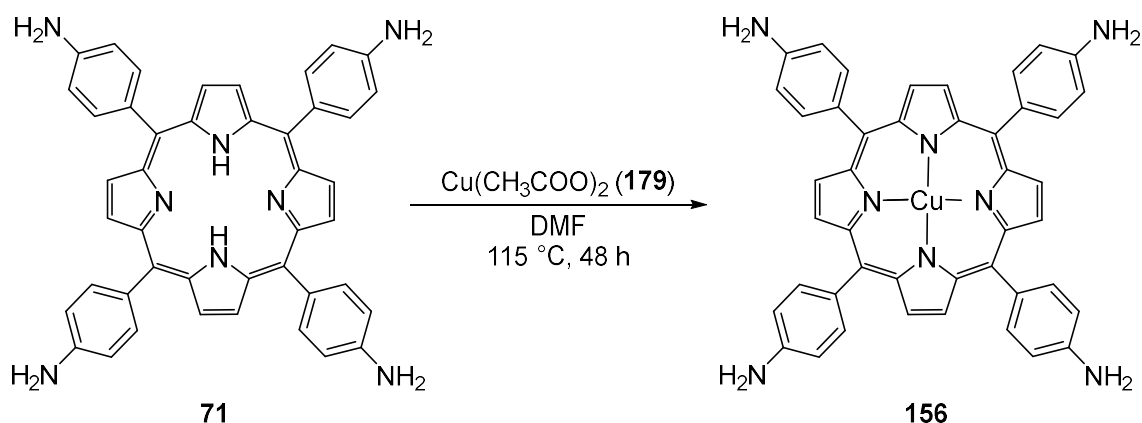
Habitus: Violetter Feststoff.

Ausbeute: 90.9 mg (0.12 mmol, 80%).

UV-VIS: (DMF, c = 10⁻⁴ mol/l): λ_{max} = 429 nm (ε = 6669 l/(mol*cm⁻¹)), 522 nm (ε = 39 l/(mol*cm⁻¹)), 566 nm (ε = 549 l/(mol*cm⁻¹)), 598 nm (ε = 307 l/(mol*cm⁻¹)), 657 nm (ε = 268 l/(mol*cm⁻¹)).

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3357 (br, w), 2953 (s), 2853 (m), 2357 (w), 1682 (m), 1602 (s), 1515 (m), 1467 (m), 1403 (w), 1290 (w), 1179 (m), 987 (m), 967 (m), 847 (m), 799 (s), 755 (m).



[Cu(TPP(NH₂)₄) (156)

Unter inerten Bedingungen wurden 0.10 g (0.15 mmol, 1.00 Äq) TPP(NH₂)₄ (**71**) in 5 ml DMF gelöst und 0.17 g (0.88 mmol, 5.80 Äq.) Kupfer(II)acetat Monohydrat hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 48 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur die Lösung filtriert und der erhaltene Feststoff mit Wasser und Methanol gewaschen. Das Produkt **156** wurde in einer Ausbeute von 78% als violetter Farbstoff erhalten.

M(C₄₄H₃₂N₈Cu): 736.34 g/mol.

Habitus: Violetter Feststoff.

Ausbeute: 86.0 mg (0.12 mmol, 78%).

HR-MS (ESI): Theoretische Masse [amu]:

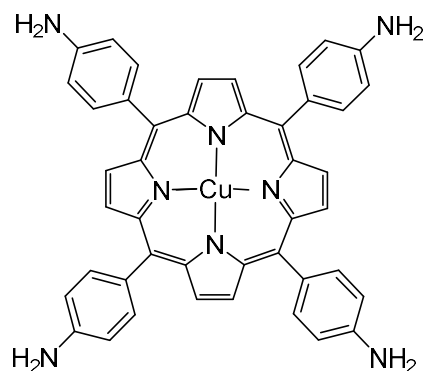
m/z [M+H]⁺ = 736.2118707

m/z [M+Na]⁺ = 758.1938154

Ermittelte Masse [amu]:

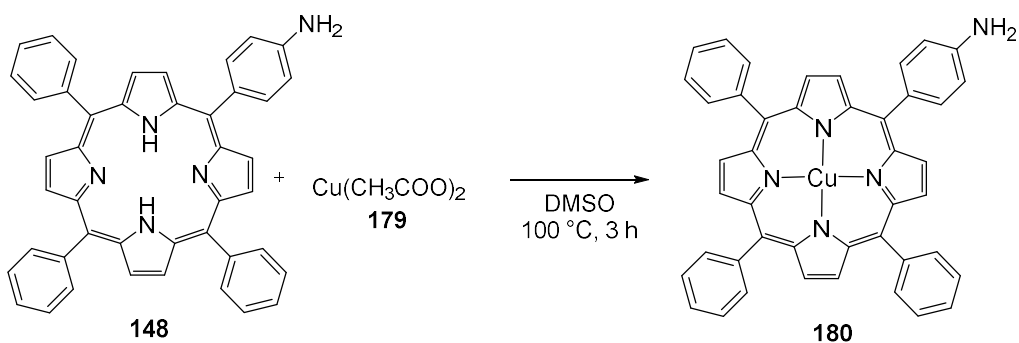
m/z [M+H]⁺ = 736.21190 (+0.04 ppm)

m/z [M+Na]⁺ = /



UV-VIS: (DMF, c = 10⁻⁴ mol/l): λ_{max} = 430 nm (ε = 8689 l/(mol*cm⁻¹)), 548 nm (ε = 789 l/(mol*cm⁻¹)), 592 nm (ε = 520 l/(mol*cm⁻¹)).

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3675 (w), 2988 (m), 2971 (m), 2900 (m), 2362 (w), 1608 (w), 1452 (w), 1405 (m), 1393 (w), 1249 (w), 1228 (w), 1074 (s), 1066 (s), 1056 (s), 1027 (m), 895 (w), 867 (w), 798 (w), 770 (w), 719 (w).

[Cu(mono-NH₂-TPP)] (180)

100 mg (0.158 mmol, 1.00 Äq.) mono-NH₂-TPP (**148**) wurden in 6 ml DMSO gelöst und 0.25 g (1.37 mmol, 8.70 Äq.) Kupferacetat (**179**) wurden hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für drei Stunden bei 100 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Mischung mit 50 ml Wasser verdünnt und fünfmal mit je 30 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 50 ml Wasser und 50 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **180** wurde als rot-violetter Feststoff in einer Ausbeute von 87% erhalten.

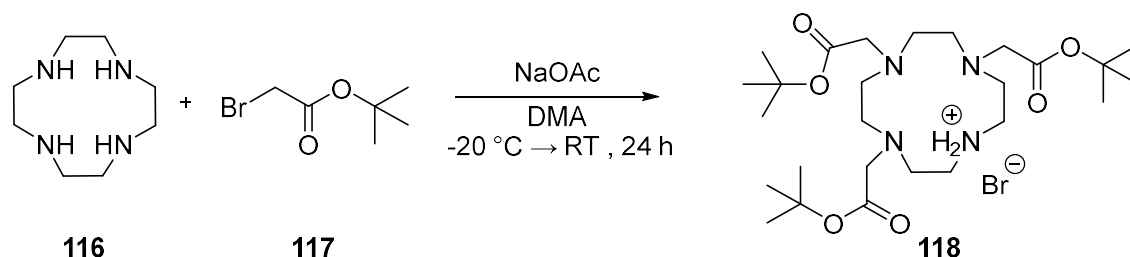
M(C₄₄H₂₉N₅Cu): 691.30 g/mol.

Habitus: Rot-violetter Feststoff.

Ausbeute: 95.0 mg (0.13 mmol, 87%).

UV-VIS: (DMF, c = 10⁻⁵ mol/l): λ_{max} = 416 nm (ε = 129660 l/(mol*cm⁻¹)), 541 nm (ε = 8824 l/(mol*cm⁻¹)), 582 nm (ε = 2055 l/(mol*cm⁻¹)).

6.2.1.4 Synthese von Radionuklid-Chelatoren

4,7,10-tris(2-*tert*-butoxy-2-oxoethyl)-4,7,10-triaza-1-azoniacyclododecan bromid (**118**)

1.00 g (5.80 mmol, 1.00 Äq.) Cyclen (**116**) und 1.57 g (19.2 mmol, 3.3. Äq.) Natriumacetat wurden in 12 ml *N,N*-Dimethylacetamid suspendiert und auf -20 °C gekühlt. 2.83 ml (19.2 mmol, 3.30 Äq.) *tert*-Butylbromoacetat (**117**) in 4 ml *N,N*-Dimethylacetamid wurden tropfenweise hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. 60 ml deionisiertes Wasser und 2.44 g (29.0 mmol, 5.00 Äq.) Natriumhydrogencarbonat wurden hinzugegeben und für 16 Stunden bei 4 °C gelagert. Der ausgefallene farblose Feststoff wurde abfiltriert, in 30 ml Chloroform gelöst und mit 10 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und auf 5 ml eingengt. Durch Zugabe von 50 ml Et₂O und Kühlung auf 4 °C für 24 Stunden fiel das Produkt **118** als farbloser Feststoff aus. Dieser wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 84% erhalten.

M(C₂₆H₅₁N₄O₆Br):

595.62 g/mol.

Habitus:

Farbloser Feststoff.

Ausbeute:

2.92 g (4.90 mmol, 84%).

¹H-NMR:

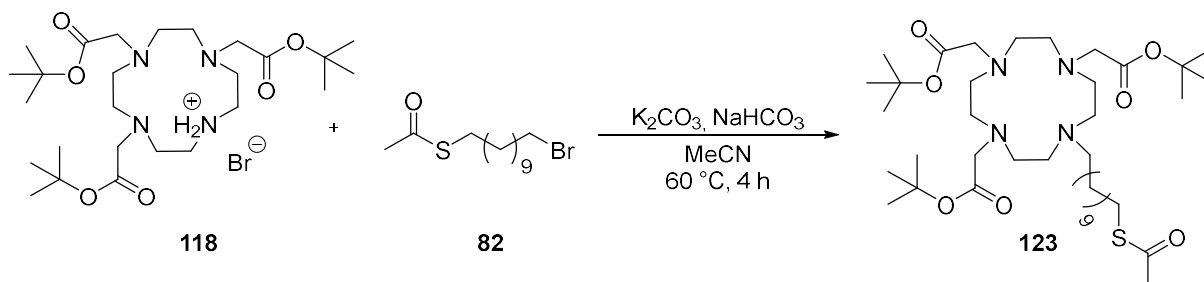
(500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9.22 (br s, 2H, H-NH₂), 3.42 (s, 4H, H-15, H-16), 3.34 (s, 2H, H-9), 2.93 – 2.89 (m, 4H, H-4, H-5), 2.85 – 2.83 (m, 4H, H-3, H-6), 2.72 (s, 8H, H-1, H-2, H-7, H-8), 1.42 (s, 18H, H-12', H-13', H-14', H-12'', H-13'', H-14''), 1.41 (s, 9H, H-12, H-13, H-14).

¹³C-NMR:

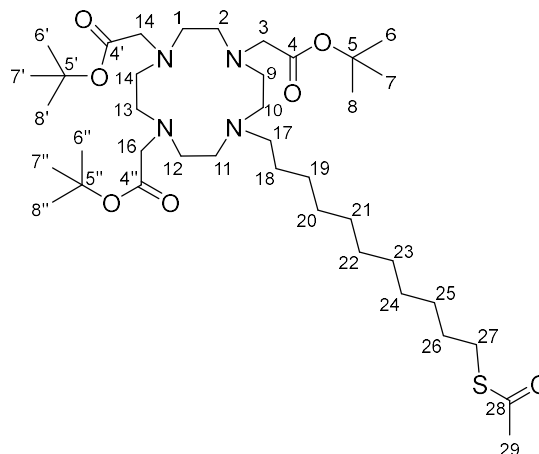
(126 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 171.1 (s, C-10', C-10''), 170.4 (s, C-10), 81.0 (s, C-11, C-11', C-11''), 56.7 (t, C-15, C-16), 52.0 (t, C-1, C-8), 50.6 (t, C-9), 50.3 (t, C-7, C-2), 48.8 (t, C-3, C-6), 46.2 (t, C-4, C-5), 28.3 (q, C-12, C-13, C-14, C-12', C-13', C-14', C-12'', C-13'', C-14'').

Die Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[295]

Tert-butyl (4-(11-(acetylsulfanyl)undecyl)-7,10-bis(2-*tert*-butoxy-2-oxoethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-yl)-acetat (**123**)



Unter inerten Bedingungen, wurden 0.59 g (1.00 mmol, 1.00 Äq.) des Substrats **118**, 0.42 g (3.00 mmol, 3.00 Äq.) Kaliumcarbonat und 0.25 g (3.00 mmol, 3.00 Äq.) Natriumhydrogencarbonat in 15 ml trockenem Acetonitril suspendiert und für 30 min auf 60 °C erhitzt. 0.37 g (1.20 mmol, 1.20 Äq.) des Thioesters **82** wurden in 10 ml Acetonitril gelöst und langsam zur Suspension zugetropft und für weitere 4 h bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Lösung filtriert und das Lösungsmittel des Filtrats unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Abtrennung von Nebenprodukten (cHex/EtOAc 10:1) konnte das Produkt mit reinem MeOH von der Säule gespült werden. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck konnte das Produkt **123** als gelbliches Öl in einer Ausbeute von 50% erhalten werden.



M(C₃₉H₇₄N₄O₇S): 743.10 g/mol.

Habitus: Gelbes Öl.

Ausbeute: 0.37 g (0.50 mmol, 50%).

¹H-NMR: (500 MHz, MeOD-d₃) δ [ppm] = 3.76 – 2.45 (m, 26H, H-1, H-2, H-3, H-9, H-10, H-11, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16, H-17, H-27), 2.40 (s, 3H, H-29), 1.61 – 1.57 (m, 27H, H-6, H-7, H-8, H-6', H-7', H-8', H-6'', H-7'', H-8''), 1.44 – 1.37 (m, 18H, H-18, H-19, H-20, H-21, H-22, H-23, H-24, H-25, H-26).

¹³C-NMR: (126 MHz, MeOD-d₃) δ [ppm] = 196.3 (s, C-28), 173.1 (s, C-4, C-4'), 170.7 (s, C-4'), 82.2 82.0; 81.3 (s, C-5, C-5', C-5''), 55.4; 55.3 (t, C-3, C-15, C-16), 56.3; 55.9; 55.1; 52.9 (t, C-1, C-2, C-9,

C-10, C-11, C-12, C-13, C-14), 29.5 (q, C-29), 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 29.1, 28.8, 28.5, 28.4, 28.3, 27.3, 26.7, 26.3 (t, C-17, C-18, C-19, C-20, C-21, C-22, C-23, C-24, C-25, C-26, C-27), 27.2, 27.1, 29.9 (q, C-6, C-7, C-8, C-6', C-7', C-8', C-6'', C-7'', C-8'').

HR-MS (ESI):

Theoretische Masse [amu]:

m/z [M+H]⁺ = 743.5350978

m/z [M+Na]⁺ = 765.5170424

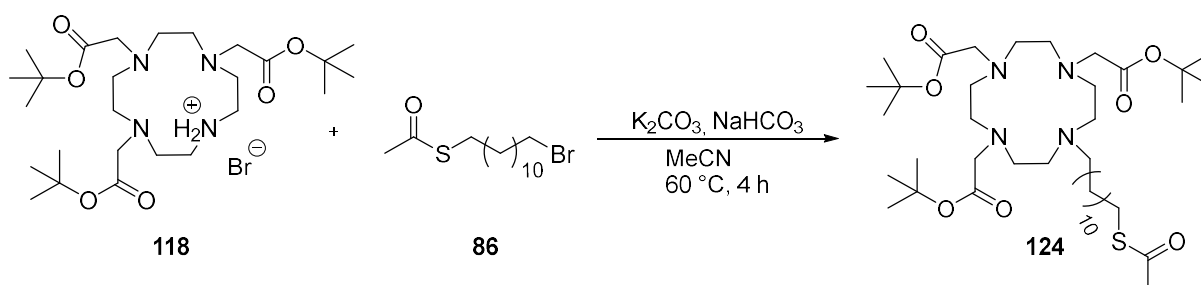
Ermittelte Masse [amu]:

m/z [M+H]⁺ = 743.53494 (-0.22 ppm)

m/z [M+Na]⁺ = 765.51634 (-0.91 ppm)

Die Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[296]

Tert-butyl (4-(12-(acetylsulfanyl)dodecyl)-7,10-bis(2-*tert*-butoxy-2-oxoethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-yl)-acetat (**124**)

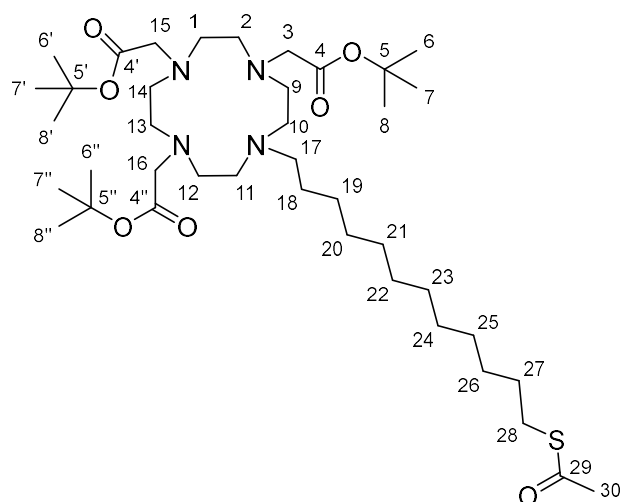


Unter inerten Bedingungen wurden 0.74 g (1.25 mmol, 1.00 Äq.) des Substrats **118**, 0.52 g (3.75 mmol, 3.00 Äq.) Kaliumcarbonat und 0.31 g (3.75 mmol, 3.00 Äq.) Natriumhydrogencarbonat in 20 ml trockenem Acetonitril suspendiert und für 30 min auf 60 °C erhitzt. 0.48 g (1.50 mmol, 1.20 Äq.) des Thioesters **86** wurden in 10 ml Acetonitril gelöst und langsam zur Suspension zugetropft und für weitere 4 h bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Lösung filtriert und das Lösungsmittel des Filtrats unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Abtrennung von Nebenprodukten (cHex/EtOAc 5:1) konnte das Produkt mit reinem MeOH von der Säule gespült werden. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck konnte das Produkt **124** als gelbliches Öl in einer Ausbeute von 82% erhalten werden.

M(C₄₀H₇₆N₄O₇S): 757.13 g/mol.

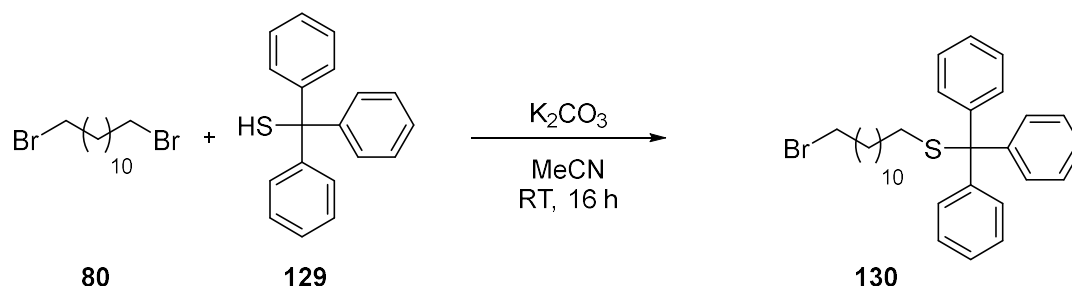
Habitus: Gelbes Öl.

Ausbeute: 0.77 g (1.02 mmol, 82%).

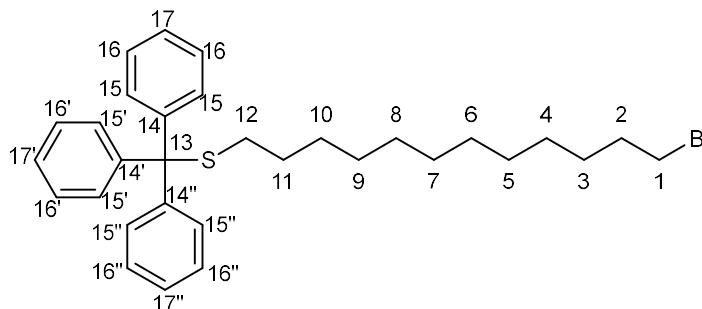


$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, MeOD- d_3) δ [ppm] = 3.69 – 2.48 (m, 26H, H-1, H-2, H-3, H-9, H-10, H-11, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16, H-17, H-28), 2.43 (s, 3H, H-30), 1.64 – 1.60 (m, 27H, H-6, H-7, H-8, H-6', H-7', H-8', H-6''/7''/8''), 1.42 – 1.40 (m, 20H, H-18, H-19, H-20, H-21, H-22, H-23, H-24, H-25, H-26, H-27).

$^{13}\text{C-NMR}$: (126 MHz, MeOD- d_3) δ [ppm] = 196 (s, C-29), 173.1 (s, C-4, C-4''), 171.4 (s, C-4'), 82.2; 81.9; 81.2 (s, C-5, C-5', C-5''), 55.4; 54.4 (t, C-3, C-15, C-16), 56.4; 55.9; 55.0; 53.3 (t, C-1, C-2, C-9, C-19, C-11, C-12, C-13, C-14), 29.3 (q, C-30), 29.5, 29.4, 29.3, 29.3, 29.2, 29.2, 29.2, 28.9, 28.8, 27.4, 26.7, 26.4 (t, C-17, C-18, C-19, C-20, C-21, C-22, C-23, C-24, C-25, C-26, C-27, C-28), 27.3, 27.2, 27.1 (q, C-6, C-7, C-8, C-6', C-7', C-8', C-6'', C-7'', C-8'').

12-Bromo-1-(S-trityl)mercaptododecan (**130**)

Unter inerten Bedingungen wurden 7.12 g (21.7 mmol, 2.00 Äq) 1,12-Dibromododecan (**80**) und 14.9 g (108 mol, 10.0 Äq.) Kaliumcarbonat in trockenem Acetonitril suspendiert und 10 Minuten gerührt. 3.00 g (10.8 mmol, 1.00 Äq.) Triphenylmethanethiol (**129**) wurden zur Suspension hinzugegeben. Die Mischung wurde für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor sie über einen Büchnertrichter abfiltriert und der Feststoff mit 200 ml Acetonitril nachgewaschen wurde. Der verbliebene Feststoff wurde in CH_2Cl_2 gelöst und mit 60 ml Wasser und 60 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **130** wurde als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 81% erhalten.



$M(\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{BrS})$: 523.62 g/mol.

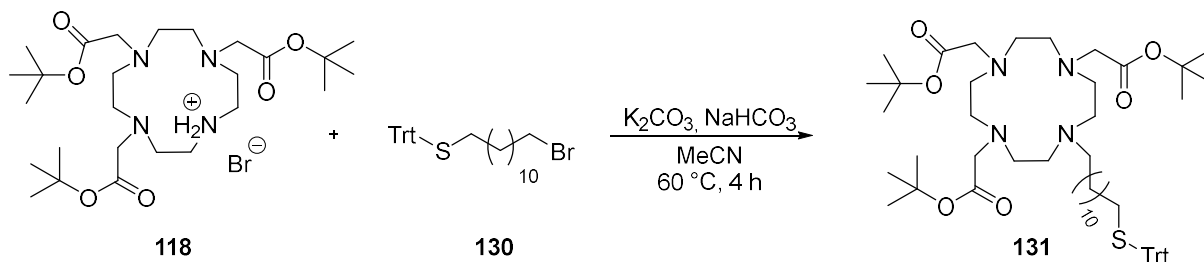
Habitus: Farbloser Feststoff.

Ausbeute: 4.59 g (8.78 mmol, 81%).

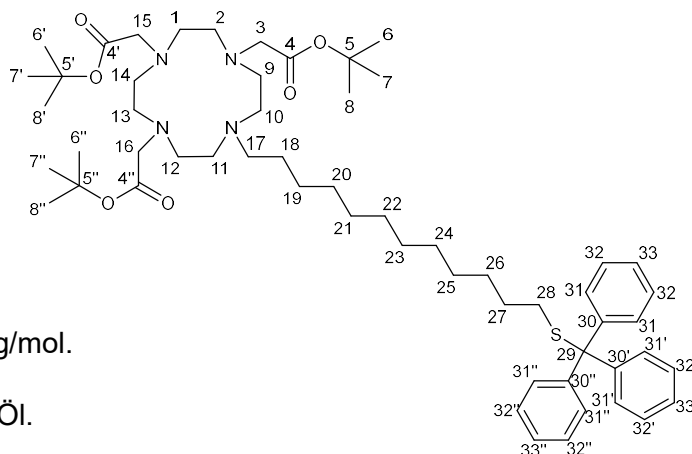
$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 7.48 (d, $J = 7.8$ Hz, 6H, H-15, H-15', H-15''), 7.34 – 7.29 (m, 6H, H-16, H-16', H-16''), 7.27 – 7.23 (m, 3H, H-17, H-17', H-17''), 3.47 (td, $J = 6.9$ Hz, 3.0 Hz, 2H, H-1), 2.20 (td, $J = 7.4$ Hz, 2.7 Hz, 2H, H-12), 1.96 – 1.83 (m, 2H, H-2), 1.53 – 1.40 (m, 4H, H-3, H-11), 1.39 – 1.16 (m, 14H, H-4, H-5, H-6, H-7, H-8, H-9, H-10).

$^{13}\text{C-NMR}$: (126 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 145.1 (s, C-14, C-14', C-14''), 129.6 (d, C-16, C-16', C-16''), 127.8 (d, C-15, C-15', C-15''), 126.5 (d, C-17, C-17', C-17''), 66.4 (s, C-13), 34.1 (t, C-1), 32.9 (t, C-12), 32.1 (t, C-2), 29.5; 29.4; 29.2; 29.0; 28.8; 28.6; 28.2 (t, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-9, C-10, C-11).

Tert-butyl (4,10-bis(2-*tert*-butoxy-2-oxoethyl)-7-(12-(tritylsulfanyl)dodecyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-yl)-acetat (**131**)



Unter inerten Bedingungen, wurden 0.30 g (0.50 mmol, 1.00 Äq.) des Substrats **118**, 0.20 g (1.50 mmol, 3.00 Äq.) Kaliumcarbonat und 0.13 g (1.50 mmol, 3.00 Äq.) Natriumhydrogencarbonat in 20 ml trockenem Acetonitril suspendiert und für 30 min auf 60 °C erhitzt. 0.32 g (0.60 mmol, 1.20 Äq.) 12-Bromo-1-(S-trityl)mercaptododecane (**130**) in 5 ml trockenem CH₂Cl₂ wurden langsam zur Suspension zugetropft und für weitere 4 h bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Lösung filtriert und das Lösungsmittel des Filtrats unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in CH₂Cl₂ gelöst und mit 30 ml Wasser, zweimal mit 30 ml 1 M HCl (aq.), einmal mit 30 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung und einmal mit 30 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Aufreinigung (2% MeOH in CH₂Cl₂) und anschließendem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck konnte das Produkt **131** als gelbliches Öl in einer Ausbeute von 70% erhalten werden.



M(C₅₇H₈₈N₄O₆S): 956.64 g/mol.

Habitus: Gelbes Öl.

Ausbeute: 0.33 g (0.35 mmol, 70%).

¹H-NMR: (500 MHz, MeOD-d₃) δ [ppm] = 7.43 – 7.38 (m, 6H, H-31, H-31', H-31''), 7.31 – 7.25 (m, 6H, H-32, H-32, H-32''), 7.24 – 7.20 (m, 3H, H-33, H-33, H-33'), 3.51 – 2.27 (m, 24H, H-1, H-2, H-3, H-9, H-10, H-11, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16, H-17), 2.14 (t, J = 7.4 Hz, 2H, H-28), 1.52 – 1.45 (m, 27H, H-6, H-7, H-8, H-6',

H-7', H-8', H-6'', H-7'', H-8''), 1.36 – 1.28 (m, H-18, H-18, H-19, H-20, H-21, H-22, H-23, H-24, H-25, H-26).

HR-MS (ESI):

Theoretische Masse [amu]:

$m/z [M+H]^+ = 957.6497336$

$m/z [M+Na]^+ = 979.6316782$

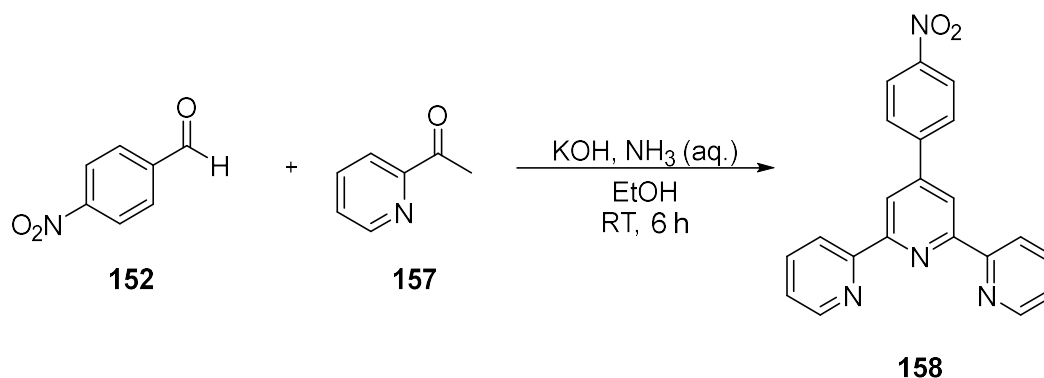
Ermittelte Masse [amu]:

$m/z [M+H]^+ = 957.65035 (+0.82 \text{ ppm})$

$m/z [M+Na]^+ = 979.63207 (+0.40 \text{ ppm})$

Die Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[365]

6.2.1.5 Synthese von Terpyridin Derivaten

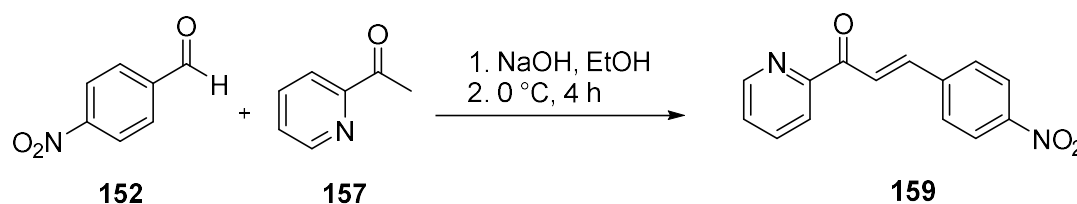
4-(4-Nitrophenyl)-2,6-di(pyridin-2-yl)pyridin (**158**)

3.00 g (2.80 ml, 24.8 mmol, 2.00 Äq.) 2-Acetylpyridin (**157**) wurden zu einer Lösung aus 1.87 g (12.4 mmol, 1.00 Äq.) 4-Nitrobenzaldehyd (**152**) in 65 ml Ethanol hinzugegeben. 1.91 g (34.0 mmol, 2.70 Äq.) KOH und 36 ml NH₃ (31.0 mmol, 2.50 Äq.) wurden hinzugegeben und die Reaktionsmischung wurde für sechs Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das ausgefallene Produkt **158** wurde abfiltriert und mit EtOH gewaschen, sodass es in einer Ausbeute von 50% als hellgelber Feststoff erhalten wurde und ohne weitere Charakterisierung und Aufarbeitung umgesetzt wurde.

M(C₂₁H₁₄N₄O₂): 354.37 g/mol

Habitus: Hellgelber Feststoff.

Ausbeute: 2.23 g (6.30 mmol, 50 %).

3-(4-Nitrophenyl)-1-(pyridin-2-yl)prop-2-en-1-on (**159**)

6.25 g (41.4 mmol, 1.00 Äq.) 4-Nitrobenzaldehyd (**152**) wurden in 50 ml EtOH suspendiert und 2.5 ml einer 10%-igen wässrigen NaOH-Lösungen wurde hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C gekühlt und langsam über zwei Stunden 7.52 g (62.1 mmol, 1.5 Äq.) 2-Acetylpyridin (**157**) hinzugegeben und für weitere zwei Stunden bei 0 °C gerührt. Der hellgelb ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit Ethanol gewaschen. Das Produkt **159** wurde in einer Ausbeute von 66% erhalten.

6. Experimentalteil

M (C₁₄H₁₀N₂O₃): 254.25 g/mol

Habitus: Hellgelber Feststoff.

Schmelzpunkt: 143 °C.

Ausbeute: 6.85 g (26.9 mmol, 66%).

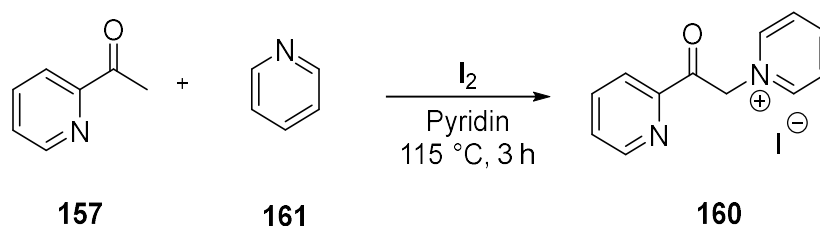
¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 8.77 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-1), 8.44 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H-8), 8.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-10, H10'), 8.21 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-4), 7.96 – 7.89 (m, 2H, H-7, H-3), 7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-11, H-11'), 7.58 – 7.51 (m, 1H, H-2).

¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 188.9 (s, C-6), 153.5 (s, C-5), 148.9 (d, C-1), 148.6 (s, C-12), 141.4 (d, C-3), 141.3 (s, C-9), 137.3 (d, C-7), 129.3 (d, C-11, C-11'), 127.4 (d, C-2), 124.8 (d, C-8), 124.1 (d, C-10), 123.2 (d, C-4).

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2988.1 (br, w), 1688 (w), 1668 (m), 1608 (w), 1594 (m), 1540 (s), 1437 (w), 1414 (w), 1346 (s), 1314 (m), 1290 (w), 1216 (m), 1113 (w), 1047 (s), 992 (m), 849 (s), 748 (s).

Die Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[314]

1-(2-Oxo-2-(pyridin-2-yl)ethyl)pyridinium iodid (**160**)

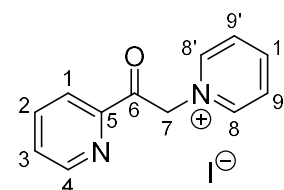


2.00 g (15.6 mmol, 1.00 Äq.) 2-Acetylpyridin (**157**) wurden in 20 ml (248 mmol, 16 Äq.) Pyridin (**161**) gelöst und 4.60 g (17.6 mmol, 1.20 Äq.) Iod wurden hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für drei Stunden auf 115 °C erhitzt. Der schwarz ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit Et₂O und EtOH gewaschen. Das Produkt **160** wurde als schwarz glänzender Feststoff in einer Ausbeute von 82% erhalten.

M(C₁₂H₁₁N₂OI): 325.46 g/mol.

Habitus: Schwarzer-grau glitzernder Feststoff.

Ausbeute: 4.16 g (12.8 mmol, 82%).



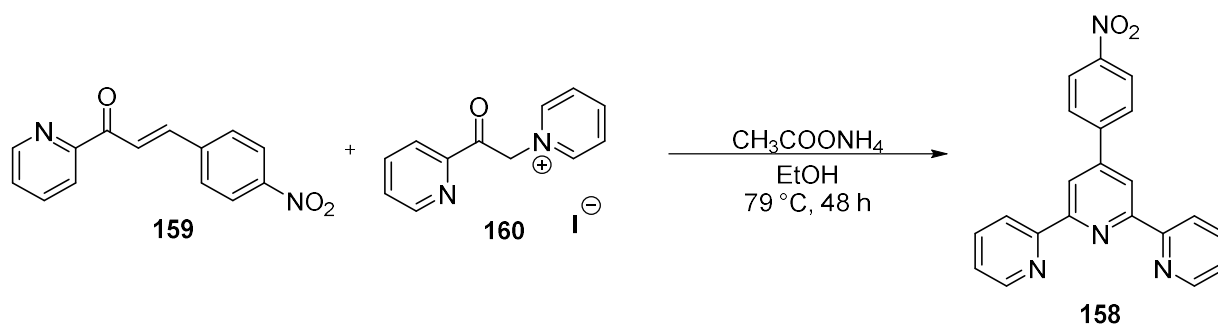
$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ [ppm] = 9.02 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H, H-8/H-8'), 8.88 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, H-1), 8.74 (tt, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H, H-10), 8.31 – 8.25 (m, 2H, H-9/9'), 8.14 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H, H-2), 8.08 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-4), 7.84 (ddd, $J = 7.6, 4.7, 1.3$ Hz, 1H, H-3), 6.52 (s, 2H, H-7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ [ppm] = 192.0 (s, C-6), 150.9 (s, C-5), 150.1 (d, C-4), 146.8 (d, C-10), 146.8 (d, C-8), 138.6 (d, C-2), 129.6 (d, C-3), 128.2 (d, C-9), 122.5 (d, C-1), 67.1 (t, C-7).

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3053 (w), 2988 (w), 2878 (w), 2363 (w), 1733 (s), 1631 (m), 1584 (w), 1482 (s), 1437 (w), 1314 (w), 1355 (m), 1364 (m), 1212 (m), 1147 (w), 1087 (w), 999 (s), 849 (w), 785 (s), 760 (m).

Die Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[314]

4-(4-Nitrophenyl)-2,6-di(pyridin-2-yl)pyridin (**158**)

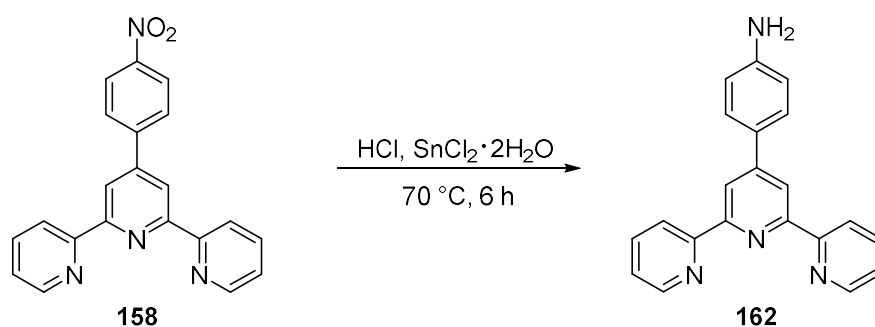


2.00 g (6.00 mmol, 1.00 Äq.) Pyridiniumiodid **160** und 1.56 g (6.13 mmol, 1.02 Äq.) 3-(4-nitrophenyl)-1-(pyridin-2-yl)prop-2-en-1-on (**159**) wurden zu einer 10%-igen Lösung aus 40 ml Ammoniumacetat in Ethanol gegeben und für zwei Tage zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Feststoff **158** wurde ohne weitere Aufarbeitung und Charakterisierung umgesetzt.

$\text{M}(\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2)$: 354.37 g/mol.

Habitus: Brauner Feststoff.

Ausbeute: 1.91 g (5.40 mmol, 90%).

4-(2,6-Di(pyridin-2-yl)pyridin-4-yl)-anilin (**162**)

2.13 g (6.00 mmol, 1.00 Äq.) des Terpyridinderivats **158** wurden in 60 ml konzentrierter Salzsäure gelöst und mit 7.13 g (37.7 mmol, 6.30 Äq.) Zinn(II)chlorid Dihydrat für sechs Stunden zum Rückfluss erhitzt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit 10% NaOH versetzt und eine Stunde gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Das Produkt **162** wurde als hellgelber Feststoff in einer Ausbeute von 90% erhalten.

M(C₂₁H₁₆N₄): 324.39 g/mol.

Habitus: Hellgelber Feststoff.

Ausbeute: 1.75 g (5.4 mmol, 90%).

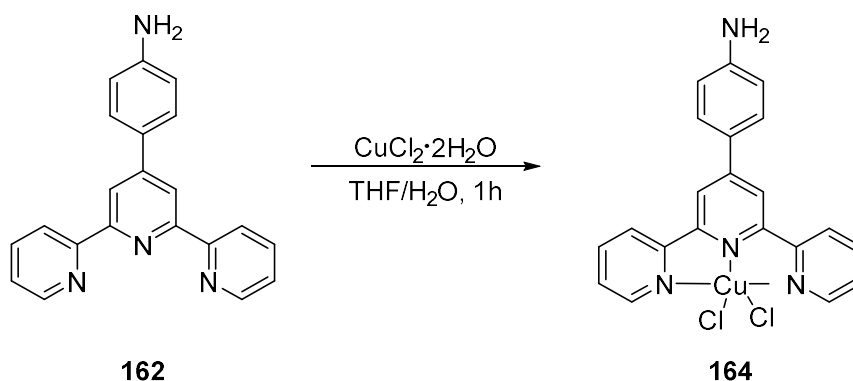
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 8.73 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H, H1, H12), 8.69 (s, 2H, H-7, H-9), 8.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-4, H-15), 7.87 (td, *J* = 7.7, 1.82 Hz, 2H, H-2, H-13), 7.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-17, H-21), 7.34 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 2H, H-3, H-14)), 6.80 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-18, H-20), 3.87 (s, 2H, NH₂).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 156.6 (s, C-5, C-11), 155.7 (s, C-6, C-10), 150.0 (s, C-16), 149.1 (d, C-2, C-13), 147.5 (s, C-8), 136.8 (s, C-16), 128.4 (d, C-17 C-21), 123.7 (d, C-3, C-14), 121.4 (d, C-1, C-12), 117.8 (d, C-7, C-9), 115.2 (d, C-18, C-20).

UV-VIS: (DMF, *c* = 1.25·10⁻⁴ mol/l): λ_{max} = 292 nm (ε = 23601 l/(mol·cm⁻¹)), 342 (ε = 16907 l/(mol·cm⁻¹)).

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3482 (w), 3387 (w), 2386 (w), 1619 (w), 1598 (w), 1583 (m), 1565 (m), 1540 (w), 1522 (m), 1464 (w), 1440 (w), 1392 (w), 1329 (w), 1309 (w), 1230 (w), 1183 (w), 1118 (w), 1093 (w), 1078 (w), 1040 (w), 987 (w), 890 (w), 824 (m), 790 (s), 734 (s), 699 (m), 685 (m).

Die Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[314]

[Cu(Aminophenylterpyridin)Cl₂] (164)

0.10 g (0.31 mmol, 1.00 Äq.) Terpyridinderivat **162** wurden in 5 ml THF gelöst und eine Lösung aus 63 mg (0.37 mmol, 1.20 Äq.) Kupfer(II)chlorid Dihydrat in 10 ml Wasser wurden hinzugegeben. Die Mischung änderte ihre Farbe rasch zu pink-rot und wurde für eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der zurückbleibende Feststoff mit Wasser gewaschen. Das Produkt **164** wurde in einer Ausbeute von 84% als roter Feststoff erhalten.

M(C₂₁H₁₆N₄Cl₁Cu): 458.81 g/mol.

Habitus: Roter Feststoff.

Ausbeute: 0.12 g (0.26 mmol, 84%).

UV-VIS: (DMF, c = 10⁻⁵ mol/l): λ_{max} = 292 nm (ε = 2454 l/(mol*cm⁻¹)), 333 (ε = 1349 l/(mol*cm⁻¹)), 421 nm (ε = 713 l/(mol*cm⁻¹)).

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3345 (br, w), 3069 (br, w), 2386 (w), 1589 (s), 1568 (w), 1556 (w), 1532 (w), 1475 (m), 1446 (w), 1417 (w), 1368 (w), 1246 (m), 1197 (w), 1095 (w), 1064 (w), 1020 (m), 892 (w), 832 (m), 788 (s), 749 (m), 722 (m), 691 (w).

HR-MS (ESI): Theoretische Masse [amu]:

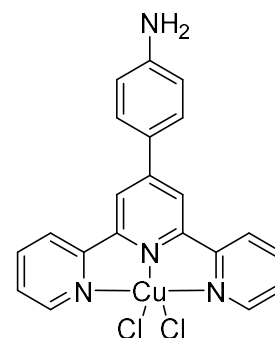
m/z [M+H]⁺ = 458.0120796

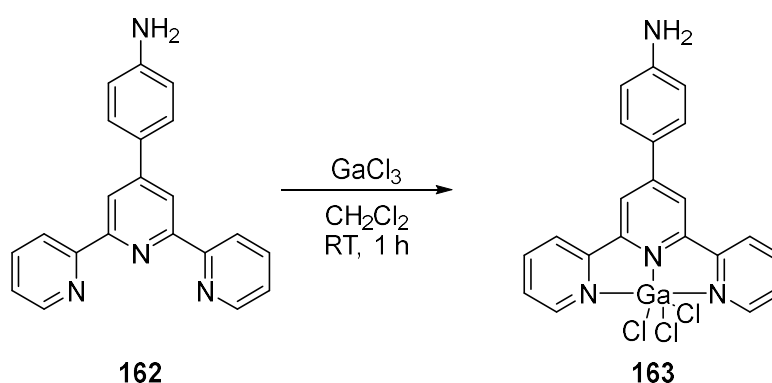
m/z [M-Cl]⁺ = 422.0354019

Ermittelte Masse [amu]:

m/z [M+H]⁺ = /

m/z [M-Cl]⁺ = 422.03545 (+0.12 ppm)



[Ga(Aminophenylterpyridin)Cl₃] (163)

0.10 g (0.31 mmol, 1.0 Äq.) Terpyridinderivat **162** wurden in 5 ml CH₂Cl₂ gelöst und 54 mg (0.31 mmol, 1.0 Äq.) Gallium(III)chlorid in 5 ml CH₂Cl₂ wurden hinzugegeben, worauf rasch ein orangener Feststoff ausfiel. Die Mischung wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, bevor der ausgefallene Feststoff abfiltriert und mit Wasser gewaschen wurde. Nach Trocknen wurde das Produkt **163** in einer Ausbeute von 70% als orangener Feststoff erhalten.

M(C₂₁H₁₆N₄Cl₃Ga):

500.48 g/mol.

Habitus:

Orangener Feststoff.

Ausbeute:

0.11 g (0.22 mmol, 70%).

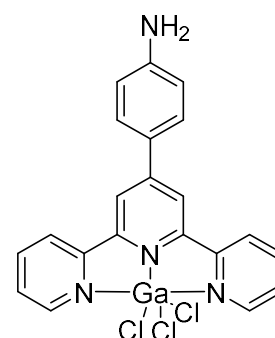
UV-VIS:

(DMF, c = 10⁻⁵ mol/l): λ_{max} = 290 nm (ε = 2558 l/(mol*cm⁻¹)), 320 nm (ε = 1183 l/(mol*cm⁻¹)), 332 nm (ε = 1235 l/(mol*cm⁻¹)), 431 nm (ε = 1053 l/(mol*cm⁻¹)).

FT-IR:

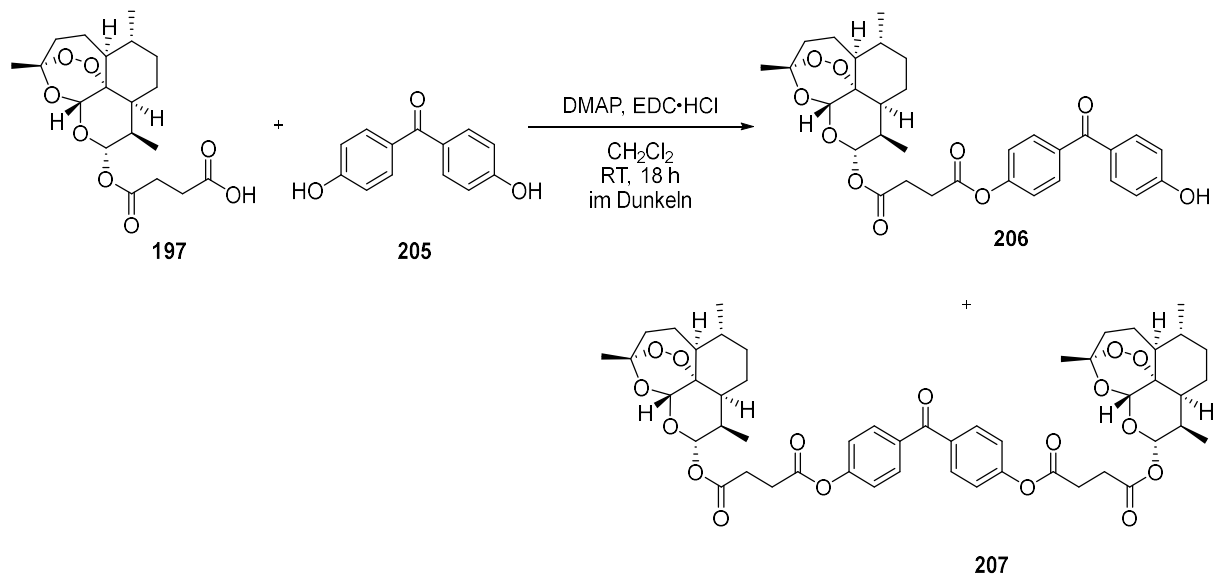
$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3489 (w), 3385 (w), 1616 (s), 1592 (s), 1571 (m), 1546 (w), 1482 (m), 1446 (w), 1430 (w), 1372 (w), 1335 (w), 1309 (w), 1274 (w), 1249 (m), 1199 (m), 1162 (w), 1145 (w), 1092 (w), 1067 (w), 1055 (w), 1044 (m), 1029 (w), 1014 (w), 869 (w), 833 (s), 812 (s), 790 (s), 746 (w), 718 (w), 692 (m).

HR-MS (ESI):

Theoretische Masse [amu]:m/z [M+H]⁺ = 498.9769122m/z [M-Cl]⁺ = 436.0002345Ermittelte Masse [amu]:m/z [M+H]⁺ = /m/z [M-Cl]⁺ = 436.00008 (-0.34 ppm)

6.2.2 Synthesen für Konzept 2

6.2.2.1 Synthese von Artemisinin-Benzophenon-Hybriden zur Funktionalisierung von Nanopartikeln

Diade **206** und Triade **207**

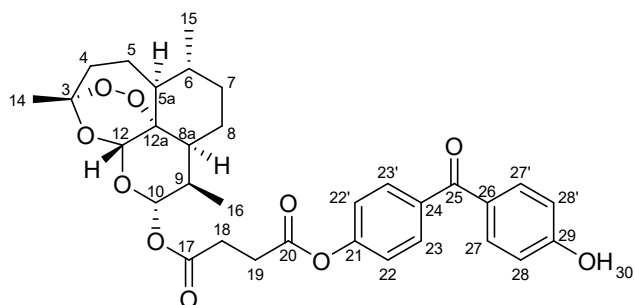
Ein 100 ml Kolben wurde mit Alufolie ummantelt. In diesen wurden 3.58 g (9.31 mmol, 1.00 Äq.) Artesunat (**197**) vorgelegt und in 40 ml CH₂Cl₂ gelöst. 2.60 g (16.7 mmol, 1.80 Äq.) 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid Hydrochlorid sowie 0.50 g (4.09 mmol, 0.50 Äq.) DMAP wurden hinzugegeben und für fünf Minuten gerührt. 2.00 g (9.33 mmol, 1.00 Äq.) 1,4,4'-Dihydroxybenzophenon (**205**) wurden zur Reaktionslösung hinzugegeben und für 18 h im Dunkeln gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 30 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung abgebrochen und mit 100 ml EtOAc verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase einmal mit 50 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 100 ml Wasser und zweimal mit je 80 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abfiltrieren des Trocknungsmittels wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt zweimal säulenchromatographisch an Kieselgel (1. cHex/EtOAc 4:1, 2. CH₂Cl₂/MeOH 98:2) aufgereinigt. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 27% als farbloser, schaumiger Feststoff erhalten.

Diade **206**:M(C₃₃H₃₆O₁₀): 580.63 g/mol.

Habitus: Farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: 112 °C.

Ausbeute: 1.50 g (2.58 mmol, 27%).



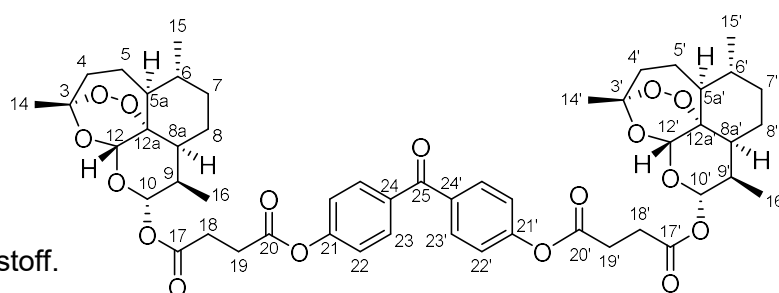
6. Experimentalteil

- R_F-Wert:** 0.3 (2% MeOH in CH₂Cl₂).
- ¹H-NMR:** (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 7.76 (m, 4H, H-23, H-27), 7.20 (d, *J* = 8.7 Hz, H-22), 6.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-28), 6.70 (br s, 1H, H-30), 5.83 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, H-10), 5.48 (s, 1H, H-12), 2.87 (m, 4H, H-18, H-19), 2.60 (m, 1H, H-9), 2.38 (td, *J* = 14.0, 3.9 Hz, 1H, H-4), 2.04 (m, 1H, H-4), 1.90 (dq, *J* = 9.6 Hz, 2.9 Hz, 1H, H-5), 1.78 (m, 1H, H-8), 1.72 (m, 1H, H-7), 1.64 (dt, *J* = 13.9, 4.3 Hz, 1H, H-8a), 1.48 (m, 1H, H-5), 1.42 (s, 3H, H-14), 1.36 (td, *J* = 13.5, 3.5 Hz, 1H, H-8), 1.31 (m, 1H, H-6), 1.27 (m, 1H, H-5a), 1.03 (m, 1H, H-7), 0.97 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, H-15), 0.86 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-16).
- ¹³C-NMR:** (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 194.7 (s, C-25), 171.1 (s, C-17), 170.5 (s, C-20), 160.4 (s, C-29), 153.4 (s, C-21), 135.8 (s, C-24), 132.9 (d, C-27), 131.4 (d, C-23), 129.7 (s, C-26), 121.4 (d, C-22), 115.3 (d, C-28), 104.7 (d, C-3), 92.5 (d, C-10), 91.6 (d, C-12), 80.2 (s, C-12a), 51.5 (d, C-5a), 45.2 (d, C-8a), 37.3 (d, C-6), 36.2 (t, C-4), 34.1 (t, C-7), 31.8 (d, C-9), 29.1 (t, C-18, C-19), 25.9 (q, C-14), 24.6 (t, C-5), 22.0 (t, C-8), 20.2 (q, C-15), 12.1 (q, C-16).
- UV-VIS:** (MeCN, *c* = 3.333·10⁻⁵ mol/l): λ_{max} = 257 nm (ε = 10806 l/mol·cm⁻¹), 285 nm (ε = 14913,3 l/mol·cm⁻¹).
- FT-IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2971 (w), 2359 (w), 2342 (w), 1749 (m), 1652 (m), 1602 (m), 1540 (w), 1406 (w), 1362 (m), 1278 (s), 1228 (s), 1131 (s), 1099 (m), 1079 (s), 928 (s), 876 (m), 825 (w), 769 (m).
- HR-MS (ESI):** Theoretische Masse [amu]:
m/z [M+H]⁺ = 581.2381237
m/z [M+Na]⁺ = 603.2200687
Ermittelte Masse [amu]:
m/z [M+H]⁺ = /
m/z [M+Na]⁺ = 603.22023 (+0.26 ppm)

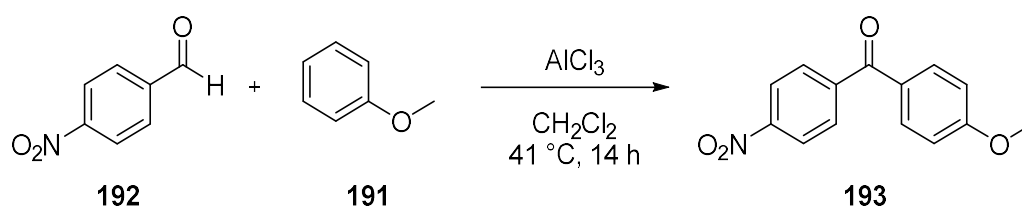
Triade 207:

M(C₅₁H₆₂O₁₇): 947.04 g/mol.

Habitus: Farbloser Feststoff.



Schmelzpunkt:	146 °C.
Ausbeute:	1.40 g (1.48 mmol, 16%).
R _F -Wert:	0.43 (2% MeOH in CH ₂ Cl ₂).
¹ H-NMR:	(500 MHz, CDCl ₃) δ [ppm] = 7.83 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 4H, H-23, H-23'), 7.23 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 4H, H-22, H-22'), 5.83 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 2H, H-10, H-10'), 5.45 (s, 2H, H-12, H-12'), 2.91 (m, 8H, H-18, H-18', H-19, H-19'), 2.58 (m, 2H, H-9, H-9'), 2.37 (td, <i>J</i> = 14.2 Hz, 4.0 Hz, 2H, H-4, H-4'), 2.03 (m, 2H, H-4, H-4'), 1.89 (m, 2H, H-5, H-5'), 1.77 (m, 2H, H-8, H-8'), 1.72 (m, 2H, H-7, H-7'), 1.63 (dt, <i>J</i> = 13.9 Hz, 4.5 Hz, 2H, H-8a, H-8a'), 1.49 (m, 2H, H-5, H-5'), 1.42 (s, 6H, H-14, H-14'), 1.37 (m, 2H, H-8, H-8'), 1.26 (m, 4H, H-6, H-6', H-5a, H-5a'), 1.01 (m, 2H, H-7, H-7'), 0.96 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 6H, H-15, H-15'), 0.85 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 6H, H-16, H-16').
¹³ C-NMR:	(126 MHz, CDCl ₃) δ [ppm] = 194.4 (s, C-25), 170.9 (s, C-17), 170.3 (s, C-20), 153.9 (s, C-24, C-24'), 135.0 (s, C-21, C-21'), 131.6 (d, C-23, C-23'), 121.6 (d, C-22, C-22'), 104.5 (s, C-3, C-3'), 92.4 (d, C-10, C-10'), 91.6 (d, C-12, C-12'), 80.1 (s, C-12a, C-12a'), 51.6 (d, C-5a), 45.2 (d, C-8a), 37.3 (d, C-6, C-6'), 36.2 (t, C-4, C-4'), 34.1 (t, C-7, C-7'), 31.8 (d, C-9, C-9'), 29.2 (t, C-18, C-18', C-19, C-19'), 26.0 (q, C-14, C-14'), 24.6 (t, C-5, C-5'), 22.0 (t, C-8, C-8'), 20.2 (q, C-15, C-15'), 12.1 (q, C-16, C-16').
UV-VIS:	CHCl ₃ , <i>c</i> = 10 ⁻⁵ mol/l: λ _{max} = 264 nm (ε = 24173 l/mol*cm ⁻¹), MeCN, <i>c</i> = 10 ⁻⁵ mol/l: λ _{max} = 258 nm (ε = 23686 l/mol*cm ⁻¹).
FT-IR:	$\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] = 2926 (w), 2871 (w), 2359 (w), 2342 (w), 1750 (m), 1659 (w), 1599 (w), 1505 (w), 1455 (w), 1410 (w), 1376 (w), 1305 (w), 1276 (w), 1202 (m), 1120 (s), 1100 (m), 1015 (s), 929 (m), 876 (m), 845 (w).
HR-MS (ESI):	<u>Theoretische Masse [amu]:</u> m/z [M+H] ⁺ = 947.4059767 m/z [M+Na] ⁺ = 969.3879214 <u>Ermittelte Masse [amu]:</u> m/z [M+H] ⁺ = / m/z [M+Na] ⁺ = 969.38852 (+0.62 ppm)

(4-Methoxyphenyl)(4-Nitrophenyl)-methanon (**193**)

Unter inerten Bedingungen wurden 1.40 g (10.53 mmol, 2.30 Äq.) Aluminiumchlorid in 30 ml CH_2Cl_2 suspendiert und 0.85 g (4.58 mmol, 1.00 Äq.) *para*-Nitro-Benzaldehyd (**192**) sowie 0.55 ml (5.04 mmol, 1.10 Äq.) Anisol (**191**) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 14 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf 0 °C wurde die Reaktion durch Zugabe von 30 ml 1M HCl beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde einmal mit 20 ml CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen zweimal mit je 50 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung, einmal mit 50 ml Wasser und einmal mit 50 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, das Trocknungsmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 4:1) aufgereinigt und als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 72% erhalten.

$M(\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_4)$: 257.24 g/mol.

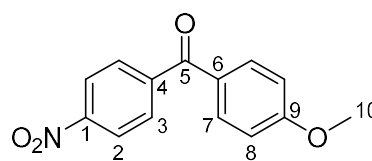
Habitus: Farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: 126 °C.

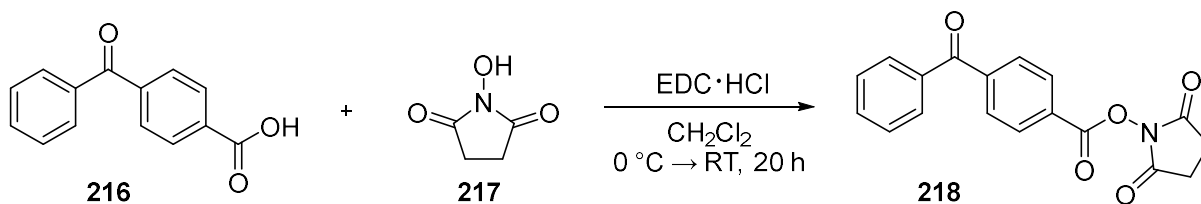
Ausbeute: 0.85 g (3.30 mmol, 72%).

R_f -Wert: 0.33 (cHex/EtOAc 4:1).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 8.33 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H-2), 7.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H-3), 7.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-7), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-8), 3.91 (s, 3H, H-10).



Die Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[337]

2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl 4-benzoylbenzoat (**218**)

0.50 g (2.21 mmol, 1.00 Äq.) Benzylbenzoesäure (**216**) wurden in 10 ml CH₂Cl₂ gelöst und auf 0 °C gekühlt. 0.55 g (2.87 mmol, 1.30 Äq.) 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid Hydrochlorid wurden hinzugegeben und die Reaktionslösung für fünf Minuten gerührt. Nach Zugabe von 0.33 g (2.87 mmol, 1.30 Äq.) *N*-Hydroxysuccinimid (**217**) wurde die Kühlung entfernt und für 20 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz des Substrats **216** wurde die Reaktionslösung mit 50 ml H₂O versetzt und dreimal mit je 40 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abfiltrieren des Trocknungsmittels wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit kaltem Ethanol gewaschen und getrocknet. Das Produkt **218** wurde als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 58% erhalten.

M(C₁₈H₁₃NO₅): 323.30 g/mol.

Habitus: Farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: 107 °C.

Ausbeute: 0.42 g (1.30 mmol, 58%).

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 8.25 (dt, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 2H, H-8), 7.90 (dt, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 2H, H-7), 7.83 – 7.76 (m, 2H, H-3), 7.63 (tt, *J* = 7.4, 1.8, 1.3 Hz, 1H, H-1), 7.56 – 7.48 (m, 2H, H-2), 2.93 (s, 4H, H-12).

¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 195.9 (s, C-5), 169.4 (s, C-11), 161.6 (s, C-10), 143.4 (s, C-9), 136.9 (s, C-4), 133.4 (d, C-1), 130.9 (d, C-8), 130.5 (d, C-3), 130.4 (d, C-7), 129.0 (d, C-2), 128.5 (s, C-6), 26.1 (t, C-12).

HR-MS (ESI): Theoretische Masse [amu]:

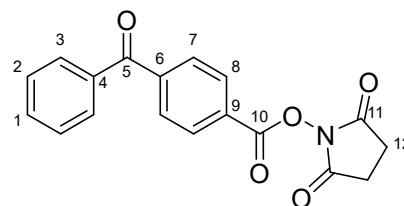
m/z [M-H]⁺ = 324.0866490

m/z [M+Na]⁺ = 346.068537

Ermittelte Masse [amu]:

m/z [M-H]⁺ = 324.08717 (+1.62 ppm)

m/z [M+Na]⁺ = 346.06945 (+2.47 ppm)



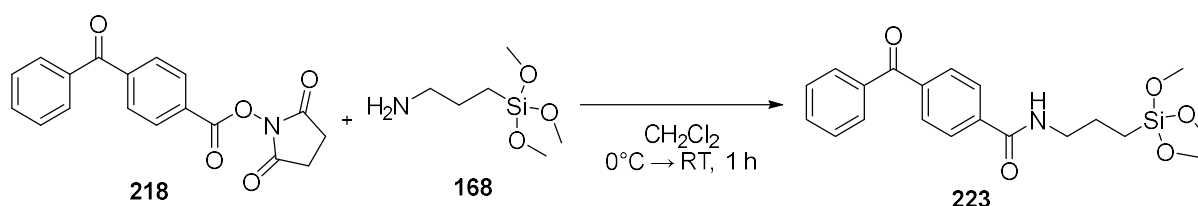
6. Experimentalteil

UV-Vis: (CHCl₃, c = 10⁻⁵ mol/l): λ_{max} = 259 nm (ε = 24081 l/mol*cm⁻¹).

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2988 (w), 2359 (w), 2342 (w), 1770 (m), 1737 (s), 165 (s), 1596 (w), 1500 (w), 1404 (w), 1369 (w), 1278 (m), 1234 (m), 1211 (s), 1182 (w), 1076 (s), 1049 (w), 1025 (w), 1003 (w), 939 (m), 868 (w), 769 (w), 749 (s), 709 (s).

Die Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[342]

4-Benzoyl-N-(3-(trimethoxysilyl)propyl)-benzamid (**223**)



0.10 g (0.31 mmol, 1.00 Äq.) NHS-Ester **218** wurden in 4 ml CH₂Cl₂ vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Tropfenweise wurden 70 µl (0.37 mmol, 1.2 Äq.) Aminopropyltrimethoxysilan (**168**) hinzugegeben, die Kühlung entfernt und für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 10 ml Wasser versetzt und dreimal mit 20 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit 30 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel unter vermindertem Druck befreit. Das Produkt **223** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 65% erhalten.

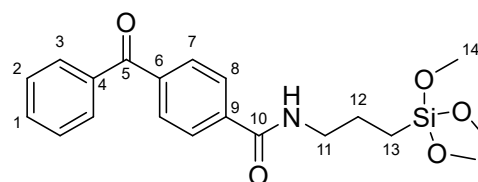
M(C₂₀H₂₅NO₅Si): 387.51 g/mol.

Habitus: Farbloses Öl.

Ausbeute: 81.0 mg (0.21 mmol, 68 %).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H-8), 7.84 – 7.72 (m, 4H, H-3, H-7), 7.59 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H-1), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 2H, H-2), 6.84 (br s, 1H, NH), 3.55 (s, 9H, H-14), 3.46 (q, J = 6.5 Hz, 2H, H-11), 1.78 (q, J = 7.9, 7.5 Hz, 2H, H-12), 0.72 (t, J = 8.2, 6.8 Hz, 2H, H-13).

¹³C-NMR: (151 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 196.1 (s, C-5), 166.7 (s, C-10), 139.9 (s, C-9), 138.2 (s, C-6), 137.08 (s, C-4), 132.9 (d, C-1), 130.1, (d, C-3, C-7), 128.4 (d, C-2), 126.9 (d, C-8), 50.7 (q, C-14), 42.4 (t, C-11), 22.6 (t, C-12), 6.63 (t, C-13).

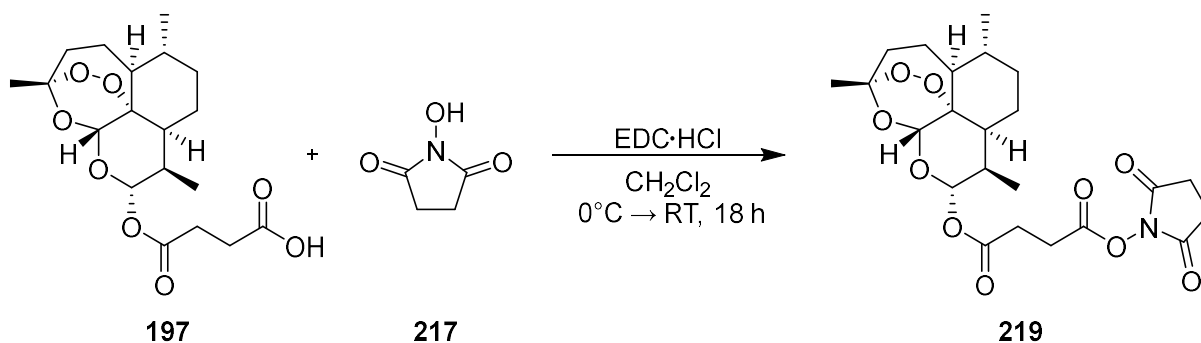


HR-MS (ESI): Theoretische Masse [amu]:
 $m/z [M+H]^+ = 388.1574759$
 $m/z [M+Na]^+ = 410.1394206$
Ermittelte Masse [amu]:
 $m/z [M+H]^+ = 388.15740 (-0.2\text{ppm})$
 $m/z [M+Na]^+ = 410.13928 (-0.35\text{ppm})$

UV-Vis: (CHCl_3 , $c = 10^{-5}\text{mol/l}$): $\lambda_{\text{max}} = 261\text{ nm}$ ($\epsilon = 22385\text{ l}/(\text{mol}\cdot\text{cm})$).

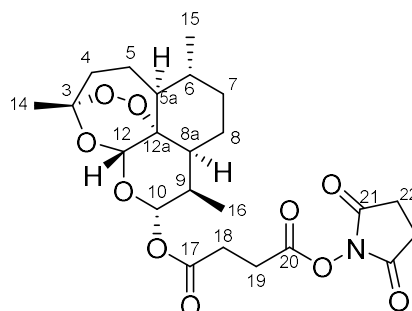
FT-IR: $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3307$ (br, w), 2939 (w), 2360 (w), 2341 (w), 1716 (w), 1645 (s), 1597 (w), 1541 (m), 1498 (w), 1447 (w), 1277 (s), 1196 (m) 1026 (s), 925 (m), 865 (m), 768 (m), 698 (s).

NHS-Ester **219**



1.00 g (2.60 mmol, 1.00 Äq.) Artesunat (**197**) wurden in 10 ml CH_2Cl_2 vorgelegt und auf 0°C gekühlt. 0.66 g (3.40 mmol, 1.30 Äq.) 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid Hydrochlorid wurden hinzugegeben und für fünf Minuten gerührt bevor 0.39 g (3.40 mmol, 1.30 Äq.) *N*-Hydroxysuccinimid (**217**) hinzugegeben wurde. Die Reaktionsmischung wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt, mit 30 ml H_2O versetzt und dreimal mit je 40 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit je 40 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, das Trocknungsmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **219** wurde in einer Ausbeute von 96% als farbloser Feststoff erhalten.

$M(\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_{10})$: 481.50 g/mol.
 Habitus: Farbloser Feststoff.
 Schmelzpunkt: 100°C .
 Ausbeute: 1.18 g (2.45 mmol, 95 %).



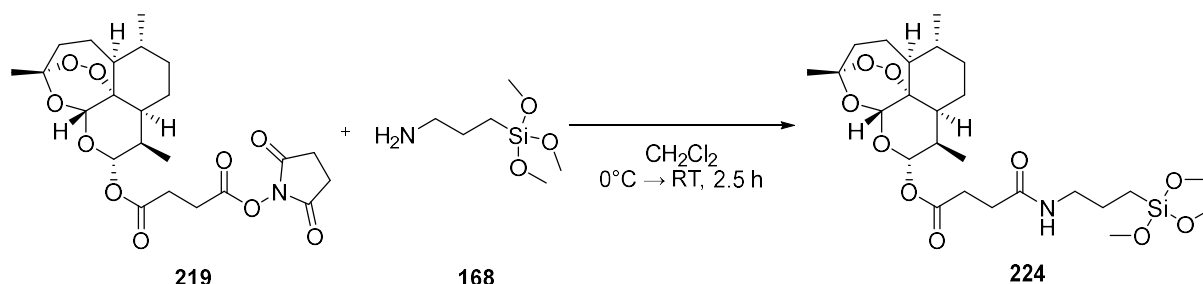
6. Experimentalteil

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 5.80 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, H-10), 5.42 (s, 1H, H-12), 2.99 – 2.94 (m, 2H, H-18), 2.85 – 2.80 (m, 6H, H-19, H-22), 2.59 (m, 1H, H-9), 2.36 (td, $J = 14.6, 3.9$ Hz, 1H, H-4), 2.02 (m 1H, H-4), 1.93 – 1.83 (m, 1H, H-5), 1.80 – 1.76 (m, 1H, H-8), 1.75 – 1.67 (m, 1H, H-7), 1.65 – 1.57 (m, 1H, H-8a), 1.54 – 1.45 (m, 1H, H-5), 1.42 (s, 3H, H-14), 1.40 – 1.21 (m, 2H, H-8), 1.32 – 1.23 (m, 2H, H-6, H-5a), 1.02 – 1.00 (m, 1H, H-7), 0.95 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H, H-15), 0.83 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-16).

$^{13}\text{C-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 170.0 (s, C-17), 168.9 (s, C-21), 167.6 (s, C-20), 104.5 (s, C-3), 92.5 (d, C-10), 91.5 (d, C-12), 80.1 (s, C-12a), 51.5 (d, C-5a), 45.2 (d, C-8a), 37.3 (d, C-6), 36.2 (t, C-4), 34.1 (t, C-7), 31.7 (d, C-9), 28.7 (t, C-19), 26.0 (t, C-18), 25.9 (q, C-14), 25.6 (t, C-22), 24.6 (t, C-5), 22.0 (t, C-8), 20.2 (q, C-15), 12.0 (q, C-16).

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2941 (w), 2877 (w), 2359 (w), 1814 (w), 1783 (w), 1736 (s), 1375 (w), 1202 (m), 1168 (w), 1131 (w), 1090 (m), 1008 (s), 909 (w), 845 (w), 825 (w).

HR-MS (ESI): Theoretische Masse [amu]:
 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 482.2020726
 m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ = 504.1840172
Ermittelte Masse [amu]:
 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = /
 m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ = 504.18402 (+0.01 ppm)

Verbindung **224**

0.36 g (0.70 mmol, 1.00 Äq.) Artesunat-NHS-Ester **219** wurden in 10 ml CH_2Cl_2 gelöst und auf 0°C gekühlt. 0.17 ml (0.89 mmol, 1.20 Äq.) APTMS (**168**) wurden hinzugegeben und die Reaktionsmischung zweieinhalb Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die trüb gewordene Reaktionsmischung wurde mit 40 ml H_2O versetzt und dreimal mit je 50 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit je 40 ml gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt **224** wurde als hellgelber Feststoff in einer Ausbeute von 84% erhalten.

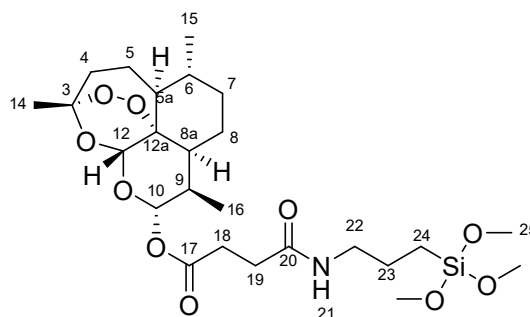
$\text{M}(\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{NO}_{10}\text{Si})$: 545.70 g/mol.

Habitus: Farbloser Feststoff.

Ausbeute: 319 mg (0.58 mmol, 84%).

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 6.02 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H, H-21), 5.71 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, H-10), 5.37 (s, 1H, H-12), 3.51 (s, 9H, H-25), 3.17 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-22), 2.81 – 2.58 (m, 2H, H-18), 2.58 – 2.36 (m, 3H, H-19, H-9), 2.35 – 2.23 (m, 1H, H-4), 2.03 – 1.91 (m, 1H, H-4), 1.90 – 1.77 (m, 1H, H-5), 1.78 – 1.61 (m, 2H, H-7/-H-8), 1.62 – 1.51 (m, 3H, H-8a, H-23), 1.50-1.42 (m, 1H, H-5), 1.37 (s, 3H, H-14), 1.35 – 1.28 (m, 1H, H-8), 1.28 – 1.18 (m, 2H, H-5a, H-6), 1.04 – 0.94 (m, 1H, H-7), 0.91 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H, H-15), 0.80 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-16), 0.59 (m, 2H, H-24).

$^{13}\text{C-NMR}$: (126 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 171.8 (s, C-17), 171.1 (s, C-20), 104.4 (s, C-3), 92.2 (d, C-10), 91.5 (d, C-12), 80.1 (s, C-12a), 51.5 (d, 5a), 50.6 (q, C-25), 45.2 (d, 8a), 41.9 (t, C-22), 37.3 (d, C-6), 36.2 (t, C-4), 34.1 (t, C-7), 31.8 (d, C-9), 30.9 (t, C-19), 29.8 (t, C-18), 25.9 (q, C-14), 24.6 (t, C-5), 22.7 (t, C-23), 22.0 (t, C-8), 20.2 (q, C-15), 12.0 (q, C-16), 6.4 (t, C-24).



HR-MS (ESI): Theoretische Masse [amu]:

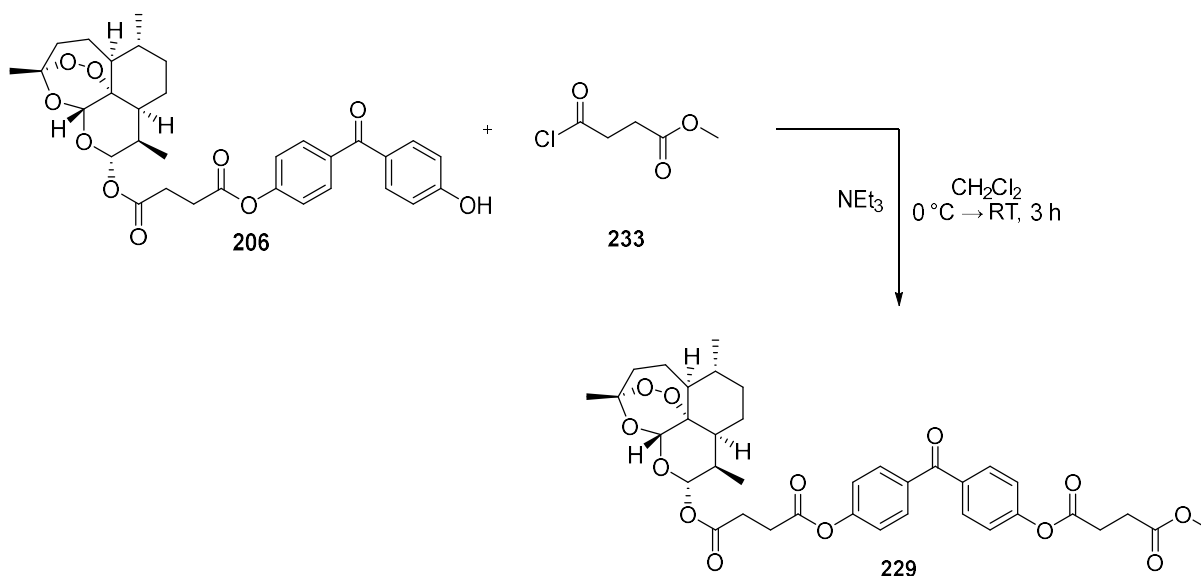
$$m/z [M+H]^+ = 546.2728994$$

$$m/z [M+Na]^+ = 568.2548441$$

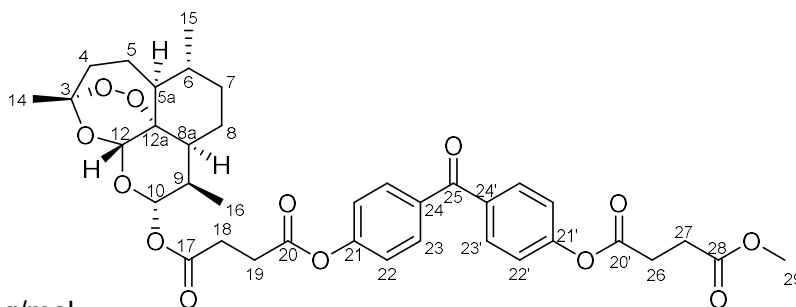
Ermittelte Masse [amu]:

$$m/z [M+H]^+ = /$$

$$m/z [M+Na]^+ = 568.25457 (-0.8 \text{ ppm})$$

FT-IR: $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3325 (\text{br, w}), 2929 (\text{w}), 2361 (\text{w}), 1748 (\text{w}), 1651 (\text{w}), 1552 (\text{w}), 1448 (\text{w}), 1377 (\text{w}), 1200 (\text{w}), 1161 (\text{w}), 1130 (\text{m}), 1003 (\text{s}), 925 (\text{m}), 876 (\text{m}), 825 (\text{w}), 729 (\text{w}).$ Methylester **229**

Unter inerten Bedingungen wurden 0.30 g (0.52 mmol, 1.0 Äq.) der Diade **206** in 10 ml CH_2Cl_2 gelöst. 0.14 ml (1.03 mmol, 2.0 Äq.) Triethylamin wurden hinzuge tropft und die Reaktionslösung auf 0°C gekühlt bevor 0.13 ml (1.03 mmol, 2.0 Äq.) Methylsuccinylchlorid (**233**) langsam hinzuge tropft wurden. Nach vollständiger Zugabe wurde die Kühlung entfernt und die Reaktionsmischung für drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zum Beenden der Reaktion wurde 5 ml 1M HCl hinzugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde einmal mit 50 ml Wasser und dreimal mit je 50 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (1% MeOH in CH_2Cl_2) wurde das Produkt **229** in einer Ausbeute von 36% als farbloser Feststoff erhalten.



$M(C_{37}H_{42}O_{13})$: 694.73 g/mol.

Habitus: Farbloser schaumiger Feststoff.

Schmelzpunkt: 74 °C.

Ausbeute: 0.13 g (0.18 mmol, 36%).

R_f -Wert: 0.21 (1% MeOH in CH_2Cl_2).

1H -NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] = 7.87 – 7.80 (m, 4H, H-23, H-23'), 7.27 – 7.20 (m, 4H, H-22, H-22'), 5.83 (d, J = 9.8 Hz, 1H, H-10), 5.45 (s, 1H, H-12), 3.74 (s, 3H, H-29), 3.04 – 2.82 (m, 6H, H-18, H-19, H-26), 2.77 (dd, J = 7.5, 5.9 Hz, 2H, H-27), 2.58 (m, 1H, H-9), 2.38 (td, J = 14.0, 4.0 Hz, 1H, H-4), 2.04 (s, 1H, H-4), 1.89 (ddd, J = 13.6, 6.7, 3.4 Hz, 1H, H-5), 1.80 – 1.75 (m, 1H, H-8), 1.74 – 1.70 (m, 1H, H-7), 1.63 (dt, J = 13.9, 4.5 Hz, 1H, H-8a), 1.48 (m, 1H, H-5), 1.43 (s, 3H, H-14), 1.41 – 1.22 (m, 3H, H-5a, H-6, H-8), 1.07 – 0.98 (m, 1H, H-7), 0.96 (d, J = 6.0 Hz, 3H, H-15), 0.86 (d, J = 7.1 Hz, 3H, H-16).

^{13}C -NMR: (126 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] = 194.4 (s, C-25), 172.5 (s, C-28), 170.9 (s, C-17), 170.53, 170.3 (s, C-20, C-20'), 153.9 (s, C-24, C-24'), 135.0 (s, C-21, C-21'), 131.0 (d, C-23, C-23'), 121.6; 121.5 (d, C-22, C-22'), 104.5 (d, C-3), 92.4 (d, C-10), 91.6 (d, C-12), 80.1 (s, C-12a), 52.1 (q, C-29), 51.6 (d, C-5a), 45.2 (d, C-8a), 37.3 (d, C-6), 36.2 (t, C-4), 34.1 (t, C-7), 31.8 (d, C-9), 29.4; 29.2; 28.8 (t, C-18, C-19, C-26, C-27), 26.0 (q, C-14), 24.6 (t, C-5), 22.0 (t, C-8), 20.2 (q, C-15), 12.1 (q, C-16).

UV-VIS: (MeCN, $c = 10^{-5}$ mol/l): $\lambda_{max} = 259$ nm ($\epsilon = 20808$ l/(mol*cm)).

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2934 (w), 1741 (m), 1657 (w), 1598 (w), 1502 (w), 1437 (w), 1360 (w), 1305 (w), 1275 (m), 1202 (m), 1160 (m), 1130 (s), 1101 (w), 1052 (w), 1036 (w), 1015 (m), 928 (m), 892 (w), 876 (w).

HR-MS (ESI): Theoretische Masse [amu]:

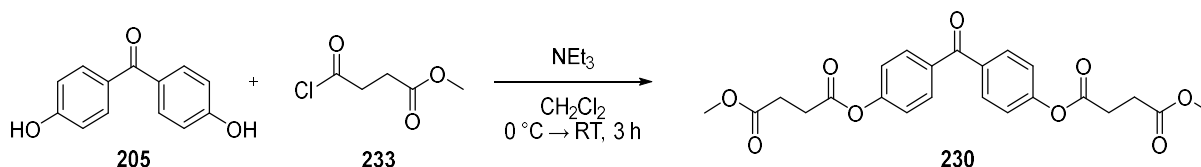
m/z [M+H]⁺ = 695.2698177

m/z [M+Na]⁺ = 717.2517624

Ermittelte Masse [amu]:

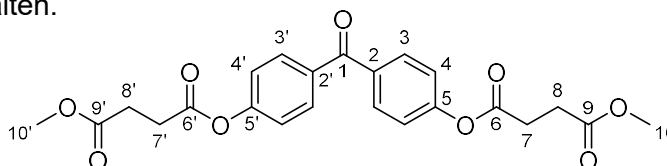
$$m/z [M+H]^+ = /$$

$$m/z [M+Na]^+ = 717.25272 (+1.34 \text{ ppm})$$

Methylester **230**

Unter inerten Bedingungen wurden 0.50 g (4.67 mmol, 1.0 Äq.) des Benzophenonderivats **205** in 15 ml trockenem CH_2Cl_2 gelöst und 1.62 ml NEt_3 hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde aus 0 °C gekühlt und langsam 1.44 ml (23.3 mmol, 5.0 Äq.) Methylsuccinylchlorid (**233**) hinzugegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde die Kühlung entfernt und die Reaktionsmischung für weitere drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit 5 ml einer 1M HCl versetzt und die Phasen voneinander getrennt. Die organische Phase wurde einmal mit 50 ml Wasser und dreimal mit je 50 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (0.5% MeOH in CH_2Cl_2) wurde das Produkt **230** als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 13% erhalten.

$M(\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_9)$: 442.42 g/mol.



Habitus: Farbloser schaumiger Feststoff.

Schmelzpunkt: 105 °C.

Ausbeute: 260 mg (0.59 mmol, 13%).

R_f -Wert: 0.21 (1% MeOH in CH_2Cl_2).

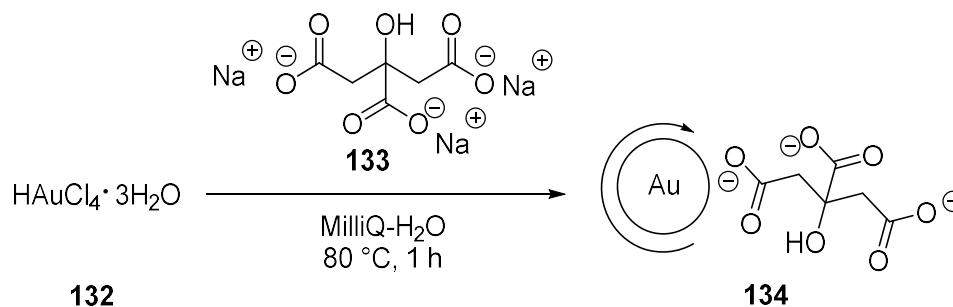
$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 7.83 (dt, $J = 8.6, 2.5, 2.0$ Hz, 4H, H-3, H-3'), 7.23 (dt, $J = 8.6, 2.5, 2.0$ Hz, 4H, H-4, H-4'), 3.73 (s, 6H, H-10, H-10'), 2.92 (dd, $J = 7.7, 6.0$ Hz, 4H, H-8, H-8'), 2.76 (dd, $J = 7.5, 5.9$ Hz, 4H, H-7, H-7').

$^{13}\text{C-NMR}$: (126 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 194.3 (s, C-1), 172.5 (s, C-6, C-6'), 170.5 (s, C-9, C-9'), 153.9 (s, C-2, C-2'), 135.0 (s, C-5, C-5'), 131.6 (d, C-3, C-3'), 121.5 (s, C-4, C-4'), 52.0 (q, C-10, C-10'), 29.3 (t, C-8, C-8'), 28.8 (d, C-7, C-7').

- UV-VIS: (MeCN, $c = 10^{-5}$ mol/l): $\lambda_{\max} = 260$ nm ($\varepsilon = 21723$ l/(mol*cm)).
- FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2956 (w), 2923 (w), 2853 (w), 1742 (s), 1733 (s), 1727 (s), 1646 (m), 1601 (w), 1501 (w), 1443 (w), 1431 (w), 1409 (w), 1372 (w), 1325 (m), 1304 (m), 1280 (m), 1240 (m), 1199 (s), 1180 (s), 1158 (s), 1146 (s), 1110 (w), 1073 (w), 1012 (w), 1027 (m), 985 (m), 947 (w), 927 (m), 890 (m), 864 (m), 856 (w).
- HR-MS (ESI): Theoretische Masse [amu]:
 m/z [M+H]⁺ = 443.1336587
 m/z [M+Na]⁺ = 465.1156034
Ermittelte Masse [amu]:
 m/z [M+H]⁺ = 443.13372 (+0.14 ppm)
 m/z [M+Na]⁺ = 465.11559 (-0.04 ppm)

6.2.3 Synthese von Nanopartikeln

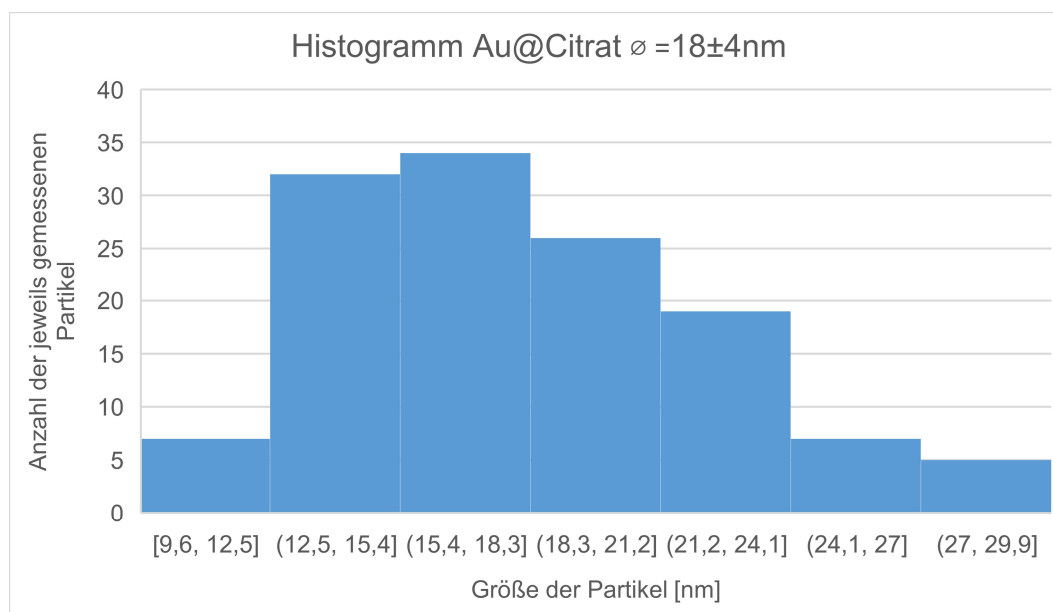
6.2.3.1 Synthese von Goldnanopartikeln

AuNP@Citrat **134**

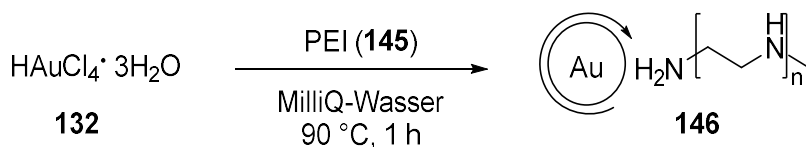
49.0 mg (0.124 mmol) $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (**132**) wurden in 125 ml Milli-Q-Wasser gelöst. Die 1mM Lösung wurde auf 80 °C erhitzt. 125 mg (0.48 mmol) Natriumcitrat (**133**) wurden in 12.5 ml Milli-Q-Wasser gelöst und zur $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ -Lösung hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde für weitere 30 Minuten kräftig gerührt, wobei die Lösung eine weinrote Farbe annahm. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und bis zu weiterer Verwendung bei 4°C gelagert.

TEM: 18 ± 4 nm.

UV-Vis (in Milli-Q-Wasser): λ_{max} : 529 nm.



Au@PEI 146

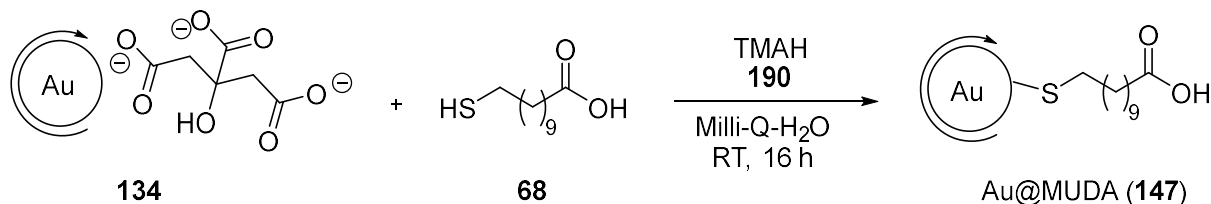


1.0 ml einer 7 mM $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ -Lösung in Milli-Q-Wasser wurden mit 7 ml Milli-Q-Wasser verdünnt und auf 90 °C erhitzt. 0.245 g Polyethylenimin (**145**, MW65K) wurden in 2 ml Milli-Q-Wasser gelöst und der Lösung hinzugegeben. Nach einer Stunde wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt und bis zur weiteren Verwendung bei 4 °C gelagert.

TEM: 10±2nm.

UV-Vis (in Milli-Q-Wasser): λ_{max} : 527 nm.

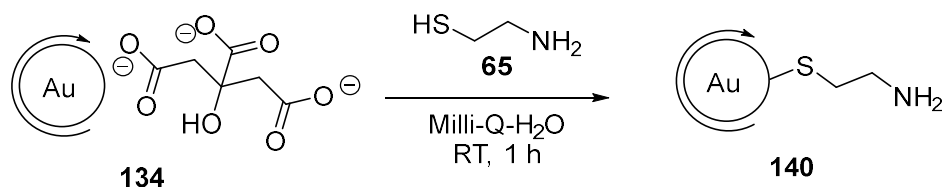
Au@MUDA 147



5 ml der hergestellten Au@Citrat-Partikel (**134**) wurden spritzenfiltriert, um agglomerierte Partikel zu entfernen. Die gefilterte Lösung wurde mit 11 mg (0.05 mmol) MUDA (**68**) versetzt und 50 μl einer 25%-igen Tetramethylammoniumhydroxid (**190**) Lösung in Wasser hinzuge tropft. Die Lösung wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

UV-Vis (in Milli-Q-Wasser): λ_{max} : 536 nm.

Au@Cysteamin 140



1 ml der Au@Citrat-Partikel (**134**) wurden mit der entsprechenden Menge einer wässrigen Cysteamin (**65**)-Lösung versetzt, sodass eine Endkonzentration des Cysteamin (**65**) von 5 μM , 2.5 μM , 1.25 μM , 0.625 μM , 0.31 μM , 0.156 μM und 0.078 μM in der Reaktionslösung erhalten wurde. Die Mischungen wurden jeweils eine Stunde gerührt und anschließend

6. Experimentalteil

UV-Vis-spektroskopisch untersucht. Dazu wurde 1 ml der Reaktionslösung in insgesamt 3 ml Milli-Q-Wasser vermessen. Entsprechende Graphen sind in Abbildung 180 abgebildet.

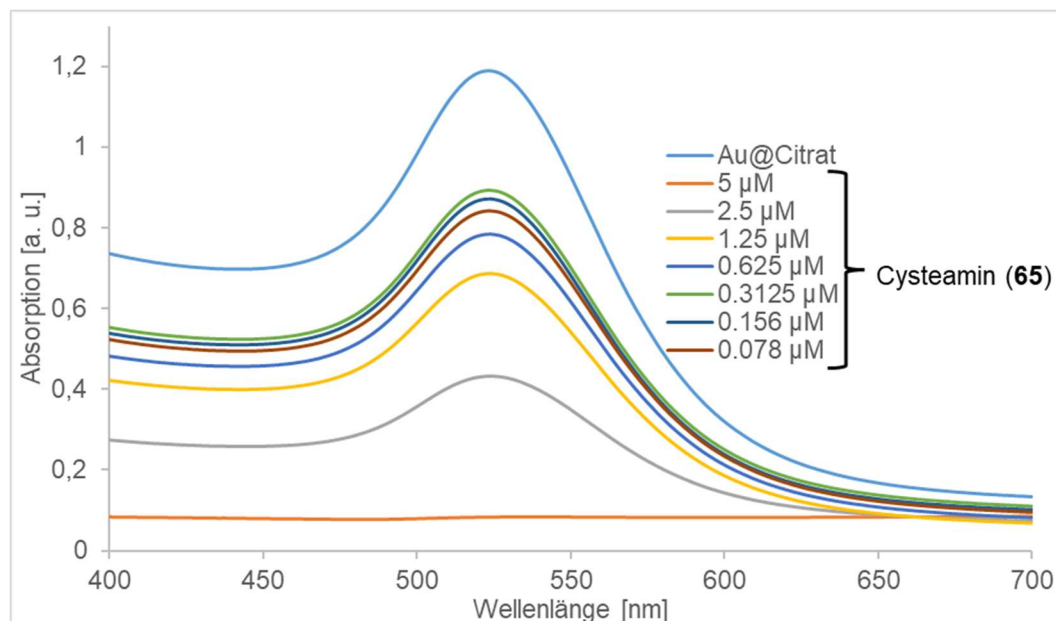
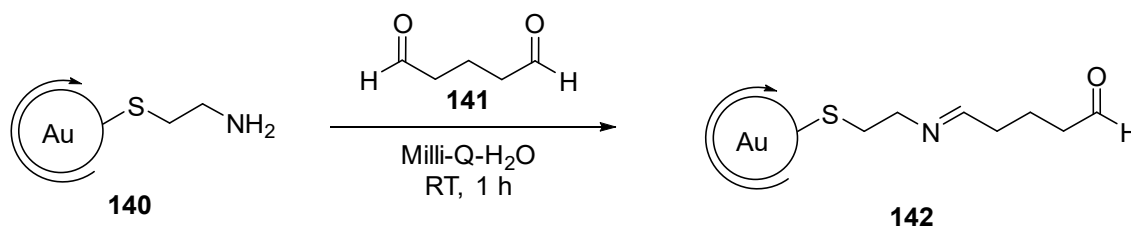


Abbildung 180: UV-Vis-Spektren der Au@Cysteamin-Nanopartikel (**140**) mit verschiedenen Konzentrationen an Cysteamin (**65**). Die angegebenen Konzentrationen entsprechen den Konzentrationen, die in der Reaktionslösung vorlagen. Die Spektren sind in Milli-Q-Wasser gemessen.

Au@Cysteamin@GA (**142**)



Jeweils 1 ml der Au@Cysteamin-Partikel (**140**) mit verschiedenen Cysteamin-Konzentrationen wurden mit jeweils 20 μl einer 25%-igen wässrigen Glutaraldehyd Lösung (**141**) versetzt. Die Lösungen wurden jeweils 1 h gerührt und anschließend UV-Vis-spektroskopisch untersucht. Die Spektren der erhaltenen Lösungen mit verschiedenen Cysteamin-Konzentrationen sind in Abbildung 181 abgebildet.

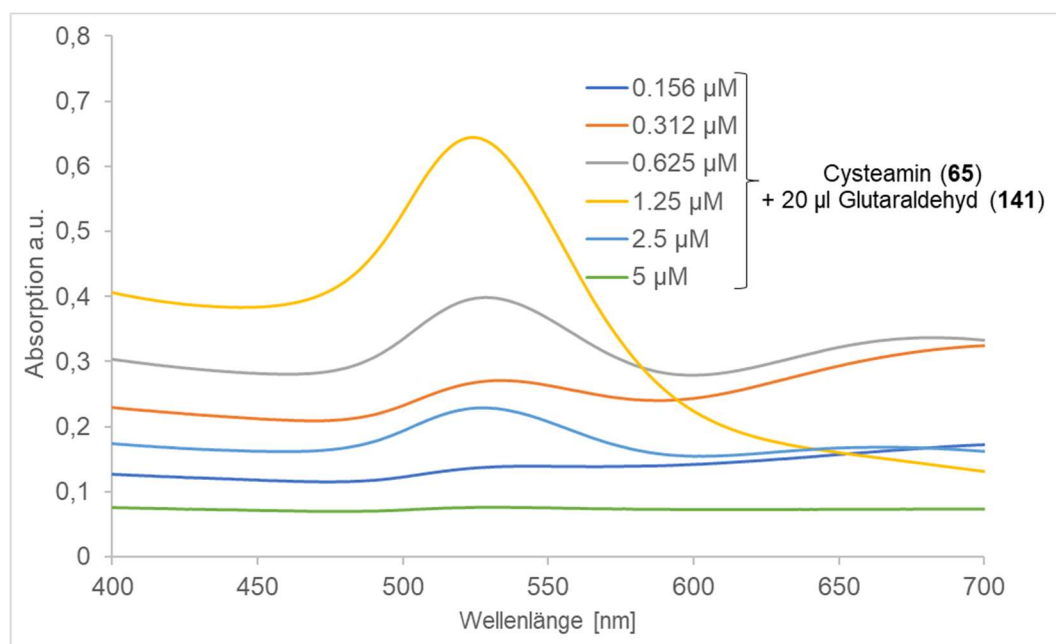
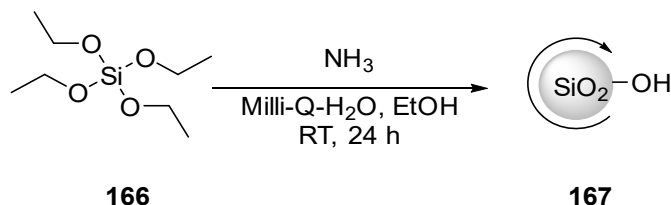


Abbildung 181: UV-Vis-Spektren der Reaktionslösungen von Au@Cysteamin-Partikeln (**142**) mit verschiedenen Cysteaminkonzentrationen und anschließender Zugabe von 20 µl Glutaraldehyd (**141**). Die Spektren sind in Milli-Q-Wasser gemessen.

6.2.3.2 Synthese von Silika Nanopartikeln (**167**)



In einem Erlenmeyerkolben wurden NH_3 (28-30%), EtOH (HPLC) und Milli-Q[®]-H₂O vorgelegt und stark gerührt (1200 rpm). TEOS (**166**) wurde über eine Spritzenpumpe langsam hinzugegeben. Die Angaben der eingesetzten Reagenzien und die daraus resultierenden Größen der Nanopartikel sind aus Tabelle 16 zu entnehmen. Die Lösung färbte sich langsam milchig und wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt (560 rpm). Die Lösung wurde auf circa 20 ml eingengt und bei 8000 rpm für 30 Minuten zentrifugiert. Der Überstand wurde dekantiert und die Partikel in frischem EtOH dispergiert. Der Vorgang wurde dreimal wiederholt. Beim letzten Durchgang wurde der Überstand erneut dekantiert und die Partikel im Trockenschrank bei 60 °C getrocknet, bevor sie weiterverwendet wurden. Dazugehörige Histogramme zur Größenverteilung sind darunter abgebildet.

Habitus: Farbloser Feststoff.

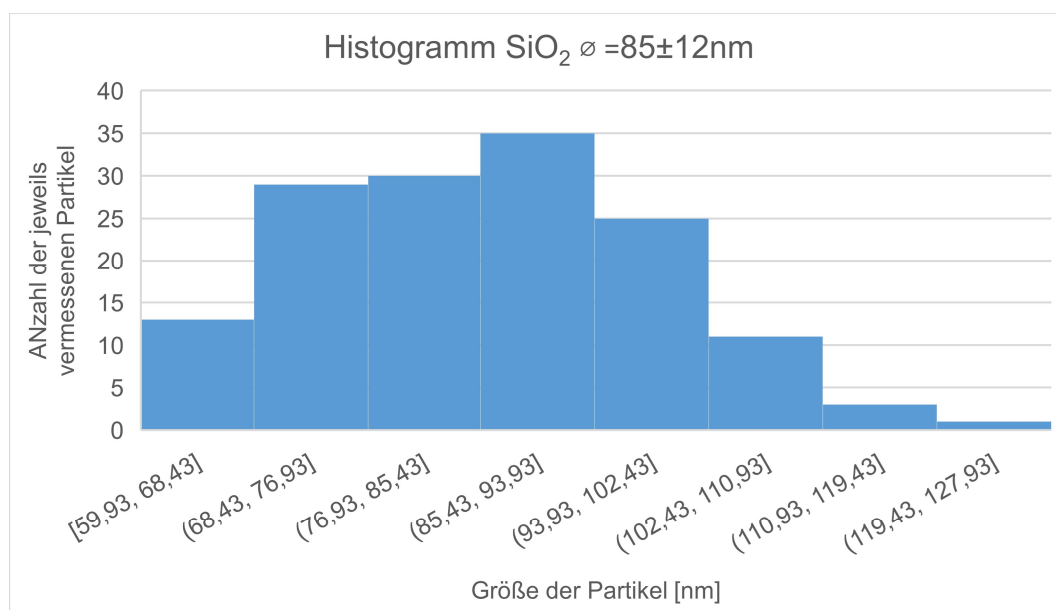
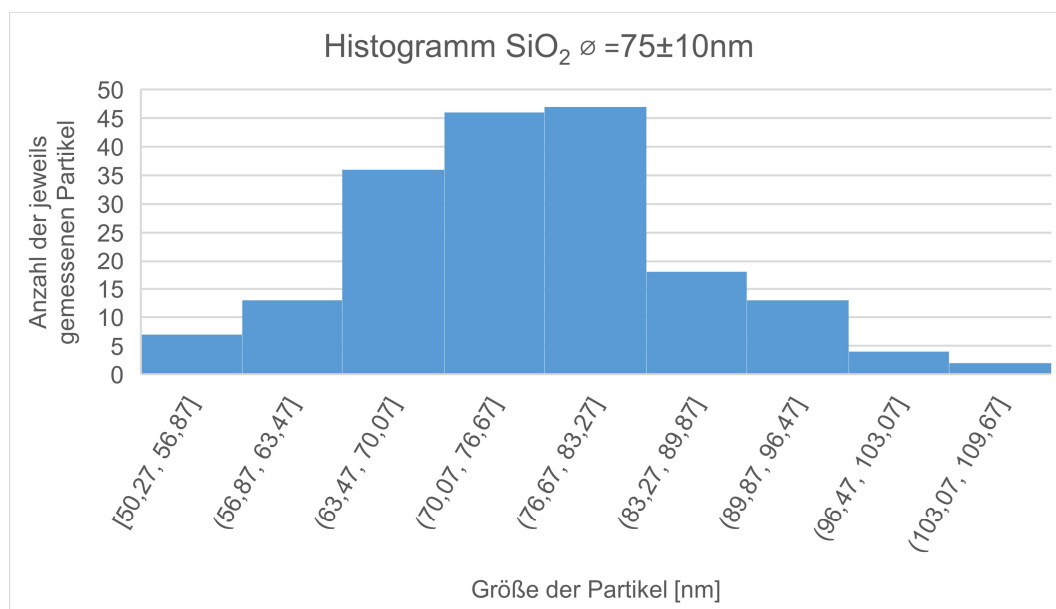
FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3300 (br, w), 1069 (s), 960 (w), 780 (w).

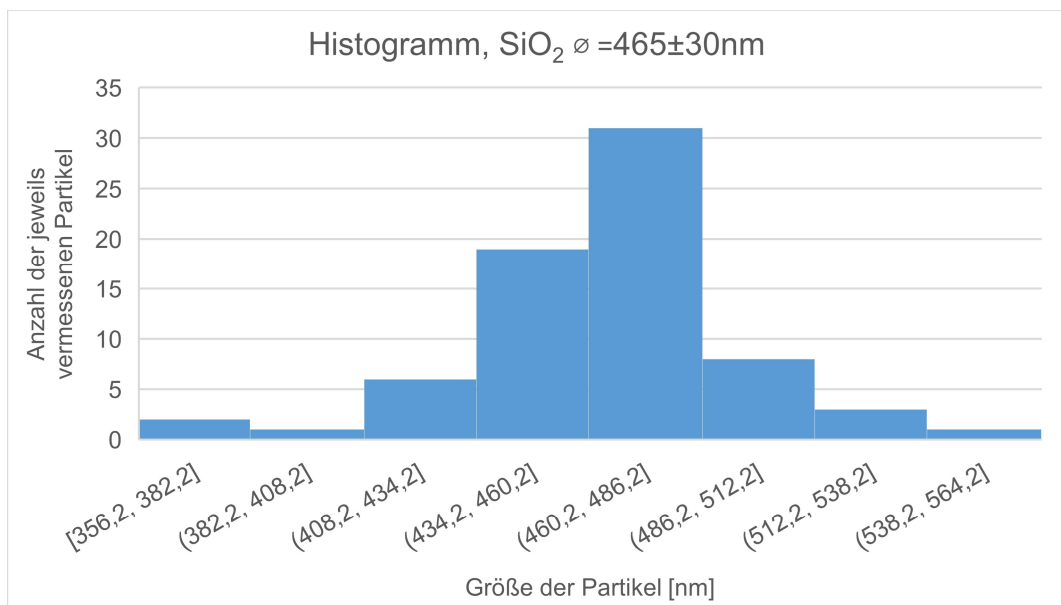
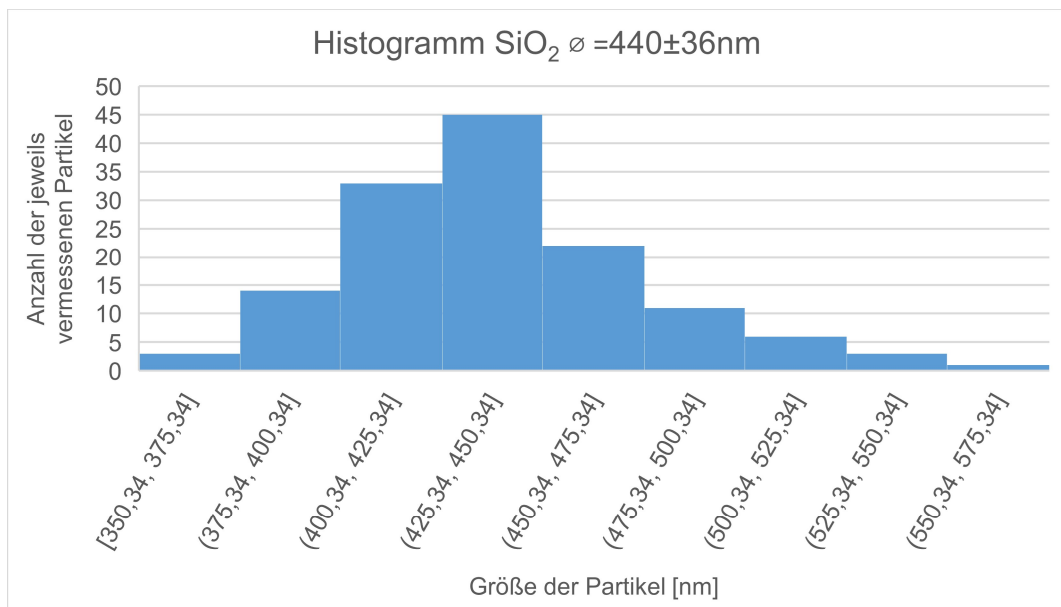
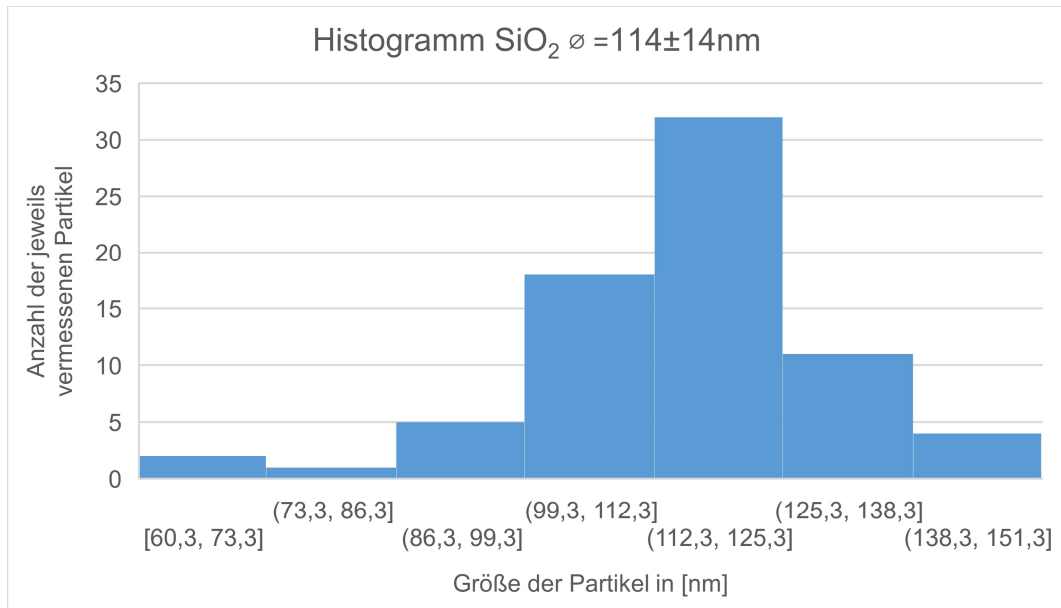
ζ -Potential (in H₂O): -17.9 mV (\varnothing 75 nm).

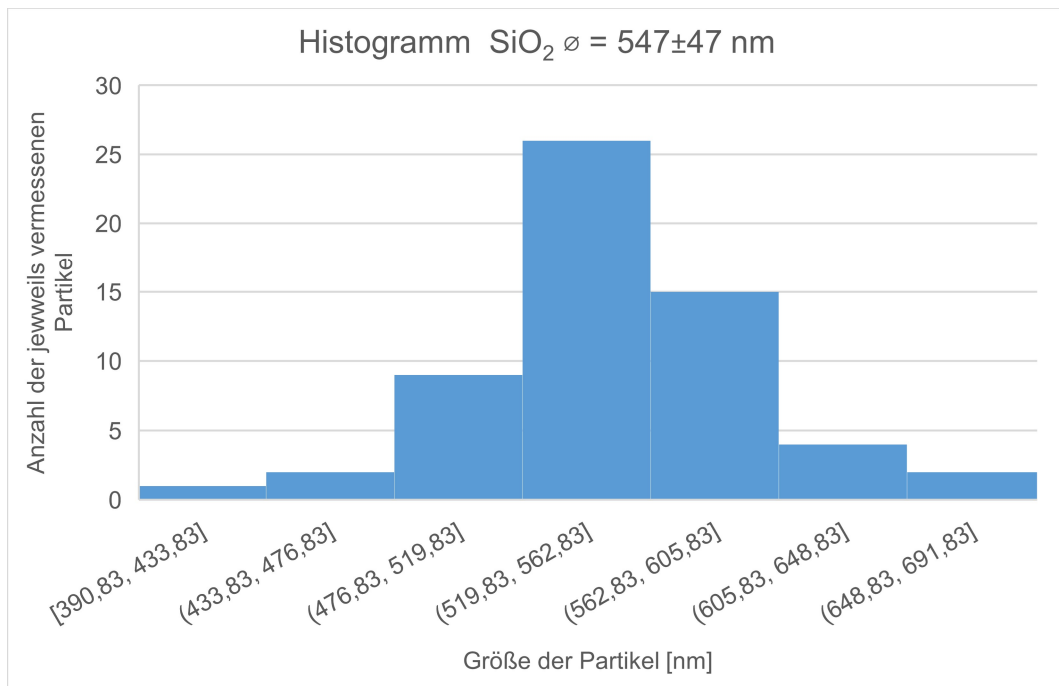
6. Experimentalteil

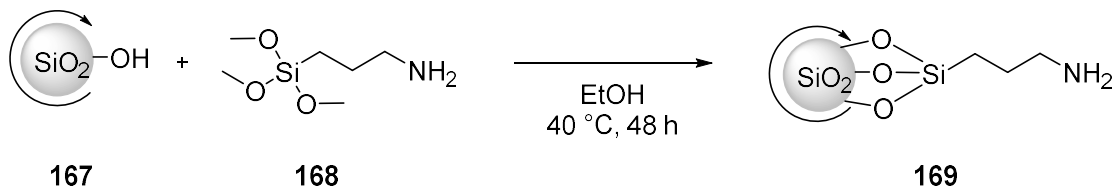
Tabelle 16: Mengenangaben der eingesetzten Reagenzien für die *Stöber* Synthese und daraus resultierende Größen der Nanopartikel.

V(NH ₃) [ml]	V(EtOH) [ml]	V(H ₂ O) [ml]	V(TEOS) [ml]	Zutropfgeschwindigkeit (TEOS) [μl/min]	Durchmesser der NP [nm]
1.75	90	30	5.6	50	75±10
1.75	90	30	5.6	100	85±12
0.3	22.6	8.1	2	660	114±14
1.86	31.5	13.5	3.1	620	440±36
11.0	90.5	32.5	7.75	775	465±30
22.5	90.5	32.5	7.75	775	547±47







6.2.3.2.1 SiO₂@APTMS-Nanopartikel (**169**)

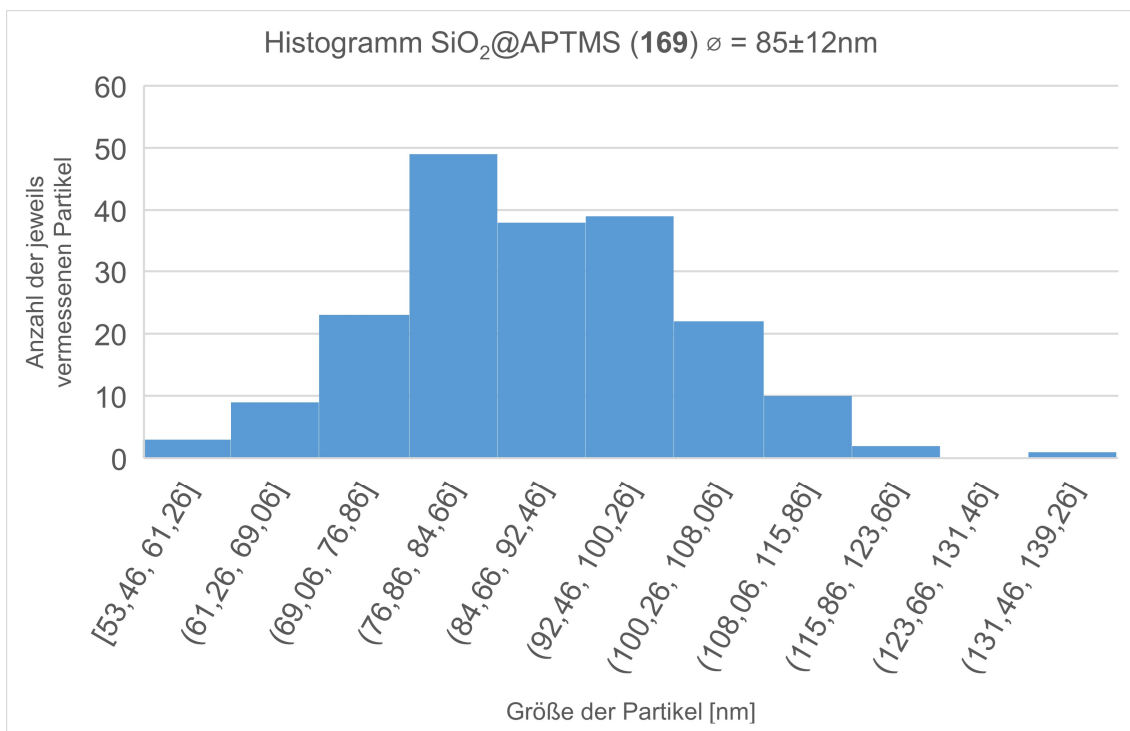
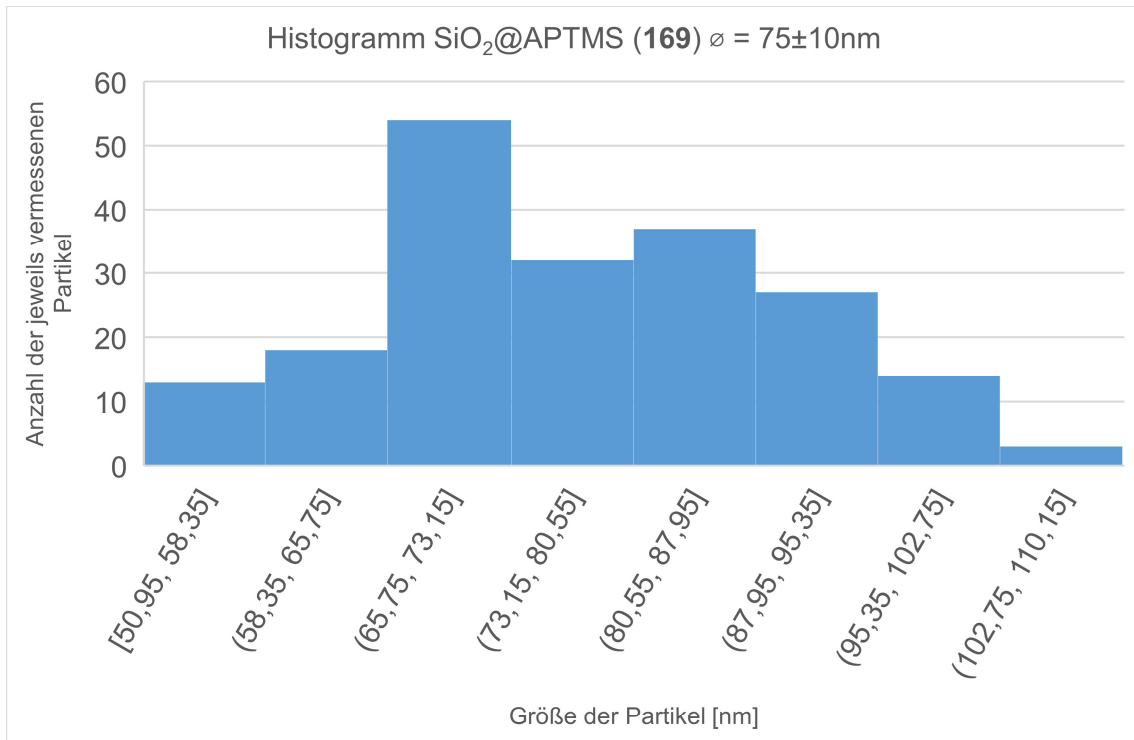
0.30 g SiO₂-Nanopartikel (**167**) wurden in 30 ml EtOH dispergiert und 4 ml APTMS (**168**) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde bei 40 °C für 48 h gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Lösung bei 8000 rpm für 30 Minuten zentrifugiert, der Überstand abdekantiert und die Partikel in frischem EtOH dispergiert. Der Waschvorgang wurde dreimal wiederholt und die Partikel anschließend bei 60°C im Trockenschrank getrocknet. Diese Reaktion wurde mit den Partikeln **167** der Durchmesser Ø = 75 nm, 85 nm, 114 nm, 465 nm und 547 nm durchgeführt. Für die Partikel mit Ø75 nm und 85 nm sind Histogramme der Größenverteilung der entstandenen Partikel abgebildet.

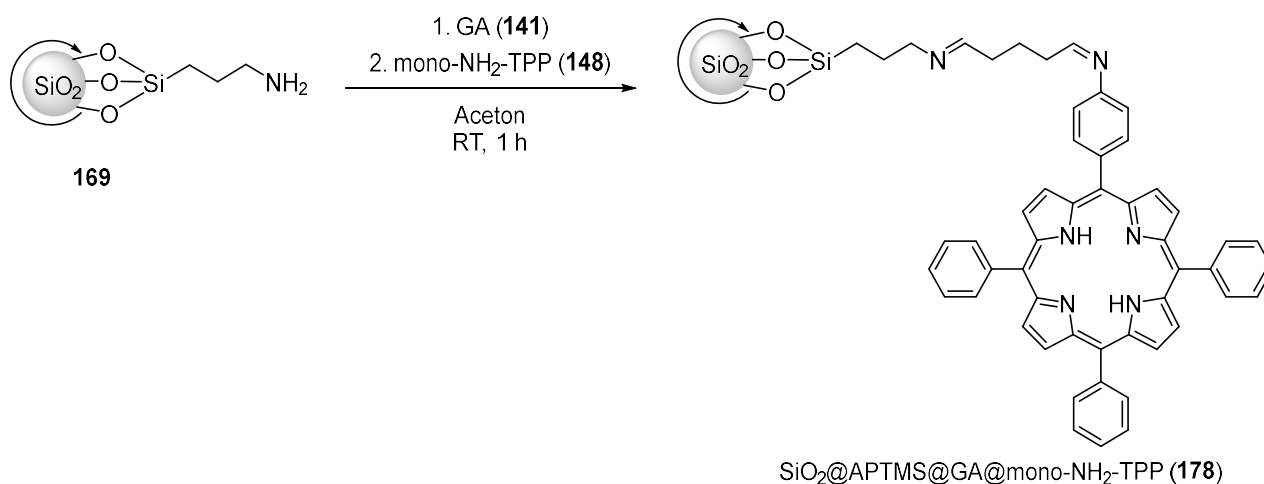
Habitus: Farbloser Feststoff.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3300 (br, w), 1069 (s), 960 (w), 780 (w).

ζ-Potential (in H₂O): +10.2 mV (Ø 77 nm).

6. Experimentalteil



6.2.3.3 Funktionalisierung der Nanopartikel mit mono-NH₂-TPP (**148**)

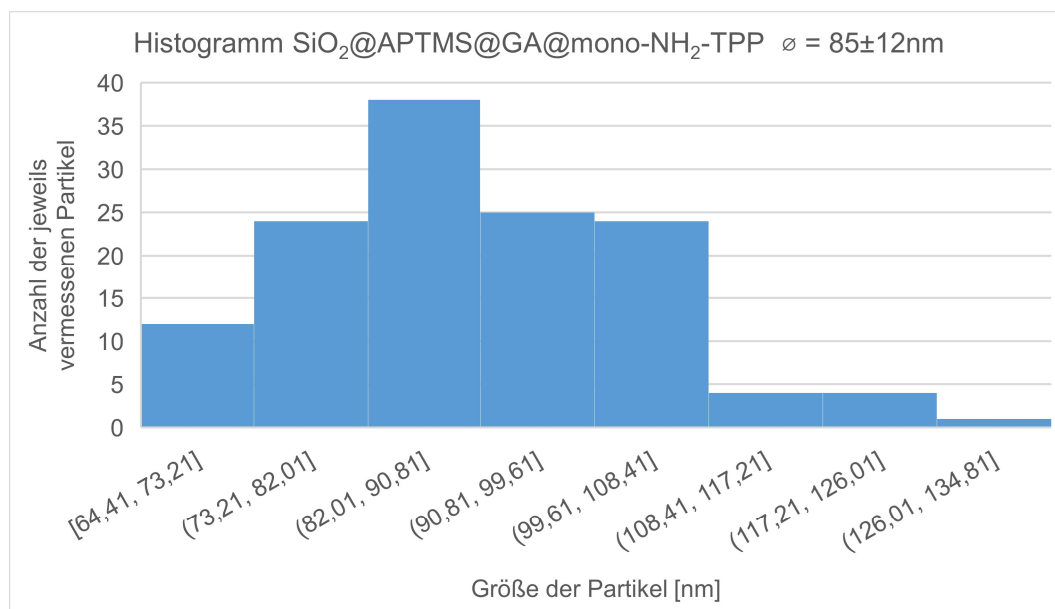
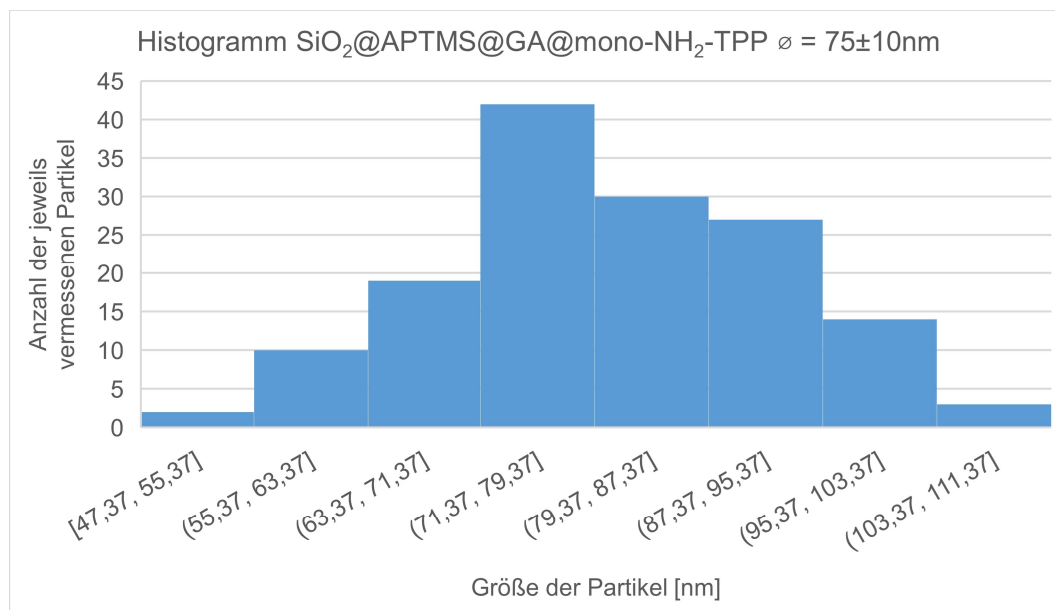
Es wurden 25.0 mg SiO₂@APTMS-Nanopartikel (**169**) in 2 ml Aceton dispergiert, 200 µl Glutaraldehyd (**141**) hinzugegeben und eine Minute gerührt. 5 mg mono-NH₂-TPP (**148**) gelöst in 1 ml Aceton wurden hinzugegeben und die Reaktionslösung für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Partikel wurden 2 Minuten bei 13500 rpm zentrifugiert, der Überstand abdekantiert und die Partikel in frischem Aceton dispergiert. Der Waschvorgang wurde so lange wiederholt, bis der Überstand kein Porphyrin mehr enthielt. Die Partikel wurden bei 60 °C getrocknet. Diese Reaktion wurde mit den Partikeln **169** der Durchmesser Ø = 77 nm, 87 nm, 114 nm, 465 nm und 547 nm durchgeführt. Für die Partikel mit Ø75 nm und 85 nm sind Histogramme der Größenverteilung der entstandenen Partikel abgebildet.

Habitus: Rosa Feststoff.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3300 (br, w), 1069 (s), 960 (w), 780 (w).

UV-Vis (in DMF): 418 nm.

ζ-Potential (in H₂O): -4.25 mV (Ø 80 nm).



6.2.3.3.1 Konzentrationsbestimmungen der Porphyrine auf der Oberfläche:

Die UV-Vis-spektroskopischen Untersuchungen der Nanopartikel wurden in DMF durchgeführt.

Es wurde eine Stammlösung von mono-NH₂TPP (**148**) in DMF angefertigt. Ausgehend von einer Konzentration von 10^{-6} mol/l wurde eine Verdünnungsreihe mit insgesamt fünf verschiedenen Konzentrationen erstellt und die jeweiligen Absorptionsspektren aufgenommen. Die Absorptionen bei 418 nm wurden gegen die jeweils gemessene Konzentration aufgetragen und folgende Kalibriergerade erhalten (vgl. Abbildung 182):

$$y = 0.301653x$$

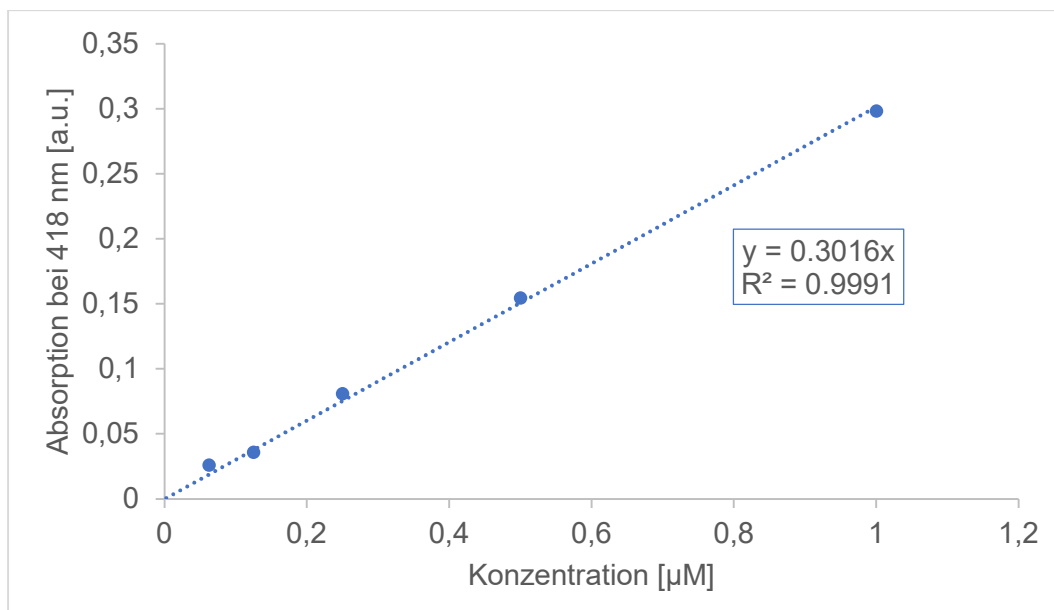


Abbildung 182: Auftragung der Absorption von mono-NH₂-TPP (**148**) bei 418 nm gegen die Konzentration.

Mit dieser Formel kann die Konzentration der Porphyrine auf der Oberfläche der Nanopartikel wie folgt ermittelt werden:

Es wurden 5.0 mg der funktionalisierten Partikel (z.B. SiO₂@APTMS@GA@mono-NH₂TPP (**178**)) eingewogen und in 1.0 ml DMF dispergiert. Als Referenz wurde die gleiche Masse an SiO₂@APTMS-Partikeln (**169**) in 1.0 ml DMF dispergiert. In zwei Messküvette wurden je 3 ml DMF vorgelegt und je 60 µl der Partikellösungen hinzugegeben. Ein Absorptionsspektrum wurde von beiden Lösungen gemessen. Um die tatsächliche Absorption der Porphyrine **148** auf der Oberfläche der Partikel zu berechnen, wurde die Differenz der Absorption bei 418 nm von SiO₂@APTMS@GA@mono-NH₂TPP-Partikeln (**178**) und der Absorption bei 418 nm von SiO₂@APTMS (**169**) gebildet (siehe Abbildung 183).

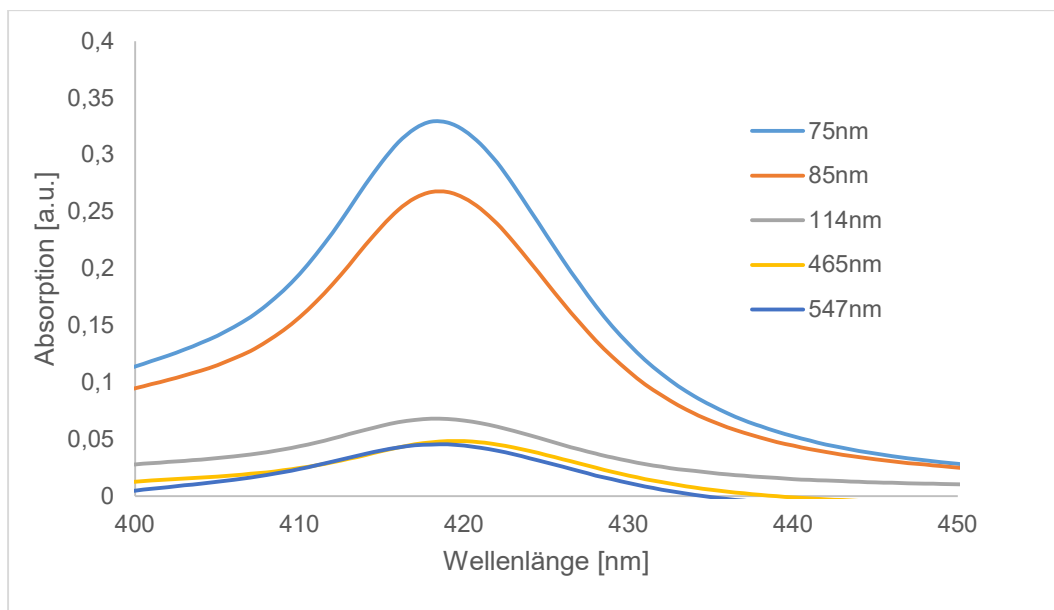


Abbildung 183: Absorptionsspektren der erhaltenen Partikel **178** zur Konzentrationsbestimmung von Porphyrin **148** auf der Oberfläche. Es wurden je 60 μl einer Stammlösung aus 5 mg der Partikel in 1 ml DMF in 3 ml DMF vermessen. Für die 75 nm und 85 nm großen Partikel **178** wurden 250 μl der Stammlösung in 3 ml DMF vermessen.

Die erhaltene Absorption bei 418 nm kann in die oben erhaltene Kalibriergerade eingesetzt werden und nach der Konzentration aufgelöst werden.

Für die verschieden großen $\text{SiO}_2\text{@APTMS@GA@mono-NH}_2\text{TPP}$ -Partikel (**178**) ergaben sich folgende Konzentrationen:

Durchmesser der Nanopartikel [nm]	Errechnete Konzentration nach Messung
114	$2.28 \cdot 10^{-7}$ mol/l
465	$1.61 \cdot 10^{-7}$ mol/l
547	$1.52 \cdot 10^{-7}$ mol/l
75* ¹	$1.09 \cdot 10^{-6}$ mol/l
85* ¹	$8.86 \cdot 10^{-7}$ mol/l

*¹ es wurden 250 μl der dispergierten Nanopartikel in 3 ml DMF vermessen

Anhand des Beispiels der 114 nm- großen Partikel wird im Folgenden die Rechnung erläutert, die zur Ermittlung der Anzahl der Porphyrinmoleküle auf der Oberfläche dient.

Dazu werden zunächst folgende Annahmen gemacht: 1. die Partikel sind alle exakt gleich groß, 2. dessen Formen entsprechen einer perfekten Kugel und 3. die Dichte von SiO_2 beträgt 1.85 g/cm^3 ^[322] und wird gleichermaßen auch für die funktionalisierten Partikel **178** angenommen.

Der Durchmesser der Partikel beträgt 114 nm, somit beträgt der Radius 57 nm. Zur Bestimmung der Konzentration der Porphyrine (**148**) auf der Partikeloberfläche wurden 5.0 mg Partikel in 1 ml DMF dispergiert und von dieser Lösung 60 μl in 3 ml DMF vermessen. Das bedeutet in der gemessenen Lösung befinden sich 0.3 mg Partikel. Die Konzentration wurde durch die gemessene Absorption mit Hilfe der Kalibriergerade auf $2.28 \cdot 10^{-7}$ mol/l bestimmt. Die Stoffmenge des mono-NH₂-TPP **148**, welche auf 0.3 mg der Partikel **178** gebunden sind, lässt sich nach folgender Formel berechnen:

$$\begin{aligned} n &= V * c \\ &= 0.003\text{l} * 2.28 * 10^{-7} \frac{\text{mol}}{\text{l}} \\ &= 6.84 * 10^{-10} \text{mol} \end{aligned}$$

Das Volumen eines einzelnen Nanopartikel kann mit der Volumenformel für eine Kugel berechnet werden.

$$\begin{aligned} V(\text{Kugel}) &= \frac{4}{3} \pi r^3 \\ &= \frac{4}{3} \pi (57 * 10^{-9} \text{m})^3 \\ &= 7.757 * 10^{-22} \text{m}^3 \end{aligned}$$

Für 0.3 mg der Partikel **178** ergibt sich folgendes Gesamtvolumen:

$$\begin{aligned} \delta &= \frac{m}{V} \\ &= \frac{0.3 * 10^{-3} \text{g}}{1.85 \frac{\text{g}}{\text{cm}^3}} \\ &= 0.000162 \text{cm}^3 \end{aligned}$$

Aus den erhaltenen Werten für das Volumen von 0.3 mg der Partikel **178** und dem Volumen eines einzelnen Partikels, kann berechnet werden, wie viele Partikel in diesem Volumen vorliegen:

$$\begin{aligned} &= \frac{0,000162 \text{cm}^3}{7.757 * 10^{-22} \text{m}^3} \\ &= 2.0905 * 10^{11} \text{Partikel} \end{aligned}$$

Somit befinden sich auf $2.0905 \cdot 10^{11}$ Partikeln **178** also $6.84 \cdot 10^{-10}$ mol mono-NH₂-TPP (**148**).

Somit ergibt sich eine Stoffmenge mono-NH₂-TPP (**148**) pro Partikel nach folgender Formel:

$$\frac{6.84 * 10^{-10} \text{ mol}}{2.0905 * 10^{11}} = 3.272 * 10^{-21} \text{ mol}$$

Auf einem Partikel befinden sich nach folgender Rechnung also 1970 Teilchen des Photosensibilisators **148**:

$$N_A = \frac{N}{n}, \quad N = N_A * n$$

$$= 6,022 * 10^{23} * 3.272 * 10^{-21} \text{ mol} = 1970.365 \approx 1970 \text{ Teilchen}$$

Diese Rechnung wurde mit allen hergestellten funktionalisierten Partikeln **178** durchgeführt. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle aufgeführt:

Tabelle 17: Anzahl der mono-NH₂-TPP (**148**)-Teilchen pro Nanopartikel in Abhängigkeit der Partikelgröße.

Durchmesser der Nanopartikel [nm]	Anzahl der mono-NH ₂ -TPP (148) Teilchen pro Partikel
75	645
85	762
114	1970
465	80086
547	145497

Im Folgenden wurde die Masse des Porphyrins **148** berechnet, die auf einem Gramm der Partikel **178** gebunden ist. Dazu wurde zunächst das Volumen eines Gramms SiO₂ zu $5.40 * 10^{-7} \text{ m}^3$ nach folgender Rechnung bestimmt.

$$\delta = \frac{m}{V} \rightarrow V = \frac{m}{\delta} = \frac{1 \text{ g}}{1.85 \frac{\text{g}}{\text{cm}^3}} = 0.54 \text{ cm}^3 = 5.40541 * 10^{-7} \text{ m}^3$$

Wie viele Partikel **178** in diesem Volumen vorliegen, lässt sich mit der Größe eines einzelnen Partikels (s.o.) bestimmen:

$$= \frac{5.40541 * 10^{-7} \text{ m}^3}{7.757 * 10^{-22} \text{ m}^3} = 6,96811 * 10^{14} \text{ Partikel}$$

Da auf einem Partikel $3.272 * 10^{-21}$ mol gebunden sind, ergibt sich für die Teilchen in einem Gramm der Partikel:

$$3.272 * 10^{-21} \frac{\text{mol}}{\text{Partikel}} * 6.96811 * 10^{14} \text{ Partikel} = 2.27999 * 10^{-6} \text{ mol}$$

Mit der molaren Masse des Porphyrins **148** von $M = 629.77 \text{ g/mol}$ kann schlussendlich die Masse von Porphyrin **148**, welche auf einem Gramm der Partikel **178** gebunden ist, berechnet werden:

$$2.27999 * 10^{-6} \text{ mol} * 629.77 \frac{\text{g}}{\text{mol}} = 0.00143587 \text{ g}$$

So ergaben sich für die jeweiligen Partikel die in Tabelle 18 angegebenen Massen an Porphyrin **148** pro 1 g Nanopartikel:

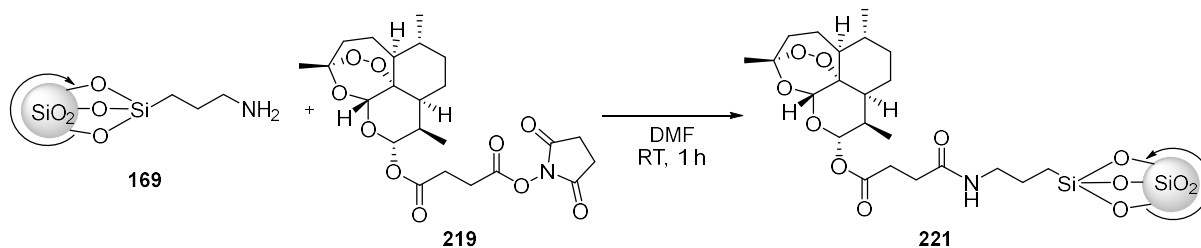
Tabelle 18: Beladung der verschieden großen SiO₂-Nanopartikel mit mono-NH₂-TPP (**148**) pro 1g Partikel

Partikeldurchmesser [nm]	mono-NH ₂ -TPP (148) pro 1 g Partikel [mg]
75	1.65
85	1.34
114	1.43
440	1.01
547	0.96

6. Experimentalteil

6.2.3.4 Funktionalisierung der Nanopartikel mit Artemisinin und Benzophenon

6.2.3.4.1 Funktionalisierung der Nanopartikel mit Artesunatderivat **219**



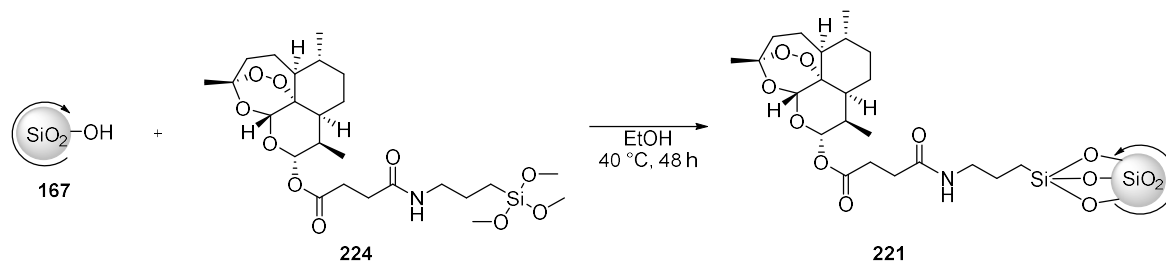
10.0 mg der SiO₂@APTMS Partikel (**169**) (ø 75 nm) wurden in 1 ml DMF dispergiert und mit 10.0 mg Artesunat-NHS-Ester **219** in 0.1 ml DMF versetzt. Die Reaktionsmischung wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend zwei Minuten bei 14.500 rpm zentrifugiert, der Überstand abdekantiert, und die Partikel in frischem EtOH dispergiert und erneut zentrifugiert. Der Vorgang wurde viermal wiederholt und die gewaschenen Partikel bei 60 °C im Trockenschrank für 18 Stunden getrocknet.

Habitus: Farbloser Feststoff.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3300 (br, w), 1069 (s), 960 (w), 780 (w).

ζ-Potential (in H₂O): -12.4 mV.

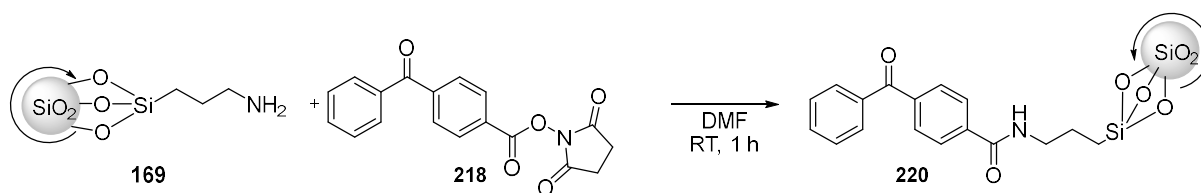
6.2.3.4.2 Funktionalisierung der Nanopartikel mit Artesunatderivat **224**



50.0 mg der SiO₂-Partikel (**167**) (ø 75 nm) wurden in 5 ml EtOH dispergiert und mit 80.0 mg von Substrat **224** versetzt und zwei Tage bei 40 °C gerührt. Die Lösung wurde bei 14.500 rpm für zwei Minuten zentrifugiert, der Überstand dekantiert und die Partikel in frischem EtOH dispergiert. Der Waschvorgang wurde viermal wiederholt und die Partikel anschließend 16 Stunden bei 60°C im Trockenschrank getrocknet.

Habitus: Farbloser Feststoff.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3300 (br, w), 1069 (s), 960 (w), 780 (w).

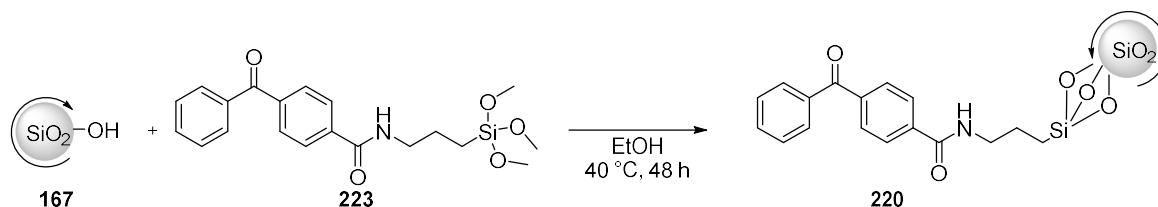
6.2.3.4.3 Funktionalisierung der Nanopartikel mit Benzophenonderivat **218**

25.0 mg der SiO₂@APTMS Partikel (**169**) (\varnothing 75 nm) wurden in 2.5 ml DMF dispergiert und mit 25.0 mg 2,5-dioxopyrrolidin-1-yl 4-benzoylbenzoate (**218**) in 0.5 ml DMF versetzt. Die Reaktionsmischung wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend bei 14.500 rpm für zwei Minuten zentrifugiert. Der Überstand wurde dekantiert und die Nanopartikel in frischem EtOH dispergiert und durch vierfaches Wiederholen des Vorgangs gesäubert. Bei 60 °C im Trockenschrank wurden die Partikel 16 Stunden getrocknet.

Habitus: Farbloser Feststoff.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3300 (br, w), 1069 (s), 960 (w), 780 (w).

ζ -Potential (in H₂O): -4.65 mV.

6.2.3.4.4 Funktionalisierung der Nanopartikel mit Benzophenonderivat **223**

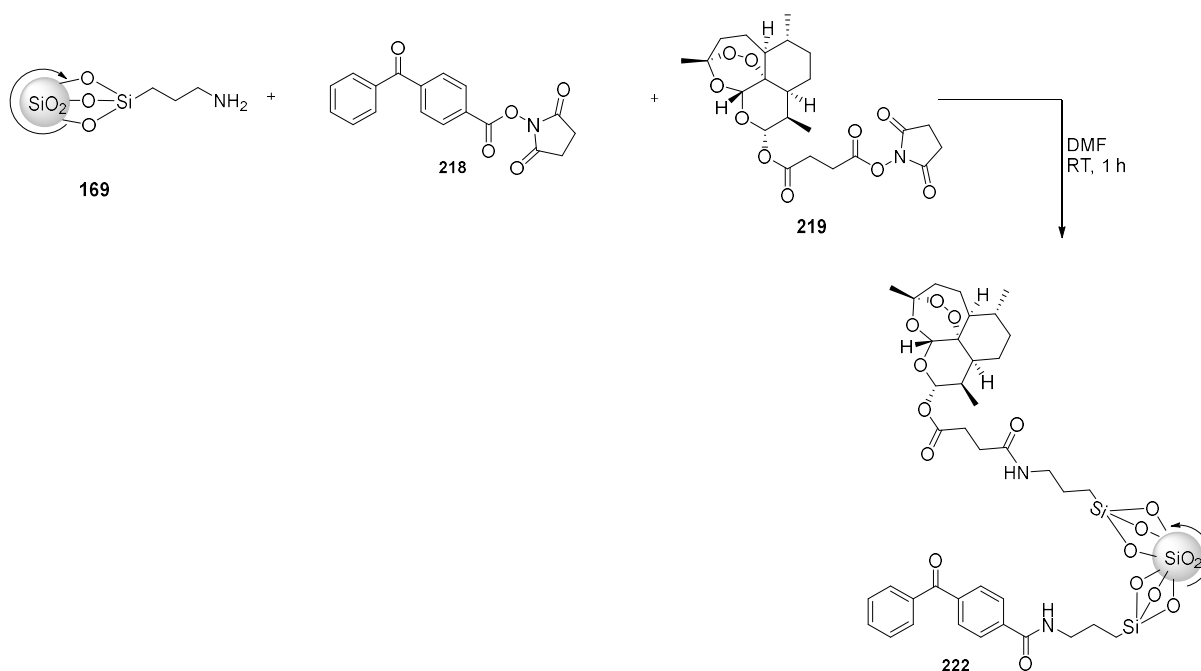
50 mg der SiO₂-Partikel (**167**) (\varnothing 75 nm) wurden in 5 ml EtOH dispergiert und mit 80 mg von Benzophenonderivat **223** versetzt und 48 h bei 40 °C gerührt. Die Lösung wurde bei 14.500 rpm für zwei Minuten zentrifugiert, der Überstand dekantiert und die Partikel in frischem EtOH dispergiert. Der Waschvorgang wurde viermal wiederholt und die Partikel anschließend für 16 Stunden bei 60 °C im Trockenschrank getrocknet.

Habitus: Farbloser Feststoff.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3300 (br, w), 1069 (s), 960 (w), 780 (w).

6. Experimentalteil

6.2.3.4.5 Funktionalisierung mit Benzophenonderivat **218** und Artesunatderivat **219**



25.0 mg der SiO₂-Partikel (**167**) (ø 75 nm) wurden in 2.55 ml DMF dispergiert und mit 12.5 mg von Substrat **218** 12.5 mg von Substrat **219** versetzt und für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde anschließend bei 14.500 rpm für zwei Minuten zentrifugiert. Der Überstand wurde dekantiert und die Nanopartikel in frischem EtOH dispergiert und durch vierfaches Wiederholen des Vorgangs gesäubert. Bei 60 °C im Trockenschrank wurden die Partikel 16 Stunden getrocknet.

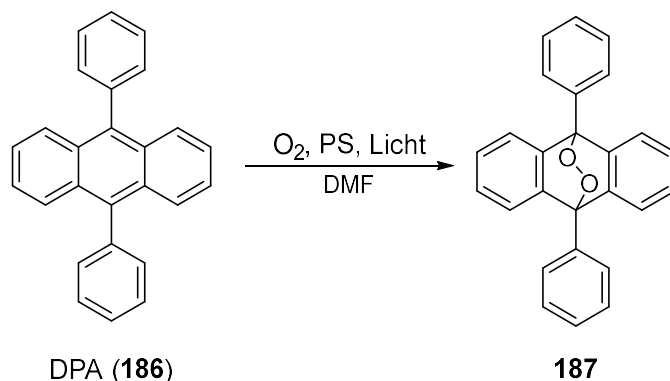
Habitus: Farbloser Feststoff.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3300 (br, w), 1069 (s), 960 (w), 780 (w).

ζ-Potential (in H₂O): -7.25 mV.

6.3 Belichtungsexperimente

6.3.1 Belichtung mit 455 nm und DPA (**186**) zur Untersuchung auf $^1\text{O}_2$ -Generierung



Die Belichtungsexperimente wurden jeweils in einer UV-Vis-Messküvette durchgeführt. Es wurde eine Stammlösung aus 1 mg/ml DPA (**186**) in DMF angesetzt. Die Photosensibilisatoren, welche auf ihre Eigenschaft $^1\text{O}_2$ zu generieren, getestet wurden, wurden ebenfalls mit 1 mg/ml in DMF gelöst. Zu 3 ml DMF in einer Messküvette wurden jeweils 60 μl der DPA-Stammlösung und 6 μl der PS-Stammlösung gegeben. Zum Zeitpunkt $t = 0$ wurde ein UV-Vis-Spektrum gemessen, bei dem die Absorption bei 356 nm abgelesen wurde. Dieser Wert spiegelt den Anteil des DPA zu Beginn des Experiments wider, bei dem noch kein DPA abgebaut wurde. Der Anteil von DPA wird hier auf 100% festgelegt. Die Messküvette wurde in Mitte einer Belichtungsapparatur mit 3 LED-Lampen ($\lambda_{\text{max}}=455 \text{ nm}$) positioniert und über einen Schlauch konstant Sauerstoff in die Lösung eingeleitet. Die LED-Lampen wurden angeschaltet und in regelmäßigen Zeitintervallen ($t = X$) wurden die Reaktionsküvetten UV-Vis-spektroskopisch vermessen. Die Absorptionen bei 356 nm wurden jeweils ausgelesen, und in Relation zum Absorptionswert bei $t = 0$ gesetzt, um den Anteil an DPA zum Zeitpunkt X zu bestimmen. Die Küvetten wurden zwischen Belichtung und Vermessung möglichst lichtdicht gelagert, sodass in der Zwischenzeit kein $^1\text{O}_2$ gebildet werden konnte.

Bei den Belichtungsexperimenten mit Nanopartikeln als PS wurden 5 mg der Partikel in 1 ml DMF dispergiert und 250 μl dieser Lösung zu 2.75 ml DMF und 60 μl der DPA-Stammlösung gegeben. Das Belichtungsexperiment und die Auswertung verliefen wie bereits beschrieben.

6.3.2 Belichtung von DPA (**186**) mit 300 nm

Es wurden drei Lösungen mit 15 ml DMF und 300 μl einer DPA-Stammlösung (**186**) (1 mg/ml in DMF) angesetzt und von jeder Lösung 3 ml UV-Vis-spektroskopisch auf die Absorption bei 356 nm untersucht. Die Lösungen wurden in drei Schlenkrohre überführt und eine der drei Lösungen wurde 15 Minuten mit Argon entgast, um Sauerstoff aus der Lösung zu verdrängen. Die anderen beiden Lösungen blieben unbehandelt (vgl. Tabelle 19). Anschließend wurden die Schlenkrohre mit einem Septum verschlossen und inmitten des Belichtungsreaktors positioniert, wobei in eines der Schlenkrohre ein Schlauch eingeführt wurde, durch welchen

Sauerstoff in die Lösung eingeleitet werden konnte (vgl. Tabelle 19). Unter Kühlung der Schlenkrohre (ca. 20 °C) wurde der Belichtungsreaktor mit 300 nm aktiviert. In regelmäßigen Zeitabständen wurden jeweils 3 ml der Lösungen entnommen und UV-Vis-spektroskopisch vermessen, um auf den verbliebenen Anteil von DPA (**186**) zurückschließen zu können.

Tabelle 19: Verschiedene gewählte Bedingungen für Belichtungen von DPA-Lösungen (**186**) bei 300 nm.

Schlenkrohr	Vor der Belichtung mit Argon entgast?	Zusätzliche Sauerstoffeinleitung während der Belichtung?
1	✓	✗
2	✗	✗
3	✗	✓

6.3.3 Experimente zum Abbau von Hybrid **206** und Triade **207**

6.3.3.1 Lichtinduzierter Abbau der Peroxide **206** und **207**

Die Substanzen **206** und **207**, die hinsichtlich ihres Abbauverhaltens unter Lichteinstrahlung untersucht werden sollten, wurden in einer Konzentration von 10^{-3} mol/l in MeCN gelöst. Als Reaktionsgefäß wurden übliche Schnappdeckelgläser aus Glas benutzt, welche die Reaktionslösung vor UV-B und UV-C abschirmen. Für ein Volumen von 30 ml wurde 10 Minuten mit Argon entgast. Die Reaktionsgefäße wurden anschließend mit 350 nm oder 365 nm belichtet. Für die zwischenzeitlichen UV-Vis Messungen wurde jeweils eine Probe von 20 µl entnommen, zu 3 ml Acetonitril in einer UV-Vis-Messküvette hinzu pipettiert und vermessen. Die Proben für die Dünnschichtchromatogramme wurden direkt aus den Lösungen entnommen.

6.3.3.2 Eiseninduzierter Abbau der Peroxide **206** und **207**

Unter Argonatmosphäre wurde ein Peroxid (1.00 Äq.) in THF gelöst und zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension aus Fe(II)Cl₂ (1.00 Äq.) in THF hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur aufgetaut. Der Abbau wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt. Für Isolationsversuche der Abbauprodukte wurde die Reaktion nach vollständigem Abbau wieder auf 0 °C gekühlt, mit Wasser versetzt und zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Die Auftrennung des Rohprodukts erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel mit verschiedenen Laufmittelgemischen, führte allerdings nie zu einer erfolgreichen Isolierung der Produkte.

6.4 Experimente mit *Cerenkov*-Strahlung emittierenden Nukliden

6.4.1 DPA-Abbau mit Ga-68

Es wurde eine Stammlösung aus 1 mg/ml DPA (**186**) und eine weitere Stammlösung mit 1 mg/ml mono-NH₂-TPP (**148**) in DMF angesetzt. Daraus wurden zwei Reaktionslösungen angesetzt:

A: 6 ml DMF + 120 µl der DPA-Stammlösung + 12 µl der mono-NH₂-TPP-Stammlösung

B: 6 ml DMF + 120 µl der DPA-Stammlösung

2.6 ml beider Proben wurden jeweils UV-Vis-spektroskopisch untersucht und die Absorption bei 356 nm notiert (t=0, DPA-Anteil: 100%).

Ga-68 wurde gemäß der Vorschrift von *Asti et al.*^[366] vom ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga-Generator der Uniklinik Köln eluiert und auf eine Kartusche mit Kationenaustauscherharz geladen. Mit insgesamt 1.6 ml HCl/Aceton (2:98) wurde Ga-68 von der Kartusche eluiert und eine Aktivität von 455 MBq erhalten. Diese Lösung wurde auf zwei Reaktionsgefäße aufgeteilt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. In beiden Reaktionsgefäßen verblieben jeweils 191 MBq. Zu einem Reaktionsgefäß wurden 2.6 ml der Reaktionslösung A gegeben, in das zweite 2.6 ml der Reaktionslösung B. Die beiden Reaktionsgefäße wurden mit Sauerstoff überströmt und anschließend verschlossen und mit Alufolie umwickelt. Die Lösungen wurden 24 h gerührt, sodass Ga-68 vollständig abgeklungen war. Beide Lösungen wurden in eine Küvette überführt, UV-Vis-spektroskopisch vermessen und der verbliebene Anteil an DPA über die Absorption bei 356 nm bestimmt.

6.4.2 MTT-Assay mit ¹⁸F

Verwendete Chemikalien:

Die folgenden Experimente wurden von *Dr. Swen Humpert* im Forschungszentrum Jülich durchgeführt. [¹⁸F]Fluorid wurde im Forschungszentrum Jülich, INM-5: Nuklearchemie mittels des GE PETtrace durch die ¹⁸O(p,n)¹⁸F Kernreaktion an ¹⁸O-angereichertem Wasser produziert. Die bestrahlte Targetlösung wurde mit Reinstwasser verdünnt und mit PBS (10X) an pH-Wert und Ionenstärke des Mediums angepasst. Kulturmedium (MEM 1X + GlutaMAX-I + Earle's Salts) und PBS Puffer (1X und 10X, ohne MgCl₂ und CaCl₂) stammen von *Gibco*. Das MTT Cell Proliferation Kit (bestehend aus 5 ml MTT (5 mg/ml in PBS) und 55 ml Formazanlösungsreagenz (10% SDS in 0.01 M HCl)) stammt von *Boster*.

Durchführung:

Die ausgewählte Zellkultur ist aus dem Brustgewebe einer 69-jährigen Frau mit metastasierendem Mammakarzinom im Jahr 1970 entnommen worden und zählt zum Typ der Adenokarzinome. Die Zellen mit der Bezeichnung MCF-7 (Michigan-Cancer-Foundation)

6. Experimentalteil

wurden in einer laminar-flow Sterilbank und in einem Brutschrank bei 37°C, 5% CO₂ und wasserdampfgesättigter Luft kultiviert. In zwei 96-Well-Zellkulturplatten wurde in jedes Well 5*10³ Zellen eingesät und für 24h im Kulturmedium inkubiert. Dabei wurde eine Platte für Versuche mit radioaktiven Nukliden (aktiv-Versuche) benutzt und eine weitere für Experimente ohne radioaktive Nuklide, um die Wirkung der Nuklide auf die Zellen auf die aktiv-Versuche einzudämmen. Das Kulturmedium wurde abgesaugt, die Zellen haften am Wellboden. Die Zellen wurden nach dem in den Tabellen 20 und 21 gezeigten Schemata mit folgenden (Stamm-) Lösungen versetzt, sodass ein Gesamtvolumen von 200 µl pro Well vorlag.

Stammlösung 1: mono-NH₂-TPP (**148**), 0.33 mg/ml in DMSO.

Stammlösung 2: SiO₂-Partikel (**167**) (ø = 75nm) 0.58 mg/ml in Kulturmedium.

Stammlösung 3: SiO₂@APTMS@GA@mono-NH₂-TPP (**178**) (ø = 75nm), 0.58 mg/ml in Kulturmedium.

Stammlösung 4: [¹⁸F]Fluorid, ca. 850 MBq/ml in Wasser + 10x PBS (9:1 v/v)

Jedes Experiment wurde achtmal durchgeführt.

Tabelle 20: Pipettierte Lösungsvolumina für Zellüberlebenstests ohne ¹⁸F.

Platte 1, nicht radioaktiv				
Spalte auf Wellplatte	1	2	3	4
V (Kulturmedium)	180 µl	180 µl	-	-
V (1x PBS)	20 µl	20 µl	20 µl	20 µl
V (Stammlösung 1)	-	0.4 µl	-	-
V (Stammlösung 2)	-	-	180 µl	
V (Stammlösung 3)	-	-	-	180 µl

Tabelle 21: Pipettierte Lösungsvolumina für Zellüberlebenstests unter Einsatz von ¹⁸F.

Platte 2, radioaktiv		
Spalte auf Wellplatte	1	2
V (Kulturmedium)	180 µl	-
V (Stammlösung 3)	-	180 µl
V (Stammlösung 4)	20 µl	20 µl

Lediglich eine indirekte Einstrahlung einer Rotlichtlampe diente für den Zeitraum des Pipettierens zur Sicht, diese wurde danach direkt entfernt und die Platten dunkel im Brutschank für 24 h inkubiert, sodass ^{18}F vollständig abgeklungen war.

MTT-Assay:

Der Überstand jedes Wells wurde abgesaugt, um alle Zellen mit 100 μl frischem Kulturmedium und 10 μl der MTT-Lösung zu versetzen. Zusätzlich wurde das MTT-Assay in Wells durchgeführt, die keine Zellen beinhalten (Blindexperiment). Nach vier Stunden Inkubation wurden 100 μl Formazan-Lösungsreagenz hinzugefügt und die Wellplatten für weitere 18 h im Brutschrank inkubiert, um eine vollständige Lösung des Formazans zu gewährleisten. Um die Absorption von sedimentierten Nanopartikeln zu reduzieren, wurden aus jedem Well vorsichtig von möglichst weit oben 150 μl abpipettiert, in eine frische 96 Well Platte überführt und die Absorption mittels Glomax multi detection system bei 560 nm gemessen. Zur Auswertung der Zellüberlebensraten wurde jeweils der Mittelwert für ein Experiment (n=8) gebildet und in Relation zum Kontrollexperiment (Platte 1, Well 1) gemäß folgender Formel betrachtet.

$$\text{Überlebensrate (\%)} = \frac{A_{560\text{nm}}(\text{Experiment})}{A_{560\text{nm}}(\text{Kontrolle})} * 100$$

Die erhaltenen Werte und Berechnungen sind in Tabelle 22 zusammengefasst.

6. Experimentalteil

Tabelle 22: Absorptionsmesswerte bei 560 nm und Berechnungen der Zellüberlebensraten.

	nur Zellen	Zellen+mono-NH ₂ -TPP	Zellen+SiO ₂	Zellen+SiO ₂ @mono-NH ₂ -TPP	Zellen+ ¹⁸ F	Zellen+SiO ₂ @mono-NH ₂ -TPP+ ¹⁸ F	Medium
1	0,393	0,377	0,308	0,235	0,298	0,256	0,153
2	0,401	0,397	0,34	0,25	0,321	0,22	0,169
3	0,37	0,333	0,328	0,235	0,34	0,217	0,166
4	0,375	0,363	0,319	0,233	0,31	0,219	0,164
5	0,356	0,349	0,344	0,236	0,316	0,208	0,168
6	0,407	0,381	0,333	0,236	0,317	0,2	0,151
7	0,409	0,347	0,337	0,224	0,314	0,204	0,156
8	0,385	0,324	0,311	0,206	0,29	0,184	0,154
Mittelwert	0,387	0,359	0,328	0,232	0,313	0,207	0,160
Standardabweichung	0,019	0,025	0,013	0,013	0,015	0,013	0,007
Standardabweichung [%]	5%	7%	4%	5%	5%	6%	5%
Abzgl. Medium	0,227	0,199	0,167	0,072	0,153	0,047	0,000
Überlebensrate	100%	88%	74%	32%	67%	21%	0%
Stabw fehlerfortgesetzt	7%	8%	6%	7%	7%	8%	6%

Im Anschluss an dieses Experiment wurde ein Kontrollexperiment mit Tageslicht durchgeführt, um zu überprüfen ob die gewählten Bedingungen (Konzentration des PS) überhaupt einen zytotoxischen Effekt erzielen können. Dazu wurden in zwei 96-Well-Platten wieder $5 \cdot 10^3$ Zellen kultiviert und nachfolgendem Schema jedes Experiment achtmal pipettiert:

Tabelle 23: Pipettierte Lösungsvolumina für Zellüberlebenstests für (dunkel) Kontrollexperiment der experimentellen Bedingungen.

Platte 1, nicht radioaktiv, dunkel			
Spalte auf Wellplatte	1	2	3
V (Kulturmedium)	180 µl	180 µl	-
V (1x PBS)	20 µl	20 µl	20 µl
V (Stammlösung 1)	-	0,4 µl	-
V (Stammlösung 3)	-	-	180 µl

Tabelle 24: Pipettierte Lösungsvolumina für Zellüberlebenstests für (beleuchtet) Kontrollexperiment der experimentellen Bedingungen.

Platte 2, nicht radioaktiv, beleuchtet		
Spalte auf Wellplatte	1	2
V (Kulturmedium)	180 µl	-
V (1x PBS)	20 µl	20 µl
V (Stammlösung 3)		180 µl

Beide Platten wurden im Brutschrank inkubiert, Platte 1 im Dunkeln, Platte 2 wurde 210 Minuten mit einer LED-Taschenlampe belichtet und anschließend das MTT-Assay wie oben beschrieben durchgeführt, die Absorptionen bei 560 nm gemessen und daraus die Zellüberlebensraten bestimmt. Die erhaltenen Werte und Berechnungen sind in Tabelle 25 zusammengefasst.

Tabelle 25: Absorptionsmesswerte bei 560 nm und Berechnungen der Zellüberlebensraten des Kontrolllexperiments.

	nur Zellen	Zellen+mono-NH ₂ .TPP	Zellen+SiO ₂ @mono-NH ₂ -TPP	Zellen+mono-NH ₂ .TPP+Licht	Zellen+SiO ₂ @mono-NH ₂ -TPP+ ¹⁸ F	Medium
1	0,412	0,485	0,295	0,409	0,234	0,146
2	0,52	0,522	0,299	0,457	0,265	0,141
3	0,51	0,5	0,277	0,443	0,333	0,14
4	0,478	0,5	0,284	0,45	0,341	0,141
5	0,509	0,513	0,307	0,443	0,252	0,133
6	0,473	0,452	0,278	0,412	0,238	0,143
7	0,506	0,492	0,284	0,371	0,236	0,146
8	0,474	0,434	0,258	0,333	0,232	0,141
Mittelwert	0,485	0,487	0,285	0,415	0,266	0,141
Standardabweichung	0,035	0,030	0,015	0,044	0,045	0,004
Standardabweichung [%]	7%	6%	5%	10%	17%	3%
Abzgl. Medium	0,343875	0,345875	0,143875	0,273375	0,125	0
Überlebensrate	100%	101%	42%	79%	36%	0%
Stabw fehlerfortgesetzt	8%	7%	6%	11%	17%	4%

6.5 nsTA-Messungen

Die Messungen wurden an der *HHU Düsseldorf* von *Simon Lennart Zimmermann* durchgeführt. Als Laserpulsquelle für die transiente Absorptionsspektroskopie im Nanosekundenbereich (nsTA) wurde die Anregung der zu untersuchenden Moleküle mit einem Laser initiiert und die transiente Absorptionsabfrage durch eine Weißlichtlampe. Es wurde ein *Innolas Splitlight 600*-Laser der Firma *Innolas*, mit einem Nd:YAG-Laser-Verstärkersystem verwendet. Die Leistung des Laserpulses wurde mit einer Impulsbreite von 15 ns auf 3.1 mJ pro Puls eingestellt. Die fundamentale Wellenlänge von 1064 nm und 5 Hz wurde mittels nichtlinearer Optik unter Verwendung von BBO-Kristallen in die Wellenlänge 532 nm und schließlich in die Anregungswellenlänge von 266 nm verdoppelt. Der Laserpuls wurde durch einen Langpassfilter auf einen Spiegel projiziert, der den Strahl im 90°-Winkel auf die zu vermessene Probe abgelenkt.

Die Konzentrationen der Lösungen wurden zunächst auf $4 \cdot 10^{-5}$ mol/l eingestellt und so verdünnt, dass die Absorptionen bei der Anregungswellenlänge 266 nm für alle untereinander verglichenen Proben gleich sind (~ 0.8 a.u. in Küvette mit 1 cm Schichtdicke). Die Proben wurden vor Beginn der Messungen jeweils 30 Minuten und auch während den Messungen kontinuierlich mit Stickstoff entgast. Mit Hilfe einer Peristaltikpumpe wurde die zu vermessende Probe durch eine Messküvette der Firma *Hellma Analytics* (Quarzglas *SUPRASIL*) im Kreislauf zirkuliert. Die Anregungsschichtdicke der Messküvette beträgt dabei 5 mm und die Abfragungsschichtdicke 10 mm. Zur Detektion wurde ein LP980-Spektrometer der Firma *Edinburgh Instruments* verwendet. Der PMT-Detektor wurde jeweils auf eine Wellenlänge von 525 ± 3 nm für die erste Messung und 525 ± 0.75 nm für die zweite Messung eingestellt. So 15 Messung mit jeweils 8 Pulsen und transienten Absorptionsabfragen durchgeführt. Die erhaltenen Spektren wurden gemittelt (vgl. Abbildung 184), um eine Lebensdauer der Triplett-Zustände zu berechnen.

6. Experimentalteil

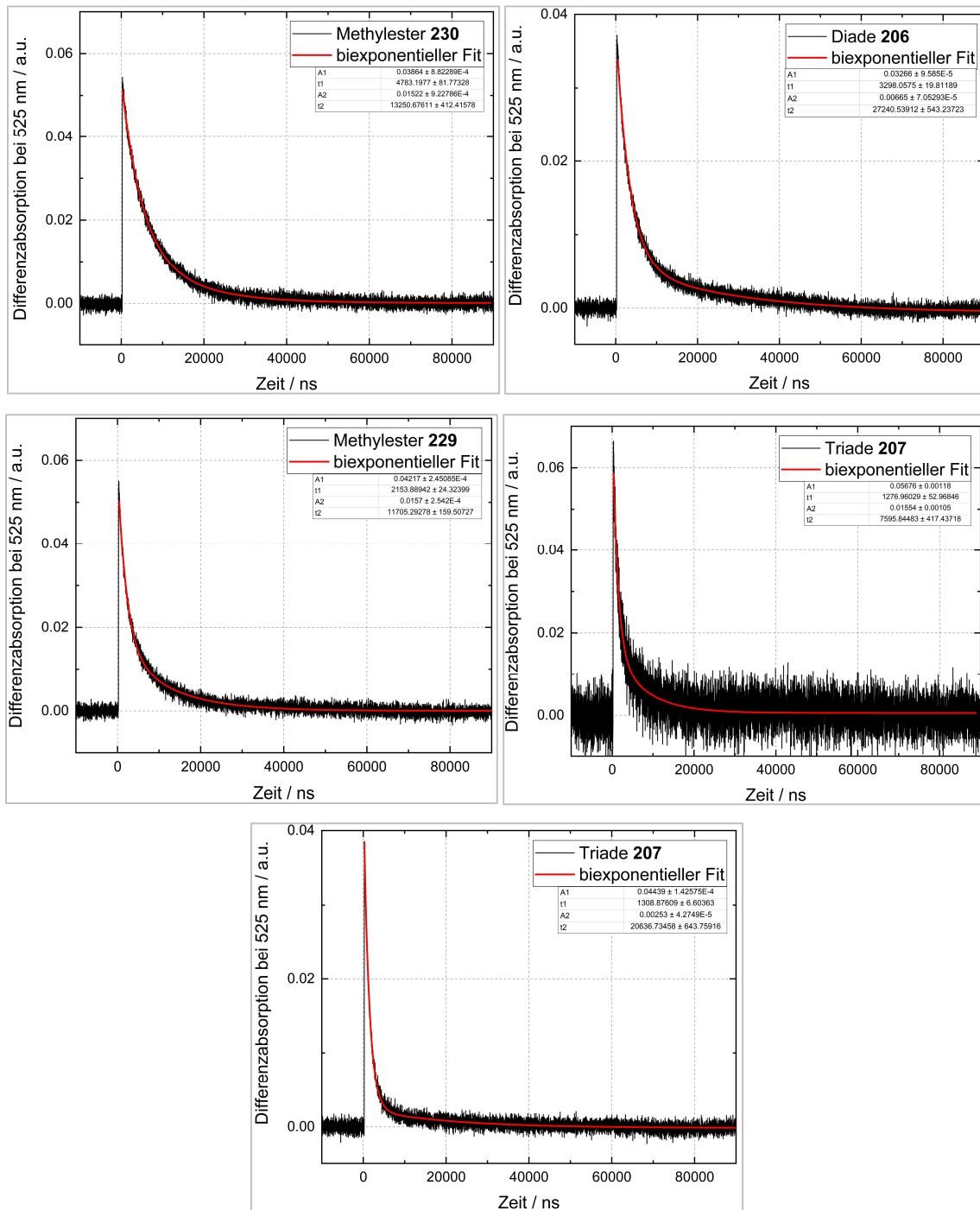


Abbildung 184: Gemittelte transiente Absorptionsspektren der vermessenen Substrate **230**, **206**, **229** und **207** (zweimal gemessen).

Dazu wurden die durch den biexponentiellen Fit erhaltenen Amplituden (A_1 , A_2) und Zeitkonstanten (t_1 , t_2) (vgl. Tabelle 26) in Formel 3 eingesetzt.

Tabelle 26: Amplituden und Zeitkonstante, die aus den biexponentiellen Fits der gemittelten Messungen hervorgingen.

	A_1 [Δ a.u.]	A_2 [Δ a.u.]	t_1 [ns]	t_2 [ns]
Methylester 230	0.03864	0.01522	4783.1977	13250.67611
Diade 206	0.03266	0.00665	3298.0575	27240.53912
Methylester 229	0.04217	0.0157	2153.888942	11705.29278
Triade 207 (1.)	0.04439	0.00253	1308.87609	20636.73458
Triade 207 (2.)	0.05676	0.01554	1276.96029	7595.84483

Formel 3: Berechnung der Triplet-Lebensdauer τ .

$$\tau = \frac{(A_1 * t_1 + A_2 * t_2)}{(A_1 + A_2)}$$

Die daraus berechneten Triplet-Lebensdauern τ sind in Tabelle 27 zusammengefasst.

Tabelle 27: Triplet-Lebensdauern der vermessenen Substanzen **206**, **207**, **229** und **230**.

	Diade 206	Triade 207	Methylester 229	Methylester 230
Triplet-Lebensdauer [μ s]	7.35	2.35 / 2.63 Mittelwert: 2.49	4.74	7.17

6.6 Untersuchung der biologischen Aktivität von Diade **206** und Triade **207**

Die zytotoxischen Effekte der Diade **206** und der Triade **207** unter Belichtung mit 366 nm wurden an einer Panc-1-Zelllinie (ATCC CRL-1469) von *Katja Schiedlauske* (HHU Düsseldorf, AG Teusch) untersucht. Die in DMEM (10% FBS, 1% Penicillin/Streptomycin (*Gibco, Thermo Scientific*)) kultivierten Zellen wurden zunächst mit 2 ml 1x DPBS gewaschen und mit 2 ml 0.25% Trypsin/EDTA für 5 Minuten bei 37 °C versetzt. Die Zellen wurden in 4 ml DMEM^{+/+} resuspendiert, in ein 15 ml Falcon Tube überführt und für drei Minuten bei 300 g zentrifugiert. Der Überstand wurde abdekantiert und der verbleibende Zellpellet in 3-5 ml DMEM^{+/+} suspendiert. Mit einem *LUNAII CellCounter (BioCat)* wurde die Anzahl der Zellen und deren Zustand anhand der berechneten Lebensfähigkeit bestimmt. Für die Zelltoxizitätstests wurden 90 µl Medium mit je 5000 Panc-1-Zellen pro Reaktionsraum in einer *96-Well-Platte (Sarstedt #83.3924)* ausgesät, dabei wurden zwei Platten vorbereitet (Dunkel und Belichtungsexperiment). Die Platten wurden für 24 Stunden bei 37 °C inkubiert, bevor sie mit den Wirkstoffen versetzt wurden.

Es wurden Stammlösungen der Diade **206** und der Triade **207** in DMSO in einer Konzentration von 10 mM angesetzt und auf 100 µM verdünnt. Von dieser Konzentration ausgehend wurden acht Verdünnungen in einer *96-Well-Platte* angesetzt und dabei folgende Konzentrationen erhalten:

Tabelle 28: Ausgewählte Konzentrationen von Diade **206** und Triade **207** in DMSO für die Dosis-Wirkungskurven an Panc-1-Zellen.

Verdünnung	Konzentration [µM]
1	100
2	33.33
3	11.11
4	3.70
5	1.23
6	0.41
7	0.14
8	0.05

Von dieser *96-Well-Platte* wurden pro Konzentration 10 µl entnommen und auf die präparierten *96-Well-Platten* mit Zellen in die korrespondierenden Vertiefungen pipettiert. Als Kontrollexperimente wurden die Zellen ebenfalls mit 1% DMSO und 1 µM Paclitaxel (Positivkontrolle) durchgeführt aber auch vollständig unbehandelte Zellen wurden als Negativkontrolle untersucht. Dabei wurde das in Abbildung 185 illustrierte Pipettierschema auf den beiden *96-Well-Platten* erhalten, wobei jedes Experiment dreifach durchgeführt wurde.

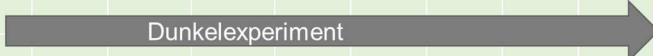

Konzentration [μM]	100	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41	0.14	0.05	DMSO 1% (Kontrolle)	Unbehandelte Zellen
Diade 206	Dunkelexperiment 									
Triade 207										
Konzentration [μM]	100	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41	0.14	0.05	Paclitaxel 1 μM Positivkontrolle	Unbehandelte Zellen
Diade 206	Belichtungsexperiment 									
Triade 207										

Abbildung 185: Darstellung der durchgeführten Experimente, die Zellen stellen die 96-Well-Platte dar. Oben: 96-Well-Platte für das Dunkelexperiment, unten: 96-Well-Platte für das Belichtungsexperiment.

Die Platten wurden zwei Minuten bei Raumtemperatur geschüttelt. Eine der Platten wurde bei 37 °C und mit 5% CO₂-Gehalt für 24 Stunden bei 366 nm belichtet, wobei der Abstand der Lampe zur 96-Well-Platte 40 cm betrug. Dafür wurde eine UV-Lampe *Nu-4 KL* der Firma *Herolab* verwendet. Die zweite Platte wurde unter den gleichen Bedingungen, aber im Dunkeln, inkubiert.

Anschließend wurde das *PrestoBlue*TM Assay durchgeführt. Dazu wurden zu jedem Well 10 μl des *PrestoBlue*TM Reagenzes (*Thermo Scientific*) hinzu pipettiert und die Platten für 60 Minuten bei 37 °C im Dunkeln gelagert. Die Fluoreszenz wurde für jedes Well vermessen (Anregung 560 nm, Abfrage 590 nm. Spektrometer der Firma *Tecan Spark*) und gegen den Logarithmus der zugehörigen Konzentration aufgetragen. Die IC₅₀-Werte wurden mit Hilfe des Programms *GraphPad Prism 8* (*GraphPad Software, San Diego, USA*) aus den erhaltenen Dosis-Wirkungs-Kurven und dessen Wendepunkten berechnet.

7. Literaturverzeichnis

- [1] WHO, International Agency for Research on Cancer, Estimated number of deaths from 2020 to 240, Both sexes, age [0-85+] all Cancers, <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/bars?mode=population&populations=900&types=1>, abgerufen am 18.02.2022.
- [2] M. Knowles, P. Selby, "*Introduction to the Cellular and Molecular Biology of Cancer*", Oxford University Press, Great Britain **2005**.
- [3] T. Patrice, "*An outline of the history in PDT*", The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2003**.
- [4] E. G. Jung, P. Bocionek, "25 Jahre Arnold-Rikli-Preis", *Akt. Dermatol.* **2014**, 40, 47-49.
- [5] B. C. Wilson, "Photodynamic Therapy for Cancer: Principles", *Can. J. Gastroenterol.* **2002**, 16, 393-396.
- [6] Z. Abbas, S. Rehman, "*An Overview of Cancer Treatment Modalities*", Intech Open, **2018**.
- [7] American Cancer Society, "The History of Cancer" <https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/history-of-cancer/what-is-cancer.html>, abgerufen am 18.01.2023.
- [8] Zahl der Krebstodesfälle nach Krebsart Weltweit, Statista, <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/286584/umfrage/zahl-der-krebstodesfaelle-nach-krebsart-weltweit/>, abgerufen am 18.02.2022.
- [9] Statistisches Bundesamt, Todesursachen in Deutschland <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/inhalt.html;jsessionid=31BF2B8F182D5FFD22DAC7BC09AF9D9B.live741#sprg229156>, abgerufen am 17.02.2022.
- [10] Statistisches Bundesamt, Stationäre Krankenhausbehandlungen nach Krebsdiagnose https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2022/02/PD22_N005_231.html, abgerufen am 17.02.2022.
- [11] Cancer, Key facts, WHO <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> abgerufen am 18.02.2022.
- [12] D. Basanta, A. R. A. Anderson, "Homeostasis Back and Forth: An Ecoevolutionary Perspective of Cancer", *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **2017**, 7, a028332.

- [13] H. J. Schmoll, K. Höffken, K. Possinger, "*Kompendium Internistische Onkologie*", Springer Medizin Verlag, Heidelberg, **2006**.
- [14] C. J. Li, D. J. Friedman, C. Wang, V. Metelev, A. B. Pardee, "Induction of Apoptosis in Uninfected Lymphocytes by HIV-1 Tat Protein", *Science* **1995**, *268*, 429-431.
- [15] S. Elmore, "Apoptosis: a review of programmed cell death", *Toxicol. Pathol.* **2007**, *34*, 495-516.
- [16] J. Curie, P. Curie, "Development, via compression, of electric polarization in hemihedral crystals with inclined faces", *Bull. Soc. Minéral.* **1880**, *3*, 90-93.
- [17] P. Biquard, "Paul Langevin", *Ultrasonics* **1972**, *10*, 213-214.
- [18] M. Schwab, "*Encyclopedia of Cancer*", Springer, Heidelberg, **2011**.
- [19] P. Candoli, L. Ceron, R. Trisolini, M. Romagnoli, L. Michieletto, S. Scarlata, T. Galasso, F. Leoncini, V. Pasini, D. Denetta, F. Marchesani, M. Zotti, L. Corbetta, "Competence in endosonographic techniques", *Panminerva Med.* **2019**, *61*.
- [20] G. N. Hounsfield, "Computerized transverse axial scanning (tomography): Part 1. Description of system", *Br. J. Radiol. Suppl.* **1973**, *46*, 1016-1022.
- [21] L. W. Goldman, "Principles of CT and CT Technology", *J. Nucl. Med. Technol.* **2007**, *35*, 115-128.
- [22] W. A. Kalender, "X-ray computed tomography", *Phys. Med. Biol.* **2006**, *51*, 29-43.
- [23] R.-J. M. van Geuns, P. A. Wielopolski, H. G. de Bruin, B. J. Rensing, P. M. A. van Ooijien, M. Hulshoff, M. Oudkerk, P. J. de Feyter, "Basic Principles of Magnetic Resonance Imaging", *Prog. Cardiovasc. Dis.* **1999**, *42*, 149-156.
- [24] K. M. Broadhouse, "The physics of MRI and how we use it to reveal the mysteries of the mind", *Front. Young Minds* **2019**, *7*, 1-7.
- [25] E. Miele, G. P. Spinelli, F. Tomao, A. Zullo, F. De Marinis, G. Pasciuti, L. Rossi, F. Zoratto, S. Tomao, "Positron Emission Tomography (PET) radiotracers in oncology- utility of ¹⁸F-Fluoro-deoxy-glucose (FDG)-PET in management of patients with non-small-cell lung cancer (NSCLS)", *J. Exp. Clin. Cancer Res.* **2008**, *27*, 110.
- [26] R. Robertson, M. S. Germanos, C. Li, G. S. Mitchell, S. R. Cherry, M. D. Silva, "Optical imaging of Cerenkov light generation from positron-emitting radiotracers.", *Phys. Med. Biol.* **2009**, *21*, 355-365.

- [27] D. L. Bailey, D. W. Townsend, P. E. Valk, M. N. Maisey, "*Positron Emission Tomography*", Springer, London, **2005**.
- [28] W. Schlegel, C. P. Karger, O. Jäkel, "*Medizinische Physik*", Springer Spektrum, Heidelberg, **2018**.
- [29] L. Jodal, C. L. Loiree, C. Champion, "Positron range in PET imaging an alternative approach for assessing and correcting the blurring", *Phys. Med. Biol* **2012**, *57*, 3931-3943.
- [30] J. Langner, *Development of a Parallel Computing Optimized Head Movement Correction Methods in Positron-Emitting-Tomography* University of Applied Sciences, Dresden **2003**.
- [31] S. Segobin, R. La Joie, L. Ritz, H. Beaunieux, B. Desgranges, G. Chételat, A. L. Pitel, F. Eustache, "FDG-PET Contributions to the Pathophysiology of Memory Impairment", *Neuropsychol. Rev.* **2015**, *25*, 326-355.
- [32] I. Sarikaya, "PET imaging in neurology: Alzheimer's and Parkinson's diseases", *Nucl. Med. Commun.* **2015**, *36*, 775-781.
- [33] S. Vaidyanathan, C. N. Patel, A. F. Scarsbrook, F. U. Chowdhury, "FDG PET/CT in infection and inflammation- current and emerging clinical applications", *Clin. Radiol.* **2015**, *70*, 787-800.
- [34] O. Warburg, K. Posener, E. Negelein, "Über den Stoffwechsel der Carcinomzelle", *Biochem. Z.* **1924**, *152*.
- [35] O. Warburg, F. Wind, E. Negelein, "The Metabolism of Tumors in the Body", *J. Gen. Physiol.* **1927**, *8*, 519-530.
- [36] E. K. J. Pauwels, M. J. Ribeiro, J. H. B. Stoot, V. R. Cready, M. Bourguignon, B. Mazière, "FDG Accumulation and Tumor Biology", *Nucl. Med. Biol.* **1998**, *25*, 317-322.
- [37] B. J. Kennedy, "Mithramycin therapy in testicular cancer", *J. Urol.* **1972**, *107*, 429-432.
- [38] R. H. Blum, S. K. Carter, K. Agre, "A clinical review of bleomycin- a new antineoplastic agent", *Cancer* **1973**, *31*, 903-914.
- [39] M. L. Samuels, C. D. Howe, "Vinblastine in the management of testicular cancer", *Cancer* **1970**, *25*, 1009-1017.
- [40] V. T. DeVita, E. Chu, "A History of Cancer Chemotherapy", *Cancer Res.* **2008**, *68*, 8643-8653.

- [41] D. Wang, S. J. Lippard, "Cellular Progressing of Platinum Anticancer Drugs", *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2005**, *4*, 307-320.
- [42] E. J. Moding, M. B. Kastan, D. G. Kirsch, "Strategies for optimizing the response of cancer and normal tissues to radiation", *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2013**, *12*, 526-542.
- [43] H. Wang, X. Mu, H. He, X. D. Zhang, "Cancer Radiosensitizers", *Trends Pharmacol. Sci.* **2018**, *39*, 24-48.
- [44] A. Guilietti, "Laser-driven particle acceleration for radioiology and radiotherapy: where we ware and where we are going.", *Proc. of SPIE* **2017**, *10239*, 102390401-102390421.
- [45] A. Salmaninejad, S. F. Valilou, A. G. Shabgah, S. Aslani, M. Alimardani, A. Pasdar, A. Sahebkar, "PD-1/PD-L1 pathway: Basic biology and role in cancer immunotherapy", *J. Cell. Physiol.* **2019**, 1-14.
- [46] Y. L. Vishweshwaraiah, N. V. Dokholyan, "mRNA vaccines for cancer immunotherapy", *Front. Immunol.* **2022**, *13*, 102906.
- [47] "UK, BioNTech test mRNA against cancer", *Nat. Biotechnol.* **2023**, *41*, 162.
- [48] D. G. Mcleod, "Hormonal therapy: historical perspeive to future directions", *Urol. J.* **2003**, *61*, 3-7.
- [49] O. Raab, "Über die Wirkung von fluoreszierender Stoffe auf Infusorien", *Z. Biol.* **1990**, *39*, 524-546.
- [50] R.-M. Szeimies, J. Dräger, C. Abels, M. Landthaler, "Comprehensive Series in Photosciences", **2001**, *2*, 3-15.
- [51] M. H. Abdel-Kader, "*Photodynamic Medicine: From Bench to Clinic*", Royal Society of Chemistry, London, UK, **2016**.
- [52] T. J. Dougherty, J. E. Kaufman, A. Goldfarb. K. R. Weishaupt, D. Boyle, A. Mittleman, "Photoradiation Therapy for the Treatment of Malignant Tumors", *Cancer Res.* **1978**, *38*, 2628-2635.
- [53] R. L. Lipson, E. J. Baldes, M. J. Gray, "Hematoporphyrin derivative for detection and managemant of cancer", *Cancer* **1967**, *12*, 2255-2257.
- [54] J. P. Celli, B. Q. Spring, I. Rizvi, C. L. Evans, K. S. Samkoe, S. Verma, B. W. Pogue, T. Hasan, "Imaging and Photodynamic Therapy: Mechanisms, Monitoring, and Optimization", *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2795-2838.
- [55] D. E. J. G. J. Dolmans, D. Fukumura, R. K. Jain, "Photodynamic therapy for cancer", *Nature* **2003**, *3*, 380-387.

- [56] F. Vatansever, V. C. M. A. de Melo, P. Avci, D. Vecchio, M. Sadasivam, A. Gupta, R. Chandran, M. Karimi, N. A. Parizotto, R. Yin, G. P. Tegos, M. R. Hamblin, "Antimicrobial strategies centered around reactive oxygen species - bactericidal antibiotics, photodynamic therapy, and beyond", *FEMS Microbiology Reviews* **2013**, *37*, 1-35.
- [57] C. Matei, M. Tampa, T. Poteca, G. Panea-Paunica, S.-R. Georgescu, "Photodynamic Therapy in treatment of basal cell carcinoma", *Journal of Medicine and Life* **2013**, *6*.
- [58] L. Benov, "Photodynamic therapy: Current status and future directions.", *Med. Princ. Pract.* **2015**, *24*, 14-28.
- [59] Lesser, M. P., "Oxidative stress in marine environments: biochemistry and physiological ecology", *Annu. Rev. Physiol.* **2006**, *68*, 253-278.
- [60] E. G. Nisbet, N. H. Sleep, "The habitat and nature of early life", *Nature* **2001**, *409*, 1083-1091.
- [61] R. Gerschmann, D. L. Gilbert, S. W. Nye, P. Dwyer, W. O. Fenn, "Oxygen Poisoning and X-irradiation: A Mechanism in Common", *Science* **1954**, *119*, 623-626.
- [62] R. Gerschmann, D. L. Gilbert, S. W. Nye, W. O. Fenn, "Influence of X-Irradiation on Oxygen Poisoning in Mice.", *Exp. Biol. Med.* **1954**, *86*, 27-29.
- [63] C. Nathan, A. Ding, "SnapShot: Reactive Oxygen Intermediates (ROI)", *Cell*. **2010**, *140*, 951-952.
- [64] H. Sies, V. V. Belousov, N. S. Chandel, M. J. Davies, D. P. Jones, G. E. Mann, M. P. Murphy, M. Yamamoto, C. Winterbourn, "Defining roles of specific reactive oxygen species (ROS) in cell biology and physiology", *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2022**, *23*, 499-515.
- [65] A. V. Snezhkina, A. V. Kudryavtseva, O. L. Kardymon, M. V. Savvateeva, N. V. Melnikova, G. S. Krasnov, A. A. Dmitriev, "ROS Generation and Antioxidant Defense Systems in Normal and Malignant Cells", *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2019**, 6175804.
- [66] J. N. Moloney, T. G. G. Cotter, "ROS signalling in the biology of cancer", *Semin. Cell Dev. Biol.* **2018**, *80*, 50-64.
- [67] T. Finkel, N. J. Holbrook, "Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing", *Nature* **2000**, *408*, 239-247.

- [68] B. C. Dickinson, C. J. Chang, "Chemistry and biology of reactive oxygen species in signaling or stress responses", *Nat. Chem. Biol.* **2011**, *7*, 504-511.
- [69] W. Dröge, "Free radicals in the physiological control of cell function", *Physiol. Rev.* **2002**, *82*, 47-95.
- [70] K. J. Barnham, C. L. Masters, A. I. Bush, "Neurodegenerative diseases and oxidative stress", *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2004**, *3*, 205-214.
- [71] T. Finkel, M. Serrano, M. A. Blasco, "The common biology of cancer and ageing", *Nature* **2007**, *448*, 767-774.
- [72] K. Seema, K. B. Anil, M. G. Murali, G. Shailender, M. RamaRao, "Reactive Oxygen Species: A Key, Constituent in Cancer Survival", *Biomark. Insights* **2018**, *13*, 1-9.
- [73] G. Bauer, "The Antitumor Effect of Singlet Oxygen", *Anticancer Res.* **2016**, *36*, 5649-5664.
- [74] V. Aggarwal, H. S. Tuli, A. Varol, F. Thakral, M. B. Yerer, K. Sak, M. Varol, A. Jain, A. Khan, G. Sethi, "Role of Reactive Oxygen Species in Cancer Progression: Molecular Mechanisms and Recent Advancements", *Biomolecules* **2019**, *9*, 735.
- [75] S. Galadari, A. Rahman, S. Pallichankandy, F. Thayyullathil, "Reactive oxygen species and cancer paradox: To promote or to suppress?", *Free Radic. Biol. Med* **2017**, *104*, 144-164.
- [76] C. R. Reczek, N. S. Chandel, "The Two Faces of Reactive Oxygen Species in Cancer", *Annu. Rev. Cancer Biol.* **2017**, *1*, 79-98.
- [77] M. C. DeRosa, R. J. Crutchley, "Photosensitized singlet oxygen and its applications", *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *233*, 351-371.
- [78] E. Riedel, J. Janiak "Anorganische Chemie, 8. Auflage", de Gruyter, Berlin, **2011**.
- [79] S. Nonell, C. Flors, "Singlet Oxygen, Applications in Biosciences and Nanosciences", The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2016**.
- [80] P. M. Wood, "The potential diagram for oxygen at pH7", *Biochem. J.* **1988**, *253*, 287-289.
- [81] J. A. Imlay, "Pathways of oxidative damage", *Annu. Rev. Microbiol.* **2003**, *57*, 395-418.

- [82] B. D'Autréaux, M. B. Toledano, "ROS as signalling molecules: Mechanisms that generate specificity in ROS homeostasis", *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **2007**, *8*, 813-824.
- [83] G. R. Buettner, "The Pecking Order of Free Radicals and Antioxidants: Lipid Peroxidation, α -Tocopherol, and Ascorbate", *Arch. Biochem. Biophys.* **1992**, *253*, 535-543.
- [84] M. Valko, M. Izakovic, M. Mazur, C. J. Rhodes, J. Telser, "Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence", *Mol. Cell. Biochem.* **2004**, *266*, 37-56.
- [85] K. Šmejkal, J. Treml, "Flavonoids as Potent Scavengers of Hydroxyl Radicals", *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* **2016**, *15*, 720-738.
- [86] N. L. Oleinick, R. L. Morris, I. Belichenko, "The role of apoptosis in response to photodynamic therapy: what, where, why, and how", *Photochem Photobiol. Sci.* **2001**, *1*, 1-21.
- [87] B. W. Henderson, T. J. Dougherty, "How does photodynamic therapy work?", *Photochem. Photobiol.* **1992**, *55*, 145-157.
- [88] T. J. Dougherty, C. J. Gomer, W. Henderson, G. Jori, D. Kessel, M. Korbelik, J. Moan, G. Peng, "Photodynamic therapy", *J. Natl. Cancer Inst.* **1998**, *90*, 889-905.
- [89] J. Moan, K. Berg, "The photodegradation of porphyrins in cells can be used to estimate the lifetime of singlet oxygen", *Photochem. Photobiol.* **1991**, *53*, 549-553.
- [90] A. P. Castano, T. N. Demidova, M. R. Hamblin, "Mechanisms in photodynamic therapy: part one- photosensitizers, photochemistry and cellular localization", *Photodiagnosis Photodyn Ther.* **2004**, *1*, 279-293.
- [91] E. Buytaert, M. Deaele, P. Agostinis, "Molecular effectors of multiple cell death pathways initiated by photodynamic therapy", *Biochim. Biophys. Acta* **2007**, *1776*, 86-107.
- [92] R. Mroz, A. Yaroslasky, G. B. Kharkwal, M. R. Hamblin, "Cell Death Pathways in Photodynamic Therapy of Cancer", *Cancers* **2011**, *3*, 2516-2539.
- [93] Z. Huang, H. Xu, A. D. Meyers, A. I. Musani, L. Wang, R. Tagg, A. B. Barqawi, Y. K. Chen, "Photodynamic therapy for treatment of solid tumors-potential and technical challenges", *Technol. Cancer Res. Treat.* **2008**, *7*, 309-320.

- [94] D. E. J. G. J. Dolmans, A. Kadambi, J. S. Hill, C. A. Waters, B. C. Robinson, J. P. Walker, D. Fukumura, R. K. Jain, "Vascular accumulation of a novel photosensitizer, MV6401, causes selective thrombosis in tumor vessels after photodynamic therapy", *Cancer Res.* **2022**, *62*, 2151-2156.
- [95] Abels, C., "Targeting of the vascular system of solid tumours by photodynamic therapy (PDT)", *Photochem. Photobiol. Sci.* **2004**, *3*, 765-771.
- [96] D. Nowis, T. Stokłosa, M. Legat, T. Issat, M. Jakóbiak, J. Gołąb, "The influence of photodynamic therapy on the immune response", *J. Photodiagn. Photodyn. Ther* **2005**, *2*, 283-298.
- [97] F. H. van Duijnhoven, R. I. J. M. Aalbers, J. P. Rovers, O. T. Terpstra, P. J. K. Kuppen, "The immunological consequences of photodynamic treatment of cancer, a literature review", *Immunobiology* **2003**, *207*, 105-113.
- [98] R. R. Allison, K. Moghissi, "Photodynamic Therapy (PDT): PDT Mechanisms", *Clin. Endosc.* **2013**, *46*, 24-29.
- [99] R. W. Redmond, I. E. Kochevar, "Spatially resolved Cellular Responses to Singlet Oxygen", *Photochem. Photobiol.* **2006**, *82*, 1178-1186.
- [100] P. R. Ogilby, C. S. Foote, "Chemistry of Singlet Oxygen. 42. Effect of Solvent, Solvent Isotopic Substitution, and Temperature on the Lifetime of Singlet Molecular Oxygen", *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3423-3430.
- [101] M. Bregnhøj, M. Westberg, F. Jensen, P. R. Ogilby, "Solvent-dependent singlet oxygen lifetimes: temperature effects implicate tunneling and charge transfer interactions", *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18*, 22946-22961.
- [102] J. R. Hurst, J. D. McDonald, G. B. Schuster, "Lifetime of singlet oxygen in solution directly determined by laser spectroscopy", *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2065-2067.
- [103] M. Adelheim, A. Habekost, "Magnetische und optische Eigenschaften von Sauerstoff", *ChiuZ* **2008**, *42*, 200-210.
- [104] D. F. Evans, M. W. Upton, "Studies on Singlet Oxygen in Aqueous Solution. Part 3. The Decomposition of Peroxy-acids", *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1985**, 1151-1153.
- [105] E. L. Clennan, A. Pace, "Advances in singlet oxygen chemistry", *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6665-6691.
- [106] M. R. Iesce, F. Cermola, F. Remussi, "Photooxygenation of Heterocycles", *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 109-139.

- [107] A. A. Ghogare, A. Greer, "Using Singlet Oxygen to Synthesize Natural Products and Drugs", *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9994-10034.
- [108] P. D. Barlett, A. P. Schaap, "Stereospecific Formation of 1,2-Dioxetanes from *cis*- and *trans*-Diethoxyethylenes by Singlet Oxygen", *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 9223-9225.
- [109] M. Matsumoto, S. Dobashi, K. Kuroda, K. Kondo, "Sensitized Photo-Oxygenation Of Acyclic Conjugated Dienes", *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2147-2154.
- [110] G. O. Schenk, H. Eggert, W. Denk, "Photochemische Reaktionen III. Über die Bildung von Hydroperoxyden bei photosensibilisierten Reaktionen mit O₂ mit geeigneten Akzeptoren, insbesondere α - und β -Pinen", *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *584*, 177-198.
- [111] E. L. Clennan, "New Mechanistic and Synthetic Aspects of Singlet Oxygen Chemistry", *Tetrahedron* **2000**, *57*, 9151-9179.
- [112] A. G. Griesbeck, M. Oelgemöller, F. Ghetti, "*Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*", Boca Raton, **2012**.
- [113] M. Prein, W. Adam, "The *Schenk* Ene Reaction: Diastereoselective Oxyfunctionalization with Singlet Oxygen Synthetic Applications", *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 477-494.
- [114] M. N. Alberti, M. Orfanopoulos, "Unraveling the Mechanism of the Singlet Oxygen Ene Reaction: Recent Computational and Experimental Approaches", *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9414-9421.
- [115] Hoffmann, H. M. R., "The Ene Reaction", *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 556-577.
- [116] M. N. Alberti, M. Orfanopoulos, "Recent Mechanistic Insights in the Singlet Oxygen Ene Reaction", *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9414-9421.
- [117] D. A. Singleton, C. Hang, M. J. Szymanski, M. P. Meyer, A. G. Leach, K. T. Kuwata, J. S. Chen, C. S. Foote, K. N. Houk, "Mechanism of Ene Reactions of Singlet Oxygen. A Two-Step No-Intermediate Mechanism", *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1319-1328.
- [118] A. B. Ormond, H. S. Freeman, "Dye Sensitizers for Photodynamic Therapy", *Materials* **2013**, *6*, 817-840.

- [119] F. H. J. Figge, G. S. Weiland, L. O. J. Manganiello, "Cancer Detection and Therapy. Affinity of Neoplastic, Embryonic and Traumatized Tissues for Porphyrins and Metalloporphyrins", *Exp. Biol. Med* **1948**, *68*, 640-641.
- [120] D. K. Lakouas, D. Huglo, S. Mordon, M. Vermandel "Nuclear medicine for photodynamic therapy in cancer: Planning, monitoring and nuclear PDT", *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* **2017**, *18*, 236-243.
- [121] D. Kessel, P. Thompson, "Purification and analysis of hematoporphyrin and hematoporphyrin derivative by gel exclusion and reverse-phase chromatography", *Photochem. Photobiol.* **1987**, *46*, 1023-1025.
- [122] D. Kessel, P. Thompson, B. Mussekman, C. K. Chang, "Chemistry of hematoporphyrin-derives photosensitizers", *Photochem. Photobiol.* **1987**, *46*, 563-568.
- [123] Kessel, D., "Probing the structure of HPD by fluorescence spectroscopy", *Photochem. Photobiol.* **1989**, *50*, 345-350.
- [124] S. Pushpan, S. Venkatraman, V. Anand, J. Sankar, D. Parmeswaran, S. Ganesan, T. Chandrashekar, "Porphyrins in Photodynamic Therapy - A Search for Ideal Photosensitizers", *Curr. Med. Chem. - Anti Cancer Agents* **2002**, *2*, 187-207.
- [125] J. Usuda, H. Kato, T. Okunaka, K. Furukawa, H. Tsutsi, K. Yamada, Y. Suga, H. Honda, Y. Nagatsuka, T. Ohira, M. Tsuboi, T. Hirano, " Photodynamic therapy (PDT) for lung cancers.", *J. Thorac. Oncol.* **2006**, *1*, 489-493.
- [126] L. Shi, P. Lui, J. Liu, Y. Yang, Q. Chen, Y. Zhang, H. Zhang, X. Wang, "Application of 5-aminolevulinic acid- photodynamic therapy in common skin diseases", *Transl. Biophotonics* **2020**, *2*, 1-14.
- [127] T. J. Dougherty, "An update on photodynamic therapy", *J. Clin. Laser Med. Surg.* **2002**, *20*, 3-7.
- [128] Q. Peng, K. Berg, J. Moan, M. Kongshaug, J. M. Nesland, "5-Aminolevulinic acid-based photodynamic therapy: Principles and experimental research.", *Photochem. Photobiol.* **1997**, *65*, 235-251.
- [129] N. Rousset, L. Bourre, S. Thibaud, "*Sensitizers in Photodynamic Therapy*", Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, **2003**.
- [130] M. J. Triesscheijn, M. Ruevekamp, M. Aalders, P. Baas, F. A. Stewart, "Outcome of mTHPC mediated photodynamic therapy is primarily determined by the vascular response", *Photochem. Photobiol.* **2005**, *81*, 1161-1167.

- [131] T. S. Mang, R. Allison, G. Hewson, W. Snider, R. Moskowitz, "A phase II/III clinical study of tin ethyl etiopurpurin (Purlytin)-induced photodynamic therapy for the treatment of recurrent cutaneous metastatic breast cancer", *Cancer J. Sci. Am.* **1998** *4*, 378-384.
- [132] M. J. Kaplan, R. G. Somemrs, R. H. Greenberg, J. Ackler, "Photodynamic therapy in the management of metastatic cutaneous adenocarcinomas: case reports from phase 1/2 studies using tin ethyl etiopurpurin (SnET2).", *J. Surg. Oncol.* **1998**, *67*, 121-125.
- [133] D. Hackel, D. Pflücke, A. Neumann, J. Viebahn, S. Mousa, E. Wichmeyer, N. Roewer, A. Brack, H. L. Rittner, "The Connection of Monocytes and Reactive Oxygen Species in Pain", *PloS One* **2013**, *8*, e63564.
- [134] K. N. Westlund, M. Y. Kochukov, Y. Lu, T. A. McNearney, "Impact of central and peripheral TRPV1 and ROS levels on proinflammatory mediators and nociceptive behavior", *Molecular Pain* **2010**, *6*, 6.
- [135] J. Yowtak, K. Y. Lee, H. Y. Kim, J. Wang, H. K. Kim, K. Chung, J. M. Chung, "Reactive oxygen species contribute to neuropathic pain by reducing spinal GABA release", *Pain* **2010**, *152*, 844-852.
- [136] X. Gao, H. K. Kim, J. M. Chung, K. Chung, "Reactive oxygen species (ROS) are involved in enhancement of NMDA-receptor phosphorylation in animal models of pain", *Pain* **2007**, *131*, 262-271.
- [137] R. R. Allison, G. H. Downie, R. Cuenca, X.-H. Hu, C. J. Childs, C. H. Sibata, "Photosensitizers in clinical PDT", *Photodiagnosis and Photodyn. Ther.* **2004**, *1*, 27-42.
- [138] D. Zhi, T. Yang, J. O'Hagan, S. Zhang, R. F. Donnelly, "Photothermal therapy", *J. Control. Release* **2020**, *325*, 52-71.
- [139] L. Karthikeyan, R. Vivek, "Synergistic anti-cancer effects of NIR-light responsive nanotherapeutics for chemo-photothermal therapy and photothermal immunotherapy: A combined therapeutic approach", *Advances in Cancer Biology - Metastasis* **2022**, *4*, 100044.
- [140] H. Kobayashi, P. L. Choyke, "Near-Infrared Photoimmunotherapy of Cancer", *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 2332-2339.
- [141] Y. Maruoka, H. Wakiyama, P. L. Choyke, H. Kobayashi, "Near infrared photoimmunotherapy for cancers: A translational perspective", *EBioMedicine* **2021**, *70*, 103501.

- [142] D. Wei, J. Qi, M. R. Hamblin, X. Wen, X. Jiang, H. Yang, "Near-infrared photoimmunotherapy: design and potential applications for cancer treatment and beyond", *Theranostics* **2022**, *12*, 7108-7131.
- [143] K. Hüll, J. Morstein, D. Trauner, "In Vivo Photopharmacology", *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 10710-10747.
- [144] A. Goulet-Hanssens, F. Eisenreich, S. Hecht, "Enlightening Materials with Photoswitches", *Adv. Mater.* **2020**, *32*, 1905966.
- [145] J. Broichhagen, J. A. Frank, D. Trauner, "A Roadmap to Success in Photopharmacology", *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1947-1960.
- [146] M. J. Fuchter, "On the Promise of Photopharmacology Using Photoswitches: A Medicinal Chemist's Perspective", *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 11439-11447.
- [147] T. Wolter, T. Steinbrecher, T. Trauner, M. Elstner, "Ligand Photo-Isomerization Triggers Conformational Changes in iGluR2 Ligand Binding Domain", *PLoS One* **2014**, *9*, e92716.
- [148] L. Laprell, K. Hüll, P. Stawski, C. Schön, S. Michalakis, M. Biel, M. P. Sumser, D. Trauner, "Restoring Light Sensitivity in Blind Retinae Using a Photochromic AMPA Receptor Agonist", *ACS Chem Neurosci.* **2016**, *7*, 15-20.
- [149] P. Stawski, M. Sumser, D. Trauner, "A Photochromic Agonist of AMPA Receptors", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5748-5751.
- [150] S. Berlin, S. Szobota, A. Reiner, E. C. Carroll, M. A. Kienzler, A. Guyon, T. Xiao, D. Trauner, E. Y. Isacoff, "A family of photoswitchable NMDA receptors", *eLife* **2016**, *5*, e12040.
- [151] E. Bartels, N. H. Wassermann, B. F. Erlanger, "Photochromic Activators of the Acetylcholine Receptor", *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1971**, *68*, 1820-1823.
- [152] G. Quandt, G. Höfner, J. Pabel, J. Dine, M. Eder, K. T. Wanner, "First photoswitchable neurotransmitter transporter inhibitor: light-induced control of γ -aminobutyric acid transporter 1 (GAT1) activity in mouse brain", *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 6809-6821.
- [153] B. Cheng, D. Shchepakin, M. P. Kavanaugh, D. Trauner, "Photoswitchable Inhibitor of a Glutamate Transporter", *ACS Chem. Neurosci.* **2017**, *8*, 1668-1672.
- [154] Y.-H. Tsai, A. Essig, J. R. James, K. Lang, J. W. Chin, "Selective, rapid and optically switchable regulation of protein function in live mammalian cells", *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 554-561.

- [155] R. Ferreira, J. R. Nilsson, C. Solano, J. Andréasson, M. Grøtli, "Design, Synthesis and Inhibitory Activity of Photoswitchable RET Kinase Inhibitors", *Sci. Rep.* **2015**, *5*, 9769.
- [156] J. A. Frank, D. A. Yushchenko, D. J. Hodson, N. Lipstein, J. Nagpal, G. A. Rutter, J.-S. Rhee, A. Gottschalk, N. Brose, C. Schlutz, D. Trauner, "Photoswitchable diacylglycerols enable optical control of protein translocation, PKC activity, and vesicle release", *Nat. Chem. Biol.* **2016**, *12*, 755-762.
- [157] M. J. Hansen, W. A. Velema, G. de Bruin, H. S. Overkleeft, W. Szymanski, B. L. Feringa, "Proteasome inhibitors with photocontrolled activity", *ChemBioChem* **2014**, *15*, 2053-2057.
- [158] L. D. Chabala, A. M. Gurney, H. A. Lester, "Dose-response of acetylcholine receptor channels opened by a flash-activated agonist in voltage-clamped rat myoballs", *J. Physiol.* **1986**, *371*, 407-433.
- [159] L. Agnetta, M. Kauk, M. C. A. Canizal, R. Messerer, U. Holzgrabe, C. Hoffmann, M. Decker, "A Photoswitchable Dualsteric Ligand Controlling Receptor Efficacy", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 7282-7287.
- [160] A. Prestel, H. M. Möller, "Spatio-temporal control of cellular uptake achieved by photoswitchable cell-penetrating peptides", *Chem. Commun.* **2015**, *52*, 701-704.
- [161] L. Nevola, A. Matrn-Quirós, K. Eckelt, N. Camarero, S. Tosi, A. Llobet, E. Giralt., P. Gorostiza, "Light-Regulated Stapled Peptides to Inhibit Protein-Protein Interactions Involved in Clathrin-Mediated Endocytosis", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7704-7708.
- [162] S. Ogasawara, "Control of Cellular Function by Reversible Photoregulation of Translation", *ChemBioChem* **2014**, *15*, 2652-2655.
- [163] B. Malgorzata, W. Nahaboo, M. Reynders, K. Nekolla, P. Jalinot, J. Hasserof, M. Rehberg, M. Delattre, S. Zahler, A. Vollmar, D. Trauner, O. Thorn-Seshold, "Photoswitchable Inhibitors of Microtubule Dynamics Optically Control Mitosis and Cell Death", *Cell.* **2015**, *162*, 403-411.
- [164] A. J. Engdahl, E. A. Torres, A. E. Lock, T. B. Engdahl, P. S. Mertz, C. N. Streu, "Synthesis, Characterization, and Bioactivity of the Photoisomerizable Tubulin Polymerization Inhibitor azo-Combretastatin A4", *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4546-4549.

- [165] J. E. Sheldon, M. M. Dcona, C. E. Lyons, J. C. Hackett, M. C. T. Hartmann, "Photoswitchable Anticancer Activity *via trans-cis* Isomerization of a Combretastatin A-4 Analog", *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 40-49.
- [166] S. K. Rastogi, Z. Zhao, S. L. Barrett, S. D. Shelton, M. Zafferani, H. E. Anderson, M. O. Blumenthal, L. R. Jones, L. Wang, X. Li, C. N. Streu, L. Du, W. J. Brittain, "Photoresponsive azo-combretastatin A-4 analogues", *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *143*, 1-7.
- [167] P. Dunkel, J. Ilaš, "Targeted Cancer Therapy Using Compounds Activated by Light", *Cancers* **2021**, *13*, 3237.
- [168] C. Bold, *Photochemische Transformation eines pharmakologisch aktiven Naturstoffs: Ein neuer, lichtinduzierter Ansatz zur Aktivierung von Artemisinin*. Dissertation, Universität zu Köln, Köln, **2022**.
- [169] Y.-F. Dai, W. W. Zhou, J. Meng, X.-L. Du, Y.-P. Sui, L. Dai, P. Q. Wang, H.-R. Huo, F. Sui, "The pharmacological activities and mechanisms of artemisinin and its derivatives: a systematic review", *Med. Chem. Res.* **2017**, *26*, 867-880.
- [170] Y. Zhao, Z. Long, Y. Ding, T. Jiang, J. Liu, Y. Li, Y. Liu, X. Peng, K. Wang, M. Feng, G. He, "Dihydroartemisinin Ameliorates Learning and Memory in Alzheimer's Disease Through Promoting Autophagosome -Lysosome Fusion and Autolysosomal Degradation for A β -Clearance", *Front. Aging Neurosci.* **2020**, *12*.
- [171] T. Efferth, "Beyond malaria: The inhibition of viruses by artemisinin-type compounds", *Biotechnol. Adv.* **2018**, *36*, 1730-1737.
- [172] T. Efferth, H. Dunstan, A. Sauerbrey, H. Miyachi, C. R. Chitambar, "The anti-malarial artesunate is also active against cancer", *Int. J. Oncol.* **2001**, *18*, 767-773.
- [173] G. L. Disbrow, A. C. Baege, K. A. Kierpiec, H. Yuan, J. A. Centeno, C. A. Thibodeaux, D. Hartmann, R. Schlegel, "Dihydroartemisinin Is Cytotoxic to Papillomavirus-Expressing Epithelial Cells *In vitro* and *In vivo*", *Cancer Res.* **2005**, *65*, 10854-10861.
- [174] J. C. Kwok, D. R. Richardson, "The iron metabolism of neoplastic cells: alterations that facilitate proliferation?", *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **2002**, *42*, 65-78.
- [175] P. M. O'Neill, V. E. E. Barton, S. A. Ward, "The molecular mechanism of action of artemisinin. The debate continues", *Molecules* **2010**, *15*, 1705-1721.

- [176] A. C. Beekman, P. K. Wierenga, H. J. Woerdenbag, W. Van Uden, N. Pras, A. W. T. Konings, F. S. El-Feraly, A. M. Galal, H. V. Wikstöm, "Artemisinin-Derived Sesquiterpene Lactones as Potential Antitumour Compounds: Cytotoxic Action against Bone Marrow and Tumour Cell", *Planta Med.* **1998**, *64*, 615-619.
- [177] A. E. Mercer, J. L. Maggs, X.-M. Sun, G.M. ohen, J. Chadwick, P. M. O'Neill, B. K. Park, "Evidence for the Involvement of Carbon-centered Radicals in the Induction of Apoptotic Cell Death by Artemisinin Compounds", *J. Biol. Chem.* **2006**, *282*, 9372-9382.
- [178] D. Wöhrle, M. W. Tausch, W. D.-Stohrer, "*Photochemie - Konzepte, Methoden, Experimente*", Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.
- [179] M. Montalti, A. Credi, L. Prodi, M. T. Gandolfi, "*Handbook of Photochemistry*", CRC Press, Boca Raton, **2006**.
- [180] J. Hu, Y. Tang, A. H. Elmenoufy, H. Xu, Z. Cheng, X. Yang, "Nanocomposite-Based Photodynamic Therapy Strategies for Deep Tumor Treatment", *Small* **2015**, *11*, 5860-5887.
- [181] R. Weissleder, "A clearer vision for *in vivo* imaging", *Nat. Biotechnol.* **2001**, *19*, 316-317.
- [182] M. Ethirajan, Y. Chen, P. Joshi, R. K. Pandey, "The role of porphyrin chemistry in tumor imaging and photodynamic therapy", *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 340-362.
- [183] D. Barolet, "Light emitting diodes (LEDs) in dermatology", *Semin. Cutaneous Med. Surg.* **2008**, *27*, 227.
- [184] C. R. Simpson, M. Kohl, M. Essenpreis, "Near infrared optical properties of ex-vivo human skin and subcutaneous tissues measured using the Monte Carlo inversion technique", *Phys. Med. Biol.* **1998**, *43*, 2465-2478.
- [185] K. Kalka, H. Merk, H. Mukhtar, "Photodynamic therapy in dermatology", *J. Am. Acad. Dermatol.* **2000**, *42*, 389-413.
- [186] B. C. Wilson, M. S. Patterson, "The physics of photodynamic therapy", *Phys. Med. Biol.* **1986**, *31*, 327-360.
- [187] P. Agostinis, K. Berg, K. A. Cengel, T. H. Foster, A. W. Girotti, S. O. Gollnick, S. M. Hahn, M. R. Hamblin, A. Juzeniene, D. Kessel, M. Korbelik, J. Moan, P. Mroz, D. Nowis, J. Piette, B. C. Wilson, J. Golab, "Photodynamic Therapy of Cancer: An Update", *Ca-Cancer J. Clin.* **2011**, *61*, 250-281.

- [188] W. Sun, Z. Zhou, G. Pratx, X. Chen, H. Chen, "Nanoscintillator-Mediated X-Ray Induced Photodynamic Therapy for Deep-Seated Tumors: From Concept to Biomedical Application", *Theranostics* **2020**, *10*, 1296-1318.
- [189] J. Takahashi, M. Misawa, "Analysis of Potential Radiosensitizing Materials for X-Ray-Induced Photodynamic Therapy", *Nanobiotechnol.* **2007**, *3*, 116-126.
- [190] E. Abliz, J. E. Collins, H. Bell, D. B. Tata, "Novel Applications of diagnostic X-rays in activating a clinical photodynamic drug: Photofrin II through X-ray induced visible luminescence from "rare-earth" formulated particles", *J. X-Ray Sci. Technol.* **2011**, *19*, 521-530.
- [191] S. Kaščáková, A. Guiliani, S. Lacerda, A. Pallier, P. Mercère, E. Tóth, M. Réfrégiers, "X-ray-induced radiophotodynamic therapy (RPDT) using lanthanide micelles: Beyond depth limitations", *Nano Res.* **2015**, *8*, 2373-2379.
- [192] A.-L. Bulin, C. Truillet, R. Chouikrat, F. Lux, C. Frochot, D. Amans, G. Ledoux, E. Tillement, P. Perriat, M. Barberi-Heyob, C. Dujardin, "X-ray-Induced Singlet Oxygen Activation with Nanoscintillator-Coupled Porphyrins", *J. Phys. Chem. C* **2013**, *117*, 21583-21589.
- [193] A. Kamkaew, F. Chen, Y. Zhan, R. L. Majewski, W. Cai, "Scintillating Nanoparticles as Energy Mediators for Enhanced Photodynamic Therapy", *ACS Nano* **2016**, *10*, 3918-3935.
- [194] N. M. Idris, M. K. G. Jayakumar, A. Bansal, Y. Zhang, "Upconversion nanoparticles as versatile light nanotransducers for photoactivation applications", *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 1149.
- [195] C. Wang, L. Cheng, Z. Liu, "Upconversion Nanoparticles for Photodynamic Therapy and Other Cancer Therapeutics", *Theranostics* **2013**, *3*, 317-330.
- [196] Y. I. Park, H. M. Kim, J. H. Kim, K. C. Moon, B. Yoo, K. T. Lee, N. Lee, Y. Choi, W. Park, D. Ling, K. Na, W. K. Moon, S. H. Choi, H. S. Park, S.-Y. Yoon, Y. D. Suh, S. H. Lee and T. Hyeon, "Theranostic Probe Based on Lanthanide-Doped Nanoparticles for Simultaneous In Vivo Dual-Modal Imaging and Photodynamic Therapy", *Adv. Mater.* **2012**, *24*, 5755-5761.
- [197] C. Wang, H. Tao, L. Cheng, Z. Liu, "Near-infrared light induced *in vivo* photodynamic therapy of cancer based on upconversion nanoparticles", *Biomaterials* **2011**, *32*, 6145-6154.
- [198] J. Shan, S. J. Budijono, G. Hu, N. Yao, Y. Kang, Y. Ju, R. K. Prud'homme, "Pegylated Composite Nanoparticles Containing Upconverting Phosphors

- and *meso*-Tetraphenylporphine (TPP) for Photodynamic Therapy ", *Adv. Funct. Mater.* **2011**, *21*, 2488-2495.
- [199] D. Li, H. Agren, G. Chen, "Near Infrared Harvesting Dye-Sensitized Solar Cells Enabled by Rare-Earth Upconversion Materials", *Dalton Trans.* **2018**, *47*, 8526-8537.
- [200] M. Mondal, V. K. Rai, "*Introduction to Upconversion and Upconverting Nanoparticles*", Wiley-VCH, Weinheim, **2022**.
- [201] G. Chen, H. Qiu, P. N. Prasad, X. Chen, "Upconversion Nanoparticles: Design, Nanochemistry, and Application in Theranostics", *Chem. Rev.* **2014**, *10*, 5161-5214.
- [202] J. Chen, J. X. Zhao, "Upconversion Nanomaterials: Synthesis, Mechanism, and Applications in Sensing", *Sensors* **2012**, *12*, 2412-2435.
- [203] H. S. Qian, H. C. Guo, P. C.-L. Ho, R. Mahendran, Y. Zhang, "Mesoporous-Silica-Coated Up-Conversion Fluorescent Nanoparticles for Photodynamic Therapy", *Small* **2009**, *5*, 2285-2290.
- [204] H. Guo, H. Qian, N. M. Idris, Y. Zhang, "Singlet oxygen-induced apoptosis of cancer cells using upconversion fluorescent nanoparticles as a carrier of photosensitizer", *Nanomedicine* **2010**, *6*, 486-495.
- [205] N. M. Idris, M. K. Gnanasammandhan, J. Zhan, P. C. Ho, R. Mahendran, Y. Zhang, "In vivo photodynamic therapy using upconversion nanoparticles as remote-controlled nanotransducers", *Nat. Med.* **2012**, *18*, 1580-1585.
- [206] F. Ai, Q. Ju, X. Zhang, X. Chen, F. Wang, G. Zhu, "A core-shell-shell nanoplatform upconverting near-infrared light at 808 nm for luminescence imaging and photodynamic therapy of cancer", *Sci. Rep.* **2015**, *5*, 10785.
- [207] G. Yang, D. Yang, P. Yang, R. Lv, C. Li, C. Zhong, F. he, S. Gai, J. Lin "A Single 808 nm Near-Infrared Light-Mediated Multiple Imaging and Photodynamic Therapy Based on Titania Coupled Upconversion Nanoparticles", *Chem. Mater.* **2015**, *27*, 7957-7968.
- [208] G. Chen, W. Shao, R. R. Valiev, T. Y. Ohulchansky, G. S. he, H. Rgen, P. N. Prasad, "Efficient Broadband Upconversion of Near-Infrared Light in Dye-Sensitized Core/Shell Nanocrystals", *Adv. Optical Mater.* **2016**, *4*, 1760-1766.
- [209] H. Qiu, M. Tan, T. Y. Ohulchanskyy, J. F. Lovell, G. Chen, "Recent Progress in Upconversion Photodynamic Therapy", *Nanomaterials* **2018**, *8*, 344.

- [210] B. Hochreiter, A. P. Garcia, J. A. Schmid, "Fluorescent Proteins as Genetically Encoded FRET Biosensors in Life Sciences", *Sensors* **2015**, *15*, 26281-26314.
- [211] C. M. Magalhaes, J. C. G. E. Da Silva, L. P. da Silva, "Chemiluminescence and Bioluminescence as an Excitation Source in the Photodynamic Therapy of Cancer: A Critical Review", *ChemPhysChem* **2016**, *17*, 2286-2294.
- [212] J. Chang, Y. Tang, X. Fang, S. Yin, H. Xu, C. Wu, "Incorporation of Porphyrin to π -Conjugated Backbone for Polymer Dot-Sensitized Photodynamic Therapy", *Biomacromolecules* **2016**, *17*, 2128-2136.
- [213] J. M. Tsay, M. Trzoss, L. Shi, X. Kong, M. Selke, M. E. Jung, S. Weiss, "Singlet Oxygen Production by Peptide-Coated Quantum Dot-Photosensitizer Conjugates", *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6865-6871.
- [214] V. R. Viviani, "The origin, diversity, and structure function relationships of insect luciferases", *Cell. Mol. Life Sci.* **2002**, *59*, 1833-1850.
- [215] V. R. Viviani, F. G. C. Arnoldi, A. J. S. Neto, T. L. Oehlmeyer, E. J. H. Bechara, Y. Ohmiya, "The structural origin and biological function of pH-sensitivity in firefly luciferases", *Photochem Photobiol. Sci.* **2008**, *7*, 159-169.
- [216] L. P. da Silva, J. C. G. E. da Silva, "Firefly Chemiluminescence and Bioluminescence: Efficient Generation of Excited States", *ChemPhysChem* **2012**, *13*, 2257-2262.
- [217] A. Gaikwad, M. Silva, D. Pérez-Bondito, "Selective stopped-flow determination of manganese with luminol in the absence of hydrogen peroxide", *Anal. Chim. Acta* **1995**, *302*, 275-282.
- [218] A. L. Rose, T. D. Waite, "Chemiluminescence of Luminol in the Presence of Iron(II) and Oxygen: Oxidation Mechanism and Implications for Its Analytical Use", *Anal. Chem.* **2001**, *73*, 5909-5920.
- [219] R. Laptev, M. Nisnevitch, G. Siboni, Z. Malik, M. A. Firer, "Intracellular chemiluminescence activates targeted photodynamic destruction of leukaemic cells", *Br. J. Cancer* **2006**, *95*, 189-196.
- [220] T. Theodossiou, J. S. Hothersall, E. A. Woods, K. Okkenhaug, J. Jacobsen, A. J. Mac Robert, "Firefly Luciferin-activated Rose Bengal: In vitro Photodynamic Therapy by Intracellular Chemiluminescence in Transgenic NIH 3T3 Cells", *Cancer Res.* **2003**, *63*, 1818-1821.
- [221] Z. Sun, L.-P. Zhang, F. Wu, Y. Zhao, "Photosensitizer for Two-Photon Excited Photodynamic Therapy", *Adv. Funct. Mater.* **2017**, *27*, 170479.

- [222] R. Weigert, M. Sramkova, L. Parente, P. Amornphimoltham, A. Masedunskas, "Intravital microscopy: a novel tool to study cell biology in living animals", *Histochem. Cell Biol.* **2010**, *133*, 481-491.
- [223] W. Kaiser, C. G. B. Garret, "Two-Photon Excitation in $\text{CaF}_2:\text{Eu}^{2+}$ ", *Phys. Rev. Lett.* **1961**, *7*, 229-231.
- [224] C. Xu, R. M. Williams, W. Zipfel, W. W. Webb, "Multiphoton excitation cross-sections of molecular fluorophores", *Bioimaging* **1996**, *4*, 198-207.
- [225] R. L. Goyan, D. T. Cramb, "Near-Infrared Two-Photon Excitation of Protoporphyrin IX: Photodynamics and Photoproduct Generation ", *Photochem. Photobiol.* **2000**, *72*, 821-827.
- [226] K. Ogawa, A. Ohashi, Y. Kobuke, K. Kamada, K. Ohta, "Strong two-photon absorption of self-assembled butadiyne-linked bisporphyrin", *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13356-13357.
- [227] K. Ogawa, A. Ohashi, Y. Kobuke, K. Kamada, K. Ohta, "Two-Photon Absorption Properties of Self-Assemblies of Butadiyne-Linked Bis(Imidazolylporphyrin)", *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 22003-22012.
- [228] Y. Xu, H. Liu, Z. Cheng, "Harnessing the Power of Radionuclides for Optical Imaging: Cerenkov Luminescence Imaging", *J. Nucl. Med.* **2011**, *52*, 2009-2018.
- [229] P. A. Cherenkov, "Visible emission of clean liquids by action of gamma radiation", *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1934**, *2*, 451.
- [230] I. E. Tamm, "Radiation emitted by uniformly moving electrons", *J. Phys. USSR* **1939**, *1*, 439-454.
- [231] Y.-Z. Chu, Y.-W. Liu, "Cherenkov Gravitational Radiation during the Radiation Era", *Universe* **2021**, *7*, 437.
- [232] O. Heaviside, "The electromagnetic effect of a moving charge.", *The Electrician* **1888**, *2*, 83-84.
- [233] T. M. Shaffer, E. C. Pratt, J. Grimm, "Utilizing the power of Cerenkov light with nanotechnology", *Nat. Nanotechnol.* **2017**, *12*, 106-117.
- [234] I. M. Frank, I. E. Tamm, "Coherent Visible Radiation of Fast Electrons Passing Through Matter", *Compt. Rend. Acad. Sci. URSS* **1937**, *14*, 109-114.
- [235] N. Kotagiri, G. P. Sudlow, W. J. Akers, S. Achilefu, "Breaking the depth dependency of phototherapy with Cerenkov radiation and low-radiance responsive nanophotosensitizers", *Nat. Nanotechnol.* **2015**, *10*, 370-379.

- [236] A. Kamkaew, L. Cheng, S. Goel, H. F. Valdovinos, T. E. Barnhart, Z. Liu, W. Cai, "Cerenkov Radiation Induced Photodynamic Therapy Using Chlorin e6-Loaded Hollow Mesoporous Silica Nanoparticles", *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2016**, *8*, 26630-26637.
- [237] D. Ni, C. A. Ferreira, T. E. Barnhart, V. Quach, B. Yu, D. Jiang, W. Wei, H. Liu, J. W. Engle, P. Hu, W. Cai, "Magnetic Targeting of Nanotheranostics Enhances Cerenkov Radiation-Induced Photodynamic Therapy", *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 14971-14979.
- [238] J. V. Jelley, "Cerenkov radiation and its application", *Br. J. Appl. Phys.* **1955**, *6*, 227-232.
- [239] R. K Gill, G. S. Mitchell, S. R. Cherry, "Computed Cerenkov luminescence yields for radionuclides used in biology and medicine", *Phys. Med. Biol.* **2015**, *60*, 4263-4280.
- [240] M. Ochser, "Photophysical and photobiological process in the photodynamic therapy of tumors", *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* **1997**, *39*, 1-18.
- [241] G. Jori, M. Beltramini, E. Reddi, B. Salvato, A. Pagnan, L. Ziron, L. Tomio, T. Tsanov, "Evidence for a major role of plasma lipoproteins as hematoporphyrin carriers in vivo", *Cancer Lett.* **1984**, *24*, 291-297.
- [242] P. Vaupel, F. Kallinowski, P. Okunieff, "Blood Flow, Oxygen and Nutrient Supply, and Metabolic Microenvironment of Human Tumors: a Review", *Cancer Res.* **1989**, *49*, 6449-6465.
- [243] R. Pottier, J. C. Kennedy, "New Trends in Photobiology (Invited Review) The possible role of ionic species in selective biodistribution of photochemotherapeutic agents towards leoplastic tissue", *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* **1990**, *8*, 1-19.
- [244] <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:ts:80004:-1:ed-2:v1:en> abgerufen am 04.03.2022.
- [245] H. Zhao, X. Chen, G. Wang, Y. Qiu, L. Guo, "Two-dimensional amorphous nanomaterials: synthesis and applications", *2D Mater.* **2019**, *6*, 032002.
- [246] J. Nai, J. Kang, L. Huo, "Tailoring the shape of amorphous nanomaterials: recent developments and applications", *Sci. China. Mater.* **2015**, *58*, 44-59.
- [247] P. N. Navya, H. K. Daima, "Rational engineering of physicochemical properties of nanomaterials for biomedical applications with nanotoxicological perspectives", *Nano Convergence* **2016**, *3*, 1-14.

- [248] M. Bruchez, M. Moronne, P. Gin, S. Weiss, A. P. Alivisatos, "Semiconductor nanocrystals as fluorescent biological labels", *Science* **1998**, *281*, 2013-2016.
- [249] W. C. W. Chan, S. Nie, "Quantum Dot Bioconjugates for Ultrasensitive Nonisotopic Detection", *Science* **1998**, *281*, 2016-2018.
- [250] S. Wang, N. Mamedova, N. A. Kotov, W. Chen, J. Studer, "Antigen/Antibody Immunicomplex from CdTe Nanoparticle Bioconjugates", *Nano Letters* **2002**, *2*, 817-822.
- [251] D. Pantarotto, C. D. Partidos, J. Hoebeke, F. Brown, E. Kramer, J.-P. Briand, S. Muller, M. Prato, A. Bianco, "Immunization with peptide-functionalized carbon nanotubes enhances virus-specific neutralizing antibody responses", *Chem. Biol.* **2003**, *10*, 961-966.
- [252] J.-M. Nam, C. S. Thaxton, C. A. Mirkin, "Nanoparticle-Based Bio-Bar Codes for the Ultrasensitive Detection of Proteins", *Science* **2003**, *301*, 1884-1886.
- [253] R. Mahtab, J. P. Rogers, C. J. Murphy, "Protein-Sized Quantum Dot Luminescence Can Distinguish between "Straight", "Bent", and "Kinked" Oligonucleotides", *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9099-9100.
- [254] J. Ma, H. Wong, L. B. Kong, K. W. Peng, "Biomimetic processing of nanocrystallite bioactive apatite coating on titanium", *Nanotechnology* **2003**, *14*, 619-623.
- [255] A. de la Isla, W. Brostow, B. Bujard, M. Estevez, J. R. Rodriguez, S. Vargas, V. M. Castaño, "Nanohybrid scratch resistant coatings for teeth and bone viscoelasticity manifested in tribology", *Mater. Res. Innov.* **2002**, *7*, 110-114.
- [256] M. Yanase, M. Shinkai, H. Honda, T. Wakabayashi, J. Yoshida, T. Kobayashi, "Intracellular Hyperthermia for Cancer Using Magnetite Cationic Liposomes: An *in vivo* Study", *Jpn. J. Cancer Res.* **1998**, *89*, 463-470.
- [257] J. Beik, Z. Abed, F. S. Ghoreishi, S. Hosseini-Nami, S. Mehrzadi, A. Shakeri-Zadeh, S. Kamran Kamrava, "Nanotechnology in hyperthermia cancer therapy: From fundamental principles to advanced applications", *J. Control. Release* **2016**, *235*.
- [258] R. Weissleder, G. Elizondo, C. A. Rabito, H. H. Bengel, L. Josephson, "Ultrasmall superparamagnetic iron oxide: characterization of a new class of contrast agents for MR imaging", *Radiology* **1990**, *175*, 489-193.
- [259] W. J. Parak, R. Boudreau, M. L. Gros, D. Gerion, D. Zanchet, C. M. Micheel, S. C. Williams, A. P. Alivisatos, C. Larabell, "Cell Motility and Metastatic

- Potential Studies Based on Quantum Dot Imaging of Phagokinetic Tracks", *Adv. Mater.* **2002**, *14*, 882-885.
- [260] I. J. M. de Vries, W. J. Lesterhuis, J. O. Barentsz, P. Verdijk, J. H. van Krieken, O. C. Boerman, W. J. G. Oyen, J. J. Bonenkamp, J. B. Boezeman, G. J. Adema, J. W. M. Bulte, T. W. J. Scheenen, C. J. A. Punt, A. Heerschap, C. G. Figdor, "Magnetic resonance tracking of dendritic cells in melanoma patients for monitoring of cellular therapy", *Nat. Biotechnol.* **2005**, *23*, 1407-1413.
- [261] O. Rabin, J. M Perez, J. Grimm, G. Wojtkiewicz, R. Weissleder, "An X-ray computed tomography imaging agent based on long-circulating bismuth sulphide nanoparticles", *Nat. Mater.* **2006**, *5*, 118-122.
- [262] J.-S. Choi, Y.-W. Jun, S.-I. Yeon, H. C. Kim, J.-S. Shin, J. Cheon, "Biocompatible heterostructured nanoparticles for multimodal biological detection", *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15982-15983.
- [263] Y. N. Konan, R. Gurny, E. Allémann, "State of the art in the delivery of photosensitizers for photodynamic therapy", *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* **2002**, *66*, 89-106.
- [264] E. Reddi, "Role of delivery vehicles for photosensitizers in the photodynamic therapy of tumours", *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* **1997**, *37*, 189-195.
- [265] D. Bechet, P. Couleaud, C. Frochot, M.-L. Viriot, F. Guillemin, M. Barberi-Heyob, "Nanoparticles as vehicles for delivery of photodynamic therapy agents", *Trends Biotechnol.* **2008**, *26*, 612-621.
- [266] S. S. Lucky, K. C. Soo, Y. Zhang, "Nanoparticles in Photodynamic Therapy", *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1990-2042.
- [267] S. Wang, R. Gao, F. Zhou, M. Selke, "Nanomaterials and singlet oxygen photosensitizers: potential applications in photodynamic therapy", *J. Mater. Chem.* **2004**, *14*, 487-493.
- [268] D. K. Chatterjee, L. S. Fong, Y. Zhang, "Nanoparticles in photodynamic therapy: an emerging paradigm", *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2008**, *60*, 1627-1637.
- [269] L. Yang, P. Alexandridis, "Physicochemical aspects of drug delivery and release from polymer-based colloids", *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2000**, *5*, 132-143.
- [270] H. Maeda, J. Wu, Y. Matsumura, K. Hori, "Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: a review", *J. Control. Release* **2000**, *65*, 271-284.

- [271] A. Vito, N. El-Sayes, K. Mossman, "Hypoxia-Driven Immune Escape in the Tumor Microenvironment", *Cells* **2020**, *9*, 992.
- [272] N. Puizina-Ivić, H. Zorc, L. Vanjaka-Rogosić, L. Mirić, A. Persin, "Fractionated illumination improves the outcome in the treatment of precancerous lesions with photodynamic therapy", *Coll. Antropol.* **2008**, *32*, 67-73.
- [273] M. Ascencio, J. P. Estevez, M. Delemer, M. O. Farine, P. Collinet, S. Mordon, "Comparison of continuous and fractionated illumination during hexaminolaevulinate-photodynamic therapy", *Photodiag. Photodyn. Ther.* **2008**, *5*, 210-216.
- [274] B. W. Pogue, T. Hasan, "A theoretical study of light fractionation and dose-rate effects in photodynamic therapy", *Radiat. Res.* **1997**, *147*, 551-559.
- [275] B. W. Henderson, T. M. Busch, L. A. Vaughan, N. P. Frawley, D. Babich, T. A. Sosa, J. D. Zollo, A. S. Dee, M. T. Cooper, D. A. Bellnier, W. R. Greco, A. R. Oseroff, "Photofrin photodynamic therapy can significantly deplete or preserve oxygenation in human basal cell carcinomas during treatment, depending on fluence rate", *Cancer Res.* **2000**, *60*, 525-529.
- [276] J. C. Finlay, D. L. Conover, E. L. Hull, T. H. Foster, "Porphyrin Bleaching and PDT-induced Spectral Changes are Irradiance Dependent in ALA-sensitized Normal Rat Skin *In Vivo*", *Photochem. Photobiol.* **2001**, *73*, 54-63.
- [277] T. A. Middelburg, F. van Zaane, H. S. de Bruijn, A. van der Ploeg-van den Heuvel, H. J. C. M. Sterenborg, H. A. M. Neumann, E. R. M. de Haas, D. J. Robinson, "Fractionated Illumination at Low Fluence Rate Photodynamic Therapy in Mice", *Photochem. Photobiol.* **2010**, *86*, 1140-1146.
- [278] Q. Chen, Z. Huang, H. Chen, H. Shapiro, J. Beckers, F. W. Hetzel, "Improvement of Tumor Response by Manipulation of Tumor Oxygenation During Photodynamic Therapy", *Photochem. Photobiol.* **2002**, *76*, 197-203.
- [279] Z. Huang, Q. Chen, A. Shakil, H. Chen, J. Beckers, H. Shapiro, F. W. Hetzel, "Hyperoxygenation Enhances the Tumor Cell Killing of Photofrin-mediated Photodynamic Therapy", *Photochem. Photobiol.* **2003**, *78*, 496-502.
- [280] X. Li, N. Kwon, T. Guo, Z. Liu, J. Yoon, "Innovative Strategies fo Hypoxic-Tumor Photodynamic Therapy", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11522-11531.
- [281] H. Häkkinen, "The gold-sulfur interface at the nanoscale", *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 443-455.

- [282] C. D. Bain, E. B. Troughton, Y-T. Tao, J. Evall, G. M. Whitesides, R. G. Nuzzo, "Formation of Monolayer Films by the Spontaneous Assembly of Organic Thiols from Solution onto Gold", *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 321-335.
- [283] M. Friebe, A. Mahmood, H. Spies, R. Berger, B. Johannsen, A. Mohammed, M. Eisenhut, C. Bolzati, A. Davison, A. G. Jones, "'3+1' Mixed-Ligand Oxotechnetium(V) Complexes with Affinity for Melanoma: Synthesis and Evaluation in Vitro and in Vivo", *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2745-2752.
- [284] J. M. Dabrowski, M. M. Pereira, L. G. Arnaut, C. J. P. Monteiro, A. F. Peixoto, A. Karocki, L. Urbńska, G. Stochel, "Synthesis, Photophysical Studies and Anticancer Activity of a New Halogenated Water-Soluble Porphyrin", *Photochem Photobiol.* **2007**, *83*, 897-903.
- [285] R. Yan, L. L. Pleux, M. Mayor, M. Zharnikov, "Promoted Exchange Reaction between Alkanethiolate Self-Assembled Monolayers and an Azide-Bearing Substituent", *J. Phys. Chem. C* **2016**, *120*, 25967-25976.
- [286] B. Richichi, G. Comito, L. Cerofolini, G. Gabrielli, A. Marra, L. Moni, A. Pace, L. Pasquato, P. Chiarugi, A. Dondoni, L. Toma, C. Nativi, "Multivalent presentation of a hydrolytically stable GM 3 lactone mimetic as modulator of melanoma cells motility and adhesion", *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 2756-2763.
- [287] M. Wijtman, S. J. Rosenthal, B. Zwanenburg, N. A. Porter, "Visible Light Excitation of CdSe Nanocrystals Triggers the Release of Coumarin from Cinnamate Surface Ligands", *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11720-11726.
- [288] P. Rothmund, "Formation of porphyrins from pyrrole and aldehydes", *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 2010-2011.
- [289] E. Fast, A. Schlimm, I. Lautenschläger, K. U. Clausen, T. Strunskus, C. Spormann, T. K. Lindhorst, F. Tuczek, "Improving the Switching Capacity of Glyco-Self-Assembled Monolayers on Au(111)", *Chem. Eur. J.* **2019**, *26*, 485-501.
- [290] M. Yang, S. Cao, X. Sun, H. Su, H. Li, G. Liu, X. Luo, F. Wu, "Self-Assembled Naphthalimide Conjugated Porphyrin Nanomaterials with D–A Structure for PDT/PTT Synergistic Therapy", *Bioconjugate Chem.* **2020**, *31*, 633-672.
- [291] C. E. Anderson, S. I. Vagin, M. Hammann, L. Zimmermann, B. Rieger, "Copolymerisation of Propylene Oxide and Carbon Dioxide by Dinuclear Cobalt Porphyrins", *ChemCatChem.* **2013**, *5*, 3269-3280.

- [292] G. R. Geier, J. S. Lindsey, "Investigation of porphyrin-forming reactions. Part 1. Pyrrole + aldehyde oligomerization in two-step, one-flask syntheses of meso-substituted porphyrins", *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2001**, 2, 677-686.
- [293] O. Penon, T. Patiño, L. Barrios, C. Nogués, D. B. Amabilino, K. Wurst, L. Pérez-García, "A New Porphyrin for the Preparation of Functionalized Water-Soluble Gold Nanoparticles with Low Intrinsic Toxicity", *ChemistryOpen* **2015**, 4, 127-136.
- [294] N. Viola-Villega, R. P. Doyle, "The coordination chemistry of 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid (H4DOTA): Structural overview and analyses on structure–stability relationships", *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253, 1906-1925.
- [295] N. G. Chabloz, M. N. Wenzel, H. L. Perry, I.-C. Yoon, S. Molisso, G. J. Stasiuk, D. S. Elson, A. E. G. Cass, J. D. E. T. Wilton-Ely, "Polyfunctionalised Nanoparticles Bearing Robust Gadolinium Surface Units for High Relaxivity Performance in MRI", *Chem. Eur.J.* **2019**, 25, 10895–10906
- [296] M. L. Frisch, S. Polarz, "Molecular dusion of surfactant and Lewis-acid properties for attacking dirt by catalitic bond cleavage", *Sci. Rep.* **2021**, 11, 5131.
- [297] T.-C. Chang, S. J. Yu, "Microwave-Assisted Catalytic Acetylation of Alcohols by Gold Nanoparticle-Supported Gadolinium Complex", *Synth. Commun.* **2015**, 45, 661-672.
- [298] N. Raghunand, G. P. Gunle, V. Gokhale, G. S. Nichol, E. A. Mash, B. Jagadish, "Design, Synthesis, and Evaluation of 1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,4,7-triacetic Acid Derived, Redox-Sensitive Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging", *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 6747-6757.
- [299] A. Mattern, F. Machka, M. S. Wickleder, O. S. Ilyaskina, M. Bünemann, M. Diener, E. Pouokam, "Potentiation of the activation of cholinergic receptors by multivalent presentation of ligands supported on gold nanoparticles", *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 6680-6687.
- [300] A. R. Shafiq, A. A. Aziz, B. Mehrdel, "Nanoparticle Optical Properties: Size Dependence of a Single Gold Spherical Nanoparticle", *J. Phys.: Conf. Ser.* **2018**, 1083, 012040.

- [301] R. G. Acres, V. Feyer, N. Tsud, E. Carlino, K. C. Prince, "Mechanisms of Aggregation of Cysteine Functionalized Gold Nanoparticles", *J. Phys. Chem. C* **2014**, *118*, 10481-10487.
- [302] M. Ashjari, S. Dehfuly, D. Fatehi, R. Shabani, M. Koruji, "Efficient functionalization of gold nanoparticles using cysteine conjugated protoporphyrin IX for singlet oxygen production in vitro", *RSC Adv.* **2015**, *5*, 104621-104628.
- [303] Y. Jang, N. Lee, J. H. Kim, Y. I. Park, Y. Piao, "Shape-Controlled Synthesis of Au Nanostructures Using EDTA Tetrasodium Salt and Their Photothermal Therapy Applications", *Nanomaterials* **2018**, *8*, 252.
- [304] J. C. Gukowsky, C. Tan, Z. Han, L. He, "Cysteamine-Modified Gold Nanoparticles as a Colorimetric Sensor for the Rapid Detection of Gentamicin", *J. Food Sci.* **2018**, *83*, 1631-1638.
- [305] S. Zhang, G. Leem, T. R. Lee, "Monolayer-Protected Gold Nanoparticles Prepared Using Long-Chain Alkanethioacetates", *Langmuir* **2009**, *25*, 13855-13860.
- [306] M. Brust, M. Walker, D. Bethell, D. J. Schiffrin, R. Whyman, "Synthesis of Thiol-derivatised Gold Nanoparticles in a Two-phase Liquid-Liquid System", *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 801.
- [307] P. Couleaud, V. Morosini, C. Frochot, S. Richeter, L. Raehm, J.-O. Durand, "Silica-based nanoparticles for photodynamic therapy applications", *Nanoscale* **2010**, *2*, 1083-1095.
- [308] B.-J. Yao, X.-M. Zhang, F. Li, C. Li, Y.-B. Dong, "Fe₃O₄/Porphyrin Covalent Organic Framework Core–Shell Nanospheres as Interfacial Catalysts for Enzymatic Esterification", *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2020**, *3*, 10360-10368.
- [309] R. Giovannetti, "*The Use of Spectrophotometry UV-Vis for the Study of Porphyrins*", IntechOpen, London, **2012**.
- [310] B. Liu, Y. Gao, M. A. Javed, S. Kilina, G. Lui, W. Sun, "Lysosome Targeting Bis-terpyridine Ruthenium(II) Complexes: Photophysical Properties and In Vitro Photodynamic Therapy", *ACS Appl. Bio. Mater.* **2020**, *3*, 6025-6038.
- [311] A. Winter, U. S. Schubert, "Metal-Terpyridine Complexes in Catalytic Application – A Spotlight on the Last Decade", *ChemCatChem.* **2020**, *12*, 2890-2941.

- [312] W. Zecher, F. Kröhnke, "Eine neue Synthese substituierter Pyridine I", *Chemische Berichte* **1961**, *94*, 690-697.
- [313] J. Wang, G. S. Hanan, "A Facile Route to Sterically Hindered and Non-Hindered 4'-Aryl-2,2':6',2"-Terpyridines", *Synlett* **2005**, *8*, 1251-1254.
- [314] M. Trigo-López, A. Munoz, S. Ibeas, F. Serna, F. C. García, J. M. García, "Colorimetric detection and determination of Fe(III), Co(II), Cu(II) and Sn(II) in aqueous media by acrylic polymers with pendant terpyridine motifs", *Sens. Actuators B Chem.* **2016**, *226*, 118-126.
- [315] P. Lainé, F. Bedioui, P. Ochsenbein, M. Marvaud, M. Bonin, E. Amouyal, "A New Class of Functionalized Terpyridyl Ligands as Building Blocks for Photosensitized Supramolecular Architectures. Synthesis, Structural, and Electronic Characterizations", *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1364-1377.
- [316] W. Stöber, A. Fink, "Controlled Growth of Monodisperse Silica Spheres in the Micron Size Range", *J. Colloid Interface Sci.* **1968**, *26*, 62-69.
- [317] E. Krakor, I. Gessner, M. Wilhelm, V. Brune, J. Hohnsen, L. Frenzen, S. Mathur, "Selective degradation of synthetic polymers through enzymes immobilized on nanocarriers", *MRS Commun.* **2021**, *11*, 363-371.
- [318] S. M. Siribbal, S. Ilyas, A. M. Renner, A. Iqbal, S. M. Vázquez, A. Moawia, M. Valldor, M. S. Hussain, K. Schomäker, S. Mathur, "Click functionalized biocompatible gadolinium oxide core-shell nanocarriers for imaging of breast cancer cells", *RSC Adv.* **2022**, *12*, 31830-31845.
- [319] J. A. Bonventre, J. B. Pryor, B. J. Harper, S. L. Harper, "The impact of aminated surface ligands and silica shells on the stability, uptake, and toxicity of engineered silver nanoparticles", *J. Nanopart. Res.* **2014**, *16*, 2761.
- [320] M. Chen, H. Li, C. Liu, J. Liu, Y. Feng, A. G. H. Wee, B. Zhang, "Porphyrin- and porphyrinoid-based covalent organic frameworks (COFs): From design, synthesis to applications", *Coord. Chem. Rev.* **2021**, *345*, 213778.
- [321] B. Purushothaman, J. Choi, S. Park, J. Lee, A. A. S. Samson, S. Hong, J. M. Song, "Biotin-conjugated PEGylated porphyrin self-assembled nanoparticles co-targeting mitochondria and lysosomes for advanced chemo-photodynamic combination therapy", *J. Mater. Chem. B* **2019**, *7*, 65-79.
- [322] S. Kimoto, W. D. Dick, B. Hunt, W. W. Szymanski, P. H. McMurry, D. L. Roberts, D. Y. H. Pui, "Characterization of nanosized silica size standards", *Aerosol. Sci. Technol.* **2017**, *51*, 936-945.

- [323] <https://www.picoquant.com/applications/category/materials-science/singlet-oxygen-luminescence>. (abgerufen am 13.07.2022).
- [324] K. B. Oldham, M. Parnis, "Shining light on Beer's law", *ChemTexts* **2017**, 3, 1-5.
- [325] H. Wu, Q. Song, G. Ran, X. Lu, B. Xu "Recent developments in the detection of singlet oxygen with molecular spectroscopic methods", *Trends Anal. Chem.* **2011**, 30, 133-141.
- [326] T. Entradas, S. Waldron, M. Volk, "The detection sensitivity of commonly used singlet oxygen probes", *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* **2020**, 204, 111787.
- [327] J. Daouk, B. Dhaini, J. Petit, C. Frochot, M. Barberi-Heyob, H. Schohn, "Can Cerenkov Light really induce an Effective Photodynamic Therapy?", *Radiation* **2021**, 1, 5-17.
- [328] J.-V. Kratz, K. H. Lieser, "*Nuclear and Radiochemistry*", Wiley VCH, Weinheim, **2013**.
- [329] U. Mayer, V. Gutmann, W. Gerger, "The Acceptor Number - A Quantitative Empirical Parameter for the Electrophilic Properties of Solvents", *Monatshefte für Chemie* **1975**, 106, 1235-1257.
- [330] Akerlof, G., "Dielectric Constants Of Some Organic Solvent-Water Mixtures At Various Temperatures", *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, 54, 4125-4139.
- [331] P. G. Seybold, M. Goutermann, "Porphyrins: XIII: Fluorescence spectra and quantum yields", *J. Mol. Spectrosc.* **1969**, 31, 1-13.
- [332] H. Shen, Q. He, Y. Gao, J. Shi, Y. Li, "Mesoporous silica nanoparticles loading doxorubicin reverse multidrug resistance: performance and mechanism", *Nanoscale* **2011**, 3, 4314-4322.
- [333] X. Wang, Z. Teng, H. Wang, C. Wang, Y. Liu, Y. Tang, J. Wu, J. Sun, H. Wang, J. Wang, G. Lu, "Increasing the cytotoxicity of doxorubicin in breast cancer MCF-7 cells with multidrug resistance using a mesoporous silica nanoparticle drug delivery system", *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* **2014**, 7, 1337-1347.
- [334] F. Aghapour, A. A. Moghadamnia, A. Nicolini, S. N. M. Kani, L. Barari, P. Morakabati, L. Rezazadeh, S. Kazemi, "Quercetin conjugated with silica nanoparticles inhibits tumor growth in MCF-7 breast cancer cell lines", *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2018**, 500, 680-865.
- [335] B. R. Jermy, V. Ravinayagam, W. A. ALamoudi, D. Almohazey, H. Dafalla, L. H. Allehaibi, A. Baykal, M. S. Toprak, T. Somanathan, "Targeted therapeutic

- effect against the breast cancer cell line MCF-7 with a CuFe₂O₄/silica/cisplatin nanocomposite formulation", *Beilstein J. Nanotechnol.* **2019**, *10*, 2217-2228.
- [336] A. Anifowose, A. A. Agbowuro, R. Tripathi, W. Lu, C. Tan, X. Yang, B. Wang, "Inducing Apoptosis through Upregulation of p53: Structure-Activity Exploration of Anthraquinone Analogs", *Med. Chem. Res.* **2020**, *29*, 1199-1210.
- [337] H. Li, J. Chao, Z. Zhang, G. Tian, J. Li, N. Chang, C. Qin, "Liquid-Phase Total Synthesis of Plecanatide Aided by Diphenylphosphinyloxyl Diphenyl Ketone (DDK) Derivatives", *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3323-3328.
- [338] W. Lv, J. Liu, T. C. Skaar, D. A. Flockhart, M. Cushman, "Design and Synthesis of Norendoxifen Analogues with Dual Aromatase Inhibitory and Estrogen Receptor Modulatory Activities", *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 2623-2648.
- [339] L. L. Wang, L. Kong, H. Liu, Y. Zhang, L. Zhang, X. Liu, F. Yuan, Y. Li, Z. Zuo, "Design and synthesis of novel artemisinin derivatives with potent activities against colorectal cancer in vitro and in vivo", *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *182*, 111665.
- [340] S. Luan, H. Zhong, X. Zhao, J. Yang, Y. Jing, D. Liu, L. Zhao, "Synthesis, anticancer evaluation and pharmacokinetic study of novel 10-O-phenyl ethers of dihydroartemisinin", *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *141*, 584-595.
- [341] Y. An, M. Chen, Q. Xue, W. Liu, "Preparation and self-assembly of carboxylic acid-functionalized silica", *J. Colloid Interface Sci.* **2007**, *311*, 507-513.
- [342] H. F. Olivo, N. Perez-Hernandez, D. Liu, M. Iruthayanathan, B. O'Leary, L. L. Homan, J. S. Dillon, "Synthesis and application of a photoaffinity analog of dehydroepiandrosterone (DHEA)", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1153-1155.
- [343] A. Kumar, C. K. Dixit, "*Methods for characterization of nanoparticles*", Woodhead Publishing, United Kingdom, **2017**.
- [344] L. Wortmann, S. Ilyas, D. Niznansky, M. Valldor, K. Arroub, N. berger, K. Rahme, J. Holmes, S. Mathus, "Bioconjugated Iron Oxide Nanocubes: Synthesis, Functionalization, and Vectorization", *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2014**, *6*, 16631-16642.
- [345] G. V. Lowry, R. J. Hill, S. Harper, A. F. Rawle, C. O. Hendren, F. Klaessig, U. Nobbmann, P. Sayre, J. Rumble, "Guidance to improve the scientific value of

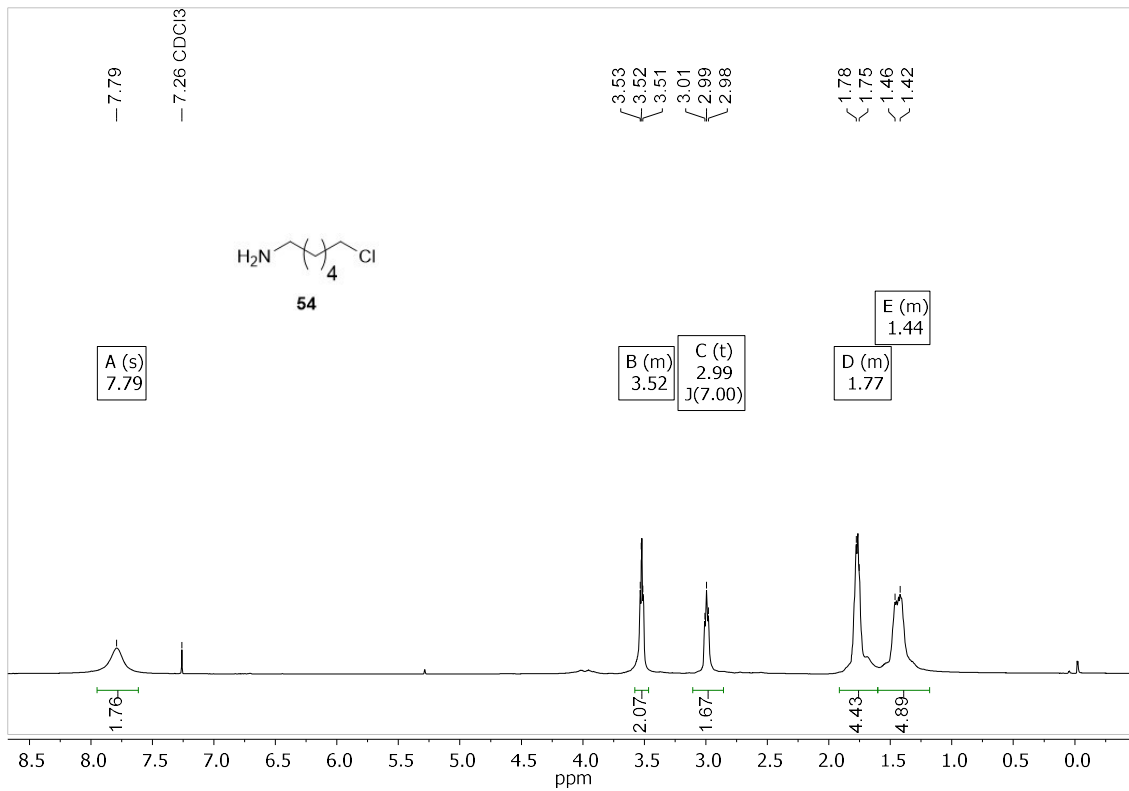
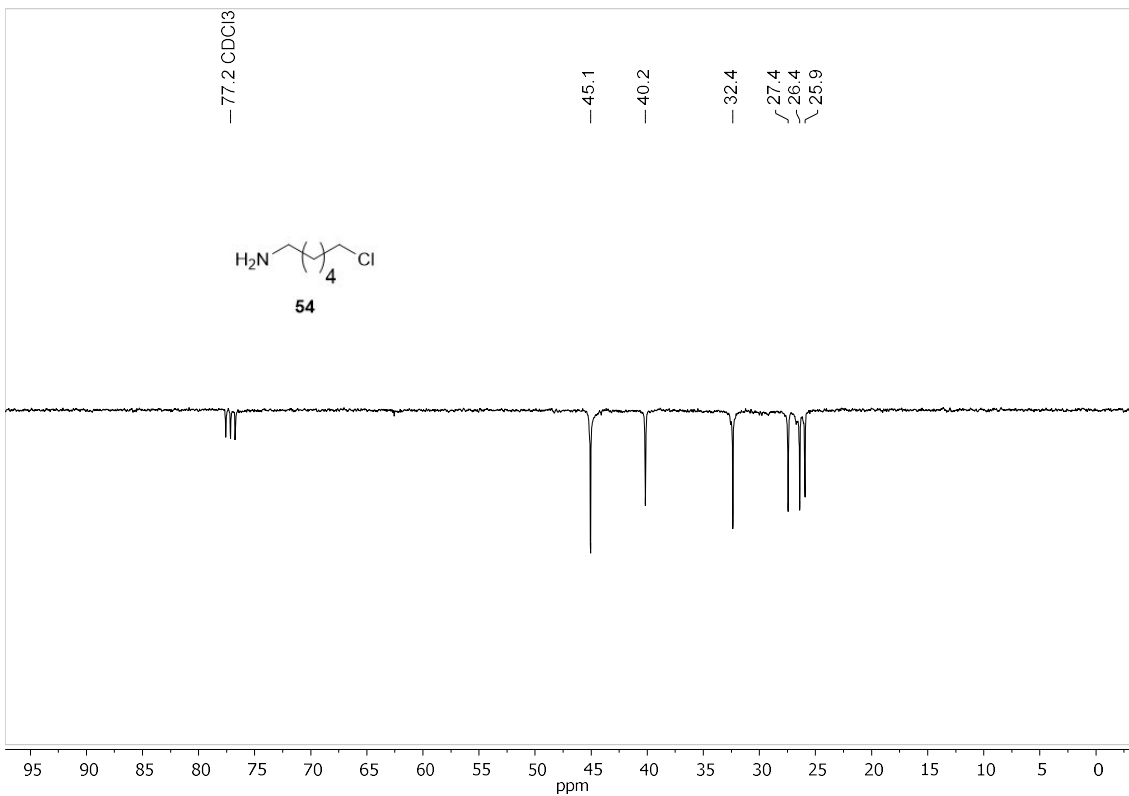
- zeta-potential measurements in nanoEHS", *Environ. Sci.: Nano* **2016**, *3*, 953-965.
- [346] G. H. Posner, C. H. Oh, "Regiospecifically oxygen-18 labeled 1,2,4-trioxane: a simple chemical model system to probe the mechanism(s) for the antimalarial activity of artemisinin (qinghaosu).", *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *114*, 8328-8329.
- [347] Simon Lennart Zimmermann, *T₁ → T_{n>1} - Übergänge in aromatischen Carbonylen mittels Step-Scan FTIR-Spektroskopie*. Masterthesis, HHU Düsseldorf, **2022**.
- [348] S. Aloise, C. Ruckebusch, L. Blanchet, J. Re'hault, G. Buntinx, J.-P. Huvenne, "The Benzophenone S₁(n,π*) → T₁(n,π*) States Intersystem Crossing Reinvestigated by Ultrafast Absorption Spectroscopy and Multivariate Curve Resolution", *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 224-231.
- [349] A. Presser, A. Feichtinger, S. Buzzi, "A simplified and scalable synthesis of artesunate", *Monats. Chem.* **2017**, *148*, 63-68.
- [350] Y. Zhang, G. Wu, B. R. Wenner, F. V. Bright, P. Coppens, "Engineering crystals for excited state diffraction studies: structure and spectroscopic properties of two polymorphic modifications of the 4,4'-dihydroxybenzophenone/4,13-diaza-18-crown-6 complex", *Cryst. eng.* **1999**, *2*, 1-8.
- [351] S. L. Maurizio, G. Tessitore, G. A. Mandl, J. A. Capobianco, "Luminescence dynamics and enhancement of the UV and visible emissions of Tm³⁺ in LiYF₄:Yb³⁺,Tm³⁺ upconverting nanoparticles", *Nanoscale Adv.* **2019**, *1*, 4492-4500.
- [352] H. Leicht, I. Göttker-Schnetmann, S. Mecking, "Synergetic Effect of Monomer Functional Group Coordination in Catalytic Insertion Polymerization", *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6823-6826.
- [353] S.-C. Ng, T. Sun, H. S. O. Chan, "Chiral discrimination of enantiomers with a self-assembled monolayer of functionalized β-cyclodextrins on Au surfaces", *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 2863-2866.
- [354] Z. Zhang, A. Loebus, G. de Vicente, F. Ren, M. Arafah, Z. Ouyang, M. C. Lensen, "Synthesis of poly(ethylene glycol)-based hydrogels via amine-Michael type addition with tunable stiffness and post-gelation chemical functionality", *Chem. Mater.* **2014**, *26*, 3624-3630.

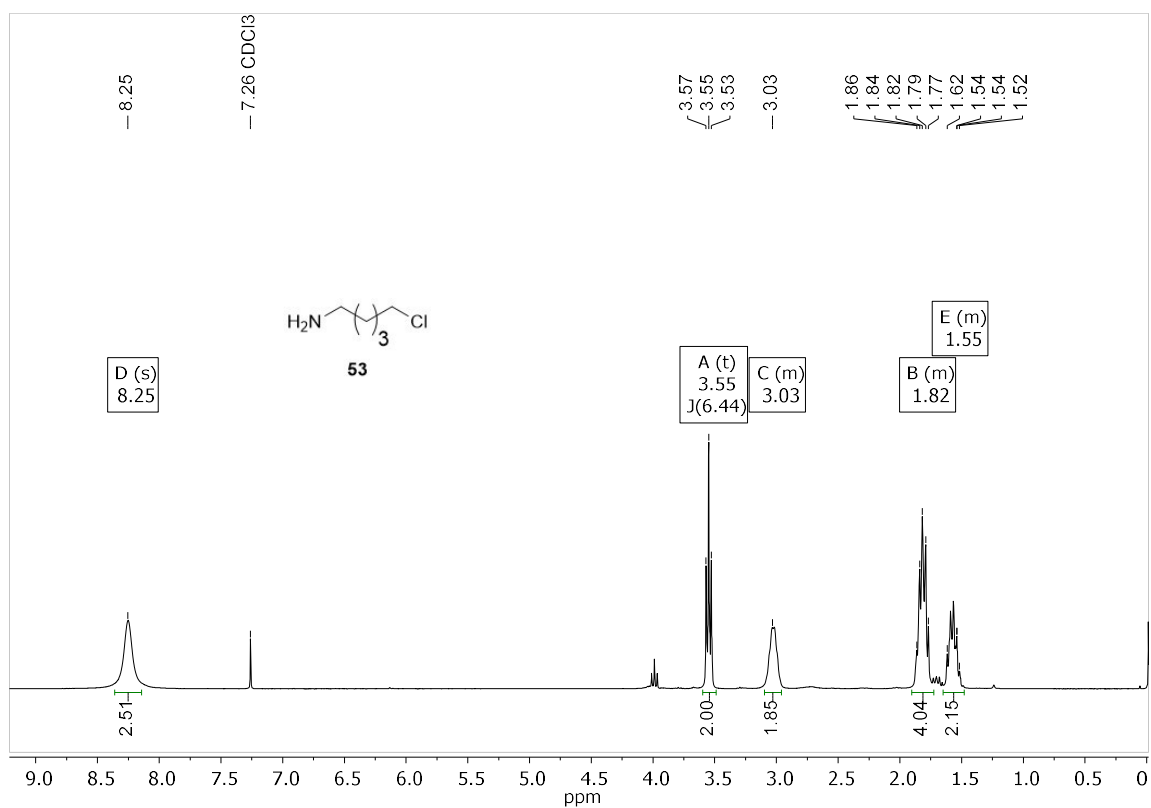
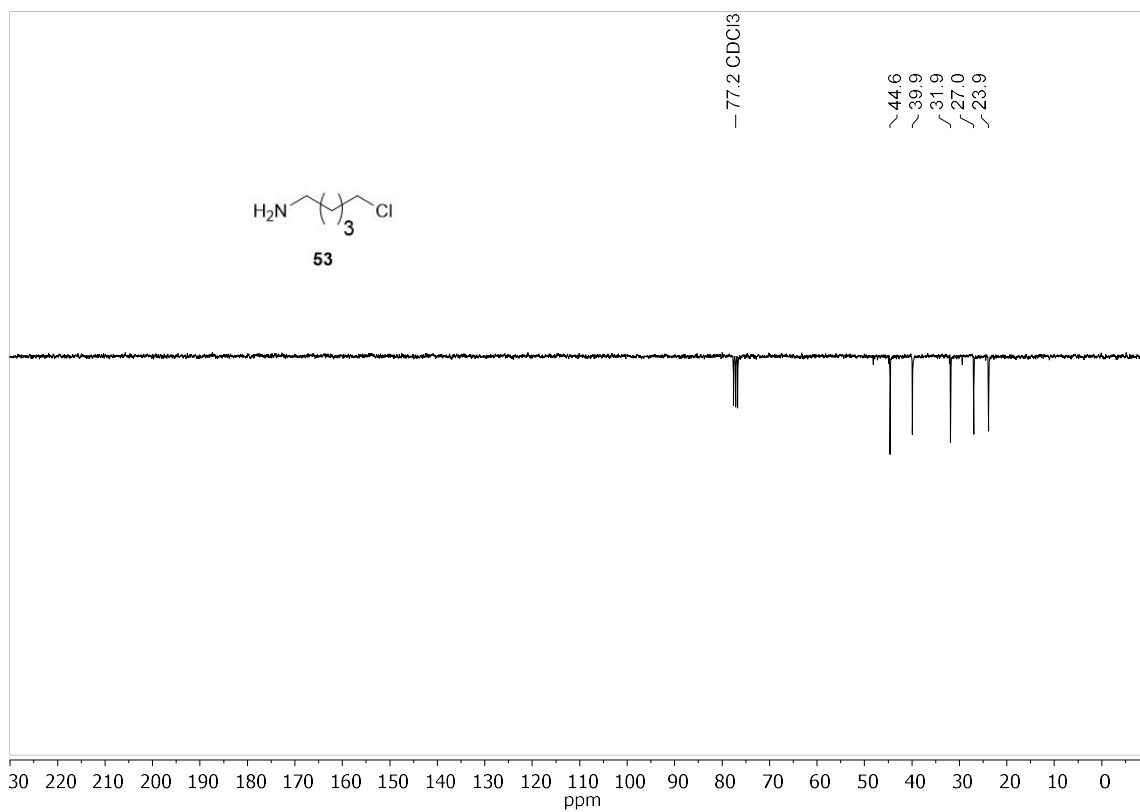
- [355] D. Tsuchiya, M. Tabata, K. Moriyama, H. Togo, "Efficient Swern oxidation and Corey-Kim oxidation with ion-supported methylsulfoxides and methyl sulfides", *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6849-6855.
- [356] D. Kato, H. Sakai, N. V. Tkachenko, T. Hasobe, "High-Yield Excited Triplet States in Pentacene Self-Assembled Monolayers on Gold Nanoparticles through Singlet Exciton Fission", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 5230–5234.
- [357] S. Yokokawa, K. Tamada, E. Ito, M. Hara, "Cationic Self-Assembled Monolayers Composed of Gemini-Structured Dithiol on Gold: A New Concept for Molecular Recognition Because of the Distance between Adsorption Sites", *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107*, 3544-3551.
- [358] M. F. Ferreira, J. Gonçalves, B. Mousaci, M. I. M. Prata, S. P. J. Rodrigues, D. Calle, P. López-Larrubia, S. Cerdan, T. B. Rodrigues, P. M. Ferreira, L. Helm, J. A. Martins, C. F. G. C. Geraldés, "Gold nanoparticles functionalised with fast water exchanging Gd³⁺ chelates: linker effects on the relaxivity", *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 4016-4031.
- [359] N. I. Issha, A. T. Hairul, I. A. A. Nurul, A. Zanariah, "Solvent and pH Effects of Coumarin-Terminated Monolayer on Silver Particles", *J. Fluorosc.* **2015**, *25*, 777-785.
- [360] M. Wijnmans, S. J. Rosenthal, B. Zwanenburg, N. A. Porter, "Visible Light Excitation of CdSe Nanocrystals Triggers the Release of Coumarin from Cinnamate Surface Ligands", *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11720-11726.
- [361] D. Wang, D. Fracasso, A. Nurbawono, H. V. Annadata, C. S. S. Sangeeth, L. Yuan, C. A. Nijhuis, "Tuning the Tunneling Rate and Dielectric Response of SAM-Based Junctions via a Single Polarizable Atom", *Adv. Mater.* **2015**, *27*, 6689-6695.
- [362] A. Jaiswal, R. R. Amaresh, M. V. Lakshminantham, A. Honciuc, M. P. Cava, R. M. Metzger, "Electrical Rectification in a Monolayer of Zwitterions Assembled by Either Physisorption or Chemisorption", *Langmuir* **2003**, *19*, 9043-9050.
- [363] K. Kurzatowska, E. Dolusic, W. Dehaen, K. Sieron-Stoltny, A. Sieron, H. Radecka, "Gold Electrode Incorporating Corrole as an Ion-Channel Mimetic Sensor for Determination of Dopamine", *Anal. Chem.* **2009**, *81*, 7397-7405.

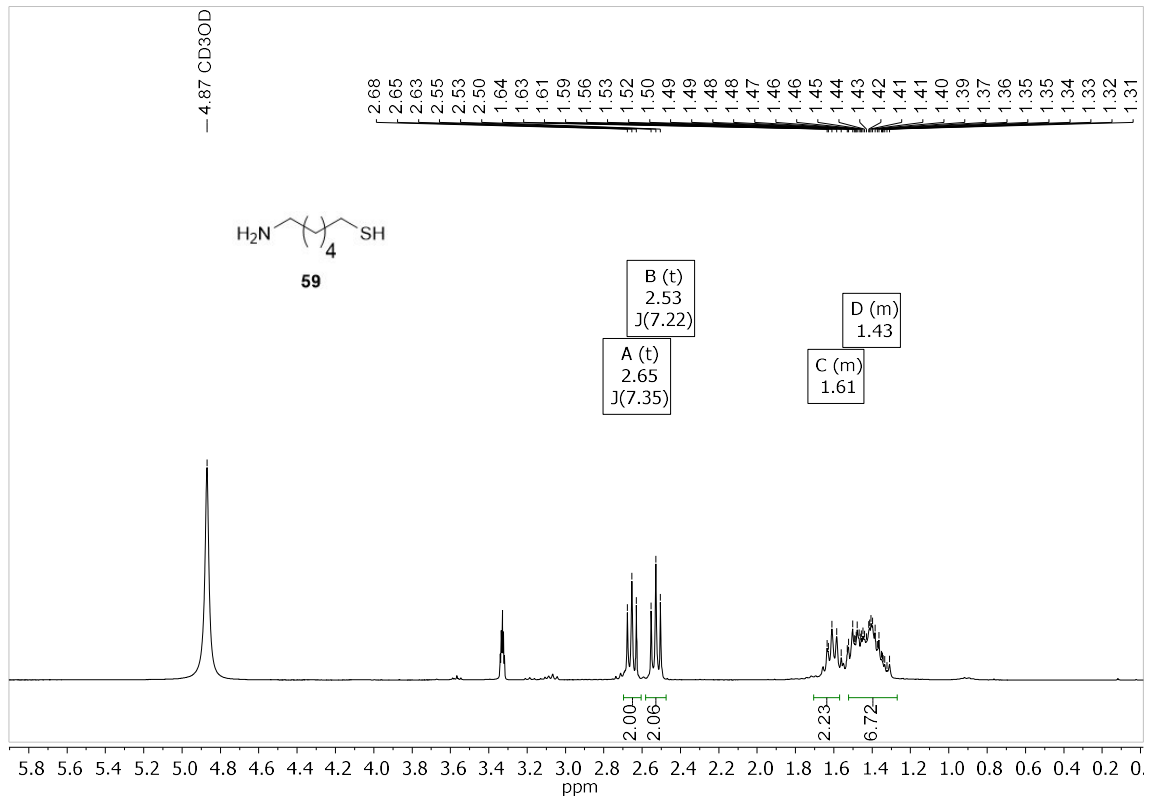
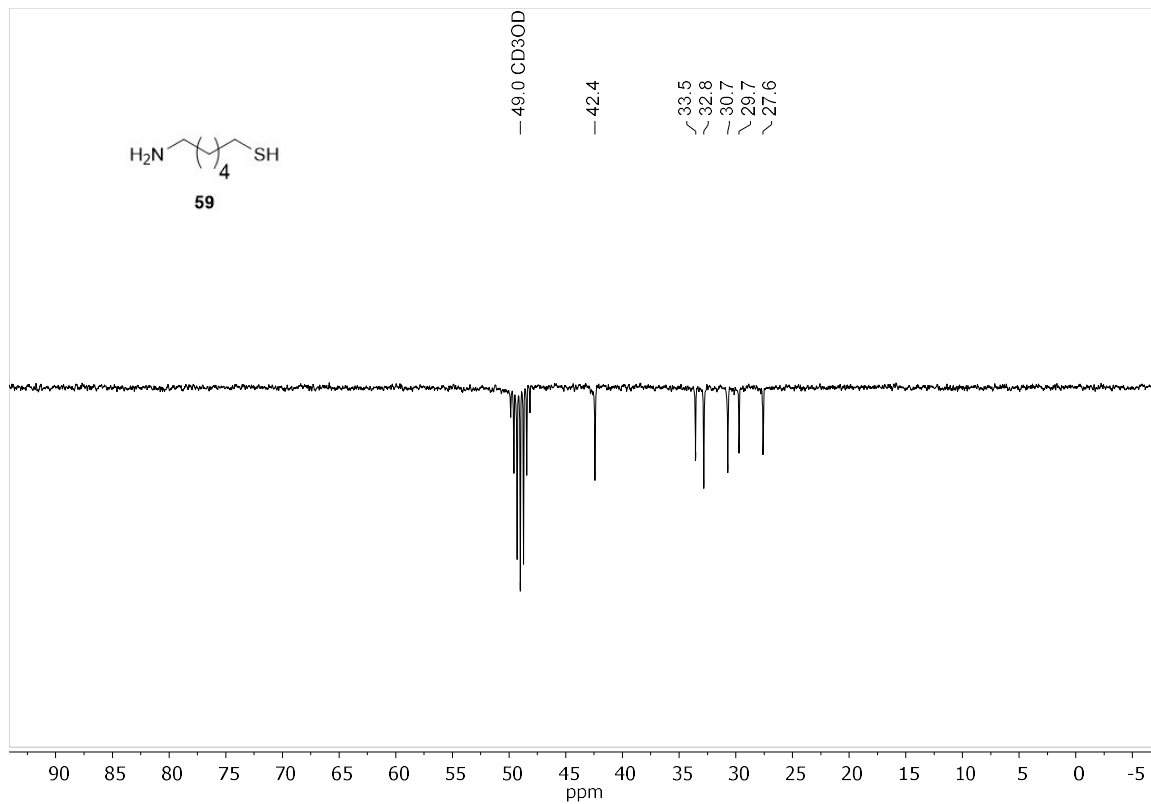
- [364] J. Pei, B. Gao, Y. Li, Q. Duan, "Synthesis of novel porphyrin derivatives and their self-assemblies to enhance photocatalytic performance", *New J. Chem.* **2021**, *45*, 3454-3462.
- [365] A. Irure, M. Marradi, B. Arnáiz, N. Genidio, D. Padro, S. Penadés, "Sugar/gadolinium-loaded gold nanoparticles für labelling and imaging cells by magnetic resonance imaging", *Biomater. Sci.* **2013**, *1*, 658-668.
- [366] M. Asti, G. De Pietri, A. Fraternali, E. Grassi, E. Grassi, R. Sghedoni, F. Fioroni, F. Roesch, A. Versari, D. Salve, "Validation of (68)Ge/(68)Ga generator processing by chemical purification for routine clinical application of (68)Ga-DOTATOC", *Nucl. Med. Biol.* **2008**, *35*, 721-724.

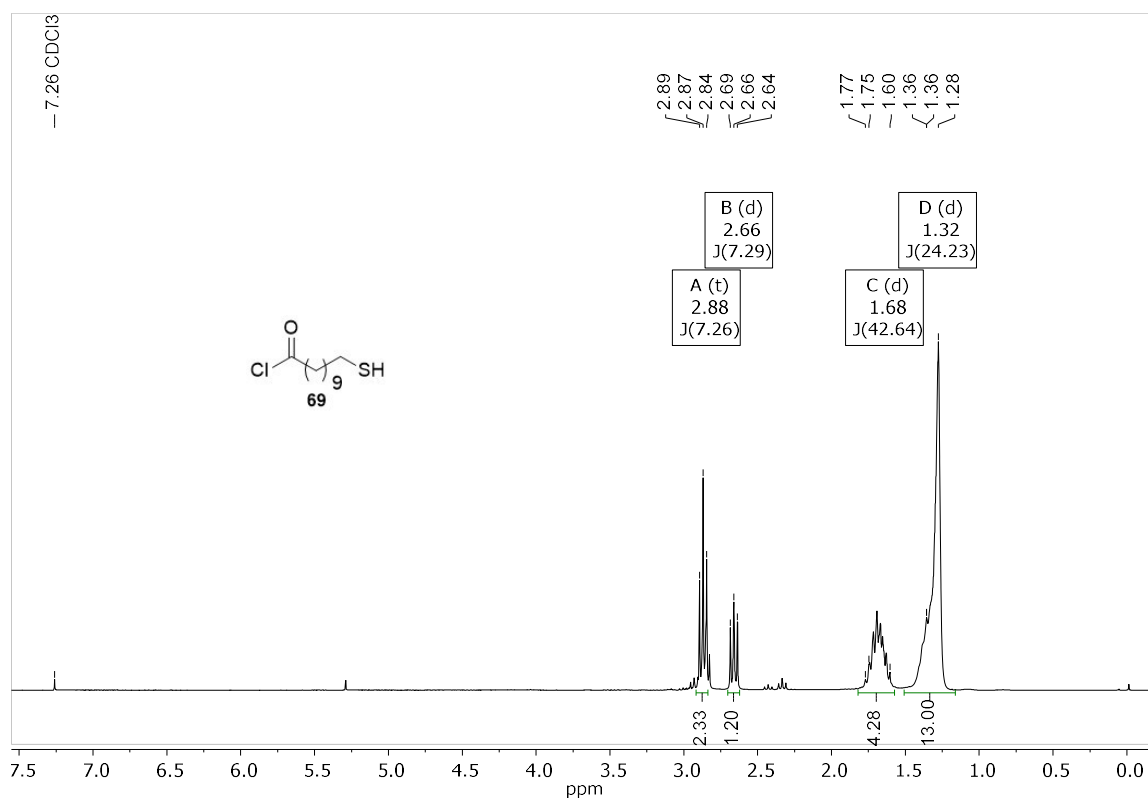
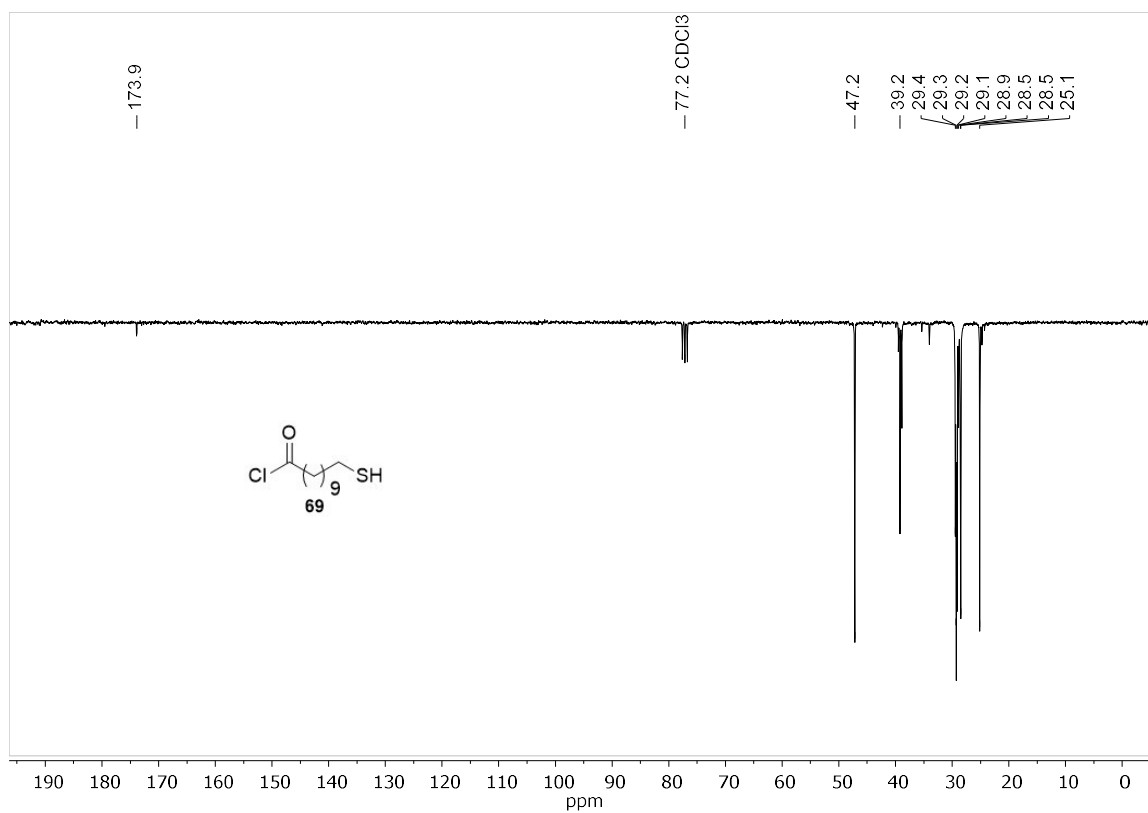
8. Anhang

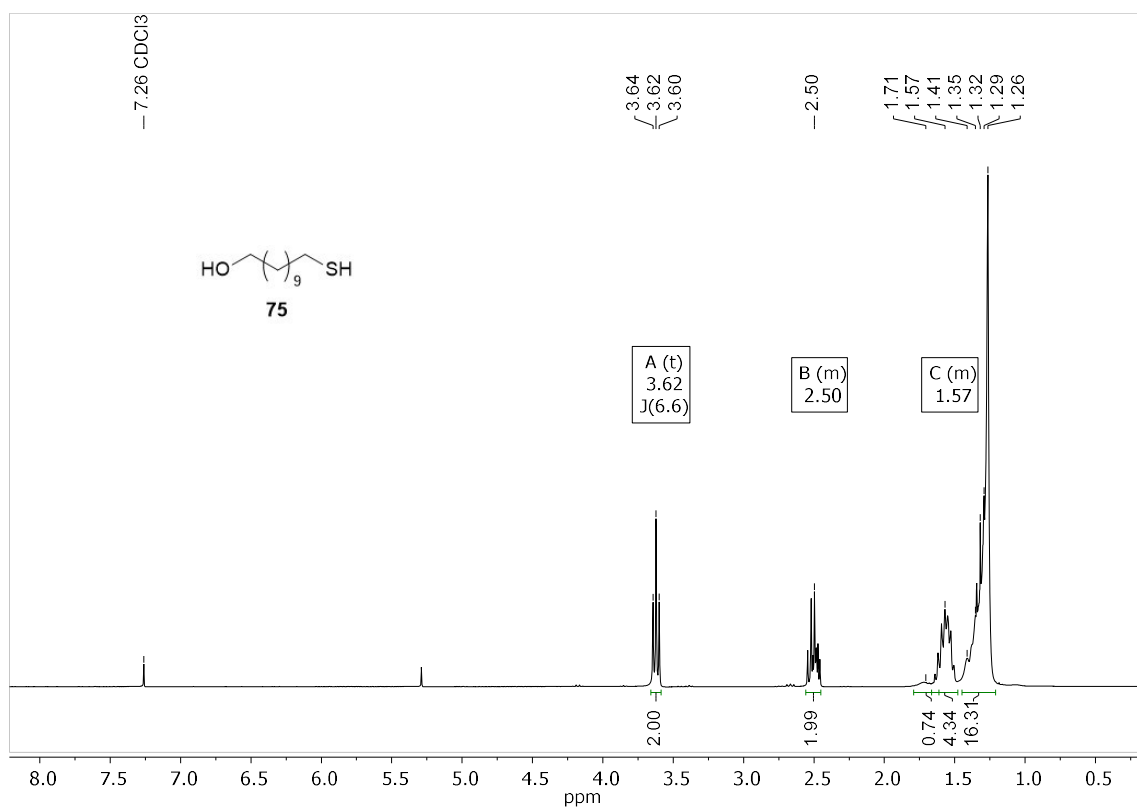
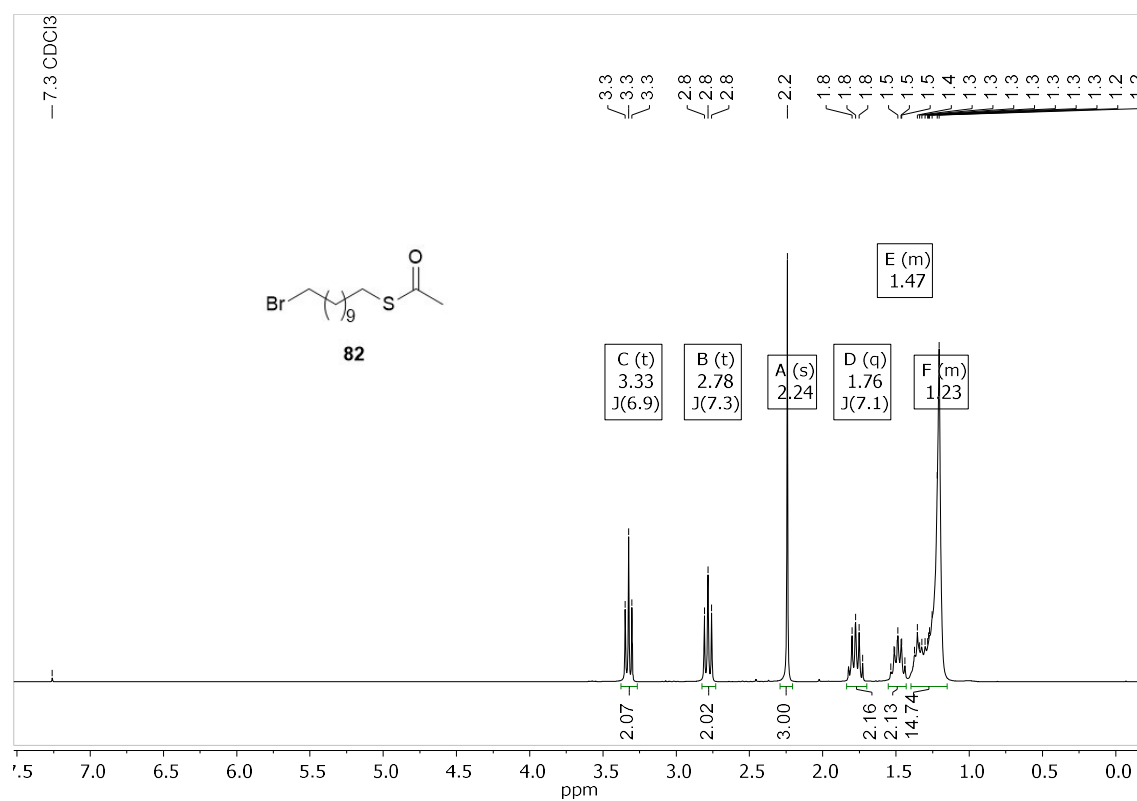
8.1 NMR-Spektren

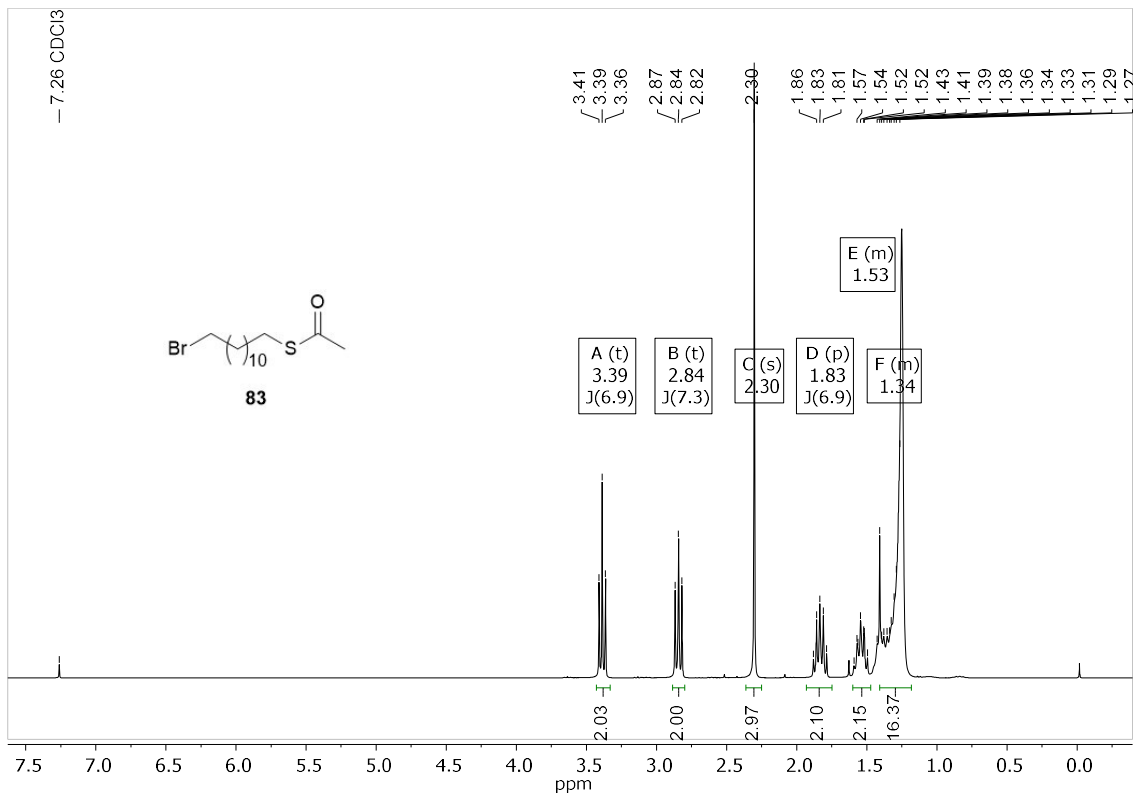
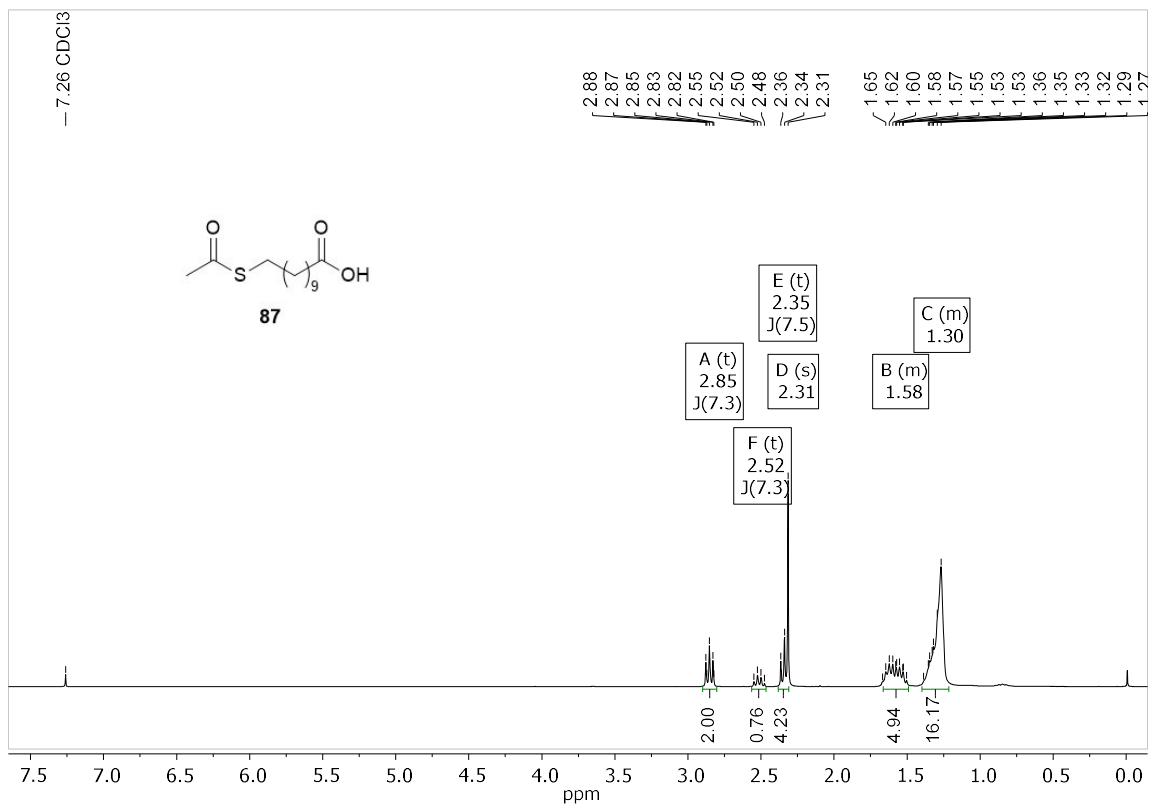
Abbildung 186: ¹H-NMR-Spektrum von 6-Chlorohexylamin-Hydrochlorid (**54**) in CDCl₃ bei 500 MHz.Abbildung 187: ¹³C-NMR-Spektrum von 6-Chlorohexylamin-Hydrochlorid (**54**) in CDCl₃ bei 75 MHz.

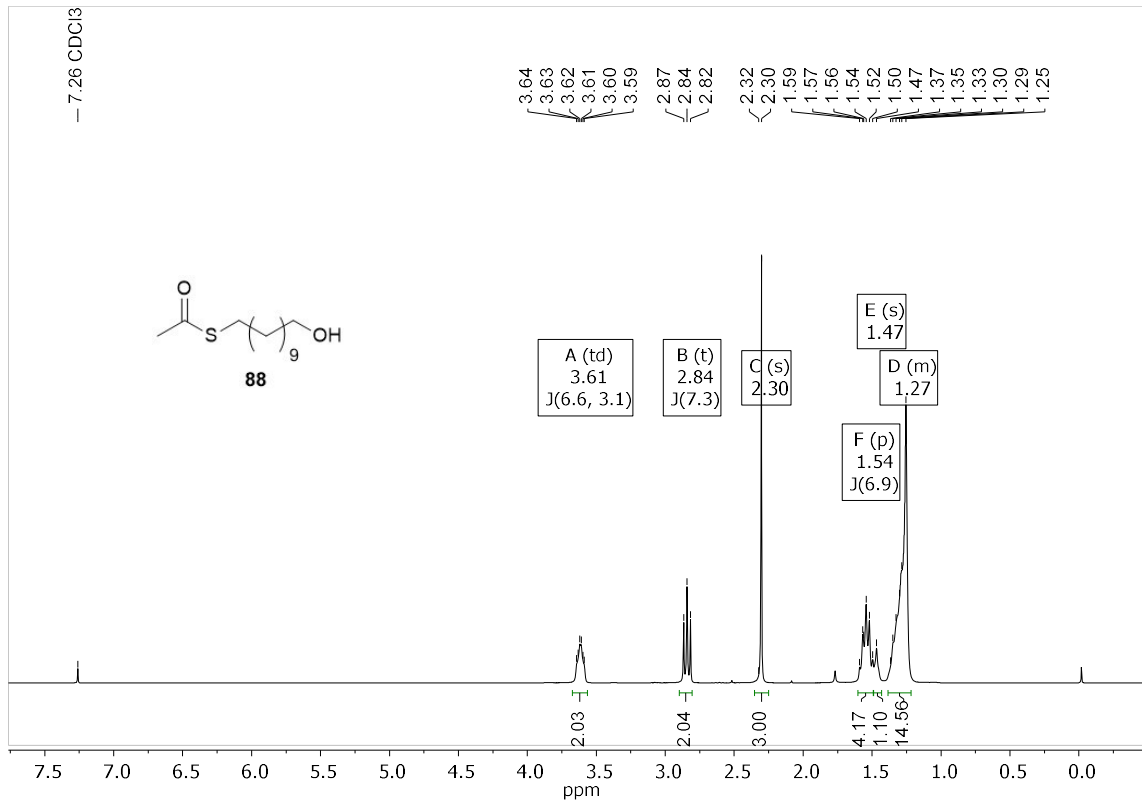
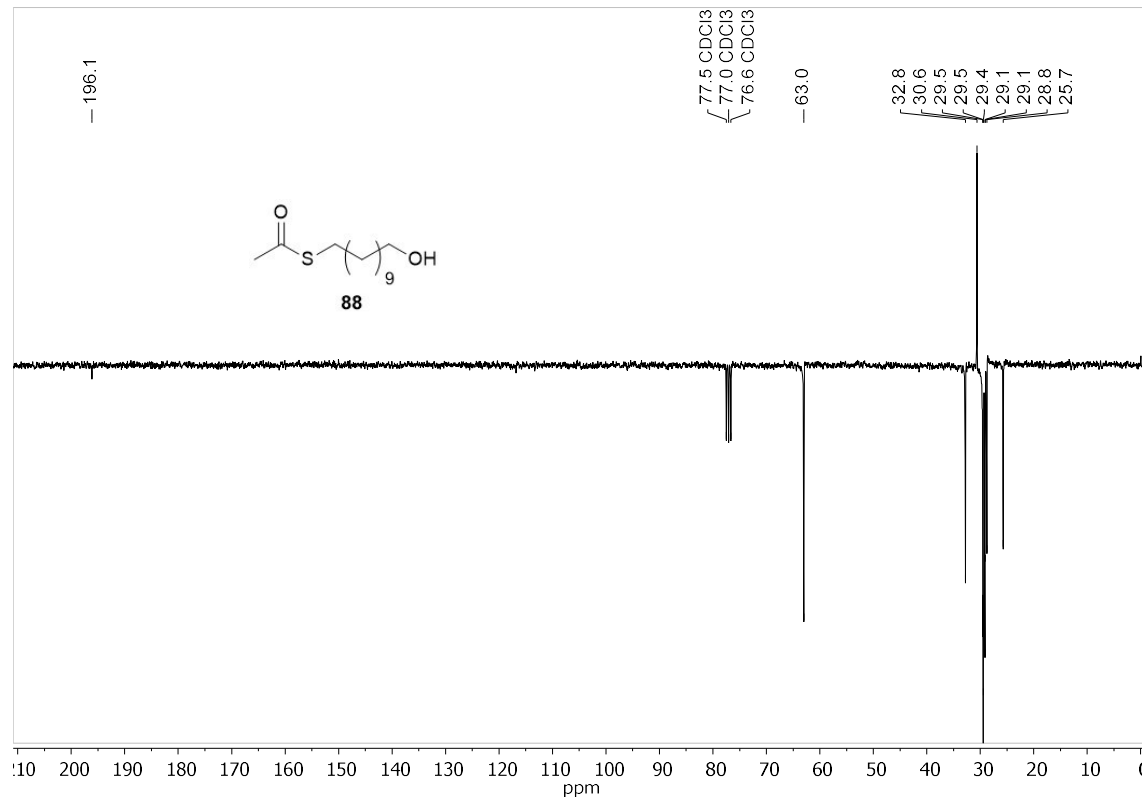
Abbildung 188: ¹H-NMR-Spektrum von 5-Chloropentylamin-Hydrochlorid (**53**) in CDCl₃ bei 300 MHz.Abbildung 189: ¹³C-NMR-Spektrum von 5-Chloropentylamin-Hydrochlorid (**53**) in CDCl₃ bei 75 MHz.

Abbildung 190: ¹H-NMR-Spektrum von 6-Aminohexan-1-thiol (**59**) in MeOD-d₃ bei 300 MHz.Abbildung 191: ¹³C-NMR-Spektrum von 6-Aminohexan-1-thiol (**59**) in MeOD-d₃ bei 75 MHz.

Abbildung 192: ¹H-NMR-Spektrum von 11-Mercaptoundecanoylchlorid (**69**) in CDCl₃ bei 300 MHz.Abbildung 193: ¹³C-NMR-Spektrum von 11-Mercaptoundecanoylchlorid (**69**) in CDCl₃ bei 75 MHz.

Abbildung 194: ¹H-NMR-Spektrum von 11-Sulfanylundecan-1-ol (**75**) in CDCl₃ bei 300 MHz.Abbildung 195: ¹H-NMR-Spektrum von S-(11-Bromoundecyl) thioacetat (**82**) in CDCl₃ bei 300 MHz.

Abbildung 196: ¹H-NMR-Spektrum von S-(12-Bromododecanyl) thioacetat (**83**) in CDCl₃ bei 300 MHz.Abbildung 197: ¹H-NMR-Spektrum von 11-(Acetylthio)undecansäure (**87**) in CDCl₃ bei 300 MHz.

Abbildung 198: ¹H-NMR-Spektrum von S-11-Hydroxyundecyl-ethanethioat (**88**) in CDCl₃ bei 300 MHz.Abbildung 199: ¹³C-NMR-Spektrum von S-11-Hydroxyundecyl-ethanethioat (**88**) in CDCl₃ bei 75 MHz.

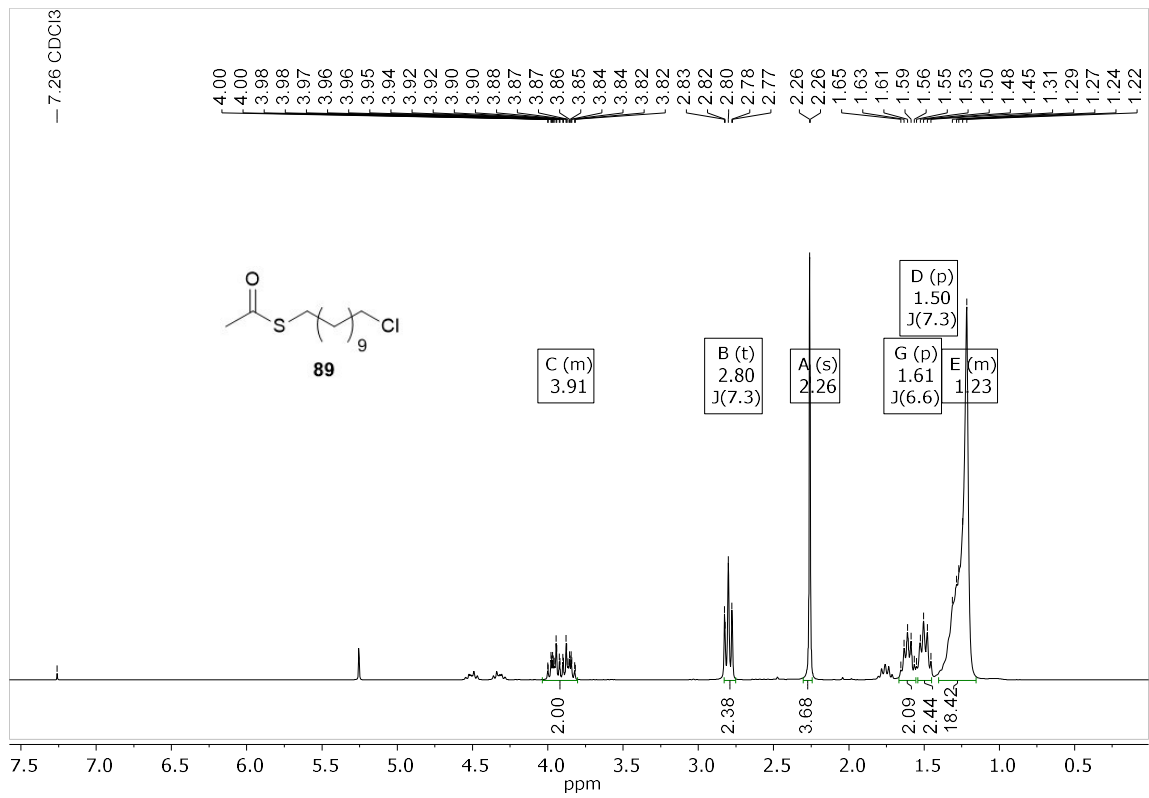


Abbildung 200: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 11-Chloroundecylethanthioat (**89**) in CDCl_3 bei 300 MHz.

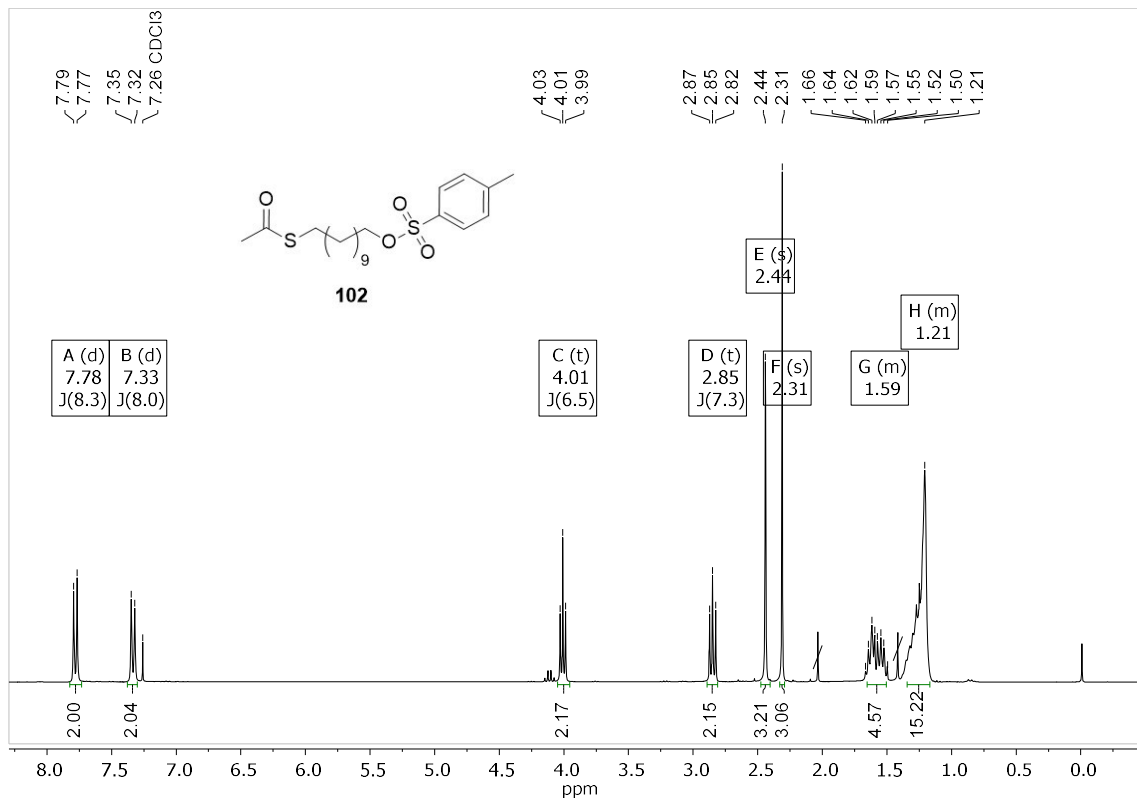


Abbildung 201: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 11-(((4-Methylphenyl)sulfonyl)oxy)undecyl ethanethioat (**102**) in CDCl_3 bei 300 MHz.

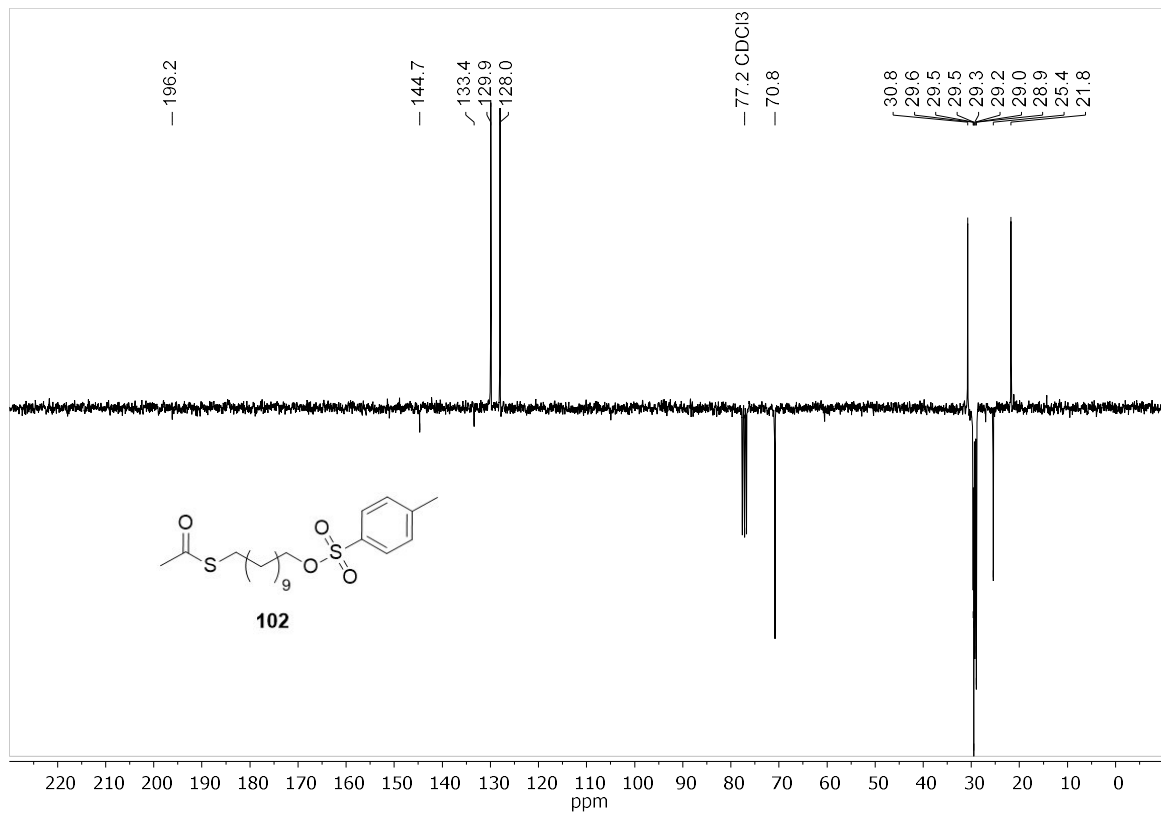


Abbildung 202: ¹³C-NMR-Spektrum von 11-(((4-Methylphenyl)sulfonyl)oxy)undecyl) ethanethioat (**102**) in CDCl₃ bei 75 MHz.

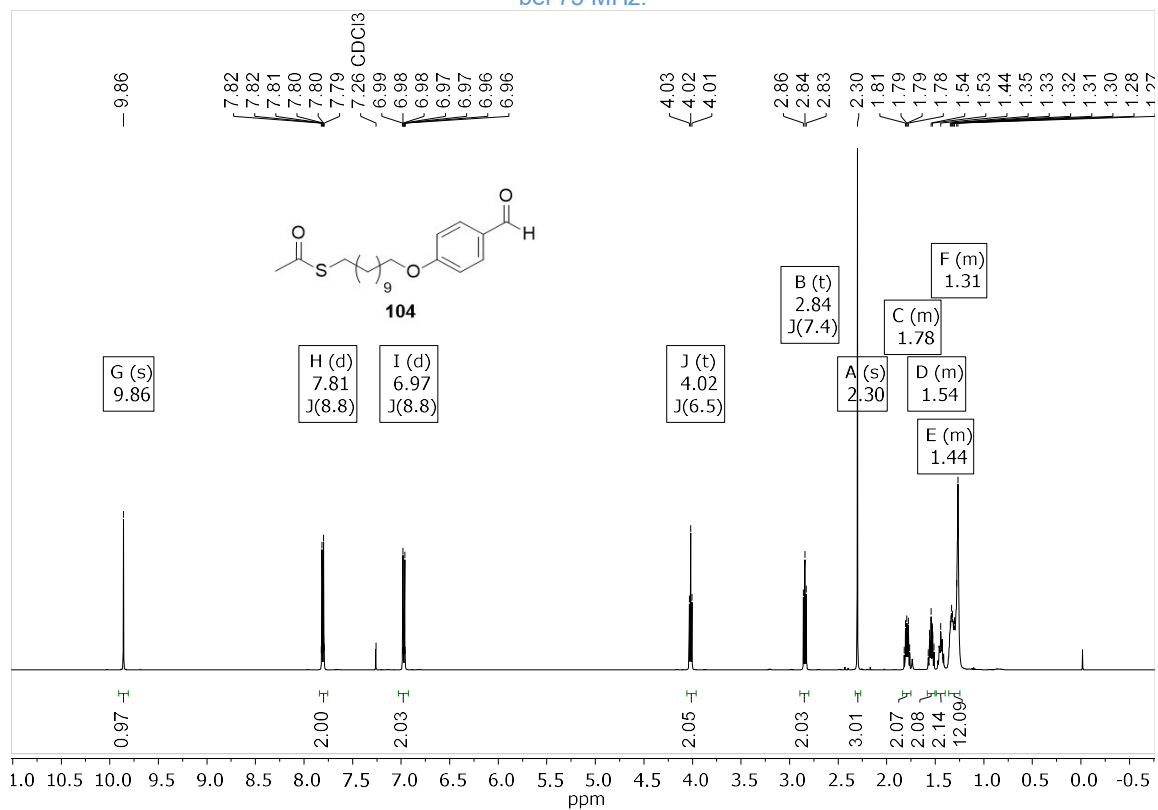


Abbildung 203: ¹H-NMR-Spektrum von (11-(4-Formylphenoxy)undecyl) ethanethioat (**104**) in CDCl₃ bei 500 MHz.

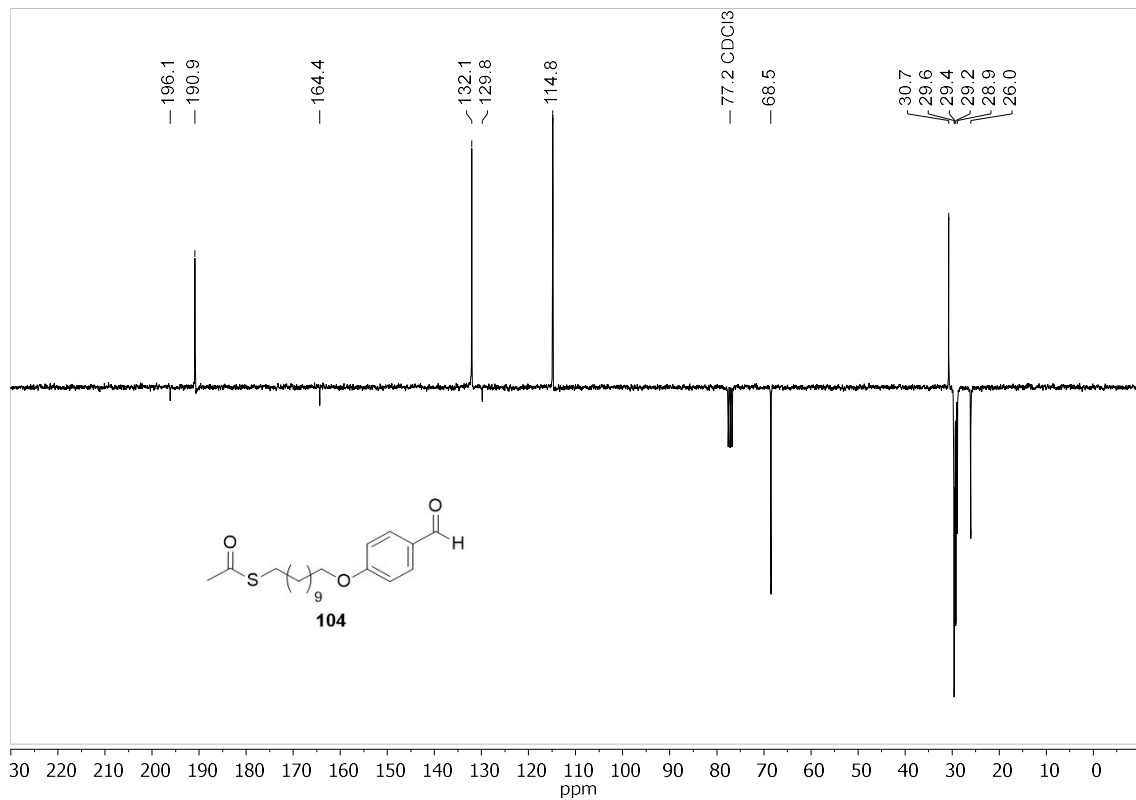


Abbildung 204: ^{13}C -NMR-Spektrum von (11-(4-Formylphenoxy)undecyl) ethanethioate (**104**) in CDCl_3 bei 75 MHz.

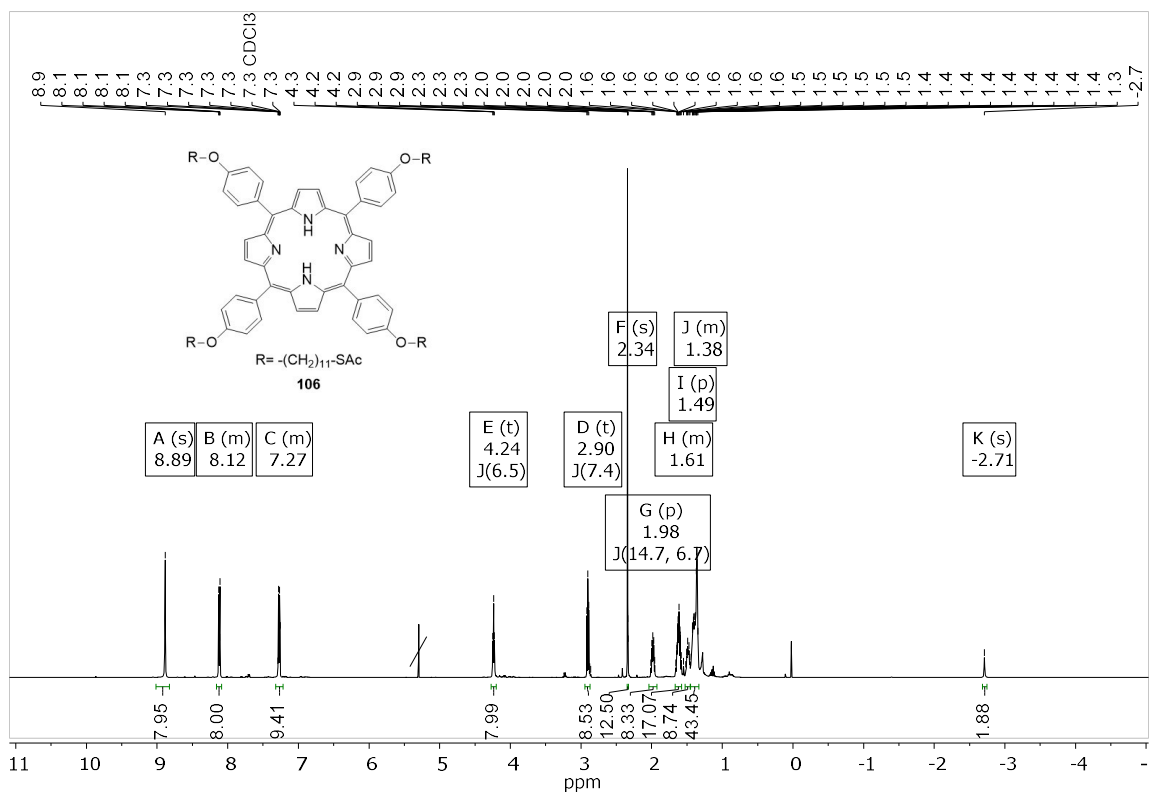


Abbildung 205: ^1H -NMR-Spektrum von S-(11-(4-((1Z)-7,12,17-tris(4-((11-(acetylsulfanyl)undecyl)oxy)phenoxy)phenyl)-21,22,23,24-tetraazapentacyclo[16.2.1.1^{3,6}.1^{8,11}.1^{13,16}]tetracos-1,3,5,7,9,11,12,14,16,18,19-undecaen-2-yl)phenoxy)undecyl)-ethanthioat (**106**) in CDCl_3 bei 500 MHz.

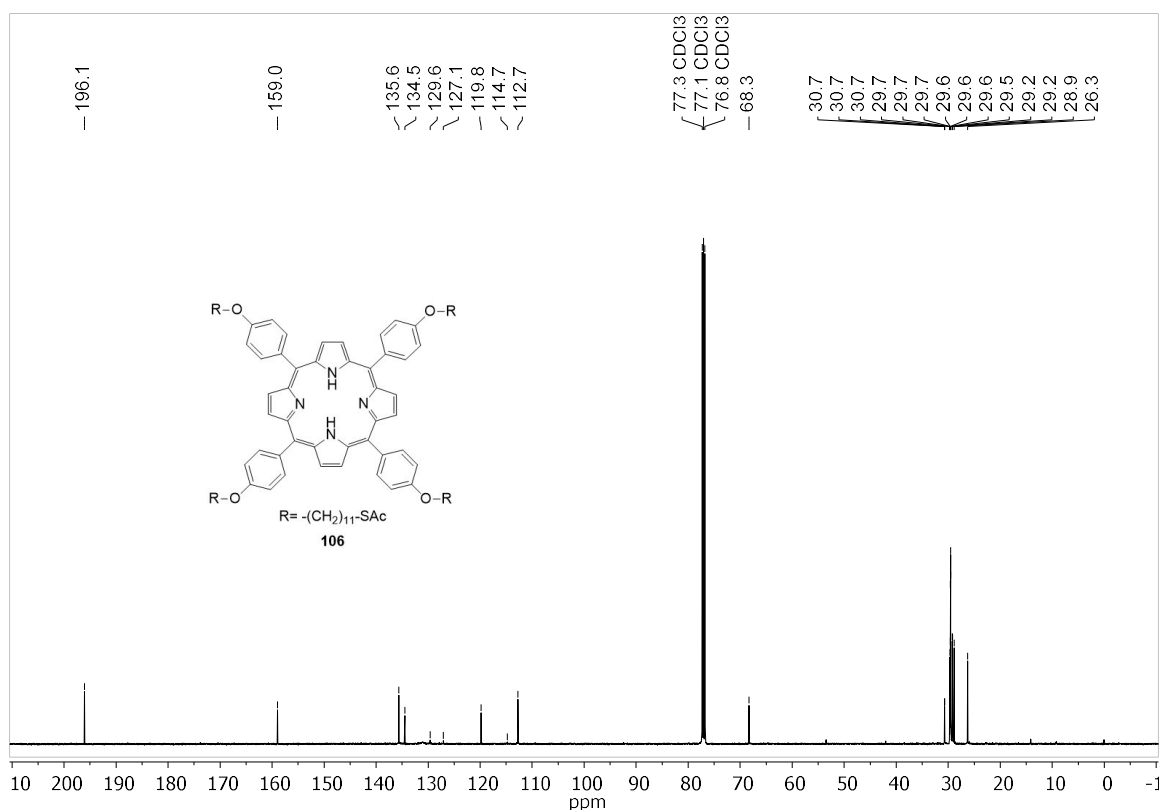


Abbildung 206: ^{13}C -NMR-Spektrum von *S*-(11-(4-((1*Z*)-7,12,17-tris(4-((11-(acetylsulfanyl)undecyl)oxy)phenyl)-21,22,23,24-tetraazapentacyclo[16.2.1.1^{3,6}.1^{8,11}.1^{13,16}]tetracosa-1,3,5,7,9,11,12,14,16,18,19-undecaen-2-yl)phenoxy)undecyl)-ethanethioat (**106**) in CDCl₃ bei 126 MHz.

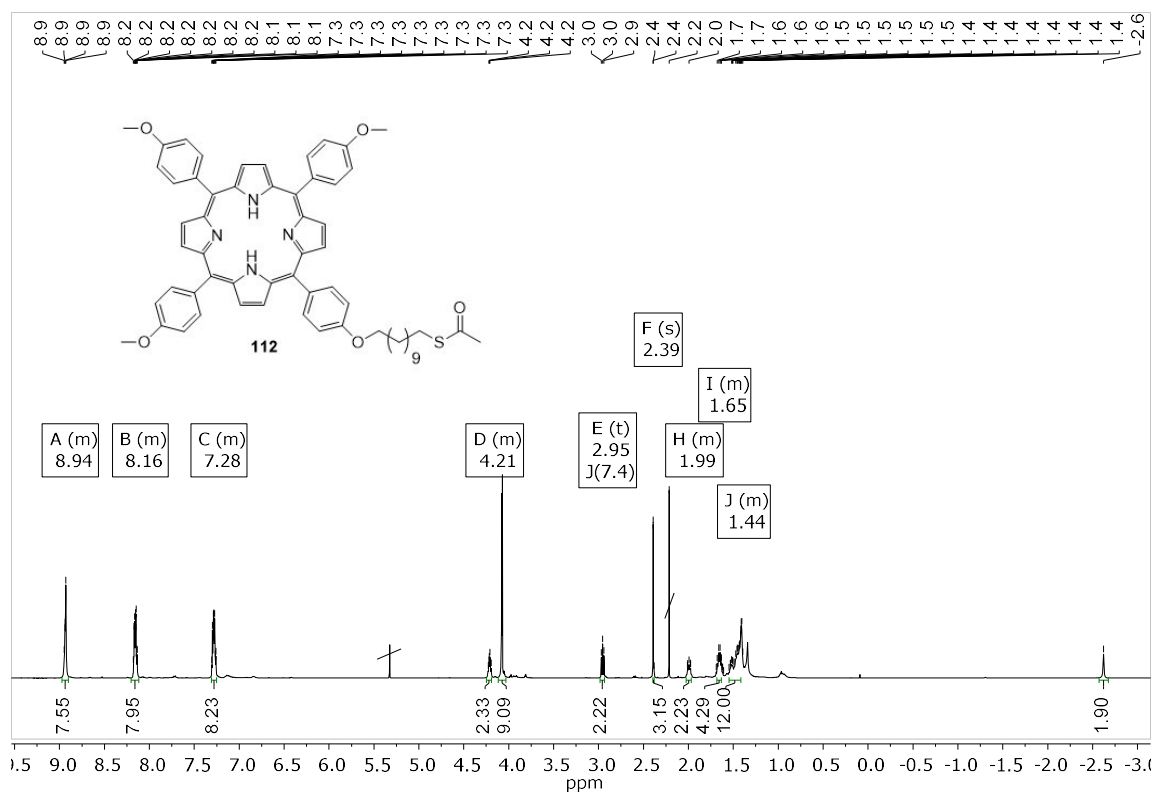


Abbildung 207: ^1H -NMR-Spektrum von 11-(4-((11*Z*)-7,12,17-tris(4-methoxyphenyl)-21,22,23,24-tetraazapentacyclo[16.2.1.1.1.1]-tetracosa-1,2,4,6,8,9,11,13,15,17,19-undecaen-2-yl)phenoxy)undecyl) ethanthioat (**112**) in CDCl₃ bei 500 MHz.

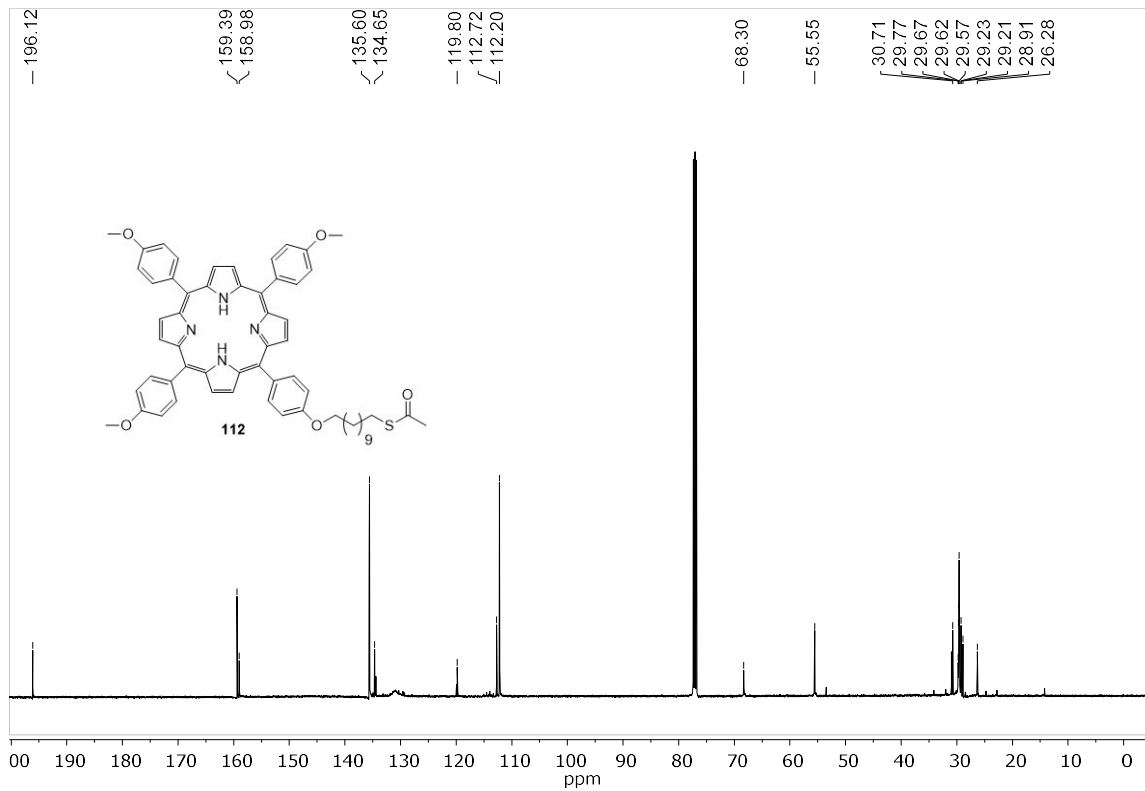


Abbildung 208: ^{13}C -NMR-Spektrum von 11-(4-((11Z)-7,12,17-tris(4-methoxyphenyl)21,22,23,24 tetraazapenta cyclo[16.2.1.1.1.1]-tetracos-1,2,4,6,8,9,11,13,15,17,19-undecaen 2 yl)phenoxy)undecyl) ethanthioat (**112**) in CDCl_3 bei 126 MHz.

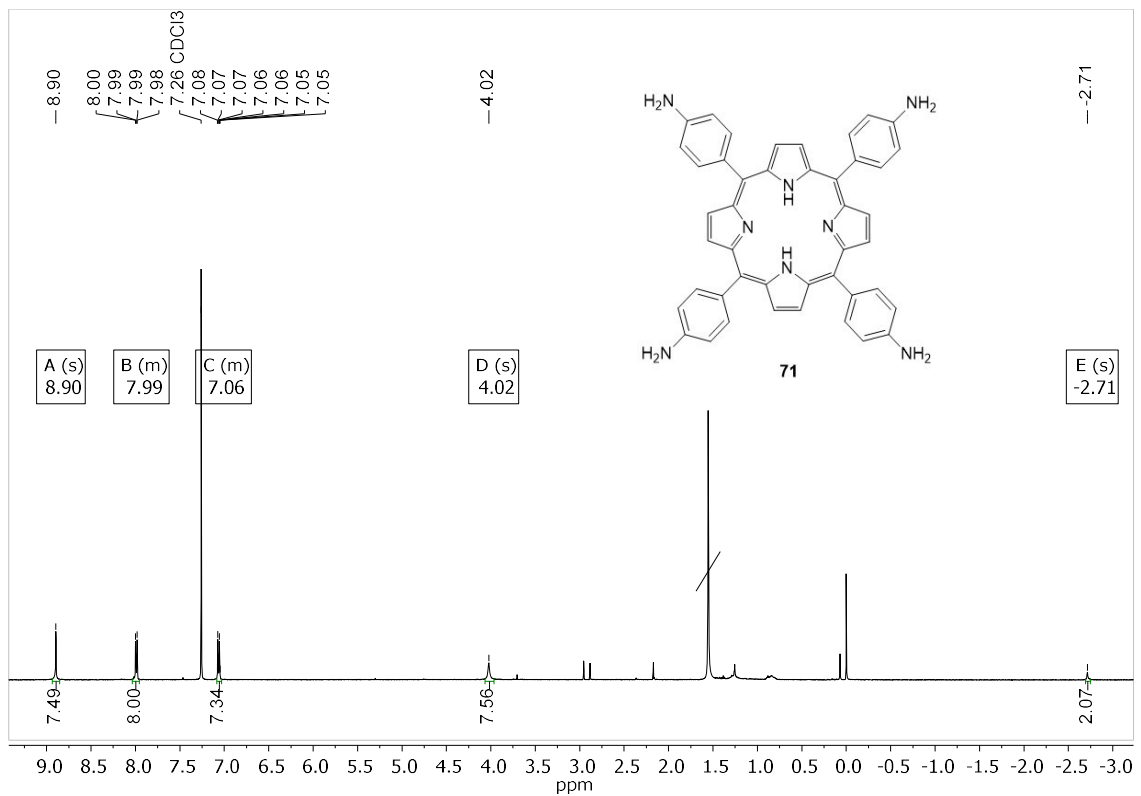
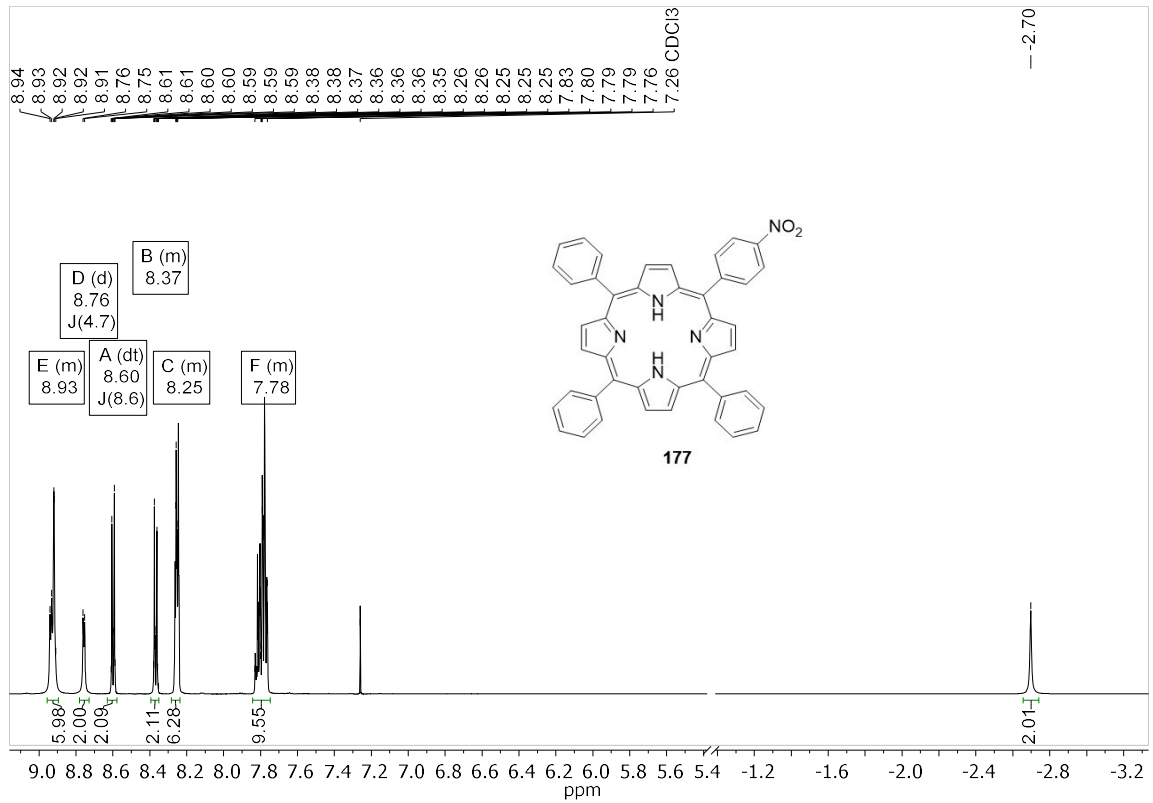
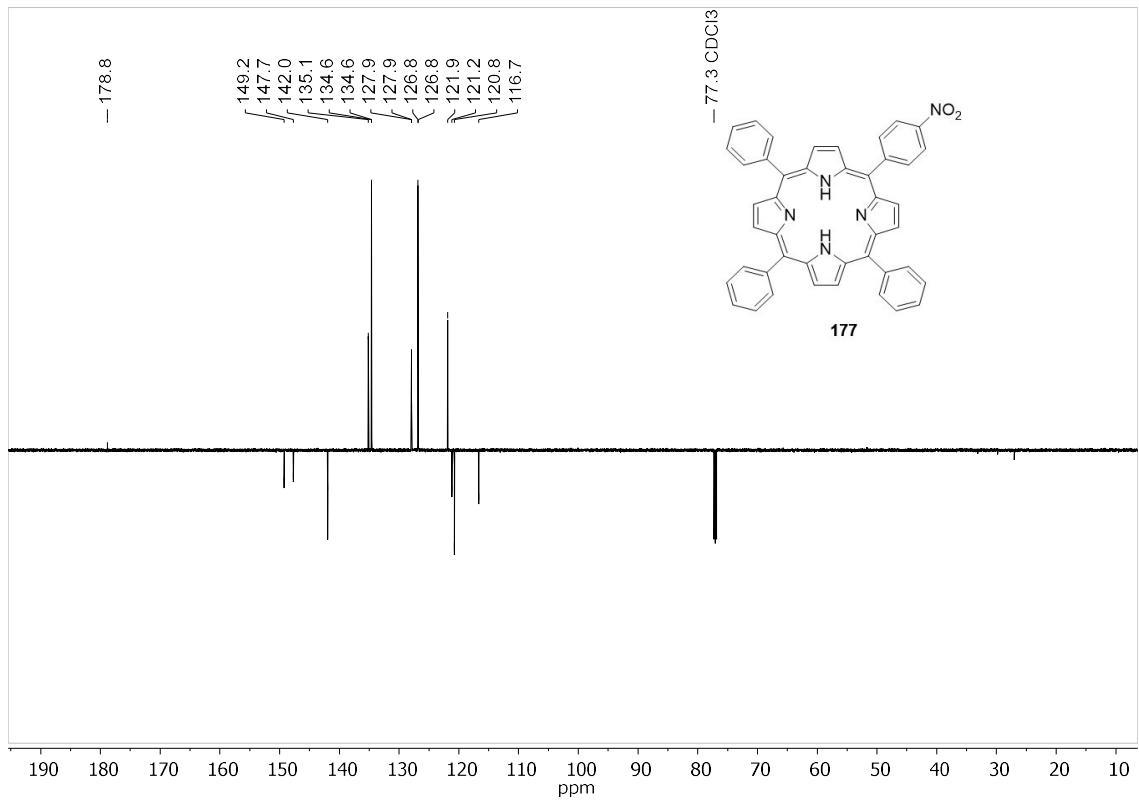
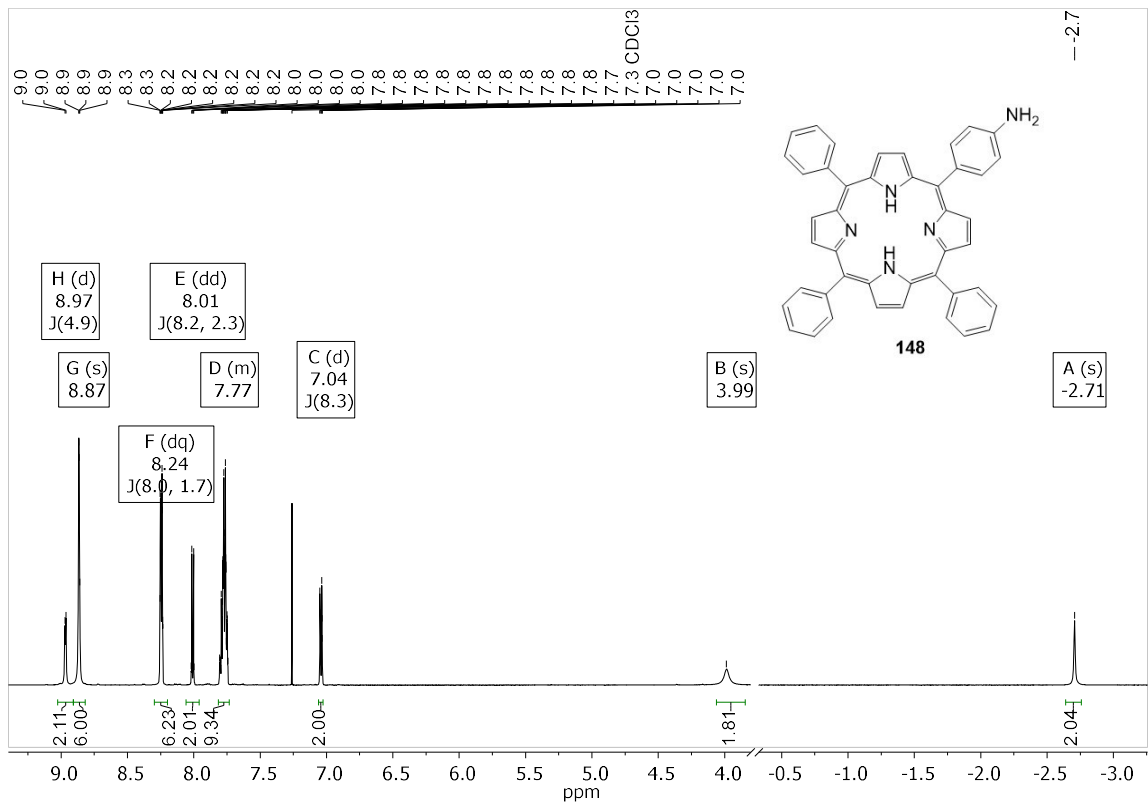
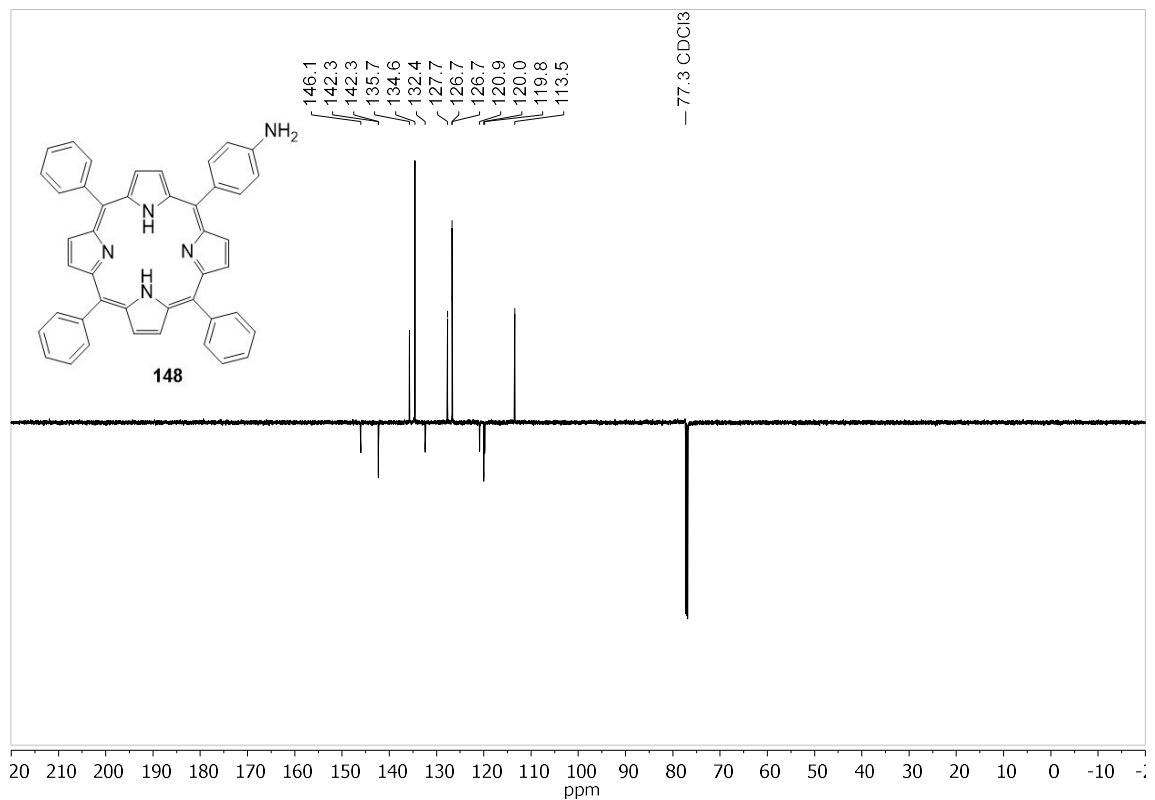


Abbildung 209: ^1H -NMR-Spektrum von $\text{TPP}(\text{NH}_2)_4$ (**71**) in CDCl_3 bei 500 MHz.

Abbildung 210: ¹H-NMR-Spektrum von mono-NO₂-TPP (177) in CDCl₃ bei 600 MHz.Abbildung 211: ¹³C-NMR-Spektrum von mono-NO₂-TPP (177) in CDCl₃ bei 151 MHz.

Abbildung 212: ¹H-NMR-Spektrum von mono-NH₂-TPP (148) in CDCl₃ bei 600 MHz.Abbildung 213: ¹³C-NMR-Spektrum von mono-NH₂-TPP (148) in CDCl₃ bei 151 MHz.

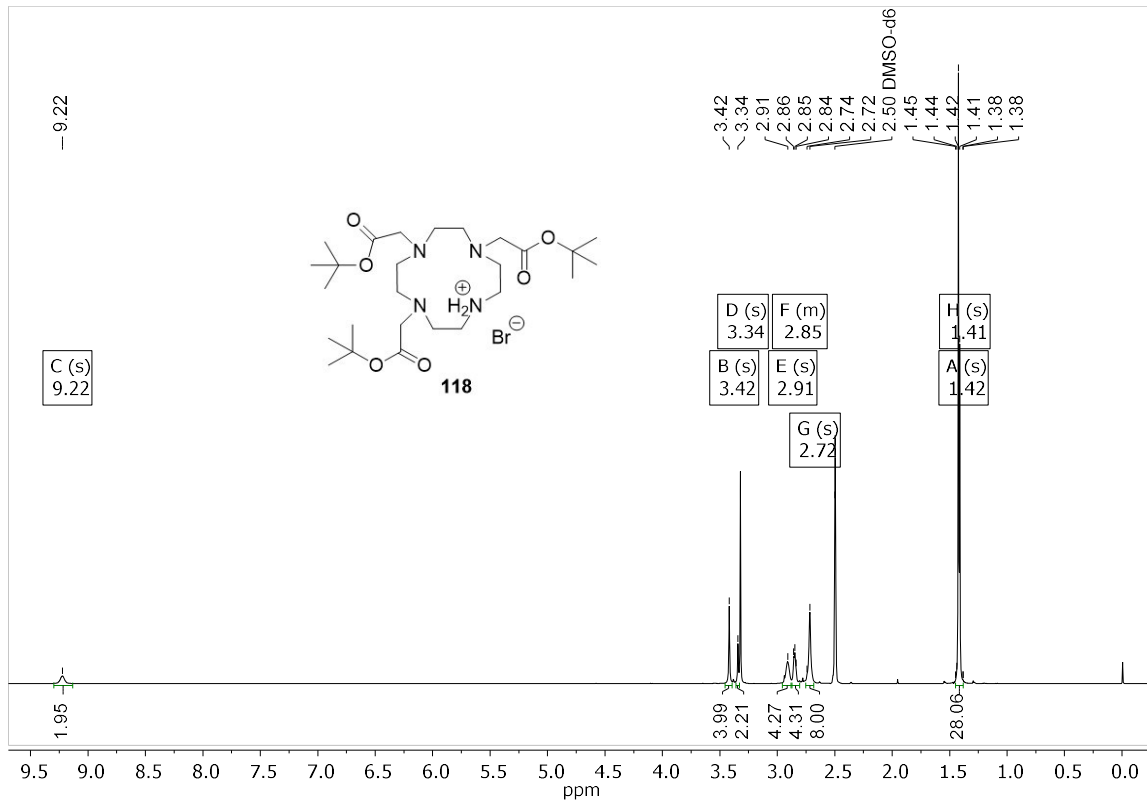


Abbildung 214: ¹H-NMR-Spektrum von 4,7,10-tris(2-*tert*-butoxy-2-oxoethyl)-4,7,10-triaza-1-azoniacyclododecane bromid (**118**) in DMSO-d₆ bei 500 MHz.

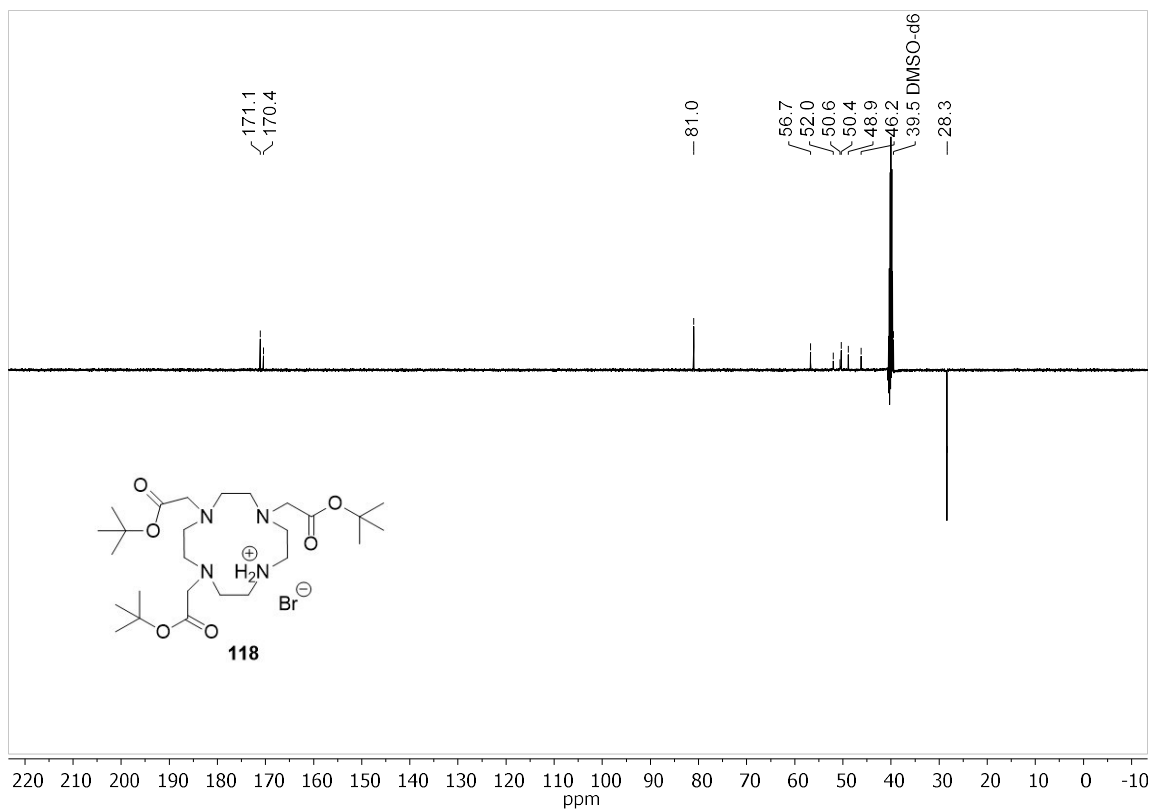


Abbildung 215: ¹³C-NMR-Spektrum von 4,7,10-tris(2-*tert*-butoxy-2-oxoethyl)-4,7,10-triaza-1-azoniacyclododecane bromid (**118**) in DMSO-d₆ bei 126 MHz.

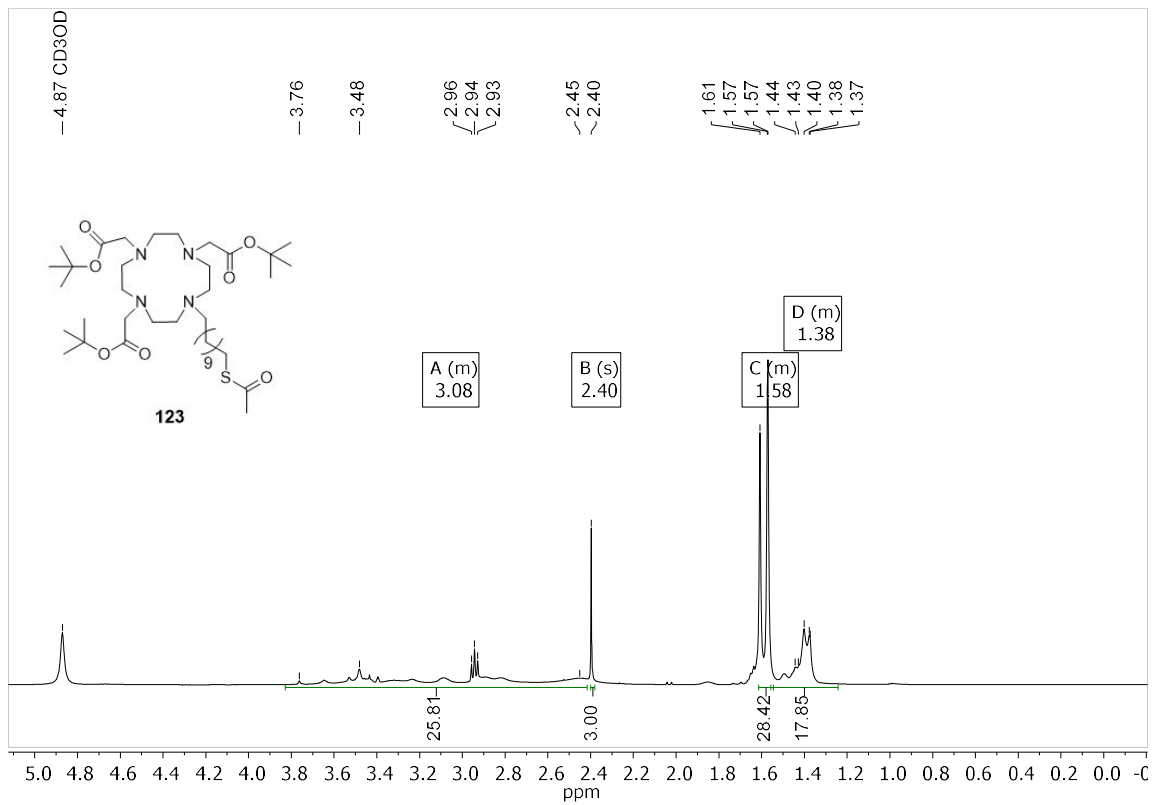


Abbildung 216: ¹H-NMR-Spektrum von *Tert*-butyl (4-(11-(acetylsulfanyl)undecyl)-7,10-bis(2-*tert*-butoxy-2-oxoethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-yl)-acetat (**123**) in MeOD-*d*₃ bei 500MHz.

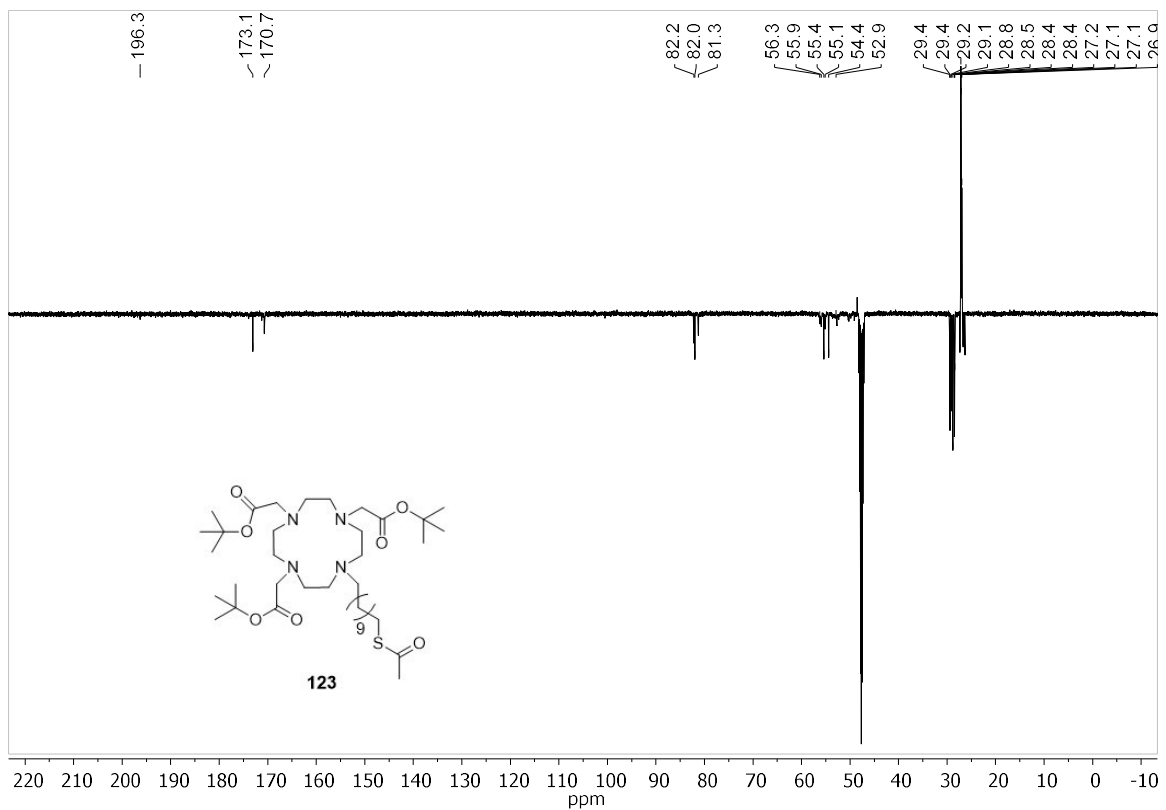


Abbildung 217: ¹³C-NMR-Spektrum von *Tert*-butyl (4-(11-(acetylsulfanyl)undecyl)-7,10-bis(2-*tert*-butoxy-2-oxoethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-yl)-acetat (**123**) in MeOD-*d*₃ bei 126MHz.

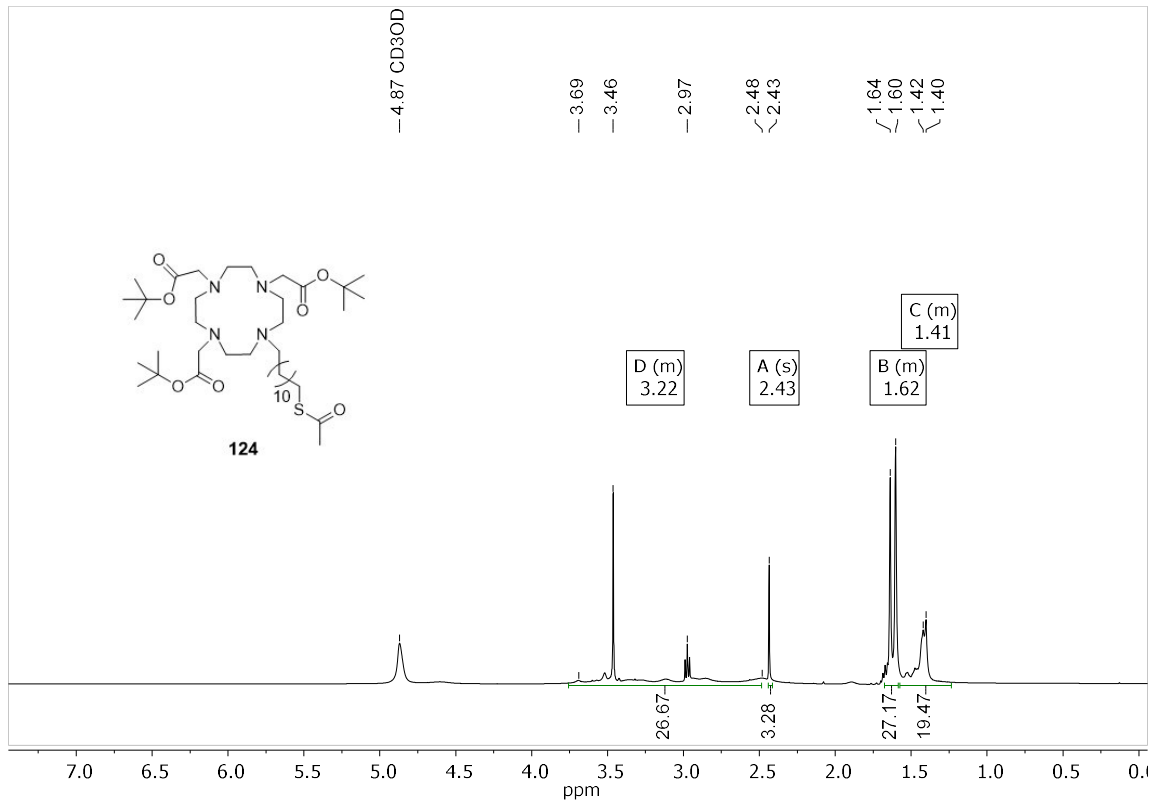


Abbildung 218: ¹H-NMR-Spektrum von *Tert*-butyl (4-(12-(acetylsulfanyl)dodecyl)-7,10-bis(2-*tert*-butoxy-2-oxoethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-yl)-acetat (**124**) in MeOD-d₃ bei 500MHz.

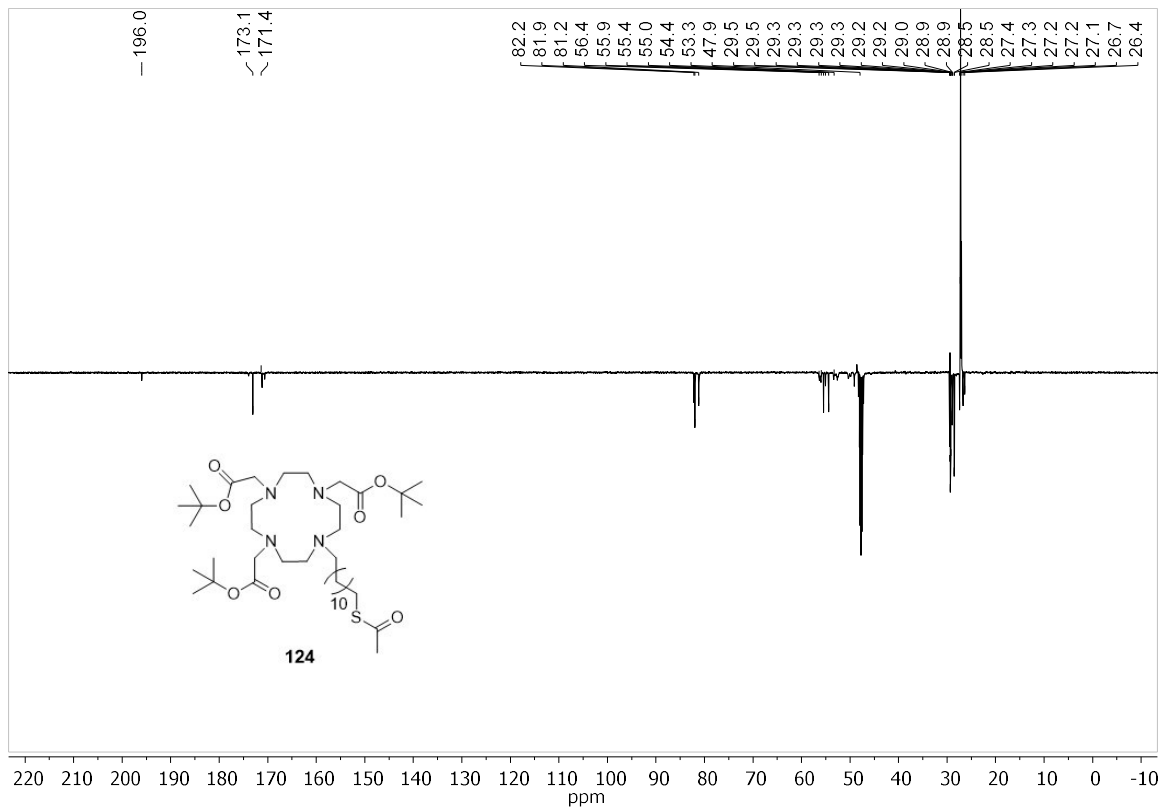
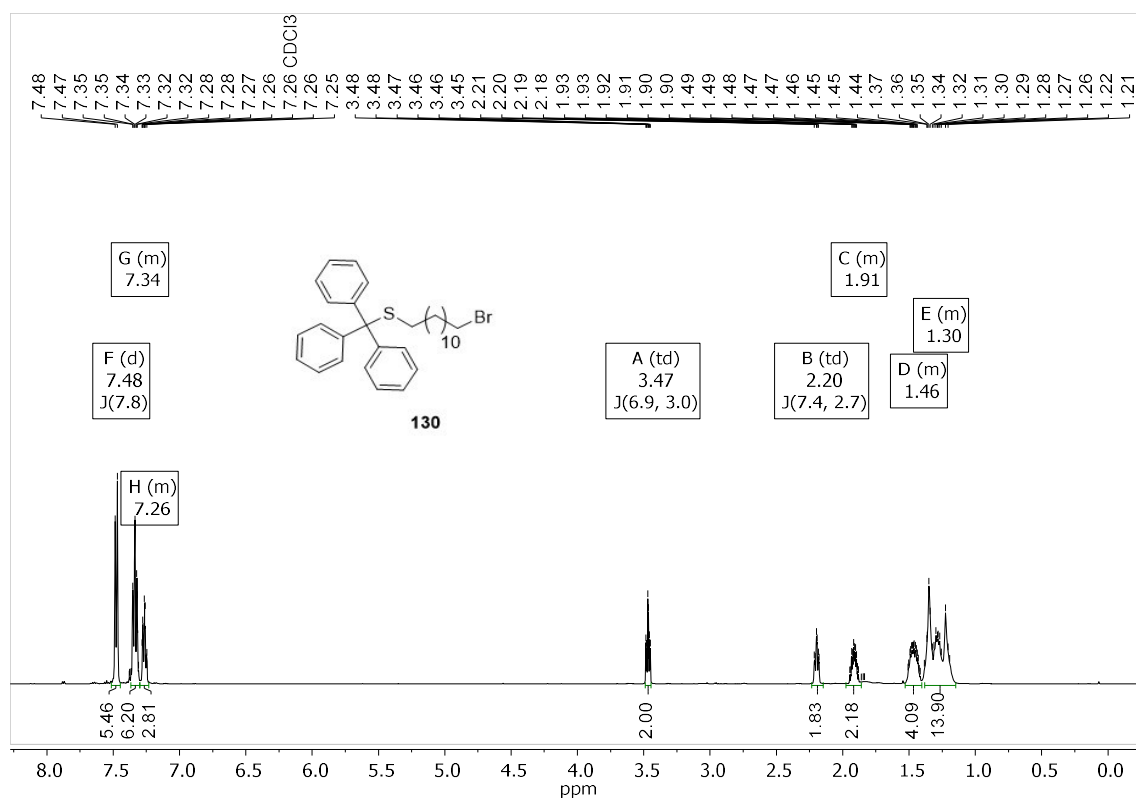
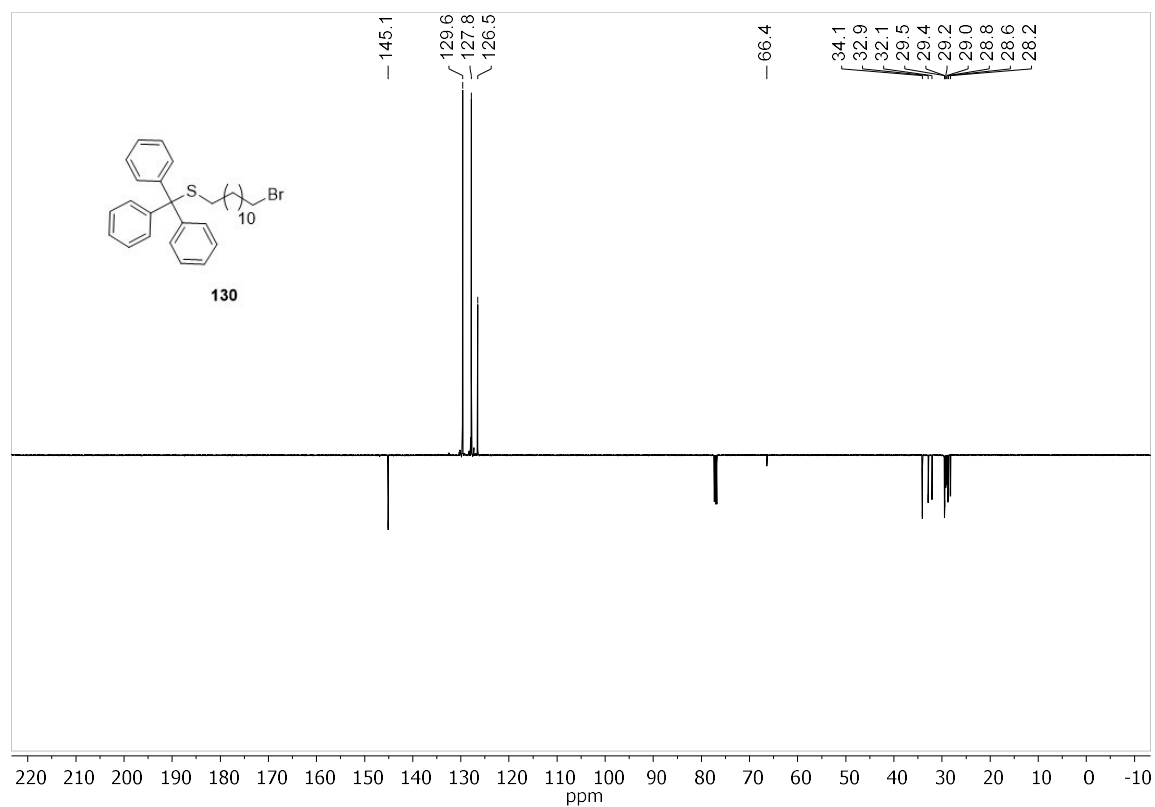


Abbildung 219: ¹³C-NMR-Spektrum von *Tert*-butyl (4-(12-(acetylsulfanyl)dodecyl)-7,10-bis(2-*tert*-butoxy-2-oxoethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-yl)-acetat (**124**) in MeOD-d₃ bei 126 MHz.

Abbildung 220: ^1H -NMR-Spektrum von 12-Bromo-1-(S-trityl)mercaptododecan (**130**) in CDCl_3 bei 500 MHz.Abbildung 221: ^{13}C -NMR-Spektrum von 12-Bromo-1-(S-trityl)mercaptododecan (**130**) in CDCl_3 bei 126 MHz.

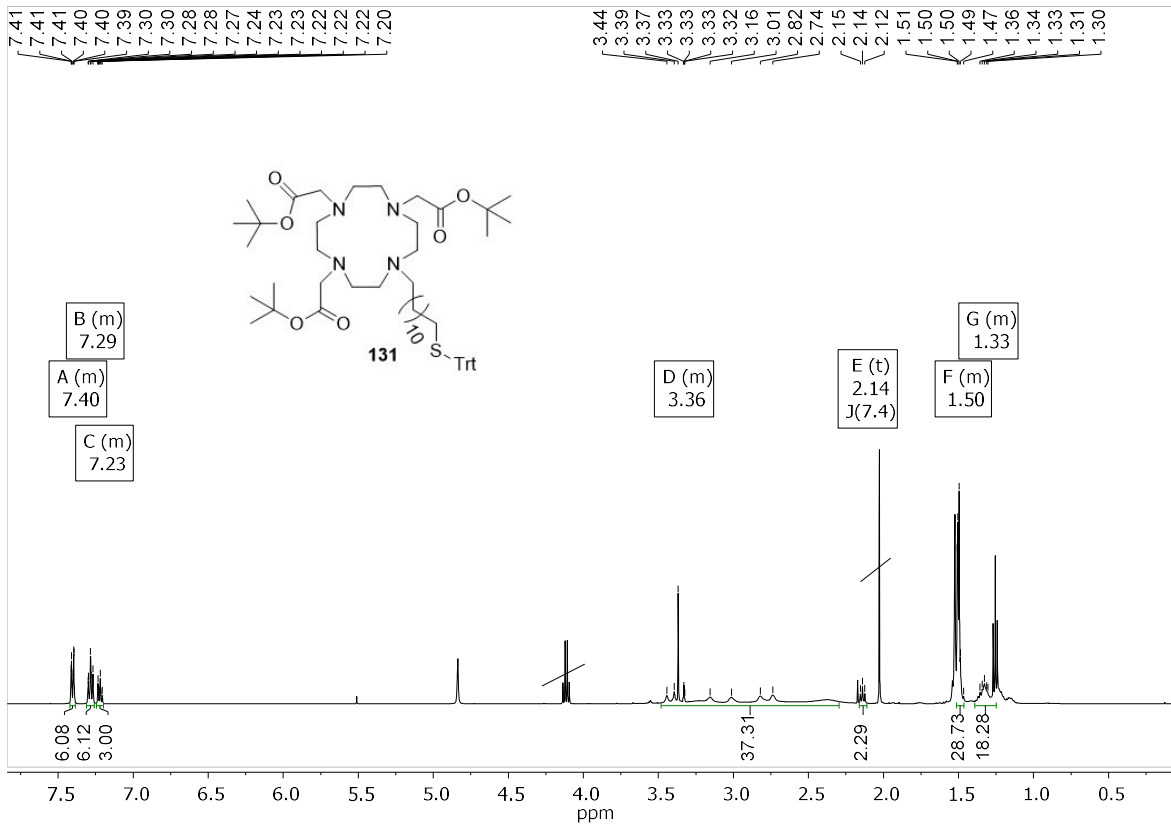


Abbildung 222: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von *tert*-butyl (4,10-bis(2-*tert*-butoxy-2-oxoethyl)-7-(12-(tritylsulfanyl)dodecyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-yl)-Acetat (**131**) in MeOD-d_3 bei 500 MHz.

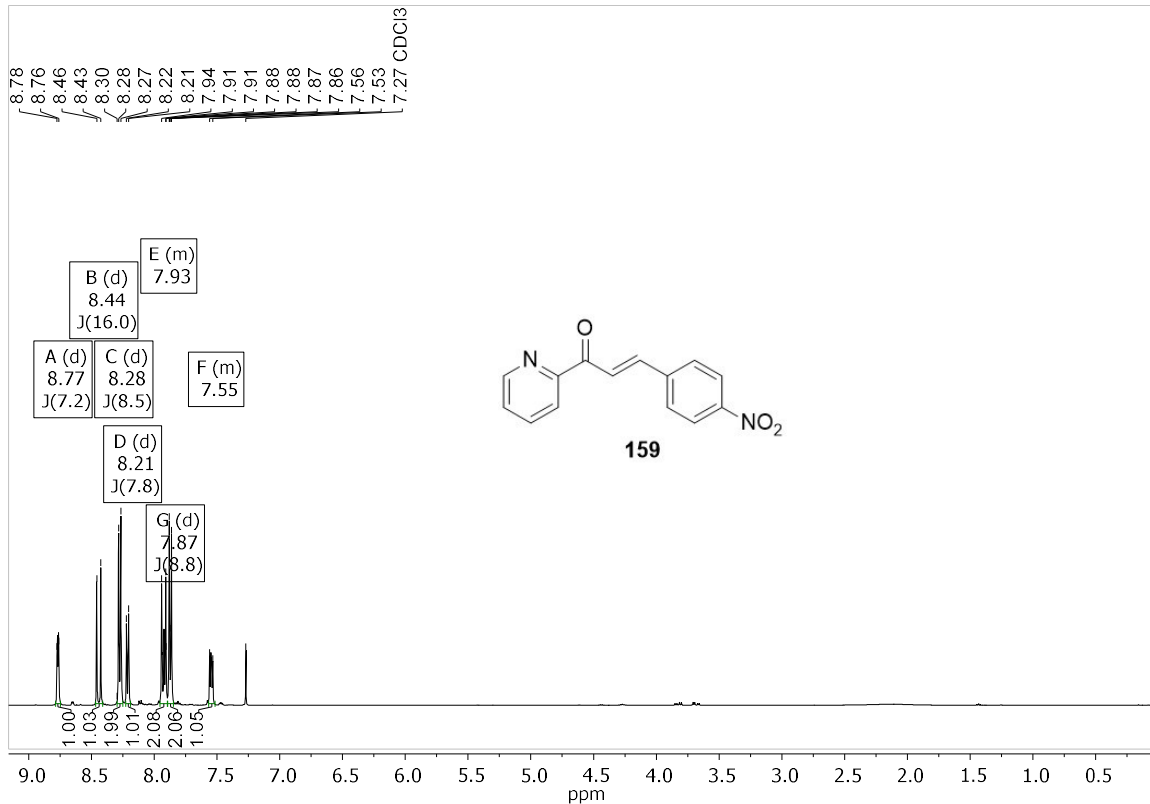


Abbildung 223: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 3-(4-nitrophenyl)-1-(pyridin-2-yl)prop-2-en-1-on (**159**) in CDCl_3 bei 500 MHz.

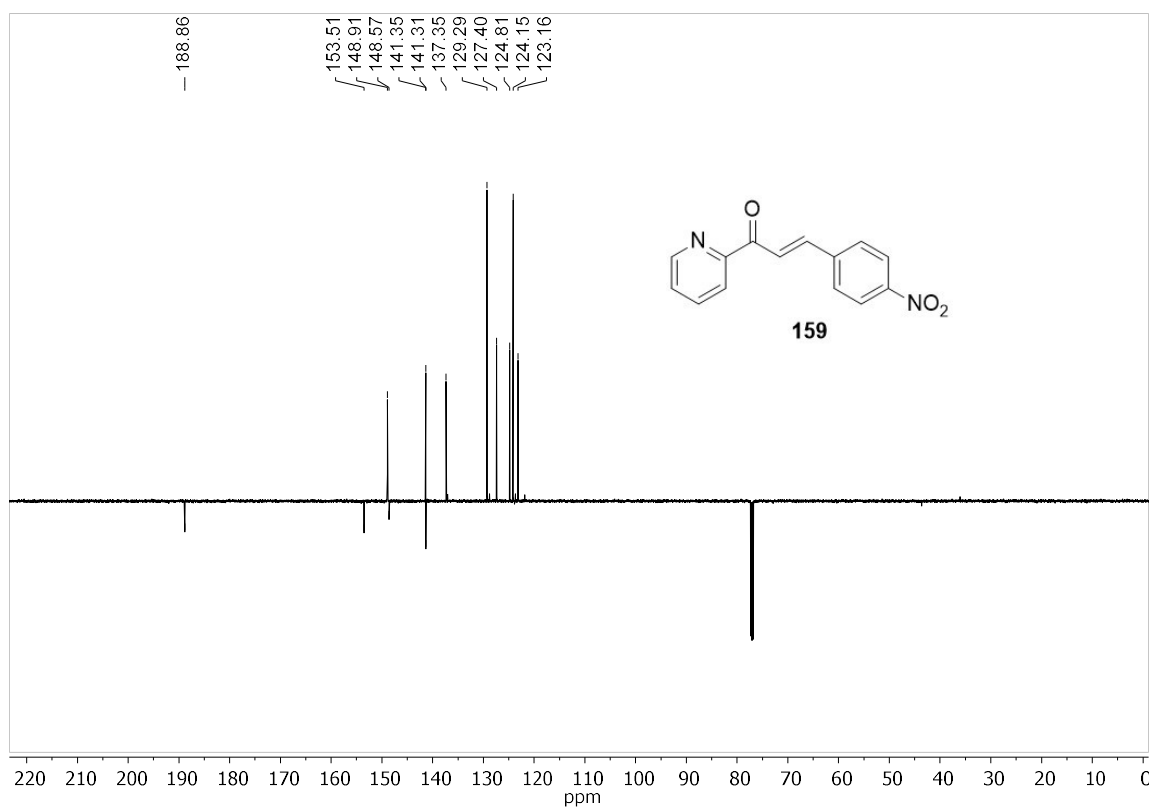


Abbildung 224: ¹³C-NMR-Spektum von 3-(4-nitrophenyl)-1-(pyridin-2-yl)prop-2-en-1-on (**159**) in CDCl₃ bei 126 MHz.

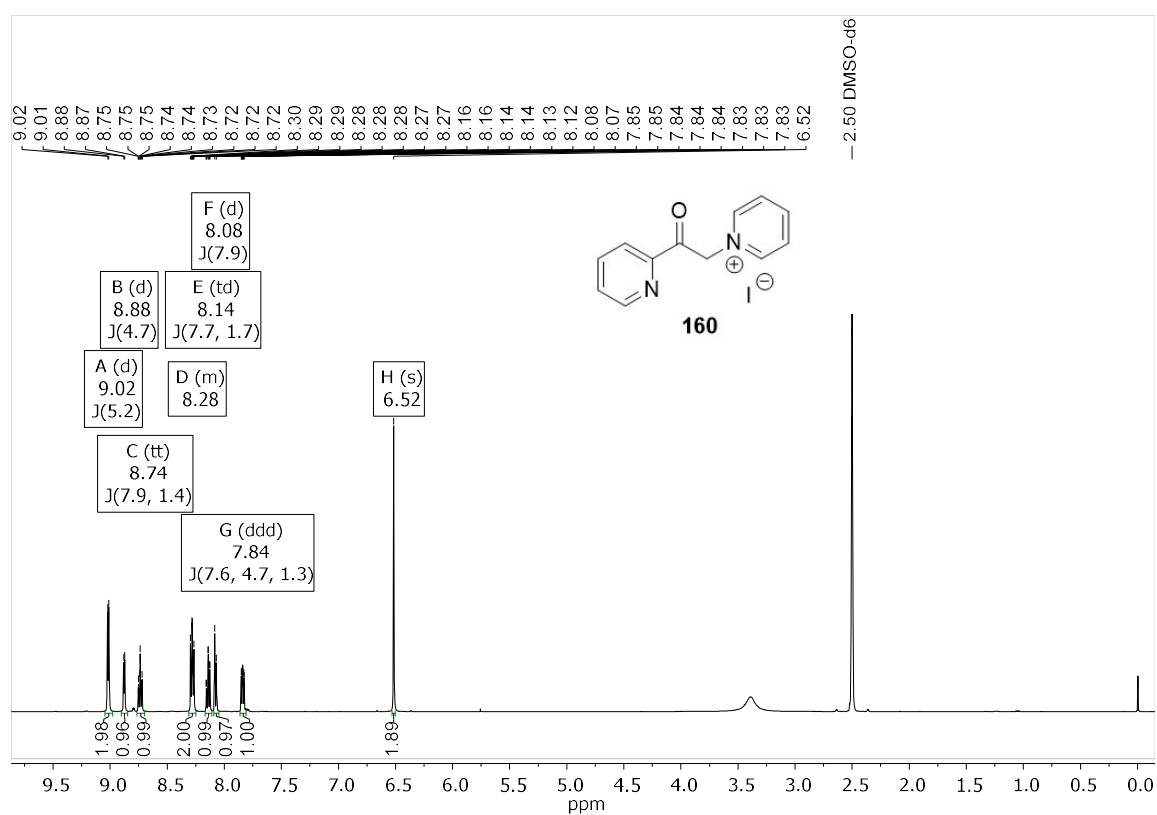


Abbildung 225: ¹H-NMR-Spektum von 1-(2-oxo-2-(pyridin-2-yl)ethyl)pyridinium Iodid (**160**) in DMSO-D₆ bei 500 MHz.

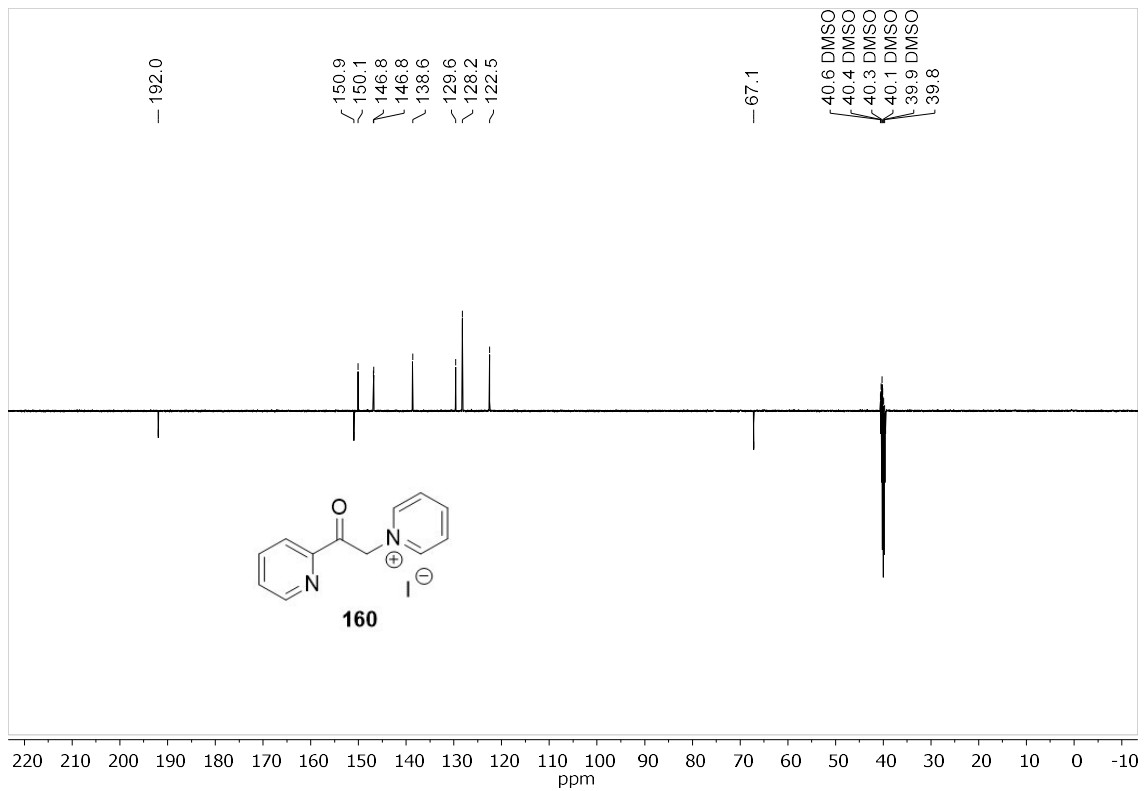


Abbildung 226: ^{13}C -NMR-Spektrum von 1-(2-oxo-2-(pyridin-2-yl)ethyl)pyridinium Iodid (**160**) in DMSO-d_6 bei 126 MHz.

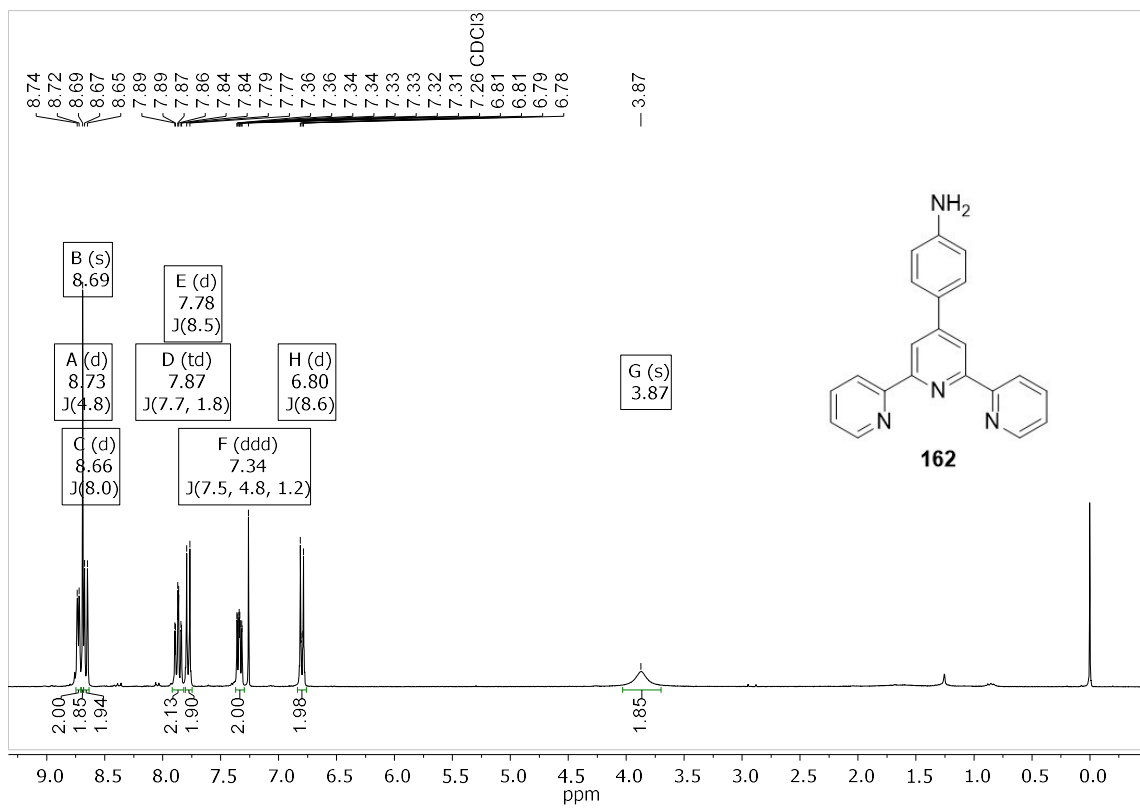


Abbildung 227: ^1H -NMR-Spektrum von 4-(2,6-di(pyridin-2-yl)pyridin-4-yl)-Anilin (**162**) in CDCl_3 bei 300 MHz.

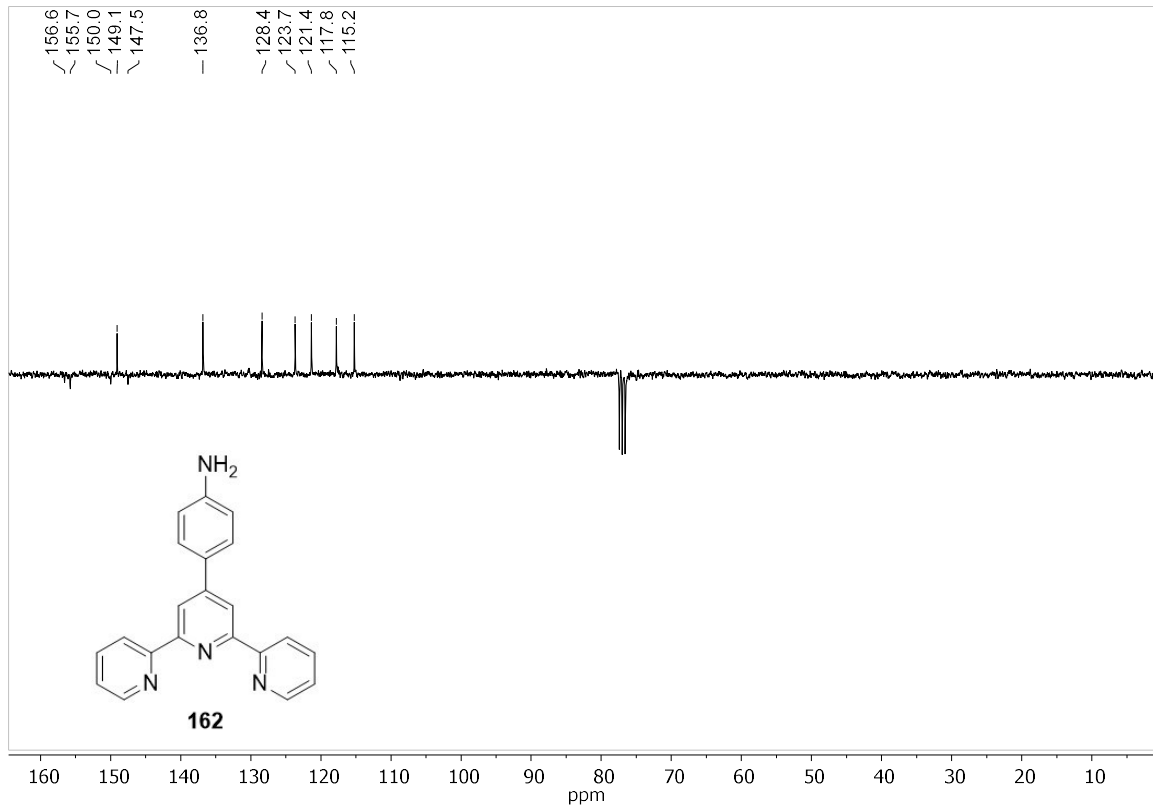


Abbildung 228: ¹³C-NMR-Spektrum von 4-(2,6-di(pyridin-2-yl)pyridin-4-yl)-Anilin (**162**) in CDCl₃ bei 75 MHz.

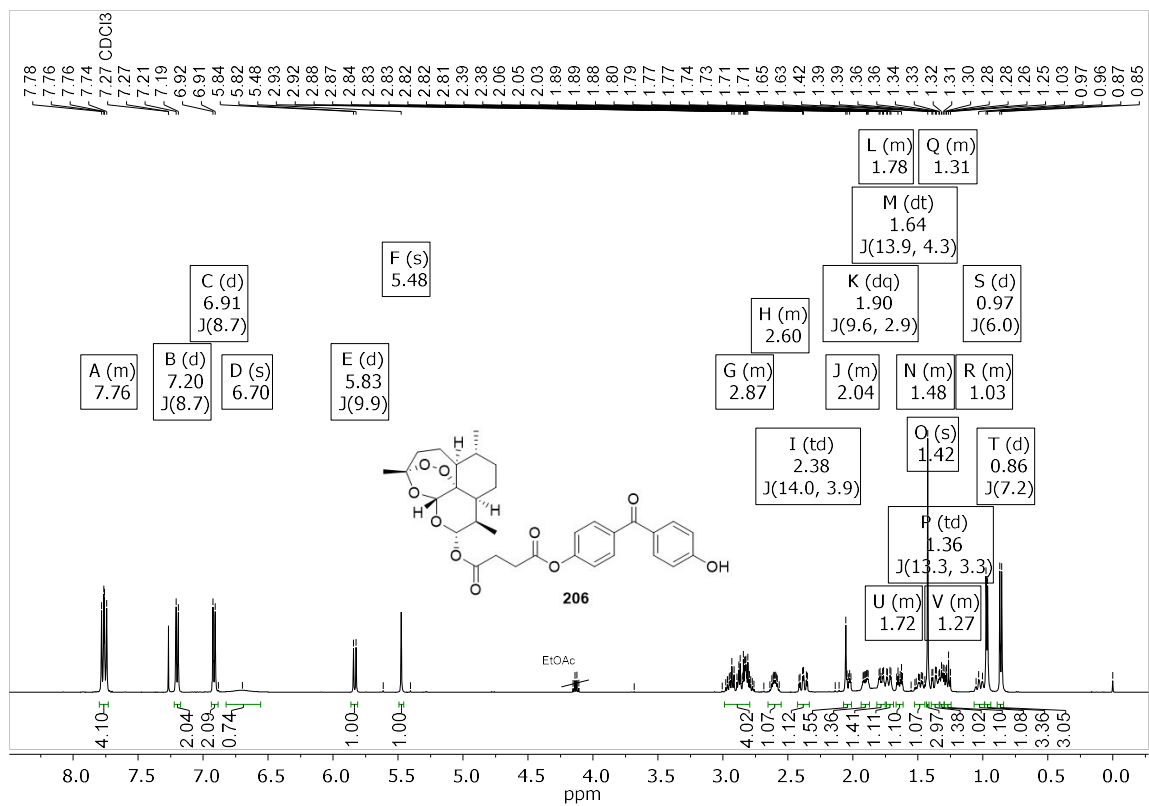
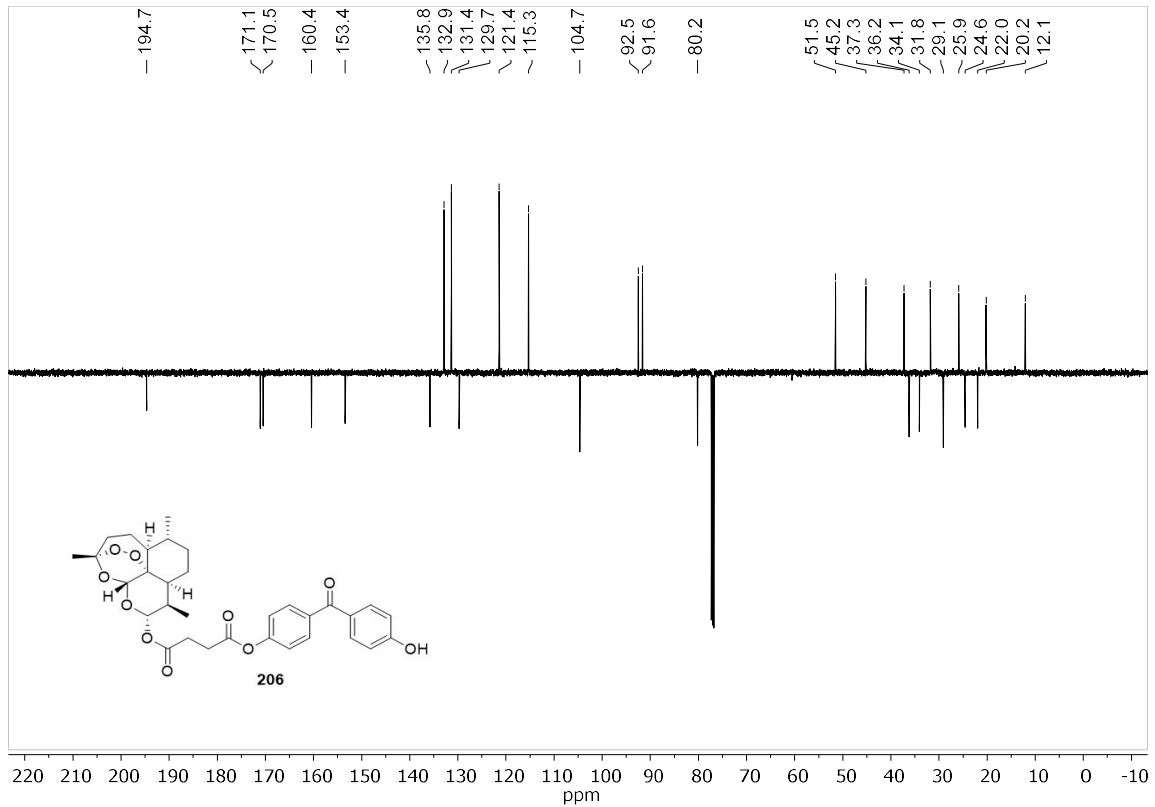
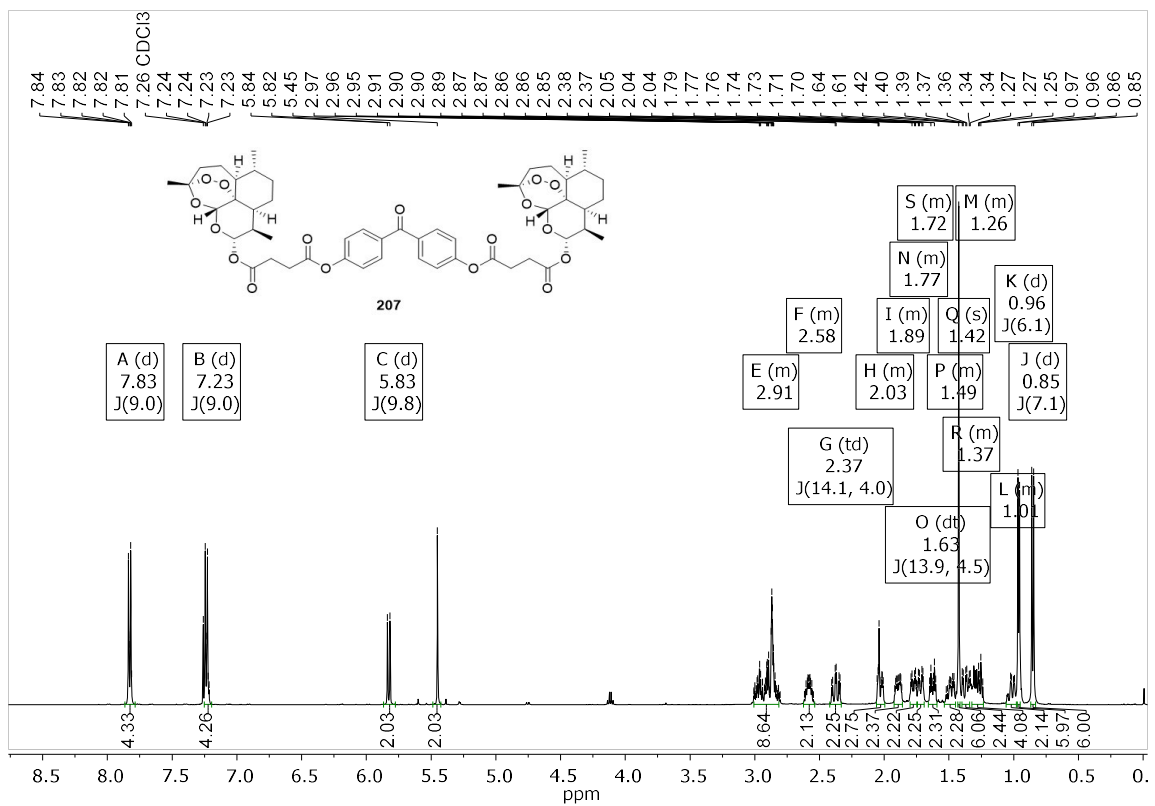
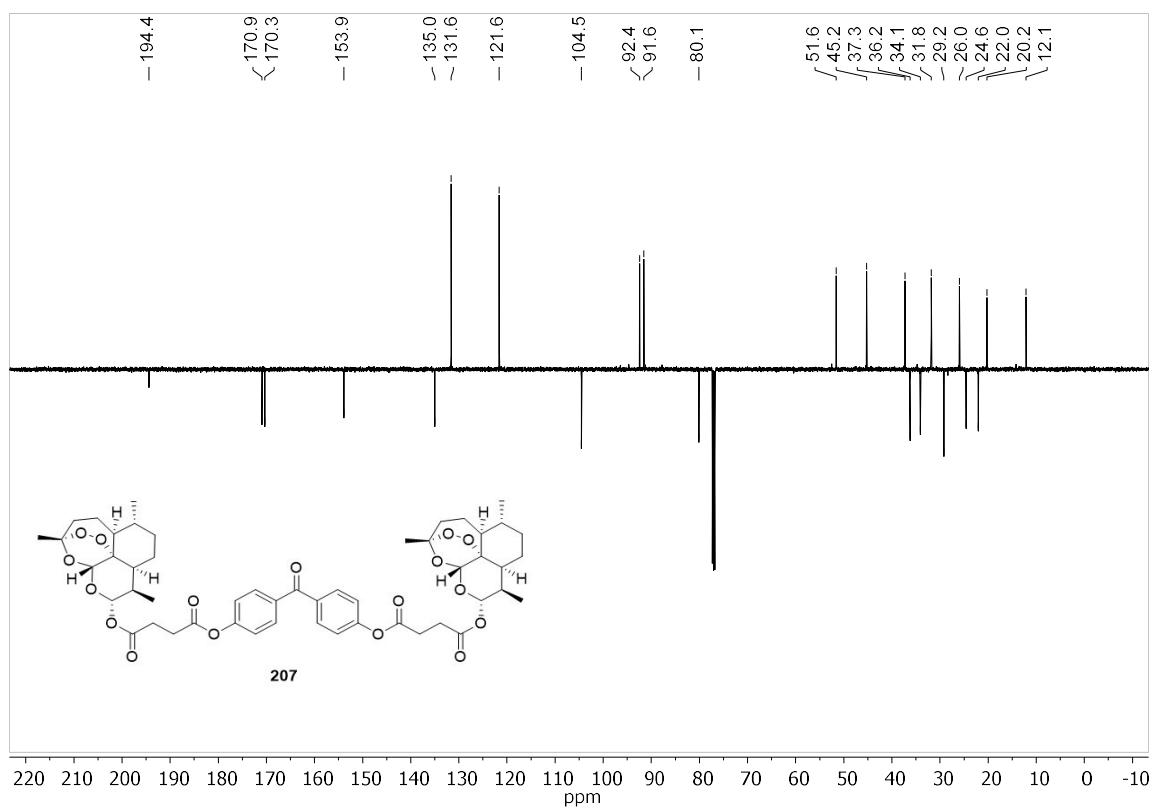
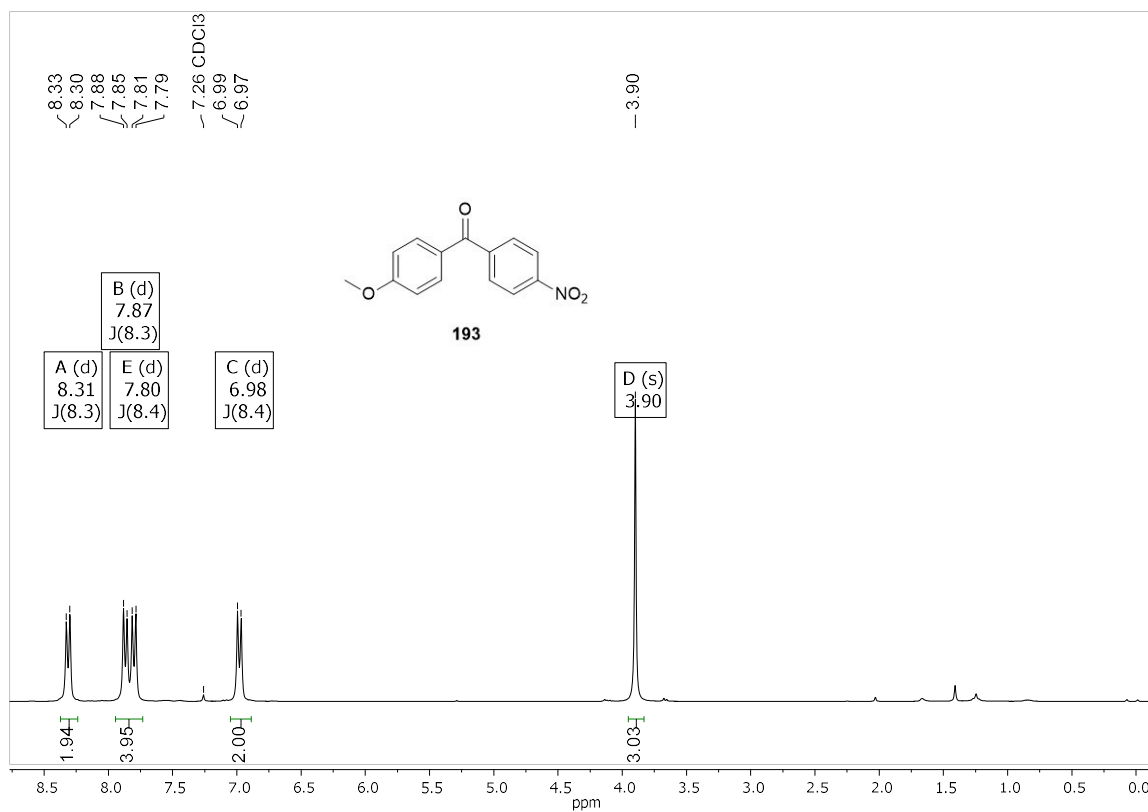
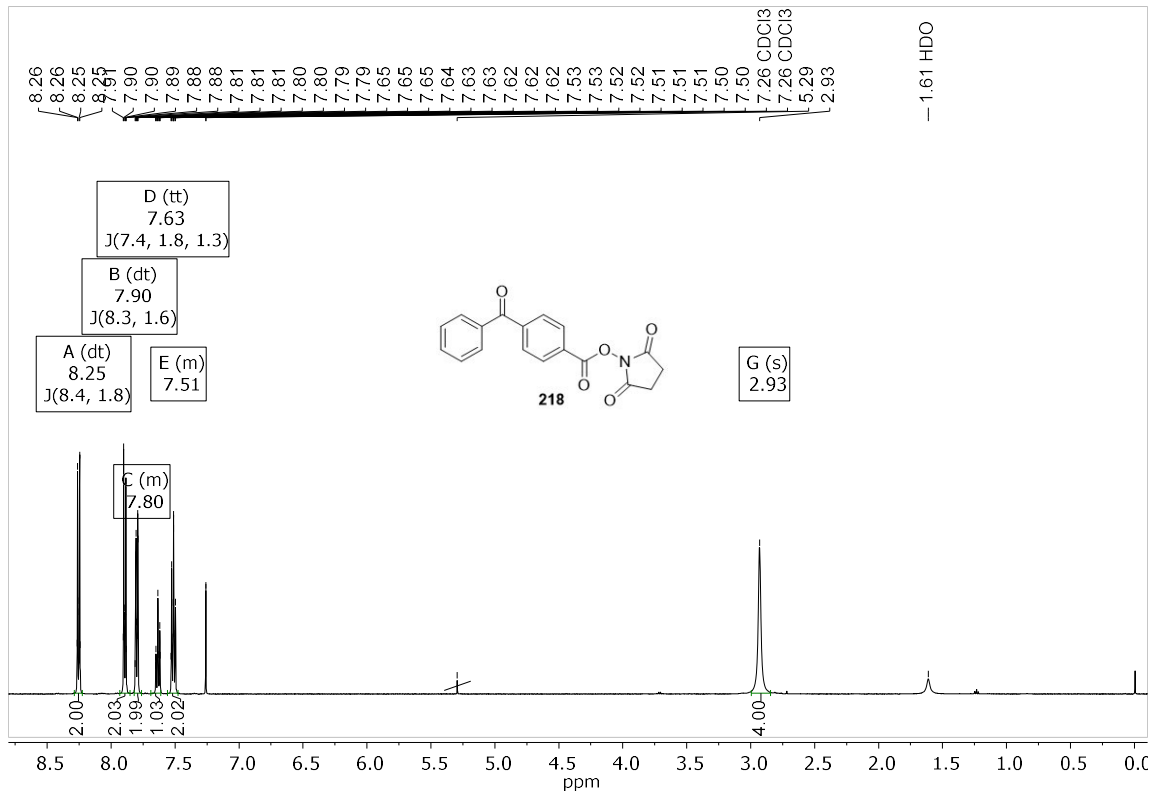
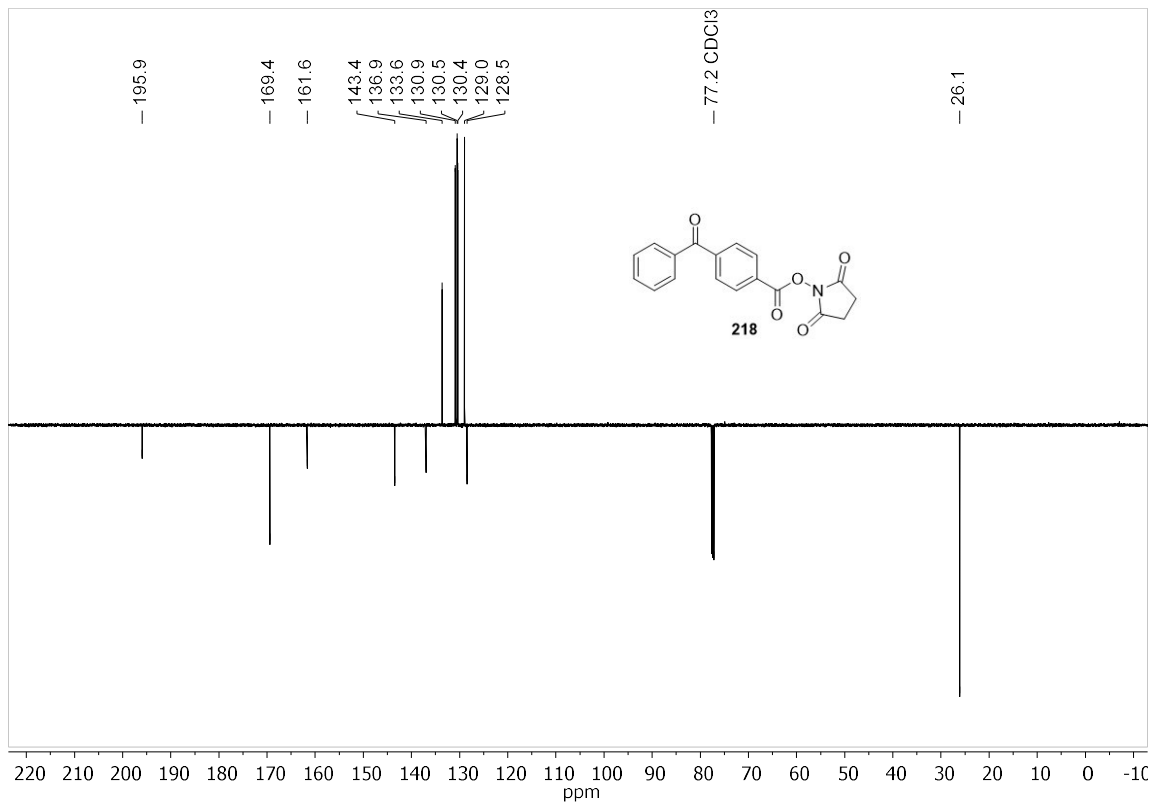


Abbildung 229: ¹H-NMR-Spektrum von Diade **206** CDCl₃ bei 500 MHz.

Abbildung 230: ¹³C-NMR-Spektrum von Diade **206** in CDCl₃ bei 126 MHz.Abbildung 231: ¹H-NMR-Spektrum von Triade **207** in CDCl₃ bei 500 MHz.

Abbildung 232: ¹³C-NMR-Spektrum von Triade 207 in CDCl₃ bei 126 MHz.Abbildung 233: ¹H-NMR-Spektrum von (4-Methoxyphenyl)(4-nitrophenyl)-Methanon (193) in CDCl₃ bei 300 MHz.

Abbildung 234: ¹H-NMR-Spektrum von 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl 4-benzoylbenzoat (**218**) in CDCl₃ bei 500 MHz.Abbildung 235: ¹³C-NMR-Spektrum von 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl 4-benzoylbenzoat (**218**) in CDCl₃ bei 125 MHz.

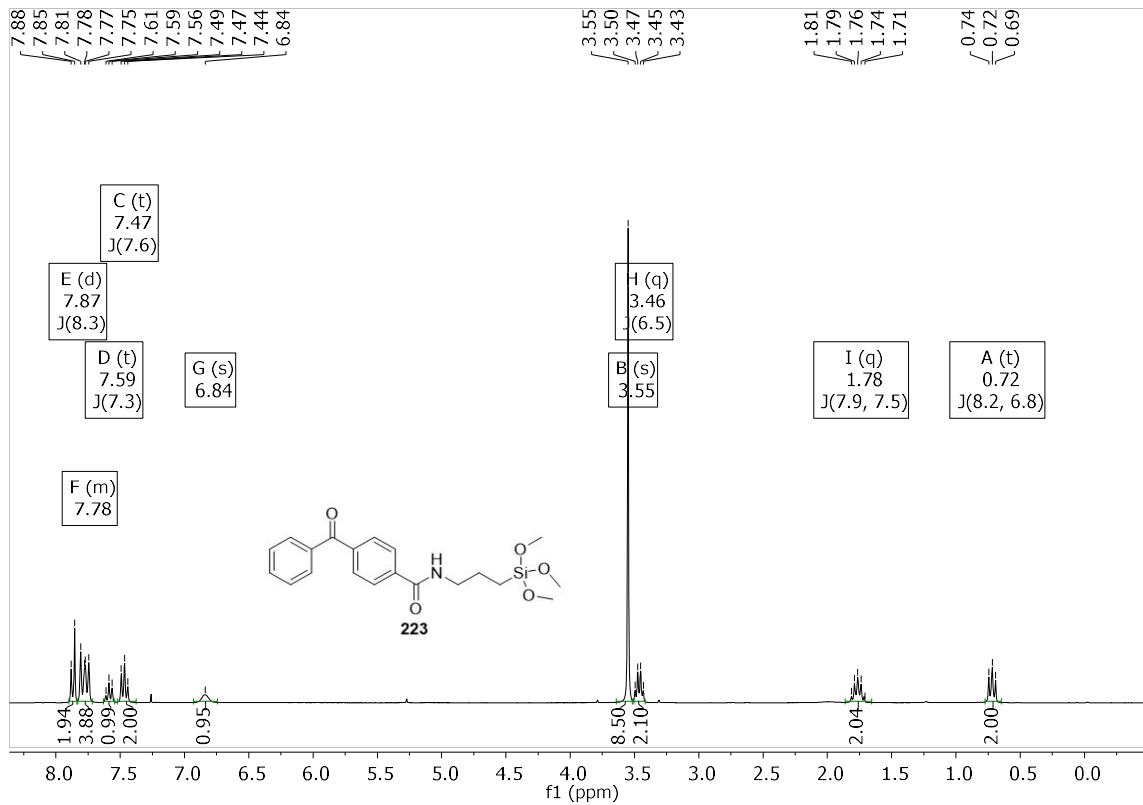


Abbildung 236: ^1H -NMR-Spektrum von 4-Benzoyl-*N*-(3-(trimethoxysilyl)propyl)-Benzamid (**223**) in CDCl_3 bei 300 MHz.

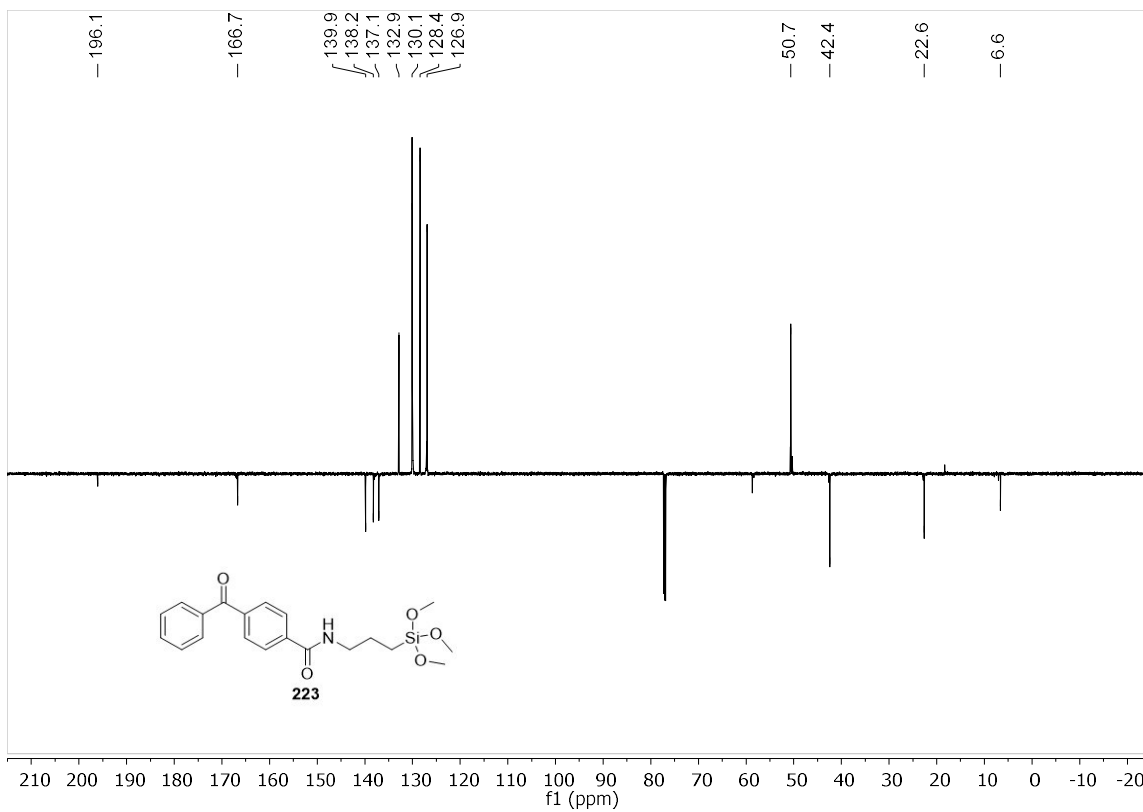
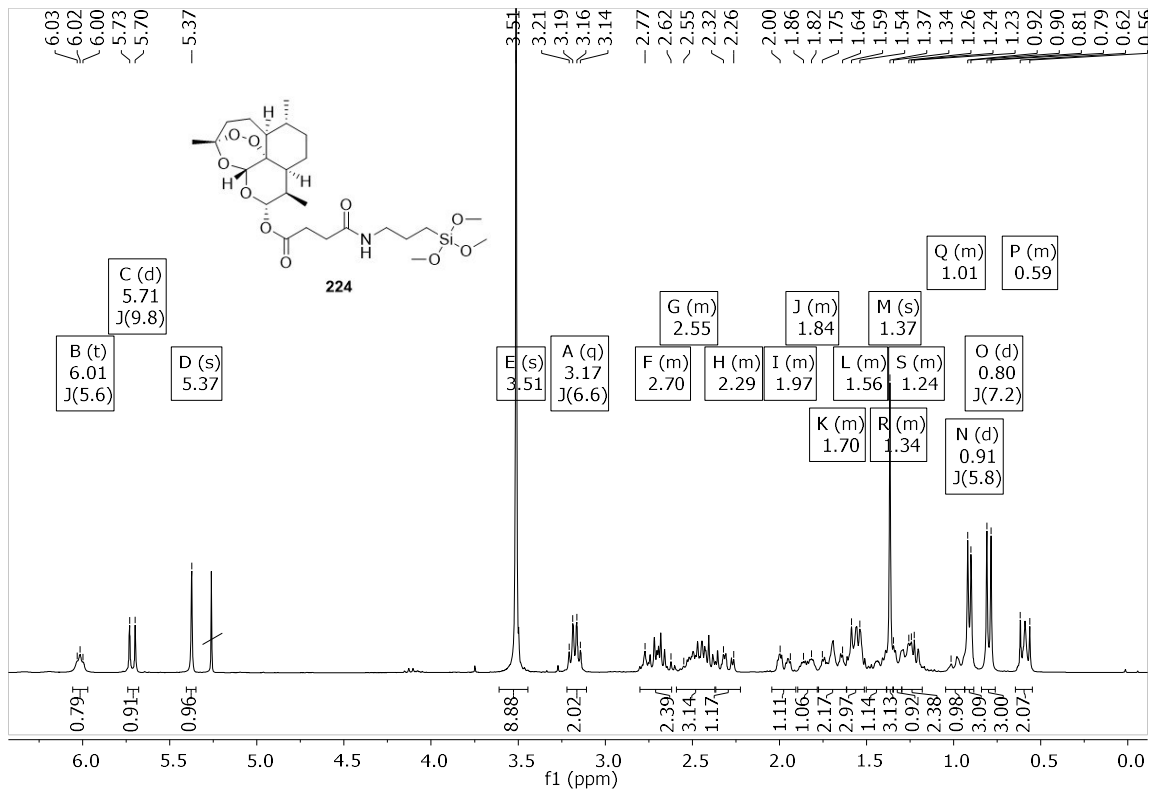
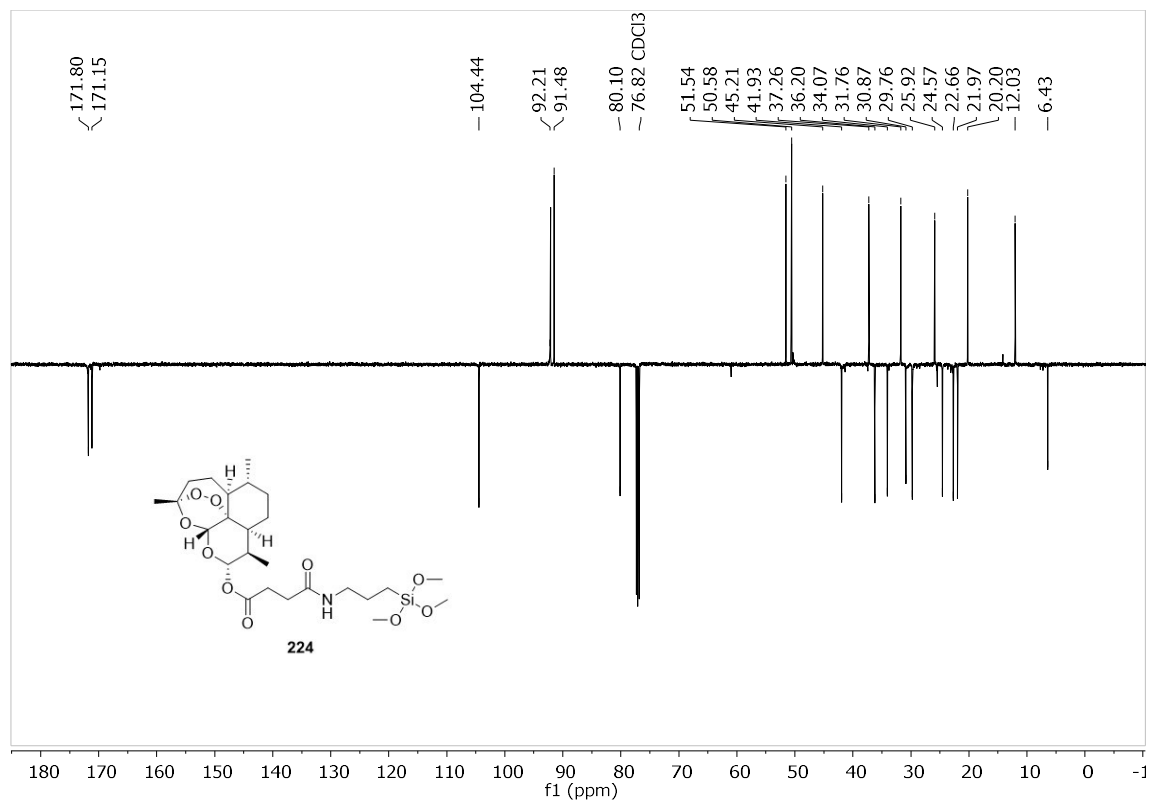


Abbildung 237: ^{13}C -NMR-Spektrum von 4-Benzoyl-*N*-(3-(trimethoxysilyl)propyl)-Benzamid (**223**) in CDCl_3 bei 151 MHz.

Abbildung 238: ¹H-NMR-Spektrum der Verbindung **224** in CDCl₃ bei 500MHz.Abbildung 239: ¹³C-NMR-Spektrum von Verbindung **224** in CDCl₃ bei 126MHz.

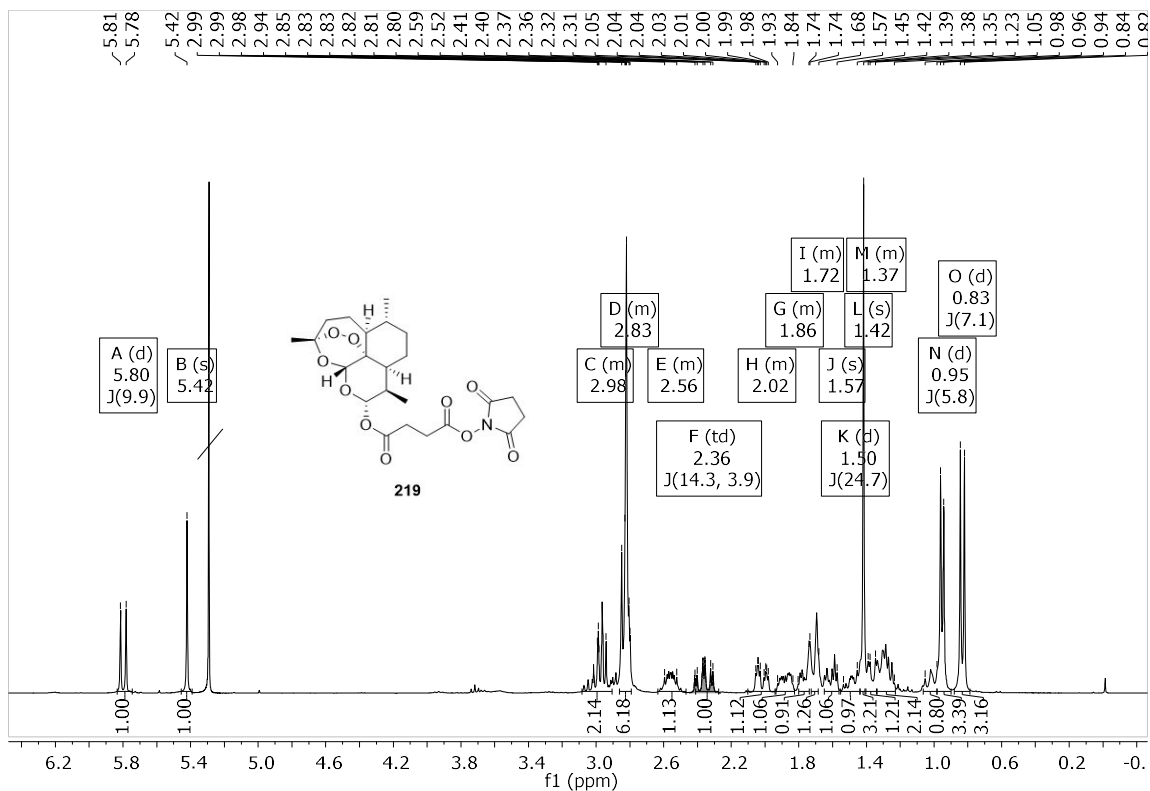


Abbildung 240: ¹H-NMR-Spektrum von NHS-Ester **219** in CDCl₃ bei 300 MHz.

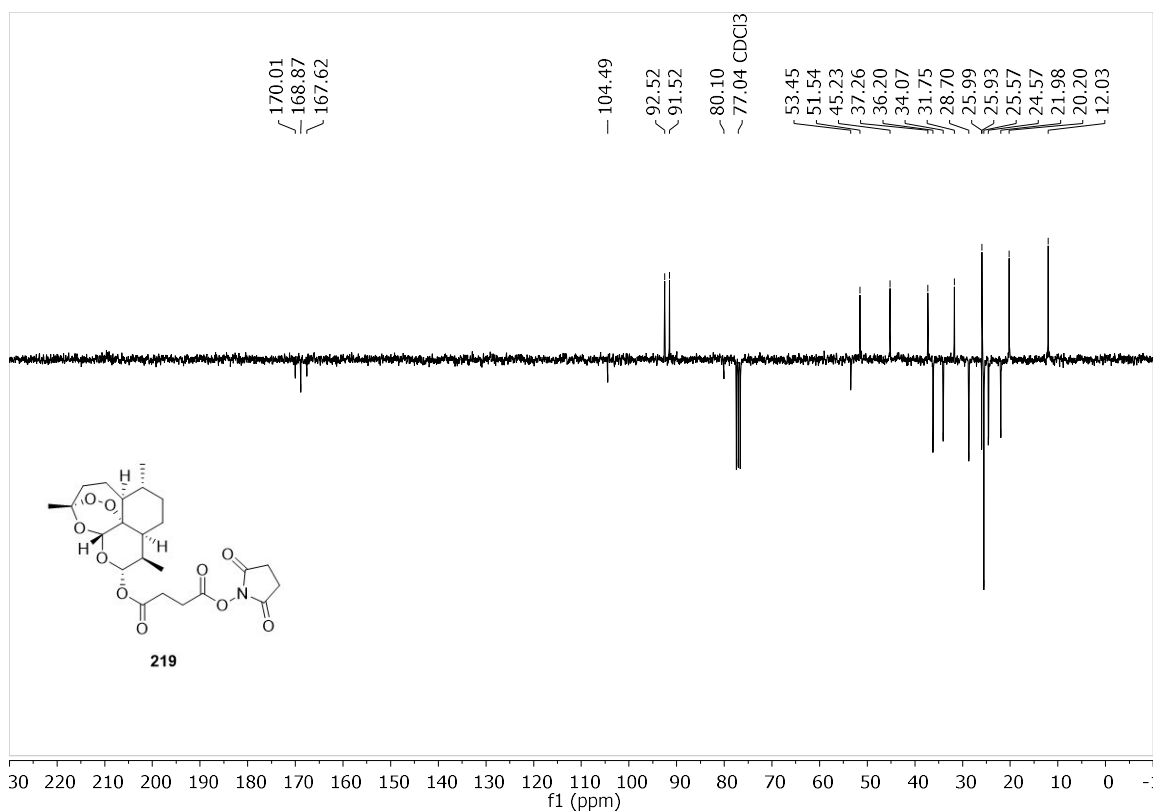
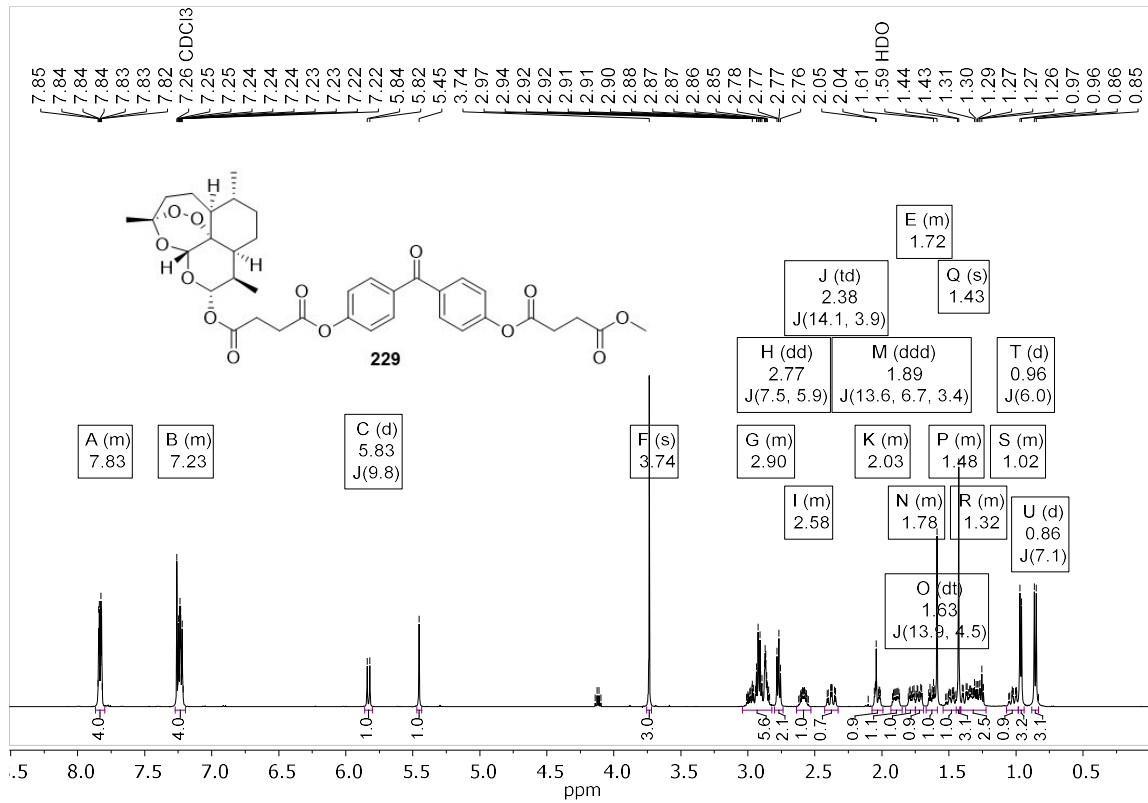
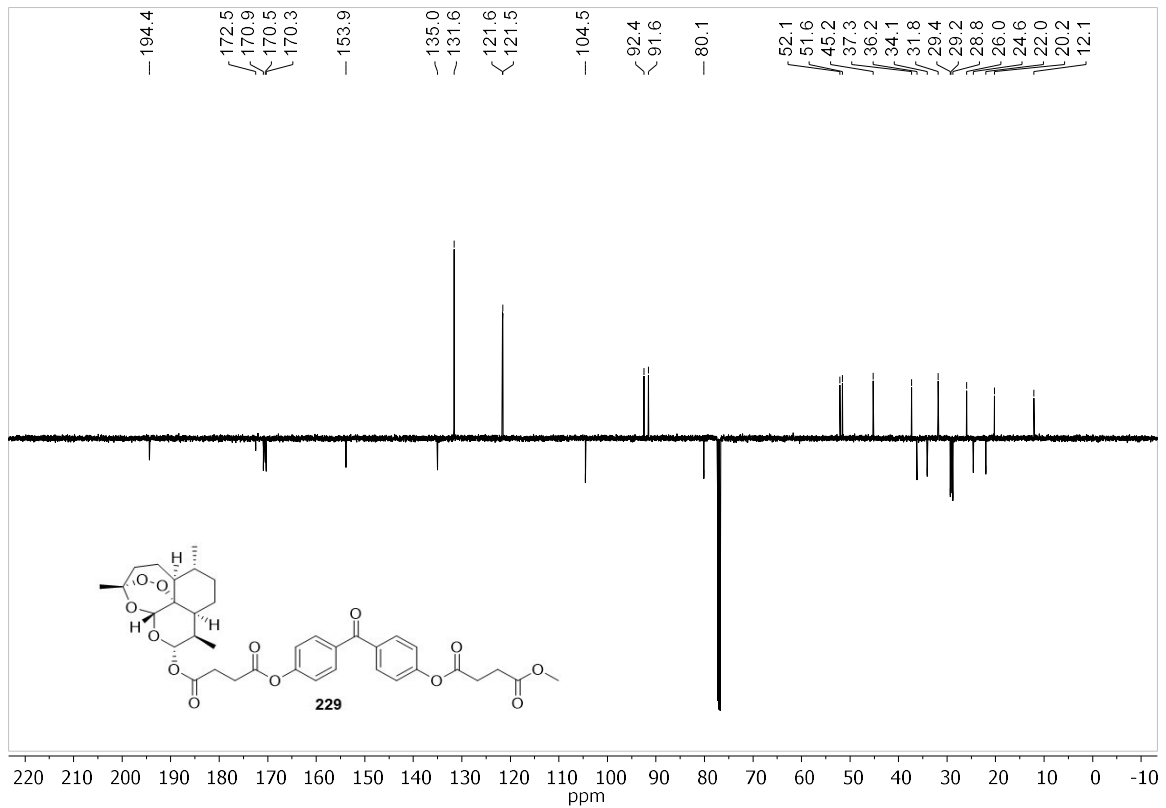
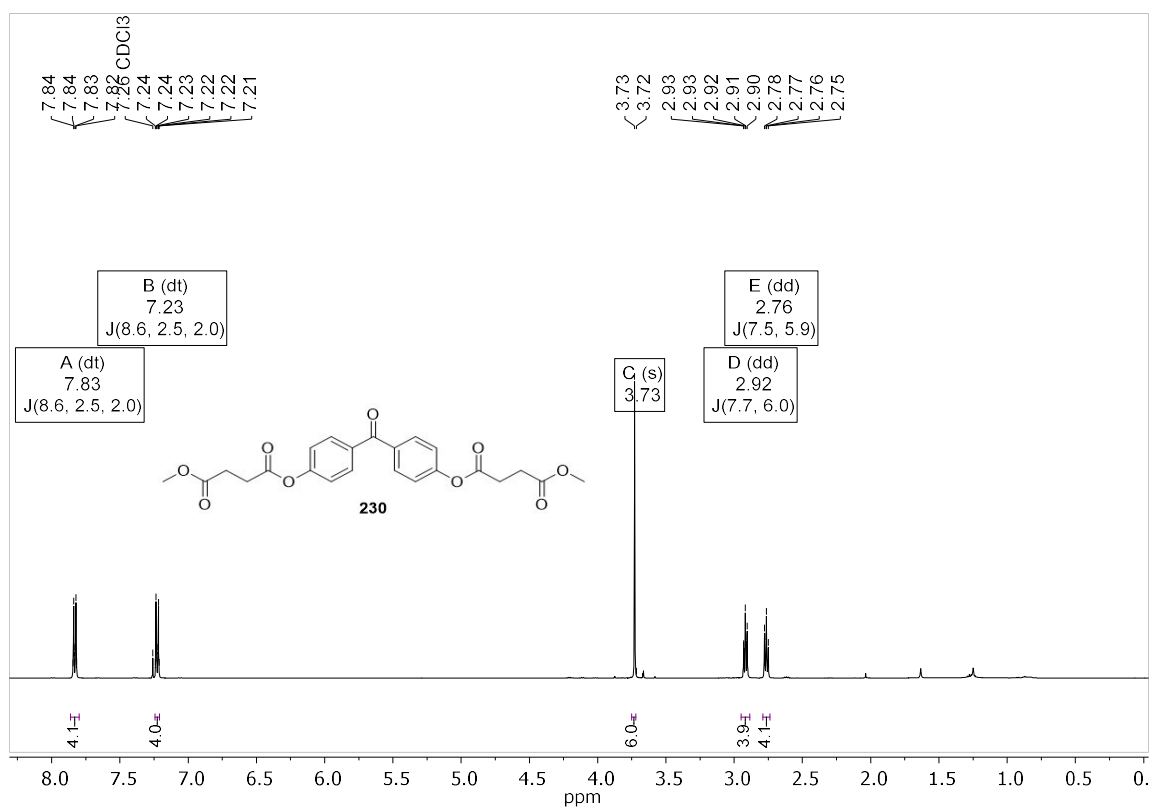
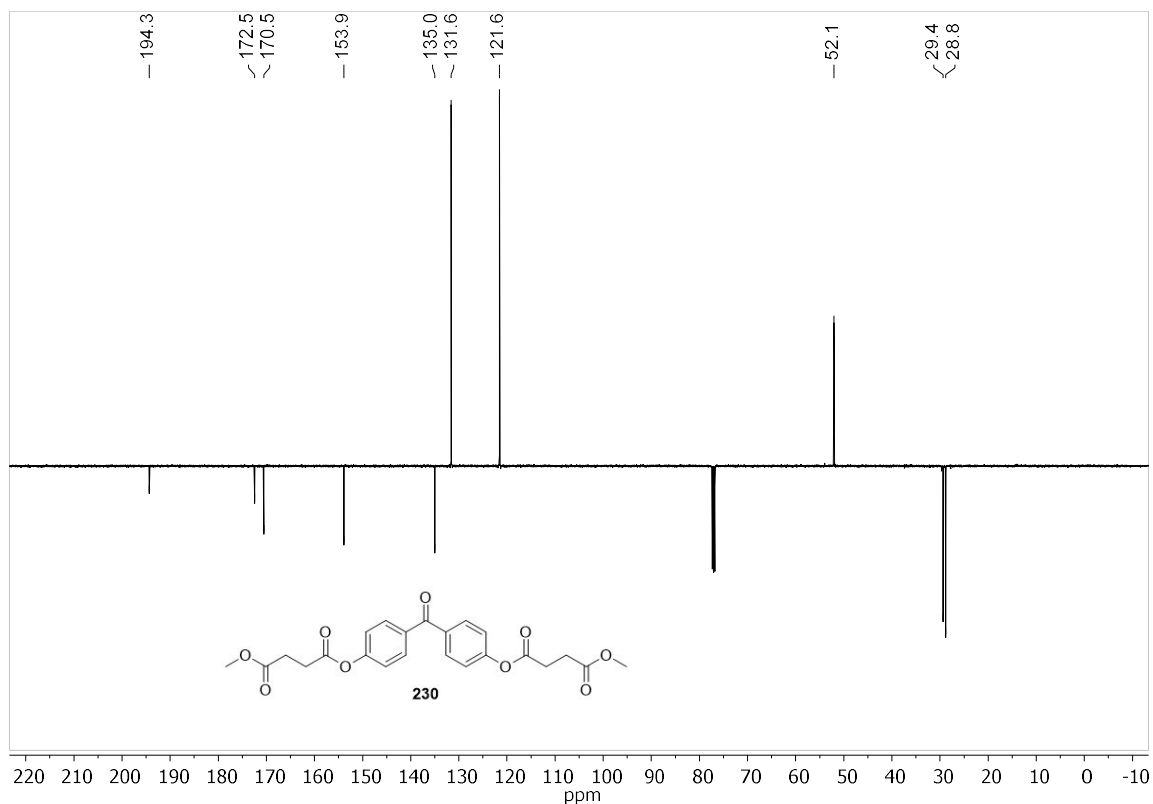


Abbildung 241: ¹³C-NMR-Spektrum von NHS-Ester **219** in CDCl₃ bei 75 MHz.

Abbildung 242: ¹H-NMR-Spektrum von Methyl ester **229** bei 500 MHz in CDCl₃.Abbildung 243: ¹³C-NMR-Spektrum von Methyl ester **229** bei 126 MHz in CDCl₃.

Abbildung 244: ¹H-NMR-Spektrum von Methyl ester **230** bei 500 MHz in CDCl₃.Abbildung 245: ¹³C-NMR-Spektrum von Methyl ester **230** bei 126 MHz in CDCl₃.

9. Erklärung zu Dissertation

gemäß der Promotionsordnung vom 12. März 2020

„Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig und ohne die Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel und Literatur angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten und nicht veröffentlichten Werken dem Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen wurden, sind als solche kenntlich gemacht. Ich versichere an Eides statt, dass diese Dissertation noch keiner anderen Fakultät oder Universität zur Prüfung vorgelegen hat; dass sie - abgesehen von unten angegebenen Teilpublikationen und eingebundenen Artikeln und Manuskripten - noch nicht veröffentlicht worden ist sowie, dass ich eine Veröffentlichung der Dissertation vor Abschluss der Promotion nicht ohne Genehmigung des Promotionsausschusses vornehmen werde. Die Bestimmungen dieser Ordnung sind mir bekannt. Darüber hinaus erkläre ich hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten der Universität zu Köln gelesen und sie bei der Durchführung der Dissertation zugrundeliegenden Arbeiten und der schriftlich verfassten Dissertation beachtet habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen. Ich versichere, dass die eingereichte elektronische Fassung der eingereichten Druckfassung vollständig entspricht.“

Posterpräsentationen:

Pacificchem in Honolulu als Hybrid-Veranstaltung **2021**: „Utilizing Cherenkov Radiation as Light Source to induce PDT: An Idea for Theragnostic Tumor Research“

28. Lecture Conference on Photochemistry in Düsseldorf **2022**: „Cherenkov Radiation as Light Source for PDT of deep seated tumors“

28th PhotoIUPAC Symposium on Photochemistry in Amsterdam **2022**: „Cherenkov Radiation as Light Source for PDT of deep seated tumors“

Alle Primärdaten dieser Arbeit wurden digital auf einem Datenträger abgesichert.

Köln, 30.04.2023

Ort, Datum



Unterschrift

10. Lebenslauf



Carolina Fendinger

PERSÖNLICHE DATEN

Geboren: 04.01.1995 /
Bergisch Gladbach
Familienstand: ledig

Grünebergstr. 27
51103 Köln

01736365304
carolinafendinger@gmail.com



SPRACHEN

Deutsch: Muttersprache
Englisch: verhandlungssicher
Französisch: Grundkenntnisse
Spanisch: Grundkenntnisse

EDV-KENNTNISSE

Microsoft Office
Mestrelab Mnova
ChemOffice
Scifinder, Reaxys



KERNKOMPETENZEN

- ❖ schnelle Auffassungsgabe komplizierte Sachverhalte zu verstehen
- ❖ Ziel- & teamorientierte Vorgehensweise



BERUFLICHER WERDEGANG

12/2019– heute
Wissenschaftliche Mitarbeiterin
Department für Chemie, Universität zu Köln.

- ❖ Organisation und Leitung von Studierenden im Laborpraktikum

09/2018 – 11/2018
Praktikum Covestro Deutschland AG
im Bereich Basic Chemicals



AUSBILDUNG

12/2019– heute
Promotion
Organische Chemie, Universität zu Köln, Arbeitsgruppe Axel G. Griesbeck

05/2017– 09/2019
Master of Science
Chemie, Universität zu Köln, Note: 1.3.
"¹⁸F-Radiolabeling of aluminum *meso*-tetraphenylporphyrin and the effect of *Cherenkov* radiation-induced singlet oxygen generation"

10/2013– 05/2017
Bachelor of Science
Chemie, Universität zu Köln, Note: 2.3.
"Diastereoselektivität bei der Photooxygenierung von chiralen Lithium-Allylalkoholaten"

08/2005– 06/2013
Abitur
Gymnasium Herkenrath, Note 2.3.
Allgemeine Hochschulreife

REFERENZ

Prof. Dr. Axel Griesbeck
Department für Chemie
Universität zu Köln
griesbeck@uni-koeln.de
+49 221 470 3083



VERÖFFENTLICHUNGEN

„Spiro-fused and Annulated 1,2,4-Trioxepane-, 1,2,4-Trioxocane-, and 1,2,4-Trioxonane-Cyclohexadienones: Cyclic Peroxides with Unusual Ring Conformation Dynamics“, A. Eske, S. Ecker, C. Fendinger, B. Goldfuss, M. Ionen, J. Lefarth, J.-M. Neudörfl, M. Spilles, A. G. Griesbeck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13770-13774.

„Two Useful Directing Modes in Singlet Oxygen Reactivity: Electrostatic Effects in the Ene Reaction with Allylic Alcoholates and a Chemoselectivity Change with α -Alkoxy Michael Esters“, M. Kleczka, D. But, D. Dylong, C. Fendinger, V. Marmann, C. Wartke, A. G. Griesbeck, *ChemPhotoChem* **2018**, *2*, 964-975.



ZUSATZQUALIFIKATIONEN

- Teilnahme am Seminar "Applied Industrial Innovation Management" mit Karsten Danielmeier, Covestro AG
- GMP-Grundlagenkurs, (August 2021) (mit Zertifikat)
- Teilnahme am Seminar "Chemical Industry" mit Frank Schneider, IMCD Deutschland GmbH (September 2021)
- Betriebswirtschaftslehre für Chemiker, GDCh-Kurs mit Zertifikat (März 2023)



INTERESSEN & HOBBYS

Köln, 30.04.2023
Carolina Fendinger



Fahrrad fahren



Fitness



Wandern



Kochen