

**Untersuchung der koordinationschemischen
Eigenschaften potentieller Eisenchelatoren auf
der Basis des Wirkstoffs Deferasirox**

Dissertation

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

Von

M. Sc. Fabian Löffler

Saarbrücken 2018

Tag des Kolloquiums: 25.05.2018

Dekan: Prof. Dr. Guido Kickelbick

Berichterstatter: Prof. Dr. Kaspar Hegetschweiler

Prof. Dr. Andreas Speicher

Vorsitz: Prof. Dr. Johann Jauch

Akademischer Mitarbeiter: Dr. Andreas Rammo

Die Experimente zur vorliegenden Dissertationsschrift wurden im Zeitraum von Februar 2014 bis Dezember 2017 unter der Leitung von Prof. Dr. K. Hegetschweiler im Fachbereich der Anorganischen Chemie an der Universität des Saarlandes durchgeführt.

Ich bedanke mich

bei Prof. Dr. Kaspar Hegetschweiler für die hervorragende Betreuung während der Dissertation und für sein reges Interesse an meiner Arbeit

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

bei Jan Bernarding für die unzähligen Tipps, Anregungen und Diskussionen, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben

bei meinen Vertiefungspraktikanten Frederik Walte, Thomas Klein und Bastian Oberhausen

bei Dr. Volker Huch für das Messen der Einkristalle sowie Dr. Bernd Morgenstern für das Verfeinern der Kristallstrukturen

bei Susanne Harling für das Messen der Elementaranalysen

bei Dr. Bernd Morgenstern, Jan Bernarding und Simone Riga für die Durchsicht meiner Dissertation

bei meinen Mitdoktoranden Dr. Martin Becker, Dr. Philipp Altenhofer, Angela Klein, Dr. Matthias Basters, Michael Weibert, Sergej Gisbrecht, Jan Bernarding, Tim Scharding, Roland Serwas, Mateusz Piontek und Tanja Klein für das super Arbeitsklima während dieser Dissertation

bei meinen Freunden, die mir einen guten Ausgleich zum chemischen Alltag bieten

bei meiner Familie, insbesondere meiner Mutter Vera, meinem Vater Norbert und meinem Bruder Markus, die mich während des gesamten Studiums unterstützten und die mir dieses Studium überhaupt erst ermöglicht haben

bei meiner Frau Manuela und meinem Sohn Maximilian, die mich an schlechten Tagen immer wieder aufgebaut und immer an mich geglaubt haben

Vielen Dank!!

Inhaltsverzeichnis

I. Liganden- und Abkürzungsverzeichnis

II. Kurzzusammenfassung

III. Abstract

IV. Zusammenfassung

1. Einleitung	1
1.1: Eisenüberladung	1
1.2: Oxidativer Stress	2
1.3: Eisenchelatoren	3
1.3.1: Anforderungen an Eisenchelatoren	3
1.3.2: Klinisch eingesetzte Eisenchelatoren	5
1.3.3: Stand der Forschung	7
1.4: Ziel und Motivation der Arbeit.....	9
2. Ergebnisse und Diskussion	11
2.1: Der Ligand BAY 1675682	11
2.1.1: Strukturaufklärung in Lösung.....	11
2.1.2: Strukturaufklärung im Festkörper	15
2.2: Der Ligand BAY 1806619	18
2.2.1: Strukturaufklärung in Lösung.....	18
2.2.2: Strukturaufklärung im Festkörper	20

Inhaltsverzeichnis

2.3: Der Ligand BAY 1808856	22
2.3.1: Strukturaufklärung in Lösung.....	22
2.3.2: Strukturaufklärung im Festkörper	25
2.4: Der Ligand BAY 2271442	28
2.4.1: Strukturaufklärung in Lösung.....	28
2.4.2: Strukturaufklärung im Festkörper	30
3. Potentiometrische Titrationsen	33
3.1: Bestimmung der pK_s -Werte der Regioisomere BAY 1675682, BAY 1806619 und BAY 1808856	34
3.2: Bestimmung der pK_s -Werte des Liganden BAY 2271442	38
3.2.1: Bestimmung der pK_s -Werte im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.20$	38
3.2.2: Bestimmung der pK_s -Werte im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.18$	40
3.3: Zusammenfassung und Diskussion der pK_s -Werte	41
4. Metallkomplexe	43
4.1: Potentiometrische Titrationsen mit Eisen(III)	43
4.1.1: Komplextitration des Liganden BAY 1675682 mit Eisen(III)	43
4.1.2: Komplextitration des Liganden BAY 1806619 mit Eisen(III)	46
4.1.3: Komplextitration des Liganden BAY 1808856 mit Eisen(III)	51
4.1.4: Komplextitration des Liganden BAY 2271442 mit Eisen(III)	54
4.1.4.1: Titration im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.20$	54
4.1.4.2: Titration im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.18$	58
4.1.5: Zusammenfassung und Diskussion der Eisenkomplexe.....	60
4.2: Potentiometrische Titration des Liganden BAY 2271442 mit den Metallen Aluminium(III), Gallium(III) und Zink(II)	62
4.2.1: Potentiometrische Titration mit Aluminium(III)	62
4.2.2: Potentiometrische Titration mit Gallium(III).....	65

Inhaltsverzeichnis

4.2.3: Potentiometrische Titration mit Zink(II)	68
4.2.4: Vergleich der Stabilitätskonstanten des Liganden BAY 227144. 71	
4.3: Potentiometrische Titration des Liganden BAY 1675682 mit den Metallen Aluminium(III) und Gallium(III)	72
4.4: Potentiometrische Titration des Liganden BAY 1808856 mit den Metallen Aluminium(III), Gallium(III) und Zink(II)	74
4.5: Potentiometrische Titration des Liganden BAY 1806619 mit den Metallen Aluminium(III) und Gallium(III)	76
4.5.1: Potentiometrische Titration des Liganden BAY 1806619 mit Zink(II).....	78
5. Redoxchemie der Eisenkomplexe.....	80
5.1: Redoxchemie der Metallkomplexe in saurer Lösung.....	80
5.2: Redoxchemie der Metallkomplexe in neutraler und alkalischer Lösung...82	
5.2.1: Redoxchemie der Liganden BAY 1675682, BAY 1806619 und BAY 1808856 im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.20$	82
5.2.2: Redoxchemie des Liganden BAY 2271442 im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ sowie in wässriger Lösung ($x_{\text{DMSO}} = 0.00$).....	85
6. Auflöseexperimente	89
6.1: Auflöseexperimente des Liganden BAY 1675682	92
6.2: Auflöseexperimente des Liganden BAY 1806619	93
6.3: Auflöseexperimente des Liganden BAY 2271442	95
6.4: Auflöseexperimente des Wirkstoffs Deferasirox.....	96
6.5: Zusammenfassung und Diskussion der Auflöseexperimente.....	97
7. Experimenteller Teil.....	100
7.1: Liganden	100
7.2: Chemikalien	100
7.3: Analytik	100

Inhaltsverzeichnis

7.4: Durchführung der Auflösereperimente.....	102
7.5: Ansetzen der Titrationslösungen der kontinuierlichen Titration.....	103
7.5.1: Ansetzen der Titrationslösungen im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.20$	104
7.5.2: Ansetzen der Titrationslösungen im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.18$	104
7.6: Ansetzen der BATCH-Titrationsen.....	105
7.6.1: Ansetzen der BATCH-Titration des Liganden BAY 1675682.....	105
7.6.2: Ansetzen der BATCH-Titration des Liganden BAY 2271442.....	106
7.7: Synthese und Charakterisierung der Einkristalle.....	107
7.7.1: Synthese der Einkristalle des Liganden BAY 2271442.....	107
7.7.2: Synthese der Einkristalle des Liganden BAY 1675682.....	108
7.7.3: Synthese der Einkristalle des Liganden BAY 1806619.....	109
7.7.4: Synthese der Einkristalle des Liganden BAY 1808856.....	110
8. Anhang	111
8.1: NMR-Spektren	111
8.2: Cyclovoltammogramme	122
8.3: Kristallographischer Anhang	127
9. Literaturverzeichnis	147

I. Liganden- und Abkürzungsverzeichnis

BAY 1675682	<i>trans</i> -4-(3-(2-Hydroxyphenyl)-5-(3-hydroxypyridin-2-yl)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)cyclohexan-1-carbonsäure
BAY 1806619	<i>trans</i> -4-(3-(2-Hydroxyphenyl)-5-(4-hydroxypyridin-3-yl)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)cyclohexan-1-carbonsäure
BAY 1808856	<i>trans</i> -4-(3-(2-Hydroxyphenyl)-5-(3-hydroxypyridin-4-yl)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)cyclohexan-1-carbonsäure
BAY 2271442	2-(3-(1-Cyclopropyl-3-(2-hydroxyphenyl)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-yl)-4-hydroxyphenyl)essigsäure
Deferoxamin B	N ¹ -(5-Aminopentyl)-N ¹ -hydroxy-N ⁴ -(5-(N-hydroxy-4-((5-(N-hydroxyacetamido)pentyl)amino)-4-oxobutanamido)pentyl)bernsteinsäurediamid
Deferipron	3-Hydroxy-1,2-dimethylpyridin-4(1 <i>H</i>)-on
Deferasirox	4-(3,5-Bis(2-hydroxyphenyl)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)benzoesäure
Deferitazole	(<i>S</i>)-2-(2-Hydroxy-3-(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethoxy)phenyl)-4-methyl-4,5-dihydrothiazol-4-carbonsäure
BAY 1435321	2-(2-Hydroxyphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-8-carbonsäure
HFE-Gen	High iron gene
ROS	reactive oxygen spezies
NTBI	Non-transferrin-bound-iron
HSAB	Hard and Soft Acids and Bases
ORTEP	Oakridge Thermal Ellipsoid Plot
NHE	Normal Hydrogen Electrode
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
IDA	Iminodiacetat
MOPS	3-(N-Morpholino)propansulfonsäure

II. Kurzzusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Liganden *trans*-4-(3-(2-Hydroxyphenyl)-5-(3-hydroxypyridin-2-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)cyclohexan-1-carbonsäure (**BAY 1675682**), *trans*-4-(3-(2-Hydroxyphenyl)-5-(4-hydroxypyridin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)cyclohexan-1-carbonsäure (**BAY 1806619**), *trans*-4-(3-(2-Hydroxyphenyl)-5-(3-hydroxypyridin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)cyclohexan-1-carbonsäure (**BAY 1808856**) und 2-(3-(1-Cyclopropyl-3-(2-hydroxyphenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-4-hydroxyphenyl)essigsäure (**BAY 2271442**) auf die Verwendung als Eisenchelator untersucht.

Die koordinationschemischen Eigenschaften der Liganden mit Eisen(III) wurden mit Hilfe potentiometrischer und spektrophotometrischer Titrations im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ bestimmt und konnten mit dem Wirkstoff Deferasirox verglichen werden. Es konnte gezeigt werden, dass ausschließlich die Liganden **BAY 1675682** und **BAY 2271442** $p(\text{Fe})$ -Werte besitzen, die größer 20 sind.

Die Redoxpotentiale der Eisenkomplexe wurden mittels cyclischer Voltammetrie bei unterschiedlichen pH Werten gemessen. Für den Liganden **BAY 2271442** konnte das Redoxpotential des $[\text{Fe}^{\text{III/II}}\text{L}_2]^{3-/4-}$ Komplexes in wässriger Lösung angegeben werden. Die übrigen Liganden wurden im partiell-wässrigen Medium $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass unter physiologischen Bedingungen ausschließlich der Ligand **BAY 2271442** Eisenkomplexe bildet, deren Redoxpotential außerhalb des kritischen Potentialfensters liegt.

III. Abstract

In the presented dissertation, the use of ligands *trans*-4-(3-(2-hydroxyphenyl)-5-(3-hydroxypyridine-2-yl)-1*H*-1,2,4-triazole-1-yl)cyclohexane-1-carboxylic acid (**BAY 1675682**), *trans*-4-(3-(2-hydroxyphenyl)-5-(4-hydroxypyridine-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazole-1-yl)cyclohexane-1-carboxylic acid (**BAY 1806619**), *trans*-4-(3-(2-hydroxyphenyl)-5-(3-hydroxypyridine-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazole-1-yl)cyclohexane-1-carboxylic acid (**BAY 1808856**) and 2-(3-(1-cyclopropyl-3-(2-hydroxyphenyl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)-4-hydroxyphenyl)acetic acid (**BAY 2271442**) as an iron chelator was studied.

The stability constants and the coordination mode of the ligands with iron(III) were identified by potentiometric and spectrophotometric titration in the partially aqueous medium $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ and can be compared to the agent Deferasirox. The study showed that only ligands **BAY 1675682** and **BAY 2271442** have $p(\text{Fe})$ -values over 20.

The redox potential of the iron complexes were measured by cyclic voltammetry at different pH values. For ligand **BAY 2271442**, the redox potential of the $[\text{Fe}^{\text{III/II}}\text{L}_2]^{3-/4-}$ complex was identified in an aqueous solution. The other ligands were studied in the partially aqueous medium $x_{\text{DMSO}} = 0.20$. The results demonstrate that under physiological conditions, only ligand **BAY 2271442** forms iron complexes with a non-critical redox potential.

IV. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Liganden *trans*-4-(3-(2-Hydroxyphenyl)-5-(3-hydroxypyridin-2-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)cyclohexan-1-carbonsäure (**BAY 1675682**), *trans*-4-(3-(2-Hydroxyphenyl)-5-(4-hydroxypyridin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)cyclohexan-1-carbonsäure (**BAY 1806619**), *trans*-4-(3-(2-Hydroxyphenyl)-5-(3-hydroxypyridin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)cyclohexan-1-carbonsäure (**BAY 1808856**) und 2-(3-(1-Cyclopropyl-3-(2-hydroxyphenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-4-hydroxyphenyl)essigsäure (**BAY 2271442**) auf die Verwendung als Eisenchelator untersucht.

Die Strukturaufklärung erfolgte in Lösung mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie und im Festkörper mittels Röntgenstrukturanalyse geeigneter Einkristalle.

Die Deprotonierungskonstanten (pK_s -Werte) der Liganden wurden im partiellwässrigen Medium $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ bei einer Ionenstärke von 0.1 mol/L KCl unter Stickstoffatmosphäre bestimmt. Für alle untersuchten Liganden konnten drei pK_s -Werte angegeben werden: **BAY 1675682**: $pK_s(1) = 5.89(2)$; $pK_s(2) = 8.29(1)$; $pK_s(3) = 12.04(1)$; **BAY 1806619**: $pK_s(1) = 5.71(2)$; $pK_s(2) = 9.26(1)$; $pK_s(3) = 12.62(1)$; **BAY 1808856**: $pK_s(1) = 5.73(2)$; $pK_s(2) = 7.80(1)$; $pK_s(3) = 12.45(1)$; **BAY 2271442**: $pK_s(1) = 5.45(2)$; $pK_s(2) = 10.23(1)$; $pK_s(3) = 12.48(1)$. Zudem wurden die pK_s -Werte des Liganden **BAY 2271442** im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.18$ bestimmt: $pK_s(1) = 5.34(2)$; $pK_s(2) = 10.11(2)$; $pK_s(3) = 12.32(1)$.

Die koordinationschemischen Eigenschaften der Liganden mit Eisen(III) wurden mittels potentiometrischer und spektrophotometrischer Titrations im partiellwässrigen Medium $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ untersucht. Aus den Stabilitätskonstanten der gebildeten Eisenkomplexe konnte für jeden Liganden ein $p(\text{Fe})$ -Wert bestimmt werden. Die Liganden **BAY 1675682** und **BAY 2271442** besitzen $p(\text{Fe})$ -Werte von 23.3 bzw. 20.3 und sind somit ausreichend stabil, um unter physiologischen Bedingungen nicht zu dissoziieren. Die $p(\text{Fe})$ -Werte der Liganden **BAY 1806619** und **BAY 1808856** sind mit 16.3 bzw. 13.3 so gering, dass sie als Eisenchelatoren nicht in Frage kommen.

Zusammenfassung

Zur Selektivitätsbestimmung wurden die koordinationschemischen Eigenschaften mit den Metallen Aluminium und Gallium sowie, wenn möglich, Zink bestimmt. Es zeigte sich, dass die Liganden mit den dreiwertigen Metallen deutlich stabilere Komplexe bilden, als mit dem zweiwertigen Zink. Somit konnte eine Selektivität gegenüber dreiwertigen Metallen beobachtet werden. Eine Selektivität zwischen den dreiwertigen Metallen Eisen, Aluminium und Gallium konnte nicht für jeden Liganden beobachtet werden.

Die Redoxpotentiale der Eisenkomplexe wurden mittels cyclischer Voltammetrie bei unterschiedlichen pH Werten untersucht. Für den Liganden **BAY 2271442** konnte das Redoxpotential des $[\text{Fe}^{\text{III/II}}\text{L}_2]^{3-/4-}$ Komplexes in wässriger Lösung mit -0.676 V (vs. NHE) angegeben werden. Für die übrigen Liganden konnten die Redoxpotentiale der $[\text{Fe}^{\text{III/II}}\text{L}_2]^{3-/4-}$ Komplexe im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ angegeben werden. Es zeigte sich, dass ausschließlich der Ligand **BAY 2271442** unter physiologischen Bedingungen Eisenkomplexe bildet, deren Redoxpotential außerhalb des kritischen Potentialfensters liegt. Somit eignet sich ausschließlich der Ligand **BAY 2271442** als Eisenchelator.

Die Fähigkeit der Liganden festes Eisen aufzulösen wurde mit Hilfe von Auflösungs-experimenten eines festen Eisenoxidhydroxids (Ferrihydrit) getestet. Es konnte gezeigt werden, dass unter den gewählten Messbedingungen keiner der Liganden in der Lage ist, festes Ferrihydrit in signifikanten Mengen aufzulösen.

1 Einleitung

1.1 Eisenüberladung

Eisen gehört zu den 11 essentiellen Spurenelementen des menschlichen Körpers und hat viele wichtige Funktionen wie den Sauerstofftransport oder die Katalyse elektrochemischer Prozesse ^[1]. Mit 4-5 g Gesamtkörpereisen ist es eines der meist vorkommenden Metalle im menschlichen Organismus ^[2]. Der größte Teil des Eisens ist mit 67,6 % als Eisen(II) im Hämoglobin gebunden, dem Hauptbestandteil der roten Blutkörperchen. Daneben liegen 27 % des Eisens als Speichereisen (Ferritin und Hämosiderin), 4,1 % im Muskel als Myoglobin, 0,8 % im Serum als Transferrin und 0,5 % in Enzymen gebunden vor ^[3]. Der Eisenstoffwechsel ist strikt geregelt. Über die Nahrung wird nur so viel Eisen aufgenommen, wie auch wieder ausgeschieden wird. Die Eisenabsorption erfolgt durch eine Rückkopplung aus der Leber über den Eiweißstoff Hepcidin. Kommt es zu einer Anhäufung von Eisen, so wird von einer Eisenüberladung gesprochen. Dabei werden prinzipiell zwei Arten der Eisenüberladung unterschieden: die primäre oder hereditäre Eisenüberladung und die sekundäre Eisenüberladung. Bei der primären Eisenüberladung handelt es sich um einen genetischen Defekt, wobei es zu Mutationen des HFE-Gens auf Chromosom 6 kommt ^[4,5,6,7]. Die bekanntesten Mutationen sind C282Y und H63D. Dieser Defekt bewirkt eine Reduzierung der Hepcidinkonzentration und somit eine Erhöhung der Eisenaufnahme aus der Nahrung. Das überschüssige Eisen wird in verschiedenen Organen wie der Leber gespeichert. Der menschliche Körper besitzt keine Möglichkeit, dieses überschüssige Eisen aus dem Körper zu entfernen. Es kommt zu einer Eisenüberladung. Therapiert wird diese Form der Eisenüberladung mittels Aderlässen oder in einigen Fällen auch mit Eisenchelatoren ^[8]. Bei der sekundären Eisenüberladung erfolgt die überhöhte Zufuhr an Eisen durch einen externen Eingriff, beispielsweise durch regelmäßige Bluttransfusionen. Stellvertretend dafür ist die Krankheit der β -Thalassämie ^[9,10]. Bei der β -Thalassämie handelt es sich um einen genetischen Defekt bei der Bildung der β -Globinketten. Dies führt zu einer Störung der Hämoglobinsynthese und die Patienten besitzen zu wenig rote Blutkörperchen. Diese Anämie wird durch die Gabe von Bluttransfusionen ausgeglichen, jedoch mit dem Nachteil, dass es dabei zu einer Einschleusung großer Mengen an Eisen kommt. So

1 Einleitung

gelangen beispielsweise bei einer einzigen Bluttransfusion ungefähr 200 mg Eisen in den Körper [8]. Nachdem die Eisendepots voll sind, akkumuliert sich das überschüssige Eisen in den Organen und kann nach mehreren Jahren zu schweren Herzfehlern und Organschädigungen führen. Somit muss neben der Gabe an Bluttransfusionen eine Behandlung mit Eisenchelatoren erfolgen, die selektiv das überschüssige Eisen komplexieren und aus dem Körper entfernen.

1.2 Oxidativer Stress

Die Ursache für die toxische Wirkung des überschüssigen Eisens ist die Bildung von oxidativem Stress. Dabei handelt es sich um reaktive Sauerstoffradikale (ROS), die in Gegenwart von Eisen in einem solchen Übermaß gebildet werden, dass sie nicht durch körpereigene Enzyme und Oxidantien in gleichen Mengen wieder abgebaut werden können [11,12]. Eisen katalysiert die Bildung der ROS durch einen Redox-Zyklus (Abbildung 1) [13,14].

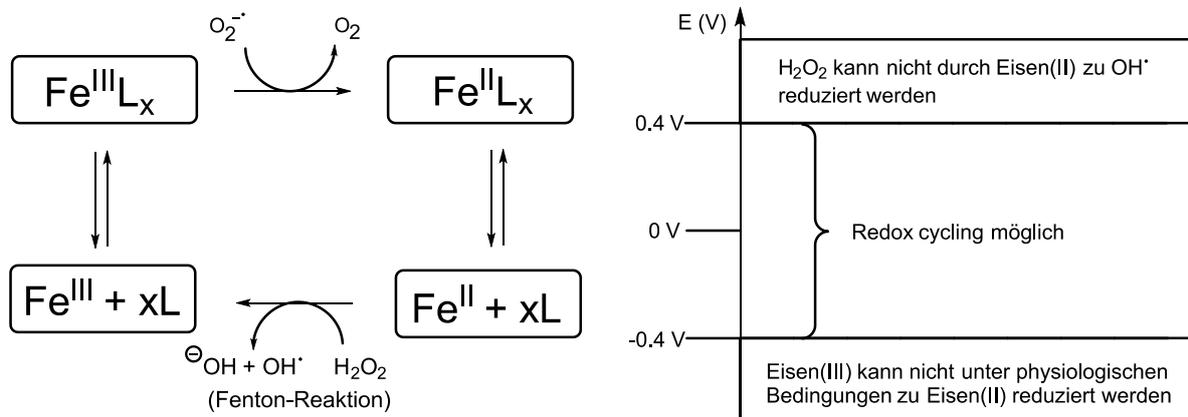
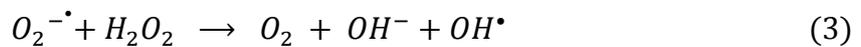
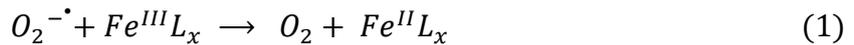


Abbildung 1: Eisenkatalysierter Redox-Zyklus (links) [15] mit Potentialfenster (rechts)

In Folge der Zellatmung entstehen in den Mitochondrien Superoxidradikale ($O_2^{\bullet-}$), die in Gegenwart von Eisen(III) zu molekularem Sauerstoff oxidiert werden. Eisen(III) wirkt als Oxidationsmittel und wird zu Eisen(II) reduziert. Eisen(II) stellt seinerseits ein starkes Reduktionsmittel dar und ist unter geeigneten Bedingungen in der Lage, Wasserstoffperoxid zu Hydroxidionen und Hydroxylradikalen zu reduzieren (Fenton-Reaktion) [16]. Eisen(II) wird wiederum zu Eisen(III) oxidiert. Der zyklische Vorgang kann mit Hilfe der Haber-Weiß-Reaktion beschrieben werden (Gleichung 3) [17].

1 Einleitung



Um die vermehrte Bildung der ROS zu verhindern, muss das Redoxpotential der Eisenkomplexe außerhalb eines Potentialfensters zwischen -0.4 V und 0.4 V (vs. NHE) liegen. Ist das Potential größer als 0.4 V, so kann Eisen(II) Wasserstoffperoxid nicht zu den reaktiven Hydroxylradikalen reduzieren. Ist das Potential kleiner als -0.4 V, so gibt es unter physiologischen Bedingungen kein Reduktionsmittel, welches Eisen(III) zu Eisen(II) reduzieren kann. Die reaktiven Hydroxylradikale können durch chemische Reaktionen wie Oxidationen, Additionen an Doppelbindungen oder Elektronentransfer den Zelltod auslösen, indem sie Membranlipide, Proteine, Enzyme sowie die DNA irreversibel schädigen [18,19]. Somit ist der oxidative Stress maßgeblich am Alterungsprozess des menschlichen Körpers beteiligt [20]. Außerdem belegen Studien einen Zusammenhang zwischen oxidativem Stress und Krankheiten wie Parkinson und Herz-Kreislauf Störungen [21].

1.3 Eisenchelatoren

1.3.1 Anforderungen an Eisenchelatoren

An das Design neuer Eisenchelatoren werden viele Anforderungen gestellt. Die primäre Aufgabe besteht in der selektiven Komplexierung des ungebundenen freien Eisens (NTBI) aus den Organen, ohne andere wichtige Biometalle wie Zink oder Kalzium zu beeinflussen. Dies erfordert neben einer hohen Stabilität der Metallkomplexe eine hohe Selektivität gegenüber Eisen(III). Die Stabilität der Komplexe wird durch Ausbildung von 5- und 6 Ringen (Chelatringe) erhöht, da diese entropisch stabilisiert sind [22]. Außerdem ist die richtige Wahl der Donoratome von großer Bedeutung. Eisen(III) stellt ein kleines ($r_{Fe^{3+}} = 0.647 \text{ \AA}$), hoch geladenes (+3) Kation dar, welches nach dem HSAB Prinzip stabile Komplexe mit harten Donoratomen wie Sauerstoff und mit Abstrichen Stickstoff eingeht [23].

1 Einleitung

Neben Stabilität und Selektivität sollte eine gute orale Bioverfügbarkeit gewährleistet sein. Der verabreichte Wirkstoff muss im Magen-Darm Trakt absorbieren, um von dort aus durch Diffusion zu den freien Eisen-Depots vordringen zu können. Der gezielte Transport des Wirkstoffes erfordert die richtige Balance zwischen Lipophilie und Hydrophilie. Sind die Liganden zu hydrophil, so können sie nicht durch biologische Membranen diffundieren. Sind sie zu lipophil, so können sie nicht im Blut transportiert werden. Die Lipophilie wird über einen Wasser/Oktanol Koeffizienten bestimmt (log P-Wert). Lipinski *et. al* beschreiben eine Membranpermeabilität, wenn der log P-Wert > 5 ist ^[24].

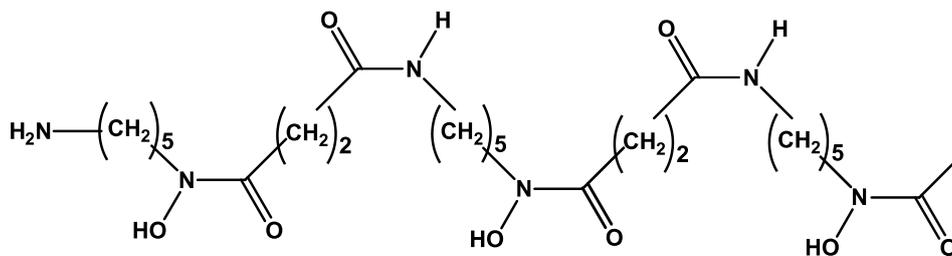
Auch das Molekulargewicht und die Ladung des Wirkstoffes sind von großer Bedeutung. So verringert sich die Absorption eines Wirkstoffes im Magen-Darm Trakt mit einem Molekulargewicht über 500 g/mol um knapp 30 % und wirkt somit ineffizient. Wirkstoffe die eine Ladung tragen, diffundieren deutlich schlechter durch biologische Membranen als ungeladene Moleküle, was den gezielten Wirkstofftransport ebenfalls behindert ^[25,26].

Die Effizienz von Eisenchelatoren wird auch durch Ausbildung von Metaboliten stark reduziert. Ein Beispiel stellt die Glykosylierung dar. Durch diese Derivatisierung des Wirkstoffes verringert sich die Koordinationsfähigkeit um knapp 10 %, da die glykosylierte Form inaktiv ist ^[27]. Außerdem könnte durch Derivatisierung das Ligandsystem toxische Eigenschaften erhalten, die Nebenreaktionen auslösen können. Diese gilt es zu verhindern.

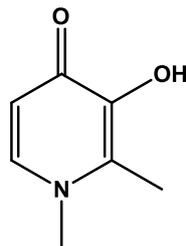
Ein weiterer wichtiger Punkt im Design neuer Eisenchelatoren stellt die Verhinderung des oxidativen Stresses dar (Kapitel 1.2). Um diesen ausschließen zu können, müssen die Eisenkomplexe ein geeignetes Standardpotential besitzen. Das kritische Redoxpotential liegt in einem Bereich zwischen -0.4 und 0.4 V. Liegt das Potential der Eisenkomplexe außerhalb dieses Bereichs, so ist die Gefahr des oxidativen Stresses gebannt.

1.3.2 Klinisch eingesetzte Eisenchelatoren

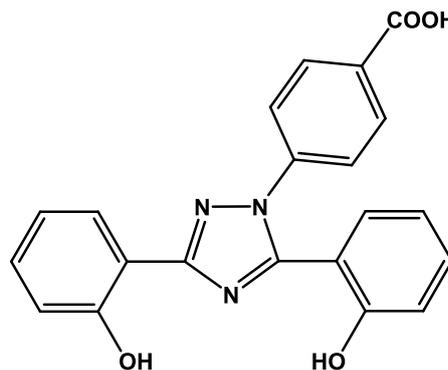
In der klinischen Anwendung stehen bis heute drei zugelassene Eisenchelatoren zur Verfügung: Deferoxamin B und die oral aktiven Wirkstoffe Deferipron und Deferasirox (Abbildung 2).



Deferoxamin B (Desferal®)



Deferipron (Ferriprox®)



Deferasirox (Exjade®)

Abbildung 2: Klinisch eingesetzte Eisenchelatoren

Deferoxamin B (DFO) stellt seit über 50 Jahren das Standardmedikament zur Bekämpfung von Eisenüberladung dar ^[28]. Der hexadentate Chelator bildet mit Eisen (III) stabile 1:1 Komplexe aus, wobei sechs Sauerstoffatome ans Eisen koordinieren. Aufgrund seines hohen Molekulargewichts von 561 g/mol resorbiert der Wirkstoff nicht im Magen-Darm Trakt, was eine orale Bioverfügbarkeit ausschließt. Das Medikament muss parenteral 8-12 Stunden an 5-7 Tagen in der Woche intravenös verabreicht werden, da die Halbwertszeit im Plasma nur 20-30 Minuten beträgt ^[29]. Dies stellt eine sehr hohe Belastung für Patienten dar, die lebenslang auf Bluttransfusionen und somit auf Eisenchelatoren angewiesen sind. Aufgrund der Dauerinjektion kann es zu lokalen Irritationen an der Injektionsstelle und zu

1 Einleitung

allergischen Reaktionen kommen. Um dieses Hauptproblem zu umgehen, werden orale Eisenchelatoren eingesetzt.

Deferipron (DFP oder L1) ist ein oraler, bidentater Eisenchelator, der zur Gruppe der Hydroxypyridinone gehört. Die Koordination erfolgt über die beiden Sauerstoffatome der Catecholgruppe. Unter physiologischen Bedingungen bilden sich stabile 1:3 Komplexe aus. Wegen der relativ kurzen Halbwertszeit von 1-3 Stunden, wird die Dosierung auf drei Einheiten pro Tag aufgeteilt. Das Medikament ist jedoch umstritten, da es zu einer Reduzierung der Granulozyten, einer Untergruppe der weißen Blutkörperchen, kommen kann (Neutropenie/Agranulozytose) ^[30,31]. Außerdem bewirkt der Wirkstoff ein stark erhöhtes Risiko der Leberfibrose.

Im Jahr 2006 wurde in Europa der Wirkstoff **Deferasirox** (ICL 670 oder DFX) zugelassen, ein oral verabreichbarer Eisenchelator, der aufgrund seiner langen Halbwertszeit von 12-16 Stunden nur einmal am Tag verabreicht werden muss ^[32,33]. Es handelt sich um einen tridentaten Liganden, der mit Eisen ab einem pH Wert von 7 stabile 1:2 Komplexe bildet ^[34]. Die Koordination erfolgt über zwei Phenolatsauerstoffatome und ein Triazolstickstoffatom. Der Wirkstoff konnte bis ins Jahr 2016 nicht als Tablette verabreicht werden, sondern musste in Orangensaft oder Wasser suspendiert und getrunken werden. Im Jahr 2016 gelang der Firma Novartis AG[®] eine Weiterentwicklung zur Tablettenform (Jadenu[®]), sodass die Einnahme für die Patienten deutlich angenehmer ist ^[35]. Allerdings ist der Wirkstoff toxikologisch nicht unbedenklich. Bei mehreren Patienten ist nach Gabe ein akutes Nierenversagen beobachtet worden ^[30].

Um die Effizienz der Chelattherapie zu erhöhen, werden in neuesten Studien die Kombination zweier Eisenchelatoren untersucht. Erste Ergebnisse der Kombinationstherapie belegen eine größere Reduzierung der Eisendepots in der Leber als mit der Monotherapie ^[36,37].

1.3.3 Stand der Forschung

Aufgrund der erheblichen Nebenwirkungen der drei klinisch eingesetzten Eisenchelatoren stellt die Suche nach neuen Wirkstoffen weiterhin ein großes Forschungsgebiet dar. Einige potentielle Eisenchelatoren sind in Abbildung 3 zusammengefasst.

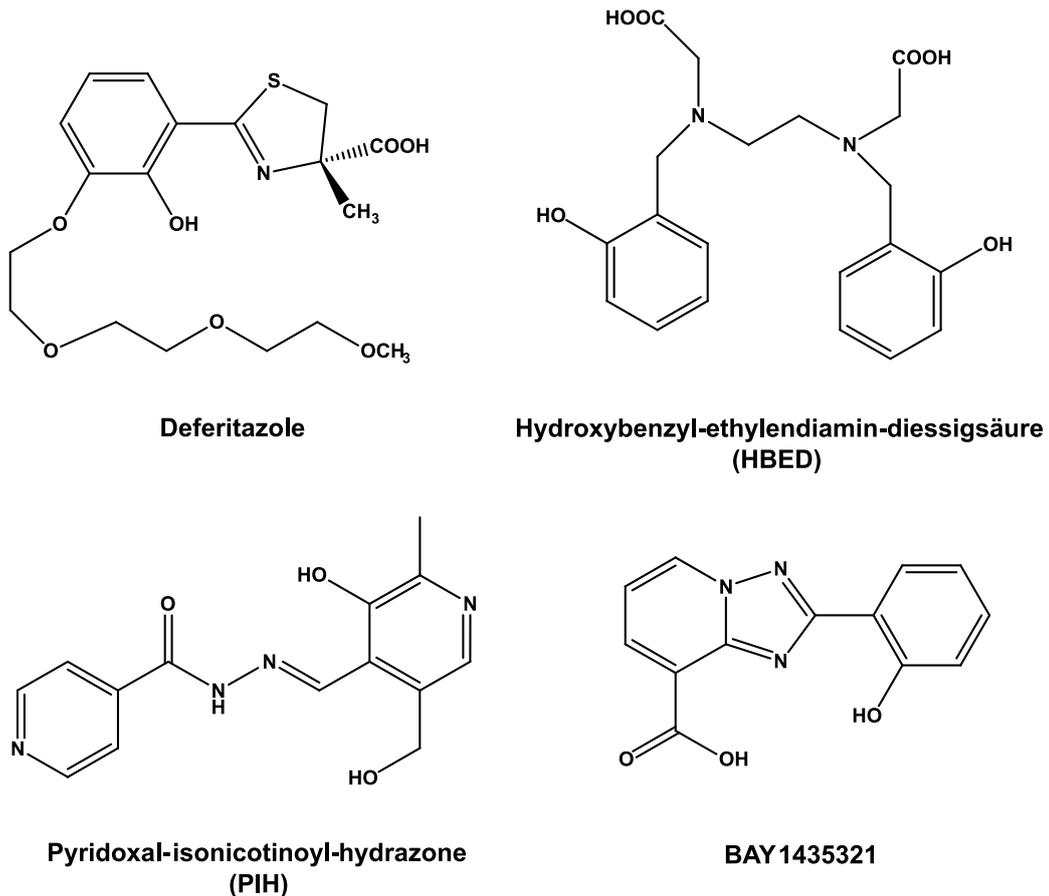


Abbildung 3: Potentielle Eisenchelatoren

Der Ligand **Deferitazole** (auch FBS0701 oder SSP-004184 genannt) stellt ein synthetisches Analoga des natürlichen Siderophors Desferrithiozin dar ^[38]. Der tridentate ONO-Ligand wurde von Hider *et. al* untersucht und befindet sich in der zweiten Phase der klinischen Untersuchungen ^[39,40]. Mit einem $p(\text{Fe})$ -Wert von 22.3 bildet der Ligand ähnlich stabile Komplexe wie der Wirkstoff Deferasirox. Ein Molekulargewicht von 400 g/mol gewährleistet eine orale Bioverfügbarkeit. Der Wirkstoff besitzt eine Halbwertszeit von 16-21 Stunden, sodass er nur einmal am Tag verabreicht werden muss.

1 Einleitung

HBED gehört zu der Familie der phenolischen Aminocarboxylate. Der Ligand besitzt eine hohe Affinität und Selektivität gegenüber Eisen(III) ^[41]. Der p(Fe)-Wert beträgt 31. Trotz eines Molekulargewichts von 388 g/mol ist die orale Applikation des Liganden wenig effektiv ^[42]. Allerdings belegen Studien, dass durch intravenöse Gabe die Effektivität der Eisenkomplexierung in Ratten dreimal so hoch ist wie beim Eisenchelator DFO ^[42]. Somit stellt der Ligand eine Alternative zum intravenös verabreichbaren Wirkstoff DFO dar ^[43].

PIH und seine Analoga zählen zu der Gruppe der Hydroxypyridinone. Der tridentate NNO-Chelator besitzt mit einem Molekulargewicht von 287 g/mol eine sehr gute orale Bioverfügbarkeit. Unter physiologischen Bedingungen werden neutrale Komplexe gebildet, die eine gute Lipophilie aufweisen. Die Komplexeigenschaften dieser Liganden wurde von Vitolo *et al.* untersucht ^[44,45]. Der p(Fe)-Wert dieser Gruppe von Liganden beträgt circa 28. Allerdings können durch die NNO-Koordination Komplexe gebildet werden, deren Redoxpotentiale im kritischen Potentialfenster liegen. Studien zeigen die Bildung freier Radikale nach Gabe des Wirkstoffs ^[46].

Der Ligand **BAY 1435321** wurde in der Dissertation von Jan Bernarding einschlägig untersucht ^[47]. Der tridentate ONO-Ligand bildet mit Eisen(III) unter physiologischen Bedingungen stabile 1:2 Komplexe aus und besitzt einen p(Fe)-Wert von 21.3. Allerdings zeigen Studien, dass der Ligand eine relativ große Komplexbildung mit Zink eingeht, was zu einer Schwächung des Immunsystems führen kann. Das Redoxpotential des 1:2 Komplexes konnte auf -240 mV (vs. NHE) bestimmt werden. Somit ist die Gefahr der Bildung reaktiver Sauerstoffradikale (ROS) nicht ausgeschlossen.

1.4 Ziel und Motivation der Arbeit

Wie in Kapitel 1.3.2 beschrieben, existiert bis zum heutigen Tag kein Medikament zur Bekämpfung von Eisenüberladungen ohne relevante Nebenwirkungen. Aus diesem Grund ist das Ziel dieser Arbeit in Kooperation mit der Firma BAYER HealthCare AG® die Untersuchung neuer, potentieller Eisenchelatoren auf der Basis des Wirkstoffes Deferasirox (Abbildung 4).

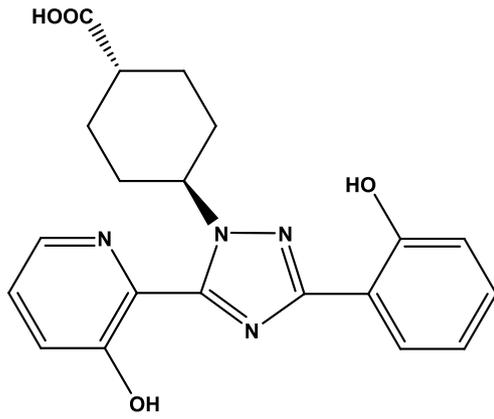
Da die Liganden noch nicht literaturbekannt sind, soll zunächst eine Strukturaufklärung in Lösung sowie im Festkörper durchgeführt werden.

Außerdem sollen die koordinationschemischen Eigenschaften gegenüber Eisen(III) untersucht werden. Aufgrund der schlechten Wasserlöslichkeit der Liganden wird ein DMSO/Wasser Medium ($x_{\text{DMSO}} = 0.20$) zur Bestimmung der Stabilitätskonstanten gewählt.

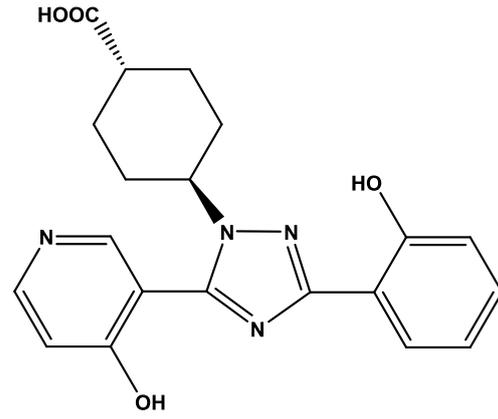
Neben der Stabilität der Eisenkomplexe soll die Selektivität der Liganden gegenüber Eisen(III) untersucht werden. Dazu werden die Metalle Aluminium(III), Gallium(III) sowie, wenn möglich, Zink(II) untersucht.

Die Redoxpotentiale der Eisenkomplexe sollen bei unterschiedlichen pH Werten in verschiedenen Medien untersucht werden, um eine Aussage zur Gefahr bezüglich des oxidativen Stresses treffen zu können.

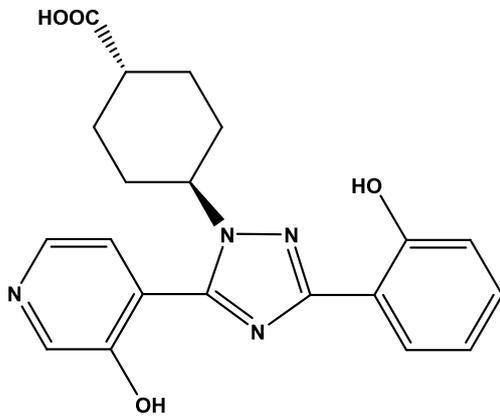
Außerdem soll das kinetische Auflösungsvermögen der Liganden gegenüber einem festen Eisenoxidhydroxid untersucht werden, um die kinetischen Daten mit den thermodynamischen Konstanten vergleichen zu können



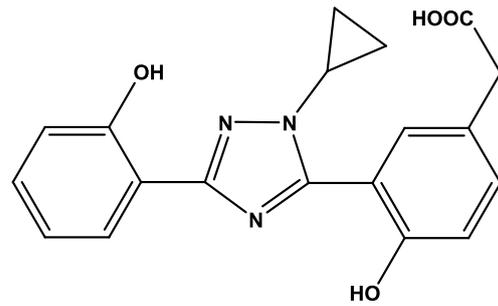
BAY 167568



BAY 1806619



BAY 1808856



BAY 2271442

Abbildung 4: Derivate des Wirkstoffs Deferasirox, die in dieser Arbeit untersucht werden

2 Ergebnisse und Diskussion

2.1 Der Ligand BAY 1675682

2.1.1 Strukturaufklärung in Lösung

Der Ligand BAY 1675682 stellt ein Pyridinderivat des Wirkstoffs Deferasirox dar. Als Grundgerüst dient ein 1,2,4-Triazolring, an dessen 3- und 5- Position ein Phenol- bzw. Pyridinolring angeordnet ist. Im Pyridinolring befindet sich das Pyridinstickstoffatom ortho-ständig zur Anbindung und meta-ständig zur Hydroxygruppe (3-Pyridinol). Da 3-Pyridinole zwei tautomere Grenzstrukturen besitzen (Abbildung 5), muss geklärt werden, ob der Ligand in der neutralen - oder zwitterionischen Form in Lösung vorliegt ^[48]. Am Triazolstickstoffatom in 1-Position befindet sich ein aliphatischer Cyclohexylcarbonsäurerest.

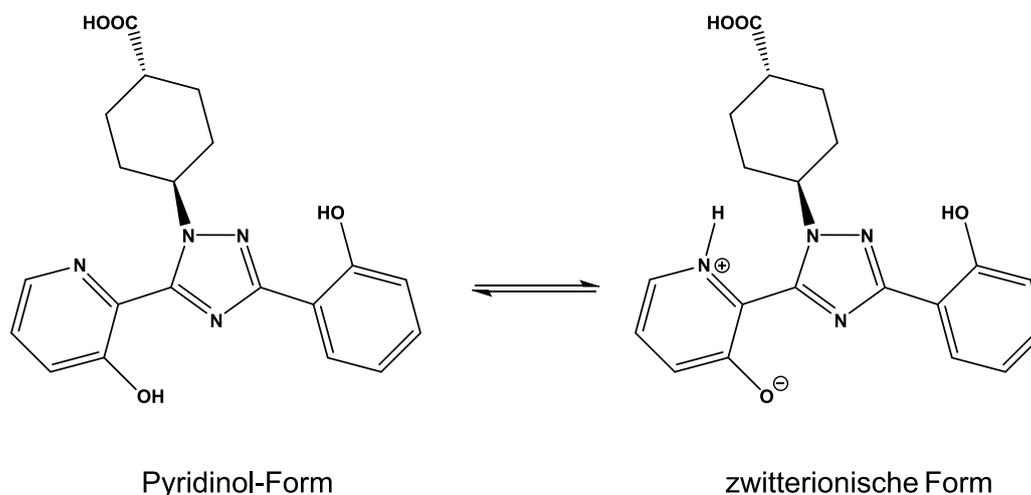


Abbildung 5: Tautomerie-Gleichgewicht des Liganden BAY 1675682

Die Strukturaufklärung erfolgt mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie. Der Ligand besitzt die Punktgruppe C_s , d.h. durch das Molekül verläuft eine Spiegelebene (Blattebene). Die planaren aromatischen Ringe liegen in dieser Ebene. Die Spiegelebene verläuft durchs Zentrum des Cyclohexanrings, sodass die Protonen H1, H2, H3 und H4 des Cyclohexanrings enantiotope Paare bilden. Diese enantiotopen Protonenpaare sind chemisch äquivalent und erscheinen mit der gleichen Resonanz im ^1H -Spektrum (Abbildung 6). Insgesamt sind 12 Signale zu erkennen.

2 Ergebnisse und Diskussion

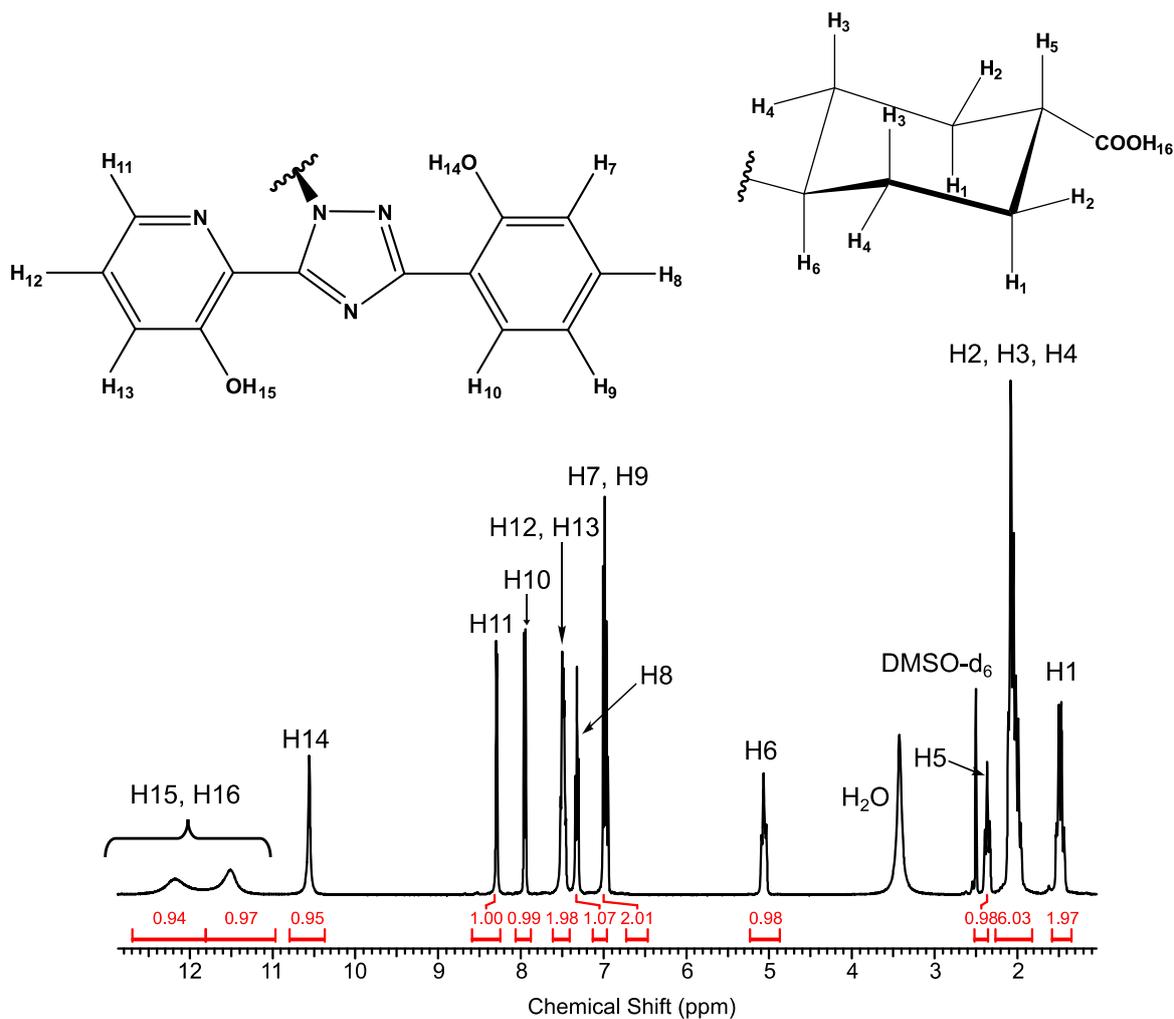


Abbildung 6: ^1H -NMR Spektrum des Liganden BAY 1675682 in DMSO-d_6

Für den Cyclohexanring werden 4 Signale beobachtet. Die Zuordnung erfolgt mit Hilfe des HH-Cosy Spektrums, welches in Kapitel 8 (Anhang 3) dargestellt ist. Im Cyclohexanring ergeben sich für die Wasserstoffatome äquatoriale und axiale Positionen. Die Strukturaufklärung erfolgt ausgehend vom Wasserstoffatom H6. Durch den -I-Effekt des Triazolstickstoffatoms wird die Elektronendichte am Wasserstoffatom H6 stark verringert. Dies führt zu einer Abschirmung und zu einem Shift ins tiefere Feld (3.7 ppm). H6 koppelt mit den Protonenpaaren H3 und H4 und erscheint folgerichtig als Triplett von Triplets im ^1H -Spektrum. Die Kopplungskonstanten betragen 4 und 12 Hertz. Daraus folgt, dass das Wasserstoffatom H6 axial stehen muss. Die Kopplungskonstante von 12 Hertz ist charakteristisch für eine Kopplung zwischen zwei axialen Wasserstoffatomen. Der Diederwinkel der vicinalen ^3J -Kopplung beträgt in diesem Fall 180° , was nach der Karplus-Beziehung eine Kopplungskonstante von 10-15 Hertz bewirkt. Die kleine Kopplungskonstante von

2 Ergebnisse und Diskussion

4 Hertz steht im Einklang mit einer axial-äquatorialen Kopplung. Hier beträgt der Diederwinkel nur 60° . Vergleichbar ist dies mit dem Wasserstoffatom H5, der durch den -I-Effekt der Carbonsäure nur leicht entschirmt wird (2.39 ppm). Die Kopplungskonstanten betragen ebenfalls 4 und 12 Hertz, sodass auch H5 axial stehen muss. Das HH-Cosy Spektrum zeigt eine starke Kopplung von H5 zum Signal bei 1.52 ppm und eine schwache Kopplung zum Signal bei 2.05 ppm. Durch die unterschiedlichen Kopplungskonstanten kann gezeigt werden, dass die starke Kopplung (12 Hertz) die $^3J_{aa}$ -Kopplung zu den axialen Protonen H1 darstellt und die schwache Kopplung (4 Hertz) die $^3J_{ae}$ -Kopplung zu den äquatorialen Protonen H2 darstellt. Die enantiotopen Protonenpaare H2, H3 und H4 fallen im ^1H -Spektrum bei einer chemischen Verschiebung von 2.05 ppm zusammen, sodass die Wasserstoffatome H3 und H4 nicht unterschieden werden können.

Für die aromatischen Wasserstoffatome werden 5 Signale registriert, wobei zwei Signale die Integration 2 aufweisen. Die Zuordnung der Signale erfolgt ebenfalls mit Hilfe des HH-Cosy Spektrums (Abbildung 7).

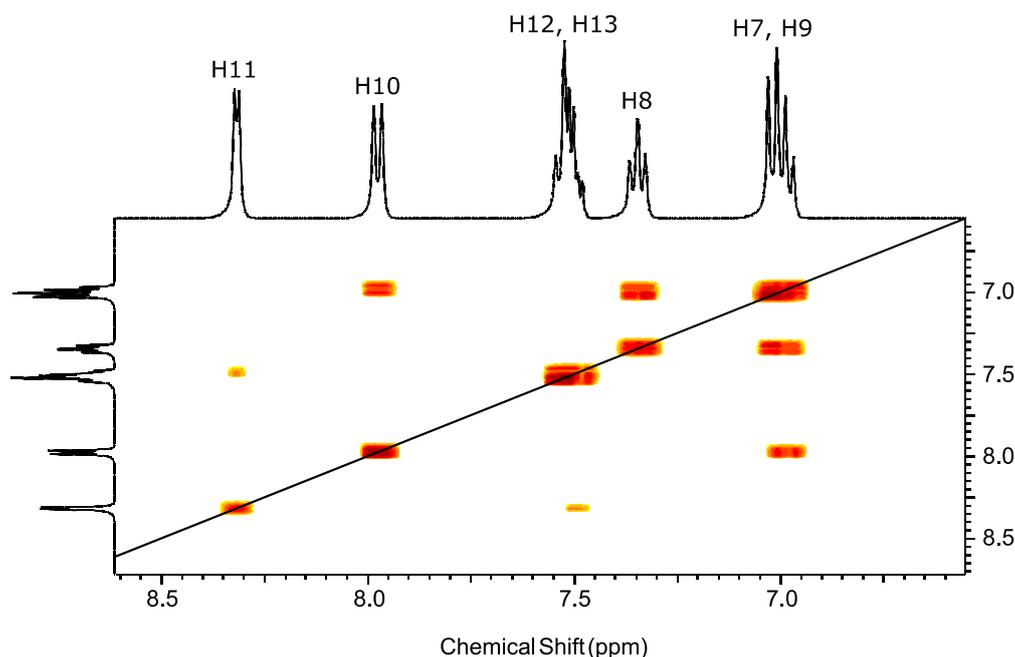


Abbildung 7: HH-Cosy Spektrum des Liganden BAY 1675682 in DMSO- d_6

Das Spektrum zeigt durch Kopplung die Zusammengehörigkeit der Signale bei 7 ppm, 7.3 ppm und 8 ppm (Integration 4) sowie der Signale bei 7.5 ppm und 8.3 ppm (Integration 3). Da der Phenolring vier aromatische Wasserstoffatome trägt und der Pyridinolring nur drei aromatische Wasserstoffatome, müssen die drei Resonanzen dem Phenol- und die zwei Resonanzen dem Pyridinolring zugeordnet werden.

2 Ergebnisse und Diskussion

Aufgrund des mesomeren Effekts (+M-Effekt) der phenolischen Hydroxygruppe wird die Ladungsdichte in dessen ortho- und para-Position deutlich erhöht. Dies führt zu einer stärkeren Abschirmung der Wasserstoffatome H7 und H9 gegenüber den meta-ständigen Protonen H8 und H10. Die Folge ist eine Hochfeldverschiebung von H7 und H9. Die Ladungsdichten an diesen Protonen sind so ähnlich, dass sie nicht voneinander getrennt im Spektrum aufgelöst werden können und somit als Multipllett bei 7 ppm zusammenfallen. Im HH-Cosy Spektrum ist eine starke Kopplung mit den Wasserstoffatomen H8 und H10 zu erkennen. H8 und H10 koppeln untereinander nicht. Durch die unterschiedliche Multiplizität der Signale von H8 und H10 kann eine eindeutige Zuordnung getroffen werden. H8 kann sowohl mit H7 als auch mit H9 koppeln, sodass im Spektrum ein Dublett von Dubletts zu erwarten wäre. Die gleichen Kopplungskonstanten von H7 und H9 bewirken jedoch ein Tripllett (7.3 ppm). H10 hingegen koppelt ausschließlich mit H9 und erscheint als Dublett. Der induktive Effekt des Triazolrings (-I-Effekt) in direkter Nachbarschaft zu H10 bewirkt einen Shift ins tiefere Feld zu 8.3 ppm.

Im Pyridinolring muss neben dem +M-Effekt der Hydroxygruppe auch der induktive Effekt (-I-Effekt) des Pyridinstickstoffatoms betrachtet werden. Dieser wirkt aufgrund der größeren Elektronegativität gegenüber Kohlenstoff elektronenziehend und reduziert die Ladungsdichte in dessen ortho- und para-Position. Theoretische Berechnungen der Ladungsdichteverteilung im 3-Pyridinolring zeigen, dass im Fall des Pyridinol-Tautomers die π -Elektronendichte in ortho-Position zum Pyridinstickstoffatom am geringsten und die in meta- und para-Position nahezu identisch ist^[49]. Im Fall des zwitterionischen Tautomers erhöht sich die Elektronendichte durch die positive Partialladung am Pyridiniumion in ortho-Position deutlich. Dies führt im ¹H- und ¹³C-Spektrum zu einem Shift ins höhere Feld. Die chemische Verschiebung dieser Position kann als Markierungspunkt für die Lage des tautomeren Gleichgewichts herangezogen werden. Die experimentell bestimmten chemischen Verschiebungen der Wasserstoffatome H11, H12 und H13 stehen im Einklang mit der Elektronenverteilung der Pyridinol-Form. H11 ist in ortho-Position zum Pyridinstickstoffatom stark entschirmt und erscheint bei 8.3 ppm im ¹H-Spektrum. Die Signale der Wasserstoffatome H12 und H13 fallen als Multipllett bei 7.5 ppm zusammen. Somit erlauben die chemischen Verschiebungen den Schluss, dass in Lösung das Pyridinol-Tautomer vorliegt.

Die Protonen der Phenol- bzw. Pyridinolgruppe sowie der Carbonsäuregruppe treten im Spektrum größer 10 ppm auf. Dies spricht für eine Fixierung durch Wasserstoffbrückenbindungen, wodurch ein schneller H-D Austausch verhindert wird. Das CH-long range Spektrum (Kapitel 8, Anhang 6) zeigt eine Kopplung zwischen der phenolischen Hydroxygruppe (H14) und den Kohlenstoffatomen C11 und C12. Da H15 und H16 keine Kopplungen zeigen, können diese beiden Signale nicht eindeutig zugeordnet werden.

2.1.2 Strukturaufklärung im Festkörper

Aus einem Gemisch der Komponenten Wasser/Acetonitril und DMSO konnten durch Abdampfen des Lösemittels bei 4 °C Einkristalle erhalten werden, welche der Röntgenstrukturanalyse zugeführt werden konnten. Die Verbindung kristallisiert in der monoklinen Raumgruppe C2/c. In der nachfolgenden Abbildung sind zwei molekulare Einheiten des Kristalls dargestellt.

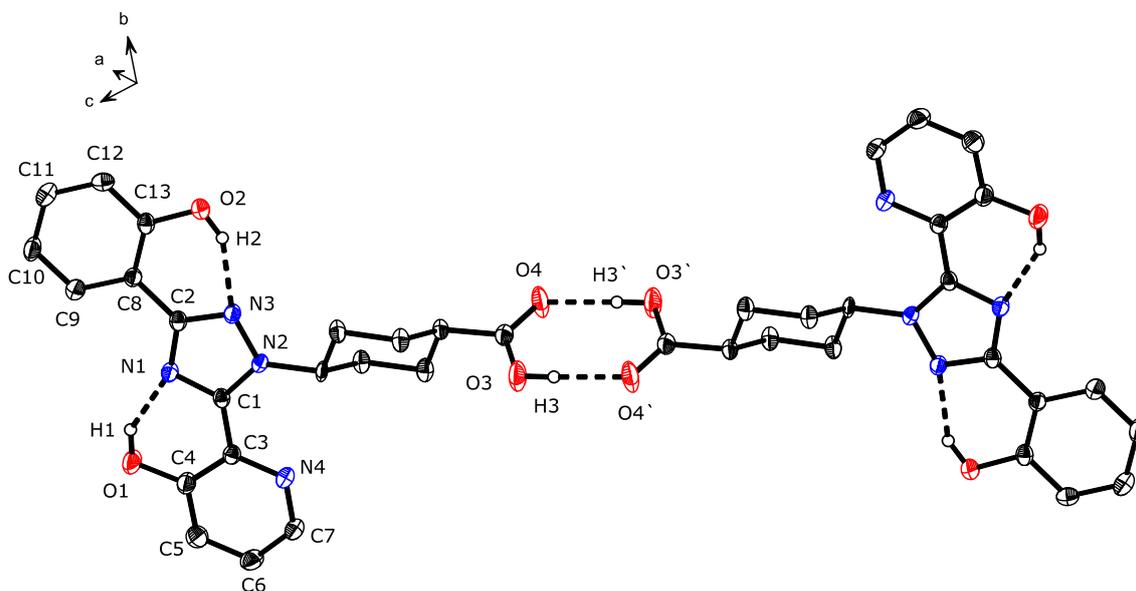


Abbildung 8: Ortep-Darstellung von BAY 1675682. Die Schwingungsellipsoide entsprechen 50 % der Aufenthaltswahrscheinlichkeit. Die C-(H) Wasserstoffatome sind der Übersichtlichkeit halber weggelassen

Abbildung 8 zeigt eine Fixierung der aromatischen Grundgerüste durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen $O1-H1 \cdots N1$ und $O2-H2 \cdots N3$. Die Abstände $H1 \cdots N1$ bzw. $H2 \cdots N3$ betragen 1.85 Å bzw. 1.90 Å. Die Winkel $O1-H1 \cdots N1$ bzw. $O2-H2 \cdots N3$ liegen mit 147.5° bzw. 146.4° im erwarteten Bereich. Der Phenol- bzw. Pyridinolring steht nahezu in einer Ebene zum Triazolring. Die Torsionswinkel

2 Ergebnisse und Diskussion

N1-C1-C3-C4 und N3-C2-C8-C13 betragen 0.2° bzw. 6.5° . Der Heteroaromat kristallisiert in der Pyridinolform aus. Das Pyridinstickstoffatom N4 liegt deprotoniert vor. Tabelle 1 gibt einen Überblick über berechnete Bindungslängen des 3-Pyridinols in der neutralen sowie in der zwitterionischen Form und vergleicht diese mit den in dieser Arbeit experimentell bestimmten Daten des Pyridinolrings.

Tabelle 1: Vergleich der mit dem Programm PCM-MP2/6-311++G(d,p) berechneten ^[50] und in dieser Arbeit gefundenen Werte des 3-Pyridinolrings

Bindungslänge [Å]	Zwitterionische Struktur ^[50]	Neutrale Struktur ^[50]	BAY1675682
N4-C3	1.346	1.343	1.346(2)
C3-C4	1.436	1.404	1.401(3)
C4-O1	1.270	1.359	1.349(2)
C4-C5	1.441	1.399	1.391(3)
C5-C6	1.390	1.397	1.369(3)
C6-C7	1.396	1.397	1.388(3)
C7-N4	1.351	1.349	1.333(3)

Die Bindungslängen der Kristallstruktur stimmen gut mit den berechneten Werten der neutralen Pyridinolstruktur überein. Der größte Unterschied zwischen den beiden berechneten tautomeren Formen stellt die Bindungslänge C4-O1 dar. Diese ist in der berechneten zwitterionischen Form mit 1.270 \AA gegenüber der neutralen Pyridinolform (1.359 \AA) stark verkürzt. Die experimentell bestimmte Bindungslänge C4-O1 liegt mit $1.349(2) \text{ \AA}$ deutlich näher an der neutralen Struktur, was die Annahme des Pyridinol-Tautomers bestätigt.

Neben den intramolekularen Wasserstoffbrücken bilden sich intermolekulare Wasserstoffbrücken zwischen zwei Carbonsäureresten aus (Abbildung 9). Dies führt zu einer Dimerbildung sowie zur Bildung eines 8-gliedrigen Rings mit zwei Sauerstoffdonoren (O3/O3') und zwei Sauerstoffakzeptoren (O4/O4'). Mit der Nomenklatur nach Etter kann diese Ringbildung als $R_2^2(8)$ -Typ beschrieben werden ^[51]. Im Zentrum dieses Achtrings befindet sich ein kristallographisches Inversionszentrum. Das Inversionszentrum verläuft entlang der kristallographischen c-Achse. Die Bindungslänge der Wasserstoffbrücke O3-H3...O4' beträgt $1.8075(15) \text{ \AA}$ und der Bindungswinkel O3-H3...O4' liegt mit 176° im Bereich literaturbekannter Carbonsäuredimere des Typs $R_2^2(8)$.

2 Ergebnisse und Diskussion

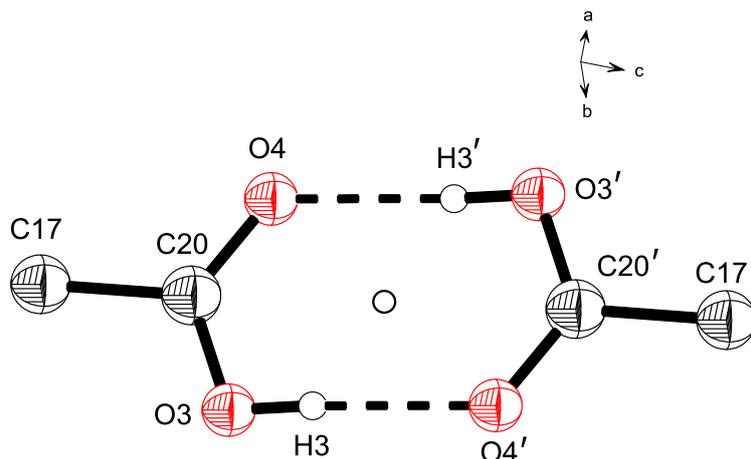


Abbildung 9: Ortep-Darstellung der Dimerenbildung der Carbonsäurereste von BAY 1675682. Die Schwingungsellipsoide entsprechen 50 % der Aufenthaltswahrscheinlichkeit; ○ = Inversionszentrum

Neben dem Inversionszentrum lassen sich weitere Symmetrieelemente in der Kristallstruktur finden. Parallel zur b-Achse verlaufen zweizählige Dreh- und Schraubenachsen und entlang der kristallographischen c-Achse verläuft eine Gleitspiegelebene. Das Kristallgitter ist einseitig flächenzentriert (C-zentriert). Abbildung 10 zeigt die Einheitszelle entlang der kristallographischen b-Achse.

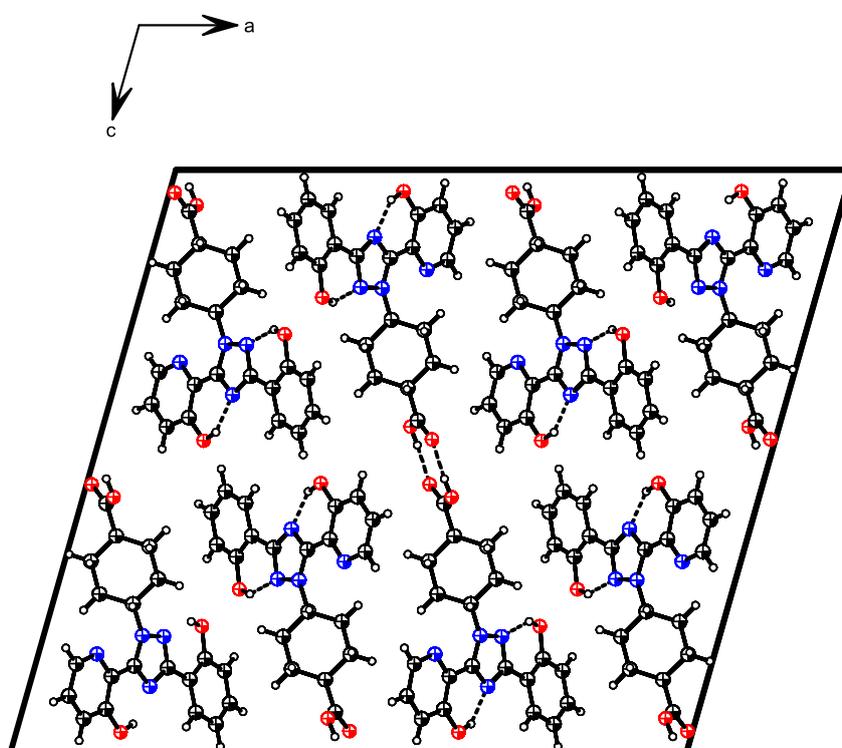


Abbildung 10: Ortep-Darstellung des Liganden BAY 1675682 entlang der kristallographischen b-Achse. Die Schwingungsellipsoide entsprechen 50 % der Aufenthaltswahrscheinlichkeit

2.2 Der Ligand BAY 1806619

2.2.1 Strukturaufklärung in Lösung

Der Ligand BAY 1806619 stellt ein Regioisomer zum Liganden BAY 1675682 dar und unterscheidet sich ausschließlich in der Stellung des Pyridinstickstoffatoms. Beim Liganden BAY 1806619 befindet sich das Pyridinstickstoffatom para-ständig zur Hydroxygruppe (4-Pyridinol). Auch für 4-Pyridinole existieren zwei tautomere Grenzformeln, die durch Keto-Enol Tautomerie ineinander überführt werden können (Abbildung 11) [52,53].

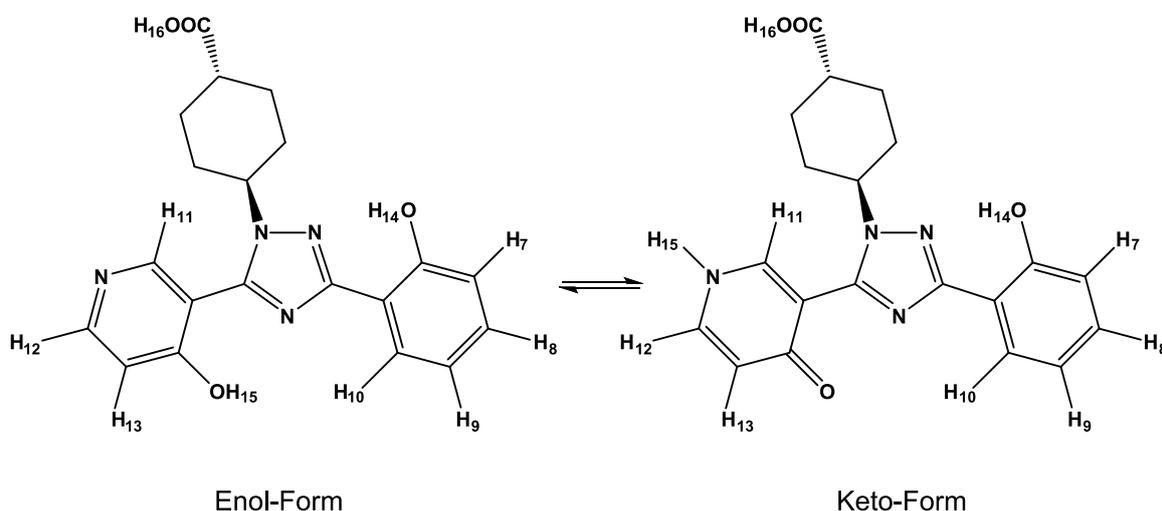


Abbildung 11: Keto-Enol Tautomerie des Liganden BAY 1806619

Im ^1H -Spektrum des Liganden werden 13 Signale registriert (Kapitel 8, Anhang 7). Die Signale der Wasserstoffatome des Cyclohexanrings erscheinen analog zum Liganden BAY 1675682 im Hochfeldbereich zwischen 1.5 und 5.5 ppm. Die Zuordnung der Aromatenprotonen erfolgt mit Hilfe des HH-Cosy Spektrums (Abbildung 12). Für den Heteroaromaten werden 3 Resonanzen mit der Integration von 1 beobachtet. Die Strukturaufklärung erfolgt ausgehend vom Wasserstoffatom H11, da dieser keinen Kopplungspartner besitzt und somit als Singulett bei 8.3 ppm im Spektrum erscheint. Zwischen den Wasserstoffatomen H12 und H13 ist eine deutliche Kopplung zu erkennen. Auffällig ist die Hochfeldverschiebung des Signals von H13, was für eine Aufhebung der Resonanzenergie und somit für eine Lokalisierung der Doppelbindung spricht. H12 wird durch den -I-Effekt des Pyridinstickstoffatoms in direkter Nachbarschaft entschirmt und erscheint deshalb im tieferen Feld bei 7.8 ppm. Die

2 Ergebnisse und Diskussion

Resonanzen der Phenolwasserstoffatome erscheinen analog zum Liganden BAY 1675682.

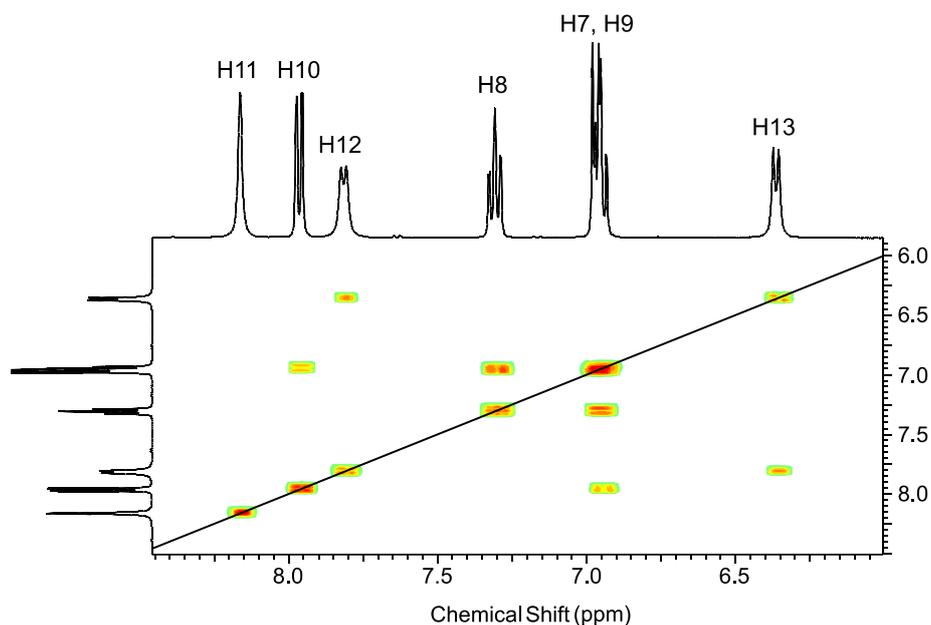


Abbildung 12: HH-Cosy Spektrum des Liganden BAY 1806619 (Aromatenbereich) in DMSO-d₆

Die Frage nach der vorliegenden tautomeren Form des Liganden lässt sich eindeutig mit Hilfe des ¹³C-Spektrums klären (Abbildung 13). Das Spektrum zeigt zwei Signale im Carbonylbereich zwischen 170 und 180 ppm. Dies ist nur erklärbar, wenn das Keto-Tautomer vorliegt. Die Zuordnung der Signale erfolgt mit CH-Cosy und CH-long range Spektren (Kapitel 8, Anhang 9 und 10).

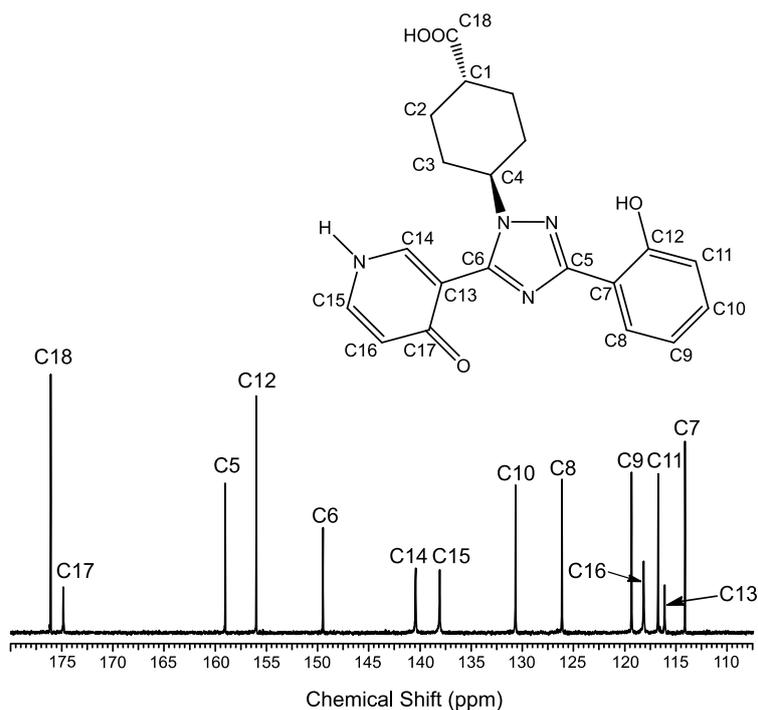


Abbildung 13: Ausschnitt aus dem ¹³C-Spektrum des Liganden BAY 1806619 (Aromatenbereich) in DMSO-d₆

2.2.2 Strukturaufklärung im Festkörper

Aus einem Acetonitril/Wasser Gemisch konnten durch Abdampfen des Lösemittels bei Raumtemperatur Einkristalle erhalten werden. Der Ligand kristallisiert in der monoklinen Raumgruppe $P2_1/c$. Ein Ausschnitt der Kristallstruktur ist in Abbildung 14 dargestellt.

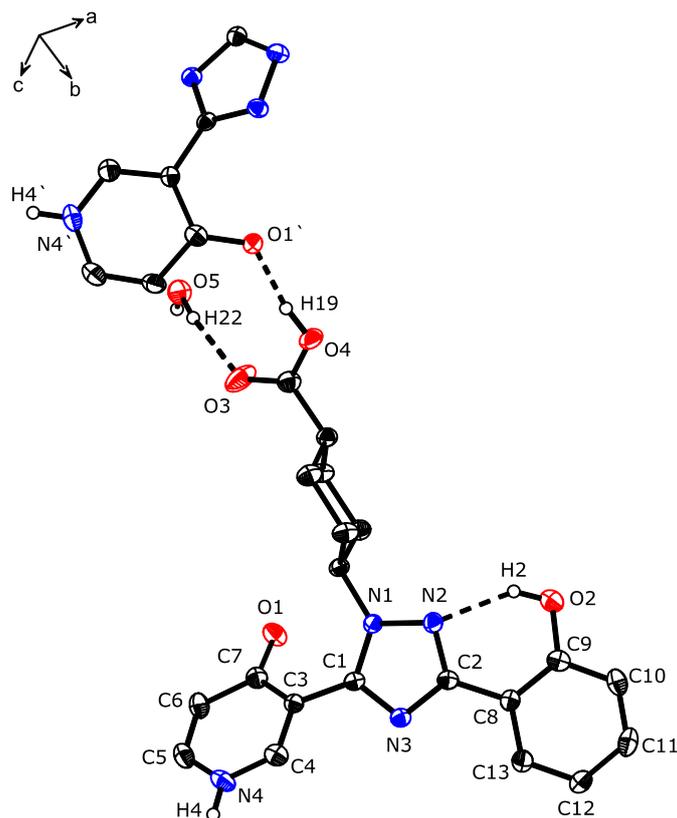


Abbildung 14: Ortep-Darstellung von BAY 1806619. Die Schwingungsellipsoide entsprechen 50 % der Aufenthaltswahrscheinlichkeit. Die C-(H) Wasserstoffatome sind der Übersichtlichkeit halber weggelassen

Die Kristallstruktur zeigt das gleiche Verhalten wie in Lösung. Auch im Festkörper bildet sich das Keto-Tautomer aus. Die C7-O1 Bindung ist mit 1.267(2) Å deutlich verkürzt und liegt im Bereich einer C=O Doppelbindung. Die Bindungen C3-C7 und C6-C7 sind mit 1.436(3) Å bzw. 1.427(3) Å länger und besitzen C-C Einfachbindungscharakter. Die Bindungen C3-C4 und C5-C6 hingegen liegen wiederum im Bereich einer C=C Doppelbindung. Somit sind die π -Elektronen im 4-Pyridinonring lokalisiert. Das Pyridinstickstoffatom N4 liegt protoniert vor.

2 Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 2 vergleicht die berechneten Bindungslängen beider tautomeren Formen mit den in dieser Arbeit experimentell bestimmten Bindungslängen des Heteroaromaten.

Tabelle 2: Mit HONDO berechnete ^[52] und gefundene Bindungslängen (Å) des 4-Pyridinons

Bindungslänge [Å]	4-Pyridinon ^[52]	4-Pyridinol ^[52]	BAY 1806619
N4-C5	1.372	1.335	1.352(3)
C5-C6	1.333	1.376	1.348(3)
C6-C7	1.463	1.386	1.427(3)
C7-O1	1.225	1.367	1.267(2)
C7-C3	1.463	1.383	1.436(3)
C3-C4	1.333	1.382	1.365(3)
C4-N4	1.372	1.327	1.339(3)

Die berechneten Bindungslängen des 4-Pyridinons stimmen gut mit den experimentell bestimmten Werten überein, was die Annahme des Keto-Tautomers bestätigt. Durch die Ausbildung der Keto-Form ist es nicht mehr möglich, eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zum Triazolring zu bilden. Stattdessen fungiert das Sauerstoffatom O1 als Akzeptor einer intermolekularen Wasserstoffbrücke von einer Carbonsäure (O4-H19···O1'). Der Pyridinonring ist mit einem Torsionswinkel von 42° aus der Triazolebene herausgedreht. Die Kristallstruktur zeigt ausschließlich eine intramolekulare Wasserstoffbrücke (O2-H20···N2). Die Fixierung durch die Wasserstoffbrücke bewirkt, dass der Phenolring nahezu in der Triazolebene liegt. Der Torsionswinkel N2-C2-C8-C9 beträgt 11°. Im Kristall ist ein Wassermolekül eingebaut. Das Kristallwasser bildet eine Wasserstoffbrücke zum Carbonylsauerstoffatom der Carbonsäure aus (O5-H22···O3). Die Bindungslängen und Bindungswinkel aller Wasserstoffbrücken sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Bindungslängen [Å] und Bindungswinkel [°] der H-Brücken des Liganden BAY 1806619

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
O(2)-H(20)···N(2)	0.869(16)	1.92(2)	2.675(2)	145(2)
O(5)-H(22)···O(3)	0.851(16)	1.919(17)	2.747(2)	164(2)
O(4)-H(19)···O(1)#1	0.891(17)	1.638(18)	2.516(2)	168(3)

Symmetrietransformationen zur Erzeugung von äquivalenten Atomen:

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

2.3 Der Ligand BAY 1808856

2.3.1 Strukturaufklärung in Lösung

Der Ligand BAY 1808856 stellt ein weiteres Regioisomer zu den vorher gezeigten Liganden dar. Das Pyridinstickstoffatom befindet sich nun in para-Position zur Anbindung und meta-ständig zur Hydroxygruppe (3-Pyridinol). Auch bei dieser Verbindung existiert eine Tautomerie zwischen der neutralen Pyridinolform und einer zwitterionischen Form (Abbildung 15) ^[48].

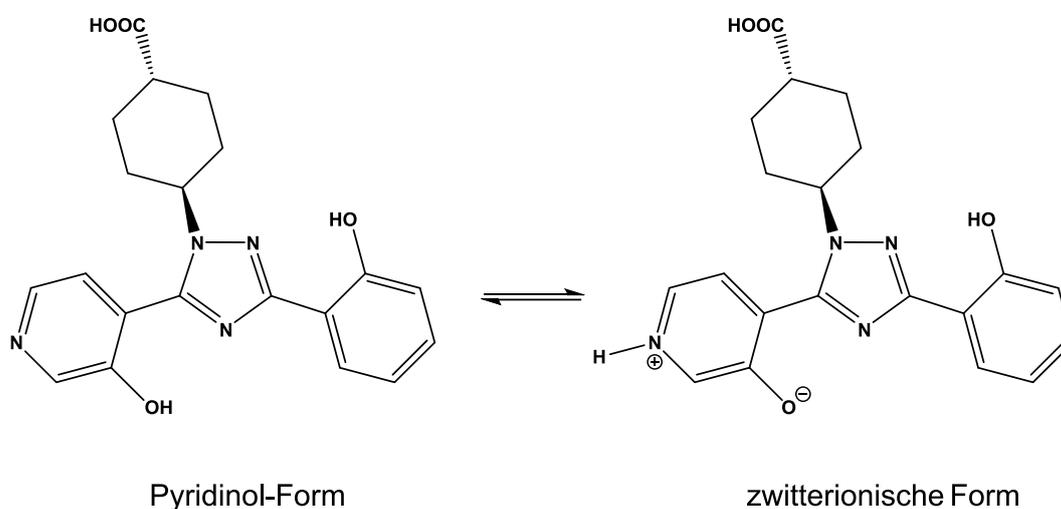


Abbildung 15: Tautomerie-Gleichgewicht des Liganden BAY 1808856

Die Strukturaufklärung erweist sich als schwierig, da das tautomere Gleichgewicht lösemittelabhängig ist. In polar aprotischen Lösemitteln wie DMF oder DMSO zeigt das ¹H-Spektrum durch Signale größer 10 ppm eine Fixierung beider Hydroxygruppen durch Wasserstoffbrücken zu den Triazolstickstoffatomen. Bei Erhöhung des protischen Anteils durch Zugabe von D₂O verschwindet das Signal der Pyridinolgruppe sowie der Carbonsäuregruppe (Abbildung 16). Dies kann zum einen durch einen zunehmenden H-D Austausch erklärt werden oder zum anderen durch ein langsames Verschieben des Gleichgewichts hin zur zwitterionischen Form, sodass eine Dynamik im Molekül auftritt. Der Heteroaromat ist nun nicht mehr durch die Wasserstoffbrücke fixiert, sondern kann um die C-C Einfachbindung rotieren. Auffallend ist die Tatsache, dass die Wasserstoffatome H12 und H13 in direkter Nachbarschaft zum Pyridinstickstoffatom stark verbreitert werden, jedoch keinen Shift im Spektrum

2 Ergebnisse und Diskussion

erfahren. Die Peakverbreiterung könnte durch die positive Partiaalladung am Pyridinstickstoffatom herbeigeführt werden.

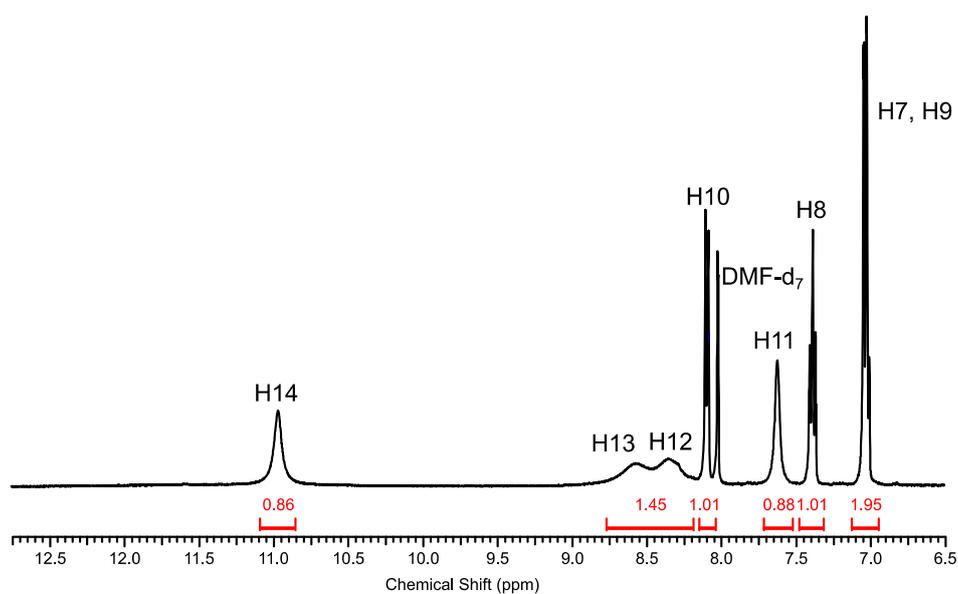
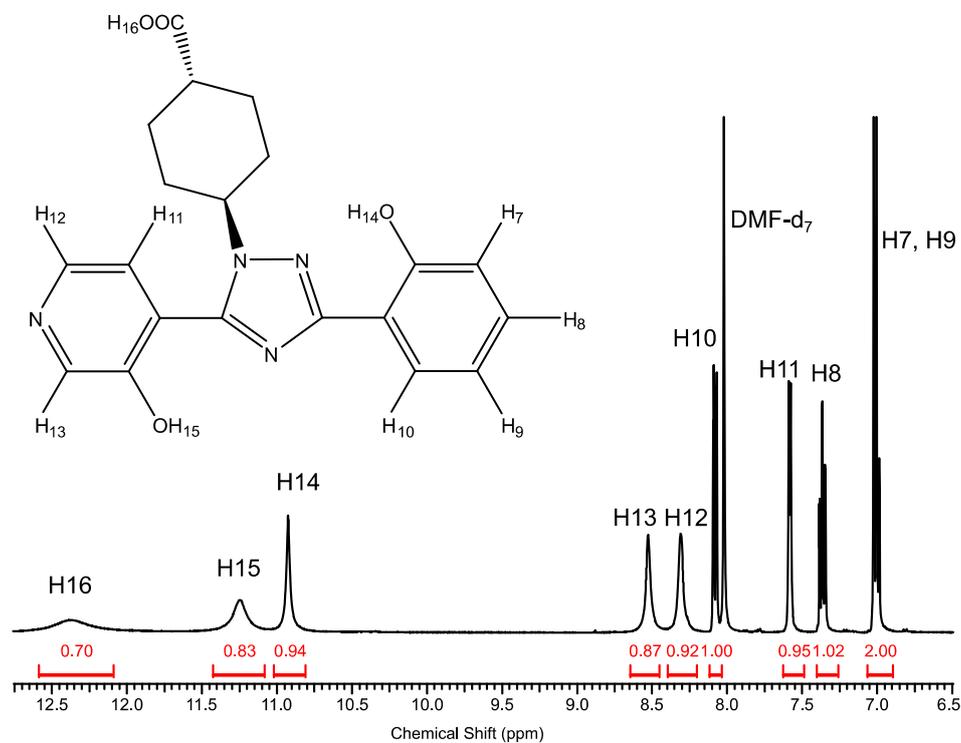


Abbildung 16: ¹H-Spektrum des Liganden BAY 1808856;
oben: in DMF-d₇; unten: in DMF-d₇ mit Zugabe D₂O

2 Ergebnisse und Diskussion

Um die Dynamik im Molekül zu minimieren, wird die Temperatur bei den NMR-Messungen sukzessiv herabgesetzt (Abbildung 17). Ab einer Messtemperatur von 253 K werden die Signale der Wasserstoffatome H12 und H13 deutlich schärfer aufgelöst und ein zusätzliches Signal bei 12 ppm erscheint. Dies bedeutet, dass durch Verringerung der Temperatur die Energiebarriere der Rotation unterschritten wird und das Gleichgewicht auf die Seite des Pyridinol-Tautomers verschoben wird.

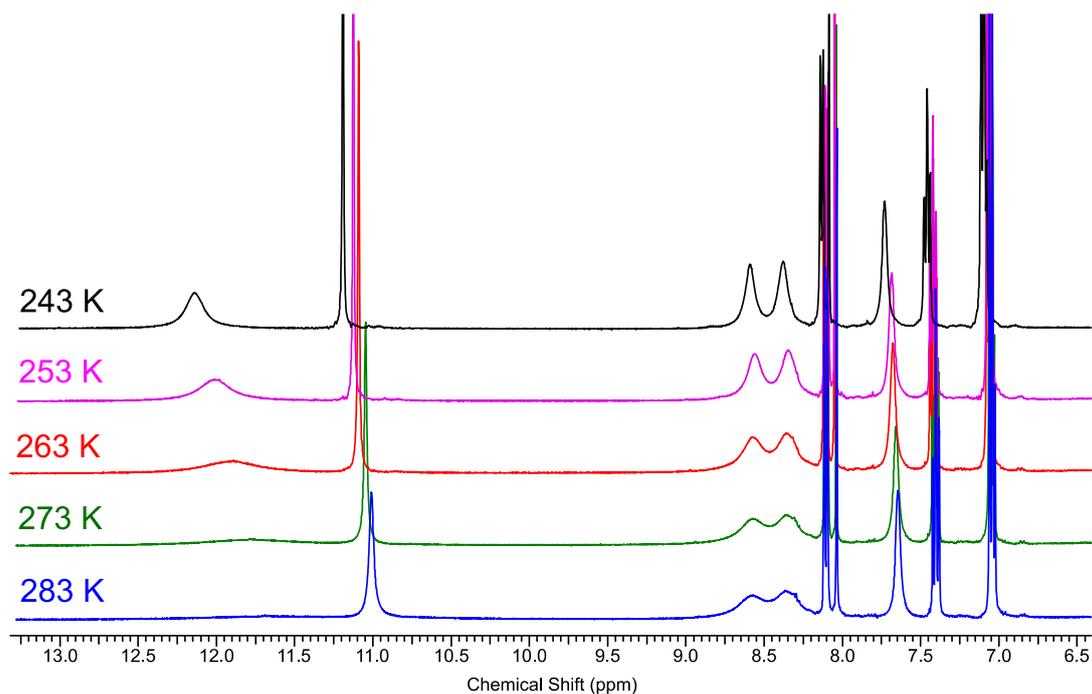


Abbildung 17: Temperaturabhängigkeit des ¹H-Spektrums des Liganden BAY 1808856 in DMF-d₇ unter Zugabe D₂O

Die NMR-Ergebnisse zeigen, dass das tautomere Gleichgewicht des Liganden bei tiefen Temperaturen auf die Seite der Pyridinolform verschoben wird. Bei Raumtemperatur ist das tautomere Gleichgewicht stark lösemittelabhängig. Im Unterschied zum Liganden BAY 1675682 ist der Anteil am zwitterionischem Tautomer in partiell-wässrigen Lösungen deutlich stärker ausgeprägt. Die Zuordnung der Signale erfolgt mit Hilfe zweidimensionaler NMR-Spektroskopie, deren Spektren in Kapitel 8, Anhang 11-17 dargestellt sind.

2.3.2 Strukturaufklärung im Festkörper

Aus einem Acetonitril/Wasser Gemisch konnten durch Abdampfen des Lösemittels bei Raumtemperatur Einkristalle erhalten werden. Die Kristalle besitzen die monokline Raumgruppe $P2_1/c$. Die Molekülstruktur ist in Abbildung 18 dargestellt.

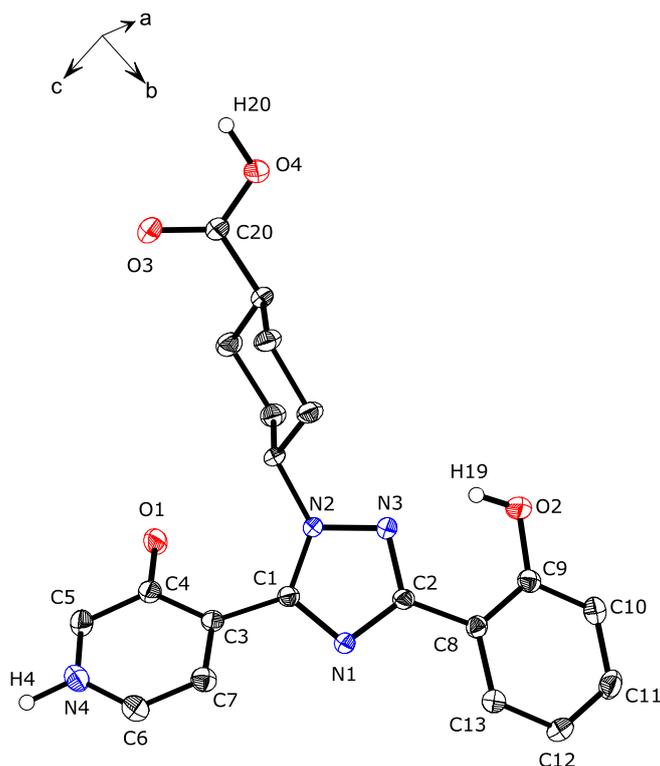


Abbildung 18: Ortep-Darstellung von BAY 1808856. Die Schwingungsellipsoide entsprechen 50 % der Aufenthaltswahrscheinlichkeit. Die C-(H) Wasserstoffatome sind der Übersichtlichkeit halber weggelassen

Der Ligand kristallisiert in der zwitterionischen Form aus. Die C4-O1 Bindung des Pyridinols ist mit 1.2866(17) Å deutlich verkürzt und liegt im Bereich einer C=O Doppelbindung. Die Bindungslängen C4-C3 und C4-C5 hingegen sind mit 1.431(2) Å bzw. 1.417(2) Å deutlich länger als die übrigen Bindungslängen im Pyridinring. Dies bedeutet, dass die Delokalisierung der π -Elektronen nicht über den ganzen Ring erfolgen kann, sondern ausschließlich in ortho- und para-Position (Abbildung 19). Das Pyridinstickstoffatom N4 liegt protoniert vor.

2 Ergebnisse und Diskussion

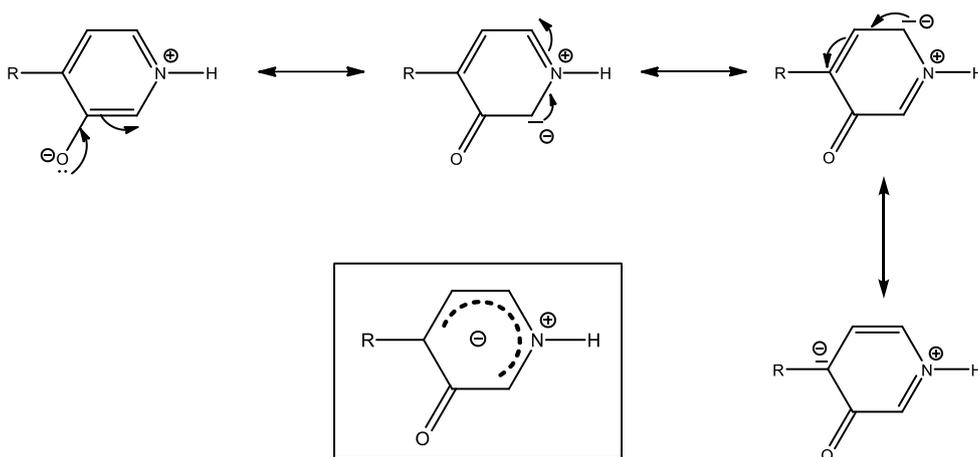


Abbildung 19: Mesomere Grenzformeln zur Delokalisierung der negativen Partialladung

Die Bindungslängen des experimentell bestimmten Pyridinolrings sind in Tabelle 4 zusammengefasst und können mit berechneten Werten für beide tautomeren Formen verglichen werden. Die berechneten Bindungslängen der zwitterionischen Form stimmen gut mit den experimentell bestimmten Bindungslängen überein und bestätigen die Annahme der zwitterionischen Form des Liganden.

Tabelle 4: Vergleich der mit dem Programm PCM-MP2/6-311++G(d,p) berechneten ^[50] und in dieser Arbeit gefundenen Werte des 3-Pyridinolrings

Bindungslänge [Å]	Zwitterionische Struktur ^[50]	Neutrale Struktur ^[50]	BAY 1808856
N4-C5	1.346	1.343	1.329(2)
C5-C4	1.436	1.404	1.417(2)
C4-O1	1.270	1.359	1.2866(17)
C4-C3	1.441	1.399	1.431(2)
C3-C7	1.390	1.397	1.390(2)
C7-C6	1.396	1.397	1.372(2)
C6-N4	1.351	1.349	1.343(2)

Da das Sauerstoffatom O1 deprotoniert vorliegt, ist es nicht mehr in der Lage, eine Wasserstoffbrücke zum Triazolring auszubilden. Der aromatische Ring ist mit einem Torsionswinkel von 44° aus der Triazolebene herausgedreht. Das Sauerstoffatom O1 dient als Akzeptor der Wasserstoffbrücke O4-H20...O1` von einer symmetrie-äquivalenten Carbonsäure. Hingegen liegt der Phenolrest nahezu in der Triazolebene und bildet eine Wasserstoffbrücke zum Triazolstickstoffatom N3 aus (O2-H19...N3). Im Kristall ist ein Kristallwasser eingebaut, das insgesamt drei Ligandeneinheiten mittels Wasserstoffbrücken miteinander verbrückt (Abbildung 20).

2 Ergebnisse und Diskussion

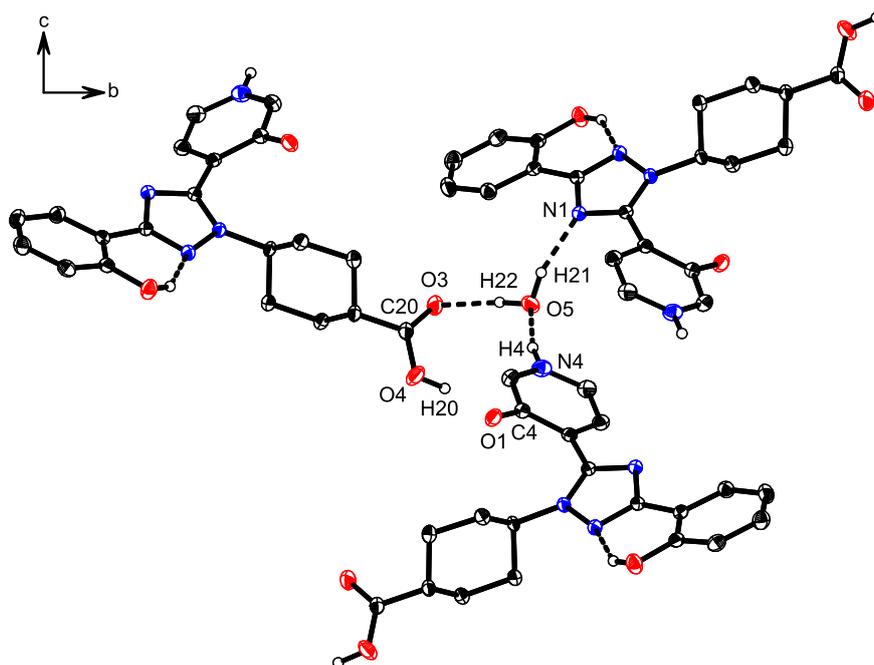


Abbildung 20: Ortep-Darstellung von BAY 1808856. Die Schwingungsellipsoide entsprechen 50 % der Aufenthaltswahrscheinlichkeit. Die C-(H) Wasserstoffatome sind der Übersichtlichkeit halber weggelassen

Das Kristallwasser dient als Donor für Wasserstoffbrücken zum Stickstoffatom N1 des Triazolrings sowie zum Sauerstoffatom O3 der Carbonsäure. Daneben fungiert es als Akzeptor einer Wasserstoffbrücke vom protonierten Pyridinstickstoffatom N4. Tabelle 5 fasst die Bindungslängen und Bindungswinkel aller Wasserstoffbrücken der Kristallstruktur des Liganden BAY 1808856 zusammen.

Tabelle 5: Bindungslängen [Å] und Bindungswinkel [°] der H-Brücken des Liganden BAY 1808856

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
O(5)-H(21)...N(1)#1	0.913(14)	1.905(15)	2.7921(15)	163.6(17)
N(4)-H(4)...O(5)#2	0.88	1.80	2.6611(16)	165.3
O(5)-H(22)...O(3)#3	0.909(15)	1.818(15)	2.7214(15)	171.9(17)
O(4)-H(20)...O(1)#4	0.916(15)	1.570(16)	2.4770(14)	170(2)
O(2)-H(19)...N(3)	0.845(14)	1.934(16)	2.6794(15)	146.6(17)

Symmetrietransformationen zur Erzeugung von äquivalenten Atomen:

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

2.4 Der Ligand BAY 2271442

2.4.1 Strukturaufklärung in Lösung

Der Ligand BAY 2271442 stellt ein weiteres Derivat des Wirkstoffs Deferasirox dar. Analog dazu besteht das Grundgerüst aus einem 1,2,4-Triazolring, an dessen 3- und 5-Position jeweils ein Phenolring angeordnet ist. Im Phenolring in 5-Position befindet sich in para-Position zur Hydroxygruppe ein Essigsäure-Ärmchen. Am Triazolstickstoffatom in 1-Position ist ein Cyclopropylrest angeordnet. Durch das Molekül verläuft eine Spiegelebene (Blattebene). Der Ligand besitzt die Punktgruppe C_s .

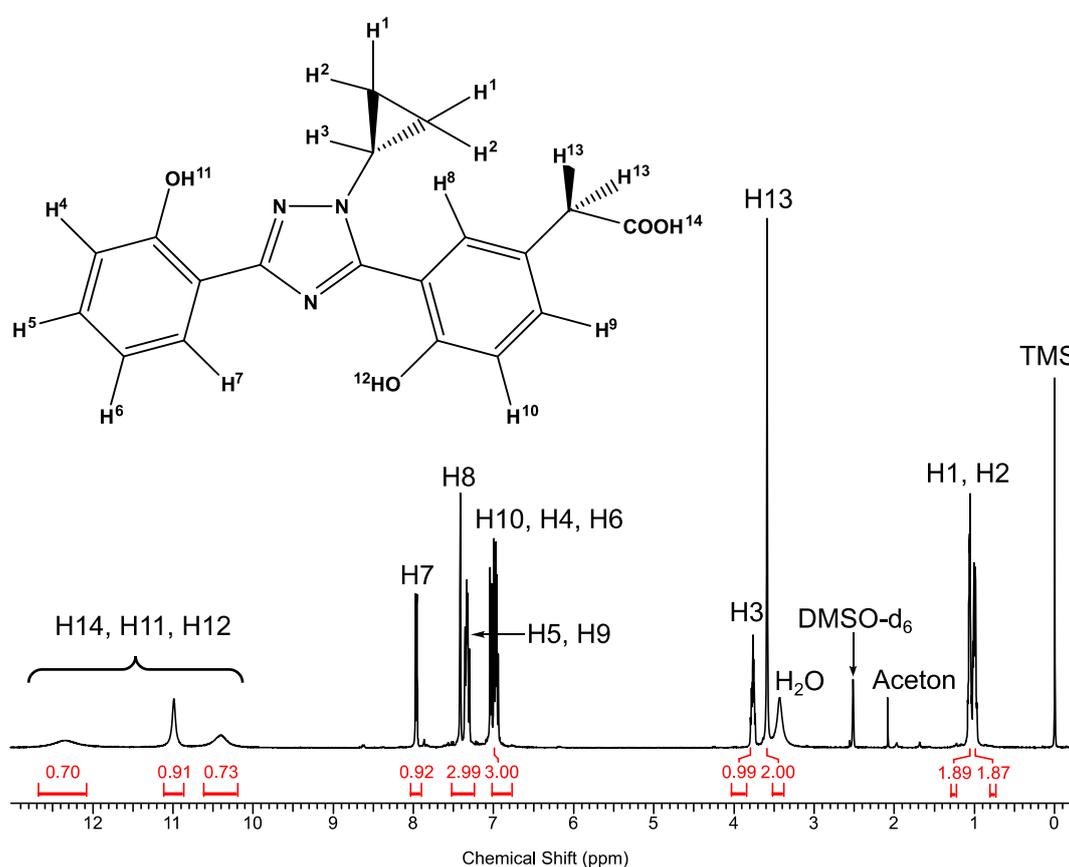


Abbildung 21: ^1H Spektrum des Liganden BAY 2271442 in DMSO-d_6

Im ^1H -Spektrum (Abbildung 21) sind für die Cyclopropylgruppe drei Signale erkennbar. Aufgrund der Spiegelebene sind die jeweiligen Protonenpaare von H1 und H2 enantiotop und somit chemisch äquivalent. Im Spektrum sind zwei Multipletts mit der Integration von 2 zu erkennen. Das Proton H3 in α -Stellung zum Triazolring wird durch dessen -I-Effekt stark entschirmt und ins tiefere Feld verschoben (3.7 ppm). H3 koppelt

2 Ergebnisse und Diskussion

mit den Protonenpaaren von H1 und H2 auf charakteristische Weise. Die Kopplungskonstanten betragen 3.7 Hertz und 7.3 Hertz. Die kleine Kopplungskonstante von 3.7 Hertz ist charakteristisch für eine vicinale *trans*-Kopplung und die Kopplungskonstante von 7.3 Hertz stellt eine vicinale *cis*-Kopplung im Cyclopropanring dar^[54]. Das HH-Cosy Spektrum (Kapitel 8, Anhang 20) zeigt eine starke Kopplung zum Signal bei 0.99 ppm und eine deutlich schwächere Kopplung zum Signal bei 1.05 ppm. Somit muss H2 *cis*-ständig und H1 *trans*-ständig zu H3 im Cyclopropanring angeordnet sein. Die beiden enantiotopen Methylenprotonen der Essigsäuregruppe (H13) sind durch den -I-Effekt der Carbonsäuregruppe entschirmt und erscheinen als Singulett bei 3.5 ppm. Die Signale der aromatischen Wasserstoffatome werden mit Hilfe zweidimensionaler NMR-Spektroskopie zugeordnet.

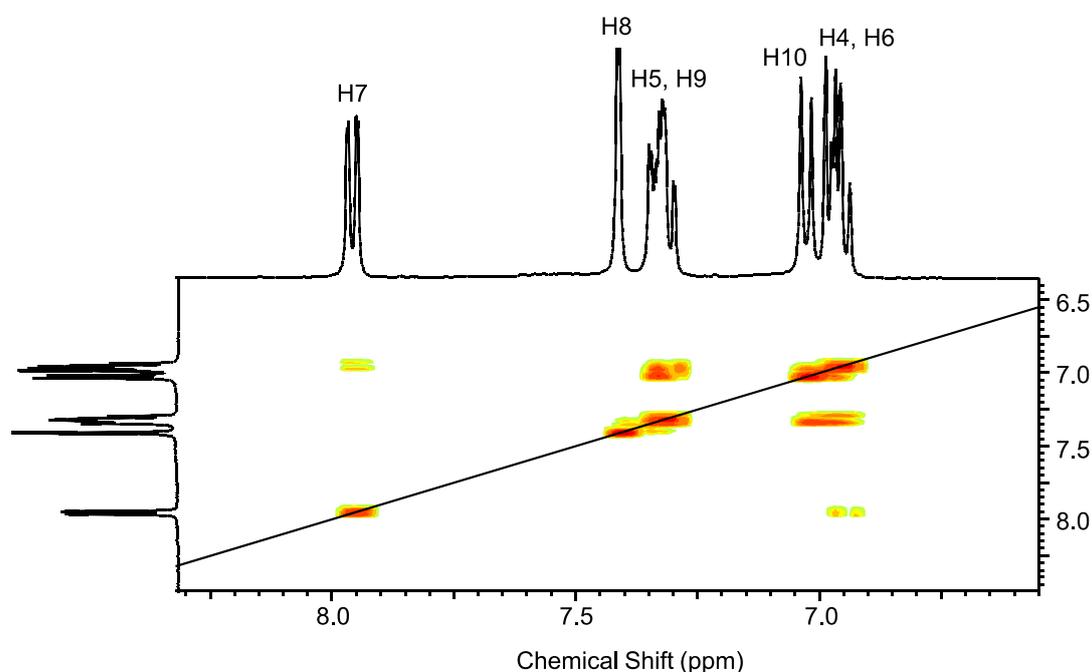


Abbildung 22: HH-Cosy Spektrum des Liganden BAY 2271442 in DMSO- d_6

Das HH-Cosy Spektrum (Abbildung 22) zeigt eine teilweise Überlagerung der aromatischen Wasserstoffatome beider phenolischer Ringe. Aufgrund der sehr ähnlichen Ladungsdichten fallen die Signale von H4 und H6 bei einer chemischen Verschiebung von 6.9 ppm zu einem Multiplett zusammen. Das Dublett von H10 ist etwas entschirmt und ins tiefere Feld verschoben (7 ppm). Die Kopplung zum Wasserstoffatom H9 ist zu erkennen. Die Wasserstoffatome H5 und H9 in jeweiliger meta-Position zur Hydroxygruppe können nicht getrennt voneinander aufgelöst

2 Ergebnisse und Diskussion

werden und fallen zu einem Multiplett bei einer chemischen Verschiebung von 7.3 ppm zusammen. H8 besitzt keinen Kopplungspartner und erscheint folgerichtig als Singulett im Spektrum (7.4 ppm). Am meisten entschirmt ist das Wasserstoffatom H7. Eine schwache Kopplung zu H6 ist zu erkennen.

Die Protonen der phenolischen Hydroxygruppen sowie der Carbonsäuregruppe erscheinen im Spektrum größer 10 ppm. Aufgrund der fehlenden Kopplung im CH-long range Spektrum kann eine genaue Zuordnung der Signale nicht getroffen werden.

2.4.2 Strukturaufklärung im Festkörper

Aus einem Acetonitril/Wasser Gemisch konnten durch Abdampfen des Lösemittels bei Raumtemperatur Einkristalle erhalten werden. Die Qualität der Kristalle ist jedoch nicht besonders gut. Der R1 Wert beträgt 8.49 % und der wR2 Wert 19.94 %. Die Kristalle besitzen die monokline Raumgruppe $P2_1/c$.

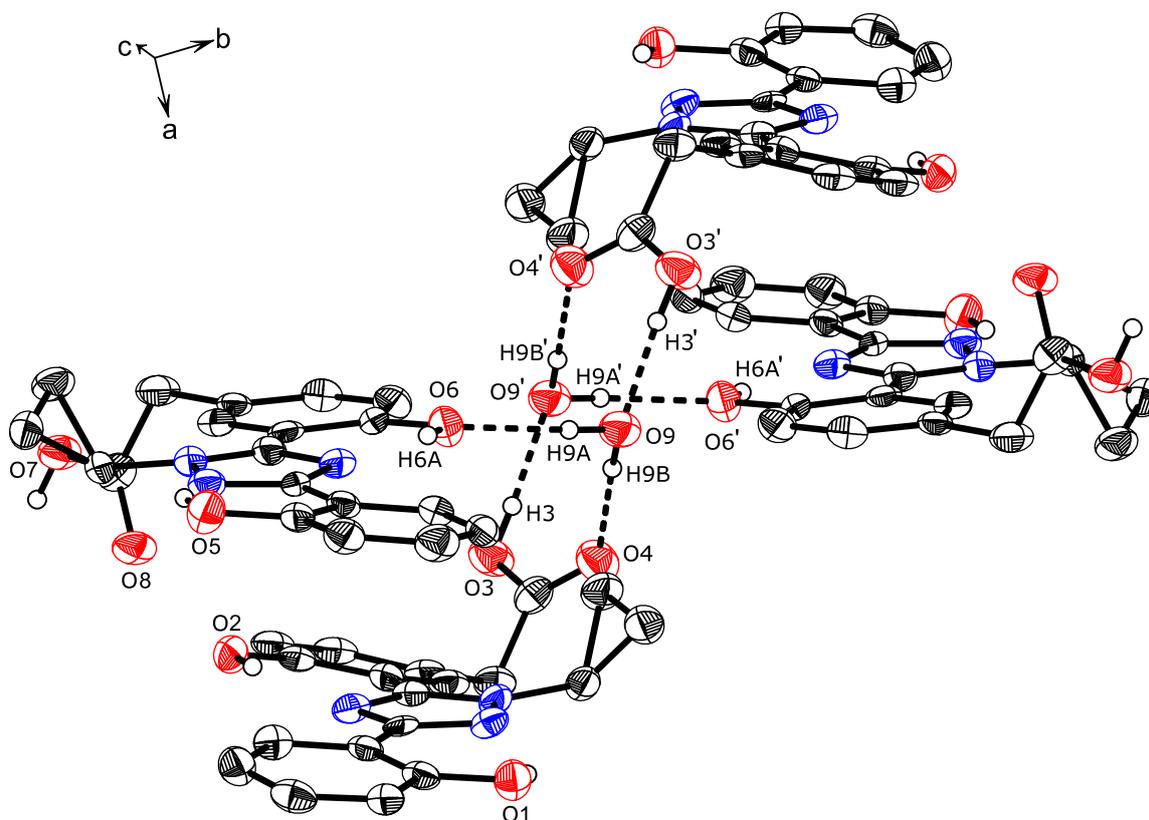


Abbildung 23: Ortep-Darstellung von BAY 2271442. Die Schwingungsellipsoide entsprechen 50 % der Aufenthaltswahrscheinlichkeit. Die C-(H) Wasserstoffatome sind der Übersichtlichkeit halber weggelassen

2 Ergebnisse und Diskussion

Abbildung 23 zeigt eine Verbrückung zweier Ligandmoleküle mit einem Kristallwasser durch intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen O9-H9B...O4 sowie O9-H9A...O6. Die beiden Ligandmoleküle und das Kristallwasser stellen die kleinste kristallographische Einheit des Kristalls dar. Abbildung 23 zeigt zwei solcher kleinsten Einheiten. Beide Einheiten sind über intermolekulare Wasserstoffbrücken (O3-H3...O9') miteinander vernetzt. Dies führt zur Bildung eines zwölffatomigen Rings, der als $R_4^4(12)$ -Typ beschrieben werden kann. In dessen Zentrum befindet sich ein kristallographisches Inversionszentrum. Das Sauerstoffatom O9 des Kristallwassers fungiert dabei sowohl als Protonendonator als auch Protonenakzeptor (Abbildung 24).

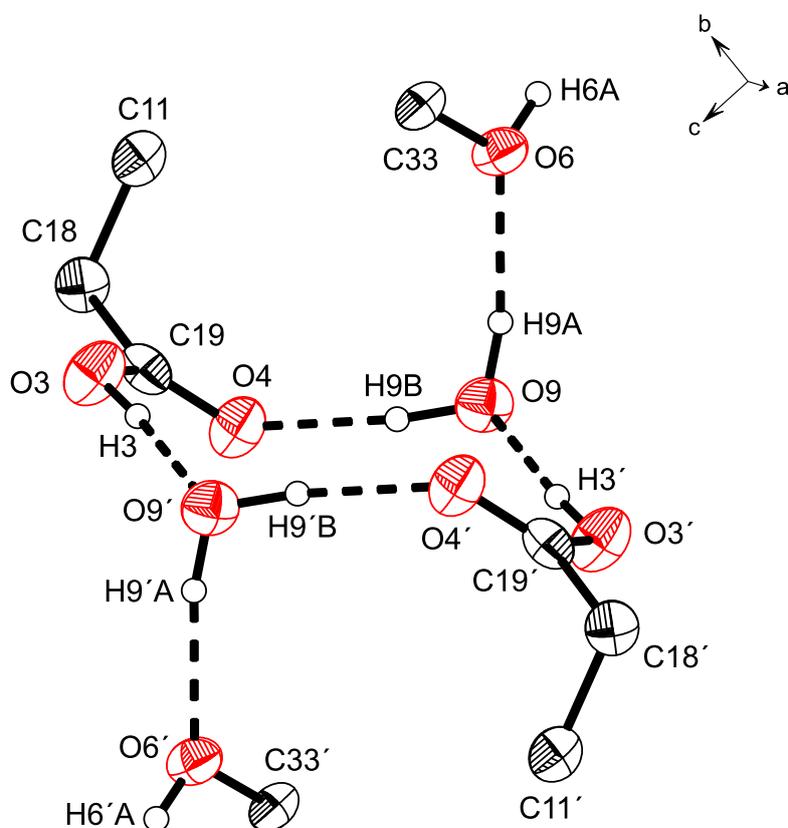


Abbildung 24: Ortep-Darstellung des 12-Rings des Typs $R_4^4(12)$. Die Schwingungsellipsoide entsprechen 50 % der Aufenthaltswahrscheinlichkeit.

Die Carbonsäure C38-O7-O8-H7A bildet ein Dimer mit einer symmetrieäquivalenten Carbonsäure aus (Abbildung 25). Es kommt zur Ausbildung eines 8-gliedrigen Rings des Typs $R_2^2(8)$, in dessen Zentrum sich ein kristallographisches Inversionszentrum befindet. Die Bindungslängen und Bindungswinkel im 8-Ring liegen im erwarteten Bereich. Entlang der kristallographischen b-Achse bilden sich Ketten aus.

2 Ergebnisse und Diskussion

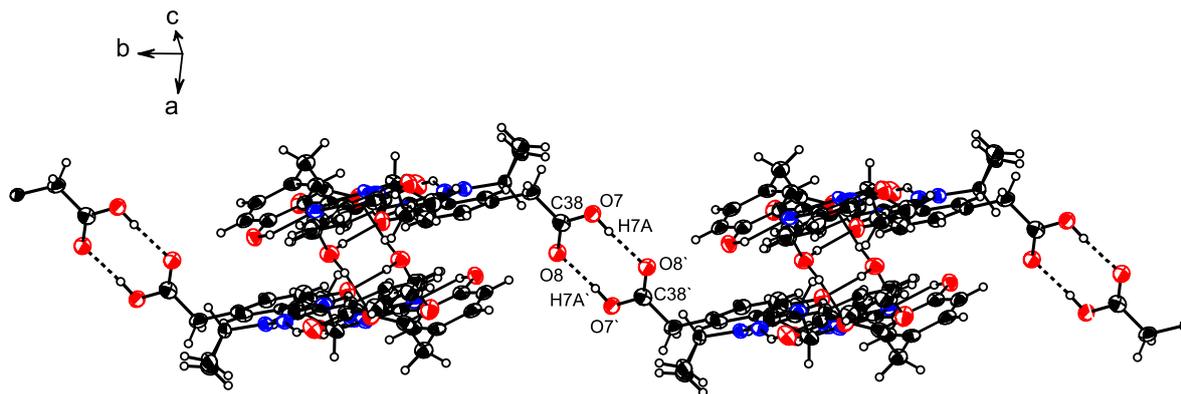


Abbildung 25: Ortep-Darstellung von BAY 2271442. Die Schwingungsellipsoide entsprechen 50 % der Aufenthaltswahrscheinlichkeit.

Neben diesen intermolekularen Wasserstoffbrücken bilden sich zudem zwei intramolekulare Wasserstoffbrücken zwischen den Hydroxygruppen der Phenole und den Triazolstickstoffatomen N1 und N2 aus (O2-H2...N1 bzw. O1-H1...N2). Die Bindungslängen sowie die Bindungswinkel dieses umfangreichen Wasserstoffbrückennetzwerks sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6: Bindungslängen [Å] und Bindungswinkel [°] der H-Brücken des Liganden BAY 2271442

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
O(9)-H(9B)...O(4)	0.86(2)	1.91(2)	2.750(6)	166(6)
O(9)-H(9A)...O(6)	0.85(2)	2.02(3)	2.847(6)	165(6)
O(6)-H(6A)...N(4)	0.84	1.80	2.552(6)	148.9
O(5)-H(5A)...N(5)	0.84	1.94	2.676(6)	145.7
O(2)-H(2)...N(1)	0.84	1.88	2.632(5)	147.5
O(1)-H(1)...N(2)	0.84	1.91	2.628(6)	143.2
O(3)-H(3)...O(9)#1	0.84	1.78	2.610(5)	172.0
O(7)-H(7A)...O(8)#2	0.84	1.83	2.666(5)	174.4

Symmetrietransformationen zur Erzeugung von äquivalenten Atomen:

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

3 Potentiometrische Titrationsen

Die unterschiedlichen Protonierungseigenschaften der Liganden BAY 1675682, BAY 1806619, BAY 1808856 und BAY 2271442 werden mittels kontinuierlicher potentiometrischer Titration untersucht. Dazu werden die Deprotonierungskonstanten (pK_s -Werte) bestimmt und miteinander verglichen. Aufgrund der schlechten Wasserlöslichkeit der Liganden, muss ein partiell-wässriges Medium gewählt werden. Als Mischungspartner sind mehrere Lösemittel literaturbekannt ^[55,56,57,58,59]. Für die in dieser Arbeit verwendeten Liganden eignet sich am besten das Lösemittel DMSO ($x_{\text{DMSO}} = 0.20$). Zum einen besitzt DMSO einen sehr niedrigen Dampfdruck (0.6 torr bei 25 °C) und ermöglicht somit eine Volumenkonstanz während der gesamten Titration und zum anderen ist die Dielektrizitätskonstante sehr hoch ($\epsilon_r = 48.9$ bei 20 °C) ^[60]. Im Vis-Bereich besitzt DMSO eine geringe Eigenabsorption. Deshalb eignet sich DMSO gut für UV-Vis Messungen der Eisenkomplexe. Allerdings hat das Lösemittel einen großen Einfluss auf die pK_s -Werte. Hier müssen zwei Aspekte berücksichtigt werden, die einander entgegen wirken ^[61]. Das bei Protonenabgabe entstehende Anion wird schlecht durch das Lösemittel DMSO solvatisiert. Dies führt zu einer Verringerung der Acidität und somit zu basischeren pK_s -Werten als in wässrigem Medium. Dem entgegen wirkt eine gute Protonensolvatation, da DMSO ein starker Elektronendonator ist. Diese beiden Effekte heben sich nicht gegenseitig auf, sondern sind von Ligand zu Ligand unterschiedlich. Bei der Betrachtung ähnlicher, literaturbekannter Liganden zeigt sich, dass die schlechte Anionensolvatation den größeren Effekt darstellt ^[62,63]. Dadurch werden die Deprotonierungsgleichgewichte (Abbildung 26) auf die Produktseite verschoben, was zu basischeren pK_s -Werten als in reinem Wasser führt. Dieser Effekt zeigt sich auch bei der Bestimmung des Ionenprodukts des Wassers. Der pK_w -Wert für das partiell-wässrige Medium $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ beträgt 15.59 ($T = 25$ °C, $I = 0.1$ M KCl) ^[64] und ist somit deutlich basischer als in wässriger Lösung ($pK_w = 13.78$; $T = 25$ °C, $I = 0.1$ M KCl) ^[65].

Theoretisch besitzen die Liganden fünf bzw. sechs pK_s -Werte. Die Deprotonierung der Triazolstickstoffatome in 2- und 4-Position ist aufgrund der großen Acidität (pK_s -Werte kleiner als 2) für diese Methode nicht zugänglich. Die Deprotonierung des Pyridiniumions wird in dieser Arbeit nicht weiter verfolgt. Folglich sind drei Deprotonierungsstufen zu erwarten.

3 Potentiometrische Titrationen

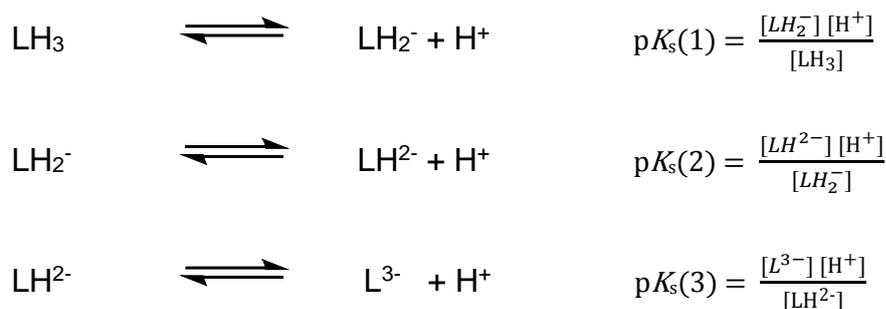


Abbildung 26: Deprotonierungssequenz der Liganden

3.1 Bestimmung der pK_s -Werte der Regioisomere BAY 1675682, BAY 1806619 und BAY 1808856

Zur Bestimmung der pK_s -Werte werden jeweils 50 mL 0.5 mM Lösungen der Liganden bei einer Ionenstärke von 0.1 M (KCl) und einer Temperatur von 25 °C unter Stickstoffatmosphäre titriert. Die Liganden BAY 1806619 und BAY 1808856 werden alkalimetrisch mit 0.1 M KOH titriert. Da der Ligand BAY 1675682 ab einem pH Wert von 5.4 beginnt auszufallen, wird dieser acidimetrisch mit 0.1 M HCl titriert. Es werden mehrere Messungen pro Ligand durchgeführt und diese zusammen mit dem Programm Hyperquad **2008** ^[66] ausgewertet. In Abbildung 27 sind die Titrationskurven der drei Regioisomere zusammen dargestellt. ¹

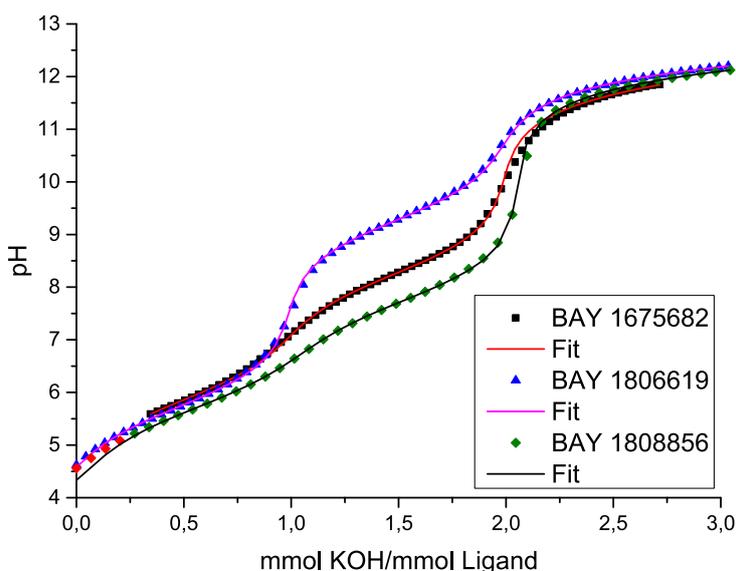


Abbildung 27: Titrationskurven der Liganden BAY 1675682, BAY 1806619 und BAY 1808856;
 $x_{\text{DMSO}} = 0.20$; $I = 0.1 \text{ M KCl}$; $T = 25 \text{ °C}$

¹ Zur Veranschaulichung wurde die Rücktitration des Liganden BAY 1675682 dargestellt

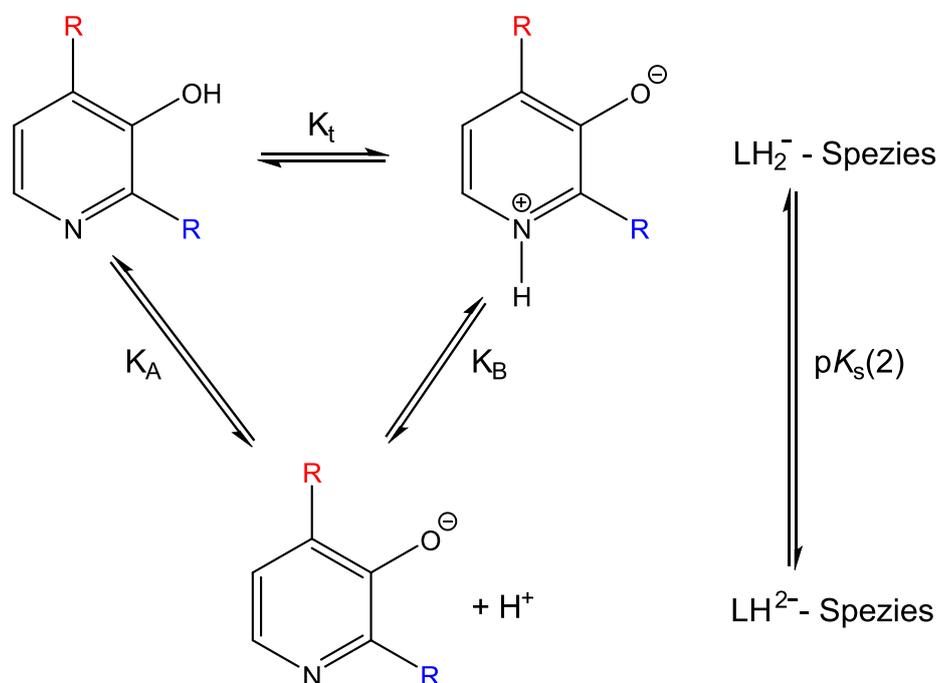
3 Potentiometrische Titrationsen

In einem pH Bereich zwischen pH 5 und 12 lassen sich für jedes Regioisomer drei pK_s -Werte angeben. Der erste pK_s -Wert beschreibt die Deprotonierung der aliphatischen Carbonsäuregruppe. Da die unterschiedliche Anordnung des Pyridinstickstoffatoms keinen Einfluss auf diese Deprotonierung hat, sind die jeweiligen $pK_s(1)$ -Werte der Liganden nahezu identisch.

Ein großer Unterschied in den Titrationskurven stellt die Lage des zweiten Puffergebiets dar, was auf die strukturellen Unterschiede der Regioisomere (vgl. Kapitel 2) zurückzuführen ist. Bei der Bestimmung der Makrokonstante $pK_s(2)$ ist die Lage des tautomeren Gleichgewichts von großer Bedeutung. Die tautomere Gleichgewichtskonstante K_t wird durch das Verhältnis der Konzentrationen an NH- und OH-Tautomer bestimmt (Gleichung 4).

$$K_t = \frac{[\text{NH-Tautomer}]}{[\text{OH-Tautomer}]} = \frac{K_A}{K_B} \quad (4)$$

Bei den Liganden BAY 1808856 und BAY 1675682 befindet sich das Pyridinstickstoffatom meta-ständig zur Hydroxygruppe. Sie unterscheiden sich ausschließlich in der Position des Restes R (Abbildung 28).



BAY 1808856: R = Rest des Liganden; R = H

BAY 1675682: R = Rest des Liganden; R = H

Abbildung 28: Unterschiedliche Deprotonierungsmöglichkeiten zur Bestimmung des $pK_s(2)$ -Wertes

3 Potentiometrische Titrationsen

Die Makrokonstante $pK_s(2)$ kann nun über die Mikrokonstanten K_A und K_B beschrieben werden (Gleichung 12).

$$K_s(2) = \frac{[LH^{2-}][H^+]}{[LH_2]} \quad (5)$$

$$[LH_2] = [NH\text{-Tautomer}] + [OH\text{-Tautomer}] \quad (6)$$

$$\text{Einsetzen in 5 : } K_s(2) = \frac{[LH^{2-}][H^+]}{[NH\text{-Tautomer}] + [OH\text{-Tautomer}]} \quad (7)$$

$$K_B = \frac{[LH^{2-}][H^+]}{[NH\text{-Tautomer}]} \quad \rightarrow \quad [NH\text{-Tautomer}] = \frac{[LH^{2-}][H^+]}{K_B} \quad (8)$$

$$K_A = \frac{[LH^{2-}][H^+]}{[OH\text{-Tautomer}]} \quad \rightarrow \quad [OH\text{-Tautomer}] = \frac{[LH^{2-}][H^+]}{K_A} \quad (9)$$

$$\text{Einsetzen in 7 : } K_s(2) = \frac{[LH^{2-}][H^+]}{\frac{[LH^{2-}][H^+]}{K_B} + \frac{[LH^{2-}][H^+]}{K_A}} \quad (10)$$

$$\frac{1}{K_s(2)} = \frac{1}{K_B} + \frac{1}{K_A} \quad (11)$$

$$pK_s(2) = pK_A + pK_B \quad (12)$$

Allerdings sind die Mikrokonstanten K_A und K_B nicht bekannt, sodass nur eine Abschätzung mit vereinfachten Molekülen vorgenommen werden kann. Die Deprotonierung des Pyridiniumions zum 3-Pyridinol beträgt in wässriger Lösung 4.86 ^[67] und ist deutlich acider als die Deprotonierung der Hydroxygruppe im 3-Pyridinol ($pK_s = 8.72$) ^[67]. Dies bedeutet, dass je größer der Anteil an K_A ist, desto acider sollte die Makrokonstante $pK_s(2)$ sein.

Der $pK_s(2)$ -Wert des Liganden BAY 1808856 beträgt 7.80(1) und ist 0.5 pK -Einheiten acider als der $pK_s(2)$ -Wert des Liganden BAY 1675682. Somit muss der Anteil am zwitterionischen NH-Tautomer beim Liganden BAY 1808856 deutlich größer als beim Liganden BAY 1675682 sein. Diese Beobachtung deckt sich mit den NMR-Experimenten aus Kapitel 2.

3 Potentiometrische Titrationsen

Der Ligand BAY 1806619 bildet im Vergleich der Regioisomere mit 9.26(1) den mit Abstand basischsten $pK_s(2)$ -Wert. Auch hier muss das tautomere Gleichgewicht zwischen der Keto- und der Enol-Form berücksichtigt werden. Der basische pK_s -Wert steht im Einklang mit der Annahme aus Kapitel 2, dass das tautomere Gleichgewicht fast vollständig auf der Seite der Keto-Form liegt. Somit muss die Deprotonierung des sekundären Amins betrachtet werden.

Der $pK_s(3)$ -Wert beschreibt die Deprotonierung der phenolischen Hydroxygruppe. Die Konstante liegt bei allen Regioisomeren im ähnlichen Bereich.

In Tabelle 7 sind alle relevanten Titrationsparameter sowie die resultierenden pK_s -Werte zusammengefasst.

Tabelle 7: Titrationsparameter und pK_s -Werte der Liganden BAY 1675682, BAY 1806619 und BAY 1808856; Die in Klammern angegebenen Fehler entsprechen dem dreifachen Wert aus Hyperquad **2008** ^[66]; $x_{DMSO} = 0.20$; $I = 0.1 \text{ M KCl}$; $T = 25 \text{ °C}$

Versuchsparameter	BAY 1675682	BAY 1806619	BAY 1808856
Titrationmedium	$x_{DMSO} = 0.20$		
Inertelektrolyt	0.1 M KCl		
Titrationstyp	kontinuierlich		
c(Ligand) [mmol/L]	0.5		
Titrationmittel	0.1 M HCl	0.1 M KOH	0.1 M KOH
Zugabe pro Messpunkt [mL]	0.008	0.011	0.017
Mischzeit [s]	120	180	120
Anzahl der Messungen	6	6	5
Anzahl der Messpunkte	93	80	45
Zugabevolumen [mL]	0.651	0.88	0.765
pH-Bereich	5.4 – 11.7	4.5 – 12.3	5.3 – 12.3
σ	0.928	0.860	0.929
$pK_s(1)^a$	5.89(2)	5.71(2)	5.73(2)
$pK_s(2)^a$	8.29(1)	9.26(2)	7.80(1)
$pK_s(3)^a$	12.04(1)	12.62(1)	12.45(1)

^a Für H_xL gilt: $pK_{s,i} = -\log K_{s,i}$; $K_{s,i} = \frac{[H_{x-i}L][H]}{[H_{(x+1)-i}L]}$

3.2 Bestimmung der pK_s -Werte des Liganden BAY 2271442

3.2.1 Bestimmung der pK_s -Werte im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.20$

Zur Bestimmung der pK_s -Werte werden 50 mL 0.5 mM Lösungen des Liganden bei einer Ionenstärke von 0.1 M (KCl) und einer Temperatur von 25 °C unter Stickstoffatmosphäre alkalimetrisch mit 0.1 M KOH im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ titriert. Es werden vier Messungen durchgeführt und diese zusammen mit dem Programm Hyperquad **2008** ^[66] ausgewertet. In Abbildung 29 sind die Titrationskurve und die mit HYSS **2009** ^[68] simulierte Teilchenverteilung dargestellt. Die Schnittpunkte der Kurven in der Teilchenverteilung repräsentieren dabei jeweils die Lage eines pK_s -Wertes.

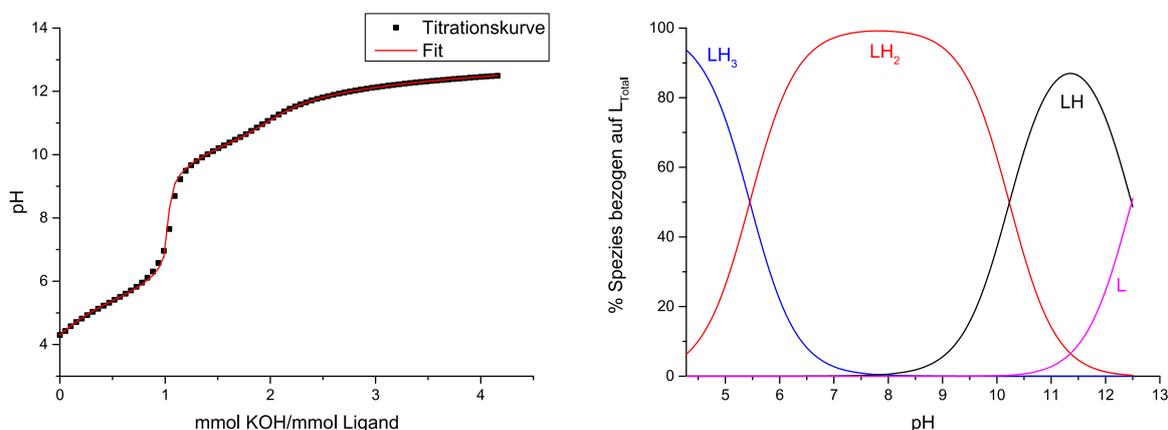


Abbildung 29: Titrationskurve (links) und mit HYSS **2009** simulierte Teilchenverteilung (rechts) des Liganden BAY 2271442; $x_{\text{DMSO}} = 0.20$; $T = 25$ °C; $I = 0.1$ M KCl

Insgesamt können drei pK_s -Werte angegeben werden. Zu Beginn der Titration bei pH 4.3 liegt zu 94 % der vollständig protonierte Ligand LH_3 vor. Mit steigendem pH Wert erhöht sich sukzessiv der Anteil der einfach deprotonierten Spezies LH_2^- . Aufgrund des leicht sauren $pK_s(1)$ -Wertes von 5.45(2) ist anzunehmen, dass dies die Deprotonierung der Essigsäure darstellt. Die LH_2^- Spezies erreicht ihr Maximum bei pH 8 und liegt dort zu fast 100 % vor. Bei weiterer Zugabe der Base erfolgt die Deprotonierung der Phenolgruppe, bei der in para-Stellung der Acetatrest angeordnet ist (LH^-). Die LH^- Spezies erreicht ihr Maximum bei pH 11.5 und liegt bei diesem pH Wert zu knapp 90 % vor. Bei höherem pH Wert wird die zweite phenolische Hydroxygruppe deprotoniert (L^{3-}). Diese Spezies liegt am Ende der Titration bei pH 12.5 zu 50 % vor.

3 Potentiometrische Titrationsen

Tabelle 8 gibt einen Überblick über alle Titrationsparameter sowie die resultierenden pK_s -Werte.

Tabelle 8: Titrationsparameter und pK_s -Werte des Liganden BAY 2271442; Die in Klammern angegebenen Fehler entsprechen dem dreifachen Wert aus Hyperquad **2008**^[66]; $x_{DMSO} = 0.20$; $I = 0.1 \text{ M KCl}$; $T = 25 \text{ °C}$

Versuchsparameter	BAY 2271442
Titrationmedium	$x_{DMSO} = 0.20$
Inertelektrolyt	0.1 M KCl
Titrationstyp	kontinuierlich
c(Ligand) [mmol/L]	0.5
Titrationmittel	0.1 M KOH
Zugabe pro Messpunkt [mL]	0.013
Mischzeit [s]	180
Anzahl der Messungen	4
Anzahl der Messpunkte	80
Zugabevolumen [mL]	1.04
pH-Bereich	4.3 – 12.5
σ	0.872
$pK_s(1)$	5.45(2)
$pK_s(2)$	10.23(1)
$pK_s(3)$	12.48(1)

^a Für H_xL gilt: $pK_{s,i} = -\log K_{s,i}$; $K_{s,i} = \frac{[H_{x-i}L][H]}{[H_{(x+1)-i}L]}$

3.2.2 Bestimmung der pK_S -Werte im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.18$

Um eine Annäherung an physiologische Bedingungen zu erreichen, muss der Molenbruch an DMSO verringert werden. Die Bestimmung der pK_S -Werte im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.18$ wurde in der Vertiefungsarbeit von Bastian Oberhausen unter meiner Betreuung durchgeführt [69].

Dazu werden 50 mL 0.5 mM Lösungen des Liganden bei einer Ionenstärke von 0.1 M (KCl) und einer Temperatur von 25 °C unter Stickstoffatmosphäre alkalimetrisch mit 0.1 M KOH titriert. Es werden vier Messungen durchgeführt und diese zusammen mit dem Programm Hyperquad **2008** [66] ausgewertet. Abbildung 30 zeigt exemplarisch eine der Titrationskurven sowie die mit HYSS **2009** [68] simulierte Teilchenverteilung.

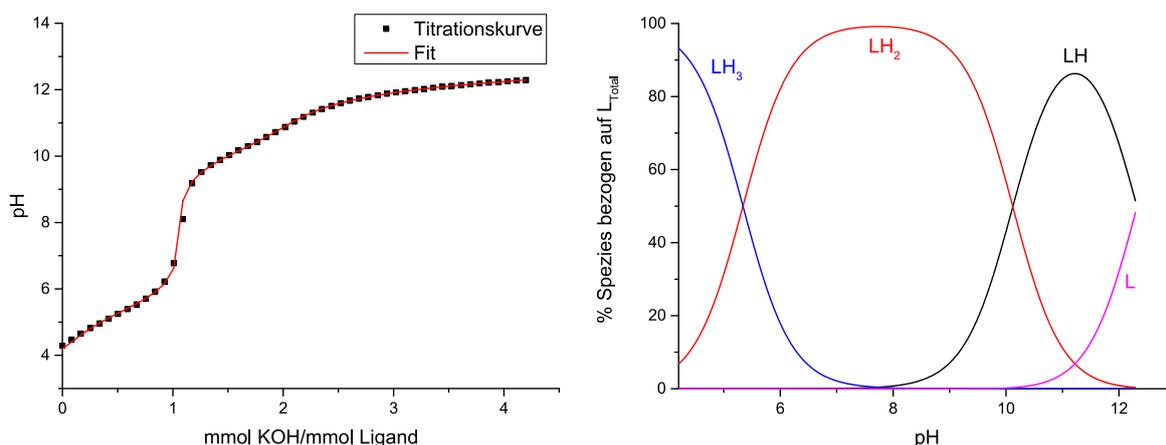


Abbildung 30: Titrationskurve (links) und mit HYSS **2009** simulierte Teilchenverteilung (rechts) des Liganden BAY 2271442; $x_{\text{DMSO}} = 0.18$; $T = 25$ °C; $I = 0.1$ M KCl

Analog zu den Messungen im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ können drei pK_S -Werte bestimmt werden. Der Vergleich der Konstanten zeigt eine Zunahme der Acidität bei allen drei pK_S -Werten. Durch Reduzierung des DMSO-Anteils wird folglich der Effekt der schlechten Anionensolvatation geringer. Weiter zeigt sich, dass die Differenz der Konstanten mit zunehmender Ladung zunimmt. Je höher der Ligand geladen ist, desto mehr fällt die schlechte Anionensolvatation ins Gewicht. Tabelle 9 vergleicht die pK_S -Werte des Liganden in den unterschiedlichen Medien und zeigt alle verwendeten Titrationsparameter.

3 Potentiometrische Titrationsen

Tabelle 9: Vergleich der pK_s -Werte des Liganden BAY 2271442 im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.18$ und $x_{\text{DMSO}} = 0.20$; Die in Klammern angegebenen Fehler entsprechen dem dreifachen Wert aus Hyperquad **2008** ^[66]; $I = 0.1 \text{ M KCl}$; $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$

Versuchsparameter	BAY 2271442		
	$x_{\text{DMSO}} = 0.18$	$x_{\text{DMSO}} = 0.20$	
Titrationmedium	$x_{\text{DMSO}} = 0.18$	$x_{\text{DMSO}} = 0.20$	
Inertelektrolyt	0.1 M KCl	0.1 M KCl	
Titrationstyp	kontinuierlich	kontinuierlich	
c(Ligand) [mmol/L]	0.5	0.5	
Titrationmittel	0.1 M KOH	0.1 M KOH	
Zugabe pro Messpunkt [mL]	0.021	0.013	
Mischzeit [s]	180	180	
Anzahl der Messungen	4	4	
Anzahl der Messpunkte	50	80	
Zugabevolumen [mL]	1.05	1.04	
pH-Bereich	4.3 – 12.3	4.4 – 12.5	
σ	0.857	0.872	
$pK_s(1)^a$	5.34(2)	5.45(2)	$\Delta = 0.11$
$pK_s(2)^a$	10.11(2)	10.23(1)	$\Delta = 0.12$
$pK_s(3)^a$	12.32 (1)	12.48(1)	$\Delta = 0.16$
pK_w	-15.38	-15.59	$\Delta = 0.21$

^a Für H_xL gilt: $pK_{s,i} = -\log K_{s,i}$; $K_{s,i} = \frac{[H_{x-i}L][H]}{[H_{(x+1)-i}L]}$

3.3 Zusammenfassung und Diskussion der pK_s -Werte

Die pK_s -Werte der vier untersuchten Liganden sind in Tabelle 10 zusammengefasst und können mit den pK_s -Werten des Wirkstoffs Deferasirox verglichen werden.

Tabelle 10: Zusammenfassung der pK_s -Werte und Vergleich mit dem Wirkstoff Deferasirox; Die in Klammern angegebenen Fehler entsprechen dem dreifachen Wert aus Hyperquad **2008** ^[66]; $x_{\text{DMSO}} = 0.20$; $I = 0.1 \text{ M KCl}$; $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$

pK_s ^[a]	BAY 1675682	BAY 1806619	BAY 1808856	BAY 2271442	Deferasirox ^[62]
$pK_s(1)$	5.89(2)	5.71(2)	5.73(2)	5.45(1)	4.61(1)
$pK_s(2)$	8.29(1)	9.26(2)	7.80(1)	10.23(1)	10.12(1)
$pK_s(3)$	12.04(1)	12.62(1)	12.45(1)	12.48(1)	12.08(1)

^a Für H_xL gilt: $pK_{s,i} = -\log K_{s,i}$; $K_{s,i} = \frac{[H_{x-i}L][H]}{[H_{(x+1)-i}L]}$

3 Potentiometrische Titrationsen

Beim Vergleich der Deprotonierungskonstanten fällt auf, dass der $pK_s(1)$ -Wert von Deferasirox circa eine pK -Einheit acider ist, als die jeweilige Konstante der vier untersuchten Liganden. Dies kann über die unterschiedlichen Substituenten an der Carbonsäure erklärt werden. Im Fall von Deferasirox liegt eine aromatische Benzoessäure vor. Der Phenylrest wirkt gegenüber dem Kohlenstoffatom der Carbonsäure elektronenziehend. Dadurch wird die Elektronendichte am Kohlenstoffatom der Säuregruppe verringert und die C-O Bindung polarisiert. Dies führt zu einer Erhöhung der Acidität. Im Fall der drei Regioisomere ist an der Carbonsäure ein aliphatischer Cyclohexylrest angeordnet. Der Cyclohexylrest wirkt elektronenschiebend (+I-Effekt) und erhöht die Elektronendichte am Kohlenstoffatom der Säuregruppe. Dies führt zu einer Reduzierung der Polarität der C-O Bindung und die Acidität wird verringert. Der $pK_s(1)$ -Wert des Liganden BAY 2271442 ist mit 5.45(1) zwar acider als bei den drei Regioisomeren, jedoch basischer als die Konstante von Deferasirox. Der -I-Effekt des Phenylrestes in β -Position zur Carbonsäure ist nur sehr schwach, da keine direkte Anbindung an die Carbonsäure vorhanden ist. Zwischen Phenylrest und Carbonsäure befindet sich eine Methylengruppe, die ihrerseits einen schwachen +I-Effekt besitzt und somit leicht elektronenschiebend wirkt.

Von besonderem Interesse ist der Vergleich des zweiten pK_s -Wertes. Durch den -I-Effekt des Pyridinstickstoffatoms ist eine Acidifizierung bei allen drei Regioisomeren gegenüber der Konstante von Deferasirox feststellbar. Ausschließlich das Einbringen der Essigsäuregruppe in para-Position zur Hydroxygruppe beim Liganden BAY 2271442 hatte nicht die gewünschte Wirkung.

Die größere Acidität der Hydroxygruppe ist bei der Anwesenheit eines Metallkations von großem Interesse. Je acider die Hydroxygruppe ist, desto früher beginnt die Komplexbildung mit einem Metallkation. Dies resultiert aus der Konkurrenz zwischen Protonierung des Liganden und Komplexbildung mit dem Metallkation. Da unter physiologischen Bedingungen eine vollständige Komplexbildung gewünscht ist, sollten die Liganden möglichst acide pK_s -Werte besitzen.

Die letzte Deprotonierung liegt bei allen untersuchten Liganden im ähnlichen Bereich und ist mit dem Wirkstoff Deferasirox vergleichbar. Dies ist nicht verwunderlich, da bei allen Liganden die Deprotonierung einer phenolischen Hydroxygruppe betrachtet wird.

4 Metallkomplexe

4.1 Potentiometrische Titrations mit Eisen(III)

4.1.1 Komplextitration des Liganden BAY 1675682 mit Eisen(III)

Der Ligand BAY 1675682 bildet mit Eisen(III) im sauren Medium (pH 2.5) nahezu vollständig einen protonierten 1:1 Komplex, sodass eine potentiometrische Bestimmung dieser Stabilitätskonstante wegen des fehlenden Anteils an freiem Eisen nicht möglich ist. Aufgrund der Charge-Transfer-Übergänge sind die Eisenkomplexe farbig. Somit kann die Stabilitätskonstante des MLH Komplexes durch eine diskontinuierliche, spektrophotometrische BATCH-Titration im pH Bereich zwischen 1.5 und 2.5 bestimmt werden. Dazu werden zehn Lösungen im Verhältnis $[\text{Fe}] : [\text{L}] = 1:1$ bei unterschiedlichen pH Werten angesetzt und jeweils ein UV-Vis Spektrum nach drei Tagen aufgenommen. Die Zunahme der Absorption ist dabei ein Maß für die Stabilität der Eisenkomplexe. Die Stabilitätskonstante kann mit Hilfe des Programms HyperSpec **2014** bestimmt werden ^[70]. Insgesamt werden zwei voneinander unabhängige BATCH-Titrations durchgeführt, die identische Ergebnisse zeigen. Die Absorptionsänderung über den gemessenen pH Bereich ist in Abbildung 31 dargestellt.

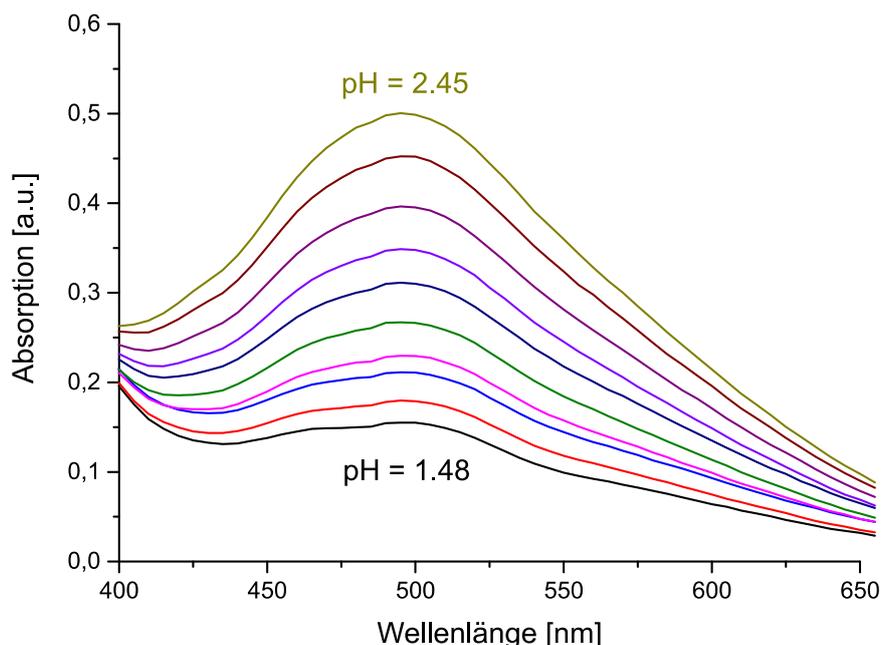


Abbildung 31: UV-Vis Spektren des Liganden BAY 1675682 zur Bestimmung der Bruttobildungskonstante $[\text{Fe}(\text{HL})]^+$; Verhältnis $[\text{Fe}(\text{III})] / [\text{L}] = 1:1$; pH Bereich 1.5 - 2.5; $I = 0.1 \text{ M KCl}$; $x_{\text{DMSO}} = 0.20$

4 Metallkomplexe

Auf diese Weise kann die Stabilitätskonstante des MLH Komplexes zu 26.7(1) bestimmt werden. Dieser Wert wird für die potentiometrischen Messungen als Konstante bei der Auswertung festgesetzt.

Zur Bestimmung der übrigen Stabilitätskonstanten des Liganden BAY 1675682 mit Eisen(III) werden pro Messung 50 mL einer 0.50 mM Ligand- und 0.25 mM Eisenlösung mit einer Ionenstärke von $I = 0.1 \text{ M}$ (KCl) acidimetrisch mit 0.1 M HCl titriert. Die Titrationsen werden bei einer Temperatur von 25 °C unter Stickstoffatmosphäre im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ durchgeführt. Es werden fünf Messungen durchgeführt und zusammen mit dem Programm Hyperquad **2008** [66] ausgewertet. In der nachfolgenden Abbildung sind die Titrationskurve und die mit HYSS **2009** [68] simulierte Teilchenverteilung dargestellt.

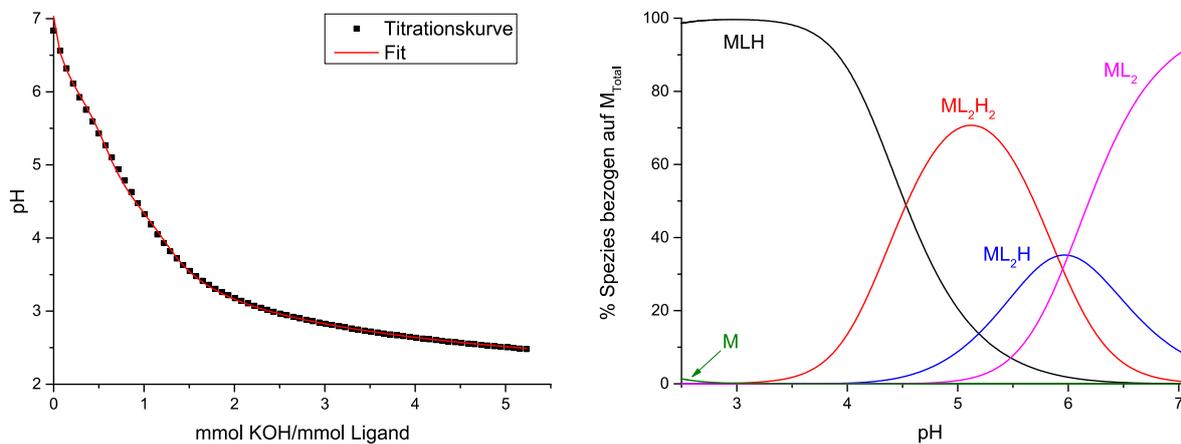


Abbildung 32: Titrationskurve (links) und mit HYSS **2009** simulierte Teilchenverteilung (rechts) des Liganden BAY 1675682 mit Eisen(III); $[\text{Fe}] = 0.25 \text{ mM}$; $[\text{Ligand}] = 0.50 \text{ mM}$; $I = 0.1 \text{ M KCl}$; $T = 25 \text{ °C}$; $x_{\text{DMSO}} = 0.20$

Die Teilchenverteilung zeigt bei pH 2.5 eine nahezu vollständige Komplexierung zum einfach protonierten Monokomplex MLH. Bei diesem Komplex liegt die Carbonsäure protoniert vor. Die Deprotonierung der Carbonsäure zum ML Komplex kann nicht bestimmt werden, da ab pH 3 die Bildung der Biskomplexe in signifikanten Mengen beginnt. Insgesamt lassen sich die Stabilitätskonstanten drei unterschiedlicher Biskomplexe errechnen. Neben dem vollständig deprotonierten ML_2 Komplex lassen sich auch protonierte Biskomplexe bestimmen. Ab pH 3 beginnt die Bildung des zweifach protonierten Biskomplexes ML_2H_2 . Dieses Makroteilchen kann aus zwei unterschiedlichen Mikroteilchen bestehen, die mittels Potentiometrie nicht unterschieden werden können. Zum einen können beide Carbonsäuren protoniert vorliegen und zum anderen liegt eine Carbonsäure und eine phenolische

4 Metallkomplexe

Hydroxygruppe protoniert vor. Diese bildet eine Wasserstoffbrücke zum Stickstoffatom des Triazolrings aus. Die freie Koordinationsstelle wird mit einem Lösemittelmolekül besetzt. Dieses Abdrehen des Phenolrings ist in der Literatur einschlägig beschrieben und kann dadurch erklärt werden, dass protonierte Hydroxygruppen deutlich weniger nukleophil sind und dadurch eine geringere Affinität zur Koordination aufweisen [62,63]. Die Deprotonierung zum einfach protonierten Biskomplex ML_2H kann mit einem pK_s -Wert von 5.9(1) beschrieben werden. Die Konstante entspricht nahezu dem pK_s -Wert der freien Carbonsäure. Der ML_2H Komplex erreicht sein Maximum bei pH 6. Auch für dieses Makroteilchen lassen sich zwei Mikroteilchen unterscheiden. Entweder liegt die Carbonsäure oder die phenolische Hydroxygruppe protoniert vor. Der vollständig deprotonierte ML_2 Komplex wird ab pH 5 in signifikanten Mengen gebildet und liegt bei pH 7 zu 95 % in Lösung vor. Der pK_s -Wert dieser letzten Deprotonierung beträgt 6.0(1). Somit liegt das tautomere Gleichgewicht der ML_2H Spezies auf der Seite der protonierten Carbonsäure. Abbildung 33 zeigt schematisch die unterschiedlichen Komplexe.

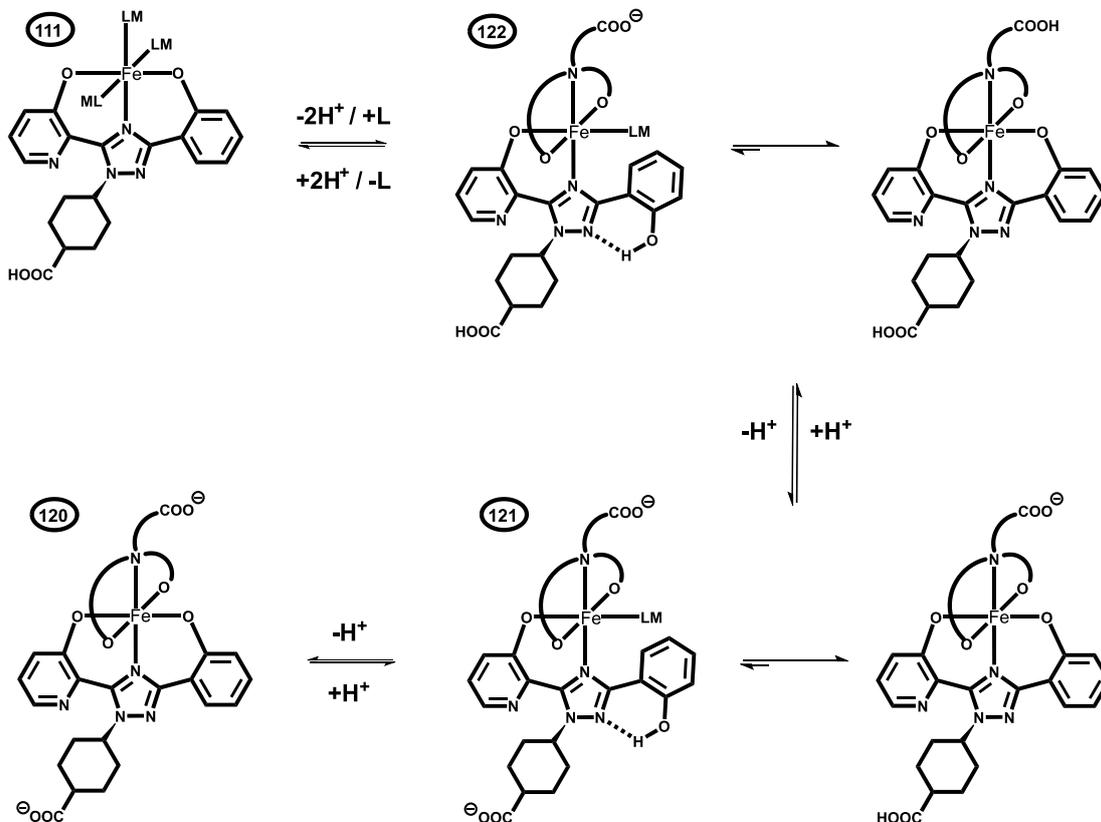


Abbildung 33: Protonierungssequenz der Eisenkomplexe mit dem Liganden BAY 1675682;

111 = MLH ; 122 = ML_2H_2 , 121 = ML_2H und 120 = ML_2 ; LM = Lösemittelmolekül

4 Metallkomplexe

Tabelle 11 gibt einen Überblick über die Titrationsparameter und die so erhaltenen Stabilitätskonstanten.

Tabelle 11: Titrationsparameter und Bruttobildungskonstanten des Liganden BAY 1675682 mit Fe(III); Die in Klammern angegebenen Fehler entsprechen dem dreifachen Wert aus Hyperquad **2008** ^[66]; $x_{\text{DMSO}} = 0.20$; $I = 0.1 \text{ M KCl}$; $T = 25 \text{ °C}$; $\log \beta_{(xyz)} = [\text{M}_x\text{L}_y\text{H}_z] \cdot [\text{M}]^{-x} \cdot [\text{L}]^{-y} \cdot [\text{H}]^{-z}$

Versuchsparameter	BAY 1675682
Titrationmedium	$x_{\text{DMSO}} = 0.20$
Inertelektrolyt	0.1 M KCl
Titrationstyp	kontinuierlich
c(Metall) [mmol/L]	0.25
c(Ligand) [mmol/L]	0.50
Titrationmittel	0.1 M HCl
Zugabe pro Messpunkt [mL]	0.03
Mischzeit [s]	900
Anzahl der Messungen	5
Anzahl der Messpunkte	77
Zugabevolumen [mL]	2.31
pH-Bereich	2.5 – 7.0
σ	2.66
$\log \beta_{(111)}$	26.7 (konstant)
$\log \beta_{(122)}$	47.8(1)
$\log \beta_{(121)}$	41.9(1)
$\log \beta_{(120)}$	35.9(1)

4.1.2 Komplextitration des Liganden BAY 1806619 mit Eisen(III)

Zur Bestimmung der Stabilitätskonstanten des Liganden BAY 1806619 mit Eisen(III) werden pro Messung 50 mL einer 0.50 mM Ligand- und 0.25 mM Eisenlösung alkalimetrisch mit 0.1 M KOH unter Stickstoffatmosphäre titriert. Die Titrationsen werden im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ mit einer Ionenstärke von $I = 0.1 \text{ M (KCl)}$ und einer Temperatur von 25 °C durchgeführt. Es werden sechs Messungen durchgeführt und diese zusammen mit dem Programm Hyperquad **2008** ^[66] ausgewertet. Ein Teil der Protonen aus der EisenstammLösung werden durch Zugabe von 0.1 M KOH im Vorfeld des Versuchs neutralisiert. Es lassen sich zwei unterschiedliche Teilchenmodelle aufstellen. In Abbildung 34 sind die Titrationskurve sowie die mit HYSS **2009** ^[68] simulierten Teilchenverteilungen dargestellt.

4 Metallkomplexe

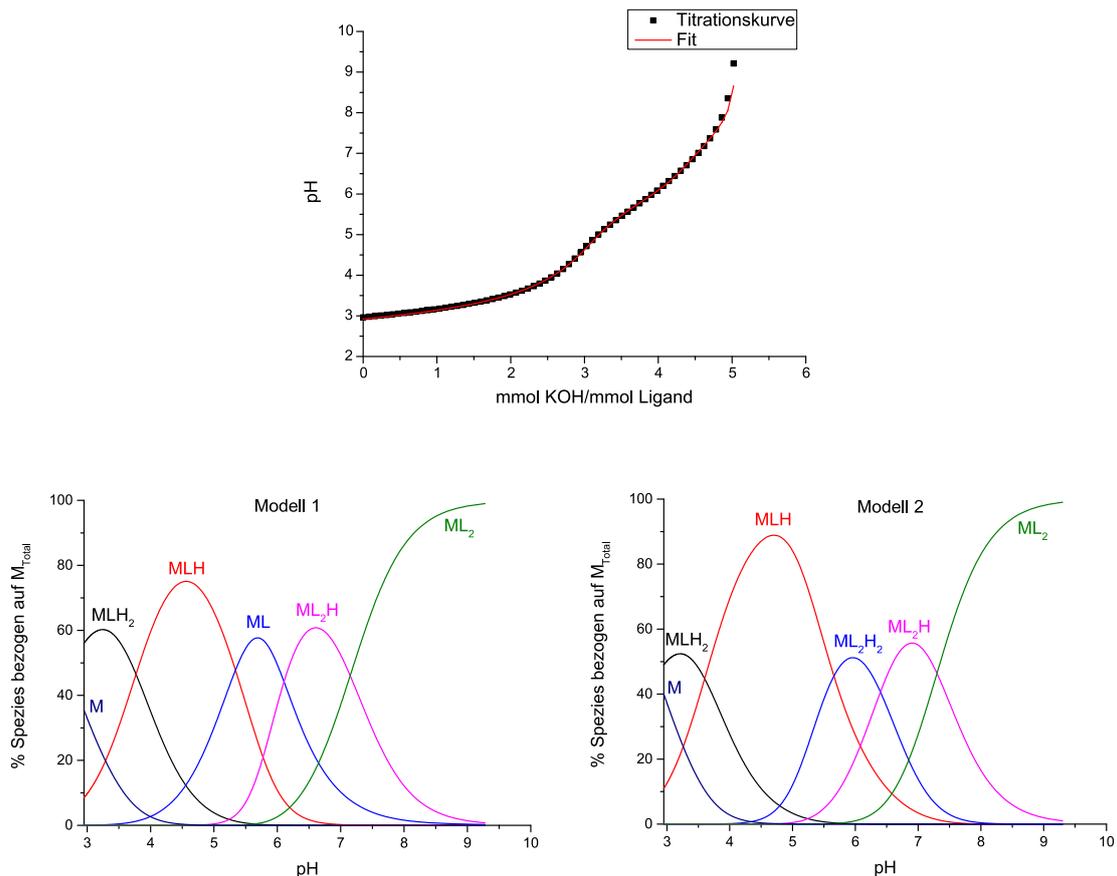


Abbildung 34: Titrationskurve (oben)² und mit HYSS **2009** simulierte Teilchenverteilung (unten) des Liganden BAY 1806619 mit Eisen(III); [Fe] = 0.25 mM; [Ligand] = 0.50 mM; I = 0.1 M KCl; T = 25 °C; x_{DMSO} = 0.20

Zu Beginn der Titration liegt genug freies Eisen in Lösung vor, sodass alle Stabilitätskonstanten mittels kontinuierlicher potentiometrischer Titration bestimmt werden können. Im sauren Medium bei pH 3 bildet sich der zweifach protonierte Monokomplex MLH_2 aus. Dies bedeutet, dass der Heteroaromat analog zur pK_s -Wert Bestimmung in der Keto-Form vorliegt und die Koordination ans Eisen über ein Carbonylsauerstoffatom erfolgt. Dieser ist deutlich weniger nukleophil als ein Phenolatsauerstoffatom. Außerdem ist die Aromatizität im Pyridinonring nur schwach ausgeprägt. Die Deprotonierung des sekundären Amins bewirkt eine Erhöhung der Aromatizität sowie die Ausbildung eines Phenolatsauerstoffatoms. Diese beiden Punkte sind Triebkraft der Deprotonierung und bewirken eine sehr starke Acidifizierung. Mit dem Programm Hyperquad **2008** [66] kann ein pK_s -Wert von 3.7(1) (Modell 1) bzw. 3.8(1) (Modell 2) bestimmt werden (vgl. $pK_s(2) = 9.26(1)$ des reinen Liganden). Im weiteren pH Verlauf lassen sich zwei unterschiedliche Teilchenmodelle

² Die Protonen der Eisenstammlösung werden teilweise mit berücksichtigt

4 Metallkomplexe

aufstellen. Modell 1 beschreibt mit einem pK_s -Wert von 5.3(1) die Deprotonierung der Carbonsäure des MLH Komplexes zum ML Komplex. Die Biskomplexe werden erst ab einem pH Wert von 5 in signifikanten Mengen gebildet. Somit kann kein zweifach protonierter Biskomplex (ML_2H_2) bestimmt werden. Bei Modell 2 erfolgt die Ausbildung der Biskomplexe schon ab pH 4. Dies hat zur Folge, dass die Konstante des ML Komplexes nicht bestimmt werden kann, dafür jedoch die Bildungskonstante des ML_2H_2 Komplexes ($\log \beta_{(122)} = 45.1(1)$). Im weiteren pH Verlauf ähneln sich die beiden unterschiedlichen Modelle sehr stark. Für den einfach protonierten Biskomplex ML_2H existieren analog zum Liganden BAY 1675682 zwei unterschiedliche Mikroteilchen (Abbildung 34). Die Deprotonierung zum ML_2 Komplex kann mit einem pK_s -Wert von 7.2(1) (Modell 1) bzw. 7.3(1) (Modell 2) angegeben werden, was für das Vorliegen beider Mikroteilchen spricht. Ab pH 9 liegt fast ausschließlich der ML_2 Komplex in Lösung vor, sodass die Auswertung dort beendet wird. Abbildung 35 und Abbildung 36 zeigen die Protonierungssequenzen der Eisenkomplexe beider Modelle.

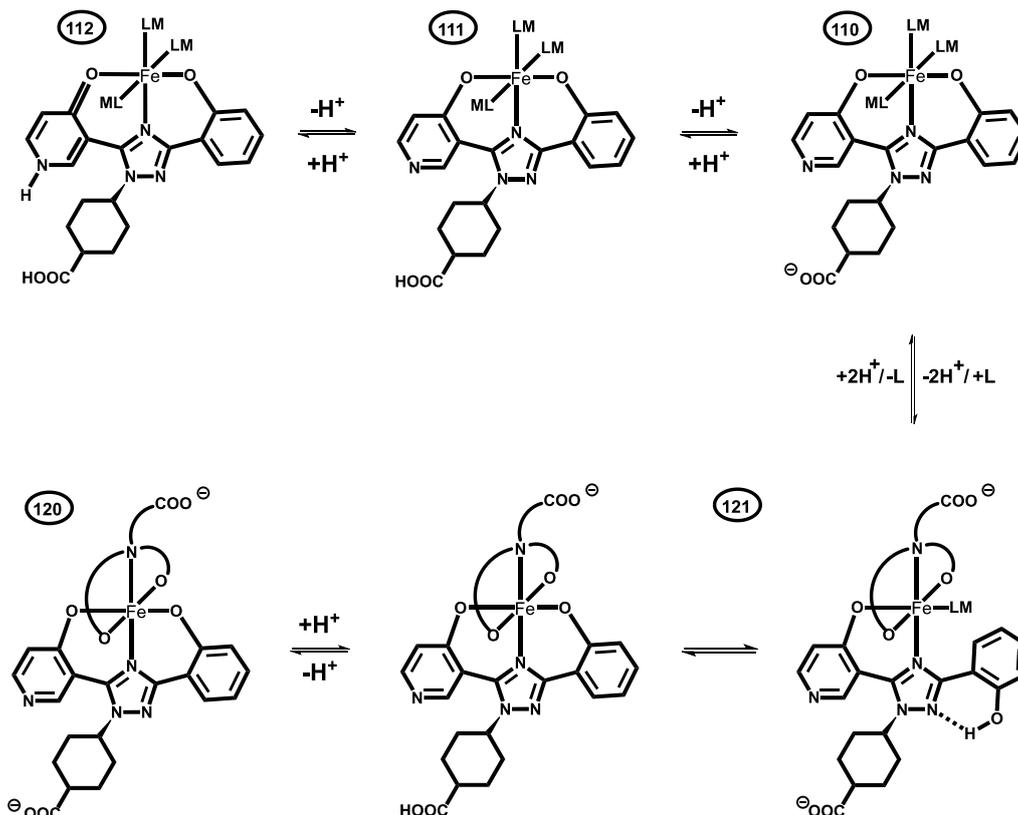


Abbildung 35: Protonierungssequenz der Eisenkomplexe mit dem Liganden BAY 1806619 (Modell 1);
112 = MLH_2 ; 111 = MLH , 110 = ML , 121 = ML_2H und 120 = ML_2 ; LM = Lösemittel

4 Metallkomplexe

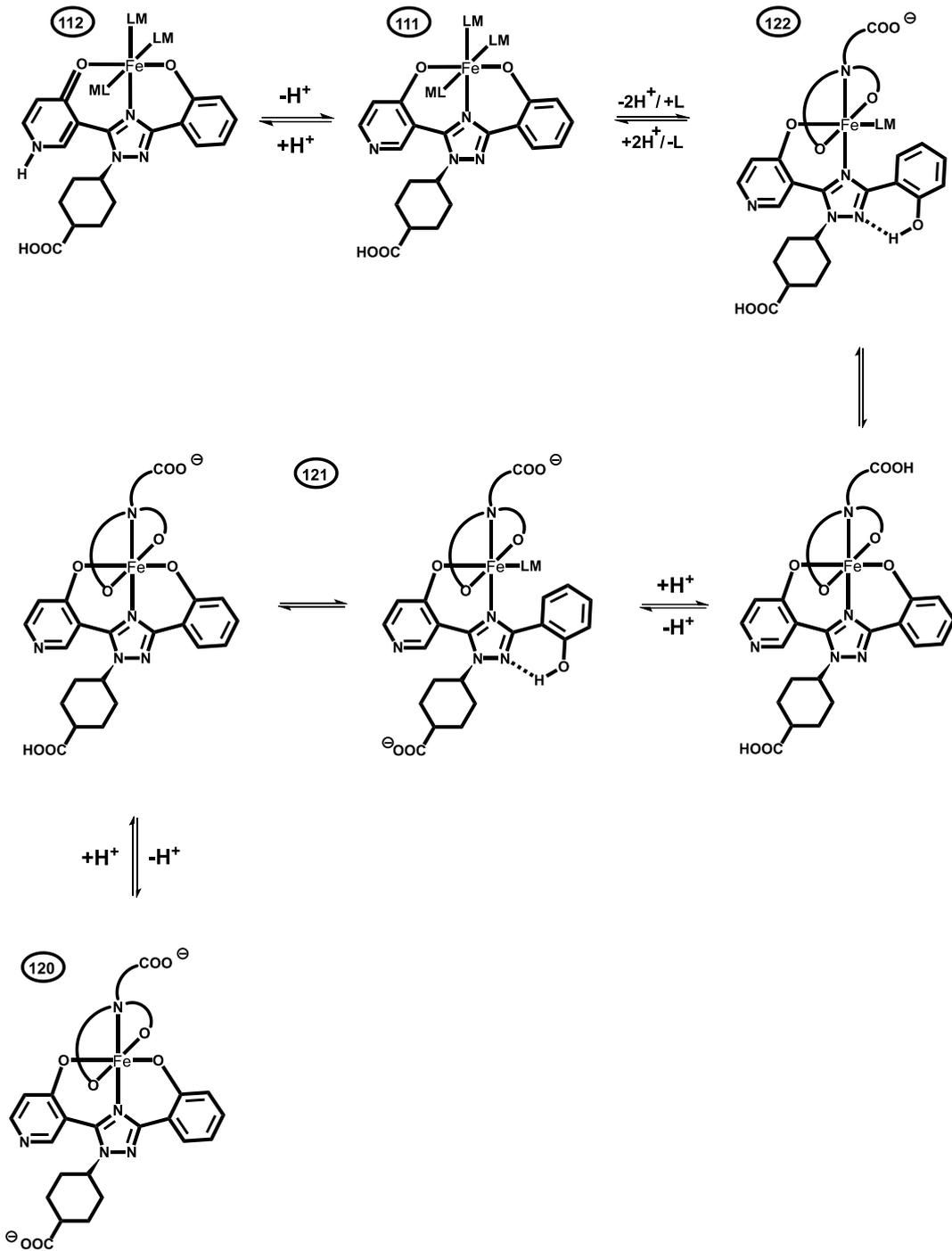


Abbildung 36: Protonierungssequenz der Eisenkomplexe mit dem Liganden BAY 1806619 (Modell 2);
 112 = MLH₂; 111 = MLH, 122 = ML₂H₂, 121 = ML₂H und 120 = ML₂; LM = Lösemittel

4 Metallkomplexe

Tabelle 12 gibt einen Überblick über die Titrationsparameter und die so erhaltenen Stabilitätskonstanten beider Modelle.

Tabelle 12: Titrationsparameter und Bruttobildungskonstanten des Liganden BAY 1806619 mit Fe(III); Die in Klammern angegebenen Fehler entsprechen dem dreifachen Wert aus Hyperquad **2008** ^[66]; $x_{\text{DMSO}} = 0.20$; $I = 0.1 \text{ M KCl}$; $T = 25 \text{ °C}$; $\log \beta_{(xyz)} = [\text{M}_x\text{L}_y\text{H}_z] \cdot [\text{M}]^{-x} \cdot [\text{L}]^{-y} \cdot [\text{H}]^{-z}$

Versuchsparameter	BAY 1806619	
Titrationmedium	$x_{\text{DMSO}} = 0.20$	
Inertelektrolyt	0.1 M KCl	
Titrationstyp	kontinuierlich	
c(Metall) [mmol/L]	0.25	
c(Ligand) [mmol/L]	0.50	
Titrationmittel	0.1 M KOH	
Zugabe pro Messpunkt [mL]	0.02	
Mischzeit [s]	900	
Anzahl der Messungen	6	
Anzahl der Messpunkte	80	
Zugabevolumen [mL]	1.60	
pH-Bereich	2.9 – 9.2	
Modell	1	2
σ	2.08	2.06
$\log \beta_{(112)}$	28.3(1)	28.2(1)
$\log \beta_{(111)}$	24.6(1)	24.6(1)
$\log \beta_{(110)}$	19.3(1)	-----
$\log \beta_{(122)}$	-----	45.1(1)
$\log \beta_{(121)}$	38.6(1)	38.7(1)
$\log \beta_{(120)}$	31.5(1)	31.4(1)

4.1.3 Komplextitration des Liganden BAY 1808856 mit Eisen(III)

Zur Bestimmung der Stabilitätskonstanten des Liganden BAY 1808856 mit Eisen(III) werden pro Messung 50 mL einer 0.50 mM Ligand- und 0.25 mM Eisenlösung mit einer Ionenstärke von $I = 0.1 \text{ M}$ (KCl) alkalimetrisch mit 0.1 M KOH bei einer Temperatur von $25 \text{ }^\circ\text{C}$ unter Stickstoffatmosphäre im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ titriert. Es werden sechs Messungen durchgeführt und zusammen mit dem Programm Hyperquad **2008** ^[66] ausgewertet. In Abbildung 37 sind die Titrationskurve und die mit HYSS **2009** ^[68] simulierte Teilchenverteilung dargestellt.

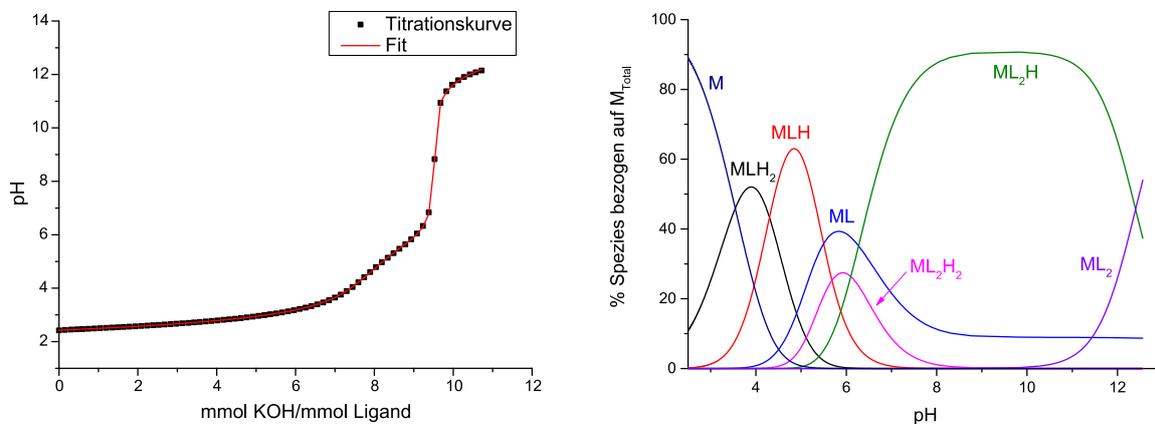


Abbildung 37: Titrationskurve (links) ³ und mit HYSS **2009** simulierte Teilchenverteilung (rechts) des Liganden BAY 1808856 mit Eisen(III); $[\text{Fe}] = 0.25 \text{ mM}$; $[\text{Ligand}] = 0.50 \text{ mM}$; $I = 0.1 \text{ M KCl}$; $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$; $x_{\text{DMSO}} = 0.20$

Die Teilchenverteilung zeigt die Existenz sechs verschiedener Komplexspezies. Zu Beginn der Titration bei pH 2.4 liegt zu 90 % freies Eisen in Lösung vor. Im Unterschied zum Liganden BAY 1675682 bildet sich ein zweifach protonierter Monokomplex MLH_2 aus. Bei diesem Komplex liegen das Pyridinstickstoffatom sowie die Carbonsäure protoniert vor. Ab einem pH Wert von 3 beginnt die Deprotonierung zum einfach protonierten MLH Komplex. Diese Deprotonierung kann mit einem pK_s -Wert von 4.3(1) beschrieben werden und repräsentiert die Deprotonierung des Pyridiniumions. Die Deprotonierung zum ML Komplex kann mit einem pK_s -Wert von 5.5(1) angegeben werden, was die Deprotonierung der Carbonsäure darstellt. Da diese nicht an der Komplexbildung beteiligt ist, wird sie durch das Eisenkation nur leicht acidifiziert. Ab pH 4 beginnt in signifikanten Mengen die Koordination der zweiten Ligandeneinheit ans Eisen. Insgesamt lassen sich drei Biskomplexe bestimmen. Der zweifach protonierte

³ Die Protonen der Eisenstammlösung werden mit berücksichtigt.

4 Metallkomplexe

Biskomplex ML_2H_2 erreicht exakt wie der ML Komplex sein Maximum bei pH 5.9 und liegt bei diesem pH Wert zu 25 % vor. Da die Deprotonierung zum ML_2H Komplex im Einklang mit der Deprotonierung des MLH Komplexes verläuft, sind die Fehler beider Stabilitätskonstanten relativ hoch. Der pK_s -Wert von 6.1(1) lässt vermuten, dass eine Carbonsäure deprotoniert wird. Der ML_2H Komplex liegt über einem pH Bereich von 8-10 mit 90 % als Hauptspezies vor. Erst ab einem pH Wert von 10 beginnt in signifikanten Mengen die Bildung des ML_2 Komplexes. Diese Deprotonierung besitzt einen pK_s -Wert von 12.4(1). Der sehr hohe pK_s -Wert ist verwunderlich und lässt die Schlussfolgerung zu, dass im Gegensatz zu den beiden anderen Regioisomeren das tautomere Gleichgewicht fast vollständig auf der Seite der protonierten, nicht koordinierenden phenolischen Hydroxygruppe liegt. Der pK_s -Wert des Komplexes entspricht dem pK_s -Wert des reinen Liganden. Tabelle 13 gibt einen Überblick über die Titrationsparameter und die so erhaltenen Stabilitätskonstanten.

Tabelle 13: Titrationsparameter und Bruttobildungskonstanten des Liganden BAY 1808856 mit Fe(III); Die in Klammern angegebenen Fehler entsprechen dem dreifachen Wert aus Hyperquad **2008** ^[66]; $x_{DMSO} = 0.20$; $I = 0,1$ M KCl; $T = 25$ °C; $\log \beta_{(xyz)} = [M_xL_yH_z] \cdot [M]^{-x} \cdot [L]^{-y} \cdot [H]^{-z}$

Versuchsparameter	BAY 1808856
Titrationmedium	$x_{DMSO} = 0.20$
Inertelektrolyt	0.1 M KCl
Titrationstyp	kontinuierlich
c(Metall) [mmol/L]	0.25
c(Ligand) [mmol/L]	0.50
Titrationmittel	0.1 M KOH
Zugabe pro Messpunkt [mL]	0.035
Mischzeit [s]	900
Anzahl der Messungen	6
Anzahl der Messpunkte	85
Zugabevolumen [mL]	2.975
pH-Bereich	2.4 – 12.5
σ	1.12
$\log \beta_{(112)}$	25.9(1)
$\log \beta_{(111)}$	21.6(1)
$\log \beta_{(110)}$	16.1(2)
$\log \beta_{(122)}$	40.3(3)
$\log \beta_{(121)}$	34.2(1)
$\log \beta_{(120)}$	21.8(1)

4 Metallkomplexe

Die Protonierungssequenz der Eisenkomplexe ist in Abbildung 38 dargestellt.

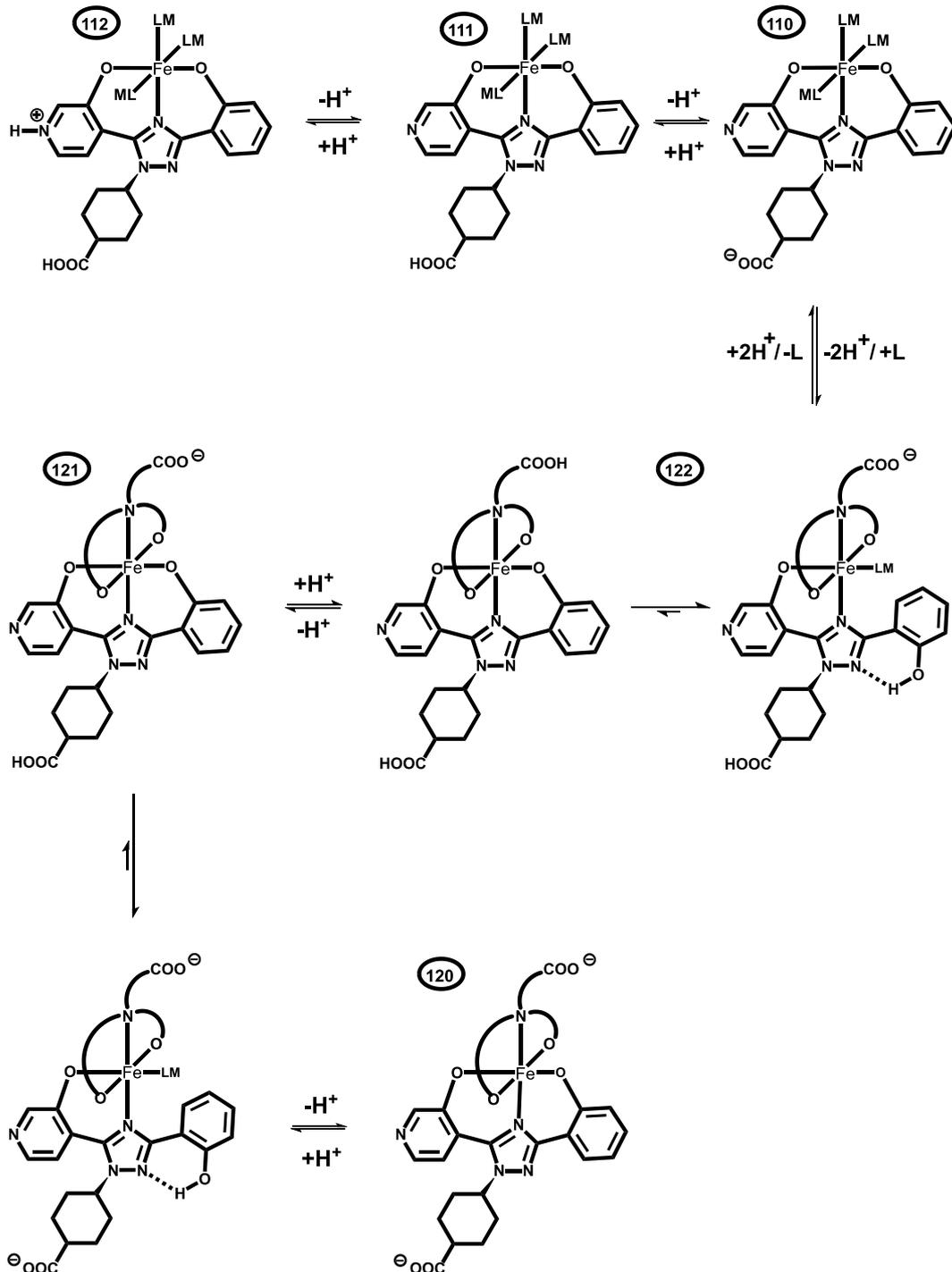


Abbildung 38: Protonierungssequenz der Eisenkomplexe mit dem Liganden BAY 1808856;
 112 = MLH_2 ; 111 = MLH , 110 = ML , 122 = ML_2H_2 , 121 = ML_2H und 120 = ML_2 ; LM = Lösemittel

4.1.4 Komplextitration des Liganden BAY 2271442 mit Eisen(III)

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

Der Ligand BAY 2271442 bildet mit Eisen(III) in stark saurer Lösung (pH 2.5) zu fast 85 % einen protonierten 1:1 Komplex, sodass eine potentiometrische Bestimmung dieser Stabilitätskonstante wegen dem zu geringen Anteil an freiem Eisen nicht möglich ist. Aus diesem Grund wird die Stabilitätskonstante des MLH Komplexes analog zum Liganden BAY 1675682 (vgl. Kapitel 4.1.1) durch eine diskontinuierliche, spektrophotometrische BATCH-Titration im pH Bereich zwischen 1.5 und 2.5 bestimmt. Dazu werden zehn Lösungen im Verhältnis $[\text{Fe}] : [\text{L}] = 1:1$ bei unterschiedlichen pH Werten angesetzt und jeweils ein UV-Vis Spektrum nach drei Tagen aufgenommen. Die Stabilitätskonstante wird mit dem Programm Specfit bestimmt [71]. Abbildung 39 zeigt die Absorptionsänderung über den gesamten pH Bereich sowie die daraus resultierenden Individualspektren.

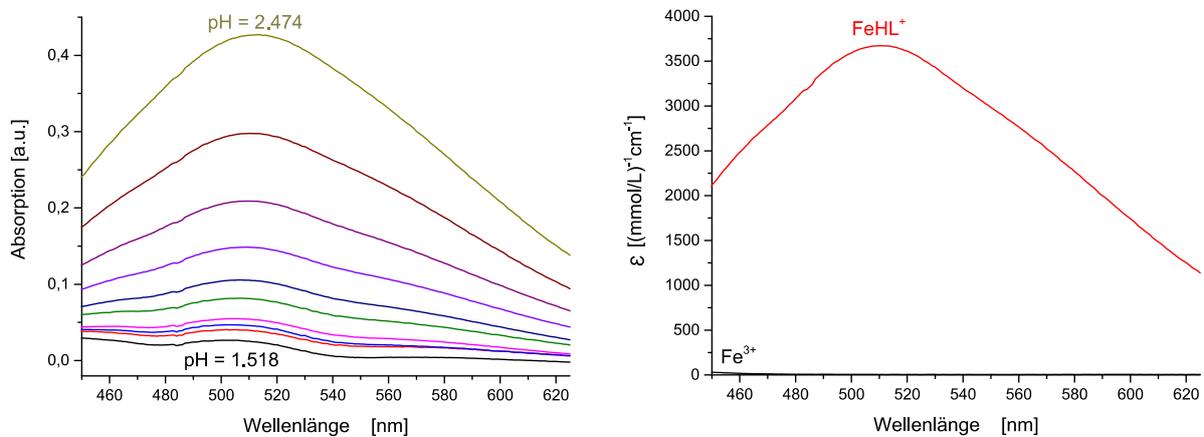


Abbildung 39: UV-Vis Spektren (links) und Individualspektren (rechts) des Liganden BAY 2271442 zur Bestimmung der Bruttobildungskonstante $[\text{Fe}(\text{HL})]^+$; Verhältnis $[\text{Fe}(\text{III})] / [\text{L}] = 1:1$; pH Bereich 1.5 – 2.5; $I = 0.1 \text{ M KCl}$; $x_{\text{DMSO}} = 0.20$

Auf diese Weise kann die Stabilitätskonstante des MLH Komplexes zu 27.5(1) bestimmt werden. Die Stabilitätskonstante wird für die potentiometrischen Messungen als Konstante festgesetzt. Insgesamt werden sechs potentiometrische Messungen im pH Bereich zwischen pH 2.5 und 7 durchgeführt, mit dem Programm Hyperquad **2008** [66] ausgewertet und die Bruttobildungskonstanten über alle Messungen gemittelt.

4 Metallkomplexe

Pro Messung werden 50 mL einer 0.50 mM Ligand- und 0.25 mM Eisenlösung mit einer Ionenstärke von $I = 0.1 \text{ M}$ (KCl) alkalimetrisch mit 0.1 M KOH bei einer Temperatur von $25 \text{ }^\circ\text{C}$ unter Stickstoffatmosphäre im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ titriert. Abbildung 40 zeigt beispielhaft eine der Titrationskurven sowie die mit dem Programm HYSS 2009 [68] simulierte Teilchenverteilung.

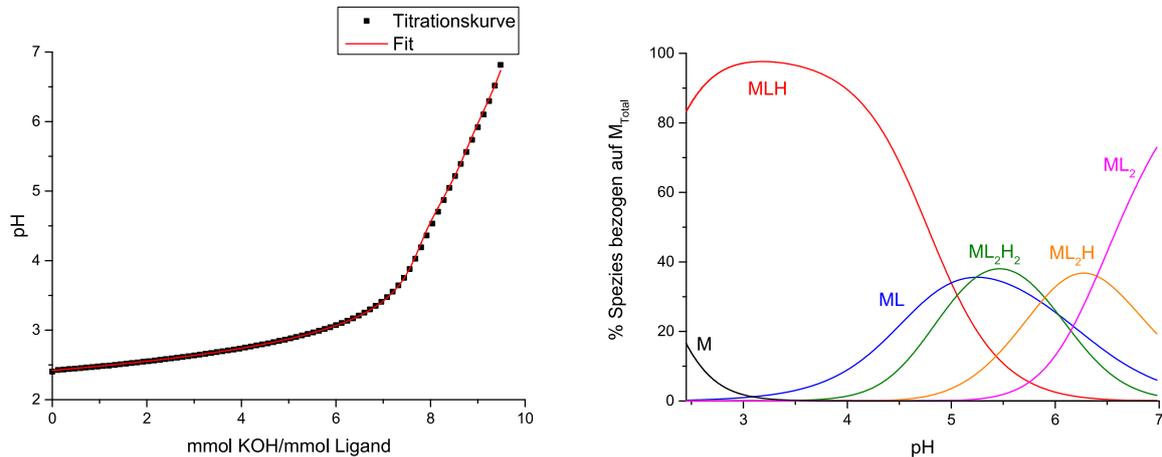


Abbildung 40: Titrationskurve (links) ⁴ und mit HYSS 2009 simulierte Teilchenverteilung (rechts) des Liganden BAY 2271442 mit Fe(III); $I = 0.1 \text{ M}$ KCl; $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$; $x_{\text{DMSO}} = 0.20$

Insgesamt können in einem pH Bereich zwischen pH 2.5 und 7 fünf unterschiedliche Komplexspezies errechnet werden. Zu Beginn der Titration liegt der einfach protonierte Monokomplex MLH vor, bei dem die Carbonsäure protoniert ist. Die Deprotonierung zum ML Komplex weist einen Unterschied in der Bruttokonstante ($\log \beta_{(111)} - \log \beta_{(110)}$) von 4.9(1) auf. Unter Berücksichtigung der acidifizierenden Wirkung des Metallkations stimmt dieser Wert mit dem pK_s -Wert der Carbonsäure ($pK_s(1) = 5.45$) gut überein. Ab einem pH Wert von 4 beginnt in signifikanten Mengen die Ausbildung der Biskomplexe. Neben dem vollständig deprotonierten ML_2 Komplex können auch für diesen Liganden protonierte Biskomplexe bestimmt werden. Analog zu den vorher gezeigten Liganden existieren für die protonierten Biskomplexe zwei tautomere Grenzstrukturen, die die Stabilitätskonstanten bestimmen (Abbildung 41). Für den vollständig deprotonierten ML_2 Komplex kann eine Stabilitätskonstante $\log \beta_{(120)} = 37.1(1)$ angegeben werden. Am Ende der Titration bei pH 7 liegt diese Spezies zu 75 % in Lösung vor.

⁴ Die Protonen der Eisenstammlösung werden mit berücksichtigt.

4 Metallkomplexe

Tabelle 14 gibt einen Überblick über die Titrationsparameter und die so erhaltenen Stabilitätskonstanten und Abbildung 41 stellt die Protonierungssequenz der Komplexe dar.

Tabelle 14: Titrationsparameter und Bruttobildungskonstanten des Liganden BAY 2271442 mit Fe(III); Die in Klammern angegebenen Fehler entsprechen dem dreifachen Wert aus Hyperquad **2008** ^[66]; $x_{\text{DMSO}} = 0.20$; $I = 0.1 \text{ M KCl}$; $T = 25 \text{ °C}$; $\log \beta_{(xyz)} = [\text{M}_x\text{L}_y\text{H}_z] \cdot [\text{M}]^{-x} \cdot [\text{L}]^{-y} \cdot [\text{H}]^{-z}$

Versuchsparameter	BAY 2271442
Titrationmedium	$x_{\text{DMSO}} = 0.20$
Inertelektrolyt	0.1 M KCl
Titrationstyp	kontinuierlich
c(Metall) [mmol/L]	0.25
c(Ligand) [mmol/L]	0.50
Titrationmittel	0.1 M KOH
Zugabe pro Messpunkt [mL]	0.03
Mischzeit [s]	900
Anzahl der Messungen	5
Anzahl der Messpunkte	79
Zugabevolumen [mL]	2.37
pH-Bereich	2.4 – 6.8
σ	1.847
$\log \beta_{(111)}$	27.5 (konstant)
$\log \beta_{(110)}$	22.6(2)
$\log \beta_{(122)}$	49.4(2)
$\log \beta_{(121)}$	43.7(1)
$\log \beta_{(120)}$	37.1(1)

4 Metallkomplexe

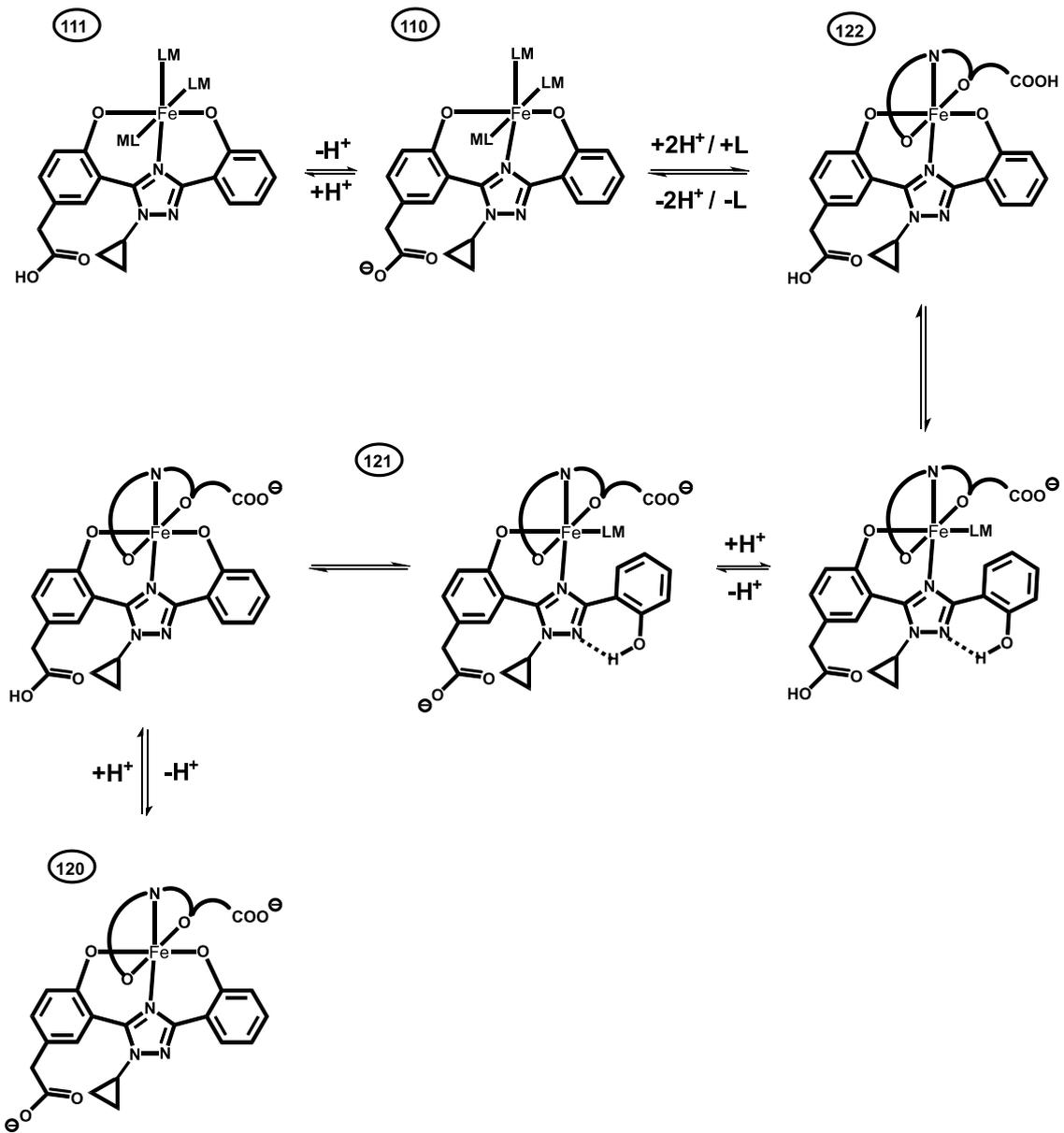


Abbildung 41: Protonierungssequenz der Eisenkomplexe mit dem Liganden BAY 2271442;

111 = MLH, 110 = ML, 122 = ML₂H₂, 121 = ML₂H und 120 = ML₂; LM = Lösemittel

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

Die Bestimmung der Stabilitätskonstanten im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.18$ wurde in der Vertiefungsarbeit von Bastian Oberhausen unter meiner Betreuung durchgeführt ^[69].

Pro Messung werden 50 mL einer 0.50 mM Ligand- und 0.25 mM Eisenlösung mit einer Ionenstärke von $I = 0.1 \text{ M}$ (KCl) alkalimetrisch mit 0.1 M KOH titriert. Es werden zwei Messungen bei einer Temperatur von 25 °C unter Stickstoffatmosphäre im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.18$ durchgeführt und diese mit dem Programm Hyperquad **2008** ^[66] ausgewertet. Im Unterschied zum Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ werden ein Teil der Protonen aus der Eisenstammlösung im Vorfeld des Versuchs durch Zugabe von 0.1 M KOH neutralisiert. In Abbildung 42 sind die Titrationskurve und die mit dem Programm HYSS **2009** ^[68] berechnete Teilchenverteilung dargestellt.

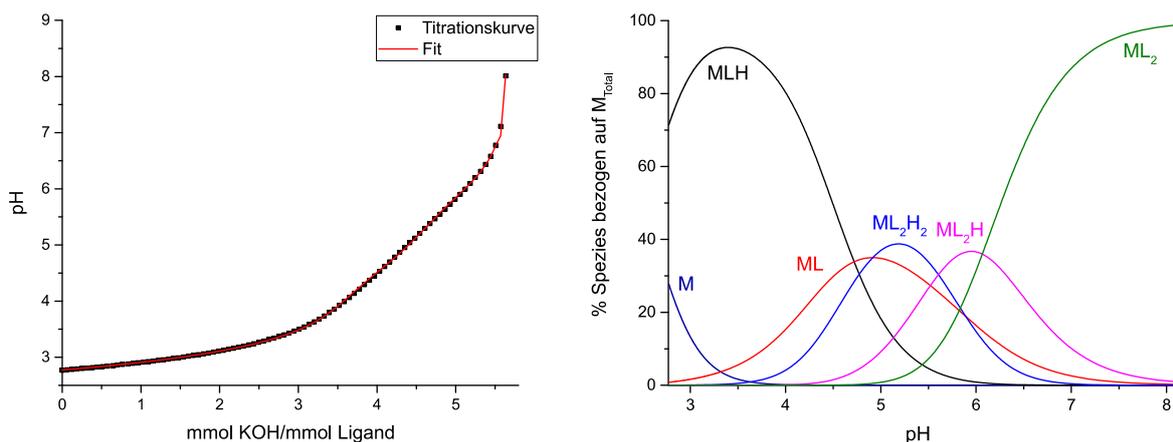


Abbildung 42: Titrationskurve (links) ⁵ und mit HYSS **2009** simulierte Teilchenverteilung (rechts) des Liganden BAY 2271442 mit Fe(III); $I = 0.1 \text{ M KCl}$; $T = 25 \text{ °C}$; $x_{\text{DMSO}} = 0.18$

Im Unterschied zum Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ liegt zu Beginn der potentiometrischen Messungen bei pH 2.8 mit knapp 30 % genug freies Eisen in Lösung vor, um alle Stabilitätskonstanten ohne BATCH-Titration bestimmen zu können. Analog zu den Messungen im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ können die Stabilitätskonstanten fünf verschiedener Komplexe errechnet werden. Die Bruttostabilitätskonstanten der Eisenkomplexe im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.18$ sind allesamt kleiner als im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.20$. Die Abweichungen zwischen den Molenbrüchen sind von der Komplexspezies abhängig. So beträgt beispielsweise die Differenz der ML Komplexe

⁵ Die Protonen der Eisenstammlösung werden teilweise mit berücksichtigt.

4 Metallkomplexe

1.2 log β -Einheiten, die Differenz der ML_2 Komplexe nur 0.5 log β -Einheiten. Dies bedeutet, dass die individuelle Stabilitätskonstante für die Bildung des ML_2 Komplexes aus dem ML Komplex im Molenbruch $x_{DMSO} = 0.18$ größer ist als im Molenbruch $x_{DMSO} = 0.20$. Insgesamt sind die Unterschiede der Stabilitätskonstanten zwischen den Molenbrüchen sehr hoch.

Da aufgrund einer geringen zur Verfügung stehenden Ligandmenge nur zwei Messungen im Molenbruch $x_{DMSO} = 0.18$ durchgeführt werden konnten, müssen die Stabilitätskonstanten mit Vorsicht betrachtet werden.

Tabelle 15 gibt einen Überblick über die Titrationsparameter und die erhaltenen Stabilitätskonstanten in den Molenbrüchen $x_{DMSO} = 0.20$ und $x_{DMSO} = 0.18$ und vergleicht die Stabilitätskonstanten miteinander.

Tabelle 15: Titrationsparameter und Bruttobildungskonstanten des Liganden BAY 2271442 mit Fe(III) in den Molenbrüchen $x_{DMSO} = 0.18$ und $x_{DMSO} = 0.20$; Die in Klammern angegebenen Fehler entsprechen dem dreifachen Wert aus Hyperquad **2008** ^[66]; $I = 0.1$ M KCl; $T = 25$ °C; $\log \beta_{(xyz)} = [M_xL_yHz] \cdot [M]^{-x} \cdot [L]^{-y} \cdot [H]^{-z}$

Versuchsparameter	BAY 2271442		
	$x_{DMSO} = 0.18$	$x_{DMSO} = 0.20$	
Titrationmedium	$x_{DMSO} = 0.18$	$x_{DMSO} = 0.20$	
Inertelektrolyt	0.1 M KCl	0.1 M KCl	
Titrationstyp	kontinuierlich	kontinuierlich	
c(Metall) [mmol/L]	0.25	0.25	
c(Ligand) [mmol/L]	0.50	0.50	
Titrationmittel	0.1 M KOH	0.1 M KOH	
Zugabe pro Messpunkt [mL]	0.016	0.03	
Mischzeit [s]	900	900	
Anzahl der Messungen	2	6	
Anzahl der Messpunkte	88	79	
Zugabevolumen [mL]	1.408	2.37	
pH-Bereich	2.8 – 8.0	2.4 – 6.8	
σ	0.751	1.847	
$\log \beta_{(111)}$	26.1(1)	27.5 (konstant)	$\Delta = 1.4$
$\log \beta_{(110)}$	21.4(1)	22.6(2)	$\Delta = 1.2$
$\log \beta_{(122)}$	48.3(1)	49.4(2)	$\Delta = 0.9$
$\log \beta_{(121)}$	42.7(1)	43.7(1)	$\Delta = 1.0$
$\log \beta_{(120)}$	36.6(1)	37.1(1)	$\Delta = 0.5$

4.1.5 Zusammenfassung und Diskussion der Eisenkomplexe

Um eine Vergleichbarkeit der Effizienz unterschiedlicher Eisenchelatoren herzustellen zu können, muss eine Größe eingeführt werden, die neben den Stabilitätskonstanten der Eisenkomplexe auch die pK_s -Werte der Liganden berücksichtigt. Raymond *et al.* führten das Modell des $p(M)$ -Wertes ein, welches alle oben aufgezählten Bedingungen erfüllt [72]. Der $p(Fe)$ -Wert ist definiert als negativer dekadischer Logarithmus der freien Eisenkonzentration, wobei die totale Eisenkonzentration $[Fe]_{total} = 10^{-6}$ mol/l und die totale Ligandkonzentration $[Ligand]_{total} = 10^{-5}$ mol/l beträgt. In wässriger Lösung wird ein pH Wert von 7.4 verwendet. Da jedoch ein partiell wässriges Medium zur Bestimmung der Deprotonierungs- und Stabilitätskonstanten benutzt wurde ($x_{DMSO} = 0.20$), muss ein pH Wert von 8.2 verwendet werden. Dies resultiert aus dem unterschiedlichen pK_w -Wert des DMSO/Wasser Gemischs. Tabelle 16 gibt eine Übersicht über die gemessenen Stabilitätskonstanten sowie die daraus resultierenden $p(Fe)$ -Werte im Medium $x_{DMSO} = 0.20$ und vergleicht diese mit dem Eisenchelator Deferasirox.

Tabelle 16: Übersicht der Stabilitätskonstanten sowie der $p(Fe)$ -Werte und Vergleich zum Wirkstoff Deferasirox; Die in Klammern angegebenen Fehler entsprechen dem dreifachen Wert aus Hyperquad **2008** [66]; $x_{DMSO} = 0.20$; $T = 25$ °C; $I = 0.1$ M KCl; $\log \beta_{(xyz)} = [M_xL_yH_z] \cdot [M]^{-x} \cdot [L]^{-y} \cdot [H]^{-z}$

$\log \beta_{(xyz)}$	BAY 1675682	BAY 1806619	BAY 1808856	BAY 2271442	Deferasirox ^[62]
$\log \beta_{(112)}$	-----	28.3(1)	25.9(1)	-----	-----
$\log \beta_{(111)}$	26.7(1)	24.6(1)	21.6(1)	27.5(1)	27.5(1)
$\log \beta_{(110)}$	-----	19.3(1)	16.1(2)	22.6(2)	23.33(3)
$\log \beta_{(122)}$	47.8(1)	-----	40.3(3)	49.4(2)	48.7(1)
$\log \beta_{(121)}$	41.9(1)	38.6(1)	34.2(1)	43.7(1)	44.36(1)
$\log \beta_{(120)}$	35.9(1)	31.5(1)	21.8(1)	37.1(1)	38.56(2)
$p(Fe)^a$	23.3	16.3	13.3	20.3	22.76

^a $p(Fe) = -\log [Fe]$; mit $[Fe]_{total} = 1$ μ M; $[L]_{total} = 10$ μ M; pH = 8.2

4 Metallkomplexe

Allein die Liganden BAY 1675682 und BAY 2271442 erreichen $p(\text{Fe})$ -Werte über 20 und sind somit von größerem Interesse. Die $p(\text{Fe})$ -Werte der Liganden BAY 1806619 und BAY 1808856 sind mit 16.3 bzw. 13.3 so gering, dass sie als Eisenchelatoren nicht in Frage kommen.

Der Ligand BAY 1675682 besitzt mit 23.3 nicht nur den höchsten $p(\text{Fe})$ -Wert aller untersuchten Liganden, sondern übertrifft auch die Konstante des Wirkstoffs Deferasirox. Dies ist auf den ersten Blick verwunderlich, da die Stabilitätskonstanten des Liganden BAY 1675682 deutlich geringer als die entsprechenden Konstanten von Deferasirox sind. Der Vergleich der Stabilitätskonstanten der ML_2 Komplexe zeigt, dass die Bruttokonstante des Liganden BAY 1675682 circa $2.6 \log \beta$ -Einheiten unter der Konstante von Deferasirox liegt. Allerdings muss neben der Komplexbildung auch die Protonierung der Liganden berücksichtigt werden. Der hohe $p(\text{Fe})$ -Wert des Liganden BAY 1675682 kann durch die deutlich größere Acidität unter physiologischen Bedingungen erklärt werden (vgl. Tabelle 10 Kapitel 3). Dadurch wird die geringere Stabilität der Eisenkomplexe kompensiert.

Der $p(\text{Fe})$ -Wert des Liganden BAY 2271442 liegt circa zwei dezimale Einheiten unter der Konstante von Deferasirox. Der Vergleich der Stabilitätskonstanten zeigt einen Unterschied in den Bruttokonstanten der ML Komplexe von $0.7 \log \beta$ -Einheiten und der ML_2 Komplexe von $1.4 \log \beta$ -Einheiten zugunsten von Deferasirox. Dies bedeutet, dass unter physiologischen Bedingungen die 100-fache Menge überschüssiges Eisen im Körper weniger komplexiert und somit gebunden wird als beim Deferasirox. Trotzdem kann ein $p(\text{Fe})$ -Wert von 20.3 als akzeptabel angesehen werden.

4.2 Potentiometrische Titration des Liganden BAY 2271442 mit den Metallen Aluminium(III), Gallium(III) und Zink(II)

4.2.1 Potentiometrische Titration mit Aluminium(III)

Um die Selektivität des Liganden auf Eisen(III) zu überprüfen, müssen vergleichbare Metalle unter den gleichen Bedingungen titriert werden. Dazu eignet sich Aluminium, da es genau wie Eisen ein dreiwertiges, oxophiles Kation in Lösung darstellt und auch einen ähnlichen Ionenradius wie Eisen besitzt ($r_{\text{Al}^{3+}} = 0.535 \text{ \AA}$; $r_{\text{Fe}^{3+}} = 0.647 \text{ \AA}$). Allerdings muss beachtet werden, dass während der Titration Aluminium-Hydrolysespezies gebildet werden können (Abbildung 43), die teilweise schwerlöslich sind.

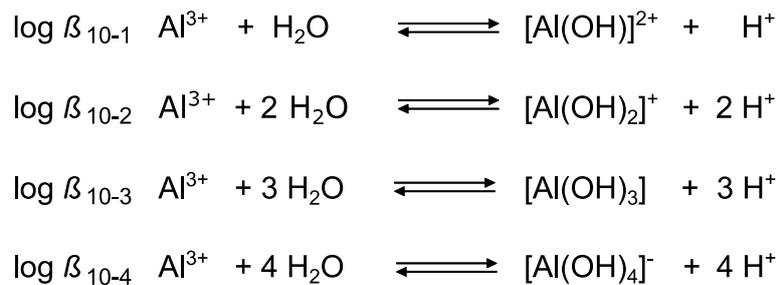


Abbildung 43: Hydrolysespezies verschiedener Aluminiumkomplexe

Die Stabilitätskonstanten der Hydrolysekomplexe sind in wässriger Lösung bekannt, allerdings nicht im partiell-wässrigen Medium $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ [73,74]. Der Versuch, die Konstanten mittels potentiometrischer Titration der verwendeten Aluminium-Stammlösung zu bestimmen, schlug fehl. Aus diesem Grund können die Hydrolysespezies der Aluminiumkomplexe in den nachfolgenden Auswertungen nicht berücksichtigt werden. Um eine mögliche Niederschlagsbildung des $\text{Al}(\text{OH})_3$ zu verhindern, werden die Titrationsen nur bis zu pH 7 durchgeführt.

Zur Bestimmung der Stabilitätskonstanten des Liganden mit Aluminium werden pro Messung 50 mL einer 0.50 mM Ligand- und 0.25 mM Aluminiumlösung mit einer Ionenstärke von $I = 0.1 \text{ M}$ (KCl) alkalimetrisch mit 0.1 M KOH bei einer Temperatur von 25 °C unter Stickstoffatmosphäre im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ titriert. Im Gegensatz zum Eisen liegt zu Beginn der Titration Aluminium nur zu knapp 75 % komplexiert vor, sodass genug freies Aluminium in Lösung vorhanden ist, um alle

4 Metallkomplexe

Bruttobildungskonstanten durch kontinuierliche potentiometrische Messungen zu bestimmen. Abbildung 44 zeigt beispielhaft eine der Titrationskurven sowie die mit dem Programm HYSS 2009^[68] simulierte Teilchenverteilung.

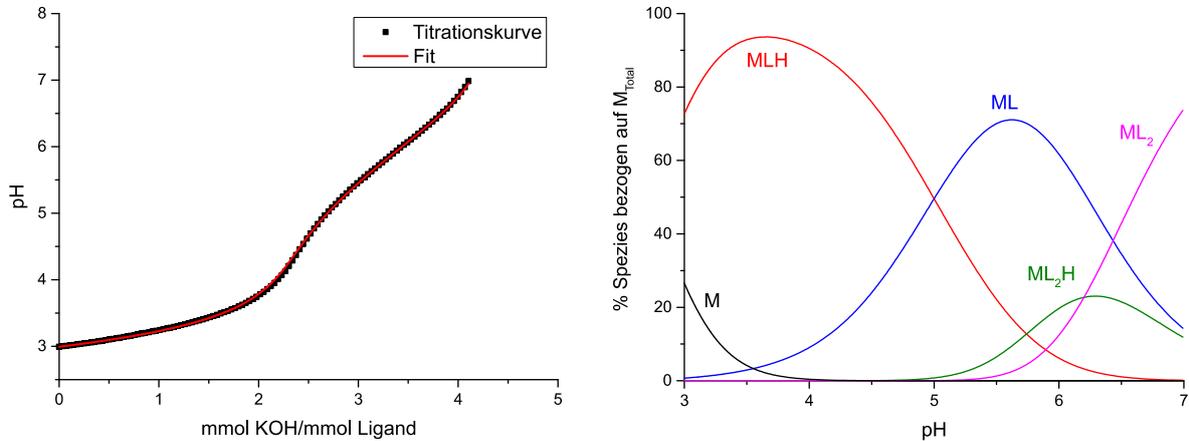


Abbildung 44: Titrationskurve (links)⁶ und mit HYSS 2009 simulierte Teilchenverteilung (rechts) des Liganden BAY 2271442 mit Al(III); $I = 0.1 \text{ M KCl}$; $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$; $x_{\text{DMSO}} = 0.20$

Insgesamt können zwei Monokomplexe und zwei verschiedene Biskomplexe bestimmt werden. Zu Beginn der Titration liegt bei pH 3 zu 75 % der protonierte Monokomplex MLH vor. Der pK_s -Wert des MLH Komplexes beträgt 5.0(1) und ist in den angegebenen Fehlergrenzen mit der Konstante des Eisenkomplexes identisch. Im Gegensatz zum Eisen erfolgt die Ausbildung der Biskomplexe erst ab einem pH Wert von 5. Dies hat zur Folge, dass der zweifach protonierte Biskomplex ML_2H_2 nicht in signifikanten Mengen gebildet wird, da bei diesem pH Wert die Carbonsäure bereits zu größten Teilen deprotoniert vorliegt. Stattdessen bildet sich direkt der einfach protonierte Biskomplex ML_2H aus. Die Deprotonierung zum ML_2 Komplex kann mit einem pK_s -Wert von 7.2(1) angegeben werden. Der Vergleich mit der entsprechenden Konstante des Eisenkomplexes ($pK_s = 6.4(1)$) zeigt, dass der Aluminiumkomplex den deutlich basischeren pK_s -Wert besitzt und somit erst bei höherem pH Wert der vollständig deprotonierte ML_2 Komplex gebildet wird. Analog zum $p(\text{Fe})$ -Wert kann für Aluminium ein $p(\text{Al})$ -Wert bestimmt werden. Für den Liganden BAY 2271442 kann ein $p(\text{Al})$ -Wert von 18.2 angegeben werden. Dieser Wert liegt über zwei dezimale Einheiten unter dem $p(\text{Fe})$ -Wert des Liganden, was die Selektivität auf Eisen(III) bekräftigt.

⁶ Die Protonen der Aluminiumstammlösung werden mit berücksichtigt

4 Metallkomplexe

Tabelle 17 beschreibt alle Titrationsparameter und die daraus resultierenden Stabilitätskonstanten.

Tabelle 17: Titrationsparameter und Bruttobildungskonstanten des Liganden BAY 2271442 mit Al(III); Die in Klammern angegebenen Fehler entsprechen dem dreifachen Wert aus Hyperquad **2008** ^[66]; $x_{\text{DMSO}} = 0.20$; $I = 0.1 \text{ M KCl}$; $T = 25 \text{ °C}$; $\log \beta_{(xyz)} = [M_x L_y H_z] \cdot [M]^{-x} \cdot [L]^{-y} \cdot [H]^{-z}$

Versuchsparameter	BAY 2271442
Titrationmedium	$x_{\text{DMSO}} = 0.20$
Inertelektrolyt	0.1 M KCl
Titrationstyp	kontinuierlich
c(Metall) [mmol/L]	0.25
c(Ligand) [mmol/L]	0.50
Titrationmittel	0.1 M KOH
Zugabe pro Messpunkt [mL]	0.009
Mischzeit [s]	600
Anzahl der Messungen	6
Anzahl der Messpunkte	115
Zugabevolumen [mL]	1.035
pH-Bereich	3.0 – 7.1
σ	0.82
$\log \beta_{(111)}$	26.1(1)
$\log \beta_{(110)}$	21.1(1)
$\log \beta_{(121)}$	41.2(1)
$\log \beta_{(120)}$	35.0(1)

4.2.2 Potentiometrische Titration mit Gallium(III)

Gallium stellt ein weiteres oxophiles, dreiwertiges Metallkation dar, welches gerade in der Radiomedizin als Radionuklid ^{68}Ga große Anwendung zur Diagnose von neuroendokrinen Tumoren (NET) findet [75,76]. Aufgrund der Stellung im Periodensystem sollte Gallium ein ähnliches Koordinationsverhalten wie Aluminium aufweisen, da es in der selben Gruppe steht. Ga^{3+} besitzt die Elektronenkonfiguration $[\text{Ar}] 3d^{10}$. Die 3d-Orbitale sind weiterhin vollständig mit Elektronen gefüllt. Dies hat zur Folge, dass die Galliumkomplexe farblos sind.

Analog zu den Aluminiummessungen können die Gallium-Hydrolysespezies bei der Auswertung nicht berücksichtigt werden, da der Versuch, die Konstanten mittels potentiometrischer Titration der verwendeten Gallium-Stammlösung in dieser Arbeit zu bestimmen, ebenfalls fehl schlug. Literaturbekannt ist die Tatsache, dass es in basischer Lösung trotz starker Komplexbildung zur Ausbildung von $[\text{Ga}(\text{OH})_4]^-$ kommt [77] (Abbildung 45). Unter der Annahme, dass ausschließlich der $[\text{Ga}(\text{OH})_4]^-$ Komplex in signifikanten Mengen gebildet wird und dieser Komplex erst im basischen Milieu entsteht, werden die Titrationsen nur bis pH 7 durchgeführt und die übrigen Hydrolysespezies vernachlässigt.

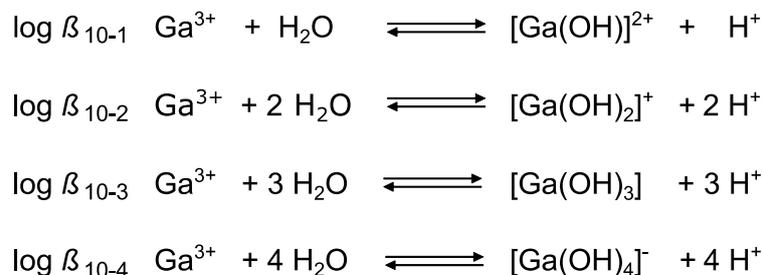


Abbildung 45: Hydrolysespezies verschiedener Galliumkomplexe

Da zu Beginn der potentiometrischen Titrationsen bei einem pH Wert von 2.4 eine fast vollständige Komplexbildung des Galliums zum einfach protonierten MLH Komplex stattfindet und dieser im Gegensatz zum Eisenkomplex aufgrund der fehlenden Farbigkeit nicht mittels UV-Vis Spektroskopie bestimmt werden kann, muss das Teilchenmodell umgestellt werden. Die Grundkomponenten der mit Hyperquad **2008** [66] durchgeführten Auswertung sind nicht mehr Metall, Ligand und Protonen (M, L und H) sondern der MLH Komplex wird als Grundkomponente festgelegt und im Folgenden als M^* bezeichnet. Daneben bleiben L und H die beiden übrigen

4 Metallkomplexe

Grundkomponenten. Die daraus resultierenden neuen Abkürzungen der Metallkomplexe sind in Abbildung 46 erläutert.

M^*	\triangleq	MLH
M^*H_{-1}	\triangleq	ML
M^*LH	\triangleq	ML_2H_2
M^*L	\triangleq	ML_2H
M^*LH_{-1}	\triangleq	ML_2

Abbildung 46: Erläuterung der gebildeten Metallkomplexe des Liganden BAY 2271442 mit Ga(III)

Die Umstellung des Teilchenmodells hat zur Folge, dass ausschließlich die individuellen Stabilitätskonstanten ($\log K$ -Werte) und nicht die Bruttostabilitätskonstanten ($\log \beta$ -Werte) bestimmt werden können. Die Konstante des MLH Komplexes kann in dieser Arbeit nicht angegeben werden. Pro Messung werden 50 mL einer 0.50 mM Ligand- und 0.25 mM Galliumlösung mit einer Ionenstärke von $I = 0.1$ M (KCl) alkalimetrisch mit 0.1 M KOH bei einer Temperatur von 25 °C unter Stickstoffatmosphäre im Molenbruch $x_{DMSO} = 0.20$ titriert. Abbildung 47 zeigt beispielhaft eine der Titrationskurven sowie die mit dem Programm HYSS 2009 [68] simulierte Teilchenverteilung. Tabelle 18 gibt eine Übersicht über die erhaltenen individuellen Stabilitätskonstanten.

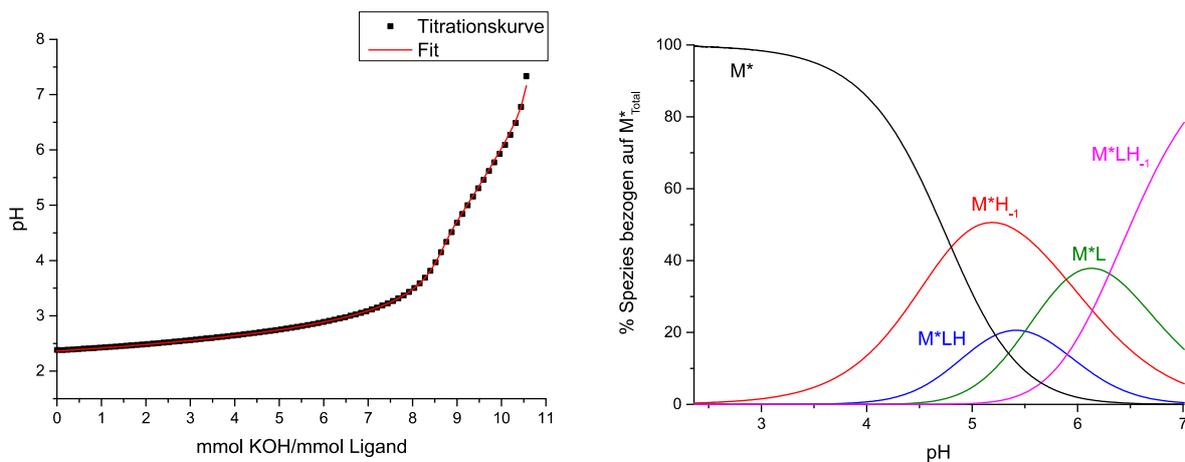


Abbildung 47: Titrationskurve (links) ⁷ und mit HYSS 2009 simulierte Teilchenverteilung (rechts) des Liganden; BAY 2271442 mit Ga(III); Grundkomponente $M^* \triangleq MLH$; $I = 0.1$ M KCl; $T = 25$ °C; $x_{DMSO} = 0.20$

⁷ Die Protonen der GalliumstammLösung werden mit berücksichtigt

4 Metallkomplexe

Tabelle 18: Titrationsparameter und individuelle Stabilitätskonstanten des Liganden BAY 2271442 mit Ga(III); Die in Klammern angegebenen Fehler entsprechen dem dreifachen Wert aus Hyperquad **2008** ^[66]; $x_{\text{DMSO}} = 0.20$; $I = 0.1 \text{ M KCl}$; $T = 25 \text{ °C}$; $\log K_{(xyz)} = [M^* \cdot xL_y H_z] \cdot [M^*]^{-x} \cdot [L]^{-y} \cdot [H]^{-z}$

Versuchsparameter	BAY 2271442
Titrationmedium	$x_{\text{DMSO}} = 0.20$
Inertelektrolyt	0.1 M KCl
Titrationstyp	kontinuierlich
c(Metall) [mmol/L]	0.25
c(Ligand) [mmol/L]	0.50
Titrationmittel	0.1 M KOH
Zugabe pro Messpunkt [mL]	0.03
Mischzeit [s]	600
Anzahl der Messungen	6
Anzahl der Messpunkte	88
Zugabevolumen [mL]	2.64
pH-Bereich	2.4 – 7.3
σ	0.93
$\log K_{(110)}$	-4.8(1)
$\log K_{(122)}$	21.7(1)
$\log K_{(121)}$	16.2(1)
$\log K_{(120)}$	9.9(1)

Zu Beginn der Titration bei pH 2.4 liegt eine nahezu vollständige Komplexierung zum MLH Komplex (M^*) vor. Insgesamt können vier individuelle Stabilitätskonstanten bestimmt werden. Der $\log K_{(110)}$ -Wert repräsentiert die Bildung des ML Komplexes aus dem einfach protonierten MLH Komplex. Dies entspricht der Deprotonierung der Carbonsäure und kann mit einem pK_s -Wert von 4.8(1) beschrieben werden. Diese Konstante zeigt eine in den angegebenen Fehlergrenzen vorliegende Übereinstimmung mit der Eisentitration. Somit üben Eisen und Gallium die nahezu identische Acidifizierung auf die Carbonsäure aus. Das gleiche Verhalten zeigt sich auch beim Vergleich der individuellen Stabilitätskonstante der ML_2 Komplexe (M^*LH_{-1}). Für die Reaktion $ML + L \rightarrow ML_2$ kann ein $\log K$ -Wert von 14.7(1) angegeben werden. Der Vergleich mit der Eisentitration zeigt, dass auch diese Stabilitätskonstante in den Fehlergrenzen identisch ist ($\log K_{(120)} = 14.5(1)$). Da es in dieser Arbeit nicht gelungen ist, die Stabilitätskonstante des MLH Komplexes zu bestimmen, kann kein $p(\text{Ga})$ -Wert angegeben werden.

4.2.3 Potentiometrische Titration mit Zink(II)

Zink stellt ein vom Körper lebensnotwendiges Spurenelement dar, da es als Co-Faktor für mehr als 200 Enzyme wirkt [78,79]. Es ist an vielen Stoffwechselfvorgängen wie der Eiweißsynthese und Zellteilung beteiligt. Umso wichtiger ist es, eine übermäßige Komplexierung durch einen Eisenchelator ausschließen zu können, da sonst Mangelerscheinungen an Zink auftreten können und diese zu einer Schwächung des Immunsystems führen.

Allerdings sind Probleme bei der Titration mit strukturähnlichen Liganden und zweiwertigen Metallkationen bekannt. Ryabukhin *et al.* zeigten, dass es während der Titration zu einer Niederschlagsbildung kommen kann [80]. Dieser Niederschlag konnte als polymere Kettenbildung des 1:1-Komplexes verifiziert werden. Aus diesem Grund muss eine Hin- und Rücktitration durchgeführt werden, um eine mögliche Niederschlagsbildung ausschließen zu können.

Mit einer Mischzeit von 250 Sekunden liegen die Titrationskurven der Hin- und Rücktitrationen (Abbildung 48) übereinander. Dadurch kann gezeigt werden, dass sich das System im chemischen Gleichgewicht befindet.

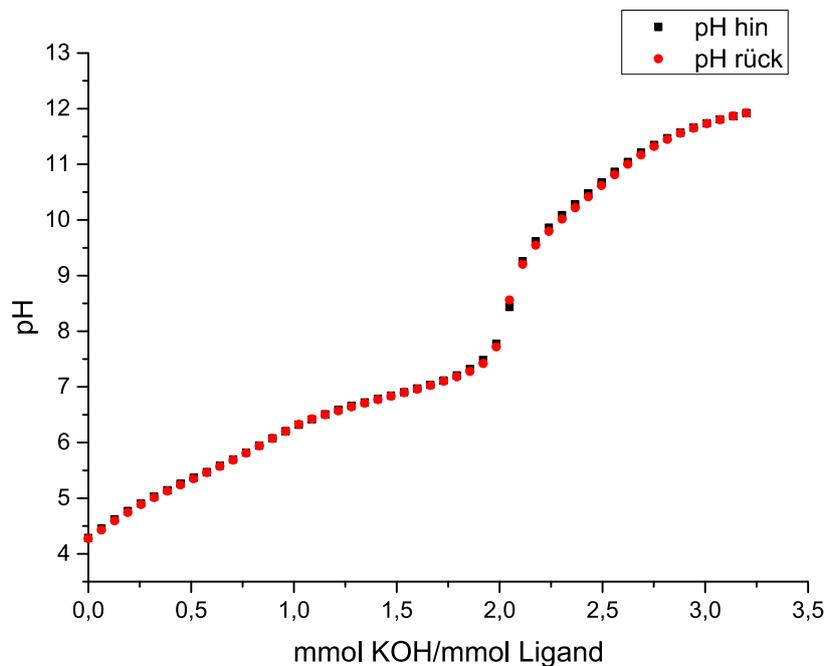


Abbildung 48: Hin- und Rücktitration des Liganden BAY 2271442 mit Zink(II); Mischzeit: 250 Sekunden;

$I = 0.1 \text{ M KCl}$; $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$; $x_{\text{DMSO}} = 0.20$

4 Metallkomplexe

Pro Messung werden 50 mL einer 0.50 mM Ligand- und 0.25 mM Zinkstandlösung mit einer Ionenstärke von $I = 0.1 \text{ M}$ (KCl) alkalimetrisch mit 0.1 M KOH bei einer Temperatur von $25 \text{ }^\circ\text{C}$ unter Stickstoffatmosphäre im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ titriert. Abbildung 49 zeigt beispielhaft eine der Titrationskurven sowie die mit dem Programm HYSS 2009 [68] simulierte Teilchenverteilung.

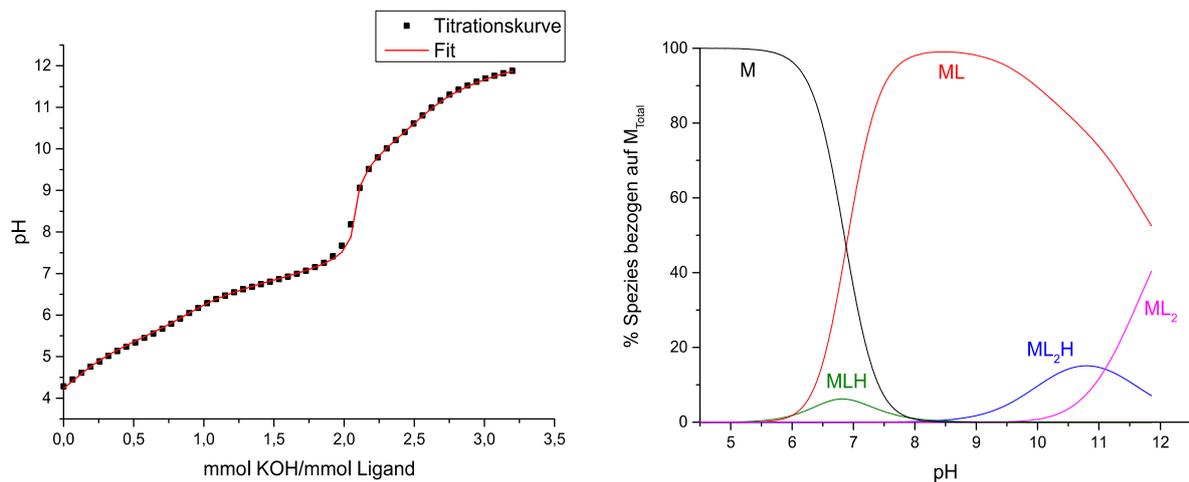


Abbildung 49: Titrationskurve (links) und mit HYSS 2009 simulierte Teilchenverteilung (rechts) des Liganden BAY 2271442 mit Zn(II); $I = 0.1 \text{ M}$ KCl; $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$; $x_{\text{DMSO}} = 0.20$

Anders als bei den dreiwertigen Metallen beginnt die Komplexbildung erst deutlich später ab einem pH Wert von 6. Insgesamt liegen größtenteils der vollständig deprotonierte Mono- und Biskomplex in Lösung vor. Die protonierten MLH und ML_2H Spezies kommen in Lösung unter 20 % vor und werden in der Literatur als Minorspezies bezeichnet. Aufgrund der sehr geringen Konzentrationen dieser Spezies ist der Fehler der Konstanten größer und somit mit Vorsicht zu betrachten. Der ML Komplex liegt in einem pH Bereich zwischen pH 8 und 9 zu fast 100 % vor. Erst ab einem pH Wert von 10 wird der ML_2 Komplex in signifikanten Mengen gebildet. Die Stabilitätskonstante des ML_2 Komplexes liegt mit $\log \beta_{(120)} = 16.9(1)$ unter den entsprechenden Konstanten der dreiwertigen Metalle. Die schwache Komplexbildung spiegelt sich im $p(\text{Zn})$ -Wert wieder. Dieser liegt mit 7.1 deutlich unter dem $p(\text{M})$ -Wert der dreiwertigen Metalle (vgl. $p(\text{Fe}) = 20.3$).

Besonders auffällig sind die pK_s -Werte der protonierten Zink-Spezies. So kann für die Deprotonierung des MLH Komplexes ein pK_s -Wert von 6.0(1) angegeben werden. Die nicht koordinierende Carbonsäure besitzt allerdings einen deutlich acideren pK_s -Wert ($pK_s = 5.45(1)$). Dies lässt die Vermutung zu, dass für das Makroteilchen MLH zwei

4 Metallkomplexe

verschiedene Mikrospezies existieren, wo einmal die Carbonsäure und einmal die Hydroxygruppe protoniert vorliegt. Der stark basische pK_s -Wert der Deprotonierung des ML_2H Komplexes zum ML_2 Komplex ($pK_s = 11.1(1)$) lässt vermuten, dass die Hydroxygruppe des Phenols nicht ans Zink koordiniert, sondern stattdessen eine Wasserstoffbrücke zum Stickstoffatom des Triazolrings ausübt. Dies bedeutet, dass es sich nicht um eine ONO-Koordination des Liganden handelt, sondern um eine ON-Koordination und die freie Koordinationsstelle von einem Lösemittelmolekül besetzt ist.

Tabelle 19 gibt einen Überblick über die verwendeten Versuchsparameter und die so erhaltenen Stabilitätskonstanten.

Tabelle 19: Titrationsparameter und Bruttobildungskonstanten des Liganden BAY 2271442 mit Zn(II); Die in Klammern angegebenen Fehler entsprechen dem dreifachen Wert aus Hyperquad **2008** ^[66]; $x_{DMSO} = 0.20$; $I = 0.1 \text{ M KCl}$; $T = 25 \text{ °C}$; $\log \beta_{(xyz)} = [M_xL_yH_z] \cdot [M]^{-x} \cdot [L]^{-y} \cdot [H]^{-z}$

Versuchsparameter	BAY 2271442
Titrationmedium	$x_{DMSO} = 0.20$
Inertelektrolyt	0.1 M KCl
Titrationstyp	kontinuierlich
c(Metall) [mmol/L]	0.25
c(Ligand) [mmol/L]	0.50
Titrationmittel	0.1 M KOH
Zugabe pro Messpunkt [mL]	0.016
Mischzeit [s]	250
Anzahl der Messungen	6
Anzahl der Messpunkte	50
Zugabevolumen [mL]	0.8
pH-Bereich	4.3 – 11.9
σ	0.92
$\log \beta_{(111)}$	18.4(2)
$\log \beta_{(110)}$	12.4(1)
$\log \beta_{(121)}$	28.0(2)
$\log \beta_{(120)}$	16.9(1)

4.2.4 Vergleich der Stabilitätskonstanten des Liganden BAY 2271442

Tabelle 20 gibt eine Übersicht der Stabilitätskonstanten des Liganden BAY 2271442 mit den Metallen Eisen(III), Aluminium(III) und Zink(II) im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.20$.

Tabelle 20: Übersicht der Stabilitätskonstanten des Liganden BAY 2271442 mit den Metallen Fe(III), Al(III) und Zn(II); Die in Klammern angegebenen Fehler entsprechen dem dreifachen Wert aus Hyperquad **2008** ^[66]; $x_{\text{DMSO}} = 0.20$; $T = 25\text{ °C}$; $I = 0.1\text{ M KCl}$; $\log \beta_{(xyz)} = [\text{M}_x\text{L}_y\text{H}_z] \cdot [\text{M}]^{-x} \cdot [\text{L}]^{-y} \cdot [\text{H}]^{-z}$

log β_{xyz}	Fe(III)	Al(III)	Zn(II)
log $\beta_{(111)}$	27.5(1)	26.1(1)	18.4(2)
log $\beta_{(110)}$	22.6(2)	21.1(1)	12.4(1)
log $\beta_{(122)}$	49.4(2)	-----	-----
log $\beta_{(121)}$	43.7(1)	41.2(1)	28.0(2)
log $\beta_{(120)}$	37.1(1)	35.0(1)	16.9(1)
p(M)	20.3	18.2	7.1

^a $p(\text{M}) = -\log [\text{M}]$; mit $[\text{M}]_{\text{total}} = 1\ \mu\text{M}$; $[\text{L}]_{\text{total}} = 10\ \mu\text{M}$; $\text{pH} = 8.2$

Der Vergleich der Stabilitätskonstanten zeigt, dass der Ligand mit den dreiwertigen Metallen deutlich stabilere Komplexe eingeht als mit dem zweiwertigen Zink. So beträgt der Unterschied im p(M)-Wert zwischen Eisen und Zink 13.2 pK-Einheiten.

Der Vergleich der Stabilitätskonstanten zwischen Eisen(III) und Aluminium(III) zeigt, dass alle gebildeten Eisenkomplexe stabiler als die entsprechenden Aluminiumkomplexe sind. Der Unterschied in den p(M)-Werten beträgt 2.1. Somit liegt eine Selektivität des Liganden bezüglich Eisen(III) vor.

Da für Gallium keine Bruttostabilitätskonstanten angegeben werden können, müssen die individuellen Stabilitätskonstanten verglichen werden (Tabelle 21). Die individuellen Stabilitätskonstanten auf der Basis des MLH Komplexes zeigen eine in den Fehlergrenzen vorliegende Übereinstimmung. Daraus kann geschlossen werden, dass keine Selektivität des Liganden zwischen Eisen und Gallium gegeben ist.

4 Metallkomplexe

Tabelle 21: Übersicht der individuellen Stabilitätskonstanten des Liganden BAY 2271442 mit Fe(III) und Ga(III); Die in Klammern angegebenen Fehler entsprechen dem dreifachen Wert aus Hyperquad **2008** ^[66]; $x_{\text{DMSO}} = 0.20$; $T = 25\text{ °C}$; $I = 0.1\text{ M KCl}$; $\log K_{(xyz)} = [M^* \cdot L_y \cdot H_z] \cdot [M^*]^{-x} \cdot [L]^{-y} \cdot [H]^{-z}$

$\log K_{xyz}$	Fe(III)	Ga(III)
$\log K_{(110)}$	-4.9(1)	-4.8(1)
$\log K_{(122)}$	21.9(1)	21.7(1)
$\log K_{(121)}$	16.2(1)	16.2(1)
$\log K_{(120)}$	9.6(1)	9.9(1)

4.3 Potentiometrische Titration des Liganden BAY 1675682 mit den Metallen Aluminium(III) und Gallium(III)

Zur Bestimmung der Stabilitätskonstanten des Liganden BAY 1675682 mit den Metallen Aluminium und Gallium werden pro Messung 50 mL einer 0.50 mM Ligand- und 0.25 mM Metalllösung mit einer Ionenstärke von $I = 0.1\text{ M}$ (KCl) acidimetrisch mit 0.1 M HCl titriert. Die Titrationsen werden bei einer Temperatur von 25 °C unter Stickstoffatmosphäre im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ durchgeführt.

Da im sauren Medium eine fast vollständige Komplexierung des Aluminiums bzw. Galliums zum einfach protonierten MLH Komplex stattfindet und diese im Gegensatz zum Eisenkomplex aufgrund der fehlenden Farbigkeit nicht mittels UV-Vis Spektroskopie bestimmt werden können, muss das Teilchenmodell umgestellt werden. Die Grundkomponenten der mit Hyperquad **2008** ^[66] durchgeführten Auswertung sind nicht mehr Metall, Ligand und Protonen (M, L und H) sondern der MLH Komplex wird als Grundkomponente festgelegt und im Folgenden als M^* bezeichnet. Daneben bleiben L und H die beiden übrigen Grundkomponenten. Die daraus resultierenden neuen Abkürzungen der Metallkomplexe sind in Abbildung 50 erläutert.

4 Metallkomplexe



Abbildung 50: Erläuterung der gebildeten Metallkomplexe des Liganden BAY 1675682 mit Al(III) bzw. Ga(III)

Tabelle 22 vergleicht die mit Hyperquad **2008** ^[66] bestimmten individuellen Stabilitätskonstanten der Metalle Eisen(III), Aluminium(III) und Gallium(III). Da die Konstante des MLH Komplexes für die Metalle Aluminium und Gallium in dieser Arbeit nicht bestimmt werden konnten, können für diese Metalle keine p(M)-Werte angegeben werden.

Tabelle 22: Übersicht der individuellen Stabilitätskonstanten des Liganden BAY 1675682 mit Fe(III), Al(III) und Ga(III); Die in Klammern angegebenen Fehler entsprechen dem dreifachen Wert aus Hyperquad **2008** ^[66]; $x_{\text{DMSO}} = 0.20$; $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$; $I = 0.1 \text{ M KCl}$; $\log K_{(xyz)} = [\text{M}^*_x\text{L}_y\text{H}_z] \cdot [\text{M}^*]^{-x} \cdot [\text{L}]^{-y} \cdot [\text{H}]^{-z}$

log K_{xyz}	Fe(III)	Al(III)	Ga(III)
log $K_{(122)}$	21.1(1)	19.6(1)	20.6(1)
log $K_{(121)}$	15.2(1)	13.9(1)	14.8(1)
log $K_{(120)}$	9.1(1)	7.2(1)	8.0(1)

Anhand der individuellen Stabilitätskonstanten kann gezeigt werden, dass der Ligand mit dem dreiwertigen Eisen die stabilsten Komplexe bildet. Die Stabilität der entsprechenden Komplexe nimmt vom Eisen über Gallium bis hin zum Aluminium ab. Die individuelle Stabilitätskonstante des unter physiologischen Bedingungen größtenteils gebildeten M^*LH_{-1} Komplexes (entspricht ML_2 Komplex) kann beim Eisen(III) mit 9.1(1) bestimmt werden und ist im Vergleich zu den anderen dreiwertigen Metallen circa eine log β -Einheit (Gallium) bzw. zwei log β -Einheiten (Aluminium) größer.

4.4 Potentiometrische Titration des Liganden BAY 1808856 mit den Metallen Aluminium(III), Gallium(III) und Zink(II)

Zur Bestimmung der Stabilitätskonstanten des Liganden BAY 1808856 mit den Metallen Aluminium, Gallium sowie Zink werden pro Messung 50 mL einer 0.50 mM Ligand- und 0.25 mM Metalllösung mit einer Ionenstärke von $I = 0.1 \text{ M}$ (KCl) alkalimetrisch mit 0.1 M KOH titriert. Die Titrations werden bei einer Temperatur von 25 °C unter Stickstoffatmosphäre im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ durchgeführt. In Abbildung 51 sind die Titrationskurven der unterschiedlichen Metalltitrationen zusammengefasst und mit der pK_s -Wert Kurve des Liganden verglichen.⁸ Die Titrations mit den Metallen Aluminium und Gallium werden ausschließlich bis pH 7 durchgeführt, um einen Einfluss der Metall-Hydrolysespezies zu verhindern.

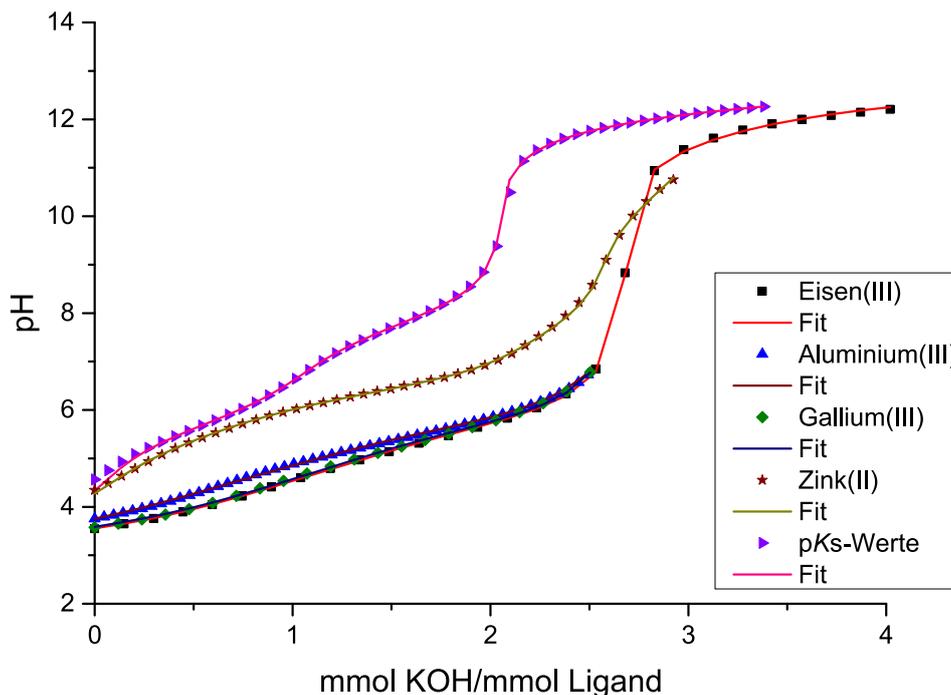


Abbildung 51: Titrationskurven des Liganden BAY 1808856 zusammengefasst;

$I = 0.1 \text{ M KCl}$; $T = 25 \text{ °C}$; $x_{\text{DMSO}} = 0.20$

Ein quantitatives Maß für die Stärke der Metallkomplexe stellt die Absenkung des pH Wertes zwischen der pK_s -Wert Kurve und der Titrationskurve der Metalltitration dar.

⁸ Die Protonen aus der Stammlösung werden zur besseren Darstellung abgezogen

4 Metallkomplexe

Je höher die pH Absenkung, desto stärker sind die gebildeten Komplexe. Abbildung 51 zeigt, dass die Titrationskurve des Zinks zu Beginn der Titration nur sehr wenig von der Titrationskurve des reinen Liganden abweicht. Bei pH = 4.3 findet folglich nur eine geringe Komplexbildung statt. Erst ab Zugabe eines äquivalenten KOH (pH = 6) wird die Komplexbildung stärker und die Titrationskurve wird im pH Wert abgesenkt. Die Komplexbildung der dreiwertigen Metalle Eisen, Aluminium und Gallium findet schon deutlich früher statt. Die starke pH Wert Absenkung zeigt, dass die gebildeten Komplexe eine deutlich höhere Stabilität als die Zinkkomplexe aufweisen müssen. Die Titrationskurven der dreiwertigen Metalle unterscheiden sich untereinander jedoch nur sehr wenig. Dies deutet auf eine geringe Selektivität zwischen den dreiwertigen Metallen hin. Tabelle 23 bestätigt diese Vermutung. Die mit dem Programm Hyperquad **2008** ^[66] bestimmten Stabilitätskonstanten der Metalle Eisen, Aluminium und Gallium unterscheiden sich nur sehr wenig. Die p(M)-Werte liegen allesamt bei 13. Nur das zweiwertige Zink besitzt einen deutlich schwächeren p(M)-Wert von 8.1. Folglich kann festgehalten werden, dass zwar eine Selektivität des Liganden zu den dreiwertigen Metallen besteht, jedoch keine Selektivität unter den dreiwertigen Metallen feststellbar ist.

Tabelle 23: Übersicht der Bruttostabilitätskonstanten des Liganden BAY 1808856 mit Fe(III), Al(III), Ga(III) und Zn(II); Die in Klammern angegebenen Fehler entsprechen dem dreifachen Wert aus Hyperquad **2008** ^[66]; $x_{\text{DMSO}} = 0.20$; $T = 25\text{ °C}$; $I = 0.1\text{ M KCl}$; $\log \beta_{xyz} = [\text{M}_x\text{L}_y\text{H}_z] \cdot [\text{M}]^{-x} \cdot [\text{L}]^{-y} \cdot [\text{H}]^{-z}$

$\log \beta_{xyz}$	Fe(III)	Al(III)	Ga(III)	Zn(II)
$\log \beta_{(112)}$	25.9(1)	25.5(1)	26.0(1)	24.1(1)
$\log \beta_{(111)}$	21.6(1)	21.0(1)	21.6(1)	17.6(1)
$\log \beta_{(110)}$	16.1(2)	-----	15.5(2)	11.5(1)
$\log \beta_{(122)}$	40.3(3)	39.9(1)	40.5(1)	-----
$\log \beta_{(121)}$	34.2(1)	33.8(1)	34.3(1)	27.6(1)
$\log \beta_{(120)}$	21.8(1)	-----	-----	17.8(1)
p(M)	13.3	12.8	13.2	8.1

^a p(M) = - log [M]; mit $[\text{M}]_{\text{total}} = 1\ \mu\text{M}$; $[\text{L}]_{\text{total}} = 10\ \mu\text{M}$; pH = 8.2

4.5 Potentiometrische Titration des Liganden BAY 1806619 mit den Metallen Aluminium(III) und Gallium(III)

Zur Bestimmung der Stabilitätskonstanten des Liganden BAY 1806619 mit den Metallen Aluminium und Gallium werden pro Messung 50 mL einer 0.50 mM Ligand- und 0.25 mM Metalllösung mit einer Ionenstärke von $I = 0.1 \text{ M}$ (KCl) alkalimetrisch mit 0.1 M KOH titriert. Abbildung 52 zeigt die Titrationskurven der einzelnen Metalltitrationen im Vergleich zur pK_s -Wert Bestimmung.⁹ Die Titrations mit den Metallen Aluminium und Gallium werden ausschließlich bis pH 7 durchgeführt, um einen Einfluss der Metall-Hydrolysespezies zu verhindern.

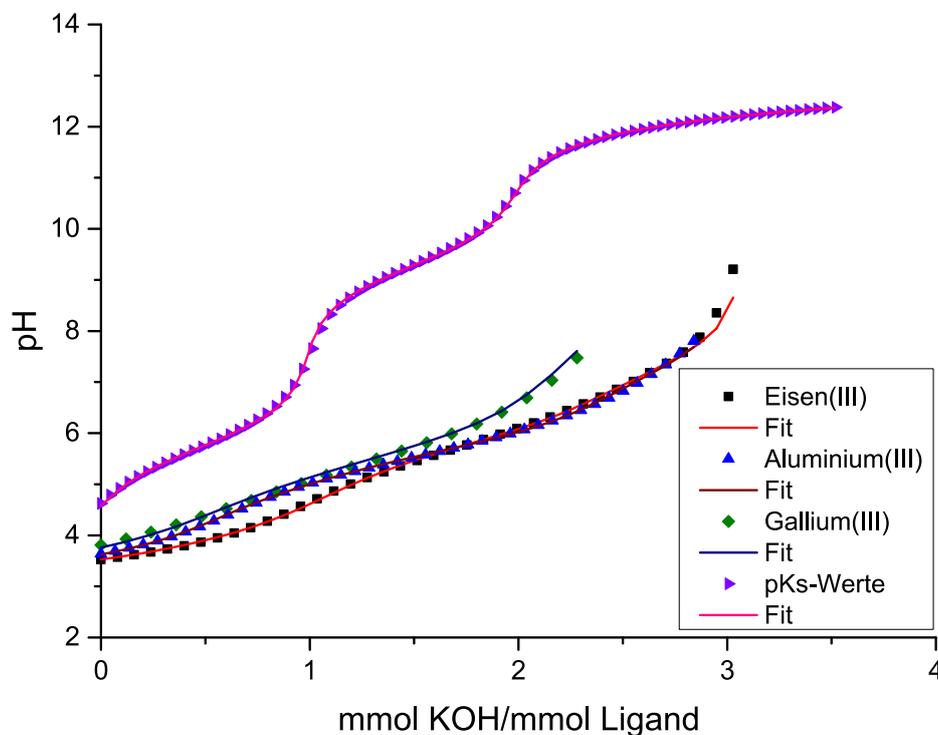


Abbildung 52: Titrationskurven des Liganden BAY 1806619 zusammengefasst;
 $I = 0.1 \text{ M KCl}$; $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$; $x_{\text{DMSO}} = 0.20$

Tabelle 24 fasst alle mit dem Programm Hyperquad **2008**^[66] bestimmten Stabilitätskonstanten zusammen und gibt einen Vergleich der daraus resultierenden $p(M)$ -Werte.

⁹ Die Protonen aus der Metallstammionlösung werden zur besseren Übersicht weggelassen

4 Metallkomplexe

Tabelle 24: Übersicht der Bruttostabilitätskonstanten des Liganden BAY 1806619 mit Fe(III), Al(III) und Ga(III); Die in Klammern angegebenen Fehler entsprechen dem dreifachen Wert aus Hyperquad **2008** ^[66]; $x_{\text{DMSO}} = 0.20$; $T = 25\text{ °C}$; $I = 0.1\text{ M KCl}$; $\log \beta_{(xyz)} = [\text{M}_x\text{L}_y\text{H}_z] \cdot [\text{M}]^{-x} \cdot [\text{L}]^{-y} \cdot [\text{H}]^{-z}$

$\log \beta_{xyz}$	Fe(III)	Al(III)	Ga(III)
$\log \beta_{(112)}$	28.3(1)	28.1(1)	27.5(1)
$\log \beta_{(111)}$	24.6(1)	23.1(1)	22.5(1)
$\log \beta_{(110)}$	19.3(1)	17.6(1)	16.8(1)
$\log \beta_{(121)}$	38.6(1)	37.1(1)	34.9(1)
$\log \beta_{(120)}$	31.5(1)	30.1(1)	-----
p(M)	16.3	14.9	12.3

^a $p(\text{M}) = -\log [\text{M}]$; mit $[\text{M}]_{\text{total}} = 1\ \mu\text{M}$; $[\text{L}]_{\text{total}} = 10\ \mu\text{M}$; $\text{pH} = 8.2$

Der Vergleich der Stabilitätskonstanten zeigt eine Abnahme der Stabilität vom Eisen über Aluminium hin zum Gallium (Fe(III)>Al(III)>Ga(III)). Der Unterschied der p(M)-Werte zeigt, dass eine Selektivität des Liganden gegenüber Eisen(III) vorhanden ist. Jedoch ist der p(Fe)-Wert so gering, dass der Ligand als Eisenchelator nicht in Frage kommt.

4.5.1 Potentiometrische Titration des Liganden BAY 1806619 mit Zink(II)

Zur Bestimmung der Stabilitätskonstanten des Liganden BAY 1806619 mit Zink(II) werden pro Messung 50 mL einer 0.50 mM Ligand- und 0.25 mM Zinklösung mit einer Ionenstärke von $I = 0.1 \text{ M}$ (KCl) alkalimetrisch mit 0.1 M KOH bei einer Temperatur von $25 \text{ }^\circ\text{C}$ unter Stickstoffatmosphäre im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ titriert. Während der Titration fällt in geringen Mengen ein weißer Niederschlag aus, der sich im Laufe der Titration wieder auflöst. Die zur Gleichgewichtseinstellung durchgeführten Hin- und Rücktitrationen mit einer Mischzeit von 600 Sekunden (Abbildung 53) zeigen eine deutliche Abweichung der Titrationskurven. Eine Verringerung der Mischzeit von 600 Sekunden auf 180 Sekunden verkleinert zwar die Abweichung, kann die Niederschlagsbildung jedoch nicht vollständig unterdrücken.

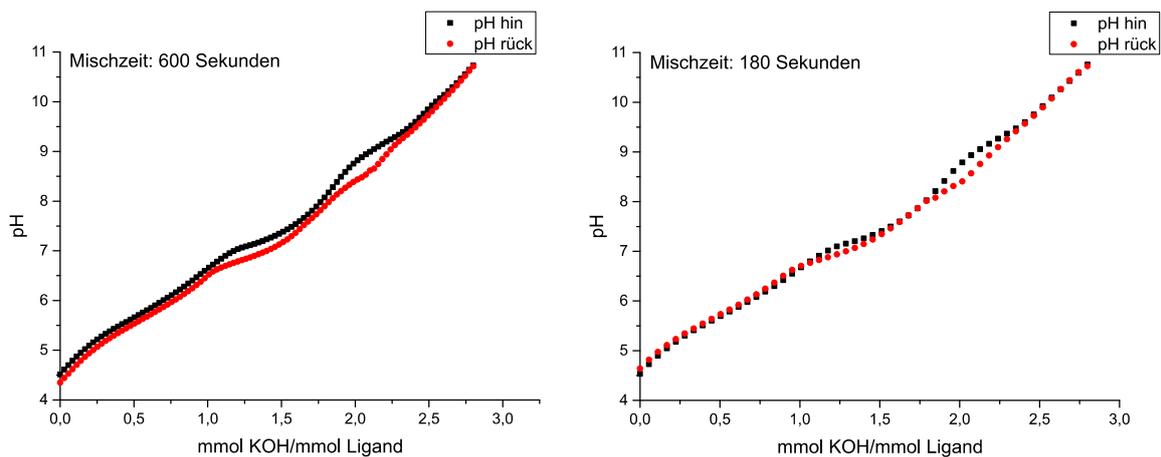


Abbildung 53: Hin- und Rücktitrationen des Liganden BAY 1806619 mit Zink(II); links: Mischzeit: 600 s; rechts: Mischzeit 180 s; $I = 0.1 \text{ M}$ KCl; $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$; $x_{\text{DMSO}} = 0.20$

Auch der Versuch mit einer Mischzeit von 180 Sekunden bis 1.2 Äquivalenten Base zu titrieren zeigt nicht die gewünschte Übereinstimmung der Hin- und Rücktitrationen (Abbildung 54). Somit ist es nicht gelungen, Gleichgewichtseinstellungen für das System zu finden. Aus diesem Grund können für die Titration des Liganden mit Zink keine Stabilitätskonstanten angegeben werden.

4 Metallkomplexe

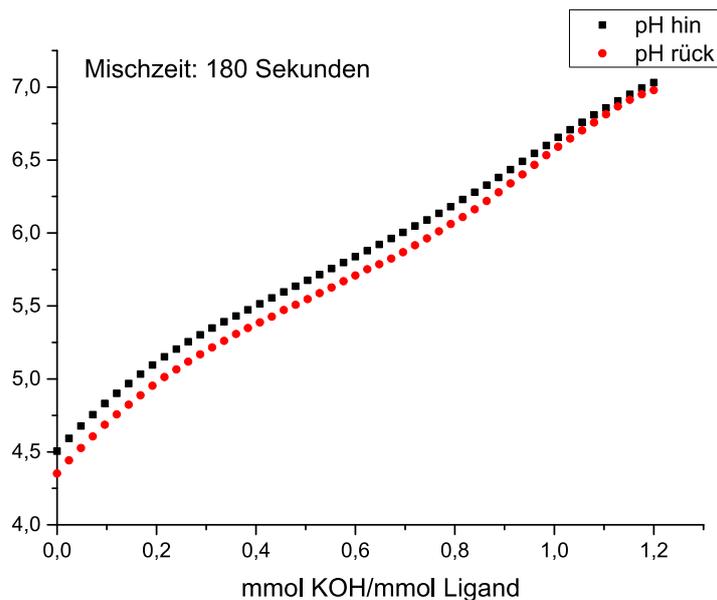


Abbildung 54: Hin- und Rücktitrationen des Liganden BAY 1806619 mit Zink(II); Mischzeit: 180 s;
Titration bis 1.2 Äquivalenten Base; I = 0.1 M KCl; T = 25 °C; $x_{\text{DMSO}} = 0.20$

Um das Problem der Niederschlagsbildung zu umgehen, müsste eine Konkurrenztitration mit einem passenden Komplexbildner (IDA^{3-} , EDTA^{4-}) durchgeführt werden. Allerdings konnten diese Experimente aufgrund einer zu geringen zur Verfügung stehenden Ligandmenge in dieser Arbeit nicht durchgeführt werden.

5 Redoxchemie der Eisenkomplexe

Die Redoxeigenschaften der Eisenkomplexe werden mit Hilfe cyclischer Voltammetrie bei unterschiedlichen pH Werten untersucht, um eine Aussage über mögliches Redoxcycling treffen zu können. Als Referenzelektrode (RE) dient eine Ag/AgCl Elektrode und als Gegenelektrode (GE) wird eine Platinelektrode verwendet. Als Arbeitselektrode (AE) wird in saurem Medium eine Goldelektrode benutzt und im neutralen bzw. alkalischen Medium wird eine Quecksilbertropfelektrode verwendet. Aufgrund der geringen Wasserlöslichkeit der Eisenkomplexe wird ein DMSO/H₂O Medium benutzt. Das Verhältnis [Fe] : [Ligand] beträgt 1 : 3, um mögliche Einwaagefehler ausschließen zu können und um eine mögliche Dissoziation der Eisen(II)-Komplexe zu verhindern. Als Inertelektrolyt dient eine 0.1 M KCl Lösung.

5.1 Redoxchemie der Metallkomplexe in saurer Lösung

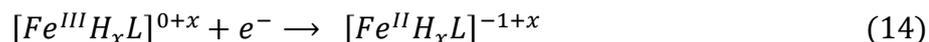
Aus potentiometrischen Messungen ist bekannt, dass in saurer Lösung (pH<4) ausschließlich protonierte Monokomplexe in Lösung vorliegen. Das Redoxverhalten aller untersuchten Liganden ist im sauren Medium identisch und wird am Beispiel des Liganden BAY 1808856 erläutert. Zu Beginn der Messung wird ein Startpotential von 0.5 V gewählt, um sicher zu stellen, dass das Eisen ausschließlich als Eisen(III) im Komplex vorliegt. Danach wird ein Potentialbereich von 0.5 V bis -0.5 V abgescannt. Die Scangeschwindigkeit wird auf 1 V/s festgesetzt.

Bei einem Potential von 0.15 V entsteht ein Reduktionspeak **1**, der beim 1. Durchlauf noch wenig ausgeprägt vorliegt und ab dem 2. Durchlauf deutlich zunimmt. Dieser Peak beschreibt die Reduktion von freiem Fe³⁺ zu Fe²⁺-Ionen (Gleichung 13).



Bei weiterer Verringerung des Elektrodenpotentials ist bei -0.2 V ein irreversibler Reduktionspeak **2** erkennbar. Dieser Peak ist beim 1. Durchlauf sehr stark ausgeprägt und nimmt mit zunehmenden Durchläufen immer mehr ab. Der Peak beschreibt die Reduktion des Eisen(III)-Komplexes zum Eisen(II)-Komplex (Gleichung 14).

5 Redoxchemie der Eisenkomplexe



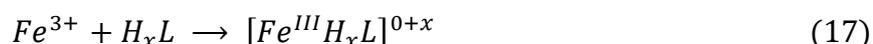
Der gebildete Eisen(II)-Komplex ist allerdings in saurer Lösung nicht stabil und zerfällt sofort zu freiem Fe^{2+} und dem protonierten Liganden H_xL **3**, sodass kein korrespondierender Oxidationspeak zu erkennen ist (Gleichung 15).



Das Cyclovoltammogramm zeigt ausschließlich einen Oxidationspeak **4** bei einem Potential von ca. 0.3 V. Dieser anodische Stromfluss resultiert aus der Oxidation der freien Fe^{2+} zu Fe^{3+} -Ionen (Gleichung 16).



Nach Oxidation der Eisenionen zu Fe^{3+} bildet sich der Eisen(III)-Komplex **5** wieder aus (Gleichung 17).



Bei schneller Scangeschwindigkeit erfolgt jedoch keine vollständige Komplexierung, sodass freies Fe^{3+} noch in signifikanten Mengen in Lösung vorliegt. Aus diesem Grund ist ab dem 2. Durchlauf der Reduktionspeak des freien Fe^{3+} zu Fe^{2+} deutlich stärker ausgebildet und der Reduktionspeak des Eisen(III)-Komplexes zum Eisen(II)-Komplex deutlich schwächer. Dieses Verhalten steht im Einklang mit literaturbekannten Eisenchelatoren (z.B. Deferasirox) [62]. Abbildung 55 zeigt das Cyclovoltammogramm des Liganden BAY 1808856 in saurer Lösung. Die Cyclovoltammogramme der anderen Liganden sind in Kapitel 8 angehängt.

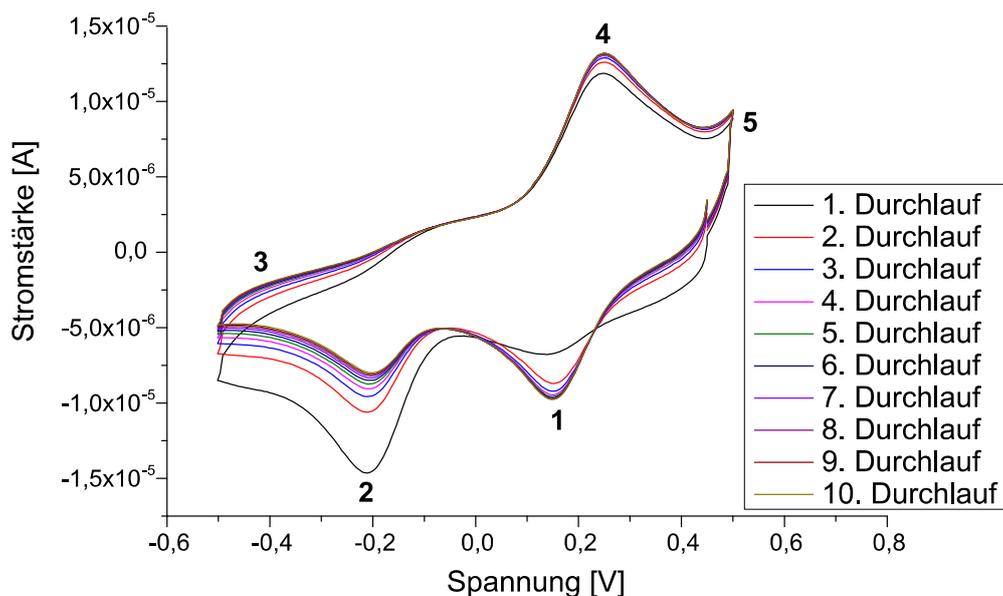


Abbildung 55: Cyclovoltammogramm des Liganden BAY 1808856 bei pH = 4 mit 10 aufeinanderfolgenden Durchläufen; AE = Au; [Fe] = 1.5 mM; [Ligand] = 4.5 mM; I = 0.1 M KCl; $x_{\text{DMSO}} = 0.44$

5.2 Redoxchemie der Metallkomplexe in neutraler und alkalischer Lösung

5.2.1 Redoxchemie der Liganden BAY 1675682, BAY 1806619 und BAY 1808856 im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.20$

Zur Bestimmung der Redoxpotentiale werden neutrale (pH 7-8) sowie alkalische Lösungen (pH 10-12) im Verhältnis [M] : [L] = 1 : 3 angesetzt und ein Potentialbereich zwischen -0.1 V und -1.3 V untersucht. Um eine Vergleichbarkeit mit den potentiometrischen Messungen herzustellen, wird ein Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ eingestellt. Als Arbeitselektrode wird eine Quecksilbertropfelektrode verwendet. Aufgrund der hohen Überspannung gegenüber Wasserstoff erlaubt die Elektrode Messungen bis -2 V ^[81]. Als Referenzelektrode dient eine Ag/AgCl Elektrode und als Gegenelektrode wird eine Platinelektrode verwendet. Abbildung 56 zeigt die resultierenden Cyclovoltammogramme der einzelnen Liganden bei neutralem pH Wert (links) sowie im alkalischen Milieu (rechts).

5 Redoxchemie der Eisenkomplexe

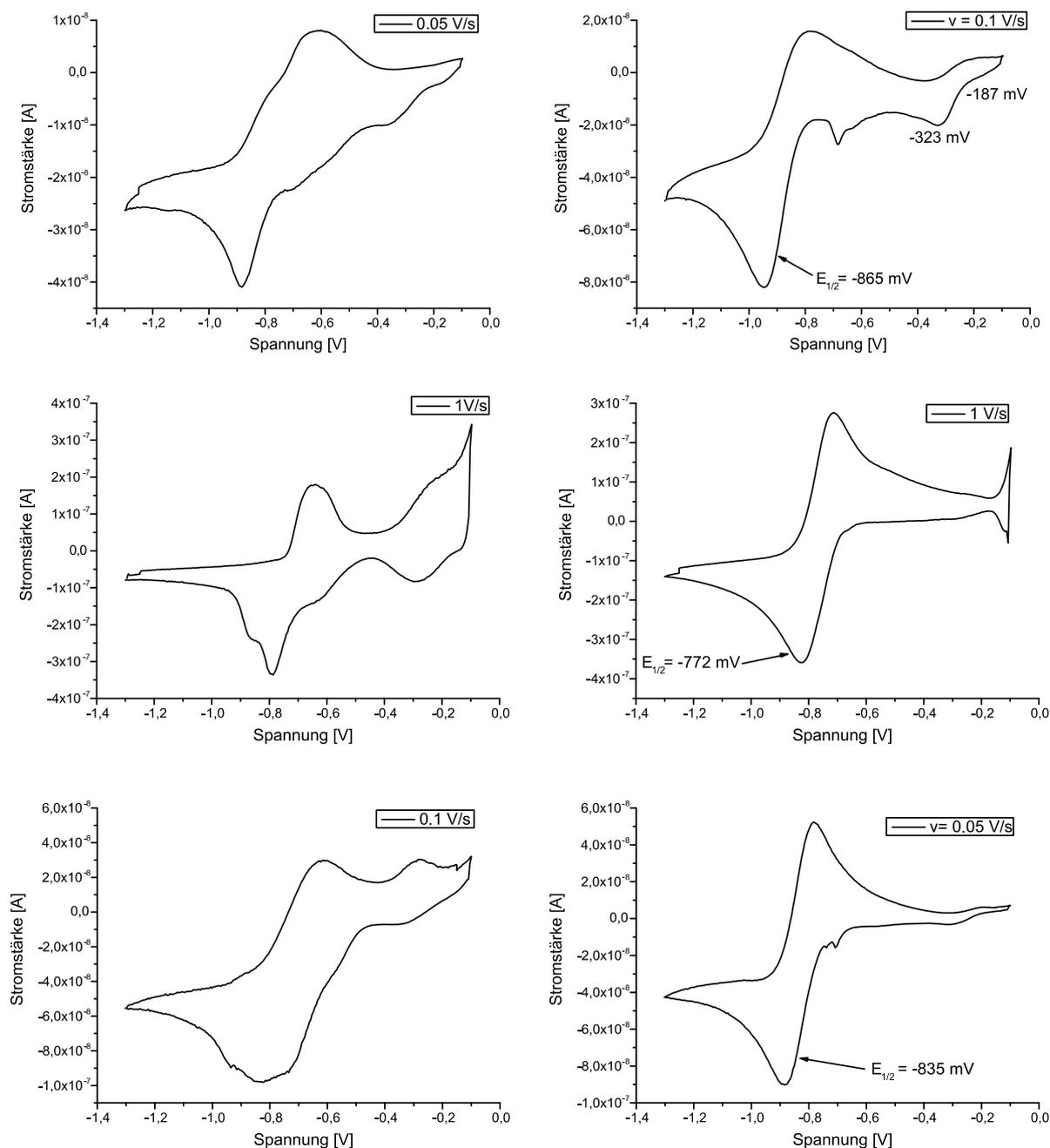


Abbildung 56: Cyclovoltammogramme der Eisenkomplexe der Regioisomere

BAY 1675682 (oben), BAY 1806619 (Mitte) und BAY 1808856 (unten); links: neutraler pH Wert (pH 7 - 8);

rechts: basischer pH Wert (pH 10 - 12); AE = Hg-Tropf; [Fe] = 1.5 mM; [Ligand] = 4.5 mM;

I = 0.1 M KCl; $x_{\text{DMSO}} = 0.20$

Die Cyclovoltammogramme der Liganden bei neutralem pH Wert zeigen mehrere redoxaktive Komplexe. Dies steht im Einklang zu den potentiometrischen Untersuchungen, die zeigen, dass bei diesem pH Wert auch protonierte 1:2 Komplexe existieren und erst im alkalischen Milieu ausschließlich der vollständig deprotonierte 1:2 Komplex gebildet wird. Das Redoxpaar des ML_2 Komplexes kann als quasi-

5 Redoxchemie der Eisenkomplexe

reversible Reaktion beschrieben und für alle drei Liganden im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ angegeben werden (Tabelle 25) [81]. Allerdings muss beachtet werden, dass die Redoxpotentiale gegen die Ag/AgCl Elektrode gemessen werden. Um das Potential gegen die Standardwasserstoffelektrode (NHE) zu erhalten, muss das Potential der Referenzelektrode (202 mV) addiert werden [82]. Aufgrund der nicht ausreichenden Wasserlöslichkeit der Eisenkomplexe können keine Cyclovoltammogramme in wässriger Lösung aufgenommen werden. Somit kann das Redoxpotential unter physiologischen Bedingungen nur abgeschätzt werden. Eine Verringerung des DMSO-Anteils bewirkt eine Verschiebung der Redoxpotentiale zu positiveren Potentialen. Erfahrungsgemäß beträgt die Verringerung des DMSO Anteils von $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ auf $x_{\text{DMSO}} = 0.00$ eine Verschiebung des Potentials um bis zu 200 mV. Unter Berücksichtigung dieser Annahme kann der Schluss getroffen werden, dass die Redoxpotentiale der ML_2 Komplexe der Liganden zwar ein geeignetes Redoxpotential besitzen, allerdings unter physiologischen Bedingungen mehrere redox-aktive Komplexe in Lösung vorliegen, die ihrerseits kritische Redoxpotentiale besitzen können. Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei allen drei Liganden oxidativer Stress erzeugt werden kann.

Tabelle 25: Redoxpotentiale der Liganden BAY 1675682, BAY 1806619 und BAY 1808856; $x_{\text{DMSO}} = 0.20$

Ligand	$E(\text{Fe}^{\text{III}}\text{L}_2/\text{Fe}^{\text{II}}\text{L}_2)$ vs. Ag/AgCl [V]	$E(\text{Fe}^{\text{III}}\text{L}_2/\text{Fe}^{\text{II}}\text{L}_2)$ vs. NHE [V]
BAY 1675682	-0.865	-0.663
BAY 1806619	-0.772	-0.570
BAY 1808856	-0.835	-0.633

Der Ligand BAY 1675682 zeigt in alkalischer Lösung neben dem Redoxpaar des 1:2 Komplexes weitere Peakströme mit positiveren Potentialen (vgl. Kapitel 8, Anhang 25 und 26). Diese Signale können durch unterschiedliche Koordinationsmodi des Makroteilchens ML_2 erklärt werden. Durch Rotation um eine C-C Einfachbindung kann es anstatt zu einer ONO-Koordination zu einer NNO-Koordination kommen (Abbildung 57). Dabei werden weiterhin Chelat-Fünfringe gebildet, sodass die Stabilität diesbezüglich nicht abnimmt.

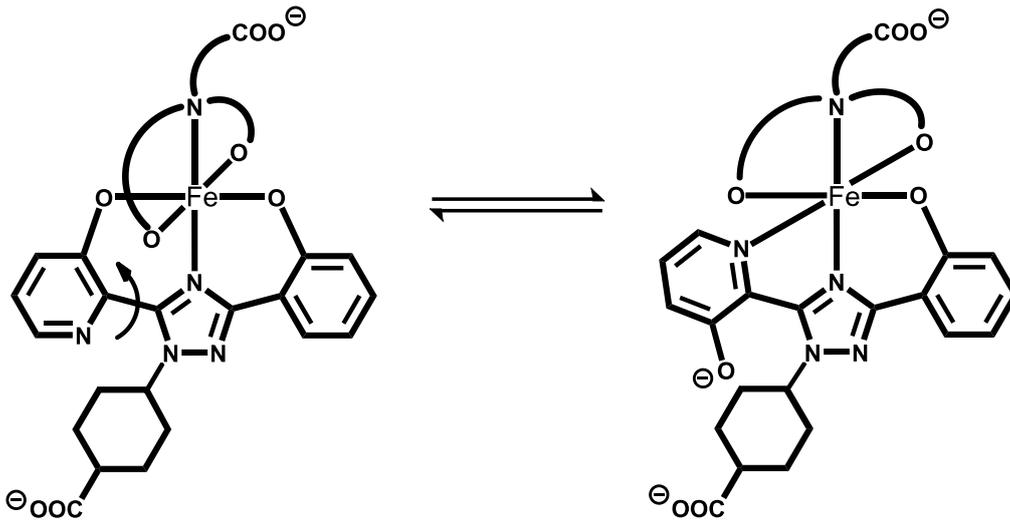


Abbildung 57: Unterschiedliche Koordinationsmodi der ML_2 Komplexe des Liganden BAY 1675682

5.2.2 Redoxchemie des Liganden BAY 2271442 im Molenbruch

$x_{DMSO} = 0.20$ sowie in wässriger Lösung ($x_{DMSO} = 0.00$)

Aufgrund der deutlich besseren Wasserlöslichkeit der Eisenkomplexe des Liganden BAY 2271442 kann das redox-chemische Verhalten neben dem partiell-wässrigen Medium ($x_{DMSO} = 0.20$) auch in wässriger Lösung ($x_{DMSO} = 0.00$) untersucht werden. Der Elektrodenaufbau erfolgt analog zu den Messungen in Kapitel 5.2.1. Um eine Vergleichbarkeit mit den potentiometrischen Messungen herzustellen, wird zunächst ein partiell-wässriges Medium eingestellt. Abbildung 58 zeigt die resultierenden Cyclovoltammogramme bei pH 7.6 (links) und pH 13 (rechts) mit unterschiedlichen Scangeschwindigkeiten.

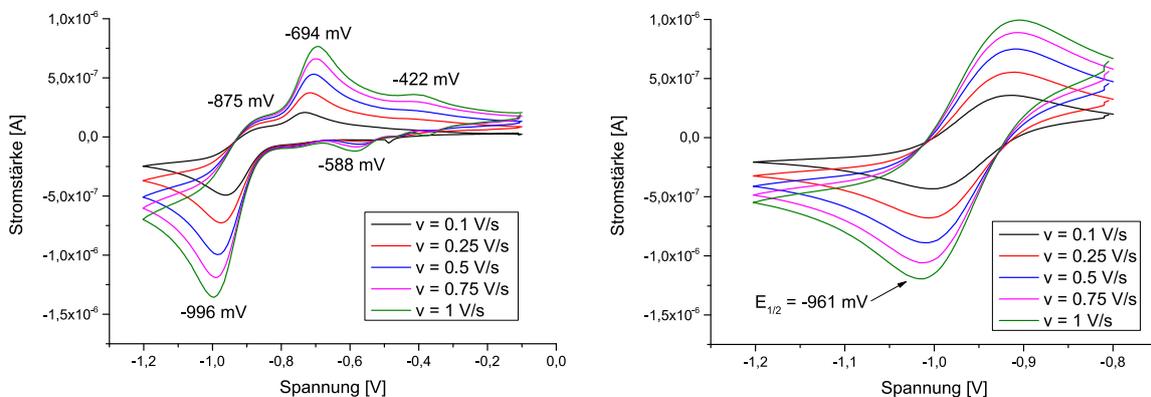
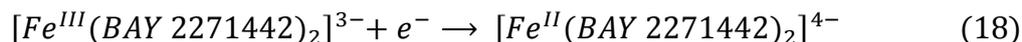


Abbildung 58: Cyclovoltammogramm des Liganden BAY 2271442 bei pH 7.6 (links) und pH 13 (rechts);

AE = Hg-Tropf; $[Fe] = 1.5 \text{ mM}$; $[Ligand] = 4.5 \text{ mM}$;

$I = 0.1 \text{ M KCl}$; $x_{DMSO} = 0.20$

5 Redoxchemie der Eisenkomplexe



Um herauszufinden, ob auch unter physiologischen Bedingungen diese Umlagerung geschieht, wird eine wässrige Lösung im Verhältnis $[Fe] : [L] = 1 : 3$ bei pH 7.4 angesetzt. Aufgrund der schlechten Wasserlöslichkeit des Liganden, löst sich der überschüssige Ligand nicht. Der Niederschlag wird abfiltriert. Danach werden Cyclovoltammogramme bei neutralem und basischem pH Wert aufgenommen (Abbildung 60).

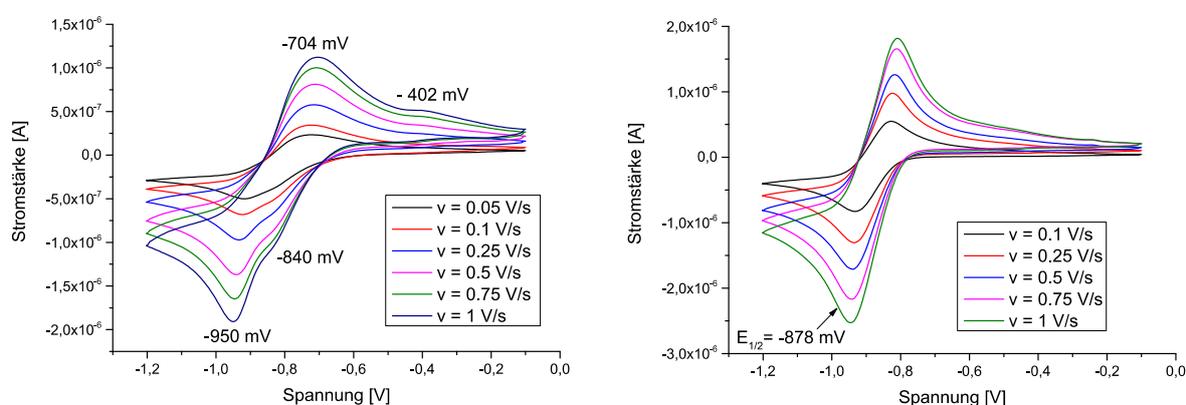


Abbildung 60: Cyclovoltammogramm des Liganden BAY 2271442 bei pH 7.4 (links) und pH 11 (rechts) ;
 AE = Hg-Tropf; $[Fe] = 1.5\text{ mM}$; $[Ligand] = 3.0\text{ mM}$;
 $I = 0.1\text{ M KCl}$; $x_{DMSO} = 0.00$

Auch in wässriger Lösung ist die Umlagerung auf der Eisen(II) Stufe bei pH 7.4 eindeutig feststellbar. Im Unterschied zum partiell wässrigen Medium ist nun ausschließlich ein Oxidationspeak (-704 mV) erkennbar. Die Peakseparation ΔE_p beträgt 246 mV, was auf eine nahezu vollständige Umlagerung hinweist. Auch in wässriger Lösung fließt bei ca. -400 mV ein geringer oxidativer Strom, was auf einen 1:1 Komplex hindeutet. Nach Erhöhung des pH Wertes auf pH 11 kann die Umlagerung nicht mehr stattfinden und es findet sich ausschließlich das quasi-reversible Redoxpaar des 1:2 Komplexes mit einem Potential $E = -878\text{ mV}$ wieder. Somit bewirkt die Verringerung des DMSO Anteils von $x_{DMSO} = 0.20$ auf $x_{DMSO} = 0.00$ einen Potentialanstieg von 83 mV. Nach Addition des Potentials der Ag/AgCl Elektrode kann ein Potential von $E = -676\text{ mV}$ angegeben werden (Tabelle 26). Dieses Potential liegt weit außerhalb des kritischen Potentialfensters und die Gefahr der Bildung reaktiver Sauerstoffradikale ist gebannt.

5 Redoxchemie der Eisenkomplexe

Tabelle 26: Redoxpotentiale des $\text{Fe}^{\text{III}}\text{L}_2/\text{Fe}^{\text{II}}\text{L}_2$ Komplexes im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ und $x_{\text{DMSO}} = 0.00$

Ligand	E($\text{Fe}^{\text{III}}\text{L}_2/\text{Fe}^{\text{II}}\text{L}_2$) vs. Ag/AgCl [V] $x_{\text{DMSO}} = 0.20$	E($\text{Fe}^{\text{III}}\text{L}_2/\text{Fe}^{\text{II}}\text{L}_2$) vs. Ag/AgCl [V] $x_{\text{DMSO}} = 0.00$	E($\text{Fe}^{\text{III}}\text{L}_2/\text{Fe}^{\text{II}}\text{L}_2$) vs. NHE [V]; $x_{\text{DMSO}} = 0.00$
BAY 2271442	-0.961	-0.878	-0.676

Die Auftragung des kathodischen Peakstroms der $[\text{Fe}^{\text{III}}\text{L}_2/\text{Fe}^{\text{II}}\text{L}_2]^{3-/4-}$ Reduktion gegen die Wurzel der Scangeschwindigkeit ergibt einen linearen Zusammenhang (Abbildung 61), was auf eine diffusionskontrollierte Reaktion hinweist. Dies bedeutet, dass die Diffusion hin zur Elektrode den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt darstellt.

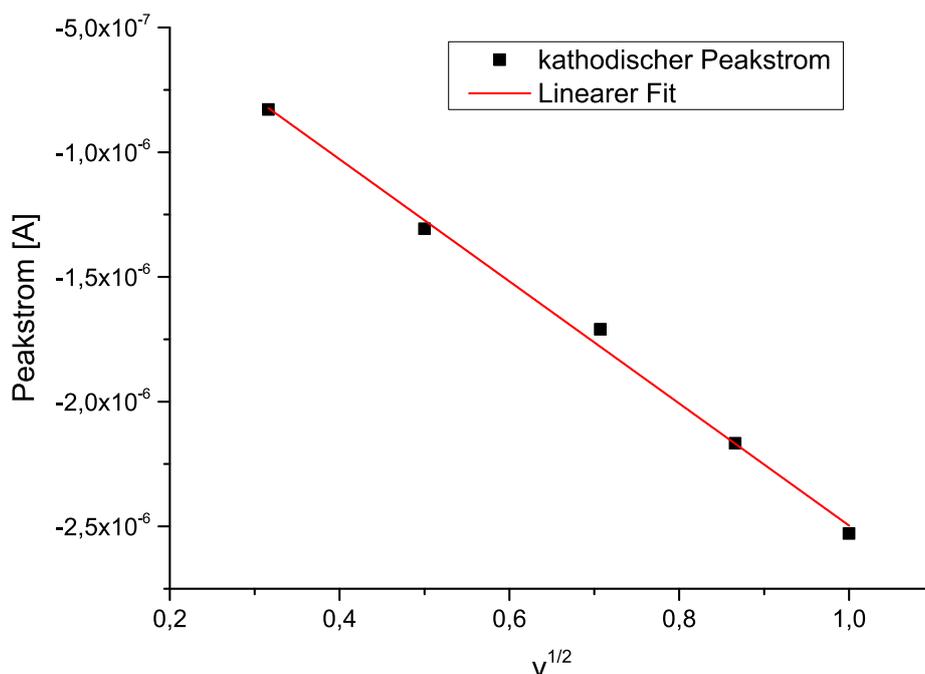


Abbildung 61: Auftragung des kathodischen Peakstroms gegen die Wurzel der Scangeschwindigkeit; pH = 11; I = 0.1 M KCl; wässrige Lösung

6 Auflöseexperimente

Das kinetische Auflösungsvermögen von Eisenchelatoren stellt ein wichtiges Kriterium beim Design neuer Wirkstoffe dar. Nachdem die Eisendepots voll sind, lagert sich das überschüssige Eisen im menschlichen Körper als Eisenhydroxid in den Organen ab. Ein Eisenchelator muss in der Lage sein, dieses feste Eisen zunächst aufzulösen, bevor es komplexiert und ausgeschieden werden kann (Gleichung 19). Die Auflösung des Eisenhydroxids kann mit Hilfe des Löslichkeitsproduktes beschrieben werden und stellt den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt dar. Die Komplexbildungskonstanten der untersuchten Liganden sind so hoch, dass davon ausgegangen werden kann, dass jedes gelöste Eisen auch rasch komplexiert wird. Um die entstehenden Hydroxidionen abzufangen, wird ein Puffer (MOPS-Puffer) zugesetzt.



Die verwendete Apparatur wird von der Firma Sotax vertrieben (Abbildung 62) [83]. Sie besteht aus vier miteinander gekoppelten Elementen, die in 7-facher Ausführung parallel genutzt werden können: einem Vorratsgefäß mit dem Auflösemedium, einer Hubkolbenpumpe, einer Auflösekammer und einem UV-Vis Spektrometer, in dem sich die Analysekammer befindet.

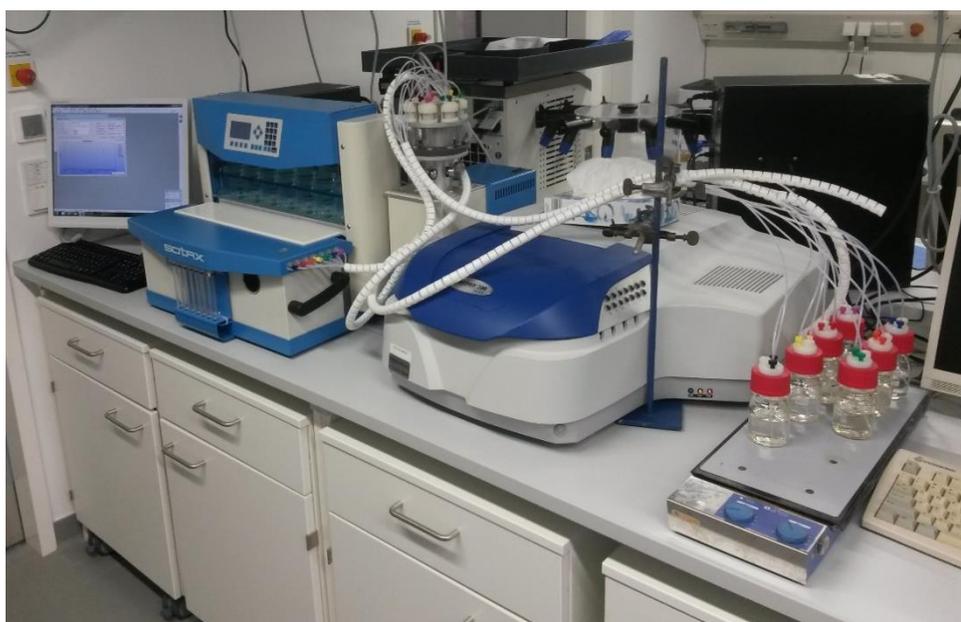


Abbildung 62: Aufbau der CE 7 Auflöseapparatur der Firma Sotax

6 Auflöseexperimente

Das Auflösemedium wird mit Hilfe der Hubkolbenpumpe in die Auflösekammer (Abbildung 63) gepumpt und umströmt dort in vertikaler Richtung von unten nach oben das feste Eisenoxidhydroxid. Eine Dialysemembran verhindert, dass feste Eisenpartikel mitgespült werden können. Ein Rubin wird eingesetzt, um einen möglichen Rückfluss zu verhindern. Um eine Temperaturkonstanz während des Auflöseprozesses zu gewährleisten, wird parallel zur Auflösekammer eine Kammer mit thermostatisiertem Wasser eingesetzt.

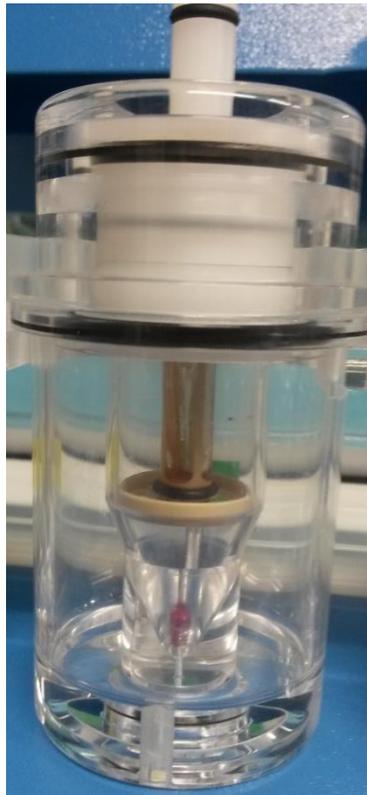


Abbildung 63: Auflösekammer der CE 7 Apparatur

Als Eisenoxidhydroxid wird in den nachfolgenden Versuchen Ferrihydrit verwendet, dessen Synthese und Charakterisierung in der Dissertation von Matthias Basters beschrieben ist ^[84]. Ferrihydrit eignet sich, da es gegenüber anderen Eisenoxiden eine relativ schnelle Auflösung darstellt. Sind Eisenionen herausgelöst und komplexiert worden, wird der farbige Komplex in die Analysekammer im UV-Vis Spektrometer gepumpt und dort analysiert. Das Lambert-Beersche Gesetz zeigt, dass die Absorption proportional zur Konzentration des gebildeten Eisenkomplexes ist (Gleichung 20). Der Extinktionskoeffizient ϵ_{λ} wird für jeden Liganden separat im Vorfeld des Versuchs bestimmt. Die Schichtdicke d stellt eine gerätespezifische Konstante dar und beträgt 1 cm.

6 Auflöseexperimente

$$A = \varepsilon_{\lambda} * c_{Komplex} * d \quad (20)$$

Mit der Konzentration des gebildeten Eisenkomplexes kann nun auf das Verhältnis zwischen gebundenen Liganden im Komplex zu freiem Liganden geschlossen werden (Gleichung 26). Dabei wird vorausgesetzt, dass der gebildete Eisenkomplex ein 1:2 Komplex darstellt. Dies bedeutet, dass zwei Ligandeneinheiten pro Komplex gebunden werden.

$$c_{Komplex} = \frac{A}{\varepsilon_{\lambda} * d} \quad (21)$$

$$c_{Komplex} = 2 * c_{Ligand} \quad (22)$$

$$\%_{gebundener\ Ligand} = \frac{c_{Komplex}}{c_{eingesetzter\ Ligand}} * 100 \quad (26)$$

6.1 Auflöseexperimente des Liganden BAY 1675682

Zur Bestimmung des Auflösungsvermögens des Liganden BAY 1675682 umströmen 80 mL einer 0.5 mM Ligandlösung im Medium $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ bei 37 °C kontinuierlich festes Ferrihydrit. Die Auflösung wird 5 Tage lang bei pH = 7.8 mittels UV-Vis Spektroskopie verfolgt. Abbildung 64 zeigt das resultierende Absorptions-Zeit-Diagramm.

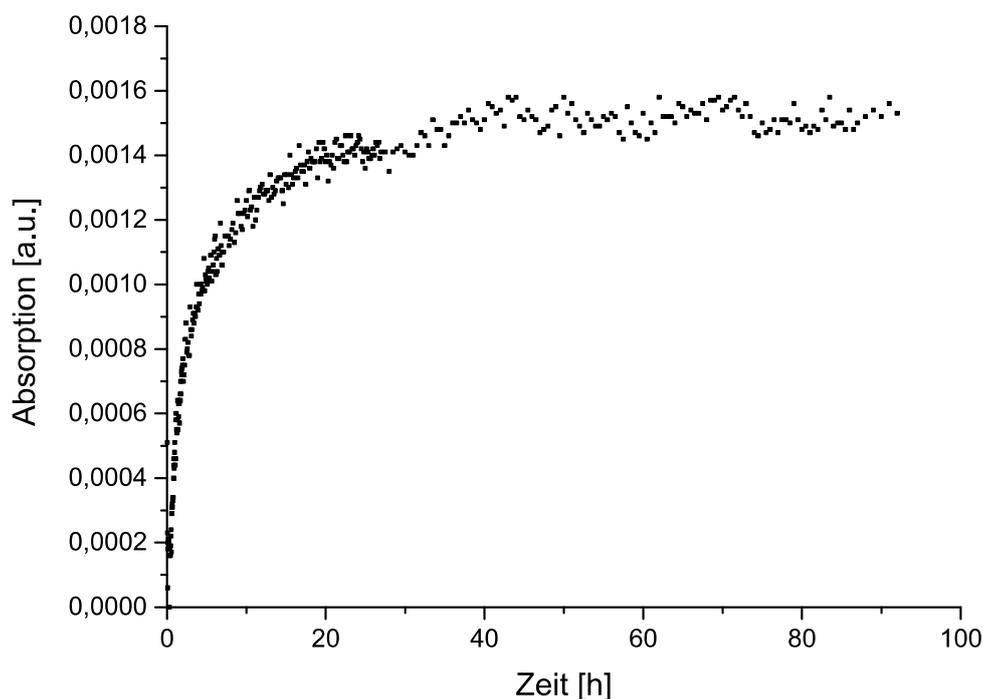


Abbildung 64: Absorptions-Zeit-Diagramm des Liganden BAY 1675682 bis 5 Tage;
 $c(\text{Ligand}) = 0.5 \text{ mM}$; $c(\text{MOPS}) = 50 \text{ mM}$; $T = 37 \text{ °C}$; $x_{\text{DMSO}} = 0.20$

In den ersten 20 Stunden des Experiments ist ein starker Anstieg der Absorption zu beobachten. Die Absorption steigt auf $1.3 \cdot 10^{-3}$ a.u. an. Nach 20 Stunden flacht die Absorptionskurve ab und geht in eine Sättigungskurve über. Die Absorption erreicht einen Maximalwert von $1.5 \cdot 10^{-3}$ a.u. Da kein weiterer Anstieg der Absorption zu beobachten ist, wird das Experiment nach 92 Stunden beendet.

6.2 Auflöseexperimente des Liganden BAY 1806619

Zur Bestimmung des Auflösungsvermögens des Liganden BAY 1806619 umströmen 80 mL einer 0.5 mM Ligandlösung im Medium $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ bei 37 °C kontinuierlich festes Ferrihydrit. Die Auflösung wird 4 Tage lang bei pH = 7.8 mittels UV-Vis Spektroskopie verfolgt. Abbildung 65 zeigt das resultierende Absorptions-Zeit-Diagramm.

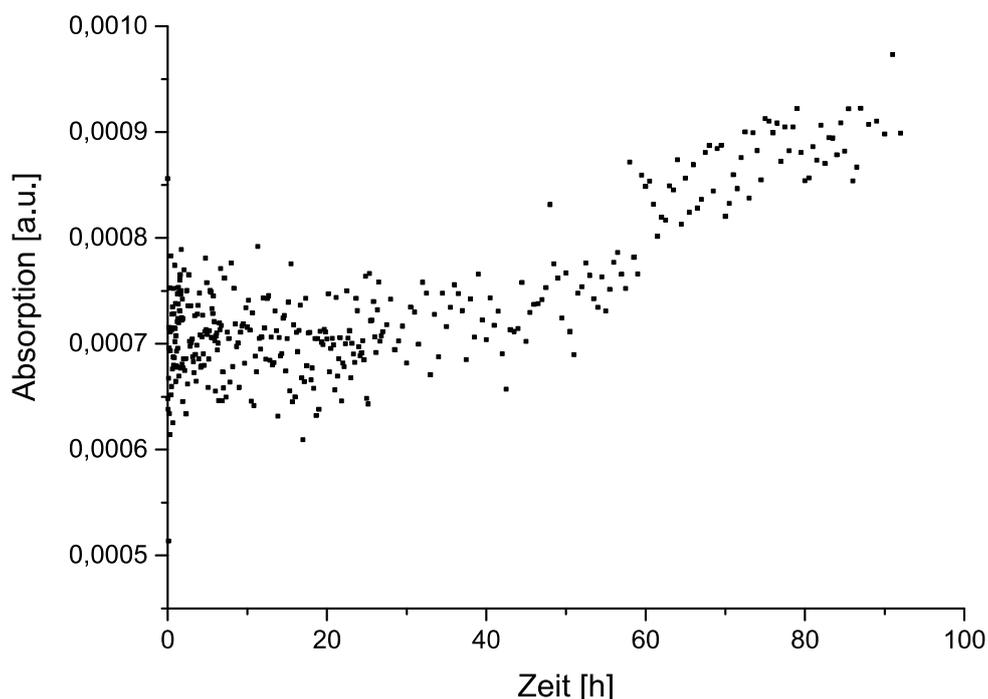


Abbildung 65: Absorptions-Zeit-Diagramm des Liganden BAY 1806619 bis 4 Tage;
 $c(\text{Ligand}) = 0.5 \text{ mM}$; $c(\text{MOPS}) = 50 \text{ mM}$; $T = 37 \text{ °C}$; $x_{\text{DMSO}} = 0.20$

Innerhalb der ersten 50 Stunden ist keine nennenswerte Änderung der Absorption zu beobachten. Die Absorption beträgt im Mittel $7 \cdot 10^{-4}$ a.u. Erst nach 50 Stunden ist ein Anstieg der Absorption registrierbar. Um eine genauere Aussage über den Anstieg der Absorption zu erhalten, wird das Experiment wiederholt, indem die Dauer des Experiments auf 14 Tage erweitert wird. Außerdem werden die Zeitintervalle verändert, nachdem ein UV-Spektrum aufgenommen wird. Da in den ersten 50 Stunden keine nennenswerte Änderung der Absorption zu beobachten ist, werden in diesem Zeitintervall nur wenige Spektren aufgenommen. Nach 50 Stunden werden die Zeitintervalle kleiner, sodass mehrere Punkte aufgenommen werden können.

6 Auflösereperimente

Abbildung 66 zeigt das resultierende Absorptions-Zeit-Diagramm nach 14 Tagen Auflösung.

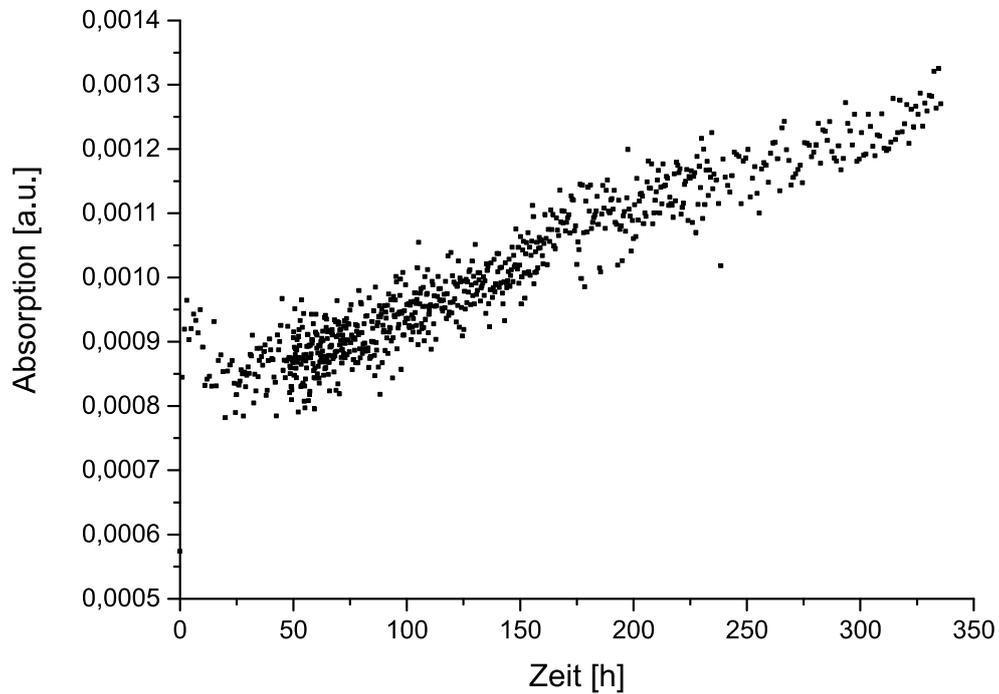


Abbildung 66: Absorptions-Zeit-Diagramm des Liganden BAY 1806619 bis 14 Tage;
 $c(\text{Ligand}) = 0.5 \text{ mM}$; $c(\text{MOPS}) = 50 \text{ mM}$; $T = 37 \text{ }^\circ\text{C}$; $x_{\text{DMSO}} = 0.20$

Nach 50 Stunden ist ein Anstieg der Absorption erkennbar. Die Absorption verhält sich nahezu linear und kann mit einer Steigung von $1.48 \cdot 10^{-6}$ angegeben werden. Nach 335 Stunden wird das Experiment beendet. Die Absorption beträgt zu diesem Zeitpunkt circa $1.3 \cdot 10^{-3}$ a.u.

6.3 Auflöseexperimente des Liganden BAY 2271442

Zur Bestimmung des Auflösungsvermögens des Liganden BAY 2271442 umströmen 80 mL einer 0.5 mM Ligandlösung im Medium $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ bei 37 °C kontinuierlich festes Ferrihydrit. Die Auflösung wird 14 Tage lang bei pH = 7.8 mittels UV-Vis Spektroskopie verfolgt. Abbildung 67 zeigt das resultierende Absorptions-Zeit-Diagramm.

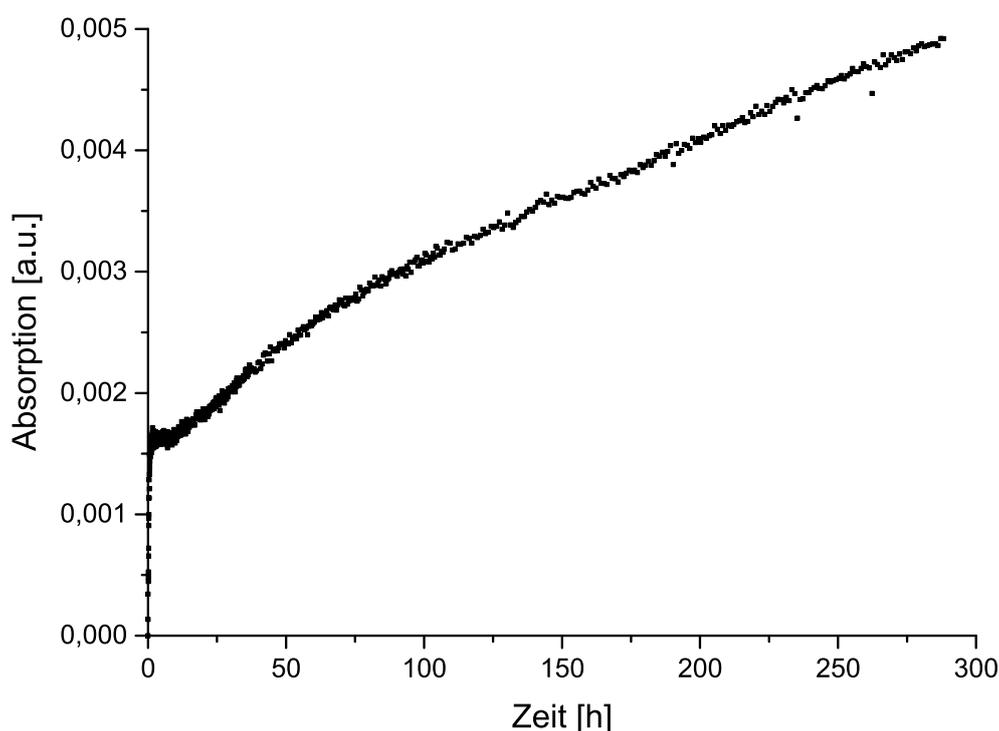


Abbildung 67: Absorptions-Zeit-Diagramm des Liganden BAY 2271442 bis 14 Tage;
 $c(\text{Ligand}) = 0.5 \text{ mM}$; $c(\text{MOPS}) = 50 \text{ mM}$; $T = 37 \text{ °C}$; $x_{\text{DMSO}} = 0.20$

Die Absorptionskurve des gebildeten Eisenkomplexes lässt sich in 4 Abschnitte unterteilen. In den ersten 30 Minuten steigt die Absorption mit einer Steigung von $2.41 \cdot 10^{-3}$ auf $1.6 \cdot 10^{-3}$ a.u. an. Zwischen 0.5 und 14 Stunden stagniert die Absorptionskurve. Erst nach 14 Stunden steigt die Absorption wieder nahezu linear an. Die Steigung zwischen 14 und 70 Stunden beträgt $1.87 \cdot 10^{-5}$. Danach flacht die Absorptionskurve etwas ab und steigt mit einer Steigung von $9.94 \cdot 10^{-6}$ bis zum Ende des Experiments nach knapp 300 Stunden an. Zu diesem Zeitpunkt beträgt die Absorption circa $5 \cdot 10^{-3}$ a.u.

6.4 Auflöseexperimente des Wirkstoffs Deferasirox

Zur Bestimmung des Auflösungsvermögens des Wirkstoffs Deferasirox umströmen 80 mL einer 0.5 mM Ligandlösung im Medium $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ bei 37 °C kontinuierlich festes Ferrihydrit. Die Auflösung wird 5 Tage lang bei pH = 7.8 mittels UV-Vis Spektroskopie verfolgt. Abbildung 68 zeigt das resultierende Absorptions-Zeit-Diagramm.

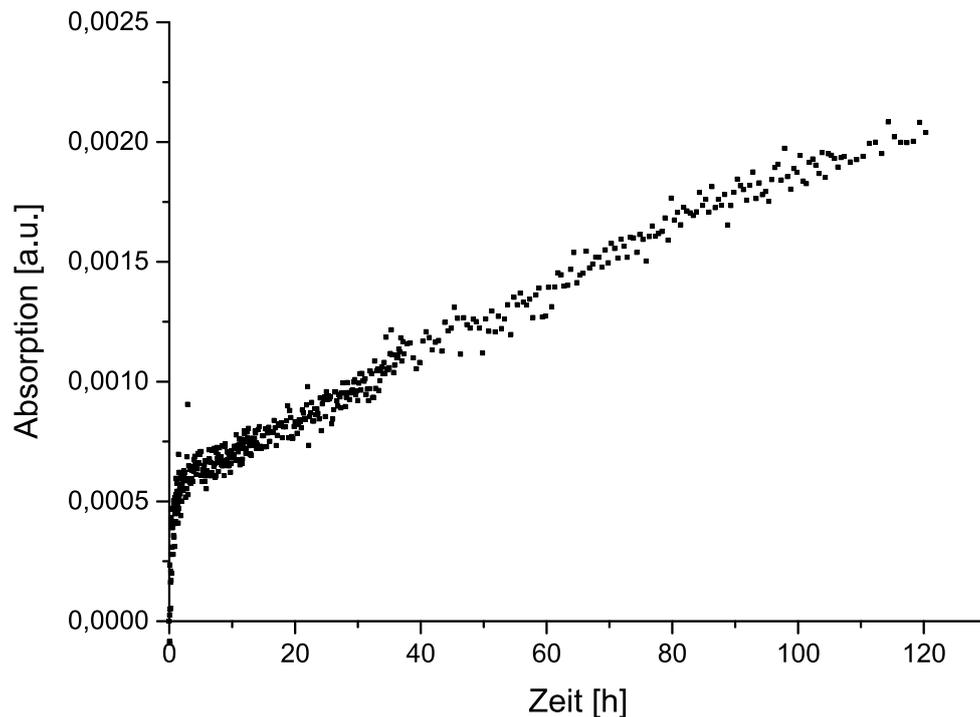


Abbildung 68: Absorptions-Zeit-Diagramm des Wirkstoffs Deferasirox bis 5 Tage;
 $c(\text{Ligand}) = 0.5 \text{ mM}$; $c(\text{MOPS}) = 50 \text{ mM}$; $T = 37 \text{ °C}$; $x_{\text{DMSO}} = 0.20$

Abbildung 68 zeigt einen starken Anstieg der Absorption innerhalb der ersten 3 Stunden auf $5.5 \cdot 10^{-4}$ a.u. Danach flacht der Anstieg der Absorption deutlich ab. Bis zum Ende des Experimentes nach 120 Stunden kann die Absorption durch eine Gerade mit der Steigung $1.32 \cdot 10^{-5}$ beschrieben werden. Am Ende des Experiments beträgt die Absorption $2 \cdot 10^{-3}$ a.u.

6.5 Zusammenfassung und Diskussion der Auflöseexperimente

Abbildung 69 fasst die Auflöseexperimente der unterschiedlichen Liganden zusammen und beschreibt den prozentualen Anteil an im Komplex gebundenen Liganden zu freiem Liganden.

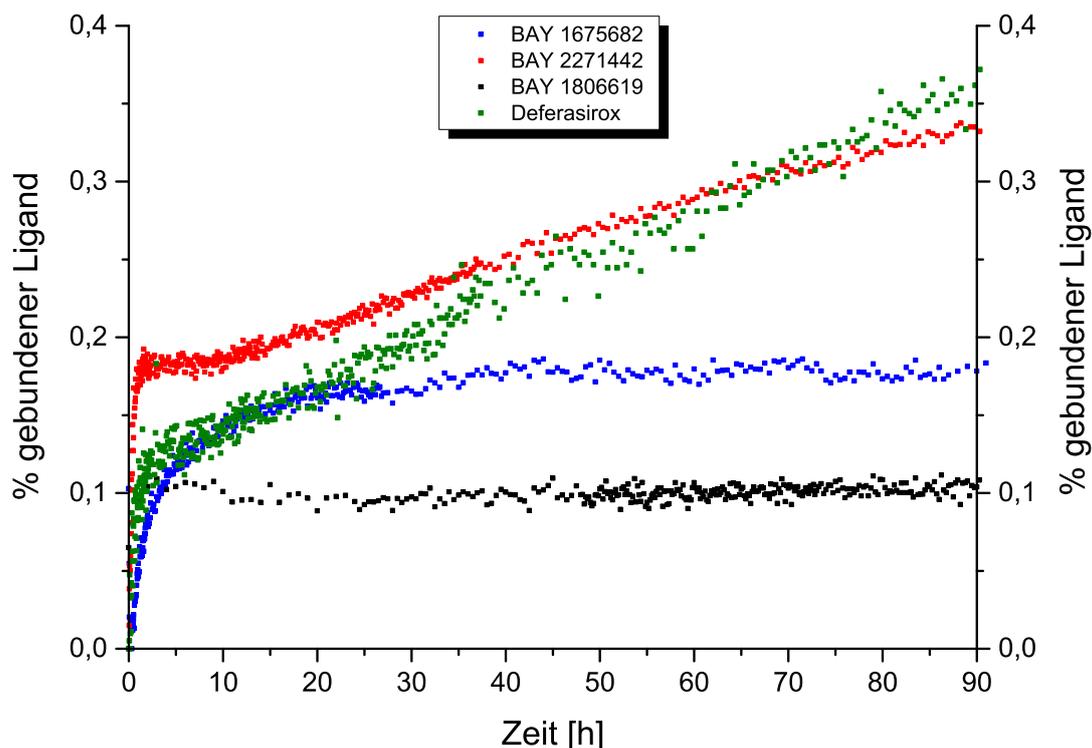


Abbildung 69: Verhältnis im Komplex gebundenen zu freiem Liganden bis 90 Stunden Auflösung;
c(Ligand) = 0.5 mM; c(MOPS) = 50 mM; T = 37 °C; pH = 7.8; $x_{\text{DMSO}} = 0.20$

Nach 90 Stunden Auflösung ist der prozentuale Anteil an gebundenen Liganden bei allen untersuchten Liganden kleiner als 0.4. Somit kann unter diesen Bedingungen keiner der Liganden in signifikanten Mengen festes Ferrihydrit auflösen.

Der Anstieg in den ersten 3 Stunden lässt auf Oberflächeneffekte schließen, sodass dieser Bereich wenig aussagekräftig erscheint. Entscheidend ist der Verlauf der Kurven danach. Die Kurven der Liganden BAY 1675682 und BAY 1806619 gehen nahezu in eine Sättigungskurve über. Somit ist das Auflösungsvermögen verschwindend gering. Die Kurve des Liganden BAY 2271442 sowie des Wirkstoffs Deferasirox zeigen einen linearen Anstieg, deren Steigung miteinander verglichen werden kann (Tabelle 27). Mit einer Steigung von $2.75 \cdot 10^{-3}$ besitzt der Wirkstoff Deferasirox die

6 Auflöseexperimente

größte Steigung und somit das beste Auflösevermögen aller untersuchten Liganden. Nach 90 Stunden liegen 0.37 % des Liganden im Komplex gebunden vor.

Tabelle 27: Vergleich der p(Fe)-Werte mit dem kinetischen Auflöseverhalten nach 90 Stunden

Ligand	p(Fe)	Steigung (20-90 h)	% gebundener Ligand (nach 90 h)
BAY 1675682	23.3	-----	0.18
BAY 1806619	16.3	-----	0.10
BAY 2271442	20.3	$1.92 \cdot 10^{-3}$	0.33
Deferasirox	22.78	$2.75 \cdot 10^{-3}$	0.37

Eine Ursache für das schlechte Auflösevermögen der Liganden könnte am eingesetzten Ferrihydrit liegen. In der Literatur werden zwei unterschiedliche Löslichkeitsprodukte für $\text{Fe}(\text{OH})_3$ angegeben. Ein frisch gefälltes $\text{Fe}(\text{OH})_3$ besitzt ein Löslichkeitsprodukt von $\text{p}K_L = 38.2$, ein gealtertes $\text{Fe}(\text{OH})_3$ besitzt mit $\text{p}K_L = 42.7$ ein deutlich größeres Löslichkeitsprodukt [85]. Bei den in dieser Arbeit durchgeführten Auflöseexperimenten wird Ferrihydrit benutzt, welches von Matthias Basters hergestellt wurde [84]. Der Unterschied zwischen frisch gefälltem - und gealtertem $\text{Fe}(\text{OH})_3$ kann durch eine Simulation gezeigt werden. Mit Hilfe des Computerprogramms HYSS 2009 [68] kann eine Teilchenverteilung simuliert werden, bei der neben den Stabilitätskonstanten der gebildeten Eisenkomplexe auch das Löslichkeitsprodukt des $\text{Fe}(\text{OH})_3$ eingerechnet werden kann. Da Löslichkeitsprodukte im wässrigen Medium bestimmt werden, kann das Löslichkeitsprodukt für das verwendete partiell-wässrige Medium $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ nur abgeschätzt werden. Durch die geringere Polarität des DMSO gegenüber Wasser erscheint die Annahme einer Erhöhung des Löslichkeitsproduktes gerechtfertigt. Mit einer Erhöhung des Löslichkeitsproduktes um 3 pK-Einheiten wird jeweils eine Teilchenverteilung für frisch gefälltes - und gealtertes $\text{Fe}(\text{OH})_3$ simuliert. Diese Simulation wird für den Liganden BAY 2271442 durchgeführt (Abbildung 70).

6 Auflöseexperimente

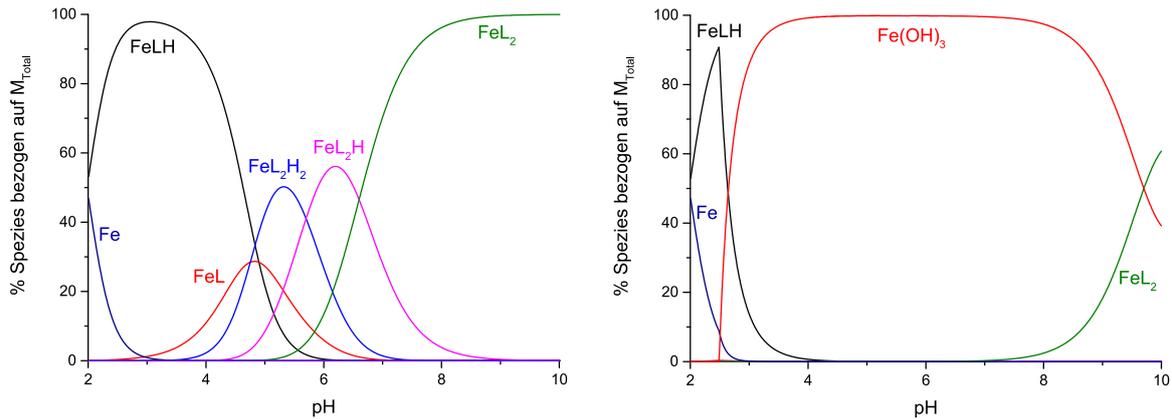


Abbildung 70: Mit HYSS 2009 simulierte Teilchenverteilungen des Liganden BAY 2271442 unter Berücksichtigung festem Fe(OH)₃; links: frisch gefälltes Fe(OH)₃; rechts: gealtertes Fe(OH)₃;
c(Ligand) = 0.5 mM; c(Fe) = 0.05 mM; x_{DMSO} = 0.20

Die Simulation für frisch gefälltes Fe(OH)₃ zeigt, dass über einen pH Bereich von 2-10 das Eisen vollständig aufgelöst und komplexiert werden kann. Dies ändert sich jedoch im Vergleich zum gealterten Fe(OH)₃ gewaltig. Die Simulation für gealtertes Fe(OH)₃ zeigt, dass in einem pH Bereich von 4-8 nahezu vollständig das feste Fe(OH)₃ in Lösung vorliegt und der Ligand nicht in der Lage ist, das Eisen aufzulösen. Diese Simulation deckt sich mit den Experimenten dieser Arbeit. Unter physiologischen Bedingungen ist keiner der untersuchten Liganden in der Lage, Ferrihydrat in signifikanten Mengen aufzulösen. Abbildung 70 zeigt, dass im saurem Medium (pH 2-4) sowie im basischen Medium (pH 8-10) eine Auflösung möglich ist. Diese pH Werte sind für die Fragestellung dieser Arbeit jedoch irrelevant.

Da die Erhöhung des Löslichkeitsproduktes um 3 pK-Einheiten für das partiell-wässrige Medium eine Abschätzung darstellt, wird die gleiche Simulation für Deferasirox im wässrigen Medium durchgeführt. In der Dissertation von Stefan Steinhauser ^[62] wurde eine Extrapolierung der Stabilitätskonstanten des Wirkstoffs Deferasirox ins wässrige Medium durchgeführt. Die Simulation für das wässrige Medium zeigt das gleiche Phänomen. Frisch gefälltes Fe(OH)₃ kann über den gesamten pH Bereich vom Wirkstoff Deferasirox aufgelöst werden. Im Fall des gealterten Fe(OH)₃ ist die Auflösung gerade an der Grenze und vom pH Wert abhängig. Somit erscheint die oben gewählte Annahme als realistisch.

7 Experimenteller Teil

7.1 Liganden

Die **Liganden** BAY 1675682, BAY 1806619, BAY 1808856 und BAY 2271442 wurden von der Firma BAYER HealthCare AG[®] synthetisiert und für die Experimente dieser Arbeit zur Verfügung gestellt. Die Reinheit wurde mittels NMR-Spektroskopie und CHN-Analyse kontrolliert. Die Regeneration der Liganden erfolgte durch Extraktion mit Dichlormethan. Dazu wurden die verwendeten Messlösungen vor der Extraktion mittels 1 M HCl auf pH = 0 eingestellt, um die gebildeten Metallkomplexe zu zerstören.

7.2 Chemikalien

Es wurden **Chemikalien** der Firmen Fluka AG, Sigma-Aldrich Chemie GmbH und Merck AG eingesetzt. Deuterierte Lösungsmittel und NMR-Referenzsubstanzen wurden von den Firmen Euriso-Top und ABCR GmbH & Co.KG verwendet.

7.3 Analytik

NMR-Spektren wurden an einem Avance Ultrashield 400 der Firma Bruker (Resonanzfrequenz 400.2 MHz für ¹H-Kerne und 100.6 MHz für ¹³C-Kerne) aufgenommen. Die Messtemperatur betrug wenn nicht anders angegeben 298 K. Als Lösemittel wurden DMSO-d₆ sowie DMF-d₇ verwendet. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm angegeben. Als Standard wurde TMS verwendet. Die Multiplizitäten wurden wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Duplett, dd = Duplett von Dupletts, t = Triplett, tt = Triplett von Triplett und m = Multipllett.

Cyclovoltammogramme wurden an einem 797 VA Computrace der Firma Metrohm aufgenommen. Als Arbeitselektrode diente bei saurem pH Wert eine Gold Elektrode der Firma Metrohm und bei neutralem bzw. basischem pH Wert wurde eine Quecksilbertropf Elektrode der Firma Metrohm verwendet. Als Referenzelektrode wurde eine Ag/AgCl Elektrode verwendet. Das Potential der Referenzelektrode wurde gegen das literaturbekannte Eisen-Ferrocen System bestimmt und in regelmäßigen Abständen kontrolliert ^[82].

7 Experimenteller Teil

Zur Messung wurden 25 mL einer 1.5 mM Eisen- und 4.5 mM Ligandlösung im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ bzw. $x_{\text{DMSO}} = 0.44$ sowie, wenn möglich, in wässriger Lösung angesetzt und mit 0.1 M KOH bzw. 0.1 M HCl auf den gewünschten pH Wert eingestellt.

Kristallstrukturanalysen wurden von Dr. Volker Huch am Institut für Anorganische Chemie an der Universität des Saarlandes an einem Bruker Apex-II CCD Diffraktometer gemessen und mit dem Programm SHELXS-97^[86] gelöst. Die Verfeinerung wurde von Dr. Bernd Morgenstern unter Verwendung der Programme SHELXL-97^[87] bzw. SHELXL-2014^[88] durchgeführt. Die Kristallstruktur wurde mit Hilfe der Direktmethode gelöst und jeweils gegen F^2 verfeinert. Wenn nicht anders angegeben, sind alle Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert und die Positionen aller CH-Wasserstoffatome nach dem Riding-Modell berechnet. Die graphische Darstellung der Kristallstrukturen erfolgte mit dem Programm Diamond 3.0^[89].

Potentiometrische Titrationsen wurden mittels pH-Meter 713 bzw. 780 der Firma Metrohm und einer IoLine pH Einstabmesskette (IL-pH-A120MF-R) der Firma SCHOTT Instruments mit internem Iod/Iodid-Referenzsystem durchgeführt. 50 mL der jeweiligen Lösung wurden unter Benutzung der vollautomatischen Kolbenbürette Metrohm Dosimat 665 mit 0.1 M KOH bzw. 0.1 M HCl titriert. Die Steuerung der Titrationsanlage und die automatisierte Datenaufnahme erfolgte mit dem Programm Messlabor^[90]. Die Ionenstärke wurde durch Zugabe des Inertelektrolyten KCl auf 0.1 M eingestellt. Vor und nach jeder Messung wurde die Elektrode kalibriert. Dazu wurden 50 mL einer 2 mM Salzsäurelösung mit 0.1 M KOH und einer Ionenstärke von 0.1 M KCl titriert. Aus den Kalibrierungen wurde mit Hilfe des Computerprogramms Elektrodenkalibrierung^[91] das Potential E^0 sowie der pK_w -Wert bestimmt und für die Auswertungen jeweils der Mittelwert des E^0 der Vor- und Nacheichung verwendet. Alle Messungen wurden in thermostatisierten Gefäßen bei 25 °C und unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt.

Elementaranalysen (C, H, N) wurden an einer Vario Micro Cube der Firma Elementar von Susanne Harling im Servicezentrum Elementaranalytik der Anorganischen und Allgemeinen Chemie an der Universität des Saarlandes durchgeführt.

7 Experimenteller Teil

Die **Auflösekinetik** wurde an einer CE 7 Apparatur der Firma Sotax durchgeführt. Das Programm WinSOTAX plus (Version 10) wurde als Steuerungssoftware verwendet. Als Pumpe wurde eine Hubkolbenpumpe des Typs CY 7-50 verwendet, die eine Förderleistung von 8 – 50 mL/min und eine Hubzahl von 120 min⁻¹ besitzt. Als UV-Vis Spektrometer diente ein Durchflussspektrometer des Typs SPECORD 200 PLUS der Firma Analyticjena.

7.4 Durchführung der Auflöseexperimente

Für die Auflöseexperimente wurden pro Messung zwei 250 mL Kolben im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ angesetzt. In den 1. Kolben wurden zusätzlich 0.5 mM Ligand und 50 mM MOPS-Puffer eingewogen und mit 1 M KOH auf pH 7.8 eingestellt. Der 2. Kolben diente zur Referenzmessung und beinhaltete ausschließlich das DMSO/Wasser Gemisch. 80 mL wurden jeweils in ein Vorratsgefäß (Tank) gefüllt. Die Referenzlösung musste in Tank 4 gefüllt werden. In die Auflösekommer wurde das Ferrihydrit vorgelegt und die Kammer mit 1 mL der Ligandlösung geflutet. Um Einwaagefehler zu vermeiden, wurde ein Gemisch aus Ferrihydrit und KCl eingewogen. Dazu wurden 10.15 mg Ferrihydrit mit 300.93 mg KCl gemischt und im Mörser homogenisiert. Von diesem Gemisch wurden pro Messung circa 10.2 mg eingewogen, was einer Eisenmenge von 0.22 mg Eisen entspricht. Tabelle 28 gibt die relevanten Einwaagen sowie die übrigen benötigten Parameter wieder.

Tabelle 28: Einwaagen und verwendete Parameter der Messungen

Ligand	m(Fe/KCl Gemisch) [mg]	m(Ligand) [mg]	λ [nm]	ϵ_{λ} [l/mol*cm]
BAY 1675682	10.22	47.62	425	3269
BAY 1806619	10.32	47.50	466	3534
BAY 2271442	10.26	45.32	450	3565
Deferasirox	10.17	47.62	410	1979

Zur Auswertung wurde die Referenzprobe von der Ligandprobe abgezogen. Außerdem wurde die Eigenabsorption des Liganden abgezogen. Um das Gesamtvolumen zu erhalten, musste zu den vorgegebenen 80 mL das Schlauchvolumen des jeweiligen Tanks addiert werden. Die Schlauchvolumina sind in

7 Experimenteller Teil

Tabelle 29 angegeben und in der Dissertation von Matthias Basters ^[84] bestimmt worden.

Tabelle 29: Schlauchvolumen der einzelnen Tanks

Tank	1	2	3	4	5	6	7
Schlauchvolumen [mL]	17.8	15.1	15.2	Referenz	15.1	15.0	15.2

7.5 Ansetzen der Titrationslösungen der kontinuierlichen Titration

Die kontinuierlichen potentiometrischen Titrationsen wurden in den Molenbrüchen $x_{\text{DMSO}} = 0.18$ und $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ durchgeführt. Die unterschiedlichen Volumina an DMSO und Wasser für einen Liter Lösung ergeben sich aus Tabelle 30 ^[92].

Tabelle 30: Berechnung der Volumina an DMSO und Wasser für 1L in unterschiedlichen Molenbrüchen

x_{DMSO}	Excessvol. DMSO [ml]	Excessvol. H ₂ O [ml]	part. Molvol. DMSO [ml]	part. Molvol. H ₂ O [ml]	Vol. DMSO [ml]	Vol. H ₂ O [ml]
0.00	-2.40	0.00	68.91	18.07	0.00	1000.00
0.02	-3.01	0.01	68.30	19.08	74.75	928.00
0.04	-3.47	0.02	67.84	20.08	142.06	863.89
0.06	-3.69	0.03	67.62	18.10	203.06	806.02
0.10	-3.84	0.04	67.47	18.11	309.42	705.56
0.12	-3.78	0.04	67.53	18.10	356.04	661.52
0.14	-3.67	0.02	67.64	18.09	398.95	620.93
0.16	-3.51	-0.01	67.80	18.06	438.56	583.35
0.18	-3.32	-0.05	67.99	18.02	475.21	548.49
0.20	-3.10	-0.10	68.21	17.96	509.12	515.98

7.5.1 Ansetzen der Titrationslösungen im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.20$

Zur Herstellung des **Titrationmittels** wurden 557.8 g DMSO in einen 1L Maßkolben eingewogen ($\bar{\rho}_{(T = 25 \text{ °C})} = 1.09566 \text{ g/cm}^3$). Danach wurde eine Titrisol-Ampulle ($c(\text{KOH}) = 0.1 \text{ M}$) der Firma Merck in den Kolben eingefüllt und mit bidestilliertem Wasser bis ca. 5 cm unter den Eichstrich aufgefüllt. Aufgrund der Volumenkontraktion des DMSO/Wasser Gemischs wurde erst nach 24 stündigem Rühren bei Raumtemperatur der Kolben im Wasserbad bei 25 °C sukzessiv bis zum Eichstrich aufgefüllt.

Zur Herstellung der **Eichsäurelösung** wurden 139.46 g DMSO in einen 250 mL Kolben eingewogen. Danach wurden 1.86 g KCl der Firma Schott hinzugefügt, um eine Ionenstärke von 0.1 M zu erreichen. Um eine 2 mM Eichsäure zu erhalten, wurden 0.5 mL einer 1 M HCl Lösung mit dem Dosimaten 665 hinzugefügt. Der Kolben wurde mit bidestilliertem Wasser bis ca. 5 cm unter den Eichstrich aufgefüllt. Nach 24 stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde der Kolben im Wasserbad bei 25 °C sukzessiv zum Eichstrich aufgefüllt.

Zur Herstellung der **Messlösungen** wurde in einen vorher geeichten 110 mL die entsprechende Menge an DMSO eingewogen. Danach wurden die entsprechenden Mengen an Ligand (0.5 mM) und KCl (0.1 M) eingewogen. Bei den Metalltitrationen wurde noch die entsprechende Menge an Metallstammlösung (0.25 mM) eingewogen. Der Kolben wurde mit bidestilliertem Wasser bis 5 cm unter den Eichstrich aufgefüllt. Nach 24 Stunden wurde im Wasserbad bei 25 °C sukzessiv zum Eichstrich aufgefüllt.

7.5.2 Ansetzen der Titrationslösungen im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.18$

Das **Titriermittel** wurde durch Verdünnung des Titriermittels des Molenbruchs $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ erhalten. Dazu wurden 300 mL des Titriermittels $x_{\text{DMSO}} = 0.20$ vorgelegt und mit 21.42 g wässriger 0.1 M KOH verdünnt. Nach 24 stündigem Rühren bei Raumtemperatur konnte das Titriermittel $x_{\text{DMSO}} = 0.18$ verwendet werden. Die Eichsäure- und Messlösungen wurden analog der Vorgehensweise aus Kapitel 7.4.1 durchgeführt mit dem Unterschied, dass die Einwaage an DMSO für die Eichsäurelösungen 130.15 g und für die Messlösungen 57.24 g betrug.

7.6 Ansetzen der BATCH-Titrations

7.6.1 Ansetzen der BATCH-Titration des Liganden BAY 1675682

Für die BATCH-Titrations wurden drei unterschiedliche Lösungen angesetzt. Im 1. Kolben wurde eine 0.1 M HCl Lösung, im 2. Kolben eine 0.1 M KCl Lösung und im 3. Kolben eine Ligand-Stammlösung angesetzt. Die jeweiligen Einwaagen sind in Tabelle 31 zusammengefasst.

Tabelle 31: Einwaagen der drei unterschiedlichen Lösungen in den Molenbrüchen $x_{\text{DMSO}} = 0.20$

Molenbruch	Kolben- Nummer	Kolbenvolumen [mL]	m_{DMSO} [mg]	m_{KCl} [mg]	$V_{(1\text{M HCl})}$ [mL]	m_{Ligand} [mg]
$x_{\text{DMSO}} = 0.20$	1	100	56.536	-----	10	-----
$x_{\text{DMSO}} = 0.20$	2	50	28.268	372.75	-----	-----
$x_{\text{DMSO}} = 0.20$	3	1	1	-----	-----	13.71

Aus diesen Stammlösungen sowie aus einer schon existierenden Eisenstammlösung ($K_{\text{Fe-Stamm}} = 0.035477$ mmol/g; $K_{\text{H}^+} = 0.467433$ mmol/g) wurden dann die entsprechenden Messlösungen erzeugt und der pH-Wert gemessen (Tabellen 32). Die Konzentrationen der Ligand- und Eisenstammlösungen betragen jeweils 0.2 mM. Vor der pH-Wert Messung wurde eine Dreipunktskalibrierung der Elektrode durchgeführt.

Tabelle 32: BATCH-Titration BAY 1675682 im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.20$

Gefäß	Zugabe HCl [mL]	Zugabe KCl [mL]	Zugabe Ligand [µL]	Zugabe Fe-Stamm [µL]	pH-Wert
1	10	0	56.1	56.9	1.480
2	9	1	56.1	56.9	1.529
3	8	2	56.1	56.9	1.582
4	7	3	56.1	56.9	1.645
5	6	4	56.1	56.9	1.718
6	5	5	56.1	56.9	1.803
7	4	6	56.1	56.9	1.897
8	3	7	56.1	56.9	2.026
9	2	8	56.1	56.9	2.185
10	1	9	56.1	56.9	2.452

7.6.2 Ansetzen der BATCH-Titration des Liganden BAY 2271442

Für die BATCH-Titrationen wurden drei unterschiedliche Lösungen angesetzt. Im 1. Kolben wurde eine 0.1 M HCl Lösung, im 2. Kolben eine 0.1 M KCl Lösung und im 3. Kolben wurde eine Ligand-Stammlösung angesetzt. Die jeweiligen Einwaagen sind in Tabelle 33 zusammengefasst.

Tabelle 33: Einwaagen der drei unterschiedlichen Lösungen im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.20$

Molenbruch	Kolben- Nummer	Kolbenvolumen [mL]	m_{DMSO} [mg]	m_{KCl} [mg]	$V_{(1\text{M HCl})}$ [mL]	m_{Ligand} [mg]
$x_{\text{DMSO}} = 0.20$	1	100	56.536	-----	10	-----
$x_{\text{DMSO}} = 0.20$	2	50	28.268	372.75	-----	-----
$x_{\text{DMSO}} = 0.20$	3	1	1	-----	-----	12.66

Aus diesen Stammlösungen sowie aus einer schon existierenden Eisenstammlösung ($K_{\text{Fe-Stamm}} = 0.035477$ mmol/g; $K_{\text{H}^+} = 0.467433$ mmol/g) wurden dann die entsprechenden Messlösungen erzeugt und der pH-Wert gemessen (Tabelle 34). Die Konzentrationen der Ligand- und Eisenstammlösungen betragen 0.2 mM. Vor der pH-Wert Messung wurde eine Dreipunktskalibrierung der Elektrode durchgeführt.

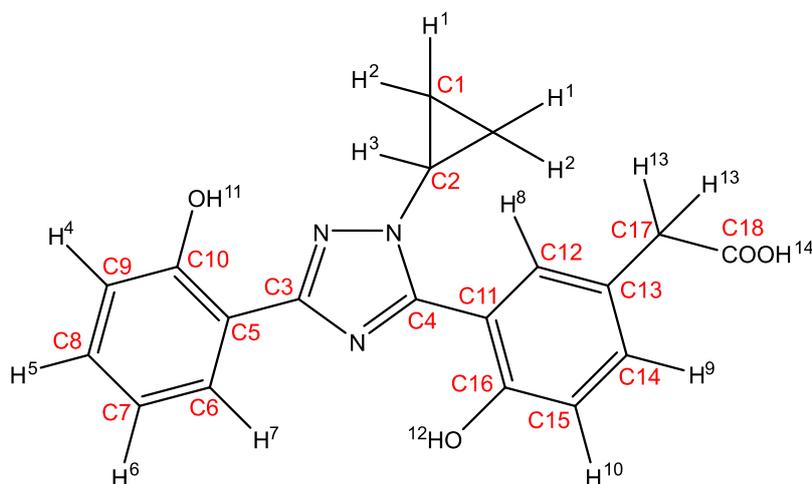
Tabelle 34: BATCH-Titration BAY 2271442 im Molenbruch $x_{\text{DMSO}} = 0.20$

Gefäß	Zugabe HCl [mL]	Zugabe KCl [mL]	Zugabe Ligand [μL]	Zugabe Fe-Stamm [μL]	pH-Wert
1	10	0	56.1	56.9	1.518
2	9	1	56.1	56.9	1.562
3	8	2	56.1	56.9	1.619
4	7	3	56.1	56.9	1.681
5	6	4	56.1	56.9	1.751
6	5	5	56.1	56.9	1.833
7	4	6	56.1	56.9	1.930
8	3	7	56.1	56.9	2.049
9	2	8	56.1	56.9	2.222
10	1	9	56.1	56.9	2.474

7.7 Synthese und Charakterisierung der Einkristalle

7.7.1 Synthese der Einkristalle des Liganden BAY 2271442

50 mg (0.142 mmol) BAY 2271442 wurden in 5 ml Wasser suspendiert. Unter Rühren wurden 8 ml Acetonitril in der Siedehitze hinzugefügt, sodass eine klare Lösung entstand. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und anschließend 48 Stunden an der Luft abdampfen gelassen. Es bildeten sich farblose Kristalle aus.



Charakterisierung der Kristalle:

- **NMR-Spektren (δ in [ppm]):**

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , TMS): 0.99 (m, 2H, H-2); 1.06 (m, 2H, H-1); 3.58 (s, 2H, H-13); 3.76 (tt, 1H, $^3J_{\text{H}3-\text{H}1} = 3.7$ Hz, $^3J_{\text{H}3-\text{H}2} = 7.3$ Hz, H-3); 6.96 (m; 2H, H-4 und H-6), 7.03 (d, 1H, $^3J_{\text{H}10-\text{H}9} = 8.6$ Hz, H-10); 7.33 (m, 2H, H-5 und H-9); 7.42 (s, 1H, H-8); 7.96 (dd, 1H, $^4J_{\text{H}7-\text{H}5} = 1.7$ Hz, $^3J_{\text{H}7-\text{H}6} = 7.8$ Hz, H-7); 10.41 (s, 1H); 10.99 (s, 1H); 12.34 (s, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , TMS): 6.84 (C-1); 30.97 (C-17); 39.12 (C-2); 113.90 (C-5); 113.97 (C-11); 116.06 (C-15); 116.76 (C-9); 119.39 (C-7); 125.78 (C-13); 126.27 (C-6); 130.82 (C-8); 131.39 (C-12); 133.16 (C-14); 152.87 (C-16); 154.34 (C-10); 156.10 (C-4); 158.10 (C-3); 172.85 (C-18)

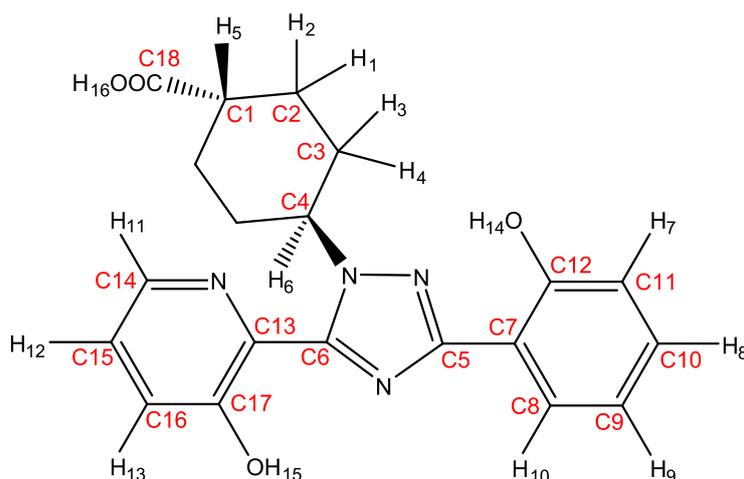
- **CHN-Analyse:** C₁₉ H₁₈ N₃ O_{4.5} M = 360.36 g/mol

berechnet: C: 63.33 % H: 5.04 % N: 11.66 %

gefunden: C: 62.94 % H: 5.17 % N: 11.23 %

7.7.2 Synthese der Einkristalle des Liganden BAY 1675682

43 mg (0.113 mmol) des Liganden BAY 1675682 wurden in 7 ml Wasser suspendiert. Die Suspension wurde unter Rühren zum Sieden erhitzt. In der Siedehitze wurden 15 ml Acetonitril hinzugefügt, sodass eine gelbe Lösung entstand. Danach wurden 1.5 ml DMSO in der Siedehitze hinzugefügt und die Lösung bei 4 °C in den Kühlschrank gestellt. Nach 48 Stunden waren gelbe Kristalle erkennbar.

Charakterisierung der Kristalle:

- **NMR-Spektren (δ in [ppm]):**

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , TMS): 1.52 (m, 2H, H-1); 2.05 (m, 6H, H-2, H-3, H-4); 2.39 (tt, 1H, $^3J_{\text{H}_5\text{-H}_2} = 4$ Hz, $^3J_{\text{H}_5\text{-H}_1} = 12$ Hz, H-5); 5.10 (tt, 1H, $^3J_{\text{H}_6\text{-H}_4} = 4$ Hz, $^3J_{\text{H}_6\text{-H}_3} = 12$ Hz; H-6); 7.00 (m, 2H, H-7 und H-9); 7.35 (m, 1H, H-8), 7.52 (m, 2H, H-12 und H-13); 7.98 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_{10}\text{-H}_9} = 8$ Hz, H-10); 8.32 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_{11}\text{-H}_{12}} = 4$ Hz; H-11); 10.56 (s, 1H, H-14); 11.52 (s, 1H); 12.15 (s, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , TMS): 27.57 (C-2); 31.06 (C-3); 41.10 (C-1); 58.03 (C-4); 114.16 (C-7); 116.85 (C-11); 119.44 (C-9); 124.90 (C-15); 126.64 (C-16); 127.01 (C-8); 131.00 (C-10); 132.23 (C-13); 140.56 (C-14); 149.54 (C-6); 153.75 (C-17); 155.94 (C-12); 157.61 (C-5); 176.15 (C-18)

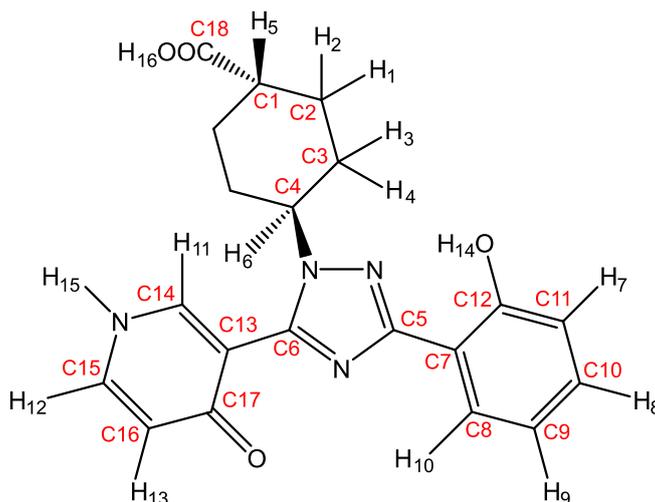
- **CHN-Analyse:** C₂₀ H₂₀ N₄ O₄ M = 380.40 g/mol

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

gefunden: C: 63.00 % H: 5.58 % N: 14.13 %

7.7.3 Synthese der Einkristalle des Liganden BAY 1806619

20 mg (0.053 mmol) des Liganden BAY 1806619 wurden in 4 ml Wasser suspendiert. Danach wurden in der Siedehitze 4 ml Acetonitril hinzugefügt, sodass eine klare Lösung entstand. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und an der Luft abdampfen gelassen. Nach 24 Stunden waren weiße Kristalle erkennbar.

Charakterisierung der Kristalle:

- **NMR-Spektren (δ in [ppm]):**

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , TMS): 1.40 (m, 2H, H-1); 1.98 (m, 6H, H-2, H-3, H-4); 2.33 (tt, 1H, $^3J_{\text{H}_5\text{-H}_2} = 4$ Hz, $^3J_{\text{H}_5\text{-H}_1} = 12$ Hz, H-5); 4.12 (tt, 1H, $^3J_{\text{H}_6\text{-H}_4} = 4$ Hz, $^3J_{\text{H}_6\text{-H}_3} = 12$ Hz; H-6); 6.37 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_{13}\text{-H}_{12}} = 7.1$ Hz, H-13); 6.96 (m; 2H, H-7 und H-9), 7.31 (m; 1H, H-8); 7.82 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_{12}\text{-H}_{13}} = 6.7$ Hz, H-12); 7.96 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_{10}\text{-H}_9} = 7.7$ Hz; H-10); 8.16 (s, 1H, H-11); 10.98 (s, 1H, H-14); 12.02 (s, 1H); 12.10 (s, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , TMS): 27.52 (C-2); 31.04 (C-3); 41.13 (C-1); 57.60 (C-4); 114.10 (C-7); 116.09 (C-13); 116.73 (C-11); 118.15 (C-16); 119.31 (C-9); 126.11 (C-8); 130.97 (C-10); 138.08 (C-14); 140.42 (C-15); 149.47 (C-6); 156.00 (C-12); 159.03 (C-5); 174.84 (C-17); 176.08 (C-18)

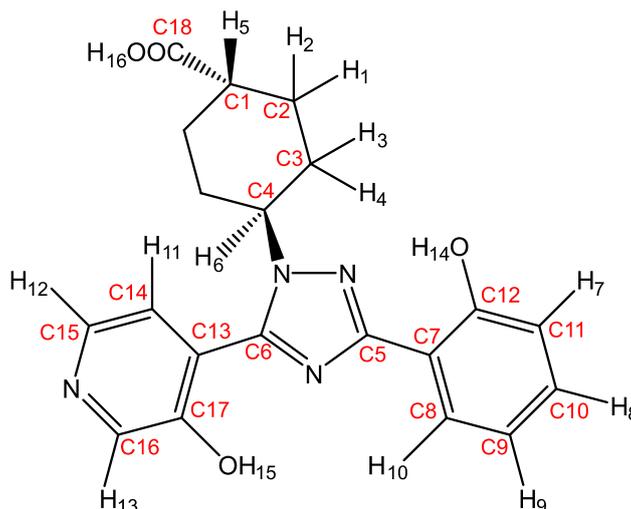
- **CHN-Analyse:** C₂₀ H₂₀ N₄ O₄ * H₂O M = 398.41 g/mol

berechnet: C: 60.29 % H: 5.57 % N: 14.06 %

gefunden: C: 59.92 % H: 5.57 % N: 13.82 %

7.7.4 Synthese der Einkristalle des Liganden BAY 1808856

30 mg (0.079 mmol) des Liganden BAY 1808856 wurden in 5 ml Wasser suspendiert. Unter Rühren wurden 15 ml Acetonitril in der Siedehitze hinzugefügt, sodass eine gelbe Lösung entstand. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und 24 Stunden an der Luft abdampfen gelassen. Es bildeten sich gelbe Kristalle aus.

Charakterisierung der Kristalle:

- **NMR-Spektren (δ in [ppm]):**

$^1\text{H-NMR}$ (DMF- d_7 , TMS): 1.56 (m, 2H, H-1); 2.11 (m, 6H, H-2, H-3, H-4); 2.44 (tt, 1H, $^3J_{\text{H}_5\text{-H}_2} = 4$ Hz, $^3J_{\text{H}_5\text{-H}_1} = 12$ Hz, H-5); 4.31 (tt, 1H, $^3J_{\text{H}_6\text{-H}_4} = 4$ Hz, $^3J_{\text{H}_6\text{-H}_3} = 12$ Hz; H-6); 7.00 (m, 2H, H-7 und H-9); 7.36 (m; 1H, H-8), 7.58 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_{11}\text{-H}_{12}} = 8$ Hz, H-11); 8.08 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_{10}\text{-H}_9} = 8$ Hz, H-10); 8.31 (s, 1H, H-12); 8.53 (s, 1H, H-13); 10.93 (s, 1H, H-14); 11.25 (s, 1H, H-15); 12.36 (s, 1H, H-16)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMF- d_7 , TMS): 28.45 (C-2); 32.20 (C-3); 42.23 (C-1); 58.75 (C-4); 115.02 (C-7); 117.62 (C-11); 120.06 (C-9); 122.17 (C-13); 125.58 (C-14); 127.12 (C-8); 131.64 (C-10); 140.31 (C-16); 141.52 (C-15); 150.08 (C-6); 152.41 (C-17); 157.45 (C-12); 160.84 (C-5); 176.74 (C-18)

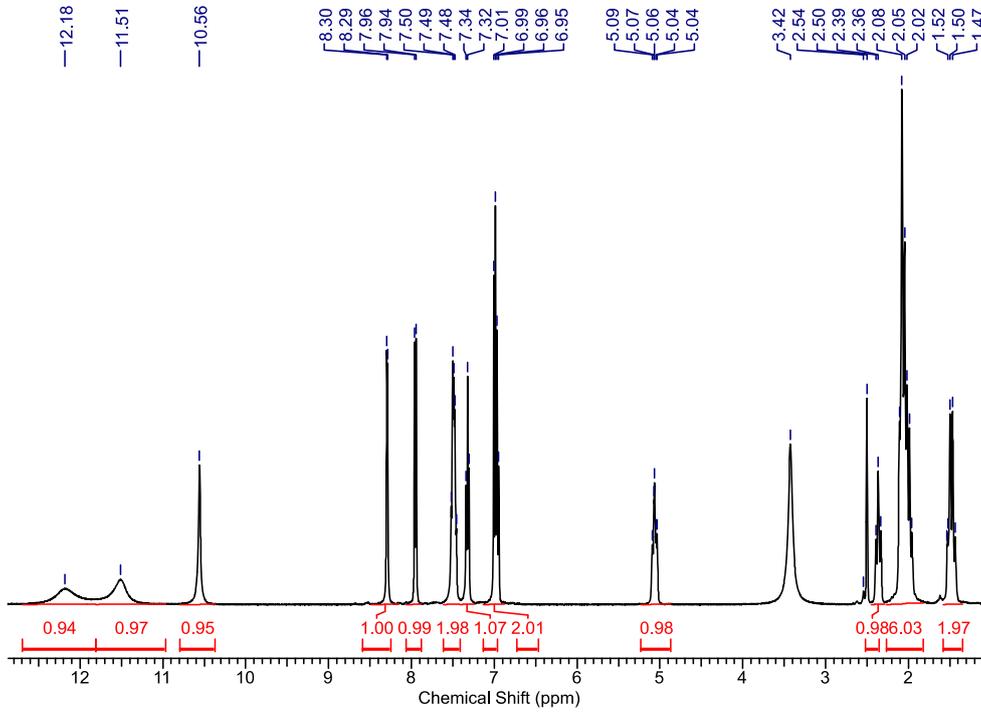
- **CHN-Analyse:** C₂₀ H₂₀ N₄ O₄ * H₂O M = 398.41 g/mol

berechnet: C: 60.29 % H: 5.57 % N: 14.06 %

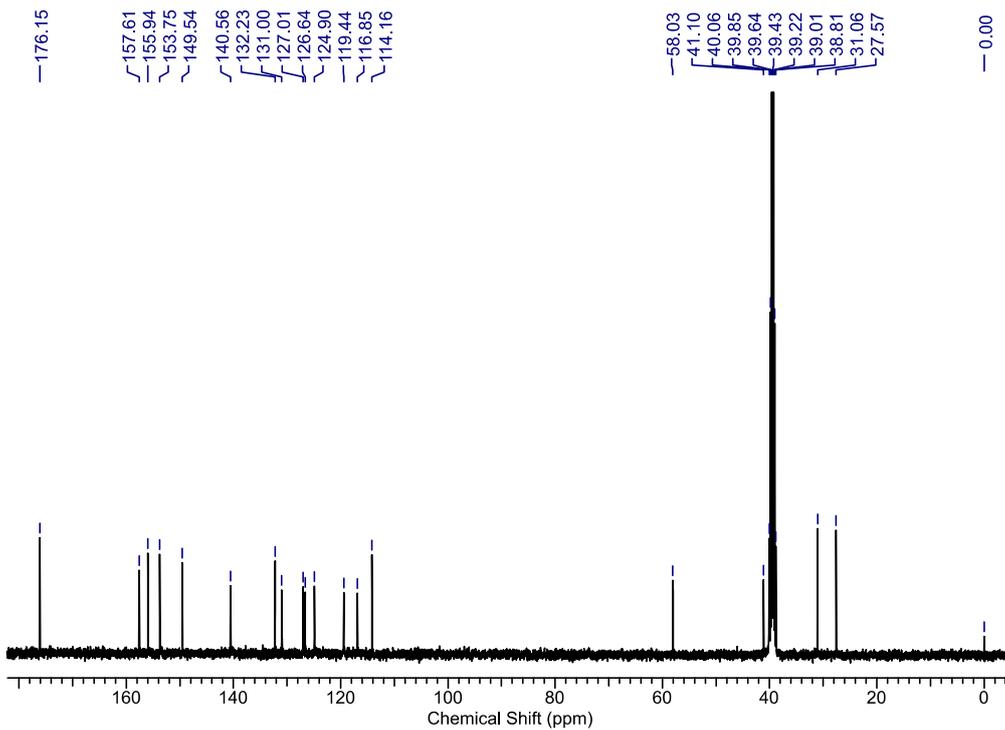
gefunden: C: 60.53 % H: 6.27 % N: 13.52 %

8 Anhang

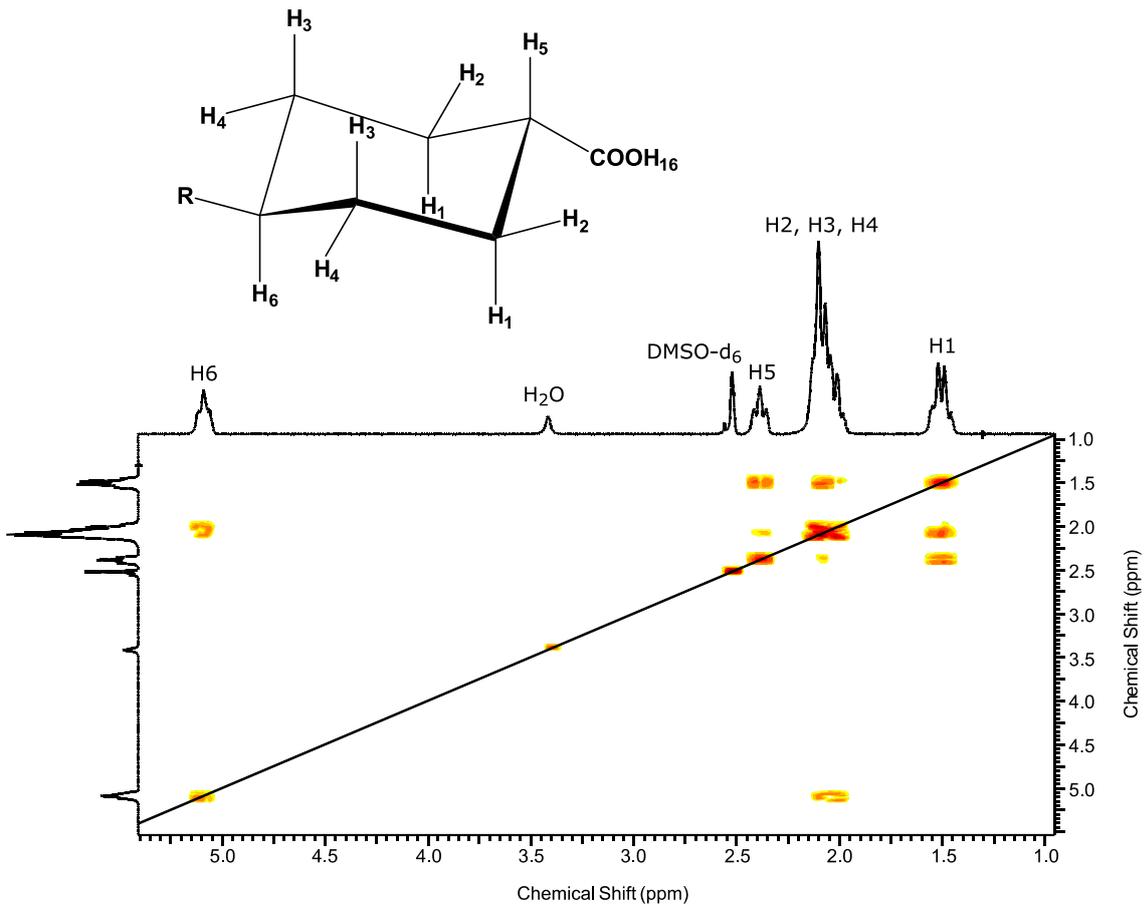
8.1 NMR Spektren



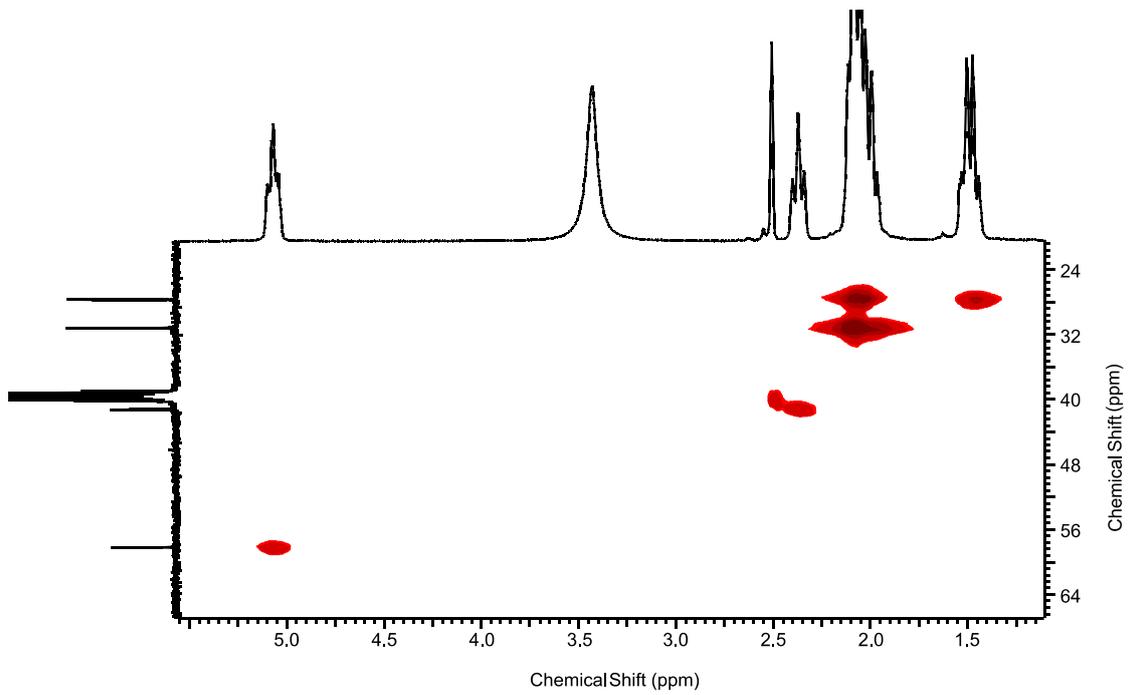
Anhang 1: ¹H-NMR Spektrum BAY 1675682 in DMSO-d₆



Anhang 2: ¹³C-NMR Spektrum BAY 1675682 in DMSO-d₆

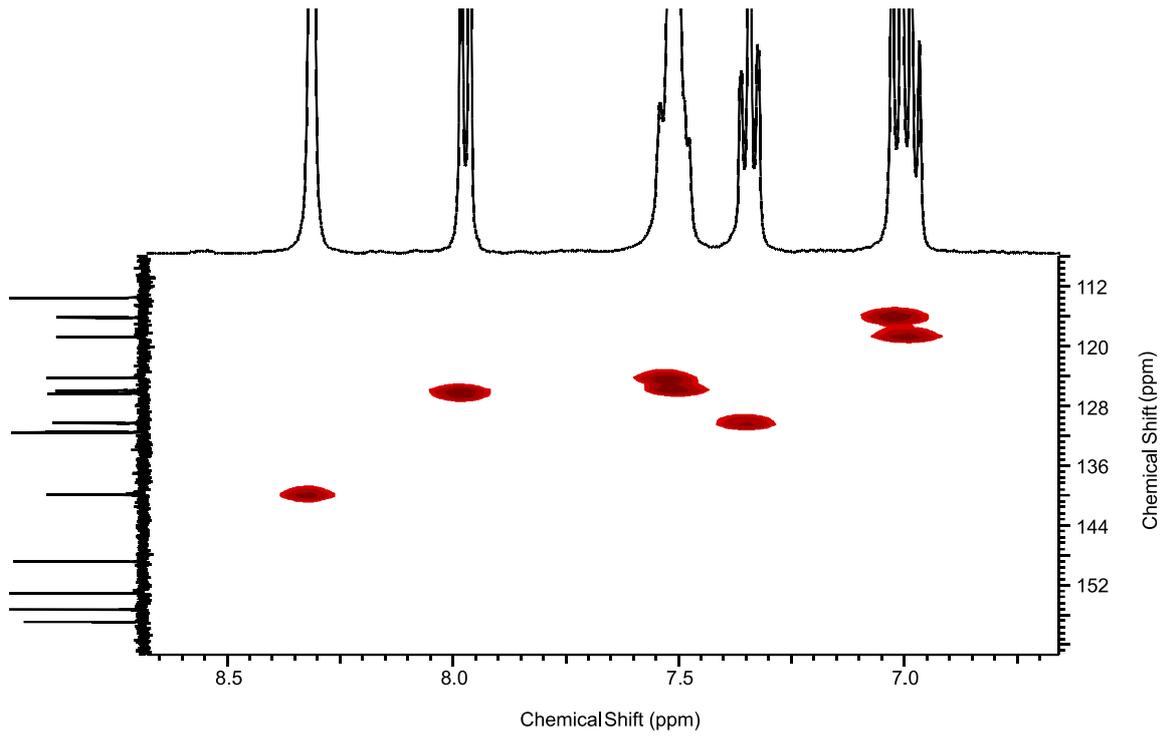


Anhang 3: HH-Coesy Spektrum (Hochfeldbereich) BAY 1675682 in DMSO-d₆

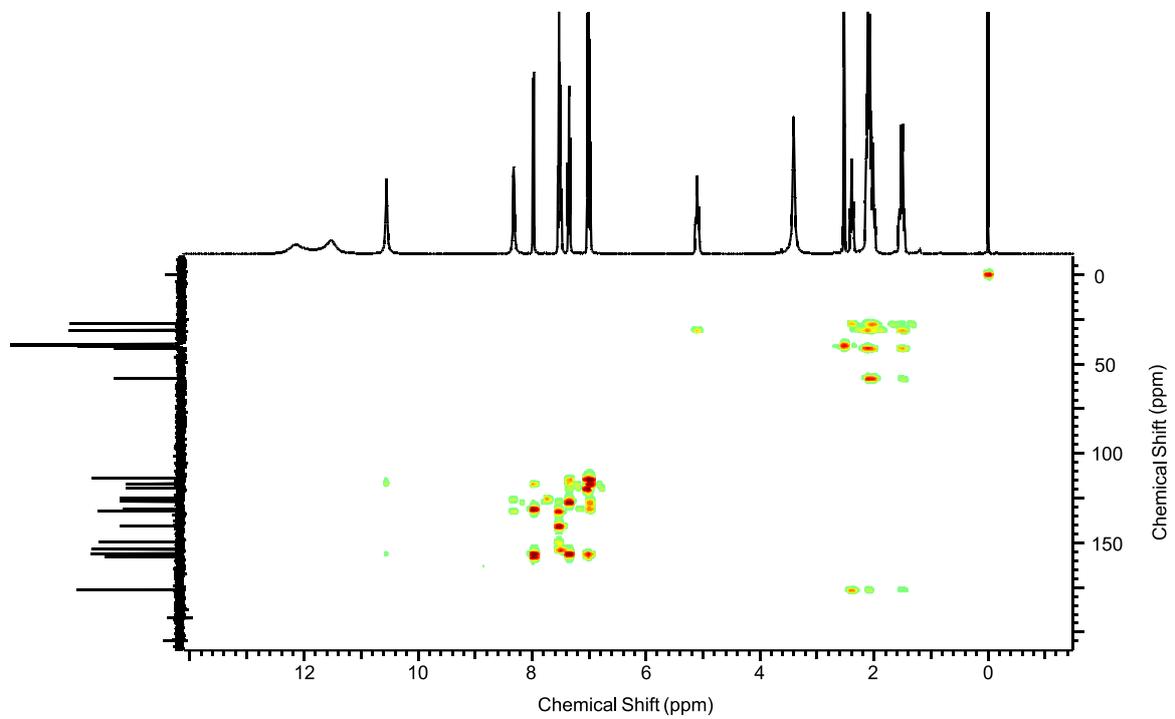


Anhang 4: CH-Coesy Spektrum (Hochfeldbereich) BAY 1675682 in DMSO-d₆

8 Anhang

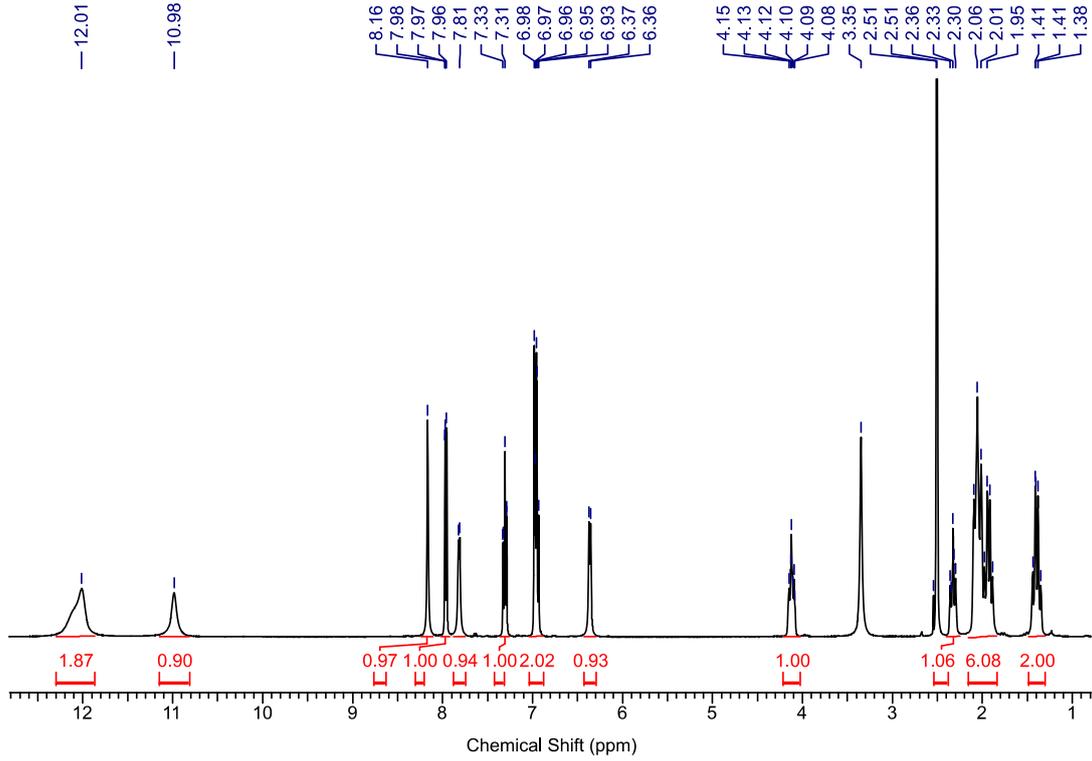


Anhang 5: CH-Cosy Spektrum (Aromatenbereich) BAY 1675682 in DMSO-d₆

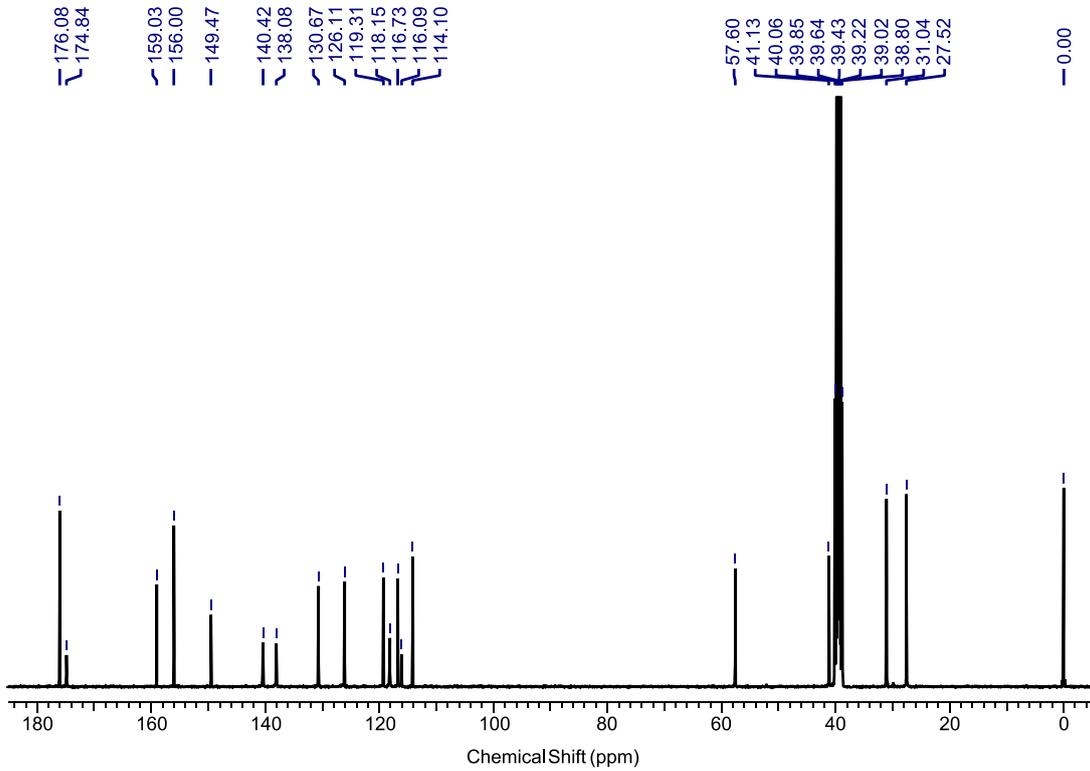


Anhang 6: CH-long range Spektrum BAY 1675682 in DMSO-d₆

8 Anhang

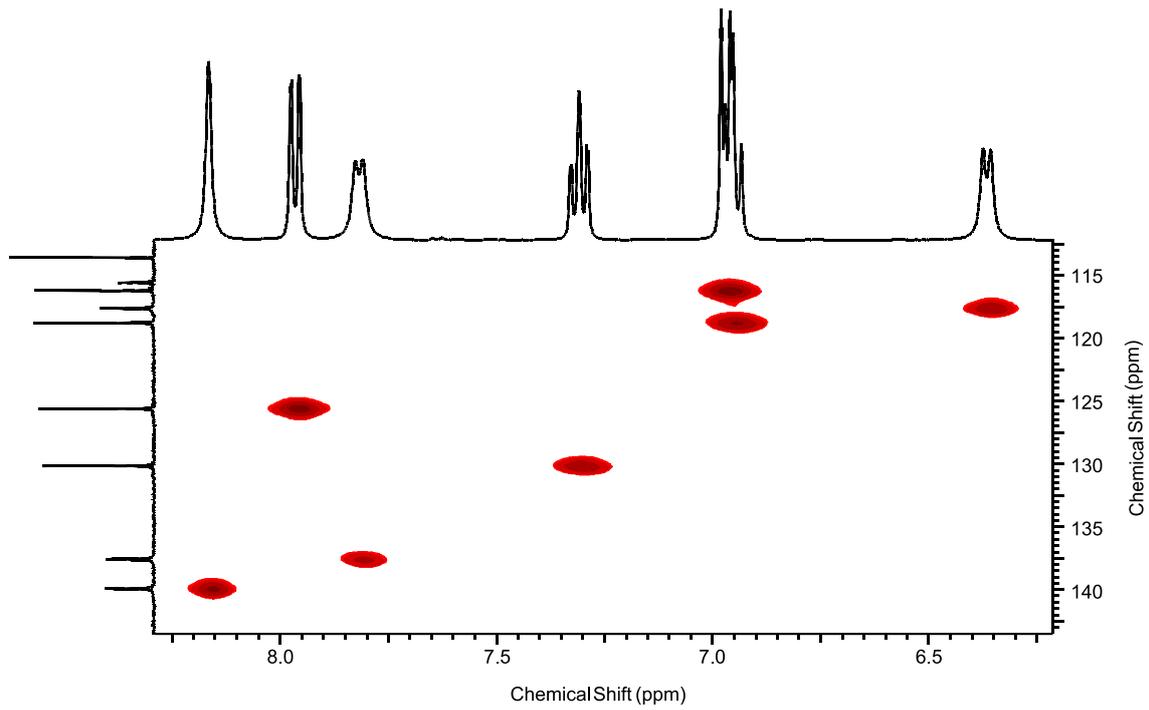


Anhang 7: ¹H-NMR Spektrum BAY 1806619 in DMSO-d₆

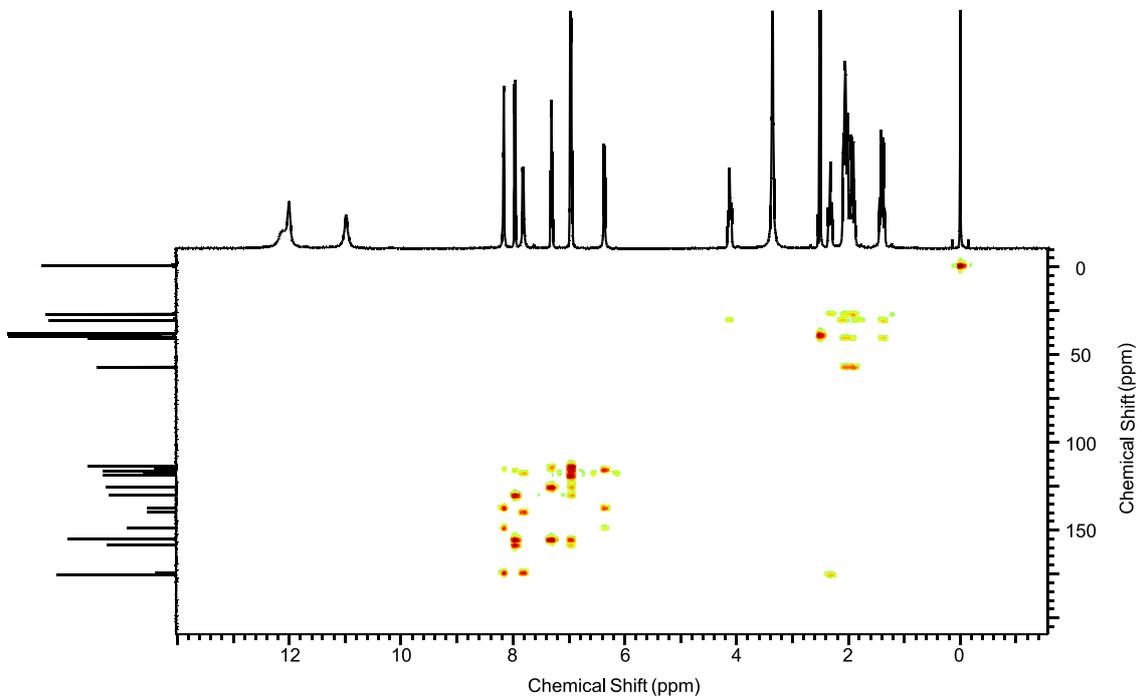


Anhang 8: ¹³C-NMR Spektrum BAY 1806619 in DMSO-d₆

8 Anhang

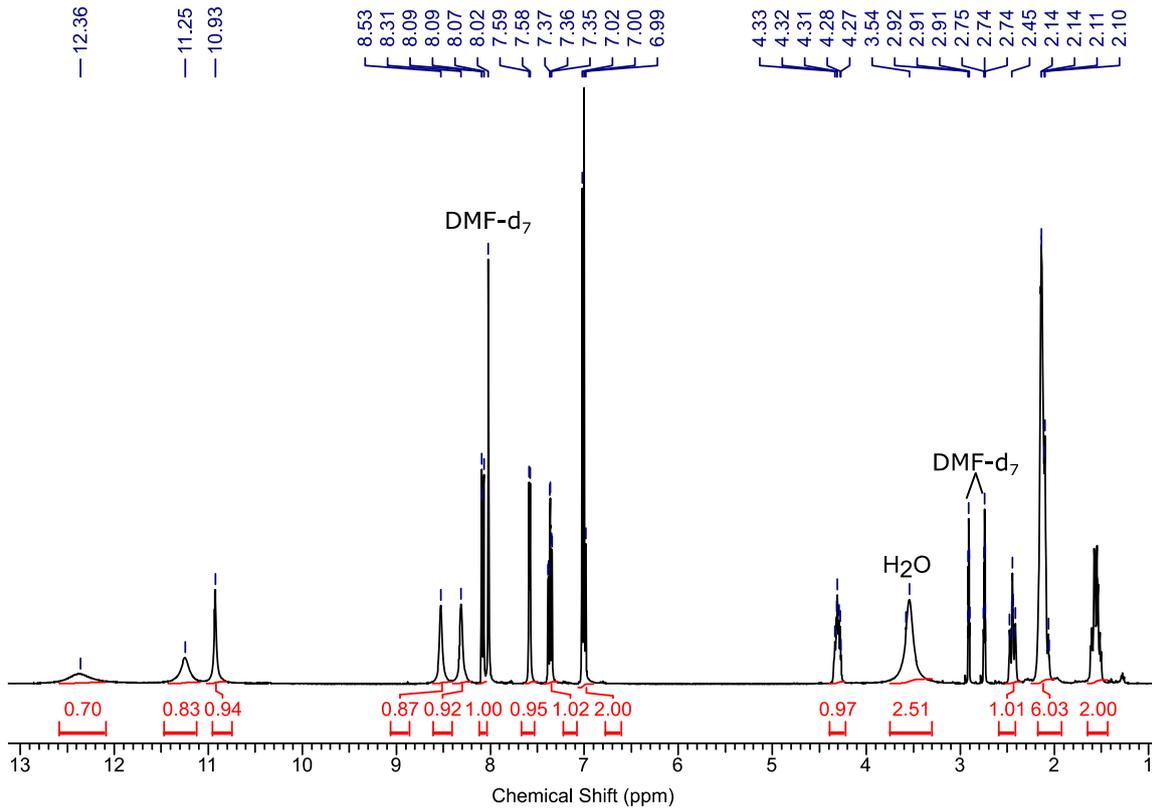


Anhang 9: CH-Cosy Spektrum (Aromatenbereich) BAY 1806619 in DMSO-d₆

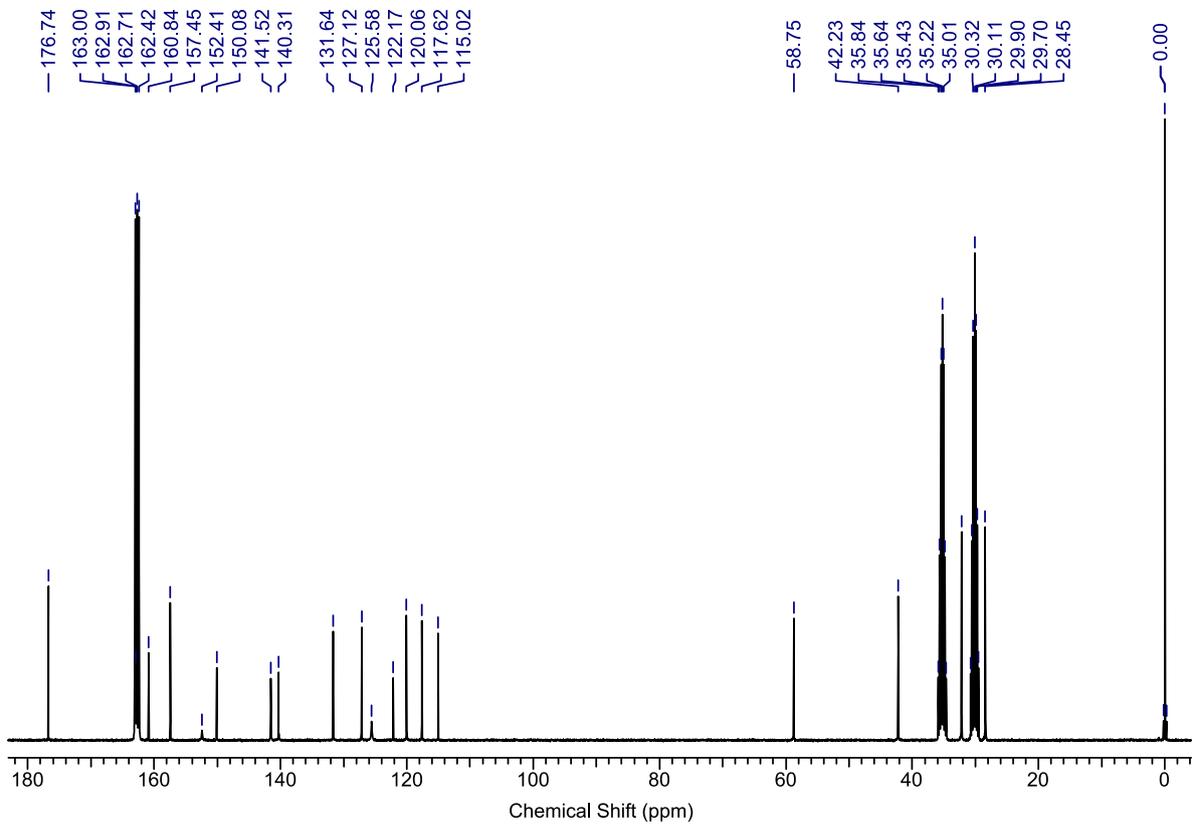


Anhang 10: CH-long range Spektrum BAY 1806619 in DMSO-d₆

8 Anhang

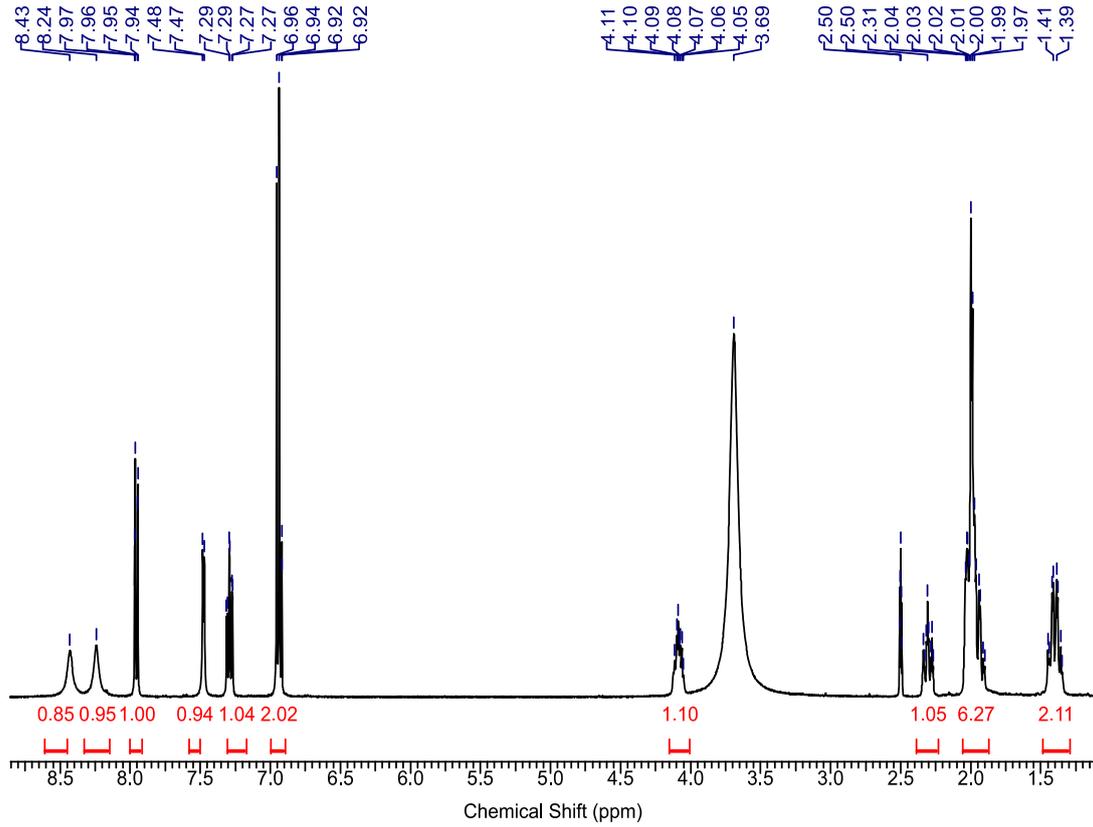


Anhang 11: ¹H-NMR Spektrum BAY 1808856 in DMF-d₇

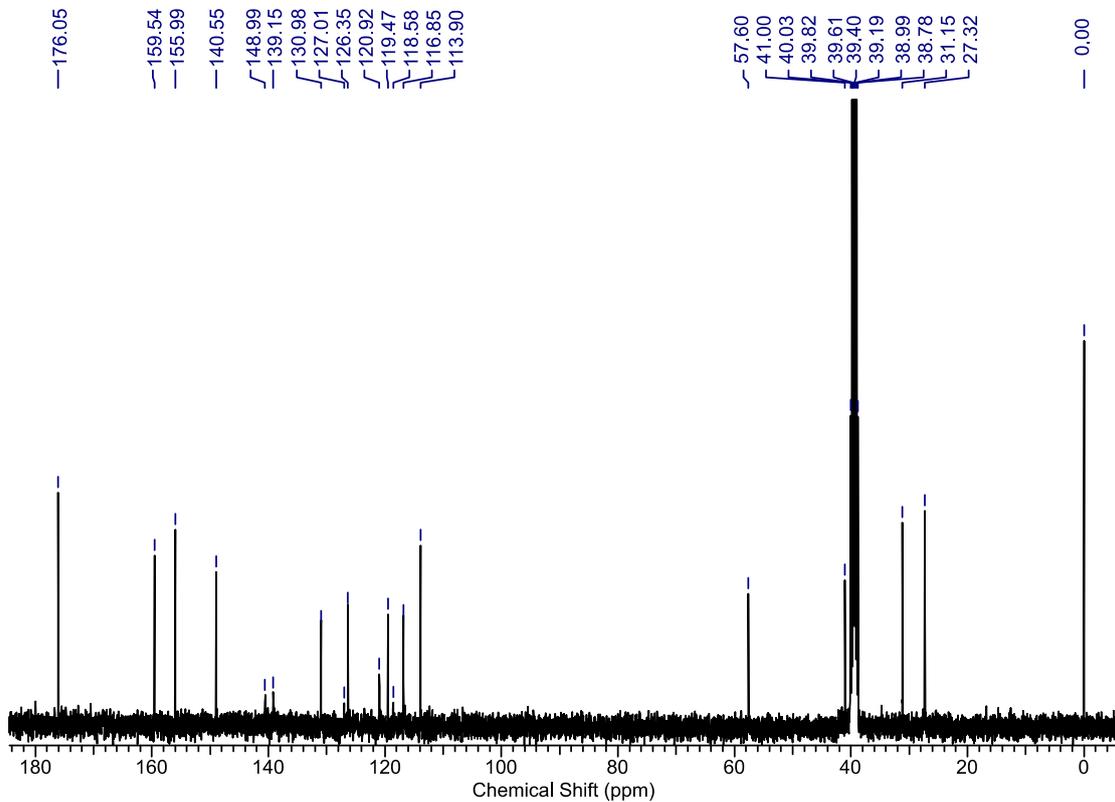


Anhang 12: ¹³C-NMR Spektrum BAY 1808856 in DMF-d₇

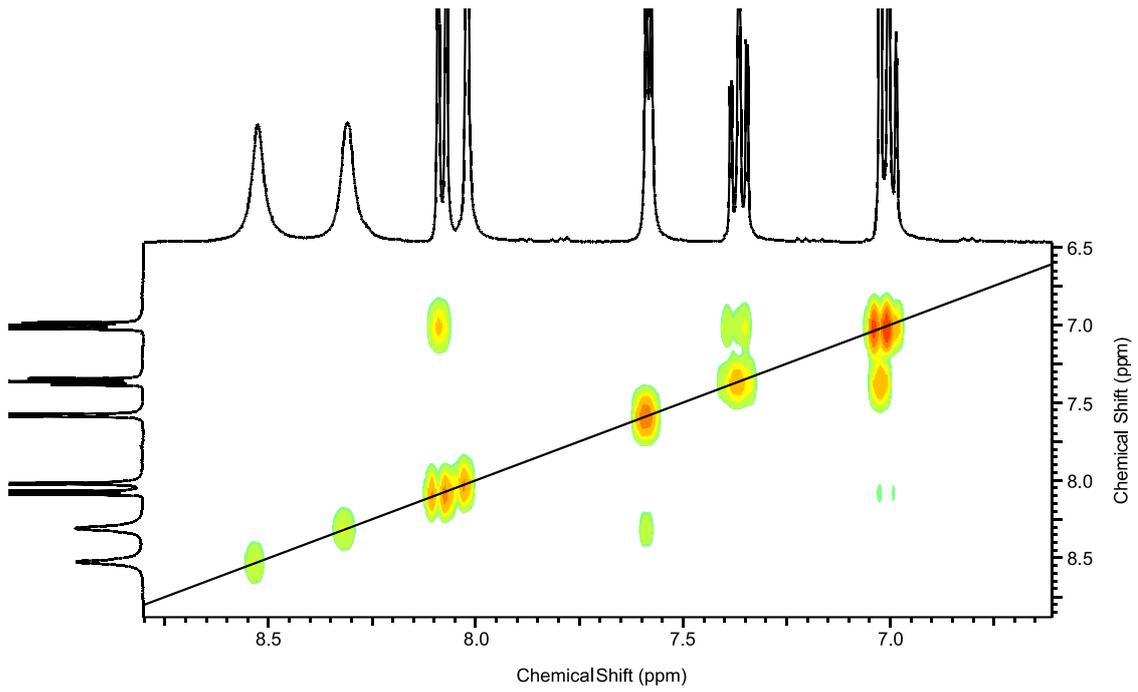
8 Anhang



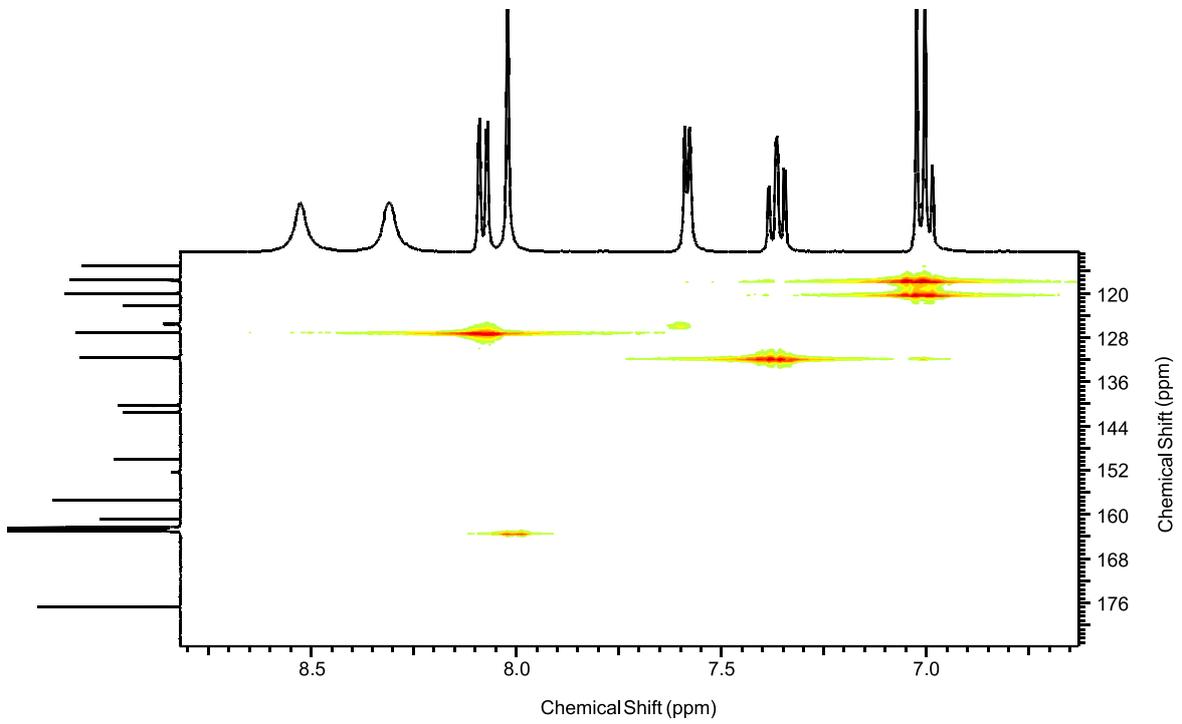
Anhang 13: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum BAY 1808856 in DMSO-d_6 ($T=37^\circ\text{C}$)



Anhang 14: $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum BAY 1808856 in DMSO-d_6

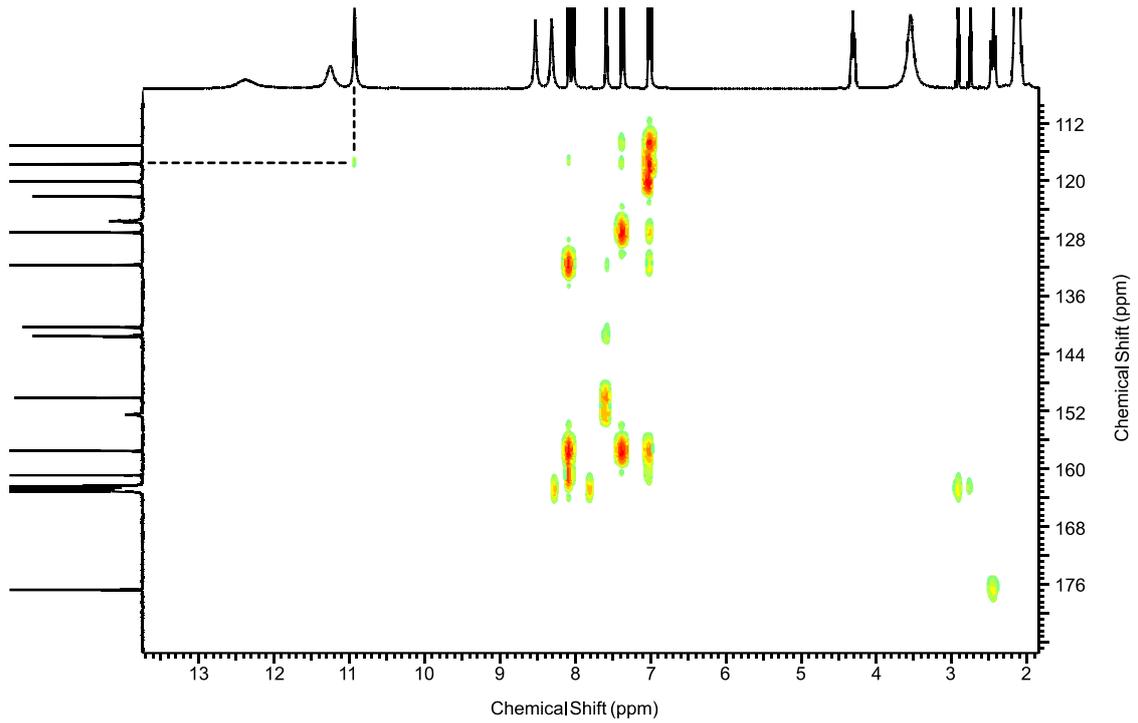


Anhang 15: HH-Coesy Spektrum BAY 1808856 in DMF-d₇

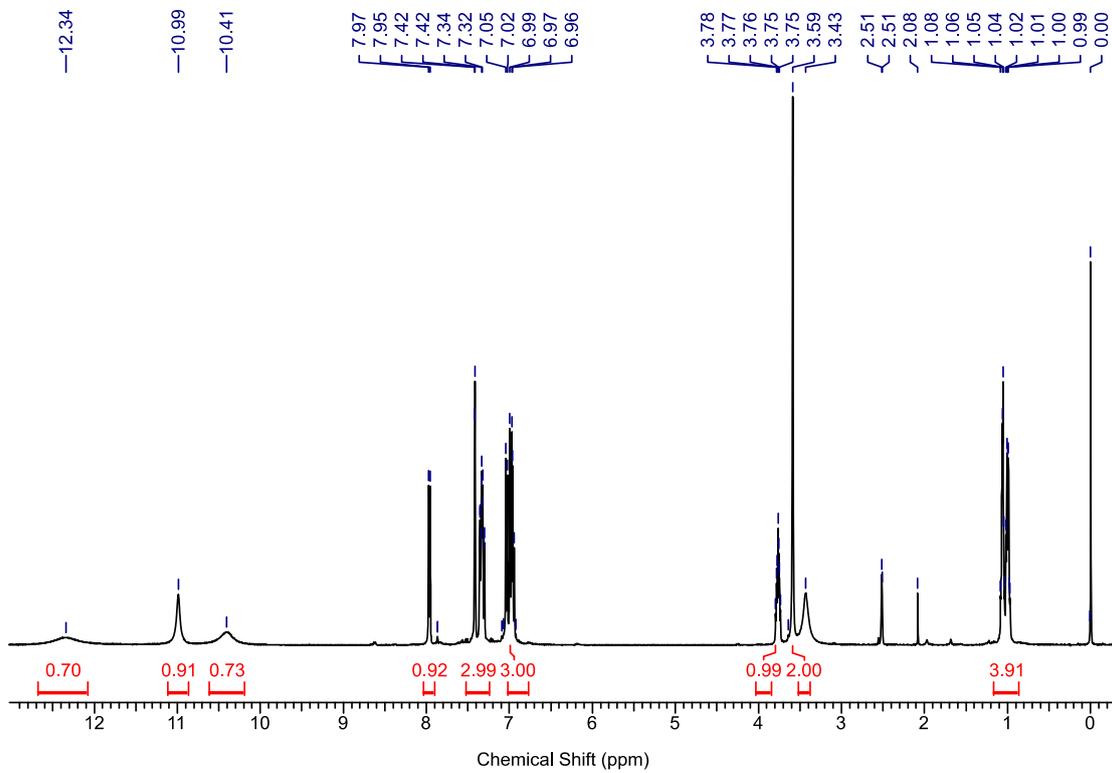


Anhang 16: CH-Coesy Spektrum BAY 1808856 in DMF-d₇

8 Anhang

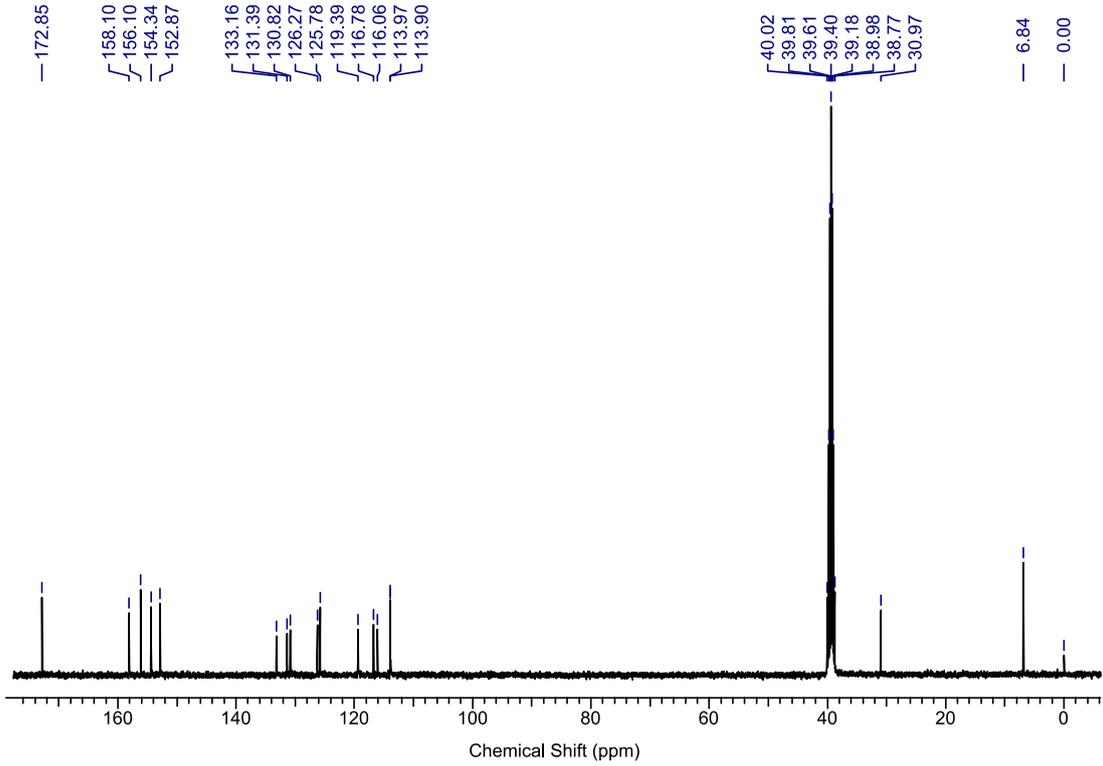


Anhang 17: CH-long range Spektrum BAY 1808856 in DMF-d₇

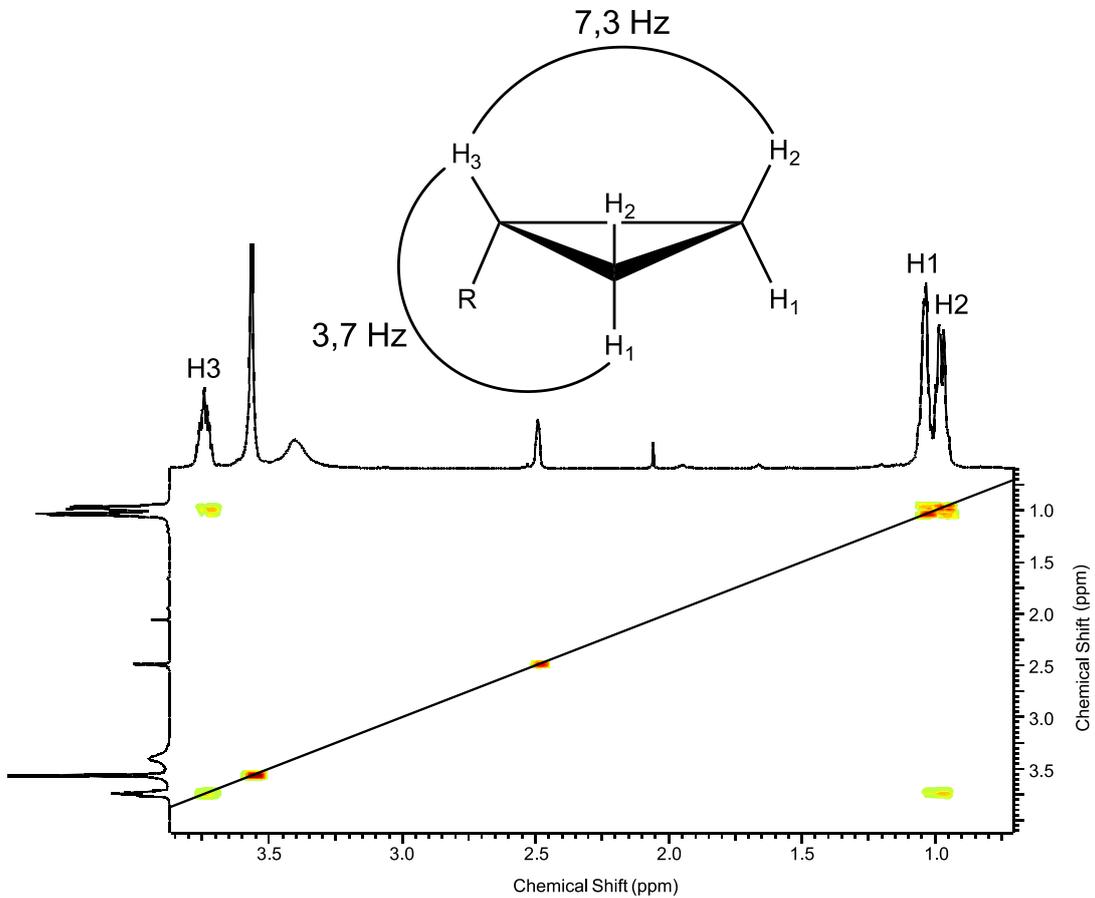


Anhang 18: ¹H-NMR Spektrum BAY 2271442 in DMSO-d₆

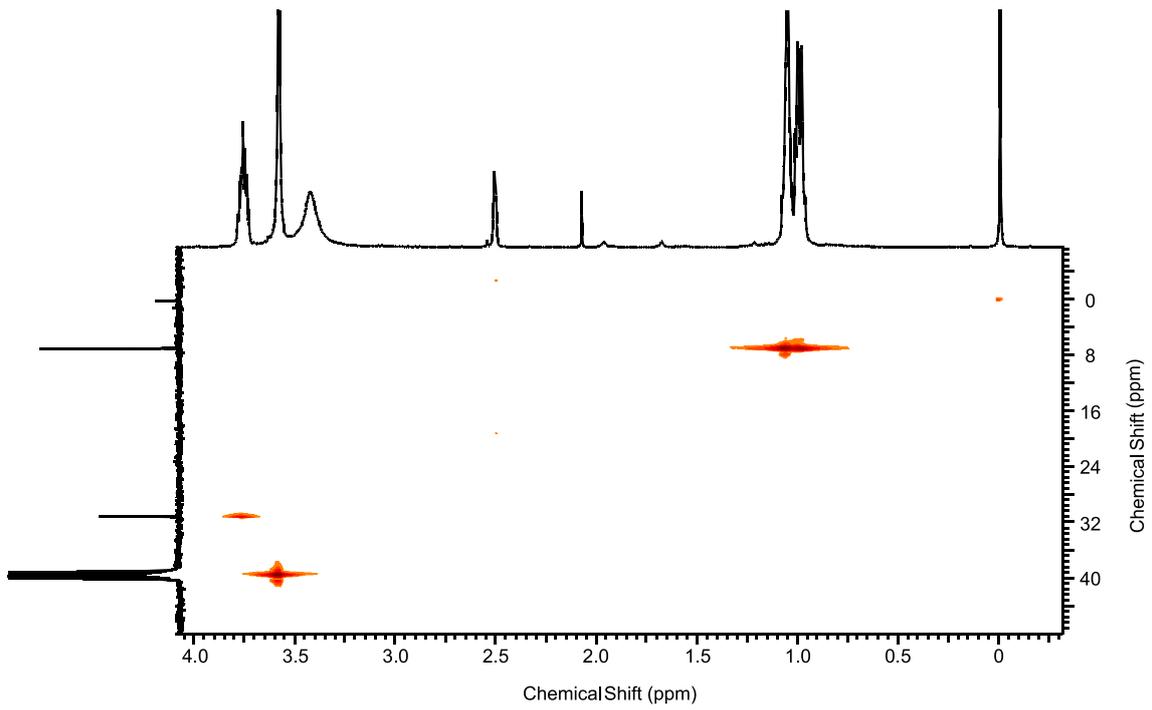
8 Anhang



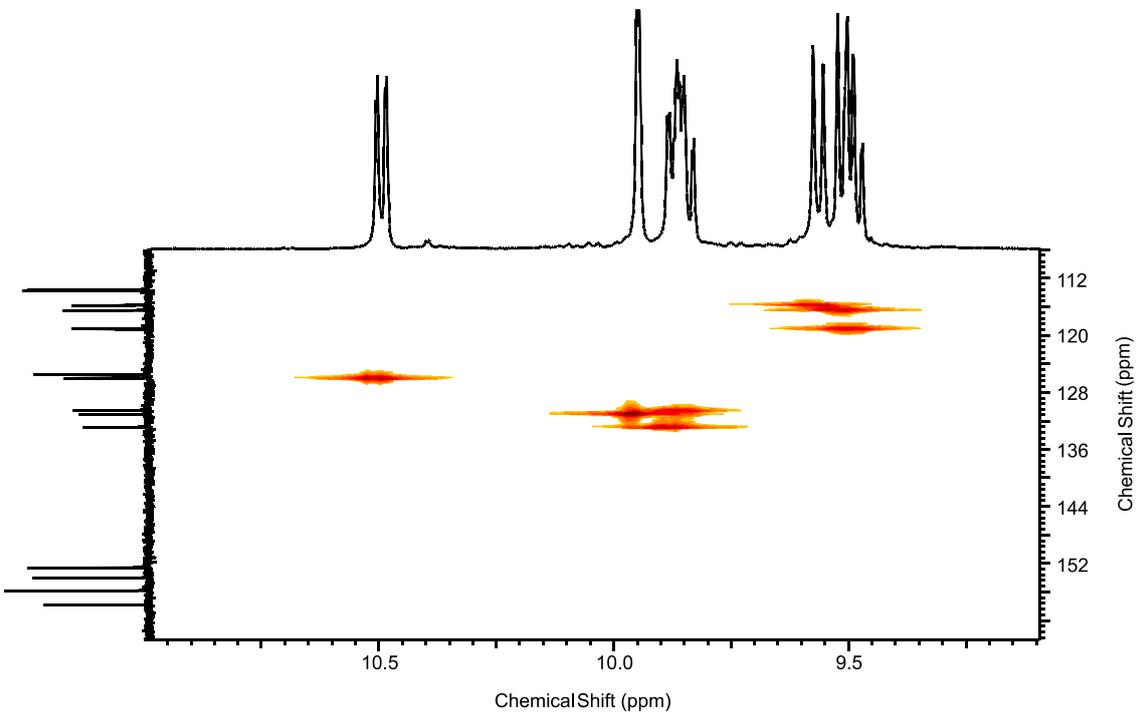
Anhang 19: ^{13}C -NMR Spektrum BAY 2271442 in DMSO-d_6



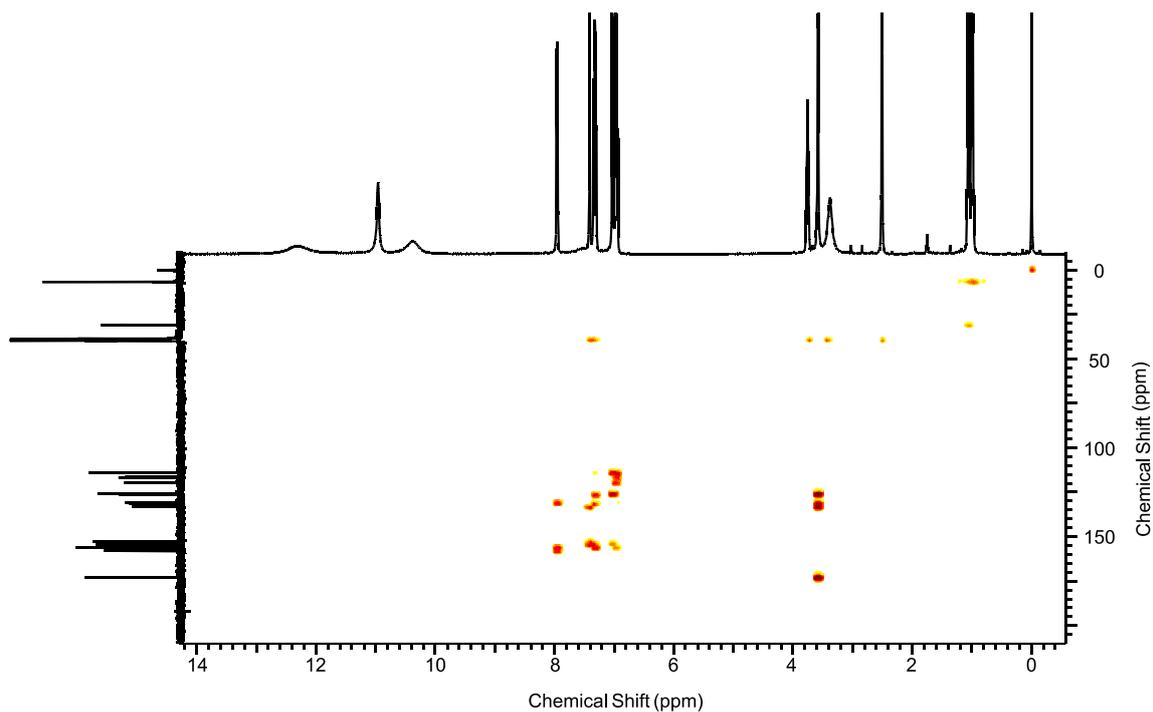
Anhang 20: HH-Coesy Spektrum (Hochfeldbereich) BAY 2271442 in DMSO-d_6



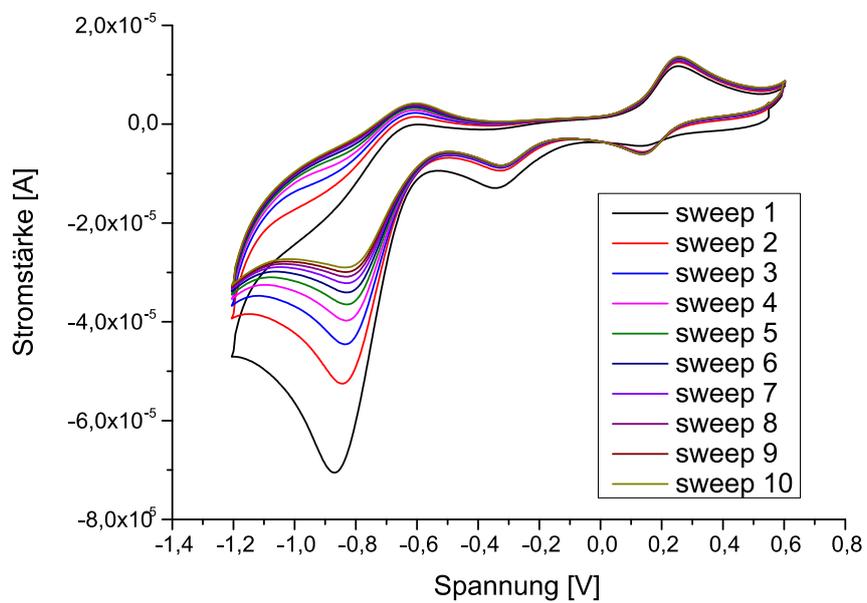
Anhang 21: CH-Coesy Spektrum (Hochfeldbereich) BAY 2271442 in DMSO-d₆



Anhang 22: CH-Coesy Spektrum (Aromatenbereich) BAY 2271442 in DMSO-d₆

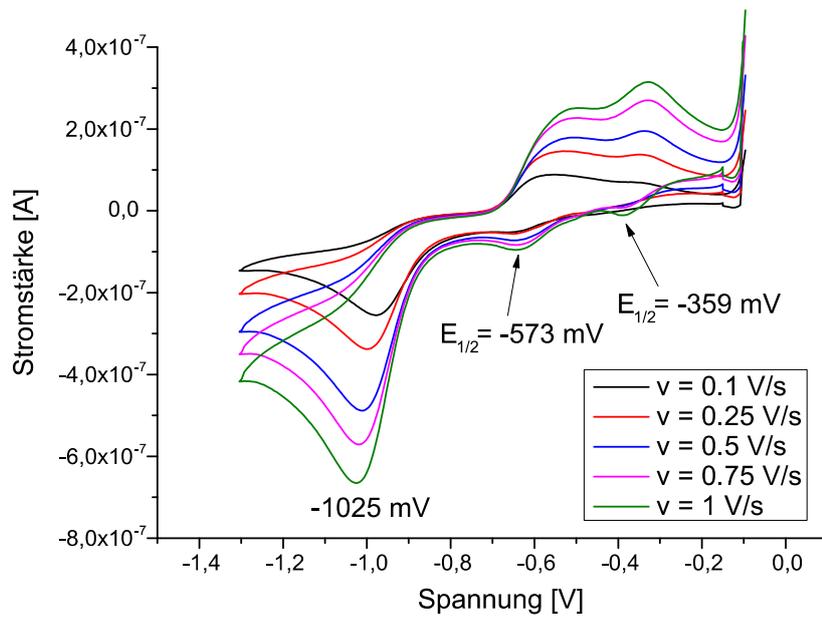
Anhang 23: CH-long range Spektrum BAY 2271442 in DMSO-d₆

8.2 Cyclovoltammogramme

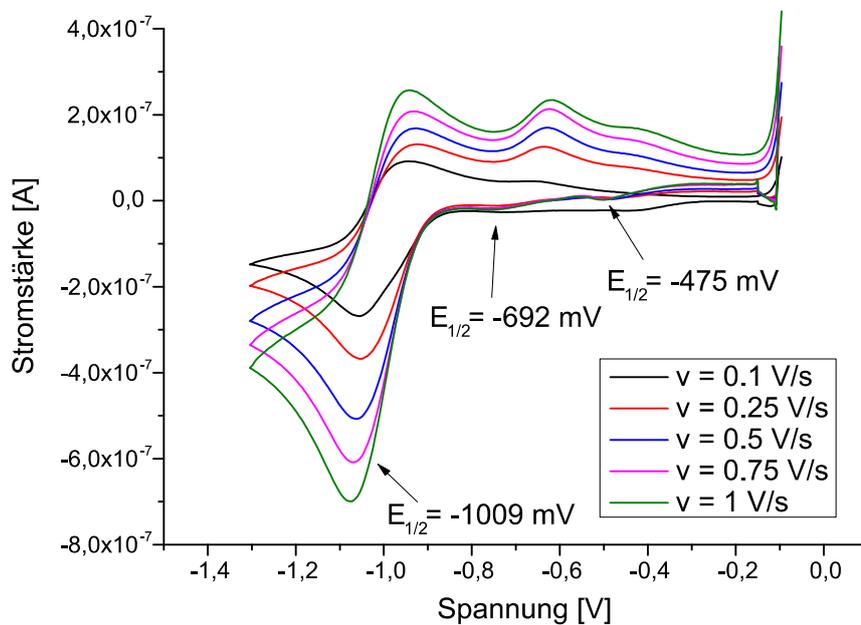


Anhang 24: 10 sweeps des Liganden BAY 1675682 mit Fe(III); [Fe] = 1.5 mM; [Ligand] = 4.5 mM;
pH = 3; $x_{\text{DMSO}} = 0.44$; $v = 0.5$ V/s

8 Anhang

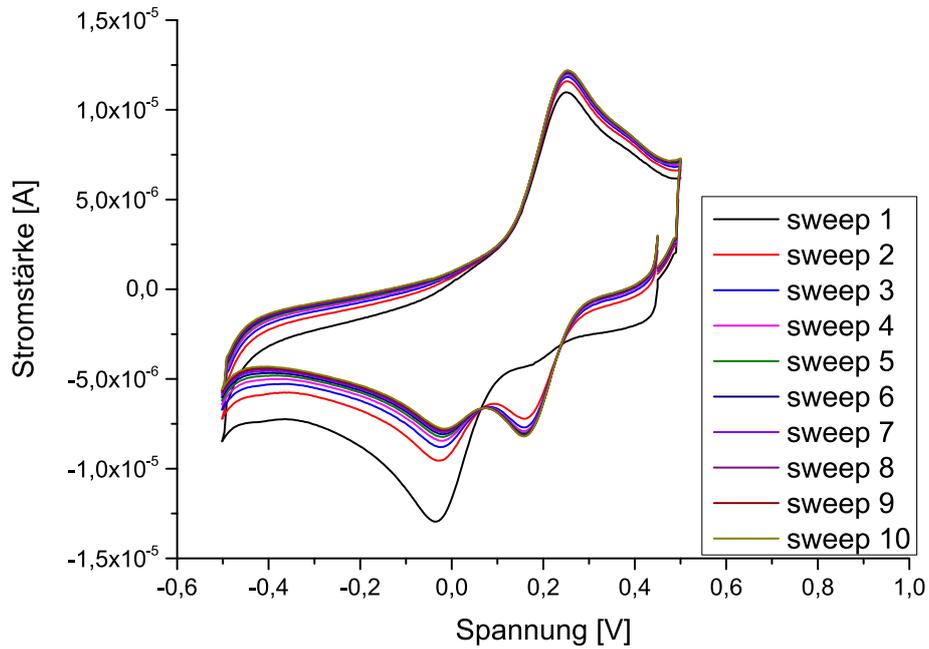


Anhang 25: Cyclovoltammogramm des Liganden BAY 1675682 mit Fe(III); [Fe] = 1.5 mM;
[Ligand] = 4.5 mM; pH = 7.4; $x_{\text{DMSO}} = 0.44$

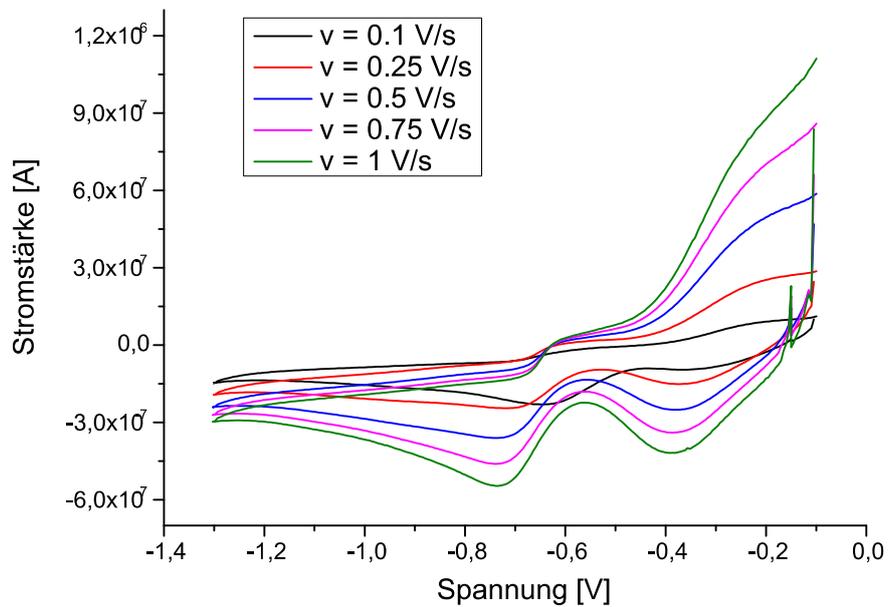


Anhang 26: Cyclovoltammogramm des Liganden BAY 1675682 mit Fe(III); [Fe] = 1.5 mM;
[Ligand] = 4.5 mM; pH = 10.6; $x_{\text{DMSO}} = 0.44$

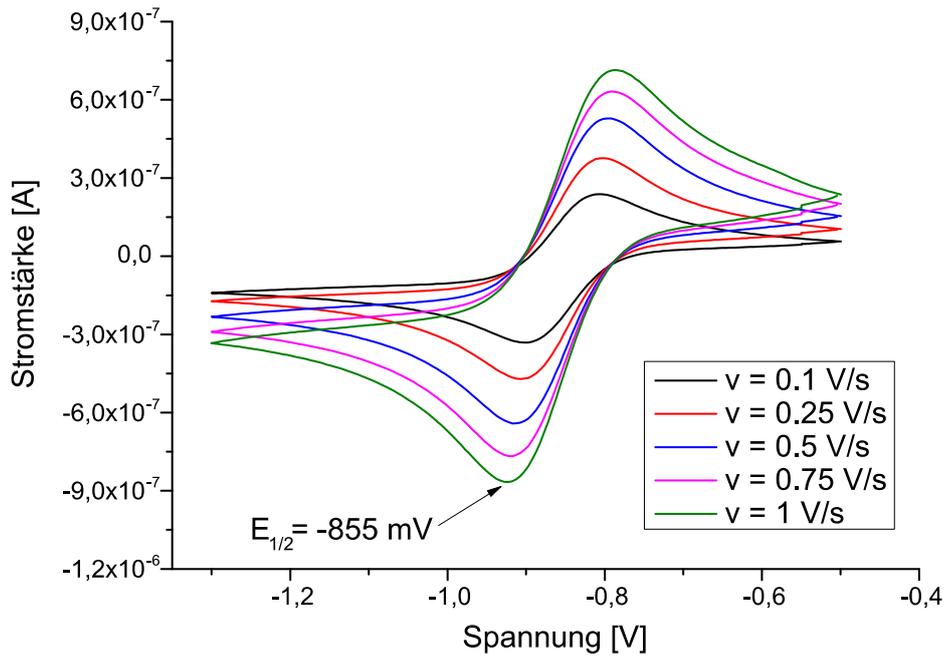
8 Anhang



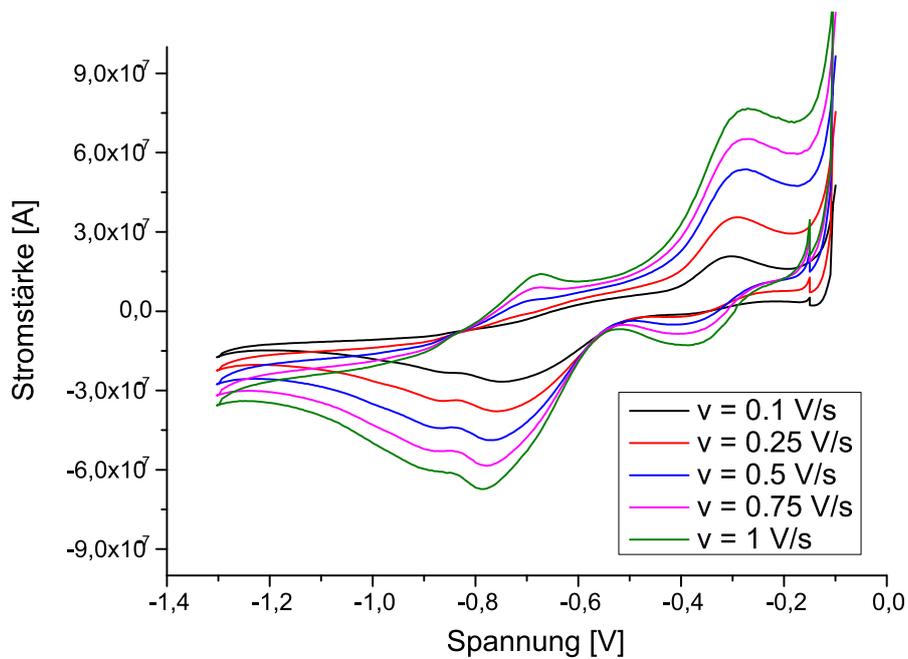
Anhang 27: 10 sweeps des Liganden BAY 1806619 mit Fe(III); [Fe] = 1.5 mM; [Ligand] = 4.5 mM;
pH = 3; $x_{\text{DMSO}} = 0.44$; $v = 1$ V/s



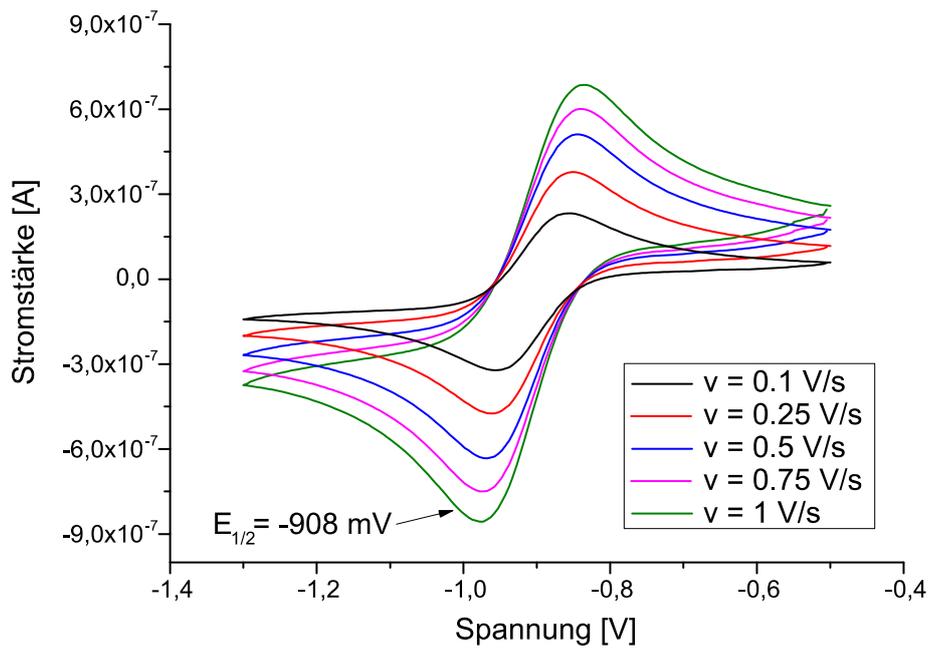
Anhang 28: Cyclovoltammogramm des Liganden BAY 1806619 mit Fe(III); [Fe] = 1.5 mM;
[Ligand] = 4.5 mM; pH = 7; $x_{\text{DMSO}} = 0.44$



Anhang 29: Cyclovoltammogramm des Liganden BAY 1806619 mit Fe(III); [Fe] = 1.5 mM; [Ligand] = 4.5 mM; pH = 12; $x_{\text{DMSO}} = 0.44$



Anhang 30: Cyclovoltammogramm des Liganden BAY 1808856 mit Fe(III); [Fe] = 1.5 mM; [Ligand] = 4.5 mM; pH = 7.3; $x_{\text{DMSO}} = 0.44$



Anhang 31: Cyclovoltammogramm des Liganden BAY 1808856 mit Fe(III); [Fe] = 1.5 mM;
[Ligand] = 4.5 mM; pH = 10; $x_{\text{DMSO}} = 0.44$

8.3 Kristallographischer Anhang

- **Kristallographische Daten BAY 1675682**

Operator	Dr. Volker Huch, Dr. Bernd Morgenstern	
Diffraktometer	Bruker APEX-II CCD	
Identifikationscode	sh3491	
Summenformel	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₄	
Formelmasse	380.40	
Temperatur	152(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Monoclinic	
Raumgruppe	C2/c	
Parameter der Einheitszelle	a = 28.049(8) Å	α = 90°
	b = 5.1641(16) Å	β = 105.744(9)°
	c = 25.333(9) Å	γ = 90°
Zellvolumen	3531.8(19) Å ³	
Z	8	
Dichte (berechnet)	1.431 Mg/m ³	
Absorptionskoeffizient	0.102 mm ⁻¹	
F(000)	1600	
Kristallgröße	0.30 x 0.06 x 0.03 mm ³	
Theta-Bereich	1.51 to 27.25°	
hkl-Bereich	-36 ≤ h ≤ 36, -5 ≤ k ≤ 6, -32 ≤ l ≤ 31	
Gemessene Reflexe	14857	
Unabhängige Reflexe	3942 [R(int) = 0.0680]	
Vollständigkeit bis theta = 27.25°	99.1 %	
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents	
max. und min. Transmission	0.9973 and 0.9699	
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F ²	
Daten / Restraints / Parameter	3942 / 75 / 256	
Güte des Fits von F ²	0.979	
R-Werte [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0523, wR2 = 0.1003	

8 Anhang

R-Werte (all data)

R1 = 0.1120, wR2 = 0.1210

Restelektronendichte/größte Lücke

0.223 and -0.262 e.Å⁻³

Tabelle 35: Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotropische Auslenkungsparameter (Å² $\times 10^3$) für sh3491.

U(eq) ist definiert als 1/3 der Spur des orthogonalisierten U^{ij} Tensors.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	1545(1)	6116(3)	4632(1)	38(1)
O(2)	2301(1)	13749(3)	2816(1)	25(1)
O(3)	454(1)	3755(3)	607(1)	43(1)
O(4)	78(1)	7525(3)	390(1)	42(1)
N(1)	1783(1)	8598(3)	3848(1)	19(1)
N(2)	1459(1)	7734(3)	2974(1)	18(1)
N(3)	1779(1)	9739(3)	2993(1)	19(1)
N(4)	866(1)	3604(3)	3292(1)	21(1)
C(1)	1466(1)	7070(4)	3494(1)	17(1)
C(2)	1969(1)	10192(4)	3526(1)	18(1)
C(3)	1177(1)	5068(4)	3674(1)	18(1)
C(4)	1229(1)	4730(4)	4236(1)	24(1)
C(5)	941(1)	2860(4)	4398(1)	29(1)
C(6)	624(1)	1385(4)	4007(1)	28(1)
C(7)	600(1)	1804(4)	3460(1)	24(1)
C(8)	2343(1)	12197(4)	3729(1)	19(1)
C(9)	2573(1)	12393(4)	4292(1)	25(1)
C(10)	2918(1)	14302(4)	4493(1)	27(1)
C(11)	3035(1)	16067(4)	4136(1)	26(1)
C(12)	2821(1)	15874(4)	3579(1)	22(1)
C(13)	2483(1)	13908(4)	3373(1)	19(1)
C(14)	1188(1)	6630(4)	2435(1)	19(1)
C(15)	653(1)	7555(4)	2263(1)	22(1)
C(16)	387(1)	6394(4)	1702(1)	23(1)
C(17)	656(1)	7116(4)	1271(1)	22(1)
C(18)	1190(1)	6150(4)	1451(1)	23(1)
C(19)	1455(1)	7324(4)	2006(1)	22(1)

8 Anhang

C(20)	372(1)	6125(4)	714(1)	22(1)
-------	--------	---------	--------	-------

Tabelle 36: Bindungslängen in [Å]

O(1)-C(4)	1.349(2)	C(9)-C(10)	1.379(3)
O(1)-H(1)	0.8400	C(9)-H(9)	0.9500
O(2)-C(13)	1.367(2)	C(10)-C(11)	1.385(3)
O(2)-H(2)	0.8400	C(10)-H(10)	0.9500
O(3)-C(20)	1.288(3)	C(11)-C(12)	1.379(3)
O(3)-H(3)	0.8400	C(11)-H(11)	0.9500
O(4)-C(20)	1.228(2)	C(12)-C(13)	1.392(3)
N(1)-C(1)	1.336(2)	C(12)-H(12)	0.9500
N(1)-C(2)	1.359(3)	C(14)-C(15)	1.522(3)
N(2)-C(1)	1.354(3)	C(14)-C(19)	1.523(3)
N(2)-N(3)	1.364(2)	C(14)-H(14)	1.0000
N(2)-C(14)	1.485(2)	C(15)-C(16)	1.536(3)
N(3)-C(2)	1.332(2)	C(15)-H(15A)	0.9900
N(4)-C(7)	1.333(3)	C(15)-H(15B)	0.9900
N(4)-C(3)	1.346(2)	C(16)-C(17)	1.532(3)
C(1)-C(3)	1.462(3)	C(16)-H(16A)	0.9900
C(2)-C(8)	1.463(3)	C(16)-H(16B)	0.9900
C(3)-C(4)	1.401(3)	C(17)-C(20)	1.509(3)
C(4)-C(5)	1.391(3)	C(17)-C(18)	1.528(3)
C(5)-C(6)	1.369(3)	C(17)-H(17)	1.0000
C(5)-H(5)	0.9500	C(18)-C(19)	1.526(3)
C(6)-C(7)	1.388(3)	C(18)-H(18A)	0.9900
C(6)-H(6)	0.9500	C(18)-H(18B)	0.9900
C(7)-H(7)	0.9500	C(19)-H(19A)	0.9900
C(8)-C(13)	1.393(3)	C(19)-H(19B)	0.9900
C(8)-C(9)	1.400(3)		

8 Anhang

Tabelle 37: Bindungswinkel in [°]

C(4)-O(1)-H(1)	109.5	C(12)-C(11)-C(10)	120.4(2)
C(13)-O(2)-H(2)	109.5	C(12)-C(11)-H(11)	119.8
C(20)-O(3)-H(3)	109.5	C(10)-C(11)-H(11)	119.8
C(1)-N(1)-C(2)	104.35(17)	C(11)-C(12)-C(13)	120.0(2)
C(1)-N(2)-N(3)	108.83(15)	C(11)-C(12)-H(12)	120.0
C(1)-N(2)-C(14)	131.78(17)	C(13)-C(12)-H(12)	120.0
N(3)-N(2)-C(14)	119.35(16)	O(2)-C(13)-C(12)	117.20(19)
C(2)-N(3)-N(2)	104.25(16)	O(2)-C(13)-C(8)	122.57(18)
C(7)-N(4)-C(3)	118.09(18)	C(12)-C(13)-C(8)	120.23(19)
N(1)-C(1)-N(2)	109.64(18)	N(2)-C(14)-C(15)	111.21(17)
N(1)-C(1)-C(3)	122.11(18)	N(2)-C(14)-C(19)	109.84(16)
N(2)-C(1)-C(3)	128.23(18)	C(15)-C(14)-C(19)	111.07(17)
N(3)-C(2)-N(1)	112.92(18)	N(2)-C(14)-H(14)	108.2
N(3)-C(2)-C(8)	122.11(19)	C(15)-C(14)-H(14)	108.2
N(1)-C(2)-C(8)	124.96(17)	C(19)-C(14)-H(14)	108.2
N(4)-C(3)-C(4)	122.04(19)	C(14)-C(15)-C(16)	109.65(17)
N(4)-C(3)-C(1)	118.51(18)	C(14)-C(15)-H(15A)	109.7
C(4)-C(3)-C(1)	119.45(18)	C(16)-C(15)-H(15A)	109.7
O(1)-C(4)-C(5)	117.7(2)	C(14)-C(15)-H(15B)	109.7
O(1)-C(4)-C(3)	123.74(19)	C(16)-C(15)-H(15B)	109.7
C(5)-C(4)-C(3)	118.52(19)	H(15A)-C(15)-H(15B)	108.2
C(6)-C(5)-C(4)	119.2(2)	C(17)-C(16)-C(15)	110.84(17)
C(6)-C(5)-H(5)	120.4	C(17)-C(16)-H(16A)	109.5
C(4)-C(5)-H(5)	120.4	C(15)-C(16)-H(16A)	109.5
C(5)-C(6)-C(7)	118.9(2)	C(17)-C(16)-H(16B)	109.5
C(5)-C(6)-H(6)	120.5	C(15)-C(16)-H(16B)	109.5
C(7)-C(6)-H(6)	120.5	H(16A)-C(16)-H(16B)	108.1
N(4)-C(7)-C(6)	123.25(19)	C(20)-C(17)-C(18)	113.23(18)
N(4)-C(7)-H(7)	118.4	C(20)-C(17)-C(16)	110.34(18)
C(6)-C(7)-H(7)	118.4	C(18)-C(17)-C(16)	109.93(17)
C(13)-C(8)-C(9)	118.71(19)	C(20)-C(17)-H(17)	107.7
C(13)-C(8)-C(2)	121.50(18)	C(18)-C(17)-H(17)	107.7
C(9)-C(8)-C(2)	119.78(19)	C(16)-C(17)-H(17)	107.7

8 Anhang

C(10)-C(9)-C(8)	120.8(2)	C(19)-C(18)-C(17)	109.76(18)
C(10)-C(9)-H(9)	119.6	C(19)-C(18)-H(18A)	109.7
C(8)-C(9)-H(9)	119.6	C(17)-C(18)-H(18A)	109.7
C(9)-C(10)-C(11)	119.7(2)	C(19)-C(18)-H(18B)	109.7
C(9)-C(10)-H(10)	120.1	C(17)-C(18)-H(18B)	109.7
C(11)-C(10)-H(10)	120.1	H(18A)-C(18)-H(18B)	108.2
C(14)-C(19)-C(18)	110.74(17)	H(19A)-C(19)-H(19B)	108.1
C(14)-C(19)-H(19A)	109.5	O(4)-C(20)-O(3)	123.11(19)
C(18)-C(19)-H(19A)	109.5	O(4)-C(20)-C(17)	120.9(2)
C(14)-C(19)-H(19B)	109.5	O(3)-C(20)-C(17)	116.02(18)
C(18)-C(19)-H(19B)	109.5		

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

• Kristallographische Daten BAY 1806619

Operator	Dr. Volker Huch, Dr. Bernd Morgenstern	
Diffraktometer	Bruker APEX-II CCD	
Identifikationscode	sh3522	
Summenformel	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₅	
Formelmasse	398.42	
Temperatur	133(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Monoclinic	
Raumgruppe	P2(1)/c	
Parameter der Einheitszelle	a = 5.6495(3) Å	α = 90°.
	b = 22.6185(11) Å	β = 91.929(3)°.
	c = 15.4053(7) Å	γ = 90°.
Zellvolumen	1967.42(17) Å ³	
Z	4	
Dichte (berechnet)	1.345 Mg/m ³	
Absorptionskoeffizient	0.099 mm ⁻¹	
F(000)	840	

8 Anhang

Kristallgröße	1.15 x 0.06 x 0.06 mm ³
Theta-Bereich	1.60 to 26.43°
hkl-Bereich	-5<=h<=7, -27<=k<=28, -19<=l<=19
Gemessene Reflexe	13657
Unabhängige Reflexe	4003 [R(int) = 0.0491]
Vollständigkeit bis theta = 26.43°	99.0 %
Absorptionskorrektur	multi-scan
max. und min. Transmission	0.9943 and 0.8952
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F ²
Daten / Restraints / Parameter	4003 / 5 / 274
Güte des Fits von F ²	1.031
R-Werte [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0473, wR2 = 0.0983
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.0902, wR2 = 0.1141
Restelektronendichte/größte Lücke	0.262 and -0.215 e.Å ⁻³

Tabelle 38: Atomkoordinaten (x 10⁴) und äquivalente isotropische Auslenkungsparameter (Å²x 10³) für sh3522. U(eq) ist definiert als 1/3 der Spur des orthogonalisierten U^{ij} Tensors.

	x	y	z	U(eq)
N(1)	4934(3)	4506(1)	6958(1)	18(1)
N(2)	6514(3)	4870(1)	6574(1)	21(1)
N(3)	4705(3)	5353(1)	7635(1)	18(1)
N(4)	-1196(3)	4825(1)	9019(1)	26(1)
O(1)	3970(2)	3662(1)	8470(1)	25(1)
O(2)	10474(3)	5325(1)	5944(1)	31(1)
O(3)	3949(3)	1925(1)	5550(1)	47(1)
O(4)	5213(3)	2255(1)	4292(1)	38(1)
O(5)	4374(3)	718(1)	5677(1)	26(1)
C(1)	3882(3)	4804(1)	7597(1)	17(1)
C(2)	6315(3)	5374(1)	6999(1)	18(1)
C(3)	2107(3)	4581(1)	8191(1)	17(1)
C(4)	424(3)	4973(1)	8442(1)	22(1)
C(5)	-1260(4)	4276(1)	9363(1)	26(1)

8 Anhang

C(6)	386(4)	3872(1)	9161(1)	25(1)
C(7)	2259(3)	4010(1)	8596(1)	21(1)
C(8)	7850(3)	5880(1)	6856(1)	19(1)
C(9)	9891(3)	5827(1)	6368(1)	21(1)
C(10)	11442(4)	6297(1)	6317(1)	26(1)
C(11)	10958(4)	6824(1)	6716(1)	31(1)
C(12)	8931(4)	6890(1)	7184(1)	30(1)
C(13)	7406(4)	6421(1)	7257(1)	25(1)
C(14)	4529(3)	3911(1)	6610(1)	19(1)
C(15)	6731(3)	3528(1)	6752(1)	22(1)
C(16)	6236(4)	2904(1)	6420(1)	23(1)
C(17)	5457(4)	2911(1)	5467(1)	21(1)
C(18)	3309(4)	3316(1)	5314(1)	25(1)
C(19)	3762(4)	3937(1)	5655(1)	24(1)
C(20)	4837(4)	2310(1)	5116(1)	25(1)

Tabelle 39: Bindungslängen [Å]

N(1)-C(1)	1.347(2)	C(8)-C(9)	1.403(3)
N(1)-N(2)	1.365(2)	C(9)-C(10)	1.380(3)
N(1)-C(14)	1.463(3)	C(10)-C(11)	1.374(3)
N(2)-C(2)	1.322(3)	C(10)-H(10)	0.9500
N(3)-C(1)	1.327(2)	C(11)-C(12)	1.382(3)
N(3)-C(2)	1.359(2)	C(11)-H(11)	0.9500
N(4)-C(4)	1.339(3)	C(12)-C(13)	1.375(3)
N(4)-C(5)	1.352(3)	C(12)-H(12)	0.9500
N(4)-H(4)	0.8800	C(13)-H(13)	0.9500
O(1)-C(7)	1.267(2)	C(14)-C(19)	1.521(3)
O(2)-C(9)	1.356(2)	C(14)-C(15)	1.526(3)
O(2)-H(20)	0.869(16)	C(14)-H(14)	1.0000
O(3)-C(20)	1.216(3)	C(15)-C(16)	1.522(3)
O(4)-C(20)	1.300(2)	C(15)-H(15A)	0.9900
O(4)-H(19)	0.891(17)	C(15)-H(15B)	0.9900
O(5)-H(21)	0.855(16)	C(16)-C(17)	1.519(3)
O(5)-H(22)	0.851(16)	C(16)-H(16A)	0.9900

8 Anhang

C(1)-C(3)	1.470(3)	C(16)-H(16B)	0.9900
C(2)-C(8)	1.457(3)	C(17)-C(20)	1.501(3)
C(3)-C(4)	1.365(3)	C(17)-C(18)	1.532(3)
C(3)-C(7)	1.436(3)	C(17)-H(17)	1.0000
C(4)-H(4A)	0.9500	C(18)-C(19)	1.519(3)
C(5)-C(6)	1.348(3)	C(18)-H(18A)	0.9900
C(5)-H(5)	0.9500	C(18)-H(18B)	0.9900
C(6)-C(7)	1.427(3)	C(19)-H(19A)	0.9900
C(6)-H(6)	0.9500	C(19)-H(19B)	0.9900
C(8)-C(13)	1.396(3)		

Tabelle 40: Bindungswinkel in [°]

C(1)-N(1)-N(2)	108.99(16)	C(13)-C(12)-H(12)	120.3
C(1)-N(1)-C(14)	131.39(16)	C(11)-C(12)-H(12)	120.3
N(2)-N(1)-C(14)	119.46(15)	C(12)-C(13)-C(8)	121.2(2)
C(2)-N(2)-N(1)	103.73(15)	C(12)-C(13)-H(13)	119.4
C(1)-N(3)-C(2)	104.04(16)	C(8)-C(13)-H(13)	119.4
C(4)-N(4)-C(5)	121.15(19)	N(1)-C(14)-C(19)	110.83(16)
C(4)-N(4)-H(4)	119.4	N(1)-C(14)-C(15)	110.68(15)
C(5)-N(4)-H(4)	119.4	C(19)-C(14)-C(15)	111.40(16)
C(9)-O(2)-H(20)	109.8(17)	N(1)-C(14)-H(14)	107.9
C(20)-O(4)-H(19)	114.3(17)	C(19)-C(14)-H(14)	107.9
H(21)-O(5)-H(22)	108(2)	C(15)-C(14)-H(14)	107.9
N(3)-C(1)-N(1)	109.81(17)	C(16)-C(15)-C(14)	109.79(16)
N(3)-C(1)-C(3)	122.65(17)	C(16)-C(15)-H(15A)	109.7
N(1)-C(1)-C(3)	127.53(18)	C(14)-C(15)-H(15A)	109.7
N(2)-C(2)-N(3)	113.42(17)	C(16)-C(15)-H(15B)	109.7
N(2)-C(2)-C(8)	122.76(17)	C(14)-C(15)-H(15B)	109.7
N(3)-C(2)-C(8)	123.54(18)	H(15A)-C(15)-H(15B)	108.2
C(4)-C(3)-C(7)	119.52(18)	C(17)-C(16)-C(15)	111.02(17)
C(4)-C(3)-C(1)	116.72(19)	C(17)-C(16)-H(16A)	109.4
C(7)-C(3)-C(1)	123.22(18)	C(15)-C(16)-H(16A)	109.4
N(4)-C(4)-C(3)	121.6(2)	C(17)-C(16)-H(16B)	109.4

8 Anhang

N(4)-C(4)-H(4A)	119.2	C(15)-C(16)-H(16B)	109.4
C(3)-C(4)-H(4A)	119.2	H(16A)-C(16)-H(16B)	108.0
C(6)-C(5)-N(4)	120.31(19)	C(20)-C(17)-C(16)	113.33(17)
C(6)-C(5)-H(5)	119.8	C(20)-C(17)-C(18)	108.15(16)
N(4)-C(5)-H(5)	119.8	C(16)-C(17)-C(18)	110.92(16)
C(5)-C(6)-C(7)	121.6(2)	C(20)-C(17)-H(17)	108.1
C(5)-C(6)-H(6)	119.2	C(16)-C(17)-H(17)	108.1
C(7)-C(6)-H(6)	119.2	C(18)-C(17)-H(17)	108.1
O(1)-C(7)-C(6)	122.9(2)	C(19)-C(18)-C(17)	112.08(16)
O(1)-C(7)-C(3)	121.80(18)	C(19)-C(18)-H(18A)	109.2
C(6)-C(7)-C(3)	115.29(19)	C(17)-C(18)-H(18A)	109.2
C(13)-C(8)-C(9)	118.35(19)	C(19)-C(18)-H(18B)	109.2
C(13)-C(8)-C(2)	120.25(18)	C(17)-C(18)-H(18B)	109.2
C(9)-C(8)-C(2)	121.25(19)	H(18A)-C(18)-H(18B)	107.9
O(2)-C(9)-C(10)	116.87(18)	C(18)-C(19)-C(14)	109.77(17)
O(2)-C(9)-C(8)	123.15(19)	C(18)-C(19)-H(19A)	109.7
C(10)-C(9)-C(8)	120.0(2)	C(14)-C(19)-H(19A)	109.7
C(11)-C(10)-C(9)	120.4(2)	C(18)-C(19)-H(19B)	109.7
C(11)-C(10)-H(10)	119.8	C(14)-C(19)-H(19B)	109.7
C(9)-C(10)-H(10)	119.8	H(19A)-C(19)-H(19B)	108.2
C(10)-C(11)-C(12)	120.5(2)	O(3)-C(20)-O(4)	123.5(2)
C(10)-C(11)-H(11)	119.7	O(3)-C(20)-C(17)	123.07(18)
C(12)-C(11)-H(11)	119.7	O(4)-C(20)-C(17)	113.27(19)
C(13)-C(12)-C(11)	119.4(2)		

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

- **Kristallographische Daten BAY 1808856**

Operator	Dr. Volker Huch, Dr. Bernd Morgenstern	
Diffraktometer	Bruker APEX-II CCD	
Identifikationscode	sh3509	
Summenformel	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₅	
Formelmasse	398.42	
Temperatur	132(2) K	
Wellenlänge	1.54178 Å	
Kristallsystem	Monoclinic	
Raumgruppe	P2(1)/c	
Parameter der Einheitszelle	a = 5.5661(4) Å	α = 90°.
	b = 23.2482(17) Å	β = 92.017(4)°.
	c = 14.9352(11) Å	γ = 90°.
Zellvolumen	1931.4(2) Å ³	
Z	4	
Dichte (berechnet)	1.370 Mg/m ³	
Absorptionskoeffizient	0.833 mm ⁻¹	
F(000)	840	
Kristallgröße	0.70 x 0.12 x 0.12 mm ³	
Theta-Bereich	3.52 to 64.58°	
hkl-Bereich	-6 ≤ h ≤ 6, -25 ≤ k ≤ 26, -16 ≤ l ≤ 17	
Gemessene Reflexe	31144	
Unabhängige Reflexe	3133 [R(int) = 0.0433]	
Vollständigkeit bis theta = 64.58°	96.0 %	
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents	
max. und min. Transmission	0.9073 and 0.5927	
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F ²	
Daten / Restraints / Parameter	3133 / 5 / 274	
Güte des Fits von F ²	1.042	
R-Werte [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0346, wR2 = 0.0854	
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.0365, wR2 = 0.0871	

8 Anhang

Restelektronendichte/größte Lücke 0.192 and -0.238 e.Å⁻³

Tabelle 41: Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotropische Auslenkungsparameter ($\text{Å}^2 \times 10^3$) für sh3509. U(eq) ist definiert als 1/3 der Spur des orthogonalisierten U_{ij} Tensors.

	x	y	z	U(eq)
N(1)	4672(2)	5327(1)	2691(1)	16(1)
N(2)	4990(2)	4497(1)	2007(1)	17(1)
N(3)	6539(2)	4857(1)	1597(1)	18(1)
N(4)	-1193(2)	4241(1)	4491(1)	23(1)
O(1)	4196(2)	3681(1)	3594(1)	24(1)
O(2)	10515(2)	5315(1)	931(1)	25(1)
O(3)	3754(2)	1996(1)	638(1)	34(1)
O(4)	5437(2)	2223(1)	-644(1)	36(1)
C(1)	3898(2)	4783(1)	2663(1)	15(1)
C(2)	6299(2)	5352(1)	2032(1)	16(1)
C(3)	2126(2)	4561(1)	3283(1)	17(1)
C(4)	2397(3)	4016(1)	3720(1)	18(1)
C(5)	568(3)	3876(1)	4319(1)	22(1)
C(6)	-1398(3)	4764(1)	4116(1)	23(1)
C(7)	266(3)	4926(1)	3508(1)	20(1)
C(8)	7824(2)	5851(1)	1874(1)	16(1)
C(9)	9902(3)	5803(1)	1367(1)	18(1)
C(10)	11460(3)	6268(1)	1313(1)	22(1)
C(11)	10960(3)	6783(1)	1729(1)	25(1)
C(12)	8891(3)	6841(1)	2211(1)	26(1)
C(13)	7354(3)	6378(1)	2287(1)	21(1)
C(14)	4613(3)	3911(1)	1663(1)	17(1)
C(15)	3749(3)	3928(1)	684(1)	21(1)
C(16)	3297(3)	3315(1)	347(1)	22(1)
C(17)	5512(3)	2929(1)	494(1)	20(1)
C(18)	6395(3)	2938(1)	1474(1)	22(1)
C(19)	6891(3)	3552(1)	1790(1)	20(1)
C(20)	4850(3)	2332(1)	170(1)	22(1)

8 Anhang

O(5)	5342(2)	4111(1)	5657(1)	27(1)
------	---------	---------	---------	-------

Tabelle 42: Bindungslängen [Å]

N(1)-C(1)	1.3350(18)	C(10)-C(11)	1.383(2)
N(1)-C(2)	1.3613(18)	C(10)-H(10)	0.9500
N(2)-C(1)	1.3465(18)	C(11)-C(12)	1.386(2)
N(2)-N(3)	1.3621(16)	C(11)-H(11)	0.9500
N(2)-C(14)	1.4696(17)	C(12)-C(13)	1.381(2)
N(3)-C(2)	1.3302(18)	C(12)-H(12)	0.9500
N(4)-C(5)	1.329(2)	C(13)-H(13)	0.9500
N(4)-C(6)	1.343(2)	C(14)-C(15)	1.5239(19)
N(4)-H(4)	0.8800	C(14)-C(19)	1.524(2)
O(1)-C(4)	1.2866(17)	C(14)-H(14)	1.0000
O(2)-C(9)	1.3579(17)	C(15)-C(16)	1.5292(19)
O(2)-H(19)	0.845(14)	C(15)-H(15A)	0.9900
O(3)-C(20)	1.2251(18)	C(15)-H(15B)	0.9900
O(4)-C(20)	1.2950(18)	C(16)-C(17)	1.534(2)
O(4)-H(20)	0.916(15)	C(16)-H(16A)	0.9900
C(1)-C(3)	1.4700(19)	C(16)-H(16B)	0.9900
C(2)-C(8)	1.4627(19)	C(17)-C(20)	1.511(2)
C(3)-C(7)	1.390(2)	C(17)-C(18)	1.527(2)
C(3)-C(4)	1.431(2)	C(17)-H(17)	1.0000
C(4)-C(5)	1.417(2)	C(18)-C(19)	1.527(2)
C(5)-H(5)	0.9500	C(18)-H(18A)	0.9900
C(6)-C(7)	1.372(2)	C(18)-H(18B)	0.9900
C(6)-H(6)	0.9500	C(19)-H(19A)	0.9900
C(7)-H(7)	0.9500	C(19)-H(19B)	0.9900
C(8)-C(13)	1.401(2)	O(5)-H(22)	0.909(15)
C(8)-C(9)	1.409(2)	O(5)-H(21)	0.913(14)
C(9)-C(10)	1.389(2)		

8 Anhang

Tabelle 43: Bindungswinkel [°]

C(1)-N(1)-C(2)	103.90(11)	C(11)-C(12)-H(12)	120.1
C(1)-N(2)-N(3)	109.49(11)	C(12)-C(13)-C(8)	121.24(14)
C(1)-N(2)-C(14)	130.57(11)	C(12)-C(13)-H(13)	119.4
N(3)-N(2)-C(14)	119.75(11)	C(8)-C(13)-H(13)	119.4
C(2)-N(3)-N(2)	103.55(11)	N(2)-C(14)-C(15)	110.43(11)
C(5)-N(4)-C(6)	123.44(13)	N(2)-C(14)-C(19)	110.88(11)
C(5)-N(4)-H(4)	118.3	C(15)-C(14)-C(19)	111.53(11)
C(6)-N(4)-H(4)	118.3	N(2)-C(14)-H(14)	108.0
C(9)-O(2)-H(19)	108.8(13)	C(15)-C(14)-H(14)	108.0
C(20)-O(4)-H(20)	115.3(13)	C(19)-C(14)-H(14)	108.0
N(1)-C(1)-N(2)	109.64(12)	C(14)-C(15)-C(16)	109.57(11)
N(1)-C(1)-C(3)	122.49(12)	C(14)-C(15)-H(15A)	109.8
N(2)-C(1)-C(3)	127.87(12)	C(16)-C(15)-H(15A)	109.8
N(3)-C(2)-N(1)	113.41(12)	C(14)-C(15)-H(15B)	109.8
N(3)-C(2)-C(8)	122.59(12)	C(16)-C(15)-H(15B)	109.8
N(1)-C(2)-C(8)	123.71(12)	H(15A)-C(15)-H(15B)	108.2
C(7)-C(3)-C(4)	119.90(13)	C(15)-C(16)-C(17)	112.05(12)
C(7)-C(3)-C(1)	117.32(13)	C(15)-C(16)-H(16A)	109.2
C(4)-C(3)-C(1)	122.46(12)	C(17)-C(16)-H(16A)	109.2
O(1)-C(4)-C(5)	122.24(13)	C(15)-C(16)-H(16B)	109.2
O(1)-C(4)-C(3)	122.58(12)	C(17)-C(16)-H(16B)	109.2
C(5)-C(4)-C(3)	115.16(13)	H(16A)-C(16)-H(16B)	107.9
N(4)-C(5)-C(4)	121.77(13)	C(20)-C(17)-C(18)	112.66(12)
N(4)-C(5)-H(5)	119.1	C(20)-C(17)-C(16)	107.76(12)
C(4)-C(5)-H(5)	119.1	C(18)-C(17)-C(16)	111.09(12)
N(4)-C(6)-C(7)	118.40(14)	C(20)-C(17)-H(17)	108.4
N(4)-C(6)-H(6)	120.8	C(18)-C(17)-H(17)	108.4
C(7)-C(6)-H(6)	120.8	C(16)-C(17)-H(17)	108.4
C(6)-C(7)-C(3)	121.19(14)	C(19)-C(18)-C(17)	110.93(12)
C(6)-C(7)-H(7)	119.4	C(19)-C(18)-H(18A)	109.5
C(3)-C(7)-H(7)	119.4	C(17)-C(18)-H(18A)	109.5
C(13)-C(8)-C(9)	118.42(13)	C(19)-C(18)-H(18B)	109.5

8 Anhang

C(13)-C(8)-C(2)	120.31(13)	C(17)-C(18)-H(18B)	109.5
C(9)-C(8)-C(2)	121.06(12)	H(18A)-C(18)-H(18B)	108.0
O(2)-C(9)-C(10)	116.96(13)	C(14)-C(19)-C(18)	109.47(12)
O(2)-C(9)-C(8)	123.32(13)	C(14)-C(19)-H(19A)	109.8
C(10)-C(9)-C(8)	119.71(13)	C(18)-C(19)-H(19A)	109.8
C(11)-C(10)-C(9)	120.76(14)	C(14)-C(19)-H(19B)	109.8
C(11)-C(10)-H(10)	119.6	C(18)-C(19)-H(19B)	109.8
C(9)-C(10)-H(10)	119.6	H(19A)-C(19)-H(19B)	108.2
C(10)-C(11)-C(12)	120.08(14)	O(3)-C(20)-O(4)	123.88(14)
C(10)-C(11)-H(11)	120.0	O(3)-C(20)-C(17)	121.61(13)
C(12)-C(11)-H(11)	120.0	O(4)-C(20)-C(17)	114.43(12)
C(13)-C(12)-C(11)	119.74(14)	H(22)-O(5)-H(21)	104.4(16)
C(13)-C(12)-H(12)	120.1		

• Kristallographische Daten BAY 2271442

Operator	Dr. Volker Huch, Dr. Bernd Morgenstern	
Diffraktometer	Bruker APEX-II CCD	
Identifikationscode	sh3797	
Summenformel	C ₁₉ H ₁₈ N ₃ O _{4.50}	
Formelmasse	360.36	
Temperatur	152(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Monoclinic	
Raumgruppe	P2 ₁ /c	
Parameter der Einheitszelle	a = 8.0410(16) Å	α = 90°.
	b = 16.812(4) Å	β = 91.832(12)°.
	c = 24.462(6) Å	γ = 90°.
Zellvolumen	3305.4(13) Å ³	
Z	8	
Dichte (berechnet)	1.448 Mg/m ³	
Absorptionskoeffizient	0.105 mm ⁻¹	
F(000)	1512	

8 Anhang

Kristallgröße	0.435 x 0.070 x 0.022 mm ³
Theta-Bereich	1.470 to 26.492°.
hkl-Bereich	-9<=h<=10, -20<=k<=21, -30<=l<=30
Gemessene Reflexe	47969
Unabhängige Reflexe	6797 [R(int) = 0.2913]
Vollständigkeit bis theta = 25.242°	100.0 %
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents
max. und min. Transmission	0.7454 and 0.6661
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F ²
Daten / Restraints / Parameter	6797 / 2 / 493
Güte des Fits von F ²	0.955
R-Werte [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0849, wR2 = 0.1351
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.2850, wR2 = 0.1994
Extinktionskoeffizient	n/a
Restelektronendichte/größte Lücke	0.307 and -0.283 e.Å ⁻³

Tabelle 44: Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotropische Auslenkungsparameter ($\text{Å}^2 \times 10^3$) für sh3797. U(eq) ist definiert als 1/3 der Spur des orthogonalisierten U^{ij} Tensors.

	x	y	z	U(eq)
N(1)	3740(5)	6887(3)	2694(2)	28(1)
N(2)	2630(5)	5661(3)	2610(2)	28(1)
N(3)	3471(5)	5735(3)	3108(2)	28(1)
O(1)	675(4)	5280(2)	1769(2)	35(1)
O(2)	5776(4)	7981(2)	3096(2)	32(1)
O(3)	8364(5)	6325(2)	5545(2)	43(1)
O(4)	7316(5)	5243(3)	5125(2)	44(1)
C(1)	2846(6)	6370(3)	2372(2)	25(1)
C(2)	4107(6)	6483(3)	3155(2)	26(1)
C(3)	2143(6)	6544(3)	1837(2)	25(1)
C(4)	2523(6)	7257(3)	1572(2)	30(2)
C(5)	1824(7)	7449(4)	1065(2)	37(2)
C(6)	722(7)	6921(4)	815(2)	35(2)

8 Anhang

C(7)	374(6)	6198(3)	1053(2)	32(2)
C(8)	1077(6)	6007(3)	1559(2)	27(1)
C(9)	4974(6)	6833(3)	3628(2)	27(1)
C(10)	4987(6)	6478(3)	4148(2)	29(1)
C(11)	5750(6)	6827(3)	4600(2)	31(2)
C(12)	6573(6)	7551(3)	4534(3)	31(2)
C(13)	6581(6)	7917(4)	4030(3)	32(2)
C(14)	5766(6)	7574(3)	3577(3)	29(2)
C(15)	3609(6)	5045(3)	3456(2)	32(2)
C(16)	4119(6)	4284(3)	3195(2)	39(2)
C(17)	5312(6)	4720(3)	3570(2)	41(2)
C(18)	5660(6)	6424(3)	5154(2)	33(2)
C(19)	7178(7)	5934(4)	5273(2)	32(2)
N(4)	8326(5)	6478(3)	2662(2)	28(1)
N(5)	8096(5)	7460(3)	2036(2)	29(1)
N(6)	9022(5)	7718(3)	2489(2)	26(1)
O(5)	6686(5)	7179(3)	1050(2)	39(1)
O(6)	9206(5)	5744(2)	3537(2)	34(1)
O(7)	12120(4)	9711(2)	4906(2)	37(1)
O(8)	9691(4)	9156(2)	4636(2)	36(1)
C(20)	7719(6)	6716(3)	2162(2)	26(1)
C(21)	9122(6)	7128(3)	2863(2)	27(1)
C(22)	6729(6)	6201(3)	1784(2)	24(1)
C(23)	6247(6)	5452(3)	1951(2)	30(2)
C(24)	5310(6)	4963(3)	1613(2)	30(2)
C(25)	4868(7)	5210(4)	1091(3)	39(2)
C(26)	5346(6)	5956(4)	912(2)	34(2)
C(27)	6266(6)	6451(3)	1256(2)	28(1)
C(28)	9882(6)	7131(3)	3411(2)	25(1)
C(29)	10655(6)	7812(3)	3653(2)	31(2)
C(30)	11366(6)	7800(3)	4173(2)	26(1)
C(31)	11321(6)	7107(4)	4472(2)	31(2)
C(32)	10593(6)	6424(4)	4258(2)	32(2)
C(33)	9887(6)	6440(3)	3732(2)	26(1)

8 Anhang

C(34)	9444(6)	8546(3)	2529(2)	30(1)
C(35)	10095(6)	8949(3)	2036(2)	36(2)
C(36)	11241(6)	8783(4)	2518(2)	39(2)
C(37)	12258(6)	8530(3)	4403(2)	36(2)
C(38)	11209(7)	9160(3)	4653(2)	32(2)
O(9)	8878(5)	4471(3)	4294(2)	39(1)

Tabelle 45: Bindungslängen [Å]

N(1)-C(2)	1.341(6)	C(13)-H(13)	0.9500
N(1)-C(1)	1.363(6)	C(15)-C(17)	1.493(7)
N(2)-C(1)	1.341(6)	C(15)-C(16)	1.493(7)
N(2)-N(3)	1.378(6)	C(15)-H(15)	1.0000
N(3)-C(2)	1.362(6)	C(16)-C(17)	1.497(7)
N(3)-C(15)	1.441(6)	C(16)-H(16A)	0.9900
O(1)-C(8)	1.370(6)	C(16)-H(16B)	0.9900
O(1)-H(1)	0.8400	C(17)-H(17A)	0.9900
O(2)-C(14)	1.362(6)	C(17)-H(17B)	0.9900
O(2)-H(2)	0.8400	O(6)-H(6A)	0.8400
O(3)-C(19)	1.320(6)	O(7)-C(38)	1.322(6)
O(3)-H(3)	0.8400	O(7)-H(7A)	0.8400
O(4)-C(19)	1.223(6)	O(8)-C(38)	1.220(6)
C(1)-C(3)	1.440(7)	C(20)-C(22)	1.481(7)
C(2)-C(9)	1.455(7)	C(21)-C(28)	1.457(7)
C(3)-C(4)	1.400(7)	C(22)-C(23)	1.383(7)
C(3)-C(8)	1.405(7)	C(22)-C(27)	1.396(7)
C(4)-C(5)	1.384(7)	C(23)-C(24)	1.375(7)
C(4)-H(4)	0.9500	C(23)-H(23)	0.9500
C(5)-C(6)	1.383(7)	C(24)-C(25)	1.379(8)
C(5)-H(5)	0.9500	C(24)-H(24)	0.9500
C(6)-C(7)	1.382(7)	C(25)-C(26)	1.385(7)
C(6)-H(6)	0.9500	C(25)-H(25)	0.9500
C(7)-C(8)	1.380(7)	C(26)-C(27)	1.382(7)
C(7)-H(7)	0.9500	C(26)-H(26)	0.9500

8 Anhang

C(9)-C(10)	1.404(7)	C(28)-C(33)	1.401(7)
C(9)-C(14)	1.407(7)	C(28)-C(29)	1.423(7)
C(10)-C(11)	1.379(7)	C(29)-C(30)	1.377(7)
C(10)-H(10)	0.9500	C(29)-H(29)	0.9500
C(11)-C(12)	1.399(7)	C(30)-C(31)	1.378(7)
C(11)-C(18)	1.519(7)	C(30)-C(37)	1.521(7)
C(12)-C(13)	1.379(7)	C(31)-C(32)	1.385(7)
C(12)-H(12)	0.9500	C(31)-H(31)	0.9500
C(13)-C(14)	1.394(7)	C(32)-C(33)	1.390(7)
C(18)-C(19)	1.494(7)	C(32)-H(32)	0.9500
C(18)-H(18A)	0.9900	C(34)-C(35)	1.494(7)
C(18)-H(18B)	0.9900	C(34)-C(36)	1.499(7)
N(4)-C(21)	1.351(6)	C(34)-H(34)	1.0000
N(4)-C(20)	1.362(6)	C(35)-C(36)	1.500(7)
N(5)-C(20)	1.327(6)	C(35)-H(35A)	0.9900
N(5)-N(6)	1.384(6)	C(35)-H(35B)	0.9900
N(6)-C(21)	1.350(7)	C(36)-H(36A)	0.9900
N(6)-C(34)	1.437(6)	C(36)-H(36B)	0.9900
O(5)-C(27)	1.370(6)	C(37)-C(38)	1.498(7)
O(5)-H(5A)	0.8400	C(37)-H(37A)	0.9900
O(6)-C(33)	1.371(6)	C(37)-H(37B)	0.9900
O(9)-H(9A)	0.85(2)	O(9)-H(9B)	0.86(2)

Tabelle 46: Bindungswinkel [°]

C(2)-N(1)-C(1)	105.2(5)	C(33)-O(6)-H(6A)	109.5
C(1)-N(2)-N(3)	103.7(4)	C(38)-O(7)-H(7A)	109.5
C(2)-N(3)-N(2)	109.4(4)	N(5)-C(20)-N(4)	114.0(5)
C(2)-N(3)-C(15)	132.1(5)	N(5)-C(20)-C(22)	121.9(5)
N(2)-N(3)-C(15)	118.4(4)	N(4)-C(20)-C(22)	124.0(5)
C(8)-O(1)-H(1)	109.5	N(6)-C(21)-N(4)	109.3(5)
C(14)-O(2)-H(2)	109.5	N(6)-C(21)-C(28)	129.5(5)
C(19)-O(3)-H(3)	109.5	N(4)-C(21)-C(28)	121.2(5)
N(2)-C(1)-N(1)	112.9(5)	C(23)-C(22)-C(27)	118.6(5)

8 Anhang

N(2)-C(1)-C(3)	121.5(5)	C(23)-C(22)-C(20)	119.8(5)
N(1)-C(1)-C(3)	125.5(5)	C(27)-C(22)-C(20)	121.6(5)
N(1)-C(2)-N(3)	108.8(5)	C(24)-C(23)-C(22)	121.4(6)
N(1)-C(2)-C(9)	123.4(5)	C(24)-C(23)-H(23)	119.3
N(3)-C(2)-C(9)	127.6(5)	C(22)-C(23)-H(23)	119.3
C(4)-C(3)-C(8)	117.7(5)	C(23)-C(24)-C(25)	119.8(6)
C(4)-C(3)-C(1)	120.5(5)	C(23)-C(24)-H(24)	120.1
C(8)-C(3)-C(1)	121.7(5)	C(25)-C(24)-H(24)	120.1
C(5)-C(4)-C(3)	121.7(5)	C(24)-C(25)-C(26)	119.9(6)
C(5)-C(4)-H(4)	119.1	C(24)-C(25)-H(25)	120.0
C(3)-C(4)-H(4)	119.1	C(26)-C(25)-H(25)	120.0
C(6)-C(5)-C(4)	118.9(6)	C(27)-C(26)-C(25)	120.2(6)
C(6)-C(5)-H(5)	120.6	C(27)-C(26)-H(26)	119.9
C(4)-C(5)-H(5)	120.6	C(25)-C(26)-H(26)	119.9
C(7)-C(6)-C(5)	120.9(6)	O(5)-C(27)-C(26)	116.6(5)
C(7)-C(6)-H(6)	119.6	O(5)-C(27)-C(22)	123.3(5)
C(5)-C(6)-H(6)	119.6	C(26)-C(27)-C(22)	120.1(5)
C(8)-C(7)-C(6)	120.0(5)	C(33)-C(28)-C(29)	116.2(5)
C(8)-C(7)-H(7)	120.0	C(33)-C(28)-C(21)	120.4(5)
C(6)-C(7)-H(7)	120.0	C(29)-C(28)-C(21)	123.4(5)
O(1)-C(8)-C(7)	116.7(5)	C(30)-C(29)-C(28)	122.3(6)
O(1)-C(8)-C(3)	122.6(5)	C(30)-C(29)-H(29)	118.8
C(7)-C(8)-C(3)	120.7(5)	C(28)-C(29)-H(29)	118.8
C(10)-C(9)-C(14)	117.9(5)	C(29)-C(30)-C(31)	119.1(5)
C(10)-C(9)-C(2)	122.5(5)	C(29)-C(30)-C(37)	120.4(5)
C(14)-C(9)-C(2)	119.6(5)	C(31)-C(30)-C(37)	120.4(5)
C(11)-C(10)-C(9)	122.4(5)	C(30)-C(31)-C(32)	121.2(5)
C(11)-C(10)-H(10)	118.8	C(30)-C(31)-H(31)	119.4
C(9)-C(10)-H(10)	118.8	C(32)-C(31)-H(31)	119.4
C(10)-C(11)-C(12)	118.5(6)	C(31)-C(32)-C(33)	119.4(6)
C(10)-C(11)-C(18)	119.6(5)	C(31)-C(32)-H(32)	120.3
C(12)-C(11)-C(18)	121.9(5)	C(33)-C(32)-H(32)	120.3
C(13)-C(12)-C(11)	120.5(6)	O(6)-C(33)-C(32)	116.9(5)
C(13)-C(12)-H(12)	119.7	O(6)-C(33)-C(28)	121.3(5)

8 Anhang

C(11)-C(12)-H(12)	119.7	C(32)-C(33)-C(28)	121.8(5)
C(12)-C(13)-C(14)	120.7(6)	N(6)-C(34)-C(35)	118.2(5)
C(12)-C(13)-H(13)	119.6	N(6)-C(34)-C(36)	118.8(4)
C(14)-C(13)-H(13)	119.6	C(35)-C(34)-C(36)	60.1(4)
O(2)-C(14)-C(13)	117.6(5)	N(6)-C(34)-H(34)	116.1
O(2)-C(14)-C(9)	122.5(5)	C(35)-C(34)-H(34)	116.1
C(13)-C(14)-C(9)	119.9(6)	C(36)-C(34)-H(34)	116.1
N(3)-C(15)-C(17)	117.3(5)	C(34)-C(35)-C(36)	60.1(4)
N(3)-C(15)-C(16)	117.1(5)	C(34)-C(35)-H(35A)	117.8
C(17)-C(15)-C(16)	60.2(4)	C(36)-C(35)-H(35A)	117.8
N(3)-C(15)-H(15)	116.8	C(34)-C(35)-H(35B)	117.8
C(17)-C(15)-H(15)	116.8	C(36)-C(35)-H(35B)	117.8
C(16)-C(15)-H(15)	116.8	H(35A)-C(35)-H(35B)	114.9
C(15)-C(16)-C(17)	59.9(4)	C(34)-C(36)-C(35)	59.7(3)
C(15)-C(16)-H(16A)	117.8	C(34)-C(36)-H(36A)	117.8
C(17)-C(16)-H(16A)	117.8	C(35)-C(36)-H(36A)	117.8
C(15)-C(16)-H(16B)	117.8	C(34)-C(36)-H(36B)	117.8
C(17)-C(16)-H(16B)	117.8	C(35)-C(36)-H(36B)	117.8
H(16A)-C(16)-H(16B)	114.9	H(36A)-C(36)-H(36B)	114.9
C(15)-C(17)-C(16)	59.9(3)	C(38)-C(37)-C(30)	117.2(5)
C(15)-C(17)-H(17A)	117.8	C(38)-C(37)-H(37A)	108.0
C(16)-C(17)-H(17A)	117.8	C(30)-C(37)-H(37A)	108.0
C(15)-C(17)-H(17B)	117.8	C(38)-C(37)-H(37B)	108.0
C(16)-C(17)-H(17B)	117.8	C(30)-C(37)-H(37B)	108.0
H(17A)-C(17)-H(17B)	114.9	H(37A)-C(37)-H(37B)	107.2
C(19)-C(18)-C(11)	110.9(4)	O(8)-C(38)-O(7)	124.0(5)
C(19)-C(18)-H(18A)	109.5	O(8)-C(38)-C(37)	123.9(5)
C(11)-C(18)-H(18A)	109.5	O(7)-C(38)-C(37)	112.1(5)
C(19)-C(18)-H(18B)	109.5	H(9A)-O(9)-H(9B)	110(6)
C(11)-C(18)-H(18B)	109.5	O(4)-C(19)-O(3)	123.5(5)
H(18A)-C(18)-H(18B)	108.0	O(4)-C(19)-C(18)	123.2(5)
C(21)-N(4)-C(20)	104.0(5)	O(3)-C(19)-C(18)	113.3(5)
C(20)-N(5)-N(6)	103.3(4)	N(5)-N(6)-C(34)	118.5(4)
C(21)-N(6)-N(5)	109.4(4)	C(27)-O(5)-H(5A)	109.5

9 Literaturverzeichnis

- (1) Richardson, D. R.; Ponka, P. *Biochim. Biophys. Acta* **1997**, 1331 (1), 1–40.
- (2) Callender, S. T. *Biomembranes* **1974**, 4B (0), 761–791.
- (3) Crisponi, G.; Nurchi, V. M.; Silvagni, R.; Faa, G. *Polyhedron* **1999**, 18, 3219–3226.
- (4) Feder, J. N. *Immunol. Res.* **1999**, 175–185.
- (5) Beutler, E. *Blood Cells, Mol. Dis.* **2007**, 39 (2), 140–147.
- (6) Sebastiani, G.; Walker, A.-P. *World J. Gastroenterol.* **2007**, 13 (35), 4673–4689.
- (7) Nielsen, P.; Carpinteiro, S.; Fischer, R.; Cabeda, J. M.; Porto, G.; Gabbe, E. E. *Br. J. Haematol.* **1998**, 103 (3), 842–845.
- (8) Nick, H. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2007**, 11 (4), 419–423.
- (9) Galanello, R.; Origa, R. *Orphanet J. Rare Dis.* **2010**, 5 (1), 11.
- (10) Weatherall, D. J. *Nat. Rev. Genet.* **2001**, 2 (4), 245–255.
- (11) Sies, H. *Klin. Wochenschr.* **1991**, 69 (21–23), 965–968.
- (12) Gosslau, A.; Rensing, L. *Z. Gerontol. Geriatr.* **2002**, 35 (2), 139–150.
- (13) Halliwell, B. *FEBS Lett.* **1978**, 92 (2), 321–326.
- (14) Tokumura, M.; Morito, R.; Hatayama, R.; Kawase, Y. *Appl. Catal. B Environ.* **2011**, 106 (3–4), 565–576.
- (15) Kalinowski, D.; Richardson, D. *Pharmacol. Rev.* **2005**, 57 (4), 547–583.
- (16) Fenton, H. J. H. *J. Chem. Soc. Trans.* **1896**, 69, 546–562.
- (17) Haber, F.; Weiss, J. In *Proceedings of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*; The Royal Society, **1934**; Vol. 147, pp 332–351.
- (18) Halliwell, B.; Gutteridge, J. M. C. *Arch. Biochem. Biophys.* **1990**, 280 (1), 1–8.
- (19) Cui, K.; Luo, X.; Xu, K.; Ven Murthy, M. R. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* **2004**, 28 (5), 771–799.

- (20) Beckman, K. B.; Ames, B. N. *Physiol. Rev.* **1998**, *78* (2), 547–581.
- (21) Cash, A. D.; Perry, G.; Ogawa, O.; Raina, A. K.; Zhu, X.; Smith, M. A. *Neurosci.* **2002**, *8* (5), 489–496.
- (22) Schwarzenbach, G. *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35* (7), 2344–2359.
- (23) Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85* (22), 3533–3539.
- (24) Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2012**, *64* (SUPPL.), 4–17.
- (25) Liu, Z. D.; Hider, R. C. *Med. Res. Rev.* **2002**, *22* (1), 26–64.
- (26) Hider, R. C.; Liu, Z. D. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10* (12), 1051–1064.
- (27) Crisponi, G.; Remelli, M. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252* (10–11), 1225–1240.
- (28) Keberle, H. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1964**, *119* (2), 758–768.
- (29) Sheth, S. *Curr. Opin. Hematol.* **2014**, *21* (3), 179–185.
- (30) Gattermann, N. *Dtsch. Arztebl. Int.* **2009**, *106* (30), 499–504, I.
- (31) Cohen, A. R.; Galanello, R.; Piga, A.; Sanctis, V. De; Tricta, F. *Therapy* **2003**, *102* (5), 1583–1587.
- (32) Stucky, S.; Koch, N. J.; Heinz, U.; Hegetschweiler, K. *Chem. Pap.* **2008**, *62* (4), 388–397.
- (33) Galanello, R.; Origa, R. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* **2008**, *1* (2), 231–240.
- (34) Steinhauser, S.; Heinz, U.; Bartholomä, M.; Weyliermüller, T.; Nick, H.; Hegetschweiler, K. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, No. 21, 4177–4192.
- (35) Chalmers, A. W.; Shammo, J. M. *Ther. Clin. Risk Manag.* **2016**, *12*, 201–208.
- (36) Elalfy, M. S.; Adly, A. M.; Wali, Y.; Tony, S.; Samir, A.; Elhenawy, Y. I. *Eur. J. Haematol.* **2015**, *95* (5), 411–420.
- (37) Galanello, R.; Agus, A.; Campus, S.; Danjou, F.; Giardina, P. J.; Grady, R. W. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2010**, *1202*, 79–86.
- (38) Bergeron, R. J.; Wiegand, J.; McManis, J. S.; Bharti, N.; Singh, S. *J. Med. Chem.* **2008**, *51* (19), 5993–6004.
- (39) Hider, R. C.; Kong, X.; Abbate, V.; Harland, R.; Conlon, K.; Luker, T. *Dalt. Trans.* **2015**, *44* (11), 5197–5204.

9 Literaturverzeichnis

- (40) Neufeld, E. J.; Galanello, R.; Viprakasit, V.; Aydinok, Y.; Piga, A.; Harmatz, P.; Forni, G. L.; Shah, F. T.; Grace, R. F.; Porter, J. B.; Wood, J. C.; Peppe, J.; Jones, A. *Blood* **2012**, *119* (14), 3263–3268.
- (41) Bergeron, R. J.; Wiegand, J.; Brittenham, G. M. *Blood* **1999**, *93* (4), 370–375.
- (42) Grady, R. W.; Salbe, A. D.; Hilgartner, M. W.; Giardina, P. J. *Adv Exp Med Biol* **1994**, *356*, 351–359.
- (43) Bergeron, R. J.; Wiegand, J.; Brittenham, G. M. *Blood* **2002**, *99* (8), 3019–3026.
- (44) Wis Vitolo, L. M.; Hefter, G. T.; Clare, B. W.; Webb, J. *Inorganica Chim. Acta* **1990**, *170* (2), 171–176.
- (45) Richardson, D. R.; Hefter, G. T.; May, P. M.; Webb, J.; Baker, E. **1989**, 161–167.
- (46) Buss, J. L.; Neuzil, J.; Ponka, P. *Arch. Biochem. Biophys.* **2004**, *421* (1), 1–9.
- (47) Bernarding, J. *Dissertation*, Universität des Saarlandes, (unveröffentlicht).
- (48) Scanlan, M. J.; Hillier, I. H.; Macdowell, A. A. **1983**, No. 7, 3568–3571.
- (49) Vögeli, U.; von Philipsborn, W. *Org. Magn. Reson.* **1973**, *5* (12), 551–559.
- (50) Adrover, M.; Caldes, C.; Vilanova, B.; Frau, J.; Donoso, J.; Munoz, F. *New J. Chem.* **2012**, *36* (9), 1751–1761.
- (51) Etter, M. C. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23* (4), 120–126.
- (52) Schlegel, H.; Grund, P.; Flunder, E.; Gund, P. *J. Am. Chem. Soc* **1982**, *104* (27), 5347–5351.
- (53) Reimers, J. R.; Hall, L. E.; Hush, N. S. *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104* (21), 5087–5092.
- (54) Friebolin, H. *Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie* **2013**, 5. Auflage.
- (55) Lloret, F.; Mollar, M.; Faus, J.; Julve, M.; Castro, I. *Inorganica Chim. Acta* **1991**, *189*, 195–206.
- (56) Clarke, E. T.; Martell, A. E. *Inorg. Chim. Acta* **1991**, *186* (1), 103–111.
- (57) Coe, L. D.; Cardwell, T. J.; Cattrall, R. W.; Kolev, S. D. *Anal. Chim. Acta* **1998**, *360* (1–3), 153–159.

- (58) Nakamura, N.; Sekido, E. *Talanta* **1970**, *17* (6), 515–523.
- (59) Oh, K. I.; Rajesh, K.; Stanton, J. F.; Baiz, C. R. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2017**, *56* (38), 11375–11379.
- (60) Schläfer, H. L.; Schaffernicht, W. *Angew. Chemie* **1960**, *72* (17), 618–626.
- (61) Martin, D.; Weise, A.; Niclas, H. J. *Angew. Chemie* **1967**, *163* (1962).
- (62) Steinhauser, S. *Dissertation*, Universität des Saarlandes, **2005**.
- (63) Koch, N. J. *Dissertation*, Universität des Saarlandes, **2011**.
- (64) Fiordiponti, P.; Rallo, F.; Rodante, F. *Zeitschrift für Phys. Chemie* **1974**, *88* (1–4), 149–159.
- (65) Sweeton, F. H.; Mesmer, R. E.; Baes, C. F. *J. Solution Chem.* **1974**, *3* (3), 191–214.
- (66) Gans, P.; Sabatini, A.; Vacca, A. *Talanta* **1996**, *43* (10), 1739–1753.
- (67) Albert, B. A.; Phillips, J. N. **1956**, No. 1294, 1294–1304.
- (68) Alderighi, L.; Gans, P.; Ienco, A.; Peters, D.; Sabatini, A.; Vacca, A. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *184* (1), 311–318.
- (69) Oberhausen, B. *Vertiefungsarbeit*, Universität des Saarlandes, **2017**.
- (70) Gans, P.; Sabatini, A.; Vacca, A. *Ann. Chim.* **1999**, *89* (1–2), 45–49.
- (71) Gampp, H.; Maeder, M.; Meyer, C. J.; Zuberbühler, A. D. *Talanta* **1985**, *32* (2), 95–101.
- (72) Harris, W. R.; Raymond, K. N.; Weitzel, F. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103* (10), 2667–2675.
- (73) May, H. M.; Helmke, P. A.; Jackson, M. L. *Geochim. Cosmochim. Acta* **1979**, *43* (6), 861–868.
- (74) Bourcier, W. L.; Knauss, K. G.; Jackson, K. J. *Geochim. Cosmochim. Acta* **1993**, *57* (4), 747–762.
- (75) Baum, R. P.; Prasad, V.; Hörsch, D. *Der Nukl.* **2009**, *32* (2), 115–130.
- (76) Haug, A. R.; Assmann, G.; Rist, C.; Tiling, R.; Schmidt, G. P.; Bartenstein, P.; Hacker, M. *Radiologe* **2010**, *50* (4), 349–354.
- (77) Motekaitis, R. J.; Martell, A. E. *Inorg. Chem.* **1980**, *19* (6), 1646–1651.

- (78) Sabath, L. D.; Abraham, E. P. *Biochemical Journal* **1963**, 98 (11), 460–506.
- (79) Rogers, W. P.; Frances, B. *Int. J. Parasitol.* **1976**, 6 (4), 315–319.
- (80) Yu. I. Ryabukhin, N. V. Shibaeva, A. S. Kuzharov, V. G. Korobkova, A. V. Khokhlov, A. D. G. *Sov. J. Coord. Chem.* **1987**.
- (81) Wang, J.; Wang, M. *ANALYTICAL ELECTROCHEMISTRY SECOND EDITION ANALYTICAL ELECTROCHEMISTRY Second Edition Dedicated to the memory of my parents*; **2000**; Vol. 3.
- (82) Weast, R. C. *Weast, R. C. 1974. Handbook of Chemistry and Physics. 55th edition. CRC Press, Cleveland, OH.*; **1974**.
- (83) Bhardwaj, U.; Burgess, D. J. *Int. J. Pharm.* **2010**, 388 (1–2), 287–294.
- (84) Basters, M. *Dissertation*, Universität des Saarlandes, **2014**.
- (85) Ramette, R. W.; Powell, K. J.; Pettit, L. D. *SolEq-Solubility*, **1997**.
- (86) Sheldrick, G. M. *Program for the solution of crystal structures*, Göttingen **1997**.
- (87) Sheldrick, G. M. *SHELXL97, Program for the refinement of crystal structures*, Göttingen **1997**.
- (88) Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* **2015**, 71 (Md), 3–8.
- (89) Brandenburg, K. *Diamond Version 3.0*, Bonn, **2004**.
- (90) SienTec GmbH, *Messlabor*, Universität des Saarlandes, **2002**.
- (91) Basters, M. *Elektrodenkalibrierung* (unveröffentlicht), Universität des Saarlandes, **2012**.
- (92) Lai, J. T. W.; Lau, F. W.; Robb, D.; Westh, P.; Nielsen, G.; Trandum, C.; Hvidt, A.; Koga, Y. *J. Solution Chem.* **1995**, 24 (1), 89–102.