

**Synthese und Komplexbildungsverhalten  
3,5 - disubstituierter Pyrazol - und Triazol -  
Liganden mit Cu(II), Zn(II) und Pt(II)**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie  
vorgelegt der  
Philosophisch - Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Universität Basel

von

Alexander Helmut Eisenwiener

aus Weil am Rhein (Deutschland)

Basel, April 2004

Genehmigt von der Philosophisch - Naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag von

Herrn Prof. Dr. Th. A. Kaden

und

Herrn Prof. Dr. A. D. Zuberbühler

Basel, den 06.04.2004

Herr Prof. Dr. M. Tanner  
Dekan

# Danksagung

Für die Leitung der Arbeit und seine wertvolle Unterstützung möchte ich Herrn

*Prof. Dr. Th. A. Kaden* herzlich danken.

Herrn *Prof. Dr. A. Zuberbühler* möchte ich für die freundliche Übernahme des Koreferates danken.

Ebenso danke ich allen recht herzlich, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

Frau *Liselotte Siegfried*, Frau *Susan Kaderli*, Frau *Beatrice Erismann*, Herrn *Franz Stehlin* und Herrn *Markus Hauri* für ihre ständige Hilfsbereitschaft

Frau *Liselotte Siegfried* für die Elektrospray - Massenspektren

Herrn *Dr. H. Nadig* für die FAB- und EI - Massenspektren

Herrn *W. Kirsch* für die Elementaranalysen

Herrn *Dr. M. Neuburger* für die Röntgenstrukturanalyse

Herrn *Dr. G. Scherer* und *Dr. K. Kulicke* für die Einführung bei den NMR-Geräten und die Aufnahme der  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$  - korrelierten bzw.  $^{195}\text{Pt}$  - NMR - Spektren

Herrn *Dr. B. Jung* für die PC - Unterstützung

Meinem Wahlpraktikanten: Herrn *Axel W. Buss* für seine gute Mitarbeit und Freundschaft

Herrn *Stephan Lutz* für die gute Durchführung des „Schlussversuches“ im Anorganischen Praktikum im SS 2003

Meinen lieben Kollegen:

*Annette, Benni, Christa, Christian, Christophe, Egbert, Ingeborg, Ingo, Jan, Jürgen, Liselotte, Maria, Marcus, Markus, Mathieu, Michael, Niamh, Olympia, Patrick, Susan* und *Yves* für unzählige kleine Gefälligkeiten sowie für die gute Zeit am Institut.

Dem jetzigen 4. und 6. Semester im Hauptfach Chemie für die gemeinsame, schöne und lustige Zeit während meiner Assistenz im Praktikum der allgemeinen Chemie

Dem Schweizerischen Nationalfonds und der Universität Basel für die finanzielle Unterstützung.

# Inhaltsverzeichnis

## 1 Einleitung

1.1.	Dinukleare Metallkomplexe.....	1
1.2.	Brückenligand.....	6
1.3.	Dinukleare Cu(II) - und Zn(II) - Komplexe.....	8
1.4.	Dinukleare Pt(II) - Komplexe.....	16
1.5.	Aufgabenstellung.....	25

## 2 Resultate und Diskussionen

2.1.	Synthese der Liganden.....	27
2.1.1.	Synthese der 3,5-disubstituierten Pyrazole.....	27
2.1.2.	Synthese der 3,5-disubstituierten Triazole.....	41
2.2.	Potentiometrische pH-Titrationen.....	47
2.2.1.	Bestimmung der pK <sub>s</sub> -Werte der Liganden.....	47
2.2.1.1.	Titration der Liganden mit N - endständigen Seitenketten ( <b>67-70, 77-79</b> ).....	47
2.2.1.2.	Titration der Liganden mit O - und S - endständigen Seitenketten ( <b>72-76</b> ).....	52
2.2.1.3.	Titration des Liganden 3,5-bis{N,N-bis[(2-Hydroxyethylamino)ethyl]-aminomethyl}pyrazol ( <b>80</b> ).....	55
2.2.1.4.	Titration von 3- {[6-Hydroxymethyl-pyridin-2-yl-methyl]carbamoyl}-5- {[6-hydroxymethyl-pyridin-2-ylmethyl]aminomethyl}pyrazol ( <b>120</b> ).....	56
2.2.1.5.	Titration von 3,5-bis {[6-Hydroxymethyl-pyridin-2-yl-methyl]-amino-methyl}-1H-[1,2,4]-triazol ( <b>133</b> ).....	59
2.2.2.	Bestimmung der Komplexbildungskonstanten.....	61
2.2.2.1.	Titration der Liganden mit N - endständigen Seitenketten ( <b>67-70, 77-79</b> ) in Anwesenheit von Cu(II).....	61
2.2.2.2.	Titration der Liganden mit O - und S - endständigen Seitenketten ( <b>72-76</b> ) in Anwesenheit von Cu(II).....	71
2.2.2.3.	Titration des Liganden 3,5-bis{N,N-bis[(2-Hydroxyethylamino)ethyl]-aminomethyl}pyrazol ( <b>80</b> ) in Anwesenheit von Cu(II) oder Zn(II).....	79
2.2.2.4.	Titration von 3- {[6-Hydroxymethyl-pyridin-2-yl-methyl]carbamoyl}-5- {[6-hydroxymethyl-pyridin-2-ylmethyl]aminomethyl}pyrazol ( <b>120</b> ) in Anwesenheit von Cu(II) oder Zn(II).....	82
2.2.2.5.	Titration von 3,5-bis {[6-Hydroxymethyl-pyridin-2-yl-methyl]-amino-methyl}-1H-[1,2,4]-triazol ( <b>133</b> ) in Anwesenheit von Cu(II) oder Zn(II).....	83

2.2.2.6.	Allgemeine Struktur - Komplex-Stabilitäts - Beziehungen 3,5 - Aminomethyl - disubstituierter Pyrazole und Triazole.....	88
2.3.	Kinetische Messungen : Verwendungsmöglichkeiten der dinuklearen Komplexe in Lösung.....	90
2.3.1.	Michaelis - Menten - Theorie.....	90
2.3.2.	Modellsystem für die Alkalische Phosphatase (AP).....	92
2.3.3.	Hydrolyse von BNP in Anwesenheit der $[\text{Cu}_2(\mathbf{68})\text{H}_1]^{2+}$ - Komplex - Spezies.....	93
2.3.3.1.	Variation der $[\text{Cu}_2(\mathbf{68})\text{H}_1]^{2+}$ - Komplex – Konzentration.....	93
2.3.3.2.	Variation der BNP - Konzentration in Anwesenheit einer konstanten $[\text{Cu}_2(\mathbf{68})\text{H}_1]^{2+}$ - Komplex - Konzentration.....	93
2.3.4.	Hydrolyse von BNP in Anwesenheit der $[\text{Cu}_2(\mathbf{80})\text{H}_1]^{2+}$ , $[\text{Zn}_2(\mathbf{80})\text{H}_1]^{2+}$ - oder $[\text{Zn}_2(\mathbf{80})\text{H}_2]^{1+}$ - Komplex - Spezies.....	96
2.3.4.1.	Variation der $[\text{Cu}_2(\mathbf{80})\text{H}_1]^{2+}$ - bzw. $[\text{Zn}_2(\mathbf{80})\text{H}_1]^{2+}$ - Komplex - Konzentration.....	96
2.3.4.2.	Variation der $[\text{Zn}_2(\mathbf{80})\text{H}_2]^{1+}$ - Komplex – Konzentration.....	98
2.3.5.	Hydrolyse von BNP in Anwesenheit der $[\text{Cu}_2(\mathbf{133})\text{H}_2]^{1+}$ - Komplex - Spezies.....	99
2.3.5.1.	Variation der $[\text{Cu}_2(\mathbf{133})\text{H}_2]^{1+}$ - Komplex - Konzentration.....	99
2.3.6.	Zusammenfassung und Diskussion der beobachteten, katalytischen Aktivitäten.....	101
2.4.	Synthese der Pt(II) - Komplexe.....	103
2.4.1.	Substitution von drei Liganden am quadratisch - planaren Pt(II) - Zentrum.....	103
2.4.2.	Synthese und Charakterisierung von dinuklearen Pt(II) - Komplexen der Pyrazol - Liganden <b>67 - 76</b> .....	106
2.4.3.	Kristallstruktur des $\mu$ -Iodo $\{\mu\text{-}\{1,1'\text{-}[(1H\text{-pyrazol-1-ido-3,5 diyl) bis(methylen)]bis(2-methoxy) ethylamino)\}\text{diiododiplatin(II) - Komplexes (157)}\}$ .....	110
<b>3</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>113</b>
<b>4</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	
4.1.	Analytische Methoden.....	118
4.2.	Chromatographische Methoden.....	120
4.3.	Verwendete Geräte, Lösungsmittel und Chemikalien.....	121
4.4.	Synthese der 3,5-disubstituierten Pyrazole.....	123
4.4.1.	Allgemeine Vorschrift zur Synthese von 3,5-bis[Chloroformyl]pyrazol ( <b>83</b> ).....	123
4.4.2.	Synthese von 3,5-bis[(2-Dimethylamino)ethylaminomethyl]pyrazol - Hydrochlorid ( <b>69</b> ).....	123
4.4.2.1.	Synthese von 3,5-bis[(2-Dimethylamino)ethylcarbamoyl]pyrazol ( <b>95</b> ).....	123

4.4.2.2.	Synthese von 3,5-bis[(2-Dimethylamino)ethylaminomethyl]pyrazol - Hydrochlorid (69).....	124
4.4.3.	Synthese von 3,5-bis[(3-Dimethylamino)propylaminomethyl] pyrazol - Hydrochlorid (70).....	125
4.4.3.1.	Synthese von 3,5-bis[(3-Dimethylamino)propylcarbamoyl]pyrazol (84).....	125
4.4.3.2.	Synthese von 3,5-bis[(3-dimethylamino)propylaminomethyl]pyrazol - Hydrochlorid (70).....	127
4.4.4.	Synthese von 3,5-bis[(2-N-Methylamino)ethylaminomethyl]pyrazol - Hydrochlorid (68).....	128
4.4.4.1.	Synthese von N-(Benzyloxycarbonyl)ethylendiamin (108).....	128
4.4.4.2.	Synthese von 3,5-bis[(N-Benzyloxycarbonyl)amino]ethylcarbamoyl]pyrazol (96).....	129
4.4.4.3.	Synthese von 3,5-bis[(2-N-Methylamino)ethylaminomethyl]pyrazol - Hydrochlorid (68).....	130
4.4.5.	Synthese von 3,5-bis[(2-Amino)ethylaminomethyl]pyrazol - Hydrobromid (67).....	131
4.4.5.1.	Synthese von N-Tosylethylendiamin (109).....	131
4.4.5.2.	Synthese von 3,5-bis[(N-Tosylamino)ethylcarbamoyl]pyrazol (97).....	132
4.4.5.3.	Synthese von 3,5-bis[(2-Amino)ethylaminomethyl]pyrazol - Hydrobromid (67).....	133
4.4.6.	Synthese von 3,5-bis[(2-Methoxy)ethylaminomethyl]pyrazol - Hydrochlorid (73).....	134
4.4.6.1.	Synthese von 3,5-bis[(2-Methoxy)ethylcarbamoyl]pyrazol (98).....	134
4.4.6.2.	Synthese von 3,5-bis[(2-Methoxy)ethylaminomethyl]pyrazol-Hydrochlorid (73).....	136
4.4.7.	Synthese von 3,5-bis[(3-Methoxy)propylaminomethyl]pyrazol - Hydrochlorid (74)....	137
4.4.7.1.	Synthese von 3,5-bis[(3-Methoxy)propylcarbamoyl]pyrazol (99).....	137
4.4.7.2.	Synthese von 3,5-bis[(3-Methoxy)propylaminomethyl]pyrazol - Hydrochlorid (74)....	138
4.4.8.	Synthese von 3,5-bis[(2-Hydroxyethyl)aminomethyl]pyrazol (71).....	139
4.4.8.1.	Synthese von O-tert-Butyldimethylsilyloxyethylamin (110).....	139
4.4.8.2.	Synthese von 3,5-bis[2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)ethylcarbamoyl]pyrazol (100)....	140
4.4.8.3.	Synthese von 3,5-bis[(2-Hydroxy)ethylaminomethyl]pyrazol (71).....	141
4.4.8.4.	Synthese von 3,5-bis[(tert-Butylglycyl)carbamoyl]pyrazol (101).....	142
4.4.8.5.	Synthese von 3,5-bis[(2-Hydroxy)ethylaminomethyl]pyrazol (71).....	143
4.4.9.	Synthese von 3,5-bis[(3-Hydroxypropyl)aminomethyl]pyrazol - Hydrochlorid (72)....	144
4.4.9.1.	Synthese von O-tert-Butyldimethylsilyloxypropylamin (111).....	144
4.4.9.2.	Synthese von 3,5-bis[3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)propylcarbamoyl]pyrazol (102)...	145
4.4.9.3.	Synthese von 3,5-bis[(3-Hydroxypropyl)aminomethyl]pyrazol - Hydrochlorid (72)....	146
4.4.10.	Synthese von 3,5-bis[(2-Methylthio)ethylaminomethyl]pyrazol - Hydrochlorid (75)...	147
4.4.10.1.	Synthese von 3,5-bis[(2-Methylthio)ethylcarbamoyl]pyrazol (103).....	147
4.4.10.2.	Synthese von 3,5-bis[(2-Methylthio)ethylaminomethyl]pyrazol - Hydrochlorid (75)...	148
4.4.11.	Synthese von 3,5-bis[(3-Methylthio)propylaminomethyl]pyrazol - Hydrochlorid (76). 150	
4.4.11.1.	Synthese von 3,5-bis[(3-Methylthio)propylcarbamoyl]pyrazol (104).....	150
4.4.11.2.	Synthese von 3,5-bis[(3-Methylthio)propylaminomethyl]pyrazol - Hydrochlorid (76).....	151
4.4.12.	Synthese von 3,5-bis[(N,N-bis(2-Hydroxyethyl)ethylamino-methyl]pyrazol - Hydrochlorid (80).....	152
4.4.12.1.	Synthese von N,N-bis(O-tert-Butyldimethylsilyloxy)ethylendiamin (112).....	152
4.4.12.2.	Synthese von 3,5-bis{N,N-bis[2-(O-tert-Butyldimethylsilyloxyethyl-amino)ethyl]carbamoyl}pyrazol (105).....	153
4.4.12.3.	Synthese von 3,5-bis{N,N-bis[(2-Hydroxyethylamino)ethyl]aminomethyl}pyrazol - Hydrochlorid (80).....	154

4.4.13.	Synthese von 3-{{6-Hydroxymethyl-pyridin-2-ylmethyl}carbamoyl}-5-{{6-hydroxymethyl-pyridin-2-ylmethyl}aminomethyl}pyrazol ( <b>120</b> ).....	156
4.4.13.1.	Synthese von 6-Aminomethyl-2-hydroxymethylpyridin ( <b>118</b> ).....	156
4.4.13.2.	Synthese von 6-Aminomethyl-2-{{tert-butyl dimethylsilyloxy}methyl}pyridin ( <b>119</b> ).....	156
4.4.13.3.	Synthese von 3,5-bis{{6-{{tert-Butyl dimethylsilyloxymethyl}}-pyridin-2-yl-methyl}carbamoyl}pyrazol ( <b>106</b> ).....	157
4.4.13.4.	Synthese von 3-{{6-Hydroxymethyl-pyridin-2-yl-methyl}carbamoyl}-5-{{6-hydroxymethyl-pyridin-2-ylmethyl}aminomethyl}pyrazol ( <b>120</b> ).....	159
4.5.	Synthese der 3,5-disubstituierten [1,2,4]-Triazole.....	161
4.5.1.	Synthese von 4-Amino-3,5-bis(hydroxymethyl)-1,2,4-triazol ( <b>125</b> ).....	161
4.5.2.	Synthese von 1 <i>H</i> -3,5-Monokaliumdicarboxy-1,2,4-triazol ( <b>127</b> ).....	162
4.5.3.	Allgemeine Vorschrift zur Synthese von 3,5-bis[Chloroformyl]-1 <i>H</i> -[1,2,4]-triazol ( <b>128</b> ).....	162
4.5.4.	Synthese von 3,5-bis[N,N-(Dimethylamino)ethylaminomethyl]-1 <i>H</i> -[1,2,4]-triazol - Hydrochlorid ( <b>79</b> ).....	163
4.5.4.1.	Synthese von 3,5-bis[N,N-(Dimethylamino)ethylcarbamoyl]-1 <i>H</i> -[1,2,4]-triazol ( <b>129</b> ).....	163
4.5.4.2.	Synthese von 3,5-bis[N,N-(Dimethylamino)ethylaminomethyl]-1 <i>H</i> -[1,2,4]-triazol - Hydrochlorid ( <b>79</b> ).....	164
4.5.5.	Synthese von 3,5-bis[2-N-Methylamino)ethylaminomethyl]-1 <i>H</i> -[1,2,4]-triazol - Hydrochlorid ( <b>78</b> ).....	165
4.5.5.1.	Synthese von 3,5-bis[(N-Benzoyloxycarbonyl)aminoethylcarbamoyl]-1 <i>H</i> -[1,2,4]-triazol ( <b>130</b> ).....	165
4.5.5.2.	Synthese von 3,5-bis[2-N-Methylamino)ethylaminomethyl]-1 <i>H</i> -[1,2,4]-triazol - Hydrochlorid ( <b>78</b> ).....	167
4.5.6.	Synthese von 3,5-bis[(2-Amino)ethylaminomethyl]-1 <i>H</i> -[1,2,4]-triazol - Hydrochlorid ( <b>77</b> ).....	168
4.5.6.1.	Synthese von 3,5-bis[(N-Tosylamino)ethylcarbamoyl]-1 <i>H</i> -[1,2,4]-triazol ( <b>131</b> ).....	168
4.5.6.2.	Synthese von 3,5-bis[(2-Amino)ethylaminomethyl]-1 <i>H</i> -[1,2,4]-triazol - Hydrochlorid ( <b>77</b> ).....	169
4.5.7.	Synthese von 3,5-bis{{6-Hydroxymethyl-pyridin-2-ylmethyl}aminomethyl}-1 <i>H</i> -[1,2,4]-triazol ( <b>133</b> ).....	171
4.5.7.1.	Synthese von 3,5-bis{{6-{{tert-Butyl dimethylsilyloxymethyl}}-pyridin-2-yl-methyl}carbamoyl}-1 <i>H</i> -[1,2,4]-triazol ( <b>132</b> ).....	171
4.5.7.2.	Synthese von 3,5-bis{{6-Hydroxymethyl-pyridin-2-yl-methyl}amino-methyl}-1 <i>H</i> -[1,2,4]-triazol ( <b>133</b> ).....	172
4.6.	Synthese der Pt(II) - Komplexe.....	174
4.6.1.	Synthese aktivierter Pt(II) - Ausgangsverbindungen.....	174
4.6.1.1.	Synthese von PtI <sub>2</sub> · H <sub>2</sub> O ( <b>147</b> ).....	174
4.6.1.2.	Synthese von <i>cis</i> -Pt(DMSO) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ( <b>148</b> ).....	174
4.6.1.3.	Synthese von Dichloro(1,5-cyclooctadien)platin(II), Pt(COD)Cl <sub>2</sub> ( <b>149</b> ).....	175
4.6.2.	Synthese der pyrazol-verbrückten Pt(II) - Komplexe.....	175
4.6.2.1.	μ-Iodo{μ-{{1,1'-[(1 <i>H</i> -pyrazol-1-ido-3,5-diyl)bis(methylen)]bis(2-methoxy)ethylamino}}diiododiplatin(II) ( <b>157</b> ).....	175

4.6.2.2.	$\mu$ -Iodo{ $\mu$ -{1,1'-[(1 <i>H</i> -pyrazol-1-ido-3,5-diyl)bis(methylen)]bis(3-methoxy)propylamino)}diiododiplatin(II) ( <b>158</b> ).....	176
4.6.2.3.	$\mu$ -Iodo{ $\mu$ -{1,1'-[(1 <i>H</i> -pyrazol-1-ido-3,5-diyl)bis(methylen)]bis(2-hydroxy)ethylamino)}diiododiplatin(II) ( <b>156</b> ).....	178
4.7.	Röntgenstrukturanalyse.....	179
4.7.1.	Kristallzüchtung.....	179
4.7.2.	Aufnahme und Kristalldaten.....	179
4.8.	Potentiometrische pH-Titrationen.....	180
4.8.1.	Verwendete Geräte und Aufbau der Apparatur.....	180
4.8.2.	Herstellung der Lösungen für die potentiometrischen Titrationen.....	181
4.8.3.	Durchführung der Messungen.....	182
4.8.4.	Auswertung mit dem Programm TITFIT <sup>[41]</sup> .....	183
4.9.	Kinetische Messungen.....	185
4.9.1.	Verwendete Geräte und Aufbau der Apparatur.....	185
4.9.2.	Herstellung der Lösungen für die kinetischen Messungen.....	186
4.9.3.	Durchführung der Messungen.....	187
4.9.3.1.	Variation der Komplex - Konzentration.....	187
4.9.3.2.	Variation der Substrat - Konzentration (BNP).....	188
4.9.3.3.	Zusammenfassung der jeweiligen experimentellen Bedingungen.....	188
4.9.4.	Auswertung der kinetischen Messungen.....	190

## 5 Anhang

5.1.	Titrationenkurven und Partikelverteilungen der Liganden.....	191
5.2.	Titrationenkurven und Partikelverteilungen der Komplexe.....	202
5.3.	Liste der verwendeten Abkürzungen.....	217

## 6 Literaturstellen

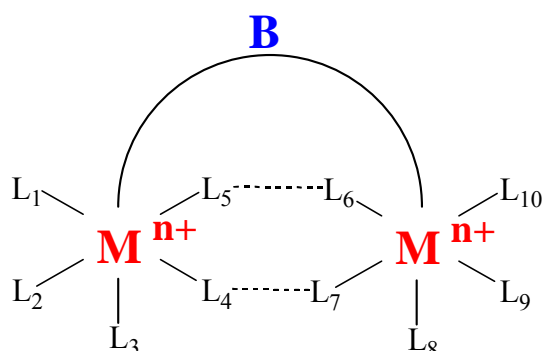
220



# 1 Einleitung

## 1.1 Dinukleare Metallkomplexe

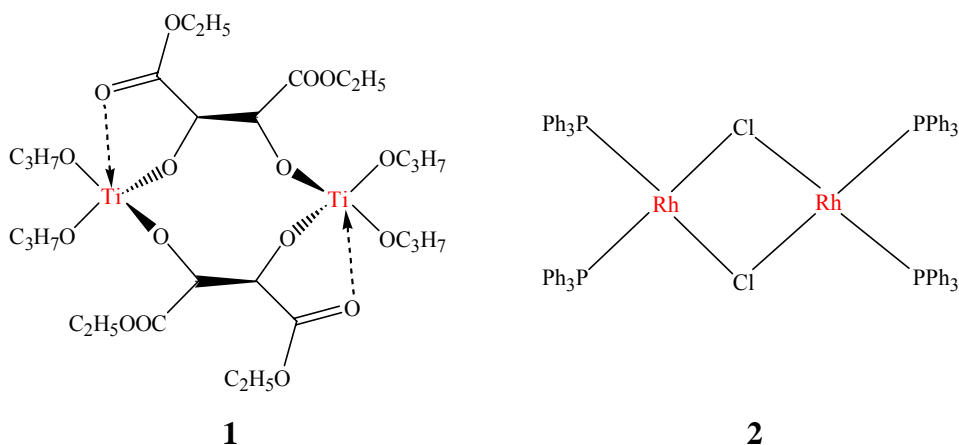
Dinukleare Metallkomplexe haben die in **Abb. 1-1** dargestellte, allgemeine Struktur. Sie bestehen aus zwei Metallionen, die über mindestens einen Liganden (**B**) miteinander verbrückt sind. Die Länge des Brückenliganden (**B**) bestimmt dabei maßgeblich den Abstand zwischen den Metallionen und damit deren mögliche Wechselwirkungen. Die Art und Anzahl der übrigen Liganden ( $L_n$ ) ist dabei abhängig vom jeweiligen Metallion, der Oxidationsstufe, in der dieses Metallion vorliegt, und der Koordinationszahl. Neben homodinuklearen sind auch sehr viele heterodinukleare Metallkomplexe bekannt.



**Abb. 1-1:** Allgemeine Struktur eines dinuklearen Metallkomplexes. **B** ist der Brückenligand. Die gestrichelten Linien deuten an, dass es mehrere verbrückende Liganden geben kann.

Dinukleare Metallkomplexe sind in der Wissenschaft heute nicht mehr wegzudenken. Ob als Katalysatoren in der eher rein präparativen, organischen Chemie oder als Modellverbindungen von Enzymen in der Bioanorganischen Chemie<sup>[1]</sup>, finden sie auch Anwendungen in der Medizin<sup>[2-5]</sup>.

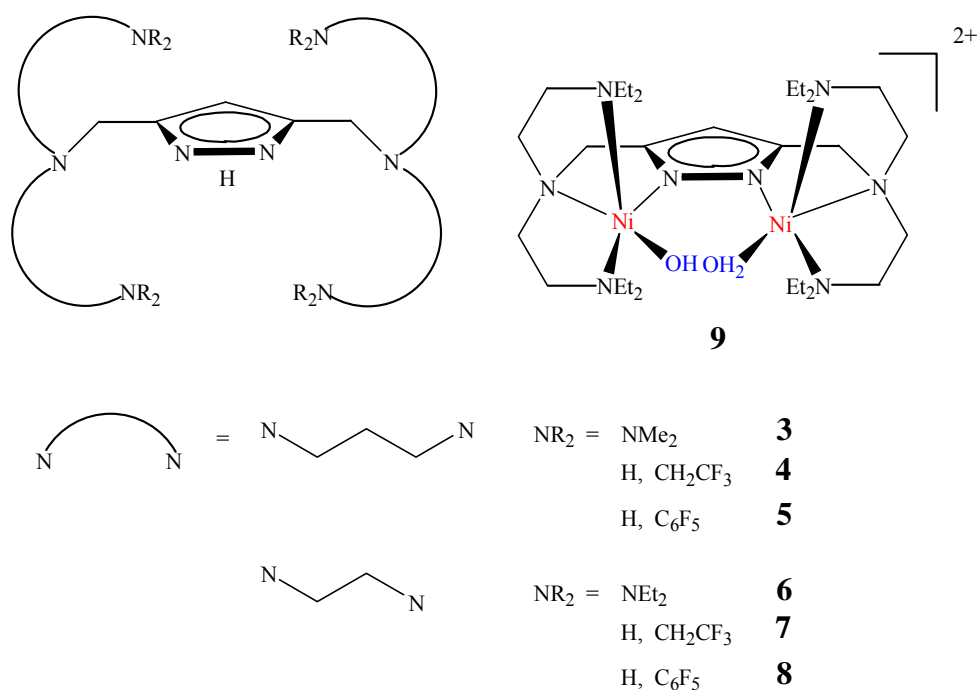
Bei der Sharpless-Epoxidierung<sup>[6]</sup> von Allylalkoholen wirkt vermutlich der in situ gebildete, dinukleare Titan(IV)-Komplex **1** als chiraler Katalysator (**Abb. 1-2**)<sup>[7]</sup>. Die Rolle des mittels NMR-Spektroskopie nachgewiesenen, dinuklearen Rh(I)-Komplexes **2** in der Wilkinson-Katalyse zur Hydrierung von Alkenen bleibt weiter ungeklärt (**Abb. 1-2**)<sup>[8]</sup>.



**Abb. 1-2:** Dinukleare Metallkomplexe in der präparativen, organischen Chemie. Links: Sharpless-Katalysator **1**<sup>[7]</sup>, Rechts: noch ungeklärte Rolle eines in der Wilkinson-Katalyse auftretenden, dinuklearen Komplexes **2**<sup>[8]</sup>.

In der Natur sind zahlreiche Metalloproteine bekannt, deren aktive Zentren zwei Metalle enthalten und so die Umsetzung von Substraten katalysieren. Diese können in gewisser Weise als natürlich vorkommende, dinukleare Metallkomplexe angesehen werden. So enthält die Urease<sup>[9]</sup>, ein Enzym das den Abbau von Harnstoff zu Kohlendioxid und Ammoniak katalysiert, zwei Ni(II)-Ionen pro Untereinheit, die aktiv an der Hydrolyse beteiligt sind. Im vorgeschlagenen Mechanismus<sup>[10, 11]</sup> greift das eine Ni(II)-Zentrum elektrophil am Carbonylsauerstoff von Harnstoff an, während das zweite eine Nickelhydroxo - Spezies generiert, die nukleophil am Carbonylkohlenstoff angreifen kann (push - pull - Mechanismus). Aus der Kristallstruktur mikrobieller Urease von *Klebsiella aerogenes*<sup>[12]</sup> ist ein Abstand zwischen den beiden Ni(II)-Zentren von 3.5 Å bekannt. Die beiden Metallzentren sind also in relativ naher Entfernung zueinander fixiert, können somit miteinander wechselwirken und zeigen Kooperativität bei der Katalyse.

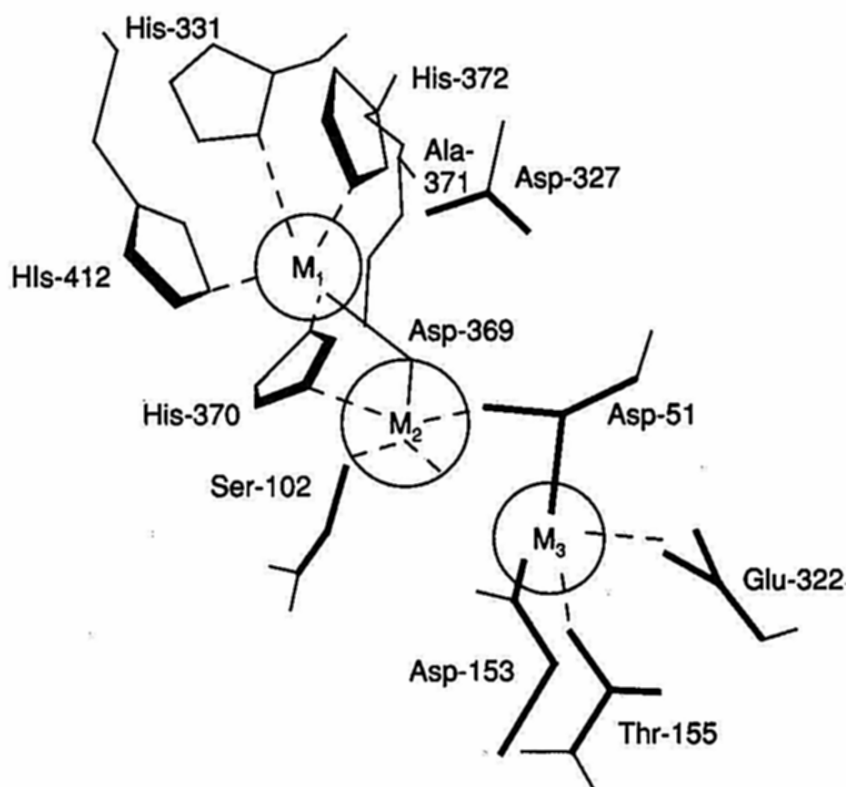
*Meyer et al.* synthetisierten eine Reihe von dinuklearen Ni(II)-Komplexen mit ähnlichen Metall - Metall - Abständen (3.6 Å - 4.5 Å) als Modellverbindungen für das aktive Zentrum der Urease<sup>[13-16]</sup>. Als Liganden verwendete er dabei 3,5-disubstituierte Pyrazole (**Abb. 1-3**). Wie aus **Abb. 1-3** hervorgeht, kann die Pyrazol - Einheit Metallionen endogen verbrücken. Wie aus erhaltenen Kristallstrukturen der Ni(II)-Komplexe dieser Liganden ersichtlich ist, koordinieren nicht immer alle Seitenketten an das Metallion wie im Fall von Komplex **9**<sup>[13, 15]</sup>. Neben weiteren symmetrisch substituierten Pyrazol - Liganden / Ni(II)-Komplexen<sup>[17, 18]</sup> wurden von *Meyer et al.* auch unsymmetrisch disubstituierte Pyrazol - Liganden und deren Ni(II)-Komplexe hergestellt<sup>[19, 20]</sup>. Diese wurden im weiteren auf ihre kooperative Bindungsmöglichkeit von kleinen Molekülen wie Harnstoff, Acetat, Nitrilen, Cyanid oder Azid hin untersucht<sup>[21-25]</sup>. In neueren Arbeiten wurden die Stabilitäten der Ni(II)-, Cu(II)- und Zn(II)-Komplexe des Liganden **6** in Lösung<sup>[26]</sup> und von Komplex **9** die Kinetik der Bindung von Harnstoff bestimmt<sup>[27]</sup>.



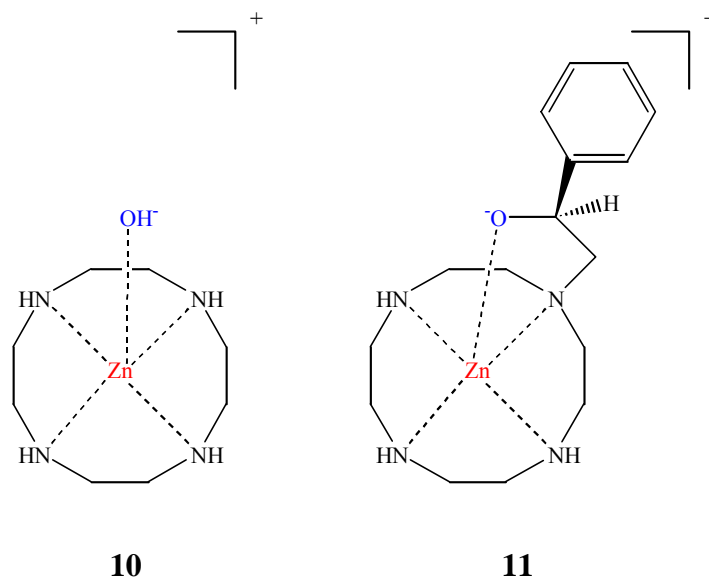
**Abb. 1-3:** Von *Meyer et al.* synthetisierte pyrazol-verbrückende Liganden<sup>[13-16]</sup>. Oben rechts ist der entsprechende Ni(II)-Komplex **9** des Liganden **6** dargestellt<sup>[16]</sup>.

Neben der Urease gibt es eine Reihe weiterer Hydrolasen <sup>[28]</sup>, die gut erforscht sind und für die Modellkomplexe synthetisiert wurden und werden. Die Alkalische Phosphatase besitzt in ihrem aktiven Zentrum zwei Zn(II)-Ionen, die im natürlichen Enzym 3.9 Å voneinander entfernt sind. Diese Distanz reicht aus, um kooperativ mit geringer Substrat - Spezifität Phosphatester bei einem pH-Wert von über 7.5 zu spalten. Wie die schematische Zeichnung der aktiven Seite einer Untereinheit der Alkalischen Phosphatase zeigt (**Abb. 1-4**), ist zusätzlich noch ein Mg(II)-Ion ( $M_3$ ) beteiligt. Diesem wird nicht nur eine strukturelle Stützfunktion, sondern eine Hilfsrolle zugeschrieben, da es die katalytische Aktivität des Enzyms verbessert <sup>[28]</sup>. Ein Austausch der Zn(II)-Ionen gegen Co(II), Cd(II) oder Mn(II) führt zu einer starken Herabsetzung der enzymatischen Aktivität <sup>[28]</sup>. Im vorgeschlagenen Mechanismus spielt Ser 102 noch eine bedeutende Rolle. Im natürlichen Enzym koordiniert es an ein Zn(II)-Ion ( $M_2$ ). Während dem katalytischen Prozess wird es durch das Substrat ersetzt und kann dieses nukleophil angreifen.

*Kimura et al.* synthetisierten dazu zwei mononukleare Zn(II)-Komplexe **10** und **11**, die sich durch einen Benzyl-Alkohol-Seitenarm unterscheiden (**Abb. 1-5**) <sup>[29]</sup>. Beide Komplexe katalysieren die Hydrolyse von BNP (Bis(*p*-nitrophenyl)phosphat) bei 35°C und einem pH von 9.3. Komplex **11** zeigte eine 125-fache Erhöhung der Hydrolysegeschwindigkeit im Vergleich zu **10**, was auf die Anwesenheit des Alkoholat - Nukleophils zurückgeführt wird. Daraus wird vermutet, dass Ser 102 auch in der Alkalischen Phosphatase die Hydrolyse zusätzlich beschleunigen kann.

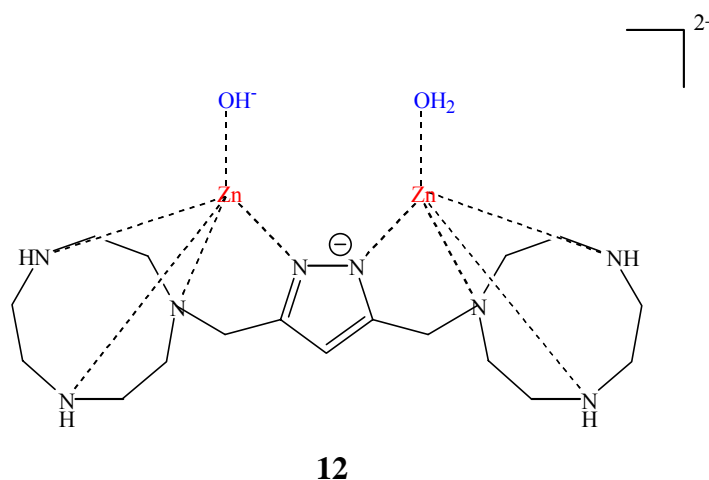


**Abb. 1-4:** Schematische Zeichnung des aktiven Zentrums einer Untereinheit der Alkalischen Phosphatase <sup>[30, 31]</sup> ( $M_1 = M_2 = \text{Zn}^{2+}$  ;  $M_3 = \text{Mg}^{2+}$ ).



**Abb. 1-5:** Von *Kimura et al.* synthetisierte Zn(II)-Komplexe zur Aufklärung der Rolle von Ser 102 in der Alkalischen Phosphatase <sup>[29]</sup>.

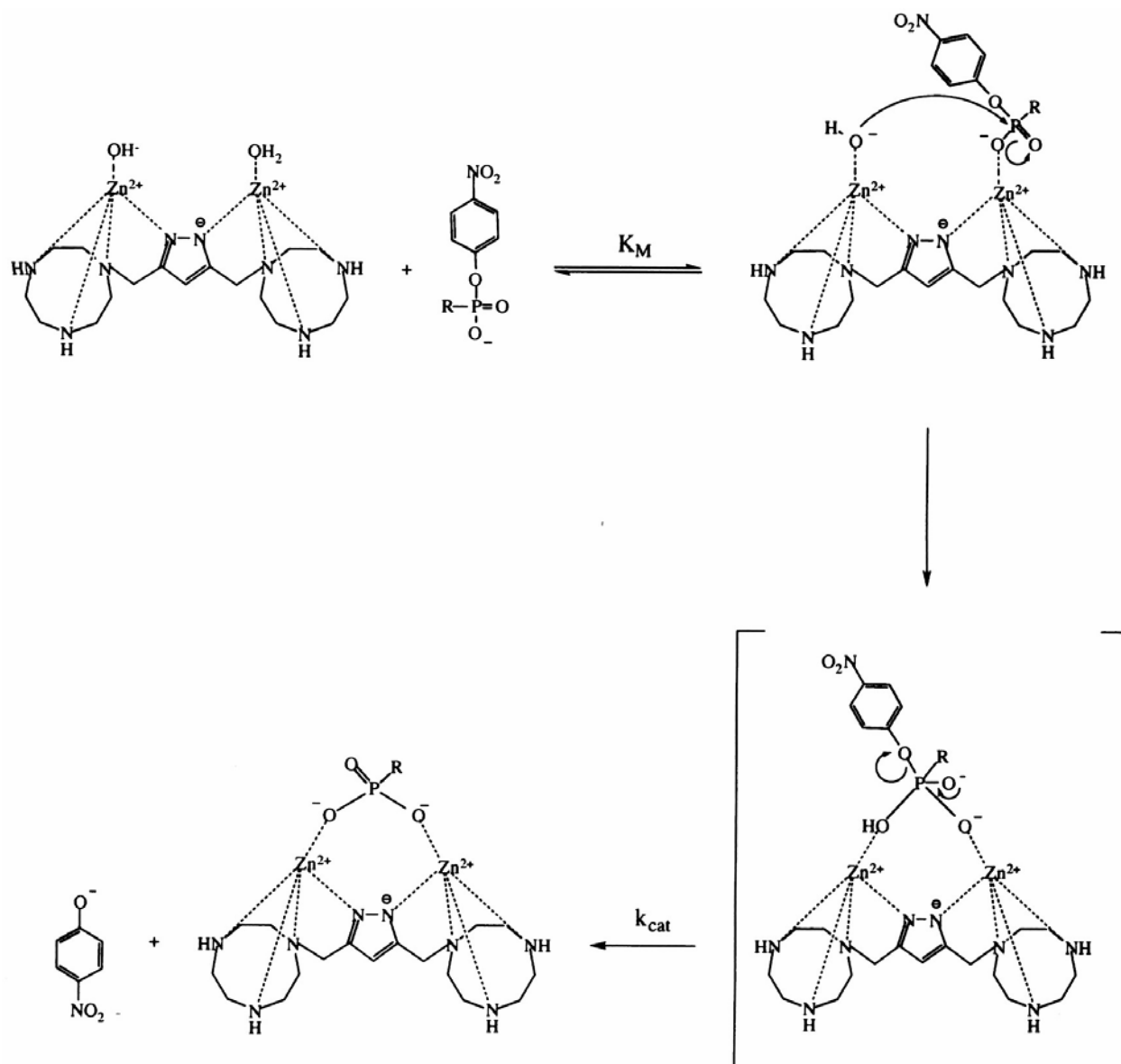
In seiner Doktorarbeit konnte *Vichard* zeigen, dass der dinukleare Zn(II)-Komplex **12** die Hydrolyse von Phosphonat- und Phosphatdi-Estern bei 35° C und einem pH von 9.2 katalysiert (**Abb. 1-6**) <sup>[31-33]</sup>.



**Abb. 1-6:** Beispiel eines Modellkomplexes für die Alkalische Phosphatase von *Vichard* <sup>[31-33]</sup>.

Mechanistische Untersuchungen ergaben eine Michaelis - Menten - Kinetik, wie sie bei enzymatischen Reaktionen vorkommt (**Abb. 1-7**). Eine Produkthemmung wie bei Enzymen wurde ebenfalls nachgewiesen (**Abb. 1-7**).

Der Austausch von Zn(II) gegen Ni(II) im Modellkomplex **12** erhöht die Hydrolysegeschwindigkeit unter den gleichen Versuchsbedingungen um fast zwei 10-er Potenzen. Der Mechanismus ändert sich dabei nicht (**Abb. 1-7**). Die Stabilitätskonstanten der entsprechenden, dinuklearen Cu(II)-, Ni(II)- und Zn(II)-Komplexe in Lösung wurden von *Raidt* bestimmt <sup>[34]</sup>. Er konnte auch den zusätzlich noch Phosphinat - verbrückten, entsprechenden Cu(II)-Komplex kristallisieren <sup>[35]</sup>.



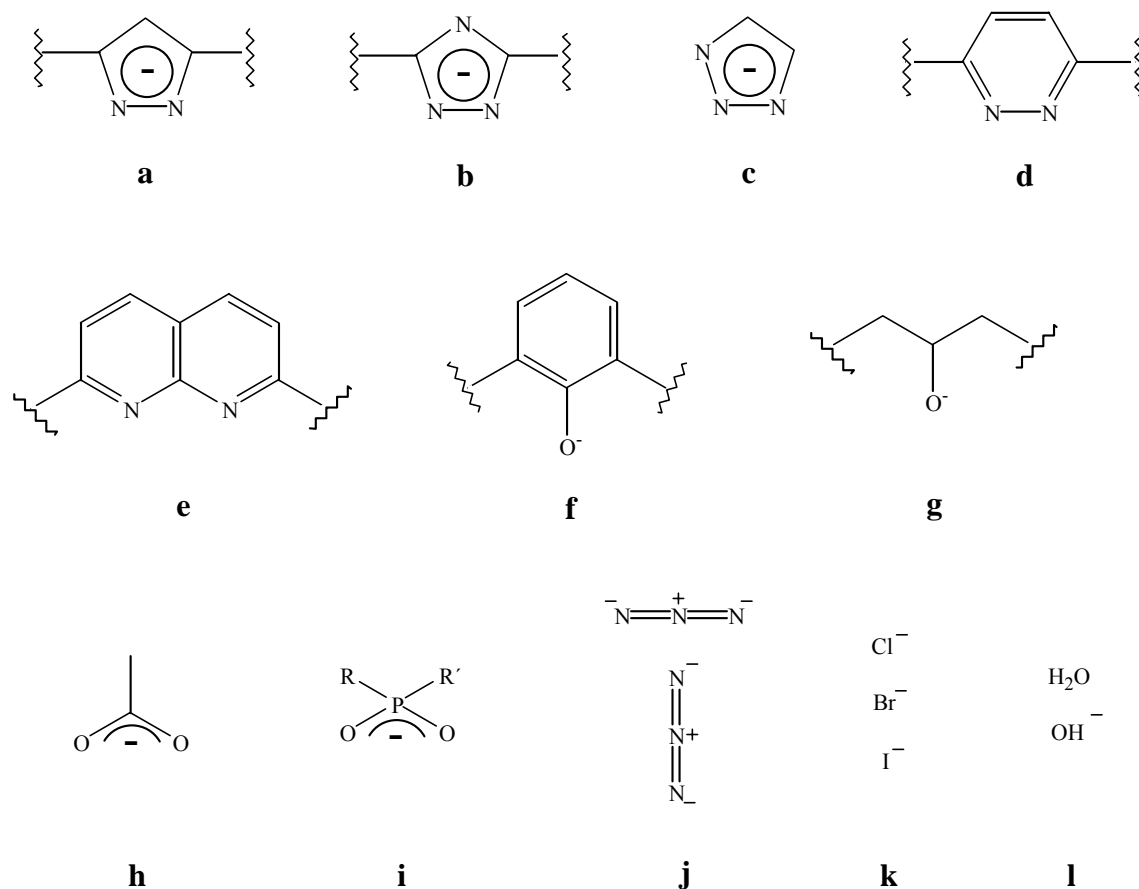
**Abb. 1-7:** Aufgeklärter Mechanismus der Hydrolyse von BNP / NPPP mit Komplex **12** nach Vichard<sup>[31]</sup> (R = 4-Nitrophenol- oder Phenyl-).

Natürlich lassen sich nicht nur Hydrolasen als Metalloproteine finden. Enzyme nehmen die unterschiedlichsten Funktionen in einer Zelle / Organismus wahr. Haemocyanin [Cu(II), Cu(II)]<sup>[36]</sup> transportiert Sauerstoff, die Superoxid - Dismutase [Zn(II), Cu(II)]<sup>[37]</sup> zerstört das Zellgift Superoxid, die Laccase<sup>[38]</sup> enthält sogar ein Kupfer - Trimer zur Substratoxidation. Wie man sieht, sind Metallenzyme nicht nur homonuklear, sondern können auch je nach Anwendung heteronuklear aufgebaut sein. Die Anzahl an Metallionen in einem aktiven Zentrum kann dabei genauso noch variieren wie die Oxidationsstufe. Hieraus ergibt sich eine enorme Variationsbreite und Vielfalt und für den Bioorganiker eine echte Herausforderung, geeignete Modellverbindungen zu synthetisieren.

Häufig werden dinukleare Metallkomplexe aber auch synthetisiert, um die magnetischen und elektrochemischen Eigenschaften solcher Verbindungen zu untersuchen. Auf Anwendungen dinuklearer Komplexe in der Medizin wird in einem späteren Kapitel (1.4.) eingegangen.

## 1.2 Brückenliganden

Um geeignete Modelle für natürlich vorkommende Metallenzyme zu bekommen, müssen nach Möglichkeit zunächst einmal die Metall - Metall - Abstände angepasst werden. Die Natur bedient sich einem ganzen Proteingerüst als „Brückenligand“, das erst in der katalytisch - aktiven Quartärstruktur des Enzyms die beiden Metallionen in den gewünschten Abstand zueinander ausrichtet. Modellkomplexe sind viel einfacher aufgebaut und um ein Vielfaches niedermolekularer. Die funktionellen Metall - Metall - Abstände werden durch fixe, kleine, zweizählige Liganden erreicht, die häufig zusätzlich noch chelatisierende Seitenarme enthalten (**Abb. 1-8 a-g**). **Abb. 1-8** zeigt die chemischen Strukturen der heute am häufigsten gewählten Brückenliganden, die zu den kleinsten Metall - Metall - Abständen führen (2.5 Å - 5.0 Å).



**Abb. 1-8:** Chemische Grundstrukturen, die als Brückenliganden eingesetzt werden.

**a** Pyrazolate, **b** 1*H*-[1,2,4]-Triazolate, **c** 1*H*-[1,2,3]-Triazolate, **d** Pyridazine, **e** 1,8-Naphthyridine, **f** Phenolate, **g** Alkoholate, **h** Carboxylate, **i** Phosphate / Phosphonate, **j** Azide, **k** Halogenide, **l** Wasser / Hydroxid.

Die chelatisierenden Seitenarme können die intramolekularen Metallabstände ebenfalls beeinflussen<sup>[39]</sup>. Hauptsächlich werden sie allerdings zur Komplexstabilisierung durch teilweise oder vollständige Sättigung der Koordinationssphären der Metallionen eingeführt. Die stabilsten aber auch am wenig flexibelsten Komplexe entstehen, wenn die Seitenarme chemisch über einen grösseren Ring verknüpft sind. Diese sog. Makrozyklen werden weitaus häufiger als Ligandensysteme für die Synthese von dinuklearen Metallkomplexen eingesetzt als offenkettige Brückenliganden. Ein Grund dafür dürfte die schwierigere Synthese der dinuklearen Komplexe mit den offenkettigen Brückenliganden sein. Häufig koordiniert nur ein extra in das Molekül eingeführter Seitenarm oder

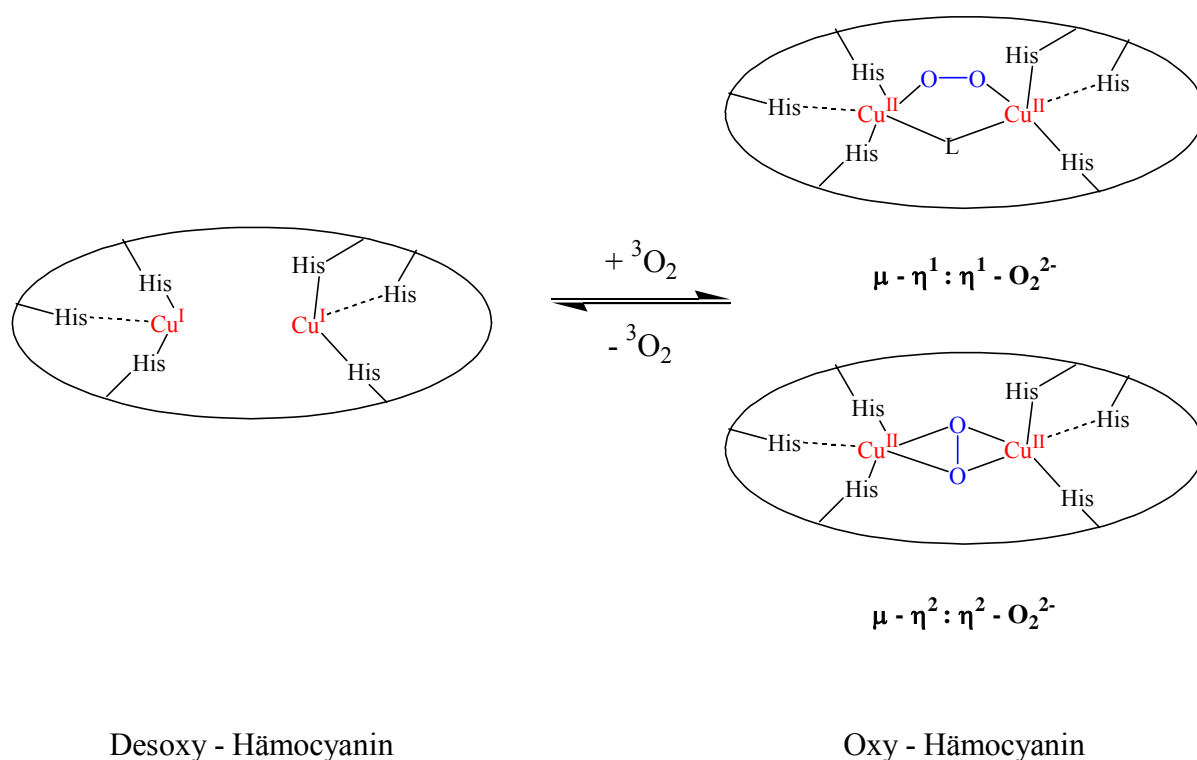
sogar auch keiner. Eine Kontrolle zur Bindung der Seitenarme an die jeweiligen Metallionen ist schwer möglich und oftmals dem Zufall überlassen. Die wesentlich geringeren Komplexstabilitäten im Vergleich zu den Makrozyklen mit den gleichzeitig vielseitigeren Komplexierungsmöglichkeiten bei offenkettigen Brückenliganden führen zu einer Vielzahl von koexistierenden Komplexen in Lösung. Stehen diese Komplexe im Gleichgewicht zueinander und werden durch Änderung eines bekannten, äusseren Parameters, wie z. B. dem pH-Wert, die Gleichgewichtslagen beeinflusst, so können die Komplexe und deren Stabilitäten in Lösung untersucht werden. Typische Methoden hierfür sind potentiometrische <sup>[40, 41]</sup>, spektrophotometrische <sup>[40, 42]</sup> oder sogar NMR - Titrations <sup>[43]</sup>. Die Kombination mehrerer solcher Techniken verifiziert das verwendete Modell für die Anpassung der Messung und gibt Hinweise auf mögliche Strukturen der Komplexe, die in Lösung vorliegen. Aus solchen Komplexlösungen Reinstoffe oder sogar Kristalle zu erhalten ist äusserst schwierig. Häufig wird dies durch Zugabe eines potentiell exogen verbrückenden Liganden wie einem Halogenid / Pseudohalogenid oder Acetat erreicht. Ein weiteres Problem, das bei der Synthese offenkettiger Komplexe häufig auftritt, ist die Oligo- / Polymerisation. In vielen Publikationen wurden tetra- / oligomere Strukturen mit zusätzlich exogen verbrückenden Liganden beschrieben <sup>[17, 21, 25]</sup>.

Die kleinsten Metall - Metall - Abstände werden durch monoatomare Brückenliganden mit chelatisierenden Seitenketten erreicht. Dinukleare Phenoxy- oder Alkoxy- verbrückte Komplexe weisen intramolekulare Metallabstände im Bereich von 2.5 Å - 3.8 Å auf <sup>[39]</sup>.

Im nun folgenden Kapitel werden zu den in **Abb. 1-8** aufgeführten, endogen - verbrückenden Gruppen **a-g** Beispiele aus der Literatur angeführt. Sowohl offenkettige, dinukleare Komplexe mit Cu(II) als auch mit Zn(II) werden erwähnt, da in der vorliegenden Arbeit mit diesen Metallionen dinukleare Komplexe gebildet wurden.

### 1.3 Dinukleare Cu(II) - und Zn(II) - Komplexe

Eine Vielzahl von dinuklearen Kupferkomplexen wurde als Modellverbindungen für die natürlich vorkommenden, als „Typ 3“ klassifizierten Kupferproteine synthetisiert. Als Beispiele für diese Klasse kupferhaltiger Enzyme kann die Tyrosinase<sup>[44]</sup> oder das Hämocyanin<sup>[36]</sup> angeführt werden. Hämocyanin ist ein Sauerstoff-Überträger in zahlreichen Arten von Mollusken (z.B. Tintenfische) und Arthropoden (z.B. Krustentiere) mit vergleichbarer Funktion des menschlichen, eisenhaltigen Hämoglobins. Es enthält zwei koordinativ ungesättigte Cu(I)-Zentren, die jeweils durch einen schwach und zwei stark gebundene Histidin - Reste am Proteingerüst verankert sind<sup>[1]</sup>. Wie **Abb. 1-9** zeigt kann diese sog. Desoxy - Form Disauerstoff auf der Peroxid - Oxidationsstufe entweder *cis*- $\mu$ - $\eta^1:\eta^1$ <sup>[45]</sup> oder  $\mu$ - $\eta^2:\eta^2$ <sup>[46]</sup> koordinativ binden. Im ersten Fall verbrückt zusätzlich ein Hydroxo - Ligand die beiden Kupferzentren. Bei der side-on Koordination von  $O_2^{2-}$  wird kein zusätzlicher, verbrückender Ligand benötigt und die O-O - Bindung ist stark geschwächt.



**Abb. 1-9:** Bindungsmöglichkeiten von  $O_2$  als Peroxid im aktiven Zentrum von Hämocyanin (*cis*- $\mu$ - $\eta^1:\eta^1 - O_2^{2-}$  mit  $L = OH^-$ ,  $\mu$ - $\eta^2:\eta^2 - O_2^{2-}$ )<sup>[1]</sup>.

Die Tyrosinase ist eine Monooxygenase (Hydroxylase) und katalysiert insbesondere die  $O_2$  - abhängige ortho - Hydroxylierung von Monophenolen zu Catecholen<sup>[1]</sup>. Eine weiterführende Oxidation zu den entsprechenden *o*-Chinonen ist ebenfalls möglich. Auch kupferhaltige Catechol - Oxidasen vermögen diese Umsetzung mit  $O_2$ .

Die als „Typ 3“ klassifizierten, kupferhaltigen Enzyme können wieder im weiteren Sinne als natürlich vorkommende, dinukleare Metallkomplexe angesehen werden. Ihre Funktion besteht in der reversiblen Bindung und Aktivierung von  $O_2$  zu dessen Transport oder Einsatz als Oxidationsmittel in Redoxreaktionen. Die dazu nötigen Kupfer - Kupfer - Metallabstände betragen 3.6 Å oder mehr. Deshalb ist es wenig verwunderlich, dass mögliche Modellverbindungen für solche Enzyme die im vorangegangenen Kapitel beschriebenen Brückenliganden enthalten (**Abb. 1-8**).



Meyer *et al.* haben mit ihren pyrazol-verbrückenden Liganden **3** und **6** auch die entsprechenden, dinuklearen Cu(II)-Komplexe **13** und **14** synthetisiert (Abb. 1-10) <sup>[47]</sup>. Für beide Komplexe wurde eine Catechol - Oxidase - Aktivität mit 3,5-Di-*tert*-butylcatechol als Substrat beobachtet. Die Kinetik entsprach der typischen enzymatischen Kinetik von Michaelis und Menten und es konnte der in Abb. 1-11 dargestellte Reaktionsmechanismus postuliert werden <sup>[47]</sup>. Die ca. 90 - fach niedrigere katalytische Aktivität von Komplex **14** gegenüber **13** wird auf die wesentlich verschiedenen intramolekularen Metall - Metall - Abstände zurückgeführt (3.45 Å für **13**, 4.53 Å für **14**). Es existieren auch die Kristallstrukturen der dinuklearen Zn(II)-Komplexe mit diesen Liganden <sup>[48]</sup>.

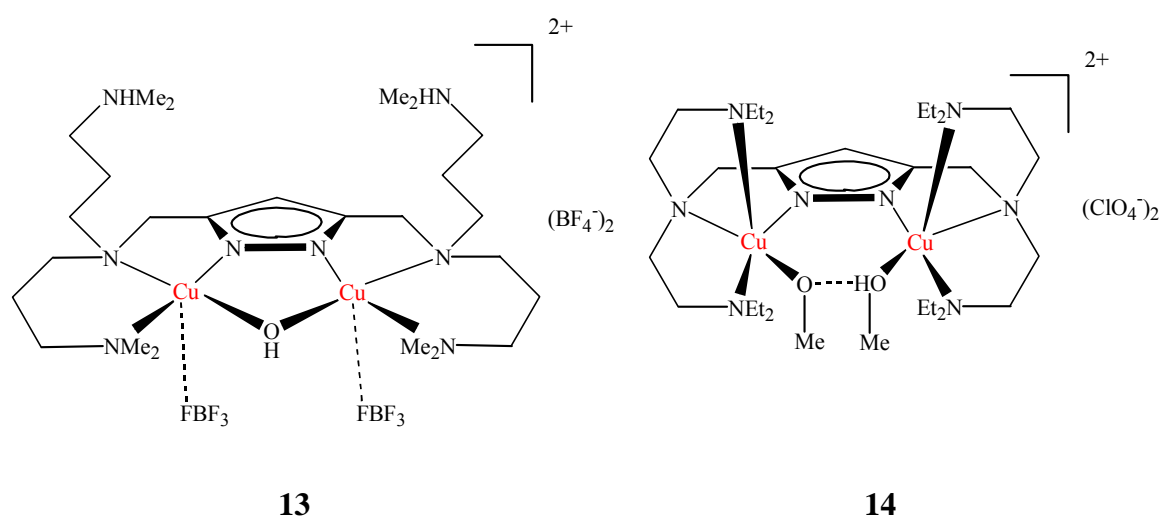


Abb. 1-10: Von Meyer *et al.* synthetisierte, dinukleare Cu(II)-Komplexe mit den Liganden **3** und **6** <sup>[47]</sup>.

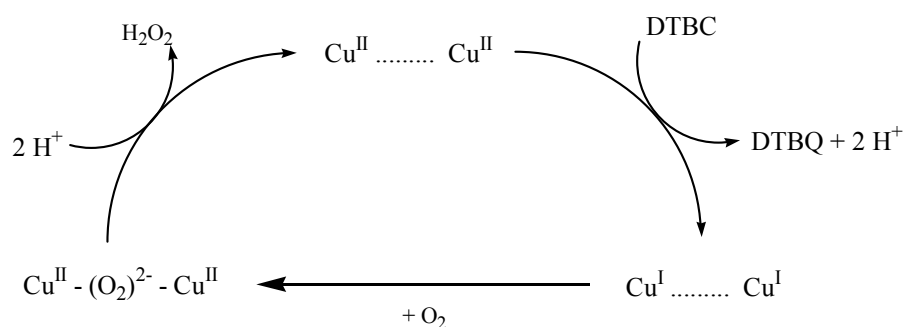
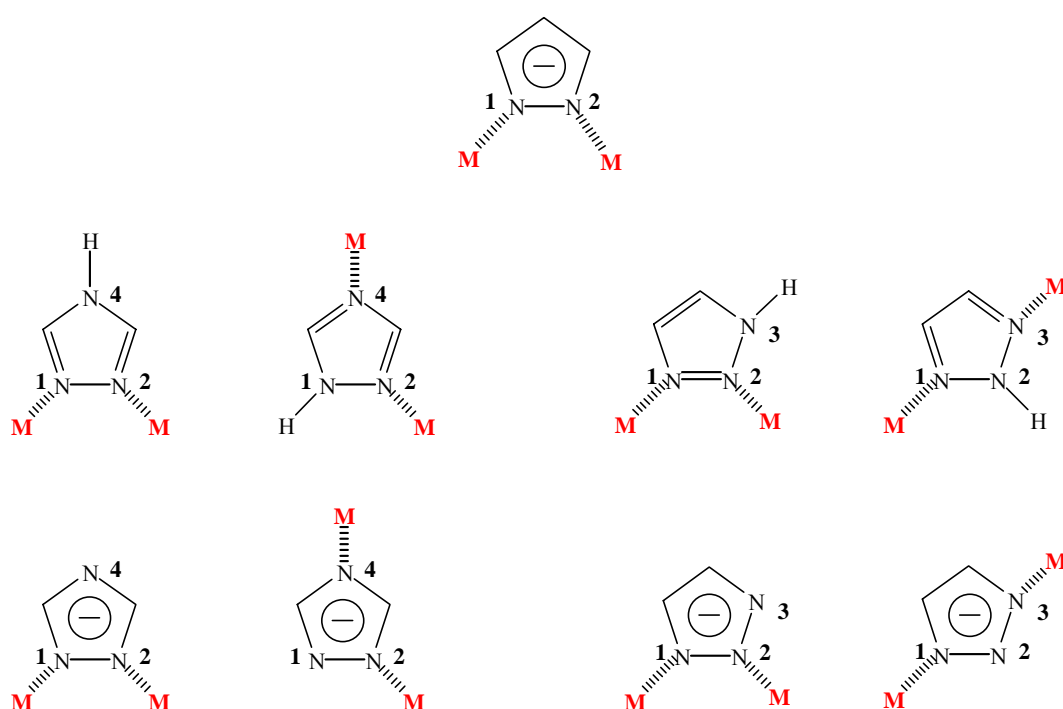


Abb. 1-11: Vorgeschlagener Mechanismus der durch die Komplexe **13** und **14** katalysierten Catechol - Oxidation <sup>[47]</sup>. (DTBC 3,5-Di-*tert*-butylcatechol, DTBQ 3,5-Di-*tert*-butylchinon).

In vielen Metalloproteinen dienen nicht nur N - und O - haltige Donorgruppen als Liganden für Metallionen. S - haltige Gruppen wie Thiole oder Thioether, etwa von Cystein oder Methionin herrührend, eignen sich je nach Weichheit des Metallions sogar als noch bessere, zu stabileren Komplexen führenden Liganden. So sind auch S - haltige 3,5-disubstituierte Pyrazole und deren dinuklearen Cu(II)-Komplexe hergestellt worden <sup>[49, 50]</sup>.

Der Abschnitt über Pyrazol- und im besonderen über 3,5-disubstituierte Pyrazol - Liganden, zu deren Erweiterung auch die vorliegende Arbeit beiträgt, sollte nicht ohne die Erwähnung weiterer Literaturstellen abgeschlossen werden, die zeigen, auf welche vielfältige Weise diese Liganden Metallkomplexe bilden können und wie viele Forschungsgruppen auf diesem Gebiet gearbeitet haben und noch immer arbeiten. *Mukherjee* hat hierzu einen Übersichtsartikel mit 130 Referenzen geschrieben, in dem er die verschiedenen Ligandtypen nach ihrer Zähigkeit und dann nach ihren chelatisierenden Seitenarmen geordnet und zusammengefasst hat <sup>[51]</sup>.

Wie Pyrazolate können auch Triazolate bzw. bereits Triazole zwei Metallionen über *N1*, *N2* verbrückend koordinieren. Diese Verbrückungsart wird hauptsächlich in *N4* - substituierten oder in mit chelatisierenden Seitenketten in 3,5-Position disubstituierten [1,2,4]-Triazolen gefunden. Zusätzlich ist bei den isomeren Formen [1,2,4]-Triazol und [1,2,3]-Triazol eine *N2*, *N4* bzw. *N1*, *N3* - Verbrückung von Metallen möglich (**Abb. 1-12**) <sup>[52, 53]</sup>.



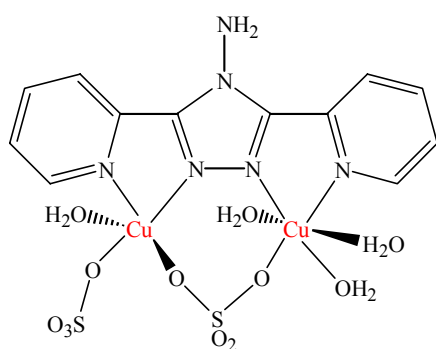
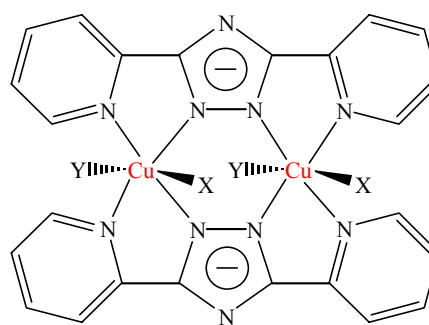
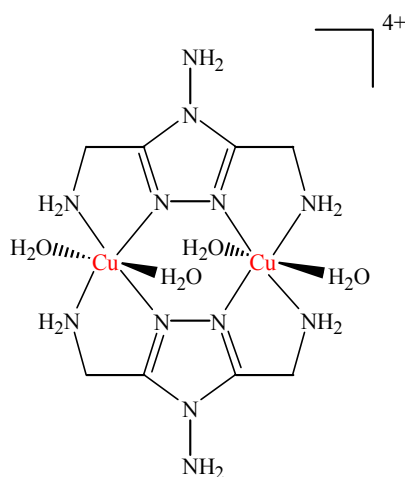
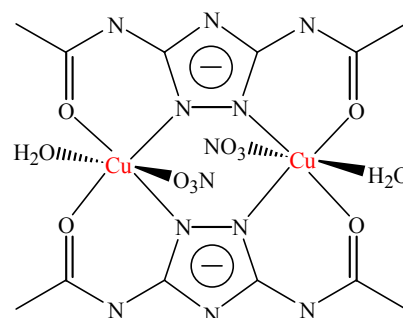
**Abb. 1-12:** Verbrückungsarten von Pyrazolat (oben), [1,2,4]-Triazol bzw. - Triazolat (links) und [1,2,3]-Triazol bzw. - Triazolat (rechts) in dinuklearen Komplexen. Die Zahlen geben die jeweilige Nomenklatur an.

Das deprotonierte [1,2,4]-Triazol kann sogar über *N1*, *N2* und *N4* drei Metallzentren miteinander verbrücken, wie *Kröber et al.* in einem entsprechenden Zink(II)chlorid-Komplex zeigten <sup>[54]</sup>.

Die erweiterten Koordinationsmöglichkeiten der Triazole im Vergleich zu den Pyrazolen führen häufig zu oligo- oder polynuklearen Metallkomplexen. *Haasnoot* hat in seinem Review über Triazol - Komplexe eine ganze Reihe in der Literatur bekannter Röntgenkristallstrukturen zusammengefasst <sup>[52]</sup>. Dinukleare Metallkomplexe sind dabei eher selten. Sie entstehen, wenn eine Koordinationsstelle (meist *N4*) durch Substitution blockiert ist und / oder chelatisierende Seitenketten die übrigen Koordinationsstellen an den betreffenden Metallionen teilweise oder vollständig besetzen. Je nach stöchiometrischem Verhältnis zwischen Metall und Ligand können sich sogar doppelt, über zwei *N1*, *N2* - Triazol - Einheiten verbrückte Komplexe ausbilden <sup>[55]</sup>.

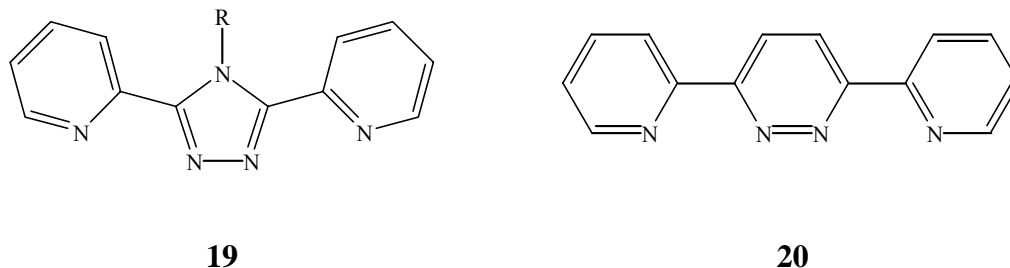
*Reedijk et al.* haben hierzu einige dinukleare Cu(II)-Komplexe synthetisiert und deren antiferromagnetisches Verhalten untersucht (**Abb. 1-13**)<sup>[56-62]</sup>.

Neben den magnetischen Eigenschaften triazol-verbrückter Komplexe sind besonders auch die elektro- und photochemischen Eigenschaften heute von grossem Interesse. Eisen(II)-Salze ergeben mit Triazol - Liganden sog. „spin-crossover - Verbindungen“, bei denen schon bei Raumtemperatur ein Wechsel zwischen low- und high- spin - Zuständen möglich ist. Solche Systeme könnten in Zukunft zur Informationsspeicherung dienen<sup>[63, 64]</sup>. Dinukleare Cu(II)- oder Zn(II)-Komplexe als mögliche Modellverbindungen für biologisch relevante Enzyme, wie etwa derer im Abschnitt über die Pyrazol - Liganden, werden bislang in der Literatur nicht erwähnt. *Ferrer et al.* deuten lediglich in ihrer Veröffentlichung über einen zyklischen, trinuklearen Cu(II)-Komplex dessen mögliche Anwendung als Modellverbindung für „blaue“ Kupferoxidasen<sup>[1]</sup> (z. B. Laccase, Ascorbat-Oxidase) an<sup>[65]</sup>.

**15**X = CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup> Y = H<sub>2</sub>O **16****17****18**

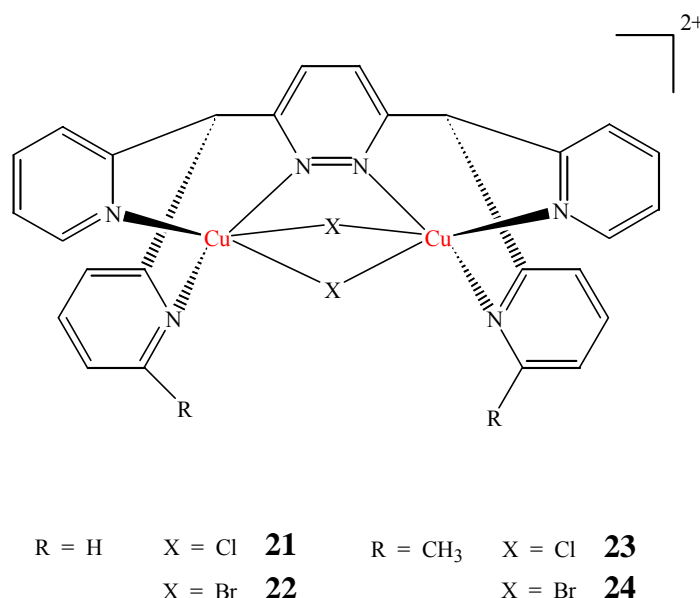
**Abb. 1-13:** Dinukleare Cu(II) - Komplexe von *Reedijk et al.* mit einer (**15**) oder zwei über N1, N2 endogen verbrückenden Triazol - Einheit<sup>[56, 58, 61, 62]</sup>.

Aufgrund des zentralen Fünfringes beträgt der Pyridin-Triazol-Pyridin - Winkel in 3,5-Di(2-pyridyl)-[1,2,4]-Triazol (**19**) nicht  $180^\circ$ . Das entsprechende, lineare Analogon von **19** ist das 3,6-Di(2-pyridyl)pyridazin (**20**) (**Abb. 1-14**). Mit Ligand **20** sind auch die den Komplexen **15** und **16** strukturell ähnelnden, dinuklearen Cu(II)-Komplexe bekannt <sup>[66, 67]</sup>.



**Abb. 1-14:** Ligandstrukturen von 3,5-Di(2-pyridyl)-[1,2,4]-Triazol (**19**) und des linearen Analogon 3,6-Di(2-pyridyl)pyridazin (**20**). R steht dabei für einen Substituenten wie z. B.  $-NH_2$ , H.

*Manzur et al.* haben einen dinuklearen, pyridazin-verbrückten Cu(II)-Komplex mit Catechol - Oxidase - Aktivität gefunden (**Abb. 1-15**) <sup>[68]</sup>. Der Mechanismus entspricht dem in **Abb. 1-11** dargestellten <sup>[68]</sup>. In einer neueren Arbeit konnte der im Mechanismus postulierte, dinukleare Cu(I)-Komplex synthetisiert und dessen Catechol - Oxidase - Eigenschaften mit Sauerstoff untersucht werden. Dabei wurde festgestellt, dass der während der Katalyse gebildete  $\mu$ -peroxo-Dikupfer(II)-Komplex durchaus auch 3,5-Di-*tert*-butylcatechol zu oxidieren vermag. Die Lebensdauer dieser Spezies soll dabei stark vom Lösungsmittel bzw. dessen Zusammensetzung abhängen. In wässrigen Lösungsmitteln wird der  $\mu$ -peroxo-Dikupfer(II)-Komplex schnell protoniert und existiert folglich nicht lange genug, um das Catechol oxidieren zu können <sup>[69]</sup>.



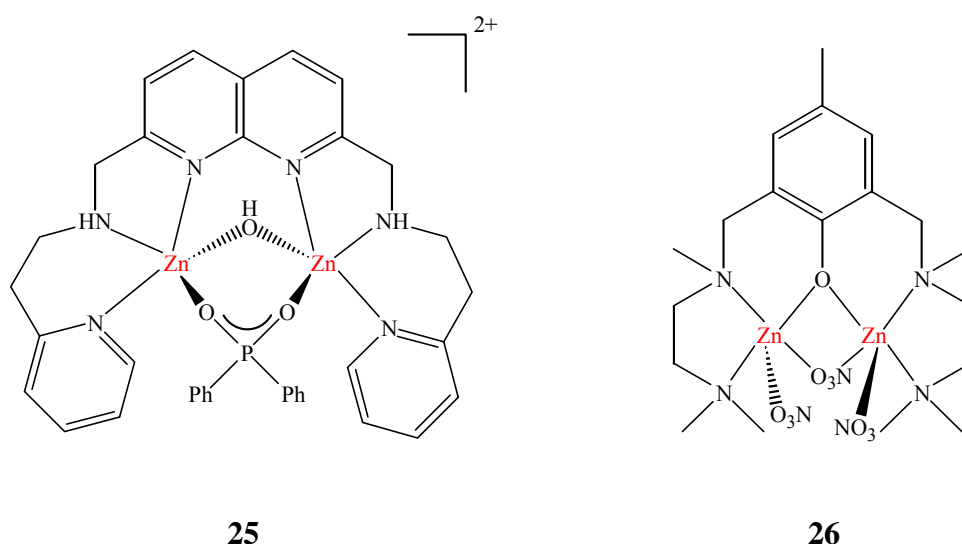
**Abb. 1-15:** Dinukleare, pyridazin-verbrückte Cu(II)-Komplexe mit Catechol - Oxidase - Aktivität <sup>[68]</sup>.

Werden in kupferhaltigen Enzymen und Modellverbindungen hauptsächlich die Redox-eigenschaften von Kupfer zur Katalyse von Redoxreaktionen ausgenutzt, so spielt in zinkhaltigen Enzymen die Polarisationsfunktion des Zn(II)-Ions die wesentliche Rolle. Es kann sowohl ein Lewis-Säure-Angriff an nukleophile Substrate als auch umgekehrt eine „Umpolung“ der Lewis-

Säure  $\text{Zn}^{2+}$  zu einer Lewis-Base  $[\text{Zn-OH}]^+$  erfolgen. Das metallgebundene Hydroxid stellt ein stärkeres Nukleophil als Wasser dar. Zinkhaltige Enzyme sind in der Natur wichtig beim Auf- oder Abbau von Biomolekülen. So gibt es neben der bereits im Kapitel 1.1 erwähnten Alkalischen Phosphatase, die die Hydrolyse von Phosphatestern katalysiert, weitere Beispiele für Hydrolasen [1, 28].

$\beta$ -Lactamasen zum Beispiel sind Enzyme, die die Hydrolyse von  $\beta$ -Lactam - Ringen katalysieren. Diese Struktureinheit kommt in Antibiotika wie Penicillin und Cephalosporin vor. Bakterien, die  $\beta$ -Lactamasen exprimieren, sind resistent gegenüber diesen Antibiotika, weil die Hydrolysenprodukte wirkungslos sind. Alle bislang bekannten  $\beta$ -Lactamasen können auf der Basis ihres Wirkungsmechanismus in zwei Gruppen eingeteilt werden. Die Serin- $\beta$ -Lactamase hat in ihrem aktiven Zentrum eine Serin-Seitenkette, die den Carbonylkohlenstoff eines  $\beta$ -Lactam - Ringes nukleophil angreifen und ein Acyl - Enzym - Zwischenprodukt bilden kann. Über 90 % der 200 bekannten  $\beta$ -Lactamasen sind Serin- $\beta$ -Lactamasen. Metallo- $\beta$ -Lactamasen, die in ihrem aktiven Zentrum zwei  $\text{Zn(II)}$ -Ionen enthalten, kommen seltener vor. Sie wurden bislang in der Forschung wenig beachtet, obwohl es noch keine wirksamen Enzym-Inhibitoren wie gegen die Serin- $\beta$ -Lactamasen gibt. Modellkomplexe können helfen, den Reaktionsmechanismus dieser Enzyme aufzuklären und auf dieser Grundlage Inhibitoren zu entwickeln.

Lippard *et al.* haben zu diesem Zweck dinukleare  $\text{Zn(II)}$ -Komplexe synthetisiert und deren  $\beta$ -Lactamase - Aktivität mit dem Modellantibiotikum Nitrocefin nachgewiesen [70-72]. Zur Verbrückung der beiden Metallionen wurde unter anderem das 1,8-Naphthyridin bzw. das Phenolat - Anion verwendet. Zusätzliche, chelatisierende Seitenketten am Aromaten stabilisieren die Komplexe (Abb. 1-16). Der Metall - Metall - Abstand der beiden  $\text{Zn(II)}$ -Ionen im naphthyridyl-verbrückten Komplex beträgt 3.3 Å. 1,8-Naphthyridin kann als Ligand - Strukturanalogon der in Enzymen häufig als Brückenligand verwendeten Carboxylat - Gruppe angesehen werden [73].

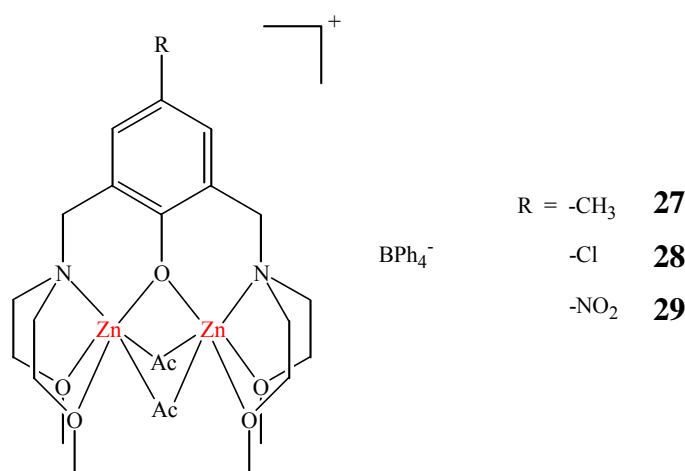


**Abb. 1-16:** Modellkomplexe für die Metallo- $\beta$ -Lactamase von Lippard *et al.* [70, 71].

Im vorgeschlagenen Katalysenmechanismus für Metallo- $\beta$ -Lactamasen koordiniert zunächst die Carboxylatgruppe des  $\beta$ -Lactam - Ringes eines Antibiotikums an ein  $\text{Zn(II)}$ -Zentrum, bevor der nukleophile Angriff des  $\text{Zn(II)}$  - gebundenen Hydroxids erfolgt. Es ist dabei noch nicht geklärt, ob das Hydroxid verbrückt oder nur einseitig, terminal gebunden als Nukleophil fungiert. Nach Spaltung der C-N - Bindung wird das resultierende Zwischenprodukt in wässrigem Medium rasch hydrolysiert.

Amino-peptidasen sind Enzyme, die die Abspaltung von Aminosäuren am N-terminalen Ende von Proteinen und Peptiden katalysieren. Alle bislang strukturell untersuchten Amino-peptidasen enthalten dinukleare Metallzentren ( $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ), während Carboxypeptidasen <sup>[1]</sup>, die Aminosäuren am C-terminalen Ende abspalten, nur ein Metallion in ihrem aktiven Zentrum haben. Ein plausibler Grund hierfür ist bislang nicht gefunden worden. Dinukleare Modellkomplexe für Amino-peptidasen sind selten <sup>[74]</sup>.

*Sakiyama et al.* synthetisierten die ersten offenkettigen Modellkomplexe mit Amino-peptidase - Funktion (**Abb. 1-17**) <sup>[75, 76]</sup>. Die dinuklearen Zn(II)-Komplexe enthalten zwei  $\text{NO}_3^-$  - Donoratomgruppen, wobei die Phenolat - Untereinheit die beiden Metallionen verbrückt. Der vorgeschlagene Reaktionsmechanismus ist analog zu den anderen Hydrolysenkatalysen, die in diesem Kapitel bereits erwähnt wurden („two-metal ion mechanism“).

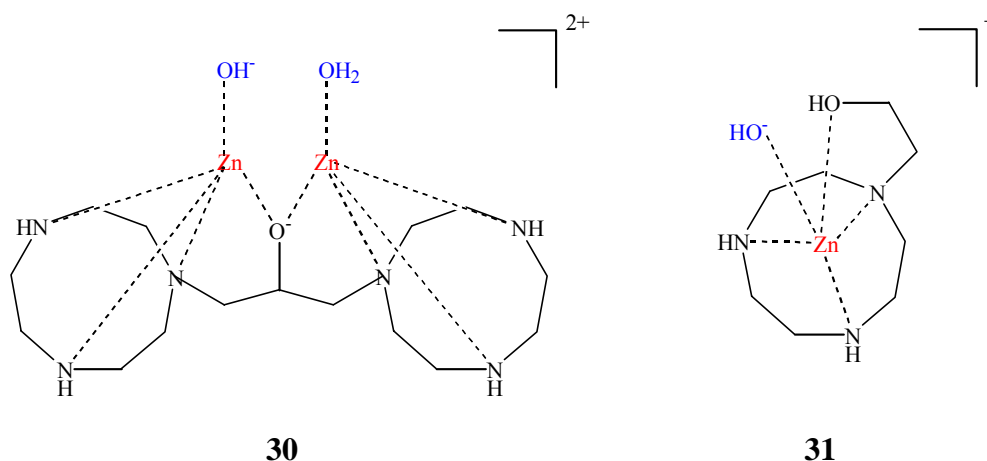


**Abb. 1-17:** Erste offenkettige Modellkomplexe mit Amino-peptidase - Aktivität <sup>[75, 76]</sup> (Ac = Acetat).

Die Amino-peptidase - Aktivität wurde anhand der durch die Komplexe **27** - **29** katalysierten Hydrolyse von *N-p*-nitrophenyl-*L*-leucin untersucht. Die Hydrolysegeschwindigkeit erhöht sich dabei mit zunehmender elektronenziehender Wirkung des *p*-Substituenten, während die Stabilität der dinuklearen Komplexe gleichsam abnimmt.

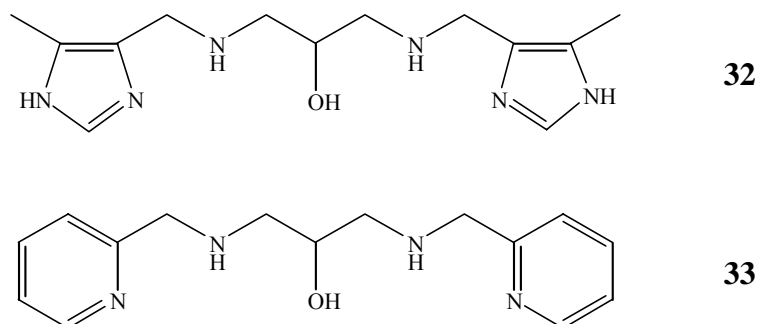
Häufig katalysieren dinukleare Metallkomplexe nicht nur die Hydrolyse von speziellen Substraten, sondern eignen sich aufgrund ihrer Unspezifität auch als Modellkomplexe für andere Metallenzyme. So eignet sich Komplex **25** nicht nur als Modellverbindung für die  $\beta$ -Lactamase sondern katalysiert auch die Hydrolyse von 2-Hydroxypropyl-*p*-nitrophenylphosphat (HPNP) <sup>[70]</sup>, das als Substrat zur Untersuchung der P1-Nuklease - Aktivität verwendet wird. Die P1-Nuklease gehört zur Enzymfamilie der Phosphatasen und katalysiert die Hydrolyse von einsträngiger DNA und RNA.

In Kapitel 1.1 wurde bereits der dinukleare Zn(II)-Komplex **12** als Modellverbindung für die Alkalische Phosphatase vorgestellt <sup>[31-33]</sup>. *Iranzo et al.* zeigten jüngst, dass der analoge, alkoxyd - verbrückte, dinukleare Zn(II)-Komplex **30** die Hydrolyse von HPNP besser zu katalysieren vermag als der entsprechende, mononukleare Komplex **31** (**Abb. 1-18**) <sup>[77]</sup>. Diese experimentelle Beobachtung wird wieder mit der Kooperativität der beiden Zn(II)-Zentren begründet.



**Abb. 1-18:** Beispiel eines alkoxyd-verbrückten, dinuklearen Zn(II)-Komplexes (**30**) mit Phosphatase - Aktivität. Der analoge, mononukleare Zn(II)-Komplex **31** katalysiert die Hydrolyse von HPNP in geringerem Masse <sup>[77]</sup>.

*Gajda et al.* synthetisierten weitere Beispiele für alkoxyd-verbrückte, dinukleare Modellkomplexe mit Phosphatase - Aktivität. So wird die Hydrolyse von HPNP durch den entsprechenden, dinuklearen Hydroxo-Zn(II)-Komplex mit Ligand **32** und durch den dinuklearen Hydroxo-Cu(II)-Komplex mit **33** katalysiert (**Abb. 1-19**). Da beide Komplexe auch die Hydrolyse von 2,3-zyklischem Uridinmonophosphat beschleunigen, können sie als Modellverbindungen für die Ribonuklease angesehen werden <sup>[78, 79]</sup>.



**Abb. 1-19:** Von *Gajda et al.* verwendete Liganden zum Aufbau von alkoxyd-verbrückten, dinuklearen Zn(II)- und Cu(II)-Komplexen <sup>[78, 79]</sup>. Die entsprechenden Hydroxo-Komplexe katalysieren die Hydrolyse von HPNP und 2,3-zyklischem Uridinmonophosphat.

Wie das obige Beispiel von *Gajda et al.* zeigt, ist die Phosphatase - Aktivität keinesweg nur auf zinkhaltige Enzyme oder Modellverbindungen beschränkt. Kobalt-, mangan- oder kupferhaltige, dinukleare Komplexe sind ebenso als Katalysatoren für Phosphatester - Spaltungen bekannt, wie Hydroxide der Lanthanide und deren Komplexe <sup>[80, 81]</sup>.

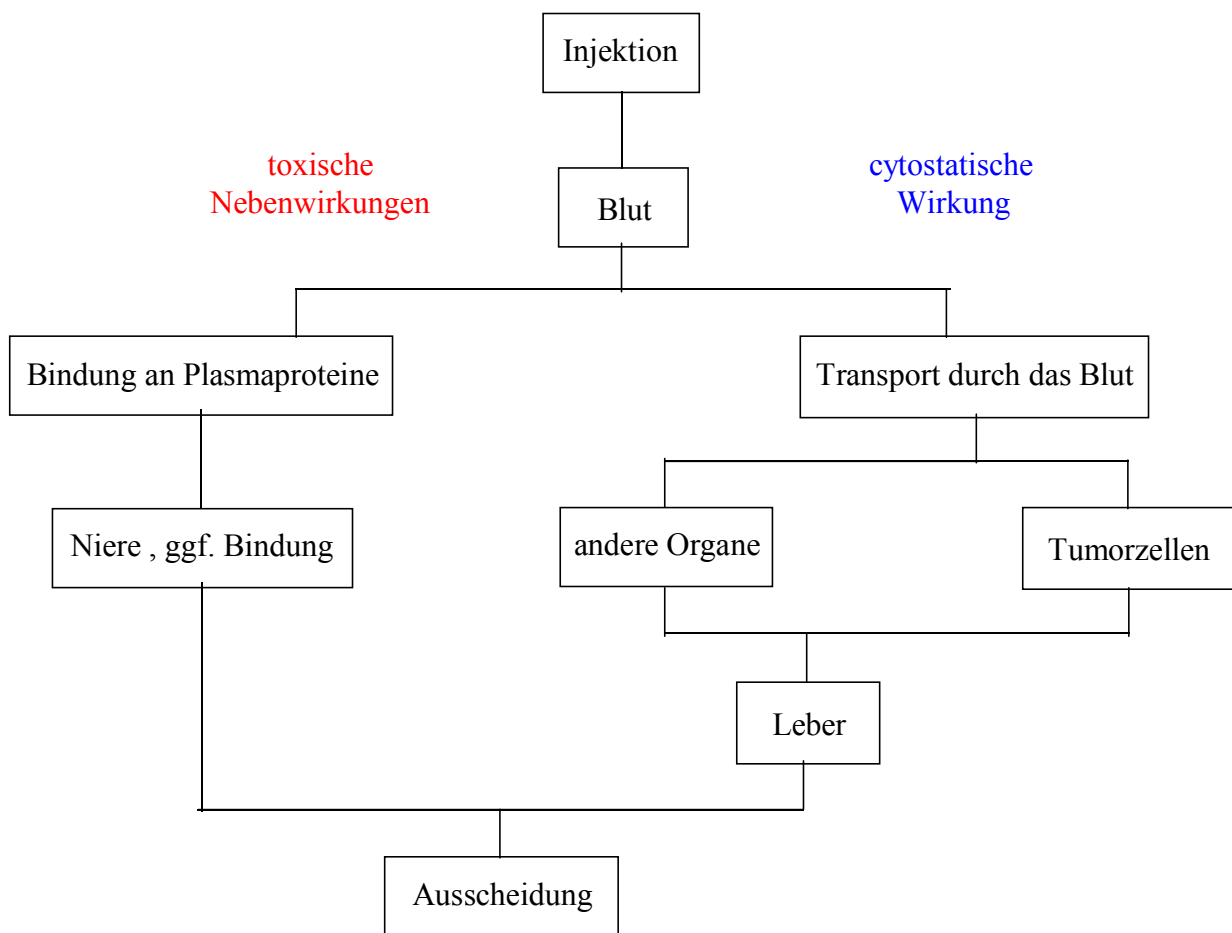
Dieses Kapitel unterstreicht die Bedeutung der in **Abb. 1-8 a-g** dargestellten Brückenliganden zum Aufbau von dinuklearen Komplexen als Modellverbindungen für Metallenzyme. Im nächsten Kapitel wird die Rolle von dinuklearen Pt(II)-Komplexen in der Medizin beschrieben.

## 1.4 Dinukleare Pt(II) - Komplexe

In der Medizin finden dinukleare Metallkomplexe ihren Nutzen und ihre Anwendung <sup>[2-4]</sup>. Seit der Entdeckung von *Cisplatin* als Cytostatikum in der Krebsbehandlung durch *Rosenberg et al.* <sup>[82-84]</sup> wurde eine Vielzahl von neuen Pt(II)- und Pt(IV)-Komplexen synthetisiert und auf ähnliche Wirkung hin getestet. Nur wenige zeigten eine cytostatische Aktivität gegenüber Tumorzellen und schafften es, zu klinischen Studien zugelassen zu werden. **Abb. 1-21** zeigt chemische Strukturen von Pt-Komplexen, die sich in klinischen Studien befinden oder als Medikamente in der Krebstherapie bereits erfolgreich zum Einsatz kommen. Darunter befinden sich nicht nur mononukleare, sondern auch dinukleare Pt(II)-Komplexe, deren Wirkungsmechanismus heute teilweise schon verstanden wird. Er unterscheidet sich dabei wesentlich vom Mechanismus mononuklearer Pt(II)-Komplexe in der Bindung an die DNA <sup>[4]</sup>.

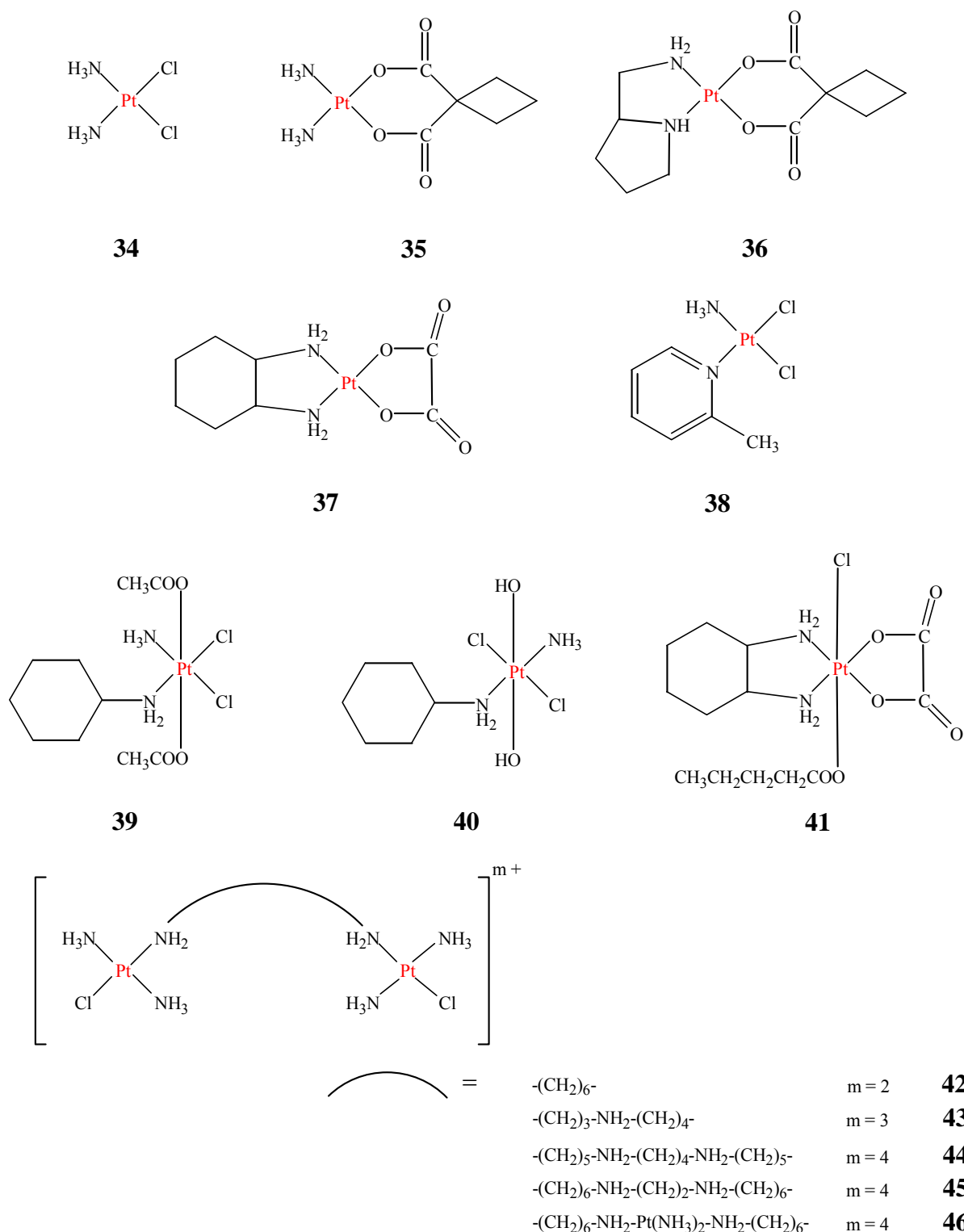
Es kann angenommen werden, dass der Weg dinuklearer Metallkomplexe in die Tumorzellen der gleiche ist wie für mononukleare (**Abb. 1-20**). Bislang existiert heute noch kein oral einnehmbarer Pt-Komplex, der gegen die Hydrolyse in der sauren Magenflüssigkeit (pH = 1) stabil ist und so in die Blutbahn gelangen kann. Hierauf beruhen die Forschungen an Pt(IV)-Komplexen, die oktaedrisch aufgebaut sind. Im Blut werden diese Komplexe schnell durch Reduktionsmittel wie z.B. Cysteininen zu quadratisch planaren Pt(II)-Verbindungen reduziert.

Bislang müssen alle Chemotherapeutika direkt in die Blutbahn injiziert werden, von wo aus sie entweder ihre Zielzellen erreichen oder vom Körper wieder ausgeschieden werden (**Abb. 1-20**).



**Abb. 1-20:** Vereinfachter Metabolismus - Weg von Pt-Komplexen im menschlichen Körper <sup>[1]</sup>.

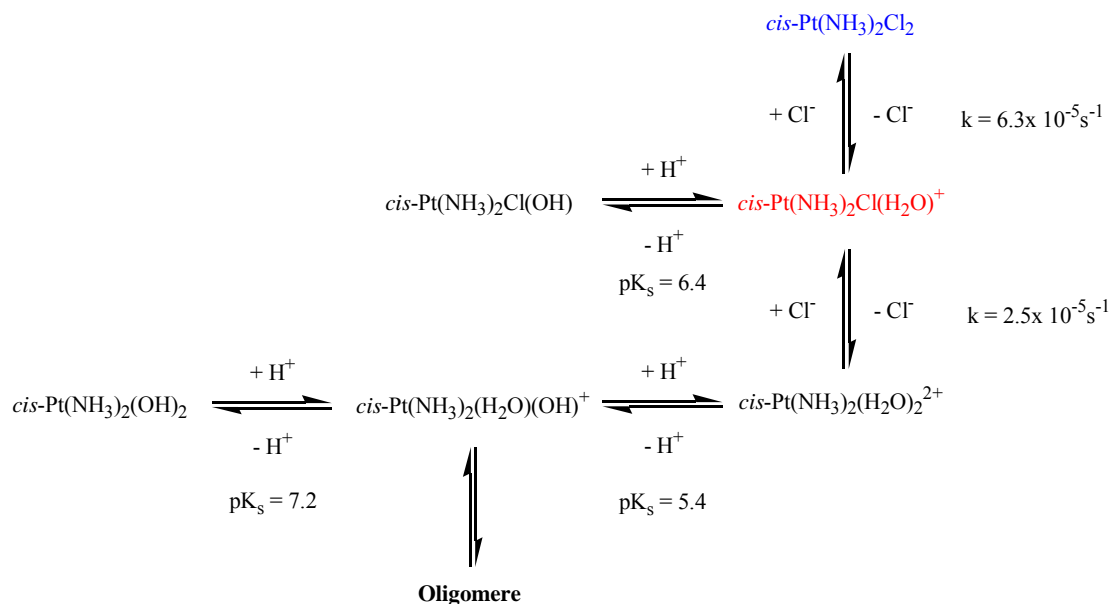




**Abb. 1-21:** Cytostatisch aktive mono- und dinukleare Pt-Komplexe, die sich in klinischen Studien befinden oder bereits als Medikamente in der Krebtherapie eingesetzt werden.

**34** *Cisplatin* [*cis*-Diammindichloroplatin(II)]<sup>[3]</sup>, **35** *Carboplatin* [*cis*-Diammin(1,1-cyclobutandicarboxylato)platin(II)]<sup>[85]</sup>, **36** DWA 2114R, **37** *Oxaliplatin* [DACH-(oxalato)platin(II), Eloxatin®]<sup>[86-88]</sup>, **38** AMD 473 [*cis*-Ammindichloro(2-methylpyridin)platin(II)]<sup>[89, 90]</sup>, **39** JM 216 [Bis(acetat)ammindichloro(cyclohexylamin)platin(IV)]<sup>[3]</sup>, **40** JM 335, **41** C5-OHP-C1, *di- und trinukleare Pt(II)-Komplexe*: **42** 1,1/*t,t* BBR 3005, **43** BBR 3571, **44** BBR 3610, **45** BBR 3611, **46** BBR 3464<sup>[4, 91, 92]</sup>.

Die ungeladenen Pt-Komplexe können durch passiven Transport in das Cytoplasma der Tumorzellen diffundieren. **Abb. 1-22** zeigt am Beispiel des aufgeklärten Weges für *Cisplatin*, dass im Innern der Zellen die Pt-Komplexe vermutlich rasch hydrolysiert werden. Im Falle von *Cisplatin* wird dies auf die deutlich niedrigere Chlorid-Ionen - Konzentration im intrazellulären Bereich zurückgeführt <sup>[1]</sup>.



**Abb. 1-22:** Intrazelluläre Hydrolyse des cytostatisch aktiven *Cisplatin*s (34) <sup>[1]</sup>.

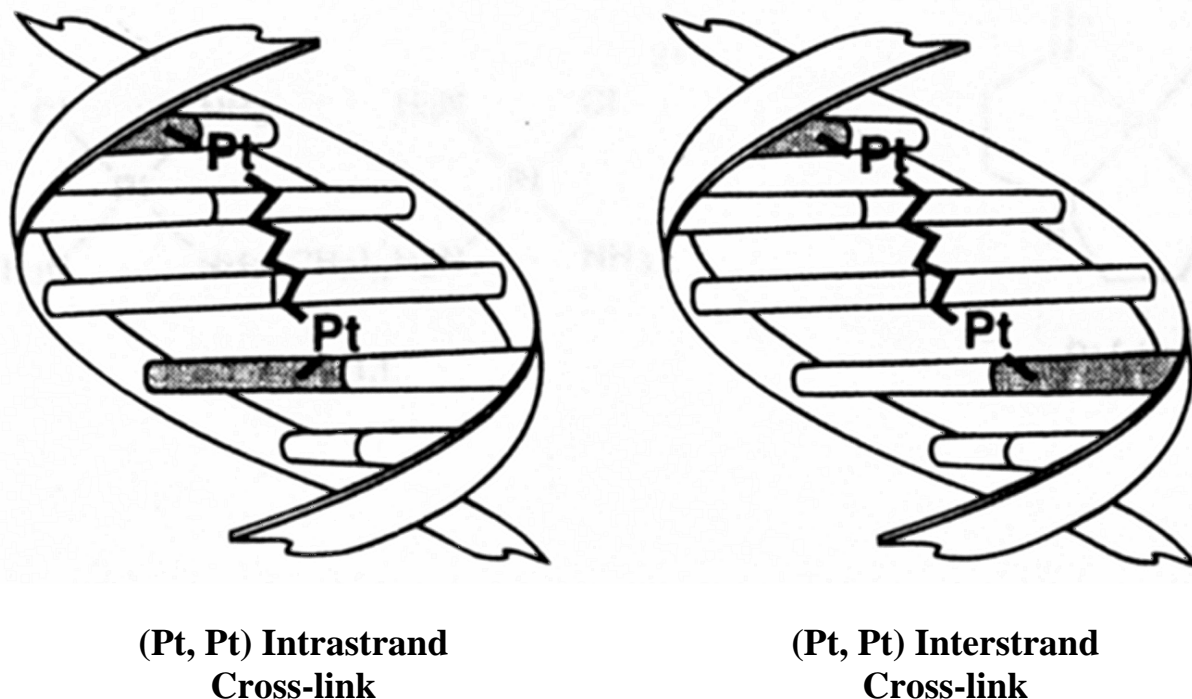
Die resultierenden, positiv geladenen, kinetisch labilen Komplexe können so leichter die negativ geladene, phosphathaltige DNA angreifen und an sie binden.

Im Falle von *Cisplatin* kommt es zu einer Verknüpfung zweier benachbarter Guanosine [d(GpG), 65 %] oder eines Adenosins mit einem Guanosin [d(ApG), 20 %] (1,2 intrastrand cross-link). Eine Verknüpfung zweier Guanosine [d(GpNpG), 9 %] über irgendein Nukleotid N hinweg ist ebenfalls beobachtet worden (1,3 intrastrand cross-link). Das *intrastrand cross-linking* <sup>[93]</sup> wird durch den Ersatz der beiden labilen Chlorid-Ionen durch die N7-Positionen der Nukleotide möglich. Das Platin-Addukt wird zusätzlich noch durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen zwischen einem koordinierten Ammin-Liganden und dem terminalen Phosphatgerüst stabilisiert. Der gesamte Komplex bewirkt eine Verzerrung der DNA - Doppelhelix und stört so die Transkription, was im Endeffekt die Zellteilung hemmt und zur Apoptose führen kann.

*Farrell et al.* haben di- und trinukleare Pt(II)-Komplexe synthetisiert, die eine neue Klasse von Anti-Krebs-Mitteln repräsentieren <sup>[91, 94-97]</sup>. **Abb. 1-23** zeigt einige chemische Strukturen. Im Prinzip bestehen diese Komplexe aus *cis* - oder *trans* - Platin - Einheiten, die über einen variablen Linker miteinander verknüpft sind. Potentiell besitzen diese Komplexe bifunktionelle bis hexafunktionelle DNA - Bindungsstellen (2-6 Chlorid - Abgangsgruppen) und können an 5'-Guanosin Monophosphat über N7 binden <sup>[98]</sup>. Genauere Untersuchungen der Komplexe [*cis*- oder *trans*-PtCl(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> (n = 4, 6) (**48b-c**, **49b**, **42**) ergaben unterschiedliche DNA - Bindungsprofile: Während die *trans* - Komplexe sowohl intra- als auch intersträngige DNA - Verknüpfungen bilden können, bilden die *cis* - Komplexe ausschliesslich Verknüpfungen zwischen zwei DNA - Strängen (**Abb. 1-24**) <sup>[99, 100]</sup>. Dieses unterschiedliche Bindungsverhalten spiegelt sich auch in den cytostatischen Aktivitäten gegenüber Tumorzellen wider. Es wird angenommen, dass die sterisch mehr gehinderten DNA - Addukte der *cis* - Komplexe leichter vom Reparatursystem der



sich bei diesen im Vergleich zu *Cisplatin* (**34**) und dessen Analoga um völlig neue DNA - Addukte, die ebenfalls eine Verzerrung der DNA - Doppelhelix bewirken und so die Transkription stören.



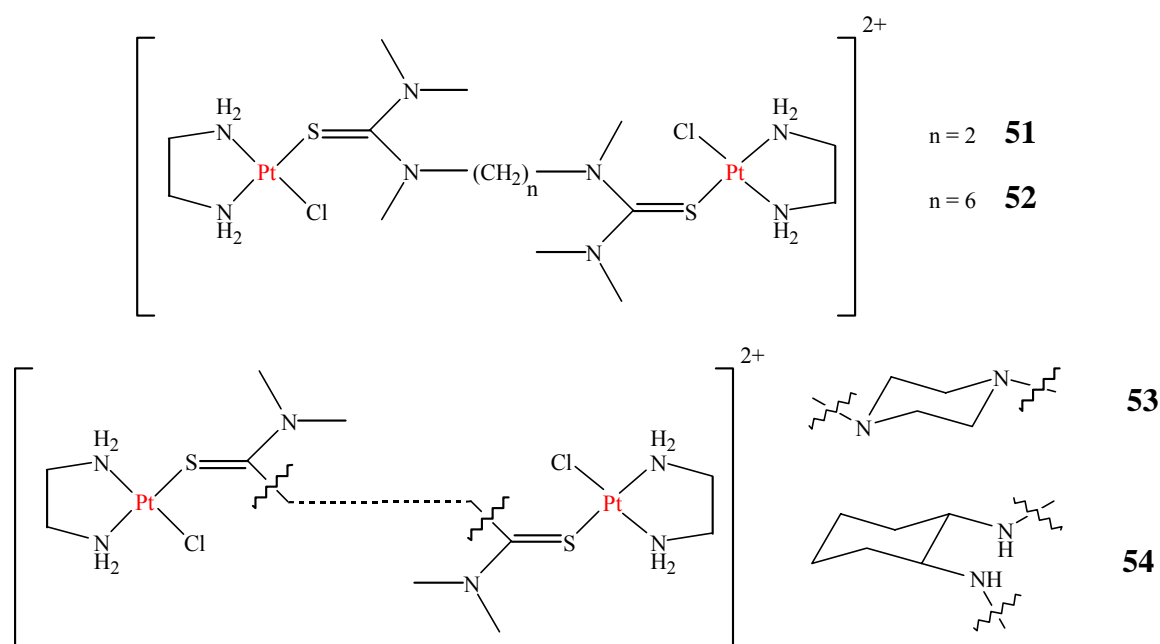
**Abb. 1-24:** Schematisch dargestellte Bindungsmöglichkeiten von di- und trinuklearen Pt - Komplexen an doppelsträngige DNA <sup>[91]</sup>.

Eine einfache Verlängerung der aliphatischen Diammin - Brücke zwischen den beiden *trans*-[Pt(Cl(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sup>+</sup> - Einheiten hat ihre Grenzen in der Wasserlöslichkeit der Substanzen (bis n = 8) <sup>[3]</sup>. BBR 3464 (**46**) besteht im Prinzip aus zwei solchen *trans*-[Pt(Cl(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sup>+</sup> - Einheiten, die über eine Pt - Komplex - haltige Brücke miteinander verbunden sind. Ein zusätzlicher Vorteil neben der guten Wasserlöslichkeit ist die damit verbundene, relativ hohe Komplexladung von +4, die zu einer hohen Bindungsaffinität an die negativ geladene DNA führt. BBR 3464 (**46**) ist daher schon in zehnfach geringeren Dosen als *Cisplatin* cytostatisch aktiv. Im Moment befindet es sich noch in klinischen Tests (Phase II, III).

Aufbauend auf diesem Ergebnis wurde in der Folge eine Reihe funktionell ähnlicher Komplexe **43 - 45** synthetisiert <sup>[92]</sup>. Sie bestehen aus Polyamin - Linkern, deren NH-Gruppen protoniert werden können, so dass die totale Komplexladung +3 bzw. +4 beträgt, was zu einer Erhöhung der Bindungsaffinität an die DNA führt. Die Synthese der polyamin-verbrückten Pt(II)-Komplexe erfolgt durch das selektive Blockieren und Deblockieren der sekundären Stickstoffe. Nach der Pt - Komplexbildung wird die verwendete Boc - Schutzgruppe unter milden Bedingungen mittels Säure abgespalten. Die blockierten Pt-Komplexe selber zeigen gegenüber den Unblockierten eine um 2 - 3 Größenordnungen niedrigere cytostatische Aktivität <sup>[101]</sup>. Grund hierfür können unterschiedliche Aufnahmen der jeweiligen Komplexe durch die Zelle und / oder niedrigere DNA - Bindungsaffinitäten sein. Wie im Fall von BBR 3464 (**46**) können die unblockierten Komplexe zusätzliche Wasserstoffbrücken - Bindungen zur DNA ausbilden. Die resultierenden DNA - Addukte sind dann wesentlich stabiler. Vergleiche dieser dinuklearen Pt(II)-Komplexe mit BBR 3464 (**46**) zeigten gleiche DNA - Bindungsprofile, relativ unabhängig von der jeweiligen Komplexladung <sup>[102]</sup>. In den letzten Jahren wurden diese polyamin-verbrückten Pt-Komplexe und natürlich der vielversprechende trinukleare Komplex **46** sehr genau untersucht. So wurde zum

Beispiel die Kinetik der Hydrolyse von BBR 3464 (**46**)<sup>[103]</sup>, die Anbindung an die DNA<sup>[104]</sup> und die DNA - Addukte der Komplexe **42** und **46** in Lösung untersucht<sup>[105, 106]</sup>.

Dinukleare Pt-Komplexe mit Alkyldiamin - Linkern ergeben wegen ihrer Flexibilität ein breites Spektrum an DNA - Addukten, was Struktur - Untersuchungen an doppelsträngiger DNA oder an Polynukleotiden sehr erschwert. *Farrell et al.* haben deshalb auch sterisch gehinderte Linker zur Verbrückung der beiden *cis*- oder *trans* - Platin - Einheiten untersucht (**Abb. 1-25**)<sup>[107, 108]</sup>. Leider zeigten diese eine geringere cytostatische Aktivität als ihre Analoga mit flexiblen Linkern.

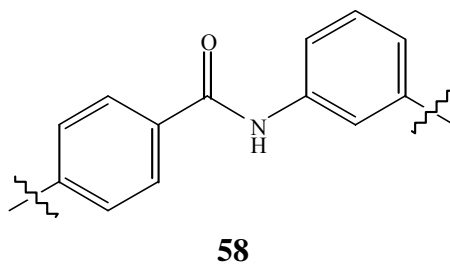
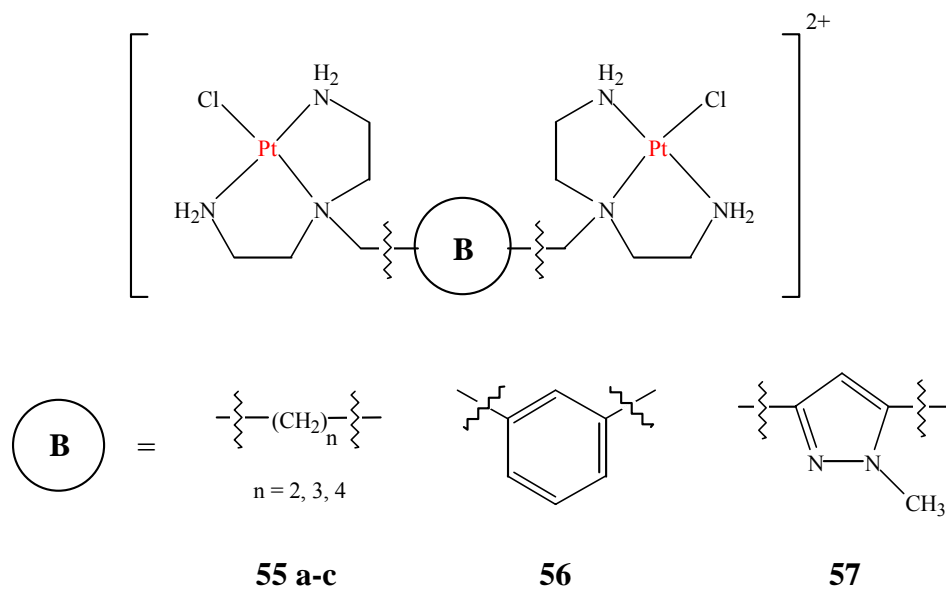


**Abb. 1-25:** Dinukleare Pt-Komplexe mit weniger flexiblen Linkern<sup>[107, 108]</sup>.

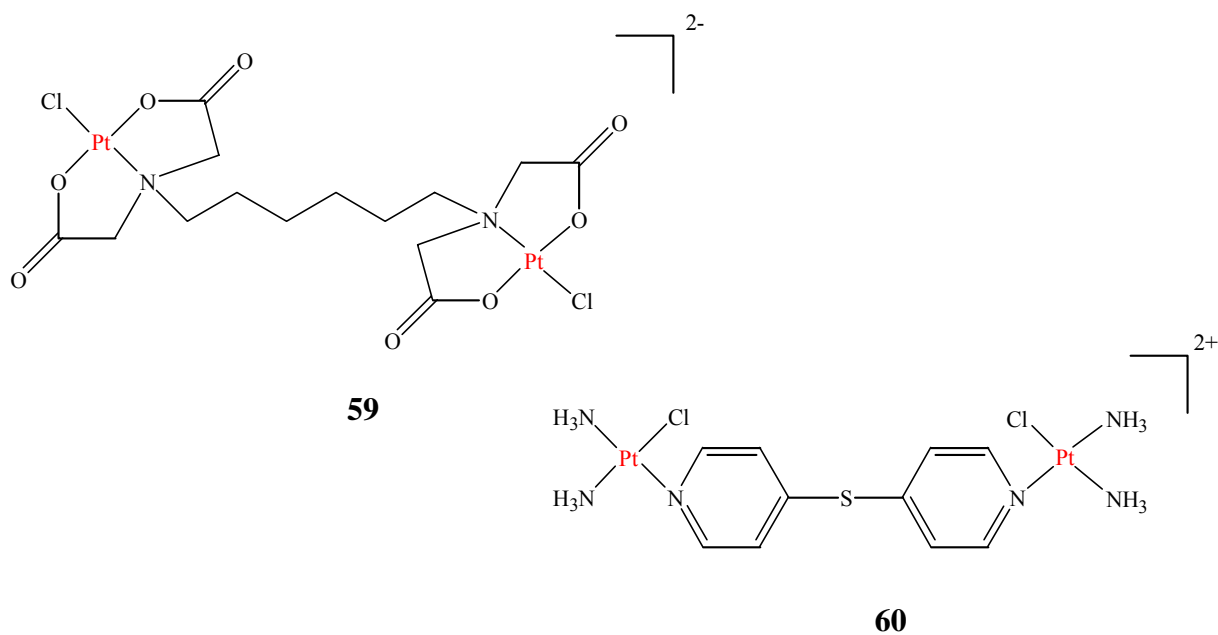
Auch andere Gruppen haben zur Vielfalt an dinuklearen Pt-Komplexen beigetragen. *Palmer et al.* haben jeweils zwei Pt(dien) - Einheiten über verschiedene Linker miteinander verknüpft (**Abb. 1-26**). Enttäuschenderweise zeigten die Komplexe keine cytostatische Aktivität, was auf eine Instabilität der Pt(dien) - Einheit in Lösung zurückgeführt wird<sup>[109]</sup>.

*Shepherd et al.* konnten bei ihrem dinuklearen Pt-Komplex **59** einen gegenüber *Cisplatin* 3.4-fach schnelleren Ligandaustausch des ersten Chlorid-Ions mit dem Nukleotid Inosin feststellen<sup>[110]</sup>. Dieses Ergebnis lässt auch auf eine beschleunigte Bindung an die DNA und auf eine cytostatische Aktivität des Komplexes **59** hoffen. Ein anderer dinuklearer, vielversprechender Pt-Komplex wurde von *Zhao et al.* synthetisiert (**Abb. 1-27**).

Interessanterweise ist *Cisplatin* (**34**) cytostatisch aktiv, während sein Stereoisomer *Transplatin* kaum eine Aktivität zeigt. Wie bereits erwähnt wird die Wirkungsweise von *Cisplatin* (**34**) auf die Bildung von stabilen DNA - Addukten zurückgeführt (1,2 GpG - Verknüpfung). *Transplatin* seinerseits kann lediglich eine 1,3 - Verknüpfung zweier Guanosin - Nukleotide innerhalb eines DNA - Stranges bewirken. Es wird angenommen, dass diese Verknüpfung eine starke Verdrehung der DNA zur Folge hat, die von jedem zelleigenen Reparatursystem erkannt und behoben werden kann. Verknüpfungen, die kleine Konformationsänderungen der DNA bewirken, sind schwerer von der Zelle zu erkennen.

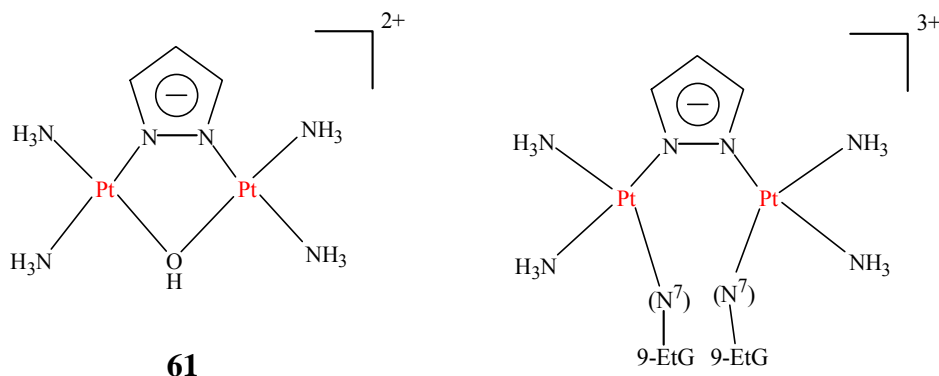


**Abb. 1-26:** Von Palmer *et al.* synthetisierte, cytostatisch inaktive, dinukleare Pt(II)-Komplexe <sup>[109]</sup>.

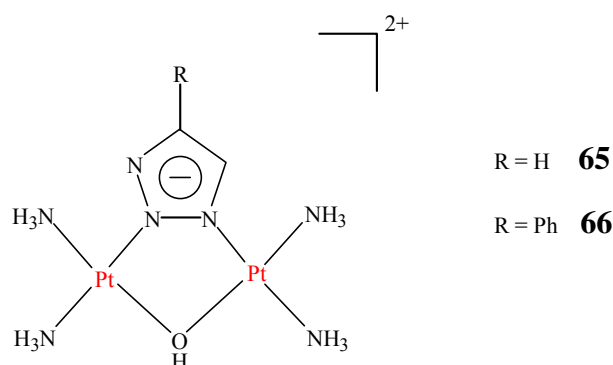
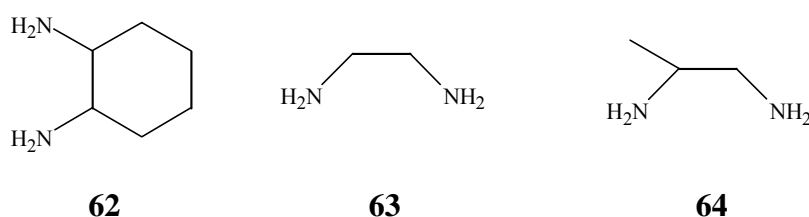


**Abb. 1-27:** Von Shepherd *et al.* (**59**) und Zhao *et al.* (**60**) untersuchte dinukleare Pt(II)-Komplexe <sup>[110, 111]</sup>.

Wie *Komeda* und *Reedijk* zeigen konnten [53, 112, 113], können dinukleare Pt-Komplexe mit geringen Pt - Pt - Abständen zwei benachbarte Guanosine 1,2 - verknüpfen. Aufgrund der Flexibilität ihrer dinuklearen Komplexe ist dazu eine geringere Konformationsänderung der doppelsträngigen DNA als bei *Cisplatin* (**34**) nötig. Hiermit wird die teilweise stärkere cytostatische Aktivität ihrer Komplexe in Tumorzellen erklärt.



Ersatz der  $\text{NH}_3$  - Liganden durch :



**Abb. 1-28:** 1,2 GpG - verbrückende, dinukleare Pt-Komplexe von *Komeda* und *Reedijk et al.* [53, 112, 113]

Wie sich für die Komplexe **61** - **64** zeigte, ist Ammoniak der beste Ligand mit der höchsten cytostatischen Aktivität des entsprechenden, dinuklearen Komplexes **61**. Die Derivate **62**, **63** und **64** zeigten nur eine geringe Wirkung auf Tumorzellen, was auf geringere Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen in den resultierenden DNA - Addukten zurückgeführt wird. Ein interessanter Punkt wurde bei der Untersuchung der Kinetik der Komplexbildung des Modellnukleotids 9-Ethylguanin (9-EtG) mit den Komplexen **65** und **66** beobachtet: Nachdem ein 9-Ethylguanin - Molekül an den dinuklearen Pt(II)-Komplex koordiniert, die Hydroxobrücke sich öffnet, erfolgt eine Isomerisierung des Komplexes durch Wanderung des Pt(II), das die

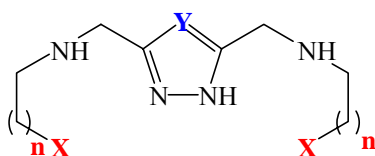
Hydroxygruppe als Ligand hat, zum dritten Stickstoff des [1,2,3]-Triazols. Diese Isomerisierung ist irreversibel und lässt auf eine Vielzahl möglicher Verknüpfungsarten innerhalb der doppelsträngigen DNA schließen.

Über die vielen Nebenwirkungen und Dosierungen bei der Chemotherapie ist auf chemischer Ebene noch viel weniger bekannt. Es wird angenommen, dass die Nebenwirkungen von schwefelhaltigen Protein - Pt - Komplexen herrühren. Diese ungewollten Protein - Komplexe bilden sich nicht nur im Zellinneren, sondern können auch schon in der Blutbahn entstehen, und setzen auch die therapeutisch wirksame Dosis herab. Häufig verhindert die Toxizität einer Substanz den Einsatz als Cytostatikum. Daher ist neben der Verbesserung und Erweiterung der cytostatitschen Aktivität auf jede Tumorart auch die Minderung der Nebenwirkungen und der Toxizität ein erklärtes Ziel der aktuellen Forschung. Hierzu müssen die Struktur - Wirkungsmechanismen der bestehenden Cytostatika ebenso aufgeklärt wie neue Wirkungsweisen gefunden werden. Diese können durch mono- oder polynukleare Metallkomplexe auch mit anderen Metallen als Pt erreichbar sein <sup>[2, 5]</sup>.



## 1.5 Aufgabenstellung

3,5-disubstituierte Pyrazole mit potentiell chelatisierenden Seitenketten können dinukleare Komplexe bilden. In den letzten Jahren ist das Interesse an solchen Liganden und deren Komplexen stark gestiegen und dementsprechend auch deren Anzahl und Vielfalt (s.o.). In der vorliegenden Arbeit sollte zunächst eine Reihe symmetrisch disubstituierter Pyrazol - Liganden - wie in **Abb. 1-29** dargestellt - synthetisiert werden. Die jeweiligen Liganden unterscheiden sich dabei in ihrer endständigen, funktionellen Gruppe X oder in der Länge der Seitenkette n voneinander. Um den Einfluss der Brückeneinheit [1,2,4]-Triazol (Y = N) im Vergleich zu Pyrazol (Y = CH) auf die chemischen Eigenschaften der Liganden und später der resultierenden Komplexe untersuchen zu können, sollten auch einige analoge Triazol - Liganden (**77 - 79**) hergestellt werden. Bislang ist von dieser Reihe in der Literatur nur Verbindung **70** und dessen Cu(II)-Komplex bekannt<sup>[114]</sup>, so dass es sich bei den übrigen Liganden um neue Verbindungen handelt.

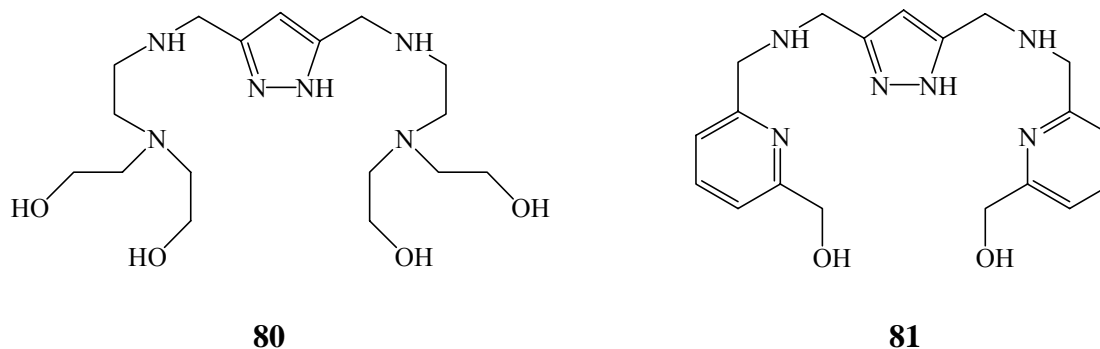


<b>Pyrazol</b> Y = CH	X = -NH <sub>2</sub>	n = 1	<b>67</b>
	X = -NH(CH <sub>3</sub> )	n = 1	<b>68</b>
	X = -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	n = 1	<b>69</b>
	X = -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	n = 2	<b>70</b>
	X = -OH	n = 1	<b>71</b>
		n = 2	<b>72</b>
	X = -OCH <sub>3</sub>	n = 1	<b>73</b>
		n = 2	<b>74</b>
	X = -SCH <sub>3</sub>	n = 1	<b>75</b>
		n = 2	<b>76</b>
<b>Triazol</b> Y = N	X = -NH <sub>2</sub>	n = 1	<b>77</b>
	X = -NH(CH <sub>3</sub> )	n = 1	<b>78</b>
	X = -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	n = 1	<b>79</b>

**Abb. 1-29:** In der vorliegenden Arbeit sollten eine Reihe 3,5-disubstituierter Pyrazol- und [1,2,4]-Triazol - Liganden synthetisiert werden. Bislang ist nur Verbindung **70** in der Literatur bekannt<sup>[114]</sup>.

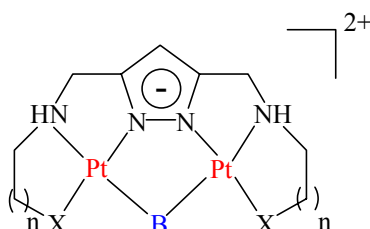
Da über die Stabilität pyrazol- bzw. triazol-verbrückter, dinuklearer Komplexe in Lösung nur sehr wenig bekannt ist<sup>[26, 35]</sup>, sollten die resultierenden Cu(II)- und gegebenenfalls die Zn(II)-Komplexe dieser Liganden untersucht werden. Durch potentiometrische Titration der Liganden in Ab- oder Anwesenheit von Cu(II)- / Zn(II)-Ionen können die Protonierungs- und Komplexstabilitätskonstanten bestimmt werden<sup>[40, 41]</sup>. Mögliche Tendenzen sollten aufgezeigt und anhand eines dinuklearen Cu(II)-Komplexes sollte die Verwendung als Modellverbindung für ein Metalloprotein - die alkalische Phosphatase - getestet werden. Als Substrat sollte das in der Literatur häufig verwendete BNP (Bis-(4-nitrophenyl)phosphat) verwendet werden.

Da dieser Test positiv verlaufen war, sollten zusätzlich zwei weitere Liganden **80** und **81** synthetisiert, deren Cu(II)- und Zn(II)-Komplexstabilitäten in Lösung bestimmt und die dinuklearen Komplexe auf ihre Phosphatase - Aktivität hin getestet werden. Wie **Abb. 1-30** zeigt, unterscheiden sich die zwei neuen Liganden **80** und **81** von den übrigen Liganden **67 - 76** im Wesentlichen durch zusätzliche Hydroxyalkyl - Gruppen an den endständigen Donorgruppen der Seitenketten. Davon wurde eine Erhöhung der Phosphatase - Aktivität der entsprechenden, dinuklearen Metallkomplexe, wie sie auch schon *Kimura et al.* in ihrer Modellverbindung für die alkalische Phosphatase beobachten konnten<sup>[29]</sup>, erhofft.



**Abb. 1-30:** Weitere zwei Liganden, deren dinuklearen Cu(II)- und Zn(II)-Komplexe auf ihre Phosphatase - Aktivität hin getestet werden sollten.

Neben der Untersuchung der Cu(II)-Komplexbildung in Lösung und deren Eigenschaften sollten auch mit den Liganden **67 - 76** dinukleare Pt(II)-Komplexe gebildet werden. Ziel war es, die in **Abb. 1-31** dargestellte, allgemeine Komplexstruktur zu erreichen.



**Abb. 1-31:** Gewünschte, allgemeine Pt(II)-Komplexstruktur mit den Liganden **67 - 76**. X steht dabei für die variable, endständige Donorgruppe der Seitenkette, n gibt die Länge der Seitenkette an und B steht für einen exogen verbrückenden Liganden.

Wie bei den Komplexen von *Komeda* und *Reedijk et al.* <sup>[53, 112, 113]</sup> sollte dabei die Pyrazol - Einheit als Brückenligand zwischen den beiden Pt(II)-Zentren fungieren. Der wesentliche Unterschied zu den Komplexen **61 - 64** besteht in den chelatisierenden Seitenketten, die zu einer zusätzlichen Komplexstabilität führen sollten. B symbolisiert in **Abb. 1-31** einen exogen verbrückenden Liganden, der eine gute Abgangsgruppe darstellt und leicht gegen ein Solvensmolekül ausgetauscht werden kann.

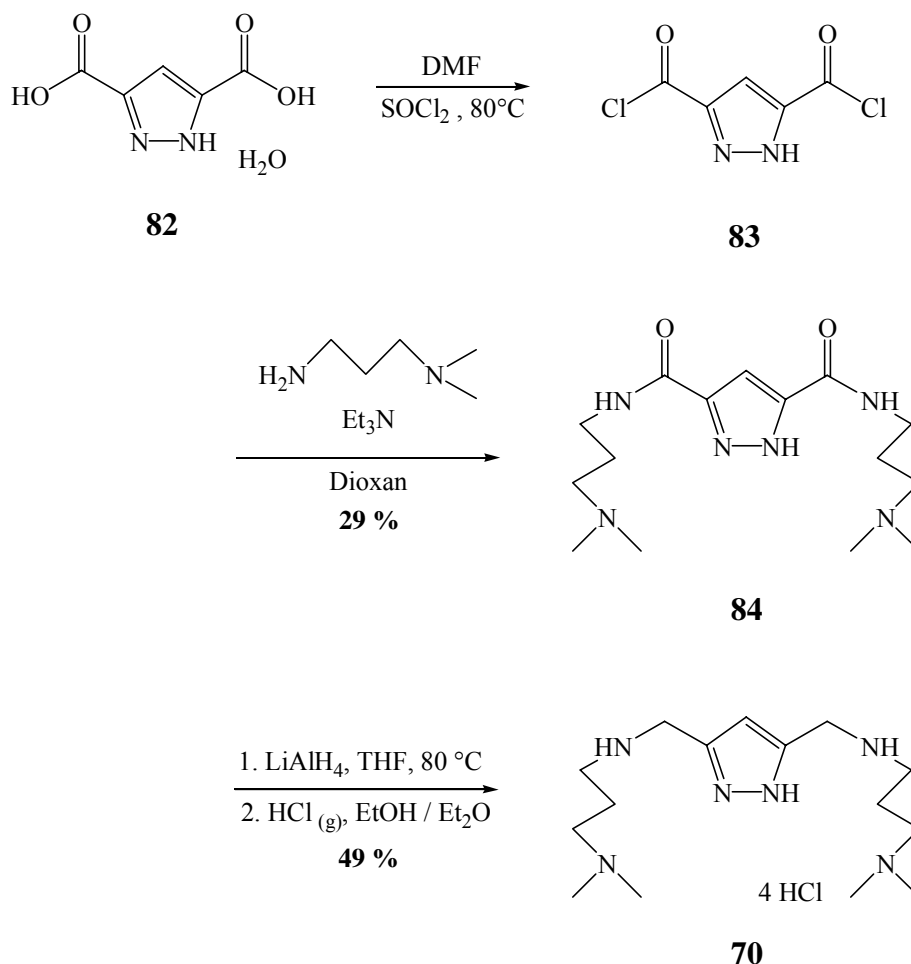
Bei ausreichender Reinheit und Wasserlöslichkeit dieser dinuklearen Pt(II)-Komplexe stände die Überprüfung der cytostatischen Aktivität an.

## 2 Resultate und Diskussionen

### 2.1 Synthese der Liganden

#### 2.1.1 Synthese der 3,5-disubstituierten Pyrazole

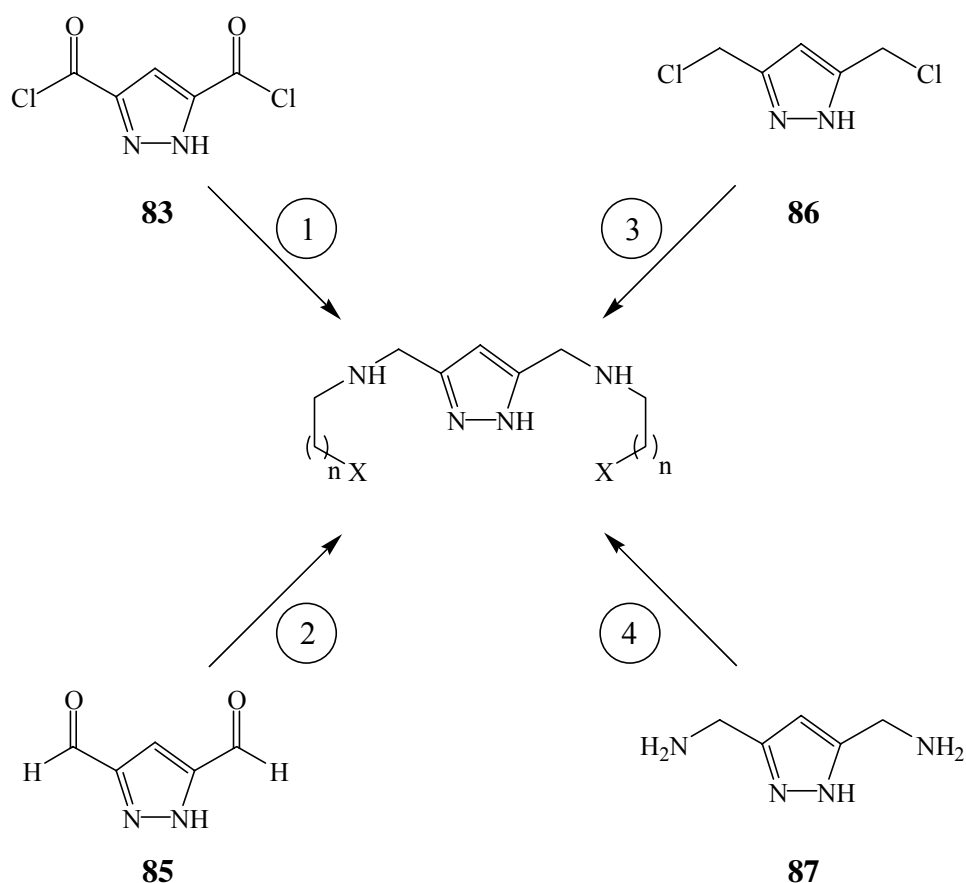
Alle in der vorliegenden Arbeit synthetisierten, 3,5-disubstituierten Pyrazol - Liganden (**Abb. 1-29, 1-30**) wurden nach der Methode von *Kamiusuki et al.* hergestellt <sup>[114, 115]</sup>. Bei dieser Methode wird das käuflich erhältliche 3,5-Pyrazoldicarbonsäure-Monohydrat (**82**) zunächst durch Umsatz mit Thionylchlorid und DMF als Katalysator in das Disäurechlorid **83** umgewandelt (**Abb. 2-1**). Durch Reaktion verschiedener, primärer Amine mit **83** werden die entsprechenden, sekundären Amide erhalten. Anschliessende Amid - Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$  oder Diboran als Reduktionsmittel führt zu den gewünschten pyrazol-haltigen Liganden.



**Abb. 2-1:** Synthese des 3,5-Aminomethyl-disubstituierten Pyrazol - Liganden **70** <sup>[114, 115]</sup>.

Der Vorteil dieser Methode - im Gegensatz zu den nun folgenden - liegt eindeutig im kurzen Syntheseweg. So war es möglich, die Liganden **67** - **76** und **80** ausgehend vom 3,5-Pyrazoldicarbonsäure Monohydrat (**82**) in nur 3 bis 4 Stufen zu synthetisieren. Die in einigen Fällen notwendige Einführung von Schutzgruppen in die verwendeten, primären Amine ist darin jedoch nicht enthalten. Von Nachteil sind die drastischen Reduktionsbedingungen, unter denen nur Amide zu Aminen reduziert werden können <sup>[6]</sup>. Unter diesen Bedingungen sind Brüche von aktivierten Bindungen der Seitenkette möglich. Neben der Abspaltung von Schutzgruppen kann auch eine Spaltung der erst in der vorangegangenen Stufe gebildeten Amid - Bindung stattfinden, was zu einem Verlust der Seitenkette führt <sup>[116]</sup>.

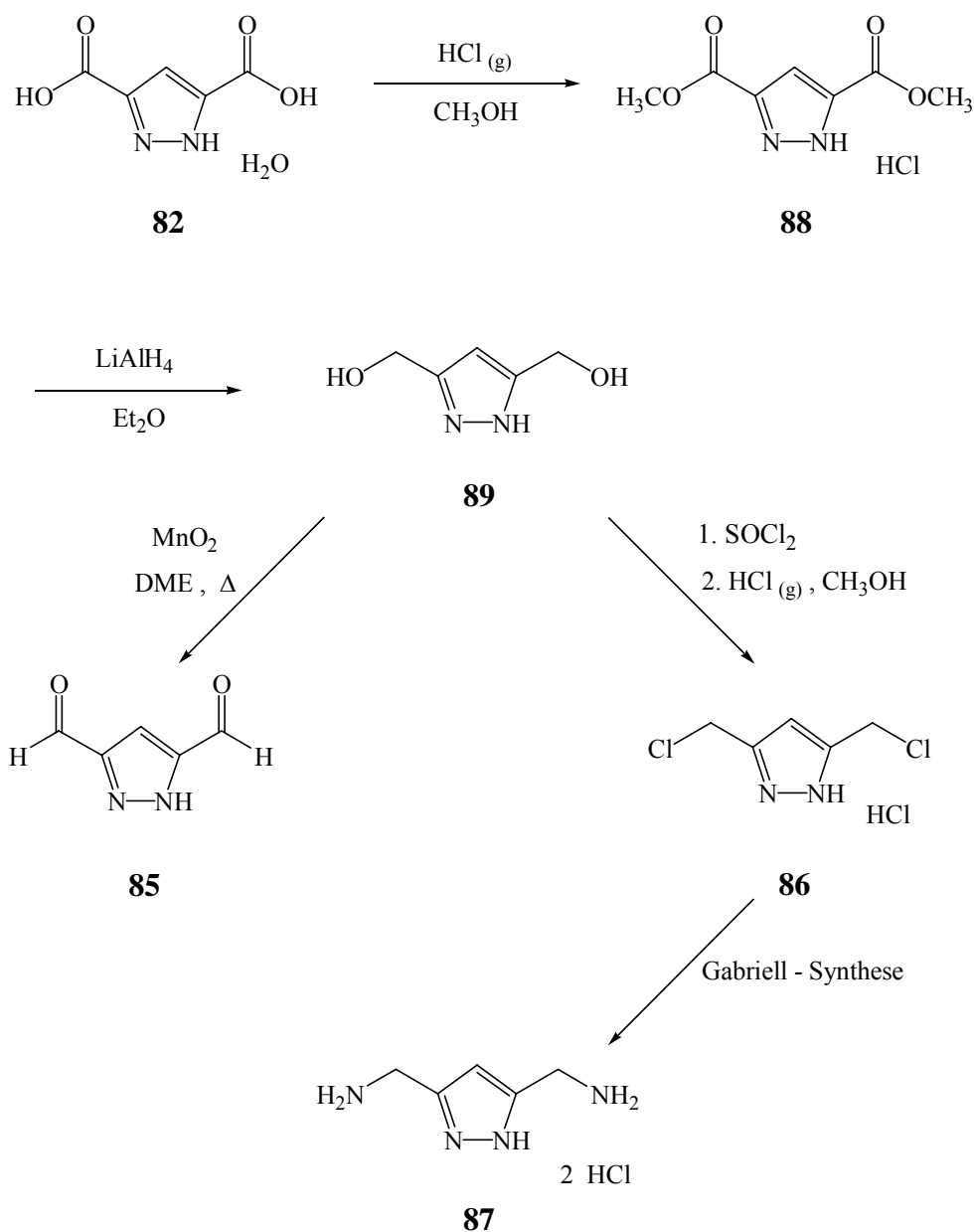
**Abb. 2-2** zeigt andere, in der Literatur bekannte Ausgangsverbindungen für die Synthese 3,5-Aminomethyl-disubstituierter Pyrazole. Die symmetrisch funktionalisierten Derivate **85** - **87** sind in 3 bis 5 Stufen aus dem käuflich erhältlichen 3,5-Pyrazoldicarbonsäure-Monohydrat (**82**) verfügbar (**Abb. 2-3**).



**Abb. 2-2:** Andere in der Literatur bekannte Ausgangsverbindungen für die Synthese 3,5-Aminomethyl-disubstituierter Pyrazole.

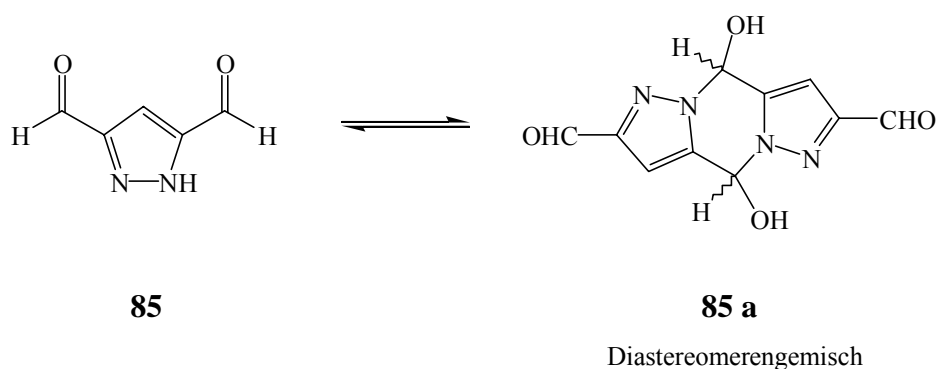
Aldehyde reagieren mit primären Aminen zu Iminen, und nach deren Reduktion entstehen ebenfalls sekundäre Amine <sup>[6]</sup>. Die Reduktionsbedingungen sind dabei wesentlich milder als in der Methode von *Kamiusuki et al.* (**Abb. 2-1, 2-2** Weg 1). Bei dem von *Navarro et al.* <sup>[117]</sup> entwickelten Weg (**Abb. 2-2** Weg 2) besteht die Schwierigkeit in der Synthese und weiteren Umsetzung des Dialdehyden **85**. So existiert in Lösung ein Gleichgewicht zwischen dem Dialdehyden **85** und dessen dimeren Strukturen **85 a** (**Abb. 2-4**). Dieses Gleichgewicht ist temperatur-, lösungsmittel-

und konzentrationsabhängig. Zusätzlich wird die weitere Umsetzung von **85** dadurch erschwert, dass es in den meisten Lösungsmitteln nur schwer oder gar nicht löslich ist<sup>[116]</sup>.

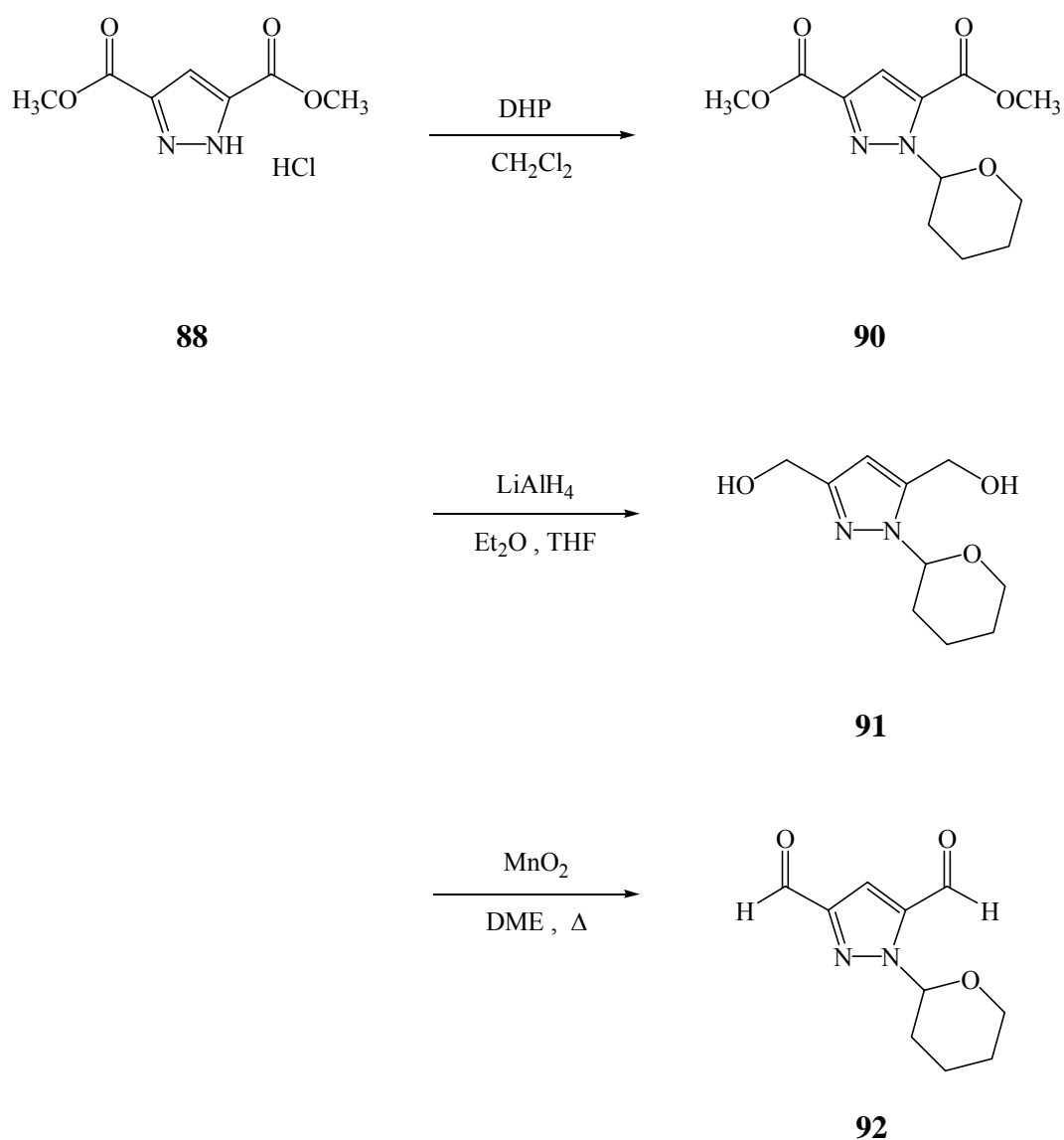


**Abb. 2-3:** Synthese der Ausgangsverbindungen **85** - **87** ausgehend vom 3,5-Pyrazoldicarbonsäure-Monohydrat (**82**)<sup>[117-119]</sup>.

Die Dimerisierung beruht auf der Nukleophilie der Pyrazol - Stickstoffe, die an die Carbonylgruppe der Aldehyd - Funktion addieren können (**Abb. 2-4**). Die Einführung einer Schutzgruppe am Pyrazol - Ring verhindert nicht nur die intermolekulare Halbaminale - Bildung, sondern verbessert auch die Löslichkeit des Dialdehyden **85**. Meyer *et al.* verwendeten hierzu die THP - Schutzgruppe, die wieder leicht mit Säure abgespalten werden kann<sup>[116]</sup>. Über diesen Syntheseweg erhöht sich allerdings die Anzahl der Stufen nochmals, so dass die Gesamtausbeute an Ligand weiter sinken wird (**Abb. 2-5**).

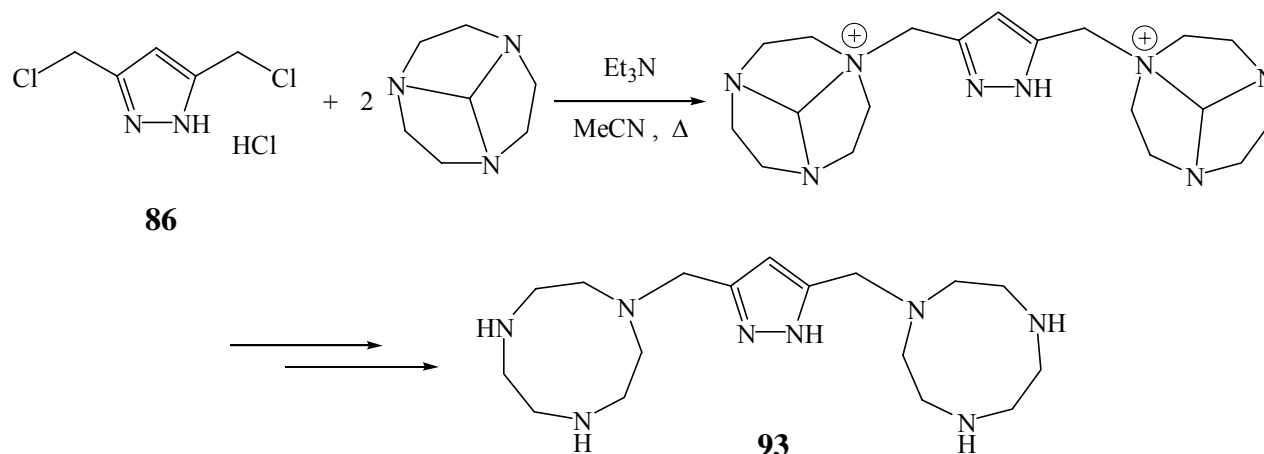


**Abb. 2-4:** Gleichgewicht zwischen dem in der Methode von *Navarro et al.* verwendeten Dialdehyden **85** und dessen dimeren Strukturen **85 a** <sup>[117]</sup>. Dieses Gleichgewicht ist nicht nur temperatur- und konzentrations- sondern auch lösungsmittelabhängig.



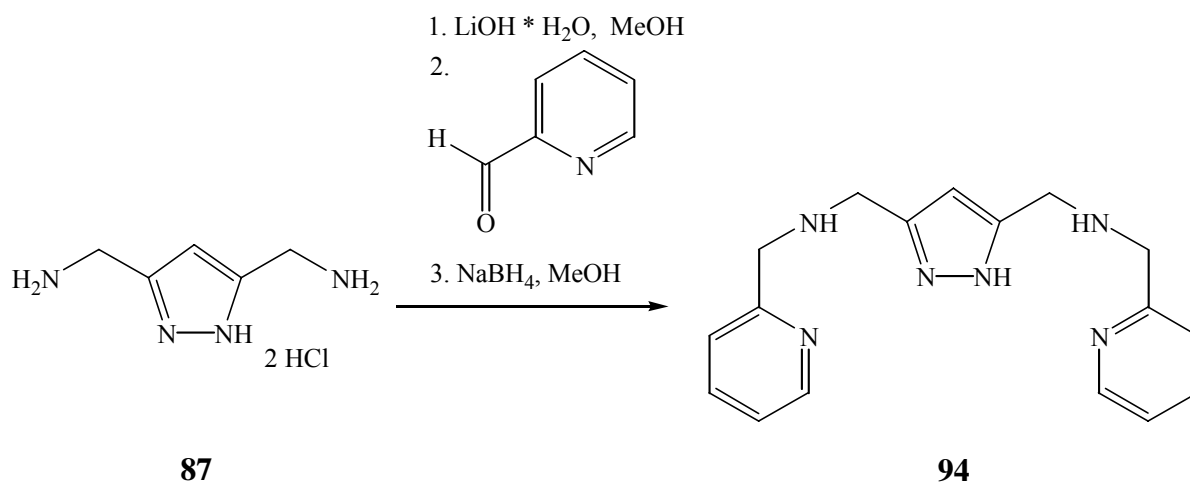
**Abb. 2-5:** Einführung der THP - Schutzgruppe in den Dialdehyden **85** nach *Meyer et al.* <sup>[116]</sup>. Durch die Schutzgruppe wird die Dimerisierung verhindert und gleichzeitig die Löslichkeit verbessert.

In der Umsetzung des Dichlorids **86** mit primären oder sekundären Aminen resultieren grosse Mengen an oligomeren Nebenprodukten <sup>[116]</sup>. Als Grund hierfür wird wieder ein möglicher, nukleophiler Angriff des Pyrazol - Stickstoffes gesehen. Abhilfe kann die THP - Schutzgruppe leisten <sup>[116]</sup>. Bislang ist jedoch eine Kopplung eines primären Amins an das Dichlorid **86** oder die entsprechende, THP - geschützte Verbindung nicht bekannt, so dass die Synthese der Liganden **67 - 76** und **80, 81** auf diesem Wege wenig vielversprechend zu sein schien. Diese Syntheseroute (**Abb. 2-2** Weg 3) ist im Besonderen für die Alkylierung tertiärer Amine mit 3,5-disubstituierten Pyrazolen geeignet, was die gute Kopplungsausbeute von 84 % in der von *Siegfried et al.* verbesserten Synthese des Bismakrozyklus **93** beweist (**Abb. 2-6**) <sup>[120]</sup>.



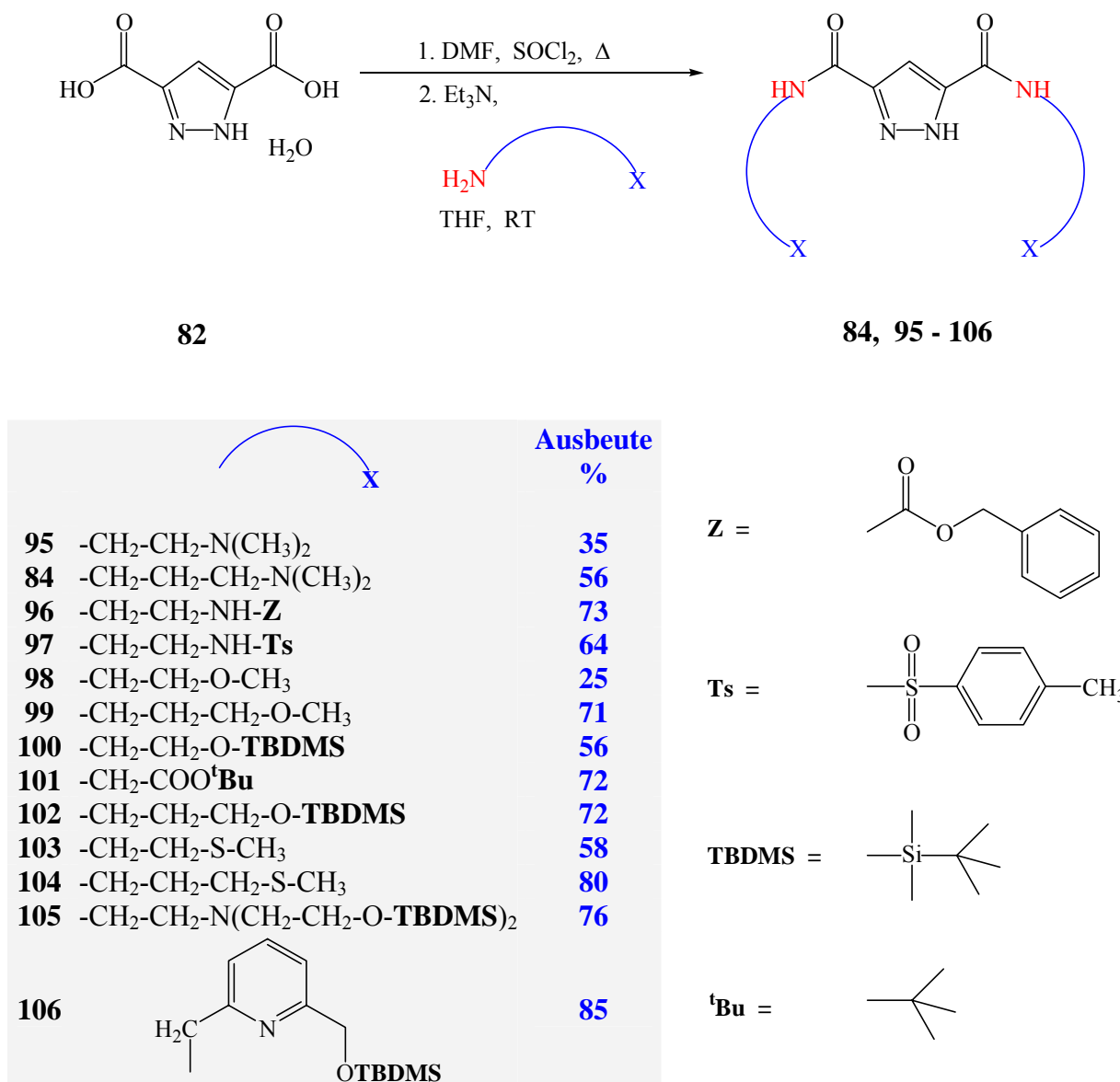
**Abb. 2-6:** Alkylierung eines tertiären Amins mit dem Dichlorid **86** von *Siegfried et al.* <sup>[120]</sup>.

Der längste, bekannte Syntheseweg zu 3,5-Aminomethyl-disubstituierten Pyrazolen verläuft über das Zwischenprodukt 3,5-Diaminomethylpyrazol-Dihydrochlorid (**87**), das in einer Gabriell - Synthese aus dem Dichlorid **86** erhältlich ist <sup>[119]</sup>. Dieser, ebenfalls von *Kamiusuki et al.* entwickelte Weg (**Abb. 2-2** Weg 4) beinhaltet die Umsetzung mit einem Aldehyd zum Imin mit anschliessender Reduktion unter milden Bedingungen (**Abb. 2-7**) <sup>[121]</sup>. Aufgrund der Länge des Syntheseweges wurde diese Methode in der vorliegenden Arbeit nicht verwendet.



**Abb. 2-7:** Längster Syntheseweg zu 3,5-Aminomethyl-disubstituierten Pyrazol - Liganden nach *Kamiusuki et al.* <sup>[121]</sup>. In einer 5-stufigen Synthese muss zunächst die Ausgangsverbindung **87** aus der käuflich erhältlichen 3,5-Pyrazoldicarbonsäure **82** hergestellt werden.

Die Ausbeuten der gemäss Syntheseweg 1 (**Abb. 2-2**) erhaltenen Amid - Zwischenprodukte liegen zwischen 25 % und 85 % bezogen auf das eingesetzte 3,5-Pyrazoldicarbonsäure-Monohydrat (**82**) (**Abb. 2-8**).



**Abb. 2-8:** Zusammenfassung der Ausbeuten der Amid - Zwischenstufen **84** und **95 - 106** nach dem Syntheseweg 1 (**Abb. 2-2** Weg 1).

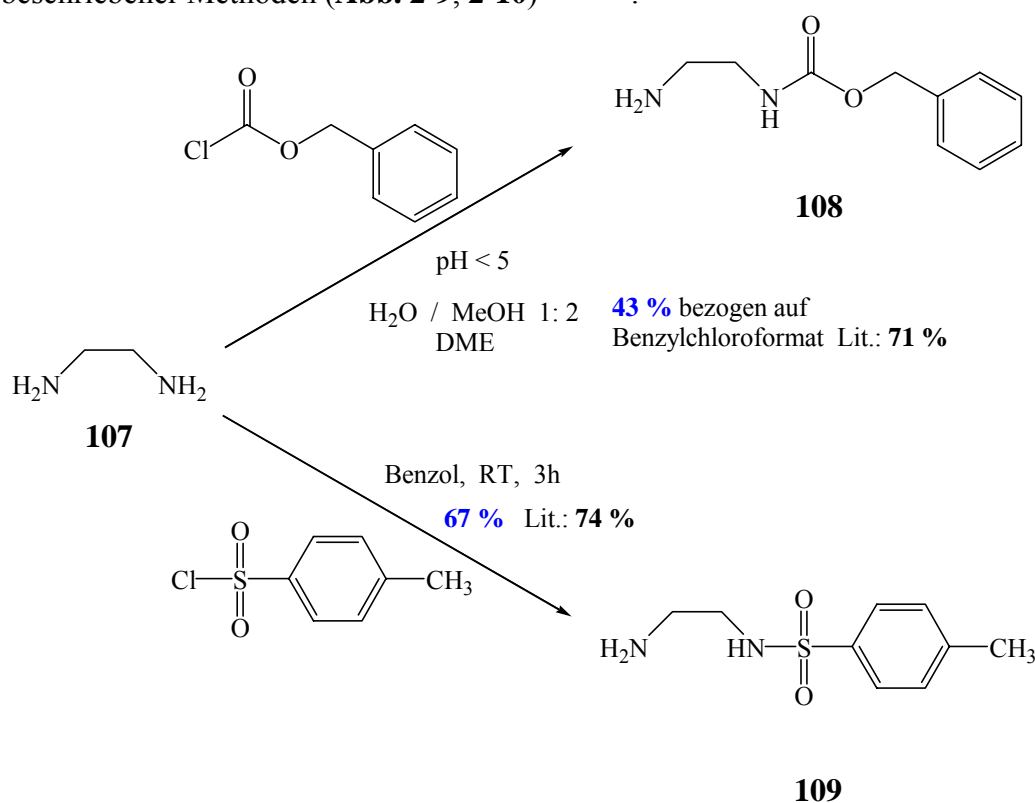
Bei Betrachtung der einzelnen Kopplungsausbeuten fällt auf, dass die höchsten Ausbeuten mit Aminen erzielt werden, die an ihrem Kettenende geschützte, funktionelle Gruppen enthalten (**Abb. 2-8**). Durch die Schutzgruppe verringert sich der induktive, elektronenziehende Effekt (-I - Effekt) auf die NH<sub>2</sub> - Gruppe, die dadurch nukleophiler wird und besser an die Carbonylgruppen des Disäurechlorid **83** angreifen kann. Gleichzeitig wird das resultierende Amid sehr apolar, was die Reinigung erheblich vereinfacht, weil leichter geeignete Lösungsmittel zur Umkristallisation oder chromatographischen Reinigung gefunden werden können. Bis auf das Amid **96**, das nicht einmal in THF löslich ist und während der Synthese ausfällt, können im Prinzip alle Amide mit Schutzgruppen in einem Lösungsmittelgemisch aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und MeOH chromatographiert werden.



Das erleichtert auch die Reaktionskontrolle mittels DC. In den meisten Fällen - mit Ausnahme der Amide **96** und **105** - liessen sich sogar Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemische zur Umkristallisation finden, so dass diese Verbindungen sehr rein erhalten werden können. Die Lösungsmittel bzw. Gemische bestehen aus einem Alkohol (MeOH oder EtOH) und einem Ether (Petrolether oder THF). Lediglich Amid **102** wird in reinem n-Hexan umkristallisiert. Die guten Ausbeuten der Amide mit Schutzgruppen beruhen also zum einen auf der grösseren Nukleophilie der eingesetzten, geschützten Amine und zum anderen auf den besseren Reinigungsmöglichkeiten im Vergleich zu den übrigen Amiden.

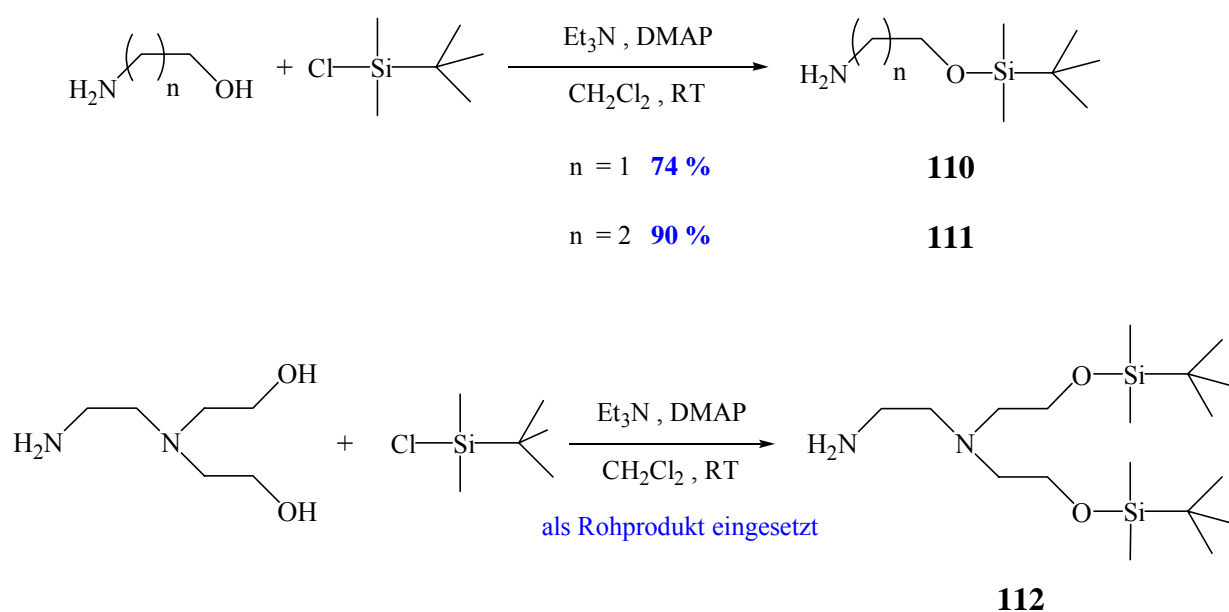
Eine Verlängerung des Abstandes zwischen der primären Aminogruppe und der Funktionalität am Ende der Seitenkette durch Einführung einer zusätzlichen Methylengruppe führt ebenfalls zu höheren Kopplungsausbeuten (**Abb. 2-8**). Dies zeigt ein Vergleich der beiden, sich nur um eine Methylengruppe unterscheidenden Amide **95** und **84** bzw. **98** und **99**. In beiden Fällen sinkt der induktive, elektronenziehende Effekt (-I - Effekt) der endständigen Funktionalität, so dass die Nukleophilie des primärenamins zunimmt. Dieser induktive Effekt hängt von der Elektronegativität der funktionellen Gruppe ab und ist bei Sauerstoff im Vergleich zu Stickstoff stärker ausgeprägt (Vergleich der Ausbeuten von **95** und **98**). Mit der Kettenlänge werden diese Amide ebenfalls apolarer und die Reinigung bzw. Umkristallisation in Alkohol - Ether / Hexan - Gemischen erleichtert. Dennoch ist bei diesen Amiden eine mehrmalige Umkristallisation nötig, um die im Überschuss eingesetzten und nicht reagierten Amine bzw. das Et<sub>3</sub>N zu entfernen. Dadurch sinkt die Ausbeute zusätzlich, da ein Substanzverlust bei fraktionierten Umkristallisationen nicht verhindert werden kann. Hierauf dürfte auch der Unterschied der beiden Ausbeuten der Amide **103** und **104** beruhen, da ein induktiver, elektronenziehender Effekt des Schwefels ausgeschlossen werden kann.

Die verwendeten Amine sind entweder käuflich erhältlich oder wurden aus entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt. Die Einführung der Schutzgruppen erfolgte dabei gemäss in der Literatur beschriebener Methoden (**Abb. 2-9, 2-10**)<sup>[122-124]</sup>.



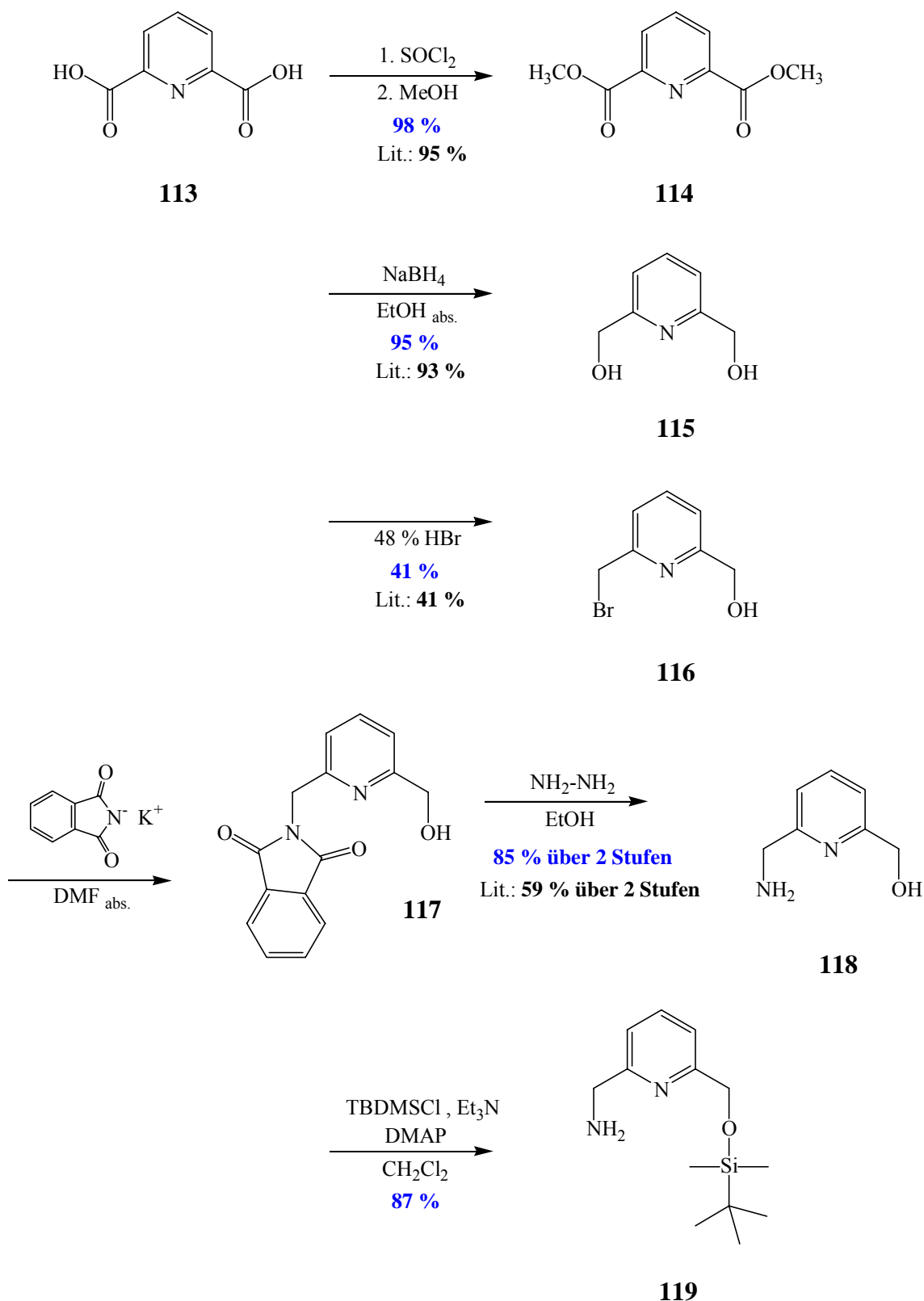
**Abb. 2-9:** Einführung der N-Schutzgruppen in Ethylendiamin (**107**)<sup>[122, 123]</sup>.

Bei der Einführung der N-Schutzgruppen in Ethylendiamin (**107**) müssen die Synthesevorschriften exakt eingehalten werden, um die Bildung grosser Mengen des thermodynamisch bevorzugten, doppelt geschützten Ethylendiamins zu verhindern. Da dieses Nebenprodukt in der darauffolgenden Reaktion oftmals nicht stört und bei der nächsten Reinigung entfernt werden kann, werden die einseitig geschützten Ethylendiaminderivate **108** und **109** häufig als Rohprodukte direkt weiter umgesetzt. Die Synthese der O-geschützten, primären Amine **110**, **111** und **112** ist so nicht problematisch, da hier die Unterschiede zwischen Sauerstoff und Stickstoff ausgenutzt werden können (**Abb. 2-10**). So beträgt die Bindungsenergie der neu gebildeten Si-O - Bindung bei 298 K 444 kJ / mol, während eine Si-N - Bindung lediglich 335 kJ / mol bringen würde und nicht einmal den Bruch der Si-Cl - Bindung (398 kJ / mol) zu kompensieren vermag<sup>[125]</sup>. Somit ist die Bildung des Silylethers stark begünstigt. Auf die Abtrennung der im leichten Überschuss eingesetzten Reagenzien TBDMSCl und Et<sub>3</sub>N sowie der katalytischen Menge an DMAP wird zumeist verzichtet, so dass die entstandenen Silylether ebenfalls als Rohprodukte eingesetzt werden. Deshalb sind in der Literatur für die Silylether auch keine Ausbeuten zu finden<sup>[124]</sup>.



**Abb. 2-10:** Einführung der TBDMS-Schutzgruppe gemäss oder mit der Methode von *Parsons et al.*<sup>[124]</sup>. In der Literatur sind meistens keine Ausbeuten angegeben, da die erhaltenen Silylether direkt weiter umgesetzt werden.

Während die erwähnten Amine **108** - **112** in nur einer Stufe aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen erhältlich sind, ist das zur Herstellung des Amids **106** benötigte, O-geschützte Amin **119** nicht so leicht verfügbar. Es kann aber in einer 6 - stufigen Synthese aus 2,6-Pyridindicarbonsäure (**113**) synthetisiert werden (**Abb. 2-11**)<sup>[124, 126, 127]</sup>. Dabei wird die Dicarbonsäure **113** zunächst über eine Veresterung mit anschliessender Reduktion in das entsprechende Diol **115** überführt. Der schwierigste Teil dieses Syntheseweges besteht in der Umwandlung des Diols **115** zum 6-Brommethyl-2-hydroxymethylpyridin (**116**), da die Bildung des Dibromids thermodynamisch bevorzugt ist. Die Literaturausbeute dieser Reaktion beträgt deshalb auch nur 41 % d. Th. , was die Gesamtausbeute über alle 6 Stufen erheblich verringert.

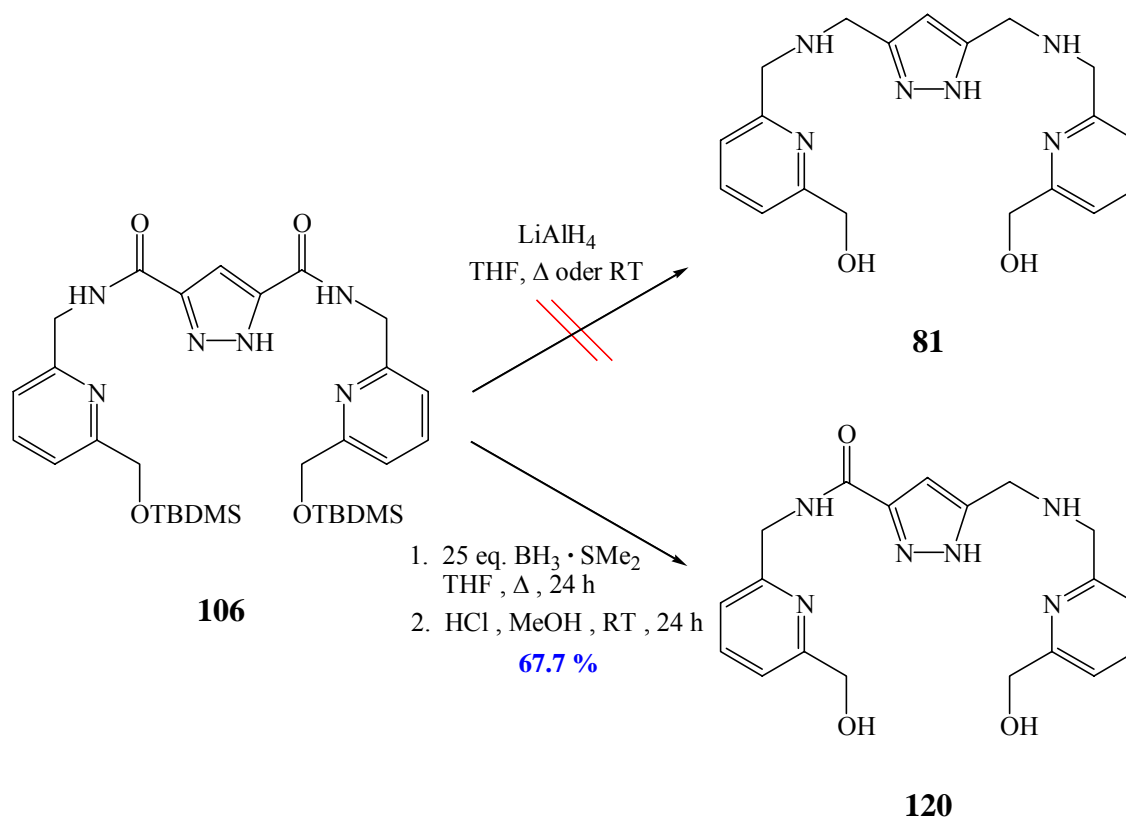


**Abb. 2-11:** 6 - stufiger Syntheseweg zum O-geschützten Amin **119** <sup>[124, 126, 127]</sup>. Das Amin **119** wird zur Synthese des Amids **106** benötigt (**Abb. 2-8**).

In einer zweistufigen Gabriell - Synthese entsteht schliesslich aus dem Monobromid **116** das entsprechende, primäre Amin **118**. Die Gesamtausbeute über diese 5 Stufen lag bei 32.4 % und damit um einiges höher als die Literaturausbeute von 21.4 %. Grund dafür wird die im letzten Schritt der Gabriell - Synthese verbesserte Extraktion des Amins **118** aus der wässrigen in die organische Phase sein. Dabei wurde eine spezielle Apparatur zur kontinuierlichen Extraktion über mehrere Stunden hinweg verwendet. Zum Schluss erfolgt die Einführung der TBDMS-Schutzgruppe nach der Methode von *Parsons et al.* <sup>[124]</sup>. Hiefür konnte eine Rohausbeute von 87 % erzielt werden, so dass sich eine Gesamtausbeute von 28.2 % über 6 Stufen ausgehend von der 2,6-Pyridindicarbonsäure (**113**) für das Amin **119** ergibt.

Die Einführung der N- und O-Schutzgruppen in die jeweiligen Amine ist nötig, um allfällige Nebenreaktionen wie Polymerisationen oder Veresterungen bei der Kopplung an die Pyrazol- bzw. auch an die Triazol - Untereinheit (s. Kap. 2.1.2.) zu verhindern. Diese Nebenreaktionen würden zu Produktgemischen führen, die vermutlich nur sehr schwer oder gar nicht zu trennen wären, da ähnlich polare Moleküle entstünden. Die Kopplungsausbeuten wären demzufolge ebenfalls niedriger.

Der grosse Nachteil dieses Syntheseweges 1 (**Abb. 2-2**) besteht in den drastischen Reduktionsbedingungen, die bei der Umsetzung von Amiden zu den entsprechenden Aminen nötig sind. So zeigte es sich, dass die Reduktion des Amids **106** zum gewünschten Amin **81** mit  $\text{LiAlH}_4$ , das in dieser Methode üblicherweise als Reduktionsmittel verwendet wird (**Abb. 2-1**), nicht möglich ist und zur Zersetzung des Moleküls führt (**Abb. 2-12**).



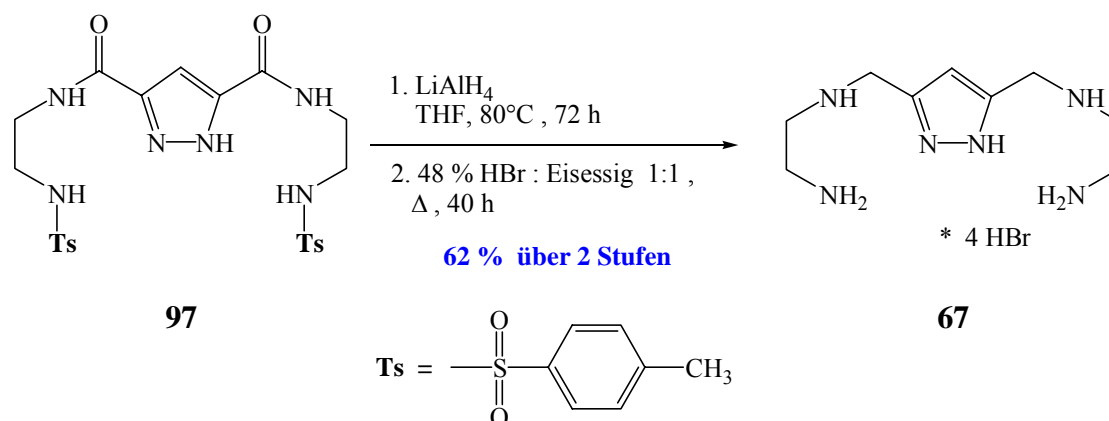
**Abb. 2-12:** Reduktion des Amids **106**. Mit dem Reduktionsmittel  $\text{LiAlH}_4$  wird eine Zersetzung des Moleküls beobachtet, während mit dem Boran-Dimethylsulfid-Komplex das einseitig reduzierte Amid **120** noch isoliert werden kann. Unter diesen Reaktionsbedingungen erfolgt die Abspaltung der Silylschutzgruppen <sup>[128]</sup>.

Neben  $\text{LiAlH}_4$  können auch sterisch gehinderte Lithium-Aluminium-Hydride,  $\text{AlH}_3$  oder das Boran als Reduktionsmittel für Amide benutzt werden <sup>[6]</sup>. Mit dem im Vergleich zu  $\text{LiAlH}_4$  etwas milderem Boran-Dimethylsulfid-Komplex kann lediglich das einseitig reduzierte Amid **120** isoliert werden (**Abb. 2-12**). Dazu muss die Reaktion vorzeitig bei diesem Zwischenprodukt abgebrochen werden, um eine Zersetzung des Moleküls wie im Fall von  $\text{LiAlH}_4$  zu verhindern. Die beste Ausbeute für das Amid **120** von 67.7 % d. Th. wird nach einer Reaktionszeit von exakt 24 Stunden erzielt, eine Verlängerung dieser Reaktionszeit führt aufgrund der bereits erwähnten Zersetzung zu niedrigeren Ausbeuten. Die Reduktion der ersten Amid - Gruppe mit dem Boran-Dimethylsulfid-Komplex scheint dabei schneller abzulaufen als die beobachtete Zersetzungsreaktion, die wiederum eine höhere Reaktionsgeschwindigkeit als die Reduktion der zweiten Amid - Gruppe aufweist. Nur aus diesem Grund kann das Amid **120** überhaupt isoliert werden. Die unterschiedlichen Reduktionsgeschwindigkeiten der beiden Amid - Funktionen konnten auch bei Reduktionen mit  $\text{LiAlH}_4$  beobachtet werden, die zu früh gequenchet worden waren. Ist einmal eine Amid - Gruppe reduziert, so verringert sich die elektronenziehende Wirkung auf die zweite Amid - Gruppe, die damit schlechter von einem Nukleophil, dem Hydrid - Anion, angegriffen werden kann. Hieraus sind die Reaktivitätsunterschiede erklärbar. Durch Erhöhung des elektronenziehenden Effekts auf die Amid - Gruppen, etwa durch Ersatz der Pyrazol- gegen die Triazol - Einheit, können die Reduktionsgeschwindigkeiten aber erhöht werden. Dies beweist die Isolierung des vollständig reduzierten, Amin **81** analogen, triazol-haltigen Amins **133** unter exakt den gleichen Reduktionsbedingungen (s. Kap. 2.1.2.). Allerdings finden auch bei dieser Reaktion erhebliche Zersetzungen statt, so dass die Ausbeute des Amins **133** nur bei 40 % d. Th. liegt. Die in der Reduktion gebildeten Amin-Boran-Addukte machen eine Verfolgung der Reaktion mittels DC fast unmöglich, da die Zerstörung dieser Addukte mit angesäuerter MeOH - Lösung zudem nur sehr langsam erfolgt. Sowohl das Amid **120** als auch das Amin **133** können mittels Säulenchromatographie in einem Lösungsmittelgemisch aus EtOH und  $\text{NH}_3$  auf Kieselgel gereinigt werden. Die Spuren des gelösten Kieselgels werden anschliessend durch Gelfiltration entfernt.

*Kamiyuki et al.* haben bei ihrer Synthese des Amins **94** auch einen anderen, viel längeren Syntheseweg wählen müssen (**Abb. 2-2**, Weg 4). In seiner Publikation beschreibt er auch das Scheitern des Syntheseweges 1 (**Abb. 2-2**) aufgrund dieser Zersetzungsreaktionen in der Reduktion der entsprechenden Amid - Vorstufe <sup>[121]</sup>. Die Zersetzung führte er auf den Bruch der erst in der vorangegangenen Stufe gebildeten CO-N - Bindung zurück.

Wie **Abb. 2-12** andeutet, werden unter diesen Reaktionsbedingungen nicht nur Amid - Gruppen oder C=O - Bindungen reduziert, sondern können auch Schutzgruppen wie die TBDMS - Schutzgruppe gleich mitabgespalten werden <sup>[128]</sup>. Dies wird in der vorliegenden Arbeit stets bei der Synthese der Liganden mit freien, endständigen Hydroxygruppen (**71**, **72**, **80**, **120**) ausgenutzt, so dass die Abspaltung in einer weiteren Stufe mittels Fluorid - Ionen entfällt. In der Synthese des Liganden **68**, der die endständige  $-\text{NH}(\text{CH}_3)$  - Gruppe enthält, wurde bewusst die N-Benzyloxycarbonyl - Schutzgruppe verwendet, nach deren Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$  die Methylgruppe am Stickstoff verbleibt und so die endständig, sekundäre Aminogruppe entsteht. Die andere Möglichkeit, das käufliche N-Methylethylendiamin direkt mit dem Disäurechlorid **83** zu koppeln, wurde nicht versucht, da in dieser Synthese vermutlich Gemische aus sekundären und tertiären Amiden entstanden wären, deren Reinigung erhebliche Schwierigkeiten verursacht hätte - wenn sie überhaupt möglich gewesen wäre. Die Tosyl - Schutzgruppe des Amids **97** hinterlässt nach der Reduktion keine Methylgruppe am Stickstoff und spaltet sich wesentlich langsamer ab. In der Synthese zu **67** werden beide Amid - Funktionen mit  $\text{LiAlH}_4$  wie gewollt reduziert, wobei die Tosylat - Gruppen teilweise mitabgespalten werden, so dass ein Gemisch aus verschiedenen geschützten Aminen entsteht. Wird dieses Gemisch direkt in HBr und Eisessig, den typischen Abspaltungsbedingungen für die N-Tosyl - Schutzgruppe, rückflusiert, kann das gewünschte Amin **67** als Hydrobromid in einer Ausbeute von 62 % über beide Stufen erhalten werden (**Abb. 2-13**).

Wie dieses Beispiel dokumentiert, ist die Wahl der richtigen Schutzgruppe für die jeweilige, gewünschte endständige Gruppe (-OH, -NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>3</sub>)...) für den Erfolg in diesem Syntheseweg 1 mitentscheidend. Eine Schutzgruppe ist dann geeignet, wenn sie entweder wie gewünscht unter den Reaktionsbedingungen abgespalten werden kann, oder unverändert aus der Reaktion hervorgeht. So zeigte sich zum Beispiel im Verlaufe dieser Arbeit, dass die Trityl - Schutzgruppe gänzlich ungeeignet ist, da sie unter den gegebenen Reaktionsbedingungen vermutlich Radikale bildet, die das Produkt zersetzen. Reaktionslösungen entsprechend N- oder S- geschützter Amide zeigten unter diesen Bedingungen eine schnelle Rot-Verfärbung und es konnten keine Amin - Produkte isoliert werden.

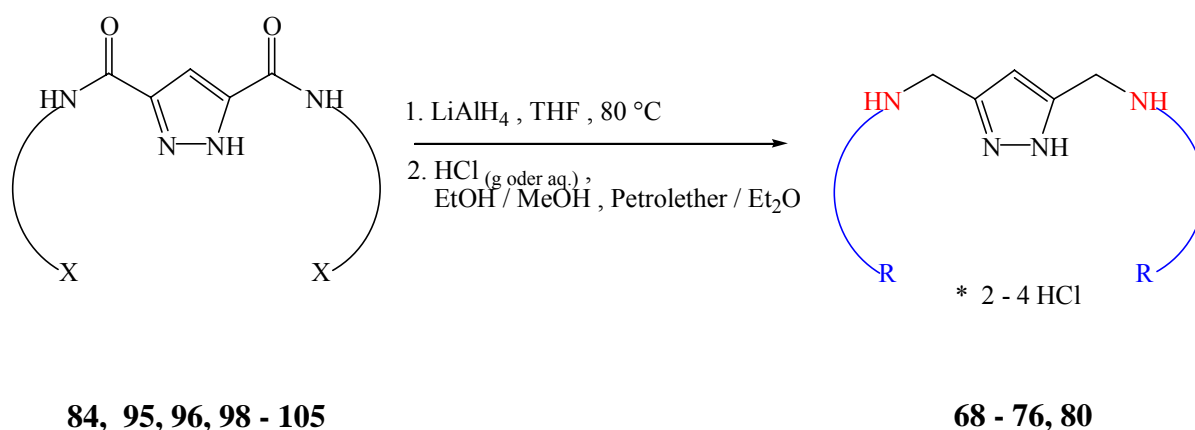


**Abb. 2-13:** Reduktion der Amid - Gruppen und Abspaltung der Tosyl - Schutzgruppen in **97** führt zum Amin **67**. Die Ausbeute über beide Stufen liegt bei 62 % d. Th..

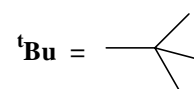
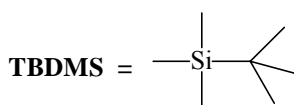
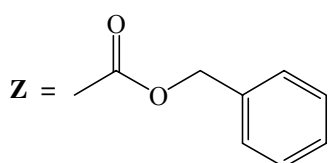
Tertiäre Amine, Methylether und Methylthioether halten diese drastischen Reduktionsbedingungen aus, so dass dieser Syntheseweg 1 für die Herstellung der meisten im Kapitel 1.5 unter Aufgabenstellung gezeigten Amine erfolgreich war. Zwecks Reinigung werden die erhaltenen Amine in die entsprechenden Hydrochloride umgewandelt. Dies erfolgt entweder durch Einleiten von HCl - Gas oder durch Zugabe von konz. HCl - Lösung in eine alkoholische Lösung desamins, wobei zumeist das entstandene Hydrochlorid ausfällt. Die Fällung wird durch Zugabe von Petrolether oder Diethylether vervollständigt. In **Abb. 2-14** sind die Ausbeuten der aus den Amid en **84, 95, 96, 98, 99** und **102 - 105** erhaltenen Hydrochloride angegeben.

Amine, die freie Hydroxygruppen im Molekül enthalten, sind nur schwer als Hydrochloride aus alkoholischer Lösung zu fällen. Es bestehen anscheinend noch zu viele Wechselwirkungen mit dem Lösungsmittel, als dass sich ein Niederschlag bilden würde. Sie können mittels Säulenchromatographie in einem Lösungsmittelgemisch aus EtOH und NH<sub>3</sub> mit Kieselgel als stationäre Phase und anschließender Gelfiltration gereinigt werden. Das Amin **71** ist auf zwei verschiedene Arten synthetisiert, aber nie als Hydrochlorid in einer filtrierbaren Form erhalten worden. Lediglich das um eine Methylengruppe verlängerte Amin **72** ist als Hydrochlorid aus alkoholischer Lösung als weisses, filtrierbares Pulver ausgefallen, wobei die schlechte Ausbeute von nur 29 % d. Th. sicherlich darauf zurückzuführen ist, dass einiges an Substanz noch in Lösung geblieben ist. Eine „erzwungene“ Fällung durch Zugabe von Ether ist bei den Aminen mit Hydroxygruppen nicht möglich, da diese Verbindungen dann ausölen. Bei Amin **80**, das vier Hydroxygruppen enthält, wurde auf eine Fällung in Alkohol verzichtet und die angesäuerte, alkoholische Lösung am RV einfach vollständig eingeeengt. Das auf diese Weise in die Hydrochlorid - Form überführte Amin **80** ist sehr hygroskopisch und kaum wägbare, woraus vermutlich die sehr gute Ausbeute von 89 % d. Th. resultiert. Auf eine Elementaranalyse musste verzichtet werden, die Reinheit für die weiteren Versuche war aber ausreichend.

Die Amine **67 - 70** und **73 - 76** sind in ihrer Hydrochlorid- bzw. Hydrobromid - Form als weisse, filtrierbare Pulver erhältlich, die ebenfalls mehr oder weniger hygroskopisch sind. Die Ausbeuten liegen zwischen 36 % und 64 % d. Th. (**Abb. 2-14**). Bei Verbindung **68** ist die Ausbeute von nur 38 % d. Th. darauf zurückzuführen, dass in einem Molekül gleich 4 C=O - Bindungen reduziert werden müssen, was einer Reduktionsausbeute bezogen auf die einzelne C=O - Bindung von annähernd 80 % entspricht. Bei allen anderen in **Abb. 2-14** dargestellten Aminen, mit Ausnahme von **74**, liegen die Reduktionsausbeuten bezogen auf die einzelne C=O - Bindung im Bereich von 75 % bis 80 %, was bei zwei zu reduzierenden Carbonylgruppen im Molekül Ausbeuten zwischen 56 % - 64 % d. Th. entspricht. Warum die Ausbeute des Hydrochlorids **74** so gering ausfällt, ist ungeklärt. Bei den Aminen **71** und **72** werden zusätzlich noch zwei weitere Gruppen bei der Reduktion modifiziert, so dass sich eine Ausbeute vergleichbar zu der des Amins **68** ergibt.

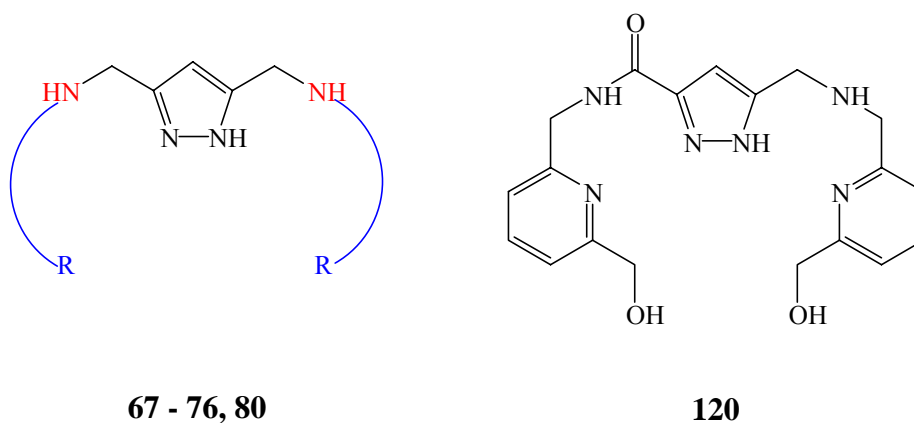



		Ausbeute %
<b>95</b> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<b>69</b> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<b>56</b>
<b>84</b> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<b>70</b> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<b>53</b>
<b>96</b> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH-Z	<b>68</b> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH(CH <sub>3</sub> )	<b>38</b>
<b>98</b> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	<b>73</b> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	<b>64</b>
<b>99</b> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	<b>74</b> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	<b>36</b>
<b>100</b> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-TBDMS	<b>71</b> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH	<b>46</b> *
<b>101</b> -CH <sub>2</sub> -COO <sup>t</sup> Bu	<b>71</b> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH	<b>45</b> *
<b>102</b> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-TBDMS	<b>72</b> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH	<b>29</b>
<b>103</b> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -S-CH <sub>3</sub>	<b>75</b> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -S-CH <sub>3</sub>	<b>59</b>
<b>104</b> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -S-CH <sub>3</sub>	<b>76</b> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -S-CH <sub>3</sub>	<b>56</b>
<b>105</b> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-TBDMS) <sub>2</sub>	<b>80</b> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH) <sub>2</sub>	<b>89</b>



**Abb. 2-14:** Zusammenfassung der Ausbeuten der erhaltenen Amine **68 - 76** und **80** als Hydrochloride, wobei die mit einem \* gekennzeichnete Ausbeute sich auf die freie Base bezieht.

In **Tab. 2-1** sind die Gesamtausbeuten aller in der vorliegenden Arbeit synthetisierten Pyrazol-Liganden und die dazu nötige Anzahl Stufen ausgehend von 3,5-Pyrazoldicarbonsäure-Monohydrat (**82**) zusammengestellt. Die Einführung einer Schutzgruppe oder Synthese eines verwendetenamins aus käuflichen Ausgangssubstanzen wird in der Spalte „Anzahl Stufen“ in Klammern angegeben, wobei diese zur Berechnung der Gesamtausbeuten nicht herangezogen wurden.



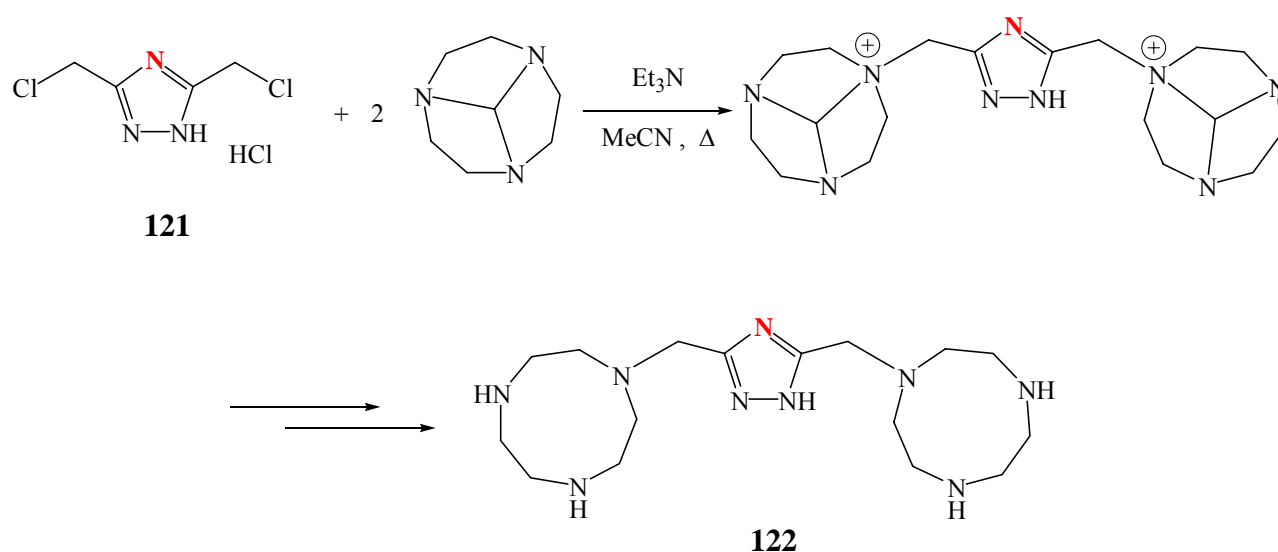
		Form	Anzahl Stufen	Gesamtausbeute %
<b>67</b>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	4 HBr	4 (+ 1)	<b>39.7</b>
<b>68</b>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH(CH <sub>3</sub> )	4 HCl	3 (+ 1)	<b>27.7</b>
<b>69</b>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4 HCl	3 (+ 1)	<b>19.6</b>
<b>70</b>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4 HCl	3 (+ 1)	<b>29.7</b>
<b>71</b>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH 1. Weg ( <b>100</b> )	freie Base	3 (+ 1)	<b>25.8</b>
	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH 2. Weg ( <b>101</b> )	freie Base	3	<b>32.4</b>
<b>72</b>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH	2 HCl	3 (+ 1)	<b>20.9</b>
<b>73</b>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	2 HCl	3	<b>16.0</b>
<b>74</b>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	2 HCl	3	<b>25.6</b>
<b>75</b>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -S-CH <sub>3</sub>	2 HCl	3	<b>34.2</b>
<b>76</b>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -S-CH <sub>3</sub>	2 HCl	3	<b>44.8</b>
<b>80</b>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH) <sub>2</sub>	4 HCl	3 (+ 1)	<b>67.6</b>
<b>120</b>		freie Base	3 (+ 6)	<b>57.5</b>

**Tab. 2-1:** Zusammenstellung der Gesamtausbeuten der Amine **67 - 76, 80** und des Amids **120** nach dem Syntheseweg 1 (**Abb. 2-2**).



## 2.1.2 Synthese der 3,5-disubstituierten Triazole

Die in der vorliegenden Arbeit hergestellten 3,5-disubstituierten Triazole wurden auf dem gleichen Syntheseweg wie ihre analogen Pyrazol - Verbindungen erhalten. Bei dieser Synthese konnte allerdings nicht auf einen bereits in der Literatur beschriebenen Weg zurückgegriffen werden, da derartige Liganden bislang nicht bekannt waren. *Raidt et al.* zeigten erstmals in der Synthese des triazol-verbrückten Bismakrozyklus **122** <sup>[35, 118]</sup>, dass im Prinzip 3,5-Aminomethyl-disubstituierte Triazole auf den gleichen Synthesewegen wie ihre analogen Pyrazole erhältlich sind (vgl. **Abb. 2-2**). So ist als Ausgangsverbindung für die Kopplung tertiärer Amine an die Triazol - Einheit sicherlich das 3,5-Bis(chloromethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-hydrochlorid (**121**) am geeignetsten, was die hohe Kopplungsausbeute von 88 % d. Th. in der Synthese zum Bismakrozyklus **122** beweist (**Abb. 2-15**).

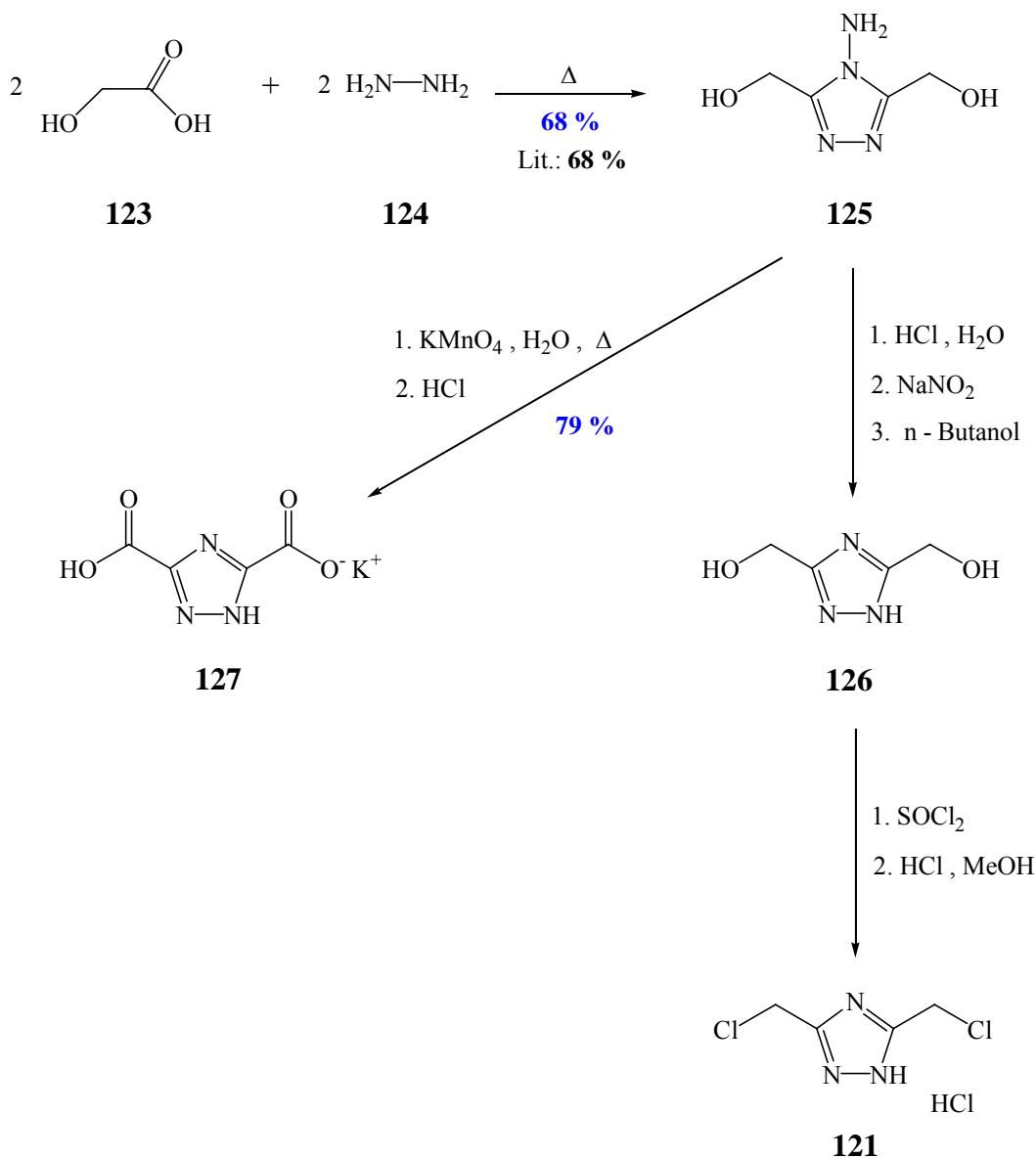


**Abb. 2-15:** Kopplung eines tertiären Amins an die Triazol - Einheit nach *Raidt et al.* <sup>[35, 118]</sup>. Dieser Syntheseweg ist analog zu dem unter Kapitel 2.1.1. **Abb. 2-2** und **Abb. 2-6** dargestellten Weg 3 des entsprechenden, pyrazol-verbrückten Bismakrozyklus **93**.

Das Hydrochlorid **121** ist wie sein Pyrazol - Analogon **86** in einer 3 - stufigen Synthese verfügbar (**Abb. 2-16** rechts) <sup>[35, 118]</sup>. Da die entsprechende Dicarbonsäure, anders als im Fall von Pyrazol, jedoch käuflich nicht erhältlich ist, muss der Triazol - Ring zunächst aufgebaut werden. Dies geschieht durch Kondensation von Glykolsäure (**123**) und Hydrazin (**124**). Das entstandene 4-Amino-3,5-bis(hydroxymethyl)-1,2,4-triazol (**125**) wird mit NaNO<sub>2</sub> und HCl diazotiert und zum 3,5-Bis(hydroxymethyl)-1*H*-1,2,4-triazol (**126**) umgesetzt. Anschliessend erfolgt die Umwandlung der Hydroxygruppen mit Thionylchlorid zum gewünschten 3,5-Bis(chloromethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-hydrochlorid (**121**).

Wegen der begründeten Annahme, dass in einer Reaktion des Dichlorids **121** mit primären und sekundären Aminen, wie bei **86**, wohl auch grosse Mengen an oligomeren Nebenprodukten entstehen würden, wurde auf die Verwendung dieses Syntheseweges verzichtet. Die Herstellung der Triazol - Liganden **77 - 79** schien auf einem zum Syntheseweg 1 (**Abb. 2-2**) analogen Weg über das entsprechende Disäurechlorid vielversprechender zu sein. Die Synthese des Monokaliumsalzes der 1,2,4-Triazoldicarbonsäure (**127**) ist dabei in der Literatur bereits bekannt gewesen <sup>[129]</sup> und in nur 2 Stufen aus Glykolsäure (**123**) und Hydrazin (**124**) möglich (**Abb. 2-16** links). Durch Kondensation entsteht wiederum zunächst das 4-Amino-3,5-bis(hydroxymethyl)-1,2,4-triazol (**125**), das unter sog.

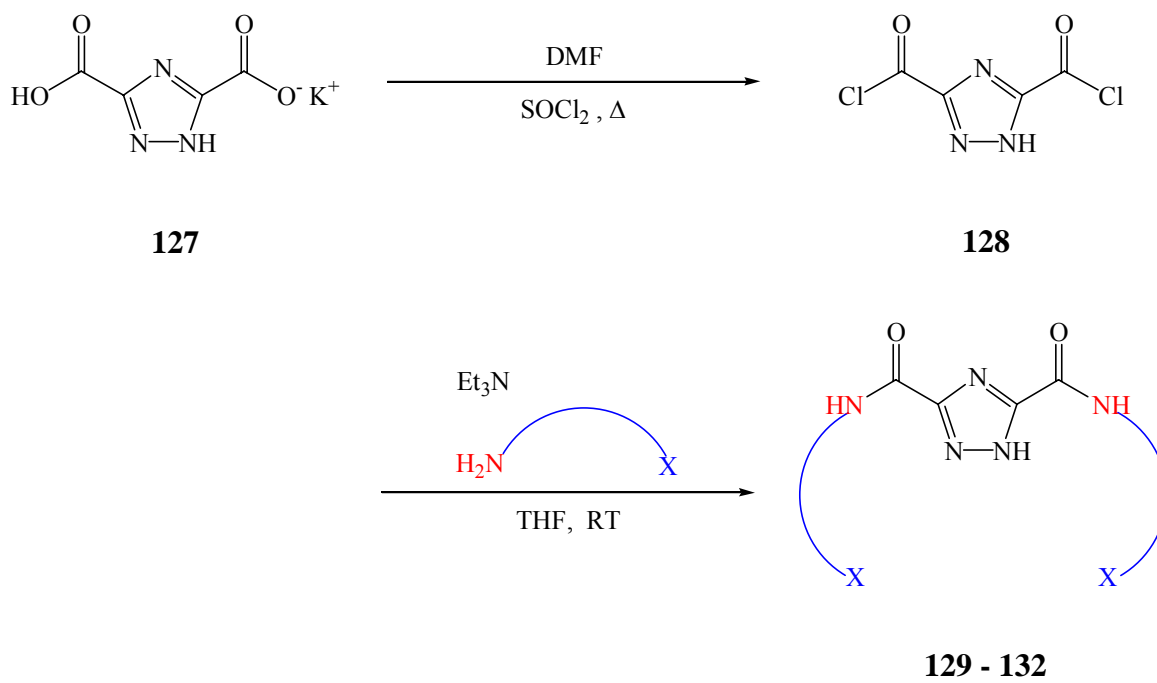
SSS - Bedingungen für Aromaten direkt mit  $\text{KMnO}_4$  zum Dicarboxylat oxidiert werden kann. Unter diesen Reaktionsbedingungen ist die Deaminierung der 4-Aminogruppe von **125** über das Diazoniumsalz nicht mehr nötig, da diese Aminogruppe in der Reaktion mitabgespalten wird <sup>[130-132]</sup>. Nach Filtration des bei der Reaktion in grossen Mengen entstandenen Braunsteins ( $\text{MnO}_2$ ) fällt das Monokaliumsalz **127** durch Ansäuern mit konz.  $\text{HCl}$  als amorph, weisser Feststoff aus. Die Ausbeute liegt bei 79 % d. Th. bezogen auf das eingesetzte **125**.



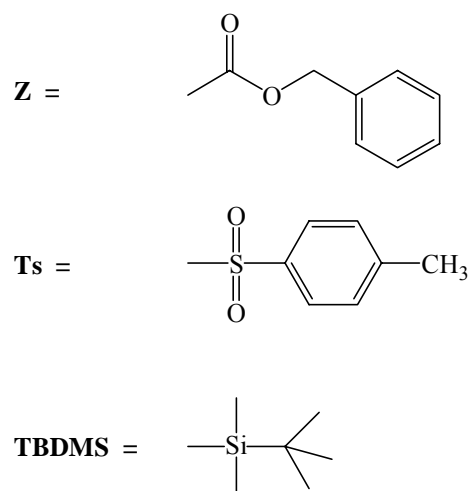
**Abb. 2-16:** Synthese der Ausgangsverbindungen **121** und **127** für die Kopplung von Aminen an die 1*H*-1,2,4-Triazol - Einheit <sup>[35, 118, 129-132]</sup>.

Zur Kopplung der primären Amine an die 1,2,4-Triazol - Einheit wird **127** in das Disäurechlorid **128** umgewandelt. Dazu wird das Monokaliumsalz **127** zunächst in Thionylchlorid suspendiert. Zugabe einer katalytischen Menge an DMF und anschliessendes Erhitzen der weissen Suspension am Rückfluss lässt eine klare Lösung entstehen. Wie beim 3,5-Bis(chloroformyl)pyrazol (**83**) müssen die Solventien sofort abdestilliert werden, um intermolekulare Reaktionen des gebildeten Dichlorids **128** mit sich selber zu verhindern. Das auf diese Weise hergestellte Dichlorid **128** wird sofort mit den entsprechenden, primären Aminen umgesetzt (**Abb. 2-17**). Die Kopplungsausbeuten

für die Amide **129** - **132** unterscheiden sich dabei kaum von denjenigen ihrer analogen Pyrazol - Verbindungen **95** - **97** und **106** (Tab. 2-2). Somit ist wiederum die Nukleophilie der verwendeten, primären Amine massgeblich für die Ausbeute verantwortlich. Die aufgrund des zusätzlichen Stickstoffes im Triazol gegenüber Pyrazol erwartete, erhöhte Elektrophilie des Disäurechlorid **128** im Vergleich zu **83** spielt dabei anscheinend kaum eine Rolle.



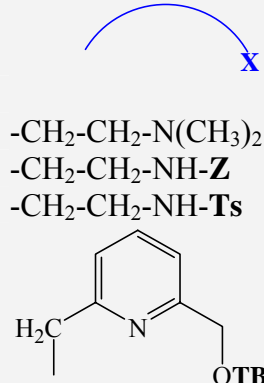
		Ausbeute %
<b>129</b>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	37
<b>130</b>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH-Z	71
<b>131</b>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH-Ts	73
<b>132</b>		70



**Abb. 2-17:** Zusammenfassung der Ausbeuten der Amid - Zwischenstufen **129** - **132** in der Synthese der Triazol - Liganden **77** - **79** und **133**.

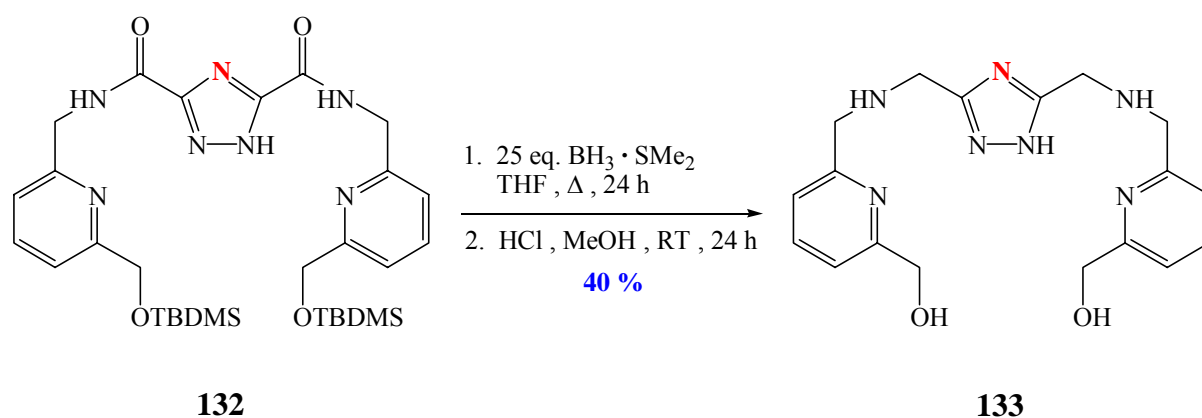
Durch die Triazol - Untereinheit nimmt allerdings die Polarität der resultierenden Amide **129** - **132** zu, was einen erheblichen Einfluss auf die Reinigung hat. So konnte lediglich für Verbindung **129** ein geeignetes Lösungsmittelgemisch zur Umkristallisation gefunden werden. Die übrigen Amide **130** - **132** müssen in Lösungsmittelgemischen aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und MeOH auf Kieselgel chromatographiert werden. Ist das analoge, pyrazol-haltige Amid **96** noch gänzlich unlöslich in THF

gewesen und deshalb während der Reaktion bereits ausgefallen, so ist im Gegensatz dazu **130** gut löslich. Die kleinen Unterschiede in den Kopplungsausbeuten zu den Amiden **131** und **132** im Vergleich zu **97** und **106** beruhen vermutlich auf den verschiedenen Reinigungsmethoden und den damit verbundenen Substanzverlusten (Chromatographie *versus* Umkristallisation) (**Tab. 2-2**).

	Ausbeute Pyrazol		Ausbeute Triazol	
-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<b>95</b>	35 %	<b>129</b>	37 %
-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH- <b>Z</b>	<b>96</b>	73 %	<b>130</b>	71 %
-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH- <b>Ts</b>	<b>97</b>	64 %	<b>131</b>	73 %
	<b>106</b>	85 %	<b>132</b>	70 %

**Tab. 2-2:** Vergleich der Kopplungsausbeuten der primären Amine an die Pyrazol- bzw. Triazol - Einheit.

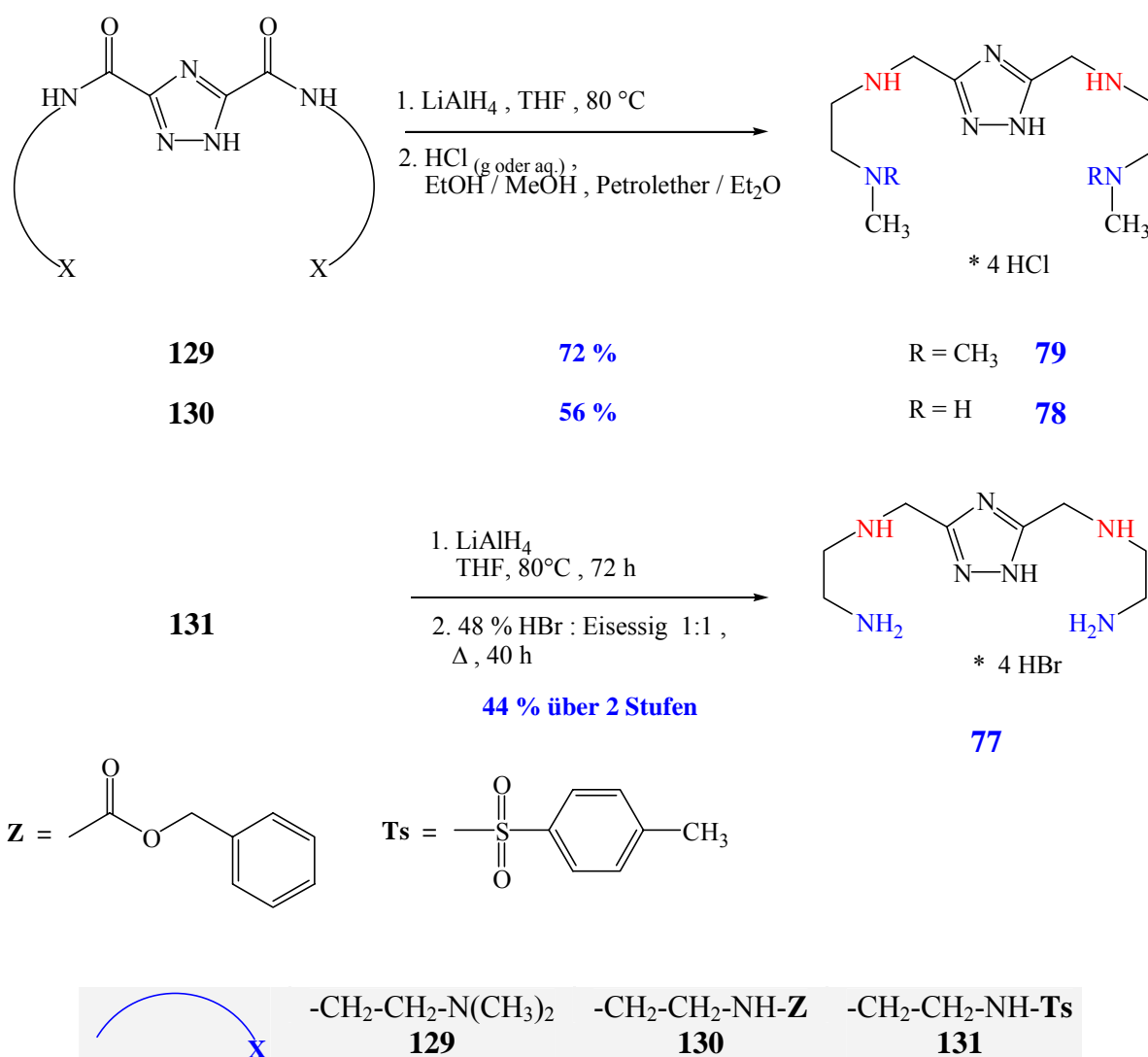
Die Synthese der hier verwendeten Amine mit Schutzgruppen ist bereits im vorangegangenen Kapitel bei den Pyrazol - Liganden ausführlich beschrieben und diskutiert worden (Kap.2.1.1.). Für die Syntheseplanung ähnlicher Liganden gelten die gleichen Aussagen, wie sie bereits bei den Pyrazolen gemacht wurden, da der gewählte Syntheseweg der gleiche ist. Die Einführung der Schutzgruppen ist nötig um allfällige Nebenreaktionen wie Polymerisationen oder Veresterungen bei der Kopplung zu verhindern und die Ausbeute zu verbessern.



**Abb. 2-18:** Reduktion des Amids **132**. Anders als noch bei der Reduktion des Pyrazol - Analogons **106** kann in diesem Fall das zweifach reduzierte Amin **133** isoliert werden. Die Silylschutzgruppen werden unter diesen Reaktionsbedingungen abgespalten <sup>[128]</sup>.

Der grosse Nachteil besteht auch hier wieder in den recht drastischen Reaktionsbedingungen für die Amid - Reduktion. Allerdings bewirkt die verbesserte Elektrophilie der Amid - Gruppe in den Triazol - Verbindungen aufgrund des stärkeren -I - Effekts durch den zusätzlichen Stickstoff im aromatischen Ring eine Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit. Dies wird im Besonderen bei der

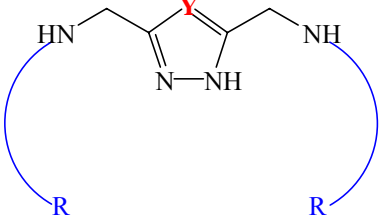
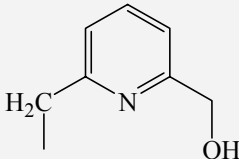
Reduktion des Amids **132** sichtbar, aus dem das resultierende, doppelt reduzierte Amin **133**, wenn auch nur in einer Ausbeute von 40 % d. Th., erhalten werden kann (**Abb. 2-18**). Bei der Reduktion des Pyrazol - Analogons **106** unter exakt gleichen Reduktionsbedingungen kann lediglich das einseitig reduzierte Amid **120** erhalten werden, weil danach eine Zersetzung des Moleküls eintritt. Dies wird der Hauptgrund für die niedrige Reduktionsausbeute von nur 40 % d. Th. sein. Auch hier müssen die gebildeten Boran - Addukte durch Zugabe einer angesäuerten MeOH - Lösung zerstört werden, bevor eine Reinigung mittels Säulenchromatographie in EtOH : NH<sub>3</sub> (10 : 1) erfolgen kann. Die Spuren des aufgelösten Kieselgels können in einer abschliessenden Gelfiltration wieder entfernt werden. Die Reinigung durch Fällung des entsprechenden Hydrochlorids aus Lösungsmittelgemischen von Alkoholen und Ethern ist aufgrund der Polarität des Moleküls nicht möglich. Wie bei anderen in der vorliegenden Arbeit synthetisierten Liganden mit freien Hydroxygruppen im Molekül ölt die Substanz leicht aus. Die angegebene Ausbeute von 40 % d. Th. bezieht sich daher auf die freie Base, die als farbloses Öl erhalten wird.



**Abb. 2-19:** Zusammenfassung der Ausbeuten der als Hydrochloride bzw. Hydrobromide erhaltenen Amine **77 - 79**.

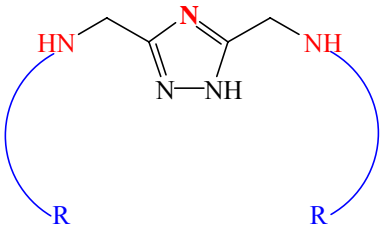
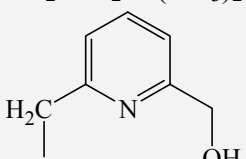
Die Reduktion der anderen Amide **129 - 131** erfolgt genauso unproblematisch wie bei den analogen Pyrazolen **95 - 97** im vorangegangenen Kapitel. Wie **Abb. 2-19** zeigt, muss auch hier die Tosylat - Schutzgruppe in einer zusätzlichen Stufe abgespalten werden, um eine primäre Aminogruppe am

Kettenende zu bekommen. Die N-Benzyloxycarbonyl - Schutzgruppe hinterlässt bei der Reduktion wieder eine Methylgruppe am Stickstoff zurück.

	Form	Ausbeute Pyrazol Y = CH		Ausbeute Triazol Y = N	
	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	4 HBr	<b>67</b> 62 %	<b>77</b> 44 %	
	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH-CH <sub>3</sub>	4 HCl	<b>68</b> 38 %	<b>78</b> 56 %	
	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4 HCl	<b>69</b> 56 %	<b>79</b> 72 %	
		freie Base	-- --	<b>133</b> 40 %	

**Tab. 2-3:** Vergleich der Reduktionsausbeuten der pyrazol- und triazol-haltigen Amide. Für die Verbindungen **67** und **77** ist die Abspaltung der Schutzgruppe in einer weiteren Stufe nötig, so dass es sich bei den angegebenen Ausbeuten um Gesamtausbeuten über beide Stufen handelt.

**Tab. 2-3** gibt einen Überblick über die Reduktionsausbeuten der pyrazol- und triazol-haltigen Amide. Auch hier zeigt sich die erhöhte Reaktivität der triazol-haltigen Verbindungen aufgrund des zusätzlichen Stickstoffes im aromatischen Ring in höheren Reduktionsausbeuten. Die wesentlich niedrigere Ausbeute an **77** im Vergleich zu **67** bleibt dabei ungeklärt und könnte auf Substanzverluste bei der Umkristallisation zurückgeführt werden. Abschliessend gibt **Tab. 2-4** einen Überblick über die Gesamtausbeuten der in dieser Arbeit synthetisierten Triazol - Liganden und die dazu nötige Anzahl Stufen ausgehend von Glykolsäure (**123**). Die Einführung einer Schutzgruppe oder Synthese eines verwendetenamins wird dabei wie im vorangegangenen Kapitel in der Spalte „Anzahl Stufen“ in Klammern mitangegeben, wobei diese zur Berechnung der Gesamtausbeuten nicht herangezogen wurden. Die Bildung des Disäurechlorid **128** wurde als eine Stufe gewertet, die abschliessende Fällung der Amine als Hydrochloride dagegen nicht.

	Form	Anzahl Stufen	Gesamt
			ausbeute %
	<b>77</b> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	4 HBr	6 (+ 1) <b>17.2</b>
	<b>78</b> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH(CH <sub>3</sub> )	4 HCl	5 (+ 1) <b>21.3</b>
	<b>79</b> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4 HCl	5 (+ 1) <b>14.3</b>
	<b>133</b> 	freie Base	5 (+ 6) <b>15.0</b>

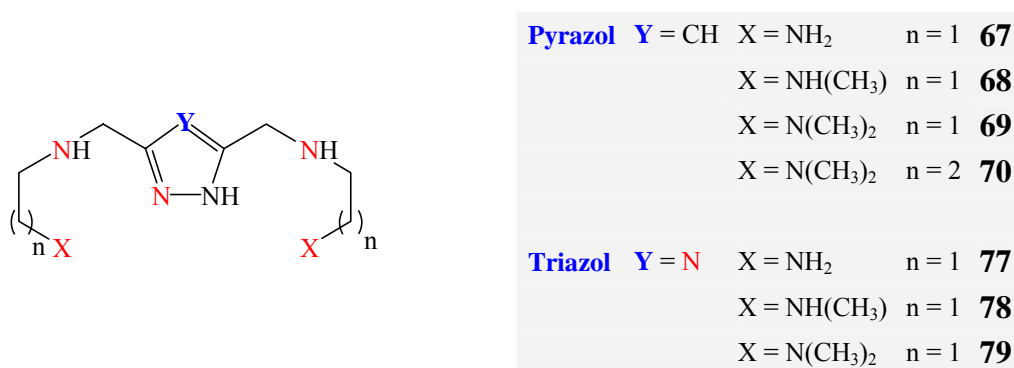
**Tab. 2-4:** Zusammenfassung der Gesamtausbeuten der Amine **77 - 79** und **133**.

## 2.2 Potentiometrische pH-Titrationen

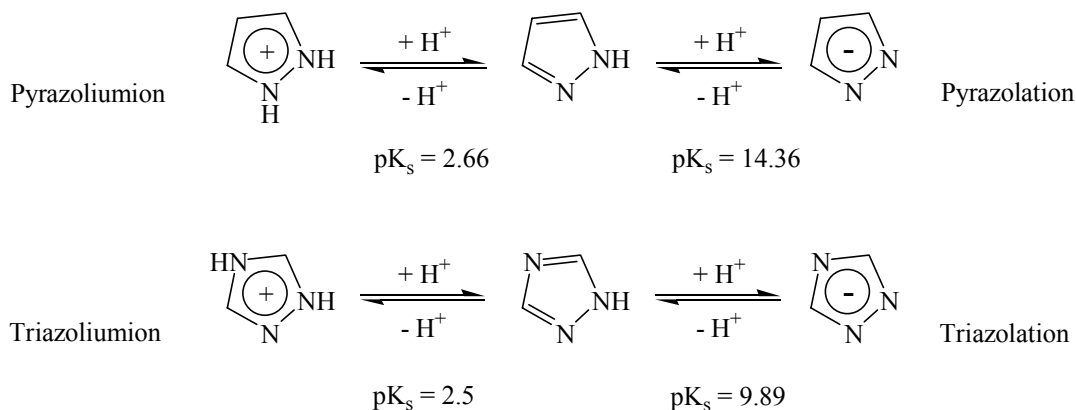
### 2.2.1 Bestimmung der $pK_s$ - Werte der Liganden

#### 2.2.1.1 Titration der Liganden mit N - endständigen Seitenketten (67-70, 77-79)

Die Liganden **67 - 70** und **77 - 79** enthalten jeweils fünf bzw. sechs Stickstoffatome, die für eine Protonierung in Frage kommen (**Abb. 2-20**).



**Abb. 2-20:** Chemische Strukturen der Liganden **67 - 70** und **77 - 79**. Die Stickstoffe, die protoniert werden können, sind rot markiert.



**Abb. 2-21:**  $pK_s$ -Werte der Heteroaromaten Pyrazol (oben) und [1,2,4] - Triazol (unten) <sup>[133]</sup>. Die Heteroaromaten besitzen amphoteren Charakter.

Wie aus den  $pK_s$ -Werten der unsubstituierten Pyrazol- und Triazol - Ringe hervorgeht, erfolgt eine Protonierung der Heteroaromaten nur in sehr saurer Lösung. So beträgt der  $pK_s$ -Wert des Pyrazoliumions 2.66, der des Triazoliumions aufgrund des zusätzlichen, elektronenziehenden Stickstoffes im aromatischen Ring sogar nur 2.5 (**Abb. 2-21**) <sup>[133]</sup>. Die theoretisch mögliche, zweifache Protonierung des Triazol - Ringes wird wegen des nivellierenden Effektes von Wasser in diesem Medium nicht möglich sein und vermutlich einen negativen  $pK_s$ -Wert aufweisen.

Die Einführung amin-haltiger Seitenketten in 3'- und 5' - Position erhöht die Säurestärke des Pyrazolium- und Triazoliumions. Bei tiefem pH-Wert ( $< 3$ ) sind Aminogruppen vollständig protoniert und besitzen somit eine positive Ladung. Die gegenseitige Abstossung gleichartiger Ladungen erschwert die Bildung einer weiteren, positiven Ladung am Heteroaromaten zum entsprechenden Pyrazolium- bzw. Triazoliumion. Die dazugehörigen  $pK_s$ -Werte werden zu sauer sein, als dass sie potentiometrisch bestimmbar sind. Aus dem gleichen Grund bleibt auch bei der Fällung der Liganden mit Säure aus alkoholischer Lösung die Protonierung der Heteroaromaten aus, so dass lediglich alle Stickstoffatome der Seitenketten protoniert werden. Das beweisen die Elementaranalysen der Liganden **67 - 70** und **77 - 79**, die in ihrer Hydrochlorid- bzw. Hydrobromid - Form jeweils vier Moleküle HCl bzw. HBr enthalten.

Bei hohem pH-Wert ( $> 10$ ) bewirkt die Elektronegativität des Stickstoffes der Seitenketten einen induktiv, elektronenziehenden Effekt (-I - Effekt) auf den heteroaromatischen Ring. Das hat zur Folge, dass nunmehr der Pyrazol - Ring in Wasser deprotoniert werden könnte, während die Bildung des Pyrazolations aus Pyrazol aufgrund des hohen  $pK_s$ -Wertes von über 14 nicht möglich ist (**Abb. 2-21**). Das Triazolation existiert auch ohne diese elektronenziehenden Substituenten in Wasser, da der im Vergleich zu Pyrazol zusätzliche Ring - Stickstoff bereits den  $pK_s$ -Wert auf unter 10 sinken lässt. Durch amin-haltige Seitenketten wird die Säurestärke des Triazols weiter zunehmen.

In der Titration der Liganden **67 - 70** und **77 - 79** mit NaOH werden somit insgesamt fünf Protonierungsgleichgewichte erwartet, vier von den Seitenketten herrührend, und eine durch Deprotonierung des heteroaromatischen Ringes. Die experimentell ermittelten Titrationskurven<sup>[40]</sup> können in dem Programm TITFIT<sup>[41]</sup> sehr gut mit einem Modell angepasst werden, das fünf  $pK_s$ -Werte enthält (**Tab. 2-5**). Die Standardabweichung  $\sigma$  zwischen der aus diesen Modellen berechneten und der experimentell ermittelten Titrationskurven ist dabei jeweils immer kleiner als  $2 \cdot 10^{-3}$  ml, so dass beide Kurven in der graphischen Darstellung nahezu übereinanderliegen. Stellvertretend für die in diesem Unterkapitel titrierten Liganden zeigt **Abb. 2-22** die Titrationskurve und die dazugehörige Partikelverteilung des Liganden **70**. Da die  $pK_s$ -Werte zu dicht beieinanderliegen, sind hier keine getrennten Puffergebiete erkennbar. Die Deprotonierung des Pyrazol - Ringes von **70** beginnt oberhalb eines pH-Wertes von 11. Der dazugehörige  $pK_s$ -Wert ist aus der Partikelverteilung wie bei dem um eine Methylengruppe kürzeren **69** nicht mehr abzulesen (**Abb. 2-22**). Die Bestimmung derartiger  $pK_s$ -Werte ist allgemein schwierig und die absoluten Zahlen enthalten grössere Fehler (**Tab. 2-5**). Im Falle von Ligand **68** kann die experimentell ermittelte Titrationskurve sogar gut mit einem Modell angepasst werden, das dieses Gleichgewicht nicht mehr beinhaltet. In der Titration dieses Liganden bei Anwesenheit von Cu(II)-Ionen (Kap. 2.2.2.1.) wird zur besseren Anpassung von Modell und Experiment für die Deprotonierung des Pyrazol - Ringes ein geschätzter  $pK_s$ -Wert von 12.07 verwendet. Bei den Triazol - Liganden **77 - 79** lassen sich die  $pK_s$ -Werte für die Deprotonierung des Heteroaromaten erwartungsgemäss gut bestimmen und die Fehler liegen im Bereich des Messfehlers.

Im Anhang dieser Arbeit (Kap. 5) sind die übrigen Titrationskurven und Partikelverteilungen der Liganden **67 - 69** und **77 - 79** zu finden. **Tab. 2-5** fasst die  $pK_s$ -Werte aller Liganden mit N-endständigen Seitenketten zusammen. Wie bei allen in der vorliegenden Arbeit dokumentierten Titrationskurven handelt es sich bei den angegebenen Zahlenwerten um Mittelwerte aus zwei Messungen. Die Standardabweichung dieser Mittelwerte oder die im Programm TITFIT<sup>[41]</sup> mit angegebene Ungenauigkeit in den einzelnen Gleichgewichtskonstanten ergibt den Fehler. Es wird jeweils der grössere Wert von beiden als Fehler angenommen.



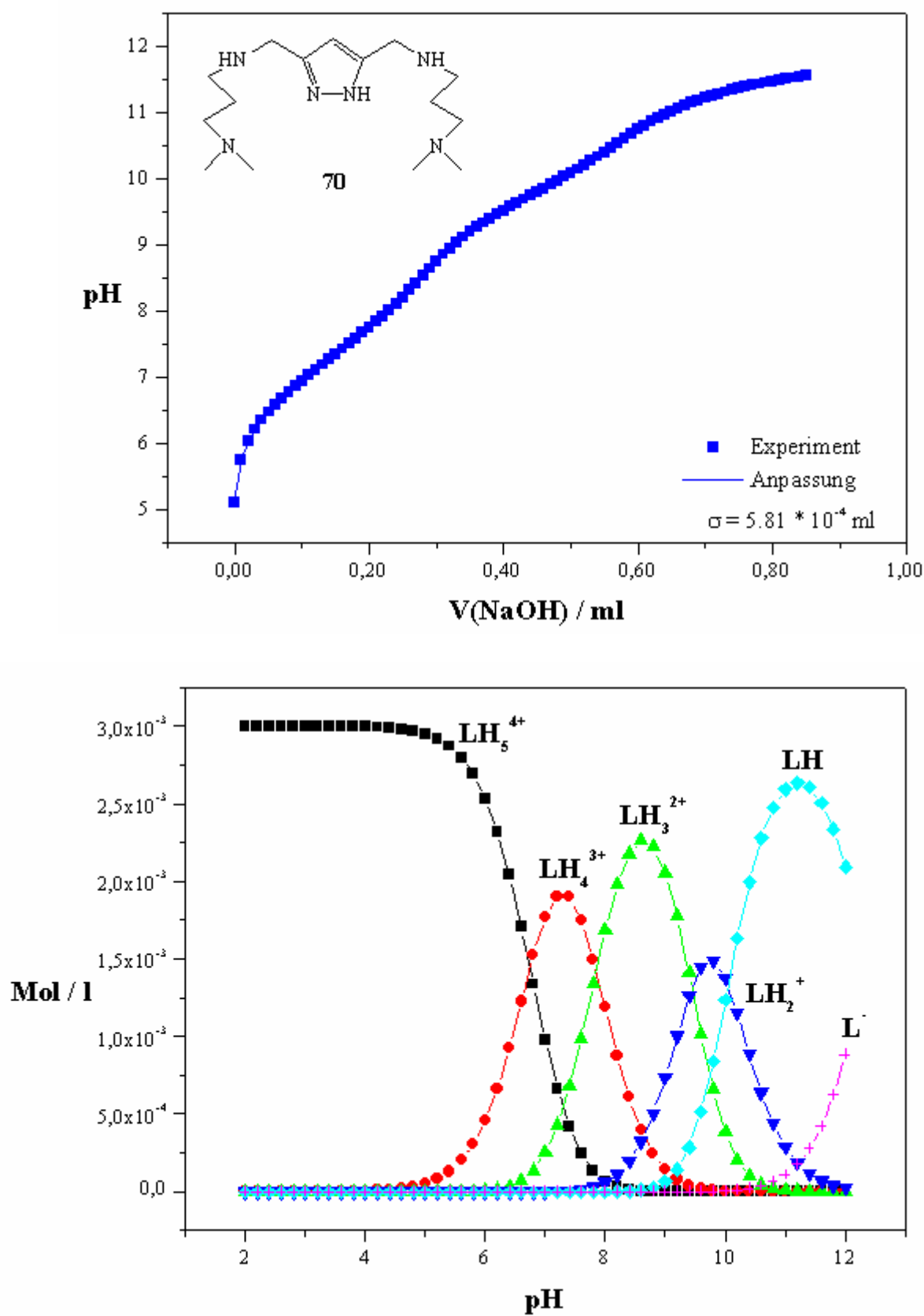
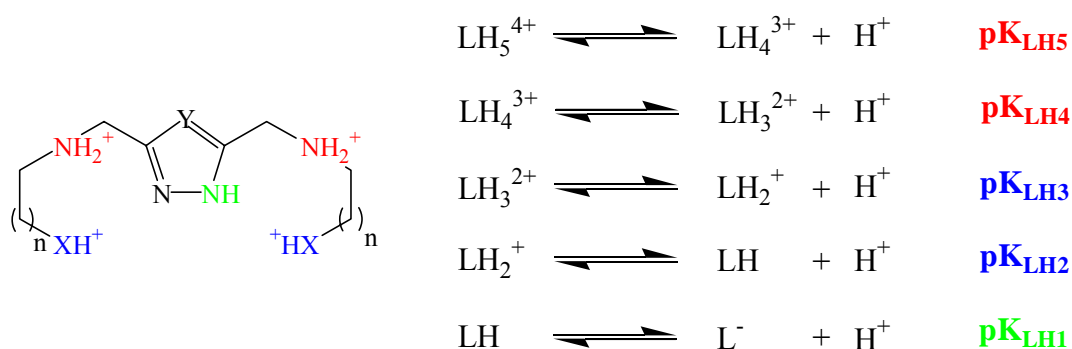


Abb. 2-22: Titrationskurve (oben) und dazugehörige Partikelverteilung (unten) des Liganden 70 ( $[\text{L}] = 3.0 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ ).



Ligand		$\mathbf{pK_{LH5}}$	$\mathbf{pK_{LH4}}$	$\mathbf{pK_{LH3}}$	$\mathbf{pK_{LH2}}$	$\mathbf{pK_{LH1}}$
<b>67</b>	Y = CH X = NH <sub>2</sub> n = 1	5.32 ± 0.02	6.49 ± 0.02	9.27 ± 0.02	9.93 ± 0.02	11.85 ± 0.06
<b>68</b>	Y = CH X = NH(CH <sub>3</sub> )    n = 1	5.11 ± 0.02	6.35 ± 0.01	9.58 ± 0.01	10.26 ± 0.01	--
<b>69</b>	Y = CH X = N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> n = 1	4.75 ± 0.01	6.00 ± 0.01	8.85 ± 0.01	9.45 ± 0.01	12.38 ± 0.05
<b>70</b>	Y = CH X = N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> n = 2	6.73 ± 0.02	7.85 ± 0.02	9.45 ± 0.02	10.05 ± 0.02	12.34 ± 0.04
<b>77</b>	Y = N X = NH <sub>2</sub> n = 1	4.20 ± 0.03	5.50 ± 0.02	9.06 ± 0.02	9.70 ± 0.01	10.43 ± 0.01
<b>78</b>	Y = N X = NH(CH <sub>3</sub> )    n = 1	3.94 ± 0.02	5.25 ± 0.02	9.11 ± 0.01	9.89 ± 0.01	10.53 ± 0.01
<b>79</b>	Y = N X = N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> n = 1	3.65 ± 0.01	4.88 ± 0.01	8.64 ± 0.01	9.27 ± 0.01	10.06 ± 0.01

**Tab. 2-5:**  $pK_s$ -Werte der Liganden **67 - 70** und **77 - 79** bei einer Temperatur von  $T = 298$  K und einer Ionenstärke von  $I = 0.5$  M ( $\text{KNO}_3$ ).

Die 5 Protonierungskonstanten können den unterschiedlichen, basischen Funktionalitäten im Molekül zugeordnet werden. Entsprechend ihrer Anzahl gibt es drei Gruppen von  $pK_s$ -Werten, die in **Tab. 2-5** in verschiedenen Farben dargestellt sind:

- Der höchste  $pK_s$ -Wert (**Tab. 2-5**  $\mathbf{pK_{LH1}}$ ) entspricht - wie bereits erwähnt - der Deprotonierung des heteroaromatischen Ringes, wobei die Säurestärke beim Ersatz der Pyrazol- gegen die Triazol - Einheit stark zunimmt. Dies liegt am induktiven, elektronenziehenden Effekt des zusätzlichen Stickstoffes im Triazol und wird auch schon bei den unsubstituierten Ringen beobachtet (**Abb. 2-21**)<sup>[133]</sup>.
- Die beiden tiefsten  $pK_s$ -Werte (**Tab. 2-5**  $\mathbf{pK_{LH5}}$ ,  $\mathbf{pK_{LH4}}$ ) resultieren aus der Deprotonierung der Ammoniumgruppen in unmittelbarer Nähe zum heteroaromatischen Ring. Auf sie wirkt gleichermassen die positive Ladung des protonierten Kettenendes wie auch der induktiv elektronenziehende Heteroaromat. Die Säurestärke nimmt in Abhängigkeit des protonierten

Kettenendes in der Reihenfolge  $-\text{NH}_3^+ < -\text{NH}_2(\text{CH}_3)^+ < -\text{NH}(\text{CH}_3)_2^+$  zu (**Tab. 2-5**). Dieses Verhalten kann auch in den zur jeweiligen Seitenkette analogen, primären Aminen **107** und **134** beobachtet werden, wobei die dazugehörigen  $\text{pK}_s$ -Werte aufgrund des fehlenden, elektronenziehenden Heteroaromaten um einiges höher liegen (**Tab. 2-6**  $\text{pK}_{s1}$ ). Das Amin **135** kann in dieser Reihe nicht mit zum Vergleich herangezogen werden, da seine  $\text{pK}_s$ -Werte aufgrund der unterschiedlichen Basizitäten von primären und tertiären Aminen anders zugeordnet werden müssen.

Amin	$\text{pK}_{s1}$	$\text{pK}_{s2}$
<b>107</b>	7.28	9.98
<b>134</b>	7.26	10.14
<b>135</b>	6.69	9.69
<b>136</b>	8.74	10.49

**Tab. 2-6:**  $\text{pK}_s$ -Werte einiger Amine bei einer Temperatur von  $T = 298 \text{ K}$  und einer Ionenstärke von  $I = 0.5 \text{ M}$  ( $\text{KNO}_3$ ). Im Fall von **136** beträgt die Ionenstärke  $I = 0.1 \text{ M}$  ( $\text{KNO}_3$ )<sup>[133]</sup>.

Eine Vergrößerung des Abstandes zwischen den Ammoniumgruppen in unmittelbarer Nähe des aromatischen Ringes und den protonierten Kettenenden hat eine Erhöhung der  $\text{pK}_s$ -Werte zur Folge. Das zeigt der Vergleich der Protonierungskonstanten  $\text{pK}_{\text{LH5}}$  und  $\text{pK}_{\text{LH4}}$  der Liganden **69** und **70**, die sich lediglich um eine Methylengruppe in der Seitenkette unterscheiden (**Tab. 2-5**). Dadurch vergrößert sich die Distanz zwischen den beiden positiven Ladungen und die abstossende Wechselwirkung wird entsprechend kleiner. Analoges gilt auch für die Amine **107** und **136** (**Tab. 2-6**  $\text{pK}_{s1}$ )<sup>[133]</sup>.

	$\text{pK}_{\text{LH4}} - \text{pK}_{\text{LH5}}$	$\text{pK}_{\text{LH2}} - \text{pK}_{\text{LH3}}$
<b>67</b>	1.17	0.66
<b>68</b>	1.24	0.68
<b>69</b>	1.25	0.60
<b>70</b>	1.12	0.60
<b>77</b>	1.30	0.64
<b>78</b>	1.31	0.78
<b>79</b>	1.23	0.63

**Tab. 2-7:** Unterschiede der  $\text{pK}_s$ -Werte chemisch äquivalenter Gruppen in den Liganden **67 - 70** und **77 - 79**. Zahlenwerte deutlich über dem statistischen Wert von 0.602 deuten auf eine gegenseitige Wechselwirkung hin.

Dass die beiden chemisch äquivalenten Ammoniumgruppen in unmittelbarer Nähe des heteroaromatischen Ringes miteinander wechselwirken, wird nicht zuletzt auch aus der Differenz der beiden Protonierungskonstanten  $pK_{LH5}$  und  $pK_{LH4}$  ersichtlich. Ähnliches wird auch schon bei den Reduktionsgeschwindigkeiten der entsprechenden Amid - Vorstufen beobachtet. So beträgt der Unterschied der beiden  $pK_s$ -Werte jeweils deutlich mehr als 0.602, dem statistischen Wert zweier chemisch gleicher Gruppen in einem Molekül, die keine Wechselwirkungen miteinander zeigen (**Tab. 2-7**).

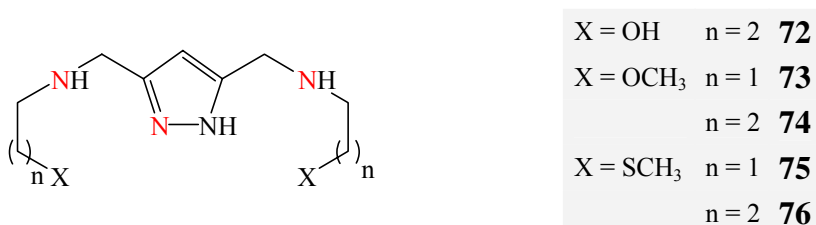
- Die mittleren  $pK_s$ -Werte (**Tab. 2-5**  $pK_{LH3}$ ,  $pK_{LH2}$ ) lassen sich gut als Protonierungskonstanten für die N - funktionellen Kettenenden zuordnen. Da der Abstand untereinander zu gross ist, zeigen sie keinerlei gegenseitige Wechselwirkungen und die Differenz der  $pK_s$ -Werte weicht kaum vom statistischen Wert von 0.602 für chemisch äquivalente Gruppen ohne Wechselwirkungen ab (**Tab. 2-7**). Die verschiedenen Basizitäten für primäre, sekundäre und tertiäre Aminogruppen entsprechen in den Liganden **67 - 70** bzw. **77 - 79** der Reihenfolge, die auch in der Literatur für Aminoalkylgruppen bekannt ist:



Demzufolge sind die höchsten  $pK_s$ -Werte für die N - funktionellen Kettenenden in den Liganden **68** bzw. **78** zu finden. Die in **Tab. 2-6** aufgeführten Amine zeigen die gleiche Abfolge der Basizitäten in ihren  $pK_{s2}$ -Werten.

### 2.2.1.2 Titration der Liganden mit O - und S - endständigen Seitenketten (72-76)

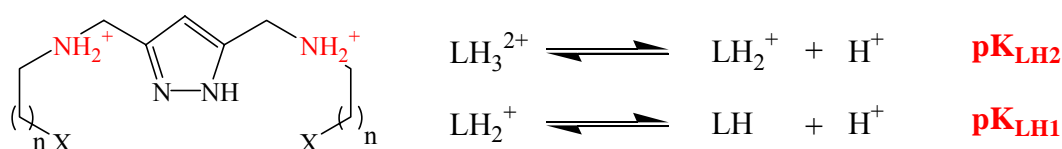
Bei den Pyrazol - Liganden **72 - 76**, die O - und S - endständige Seitenketten enthalten, wird eine dreifache Protonierung erwartet. In **Abb. 2-23** sind die entsprechenden Stickstoffe wieder rot markiert. Die Heteroatome Sauerstoff und Schwefel besitzen zwar freie Elektronenpaare, die im Prinzip eine zusätzliche Bindung zu einem Proton eingehen können, aber die resultierenden, protonierten Gruppen sind dann zu sauer als dass sie in Wasser existieren und potentiometrisch bestimmt werden könnten. Wie aus den Elementaranalysen dieser Liganden hervorgeht, enthalten die Hydrochlorid - Formen jeweils nur zwei Moleküle HCl, so dass die Protonierung des Pyrazol - Ringes wie im vorangegangenen Kapitel 2.2.1.1. für die Liganden mit N-endständigen Seitenketten ausbleibt. Der entsprechende  $pK_s$ -Wert ist zu sauer, als dass er potentiometrisch bestimmt werden kann und die Liganden dreifach protoniert vorlägen. Wie bei den Liganden **67 - 70** ist die Deprotonierung des Pyrazol - Ringes im stark basischen Bereich erwartet worden.



**Abb. 2-23:** Chemische Strukturen der Liganden **72 - 76**. Stickstoffe, die protoniert werden können, sind wieder rot markiert.

Die experimentell ermittelten Titrationskurven der Amine **72** - **76** können jedoch bereits sehr gut mit einem Modell angepasst werden, das nur zwei  $pK_s$ -Werte enthält (**Tab. 2-8**). Die Standardabweichung  $\sigma$  ist dabei wieder jeweils kleiner als  $2 \cdot 10^{-3}$  ml.

Beide  $pK_s$ -Werte werden den Ammoniumgruppen neben dem Pyrazol - Ring zugeordnet und liegen dabei im Vergleich zu den Liganden mit N-endständigen Seitenketten **67** - **70** (**Tab. 2-5**) wesentlich höher, da die O- und S- funktionellen Kettenenden keine positive Ladung tragen. Der Unterschied dieser  $pK_s$ -Werte beträgt weit mehr als 0.602, so dass wieder von einer gegenseitigen Beeinflussung ausgegangen werden kann (**Tab. 2-8**). Die Deprotonierung der Pyrazol - Einheit wird nicht beobachtet. Liganden mit gleichem Kettenende weisen vergleichbare Säurestärken auf, wobei eine Verlängerung der Seitenkette um eine Methylengruppe wieder die Erhöhung der entsprechenden  $pK_s$ -Werte zur Folge hat. Bei den Liganden **73** und **74** bzw. deren Seitenketten analogen, primären Aminen **137** und **138** (**Tab. 2-9**) kann das mit der Abschwächung des induktiven, elektronenziehenden Effektes (-I - Effekt) des Sauerstoffes mit dem Abstand erklärt werden. Ein Vergleich von **72** mit **71** ist nicht möglich, da Ligand **71** in der vorliegenden Arbeit nicht titriert wurde. Die Titrationskurve wird aber einen ähnlichen Verlauf annehmen wie der in **Abb. 2-24** Dargestellte des Liganden **72**.



Ligand		$pK_{LH2}$	$pK_{LH1}$	$pK_{LH2} - pK_{LH1}$
<b>72</b>	X = OH    n = 2	$7.93 \pm 0.02$	$9.21 \pm 0.01$	1.28
<b>73</b>	X = OCH <sub>3</sub> n = 1	$7.34 \pm 0.01$	$8.66 \pm 0.01$	1.32
<b>74</b>	X = OCH <sub>3</sub> n = 2	$7.89 \pm 0.01$	$9.15 \pm 0.01$	1.26
<b>75</b>	X = SCH <sub>3</sub> n = 1	$7.23 \pm 0.01$	$8.47 \pm 0.01$	1.24
<b>76</b>	X = SCH <sub>3</sub> n = 2	$7.84 \pm 0.01$	$9.08 \pm 0.02$	1.24

**Tab. 2-8:**  $pK_s$ -Werte der Liganden **72** - **76** bei einer Temperatur von  $T = 298$  K und einer Ionenstärke von  $I = 0.5$  M ( $KNO_3$ ).

		$pK_s$
<b>137</b>		9.45
<b>138</b>		10.49
<b>139</b>		9.72
<b>140</b>		10.37

**Tab. 2-9:**  $pK_s$ -Werte primärer Amine mit O-Kettenende bei einer Temperatur von  $T = 298$  K und einer Ionenstärke von  $I = 0.5$  M ( $KNO_3$ ). Im Fall von **140** beträgt die Temperatur 293 K, die Säurestärke von **138** ist in einem anderen Medium und einer Ionenstärke von  $I = 0.1$  M bestimmt worden <sup>[133]</sup>.

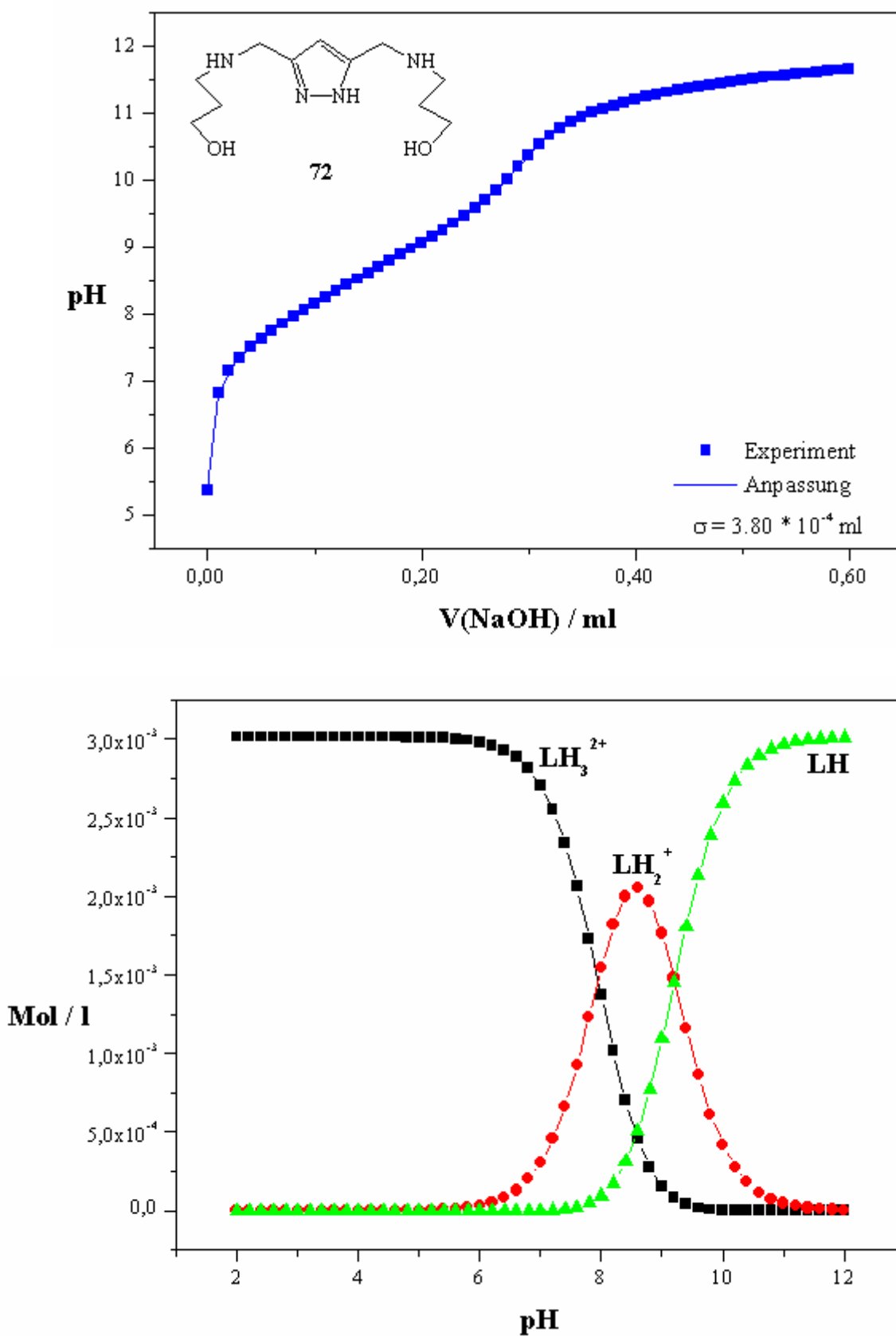
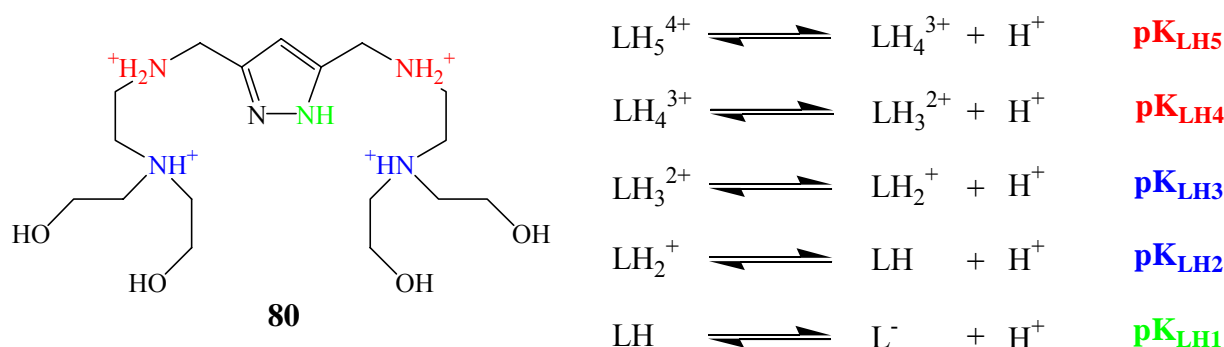


Abb. 2-24: Titrationskurve (oben) und dazugehörige Partikelverteilung (unten) des Liganden 72 ( $[\text{L}] = 3.0 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ ).

Die Titrationskurven und Partikelverteilungen der anderen Liganden **73** - **76** sind wieder im Anhang dieser Arbeit beigefügt (Kap. 5). Die S - haltigen Verbindungen **75** und **76** zersetzen sich im hohen pH-Bereich, so dass zur guten Anpassung eines Modells die höchsten pH-Messwerte nicht mehr berücksichtigt werden konnten.

### 2.2.1.3 Titration des Liganden 3,5-bis{N,N-bis[(2-Hydroxyethylamino)ethyl]-aminomethyl} pyrazol (**80**)



Ligand	$\text{pK}_{\text{LH5}}$	$\text{pK}_{\text{LH4}}$	$\text{pK}_{\text{LH3}}$	$\text{pK}_{\text{LH2}}$	$\text{pK}_{\text{LH1}}$
<b>80</b>	$4.23 \pm 0.03$	$5.03 \pm 0.03$	$8.00 \pm 0.03$	$9.04 \pm 0.02$	$12.38 \pm 0.02$
	$\Delta \text{pK}_s = 0.8$		$\Delta \text{pK}_s = 1.04$		
<b>69</b>	$4.75 \pm 0.01$	$6.00 \pm 0.01$	$8.85 \pm 0.01$	$9.45 \pm 0.01$	$12.38 \pm 0.05$

**Tab. 2-10:** Vergleich der  $\text{pK}_s$ -Werte der Liganden **80** und **69**. Alle Werte beziehen sich auf eine Temperatur von 298 K und einer Ionenstärke von  $I = 0.5 \text{ M}$  ( $\text{KNO}_3$ ).

Die Liganden **80** und **69** unterscheiden sich lediglich durch ihre Substituenten am endständigen Stickstoff der Seitenketten. Da diese Substituenten in wässriger Lösung keine zusätzlichen, titrierbaren Protonen enthalten, können die experimentell ermittelten Titrationskurven von **80** mit dem gleichen Modell wie **69** angepasst werden (**Tab. 2-10**). Die fünf Protonierungsgleichgewichte werden auf die gleiche Weise wie bei den Liganden mit N - endständiger Seitenkette den verschiedenen, basischen Funktionalitäten im Molekül zugeordnet (vgl. Kap. 2.2.1.1.). Der höchste  $\text{pK}_s$ -Wert entspricht wieder der Deprotonierung des Heteroaromaten, wobei sich die Zahlenwerte für die Liganden **80** und **69** nicht unterscheiden. Erwartungsgemäss beeinflusst ein Austausch der Methylgruppen durch Hydroxyethylgruppen am endständigen Stickstoff der Seitenkette die Säurestärke des Pyrazol - Ringes nicht. Dass der erwähnte Austausch jedoch die übrigen  $\text{pK}_s$ -Werte der Seitenketten sinken lässt, zeigt schon der Vergleich der Amine **134** und **141** (**Tab. 2-11**). Die  $\text{pK}_s$ -Werte des Amins N,N-Bis(2-hydroxyethyl)ethylendiamin, das der Seitenkette von **80** am ehesten entspricht, sind in der Literatur nicht bekannt und stehen somit für einen Vergleich nicht zur Verfügung. Triethanolamin weist einen  $\text{pK}_s$ -Wert von 8.04 ( $T = 298 \text{ K}$ ,  $I = 0.5 \text{ M KNO}_3$ )<sup>[133]</sup> auf, der nahezu identisch mit demjenigen der endständigen, tertiären Aminogruppe von **80** ist (**Tab. 2-10**  $\text{pK}_{\text{LH3}}$ ).

	Amin	$pK_{s1}$	$pK_{s2}$
<b>134</b>		7.26	10.14
<b>141</b>		6.93	9.73

**Tab. 2-11:** Vergleich der  $pK_s$ -Werte zweier Amine, die sich lediglich um den Substituenten am sekundären Stickstoff unterscheiden. Die Werte beziehen sich auf eine Temperatur von 298 K und eine Ionenstärke von  $I = 0.5 \text{ M}$  ( $\text{KNO}_3$ )<sup>[133]</sup>.

Die Differenz der Säurestärken ( $pK_{LH2} - pK_{LH3}$ ) für die beiden endständigen, tertiären Aminofunktionen von 1.04 ist unerwartet gross und weicht stark vom statistischen Wert von 0.602 für chemisch äquivalente Gruppen ohne Wechselwirkungen ab. Aufgrund des grossen Abstandes untereinander im Molekül ist eine induktive, gegenseitige Beeinflussung nicht möglich. Denkbar sind intramolekulare Wasserstoffbrücken - Bindungen zwischen den Hydroxygruppen des einen und der Ammoniumfunktion des anderen Kettenendes, wodurch eine gegenseitige Beeinflussung erfolgen kann. Diese ist bislang in allen anderen Liganden mit N - endständigen Seitenketten nicht beobachtet worden (vgl. Kap. 2.2.1.1. **Tab. 2-7**) und muss folglich in den Hydroxygruppen von **80** begründet liegen.

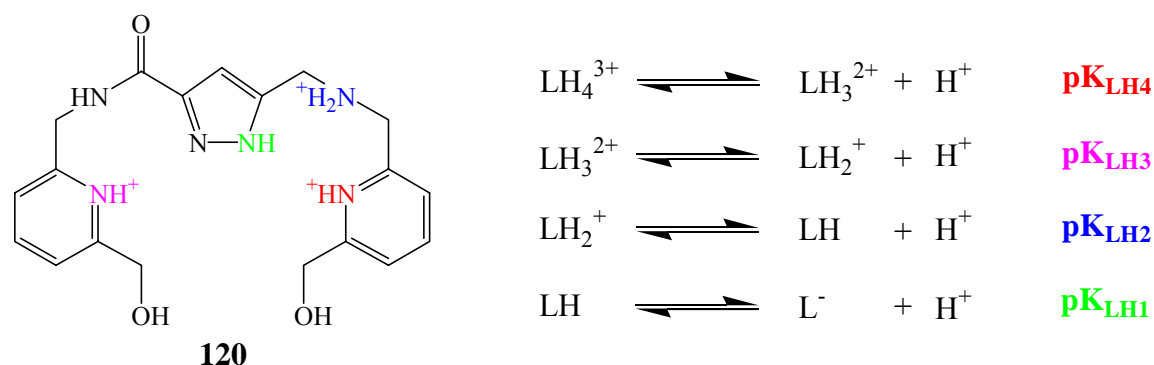
Die tiefsten  $pK_s$ -Werte gehören den Ammoniumgruppen in unmittelbarer Nähe des heteroaromatischen Ringes. Ihre gegenseitige Beeinflussung ist auch schon bei Ligand **69** beobachtet worden, fällt aber im Vergleich dazu etwas schwächer aus ( $\Delta pK_s = 0.8$  (**80**), 1.25 (**69**)).

Die Titrationskurve und die dazugehörige Partikelverteilung des Liganden **80** sind im Anhang zu finden (Kap. 5).

#### 2.2.1.4 Titration von 3-[[6-Hydroxymethyl-pyridin-2-yl-methyl]carbamoyl]-5-[[6-hydroxymethyl-pyridin-2-ylmethyl]aminomethyl]pyrazol (**120**)

Die experimentell erhaltene Titrationskurve des Amids **120** (**Abb. 2-25**) kann am besten mit einem Modell angepasst werden, das aus vier Protonierungsgleichgewichten besteht (**Tab. 2-12**). Wie in den vorangegangenen Kapiteln wird auch bei dieser Verbindung die Protonierung des Pyrazol - Ringes nur in stark saurer Lösung erfolgen und deshalb der dazugehörige  $pK_s$ -Wert potentiometrisch nicht mehr bestimmbar sein. In Amiden ist der Carbonylsauerstoff die basischste Stelle. Im Gegensatz zu einer Protonierung am Stickstoff ist so weiterhin die Delokalisierung der  $\pi$  - Elektronen über das O-C-N - System möglich<sup>[6]</sup>. Die Protonierung erfolgt allerdings ebenfalls nur in stark saurer Lösung und wird im Mechanismus für die säurekatalysierte Amid - Hydrolyse postuliert. Amide sind zu schwach sauer, als dass sie in Wasser deprotoniert werden könnten. Die aus der Anpassung der Titrationskurve durch das Modell resultierenden vier  $pK_s$ -Werte des Amids **120** müssen somit anderen Gruppen im Molekül zugeordnet werden. Da in der vorliegenden Arbeit keine weiteren Amide titriert wurden, entfallen entsprechende Vergleichsmöglichkeiten wie im vorangegangenen Kapitel für die Liganden **80** und **69**. Die Zuordnung der jeweiligen  $pK_s$ -Werte zu den verschiedenen, basischen Gruppen im Molekül **120** erfolgt über einen Vergleich mit  $pK_s$ -Werten entsprechender Pyridinium - Verbindungen und ist in **Tab. 2-12** farblich dokumentiert.





	$\text{pK}_{\text{LH4}}$	$\text{pK}_{\text{LH3}}$	$\text{pK}_{\text{LH2}}$	$\text{pK}_{\text{LH1}}$
<b>120</b>	$1.88 \pm 0.04$	$3.88 \pm 0.02$	$7.05 \pm 0.02$	$11.57 \pm 0.09$

**Tab. 2-12:**  $\text{pK}_s$ -Werte des Amids **120** bei einer Temperatur von  $T = 298 \text{ K}$  und einer Ionenstärke von  $I = 0.5 \text{ M}$  ( $\text{KNO}_3$ ).

$\text{pK}_{s1}$	<b>122</b> 2.31	<b>143</b> 5.48	<b>144</b> 5.10	<b>145</b> 4.39
$\text{pK}_{s2}$	8.79			

**Tab. 2-13:**  $\text{pK}_s$ -Werte einiger Pyridinium - Verbindungen <sup>[133]</sup>. (Bestimmungsbedingungen: **142**, **143**  $T = 298 \text{ K}$ ,  $I = 0.5 \text{ M}$   $\text{KNO}_3$ ; **144**  $T = 298 \text{ K}$ ,  $I = 0.61 \text{ M}$   $\text{KNO}_3$ ; **145**  $T = 293 \text{ K}$ ,  $I = 0.5 \text{ M}$   $\text{NaNO}_3$ ).

Wie **Tab. 2-13** zeigt, kann der  $\text{pK}_s$ -Wert eines Pyridinium - Ions je nach Substitution in 2'- und 6'-Position erheblich absinken. Analog zu **142** kann demnach der tiefste  $\text{pK}_s$ -Wert derjenigen Pyridinium - Gruppe zugeordnet werden, die sich in unmittelbarer Nähe der protonierten Ammoniumgruppe befindet ( $\text{pK}_{\text{LH4}}$ ). Durch Einführung eines weiteren, elektronenziehenden Substituenten in 6'-Position am Pyridin sinkt der  $\text{pK}_s$ -Wert zusätzlich, was der Vergleich von **144** mit **145** dokumentiert. Da eine Amid - Gruppe elektronenziehend ist, kann der zweite saure  $\text{pK}_s$ -Wert von 3.88 entsprechend der zweiten Pyridinium - Gruppe in **120** zugerechnet werden ( $\text{pK}_{\text{LH3}}$ ). Der höchste  $\text{pK}_s$ -Werte von 11.57 entspricht wieder der Deprotonierung des Pyrazol - Ringes, wobei dieser im Vergleich zu allen in der vorliegenden Arbeit titrierten, pyrazol-haltigen Liganden aufgrund des Amid - Substituenten statt eines sekundären Amins tiefer ausfällt ( $\text{pK}_{\text{LH1}}$ ). Für die Ammoniumgruppe in unmittelbarer Nähe des heteroaromatischen Ringes ergibt sich somit ein  $\text{pK}_s$ -Wert von 7.05 ( $\text{pK}_{\text{LH2}}$ ), der für substituierte Amine nicht ungewöhnlich erscheint.

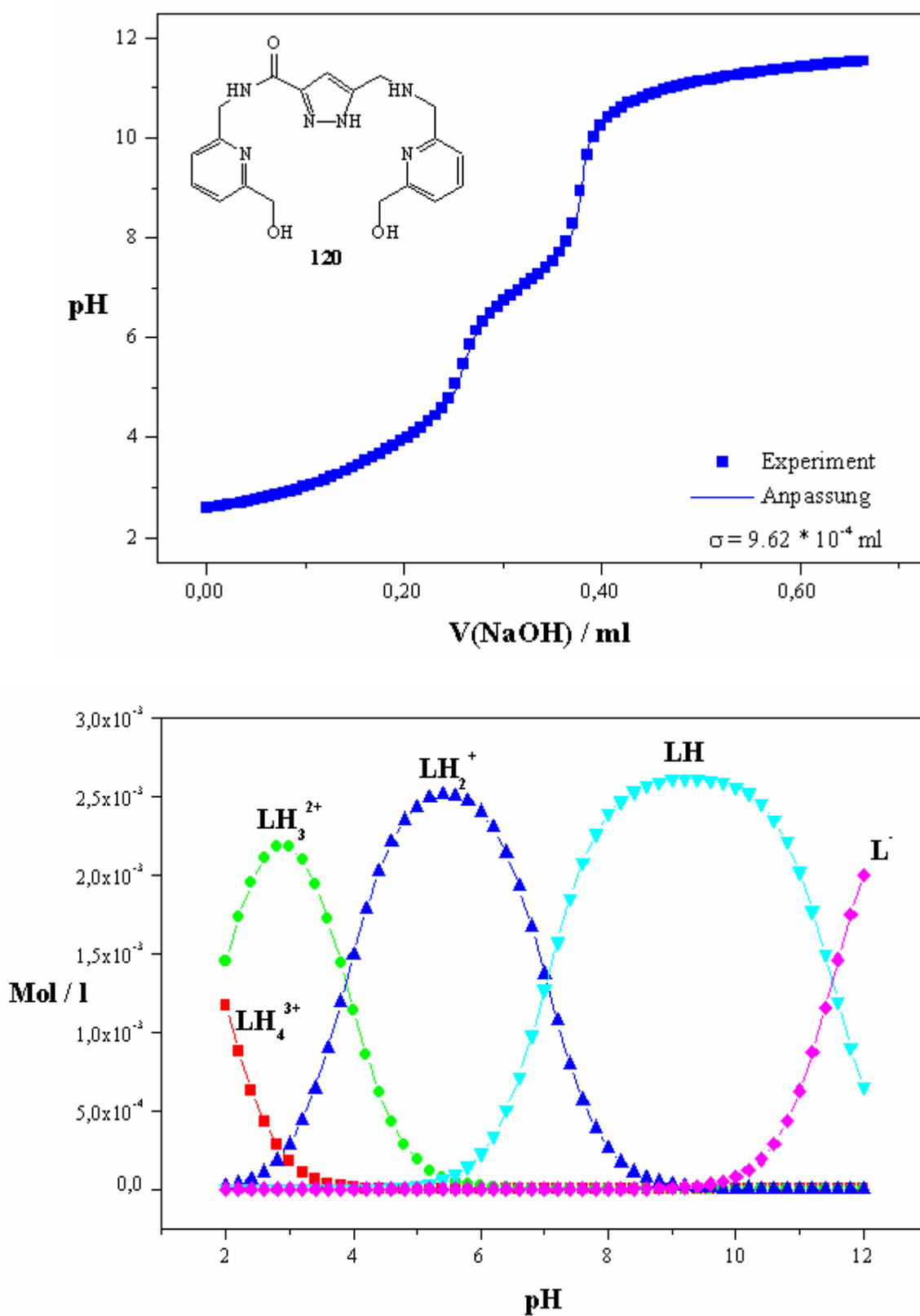
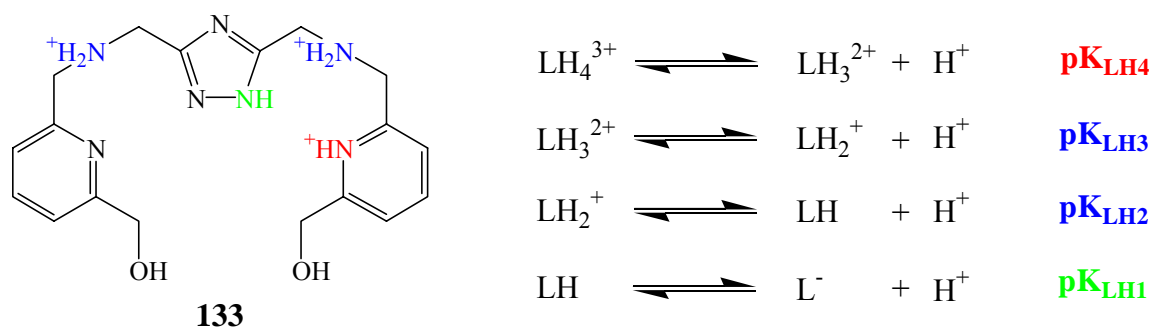


Abb. 2-25: Titrationskurve (oben) und dazugehörige Partikelverteilung (unten) des Amids 120 ( $[L] = 2.64 \cdot 10^{-3}$  M).

### 2.2.1.5 Titration von 3,5-bis{[6-Hydroxymethyl-pyridin-2-yl-methyl]-amino-methyl}-1*H*-[1,2,4]-triazol (**133**)

Die experimentell erhaltene Titrationskurve des Amins **133** lässt sich mit einem Modell bestehend aus vier Protonierungsgleichgewichten beschreiben (**Tab. 2-14**).



	pK <sub>LH4</sub>	pK <sub>LH3</sub>	pK <sub>LH2</sub>	pK <sub>LH1</sub>
<b>133</b>	1.69 ± 0.08	5.62 ± 0.02	6.93 ± 0.02	9.83 ± 0.01
	Δ pK <sub>s</sub> = 1.31			

**Tab. 2-14:** pK<sub>s</sub>-Werte des Liganden **133** bei einer Temperatur von T = 298 K und einer Ionenstärke von I = 0.5 M (KNO<sub>3</sub>).

Abzüglich der Triazol - Stickstoffe, deren Protonierungskonstanten, wie bereits erwähnt (s.o.), in Wasser potentiometrisch nicht bestimmbar sind, enthält der Ligand **133** noch vier weitere Stickstoffe, die für eine Protonierung in Frage kommen. Zusammen mit der Deprotonierung des Triazol - Ringes im basischen Bereich wird eigentlich zur Anpassung von Experiment und Theorie ein Modell mit fünf pK<sub>s</sub>-Werten erwartet. Dass dennoch schon vier pK<sub>s</sub>-Werte ausreichen, liegt an der hohen Säurestärke der Pyridinium - Gruppen, von denen der erste pK<sub>s</sub>-Wert zu sauer ist, als dass er potentiometrisch bestimmt werden könnte. Der Zweite ist mit 1.69 auch schon sehr tief und wie **Tab. 2-14** zeigt, recht schlecht bestimmt. Der höchste pK<sub>s</sub>-Wert von 9.83 liegt etwas unterhalb derer für die Deprotonierung des Triazol - Ringes der Liganden **77 - 79**. Aufgrund der polaren Seitenkette ist das durchaus denkbar. Für die Deprotonierung des Pyrazol - Ringes im Amid **120** ergibt sich im Vergleich zu den Liganden **67 - 70** ebenfalls eine Absenkung des pK<sub>s</sub>-Wertes, die nicht allein auf die eine Amid - haltige Seitenkette zurückgeführt werden kann. Die mittleren pK<sub>s</sub>-Werte im leicht sauren Bereich können somit den beiden chemisch äquivalenten Ammoniumgruppen in unmittelbarer Nähe des Heteroaromaten zugeordnet werden. Der Unterschied 1.31 weicht dabei stark vom statistischen Wert von 0.602 für chemisch gleiche Gruppen in einem Molekül ab, die keinerlei Wechselwirkungen miteinander zeigen. Wie erwartet beeinflussen sich die beiden Ammoniumgruppen gegenseitig, was auch schon in den analogen pK<sub>s</sub>-Werten für die Liganden **77 - 79** beobachtet werden konnte. In **Tab. 2-14** ist die Zuordnung der einzelnen pK<sub>s</sub>-Werte zu den verschiedenen, basischen Gruppen in **133** wieder farblich hervorgehoben.

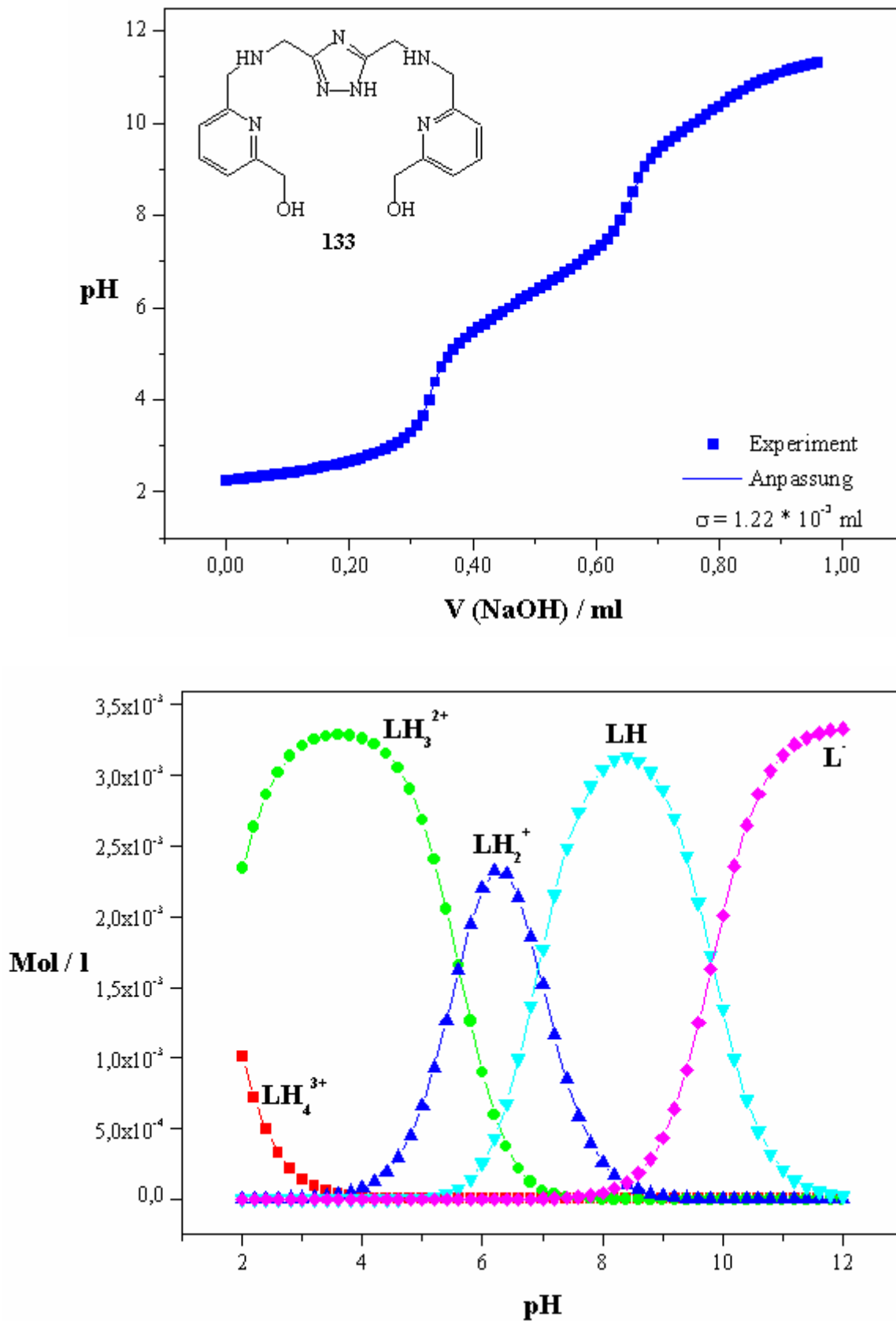


Abb. 2-26: Titrationskurve (oben) und dazugehörige Partikelverteilung (unten) des Liganden **133** ( $[L] = 3.35 \cdot 10^{-3}$  M).

## 2.2.2 Bestimmung der Komplexbildungskonstanten

Um das Komplexierungsverhalten der in der vorliegenden Arbeit synthetisierten Liganden **67 - 80**, **120** und **133** in Lösung zu untersuchen, wurden die Liganden in Anwesenheit einer stöchiometrisch bekannten Menge eines Metallions mit NaOH titriert. Wie aus den  $pK_s$ -Werten der einzelnen Liganden bzw. Ligandgruppen hervorgeht (Kap. 2.2.1.), liegen diese, abhängig vom pH-Wert, protoniert oder deprotoniert in Lösung vor. Demzufolge ist die Komplexierung eines Metallions in Lösung ebenfalls vom pH-Wert abhängig, da lediglich die deprotonierten Ammoniumgruppen aufgrund ihres freien Elektronenpaares in der Lage sind, eine Komplexbindung einzugehen. Die Titrationskurven werden mit einem leichten Unterschuss an Metall durchgeführt, um eine eventuelle Bildung von Metallhydroxiden zu vermeiden. Aus dem gleichen Grund wurden alle Liganden zunächst mit Cu(II) titriert, da es gemäss der Irving-Williams-Reihe <sup>[8, 125]</sup> für zweiwertige Metallionen ( $M^{2+}$ ) der ersten d-Periode mit N- und O- haltigen Liganden die stabilsten Komplexe bildet. Mit dem Programm TITFIT <sup>[41]</sup> wurden dann jeweils zwei Datensätze von Titrationskurven mit verschiedenen Metallkonzentrationen (1:1 - und 2:1 - Titrationskurven) in einer gemeinsamen „Batch“-Datei vereinigt und ausgewertet.

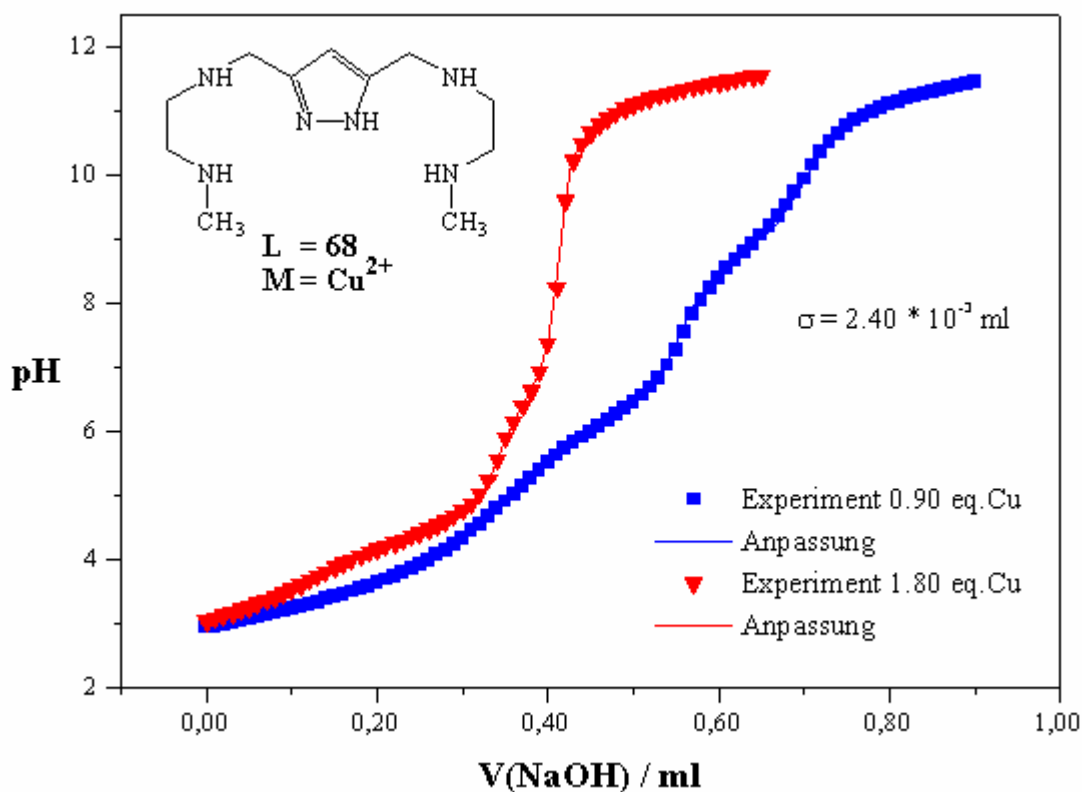
### 2.2.2.1 Titration der Liganden mit N - endständigen Seitenketten (67-70, 77-79) in Anwesenheit von Cu(II)

Die Titrationskurven der Cu(II)-Komplexe der Liganden mit N - endständigen Seitenketten lassen sich am besten mit Modellen auswerten, die sowohl mono- als auch dinukleare Komplex - Spezies enthalten (**Tab. 2-15, 2-16**). Zum Vergleich sind die entsprechenden Modelle für die Liganden **80** und **133** in den Tabellen mitaufgeführt. Stellvertretend für die in diesem Unterkapitel erhaltenen „Batch“ - Darstellungen zeigen **Abb. 2-27** und **Abb. 2-28** die Titrationskurven und Partikelverteilungen (1:1 und 2:1) des Liganden **68** mit Cu(II). Alle übrigen Kurven und Verteilungen der Liganden **67, 69 - 70** und **77 - 79** sind im Anhang dieser Arbeit beigelegt (Kap. 5). Die Anpassungen von Theorie und Experiment sind verglichen mit denen der Titrationskurven der reinen Liganden etwas schlechter. So liegen die Standardabweichungen  $\sigma$  hier in einem Bereich von  $4.0 \cdot 10^{-3}$  bis  $1.0 \cdot 10^{-3}$  ml. Gründe hierfür werden in den vielen Komplexgleichgewichten, die in Lösung nebeneinander existieren, und der teilweise sehr niedrigen Konzentrationen einiger Komplex - Spezies zu finden sein. Wegen der leichteren Handhabung sind in den Tabellen **2-15** und **2-16** die Stabilitätskonstanten als  $\log \beta$  - Werte angegeben. Bei den Zahlen handelt es sich um Mittelwerte aus zwei unabhängigen „Batch“ - Rechnungen. Die Fehler in den einzelnen Werten sind entweder aus der Standardabweichung dieser Mittelwerte oder der im Programm TITFIT <sup>[41]</sup> mit angegebenen Ungenauigkeit der jeweiligen Stabilitätskonstanten entnommen. Dabei wurde jeweils der grössere Wert von beiden als Fehler angegeben.

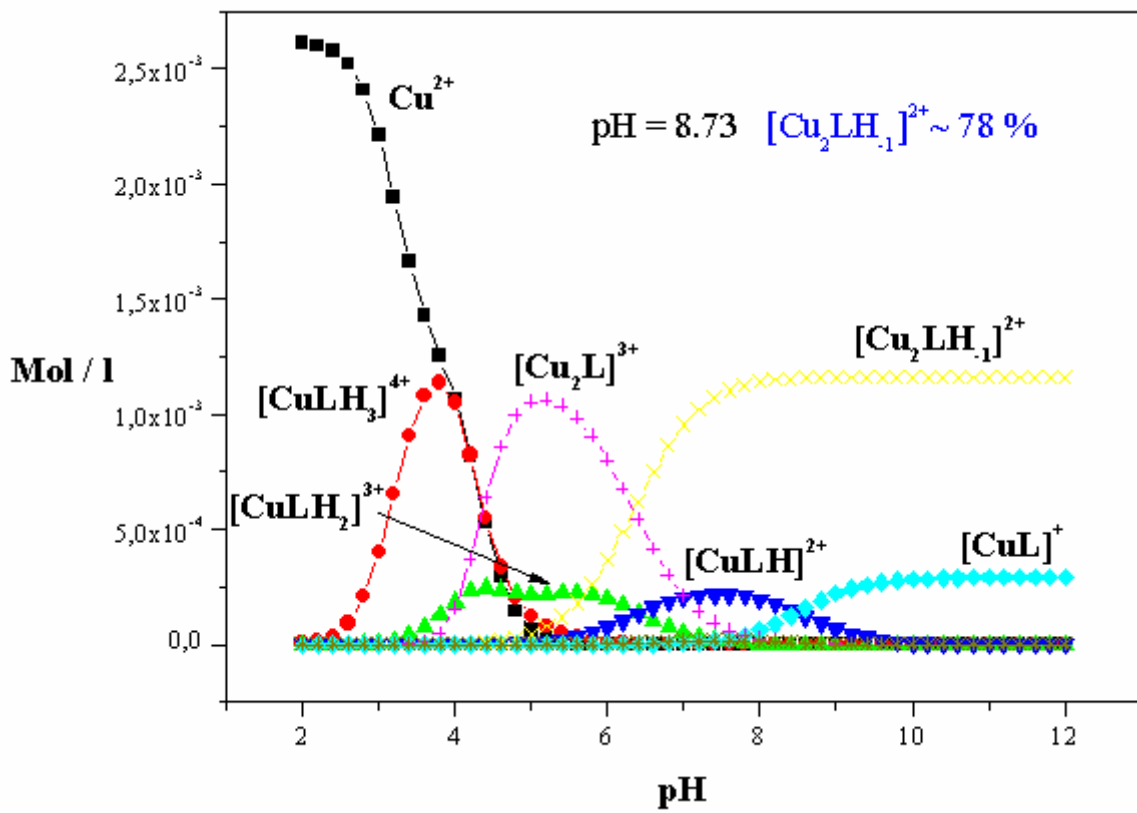
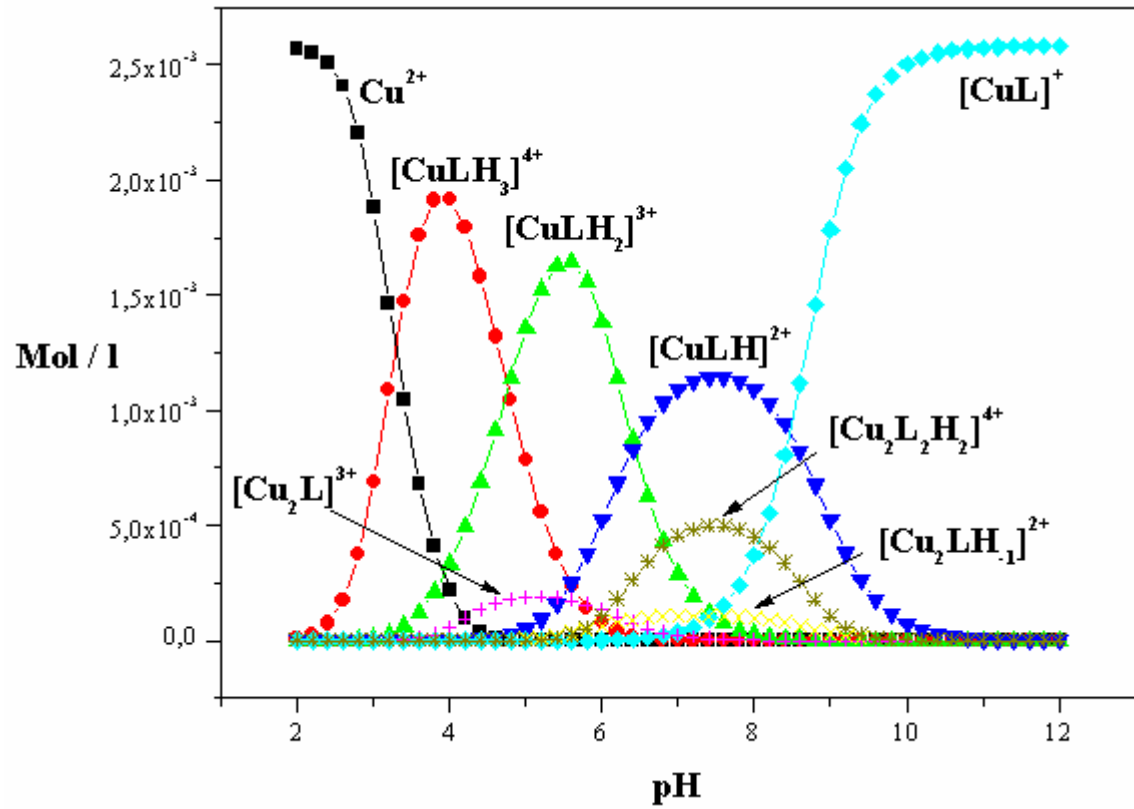
Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeiten der Liganden mit N - endständigen Seitenketten ergeben sich erwartungsgemäss auch für die Auswertung der Titrationskurven in Anwesenheit eines Metallions ähnliche Modelle, die sich nur in einigen, wenigen Komplex - Spezies unterscheiden (**Tab. 2-15, 2-16**). Die Komplexbildung der Metallionen wird mit allen Liganden auf die gleiche Weise erfolgen, wodurch die jeweiligen Stabilitätskonstanten einer Komplex - Spezies zahlenmässig miteinander vergleichbar werden. Unterschiede in den Zahlenwerten können somit direkt auf strukturelle Unterschiede in den Liganden zurückgeführt werden.

Die folgenden Trends lassen sich bei der Komplexbildung von Cu(II)-Ionen mit den Liganden **67 - 70** und **77 - 79** aufstellen:

- Ein Ersatz der Triazol - gegen die Pyrazol - Einheit in den Liganden erniedrigt die Stabilität der entsprechenden Cu(II)-Komplexe. Dieses Verhalten wird sowohl für die mono- als auch die dinuklearen Komplex - Spezies beobachtet und steht scheinbar im Widerspruch zur Beobachtung von *Raidt*, bei dem der zum Komplex **12** analoge, dinukleare Cu(II)-Komplex im Vergleich zum triazol-Verbrückten weniger stabil ist <sup>[35, 118]</sup>.
- Liganden mit endständigen, tertiären Aminogruppen (-NR<sub>2</sub>) bilden keine dimeren Komplexe [Cu<sub>2</sub>L<sub>2</sub>H<sub>h</sub>]<sup>(h+2)+</sup> (h = 2 oder 1) aus, wie die entsprechenden Modelle für die Cu(II) - Titrations der Liganden **69**, **70**, **79** und **80** zeigen. Die sterischen Wechselwirkungen zwischen den Substituenten zweier tertiärer Aminogruppen sind zu gross, als dass eine Dimerisierung stattfinden könnte.
- Wie aus dem Vergleich der entsprechenden, pyrazol-verbrückten Cu(II)-Komplexe der Liganden **69** und **70** in Lösung hervorgeht, bewirkt eine Verlängerung der Seitenketten durch Einführung einer zusätzlichen Methylengruppe eine Erniedrigung der Stabilität der dinuklearen Komplexe [Cu<sub>2</sub>LH<sub>h</sub>]<sup>(h+3)+</sup> (h = 0 bis -2). Gleiches gilt auch für die mononuklearen Spezies [CuLH<sub>h</sub>]<sup>(h+1)+</sup> (h = 1 bis -1). Wird davon ausgegangen, dass die Seitenketten bei der Komplexbildung des Cu(II)-Ions einen Chelatring bilden (s.u.), so ist diese Beobachtung auf die höhere Stabilität des 5er - Ringes in den Komplexen mit **69** im Vergleich zum 6er - Ring in den Komplexen mit **70** zurückzuführen <sup>[125]</sup>.

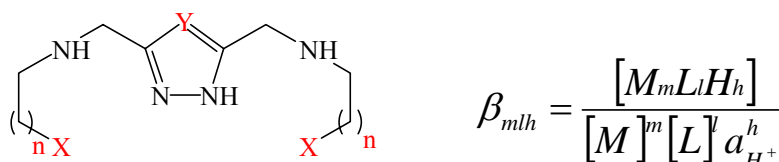


**Abb. 2-27:** : Komplex - Titrationskurven des Liganden **68** in Anwesenheit unterschiedlicher Äquivalente Cu(II).

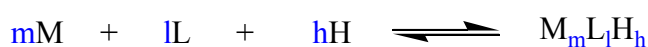


**Abb. 2-28:** Partikelverteilung für  $[L] = 3.0 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  und  $[M] = 2.7 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  (oben) und für  $[L] = 1.5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  und  $[M] = 2.7 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  (unten) beim Liganden **68**.

- Liganden mit endständig, tertiären Aminogruppen (-NR<sub>2</sub>) bilden weitaus weniger stabile, dinukleare Komplexe [Cu<sub>2</sub>LH<sub>h</sub>]<sup>(h+3)+</sup> (h = 0 bis -2) aus als diejenigen mit primären oder sekundären Aminogruppen (-NH<sub>2</sub>, -NHR) am Ende der Seitenkette. Das zeigt der Vergleich der Liganden **69** mit **67** und **68** bzw. auch **79** mit **77** und **78**.



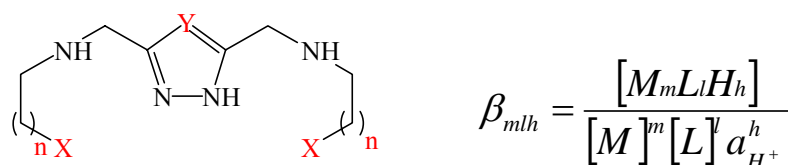
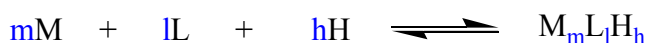
LH



Spezies [Cu <sub>m</sub> L <sub>l</sub> H <sub>h</sub> ] <sup>n+</sup>	<b>67</b> Y = CH X = NH <sub>2</sub> n = 1	<b>68</b> Y = CH X = NH(CH <sub>3</sub> ) n = 1	<b>69</b> Y = CH X = N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> n = 1	<b>70</b> Y = CH X = N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> n = 2	<b>80</b> Y = CH X = N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub> n = 1
[CuLH <sub>3</sub> ] <sup>4+</sup>	39.22 ± 0.01	39.61 ± 0.01	37.60 ± 0.01	-	37.03 ± 0.01
[CuLH <sub>2</sub> ] <sup>3+</sup>	34.37 ± 0.02	34.85 ± 0.01	33.13 ± 0.01	35.26 ± 0.01	32.92 ± 0.01
[CuLH] <sup>2+</sup>	28.48 ± 0.02	28.43 ± 0.04	27.38 ± 0.01	26.90 ± 0.02	-
[CuL] <sup>+</sup>	19.38 ± 0.02	19.96 ± 0.02	19.68 ± 0.01	17.76 ± 0.01	-
[CuLH <sub>1</sub> ]	-	-	7.35 ± 0.13	-	-
[Cu <sub>2</sub> LH] <sup>4+</sup>	-	-	-	-	33.14 ± 0.02
[Cu <sub>2</sub> L] <sup>3+</sup>	29.84 ± 0.01	29.75 ± 0.01	27.86 ± 0.02	25.00 ± 0.07	29.56 ± 0.01
[Cu <sub>2</sub> LH <sub>1</sub> ] <sup>2+</sup>	23.54 ± 0.03	23.41 ± 0.04	21.47 ± 0.05	17.90 ± 0.07	24.89 ± 0.01
[Cu <sub>2</sub> LH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	11.29 ± 0.06	-	10.37 ± 0.06	-	14.21 ± 0.08
[Cu <sub>2</sub> LH <sub>3</sub> ]	-	-	-	-	2.14 ± 0.29
[Cu <sub>2</sub> L <sub>2</sub> H <sub>2</sub> ] <sup>4+</sup>	-	59.43 ± 0.09	-	-	-
[Cu <sub>2</sub> L <sub>2</sub> H] <sup>3+</sup>	50.38 ± 0.07	-	-	-	-
Batch 1	σ = 2.66 · 10 <sup>-3</sup>	σ = 2.40 · 10 <sup>-3</sup>	σ = 1.82 · 10 <sup>-3</sup>	σ = 3.55 · 10 <sup>-3</sup>	σ = 1.88 · 10 <sup>-3</sup>
Batch 2	σ = 2.84 · 10 <sup>-3</sup>	σ = 2.50 · 10 <sup>-3</sup>	σ = 2.05 · 10 <sup>-3</sup>	σ = 3.91 · 10 <sup>-3</sup>	σ = 2.01 · 10 <sup>-3</sup>

**Tab. 2-15:** Stabilitätskonstanten der mono- und dinuklearen Cu(II)-Komplexe mit den Pyrazol-Liganden **67** - **70** und **80**. Die Werte sind als log β - Werte angegeben und beziehen sich auf eine Temperatur von T = 298 K und eine Ionenstärke von I = 0.5 M (KNO<sub>3</sub>). Die Standardabweichung σ eines „Batches“ ist in ml - Werten angegeben.




**LH**


Spezies [Cu <sub>m</sub> L <sub>l</sub> H <sub>h</sub> ] <sup>n+</sup>	<b>77</b> Y = N X = NH <sub>2</sub> n = 1	<b>78</b> Y = N X = NH(CH <sub>3</sub> ) n = 1	<b>79</b> Y = N X = N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> n = 1	<b>133</b> Y = N X = Py(CH <sub>2</sub> OH) n = 0
[CuLH <sub>3</sub> ] <sup>4+</sup>	35.63 ± 0.03	35.61 ± 0.01	33.33 ± 0.01	39.57 ± 0.01
[CuLH <sub>2</sub> ] <sup>3+</sup>	32.70 ± 0.02	32.44 ± 0.01	30.03 ± 0.01	37.13 ± 0.01
[CuLH] <sup>2+</sup>	27.37 ± 0.02	26.66 ± 0.01	23.78 ± 0.04	-
[CuL] <sup>+</sup>	20.10 ± 0.02	18.62 ± 0.01	16.01 ± 0.01	-
[CuLH <sub>1</sub> ]	8.20 ± 0.03	6.44 ± 0.05	-	-
[Cu <sub>2</sub> LH] <sup>4+</sup>	-	-	-	39.45 ± 0.05
[Cu <sub>2</sub> L] <sup>3+</sup>	30.14 ± 0.01	29.07 ± 0.01	26.85 ± 0.01	37.00 ± 0.06
[Cu <sub>2</sub> LH <sub>1</sub> ] <sup>2+</sup>	22.20 ± 0.05	21.74 ± 0.02	19.73 ± 0.02	30.94 ± 0.03
[Cu <sub>2</sub> LH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	10.78 ± 0.05	10.47 ± 0.12	8.78 ± 0.09	23.76 ± 0.03
[Cu <sub>2</sub> L <sub>2</sub> H] <sup>3+</sup>	50.43 ± 0.04	48.75 ± 0.02	-	64.43 ± 0.02
[Cu <sub>2</sub> L <sub>2</sub> ] <sup>2+</sup>	-	-	-	54.46 ± 0.04
[Cu <sub>2</sub> L <sub>2</sub> H <sub>1</sub> ] <sup>+</sup>	-	-	-	44.27 ± 0.03
Batch 1	σ = 2.73 · 10 <sup>-3</sup>	σ = 1.69 · 10 <sup>-3</sup>	σ = 2.57 · 10 <sup>-3</sup>	σ = 1.42 · 10 <sup>-3</sup>
Batch 2	σ = 3.48 · 10 <sup>-3</sup>	σ = 1.71 · 10 <sup>-3</sup>	σ = 3.05 · 10 <sup>-3</sup>	σ = 1.51 · 10 <sup>-3</sup>

**Tab. 2-16:** Stabilitätskonstanten der mono- und dinuklearen Cu(II)-Komplexe mit den Triazol - Liganden **77 - 79** und **133**. Die Werte sind als log β - Werte angegeben und beziehen sich auf eine Temperatur von T = 298 K und eine Ionenstärke von I = 0.5 M (KNO<sub>3</sub>). Die Standardabweichung σ eines „Batches“ ist in ml - Werten angegeben.

Über die chemische Struktur der jeweiligen mono- bzw. dinuklearen Komplex - Spezies in Lösung sagen die Modelle der potentiometrischen Titrations direkt nichts aus. Auch andere Titrationsarten, wie etwa die spektrophotometrische Titration <sup>[42]</sup>, können lediglich bestehende Modelle widerlegen. Die NMR - Titration <sup>[43]</sup>, bei der direkt von der chemischen Verschiebung auf eine Struktur geschlossen werden kann, ist wegen des Paramagnetismus des Cu(II)-Ions nicht möglich. Aufgrund der koexistierenden Gleichgewichte in Lösung können die einzelnen Komplex - Spezies zur weiteren Charakterisierung nur schwer bis gar nicht voneinander getrennt werden. Alle Kristallisationsversuche einzelner Komplex - Spezies waren nicht von Erfolg gekrönt, so dass auch keine Kristallstrukturen erhalten wurden. Aus der Differenz zweier log β - Werte lassen sich jedoch

die  $pK_s$ -Werte der einzelnen mono- und dinuklearen Komplex - Spezies bestimmen (**Abb. 2-29**). Mit Hilfe dieser  $pK_s$ -Werte und dem Wissen über die Acidität bzw. Basizität einzelner Gruppen in einem Molekül können chemisch sinnvolle Strukturen vorgeschlagen und auch begründet werden. In **Tab. 2-17** sind zunächst die berechneten  $pK_s$ -Werte der einzelnen Komplex - Spezies mit den pyrazol - haltigen Liganden **67 - 70** und **80** zusammengefasst. Die dazugehörigen Strukturvorschläge für die mono- und dinuklearen Komplexe lassen sich in **Abb. 2-30** bzw. **Abb. 2-31** finden.

$$\beta_{mlh} = \frac{[M_m L_l H_h]}{[M]^m [L]^l a_{H^+}^h} \quad \beta_{ml(h-1)} = \frac{[M_m L_l H_{h-1}]}{[M]^m [L]^l a_{H^+}^{h-1}}$$

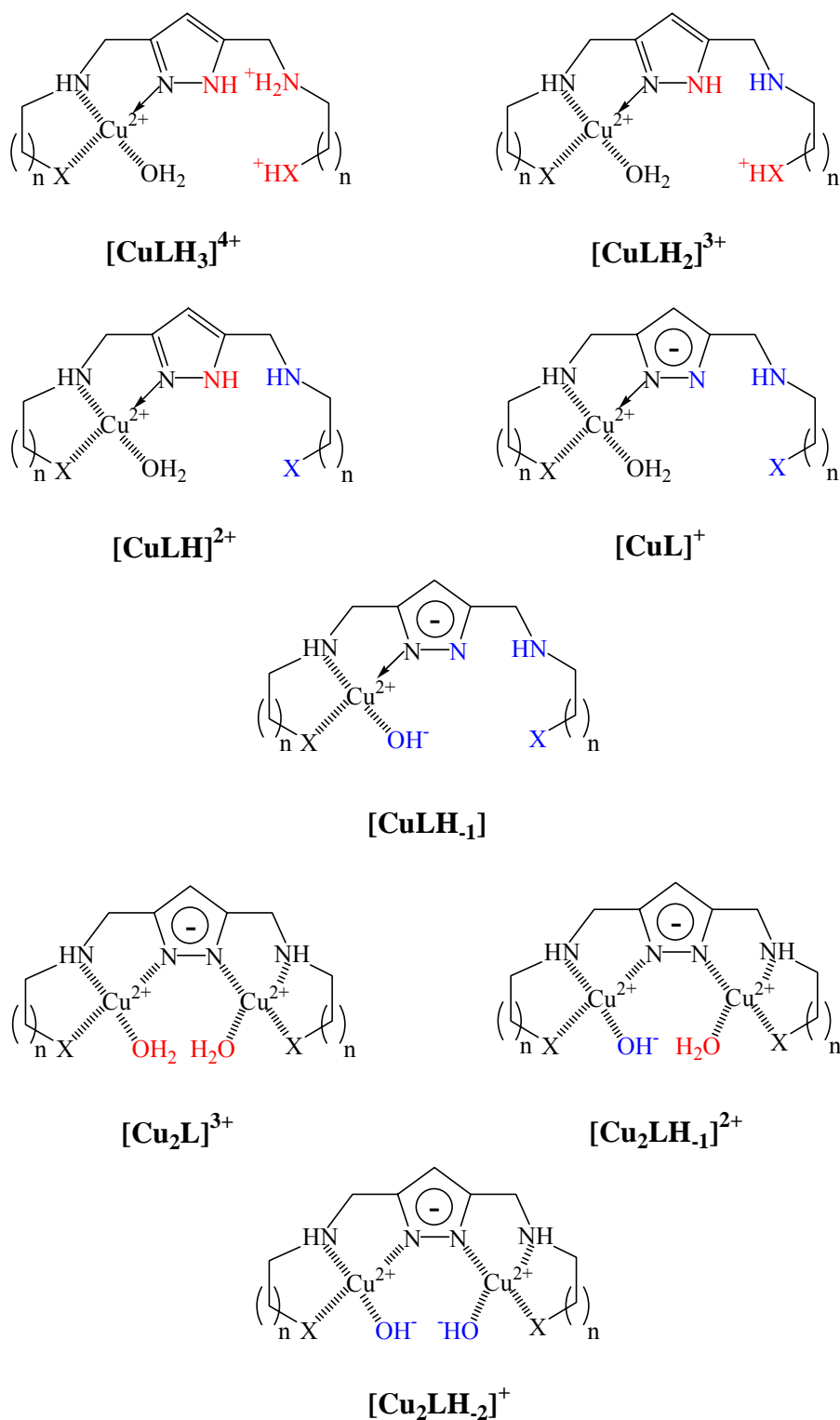
$$\log \beta_{mlh} - \log \beta_{ml(h-1)} = \log \frac{\beta_{mlh}}{\beta_{ml(h-1)}} = -\log \frac{\beta_{ml(h-1)}}{\beta_{mlh}}$$

$$= -\log \frac{\frac{[M_m L_l H_{h-1}]}{[M]^m [L]^l a_{H^+}^{h-1}}}{\frac{[M_m L_l H_h]}{[M]^m [L]^l a_{H^+}^h}} = -\log \frac{[M_m L_l H_{h-1}] \cdot a_{H^+}}{[M_m L_l H_h]} = -\log K_s(M_m L_l H_h) = pK_s(M_m L_l H_h)$$

**Abb. 2-29:** Berechnung der  $pK_s$ -Werte der einzelnen Komplex - Spezies aus den Bruttostabilitätskonstanten.

Spezies $[Cu_m L_l H_h]^{n+}$	<b>67</b> Y = CH X = NH <sub>2</sub> n = 1	<b>68</b> Y = CH X = NH(CH <sub>3</sub> ) n = 1	<b>69</b> Y = CH X = N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> n = 1	<b>70</b> Y = CH X = N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> n = 2	<b>80</b> Y = CH X = N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub> n = 1
$[CuLH_3]^{4+}$	4.86 ± 0.01	4.76 ± 0.01	4.47 ± 0.01	-	4.10 ± 0.01
$[CuLH_2]^{3+}$	5.89 ± 0.02	6.41 ± 0.04	5.75 ± 0.01	8.37 ± 0.02	-
$[CuLH]^{2+}$	9.09 ± 0.02	8.48 ± 0.02	7.70 ± 0.01	9.13 ± 0.01	-
$[CuL]^+$	-	-	12.33 ± 0.13	-	-
$[Cu_2LH]^{4+}$	-	-	-	-	3.58 ± 0.02
$[Cu_2L]^{3+}$	6.30 ± 0.01	6.34 ± 0.04	6.40 ± 0.05	7.10 ± 0.07	4.67 ± 0.01
$[Cu_2LH_1]^{2+}$	12.26 ± 0.06	-	11.09 ± 0.06	-	10.67 ± 0.07
$[Cu_2LH_2]^+$	-	-	-	-	12.07 ± 0.21

**Tab. 2-17:**  $pK_s$ -Werte der mono - und dinuklearen Cu(II)-Komplexe mit den Pyrazol - Liganden **67 - 70** und **80**. Die Werte beziehen sich auf eine Temperatur von T = 298 K und eine Ionenstärke von I = 0.5 M (KNO<sub>3</sub>).

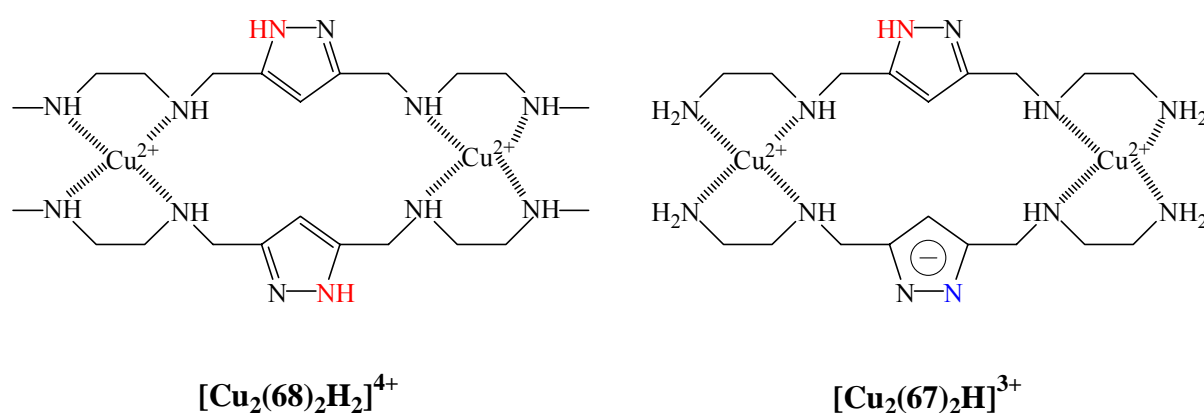


**Abb. 2-30:** Strukturvorschläge für die mono- und dinuklearen Cu(II)-Komplexe mit den pyrazol - haltigen Liganden **67 - 70**.

Die Serie der mononuklearen Cu(II)-Komplexe beginnt im sauren pH-Bereich bei der Spezies [CuLH<sub>3</sub>]<sup>4+</sup> (**Tab. 2-15**). Da der freie Ligand in den Modellen für die potentiometrischen Titrations mit LH definiert ist, entspricht diese Spezies einem mononuklearen Cu(II)-Komplex, der noch zweifach protoniert ist. Die in **Abb. 2-30** vorgeschlagene Struktur berücksichtigt die Tatsache, dass die Stabilität eines Komplexes durch chelatisierende Liganden zunimmt (Chelat - Effekt <sup>[125]</sup>).

Somit kann davon ausgegangen werden, dass die eine Seitenkette das Cu(II)-Ion komplexiert und die andere Seitenkette an ihren Ammoniumgruppen die beiden Protonen enthält. Bei Erhöhung des pH-Wertes werden diese schrittweise abgegeben und der Pyrazol - Ring deprotoniert. Der resultierende  $[\text{CuL}]^+$  - Komplex enthält in der Koordinationssphäre des Cu(II)-Ions mindestens noch ein Wasser - Molekül, das, wie im Falle des Komplexes mit Ligand **69** beobachtet, im stark basischen Bereich ein Proton abgeben kann (**Tab. 2-17**,  $\text{pK}_s = 12.33$ ). Dieser  $\text{pK}_s$ -Wert ist allerdings mit einem relativ grossen Fehler behaftet und es ist fragwürdig, ob die Deprotonierung des koordinierten Wasser - Moleküls überhaupt potentiometrisch bestimmt werden kann. Aufgrund der Abstossung gleichartiger Ladungen kann der tiefste  $\text{pK}_s$ -Wert der mononuklearen Cu(II)-Komplexe, wie bei den reinen Ligandtitrationen (Kap. 2.2.1.1.), der Deprotonierung der Ammoniumgruppe in unmittelbarer Nähe zum heteroaromatischen Ring zugeordnet werden. Die Säurestärke nimmt dabei in Abhängigkeit des protonierten Kettenendes in der gleichen Reihenfolge  $-\text{NH}_3^+ < -\text{NH}_2(\text{CH}_3)^+ < -\text{NH}(\text{CH}_3)_2^+$  wie bei den Titrations der Liganden **67** - **69** zu (**Tab. 2-17**). Erwartungsgemäss sinken alle  $\text{pK}_s$ -Werte durch die Komplexierung des Cu(II)-Ions. So liegen die  $\text{pK}_s$ -Werte für eine Deprotonierung des Pyrazol - Ringes nunmehr bei 8 bis 9 im Vergleich zu ungefähr 12 in den freien Liganden. Die endständigen Ammoniumgruppen sind bereits bei einem pH-Wert von ungefähr 6 zur Hälfte deprotoniert und ihre Basizitäten nehmen wieder in der typischen Reihenfolge von  $-\text{NHR} > -\text{NH}_2 > -\text{NR}_2$  ab (**Tab. 2-17**,  $\text{pK}_s\{[\text{CuLH}_2]^{3+}\}$ ).

Wie bereits in der Einleitung zur vorliegenden Arbeit ausführlich diskutiert und dokumentiert, kann ein deprotonierter Pyrazol - Ring zwei Metallionen verbrückend koordinieren. Somit kann davon ausgegangen werden, dass auch in den dinuklearen Cu(II)-Komplex - Spezies  $[\text{Cu}_2\text{LH}_h]^{(h+3)+}$  ( $h = 0$  bis  $-2$ ) die beiden Cu(II)-Ionen durch das Pyrazolat - Anion verbrückt werden. Da der Ligand in diesen dinuklearen Komplex - Spezies kein Proton mehr abgeben kann, müssen die erhaltenen  $\text{pK}_s$ -Werte dieser Spezies aus der Deprotonierung von koordinierten Wasser - Molekülen resultieren. Dabei unterscheiden sich die Zahlenwerte der Säurestärken für die erste Deprotonierung eines koordinierten Wasser - Moleküles in der Reihe der Komplexe mit **67** - **69** nicht voneinander (**Tab. 2-17**). Erwartungsgemäss sind diese  $\text{pK}_s$ -Werte unabhängig von der Art der endständigen Ammoniumgruppe der Seitenkette. Lediglich die Länge dieser Seitenkette hat scheinbar einen Einfluss auf die Deprotonierung, was der Vergleich der Säurestärken der dinuklearen Cu(II)-Komplexe  $[\text{Cu}_2\text{L}]^{3+}$  von **69** mit **70** zeigt. Die teilweise beobachtete Deprotonierung eines zweiten, koordinierten Wasser - Moleküles ist aufgrund der sehr hohen  $\text{pK}_s$ -Werte wieder fragwürdig und vielleicht potentiometrisch ebenfalls nicht bestimmbar.

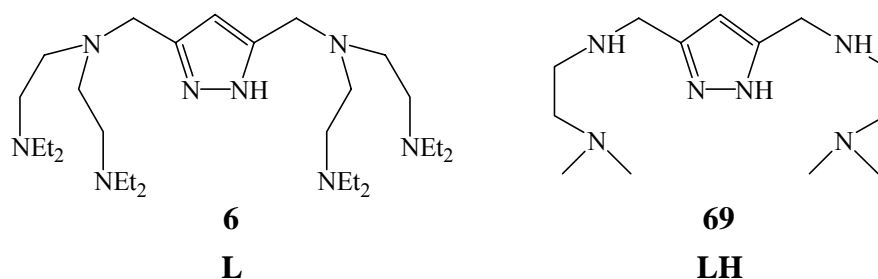


**Abb. 2-31:** Strukturvorschläge für die dimeren Cu(II)-Komplex - Spezies  $[\text{Cu}_2(\mathbf{68})_2\text{H}_2]^{4+}$  und  $[\text{Cu}_2(\mathbf{67})_2\text{H}]^{3+}$ .

In den Modellen für die Titrations der Liganden **67** und **68** tauchen zusätzlich noch dinukleare Cu(II)-Komplexe mit einem Ligand - zu Metall - Verhältnis von 2:2 auf (**Tab. 2-15**). Da in jedem Modell jeweils nur eine solche Spezies vorkommt, kann der dazugehörige  $pK_s$ -Wert nicht berechnet werden. Die in **Abb. 2-31** gezeigten Strukturvorschläge lassen sich aber durch Betrachtung der 1:1 - Partikelverteilungen und den verschiedenen Liganden, bei denen diese Spezies nur vorkommen, begründen. So wird die maximale Konzentration des dimeren Komplexes  $[\text{Cu}_2(\mathbf{68})_2\text{H}_2]^{4+}$  bei einem Verhältnis von Cu(II):**68** von 1:1 und einem pH-Wert von 7.5 erreicht. Bei diesem pH-Wert liegt auch der mononukleare  $[\text{Cu}(\mathbf{68})\text{H}]^{2+}$  - Komplex maximal in Lösung vor (**Abb. 2-28**), bei dem der Pyrazol - Ring noch nicht deprotoniert ist (**Abb. 2-30**). Das Cu(II)-Ion wird lediglich durch eine Seitenkette koordiniert, wobei die andere Seitenkette nicht mehr protoniert ist. Aufgrund der Koexistenz beider Komplex - Spezies ist eine Dimerisierung des  $[\text{Cu}(\mathbf{68})\text{H}]^{2+}$  - Komplexes zum  $[\text{Cu}_2(\mathbf{68})_2\text{H}_2]^{4+}$  sehr gut denkbar. Dass eine solche Dimerisierung bei Liganden mit endständig tertiären Aminogruppen nicht stattfindet, ist mit diesem Strukturvorschlag ebenfalls gut vereinbar. Die sterischen Wechselwirkungen dieser endständig tertiären Aminogruppen werden zu gross sein, als dass eine Dimerisierung erfolgen kann. Würde die Pyrazol - Einheit die beiden Cu(II)-Ionen miteinander endogen verbrücken, wäre die endständige Aminogruppe nicht mehr an der Koordination des Cu(II)-Ions beteiligt und es müssten auch die analogen, dimeren Komplexe mit den Liganden **69** und **70** existieren.

Die maximale Konzentration der  $[\text{Cu}_2(\mathbf{67})_2\text{H}]^{3+}$  - Spezies wird in der 1:1 - Partikelverteilung bei einem pH-Wert von genau 9.09 erreicht (**Abb. 5-12**), dem  $pK_s$ -Wert der  $[\text{Cu}(\mathbf{67})\text{H}]^{2+}$  - Spezies. Bei diesem pH-Wert liegen definitionsgemäss eine Säure und ihre korrespondierende Base im Verhältnis von 1:1 in Lösung vor. Durch Addition der beiden Spezies  $[\text{Cu}(\mathbf{67})\text{H}]^{2+}$  und  $[\text{Cu}(\mathbf{67})]^+$  ist die Bildung der  $[\text{Cu}_2(\mathbf{67})_2\text{H}]^{3+}$  - Spezies denkbar und möglich. Analoges ist auch bei den dimeren Strukturen der triazol - haltigen Komplexe  $[\text{Cu}_2(\mathbf{77})_2\text{H}]^{3+}$  und  $[\text{Cu}_2(\mathbf{78})_2\text{H}]^{3+}$  zu beobachten (**Abb. 5-17, 5-18**).

Bei dem Vergleich der Stabilitäten der entsprechenden Cu(II)-Komplexe der Liganden **67 - 70** mit denen von *Siegfried et al.* <sup>[26]</sup> Bestimmen für den Liganden **6** fällt auf, dass dieser trotz zusätzlicher, chelatisierender Seitenarme weniger stabile mono- und dinukleare Komplexe mit Cu(II) bildet. **Tab. 2-18** stellt die Stabilitätskonstanten der analogen Cu(II)-Komplexe des Liganden **6** mit denen von **69** gegenüber. Dabei ist zu beachten, dass im Modell von *Siegfried* der freie Ligand mit L und bei **69** mit LH definiert ist. Somit müssen zum Beispiel die an einer Seitenkette zweifach protonierten Komplex - Spezies  $[\text{Cu}(\mathbf{6})\text{H}_2]^{4+}$  und  $[\text{Cu}(\mathbf{69})\text{H}_3]^{4+}$  miteinander verglichen werden. **Tab. 2-18** berücksichtigt dies, indem in einer Zeile miteinander vergleichbare Komplex - Spezies stehen. Die Stabilitätskonstanten sind vergleichbar, weil sich für die mono- und dinuklearen Komplexe ähnliche Strukturen und gleiche Ladungen ergeben. In den dinuklearen Komplexen verbrückt die deprotonierte Pyrazol - Einheit in beiden Fällen die Cu(II)-Ionen miteinander.



**Abb. 2-32:** Chemische Strukturen des von *Siegfried et al.* titrierten Liganden **6** <sup>[26]</sup> und des in der vorliegenden Arbeit titrierten Liganden **69**.

Spezies $[\text{Cu}_m\text{L}_l\text{H}_h]^{n+}$	$\log \beta_{\text{mlh}}$	Spezies $[\text{Cu}_m\text{L}_l\text{H}_h]^{n+}$	$\log \beta_{\text{mlh}}$
$[\text{Cu}(\mathbf{69})\text{H}_3]^{4+}$	37.60	$[\text{Cu}(\mathbf{6})\text{H}_2]^{4+}$	30.80
$[\text{Cu}(\mathbf{69})\text{H}_2]^{3+}$	33.13	$[\text{Cu}(\mathbf{6})\text{H}]^{3+}$	23.14
$[\text{Cu}(\mathbf{69})\text{H}]^{2+}$	27.38	$[\text{Cu}(\mathbf{6})]^{2+}$	14.03
$[\text{Cu}(\mathbf{69})]^{+}$	19.68	$[\text{Cu}(\mathbf{6})\text{H}_1]^{+}$	4.03
$[\text{Cu}(\mathbf{69})\text{H}_1]$	7.35	$[\text{Cu}(\mathbf{6})\text{H}_2]$	-
$[\text{Cu}_2(\mathbf{69})\text{H}]^{4+}$	-	$[\text{Cu}_2(\mathbf{6})]^{4+}$	20.98
$[\text{Cu}_2(\mathbf{69})]^{3+}$	27.86	$[\text{Cu}_2(\mathbf{6})\text{H}_1]^{3+}$	15.05
$[\text{Cu}_2(\mathbf{69})\text{H}_1]^{2+}$	21.47	$[\text{Cu}_2(\mathbf{6})\text{H}_2]^{2+}$	8.37
$[\text{Cu}_2(\mathbf{69})\text{H}_2]^{+}$	10.37		

**Tab. 2-18:** Vergleich der Stabilitätskonstanten der mono- und dinuklearen Cu(II)-Komplexe der Liganden **69** und **6** <sup>[26]</sup>.

Die höhere Stabilität der Cu(II)-Komplexe des Liganden **69** in Lösung kann auf wesentlich geringere sterische Wechselwirkungen in den Komplexen zurückgeführt werden. Bei dem Liganden **6** existieren zwar zusätzliche Seitenketten, die für eine Koordination zum Cu(II)-Ion in Frage kommen, dafür enthält das Molekül aber nur tertiäre Aminogruppen mit Ethylsubstituenten, die recht voluminös sind. Der dinukleare Komplex  $[\text{Cu}_2(\mathbf{6})]^{4+}$ , dessen Analogon des Liganden **69** in Lösung nicht existiert, bildet sich bei einem sehr tiefen pH-Wert aus, bei dem der Pyrazol - Ring nicht deprotoniert und folglich nicht an der Koordination der Metallionen beteiligt sein kann. Die Existenz dieser Komplex - Spezies ist somit direkt auf die zusätzlichen, chelatisierenden Seitenarme zurückzuführen.

Die von *Siegfried et al.* publizierte Kristallstruktur <sup>[26]</sup> des dinuklearen Komplexes  $[\text{Cu}_2(\mathbf{6})\text{H}_1(\text{H}_3\text{O}_2)]^{2+}$  verifiziert die in **Abb. 2-30** vorgeschlagene Struktur für die Komplex - Spezies  $[\text{Cu}_2\text{LH}_1]^{2+}$ , in der ein koordiniertes Wasser - Molekül deprotoniert vorliegt.

Die Diskussion über die chemische Struktur der pyrazol - haltigen Komplexe wurde in der vorliegenden Arbeit bewusst getrennt von derjenigen über die triazol - haltigen Komplexe abgehalten. Wie **Tab. 2-16** zeigt, ergeben sich zwar für die analogen triazol - haltigen Liganden **77 - 79** die gleichen Modelle, jedoch lassen sich in den  $\text{pK}_s$ -Werten der einzelnen mono- und dinuklearen Komplex - Spezies nicht die gleichen Reihenfolgen und Trends erkennen (**Tab. 2-19**). Das lässt darauf schliessen, dass die chemische Struktur dieser mono- und dinuklearen Komplexe von denjenigen mit den pyrazol - haltigen Liganden abweicht. Denkbar ist eine andere Reihenfolge bei der Deprotonierung der mononuklearen Spezies oder eine andere Koordination der Cu(II)-Ionen in den dinuklearen Komplexen aufgrund des zusätzlichen, elektronenziehenden Stickstoffes im heteroaromatischen Ring. Wie in Kapitel 1.3 beschrieben kann der Triazol - Ring zwei Metallionen auch über  $N_2$  und  $N_4$  miteinander verbrücken. Dies führt zu anderen Komplexstrukturen und Stabilitätskonstanten, die nicht mehr mit denjenigen für die pyrazol - haltigen Komplexe vergleichbar sind. Aufgrund der höheren Acidität des Triazols im Vergleich zum Pyrazol kann der  $\text{pK}_s$ -Wert für die Deprotonierung des heteroaromatischen Ringes bei Koordination eines Metallions tief in den Bereich der übrigen protonierten Ammoniumgruppen fallen, so dass die Zuordnung des betreffenden  $\text{pK}_s$ -wertes potentiometrisch nicht mehr möglich ist. Für die dimeren Komplexe  $[\text{Cu}_2(\mathbf{77})_2\text{H}]^{3+}$  und  $[\text{Cu}_2(\mathbf{78})_2\text{H}]^{3+}$  ergeben sich wieder in der 1:1 - Partikelverteilung (**Abb. 5-17, 5-18**) die höchsten Konzentrationen, wenn der pH-Wert gleich dem  $\text{pK}_s$ -Wert der Spezies  $[\text{Cu}(\mathbf{77})\text{H}]^{2+}$  bzw.  $[\text{Cu}(\mathbf{78})\text{H}]^{2+}$  ist. Diese Tatsache lässt wieder auf die Bildung der dimeren

Komplexe durch Addition der entsprechenden Komplex - Spezies  $[\text{CuLH}]^{2+}$  und  $[\text{CuL}]^+$  schliessen. Über die chemischen Strukturen der mono- und dinuklearen Cu(II)-Komplexe mit den Liganden **77 - 79** kann nur spekuliert werden, da auch in der Literatur keine vergleichbaren Kristallstrukturen bekannt sind. Vermutlich ergeben sich aber die gleichen Strukturen wie für die analogen pyrazol - haltigen Komplexe nur mit unterschiedlicher Deprotonierungs - Reihenfolge (**Abb. 2-30, 2-31**).

Spezies $[\text{Cu}_m\text{L}_l\text{H}_h]^{n+}$	<b>77</b> Y = N X = NH <sub>2</sub> n = 1	<b>78</b> Y = N X = NH(CH <sub>3</sub> ) n = 1	<b>79</b> Y = N X = N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> n = 1	<b>133</b> Y = N X = Py(CH <sub>2</sub> OH) n = 0
$[\text{CuLH}_3]^{4+}$	2.95 ± 0.02	3.17 ± 0.01	3.30 ± 0.01	2.44 ± 0.01
$[\text{CuLH}_2]^{3+}$	5.32 ± 0.02	5.78 ± 0.01	6.25 ± 0.01	-
$[\text{CuLH}]^{2+}$	7.27 ± 0.02	8.04 ± 0.01	7.77 ± 0.03	-
$[\text{CuL}]^+$	11.90 ± 0.03	12.18 ± 0.05	-	-
$[\text{Cu}_2\text{LH}]^{4+}$	-	-	-	2.45 ± 0.05
$[\text{Cu}_2\text{L}]^{3+}$	7.94 ± 0.05	7.33 ± 0.02	7.13 ± 0.01	6.06 ± 0.02
$[\text{Cu}_2\text{LH}_1]^{2+}$	11.43 ± 0.05	11.27 ± 0.10	10.95 ± 0.09	7.18 ± 0.01
$[\text{Cu}_2\text{L}_2\text{H}]^{3+}$	-	-	-	9.97 ± 0.02
$[\text{Cu}_2\text{L}_2]^{2+}$	-	-	-	10.19 ± 0.02

**Tab. 2-19:** pK<sub>s</sub>-Werte der mono - und dinuklearen Cu(II)-Komplexe der Triazol - Liganden **77 - 79** und **133**. Die Werte beziehen sich auf eine Temperatur von T = 298 K und eine Ionenstärke von I = 0.5 M (KNO<sub>3</sub>).

### 2.2.2.2 Titration der Liganden mit O - und S - endständigen Seitenketten (72-76) in Anwesenheit von Cu(II)

Von den Titrations der endständig O - und S - haltigen Liganden **72 - 76** ist lediglich diejenige mit **72** in Anwesenheit verschiedener Äquivalente von Cu(II)-Ionen durchführbar und mit einem entsprechenden Modell in einer „Batch“ - Rechnung auszuwerten. Bei den Liganden **73** und **74**, die Methylether - Gruppen am Ende ihrer Seitenketten enthalten, ist eine Titration beim stöchiometrischen Verhältnis von Cu(II):L von 2:1 nicht möglich. In diesen Titrations bildet sich bei einem pH-Wert von ungefähr 5.8 ein hellblauer Niederschlag, bei dem es sich um das unlösliche Cu(OH)<sub>2</sub> handelt. Dass hierbei nicht unlösliche Metall / Ligand - Hydroxo - Komplexe entstehen, kann eindeutig mittels IR - Spektroskopie ausgeschlossen werden. Die resultierenden IR - Spektren enthalten keine Banden, die den Liganden **73** und **74** zuzuordnen wären.

Die 1:1 Cu(II):L - Titrations lassen sich mit dem Programm TITFIT<sup>[41]</sup> in einer Einzeldatei auswerten und mit einem Modell anpassen, das ausschliesslich dinukleare, dimere Komplex - Spezies der allgemeinen Formel  $[\text{Cu}_2\text{L}_2\text{H}_h]^{(h+4)+}$  (h = -1 oder -2) enthält (**Tab. 2-20**). Das Modell steht im Einklang mit der Beobachtung, dass bei einem Verhältnis von Cu(II):L von 1.44 : 1 unlösliches Cu(OH)<sub>2</sub> ausfällt (**Abb. 2-34**), da keine weiteren, stabilen mono- oder dinuklearen Komplex - Spezies existieren.

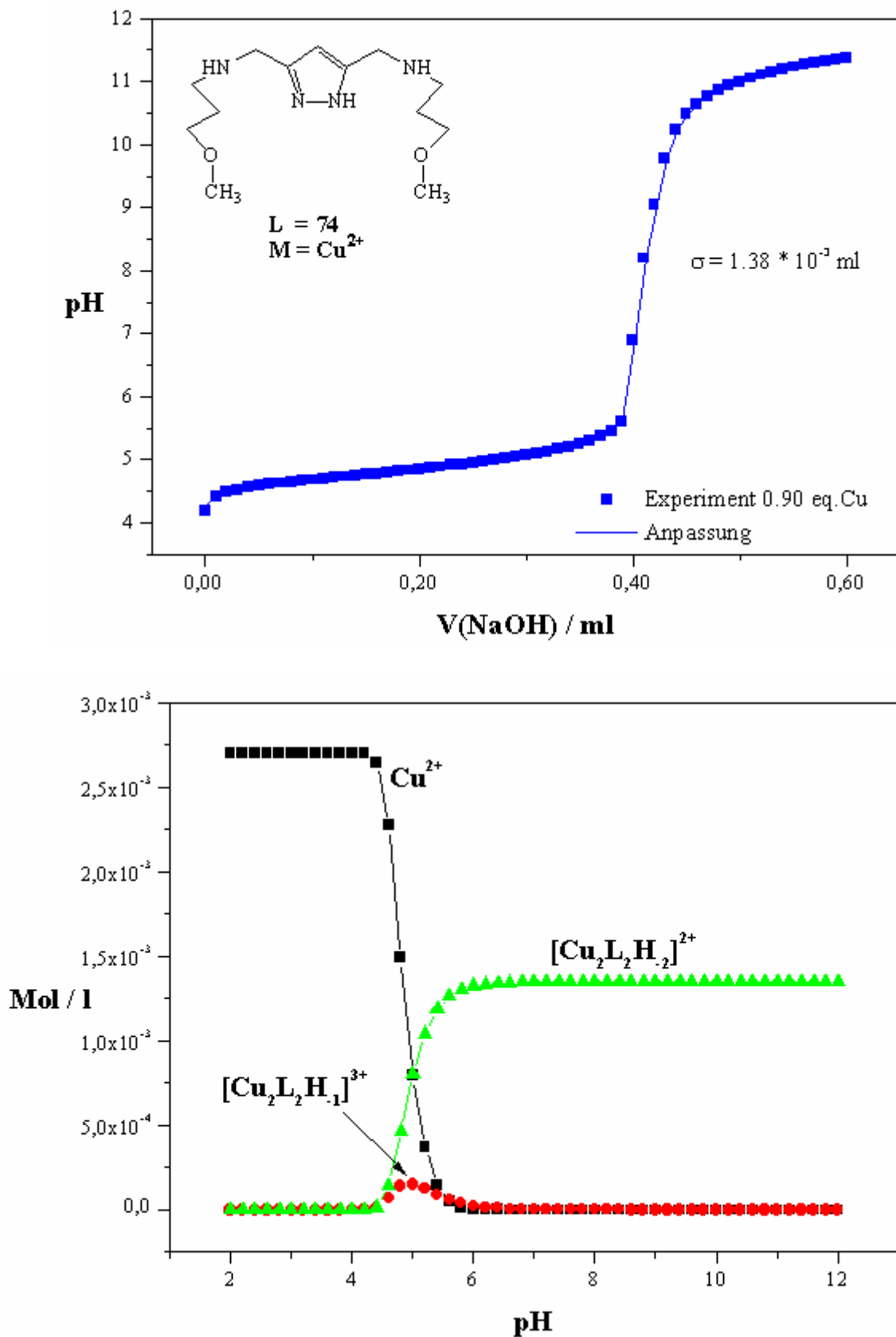
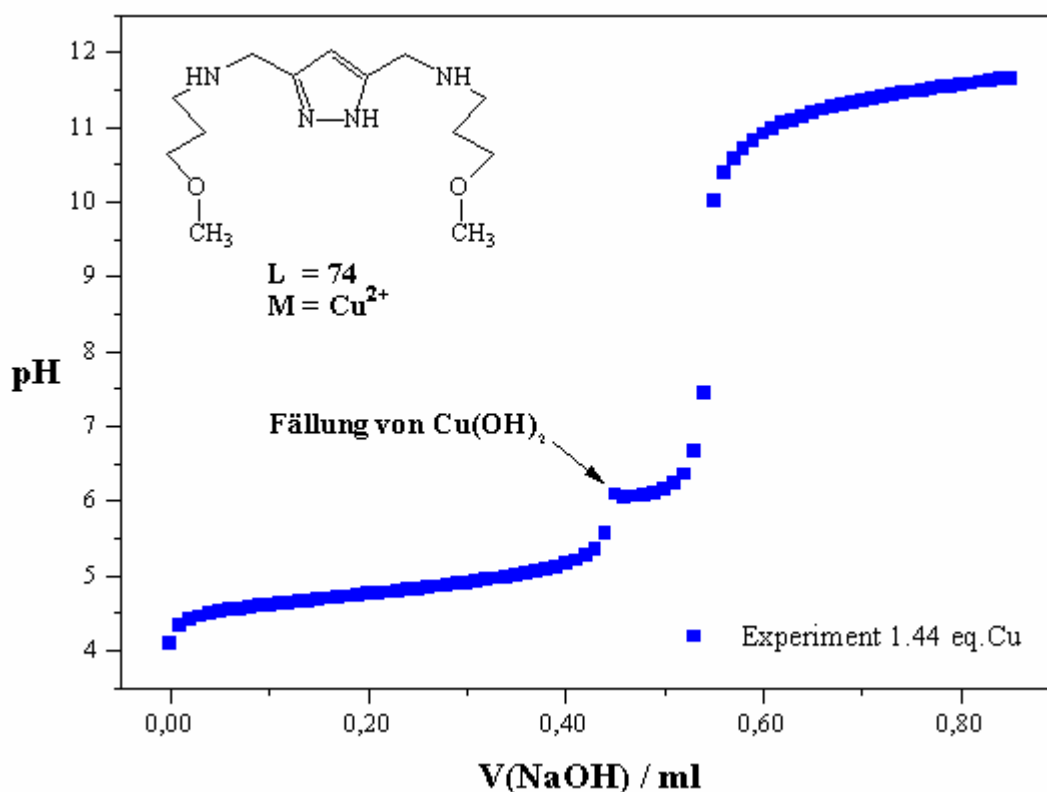
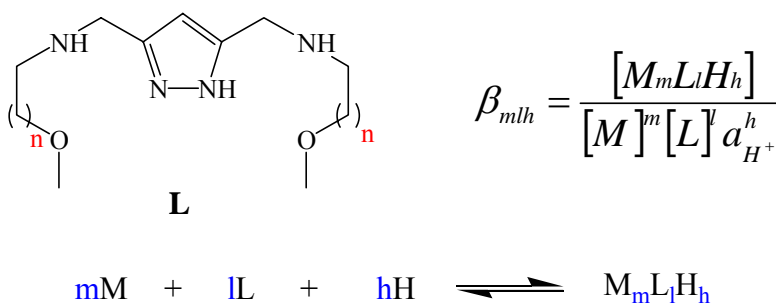


Abb. 2-33: 1:1 - Komplex - Titrationskurve (oben) und dazugehörige Partikelverteilung (unten) des Liganden 74 ( $[L] = 3.0 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ ,  $[M] = 2.70 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ ).





**Abb. 2-34:** Experimentell erhaltene 2:1 - Komplex - Titrationskurve des Liganden **74** ( $[L] = 3.0 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ ,  $[M] = 4.32 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ ).

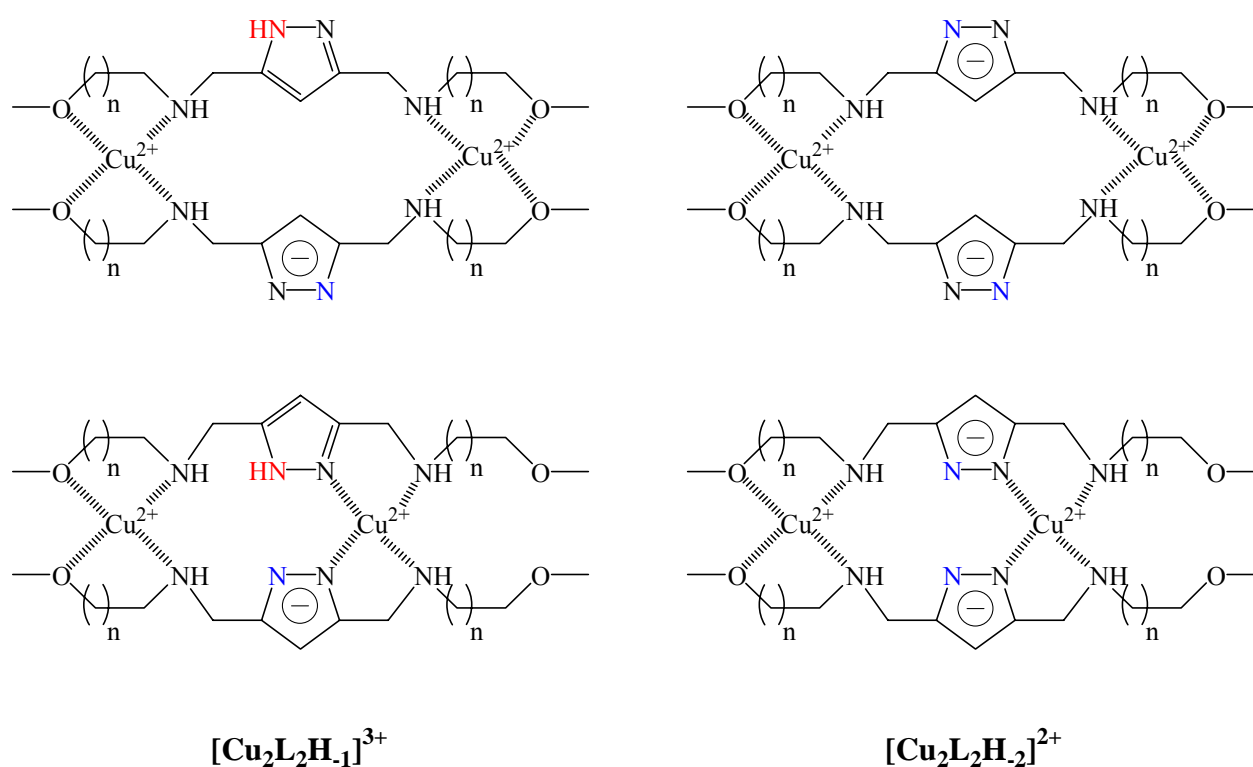


Spezies $[Cu_m L_l H_h]^{n+}$	<b>73</b> n = 1	pK <sub>s</sub> -Wert	<b>74</b> n = 2	pK <sub>s</sub> -Wert
$[Cu_2 L_2 H_1]^{3+}$	20.18 ± 0.03	3.46 ± 0.01	17.38 ± 0.03	4.28 ± 0.01
$[Cu_2 L_2 H_2]^{2+}$	16.72 ± 0.01	-	13.10 ± 0.02	-
Titration 1	$\sigma = 2.52 \cdot 10^{-3}$		$\sigma = 1.38 \cdot 10^{-3}$	
Titration 2	$\sigma = 2.68 \cdot 10^{-3}$		$\sigma = 1.62 \cdot 10^{-3}$	

**Tab. 2-20 :** Stabilitätskonstanten der dinuklearen, dimeren Cu(II)-Komplexe der Liganden **73** und **74**. Die Werte sind als log β - Werte angegeben und beziehen sich auf eine Temperatur von T = 298 K und eine Ionenstärke von I = 0.5 M (KNO<sub>3</sub>). Die Standardabweichungen σ der Einzel - Titrations sind in ml - Werten angegeben.

Die Reproduzierbarkeit der Titrationskurven ist in zwei unabhängigen Titrationsen überprüft worden, wobei im Falle des Liganden **73** die Standardabweichung  $\sigma$  für die Anpassung des Modells an die experimentell erhaltene Titrationskurve nicht so gut ausfiel (**Tab. 2-20, Abb. 5-24**). Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeiten von **73** und **74** und der guten Anpassung beim Liganden **74** kann aber davon ausgegangen werden, dass beide Liganden das gleiche Komplexbildungsverhalten zeigen und sich somit auch gleiche Modelle für die Titrationsen in Anwesenheit von Metallionen ergeben.

Wie aus den  $\log \beta$  - Werten für die jeweiligen dimeren Komplex - Spezies hervorgeht, führt die Verlängerung der Seitenkette um eine Methylengruppe wiederum zu labileren Komplexen. Dieses Verhalten wurde bereits im vorangegangenen Kapitel bei den Liganden mit N - endständigen Seitenketten beobachtet und dort auf die höhere Stabilität eines 5 - gegenüber dem 6 - Chelatring zurückgeführt. Mit gutem Grund kann also auch bei den Liganden **73** und **74** davon ausgegangen werden, dass die Seitenketten die Cu(II)-Ionen chelatisierend koordinieren. In **Abb. 2-35** ist dies in den Strukturvorschlägen für diese dimeren Komplex - Spezies berücksichtigt.

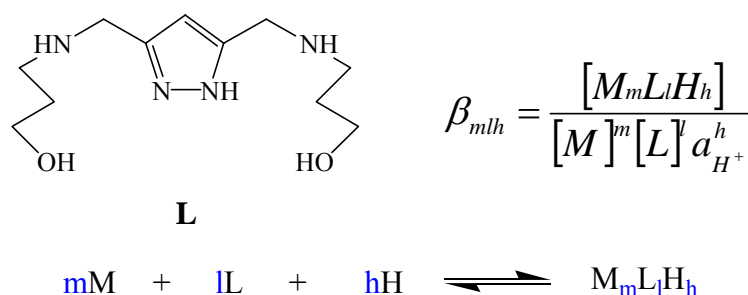


**Abb. 2-35:** Strukturvorschläge für die dimeren Komplex - Spezies der Liganden **73** und **74** ( $n = 1$  bzw.  $2$ ).

Zu beachten ist allerdings die Definition für den freien Liganden, die hier L ist und woraus sich für die dimeren Komplexe mit der allgemeinen Formel  $[\text{Cu}_2\text{L}_2\text{H}_h]^{(h+4)+}$  ( $h = -1$  oder  $-2$ ) eine einfache oder zweifache Deprotonierung ergibt. Der tiefe  $\text{pK}_s$ -Wert der Komplex - Spezies  $[\text{Cu}_2\text{L}_2\text{H}_{-1}]^{3+}$  von 3.46 bzw. 4.28 in **Tab. 2-20** ist kaum der Deprotonierung eines Pyrazol - Ringes zuzuschreiben, der nicht an der Koordination eines Cu(II)-Ions beteiligt ist (**Abb. 2-35** oben). Die in **Abb. 2-35** unten dargestellten Strukturen würden zumindest die Pyrazol - Ringe an der Koordination eines Metallions beteiligen, so dass die resultierenden  $\text{pK}_s$ -Werte für die Deprotonierung der Heteroaromaten vergleichsweise absinken. Dennoch könnten die tiefen  $\text{pK}_s$ -Werte durchaus auch der Deprotonierung von koordinierten Wasser - Molekülen gehören, wodurch Metall / Ligand -

Hydroxo - Komplexe entstünden. Ähnliches gilt auch für die zweite Deprotonierungsstufe, von der kein  $pK_s$ -Wert aus den Stabilitätskonstanten berechnet werden kann. Sollten die Pyrazol - Ringe in diesem Fall jedoch vollständig deprotoniert vorliegen (**Abb. 2-35** links unten), ist auch eine zweifache Verbrückung der beiden Cu(II)-Ionen über die Pyrazolate möglich. Über die Herkunft der Protonen und die chemischen Strukturen dieser Dimere kann also nur spekuliert werden. Im Vergleich zu den dimeren Spezies der Liganden **67** und **68** mit N - endständigen Seitenketten sind die Komplexe mit **73** und **74** etwa nur halb so stabil, wobei fraglich bleibt, ob die Vergleichbarkeit überhaupt gegeben ist.

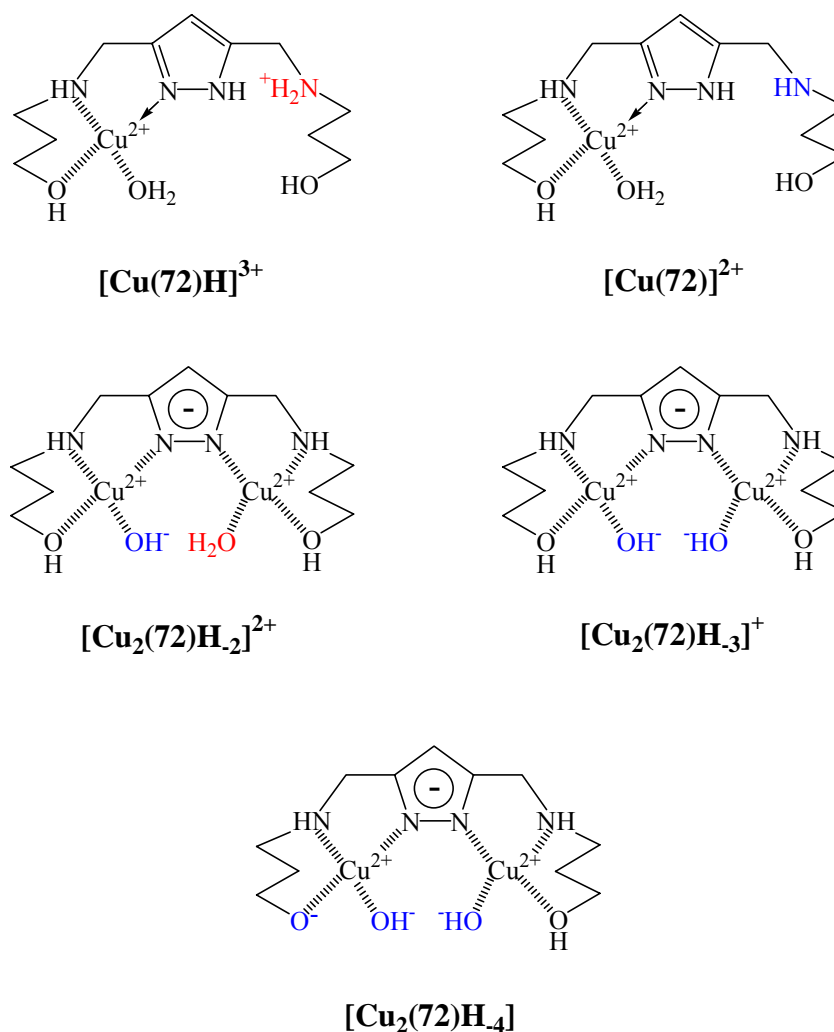
Das Modell für die Titration des Liganden **72** in Anwesenheit von Cu(II)-Ionen enthält ebenfalls dimere Komplex - Spezies der allgemeinen Formel  $[Cu_2L_2H_h]^{(h+4)+}$  ( $h = -1$  oder  $-2$ ) (**Tab. 2-21**). Die Werte der dazugehörigen Stabilitätskonstanten liegen im Bereich derer für **74**. Da sich beide Liganden lediglich um die Methylgruppe am Sauerstoff unterscheiden, können für die entsprechenden, dimeren Komplexe chemische Strukturen analog denen in **Abb. 2-35** für den Liganden **74** vorgeschlagen werden. Eine genaue Zuordnung des  $pK_s$ -Wertes von 4.54 ist auch hier nicht möglich.



Spezies $[Cu_m L_l H_h]^{n+}$	<b>72</b>	$pK_s$ -Werte
$[CuLH]^{3+}$	$14.95 \pm 0.02$	$5.49 \pm 0.01$
$[CuL]^{2+}$	$9.46 \pm 0.09$	-
$[Cu_2LH_2]^{2+}$	$1.27 \pm 0.02$	$6.44 \pm 0.02$
$[Cu_2LH_3]^+$	$- 5.17 \pm 0.01$	$11.94 \pm 0.14$
$[Cu_2LH_4]$	$- 17.11 \pm 0.15$	-
$[Cu_2L_2H_1]^{3+}$	$17.65 \pm 0.07$	$4.54 \pm 0.01$
$[Cu_2L_2H_2]^{2+}$	$13.11 \pm 0.01$	-
Batch 1	$\sigma = 2.07 \cdot 10^{-3}$	
Batch 2	$\sigma = 2.02 \cdot 10^{-3}$	

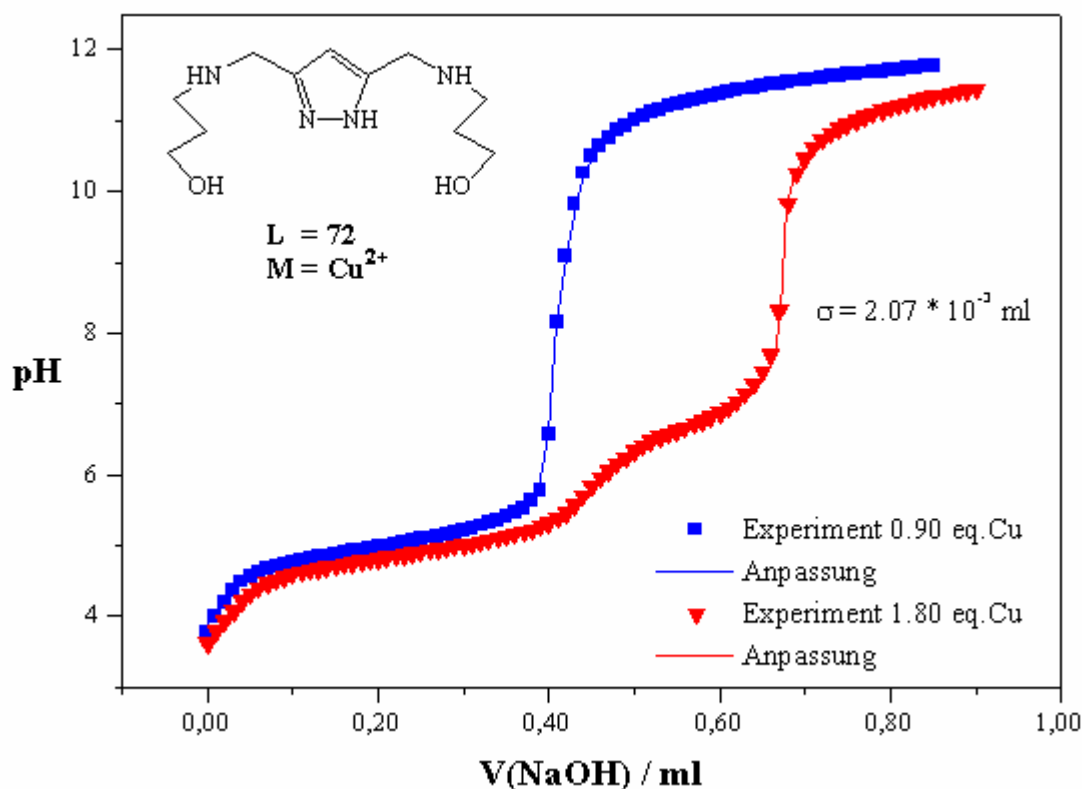
**Tab. 2-21** : Stabilitätskonstanten der mono - und dinuklearen Cu(II)-Komplexe des Liganden **72**. Die Werte sind als  $\log \beta$  - Werte angegeben und beziehen sich auf eine Temperatur von  $T = 298$  K und eine Ionenstärke von  $I = 0.5$  M ( $KNO_3$ ). Die Standardabweichung  $\sigma$  eines „Batches“ ist in ml - Werten angegeben.

Dass bei der 2:1 Cu(II): L - Titration, wie bei den Liganden **73** und **74**, kein  $\text{Cu}(\text{OH})_2$  ausfällt, liegt an den mono- und dinuklearen Komplex - Spezies  $[\text{Cu}(\mathbf{72})\text{H}_h]^{(h+2)+}$  ( $h = 1$  oder  $0$ ) bzw.  $[\text{Cu}_2(\mathbf{72})\text{H}_h]^{(h+4)+}$  ( $h = -2$  bis  $-4$ ), die zusätzlich noch in Lösung existieren (**Tab. 2-21**). Sie sind offenbar stabil genug, um die Bildung von  $\text{Cu}(\text{OH})_2$  zu verhindern, was direkt auf die endständigen Hydroxygruppen der Seitenketten im Liganden **72** zurückzuführen ist. Hydroxygruppen stellen bessere Liganden als Ethergruppen dar. Das zeigt auch das Auftreten der mononuklearen Spezies  $[\text{Cu}(\mathbf{72})\text{H}]^{3+}$  und  $[\text{Cu}(\mathbf{72})]^{2+}$  deren analoge Komplexe des Liganden **74** in Lösung nicht stabil sind. Da der freie Ligand **72** wieder mit L definiert ist, muss folglich der mononukleare Komplex  $[\text{Cu}(\mathbf{72})\text{H}]^{3+}$  noch an einer Seitenkette protoniert sein und die in **Abb. 2-36** dargestellte, chemische Struktur besitzen. Der dazugehörige  $\text{pK}_s$ -Wert beträgt 5.49. Durch Deprotonierung entsteht die Spezies  $[\text{Cu}(\mathbf{72})]^{2+}$ , die nur zu einem geringen Teil in Erscheinung tritt. Wie aus den Partikelverteilungen (**Abb. 5-26**) ersichtlich, liegen in dem betreffenden pH-Bereich mehrere Gleichgewichte mit geringen Konzentrationen an Komplex - Spezies vor, was generell das Vorkommen und die Bestimmung dieser Partikel sehr erschwert. Hieraus erklärt sich auch der relativ grosse Fehler in der Stabilitätskonstanten für die  $[\text{Cu}(\mathbf{72})]^{2+}$  - Spezies (**Tab. 2-21**). Im gleichen pH-Bereich existieren auch die Spezies  $[\text{Cu}_2(\mathbf{72})_2]^{4+}$  und  $[\text{Cu}_2(\mathbf{72})\text{H}_1]^{3+}$ , die durch Dimerisierung bzw. Deprotonierung und Komplexbildung eines weiteren Cu(II)-Ions aus  $[\text{Cu}(\mathbf{72})]^{2+}$  entstehen könnten. Die Existenz dieser Spezies kann nicht ausgeschlossen werden, nur weil die Anpassung des entsprechenden Modells zu keiner nennenswerten Verbesserung der Standardabweichung  $\sigma$  führt und die resultierenden  $\log \beta$  - Werte nicht oder nur sehr schlecht bestimmbar sind.



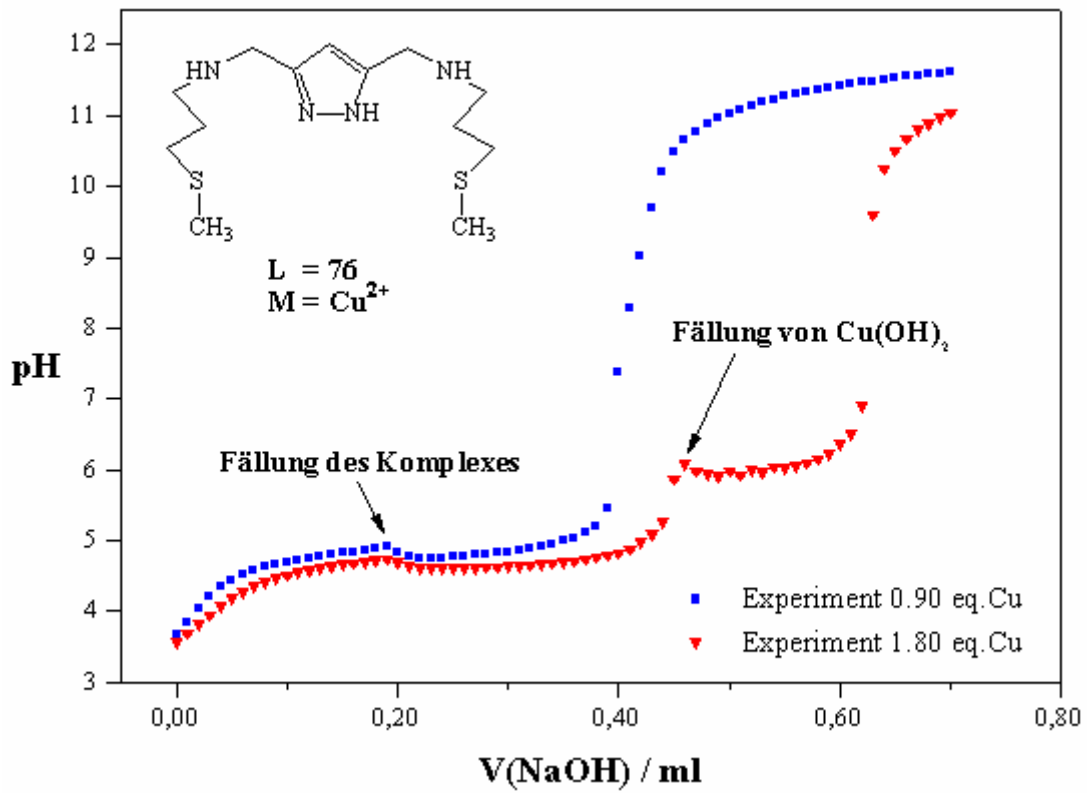
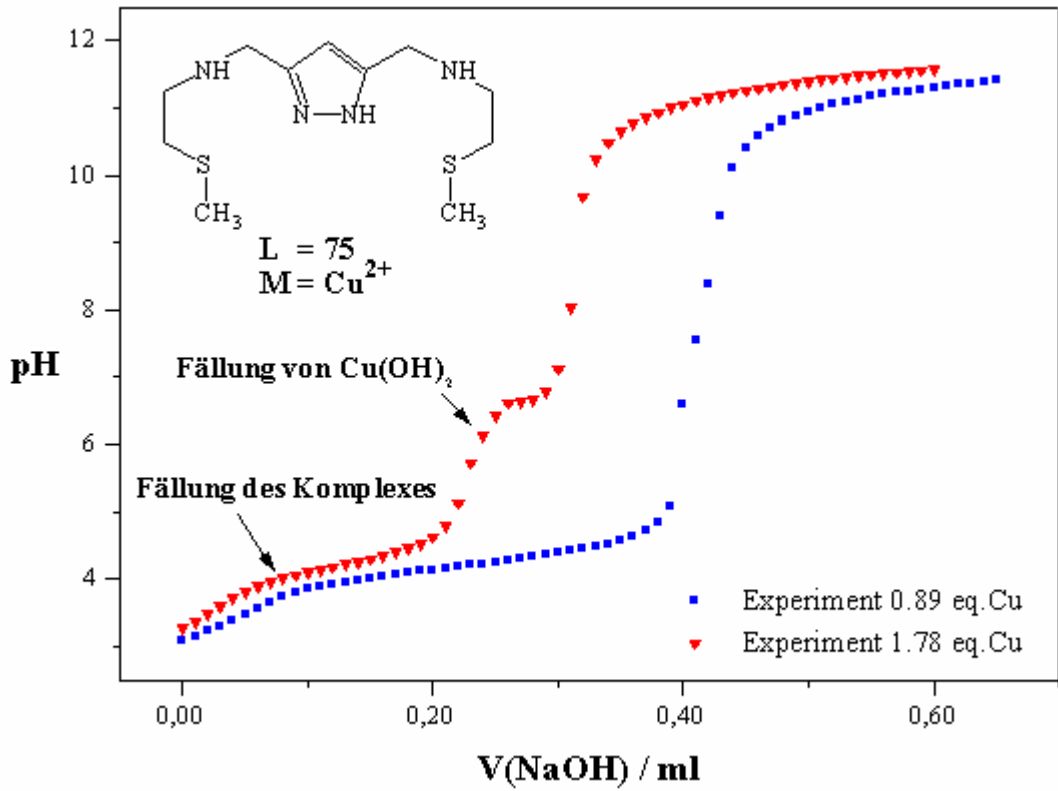
**Abb. 2-36:** Strukturvorschläge für die mono- und dinuklearen Cu(II)-Komplexe des Liganden **72**.

Die dinuklearen Komplexe  $[\text{Cu}_2(\mathbf{72})\text{H}_h]^{(h+4)+}$  ( $h = -2$  bis  $-4$ ) entstehen in weiteren Deprotonierungen von koordinierten Wasser - Molekülen oder Hydroxygruppen, wobei die  $\text{pK}_s$ -Werte auch hier nicht genau zugeordnet werden können. Der tiefe Wert von 6.44 liegt im Bereich der Deprotonierung eines Wasser - Moleküles bei den Liganden **67** - **70** (6.30 bis 7.10), so dass er diesem zugerechnet werden kann. Zur Visualisierung der guten Anpassung von Experiment und Modell sind in **Abb. 2-37** die Titrationskurven des Liganden **72** in Anwesenheit verschiedener Äquivalente Cu(II) dargestellt. Die dazugehörigen Partikelverteilungen sind im Anhang der vorliegenden Arbeit zu finden (**Abb. 5-26**).



**Abb. 2-37:** Komplex - Titrationskurven des Liganden **72** in Anwesenheit unterschiedlicher Äquivalente Cu(II).

Die Liganden **75** und **76** können in Anwesenheit von  $\text{CuSO}_4$  nicht mit NaOH titriert werden. In beiden Fällen ist bereits bei einem stöchiometrischen Verhältnis von Cu(II):L von 1:1 die Bildung eines unlöslichen, farbigen Feststoffes zu beobachten (**Abb. 2-38**). Anders als bei den Liganden **73** und **74** handelt es sich hierbei allerdings nicht um ausgefallenes  $\text{Cu}(\text{OH})_2$ , sondern um entsprechende Komplexe der Liganden **75** und **76** mit Cu(II). Die IR - Spektren der grünlich - blauen (**75**) bzw. violetten (**76**) Substanzen enthalten Banden, die eindeutig den Liganden zuzuordnen sind. Im Vergleich zu den Spektren der Hydrochloride fehlen erwartungsgemäss jene Signale, die den  $[-\text{NH}_2^+]$  - Schwingungen der protonierten Ammoniumgruppen gehören. Dafür gibt es zusätzlich im Wellenzahlen - Bereich von  $1385 - 1320 \text{ cm}^{-1}$  vier sehr starke und scharfe Signale, die von den Gegenionen herrühren müssen, weil die reinen Liganden in diesem Bereich keine starken Signale aufweisen. Hierbei kann es sich um Sulfat oder Nitrat handeln, wobei Letztgenanntes in hoher Konzentration (0.5 M) vorliegt, da  $\text{KNO}_3$  zur Einstellung der Ionenstärke verwendet wurde. In Nitrat - haltigen Verbindungen taucht ausserdem noch im Wellenzahlen - Bereich von  $1660 - 1625 \text{ cm}^{-1}$  ein starkes Signal der asymmetrischen  $[\text{O}-\text{NO}_2]$  - Streckschwingung auf<sup>[134]</sup>, das in den Spektren der Komplexe mit **75** und **76** allerdings fehlt, was wiederum eher auf Sulfat als Gegenion schliessen lässt.



**Abb. 2-38:** Experimentell erhaltene Cu(II):L 1:1 - und 2:1 - Titrationskurven der Liganden **75** (oben) und **76** (unten) in Anwesenheit von CuSO<sub>4</sub>.

Wie aus den experimentell erhaltenen Cu(II):L 1:1 - und 2:1 - Titrationskurven (**Abb. 2-38**) hervorgeht, muss das stöchiometrische Verhältnis von Cu(II) zu den Liganden **75** bzw. **76** in den ausgefallenen Komplexen unter 2 liegen. Beide 1:1 - Titrationskurven ähneln der Titrationskurve einer starken Säure mit einer starken Base, wobei der markante pH-Sprung nach der vollständigen Fällung der Komplexe erfolgt. In den 2:1 - Titrationskurven ist eine zweite Fällung im pH-Bereich von 5.8 - 6.6 zu beobachten. In diesem pH-Bereich bildet sich auch das unlösliche Cu(OH)<sub>2</sub>. Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit einem stöchiometrischen Verhältnis von Cu(II):L in den Komplexen von 1:1, wonach das überschüssige Cu(II) in den 2:1 - Titrationskurven nach vollständiger Fällung der Komplexe bei einem pH-Wert von 5.8 einfach als Cu(OH)<sub>2</sub> ausfällt.

Da die erhaltenen Komplexe sowohl in Wasser als auch in organischen Lösungsmitteln nicht löslich sind, entfällt die Charakterisierung mit massenspektroskopischen Methoden und das Züchten von Kristallen für die Röntgenstrukturanalyse. Die Strukturaufklärung mittels NMR - Spektroskopie wäre aufgrund des paramagnetischen Cu(II) sowieso nicht möglich gewesen, so dass über die Struktur und Form der in den Titrationskurven ausgefallenen Komplexe nichts weiter ausgesagt werden kann.

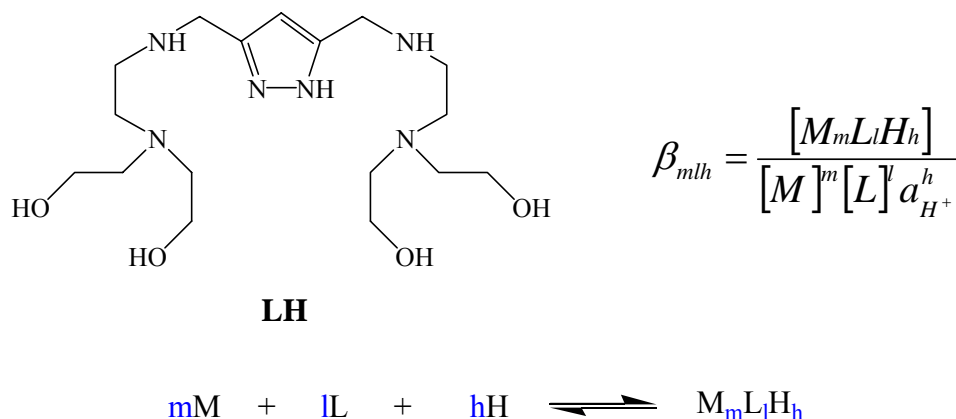
### 2.2.2.3 Titration des Liganden 3,5-bis{N,N-bis[(2-Hydroxyethylamino)ethyl]-aminomethyl} pyrazol (**80**) in Anwesenheit von Cu(II) oder Zn(II)

Der Ligand **80** wurde sowohl in Anwesenheit verschiedener Äquivalente Cu(II) als auch Zn(II) mit NaOH titriert. In beiden Fällen bleibt die Fällung des entsprechenden Metallhydroxids aus und die 1:1 - und 2:1 - Titrationskurven können gemeinsam in dem Programm TITFIT<sup>[41]</sup> in einer „Batch“-Datei ausgewertet werden. Erwartungsgemäss ergeben sich für die Anpassung wieder Modelle, die aus mono- und dinuklearen Komplex - Spezies [CuLH<sub>h</sub>]<sup>(h+1)+</sup> bzw. [Cu<sub>2</sub>LH<sub>h</sub>]<sup>(h+3)+</sup> bestehen, wobei keine Dimere der Form [Cu<sub>2</sub>L<sub>2</sub>H<sub>h</sub>]<sup>(h+4)+</sup> auftreten (**Tab. 2-22**). Der Ligand **80** gehört zu der Reihe der Liganden mit N - endständiger Seitenkette, die bereits im Unterkapitel 2.2.2.1. in dieser Arbeit behandelt wurden (**Tab. 2-15**). Er kann direkt mit Ligand **69** verglichen werden, der am endständigen Stickstoff der Seitenkette ebenfalls eine tertiäre Aminogruppe enthält.

Im Vergleich zu **69** bildet der Ligand **80** die wesentlich stabileren, dinuklearen Cu(II)-Komplexe, was auch das Auftreten der dinuklearen Spezies [Cu<sub>2</sub>(**80**)H]<sup>4+</sup> bei dem tiefen pH-Wert von 3.6 zeigt (**Abb. 5-22**). Bei **69** fehlt die entsprechende Spezies. Das lässt auf eine Beteiligung der Hydroxyethylgruppen von **80** an der Koordination des Cu(II)-Ions schliessen ebenso wie das Auftreten der mehrfach deprotonierten Komplex - Spezies [Cu<sub>2</sub>(**80**)H<sub>3</sub>] im stark basischen pH. Durch Koordination von Hydroxygruppen an Metallionen sinkt der dazugehörige pK<sub>s</sub>-Wert und eine Deprotonierung dieser wird in wässrigem Medium möglich.

Von den mononuklearen Komplexen bildet der Ligand **80** lediglich die beiden Spezies [Cu(**80**)H<sub>3</sub>]<sup>4+</sup> und [Cu(**80**)H<sub>2</sub>]<sup>3+</sup>, die nahezu gleich stabil sind wie ihre Analogen des Liganden **69** (**Tab. 2-15**). Aus diesem Grund können für die mononuklearen Komplexe von **80** auch die gleichen Strukturen wie in **Abb. 2-30** für **69** vorgeschlagen werden, wobei die am tertiären Stickstoff befindlichen Hydroxyethylgruppen noch nicht an der Koordination zum Cu(II) beteiligt sein können, da dies zu stabileren Komplexen mit entsprechend höheren log β - Werten führen würde. Auf die Deprotonierung der Spezies [Cu(**80**)H<sub>2</sub>]<sup>3+</sup> folgt direkt die Koordination eines zweiten Cu(II)-Ions zum dinuklearen Komplex [Cu<sub>2</sub>(**80**)H]<sup>4+</sup>, zu deren Stabilisierung, wie bereits oben erwähnt, mindestens eine Hydroxyethylgruppe benötigt wird (**Abb. 2-39**). Die analogen, dinuklearen Komplexe der Liganden **67 - 70** bzw. **77 - 79** existieren in Lösung nämlich nicht (**Tab. 2-15, 2-16**). Beim Ligand **133**, der ebenfalls zusätzliche Hydroxygruppen im Molekül besitzt, tritt diese Spezies

aber wieder in Erscheinung (s. Kap. 2.2.2.5.). Eine Komplex - Spezies  $[M_2LH]^{4+}$  bzw. je nach Definition des Liganden  $[M_2L]^{4+}$ , bei der der Pyrazol - Ring noch protoniert ist und folglich nicht an der Koordination eines Metallions beteiligt sein kann, ist in Lösung offenbar nur dann stabil, wenn sich im Molekül noch weitere Gruppen befinden, die Metallionen koordinieren können. Bei dem von *Siegfried et al.* titrierten Liganden **6** sind es Diethylaminoethylgruppen, wobei der betreffende dinukleare Zn(II)-Komplex wieder bedeutend weniger stabil ist als sein Analogon mit Cu(II) <sup>[26]</sup>.



Spezies $[M_m L_l H_h]^{n+}$	<b>80</b> <b>M = Cu<sup>2+</sup></b>	<b>pK<sub>s</sub> -Werte</b>	<b>80</b> <b>M = Zn<sup>2+</sup></b>	<b>pK<sub>s</sub> -Werte</b>
$[MLH_3]^{4+}$	37.03 ± 0.01	4.10 ± 0.01	31.78 ± 0.06	4.56 ± 0.01
$[MLH_2]^{3+}$	32.92 ± 0.01	-	27.22 ± 0.01	7.41 ± 0.01
$[MLH]^{2+}$	-	-	19.81 ± 0.03	8.34 ± 0.01
$[ML]^+$	-	-	11.47 ± 0.03	9.21 ± 0.01
$[MLH_{-1}]$	-	-	2.26 ± 0.06	11.45 ± 0.02
$[MLH_{-2}]^{1-}$	-	-	- 9.19 ± 0.05	-
$[M_2LH]^{4+}$	33.14 ± 0.02	3.58 ± 0.02	-	-
$[M_2L]^{3+}$	29.56 ± 0.01	4.67 ± 0.01	15.90 ± 0.06	6.74 ± 0.03
$[M_2LH_{-1}]^{2+}$	24.89 ± 0.01	10.67 ± 0.07	9.16 ± 0.02	7.99 ± 0.02
$[M_2LH_{-2}]^+$	14.21 ± 0.08	12.07 ± 0.21	1.17 ± 0.03	9.32 ± 0.02
$[M_2LH_{-3}]$	2.14 ± 0.29	-	- 8.15 ± 0.04	11.46 ± 0.13
$[M_2LH_{-4}]^{1-}$	-	-	-19.61 ± 0.13	-
Batch 1	$\sigma = 1.88 \cdot 10^{-3}$		$\sigma = 1.27 \cdot 10^{-3}$	
Batch 2	$\sigma = 2.01 \cdot 10^{-3}$		$\sigma = 2.53 \cdot 10^{-3}$	

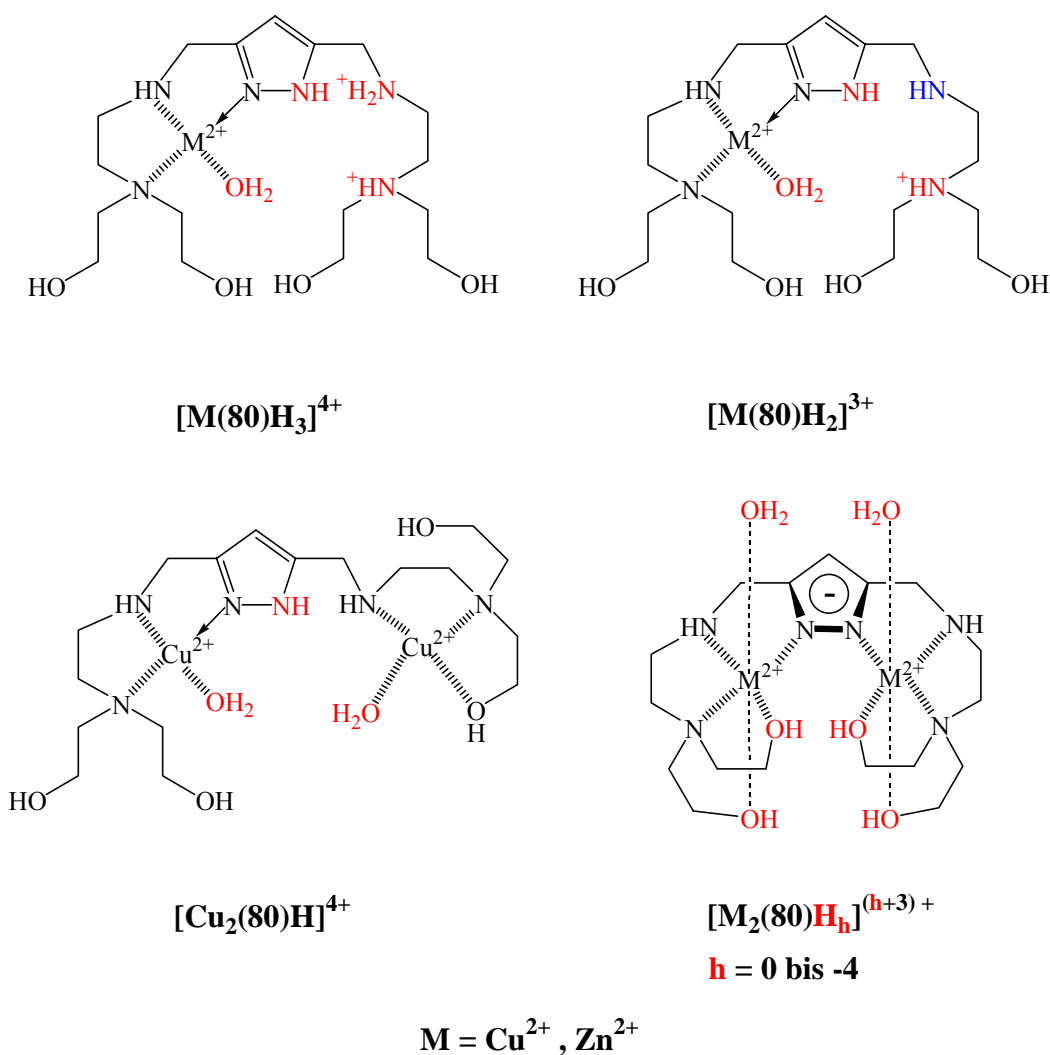
**Tab. 2-22:** Stabilitätskonstanten der mono - und dinuklearen Cu(II)- und Zn(II)-Komplexe des Liganden **80**. Die Werte sind als log  $\beta$  - Werte angegeben und beziehen sich auf eine Temperatur von T = 298 K und eine Ionenstärke von I = 0.5 M (KNO<sub>3</sub>). Die Standardabweichung  $\sigma$  eines „Batches“ ist wieder in ml - Werten angegeben.

In **Abb. 2-39** werden auch mögliche Strukturen für die dinuklearen Komplexe von **80** mit Cu(II) oder Zn(II) vorgeschlagen, wobei die Reihenfolge der Deprotonierung verbunden mit der Art und Anzahl der koordinierenden Hydroxyethylgruppen bzw. Wasser - Molekülen potentiometrisch nicht bestimmt werden kann. So sind für die dinuklearen Komplex - Spezies  $[M_2(\mathbf{80})H_h]^{(h+3)+}$  [h = 0



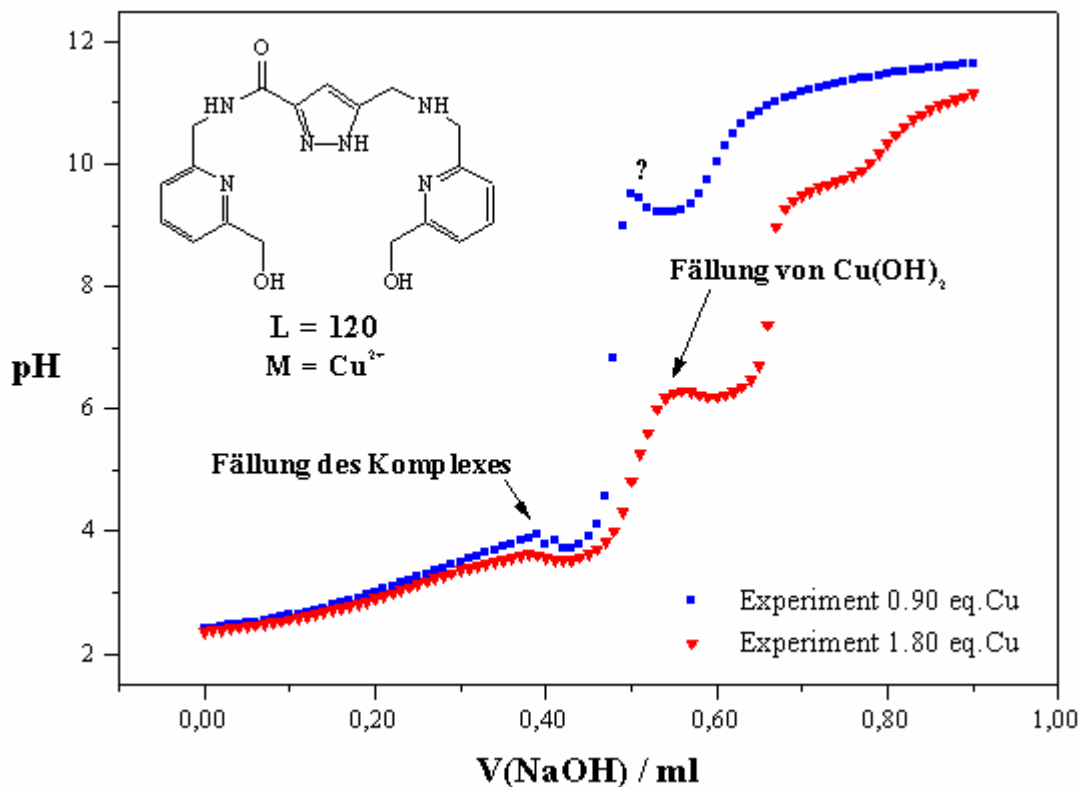
bis -4, M = Cu(II) oder Zn(II)] explizit auch keine Strukturvorschläge mehr angegeben, sondern lediglich jene Gruppen im Molekül rot markiert, die ein Proton abgeben können. Ebenso bleibt die Koordinationszahl des Zn(II)-Ions ungeklärt, die 5 oder 6 betragen kann. Eine Kristallisation einzelner Komplexe ist aufgrund der vielen, koexistierenden Gleichgewichte und Spezies in Lösung kaum möglich. Das zeigen vor allem auch die Partikelverteilungen, die sich neben den Komplex - Titrationskurven wieder im Anhang dieser Arbeit befinden (**Abb. 5-21 bis 5-23**).

Im Vergleich der Cu(II)- mit den Zn(II)-Komplexen des Liganden **80** weisen gemäss der Irving-Williams-Reihe <sup>[125]</sup> wieder diejenigen mit Cu(II) die höhere Stabilität auf (**Tab. 2-22**). Das gilt insbesondere für die dinuklearen Komplex - Spezies, die im Falle der Koordination des Cu(II)-Ions hauptsächlich in Lösung vorliegen, während sich beim Zn(II) noch eine Reihe weiterer mononuklearer Komplexe ausbilden. Diese entstehen durch mehrfache Deprotonierung aus der Spezies  $[\text{Zn}(\mathbf{80})\text{H}_2]^{3+}$ . In den Komplexen  $[\text{Zn}(\mathbf{80})\text{H}_1]$  und  $[\text{Zn}(\mathbf{80})\text{H}_2]^{-1}$  liegt der Ligand schliesslich vollständig deprotoniert vor, wobei zusätzlich noch ein bzw. zwei koordinierte Hydroxyethylgruppen oder Wasser - Moleküle ihr Proton abgegeben haben müssen. Das steht auch im Einklang mit dem hohen  $\text{pK}_s$ -Wert von 11.45 der  $[\text{Zn}(\mathbf{80})\text{H}_1]$  - Komplex - Spezies. Eine genaue Zuordnung der einzelnen  $\text{pK}_s$ -Werte ist aber auch hier nicht möglich und rein spekulativ.



**Abb. 2-39:** Strukturvorschläge für mono- und dinukleare Komplexe des Liganden **80** mit Cu(II) und Zn(II). An ein Metallion koordinierte Gruppen bzw. Moleküle, die in wässrigem Medium deprotoniert werden können, sind rot markiert.

### 2.2.2.4 Titration von 3-[[6-Hydroxymethyl-pyridin-2-yl-methyl]carbamoyl]-5-[[6-hydroxymethyl-pyridin-2-ylmethyl]aminomethyl]pyrazol (**120**) in Anwesenheit von Cu(II) oder Zn(II)



**Abb. 2-40:** Experimentell erhaltene Cu(II):L 1:1 - und 2:1 - Titrationskurven des Liganden **120**.

Wie aus den in **Abb. 2-40** dargestellten und experimentell erhaltenen Titrationskurven sofort ersichtlich ist, kann auch der Ligand **120**, wie **75** und **76**, nicht in Anwesenheit von  $\text{CuSO}_4$  mit NaOH titriert werden. Bei einem pH-Wert von 3.9 wird sowohl beim stöchiometrischen Verhältnis von Cu(II):L von 1:1 wie auch 2:1 die Bildung eines tief - blauen Niederschlages beobachtet, bei dem es sich nicht um  $\text{Cu}(\text{OH})_2$  handelt.

Das IR - Spektrum enthält Banden, die eindeutig dem Liganden **120** zugeordnet werden können, so dass wieder ein Komplex mit Cu(II) entstanden sein muss. Im Wellenzahlen - Bereich von  $1385 - 1320 \text{ cm}^{-1}$  gibt es wie bei den Komplexen der Liganden **75** und **76** vier starke und scharfe Signale, die von den Gegenionen herrühren. Hierbei kann es sich wieder um Sulfat oder Nitrat handeln, wobei Letztgenanntes in hoher Konzentration (0.5 M) vorliegt, da  $\text{KNO}_3$  zur Einstellung der Ionenstärke verwendet wurde. In Nitrat - haltigen Verbindungen taucht ausserdem noch im Wellenzahlen - Bereich von  $1660 - 1625 \text{ cm}^{-1}$  ein starkes Signal der asymmetrischen  $[\text{O}-\text{NO}_2]$  - Streckschwingung auf<sup>[134]</sup>, das im vorliegenden Komplex eventuell unter dem Signal der Amid - Gruppe der  $[\text{C}=\text{O}]$  - Streckschwingung von  $1609 \text{ cm}^{-1}$  verborgen liegt.

Aufgrund der Unlöslichkeit in Wasser und organischen Lösungsmitteln musste auf massenspektroskopische Methoden und das Züchten von Kristallen für die Röntgenstrukturanalyse abermals verzichtet werden. Eine Strukturaufklärung mittels NMR - Spektroskopie ist wegen des Paramagnetismus von Cu(II) nicht möglich.

Das stöchiometrische Verhältnis von Cu(II):L liegt auch beim Liganden **120** unter 2, da in der 2:1 - Titrationskurve eine zweite Fällung im pH-Bereich von 5.8 - 6.6 zu beobachten ist, die auf Cu(OH)<sub>2</sub> schliessen lässt. Nach vollständiger Fällung des Cu(II)-Komplexes bildet sich bei einem pH-Wert von 5.8 aus den überschüssigen Cu(II)-Ionen dann das unlösliche Cu(OH)<sub>2</sub>.

Die Bestimmung der prozentualen Zusammensetzung der Elemente C, H, N und O im Komplex ergibt ein C/N - Verhältnis, das im Vergleich zum freien Liganden einen niedrigeren Wert annimmt (**Tab. 2-23**). Wird ein Nitrat - Ion als Gegenion im Komplex mit eingerechnet, ergeben sich für die experimentellen und berechneten C/N - Verhältnisse fast die gleichen Werte. Daran ändert auch eine mögliche Deprotonierung des Liganden nichts, wodurch zwei negative Ladungen dem zweifach positiv geladenen Cu(II)-Ion im Komplex entgegenstünden und sich eine Gesamtladung von 0 für den Komplex ergeben würde. Hieraus liess sich auch die Unlöslichkeit in Wasser erklären. Ob es sich bei den Komplexen um mono-, di- oder polymere Strukturen handelt bleibt ebenso Spekulationen überlassen wie die Frage ob es sich um einen Reinstoff oder ein Gemisch handelt. Warum in der 1:1 - Titrationskurve bei Erhöhung des pH-Wertes der Komplex seine Farbe nach oliv - grün wechselt, bleibt ebenfalls ungeklärt.

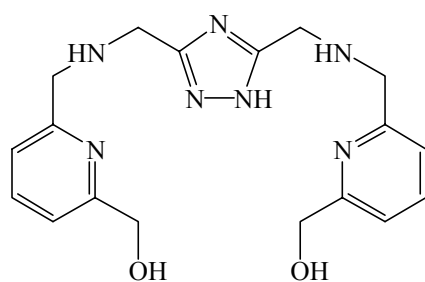
	<b>120</b> (berechnet)	<b>120</b> + Cu <sup>2+</sup> + NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> - H <sup>+</sup> (berechnet)	<b>Blauer</b> Cu(II) - Komplex (gefunden)
<b>C</b>	59.67 %	45.01 %	44.31 %
<b>H</b>	5.80 %	4.18 %	4.18 %
<b>N</b>	21.98 %	19.34 %	19.10 %
<b>O</b>	12.55 %	18.93 %	19.34 %
<b>C/N</b>	<b>2.71</b>	<b>2.33</b>	<b>2.32</b>

**Tab. 2-23:** Experimentell gefundene, prozentuale Zusammensetzung der Elemente C, H, N und O im blauen Cu(II)-Komplex des Liganden **120**. Zum Vergleich sind die berechneten Werte für den reinen Liganden und einen hypothetischen Cu(II)-Komplex mit aufgelistet.

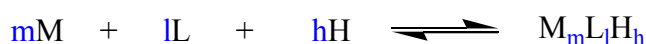
Die Titration des Liganden **120** in Anwesenheit von Zn(II) - Ionen resultiert in der zwischenzeitlichen Bildung eines gallertartigen, weissen Niederschlages, der sich bei Erhöhung des pH-Wertes durch weitere Zugabe an NaOH aber wieder auflöst. Diese Beobachtung lässt auf das amphotere Zn(OH)<sub>2</sub> schliessen, wodurch die Bestimmung der Stabilitätskonstanten der offensichtlich labilen Zn(II)-Komplexe des Liganden **120** mittels Potentiometrie unmöglich wird.

#### 2.2.2.5 Titration von 3,5-bis{[6-Hydroxymethyl-pyridin-2-yl-methyl]-amino-methyl}-1H-[1,2,4]-triazol (**133**) in Anwesenheit von Cu(II) oder Zn(II)

Von allen in der vorliegenden Arbeit synthetisierten und titrierten Verbindungen bildet der Triazol - Ligand **133** in Lösung die stabilsten Cu(II)-Komplexe (vgl. **Tab. 2-15, 2-16**). Das gilt sowohl für die mono- als auch die dinuklearen Komplex - Spezies [CuLH<sub>h</sub>]<sup>(h+1)+</sup> (h = 3 oder 2) bzw. [Cu<sub>2</sub>LH<sub>h</sub>]<sup>(h+3)+</sup> (h = 1 bis -2), wobei im Modell zur Anpassung der experimentell erhaltenen Titrationskurve (**Abb. 2-42**) zusätzlich noch eine Reihe dimerer Spezies der allgemeinen Formel [Cu<sub>2</sub>L<sub>2</sub>H<sub>h</sub>]<sup>(h+2)+</sup> (h = 1 bis -1) auftauchen (**Tab. 2-24**).


**LH**

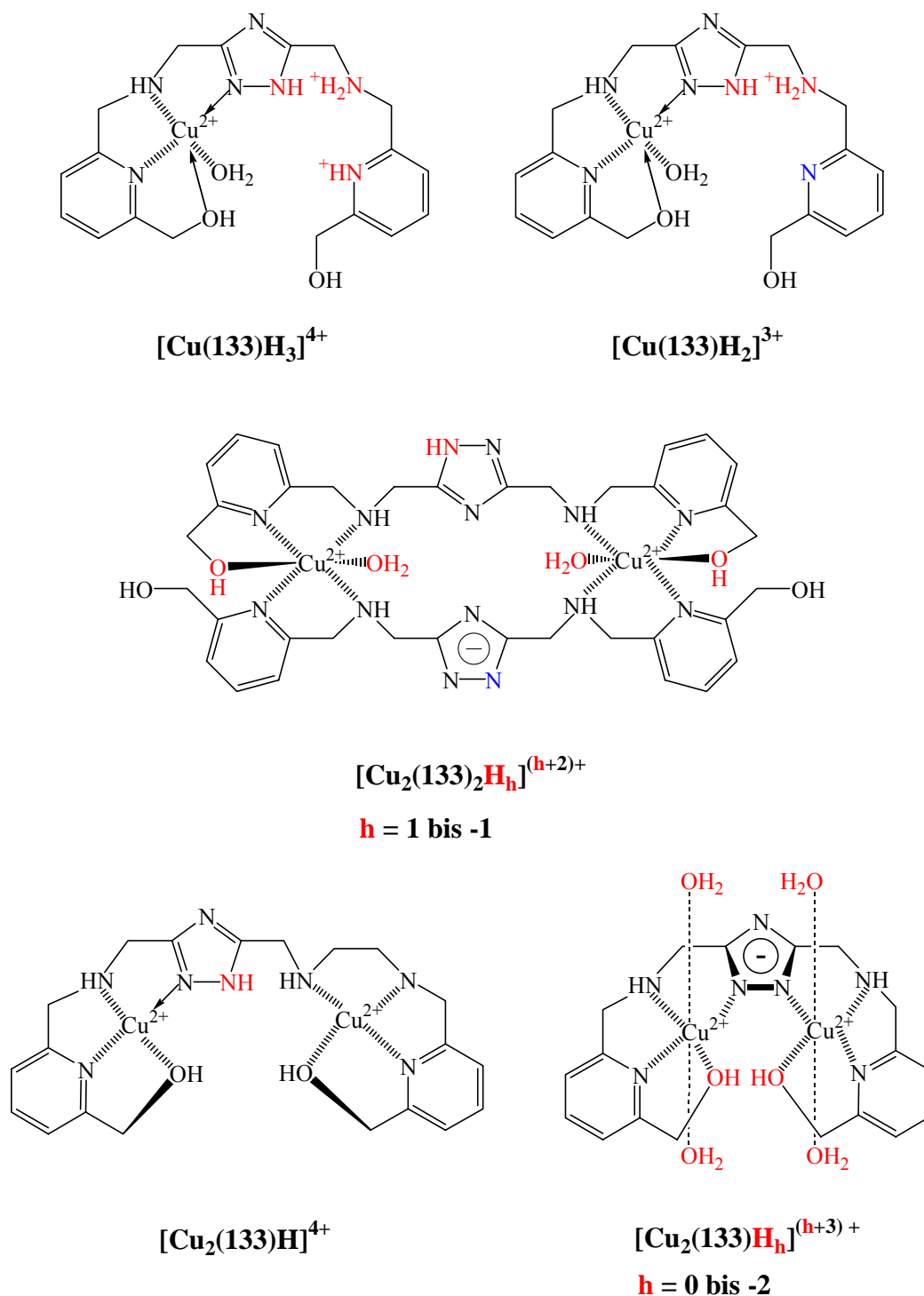
$$\beta_{mlh} = \frac{[M_m L_l H_h]}{[M]^m [L]^l a_{H^+}^h}$$



Spezies [Cu <sub>m</sub> L <sub>l</sub> H <sub>h</sub> ] <sup>n+</sup>	133	pK <sub>s</sub> -Werte
[CuLH <sub>3</sub> ] <sup>4+</sup>	39.57 ± 0.01	2.44 ± 0.01
[CuLH <sub>2</sub> ] <sup>3+</sup>	37.13 ± 0.01	-
[Cu <sub>2</sub> LH] <sup>4+</sup>	39.45 ± 0.05	2.45 ± 0.05
[Cu <sub>2</sub> L] <sup>3+</sup>	37.00 ± 0.06	6.06 ± 0.02
[Cu <sub>2</sub> LH <sub>1</sub> ] <sup>2+</sup>	30.94 ± 0.03	7.18 ± 0.01
[Cu <sub>2</sub> LH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	23.76 ± 0.03	-
[Cu <sub>2</sub> L <sub>2</sub> H] <sup>3+</sup>	64.43 ± 0.02	9.97 ± 0.02
[Cu <sub>2</sub> L <sub>2</sub> ] <sup>2+</sup>	54.46 ± 0.04	10.19 ± 0.02
[Cu <sub>2</sub> L <sub>2</sub> H <sub>1</sub> ] <sup>+</sup>	44.27 ± 0.03	-
Batch 1	σ = 1.42 · 10 <sup>-3</sup>	
Batch 2	σ = 1.51 · 10 <sup>-3</sup>	

**Tab. 2-24:** Stabilitätskonstanten der mono - und dinuklearen Cu(II)-Komplexe des Liganden **133**. Die Werte sind als log β - Werte angegeben und beziehen sich auf eine Temperatur von T = 298 K und eine Ionenstärke von I = 0.5 M (KNO<sub>3</sub>). Die Standardabweichung σ eines „Batches“ ist in ml - Werten angegeben.

Da in diesem Modell der Ligand **133** wieder mit LH definiert ist, muss folglich die monomere Spezies [Cu(**133**)H<sub>3</sub>]<sup>4+</sup> noch an zwei Stickstoffen ihrer Seitenketten protoniert vorliegen. Der tiefe pK<sub>s</sub>-Wert von 2.44 ist eher der Deprotonierung einer Pyridinium - Einheit als der einer Ammoniumgruppe in unmittelbarer Nähe des heteroaromatischen Ringes zuzuordnen (vgl. Kap. 2.2.1.5.). Deshalb kann - wie bei allen anderen Liganden in dieser Arbeit - wieder davon ausgegangen werden, dass die [Cu(**133**)H<sub>3</sub>]<sup>4+</sup> - Komplex - Spezies an einer Seitenkette das Cu(II)-Ion koordiniert und an der Anderen die beiden Protonen trägt. Daraus ergibt sich die in **Abb. 2-41** vorgeschlagene Struktur, wobei die Beteiligung der Hydroxymethylgruppe und / oder des Triazol - Ringes an der Koordination des Cu(II)-Ions nicht auszuschliessen und aufgrund des relativ hohen log β - Wertes sogar wahrscheinlich ist.

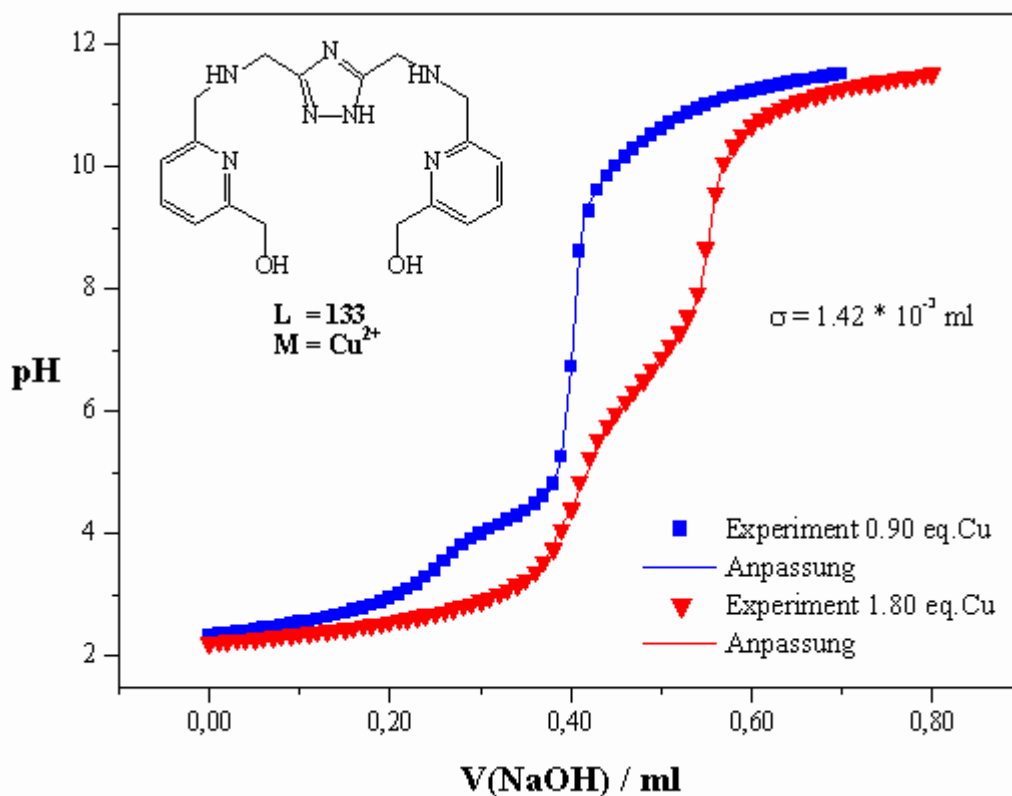


**Abb. 2-41:** Strukturvorschläge für die mono- und dinuklearen Cu(II)-Komplexe des triazol - haltigen Liganden **133**. An ein Metallion koordinierte Gruppen bzw. Moleküle, die in wässrigem Medium deprotoniert werden können, sind wieder rot markiert.

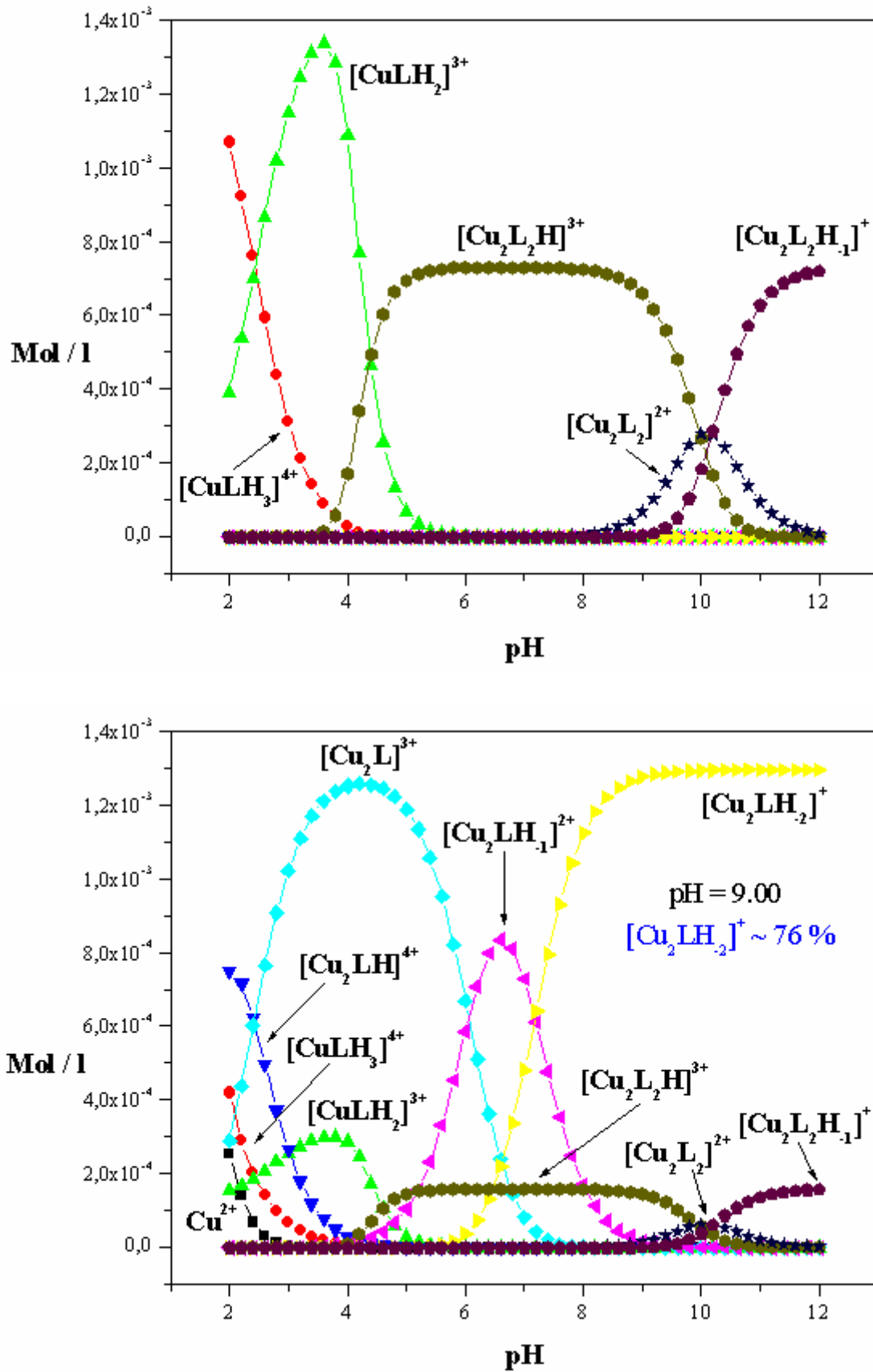
Auf die Deprotonierung der  $[\text{Cu}(\mathbf{133})\text{H}_2]^{3+}$  - Spezies folgt sofort die Komplexierung eines zweiten Cu(II)-Ions. Liegen die Cu(II)-Ionen im Überschuss vor, bilden sich dimere Strukturen, wie eindeutig aus der 1:1 - Partikelverteilung in **Abb. 2-43** ersichtlich ist. In Analogie zu den dimeren Komplex - Strukturen der pyrazol - haltigen Liganden **67** und **68** (**Abb. 2-31**) sind in **Abb. 2-41** auch ähnliche Strukturen für die Dimere mit **133** vorgeschlagen, wobei die im Vergleich wesentlich

höhere Stabilität hier auf zusätzliche Koordinationsmöglichkeiten einer oder mehrerer Hydroxymethylgruppen an die Cu(II)-Ionen zurückgeführt wird. Die Reihenfolge der Deprotonierung bzw. die Zuordnung der beiden  $pK_s$ -Werte ist rein potentiometrisch wieder nicht möglich, so dass in **Abb. 2-41** lediglich diejenigen Gruppen oder koordinierte Moleküle, von denen diese Protonen stammen könnten, rot markiert sind. Gleiches gilt auch für die dinuklearen Komplex - Spezies  $[\text{Cu}_2(\mathbf{133})\text{H}_h]^{(h+3)+}$  ( $h = 0$  bis  $-2$ ). Wie im Unterkapitel 2.2.2.1. für die Liganden **77 - 79** ausführlich diskutiert wurde, können zwei Metallionen in triazol - haltigen Liganden auch über  $N2$  und  $N4$  miteinander verbrückt werden, so dass sich für die dinuklearen Komplexe durchaus auch andere Strukturen als die in **Abb. 2-41** Dargestellten ergeben können. Die Komplex - Spezies  $[\text{Cu}_2(\mathbf{133})\text{H}]^{4+}$  existiert in saurer Lösung nur deshalb, weil sich im Molekül noch weitere Gruppen befinden, die Metallionen koordinieren können und somit den resultierenden Komplex stabilisieren. Neben den Hydroxymethylgruppen ist das der undeprotonierte Triazol - Ring, bei dem sowohl eine  $N1$ ,  $N2$  - als auch eine  $N2$ ,  $N4$  - Verbrückung möglich ist, wobei der dritte Stickstoff im Heteroaromaten dann das Proton trägt. In **Abb. 2-41** ist somit wiederum nur eine von vielen möglichen Strukturen angegeben. Vergleichbare Kristallstrukturen sind in der Literatur ebensowenig bekannt wie Stabilitätskonstanten ähnlicher Moleküle.

Die Titration in Anwesenheit von zwei Äquivalenten Zn(II)-Ionen resultiert, wie beim Liganden **120**, in der zwischenzeitlichen Bildung eines gallertartigen, weissen Niederschlages, der sich bei Erhöhung des pH-Wertes durch weitere Zugabe an NaOH wieder auflöst. Diese Beobachtung lässt auf die Bildung des amphoteren  $\text{Zn}(\text{OH})_2$  schliessen, wodurch die Bestimmung der Stabilitätskonstanten der dinuklearen Zn(II)-Komplexe des Liganden **133** mittels Potentiometrie unmöglich wird. Die entsprechenden Komplexe sind zu instabil, als dass sie in Lösung existieren und deren Eigenschaften näher untersucht werden könnten.



**Abb. 2-42:** Komplex - Titrationskurven des Liganden **133**.



**Abb. 2-43:** Partikelverteilung für  $[L] = 1.68 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  und  $[M] = 1.51 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  (oben) und für  $[L] = 1.68 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  und  $[M] = 3.02 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  (unten) beim Liganden **133**.

### 2.2.2.6 Allgemeine Struktur - Komplex-Stabilitäts - Beziehungen 3,5 - Aminomethyl - disubstituierter Pyrazole und Triazole

Aus der chemischen Struktur der in der vorliegenden Arbeit titrierten Liganden **67 - 70**, **72 - 80** und **133** lassen sich einige allgemeingültige Aussagen in Bezug auf die Stabilität der resultierenden mono- und dinuklearen Komplexe treffen. Dieses Unterkapitel über die Stabilitätskonstanten zusammenfassend wird unter den Überschriften „Brückeneinheit“, „Länge der Seitenketten“ und „Art der endständigen Donorgruppe der Seitenketten“ die Frage behandeln, welche Struktureinheiten bei offenkettigen Liganden dieser Art zu den stabilsten Komplexen in Lösung führen.

#### Brückeneinheit

Wie der Vergleich der entsprechenden Pyrazol - Liganden **67 - 69** mit den Triazol - Liganden **77 - 79** zeigt, führt die Pyrazol - Einheit eindeutig zu den stabileren Komplexen. Allerdings muss einschränkend darauf hingewiesen werden, dass sich für beide Brückeneinheiten nicht unbedingt die gleiche Verbrückungsart bzw. Koordination ergibt, da die Triazol - Einheit Metallionen auch über seine beiden *N2*, *N4* - Stickstoffe verbrücken kann, so dass ein direkter Vergleich vielleicht gar nicht möglich ist.

#### Länge der Seitenketten

Der Vergleich der Liganden **69** mit **79** bzw. **73** mit **74** zeigt, dass eine Verlängerung der Seitenkette um eine Methyleneinheit zur Destabilisierung der resultierenden Komplexe in Lösung beiträgt. 5 - Ring - Chelate führen zu stabileren Komplexen als 6 - Ring - Chelate, unabhängig von den jeweiligen Donoratomen eines Liganden<sup>[125]</sup>.

#### Art der endständigen Donorgruppe der Seitenketten

- Bei der Wahl der endständigen Donorgruppe der Seitenketten ist mit Sicherheit eine N - haltige Funktionalität im Vergleich zu O - oder S - Haltigen in der Reihe der 3d - Metalle zu bevorzugen. Wie die Titrations der Liganden **72 - 74** in Anwesenheit von Cu(II)-Ionen ergaben, sind bereits bei einer endständigen Ethergruppe die mono- und dinuklearen Komplexe zu instabil, als dass sie in Lösung existieren könnten. So ist lediglich eine Dimerisierung möglich, wobei die resultierenden, dinuklearen Dimere im Vergleich zu N - Haltigen wesentlich geringere Stabilitäten aufweisen. Mit einer endständigen Hydroxygruppe sind mono- und dinukleare Komplexe in Lösung zwar nachweisbar, allerdings im Vergleich zu Liganden mit endständiger N - Funktionalität ebenfalls sehr labil. In den Titrations der S - haltigen Liganden **75** und **76** wird jeweils die Fällung eines farbigen Komplexes beobachtet, so dass über die Stabilität in Lösung nichts ausgesagt werden kann. In der Synthese von Komplexen mit offenkettigen Liganden tritt häufig das Problem der Oligo- oder Polymerisierung auf, das bei einer zu hohen Affinität bzw. Reaktivität eines Metallions zu einer Ligandgruppe gemäss des Hart - Weich - Konzepts von Pearsons<sup>[125]</sup> beobachtet werden kann.
- Innerhalb der N - endständigen Funktionalitäten weisen die Liganden **67** und **68** bzw. **77** und **78**, die primäre und sekundäre Aminogruppen am Ende der Seitenketten haben, in den mono- und dinuklearen Komplexen mit Cu(II) nahezu identische Stabilitäten auf. Tertiäre Aminogruppen, wie in den Liganden **69**, **70** und **79**, führen zu wesentlich niedrigeren log  $\beta$  - Werten der entsprechenden Komplexe. Erstaunlicherweise bildet der Ligand **133**, der eine



endständige Pyridin - Gruppe enthält, die stabilsten Cu(II)-Komplexe von allen in der vorliegenden Arbeit untersuchten Liganden. Dies lässt auf eine Beteiligung der Hydroxymethylgruppen der Pyridine an der Koordination der beiden Metallionen schliessen.

- Tertiäre Aminogruppen an den endständigen Seitenketten verhindern aufgrund sterischer Wechselwirkungen die Bildung von dimeren Komplex - Spezies in Lösung, wie die Liganden **69**, **70**, **79** und **80** beweisen, während bei primären und sekundären Aminogruppen ebenso wie bei O - Funktionalitäten (**72 - 74**) oder Pyridinen (**133**) diese Dimere durchaus vorkommen.
- Haben die Liganden noch weitere Seitenarme mit potentiellen Donorgruppen für die Koordination an ein Metallion, ergeben sich auch schon ohne Beteiligung der Brückeneinheit dinukleare Komplex - Spezies. Die Spezies  $[\text{Cu}_2\text{LH}]^{4+}$  bzw. je nach Definition des freien Liganden  $[\text{Cu}_2\text{L}]^{4+}$  entsteht beim Liganden **80** durch zusätzliche Koordination mindestens einer Hydroxyethylgruppe, beim Liganden **133** möglicherweise einer Hydroxymethylgruppe am Pyridin - Ring, bei **6** einer Diethylaminoethylgruppe <sup>[26]</sup> und bei den von *Siegfried* und *Raidt et al.* synthetisierten Bismakrozyklen **12** und **93** durch das 1,4,7 - Triazacyclononan <sup>[35, 118, 135]</sup>.

Im nun folgenden Kapitel wird die Verwendung einzelner Komplex - Spezies, die bei einem bestimmten pH-Wert in Lösung existieren, als Modellverbindung für die Alkalische Phosphatase getestet.

## 2.3 Kinetische Messungen : Verwendungsmöglichkeiten der dinuklearen Komplexe in Lösung

Wie bereits in der Einleitung zur vorliegenden Arbeit ausführlich dargestellt und dokumentiert wurde, sind zahlreiche dinukleare Komplexe als Modellverbindungen für Metallenzyme bekannt (s. Kap. 1). Um zu überprüfen, ob ein Metallkomplex, wie ein Enzym, die Umsetzung eines Substrates zum entsprechenden Produkt katalysiert, werden die Geschwindigkeiten der betreffenden Reaktion in An- und Abwesenheit des Komplexes miteinander verglichen. Ist eine Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit in Anwesenheit des Komplexes unter sonst gleichen Bedingungen wie Temperatur, Medium, Konzentrationen usw. zu beobachten, kann davon ausgegangen werden, dass der betreffende Komplex dafür verantwortlich und an der Umsetzung direkt mitbeteiligt ist. Um einen möglichen Reaktionsmechanismus aufstellen und vorschlagen zu können, müssen allerdings dabei zusätzlich noch sämtliche Abhängigkeiten der Reaktionsgeschwindigkeiten von den Konzentrationen aller an der Reaktion mitwirkenden Substanzen gemessen werden. Dies geschieht meist unter Verwendung der sog. *Isoliermethode* <sup>[136]</sup>, bei der lediglich die Konzentration einer Substanz jeweils variiert wird und die übrigen Verbindungen in einem so grossen Überschuss vorgelegt werden, dass deren Konzentrationen als konstant betrachtet werden können. Alle weiteren Parameter wie die Temperatur oder das Medium werden ebenfalls konstant gehalten, so dass sich der resultierende Reaktionsmechanismus auf ein gewisses Medium und einen gewissen Temperaturbereich bezieht.

### 2.3.1 Michaelis - Menten - Theorie <sup>[137]</sup>

Die Kinetik der Reaktion von Enzymen mit Substraten verläuft abhängig von den Konzentrationen mit einem charakteristischen Zeitverlauf, der erstmals von Michaelis und Menten beschrieben wurde. Die 1913 entwickelte Theorie nimmt an, dass ein Enzym E zunächst mit dem Substrat S einen Komplex bildet, der in einem zweiten Schritt zerfällt, wobei wieder das freie Enzym E und das Produkt P gebildet werden (**Abb. 2-44**). Die Rückreaktion des freien Enzyms E mit dem Produkt P zum Enzym - Substrat - Komplex [ES] ist zu Beginn der Reaktion vernachlässigbar und kann deshalb unberücksichtigt bleiben.



**Abb. 2-44:** Gesamtreaktion bei der enzymatischen Umsetzung eines Substrates S zum Produkt P nach der Michaelis - Menten - Theorie.

Befindet sich das Reaktionssystem in einem stationären Zustand (steady state), so entsprechen sich die Bildungs- und Zerfallsgeschwindigkeiten des Enzym - Substrat - Komplexes:

$$k_{+1} \cdot [E] \cdot [S] = k_{-1} \cdot [ES] + k_{+2} \cdot [ES]$$

Für die Konzentration des freien Enzyms [E] gilt:

$$[E] = [E_t] - [ES]$$

wobei [E<sub>t</sub>] die Gesamtkonzentration des Enzyms darstellt.

Durch Einsetzen und Umstellen ergibt sich die sog. Michaelis - Menten - Konstante K<sub>m</sub> als:

$$K_m = \frac{k_{-1} + k_{+2}}{k_{+1}} = \frac{[S] \cdot ([E_t] - [ES])}{[ES]}$$

In der Mehrzahl der Fälle wird jedoch die Geschwindigkeit der in **Abb. 2-44** dargestellten Gesamtreaktion durch den Zerfall des Enzym - Substrat - Komplexes zum freien Enzym E und dem Produkt P bestimmt (k<sub>+2</sub>). Unter diesen Bedingungen ist der Zahlenwert von k<sub>+2</sub> im Vergleich zu k<sub>+1</sub> und k<sub>-1</sub> vernachlässigbar klein, so dass schliesslich die Michaelis - Menten - Konstante der Zerfallskonstanten K<sub>z</sub> des Enzym - Substrat - Komplexes entspricht:

$$K_z = \frac{[E] \cdot [S]}{[ES]} = K_m$$

durch Umformen der allgemeingültigen Gleichung für K<sub>m</sub> ergibt sich für:

$$[ES] = \frac{[E_t] \cdot [S]}{(K_m + [S])}$$

Das Produkt P wird gemäss **Abb. 2-44** mit einer Reaktionsgeschwindigkeit v gebildet, die in erster Ordnung der Konzentration des Enzym - Substrat - Komplexes [ES] proportional ist:

$$v = k_{+2} \cdot [ES]$$

Die maximale Reaktionsgeschwindigkeit v<sub>max</sub> ist dann erreicht, wenn bei einem grossen Substratüberschuss das gesamte Enzym als Enzym - Substrat - Komplex vorliegt, d.h. [ES] = [E<sub>t</sub>] wird. Unter diesen Umständen ist:

$$v_{\max} = k_{+2} \cdot [E_t]$$

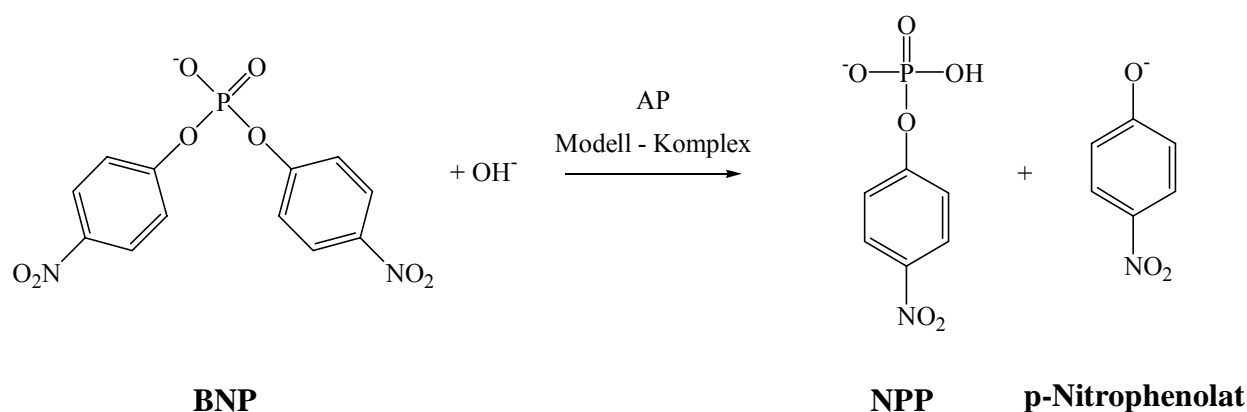
Durch Einsetzen von [ES] in die Gleichung v = k<sub>+2</sub> · [ES] ergibt sich für die Reaktionsgeschwindigkeit v schliesslich:

$$v = k_{+2} \cdot \frac{[E_t] \cdot [S]}{(K_m + [S])} \quad \text{bzw. mit } v_{\max} = k_{+2} \cdot [E_t]: \quad v = v_{\max} \cdot \frac{[S]}{(K_m + [S])}$$

Die Michaelis - Menten - Konstante K<sub>m</sub> entspricht somit gerade derjenigen Substratkonzentration, bei der die Hälfte der maximalen Reaktionsgeschwindigkeit erreicht wird. Gleichzeitig stellt K<sub>m</sub> aber auch ein Mass für die Stabilität des Enzym - Substrat - Komplexes [ES] dar und somit die Affinität eines Enzyms zum Substrat. Je grösser der K<sub>m</sub>-Wert, desto weniger Enzym - Substrat - Komplex wird gebildet und um so geringer ist die Affinität des Enzyms zum Substrat.

### 2.3.2 Modellsystem für die Alkalische Phosphatase (AP)

Zur Überprüfung einer Komplex - Spezies als mögliche Modellverbindung für die Alkalische Phosphatase (AP) werden üblicherweise käuflich erhältliche Mono - oder Diphosphatester mit p-Nitrophenol wie NPP (*p*-Nitrophenylphosphat) oder BNP (Bis(*p*-nitrophenyl)phosphat) als Substrate verwendet<sup>[31, 32, 138-143]</sup>. Biologisch aktive Phosphatester, wie Nukleotide, sind viel teurer und die Verfolgung der Reaktion gestaltet sich erheblich schwieriger<sup>[33]</sup>. In der Hydrolyse von p-Nitrophenylphosphat - Estern kann die Bildung des Nebenprodukts p-Nitrophenolat sehr einfach spektrophotometrisch bei einer Wellenlänge von  $\lambda = 400 \text{ nm}$  verfolgt und untersucht werden. In **Abb. 2-45** ist die dazugehörige Reaktion für das in der vorliegenden Arbeit ausschliesslich als Substrat verwendete BNP dargestellt.



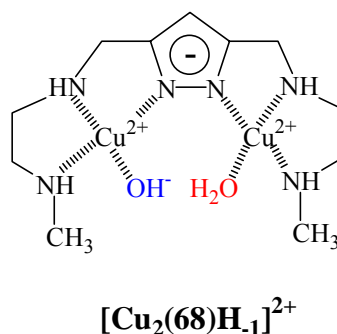
**Abb. 2-45:** Hydrolyse von BNP in Anwesenheit der Alkalischen Phosphatase (AP) oder eines katalytisch aktiven Modellkomplexes.

Wie in den folgenden Unterkapiteln für die jeweils untersuchten Komplex - Spezies zu sehen sein wird, werden zunächst bei der Reaktionsverfolgung Extinktions - Zeit - Diagramme erhalten, die über das Lambert-Beersche-Gesetz in Konzentrations - Zeit - Diagramme umgerechnet werden können. Zur Auswertung wird üblicherweise das *Verfahren der Anfangsgeschwindigkeiten* (initial slope)<sup>[136]</sup> angewendet, wobei lediglich die Messpunkte bis zu einem Umsatz von maximal 1 % BNP zur Bestimmung der Steigungen herangezogen werden. Durch Auftragen dieser Steigungen gegen die jeweilige Konzentration kann schliesslich mittels einer nicht-linearen Regression ein mathematischer Zusammenhang gefunden werden, auf dessen Grundlage ein Reaktionsmechanismus postulierbar ist. Bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Modellverbindungen wurde erwartet, dass der mathematische Zusammenhang von Michaelis und Menten erhalten wird. Durch Verwendung der reinen Anfangsgeschwindigkeiten minimieren sich komplizierende Faktoren wie die Reversibilität von Reaktionen oder die Produkthemmung des Enzyms, was zu einem Fortschreiten der Inaktivierung des Enzyms beiträgt und die Erweiterung der Michaelis - Menten - Gleichung mit Berücksichtigung dieser Reaktionshemmung erfordert<sup>[31]</sup>. Auf diese Weise werden in der Natur Enzyme und ihre Aktivitäten reguliert und kontrolliert.

In Analogie zu dem von *Vichard et al.*<sup>[31-33]</sup> ausführlich untersuchten, dinuklearen Zn(II)-Komplex **12** und vielen anderen bekannten Beispielen aus der Literatur für aktive Modellverbindungen von Hydrolasen (s. Kap. 1) wurden für die Untersuchung auf AP - Aktivität ausschliesslich dinukleare Komplex - Spezies gewählt, die mindestens ein Hydroxidion in der Koordinationssphäre eines der beiden Metallionen besitzen. Somit ist eine Kooperativität der beiden Metallzentren bei der Katalyse möglich, da an einem Metallion bereits das Nukleophil und am anderen, zweiten Metallion noch mindestens ein labil gebundenes Wasser - Molekül sitzt. Durch Austausch dieses Wasser -

Moleküles gegen das Substrat sind Nukleophil und Substrat in räumliche Nähe zueinander gebracht, wodurch eine Beschleunigung der Hydrolyse ähnlich dem von *Vichard et al.* postulierten Reaktionsmechanismus (**Abb. 1-7**) erfolgen kann.

### 2.3.3 Hydrolyse von BNP in Anwesenheit der $[\text{Cu}_2(\mathbf{68})\text{H}_1]^{2+}$ - Komplex - Spezies



#### 2.3.3.1 Variation der $[\text{Cu}_2(\mathbf{68})\text{H}_1]^{2+}$ - Komplex - Konzentration

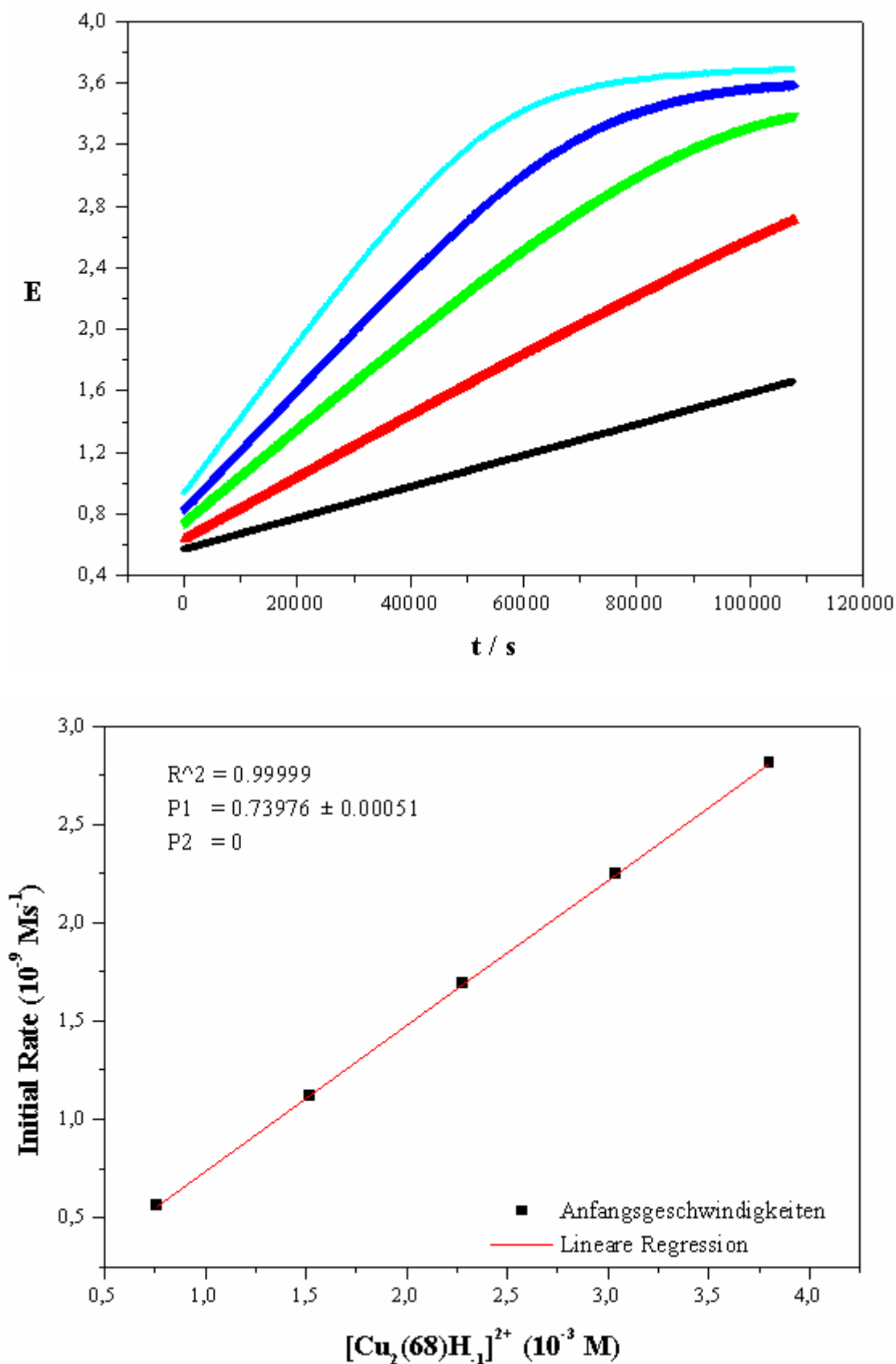
Wie der in **Abb. 2-28** dargestellten Partikelverteilung für die Titration des Liganden **68** in Anwesenheit von Cu(II) entnommen werden kann, liegt bei einem pH-Wert von 8.7 in Lösung die  $[\text{Cu}_2(\mathbf{68})\text{H}_1]^{2+}$  - Komplex - Spezies zu ungefähr 78 % vor. Die beobachtete Beschleunigung der Hydrolyse von BNP bei diesem pH-Wert kann somit hauptsächlich auf diese Spezies zurückgeführt werden. Bei Variation der Komplex - Konzentration mit Substratüberschuss und anschließender Auswertung mit der Methode der Anfangsgeschwindigkeiten ist eindeutig ein linearer Zusammenhang zwischen der Komplex - Konzentration und der anfänglichen Reaktionsgeschwindigkeit festzustellen (**Abb. 2-46** unten,  $R^2 = 0.99999$ ). Dieser wird auch in der Michaelis - Menten - Enzymkinetik bei Substratüberschuss erwartet (s.o.). Die beobachtete Geschwindigkeitskonstante, die sich aus der Steigung der linearen Regressionsgerade ergibt, ist mit  $k_{+2} = 0.740 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1}$  allerdings im Vergleich zu anderen Modellkomplexen recht niedrig (s.u., **Tab. 2-26**). Um festzustellen, ob die beobachtete Katalyse wirklich einer Michaelis - Menten - Kinetik folgt, wurde in einer zweiten Messreihe die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Substratkonzentration bei konstanter Komplex - Konzentration bestimmt.

#### 2.3.3.2 Variation der BNP - Konzentration in Anwesenheit einer konstanten $[\text{Cu}_2(\mathbf{68})\text{H}_1]^{2+}$ - Komplex - Konzentration

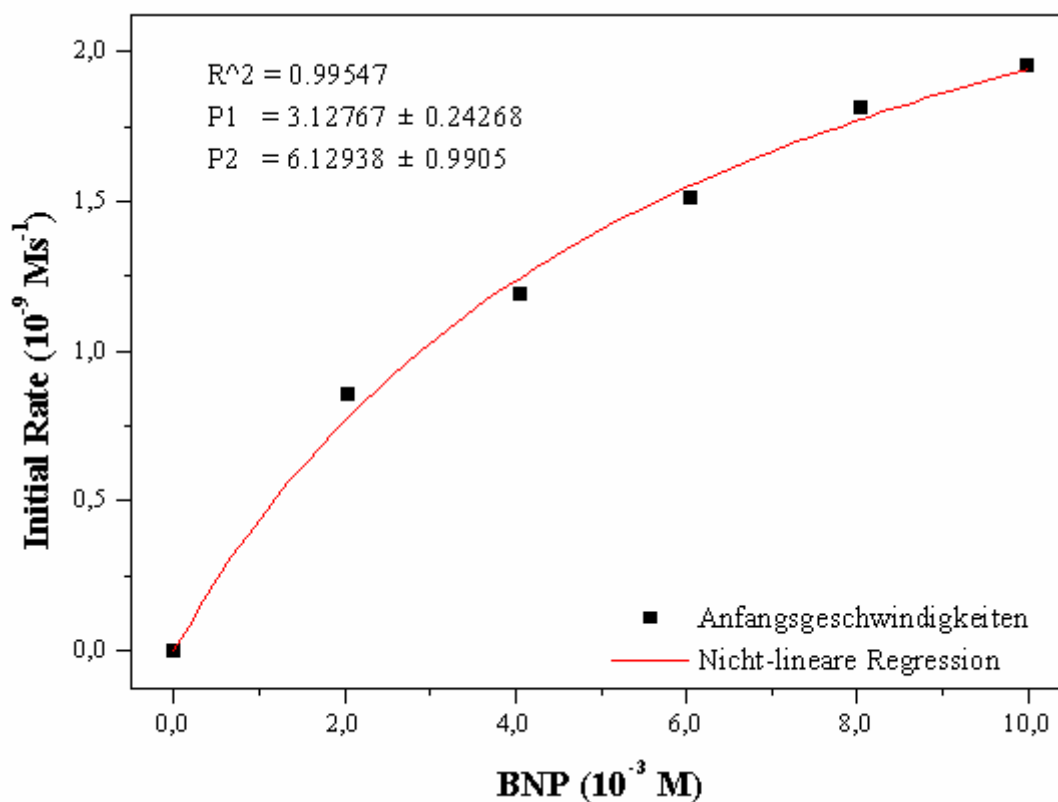
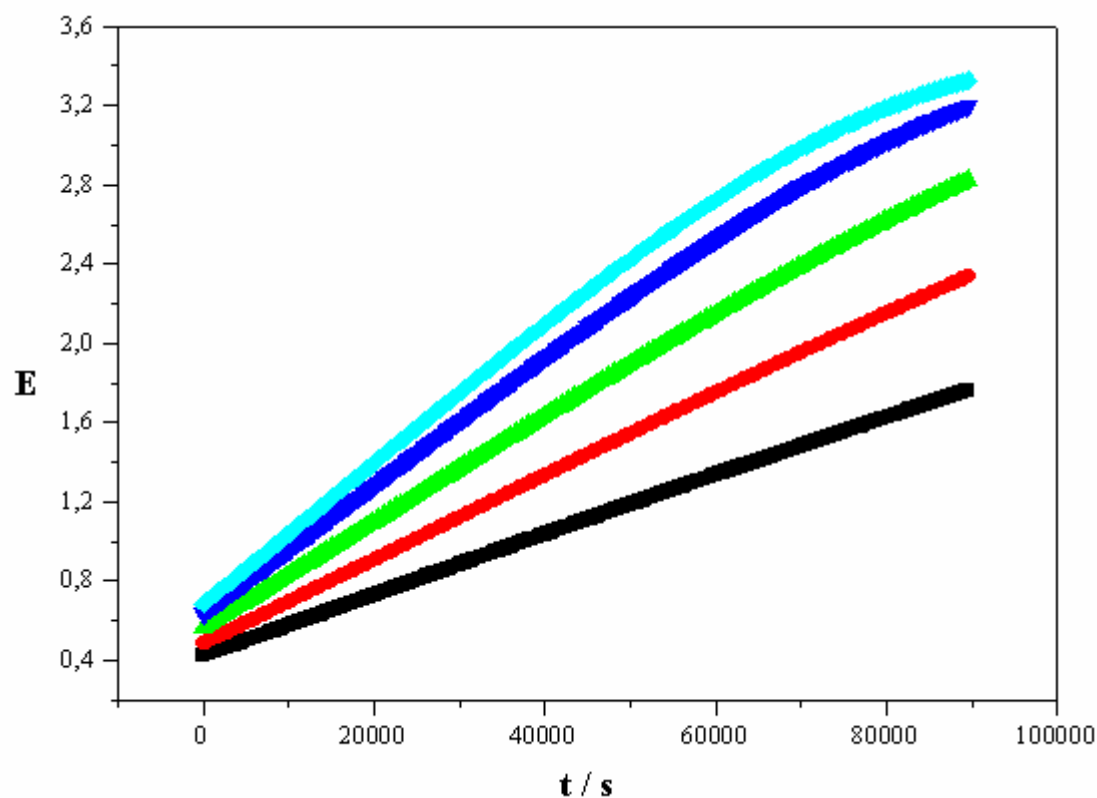
Nach der Michaelis - Menten - Kinetik sollte sich hier als mathematischer Zusammenhang zwischen der BNP - Konzentration und der Reaktionsgeschwindigkeit eine Hyperbel ergeben. In der Tat lassen sich die experimentell ermittelten Anfangsgeschwindigkeiten in einer nicht-linearen Regression mit der Formel  $y = \frac{P_1 \cdot [x]}{(P_2 + [x])}$  relativ gut anpassen (**Abb. 2-47** unten,  $R^2 = 0.99547$ ).

Durch Koeffizientenvergleich mit der oben hergeleiteten Formel  $v = v_{\text{max}} \cdot \frac{[S]}{(K_m + [S])}$  für die

Enzymkinetik lässt sich für die Michaelis - Menten - Konstante ein Wert von  $6.13 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  ermitteln. Dieser relativ niedrige Wert lässt auf eine gute Affinität zu und Bindung von BNP schließen.



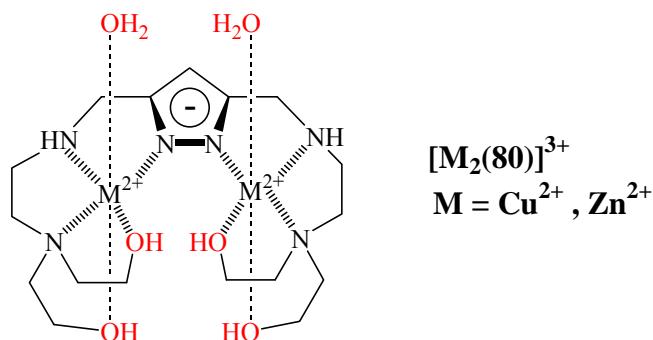
**Abb. 2-46:** Experimentell erhaltenes Extinktions - Zeit - Diagramm (oben) und resultierende Auswertung nach der Methode der Anfangsgeschwindigkeiten (unten) bei Variation der  $[\text{Cu}_2(\mathbf{68})\text{H}_1]^{2+}$ -Komplex - Konzentration [pH = 8.73, T = 308 K,  $c(\text{BNP}) = 1.0 \cdot 10^{-2} \text{ M}$ ].



**Abb. 2-47:** Experimentell erhaltenes Extinktions - Zeit - Diagramm (oben) und resultierende Auswertung nach der Methode der Anfangsgeschwindigkeiten (unten) bei Variation der BNP - Konzentration [pH = 8.66 - 8.85, T = 308 K,  $c([\text{Cu}_2(\mathbf{68})\text{H}_1]^{2+}) = 2.3 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ ].

### 2.3.4 Hydrolyse von BNP in Anwesenheit der $[\text{Cu}_2(\mathbf{80})\text{H}_1]^{2+}$ -, $[\text{Zn}_2(\mathbf{80})\text{H}_1]^{2+}$ - oder $[\text{Zn}_2(\mathbf{80})\text{H}_2]^{1+}$ - Komplex - Spezies

In der Bestimmung der Hydrolysegeschwindigkeit von BNP in Anwesenheit eines dinuklearen Metallkomplexes des Liganden **80** wurde im Vergleich zur  $[\text{Cu}_2(\mathbf{68})\text{H}_1]^{2+}$  - Komplex - Spezies eine Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit bzw. auch die damit verbundene, höhere katalytische Aktivität dieser Komplexe erwartet. Die Hydroxyethylgruppen der dinuklearen Cu(II)-Komplexe mit **80** könnten hierbei die Hydrolyse von Phosphateestern auf ähnliche Weise beschleunigen wie der Benzyl - Alkohol - Seitenarm im mononuklearen Zn(II)-Komplex **11** (Kap. 1, **Abb. 1-5**)<sup>[29]</sup> oder die Aminosäure Ser 102 in der Alkalischen Phosphatase. Wie im Unterkapitel 2.2.2.3. diskutiert wurde, kann dabei für die untersuchten, dinuklearen Komplex - Spezies  $[\text{Cu}_2(\mathbf{80})\text{H}_1]^{2+}$ ,  $[\text{Zn}_2(\mathbf{80})\text{H}_1]^{2+}$  und  $[\text{Zn}_2(\mathbf{80})\text{H}_2]^{1+}$  keine genaue Struktur vorhergesagt werden (**Abb. 2-39**). So bleibt fraglich, ob überhaupt in den genannten Komplexen eine oder mehrere Hydroxyethylgruppen deprotoniert an der Koordination der beiden Metallionen beteiligt sind oder die betreffenden Protonen eher von koordinierten Wasser - Molekülen stammen. Im letzteren Falle gäbe es in den dinuklearen Komplexen keine Alkoholat - Gruppen, die als Nukleophil das Substrat angreifen und so die Katalyse beschleunigen könnten. Die unten dargestellte Abbildung zeigt die chemische Struktur der  $[\text{M}_2(\mathbf{80})]^{3+}$  - Komplex - Spezies, aus der durch Deprotonierung(en) die in diesem Unterkapitel untersuchten Komplex - Spezies entstehen. Dabei sind jene Gruppen oder Moleküle rot markiert, von denen die Protonen zur Bildung dieser Spezies stammen könnten. Aus den jeweiligen Partikelverteilungen ist wieder das prozentuale Vorkommen der betreffenden Spezies bei einem bestimmten pH-Wert zu entnehmen (**Abb. 5-22, 5-23**). Von den in Lösung möglichen Komplexen liegt bei einem pH-Wert von 8.5 nahezu ausschliesslich die  $[\text{Cu}_2(\mathbf{80})\text{H}_1]^{2+}$  - Komplex - Spezies vor, was einem Anteil an der in der Titration gewählten Ligandkonzentration von 85 % entspricht. Der analoge Zn(II)-Komplex bildet sich zwar schon beim pH von 7.6 maximal aus, doch das nur zu 43 %. Auch die  $[\text{Zn}_2(\mathbf{80})\text{H}_2]^{1+}$  - Komplex - Spezies tritt beim pH-Wert von 8.5 lediglich zu 51 % in Erscheinung.



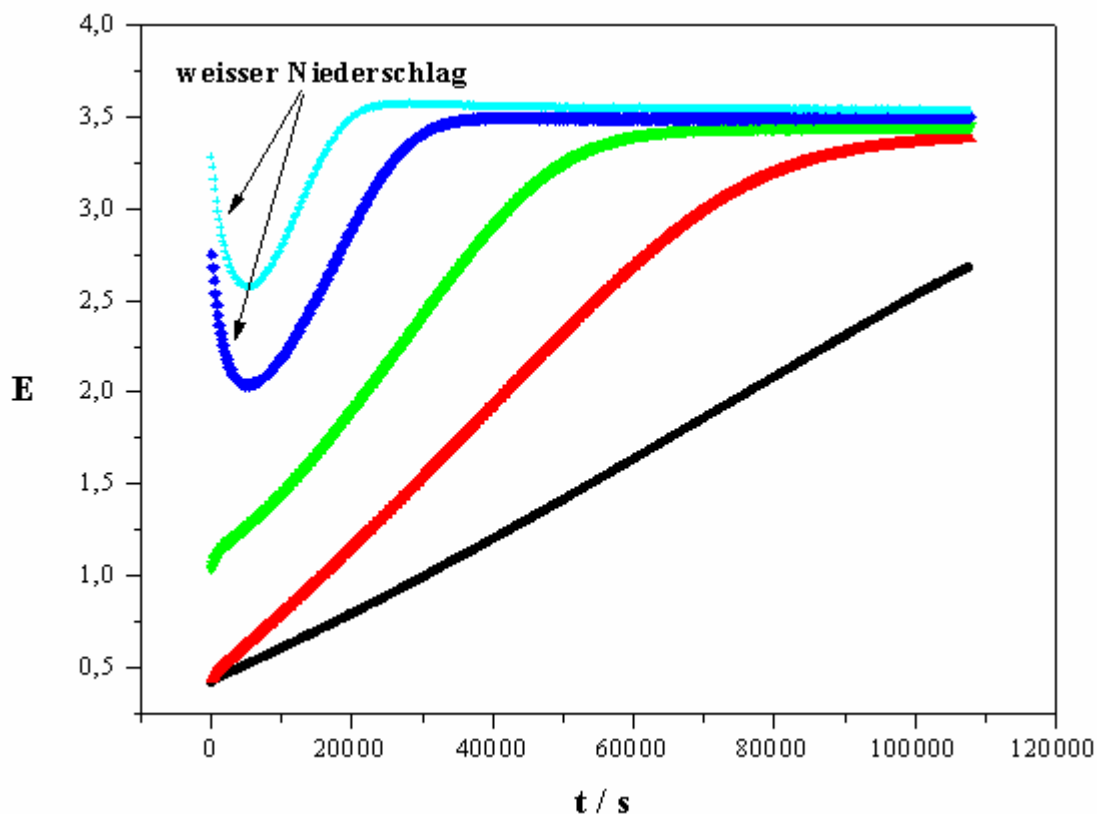
#### 2.3.4.1 Variation der $[\text{Cu}_2(\mathbf{80})\text{H}_1]^{2+}$ - bzw. $[\text{Zn}_2(\mathbf{80})\text{H}_1]^{2+}$ - Komplex - Konzentration

In beiden Messreihen ergeben sich experimentelle Schwierigkeiten bei der Aufnahme der betreffenden Extinktions - Zeit - Diagramme. Wie in **Abb. 2-48** explizit für den  $[\text{Zn}_2(\mathbf{80})\text{H}_1]^{2+}$  - Komplex dargestellt, ist in diesem Fall für die beiden höchsten Komplex - Konzentrationen bei Zugabe des Substrates sofort die Bildung eines weissen Niederschlages zu beobachten, der sich im Verlaufe der Messung allerdings wieder auflöst. Für die Auswertung dieser Kurven wurden deshalb lediglich die in der Mitte befindlichen, linear monoton steigenden Bereiche herangezogen. Dennoch lässt sich für den  $[\text{Zn}_2(\mathbf{80})\text{H}_1]^{2+}$  - Komplex, wie für  $[\text{Cu}_2(\mathbf{80})\text{H}_1]^{2+}$ , kein linearer Zusammenhang



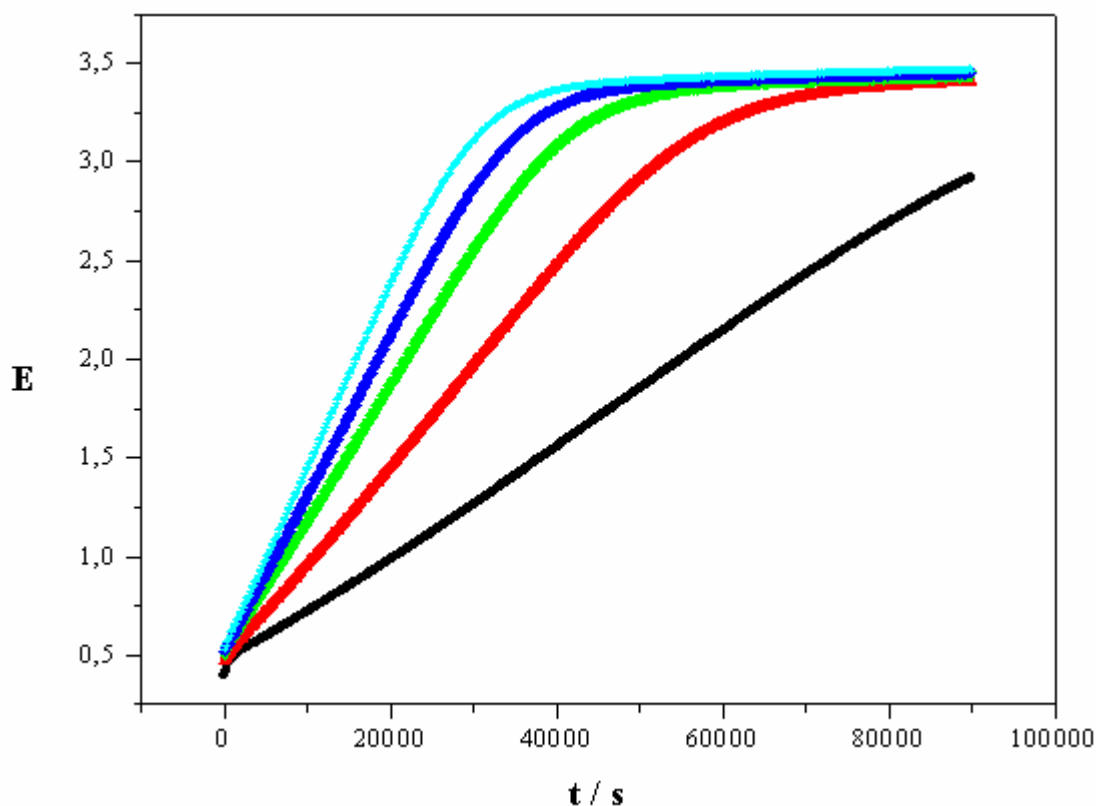
zwischen der Komplex - Konzentration und der Hydrolysegeschwindigkeit gemäss einer Michaelis - Menten - Kinetik verifizieren. Die sture Auswertung mittels der Methode der linearen Regression nach Auftragen der jeweiligen Anfangsgeschwindigkeiten gegen die Komplex - Konzentrationen und eventuelle Verwerfung einzelner Messpunkte liefert für die Anpassung  $R^2$  - Werte von 0.969 bzw. 0.948, wodurch ein linearer Zusammenhang als nicht gesichert angesehen werden muss. Die aus dieser Steigung erhaltenen Geschwindigkeitskonstanten lassen sich allerdings als Abschätzung für die Grössenordnung ansehen, in der die Hydrolyse von BNP erfolgt. So ergibt sich für den  $[\text{Zn}_2(\mathbf{80})\text{H}_1]^{2+}$  - Komplex ein geschätzter  $k_{+2}$  - Wert von  $2.7 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ , der nur geringfügig höher ist als derjenige des  $[\text{Cu}_2(\mathbf{68})\text{H}_1]^{2+}$  - Komplexes. Im Vergleich dazu ist der  $[\text{Cu}_2(\mathbf{80})\text{H}_1]^{2+}$  - Komplex mit einem geschätzten  $k_{+2}$  - Wert im Bereich von  $9.3 \cdot 10^{-8} \text{ s}^{-1}$  ungefähr 30 mal weniger katalytisch aktiv - wenn hier überhaupt noch von einer Aktivität gesprochen werden kann.

Aufgrund der Probleme, die bei der Messung dieser beiden Komplexe auftraten und der relativ niedrigen  $k_{+2}$  - Werte wurde auf die weitere Untersuchung des Reaktionsmechanismus bzw. den möglichen Einfluss der BNP - Konzentration auf die Reaktionsgeschwindigkeit verzichtet.



**Abb. 2-48:** Experimentell erhaltenes Extinktions - Zeit - Diagramm bei Variation der  $[\text{Zn}_2(\mathbf{80})\text{H}_1]^{2+}$  - Komplex - Konzentration [pH = 7.60, T = 308 K,  $c(\text{BNP}) = 1.0 \cdot 10^{-2} \text{ M}$ ]. Bei höheren Komplex - Konzentrationen ist die Fällung eines weissen Niederschlages zu beobachten, der sich im Verlaufe der Messung wieder auflöst.

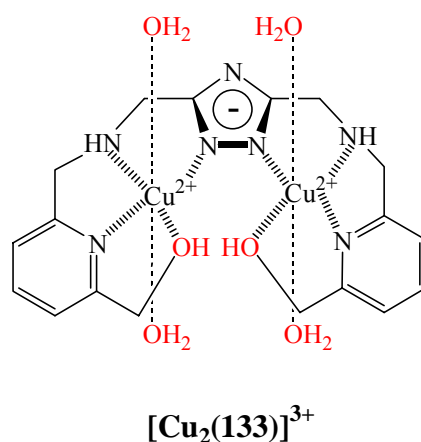
### 2.3.4.2 Variation der $[\text{Zn}_2(\mathbf{80})\text{H}_2]^{1+}$ - Komplex - Konzentration



**Abb. 2-49:** Experimentell erhaltenes Extinktions - Zeit - Diagramm bei Variation der  $[\text{Zn}_2(\mathbf{80})\text{H}_2]^{1+}$  - Komplex - Konzentration [pH = 8.50, T = 308 K,  $c(\text{BNP}) = 1.0 \cdot 10^{-2}$  M].

Wie **Abb. 2-49** leicht zu entnehmen ist, gibt es bei der Untersuchung auf eine mögliche, katalytische AP - Aktivität des  $[\text{Zn}_2(\mathbf{80})\text{H}_2]^{1+}$  - Komplexes, der bei einem pH-Wert von 8.5 in Lösung am häufigsten vorkommt, keine experimentellen Schwierigkeiten bei der Aufnahme des Extinktions - Zeit - Diagrammes. Die hierauf folgende Auswertung nach der *Initial Rate* - Methode zeigt jedoch, dass ein linearer Zusammenhang zwischen den Anfangsgeschwindigkeiten und den Komplex - Konzentrationen nicht besteht. Die erhaltenen Messpunkte können vielmehr durch die mathematische Funktion einer Hyperbel angepasst werden, wie sie in der Michaelis - Menten - Kinetik nur für die Substratabhängigkeit besteht. Da die Grössenordnung der Reaktionsbeschleunigung auch hier nur im Bereich von  $2.3 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1}$  liegt, wurde auf die weitere Untersuchung des Reaktionsmechanismus bzw. der Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der BNP - Konzentration ebenfalls verzichtet und stattdessen der Ligand **133** synthetisiert und in Anwesenheit von Metallionen titriert.

### 2.3.5 Hydrolyse von BNP in Anwesenheit der $[\text{Cu}_2(\mathbf{133})\text{H}_2]^{1+}$ - Komplex - Spezies

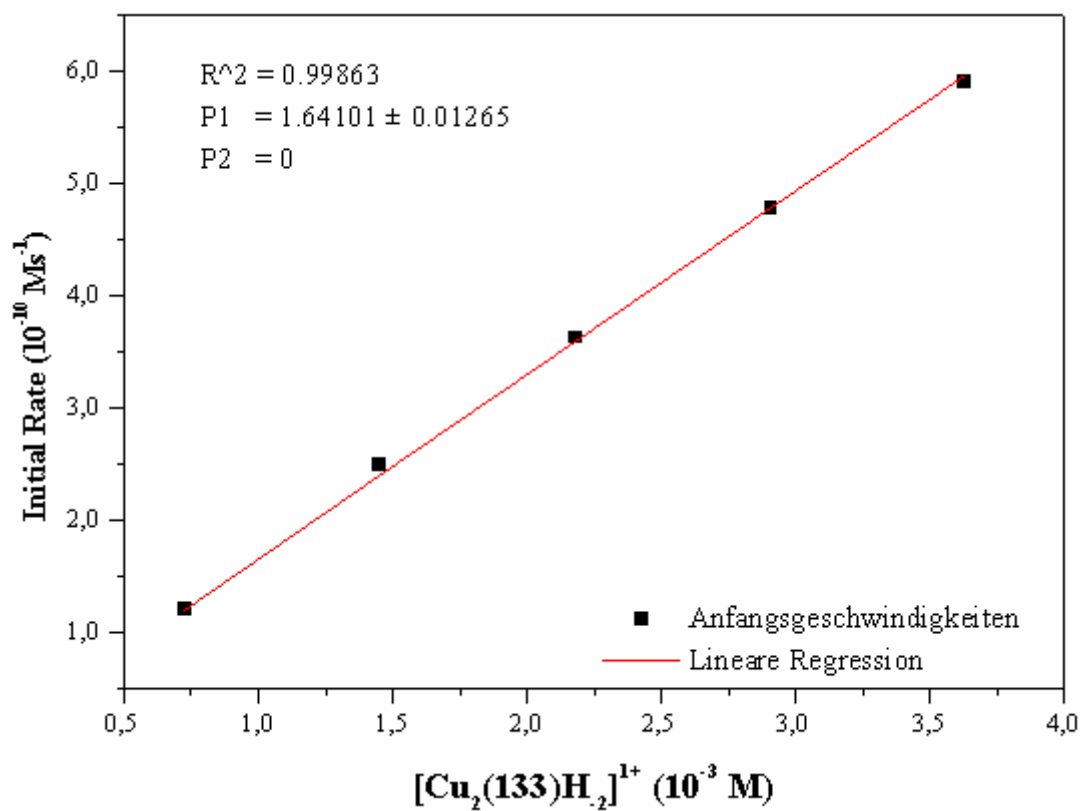
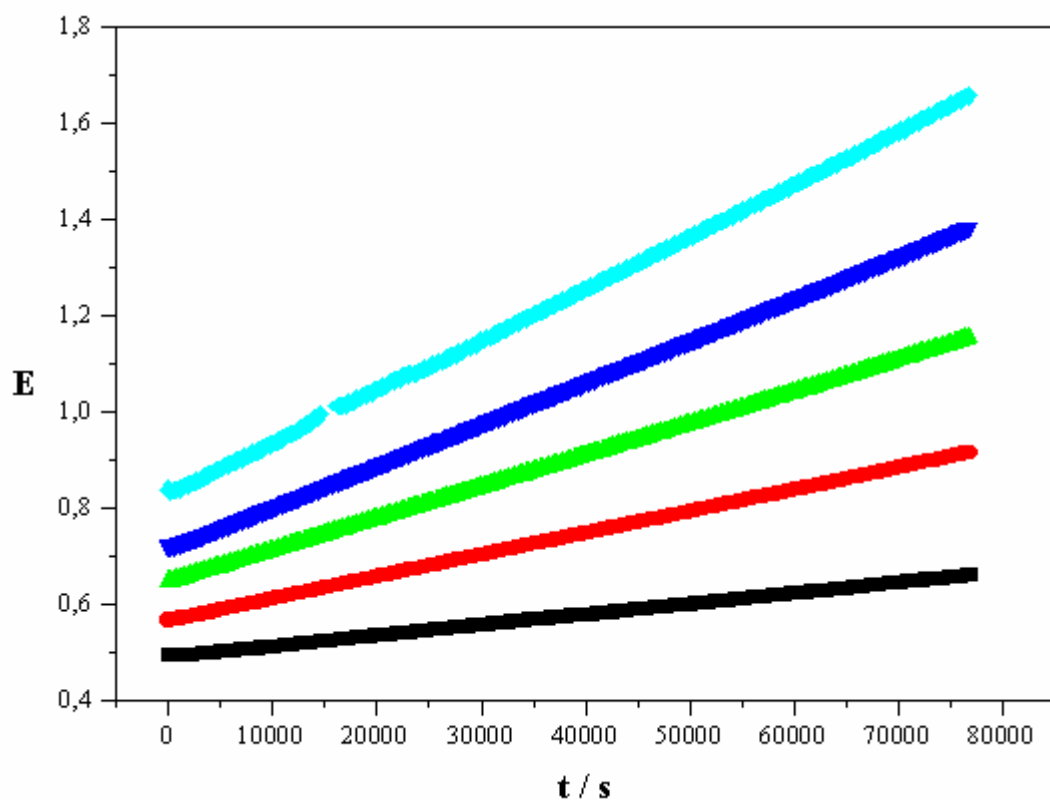


Wie im Unterkapitel 2.2.2.5. beschrieben, bildet der Ligand **133** zwar mit Cu(II)-Ionen die stabilsten Komplexe aller in der vorliegenden Arbeit untersuchten Liganden, doch ist eine Titration in Anwesenheit von Zn(II)-Ionen nicht möglich, da die resultierenden Komplexe in Lösung zu instabil sind. Somit wurde lediglich die dinukleare  $[\text{Cu}_2(\mathbf{133})\text{H}_2]^{1+}$  - Komplex - Spezies auf eine mögliche katalytische Aktivität in der Hydrolyse von BNP getestet. Sie liegt bei einem pH-Wert von 9.0 in Lösung zu 76 % bezogen auf die gesamte Ligandkonzentration vor. Wie ferner in besagtem Unterkapitel diskutiert wurde, bleibt die chemische Struktur der  $[\text{Cu}_2(\mathbf{133})\text{H}_2]^{1+}$  - Komplex - Spezies ungeklärt. Sie entsteht durch zweifache Deprotonierung der oben angegebenen Struktur der  $[\text{Cu}_2(\mathbf{133})]^{3+}$  - Spezies, wobei nur eine von vielen denkbaren Strukturen darstellt ist. Zudem wird bewusst offen gelassen, welche der rot markierten Gruppen bzw. Moleküle deprotoniert an das Metallion koordinieren.

#### 2.3.5.1 Variation der $[\text{Cu}_2(\mathbf{133})\text{H}_2]^{1+}$ - Komplex - Konzentration

Bei Variation der  $[\text{Cu}_2(\mathbf{133})\text{H}_2]^{1+}$  - Komplex - Konzentration in Anwesenheit eines Überschusses an BNP wird ein Extinktions - Zeit - Diagramm erhalten, das nach entsprechender Auswertung mittels der *Initial Rate* - Methode den linearen Zusammenhang zwischen der Komplex - Konzentration und den Anfangsgeschwindigkeiten der Hydrolysenreaktion bestätigt (**Abb. 2-50**,  $R^2 = 0.9986$ ). Aus der Steigung der resultierenden Regressionsgerade ergibt sich allerdings für  $k_{+2}$  lediglich ein Wert von  $1.64 \cdot 10^{-7} \text{ s}^{-1}$ , so dass dieser Komplex ungefähr viermal weniger katalytisch aktiv ist als der im Unterkapitel 2.3.3. beschriebene  $[\text{Cu}_2(\mathbf{68})\text{H}_1]^{2+}$  - Komplex.

Aufgrund des enttäuschend niedrigen  $k_{+2}$  - Wertes wurde auch hier auf die weitere Untersuchung der Abhängigkeit von der BNP - Konzentration bei konstanter Komplex - Konzentration zur Bestätigung einer möglichen Michaelis - Menten - Kinetik und einem in **Abb. 1-7** vergleichbaren Reaktionsmechanismus verzichtet.



**Abb. 2-50:** Experimentell erhaltenes Extinktions - Zeit - Diagramm (oben) und resultierende Auswertung nach der Methode der Anfangsgeschwindigkeiten (unten) bei Variation der  $[Cu_2(133)H_2]^{1+}$  - Komplex - Konzentration [ $pH = 9.02$ ,  $T = 308 \text{ K}$ ,  $c(\text{BNP}) = 1.0 \cdot 10^{-2} \text{ M}$ ].

### 2.3.6 Zusammenfassung und Diskussion der beobachteten, katalytischen Aktivitäten

**Tab. 2-25** fasst die in der vorliegenden Arbeit beobachteten, katalytischen Aktivitäten der einzelnen Komplex - Spezies zusammen. Da in einigen Fällen ein linearer Zusammenhang zwischen den Anfangsgeschwindigkeiten und den Komplex - Konzentrationen gemäss der Michaelis - Menten Kinetik nicht besteht, sind lediglich Grössenordnungen angegeben, in denen sich die Beschleunigung der Hydrolyse von BNP abspielen dürfte.

Komplex - Spezies	Grössenordnung von $k_{+2}$ ( $s^{-1}$ )	$K_m$ (M)
$[\text{Cu}_2(\mathbf{68})\text{H}_1]^{2+}$	$7 \cdot 10^{-7}$	$6.13 \cdot 10^{-3}$
$[\text{Cu}_2(\mathbf{80})\text{H}_1]^{2+}$	$9 \cdot 10^{-8}$	/
$[\text{Cu}_2(\mathbf{133})\text{H}_2]^{1+}$	$2 \cdot 10^{-7}$	/
$[\text{Zn}_2(\mathbf{80})\text{H}_1]^{2+}$	$3 \cdot 10^{-6}$	/
$[\text{Zn}_2(\mathbf{80})\text{H}_2]^{1+}$	$2 \cdot 10^{-6}$	/

**Tab. 2-25:** Zusammenfassung der in der vorliegenden Arbeit ermittelten, katalytischen Aktivitäten der dinuklearen Komplex - Spezies. Bis auf die Komplexe  $[\text{Cu}_2(\mathbf{68})\text{H}_1]^{2+}$  und  $[\text{Cu}_2(\mathbf{133})\text{H}_2]^{1+}$  handelt es sich um Schätzwerte.

Von den untersuchten Komplexen kann die  $[\text{Cu}_2(\mathbf{68})\text{H}_1]^{2+}$  - Spezies durchaus als Modellverbindung für die Alkalische Phosphatase angesehen werden, obgleich es die Hydrolyse von BNP um einige Zehnerpotenzen weniger beschleunigt. Die resultierende Michaelis - Menten - Konstante von  $6.13 \cdot 10^{-3}$  M nimmt einen geringeren Wert an als für den von *Vichard et al.* [31-33] ausführlich untersuchten Modellkomplex **12** (**Tab. 2-26**, **Abb. 1-6**, **1-7**). Diese höhere Bindungsaffinität zum Substrat hat offensichtlich eine langsamere Umsetzung zum Produkt zur Folge, so dass der Komplex **12** die Hydrolyse von BNP ungefähr 3 bis 4 mal schneller katalysiert. Dennoch kann für den Komplex  $[\text{Cu}_2(\mathbf{68})\text{H}_1]^{2+}$  der gleiche Katalysemechanismus wie in **Abb. 1-7** für den dinuklearen Zn(II)-Komplex **12** vorgeschlagen werden. Der dem Komplex **12** analoge, dinukleare Cu(II)-Komplex ist sogar inaktiv, während im Falle von Ni(II) eine Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit um zwei Zehnerpotenzen beobachtet werden kann (**Tab. 2-26**) [31, 32].

Komplex	Substrat	$k_{+2}$ ( $s^{-1}$ )	$K_m$ (M)
$[\text{Cu}_2\text{LH}_2]^{2+}$	BNP	inaktiv	inaktiv
<b>12</b> $[\text{Zn}_2\text{LH}_2]^{2+}$	BNP	$2.24(3) \cdot 10^{-6}$	$1.20(9) \cdot 10^{-2}$
$[\text{Ni}_2\text{LH}_2]^{2+}$	BNP	$1.49(5) \cdot 10^{-4}$	$1.48(2) \cdot 10^{-2}$

**Tab. 2-26:**  $k_{+2}$  - und  $K_m$  - Werte des Modellkomplexes **12** und seiner analogen, dinuklearen Cu(II) - und Ni(II)-Komplexe bei der katalysierten Hydrolyse von BNP [31, 32].

Von den zusätzlichen Hydroxyethyl - bzw. Hydroxymethylgruppen in den Komplexen der Liganden **80** und **133** wurde - wie bereits erwähnt - die Erhöhung der katalytischen Aktivität ähnlich der Aminosäure Ser 102 in der Alkalischen Phosphatase erhofft und erwartet. Warum diese

in beiden Fällen nur zu einem geringen Teil bis überhaupt nicht beobachtet werden kann, bleibt spekulativ.

So ist durchaus denkbar, dass in den dinuklearen Cu(II)- und Zn(II)-Komplexen des Liganden **80** beide Metallionen durch die vielen Hydroxyethylgruppen räumlich gut abgeschirmt sind, so dass das Substrat nur sehr schlecht an eines der beiden Metallionen koordinieren kann. Dies ist allerdings Voraussetzung für einen kooperativen Katalysemechanismus. Die Tatsache, dass die dinuklearen Zn(II)-Komplexe des Liganden **80** in Lösung stabil sind, weist zumindest auf eine Beteiligung der Hydroxyethylgruppen an der Koordination der Metallionen hin. Die höhere katalytische Aktivität der dinuklearen Zn(II)-Komplexe im Vergleich zum Cu(II)-Komplex könnte auf unterschiedliche Geometrien der Metallzentren zurückzuführen sein. Bei einem trigonal-bipyramidalen Zn(II)-Ion fällt die Abschirmung durch die Hydroxyethylgruppen eventuell geringer aus als bei einem quadratisch-planaren / oktaedrischen Cu(II)-Ion.

Beim Liganden **133**, dessen dinuklearen Zn(II)-Komplexe in Lösung nicht stabil genug sind, könnte der Grund für die niedrige katalytische Aktivität der  $[\text{Cu}_2(\mathbf{133})\text{H}_2]^{1+}$  - Spezies in der chemischen Struktur des Komplexes liegen. Wie bereits erwähnt, ist in triazol - haltigen Komplexen auch die Verbrückung zweier Metallionen über die *N2* - und *N4* - Stickstoffe möglich, so dass ein wesentlich grösserer Abstand zwischen den beiden Cu(II)-Zentren bestehen würde, was eine Kooperativität in der Katalyse von Reaktionen erschwert oder gar unmöglich werden lässt.

Für alle hier untersuchten Komplex - Spezies ist eine Erhöhung der Hydrolysegeschwindigkeit von BNP im Vergleich zur Abwesenheit dieser Verbindungen beobachtet worden. Das zeigt, dass derartige, dinukleare Komplexe sich sehr wohl als Katalysatoren von Reaktionen eignen, auch wenn in den hier gezeigten Beispielen die katalytische Aktivität nicht sehr hoch ist. Es ist allerdings durchaus denkbar, dass diese Komplex - Spezies andere Reaktionen in einem viel höheren Masse zu katalysieren vermögen und sich als Modellverbindungen für entsprechende Metalloenzyme erweisen.

## 2.4 Synthese der Pt(II) - Komplexe

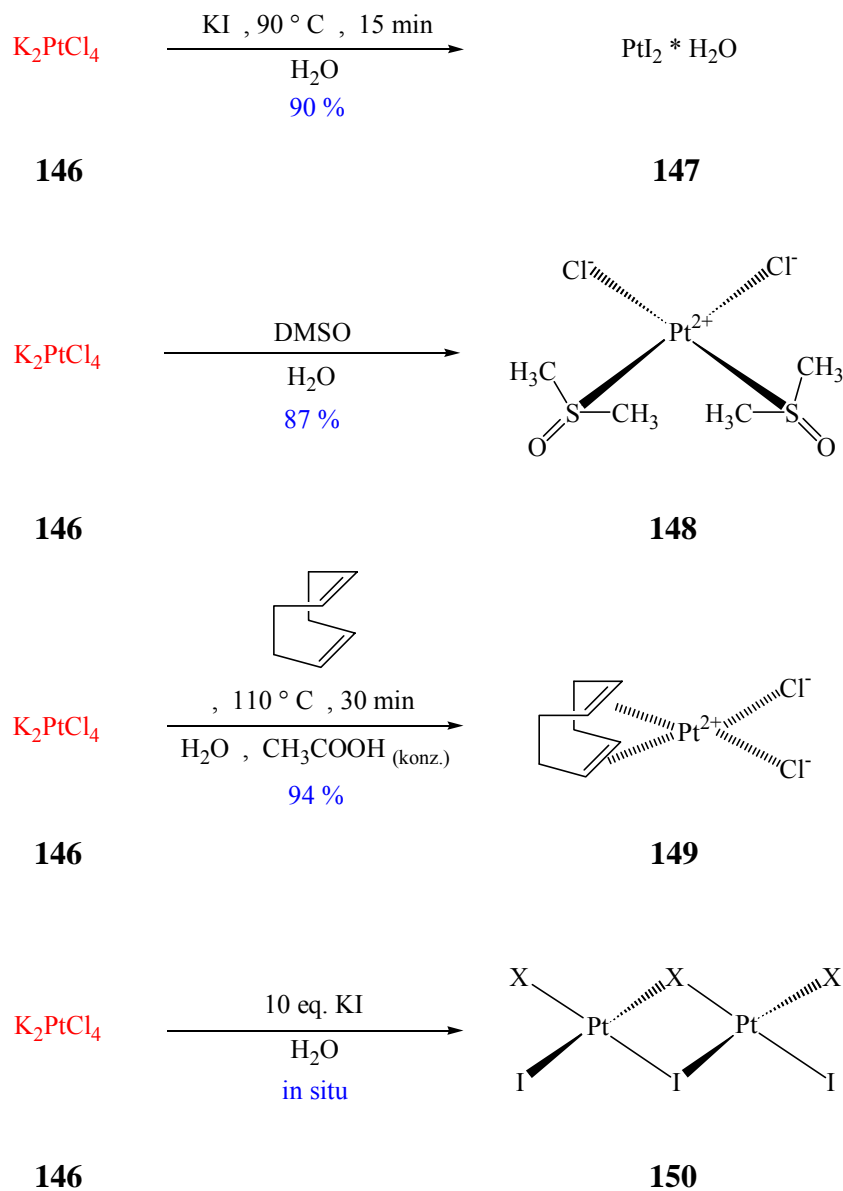
### 2.4.1 Substitution von drei Liganden am quadratisch - planaren Pt(II) - Zentrum

Für die im Unterkapitel 1.5. in **Abb. 1-31** dargestellte Zielstruktur der dinuklearen Pt(II)-Komplexe mit den Liganden **67 - 76** ist ein Austausch von mindestens drei Liganden pro Metallzentrum nötig. Da die Substitutionsgeschwindigkeit in quadratisch-planaren Komplexen beim Ersatz eines Pt(II)-Zentrums durch Pd(II) bzw. Ni(II) um den Faktor  $10^5 - 10^6$  bzw.  $10^7 - 10^8$  zunimmt, wird im Zusammenhang mit Pt(II) auch von einer *inerten* Koordinationssphäre gesprochen <sup>[125]</sup>. Entsprechende Pt(II)-Komplexe sind zwar im Vergleich zu den analogen Ni(II)-Verbindungen thermodynamisch stabiler <sup>[125]</sup>, doch erfolgt der Austausch eines Liganden am Pt(II)-Zentrum zu langsam als dass Stabilitätskonstanten mittels potentiometrischer Titrations bestimmbar wären. Das Gleichgewicht zwischen verschiedenen Komplex - Spezies würde sich zu langsam einstellen. Für die Synthese von Pt(II)-Komplexen bedeutet das wiederum vergleichsweise lange Reaktionszeiten und bei einem Austausch von mehreren Liganden an einem Metallzentrum den Einsatz von reaktiveren bzw. aktivierten Pt(II)-Verbindungen. Für die Aktivierung ist nicht nur der Einfluss der ein- und austretenden Gruppen sondern auch der der nicht reagierenden Gruppen mitentscheidend und deshalb eingehend untersucht worden <sup>[8, 125]</sup>. Der sog. *trans - Effekt* wird insbesondere bei einem Austausch von zwei Liganden am Metallzentrum ausgenutzt, wodurch sogar je nach Wahl der platinhaltigen Ausgangsverbindung die Stereochemie am Metallzentrum festgelegt werden kann. Methoden für die Substitution von drei oder vier Liganden am Pt(II)-Zentrum sind in der Literatur nur wenige beschrieben. Sie werden im nun folgenden kurz anhand von konkreten Synthesebeispielen vorgestellt (**Abb. 2-52**). Die für diese Methoden benötigten Pt(II)-Ausgangsverbindungen sind allesamt in einer einstufigen Synthese aus  $K_2PtCl_4$  (**146**) in sehr guten Ausbeuten verfügbar (**Abb. 2-51**).

*Watt et al.* beschrieb 1968 erstmals ausführlich die Synthese und Charakterisierung eines Pt(II)-Komplexes mit dem dreizähligen Liganden Diethylentriamin (**151**) <sup>[144]</sup>. Als aktivierte Pt(II)-Verbindung dient dabei das in Wasser unlösliche Platin(II)iodid (**147**), so dass die Reaktion heterogen durchgeführt werden muss. Nach Extraktion des in Wasser löslichen Pt(II)-Komplexes **152** kann in einem zweiten Schritt das koordinativ gebundene Iodid zunächst mittels Silbernitrat gegen Nitrat und schliesslich dieses mittels HCl gegen Chlorid zum gewünschten Komplex **153** ausgetauscht werden (**Abb. 2-52**). Der grosse Nachteil dieser Synthesemethode zur Koordination eines dreizähligen Liganden an ein Pt(II)-Zentrum besteht sicherlich neben den relativ hohen Temperaturen im Wesentlichen in der heterogenen Reaktionsführung, die offensichtlich nur dann zu einem Pt(II)-Komplex führt, wenn dieser auch in Wasser löslich ist und somit das Gleichgewicht auf die Seite des Produktes verschoben wird.

In einer neueren Publikation von *Annibale et al.* erfolgt die Synthese des Komplexes **153** mit einer anderen, aktivierten Pt(II)-Verbindung <sup>[145]</sup>. Da der Komplex  $[Pt(DMSO)_2Cl_2]$  (**148**) in Methanol nicht löslich ist, kann die Reaktion mit Diethylentriamin (**151**) auch hier nur heterogen durchgeführt werden. Mechanistische Untersuchungen ergaben, dass zunächst die beiden *cis* - ständigen Chlorid - Ionen ausgetauscht werden, da aufgrund der Weichheit des koordinierten Schwefels in DMSO dieses einen höheren *trans - Effekt* als Chlorid aufweist. Im Verlaufe der Reaktion wird schliesslich das DMSO gegen andere Liganden oder das Chlorid zum entsprechenden Produkt substituiert <sup>[145]</sup>. Mit dieser Methode ist auch die Koordination des dreizähligen 2,2':6',2''-Terpyridins (**154**) an ein Pt(II)-Zentrum möglich, wobei in der dazugehörigen Reaktion die Entstehung eines Produktgemisches aus  $[Pt(terpy)Cl]Cl$  (**155**) und  $[Pt(terpy)Cl][Pt(DMSO)Cl_3]$  nicht verhindert

werden kann <sup>[145]</sup>. So existiert in Lösung neben dem Chlorid - auch das  $[\text{Pt}(\text{DMSO})\text{Cl}_3]^-$  - Anion, das seinerseits unlösliche Komplexe bildet und die Reaktion erheblich stören kann. Das geht eventuell soweit, dass eine Reinigung und Isolierung des gewünschten Pt(II)-Komplexes nicht mehr möglich wird.

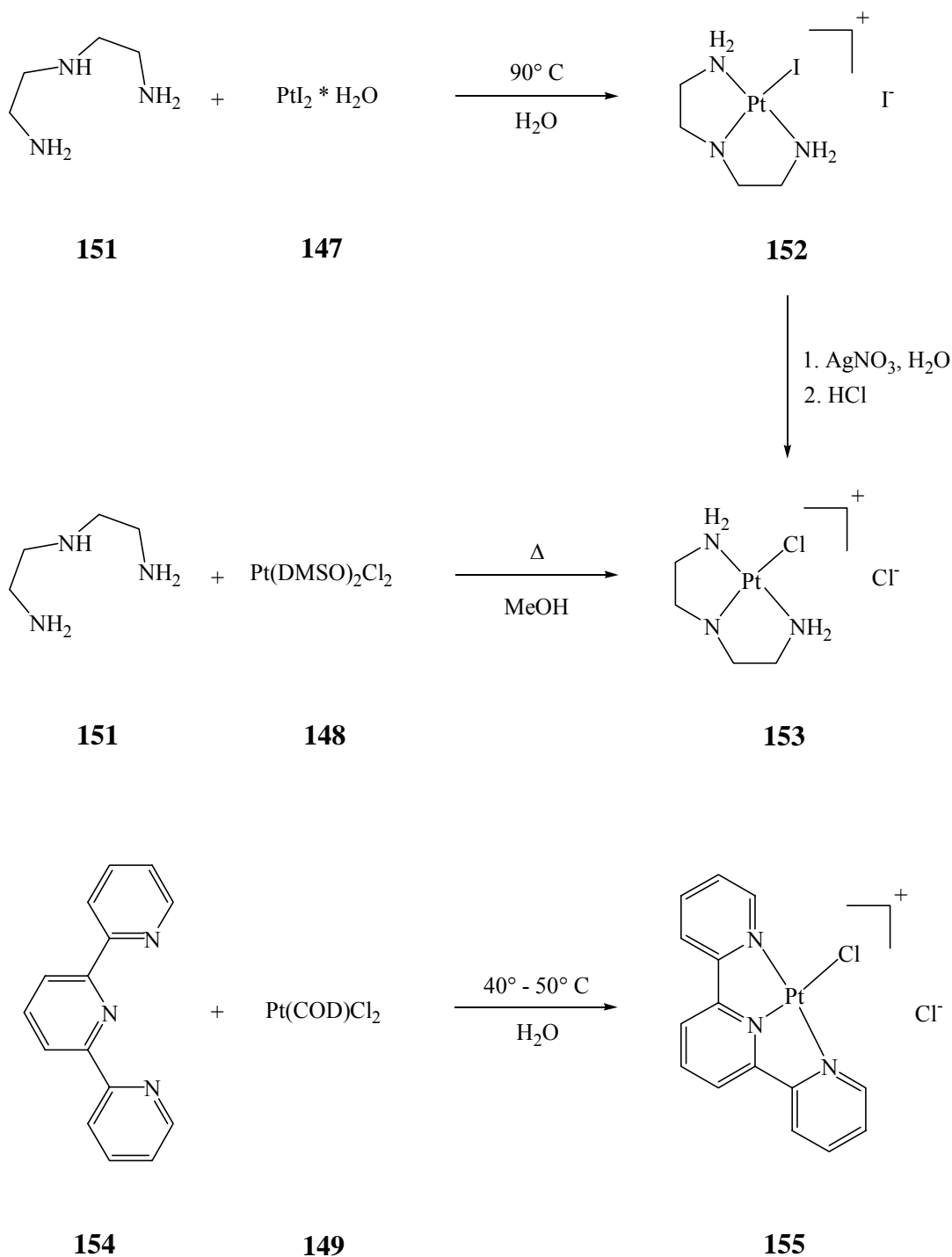


**Abb. 2-51:** Synthese aktivierter Pt(II)-Verbindungen für die Substitution von drei Liganden an einem Pt(II)-Zentrum <sup>[144, 146-148]</sup>.

Der Terpyridin - Pt(II)-Komplex **155** kann allerdings auch mit einer anderen Methode hergestellt werden (**Abb. 2-52**). Dieses ebenfalls von *Annibale et al.* entwickelte Verfahren benutzt als reaktive Pt(II)-Verbindung den Cyclooctadienyl - Komplex  $[\text{Pt}(\text{COD})\text{Cl}_2]$  (**149**), mit dem die Reaktion relativ rasch abläuft <sup>[145]</sup>. Als Grund hierfür wird der hohe *trans* - labilisierende Effekt und die eigene Labilität des Cyclooctadienyls angesehen, sobald dieses nur einfach an das Pt(II)-Zentrum koordiniert ist. Einschränkend muss auch hier wieder erwähnt werden, dass die Reaktion nur heterogen durchgeführt werden kann, da sie lediglich in Wasser oder Wasser - ähnlichen



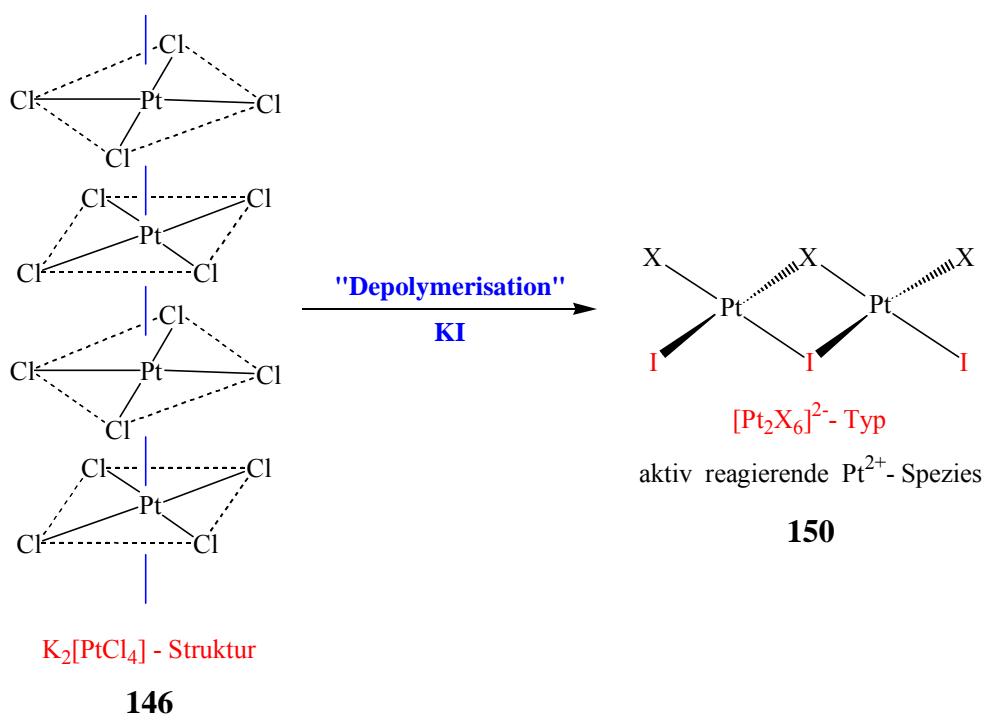
Lösungsmitteln wie Methanol aber nicht in apolaren Lösungsmitteln wie  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  abläuft, in dem **149** löslich wäre <sup>[145]</sup>.



**Abb. 2-52:** Synthesebeispiele für in der Literatur bekannte Methoden des Austausches von drei Liganden an einem Pt(II)-Zentrum <sup>[144, 145, 149]</sup>.

Die wohl am häufigsten in der Literatur verwendete Methode zur Koordination eines dreizähligen Liganden an ein Pt(II)-Zentrum geht direkt von  $\text{K}_2\text{PtCl}_4$  (**146**) aus. Durch Zugabe von Kaliumiodid im grossen Überschuss wird die  $\text{K}_2\text{PtCl}_4$  - Struktur aufgebrochen und es entstehen sehr reaktive

„Halogenokomplexe“ (**150**) des Typs  $[\text{Pt}_2\text{X}_6]^{2-}$  mit  $\text{X} = \text{Cl}^-$  oder  $\text{I}^-$  (**Abb. 2-53**), die nur mit grossen Gegenionen wie  $\text{NR}_4^+$  stabil sind <sup>[125]</sup>.



**Abb. 2-53:** „Depolymerisation“ der  $\text{K}_2\text{PtCl}_4$  - Struktur mit  $\text{KI}$  zu „Halogenokomplexen“ des Typs  $[\text{Pt}_2\text{X}_6]^{2-}$ . In der  $\text{K}_2\text{PtCl}_4$  - Struktur sind die quadratisch-planaren Baueinheiten der  $\text{Pt}(\text{II})$ -Komplexe vielfach übereinander geschichtet, so dass die  $\text{Pt}$  - Atome in einer Reihe liegen. Der einfacheren Anschauung wegen sind die  $\text{K}^+$  - Kationen nicht dargestellt. Sie verknüpfen im Kristall die einzelnen  $[\text{PtCl}_4]^{2-}$  - Stapel über ionische Bindungen miteinander ( $\text{Pt} - \text{Pt}$  Abstand  $3.48 \text{ \AA}$ ) <sup>[125]</sup>.

Der grosse Vorteil dieser Methode liegt sicherlich in der homogenen Reaktionsführung, wobei häufig der resultierende, Iodid - haltige  $\text{Pt}(\text{II})$ -Komplex nicht mehr in Wasser löslich ist und einfach aus der Reaktionslösung ausfällt. Durch Ersatz des Iodids gegen Chlorid konnte in einigen Fällen aber die Wasserlöslichkeit hergestellt werden <sup>[109, 148]</sup>. Hierzu wird das koordinativ gebundene Iodid zunächst mittels Silbernitrat gegen Nitrat und schliesslich dieses mittels  $\text{HCl}$  gegen Chlorid ausgetauscht. Auf diese Weise wurden zum Beispiel auch die in Kapitel 1.4 in **Abb. 1-26** dargestellten, dinuklearen  $\text{Pt}(\text{II})$ -Komplexe von *Palmer et al.* oder verschiedene Diethylentriamin - Derivat - Komplexe mit  $\text{Pt}(\text{II})$  synthetisiert <sup>[109, 148]</sup>.

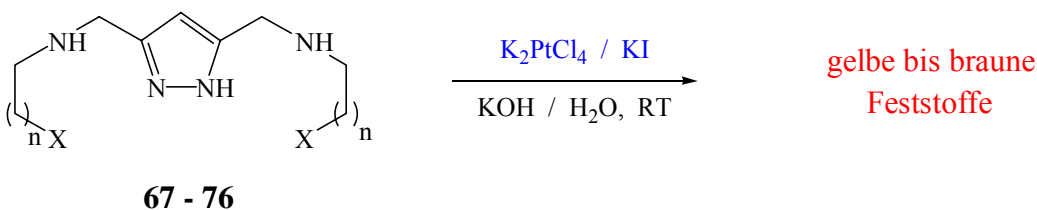
## 2.4.2 Synthese und Charakterisierung von dinuklearen $\text{Pt}(\text{II})$ - Komplexen mit den Pyrazol - Liganden **67 - 76**

Die im vorangegangenen Kapitel beschriebenen Methoden zur Einführung eines dreizähligen Liganden am quadratisch-planaren  $\text{Pt}(\text{II})$ -Zentrum wurden in der vorliegenden Arbeit auf die Pyrazol - Liganden **67 - 76** angewendet. Dabei zeigte sich, dass eine heterogene Reaktionsführung, wie sie in den Methoden von *Watt* und *Annibale et al.* vorkommt, mit den Liganden **67 - 76** offensichtlich ungeeignet ist und zu keinen dinuklearen  $\text{Pt}(\text{II})$ -Komplexen führt.

So ist in der Umsetzung des Platin(II)iodids (**147**) in einer mit KOH basisch gestellten Lösung des Liganden **69** nach längerem Rückflussieren der schwarzen Suspension zwar ein rot-brauner Feststoff erhalten worden, doch zeigte die ESI - Massenspektroskopie, dass es sich hauptsächlich dabei um den freien Liganden handelt. Andere Peaks, mit höheren Massenzahlen, enthielten keine für das Pt typischen Isotopenmuster, so dass davon ausgegangen werden muss, dass eine Reaktion nicht stattgefunden hat - zumal nur sehr wenig Substanz erhalten wurde.

Auch die anderen, heterogen geführten Reaktionen wurden mittels ESI - Massenspektroskopie verfolgt und kontrolliert, da Methoden wie z. B. die Dünnschichtchromatographie oder die UV - VIS - Spektroskopie hier ausfallen. Bei Verwendung des  $[\text{Pt}(\text{DMSO})_2\text{Cl}_2]$  - Komplexes (**148**) fällt in der Reaktion mit **69** in Ethanol nach längerem Erhitzen ein weisser Feststoff aus, der wasserlöslich ist und im ESI eine Masse von 691.3 aufweist. Diese, relativ niedrige Massenzahl gehört vermutlich einem Nebenprodukt, das ein Pt(II)-Ion mit **69** und zwei koordinativ gebundenen DMSO - Molekülen enthält. Die elementaranalytische Untersuchung konnte dies allerdings nicht bestätigen und die Verlängerung der Reaktionszeit brachte auch keine Veränderung des aufgenommenen Massenspektrums.

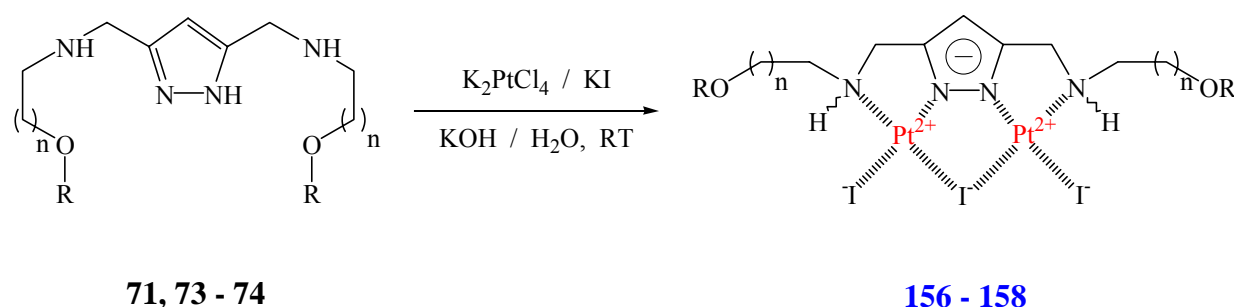
Mit  $[\text{Pt}(\text{COD})\text{Cl}_2]$  (**149**) als aktivierte Pt(II)-Verbindung wurden ebenfalls zahlreiche Experimente gemäss der Methode von *Annibale et al.* durchgeführt, wobei teilweise gelbe oder weisse Feststoffe isoliert werden konnten, deren Charakterisierungen, sofern sie überhaupt möglich sind, nicht auf einen dinuklearen Pt(II)-Komplex schliessen lassen. Kristallstrukturen dieser Verbindungen wurden nicht erhalten. So sind trotz Variation der Temperatur, der Reaktionszeit, der Liganden und des Mediums mit den im Vergleich zu **147** aktiveren Pt(II)-Verbindungen **148** und **149** ebenfalls keine dinuklearen Komplexe erhalten worden. Als Hauptgrund kann die heterogene Reaktionsführung genannt werden, da in homogen geführten Reaktionen der Liganden **67 - 76** mit  $\text{K}_2\text{PtCl}_4 / \text{KI}$  (**150**) in Wasser schon bei Raumtemperatur je nach Ligand gelbe bis braune Feststoffe aus der Lösung amorph ausfallen (**Abb. 2-54**).



**Abb. 2-54:** Mit der Methode von  $\text{K}_2\text{PtCl}_4 / \text{KI}$  (**150**) ist bei Zugabe einer basischen Lösung der Liganden **67 - 76** bereits bei Raumtemperatur die Fällung von amorphen Feststoffen zu beobachten, bei denen es sich eindeutig um Pt(II)-Komplexe handelt.

Neben der Synthese und Reinigung kann die Charakterisierung der erhaltenen Pt(II)-Komplexe ebenfalls erhebliche Probleme aufwerfen. So sind nicht selten auch in der Literatur bekannte bzw. publizierte Pt(II)-Komplexe ausschliesslich durch ihre Elementaranalyse charakterisiert worden, da die weiteren Eigenschaften besagter Komplexe, wie z. B. die Löslichkeit in bestimmten Lösungsmitteln, zusätzliche Analysen unmöglich machen. Von den gelben bis braunen Feststoffen, die aus den in **Abb. 2-54** dargestellten Reaktionen resultieren, ergeben sich lediglich für die Komplexe der Liganden mit O - endständigen Seitenketten elementare Zusammensetzungen der Form  $[\text{Pt}_2(\text{LH}_1)_3\text{I}_3]$ . Bei den übrigen Liganden mit N- und S - haltigen Seitenketten stimmen berechnete und experimentell erhaltene, prozentuale Anteile an C, H und N nicht mit einer

Summenformel überein, die sich aus zwei Platin, einem deprotonierten Liganden und drei Iod zusammensetzt.



71, 73 - 74

156 - 158

Ligand	Pt(II) - Komplexe	Ausbeute %
<b>71</b> R = H n = 1	<b>156</b> R = H n = 1	<b>89.0</b>
<b>73</b> R = CH <sub>3</sub> n = 1	<b>157</b> R = CH <sub>3</sub> n = 1	<b>99.7</b>
<b>74</b> R = CH <sub>3</sub> n = 2	<b>158</b> R = CH <sub>3</sub> n = 2	<b>84.5</b>

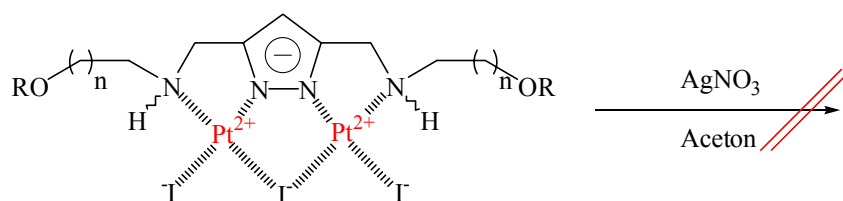
**Abb. 2-55:** Zusammenfassung der Ausbeuten der Pt(II)-Komplexe, die als Reinstoffe erhalten und vollständig charakterisiert werden können.

Vom Pt(II)-Komplex **157** können ferner Kristalle gezüchtet werden, die sich für eine Röntgenstrukturanalyse eignen. Hieraus ergab sich die in **Abb. 2-55** angegebene Komplexstruktur, die im nächsten Unterkapitel noch im Detail diskutiert werden wird. Aus dem Wissen über die genaue Struktur und Reinheit des Komplexes **157** ist eine Zuordnung der Signale im NMR - Spektrum zu den einzelnen Gruppen im Molekül möglich geworden. Wie in **Abb. 2-55** in der Komplexstruktur angedeutet ist, handelt es sich bei den koordinierenden Aminogruppen um chirale Zentren, so dass der Komplex **157** in Wahrheit aus zwei Diastereomeren besteht, was in NMR - Spektren zur Verdopplung eines jeden Signals führt. Die genaue Zuordnung der einzelnen Signale zum jeweiligen Diastereomer ist auch durch die Aufnahme von zweidimensionalen, <sup>13</sup>C,<sup>1</sup>H-korrelierten NMR - Spektren nicht möglich, wodurch allerdings die oben angegebene Struktur bestätigt werden konnte. Durch Aufnahme des <sup>195</sup>Pt - NMR - Spektrums von **157** kann die chemische Verschiebung für diese Ligandanordnung relativ zu einem externen Standard ermittelt werden, was zur Überprüfung der Reinheit von Komplexen verwendet werden kann. Der Vergleich der NMR - und IR - Spektren des Komplexes **157** mit **156** bzw. **158** bestätigt die Annahme, dass diese Komplexe alle dieselbe chemische Struktur aufweisen, wobei die Seitenketten lediglich über ihre Aminogruppen an der Koordination des Pt(II) beteiligt sind.

Die <sup>195</sup>Pt - NMR - Spektren der resultierenden Komplexe der Liganden **69** bzw. **75** enthalten mehrere Signale in verschiedenen Bereichen der chemischen Verschiebung, was darauf hindeutet, dass mit diesen Liganden das Pt(II) auch auf andere Art und Weise als in den Komplexen **156 - 158** koordiniert vorliegt. Da die Elementaranalyse ein stöchiometrisches Verhältnis von Pt zum Liganden von 2:1 nicht bestätigt, kann davon ausgegangen werden, dass in den Synthesen der Komplexe der Liganden mit N - oder S - haltigen Seitenketten vermutlich Komplex - Gemische oder polymere Strukturen entstehen. Diese Beobachtung steht auch im Einklang mit dem Hart - Weich - Konzept von Pearsons <sup>[8, 125]</sup>, wonach die weicheren S - und N - Donorgruppen zum weichen Pt(II)-Ion eine wesentlich höhere Affinität bzw. damit auch Reaktivität zeigen als die

harten O - Donorgruppen, die nur schlecht bzw. offensichtlich gar nicht an das Pt binden. Nur so lassen sich die gute Reinheit und die hohen Ausbeuten der Komplexe **156 - 158** erklären.

Der Austausch der Iodid - Liganden gegen Nitrat, Chlorid oder Triflat zur Verbesserung bzw. Erlangung einer Wasserlöslichkeit der entsprechenden Komplexe ist ebenfalls nicht von Erfolg gekrönt gewesen. Bei Suspension des als Reinstoff erhaltenen Komplexes **157** in Aceton und Zugabe von Silbernitrat entsteht während der Aufarbeitung ein unlöslich schwarzer Feststoff, bei dem es sich um elementares Pt oder PtO handeln könnte (**Abb. 2-56**). Auch bei den von *Palmer et al.* in **Abb. 1-26** dargestellten, dinuklearen Pt(II)-Komplexen, ist der Austausch von Iodid gegen Chlorid nur in Lösung möglich, wobei in Versuchen, die entsprechenden Feststoffe zu isolieren, die Zersetzung der Komplexe beobachtet wird<sup>[109]</sup>. Mit AgNO<sub>3</sub> / HCl bzw. Silbertriflat in Wasser und anschließender Filtration des unlöslichen AgI werden zwar teilweise Feststoffe erhalten, doch zeigen die dazugehörigen ESI - Massenspektren, dass es sich hierbei um Komplexgemische handeln muss, deren Reinigung bzw. Trennung, wenn überhaupt möglich, sehr schwierig sein dürfte.



**Abb. 2-56:** Versuche zum Austausch der Iodid - Liganden gegen Nitrat, Chlorid oder Triflat sind nicht von Erfolg gekrönt gewesen und führen wie im dargestellten Beispiel des Nitrats zu keinen isolierbaren Komplexen.

Da beim Ersatz von KI durch KCl in der Methode von K<sub>2</sub>PtCl<sub>4</sub> / KI (**150**) keine Reaktion mit den Liganden beobachtet werden kann, sind die analogen Chlorid - haltigen Komplexe auch auf diesem Wege nicht erhältlich.

Wie im vorangegangenen Unterkapitel 2.4.1. gezeigt wurde, sind nur wenige Methoden zum Austausch von drei Liganden an einem Pt(II)-Zentrum in der Literatur bekannt, was bereits auf erhebliche Schwierigkeiten und Probleme in Synthesen derartiger Komplexe schliessen lässt. Die unter der Aufgabenstellung in Kapitel 1.5. gewünschte Zielstruktur für die dinuklearen Pt(II)-Komplexe der Liganden **67 - 76** enthält sogar zwei solcher Pt(II)-Zentren in einem Molekül. Bei offenkettigen Liganden ist aufgrund der Vielfalt an Koordinationsmöglichkeiten offensichtlich die Entstehung von Komplexgemischen oder polymeren Strukturen nicht zu verhindern. Nur wenn die endständige, funktionelle Gruppe der Seitenkette aufgrund ihrer Unreaktivität nicht an einer Koordination zum Pt(II) beteiligt sein kann, entstehen reine Komplexe, wobei die gewünschte Zielstruktur dann nicht mehr erreicht werden kann. Löslichkeitsprobleme in Wasser trugen ebenfalls dazu bei, dass die gewünschten Komplexe in der vorliegenden Arbeit nicht erhalten werden konnten. Von Komplex **157** ist allerdings mittels Röntgenstrukturanalyse die Kristallstruktur gelöst worden, die im nun folgenden Unterkapitel abschliessend vorgestellt wird.

### 2.4.3 Kristallstruktur des $\mu$ -Iodo $\{\mu\text{-}\{1,1'\text{-}[(1H\text{-pyrazol-1-ido-3,5-diyl})\text{bis(methylen)]\text{bis}(2\text{-methoxy) ethylamino}\}\text{diiododiplatin(II) - Komplexes (157)}$

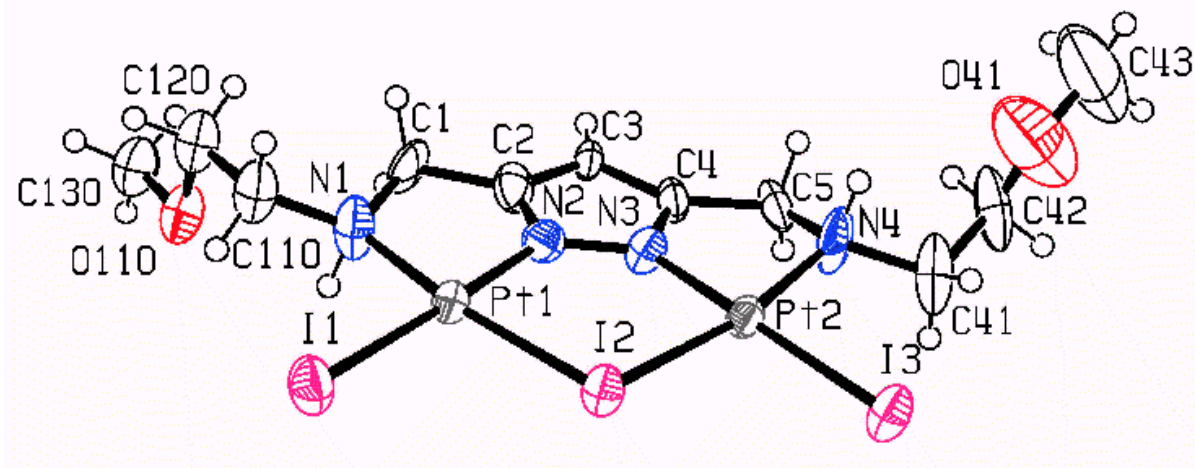


Abb. 2-57: ORTEP - Plot des Komplexes **157**,  $[\text{Pt}_2(\text{LH}_1)_3]\text{I}_3$  ( $\text{L} = \mathbf{73}$ ).

Abstände [Å]			
Pt(1) - Pt(2)	3.867		
Pt(1) - I(1)	2.6032(15)	Pt(2) - I(2)	2.5634(14)
Pt(1) - I(2)	2.5735(13)	Pt(2) - I(3)	2.5993(14)
Pt(1) - N(1)	2.082(17)	Pt(2) - N(3)	1.942(14)
Pt(1) - N(2)	1.947(15)	Pt(2) - N(4)	2.102(18)
Winkel [°]			
Pt(1) - I(2) - Pt(2)	97.65(4)	I(2) - Pt(2) - I(3)	90.21(5)
I(1) - Pt(1) - I(2)	91.38(5)	I(2) - Pt(2) - N(3)	91.4(4)
I(1) - Pt(1) - N(1)	99.2(4)	I(3) - Pt(2) - N(3)	177.7(4)
I(2) - Pt(1) - N(1)	169.2(4)	I(2) - Pt(2) - N(4)	169.4(4)
I(1) - Pt(1) - N(2)	177.6(4)	I(3) - Pt(2) - N(4)	99.9(4)
I(2) - Pt(1) - N(2)	91.0(4)	N(3) - Pt(2) - N(4)	78.5(6)
N(1) - Pt(1) - N(2)	78.4(6)		

Tab. 2-27: Ausgewählte Abstände [Å] und Winkel [°] von **157**.

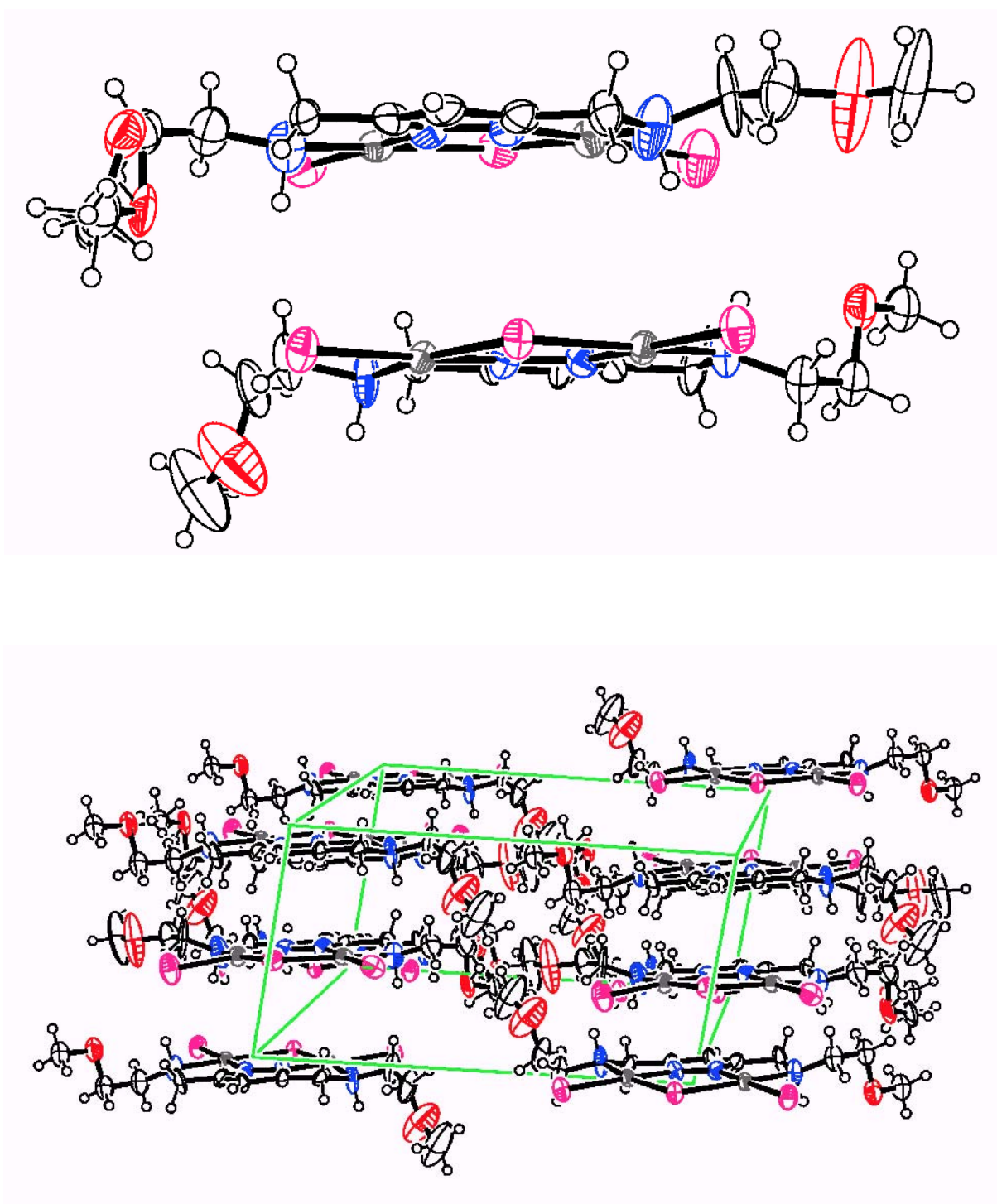
Der Komplex **157** kristallisiert in der triklinen Raumgruppe  $P\bar{1}$ . Er besteht aus zwei Pt(II)-Ionen, die sowohl über ein Pyrazolat - (Abb. 2-57 N2, N3) als auch ein Iodid - Anion (Abb. 2-57 I2) miteinander verbrückt sind. Im ungeladenen Komplex ist jedes Pt(II)-Ion jeweils durch zwei Iodid, einen Pyrazolat - Stickstoff und die Aminogruppe in unmittelbarer Nähe zum heteroaromatischen Ring vierfach koordiniert. Die endständig, O - funktionellen Gruppen der Seitenketten sind dabei nicht an der Koordination beteiligt.

Die Bindungslängen zwischen dem Pt(II) und dem Pyrazolat - Stickstoff sind entsprechend der durch die negative Ladung auftretenden, attraktiven Wechselwirkungen mit 1.947 Å bzw. 1.942 Å kürzer als die zwischen Pt(II) und der Aminogruppe (2.082 Å bzw. 2.102 Å). Die Metall - Iodid - Bindungen besitzen erwartungsgemäss einen grösseren Wert und liegen hier im Bereich von 2.6 Å. Das verbrückende Iodid ist dabei stärker an die beiden Pt(II)-Ionen gebunden als die einfach Koordinierten, was wiederum zu einer Verkürzung der betreffenden Bindungsabstände führt (2.573 Å bzw. 2.563 Å). Die Winkel zwischen zwei *trans* - ständigen Liganden am Pt(II)-Zentrum sind mit 169° und 177° etwas kleiner als 180°, wobei aber dennoch von einer planaren Geometrie am Pt(II) gesprochen werden kann. Die Bindungswinkel am jeweiligen Metallzentrum liegen zwischen 78° (*N - Pt - N*) und 100° (*I - Pt - N*), so dass die Pt(II)-Ionen im Komplex **157** eine etwas verzerrte, quadratisch-planare Geometrie aufweisen. Zusammen mit dem ebenfalls nahezu planaren Pyrazolat - Heteroaromaten ergibt sich für **157** eine planare Struktur, die besonders in der Seitenansicht auf die gedachte Ebene zu erkennen ist (**Abb. 2-58**). Die O - haltigen Seitenketten weisen dabei auch noch im Kristallgitter eine hohe Flexibilität und Beweglichkeit auf, was an den grossen Schwingungsellipsoiden in **Abb. 2-58** für die betreffenden Atome sehr deutlich wird und die Züchtung von geeigneten Kristallen für die Röntgenstrukturanalyse sehr erschwert. Hierdurch kann aber auch neben der hohen Elektronendichte von zwei Pt und drei Iod pro Komplexmolekül der aus der Röntgenstrukturanalyse erhaltene R-Wert von lediglich 5.36 % begründet und erklärt werden.

Wie **Abb. 2-58** unten zeigt, ist jede Elementarzelle aus acht Komplexmolekülen zusammengesetzt, von denen sich jeweils zwei benachbarte Elementarzellen über die gemeinsame, von a und b aufgespannte Fläche vier übereinandergestapelte Komplexmoleküle teilen. Somit errechnet sich für die einzelne Elementarzelle ein Z von vier. Der Abstand zweier gedachter Komplexebenen ist mit ungefähr 4.0 Å relativ gering, was zu einer sehr dichten Packung der Moleküle führt und auf mögliche  $\pi$  - Wechselwirkungen ( $\pi$  - *stacking*) schliessen lässt.

Der intramolekulare Pt1...Pt2 Abstand von 3.867 Å ist im Vergleich zu dem von *Komeda* und *Reedijk et al.* <sup>[113]</sup> kristallisierten, dinuklearen, Pyrazolat- und Hydroxid-verbrückten Pt(II)-Komplex **62** (**Abb. 1-28**, 3.4873 Å) um einiges grösser. Das liegt einerseits an der Ionengrösse des verbrückenden Iodids, das die beiden Pt(II)-Ionen durch einen Bindungsabstand von 2.57 Å und einen (*Pt1 - I2 - Pt2*) - Bindungswinkel von 97° eher von sich weist, und andererseits an der Koordination der Aminogruppen, durch die beide Pt(II)-Ionen voneinander weggezogen werden. Im Komplex **62** beträgt der Abstand eines Pt(II)-Ions zum verbrückenden Hydroxo - Liganden jeweils nur 2.03 Å und die Stickstoff - Liganden sind nicht über eine Methyleneinheit an den Pyrazol - Ring gebunden, so dass die beiden Metallionen einen geringeren Abstand zueinander einnehmen können.

Der im Komplex **157** beobachtete, intramolekulare Metall - Metall - Abstand von 3.867 Å ist für einen verbrückenden, 3,5-Aminomethyl-disubstituierten Pyrazolat - Liganden, bei dem alle vier Stickstoffe an der Koordination der beiden Metallionen beteiligt sind, nicht ungewöhnlich. Das zeigen zum Beispiel auch entsprechende Kristallstrukturen dinuklearer Cu(II)-Komplexe von *Meyer* (Kap. 1, **Abb. 1-10: 13, 14**) <sup>[47]</sup> und *Weller et al.* <sup>[120, 150]</sup>, bei denen sich je nach Art der chelatisierenden Seitenketten und des zweiten Brückenliganden ein Cu(II) - Cu(II) - Abstand im Bereich von 3.45 Å - 4.53 Å einstellt.

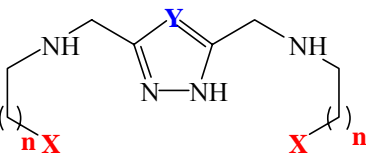


**Abb. 2-58:** Seitenansicht zweier Komplexmoleküle **157** (oben) und Darstellung der Elementarzelle im Kristallgitter (unten).



### 3 Zusammenfassung und Ausblick

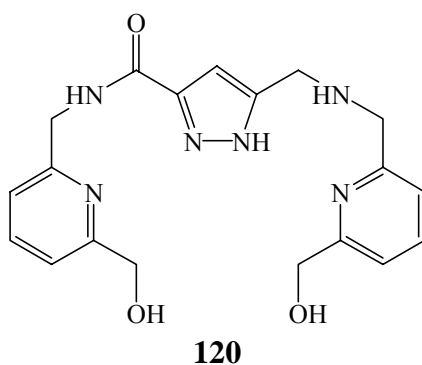
Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde eine Reihe 3,5 - Aminomethyl - disubstituierter Pyrazol- und Triazolverbindungen synthetisiert (**Abb. 3-1**) und ihr Komplexbildungsverhalten mit Cu(II), Zn(II) und Pt(II) untersucht. Tests auf eine mögliche katalytische Wirkung in der Hydrolyse von Phosphatdiestern wie BNP (Bis(*p*-nitrophenyl)phosphat) zeigten, dass einzelne, ausgewählte, dinukleare Cu(II)- und Zn(II)-Komplexe dieser Liganden die Reaktion zu beschleunigen vermögen. Dadurch konnte eine potentielle Verwendung derartiger Komplexe als Modellverbindungen für Metallenzyme aufgezeigt werden.

	<b>Pyrazol</b> Y = CH	X = -NH <sub>2</sub>	n = 1	<b>67</b>
		X = -NH(CH <sub>3</sub> )	n = 1	<b>68</b>
		X = -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	n = 1	<b>69</b>
		X = -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	n = 2	<b>70</b>
		X = -OH	n = 1	<b>71</b>
			n = 2	<b>72</b>
		X = -OCH <sub>3</sub>	n = 1	<b>73</b>
			n = 2	<b>74</b>
		X = -SCH <sub>3</sub>	n = 1	<b>75</b>
			n = 2	<b>76</b>
		X = -N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH) <sub>2</sub>	n = 1	<b>80</b>
	<b>Triazol</b> Y = N	X = -NH <sub>2</sub>	n = 1	<b>77</b>
	X = -NH(CH <sub>3</sub> )	n = 1	<b>78</b>	
	X = -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	n = 1	<b>79</b>	
	X = -(2'-)-Py-(6'-)CH <sub>2</sub> -OH	n = 0	<b>133</b>	

**Abb. 3-1:** In der vorliegenden Arbeit synthetisierte und auf ihr Komplexbildungsverhalten untersuchte Pyrazol - und Triazol - Liganden.

Die Herstellung der disubstituierten Pyrazole erfolgte nach einer erstmals von *Kamiyusuki et al.* <sup>[114, 115]</sup> entwickelten Methode zur Synthese des Liganden **70**, die sich auch - wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden konnte - zur Synthese der entsprechenden Triazolverbindungen eignet. Bei allen anderen in **Abb. 3-1** dargestellten Liganden, wie auch ihren Zwischenstufen, handelt es sich um völlig neue Verbindungen, die in der Literatur bislang nicht bekannt gewesen sind und deshalb weitestgehend mittels der üblichen Analysemethoden (NMR, IR, MS, EA) charakterisiert wurden. Ausgehend von der jeweiligen, heteroaromatischen 3,5 - Dicarbonsäure wurde zunächst durch Umsatz mit Thionylchlorid das Säurechlorid gebildet, das mit dem entsprechenden, primären Amin in Anwesenheit von Et<sub>3</sub>N zum Amid reagiert. Die verwendeten Amine sind entweder käuflich erhältlich oder wurden aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen synthetisiert. Um eventuelle Nebenreaktionen bei der Amidbildung zu verhindern, wurden häufig auch einseitig geschützte Amine eingesetzt. Für die endständigen Hydroxygruppen der Seitenketten eignete sich hier insbesondere die TBDMS - Schutzgruppe, die in der abschliessenden Amidreduktion mitabgespalten wird. Für endständige N - Funktionalitäten wurde die Tosyl- bzw. die Benzyloxycarbonyl - Schutzgruppe verwendet. Die abschliessende Reduktion der jeweiligen Amid - Zwischenstufe mit LiAlH<sub>4</sub> oder dem Boran - Dimethylsulfid - Komplex und Abspaltung der Schutzgruppen führte schliesslich zu den entsprechenden Aminen, die zumeist zur besseren Reinigung als Hydrochlorid aus einer alkoholischen Lösung des Amins ausgefällt werden konnten. Die Ausbeuten für die Amid - Zwischenstufen lagen zwischen 25 % und 85 % bezogen auf die

eingesetzte 3,5 - Dicarbonsäure, wobei die höchsten Ausbeuten mit den apolarsten, primären Aminen erzielt wurden. Wie sich zeigte, erhöht die Einführung von Schutzgruppen in den meisten Fällen nicht nur die Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln und erleichtert damit die Reinigung, sondern die primäre Aminogruppe wird nukleophiler, so dass sie das Säurechlorid besser angreifen kann. Die Reduktionsausbeuten der erhaltenen Amide lagen zwischen 36 % und 89 %, wobei eine Vergleichbarkeit nicht unbedingt gegeben ist, da teilweise nicht nur die Amidgruppen sondern auch Schutzgruppen durch das Hydrid reduziert bzw. mitabgespalten wurden. Auf jeden Fall konnten die in **Abb. 3-1** dargestellten Amine **67 - 80** und **133** für die weiteren Versuche in ausreichender Menge und Reinheit ausgehend von käuflich erhältlichen Ausgangsverbindungen in 3 bis 6 Stufen synthetisiert werden, wobei die eventuell nötige Synthese eines primären Amins, die Einführung von Schutzgruppen und die Bildung der Hydrochlorid - Form nicht in der Anzahl dieser Stufen enthalten sind. Der grosse Nachteil dieses Syntheseweges besteht sicherlich in den drastischen Reduktionsbedingungen, unter denen Amide nur zu den entsprechenden Aminen reduziert werden können. Das zeigte sich insbesondere in der Synthese der dem Liganden **133** analogen Pyrazolverbindung, die auf diesem Wege nicht hergestellt werden kann. So war lediglich eine Isolierung der einseitig reduzierten Verbindung **120** möglich (**Abb. 3-2**), da die Verlängerung der Reaktionszeit zur Zersetzung des Moleküls führte.



**Abb. 3-2:** Chemische Struktur des einseitig reduzierten Amins **120**.

Um die Protonierungskonstanten der Amine **67 - 80**, **120** und **133** bestimmen zu können, wurden die Liganden in ihrer Hydrochlorid - bzw. Hydrobromid - Form mit NaOH titriert. Die resultierenden Titrationskurven<sup>[40]</sup> konnten in dem Programm TITFIT<sup>[41]</sup> durch Modelle angepasst werden, die je nach Ligand aus 2 bis 5  $pK_s$ -Werten bestehen. Durch Vergleich mit strukturell ähnlichen, in der Literatur bekannten Aminen ist eine Zuordnung der jeweiligen  $pK_s$ -Werte zu den einzelnen basischen Gruppen in den Molekülen möglich. So konnte der höchste  $pK_s$ -Wert im Bereich von 9 - 10 (für Triazole) bzw. 11 - 12 (für Pyrazole) der Deprotonierung des heteroaromatischen Ringes zugeordnet werden, wobei erst die Einführung der Substituenten in 3'- und 5'-Position eine Deprotonierung des Pyrazol - Ringes in Wasser im Vergleich zum unsubstituierten Heteroaromaten ermöglichte. Diese wurde allerdings nur bei den Liganden mit N - endständiger Seitenkette beobachtet. Die beiden tiefsten  $pK_s$ -Werte im Bereich von 4 - 7 gehören eindeutig den Ammoniumgruppen in unmittelbarer Nähe zum heteroaromatischen Ring, die offensichtlich miteinander wechselwirken ( $\Delta pK_s \gg 0.602$ ). Dieses Verhalten konnte auch schon bei der Reduktion der Amid - Zwischenstufen beobachtet werden. Lediglich bei den Liganden **120** und **133** existieren noch tiefere  $pK_s$ -Werte im Bereich von 2 bis 3, die den Pyridiniumgruppen zuzuordnen sind. In den Liganden **72 - 76** liegen die  $pK_s$ -Werte für die Ammoniumgruppen in unmittelbarer Nähe des Heteroaromaten im Bereich von 7 - 9, da die endständigen, funktionellen Gruppen hier keine positive Ladung tragen. Die Liganden mit N - funktionellen Kettenenden besitzen ebenfalls noch zwei Protonierungskonstanten im Bereich von 7 - 9, die den endständigen Funktionalitäten zugeordnet werden konnten. Erwartungsgemäss zeigen sie keinerlei chemische Wechselwirkungen

( $\Delta pK_s \sim 0.6$ ) und ihre  $pK_s$ -Werte gehorchen der in der Literatur bekannten Reihenfolge für Aminoalkylgruppen:  $R_2NH > RNH_2 > R_3N$ . Lediglich im Liganden **80** scheinen dennoch Wechselwirkungen zu bestehen, die auf Wasserstoffbrücken - Bindungen zurückgeführt werden konnten.

Die Protonierungskonstanten wurden in den Modellen zur Anpassung der experimentell erhaltenen Titrationskurven in Anwesenheit von Metallionen benötigt. Da lediglich deprotonierte Ammoniumgruppen aufgrund ihres freien Elektronenpaares in der Lage sind, eine Komplexbindung einzugehen, ist die Komplexbildung eines Metallions pH-abhängig und die dazugehörigen Komplexbildungskonstanten können in potentiometrischen Titrationsen bestimmt werden. In der vorliegenden Arbeit wurde hauptsächlich das Komplexbildungsverhalten der Liganden mit N - endständigen Seitenketten untersucht, da die Titration der Liganden **73 - 76** in Anwesenheit eines Metallions in der Fällung des entsprechenden Metall - Hydroxids oder eines unlöslichen Komplexes resultierte, wodurch die Bestimmung der  $\log \beta$  - Werte mittels Potentiometrie unmöglich ist. Als Metallion wurde das Cu(II) gewählt, da es innerhalb der 3d-Periode gemäss der Irving - Williams - Reihe<sup>[125]</sup> die stabilsten Komplexe mit O- und N- haltigen Liganden bildet. Mit Zn(II) existieren in Lösung lediglich mit dem Liganden **80** ausreichend stabile Komplexe, deren Stabilitätskonstanten bestimmt werden konnten. In den Titrationsen der Liganden **120** und **133** in Anwesenheit von Zn(II)-Ionen wurde die zwischenzeitliche Fällung des amphoteren  $Zn(OH)_2$  beobachtet. Mit Cu(II) konnten bei den Liganden mit N - endständigen Seitenketten sowohl mono- als auch dinukleare Komplex - Spezies der allgemeinen Formeln  $[CuLH_h]^{(h+1)+}$  ( $h = 3$  bis  $-1$ ) bzw.  $[Cu_2LH_h]^{(h+3)+}$  ( $h = 1$  bis  $-3$ ) identifiziert werden. Vereinzelt tauchen in den Modellen auch Dimere der Form  $[Cu_2L_2H_h]^{(h+2)+}$  ( $h = 2$  bis  $-1$ ) auf. Durch Vergleich der einzelnen Modelle und  $\log \beta$  - Werte konnten die folgenden, allgemeingültigen Struktur - Komplex-Stabilitäts - Beziehungen für 3,5-Aminomethyl-disubstituierte Pyrazole und Triazole aufgestellt werden:

- Pyrazole bilden stabilere Komplexe als Triazole - zumindest bei offenkettigen Liganden.
- Die Verlängerung der Seitenkette um eine Methyleneinheit führt zur Destabilisierung der resultierenden Komplexe.
- Bei der Wahl der endständigen Donorgruppe der Seitenketten ist innerhalb der 3d-Reihe eine N - haltige Funktionalität im Vergleich zu einer O- oder S - Haltigen zu bevorzugen.
- Endständig primäre oder sekundäre Aminogruppen bilden stabilere Komplexe als tertiäre Aminogruppen und die ihre Komplexstabilitäten sind nahezu gleich gross. Tertiäre Aminogruppen führen zu den niedrigsten  $\log \beta$  - Werten der entsprechenden Komplexe.
- Aufgrund von sterischen Wechselwirkungen verhindern endständig tertiäre Aminogruppen die Bildung von dimeren Komplex - Spezies in Lösung.
- Liganden mit weiteren Seitenarmen mit potentiellen Donorgruppen für eine Koordination an ein Metallion ergeben auch schon ohne Beteiligung der Brückeneinheit stabile, dinukleare Komplex - Spezies der Formel  $[Cu_2LH]^{4+}$  bzw. je nach Definition des freien Liganden  $[Cu_2L]^{4+}$ , in denen die Brückeneinheit noch protoniert vorliegt.

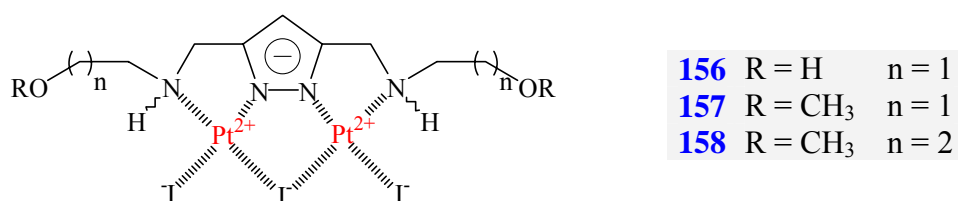
Aus der Differenz zweier  $\log \beta$  - Werte liessen sich die  $pK_s$ -Werte der einzelnen mono- und dinuklearen Komplex - Spezies bestimmen. Mit Hilfe dieser  $pK_s$ -Werte und dem Wissen über die Acidität bzw. Basizität einzelner Gruppen in einem Molekül konnten in der vorliegenden Arbeit chemisch sinnvolle Strukturen für die Komplexe vorgeschlagen und begründet werden. Die genaue Angabe der jeweiligen Strukturen war nicht möglich, da aufgrund der vielen, koexistierenden Gleichgewichte in Lösung die einzelnen Komplex - Spezies zum Beispiel durch Kristallisation nicht voneinander getrennt und NMR - Techniken<sup>[43, 151]</sup> wegen des Paramagnetismus von Cu(II) nicht angewendet werden konnten. Auch die spektrophotometrische Titration<sup>[42]</sup> hätte lediglich ein bestehendes Modell aus verschiedenen Komplex - Spezies widerlegen können.

Wie ferner gezeigt werden konnte, vermögen einzelne, bei einem bestimmten pH-Wert in Lösung existierende Komplex - Spezies die Hydrolyse von BNP (Bis(*p*-nitrophenyl)phosphat) zu katalysieren. Für den  $[\text{Cu}_2(\mathbf{68})\text{H}_1]^{2+}$  - Komplex wurde dabei sogar eine Kinetik gemäss derer von Michaelis und Menten gefunden. Der relativ niedrige  $K_m$  - Wert von  $6.13 \cdot 10^{-3}$  M lässt auf eine gute Affinität dieses Komplexes zu BNP schliessen, wobei der  $k_{+2}$  - Wert allerdings nur in der Grössenordnung von  $7 \cdot 10^{-7} \text{ s}^{-1}$  liegt. Auch für die anderen, untersuchten Komplex - Spezies  $[\text{Cu}_2(\mathbf{80})\text{H}_1]^{2+}$ ,  $[\text{Cu}_2(\mathbf{133})\text{H}_2]^{1+}$ ,  $[\text{Zn}_2(\mathbf{80})\text{H}_1]^{2+}$  oder  $[\text{Zn}_2(\mathbf{80})\text{H}_2]^{1+}$  konnten lediglich  $k_{+2}$  - Werte in Grössenordnungen von  $9 \cdot 10^{-8} \text{ s}^{-1}$  bis maximal  $3 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1}$  ermittelt bzw. abgeschätzt werden, da nicht in allen Fällen ein linearer Zusammenhang zwischen der Komplex - Konzentration und den ermittelten Anfangsgeschwindigkeiten der Hydrolyse gefunden wurde. Diese Ergebnisse beweisen aber, dass derartige, dinukleare Komplexe sich durchaus als Katalysatoren für Reaktionen eignen können, auch wenn in den hier gezeigten Beispielen die katalytische Aktivität nicht sehr hoch ist, und die betreffenden Komplexe keine guten Modellverbindungen für die Alkalische Phosphatase darstellen.

Es ist jedoch keineswegs auszuschliessen, dass einige in der vorliegenden Arbeit in Lösung nachgewiesenen, dinuklearen Komplexe mit Cu(II) oder Zn(II) andere Reaktionen in einem wesentlich höheren Masse zu katalysieren vermögen und sich somit als Modellverbindungen für entsprechende Metallenzyme anbieten. Neben Tests auf weitere katalytische Aktivitäten einzelner Komplex - Spezies könnten aber auch dinukleare Metallkomplexe dieser Liganden mit anderen Metallionen wie z.B. Ni(II) von Interesse sein, sofern die resultierenden Komplexe in Lösung existieren und die dazugehörigen Komplexbildungskonstanten potentiometrisch bestimmbar sind. In dieser Hinsicht ist sicherlich der Ligand **80** am vielversprechendsten, da die entsprechenden Zn(II)-Komplexe bereits in Lösung eine ausreichende Komplexstabilität aufwiesen. Die in dieser Arbeit synthetisierten Liganden könnten aber auch in Zukunft als „organische Bausteine“ bzw. Ausgangsverbindungen für die Herstellung neuer Makrozyklen oder anderer Verbindungen dienen, da sie teilweise in nur wenigen Stufen und in sehr guten Ausbeuten verfügbar sind.

Aufgrund der *Inertheit* der Koordinationssphäre erfolgt ein Ligandaustausch am Pt(II)-Zentrum zu langsam <sup>[125]</sup>, als dass Komplexbildungskonstanten in potentiometrischen Titrationsen bestimmt werden könnten. Für die Synthese von Pt(II)-Komplexen bedeutet das vergleichsweise lange Reaktionszeiten und bei einem Austausch von mehreren Liganden an einem Metallzentrum den Einsatz von reaktiveren bzw. aktivierten Pt(II)-Ausgangsverbindungen. In der Umsetzung einer basisch gestellten Lösung der pyrazol - haltigen Liganden **67** - **76** mit  $\text{K}_2\text{PtCl}_4$  / KI entstanden bereits während der Synthese je nach Ligand gelbe bis braune Niederschläge, bei denen es sich zumeist um Komplex - Gemische oder polymere Strukturen handelte. Dies konnte durch Aufnahme der entsprechenden  $^{195}\text{Pt}$  - NMR - Spektren nachgewiesen werden, die in mehreren Bereichen der chemischen Verschiebung Signale enthielten, die nur durch unterschiedliche Koordinationarten des Pt(II)-Ions zustandekommen konnten. Lediglich mit den Liganden **71**, **73** und **74** wurden auf diese Weise Reinstoffe erhalten, deren Elementaranalysen mit einer Summenformel bestehend aus zwei Platin, einem deprotonierten Liganden und drei Iod übereinstimmten. Die dazugehörigen  $^{195}\text{Pt}$  - NMR - Spektren enthielten zwei Signale im gleichen Bereich der chemischen Verschiebung, die - wie es sich zeigte - von verschiedenen Diastereomeren herrühren müssen. Die Ausbeuten der Komplexe sind nahezu quantitativ. Vom Komplex **157**, der den Liganden **73** enthält, konnten ferner Kristalle gezüchtet werden, die sich für eine Röntgenstrukturanalyse eigneten und aus der die genaue Konfiguration des Komplexes erst ersichtlich wurde. Er kristallisiert in der triklinen Raumgruppe  $P\bar{1}$  mit  $Z = 4$ . Die beiden Pt(II)-Ionen werden dabei sowohl über ein Pyrazolat - als auch ein Iodid - Anion miteinander verbrückt. Im ungeladenen Komplex liegt jedes Pt(II)-Ion jeweils durch zwei Iodid, einen Pyrazolat - Stickstoff und die Aminogruppe in unmittelbarer Nähe zum heteroaromatischen Ring in einer leicht verzerrten, quadratisch-planaren Geometrie vierfach koordiniert vor. Die endständig, O - funktionellen Gruppen der Seitenketten sind dabei nicht an der

Koordination beteiligt. Der intramolekulare Pt1⋯Pt2 Abstand beträgt 3.867 Å und der Abstand zweier Komplexebenen im Kristall ungefähr 4.0 Å, was auf  $\pi$ -stacking schliessen lässt. Durch Vergleich zweidimensionaler NMR - Spektren von **157** mit **156** bzw. **158** konnte schliesslich auch für diese Komplexe dieselbe chemische Struktur nachgewiesen werden (**Abb. 3-3**). Versuche zum Austausch der Iodid- gegen Nitrat- oder Chlorid - Liganden zur Verbesserung oder Erlangung einer Wasserlöslichkeit resultierten allesamt in der Bildung eines unlöslichen, schwarzen Feststoffes, bei dem es sich um elementares Platin oder PtO handeln könnte. Mit anderen, aktivierten Pt(II)-Ausgangsverbindungen konnten keine weiteren, dinuklearen Pt(II)-Komplexe synthetisiert bzw. charakterisiert werden.



**Abb. 3-3:** Chemische Strukturen der Komplexe **156** - **158**. Von Komplex **157** konnte die Kristallstruktur mittels Röntgenstrukturanalyse gelöst werden.

## 4 Experimenteller Teil

Für die Bestimmung der analytischen Daten danke ich Herrn Dr. H. Nadig (Massenspektren), Herrn W. Kirsch (Elementaranalysen), Herrn Dr. K. Kulicke (zweidimensionale NMR-Spektren,  $^{195}\text{Pt}$ -NMR-Spektren) und Herrn Dr. M. Neuburger (Kristallstruktur).

### 4.1 Analytische Methoden

#### $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie <sup>[151, 152]</sup>

*Bruker DRX 250* (250 MHz);  
*Varian Gemini 300* (300 MHz);  
*Varian Gemini VXR 400* (400 MHz);  
*Bruker DRX 500* (500MHz);

Die chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben. Als interner Standard dient Tetramethylsilan (TMS) (s,  $\delta = 0.00$  ppm). Bei Messungen in  $\text{D}_2\text{O}$  werden die chemischen Verschiebungen auf Aceton (s,  $\delta = 2.22$  ppm), Dioxan (s,  $\delta = 3.75$  ppm), Ethanol (t,  $\delta = 1.17$  ppm; q,  $\delta = 3.65$  ppm) oder Methanol (s,  $\delta = 3.34$  ppm) bezogen <sup>[153]</sup>, die der Probe als interner Standard zugegeben werden.  $\delta$  wird durch das arithmetische Mittel der Signallinien charakterisiert. Die Kopplungskonstanten (J) sind in Hertz angegeben. Die verwendeten deuterierten Lösungsmittel (*Cambridge Isotope Laboratories* und *Dr. Glaser AG Basel*) sind jeweils in Klammern angegeben. Die Spektren wurden nach einschlägigen Tabellenwerken <sup>[134]</sup> nach 1. Ordnung interpretiert.

Zur Zuordnung der Signale bei den Pt(II)-Komplexen werden die zweidimensionalen C,H-korrelierten NMR-Techniken <sup>[151]</sup> HMQC (*H*eteronuclear *M*ultiple *Q*uantum *C*oherence) und HMBC (*H*eteronuclear *M*ultiple *B*ond *C*orrelation) verwendet.

Multiplizitäten: s = Singulett, d = Duplett, t = Triplet, q = Quadruplett, qu = Quintett, m = Multipllett.

#### $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie <sup>[152]</sup>

*Varian Gemini 300* (75.5 MHz);  
*Varian Gemini VXR 400* (100 MHz);  
*Bruker DRX 500* (125 MHz);

Die Spektren werden  $^1\text{H}$ -Breitband-entkoppelt aufgenommen und die chemischen Verschiebungen in ppm angegeben. Als interner Standard dienen die jeweils verwendeten deuterierten Lösungsmittel bzw. in  $\text{D}_2\text{O}$  die der Probe zugesetzten Referenzen <sup>[153]</sup> Aceton ( $\delta = 30.89$  ppm, 215.94 ppm), Dioxan ( $\delta = 67.19$  ppm), Ethanol ( $\delta = 17.47$  ppm, 58.05 ppm) oder Methanol ( $\delta = 49.50$  ppm). Die Spektren wurden nach einschlägigen Tabellenwerken <sup>[134]</sup> interpretiert. Zur besseren Zuordnung der Signale wurde gegebenenfalls auch ein APT-Spektrum <sup>[151]</sup> (*A*ttached *P*roton *T*est) aufgenommen.

#### $^{195}\text{Pt}$ -NMR-Spektroskopie <sup>[151, 154]</sup>

*Bruker DRX 500* (107 MHz);

Die chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben und auf  $\text{K}_2\text{PtCl}_4$  in  $\text{D}_2\text{O}$  als externer Standard ( $\delta = 0.0$  ppm) bezogen.

### **IR-Spektroskopie** <sup>[152]</sup>

*ATI Matteson Genesis Series FTIR<sup>TM</sup>*;

Die Absorptionsbanden sind in Wellenzahlen ( $\text{cm}^{-1}$ ) angegeben. Die Spektren ergeben sich aus der Addition von 16 Einzelspektren abzüglich des Hintergrundspektrums. Gelegentlich wurde das  $\text{CO}_2$ -Signal manuell eliminiert. Die Infrarotspektren von Feststoffen wurden als KBr-Presslinge, solche von Flüssigkeiten und Ölen als Film zwischen NaCl-Platten aufgenommen. Für die KBr-Presslinge wurde *KBr puriss.* der Firma *Fluka* verwendet, welches im Exsikator über  $\text{P}_2\text{O}_5$  aufbewahrt wurde. Die Spektren wurden nach einschlägigen Tabellenwerken <sup>[134]</sup> interpretiert.

Relative Intensitäten: s = stark, m = mittel, w = schwach, br = breit.

### **Massenspektrometrie (MS)** <sup>[152]</sup>

Doppelfokussierender Massenspektrometer VG 70-250;

Die Analysen wurden von Herrn Dr. H. Nadig im massenspektrometrischen Labor im Department Chemie der Universität Basel durchgeführt. Die Ionenerzeugung erfolgte durch *Elektronenstoss-Ionisation* (EI) oder durch *Fast Atom Bombardement* (FAB) mit m-Nitrobenzylalkohol (NBA) oder Glycerin (Gly) /  $\text{H}_2\text{O}$  als Matrix und Kaliumchlorid als Zusatz. In Klammern sind die Intensitäten m/z in % des Basissignals angegeben. Die Spektren wurden nach einschlägigen Tabellenwerken <sup>[134]</sup> interpretiert.

### **Elementaranalysen (EA)**

*Leco CHN-900* (für C-, H-, N-Nachweis);

*Leco RO-478* (für O-Nachweis);

Die Elementaranalysen wurden von Herrn W. Kirsch im Department Chemie der Universität Basel durchgeführt. Die Angaben der einzelnen Elemente (C, H, N, O) werden in Massenprozent angegeben.

### **Röntgenstrukturanalyse**

*Bruker-Nonius* Kappa CCD

$\text{MoK}_\alpha$  - Röntgenstrahl

Graphitmonochromator

### **Schmelzpunktbestimmung**

*Büchi* 535 Melting Point

### **pH-Messung**

*Metrohm* 713 pH Meter;

*Metrohm* 6.0210.100 Glaselektrode;

Die Temperatur wird mit einem *Haake F3* Thermostaten konstant gehalten.

## 4.2 Chromatographische Methoden

### Säulenchromatographie <sup>[155]</sup>

#### Flash-Chromatographie

*Aquariummembranpumpe* (Druck variabel);

Die Säulen werden nass gepackt. Die Trennung erfolgt auf kommerziell erhältlichem Chromatographiegel *Kieselgel 60* (Korngrösse 0.040-0.063 mm) der Firma *Merck eurolab* (Altdorf, Schweiz). Die angegebenen Lösungsmittelverhältnisse bei Gemischen beziehen sich auf Volumenanteile. Die Detektion erfolgt mittels Dünnschichtchromatographie.

### Dünnschichtchromatographie <sup>[155]</sup>

Trägerplatten: Firma *Merck*, *Kieselgel 60 F<sub>254</sub>*, 0.2 mm Schichtdicke auf Plastikfolien

Für die Substanzdetektion wird UV-Licht (254 nm) verwendet. Die Detektion von nicht UV-aktiven Verbindungen erfolgte durch Eintauchen in eine basische  $\text{KMnO}_4$ -Lösung und anschliessender Heissluft-Entwicklung oder durch eine Iod-Kammer.

Anfärbe-Reagenzien:

- $\text{KMnO}_4$  - Dip
  - 0.5 g  $\text{KMnO}_4$
  - 100 ml 1N NaOH
- $\text{I}_2$  (sublimiert)

### Gel-Filtration <sup>[156]</sup>

Die Säulen werden nass gepackt. Die Trennung erfolgt auf kommerziell erhältlichem *Sephadex G10* der Firma *Amersham Pharmacia Biotech AB* (Uppsala, Schweden) und dest.  $\text{H}_2\text{O}$  als Laufmittel. Die Detektion erfolgt mittels Auftropfen auf eine Dünnschichtchromatographie-Trägerplatte und Entfernen des Wassers durch einen Heissluft-Fön. Anschliessend wird die Trägerplatte durch Eintauchen in eine basische  $\text{KMnO}_4$ -Lösung und anschliessender Heissluft-Entwicklung oder durch eine Iod-Kammer entwickelt.

### Ionenaustausch-Chromatographie <sup>[156]</sup>

Die Säulen werden nass gepackt. Es werden die kommerziell erhältlichen Ionenaustauscher *DOWEX 1x8* ( $\text{Cl}^-$  - Form, 20-50 mesh) und *DOWEX 2x8* ( $\text{Cl}^-$  - Form, 50-150 mesh) der Firma *Fluka* verwendet. Bei beiden Ionenaustauschern beträgt die Austauschkapazität 3.5 meq. / g. Es wurde die fünffache Menge der berechneten Menge an Ionenaustauscher in gramm verwendet. Zu Beginn wird die gefüllte Säule mehrmals mit dest.  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, bevor der Ionenaustauscher mit  $\text{OH}^-$  - Ionen beladen wird. Dies geschieht durch Spülen mit einer 0.5 M NaOH-Lösung von der Firma *J. T. Baker*. Dabei verfärbt sich die anfänglich gelbe Säule orange. Nun werden alle freien  $\text{OH}^-$  - Ionen mit dest.  $\text{H}_2\text{O}$  heruntergespült, bis das Eluent wieder einen pH-Wert von 7 aufweist (pH-Kontrolle mit pH-Papier). Die Detektion erfolgt durch Kontrolle des pH-Wertes.



## 4.3 Verwendete Geräte, Lösungsmittel und Chemikalien

### Verwendete Geräte

Hochdruckvakuumpumpe	von <i>Edwards</i>
Kugelrohrdestillation	von <i>Büchi GKR 51</i>
Präzisionswaagen	von <i>Mettler AG 245, AE 103, P 1200</i>
Rotationsverdampfer	<i>Rotavapor</i> von <i>Büchi</i>
Ultraschallbad	von <i>BRANSON 1510</i>
Vakuumofen	von <i>Kleiner AG, Wohlen (Schweiz)</i>

### Verwendete Lösungsmittel

Ammoniak-Lösung	<i>J. T. Baker</i> , 25 % Ammoniumhydroxid
Aceton	<i>Romil</i> , Super Purity Solvent, > 99.9 % (GC)
Benzol	<i>Fluka</i> , purum, > 99 % (GC)
Chloroform	<i>Fluka</i> , purum, > 99 % (GC)
Diethylether	<i>Synopharm Schweiz</i> , tech., PH. EUR. III stab. 5 - 7 ppm BHT
Dimethoxyethan	<i>Fluka</i> , purum, ~ 99 % (GC)
N,N-Dimethylformamid	<i>Fluka</i> , puriss., absolute, 99.8 % (GC)
Dimethylsulfoxid	<i>Fluka</i> , purum, > 99 % (GC)
1,4 Dioxan	<i>Merck</i> , SeccoSolv., absolute, max. 0.005 % H <sub>2</sub> O
Ethanol	<i>Merck</i> , pro analysi
n-Hexan	<i>J. T. Baker</i> , 95 % z.A.
Methanol	<i>Fluka</i> , puriss., absolute, over molecular sieve, H <sub>2</sub> O < 0.01 %
Methylenchlorid	<i>Fluka</i> , puriss., absolute, over molecular sieve, H <sub>2</sub> O < 0.005 %
Petrolether	<i>Merck</i> , tech.
Tetrahydrofuran	<i>Fluka</i> , puriss., absolute, over molecular sieve, H <sub>2</sub> O < 0.005 %

### Verwendete Chemikalien

Aktivkohle	<i>Fluka</i> , p.a.; powder, particle size 90% < 53 µm
3-Amino-1-propanol	<i>Fluka</i> , purum, > 98 % (GC)
Benzylchloroformate	<i>Lancaster</i> , purum
BNP	<i>Acros Organics</i> , 98 %
(Bis(4-nitrophenyl)phosphat)	
Boran Dimethylsulfid-Komplex	<i>Fluka</i> , purum, 95 %
Bromphenolblau	<i>Merck</i> , p.a.
Bromwasserstoffsäure	<i>Aldrich</i> , 48 %
tert.-Butyldimethylchlorsilan	<i>Fluka</i> , purum, 97 % (GC)
tert.-Butylglycin	<i>Lancaster</i> , purum, 97 %
Celite (Hyflo Super Cel)	<i>Fluka</i> , filter aid, treated mit Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>
CHES - Puffer	<i>Fluka</i> , > 99 %
(2-(Cyclohexylamino)ethansulfonsäure)	

1,5 Cyclooctadien	<i>Acros Organics</i> , 97 %, stab.
Diethanolamin	<i>Fluka</i> , puriss, p.a., > 99 % (GC)
(N,N-Bis(2-hydroxyethyl)ethylendiamin)	
N,N-Dimethylaminoethylamin	<i>Fluka</i> , purum, > 98 % (GC)
N,N-Dimethylamino-1-propylamin	<i>Fluka</i> , purum, > 98 % (GC)
4-Dimethylaminopyridin	<i>Fluka</i> , purum, > 98.0 %
Essigsäure (Eisessig)	<i>Merck</i> , pro analysi, 100 %
Ethanolamin	<i>Fluka</i> , puriss, p.a., > 99.0 % (GC)
Ethylendiamin	<i>Fluka</i> , puriss, p.a., > 99.5 % (GC)
Glykolsäure	<i>Fluka</i> , puriss, ~ 99 %
HEPES - Puffer	<i>Aldrich</i> , > 99.5 %
(N-[2-hydroxyethyl]piperazin-N'-2-ethansulfonsäure)	
Hydrazin Monohydrat	<i>Fluka</i> , purum, > 99.0 %
Iod	<i>Fluka</i> , puriss, p.a., > 99.8 %
Kaliumcarbonat	<i>Merck</i> , pro analysi
Kaliumhydrogenphthalat	<i>Merck</i> , pro analysi
Kaliumiodid	<i>Merck</i> , pro analysi
Kaliumnitrat	<i>Merck</i> , pro analysi
Kaliumpermanganat	<i>Fluka</i> , purum p. a., > 99.0%
Kaliumtetrachloroplatinat(II)	<i>Merck</i> , Pt 99.9 % (metal basis), 46.5 % min (assay)
Kupfer(II)nitrat-Trihydrat	<i>Fluka</i> , puriss, p.a., > 99 %
	<i>Merck</i> , pro analysi
Kupfer(II)sulfat-Pentahydrat	<i>Fluka</i> , puriss, p.a., > 99 %
Lithiumaluminiumhydrid	<i>Fluka</i> , purum, > 97 % (gas-volumetric)
2-Methoxyethylamin	<i>Aldrich</i> , 98 % (GC)
3-Methoxypropylamin	<i>Fluka</i> , puriss, > 99 % (GC)
2-Methylthioethylamin	<i>Fluka</i> , pract., ~ 90 % (GC)
3-Methylthiopropylamin	<i>Acros Organics</i> , 97 %
Natriumborhydrid	<i>Fluka</i> , purum, p. a., > 96 %
Natriumhypochlorid	<i>W. Tschopp AG</i> , 13 - 14 % Javellewasser
Natriumhydrogencarbonat	<i>Merck</i> , pro analysi, > 99.5 %
Natriumhydroxid	<i>Merck</i> , pro analysi, > 99 %
Natriumhydroxid-Lösung (0.5 M)	<i>J. T. Baker</i> , volumetric solution, ready for use
Natriumhydroxid-Lösung	<i>Merck</i> , Titrisol, c(NaOH) = 0.1 mol/l
Natriumnitrat	<i>Merck</i> , pro analysi
Natriumsulfat, wasserfrei	<i>Acros Organics</i> , 99 %
Phosphorpentoxid	<i>Fluka</i> , purum
Phthalimid-Kalium	<i>Fluka</i> , purum, 99.0 %
3,5-Pyrazoldicarbonsäure Monohydrat	<i>Aldrich</i> , 97 %
2,6-Pyridindicarbonsäure	<i>Fluka</i> , purum, > 98 %
Salpetersäure-Lösung	<i>Merck</i> , Titrisol, c(NaOH) = 1 mol/l
Salzsäure	<i>J. T. Baker</i> , 36 - 38 %
Schwefelsäure	<i>J. T. Baker</i> , 95 - 97 %
Thionylchlorid	<i>Fluka</i> , purum, > 99 %
Toluol-4-sulfochlorid (Tosylchlorid)	<i>Fluka</i> , puriss, > 99 %
Triethylamin	<i>Acros Organics</i> , 99 %
	<i>Fluka</i> , puriss, p.a., > 99.5 % (GC)
TRIS	<i>Merck</i> , pro analysi
(Tris(hydroxymethyl)aminomethan)	
Zink(II)sulfat-Heptahydrat	<i>Merck</i> , pro analysi

## 4.4 Synthese der 3,5-disubstituierten Pyrazole

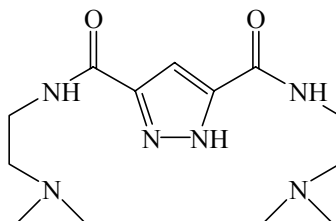
### 4.4.1 Allgemeine Vorschrift zur Synthese von 3,5-bis[Chloroformyl]pyrazol (**83**) <sup>[114, 157]</sup>

In einem 100 ml Rundkolben werden 2.0 g - 5.0 g (11.5 mmol - 28.7 mmol) Pyrazol-3,5-dicarbon säure-Monohydrat (**82**) in 30 ml - 60 ml Thionylchlorid suspendiert und 10 Minuten lang am Rückfluss bei einer Ölbadtemperatur von 80° - 100° C gekocht. Nach Entfernen des Ölbad es wird die weisse Suspension wieder auf RT abgekühlt, bevor 0.3 ml - 0.6 ml trockenes DMF vorsichtig zugegeben werden. Die Reaktionslösung wird dann so lange am Rückfluss erhitzt, bis eine klare Lösung entsteht, wonach sofort die Solventien durch Wasserstrahlvakuum-Destillation abgezogen werden. Es verbleibt ein weisslich-gelber Feststoff im Kolben zurück, der in trockenem THF aufgenommen wird. Die unlöslichen Bestandteile werden über eine Nutsche abfiltriert und das gelbliche Filtrat am RV vollständig eingeeengt. Der weiss-gelbe Rückstand **83** wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion umgesetzt.

### 4.4.2 Synthese von 3,5-bis[(2-Dimethylamino)ethylaminomethyl]pyrazol - Hydrochlorid (**69**) <sup>[157]</sup>

#### 4.4.2.1 Synthese von 3,5-bis[(2-Dimethylamino)ethylcarbamoyl]pyrazol (**95**) <sup>[157]</sup>

2.0 g (11.5 mmol, 1.0 eq.) 3,5-Pyrazoldicarbon säure-Monohydrat (**82**) werden mit 0.2 ml DMF und 30 ml SOCl<sub>2</sub> wie oben beschrieben in das entsprechende Säurechlorid **83** überführt und dieses in 80 ml trockenem THF gelöst. Aus einem Tropftrichter wird nun unter Ar eine Lösung aus 6.1 ml (4.43 g, 43.8 mmol, 3.8 eq.) Triethylamin und 3.0 ml (2.42 g, 27.5 mmol, 2.4 eq.) N,N-Dimethylaminoethylamin in 80 ml trockenem THF während 20 min bei RT zugetropft. Dabei entsteht ein weisser Niederschlag und die Lösung erwärmt sich leicht. Nach einer Rührzeit von 72 h unter Ar bei RT wird der weisse Niederschlag abfiltriert und mit heissem THF gewaschen. Das gelbliche Filtrat wird am RV vollständig eingeeengt und es verbleibt ein weisslich-gelber Feststoff im Kolben zurück. Nach Umkristallisation in EtOH / Petrolether und Trocknung am HV werden 1.21 g (4.08 mmol) Amid **95** als weisses Pulver erhalten.



C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, M<sub>w</sub> = 296.38 g/mol

**Ausbeute:** 35 % über 2 Stufen (bezogen auf die eingesetzte Säure **82**)

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 2.34 (s, 12H, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2.62 (t, 4H, -C(O)NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.4 Hz); 3.50 - 3.56 (m, 4H, -C(O)NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 7.08 (s, 1H, -CH- [Pyrazol/Ring]); 8.04 (s [breit], 2H, -C(O)NH-).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 36.90 (-C(O)NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 45.15 (-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 58.58 (-C(O)NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 105.27 (C-CH-C [Pyrazol/Ring]); 143.10 (C-CH-C [Pyrazol/Ring]); 160.70 (-C(O)NH-).

**IR (KBr-Pressling):**

3395, 3326, 3123 (st,  $\nu_{\text{N-H}}$ ); 2976, 2963, 2952, 2938, 2908 (st, m,  $\nu_{\text{C-H}}$  [-CH<sub>2</sub>-], [-CH<sub>3</sub>]); 2855, 2835, 2816, 2803 (m, st,  $\nu_{\text{C-H}}$  [-N-CH<sub>2</sub>-], [-N-CH<sub>3</sub>]); 2765 (m,  $\nu_{\text{C-H}}$  [aliph. Dimethylamine]); 1667, 1649 (st, br,  $\nu_{\text{C=O}}$  [Amid],  $\nu_{\text{N=C}}$  [Pyrazol/Ring]); 1606 (w,  $\delta_{\text{N-H}}$  [-NH-]); 1541 (st, br,  $\nu_{\text{N=C=O}}$  sy,  $\delta_{\text{N-H}}$  [Amid]); 1462, 1450, 1438 (st,  $\delta_{\text{C-H}}$  [-CH<sub>2</sub>-],  $\delta_{\text{C-H}}$  as [-CH<sub>3</sub>]); 1392 (w,  $\delta_{\text{C-H}}$  sy [-CH<sub>3</sub>]); 1331, 1318, 1303 (m,  $\nu_{\text{C-N}}$  [Amine],  $\delta_{\text{CH}}$  ip); 1284, 1268 (st,  $\nu_{\text{C-N}}$  [Amine]); 1191, 1174, 1158, 1092, 1054, 1042, 1021 (m, w,  $\gamma_{\text{C-H}}$  [-CH<sub>3</sub>]).

**MS (FAB, NBA-Matrix):**

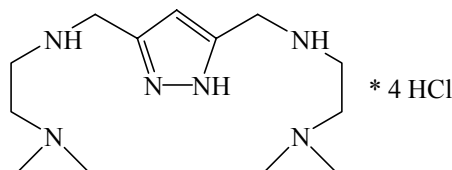
**297 (M<sup>+</sup> + H, 63.09)**; 72 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup>, 19.12); 58 (CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup>, 100.00); 44 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup>, 11.98).

**Elementaranalyse:** C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (296.38)

berechnet:	C= 52.68	H= 8.16	N= 28.36	O= 10.80
gefunden:	C= 52.43	H= 8.13	N= 27.99	O= 11.14

#### 4.4.2.2 Synthese von 3,5-bis[(2-Dimethylamino)ethylaminomethyl]pyrazol - Hydrochlorid (**69**)<sup>[157]</sup>

In einem vorgetrockneten 250 ml Rundkolben mit Magnetrührer werden 80 ml trockenes THF unter Ar mittels eines Eisbades auf 0°C abgekühlt. Vorsichtig werden unter Ar-Gegenstrom 0.55 g (14.5 mmol, 4 eq.) LiAlH<sub>4</sub> zugegeben, wobei eine graue Suspension entsteht. 1.07 g (3.6 mmol, 1.0 eq.) Amid **95** werden separat in 80 ml trockenem THF gelöst und bei 0°C zur LiAlH<sub>4</sub>-Suspension langsam zugetropft, wobei eine leichte Gasentwicklung zu beobachten ist. Nach erfolgter Zugabe wird die graue Suspension 21 h lang bei einer Ölbadtemperatur von 80°C unter Ar zum Rückfluss gekocht. Nach erfolgter Reaktionszeit wird das Ölbad entfernt und die Reaktionslösung mittels eines Eisbades auf 0°C gekühlt. Vorsichtig wird die Reaktionslösung mit abs. EtOH, abs. MeOH und dest. H<sub>2</sub>O gequench und bei RT so lange gerührt, bis die Suspension weiss geworden ist (1 h). Die unlöslichen Bestandteile werden über eine Glasfilterfritte Nr. 4 abfiltriert und mit heissem THF gewaschen. Am RV wird das farblose Filtrat vollständig eingeeengt. Das resultierende, farblose, trübe Öl wird in wenig abs. EtOH aufgenommen und im Ölbad auf 70°C erhitzt. Nach Zugabe von 5 ml konz. HCl-Lösung und Petrolethers fällt langsam im Kühlschrank ein weisser Feststoff aus. Nach Filtration und Trocknung am HV werden 836 mg (2.02 mmol) des Hydrochlorids **69** isoliert.



$C_{13}H_{32}N_6Cl_4$ ,  $M_w = 414.25$  g/mol

**Ausbeute: 56 %**

**$^1H$ -NMR ( $D_2O$ ):**

$\delta = 3.01$  (s, 12H,  $-N(CH_3)_2$ );  $3.62$  (s, br, 8H,  $-NH-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$ );  $4.47$  (s, 4H, [Pyrazol]- $CH_2$ -NH-);  $6.77$  (s, 1H,  $-CH-$  [Pyrazol/Ring]).

**$^{13}C$ -NMR ( $D_2O$ ):**

$\delta = 41.86$  ( $-NH-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$ );  $43.57$  ([Pyrazol]- $CH_2$ -NH-);  $44.09$  ( $-N(CH_3)_2$ );  $52.97$  ( $-NH-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$ );  $108.84$  (C- $CH$ -C [Pyrazol/Ring]);  $139.55$  (C- $CH$ -C [Pyrazol/Ring]).

**IR (KBr-Pressling):**

3278 (st,  $\nu_{N-H}$ ); 3011 (st,  $\nu_{C-H}$  [Pyrazol/Ring]); 2988, 2976, 2945, 2934 (st, br,  $\nu_{C-H}$  [ $-CH_2-$ ], [ $-CH_3$ ]); 2784 (m,  $\nu_{C-H}$  [aliph. Dimethylamine]); 2677, 2631, 2596, 2511, 2464, 2394 (st, br,  $\nu_{N-H}$  [ $-NH_2^+$ ,  $=NH^+$ ]); 1645 (w, br,  $\delta_{N-H}$  [ $-NH-$ ],  $\nu_{N-C=C}$  [Pyrazol/Ring]); 1562, 1524, 1481 (w, m,  $\delta_{N-H}$  [ $-NH_2^+$ ,  $=NH^+$ ]); 1453, 1426, 1413 (st,  $\delta_{C-H}$  [ $-CH_2-$ ],  $\delta_{C-H}$  as [ $-CH_3$ ]); 1355, 1308 (m,  $\nu_{C-N}$  [Amine],  $\delta_{CH}$  ip); 1276 (m,  $\nu_{C-N}$  [Amine]); 1181, 1156, 1006, 993, 955 (m, st,  $\gamma_{C-H}$  [ $-CH_3$ ]).

**MS (FAB, NBA-Matrix):** [ $M^+$  = freie Base]

**269** ( $M^+ + H$ , **100.00**); 181 ( $M^+ - NH-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$ , 22.55); 93 ( $M^+ - H - 2 NH-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$ , 21.38); 72 ( $CH_2-CH_2-N(CH_3)_2^+$ , 85.56); 58 ( $CH_2-N(CH_3)_2^+$ , 98.92); 44 ( $N(CH_3)_2^+$ , 26.83).

**Elementaranalyse:**  $C_{13}H_{32}N_6Cl_4$  (414.25) [Substanz hygroskopisch]

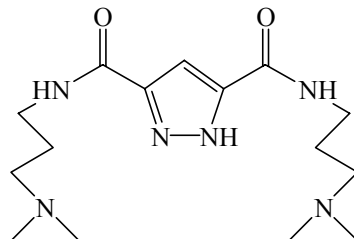
berechnet:	C= 37.69	H= 7.79	N= 20.29
gefunden:	C= 37.65	H= 7.71	N= 20.04

### 4.4.3 Synthese von 3,5-bis[(3-Dimethylamino)propylaminomethyl]pyrazol - Hydrochlorid (70) <sup>[114, 115]</sup>

#### 4.4.3.1 Synthese von 3,5-bis[(3-Dimethylamino)propylcarbonyl]pyrazol (84) <sup>[115]</sup>

5.76 g (33.1 mmol, 1.0 eq.) 3,5-Pyrazoldicarbonsäure-Monohydrat (**82**) werden mit 0.6 ml DMF und 60 ml  $SOCl_2$  wie oben beschrieben in das entsprechende Säurechlorid **83** überführt und dieses in 150 ml trockenem THF gelöst. Aus einem Tropftrichter wird nun unter Ar eine Lösung aus 18.5 ml (13.4 g, 132.7 mmol, 4.0 eq.) Triethylamin und 10.4 ml (8.5 g, 83.1 mmol, 2.5 eq.) N,N-Dimethylaminopropylamin in 150 ml trockenem THF während 30 min bei RT zugetropft. Sofort fällt ein weißer Feststoff amorph aus, der sich bei weiterer Zugabe aber auflöst. Die Lösung wird warm und nach erfolgter Zugabe fällt allmählich wieder ein weißer Feststoff aus. Nach einer

Rührzeit von 6 Tagen unter Ar bei RT wird dieser weisse Niederschlag abfiltriert und mit heissem THF gewaschen. Das gelbe Filtrat wird am RV vollständig eingengt und es verbleibt ein gelber Feststoff im Kolben zurück. Nach Reinigung durch FC in einem Lösungsmittelgemisch aus EtOH : NH<sub>3</sub> = 10:1 und Umkristallisation der Hauptfraktionen in EtOH / n-Hexan wird der resultierende, gelblich-weisse Feststoff am HV getrocknet. Es werden 5.98 g (18.4 mmol) des Amids **84** erhalten.



C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, M<sub>w</sub> = 324.43 g/mol

**Ausbeute:** 55.6 % über 2 Stufen (bezogen auf die eingesetzte Säure **82**)

Lit. [115]: 29 %

**Smp.:** 185°-186°C

**DC (EtOH : NH<sub>3</sub> = 10:1):** R<sub>f</sub> = 0.22 (UV-aktiv, anfärbbar mit I<sub>2</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):**

δ = 1.64 (qu [t x t], 4H, -C(O)NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.0 Hz); 2.12 (s, 12H, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2.24 (t, -C(O)NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.0 Hz); 3.22 - 3.29 (m, 4H, -C(O)NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 7.21 (s, 1H, -CH- [Pyrazol/Ring]); 8.41 (t, 2H, -C(O)NH-, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.7 Hz); 13.85 (s [breit], 1H, =N-NH-C [Pyrazol/Ring]).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):**

δ = 27.13 (-C(O)NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 37.10 (-C(O)NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 45.19 (-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 56.88 (-C(O)NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 104.96 (C-CH-C [Pyrazol/Ring]); 142.90 (C-CH-C [Pyrazol/Ring]); 159.74 (-C(O)NH-).

**IR (KBr-Pressling):**

3308, 3129, 3059 (st, m, ν<sub>N-H</sub>); 2951 (st, br, ν<sub>C-H</sub> [-CH<sub>2</sub>-], [-CH<sub>3</sub>]); 2864, 2824 (st, ν<sub>C-H</sub> [-N-CH<sub>2</sub>-], [-N-CH<sub>3</sub>]); 2786 (st, ν<sub>C-H</sub> [aliph. Dimethylamine]); 2727, 2702, 2662, 2632 (st, br, ν<sub>N-H</sub> [=NH<sup>+</sup>-]); 1661, 1648 (st, br, ν<sub>C=O</sub> [Amid], ν<sub>N-C=C</sub> [Pyrazol/Ring]); 1551, 1532 (st, br, ν<sub>N-C=O</sub> sy, δ<sub>N-H</sub> [Amid]); 1459, 1440 (st, δ<sub>C-H</sub> [-CH<sub>2</sub>-], δ<sub>C-H</sub> as [-CH<sub>3</sub>]); 1385, 1371 (m, δ<sub>C-H</sub> sy [-CH<sub>3</sub>]); 1315, 1292 (st, ν<sub>C-N</sub> [Amine], δ<sub>CH ip</sub>); 1260, 1227 (st, ν<sub>C-N</sub> [Amine]); 1181, 1156, 990 (m, γ<sub>C-H</sub> [-CH<sub>3</sub>]).

**MS (FAB, NBA-Matrix):**

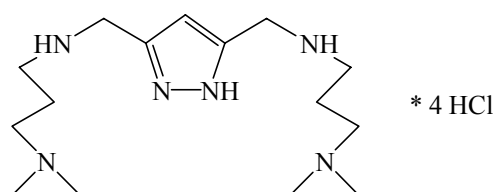
**325 (M<sup>+</sup> + H, 81.26); 280 (M<sup>+</sup> - N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 3.55); 266 (M<sup>+</sup> - CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 5.06); 253 (M<sup>+</sup> + H - CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 5.51); 72 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup>, 5.82); 58 (CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup>, 100.00); 44 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup>, 10.43).**

**Elementaranalyse:** C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (324.43)

berechnet:	C= 55.53	H= 8.70	N= 25.90	O= 9.86
gefunden:	C= 55.78	H= 8.55	N= 25.68	O= 10.05

#### 4.4.3.2 Synthese von 3,5-bis[(3-dimethylamino)propylaminomethyl]pyrazol - Hydrochlorid (70) <sup>[114]</sup>

In einem vorgetrockneten 500 ml Rundkolben mit Magnetrührer werden 300 ml trockenes THF unter Ar mittels eines Eisbades auf 0°C abgekühlt. Vorsichtig werden unter Ar-Gegenstrom 2.35 g (62 mmol, 4.0 eq.) LiAlH<sub>4</sub> zugegeben, wobei eine graue Suspension entsteht. 5.0 g (15.4 mmol, 1.0 eq.) des Amids **84** werden danach unter Ar-Gegenstrom portionenweise als Pulver zugegeben, wobei eine leichte Gasentwicklung zu beobachten ist. Nach beendeter Zugabe wird die graue Suspension 19 h lang bei einer Ölbadtemperatur von 80°C unter Ar zum Rückfluss gekocht. Nach der Reaktionszeit wird das Ölbad entfernt und die Reaktionslösung mittels eines Eisbades auf 0°C gekühlt. Vorsichtig wird die Reaktionslösung mit abs. EtOH, abs. MeOH und dest. H<sub>2</sub>O gequench und bei RT so lange gerührt, bis die Suspension weiss geworden ist (2 h). Die anorganischen, unlöslichen Bestandteile werden über eine Glasfilterfritte Nr. 4 abfiltriert und mit heissem THF gewaschen. Am RV wird das farblose Filtrat vollständig eingeeengt. Das resultierende, farblose, trübe Öl wird in 50 ml abs. EtOH gelöst und es wird während 30 min HCl-Gas in die Lösung geleitet. Die Lösung wird trübe und nach Zugabe von ca. 200 ml Et<sub>2</sub>O fällt ein weisser Feststoff aus. Nach Filtration und Trocknung am HV werden 3.59 g (8.1 mmol) des Hydrochlorids **70** erhalten.



**C<sub>15</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>Cl<sub>4</sub>**,  $M_w = 442.31$  g/mol

**Ausbeute: 53 %** Lit. <sup>[114]</sup>: 49 %

**Smp.:** 219°-221°C [Substanz hygroskopisch]

##### <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O):

$\delta = 2.18 - 2.23$  (m, 4H, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2.92 (s, 12H, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 3.18 - 3.29 (m, 8H, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 4.39 (s, 4H, [Pyrazol]-CH<sub>2</sub>-NH-); 6.71 (s, 1H, -CH- [Pyrazol/Ring]).

##### <sup>13</sup>C-NMR (D<sub>2</sub>O):

$\delta = 21.76$  (-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 43.07 (-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 43.43 (-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 44.43 ([Pyrazol]-CH<sub>2</sub>-NH-); 54.82 (-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 108.52 (C-CH-C [Pyrazol/Ring]); 139.82 (C-CH-C [Pyrazol/Ring]).

##### IR (KBr-Pressling):

3421, 3407, 3400, 3368, 3360, 3350, 3325, 3306, 3297 (st, br,  $\nu_{N-H}$ ); 3192, 3148, 3114 (st, br,  $\nu_{N-H}$ ); 3002 (st,  $\nu_{C-H}$  [Pyrazol/Ring]); 2963, 2947, 2907, 2859 (st, br,  $\nu_{C-H}$  [-CH<sub>2</sub>-], [-CH<sub>3</sub>]); 2797, 2768, 2760 (st,  $\nu_{C-H}$  [aliph. Dimethylamine],  $\nu_{N-H}$  [-NH<sub>2</sub><sup>+</sup>, =NH<sup>+</sup>-]); 2684, 2658, 2650, 2520, 2481 (st, br,  $\nu_{N-H}$  [-NH<sub>2</sub><sup>+</sup>, =NH<sup>+</sup>-]); 1608 (w,  $\delta_{N-H}$  [-NH-]); 1582 (w,  $\delta_{N-H}$  [-NH<sub>2</sub><sup>+</sup>, =NH<sup>+</sup>-]); 1473, 1426 (st,  $\delta_{C-H}$  [-CH<sub>2</sub>-],  $\delta_{C-H}$  as [-CH<sub>3</sub>]); 1342, 1311 (w,  $\nu_{C-N}$  [Amine],  $\delta_{CH}$  ip); 1282, 1231 (w,  $\nu_{C-N}$  [Amine]); 1189, 1177, 1159, 1138, 1093, 1079, 1064, 1052, 1009, 984, 961 (w,  $\gamma_{C-H}$  [-CH<sub>3</sub>]).

**MS (FAB, NBA-Matrix):** [ $M^+$  = freie Base]

335, 333 ( $M^+ + H + HCl$ , 8.61, 27.29); **297 ( $M^+ + H$ , 89.82)**; 195 ( $M^+ - NH-CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$ , 24.46); 86 ( $CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2^+$ , 24.43); 72 ( $CH_2-CH_2-N(CH_3)_2^+$ , 16.11); 58 ( $CH_2-N(CH_3)_2^+$ , 100.00); 44 ( $N(CH_3)_2^+$ , 19.80).

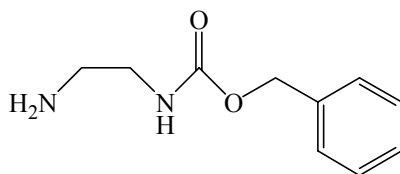
**Elementaranalyse:**  $C_{15}H_{36}N_6Cl_4 \cdot 0.4 H_2O$  (449.51) [Substanz hygroskopisch]

berechnet:	C= 40.08	H= 8.25	N= 18.70	O= 1.42
gefunden:	C= 40.28	H= 8.08	N= 18.70	O= 1.67

#### 4.4.4 Synthese von 3,5-bis[(2-N-Methylamino)ethylaminomethyl]pyrazol - Hydrochlorid (68)

##### 4.4.4.1 Synthese von N-(Benzyloxycarbonyl)ethylendiamin (108)

Die Synthese von N-(Benzyloxycarbonyl)ethylendiamin (**108**) erfolgt gemäss der Beschreibung in der Literatur <sup>[122, 158]</sup>. Nach Aufarbeitung der Reaktion erhält man das einseitig geschützte Ethylendiaminderivat als farbloses Öl, das ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wird.



$C_{10}H_{14}N_2O_2$ ,  $M_w = 194.23$  g/mol

**Ausbeute: 43 %** Lit. <sup>[122]</sup>: 71 %

**$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):**

$\delta = 1.24$  (s, 2H,  $-NH_2$ ); 2.78 (t, 2H,  $-C(O)NH-CH_2-CH_2-NH_2$ ,  $^3J_{HH} = 5.7$  Hz); 3.20 (t, 2H,  $-C(O)NH-CH_2-CH_2-NH_2$ ,  $^3J_{HH} = 5.7$  Hz); 5.09 (s, 2H,  $-O-CH_2-Ph$ ); 5.37 (s, br, 1H,  $-NH-C(O)-O-$ ); 7.28 - 7.35 (m, 5H, arH).

**$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):**

$\delta = 41.62$  ( $-C(O)NH-CH_2-CH_2-NH_2$ ); 43.75 ( $-C(O)NH-CH_2-CH_2-NH_2$ ); 66.56 ( $-O-CH_2-Ph$ ); 128.00 (*o*-C); 128.25 (*p*-C); 128.43 (*m*-C); 136.53 (*i*-C); 156.62 ( $-O-C(O)-NH-$ ).

**IR (KBr-Pressling):**

3321 (m, br,  $\nu_{N-H}$  [ $-NH_2$ ]); 3062, 3032 (w,  $\nu_{C-H}$  [arC-H]); 2940, 2877 (w, br,  $\nu_{C-H}$  [ $-CH_2-$ ]); 1690 (st,  $\nu_{C=O}$  [ $-NH-CO-O-$ ]); 1584, 1538, 1499 (w,  $\nu_{C-C}$  [arC-C]); 1454 (w,  $\delta_{C-H}$  [ $-CH_2-$ ]); 1413, 1358, 1334 (w,  $\nu_{C-N}$  [Amine]); 1261 (m, br,  $\nu_{C-N}$  [ $-NH-CO-O-$ ]); 1140, 1025, 1002 (w,  $\delta_{C-H}$  ip [arC-H],  $\nu_{C-N}$  [Amine]); 777, 745, 698 (w,  $\delta_{C-H}$  oop [arC-H]).

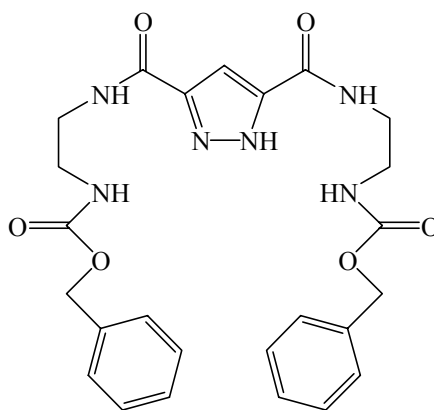
**MS (FAB, NBA-Matrix):**

**195 ( $M^+ + H$ , 100.00)**; 91 ( $C_7H_7^+$  [Tropylium-Ion], 47.31).



#### 4.4.4.2 Synthese von 3,5-bis[(N-Benzyloxycarbonyl)amino]ethylcarbamoylpyrazol (**96**)

4.0 g (23.0 mmol, 1.0 eq.) 3,5-Pyrazoldicarbonsäure-Monohydrat (**82**) werden mit 0.6 ml DMF und 50 ml  $\text{SOCl}_2$  wie oben beschrieben in das entsprechende Säurechlorid **83** überführt und dieses in 150 ml trockenem THF gelöst. Aus einem Tropftrichter wird nun unter Ar eine Lösung aus 10.8 ml (7.84 g, 77.5 mmol, 3.4 eq.) Triethylamin und 9.70 g (49.9 mmol, 2.2 eq.) N-(Benzyloxycarbonyl)ethylendiamin (**108**) gelöst in 200 ml trockenem THF während 20 min bei RT zugetropft. Dabei entsteht sofort ein weißer Niederschlag und die Lösung erwärmt sich leicht. Nach einer Rührzeit von 72 h unter Ar bei RT wird der weiße Niederschlag abfiltriert und mit heissem THF gewaschen. Der Filtrerrückstand wird in 500 ml dest.  $\text{H}_2\text{O}$  aufgenommen und die entstandene, weiße Suspension mittels NaOH auf pH = 8 gebracht. Nachdem die Suspension 30 min lang heftig gerührt worden ist, wird das unlösliche Produkt **96** abfiltriert, mehrmals mit dest.  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen und im Vakuumofen bei  $60^\circ\text{C}$  am HV getrocknet. Es werden 8.59 g (16.9 mmol) des weißen Feststoffes **96** erhalten, der wegen seiner schlechten Löslichkeit nicht weiter gereinigt werden kann.



$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_6$ ,  $M_w = 508.53 \text{ g/mol}$

**Ausbeute: 73.5 %** über 2 Stufen (bezogen auf die eingesetzte Säure **82**)

##### $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ):

$\delta = 3.18$  (t, 4H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 5.7 \text{ Hz}$ );  $3.31$  (t, 4H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 5.7 \text{ Hz}$ );  $5.02$  (s, 4H,  $-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{Ph}$ );  $7.20$  (s, 1H,  $-\underline{\text{C}}\text{H}-$  [Pyrazol/Ring]);  $7.27 - 7.42$  (m, 10H, arH);  $8.56$  (s, 2H,  $-\text{C}(\text{O})\underline{\text{N}}\text{H}-$ );  $13.28$  (s [breit], 1H,  $=\text{N}-\underline{\text{N}}\text{H}-\text{C}$  [Pyrazol/Ring]).

##### $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ):

$\delta = 39.2$ ,  $44.1$  ( $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ ) [abgeschätzt, unter DMSO-Signal];  $65.25$  ( $-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{Ph}$ );  $105.56$  ( $\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{C}$  [Pyrazol/Ring]);  $127.71$  ( $o\text{-C}$ );  $127.84$  ( $p\text{-C}$ );  $128.33$  ( $m\text{-C}$ );  $137.16$  ( $i\text{-C}$ );  $142.93$  ( $\underline{\text{C}}-\text{CH}-\underline{\text{C}}$  [Pyrazol/Ring]);  $156.21$  ( $-\text{NH}-\underline{\text{C}}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ph}$ );  $160.21$  ([Pyrazol/Ring]  $-\underline{\text{C}}(\text{O})-\text{NH}-$ ).

##### IR (KBr-Pressling):

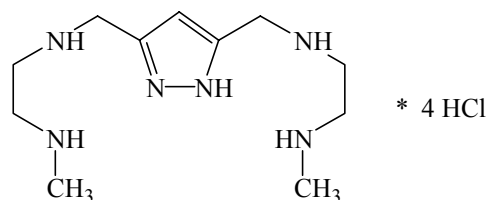
$3317$  (st, br,  $\nu_{\text{N-H}}$ );  $3131$  (w,  $\nu_{\text{N-H}}$ );  $3063$ ,  $3036$  (w,  $\nu_{\text{C-H}}$  [arC-H], [Pyrazol/Ring]);  $2948$  (w, br,  $\nu_{\text{C-H}}$  [-CH<sub>2</sub>-]);  $1692$  (st,  $\nu_{\text{C=O}}$  [-NH-C(O)-O-]);  $1649$ ,  $1640$  (st,  $\nu_{\text{C=O}}$  [Amid],  $\nu_{\text{N=C}}$  [Pyrazol/Ring],  $\nu_{\text{C-C}}$  [arC-C]);  $1547$  (st, br,  $\nu_{\text{N-C=O}}$  sy,  $\delta_{\text{N-H}}$  [Amid]);  $1445$  (m,  $\delta_{\text{C-H}}$  [-CH<sub>2</sub>-]);  $1328$ ,  $1273$  (st,  $\nu_{\text{C-N}}$  [Amine],  $\delta_{\text{CH}}$  ip);  $1233$  (m,  $\nu_{\text{C-N}}$  [-NH-C(O)-O-]);  $1192$ ,  $1150$ ,  $988$  (m,  $\delta_{\text{C-H}}$  ip [arC-H],  $\nu_{\text{C-N}}$  [Amine]);  $860$ ,  $746$ ,  $711$ ,  $698$  (w,  $\delta_{\text{C-H}}$  oop [arC-H]).

**MS (FAB, NBA-Matrix + NaCl):** (schlecht messbar)

531 ( $M^+ + Na$ , 2.67); **509** ( $M^+ + H$ , **4.13**); 195 ( $NH_2-C(O)-O-CH_2-Ph^+ + H$ , 7.01); 91 ( $C_7H_7^+$  [Tropylium-Ion], 78.29).

#### 4.4.4.3 Synthese von 3,5-bis[(2-N-Methylamino)ethylaminomethyl]pyrazol - Hydrochlorid (**68**)

In einem vorgetrockneten 1 l Rundkolben mit Magnetrührer werden 600 ml trockenes THF unter Ar mittels eines Eisbades auf 0°C abgekühlt. Vorsichtig werden unter Ar-Gegenstrom 3.73 g (98 mmol, 10.0 eq.)  $LiAlH_4$  zugegeben, wobei eine graue Suspension entsteht. 5.0 g (9.8 mmol, 1.0 eq) des Amids **96** werden danach unter Ar-Gegenstrom portionenweise langsam als Pulver zugegeben, wobei eine leichte Gasentwicklung zu beobachten ist. Nach beendeter Zugabe wird die graue Suspension 72 h lang bei einer Ölbadtemperatur von 80°C unter Ar zum Rückfluss gekocht. Nach der Reaktionszeit wird das Ölbad entfernt und die Reaktionslösung mittels eines Eisbades auf 0°C gekühlt. Vorsichtig wird die Reaktionslösung mit abs. EtOH, abs. MeOH und dest.  $H_2O$  gequench und bei RT so lange gerührt, bis die Suspension weiss geworden ist (4 h). Die anorganischen, unlöslichen Bestandteile werden über eine Glasfilterfritte Nr. 4 abfiltriert und mit heissem THF und EtOH gewaschen. Am RV wird das gelbliche Filtrat vollständig eingeeengt. Das resultierende, gelbe Öl wird in 40 ml abs. EtOH gelöst und es wird während 30 min HCl-Gas in die Lösung geleitet. Die Lösung wird trübe und ein gelblich-weisser Feststoff fällt aus. Zugabe von  $Et_2O$  vervollständigt die Fällung, worauf der Niederschlag abfiltriert und am HV getrocknet wird. Es ergeben sich 1.43 g (3.70 mmol) des Hydrochlorids **68**.



$C_{11}H_{28}N_6Cl_4$ ,  $M_w = 386.20$  g/mol

**Ausbeute: 38 %**

**$^1H$ -NMR ( $D_2O$ ):**

$\delta = 2.84$  (s, 6H,  $-NH(\underline{CH}_3)$ );  $3.50 - 3.56$  (m, 8H,  $-NH-\underline{CH}_2-\underline{CH}_2-NH(\underline{CH}_3)$ );  $4.47$  (s, 4H, [Pyrazol]- $\underline{CH}_2-NH-$ );  $6.77$  (s, 1H,  $-\underline{CH}-$  [Pyrazol/Ring]).

**$^{13}C$ -NMR ( $D_2O$ ):**

$\delta = 34.43$  ( $-NH(\underline{C}H_3)$ );  $43.57$  ( $-NH-\underline{C}H_2-CH_2-NH(\underline{C}H_3)$ );  $43.98$  ([Pyrazol]- $\underline{C}H_2-NH-$ );  $45.41$  ( $-NH-CH_2-\underline{C}H_2-NH(\underline{C}H_3)$ );  $109.22$  ( $C-\underline{C}H-C$  [Pyrazol/Ring]);  $140.11$  ( $\underline{C}-CH-\underline{C}$  [Pyrazol/Ring]).

**Bemerkung:**

Bei der Aufnahme der NMR-Spektren hängen die Signallagen hier stark von der Konzentration und dem pH-Wert ab, so dass es leicht zu grösseren Unterschieden in der chemischen Verschiebung kommt.

**IR (KBr-Pressling):**

3270 (st,  $\nu_{\text{N-H}}$ ); 2982, 2933 (st, br,  $\nu_{\text{C-H}}$  [-CH<sub>2</sub>-], [-CH<sub>3</sub>]); 2771, 2749, 2718, 2705, 2544, 2438 (st, br,  $\nu_{\text{N-H}}$  [-NH<sub>2</sub><sup>+</sup>-]); 1585 (w, br,  $\delta_{\text{N-H}}$  [-NH<sub>2</sub><sup>+</sup>-]); 1491, 1475, 1451 (m,  $\delta_{\text{C-H}}$  as [-CH<sub>3</sub>],  $\delta_{\text{C-H}}$  [-CH<sub>2</sub>-]); 1359 (w,  $\delta_{\text{C-H}}$  sy [-CH<sub>3</sub>],  $\delta_{\text{C-H}}$  ip,  $\nu_{\text{C-N}}$  [Amine]); 1041, 1000, 981, 932, 900, 817 (m, w,  $\gamma_{\text{C-H}}$  [-CH<sub>3</sub>]).

**MS (FAB, Gly/H<sub>2</sub>O):** [ $\text{M}^+$  = freie Base]

**241** ( $\text{M}^+$  + **H**, **65.39**); 184 ( $\text{M}^+$  + 2H - CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH(CH<sub>3</sub>), 11.39); 167 ( $\text{M}^+$  - NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH(CH<sub>3</sub>), 44.81); 73 (NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH(CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>, 7.87); 58 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH(CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>, 100.00); 44 (CH<sub>2</sub>-NH(CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>, 53.02).

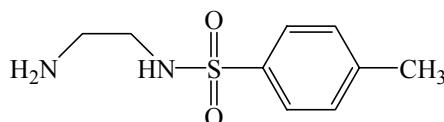
**Elementaranalyse:** C<sub>11</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>Cl<sub>4</sub> \* 0.25 H<sub>2</sub>O (390.70) [Substanz hygroskopisch]

berechnet:	C= 33.82	H= 7.35	N= 21.51	O= 1.02
gefunden:	C= 33.90	H= 7.24	N= 21.35	O= 1.14

## 4.4.5 Synthese von 3,5-bis[(2-Amino)ethylaminomethyl]pyrazol - Hydrobromid (67)

### 4.4.5.1 Synthese von N-Tosylethylendiamin (109)

Die Synthese von N-Tosylethylendiamin (**109**) erfolgt gemäss der Beschreibung in der Literatur [123].



C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, M<sub>w</sub> = 214.28 g/mol

**Ausbeute:** 67%      Lit. [123]: 74%

**Smp.:** 121°-123°C      Lit. [123]: 121°-123°C

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 2.42 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); 2.78 (t, 2H, -SO<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.7 Hz); 2.95 (t, 2H, -SO<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.7 Hz); 7.30 (d, 2H, -CH-C(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub> [arH], <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.1 Hz); 7.75 (d, 2H, -CH-C(CH<sub>3</sub>)-SO<sub>2</sub>- [arH], <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.1 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 21.45 (-CH<sub>3</sub>); 40.95 (-SO<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 45.42 (-SO<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 127.0 (-CH-C(CH<sub>3</sub>)-SO<sub>2</sub>- [arC]); 129.66 (-CH-C(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub> [arC]); 136.98 (-CH-C(CH<sub>3</sub>)-SO<sub>2</sub>- [arC]); 143.3 (-CH-C(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub> [arC]).

**IR (KBr-Pressling):**

3361, 3300 (st,  $\nu_{\text{N-H}}$  [-NH<sub>2</sub>]); 3050 (w, br,  $\nu_{\text{C-H}}$  [arC-H]); 2951 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$  [-CH<sub>2</sub>-], [-CH<sub>3</sub>]); 1596, 1554, 1494, 1471 (m,  $\nu_{\text{C-C}}$  [arC-C]); 1461, 1440 (w,  $\delta_{\text{C-H}}$  as [-CH<sub>3</sub>],  $\delta_{\text{C-H}}$  [-CH<sub>2</sub>-]); 1400, 1380, 1360

(w,  $\nu_{C-N}$  [Amine],  $\delta_{CH\ ip}$ ,  $\delta_{C-H\ sy}$  [-CH<sub>3</sub>]); 1313, 1300 (st,  $\nu_{S=O\ as}$  [-SO<sub>2</sub>-N]); 1150 (st,  $\nu_{S=O\ sy}$  [-SO<sub>2</sub>-N]); 1104, 1045, 1016 (st, m,  $\delta_{C-H\ ip}$  [arC-H]); 816, 768 (st, m,  $\delta_{C-H\ oop}$  [arC-H, p-disubstituiert]); 658 (st,  $\nu_{S-N}$  [-SO<sub>2</sub>-N]).

**MS (FAB, NBA-Matrix):**

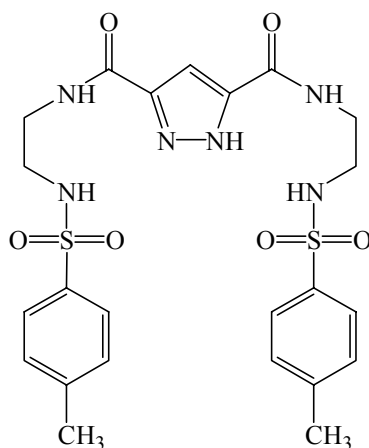
429 (2M<sup>+</sup> + H, 2.38); **215** (M<sup>+</sup> + H, **100**); 198 (M<sup>+</sup> - NH<sub>2</sub>, 5.24).

**Elementaranalyse:** C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (214.28)

berechnet :	C = 50.45	H = 6.59	N = 13.07	O = 14.93
gefunden :	C = 50.29	H = 6.43	N = 13.02	O = 14.97

**4.4.5.2 Synthese von 3,5-bis[(N-Tosylamino)ethylcarbamoyl]pyrazol (97)**

5.0 g (28.7 mmol, 1.0 eq.) 3,5-Pyrazoldicarbonsäure-Monohydrat (**82**) werden mit 0.6 ml DMF und 60 ml SOCl<sub>2</sub> wie oben beschrieben in das entsprechende Säurechlorid **83** überführt und dieses in 150 ml trockenem THF gelöst. Aus einem Tropftrichter wird nun unter Ar eine Lösung aus 16.0 ml (11.6 g, 115.0 mmol, 4.0 eq.) Triethylamin und 15.37 g (71.7 mmol, 2.5 eq.) N-Tosylethyldiamin (**109**) gelöst in 150 ml trockenem THF während 30 min bei RT zugetropft. Dabei entsteht ein weißer Niederschlag und die Lösung erwärmt sich leicht. Nach einer Rührzeit von 5 Tagen unter Ar bei RT wird der weiße Niederschlag abfiltriert und sehr gut mit heissem THF gewaschen. Das gelbliche Filtrat wird am RV vollständig eingeeengt und der verbleibende Rückstand in abs. MeOH umkristallisiert. Nach Trocknung im Vakuumofen bei 60°-65°C werden 10.02 g (18.3 mmol) des Amids **97** erhalten.



C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>, M<sub>w</sub> = 548.65 g/mol

**Ausbeute:** **64 %** über 2 Stufen (bezogen auf die eingesetzte Säure **82**)

**Smp.:** 228°-230°C

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):**

$\delta$  = 2.36 (s, 6H, -CH<sub>3</sub>); 2.88 (t, 4H, -C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.2 Hz); 3.25 - 3.31 (m, 4H, -C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-); 7.15 (s, 1H, -CH- [Pyrazol/Ring]); 7.36 (d, 4H, -CH-C(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub> [arH], <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.1 Hz); 7.68 (d, 4H, -CH-C(CH<sub>3</sub>)-SO<sub>2</sub>- [arH], <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.1 Hz); 8.24, 8.55 (s [breit], 1H, -C(O)NH-); 13.96 (s, 1H, =N-NH-C [Pyrazol/Ring]).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):**

$\delta$  = 20.95 (-CH<sub>3</sub>); 41.79 (-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-); 42.10 (-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-); 105.32 (C-CH-C [Pyrazol/Ring]); 126.52 (-CH-C(CH)-SO<sub>2</sub>- [arC]); 129.64 (-CH-C(CH)-CH<sub>3</sub> [arC]); 137.42 (-CH-C(CH)-SO<sub>2</sub>- [arC]); 142.67 (-CH-C(CH)-CH<sub>3</sub> [arC]); 138.21, 146.86 (C-CH-C [Pyrazol/Ring]); 158.50, 161.36 ([Pyrazol/Ring]-C(O)-NH-).

**IR (KBr-Pressling):**

3428 (m,  $\nu_{N-H}$ ); 3328, 3272, 3191 (st, br,  $\nu_{N-H}$ ); 3137, 3094 (w,  $\nu_{N-H}$ ); 2945, 2924, 2876 (w,  $\nu_{C-H}$  [-CH<sub>2</sub>-], [-CH<sub>3</sub>]); 1662 (st,  $\nu_{C=O}$  [Amid],  $\nu_{N-C=C}$  [Pyrazol/Ring]); 1596, 1580, 1553, 1532 (m, st,  $\nu_{N-C=O}$  sy,  $\delta_{N-H}$  [Amid],  $\nu_{C-C}$  [arC-C]); 1454, 1433 (m,  $\delta_{C-H}$  [-CH<sub>2</sub>-],  $\delta_{C-H}$  as [-CH<sub>3</sub>]); 1388, 1365 (w,  $\delta_{C-H}$  sy [-CH<sub>3</sub>],  $\nu_{C-N}$ ,  $\delta_{=CH}$  ip); 1322 (st,  $\nu_{S=O}$  as [-SO<sub>2</sub>-N]); 1284, 1266 (m,  $\nu_{C-N}$ ,  $\delta_{=CH}$  ip); 1239, 1189 (w,  $\gamma_{C-H}$  [-CH<sub>3</sub>],  $\delta_{C-H}$  ip [arCH]); 1154 (st,  $\nu_{S=O}$  sy [-SO<sub>2</sub>-N]); 1118, 1091 (m, st,  $\delta_{C-H}$  ip [arCH]); 812 (m,  $\nu_{S-O}$  [-SO<sub>2</sub>-],  $\delta_{C-H}$  oop [arCH]); 665 (st,  $\nu_{S-N}$  [-SO<sub>2</sub>-N]).

**MS (FAB, NBA-Matrix):**

**551, 549 (M<sup>+</sup> + H, 9.95, 100.00)**; 395, 393 (M<sup>+</sup> - SO<sub>2</sub>-Ph-CH<sub>3</sub>, 9.80, 7.67); 378 (M<sup>+</sup> - NH-SO<sub>2</sub>-Ph-CH<sub>3</sub>, 9.97); 365 (M<sup>+</sup> + H - CH<sub>2</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-Ph-CH<sub>3</sub>, 9.93); 335 (M<sup>+</sup> + H - NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-Ph-CH<sub>3</sub>, 35.01); 215 (NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-Ph-CH<sub>3</sub><sup>+</sup> + H, 34.34); 91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup> [Tropylium-Ion], 77.72).

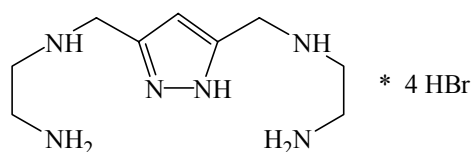
**Elementaranalyse:** C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> (548.65)

berechnet :	C = 50.35	H = 5.14	N = 15.32	O = 17.50
gefunden :	C = 50.22	H = 5.16	N = 15.29	O = 17.42

**4.4.5.3 Synthese von 3,5-bis[(2-Amino)ethylaminomethyl]pyrazol - Hydrobromid (67)**

In einem vorgetrockneten 500 ml Rundkolben mit Magnetrührer werden 300 ml trockenes THF unter Ar mittels eines Eisbades auf 0°C abgekühlt. Vorsichtig werden unter Ar-Gegenstrom 2.1 g (55 mmol, 10.1 eq.) LiAlH<sub>4</sub> zugegeben, wobei eine graue Suspension entsteht. 3.0 g (5.47 mmol, 1.0 eq.) des Amids **97** werden danach unter Ar-Gegenstrom portionenweise langsam als Pulver zugegeben, wobei eine leichte Gasentwicklung zu beobachten ist. Nach beendeter Zugabe wird die graue Suspension 72 h lang bei einer Ölbadtemperatur von 80°C unter Ar zum Rückfluss gekocht, wobei die Suspension sich grün verfärbt. Nach der Reaktionszeit wird das Ölbad entfernt und die Reaktionslösung mittels eines Eisbades auf 0°C gekühlt. Vorsichtig wird die Reaktionslösung mit abs. EtOH, abs. MeOH und dest. H<sub>2</sub>O gequench und bei RT so lange gerührt, bis die Suspension weiss geworden ist (2 h). Am RV werden die Solventien vollständig abgezogen und der verbleibende, weisse Rückstand in 400 ml dest. H<sub>2</sub>O aufgenommen. Die entstandene Suspension wird 3 h lang am Rückfluss gekocht, bevor die unlöslichen Bestandteile über eine Glasfilterfritte Nr.4 abfiltriert werden. Das Filtrat wird am RV vollständig eingengt und der Rückstand in EtOH aufgenommen. Die unlöslichen Bestandteile werden über Celite abfiltriert und das Filtrat am RV eingengt. Der resultierende, weisse Schaum wird in 50 ml (73 g) 48%-iger HBr-Lösung gelöst und vorsichtig werden 75 ml (73 g) Eisessig zugegeben. Diese Lösung wird 40 h lang bei einer Ölbadtemperatur von 120°C zum Rückfluss erhitzt. Nach erfolgter Reaktionszeit wird das Ölbad entfernt und die inzwischen schwarz gewordene Lösung in 600 ml dest. H<sub>2</sub>O aufgenommen. Nach dreimaligem Extrahieren mit je 300 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird die orange, wässrige Phase am RV vollständig eingengt. Das resultierende, orange Öl wird in einer Mischung aus dest. H<sub>2</sub>O und EtOH aufgenommen und mit Aktivkohle 24 h lang bei RT gerührt. Nach Filtration wird das gelbliche

Filtrat am RV eingengt und der resultierende rote Feststoff in einer Mischung aus EtOH mit wenig dest. H<sub>2</sub>O mehrmals umkristallisiert. 1.82 g (3.4 mmol) des Amins **67** werden als gelblich-weißer Feststoff erhalten.



**C<sub>9</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>Br<sub>4</sub>**, M<sub>w</sub> = 535.95 g/mol

**Ausbeute: 62 %** über 2 Stufen (bezogen auf eingesetztes Amid **97**)

**<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O):**

δ = 3.43 - 3.56 (m, 8H, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 4.49 (s, 4H, [Pyrazol]-CH<sub>2</sub>-NH-); 6.79 (s, 1H, -CH-[Pyrazol/Ring]).

**<sup>13</sup>C-NMR (D<sub>2</sub>O):**

δ = 36.03 (-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 43.47 ([Pyrazol]-CH<sub>2</sub>-NH-); 44.27 (-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 108.82 (C-CH-C [Pyrazol/Ring]); 139.61 (C-CH-C [Pyrazol/Ring]).

**IR (KBr-Pressling):**

3527, 3517, 3488, 3474, 3453, 3432 (w, br, ν<sub>N-H</sub> [-NH<sub>2</sub>], [-NH-]); 3260, 3254, 3227 (m, br, ν<sub>N-H</sub> [-NH<sub>2</sub>], [-NH-]); 3094, 3071, 3050, 3029, 3000 (st, ν<sub>N-H</sub>, ν<sub>C-H</sub> [arC-H], [Pyrazol/Ring]); 2989, 2959, 2940, 2915, 2890, 2871, 2837, 2810 (st, br, ν<sub>C-H</sub> [-N-CH<sub>2</sub>-]); 2798, 2772, 2740, 2723, 2708, 2610, 2594, 2586, 2402, 2379, 2360 (st, br, ν<sub>N-H</sub> [-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, -NH<sub>2</sub><sup>+</sup>]); 1571, 1521 (m, w, δ<sub>N-H</sub> [NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, -NH<sub>2</sub><sup>+</sup>]); 1464, 1439 (st, δ<sub>C-H</sub> [-CH<sub>2</sub>-]); 1408, 1369, 1338, 1310 (m, w, ν<sub>C-N</sub> [Amine], δ<sub>CH ip</sub>); 1275, 1245, 1222, 1148 (w, m, ν<sub>C-N</sub> [Amine]); 998 (st, δ<sub>CH oop</sub>).

**MS (FAB, Gly/H<sub>2</sub>O):** [M<sup>+</sup> = freie Base] (schlecht messbar)

295, 293 (M<sup>+</sup> + H + HBr, 13.47, 17.73); **213 (M<sup>+</sup> + H, 100.00)**; 170 (M<sup>+</sup> + H - CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, 17.26); 153 (M<sup>+</sup> + H - NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, 43.92); 73 (CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub><sup>+</sup>, 24.45); 61 (NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub><sup>+</sup> + H, 86.16); 44 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub><sup>+</sup>, 51.26).

**Elementaranalyse:** C<sub>9</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>Br<sub>4</sub> (535.95) [Substanz sehr hygroskopisch]

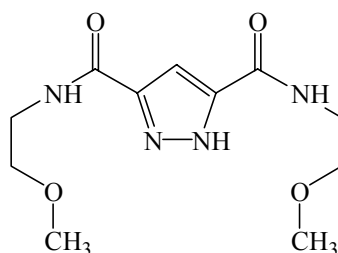
berechnet:	C= 20.17	H= 4.51	N= 15.68
gefunden:	C= 20.41	H= 4.66	N= 15.56

## 4.4.6 Synthese von 3,5-bis[(2-Methoxy)ethylaminomethyl]pyrazol-Hydrochlorid (**73**)

### 4.4.6.1 Synthese von 3,5-bis[(2-Methoxy)ethylcarbamoyl]pyrazol (**98**)

3.0 g (17.2 mmol, 1.0 eq.) 3,5-Pyrazoldicarbonsäure-Monohydrat (**82**) werden mit 0.6 ml DMF und 30 ml SOCl<sub>2</sub> wie oben beschrieben in das entsprechende Säurechlorid **83** überführt und dieses in

80 ml trockenem THF gelöst. Aus einem Tropftrichter wird nun unter Ar eine Lösung aus 8.6 ml (6.24 g, 61.7 mmol, 3.6 eq.) Triethylamin und 3.35 ml (2.89 g, 38.5 mmol, 2.2 eq.) 2-Methoxyethylamin in 80 ml trockenem THF während 10 min bei RT zugetropft. Dabei entsteht ein weisser Niederschlag und die Lösung erwärmt sich leicht. Nach einer Rührzeit von 16 h unter Ar bei RT wird der weisse Niederschlag abfiltriert und mit heissem THF gewaschen. Das gelbe Filtrat wird am RV vollständig eingeeengt und es verbleibt ein weisslich-gelber Feststoff im Kolben zurück. Nach Umkristallisation in EtOH / Petrolether und Trocknung am HV werden 1.15 g (4.25 mmol) Amid **98** als weisses Pulver erhalten.



$C_{11}H_{18}N_4O_4$ ,  $M_w = 270.29$  g/mol

**Ausbeute: 25 %** über 2 Stufen (bezogen auf die eingesetzte Säure **82**)

**$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):**

$\delta = 3.27$  (s, 6H, -O-CH<sub>3</sub>); 3.37 - 3.48 (m, 8H, -C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>); 7.27 (s, 1H, -CH- [Pyrazol/Ring]); 8.41 (s [breit], 2H, -C(O)NH-); 13.98 (s, 1H, =N-NH-C [Pyrazol/Ring]).

**$^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):**

$\delta = 38.40$  (-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>); 57.94 (-O-CH<sub>3</sub>); 70.47 (-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>); 105.33 (C-CH-C [Pyrazol/Ring]); 138.5, 147.3 ([breit], C-CH-C [Pyrazol/Ring]); 158.7, 161.4 ([breit], [Pyrazol/Ring]-C(O)-NH-).

**IR (KBr-Pressling):**

3299, 3190, 3131, 3084 (st, br,  $\nu_{N-H}$ ); 2957, 2928, 2894, 2830 (st,  $\nu_{C-H}$  [-CH<sub>2</sub>-], [-O-CH<sub>3</sub>]); 1640 (st, br,  $\nu_{C=O}$  [Amid],  $\nu_{N-C=C}$  [Pyrazol/Ring]); 1565, 1530 (st,  $\nu_{N-C=O}$  sy,  $\delta_{N-H}$  [Amid]); 1475, 1453, 1439, 1430 (m, st,  $\delta_{C-H}$  [-CH<sub>2</sub>-],  $\delta_{C-H}$  as [-CH<sub>3</sub>]); 1388, 1361 (w,  $\delta_{C-H}$  sy [-CH<sub>3</sub>],  $\nu_{C-N}$ ,  $\delta_{CH}$  ip); 1318, 1285, 1197 (st,  $\nu_{C-N}$ ,  $\gamma_{C-H}$  [-CH<sub>3</sub>],  $\nu_{C-O-C}$  as [-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-]); 1122, 1096 (st,  $\nu_{C-O-C}$  as [-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-]); 1029, 1002, 987, 871, 834 (m, st,  $\gamma_{C-H}$  [-CH<sub>3</sub>]).

**MS (FAB, NBA-Matrix):**

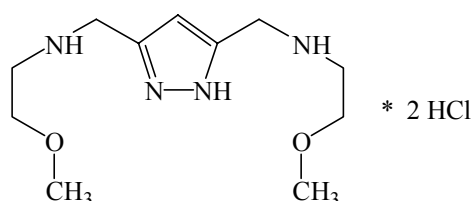
**271** ( $M^+ + H$ , **100**); 239 ( $M^+ - O-CH_3$ , 13.93); 196 ( $M^+ - NH-CH_2-CH_2-O-CH_3$ , 9.61); 164 ( $M^+ - HO-CH_3 - NH-CH_2-CH_2-O-CH_3$ , 12.41); 59 ( $CH_2-CH_2-O-CH_3^+$ , 9.66).

**Elementaranalyse:**  $C_{11}H_{18}N_4O_4$  (270.29)

berechnet :	C = 48.88	H = 6.71	N = 20.73	O = 23.68
gefunden :	C = 48.78	H = 6.76	N = 20.74	O = 23.59

#### 4.4.6.2 Synthese von 3,5-bis[(2-Methoxy)ethylaminomethyl]pyrazol-Hydrochlorid (73)

In einem vorgetrockneten 250 ml Rundkolben mit Magnetrührer werden 200 ml trockenes THF unter Ar mittels eines Eisbades auf 0°C abgekühlt. Vorsichtig werden unter Ar-Gegenstrom 1.12 g (29.5 mmol, 4.0 eq.) LiAlH<sub>4</sub> zugegeben, wobei eine graue Suspension entsteht. 2.0 g (7.4 mmol, 1.0 eq) des Amids **98** werden danach unter Ar-Gegenstrom portionenweise langsam als Pulver zugegeben, wobei eine leichte Gasentwicklung zu beobachten ist. Nach beendeter Zugabe wird die graue Suspension 19 h lang bei einer Ölbadtemperatur von 80°C unter Ar zum Rückfluss gekocht. Nach der Reaktionszeit wird das Ölbad entfernt und die Reaktionslösung mittels eines Eisbades auf 0°C gekühlt. Vorsichtig wird die Reaktionslösung mit abs. EtOH, abs. MeOH und dest. H<sub>2</sub>O gequench und bei RT so lange gerührt, bis die Suspension weiss geworden ist (1 h). Die anorganischen, unlöslichen Bestandteile werden über eine Glasfilterfritte Nr. 4 abfiltriert und mit heissem THF gewaschen. Am RV wird das farblose Filtrat vollständig eingeeengt. Das resultierende, farblose Öl wird in 40 ml abs. EtOH gelöst und im Ölbad auf 70°C erhitzt. Nach Zugabe von 10 ml konz. HCl-Lösung und Et<sub>2</sub>O fällt langsam im Gefrierschrank ein weisser Feststoff aus. Nach Filtration und Trocknung am HV werden 1.49 g (4.73 mmol) des Hydrochlorids **73** isoliert.



$C_{11}H_{24}N_4O_2Cl_2$ ,  $M_w = 315.25$  g/mol

**Ausbeute: 64 %**

**Smp.:** 204°-205°C

**<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O):**

$\delta = 3.16$  (t, 4H, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.0 Hz); 3.26 (s, 6H, -O-CH<sub>3</sub>); 3.59 (t, 4H, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.0 Hz); 4.24 (s, 4H, [Pyrazol]-CH<sub>2</sub>-NH-); 6.55 (s, 1H, -CH- [Pyrazol/Ring]).

**<sup>13</sup>C-NMR (D<sub>2</sub>O):**

$\delta = 42.90$  ([Pyrazol]-CH<sub>2</sub>-NH-); 46.87 (-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>); 59.00 (-O-CH<sub>3</sub>); 67.39 (-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>); 108.59 (C-CH-C [Pyrazol/Ring]); 140.19 (C-CH-C [Pyrazol/Ring]).

**IR (KBr-Pressling):**

3347, 3313, 3275, 3220, 3175, 3135, 3107 (st, br,  $\nu_{N-H}$ ); 2990, 2930 (st, br,  $\nu_{C-H}$  [-CH<sub>2</sub>-], [-O-CH<sub>3</sub>]); 2774, 2724, 2640, 2595, 2578, 2551, 2426, 2403 (st, m, br,  $\nu_{N-H}$  [-NH<sub>2</sub><sup>+</sup>]); 1458, 1440, 1410 (st, m,  $\delta_{C-H}$  [-CH<sub>2</sub>-],  $\delta_{C-H}$  as [-CH<sub>3</sub>]); 1194 (st,  $\nu_{C-N}$ ,  $\gamma_{C-H}$  [-CH<sub>3</sub>],  $\nu_{C-O-C}$  as [-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-]); 1127, 1091 (st,  $\nu_{C-O-C}$  as [-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-]); 1008, 983, 944, 865, 826 (m, st,  $\gamma_{C-H}$  [-CH<sub>3</sub>]).

**MS (FAB, NBA-Matrix):** [M<sup>+</sup> = freie Base]

**243** (M<sup>+</sup> + H, 100); 168 (M<sup>+</sup> - NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, 21.09); 76 (NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub><sup>+</sup> + H, 7.50).



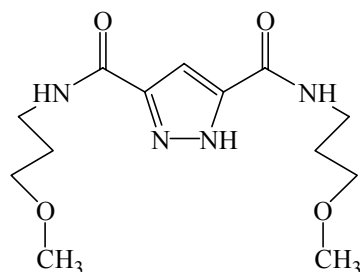
**Elementaranalyse:** C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> \* 0.35 H<sub>2</sub>O (321.55) [Substanz hygroskopisch]

berechnet :	C = 41.09	H = 7.74	N = 17.42	O = 11.69
gefunden :	C = 41.14	H = 7.47	N = 17.58	O = 11.64

#### 4.4.7 Synthese von 3,5-bis[(3-Methoxy)propylaminomethyl]pyrazol-Hydrochlorid (74)

##### 4.4.7.1 Synthese von 3,5-bis[(3-Methoxy)propylcarbamoyl]pyrazol (99)

3.33 g (19.1 mmol, 1.0 eq.) 3,5-Pyrazoldicarbonsäure-Monohydrat (**82**) werden mit 0.3 ml DMF und 50 ml SOCl<sub>2</sub> wie oben beschrieben in das entsprechende Säurechlorid **83** überführt und dieses in 100 ml trockenem THF gelöst. Aus einem Tropftrichter wird nun unter Ar eine Lösung aus 10.7 ml (7.77 g, 76.8 mmol, 4.0 eq.) Triethylamin und 4.90 ml (4.27 g, 47.9 mmol, 2.5 eq.) 3-Methoxypropylamin in 80 ml trockenem THF während 10 min bei RT zugetropft. Dabei entsteht ein weißer Niederschlag und die Lösung erwärmt sich leicht. Nach einer Rührzeit von 48 h unter Ar bei RT wird der weiße Niederschlag abfiltriert und mit heissem THF gewaschen. Das gelbliche Filtrat wird am RV vollständig eingeeengt und es verbleibt ein gelb-weißer Feststoff im Kolben zurück. Nach Umkristallisation in EtOH / Petrolether und Trocknung am HV werden 4.06 g (13.6 mmol) Amid **99** als weißes Pulver erhalten.



C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, M<sub>w</sub> = 298.35 g/mol

**Ausbeute:** 71 % über 2 Stufen (bezogen auf die eingesetzte Säure **82**)

**Smp.:** 163°-164°C

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):**

δ = 1.69 - 1.78 (m, 4H, -C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>); 3.17 - 3.38 (m, 14H, -C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>); 7.23 (s, 1H, -CH- [Pyrazol/Ring]); 8.38 (s [breit], 2H, -C(O)NH-); 13.88 (s, 1H, =N-NH-C [Pyrazol/Ring]).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):**

δ = 29.22 (-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>); 36.01 (-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>); 57.92 (-O-CH<sub>3</sub>); 69.76 (-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>); 105.06 (C-CH-C [Pyrazol/Ring]); ([breit], C-CH-C [Pyrazol/Ring], fehlt, q-C-Atom); 159 ([breit], [Pyrazol/Ring]-C(O)-NH-).

**IR (KBr-Pressling):**

3311, 3188, 3128, 3090 (st, br,  $\nu_{\text{N-H}}$ ); 2982, 2955, 2925, 2891, 2876, 2828, 2809 (m,  $\nu_{\text{C-H}}$  [-CH<sub>2</sub>-], [-O-CH<sub>3</sub>]); 1640 (st, br,  $\nu_{\text{C=O}}$  [Amid],  $\nu_{\text{N-C=C}}$  [Pyrazol/Ring]); 1577, 1560, 1530 (st,  $\nu_{\text{N-C=O}}$  sy,  $\delta_{\text{N-H}}$  [Amid]); 1451, 1436 (m,  $\delta_{\text{C-H}}$  [-CH<sub>2</sub>-],  $\delta_{\text{C-H}}$  as [-CH<sub>3</sub>]); 1387 (m,  $\delta_{\text{C-H}}$  sy [-CH<sub>3</sub>],  $\nu_{\text{C-N}}$ ,  $\delta_{\text{=CH}}$  ip); 1322, 1309, 1277, 1256, 1223, 1189 (m,  $\nu_{\text{C-N}}$  [Amine],  $\gamma_{\text{C-H}}$  [-CH<sub>3</sub>],  $\nu_{\text{C-O-C}}$  as [-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-]); 1123, 1111 (st,  $\nu_{\text{C-O-C}}$  as [-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-]); 998, 876, 829 (m,  $\gamma_{\text{C-H}}$  [-CH<sub>3</sub>]).

**MS (FAB, NBA-Matrix):**

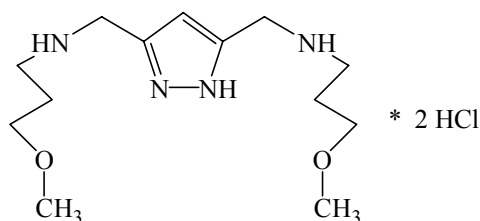
**299 (M<sup>+</sup> + H, 100)**; 267 (M<sup>+</sup> - O-CH<sub>3</sub>, 22.53); 210 (M<sup>+</sup> - NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, 6.20); 178 (M<sup>+</sup> - HO-CH<sub>3</sub> - NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, 24.80); 90 (NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub><sup>+</sup> + H, 10.72).; 45 (CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub><sup>+</sup>, 19.54).

**Elementaranalyse:** C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (298.35)

berechnet :	C = 52.34	H = 7.43	N = 18.78	O = 21.45
gefunden :	C = 52.44	H = 7.48	N = 18.92	O = 21.58

#### 4.4.7.2 Synthese von 3,5-bis[(3-Methoxy)propylaminomethyl]pyrazol-Hydrochlorid (74)

In einem vorgetrockneten 500 ml Rundkolben mit Magnetrührer werden 300 ml trockenes THF unter Ar mittels eines Eisbades auf 0°C abgekühlt. Vorsichtig werden unter Ar-Gegenstrom 2.0 g (52.7 mmol, 4.0 eq.) LiAlH<sub>4</sub> zugegeben, wobei eine graue Suspension entsteht. 3.89 g (13.0 mmol, 1.0 eq) des Amids **99** werden danach unter Ar-Gegenstrom portionenweise langsam als Pulver zugegeben, wobei eine leichte Gasentwicklung zu beobachten ist. Nach beendeter Zugabe wird die graue Suspension 20 h lang bei einer Ölbadtemperatur von 80°C unter Ar zum Rückfluss gekocht. Nach der Reaktionszeit wird das Ölbad entfernt und die Reaktionslösung mittels eines Eisbades auf 0°C gekühlt. Vorsichtig wird die Reaktionslösung mit abs. EtOH, abs. MeOH und dest. H<sub>2</sub>O gequench und bei RT so lange gerührt, bis die Suspension weiss geworden ist (3 h). Die anorganischen, unlöslichen Bestandteile werden über eine Glasfilterfritte Nr. 4 abfiltriert und mit heissem THF gewaschen. Am RV wird das farblose Filtrat vollständig eingeeengt. Das resultierende, farblose, trübe Öl wird in 20 ml abs. EtOH gelöst und im Ölbad auf 70°C erhitzt. Nach Zugabe von 15 ml konz. HCl-Lösung und THF fällt langsam im Gefrierschrank ein weisser Feststoff aus. Nach Filtration und Trocknung am HV werden 1.59 g (4.63 mmol) des Hydrochlorids **74** isoliert.



C<sub>13</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, M<sub>w</sub> = 343.30 g/mol

**Ausbeute: 36 %**

**<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O):**

$\delta$  = 1.92 - 1.96 (m, 4H, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>); 3.14 (t, 4H, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz); 3.30 (s, 6H, -O-CH<sub>3</sub>); 3.52 (t, 4H, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.7 Hz); 4.31 (s, 4H, [Pyrazol]-CH<sub>2</sub>-NH-); 6.65 (s, 1H, -CH- [Pyrazol/Ring]).

**<sup>13</sup>C-NMR (D<sub>2</sub>O):**

$\delta$  = 26.17 (-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>); 43.19 (-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>); 46.00 ([Pyrazol]-CH<sub>2</sub>-NH-); 58.88 (-O-CH<sub>3</sub>); 70.40 (-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>); 108.65 (C-CH-C [Pyrazol/Ring]); 140.29 (C-CH-C [Pyrazol/Ring]).

**IR (KBr-Pressling):**

3292, 3264, 3247, 3202, 3187, 3147 (m, br,  $\nu_{\text{N-H}}$ ); 2984, 2942 (st, br,  $\nu_{\text{C-H}}$  [-CH<sub>2</sub>-], [-O-CH<sub>3</sub>]); 2793, 2775, 2562, 2418 (st, m, br,  $\nu_{\text{N-H}}$  [-NH<sub>2</sub><sup>+</sup>-]); 1578 (m,  $\delta_{\text{N-H}}$  [-NH<sub>2</sub><sup>+</sup>-]); 1450 (m,  $\delta_{\text{C-H}}$  [-CH<sub>2</sub>-],  $\delta_{\text{C-H}}$  as [-CH<sub>3</sub>]); 1385 (w,  $\delta_{\text{C-H}}$  sy [-CH<sub>3</sub>],  $\nu_{\text{C-N}}$ ,  $\delta_{\text{C-H}}$  ip); 1197, 1183, 1150 (w,  $\nu_{\text{C-N}}$  [Amine],  $\gamma_{\text{C-H}}$  [-CH<sub>3</sub>],  $\nu_{\text{C-O-C}}$  as [-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-]); 1127, 1095 (st,  $\nu_{\text{C-O-C}}$  as [-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-]); 1009, 849, 818 (w,  $\gamma_{\text{C-H}}$  [-CH<sub>3</sub>]).

**MS (FAB, NBA-Matrix):** [M<sup>+</sup> = freie Base]

271 (M<sup>+</sup> + H, 100); 182 (M<sup>+</sup> - NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, 14.25).

**Elementaranalyse:** C<sub>13</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> \* 0.15 H<sub>2</sub>O (346.00) [Substanz hygroskopisch]

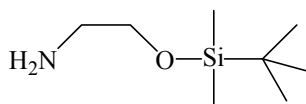
berechnet :	C = 45.13	H = 8.24	N = 16.19	O = 9.94
gefunden :	C = 45.27	H = 7.95	N = 16.19	O = 10.09

**4.4.8 Synthese von 3,5-bis[(2-Hydroxyethyl)aminomethyl]pyrazol (71)**

**1. Syntheseweg :** mit *O-tert*-Butyldimethylsilyloxyethylamin (110)

**4.4.8.1 Synthese von *O-tert*-Butyldimethylsilyloxyethylamin (110)**

Die Synthese von *O-tert*-Butyldimethylsilyloxyethylamin (110) erfolgt gemäss der Beschreibung in der Literatur<sup>[124]</sup>. Nach Aufarbeitung der Reaktion erhält man ein farbloses, trübes Öl, das durch fraktionierte Wasserstrahl-Vakuumdestillation aufgereinigt wird. Die Rohausbeute und Reinigung wird in der Literatur nicht beschrieben.



C<sub>8</sub>H<sub>21</sub>NOSi, M<sub>w</sub> = 175.35 g/mol

**Ausbeute: 74 %**

**Sdp.:** 69°-70°C / 26 mbar

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

δ = 0.07 (s, 6H, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 0.91 (s, 9H, -Si(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)); 1.38 (s [breit], 2H, -NH<sub>2</sub>); 2.77 (t, 2H, -NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.7 Hz); 3.63 (t, 2H, -NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.7 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

δ = -5.32 (-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 18.30 (-Si(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)); 25.90 (-Si(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)); 44.37 (-NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-); 65.33 (-NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-).

**IR (NaCl-Platten):**

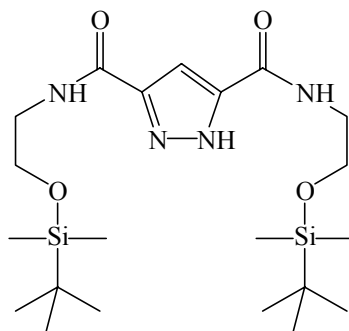
3374, 3295, 3278, 3268 (w, br, ν<sub>N-H</sub>); 2953, 2930 (st, ν<sub>C-H</sub> [-CH<sub>2</sub>-], [-CH<sub>3</sub>]); 2888, 2857 (st, ν<sub>C-H</sub> [-CH<sub>2</sub>-, -N-CH<sub>2</sub>-]); 1598 (w, δ<sub>N-H</sub> [-NH<sub>2</sub>]); 1472 (m, δ<sub>C-H</sub> [-CH<sub>2</sub>-], δ<sub>C-H as</sub> [-CH<sub>3</sub>]); 1389, 1361 (w, δ<sub>C-H sy</sub> [-CH<sub>3</sub>], ν<sub>C-N</sub>); 1255 (st, δ<sub>Si-C sy</sub> [-Si-CH<sub>3</sub>]); 1110 (st, ν<sub>Si-O</sub> [-Si-O-C-]); 1056, 1007, 937, 910 (m, w, γ<sub>C-H</sub> [-CH<sub>3</sub>]); 836 (st, ν<sub>Si-O</sub> [-Si-O-C-]); 808 (m, γ<sub>C-H</sub> [-CH<sub>3</sub>]); 776 (st, ν<sub>Si-C</sub>).

**MS (FAB, NBA-Matrix):**

**176 (M<sup>+</sup> + H, 100.00);** 160 (M<sup>+</sup> - NH<sub>2</sub>, 9.15); 118 (M<sup>+</sup> - <sup>t</sup>Bu, 24.24); 73 (C<sub>3</sub>H<sub>9</sub>Si<sup>+</sup>, 79.10); 59 (C<sub>2</sub>H<sub>7</sub>Si<sup>+</sup>, 13.46); 44 (NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub><sup>+</sup>, 48.53).

#### 4.4.8.2 Synthese von 3,5-bis[2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)ethylcarbamoyl]pyrazol (100)

3.0 g (17.2 mmol, 1.0 eq.) 3,5-Pyrazoldicarbonsäure-Monohydrat (**82**) werden mit 0.3 ml DMF und 50 ml SOCl<sub>2</sub> wie oben beschrieben in das entsprechende Säurechlorid **83** überführt und dieses in 80 ml trockenem THF gelöst. Aus einem Tropftrichter wird nun unter Ar eine Lösung aus 9.6 ml (6.97 g, 68.9 mmol, 4.0 eq.) Triethylamin und 7.54 g (43.0 mmol, 2.5 eq.) *O*-*tert*-Butyldimethylsilyloxyethylamin (**110**) in 80 ml trockenem THF während 30 min bei RT zugetropft. Dabei entsteht ein weißer Niederschlag und die Lösung erwärmt sich leicht. Nach einer Rührzeit von 26 h unter Ar bei RT wird der weiße Niederschlag abfiltriert und mit heissem THF gewaschen. Das gelbliche Filtrat wird am RV vollständig eingengt und es verbleibt ein weiss-gelber Feststoff im Kolben zurück. Nach Umkristallisation in EtOH / Petrolether und Trocknung am HV werden 4.53 g (9.62 mmol) Amid **100** als weisses Pulver erhalten.



C<sub>21</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub>, M<sub>w</sub> = 470.76 g/mol

**Ausbeute:** 56 % über 2 Stufen (bezogen auf die eingesetzte Säure **82**)

**Smp.:** 210°-211°C

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):**

$\delta$  = 0.04 (s, 12H, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 0.86 (s, 18H, -Si(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)); 3.34 (q [t x d], 4H, -C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.1 Hz); 3.69 (t, 4H, -C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.1 Hz); 7.23 (s, 1H, -CH- [Pyrazol/Ring]); 8.34 (s [breit], 2H, -C(O)NH-); 13.64 (s [breit], 1H, =N-NH-C [Pyrazol/Ring]).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = -5.31 (-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 17.94 (-Si(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)); 25.79 (-Si(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)); 40.96 (-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-); 61.22 (-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-); 105.01 (C-CH-C [Pyrazol/Ring]); ([breit], C-CH-C [Pyrazol/Ring], fehlt, q-C-Atom); 159.93 ([breit], [Pyrazol/Ring]-C(O)-NH-).

**IR (KBr-Pressling):**

3414, 3313, 3257, 3178, 3168, 3132, 3085 (st, br,  $\nu_{\text{N-H}}$ ); 2949, 2932 (st,  $\nu_{\text{C-H}}$  [-CH<sub>2</sub>-], [-CH<sub>3</sub>]); 2883, 2859 (st,  $\nu_{\text{C-H}}$  [-CH<sub>2</sub>-], -N-CH<sub>2</sub>-], [-CH<sub>3</sub>]); 1670, 1642 (st, br,  $\nu_{\text{C=O}}$  [Amid],  $\nu_{\text{N-C=C}}$  [Pyrazol/Ring]); 1574, 1555, 1529 (st,  $\nu_{\text{N-C=O}}$  sy,  $\delta_{\text{N-H}}$  [Amid]); 1462, 1453, 1437, 1424 (st,  $\delta_{\text{C-H}}$  [-CH<sub>2</sub>-],  $\delta_{\text{C-H}}$  as [-CH<sub>3</sub>]); 1387, 1362 (m,  $\delta_{\text{C-H}}$  sy [-CH<sub>3</sub>],  $\nu_{\text{C-N}}$ ,  $\delta_{\text{=CH}}$  ip); 1321, 1285 (st,  $\nu_{\text{C-N}}$  [Amine]); 1258 (st,  $\delta_{\text{Si-C}}$  sy [-Si-CH<sub>3</sub>]); 1195 (m,  $\gamma_{\text{C-H}}$  [-CH<sub>3</sub>],  $\nu_{\text{C-N}}$  [Amine]); 1124, 1095 (st,  $\nu_{\text{Si-O}}$  [-Si-O-C-]); 1006, 999, 854, 939, 877 (st,  $\gamma_{\text{C-H}}$  [-CH<sub>3</sub>]); 836 (st,  $\nu_{\text{Si-O}}$  [-Si-O-C-]); 810 (m,  $\gamma_{\text{C-H}}$  [-CH<sub>3</sub>]); 776 (st,  $\nu_{\text{Si-C}}$ ).

**MS (FAB, NBA-Matrix):**

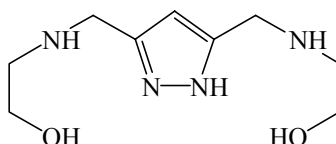
**471** (M<sup>+</sup> + H, **58.95**); 455 (M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>, 6.12); 413 (M<sup>+</sup> - <sup>t</sup>Bu, 40.05); 339 (M<sup>+</sup> - O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu, 14.13); 238 (M<sup>+</sup> - <sup>t</sup>Bu - NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OTBDMS, 6.59); 207 (M<sup>+</sup> - 2 O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu - H, 19.34); 164 (M<sup>+</sup> - O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu - NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OTBDMS, 17.82); 89 (C<sub>3</sub>H<sub>9</sub>OSi<sup>+</sup>, 7.81); 75 (C<sub>2</sub>H<sub>7</sub>OSi<sup>+</sup>, 61.16); 73 (C<sub>3</sub>H<sub>9</sub>Si<sup>+</sup>, 100.00); 59 (C<sub>2</sub>H<sub>7</sub>Si<sup>+</sup>, 15.14); 43 (CHSi<sup>+</sup>, 8.11).

**Elementaranalyse:** C<sub>21</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub> (470.76)

berechnet:	C = 53.58	H = 8.99	N = 11.90
gefunden:	C = 53.72	H = 9.01	N = 11.93

**4.4.8.3 Synthese von 3,5-bis[(2-Hydroxy)ethylaminomethyl]pyrazol (71)**

In einem vorgetrockneten 250 ml Rundkolben mit Magnetrührer werden 80 ml trockenes THF unter Ar mittels eines Eisbades auf 0°C abgekühlt. Vorsichtig werden unter Ar-Gegenstrom 1.08 g (28.4 mmol, 6.0 eq.) LiAlH<sub>4</sub> zugegeben, wobei eine graue Suspension entsteht. 2.24 g (4.76 mmol, 1.0 eq.) Amid **100** werden separat in 60 ml trockenem THF gelöst und bei 0°C zur LiAlH<sub>4</sub>-Suspension langsam zugetropft, wobei eine leichte Gasentwicklung zu beobachten ist. Nach erfolgter Zugabe wird die graue Suspension 19 h lang bei einer Ölbadtemperatur von 80°C unter Ar zum Rückfluss gekocht. Nach erfolgter Reaktionszeit wird das Ölbad entfernt und die Reaktionslösung mittels eines Eisbades auf 0°C gekühlt. Vorsichtig wird die Reaktionslösung mit abs. EtOH, abs. MeOH und dest. H<sub>2</sub>O gequench und bei RT so lange gerührt, bis die Suspension weiss geworden ist (1 h). Die unlöslichen Bestandteile werden über eine Glasfilterfritte Nr. 4 abfiltriert und mit heissem EtOH gewaschen. Am RV wird das gelbliche Filtrat vollständig eingeeengt. Das resultierende, gelbe Öl wird mittels FC in einem Lösungsmittelgemisch aus EtOH : NH<sub>3</sub> = 10:1 gereinigt. Nach Trocknung am HV werden 473 mg (2.21 mmol) des gelblich-weissen Feststoffes **71** erhalten.



$C_9H_{18}N_4O_2$ ,  $M_w = 214.27$  g/mol

**Ausbeute: 46 %**

**DC (EtOH : NH<sub>3</sub> = 10:1):**  $R_f = 0.23$  (anfärbbar mit KMnO<sub>4</sub>-Dip, I<sub>2</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):**

$\delta = 2.57$  (t, 4H, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.7 Hz); 3.45 (t, 4H, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.7 Hz); 3.64 (s, 4H, [Pyrazol]-CH<sub>2</sub>-NH-); 6.02 (s, 1H, -CH- [Pyrazol/Ring]).

**<sup>13</sup>C-NMR (D<sub>2</sub>O):**

$\delta = 44.49$  ([Pyrazol]-CH<sub>2</sub>-NH-); 49.97 (-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH); 60.82 (-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH); 104.09 (C-CH-C [Pyrazol/Ring]); 147.82 (C-CH-C [Pyrazol/Ring]).

**IR (KBr-Pressling):**

3391, 3329, 3241, 3221, 3133, 3106 (st, br,  $\nu_{O-H}$ ,  $\nu_{N-H}$ ); 2983, 2952, 2919, 2875, 2857, 2830 (st,  $\nu_{C-H}$  [-CH<sub>2</sub>-]); 1647, 1571 (w, m,  $\delta_{N-H}$  [-NH-],  $\nu_{N-C=C}$  [Pyrazol/Ring]); 1498, 1473 (w, m,  $\delta_{C-H}$  [-CH<sub>2</sub>-]); 1449, 1438 (m,  $\delta_{C-H}$  [-CH<sub>2</sub>-],  $\delta_{O-H}$  ip); 1348, 1326 (w,  $\delta_{O-H}$  ip,  $\nu_{C-N}$ ,  $\delta_{CH}$  ip); 1257, 1241, 1209 (w,  $\delta_{O-H}$  ip,  $\nu_{C-N}$  [Amine],  $\nu_{C-O}$  [Alkohole]); 1148, 1130, 1102 (m,  $\nu_{C-O}$  [Alkohole],  $\nu_{C-N}$  [Amine]); 1050 (st,  $\nu_{C-O}$  [-CH<sub>2</sub>-OH]); 994 ( $\nu_{C-O}$  [Alkohole]).

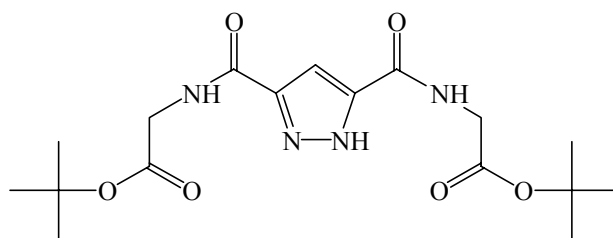
**MS (FAB, NBA-Matrix):** [ $M^+$  = freie Base]

**215** ( $M^+$  + H, 100.00); 213 ( $M^+$  - H, 15.71); 183 ( $M^+$  - CH<sub>2</sub>-OH, 12.00); 152 ( $M^+$  - 2 CH<sub>2</sub>-OH, 5.39); 122 ( $M^+$  - NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH - CH<sub>2</sub>-OH, 6.94); 94 ( $M^+$  - 2 NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, 6.45); 74 (CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH<sup>+</sup>, 9.40); 62 (NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH<sup>+</sup> + H, 9.04); 44 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub><sup>+</sup>, 8.25).

**2. Syntheseweg :** mit *tert*-Butylglycin

#### 4.4.8.4 Synthese von 3,5-bis[(*tert*-Butylglycyl)carbamoyl]pyrazol (101)

3.12 g (17.9 mmol, 1.0 eq.) 3,5-Pyrazoldicarbonsäure-Monohydrat (**82**) werden mit 0.3 ml DMF und 50 ml SOCl<sub>2</sub> wie oben beschrieben in das entsprechende Säurechlorid **83** überführt und dieses in 80 ml trockenem THF gelöst. Aus einem Tropftrichter wird nun unter Ar eine Lösung aus 8.6 ml (6.24 g, 61.7 mmol, 3.4 eq.) Triethylamin und 5.0 g (38.1 mmol, 2.1 eq.) *tert*-Butylglycin in 80 ml trockenem THF während 10 min bei RT zugetropft. Dabei entsteht ein weißer Niederschlag und die Lösung erwärmt sich leicht. Nach einer Rührzeit von 72 h unter Ar bei RT wird der weiße Niederschlag abfiltriert und mit heissem THF gewaschen. Das gelbliche Filtrat wird am RV vollständig eingeeengt und es verbleibt ein weisslich-gelber Feststoff im Kolben zurück, der in Petrolether suspendiert wird. Die Suspension wird kurz zum Rückfluss erhitzt und über eine Glasfilterfritte Nr.4 abgenutscht. Nach Umkristallisation des gelblich-weißen Frittenrückstandes in wenig EtOH / THF fällt im Kühlschrank ein weißer Feststoff aus. Nach Filtration und Trocknung des weißen Feststoffes am HV werden 4.95 g (12.9 mmol) des Amids **101** erhalten.



$C_{17}H_{26}N_4O_6$ ,  $M_w = 382.42$  g/mol

**Ausbeute:** 72 % über 2 Stufen (bezogen auf die eingesetzte Säure **82**)

**$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):**

$\delta = 1.42$  (s, 18H,  $-O-C(CH_3)_3$ ); 3.88 (d, 4H,  $-C(O)-NH-CH_2-C(O)-O-$ ,  $^3J_{HH} = 5.7$  Hz); 7.27 (s, 1H,  $-CH-$  [Pyrazol/Ring]); 8.54, 8.97 (s [breit], 2H,  $-C(O)NH-$ ); 14.03 (s [breit], 1H,  $=N-NH-C$  [Pyrazol/Ring]).

**$^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):**

$\delta = 27.73$  ( $-O-C(CH_3)_3$ ); 41.33 ( $-C(O)-NH-CH_2-C(O)-O-$ ); 80.73 ( $-O-C(CH_3)_3$ ); 105.46 ( $C-CH-C$  [Pyrazol/Ring]); 138, 146 ([breit],  $C-CH-C$  [Pyrazol/Ring]); 159, 161 ([breit], [Pyrazol/Ring]- $C(O)-NH-$ ); 168.76 ( $-CH_2-C(O)-O^tBu$ ).

**IR (KBr-Pressling):**

3396, 3361, 3188, 3133, 3087 (st,  $\nu_{N-H}$ ); 3004 (st,  $\nu_{C-H}$  [Pyrazol/Ring]); 2982, 2937 (st, br,  $\nu_{C-H}$  [ $-CH_2-$ ], [ $-CH_3$ ]); 1745 (st, br,  $\nu_{C=O}$  [Ester]); 1657 (st, br,  $\nu_{C=O}$  [Amid],  $\nu_{N-C=C}$  [Pyrazol/Ring]); 1573, 1545, 1528 (st,  $\nu_{N-C=O}$  sy,  $\delta_{N-H}$  [Amid]); 1453, 1426, 1411 (st,  $\delta_{C-H}$  [ $-CH_2-$ ],  $\delta_{C-H}$  as [ $-CH_3$ ]); 1370 (st,  $\delta_{C-H}$  sy [ $-CH_3$ ]); 1309 (st,  $\nu_{C-O}$  [Ester],  $\delta_{CH}$  ip); 1262 (st,  $\nu_{C-O}$  [Ester],  $\nu_{C-N}$  [Amide]); 1230 (st,  $\gamma_{C-H}$  [ $-CH_3$ ],  $\nu_{C-O}$  [Ester]); 1154 (st, br,  $\nu_{C-O}$ ); 982, 964, 939, 846 (m,  $\gamma_{C-H}$  [ $-CH_3$ ]).

**MS (FAB, NBA-Matrix):**

**383** ( $M^+ + H$ , 13.94); 327 ( $M^+ + 2H - ^tBu$ , 17.57); 271 ( $M^+ + 3H - 2 ^tBu$ , 100.00); 225 ( $M^+ + H - C(O)-O^tBu - ^tBu$ , 16.30); 196 ( $M^+ + H - ^tBu - NH-CH_2-C(O)-O^tBu$ , 21.62); 57 ( $^tBu^+$ , 58.59).

**Elementaranalyse:**  $C_{17}H_{26}N_4O_6$  (382.42)

berechnet :	C = 53.39	H = 6.85	N = 14.65	O = 25.10
gefunden :	C = 53.37	H = 6.99	N = 14.45	O = 25.10

#### 4.4.8.5 Synthese von 3,5-bis[(2-Hydroxy)ethylaminomethyl]pyrazol (**71**)

In einem vorgetrockneten 250 ml Rundkolben mit Magnetrührer werden 100 ml trockenes THF unter Ar mittels eines Eisbades auf 0°C abgekühlt. Vorsichtig werden unter Ar-Gegenstrom 1.98 g (52.1 mmol, 10.0 eq.)  $LiAlH_4$  zugegeben, wobei eine graue Suspension entsteht. 2.0 g (5.23 mmol, 1.0 eq.) Amid **101** werden separat in 80 ml trockenem THF gelöst und bei 0°C zur  $LiAlH_4$ -Suspension langsam zugetropft, wobei eine leichte Gasentwicklung zu beobachten ist. Nach erfolgter Zugabe wird die graue Suspension 48 h lang bei einer Ölbadtemperatur von 80°C unter Ar zum Rückfluss gekocht. Nach erfolgter Reaktionszeit wird das Ölbad entfernt und die Reaktionslösung mittels eines Eisbades auf 0°C gekühlt. Vorsichtig wird die Reaktionslösung mit abs. EtOH, abs. MeOH und dest.  $H_2O$  gequench und bei RT so lange gerührt, bis die Suspension weiss geworden ist (1 h). Die unlöslichen Bestandteile werden über eine Glasfilterfritte Nr. 4

abfiltriert und mit heissem EtOH gewaschen. Am RV wird das gelbliche Filtrat vollständig eingengt. Das resultierende, gelbe Öl wird mittels FC in einem Lösungsmittelgemisch aus EtOH : NH<sub>3</sub> = 10:1 gereinigt. Nach Trocknung am HV werden 505 mg (2.36 mmol) des gelblich-weißen Feststoffes **71** erhalten.

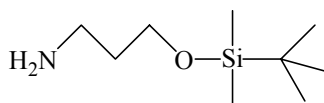
**Ausbeute: 45 %**

**DC (EtOH : NH<sub>3</sub> = 10:1): R<sub>f</sub> = 0.23** (anfärbbar mit KMnO<sub>4</sub>-Dip, I<sub>2</sub>)

#### 4.4.9 Synthese von 3,5-bis[(3-Hydroxypropyl)aminomethyl]pyrazol-Hydrochlorid (**72**)

##### 4.4.9.1 Synthese von *O*-*tert*-Butyldimethylsilyloxypropylamin (**111**)

Die Synthese von *O*-*tert*-Butyldimethylsilyloxypropylamin (**111**) erfolgt gemäss der Beschreibung in der Literatur<sup>[124]</sup>. Nach Aufarbeitung der Reaktion erhält man ein farbloses, trübes Öl, das durch fraktionierte Wasserstrahl-Vakuumdestillation gereinigt wird. Die Rohausbeute und Reinigung wird in der Literatur nicht beschrieben.



**C<sub>9</sub>H<sub>23</sub>NOSi**, M<sub>w</sub> = 189.38 g/mol

**Ausbeute: 90 %**

**Sdp.:** 83-86°C / 20 mbar

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

δ = 0.05 (s, 6H, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 0.88 (s, 9H, -Si(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)); 1.25 (s, br, 2H, -NH<sub>2</sub>); 1.65 (qu [t x t], 2H, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.1 Hz); 2.79 (t, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.1 Hz); 3.70 (t, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.1 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

δ = -5.40 (-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 18.26 (-Si(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)); 25.89 (-Si(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)); 36.44 (-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 39.41 (-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 61.19 (-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>).

**IR (NaCl-Platten):**

3364, 3299, 3282, 3268, 3228, 3203, 3182, 3171, 3162, 3139 (w, br, ν<sub>N-H</sub>); 2952, 2930 (st, ν<sub>C-H</sub> [-CH<sub>2</sub>-], [-CH<sub>3</sub>]); 2888, 2858 (st, ν<sub>C-H</sub> [-CH<sub>2</sub>-], [-N-CH<sub>2</sub>-]); 1600 (w, δ<sub>N-H</sub> [-NH<sub>2</sub>]); 1472 (m, δ<sub>C-H</sub> [-CH<sub>2</sub>-]); 1444, 1432 (w, δ<sub>C-H</sub> as [-CH<sub>3</sub>]); 1388, 1361 (w, δ<sub>C-H</sub> sy [-CH<sub>3</sub>], ν<sub>C-N</sub>); 1255 (st, δ<sub>Si-C</sub> sy [-Si-CH<sub>3</sub>]); 1099 (st, ν<sub>Si-O</sub> [-Si-O-C-]); 1006, 988, 951, 940, 896 (w, γ<sub>C-H</sub> [-CH<sub>3</sub>]); 836 (st, ν<sub>Si-O</sub> [-Si-O-C-]); 776 (st, ν<sub>Si-C</sub>).



**MS (FAB / NBA-Matrix):**

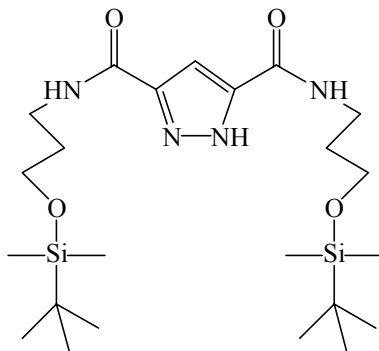
**190** ( $M^+ + H$ , **100.00**); 132 ( $M^+ - tBu$ , 6.03); 75 ( $H_2N-CH_2-CH_2-CH_2-OH^+$ ,  $C_2H_7OSi^+$ , 7.29); 73 ( $C_3H_9Si^+$ , 26.38); 59 ( $C_2H_7Si^+$ , 5.44).

**Elementaranalyse:**  $C_9H_{23}NOSi$  (189.38)

berechnet:	C = 57.08	H = 12.24	N = 7.40
gefunden:	C = 56.86	H = 12.02	N = 7.45

#### 4.4.9.2 Synthese von 3,5-bis[3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)propylcarbamoyl]pyrazol (**102**)

5.05 g (29.0 mmol, 1.0 eq.) 3,5-Pyrazoldicarbonsäure-Monohydrat (**82**) werden mit 0.6 ml DMF und 60 ml  $SOCl_2$  wie oben beschrieben in das entsprechende Säurechlorid **83** überführt und dieses in 80 ml trockenem THF gelöst. Aus einem Tropftrichter wird nun unter Ar eine Lösung aus 16.2 ml (11.76 g, 116.2 mmol, 4.0 eq.) Triethylamin und 13.74 g (72.5 mmol, 2.5 eq.) *O-tert*-Butyldimethylsilyloxypropylamin (**111**) in 100 ml trockenem THF während 20 min bei RT zugegeben. Dabei entsteht ein weißer Niederschlag und die Lösung erwärmt sich stark. Nach einer Rührzeit von 48 h unter Ar bei RT wird der weiße Niederschlag abfiltriert und mit heissem THF gewaschen. Das gelbe Filtrat wird am RV vollständig eingeeengt und es verbleibt ein weiss-gelber Feststoff im Kolben zurück. Nach Reinigung durch FC in einem Lösungsmittelgemisch aus  $CH_2Cl_2 : MeOH = 10:1$  und Umkristallisation in 250 ml *n*-Hexan wird der resultierende, weiße Feststoff am HV getrocknet. Es werden 10.48 g (21.0 mmol) des Amids **102** erhalten.



$C_{23}H_{46}N_4O_4Si_2$ ,  $M_w = 498.82$  g/mol

**Ausbeute:** 72 % über 2 Stufen (bezogen auf die eingesetzte Säure **82**)

**Smp.:** 174°-175°C

**DC** ( $CH_2Cl_2 : MeOH = 10:1$ ):  $R_f = 0.67$  (UV-aktiv, anfärbbar mit  $I_2$ )

**$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):**

$\delta = 0.02$  (s, 6H,  $-Si(CH_3)_2$ ); 0.86 (s, 9H,  $Si(C(CH_3)_3)$ ); 1.66-1.75 (m, 4H,  $-C(O)-NH-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ ); 3.25-3.32 (m, 4H,  $-C(O)-NH-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ ); 3.63 (t, 4H,  $-C(O)-NH-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ ,  $^3J_{HH} = 6.2$  Hz); 7.22 (s, 1H,  $-CH-$  [Pyrazol/Ring]); 8.15 (s [breit], 2H,  $-C(O)-NH-$ ); 13.89 (s, 1H,  $-NH-$  [Pyrazol/Ring]).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):**

$\delta = -5.34$  (-Si(CH $_3$ ) $_2$ ); 17.95 (-Si(C(CH $_3$ ) $_3$ )); 25.84 (-Si(C(CH $_3$ ) $_3$ )); 32.21 (-C(O)-NH-CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_2$ -O-); 35.82 (-C(O)-NH-CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_2$ -O-); 60.57 (-C(O)-NH-CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_2$ -O-); 105.01 (C-CH-C [Pyrazol/Ring]); 138.5, 147 ([breit], C-CH-C [Pyrazol/Ring]); 158.5, 161 ([breit], [Pyrazol/Ring]-C(O)-NH-).

**IR (KBr-Pressling):**

3388, 3310, 3290, 3163, 3127, 3081 (st,  $\nu_{\text{N-H}}$ ); 2954, 2931 (st,  $\nu_{\text{C-H}}$  [-CH $_2$ -], [-CH $_3$ ]); 2886, 2859 (st,  $\nu_{\text{C-H}}$  [-CH $_2$ -, -N-CH $_2$ -]); 1642 (st, br,  $\nu_{\text{C=O}}$  [Amid],  $\nu_{\text{C=C}}$  [Pyrazol/Ring]); 1577, 1557, 1533 (st,  $\nu_{\text{N-C=O}}$  sy,  $\delta_{\text{N-H}}$  [Amid]); 1471, 1438 (st,  $\delta_{\text{C-H}}$  [-CH $_2$ -],  $\delta_{\text{C-H}}$  as [-CH $_3$ ]); 1391, 1362 (m,  $\delta_{\text{C-H}}$  sy [-CH $_3$ ],  $\nu_{\text{C-N}}$ ,  $\delta_{\text{=CH}}$  ip); 1322 (m,  $\nu_{\text{C-N}}$ ); 1276, 1256 (st,  $\delta_{\text{Si-C}}$  sy [-Si-CH $_3$ ]); 1217 (m,  $\gamma_{\text{C-H}}$  [-CH $_3$ ]); 1102 (st,  $\nu_{\text{Si-O}}$  [-Si-O-C-]); 1006, 996, 971 (m,  $\gamma_{\text{C-H}}$  [-CH $_3$ ]); 838 (st,  $\nu_{\text{Si-O}}$  [-Si-O-C-]); 776 (st,  $\nu_{\text{Si-C}}$ ).

**MS (FAB, NBA-Matrix):**

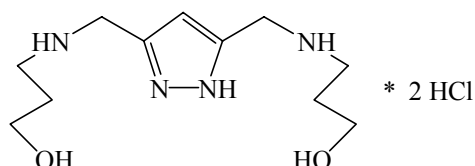
**499** ( $\text{M}^+ + \text{H}$ , **57.98**); 483 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ , 8.18); 441 ( $\text{M}^+ - \text{}^t\text{Bu}$ , 50.24); 367 ( $\text{M}^+ - \text{O-Si(CH}_3)_2\text{}^t\text{Bu}$ , 42.32); 252 ( $\text{M}^+ - \text{}^t\text{Bu} - \text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OTBDMS}$ , 11.70); 235 ( $\text{M}^+ - 2 \text{ O-Si(CH}_3)_2\text{}^t\text{Bu} - \text{H}$ , 15.91); 178 ( $\text{M}^+ - \text{O-Si(CH}_3)_2\text{}^t\text{Bu} - \text{NH}_2\text{-(CH}_2)_3\text{-OTBDMS}$ , 38.63); 89 ( $\text{C}_3\text{H}_9\text{OSi}^+$ , 24.81); 75 ( $\text{C}_2\text{H}_7\text{OSi}^+$ , 49.61); 73 ( $\text{C}_3\text{H}_9\text{Si}^+$ , 100.00); 59 ( $\text{C}_2\text{H}_7\text{Si}^+$ , 18.96); 58 ( $\text{HN-(CH}_2)_3\text{}^+ + \text{H}$ , 11.84); 45 ( $\text{CH}_5\text{Si}^+$ , 8.87).

**Elementaranalyse:** C $_{23}$ H $_{46}$ N $_4$ O $_4$ Si $_2$  (498.82)

berechnet:	C = 55.38	H = 9.30	N = 11.23
gefunden:	C = 55.45	H = 9.06	N = 11.18

#### 4.4.9.3 Synthese von 3,5-bis[(3-Hydroxypropyl)aminomethyl]pyrazol-Hydrochlorid (**72**)

In einem vorgetrockneten 500 ml Rundkolben mit Magnetrührer werden 100 ml trockenes THF unter Ar mittels eines Eisbades auf 0°C abgekühlt. Vorsichtig werden unter Ar-Gegenstrom 2.28 g (60.1 mmol, 6.0 eq.) LiAlH $_4$  zugegeben, wobei eine graue Suspension entsteht. 5.0 g (10.0 mmol, 1.0 eq.) Amid **102** werden separat in 100 ml trockenem THF gelöst und bei 0°C zur LiAlH $_4$ -Suspension langsam zugetropft, wobei eine leichte Gasentwicklung zu beobachten ist. Nach erfolgter Zugabe wird die graue Suspension 72 h lang bei einer Ölbadtemperatur von 80°C unter Ar zum Rückfluss gekocht. Nach erfolgter Reaktionszeit wird das Ölbad entfernt und die Reaktionslösung mittels eines Eisbades auf 0°C gekühlt. Vorsichtig wird die Reaktionslösung mit abs. EtOH, abs. MeOH und dest. H $_2$ O gequench und bei RT so lange gerührt, bis die Suspension weiss geworden ist (3 h). Die unlöslichen Bestandteile werden über eine Glasfilterfritte Nr. 4 abfiltriert und mit heissem THF und EtOH gewaschen. Am RV wird das farblose Filtrat vollständig eingeeengt. Das farblose Öl wird mittels FC in einem Lösungsmittelgemisch aus EtOH : NH $_3$  = 10:1 gereinigt. Nach Trocknung am HV wird das resultierende, farblose Öl in 30 ml abs. EtOH gelöst und es wird während 30 min HCl-Gas in die Lösung geleitet. Dabei fällt ein klebriger, weisser Feststoff aus. Nach Umkristallisation in EtOH / Et $_2$ O fällt im Kühlschrank ein weisser Feststoff aus, der filtrierbar ist. Nach Trocknung am HV werden 920 mg (2.92 mmol) Produkt **72** erhalten.



$C_{11}H_{24}N_4O_2Cl_2$ ,  $M_w = 315.25$  g/mol

**Ausbeute: 29 %**

**Smp.:** 145°C

**DC (EtOH : NH<sub>3</sub> = 10:1):**  $R_f = 0.41$  (anfärbbar mit KMnO<sub>4</sub>-Dip, I<sub>2</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O):**

$\delta = 1.91 - 1.99$  (m, 4H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH); 3.20 (t, 4H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH,  $^3J_{HH} = 7.5$  Hz); 3.70 (t, 4H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH,  $^3J_{HH} = 6.0$  Hz); 4.37 (s, 4H, [Pyrazol]-CH<sub>2</sub>-NH-); 6.70 (s, 1H, -CH- [Pyrazol/Ring]).

**<sup>13</sup>C-NMR (D<sub>2</sub>O):**

$\delta = 28.52$  (NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH); 43.02 (NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH); 45.63 ([Pyrazol]-CH<sub>2</sub>-NH-); 59.50 (NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH); 108.43 (C-CH-C [Pyrazol/Ring]); 140.3 ([breit] C-CH-C [Pyrazol/Ring]).

**IR (KBr-Pressling):**

3366, 3305, 3293, 3148, 3108 (st, br,  $\nu_{O-H}$ ,  $\nu_{N-H}$ ); 2984, 2946 (st,  $\nu_{C-H}$  [-CH<sub>2</sub>-]); 2785, 2772 (st, br,  $\nu_{N-H}$  [-NH<sub>2</sub><sup>+</sup>-]); 2562, 2415 (m, w,  $\nu_{N-H}$  [-NH<sub>2</sub><sup>+</sup>-]); 1578 (w,  $\delta_{N-H}$  [-NH<sub>2</sub><sup>+</sup>-],  $\nu_{N-C=C}$  [Pyrazol/Ring]); 1473, 1447 (w, m,  $\delta_{C-H}$  [-CH<sub>2</sub>-],  $\delta_{O-H}$  ip); 1083 (m,  $\nu_{C-O}$  [Alkohole],  $\nu_{C-N}$  [Amine]); 1062 (m,  $\nu_{C-O}$  [-CH<sub>2</sub>-OH]); 1008, 992 (w,  $\nu_{C-O}$  [Alkohole]).

**MS (FAB, NBA-Matrix):** [ $M^+$  = freie Base]

**243** ( $M^+ + H$ , 100.00); 168 ( $M^+ + H - H_2N-(CH_2)_3-OH$ , 19.39); 76 ( $H_2N-(CH_2)_3-OH^+ + H$ , 5.80).

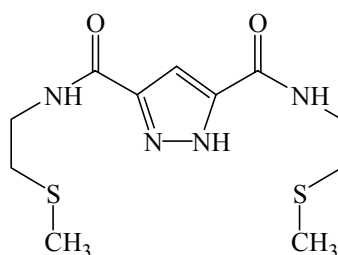
**Elementaranalyse:**  $C_{11}H_{24}N_4O_2Cl_2$  (315.25) [Substanz hygroskopisch]

berechnet:	C = 41.91	H = 7.67	N = 17.77	O = 10.15
gefunden:	C = 41.95	H = 7.53	N = 17.73	O = 10.65

#### 4.4.10 Synthese von 3,5-bis[(2-Methylthio)ethylaminomethyl]pyrazol-Hydrochlorid (75) <sup>[157]</sup>

##### 4.4.10.1 Synthese von 3,5-bis[(2-Methylthio)ethylcarbamoyl]pyrazol (103) <sup>[157]</sup>

1.50 g (8.61 mmol, 1.0 eq.) 3,5-Pyrazoldicarbonsäure-Monohydrat (**82**) werden mit 0.3 ml DMF und 30 ml SOCl<sub>2</sub> wie oben beschrieben in das entsprechende Säurechlorid **83** überführt und dieses in 80 ml trockenem THF gelöst. Aus einem Tropftrichter wird nun unter Ar eine Lösung aus 4.5 ml (3.27 g, 32.3 mmol, 3.75 eq.) Triethylamin und 2.0 ml (1.96 g, 21.5 mmol, 2.50 eq.) 2-Methylthioethylamin in 80 ml trockenem THF während 10 min bei RT zugetropft. Dabei entsteht ein weißer Niederschlag und die Lösung erwärmt sich leicht. Nach einer Rührzeit von 19 h unter Ar bei RT wird der weiße Niederschlag abfiltriert und mit heissem THF gewaschen. Das gelbliche Filtrat wird am RV vollständig eingeeengt und es verbleibt ein weisslich-gelber Feststoff im Kolben zurück. Nach Umkristallisation in EtOH und Trocknung am HV werden 1.52 g (5.03 mmol) Amid **103** als weisses Pulver erhalten.



$C_{11}H_{18}N_4O_2S_2$ ,  $M_w = 302.42$  g/mol

**Ausbeute:** 58 % über 2 Stufen (bezogen auf die eingesetzte Säure **82**)

**Smp.:** 219°-220°C

**$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):**

$\delta = 2.10$  (s, 6H, -S-CH<sub>3</sub>); 2.66 (t, 4H, -C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>,  $^3J_{HH} = 7.0$  Hz); 3.42 - 3.49 (m, 4H, -C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>); 7.26 (s, 1H, -CH- [Pyrazol/Ring]); 8.51 (s [breit], 2H, -C(O)NH-); 14.01 (s, 1H, =N-NH-C [Pyrazol/Ring]).

**$^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):**

$\delta = 14.77$  (-S-CH<sub>3</sub>); 32.87 (-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>); 38.12 (-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>); 105.40 (C-CH-C [Pyrazol/Ring]); 138.5, 146.8 ([breit], C-CH-C [Pyrazol/Ring]); 160.3 ([breit], [Pyrazol/Ring]-C(O)-NH-).

**IR (KBr-Pressling):**

3418, 3309, 3185, 3134, 3084 (st, br,  $\nu_{N-H}$ ); 3006 (m,  $\nu_{C-H}$  [Pyrazol/Ring]); 2955, 2916, 2833 (st,  $\nu_{C-H}$  [-CH<sub>2</sub>-], [-S-CH<sub>3</sub>]); 1660, 1632 (st, br,  $\nu_{C=O}$  [Amid],  $\nu_{N-C=C}$  [Pyrazol/Ring]); 1576, 1552, 1530 (st,  $\nu_{N-C=O}$  sy,  $\delta_{N-H}$  [Amid]); 1453, 1435 (st,  $\delta_{C-H}$  [-CH<sub>2</sub>-],  $\delta_{C-H}$  as [-CH<sub>3</sub>],  $\delta_{S-CH_3}$  as [-S-CH<sub>3</sub>, Sulfide],  $\delta_{S-CH_2}$ ); 1387 (m,  $\delta_{C-H}$  sy [-CH<sub>3</sub>]); 1358 (m,  $\nu_{C-N}$ ,  $\delta_{CH}$  ip); 1320, 1297 (st,  $\delta_{S-CH_3}$  sy [-S-CH<sub>3</sub>, Sulfide]); 1269, 1242, 1233, 1195 (st,  $\gamma_{C-H}$  [-CH<sub>3</sub>]); 1131, 1025, 987, 961, 942 (w,  $\gamma_{C-H}$  [-CH<sub>3</sub>]); 871, 836, 828 (m,  $\gamma_{C-H}$  [-CH<sub>3</sub>]).

**MS (FAB, NBA-Matrix):**

**305, 303** ( $M^+ + H$ , **4.74, 50.34**); 257, 255 ( $M^+ - S-CH_3$ , 0.83, 8.49); 231, 229 ( $M^+ + 2H - CH_2-CH_2-S-CH_3$ , 0.06, 6.96); 212 ( $M^+ - NH-CH_2-CH_2-S-CH_3$ , 3.54); 164 ( $M^+ - NH_2-CH_2-CH_2-S-CH_3 - S-CH_3$ , 3.68); 77, 75 ( $C_3H_7S^+$  [S-Indikator], 4.62, 100.00); 63, 61 ( $C_2H_5S^+$ , 0.12, 4.44); 49, 47 ( $CH_3S^+$ , 0.27, 2.38); 44 ( $CS^+$ , 3.25).

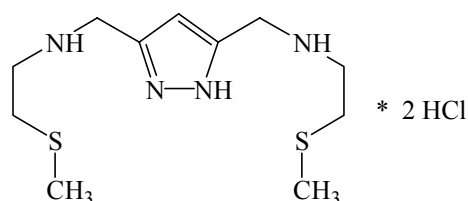
**Elementaranalyse:**  $C_{11}H_{18}N_4O_2S_2$  (302.42)

berechnet :	C = 43.69	H = 6.00	N = 18.53	O = 10.58
gefunden :	C = 43.90	H = 6.04	N = 18.65	O = 10.49

**4.4.10.2 Synthese von 3,5-bis[(2-Methylthio)ethylaminomethyl]pyrazol-Hydrochlorid (75) <sup>[157]</sup>**

In einem vorgetrockneten 250 ml Rundkolben mit Magnetrührer werden 180 ml trockenes THF unter Ar mittels eines Eisbades auf 0°C abgekühlt. Vorsichtig werden unter Ar-Gegenstrom 0.64 g (16.9 mmol, 4.2 eq.)  $LiAlH_4$  zugegeben, wobei eine graue Suspension entsteht. 1.21 g (4.0 mmol,

1.0 eq.) des Amids **103** werden danach unter Ar-Gegenstrom portionenweise langsam als Pulver zugegeben, wobei eine leichte Gasentwicklung zu beobachten ist. Nach beendeter Zugabe wird die graue Suspension 19 h lang bei einer Ölbadtemperatur von 80°C unter Ar zum Rückfluss gekocht. Nach der Reaktionszeit wird das Ölbad entfernt und die Reaktionslösung mittels eines Eisbades auf 0°C gekühlt. Vorsichtig wird die Reaktionslösung mit abs. EtOH, abs. MeOH und dest. H<sub>2</sub>O gequench und bei RT so lange gerührt, bis die Suspension weiss geworden ist (1 h). Die anorganischen, unlöslichen Bestandteile werden über eine Glasfilterfritte Nr. 4 abfiltriert und mit heissem THF gewaschen. Am RV wird das farblose Filtrat vollständig eingengt. Das resultierende, gelblich-trübe Öl wird in 30 ml abs. EtOH gelöst und im Ölbad auf 70°C erhitzt. Nach Zugabe von 5 ml konz. HCl-Lösung und Et<sub>2</sub>O fällt langsam im Kühlschrank ein weisser Feststoff aus. Nach Filtration und Trocknung am HV werden 820 mg (2.36 mmol) des Hydrochlorids **75** isoliert.



**C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>**,  $M_w = 347.38$  g/mol

**Ausbeute: 59 %**

**<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O):**

$\delta = 2.10$  (s, 6H, -S-CH<sub>3</sub>); 2.84 (t, 4H, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Hz); 3.32 (t, 4H, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Hz); 4.39 (s, 4H, [Pyrazol]-CH<sub>2</sub>-NH-); 6.71 (s, 1H, -CH- [Pyrazol/Ring]).

**<sup>13</sup>C-NMR (D<sub>2</sub>O):**

$\delta = 14.43$  (-S-CH<sub>3</sub>); 29.50 (-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>); 42.77 ([Pyrazol]-CH<sub>2</sub>-NH-); 45.73 (-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>); 108.58 (C-CH-C [Pyrazol/Ring]); 139.98 (C-CH-C [Pyrazol/Ring]).

**IR (KBr-Pressling):**

3233, 3223, 3216, 3203, 3142, 3115 (w, br,  $\nu_{N-H}$ ); 3002 (m,  $\nu_{C-H}$  [Pyrazol/Ring]); 2981, 2936, 2925, 2916 (st, br,  $\nu_{C-H}$  [-CH<sub>2</sub>-], [-S-CH<sub>3</sub>]); 2786, 2738, 2631, 2593, 2554, 2409 (st, m, br,  $\nu_{N-H}$  [-NH<sub>2</sub><sup>+</sup>-]); 1573 (m,  $\delta_{N-H}$  [-NH<sub>2</sub><sup>+</sup>-]); 1467 (m,  $\delta_{C-H}$  [-CH<sub>2</sub>-]); 1430 (st,  $\delta_{C-H}$  as [-CH<sub>3</sub>],  $\delta_{S-CH_3}$  as [-S-CH<sub>3</sub>],  $\delta_{S-CH_2}$ ); 1387 (w,  $\delta_{C-H}$  sy [-CH<sub>3</sub>],  $\nu_{C-N}$ ,  $\delta_{=CH}$  ip); 1337, 1318 (w,  $\delta_{S-CH_3}$  sy [-S-CH<sub>3</sub>, Sulfide]); 1062, 1006, 979, 872, 854, 815 (m,  $\gamma_{C-H}$  [-CH<sub>3</sub>]).

**MS (FAB, NBA-Matrix):** [ $M^+$  = freie Base]

**277, 275 ( $M^+$  + H, 4.63, 62.51)**; 229, 227 ( $M^+$  - S-CH<sub>3</sub>, 1.00, 4.23); 213 ( $M^+$  - CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>, 6.64); 186, 184 ( $M^+$  - NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>, 0.64, 11.43); 77, 75 (C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>S<sup>+</sup> [S-Indikator], 3.68, 100.00); 61 (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>S<sup>+</sup>, 3.09); 47 (CH<sub>3</sub>S<sup>+</sup>, 1.79); 44 (CS<sup>+</sup>, 13.05).

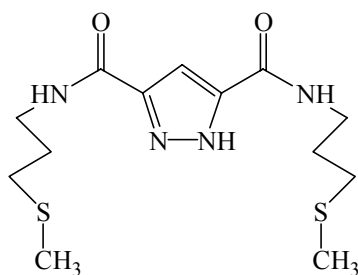
**Elementaranalyse:** C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (347.38)

berechnet :	C = 38.03	H = 6.96	N = 16.13
gefunden :	C = 38.16	H = 6.94	N = 16.30

#### 4.4.11 Synthese von 3,5-bis[(3-Methylthio)propylaminomethyl]pyrazol-Hydrochlorid (76)

##### 4.4.11.1 Synthese von 3,5-bis[(3-Methylthio)propylcarbamoyl]pyrazol (104)

3.0 g (17.2 mmol, 1.0 eq.) 3,5-Pyrazoldicarbonsäure-Monohydrat (**82**) werden mit 0.3 ml DMF und 35 ml SOCl<sub>2</sub> wie oben beschrieben in das entsprechende Säurechlorid **83** überführt und dieses in 100 ml trockenem THF gelöst. Aus einem Tropftrichter wird nun unter Ar eine Lösung aus 9.6 ml (6.97 g, 68.9 mmol, 4.0 eq.) Triethylamin und 5.0 g (47.5 mmol, 2.76 eq.) 3-Methylthiopropylamin in 100 ml trockenem THF während 20 min bei RT zugetropft. Dabei entsteht ein weißer Niederschlag und die Lösung erwärmt sich leicht. Nach einer Rührzeit von 72 h unter Ar bei RT wird der weiße Niederschlag abfiltriert und mit heissem THF und MeOH gewaschen. Das gelbe Filtrat wird am RV vollständig eingeeengt und es verbleibt ein weisslich-gelber Feststoff im Kolben zurück. Nach Umkristallisation in EtOH fällt im Kühlschrank nach einigen Tagen ein weißer Feststoff aus. Dieser wird abfiltriert und am HV getrocknet. Es werden 4.55 g (13.77 mmol) Amid **104** erhalten.



C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>, M<sub>w</sub> = 330.47 g/mol

**Ausbeute:** 80 % über 2 Stufen (bezogen auf die eingesetzte Säure **82**)

**Smp.:** 183°-184°C

##### <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ = 1.73 - 1.80 (m, 4H, -C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>); 2.05 (s, 6H, -S-CH<sub>3</sub>); 2.50 (t, 4H, -C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz); 3.28 - 3.35 (m, 4H, -C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>); 7.21 (s, 1H, -CH- [Pyrazol/Ring]); 8.43 (s [breit], 2H, -C(O)NH-); 13.86 (s, 1H, =N-NH-C [Pyrazol/Ring]).

##### <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ = 14.62 (-S-CH<sub>3</sub>); 28.59 (-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>); 30.73 (-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>); 37.70 (-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>); 105.14 (C-CH-C [Pyrazol/Ring]); 138.5, 147.0 ([breit], C-CH-C [Pyrazol/Ring]); 158.5, 161.0 ([breit], [Pyrazol/Ring]-C(O)-NH-).

##### IR (KBr-Pressling):

3384, 3343, 3168, 3130, 3079 (st, ν<sub>N-H</sub>); 2962, 2928, 2913 (m, ν<sub>C-H</sub> [-CH<sub>2</sub>-], [-S-CH<sub>3</sub>]); 1643 (st, br, ν<sub>C=O</sub> [Amid], ν<sub>N-C=C</sub> [Pyrazol/Ring]); 1578, 1547, 1529 (st, ν<sub>N-C=O</sub> sy, δ<sub>N-H</sub> [Amid]); 1433 (st, δ<sub>C-H</sub> [-CH<sub>2</sub>-], δ<sub>S-CH<sub>3</sub></sub> as [-S-CH<sub>3</sub>, Sulfide], δ<sub>S-CH<sub>2</sub></sub>); 1363 (m, δ<sub>C-H</sub> sy [-CH<sub>3</sub>], ν<sub>C-N</sub>, δ<sub>=CH</sub> ip); 1320 (m, δ<sub>S-CH<sub>3</sub></sub> sy [-S-CH<sub>3</sub>, Sulfide], ν<sub>C-N</sub>, δ<sub>=CH</sub> ip); 1263, 1233, 1189, 1178 (m, γ<sub>C-H</sub> [-CH<sub>3</sub>], ν<sub>C-N</sub> [Amine]); 861 (m, γ<sub>C-H</sub> [-CH<sub>3</sub>]).

**MS (FAB, NBA-Matrix):**

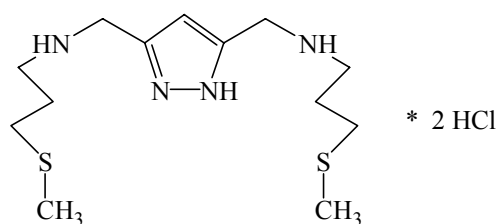
**333, 331 ( $M^+ + H$ , 9.54, 100.00);** 285, 283 ( $M^+ - S-CH_3$ , 2.12, 30.96); 257, 255 ( $M^+ - CH_2-CH_2-S-CH_3$ , 0.77, 3.16); 228, 226 ( $M^+ - NH-CH_2-CH_2-CH_2-S-CH_3$ , 0.30, 10.68); 178 ( $M^+ - NH_2-CH_2-CH_2-CH_2-S-CH_3 - S-CH_3$ , 22.38); 104 ( $NH-CH_2-CH_2-CH_2-S-CH_3^+$ , 5.73); 89 ( $CH_2-CH_2-CH_2-S-CH_3^+$ , 2.88); 61 ( $C_2H_5S^+$ , 23.84).

**Elementaranalyse:**  $C_{13}H_{22}N_4O_2S_2$  (330.47)

berechnet :	C = 47.25	H = 6.71	N = 16.95	O = 9.68
gefunden :	C = 47.33	H = 6.70	N = 17.03	O = 9.73

#### 4.4.11.2 Synthese von 3,5-bis[(3-Methylthio)propylaminomethyl]pyrazol-Hydrochlorid (76)

In einem vorgetrockneten 500 ml Rundkolben mit Magnetrührer werden 300 ml trockenes THF unter Ar mittels eines Eisbades auf 0°C abgekühlt. Vorsichtig werden unter Ar-Gegenstrom 1.61 g (42.4 mmol, 4.0 eq.)  $LiAlH_4$  zugegeben, wobei eine graue Suspension entsteht. 3.50 g (10.6 mmol, 1.0 eq.) des Amids **104** werden danach unter Ar-Gegenstrom portionenweise langsam als Pulver zugegeben, wobei eine leichte Gasentwicklung zu beobachten ist. Nach beendeter Zugabe wird die graue Suspension 19 h lang bei einer Ölbadtemperatur von 80°C unter Ar zum Rückfluss gekocht. Nach der Reaktionszeit wird das Ölbad entfernt und die Reaktionslösung mittels eines Eisbades auf 0°C gekühlt. Vorsichtig wird die Reaktionslösung mit abs. EtOH, abs. MeOH und dest.  $H_2O$  gequench und bei RT so lange gerührt, bis die Suspension weiss geworden ist (3 h). Die anorganischen, unlöslichen Bestandteile werden über eine Glasfilterfritte Nr. 4 abfiltriert und mit heissem THF und MeOH gewaschen. Das trübe Filtrat wird nochmals über Celite filtriert und am RV vollständig eingeeengt. Das resultierende, farblose Öl wird in 30 ml abs. EtOH gelöst und es wird während 30 min HCl-Gas in die Lösung geleitet. Die Lösung wird trübe und nach Zugabe von  $Et_2O$  fällt ein weisser Feststoff aus. Nach Filtration und Trocknung im Vakuumofen bei 60°C am HV werden 2.21 g (5.89 mmol) des Hydrochlorids **76** isoliert.



$C_{13}H_{28}N_4S_2Cl_2$ ,  $M_w = 375.43$  g/mol

**Ausbeute: 56 %**

 **$^1H$ -NMR ( $D_2O$ ):**

$\delta = 1.97 - 2.04$  (m, 4H,  $-NH-CH_2-CH_2-CH_2-S-CH_3$ ); 2.10 (s, 6H,  $-S-CH_3$ ); 2.61 (t, 4H,  $-NH-CH_2-CH_2-CH_2-S-CH_3$ ,  $^3J_{HH} = 6.9$  Hz); 3.19 (t, 4H,  $-NH-CH_2-CH_2-CH_2-S-CH_3$ ,  $^3J_{HH} = 7.7$  Hz); 4.36 (s, 4H, [Pyrazol]- $CH_2-NH-$ ); 6.70 (1H,  $-CH-$  [Pyrazol/Ring]).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):**

$\delta$  = 14.35 (-S-CH<sub>3</sub>); 24.53 (-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>); 29.96 (-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>); 43.39 (-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>); 45.03 ([Pyrazol]-CH<sub>2</sub>-NH-); 107.28 (C-CH-C [Pyrazol/Ring]); 135.13, 143.83 (C-CH-C [Pyrazol/Ring]).

**IR (KBr-Pressling):**

3305, 3272, 3148 (w, br,  $\nu_{\text{N-H}}$ ); 2987, 2940, 2914 (st, br,  $\nu_{\text{C-H}}$  [-CH<sub>2</sub>-], [-S-CH<sub>3</sub>]); 2788, 2772, 2735, 2664, 2602, 2578, 2402, 2360, 2344 (st, m, br,  $\nu_{\text{N-H}}$  [-NH<sub>2</sub><sup>+</sup>-]); 1584 (m,  $\delta_{\text{N-H}}$  [-NH<sub>2</sub><sup>+</sup>-]); 1471, 1443 (m,  $\delta_{\text{C-H}}$  [-CH<sub>2</sub>-],  $\delta_{\text{C-H}}$  as [-CH<sub>3</sub>]); 1425 (m,  $\delta_{\text{S-CH}_3}$  as [-S-CH<sub>3</sub>, Sulfide],  $\delta_{\text{S-CH}_2}$ ); 1395 (w,  $\delta_{\text{C-H}}$  sy [-CH<sub>3</sub>],  $\nu_{\text{C-N}}$  [Amine],  $\delta_{\text{C-H}}$  ip); 1085, 1019, 998, 982, 973, 959, 842, 826, 814 (w,  $\gamma_{\text{C-H}}$  [-CH<sub>3</sub>]).

**MS (FAB, NBA-Matrix):** [ $M^+$  = freie Base]

**305, 303 ( $M^+$  + H, 9.70, 100.00);** 257, 255 ( $M^+$  - S-CH<sub>3</sub>, 1.51, 5.33); 229, 227 ( $M^+$  - CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>, 0.88, 4.70); 201, 199 ( $M^+$  + H - NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>, 0.89, 16.16); 106, 104 (NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub><sup>+</sup>, 2.57, 9.67); 89 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub><sup>+</sup>, 10.71); 61 (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>S<sup>+</sup>, 7.98); 44 (CS<sup>+</sup>, 7.08).

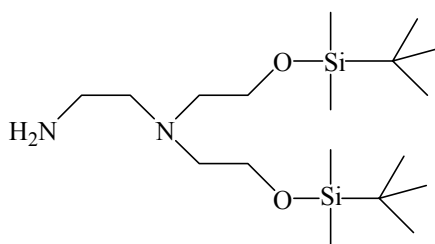
**Elementaranalyse:** C<sub>13</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (375.43) [Substanz hygroskopisch]

berechnet :	C = 41.59	H = 7.52	N = 14.92
gefunden :	C = 41.71	H = 7.28	N = 14.95

#### 4.4.12 Synthese von 3,5-bis[(N,N-bis(2-Hydroxyethyl)ethylamino)methyl]pyrazol - Hydrochlorid (80)

##### 4.4.12.1 Synthese von N,N-bis(O-*tert*-Butyldimethylsilyloxyethyl)ethylendiamin (112)

Eine Lösung aus 5.5 g (37.1 mmol, 1.0 eq.) N,N-bis(2-Hydroxyethyl)ethylendiamin in 200 ml trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird unter Ar mittels eines Eisbades auf 0°C abgekühlt. Nacheinander werden unter heftigem Rühren 10.4 ml (7.55 g, 74.6 mmol, 2.0 eq.) Triethylamin, 11.19 g (74.2 mmol, 2.0 eq.) TBDMSCl und vorsichtig 0.41 g (3.36 mmol, 0.1 eq.) DMAP zur Reaktionslösung zugegeben, wobei die Lösung milchig-trübe wird. Nach Entfernen des Eisbades wird die Lösung unter Ar bei RT 22 h lang gerührt, wobei die Lösung wieder klar wird. Die Reaktion wird dann mit 100 ml dest. H<sub>2</sub>O gequench und das resultierende Zwei-Phasengemisch für 10 min bei RT heftig gerührt. Nach Abtrennen der organischen Phase wird diese mit 50 ml dest. H<sub>2</sub>O und je zweimal mit 50 ml Brine gewaschen und schliesslich über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das gelbliche Filtrat wird am RV vollständig eingengt und das resultierende, gelbe Öl am HV getrocknet. Es werden 14.0 g leicht verunreinigtes Rohprodukt **112** erhalten, das ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt werden kann.





$C_{18}H_{44}N_2O_2Si_2$ ,  $M_w = 376.73$  g/mol

**Ausbeute:** > 100% [Rohprodukt]

**$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):**

$\delta = 0.06$  (s, 12H,  $-Si(\underline{C}H_3)_2$ );  $0.90$  (s, 18H,  $-Si(\underline{C}H_3)_3$ );  $1.72$  (s [breit], 2H,  $-NH_2$ );  $2.58 - 2.73$  (m, 8H,  $NH_2-CH_2-\underline{C}H_2-N(\underline{C}H_2-CH_2-OTBDMS)_2$ );  $3.66$  (t, 4H,  $NH_2-CH_2-CH_2-N(\underline{C}H_2-\underline{C}H_2-OTBDMS)_2$ ,  $^3J_{HH} = 6.5$  Hz).

**$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):**

$\delta = -5.19$  ( $-Si(\underline{C}H_3)_2$ );  $18.42$  ( $-Si(\underline{C}H_3)_3$ );  $26.06$  ( $-Si(\underline{C}H_3)_3$ );  $40.28$  ( $NH_2-\underline{C}H_2-CH_2-N(\underline{C}H_2-CH_2-OTBDMS)_2$ );  $57.40$  ( $NH_2-CH_2-CH_2-N(\underline{C}H_2-CH_2-OTBDMS)_2$ );  $58.68$  ( $NH_2-CH_2-\underline{C}H_2-N(\underline{C}H_2-CH_2-OTBDMS)_2$ );  $62.10$  ( $NH_2-CH_2-CH_2-N(\underline{C}H_2-\underline{C}H_2-OTBDMS)_2$ ).

**IR (NaCl-Platten):**

2953, 2930 (st,  $\nu_{C-H}$  [ $-CH_2-$ ], [ $-CH_3$ ]); 2886, 2857 (st,  $\nu_{C-H}$  [ $-N-CH_2-$ ], [ $-CH_3$ ]); 1600 (w,  $\delta_{N-H}$  [ $-NH_2$ ]); 1471 (m,  $\delta_{C-H}$  as [ $-CH_3$ ],  $\delta_{C-H}$  [ $-CH_2-$ ]); 1388, 1361 (w,  $\delta_{C-H}$  sy [ $-CH_3$ ]); 1255 (st,  $\delta_{Si-C}$  sy [ $-Si-CH_3$ ]); 1103 (st,  $\nu_{Si-O}$  [ $Si-O-C-$ ]); 1067 (m,  $\nu_{N-H}$  [Amine]), 1006, 938, 896 (w,  $\gamma_{C-H}$  [ $-CH_3$ ]); 836 (st,  $\nu_{Si-O}$  [ $-Si-O-C-$ ]); 776 (st,  $\nu_{Si-C}$ ).

**MS (FAB, NBA-Matrix):**

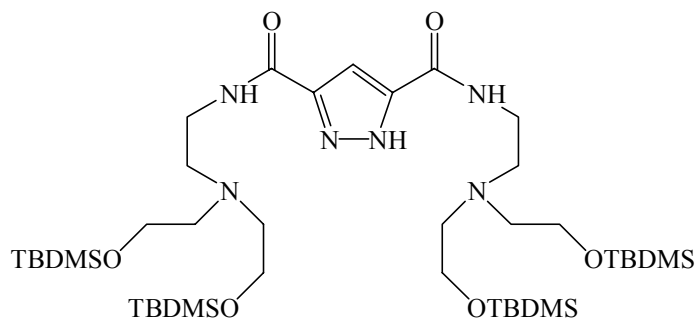
377 ( $M^+ + H$ , 57.85); 360 ( $M^+ - NH_2$ , 10.53); 346 ( $M^+ - CH_2-NH_2$ , 38.35); 334 ( $M^+ + 2H - CH_2-CH_2-NH_2$ , 13.34); 188 ( $CH_2=NH^+-CH_2-CH_2-OTBDMS$ , 16.86); 144 ( $CH_2-OTBDMS^+ - H$ , 10.96); 130 ( $OTBDMS^+ - H$ , 13.69); 89 ( $C_3H_9OSi^+$ , 4.76); 75 ( $C_2H_7OSi^+$ , 17.40); 73 ( $C_3H_9Si^+$ , 100.00); 59 ( $C_2H_7Si^+$ , 12.66).

**MS (EI, 70eV, 150°C):**

346 ( $M^+ - CH_2-NH_2$ , 100.00); 231 ( $M^+ - CH_2-NH_2 - TBDMS$ , 19.15); 188 ( $CH_2=NH^+-CH_2-CH_2-OTBDMS$ , 6.37); 144 ( $CH_2-OTBDMS^+ - H$ , 11.00); 130 ( $OTBDMS^+ - H$ , 5.20); 73 ( $C_3H_9Si^+$ , 33.41); 59 ( $C_2H_7Si^+$ , 7.90); 44 ( $CH_2-CH_2-NH_2^+$ , 6.78).

#### 4.4.12.2 Synthese von 3,5-bis{N,N-bis[2-(O-*tert*-Butyldimethylsilyloxyethyl)amino]ethyl}carbamoyl}pyrazol (105)

2.80 g (16.08 mmol, 1.0 eq.) 3,5-Pyrazoldicarbonsäure-Monohydrat (**82**) werden mit 0.3 ml DMF und 30 ml  $SOCl_2$  wie oben beschrieben in das entsprechende Säurechlorid **83** überführt und dieses in 100 ml trockenem THF gelöst. Aus einem Tropftrichter wird nun unter Ar eine Lösung aus 9.0 ml (6.53 g, 64.6 mmol, 4.0 eq.) Triethylamin und 14.0 g (37.16 mmol, 2.3 eq.) N,N-bis(O-*tert*-Butyldimethylsilyloxyethyl)ethylendiamin (**112**) in 150 ml trockenem THF während 30 min bei RT zugetropft. Dabei entsteht ein weißer Niederschlag und die Lösung erwärmt sich leicht. Nach einer Rührzeit von 4 Tagen unter Ar bei RT wird der weiße Niederschlag abfiltriert und mit heissem THF gewaschen. Das braun-gelbe Filtrat wird am RV vollständig eingengt und das resultierende, braune Öl in 200 ml  $CH_2Cl_2$  aufgenommen. Die organische Phase wird mit je 50 ml dest.  $H_2O$  und Brine extrahiert und schliesslich über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Das Filtrat wird am RV vollständig eingengt und das resultierende, braune Öl mittels FC in einem Lösungsmittelgemisch aus  $CH_2Cl_2$  : MeOH = 10:1 weiter gereinigt. Nach Trocknung am HV werden 10.7 g (12.2 mmol) des Amids **105** als braunes Harz erhalten.



$C_{41}H_{88}N_6O_6Si_4$ ,  $M_w = 873.52$  g/mol

**Ausbeute: 76 %** über 2 Stufen (bezogen auf die eingesetzte Säure **82**)

**DC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH = 10:1): R<sub>f</sub> = 0.56** (UV-aktiv, anfärbbar mit I<sub>2</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta = 0.03$  (s, 24H, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>);  $0.87$  (s, 36H, -Si(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>));  $2.73$  (t, 8H, -C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OTBDMS)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz);  $2.82$  (t, 4H, -C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OTBDMS)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.5 Hz);  $3.48$  (q [txd], 4H, -C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OTBDMS)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.5 Hz);  $3.69$  (t, 8H, -C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OTBDMS)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz);  $7.07$  (s, 1H, -CH- [Pyrazol/Ring]);  $7.39$  (s [breit], 2H, -C(O)-NH-).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta = -5.71$  (-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>);  $18.26$  (-Si(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>));  $25.91$  (-Si(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>));  $37.53$  (-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OTBDMS)<sub>2</sub>);  $54.22$  (-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OTBDMS)<sub>2</sub>);  $56.97$  (-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OTBDMS)<sub>2</sub>);  $62.05$  (-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OTBDMS)<sub>2</sub>);  $104.48$  (C-CH-C [Pyrazol/Ring]); ([breit], C-CH-C [Pyrazol/Ring], fehlt, q-C-Atom);  $159.7$  ([breit], [Pyrazol/Ring]-C(O)-NH-).

**IR (NaCl-Platten):**

3317, 3185, 3173, 3134, 3085 (w, br,  $\nu_{N-H}$ ); 2953, 2930 (st,  $\nu_{C-H}$  [-CH<sub>2</sub>-], [-CH<sub>3</sub>]); 2885, 2857 (st,  $\nu_{C-H}$  [-N-CH<sub>2</sub>-], [-CH<sub>3</sub>]); 1647 (st,  $\nu_{C=O}$  [Amid],  $\nu_{C=C}$  [Pyrazol/Ring]); 1567, 1534 (m,  $\nu_{N-C=O}$  sy,  $\delta_{N-H}$  [Amid]); 1471, 1462, 1444 (m,  $\delta_{C-H}$  [-CH<sub>2</sub>-],  $\delta_{C-H}$  as [-CH<sub>3</sub>]); 1388, 1361 (w,  $\delta_{C-H}$  sy [-CH<sub>3</sub>]); 1315 (w,  $\nu_{C-N}$  [Amine]); 1255 (st,  $\delta_{Si-C}$  sy [-Si-CH<sub>3</sub>],  $\nu_{C-N}$  [Amide]); 1104 (st,  $\nu_{Si-O}$  [Si-O-C-]); 1067, 1006, 938 (m, w,  $\gamma_{C-H}$  [-CH<sub>3</sub>]); 836 (st,  $\nu_{Si-O}$  [-Si-O-C-]); 813 (m,  $\gamma_{C-H}$  [-CH<sub>3</sub>]); 776 (st,  $\nu_{Si-C}$ ).

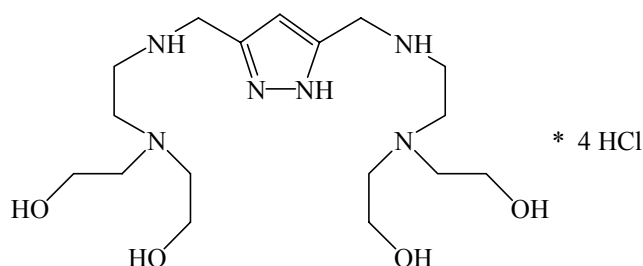
**MS (FAB, NBA-Matrix):**

**873** (M<sup>+</sup>, **40.48**); 540 (M<sup>+</sup> - NH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OTBDMS)<sub>2</sub>, 4.89); 346 (CH<sub>2</sub>=N<sup>+</sup>(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OTBDMS)<sub>2</sub>, 28.09); 334 (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OTBDMS)<sub>2</sub>, 13.30); 207 (M<sup>+</sup> - 2 NH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OTBDMS)<sub>2</sub>, 24.99); 202 (<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OTBDMS, 12.34); 188 (CH<sub>2</sub>=NH<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OTBDMS, 15.40); 164 (M<sup>+</sup> - NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OTBDMS)<sub>2</sub> - NH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OTBDMS)<sub>2</sub>, 16.65); 144 (CH<sub>2</sub>-OTBDMS<sup>+</sup> - H, 11.66), 130 (OTBDMS<sup>+</sup> - H, 15.24); 89 (C<sub>3</sub>H<sub>9</sub>OSi<sup>+</sup>, 7.65); 75 (C<sub>2</sub>H<sub>7</sub>OSi<sup>+</sup>, 23.06); 73 (C<sub>3</sub>H<sub>9</sub>Si<sup>+</sup>, 100.00); 59 (C<sub>2</sub>H<sub>7</sub>Si<sup>+</sup>, 14.83).

**4.4.12.3 Synthese von 3,5-bis{N,N-bis[(2-Hydroxyethylamino)ethyl]aminomethyl}pyrazol - Hydrochlorid (80)**

In einem vorgetrockneten 500 ml Rundkolben mit Magnetrührer werden 160 ml trockenes THF unter Ar mittels eines Eisbades auf 0°C abgekühlt. Vorsichtig werden unter Ar-Gegenstrom 4.63 g

(122 mmol, 10 eq.) LiAlH<sub>4</sub> zugegeben, wobei eine graue Suspension entsteht. 10.66 g (12.2 mmol, 1.0 eq.) Amid **105** werden separat in 100 ml trockenem THF gelöst und bei 0°C zur LiAlH<sub>4</sub>-Suspension langsam zugetropft, wobei eine leichte Gasentwicklung zu beobachten ist. Nach erfolgter Zugabe wird die graue Suspension 60 h lang bei einer Ölbadtemperatur von 80°C unter Ar zum Rückfluss gekocht. Nach erfolgter Reaktionszeit wird das Ölbad entfernt und die Reaktionslösung mittels eines Eisbades auf 0°C gekühlt. Vorsichtig wird die Reaktionslösung mit abs. EtOH, abs. MeOH und dest. H<sub>2</sub>O gequenchet und bei RT so lange gerührt, bis die Suspension weiss geworden ist (5 h). Am RV werden die Solventien vollständig abgezogen und der verbleibende weisse Rückstand in 300 ml dest. H<sub>2</sub>O aufgenommen. Die entstandene Suspension wird 1 h lang am Rückfluss gekocht, bevor die unlöslichen Bestandteile über Celite abfiltriert werden. Das Filtrat wird am RV vollständig eingengt und der Rückstand in abs. EtOH aufgenommen. Die unlöslichen Bestandteile werden wieder über Celite abfiltriert und das Filtrat am RV eingengt. Nach nochmaliger Aufnahme in abs. EtOH und Abtrennung der unlöslichen Bestandteile durch eine Glasfilterfritte Nr. 4 wird das resultierende, klare, gelbe Filtrat am RV auf ein Volumen von 80 ml eingengt. Unter Rühren und Kühlung durch ein Eisbad wird während 30 min HCl-Gas in die Lösung geleitet, wobei sich ein klebriger, gelber Feststoff ähnlich einem Kaugummi bildet, der nicht filtriert werden kann. Nach vollständigem Abziehen der Solventien am RV und mehrtägigem Trocknen des resultierenden Rückstandes am HV werden 5.82 g (10.9 mmol) des Hydrochlorids **80** in ausreichender Reinheit als gelber Schaum erhalten.



**C<sub>17</sub>H<sub>40</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>4</sub>**,  $M_w = 534.36$  g/mol

**Ausbeute: 89 %**

**<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O):**

$\delta = 3.48$  (t, 8H, -CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.0 Hz); 3.65 (t, 4H, -CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz); 3.75 (t, 4H, -CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz); 3.94 (t, 8H, -CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.0 Hz); 4.44 (s, 4H, [Pyrazol]-CH<sub>2</sub>-NH-); 6.75 (s, 1H, -CH- [Pyrazol/Ring]).

**<sup>13</sup>C-NMR (D<sub>2</sub>O):**

$\delta = 41.56$  (-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH)<sub>2</sub>); 43.46 ([Pyrazol]-CH<sub>2</sub>-NH-); 49.68 (-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH)<sub>2</sub>); 55.84 (-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH)<sub>2</sub>); 56.27 (-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH)<sub>2</sub>); 108.87 (C-CH-C [Pyrazol/Ring]); 139.52 (C-CH-C [Pyrazol/Ring]).

**IR (KBr-Pressling):**

3440, 3411, 3393, 3382, 3333, 3299 (st, br,  $\nu_{O-H}$ ,  $\nu_{N-H}$ ); 3133, 3109, 3072 (m, br,  $\nu_{N-H}$ ); 2996, 2983, 2968, 2904, 2851 (m,  $\nu_{C-H}$  [-CH<sub>2</sub>-]); 2770, 2757, 2738, 2693 (m,  $\nu_{N-H}$  [-NH<sub>2</sub><sup>+</sup>, =NH<sup>+</sup>]); 1638, 1628 (w,  $\delta_{N-H}$  [-NH-]); 1458, 1450 (w, br,  $\delta_{C-H}$  [-CH<sub>2</sub>-],  $\delta_{O-H}$  ip); 1160 (w,  $\nu_{C-N}$  [Amine]); 1070, 1004 (m,  $\nu_{C-O}$  [-CH<sub>2</sub>-OH]); 668, 648, 616, 577 (w,  $\delta_{O-H}$  oop).

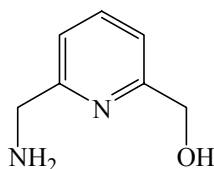
**MS (FAB, Gly/H<sub>2</sub>O):** [ $M^+$  = freie Base]

**389** ( $M^+ + H$ , 13.17); 242 ( $M^+ + H - NH-CH_2-CH_2-N(CH_2-CH_2-OH)_2$ , 7.22); 149 ( $NH_3^+-CH_2-CH_2-N(CH_2-CH_2-OH)_2$ , 25.80); 132 ( $^+CH_2-CH_2-N(CH_2-CH_2-OH)_2$ , 19.79); 118 ( $CH_2=N^+(CH_2-CH_2-OH)_2$ , 17.21); 115 ( $^+CH_2-CH_2-N(CH_2-CH_2-OH)_2 - OH$ , 18.98); 88 ( $^+CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-OH$ , 11.50); 45 ( $C_2H_5O^+$ , 37.99).

#### 4.4.13 Synthese von 3-[[6-Hydroxymethyl-pyridin-2-ylmethyl]carbamoyl]-5-[[6-hydroxymethyl-pyridin-2-ylmethyl]aminomethyl]-pyrazol (120)

##### 4.4.13.1 Synthese von 6-Aminomethyl-2-hydroxymethylpyridin (118)

Die Synthese von 6-Aminomethyl-2-hydroxymethylpyridin (**118**) erfolgt in einer 5-stufigen Synthese gemäss der Beschreibung in der Literatur <sup>[126, 127]</sup> ausgehend von 2,6-Pyridindicarbonsäure.



$C_7H_{10}N_2O$ ,  $M_w = 138.17$  g/mol

**Ausbeute: 32.4 %** Gesamtausbeute über 5 Stufen      Lit. <sup>[126, 127]</sup>: 21.4 %

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta = 2.39$  (s [breit], 3H,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ); 3.98 (s, 2H,  $-CH_2-NH_2$ ); 4.74 (s, 2H,  $-CH_2-OH$ ); 7.11 (d, 1H,  $-CH-C(N)-CH_2-NH_2$  [arH],  $^3J_{HH} = 7.8$  Hz); 7.17 (d, 1H,  $-CH-C(N)-CH_2-OH$  [arH],  $^3J_{HH} = 7.6$  Hz); 7.64 (t [dxd], 1H,  $-C(N)-CH-CH-CH-C(N)-$  [arH],  $^3J_{HH} = 7.6$  Hz,  $^3J_{HH} = 7.8$  Hz).

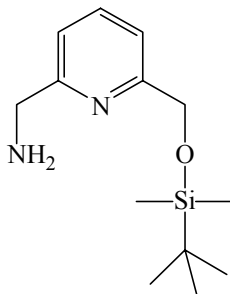
**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta = 47.70$  ( $-CH_2-NH_2$ ); 64.14 ( $-CH_2-OH$ ); 118.68 ( $-CH-C(N)-CH_2-NH_2$  [arC]); 119.86 ( $-CH-C(N)-CH_2-OH$  [arC]); 137.39 ( $-C(N)-CH-CH-CH-C(N)-$  [arC]); 158.77 ( $-CH-C(N)-CH_2-NH_2$  [arC]); 160.94 ( $-CH-C(N)-CH_2-OH$  [arC]).

##### 4.4.13.2 Synthese von 6-Aminomethyl-2-[tert-butyldimethylsilyloxy]methylpyridin (119)

Eine Lösung aus 3.36 g (24.3 mmol, 1.0 eq.) 6-Aminomethyl-2-hydroxymethylpyridin (**118**) in 150 ml trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird unter Ar mittels eines Eisbades auf 0°C abgekühlt. Nacheinander werden unter heftigem Rühren 3.8 ml (2.75 g, 27.3 mmol, 1.1 eq.) Triethylamin, 4.1 g (27.2 mmol, 1.1 eq.) TBDMSCl und vorsichtig 0.30 g (2.45 mmol, 0.1 eq.) DMAP zur Reaktionslösung zugegeben, wobei die Lösung milchig-trübe wird. Nach Entfernen des Eisbades wird die Lösung unter Ar und bei RT 24 h lang gerührt, wobei die Lösung wieder klar wird. Die Reaktion wird dann mit 100 ml dest. H<sub>2</sub>O gequencht und das resultierende Zwei-Phasengemisch für 10 min bei RT heftig gerührt. Nach Abtrennen der organischen Phase wird diese mit 50 ml dest. H<sub>2</sub>O und je

zweimal mit 50 ml Brine gewaschen und schliesslich über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das gelbliche Filtrat wird am RV vollständig eingengt und das resultierende, gelbe Öl mittels Kugelrohrdestillation (0.08 mbar, 150°C) gereinigt. Es werden 5.32 g (21.07 mmol) **119** als farbloses Öl erhalten.



C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>OSi, M<sub>w</sub> = 252.43 g/mol

**Ausbeute: 87 %**

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

δ = 0.05 (s, 6H, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 0.89 (s, 9H, -Si(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)); 1.79 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>); 3.86 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 4.75 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-OTBDMS); 7.06 (d, 1H, -CH-C(N)-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> [arH], <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz); 7.30 (d, 1H, -CH-C(N)-CH<sub>2</sub>-OTBDMS [arH], <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz); 7.59 (t [dxd], 1H, -C(N)-CH-CH-CH-C(N)- [arH], <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

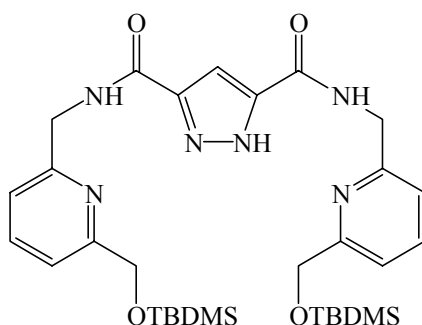
δ = -5.30 (-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 18.41 (-Si(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)); 25.98 (-Si(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)); 47.80 (-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 66.21 (-CH<sub>2</sub>-OH); 118.02 (-CH-C(N)-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> [arC]); 119.23 (-CH-C(N)-CH<sub>2</sub>-OTBDMS [arC]); 137.16 (-C(N)-CH-CH-CH-C(N)- [arC]); 160.18 (-CH-C(N)-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> [arC]); 161.02 (-CH-C(N)-CH<sub>2</sub>-OTBDMS [arC]).

**MS (FAB, NBA-Matrix):**

**253** (M<sup>+</sup> + H, **100.00**); 237 (M<sup>+</sup> + H - NH<sub>2</sub>, 6.31); 195 (M<sup>+</sup> - <sup>t</sup>Bu, 5.22); 179 (M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>9</sub>Si<sup>+</sup>, 11.01); 121 (M<sup>+</sup> - OTBDMS, 4.31); 106 (M<sup>+</sup> - OTBDMS - NH, 4.00); 89 (C<sub>3</sub>H<sub>9</sub>OSi<sup>+</sup>, 3.71); 78 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sup>+</sup> [Pyridine], 3.37); 75 (C<sub>2</sub>H<sub>7</sub>OSi<sup>+</sup>, 8.27); 73 (C<sub>3</sub>H<sub>9</sub>Si<sup>+</sup>, 26.79); 59 (C<sub>2</sub>H<sub>7</sub>Si<sup>+</sup>, 3.73).

**4.4.13.3 Synthese von 3,5-bis{[6-(*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl)-pyridin-2-yl-methyl]carbamoyl}pyrazol (**106**)**

2.02 g (11.6 mmol, 1.0 eq.) 3,5-Pyrazoldicarbonsäure-Monohydrat (**82**) werden mit 0.2 ml DMF und 30 ml SOCl<sub>2</sub> wie oben beschrieben in das entsprechende Säurechlorid **83** überführt und dieses in 80 ml trockenem THF gelöst. Aus einem Tropftrichter wird nun unter Ar eine Lösung aus 6.5 ml (4.72 g, 46.6 mmol, 4.0 eq.) Triethylamin und 7.30 g (28.92 mmol, 2.50 eq.) 6-Aminomethyl-2-[(*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl]pyridin (**119**) in 80 ml trockenem THF während 20 min bei RT zugegeben. Dabei entsteht ein weisser Niederschlag und die Lösung erwärmt sich leicht. Nach einer Rührzeit von 24 h unter Ar bei RT wird der weisse Niederschlag abfiltriert und mit heissem THF gewaschen. Das orange-rote Filtrat wird am RV vollständig eingengt und es verbleibt ein orange-brauner Feststoff im Kolben zurück. Nach Umkristallisation in abs. EtOH und Trocknung am HV werden 6.16 g (9.86 mmol) Amid **106** als weisses Pulver erhalten.



$C_{31}H_{48}N_6O_4Si_2$ ,  $M_w = 624.94$  g/mol

**Ausbeute:** 85 % über 2 Stufen (bezogen auf die eingesetzte Säure **82**)

**DC** ( $CH_2Cl_2$  : MeOH = 10:1):  $R_f = 0.64$  (UV-aktiv, anfärbbar mit  $I_2$ )

**$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):**

$\delta = 0.10$  (s, 12H,  $-Si(CH_3)_2$ );  $0.92$  (s, 18H,  $-Si(C(CH_3)_3)$ );  $4.52$  (d, 4H,  $-C(O)-NH-CH_2-$ ,  $^3J_{HH} = 6.0$  Hz);  $4.74$  (s, 4H,  $-CH_2-OTBDMS$ );  $7.18$  (d, 2H,  $-CH-C(N)-CH_2-NH-C(O)-$  [arH],  $^3J_{HH} = 7.7$  Hz);  $7.31$  (d, 2H,  $-CH-C(N)-CH_2-OTBDMS$  [arH],  $^3J_{HH} = 7.7$  Hz);  $7.36$  (s, 1H,  $-CH-$  [Pyrazol/Ring]);  $7.79$  (t [dxd], 2H,  $-C(N)-CH-CH-CH-C(N)-$  [arH],  $^3J_{HH} = 7.7$  Hz,  $^3J_{HH} = 7.7$  Hz);  $9.03$  (s [breit], 2H,  $-C(O)-NH-$ );  $14.09$  (s [breit], 1H,  $=N-NH-C$  [Pyrazol/Ring]).

**$^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):**

$\delta = -5.36$  ( $-Si(CH_3)_2$ );  $18.01$  ( $-Si(C(CH_3)_3)$ );  $25.81$  ( $-Si(C(CH_3)_3)$ );  $43.97$  ( $-C(O)-NH-CH_2-$ );  $65.59$  ( $-CH_2-OTBDMS$ );  $105.54$  ( $C-CH-C$  [Pyrazol/Ring]);  $118.03$  ( $-CH-C(N)-CH_2-OTBDMS$  [arC]);  $119.12$  ( $-CH-C(N)-CH_2-NH-C(O)-$  [arC]);  $137.46$  ( $-C(N)-CH-CH-CH-C(N)-$  [arC]);  $138.5$ ,  $147.5$  ( $C-CH-C$  [Pyrazol/Ring]);  $157.62$  ( $-CH-C(N)-CH_2-NH-C(O)-$  [arC]);  $160.00$  ( $-CH-C(N)-CH_2-OTBDMS$  [arC]);  $160.10$  ([Pyrazol/Ring]- $C(O)-NH-$ ).

**IR (KBr-Pressling):**

3362, 3308, 3193, 3137, 3079 (st,  $\nu_{N-H}$ ); 2955, 2928 (st,  $\nu_{C-H}$  [ $-CH_2-$ ], [ $-CH_3$ ]); 2891, 2856 (st,  $\nu_{C-H}$  [ $-CH_2-$ ], [ $-CH_3$ ]); 1641 (st,  $\nu_{C=O}$  [Amid],  $\nu_{C=C}$  [Pyrazol/Ring]); 1575, 1546, 1523 (st,  $\nu_{N-C=O}$  sy,  $\delta_{N-H}$  [Amid]); 1446 (st,  $\delta_{C-H}$  [ $-CH_2-$ ],  $\delta_{C-H}$  as [ $-CH_3$ ]); 1387, 1361 (w,  $\delta_{C-H}$  sy [ $-CH_3$ ]); 1341, 1318 (m,  $\nu_{C-N}$  [Amine]); 1256 (st,  $\delta_{Si-C}$  sy [ $-Si-CH_3$ ],  $\nu_{C-N}$  [Amide]); 1207, 1189, 1153 (w,  $\gamma_{C-H}$  [ $-CH_3$ ]); 1117 (st, br,  $\nu_{Si-O}$  [Si-O-C]); 996, 969, 946 (w,  $\gamma_{C-H}$  [ $-CH_3$ ]); 838 (st,  $\nu_{Si-O}$  [ $-Si-O-C-$ ]); 815 (m,  $\gamma_{C-H}$  [ $-CH_3$ ]); 777 (st,  $\nu_{Si-C}$ ).

**MS (FAB, NBA-Matrix):**

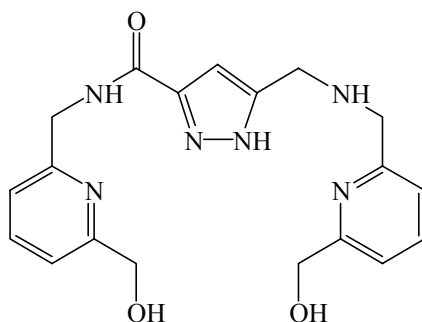
**625** ( $M^+ + H$ , **41.39**); 567 ( $M^+ - tBu$ , 8.15); 373 ( $M^+ - NH-CH_2-[Py]-CH_2-OTBDMS$ , 4.95); 251 ( $NH-CH_2-[Py]-CH_2-OTBDMS^+$ , 3.27); 237 ( $CH_2-[Py]-CH_2-OTBDMS^+ + H$ , 7.44); 195 ( $NH-CH_2-[Py]-CH_2-OTBDMS^+ + H - tBu$ , 6.61); 179 ( $NH-CH_2-[Py]-CH_2-OTBDMS^+ + H - C_3H_9Si^+$ , 35.56); 136 ( $NH-CH_2-[Py]-CH_2-OTBDMS^+ - Si(CH_3)_2tBu$ , 13.96); 121 ( $NH-CH_2-[Py]-CH_2-OTBDMS^+ + H - OTBDMS$ , 7.12); 106 ( $NH-CH_2-[Py]-CH_2-OTBDMS^+ + H - OTBDMS - NH$ , 10.78); 89 ( $C_3H_9OSi^+$ , 11.79); 78 ( $C_5H_4N^+$  [Pyridine], 7.46); 75 ( $C_2H_7OSi^+$ , 30.95); 73 ( $C_3H_9Si^+$ , 100.00); 59 ( $C_2H_7Si^+$ , 11.12).

**Elementaranalyse:** C<sub>31</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub> (624.94)

berechnet:	C = 59.58	H = 7.74	N = 13.45
gefunden:	C = 59.31	H = 7.59	N = 13.41

#### 4.4.13.4 Synthese von 3-{{[6-Hydroxymethyl-pyridin-2-yl-methyl]carbamoyl}-5-{{[6-hydroxymethyl-pyridin-2-ylmethyl]aminomethyl}}pyrazol (120)

In einem vorgetrockneten 100 ml Zweihalskolben mit Magnetrührer und Septum werden 502 mg (0.803 mmol, 1.0 eq.) des Amids **106** unter Ar in 40 ml trockenem THF gelöst. Durch das Septum werden langsam 2.0 ml (ca. 25.0 eq.) einer 95%-igen Boran-Dimethylsulfid-Komplexlösung in Dimethylsulfid mit einer Spritze zugegeben, wobei eine leichte Gasentwicklung zu beobachten ist. Nach erfolgter Zugabe wird die Reaktionslösung bei einer Ölbadtemperatur von 80°C am Rückfluss gekocht. Die Kühlertemperatur wird dabei mittels eines Thermostaten auf 35°C gehalten und das entweichende Dimethylsulfid durch Einleiten in 13%-14%-ige NaClO-Lösung aufgefangen. Die anfänglich violette Verfärbung verschwindet mit der Zeit wieder und die Reaktionslösung bleibt farblos klar. Nach einer Reaktionszeit von exakt 24 h wird das Ölbad entfernt und die Reaktion langsam und vorsichtig mit einer Lösung aus 0.1 ml konz. HCl in 30 ml abs. MeOH gequencht. Diese Lösung wird nun weitere 24 h bei RT gerührt bevor am RV die Solventien vollständig abgezogen werden. Der resultierende, weisse Rückstand wird in wenig abs. EtOH suspendiert und mittels FC in einem Lösungsmittelgemisch aus EtOH : NH<sub>3</sub> = 10:1 chromatographiert. Nach mehrmaligem Säulen und Trocknen am HV werden 208 mg (0.544 mmol) **120** als weisser Feststoff erhalten. Durch G10-Gelfiltration können Spuren von Kieselgel entfernt werden.



C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>, M<sub>w</sub> = 382.42 g/mol

**Ausbeute: 67.7%**

**DC (EtOH : NH<sub>3</sub> = 10:1): R<sub>f</sub> = 0.48** (anfärbbar mit KMnO<sub>4</sub>-Dip, I<sub>2</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR (MeOD-d<sub>4</sub>):**

δ = 3.85 (s, 2H, [Pyrazol]-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-[Pyridin]); 3.86 (s, 2H, [Pyrazol]-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-[Pyridin]); 4.62 (s, 2H, -C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-[Pyridin]); 4.67 (s, 4H, [Pyridin]-CH<sub>2</sub>-OH); 6.72 (s, 1H, -CH-[Pyrazol/Ring]); 7.25 (d, 1H, -CH-C(N)-CH<sub>2</sub>-NH-C(O)- [arH], <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz); 7.27 (d, 1H, -CH-C(N)-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>- [arH], <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz); 7.37 (t [2 x d], 2 x 1H, -CH-C(N)-CH<sub>2</sub>-OH [arH], <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz); 7.73, 7.74 (2 x t, 2 x 1H, -C(N)-CH-CH-C(N)- [arH], <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR (MeOD-d<sub>4</sub>):**

$\delta$  = 44.50 ([Pyrazol]-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-[Pyridin]); 45.12 (-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-[Pyridin]); 54.35 ([Pyrazol]-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-[Pyridin]); 65.52, 65.56 ([Pyridin]-CH<sub>2</sub>-OH); 105.66 (C-CH-C [Pyrazol/Ring]); 120.28, 120.29 (-CH-C(N)-CH<sub>2</sub>-OH [arC]); 120.94 (-CH-C(N)-CH<sub>2</sub>-NH-C(O)- [arC]); 122.25 (-CH-C(N)-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>- [arC]); 138.97, 139.15 (-C(N)-CH-CH-CH-C(N)- [arC]); 145.7, 145.8 ([breit], C-CH-C [Pyrazol/Ring]); 158.39 (-CH-C(N)-CH<sub>2</sub>-NH-C(O)- [arC]); 159.15 (-CH-C(N)-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>- [arC]); 161.89, 161.94 (-CH-C(N)-CH<sub>2</sub>-OH [arC]); 164.40 ([Pyrazol/Ring]-C(O)-NH-).

**MS (FAB, NBA-Matrix):**

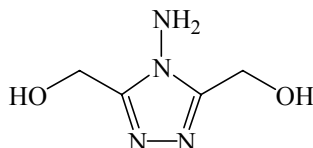
**383 (M<sup>+</sup> + H, 100.00);** 260 (M<sup>+</sup> - CH<sub>2</sub>-[Py]-CH<sub>2</sub>-OH, 15.15); 245 (M<sup>+</sup> - NH-CH<sub>2</sub>-[Py]-CH<sub>2</sub>-OH, 31.85); 151 (CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-[Py]-CH<sub>2</sub>-OH<sup>+</sup>, 7.58); 136 (NH-CH<sub>2</sub>-[Py]-CH<sub>2</sub>-OH<sup>+</sup> - H, 31.00); 123 (CH<sub>2</sub>-[Py]-CH<sub>2</sub>-OH<sup>+</sup> + H, 62.59); 108 ([Py]-CH<sub>2</sub>-OH<sup>+</sup>, 12.52); 91 ([Py]-CH<sub>2</sub><sup>+</sup>, 17.93); 78 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sup>+</sup> [Pyridine], 13.87).



## 4.5 Synthese der 3,5-disubstituierten [1,2,4]-Triazole

### 4.5.1 Synthese von 4-Amino-3,5-bis(hydroxymethyl)-1,2,4-triazol (125)

Die Synthese von 4-Amino-3,5-bis(hydroxymethyl)-1,2,4-triazol (**125**) erfolgt gemäss der Beschreibung in der Literatur<sup>[118, 159]</sup> durch Kondensation von Glykolsäure und Hydrazin.



$C_4H_8N_4O_2$ ,  $M_w = 144.13$  g/mol

**Ausbeute: 68 %**

Lit.<sup>[159]</sup>: 94.7 %

Lit.<sup>[118]</sup>: 68 %

**Smp.:** 207°C-208°C

Lit.<sup>[159]</sup>: 207°C

Lit.<sup>[118]</sup>: 207°C-208°C

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):**

$\delta = 4.55$  (d, 4H,  $-\underline{C}H_2-OH$ ,  $^3J_{HH} = 6.0$  Hz);  $5.39$  (t, 2H,  $-\underline{C}H_2-OH$ ,  $^3J_{HH} = 6.0$  Hz);  $5.81$  (s, 2H,  $-N-NH_2$ ).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):**

$\delta = 52.73$  ( $-\underline{C}H_2-OH$ );  $154.47$  ( $-N-\underline{C}(=N)-CH_2-OH$ ).

**IR (KBr-Pressling):**

3347 (st,  $\nu_{O-H}$  [Alkohole]), 3295 (st, br,  $\nu_{N-H}$  [ $-NH_2$ ]); 3218, 3201, 3183, 3163, 3139, 3032 (st, br,  $\nu_{N-H}$  [ $-N-NH_2$ ]); 2980, 2936, 2884, 2874 (st, br,  $\nu_{C-H}$  [ $-CH_2-$ ]); 2696 (m, br,  $\nu_{N-H}$  [ $-NH_3^+$ ]); 1645 (m,  $\nu_{C=N}$  [ $-C=N-N=C-$ ]); 1519 (m,  $\nu_{C=N}$  [ $R-C(=N)-NHR$ ]); 1479, 1462 (m,  $\delta_{C-H}$  [ $-CH_2-$ ]); 1441, 1351, 1306, 1205 (m,  $\delta_{O-H}$  ip [Alkohole]); 1069, 1028, 976 (st,  $\nu_{C-O}$  [ $-CH_2-OH$ ]); 954, 877, 819, 771, 721 (st).

**MS (EI, 70 eV, 450°C):**

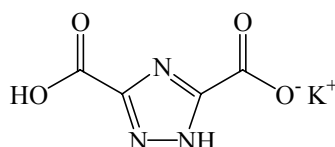
**144** ( $M^+$ , **24.77**); 128 ( $M^+ - NH_2$ , 21.67); 126 ( $M^+ - H_2O$ , 100.00); 110 ( $M^+ - 2 OH$ , 31.07); 57 ( $C_2H_3NO^+$ , 23.67); 43 ( $C_2H_3O^+$ , 19.03).

**Elementaranalyse:**  $C_4H_8N_4O_2$  (144.14)

berechnet:	C = 33.33	H = 5.59	N = 38.87	O = 22.20
gefunden:	C = 33.52	H = 5.39	N = 38.99	O = 22.34

### 4.5.2 Synthese von 1*H*-3,5-Monokaliumdicarboxy-1,2,4-triazol (**127**)

Die Synthese von 1*H*-3,5-Monokaliumdicarboxy-1,2,4-triazol (**127**) erfolgt ähnlich der Beschreibung in der Literatur <sup>[129-132]</sup> durch Oxidation von **125** mit Kaliumpermanganat. 7.20 g (50.0 mmol, 1.0 eq.) 4-Amino-3,5-bis(hydroxymethyl)-1,2,4-triazol (**125**) werden in einem 500 ml Rundkolben in 160 ml dest. H<sub>2</sub>O suspendiert und im Ölbad so lange auf 70°C erhitzt, bis sich alles gelöst hat. Nach Entfernen des Ölbad werden sehr vorsichtig (!) unter heftigem Rühren in kleinen Portionen 37.1 g (235.0 mmol, 4.7 eq.) KMnO<sub>4</sub> als Feststoff zugegeben. Dabei ist eine stark exotherme Reaktion zu beobachten. Die sehr zähflüssige Reaktionslösung wird mit 150 ml dest. H<sub>2</sub>O verdünnt und nach vollständiger Zugabe des KMnO<sub>4</sub> im Ölbad bei 105°C 18 h lang zum Rückfluss gekocht. Dabei wird die anfänglich tief-violette Lösung braun und ein brauner Feststoff fällt aus. Der entstandene Braunstein wird über Celite heiss abfiltriert und das gelbliche, wässrige Filtrat am RV auf ein Volumen von ca. 100 ml eingengt. Die klare, gelbliche Lösung wird mittels eines Eisbades auf 0°C abgekühlt. Vorsichtig wird nun unter Rühren konz. HCl-Lösung zugetropft, wobei ein weisser Feststoff amorph ausfällt. Es wird soviel konz. HCl-Lösung zugetropft (ca. 6 ml), bis keine Fällung mehr beobachtet wird. Dabei sinkt der pH-Wert der Lösung auf ca. 5 ab. Der weisse Niederschlag wird abfiltriert und im Vakuumofen bei 60°C und HV getrocknet und über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> aufbewahrt. Es werden 7.70 g (39.4 mmol) 1*H*-3,5-Monokaliumdicarboxy-1,2,4-triazol (**127**) erhalten.



**C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>K**, M<sub>w</sub> = 195.17 g/mol

**Ausbeute: 79 %**

**<sup>13</sup>C-NMR (NaOD):**

δ = 161.63 (-C-N-C- [Pyrazol/Ring]); 170.66 (-COO<sup>-</sup>).

**IR (KBr-Pressling):**

3563, 3525, 3501, 3484, 3444, 3386 (w, br, ν<sub>O-H</sub> [-COOH], ν<sub>N-H</sub> [-NH-]); 3241, 3195, 3148, 3125 (st, br, ν<sub>O-H</sub> [-COOH]); 3059, 3042 (m, ν<sub>O-H</sub> [-COOH]); 2956, 2948, 2923 (w, ν<sub>O-H</sub> [-COOH]); 1735 (st, br, ν<sub>C=O</sub> [-COOH]); 1636 (m, br, ν<sub>C=N</sub> [Triazol/Ring], ν<sub>C=O</sub> [intramolekulare H-Brücken]); 1434, 1391, 1349, 1330 (m, ν<sub>OC-OH</sub>, δ<sub>OC-OH</sub>); 1255 (st, br, ν<sub>OC-OH</sub>, δ<sub>OC-OH</sub>); 1173, 1034, 808, 780 (st, m).

### 4.5.3 Allgemeine Vorschrift zur Synthese von 3,5-bis[Chloroformyl]-1*H*-[1,2,4]-triazol (**128**)

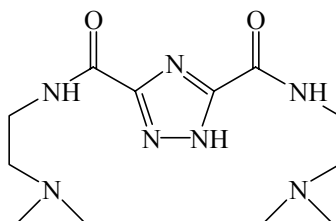
In einem 100 ml Rundkolben werden 2.75 g - 6.70 g (14.0 mmol - 34.3 mmol) 1*H*-3,5-Monokaliumdicarboxy-[1,2,4]-triazol (**127**) zermörsert in 60 ml - 120 ml SOCl<sub>2</sub> suspendiert und im Ölbad auf 50°C erhitzt. Zur weissen Suspension werden nun vorsichtig 0.3 ml - 0.8 ml trockenes DMF zugegeben. Bei einer Ölbadtemperatur von 70°C wird die Reaktionslösung am Rückfluss so lange erhitzt, bis die Lösung klar ist. Sofort werden die Solventien durch Wasserstrahlvakuum-

Destillation abgezogen und es verbleibt ein weisslich-gelber Feststoff **128** im Kolben zurück, der ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion umgesetzt wird.

#### 4.5.4 Synthese von 3,5-bis[N,N-(Dimethylamino)ethylaminomethyl]-1H-[1,2,4]-triazol - Hydrochlorid (**79**)

##### 4.5.4.1 Synthese von 3,5-bis[N,N-(Dimethylamino)ethylcarbamoyl]-1H-[1,2,4]-triazol (**129**)

6.70 g (34.3 mmol, 1.0 eq.) 1H-3,5-Monokaliumdicarboxy-[1,2,4]-triazol (**127**) werden mit 0.8 ml DMF und 120 ml SOCl<sub>2</sub> wie oben beschrieben in das entsprechende Säurechlorid **128** überführt und dieses in 200 ml trockenem THF gelöst. Aus einem Tropftrichter wird nun unter Ar eine Lösung aus 24.0 ml (17.42 g, 172.2 mmol, 5.0 eq.) Triethylamin und 11.6 ml (9.36 g, 106.2 mmol, 3.1 eq.) N,N-Dimethylaminoethylamin in 150 ml trockenem THF während 30 min bei 0°C zugetropft. Dabei wird die Reaktionslösung trübe und allmählich fällt ein weisser Feststoff aus. Nach einer Rührzeit von 72 h unter Ar bei RT wird der entstandene, weisse Niederschlag abfiltriert und mit heissem THF gewaschen. Das orange-rote Filtrat wird am RV vollständig eingeeengt und es verbleibt ein rotes Öl im Kolben zurück. Das Öl wird in ca. 10-20 ml abs. EtOH und 150 ml n-Hexan aufgenommen und im Ölbad unter heftigem Rühren auf 70°C erhitzt. Dabei fällt ein weisser Feststoff aus, der über eine Glasfilterfritte Nr. 4 abfiltriert und am HV getrocknet wird. Es werden 3.81 g (12.8 mmol) des Amids **129** als weisses Pulver erhalten.



$C_{12}H_{23}N_7O_2$ ,  $M_w = 297.36$  g/mol

**Ausbeute:** 37 % über 2 Stufen

(bezogen auf das eingesetzte 1H-3,5-Monokaliumdicarboxy-[1,2,4]-triazol (**127**))

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):**

$\delta = 2.23$  (s, 12H, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2.48 (t, 4H, -C(O)NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.6 Hz); 3.35 - 3.40 (m, 4H, -C(O)NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 8.44 (s, 2H, -C(O)NH-, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.7 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):**

$\delta = 36.34$  (-C(O)NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 44.82 (-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 57.68 (-C(O)NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 154.25 (C-N-C [Triazol/Ring]); 158.14 (-C(O)NH-).

**IR (KBr-Pressling):**

3423, 3256, 3024 (st, m,  $\nu_{N-H}$ ); 2979, 2952, 2884, 2855 (st,  $\nu_{C-H}$  [-CH<sub>2</sub>-], [-CH<sub>3</sub>]); 2817, 2796 (st,  $\nu_{C-H}$  [-N-CH<sub>2</sub>-], [-N-CH<sub>3</sub>]); 2766 (st, m,  $\nu_{C-H}$  [aliph. Dimethylamine]); 2739, 2715, 2655, 2560 (m,

$\nu_{\text{N-H}}$  [=NH<sup>+</sup>]); 1666, 1633 (st,  $\nu_{\text{C=O}}$  [Amid],  $\nu_{\text{C=N}}$  [Triazol/Ring]); 1568, 1518 (st,  $\nu_{\text{N-C=O}}$  sy,  $\delta_{\text{N-H}}$  [Amid],  $\nu_{\text{C=N}}$  [Triazol/Ring]); 1451 (st,  $\delta_{\text{C-H}}$  [-CH<sub>2</sub>-],  $\delta_{\text{C-H}}$  as [-CH<sub>3</sub>]); 1386 (st,  $\delta_{\text{C-H}}$  sy [-CH<sub>3</sub>]); 1347 (m,  $\nu_{\text{C-N}}$  [Amine]); 1283, 1248 (st,  $\nu_{\text{C-N}}$  [Amine]); 1204, 1191, 1160, 1097, 1083, 1058, 1033, 976, 865, 846 (m, w,  $\gamma_{\text{C-H}}$  [-CH<sub>3</sub>]).

**MS (FAB, NBA-Matrix):**

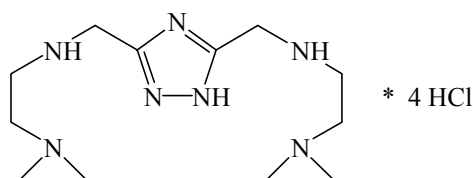
**298 (M<sup>+</sup> + H, 68.51);** 253 (M<sup>+</sup> - N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 4.96); 208 (M<sup>+</sup> - NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> - H, 7.34); 72 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup>, 31.86); 58 (CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup>, 100.00); 44 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup>, 18.40).

**Elementaranalyse:** C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (297.36)

berechnet:	C= 48.47	H= 7.80	N= 32.97	O= 10.76
gefunden:	C= 48.12	H= 7.60	N= 32.62	O= 11.13

**4.5.4.2 Synthese von 3,5-bis[N,N-(Dimethylamino)ethylaminomethyl]-1H-[1,2,4]-triazol - Hydrochlorid (79)**

In einem vorgetrockneten 500 ml Rundkolben mit Magnetrührer werden 300 ml trockenes THF unter Ar mittels eines Eisbades auf 0°C abgekühlt. Vorsichtig werden unter Ar-Gegenstrom 1.53 g (40.3 mmol, 4.0 eq.) LiAlH<sub>4</sub> zugegeben, wobei eine graue Suspension entsteht. 3.0 g (10.09 mmol, 1.0 eq.) des Amids **129** werden danach unter Ar-Gegenstrom portionenweise als Pulver zugegeben, wobei eine leichte Gasentwicklung zu beobachten ist. Nach beendeter Zugabe wird die graue Suspension 21 h lang bei einer Ölbadtemperatur von 80°C unter Ar zum Rückfluss gekocht. Nach der Reaktionszeit wird das Ölbad entfernt und die Reaktionslösung mittels eines Eisbades auf 0°C gekühlt. Vorsichtig wird die Reaktionslösung mit abs. EtOH, abs. MeOH und dest. H<sub>2</sub>O gequench und bei RT so lange gerührt, bis die Suspension weiss geworden ist (2 h). Am RV werden die Solventien vollständig abgezogen und der verbleibende, weisse Rückstand in 300 ml dest. H<sub>2</sub>O aufgenommen. Die entstandene Suspension wird 1 h lang am Rückfluss gekocht, bevor die unlöslichen Bestandteile über eine Glasfilterfritte Nr.4 abfiltriert werden. Das Filtrat wird am RV vollständig eingengt und der Rückstand in abs. EtOH aufgenommen. Die unlöslichen Bestandteile werden über Celite abfiltriert und das Filtrat am RV eingengt. Das resultierende, gelbliche Öl wird in 50 ml abs. EtOH gelöst und es wird während 30 min HCl-Gas in die Lösung geleitet. Dabei fällt ein klebriger, weisser Feststoff aus. Nach Umkristallisation in wenig EtOH / H<sub>2</sub>O fällt im Kühlschrank ein weisser Feststoff aus, der filtrierbar ist. Nach Trocknung am HV werden 3.03 g (7.30 mmol) des Hydrochlorids **79** erhalten.



C<sub>12</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>Cl<sub>4</sub>, M<sub>w</sub> = 415.24 g/mol

**Ausbeute: 72 %**

**Smp.:** 127°-128°C

**<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O):**

$\delta$  = 3.02 (s, 12H, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 3.60 - 3.76 (m, 8H, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 4.60 (s, 4H, [Triazol]-CH<sub>2</sub>-NH-).

**<sup>13</sup>C-NMR (D<sub>2</sub>O):**

$\delta$  = 42.34 (-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 43.60 ([Triazol]-CH<sub>2</sub>-NH-); 44.12 (-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 52.90 (-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 152.87 (C-N-C [Triazol/Ring]).

**IR (KBr-Pressling):**

3384, 3327 (st, br,  $\nu_{\text{N-H}}$ ); 3139, 3086, 3022 (st,  $\nu_{\text{N-H}}$ ); 2990, 2946, 2897, 2858 (st, br,  $\nu_{\text{C-H}}$  [-CH<sub>2</sub>-], [-CH<sub>3</sub>]); 2786, 2760 (st,  $\nu_{\text{C-H}}$  [aliph. Dimethylamine]); 2675, 2646, 2597, 2514, 2473, 2445 (st, br,  $\nu_{\text{N-H}}$  [-NH<sub>2</sub><sup>+</sup>, =NH<sup>+</sup>-]); 1612 (m,  $\nu_{\text{C=N}}$  [Triazol/Ring]); 1492 (st,  $\delta_{\text{N-H}}$  [-NH<sub>2</sub><sup>+</sup>, =NH<sup>+</sup>-]); 1466 (st,  $\delta_{\text{C-H}}$  [-CH<sub>2</sub>-],  $\delta_{\text{C-H}}$  as [-CH<sub>3</sub>]); 1420 (m,  $\nu_{\text{C-N}}$  [Amine]); 1392, 1366 (m,  $\delta_{\text{C-H}}$  sy [-CH<sub>3</sub>]); 1302, 1277, 1240 (m,  $\nu_{\text{C-N}}$  [Amine]); 1152, 1066, 1046, 1029, 1021, 1001, 988, 970, 889, 830 (m, st,  $\gamma_{\text{C-H}}$  [-CH<sub>3</sub>]).

**MS (FAB, NBA-Matrix):** [M<sup>+</sup> = freie Base]

**270 (M<sup>+</sup> + H, 82.33)**; 211 (M<sup>+</sup> - CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 5.47); 199 (M<sup>+</sup> + 2H - CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 6.72); 182 (M<sup>+</sup> - NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 7.55); 101 (CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup>, 7.17); 72 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup>, 100.00); 58 (CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup>, 90.32); 44 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup>, 24.51).

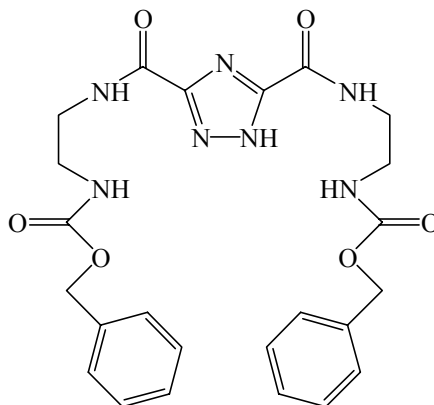
**Elementaranalyse:** C<sub>12</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>Cl<sub>4</sub> \* 2.3 H<sub>2</sub>O (456.68) [Substanz hygroskopisch]

berechnet:	C= 31.56	H= 7.86	N= 21.47	O= 8.06
gefunden:	C= 31.62	H= 7.51	N= 21.64	O= 7.97

## 4.5.5 Synthese von 3,5-bis[2-N-Methylamino)ethylaminomethyl]-1H-[1,2,4]-triazol - Hydrochlorid (78)

### 4.5.5.1 Synthese von 3,5-bis[(N-Benzyloxycarbonyl)aminoethylcarbamoyl]-1H-[1,2,4]-triazol (130)

2.75 g (14.09 mmol, 1.0 eq.) 1H-3,5-Monokaliumdicarboxy-[1,2,4]-triazol (**127**) werden mit 0.3 ml DMF und 60 ml SOCl<sub>2</sub> wie oben beschrieben in das entsprechende Säurechlorid **128** überführt und dieses in 160 ml trockenem THF gelöst. Aus einem Tropftrichter wird nun unter Ar eine Lösung aus 8.0 ml (5.81 g, 57.4 mmol, 4.1 eq.) Triethylamin und 6.65 g (34.2 mmol, 2.4 eq.) N-(Benzyloxycarbonyl)ethylendiamin (**108**) gelöst in 100 ml trockenem THF während 30 min bei RT zugetropft. Dabei entsteht sofort ein weißer Niederschlag und die Lösung erwärmt sich leicht. Nach einer Rührzeit von 4 Tagen unter Ar bei RT wird der entstandene, weisse Niederschlag abfiltriert und mit heissem THF gewaschen. Das orange-gelbe Filtrat wird am RV vollständig eingeeengt und es verbleibt ein orange-gelbes Öl im Kolben zurück. Nach Reinigung durch FC in einem Lösungsmittelgemisch aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH = 20:3 und Umkristallisation der Hauptfraktionen in MeOH wird der resultierende, weisse Feststoff am HV getrocknet. Es werden 5.09 g (9.99 mmol) des Amids **130** erhalten.



$C_{24}H_{27}N_7O_6$ ,  $M_w = 509.53$  g/mol

**Ausbeute: 71 %** über 2 Stufen

(bezogen auf das eingesetzte 1*H*-3,5-Monokaliumdicarboxy-[1,2,4]-triazol (**127**))

**DC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH = 20:3): R<sub>f</sub> = 0.48** (UV-aktiv)

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):**

$\delta = 3.21$  (t, 4H, -C(O)NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-C(O)-O-, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.7 Hz);  $3.36$  (t, 4H, -C(O)NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-C(O)-O-, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.7 Hz);  $5.02$  (s, 4H, -O-CH<sub>2</sub>-Ph);  $7.29 - 7.39$  (m, 10H, arH);  $8.77$  (s, 2H, -C(O)NH-).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):**

$\delta = 30.75$  (-C(O)NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-C(O)-O-);  $35.75$  (-C(O)NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-C(O)-O-);  $65.24$  (-O-CH<sub>2</sub>-Ph);  $127.68$  (*o*-C);  $127.71$  (*p*-C);  $128.30$  (*m*-C);  $137.12$  (*i*-C);  $156.18$  (-NH-C(O)-O-CH<sub>2</sub>-Ph);  $158.10$  (C-N-C [Triazol/Ring]);  $162.28$  ([Triazol/Ring]-C(O)-NH-).

**IR (KBr-Pressling):**

3330, 3319 (st, br,  $\nu_{N-H}$ ); 3155, 3141, 3111 (m,  $\nu_{N-H}$ ); 3088, 3063, 3034, 3006 (m,  $\nu_{C-H}$  [arC-H],  $\nu_{N-H}$ ); 2945, 2883 (m,  $\nu_{C-H}$  [-CH<sub>2</sub>-]); 1706 (st, br,  $\nu_{C=O}$  [-NH-C(O)-O-]); 1677 (st, br,  $\nu_{C=O}$  [Amid],  $\nu_{C=N}$  [Triazol/Ring],  $\nu_{C-C}$  [arC-C]); 1547 (st, br,  $\nu_{N-C=O}$  *sy*,  $\delta_{N-H}$  [Amid],  $\nu_{C=N}$  [Triazol/Ring]); 1453, 1436 (st,  $\delta_{C-H}$  [-CH<sub>2</sub>-]); 1386, 1368, 1360, 1328, 1311 (m,  $\nu_{C-N}$  [Amine]); 1257 (st,  $\nu_{C-N}$  [-NH-C(O)-O-], [Amid]); 1145, 1101, 1011 (m,  $\delta_{C-H}$  *ip* [arC-H]); 738, 697 (m,  $\delta_{C-H}$  *oop* [arC-H]).

**MS (FAB, NBA-Matrix):**

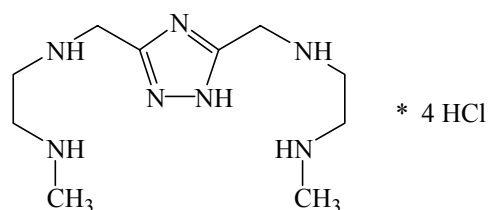
**510** (M<sup>+</sup> + H, **11.54**); 107 (O-CH<sub>2</sub>-Ph<sup>+</sup>, 4.66); 91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup> [Tropylium-Ion], 100.00); 77 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup> 6.55).

**Elementaranalyse:** C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub> (509.53)

berechnet:	C= 56.57	H= 5.34	N= 19.24	O= 18.84
gefunden:	C= 56.36	H= 5.35	N= 19.25	O= 19.05

#### 4.5.5.2 Synthese von 3,5-bis[2-N-Methylamino)ethylaminomethyl]-1H-[1,2,4]-triazol - Hydrochlorid (78)

In einem vorgetrockneten 500 ml Rundkolben mit Magnetrührer werden 300 ml trockenes THF unter Ar mittels eines Eisbades auf 0°C abgekühlt. Vorsichtig werden unter Ar-Gegenstrom 3.80 g (100 mmol, 10.0 eq.) LiAlH<sub>4</sub> zugegeben, wobei eine graue Suspension entsteht. 5.09 g (9.99 mmol, 1.0 eq.) des Amids **130** werden danach unter Ar-Gegenstrom portionenweise als Pulver zugegeben, wobei eine leichte Gasentwicklung zu beobachten ist. Nach beendeter Zugabe wird die graue Suspension 72 h lang bei einer Ölbadtemperatur von 80°C unter Ar zum Rückfluss gekocht. Nach der Reaktionszeit wird das Ölbad entfernt und die Reaktionslösung mittels eines Eisbades auf 0°C gekühlt. Vorsichtig wird die Reaktionslösung mit abs. EtOH, abs. MeOH und dest. H<sub>2</sub>O gequenchet und bei RT so lange gerührt, bis die Suspension weiss geworden ist (2 h). Am RV werden die Solventien vollständig abgezogen und der verbleibende, weisse Rückstand in 300 ml dest. H<sub>2</sub>O aufgenommen. Die entstandene Suspension wird 1 h lang am Rückfluss gekocht, bevor die unlöslichen Bestandteile über eine Glasfilterfritte Nr.4 abfiltriert werden. Das Filtrat wird am RV vollständig eingeeengt und der Rückstand in abs. EtOH aufgenommen. Die unlöslichen Bestandteile werden über Celite abfiltriert und das Filtrat am RV eingeeengt. Das resultierende, gelbliche, trübe Öl wird in 30 ml abs. EtOH gelöst und im Ölbad auf 70°C erhitzt. Nach Zugabe von 10 ml konz. HCl-Lösung fällt ein weisser Feststoff aus. Zugabe von Et<sub>2</sub>O vervollständigt die Fällung. Nach Filtration und Umkristallisation des resultierenden, weissen Feststoffes in abs. MeOH werden 2.17 g (5.60 mmol) des Hydrochlorids **78** erhalten.



**C<sub>10</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>Cl<sub>4</sub>**, M<sub>w</sub> = 387.19 g/mol

**Ausbeute: 56 %**

**Smp.:** 252°-254°C

**<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O):**

δ = 2.82 (s, 6H, -NH(CH<sub>3</sub>)); 3.46 - 3.52 (m, 4H, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH(CH<sub>3</sub>)); 3.56 - 3.62 (m, 4H, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH(CH<sub>3</sub>)); 4.53 (s, 4H, [Triazol]-CH<sub>2</sub>-NH-).

**<sup>13</sup>C-NMR (D<sub>2</sub>O):**

δ = 34.00 (-NH(CH<sub>3</sub>)); 43.67 ([Triazol]-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH(CH<sub>3</sub>)); 45.14 (-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH(CH<sub>3</sub>)); 153.33 (C-N-C [Triazol/Ring]).

**IR (KBr-Pressling):**

3165, 3157, 3019 (m, st, ν<sub>N-H</sub>); 2983, 2963, 2954, 2934 (st, br, ν<sub>C-H</sub> [-CH<sub>2</sub>-], [-CH<sub>3</sub>]); 2772, 2750, 2716, 2556, 2430, 2397 (st, br, ν<sub>N-H</sub> [-NH<sub>2</sub><sup>+</sup>-]); 1594 (w, δ<sub>N-H</sub> [-NH<sub>2</sub><sup>+</sup>-], ν<sub>C=N</sub> [Triazol/Ring]); 1491, 1477, 1461, 1444, 1423 (m, δ<sub>C-H</sub> as [-CH<sub>3</sub>], δ<sub>C-H</sub> [-CH<sub>2</sub>-]); 1332, 1322 (w, ν<sub>C-N</sub> [Amine]); 1067, 1042, 992, 933, 900, 808 (m, w, γ<sub>C-H</sub> [-CH<sub>3</sub>]).

**MS (FAB, NBA-Matrix):** [ $M^+$  = freie Base] (schlecht messbar)

280, 278 ( $M^+ + H + HCl$ , 2.99, 11.39); **242** ( $M^+ + H$ , **60.95**); 197 ( $M^+ - CH_2-NH(CH_3)$ , 8.88); 139 ( $M^+ - CH_2-NH(CH_3) - CH_2-CH_2-NH(CH_3)$ , 9.25); 58 ( $CH_2-CH_2-NH(CH_3)^+$ , 60.99); 44 ( $CH_2-NH(CH_3)^+$ , 77.67).

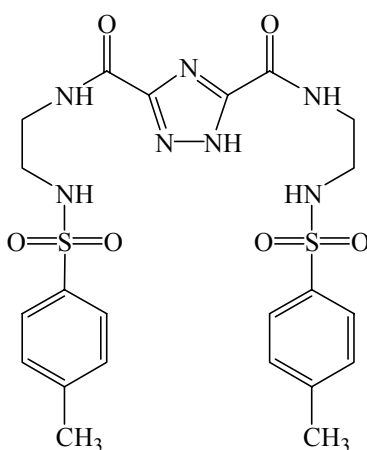
**Elementaranalyse:**  $C_{10}H_{27}N_7Cl_4$  (387.19)

berechnet:	C= 31.02	H= 7.03	N= 25.32
gefunden:	C= 31.05	H= 6.90	N= 25.18

#### 4.5.6 Synthese von 3,5-bis[(2-Amino)ethylaminomethyl]-1H-[1,2,4]-triazol - Hydrochlorid (77)

##### 4.5.6.1 Synthese von 3,5-bis[(N-Tosylamino)ethylcarbamoyl]-1H-[1,2,4]-triazol (131)

4.62 g (23.7 mmol, 1.0 eq.) 1H-3,5-Monokaliumdicarboxy-[1,2,4]-triazol (**127**) werden mit 0.7 ml DMF und 100 ml  $SOCl_2$  wie oben beschrieben in das entsprechende Säurechlorid **128** überführt und dieses in 100 ml trockenem THF gelöst. Aus einem Tropftrichter wird nun unter Ar eine Lösung aus 16.4 ml (11.90 g, 117.7 mmol, 5.0 eq.) Triethylamin und 20.0 g (93.3 mmol, 3.9 eq.) N-Tosylethylendiamin (**109**) in 100 ml trockenem THF während 30 min bei RT zugetropft. Dabei entsteht sofort ein weißer Niederschlag und die Lösung erwärmt sich stark. Nach einer Rührzeit von 48 h unter Ar bei RT wird der entstandene, weisse Niederschlag abfiltriert und mit heissem THF gewaschen. Das orange-gelbe Filtrat wird am RV vollständig eingeeengt und es verbleibt ein orange-gelber Schaum im Kolben zurück. Nach Reinigung durch FC in einem Lösungsmittelgemisch aus  $CH_2Cl_2$  : MeOH = 10:1 wird der resultierende, gelblich-weiße Schaum am HV getrocknet. Es werden 9.46 g (17.2 mmol) des Amids **131** erhalten.



$C_{22}H_{27}N_7O_6S_2$ ,  $M_w = 549.63$  g/mol

**Ausbeute:** 73 % über 2 Stufen

(bezogen auf das eingesetzte 1H-3,5-Monokaliumdicarboxy-[1,2,4]-triazol (**127**))



**DC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH = 10:1): R<sub>f</sub> = 0.53 (UV-aktiv)**

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):**

δ = 2.35 (s, 6H, -CH<sub>3</sub>); 2.84 - 2.91 (m, 4H, -C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-); 3.27 - 3.32 (m, 4H, -C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-); 7.35 (d, 4H, -CH-C(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub> [arH], <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.2 Hz); 7.67 (d, 4H, -CH-C(CH<sub>3</sub>)-SO<sub>2</sub>- [arH], <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.2 Hz); 8.53 (s [breit], 1H, -C(O)NH-).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):**

δ = 20.91 (-CH<sub>3</sub>); 38.35 (-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-); 41.94 (-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-); 126.51 (-CH-C(CH<sub>3</sub>)-SO<sub>2</sub>- [arC]); 129.56 (-CH-C(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub> [arC]); 137.35 (-CH-C(CH<sub>3</sub>)-SO<sub>2</sub>- [arC]); 142.59 (-CH-C(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub> [arC]); 154.78 (C-N-C [Triazol/Ring]); 159.10 ([Triazol/Ring]-C(O)-NH-).

**IR (KBr-Pressling):**

3515, 3503 (w, ν<sub>N-H</sub>); 3330, 3313 (st, br, ν<sub>N-H</sub>); 3065 (st, ν<sub>C-H</sub> [arC-H]); 2975, 2928, 2870 (st, ν<sub>C-H</sub> [-CH<sub>2</sub>-], [-CH<sub>3</sub>]); 1671 (st, ν<sub>C=O</sub> [Amid], ν<sub>C=N</sub> [Triazol/Ring]); 1596, 1553 (st, ν<sub>N-C=O</sub> sy, δ<sub>N-H</sub> [Amid], ν<sub>C-C</sub> [arC-C]); 1495 (m, ν<sub>C-C</sub> [arC-C]); 1445 (st, br, δ<sub>C-H</sub> [-CH<sub>2</sub>-], δ<sub>C-H</sub> as [-CH<sub>3</sub>]); 1381, 1370 (m, δ<sub>C-H</sub> sy [-CH<sub>3</sub>]); 1322 (st, ν<sub>S=O</sub> as [-SO<sub>2</sub>-N]); 1251 (m, ν<sub>C-N</sub> [Amine, Amide]); 1197, 1185 (w, γ<sub>C-H</sub> [-CH<sub>3</sub>], δ<sub>C-H</sub> ip [arCH]); 1156 (st, ν<sub>S=O</sub> sy [-SO<sub>2</sub>-N]); 1092 (st, δ<sub>C-H</sub> ip [arCH]); 1039, 1018, 946 (m, δ<sub>C-H</sub> ip [arCH], γ<sub>C-H</sub> [-CH<sub>3</sub>]); 814 (m, ν<sub>S-O</sub> [-SO<sub>2</sub>-], δ<sub>C-H</sub> oop [arCH]); 661 (st, ν<sub>S-N</sub> [-SO<sub>2</sub>-N]).

**MS (FAB, NBA-Matrix):**

**552, 550 (M<sup>+</sup> + H, 13.11, 100.00);** 396, 394 (M<sup>+</sup> - SO<sub>2</sub>-Ph-CH<sub>3</sub>, 3.70, 9.36); 380, 378 (M<sup>+</sup> - NH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-Ph-CH<sub>3</sub>, 1.58, 16.71); 366 (M<sup>+</sup> + H - CH<sub>2</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-Ph-CH<sub>3</sub>, 12.23); 186, 184 (CH<sub>2</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-Ph-CH<sub>3</sub><sup>+</sup>, 0.19, 6.19); 164 (M<sup>+</sup> - NH<sub>2</sub>-Tos - NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-Tos, 15.32); 91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup> [Tropylium-Ion], 98.38); 77 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>, 27.15).

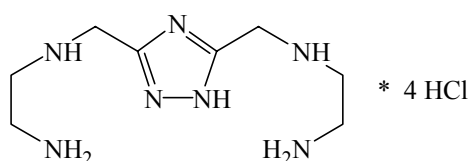
**Elementaranalyse:** C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> \* 0.1 MeOH \* 0.2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (569.82)

berechnet :	C = 47.00	H = 4.92	N = 17.21	O = 17.13
gefunden :	C = 46.80	H = 4.83	N = 17.43	O = 17.32

**4.5.6.2 Synthese von 3,5-bis[(2-Amino)ethylaminomethyl]-1H-[1,2,4]-triazol - Hydrochlorid (77)**

In einem vorgetrockneten 500 ml Rundkolben mit Magnetrührer werden 300 ml trockenes THF unter Ar mittels eines Eisbades auf 0°C abgekühlt. Vorsichtig werden unter Ar-Gegenstrom 1.10 g (29.0 mmol, 4.0 eq.) LiAlH<sub>4</sub> zugegeben, wobei eine graue Suspension entsteht. 4.0 g (7.28 mmol, 1.0 eq.) des Amids **131** werden danach unter Ar-Gegenstrom portionenweise langsam als Pulver zugegeben, wobei eine leichte Gasentwicklung zu beobachten ist. Nach beendeter Zugabe wird die graue Suspension 48 h lang bei einer Ölbadtemperatur von 80°C unter Ar zum Rückfluss gekocht. Nach der Reaktionszeit wird das Ölbad entfernt und die Reaktionslösung mittels eines Eisbades auf 0°C gekühlt. Vorsichtig wird die Reaktionslösung mit abs. EtOH, abs. MeOH und dest. H<sub>2</sub>O gequench und bei RT so lange gerührt, bis die Suspension weiss geworden ist (2 h). Am RV werden die Solventien vollständig abgezogen und der verbleibende, weisse Rückstand in 250 ml dest. H<sub>2</sub>O aufgenommen. Die entstandene Suspension wird 3 h lang am Rückfluss gekocht, bevor die unlöslichen Bestandteile über eine Glasfilterfritte Nr.4 abfiltriert werden. Das Filtrat wird am RV vollständig eingengt und der Rückstand in MeOH aufgenommen. Die unlöslichen Bestandteile werden über Celite abfiltriert und das gelbe Filtrat am RV vollständig eingengt. Der resultierende,

gelblich-weiße Schaum wird in 60 ml (90 g) 48%-iger HBr-Lösung gelöst und vorsichtig werden 90 ml (90 g) Eisessig zugegeben. Diese klare, gelbe Lösung wird 40 h lang bei einer Ölbadtemperatur von 120°C zum Rückfluss erhitzt. Nach erfolgter Reaktionszeit wird das Ölbad entfernt und die inzwischen schwarz gewordene Lösung in 500 ml dest. H<sub>2</sub>O aufgenommen. Nach dreimaligem Extrahieren mit je 200 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird die gelbe, wässrige Phase am RV vollständig eingengt. Der resultierende, braun-weiße Feststoff wird in 200 ml dest. H<sub>2</sub>O gelöst und mit Aktivkohle 24 h lang bei RT gerührt. Nach Filtration wird das farblose Filtrat am RV eingengt und der Rückstand über einen mit OH<sup>-</sup>-Ionen beladenen DOWEX-1 - Ionenaustauscher geschickt. Die wässrige Phase wird wieder am RV eingengt und das resultierende, gelbe Öl in wenig abs. EtOH aufgenommen und im Ölbad auf 70°C erhitzt. Nach Zugabe von 10 ml konz. HCl-Lösung fällt ein klebriger, gelb-weißer Feststoff aus. Nach Umkristallisation dieses Feststoffes in abs. MeOH / dest. H<sub>2</sub>O werden 1.15 g (3.20 mmol) des Hydrochlorids **77** als filtrierbares, gelb-weißes Pulver erhalten.



**C<sub>8</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>Cl<sub>4</sub>**,  $M_w = 359.13$  g/mol

**Ausbeute: 44 %** über 2 Stufen (bezogen auf eingesetztes Amid **131**)

**<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O):**

$\delta = 3.44 - 3.51$  (m, 4H, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>);  $3.58 - 3.64$  (m, 4H, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>);  $4.58$  (s, 4H, [Triazol]-CH<sub>2</sub>-NH-).

**<sup>13</sup>C-NMR (D<sub>2</sub>O):**

$\delta = 35.99$  (-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>);  $43.45$  ([Triazol]-CH<sub>2</sub>-NH-);  $44.76$  (-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>);  $153.00$  (C-N-C [Triazol/Ring]).

**IR (KBr-Pressling):**

3451, 3429, 3411, 3384 (w, br,  $\nu_{N-H}$  [-NH<sub>2</sub>], [-NH-]); 3121 (st, br,  $\nu_{N-H}$  [-NH<sub>2</sub>], [-NH-]); 2991, 2940, 2894, 2823 (st, br,  $\nu_{C-H}$  [-N-CH<sub>2</sub>-]); 2740, 2694, 2589, 2537, 2474, 2422, 2392 (st, br,  $\nu_{N-H}$  [-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, -NH<sub>2</sub><sup>+</sup>]); 1609 (m,  $\nu_{C=N}$  [Triazol/Ring]); 1530 (st,  $\delta_{N-H}$  [NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, -NH<sub>2</sub><sup>+</sup>]); 1475, 1461, 1443 (st,  $\delta_{C-H}$  [-CH<sub>2</sub>-]); 1397, 1376, 1333, 1311, 1278, 1149 (m, w,  $\nu_{C-N}$  [Amine]); 1070, 1022, 1005 (st,  $\nu_{C-N}$  [Amine]).

**MS (FAB, NBA-Matrix):** [nicht vernünftig messbar]

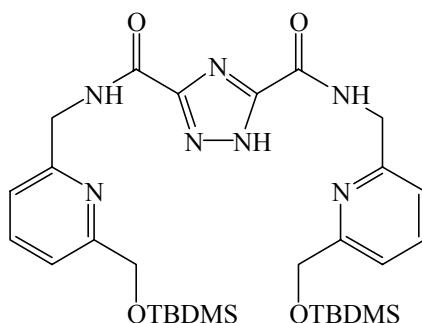
**Elementaranalyse:** C<sub>8</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>Cl<sub>4</sub> (359.13) [Substanz sehr hygroskopisch]

berechnet :	C = 26.76	H = 6.46	N = 27.30
gefunden :	C = 26.76	H = 6.52	N = 27.13

### 4.5.7 Synthese von 3,5-bis{[6-Hydroxymethyl-pyridin-2-ylmethyl]-aminomethyl}-1H-[1,2,4]-triazol (133) <sup>[160]</sup>

#### 4.5.7.1 Synthese von 3,5-bis{[6-(*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl)-pyridin-2-ylmethyl]carbamoyl}-1H-[1,2,4]-triazol (132) <sup>[160]</sup>

1.68 g (8.61 mmol, 1.0 eq.) 1H-3,5-Monokaliumdicarboxy-[1,2,4]-triazol (**127**) werden mit 0.15 ml DMF und 30 ml SOCl<sub>2</sub> wie oben beschrieben in das entsprechende Säurechlorid **128** überführt und dieses in 150 ml trockenem THF gelöst. Aus einem Tropftrichter wird nun unter Ar eine Lösung aus 4.8 ml (3.48 g, 34.4 mmol, 4.0 eq.) Triethylamin und 5.42 g (21.5 mmol, 2.50 eq.) 6-Aminomethyl-2-[*tert*-butyldimethylsilyloxy]methylpyridin (**119**) in 30 ml trockenem THF während 20 min bei RT zugetropft. Dabei entsteht ein weißer Niederschlag und die Lösung erwärmt sich leicht. Nach einer Rührzeit von 72 h unter Ar bei RT wird der weiße Niederschlag abfiltriert und mit heissem THF gewaschen. Das orange-rote Filtrat wird am RV vollständig eingeeengt und es verbleibt ein orange-braunes Öl im Kolben zurück. Nach Reinigung durch FC in einem Lösungsmittelgemisch aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH = 10:1 und Trocknung des resultierenden Öles am HV werden 3.78 g (6.04 mmol) des Amids **132** als gelblicher Schaum erhalten.



C<sub>30</sub>H<sub>47</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub>, M<sub>w</sub> = 625.91 g/mol

**Ausbeute:** 70 % über 2 Stufen

(bezogen auf das eingesetzte 1H-3,5-Monokaliumdicarboxy-[1,2,4]-triazol (**127**))

**DC** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH = 10:1): R<sub>f</sub> = 0.37 (UV-aktiv, anfärbbar mit I<sub>2</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ = 0.08 (s, 12H, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 0.92 (s, 18H, -Si(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)); 4.72 (d, 4H, -C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.7 Hz); 4.91 (s, 4H, -CH<sub>2</sub>-OTBDMS); 7.31 (d, 2H, -CH-C(N)-CH<sub>2</sub>-NH-C(O)- [arH], <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz); 7.48 (d, 2H, -CH-C(N)-CH<sub>2</sub>-OTBDMS [arH], <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz); 7.73 (t [dxd], 2H, -C(N)-CH-CH-CH-C(N)- [arH], <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz); 8.80 (s [breit], 2H, -C(O)-NH-).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ = -5.25 (-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 18.45 (-Si(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)); 26.03 (-Si(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)); 44.32 (-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-); 65.46 (-CH<sub>2</sub>-OTBDMS); 119.48 (-CH-C(N)-CH<sub>2</sub>-OTBDMS [arC]); 121.36 (-CH-C(N)-CH<sub>2</sub>-NH-C(O)- [arC]); 138.49 (-C(N)-CH-CH-CH-C(N)- [arC]); 154.93 (-CH-C(N)-CH<sub>2</sub>-NH-C(O)- [arC]); 154.93 (-CH-C(N)-CH<sub>2</sub>-OTBDMS [arC]); 157.66 (C-N-C [Triazol/Ring]); 161.64 ([Triazol/Ring]-C(O)-NH-).

**IR (KBr-Pressling):**

3312, 3298 (w, br,  $\nu_{\text{N-H}}$ ); 2955, 2929 (st,  $\nu_{\text{C-H}}$  [-CH<sub>2</sub>-], [-CH<sub>3</sub>]); 2885, 2856 (m, st,  $\nu_{\text{C-H}}$  [-CH<sub>2</sub>-], [-CH<sub>3</sub>]); 1686 (st,  $\nu_{\text{C=O}}$  [Amid],  $\nu_{\text{C=N}}$  [Triazol/Ring]); 1596, 1578 (st,  $\nu_{\text{N-C=O sy}}$ ,  $\delta_{\text{N-H}}$  [Amid],  $\nu_{\text{C-C}}$  [arC-C],  $\nu_{\text{C=N}}$  [Triazol/Ring]); 1546 (st,  $\nu_{\text{N-C=O sy}}$ ,  $\delta_{\text{N-H}}$  [Amid],  $\nu_{\text{C=N}}$  [Triazol/Ring]); 1462, 1451 (st,  $\delta_{\text{C-H}}$  [-CH<sub>2</sub>-],  $\delta_{\text{C-H as}}$  [-CH<sub>3</sub>]); 1361 (w,  $\delta_{\text{C-H sy}}$  [-CH<sub>3</sub>]); 1256 (st,  $\delta_{\text{Si-C sy}}$  [-Si-CH<sub>3</sub>],  $\nu_{\text{C-N}}$  [Amide]); 1153 (w,  $\gamma_{\text{C-H}}$  [-CH<sub>3</sub>]); 1117 (st, br,  $\nu_{\text{Si-O}}$  [Si-O-C-]); 1091, 981 (w,  $\gamma_{\text{C-H}}$  [-CH<sub>3</sub>]); 838 (st,  $\nu_{\text{Si-O}}$  [-Si-O-C-]); 815 (m,  $\gamma_{\text{C-H}}$  [-CH<sub>3</sub>]); 778 (st,  $\nu_{\text{Si-C}}$ ).

**MS (FAB, NBA-Matrix):**

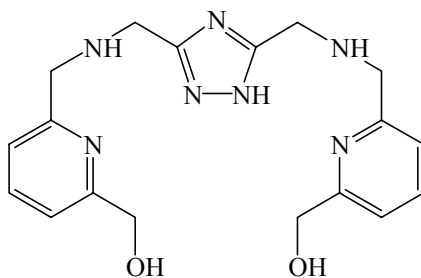
**626** ( $\text{M}^+ + \text{H}$ , **39.12**); 568 ( $\text{M}^+ - \text{tBu}$ , 7.39); 279 (C(O)NH-CH<sub>2</sub>-[Py]-CH<sub>2</sub>-OTBDMS<sup>+</sup>, 8.58); 237 (CH<sub>2</sub>-[Py]-CH<sub>2</sub>-OTBDMS<sup>+</sup> + H, 4.34); 221 ([Py]-CH<sub>2</sub>-OTBDMS<sup>+</sup> - H, 15.22); 179 (NH-CH<sub>2</sub>-[Py]-CH<sub>2</sub>-OTBDMS<sup>+</sup> + H - C<sub>3</sub>H<sub>9</sub>Si<sup>+</sup>, 22.78); 136 (NH-CH<sub>2</sub>-[Py]-CH<sub>2</sub>-OTBDMS<sup>+</sup> - Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>tBu, 9.86); 105 (NH-CH<sub>2</sub>-[Py]-CH<sub>2</sub>-OTBDMS<sup>+</sup> - OTBDMS - NH, 8.82); 89 (C<sub>3</sub>H<sub>9</sub>OSi<sup>+</sup>, 15.78); 78 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sup>+</sup> [Pyridine], 8.91); 75 (C<sub>2</sub>H<sub>7</sub>OSi<sup>+</sup>, 31.08); 73 (C<sub>3</sub>H<sub>9</sub>Si<sup>+</sup>, 100.00); 59 (C<sub>2</sub>H<sub>7</sub>Si<sup>+</sup>, 15.09).

**Elementaranalyse:** C<sub>30</sub>H<sub>47</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub> (625.92)

berechnet:	C = 57.57	H = 7.57	N = 15.66
gefunden:	C = 57.53	H = 7.59	N = 15.83

#### 4.5.7.2 Synthese von 3,5-bis{[6-Hydroxymethyl-pyridin-2-yl-methyl]-amino-methyl}-1H-[1,2,4]-triazol (**133**)<sup>[160]</sup>

In einem vorgetrockneten 100 ml Zweihalskolben mit Magnetrührer und Septum werden 500 mg (0.799 mmol, 1.0 eq.) des Amids **132** unter Ar in 40 ml trockenem THF gelöst. Durch das Septum werden langsam 2.0 ml (ca. 25.0 eq.) einer 95%-igen Boran-Dimethylsulfid-Komplexlösung in Dimethylsulfid mit einer Spritze zugegeben, wobei eine leichte Gasentwicklung zu beobachten ist. Nach erfolgter Zugabe wird die Reaktionslösung bei einer Ölbadtemperatur von 80°C am Rückfluss gekocht. Die Kühlertemperatur wird dabei mittels eines Thermostaten auf 35°C gehalten und das entweichende Dimethylsulfid durch Einleiten in 13%-14%-ige NaClO-Lösung aufgefangen. Die anfänglich violette Verfärbung verschwindet mit der Zeit wieder und die Reaktionslösung bleibt farblos klar. Nach einer Reaktionszeit von exakt 24 h wird das Ölbad entfernt und die Reaktion langsam und vorsichtig mit einer Lösung aus 0.1 ml konz. HCl in 30 ml abs. MeOH gequenchet. Diese Lösung wird nun weitere 24 h bei RT gerührt bevor am RV die Solventien vollständig abgezogen werden. Der resultierende, weisse Rückstand wird in wenig abs. EtOH suspendiert und mittels FC in einem Lösungsmittelgemisch aus EtOH : NH<sub>3</sub> = 10:1 chromatographiert. Nach mehrmaligem Säulen und Trocknen am HV werden 118 mg (0.319 mmol) **133** als farbloses Öl erhalten. Durch G10-Gelfiltration können Spuren von Kieselgel entfernt werden.



C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>, M<sub>w</sub> = 369.42 g/mol

**Ausbeute: 40 %**

**DC (EtOH : NH<sub>3</sub> = 10:1): R<sub>f</sub> = 0.33** (anfärbbar mit KMnO<sub>4</sub>-Dip)

**<sup>1</sup>H-NMR (MeOD-d<sub>4</sub>):**

$\delta$  = 3.90 (s, 8H, [Triazol]-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-[Pyridin]); 4.68 (s, 4H, [Pyridin]-CH<sub>2</sub>-OH); 7.31 (d, 2H, -CH-C(N)-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>- [arH], <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz); 7.39 (d, 2H, -CH-C(N)-CH<sub>2</sub>-OH [arH], <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz); 7.77 (t [d xd], 2H, -C(N)-CH-CH-CH-C(N)- [arH], <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR (MeOD-d<sub>4</sub>):**

$\delta$  = 45.64 ([Triazol]-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-[Pyridin]); 54.64 ([Triazol]-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-[Pyridin]); 65.60 ([Pyridin]-CH<sub>2</sub>-OH); 120.26 (-CH-C(N)-CH<sub>2</sub>-OH [arC]); 122.20 (-CH-C(N)-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>- [arC]); 138.97 (-C(N)-CH-CH-CH-C(N)- [arC]); 159.27 (-CH-C(N)-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>- [arC]); 160.14 (C-N-C [Triazol/Ring]); 161.97 (-CH-C(N)-CH<sub>2</sub>-OH [arC]).

**MS (FAB, NBA-Matrix):**

**370 (M<sup>+</sup> + H, 100.00)**; 249 (M<sup>+</sup> + 2 H - CH<sub>2</sub>-[Py]-CH<sub>2</sub>-OH, 11.15); 247 (M<sup>+</sup> - CH<sub>2</sub>-[Py]-CH<sub>2</sub>-OH, 7.22); 232 (M<sup>+</sup> + 2 H - CH<sub>2</sub>-[Py]-CH<sub>2</sub>-OH - OH, 8.25); 151 (CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-[Py]-CH<sub>2</sub>-OH<sup>+</sup>, 14.75); 123 (CH<sub>2</sub>-[Py]-CH<sub>2</sub>-OH<sup>+</sup> + H, 7.97); 78 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sup>+</sup> [Pyridine], 10.78).

## 4.6 Synthese der Pt(II) - Komplexe

### 4.6.1 Synthese aktivierter Pt(II) - Ausgangsverbindungen

#### 4.6.1.1 Synthese von $\text{PtI}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**147**) <sup>[144]</sup>

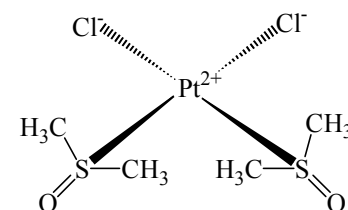
In einem 50 ml Zweihalskolben werden 2.0 g (4.82 mmol)  $\text{K}_2\text{PtCl}_4$  (**146**) in 35 ml dest.  $\text{H}_2\text{O}$  gelöst und im Ölbad auf  $90^\circ\text{C}$  erhitzt. Zu der tief-roten Lösung werden dann 2.4 g (14.4 mmol) KI als Pulver gegeben und nach erfolgter Zugabe wird die Reaktionslösung noch 15 min bei  $90^\circ\text{C}$  gerührt. Dabei wird die Lösung schwarz und es fällt ein schwarzer Feststoff aus, der über eine Glasfilterfritte Nr. 4 heiss abfiltriert wird. Der schwarze Rückstand wird mit kaltem dest. Wasser gewaschen und im Vakuumexsikator über  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet. Es werden 2.03 g (4.35 mmol)  $\text{PtI}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (**147**) erhalten.

$\text{PtI}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,  $M_w = 466.90 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 90 %                      Lit. <sup>[144]</sup>: 98.5 %

#### 4.6.1.2 Synthese von *cis*- $\text{Pt}(\text{DMSO})_2\text{Cl}_2$ (**148**) <sup>[146]</sup>

In einem 25 ml Rundkolben werden 1.24 g (3.0 mmol, 1.0 eq.)  $\text{K}_2\text{PtCl}_4$  (**146**) in 10 ml dest.  $\text{H}_2\text{O}$  gelöst und bei RT 15 min lang gerührt. Mittels einer Spritze werden dann 0.64 ml (0.704 g, 9.0 mmol, 3.0 eq.) DMSO langsam unter Rühren zugetropft. Die Reaktionslösung wird bei RT über Nacht im Dunkeln stehen gelassen, wobei sich gelbliche Kristalle bilden. Nach Filtration durch eine Glasfilterfritte Nr. 4 werden die gelblichen Nadeln mit wenig  $\text{H}_2\text{O}$ , EtOH und  $\text{Et}_2\text{O}$  gewaschen und im Vakuumexsikator über  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet. Es werden 1.10 g (2.60 mmol) gelbliche Nadeln (**148**) erhalten.



$\text{C}_4\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}_2\text{PtCl}_2$ ,  $M_w = 422.26 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 87 %                      Lit. <sup>[146]</sup>: keine Angabe

#### IR (KBr-Pressling):

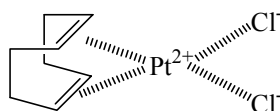
3035, 3007, 2991, 2915 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$  [-CH<sub>3</sub>]); 1399 (w,  $\delta_{\text{C-H as}}$  [-CH<sub>3</sub>]); 1383 (w,  $\delta_{\text{C-H sy}}$  [-CH<sub>3</sub>]); 1316, 1299 (w); 1156, 1132 (st,  $\nu_{\text{S=O}}$  [Sulfoxide, S-Donor <sup>[146]</sup>]); 1018 (st,  $\nu_{\text{S=O}}$  [R-SO-R]); 980, 940, 918 (m,  $\gamma_{\text{C-H}}$  [-CH<sub>3</sub>]); 734, 688 (w).

**Elementaranalyse:** C<sub>4</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>PtCl<sub>2</sub> (422.26)

berechnet:	C = 11.38	H = 2.86	O = 7.58
gefunden:	C = 11.47	H = 2.70	O = 7.71

**4.6.1.3 Synthese von Dichloro(1,5-cyclooctadien)platin(II), Pt(COD)Cl<sub>2</sub> (149)**<sup>[147]</sup>

2.50 g (6.0 mmol, 1.0 eq.) K<sub>2</sub>PtCl<sub>4</sub> (**146**) werden in 40 ml dest. H<sub>2</sub>O gelöst und die entstandene, tief-rote Lösung wird durch eine mit Watte gefüllte Pipette filtriert. Unter heftigem Rühren werden 60 ml Eisessig und 2.5 ml (2.2 g, 20.3 mmol, 3.38 eq.) 1,5-Cyclooctadien zugegeben. Die Reaktionslösung wird im Ölbad bei einer Ölbadtemperatur von 110°C 30 min lang zum Rückfluss erhitzt, wobei sich die anfänglich tief-rote Lösung nach einiger Zeit entfärbt und ein schwach-gelber Feststoff ausfällt. Nach langsamem Abkühlen im Ölbad wird die Reaktionslösung am RV auf ein Volumen von 30 ml eingeeengt. Der unlösliche, gelblich-weiße Feststoff wird über eine Glasfilterfritte Nr. 4 abgenutscht und mit je 50 ml dest. H<sub>2</sub>O, EtOH und Et<sub>2</sub>O gewaschen. Nach Trocknung im Vakuumofen bei 80°C und HV werden 2.12 g (5.67 mmol) des Pt(II)-Komplexes **149** erhalten.



C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>PtCl<sub>2</sub>, M<sub>w</sub> = 374.18 g/mol

**Ausbeute: 94.5 %**

Lit. <sup>[147]</sup>: 96 %

**IR (KBr-Pressling):**

3006 (w, ν<sub>C-H</sub> [=CH-]); 2959, 2940, 2892 (w, ν<sub>C-H</sub> [-CH<sub>2</sub>-]); 1474, 1449 (m, w, δ<sub>C-H</sub> [-CH<sub>2</sub>-]); 1423, 1337, 1309 (m, st, δ<sub>CH ip</sub> [=CH-]); 1238, 1224 (w); 1177 (m); 1086, 1073, 1027 (w); 1007 (st, δ<sub>CH oop</sub> [=CH-]); 869, 830, 809, 778, 693 (st, m, δ<sub>CH oop</sub> [=CH-]).

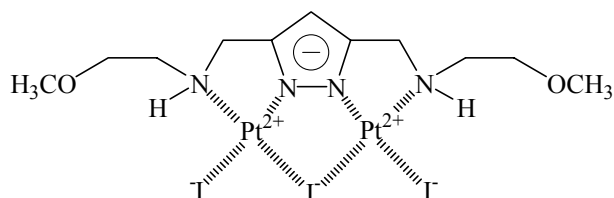
**Elementaranalyse:** C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>PtCl<sub>2</sub> (374.18)

berechnet:	C = 25.68	H = 3.23
gefunden:	C = 25.68	H = 3.20

**4.6.2 Synthese der pyrazol - verbrückten Pt(II) - Komplexe****4.6.2.1 μ-Iodo{μ-{1,1'-[(1*H*-pyrazol-1-ido-3,5-diyl)bis(methylen)]bis(2-methoxyethylamino)}}diiododiplatin(II) (157)**

In einem 50 ml Rundkolben werden 303 mg (0.730 mmol, 2.0 eq.) K<sub>2</sub>PtCl<sub>4</sub> (**146**) in 10 ml dest. H<sub>2</sub>O gelöst. Unter Rühren werden 606 mg (3.65 mmol, 10.0 eq.) KI zugegeben, worauf sich nach nur kurzer Zeit die anfänglich rote Lösung schwarz färbt (10 min). Langsam und unter heftigem

Rühren wird eine Lösung aus 115 mg (0.365 mmol, 1.0 eq.) **73** und 2.43 ml (1.09 mmol, 3.0 eq.) einer 0.45 M NaOH-Lösung in 10 ml dest. H<sub>2</sub>O mittels einer Spritze zugetropft. Sofort fällt ein brauner Feststoff amorph aus, der nach einer Rührzeit von 18 h mit einer Glasfilterfritte Nr. 4 abgenutscht und gut mit dest. H<sub>2</sub>O gewaschen wird. Nach Trocknung des Frittenrückstandes im Vakuumofen bei 60°C und HV werden 369 mg (0.364 mmol) des Platinkomplexes **157** als hellbrauner Feststoff erhalten.



$C_{11}H_{21}N_4O_2Pt_2I_3$ ,  $M_w = 1012.20$  g/mol

**Ausbeute: 99.7 %**

**<sup>1</sup>H-NMR (DMF-d<sub>7</sub>):**

$\delta = 3.43$  (s, 6H, -O-CH<sub>3</sub>); 3.51 - 3.54 (m, 2H, -NH(Pt)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>); 3.77 - 3.81 (m, 2H, -NH(Pt)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>); 3.82 - 3.96 (m, 2H, -NH(Pt)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>); 4.06 - 4.09 (m, 2H, -NH(Pt)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>); 4.53 (d [breit], 2H, [Pyrazol]-CH<sub>2</sub>-NH(Pt)-, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 15.5 Hz); 4.64 (d x d, 2H, [Pyrazol]-CH<sub>2</sub>-NH(Pt)-, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 15.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.4 Hz); 6.23 (s, 1H, -CH-[Pyrazol/Ring]); 7.45 (s [breit], 2H, -CH<sub>2</sub>-NH(Pt)-CH<sub>2</sub>-).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMF-d<sub>7</sub>):**

$\delta = 55.61, 55.64$  (-NH(Pt)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>); 58.05, 58.18 ([Pyrazol]-CH<sub>2</sub>-NH(Pt)-); 58.36 (-O-CH<sub>3</sub>); 70.73, 70.76 (-NH(Pt)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>); 94.84 (C-CH-C [Pyrazol/Ring]); 152.24, 152.25 (C-CH-C [Pyrazol/Ring]).

**<sup>195</sup>Pt-NMR (DMF-d<sub>7</sub>):**

$\delta = -1789.94, -1788.40$ .

**IR (KBr-Pressling):**

3139 (st,  $\nu_{N-H}$ ); 2984, 2923, 2875, 2826, 2814 (m, w,  $\nu_{C-H}$  [-CH<sub>2</sub>-], [-O-CH<sub>3</sub>]); 1434 (m,  $\delta_{C-H}$  as [-CH<sub>3</sub>]); 1396 (m,  $\delta_{C-H}$  sy [-CH<sub>3</sub>]); 1322, 1268, 1228, 1192 (w,  $\nu_{C-N}$  [Amine]); 1125, 1067 (st,  $\nu_{C-O-C}$  as [-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>]); 1037, 1008, 958, 932, 913, 896 (w,  $\gamma_{C-H}$  [-CH<sub>3</sub>]); 769 (w,  $\gamma_{C-H}$  [-CH<sub>2</sub>-]).

**Elementaranalyse:**  $C_{11}H_{21}N_4O_2Pt_2I_3$  (1012.20)

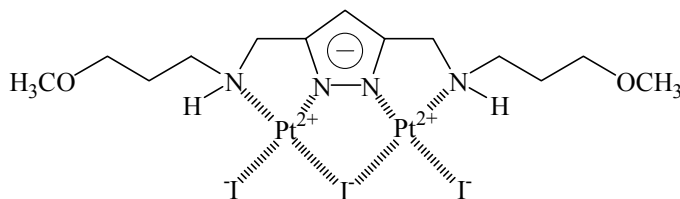
berechnet:	C = 13.05	H = 2.09	N = 5.54	O = 3.16
gefunden:	C = 12.83	H = 2.22	N = 5.47	O = 3.10

**4.6.2.2  $\mu$ -Iodo{ $\mu$ -{1,1'-[(1*H*-pyrazol-1-ido-3,5-diyl)bis(methylen)]bis(3-methoxypropylamino)}diiododiplatin(II) (**158**)**

In einem 50 ml Rundkolben werden 263.6 mg (0.635 mmol, 2.0 eq.) K<sub>2</sub>PtCl<sub>4</sub> (**146**) in 50 ml dest. H<sub>2</sub>O gelöst. Unter Rühren werden 1.24 g (7.50 mmol) KI zugegeben, worauf sich nach nur kurzer



Zeit die anfänglich rote Lösung schwarz färbt (10 min). Separat werden 109 mg (0.317 mmol, 1.0 eq.) **74** und 2.0 ml (1.0 mmol, 3.1 eq.) einer 0.5 M NaOH-Lösung in ebenfalls 50 ml dest. H<sub>2</sub>O gelöst. Beide Lösungen werden nun während 30 min und unter heftigem Rühren zu 100 ml einer 0.15 M KI-Lösung getropft. Allmählich wird die Reaktionslösung gelb-trübe und ein gelber Feststoff beginnt auszufallen. Nach beendeter Zugabe der beiden Lösungen wird die Reaktionslösung 18 h lang bei RT gerührt. Der gelbe Niederschlag wird durch eine Glasfilterfritte Nr. 4 abgenutscht und gut mit dest. H<sub>2</sub>O gewaschen. Nach Trocknung des Frittenrückstandes im Vakuumofen bei 60°C und HV werden 279 mg (0.268 mmol) des Platinkomplexes **158** als orange-gelber Feststoff erhalten.



$C_{13}H_{25}N_4O_2Pt_2I_3$ ,  $M_w = 1040.25$  g/mol

**Ausbeute: 84.5 %**

**<sup>1</sup>H-NMR (DMF-d<sub>7</sub>):**

$\delta = 1.88 - 1.95$  (m, 2H, -NH(Pt)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>);  $2.27 - 2.33$  (m, 2H, -NH(Pt)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>);  $3.26, 3.27$  (2 x s, 6H, -O-CH<sub>3</sub>);  $3.32 - 3.39$  (m, 4H, -NH(Pt)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>);  $3.40 - 3.43$  (m, 4H, -NH(Pt)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>);  $4.20 - 4.27$  (m, 2H, [Pyrazol]-CH<sub>2</sub>-NH(Pt)-);  $4.46 - 4.52$  (m, 2H, [Pyrazol]-CH<sub>2</sub>-NH(Pt)-);  $6.09$  (s, 1H, -CH- [Pyrazol/Ring]);  $7.34$  (s [breit], 2H, -CH<sub>2</sub>-NH(Pt)-CH<sub>2</sub>-).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMF-d<sub>7</sub>):**

$\delta = 28.60, 28.63$  (-NH(Pt)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>);  $54.87, 54.92$  (-NH(Pt)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>);  $57.87, 57.90$  ([Pyrazol]-CH<sub>2</sub>-NH(Pt)-);  $58.43$  (-O-CH<sub>3</sub>);  $70.16, 70.17$  (-NH(Pt)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>);  $95.24, 95.30$  (C-CH-C [Pyrazol/Ring]);  $152.58, 152.63$  (C-CH-C [Pyrazol/Ring]).

**<sup>195</sup>Pt-NMR (DMF-d<sub>7</sub>):**

$\delta = -1789.73, -1788.22$ .

**IR (KBr-Pressling):**

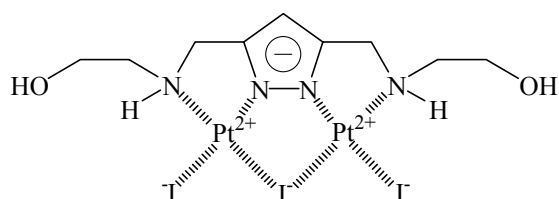
$3141$  (st,  $\nu_{N-H}$ );  $2942, 2922, 2865, 2826, 2809$  (m, w,  $\nu_{C-H}$  [-CH<sub>2</sub>-], [-O-CH<sub>3</sub>]);  $1457, 1437$  (w, m,  $\delta_{C-H}$  [-CH<sub>2</sub>-],  $\delta_{C-H}$  as [-CH<sub>3</sub>]);  $1393$  (m,  $\delta_{C-H}$  sy [-CH<sub>3</sub>]);  $1192$  (w,  $\nu_{C-N}$  [Amine]);  $1125$  (st,  $\nu_{C-O-C}$  as [-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>]);  $1075, 1024, 920, 880$  (w,  $\gamma_{C-H}$  [-CH<sub>3</sub>]);  $774$  (w,  $\gamma_{C-H}$  [-CH<sub>2</sub>-]).

**Elementaranalyse:**  $C_{13}H_{25}N_4O_2Pt_2I_3$  (1040.25)

berechnet:	C = 15.01	H = 2.42	N = 5.39	O = 3.08
gefunden:	C = 14.79	H = 2.23	N = 5.48	O = 3.21

#### 4.6.2.3 $\mu$ -Iodo{ $\mu$ -{1,1'-[(1*H*-pyrazol-1-ido-3,5-diyl)bis(methylen)]bis(2-hydroxy)ethylamino}}diiododiplatin(II) (**156**)

In einem 50 ml Rundkolben werden 258 mg (0.621 mmol, 2.0 eq.)  $K_2PtCl_4$  (**146**) in 10 ml dest.  $H_2O$  gelöst. Unter Rühren werden 516 mg (3.11 mmol, 10.0 eq.) KI zugegeben, worauf sich nach nur kurzer Zeit die anfänglich rote Lösung schwarz färbt (10 min). Langsam und unter heftigem Rühren wird eine Lösung aus 66.4 mg (0.310 mmol, 1.0 eq.) **71** und 0.70 ml (0.315 mmol, 1.0 eq.) einer 0.45 M NaOH-Lösung in 10 ml dest.  $H_2O$  mittels einer Spritze zugetropft. Sofort fällt ein brauner Feststoff amorph aus, der nach einer Rührzeit von 18 h mit einer Glasfilterfritte Nr. 4 abgenutscht und gut mit dest.  $H_2O$  gewaschen wird. Nach Trocknung des Frittenrückstandes im Vakuumofen bei  $60^\circ C$  und HV werden 272 mg (0.276 mmol) des Platinkomplexes **156** als gelbbrauner Feststoff erhalten.



$C_9H_{17}N_4O_2Pt_2I_3$ ,  $M_w = 984.14$  g/mol

**Ausbeute: 89 %**

**$^1H$ -NMR (DMF- $d_7$ ):**

$\delta = 3.48 - 3.58$  (m, 2H, -NH(Pt)- $\underline{CH_2}$ - $\underline{CH_2}$ -OH);  $3.72 - 3.82$  (m, 2H, -NH(Pt)- $\underline{CH_2}$ - $\underline{CH_2}$ -OH);  $4.05 - 4.10$  (m, 2H, -NH(Pt)- $\underline{CH_2}$ - $\underline{CH_2}$ -OH);  $4.15 - 4.26$  (m, 2H, -NH(Pt)- $\underline{CH_2}$ - $\underline{CH_2}$ -OH);  $4.68 - 4.77$  (m, 4H, [Pyrazol]- $\underline{CH_2}$ -NH(Pt)-);  $6.27$  (s, 1H, - $\underline{CH}$ - [Pyrazol/Ring]);  $7.45$  (s [breit], 2H, - $\underline{CH_2}$ - $\underline{NH}$ (Pt)- $\underline{CH_2}$ -).

**$^{13}C$ -NMR (DMF- $d_7$ ):**

$\delta = 57.92$  ([Pyrazol]- $\underline{CH_2}$ -NH(Pt)-);  $58.18, 58.27$  (-NH(Pt)- $\underline{CH_2}$ - $\underline{CH_2}$ -OH);  $60.05, 60.07$  (-NH(Pt)- $\underline{CH_2}$ - $\underline{CH_2}$ -OH);  $94.73, 94.79$  (C- $\underline{CH}$ -C [Pyrazol/Ring]);  $152.26, 152.28$  ( $\underline{C}$ -CH- $\underline{C}$  [Pyrazol/Ring]).

**$^{195}Pt$ -NMR (DMF- $d_7$ ):**

$\delta = -1785.61, -1783.64$ .

**IR (KBr-Pressling):**

$3493, 3459, 3423, 3380, 3333, 3308, 3264, 3226, 3196$  (w, m,  $\nu_{O-H}$ );  $3125$  (st,  $\nu_{N-H}$ );  $2943, 2923, 2870, 2832$  (w,  $\nu_{C-H}$  [- $\underline{CH_2}$ -]);  $1432$  (m,  $\delta_{C-H}$  [- $\underline{CH_2}$ -],  $\delta_{O-H}$  ip);  $1396, 1268, 1135$  (w,  $\delta_{O-H}$  ip,  $\nu_{C-N}$  [Amine]);  $1062, 1043$  (st,  $\nu_{C-O}$  [- $\underline{CH_2}$ -OH]);  $930$  (w,  $\nu_{C-O}$  [Alkohole]);  $779$  (w,  $\gamma_{C-H}$  [- $\underline{CH_2}$ -]).

**Elementaranalyse:**  $C_9H_{17}N_4O_2Pt_2I_3$  (984.14)

berechnet:	C = 10.98	H = 1.74	N = 5.69	O = 3.25
gefunden:	C = 10.87	H = 1.90	N = 5.40	O = 3.47

## 4.7 Röntgenstrukturanalyse

### 4.7.1 Kristallzüchtung

Zur Kristallzüchtung werden 30 mg des Komplexes **157** in möglichst wenig DMSO (ca. 3 ml) gelöst. Die Lösung wird durch eine mit Watte gefüllte Pipette filtriert und in einer H<sub>2</sub>O-Atmosphäre bei RT einige Monate stehengelassen. Durch langsames Eindiffundieren des H<sub>2</sub>O in die DMSO-Lösung entstehen kleine Kristall-Nadeln, die vorsichtig abfiltriert, mit Et<sub>2</sub>O gewaschen und an der Luft getrocknet werden. Nach mehrmaligen Versuchen konnten Kristalle gezüchtet werden, die sich für die Röntgendiffraktion eigneten.

### 4.7.2 Aufnahme und Kristalldaten

Formel	C <sub>11</sub> H <sub>21</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> Pt <sub>2</sub> I <sub>3</sub>
Molekulargewicht [g / mol]	1012.20
Kristallsystem	triklin
Raumgruppe	P $\bar{1}$
a [Å]	7.917(1)
b [Å]	14.8595(12)
c [Å]	17.201(2)
$\alpha$ [°]	102.126(8)
$\beta$ [°]	91.064(12)
$\gamma$ [°]	95.307(7)
Volumen [Å <sup>3</sup> ]	1968.4
Z	4
F(000)	1756.625
Dichte [g / cm <sup>3</sup> ]	3.413
Kristallgröße [mm]	0.04 x 0.04 x 0.22
linearer Absorptionskoeffizient $\mu$ [mm <sup>-1</sup> ]	18.913
Temperatur [K]	173
Strahlung	MoK $\alpha$ ( $\lambda = 0.71073$ Å)
$\Theta_{\max}$ [°]	27.49
Anzahl gemessener Reflexe	9033
Anzahl unabhängiger Reflexe	4347
Anzahl Reflexe in der Verfeinerung	4347
Anzahl Variablen	453
R	0.0536
R <sub>w</sub>	0.0614
Gewichtungsschema	Chebychev polynomial <sup>[161]</sup>

## 4.8 Potentiometrische pH-Titrationsen

### 4.8.1 Verwendete Geräte und Aufbau der Apparatur <sup>[118, 162]</sup>

Es wurde mit der von *H. Gampp et al.* <sup>[40]</sup> beschriebenen, automatischen Titrationsapparatur gearbeitet. Diese besteht aus den folgenden Bestandteilen:

Dosimat	<i>Metrohm 665</i>
pH-Meter	<i>Metrohm 605</i>
pH-Elektrode	<i>Metrohm Nr. 6.0210.100 Glaselektrode</i>
Software	<i>TITFIT <sup>[41]</sup></i>
Steuereinheit	<i>IBM 286 AT Computer</i>
Stickstoff-Flasche	
Thermostat	<i>Haake F3</i>

Zusätzlich besteht die Titrationsapparatur noch aus einem thermostatisierbaren Gefäß mit Magnetrührer, in das die Messlösungen einpipettiert werden. Die Apparatur wird mit Hilfe des Programmes *TITFIT <sup>[41]</sup>* gesteuert. Vor Beginn einer jeden Titration werden dem Programm folgende, für die Messung notwendigen Parameter eingegeben:

Titrationvolumen	$V_0$ / ml
Dosierung der NaOH	$\Delta V_{\text{NaOH}}$ / ml
totale Zugabe an NaOH	$V_{\text{NaOH}}$ / ml
maximale Wartezeit zw. zwei Zugaben	t / s
pH-Toleranzgrenze	$\Delta \text{pH}$

Das Programm ermittelt den aktuellen pH-Wert und wartet mit der nächsten Zugabe an NaOH, bis sich der pH-Wert innerhalb der erlaubten Toleranz nicht mehr ändert oder die vorgegebene maximale Wartezeit erreicht ist. Für alle in dieser Arbeit durchgeführten Titrationsen wurden die pH-Toleranzgrenze auf 0.002 pH-Einheiten und die maximale Wartezeit auf 120 s festgelegt. Ist die totale Zugabe an NaOH erreicht, wird die Titration beendet und die Messwerte werden auf einer Diskette abgespeichert. Die Auswertung erfolgt dann ebenfalls mit dem Programm *TITFIT <sup>[41]</sup>*.

Die pH-Elektrode wurde an jedem Messtag mit zwei Standardpuffern von der Firma *Merck* auf  $\text{pH} = 7.000$  und  $\text{pH} = 4.000$  bei  $25^\circ\text{C}$  geeicht. Zur Kontrolle wird ein Standardgemisch, bestehend aus  $\text{HNO}_3$  (Salpetersäure) und TRIS (Tris(hydroxymethyl)aminoethan) und - zur Einstellung der Ionenstärke -  $\text{KNO}_3$  titriert. Unter der Annahme, dass die Elektroden exakt geeicht seien, wird ein erstes Mal die Titrationskurve von TRIS berechnet. Danach werden die Kenngrößen  $1/\alpha$ ,  $\text{pK}_w$  und  $\text{pK}_s$  [TRIS] mit den gespeicherten Sollwerten verglichen, die Eichung korrigiert und die Titrationskurve noch einmal berechnet. Die berechneten Werte für die Kenngrößen sollten dann innerhalb der folgenden Toleranzgrenzen liegen:

$1/\alpha$	1.059 - 1.064
$\text{pK}_w$	13.861 - 13.887
$\text{pK}_s$ [TRIS]	8.251 - 8.253

Zusätzlich sollte die Standardabweichung zwischen berechneter und experimentell ermittelter Titrationskurve des Standardgemisches weniger als  $10^{-3}$  ml betragen. Liegen alle Kenngrößen und die Standardabweichung im Bereich der jeweiligen Toleranzgrenzen ist die Apparatur geeicht und

jeder neu gemessene pH-Wert kann mit den aus der Kontrolltitration ermittelten  $1/\alpha$  - und  $pK_s$  [TRIS] - Werten korrigiert werden <sup>[40]</sup>.

## 4.8.2 Herstellung der Lösungen für die potentiometrischen Titrations

Für alle Messlösungen wurde entionisiertes und über eine kombinierte Milli-Q-Säule gereinigtes Wasser verwendet. Im folgenden wird dieses Wasser mit der Abkürzung „bidest. H<sub>2</sub>O“ bezeichnet.

### Standardgemisch für die Kontrolltitration (Eichung der Apparatur)

In einem 100 ml Messkolben werden 38.76 mg (0.320 mmol) TRIS, 0.55 ml (0.55 mmol) einer 1M HNO<sub>3</sub>-Lösung und 5.0 g (49.45 mmol) KNO<sub>3</sub> in bidest. H<sub>2</sub>O gelöst und der Kolben bis zur Marke aufgefüllt. 25 ml dieser Lösung werden in 0.01 ml Schritten mit einer eingestellten 0.4 M NaOH - Lösung bis zu einer totalen Zugabe von 0.55 ml titriert.

### Herstellung der 0.4 M NaOH

In einem 250 ml Messkolben werden 2.53 g (25.0 mmol) KNO<sub>3</sub> in 100 ml bidest. H<sub>2</sub>O gelöst und eine NaOH-Titrisol-Ampulle (für 0.1 M) von der Firma *Merck* aufgesetzt und wie auf der Packung beschrieben geöffnet. Nach mehrmaligem Spülen der ausgelaufenen Ampulle mit bidest. H<sub>2</sub>O wird der Messkolben exakt bis zur Marke aufgefüllt. Das hierfür verwendete bidest. H<sub>2</sub>O ist 10 min lang gekocht und unter Einleitung von Stickstoff wieder auf RT abgekühlt worden. Die 0.4 M NaOH-Stammlösung wird im Dosimaten unter Stickstoff aufbewahrt und mit Kaliumhydrogenphthalat eingestellt.

### Herstellung der Kaliumhydrogenphthalat-Lösung (Einstellung der 0.4 M NaOH)

In einem 100 ml Messkolben werden 204.23 mg (1.0 mmol) Kaliumhydrogenphthalat und 5.055 g (0.05 mol) KNO<sub>3</sub> in bidest. H<sub>2</sub>O gelöst und der Kolben bis zur Marke aufgefüllt. 20 ml dieser Lösung werden in 0.01 ml Schritten mit der ca. 0.4 M NaOH - Lösung bis zu einer totalen Zugabe von 0.8 ml titriert. Diese Titration wird dann mit dem Programm TITFIT <sup>[41]</sup> als einwertige Säure mit fixem Säureüberschuss von  $10^{-5}$  ausgewertet. Zur Einstellung der NaOH-Lösung werden mindestens zwei Titrations mit voneinander unabhängigen Kaliumhydrogenphthalat-Lösungen durchgeführt.

### Ligandlösungen

Bei der Herstellung der Ligandlösungen muss zwischen den wägbaren Hydrochlorid-Liganden und den nicht wägbaren bzw. nur sehr schwer wägbaren, sehr hygroskopischen Liganden unterschieden werden. Generell wurden Stammlösungen mit einer Konzentration von  $6.0 \cdot 10^{-3}$  M hergestellt. Bei den wägbaren Liganden geschieht dies durch direkte Einwaage der jeweiligen Liganden. Je nach Molmasse werden dazu 190 mg - 330 mg Ligand zusammen mit 5.055 g (0.05 mol) KNO<sub>3</sub> in einem 100 ml Messkolben in bidest. H<sub>2</sub>O gelöst. Bei der Einstellung bzw. Berechnung der Ionenstärke ( $I = 0.5$  M) mittels KNO<sub>3</sub> wurde der Einfluss der Liganden vernachlässigt.

Die Liganden **80**, **120** und **133** sind in ihrer Hydrochlorid-Form als klebrige Schäume / Öle nur schwer wägbare und sehr hygroskopisch. Daher werden diese Liganden zunächst in einem geeigneten Volumen in bidest. H<sub>2</sub>O gelöst (Stammlösung I). In einen 100 ml Messkolben wird von dieser Stammlösung I mittels einer Vollpipette so viel Ligandlösung entnommen, dass sich nach Auffüllen des Messkolbens eine Konzentration von ungefähr  $6.0 \cdot 10^{-3}$  M ergibt. Zusätzlich werden 5.055 g (0.05 mol) KNO<sub>3</sub> zur Einstellung der Ionenstärke beigefügt, bevor der Messkolben mit

bidest. H<sub>2</sub>O bis zur Marke aufgefüllt wird (Stammlösung II). Aus dem Verbrauch an eingestellter NaOH bei der Titration können anschliessend die exakten Konzentrationen der Stammlösungen II und I bestimmt werden.

### Metallsalzlösungen

In einem 250 ml Messkolben werden 674.0 mg (2.70 mmol) CuSO<sub>4</sub> · 5 H<sub>2</sub>O zusammen mit 11.547 g (0.1142 mol) KNO<sub>3</sub> in bidest. H<sub>2</sub>O aufgelöst und der Kolben bis zur Marke aufgefüllt. Somit ergibt sich eine 0.0108 M Kupfersulfat-Lösung mit der Ionenstärke von I = 0.5 M.

Für die Zinksulfat-Lösung werden ebenfalls in einem 250 ml Messkolben 776.4 mg (2.70 mmol) ZnSO<sub>4</sub> · 7 H<sub>2</sub>O zusammen mit 11.547 g (0.1142 mol) KNO<sub>3</sub> in bidest. H<sub>2</sub>O gelöst. Somit ergibt sich ebenfalls eine 0.0108 M Zinksulfat-Lösung der Ionenstärke I = 0.5 M.

### 0.5 M KNO<sub>3</sub> - Lösung (Ionenstärke)

12.639 g (0.1250 mol) KNO<sub>3</sub> werden in 250 ml bidest. H<sub>2</sub>O gelöst.

## 4.8.3 Durchführung der Messungen

Alle Titrationsverfahren werden nach dem gleichen Verfahren wie folgt durchgeführt:

10 ml der Ligandlösung werden in das auf 25°C thermostatisierte Messgefäss einpipettiert. Bei den reinen Ligandtitrationen wird diese Lösung mit 10 ml einer 0.5 M KNO<sub>3</sub> - Lösung verdünnt. Bei den Titrationsverfahren in Anwesenheit eines Metalles wird diese Lösung beim stöchiometrischen Verhältnis von 1:1 (1 Metall, 1 Ligand) mit je 5 ml Metallsalzlösung und 5 ml einer 0.5 M KNO<sub>3</sub> - Lösung gemischt. Bei dem stöchiometrischen Verhältnis von 2:1 (2 Metall, 1 Ligand) werden 5 ml Ligandlösung mit 5 ml Metallsalzlösung und 10 ml einer 0.5 M KNO<sub>3</sub> - Lösung versetzt. In allen Titrationsverfahren beträgt das Anfangsvolumen V<sub>0</sub> = 20 ml und die Messung wird bei 25°C thermostatisiert durchgeführt. Die fertige Titrationslösung wird noch während 15 min mit N<sub>2</sub> durchspült, um CO<sub>2</sub> und O<sub>2</sub> aus der Lösung zu entfernen. Während der Titration wird der N<sub>2</sub> dann über die Lösung geleitet. Die eingestellte 0.4 M NaOH - Lösung wird unter Rühren in 0.01 ml Schritten durch den Dosimeter zugetropft. Die maximale Wartezeit zwischen zwei Zugaben beträgt 120 s und die pH-Toleranzgrenze ist auf 0.002 pH-Einheiten festgelegt. Die totale Zugabe an NaOH richtet sich nach den Ligandtypen. Pro Äquivalent zu titrierenden Protonen sollte eine NaOH - Zugabe von mindestens 0.15 ml benötigt werden, was dann 15 Messpunkten in der Ligand-Titrationskurve entspricht. Bei den Metallkomplex-Titrationsverfahren können die ml - Schritte bei der NaOH - Zugabe verringert werden. Bei allen Titrationsverfahren ist darauf zu achten, dass die gemessene Titrationskurve durch 65 - 98 Punkte beschrieben ist. Dabei endet die Titration bei einem pH-Wert zwischen 11.2 - 11.5. Zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit wird jede Titration mindestens zweimal durchgeführt. Zwischen zwei Titrationsverfahren wird das Messgefäss mehrmals mit bidest. H<sub>2</sub>O ausgespült und mit Papiertüchern gut getrocknet. **Tab. 4-1** zeigt die typischen Titrationsbedingungen im Überblick.

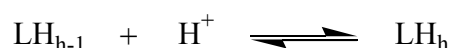
Bei den Zink-Titrationsverfahren muss darauf geachtet werden, ob sich zwischenzeitlich nicht amphoterer Zn(OH)<sub>2</sub> bildet (weisse Schlieren), das bei weiterer Zugabe von NaOH wieder in Lösung geht. Eine solche Titration kann genauso wenig ausgewertet werden, wie eine Kupfer-Titration, bei der unlösliches Cu(OH)<sub>2</sub> ausfällt.

Titrationstyp	[L] / M	[M <sup>2+</sup> ] / M	V <sub>0</sub> / ml	Δ pH	t / s
L	3.00 · 10 <sup>-3</sup>	0	20	0.002	120
CuL	3.00 · 10 <sup>-3</sup>	2.70 · 10 <sup>-3</sup>	20	0.002	120
Cu <sub>2</sub> L	1.50 · 10 <sup>-3</sup>	2.70 · 10 <sup>-3</sup>	20	0.002	120
ZnL	3.00 · 10 <sup>-3</sup>	2.70 · 10 <sup>-3</sup>	20	0.002	120
Zn <sub>2</sub> L	1.50 · 10 <sup>-3</sup>	2.70 · 10 <sup>-3</sup>	20	0.002	120

**Tab. 4-1:** Typische Titrationsbedingungen im Überblick

#### 4.8.4 Auswertung mit dem Programm TITFIT <sup>[41]</sup>

TITFIT <sup>[41]</sup> ist ein Programm zur Auswertung von Titrationskurven mit bis zu 100 Messpunkten pro Einzelkurve und insgesamt bis zu 400 Messpunkten in einem sog. „Batch File“. Diese Funktion erlaubt dem Benutzer bis zu vier Dateien zu kombinieren und Kurven mit verschiedenen Metallkonzentrationen in einem Modell zu rechnen. Das Programm kann auch Partikelverteilungen berechnen und graphisch darstellen. Dazu benötigt es die Eingabe eines Modells, das die verschiedenen Spezies M<sub>m</sub>L<sub>l</sub>H<sub>h</sub> mit den Indices m, l, h und die dazugehörigen, geschätzten Gleichgewichtskonstanten enthält. Im Falle von Protonierungsgleichgewichten ist m = 0 und das Gleichgewicht ist wie folgt definiert:



das resultierende Massenwirkungsgesetz lautet dann:

$$K_{01h} = \frac{[\text{LH}_h]}{[\text{LH}_{h-1}] \cdot a_{\text{H}^+}^h}$$

In diesem Falle ist die Gleichgewichtskonstante gleich der K<sub>s</sub>-Wert der betreffenden Spezies l, h, wobei a<sub>H<sup>+</sup></sub> die Protonenaktivität ist. Bei Metallkomplexen M<sub>m</sub>L<sub>l</sub>H<sub>h</sub> (m ≠ 0) ist die Gleichgewichtskonstante für folgendes Gleichgewicht definiert:



und das Massenwirkungsgesetz lautet:

$$\beta_{mlh} = \frac{[\text{M}_m\text{L}_l\text{H}_h]}{[\text{M}]^m [\text{L}]^l a_{\text{H}^+}^h}$$

Wegen der besseren Handhabung werden die geschätzten β-Werte logarithmiert im Programm eingegeben. Zusätzlich müssen dem Programm die Konzentrationen an Ligand und Metall und das Titrationsvolumen als Konstanten und wahlweise - als Variablen oder Konstanten - der Säureüberschuss (Exac), der Äquivalenzpunkt (Eq) oder das Ionenprodukt des Wassers (K<sub>w</sub>) angegeben werden. Der Reziprokwert der Protonenaktivität 1/α wurde in allen Auswertungsmodellen auf 1.065 fixiert. Aus diesem Modell berechnet das Programm eine theoretische Kurve und vergleicht diese mit der experimentell Bestimmten.

Das Programm ermittelt die Quadratsumme QS

$$QS = \sum_{\text{Punkte}} (ml_{\text{exp}} - ml_{\text{calc}})^2$$

und sucht zur besseren Anpassung von Modell und Experiment das Minimum von QS. Hieraus ergeben sich neue, bessere Schätzwerte für die Gleichgewichtskonstanten und Variablen. Ein Modell gilt als gut angepasst, wenn die Standardabweichung  $\sigma < 2 \cdot 10^{-3}$  ml beträgt. Bei den Titrationsen der Metallkomplexe wurden jeweils zwei voneinander unabhängige 1:1 und 2:1 Kurven in einem „Batch-File“ mit demselben Modell gerechnet und angepasst.



## 4.9 Kinetische Messungen

In der vorliegenden Arbeit wurden die Katalysen-Eigenschaften einiger dinuklearer Komplexe bei der Hydrolyse von BNP (Bis(4-nitrophenyl)phosphat) - wie in der Literatur beschrieben <sup>[31]</sup> - untersucht.

### 4.9.1 Verwendete Geräte und Aufbau der Apparatur

Für die Durchführung der kinetischen Experimente werden die folgenden Geräte benötigt:

Küvetten	<i>HELLMA</i> QS 10 mm (1 cm)
pH-Elektrode	<i>Metrohm</i> Nr. 6.0204.100 Glaselektrode
pH-Meter	<i>Metrohm</i> 713
Software	<i>VISION</i>
Steuereinheit	<i>IBM</i> 486 Computer
Spektrophotometer	<i>ATI</i> Unicam UV 4
Thermostat	<i>Haake</i> DC 10 / B3
Thermostatisierbarer Küvettenhalter und -wechsler	

Die Apparatur besteht aus einem Spektrophotometer mit einem speziellen, thermostatisierbaren Küvettenhalter und -wechsler. Mit Hilfe des Programmes *VISION* wird die Apparatur computer-gesteuert. Vor Beginn einer jeden Messung werden dem Programm die folgenden, notwendigen Parameter eingegeben:

Modus	Absorption
Wellenlänge $\lambda$	400 nm
Zyklen	999
Intervall	1:30 min
Lampe	Halogen-Lampe
Anzahl der Messküvetten	5 Proben
Max. / min. Absorption	2.000 / 0.000

Durch den Küvettenwechsler können bis zu 6 Proben periodisch nacheinander gegen eine Referenz gemessen werden. Durch die Angabe des *Intervalles* wird die Zeit zwischen zwei Messungen der Probenreihen festgelegt. Die Eingabe der *Zyklen* gibt an, wie häufig alle Proben nacheinander gemessen werden sollen. Da es sich bei den kinetischen Messungen in der vorliegenden Arbeit um sehr langsame Prozesse handelte, wurde die maximal mögliche Zyklenanzahl von 999 mit einer Dauer von ungefähr 25 h - 26 h eingegeben. Die Wahl der verwendeten Lampe im Spektrophotometer richtet sich nach der gewünschten Wellenlänge, bei der gemessen werden soll. Zusätzlich können im Programm noch eine Reihe weiterer Parameter wie zum Beispiel zur graphischen Darstellung oder die Ausgabe der Messpunkte als *TXT-File* eingegeben werden, wodurch eine Bearbeitung und Auswertung der Messdaten in anderen Programmen möglich wird (*EXEL*, *Origin*). Vor Start der Messung sollte im leeren Spektrophotometer ein *Background* - Abgleich gemacht werden und die Lampe sollte sich eine Zeit lang „eingebraunt“ haben. Das pH-Meter mit einer speziellen, dünnen pH-Elektrode für Küvetten wird zur Überprüfung des mittels eines nicht-koordinierenden Puffers<sup>[163]</sup> nahezu konstant gehaltenen pH-Wertes benötigt. Die gesamte Apparatur (Küvettenwechsler) und die Messlösungen sollten 24 h lang vorthermostatisiert werden.

## 4.9.2 Herstellung der Lösungen für die kinetischen Messungen

Für alle Messlösungen wurde entionisiertes und über eine kombinierte Milli-Q-Säule gereinigtes Wasser verwendet. Im folgenden wird dieses Wasser mit der Abkürzung „bidest. H<sub>2</sub>O“ bezeichnet.

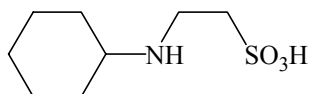
Für die kinetischen Messungen werden eine Reihe von **Stammlösungen** benötigt:

### Pufferlösungen

**CHES - Puffer**  
0.1 M / 0.2 M

(2-(Cyclohexylamino)ethansulfonsäure)

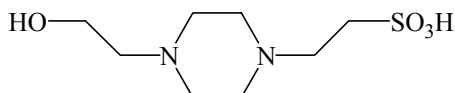
pH-Bereich: 9.0 - 10.1



25 ml einer 0.40 M CHES-Lösung in bidest. H<sub>2</sub>O werden in ein Becherglas pipettiert und mit einer 0.5 M NaOH - Lösung (ca. 6.73 ml) auf einen pH-Wert von 9.00 gebracht. Diese Lösung wird nun in einen 50 ml (0.2 M) bzw. 100 ml (0.1 M) Messkolben überführt und es werden noch 0.351 g (4.14 mmol) bzw. 0.989 g (11.63 mmol) NaNO<sub>3</sub> zur Einstellung der Ionenstärke dazugegeben. Nach Auffüllen des Messkolbens mit bidest. H<sub>2</sub>O bis zur Marke beträgt die Ionenstärke I = 0.15 M (Stammlösung *CHES*).

**HEPES - Puffer**  
0.1 M / 0.2 M

(N-[2-hydroxyethyl]piperazin-N'-2-ethansulfonsäure) pH-Bereich: 6.8 - 8.2



25 ml einer 0.40 M HEPES-Lösung in bidest. H<sub>2</sub>O werden in ein Becherglas pipettiert und mit einer 0.5 M NaOH - Lösung (ca. 12.45 ml) auf einen pH-Wert von 8.00 gebracht. Diese Lösung wird nun in einen 50 ml (0.2 M) bzw. 100 ml (0.1 M) Messkolben überführt und es werden noch 108.36 mg (1.275 mmol) bzw. 745.78 mg (8.775 mmol) NaNO<sub>3</sub> zur Einstellung der Ionenstärke dazugegeben. Nach Auffüllen des Messkolbens mit bidest. H<sub>2</sub>O bis zur Marke beträgt die Ionenstärke I = 0.15 M (Stammlösung *HEPES*).

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Komplexlösungen

In einem 20 ml Messkolben werden 0.2 mmol (1.0 eq.) Ligand und 0.36 mmol (1.8 eq.) Metallsalz (Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> · 3 H<sub>2</sub>O, ZnSO<sub>4</sub> · 7 H<sub>2</sub>O) in 10 ml bidest. H<sub>2</sub>O gelöst und mittels einer 0.5 M NaOH - Lösung auf den gewünschten pH - Wert gebracht. Die NaOH - Lösung wird dabei mit einer Spritze zugegeben und bei der Einstellung der Ionenstärke mitberücksichtigt. Mit NaNO<sub>3</sub> wird die Ionenstärke auf I = 0.15 M eingestellt, wobei der Einfluss des Liganden wie bei den potentiometrischen Titrations vernachlässigt wird. Nach Auffüllen des Messkolbens bis zur Marke mit bidest. H<sub>2</sub>O hat die Komplexlösung eine Konzentration von 0.01 M (Stammlösung *Komplex*).

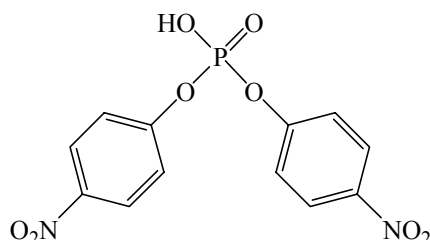
**0.15 M NaNO<sub>3</sub> - Lösung (Ionenstärke)**

1.275 g (0.015 mol) NaNO<sub>3</sub> werden in 100 ml bidest. H<sub>2</sub>O gelöst.

**Substratlösung (BNP)**

*BNP*

Bis(4-nitrophenyl)phosphat



139.71 mg (0.41 mmol) BNP werden in 1ml DMSO gelöst. Daraus ergibt sich eine Konzentration von 0.41 M (Stammlösung *BNP*).

**4.9.3 Durchführung der Messungen****4.9.3.1 Variation der Komplex - Konzentration**

Zur Messung der Abhängigkeit der Hydrolysegeschwindigkeit von BNP von der Komplex - Konzentration müssen aus den unter dem Kapitel 3.9.2. beschriebenen Stammlösungen noch Messlösungen hergestellt werden. **Tab. 4-2** gibt die entsprechenden Mischungsverhältnisse der Stammlösungen in je einem 10 ml Messkolben wieder:

Stammlösung <i>Komplex</i>	Stammlösung <i>Puffer</i>	Stammlösung <i>NaNO<sub>3</sub></i>	resultierende Konzentration / M
1 ml	5 ml	4 ml	$1.0 \cdot 10^{-3}$
2 ml	5 ml	3 ml	$2.0 \cdot 10^{-3}$
3 ml	5 ml	2 ml	$3.0 \cdot 10^{-3}$
4 ml	5 ml	1 ml	$4.0 \cdot 10^{-3}$
5 ml	5 ml	0 ml	$5.0 \cdot 10^{-3}$

**Tab. 4-2:** Mischungsverhältnisse der Stammlösungen für die Messlösungen.

Die so erhaltenen 5 Messkolben unterschiedlicher Komplex - Konzentration werden nun 24 h lang auf eine Temperatur von 35°C thermostatisiert. Mit dem pH-Meter wird der pH-Wert jeder Lösung gemessen. Je 2 ml einer Komplex - Lösung werden mit einer Vollpipette in eine Küvette gefüllt und nach 10 min im ebenfalls auf 35°C thermostatisierten Küvettenhalter mit 50 µl der Stammlösung *BNP* versetzt. Es wird der zeitliche Verlauf der Absorption bei 400 nm im Vergleich zu einer 0.15 M NaNO<sub>3</sub> - Lösung (Nulllinie) gemessen. Nach der Messung wird der pH-Wert jeder inzwischen gelb gewordenen Lösung bestimmt und mit dem Anfangswert verglichen. Der pH-Wert sollte sich nicht stark verändert haben. Gegebenenfalls muss die Pufferkonzentration erhöht und die Messung wiederholt werden.

### 4.9.3.2 Variation der Substrat - Konzentration (BNP)

Zur Messung der Abhängigkeit der Hydrolysegeschwindigkeit von BNP von der BNP - Konzentration bei konstanter Komplex - Konzentration muss die Stammlösung *Komplex* noch verdünnt und mit Puffer versetzt werden. Hierzu werden in einem 20 ml Messkolben 6 ml der Stammlösung *Komplex* mit 10 ml einer 0.2 M *CHES* - Pufferlösung vom pH = 9.00 und 4 ml einer 0.15 M NaNO<sub>3</sub> - Lösung gemischt. Es wurde eine mittlere Komplex - Konzentration gewählt. Nachdem diese Lösung 24 h lang auf 35°C thermostatisiert wurde, werden je 2 ml mit einer Vollpipette in eine Küvette pipettiert und im Küvettenwechsler 10 min lang thermostatisiert. Nach Messung des pH-Wertes werden in je eine Küvette 10 µl, 20 µl, 30 µl, 40 µl und 50 µl der Stammlösung *BNP* gegeben. Es wird wieder der zeitliche Verlauf der Absorption bei 400 nm im Vergleich zu einer 0.15 M NaNO<sub>3</sub> - Lösung (Nulllinie) gemessen. Nach der Messung wird zur Kontrolle der pH-Wert jeder inzwischen gelb gewordenen Lösung bestimmt.

### 4.9.3.3 Zusammenfassung der jeweiligen experimentellen Bedingungen

Bei den folgenden Tabellen (**Tab. 4-3, 4-4, 4-5**) über die jeweiligen experimentellen Bedingungen ist der pH-Wert der einzelnen Lösungen nach der Messung angegeben. Die jeweilige Komplex - Konzentration ergibt sich durch Multiplikation der *resultierenden Konzentration* (s.o.) mit der aus der Partikelverteilung bei dem betrachteten pH-Wert ermittelten, prozentualen Anteil des Komplexes in Bezug auf die Ligandkonzentration und Berücksichtigung der Volumenänderung bei Zugabe der BNP - Lösung.

Komplex	pH	Komplex - Konzentration	Substrat - Konzentration	Substrat / Komplex Verhältnis
[Cu <sub>2</sub> (68)H <sub>-1</sub> ] <sup>2+</sup>	8.75	0.76 · 10 <sup>-3</sup> M	1.0 · 10 <sup>-2</sup> M	13.2
	8.73	1.52 · 10 <sup>-3</sup> M	1.0 · 10 <sup>-2</sup> M	6.6
	8.72	2.28 · 10 <sup>-3</sup> M	1.0 · 10 <sup>-2</sup> M	4.4
	8.73	3.04 · 10 <sup>-3</sup> M	1.0 · 10 <sup>-2</sup> M	3.3
	8.73	3.80 · 10 <sup>-3</sup> M	1.0 · 10 <sup>-2</sup> M	2.6
[Cu <sub>2</sub> (68)H <sub>-1</sub> ] <sup>2+</sup>	8.85	2.33 · 10 <sup>-3</sup> M	2.04 · 10 <sup>-3</sup> M	0.88
	8.80	2.32 · 10 <sup>-3</sup> M	4.06 · 10 <sup>-3</sup> M	1.75
	8.75	2.31 · 10 <sup>-3</sup> M	6.06 · 10 <sup>-3</sup> M	2.62
	8.72	2.30 · 10 <sup>-3</sup> M	8.04 · 10 <sup>-3</sup> M	3.50
	8.66	2.28 · 10 <sup>-3</sup> M	1.0 · 10 <sup>-2</sup> M	4.39

**Tab. 4-3:** Experimentelle Bedingungen bei der Untersuchung des [Cu<sub>2</sub>(68)H<sub>-1</sub>]<sup>2+</sup> - Komplexes. In der Partikelverteilung liegt diese Spezies bei einem pH - Wert von 8.7 zu ~ 78 % vor.

Komplex	pH	Komplex - Konzentration	Substrat - Konzentration	Substrat / Komplex Verhältnis
$[\text{Cu}_2(\mathbf{80})\text{H}_{-1}]^{2+}$	8.49	$0.81 \cdot 10^{-3} \text{ M}$	$1.0 \cdot 10^{-2} \text{ M}$	12.3
	8.50	$1.61 \cdot 10^{-3} \text{ M}$	$1.0 \cdot 10^{-2} \text{ M}$	6.2
	8.48	$2.42 \cdot 10^{-3} \text{ M}$	$1.0 \cdot 10^{-2} \text{ M}$	4.1
	8.49	$3.22 \cdot 10^{-3} \text{ M}$	$1.0 \cdot 10^{-2} \text{ M}$	3.1
	8.47	$4.03 \cdot 10^{-3} \text{ M}$	$1.0 \cdot 10^{-2} \text{ M}$	2.5
$[\text{Zn}_2(\mathbf{80})\text{H}_{-1}]^{2+}$	7.56	$0.42 \cdot 10^{-3} \text{ M}$	$1.0 \cdot 10^{-2} \text{ M}$	23.8
	7.55	$0.84 \cdot 10^{-3} \text{ M}$	$1.0 \cdot 10^{-2} \text{ M}$	11.9
	7.57	$1.25 \cdot 10^{-3} \text{ M}$	$1.0 \cdot 10^{-2} \text{ M}$	8.0
	7.58	$1.67 \cdot 10^{-3} \text{ M}$	$1.0 \cdot 10^{-2} \text{ M}$	6.0
	7.60	$2.09 \cdot 10^{-3} \text{ M}$	$1.0 \cdot 10^{-2} \text{ M}$	4.8
$[\text{Zn}_2(\mathbf{80})\text{H}_{-2}]^{1+}$	8.49	$0.48 \cdot 10^{-3} \text{ M}$	$1.0 \cdot 10^{-2} \text{ M}$	20.8
	8.50	$0.97 \cdot 10^{-3} \text{ M}$	$1.0 \cdot 10^{-2} \text{ M}$	10.3
	8.52	$1.45 \cdot 10^{-3} \text{ M}$	$1.0 \cdot 10^{-2} \text{ M}$	6.9
	8.52	$1.93 \cdot 10^{-3} \text{ M}$	$1.0 \cdot 10^{-2} \text{ M}$	5.2
	8.54	$2.42 \cdot 10^{-3} \text{ M}$	$1.0 \cdot 10^{-2} \text{ M}$	4.1

**Tab. 4-4:** Experimentelle Bedingungen bei der Untersuchung der  $[\text{Cu}_2(\mathbf{80})\text{H}_{-1}]^{2+}$  (~ 85 %, pH = 8.5),  $[\text{Zn}_2(\mathbf{80})\text{H}_{-1}]^{2+}$  (~ 43 %, pH = 7.6) und  $[\text{Zn}_2(\mathbf{80})\text{H}_{-2}]^{1+}$  (~ 51 %, pH = 8.5) - Komplexe. In Klammern sind die Vorkommen der jeweiligen Spezies in Prozent aus der Partikelverteilung beim jeweiligen pH - Wert angegeben.

Komplex	pH	Komplex - Konzentration	Substrat - Konzentration	Substrat / Komplex Verhältnis
$[\text{Cu}_2(\mathbf{133})\text{H}_{-2}]^{1+}$	9.03	$0.73 \cdot 10^{-3} \text{ M}$	$1.0 \cdot 10^{-2} \text{ M}$	13.7
	9.02	$1.45 \cdot 10^{-3} \text{ M}$	$1.0 \cdot 10^{-2} \text{ M}$	6.9
	9.02	$2.18 \cdot 10^{-3} \text{ M}$	$1.0 \cdot 10^{-2} \text{ M}$	4.6
	9.02	$2.91 \cdot 10^{-3} \text{ M}$	$1.0 \cdot 10^{-2} \text{ M}$	3.4
	9.02	$3.63 \cdot 10^{-3} \text{ M}$	$1.0 \cdot 10^{-2} \text{ M}$	2.7

**Tab. 4-5:** Experimentelle Bedingungen bei der Untersuchung des  $[\text{Cu}_2(\mathbf{133})\text{H}_{-2}]^{1+}$  - Komplexes. In der Partikelverteilung liegt diese Spezies bei einem pH - Wert von 9.0 zu 76 % vor.

#### 4.9.4 Auswertung der kinetischen Messungen

Zur Auswertung der resultierenden Extinktions - Zeit - Diagramme wird das *Verfahren der Anfangsgeschwindigkeiten* <sup>[136]</sup> (Initial Slope) verwendet, bei dem die Reaktionsgeschwindigkeit zu Beginn der Reaktion für verschiedene Anfangskonzentrationen der Reaktanten bestimmt wird. Die Abhängigkeit von den Konzentrationen der anderen Reaktanten wird durch die *Isoliermethode* <sup>[136]</sup> eliminiert (s. experimentelle Bedingungen).

Es wurden alle Messpunkte bis zu einem 1-%igen Umsatz an BNP zur Auswertung herangezogen und durch *lineare Regression* die Steigung der Gerade bestimmt. Diese Steigung entspricht der beobachteten Anfangsgeschwindigkeit  $v_0$  bei der jeweiligen Anfangskonzentration  $[A]_0$ . Mit einem geeigneten Computerprogramm (Origin) kann  $[A]_0$  gegen  $v_0$  aufgetragen und ein möglicher mathematischer Zusammenhang gefunden werden (Fit).

Durch das Lambert-Beersche-Gesetz <sup>[136]</sup> wird die Reaktionszeit ermittelt, wonach 1 % BNP hydrolysiert sind. Die dazu nötige, gemessene Extinktionszunahme bei 400 nm berechnet sich wie folgt:

$$\Delta E = \varepsilon \times d \times \frac{n_{\text{BNP}}}{V \times 100}$$

wobei  $\Delta E$  die Änderung der Extinktion,  $\varepsilon$  der molare Extinktionskoeffizient von p-Nitrophenolat,  $d$  die Schichtdicke der verwendeten Küvetten,  $V$  das Reaktionsvolumen und  $n_{\text{BNP}}$  die Stoffmenge an BNP bedeuten. **Tab. 4-6** gibt die verwendeten, molaren Extinktionskoeffizienten  $\varepsilon$  von p-Nitrophenolat bei der Wellenlänge  $\lambda = 400$  nm und dem jeweiligen pH - Wert an <sup>[138]</sup>.

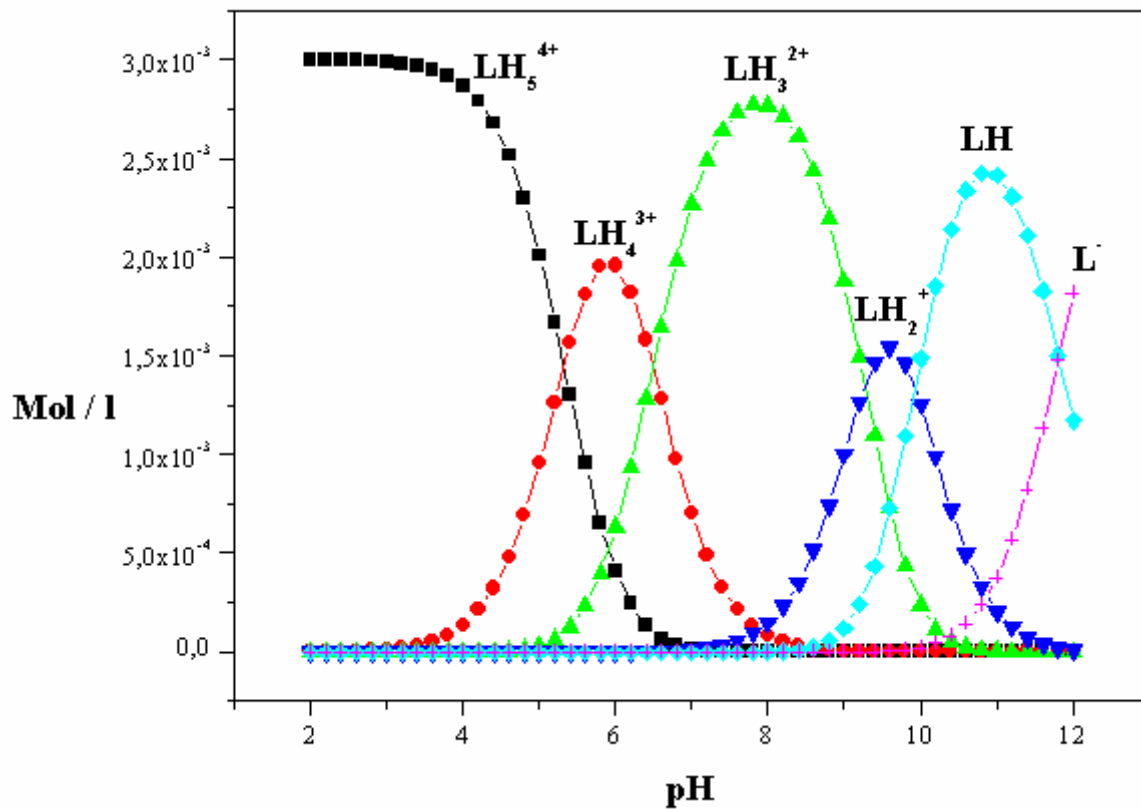
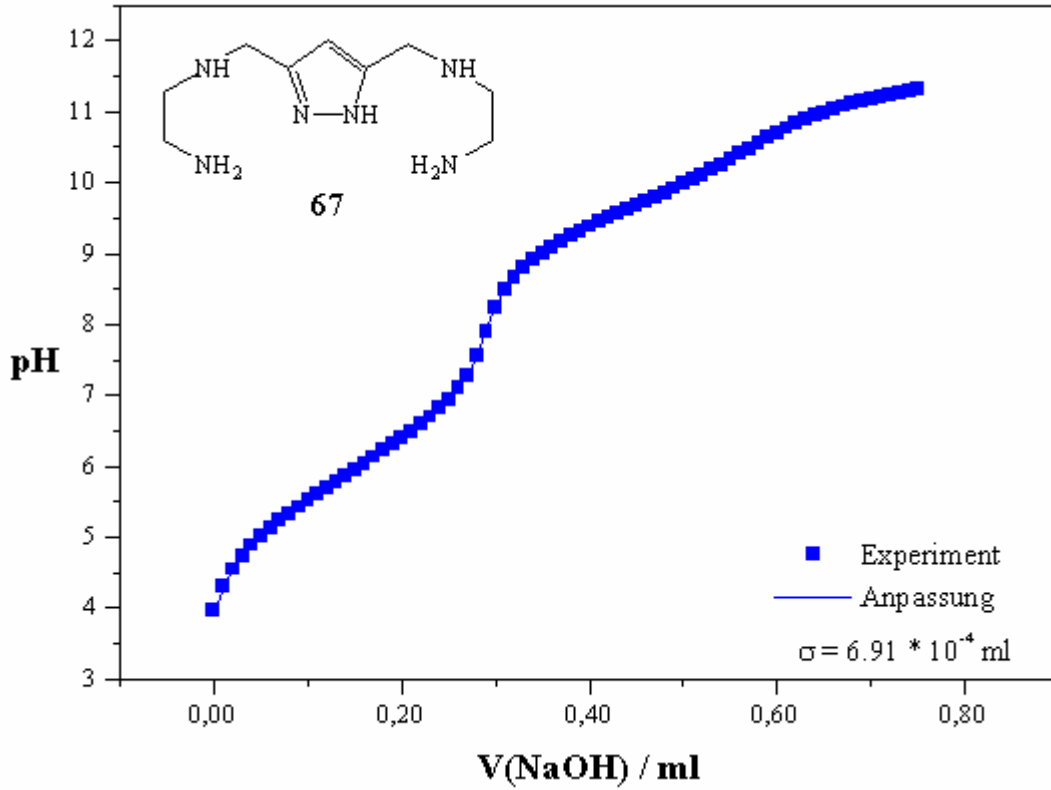
<b>pH</b>	5.9	6.3	6.7	7.0	7.4	7.8	8.2	9.1	9.5
<b>log <math>\varepsilon</math></b>	3.08	3.53	3.83	4.00	4.13	4.21	4.24	4.26	4.27

**Tab. 4-6:** Zur Auswertung verwendete, molare Extinktionskoeffizienten von p-Nitrophenolat bei den jeweiligen pH-Werten <sup>[138]</sup>.

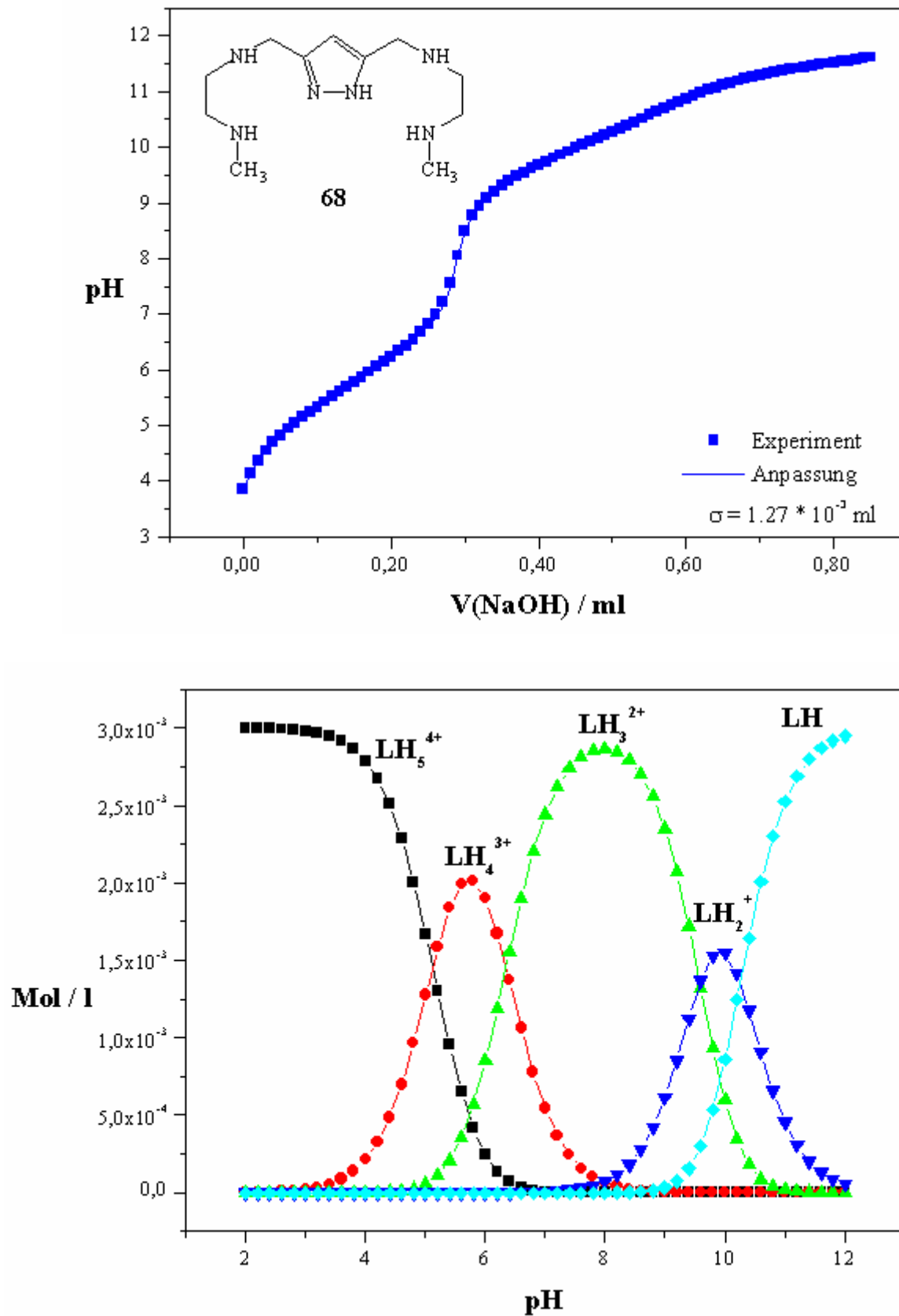
Bei der vorliegenden Auswertungsart handelt es sich um ein Standard - Verfahren zur Ermittlung der katalytischen Hydrolysen - Aktivität von Metallkomplexen als Modellverbindungen für Metalloenzyme. Dieses wird in der Literatur sehr häufig angewendet <sup>[31, 139-143, 164]</sup>.

## 5 Anhang

### 5.1 Titrationskurven und Partikelverteilungen der Liganden

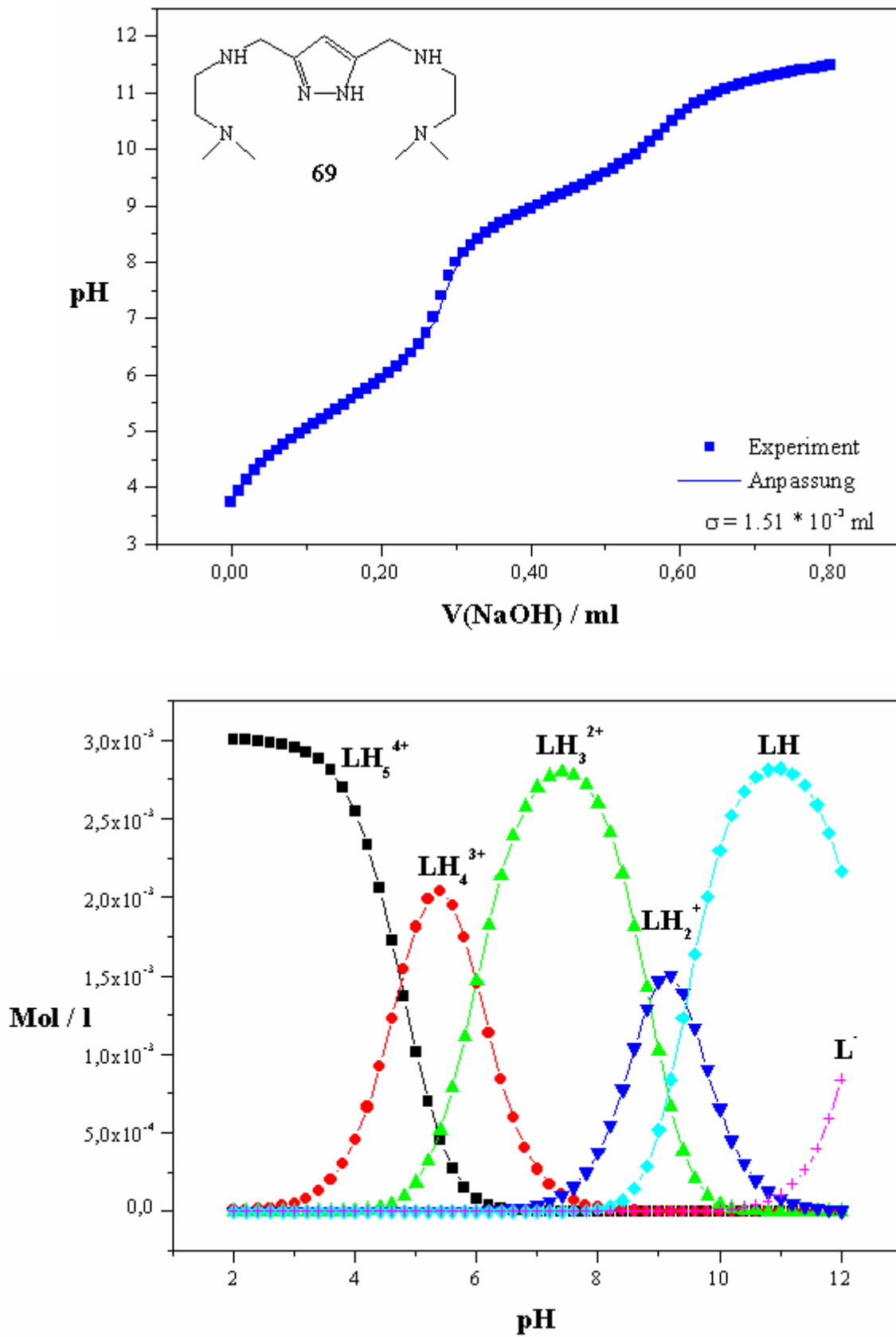


**Abb. 5-1:** Titrationskurve (oben) und dazugehörige Partikelverteilung (unten) des Liganden **67** (vorherige Seite,  $[L] = 3.0 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ ).

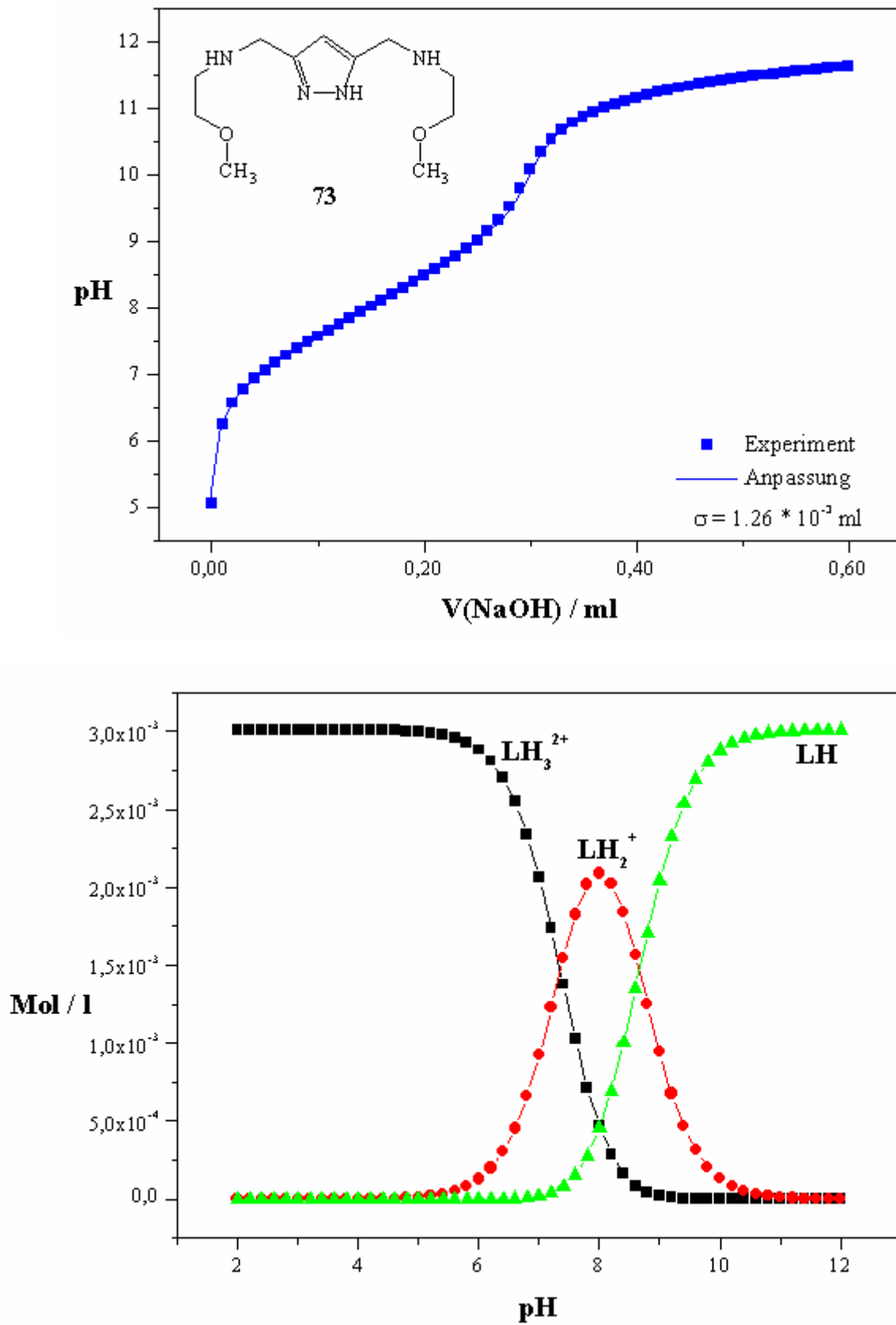


**Abb. 5-2:** Titrationskurve (oben) und dazugehörige Partikelverteilung (unten) des Liganden **68**.

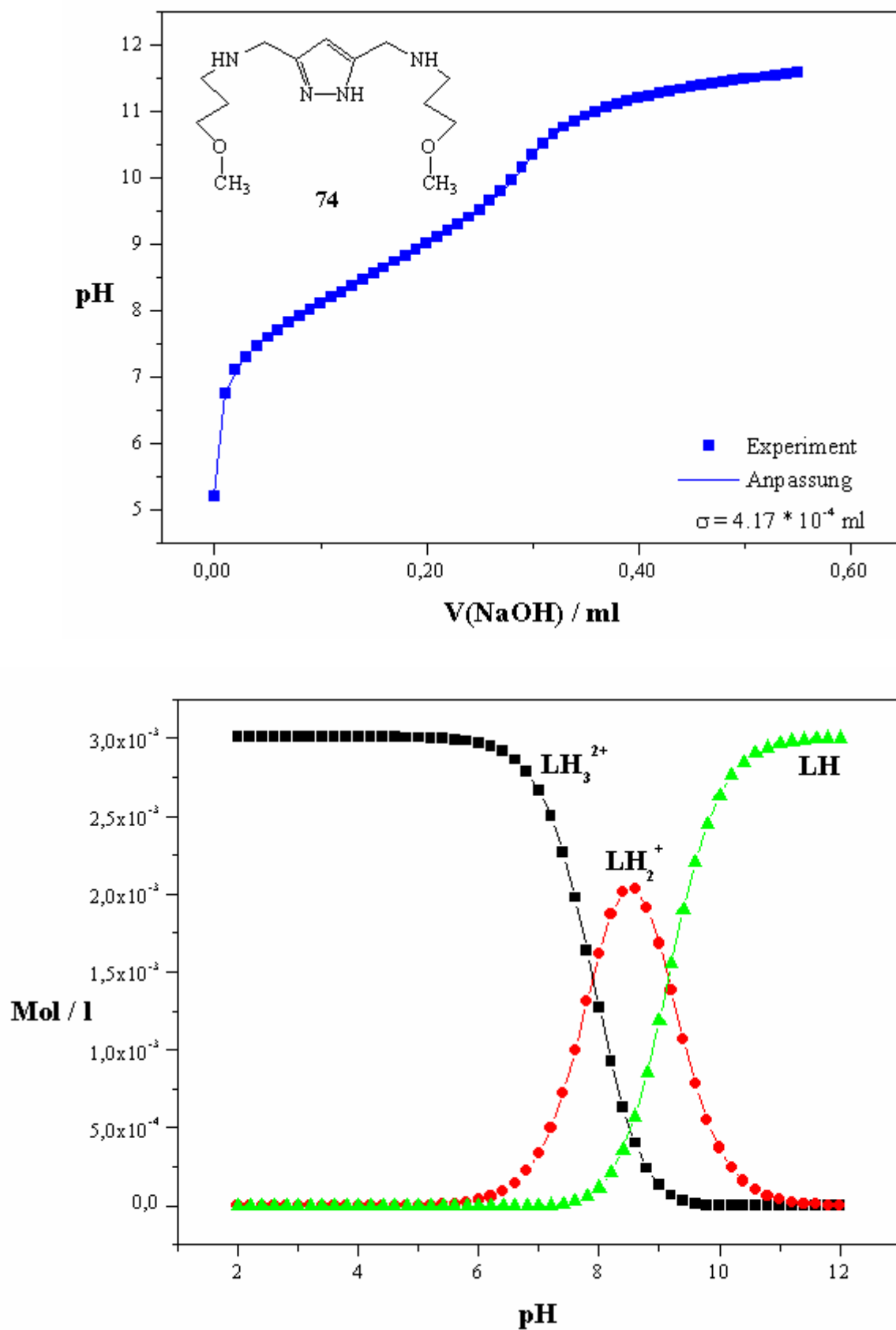




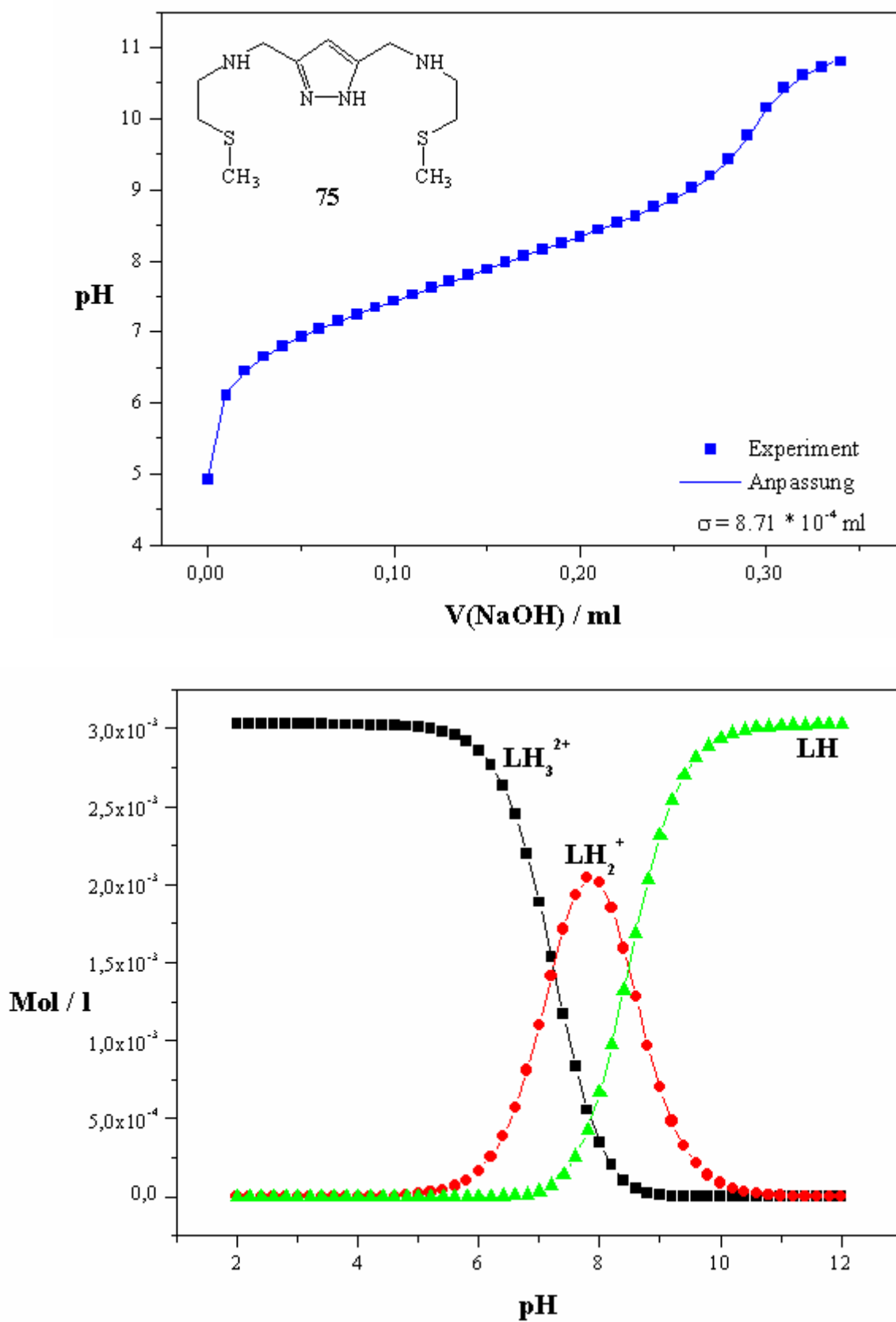
**Abb. 5-3:** Titrationskurve (oben) und dazugehörige Partikelverteilung (unten) des Liganden **69** ( $[\text{L}] = 3.0 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ ).



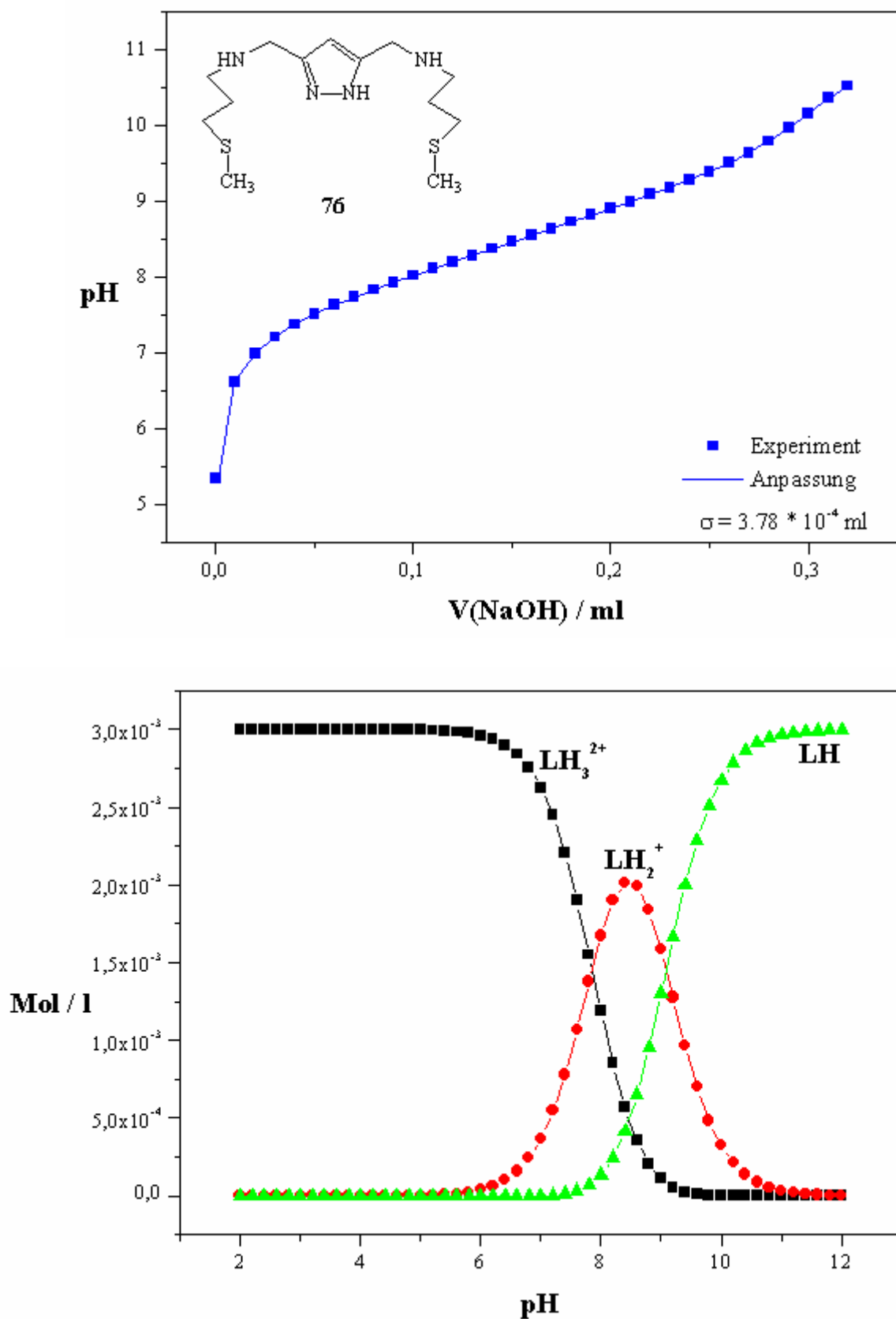
**Abb. 5-4:** Titrationskurve (oben) und dazugehörige Partikelverteilung (unten) des Liganden **73** ( $[L] = 3,0 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ ).



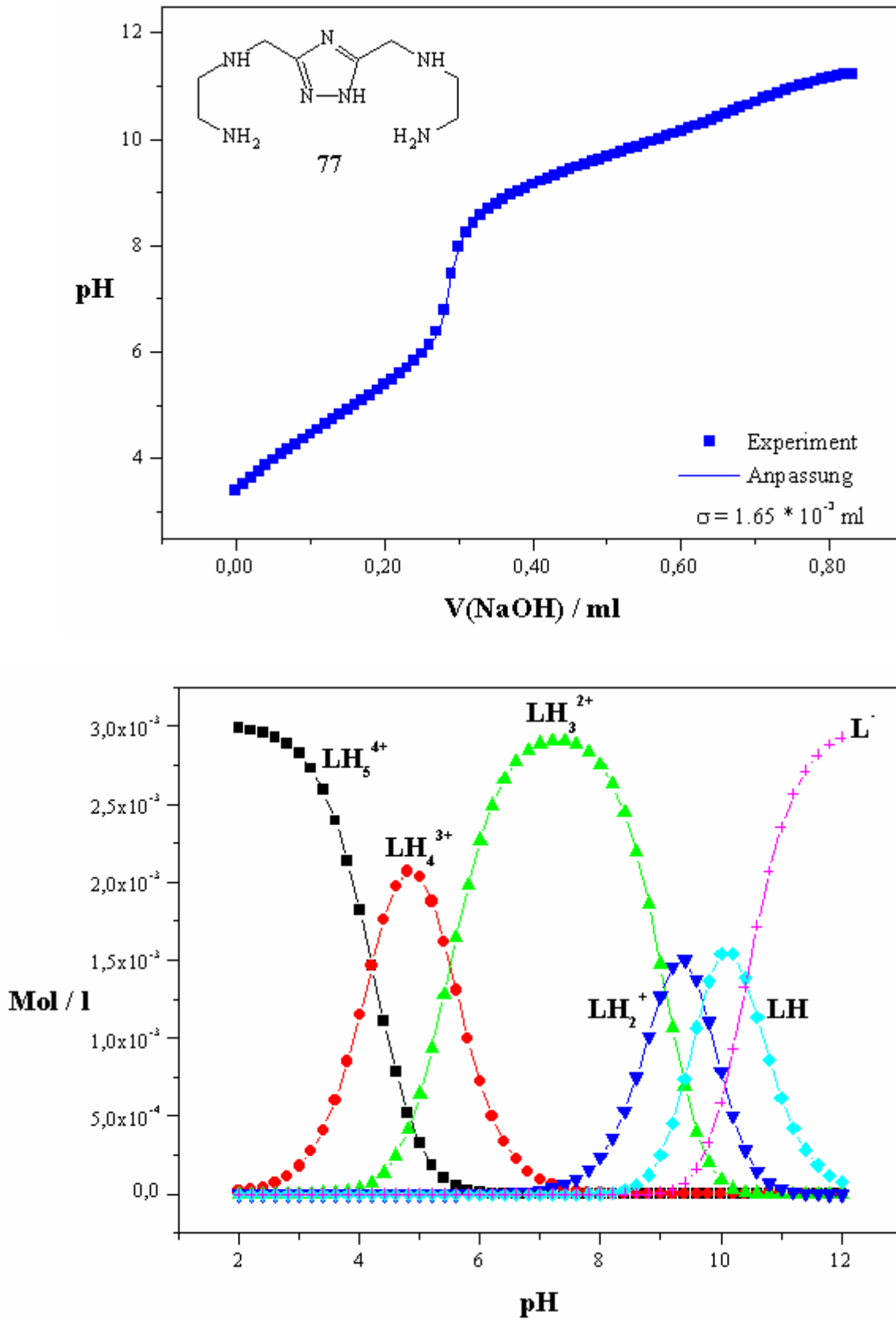
**Abb. 5-5:** Titrationskurve (oben) und dazugehörige Partikelverteilung (unten) des Liganden **74** ( $[L] = 3,0 \cdot 10^{-3}$  M).



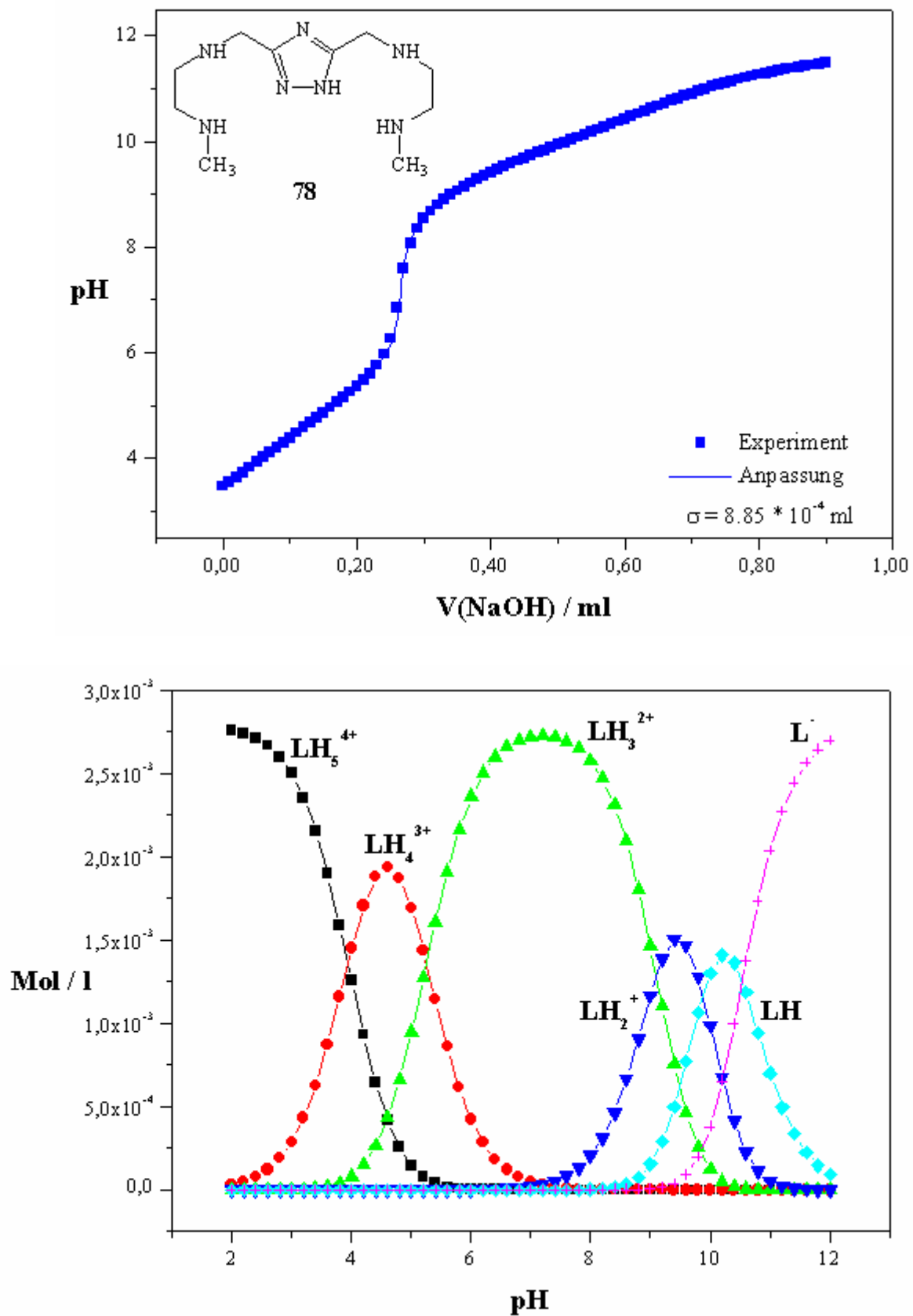
**Abb. 5-6:** Titrationskurve (oben) und dazugehörige Partikelverteilung (unten) des Liganden 75 ( $[L] = 3.0 \cdot 10^{-3}$  M).



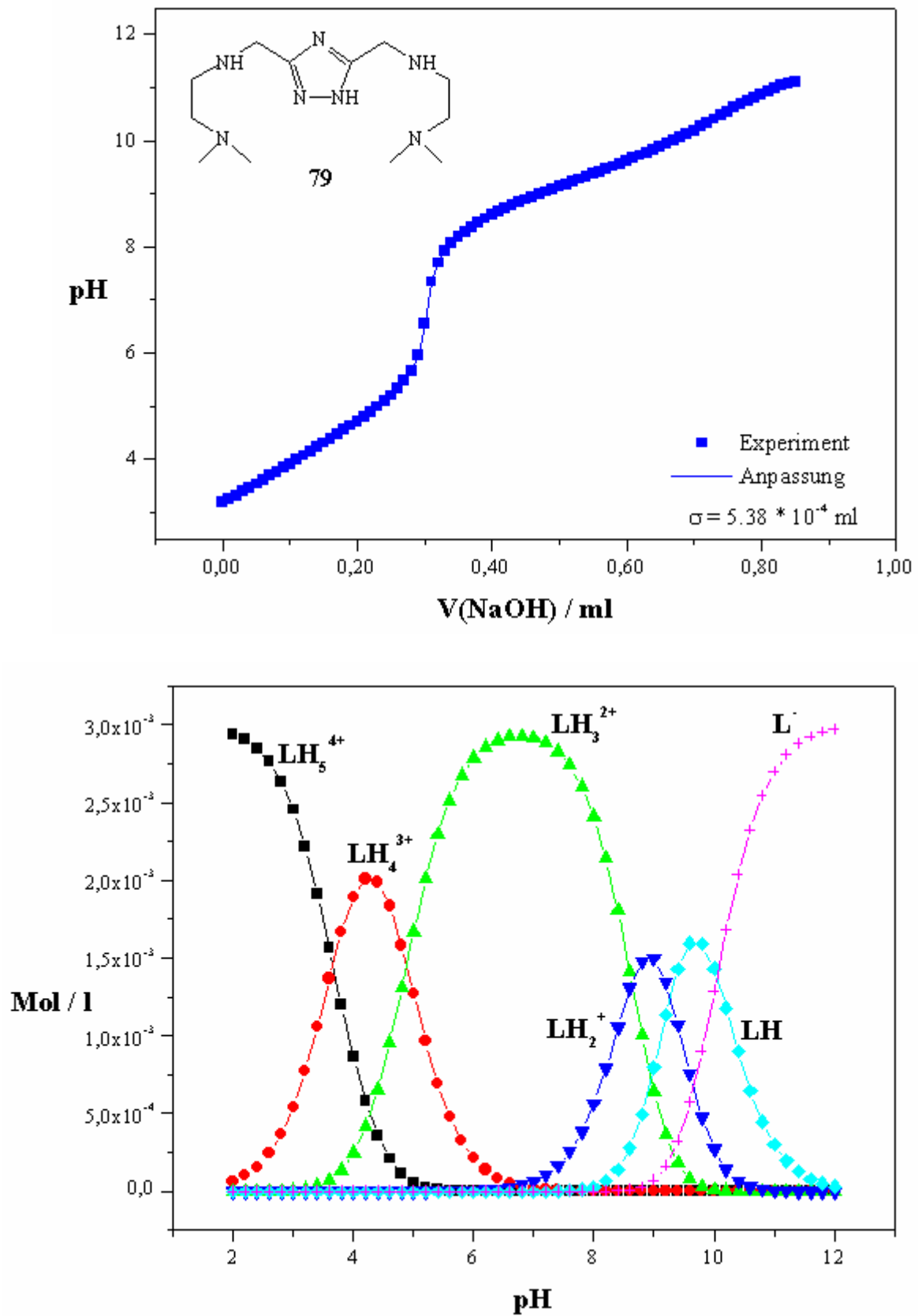
**Abb. 5-7:** Titrationskurve (oben) und dazugehörige Partikelverteilung (unten) des Liganden **76** ( $[L] = 3,0 \cdot 10^{-3}$  M).



**Abb. 5-8:** Titrationskurve (oben) und dazugehörige Partikelverteilung (unten) des Liganden **77** ( $[L] = 3,0 \cdot 10^{-3}$  M).

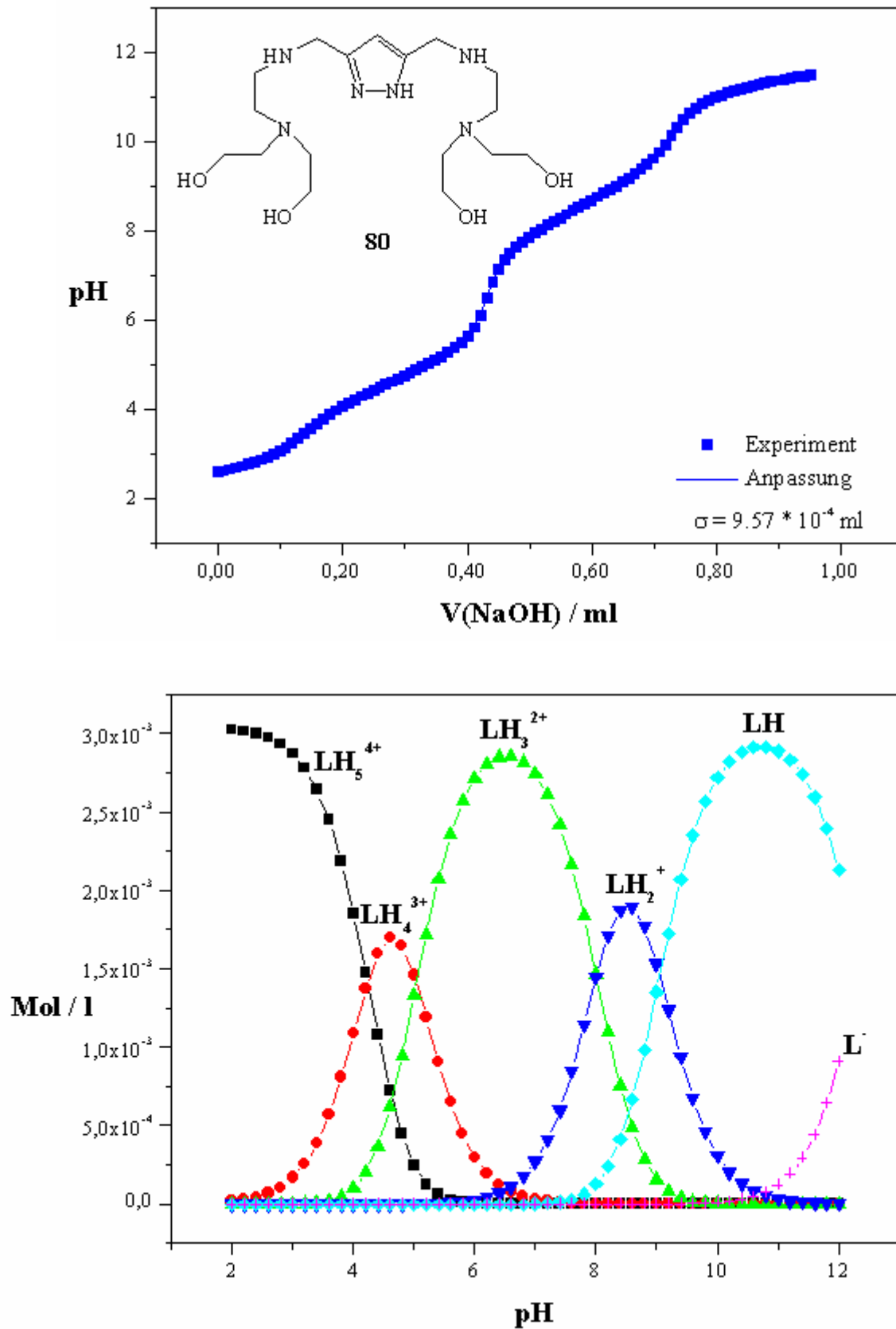


**Abb. 5-9:** Titrationskurve (oben) und dazugehörige Partikelverteilung (unten) des Liganden **78** ( $[\text{L}] = 2.79 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ ).



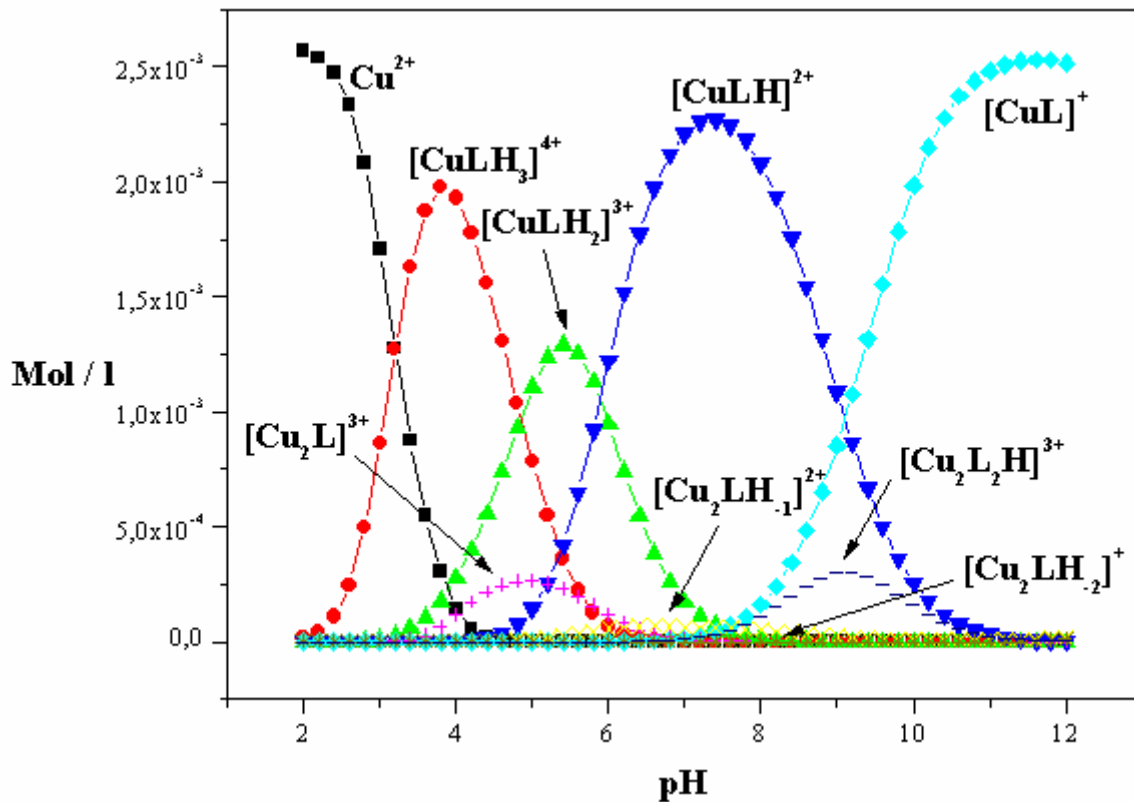
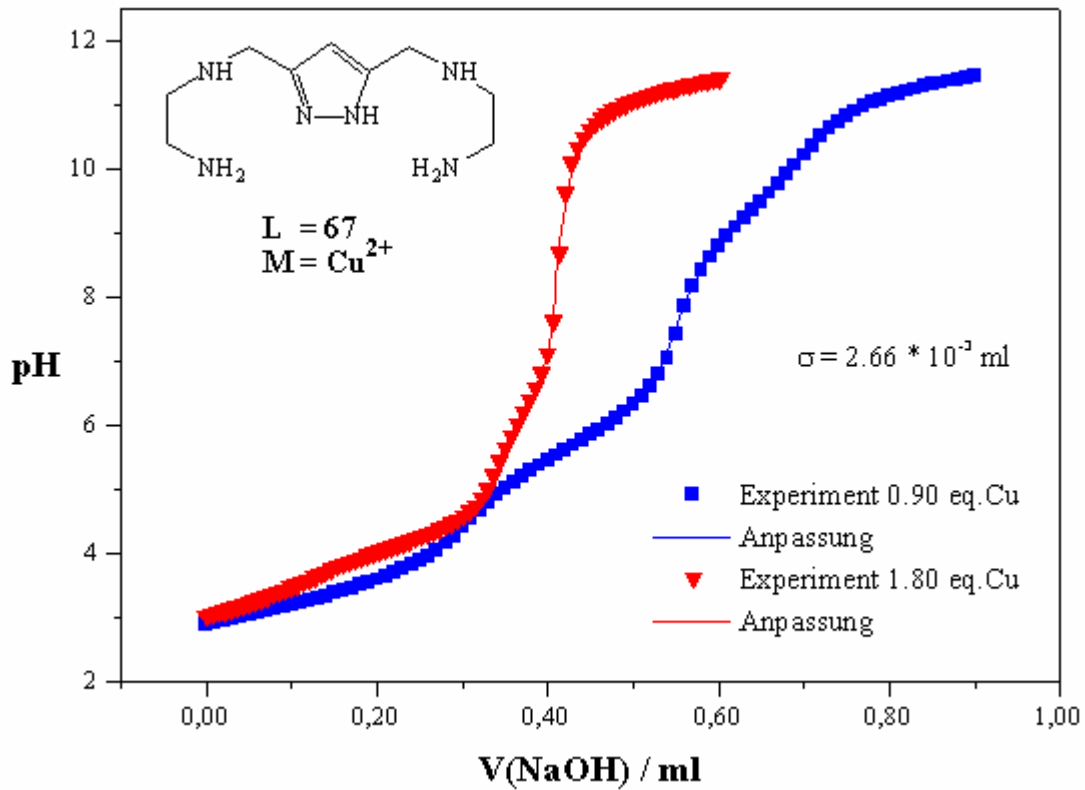
**Abb. 5-10:** Titrationskurve (oben) und dazugehörige Partikelverteilung (unten) des Liganden **79** ( $[L] = 3.0 \cdot 10^{-3}$  M).



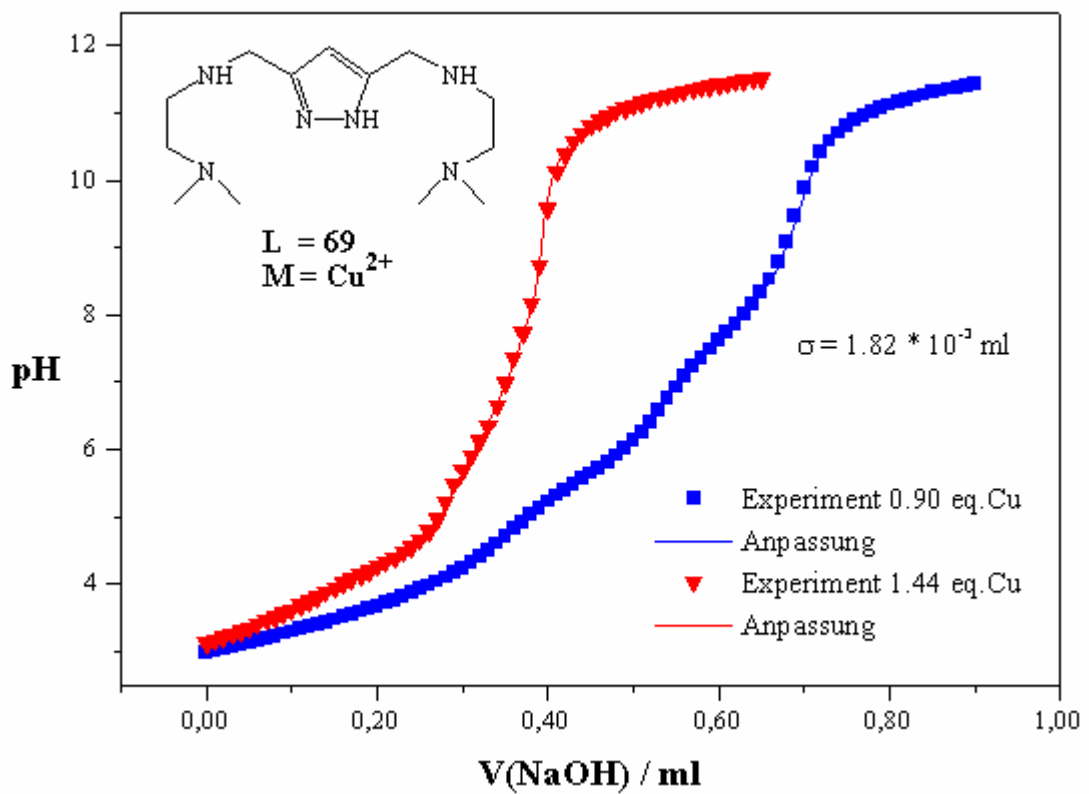
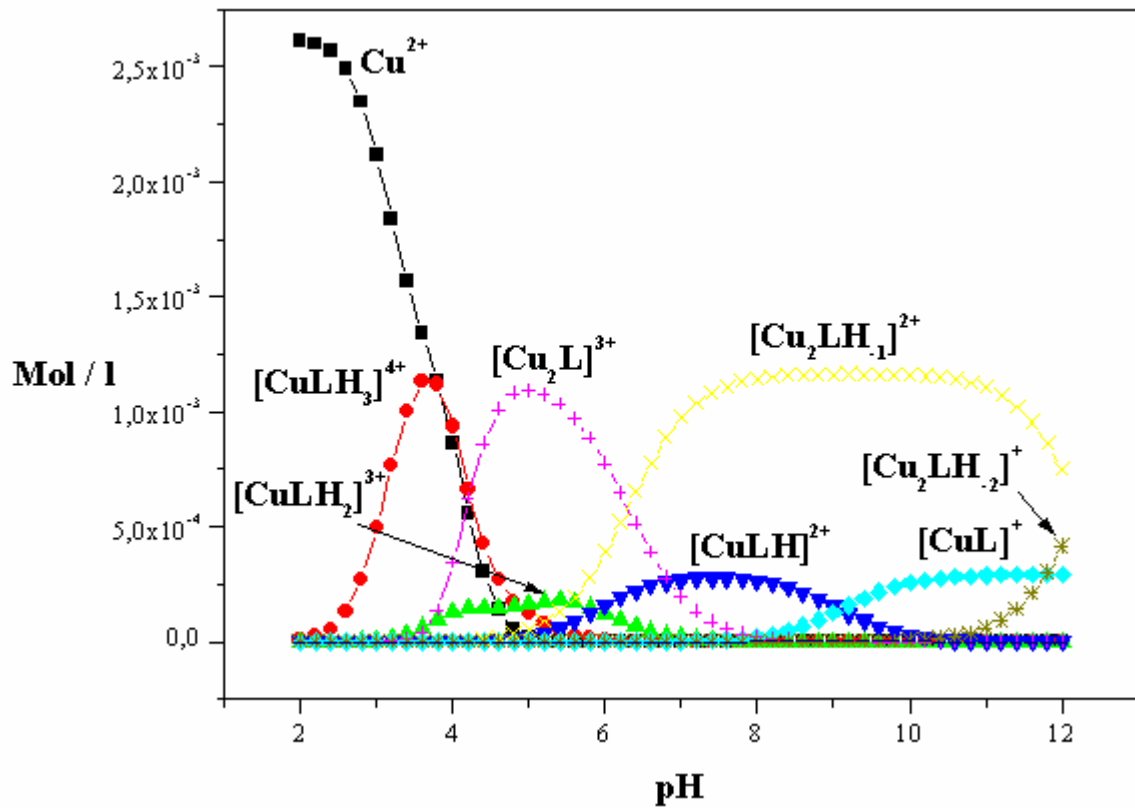


**Abb. 5-11:** Titrationskurve (oben) und dazugehörige Partikelverteilung (unten) des Liganden **80** ( $[\text{L}] = 3.0 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ ).

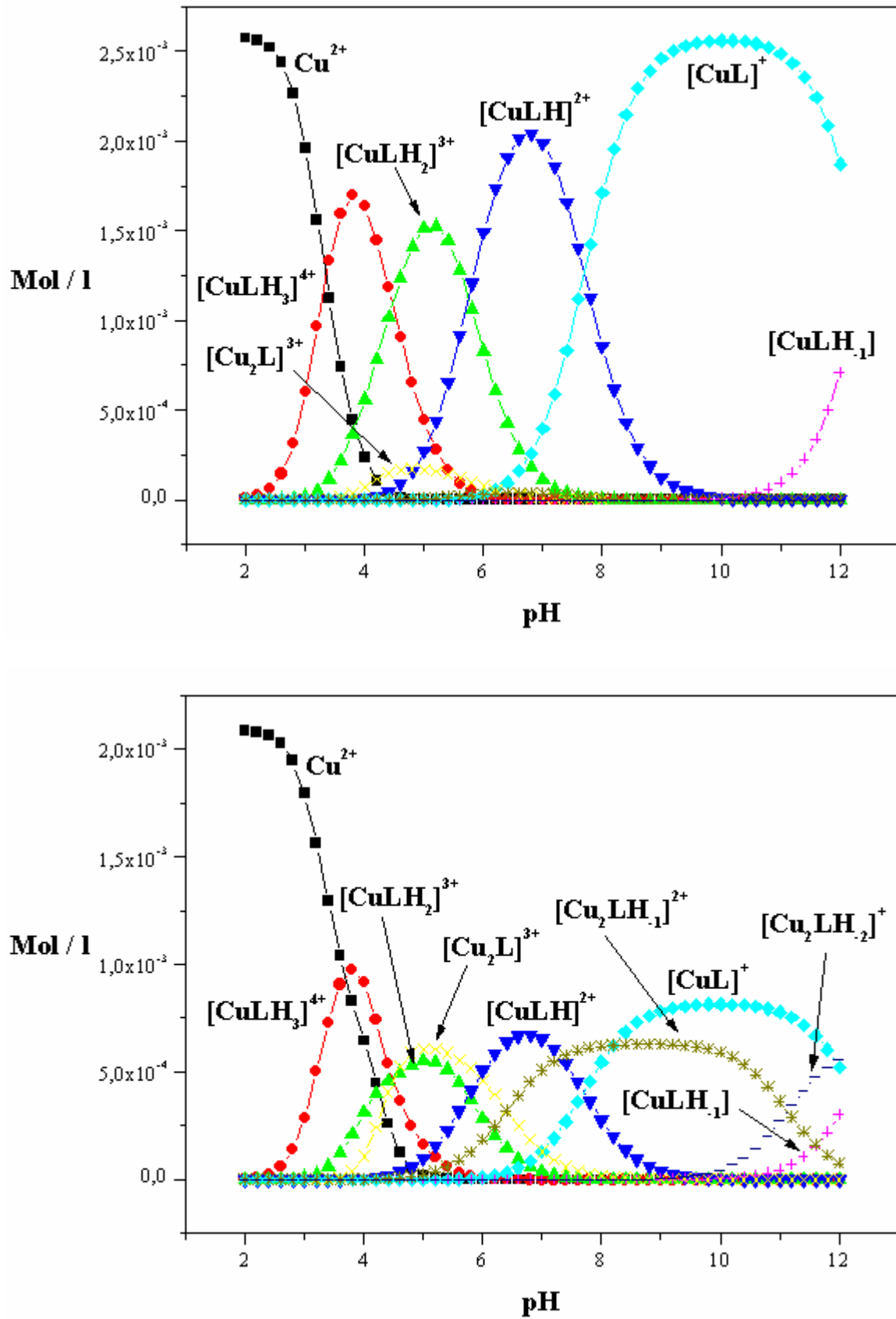
## 5.2 Titrationskurven und Partikelverteilungen der Komplexe



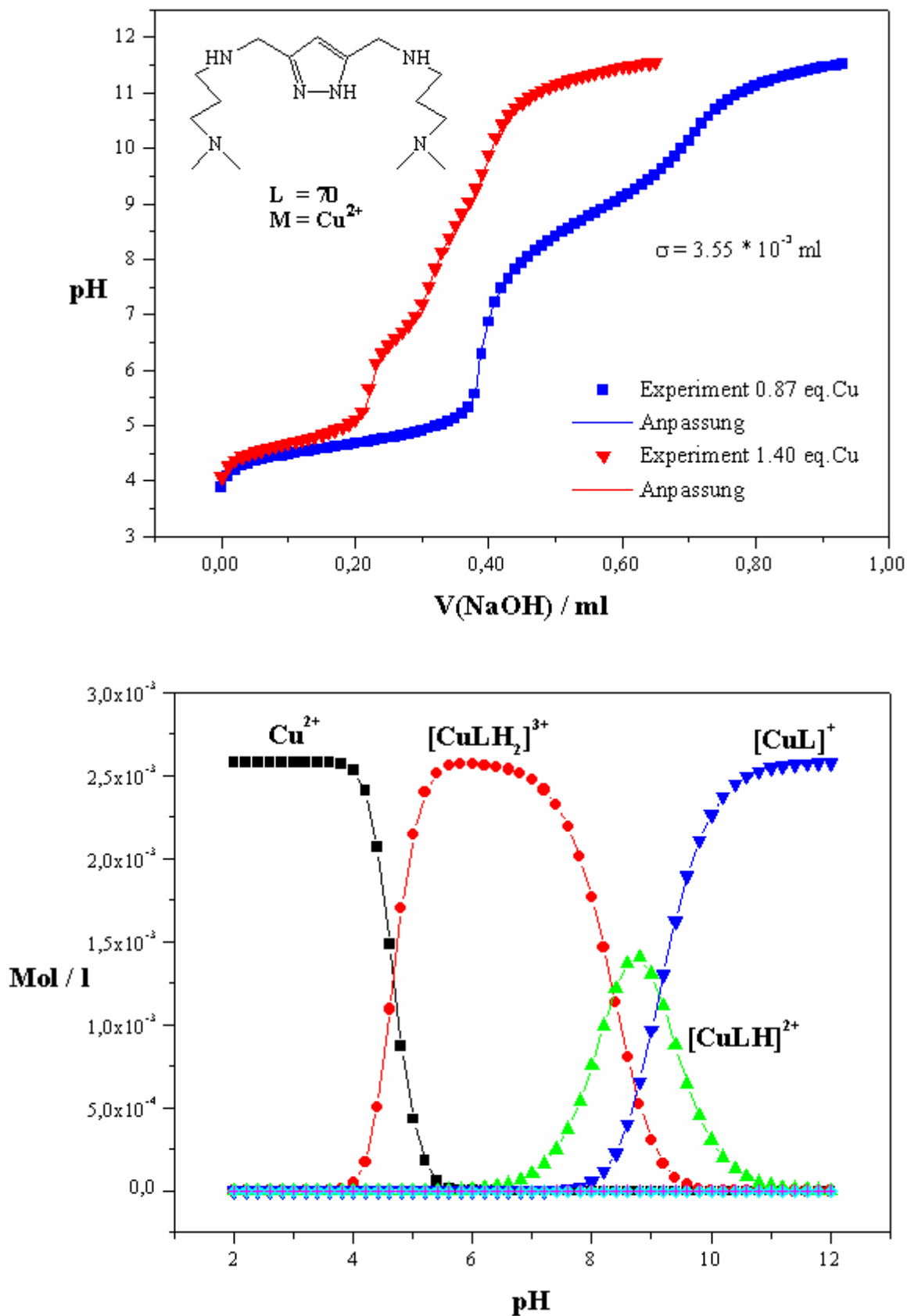
**Abb. 5-12:** Komplex - Titrationskurven des Liganden **67** (vorherige Seite, oben) und Partikelverteilung für  $[L] = 3.0 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  und  $[M] = 2.7 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  (vorherige Seite, unten).



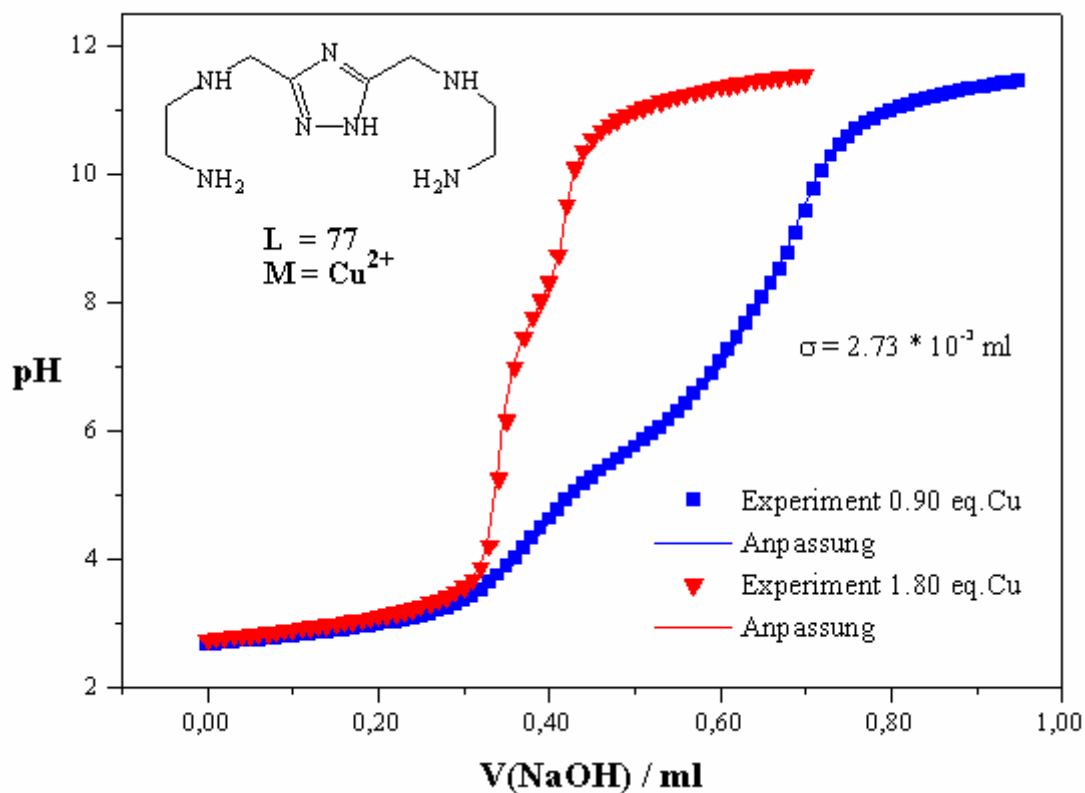
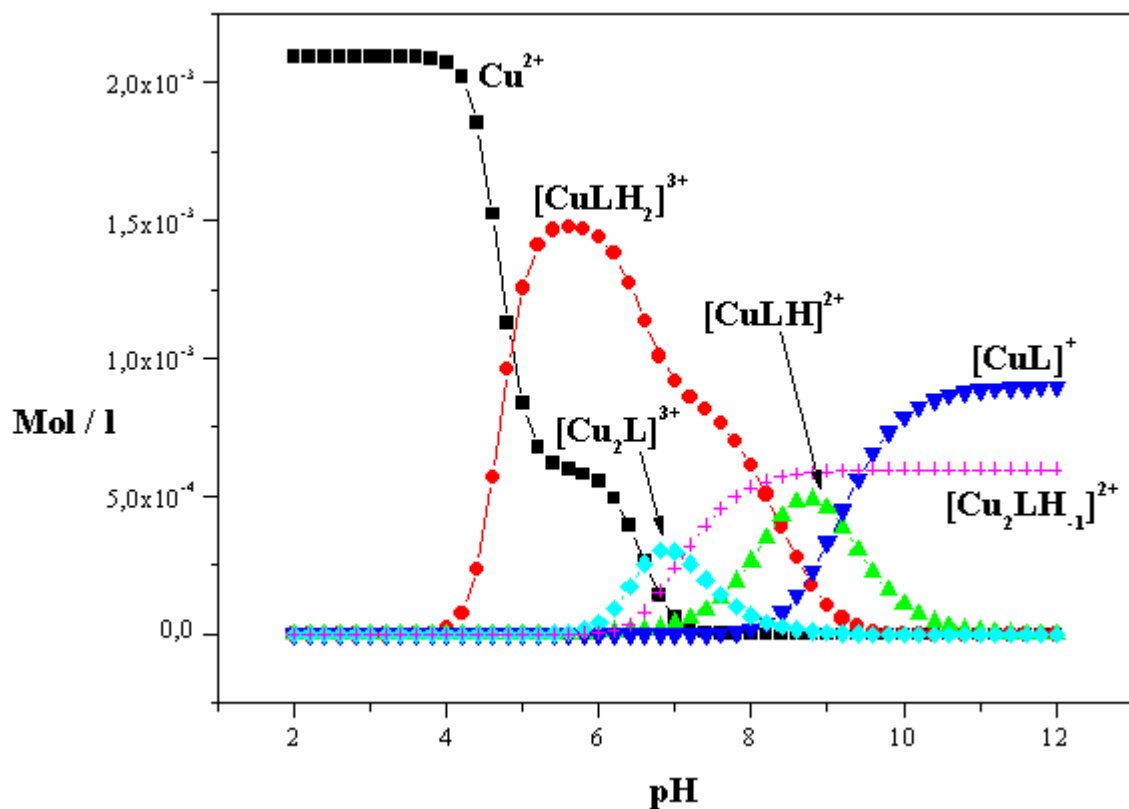
**Abb. 5-13:** Partikelverteilung des Liganden **67** für  $[L] = 1.5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  und  $[M] = 2.7 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  (oben) und Komplex - Titrationskurven des Liganden **69** (unten).



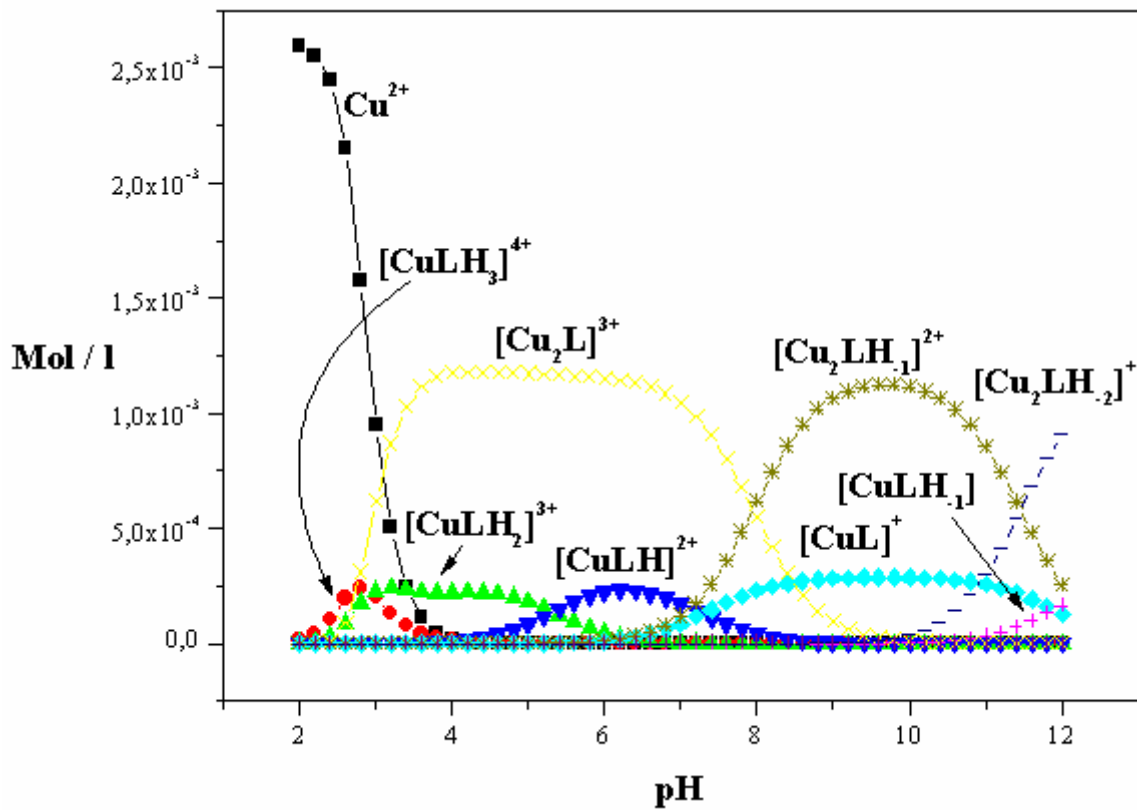
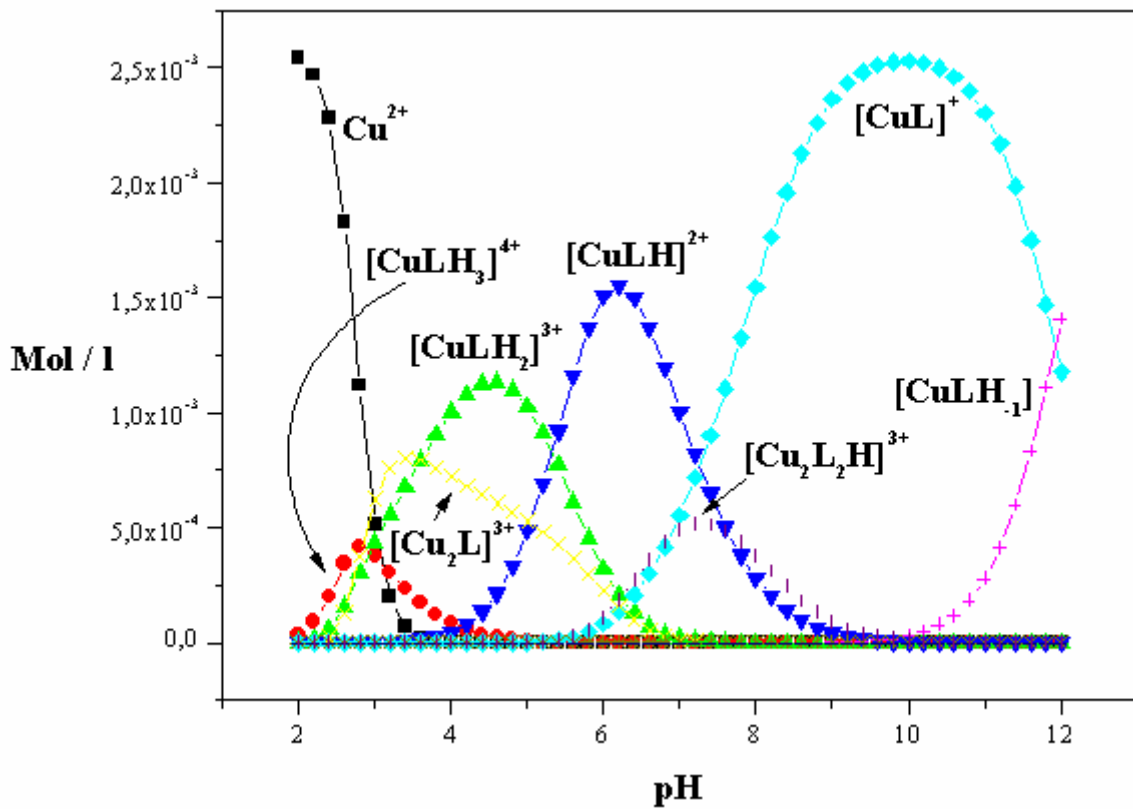
**Abb. 5-14:** Partikelverteilung für  $[L] = 3.0 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  und  $[M] = 2.7 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  (oben) und für  $[L] = 1.5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  und  $[M] = 2.16 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  (unten) beim Liganden **69**.



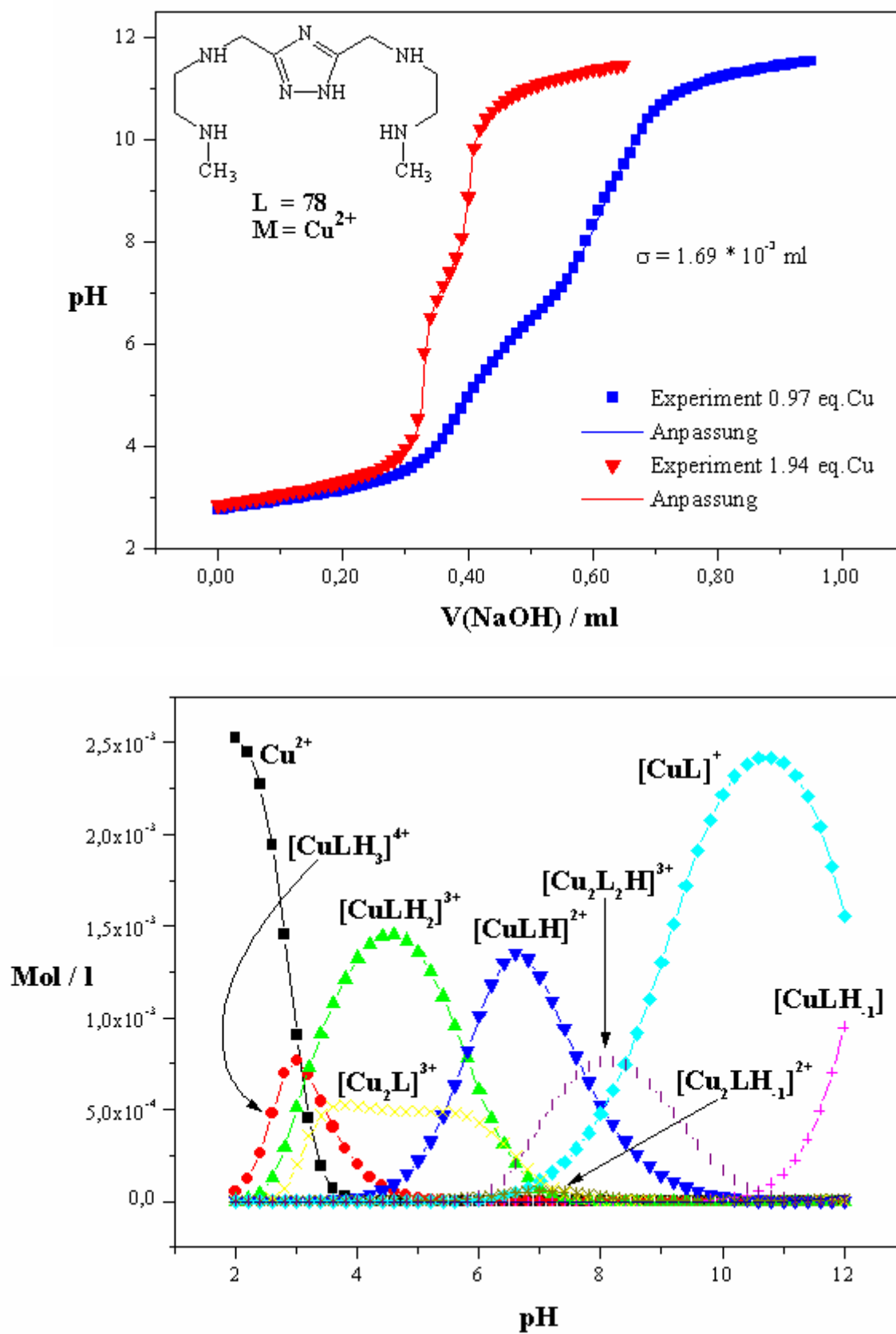
**Abb. 5-15:** Komplex - Titrationskurven des Liganden **70** (oben) und Partikelverteilung für  $[\text{L}] = 3,08 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  und  $[\text{M}] = 2,7 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  (unten).



**Abb. 5-16:** Partikelverteilung des Liganden **70** für  $[\text{L}] = 1.54 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  und  $[\text{M}] = 2.16 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  (oben) und Komplex - Titrationskurven des Liganden **77** (unten).

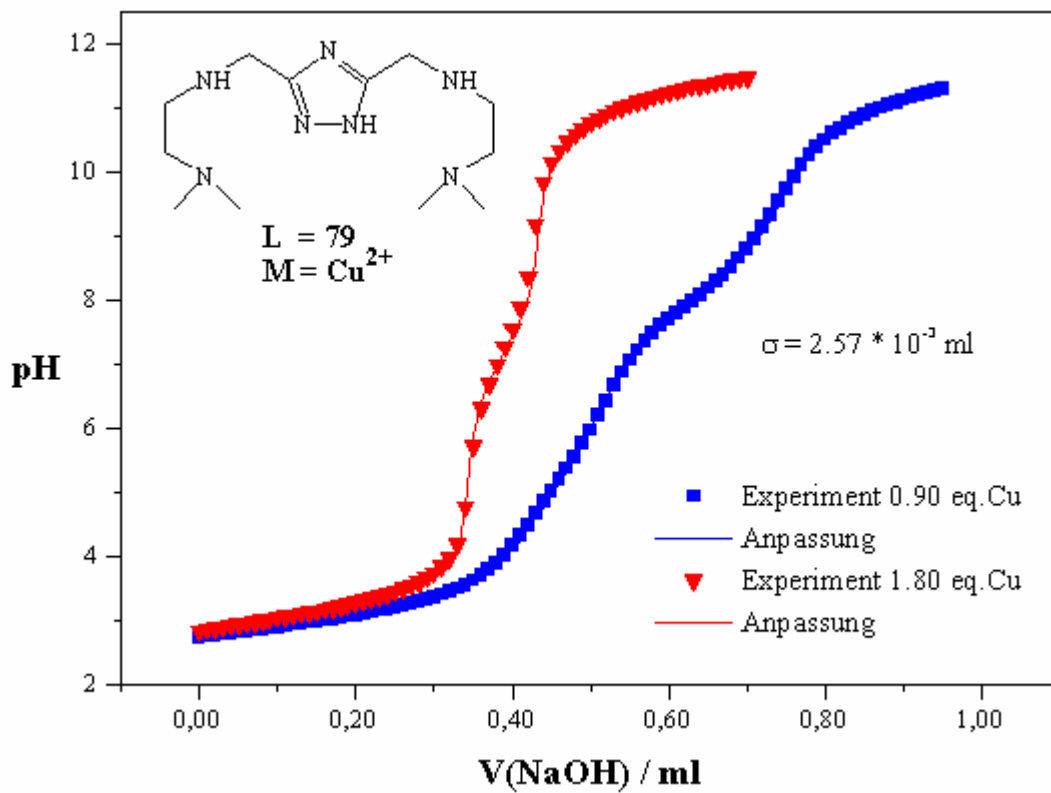
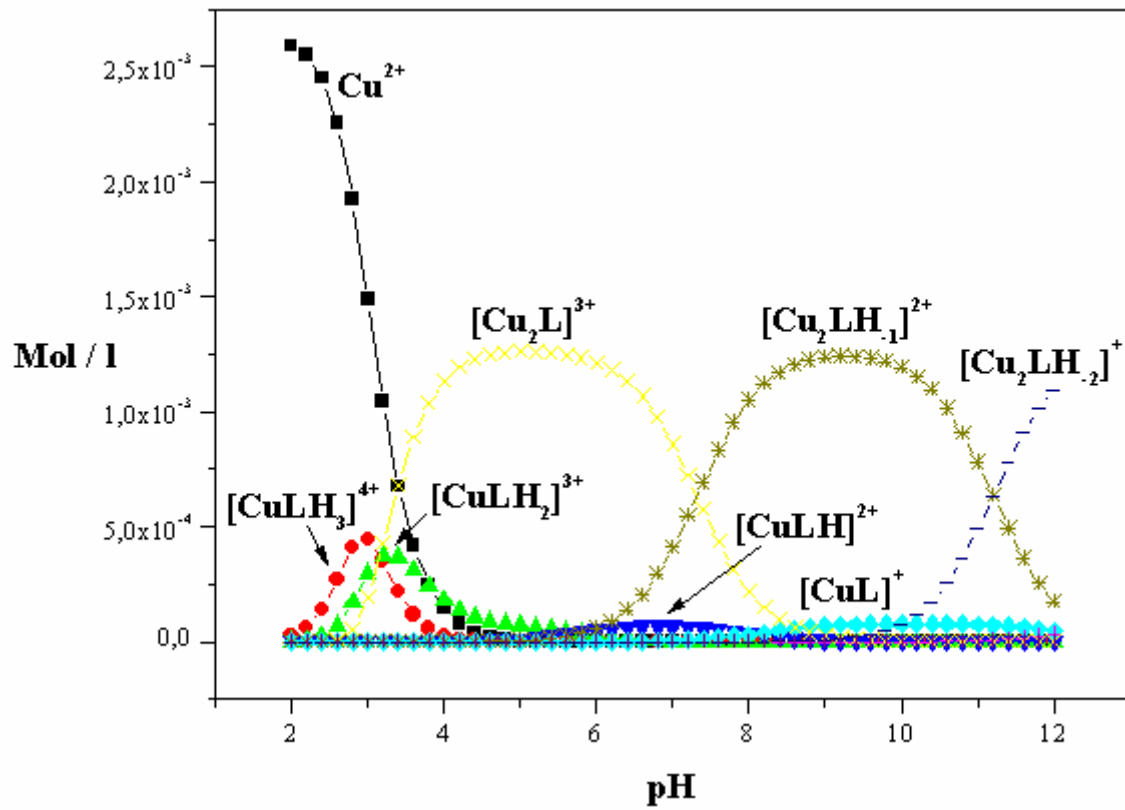


**Abb. 5-17:** Partikelverteilung für  $[L] = 3.0 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  und  $[M] = 2.7 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  (oben) und für  $[L] = 1.5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  und  $[M] = 2.7 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  (unten) beim Liganden 77.

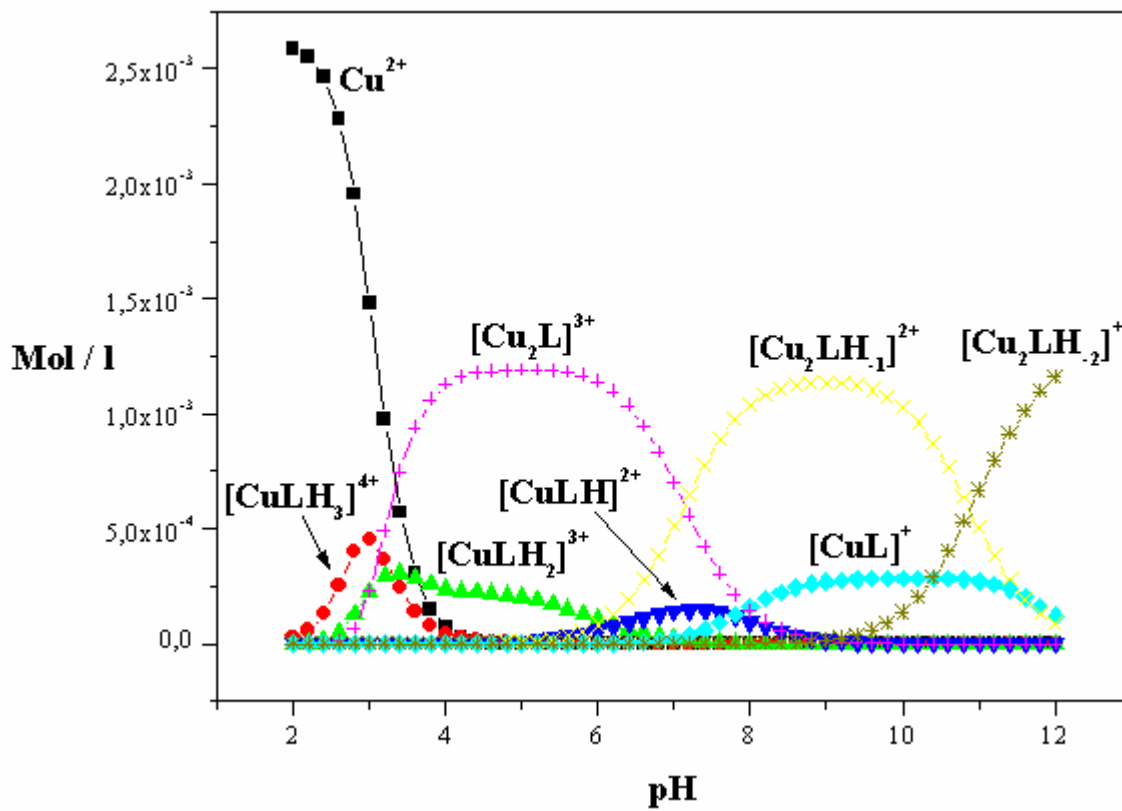
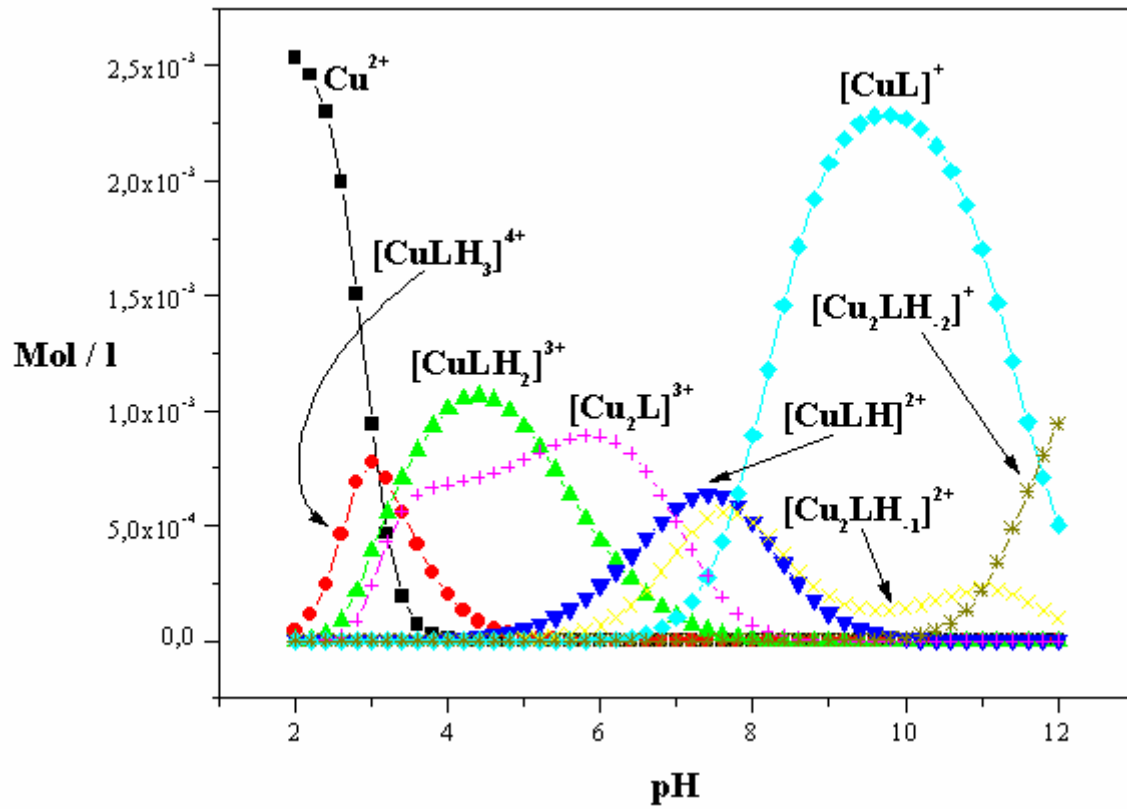


**Abb. 5-18:** Komplex - Titrationskurven des Liganden **78** (oben) und Partikelverteilung für  $[\text{L}] = 2.79 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  und  $[\text{M}] = 2.7 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  (unten).

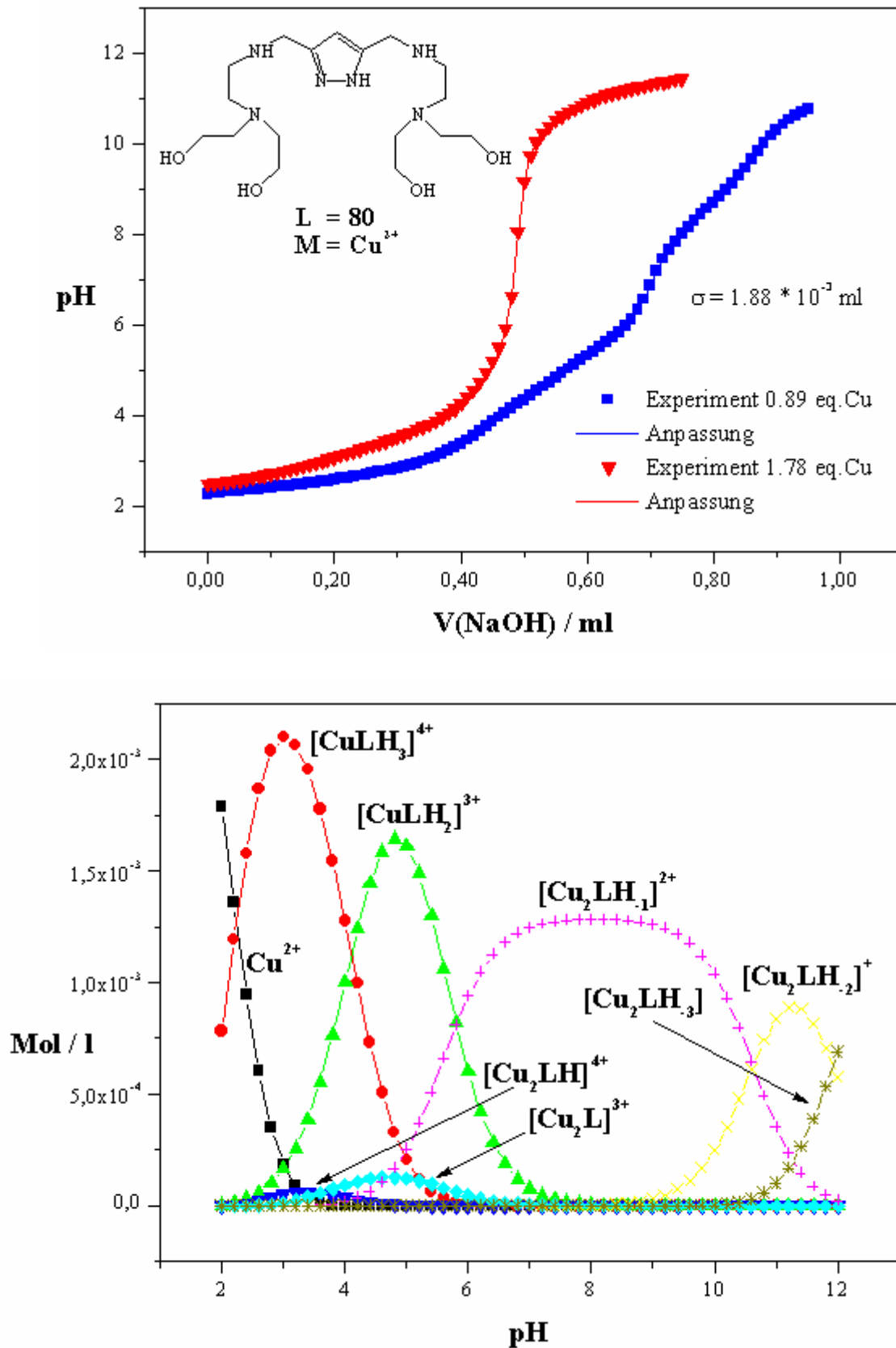




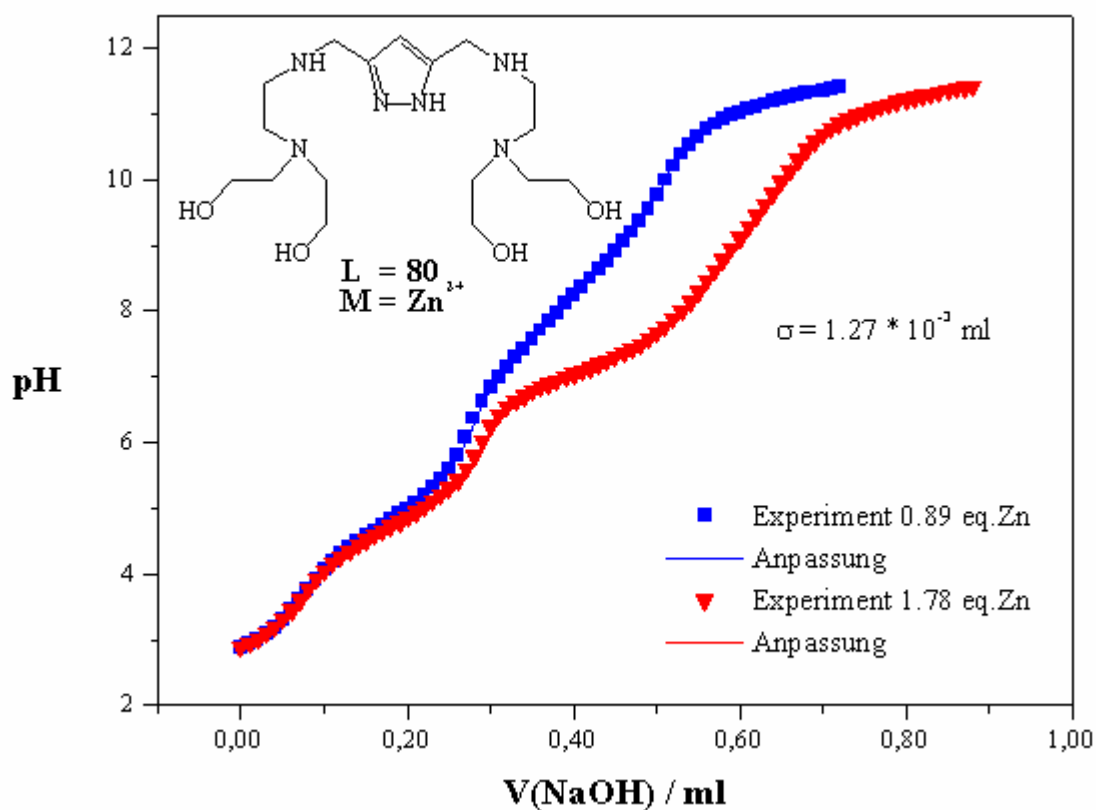
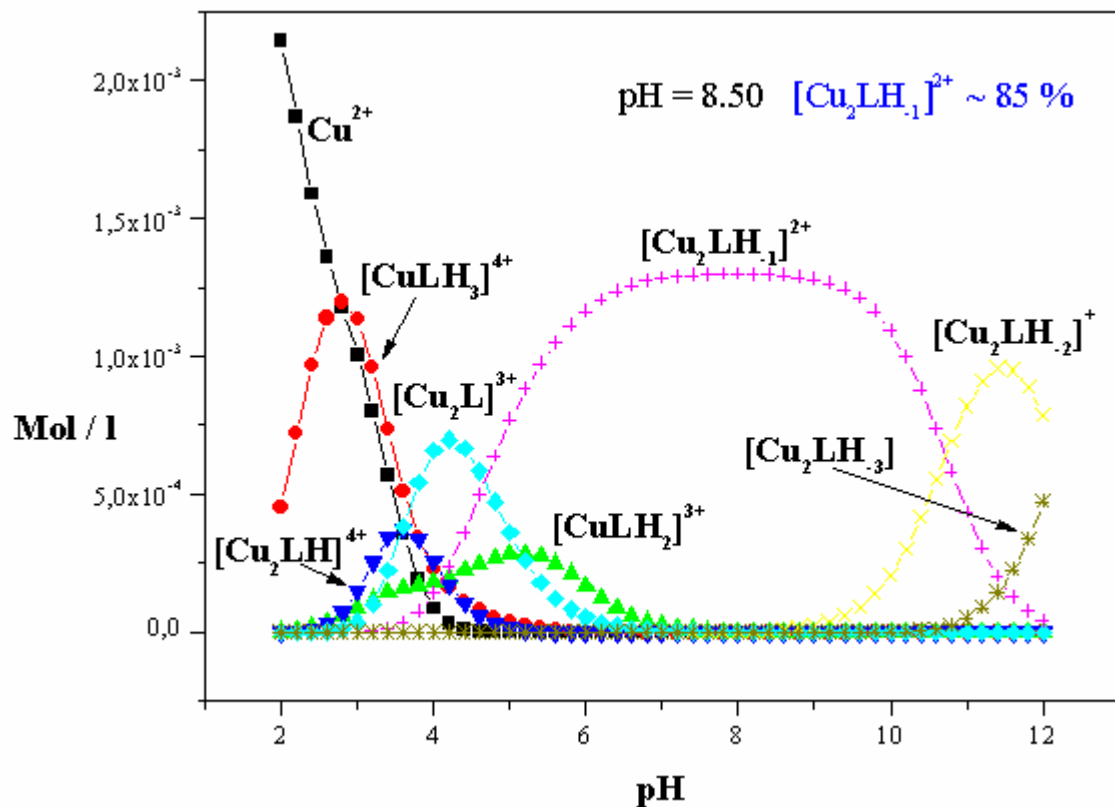
**Abb. 5-19:** Partikelverteilung des Liganden **78** für  $[L] = 1.39 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  und  $[M] = 2.70 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  (oben) und Komplex - Titrationskurven des Liganden **79** (unten).



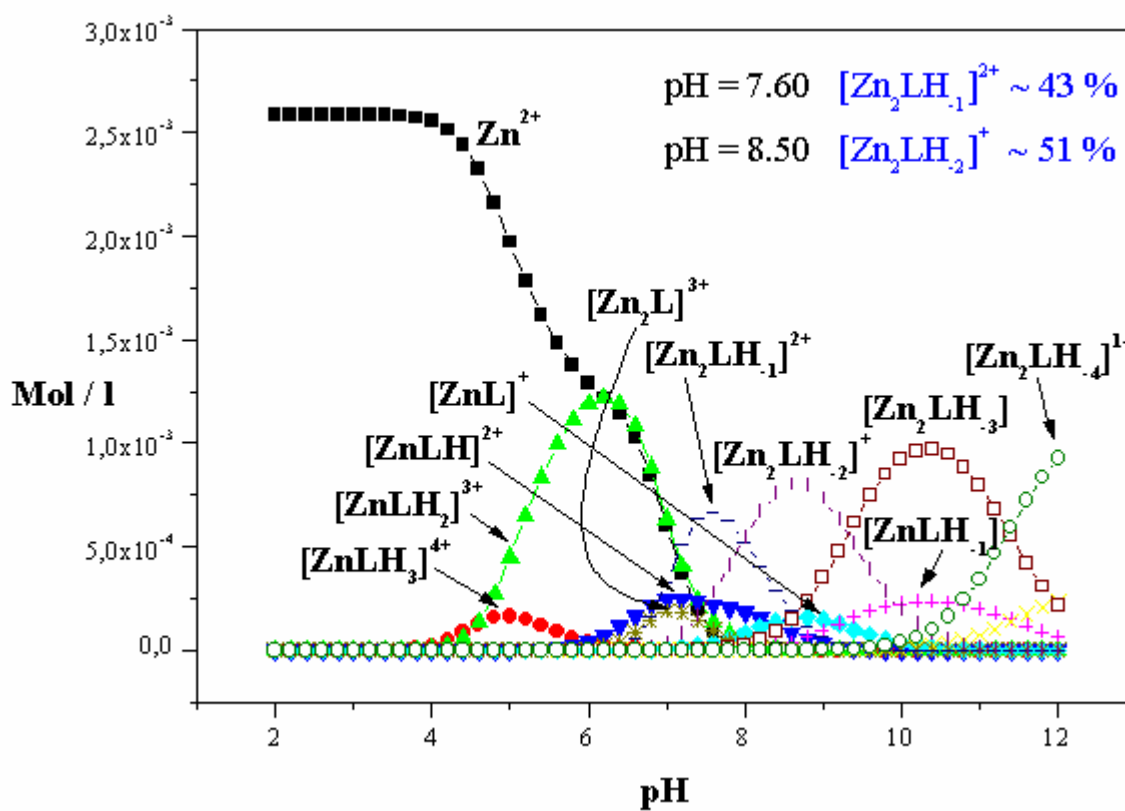
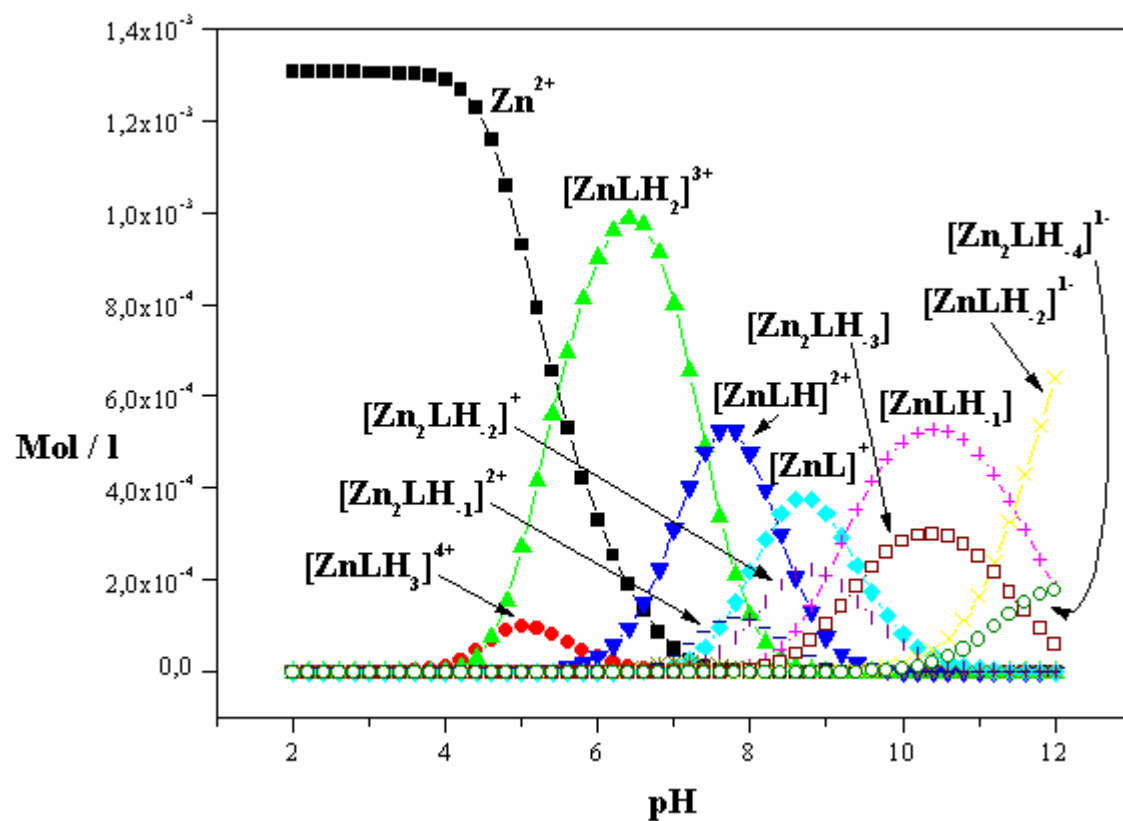
**Abb. 5-20:** Partikelverteilung für  $[L] = 3.0 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  und  $[M] = 2.7 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  (oben) und für  $[L] = 1.5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  und  $[M] = 2.7 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  (unten) beim Liganden **79**.



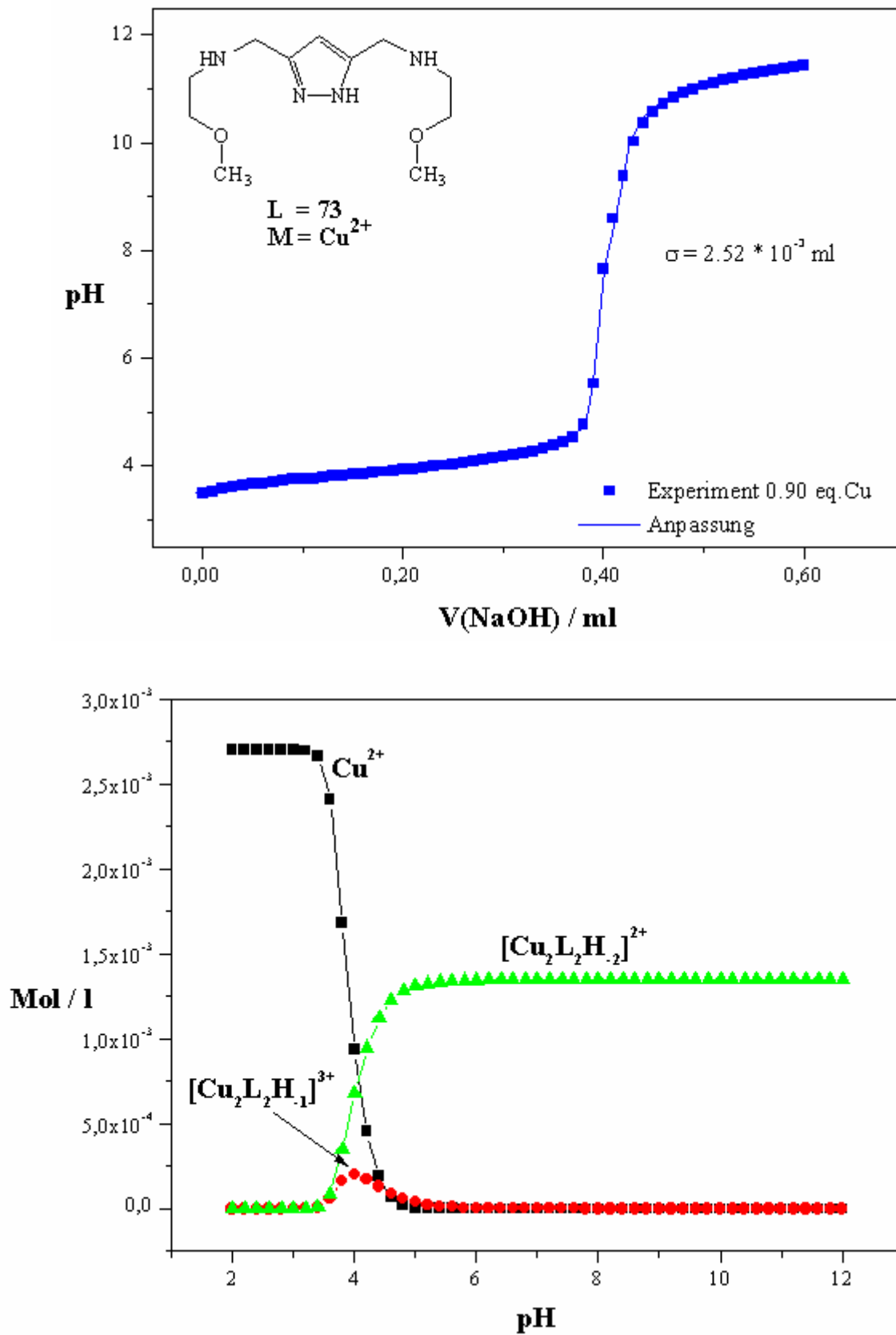
**Abb. 5-21:** Komplex - Titrationskurven des Liganden **80** (oben) und Partikelverteilung für  $[\text{L}] = 3.04 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  und  $[\text{M}] = 2.70 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  (unten).



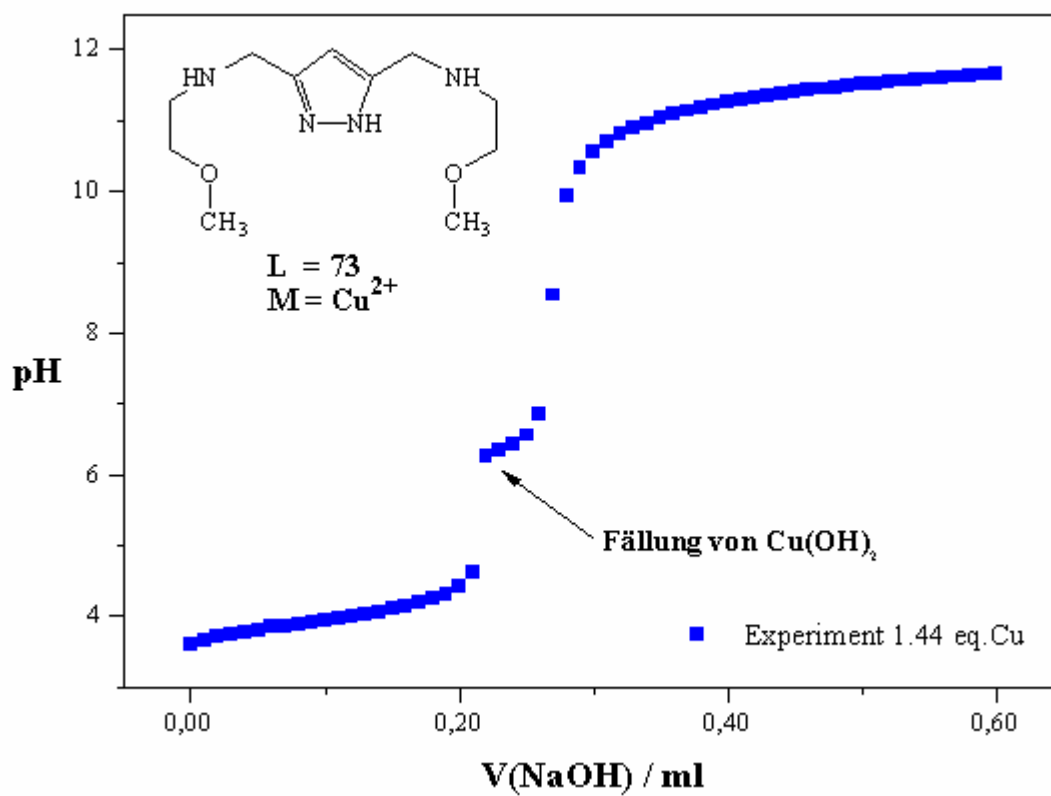
**Abb. 5-22:** Partikelverteilung des Liganden **80** mit Cu(II) für  $[\text{L}] = 1.52 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  und  $[\text{M}] = 2.70 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  (oben) und Komplex - Titrationskurven von **80** mit Zn(II) (unten).



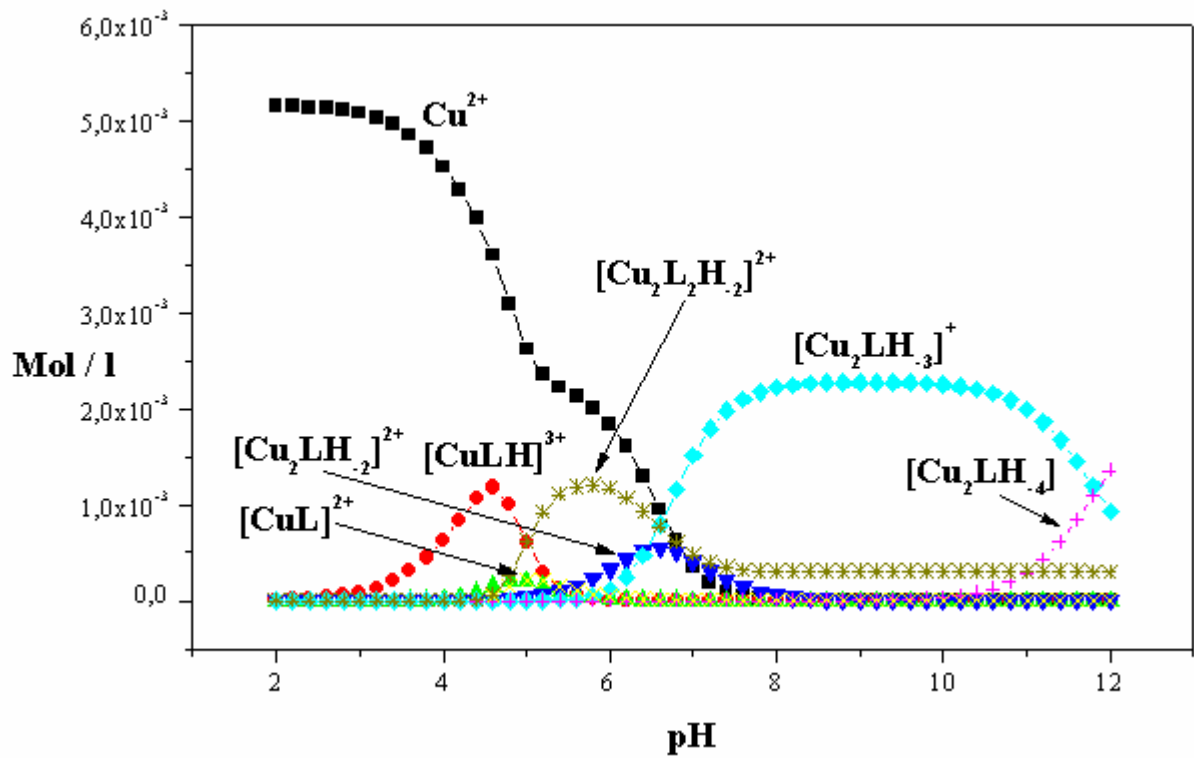
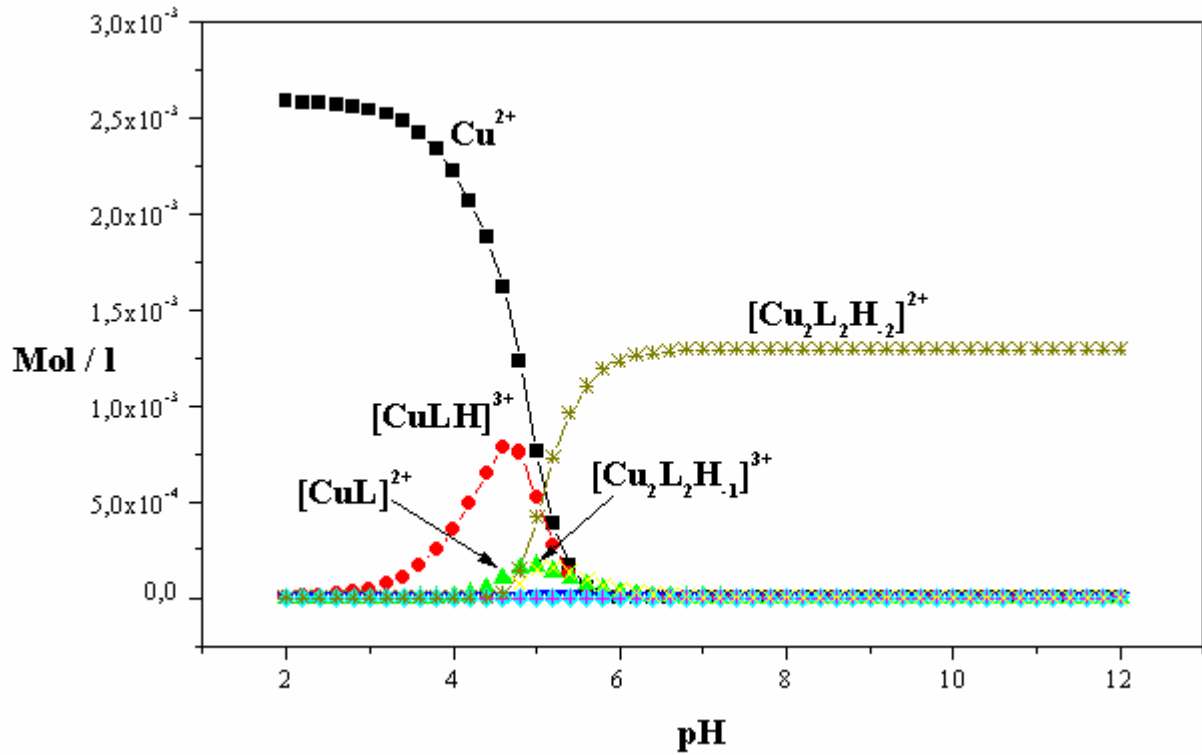
**Abb. 5-23:** Partikelverteilung für  $[L] = 1.52 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  und  $[M] = 1.35 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  (oben) und für  $[L] = 1.52 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  und  $[M] = 2.70 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  (unten) des Liganden **80** mit Zn(II).



**Abb. 5-24:** Komplex - Titrationskurven (oben) und dazugehörige Partikelverteilung (unten) für  $[L] = 3.0 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  und  $[M] = 2.70 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  des Liganden 73.



**Abb. 5-25:** Experimentell erhaltene Komplex - Titrationskurve des Liganden **73** für  $[L] = 1.5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  und  $[M] = 2.16 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ .



**Abb. 5-26:** Partikelverteilung für  $[L] = 3.0 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  und  $[M] = 2.7 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  (oben) und für  $[L] = 3.0 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  und  $[M] = 5.4 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  (unten) beim Liganden 72.



### 5.3 Liste der verwendeten Abkürzungen

Å	Angström
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
AlH <sub>3</sub>	Aluminiumhydrid
AP	Alkalische Phosphatase
aq.	aquatisiert, hydratisiert
Ar	Argon
ar.	aryl / aromatisch
as	antisymmetrisch (IR)
1/ $\alpha$	Reziprokwert der Protonenaktivität
B	Brückenligand
$\beta$	Stabilitätskonstante von Metallkomplexen
BNP	Bis( <i>p</i> -nitrophenyl)phosphat
br	breit (IR)
Brine	gesättigte NaCl-Lösung
<sup>t</sup> Bu	<i>tert.</i> -Butyl-
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
CDCl <sub>3</sub>	deuteriertes Chloroform (NMR)
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Dichlormethan, Methylenchlorid
CHES	2-(Cyclohexylamino)ethansulfonsäure (Puffer)
COD	1,5 Cycloooktadien, 1,5 Cycloooktadienyl
$\Delta$	„Änderung“, Heizen (Synthesen)
d	Duplett (NMR)
$\delta$	chemische Verschiebung (NMR), Deformationsschwingung (IR)
d. Th.	der Theorie
DC	Dünnschichtchromatographie
dest.	Destilliert
DHP	1,2-Dihydropyran
DMAP	4-Dimethylamino-pyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DTBC	3,5-Di- <i>tert</i> -butylcatechol
DTBQ	3,5-Di- <i>tert</i> -butylchinon
E	Extinktion
$\epsilon$	molare Extinktionskoeffizient
EA	Elementaranalyse
EI	Elektronenstoss-Ionisation (MS)
Et <sub>3</sub> N	Triethylamin
EtOH	Ethanol
Et <sub>2</sub> O	Diethylether
Eq.	Äquivalenzpunkt, Äquivalenzvolumen
eq.	Äquivalente
Exac.	Säureüberschuss
FAB	fast atom bombardment (MS)
FC	Flash-Chromatographie
g	gramm, gasförmig

$\gamma$	Gerüstschwingung (IR)
h	Stunde
HCl	Salzsäure
HEPES	N-[2-hydroxyethyl]piperazin-N'-2-ethansulfonsäure (Puffer)
HNO <sub>3</sub>	Salpetersäure
HV	Hochvakuum
Hz	Hertz
I	Ionenstärke
-I - Effekt	induktiv elektronenziehende Effekt
i	<i>ipso</i> (Aromaten)
ip	in plane (IR)
IR	Infrarotspektroskopie
J	H,H-Kopplungskonstante (NMR)
k <sub>+2</sub>	Geschwindigkeitskonstante in der Michaelis - Menten - Kinetik
Kap.	Kapitel
KBr	Kaliumbromid
KI	Kaliumiodid
K <sub>m</sub>	Michaelis - Menten - Konstante
KNO <sub>3</sub>	Kaliumnitrat
konz.	Konzentriert
K <sub>w</sub>	Ionenprodukt des Wassers
L, LH	Liganden
l	Liter
$\lambda$	Wellenlänge
LiAlH <sub>4</sub>	Lithiumaluminiumhydrid
Lit.	Literatur
M	Metall, Metallion
m	Multipllett (NMR), mittel (IR), <i>meta</i> (Aromaten)
M <sup>+</sup>	Molekulation (MS)
$\nu$	Streckschwingung (IR)
max.	maximal
MeOH	Methanol
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
min	Minuten
min.	minimal
ml	Milliliter
$\mu$ l	Mikroliter
mmol	Millimol
MnO <sub>2</sub>	Braunstein
mol	Mol
MS	Massenspektrometrie
M <sub>w</sub>	Molekulargewicht / Molmasse
N-	Stickstoff - „haltig“
N <sub>2</sub>	Stickstoff
NaCl	Natriumchlorid
NaClO	Natriumhypochlorid
NaNO <sub>3</sub>	Natriumnitrat
NaOH	Natriumhydroxid
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Natriumsulfat
NBA	4-Nitrobenzylalkohol (MS)

NH <sub>3</sub>	Ammoniak
nm	Nanometer
NMR	nuclear magnetic resonance
NPP	<i>p</i> -Nitrophenylphosphat
O-	Sauerstoff - „haltig“
o	<i>ortho</i> (Aromaten)
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
O <sub>2</sub> <sup>2-</sup>	Peroxid - Dianion
oop	out of plane (IR)
p	<i>para</i> (Aromaten)
p. a.	pro analysi
Ph	Phenyl- / Phenyl – Ring
pK <sub>s</sub>	Säuredissoziationskonstante
P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	Phosphorpentoxid
ppm	parts per million (NMR)
Py	Pyridin / Pyridin - Ring
q	Quartett (NMR)
QS	Quartglas Suprasil®, Quadratsumme
qu	Quintett (NMR)
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor (DC)
RT	Raumtemperatur
RV	Rotationsverdampfer
S-	Schwefel - „haltig“
s	Singulett (NMR), Sekunde
s.	siehe
Sdp.	Siedepunkt
Ser	Serin (Serin 102)
Smp.	Schmelzpunkt
s.o.	siehe oben
SOCl <sub>2</sub>	Thionylchlorid
st	stark (IR)
sy	symmetrisch (IR)
T	Temperatur
t	Triplett (NMR), Zeit in s
Tab.	Tabelle
TBDMS	<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl-
TBDMSCl	<i>tert.</i> -Butyldimethylchlorsilan
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran-2-yl-
TRIS	Tris(hydroxymethyl)aminomethan
TMS	Tetramethylsilan
Ts	Tosyl-
TsCl	Tosylchlorid
u.s.w.	“und so weiter”
UV	Ultraviolett
V	Volumen
vgl.	vergleiche
VIS	sichtbar (visible)
w	schwach (weak) (IR)
Z	N-Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe

## 6 Literaturstellen

- [1] W. Kaim, B. Schwederski, *Bioanorganische Chemie*, B. G. Teubner-Verlag, Stuttgart, **1995**.
- [2] B. K. Keppler, *New J. Chem.* **1990**, *14*, 389.
- [3] B. Lippert, *Cisplatin Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*, Verlag Helvetica Chimica Acta Zürich, Wiley-VCH, Weinheim, New York, Chichester, Brisbane, Singapore, Toronto, **1999**.
- [4] N. J. Wheate, J. G. Collins, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *241*, 133.
- [5] C. X. Zhang, S. J. Lippard, *Current Opinion in Chemical Biology* **2003**, *7*, 481.
- [6] F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Organische Chemie, Ein weiterführendes Lehrbuch*, VCH-Verlag, Weinheim, New York, Basel, Cambridge, Tokyo, **1995**.
- [7] T. Laue, A. Plagens, *Namen- und Schlagwort-Reaktionen der Organischen Chemie*, B. G. Teubner-Verlag, Stuttgart, **1998**.
- [8] D. F. Shriver, P. W. Atkins, C. H. Langford, *Anorganische Chemie - Ein weiterführendes Lehrbuch*, VCH-Verlag, Weinheim, New York, Basel, Cambridge, **1992**.
- [9] N. E. Dixon, C. Gazzola, J. J. Watters, R. L. Blakeley, B. Zerner, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4131.
- [10] E. N. Dixon, W. P. Riddles, C. Gazzola, L. R. Blakeley, B. Zerner, *Can. J. Biochem.* **1980**, *58*, 1335.
- [11] R. Blakeley, B. Zerner, *J. Mol. Catal.* **1984**, *23*, 263.
- [12] E. Jabri, M. B. Carr, R. P. Hausinger, P. A. Karplus, *Science* **1995**, *268*, 998.
- [13] F. Meyer, A. Jacobi, B. Nuber, P. Rutsch, L. Zsolnai, *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 1213.
- [14] F. Meyer, H. Pritzkow, *Chem. Commun.* **1998**, 1555.
- [15] S. Buchler, F. Meyer, A. Jacobi, P. Kircher, L. Zsolnai, *Zeitschrift für Naturforschung Section B. A Journal of Chemical Science* **1999**, *54*, 1295.
- [16] F. Meyer, E. Kaifer, P. Kircher, K. Heinze, H. Pritzkow, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1617.
- [17] F. Meyer, U. Ruschewitz, P. Schober, B. Antelmann, L. Zsolnai, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1998**, 1181.
- [18] S. Buchler, F. Meyer, E. Kaifer, H. Pritzkow, *Inorg. Chim. Acta* **2002**, *337*, 371.
- [19] M. Konrad, F. Meyer, K. Heinze, L. Zsolnai, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1998**, 199.
- [20] M. Konrad, S. Wuthe, F. Meyer, E. Kaifer, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 2233.
- [21] F. Meyer, M. Konrad, E. Kaifer, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 1851.
- [22] M. Konrad, F. Meyer, A. Jacobi, P. Kircher, P. Rutsch, L. Zsolnai, *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 4559.
- [23] F. Meyer, I. Hyla-Kryspin, E. Kaifer, P. Kircher, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 771.
- [24] F. Meyer, R. F. Winter, E. Kaifer, *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 4597.
- [25] F. Meyer, H. Pritzkow, *Inorg. Chem. Comm.* **2001**, *4*, 305.
- [26] L. Siegfried, Th. A. Kaden, F. Meyer, P. Kircher, H. Pritzkow, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2001**, 2310.
- [27] S. V. Kryatov, E. V. Rybak-Akimova, F. Meyer, H. Pritzkow, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 1581.
- [28] D. E. Wilcox, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2435.
- [29] E. Kimura, Y. Kodama, T. Koike, M. Shiro, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8304.
- [30] Th. A. Kaden, H. Sigel, Vorlesungsskript Metallionen in biologischen Systemen, Universität Basel, **1999**.
- [31] C. C. Vichard, Doktorarbeit, Institut für Anorganische Chemie, Universität Basel, Schweiz, **2001**.
- [32] C. Vichard, Th. A. Kaden, *Inorg. Chim. Acta* **2002**, *337*, 173.
- [33] C. Vichard, Th. A. Kaden, *Inorg. Chim. Acta* **2003**, im Druck.

- [34] M. Raidt, Th. A. Kaden, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2003**, im Druck.
- [35] M. Raidt, M. Neuburger, Th. A. Kaden, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2003**, 1292.
- [36] K. A. Magnus, H. Ton-That, J. E. Carpenter, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 727.
- [37] J. A. Tainer, E. D. Getzoff, J. S. Richardson, D. C. Richardson, *Nature* **1983**, *306*, 284.
- [38] J. L. Cole, P. A. Clark, E. J. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7682.
- [39] F. Meyer, K. Heinze, B. Nuber, L. Zsolnai, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1998**, 207.
- [40] H. Gampp, M. Maeder, A. D. Zuberbühler, Th. A. Kaden, *Talanta* **1980**, *27*, 573.
- [41] A. D. Zuberbühler, Th. A. Kaden, *Talanta* **1982**, *29*, 201.
- [42] H. Gampp, M. Maeder, A. D. Zuberbühler, *Talanta* **1985**, *32*, 257.
- [43] M. Peters, L. Siegfried, Th. A. Kaden, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1999**, 1603.
- [44] T. Klabunde, C. Eicken, J. C. Sacchettini, B. Krebs, *Nat. Struct. Biol.* **1998**, *5*, 1084.
- [45] K. D. Karlin, Y. Gultneh, *Prog. Inorg. Chem.* **1989**, 219.
- [46] M. J. Baldwin, D. E. Root, J. E. Pate, K. Fujisawa, N. Kitajima, E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10421.
- [47] J. Ackermann, F. Meyer, E. Kaifer, H. Pritzkow, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 247.
- [48] F. Meyer, P. Rutsch, *Chem. Commun.* **1998**, 1037.
- [49] F. Meyer, A. Jacobi, L. Zsolnai, *Chem. Ber. / Recueil* **1997**, *130*, 1441.
- [50] J.-L. Chou, J.-P. Chyn, F. L. Urbach, D. F. Gervasio, *Polyhedron* **2000**, *19*, 2215.
- [51] R. Mukherjee, *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *203*, 151.
- [52] J. G. Haasnoot, *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *200-202*, 131.
- [53] S. Komeda, M. Lutz, A. L. Spek, Y. Yamanaka, T. Sato, M. Chikuma, J. Reedijk, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4738.
- [54] J. Kröber, I. Bkouche-Waksman, C. Pascard, M. Thomann, O. Kahn, *Inorg. Chim. Acta* **1995**, *230*, 159.
- [55] M. H. Klingele, S. Brooker, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *241*, 119.
- [56] R. Prins, P. J. Birker, J. G. Haasnoot, G. C. Verschoor, J. Reedijk, *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 4128.
- [57] W. M. E. Koomen-van Oudenniel, R. A. G. de Graaff, J. G. Haasnoot, R. Prins, J. Reedijk, *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 1128.
- [58] P. J. van Koningsbruggen, J. G. Haasnoot, R. A. G. de Graaff, J. Reedijk, S. Slingerland, *Acta Crystallogr., Sect. C* **1992**, *48*, 1923.
- [59] P. M. Slangen, P. J. van Koningsbruggen, J. G. Haasnoot, J. Jansen, S. Gorter, J. Reedijk, H. Kooijman, W. J. J. Smeets, A. L. Spek, *Inorg. Chim. Acta* **1993**, *212*, 289.
- [60] P. M. Slangen, P. J. van Koningsbruggen, K. Goubitz, J. G. Haasnoot, J. Reedijk, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 1121.
- [61] P. J. van Koningsbruggen, D. Gatteschi, R. A. G. de Graaff, J. G. Haasnoot, J. Reedijk, C. Zanchini, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 5175.
- [62] S. Ferrer, P. J. van Koningsbruggen, J. G. Haasnoot, J. Reedijk, H. Kooijman, A. L. Spek, L. Lezama, A. M. Arif, J. S. Miller, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1999**, 4269.
- [63] J. Kröber, E. Codjovi, O. Kahn, F. Groliere, C. Jay, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9810.
- [64] L. G. Lavrenova, N. G. Yudina, V. N. Ikorskii, V. A. Varnek, I. M. Oglezneva, S. V. Larionov, *Polyhedron* **1995**, *14*, 1333.
- [65] S. Ferrer, F. Lloret, I. Bertomeu, G. Alzuet, J. Borrás, S. Garcia-Granda, M. Liu-Gonzalez, J. G. Haasnoot, *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 5821.
- [66] G. De Munno, G. Denti, P. Dapporto, *Inorg. Chim. Acta* **1983**, *74*, 199.
- [67] W. W. Wang, S. S. Wang, *Synthetic Metals* **1991**, *42*, 1729.
- [68] J. Manzur, A. M. Garcia, B. Gomez, E. Spodine, *Polyhedron* **2000**, *19*, 2367.
- [69] J. Manzur, A. M. Garcia, C. Cordova, O. Pizarro, V. Acuna, E. Spodine, *Polyhedron* **2002**, *21*, 181.
- [70] N. V. Kaminskaia, C. He, S. J. Lippard, *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 3365.
- [71] B. S. N. V. Kaminskaia, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6411.

- [72] N. V. Kaminskaia, B. Spingler, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6555.
- [73] C. He, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 184.
- [74] J. K. Bashkin, *Current Opinion in Chemical Biology* **1999**, *3*, 752.
- [75] H. Sakiyama, R. Mochizuki, A. Sugawara, M. Sakamoto, Y. Nishida, M. Yamasaki, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1999**, 997.
- [76] H. Sakiyama, Y. Igarashi, Y. Nakayama, Md. J. Hossain, K. Unoura, Y. Nishida, *Inorg. Chim. Acta* **2003**, *351*, 256.
- [77] O. Iranzo, A. Y. Kovalevsky, J. R. Morrow, J. P. Richard, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1988.
- [78] T. Gajda, R. Krämer, A. Jancso, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 1635.
- [79] T. Gajda, A. Jancso, S. Mikkola, H. Lönnberg, H. Sirges, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2002**, 1757.
- [80] N. H. Williams, B. Takasaki, M. Wall, J. Chin, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 485.
- [81] F. Medrano, A. Calderon, A. K. Yatsimirsky, *Chem. Commun.* **2003**, 1968.
- [82] B. Rosenberg, L. van Camp, T. Krigas, *Nature* **1965**, *205*, 698.
- [83] B. Rosenberg, L. van Camp, J. E. Trosko, V. H. Mansour, *Nature* **1969**, *222*, 385.
- [84] B. Rosenberg, *Naturwissenschaften* **1973**, *60*, 399.
- [85] K. R. Harrap, *Cancer Res.* **1995**, *55*, 2761.
- [86] J. M. Extra, M. Espic, F. Calvo, C. Ferme, L. Mignot, M. Marty, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1990**, *25*, 299.
- [87] R. Tashiro, Y. Kawada, Y. Sakuri, Y. Kidani, *Biomed. Pharmacother.* **1989**, *43*, 251.
- [88] G. Mathe, Y. Kidani, M. Sekiguchi, M. Eriguchi, G. Fredj, G. Peytavin, J. L. Misset, S. Brienza, F. de Vassals, E. Chenu, *Biomed. Pharmacother.* **1989**, *43*, 237.
- [89] Y. Chen, Z. Guo, S. Parsons, P. J. Sadler, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 672.
- [90] J. Holford, F. Raynaud, B. A. Murrer, K. Grimaldi, J. A. Hartley, M. Abrams, L. R. Kelland, *Anti-Cancer Drug Design* **1998**, *13*, 1.
- [91] N. Farrell, *Comm. Inorg. Chem.* **1995**, *16*, 373.
- [92] H. Rauter, R. Di Domenico, E. Menta, A. Oliva, Y. Qu, N. Farrell, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 3919.
- [93] A. Eastman, *Pharmac. Ther.* **1987**, *34*, 155.
- [94] N. P. Farrell, S. G. de Almeida, K. A. Skov, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5018.
- [95] N. Farrell, Y. Qu, *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 3416.
- [96] N. Farrell, Y. Qu, M. P. Hacker, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2179.
- [97] Y. Qu, T. G. Appleton, J. D. Hoeschele, N. Farrell, *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 2591.
- [98] Y. Qu, N. Farrell, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4851.
- [99] Y. Zou, Y. B. Van Houten, N. Farrell, *Biochemistry* **1994**, *33*, 5404.
- [100] J. W. Cox, S. J. Berners-Price, M. S. Davies, Y. Qu, N. Farrell, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1316.
- [101] A. Hegmans, Y. Qu, L. R. Kelland, J. D. Roberts, N. Farrell, *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 6108.
- [102] T. D. McGregor, A. Hegmans, J. Kasparkowa, K. Neplechova, O. Novakova, H. Penazova, O. Vrana, V. Brabec, N. Farrell, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2002**, *7*, 397.
- [103] M. S. Davies, D. S. Thomas, A. Hegmans, S. J. Berners-Price, N. Farrell, *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 1101.
- [104] T. D. McGregor, W. Bousfield, Y. Qu, N. Farrell, *J. Inorg. Biochem.* **2002**, *91*, 212.
- [105] S. J. Berners-Price, M. S. Davies, J. W. Cox, D. S. Thomas, N. Farrell, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 713.
- [106] J. Kasparkowa, J. Zehnulova, N. Farrell, V. Brabec, *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 48076.
- [107] U. Bierbach, T. W. Hambley, N. Farrell, *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 708.
- [108] U. Bierbach, J. D. Roberts, N. Farrell, *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 717.

- [109] B. D. Palmer, G. Wickham, D. J. Craik, W. D. McFayden, L. P. G. Wakelin, B. C. Baguley, W. A. Denny, *Anti-Cancer Drug Design* **1992**, 7, 385.
- [110] F.-T. Lin, R. E. Shepherd, *Inorg. Chim. Acta* **1998**, 271, 124.
- [111] G. Zhao, H. Lin, S. Zhu, H. Sun, Y. Chen, *Anti-Cancer Drug Design* **1998**, 13, 769.
- [112] S. Komeda, H. Ohishi, H. Yamane, M. Harikawa, K. Sakaguchi, M. Chikuma, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1999**, 2959.
- [113] S. Komeda, M. Lutz, A. L. Spek, M. Chikuma, J. Reedijk, *Inorg. Chem.* **2000**, 39, 4230.
- [114] T. Kamiyusuki, H. Okawa, N. Matsumoto, S. Kida, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1990**, 1, 195.
- [115] T. Kamiyusuki, H. Okawa, E. Kitaura, M. Koikawa, N. Matsumoto, S. Kida, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1989**, 2077.
- [116] J. C. Röder, F. Meyer, M. Konrad, S. Sandhöfner, E. Kaifer, H. Pritzkow, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4479.
- [117] V. J. Aran, M. Kumar, J. Molina, L. Lamarque, P. Navarro, E. Garcia-Espana, J. A. Ramirez, S. V. Luis, B. Escuder, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6135.
- [118] M. Raidt, Doktorarbeit, Institut für Anorganische Chemie, Universität Basel, Schweiz, **2002**.
- [119] T. Kamiyusuki, H. Okawa, K. Inoue, N. Matsumoto, M. Kodaera, S. Kida, *J. Coord. Chem.* **1991**, 23, 201.
- [120] H. Weller, L. Siegfried, M. Neuburger, M. Zehnder, Th. A. Kaden, *Helv. Chim. Acta* **1997**, 80, 2315.
- [121] M. Itoh, K. Motoda, K. Shindo, T. Kamiyusuki, H. Sakiyama, N. Matsumoto, H. Okawa, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1995**, 3635.
- [122] G. Atwell, W. A. Denny, *Synthesis* **1984**, 12, 1032.
- [123] M. T. Barros, F. Sineriz, *Tetrahedron* **2000**, 56, 4759.
- [124] A. F. Parsons, R. M. Pettifers, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1998**, 651.
- [125] A. F. Holleman, N. Wiberg, *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*, Walter de Gruyter, Berlin, New York, **1995**.
- [126] M. Newcomb, J. M. Timko, D. W. Walba, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 6392.
- [127] R. Fornasier, D. Milani, P. Scrimin, U. Tonellato, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1986**, 233.
- [128] H. Takahata, T. Takamatsu, T. Yamazaki, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4812.
- [129] P. J. van Koningsbruggen, J. W. van Hal, E. Müller, R. A. G. de Graaff, J. G. Haasnoot, Jan Reedijk, *J. Chem. Soc., Dalton Trans* **1993**, 9, 1371.
- [130] T. N. Vereshchagina, V. A. Lopyrev, M. S. Pevzner, L. M. Kogan, *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Trans.)* **1969**, 5, 681.
- [131] T. N. Vereshchagina, *Chemical Abstracts* **1970**, 72, 111375g.
- [132] T. N. Vereshchagina, *Chemical Abstracts* **1972**, 76, 3766j.
- [133] L. D. Pettit, K. J. Powell, *IUPAC Stability Constants Database, SC-Database for Windows*, 3 ed., Academic Software, Sourby Old Farm, Timble, Otley, Yorks, LS21 2PW, UK, **1997**.
- [134] Pretsch, Clerc, Seibl, Simon, *Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden*, 3. ed., Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona, **1990**.
- [135] L. Behle, M. Neuburger, M. Zehnder, Th. A. Kaden, *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 693.
- [136] P. W. Atkins, *Physikalische Chemie*, 2. ed., VCH-Verlag, Weinheim, **1996**.
- [137] <http://www.biophys.uni-frankfurt.de/~hauser/prakt/Enzymkinetik.pdf>, Institut für Biophysikalische Chemie, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main
- [138] T. Koike, M. Inoue, E. Kimura, M. Shiro, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3091.

- [139] P. Molenveld, J. F. J. Engbersen, H. Kooijman, A. L. Spek, D. N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6726.
- [140] E. L. Hegg, S. H. Mortimore, C. L. Cheung, J. E. Huyett, D. R. Powell, J. N. Burstyn, *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 2961.
- [141] C. Bazzicalupi, A. Bencini, E. Berni, A. Bianchi, V. Fedi, V. Fusi, C. Giorgi, P. Paoletti, B. Valtancoli, *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 4115.
- [142] K. Yamaguchi, F. Akagi, S. Fujinami, M. Suzuki, M. Shionoya, S. Suzuki, *Chem. Commun.* **2001**, 375.
- [143] K. M. Deck, T. A. Tseng, J. N. Burstyn, *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 669.
- [144] G. W. Watt, W. A. Cude, *Inorg. Chem.* **1968**, *7*, 335.
- [145] G. Annibale, M. Brandolisio, B. Pitteri, *Polyhedron* **1995**, *14*, 451.
- [146] J. H. Price, A. N. Williamson, R. F. Schramm, B. B. Wayland, *Inorg. Chem.* **1972**, *11*, 1280.
- [147] J. X. McDermott, J. F. White, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 6521.
- [148] M. Carlone, F. P. Fanizzi, F. P. Intini, N. Margiotta, L. G. Marzilli, G. Natile, *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 634.
- [149] S. E. Hobert, J. T. Carney, S. D. Cummings, *Inorg. Chim. Acta* **2001**, *318*, 89.
- [150] H. Weller, Doktorarbeit, Institut für Anorganische Chemie, Universität Basel, Schweiz, **1997**.
- [151] H. Friebolin, *Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie Eine Einführung*, 3. ed., Wiley-VCH, Weinheim, New York, Chichester, Brisbane, Singapore, Toronto, **1999**.
- [152] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 5. ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **1995**.
- [153] H. E. Gottlieb, V. Kotlyur, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7513.
- [154] P. S. Pregosin, *Transition Metal Nuclear Magnetic Resonance, Vol. 13*, Elsevier, Amsterdam, Oxford, New York, Tokyo, **1991**.
- [155] A. Pfaltz, R. Keese, *Grundoperationen der präparativen organischen Chemie Eine Einführung*, 5. ed., Juris Druck + Verlag AG, CH-Dietikon, Basel, Bern, **1994**.
- [156] L. Siegfried, persönliche Mitteilungen.
- [157] M. Carlone, überlassenes Laborjournal.
- [158] M. Corris, Hofmann, S. R. Safir, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3567.
- [159] M. Adamek, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **1960**, *25*, 1694.
- [160] A. W. Buss, Wahlpraktikum, Department Chemie, Universität Basel, Schweiz, **2003**.
- [161] Carruthers, Watkin, Chebychev polynomial weighting, **1979**.
- [162] M. Peters, Doktorarbeit, Institut für Anorganische Chemie, Universität Basel, Schweiz, **1998**.
- [163] Q. Yu, A. Kandedgedara, Y. Xu, D. B. Rorabacher, *Anal. Biochem.* **1997**, *253*, 50.
- [164] D. Yang, S. Li, D. Li, J. Xia, K. Yu, W. Tang, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2002**, 4042.



