

3. Zusammenfassung

Gegenstand dieser Arbeit ist die Synthese und Charakterisierung neuer Komplexverbindungen von Metall-Ionen, deren radioaktive Nuklide Potential für eine nuklearmedizinische Anwendung besitzen. Effektiv chelatisierende Ligandsysteme sollen das Metall-Ion verkapseln und dessen Ladung kompensieren. Im Mittelpunkt steht vor allem die Strukturaufklärung der gebildeten Koordinationsverbindungen.

Vor diesem Hintergrund wurden im ersten Teil der Arbeit durch Derivatisierung von 2,6-Diacetyl- bzw. 2,6-Diformylpyridin mit Semicarbaziden und Benzoylhydrazin ein Reihe neuer Liganden synthetisiert (Abb. 3.1) und deren Komplexbildung mit Lanthanoid(III)-Ionen untersucht ($\text{Ln}^{3+} = \text{La}, \text{Ce}; \text{Pr}, \text{Nd}, \text{Sm}, \text{Eu}, \text{Tb}, \text{Yb}$). Durch Kombination von Benzoylhydrazon- und Semicarbazon-Einheiten ($\text{H}_2\text{L3}^a / \text{H}_2\text{L3}^b$) und die Einführung einer Thiosemicarbazon-Funktion ($\text{H}_2\text{L4}^a / \text{H}_2\text{L4}^b$) gelang die Synthese neuartiger asymmetrischer Ligandsysteme.

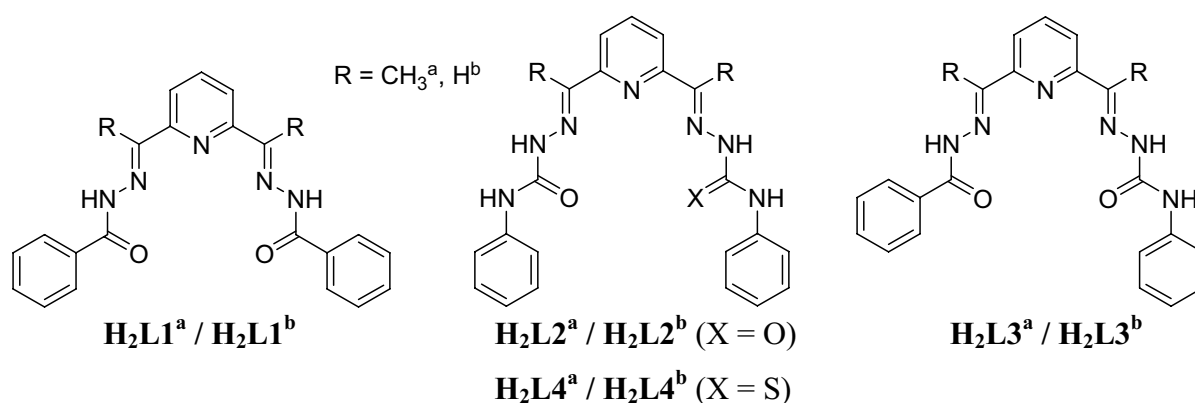


Abb. 3.1: Verwendete Ligandsysteme für die Komplexierung von Ln^{3+} -Ionen

Die potentiell 5-zähligen Liganden bilden mit Ln^{3+} -Ionen ($\text{La}^{3+} - \text{Tb}^{3+}$) stabile Bis-Komplexe, deren Nettoladung je nach verwendetem Ligandsystem variiert. Während mit bis-substituierten Semicarbazonen ($\text{H}_2\text{L2}^{a/b}$) ausschließlich dreifach positiv geladene Komplexe entstehen, gelingt die Synthese von einfach kationischen Lanthanoid-Komplexen mit den asymmetrischen Liganden $\text{H}_2\text{L3}^a$ und $\text{H}_2\text{L3}^b$ (Abb. 3.2).

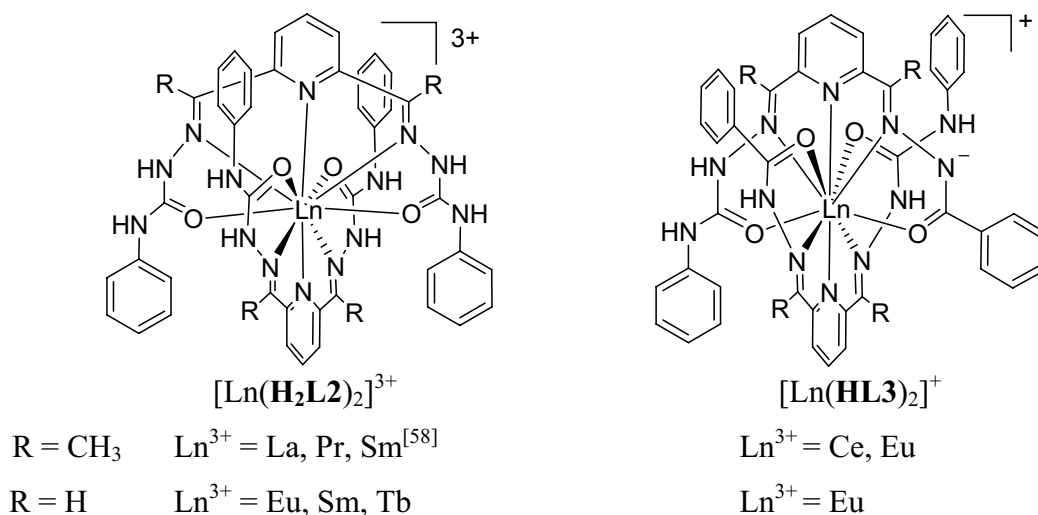


Abb. 3.2: Isolierte Lanthanoid(III)-Komplexe des Typs $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{L}_2)_2]^{3+}$ und $[\text{Ln}(\text{HL}_3)_2]^+$

Mit dem asymmetrischen Liganden H_2L_4^b gelang erstmals die Synthese eines Lanthanoid-Thiosemicarbazon-Komplexes. Das „weiche“ Schwefelatomb ist für eine Koordination an die „harten“ Ln^{3+} -Ionen relativ schlecht geeignet, allerdings initiiert die sehr gut koordinierende Semicarbazon-Einheit die Ausbildung einer Ln-S-Bindung. Während der Koordination deprotoniert die Thiosemicarbazon-Seite, was zur Bildung von Komplexen des Typs $[\text{Ln}(\text{HL}_4)_2]^+$ ($\text{Ln}^{3+} = \text{Sm, Eu}$) führt.

Die Positionen der Deprotonierungen in den Komplexen $[\text{Ln}(\text{HL}_3)_2]^+$ und $[\text{Ln}(\text{HL}_4)_2]^+$ konnten aufgrund der Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen protonierten Semicarbazon-Armen und Anionen im Festkörper eindeutig bestimmt werden.

Das Deprotonierungsverhalten der Liganden $\text{H}_2\text{L}_1^{a/b}$ ist weniger gut vorhersagbar. Es wurden Bis-Komplexe mit $\text{Ln}^{3+} = \text{La, Ce, Nd, Sm, Eu}$ und Tb isoliert und kristallographisch charakterisiert. Die Ladungen der Komplexspezies variierten von +3 bis 0 und konnten nicht gezielt beeinflusst werden.

Die meisten der isolierten Komplexe besitzen die Koordinationszahl 10 und die Koordinationspolyeder lassen sich als zweifach überkappte Würfel für Diformylpyridin-Liganden bzw. zweifach überkappte quadratische Antiprismen für Diacetylpyridin-Liganden beschreiben. Aufgrund des großen Ionenradius wird beim Lanthan-Komplex $[\text{La}(\text{H}_2\text{L}_2^a)_2(\text{EtOH})]^{3+}$ die Koordination eines zusätzlichen Solvent-Moleküls beobachtet.^[58] Der abnehmende Ionenradius in der Reihe der Lanthanoiden ist auch der Grund, warum bei der Verwendung von Yb^{3+} nur Komplexe erhalten werden konnten, in denen ein Chelatligand ($\text{H}_2\text{L}_1^{a/b}$) koordiniert. Die zusätzliche Koordination von Solvens-Molekülen und Chloro-Liganden führt zu den Koordinationszahlen 7 ($[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}(\text{L}_1^a)]$) und 8 ($[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}(\text{HL}_1^b)(\text{EtOH})]^+$).

Im zweiten Teil der Arbeit wurden die Benzoylhydrazon- und Semicarbazon-Einheiten auf ein Tris(o-formylphenyl)phosphan-System übertragen, um so neue tripodale Liganden zu erhalten (Abb. 3.3). Die Kondensation von Aminen ermöglicht zudem die Synthese von tripodalen Schiffischen Basen (**H₃L3P**, **H₃L4P**).

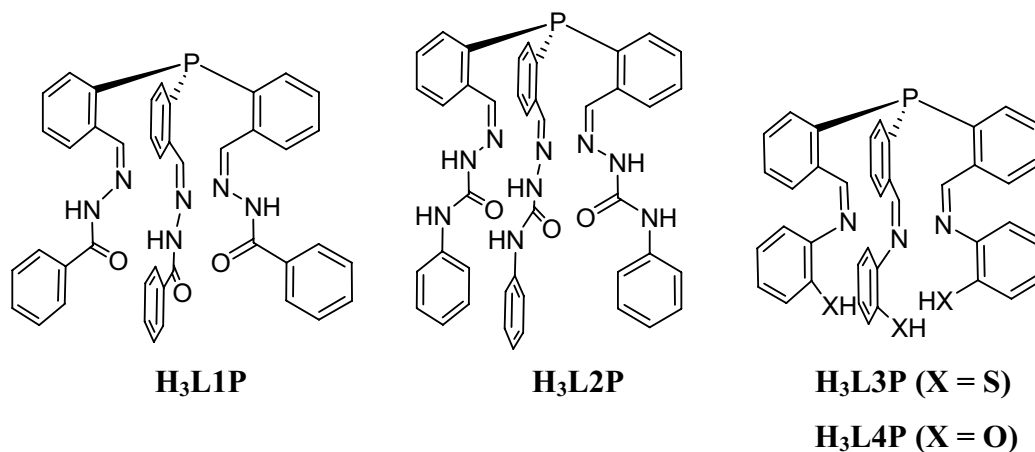


Abb. 3.3: Neuartige tripodale Ligandsysteme für die Verkapselung von Metall-Ionen

Im Gegensatz zu den planaren Pyridin-Liganden sind die tripodalen 7-zähligen Liganden **H₃L1P** und **H₃L2P** in der Lage, durch Koordination nur eines Ligandmoleküls die komplette Koordinationssphäre von Metall-Ionen auszufüllen. In $[\text{In}(\text{L1P})]$ deprotonieren alle drei Benzoylhydrazon-Arme während der Koordination und bilden so einen Neutralkomplex, in dem das Zentralatom verkapselt ist (Abb. 3.4). In den entsprechenden Kupfer(II)- und Nickel(II)-Komplexen koordinieren zwei der drei Ligand-Arme und bilden jeweils verzerrt quadratisch-pyramidale Koordinationspolyeder. $[\text{Cu}(\text{HL1P})]$ gehört zu den wenigen Beispielen von Cu(II)-Komplexen mit koordinierten Phosphan-Liganden. EPR-Messungen bestätigten die Oxidationsstufe und zeigen eine sehr große Cu-P-Kopplungskonstante von über 200 G. Wird während der Reaktion von CoCl_2 mit **H₃L1P** keine Base zugesetzt, so

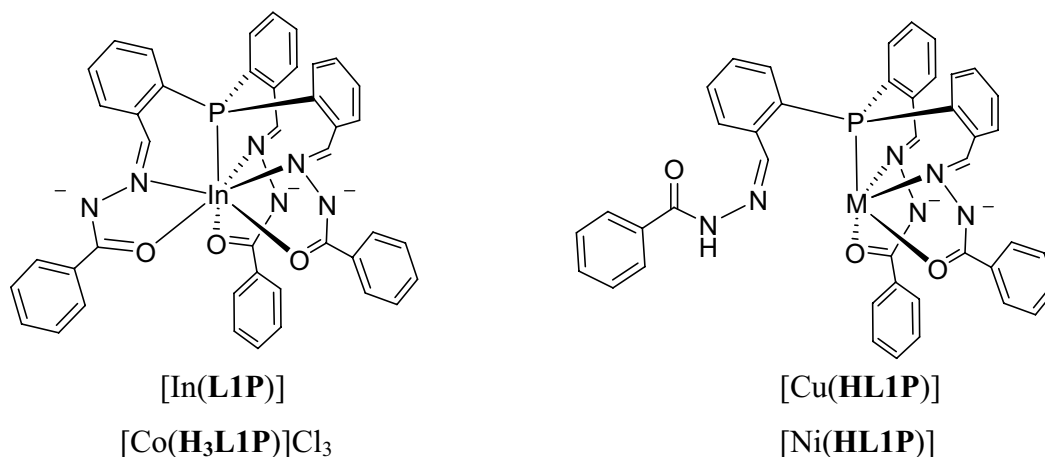


Abb. 3.4: Strukturell charakterisierte Metallkomplexe aus Umsetzungen mit **H₃L1P**

gelingt die Isolation eines 3-fach geladenen Kations, in dem der Ligand in protonierter Form koordiniert.

Bei der Verwendung des tripodalen Semicarbazon-Liganden **H₃L2P** konnten die im ersten Teil der Arbeit gemachten Beobachtungen bestätigt werden. Der Ligand deprotoniert nicht während einer Koordination und es konnten die Komplexe $[\text{Ni}(\text{H}_3\text{L2P})](\text{NO}_3)_2$ und $[\text{Fe}(\text{H}_3\text{L2P})]_2[\text{FeCl}_4]\text{Cl}_3$ isoliert und strukturell charakterisiert werden (Abb. 3.5).

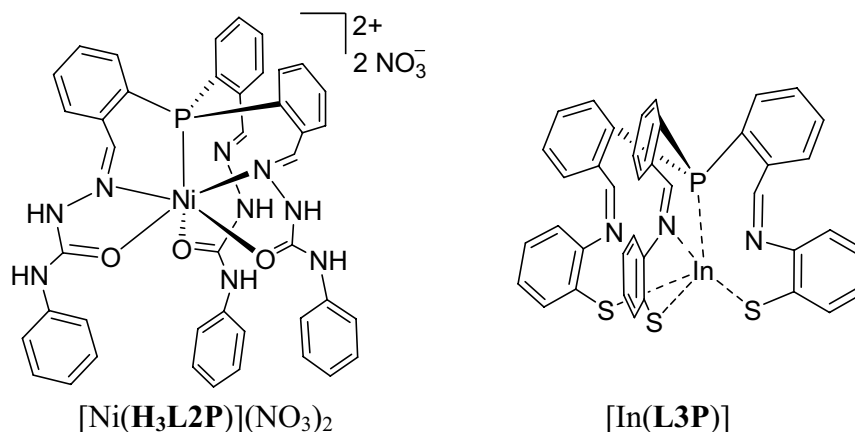


Abb. 3.5: Strukturell charakterisierte Metallkomplexe aus Umsetzungen mit **H₃L2P** und **H₃L3P**

Die Verbindung $[\text{In}(\text{L3P})]$ ist der einzige Komplex, der während dieser Arbeit bei Reaktionen mit den Schiffschen Basen **H₃L3P**, **H₃L4P** in kristalliner Form isoliert werden konnte (Abb. 3.5). Die Thiophenol-Einheiten deprotonieren während der Koordination und die Größe der Schwefelatome führt zu der im Vergleich zu $[\text{In}(\text{L1P})]$ kleineren Koordinationszahl 5. Bei der Verwendung von katalytisch aktiven Nebengruppenelementen oder Lanthanoiden verhinderten zahlreiche Nebenreaktionen die Isolierung von einheitlichen Produkten.

Eine gezielte Komplexierung von Ln^{3+} -Ionen mit den hier verwendeten tripodalen Liganden gelang nicht. Das „weiche“ Phosphoratom ist für eine solche Koordination ungeeignet, was zur Bildung von polymeren Spezies führte, die nicht weiter charakterisiert werden konnten.

Einige der in dieser Arbeit synthetisierten Komplexe stellen Verbindungen dar, die unempfindlich gegenüber Luft- und Feuchtigkeit sind und in denen das Metall-Ion verkapselt wird. Diese Eigenschaften sind Grundvoraussetzung für eine potentielle Anwendung als bifunktionelles Chelat in der Nuklearmedizin. Will man Biomoleküle mit radioaktiven Tracern markieren, um so eine selektive Anreicherung des Nuklids im Zielgewebe zu erreichen, muss man die Ligandperipherie der Komplexe für eine spätere Verknüpfung funktionalisieren. Im Komplex $[\text{Cu}(\text{HL1P})]$ könnte dies durch die Verwendung von 2-fach substituierten Tris(o-formylphenyl)phosphan-Liganden realisiert werden (**I**, Abb. 3.6).

An der freien Formylgruppe könnten dann Aminogruppen von Biomolekülen kondensiert werden.

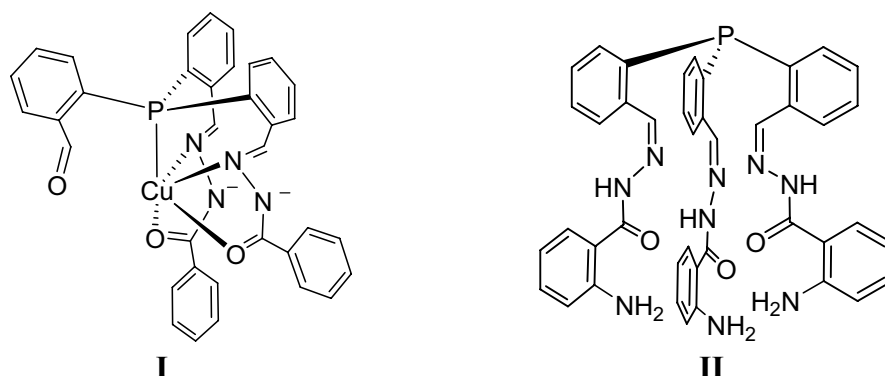


Abb. 3.6: Ligandsysteme für die Synthese von bifunktionellen Chelaten

Eine zweite Möglichkeit ist die Einführung von Hydrazone-Einheiten mit zusätzlichen funktionellen Gruppen in das Ligandsystem. Ein solcher Ligand wird z.B. bei der Kondensation von 2-Aminobenzhydrazid an Tris(o-formylphenyl)phosphan erhalten (**II**, Abb. 3.6).

Durch Oxidation des Phosphoratoms kann dem Ligandsystem eine Donorstelle entzogen werden, was die Geometrie des Liganden während einer Koordination entscheidend verändert. Die Abbildung 3.7 zeigt die Bildung eines Co^{3+} -Komplexes mit der oxidierten Form der Verbindung **II**. Der stabile Komplex zeigt das verkapselte Metall-Ion mit nahezu ideal oktaedrischer Koordinationsgeometrie und zusätzliche funktionelle Gruppen in der Ligandperipherie. Die Weiterentwicklung dieser Ligandklasse könnte zu Biokonjugaten mit großem Potential in der Nuklearmedizin führen.

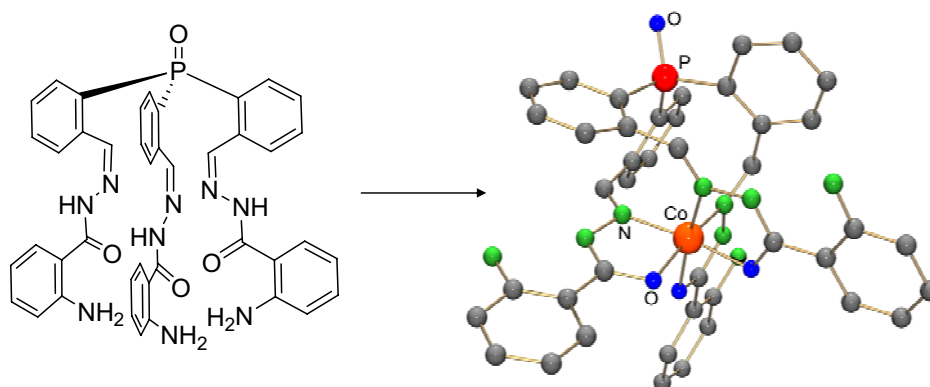


Abb. 3.6: Bildung eines stabilen Co^{3+} -Neutralkomplexes mit freien Aminogruppen für eine spätere Funktionalisierung

Summary

In this thesis, the synthesis and characterization of new complexes, containing metal ions with potential use in nuclear medicine, are discussed. Encapsulation and charge compensation of the metal ions is achieved by new chelating ligand systems basing on benzoylhydrazones and semicarbazones. The structural characterisation of the formed complexes and the elucidation on principal reaction pattern are the main object of the present work.

In the first section, the complex formation of lanthanide(III) ions ($\text{Ln}^{3+} = \text{La, Ce, Pr, Nd, Sm, Eu, Tb, Yb}$) with new ligands, derived from imine condensation reactions of 2,6-diacetyl- or 2,6-diformylpyridin with semicarbazides and benzoylhydrazine (Fig. 3.1), are studied.

The combination of benzoylhydrazone and semicarbazone units ($\text{H}_2\text{L3}^{\text{a}} / \text{H}_2\text{L3}^{\text{b}}$) and implementation of a thiosemicarbazone functionality ($\text{H}_2\text{L4}^{\text{a}} / \text{H}_2\text{L4}^{\text{b}}$) leads to a new group of asymmetric ligands.

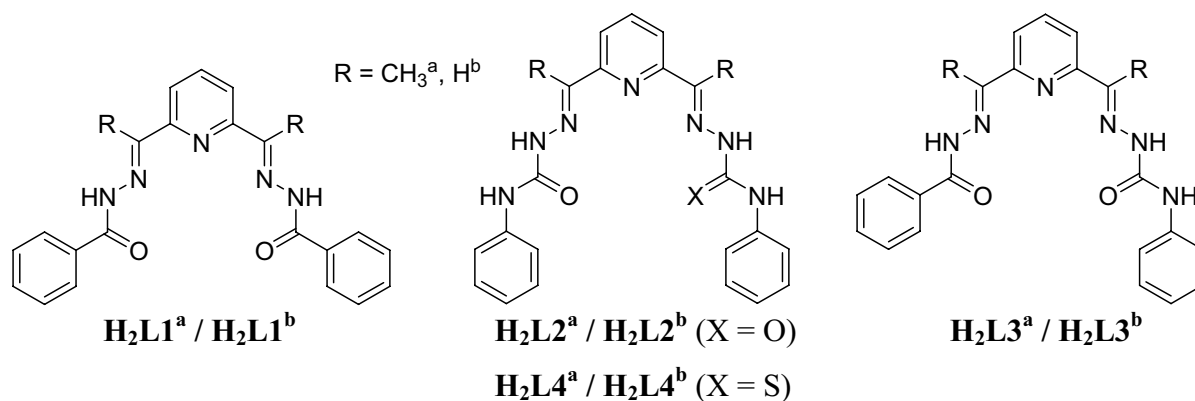


Fig. 3.1: Ligand systems for complexation of Ln^{3+} -ions.

The five-dentate ligands form stable lanthanide bis complexes with a net charge depending on the utilized ligand system. The bis-substituted semicarbazones ($\text{H}_2\text{L2}^{\text{a/b}}$) exclusively form triply charged complex cations. The formation of singly charged complex cations is observed when the asymmetric ligand $\text{H}_2\text{L3}^{\text{a}}$ and $\text{H}_2\text{L3}^{\text{b}}$ is used (Fig. 3.2).

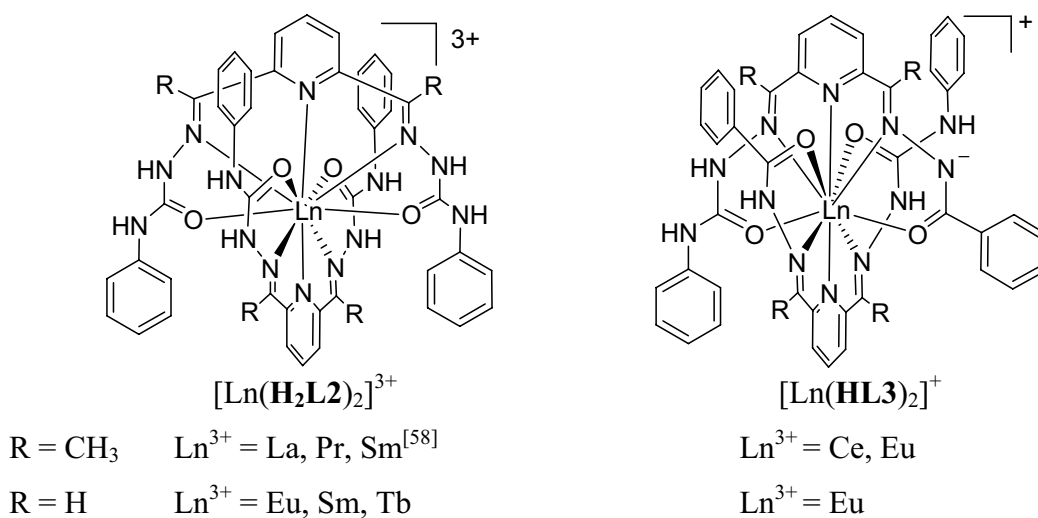


Fig. 3.2: Isolated lanthanide(III) complexes of the type $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{L}_2)_2]^{3+}$ and $[\text{Ln}(\text{HL}_3)_2]^+$.

The synthesis of the first lanthanide complex with a thiosemicarbazone coordination is achieved with the asymmetric ligand H_2L_4^b . The bonding between Eu^{3+} and Sm^{3+} and this weakly coordinating functionality is directed by the strong bonds to the semicarbazone site of the molecule. The thiosemicarbazone deprotonates during the coordination and yields complexes of the type $[\text{Ln}(\text{HL}_4)_2]^+$ ($\text{Ln}^{3+} = \text{Sm, Eu}$).

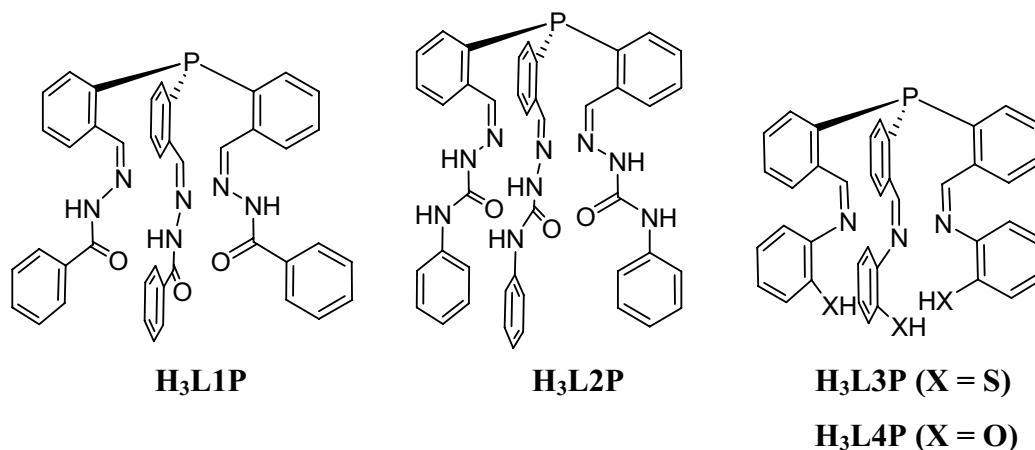
The positions of deprotonation in the complexes $[\text{Ln}(\text{HL}_3)_2]^+$ and $[\text{Ln}(\text{HL}_4)_2]^+$ were unambiguously determined by the detection of hydrogen bonds between semicarbazone functionalities and anions in the solid state.

The deprotonation behaviour of $\text{H}_2\text{L}_1^{a/b}$ is less predictable. Bis complexes with $\text{Ln}^{3+} = \text{La, Ce, Nd, Sm, Eu}$ and Tb were isolated and structurally elucidated. The charges of the resulting complex species varies from +3 to 0 and could not be controlled by the variation of the reaction conditions.

Most of the complexes show the coordination number ten and the coordination polyhedra can be described as bicapped cubes for diformylpyridin- or as bicapped square antiprisms for diacetylpyridin ligands.

Due to the high ionic radius of Ln^{3+} , the coordination of an additional solvent molecule was exclusively observed in the lanthanum complex $[\text{La}(\text{H}_2\text{L}_2^a)_2(\text{EtOH})]^{3+}$.^[58] The decrease of the ionic radius within the group of lanthanides is also the reason for the formation of complexes with ytterbium(III). The remaining coordination sphere is occupied by coordinating solvent molecules and one chloro ligands. The coordination number is 7 for ($[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}(\text{L}_1^a)]$) and 8 for ($[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}(\text{HL}_1^b)(\text{EtOH})]^+$).

In the second section of this thesis, benzoylhydrazone- and semicarbazone units are transferred to a tris(o-formylphenyl)phosphine system in order to obtain new tripodal ligands (Fig. 3.3). The condensation of amines additionally yielded tripodal Schiff bases (**H₃L3P**, **H₃L4P**).



Fi. 3.3: New tripodal ligand systems for encapsulation of different metal ions

In contrary to the planar pyridine compounds, the tripodal, potentially seven-dentate ligands **H₃L1P** and **H₃L2P** have the potential to occupy the complete coordination sphere of a metal ion by coordination of one ligand molecule. In the complex [In(**L1P**)] all benzoylhydrazone arms are deprotonated and yield a neutral complex with an encapsulated central indium atom (Fig. 3.4). The corresponding copper(II)- and nickel(II) complexes show coordination of two ligand arms, forming a distorted square-pyramidal coordination geometry. [Cu(**HL1P**)] belongs to the rare examples of Cu(II)-complexes with coordinated phosphines. ESR measurements confirmed the oxidation state and show a high Cu-P coupling constant of more than 200 G. Without the use of base, the reaction of Co²⁺ with **H₃L1P** yields a triply charged cation with coordination of a fully protonated ligand

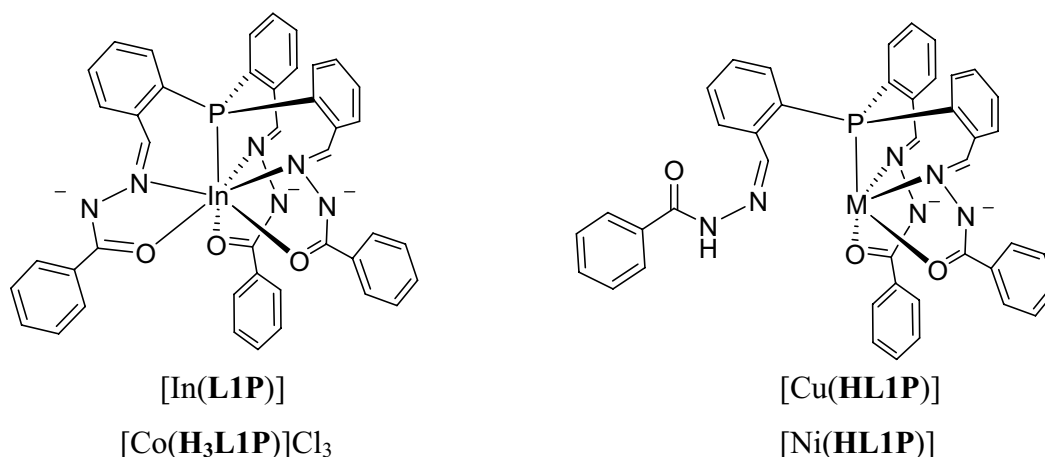


Fig. 3.4: Structurally characterized metal complexes derived from reactions of **H₃L1P**.

Reactions of the tripodal semicarbazone ligand **H₃L2P** confirm the observations of the first section in this work. The ligand does not deprotonate during coordination. The complexes $[\text{Ni}(\text{H}_3\text{L2P})](\text{NO}_3)_2$ and $[\text{Fe}(\text{H}_3\text{L2P})]_2[\text{FeCl}_4]\text{Cl}_3$ were isolated and structurally characterized.

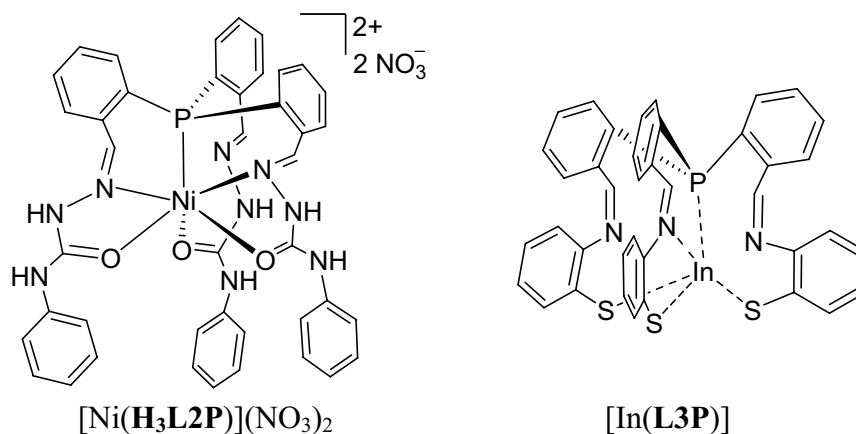


Fig. 3.5: Structurally characterized metal complexes derived from reactions of **H₃L2P** and **H₃L3P**

The compound $[\text{In}(\text{L3P})]$ is the only complex, which could be isolated in crystalline form from reactions of the Schiff bases **H₃L3P**, **H₃L4P**. The thiophenol units deprotonate during coordination and due to the size of the sulphur atoms, the resulting coordination number 5 is lower than that in $[\text{In}(\text{L1P})]$ (Fig. 3.5). All attempts to isolate other Schiff base complexes were not successful and various side reactions, which occurred with catalytically active transition metals have been detected.

A specific complexation of Ln^{3+} ions with the tripodal ligands under study was not possible. Since the “soft” phosphorous atom were not suitable for a coordination. The formation of polymeric species, which could not be completely characterized, was observed.

Some of the isolated complexes represent compounds which are stable in air and moisture and effectively encapsulate metal ions. These are basic requirements for a potential use in nuclear medicine.

In order to achieve a high accumulation of a radionuclide in the target tissue, the labeling of biomolecules with radioactive tracer is one promising technique. With regard to such application, ways must be found to functionalize the ligand periphery appropriately.

The use of a partially substituted tris(o-formylphenyl)-phospane ligand in $[\text{Cu}(\text{HL1P})]$ could yield the complex **I** (Fig. 3.6). The free formyl group could then be condensed with amino functionalities of biomolecules under formation of bioconjugates with an effectively shielded metal centre.

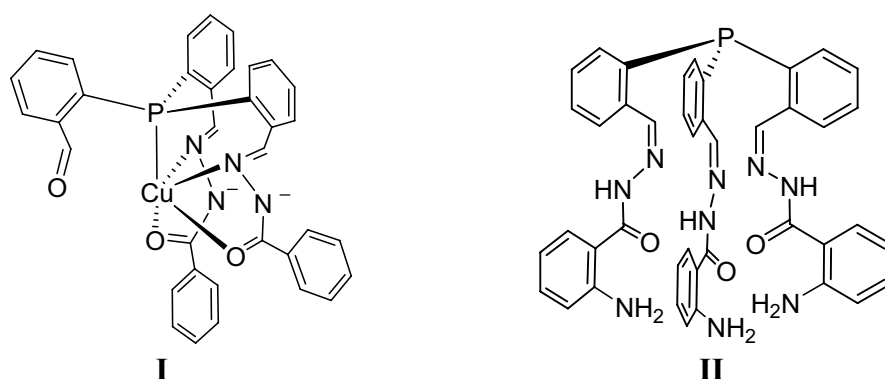


Fig. 3.6: Suitable ligand systems for the formation of bifunctional chelates

A second approach is the introduction of additional functional groups to the ligand system, which do not participate in the coordination of the metal.

The condensation of 2-aminobenzhydrazide with tris(o-formylphenyl)phosphine yields such a ligand (**II**, Fig. 3.6).

With the oxidation of the phosphorus atom, the tripodal ligand system loses the phosphorus donor atom, which results in a drastic change of geometry in the resulting complexes. Figure 3.7 illustrates the formation of a Co^{3+} complex with the oxidized form of compound **II**. The stable complex with additional amino functionalities shows an encapsulated metal ion with nearly ideal octahedral coordination geometry. Further development of such derivatives may result in bioconjugates with a high potential in nuclear medicine.

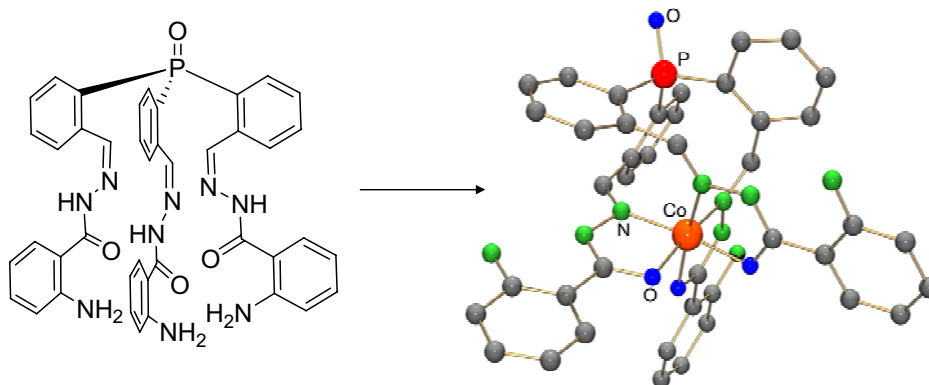


Fig. 3.7: Formation of a stable Co^{3+} neutral complex with free amino groups for functionalisation.