

**Synthese und Selbstassemblierung von
peptidischen, NHC-basierten
Au(I)-Metalloamphiphilen in Wasser**

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung des Grades
“Doktor der Naturwissenschaften”
im Promotionsfach Chemie

am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Vanessa Lewe
geboren in Dülmen

Mainz, Januar 2019

Dekan

████████████████████

Erstgutachter

██

Zweitgutachter

██

Abgabedatum

30.01.2019

Tag der Disputation

26.04.2019



Vorwort

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Betreuung von Prof. Dr. Pol Besenius im Zeitraum vom August 2015 bis Januar 2019 am Institut für Organische Chemie der Johannes Gutenberg Universität (JGU) in Mainz erstellt. Wesentliche Teile dieser Arbeit sind in internationalen, wissenschaftlichen Fachzeitschriften veröffentlicht worden. Der Hauptteil dieser Arbeit ist in Deutsch verfasst. Die experimentelle Vorgehensweise ist in englischer Sprache beschrieben.

D77 - Dissertation der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Danksagung

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Chemische Eigenschaften von Gold und dessen Verbindungen	2
1.1.1 Der Relativistische Effekt und Aurophile Wechselwirkungen	3
1.1.2 Au(I)-Komplexe in Wasser	5
1.2 Organogoldchemie mit N-heterozyklischen Carbenen.....	7
1.2.1 Elektronische und strukturelle Eigenschaften der NHCs als Ligandenklasse	8
1.2.2 Modifizierbare NHC-Struktur zur Synthese von wasserlöslichen Au(I)-Komplexen.....	11
1.3 Supramolekulare Polymere und Selbstassemblierung in Wasser	13
2. Zielsetzung	19
3. Synthese eines wasserlöslichen NHC-Au(I)-Komplexes zum Einsatz in der Biokonjugation	23
<u>Ergebniskapitel I</u>	<u>23</u>
3.1 Einleitung.....	24
3.1.1 Bioorthogonale Konjugationsreaktionen: Maleimidstruktur als Linkermotiv	24
3.1.2 Au(I)-Komplexe in Biokonjugationsreaktionen.....	25
3.2 Motivation und Konzept.....	27
3.3 Diskussion.....	28
3.3.1 Synthese des wasserlöslichen NHC-basierten Au(I)-Komplex.....	28
3.3.2 Synthese von Maleimid-basierten anionischen Liganden sowie anschließender Ligandenaustausch am wasserlöslichen NHC-Au(I)-Komplex I-4	29
3.3.3 Thermisch gesteuerte Retro-Diels-Alder-Reaktion zum Maleimid-funktionalisierten σ -Alkynyl(NHC)gold(I)-Komplex für die Biokonjugation.....	32
3.4 Fazit	35
4. Synthese wasserlöslicher, C_3-symmetrischer Au(I)-Metalloamphiphile <i>via</i> anionischen Ligandenaustausch zur Herstellung supramolekularer Polymere	37
<u>Ergebniskapitel II</u>	<u>37</u>
4.1 Einleitung.....	38
4.2 Motivation und Konzept.....	41
4.3 Diskussion.....	43
4.3.1 C_3 -symmetrisches Au(I)-Metalloamphiphil erster Generation.....	44
4.3.2 C_3 -symmetrisches Au(I)-Metalloamphiphil zweiter Generation.....	49
4.4 Fazit	56

5. Entwicklung von peptidischen Au(I)-Metalloamphiphilen: Synthese eines hydrophoben NHC-Au(I)-Komplexes zur Verwendung in der CuAAC Click-Chemie	59
<u>Ergebniskapitel III</u>	<u>59</u>
5.1 Einleitung.....	60
5.2 Motivation und Konzept.....	63
5.3 Diskussion	65
5.3.1 Synthese eines hydrophoben NHC-Au(I)-Komplexes zum Einsatz in der CuAAC Click Chemie.....	65
5.3.2 Synthese von Au(I)-Metalloamphiphilen <i>via</i> CuAAC.....	69
5.3.3 Untersuchung zur supramolekularen Selbstassemblierung der geladenen Au(I)-Metalloamphiphile III-23 – III-25 in Wasser.....	74
5.3.4 Untersuchung zur supramolekularen Selbstassemblierung der ungeladenen Au(I)-Metalloamphiphile III-31 – III-33 in Wasser	81
5.3.5 Absorptions- und Lumineszenzuntersuchungen der Au(I)-Metalloamphiphile III-23 und III-33	88
5.4 Fazit.....	91
6. Synthese wasserlöslicher, C₃-symmetrischer Au(I)-Metalloamphiphile <i>via</i> CuAAC Click-Chemie zur Herstellung supramolekularer Polymere	95
<u>Ergebniskapitel IV</u>	<u>95</u>
6.1 Einleitung.....	96
6.2 Motivation und Konzept.....	98
6.3 Diskussion	100
6.3.1 C ₃ -symmetrisches Au(I)-Metalloamphiphil auf Basis von Phenylalaninen IV-3	100
6.3.2 C ₃ -symmetrisches, Lysin-haltiges Au(I)-Metalloamphiphil IV-4	105
6.4 Fazit.....	109
7. Zusammenfassung und Ausblick	113
8. Summary	119
9. Experimental Procedures	123
9.1 Ergebniskapitel I.....	124
9.1.1 Instrumentation and Materials	124
9.1.2 Synthetic Procedures.....	125
9.2 Ergebniskapitel II.....	130
9.2.1 Instrumentation and Materials	130
9.2.2 Synthetic Procedures.....	131
9.3 Ergebniskapitel III.....	140
9.3.1 Instrumentation and Materials	140
9.3.2 Synthetic Procedures.....	142

9.4 Ergebniskapitel IV	159
9.4.1 Instrumentation and Materials.....	159
9.4.2 Synthetic Procedures	160
10. Anhang	169
10.1 CD-, UV/Vis- und Fluoreszenzspektren.....	170
10.2 TEM Aufnahmen	172
10.3 Rheologische Messungen	176
10.4 NMR Spektren	177
10.5 Bibliographie	224
10.6 Abkürzungsverzeichnis	234
10.7 Deklaration	239
10.8 Publikations- und Vortragsliste	240
10.9 Curriculum Vitae	242

1. Einleitung

1.1 Chemische Eigenschaften von Gold und dessen Verbindungen

Gold als Element besitzt in der Gesellschaft eine der ältesten Geschichten und verkörpert weltweit materiellen Wohlstand und Prunk. Hingegen wurde lange Zeit die Chemie dieses Edelmetalls aufgrund seiner ausgeprägten thermischen Stabilität und der Beständigkeit, begründet durch das unter allen Metallen größte elektrochemische Potential von +1,48 V, unterschätzt.^[1] So kam es erst in den letzten Jahrzehnten dazu, dass die chemische Reaktivität und weitere einzigartige Eigenschaften von Gold über dessen edlen Charakter hinaus wahrgenommen wurden.^[2,3] Seither konnte Gold in den Oxidationsstufen von -I bis +V beschrieben werden, wobei die Goldchemie üblicherweise in Lösung in den Oxidationsstufen +I und +III sowie elementar als Goldoberfläche, -Nanopartikel oder -Nanocluster mit einer formalen Wertigkeit zwischen 0 und +I in den Materialwissenschaften vertreten ist.

Die kürzlich veröffentlichte Publikation zur Darstellung und Isolation von stabilen, mononuklearen Au(II) verdeutlicht die hochaktuellen Forschungsbemühungen im Bereich der Katalyse.^[4] Einst als chemisch inert und „katalytisch tot“ bezeichnet,^[5] erfuhr das Edelmetall vor allem in den letzten 20 Jahren eine überraschende und rasante Entwicklung als heterogene^[6-9] und auch homogene^[10-15] Goldkatalysatoren. Ihre einzigartige Bedeutung führt auf ihre Fähigkeit zur carbophilen Aktivierung von Mehrfachbindungen, vor allem von Alkinen, zurück (Abbildung 1.1). Im Folgenden wird die Bindungssituation anhand von Au(I)-Katalysatoren mit dem DEWAR-CHATT-DUNCANSON-Modell (DCD) zur Orbitalbetrachtung mit ungesättigten Alkin-Liganden betrachtet. Demnach kommt es wegen der Lewis-aziden Eigenschaften des weichen Goldzentrums zur Ausbildung eines π -Komplexes mit η^2 -Koordination zwischen Au(I) und der C \equiv C-Bindung, wobei eine Kombination aus σ -Hin- und π -Rückbindung vorliegt.^[16-19] Die Gesamtbindung kommt hauptsächlich durch Orbitalwechselwirkungen ausgehend von der Elektronendichte im $\pi_{||}$ -Orbital des Alkins mit dem symmetrisch geeigneten d_{z^2} -Orbital in σ -Ebene am Au(I) zustande (Ligand \rightarrow Metall). Der Elektronenüberschuss am Gold-Zentrum verstärkt die Gesamtbindung, indem das gefüllte d_{xy} -Orbital π -rückbindend mit dem antibindenden $\pi_{||}^*$ -Orbital am Alkin überlappt (Metall \rightarrow Ligand). Weitere Beiträge von geringerem Ausmaß können aus dem Mischen der orthogonal zur Koordinationsebene stehenden bindenden π_{\perp} - und antibindenden π_{\perp}^* -Orbitalen des ungesättigten Liganden mit den d_{xy} - und d_{yz} -Orbitalen am Goldatom gezogen werden.^[20] Die Aktivierung der Alkinbindung ermöglicht im Anschluss eine Reaktion mit Nukleophilen. Dabei führt die Verschiebung des Goldatoms entlang der C \equiv C-Achse innerhalb des aktivierten π -Komplexes und dem Übergang von einer η^2 - zu einer η^1 -Koordination zu einer lokal erhöhten Elektrophilie an dem Kohlenstoffatom, das nukleophil angegriffen wird.^[16] Unter einer Vielzahl von katalysierten Reaktionen, wurden auch komplexe Zyklisierungsreaktionen beobachtet, welche über ein intermediäres Carbokation, ermöglicht durch die ausgeprägte Metall \rightarrow Ligand-Rückbindung, verlaufen.^[21]

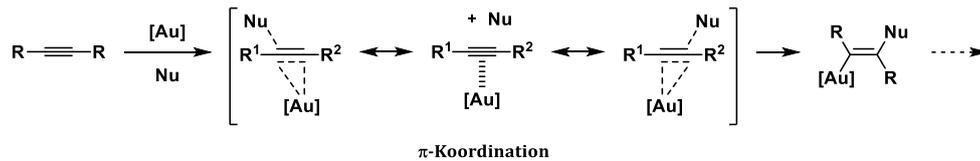


Abbildung 1.1 Katalytische π -Aktivierung von ungesättigten Alkin-Verbindungen durch einen Au(I)-Komplex, abgekürzt dargestellt mit [Au], und anschließender Angriff eines Nucleophils (Nu).

Ein weiterer Nutzen von Gold und dessen Verbindungen liegt in seiner medizinischen Anwendung, ferner beschrieben als Crysotherapie (*crysos*, griechisch für Gold), die eine lange Historie aufzuweisen hat. Durch wegweisende Forschungsarbeiten von ROBERT KOCH um 1920 wurde Gold in Form von $K[Au^I(CN)_2]$ als therapeutischer Wirkstoff in der Behandlung von Tuberkulose vorgeschlagen.^[1] Neben dem antibakteriellen Effekt gegenüber *tubercle bacillus* und anderen Bakterienstämmen,^[1,22,23] wurde unterschiedlichen Au(I)- und Au(III)-Komplexen eine antiparasitäre Wirkung auf *plasmodium falciparum*^[24] und antiproliferative Wirkung in Hinblick auf verschiedene humane Tumorzellen^[25,26] nachgewiesen. Die nachgewiesene Wirksamkeit vor allem in Bezug auf rheumatischer Arthritis spiegelt sich in dem 1982 als Arzneistoff zugelassenem Auranofin wieder, welches eine orale Verwendung zur Behandlung von chronischer Polyarthrits findet.^[1,27-36] Weitere Antirheumatika sind die Goldpräparate Natriumauriothiomalat und Aurothioglucose.^[37]

1.1.1 Der Relativistische Effekt und Aurophile Wechselwirkungen

Eine Erklärung für den einzigartigen chemischen Charakter von Gold und dessen Verbindungen resultiert meist aus den Folgen des relativistischen Effektes für schwere Atome, der im Fall des Goldes besonders stark ausgeprägt ist. Erste physikalisch-chemische Untersuchungen wurden in diesem Zusammenhang von PYYKKÖ und DESCLAUX unternommen.^[38]

Die schweren Elemente im Periodensystem mit einer großen Ordnungszahl werden von einer hohen Ladungsdichte im Kern geprägt. In einer qualitativen Betrachtung des Atommodells nach BOHR steigt die elektrostatische Anziehungskraft der Kernladung auf die Elektronen, sodass kernnahe Elektronen Geschwindigkeiten erreichen, die nicht mehr mit den klassischen Regeln der Physik ausgedrückt werden können. Aus diesem Grund muss die von Einstein entwickelte Relativitätstheorie verwendet werden.^[38-41] In Abbildung 1.2 ist die Berechnung der relativistischen Massenzunahme eines 1s-Elektrons mit Lichtgeschwindigkeit in Gold aufgeführt.

<p>(1) $m_{rel} = \frac{m_0}{\sqrt{1 - (\frac{v}{c})^2}} = \frac{m_0}{\sqrt{1 - (0,58)^2}} = 1,23m_0$</p> <p>(2) $\frac{\langle v_{rad} \rangle}{c} \approx \frac{Z}{c} \approx \frac{79}{137} \approx 0,58$</p> <p>(3) $c \approx \frac{1}{\alpha} \approx 137 \text{ a. u.}$</p>	<p>m_{rel}: relativistische Masse des 1s-Elektrons</p> <p>m_0: Ruhemasse des 1s-Elektrons</p> <p>v: Geschwindigkeit des Elektrons</p> <p>c: Lichtgeschwindigkeit</p> <p>$\langle v_{rad} \rangle$: Mittlere, radiale Geschwindigkeit des Elektrons</p> <p>Z: Ordnungszahl</p> <p>α: Feinstrukturkonstante</p>
---	---

Abbildung 1.2 Berechnung der Massenzunahme eines 1s-Elektrons in Gold unter relativistischer Betrachtung nach PYYKKÖ, DESCLAUX und KALTSOYANNIS.^[38,40]

1. Einleitung

Aus Gleichung (1) ergibt sich die Annahme, dass eine Masse maximal auf die Geschwindigkeit von Licht beschleunigt werden kann ($v < c$). Die mittlere, radiale Geschwindigkeit eines 1s-Elektrons ($\langle v_{rad} \rangle$) entspricht ungefähr der Ordnungszahl Z , wobei für Gold $Z = 79$ gilt. Wird weiterhin die Lichtgeschwindigkeit c mit der Feinstrukturkonstante α beschrieben, ergibt sich im Fall des Goldatoms eine Differenz zwischen der berechneten relativistischen Masse m_{rel} zur Ruhemasse m_0 .^[38–40] Im Atommodell nach Bohr, in dem der Orbitalradius der Elektronen umgekehrt proportional zu seiner Masse ist ($r \approx 1/m$), drückt sich diese Massenzunahme in der Kontraktion der Atomorbitale (AO) aus. Im Vergleich zu einem nicht-relativistischen 1s-AO liegt das entsprechende AO in der relativistischen Betrachtung um 20% kontrahiert vor, was eine Stabilisierung der Elektronen in den 1s-Orbitalen zur Folge hat.^[38–40] Zur Verdeutlichung der relativen Ausprägung dieses Effektes für das Element Gold zeigt Abbildung 1.3, **A** den Quotienten aus den berechneten relativistischen $\langle r_{6s} \rangle_{rel}$ und nicht-relativistischen Radien $\langle r_{6s} \rangle_{non-rel}$ der Valenzelektronen in den 6s-AO.^[38–40] In dieser Darstellung wird deutlich ersichtlich, dass nach dem Element Caesium ($Z = 55$) ein Minimum für das Goldatom erreicht wird und eine derartige Kontraktion der 6s-Orbitale aufgrund des relativistischen Effektes bis Fermium ($Z = 100$) nicht übertroffen wird.

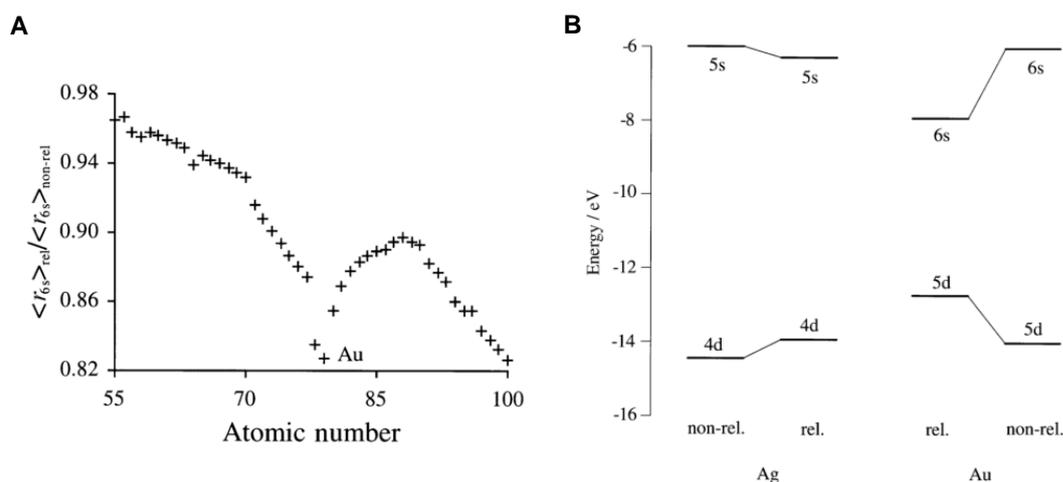


Abbildung 1.3 **A** Darstellung der Kontraktion bezüglich der 6s-Atomorbitale als Quotient aus den berechneten relativistischen und nicht-relativistischen Radien für Caesium ($Z = 55$) bis Fermium ($Z = 100$) nach KALTSOYANNIS;^[40] Nachdruck frei nach Ref. [40] mit der Genehmigung von *The Royal Society of Chemistry*. **B** Vergleich der berechneten relativistischen und nicht-relativistischen 4d- und 5s- sowie 5d- und 6s-Orbitalenergien für Silber (links) und Gold (rechts);^[38,40] Nachdruck frei nach Ref. [40] mit der Genehmigung von *The Royal Society of Chemistry*.

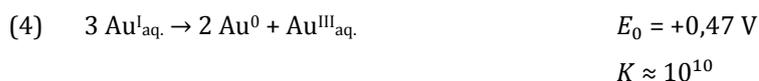
Bei der Betrachtung von Abbildung 1.3, **B** nach den Arbeiten von PYYKKÖ und DESCLAUX^[38–40] ergibt sich eine energetische Differenz zwischen den 6s- und 5d-Atomorbitalen des Goldes als direkte Konsequenz aus der relativistischen Kontraktion kernnaher Atomorbitale. Während die 6s-Elektronen energetisch stabilisiert werden, erfahren die äußeren Valenzelektronen in den 5d-Orbitalen gleichzeitig aufgrund der zunehmenden Abschirmung der positiven Kernladung eine Destabilisierung. Dieser geringe Energieabstand von 2,4 eV ist in der unverkennbaren, goldenen Farbe dieses Elementes wiedergespiegelt. Während die Absorption der Goldatome vor allem durch blau-violette Wellenlängen bestimmt ist, absorbiert Silber mit einem schwächeren, relativistischen Effekt im längerwelligen und energiestärkeren ultravioletten Bereich (Vergleich mit Abbildung 1.3, **B** rechts).

Weiterhin führt die relativistische Kontraktion des 6s- Orbitals und Expansion der 5d-Valenzschale zu dem maßgeblich von SCHMIDBAUR geprägten und benannten Phänomen der „Aurophilie“. Die „aurophilen Wechselwirkungen“ beschreiben die bindenden Eigenschaften von Au(I)-Zentren, die eine abgeschlossene Elektronenkonfiguration $[\text{Xe}]4f^{14}5d^{10}6s^0$ besitzen.^[42,43] Dabei führt die Affinität zu anderen Goldatomen zu einer beschriebenen Annäherung auf 2,7 – 3,3 Å, was einer verkürzten Au(I)⋯Au(I)-Distanz im Vergleich zum doppelten VAN-DER-WAALS Radius von Gold (ca. 3,4 Å) entspricht.^[41,44] Die aurophile Anziehung von Au(I)-Atomen zueinander kann nicht mit kovalenten Bindungstheorien erklärt werden. PYYKKÖ beschreibt diese attraktiven Wechselwirkungen als eine weitere dispersive Kraft,^[41] wobei Energien von 5 – 15 kcal/mol erreicht werden.^[41,44–46] Folglich liegt die Aurophilie nicht mehr im energetischen Bereich von VAN-DER-WAALS Wechselwirkungen (0,5 – 1 kcal/mol),^[47] sondern entspricht vielmehr einer schwachen Wasserstoffbrückenbindung. In biologischen Systemen wurden diese mit 1 – 3 kcal/mol charakterisiert,^[47–49] wobei die beschriebene Energiespanne bis 39 kcal/mol reicht.^[50]

Die nicht zu verachtende Bindungsstärke von Au(I)⋯Au(I)-Wechselwirkungen wird in den Materialwissenschaften zunehmend als supramolekulares Strukturmotiv eingesetzt.^[41] Vor allem liegt das Interesse in den photophysikalischen Eigenschaften, auf die aurophile Wechselwirkungen einen gravierenden Einfluss nehmen. Die Verwendung von Au(I)-Komplexen in Festkörpern und auch in Lösung verspricht Anwendungspotential als lumineszente Materialien und innerhalb der Optoelektronik.^[1,44]

1.1.2 Au(I)-Komplexe in Wasser

Neben dem zunächst sichtbaren Unterschied zwischen Gold und Silber, beschrieben in Abschnitt 1.1.1, bestehen weitere deutliche Abweichungen in ihrem Bindungsverhalten, die sich aus dem relativistischen Effekt erschließen. Im Vergleich zu analogen Ag(I)-Komplexen bevorzugen Gold(I)-Verbindungen eine lineare Geometrie mit der Koordinationszahl KZ = 2. Diese ist von einer s/p bzw. s/d-Hybridisierung charakterisiert, die sich aus den geringen energetischen Unterschieden zwischen den Orbitalen ergibt.^[1] Neben der häufigsten Beschreibung von Au(I)-Komplexen in ihrem neutralen Zustand als $[\text{Au}^{\text{I}}\text{X}(\text{L})]$ (mit X = Anionischer Ligand und L = Neutralligand), finden sie sich auch als anionische $[\text{Au}^{\text{I}}\text{X}_2]^-$ oder kationische Komplexe $[\text{Au}^{\text{I}}\text{L}_2]^+$ in der Literatur wieder, beispielhaft dargestellt durch $[\text{Au}^{\text{I}}(\text{CN})_2]^-$ bzw. $[\text{Au}^{\text{I}}(\text{NHC})_2]^+$.^[1,51] Ihrer Tendenz in wässriger Umgebung entsprechend Gleichung (4) zu elementarem Gold und Au(III) zu disproportionieren, kann mit ausreichender Stabilisierung durch die Liganden in der direkten Umgebung der Au(I)-Zentren erfolgreich entgegen gewirkt werden.



In Hinblick auf die Einführung von wasserlöslichen Funktionen an Au(I)-Verbindungen, sind die Möglichkeiten aufgrund der Linearität intrinsisch eingeschränkt. Wie in einem Bericht von BENEDICT KEMPER und YANA R. HRISTOVA des Arbeitskreises BESENIUS übersichtlich dargestellt, bietet

sich eine Funktionalisierung am neutralen Liganden oder über den anionischen Ligandenaustausch von heteroleptischen Au(I)-Komplexen an (Abbildung 1.4).

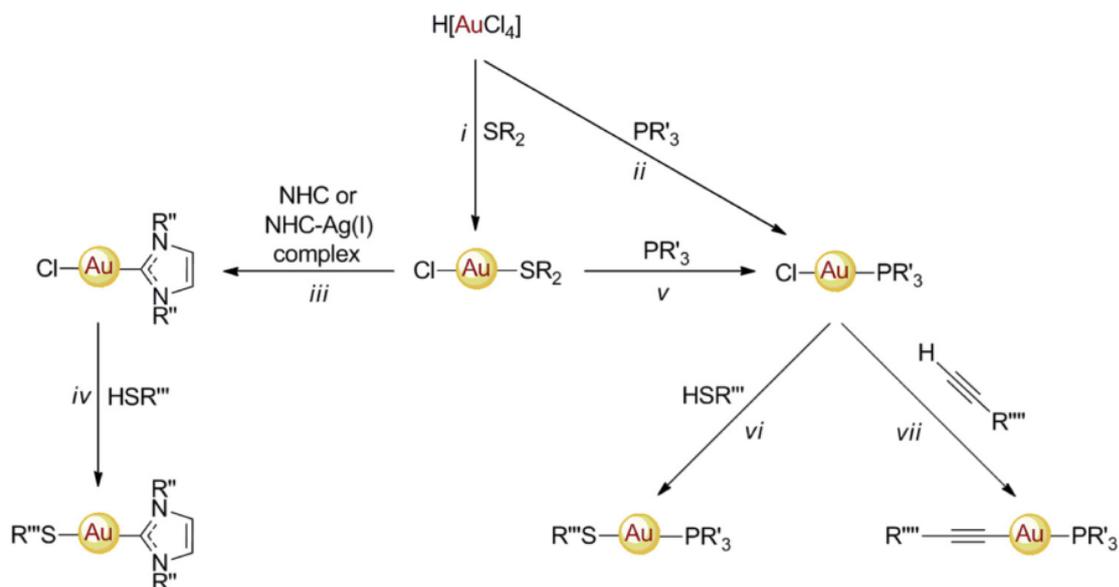


Abbildung 1.4 Übersicht zur Synthese wasserlöslicher Au(I)-Komplexe auf Basis von S-, C- und P-Donorliganden beschrieben von der Reduktion zu Au(I) (*i* und *ii*) bis zum Austausch des neutralen (*iii* und *v*) bzw. des anionischen Liganden (*iv* bis *vii*);^[27] Nachdruck frei nach Ref. [27] mit der Genehmigung von Elsevier.

Im Vergleich zur direkten Synthesestrategie von Au(I)-Komplexen der Form $[\text{Au}^{\text{I}}\text{Cl}(\text{PR}'_3)]$ aus Tetrachlorgold(III)säure $\text{H}[\text{AuCl}_4]$ (Abbildung 1.4, *ii*), erfolgt die Herstellung heutzutage über eine milde, zweistufige Syntheseroute, zunächst *via* der Reduktion mit Tetrahydrothiophen (tth) zum Thioetherkomplex $[\text{Au}^{\text{I}}\text{Cl}(\text{tth})]$ (Abbildung 1.4, *i*). Diese Herangehensweise erlaubt es den labilen S-Donorliganden entsprechend dem HSAB-Konzept nach PEARSON (HSAB: *hard and soft acids and bases*) durch einen geeigneteren Liganden auszutauschen. Im Vergleich zu Au in der Oxidationsstufe +III ($r_{\text{Au}^{\text{III}}} = 0,85 \text{ \AA}$) wird Au(I) als ein leicht zu polarisierendes, weiches Kation mit einem Ionenradius von $r_{\text{Au}^{\text{I}}} = 1,37 \text{ \AA}$ beschrieben.^[52] Daher eignen sich vor allem Phosphan- sowie Carbenliganden wie N-heterozyklische Carbene (NHCs) als Neutralliganden (Abbildung 1.4, *iii* und *v*). Auf diese Weise werden polare bzw. geladene P- und C-Donorliganden zur Herstellung von wasserlöslichen Au(I)-Komplexen, allgemein beschrieben mit $[\text{Au}^{\text{I}}\text{Cl}(\text{PR}'_3)]$ und $[\text{Au}^{\text{I}}\text{Cl}(\text{NHC})]$, genutzt. Weiterhin können wasserlösliche Gruppen in einem nächsten Schritt, dem anionischen Ligandenaustausch, an das Au(I)-Zentrum gebracht werden. Der Austausch des anionischen Halogenliganden erfolgt unter basischen Bedingungen, üblicherweise mit Thiolen (Abbildung 1.4, *iv* und *vi*) oder der σ -Koordination von terminalen Alkinen (Abbildung 1.4, *vii*). Dabei können Nebenreaktionen wie die Diaurierung im Fall der S-basierten Ligandeneinführung,^[53] als auch durch die Aktivierung der π -Dreifachbindung von Alkynyl-haltigen anionischen Liganden, wie eingangs in Bezug auf die katalytischen Eigenschaften von Au(I) beschrieben wurde (Abschnitt 1.1), auftreten. Dieser Weg stellt daher meist größere, synthetische Herausforderungen, um saubere und stabile, wasserlösliche Au(I)-Komplexe darzustellen.

1.2 Organogoldchemie mit N-heterozyklischen Carbenen

Das Carben-Strukturmotiv ist allgemein definiert als neutrales, zweibindiges Kohlenstoffatom, welches mit einem ungebundenen Elektronenpaar und nur sechs Valenzelektronen eine Ausnahme von der Oktettregel darstellt. Wie andere Elektronenmangelverbindungen (Vgl. Radikale) werden Carbene meist der kurzlebigen Substratklasse von höchstreaktiven Intermediaten zugeschrieben. Eine Isolierung wurde lange Zeit für unmöglich gehalten. Ihre elektronische Struktur faszinierte schon früh im 19. Jahrhundert,^[54–59] wobei erst 1954 durch den von DOERING, WINSTEIN und WOODWARD gemeinschaftlich vorgeschlagenen Begriff „Carben“ eine einheitliche Beschreibung für die wissenschaftliche Diskussion gefunden war.^[60,61] Ungefähr zeitgleich führten analytische Nachweismethoden dazu, dass *bis dato* ungelöste Fragestellungen durch eine verbesserte Strukturaufklärung, beispielhaft wie in CHUGAEVS Forschungsarbeiten,^[62–65] erneut interpretiert wurden. Außerdem wurde 1968 mit den unabhängigen Entdeckungen von Übergangsmetall stabilisierenden N-heterozyklischen Carbenen, verallgemeinert abgekürzt mit NHC, durch ÖFELE^[66] und WANZLICK^[67] ein Meilenstein erreicht.^[58] In den nachfolgenden Jahren nahm die Entwicklung der Carbenchemie ein rasantes Tempo an und wurde von einer Vielzahl von Forschern geprägt.^[56,68,69] 1988 war es zunächst BERTRAND gelungen, ein mit P-Atom benachbartes Phosphinosilylcarben (Abbildung 1.5, A oben) zu isolieren.^[70] Daraufhin konnten ARDUENGO *et al.* das Konzept der mesomeren Stabilisierung (Vergleich mit Abschnitt 1.2.1) zur Darstellung des ersten freien NHC in Form des kristallinen 1,3-Di(adamantyl)imidazol-2-yliden (IAd) (Abbildung 1.5, A unten) im Jahr 1991 erfolgreich anwenden.^[58,59,71] In Anbetracht der heutigen immensen Fülle von beschriebenen Carbenen auf Basis von Stickstoff-haltigen Heterozyklen sowie verwandten azyklischen Diaminocarbene, kann die Entdeckung von langlebigen, persistenten N-heterozyklischen Carbenen und die vergleichsweise einfache Synthese (Vergleich mit Abschnitt 1.2.2) als revolutionär beschrieben werden.

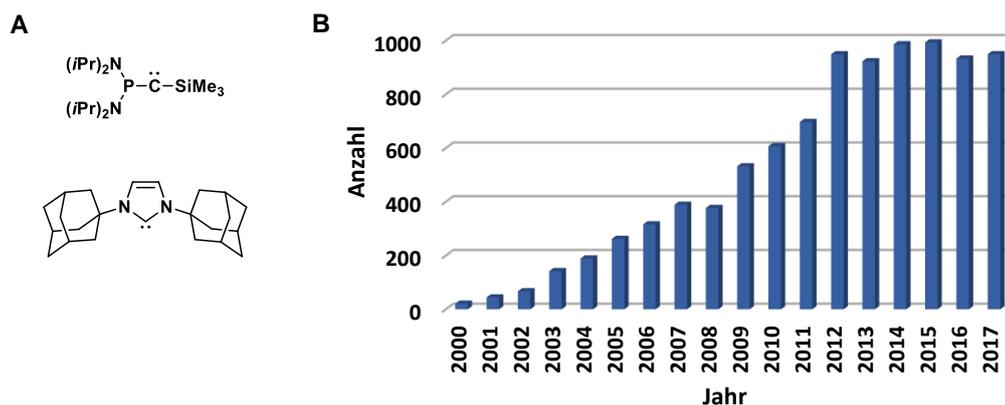


Abbildung 1.5 A Erste Carbenstrukturen, die erfolgreich von BERTRAND *et al.*^[70] und ARDUENGO *et al.*^[71] isoliert wurden. B Anzahl von Veröffentlichungen mit dem Stichwort „N-heterocyclic carbene“ im Zeitraum 2000 bis 2017 (Scifinder, September 2018).

Die zweifelsfrei durch eine Kristallstruktur belegte Entdeckung des „bottable“ NHC rückte diese neue Stoffklasse in den Fokus vieler Forschungsgruppen.^[72–74] Über die Zeit wurde eine große Anzahl von Anwendungen mit praktischer Relevanz gefunden.^[73] Heutzutage zählen N-heterozyklische Carbene zu den bedeutendsten Verbindungen, die vor allem als NHC-Metall-Addukte eine imposante Anwendungsbreite liefern. Die seit 2000 jährlich beachtlich gestiegene Summe der Publikationen

(Abbildung 1.5, **B**) wurden größtenteils im Bereich der Katalyse, unbestritten das bisher erfolgreichste Forschungsfeld der NHCs, veröffentlicht. Innerhalb der Organokatalyse wurde erstmalig schon 1958 von BRESLOW ein Thiazolium-basiertes Intermediat in dem Katalysemechanismus der Benzoin-Kondensation vorgeschlagen.^[75] Heute finden NHCs ihren Nutzen als Organokatalysatoren insbesondere in der herausfordernden asymmetrischen Synthese.^[76–80] Einen noch gravierenderen Einfluss nahmen N-heterozyklische Carbene in der Entwicklung der metallorganischen Komplexkatalyse.^[81,82] Mit den in der Komplexchemie längst etablierten Phosphanen, war das Interesse an organischen Liganden mit starken metallbindenden Eigenschaften erstmalig geweckt. Obwohl der erste NHC-basierte Metallkomplex schon 1968 synthetisiert wurde,^[66,67] begann die gezielte Suche erst als das Potential von elektronisch und gleichzeitig strukturell speziell zugeschnittenen N-heterozyklischen Carbenliganden gegenüber den Phosphanen zunehmend erkannt wurde (Vergleich mit Abschnitt 1.2.1). Die hauptsächlich im 21. Jahrhundert geschaffenen NHC-Komplexkatalysatoren sind so hoch effizient, sodass ihr signifikanter Beitrag in den mit Nobelpreisen ausgezeichneten Forschungsgebieten zur Olefinmethathese^[83,84] und Kreuzkupplungen^[85] geehrt wurde. Die Popularität der NHCs nimmt auch in jüngster Zeit nicht ab, wobei Forschungsgruppen immer häufiger auf ihr Anwendungspotential über die Katalyse hinaus aufmerksam machen. Vielversprechende Ergebnisse liefern sowohl nicht weniger bedeutende Themenbereiche der metallorganischen Material- oder Oberflächenchemie,^[86–88] als auch die Verwendung NHC-basierter Metallopharmakons.^[89] Neben der attraktiven σ -Donoreigenschaften (Vergleich mit Abschnitt 1.2.1) steht eine zugleich modifizierbare NHC-Struktur (Vergleich mit Abschnitt 1.2.2), welche den synthetisch anspruchvollen Zugang zu komplizierten und gleichzeitig diversen Organometallverbindungen liefert. Als Folge ergeben sich weitere Forschungsinteressen, die in der Vergangenheit im Vergleich zu den historisch umfassend studierten katalytischen Fähigkeiten geradezu wenig Beachtung fanden.

1.2.1 Elektronische und strukturelle Eigenschaften der NHCs als Ligandenklasse

Entgegen der traditionellen Vorstellung von Carbenen als transiente Elektronenmangelverbindungen, verhalten sich N-heterozyklische Carbene vielmehr wie elektronenreiche Verbindungen. Die zu beobachtende Stabilität beruht vor allem auf elektronischen Eigenschaften sowie ihrer außergewöhnlichen chemischen Struktur. Als Folge ergeben sich herausragende σ -Donoreigenschaften, welche die Darstellung einer Bandbreite von Komplexen mit verschiedensten Metallen ermöglichen, sodass NHC-Liganden, wie in Abschnitt 1.2 beschrieben, häufig als bevorzugte Liganden genutzt werden. Dabei sind die leichte Zugänglichkeit und ihr strukturell einfach zu modifizierendes Grundgerüst (Vergleich mit Abschnitt 1.2.2) grundlegende Vorteile gegenüber anderen etablierten Ligandenklassen, wie den Phosphanen.

Die ungewöhnliche Stabilität und Reaktivität von N-heterozyklischen Carbenen lässt sich zunächst vereinfacht an ihrer gewinkelten Struktur beleuchten.^[90–92] Bei Betrachtung von Grenzorbitalen ergeben sich im Vergleich zu einem hypothetischen linearen Carben vier mögliche Multiplizitäten zur Verteilung des ungebundenen Elektronenpaares in einem sp^2 -artigen σ -Orbital und dem dazu

orthogonal angeordneten p_π -Orbital. Die zwei energetisch wahrscheinlichsten Grundzustände sind in Abbildung 1.6 dargestellt. Mit jeweils einem ungepaarten Elektron mit parallelem Spin in den σ - und p_π -Orbitalen liefert der Triplett-Grundzustand einen diradikalischen Charakter. Das Singulett-Carben wird durch ein gefülltes σ -HOMO (HOMO: *Highest Occupied Molecular Orbital*) und ein leeres p_π -LUMO (LUMO: *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) ausgezeichnet, sodass es sowohl nukleophiles als auch elektrophiles Reaktionsvermögen besitzt. Theoretische Berechnungen ergaben, dass der energetische Unterschied zwischen den Orbitalen in Zusammenhang mit dem vorliegenden Singulett- bzw. Triplettzustand des Carben steht.^[93]

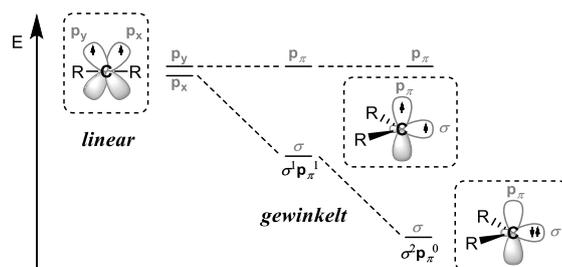


Abbildung 1.6 Wahrscheinlichste Elektronenkonfigurationen eines gewinkelten Carben im Singulett- ($\sigma^2 p_\pi^0$) bzw. Triplett-Grundzustand ($\sigma^1 p_\pi^1$) mit R = organischer Rest.^[90,94]

Heteroatome in α -Position zum Carbenkohlenstoff (N_2C) nehmen direkten Einfluss auf die Stabilisierung der Orbitale am Carbenkohlenstoff und damit auf die vorliegende Multiplizität und ihr Reaktionsverhalten (Abbildung 1.7, A).^[90] Im Fall der NHCs liegen elektronenziehende N-Substituenten (*electron withdrawing groups*, EWG) mit einem Unterschied in der Elektronegativität von $\Delta EN(N,C) = 0,5$ ^[95] vor. Durch diesen induktiven Effekt (-I-Effekt) wird das σ -Orbital (sp^2) des Carbens elektronisch abgesenkt, wobei das p_π -Orbital unbeeinflusst bleibt. Aus dem erweiterten HOMO-LUMO Abstand ergibt sich eine Stabilisierung für den Singulett- im Vergleich zum Triplett-Zustand. Atome mit einer geringeren Elektronegativität als Kohlenstoff (Beispiele sind $EN(B) = 2,0$ und $EN(P) = 2,2$)^[95] würden an dieser Stelle einen gegenteiligen, elektronenschiebenden Effekt auf das Carbenzentrum ausüben. Neben dem induktiven Einfluss, liegen in N-heterozyklischen Carbenen weitere, zur Stabilisierung beitragende, mesomere Effekte vor. Ausgehend von den ungebundenen Elektronenpaaren der Stickstoff-Heteroatome wird π -Elektronendichte in das leere p_π -Orbital am Carbenkohlenstoff geschoben (+M-Effekt). Während das besetzte sp^2_σ -Orbital unverändert vorliegt, wechselwirken die p_π -Orbitale der NR_2 -Substituenten mit dem p_π -Carbenorbital innerhalb eines polaren 4-Elektronen-3-Zentren beschreibbaren π -Systems.

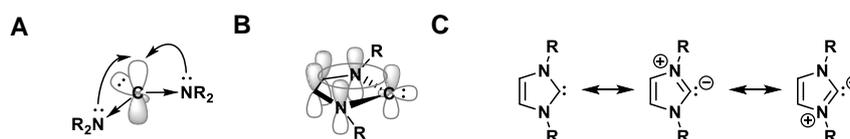


Abbildung 1.7 A Stabilisierung der σ - und p_π -Orbitale am Carbenkohlenstoffatom (N_2C) durch Stickstoffatome in α -Position. B Visualisierung des aromatischen Charakters innerhalb eines Imidazolylden mit ungesättigter Doppelbindung im NHC-Rückgrat. C Formulierung von Resonanzstrukturen am Beispiel eines Imidazolylden.^[90,94]

Es kann zusammengefasst werden, dass NHCs auf einem thermodynamisch günstigen „push-pull“-system beruhen, deren Carbenzentrum durch die benachbarten Stickstoffatome als π -Donor- σ -Akzeptor-Substituenten stabilisiert werden, indem Elektronendichte einerseits σ -induktiv

abgezogen und andererseits durch mesomere π -Wechselwirkungen zurückgegeben wird. Die energetische Stabilisierung folgt aus der Absenkung des sp^2_σ -Carbenorbitals und die Mesomeriestabilisierung, welche dem Elektronenmangel des Carbenatoms entgegenwirkt. Darüber hinaus begünstigt die zyklisch planare Struktur von NHCs mit einem ungesättigten Rückgrat den gewinkelten Singulett-Zustand mitunter durch die zusätzlich stabilisierende Aromatizität (Abbildung 1.7, **B**).^[90] Imidazolylidene wie beispielsweise IAd werden aufgrund ihrer ungesättigten Doppelbindung im NHC-Rückgrat von einem aromatischen 6-Elektronen-5-Zentren π -System geprägt, welches mit 25 kcal/mol zur Stabilisierung beiträgt.^[96] Als Resultat der vorliegenden Wechselwirkungen liegen NHCs in der Regel im Singulett-Grundzustand mit einer großen Elektronendichte in der Ebene des Carben- N_2C vor und präsentieren einen ausgeprägten nukleophilen Charakter. Bei der Betrachtung von Resonanzstrukturen, verdeutlichen zwitterionische Strukturen mit einer formal negativen Ladung am Carbenkohlenstoff ihr Reaktionsvermögen als Nukleophil (Abbildung 1.7, **C**). Der traditionell mit Carbenen verbundene Elektronenmangel kann als Folge der π -donierenden Stickstoffe in NHCs teilweise vollständig aufgehoben und ihre elektrophilen Eigenschaften für ineffektiv erklärt werden.

Aufgrund der besonders starken σ -Donoreigenschaften binden NHCs eine Vielzahl von Metallen sowie nicht-metallischen Verbindungen. Der Tolman'sche elektronische Parameter (TEP) ist eine bereits für Phosphane entwickelte Methodik zur Quantifizierung der donierenden Ligandeneigenschaften anhand experimenteller, infrarotspektroskopischer (IR) Untersuchungen. Grundsätzlich werden dabei von den CO-Streckschwingungen in Übergangsmetall-CO-Komplexen ($M = Ni, Rh, Ir$) Rückschlüsse auf die Elektronendichte am Metall sowie den Elektronenschub ausgehend von Ligand auf das Metallatom gezogen. Der TEP-Wert ergibt sich aus der gemessenen Wellenzahl (ν_{CO}); je kleiner dieser ist, desto stärker ist die σ -Donorfähigkeit des untersuchten Liganden.^[97] Die Auswertung vieler TEP-Werte von NHCs mit verschiedenen Substitutionsmustern zeigt, dass von diesen ein hoher Elektronenschub ausgeht, welcher die Donoreigenschaften vergleichbarer Phosphanliganden meist übersteigt. Weiterhin sprechen auch kalorimetrische Studien dafür, dass NHCs stärkere Metall-Ligandbindungen ausbilden.^[98,99] Heute wird prinzipiell davon ausgegangen, dass die Bindung zwischen einem NHC-Liganden und einem Übergangsmetall aus zwei Beiträgen besteht und ihr Bindungsverhältnis komplexer ist als zunächst angenommen (Abbildung 1.8). Wie bei Phosphanen wurden NHCs ursprünglich als reine σ -Donorliganden angesehen (Abbildung 1.8, **A**).^[90] Durch den Ausschnitt **B** in Abbildung 1.8 wird veranschaulicht, wie auch das leere p_π -Orbital am Carbenkohlenstoff Möglichkeiten zur Orbitalüberlappung mit elektronenreichen d_π -Orbitalen des Übergangsmetalls anbietet. Nach kontroversen Diskussionen^[72,100,101] ging aus theoretischen und experimentellen Untersuchungen hervor, dass NHCs über ein nicht vernachlässigbares π -Rückbindungsvermögen verfügen und als π -Akzeptoren wirken können.^[97,102-108]

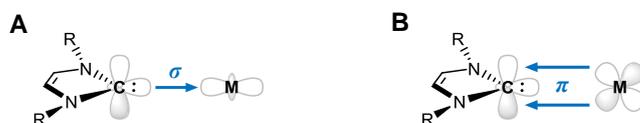


Abbildung 1.8 Komplexe Orbitalwechselwirkungen zwischen einem NHC-Liganden und einem Übergangsmetall (M): **A** σ -Hinbindung Ligand \rightarrow Metall; **B** Mögliche π -Rückbindung Metall \rightarrow Ligand.

Neben den besonderen elektronischen Eigenschaften nimmt der sterische Anspruch einen weiteren wichtigen Einfluss auf die Stabilität und Reaktivität in N-heterozyklischen Carbenen. In einer kinetischen Betrachtung wirken sterisch anspruchsvolle *N*-Substituenten der Tendenz zur Dimerisierungsreaktion von NHCs entgegen. Die resultierende Problematik der Synthese eines freien Carbens wird anhand der Diskussion um das 1960 postulierte WANZLICK-Gleichgewicht deutlich.^[67,109-111] So beschreibt WANZLICK die Isolierung eines Dimers bei der Verwendung von Imidazolinyliidenen mit Phenylgruppen als organische *N*-Gruppen. Erst Mesitylsubstituenten zeigten einen ausreichenden sterischen Anspruch, um die Bildung von Dimeren zu unterdrücken.^[112]

In Analogie zum Tolman'schen Kegelwinkel^[113] wurde von NOLAN und CAVALLO der Parameter „buried Volume“ ($\%V_{bur}$) eigens für N-heterozyklische Carbene entwickelt.^[101,114,115] Dabei wird auf Grundlage der Kristallstruktur bzw. quantenmechanischen Berechnungen die exakte NHC-Struktur festgelegt und ausgehend vom Carbenkohlenstoff- N_2C das Zentrum einer hypothetischen Kugel mit definiertem Radius gespannt. Unter Berücksichtigung identischer Kugelparameter lässt das Kugelvolumen $\%V_{bur}$, welches vom NHC belegt wird, einen relativen Vergleich zwischen dem sterischen Anspruch verschiedener NHCs zu. In Abbildung 1.9 ist der unterschiedliche Raumanpruch von N-heterozyklischen Carbenen (**A**) und Phosphanen (**B**) innerhalb einer Metall-Komplexverbindung dargestellt. Es wird ersichtlich, dass die sterische Umgebung des Metalls unterschiedlich stark beeinflusst wird. Im Vergleich zum Phosphanliganden, deren drei tetraedrisch angeordnete Substituenten einen vom Metallzentrum weggewandten Kegel formen, weisen die *N*-Substituenten des NHCs in die Koordinationssphäre des Metallzentrums. Deutlich erkennbar wird an dieser Stelle, dass große und rigide organische *N*-Substituenten einen hohen sterischen Anspruch ausüben.^[116] Als Folge wird das Metallzentrum vergleichbar mit einer Art Tasche abgeschirmt. Vorstellbar ist die hierdurch gehemmte Dimerisierung von NHCs, die aufgrund sterisch anspruchsvoller *N*-Substituenten einander nicht nah genug kommen, um eine Doppelbindung zwischen den Carbenkohlenstoffen ausbilden zu können.

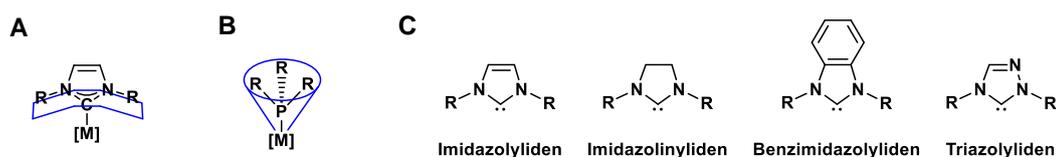


Abbildung 1.9 Zeichnerische Veranschaulichung des Raumanpruchs ausgehend von NHCs (**A**) und Phosphanen (**B**) mit M = komplexiertes Metall und R = organische Substituenten. **C** Übersicht verschiedener NHC-Liganden basierend auf Imidazol, Imidazolin, Benzimidazol und Triazol (von links nach rechts).

Der bis *dato* größte Anteil untersuchter NHCs leitet sich von den fünfgliedrigen Heterozyklen Imidazol bzw. Imidazolin ab. Weitere Diaminocarbene kommen auf Basis von Benzimidazol oder Triazol vor (Abbildung 1.9, **C**). Wenn nicht anderweitig erläutert, bezieht sich der Term der „N-heterozyklischen Carbene“ innerhalb dieser Dissertation auf NHCs mit einem Imidazol, Imidazolin oder Benzimidazol als Grundgerüst.

1.2.2 Modifizierbare NHC-Struktur zur Synthese von wasserlöslichen Au(I)-Komplexen

Wie im vorherigen Abschnitt 1.2.1 diskutiert, sind N-heterozyklische Liganden von außergewöhnlich starken σ -Donoreigenschaften geprägt, welche sie in direkte Konkurrenz zu den traditionell

1. Einleitung

verwendeten Phosphanen stellt. Ihre donierenden Eigenschaften können eine ausreichende Stabilität in Au(I)-Organometallkomplexen gewährleisten, sodass diese $[\text{Au}^{\text{I}}\text{Cl}(\text{NHC})]$ auch in protischen Lösungsmitteln Anwendungen finden.^[89,117]

In Abbildung 1.4 des Abschnitts 1.1.2 wurde bereits darauf eingegangen, dass wasserlösliche Chlorido-Au(I)-Komplexe mit NHC-Neutralliganden aus dem Thioetherkomplex $[\text{Au}^{\text{I}}\text{Cl}(\text{tht})]$ hergestellt werden. Im Gegensatz zu freien NHCs, die bereits mit Spuren von Sauerstoff und Feuchtigkeit reagieren,^[118] sind ihre Komplexverbindungen sowie ihre Vorläufermoleküle stabil und meist leicht handhabbar. Eine generell häufig genutzte Synthesemethode zur Darstellung der nukleophilen Carbenfunktion am NHC findet über eine direkte Deprotonierung der entsprechenden Azoliumsalze meistens mit Alkalihydriden oder -alkoxiden unter Umständen bei erhöhten Temperaturen statt.^[119] In der Regel wird das als Nebenprodukt entstehende Alkalisalz toleriert, sodass sich eine *in-situ*-Erzeugung der NHCs zur Synthese von Au(I)-Komplexen anbietet. Eine weitere attraktive Möglichkeit ausgehend von den Azoliums Salzen ist die Transmetallierungsreaktion mit Übertragungsreagenzien und Metallkomplexen, meistens mit $[\text{Ag}^{\text{I}}\text{Cl}(\text{NHC})]$ als Zwischenstufen.^[120] Das Konzept beruht dabei auf einer im Vergleich zur NHC-Au(I)-Bindung schwächeren Wechselwirkung zwischen dem NHC und dem eingesetzten Metall. Die NHC-Silber-Komplexe liegen gelöst in der Regel in einem flukturierenden Gemisch aus neutralen und kationischen Komplexen sowie Silbersalzaddukten vor.^[121,122] Die Transmetallierung in den stabileren Au(I)-Komplex meist unter Verwendung von $[\text{Au}^{\text{I}}\text{Cl}(\text{tht})]$ oder $[\text{Au}^{\text{I}}\text{Cl}(\text{DMS})]$ (mit DMS = Dimethylsulfid) als NHC-Akzeptoren verläuft quantitativ. Merkmale dieser Syntheseroute sind die generell milderen Reaktionsbedingungen sodass beispielsweise der Einsatz von starken Basen umgangen wird.^[120] Die Deprotonierung des Carbenkohlenstoffs erfolgt mittels basischen Silbersalzen, wie Ag_2O , selektiv, sodass andere azide Protonen und funktionelle Gruppen toleriert werden.^[123]

Ein wesentlicher Unterschied, weshalb NHCs häufig als die favorisierte Ligandenklasse ausgewählt werden, beruht in ihrer besonderen strukturellen Beschaffenheit. Unabhängig von ihrer Ringgröße können vielfältige Modifikationen, wie beispielsweise das Einführen von wasserlöslichen Funktionen, als N-Substituenten oder in das NHC-Rückgrat eingebracht werden (Vergleich mit Abbildung 1.10, **A**). Im Folgenden wird ein grober Überblick zur Modifikation von Imidazol-/ Imidazolin-basierten NHCs^[94] und den entsprechenden Imidazolium-/ Imidazoliniumsalzen^[124] als die gängigsten Vorläuferverbindungen gegeben, welche detailliert in Übersichtsartikeln und den angegebenen Literaturstellen thematisiert werden.

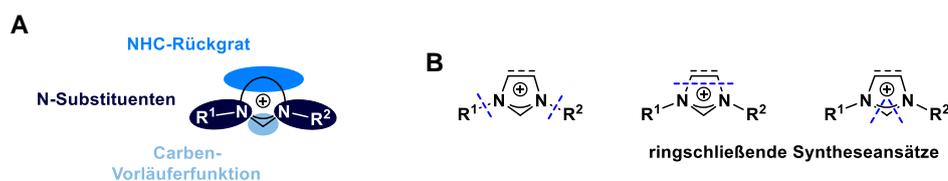


Abbildung 1.10 **A** Schematische Differenzierung zwischen übergeordneten Struktureinheiten (blau hinterlegt) in Azolium-Vorläuferverbindungen von N-heterozyklischen Carbenen. **B** Retrosynthetische Schnittstellen (blau, gestrichelte Linien) zur Darstellung von NHC-Präkursoren auf Basis von Imidazol. Zur Übersichtlichkeit wurde das negativ geladene Gegenanion (X^-) nicht abgebildet; die positive Ladung in den Azoliums Salzen liegt zwischen den Stickstoffatomen (Vergleich Abbildung 1.7, C).

Über eine retrosynthetische Betrachtung kann die Vielzahl möglicher Darstellungsansätze zu Imidazolium-/ Imidazoliniumkationen in generell drei verschiedene Synthesestrategien zusammengefasst werden (Abbildung 1.10, **B**). Weiterhin wird zwischen den Synthesemethoden, die den Ringschluss einschließen, und der Quarternisierung der Stickstoffatome am bestehenden Heterozyklus unterschieden. Die Zyklisierung verläuft beispielhaft über das Einführen eines C1-Präcarbenbausteins in das entsprechende Diimin (Abbildung 1.10, **B** rechts) oder indem der Ringschluss in 4,5-Position unter Verwendung eines Formamidins stattfindet (Abbildung 1.10, **B** mitte). Die ringschließenden Syntheseansätze ermöglichen Modifikationen im Azoliumrückgrat, welche die elektronischen Eigenschaften am Carbenzentrum der NHC-Folgestufe beeinflussen. Dazu können elektronenziehende/ -schiebende sowie ionische Funktionen in 4- und 5-Position eingeführt werden. Rückgratmodifikationen nehmen in der Regel keinen Einfluss auf den sterischen Anspruch eines N-heterozyklischen Carbens. Für diesen Zweck bieten sich die *N*-Substituenten zur nachträglichen Modifikation eines Imidazols bzw. Imidazolins an. Diese häufig angewandte Methode kann zur Einführung eines Substituententyps oder zu unterschiedlichen *N*-Substituenten innerhalb einer konsekutiven Reaktionsabfolge führen. Davon abhängig ergeben sich im Anschluss symmetrische ($R^1 = R^2$) bzw. unsymmetrische ($R^1 \neq R^2$) NHC-Verbindungen.

Unter anderem zeigt eine Publikation von GLORIUS, dass ein Interesse in effiziente Synthesen zu vielseitig substituierten NHCs besteht.^[125] Im Hinblick auf wasserlösliche NHCs verschafft der Übersichtsartikel von KÜHN eine grundlegende Zusammenfassung vor allem zu geladenen NHC-gebundenen Metallkomplexen (Vergleich mit den Diskussionskapiteln 3 und 4).^[126] Das Einführen einer funktionellen Gruppe eröffnet Möglichkeiten für eine spätere Modifikation der NHC-Vorstufe oder der Komplexverbindung (Vergleich mit Diskussionskapiteln 5 und 6).

1.3 Supramolekulare Polymere und Selbstassemblierung in Wasser

Eines der am schnellsten wachsenden interdisziplinären Forschungsgebiete ist die Supramolekulare Chemie, die insbesondere an den Schnittstellen von Chemie, Biologie, Physik, Medizin und den Materialwissenschaften zu finden ist.^[127] Im Gegensatz zur klassischen Molekülchemie, besteht das Hauptmerkmal supramolekularer Systeme darin, dass molekulare Einheiten durch nicht-kovalente Bindungen eine Überstruktur bilden. Daraus ergeben sich Möglichkeiten zur Synthese von Materialien wie den supramolekularen Polymeren mit einzigartigen dynamischen und reversiblen Funktionen, die in der Lage sind auf äußere Umgebungseinflüsse zu reagieren.^[128-130]

Erst im Jahr 1920 führte ██████████ die Betrachtungsweise der Makromoleküle als hochmolekulare Spezies ein und leitete damit die moderne synthetische Polymerchemie ein. Die prägenden Forschungsarbeiten von CHARLES J. PEDERSON, JEAN MARIEN LEHN und DONALD J. CRAM auf dem Gebiet der makrocyclischen Liganden^[131-133] zur Untersuchung selektiver Wirt-Gast-Funktionen, fanden ihre Auszeichnung mit dem Nobelpreis für Chemie im Jahr 1987. Die Supramolekulare Chemie wurde erneut mit der Nobelpreisauszeichnung im Jahr 2016 in den Fokus der Öffentlichkeit gerückt.

Dabei wurden die Forschungsbeiträge von SIR J. FRASER STODDART, BERNARD L. FERINGA und JEAN-PIERRE SAUVAGE zur Entwicklung und Synthese von molekularen Maschinen auf Basis ineinandergreifender Macrocyklen geehrt.^[134-136]

Die „Chemie jenseits des Moleküls“ (LEHN, 1988)^[137] zeichnet sich durch die Bildung unabhängig voneinander betrachteter, schwacher Wechselwirkungen aus. Darunter vorzufinden sind intermolekular ausgerichtete Interaktionen wie Wasserstoffbrückenbindungen, elektrostatische COULOMB-Wechselwirkungen, π - π -Stapelung und VAN-DER-WAALS- sowie metallophile Wechselwirkungen. Erst die Kombination einer Vielzahl von nicht-kovalenten Wechselwirkungen ermöglicht es aus monomeren Molekülbausteinen stabile „Superstrukturen“ herzustellen.

In komplexen biologischen Systemen, wie dem Tabakmosaikvirus,^[138-140] ist ein perfektes Zusammenspiel intermolekularer Kräfte vorzufinden, welches Forschern als Vorbild dient. Eine besondere Herausforderung für die Arbeit mit supramolekularen Polymeren in Wasser geht vom Medium aus. Wassermoleküle dienen selbst als Wasserstoffbrückendonoren bzw. -akzeptoren und konkurrieren mit den supramolekularen Monomerstrukturen bei der Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen. Das erfolgreiche Konzept der hydrophoben Abschirmung beschreibt die Ausbildung solcher supramolekularen Bindungsmotive in energetisch günstigeren hydrophoben Bereichen, sodass es zu einer geringeren Interaktion mit Wasser kommt.^[141,142] Bedeutende Einflüsse bei der Synthese supramolekularer Polymere in Wasser sind auf Interaktionen, die dem hydrophoben Effekt zugrunde liegen, zurückzuführen. Die stabilisierende Wirkung ergibt sich aus zwei Beiträgen: Zum einen stellt die Freisetzung von gebundenen und damit geordneten bzw. energiereichen Wassermolekülen in das wässrige Medium eine generelle Entropiezunahme und zum anderen einen Enthalpiegewinn dar.

Durch ein geschicktes Ausbalancieren von schwachen aber gleichzeitig hoch gerichteten, nicht-kovalenten Kräften können auch in verdünnter Lösung supramolekulare Polymere mit hohen Molekulargewichten (MW) hergestellt werden. Ein großer Vorteil dieses sogenannten *Bottom-up*-Prinzips ist der geringe synthetische Aufwand von Polymeren und die Reversibilität der supramolekularen Wechselwirkungen, welche eine Korrektur von Fehlern beim Assemblierungsprozess zulässt. Ähnlich zu kovalent verknüpften Polymeren haben mechanistische Untersuchungen ergeben, dass zwischen dem kooperativen Nukleations-Elongationsmechanismus, einer nicht-kooperativen isodesmischen Polymerisation und der Ring-Ketten Polymerisation differenziert wird.^[143] Weiterhin werden nach WHITESIDES und GRZYBOWSKI Polymerisationsprozesse grundsätzlich in die „statische“ oder „dynamische Selbstassemblierung“ zusammengefasst.^[144] Einen Überblick über das zunehmende Interesse an metastabilen und kinetisch eingefrorenen Strukturen, die abhängig von den relativen energetischen Barrieren vorliegen, verschaffen die Übersichtsartikel von HERMANS und BOEKHOVEN.^[145,146]

Ein supramolekularer Polymerisationsprozess hat das Ziel die morphologischen Merkmale des Polymers wie Größe, Form und Stabilität anhand der chemisch programmierbaren Struktur der einzelnen Monomereinheiten zu kontrollieren. Das Moleküldesign ist daher essentiell für die Entwicklung von Funktion und Anwendung.

Einen entscheidenden Beitrag zur Herstellung von 1-dimensionalen Polymeren auf Basis eines C_3 -symmetrischen Benzol-1,3,5-tricarboxyamids (BTA, Abbildung 1.11) liefert die Forschungsgruppe um E. W. „MEIJER. Solche anisotropen, stäbchenförmigen 1D-Assemblate bergen in Verbindung mit einer biomedizinischen Funktion interessante Anwendungsmöglichkeiten.^[143,147] Eine kürzlich erschienene Publikation verdeutlicht, dass ein BTA-Strukturelement maßgeblich zur Stabilisierung von 1D-Polymeren (Abbildung 1.11; B) beiträgt. Dabei wurde ein simples BTA-Monomer mit Tetraethylenglycolen im Seitenarm (Abbildung 1.11, A) im Vergleich zu einem Benzol-1,3,5-tricarboxyester(BTE)-Analogon untersucht.^[148]

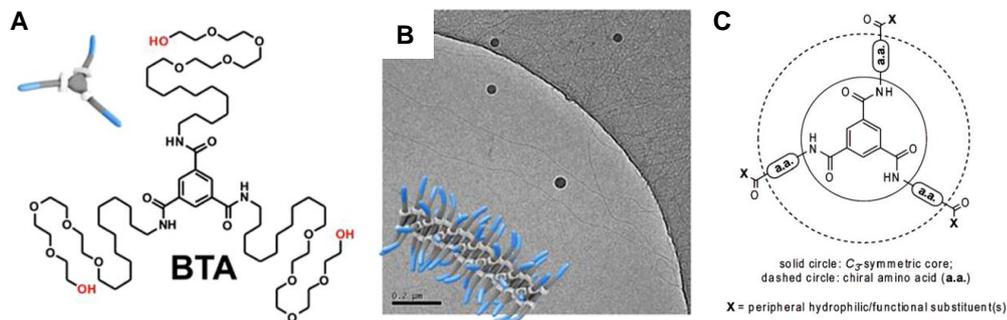


Abbildung 1.11 Chemische Struktur (A) eines simplen BTA-Monomers mit verknüpften Tetraethylenglycolen im Seitenarm und transmissionselektronenmikroskopische(TEM)-Aufnahme des supramolekularen Polymers (B);^[148] Nachdruck frei nach Ref. [148] mit der Genehmigung von *The American Chemical Society*. C Schematische Darstellung eines C_3 -symmetrischen Peptidamphiphils auf Basis der BTA-Einheit;^[141] Nachdruck frei nach Ref. [141] mit der Genehmigung von *PNAS*.

Die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den BTA-Amidbindungen ist in unpolaren, nicht-kompetitiven Lösungsmitteln ausreichend, um die supramolekulare Selbstassemblierung in eine Richtung zu dirigieren.^[149] Um diese Kontrolle auch in polaren, kompetitiven Medien zu erhalten, ist es notwendig weitere attraktive Wechselwirkungen zu integrieren. Im Zusammenhang mit dem zuvor beschriebenen hydrophoben Effekt sorgt der Einbau von unpolaren Gruppen vermutlich für den bedeutendsten Beitrag zur thermodynamischen Triebkraft einer supramolekularen Polymerisation in Wasser.^[150] Eine ausgewogene Balance zwischen aggregationsinduzierenden Kräften im hydrophoben Kern und repulsiven Wechselwirkungen in der wasserlöslichen Peripherie, erlaubt es supramolekular assemblierte Nanorods mit definierten Parametern über eine begrenzte Längenverteilung herzustellen. MEIJER und BESENIUS zeigen, dass das Repertoire von natürlichen und unnatürlichen Aminosäuren erfolgreich zur Synthese von solchen dendritischen Peptidamphiphilen auf Basis des BTA-Kern (Abbildung 1.11, C) genutzt werden kann. Mit Hilfe von Abbildung 1.12 soll das Konzept des frustrierten Wachstums anhand eines Beispiels aus unserer Gruppe erläutert werden.^[151]

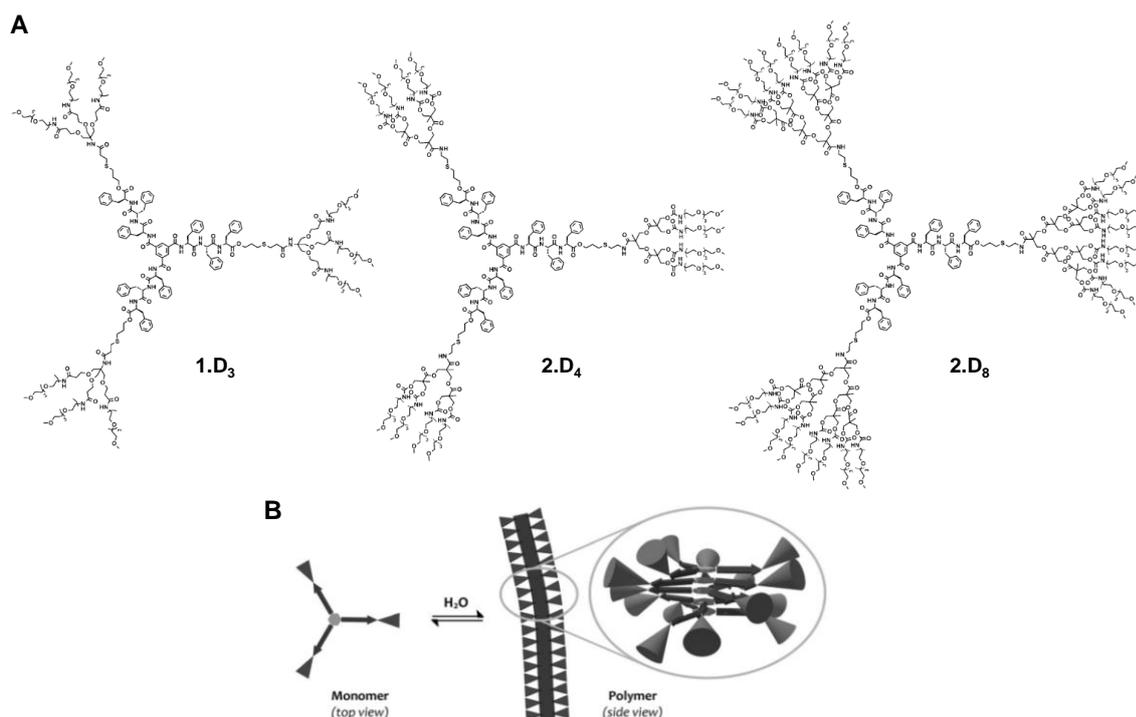


Abbildung 1.12 **A** Chemische Struktur von supramolekularen Monomeren zur Untersuchung des sterisch bedingten Frustrierten Wachstums. Die verzweigten C_3 -symmetrischen Nonaphenylalanine sind mit Tetraethylglycol-funktionalisierten Dendrons verschiedener Größe (Größe nimmt von links nach rechts zu) verknüpft. **B** Schematische Darstellung der Selbstassemblierung in Wasser als Draufsicht des Monomers (links) und Seitenansicht des Polymers (rechts).^[151] Nachdruck frei nach Ref. [151] mit der Genehmigung von *John Wiley and Sons*.

Hierbei sorgt das Nonaphenylalanin für die entsprechende Hydrophobie im Kern, die eine hohe Bindungsaffinität zwischen den C_3 -symmetrischen Peptiden vorgibt und die spontane Bildung der gewünschten 1-dimensionalen Nanostäbchen in Wasser fördert. Der Einbau einer kurzen Alkylkette als hydrophober Abstandhalter bewirkt, dass Wasserstoffbrückenbindungen im BTA-Kern effektiv abgeschirmt werden. Den attraktiven Wechselwirkungen stehen aggregationshemmende Kräfte ausgehend von dendritischen Tetraethylglycoleinheiten in der äußeren Schale der Peptidamphiphile entgegen. Diese gewährleisten nicht nur die notwendige Löslichkeit in Wasser. Durch die sterische Größe der verwendeten TEG-funktionalisierten Dendrone (Abbildung 1.12, **A** Größe von links (1.D₃) nach rechts (2.D₈) zunehmend) nehmen sie Einfluss auf den supramolekularen Polymerisationsprozess und beeinflussen letztlich die Länge der sich selbstassemblierenden Strukturen. Die schematische Darstellung dieses Assemblierungsprozesses verdeutlicht mit dem Seitenanblick des Polymers (Abbildung 1.12, **B**), dass der Raumanpruch der Dendrons sterisch repulsive Kräfte induzieren und zur Aggregationshemmung beitragen kann. Während Aufnahmen mit dem Transmissionselektronenmikroskop (TEM) für die Monomerstrukturen von 1.D₃ und 2.D₄ in Wasser Nanostäbchen mit vergleichbaren Längenverteilungen zeigen, deuten weitere Untersuchungen daraufhin, dass 2.D₈ in deutlich kleineren Assemblaten vorliegt. Ein derartiges sterisch induziertes, frustriertes Wachstum wird mit der Balance der aggregationsinduzierenden und aggregationshemmenden Wechselwirkungen eingestellt und erlaubt es Packungsparameter wie Form und Größe der Assemblate zu entwickeln.

Mit der supramolekularen Selbstassemblierung von Peptidamphiphilen geht generell eine Änderung der Sekundärstruktur einher. In der Cirkulardichroismus(CD)-Spektroskopie werden innerhalb des ultravioletten(UV)-Bereiches amidische $n \rightarrow \pi^*$ und $\pi \rightarrow \pi^*$ Übergänge abgebildet. Daher eignet sich die CD-Spektroskopie, um morphologische Veränderungen des Peptidrückgrats, typischerweise die Bildung von β -Faltblatt oder helikalen Fragmenten, zu verfolgen.^[152] Eine erst kürzlich veröffentlichte Forschungsarbeit von KEMPER und BESENIUS zeigt beispielhaft wie die CD-Spektroskopie als Analytikmethode zur Untersuchung des supramolekularen Selbstassemblierungsmechanismus von Peptidamphiphilen ausgenutzt werden kann.^[153]

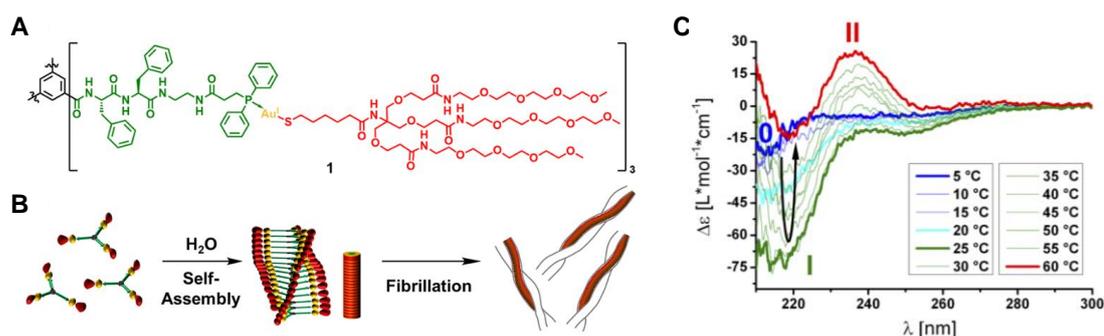


Abbildung 1.13 **A** Chemische Struktur eines C_3 -symmetrischen Au(I)-Metalloamphiphils auf Basis eines Thiolatophosphankomplex. **B** Selbstassemblierung der supramolekularen Monomere (links) in metastabile 1-dimensionale Nanostäbchen (mitte) und nach einem thermischen Prozess in Fibrillen (rechts). **C** CD-Spektroskopie zur Verfolgung des Assemblierungsprozesses, wobei die Spektren in Abhängigkeit von Temperatur und Zeit aufgenommen wurden.^[153] Nachdruck frei nach Ref. [153] mit der Genehmigung von *The American Chemical Society*.

Das in Abbildung 1.13 **A** dargestellte Peptidamphiphil wurde auf Basis des BTA-Designs und einem Thiolatophosphan-Au(I)-Komplex hergestellt. Letzterer dient der Verknüpfung eines hydrophoben Diphenylanlanins (grün) mit dem wasserlöslichen TEG-Baustein (rot) pro Seitenarm. Die zeitabhängig aufgenommenen CD-Spektren (Abbildung 1.13, **C**) zeigen wie diese Au(I)-Metalloamphiphile in wässriger Lösung über einen Temperaturbereich von 5 °C (dunkelblau) bis 25 °C (grün) in metastabile 1-dimensionale Nanostäbchen assemblieren. Bestätigt durch TEM-Aufnahmen, wurde der schnelle Assemblierungsprozess und die beobachtete geringe Polydispersität einem Nukleations-Elongationsprozess zugeschrieben. Eine stetige Temperaturerhöhung auf bis 60 °C (rot) führt zur Ausbildung von thermodynamisch stabilen Fibrillen, die vermutlich aus zwei helikal verdrehten Nanostäbchen bestehen. Diese Publikation verdeutlicht die Aktualität des zuvor erwähnten Forschungsinteresses in kinetisch eingefrorene Strukturen und an dem Verständnis der Assemblierungsmechanismen. Inwiefern die integrierten Au(I)-Komplexe den Polymerisationsprozess beeinflussen ist Bestandteil weiterer Forschungsarbeiten.

2. Zielsetzung

Die Natur dient Wissenschaftlern als unübertroffenes Vorbild für den gezielten Aufbau von peptidischen Nanostrukturen in Verbindung mit präzise ausgerichteten, biologischen Funktionen. Dabei ergibt die spezifische Verknüpfung von nur 20 natürlich vorkommenden Aminosäuren bereits eine Vielzahl und Varietät von weichen Materialien wie Ionenkanäle, Aktinfilamente, Zellmatrizen und molekulare Motoren, welche für das Leben essentielle Aufgaben erfüllen. Inspiriert von derartiger Komplexität und dem zugrunde liegenden Wechselspiel von molekularer Struktur und Funktionalität, denken Wissenschaftler vermehrt interdisziplinär und in Systemen von miteinander wechselwirkenden Basisstrukturen.

Die Selbstassemblierung in Wasser bietet aufgrund ihrer Fähigkeit zur Fehlerkorrektur und Reversibilität eine vielversprechende Plattform zum Aufbau synthetischer, hochmolekularer Architekturen mit dynamischen und responsiven Eigenschaften. Supramolekulare Polymerisationen von peptidischen Amphiphilen zu definierten selbstassemblierten Materialien sind nicht nur aufgrund ihrer einfachen Zugänglichkeit und Biokompatibilität interessant, sondern liefern auch vielfältige Möglichkeiten zur Funktionalisierbarkeit. Über die Anbindung von Übergangsmetallkomplexen können so gezielt Eigenschaften in das supramolekulare Design integriert werden. Aus der Synergie der (bio)organischen und anorganischen Eigenschaften resultieren neuartige und attraktive Hybridmaterialien, die häufig Bestandteil von modernen und interdisziplinären Forschungsinteressen sind. Ziel dieser Arbeit war die synthetische Integration von Au(I)-Komplexen auf Basis von N-heterozyklischen Carbenen in die geordnete, supramolekulare Struktur von Peptidamphiphilen und deren Selbstassemblierung in Wasser zu studieren. Au(I)-funktionalisierte Nanostrukturen finden breite Anwendungsmöglichkeiten innerhalb der Katalyse, Biomedizin und aufgrund deren photolumineszenten Eigenschaften, die häufig mit dem relativistischen Effekt von Gold in Zusammenhang gebracht werden. Aus diesem Grund ergibt sich ein grundlegendes Forschungsinteresse zum Verständnis metallophiler Wechselwirkungen sowie deren Einfluss auf die supramolekulare Polymerisation in Wasser.

Aufgrund der linearen Koordination von Au(I) und seiner limitierten Stabilität in Wasser galt es zunächst verlässliche Synthesestrategien zu entwickeln, um Au(I)-Metalloamphiphile mit einer für die Selbstassemblierung erforderlichen Wasserlöslichkeit zu konstruieren. Abhängig vom molekularen Design sollte die entsprechende Au(I)-Einheit in den hydrophoben und aggregationsinduzierenden, beziehungsweise in den hydrophilen und aggregationshemmenden Teil der Peptidamphiphile eingeführt werden. Dabei kann eine direkte Funktionalisierung der Au(I)-Komplexe entweder am Neutralliganden oder durch einen Austausch des anionischen Liganden stattfinden. Neben der effektiven, stabilisierenden Wirkung von N-heterozyklischen Carbenen als Komplexliganden wurde auf ihre planare und variabel modifizierbare Struktur in Hinblick auf weitere Funktionalisierungsmöglichkeiten an den Au(I)-Komplexen Wert gelegt.

Die NHC-basierten Au(I)-Metalloamphiphile sollten auf ihre Selbstassemblierungseigenschaften in Wasser untersucht und die gebildeten Materialien in Form und Größe charakterisiert werden. Dabei lag das Interesse weiterer Untersuchungen auf intermolekularen Au(I)⋯Au(I)-Wechselwirkungen,

die es innerhalb von pH-kontrollierten supramolekularen Polymerisationen bezüglich der Au(I)-Abstandslängen zu beeinflussen galt. Ferner sollte die Morphologie dieser Hybridmaterialien in Wasser gesteuert werden, um definierte Au(I)-Nanomaterialien mit Lumineszenzeigenschaften auszustatten. Außerdem sollte ein synthetischer Biokonjugationsansatz gefunden werden, um die biomedizinische Anwendung von amphiphilen Au(I)-Komplexe zu fördern.

3. Synthese eines wasserlöslichen NHC-Au(I)-Komplexes zum Einsatz in der Biokonjugation

Ergebniskapitel I

Teile dieses Kapitels wurden veröffentlicht in:

"Reversible Covalent and Supramolecular Functionalisation of Water-Soluble Au(I)-Complexes."

B. Kemper, M. von Gröning, V. Lewe, D. Spitzer, T. Otremba, N. Stergiou, D. Schollmeyer, E. Schmitt,
B. J. Ravoo, P. Besenius, *Chem. - Eur. J.* **2017**, *23*, 6048–6055.

3.1 Einleitung

Biokonjugation ist eine bedeutende Methode, die zur chemischen Modifizierung biologischer Moleküle verwendet werden kann. Durch die Wahl der angebotenen funktionellen Einheit werden so verschiedene Eigenschaften auf die Biokonjugate übertragen, die meist der Prozess- und Mechanismenaufklärung im natürlichen biologischen Umfeld dienen. Ähnlich der Isotopenmarkierung von kleinen Molekülen wurden im Bereich der Visualisierung und Diagnostik großer Strukturen Reporter-moleküle für Markierungsstrategien entwickelt, um diese Biomoleküle zu analysieren. Dabei stellt die Biotinylierung eine elegante indirekte Nachweismethode dar, welche die natürliche Affinität von Biotin (Vitamin B₇ bzw. Vitamin H) zum tetrameren Streptavidin oder anderen Biotin-bindenden Proteinen nutzt. Die Wirt-Gast-Komplexierung mit Biotin ist *bis dato* die stärkste bekannte nicht-kovalente Wechselwirkung für ein natürliches Protein-Liganden-Paar; die Bindungskonstante liegt im Bereich von $K = 10^{13} - 10^{15} \text{ M}^{-1}$.^[154,155] Biotin wird neben der Anwendung in Bioassays^[156] der molekularen Biologie auch als Erkennungseinheit für therapeutische Zwecke und den Stofftransport genutzt.^[157-161]

3.1.1 Bioorthogonale Konjugationsreaktionen: Maleimidstruktur als Linkermotiv

Das fundamentale Konzept, das der bioorthogonalen Chemie zugrunde liegt, ist die hochselektive Reaktion zwischen zwei komplementären funktionellen Gruppen. Die strikt chemoselektive Ausbildung einer inerten kovalenten Bindung unter milden Bedingungen ist aufgrund des komplexen biologischen Milieus hoch anspruchsvoll. Zu den bekanntesten Biokonjugationsreaktionen zählen Klassiker wie die native chemische^[162] und STAUDINGER Ligation,^[163-166] die Cu(I)-^[167-169] und spannungskatalysierte^[170] Cycloaddition (CuAAC bzw. SPAAC) sowie die [4+2]-Cycloaddition, bekannt als DIELS-ALDER-Ligation.^[171-183] Ein weithin vielseitig genutztes Linkermolekül stellen das Maleimid und seine Derivate dar. Neben der Einführung unterschiedlicher Funktionalitäten am sekundären Amin,^[184] ist die reaktive Doppelbindung klassischerweise für MICHAEL-Additionsreaktionen mit Thiolen (bspw. Cystein) und Aminen (bspw. Lysin) sowie auch für DIELS-ALDER (DA bzw. Retro-DA) Click Chemie als Dienophil mit normalem Elektronenbedarf zugänglich (Abbildung 3.1). Innerhalb letzteren Reaktionspfades können Fulvene, Cyclopentadiene, Anthracene und andere Substratklassen mit konjugierter Doppelbindung als Dien fungieren. Das Furan-Maleimid System stellt eines der meist studierten thermisch reversiblen Reaktionsmechanismen dar, wobei das Addukt *endo*- bzw. *exo*- konfiguriertes Stereoisomere den kinetisch begünstigten bzw. thermodynamischen Produkten entsprechen. Dabei ist allgemein bekannt, dass die Retro-DIELS-ALDER-Reaktion des *endo*-Isomers, im Vergleich zum *exo*-Addukt, bei weitaus milderem Temperaturen durchgeführt werden kann.^[185]

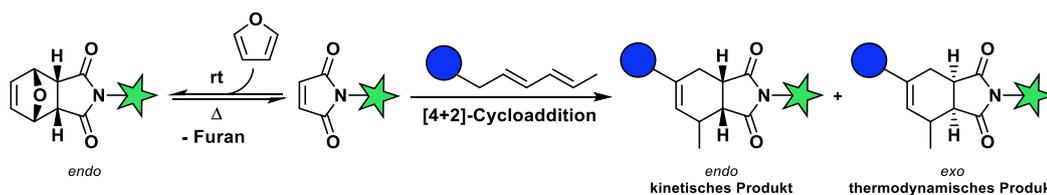


Abbildung 3.1 Übersicht der Maleimid Reaktivität als MICHAEL-Akzeptor mit Thiolen (R^1SH) und Aminen (R^2NH_2) oder als Dienophil in der reversiblen [4+2]-Cycloaddition, hier dargestellt durch die DIELS-ALDER bzw. Retro-DIELS-ALDER-Reaktion mit Furan als Dien.

Diese reversible Art der kovalenten Bindungsbildung findet ihren Einsatz in einem breiten organisch-synthetischen Aspekt als Möglichkeit der milden Postfunktionalisierung von Oligonukleotiden,^[176,180,181] Proteinen,^[173–175] Glycokonjugaten^[178,179] sowie in der makroorganischen Präparation von Polymeren und Polymerbiokonjugaten.^[186,187]

3.1.2 Au(I)-Komplexe in Biokonjugationsreaktionen

Neben der synthetischen Anbindung von Reporter-molekülen (Fluoreszenz- oder Affinitätsmarkierung, siehe Kapitel 3.1.1) zur Aufklärung des Wirkmechanismus von Biomolekülen, hat auch die Organometallchemie, spätestens seit der Entdeckung von *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂] bzw. Cisplatin als Zytostatikum in der Tumorthherapie, eine medizinische Bedeutung erlangt. Dabei ist das hybride Strukturdesign von Metallopeptiden, das die pharmakologisch interessanten Eigenschaften ausgehend von Übergangsmetallkomplexen und die biologisch komplexen Funktionen in sich vereinigt, längst in den Fokus der Forschung gerückt.^[188,189]

In den vergangenen Jahren erschienen vermehrt synthetische Methoden, um diese ursprünglich erheblich unterschiedlichen Disziplinen zusammen zu führen.^[33] Für die Realisierung sind beidseitig Fortschritte zu verzeichnen, die von milden und selektiven Entschützungs- und Konjugationsschritten (Vergleich mit Kapitel 3.1.1) in der Peptidchemie sowie von hinreichend luft- und feuchtigkeitsstabilen Organometallkomplexen berichten. Auf dem Gebiet der Au(I)-Chemie hat METZLER-NOLTE eine Serie von Peptidkonjugaten basierend auf Phosphan, NHC sowie N,S-heterocyclische Liganden vorgestellt.^[29,190,191] LAGUNA und GIMENO berichteten von peptidischen Phosphan-basierten Thiolat-Au(I)-Komplexen^[53] und AMORIN sowie GRANJA beschrieben zyklische Peptide verbunden mit σ -Alkynyl-Au(I)-Phosphanen.^[192] Neben Berichten von WHITESIDES^[193] und WARD^[194–197] zu biotinylierten Rhodium- und Ruthenium-Komplexen als Metalloenzyme, haben KRAUSE *et al.* einen mit Biotin-funktionalisierten Gold(I)-Komplex entwickelt und für die Katalyse vorgestellt (Abbildung 3.2).^[198,199] Hierbei sieht das Konzept vor, den Katalysator über die natürliche Bindung an ein Biomolekül wie Streptavidin zu immobilisieren und für den nächsten Katalysezyklus wiederzugewinnen. Die Biotinylierung wird hier über den NHC-Neutralliganden beschrieben, wobei von einem Azid-funktionalisierten Imidazolium Salz ausgegangen und das Au(I) erst nach der Kupfer(I)-katalysierten Zyklisierungsreaktion mit dem Alkin-tragenden Biomolekül eingeführt wird.

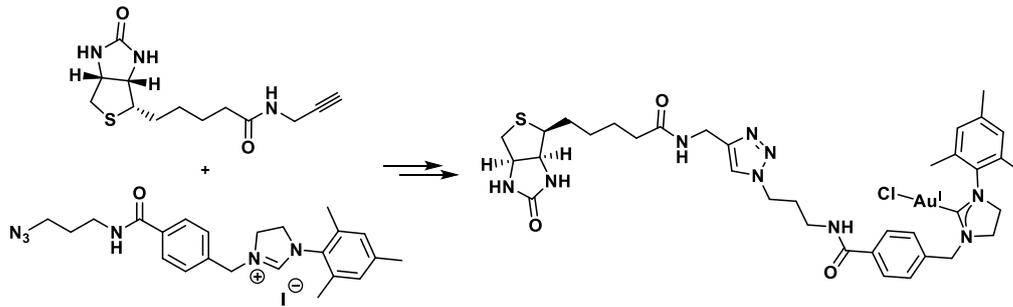


Abbildung 3.2 Reaktionsschema des von KRAUSE und Mitarbeitern mittels CuAAC synthetisierten hydrophoben Biotin-[Au^ICl(NHC)]-Konjugats.^[198,199]

3.2 Motivation und Konzept

Die Einsetzbarkeit von pharmakologisch interessanten Substraten in einem biologischen Umfeld ist u.a. häufig durch intrinsische Faktoren wie Hydrophobizität der molekularen Struktur und der damit verbundenen geringen Löslichkeit im wässrigen Mileau limitiert. In Anbetracht des wachsenden Interesses zur Herstellung wasserlöslicher Wirkstoffe über die Konjugation von Oligopeptiden mit Organometallverbindungen, ist es erstaunlich, dass bislang der bioorthogonalen Verknüpfung wasserlöslicher Metallkomplexe wenig Beachtung geschenkt wurde (Vergleich mit Kapitel 3.1).

Vor allem die Verwendung von wasserlöslichen Gold(I)-Komplexen bietet einen vielversprechenden medizinischen Nutzen, der in dem Kapitel 1.1 vertiefend erläutert wurde. Um die Bandbreite der Peptid-basierten makromolekularen Hybridmaterialien auf Au(I)-Biokonjugate ausgestattet mit hydrophilen Funktionen auszuweiten, ist es notwendig einen synthetischen Au(I)-Biokonjugationsansatz zu erarbeiten. In diesem Kapitel wird die Entwicklung eines Maleimid-tragenden NHC-Au(I)-Komplexes beschrieben, der wasserlösliche Gruppen am N-heterozyklischen Neutralliganden trägt (Abbildung 3.3). Um eine hohe Wasserlöslichkeit zu erzielen sind hydrophile, ionische Funktionen geeignet. Aliphatische und aromatische Sulfonsäuren ähneln in ihren Eigenschaften weitgehend den starken anorganischen Säuren und liegen unter wässrigen Bedingungen vollständig dissoziiert bzw. negativ geladen vor, sodass die Verwendung eines Sulfonsäure-funktionalisierten NHCs beabsichtigt wurde. Das Maleimid-Strukturmotiv sollte über den anionischen Liganden (in Abbildung 3.3 dargestellt als „X“) an den linearen Komplex eingeführt werden. Dabei sollte die N-Funktionalität des Maleimids genutzt werden, um Au(I) zu komplexieren. Diese Herangehensweise hat zur Folge, dass die vielseitige Reaktivität der Doppelbindung am Maleimid erhalten bleibt. Um diese Ansprechbarkeit hochspezifisch *in situ* für eine Biokonjugation verfügbar zu stellen, sollte auf das Furan-Maleimid System im Kontext der Schutzgruppenchemie zurückgegriffen werden (Vergleich mit Kapitel 3.1.1).

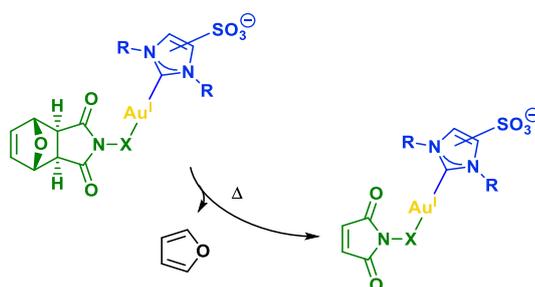


Abbildung 3.3 Molekulares Design eines für die Biokonjugation zugänglichen wasserlöslichen NHC-Au(I)-Komplexes über Maleimid Chemie und unter Anwendung eines zuvor hergestellten Furan-geschützten Vorläufers.

3.3 Diskussion

3.3.1 Synthese des wasserlöslichen NHC-basierten Au(I)-Komplex

Der Ligand IMes (1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazol-2-yliden) ist ein typischer Vertreter aus der Gruppe der N-heterozyklischen Carbene. Aufgrund von sterisch anspruchsvollen Mesitylgruppen konnten bereits eine Vielzahl von Übergangsmetallen stabilisiert und eingehend als Organometallkatalysatoren studiert werden.^[82] Die Präparation eines analogen Carben-Präkursors **I-2**, das aufgrund ständig geladener Sulfonsäuren die notwendige Wasserlöslichkeit des gewünschten Au(I)-Komplexes **I-4** gewährleistet, erfolgte über zwei Syntheseschritte ausgehend von dem kommerziell erhältlichen Imidazoliumsalz des IMes-Carbenliganden **I-1** (Abbildung 3.4).

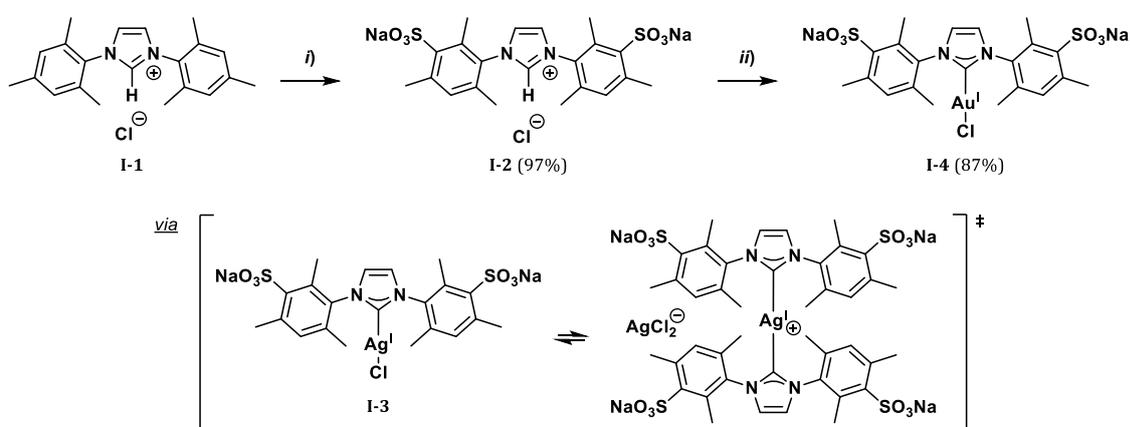


Abbildung 3.4 Synthese des sulfonierten, wasserlöslichen Chlorido(NHC)gold(I)-Komplexes **I-3** über Ligandenfunktionalisierung und anschließender Transmetallierungsreaktion *via* Ag(I)-Komplex: i) 1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazoliumchlorid (1,0 Äq.), 60%ige Oleum und konz. H₂SO₄ 1:1 Vol.-%, 0 °C → RT; ii) **I-2** (1,0 Äq.), Ag₂O (0,6 Äq.), NaCl (1,1 Äq.), 18 Std., RT; [Au^ICl(tht)] (1,0 Äq.), NaCl (1,1 Äq.), 3 Std.

Die Sulfonierung an den aromatischen *N*-Substituenten von **I-1** wurde in einer konventionellen elektrophilen Substitution mit 30%iger Schwefeltrioxidlösung in Schwefelsäure unter Kühlung in 97% Ausbeute durchgeführt.^[200] Der Literatur entsprechend sollte der erhaltene Carbenvorläufer in einer Transmetallierungsreaktion zum NHC-Au(I)-Komplex umgesetzt werden. Hierzu eignen sich Ag(I)-Carben Zwischenstufen, die von WANG und LIN *et al.* erstmals 1998 als Übertragungsreagenzien vorgestellt wurden.^[120] Dazu wurde unter sauerstofffreien Bedingungen Ag₂O als milde Base eingesetzt und der erhaltene Silber(I)-Komplex konnte im negativ Modus des ESI-Massenspektrometers als homoleptischer Komplex nachgewiesen werden (Abbildung 3.5). Die NMR-spektroskopische Analytik der nach Filtration über Kieselguhr aufgereinigten Zwischenstufe lies keine eindeutige Analytik zu. Wie von ROLAND *et al.* beschrieben, wird angenommen, dass es sich im gelösten Zustand um eine Strukturbeschreibung eines Gleichgewichts zwischen der neutralen [Ag^ICl(NHC)] **I-3** und einer ionischen [Ag^I(NHC)₂]⁺[Ag^ICl₂]⁻ Form handelt.^[201] Aufgrund der Beobachtung von Nanopartikeln und schlussfolgernd der geringen Stabilität des Ag(I)-Komplexes wurde auf eine Isolierung und Lagerung in größerem Maßstab verzichtet. Die *in situ* dargestellte Carben-Zwischenstufe wurde in dem direkten Umsatz mit Chloro(tetrahydrothiophen)gold(I) an das Au(I) transferiert, sodass **I-4** nach einer Aufreinigung durch das Abfiltrieren von ausgefallenen

AgCl-Resten und anschließendes Ausfällen mit Diethylether oder THF in 87% Ausbeute synthetisiert werden konnte. Das im Tieffeld liegende charakteristische ^{13}C -NMR-Signal des Carben- N_2CAu wurde mittels NMR-Spektroskopie bei 173,7 ppm bestätigt. Im Vergleich dazu liegt das Resonanzsignal, das dem N_2CH -Kohlenstoffatom am Imidazoliumchlorid Vorläufer zugeordnet werden konnte, bei 125,1 ppm.

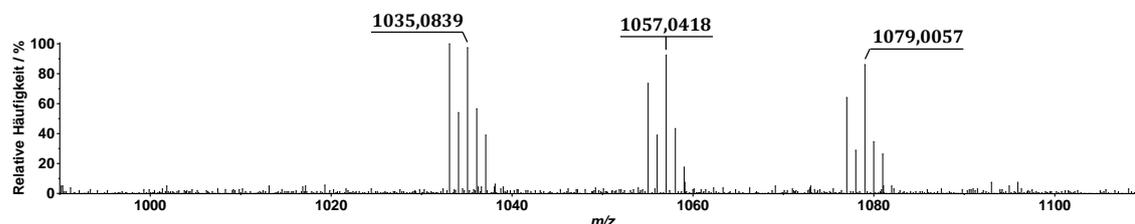


Abbildung 3.5 Ausschnitt aus dem ESI-Massenspektrum (negativ Modus) von der Zwischenstufe **I-3**, wobei für $M = \text{I-3}$ folgende m/z berechnet wurden: $[2M-2Cl-4Na+2H]^- = 1035,1048$, $[2M-2Cl-3Na+H]^- = 1057,0868$, $[2M-2Cl-2Na]^- = 1079,0687$.

3.3.2 Synthese von Maleimid-basierten anionischen Liganden sowie anschließender Ligandenaustausch am wasserlöslichen NHC-Au(I)-Komplex **I-4**

Für die Anbindung des wasserlöslichen Au(I)-Chlorid Komplexes an eine funktionelle Gruppe, die für die Biokonjugation ansprechbar ist, wurden anionische Liganden ausgehend von einer mit Furan geschützten Maleimidstruktur synthetisiert. Obwohl die Reaktivität des Maleimid in dem erstrebten Au(I)-Komplex gegenüber chemoselektiver Biokonjugation gewünscht ist, würde die Präsenz der reaktiven Doppelbindung auf dem Syntheseweg zu unerwünschten Nebenreaktionen führen (Vergleich mit Kapitel 3.3.2). Basierend auf Vorarbeiten von MAXIMILIAN VON GRÖNING konnten *N*-funktionalisierte Maleimide mit einer Thiol- **I-9** bzw. Alkineinheit **I-11** synthetisiert werden (Abbildung 3.6). Dabei zu beachten war die Synthese der kinetischen *endo*-Diastereoisomere, welche durch leichte Temperaturerhöhung eine Cycloreversion im Sinne der Retro-DIELS-ALDER Reaktion eingehen. Über einen anionischen Ligandenaustausch sollten **I-9** und **I-11** an den wasserlöslichen Au(I)-Komplex gebracht werden.

Ausgehend von Maleimid **I-5** (Abbildung 3.6, **A**), wurde nach der Blockierung der Doppelbindung mit Furan zunächst die Funktionalisierung des Imid-Amin mit 1,3-Dibrompropan durchgeführt und das *endo*- (**I-7**) von dem *exo*-konfigurierten Produkt getrennt.

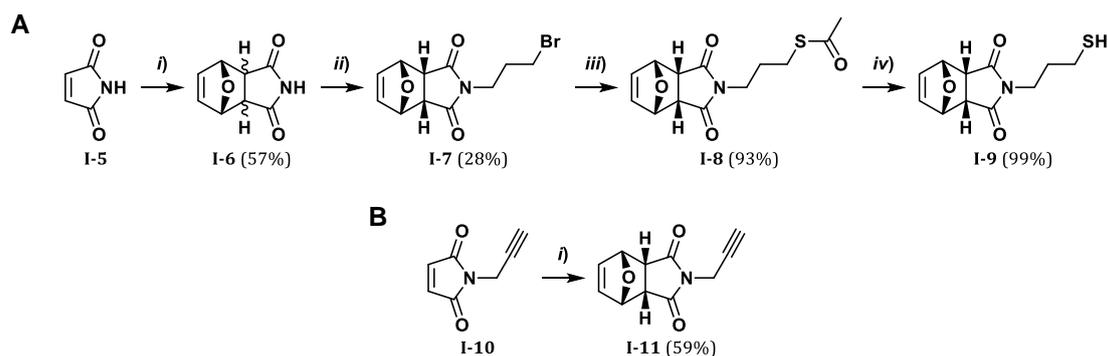


Abbildung 3.6 Synthese des anionischen Thiol- **I-9** bzw. Alkinliganden **I-11** mit Maleimid-Funktionalität. **A** *i*) Maleimid (1,0 Äq.), Furan (3,0 Äq.), 10 Tage, 15 °C, 57%; *ii*) **I-5** (1,0 Äq.), K₂CO₃ (5,0 Äq.), 1,3-Dibrompropan (2,0 Äq.), 3 Tage, RT, 28%; *iii*) **I-6** (1,0 Äq.), Kalium Thioacetat (1,24 Äq.), 24 Std., RT, 93%; *iv*) **I-7** (1,0 Äq.), NaOH (1,0 Äq.), 1 Std., RT, 99%. **B** *η*) **I-10** (1,0 Äq.), Furan (2,4 Äq.), 8 Tage, 15 °C, 59%.

Die Substitution mit Thioacetat (**I-8**) und anschließende Verseifung führte zum gewünschten Thiol-Liganden mit Maleimid-Funktion **I-9** in einer zusammenfassenden Ausbeute von 15%, wobei die limitierenden Reaktionen die ersten beiden Stufen darstellen. Außerdem war im letzten Schritt darauf zu achten, dass Nebenreaktionen wie die Hydrolyse zum Maleimidanhydrid, eine Entschützung der *endo*-gebundenen Furaneinheit und anschließende Reaktion mit der Thiolgruppe oder die Ausbildung von Disulfiden vermieden werden. Daher wurden leicht erhöht Temperaturen und Base im Überschuss umgangen sowie sauerstofffreie Lösungsmittel verwendet. Das *endo*-Furan geschützte Alkin-Analogon **I-11** konnte aus dem von MAXIMILIAN VON GRÖNING bereit gestellten *N*-Propargylmaleimid **I-10** in 59% Ausbeute dargestellt werden (Abbildung 3.6, **B**). Die erhaltenen, Furan geschützten Maleimide tragen über den Stickstoff eingeführte nukleophile Gruppen, die neben den Halogenid-Liganden häufig verwendete anionische Substituenten in linearen Au(I)-Komplexen darstellen. Den Alkinylen wird dabei ein besonderes Interesse zur Beeinflussung von Au(I)-basierten Lumineszenzeigenschaften zugesprochen (Vergleich mit Kapitel 1.1). Thiole und Thioether sind entsprechend dem HSAB-Konzept weiche Nucleophile und bekannt für die Ausbildung starker Schwefel-Gold Bindungen, die vor allem eine Anwendung in der Oberflächenanbindung von Molekülen finden.^[202,203] Wie bereits in Vorarbeiten von MAXIMILIAN VON GRÖNING beobachtet werden konnte, trat das Problem der Diaurierung im Fall der Komplexbildung von Au(I) mit dem Thiolat-Liganden **I-9** auf. In parallel durchgeführten Experimenten mit einem Tetraethylenglycol-basierten wasserlöslichen Phosphan-Au(I)-Komplex wurden positiv geladene, diaurierte Spezies, dessen Strukturvorschlag mit **I-12** beschrieben wird, massenanalytisch nachgewiesen (Abbildung 3.7, **A**). Daher wurde auf weitere Optimierungsversuche des anionischen Ligandenaustausches mit **I-9** verzichtet und die Komplexbildung des hydrophilen NHC-Analogon **I-4** über das *endo*-Furan blockierte *N*-Propargylmaleimid **I-11** entwickelt. Dazu wurde ein Alkin-haltiges Modellmolekül genutzt, um Reaktionsbedingungen für die Umsetzung des sulfonierten NHC-Au(I)-Komplexes **I-4** zu **I-13** zu studieren. Um die Bildung von Nanopartikeln zu vermeiden war die Verwendung entgaster Lösungsmittel *via* Gefrier-Methode unter vermindertem Druck ("Freeze-Pump") sowie das Arbeiten weitgehend unter Lichtausschluss notwendig. Letztlich führte eine Reaktion äquivalenter Mengen des Modellalkins und **I-4** in Gegenwart von Kalium Hydroxid (KOH, 1,5 Äquivalente) als Base bei leicht erhöhter Temperatur von 35 °C nach 19 Stunden zu einem vollständigen Umsatz.

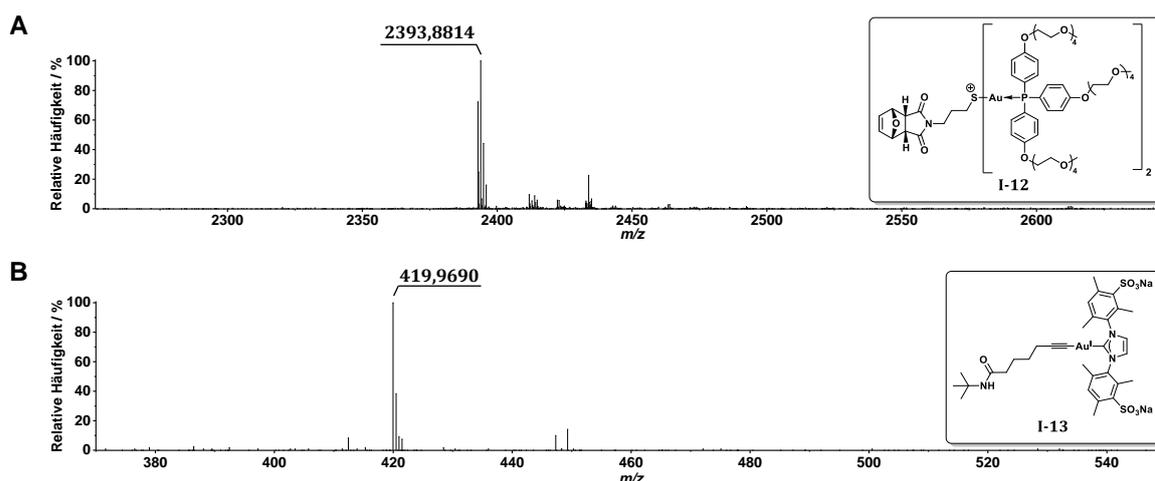


Abbildung 3.7 **A** Ausschnitt eines ESI-Massenspektrums (negativ Modus), das die Bildung diaurierter Spezies **I-12** im Fall eines anionischen Ligandenaustausches mit **I-9** zeigt, wobei folgende m/z für **I-12** berechnet wurde: $[C_{101}H_{150}Au_2NO_{33}P_2S]^+ = 2393,8645$. **B** Ausschnitt eines ESI-Massenspektrums (negativ Modus), das den Erfolg der Testreaktion zwischen **I-4** und einem alkylierten Testsubstrat bestätigt, wobei folgende m/z für **I-13** mit $z = 2$ berechnet wurde: $[I-13-2Na]^2- = 419,5992$.

Im ESI-Massenspektrum wurde das Testsubstrat als heteroleptischer Komplex **I-13** zweifach negativ ionisiert detektiert (Abbildung 3.7, **B**). Bekräftigt durch den Erfolg der ersten Testreaktionen, konnte der entscheidende anionische Ligandenaustausch zwischen **I-4** und **I-11** in einer Reaktionszeit von 24 Stunden (unter oben genannten Reaktionsbedingungen) zum gewünschten wasserlöslichen *endo*-Furan geschützten Maleimid, funktionalisiert mit einer hydrophilen NHC-Au(I)-Einheit **I-14** (Abbildung 3.8, **A**). Die vollständige Umsetzung des Au(I)-Komplexes konnte anhand der Verschiebung der Signale, die den aromatischen NHC-CH Protonen zugeordnet wurden, in der Rohmischung verfolgt werden. Die Aufarbeitung wurde über präparative Hochleistungsflüssigkeitschromatographie an der Umkehrphase (RP-HPLC) realisiert (Abbildung 3.8, **B**). Trotz der Ausbeute von 25% ist dieses Aufreinigungsverfahren im Hinblick auf biomedizinische Anwendungen von konjugierten bioanorganischen Metallkomplexen, für die eine hohe Reinheit vorausgesetzt werden muss, notwendig (Abbildung 3.8, **C**). 1H -NMR-spektroskopische Untersuchungen und die Analyse durch hochaufgelöste Massenspektrometrie mittels Elektronensprayionisation bestätigen den Erfolg der Synthese. Im ^{13}C -NMR wurde das Singulett bei 189,7 ppm dem Carben-Kohlenstoffatom (N_2CAu) zugeordnet. Damit geht der anionische Ligandenaustausch von einem Chlorido(NHC)gold(I)-Komplex (**I-4**) zu einem σ -Alkynyl(NHC)gold(I)-Komplex (**I-14**) mit einer Tieffeldverschiebung von 16 ppm des für Carbenliganden charakteristischen Signals einher. An dieser Stelle muss darauf hingewiesen werden, dass bei der Isolation des Furan-geschützten Au(I)-Konjugats **I-14** darauf zu achten ist, dass leicht erhöhte Temperaturen vermieden werden. Die Aufkonzentration von HPLC-Produktfraktionen mittels Rotationsverdampfer (Badtemperatur 40°C) und anschließende Lyophilisierung führte in Teilen zur Cycloreversionsreaktion, die im folgenden Abschnitt (Kapitel 3.3.3) beschrieben wird; **I-15** (Abbildung 3.9, **A**) war als Nebenprodukt enthalten (Details in 9.1.2.8).

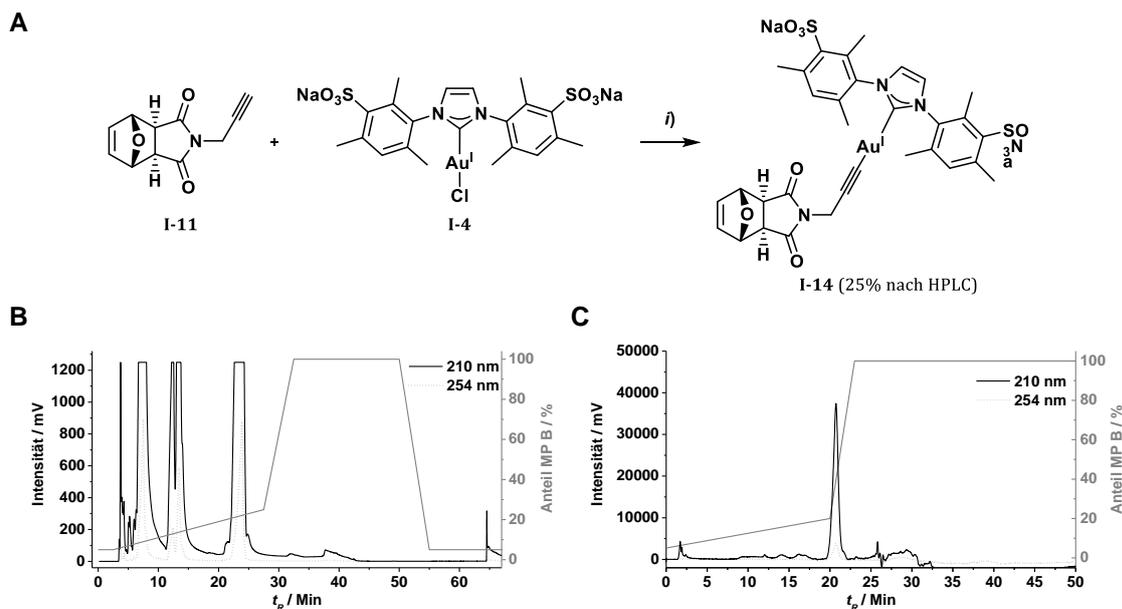


Abbildung 3.8 **A** Anionischer Ligandenaustausch zum *endo*-Furan blockierten σ -Alkynyl(NHC)gold(I)-Komplex mit Maleimid Funktion: *i*) **I-4** (1,0 Äq.), **I-11** (1,0 Äq.), KOH (1,5 Äq.), 24 Std., 35 °C, 25%. **B** RP-HPLC-Trennung des σ -Alkynyl(NHC)gold(I)-Komplexes **I-14** auf einer semi-präparativen Luna RP-C18(2) Säule (Flussrate: 18 mL/Min., Lösungsmittelgradient in grau). **C** RP-HPLC-Chromatogramm des isolierten Produktes **I-14** auf einer analytischen Luna-RP-C18(2) Säule (Flussrate: 1,0 mL/Min., Lösungsmittelgradient in grau).

3.3.3 Thermisch gesteuerte Retro-Diels-Alder-Reaktion zum Maleimid-funktionalisierten σ -Alkynyl(NHC)gold(I)-Komplex für die Biokonjugation

Der in Kapitel 3.3.2 erhaltene (NHC)gold(I)-Komplex **I-14** stellt ein wasserlösliches sowie bei niedrigen Temperaturen einen lagerbaren Organometallkomplex dar, der nach der Abspaltung des *endo*-addierten Furans eine reaktive Maleimideinheit trägt (**I-15**), um an Biokonjugationsreaktionen teilzunehmen. Diese Entschützungsreaktion findet unter einfachen Reaktionsbedingungen des *Retro*-DIELS-ALDER Additionsmechanismus statt, sodass der Umsatz nach 4 Stunden bei 70 °C in DMF, einem nicht-nukleophilen Lösungsmittel, vollständig verläuft (Abbildung 3.9, **A**). Neben Furan, das leicht unter reduziertem Druck entfernt werden konnte, wurden keine anderen Nebenprodukte gebildet und das Produkt **I-15** konnte in quantitativer Ausbeute isoliert werden. Angesichts der Ligation von Biomakromolekülen ist diese Art der Reaktionsführung vorteilhaft, da eine Deblockierung *in situ* zur "Aktivierung" der Spezies und direkten Konjugation möglich ist. Um das Konzept dieses molekularen Designs zu veranschaulichen wurde von BENEDICT KEMPER ein Biotin-Derivat mit konjugierter Doppelbindung synthetisiert (**I-16**). Nach einer DA-Cycloaddition mit dem entsprechenden Maleimid-funktionalisierten Au(I)-Komplex, sollte das supramolekulare Biotin-Streptavidin Bindungsmotiv genutzt werden, um die biologische Funktion des biotinylierten Au(I)-Komplex **I-17** zu untersuchen. Im Rahmen dieser Arbeit wurden erste Versuche hinsichtlich der [4+2] DA-Cycloaddition zwischen dem Biotin-Dien **I-16** und der Maleimidfunktion des σ -Alkynyl(NHC)gold(I)-Komplex **I-15** als Dienophil unternommen (Abbildung 3.9, **A**). Dazu wurde der Fortschritt dieser 1:1 Konjugationsreaktion *via* NMR-Spektroskopie verfolgt (Abbildung 3.9, **B**). Ein Nachteil stellte hier die geringe Mischbarkeit in dem NMR-Röhrchen, sowie die niedrige Konzentration der Reaktanden dar. Außerdem war die Verwendung des Lösungsmittels aufgrund der vorliegenden

Sulfonsäuren auf die Wahl eines polaren, nicht-nukleophilen Lösungsmittels stark beschränkt. Die Reaktion zeigte überraschenderweise bei Raumtemperatur auch nach mehreren Stunden keinen Umsatz. Die Aufkonzentration durch ein stetiges Erhöhen der Reaktionstemperatur auf 110 °C (nach 10 Stunden) war aufgrund des verwendeten, deuterierten DMF deutlich erschwert. Dennoch zeigten nach 22 Stunden ausgewählte $^1\text{H-NMR}$ -Signale die Reaktion der Doppelbindung des Maleimids an (Singulett *a* bei $\delta = 6,88$ ppm) (Abbildung 3.9, **B**). So wurde auch die Abnahme des Singulett-Signals, das der Methylengruppe der Propargyleinheit am Dienophil **I-15** ($\delta = 4,02$ ppm) zugeordnet wird, beobachtet.

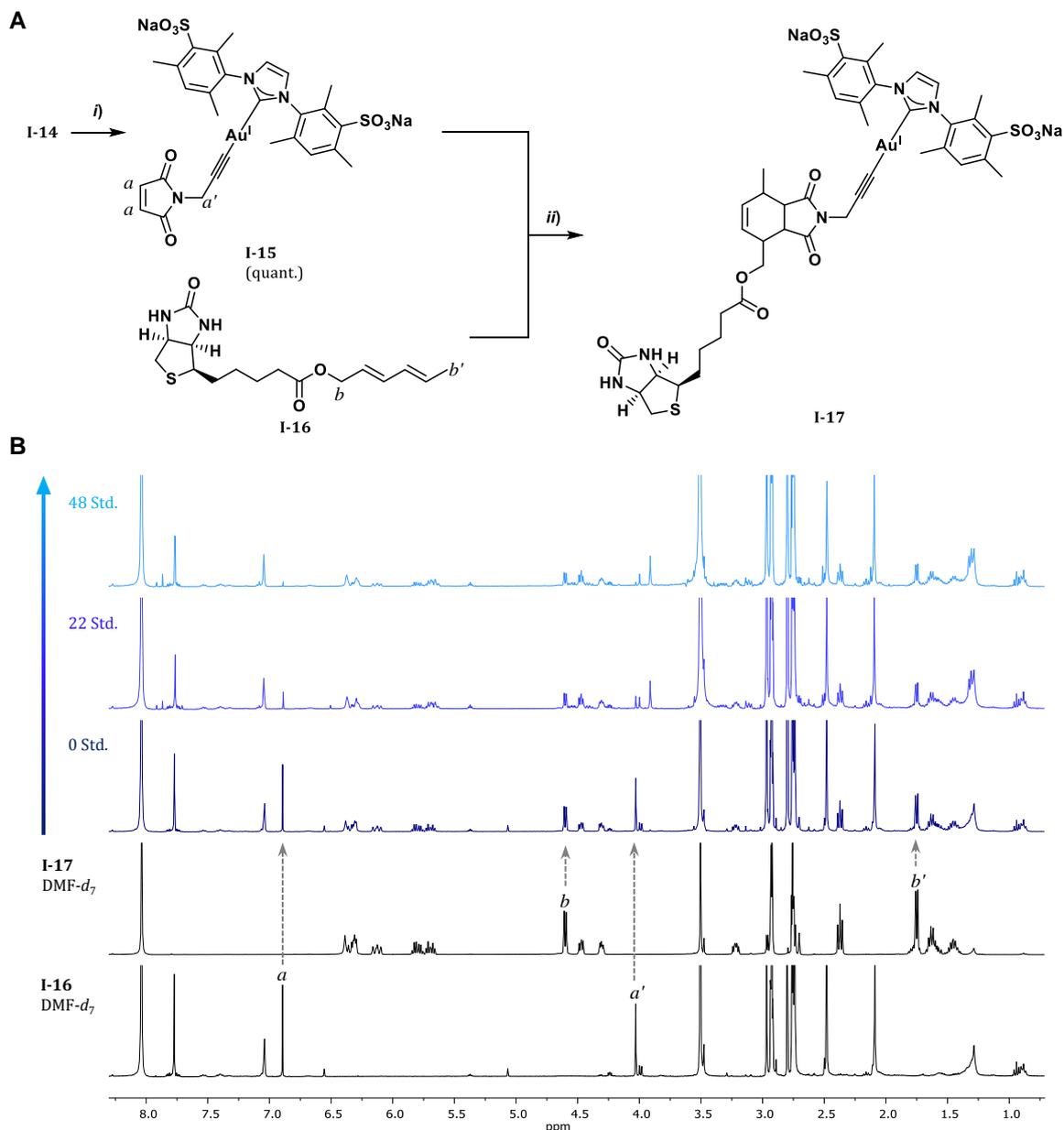


Abbildung 3.9 **A** Entschützung der Doppelbindung am Maleimid über eine Retro-DIELS-ALDER zum wasserlöslichen Zielmolekül **I-15** und anschließender Versuch der Biokonjugation mit **I-16**: *i*) **I-14** (1,0 Äq.), 4 Std., 70 °C (quant.); *ii*) im NMR-Röhrchen: **I-15** (1,0 Äq.), **I-16** (1,0 Äq.), DMF-d_7 , RT \rightarrow 110 °C, 2 Tage. **B** Reaktionsverlauf der DIELS-ALDER Test-Biokonjugation zwischen dem Dien-funktionalisierten Biotin **I-16** und dem metalloamphiphilen Alkynyl(NHC)gold(I)-Komplex mit Maleimid-Funktion **I-15** in deuteriertem DMF unter stetiger Temperaturerhöhung von 20°C auf 110 °C (nach 10 Stunden).

Der Verbrauch des Diens **1-16** kann anhand charakteristischer Signale wie der Methylgruppe (Dublett bei $\delta = 1,75$ ppm) sowie der Methylengruppe neben den konjugierten Doppelbindungen (Dublett bei $\delta = 4,59$ ppm) verfolgt werden. Eine wichtige Beobachtung war, dass der Verbrauch von Dien und Dienophil nicht proportional zueinander verläuft, sodass die NMR-Signale, die der Doppelbindungen des Diens **1-16** entsprechen (Tiefeld zwischen 6,40 – 6,50 ppm) nach doppelter Reaktionszeit (48 Stunden) und fast vollständigem Verbrauch des Dienophils **1-15** im $^1\text{H-NMR}$ erhalten blieben. Es wird daher von Nebenreaktionen des Maleimid-tragenden σ -Alkynyl(NHC)gold(I)-Komplex ausgegangen. Es reichen häufig Spuren von Wasser aus, um π -aktivierte σ -Alkynyl-Au(I)-Komplexe nukleophil anzugreifen. Dennoch, die massenspektrometrische Analytik des Rohproduktes beweist, dass unter anderem das gewünschte Produkt **1-18** gebildet wurde (Abbildung 3.10).

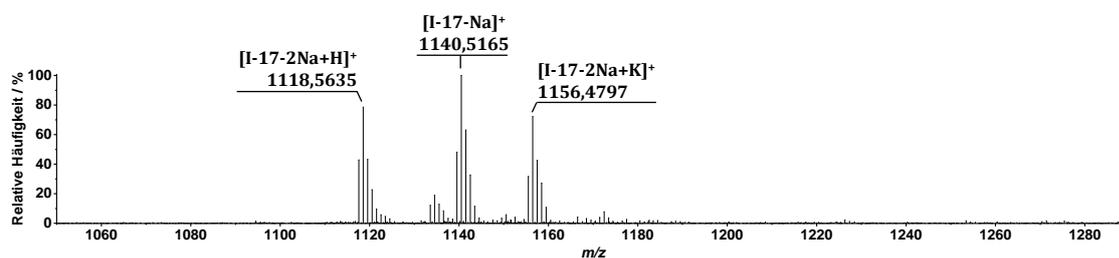


Abbildung 3.10 Ausschnitt aus dem ESI-Massenspektrum (negativ Modus) von **1-17** als Rohprodukt, wobei folgende m/z berechnet wurden: $[\text{1-17-2Na+H}]^- = 1118,24$; $[\text{1-17-Na}]^- = 1140,22$; $[\text{1-17-2Na+K}]^- = 1156,20$.

An dieser Stelle kann zusammengefasst werden, dass die Darstellung eines für die Biokonjugation zugänglichen geladenen Au(I)-Komplex **1-15**, der über die Deblockierung einer Maleimid-Doppelbindung aus **1-14** quantitativ erhalten wurde, gelungen war. Die dabei eingeführten Sulfonsäuren lieferten einerseits eine hervorragende Wasserlöslichkeit der erhaltenen Au(I)-Komplexe, andererseits beeinflussten die positiven Ladungen an **1-15** anschließend die nur langsam verlaufende DA-Ligation mit dem makromolekularen Biomolekül **1-16** in Hinsicht auf das Reaktionslösungsmittel bzw. die -konzentration. So wurde in diesem Zusammenhang aufgrund der unpraktikablen Reaktionsführung auf eine Optimierung verzichtet. Um das Problem der eingeschränkten Lösungsmittelwahl zu umgehen, würde eine strukturelle Veränderung zu einem ungeladenen, polaren Au(I)-Komplex, beispielsweise auf Basis von Polyethylenglycolen wie Tetraethylenglycol (TEG), in Frage kommen.

3.4 Fazit

In diesem Kapitel wurde eine Syntheseroute zur Biokonjugation eines metalloamphiphilen σ -NHC-Au(I)-Komplex **I-17** auf ladungsbasierter Hydrophilie mittels DIELS-ALDER-Ligation an einer Maleimideinheit vorgestellt.

Hierbei wurde die strukturelle Vielfaltigkeit der N-heterozyklischen Carbene genutzt, um die Wasserlöslichkeit durch Sulfonsäuren an den NHC-Substituenten einzuführen (**I-2**). Dabei wurde von ihrer σ -Donorstärke als Neutralligand zur Komplexierung von Gold in der Oxidationsstufe (+1) profitiert. Während die Synthese eines Thiolat-Au(I)-Komplex zu unerwünschter Diaurierung führte (**I-12**), konnte ein in Wasser stabiler Alkynyl(NHC)gold(I)-Komplex mit *N*-Propargylmaleimid **I-14** über einen anionischen Ligandenaustausch aus dem Chlorido(NHC)gold(I)-Komplex **I-4** dargestellt werden. Dazu wurde im Hinblick auf Nebenreaktionen am Maleimid auf *endo*-gebundenes Furan als Schutzgruppe erfolgreich zurückgegriffen. Nach der Aufreinigung über RP-HPLC war es möglich die Doppelbindung des Maleimids selektiv und unter vergleichsweise milden Bedingungen zu deblockieren. Der reaktive Maleimid-basierte Au(I)-Komplex **I-15** kann so quantitativ und möglicherweise *in situ* erzeugt werden um komplexere Au(I)-konjugierte Biomoleküle zu synthetisieren. Die Umsetzung des in dieser Arbeit hergestellten Dienophils in einer DIELS-ALDER-Ligation wurde exemplarisch mit einem Dien-Derivat des Biotins getestet und zeigt die erhaltene Möglichkeit zum Einbringen Au(I)-haltiger Metalloamphiphile in biologische Systeme auf. Dabei ist ein großer Vorteil gegenüber der Arbeit von KRAUSE und Mitarbeitern die hervorragende Wasserlöslichkeit des erhaltenen Maleimid-Au(I)-Komplexes **I-15**, welche eine Anwendung für medizinische Zwecke ermöglicht. Diese wurde durch das Einführen eines sulfonierten N-heterozyklischen Carbens erlangt, wobei ein im Arbeitskreis synthetisiertes, Tetraethylenglycol-Analogon an die Grenzen der Wasserlöslichkeit gestoßen ist.

4. Synthese wasserlöslicher,
 C_3 -symmetrischer Au(I)-Metalloamphiphile
via anionischen Ligandenaustausch
zur Herstellung supramolekularer Polymere

Ergebniskapitel II

4.1 Einleitung

Das frustrierte Wachstum ist ein bedeutendes Konzept in der supramolekularen Chemie zur Beeinflussung der Polymerisation von 1-dimensionalen kolumnaren Nanostäbchen und kann neben der sterisch induzierte Selbstassemblierung (Vergleich mit Kapitel 1.3) auch auf elektrostatischen Effekten basieren. Wie die Literatur zeigt, wurde die pH-abhängige Selbstassemblierung in Bezug auf kleinere Molekülbausteine unter anderem von HARTGERINK,^[204] VAN ESCH^[205] und GOLDBERGER^[206] beschrieben, wobei neben Berichten von MEIJER und Mitarbeitern auch Publikationen von RIVERA über den supramolekularen Prozess in Abhängigkeit der Ionenstärke erschienen.^[207] Dabei werden die am Monomer zur Wasserlöslichkeit eingeführten Ladungen zunehmend durch vorliegende Ionen abgeschirmt, sodass der hydrophobe Effekt schließlich die elektrostatischen, repulsiven Kräfte übersteigt und die supramolekulare Assemblierung der monomeren Bausteine in ein polymeres Aggregat favorisiert wird. Das bereits beschriebene BTA-Strukturmotiv zur Synthese peptidischer Monomerbausteine, die sich aufgrund attraktiver, intermolekularer Wechselwirkungen zwischen den Tricarboxamiden bevorzugt in eine Dimension supramolekular anordnen, wurde von BESENIUS *et al.* eingehend in Bezug auf äußere Einflüsse in wässriger Umgebung studiert. In Abbildung 4.1 zeigt ein ausgewähltes Beispiel, dass ein Austarieren der attraktiven Wechselwirkungen und der ladungsbasierten, repulsiven Kräfte in der äußeren Peripherie eines C_3 -symmetrischen Peptidamphiphils **II-1** die kontrollierte Selbstassemblierung in 1D-Aggregate mit definierter Länge ermöglicht.^[208]

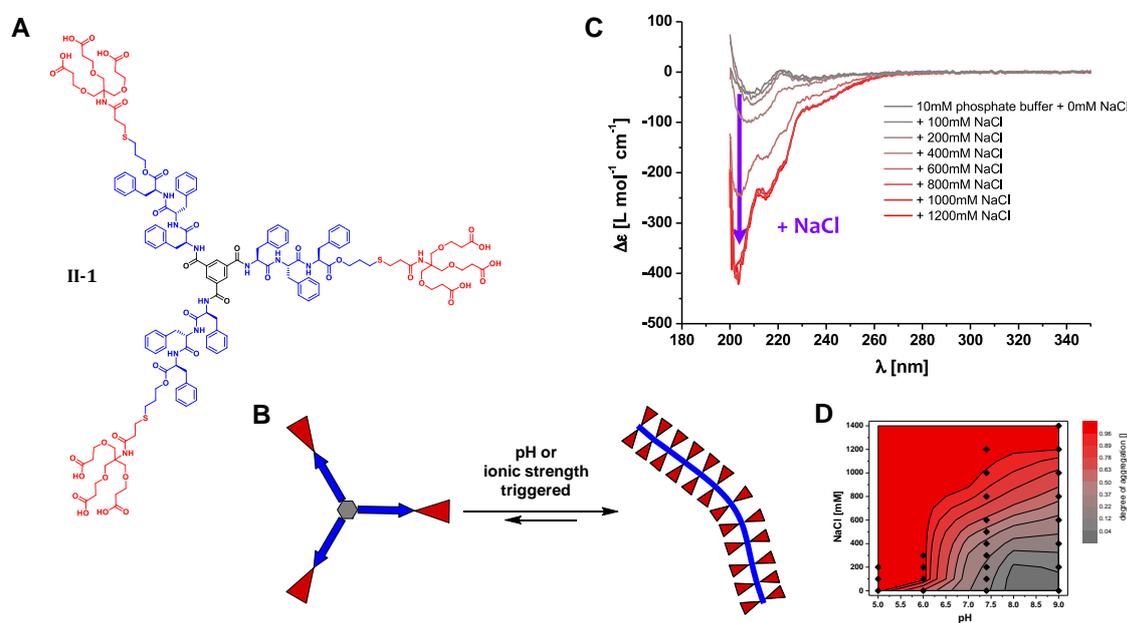


Abbildung 4.1 **A** Chemische Struktur eines C_3 -symmetrischen Peptidamphiphils **II-1**. **B** Schematische Darstellung der Selbstassemblierung von **II-1** in 1-dimensionale Nanostäbchen in Wasser. **C** CD-spektroskopische Untersuchungen der Selbstassemblierung von **II-1** in Abhängigkeit zur Ionenstärke (0 M NaCl \rightarrow 1.2 M NaCl). **D** Zustandsdiagramm (Konturdiagramm) der supramolekularen Polymerisation zur Verdeutlichung der Abhängigkeit von pH-Wert und Ionenstärke.^[208] Nachdruck frei nach Ref. [208] mit der Genehmigung von *The Royal Society of Chemistry*.

Während die hydrophoben Wechselwirkungen zwischen den aromatischen Nonaphenylalaninen von **II-1** (Abbildung 4.1, A blau) die Stabilität der Nanostäbchen in Wasser beeinflussen und ihre spontane

Ausbildung vorantreibt, sorgen negativ geladene NEWKOME-ähnliche Dendrone (Abbildung 4.1, **A** rot) für eine ausgezeichnete Wasserlöslichkeit. Darüber hinaus sorgen die pro Seitenarm endständig eingeführten Tricarbonsäuren für eine Ansprechbarkeit über pH-Wert und Salzkonzentration (Abbildung 4.1, **B**), die es ermöglicht den Grad des frustrierten Wachstums in einer schrittweisen Titration fein einzustellen und so den supramolekularen Prozess hinsichtlich Größe und Morphologie der ausgebildeten Aggregate zu kontrollieren. Dabei wurde die Ausbildung der Sekundärstruktur im supramolekularen Polymer anhand CD-spektroskopischer Banden ($\lambda = 204$ und 225 nm) verfolgt (Abbildung 4.1, **C**), wobei die Abschirmung der Ladungen durch die Erhöhung der Ionenstärke als auch durch die Absenkung des pH-Absenkung des Mediums in den aziden Bereich den gleichen aggregationsinduzierenden Effekt erzielte. Aus beiden Einflussfaktoren wurde ein binäres Zustands- oder auch Konturendiagramm entworfen (Abbildung 4.1, **D**), das einen zusammenfassenden Überblick der Monomer-Polymer Übergänge verschafft. In weiteren Forschungsergebnissen wurde die eingestellte Kräfte-Balance dieses mehrfach geladenen Systems auf hydrophobere C_3 -symmetrische Peptidamphiphile mit einer erhöhten thermodynamischen Triebkraft zur Assemblierung übertragen. Zur Erweiterung der Hydrophobizität konnte zum einen 3,4-Ethylenedioxythiophen (EDOT) eingeführt werden, das außerdem breitere Möglichkeiten zur spektroskopischen Untersuchungen bot.^[209] In einer anderen Herangehensweise wurde pro Seitenarm eine der drei Phenylalanine durch ein unnatürliches, mit Trifluormethyl-substituiertes Tyrosin ausgetauscht.^[210] Beide synthetischen Strategien zeigten, dass die supramolekulare Polymerisation auch in einem höheren pH-Bereich und bei vergleichsweise niedrigeren Ionenstärken realisiert werden kann. Die Verschiebung des apparenten pK_a -Wertes für die außen liegenden Carbonsäuren wird als bekanntes Phänomen, das auch für selbstassemblierte Fettsäuren beobachtet wurde,^[211] beschrieben.

Von BESENIUS *et al.* wurde ein weiteres interessantes Beispiel aus der Klasse der Metalloamphiphile vorgestellt, welches von einem frustrierten Wachstum durch ausgewogenen Kräfte für den kontrollierten Aufbau supramolekularer Strukturen profitiert (Abbildung 4.2).^[212]

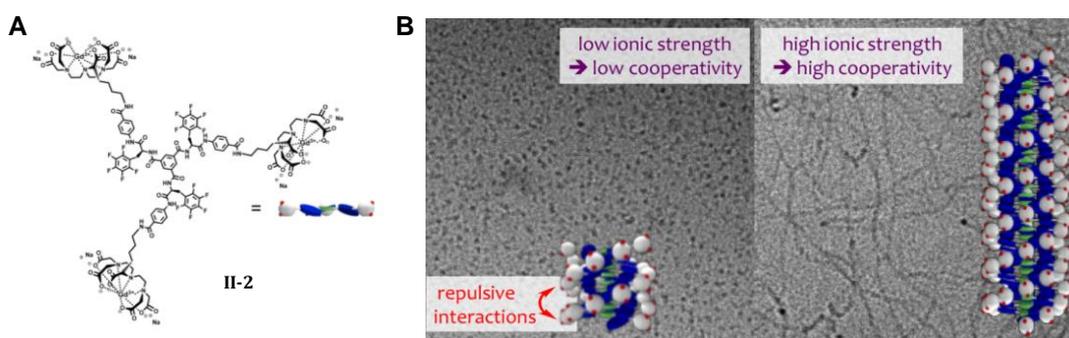


Abbildung 4.2 **A** Chemische Struktur des Gd(III)-basierten, C_3 -symmetrischen Metalloamphiphils **II-2**. **B** Cryo-TEM Aufnahmen von **II-2** (1 mM in einem 100 mM Phosphat-Citrat-Puffer bei pH 6) in Anwesenheit einer Salzkonzentration von 3 M NaCl (links) und 5 M NaCl (rechts).^[212,213] Nachdruck frei nach Ref. [212] mit der Genehmigung von *The American Chemical Society*.

Ausgehend vom Benzol-1,3,5-tricarboxamid wurde Gadolinium(III) komplexiert mit Diethylentriamin-pentaessigsäure (DTPA) als polare Außengruppen über *para*-Aminobenzoesäure an perfluoriertes *L*-Phenylalanin verlinkt (Abbildung 4.2, **A II-2**). In Wasser forcieren die zweifach negativ geladenen Gd(III)-DTPA-Komplexe aufgrund von elektrostatisch abstoßenden Kräften zwischen den

Carbonsäuren die Assemblierung der diskotischen Amphiphile in kurze supramolekulare Einheiten (Abbildung 4.2, **B** links). Werden diese repulsiven COULOMB Ladungen durch eine Erhöhung der Ionenstärke des Mediums abgeschirmt, überwiegt der hydrophobe Effekt ausgehend vom fluorierten BTA-Kern, der die Selbstassemblierung in 1-dimensionale Nanostäbchen fördert (Abbildung 4.2, **B** rechts). In synthetischen Vorarbeiten wurde das strukturelle Design bezüglich der Balance zwischen attraktiven und aggregationshemmenden Wechselwirkungen eingehend studiert. So wurde auf der einen Seite die Hydrophobizität des C_3 -symmetrischen Peptidamphiphils (Vergleich: nicht fluoriertes, natürliches *L*-Phenylalanin)^[214] und andererseits der ionische Charakter in der Peripherie (Vergleich: Gd(III)-DOTA mit DOTA = 1,4,7,10-Tetraazacyclodecan-1,4,7,10-tetraessigsäure als insgesamt neutraler Komplex)^[141] angepasst. Das optimierte Metalloamphiphil mit eingebundenen mehrfach negativ geladenen Gd(III)-DTPA **II-2** zeigte aufgrund der fluorierten unnatürlichen Aminosäuren eine ausgeprägte thermodynamische Stabilität. In diesem Zusammenhang wurde die Änderung der Salzkonzentration im Medium über Temperatur-abhängige CD-Spektroskopie mit dem Grad der Kooperativität des supramolekularen Polymerisationsmechanismus korreliert. Dabei wurde bemerkenswerterweise ein direkter Zusammenhang zwischen dem Grad des kooperativen Mechanismus und der Veränderung in der Morphologie in Abhängigkeit zur Ionenstärke herausgestellt.^[212,213] In weiterführenden Untersuchungen wurde das Potential von **II-2** als supramolekularer Ansatz zur Herstellung einzigartiger, paramagnetischer Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie (MRT) vorgestellt, wobei erste *in vivo* Experimente durchgeführt wurden.^[215]

4.2 Motivation und Konzept

Wie in der Haupteinleitung und der Zielsetzung dieser Arbeit bereits beschrieben wurde, kann der Einbau von Übergangsmetallen wie Au(I) in das Umfeld einer supramolekularen Überstruktur zu interessanten photophysikalischen Eigenschaften führen. In einem außergewöhnlichen Beispiel konnten KEMPER *et al.* zeigen, wie durch kleine ionische Änderungen im wässrigen Medium der Mechanismus der Selbstassemblierung beeinflusst sowie die Photolumineszenz von Sulfonsäurehaltigen, amphiphilen Au(I)-Dipeptiden manipuliert werden konnte, um (bio)anorganisch-organische Mizellen mit fein eingestellten Lumineszenzeigenschaften herzustellen.^[216] Verknüpft mit einer systematischen Funktion bieten vor allem stäbchenförmige 1D-Aggregate Anwendungspotential als biomedizinische Transportsysteme.^[143]

Basierend auf Vorarbeiten und Erfahrungen, die innerhalb des Arbeitskreises von BESENIUS auf dem Gebiet der supramolekularen Polymerisationen C_3 -symmetrischer Peptidamphiphile gesammelt wurden, beschreibt dieses Ergebniskapitel die Herstellung diskotischer Au(I)-Metalloamphiphile, die als Monomere in der 1-dimensionalen Selbstassemblierung zur Ausbildung makromolekularer Strukturen in Wasser eingesetzt werden sollten. Dabei beruht das zentrale Design auf dem etablierten Benzol-1,3,5-tricarboxamid (Vergleich mit Kapitel 1.3) sowie auf Arbeiten, die sich mit dem frustrierten Wachstum 1-dimensionaler Polymere aufgrund fein eingestellter supramolekularer Kräfte beschäftigen (Vergleich mit Kapitel 4.1).

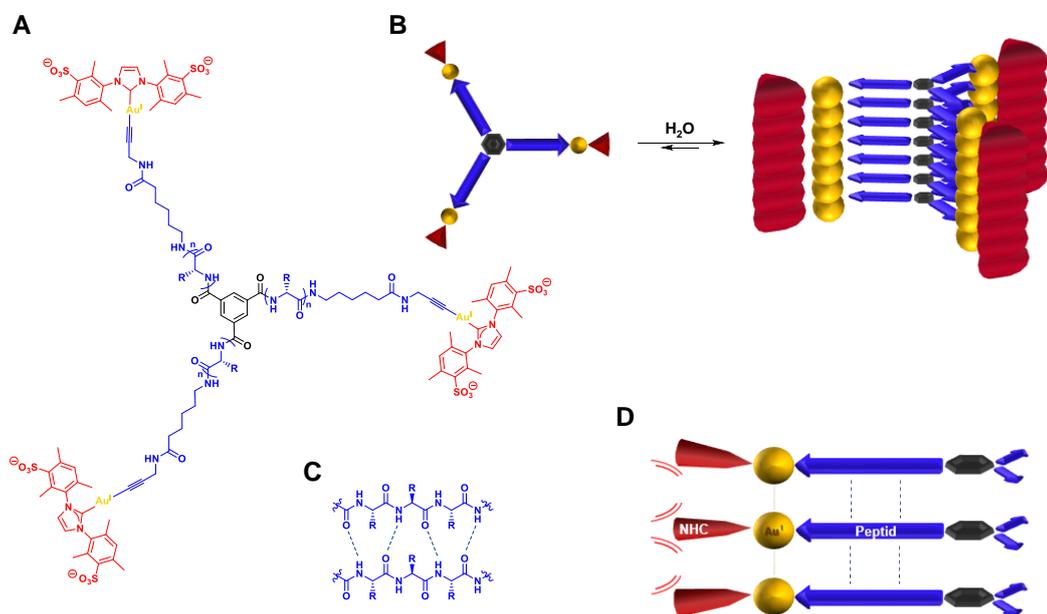


Abbildung 4.3 Selbstassemblierung negativ geladener, C_3 -symmetrischer Au(I)-Metalloamphiphile durch die Bildung von σ -Alkynyl-Au(I)-Bindungen über den anionischen Ligandenaustausch. **A** Allgemeine chemische Struktur der amphiphilen, trifunktionellen alkylierten (NHC)gold(I)-Komplexe mit $R =$ Aminosäurerest. **B** Schematische Darstellung der angestrebten supramolekularen Polymerisation aufgrund von frustriertem Wachstums. **C** Darstellung der möglichen intermolekularen Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den peptidischen Seitenarmen der Monomere. **D** Überblick der aggregationsinduzierenden und -hemmenden Wechselwirkungen in den angestrebten 1-dimensionalen Nanostäbchen in Wasser.

Der im Ergebniskapitel I erfolgreich angewendete anionische Ligandenaustausch zur Einführung neuer Funktionen am wasserlöslichen Chlorido(NHC)gold(I)-Komplex **I-4** wurde im folgenden Teil der

Arbeit als synthetische Strategie auf die Herstellung der C_3 -symmetrischen Au(I)-Monomere übertragen. Die aggregationsinduzierende, peptidische BTA-Einheit (Abbildung 4.3, blau/schwarz) bestehend aus unpolaren Aminosäuren, sollte zu einer hydrophoben Abschirmung und der Verstärkung von intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen führen (Abbildung 4.3, C). Durch die Bildung von drei σ -Alkynyl-Au(I)-Bindungen sollte der wasserlösliche Au(I)-Komplex **I-4** endständig eingeführt und so dem hydrophoben Effekt des C_3 -symmetrischen Peptides entgegenstehen (Abbildung 4.3, A). In diesem Zusammenhang wurde erwartet, dass die am NHC-angebundenen Sulfonsäuren zum einen Wasserlöslichkeit garantieren und zum anderen auf den Einfluss der Ionenkonzentration im wässrigen Milieu reagieren, um so das Gleichgewicht der attraktiven und repulsiven Kräfte zu verschieben und die supramolekulare Polymerisation einzuleiten (Abbildung 4.3, B). Die kontrollierte Selbstassemblierung in eine Dimension sollte dabei auf verkürzte Au(I)⋯Au(I) Abstände (Abbildung 4.3, D) sowie potentielle Photolumineszenzeigenschaften untersucht werden.

4.3 Diskussion

Wie eingangs erwähnt, wurde in diesem Kapitel zur Herstellung C_3 -symmetrischer Au(I)-Metalloamphiphile auf den sulfonierten, höchst wasserlöslichen $[\text{Au}^{\text{I}}\text{Cl}(\text{NHC})]$ -Komplex **I-4** zurückgegriffen. Dieser wurde im Ergebniskapitel I bereits im Rahmen des anionischen Ligandenaustausches studiert und lieferte, im Vergleich zur Austauschreaktion mit Thiolatliganden, vielversprechende Ergebnisse bei der Bildung von σ -Alkynyl-Au(I)-Bindungen. Das erprobte synthetische Konzept sollte nun der Herstellung diskotischer Monomere für den Aufbau supramolekularer Polymere in Wasser, dienen. Die retrosynthetische Betrachtung zeigt, dass im Sinne der Baukastenchemie unterschiedlich hydrophobe C_3 -symmetrische Peptidbausteine mit einem BTA-Kern hergestellt und im letzten Syntheseschritt mit dem wasserlöslichen Au(I)-Komplex **I-4** zu den entsprechenden Amphiphilen umgesetzt werden konnten. Die synthetische Grundidee bestand darin, die organische Peptidchemie des hydrophoben Teils von der Synthese des wasserlöslichen, anorganischen Au(I)-Komplexes zu trennen, um die Balance attraktiver und repulsiver Kräfte in den amphiphilen Zielmolekülen divergent einzustellen.

Die Synthese des NHC-basierten linearen Chlorido-Au(I)-Komplex erfolgte wie bereits im Ergebniskapitel I beschrieben wurde. In der dreifachen Austauschreaktion der Chloridoliganden zur Herstellung der C_3 -symmetrischen, hybriden Au(I)-Peptide wurde die begrenzte Möglichkeit zur Reaktionsüberprüfung und Charakterisierung dieser 6-fach geladenen Moleküle als Schwierigkeit betrachtet. Neben der massenspektroskopischen Analytik, ist vor allem die Kernspinresonanzspektroskopie das Mittel der Wahl zur Untersuchung der intakten Au(I)-Kohlenstoffbindung am N-heterozyklischen Carben. Um dieses quarternäre Signal im ^{13}C -NMR-Spektrum (gyromagnetische Konstante $\gamma(^{13}\text{C}) = 6,7283 \cdot 10^7 \text{ radT}^{-1}\text{s}^{-1}$) in organischen Makromolekülen, die über ein größeres Molekulargewicht verfügen ($M(\text{II-5}) = 3963,83 \text{ g/mol}$, $M(\text{II-13}) = 4098,83 \text{ g/mol}$) zu visualisieren, werden größere Substanzmengen bzw. eine längere Scan- oder Messzeit am NMR-Gerät benötigt. Obwohl die C_3 -Symmetrie in dieser Hinsicht einen intrinsischen Vorteil birgt, ist es praktikabel wenn für eine schnelle Reaktionskontrolle auf sensitive NMR-Experimente zurückgegriffen werden kann, wie dem ^1H -NMR oder dem monoisotopisch-basierten ^{31}P -NMR-Spektrum ($\gamma(^{31}\text{P}) = 10,841 \cdot 10^7 \text{ radT}^{-1}\text{s}^{-1}$) bei der Verwendung von Phosphinliganden. Wie das Ergebniskapitel I demonstrieren konnte, zeigen die Protonen am NHC-Rückgrat im Fall des $[\text{Au}^{\text{I}}\text{Cl}(\text{NHC})]$ -Komplex **I-4** aufgrund kleiner elektronischer Veränderungen am Carbenzentrum eine Verschiebung der zugehörigen NMR-Signale, die sich in der Aromatizität des Imidazolringes begründen lässt. Es wurde erwartet, dass diese Signale isoliert und bestenfalls in nicht aufgereinigten Roh-Reaktionsmischungen betrachtet werden können, um den Verlauf der Reaktion zu analysieren. Weitere im Tieffeld-liegende NMR-Signale, ausgehend von Amidprotonen oder aromatischen Aminosäureresten, die unter Umständen zu einer starken Überlagerung führen können, wurden dabei beachtet.

4.3.1 C_3 -symmetrisches Au(I)-Metalloamphiphil erster Generation

4.3.1.1 Synthese des C_3 -symmetrischen Au(I)-Metalloamphiphils **II-5** auf Basis von Leucin

Die Präparation des ersten C_3 -symmetrischen Au(I)-Metalloamphiphils erfolgte auf Basis von Leucin als grundlegende Aminosäure im hydrophoben, aggregationsinduzierenden Teil. Die Isopropylreste eines Trileucin Derivates sollten den hydrophoben Effekt pro BTA-Seitenarm angemessen stark ausprägen, sodass die Bildung von intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen als aggregationstreibende Kraft gefördert wird.

In der Herstellung des C_3 -symmetrischen Bausteins **II-3** wurde auf ein Tetrapeptid gesetzt, welches neben dem BTA-Kernnahen Trileucin endständig mit einem Glycin versehen worden war, um Aminohexansäure ohne Epimerisierungsprobleme einzuführen. Auf die weitere Beschreibung synthetischer Details wird im Rahmen dieser Arbeit verzichtet. Aus der Tricarbonsäure **II-4** wurde innerhalb einer Amidierungsreaktion mit Propargylamin und Benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidino-phosphonium Hexafluorophosphat (PyBOP) als Kupplungsreagenz das Trialkin-basierte Nonaleucin **II-5** in exzellenter, quantitativer Ausbeute hergestellt, wobei die Aufreinigung über Größenausschlusschromatographie (SEC, Sephadex™ LH 20) erfolgte.

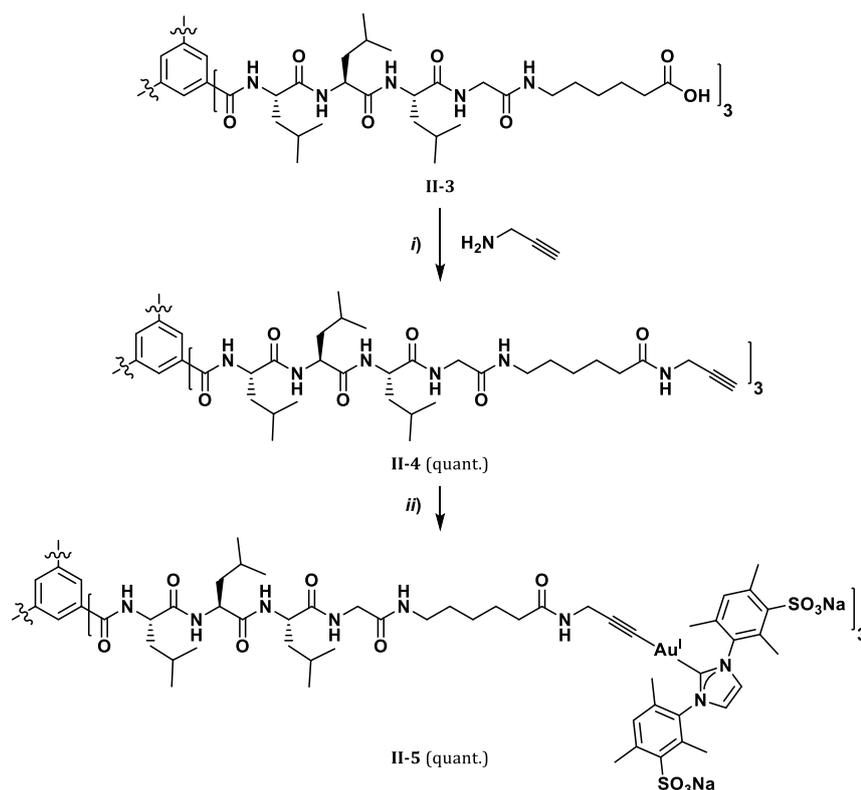


Abbildung 4.4 Synthese eines Leucin-reichen Au(I)-Metalloamphiphils auf Basis des C_3 -symmetrischen BTA Design (**II-5**):
i) **II-3** (1,0 Äq.), Propargylamin (9,0 Äq.), PyBOP (7,0 Äq.), DIPEA (12 Äq.), 2 Std., RT; ii) **II-4** (1,0 Äq.), **I-4** (3,0 Äq.), KOH (6,0 Äq.), 24 Std., 35 °C.

Im Sinne der konvergenten Synthesestrategie, sollte der beschriebene Sulfonsäure-funktionalisierte, wasserlösliche Au(I)-Komplex **I-4** in dem letzten Syntheseschritt an das erhaltene hydrophobe Peptid gebracht werden, wobei der anionische Ligandenaustausch gleich dreifach realisiert werden sollte. Beachtlicherweise reichten die im Vergleich zum Ergebniskapitel I gleichbleibenden

Reaktionsbedingungen von 24 Stunden bei leicht erhöhter Temperatur (35°C) aus, um die vollständige Funktionalisierung von **II-4** mit drei Äquivalenten **I-4**, welches der stöchiometrischen Menge bezogen auf den BTA-Seitenarm entspricht, zu erzielen. Durch das Ausfällen der Rohmischung in kaltem THF konnten letztlich für die NMR-Analytik störende Salze und Reste der Base vom Metalloamphiphil **II-5** abgetrennt werden. In dem ¹H-NMR-Ausschnitt **B** der Abbildung 4.5 wird das Verschwinden des Triplett-Protonensignals, das bei $\delta = 3,07$ ppm ($^4J = 2,5$ Hz) beobachtet wurde, als Indiz der vollständigen Umsetzung des Alkin-CH gewertet. Ein Beweis für die Reaktion des Nonaleucin innerhalb des anionischen Ligandenaustausches lieferte die eindeutige Verschiebung des NMR-Signals bezüglich der Methylengruppe an der Propargyleinheit von 3,83 ppm (Dublett-von-Dublett mit Kopplungskonstanten von $^2J = 5,5$ und $^4J = 2,5$ Hz) zu 3,6 – 3,55 ppm; aufgrund der Überlagerung mit anderen Signalen wurden zur genauen Aufklärung 2-dimensionale NMR-Experimente (COSY, HSQC, HMBC) hinzugezogen. Wie anfangs ausführlich beschrieben, lieferte das Protonensignal der Doppelbindung am Rückrat des N-heterozyklischen Au(I)-Komplex bei $\delta = 7,75$ ppm (in DMSO-*d*₆) Aufschluss über den anionischen Ligandenaustausch am Chlorido-Au(I)-Komplex und es kommt zu einer leichten Hochfeldverschiebung um 0,09 ppm zu $\delta = 7,66$ ppm. Der NMR-Ausschnitt **A** in der Abbildung 4.5 deckt bei genauerer Betrachtung auf, dass neben dem gewünschten Metalloamphiphil **II-5** noch unreaktierter Chlorido(NHC)gold(I)-Komplex **I-4** vorliegt. Über die Integration der NHC-bezogenen NMR-Signale wurde diese Kontamination mit 6% quantifiziert und liegt im Bereich eines möglichen Wägefehlers.

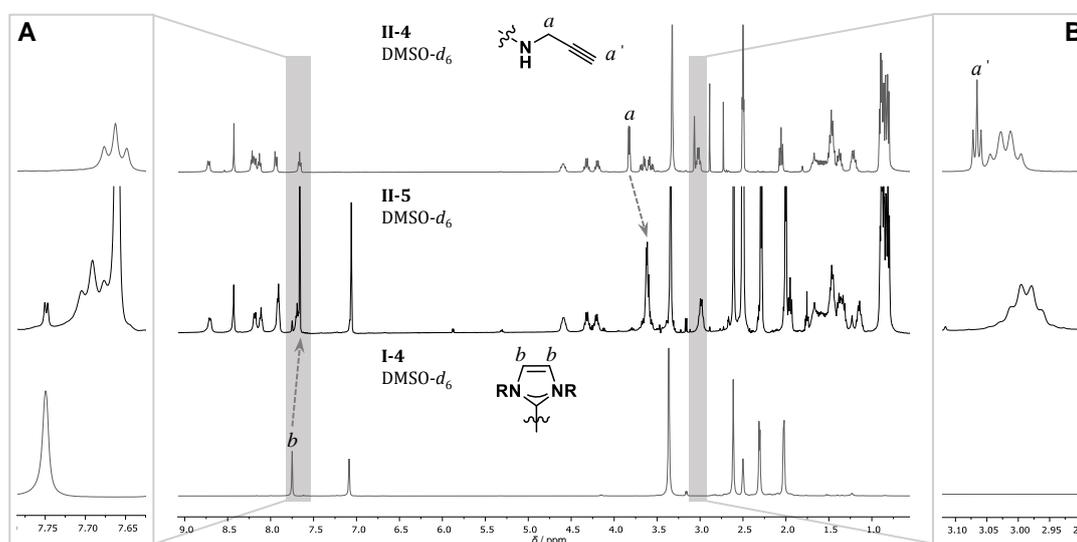


Abbildung 4.5 ¹H-NMR-Spektrum des in THF gefällten C₃-symmetrischen Au(I)-Metalloamphiphils mit Leucin im Seitenarm **II-5** in DMSO-*d*₆ (mitte) und zum Vergleich die miteinander reagierten Verbindungen: Alkin-funktionalisierter Nonaleucin-Baustein **II-4** in DMSO-*d*₆ (oben) und hydrophiler, Sulfonsäure-basierter Chlorido(NHC)gold(I)-Komplex **I-4** (unten). **A** NMR-Ausschnitt im aromatischen Bereich zur Verdeutlichung der Verunreinigung durch überschüssiges **I-4** (siehe $\delta = 7,75$ ppm). **B** NMR-Ausschnitt um den vollständigen Umsatz des Peptids anhand der NMR-Signale bezüglich der Alkin-CH-Protonen nachzuvollziehen (siehe $\delta = 3,07$ ppm).

Der Erfolg des dreifachen anionischen Ligandenaustausch zum C₃-symmetrischen Au(I)-Metalloamphiphil mit Leucin im Seitenarm **II-5** konnte in einer vollständigen 2-dimensionalen NMR-Analytik und vor allem durch das charakteristische ¹³C-NMR-Signal des Carbenkohlenstoff zwischen den Stickstoffatomen (N₂CAu) des NHC-Imidazolring bewiesen werden (Details in 9.1.2.2).

Zu bemerken ist, dass im Kohlenstoff-NMR das im Tieffeld liegende Signal bei 187,6 ppm dem Carben- N_2CAu des Produktes zugeordnet wurde, während das N_2CAu -Signal des überschüssigen Ausgangskomplex **I-4** bei 173,7 ppm nicht visualisiert wurde.

Weitere Bestätigung für die gelungene Herstellung von **II-5** lieferte die massenspektroskopische Analytik des MALDI-ToF-MS. Das Signal bei $m/z = 3989,92$ wird dem dreifach substituiertem Produkt **II-5** (theor. Berechnung für $[II-5-4Na+3K+2H]^+ = 3989,2256$) eindeutig zugeordnet. Weitere Signale bei $m/z = 2609,60$ und $m/z = 3291,30$ lassen sich auf monosubstituierte (theor. Berechnung für $[II-5-Au^I R-Na+2K]^+ = 2609,1551$, wobei Au(I)R **I-4** nach Verlust des anionischen Liganden entspricht) und disubstituierte (theor. Berechnung für $[II-5-2Au^I R-2Na+2K+H]^+ = 3292,2067$) Derivate von **II-5** zurückführen. Da in der NMR-spektroskopischen Analyse kein Anzeichen für einen unvollständigen Austausch erkennbar wurde, ist davon auszugehen, dass die σ -Alkynyl-Au(I)-Bindungen aufgrund der Ionisationsbedingungen im MALDI gespalten werden. Unterstützt wird diese Aussage durch ein Signal bei $m/z = 4175,63$, das mit der intakten Struktur **II-5** und zusätzlicher Gold-Adduktbildung (theor. Berechnung für $[II-5-6Na+4K+2H+Au]^+ = 4179,1763$) in Verbindung gebracht werden kann. Darüber hinaus wurde die massenspektrometrische Untersuchung mittels Elektronensprayionisation im negativ Modus durchgeführt, wobei nur durch eine manuell injizierte, konzentrierte Probenaufgabe mehrfach geladene Spezies detektiert werden konnten. In dem unaufgeräumten Spektrum (Abbildung 4.6, **B**) lässt das Signal bei $m/z = 1982,1086$ auf das Produkt **II-5** mit zwei negativen Ladungen (theor. Berechnung für $[II-5-5Na+3K]^{2-} = 1982,1109$) schließen. Auch in diesem Fall muss davon ausgegangen werden, dass die Ionisationsquelle der ESI-Massenspektroskopie zu einer starken Fragmentierung von **II-5** geführt hat.

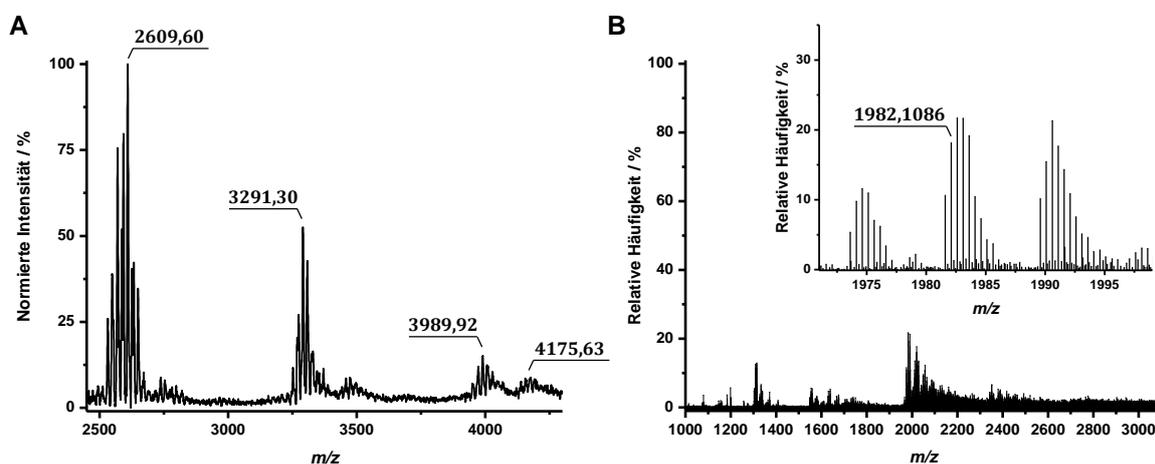


Abbildung 4.6 **A** Ausschnitt aus dem (+)-MALDI-ToF-MS-Spektrum (normierte Intensitäten) von **II-5** gelöst in MeOH und unter Verwendung von CHCA als Matrix. **B** Ausschnitte aus dem (-)-ESI-MS-Spektrum (relative Häufigkeiten) von **II-5** gelöst in MeOH.

Eine weitere Aufreinigung des synthetisierten 6-fach geladenen Au(I)-Metalloamphiphils **II-5** gestaltete sich als schwierig. Die klassische Auftrennung *via* Säulenchromatographie über Silica (SiO_2) oder, weniger klassisch, Aluminiumoxid (Alox) beschränkt sich wegen den starken Retentionszeiten von geladenen Molekülen auf weniger polare Substanzen, sodass diese ausschließlich auf dem kleinen, analytischen Maßstab zur Reaktionskontrolle sinnvoll diente. Der Versuch die 6% überschüssiges **I-4** aufgrund des geringen Molekulargewichtes über das LH-20 SEC-Material abzutrennen ging mit der

Bildung von Nanopartikeln einher. Das Produkt **II-5** konnte von der Chromatographiesäule nur stark verunreinigt mit **I-4** (ca. 50%) isoliert werden, sodass davon ausgegangen wird, dass bei der Größenauftrennung über das Polysaccharid-Netzwerk Scherkräfte entstehen, die zu einem Aufbrechen der neu gebildeten σ -Alkinybindungen und letztlich auch zur Reduktion des Au(I)-Komplexes geführt haben. Außerdem lieferte die analytische Auftrennung auf der Umkehrphasen-HPLC keine isolierten Signale im Chromatogramm, sodass auch dieser Ansatz zur Aufreinigung der Rohmischung von **II-5** verworfen wurde. Da das Produkt eindeutig hergestellt wurde (NMR-Daten, MADLI-ToF-MS, ESI-MS) wurde schließlich auf weitere Aufreinigungsversuche verzichtet. Die 6%ige Verunreinigung durch den Chlorido(NHC)gold(I)-Komplex **I-4** kann im Rahmen der Charakterisierung bezüglich der Selbstassemblierung in Wasser als vernachlässigbar betrachtet werden.

4.3.1.2 Untersuchungen zur Selbstassemblierung des C_3 -symmetrischen Au(I)-Metalloamphiphils **II-5**

Das hergestellte trisubstituierte, C_3 -symmetrische BTA-Nonaleucin **II-5** wurde hinsichtlich der Fähigkeit als Monomer in einer supramolekularen Polymerisation in Wasser zu dienen, analysiert. Wie in Kapitel 1.3 beschrieben, ist die spektroskopische Untersuchungsmethode mittels CD bestens geeignet, um die intermolekularen Wechselwirkungen bei der Selbstassemblierung peptidischer Überstrukturen zu verfolgen. Das dendritische Monomer **II-5** präsentierte sich als äußerst wasserlösliches Amphiphil, sodass die Untersuchungen in 10 mM Phosphatpuffer (PP) zunächst bei neutralem pH-Wert durchgeführt wurden. Aufgrund starker Absorptionseigenschaften von **II-5** musste eine niedrige Konzentration von 15 μM gewählt werden, wobei eine charakteristische negative Bande bei ca. $\lambda = 205 \text{ nm}$ sowie eine gering positive Bande bei ca. $\lambda = 240 \text{ nm}$ erkannt wurden, welche die Vermutung einer vorliegenden, ungeordneten *random coil* Struktur nahe legt (Abbildung 4.7).

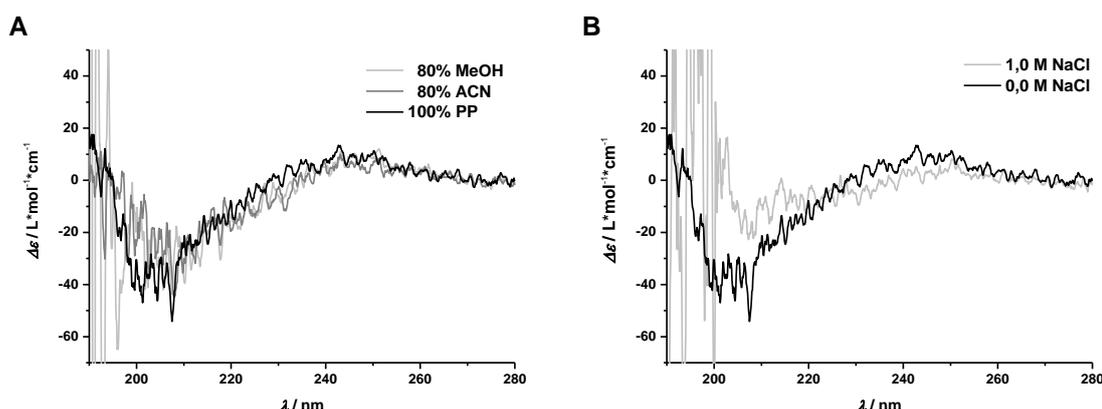


Abbildung 4.7 CD-Spektren des Leucin-haltigen, C_3 -symmetrischen Au(I)-Metalloamphiphils **II-5** als eine 15 μM Lösung in 10 mM Phosphatpuffer (PP) bei pH 7.4 und 293 K unter Zugabe von: **A** organischen Lösungsmitteln (PP/MeOH bzw. PP/ACN); **B** Natriumchlorid (1 M).

Um dennoch zu überprüfen, ob möglicherweise eine Nahordnung zwischen den Peptidmonomeren vorliegt, wurde Acetonitril zum Medium titriert. Diese gängige Methode wird genutzt, um zu zeigen ob die Selbstassemblierung im Wasser durch die Zugabe eines organischen Lösungsmittels und einer damit verbundenen Verringerung der hydrophoben Abschirmung gestört werden kann. Wie Abbildung 4.7 **A** aufzeigt, wurde in diesem Fall keine Veränderung im CD-Spektrum beobachtet. Auch

die Energiezufuhr durch Temperaturerhöhung leitete keine Veränderung in der spektroskopischen Untersuchung ein. Der Versuch die Selbstassemblierung zu fördern wurde mittels Erhöhung der Salzkonzentration im Medium mit einer Zugabe von Natriumchlorid auf bis zu 5 M getestet, wobei die CD-Spektroskopie bereits bei einer Konzentration von 1 M NaCl an die Absorptionsgrenzen stößt (Abbildung 4.7, **B**). Die marginale Veränderung im UV-CD-Spektrum lässt sich durch die aufgrund des erhöhten Chloridanteils gestiegene Absorption im fernen UV-Bereich (< 250 nm) nachvollziehen. Eine gleichzeitige Erniedrigung des pH-Wertes auf 2,4 wurde erprobt und lieferte nicht das angestrebte Resultat im CD-Spektrum.

Die Transmissionselektronenmikroskopie wurde herangezogen, um weitere Aufklärung der vorliegenden Morphologie des C_3 -symmetrischen, leucin-reichen Au(I)-Metalloamphiphils **II-5** zu gewinnen. In Zusammenarbeit mit DANIEL SPITZER wurden hierzu verschiedene, wässrige Lösungen von **II-5** mit einer Konzentration von $40 \mu\text{M}$ in 10 mM Tris(hydroxymethyl)aminomethan (TRIS)-Puffer angesetzt und anschließend auf dünnen Kohlenstoff-Trägerfilmen aufgebracht und unter Anwendung einer Uranylacetat-Lösung (2,0 Gew.-% in Wasser) negativ kontrastiert. Wie in Mikroskopiebild A der Abbildung 4.8 präsentiert, wurden in einer Lösung von **II-5** bei neutralen pH-Bedingungen vor allem kleine, sphärische Objekte beobachtet. Wenn man für das Au(I)-Amphiphil in gestreckter Konformationen einen Durchmesser von ca. 10 nm annimmt, können diese isotropen Strukturen mit einer durchschnittlichen Größe von 12,8 nm als monomere oder kleine oligomere Spezies definiert werden, wobei eine Standardabweichung von $\sigma = 4.8$ nm bei der Durchführung von $n = 150$ Messungen definiert wurde. Auch zu beobachten waren größere ungeordnete Cluster, die nicht auf eine definierte Anordnung der Monomere sondern auf die unkontrollierte Aggregation der geladenen Spezies schließen lassen (Abbildung 4.8, **B**). Folglich stehen diese Ergebnisse im Einklang mit den durchgeführten CD-Messungen (Abbildung 4.7), welche bereits darauf hingedeutet haben, dass keine ausgeprägte Nahordnung zwischen den chiralen, peptidischen Au(I)-Amphiphilen **II-5** ausgebildet wird. Weiterhin sollte die von der CD-Analyse erhaltene Vermutung, dass eine Änderung der wässrigen Bedingungen zu niedrigen pH-Werten bzw. bei der Zugabe von NaCl nicht den gewünschten strukturellen Wechsel zum supramolekularen Polymer einleitet, durch mikroskopische Untersuchungen bestätigt werden.

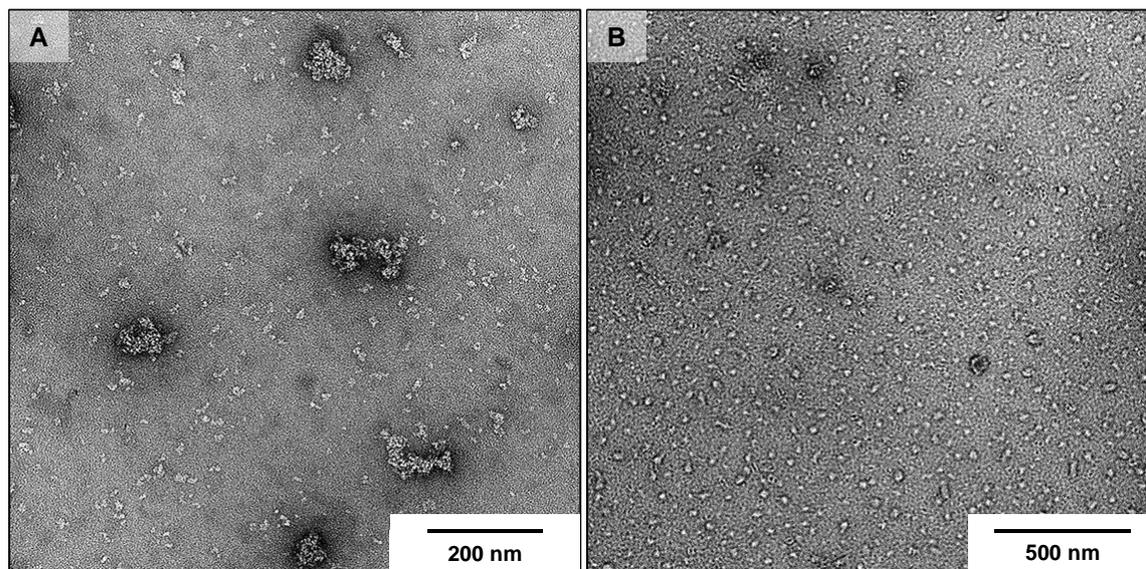


Abbildung 4.8 TEM-Bilder des Leucin-haltigen, C_3 -symmetrischen Au(I)-Metalloamphiphils **II-5** ($40 \mu\text{M}$) in 10 mM Tris(hydroxymethyl)aminomethan(TRIS)-Puffer unter neutralen Bedingungen ($\text{pH} = 7.4$) nach Auftragung auf einen Kohlenstoff-Träger und negativer Kontrastierung mit Uranylacetat ($2,0 \text{ Gew.-%}$ in Wasser).

Während die TEM-Untersuchung der Lösung von **II-5** ($40 \mu\text{M}$) unter Zugabe von NaCl ($0,5 \text{ M}$) durch Salzkristalle maßgeblich gestört wurde (Details im Anhang 10.2, Abbildung 10.6), spiegeln die Aufnahmen einer gleichkonzentrierten Probe und einem pH-Wert von $2,4$ (Details im Anhang 10.2, Abbildung 10.5) das gleiche Bild der ungerichteten Aggregation wider.

Zusammenfassend wurden in der CD-spektroskopischen Prüfung von **II-5** zur Ausbildung geordneter, chiraler Au(I)-Peptidpolymere trotz erhöhter Ionenkonzentration durch die Zugabe von Natriumchlorid und der gleichzeitigen Erniedrigung des pH-Wertes keine CD-Bandenübergänge, die mit Sekundärstrukturelementen in Verbindung gebracht werden können, beobachtet. Unterstützt durch TEM konnte so dargelegt werden, dass die Balance attraktiver Wechselwirkungen gegenüber repulsiver Kräfte in der amphiphilen Struktur von **II-5** im Hinblick auf die supramolekulare Polymerisation in Wasser nicht getroffen wurde.

4.3.2 C_3 -symmetrisches Au(I)-Metalloamphiphil zweiter Generation

In einer zweiten Generation sollte das synthetisch erfolgreiche Design aus Abschnitt 4.3.1 für die Herstellung eines wasserlöslichen, Phenylalanin-haltigen C_3 -symmetrischen Au(I)-Metalloamphiphils **II-13** angewendet werden. Die Absicht bestand darin, die hydrophobe, peptidische BTA-Komponente mit einer Aminosäure auszustatten, die im Vergleich zu Leucin zusätzliche π - π -Stapelung eingeht und damit einen stärkeren, attraktiven Beitrag zur supramolekularen Polymerisation leistet. Auf diese Weise sollte das Kräfteverhältnis mit den wasserlöslichen Außengruppen ausgehend von Au(I)-Komplex **I-4** ausbalanciert und die Kontrolle über die Selbstassemblierung in 1-dimensionale Nanostäbchen erhalten werden.

4.3.2.1 Synthese des C₃-symmetrischen Au(I)-Metalloamphiphils **II-13** auf Basis von Phenylalanin

Die Darstellung des diskotischen, Phenylalanin-reichen Au(I)-Metalloamphiphils der zweiten Generation erfolgte über die Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)-Schutzgruppenchemie ausgehend von dem Fmoc-Triphenylalanin, das an der festen Phase (SPPS) nach etablierter MERRIFIELD Methode erhalten wurde. Hierzu wurde in einem ersten Schritt das 2-Chlorotriptylchlorid(2-CTC)-Harz mit der ersten Aminosäure unter Verwendung von der Base DIPEA beladen, wobei noch unfunktionalierte 2-Chlorotriptyl-Gruppen in der anschließenden Zugabe von MeOH reagierten. Die Kettenverlängerung wurde in einer automatisierten Peptidsynthese durch den Wechsel der mit Piperidin-vermittelten Fmoc-Entschützung und einer Kupplungsreaktion mit der nächsten Fmoc-blockierten Aminosäure unter Anwendung von O-Benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HBTU) als Kupplungsreagenz, DIPEA sowie 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), um die Epimerisierung des Stereozentrums zu verhindern, ausgeführt. Das Tripeptid **II-6** wurde mittels Trifluoressigsäure (TFA) vom 2-CTC-Harz abgespalten und in einer äußerst hohen, 96%igen Ausbeute erhalten. Für die weitere Synthese zum C₃-symmetrischen Peptid wurde am C-Terminus zunächst auf die Schützung der Carbonsäure *via* Methoxygruppe gesetzt. In diesem Zusammenhang wurde das Triphenylalanin **II-6** mit 6-Amino-hexan-1-methylester (**II-7a**) in einer PyBOP-vermittelten Amidierung unter Einsatz von 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAt), um die Basizität abzupuffern und einer Epimerisierung entgegen zu wirken, umgesetzt. Der an beiden Enden geschützte, hydrophobe Peptidbaustein **II-8a** konnte nach dem Waschen mit Methanol in einer sehr hohen Ausbeute von 92% isoliert werden.

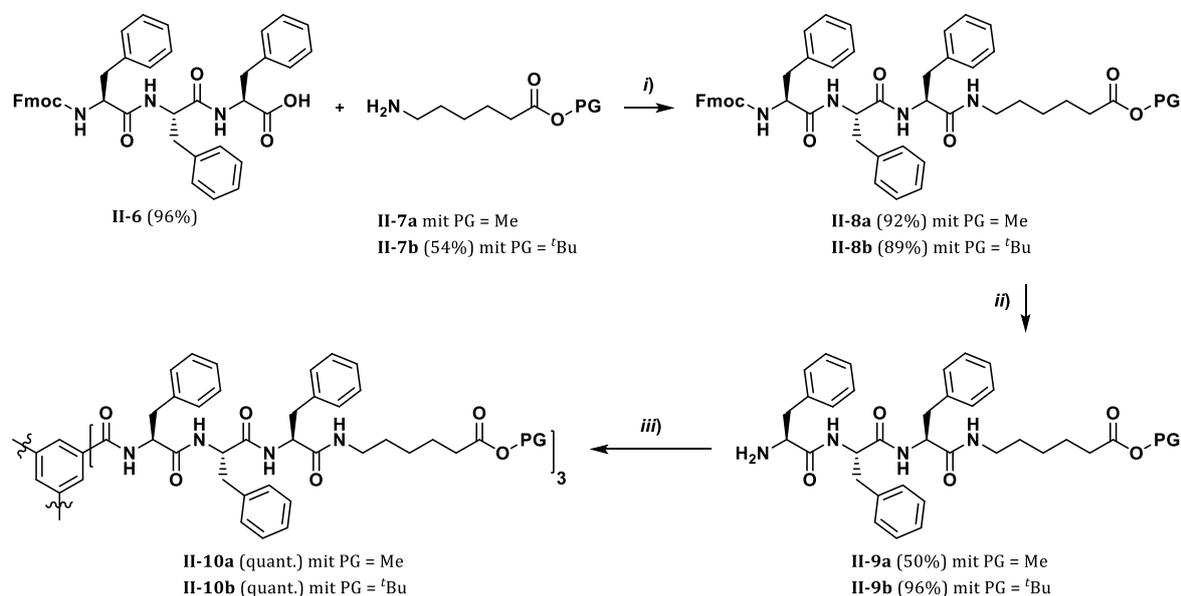


Abbildung 4.9 Synthese C₃-symmetrischer Peptid-Bausteine ausgehend von einem Triphenylalanin mit unterschiedlicher Schutzgruppenchemie am C-Terminus. PG = Me: **i)** **II-6** (1,0 Äq.), **II-7a** (1,0 Äq.), PyBOP (3,0 Äq.), HOAt (1,1 Äq.), DIPEA (3,0 Äq.), über Nacht, RT; **ii)** **II-8a** (1,0 Äq.), Piperidin (10 Vol%), 1,5 Std., RT; **iii)** 1,3,5-Benzoltricarbonsäure (1,0 Äq.), **II-9a** (3,3 Äq.), PyBOP (7,0 Äq.), DIPEA (8,0 Äq.), 5,5 Std., RT. PG = ^tBu: **i)** **II-6** (1,0 Äq.), **II-7b** (1,0 Äq.), PyBOP (2,2 Äq.), HOAt (1,0 Äq.), DIPEA (3,0 Äq.), über 2 Tage, RT; **ii)** **II-8b** (1,0 Äq.), Piperidin (10 Vol%), über Nacht, RT; **iii)** 1,3,5-Benzoltricarbonsäure (1,0 Äq.), **II-9b** (3,3 Äq.), PyBOP (7,0 Äq.), DIPEA (8,0 Äq.), 5,5 Std., RT.

Nach der Reaktion mit Piperidin und anschließender säulenchromatographischen Aufreinigung über SiO₂, wurde der Phenylalanin-basierte Seitenarm mit freier Aminfunktionalität **II-9a** in einer

moderaten Ausbeute erhalten (50%). Für die dreifache Amidierung an den C₃-symmetrischen Kern wurde Benzol-1,3,5-tricarbonsäure (BTC) anstelle des Säurechlorid-Derivates (Benzol-1,3,5-tricarbonsäurechlorid) verwendet und auf die Aktivierung mittels PyBOP und der Bildung des Aktivesters vertraut. Nach nur kurzer Reaktionszeit entstand, wie in Abbildung 4.10 (oben) durch die NMR-spektroskopische Reaktionsverfolgung veranschaulicht, das zweifach funktionalisierte Produkt **II-10a-Di**.

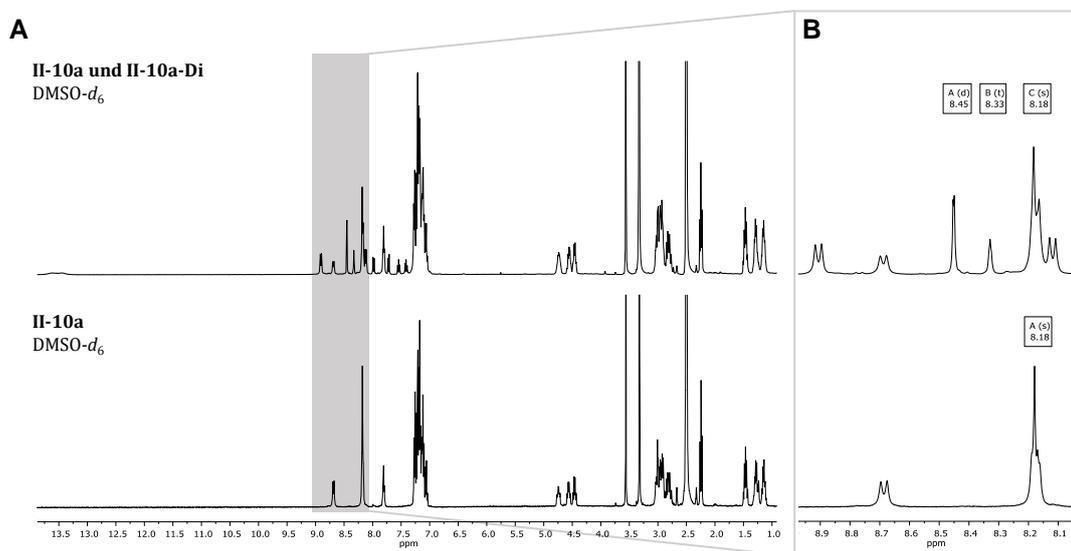


Abbildung 4.10 A ¹H-NMR-Aufklärung hinsichtlich der Kupplungsreaktion des peptidischen Seitenarms **II-9a** an BTC, oben: unaufgeklärte Reaktionsmischung aus zweifach substituiertem **II-10a-Di** Nebenprodukt und dem gewünschten Produkt **II-10a**, unten: isoliertes trifunktionalisiertes BTA-Amphiphil **II-10a** nach vollständiger Umsetzung. B Ausschnitt aus dem ¹H-NMR als Vergrößerung.

So weisen die Signale (Abbildung 4.10, NMR-Ausschnitt B) bei $\delta = 8,45$ und $8,33$ ppm auf eine unvollständige Substitutionsreaktion am BTC-Kern hin, wobei sich die korrespondierenden, aromatischen CH-Protonen in zwei chemisch äquivalente Gruppen einteilen lassen. Die im Vergleich dazu im Tieffeld liegenden Sublett-Signale, welche im Zusammenhang mit den neu gebildeten amidischen NH-Protonen erscheinen, verdeutlichen, dass auch die gewünschte Trisubstitution zu **II-10a** durchgeführt werden konnte. Durch die Zugabe von weiterem Kupplungsreagenz (PyBOP) nach 3,5 Stunden Reaktionszeit und einer stetigen Aufkonzentration der Reaktionslösung wurde die Reaktion schließlich über 5 Stunden zur Vollständigkeit getrieben werden (Abbildung 4.10, unten). Dabei wurde das überlagerte Singulett-Signal bei 8.18 ppm den aromatischen BTA-CH und das Dublett-Signal bei ≈ 8.7 ppm den NH-Protonen der entstandenen Amidbindung in **II-10a** zugeordnet. Im Zusammenhang mit der Aufreinigung war die mit dem Grad der Funktionalisierung steigende Hydrophobie vorteilhaft, sodass hydrophilere Reaktionsbestandteile und überschüssiger Seitenarm **II-9a** abgetrennt werden konnten, indem mehrfach mit Methanol gewaschen wurde, woraus sich auch die quantitative Ausbeute von **II-10a** begründet. Im nächsten Schritt, einer basischen Entschützung des Tricarbonesters mittels wässriger, 0,5 M Lithium Hydroxid-Lösung, führte die Hydrophobizität zu Löslichkeitsproblemen, die nicht umgangen werden konnten. Neben langen Reaktionszeiten bei höheren Temperaturen (60°C), wurde auch die Wahl des Lösungsmittels von DMF, DMSO und N-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) getestet, wobei **II-10a** ausschließlich als Suspension vorlag und nicht in

Lösung gebracht werden konnte. Weil die Methylesterentschützung keinen Umsatz zeigte, wurde die Synthesestrategie bezüglich der C -terminalen Schutzgruppe überarbeitet. Die kostengünstige Alternative einer Säure-labilen Blockierung als *tert*-Butylester (*t*Bu) bestätigte sich als die bessere Wahl (Abbildung 4.9, Synthesestufen b). Hierzu wurde zunächst Aminohexansäure in das reaktivere Säurechlorid *in situ* umgewandelt und anschließend mit *tert*-Butanol unter Zusatz einer Base zu **II-7b** verestert. Die weitere Herstellung verlief analog zur bereits beschriebenen Syntheseroute, sodass ausgehend von Triphenylalanin **II-6** in vier Stufen unter ähnlichen Reaktionsbedingungen das *t*Bu-geschützte C_3 -symmetrische Nonaphenylalanin **II-10b** in einer Gesamtausbeute von hohen 82% erhalten wurde. Bei der kritischen Amidierungsreaktion des peptidischen Seitenarms **II-9** an den BTC-Kern wurde erneut darauf geachtet, dass weiteres Kupplungsreagenz (PyBOP) zugegeben und die Reaktionslösung eingengt wurde, um die vollständige Kupplung zu erreichen. Wie schon in der Herstellung des Leucin-basierten Au(I)-Amphiphils **II-5** sollte der (NHC)gold(I)-Komplex **I-4** durch den Austausch des anionischen Chloridoliganden und der Generierung neuer σ -Alkynyl-Au(I)-Bindungen zur Synthese des Phenylalanin-haltigen Au(I)-Monomers dienen.

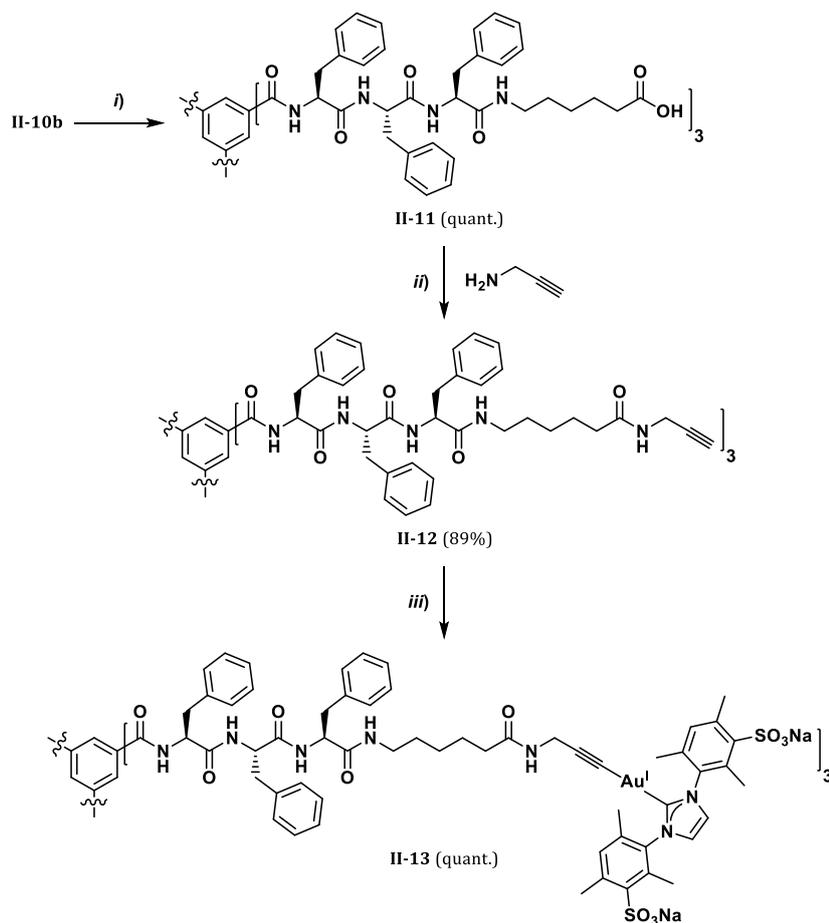


Abbildung 4.11 Synthese eines Phenylalanin-haltigen Au(I)-Metalloamphiphils auf Basis des C_3 -symmetrischen BTA Design: i) **II-10b** (1,0 Äq.), TFA (50 Vol.-%), 2 x 40 Min., RT; ii) **II-11** (1,0 Äq.), Propargylamin (9,0 Äq.), PyBOP (7,2 Äq.), DIPEA (24 Äq.), über Nacht, RT; iii) **II-12** (1,0 Äq.), **I-4** (3,0 Äq.), KOH (6,0 Äq.), 24 Std., 35 °C.

Für die Realisierung des anionischen Ligandenaustausches wurden die im vorherigen Kapitel 4.3.1.1 verwendeten Reaktionsbedingungen mit Hilfe eines kleinen alkylierten Modellmoleküls optimiert. Die Notwendigkeit hierzu ergab sich aus der hydrophoben Struktur des BTA-basierten

Nonaphenylalanins funktionalisiert mit Propargylamin als Endgruppe **II-12**, welches sich selbst in reinem DMF und bei einer Temperaturerhöhung auf 60 °C als unlöslich herausgestellt hat. Letztlich wurde das Lösungsmittel auf ein Gemisch aus DMF und MeOH im Verhältnis von 3:1 Vol.-% angepasst. Der MeOH-Anteil im Reaktionsgemisch war unabdingbar, damit die KOH-Base gelöst vorliegt und eine Reaktion beobachtet werden konnte. Das zu Beginn der Reaktion als Suspension vorliegende trialkin-haltiges Nonaphenylalanin **II-12** löste sich innerhalb der Reaktionszeit von 24 Stunden vollständig. Nach dem Ausfällen der Reaktionslösung in THF wurde die erhaltene Produktmischung massenspektrometrisch analysiert. Während die Analytik mittels MALDI-ToF-MS keine Informationen über einen erfolgreich durchgeführten anionischen Ligandenaustausch zwischen **II-12** und dem Chlorido(NHC)gold(I)-Komplex lieferte, konnten in dem (-)-ESI-MS-Spektrum zweifach-negativ ionisierte Spezies im hochmolekularen Bereich gefunden werden (Abbildung 4.12, **A**). Wie in der analytischen Untersuchung von dem analogen Leucin-reichen Au(I)-Amphiphil **II-5** wurden diese interessanten m/z -Signale erst in einer konzentrierten Probeninjizierung detektiert und deuten auf eine starke Fragmentierung der Probe hin. Durch Spektrum-Ausschnitte **B** und **C** in Abbildung 4.12 wird die Vielzahl der Austauschmöglichkeiten mit unterschiedlichen Kationen in der negativ ionisierten Spezies verdeutlicht. Ergänzend zum Signal bei $m/z = 2025,0268$, welches auf das Produkt **II-13** nach Verlust von zwei Natriumkationen schließen lässt, wurden Masse-Ladungsverhältnisse gefunden, die den Austausch von Natrium mit anderen Ionen darlegen; exemplarisch dargestellt durch die $m/z = 2033,5396$ (theor. Berechnung für $[\text{II-13-3Na+K}]^{2-} = 2033,5343$) und $m/z = 2042,0192$ (theor. Berechnung für $[\text{II-13-4Na+2K}]^{2-} = 2041,5213$) gefunden in Abbildung 4.12 **C** des MS-Spektrums.

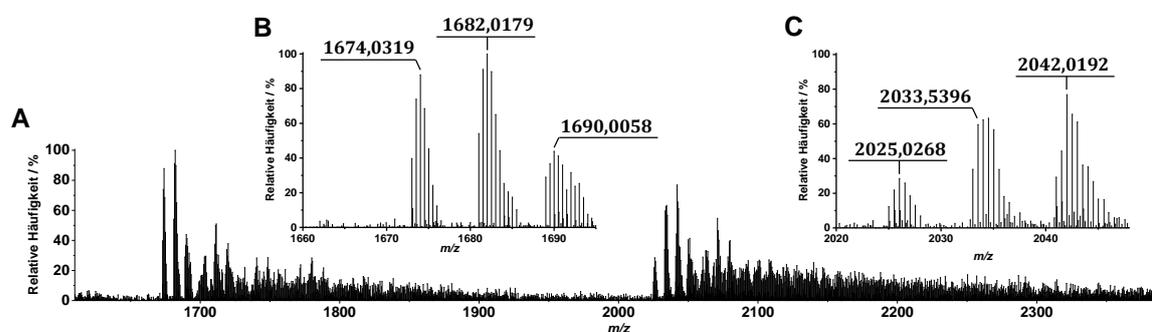


Abbildung 4.12 **A** (-)-ESI-MS-Spektrum mit relativen Häufigkeiten in MeOH. **B** Ausschnitt aus dem (ESI)MS-Spektrum zur Verdeutlichung des nachgewiesenen difunktionalisierten Derivates von **II-13**, wobei folgende m/z berechnet wurden: $[\text{II-13-Au}^{\text{I}}\text{R-2Na}]^{2-} = 1674,0340$; $[\text{II-13-Au}^{\text{I}}\text{R-3Na+K}]^{2-} = 1681,5192$; $[\text{II-13-Au}^{\text{I}}\text{R-4Na+2K}]^{2-} = 1690,0079$. **C** Ausschnitt aus dem (ESI)MS-Spektrum zur Verdeutlichung des nachgewiesenen trifunktionalisierten Produktes **II-13**, wobei folgende m/z berechnet wurden: $[\text{II-13-2Na}]^{2-} = 2025,5507$; $[\text{II-13-3Na+K}]^{2-} = 2033,5343$; $[\text{II-13-4Na+2K}]^{2-} = 2041,5213$.

Weitere MS-Signale deuten auf die Bildung eines mit dem NHC-Au(I)-Komplex difunktionalisierten Derivates von **II-13** hin. Hierzu wurden Spezies mit zwei negativen Ladungen ermittelt, die gleichermaßen den Austausch der Natriumgegenionen an den Sulfonsäuren mit Kaliumkationen widerspiegeln und im MS-Spektrum **B** abgebildet sind (Abbildung 4.12). Diese m/z -Signale können aus der starken Fragmentierung des Produktes **II-13** oder einer unvollständigen Reaktionsdurchführung hervorgehen. Zur genaueren Aufklärung wurde die NMR-Spektroskopie herangezogen. Erneut wurde der Erfolg dieser Synthesestufe an der Verschiebung um 0,11 ppm des

^1H -Protonensignale, das sich auf die Rückgrat- CH am NHC-Liganden beziehen, festgestellt. In gleichem Maße erscheint ein NMR-Dublettsignal bei 3,62 ppm, welche sich aus den Methylenprotonen neben der endständigen Alkin-Funktionalität am peptidischen BTA-Seitenarm ergibt. Auch nimmt das Triplettsignal bei 3,07 ppm ab, wobei der Ausschnitt **B** des NMRs deutlich zeigt, dass noch protonierte Alkingruppen vorliegen. Für eine Quantifizierung wurde das Multipllett bei $\delta = 3,82$ ppm, welches mit der Alkin-benachbarten CH_2 -Gruppe des unfunktionalisierten Seitenarms aus **II-12** in Verbindung gebracht werden kann, herangezogen. Die Integration dieses Signals zeigt, dass maximal 24% des nicht umgesetzten Seitenarms vorliegen.

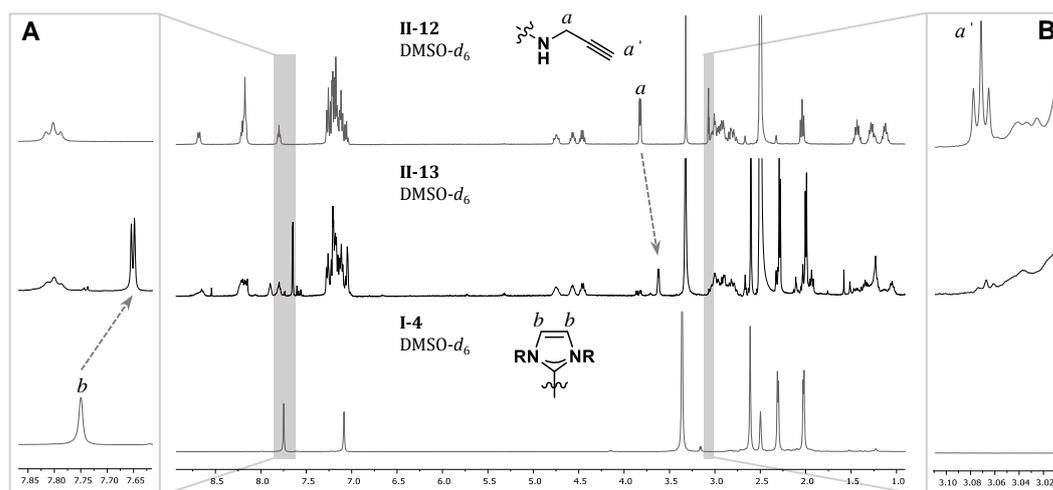


Abbildung 4.13 ^1H -NMR-Spektrum des C_3 -symmetrischen Au(I)-Metalloamphiphil mit Phenylalanin im Seitenarm **II-13** in $\text{DMSO-}d_6$ (mitte) und zum Vergleich die miteinander reagierten Vorläufer: Alkin-funktionalisiertes Nonaphenylalanin **II-12** in $\text{DMSO-}d_6$ (oben) und wasserlöslicher Chlorido(NHC)gold(I)-Komplex **I-4** (unten). **A** NMR-Ausschnitt im aromatischen Bereich zur Verdeutlichung, dass noch unreaktierter Au(I)-Komplex **I-4** (siehe $\delta = 7,74$ ppm) vorliegt. **B** NMR-Ausschnitt um den nicht vollständigen Umsatz des Peptid-Bausteines **II-12** anhand des NMR-Signals bezüglich der Alkin- CH -Protonen nachzuweisen (siehe $\delta = 3,07$ ppm).

Gleichzeitig wurde nur ein kleiner Rest des Chlorido-Au(I)-Komplex von ca. 7%, gemessen anhand der Integration der NMR-Signale bezüglich der Protonen am NHC-Rückgrat (Abbildung 4.13, **A**), festgestellt. Letztlich lieferte das NMR-spektroskopische ^{13}C -Experiment die Gewissheit, dass der Austausch des anionischen Liganden gelungen war, wobei das signifikante NMR-Signal, bezogen auf das N_2CAu -Carben, bei 187,6 ppm detektiert (Details in 9.2.2.13) wurde.

Durch die NMR-Analytik im Zusammenhang mit der massenspektrometrische ESI-MS Untersuchung wurde die Herstellung des C_3 -symmetrischen, trifunktionalisierten Au(I)-Nonaphenylalanins **II-13** bewiesen. Die leichten Verunreinigungen in Form von unfunktionalisierten, peptidischen BTA-Seitenarm lassen darauf schließen, dass die Funktionalisierung unvollständig verlief und auch Derivate mit freien Alkin-Stellen erhalten wurden. Die eingeschränkten Möglichkeiten zur Aufreinigung, wie in Abschnitt 4.3.1.1 beschrieben, machten es unmöglich diese vom gewünschten dreifach substituierten Produkt **II-13** abzutrennen. Beachtlicherweise wurde die Löslichkeit des ansonsten rein hergestellten Amphiphils **II-13** in Wasser nicht limitiert, sodass mit einer Untersuchung der supramolekularen Selbstassemblierung in wässriger Umgebung fortgesetzt wurde.

4.3.2.2 Untersuchungen zur Selbstassemblierung des C_3 -symmetrischen Au(I)-Metalloamphiphils **II-13**

Das Phenylalanin-haltige, C_3 -symmetrische Au(I)-Amphiphil **II-13** zeigte sich in hohem Maße wasserlöslich, sodass nochmals mit Hilfe der CD-Spektroskopie überprüft wurde inwiefern die diskotischen Metalloamphiphile dieser hydrophoberen, zweiten Generation als supramolekulare Monomere zur Polymerisation in wässriger Umgebung genutzt werden können. Wie in Abschnitt 4.3.1.2 wurden Titrations mit Natriumchlorid bei neutralem pH-Wert und unter Zusatz von HCl bei pH 2,4 durchgeführt, um die negativen Ladungen der Sulfonsäuren an den N-heterozyklischen Carbenen mit positiven Ladungen abzuschirmen und so die supramolekulare Polymerisation zu initiieren. Die im Vergleich zu **II-5** ähnlich starke UV-Absorption beschränkte die Konzentration der zu untersuchenden CD-Lösung von **II-13** erneut auf $15 \mu\text{M}$ in Phosphatpuffer (10 mM), wobei auch die Konzentrationszunahme der Chloridionen den verlässlichen Einblick in den fernen UV-Bereich störte. Erst in einer Titration mit Natriumfluorid (Abbildung 4.14, **A**) konnte eindeutig gezeigt werden, dass es sich um keine durch erhöhte Ionenstärke ausgelöste Veränderung in der Morphologie, die einen Einfluss auf das CD-Spektrum zeigt, gehandelt hat. Es wurde geschlussfolgert, dass die erhaltenen CD-Banden für das Phenylalanin-haltige Au(I)-Amphiphil auf monomere Strukturen ohne intermolekulare Ordnung schließen lassen. Bekräftigt wurde diese Aussage durch TEM-Aufnahmen, die einen zum Leucin-basierten Au(I)-Metalloamphiphil **II-5** ähnlichen Eindruck vermitteln, wobei die Probenvorbereitung gleich blieb (Vergleich mit Abschnitt 4.3.1.2): Die gewünschte supramolekulare Selbstassemblierung wird durch die ungerichtete Aggregation bestimmt, da eine verstärkte Clusterbildung und nur wenige kleine isotrope Strukturen beobachtet wurden (Abbildung 4.14, **B**).

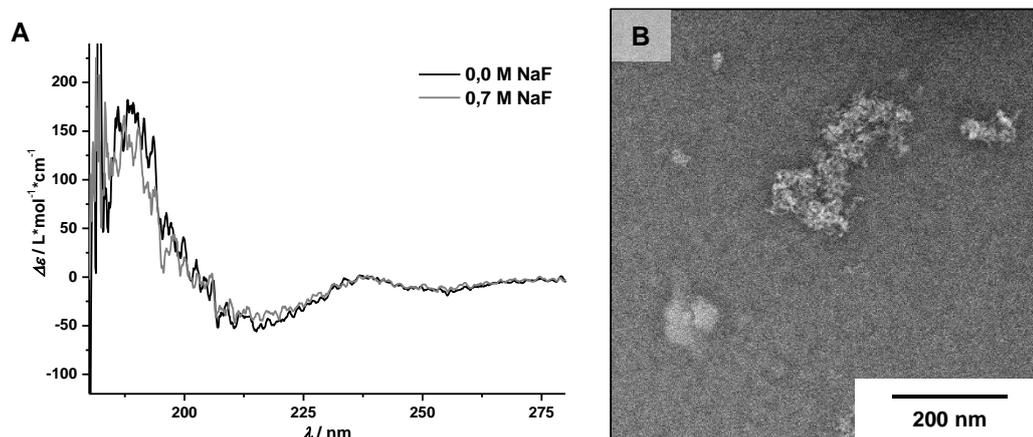


Abbildung 4.14 **A** CD-Spektren des Phenylalanin-haltigen, C_3 -symmetrischen Au(I)-Metalloamphiphils **II-13** als eine $15 \mu\text{M}$ Lösung in 10 mM Phosphat(PP)-Puffer bei pH 7.4 und 293 K unter Zugabe von Natriumfluorid (0,7 M). **B** TEM-Bild von **II-13** ($40 \mu\text{M}$) in 10 mM Tris(hydroxymethyl)aminomethan(TRIS)-Puffer unter neutralen Bedingungen (pH = 7.4) nach Auftragung auf einen Kohlenstoff-Träger und negativer Kontrastierung mit Uranylacetat (2,0 Gew.-% in Wasser).

4.4 Fazit

In diesem Ergebniskapitel wurde die erfolgreiche Herstellung von C_3 -symmetrischen Au(I)-Metalloamphiphilen mit außergewöhnlich stark ausgeprägten wasserlöslichen Eigenschaften beschrieben, wobei der organisch, peptidische BTA-Baustein im letzten Syntheseschritt *via* anionischen Ligandenaustausches mit dem hydrophilen, anorganischen Au(I)-Komplex verknüpft werden konnte. Es konnte gezeigt werden, dass diese Synthesestrategie ihre Stärke in einer von der anorganischen Komplexchemie unabhängigen Darstellung der hydrophoben Peptidbausteine birgt. Auf diese Weise wurde eine Zugänglichkeit der peptidischen Au(I)-Amphiphile geschaffen, die es ermöglicht das Gleichgewicht zwischen aggregationsfördernder und -hemmender Wechselwirkungen für ihre supramolekulare Selbstassemblierung einzustellen. Außerdem wurden die erhaltenen hybriden Amphiphile durch die Einführung der Sulfonsäure-haltigen NHC-Au(I)-Komplexe mit äußerst stark ausgeprägten wasserlöslichen Eigenschaften ausgestattet.

Dazu wurde Innerhalb einer ersten und zweiten Generation ein Leucin-reiches (**II-4**) bzw. Phenylalanin-haltiges (**II-12**) C_3 -symmetrisches Tricarboxamid auf Basis des BTA-Designs erfolgreich synthetisiert, wobei die Alkineinheit in die äußere Peripherie eingebracht werden konnte. Der anschließende anionische Ligandenaustausch zur dreifachen Funktionalisierung mit dem wasserlöslichen Au(I)-Komplex **I-4** konnte vollständig realisiert werden, wobei im Fall des äußerst hydrophoben BTA-basierten Nonaphenylalanins das optimierte Lösungsmittelgemisch effizient zur Reaktion beigetragen hat. Die peptidischen Au(I)-Amphiphile **II-5** und **II-13** wurden über die simple Fällung der Reaktionslösungen erhalten. Bemühungen zur massenanalytischen Untersuchung fanden mittels Matrix-assistierter Laser-Desorption/Ionisation (MALDI) mit Flugzeitanalyse (*time of flight*, ToF) und auch über die Technik der Elektronensprayionisation (ESI) im negativen Modus statt, wobei aufgrund harscher Ionisationsbedingungen neben dem Produkt auch entsprechende Fragmente durch das Aufbrechen der neu gebildeten σ -Alkynyl-Au(I)-Bindungen detektiert wurden. Die NMR-spektroskopische Untersuchung dieser hochmolekularen anorganisch-organischen Hybridstrukturen lieferte aufgrund isoliert sichtbarer Signale im aromatischen Bereich, welche sich aus den Imidazoliumprotonen des NHC-Rückgrat am Au(I)-Komplex ergeben, einen Überblick des Reaktionserfolgs. Die Gewissheit lieferten 2D-NMR-Experimente und die Identifikation des vorhandenen Carben- N_2CAu anhand eines im Tieffeld liegenden charakteristischen Signals.

Die hergestellten Au(I)-Metalloamphiphile wurden hinsichtlich ihres Potentials, als Monomere in der supramolekularen Polymerisation in Wasser zu fungieren, untersucht. Dabei wurde eine hervorragende Wasserlöslichkeit resultierend aus den sulfonierten NHC-Au(I)-Komplexen wahrgenommen, die vor allem in Anbetracht der ausgeprägten Hydrophobizität des Nonaphenalanin-haltigen Amphiphils **II-13** beachtenswert ist. In der Auswertung der CD-spektroskopischen Analyse wurde deutlich, dass im Rahmen dieser Arbeit das Gleichgewicht der attraktiven, aggregationsfördernden Wechselwirkungen zwischen den peptidischen BTA-Seitenarmen und den repulsiven Kräften der negativen Ladungen am NHC-Au(I)-Komplex im äußeren Molekülrand weder in

der ersten, Leucin-reichen **II-5** noch in der zweiten, Phenylalanin-haltigen (**II-13**) Generation der Au(I)-Amphiphile getroffen wurde.

Die Möglichkeit neben der intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen (Vergleich mit **II-5**) zusätzlich hydrophobe π - π -Stapelung zwischen monomeren Phenylalanin-basierten Au(I)-Amphiphilen **II-13** auszubilden reichte nicht aus, um die thermodynamische Triebkraft des hydrophoben Effekts in Kombination mit der Abschirmung der negativen Ladungen durch eine erhöhte Ionenstärke im Medium auf die Seite des supramolekularen Polymers zu verschieben. Unterstützt wird dieses Erkenntnis durch TEM-Aufnahmen von anisotropen Aggregaten, die keine definierte Ordnung aufweisen.

Um das hydrophobe Wachstum 1-dimensionaler, supramolekularer Nanostäbchen in zukünftigen Arbeiten zu begünstigen und so letztlich die Au(I)···Au(I) Abstände bezüglich lumineszenter Eigenschaften einzustellen, sollte die Optimierung der N-heterozyklischen Carbenstruktur für den anorganischen, hydrophilen Au(I)-Komplex im Sinne der vorgestellten konvergenten Synthesestrategie in Betracht gezogen werden. Der eingesetzte NHC in **I-4** trägt große *N*-Mesitylengruppen, die zu einer verstärkten Abstoßung zwischen sich annähernden endständigen Au(I)-Komplexen in einer denkbaren supramolekularen Selbstassemblierung von **II-5** und **II-13** geführt haben könnten. Diese möglicherweise sterisch bedingte Hinderung würde mittels Alkylsubstituenten an den NHC-Stickstoffatomen umgangen werden. Außerdem würde die Verwendung wasserlöslicher NHC-Au(I)-Verbindungen auf Grundlage eines hydrophoberen Benzimidazolium Grundgerüsts oder eine einfache, anstelle der doppelten Sulfonierung, die Abschwächung der abstoßenden Kräfte in der Peripherie aufgrund einer weniger stark ausgeprägten Hydrophilie bedeuten.

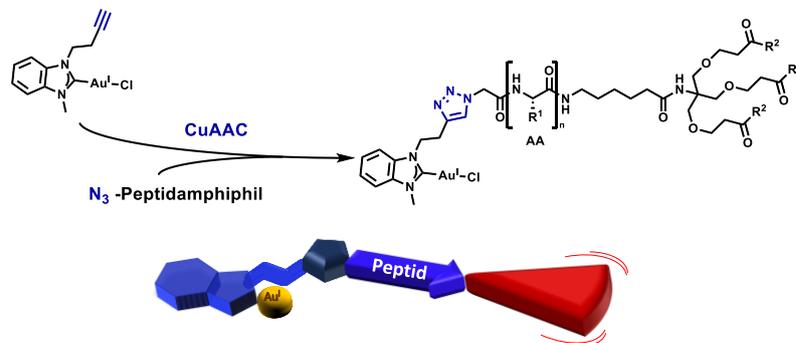
5. Entwicklung von peptidischen Au(I)-Metalloamphiphilen: Synthese eines hydrophoben NHC-Au(I)-Komplexes zur Verwendung in der CuAAC Click-Chemie

Ergebniskapitel III

Teile dieses Kapitels wurden veröffentlicht in:

"A Clickable NHC-Au(I)-Complex for the Preparation of Stimulus- Responsive Metallopeptide Amphiphiles."

V. Lewe, M. Preuss, E. A. Woźnica, D. Spitzer, R. Otter, P. Besenius,
Chem. Commun. **2018**, 54, 9498–9501.



5.1 Einleitung

Wie in Kapitel 1.2 bereits beschrieben wurde, ergibt sich aus der modifizierbaren Struktur der N-heterozyklischen Carbene eine der vielseitigst einsetzbaren Ligandenklasse, die darüber hinaus über äußerst starke σ -Donoreigenschaften verfügen. Dieses Potential wurde schon in vielerlei Hinsicht studiert und vor allem im Rahmen der Katalyse mit unterschiedlichen Metallen ausgeschöpft (Vergleich mit Kapitel 1.2). Vergleichsweise wenige Übersichtsartikel, wie die von MARTIN ALBRECHT^[87] oder FEDERICO CISNETTI,^[217] weisen über das katalytische Potential von NHC-Komplexen hinaus auf die Breite der Anwendungsmöglichkeiten hin. Ihre synthetische Zugänglichkeit bietet Möglichkeiten, um die materiellen Funktionen ausgehend vom Metall, wie toxikologische oder lumineszente Eigenschaften im Fall von Au(I), in komplexe (bio)organische Systeme einzubringen und zu nutzen. Hierzu liefert das NHC-Grundgerüst Möglichkeiten zur Prä- bzw. Postfunktionalisierung von Metallkomplexen über verschiedene Synthesewege wie beispielsweise der nukleophilen Substitution^[218] an den N-Gruppen oder reaktive Funktionen am NHC-Rückgrat.^[219-221]

Das in 2001 durch BARRY SHARPLESS^[167] definierte Konzept der Click-Chemie stellt im allgemeinen Rahmen der Modifizierungsreaktionen hohe experimentelle Anforderungen, die nur selten in Gänze erfüllt werden. Die Azid-Alkin-Reaktivität ist in diesem Zusammenhang eine der am häufigsten diskutierten chemoselektiven Funktionalisierungsstrategien, wobei die mittels Ruthenium und vor allem die HUISGEN-ähnliche kupferkatalysierte Azid-Alkin 1,3-dipolare Cycloaddition (CuAAC) unter Ausbildung eines 1,5- bzw. 1,4- substituierten 1,2,3-Triazolrings, häufig als die Methode der Wahl vorgestellt wird.^[167,222-224] In Bezug auf die NHC-Liganden finden sich in der Literatur Beispiele, in denen die Katalysatoreigenschaften von Cu(I)-Komplexen in der CuAAC vorgestellt werden.^[225,226] Andere Literaturstellen, die über eine CuAAC-Reaktion zur Herstellung organisch-anorganischer Au(I)-Hybridmoleküle berichten, beschreiben die Click-Reaktion bevor das Metall komplexiert und die σ -NHC-Gold-Bindung gebildet wurde. Hierzu findet sich ein geeignetes Beispiel von CISNETTI *et al.*, das zunächst verdeutlicht, wie ein NHC-Cu(I)-Komplex als Katalysator zur Funktionalisierung der eigenen NHC-Struktur in einer durchgeführten, so ernannten „Auto-Click“-Reaktion dient und anschließend Au(I) in einer Transmetallierungsreaktion eingebracht wird (Abbildung 5.1, A).

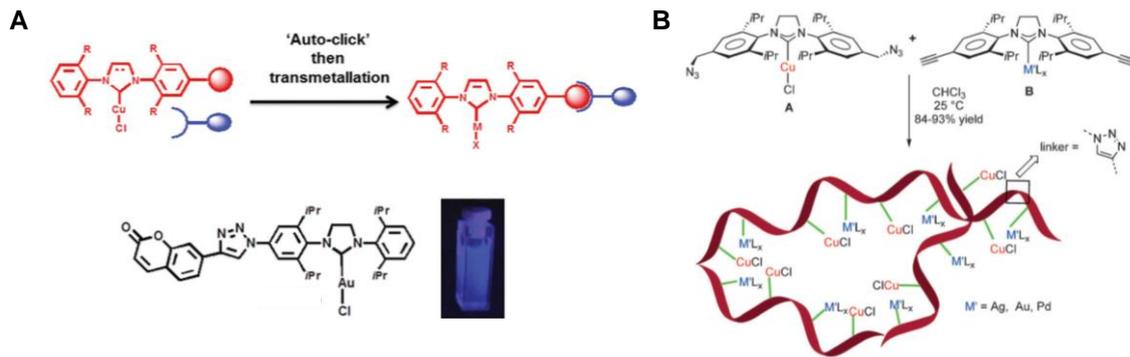


Abbildung 5.1 A Synthese von Au(I)-Konjugaten nach CISNETTI *et al.* über eine CuAAC und der anschließenden Transmetallierung; unten: Au(I)-Konjugat mit einer über die CuAAC-Reaktion angebundene Coumarineinheit.^[227] Nachdruck frei nach Ref. [227] mit der Genehmigung von *The Royal Society of Chemistry*. B Darstellung von heterobimetallischen, polymeren Katalysatoren nach HAHN und LI. Palladium wurde über einen weiteren Transmetallierungsschritt ausgehend vom NHC-Ag(I)-Komplex in die Katalysatorstruktur eingebracht.^[228] Nachdruck frei nach Ref. [228] mit der Genehmigung von *John Wiley and Sons*.

So konnten biologisch relevante Strukturen wie Glucose und Coumarin mit dem Chlorido(NHC)gold(I)-Komplex verbunden und auf Lumineszenzeigenschaften überprüft werden.^[227,229] In der Publikation von HAHN und LI wurde ein Azid-haltiger NHC-Cu(I)-Komplex mit einem weiteren Metallkomplex (Au(I) oder Ag(I)), welcher Alkinfunktionen am NHC trägt, in unterschiedlichen Stöchiometrien und ohne Zusatz eines Kupferreagenz in einer Azid-Alkin 1,3-dipolaren Cycloaddition umgesetzt, um alternierende, heterobimetallische Komplexe und Polymere für die Katalyse herzustellen (Abbildung 5.1, B).^[228] Dieses Forschungsergebnis zeigt in beeindruckenderweise, dass die CuAAC Click-Reaktion in hohen Ausbeuten und auch in Gegenwart bzw. mit anderen als Cu(I)-basierten Metallkomplexen ablaufen kann.

Welches Potential die Postfunktionalisierung von Metallkomplexen birgt, kann anhand des Beispiels von Che *et al.* verdeutlicht werden. Mit der Synthese eines Au(III)-Komplexes, ausgestattet mit einer durch UV-Licht aktivierbaren Diazirin-Einheit sowie der Alkin-Reaktivität am NHC-Liganden (Abbildung 5.2 A Probe-2), wurde der Metallkomplex zunächst unter UV-Bestrahlung ($\lambda = 365 \text{ nm}$) kovalent an Zellen angebracht und für die anschließende Charakterisierung über die CuAAC-Chemie mit Azid-funktionalisierten Biotin oder einem geeigneten, fluoreszierenden Farbstoff (bspw. Alexa Fluore 488) markiert.^[230]

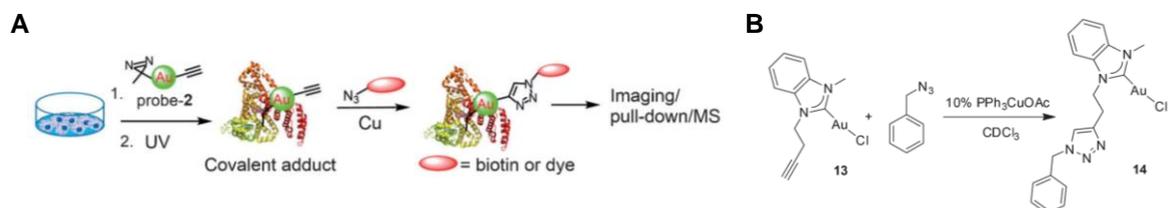


Abbildung 5.2 A Verwendung eines Au(III)-Komplexes mit Diazirin- sowie Alkin-Funktionalität zur kovalenten Anbindung und anschließender Markierung von Zellen.^[230] Nachdruck frei nach Ref. [230] mit der Genehmigung von *John Wiley and Sons*. B Testreaktion eines Alkin-funktionalisierten Au(I)-Komplexes (13) mit Benzylazid in einer kupferkatalysierten Azid-Alkin Click-Reaktion.^[231] Nachdruck frei nach Ref. [231] mit der Genehmigung von *The Royal Society of Chemistry*.

Im Vergleich zur Präfunktionalisierung von Metallkomplexen in der CuAAC-Cycloaddition^[198,232-239] ist das ausgewählte, anwendungsbezogene Beispiel von CHE eines von wenigen, welches das Prinzip der Postfunktionalisierung vorstellt. In Anbetracht des beschriebenen Potentials berichten vergleichsweise wenige Publikationen über die Synthese von NHC-Metallkomplexen mit Azid- oder

Alkin-Reaktivität^[228,230,231,240–242] Darüber hinaus wird die Anwendung innerhalb der kupferkatalysierten Azid-Alkin 1,3-dipolaren Cycloaddition noch seltener adressiert: Neben ELSEVIER^[241] sowie GUICHARD und BELLEMIN-LAPONNAZ,^[242] stellte VEIGE und seine Mitarbeiter einen Alkin-funktionalisierten NHC-Komplex (Abbildung 5.2 **B** 13) vor.^[231] Über eine Testreaktion im organischen Lösungsmittel mit dem Modellmolekül Benzylazid und mit 10 Mol.-% Zugabe eines Cu(I)-Katalysators, wurde dieser Ansatz von VEIGE *et al.* nicht weiterverfolgt und es werden keine durch die Cycloaddition hergestellten Produkte beschrieben.

5.2 Motivation und Konzept

Mit den gewonnenen Erkenntnissen zur Synthese C_3 -symmetrischer Au(I)-Metalloamphiphile durch eine direkte Ligandenfunktionalisierung *via* Austausch des anionischen Liganden am linearen Au(I)-Komplex (Ergebniskapitel II), sollte in diesem Teil der Arbeit zunächst ein alternativer Zugang zur Herstellung amphiphiler, Au(I)-Hybridmaterialien entwickelt werden. Anschließend sollte die breite Anwendung des erstellten, strategischen Konzepts anhand kurzer, linearer Peptid-Au(I)-Konjugate in der supramolekularen Polymerisation in Wasser dargestellt werden. Darüber hinaus sollten Au(I)-funktionalisierte, supramolekulare Systeme mit pH-schaltbaren Eigenschaften ausgestattet und die Balance zwischen attraktiven und abstoßenden supramolekularen Kräften abgestimmt werden. Dabei sollte der Grundstein für das übergeordnete Ziel, die Ausstattung supramolekularer Monomere mit Gold(I), gelegt werden, um potentielle Photolumineszenzeigenschaften durch verkürzte Au(I)⋯Au(I) im Assemblierungsprozess fein einzustellen.

Die innerhalb Diskussionskapitel I und II vorgestellten Au(I)-Metalloamphiphile konnten über den anionischen Ligandenaustausch zwar erfolgreich synthetisiert werden, ihre Aufarbeitung war jedoch herausfordernd und wurde in der Regel von der Zersetzung und das Aufbrechen der σ -Alkynyl-Au(I)-Bindungen begleitet. Dementsprechend sollte die Funktionalisierung des Au(I)-Komplexes indirekt über ein entsprechend modifiziertes N-heterozyklisches Carben in Betracht gezogen werden. Wie einleitend in Abschnitt 5.1 beschrieben, ist die Click Chemie ein beliebter Syntheseansatz mit enormen Potential. Es ist überraschend, dass die kupferkatalysierte Azid-Alkin 1,3-dipolare Cycloaddition bisher nicht zur Entwicklung komplexer Übergangs- und Edelmetallhaltigen Materialien für die supramolekulare Assemblierung in Wasser vorgestellt wurde. Somit wurde angestrebt, das Potential der CuAAC-Reaktion als Post-Modifizierungsmethode zur Verknüpfung supramolekular interessanter Peptidstrukturen mit einem Au(I)-Komplex über den NHC-Neutralliganden, auszuschöpfen. Zum einen sollte dazu eine für die Click-Reaktion zugängliche, reaktive Einheit (Azid oder Alkin) mit dem NHC verbunden werden, zum anderen wurde eine flach und hydrophob konzipierte Struktur des Liganden als vorteilhaft betrachtet.

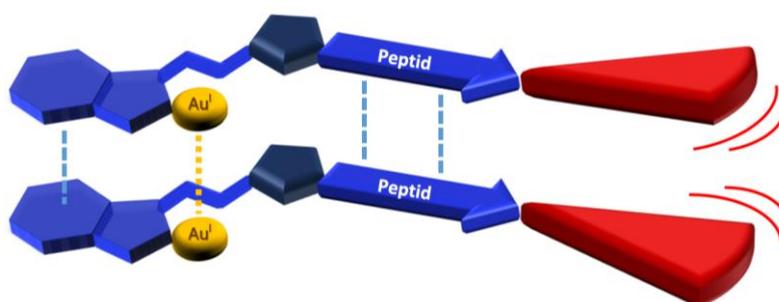


Abbildung 5.3 Konzeptionelles Design der supramolekularen Selbstassemblierung von linearen Au(I)-Metalloamphiphilen, wobei der NHC-Au(I)-Komplex in den hydrophoben Teil der Peptidamphiphile (blau: hydrophob; rot: hydrophil) über eine CuAAC Click-Reaktion und der Bildung eines 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazolrings (dunkelblau) eingebracht werden soll. Mögliche intermolekulare Wechselwirkungen im Zuge der Selbstassemblierung im wässrigen Medium sind als Striche angedeutet.

So könnte der Au(I)-Komplex anders als in den bisherig beschriebenen Strukturen in den hydrophoben Kern eingebracht werden. Es ist vorstellbar, dass die definierte, von Peptiden bestimmte, chirale Umgebung im möglichen supramolekularen Aggregat nahe, intermolekulare Kontakte zwischen den Au(I)-Zentren fördert. Ein zusätzlicher Vorteil birgt in diesem Zusammenhang ein direkt zum Au(I) benachbartes Imidazol- bzw. Benzimidazol-Grundgerüst des NHC-Liganden, welches mögliche π - π -Stapelungen zulässt.

5.3 Diskussion

5.3.1 Synthese eines hydrophoben NHC-Au(I)-Komplexes zum Einsatz in der CuAAC Click Chemie

Um eine Funktionalität, welche den anschließenden Einsatz des vorgesehenen NHC-Au(I)-Komplexes innerhalb der Azid-Alkin Click Chemie (CuAAC) ermöglicht, in das N-heterozyklische Carben-Grundgerüst einzubringen, wurden verschiedene Synthesewege ins Auge gefasst.

Zunächst wurden Möglichkeiten zur Implementierung einer Azideinheit in das Rückgrat des NHCs betrachtet (Abbildung 5.4). Der in den Ergebniskapiteln I und II erfolgreich eingesetzte NHC-Au(I)-Komplex **I-4** baute auf einem Imidazolium Heterozyklus als NHC-Grundgerüst auf, sodass eine von LAVIGNE *et al.* vorgestellte, reaktive Keto-Enol Tautomerie zur Funktionalisierung von Imidazolium-basierten Carben-Vorstufen in Erwägung gezogen wurde. Die in diesem Zusammenhang publizierten 4-Hydroxyimidazolium Chloridosalze verfügen über sterisch anspruchsvolle Gruppen wie 2,6-diisopropylphenyl (DIPP) oder Mesitylen (Abbildung 5.4, **A**). Nach Literaturvorschrift konnte **III-1** über ein Formamidin-Derivat in drei Stufen und einer Gesamtausbeute von 54% synthetisiert werden. Die Einführung der Azid-Funktion sollte über die *O*-Substitution mittels geeigneter Fluchtgruppe an einem entsprechenden Alkyl-Derivat stattfinden.^[219,220] Aus Ergebniskapitel II liegt die Vermutung nahe, dass ein durch große *N*-Substituenten induzierter räumlicher Anspruch mögliche intermolekulare Wechselwirkungen innerhalb der supramolekularen Selbstassemblierung behindert. Daher wurde das Design zur Vermeidung großer *N*-Reste an dem Azoliumsalz angepasst und die von CRUDDEN präsentierte Syntheseroute zum Azid-haltigen Benzimidazolium mit räumlich flexiblen *N*-Alkylsubstituenten verfolgt. In der betreffenden Veröffentlichung wurde dieser „klickbare NHC“ bereits für die chemische Derivatisierung von Au(111)-Oberflächen in der HUISGEN-ähnlichen Cycloaddition genutzt.^[243] Die Herstellung eines analogen Benzimidazolium Bromids **III-2**, das über eine im Vergleich verkürzte Azido-Alkylkette verfügt, wurde *via* nukleophiler Substitution mit Natriumazid und einem endständigen Bromid als Abgangsgruppe in Zusammenarbeit mit MARCO PREUSS erprobt (Abbildung 5.4, **B**). Dabei war der synthetische Wechsel von einem Imidazolium (**III-1**) zu einem Benzimidazolium (**III-2**) Grundgerüst aus strategischer Sicht vorteilhaft. Letzteres verfügt über ein ausgedehnteres π -System, das aufgrund von Planarität und der hohen Hydrophobizität den Anforderungen des unpolaren Strukturfragments in den erstrebten, amphiphilen Au(I)-Peptidkonjugaten im Hinblick auf die supramolekulare Selbstassemblierung in Wasser nachkommt. Die 5-stufige Synthese erlaubte das Einführen von kurzen Propylresten als *N*-Gruppen, wobei hohe Einbußen in den einzelnen Reaktionen zu einer Gesamtausbeute von nur 10% führten.

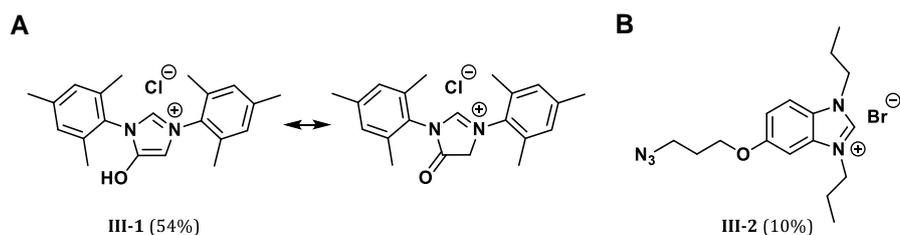


Abbildung 5.4 **A** 4-Hydroxyimidazolium Chlorid **III-1**, das nach LAVIGNE über die Keto-Enol-Tautomerie im Imidazoliumrückgrat *O*- bzw. *C*-funktionalisiert werden kann.^[219] **B** Struktur eines Azid-haltigen Benzimidazolium Bromids **III-2**, das mit Hilfe der Literaturbekannten Synthesevorschrift nach CRUDDEN *et al.* in einer geringen Ausbeute erhalten wurde.^[234]

Als weitere Herangehensweise wurde die Einführung der reaktiven Funktionalität über die Substituenten der Stickstoffgruppen in Betracht gezogen. Ausgehend von bereits zyklisierten (Benz)imidazol-Derivaten können die vorliegenden Amin- und Imingruppen symmetrisch in einer simplen Substitutionsreaktion unter Anwendung von Base und erhöhter Temperaturen reagieren. Die Darstellung von unsymmetrischen NHC-Salzen erfolgt über eine sequentielle Reaktionsführung mit unterschiedlichen Reaktionspartnern und einer säulenchromatographischen Aufreinigung der monosubstituierten Zwischenstufe. Auf diese Weise können eine Reihe von Funktionalitäten in die NHC-Struktur eingebracht werden (Vergleich mit Kapitel 1.3). Um eine Bromideinheit in ein Benzimidazoliumsalz für den anschließenden Austausch mit Natriumazid einzubringen, wurde der Versuch unternommen, 1-Propyl-benzimidazol nach Literaturvorschrift mit 1,3-Dibrompropan zu **III-3** umzusetzen (Abbildung 5.5).^[244]

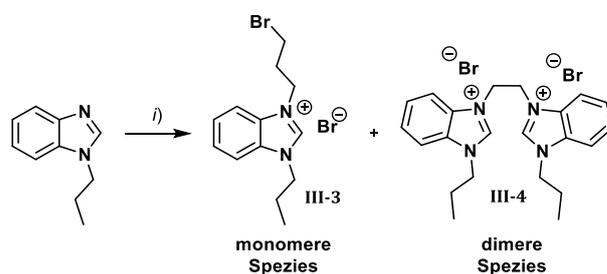


Abbildung 5.5 Struktur eines Benzimidazoliumsalzes mit eingeführter Bromid-Abgangsgruppe **III-3** und das in der Synthese aufgrund einer doppelten Substitutionsreaktion dargestellte Nebenprodukt **III-4**. *i*) 1-Propyl-benzimidazol (1,0 Äquiv.), 1,3-Dibrompropan (13 Äq.), 2 Tage, 70°C.^[244]

Aufgrund der konkurrierenden Disubstitutionsreaktion entstand dabei **III-4** als dimeres Nebenprodukt. Da eine Trennung der erhaltenen Salze auf dieser Stufe schwierig erschien und das Mitschleppen von Veruneinreinigung zu weiteren Problemen bei der Komplexierung mit Au(I) geführt hätte, wurde die Vorgehensweise von der Synthese eines Azid- zu einem Alkin-haltigen Au(I)-Komplex gewechselt (Abbildung 5.6). In diesem Zusammenhang wurde in einem Bericht von VEIGE *et al.* die Synthese des NHC-Au(I)-Komplex **III-10** präsentiert.^[231] Dazu wurde, wie in Abbildung 5.6 dargestellt, kommerziell erhältliches 1-Methylbenzimidazol **III-5** (mit R = Methyl) mit 4-Bromo-1-butin in einem aprotischen Lösungsmittel bei erhöhter Temperatur umgesetzt. Das aus der Reaktionslösung als Bromidsalz ausgefallene Produkt **III-7** wurde, anders als in der Literatur beschrieben ohne dem Einsatz einer Glovebox, innerhalb einer milden Transmetallierungsreaktion, wie sie in Ergebniskapitel I vorgestellt wurde, *via* Ag₂O-Methode und mit [Au^ICl(tht)] zum äquivalenten Chlorido(NHC)gold(I)-Komplex reagiert. Um sicherzustellen, dass Silber(I)-Reste vollständig als

schwerlösliche Alkalisalze ausfielen, wurden 1,5 Äquivalente Natriumchlorid zur Reaktionslösung gegeben.

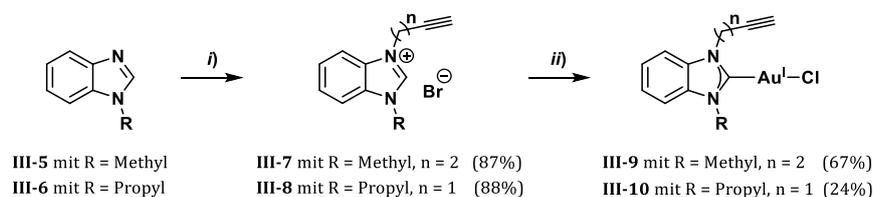


Abbildung 5.6 Synthese von *N*-Alkin-tragenden NHC-Au(I)-Komplexen **III-9** und **III-10** mit unterschiedlichen Abstandshaltern: Für n = 2 i) 1-Methyl-Benzimidazole **III-5** (1,0 Äq.), 4-Bromo-1-butin (2,1 Äq.), 120 °C, 2 Tage; ii) **III-7** (1,0 Äq.), Ag₂O (0,6 Äq.), 18 Std., RT; [Au^ICl(tht)] (1,0 Äq.), 2 Std., RT.^[231] Für n = 1 i) 1-Propyl-Benzimidazole **III-6** (1,0 Äq.), Propargylbromid (1,0 Äq.), 85 °C, 5 Tage; ii) **III-8** (1,0 Äq.), Ag₂O (0,6 Äq.), 18 Std., RT; [Au^ICl(tht)] (1,0 Äq.), NaCl (1,5 Äq.), 2 Std., RT.

Nach dem Abfiltrieren über Kieselguhr und der anschließenden Aufreinigung durch das Ausfällen der konzentrierten Rohmischung aus Dichlormethan in kaltes THF, konnte **III-9** mit 67% Ausbeute isoliert werden. Die ¹H-NMR Untersuchung in deuteriertem Chloroform entspricht der literaturbekannten Struktur und das Triplet-Signal bei $\delta = 2,03$ ppm konnte dem Alkinproton zugeordnet werden. Das im Tieffeld liegende ¹³C-Signal bei 178,8 ppm resultiert aus dem charakteristischen, Au(I)-gebundenen Carben-Kohlenstoff und wurde aufgrund der nachgewiesenen heteronuklearen ⁴J-Kopplung zwischen dem N₂CAu-Carben und den Alkylprotonen an den Stickstoffsubstituenten innerhalb eines 2D-HMBC-Experimentes (HMBC: *heteronuclear multiple bond correlation*) eindeutig identifiziert. An dieser Stelle sollte angemerkt werden, dass im Vergleich zur literaturbekannten Struktur **III-9** ein ähnlich hergestellter Au(I)-Komplex **III-10** in einer Ausbeute von 24% synthetisiert werden konnte, wobei die Transmetallierungsreaktion nicht auf einem größerem Maßstab reproduzierbar war und mit der verstärkten Bildung von Nanopartikeln einherging. Wie in der Einleitung 1.1 beschrieben, besitzt Gold(I) π -acide Eigenschaften, die im Bereich der Katalyse gezielt zur Aktivierung von ungesättigten Alkylbindungen, insbesondere von Alkinen, genutzt werden.^[14,245-248] Vorstellbar ist, dass der in dem Fall von **III-10** kürzere Alkyl-Abstandshalter von n = 1 die Wechselwirkung zwischen dem Au(I) und der Alkin-Funktionalität fördert und es in Folge dessen zu einem nukleophilen Angriff an der elektrophilen Dreifachbindung und zur Zersetzung des Au(I)-Komplexes kommt.

Mit dem erfolgreich hergestellten Alkin-haltigen Chlorido(NHC)gold(I)-Komplex **III-9** wurde im folgenden Abschnitt ein geeignetes peptisches Azid-Pendant synthetisiert, um den Einsatz von **III-9** in einer kupferkatalysierten 1,3-dipolaren Cycloaddition zu testen (Abbildung 5.7). Hiefür bot sich der Einsatz eines Azidoglycins **III-11** an, das aus Brom-Essigsäure nach Literaturvorschrift erhalten wurde.^[249] Ein großer Vorteil der Azid-Funktionalität ist die orthogonale Verwendung zur Peptid- und Schutzgruppenchemie. Unter Anwendung der SPPS können am 2-CTC-Harz klassische Fmoc- oder Boc-geschützte Aminosäuren verknüpft, mit **III-11** als *N*-terminierende, unnatürliche Aminosäure umgesetzt und schließlich mittels Trifluoressigsäure von der festen Phase abgespalten werden.

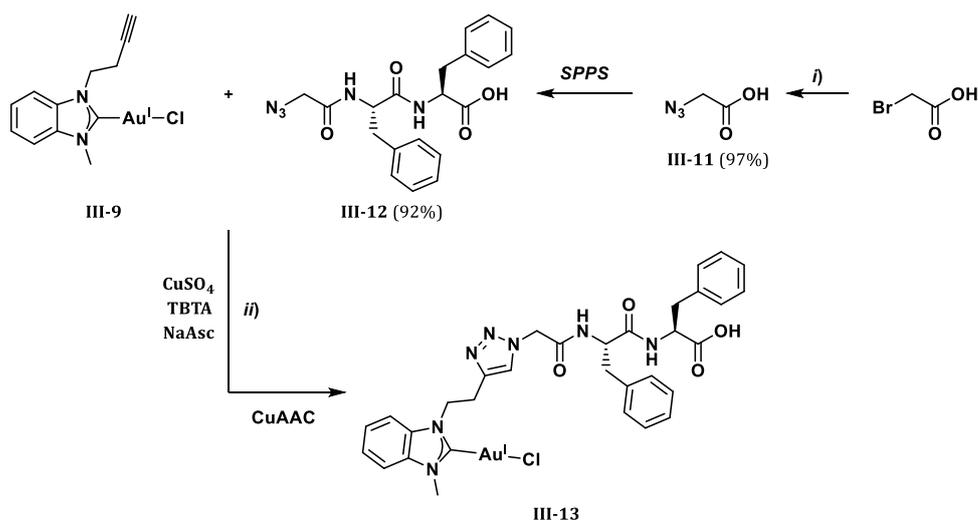


Abbildung 5.7 Entwicklung einer kupferkatalysierten 1,3-dipolaren Cycloaddition (CuAAC) zwischen einem Alkin am NHC-Au(I)-Komplex **III-9** und der Azid-Einheit am *N*-terminalen Ende eines kurzen Peptides mit freier Carbonsäure **III-12**, welches über Festphasenpeptidsynthese (SPPS) erhalten wurde (Details im Experimentalkapitel 9.3.2.4): *i*) 2-Bromessigsäure (1,0 Äq.), NaN₃ (2,0 Äq.), über Nacht, RT;^[249] *ii*) **III-9** (1,0 Äq.), **III-12** (1,0 Äq.), CuSO₄ · 5H₂O (0,2 Äq.), TBTA (0,2 Äq.), NaAsc (0,4 Äq.), 24 Std., 45 °C.

So wurde ein Azid-funktionalisierter, peptidischer Reaktionspartner auf Basis eines kurzen Diphenylalanin mit freiem *C*-Terminus **II-12** im Gramm-Maßstab und in einer sehr hohen Ausbeute hergestellt (Details im Experimentalkapitel 9.3.2.4).

In Zusammenarbeit mit EMILIA WOZNICA und MARCO PREUSS wurden zur Untersuchung der gewünschten kupferkatalysierten CuAAC-Zyklisierung zwischen dem Alkin am Chlorido(NHC)gold(I)-Komplex **III-9** und dem terminalen Azid am Diphenylalanin mit freier Carbonsäure **III-12** äquivalente Mengen der Reaktionspartner in einem NMR-Röhrchen mit deuteriertem und mit Argon-gesättigten DMSO gelöst (Abbildung 5.8). Nach Zugabe von Kupfersulfat als Cu(I)-Quelle, Tris((1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)amin (TBTA) und Natriumascorbat für die Reduktion des Cu(II)-Salz, wurde der Verlauf dieser CuAAC mit Hilfe der NMR-Spektroskopie verfolgt, wobei die Verwendung von TBTA zur Stabilisierung der *in situ* erzeugten, aktiven Cu(I)-Spezies notwendig war, um eine starke Nanopartikelbildung zu vermeiden. Aus selbigem Grund wurde außerdem auf verdunkelte und sauerstofffreie Bedingungen geachtet. Um der diffusionskontrollierten, langsamen Durchmischung der leichtkonzentrierten Reaktanden im NMR-Röhrchen entgegen zu wirken, wurde eine Reaktionstemperatur von 40 °C gewählt. Während nach 5 Tagen der aromatische Bereich zwischen 8,75 und 7,25 ppm aufgrund einer starken Signalverbreiterung undefinierter vorliegt, lässt die Bildung eines neuen NMR-Signals kurz vor 5,0 ppm auf die Umsetzung des Azid-funktionalisierten Peptides schließen. Die CH₂-Protonen neben dem Azid am Peptidstrang **III-11** korrelieren mit dem Multiplettsignal bei $\delta = 3,63$ ppm und verschieben sich bei der Ausbildung des Triazolrings erwartungsgemäß in Richtung Tieffeld.^[250] Die weitere Temperaturerhöhung auf 60 °C sowie eine verlängerte Reaktionszeit auf 10 Tage, führte zum vollständigen Verschwinden dieses NMR-Signals.

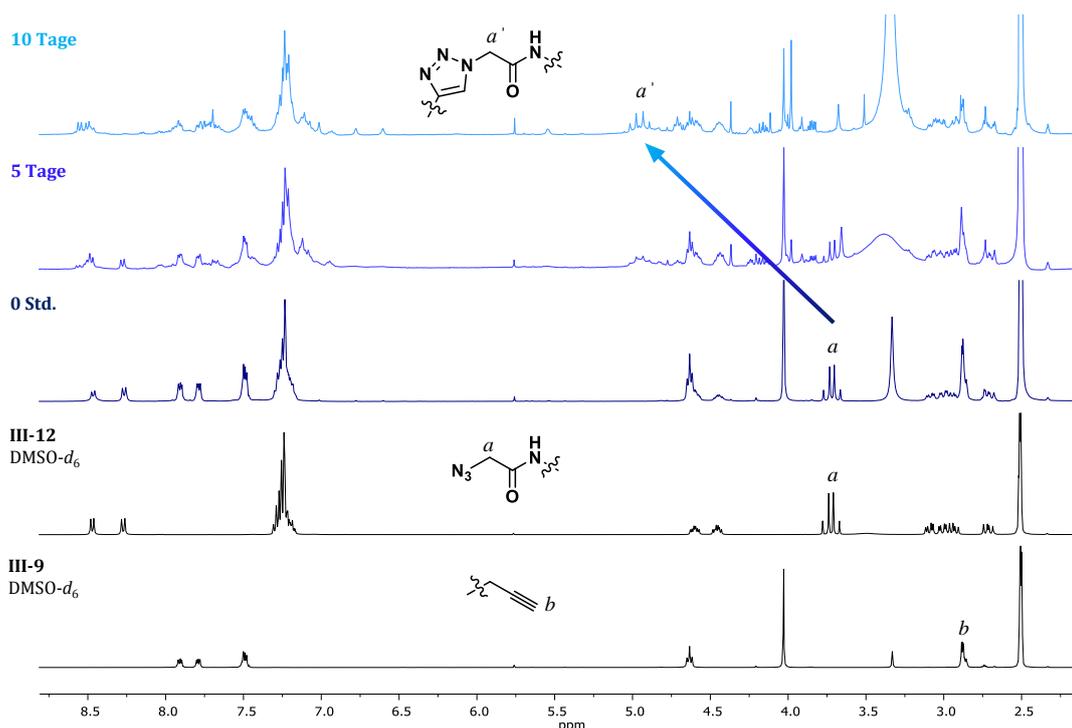


Abbildung 5.8 Reaktionsverlauf (dunkelblau zu hellblau) der kupferkatalysierten Cycloaddition als NMR-Testreaktion zwischen dem Alkin **III-9** und dem Azid **III-12** in deuteriertem DMSO-*d*₆ unter stetiger Temperaturerhöhung von 20 °C über 40 °C (nach 1 Stunde) auf 60 °C (nach 5 Tagen).

Obwohl das Triplett-Signal bezüglich des alkin-haltigen Au(I)-Komplexes **III-9** in DMSO-*d*₆ durch andere Signale überlagert wird und daher nicht verfolgt werden konnte (Bereich bei $\delta \approx 2,85$ ppm), deuten andere NMR-Signale, darauf hin, dass auch der alkin-tragende Reaktionspartner in der CuAAC reagiert hat. Neben den veränderten, aromatischen Protonensignalen im Tieffeld, die sich auf den Benzimidazolring beziehen, kann eine Abnahme der NMR-Signale bei 4,63 und 4,03 ppm beobachtet werden. Die aufgrund von Heteroatomen entschirmten Protonensignale wurden den NCH₃- sowie NCH₂-Substituenten (R = Alkylrest mit Alkin) an **III-9** zugeordnet, welche sich im Zuge der beeinflussten Gesamtelektronik des Au(I)-Komplexes anpassen.

Nachteilig dieser zur Testung durchgeführten Reaktion im NMR-Röhrchen, war die aus der langsamen Durchmischung resultierende Verlängerung der Umsetzungszeit sowie die einhergehende erhöhte Reaktionstemperatur. Die mit der Zeit beobachtete gelbliche Verfärbung der Reaktionslösung wird als Anzeichen für die Bildung von Nanopartikeln aus dem Au(I)-Komplex **III-9** gewertet. Die gesammelten, positiven Ergebnisse aus dem ¹H-NMR-Verlauf lassen dennoch auf die Fähigkeit des Alkin-funktionalisierten Chlorido(NHC)gold(I)-Komplex **III-9** mit einem peptidischen Azid-Pendant in einer kupferkatalysierten 1,3-dipolaren Cycloaddition zu reagieren, schließen. Darüber hinaus sollte darauf hingewiesen werden, dass in dieser Click-Reaktion die vorliegende, freie Carbonsäure am Peptid **III-11** toliert wurde.

5.3.2 Synthese von Au(I)-Metalloamphiphilen *via* CuAAC

Über die Synthese endständig Azid-funktionalisierter Peptidamphiphile wurde in diesem Abschnitt das in Kapitel 5.3.1 getestete Potential des Alkin-funktionalisierten Au(I)-Komplex **III-9** in der

CuAAC-Click Chemie, zur Herstellung linearer Au(I)-Metalloamphiphile, ausgeschöpft. Hierzu wurden weitere, weniger hydrophobe SPPS-Peptidbausteine mit *N*-terminale Azid-Funktionalität hergestellt, um so breite Kombinationsmöglichkeiten zur individuellen Einstellung supramolekularer Eigenschaften in den konzipierten amphiphilen Au(I)-Hybridstrukturen zu bieten. Durch die anschließende Kupplung an geladene oder ungeladene NEWKOME-artige Dendrone, wurde zum einen die Wasserlöslichkeit in den amphiphilen Strukturen erzielt und zum anderen pH-abhängige Eigenschaften intendiert, um die supramolekulare Aggregation über den Mechanismus des frustrierten Wachstums (Vergleich mit Kapiteln 1.3 und 4.1) zu steuern.

Wie in Abbildung 5.9 dargestellt, wurden insgesamt drei verschiedene, kurze Peptidbausteine innerhalb der automatisierten SPPS in Analogie zur Synthese von **III-12**, welches übersichtshalber wiederholt gezeigt wird, hergestellt.

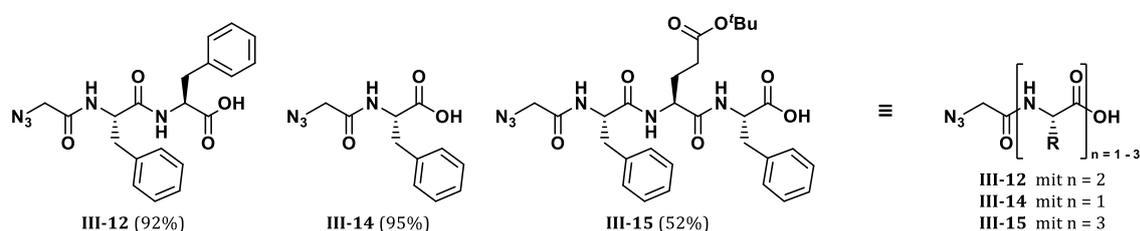


Abbildung 5.9 Mittels SPPS synthetisierte Peptidbausteine, die *N*-terminal mit einer Azid-Funktion ausgestattet sind (Details in Experimentalkapitel 9.3.2).

Die strukturelle Basis aller Aminosäuresequenzen bildet das bereits vorgestellte Essigsäure-Derivat **III-11**, wodurch der jeweilige *N*-Terminus endfunktionalisiert als Azid vorliegt, gefolgt von ein bis drei Aminosäuren: Phe-Phe (FF) in **III-12**, Phe (F) in **III-14**, Phe-Glu-Phe (FEF) in **III-15**, wobei Phe für Phenylalanin und Glu für Glutaminsäure steht. Es wurde beabsichtigt die Hydrophobie der neuen Peptidbausteine durch die Verwendung nur eines Phenylalanins in **III-14** oder der Insertierung von *tert*-Butyl geschützter Glutaminsäure zwischen zwei Phenylalaninen (**III-15**) zu schwächen. Im Fall der säurelabilen Schutzgruppe an **III-15** wurde eine Mischung aus Trifluorethanol/DCM genutzt, um dieses unter Erhalt der *tert*-Butyl-Schutzgruppe von der festen Phase abzuspalten.

Abbildung 5.10 beschreibt die Synthese zur Reihe der Au(I)-Peptidamphiphile (**III-23** – **III-25**) basierend auf einer polaren Tricarbonsäure als wasserlösliche Kopfgruppe. Im Hinblick auf die Ausstattung der amphiphilen Au(I)-Strukturen mit pH-sensitiven Eigenschaften wurde auf die Erfahrungen im Arbeitskreis BESENIUS mit dem Dendron **III-16** vertraut. Dieser geladene Block wurde in drei Stufen zunächst als *tert*-Butyl geschütztes Derivat nach bekannter Literaturvorschrift^[209] erhalten und in einer nachfolgenden PyBOP-vermittelten Kupplung mit der freien Carbonsäure von **III-12**, **III-14** oder **III-15** an die Azid-haltigen Aminosäuren gebunden. Für den Erhalt des Stereozentrums wurde erfolgreich auf den Zusatz von HOAt gesetzt. Nach der Aufreinigung über SiO₂-Chromatographie wurde die Entschützung der Carboxylgruppen in einer quantitativen Umsetzung mit TFA erlangt. Von den SPPS-Sequenzen ausgehend wurden so die unterschiedlichen Peptidamphiphile **III-23** bis **III-25** *via* dieser zwei Reaktionsschritte in einer moderaten bis hohen Ausbeute hergestellt. Für die synthetische Durchführung der CuAAC-Click Reaktion, um den

Au(I)-Komplex **III-9** in den hydrophoben, peptidischen Teil der Amphiphile einzuführen, war ein alternatives Lösungsmittel wünschenswert. DMSO (Vergleich mit Testreaktion in Abschnitt 5.3.1) ist unter anderem aufgrund eines hohen Siedepunktes und der stark polaren Eigenschaften vergleichsweise ungeeignet, um es auf dem präparativen Maßstab anzuwenden.

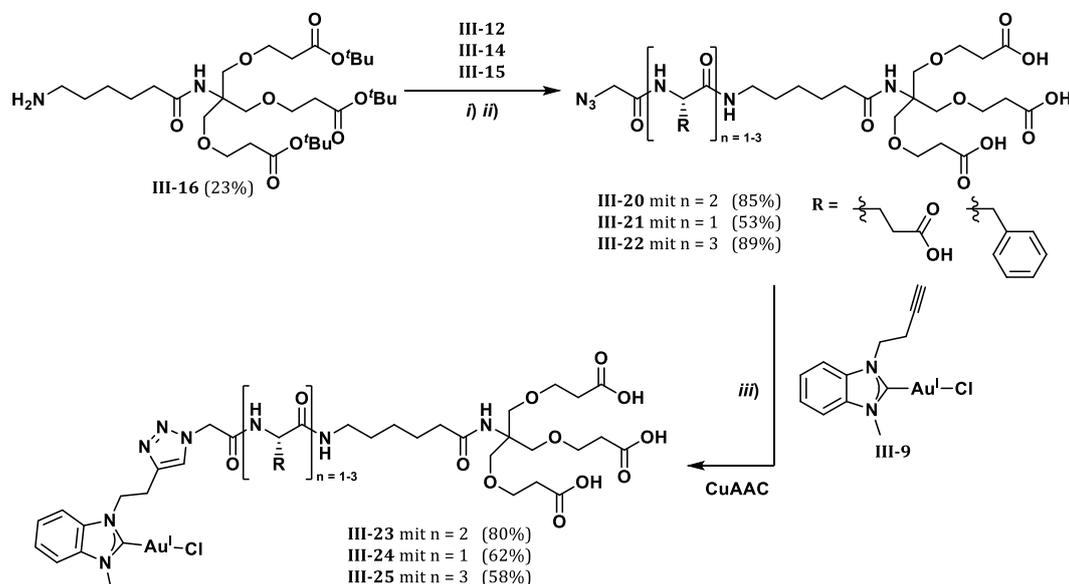


Abbildung 5.10 Darstellung von geladenen Au(I)-Metalloamphiphilen (**III-23** – **III-25**) via CuAAC zwischen dem Alkin-haltigen Chlorido(NHC)gold(I)-Komplex **III-9** und *N*-Azid-terminierten Peptidamphiphilen auf Basis des Tricarbonsäure-haltigen Dendrimers **III-16** (**III-20** – **III-22**): *i*) **III-16** (1,0 Åq.), **III-12/III-14/III-15** (1,3 Åq.), PyBOP (1,4 Åq.), HOAt (1,0 Åq.), DIPEA (1,0 Åq.), 0 °C → RT; *ii*) **III-17/III-18/III-19** (1,0 Åq.), TFA/DCM 1:1 Vol.-%; *iii*) **III-20/III-21/III-22** (1,0 Åq.), **III-9** (1,0 Åq.), CuSO₄ · 5 H₂O (0,2 Åq.), TBTA (0,2 Åq.), NaAsc (0,4 Åq.), 24 Std., 45 °C. (Details in dem Experimentalkapitel 9.3.2)

Auf der Suche nach weiteren Lösungsmitteln stellte sich die entgaste 1:1 Mischung (Vol.-%) aus Wasser und Tetrahydrofuran (THF) als zweckmäßig heraus. Wie in Abschnitt 5.3.1 wurden stöchiometrische Mengen eines Azid-haltigen Peptidamphiphils (**III-20/III-21/III-22**) mit dem Alkin-modifizierten NHC **III-9** reagiert, um Au(I) in das lipophile Peptidende einzubringen. Analog zur Kupplung von **III-9** mit **III-12** zu **III-13** (Vergleich mit Abschnitt 5.3.1) wurden die Reagenzien, CuSO₄ · 5H₂O, TBTA und Natriumascorbat, in unveränderter Stöchiometrie eingesetzt. Die im Vergleich zur Testreaktion, dreifach konzentrierten Ansätze als auch die Reaktionstemperatur von 45 °C führte zu einer angemessenen Reaktionsgeschwindigkeit. Trotzdem unter sauerstofffreien, dunklen Bedingungen gearbeitet wurde, konnte die Bildung von Nanopartikeln nicht vollständig vermieden werden, sodass die Reaktionszeit von 24 Stunden nicht weiter ausgereizt wurde. Die Aufreinigung dieser geladenen Au(I)-Metalloamphiphile, die aus der Reaktionslösung ausfielen, erfolgte mit Hilfe der wässrigen Extraktion unter Deprotonierung und anschließender Protonierung der endständigen Tricarbonsäure. Dazu wurde das eingeeengte, wässrige Reaktionsgemisch zunächst mit 1 M aq. NaOH-Lösung auf einen basischen pH ≈ 10-11 gestellt und unter Umständen in einer Ultrazentrifuge die Nanopartikel entfernt. Eine Extraktion mit Chloroform (CHCl₃) folgte, um TBTA-Reste zu entfernen. Die wässrige Phase wurde auf einen pH-Wert von 2,5 – 3,0 gebracht, wobei die Au(I)-Peptidkonjugate **III-23**, **III-24** und **III-25** unterhalb eines pH-Wertes von ca. 4,8 als weiße Feststoffe mit einer Ausbeute von bis zu 80% ausfielen. Zur Trocknung der Feststoffe konnte der Lyophilisator verwendet werden.

Die Synthese der TEG-basierten und daher ungeladenen peptidischen Au(I)-Konjugate (**III-31** – **III-33**) wurde nach ähnlichen Synthesevorschriften durchgeführt, wobei für die Aufreinigung auf andere Möglichkeiten zurückgegriffen werden musste. Abbildung 5.11 zeigt, dass ein auf Tetraethylenglycolen aufgebautes Dendron **III-26**, das in 8 Reaktionsschritten mit Literaturlausbeute angefertigt wurde,^[251] verwendet worden ist.

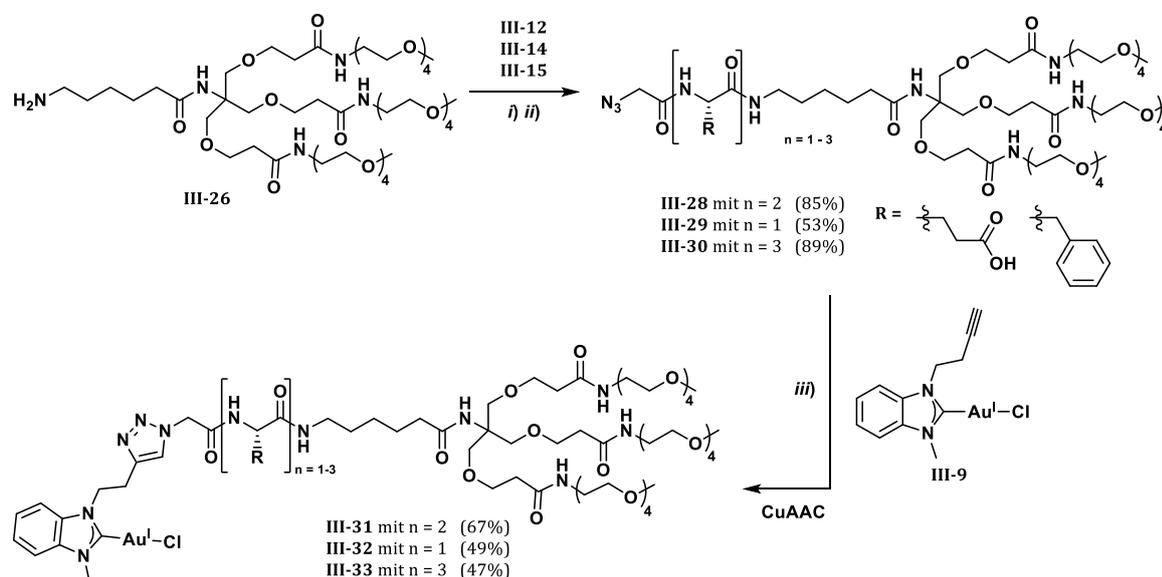


Abbildung 5.11 Herstellung von ungeladenen Au(I)-Metalloamphiphilen (**III-31** – **III-33**) via CuAAC-Zyklisierungsreaktion zwischen dem Alkin-haltigen Chlorido(NHC)gold(I)-Komplex **III-9** und *N*-Azid-terminierten Peptidamphiphilen basierend auf dem TEG-haltigen Dendron **III-26** (**III-31** – **III-33**): *i*) **III-26** (1,0 Äq.), **III-12/III-14/III-15** (1,3 Äq.), PyBOP (1,4 Äq.), HOAt (1,0 Äq.), DIPEA (1,0 Äq.), 0 °C → RT; *ii*) **III-27** (1,0 Äq.), TFA (50 Vol.-%); *iii*) **III-28/III-29/III-30** (1,0 Äq.), **III-9** (1,0 Äq.), CuSO₄ · 5H₂O (0,2 Äq.), TBTA (0,2 Äq.), NaAsc (0,4 Äq.), 24 Std., 45 °C. (Details in dem Experimentalkapitel 9.3.2)

In einer epimerisierungsfreien Amidierung mit den entsprechenden Peptidamphiphilen und der ^tBu-Deblockierung im Fall von **III-15** als verwendete Aminosäuresequenz in **III-27** (Vergleich mit Experimentarteil 9.3.2.18), wurden die amphiphilen Azid-Bausteine für die CuAAC hergestellt. Die Reaktion mit dem Chlorido(NHC)Au(I)-Komplex **III-9** als Alkin-Pendant zu den ungeladenen Au(I)-konjugierten Peptidamphiphilen **III-31**, **III-32** und **III-33** wurde in analoger Weise wie für die geladenen (**III-23** – **III-25**) realisiert. Eine Aufreinigung dieser drei TEG-haltigen Au(I)-Peptidamphiphile konnte mit Hilfe der Größenausschlusschromatographie über Sephadex™ LH-20 mit Methanol oder einem Gemisch aus Chloroform/Methanol 2:1 Vol.-% als Lösungsmittel in moderaten Ausbeuten von 47-67% realisiert werden. Im Vergleich zum C₃-symmetrischen Au(I)-Zielsubstrat **II-13** aus Ergebniskapitel II, wurden für die hier erhaltenen linearen Amphiphile **III-31** – **III-33** keine hinderliche Zersetzung oder die maßgebliche Entstehung von Nanopartikeln auf der SEC beobachtet. Hierfür sind eine Reihe von Gründen vorstellbar, wobei der offensichtlichste in der Vermeidung des anionischen Ligandenaustausches durch eine Konjugation des Au(I)-Komplex **III-9** über den NHC-Stickstoffsubstituenten liegt. So wurde eine direkte Funktionalisierung via Austausch des anionischen Liganden an **I-4**, der durch die Ausbildung offenbar relativ schwacher σ -Alkynyl-Au(I)-Bindungen zu **II-13** geführt hatte, mit Erfolg umgangen. Außerdem konnte anhand von **III-32** auch gezeigt werden, dass eine Reinigung über Hochleistungsflüssigkeitschromatographie an der Umkehrphase als Möglichkeit hinzugezogen werden kann, um

möglichweise die für biologische Systeme relevanten hohen Reinheitsstufen zu erreichen (Details im Experimentalkapitel 9.3.2.22).

Die insgesamt 6 verschiedenen, synthetisierten Konjugate aus einerseits dem wasserlöslichen TEG-Dendron **III-26** oder einer Tricarbonsäure **III-16** und andererseits einer kurzen, hydrophoben Peptidsequenz mit integrierterem Au(I)-Komplex (**III-12/III-14/III-15**) wurden NMR-spektroskopisch vollständig charakterisiert. Die Proben wiesen in Teilen verbreiterte ^1H -NMR-Signale auf, welche auf eine eingeschränkte Flexibilität der Moleküle aufgrund von intermolekularen Wechselwirkungen hinweisen. Um einer Limitierung der Freiheitsgrade oder schwachen Aggregation entgegen zu wirken wurde bei einer erhöhten Temperatur von 45 °C gemessen. Beispielhaft zeigen die Ausschnitte **A** und **B** in Abbildung 5.12 der Au(I)-Peptidamphiphile **III-23** und **III-31** wie die Formen der ^1H -NMR-Signale definierter erscheinen. Das Multiplett bei $\delta = 4,94$ bzw. 4,95 ppm konnte den CH_2 -Protonen neben dem Azid zugeordnet werden. Vor allem durch 2D-Experimente am Kernspinresonanzspektrometer wurden charakteristische NMR-Signale dem N-heterozyklischen Carbenliganden zugeordnet. Die heteronuklearen Korrelationen zwischen den Protonen der NCH_3 - und NCH_2 -Substituenten und dem N_2CAu -Kohlenstoff wurden im 2D-HMBC sichtbar, welches an dem Beispiel in Abbildung 5.12 **C** für **III-31** anhand gestrichelter Linien verdeutlicht wird.

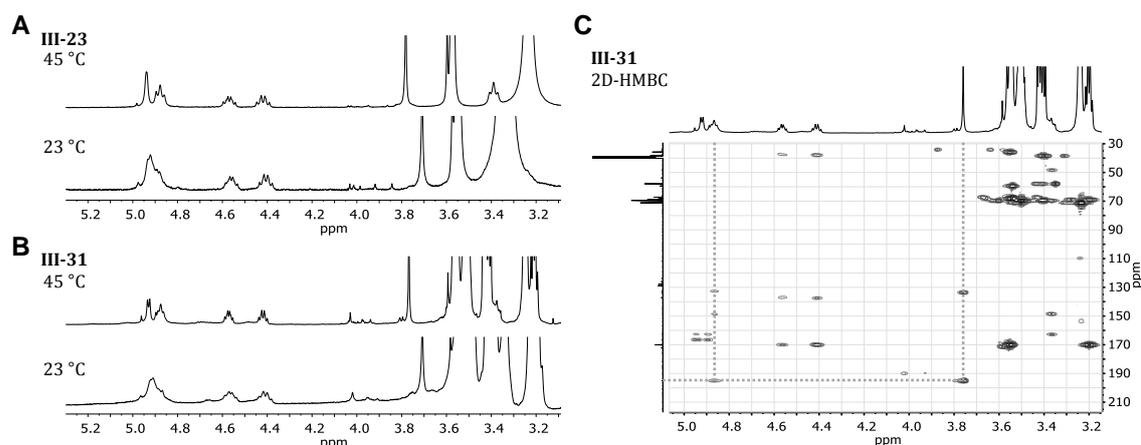


Abbildung 5.12 **A** Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum von **III-23** gemessen bei 45 °C (oben) und 20 °C (unten). **B** Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum von **III-31** gemessen bei 45 °C (oben) und 20 °C (unten). **C** 2D-HMBC-Ausschnitt von **III-31** zur Verdeutlichung der Korrelationen charakteristischer Signale.

Darüber hinaus wurden die stark tieffeldverschobenen ^{13}C -Signale bezogen auf das Carben am NHC, im Bereich von ca. 195 ppm vorgefunden und bestätigen das Vorliegen der $\sigma\text{-NHC-Au(I)}$ -Bindung in den metallorganischen Hybridstrukturen. Der gebildete Triazolring konnte ausschließlich über die 2D-Spektren nachgewiesen werden, da entsprechende Protonensignale stark überlagert wurden. Dass die Herstellung der Au(I)-Peptidamphiphile **III-23** bis **III-25** und **III-31** bis **III-33** in der kupferkatalysierten Azid-Alkin Click-Reaktion gelungen war, konnten auch die ESI-massenspektrometrische Untersuchungen bekräftigen. Die meist als Dimere vorkommenden Spezies, liegen ohne anionischen Chloridoliganden und mehrfach ionisiert vor.

5.3.3 Untersuchung zur supramolekularen Selbstassemblierung der geladenen Au(I)-Metalloamphiphile **III-23** – **III-25** in Wasser

Die Serie der drei geladenen Au(I)-Metalloamphiphile **III-23** – **III-25** lagen nach der Synthese protoniert an der Tricarbonsäure vor. Bei einem schwach sauren bis basischen pH-Wert zeigten sich ihre amphiphilen, wasserlöslichen Eigenschaften, sodass eine Untersuchung in Lösung am CD-Spektrometer stattfinden konnte. Dazu wurden die Proben zunächst in Phosphatpuffer (10 mM) mit einem pH-Wert von 7,4 unter Zuhilfenahme eines Ultraschallbads gelöst, auf eine geeignete Konzentration verdünnt und pH-Einflüsse sowie unter Umständen die Erhöhung der Natriumchlorid Konzentration erprobt.

Im Falle des Monophenylalanin-haltigen Amphiphils **III-24** zeigte die Messung einer konzentrierten Lösung (300 μM) bei einem pH von 5,0 die Ausprägung zweier, negativer Banden im Bereich von 280 bis 300 nm (Abbildung 5.13, **A**). Wenn von einem pK_s -Wert für Carbonsäuren von 4,8 ausgegangen wird, ermöglicht eine pH-Erniedrigung mit 1 M aq. HCl die teilweise Protonierung der vorliegenden Tricarboxylate. Durch die zunehmende Abschirmung der negativen Ladungen kommen die hydrophoben Au(I)-haltigen Peptidblöcke in räumliche Nähe sodass intermolekulare Wechselwirkungen ermöglicht werden. Der Effekt wirkte sich nur schwach auf das CD-Spektrum aus, was auf die wenigen Stereozentren im Molekül zurückgeführt werden könnte. Im Vergleich zu **III-24** liegen im Au(I)-Amphiphil **III-25** aufgrund der FEF-Sequenz mehr Stereozentren im peptidischen Rückgrat vor, sodass eine geringere Konzentration von 100 μM die pH-Veränderung auch im kurzwelligeren UV-Bereich unterhalb von 220 nm verdeutlichte (Abbildung 5.13, **B**).

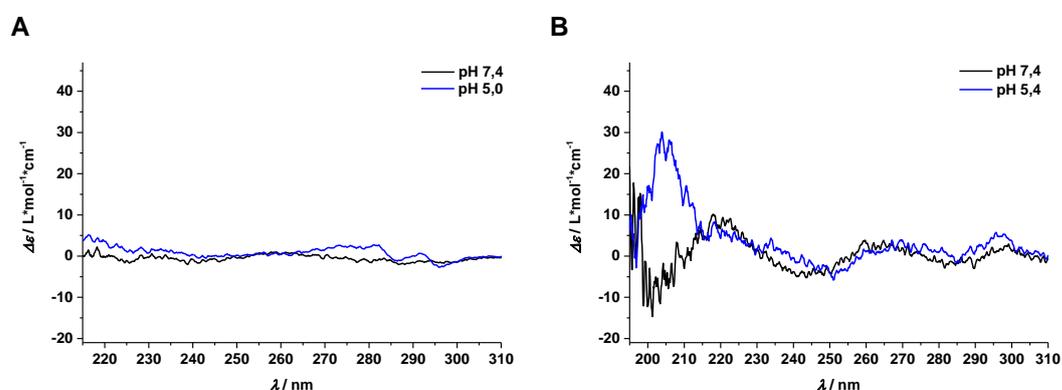


Abbildung 5.13 **A** CD-Spektrum einer **III-24** Lösung: 300 μM in 10 mM Phosphatpuffer bei pH 7,4 bzw. 5,0 (blau) und 293 K. **B** CD-Spektrum einer **III-25** Lösung: 100 μM in 10 mM Phosphatpuffer bei pH 7,4 bzw. 5,4 (blau) und 293 K.

Dabei wurde bei 205 nm eine Bande beobachtet, die sich vom Negativen (pH 7,4) ins Positive (pH 5,4) veränderte und auf die Ausbildung einer peptidischen Sekundärstruktur hindeutet. Die mäßig ausgeprägten CD-Banden deuten auf eine wenig geordnete Naordnung im peptidischen Teil hin. Dieses würde im Einklang mit der Schwächung des hydrophoben Effekts durch die im hydrophoben Teil des Amphiphils inkorporierte Glutaminsäure **III-24** stehen.

Auf Grundlage der bisher dargestellten Erkenntnisse zu **III-25** und **III-24** sollte mit dem Au(I)-Metalloamphiphil **III-23** auf Basis einer FF-Aminosäure die Balance getroffen werden, um die mögliche Bildung supramolekularer Überstrukturen in CD-spektroskopischen Untersuchungen

nachzuverfolgen. Dazu wurde in gleicher Weise eine 100 μM Probe von **III-23** angesetzt und die pH-Titration mit aq. HCl in den sauren pH- (bis pH 2,8) bzw. mit aq. NaOH in den basischen pH-Bereich (bis pH 11,0) durchgeführt (Abbildung 5.14, **A**). Entsprechend der Erwartungen, wurde mit der zunehmenden Abschirmung der negativen Ladungen mit Protonen die Ausbildung des positiven Signals bei $\lambda = 205$ nm und eines negativen bei 221 nm sowie eines schwächeren bei ungefähr 240 nm im CD-Spektrum beobachtet. Trotz des äußerst kurzen Peptids, bestehend aus zwei Phenylalaninen, legen diese CD-Banden zusammenfassend nahe, dass eine räumliche Überordnung mit definierten Wechselwirkungen zwischen den Aminosäuren, wie bei einem β -Faltblatt-Strukturelement, gebildet wurde. In der Arbeitsgruppe um BESENIUS wurde das Verhalten von β -Faltblatt-kodierten Peptiden bislang im Zusammenhang mit C_3 -symmetrischen Peptidamphiphilen von beispielsweise Alanin- oder Phenylalanin-reichen Penta-/Hexapeptiden erforscht (Details in 6.1).^[252,253]

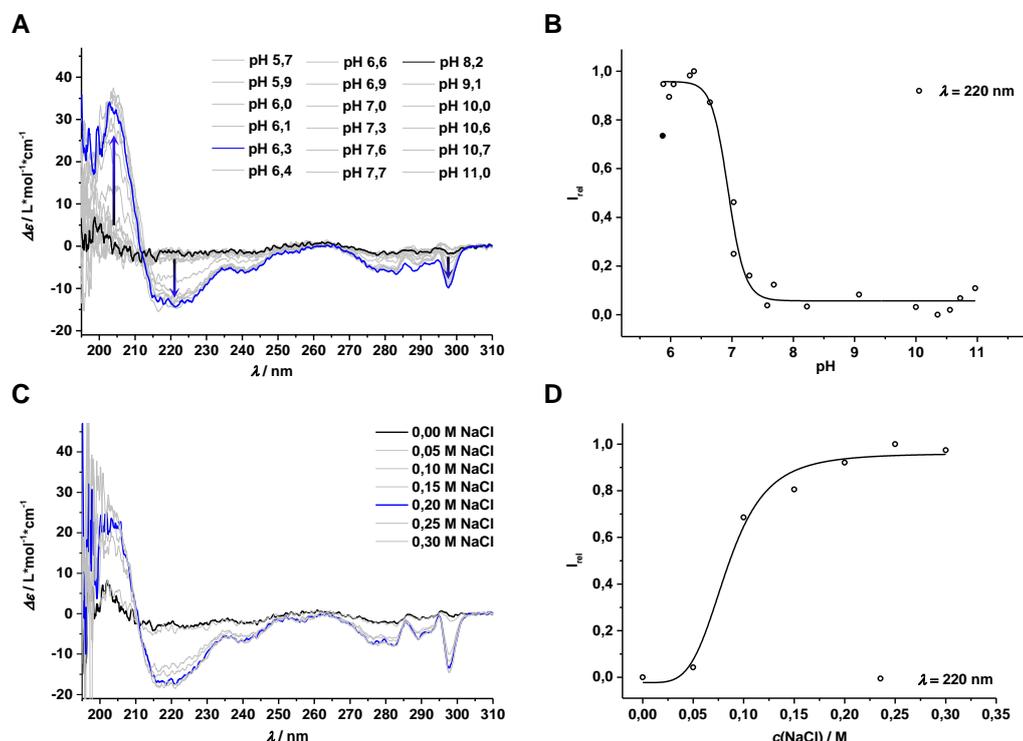


Abbildung 5.14 CD-Spektren einer pH-Titration von einer 100 μM **III-23**-Lösung (10 mM PP) bei 293 K (**A**) sowie die relative Auftragung der Intensität bei $\lambda = 221$ nm, durchgezogene Linie (Fit) dient der Veranschaulichung (**B**). CD-Spektren einer NaCl-Titration von einer 100 μM **III-23**-Lösung (10 mM PP, pH 7,6) unter Zugabe von Natriumchlorid (**C**) bei 293 K sowie die relative Auftragung der Intensität bei $\lambda = 221$ nm, durchgezogene Linie (Fit) dient der Veranschaulichung (**D**).

Der längerwellige Bereich zwischen $\lambda = 270$ und 300 nm deutet auf eine Absorption ausgehend vom nicht-peptidischen, hydrophoben NHC-Au(I)-Komplex hin. Vorstellbar ist, dass es aufgrund des chiralen Umfeldes in dem sich der Au(I)-Komplex innerhalb des hydrophoben Kerns des Amphiphils befindet zu einem CD-Effekt kommt. Die Stärke der CD-Banden nimmt bis pH 6,3 (Abbildung 5.14, **A**: blaue Linie) zu und wird bei weiterer Erniedrigung unterhalb eines pH-Wertes von 6,0 (pH 5,8 – 5,1) zunehmend geschwächt, was in der Protonierung der Carbonsäuren und ab einem pH 5,0 sichtbaren Fällung des amphiphilen Materials aus dem wässrigen Medium begründet liegt. In die basische Richtung wurde oberhalb von pH 8,3 keine Veränderung im CD-Spektrum festgestellt. Die relative Auftragung der pH-abhängigen Intensität bei $\lambda = 220$ nm visualisiert den Umschlagpunkt bei einem

knapp neutralem pH von 6,8 zwischen dem monomeren und dem assemblierter Zustand des Au(I)-Peptidamphiphils **III-23**, wobei Datenpunkte unterhalb von pH 6,0 nicht miteinbezogen wurden (Abbildung 5.14, **B**).

Um zu zeigen, dass der supramolekulare Prozess nach dem Konzept des frustrierten Wachstums auch über die Zugabe von Natriumchlorid kontrolliert werden kann, wurde eine Titration mit einer 5 M NaCl Lösung in 10 mM Phosphatpuffer bei pH 7,6 ausgeführt (Abbildung 5.14, **C**). Schon die Zugabe von 0,1 M Natriumchlorid resultierte in der deutlichen Formation von CD-Banden derselben Wellenlängen wie bei der Zugabe von verdünnter HCl (aq.). Die weitere Verstärkung des CD-Spektrums wurde nur noch in kleinerem Ausmaß bis zu einer Natriumchloridkonzentration von etwa 0,3 M verzeichnet. Das Plateau wurde bereits bei 0,2 M NaCl erreicht (Abbildung 5.14, **C**: blaue Linie) und wurde in der relativen Auftragung des CD-Signals bei 220 nm (Abbildung 5.14 **D**) verdeutlicht.

Weiterhin wurde der Einfluss des hydrophoben Au(I)-Komplexes auf die supramolekulare Selbstassemblierung überprüft, indem die amphiphile Peptidvorstufe **III-20** ebenfalls auf CD-spektroskopische Eigenschaften untersucht wurde. Wie im Spektrum **A** der Abbildung 5.15 gezeigt, wurden keine charakteristischen CD-Banden im sauren Milieu erhalten, sodass dem Teilabschnitt bestehend aus dem Triazol und Benzimidazol-basierten Chlorido(NHC)gold(I)-Komplex in **III-23** eine positive Auswirkung in Bezug auf den Assemblierungsverlauf zugesprochen werden kann. Dieses Strukturfragment sorgt für eine deutliche Steigerung der Hydrophobizität und kann sich aufgrund der planaren Struktur in die assemblierte, unpolare Peptidstruktur des Amphiphils einfügen.

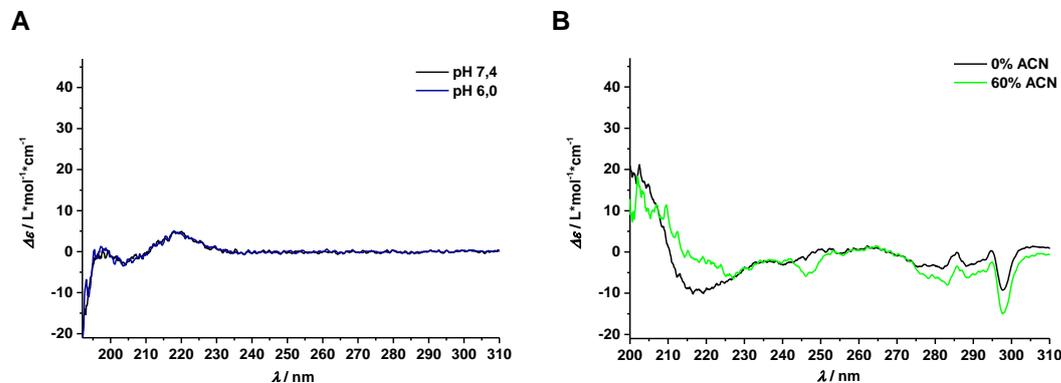


Abbildung 5.15 **A**: CD-spektroskopische Untersuchung einer 100 μM Lösung von **III-20** in 10 mM Phosphatpuffer bei 293 K. **B**: CD-spektroskopische Analyse zum Effekt von Acetonitril als disassemblierendes Lösungsmittel auf eine assemblierte Lösung von **III-23** (100 μM in 10 mM Phosphatpuffer unter Verwendung von 0,15 M NaCl) bei 293 K.

Durch die Zugabe von organischen Lösungsmitteln zu einem supramolekularen Aggregat werden vor allem Wasserstoffbrückenbindungen gestört. Acetonitril sowie MeOH führen dazu, dass die hydrophobe Abschirmung dieser intermolekularen Wechselwirkungen abnimmt und können weiterhin als konkurrierende Protonen-Akzeptoren wirken. Diese destabilisierenden und disassemblierenden Einflüsse wirken sich auf die Assemblierung von peptidischen Amphiphilen aus. Bei der Mischung einer 100 μM -Lösung von **III-23** im assemblierten Zustand (eingestellt durch 0,15 M NaCl) mit Acetonitril ergaben sich unterschiedliche Effekte bezüglich der CD-Banden (Abbildung 5.15): Signale, die in Verbindung mit dem hydrophoben Peptidteil stehen, im Bereich von $\lambda < 230$ nm wurden insgesamt abgeschwächt. Gleichzeitig konnte die generelle Zunahme des CD-Effektes oberhalb von

270 nm beobachtet werden, wobei eine neue CD-Bande bei ca. 247 nm entstand. Demnach können die supramolekularen Aggregate aufgrund der verringerten hydrophoben Abschirmung durch die Zugabe des organischen Lösungsmittels nicht vollständig aufgebrochen werden. Vielmehr scheint eine Umstrukturierung stattzufinden, die mit einer Anpassung der intermolekularen Wechselwirkungen und daraus resultierend mit einem veränderten CD-Spektrum einhergeht. Diese Tatsache spricht dafür, dass die assemblierte Struktur von **III-23** potentiell von einer Verstärkung durch den hydrophoben, metallorganischen NHC-Au(I)-Komplex geprägt wird, welche bei der Interkallation organischer Lösungsmittelmoleküle nicht aufgebrochen werden kann.

Eine intensivere, hintergründige Analyse zum Mechanismus der vorliegenden Selbstassemblierung von **III-23** in Wasser ergaben Temperaturabhängige CD-Messungen von unterschiedlich konzentrierten Lösungen (Abbildung 5.16, A-C). Ähnlich der thermischen Schmelzkurve von kovalenten Biopolymeren (Bsp.: DNA, Kollagen), konnte die Veränderung des CD-Signals bei $\lambda = 220$ nm in Abhängigkeit zur Temperaturerhöhung (graue Linie) und -erniedrigung (schwarze Linie) in einem Bereich von 6 bis 90 °C (bzw. 279 bis 363 Kelvin) aufgezeichnet werden.

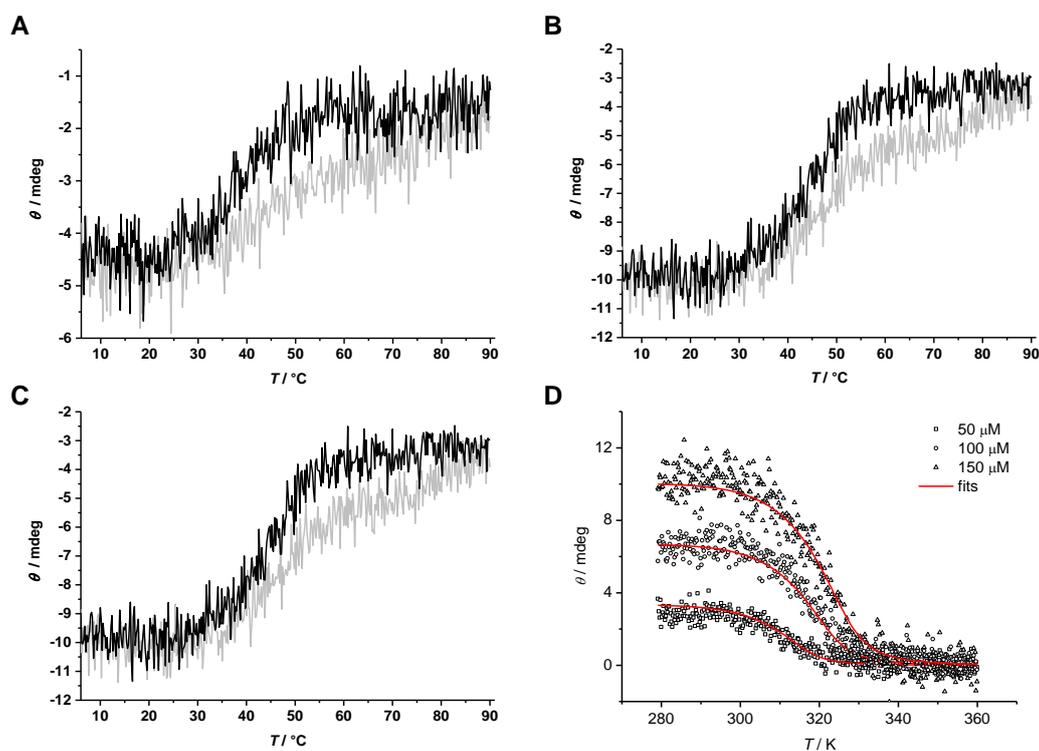


Abbildung 5.16 Temperaturrampen (0,5 °C/Min.) von 6 bis 90°C (graue Linien) und 90 bis 6°C (schwarze Linien) einer 50 μ M- (A), 100 μ M- (B) und 150 μ M-Lösung (C) von **III-23** (100 μ M in PP bei pH 7.6 und Zugabe von 0,15 M NaCl) sowie zu den erhaltenen Messdaten entsprechende, mathematische Nukleation-Elongation Fits (D).^[143,212,254–256]

Die 50 μ M-, 100 μ M- und 150 μ M-Lösungen wurden in 10 mM Phosphatpuffer bei pH 7.6 und unter Zugabe von 0,15 M NaCl gemessen, wobei das vollständige Spektrum vor und nach der Temperaturrampe zum Abgleich aufgenommen wurde und es zu keiner strukturellen Veränderung aufgrund der hohen Temperaturen gekommen ist (Vergleich mit Abbildung 10.1 im Anhang 9.1). Die Auftragung der erhaltenen temperaturabhängigen Messdaten zu den unterschiedlich konzentrierten Lösungen A (50 μ M), B (100 μ M), C (150 μ M) in Abbildung 5.16 D, gestattet eine Interpretation mit

Hilfe mathematischer Fits des Nukleation-Elongation Mechanismus (rote Linien). Das hierbei verwendete mathematische Modell von HILBERS *et al.* entspricht einem klassischen, kooperativen Polymerisationsmodell welche in der Literatur Anwendung finden.^[143,212,255,257,258] Auf Basis der erhaltenen Datenpunkte konnte ein Kurvenverlauf angepasst werden, der auf ein schwach kooperatives, supramolekulares System schließen lässt. Dabei wurde eine Aktivierungskonstante für den Polymerisationsprozess von $K_a = 0,01$ erhalten. Details bezüglich der errechneten Parameter sind der Abbildung 10.2 im Anhang 9.1 dieser Arbeit zu entnehmen.

Für die Überprüfung der vorliegenden, morphologischen Strukturen wurden je geladenes Au(I)-Metalloamphiphil **III-23** – **III-25** zwei Proben für die Transmissionselektronenmikroskopie in TRIS-Puffer (10 mM) vorbereitet. Anhand der pH-abhängigen CD-Spektren von **III-23**, sollten die extremen Zustände bei den pH-Werten 6,3 und 11,1 überprüft werden. In Zusammenarbeit mit RONJA OTTER und DANIEL SPITZER wurden die entsprechenden Lösungen auf dünnen Kohlenstoff-Trägern aufgegeben, mit einer Uranylacetat-Lösung (2,0 Gew.-% in Wasser) negativ kontrastiert und anschließend im TEM untersucht.

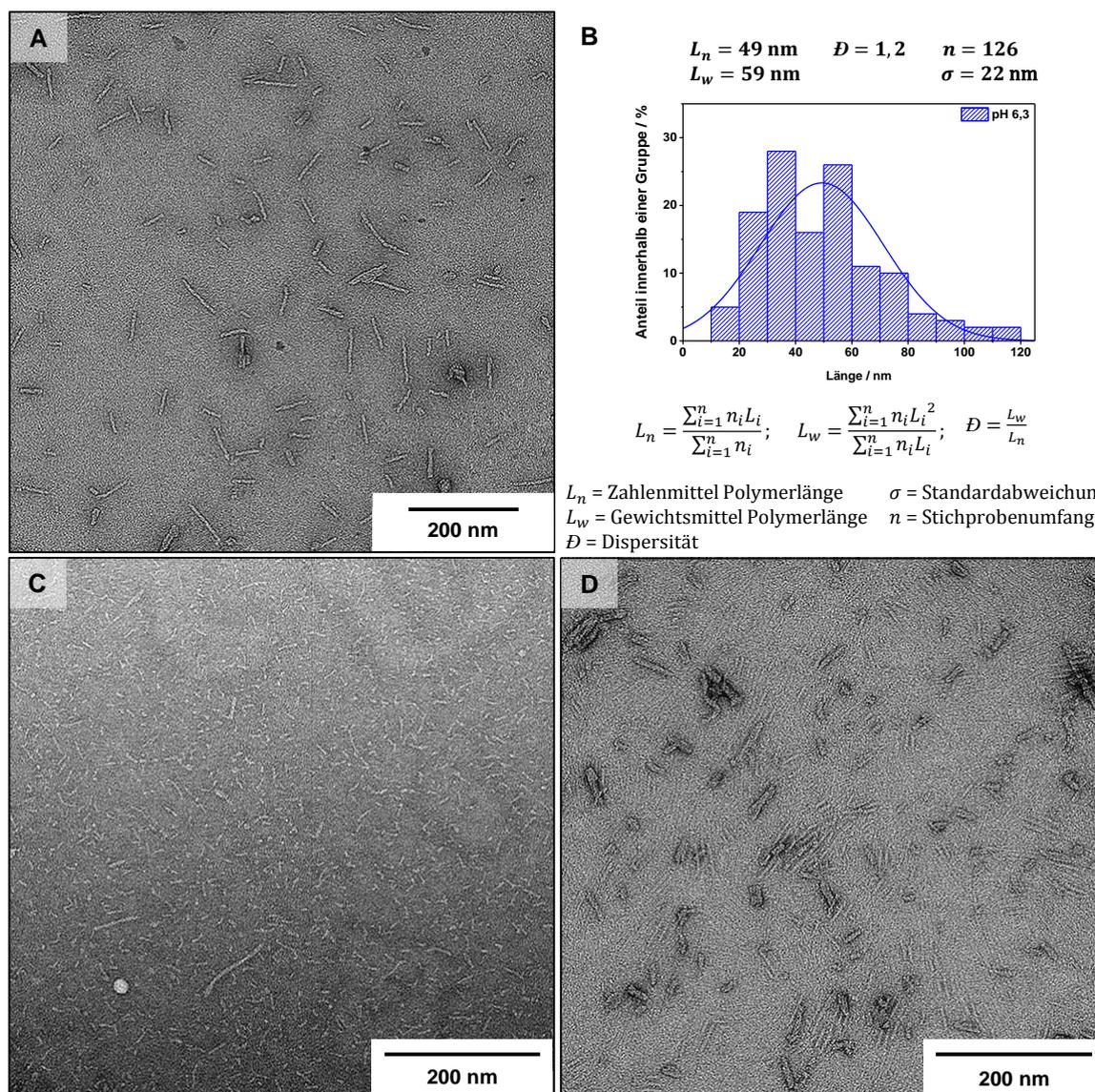


Abbildung 5.17 TEM-Aufnahme einer $80 \mu\text{M}$ Lösung von **III-23** im TRIS-Puffer bei pH 6,3 (**A**) sowie ein Histogramm über die Längenverteilung mit angegebenen Parametern (**B**). TEM-Untersuchungen von $80 \mu\text{M}$ konzentrierten und TRIS-gepufferten Lösungen bei pH 6,3 mit **III-24** (**C**) bzw. **III-25** (**D**).

In Übereinstimmung mit den CD-Daten von **III-23**, in der keine Sekundärstruktur bei einem basischen pH-Wert ausgemacht werden konnte, weisen die TEM-Aufnahmen von allen geladenen Au(I)-Metalloamphiphilen (**III-23** – **III-25**) bei pH 11,1 keine eindeutige Morphologie, sondern vor allem kleine Strukturen, auf (Vergleich mit Abbildung 10.7 im Anhang). Diese entsprechen sehr wahrscheinlich den monomeren Bausteinen. Eine präparierte TEM-Lösung des gleichen Au(I)-Metalloamphiphils unter sauren pH Bedingungen zeigt entsprechend des vorliegenden CD-Effektes, dass geordnete, 1-dimensionale Nanostäbchen gebildet wurden (Abbildung 5.17, **A**). Anhand der in Abbildung 5.17 **B** gezeigten Formeln, können statistische Verteilungsparameter, wie dem Zahlenmittel der Stäbchenlänge (L_n), das Gewichtsmittel der Stäbchenlänge (L_w) und die Dispersität (\bar{D}) der supramolekularen Nanostäbchen berechnet werden. So wurden in der $80 \mu\text{M}$ -Lösung von **III-23** bei pH 6,3 supramolekulare Aggregate mit einer durchschnittlichen Länge von 49 nm vorgefunden, wobei das Histogramm in Abbildung 5.17 **B** die statistische Auszählung von

126 Nanostäbchen verdeutlicht. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den CD-spektroskopischen Daten und demonstrieren, dass die negativ geladenen, endständig liegenden Carbonsäuren in der kontinuierlichen Erniedrigung des pH-Wert bzw. Erhöhung der Ionenstärke im Medium nach und nach abgeschirmt und so die supramolekulare Selbstassemblierung kontrolliert eingeleitet werden kann. Sobald der hydrophobe Effekt im Kern des Au(I)-Metalloamphiphils gegenüber den repulsiven Kräften in der Außenschale überwiegt, werden attraktive, intermolekulare Wechselwirkungen wie Wasserstoffbrückenbindungen und π - π -Stapelung zwischen den Monomeren ausgebildet und es kommt im Sinne des frustrierten Wachstums zur Anordnung in 1-dimensionale, kolumnare Strukturen. Im Zusammenhang mit der gemittelten Breite von 6.6 nm ($\sigma = 0,9$) kann darauf geschlossen werden, dass sich die metalloamphiphilen Monomere in 1-dimensionale, mizellare supramolekulare Polymere anordnen.

Im Vergleich dazu stehen die mikroskopischen Untersuchungen der Au(I)-Amphiphile **III-24** und **III-25** in **C** bzw. **D** der Abbildung 5.17. Bei gleicher Probenvorbereitung zeigen diese TEM-Aufnahmen bei einem pH-Wert von 6,3 deutlich kürzere, assemblierte 1D-Strukturen mit einer Länge von 22 nm für das im Vergleich zu **III-23** kürzere, Monophenylalanin-haltige **III-24** und 26 nm im Fall der weniger hydrophoben FEF-Sequenz in **III-25**. Obwohl die Tendenz zur Bildung linearer Polymere bei pH 6,3 bereits zu erkennen ist, wird aus den erhaltenen Parametern geschlussfolgert, dass die anziehenden und abstoßenden Kräfte nicht vollkommen ausbalanciert vorliegen. Wie sich in der CD-Spektroskopie abzeichnete, kann der supramolekulare Prozess von **III-24** und **III-25** nur mäßig verfolgt werden. Bei einem niedrigeren pH-Wert von 5,0 wurde im Fall von **III-24** ein schwach ausgeprägtes CD-Signal vorgefunden (Vergleich mit Abbildung 5.13). Trotz der fehlenden CD-spektroskopischen Überprüfung vorhandener intermolekularer Kräfte im supramolekularen Aggregat, konnte die Balance in einer TEM-Lösung von **III-24** mit einem sauer eingestellten pH 5,4 getroffen werden. Diese zeigten, dass im entsprechenden Milieu längere, assemblierte Strukturen gebildet werden können (Siehe Abbildung 10.8 im Anhang). Dennoch konnten ideale Lösungsmittelbedingungen in Bezug auf pH und Ionenstärke nicht spektroskopisch ermittelt werden, weil dazu die Ausprägung der CD-Banden zu schwach war.

Ein weiteres Phänomen, das schon innerhalb der Synthese und Aufreinigung der geladenen Au(I)-Metalloamphiphile beobachtet wurde, ist die Fähigkeit bei hohen Konzentrationen Hydrogele auszubilden. Es ist vorstellbar, dass die endständigen Tricarbonsäuren ein Gelierungspotential besitzen und über Wasserstoffbrückenbindungen H₂O-Moleküle in ein 3-dimensionales Netzwerk einschließen können. In der Literatur sind Hydrogele auf Basis von Polycarbonsäuren bekannt.^[259-264] Vor diesem Hintergrund kann ein an einigen Stellen des Kohlenstoff-Trägerfilms von **III-23** (bei pH 6,3) im TEM beobachtete Netzwerk erklärt werden (Abbildung 5.18, **B**). Das dichte Geflecht von zusammengelagerten Au(I)-Nanostäbchen zu fibrillären Fasern könnte in der Probenvorbereitung durch ein vorliegendes Konzentrationsgefälle entstanden sein. In Zusammenarbeit mit CHRISTIAN BERAC wurden rheologische Untersuchungen einer 4 mg/200 μ L Lösung (entspricht 2 Gew.-%) dieses Au(I)-Metalloamphiphils **III-23** durchgeführt. Dazu wurde die Lösung auf einen

pH-Wert von ca. 5,0 eingestellt, wobei sichtlich ein Gel gebildet worden ist. Es wurden frequenzabhängige und zeitabhängige Messungen durchgeführt, wobei gezeigt werden konnte, dass ein verhältnismäßig schwaches Gel bei einem pH-Wert von 5,0 mit einer moderaten Stärke von 100 Pa geformt werden kann (Abbildung 5.18, A). Details zu den weiteren Messungen befinden sich im Anhang 10.3 (Abbildung 10.11).

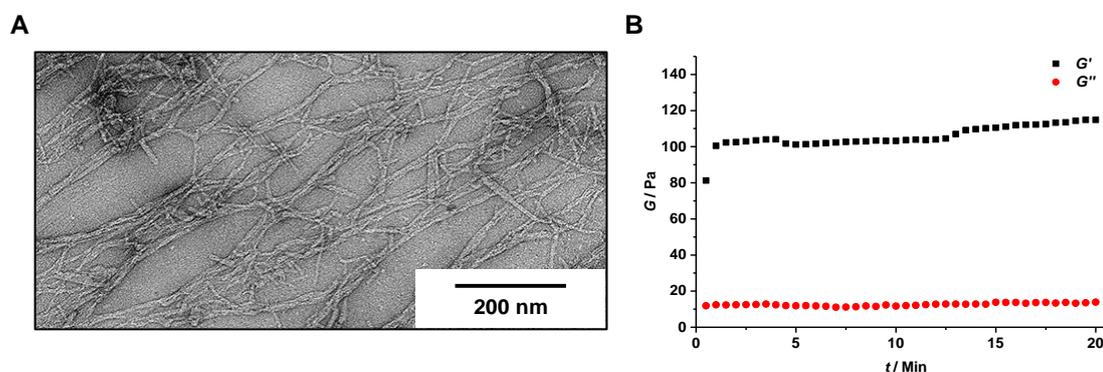


Abbildung 5.18 A TEM-Aufnahme einer 80 μM **III-23** Lösung im TRIS-Puffer (10 mM) bei pH 6,3 nach Auftragung auf einen Kohlenstoff-Träger und negativer Kontrastierung mit Uranylacetat (2,0 Gew.-% in Wasser). B Rheologische zeitabhängige Messung bei konstanter Temperatur (20 °C) und konstanter Scherdeformation (1%) einer 4 mg/200 μL Lösung (entspricht 2 Gew.-%) von **III-23** bei pH 5,0 in Wasser mit Speicher- (G') und Verlustmodul (G'').

Es wird zusammengefasst, dass die auf Basis von wasserlöslichen Tricarbonsäuren, geladenen Au(I)-Metalloamphiphile **III-23** – **III-25** eine supramolekulare Polymerisation in Wasser nach dem Prinzip des frustrierten Wachstums und mit pH-schaltbaren Eigenschaften eingehen. Die Länge der entstehenden mizellaren, 1-dimensionalen Nanostäbchen kann durch die schmale Balance der attraktiven Wechselwirkungen zwischen den hydrophoben Peptidstrukturen und abstoßenden Kräften in der Molekülperipherie mit Hilfe des pH-Wertes und der Ionenstärke im Medium, fein eingestellt werden. Der kontrollierte Selbstassemblierungsprozess von **III-23** zeigte in temperaturabhängigen CD-Messungen schwach kooperatives Verhalten im Bezug auf einen vorliegenden Nukleations-Elongationsmechanismus. Neben der auffälligen thermischen Stabilität, weisen die erhaltenen CD-Spektren im längerwelligen UV-Bereich ($\lambda > 270 \text{ nm}$) interessante Übergänge auf, die als Resultat aus dem eingeführten Benzimidazolium-basierten Chlorido(NHC)gold(I)-Komplex betrachtet werden. Diese wurden im Vergleich zum beobachteten CD-Effekt, der den peptidischen Molekülteil ($\lambda < 250 \text{ nm}$) betrifft, durch die Zugabe von Acetonitril weiter verstärkt.

5.3.4 Untersuchung zur supramolekularen Selbstassemblierung der ungeladenen Au(I)-Metalloamphiphile **III-31** – **III-33** in Wasser

Nachdem in Abschnitt 5.3.3 die geladenen Au(I)-Metalloamphiphile **III-23** – **III-25** bezüglich ihres pH-abhängigen Selbstassemblierungsverhalten in Wasser untersucht wurden, stehen im folgenden Teil dieses Ergebniskapitels die Serie der ungeladenen Au(I)-Metalloamphiphile **III-31** – **III-33** im Fokus. Die auf Basis eines NEWKOME-ähnlichen, Tetraethylenglycol-Dendrons synthetisierten Metalloamphiphilen (Vergleich mit Abschnitt 5.3.2) zeigten hervorragende, wasserlösliche

Eigenschaften, sodass ihr Potential als Monomere in der supramolekularen Polymerisation zu dienen erneut mit Hilfe der CD-Spektroskopie und TEM analysiert wurde.

Die Phosphat-gepufferten (10 mM) 70 bzw. 60 μM Lösungen der Phenylalanin-haltigen, hydrophoben Au(I)-Amphiphilen **III-31** und **III-32** lieferten im Vergleich zum untersuchten CD-Effekt von **III-23** CD-Banden mit denselben, charakteristischen Wellenlängen. Wie in Abbildung 5.19 A und C dargestellt, liegen bei einem neutralen pH-Wert von 7,4 CD-Banden im UV-Bereich unterhalb von 250 nm sowie bei $\lambda > 270$ nm vor, die bereits in Verbindung mit der strukturellen Nahordnung zwischen den unterschiedlichen, organisch-peptidischen bzw. metallorganischen Molekülfragmenten gebracht wurden (Vergleich mit Abschnitt 5.3.3). Auch diese TEG-haltigen Peptidamphiphile lassen eine thermische Stabilität erkennen, wobei die vollständige Rückbildung der CD-Signale nach einer Temperaturerhöhung auf 80 °C beobachtet wurde. Das mit nur einem Phenylalanin ausgestattete **III-32** verfügt über einen kürzeren Peptidanteil als das FF-haltige **III-31** und die beobachteten elektronischen Übergänge führen zu einem schwächer ausgeprägten CD-Effekt im kürzerwelligen UV-Bereich.

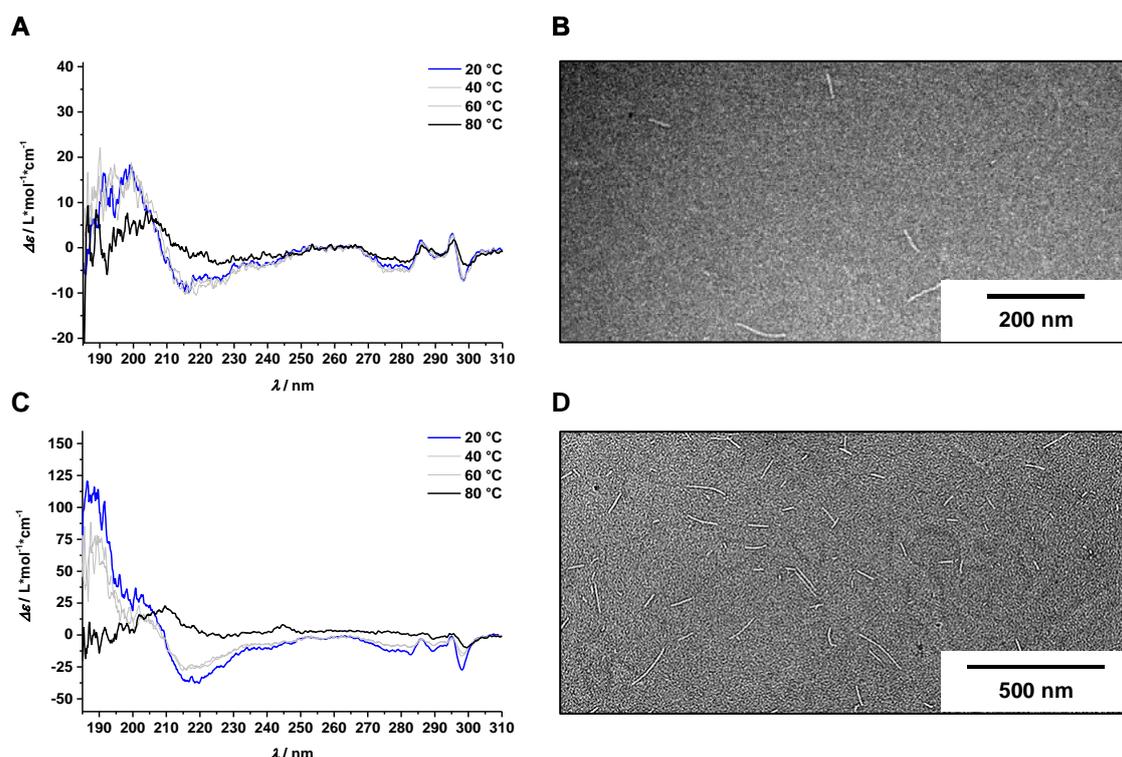


Abbildung 5.19 A CD-Untersuchung einer 60 μM Lösung von **III-31** in PP-Puffer (10 mM) in Abhängigkeit zur Temperatur. B TEM-Aufnahme einer 80 μM Lösung von **III-31** in TRIS-Puffer (10 mM) nach Auftragung auf einen Kohlenstoff-Trägerfilm und Kontrastierung (negativ) mittels Uranylacetat (2,0 Gew.-% in Wasser). C Temperaturabhängige CD-Spektren einer 70 μM Lösung von **III-32** in 10 mM Phosphatpuffer. D TEM-Aufnahme einer 80 μM Lösung von **III-32** in TRIS-Puffer (10 mM) unter Verwendung eines dünnen Kohlenstoff-Trägerfilms und nach negativer Kontrastierung mittels Uranylacetat (2,0 Gew.-% in Wasser).

Die mikroskopischen Ergebnisse in Abbildung 5.19 demonstrieren, dass sowohl **III-31** als auch **III-32** in supramolekulare, kolumnare Aggregate in Wasser assemblieren: Während für das kürzere Au(I)-Metalloamphiphil **III-32** Nanostäbchen mit einer Länge von knapp 100 nm vorgefunden wurden (D), demonstriert die TEM-Aufnahme des Di-phenylalanin-basierten **III-31** (B), dass auch längere

supramolekulare Aggregate von bis zu 300 nm gebildet werden konnten. Die durchschnittliche Breite dieser assemblierten Polymere liegt mit 7,7 nm noch in dem zu erwarteten Bereich von mizellar angeordneten, 1-dimensionalen Polymeren.

Im weiteren Verlauf wurde das Assemblierungsverhalten von **III-33**, welches mit einer Glutaminsäure zwischen einer kurzen alternierenden Phenylalaninsequenz ausgestattet wurde, überprüft. Wie die NMR-Charakterisierung zeigte, liegt das Au(I)-Metalloamphiphil nach der Aufreinigung über eine mit Methanol durchgeführte Größenausschlusschromatographie, protoniert an der Carbonsäure im hydrophoben Peptidteil vor (Vergleich mit Experimententeil 9.3.2.24). Die Löslichkeit bei einem neutralen pH-Wert stellte aufgrund des vorliegenden TEG-Dendrimers kein Problem dar, sodass die pH-dirigierenden Eigenschaften der möglichen supramolekularen Polymerisation in Abbildung 5.20 **A** in extremen pH-Bereichen von pH 2,3 bzw. pH 11,0 betrachtet werden konnte. Unterstützt durch die TEM-Aufnahme in Abbildung 5.20 **B** wurde bewiesen, dass der spektroskopisch beobachtete CD-Effekt unter aziden Bedingungen aus einer Assemblierung von **III-33** in definierte, supramolekulare 1D-Polymere resultiert. Interessanterweise entstanden über die Zeit auch im neutralen Milieu (pH 7,4) dieselben CD-Übergänge (Abbildung 5.20, **A** dunkelblaue Linie). Um diesen Effekt genauer zu untersuchen, wurde zunächst mit Hilfe einer Acetonitril-Titration überprüft, ob der monomere Zustand einer Probenlösung eingestellt werden kann. Wie in Abbildung 5.20 **C** dargestellt, reicht der 40%ige Anteil dieses organischen Lösungsmittels aus, um die aggregationsfördernden, intermolekularen Wechselwirkungen ausreichend stark zu unterbinden. Durch die Lyophilisation von **III-33** aus einer 1:1 Vol.-% Lösung von Acetonitril mit Wasser konnte so sichergestellt werden, dass bei der Probenvorbereitung keine zuvor assemblierten Präaggregate, die das Assemblierungsverhalten beeinflussen würden, vorliegen.

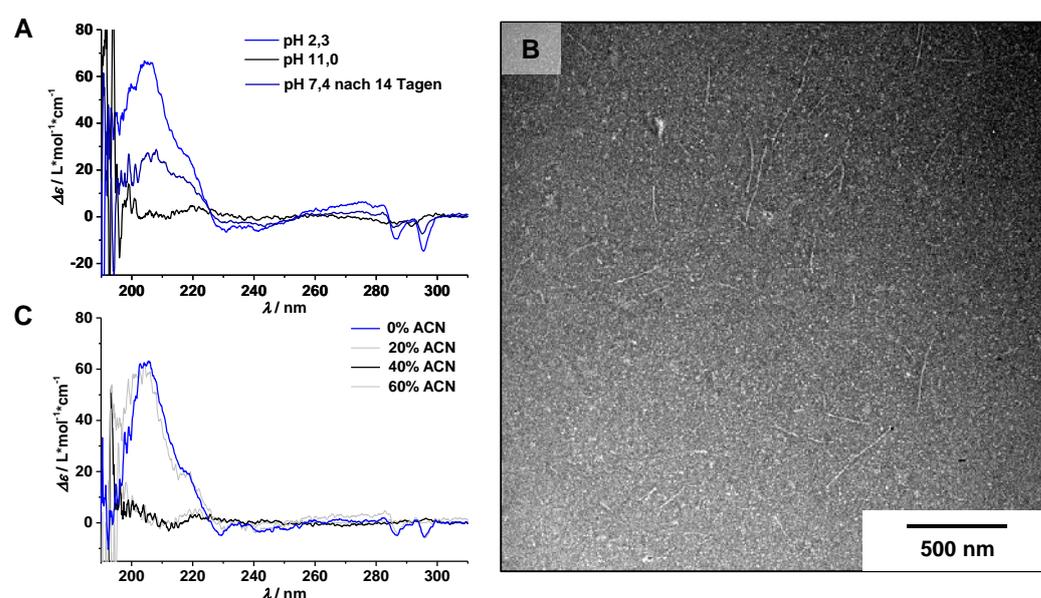


Abbildung 5.20 CD-spektroskopische Analyse zum supramolekularen Assemblierungsprozess von **III-33** (70 µM in 10 mM PP-Puffer) in Abhängigkeit des pH-Wertes (**A**) und des Acetonitrilgehalts bei pH 2,3 und 293 K (**C**). **B**: TEM-Aufnahme einer 80 µM Lösung von **III-33** nach Auftragung auf einen Kohlenstoff-Träger und der negativen Kontrastierung mit Uranylacetat (2,0 Gew.-% in Wasser).

Um den supramolekularen Prozess unter neutralen pH-Bedingungen auf einer überschaubaren Zeitskala CD-spektroskopisch zu verfolgen wurde auf eine hochkonzentrierte, 500 μM Lösung von **III-33** in 10 mM Phosphatpuffer gesetzt. In Abbildung 5.21 A wird ersichtlich, dass die CD-Banden vor allem im längerwelligen UV-Bereich gut nachverfolgt werden konnten, wobei die erste spektroskopische Messung unmittelbar nach Probenansatz ($t = 0$ Minuten) stattgefunden hat. Die in regelmäßigen Zeitabständen aufgenommenen CD-Spektren demonstrieren, dass vor allem zu Beginn eine schnelle strukturelle Veränderung anhand des CD-Spektrums zu verzeichnen ist. Das ursprünglich positiv ausgeprägte CD-Signal bei $\lambda = 295$ nm bildet sich mit der Zeit in den negativen Bereich des Spektrums aus und wurde zur Verdeutlichung der zeitlich-abhängigen Selbstassemblierung von **III-33** als normierte Intensität in Abbildung 5.21 B aufgetragen.

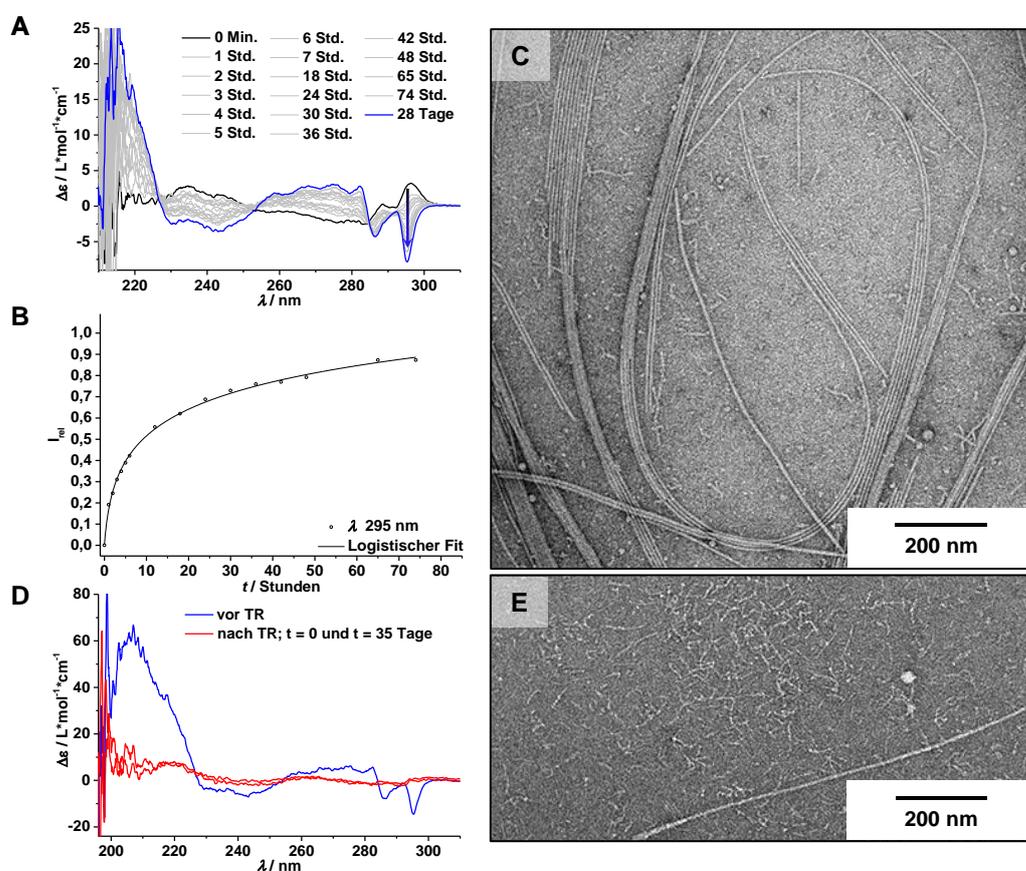


Abbildung 5.21 CD-Spektren einer 500 μM Lösung von **III-33** in 10 mM PP-Puffer bei pH 7,4 in Abhängigkeit der Zeit bei 293 K (A), wobei der relative Verlauf anhand von $\lambda = 295$ nm verfolgt werden kann (B). D: Temperatureinfluss auf eine 80 μM Lösung des Au(I)-Metalloamphiphils **III-33** bei pH 7,4 (2,7 mM Phosphatpuffer), angesetzt aus einer 14 Tage alten 300 μM Stammlösung, in Form einer Temperaturrampe (TR) von 20 auf 90 °C mit 0,5 °C/Min. Zugehörige TEM-Aufnahmen der 80 μM Lösung aufgetragen auf einen Kohlenstoff-Träger und negativ kontrastiert (Uranylacetat 2,0 Gew.-% in Wasser) vor (C) und nach der Temperaturrampe (E)

Zum Zweck der morphologischen Charakterisierung wurde eine über 14 Tage äquilibrierte, 300 μM Lösung von **III-33** in Phosphatpuffer bei pH 7,4 auf eine geeignete Konzentration von 80 μM verdünnt, auf einen dünnen Kohlenstoff-Träger aufgebracht, negativ kontrastiert und mit Hilfe von RONJA OTTER im TEM betrachtet. Der aufgenommene Ausschnitt in Abbildung 5.21 C demonstriert in beeindruckenderweise die Länge der gebildeten 1D-Nanostäbchen, die im μm -Bereich liegen, sodass ein statistisches Ausmessen nicht zuverlässig durchgeführt werden konnte. Auffällig ist außerdem, dass die erhaltenen supramolekularen Polymere zur lateralen Aggregation tendieren.

Für ein besseres Verständnis des vorliegenden supramolekularen Polymerisationsprozesses unter neutralen pH-Bedingungen, wurde zunächst überprüft, ob eine Disassemblierung, wie im Fall der geladenen Au(I)-Metalloamphiphile (Vergleich mit Abschnitt 5.3.3) über eine Temperaturerhöhung erreicht werden kann. Dazu wurde dieselbe 80 μM **III-33**-Lösung während einer Temperaturrampe von 20 auf 90 °C (in 0,5 °C/Min.) in der CD-Spektroskopie verfolgt (Abbildung 5.21, **D**). In Übereinstimmung mit den CD-Daten (rote Linien), in der keine Sekundärstruktur unmittelbar nachdem die Probe hochgeheizt wurde, ausgemacht werden konnte, zeigt die zugehörige TEM-Aufnahme in Abbildung 5.21, **E**, dass vor allem kleine, flexible Strukturen, die vermutlich Oligomeren entsprechen, vorliegen. Im Fall des Au(I)-Peptidkonjugats **III-33** ist davon auszugehen, dass die verwendeten Temperaturen zu einer bleibenden, strukturellen Veränderung oder Zersetzung der Monomere geführt haben, die eine erneute Assemblierung verhindert. So wurde die Ausbildung der CD-Banden auch nach 28 Tagen nicht beobachtet.

Um dennoch einen Einblick in die Morphologie der beginnenden supramolekularen Polymerisation von **III-33** bei pH 7,4 zu erhalten, wurden CD-spektroskopische Messungen unmittelbar nach der Probenvorbereitung mit TEM-Untersuchungen korreliert. Abbildung 5.22 zeigt einen Überblick der erhaltenen Ergebnisse in Form von zeitabhängigen TEM-Aufnahmen und zugehörigen Histogrammen der Längen-Häufigkeitsverteilungen. Im Rahmen der Probendurchführung wurde erneut eine hochkonzentrierte, 500 μM Stammlösung des Au(I)-Metalloamphiphils bei 20 °C mittels CD analysiert (Abbildung 5.22, **J**) und zu den angegebenen Zeiten im Transmissionselektronenmikroskop unmittelbar nach dem Lösen von **III-33** ($t = 0$ Minuten; **A** und **B**) oder nach $t = 3$ Stunden (**C** und **D**), $t = 18$ Stunden (**E** und **F**), $t = 48$ Stunden (**G** und **H**), $t = 7$ Tagen (**I**), $t = 60$ Tagen (Abbildung 10.9 im Anhang 10.2) untersucht. Für diesen Zweck wurde ein Teil der 500 μM Lösung entnommen, auf eine Konzentration von 80 μM gebracht und auf einem Eis-gekühlten Kohlenstoff-Träger aufgegeben sowie negativ kontrastiert (Uranylacetat 2,0 Gew.-% in Wasser).

In der statistischen Auswertung der TEM-Aufnahmen zum Zustand $t = 0$ Minuten wurde die Länge der vorgefundenen Aggregate auf 34 nm gemittelt ($\sigma = 22$ nm, $n = 328$ nm; Abbildung 5.22, **A** und **B**). Aus dem Histogramm zur Häufigkeitsverteilung wird auch ersichtlich, dass neben den kurzen, supramolekularen Strukturen vor allem sphärische Objekte mit einem kleineren, mittleren Durchmesser von etwa 7,6 nm vorgefunden wurden. Mit einem berechneten Diameter von 5 nm für die gestreckte Konformation des hydrophoben Molekülteils von **III-33** und 6,5 nm unter Berücksichtigung des hydrophilen TEG-Dendrimers deuten diese Beobachtungen auf den monomeren Zustand oder auf kleine anisotrope, oligomere Spezies dieses Au(I)-Metalloamphiphils hin. Des Weiteren kann die positiv-ausgebildete CD-Bande bei 295 nm (Abbildung 5.22, **J** schwarze Linie) in Verbindung gesetzt werden.

Wird die 500 μM Stammlösung vor der erneuten Probenvorbereitung für 3 Stunden bei 20 °C stehen gelassen zeigen die TEM-Bilder einer entsprechend verdünnten 80 μM -Probenlösung, dass die scheinbar flexiblen, kurzen Oligomere in längere, 1D-Strukturen assemblieren. In dem Histogramm zur Längen-Häufigkeitsverteilung ist erkennbar, dass bei der Auszählung vor allem Strukturen mit

Polymerlängen um $L_n = 55$ nm bzw. $L_w = 70$ nm ($n = 277$, $\sigma = 29$ nm, $\bar{D} = 1,3$; Abbildung 5.22, C und D) und nur vereinzelt Mizellare Oligomere kleiner als 20 nm berücksichtigt wurden. Die Starrheit nimmt mit der Länge der gebildeten, 1-dimensionalen Polymere zu und wird anhand der TEM-Aufnahme, die aus der Probenvorbereitung nach 18 Stunden entstanden ist, deutlich. Hier wurde bereits eine durchschnittliche Länge von knapp 200 nm ($L_n = 196$ nm, $L_w = 266$ nm, $n = 95$, $\sigma = 117$ nm, $\bar{D} = 1,4$; Abbildung 5.22, E und F) gemessen.

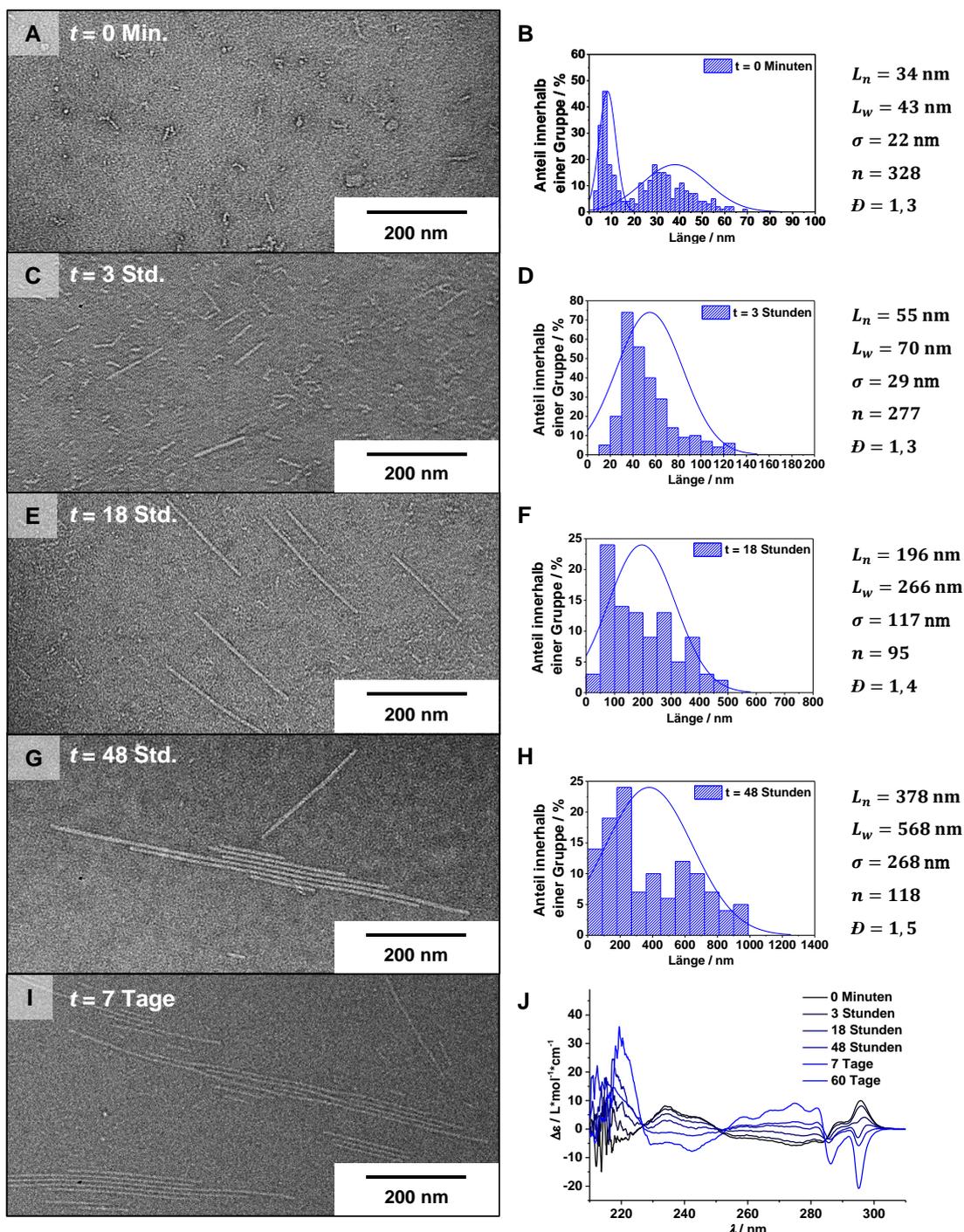


Abbildung 5.22 TEM-Aufnahmen und zugehörige Histogramme über die Längen-Häufigkeitsverteilung der kolumnaren Nanostäbchen nach Auftragung von **III-33** ($80 \mu\text{M}$ in 10 mM TRIS-Puffer) auf einen dünnen Kohlenstoff-Trägerfilm und negativer Kontrastierung unter Verwendung einer Uranylacetat-Lösung (2,0 Gew.-% in Wasser), wobei die Probenvorbereitung unmittelbar ($t = 0$ Minuten, A/B) oder nach 3 Stunden (C/D), 18 Stunden (E/F), 48 Stunden (G/H), 7 Tagen (I) oder 60 Tagen (Abbildung 10.9 im Anhang 9.2) aus einer $500 \mu\text{M}$ Stammlösung erfolgte, welche CD-spektroskopisch bei 293 K Abbildung 10.11

Die beobachtete Breite dieser Nanostäbchen von 9 nm deutet wie schon für die geladenen Au(I)-Metalloamphiphile **III-23** – **III-25** auf die Bildung zylindrischer Mizellen hin, die sich anisotropisch in der Länge verändern. Überraschenderweise liegt bis zu diesem Zeitpunkt noch immer ein positiv ausgeprägtes CD-Signal bei $\lambda = 295$ nm für die 500 μM Lösung des Au(I)-Metalloamphiphils **III-33** vor.

Nach 48 Stunden werden schließlich in dem höherwelligen λ -Bereich des CD-Spektrums negative Banden vorgefunden, die vergleichbar mit der zuvor diskutierten spektroskopischen Untersuchung der sauer-titrierten Lösung (Abbildung 5.20, **A** hellblaue Line bei pH = 2,3) von **III-33** sind. Während der CD-Effekt der 500 μM Stammlösung in Abbildung 5.20 **J** mit der Zeit stärker ausgeprägt erscheint, weisen die zugehörigen TEM-Aufnahmen gemittelte Polymerlängen von 378 nm nach $t = 48$ Stunden auf ($n = 118$, $\sigma = 268$ nm, $D = 1,5$; Abbildung 5.22, **H**), wobei die vertrauenswürdige Auszählung zunehmend durch die enorme Länge der Aggregate erschwert wurde. So illustriert beispielsweise das Histogramm **H** in Abbildung 5.22, dass Nanostäbchen mit einer Länge von bis zu 1 μm gefunden wurden und im Fall der über 7 Tage äquilibrierten Lösung sogar noch längere. Erneut wurde ein Trend zur lateralen Aggregation wahrgenommen, was auch in der TEM-Aufnahme in Abbildung 10.9 (siehe Anhang) nach 60 Tagen veranschaulicht wird. Außerdem wurden bereits nach 48 Stunden erste Präzipitate in der 500 μM Lösung von **III-33** entdeckt, sodass die erhaltenen supramolekularen Polymere mit zunehmender Größe als kolloidal instabil betrachtet werden und diese als Folge nach und nach aus der Lösung ausfallen und sich am Boden des Probengefäßes absetzen, wobei die Probenlösung ohne Trübung vorliegt.

Zusammenfassend wurde mit dem in Abschnitt 5.3.2 hergestellten Au(I)-Peptidkonjugat **III-33** ein Amphiphil mit fein eingestellten attraktiven sowie abstoßenden Kräften für die supramolekulare Polymerisation in Abhängigkeit des pH-Wertes geschaffen. Während für die mit hydrophoben, Phenylalanin-haltigen Au(I)-Amphiphile **III-31** und **III-32** die Selbstassemblierung erwartungsgemäß unabhängig von pH-Werten und Ionenstärken im wässrigen Milieu beobachtet wurde, konnten durch das Einbringen nur einer Glutaminsäure als FEF-Sequenz bereits pH-sensitive Eigenschaften in **III-33** installiert werden. Dieser externe Schalter zwischen der assemblierten, kolumnaren 1D-Struktur und dem als Monomer vorliegenden **III-33** funktioniert in den extremen pH-Bereichen von pH 2,3 und pH 11,0. Darüber hinaus wurde über Zeit die Bildung besonders langer Nanostäbchen bei neutralen pH-Bedingungen beobachtet. Diese findet im Vergleich zu anderen supramolekularen Systemen nur langsam statt und scheint äußerst sensitiv zur Probenvorbereitung zu verlaufen. Vergleicht man die supramolekulare Polymerisation von **III-33** bei neutralen pH-Bedingungen in unterschiedlichen Puffersystemen, Phosphatpuffer (Abbildung 5.21, **A**) bzw. TRIS-Puffer (Abbildung 5.22, **J**), so findet diese bei gleicher Probenvorbereitung (**III-33** 500 μM , 20 °C, pH 7,4) auf verschiedenen Zeitskalen statt. Bei Betrachtung der Zusammensetzung dieser Puffersysteme fällt auf, dass ausschließlich im PP-Puffer Natriumkationen als Gegenionen vorliegen. Die Tatsache, dass die Polymerisation auch im TRIS-Puffer stattgefunden hat, zeigt, dass in Lösung vorhandene Natriumkationen nicht allein die Ausbildung supramolekularer Wechselwirkungen beeinflussen. Eine durchgeführte NaCl-Titration

wurde als Hinweis gewertet, dass auch bei sehr hohen Konzentrationen noch eine Zeitabhängigkeit in der Polymerbildung besteht (Abbildung 10.3 im Anhang 9.1). Es wird geschlussfolgert, dass die einzige hydrophile Einheit im ansonsten hydrophoben Teil dieses Au(I)-Amphiphils ausreicht, um die supramolekulare Assemblierung bei extremen pH-Werten zu steuern und gleichzeitig dazu geführt hat, dass der pH-Bereich in dem es zur Assemblierung kommen kann bis auf neutrale Werte (pH 7,4) ausgeweitet wurde.

5.3.5 Absorptions- und Lumineszenzuntersuchungen der Au(I)-Metalloamphiphile **III-23** und **III-33**

In den vorangehenden Diskussionsabschnitten konnte bereits ein hydrophober Au(I)-Komplex **III-9** für die CuAAC Click-Chemie synthetisiert (Vergleich mit Kapitel 5.3.1) und erfolgreich zur Herstellung linearer Au(I)-Peptidamphiphile (Vergleich mit Kapitel 5.3.2), dessen supramolekulares Assemblierungsverhalten in Wasser in den Unterkapiteln 5.3.3 und 5.3.4 untersucht wurde, verwendet werden. In einem abschließenden Diskussionabsatz des Ergebniskapitels III wurden in Kooperation mit OLIVER BACK aus dem Arbeitskreis HEINZE erste Untersuchungen bezüglich UV/Vis-Absorptions- sowie Lumineszenzeigenschaften anhand ausgewählter, hergestellter Au(I)-Peptidkonjugate durchgeführt.

In den CD- und TEM-Untersuchungen erwiesen sich die hergestellten Strukturen **III-23** und **III-33** aus der Reihe der geladenen bzw. ungeladenen Au(I)-Amphiphile als qualifizierte Vertreter für die pH-kontrollierte Selbstassemblierung in 1-dimensionale Polymere. Um zu untersuchen, ob NHC-Au(I)-basierte, lumineszierende Eigenschaften aufgrund der Bildung von supramolekularen Überstrukturen mit einer möglichen Nahordnung für Au(I)····Au(I)-Wechselwirkungen in Abhängigkeit zum pH-Wert vorliegen, wurden Lösungen von **III-23** und **III-33** mit einer Konzentration von 50 μM in Wasser angesetzt und über die Zugabe von NaOH auf einen basischen pH 11,1 eingestellt oder mittels HCl in den sauren pH-Bereich gebracht. Die gelösten Proben wurden bei niedrigen pH-Werten, im Fall des geladenen **III-23** bei pH 6,3 und für **III-33** (ungeladen) bei pH 2,3, auf einen CD-Effekt, entsprechend der Beobachtungen in den Kapiteln 5.3.3 und 5.3.4, überprüft. Vor der weiteren spektroskopischen Analyse, wurden die Lösungen über einen 10 minütigen Strom, durch eine eingetauchte Kanüle mit Argon, gesättigt. In Abbildung 5.23 sind die Ergebnisse der UV/Vis-Absorptionen (**A** und **B**) und Emissionsspektren (**C** und **D**) gegeben. Es ist zu erkennen, dass sich die UV/vis-Spektren der geladenen (**III-23**) bzw. ungeladenen (**III-33**) amphiphilen Au(I)-Strukturen stark ähneln, wobei nur vernachlässigbare Veränderungen im Zusammenhang mit dem pH-Wert verzeichnet wurden. Bei der Anregung der Lösungen mit einer Wellenlänge um $\lambda_{\text{ex}} \approx 290 \text{ nm}$, kommt es zu einer äußerst breiten Emission im blauen sichtbaren Bereich zwischen 400 und 500 nm (λ_{max} bei 448 – 558 nm). Das Maximum der zu beobachtenden Emissionen verschiebt sich in Abhängigkeit zum pH-Wert nur marginal, um wenige Nanometer. Anhand der λ^2 -Signale bei hohen Wellenlängen wird deutlich, dass bei der Erniedrigung in den sauren pH-Bereich deutlich mehr Licht abgelenkt wird und es gleichzeitig zu einer abgeschwächten Emission kommt (Abbildung 5.23, **C** und **D**: blaue Linien). Diese Beobachtung

kann mit der Bildung der supramolekularen Polymere im sauren Milieu in Verbindung gebracht werden, die mit ihrer sichtbaren Größe im nm-Bereich in der Lage sind das Anregungslicht zu streuen.

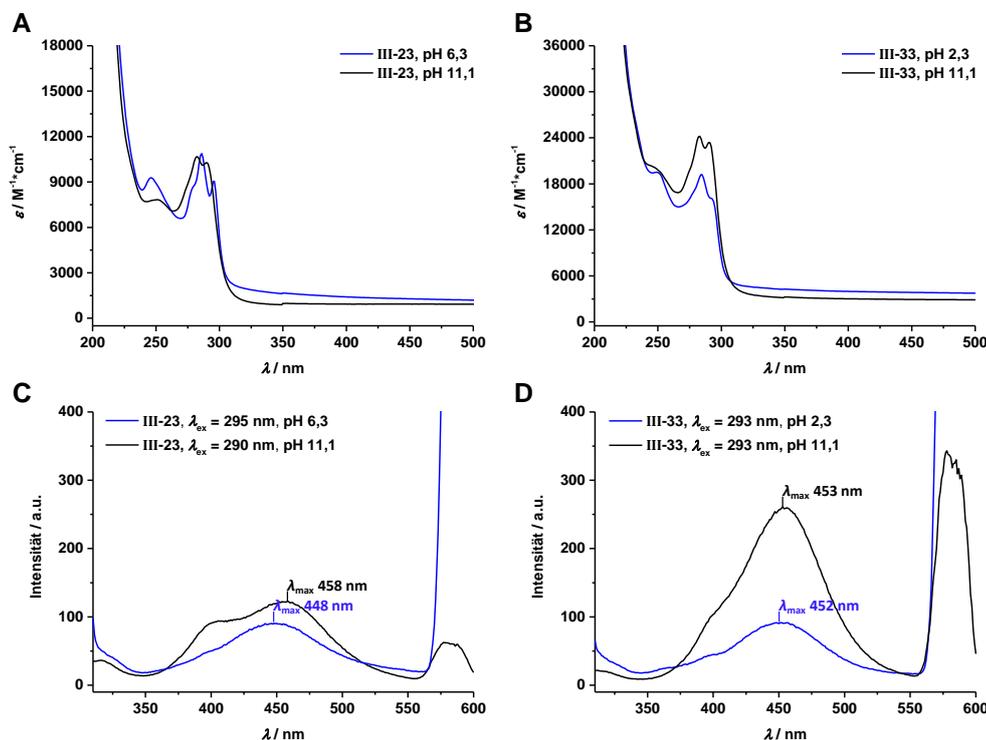


Abbildung 5.23 UV/Vis-Absorptionsspektren Argon-gesättigter Lösungen von **III-23** mit einer Konzentration von 50 μM (A) bzw. **III-33** mit einer Konzentration von 50 μM (B) sowie Emissionsspektren derselben Lösungen von **III-23** (C) bzw. **III-33** (D) in Wasser zu angegebenen sauren (blaue Linien) oder basischen (schwarze Linien) pH-Werten und Anregungswellenlängen (λ_{ex}) bei Raumtemperatur.

Im Rahmen der weiteren Analyse wurden die spektroskopischen Eigenschaften der synthetischen Vorstufen zum Au(I)-Metalloamphiphil **III-23** analysiert (Abbildung 5.24): Die Lösungen des peptidischen Amphiphils **III-20** (50 μM in Wasser) und des Chlorido(NHC)gold(I)-Komplexes **III-9** (50 μM in Dichlormethan) wurden dazu in gleicher Weise vorbereitet. Obwohl für die Vorläuferverbindung **III-20** in Abschnitt 5.3.3 keine Tendenz zur Selbstassemblierung in Wasser festgestellt werden konnte, wurde für die sichere Vergleichbarkeit ein pH-Wert von 6,3 eingestellt. In einem Vergleich der spektroskopischen Absorptionseigenschaften des Au(I)-Metalloamphiphils **III-23** (Abbildung 5.23, A) mit den in Abbildung 5.24 A gezeigten UV/Vis-Spektren wird ersichtlich, dass sich die Absorptionsmaxima von **III-23** mit denen des NHC-basierten Au(I)-Komplexes (grüne Linie) decken. Außerdem kann angenommen werden, dass die Absorption bei $\lambda_{\text{ab}} \approx 250 \text{ nm}$ (Abbildung 5.23, A) mit dem 1,4-Alkylsubstituierten 1,2,3-Triazolring in **III-23** zusammenhängt.

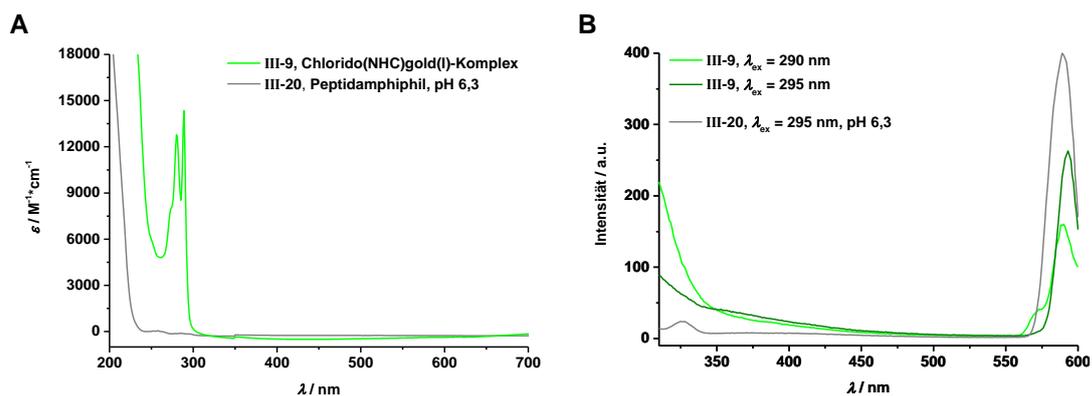


Abbildung 5.24 UV/vis-Absorptionsspektren (A) und Emissionsspektren (B) mit angegebenen Anregungswellenlängen (λ_{ex}) des Chlorido(NHC)gold(I)-Komplex **III-9** (50 μM in DCM, Argon-gesättigt; grüne Linien) und von Peptidamphiphil **III-20** (50 μM in Wasser, Argon-gesättigt; graue Linien).

Unterstützt wird diese Aussage dadurch, dass für die amphiphile Vorläuferverbindung **III-20** keine ausgeprägte Absorptionsbande in diesem Bereich (Abbildung 5.24, A: graue Linie) beobachtet wurde. Das Lumineszenzspektrum dieser rein organischen Verbindung, dargestellt in Abbildung 5.24 B (graue Linie), demonstriert im Einklang mit den Erwartungen keine Emissionen im längerwelligen Bereich. Die Analyse mittels Fluoreszenzspektrometer bei einer Anregung von $\lambda_{\text{ex}} = 290$ bzw. 295 nm führte für **III-9** zu keinen Emissionsbanden (grüne Linien). Im Rahmen dieser Untersuchungen wurde nicht geklärt, ob die für **III-23** aufgenommene Emission aus dem NHC-Au(I)-Komplex entstammt und durch die Anbindung in die hydrophobe Umgebung des Peptidamphiphils verstärkt wurde.

5.4 Fazit

In Ergebniskapitel III wurde ein leichter, präparativer Zugang von peptidischen Au(I)-Metalloamphiphilen, mit dem Konzept der kupferkatalysierten Azid-Alkin Click-Chemie (CuACC) als ausschlaggebender Schlüsselschritt der Syntheseroute, präsentiert. Dabei ist die späte Einführung von Au(I) in den unpolaren Teil entsprechender Peptidamphiphile synthetisch vorteilhaft für die Herstellung supramolekularer Monomere, um auf Basis unterschiedlicher Aminosäuresequenzen und wasserlöslichen Gruppen die intermolekularen Wechselwirkungen für die supramolekulare Polymerisation in Wasser modular anzupassen. Die realisierte indirekte Funktionalisierung des Au(I)-Komplexes über den NHC-Neutralliganden ermöglichte es den direkten anionischen Ligandenaustausch am Au(I) und die Bildung von σ -Alkynyl-Au(I)-Bindungen zu umgehen, sodass im Vergleich zu den Diskussionskapiteln I und II weitere Möglichkeiten für einen verbesserten Aufreinigungsprozess eingeführt werden konnten.

Zunächst wurden für die Synthese eines in der CuAAC einsetzbaren, hydrophoben NHC-Au(I)-Komplex zwei grundsätzlich verschiedene Ansätze, die Modifizierung des NHC-Rückgrats bzw. eine geeignete Funktionalisierung der *N*-Substituenten, verfolgt (Abschnitt 5.3.1). Sowohl die Einführung einer reaktiven Azid- als auch der Alkineinheit wurden in Betracht gezogen, wobei im Rahmen der letzteren Variante die Herstellung eines von VEIGE *et al.* beschriebenen Alkin-haltigen Chlorido(NHC)gold(I)-Komplex **III-9** aus einem unsymmetrisch substituierten Benzimidazoliumsalz (**III-7**) über nur 2 Stufen gelang. Als Azid-Pendant wurde ein Azidoglycin-Derivat **III-11** verwendet, das synthetisch einfach zugänglich ist und orthogonal zur Peptid-Schutzgruppenchemie an der festen Phase (SPPS) eingesetzt wurde. Nachdem das Potential des Chlorido(NHC)gold(I)-Komplex **III-9** in der Azid-Alkin Click-Reaktion anhand eines kurzen Azid-terminierten Peptides erprobt war, wurden die Reaktionsbedingungen für die Synthese einer Reihe kurzer, linearer Au(I)-Peptidkonjugate optimiert. Dazu wurden drei verschiedene, *N*-terminal Azid-funktionalisierte SPPS-Peptidbausteine (**III-12/III-14/III-15**) jeweils mit zwei unterschiedlich wasserlöslichen, NEWKOME-ähnlichen Dendronen (**III-16/III-26**) über einen Aminohexansäure-Abstandshalter miteinander verknüpft und anschließend in der kupferkatalysierten 1,3-dipolare Cycloaddition (CuAAC) mit Au(I) in Form von **III-9**, durch die Ausbildung eines 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazolrings, funktionalisiert (Abschnitt 5.3.2). So ergab sich eine Serie von 6 amphiphilen Au(I)-Peptidkonjugaten, die entsprechend ihres geladenen (**III-23 – III-25**) bzw. ungeladenen Dendron (**III-31 – III-33**) auf ihre Eigenschaft, supramolekulare Überstrukturen im Nanometer-Bereich zu bilden, mit Hilfe der CD-Spektroskopie und TEM-Untersuchungen analysiert wurden.

Auf Grundlage der endständig eingeführten Tricarbonsäure als hydrophiler Molekülteil in **III-23 – III-25** (Abschnitt 5.3.3), führten die durch Deprotonierung im neutralen bis basischen pH-Bereich erzeugten negativen Ladungen in der Peripherie der Au(I)-Metalloamphiphile zur elektrostatischen Abstoßung der Monomere. Wie TEM-Aufnahmen weiterhin bestätigten, wurde über eine Erniedrigung des pH-Wertes die supramolekulare Selbstassemblierung von **III-23 – III-25** in 1-dimensionale, kolumnare Nanostäbchen initiiert. Die zunehmende Abschirmung der Ladungen wird

dabei im Sinne eines frustrierten Wachstums auch durch die Erhöhung der Ionenstärke im Medium vorangetrieben. Anhand des Metalloamphiphils **III-23**, welches eine Diphenylalaninsequenz trägt, konnte der Selbstassemblierungsprozess CD-spektroskopisch eindeutig verfolgt werden, sodass ein Monomer-zu-Polymer-Übergang bei pH 6,8 identifiziert wurde. Temperaturabhängige Messungen *via* der Durchführung von Schmelzkurven auf 90 °C, eröffneten Hinweise zur Kooperativität des vorliegenden Nukleation-Elongation-Mechanismus. Außerdem konnte beispielhaft verdeutlicht werden, dass der eingeführte Benzimidazolium-basierte NHC-Au(I)-Komplex sowie der 1,2,3-Triazolring maßgeblich zur Hydrophobizität des Moleküls und der ausschlaggebenden Triebkraft einer supramolekularen Assemblierung, dem hydrophoben Effekt, beiträgt. Wie rheologische Messungen bestätigen, ist der Einsatz von **III-23** zur Bildung von Hydrogelen, zurückzuführen auf die vorhandenen Carbonsäuren, möglich.

Aus der Reihe der ungeladenen, TEG-haltigen Au(I)-Metalloamphiphile **III-31** – **III-33** (Abschnitt 5.3.4) zeigte sich, dass die Einführung einer Glutaminsäure in die alternierende Sequenz von zwei Phenylalaninen zu pH-sensitiven Eigenschaften in der supramolekularen Aggregation führt. Im Vergleich zu den ausschließlich hydrophoben Aminosäuren in **III-31** und **III-32**, die den Erwartungen entsprechend pH-unabhängig assemblierten, lag das entsprechende Au(I)-Peptidkonjugat mit der FEF-Sequenz **III-33** bei extremen pH-Werten entweder disassembliert (bei pH 11,1) oder in Form von supramolekularen Aggregaten (bei pH 2,3) vor. Aufgrund der Einführung von nur einer polaren Glutaminsäure in den ansonsten äußerst hydrophoben Teil dieses Au(I)-Metalloamphiphils, wurde die Balance der attraktiven und abstoßenden Kräfte so eingestellt, dass der pH-Bereich, in dem eine Selbstassemblierung möglich ist, bis auf neutrale pH-Werte ausgeweitet werden konnte. So wurde die supramolekulare Aggregation in 1D-Strukturen bei pH 7,4 mit Hilfe CD- und TEM-korrelierter Untersuchungen in Abhängigkeit der Zeit verfolgt. In diesem Zusammenhang bot sich die Beobachtung der CD-Bande im längerwelligen UV-Bereich, bei $\lambda \approx 295$ nm an, welche in Verbindung mit der metallorganischen NHC-Au(I)-Struktur gesehen wird. Dabei wurde ein spektakulär langsamer Assemblierungsprozess beobachtet, der zu Nanostäbchen mit beeindruckender Länge geführt hat (Abbildung 5.21, C). Dieses im Arbeitskreis einzigartige Forschungsergebnis verdeutlicht die Notwendigkeit, mittels kinetischer Untersuchungen Assemblierungspfade zeitlich aufzulösen.

In einem letzten Diskussionsabschnitt (siehe 5.3.5) wurden die Au(I)-Metalloamphiphile **III-23** und **III-33** auf ihre Photolumineszenzeigenschaften in Abhängigkeit der pH-abhängigen supramolekularen Assemblierung untersucht. Eine Emission wurde über einen breiten Bereich zwischen 400 und 500 nm detektiert, wobei die Assemblierung zur verstärkten Streuung des Anregungslichts führte. Wie in der Haupteinleitung dieser Arbeit (Vergleich mit Kapitel 1.1) beschrieben, können kurze Abstände zwischen Au(I)-Zentren zu aurophilen Wechselwirkungen führen und entsprechende Emissionsprozesse beeinflussen. In diesem Zusammenhang wurden keine wesentlichen Veränderungen in den Photolumineszenzspektren beobachtet. Ob Au(I)⋯Au(I) als aggregationsinduzierende Kraft wirkt, konnte nicht abschließend geklärt werden.

6. Synthese wasserlöslicher,
 C_3 -symmetrischer Au(I)-Metalloamphiphile
via CuAAC Click-Chemie
zur Herstellung supramolekularer Polymere

Ergebniskapitel IV

6.1 Einleitung

Abgesehen von der hydrophilen Peripherie, welche den Prozess der Selbstassemblierung in Wasser über sterische oder elektrostatische Effekte beeinflusst, sind es vor allem die natürlichen und unnatürlichen Aminosäuren, von dessen strukturellen Vielfalt in der Synthese von Peptidamphiphilen profitiert wird. So können die C_3 -symmetrischen Peptidarme im inneren Kern der, auf Basis des BTA-Strukturdesigns, diskotischen, supramolekularen Monomere mit ausgewählten Aminosäuresequenzen und Funktionen ausgestattet werden, um das Gleichgewicht zwischen aggregationsinduzierenden und -hemmenden Wechselwirkungen fein einzustellen. Die verstärkte thermodynamische Triebkraft für eine erleichterte supramolekulare Polymerisation wurde, in Bezug auf den hydrophoben Effekt und zum Einstellen von Phasendiagrammen zu Bedingungen mit physiologischer Salzkonzentration und angepassten pH-Werten, in Diskussionskapitel 4.1 vorgestellt.

Neben der Homopolymerisation wurden innerhalb der Arbeitsgruppe um BESENIUS auch gegensätzlich geladene, C_3 -symmetrische Copolymerstrukturen, durch die Integration von Glutaminsäuren (Glu, E) bzw. Lysin (Lys, K), entwickelt.^[251-253] Dazu wurden amphiphile Peptidmonomere komplementär zueinander konzipiert und mit β -Faltblatt kodierten Aminosäuresequenzen, zunächst mit alternierenden Alaninen oder Leucinen, ausgestattet.^[253] Wie CD- und TEM-Untersuchungen belegen, liegen derartige Comonomere isoliert voneinander in Lösung bei einem neutralen pH-Wert, aufgrund elektrostatisch-abstoßenden, intermolekularen Kräften, molekular gelöst vor und assemblieren im sauren (Glu) bzw. basischen (Lys) Milieu in die entsprechenden Homopolymere. Das 1:1 Mischen dieser Comonomere bei neutralen pH-Bedingungen führt zum elektrostatischen Ausgleich der invers geladenen Amphiphile, sodass die intermolekularen COULOMB-Wechselwirkungen in der Ausbildung alternierender Copolymere resultiert. Die Ergebnisse der CD-spektroskopischen Analyse, welche im fernen UV-Bereich charakteristische Banden für eine β -Faltblatt geprägte Nahordnung in den Copolymeren aufwies, wurden auch mittels *Cross Polarisation Magic Angle Spinning* (CPMAS)-¹³C-NMR-Spektroskopie bestätigt. Der pH-Bereich, in dem die Copolymerisation dirigiert werden kann, ist abhängig von den unpolaren Aminosäuren und dem Grad der dadurch eingestellten Hydrophobie im inneren der diskotischen Peptidamphiphile. Um die Reichweite sowohl in den basischen als auch in den sauren pH-Bereich möglichst weit auszuschöpfen, basieren weitere Forschungsarbeiten auf der Verwendung aromatischer Phenylalanine. In diesen Zusammenhang konnte der Erfolg der Copolymerisation und die alternierend vorliegenden Comonomere im Polymer in geschickter Weise, durch das Einbringen eines FRET-Paares (FÖRSTER-Resonanzenergietransfer) in die C_3 -symmetrischen Peptidarme, photospektroskopisch bewiesen werden (Abbildung 6.1, A).^[252] Darüber hinaus wurden scharfe Übergänge von den ungeladenen Homopolymeren zum entsprechenden amphoteren Copolymer bei pH 3,8 und pH 10,5 beobachtet und wird anhand der schematischen Darstellung in Abbildung 6.1, B visualisiert. Die in TEM-Aufnahmen beobachteten Strukturen 1-dimensionaler, supramolekularer Copolymere zeigten mutmaßlich die Form von Helices (Abbildung 6.1, C). Innerhalb eines „Mismatch“-Experiments zeigte sich, dass das Mischen von Comonomeren mit sich einander ausgleichenden Ladungen und β -Faltblatt kodierten Peptidsträngen unterschiedlicher Länge (GFEEF,

GFEFE bzw. GFKFKCnf, GFKFK mit Cnf = *para*-Cyanophenylalanin) zur Abschwächung der supramolekularen Copolymeren, ausgedrückt durch ein verkleinertes pH-Spektrum, in dem stabile Coaggregate vorgefunden wurden, führt.^[251]

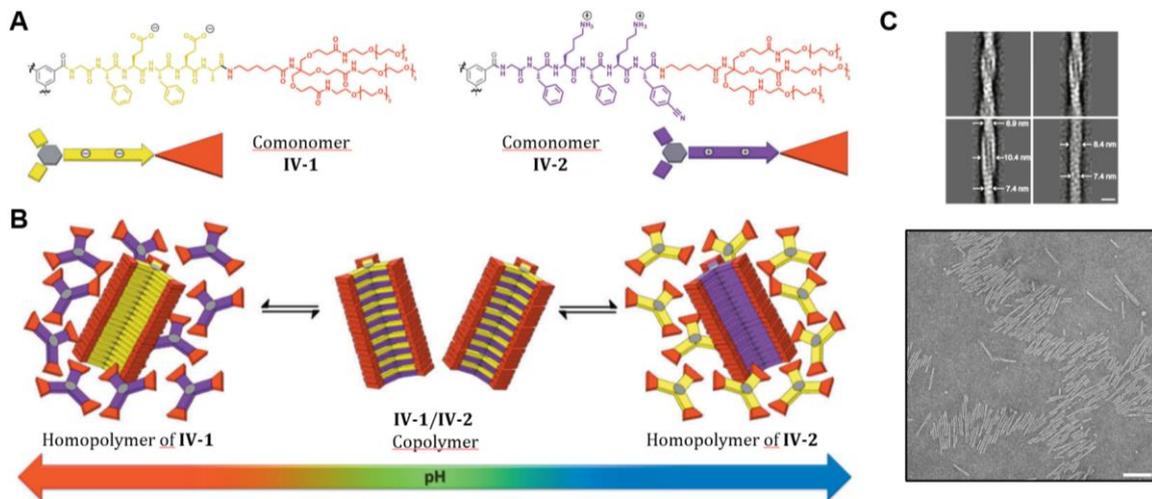


Abbildung 6.1 **A** Chemische Strukturen und schematische Darstellungen von C_3 -symmetrischen Comonomeren, ausgestattet mit alternierenden Aminosäuresequenzen auf Basis von Phenylalanin und Glutaminsäure (**IV-1**) oder Phenylalanin und Lysin (**IV-2**). **B** Schematische Darstellung der supramolekularen Copolymerisation bei neutralem pH-Wert zwischen den komplementär zueinander geladenen, dendritischen Peptidamphiphilen in Wasser. **C** Negativ kontrastierte TEM-Aufnahmen der supramolekularen Copolymeren bei pH = 7,4.^[252] Nachdruck frei nach Ref. [252] mit der Genehmigung von *John Wiley and Sons*.

Kürzlich konnte in einer detaillierten Studie mittels dynamischer Lichtstreuung (DLS), unterstützt durch CD- und TEM-Experimenten, gezeigt werden, dass ungleiche Mischungsverhältnisse (2:1 bzw. 1:2) dieser C_3 -symmetrischen, polaren Comonomere keinen Einfluss auf die supramolekulare Polymerisation haben. Dabei erschienen die erhaltenen durchschnittlichen Längenverteilungen, trotz eines bis zu 50%igen Überschusses von einem der beiden Comonomere, unverändert. Die geringe Polydispersität von $\mathcal{D} = 1,16 - 1,26$ und weitere kinetische Untersuchungen unterstützen den Vorschlag, dass der Prozess dieser Copolymerisation auf Grundlage eines aktiven Dimers, das den Zusammenschluss eines kationischen und anionischen Comonomers darstellt, stattfindet. Der Elongationsprozess ausgehend von einem aktiven, neutralen Dimer würde vergleichsweise langsam stattfinden und im Einklang mit dem unbeeinflussten Polymerisationsgrad bei 2:1/1:2-Mischungsverhältnissen stehen.^[265]

Es lässt sich zusammenfassen, dass ein präzises Zusammenspiel von intermolekularen COULOMB-Wechselwirkungen, Wasserstoffbrückenbindungen und der hydrophoben Abschirmung der kontrollierten Homo- und Copolymerisation in 1-dimensionale, kolumnare Aggregate in Lösung dient. Das Konzept dieses auf elektrostatischen Ladungen basierten supramolekularen Prozess konnte innerhalb derselben Arbeitsgruppe zur Synthese von Polymerbürsten an Oberflächen übertragen werden.^[202,203] Dazu war es möglich die C_3 -symmetrischen Monomere aufgrund ihrer zueinander komplementären Ladungen, alternierend und kinetisch kontrolliert auf elementaren Au-Oberflächen aufzutragen. Eine derartig kontrollierte, sequentielle Auftragung der Monomere ermöglicht es die Höhe der Polymere genau einzustellen und bietet eine vielversprechende Plattform, um selbstassemblierte Materialien herzustellen.^[128,266]

6.2 Motivation und Konzept

Mit den gewonnenen Erkenntnissen zur supramolekularen Polymerisation linearer Au(I)-Peptidkonjugate, sollten in diesem Teil der Arbeit makromolekulare, C_3 -symmetrische Au(I)-Metalloamphiphile mit ausgewählten Aminosäurefunktionen hergestellt werden, um einerseits die supramolekulare Assemblierung hinsichtlich einer Homo- sowie Copolymerisation zu untersuchen und andererseits das Au(I) in den sterisch anspruchsvollen, hydrophoben Teil der diskotischen Monomere einzubringen, sodass mögliche lumineszente Eigenschaften durch eingeschränkte Freiheitsgrade gefördert werden (Abbildung 6.2, C).

Das Design der C_3 -symmetrischen, supramolekularen Au(I)-Metalloamphiphile **IV-3** und **IV-4** basiert erneut auf dem Benzol-1,3,5-tricarboxamid als etabliertes Kern-Strukturmotiv (Abbildung 6.2, grau). Die wasserlösliche Peripherie der angestrebten Aggregate in Wasser ergibt sich aus dem ungeladenen, TEG-haltigen NEWKOME-Dendron (Abbildung 6.2, rot).

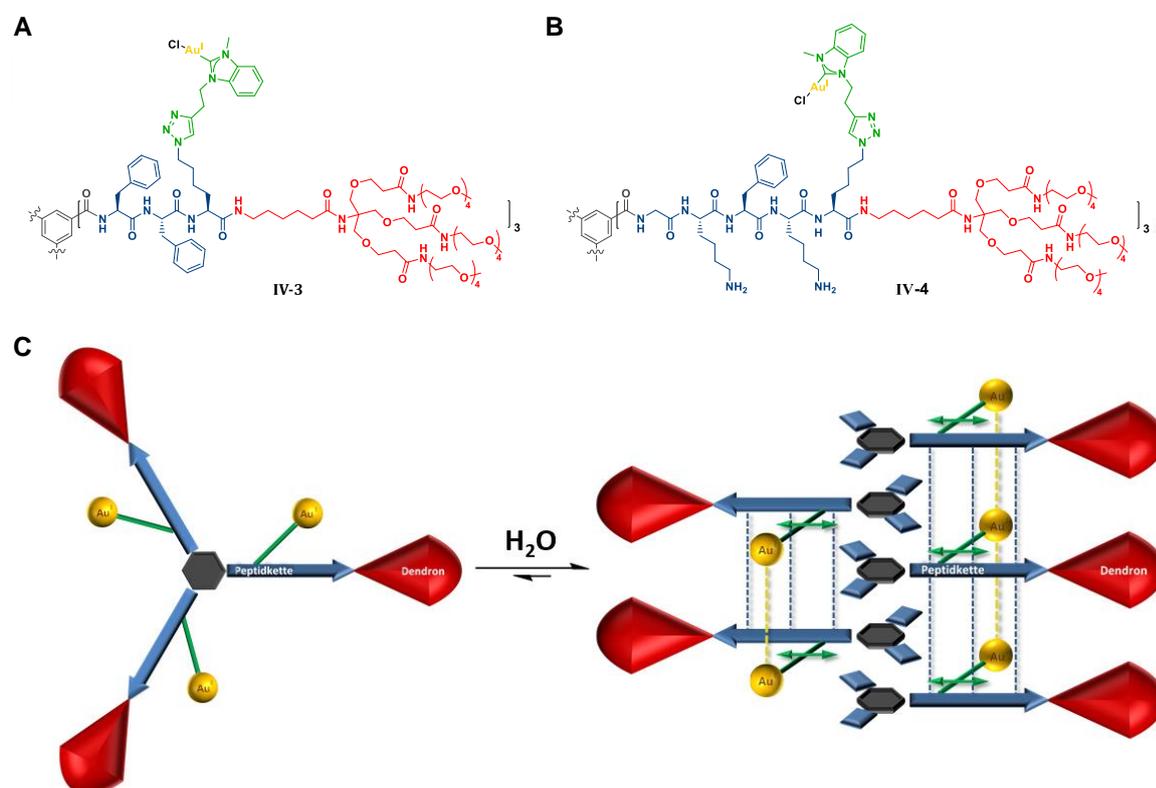


Abbildung 6.2 Chemische Strukturen C_3 -symmetrischer Metalloamphiphile mit Au(I) in der peptidischen Seitenketten **IV-3** (A) und **IV-4** (B) und die potentielle supramolekulare Selbstassemblierung dieser supramolekularen Monomere im neutralen Zustand (C) als Drauf- (links) und Seitenansicht (rechts).

Den hydrophoben Zwischenraum der peptidischen BTA-Seitenarme (Abbildung 6.2, blau) sollten neben Phenylalaninen (**IV-3**) auch polare Aminosäuren füllen, welche die Möglichkeit zu einem elektrostatisch getriebenen Assemblierungsprozess legen. Dazu wurde die Struktur von **IV-4** mit zwei Lysinen in einer GKFK-Sequenz angestrebt und stellt im Sinne der Copolymerisation (Einleitungskapitel 6.1) ein positiv geladenes Monomer bei erhöhtem pH-Wert dar. Durch die Veränderung des pH-Wertes sollte dieses potentiell schaltbare, supramolekulare Eigenschaften

aufweisen und darüber hinaus mit einem weiteren Comonomer, das bei einem neutralen pH-Wert entgegengesetzte Ladungen trägt, in einem kontrollierten, alternierenden Polymerisationsprozess assemblieren.

Die Integration einer unnatürlichen, Azid-haltigen Aminosäure in die amphiphilen Peptidvorläufer sollte es ermöglichen, Au(I) über die entwickelte CuAAC-vermittelte indirekte Funktionalisierung des N-heterozyklischen Carbenliganden (**III-9**) in die C_3 -symmetrischen Strukturen einzubringen (Ergebniskapitel III). Durch verkürzte Au(I)⋯Au(I) Abstände im supramolekularen Aggregat (Abbildung 6.2, **C** gelbe Linien), sollten attraktive, metallophile Wechselwirkungen möglicherweise begünstigt werden und einen Einfluss auf Lumineszenzuntersuchungen zeigen. Die variable Position der vorliegenden Au(I)-Einheit innerhalb der Aminosäuresequenz (Abbildung 6.2, **C** grüne Pfeile) sollte zusätzlichen Handlungsspielraum bieten, um die räumliche, chirale Umgebung anzupassen.

6.3 Diskussion

Nachdem in Kapitel 5 die kupferkatalysierte Azid-Alkin Cycloaddition an dem $[Au^I Cl(NHC)]$ -Komplex **III-9** erarbeitet und erfolgreich zur Herstellung einer kleinen Reihe von kurzen Au(I)-Metalloamphiphilen genutzt werden konnte, erfolgte innerhalb des Ergebniskapitels IV die Übertragung dieser postsynthetischen Konjugationsmethode zur Darstellung C_3 -symmetrischer Au(I)-Metalloamphiphile **IV-3** und **IV-4**. Ausgehend von einem Azid-haltigen Aminosäureanalogon, wurde die Funktionalisierung mit dem Alkin-tragenden N-heterozyklischen Liganden in **III-9** via CuAAC ermöglicht.

In dem vorangehenden Ergebniskapitel III konnten vor allem Erfahrungen zur pH-schaltbaren, supramolekularen Selbstassemblierung in Bezug auf ein frustriertes Wachstum ausgehend von einer peripher angeordneten Tricarbonsäure erhalten werden. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass der Einbau einer Glutaminsäure in die lineare Struktur eines Au(I)-Metalloamphiphils zu pH-sensitiven Eigenschaften geführt hat. Im Rahmen dieses Kapitels beruht die präparative Herangehensweise auf einer konvergenten Synthesestrategie, sodass der peptidische BTA-Kern effizient in Bezug auf die supramolekularen Eigenschaften, wie π - π -Stapelung und elektrostatischen Wechselwirkungen, angepasst werden konnte. Zur Erarbeitung dieses Synthesekonzeptes, wurde zunächst ein rein Phenylalanin-basiertes, C_3 -symmetrisches Au(I)-Metalloamphiphil **IV-3** hergestellt und auf potentielle Eigenschaften bezüglich der supramolekularen Selbstassemblierung getestet. In der fortgeschrittenen Arbeit wurde anschließend der Versuch unternommen, Lysine in die Peptidseitenarme einzubringen, um wie in den vorgestellten C_3 -symmetrischen Comonomere (Vergleich mit Kapitel 6.1) einen elektrostatisch getriebenen Assemblierungsprozess zwischen Monomer und Homopolymer in Abhängigkeit des pH-Wertes zu beobachten. Als Comonomer sollte **IV-4** den Weg hinsichtlich eines ersten Au(I)-funktionalisierten Copolymers bereiten und einen Einfluss auf mögliche Lumineszenzfähigkeiten mit Blick auf metallophile Wechselwirkungen im supramolekularen Aggregat zeigen.

6.3.1 C_3 -symmetrisches Au(I)-Metalloamphiphil auf Basis von Phenylalaninen **IV-3**

Mit Blick auf den konvergenten Synthesepfad wurde im ersten Diskussionsabschnitt zunächst die Herstellung der notwendigen unnatürlichen, Azid-funktionalisierten Aminosäure (**IV-7**) ermöglicht. Nach der Anknüpfung an das in Ergebniskapitel III vorgestellte TEG-haltige NEWKOME-Dendron, wurde der erhaltene wasserlösliche Teil mit dem hydrophoben BTA-Kern (**IV-13**), ausgestattet mit Phenylalaninen in den Peptidarmen, verbunden und das Au(I) in einem finalen Reaktionsschritt eingebracht.

Die Einführung der Azid-Funktionalität in eine Aminosäuresequenz ist über verschiedene Wege realisierbar.^[267] In Ergebniskapitel III führte die Darstellung eines zum Glycin ähnlichen Azid-Bausteins, zugänglich über eine simple Substitutionsreaktion an Brom-Essigsäure, zu einer N-Azid-terminierenden Einheit an den SPPS-Peptidbausteinen. Dieser Teil der Arbeit erforderte es,

dass die Azid-Funktionalität in der Seitenkette vorliegt und die unnatürliche Aminosäure über beide reaktiven, endständigen Amin- und Carboxylgruppen in das Peptidrückgrat integriert werden konnte. Unter Zuhilfenahme eines Diazotransferreagenz, Imidazol-1-sulfonylazid Hydrochlorid **IV-5**, das als bevorzugte Alternative^[268,269] zu weniger thermodynamisch stabilen Reagenzien wie Trifluormethansulfonylazid^[270-272] zuvor hergestellt wurde, konnte Fmoc-geschütztes Lysin **IV-6** in Gegenwart des freien C-Terminus mit einem Azid im Aminosäurerest ausgestattet und nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung in 60% Ausbeute erhalten werden (Abbildung 6.3, **IV-7**). In der NMR-spektroskopischen Analyse wurde ersichtlich, dass sich dabei das NMR-Signal, welches den Protonen der ϵ -CH₂ in der Seitenkette des Lysins zugeordnet wurde, von 2,76 – 2,71 ppm (Multipllett) zu 3,32 ppm verschiebt und eindeutig als Triplet ($J = 6,7$ Hz) erscheint. Die anschließende Kupplung an das TEG-haltige Dendron (**III-26**) erfolgte über eine PyBOP-vermittelte Amidierung in Gegenwart von HOAt unter Erhalt der stereochemischen Information mit 76% Ausbeute nach Größenausschlusschromatographie und der Reinigung über SiO₂. Nach der Umsetzung mittels Piperidin, wurde das wasserlösliche, Azid-haltige Molekül **IV-9** zur Herstellung der C₃-symmetrischen Au(I)-Metalloamphiphile nach einer SEC-Aufreinigung erhalten. Die Gesamtausbeute ausgehend von Fmoc- und Boc-geschützten Lysin über vier Stufen beträgt dabei moderate 28%.

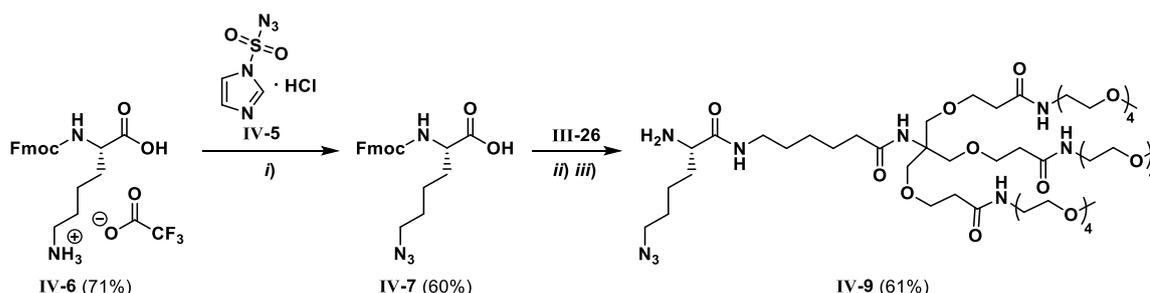


Abbildung 6.3 Herstellung der unnatürlichen, Azid-funktionalisierten Aminosäure **IV-7** aus Fmoc-Lys-OH (**IV-6**) und anschließende Amid-Kupplung an das wasserlösliche, NEWKOME-ähnliche TEG-Dendrimmer über einen eingeführten C₆-Abstandshalter (**IV-9**): *i*) **IV-6** (1,0 Äq.), **IV-5** (1,2 Äq.), K₂CO₄ (2,1 Äq.), CuSO₄ · 5H₂O (1 mol%), 0 °C → RT, über Nacht; *ii*) **IV-7** (1,3 Äq.), **III-26** (1,0 Äq.), PyBOP (1,4 Äq.), HOAt (1,0 Äq.), DIPEA (1,0 Äq.), 0 °C → RT, über Nacht, (76% Ausbeute); *iii*) **IV-8** (1,0 Äq.), Piperidine (10 Vol%), RT, 1,5 Stunden, (88% Ausbeute).

Nachdem der wasserlösliche Teil mit einer Azid-funktionalisierten Aminosäure ausgestattet war, wurde ein hydrophobes BTA-Element auf Basis von Phenylalaninen, zwei pro Seitenarm, synthetisiert **IV-13** (Abbildung 6.4). Dazu wurden zunächst zwei L-Phenylalanine, einseitig *N*-Fmoc- bzw. *C*-Boc-geschützt, in der flüssigen Phase unter Verwendung von PyBOP, HOAt und DIPEA miteinander in 95% Ausbeute verknüpft (**IV-10**). Es folgte die Entschützung des *N*-Terminus mittels Piperidin, wobei 94% der Stufe **IV-11** nach der chromatographischen Aufreinigung über Silica, erhalten wurden. Die Amidierung dieses Dipeptids an den BTC-Kern konnte in 60% realisiert werden, wobei ein Überschuss von 30% **IV-11** pro reaktive Carbonsäure verwendet wurde. Erneut fand die Aufreinigung mit Hilfe der Säulenchromatographie über SiO₂ statt und es wurden 60% des dreifach substituierten Benzotricarboxyamides **IV-12** (siehe Experimententeil 9.4.2.7) erhalten. Die saure Entschützung der *tert*-Butyl-Schutzgruppen durch Zugabe von TFA in DCM (1:1 Vol.-%) führte in quantitativer Ausbeute zur Tricarbonsäure **IV-13**.

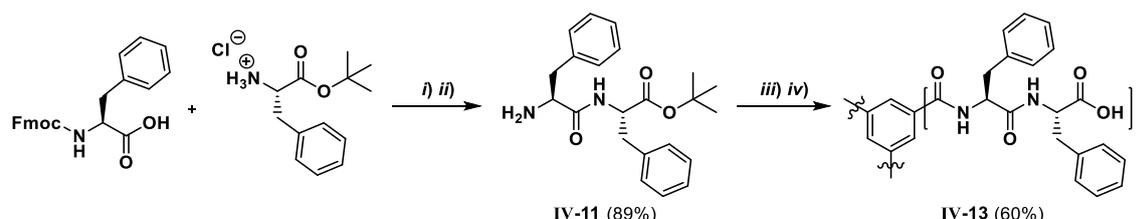


Abbildung 6.4 Synthese eines C_3 -symmetrischen Hexaphenylalanins auf Basis des BTA-Strukturdesign: *i)* L-Phenylalanin tert-butylester hydrochlorid (1,0 Äq.), Fmoc-L-Phenylalanin (1,3 Äq.), PyBOP (1,4 Äq.), DIPEA (1,1 Äq.), RT, über Nacht (95% Ausbeute); *ii)* **IV-10** (1,0 Äq.), Piperidin (10 Vol.-%), RT, 2 Std. (94% Ausbeute); *iii)* Benzol-1,3,5-tricarbonsäure (1,0 Äq.), **IV-11** (4,0 Äq.), PyBOP (3,5 Äq.), DIPEA (8,0 Äq.), RT, über Nacht (60% Ausbeute); *iv)* **IV-12** (1,0 Äq.), TFA (50 Vol.-%), (quant. Ausbeute).

In Abbildung 6.5 wird präsentiert, wie die zuvor hergestellten Strukturelemente, das wasserlösliche, Azid-haltige TEG-Dendron (Vergleich mit Abbildung 6.3) und das hydrophobe, peptidische BTA-Element (Vergleich mit Abbildung 6.4), zusammengesetzt wurden. Da die neuen Amidbindungen in einem räumlichen Abstand zum BTA-Kern gebildet wurden, war von vergleichsweise wenig sterischer Hemmung auszugehen und es reichte ein 30%iger Überschuss des Amins **IV-9** in Bezug auf die BTA-Tricarbonsäure aus, welches 10% pro peptidischen Seitenarm gleichkommt. Erneut wurde HOAt zur erfolgreichen Vermeidung von Epimerisierungsproblemen der PyBOP-geführten Reaktion hinzugegeben. Das Peptidamphiphil **IV-14** wurde in der Größenausschlusschromatographie (Sephadex™ LH-20, Methanol) aufgereinigt und es wurde eine 93%ige Ausbeute ermittelt. Die Charakterisierung erfolgte massenspektroskopisch über MALDI-ToF ($[\mathbf{IV-14}+\text{Na}]^+ = 4578,5$ gefunden $m/z = 4578,4$) und in der Nuklearmagnetresonanzspektroskopie, wobei das charakteristische NMR-Signal, welches den Protonen der $\epsilon\text{-CH}_2$ -Gruppe am Azid-haltigen Lysin zugeordnet werden kann, als Triplet mit einer Kopplungskonstante von $J = 6,9$ Hz bei 3,27 ppm identifiziert werden konnte.

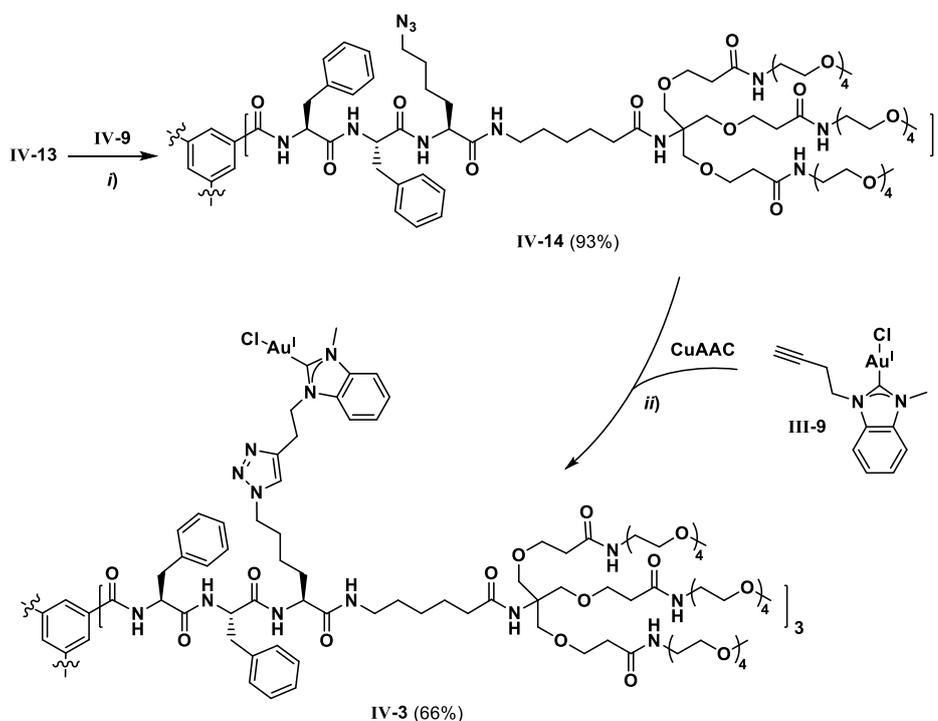


Abbildung 6.5 Synthese des C_3 -symmetrischen, dendritischen Au(I)-Metalloamphiphils auf Basis von Phenylalaninen **IV-3**: *i)* **IV-13** (1,0 Äq.), **IV-9** (3,3 Äq.), PyBOP (6,6 Äq.), HOAt (4,0 Äq.), DIPEA (8,0 Äq.). *ii)* **IV-14** (1,0 Äq.), **III-9** (1,0 Äq.), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,6 Äq.), TBTA (0,6 Äq.), NaAsc (1,2 Äq.), 24 Std., 45 °C.

Die finale CuAAC-Reaktion zur Einführung von Au(I) in den peptidischen BTA-Seitenarm wurde in einem dreifachen stöchiometrischen Verhältniss des $[\text{Au}^{\text{I}}\text{Cl}(\text{NHC})]$ -Komplexes **III-9** zum C_3 -symmetrischen Amphiphil **IV-3** durchgeführt. Die Reaktionsdurchführung erfolgte entsprechend der entwickelten Methodik des Diskussionskapitels 5.3.2 in einem THF/Wasser-Lösungsmittelgemisch (1:1 Vol.-%) über 24 Stunden bei 45°C. Die Menge der eingesetzten Reagenzien, 0,6 Äquivalente $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ und TBTA sowie 1,2 Äquivalente Natriumascorbat, wurde dabei entsprechend der zu realisierenden Anzahl von 1,3-dipolaren Cycloadditionen zwischen den drei Azid-Funktionen im BTA-Kern von **IV-3** und dem Alkin an **III-9** angepasst. Die Aufreinigung erfolgte über die Größenausschlusschromatographie, wobei ein gelber Feststoff als Produkt mit 66% erhalten wurde. In der analytischen Charakterisierung mittels NMR-Spektroskopie wurden äußerst stark verbreiterte Protonensignale beobachtet (Vergleich mit Abbildung 10.100 im Anhang 9.4), wobei diese Verbreiterung unabhängig vom verwendeten deuterierten Lösungsmittel ($\text{DMSO}-d_6$, CDCl_3 , $\text{ACN}-d_3$, MeOD_4) gleich stark ausgeprägt war. Es wurde daher auf eine Charakterisierung innerhalb von 2D-Experimenten verzichtet. Die Untersuchung im MALDI-ToF-MS lieferte Masse-Ladungsverhältnisse im hochmolekularen Bereich, die den Erfolg der dreifachen CuAAC-Reaktion zu **IV-3** bestätigen (Abbildung 6.6). Dabei kann das m/z bei 5697.6147 auf **IV-3** unter Verlust eines anionischen Chloridoliganden (theor. Berechnung für $[\text{IV-3-Cl}]^+ = 5770,6913$) und $m/z = 5808,5225$ auf das Addukt von **IV-3** mit einem Proton (theor. Berechnung für $[\text{IV-3+H}]^+ = 5808,1665$) zurückgeführt werden.

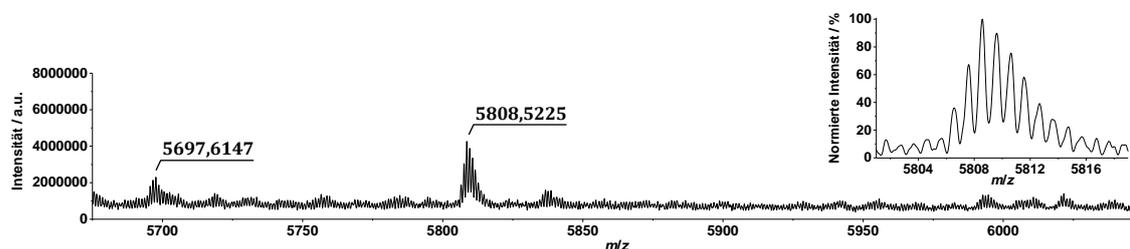


Abbildung 6.6 Maldi-ToF-MS von **IV-3** unter Zugabe von CHCA Matrix in ACN mit einem normierten Ausschnitt aus dem Spektrum (rechts). Folgende m/z wurden berechnet: $[\text{IV-3-Cl}]^+ = 5770,6913$; $[\text{IV-3+H}]^+ = 5808,1665$.

Nach dem das C_3 -symmetrische Au(I)-Metalloamphiphil **IV-3** in der Massenspektroskopie nachgewiesen werden konnte, wurde es auf die Möglichkeit als neutrales Monomer in der supramolekularen Polymerisation in Wasser zu dienen, erprobt. Um den Unterschied zum Peptidamphiphil **IV-14** zu analysieren, wurden jeweils Lösungen des Vorläufermoleküls und des Endprodukts in 10 mM Phosphatpuffer (pH 7,4) angesetzt. Während beide Stufen in gleicher Weise eine äußerst gute, TEG-basierte Löslichkeit besaßen, ergaben sich für die CD-spektroskopische Untersuchung Abweichungen in den geeigneten Konzentrationen zur Absorption des zirkulär polarisierten Lichtes. Den Erwartungen entsprechend verfügt die Probe von **IV-3** (20 μM) aufgrund der eingeführten Chlorido(NHC)gold(I)-Komplexe über stärkere Absorptionseigenschaften als **IV-14**. Dennoch wird in Abbildung 6.7 A ersichtlich, dass die erhaltenen, konzentrationsunabhängigen Daten den gleichen Kurvenverlauf im CD-Spektrum zeigen. Dabei könnte die leicht positive Bande bei $\lambda = 220$ nm und negativ ausgeprägte Bande bei ca. 210 nm für das Vorliegen von monomeren Strukturen sprechen. Im Vergleich zu Ergebniskapitel III wurden im Fall des Au(I)-Peptidkonjugats

IV-3 keine auffälligen Banden im längerwelligen Bereich knapp vor 300 nm, die als Hinweis auf den inkorporierten Au(I)-NHC-Komplex in einem chiralen Umfeld gewertet werden, vorgefunden.

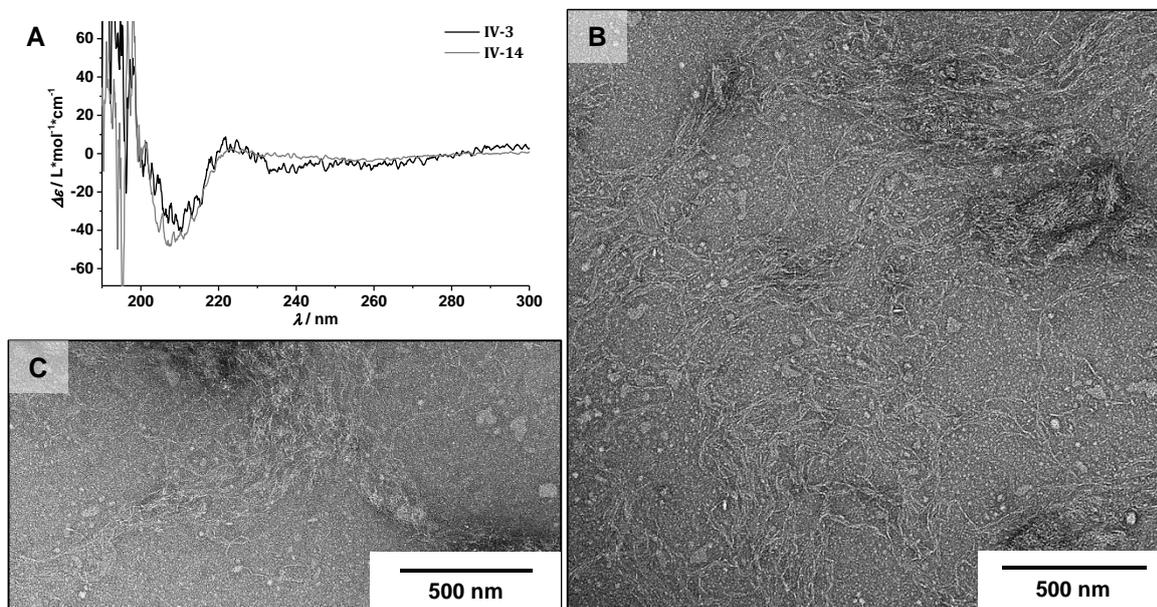


Abbildung 6.7 A CD-Spektren von einer 20 μM Lösung des C_3 -symmetrischen Au(I)-Metalloamphiphils **IV-3** (PP, pH 7,4) und von einer 50 μM Lösung des Peptidamphiphils **IV-14** (PP, pH 7,4). B/C Negativ kontrastrierte TEM-Aufnahmen einer 100 μM Lösung von **IV-3** in TRIS-Puffer (10 mM, pH 7,4).

Um einen Einblick in die vorliegende Morphologie zu erhalten, wurde eine 100 μM Lösung von **IV-3** in TRIS-Puffer bei einem neutralen pH in der Transmissionselektronenmikroskopie analysiert. In diesem Zusammenhang zeigen Abbildung 6.7 **B** und **C** Ausschnitte von TEM-Aufnahmen auf denen zu erkennen ist, dass filigrane Assemblate mit einer 1-dimensionalen Ordnung gebildet werden. Unterstützt durch die Ergebnisse aus der CD-Analyse, wird in der mikroskopischen Analyse deutlich, dass die supramolekulare Polymerisation nur schwach kontrolliert in einer Dimension stattfindet. Darüber hinaus wurden auch sphärische Objekte beobachtet (Vergleich mit Abbildung 10.10 im Anhang 10.2), die auf **IV-3** im monomeren Zustand zurückgeführt werden.

In Kooperation mit OLIVER BACK aus dem Arbeitskreis HEINZE wurden schließlich Argon-gesättigte Lösungen des Au(I)-Metalloamphiphils **IV-3** hinsichtlich der Fähigkeit zur UV/Vis-Absorption und -Emission im Fluoreszenzspektrometer untersucht (Abbildung 6.8). Dabei zeigten sich im Vergleich zu den Au(I)-Metalloamphiphilen in Kapitel III (siehe Abbildung 5.23) ähnliche Absorptions- und Emissionsspektren. Durch die Analyse einer Probe des Peptidamphiphils **IV-14** in Abbildung 6.8 **A** (graue Linie) wurde auch an dieser Stelle deutlich, dass die beobachteten Absorptionsmaxima bei ca. 290 nm auf den NHC-basierten Au(I)-Komplex zurückzuführen sind (Vergleich mit Absorptionsspektrum von **III-9** in Abbildung 5.24). Auch das erhaltene Emissionsspektrum in Abbildung 10.4 **A** (siehe Anhang 10.1) demonstrierte eindeutig, dass die Anregung bei 290 nm erst bei einer Lösung von **IV-3**, nach durchgeführter CuAAC-Reaktion mit **III-9** an **IV-14**, in einer Emission im längerwelligen blauen Bereich resultierte.

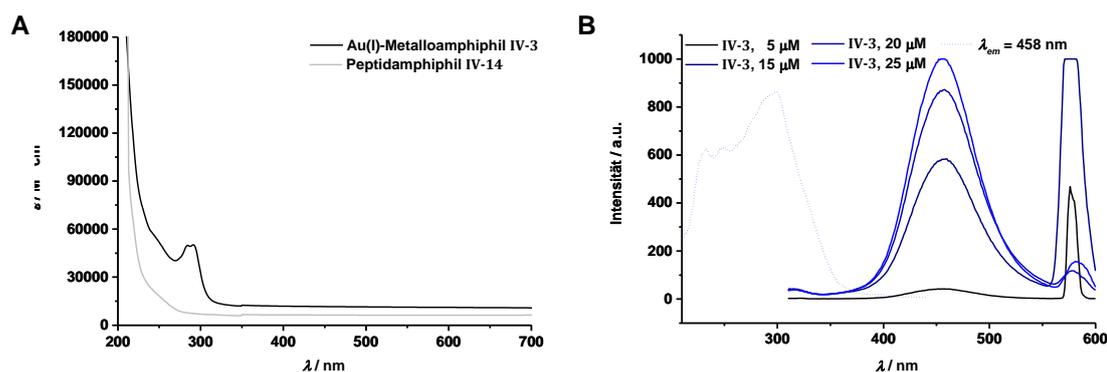


Abbildung 6.8 **A** UV/Vis-Absorptionsspektrum einer Argon-gesättigten Lösung von **IV-3** mit einer Konzentration von 10 μM in Wasser (pH 7,4) bei Raumtemperatur. **B** Emissionsspektren Argon-gesättigter Lösungen von **IV-3** (**B**) bei unterschiedlichen Konzentrationen (5 – 25 μM) in Wasser (pH 7,4) bei einer Anregungswellenlänge von $\lambda_{\text{ex}} = 290 \text{ nm}$ und bei Raumtemperatur.

Weiterhin konnten relativ zu den linearen Au(I)-Metalloamphiphilen verstärkte Emissionseigenschaften für das C_3 -symmetrische Au(I)-Konjugat **IV-3** beobachtet werden. So zeigt die konzentrationsabhängige Titration in **B** der Abbildung 6.8, die bei gleichen Detektoreinstellungen aufgenommen wurde, dass die 25 μM -Lösung von **IV-3** zur gesättigten Emission bei $\lambda_{\text{max}} = 458 \text{ nm}$ führte. Das Anregungsspektrum bei einer Konzentration von 20 μM **IV-3** (Abbildung 6.7, **B** gestrichelte Linie) lieferte eine Absorption über einen weiten Wellenlängenbereich von ca. 210 – 310 nm. Da kein Maximum für eine distinkte Anregungswellenlänge, das sich mit $\lambda_{\text{ex}} = 290 \text{ nm}$ der erhaltenen Emission deckt, definiert werden konnte, wird davon ausgegangen, dass auch strahlungsfreie elektronische Übergänge bei dem untersuchten Fluoreszenzprozess von Bedeutung sind. Die Zugabe eines denaturierenden Lösungsmittels zu einer wässrigen 10 μM Probe von **IV-3** führte nicht zur Veränderung des Emissionsmaximums (Abbildung 10.4, **B** im Anhang 10.1). Es wurde nicht eindeutig geklärt, ob das organische Lösungsmittel zur vollständigen Deassemblierung geführt hat. Diese Beobachtung steht dennoch im Einklang mit den Emissionsuntersuchungen in Ergebniskapitel III, bei denen die Emission der Au(I)-Peptidkonjugate unabhängig der pH-sensitiven Assemblierung aufgetreten ist.

6.3.2 C_3 -symmetrisches, Lysin-haltiges Au(I)-Metalloamphiphil **IV-4**

Nachdem im ersten Diskussionsabschnitt die Synthesestrategie erfolgreich eingeführt werden konnte, wurde in einem weiteren Teil der Versuch unternommen ein Au(I)-Metalloamphiphil mit pH-sensitiven Eigenschaften auszustatten, welche auf elektrostatischen Kräften innerhalb des ansonsten hydrophoben, C_3 -symmetrischen BTA-Kerns beruhen (**IV-4**). Neben der Glutaminsäure, die bereits in Ergebniskapitel III verwendet worden ist, können auch Lysine in diesem Zusammenhang verwendet werden (siehe Einleitungskapitel 6.1). Dabei wurde ein zuvor hergestellter C_3 -symmetrischer Peptidbaustein **IV-15** mit GKFK-Peptidkette aufgegriffen, dessen Herstellung in diesem Zusammenhang nicht weiter erläutert werden soll. In Abbildung 6.9 wird die Zusammenführung des Azid-haltigen, wasserlöslichen TEG-Dendron **IV-9** mit diesem peptidischen BTA-Kern in der konvergenten Syntheseroute deutlich. Der PyBOP-unterstützten Ausbildung einer Amidbindung folgte die Größenausschlusschromatographie als Aufreinigungsschritt.

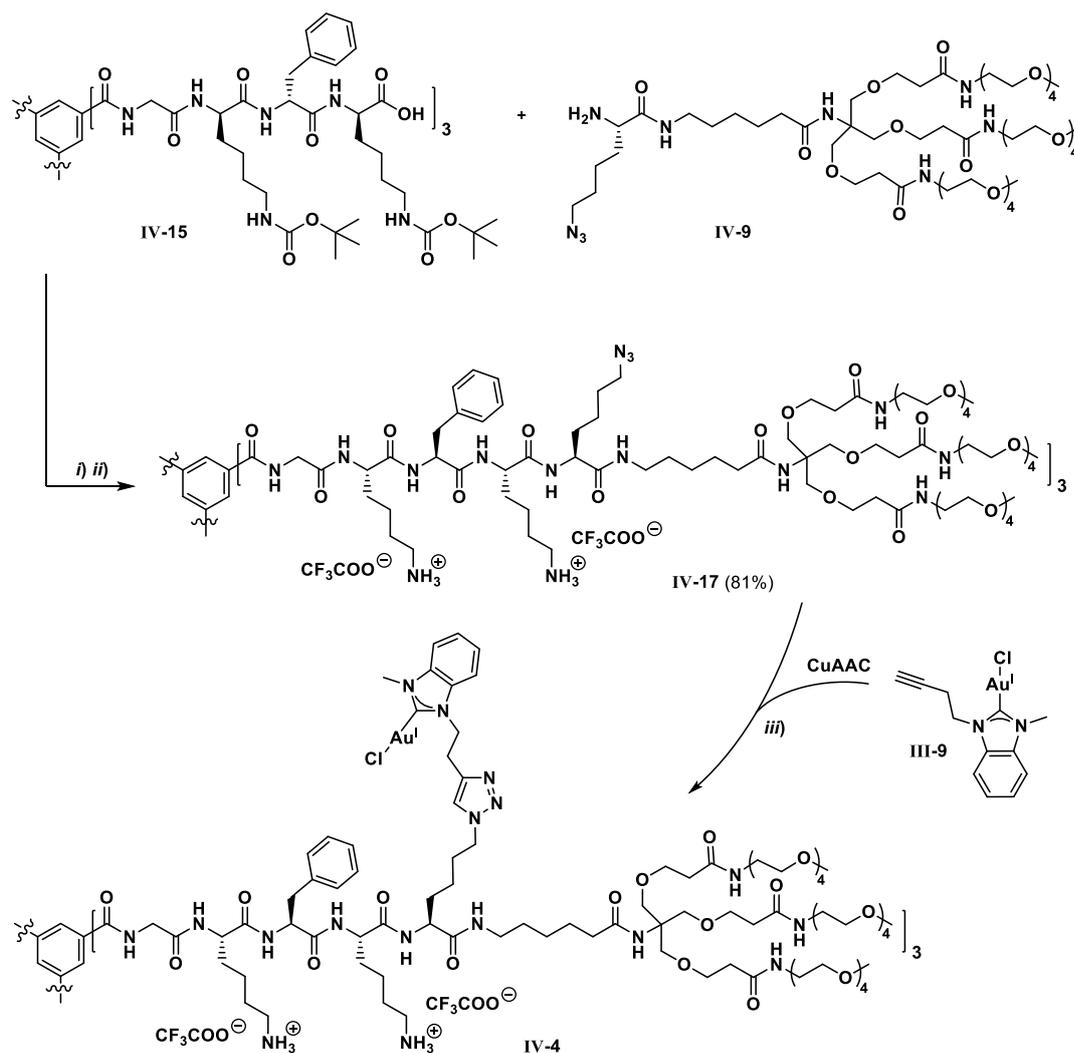


Abbildung 6.9 Synthese des C₃-symmetrischen, dendritischen Au(I)-Metalloamphiphils **IV-4** mit potentiell pH-schaltbaren Eigenschaften für die supramolekulare Polymerisation: *i*) **IV-15** (1,0 Äq.), **IV-9** (3,3 Äq.), PyBOP (4,4 Äq.), HOAt (4,0 Äq.), DIPEA (8,0 Äq.); *ii*) **IV-16** (1,0 Äq.) TFA (50 Vol.-%), (81% Ausbeute); *iii*) **IV-17** (1,0 Äq.), **III-9** (3,0 Äq.), CuSO₄ · 5H₂O (0,6 Äq.), TBTA (0,6 Äq.), NaAsc (1,2 Äq.), 24 Std., 45 °C.

Nachdem die erfolgreiche Synthese von **IV-16** massenspektroskopisch im MALDI-TOF (Abbildung 6.10, A) mit dem Signal bei $m/z = 5678,03$, identifiziert als Natrium-Addukt von **IV-16** (theor. Berechnung für $[\mathbf{IV-16}+\text{Na}]^+ = 5677,7840$), bestätigt war, wurden die Lysin-Seitengruppen umgehend durch Zugabe von Trifluoressigsäure deblockiert. Das Produkt **IV-17** wurde als TFA-Salz erhalten, wobei in der NMR-spektroskopischen Analytik ersichtlich wurde, dass die Boc-Schutzgruppen vollständig entfernt werden konnten. Unterstützt wird diese Aussage weiterhin durch das MALDI-Spektrum, welches als Ausschnitt in Abbildung 6.10 B gezeigt wird, wobei das $m/z = 5054,90$ dem einfach-protonierten, C₃-symmetrischen Lysin-Derivat **IV-17** zugeordnet wurde (theor. Berechnung für $[\mathbf{IV-17}+\text{H}]^+ = 5054,4922$). Die Abwesenheit weiterer, höhermolekularer Spezies unterstreicht die gelungene Deblockierung, weil der Verlust der Boc-Schutzgruppen mit dem Gewichtsverlust einhergeht. Aus den zwei konsekutiven Reaktionsschritten ergab sich eine Gesamtausbeute von 81%.

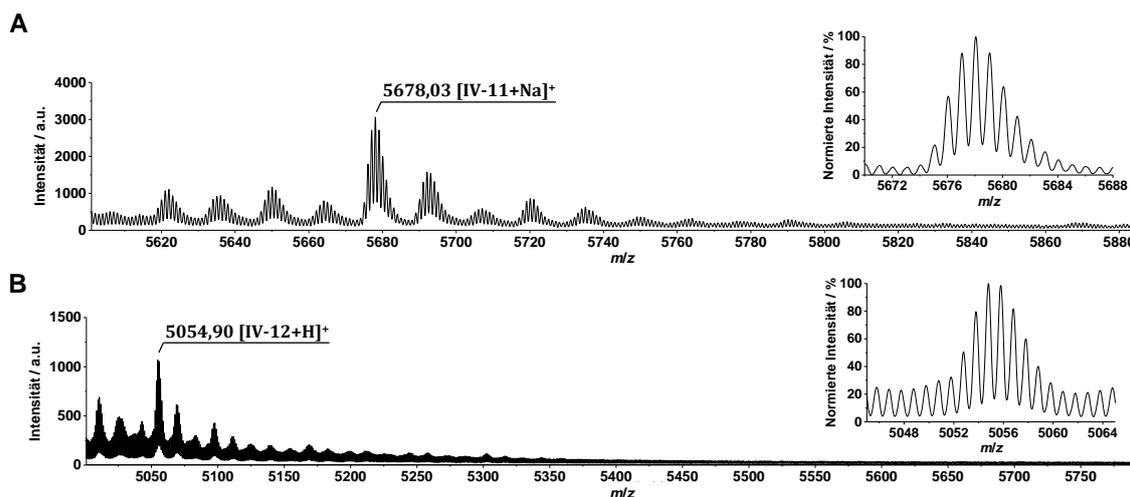


Abbildung 6.10 Ausschnitte aus (+)-MALDI-TOF-MS Spektren des C_3 -symmetrischen, Lysin-haltigen Peptidamphiphils mit Boc-Schutzgruppen (**IV-16**) und nach der Deblockierung (**IV-17**); gelöst in ACN unter Verwendung von CHCA als Matrix, wobei folgende m/z berechnet wurden: $[IV-16+Na]^+ = 5677,7840$ (A), $[IV-17+H]^+ = 5054,4922$ (B).

Die anschließende kupferkatalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition zwischen dem Alkin des $[Au^I Cl(NHC)]$ **III-9** und den Azid-Einheiten am C_3 -symmetrischen Peptidamphiphil **IV-17** wurde wie im vorherigen Kapitelabschnitt 6.3.1 in einem stöchiometrischen Verhältnis von 1:3 gemäß der ausgearbeiteten Vorschrift aus Ergebniskapitel III durchgeführt. Die Aufreinigung erfolgte über die Größenausschlusschromatographie mit einem Lösungsmittelgemisch aus Chloroform und Methanol (2:1 Vol.-%). In den ersten Fraktionen wurde ein weißer Feststoff als Produkt **IV-4** erhalten, wobei die Charakterisierung in der NMR-Spektroskopie aufgrund der starken Signalverbreiterung die Zuordnung zu den entsprechenden Protonen nicht ermöglichte (Vergleich mit Abbildung 10.102 im Anhang 10.4). Die Analyse eines MALDI-Experimentes zeigte eine Reihe hochmolekularer Spezies im Bereich von $m/z = 5600 - 6600$, wobei ein Signal bei $m/z = 6307,94$ auf das einfach geladene **IV-4** hindeutet (Vergleich mit berechneter m/z für $[IV-4+H]^+ = 5306,0938$).

Trotz eingeschränkter Charakterisierungserfolge, sollte der Versuch unternommen werden, das erhaltene Produkt auf sein Assemblierungspotential als supramolekulares Monomer in Wasser in Abhängigkeit zum pH-Wert zu testen. Wie in den Kapiteln zuvor, wurde dazu eine Lösung von **IV-4** (30 μM in 10 mM Phosphatpuffer, pH 7,4) mit Hilfe der CD-Spektroskopie untersucht. Eine Erhöhung des pH-Wertes sollte zu einer Deprotonierung der Lysine führen, sodass **IV-4** im basischen Milieu bei $pH \approx 10$ als neutrale Struktur vorliegt. Mögliche hydrophobe Wechselwirkungen zwischen den Molekülen können in Wasser zu attraktiven intermolekularen Kräften und zur Selbstassemblierung führen. In Abbildung 6.11 **A** wird ersichtlich, dass die Messung bei einem basischen pH-Wert (pH 10,4) sich kaum von der Vergleichsmessung bei pH 2,4 unterscheidet. Diese Beobachtung war Anlass auch das peptidische Vorläufermolekül **IV-17** auf die Veränderung des pH-Wertes zu untersuchen. In Abbildung 6.11 **B** wird deutlich, dass die CD-Spektren bei pH 2,4 und pH 11,1 einer 50 μM Lösung von **IV-17** (10 mM Phosphatpuffer) identisch sind und daher davon ausgegangen wird, dass die pH-Schaltbarkeit nicht realisiert werden konnte. Der Grund hierfür liegt möglicherweise in dem Lysin-haltigen Peptidrückgrat, sodass aufgrund einer zu schwach ausgeprägten Hydrophobizität im BTA-Kern das Gleichgewicht zwischen den attraktiven und den repulsiven Kräften in der

wasserlöslichen Peripherie nicht ausbalanciert wurde und somit nicht zur supramolekularen Selbstassemblierung kommen konnte.

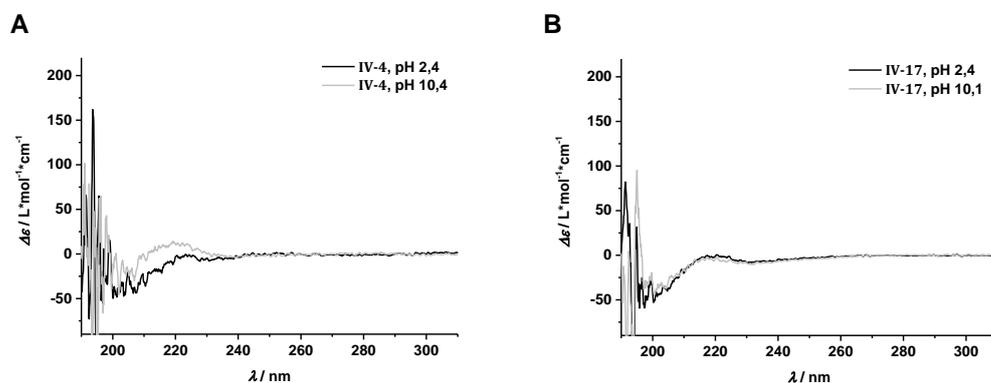


Abbildung 6.11 CD-Spektren des Lysin-haltigen Peptidamphiphils **IV-17** sowie des daraus hergestellten Au(I)-Metalloamphiphils **IV-4** bei 293 K: **A** 30 μM Lösung von **IV-4** in Phosphatpuffer (10 mM) bei unterschiedlichen pH Werten. **B** 50 μM Lösung von **IV-17** in Phosphatpuffer (10 mM) bei unterschiedlichen pH-Werten.

Um die Selbstassemblierung zusätzlich mittels elektrostatischen Wechselwirkungen zu forcieren, wurde das hergestellte Au(I)-Metalloamphiphil **IV-4** mit einem Glutaminsäure-haltigen C₃-symmetrischen Comonomer **1a** (Strukturformel nicht gezeigt), hergestellt und zur Verfügung gestellt von PATRICK AHLERS, [209] bei neutralen Bedingungen (pH 7,4) in einem 1:1-Verhältnis (Vol.-%) gemischt (Abbildung 6.12). Dabei decken sich die Daten dieser 50 μM -Messung (rote Linie) mit der berechneten Linearkombination (schwarze Linie) aus den CD-Spektren der einzelnen Comonomerlösungen (25 μM in PP), sodass die Copolymerisation wahrscheinlich nicht stattgefunden hat.

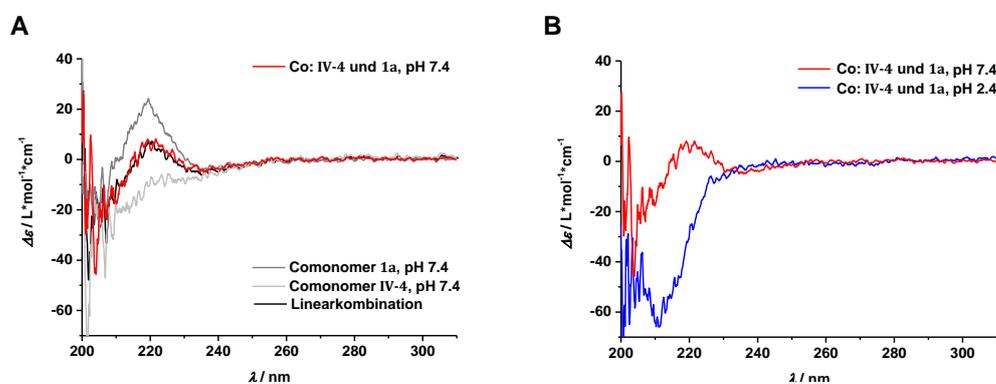


Abbildung 6.12 **A** CD-Analyse der möglichen Copolymerisation (rote Linie) einer 1:1 Vol.-% Lösung der Comonomere **IV-18** (25 μM in PP, dunkelgraue Linie) und **IV-4** (25 μM in PP, hellgraue Linie) bei pH 7,4 sowie die berechnete Linearkombination (schwarze Linie). **B** CD-Spektren der 50 μM Comonomerlösung bei pH 7,4 und pH 2,4.

Während ein erhöhter pH-Wert keinen Einfluss auf das CD-Spektrum in Bezug auf **IV-4** nahm, wurde bei der pH-Erniedrigung auf pH 2,4 die negativen Ladungen im hydrophoben Kern von **1a** ausgeschaltet. Entsprechend den Erwartungen erschien dabei eine CD-Bande bei 210 nm (blaue Linie), welche ausschließlich mit dem homopolymeren Assemblierungsprozess von **1a** einhergeht.[251]

6.4 Fazit

Im letzten Ergebniskapitel dieser Arbeit wurde eine Herstellungsrouten und die Selbstassemblierung C_3 -symmetrischer Au(I)-Metalloamphiphile, die durch indirekte NHC-Ligandenfunktionalisierung in der peptidischen BTA-Seitenkette hergestellt wurden, untersucht. Die Modifikation der dendritischen Amphiphile erfolgte im hydrophoben Kern über die in Ergebniskapitel III entwickelte kupferkatalysierte Azid-Alkin 1,3-dipolare Cycloaddition mit $[Au^I Cl(NHC)]$ **III-9**. Im Vergleich zu den zuvor beschriebenen linearen Au(I)-Peptidkonjugaten (Kapitel 5.3), sollte das Au(I) in der chiralen Tasche der BTA-basierten Monomerstrukturen einer sterisch anspruchsvollen Umgebung ausgesetzt werden, welche potentielle Lumineszenzeigenschaften fördern und nahe Au(I)⋯Au(I) Abstände zulassen.

Im ersten Teil des Kapitels wurde die synthetische Zugänglichkeit über eine konvergente Strategie entwickelt. Eine unnatürliche Azid-tragende Aminosäure **IV-7** konnte ausgehend von Lysin hergestellt und an das TEG-Dendron (**III-26**) gekuppelt werden. Aus konzeptionellen Gründen wurde das wasserlösliche Strukturelement **IV-9** zunächst mit einem synthetisierten C_3 -symmetrischen Oligopeptid **IV-13**, das ausschließlich hydrophobe Phenylalanine enthält, verbunden. Das erhaltene homopolymere Peptidamphiphil **IV-14** konnte im letzten CuAAC-Syntheseschritt erfolgreich mit Au(I) zu Au(I)-Metalloamphiphil **IV-3** funktionalisiert werden, wie Messungen des MALDI-ToF-MS belegen. Während die CD-Spektroskopie nur einen eingeschränkten Einblick zur Selbstassemblierung gewährten, zeigte die TEM-Analyse, dass filigrane Nanostäbchen mit einer ausgeprägten Morphologie vorlagen. Die lumineszenten Eigenschaften dieser selbstassemblierten Strukturen waren vergleichsweise stark ausgeprägt. Dabei lieferte die UV/Vis-Analyse das gleiche Absorptionsspektrum und das Emissionsspektrum zeigte dasselbe Wellenlängenmaximum bei $\lambda_{max} = 458$ nm wie für die linearen Au(I)-Metalloamphiphile aus Kapitel 5.3. beobachtet werden konnte. Unter Berücksichtigung der in Ergebniskapitel III erhaltenen Erkenntnisse kann davon ausgegangen werden, dass die Lumineszenz aus dem metallorganischen Au(I)-Molekülteil resultiert. Ob die verstärkte Emission ausschließlich mit der dreifachen Funktionalisierung pro Monomer mit Au(I) zusammenhängt oder die sterische Umgebung der C_3 -Symmetrie einen umfangreichen Einfluss nimmt, konnte nicht abschließend geklärt werden.

Im zweiten Kapitelabschnitt wurde ein potentiell schaltbares Lysin- und Phenylalanin-haltiges C_3 -symmetrisches Au(I)-Metalloamphiphil **IV-4** synthetisiert. Im Sinne des Baukastenprinzips wurde dabei das Azid-funktionalisierte TEG-Dendron (**IV-9**) mit einem BTA-Kern auf Basis einer GKFK-Aminosäuresequenz (**IV-15**) verbunden, anschließend direkt zum Peptidamphiphil **IV-17** entschützt und in einer CuAAC mit **III-9** umgesetzt. Das erhaltene Comonomer **IV-4** sowie die peptidische Vorläuferverbindung besaßen keine markanten pH-sensitiven Eigenschaften, wie in der CD-Spektroskopie nachverfolgt wurde. In der Mischung mit einem weiteren gegensätzlich negativ-geladenen Peptidamphiphil **1a** wurden auch die comonomeren Eigenschaften von **IV-4** bei

neutralen pH-Wert erprobt, wobei die möglichen zusätzlichen elektrostatischen Wechselwirkungen nicht zum alternierenden Polymer führten.

Hinsichtlich der vorliegenden CD-aktiven Strukturelemente in den Au(I)-Metalloamphiphilen **IV-3** und **IV-4** liegt ein vergleichsweise kurzes Peptid im BTA-Seitenarm vor. Dem Diphenylalanin bzw. der GKFK-Sequenz schließt sich ein unnatürliches Lysin an, über das Au(I) erfolgreich eingeführt werden konnte. Entsprechend der innerhalb dieses Kapitels entwickelten Syntheseroute kann der Azid-haltige wasserlösliche TEG-Molekülbaustein in zukünftigen Arbeiten an weitere BTA-Kerne mit längeren Peptidsequenzen angebracht werden, um die Analysemethode *via* CD-Spektroskopie zu optimieren. Weiterhin sollte auf diese Weise der Zugang gewährt sein, um die homo- sowie copolymeren supramolekularen Eigenschaften in den Au(I)-Metalloamphiphilen fein einzustellen. Wird die Arbeit von BENEDICT KEMPER in den Vergleich herangezogen, so wird ersichtlich, dass ein Alkyl-Abstandhalter zwischen der metallorganischen Au(I)-Einheit und der Kernnahen BTA-Peptidsequenz möglicherweise die notwendige Flexibilität erlaubt mit der die dendritischen Au(I)-Amphiphile eine kontrolliertere Nahordnung im supramolekularen Assemblat erzielen können.

7. Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit wurde das Potential der N-heterozyklischen Carbenchemie für die Entwicklung von wasserlöslichen, amphiphilen Au(I)-Metallopeptiden genutzt. Unter anderem wurde die programmierbare Selbstassemblierung linearer sowie C_3 -symmetrischer, peptidischer Au(I)-Hybridstrukturen mit Erfolg angewendet, um supramolekulare Aggregate und 1-dimensionale Nanostäbchen kontrolliert aufzubauen. Der synthetische Zugang zur Herstellung dieser hybriden Au(I)-Materialien stellte den maßgeblichen Teil des Forschungsvorhabens dar und konnte auf verschiedene Arten erreicht werden. Dazu wurde von der strukturellen Vielfältigkeit und der außerordentlichen σ -Donorstärke der NHC-Neutralliganden zur Komplexierung von Au(I) in Wasser profitiert. So gelang es in dem ersten Teil der Arbeit (Ergebniskapitel I und II) die notwendige Wasserlöslichkeit der Au(I)-Metalloamphiphile über die NHC-Struktur einzubringen, wobei eine direkte Funktionalisierung am linear koordinierten Au(I)-Komplex über den Austausch des anionischen Liganden realisiert wurde. In einem weiteren Teil (Ergebniskapitel III und IV) wurde die kupferkatalysierte Azid-Alkin Click-Chemie (CuAAC) genutzt, um Au(I) mit Hilfe eines hydrophoben NHC-Neutralliganden in den peptidischen Teil amphiphiler Monomere einzubringen.

In Ergebniskapitel I wurde ein metalloamphiphiler Au(I)-Komplex mit Maleimid-Funktionalität **I-14** für den Einsatz in der Biokonjugation zur Synthese pharmakologisch interessanter (bio)anorganisch-organischer Hybridkonjugate entwickelt. Dabei beruhte die Wasserlöslichkeit auf einem mit Sulfonsäuren ausgestatteten N-heterozyklischen Carben. Um den Zugang von Au(I)-Konjugaten mittels DIELS-ALDER-Ligation zu erweitern, konnte *N*-Propargylmaleimid (**I-11**) synthetisiert und als anionischer Ligand in den linearen Komplex eingeführt werden. Im Hinblick auf Nebenreaktionen am Maleimid-Strukturmotiv wurde dabei erfolgreich auf *endo*-gebundenes Furan im Sinne der Schutzgruppenchemie zurückgegriffen. So wurde die quantitative *in situ* Darstellung des reaktiven Dienophils **I-5** zum Einbringen dieses Au(I)-haltigen Metalloamphiphils in biologische Systeme anhand der Reaktion mit einem Dien-Derivat des Biotins **I-16** präsentiert.

Die in Ergebniskapitel I diskutierte erfolgreiche Bildung von σ -Alkynyl-Au(I)-Bindungen war Anlass, in einem weiteren Teilabschnitt dieser Arbeit den Chlorido(NHC)Au(I)-Komplex **I-4** als wasserlösliche, periphere Einheit zur Herstellung von C_3 -symmetrischen BTA-Peptidamphiphilen für die supramolekulare 1-dimensionale Polymerisation zu nutzen. In diesem Zusammenhang wurde eine Synthesestrategie entwickelt, die ihre Stärke in einer von der anorganischen Komplexchemie unabhängigen Darstellung hydrophober, endständig Alkin-funktionalisierter BTA-Peptidbausteine (**II-4** und **II-12**) birgt. Auf diese Weise wurde eine Zugänglichkeit zu diskotischen Au(I)-Amphiphilen geschaffen, die es ermöglicht, das Gleichgewicht zwischen aggregationsfördernder und -hemmender Wechselwirkungen für ihre supramolekulare Selbstassemblierung beidseitig einzustellen. Im Laufe dieser Arbeit wurde der Versuch unternommen, die thermodynamische Triebkraft des hydrophoben Effekts in Kombination mit der Abschirmung der negativen Ladungen in Form einer erhöhten Ionenstärke im Medium auf die Seite des supramolekularen Polymers zu verschieben, indem anstelle eines Leucin-reichen **II-4** ein Phenylalanin-haltiger **II-12** Peptid-Kern verwendet wurde. Die supramolekulare Polymerisation wurde neben den intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen durch die zusätzlichen hydrophoben, π -basierten Wechselwirkungen jedoch nicht ausreichend

gefördert. In zukünftigen Arbeiten kann die Optimierung der N-heterozyklischen Carbenstruktur des anorganischen, hydrophilen Au(I)-Komplexes im Sinne der vorgestellten konvergenten Synthesestrategie in Betracht gezogen werden, um das durch den hydrophoben Effekt getriebene Wachstum 1-dimensionaler, supramolekularer Nanostäbchen weiter zu begünstigen.

In der zweiten Hälfte der Arbeit fand die Modifizierung eines NHC-Liganden mit einer Alkin-Einheit zum Zweck der indirekten CuAAC-vermittelten Funktionalisierung eines hydrophoben Au(I)-Komplexes (**III-9**) zur Entwicklung von zunächst linearen, peptidischen Metalloamphiphilen in der supramolekularen Polymerisation statt (Ergebniskapitel III). Eine kleine Bibliothek hergestellter Peptid-Au(I)-Konjugate (**III-23** bis **III-25** und **III-31** bis **III-33**) verdeutlicht die breite Anwendung dieser synthetischen Vorgehensweise. Durch die Verwendung endständiger Tricarbonsäuren wurde ein Stimulus für Umgebungsreize wie pH-Wert und Ionenstärke in die ansonsten hydrophoben, peptidischen Au(I)-Amphiphile integriert. Das Konzept des frustrierten Wachstums erlaubte so den kontrollierten Aufbau supramolekularer, 1-dimensionaler Nanostäbchen durch das Abschirmen der negativen Ladungen. Weiterhin konnte die Wasserlöslichkeit auch auf Grundlage eines ungeladenen, NEWKOME-artigen TEG-Dendrons erreicht werden, wobei eine im Peptidstrang eingebaute negative Ladung (Glutaminsäure) zur pH-abhängigen 1-dimensionalen Aggregation führte. Wie sensitiv dabei die Balance der intermolekularen Wechselwirkungen eingestellt ist, konnte anhand CD-Spektroskopie und TEM-unterstützter Untersuchungen gezeigt werden. So wurde der pH-Bereich, in dem thermodynamisch begünstigt eine zeitabhängige Selbstassemblierung stattfindet, bis in den neutralen Bereich (pH = 7.4) ausgeweitet und Nanostäbchen mit beeindruckender Länge beobachtet.

Ferner konnte dieser konzipierte Ansatz einer kupferkatalysierten 1,3-dipolaren Zyklisierungsreaktion mit dem Au(I)-Komplex (**III-9**) für die Herstellung makromolekularer, C_3 -symmetrischer BTA-Peptidamphiphile genutzt werden (Ergebniskapitel IV). Die Polymerisation sollte durch den Einbau von zwei Lysinen pro Seitenarm eine pH-Abhängigkeit aufweisen (**IV-7**). In diesem Fall zeigte sich jedoch, dass die Hydrophilie des ansonsten TEG-basierten Monomerbausteins gegenüber den attraktiven, hydrophoben Wechselwirkungen zu stark ausgeprägt war. Auf Basis des BTA-hexaphenylalanins (**IV-13**) konnte hingegen ein supramolekulares, C_3 -symmetrisches Monomer durch den Einbau von Au(I) mit lumineszierenden Eigenschaften ausgestattet werden (**IV-3**). Diese unterliegt weiteren Untersuchungen zur Klärung, inwiefern die beobachtete Emission im Zusammenhang mit dem NHC-Au(I)-Komplex steht und ob von der umgebenden supramolekularen Peptidstruktur eine forcierende Wirkung wie etwa durch die sterische Einschränkung von Freiheitsgraden ausgeht.

Auf Grundlage der innerhalb dieser Arbeit entwickelten Synthesestrategien wird es in zukünftigen Arbeiten möglich sein, das Repertoire der supramolekularen Strukturen nach dem Baukastenprinzip mit anorganischen Au(I)-Einheiten zu erweitern, um lineare oder C_3 -symmetrische Peptidamphiphile, ausgestattet mit NHC-Au(I)-Komplexen im hydrophilen oder hydrophoben Teil, herzustellen. Auf diese Weise sollten Hybridmaterialien in Wasser erhalten werden, die aufgrund ihrer anisotropen, stäbchenförmigen Morphologie der Entwicklung von multifunktionellen Therapeutika dienen. Über

die vorgestellte, strukturell präzise regulierte Ansprechbarkeit der monomeren Strukturen wird es weiterhin möglich sein, den Selbstassemblierungsprozess in wasserlösliche, lumineszierende Au(I)-Nanostäbchen zu optimieren und dadurch deren photophysikalischen Eigenschaften maßgeschneidert einzustellen.



8. Summary

This dissertation presents the application of N-heterocyclic carbenes in the development of water-soluble, amphiphilic Au(I)-metallopeptides. In particular, the programmable self-assembly of linear as well as C_3 -symmetric, peptidic Au(I)-hybrid structures was successfully applied for the directed construction of supramolecular aggregates and 1-dimensional nanorods. The overall task was to develop synthetic access to these delicate Au(I)-hybrid materials in water. Main parts of this thesis demonstrate how structural variety and substantial σ -donor ability of NHC-neutral ligands were of use to elaborate synthesis routes for Au(I)-amphiphiles. Within the first chapters (discussion I and II), the water solubility was introduced *via* the N-heterocyclic carbene structure and its direct functionalisation at linear coordinated Au(I) *via* an anionic ligand exchange. The discussion chapters III and IV report the use of copper-catalysed azide-alkyne click-chemistry (CuAAC) in order to integrate a hydrophobic NHC-Au(I)-complex into the peptide part of supramolecular monomeric amphiphiles.

Chapter I of this thesis discusses the design of Au(I)-metalloamphiphile **I-14** providing a maleimide-entirety for further bioconjugational strategies. Water solubility is achieved by an N-heterocyclic carbene equipped with sulfonic acids. *N*-Propargyl maleimide was synthesised and effectively introduced as anionic ligand into the linear Au(I)-complex to broaden the synthetic tool box for the preparation of water-soluble Au(I)-conjugates by DIELS-ALDER-ligation chemistry. In order to prevent side reactions in conjunction with the reactive maleimide motif, the furan protecting group was used. The reactive dienophile **I-5** was generated *in situ* and quantitatively, which demonstrated the potential to insert Au(I)-functionalised metalloamphiphiles into biological systems by the proposed reaction with the diene-derivate of biotine **I-16**.

The successful synthesis of σ -alkynyl-Au(I)-bonds in chapter I was the basis for the preparation of C_3 -symmetric BTA-peptide amphiphiles using chloride(NHC)Au(I)-complexes **I-4** as water-soluble periphery in chapter II. With regards to the fabrication of 1-dimensional supramolecular polymers, the synthesis strategy relies on two tuneable building blocks: the water-soluble, inorganic Au(I)-complex and the hydrophobic peptide. This approach allows a systematic implementation of attractive and repulsive interactions, which promotes the self-assembly of discotic Au(I)-metalloamphiphiles. In the course of the present work, the effort of improving the thermodynamic driving force for supramolecular aggregation was undertaken. The aim was to strengthen the hydrophobic effect by the exchange of the leucin-rich BTA-peptide **II-4** by a peptide-core containing phenylalanines (**II-12**). In combination with the shielding of peripheral, negative charges *via* the increase of the ionic strength, the supramolecular polymerisation was supposed to be favoured. However, even with the additional phenylalanine-based hydrophobic π - π -interactions in **II-12** this expectation was not met. In line with the convergent synthesis strategy, the N-heterocyclic carbene structure could be optimised in future work in order to further support the supramolecular growth into 1-dimensional nanorods.

Within the second part of this dissertation, the indirect functionalisation of a hydrophobic NHC-Au(I)-complex **III-9** *via* CuAAC-chemistry was carried out in order to prepare short linear, peptidic metalloamphiphiles. The generation of a small library of peptide-Au(I)-conjugates (**III-23** to **III-25** and **III-31** to **III-33**) demonstrates the applicability of the synthetic route to

supramolecular polymers in chapter III. Dendritic tricarboxylic acids were utilised not only to gain water solubility for the otherwise hydrophobic peptidic Au(I)-amphiphile but also as responsive function towards pH and ionic strength. Thus, the concept of frustrated growth was addressed to control the self-assembly process into supramolecular, 1-dimensional nanorods. Moreover, a NEWKOME-like TEG-dendron was used as water-soluble group, while glutamic acid was integrated into the peptide strand as pH-responsive charged amino acid. In this context, the tuneable balance of intermolecular interactions was demonstrated by CD-spectroscopic and TEM-microscopic studies. Thus, the observed pH-range was extended to neutral values (pH = 7.4) and nanorods of remarkable length were obtained.

The copper-catalysed 1,3-dipolar cycloaddition was furthermore applied in chapter IV for the construction of C₃-symmetric peptide amphiphiles with the NHC-Au(I)-complex (**III-9**). The implementation of two lysines per BTA-side arm was supposed to induce pH-responsive properties in the TEG-based monomer **IV-7**. This unfortunately increased the hydrophilicity and self-assembly was not observed. On the other side, the integration of Au(I) into the monomeric BTA-hexaphenylalanine (**IV-13**) lead to photoluminescent properties. Additional investigations are required to clarify if the supramolecular secondary peptide structure have a positive impact on the observed emission of the NHC-Au(I)-complex.

The synthetic strategies developed within this dissertation can be used as basis to broaden the modular ways to supramolecular metallo-architectures. In future work, linear and C₃-symmetric peptide amphiphiles can be equipped with an inorganic Au(I)-entity either in the hydrophobic or in the hydrophilic part. In this way, hybrid materials with a rod-shaped morphology could be used for the development of multi-functional therapeutic agents. The described addressability of the supramolecular monomer structures leads to potential optimisations for the self-assembly process to yield Au(I)-nanorods with programmable photoluminescent properties.

9. Experimental Procedures

9.1 Ergebniskapitel I

9.1.1 Instrumentation and Materials

9.1.1.1 General Considerations

Reactions involving air or moisture sensitive reagents or intermediates were performed under argon atmosphere using SCHLENK techniques. The glassware used had been oven dried at 120 °C or heatgun dried under high vacuum. For the addition of reagents or solvents through septa disposable syringes and needles that had been flushed with argon repeatedly were utilized. Solids were added in an argon counterflow or as a solution. Degassing of solvents was achieved by performing multiple freeze-pump-thaw cycles until.

All solvents and reagents were obtained from commercial sources at the highest purity available and used without further purification. Chloro(tetrahydrothiophene)gold(I) [Au^ICl(tht)] was purchased from UMICORE (UMICORE AG & Co. KG, Hanau-Wolfgang, Germany). Water was demineralized prior to use. Solvents used for air or moisture sensitive reactions were purchased anhydrous or dried prior to use according to common drying techniques or the solvent purification system MB-SPS-800 (MBRAUN). Tetrahydrofuran (THF) was used containing no stabilizing additives. Purification *via* preparative flash column chromatography (FC) was carried out using silica gel with an average grain size of 15 – 40 μm (ACROS ORGANICS). TLC-analysis of the collected fractions was performed with silica coated aluminum sheets (60 Å F254, MACHEREY-NAGEL). Size exclusion chromatography (SEC) was carried out using SephadexTM LH-20 beads (GE HEALTHCARE BIO-SCIENCES, Uppsala, Sweden) as stationary phase. Solvents used for FC or SEC were purchased either in technical grade and distilled before use or obtained in p.a. quality and used without further purification. Acetonitrile (ACN) used for RP-HPLC was purchased in HPLC grade (FISHER SCIENTIFIC).

9.1.1.2 Nuclear Magnetic Resonance (NMR) Spectroscopy

The NMR spectra for the ¹H-NMR and ¹³C-NMR spectroscopy were measured on the spectrometers Avance III HD 300 (BRUKER), Avance II 400 (BRUKER), Avance III HD 400 (BRUKER) and Avance III 600 (BRUKER) at the *Institute of Organic Chemistry, Johannes Gutenberg-University Mainz* using CDCl₃, MeOD-*d*₄, DMSO-*d*₆ and DMF-*d*₇ as deuterated solvents. The chemical shifts (δ) are reported relative to the residual solvent protons (¹H-NMR) or the deuterium coupled ¹³C solvent signal (¹³C{¹H} NMR). For the declaration of the spin multiplicities the following abbreviations were used: s (singlet), d (doublet), t (triplet) and m (multiplet) as well as appropriate combinations of these. Coupling constants of protons (*J*) are stated in Hertz (Hz). The NMR spectra were analyzed using the software *MestReNova v.10.0.2-15465* (Mestrelab Research S.L.).

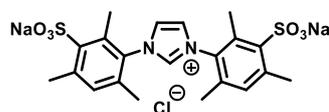
9.1.1.3 Mass Spectrometry

High resolution mass spectra (HRMS) were recorded on the electrospray ionization (ESI) devices *Micromass QToF Ultima 3* (WATERS) or *LC/MS 6545 QToF* (AGILANT) by the massspectrometric department of the *Institute of Organic Chemistry, Johannes Gutenberg University Mainz*.

9.1.1.4 Reversed Phase High Performance Liquid Chromatography (RP-HPLC)

RP-HPLC runs were conducted on a LC-4000 HPLC system (JASCO). Analytical runs were performed on a *VariTide RPC* (pore size: 200 Å, 250 mm × 4.6 mm) column (CS CHROMATOGRAPHIE). Semi-preparative runs were performed on a *Luna RP-C18(2)* (pore size: 100 Å, 250 mm × 21 mm) column (PHENOMENEX). Chromatograms of analytical runs were corrected by subtraction of a blank run by injection of the starting mobile phase. Chromatograms of semi-preparative runs are shown without further corrections. The detection wavelength, flow rate and the mobile phase as well as the gradient used are stated in the synthesis chapter.

9.1.2 Synthetic Procedures

9.1.2.1 Compound **I-2**^[200]

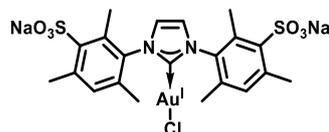
To a solution of 60% fuming sulfuric acid (3.2 mL) and conc. H₂SO₄ (3.2 mL), 1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazolium chloride (800 mg, 2.34 mmol, 1.0 eq.) was added in portions at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and added to 30 g crushed ice dropwise. The crude mixture was neutralised to pH 7 with aq. NaOH-solution at 0 °C and concentrated *in vacuo*. MeOH (40 mL) was added to the residue and the resultant suspension was filtered. The filter cake was washed with MeOH (80 mL) and the obtained filtrate was concentrated under reduced pressure.

Yield: 1.24 g (2.27 mmol, 97%); white solid.

ESI-MS (MeOH) (m/z): Calculated for [C₂₁H₂₃ClN₂Na₂O₆S₂-Cl]⁺: 509.0787, found: 509.0786.

¹H NMR (400 MHz, D₂O, 296 K, COSY, HSQC, HMBC): δ / ppm = 7.92 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H, CH^{im}), 7.34 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H, CH^{aryl}), 2.66 (s, 6H, CH₃), 2.40 (s, 3H, CH₃), 2.38 (s, 3H, CH₃), 2.17 (s, 3H, CH₃), 2.16 (s, 2H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, D₂O, 296 K, HSQC, HMBC): δ / ppm = 140.4, 139.67, 139.65, 137.2, 134.0, 132.89, 132.87 (C^{aryl}), 132.4, 125.1 (C^{im}), 22.4 (CH₃), 16.76 (CH₃), 16.74 (CH₃), 15.83 (CH₃), 15.79 (CH₃).

9.1.2.2 Compound **I-4**^[200]

To a solution of **I-2** (200 mg, 367 μmol, 1.0 eq.) in dry, degassed MeOH (3 mL), Ag₂O (51.2 mg, 220 μmol, 0.6 eq.) and NaCl (23.9 mg, 409 μmol, 1.1 eq.) were added under argon. After it was stirred in the dark at room temperature overnight, the grey suspension was filtrated under argon. [Au^ICl(tht)] (118 mg, 2.60 mmol, 1.0 eq.) and NaCl (23.9 mg, 409 μmol, 1.1 eq.) were added to the solution under argon and it was stirred for further 3 h in the dark. The crude product was filtrated through Kieselguhr, concentrated on the evaporator, titrated with Et₂O or THF till the product precipitated out of solution

and the obtained white precipitation was washed (2 times) with Et₂O or THF.

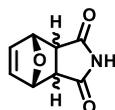
Yield: 237 mg (320 μmol, 87%); white solid.

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for [C₂₁H₂₂AuClN₂Na₂O₆S₂-Na]⁺: 717.0177, found: 717.0206.

¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄, 296 K, COSY, HSQC, HMBC): δ / ppm = 7.54 (s, 2H, CH^{im}), 7.21 (s, 2H, CH^{aryl}), 2.74 (s, 6H, CH₃), 2.47 (s, 3H, CH₃), 2.46 (s, 3H, CH₃), 2.16 (s, 3H, CH₃), 2.16 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, MeOD-*d*₄, 296 K, HSQC, HMBC): δ / ppm = 173.7 (N₂CAu), 143.0 (C^{aryl}), 140.2 (C^{aryl}), 137.7 (C^{aryl}), 137.6 (C^{aryl}), 137.6 (C^{aryl}), 135.92 (C^{aryl}), 135.95 (C^{aryl}), 133.2 (C^{im}), 124.8 (C^{aryl}), 23.7 (CH₃), 18.23 (CH₃), 18.20 (CH₃), 16.94 (CH₃), 16.92 (CH₃).

9.1.2.3 Compound I-6

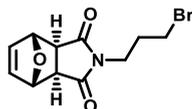


Maleimide (3.5 g, 36 mmol, 1.0 eq.) and furan (3.9 mL, 54 mmol, 1.5 eq.) were dissolved in Et₂O (56 mL). The reaction mixture was stirred at 15 °C for 5 d in the dark. After further addition of furan (3.9 mL, 54 mmol, 1.5 eq.) and Et₂O (10 mL), the reaction mixture was stirred at 15 °C for further 5 d in the dark and concentrated afterwards by a constant N₂ flow. The concentrated suspension was filtered and the product mixture was collected from the filter and used without further purification.

Yield: 3.4 g (21 mmol, 57%); product mixture of *endo*- and *exo*-stereoisomers; white solid.

¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄, 296 K): δ / ppm = 7.77 (br, 2H, NH), 6.42 (s, 2H, CH^{alkene}), 5.35 – 5.32 (m, 2H, CH^{furan}), 3.54 – 3.52 (m, 2H, CH^{maleimide}).

9.1.2.4 Compound I-7



K₂CO₃ (12.6 g, 91.5 mmol, 5.0 eq.) and 1,3-dibromopropane (3.7 mL, 37 mmol, 2.0 eq.) were added to a solution of **I-6** (3.02 g, 18.3 mmol, 1.0 eq.) in dry DMF (180 mL). After stirring at room temperature for 3 d, the solution was concentrated. The crude product was purified *via* MPLC on SiO₂ (gradient CH → CH/EtOAc = 4:1, R_F(CH/EtOAc 4:1) = 0.54).

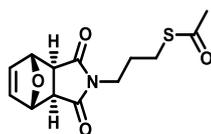
Yield: 1.47 g (5.12 mmol, 28%); *endo*-stereoisomer; white solid.

ESI-MS (MeOH) (m/z): Calculated for [C₁₁H₁₂BrNO₃+H]⁺: 217.9811, found: 217.9814.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 296 K, COSY, HSQC, HMBC): δ / ppm = 6.41 (t, *J* = 1.0 Hz, 2H, CH^{alkene}), 5.34 (ddd, *J* = 3.6, 1.8, 1.0 Hz, 2H, CH^{furan}), 3.55 – 3.52 (m, 2H, CH^{maleimide}), 3.49 – 3.45 (m, 2H, NCH₂), 3.30 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂Br), 2.08 – 1.98 (m, 2H, NCH₂CH₂).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 296 K, COSY, HSQC, HMBC): δ / ppm = 174.88 (CO), 134.60 (C^{alkene}), 79.52 (C_q^{furan}), 46.07 (C^{maleimide}), 37.43 (NC), 30.67 (NCC), 29.59 (NCCC).

9.1.2.5 Compound I-8



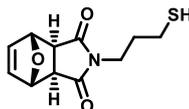
Potassium thioacetate (569 mg, 4.99 mmol, 1.25 eq.) was added to a solution of I-7 (1.14 g, 1.71 mmol, 1.0 eq.) in acetone (46 mL) and it was stirred for 24 h. The solution was concentrated under reduced pressure and the obtained residue taken up with DCM and washed with ddH₂O (3 times). The aqueous phases were extracted once and the combined organic phases were dried with saturated NaCl-solution, over MgSO₄ and then concentrated and dried *in vacuo*.

Yield: 1.05 g (3.73 mmol, 93%); *endo*-stereoisomer; yellow solid.

ESI-MS (MeOH) (m/z): Calculated for [C₁₃H₁₅NO₄S+Na]⁺: 304.0614, found: 304.0617.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 296 K, COSY): δ / ppm = 6.45 (t, *J* = 1.0 Hz, 1H, CH^{alkene}), 5.33 (ddt, *J* = 3.7, 1.9, 1.0 Hz, 1H, CH^{furan}), 3.52 (dd, *J* = 3.6, 1.7 Hz, 1H, CH^{maleimide}), 3.38 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, NCH₂), 2.77 (dd, *J* = 7.8, 6.8 Hz, 1H, SCH₂), 2.32 (s, 3H, CH₃), 1.79 – 1.68 (m, 1H, NCH₂CH₂).

9.1.2.6 Compound I-9



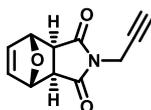
NaOH (14.2 mg, 355 μmol, 1.0 eq.) was added as 1M solution in dry, degassed MeOH to I-8 (100 mg, 355 μmol, 1.0 eq.) in dry, degassed MeOH to result in an overall volume of 500 μL. It was stirred at room temperature in the dark for 1 h. The reaction solution was neutralized with HCl as 1M solution in ddH₂O. The fast work-up was carried out under exclusion of light. The reaction mixture was diluted with DCM, washed with ddH₂O (3 times), dried over MgSO₄, filtered and concentrated on the rotavap with a bathtub temperature of 30 °C. The product was used without further purification due to instability.

Yield: 84.0 mg (0.35 μmol, 99%); *endo*-stereoisomer; colourless oil.

APCI-MS (MeOH) (m/z): Calculated for [C₁₁H₁₃NO₃S+H]⁺: 240.0689, found: 240.0687.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 296 K, COSY): δ / ppm = 6.40 (s, 2H, CH^{alkene}), 5.36 – 5.27 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H, CH^{furan}), 3.54 – 3.48 (m, 2H, CH^{maleimide}), 3.43 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, NCH₂), 2.43 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, SHCH₂), 1.79 – 1.66 (m, 2H, NCH₂CH₂), 1.51 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H, SH).

9.1.2.7 Compound I-11



N-Propargylmaleimide I-10 (150 mg, 1.11 mmol, 1.0 eq.) and furan (97.7 μL, 91.4 mg, 1.35 mmol, 1.2 eq.) were dissolved in Et₂O (2 mL). The reaction mixture was stirred at 15 °C for 5 d in the dark. After further addition of furan (100 μL, 93.6 mg, 1.38 mmol, 1.2 eq.) and Et₂O (2 mL), the reaction

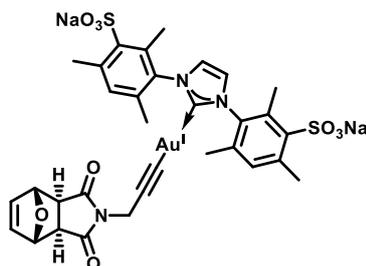
mixture was stirred at room temperature for 3 d in the dark and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified *via* flash chromatography on SiO₂ (gradient CH → CH/EtOAc = 3:1, *R_F* (CH/EtOAc 1:1) = 0.53).

Yield: 133 mg (654 μmol, 59%); *endo* enantiomer; colourless solid.

ESI-MS (CHCl₃/MeOH 1:1) (*m/z*): Calculated for [C₁₁H₉NO₃+H]⁺: 204.0655, found: 204.0291.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 296 K, COSY): δ / ppm = 6.41 (t, *J* = 1.0 Hz, 2H, CH^{alkene}), 5.35 (ddt, *J* = 3.7, 1.9 Hz, 1.0 Hz, 2H, CH^{furan}), 4.08 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H, CH₂), 3.55 (dd, *J* = 3.6, 1.7 Hz, 2H, CH^{maleimide}), 2.16 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH^{alkyne}).

9.1.2.8 Compound I-14



To a solution of KOH (6.00 mg, 107 μmol, 1.5 eq.) and **I-11** (14.1 mg, 69.4 μmol, 1.0 eq.) in dry, degassed MeOH (2 mL), **I-4** (51.6 mg, 69.6 μmol, 1.0 eq.) was added under argon in the dark. The reaction mixture was stirred at 35°C for 16 h in the dark and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified *via* RP-HPLC (Figure 9.1).

Yield: 15.6 mg (17.1 μmol, 25%); product mixture of **I-14** and **I-15** in the ratio 1:0.32; white solid.¹

ESI-HRMS (MeOH) (*m/z*): Calculated for [C₃₂H₃₀AuN₃Na₂O₉S₂-Na]⁻: 884.0987, found: 884.0986.

¹H NMR (600 MHz, MeOD-*d*₄, 296 K): δ / ppm = 7.47 – 7.45 (m, 3.3H, CH^{im}), 7.17 – 7.14 (m, 3.3H, CH^{aryl}), 6.73 (s, 0.6H, **I-15**-CH^{alkene}), 6.22 (s, 2H, **I-14**-CH^{alkene}), 5.23 – 5.21 (m, 2H, CH^{furan}), 4.07 (s, 0.6H, **I-15**-CH₂), 3.86 (s, 2H, **I-14**-CH₂), 3.46 (dd, *J* = 3.7, 1.7 Hz, 2H, CH^{maleimide}), 2.75 – 2.71 (m, 9.8H, CH₃), 2.46 – 2.43 (m, 9.8H, CH₃), 2.15 – 2.12 (m, 9.8H, CH₃).

¹³C NMR (151 MHz, MeOD-*d*₄, 296 K): δ / ppm = 189.7 (N₂CAu), 175.9 (**I-14**-CO^{maleimide}), 171.4 (**I-15**-CO^{maleimide}), 150.9 (aryl), 143.2 (C^{aryl}), 140.1 (C^{aryl}), 138.0 (C^{aryl}), 137.67 (C^{aryl}), 137.64 (C^{aryl}), 137.61 (C^{aryl}), 136.1 (C^{aryl}), 135.51 (**I-15**-C^{alkene}), 135.47 (**I-14**-C^{alkene}), 133.2 (C^{im}), 124.7 (C^{aryl}), 121.8 (**I-14**-CCAu), 98.17 (**I-15**-CCAu), 97.18 (**I-14**-CCAu), 80.7 (C^{furan}), 47.2 (C^{maleimide}), 29.3 (**I-14**-NC), 28.3 (**I-15**-NC), 23.74 (CH₃), 23.72 (CH₃), 18.31 (CH₃), 18.29 (CH₃), 16.95 (CH₃), 16.94 (CH₃).

¹ Partial retro Diels-Alder reaction seemed to occur by concentration of the HPLC fractions on the rotavap and subsequent lyophilizer.

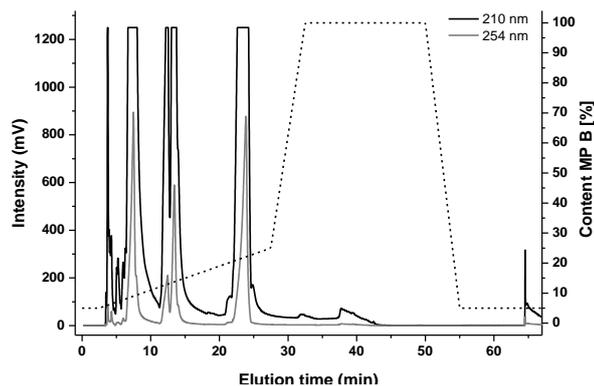
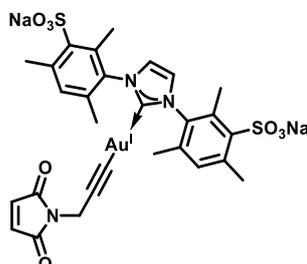


Figure 9.1 RP-HPLC separation chromatogram of **I-14** monitored at $\lambda = 210$ nm (black line) and $\lambda = 254$ nm (grey line) on semi-preparative *Luna RP-C18(2)* column (flow: 18.9 mL/min). The gradient used (dashed line) is given in table below.

<i>t</i> (min)	Content mobile phase A (MP A = ddH ₂ O:ACN = 95:5)	Content mobile phase B (MP B = ACN)
2.5	95%	5%
27.5	75%	25%
32.5	0%	100%
50	0%	100%
55	95%	5%
75	95%	5%

9.1.2.9 Compound **I-15**



A solution of **I-14** (4.64 mg, 5.11 μ mol, 1.0 eq.) in DMF (750 μ L) was stirred at 70 °C for 4 h under argon. Concentration *in vacuo* and drying afforded the desired product **I-15** as off-white solid.

Yield: 4.4 mg (5.2 μ mol, quant.); off-white solid.

ESI-MS (MeOH) (*m/z*): Calculated for [C₂₈H₂₆AuN₃Na₂O₈S₂-Na]: 816.0725, found: 816.5405.

¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄, 296 K): δ / ppm = 7.46 (s, 2H, CH^{im}), 7.16 (s, 2H, CH^{aryl}), 6.73 (s, 2H, CH^{alkene}), 4.07 (s, 2H, CH₂), 2.73 (s, 3H, CH₃), 2.44 (s, 3H, CH₃), 2.13 (s, 3H, CH₃).

9.2 Ergebniskapitel II

9.2.1 Instrumentation and Materials

9.2.1.1 General Considerations

Reactions involving air or moisture sensitive reagents or intermediates were performed under argon atmosphere using SCHLENK techniques. The glassware used had been oven dried at 120 °C or heatgun dried under high vacuum. For the addition of reagents or solvents through septa disposable syringes and needles that had been flushed with argon repeatedly were utilized. Solids were added in an argon counterflow or as a solution. Degassing of solvents was achieved by performing multiple freeze-pump-thaw cycles.

All solvents and reagents were obtained from commercial sources at the highest purity available and used without further purification. Chloro(tetrahydrothiophene)gold(I) [Au^ICl(tht)] was purchased from UMICORE (UMICORE AG & Co. KG, Hanau-Wolfgang, Germany). Water was demineralized prior to use. Solvents used for air or moisture sensitive reactions were purchased anhydrous or dried prior to use according to common drying techniques or the solvent purification system MB-SPS-800 (MBRAUN). Tetrahydrofurane (THF) was used containing no stabilizing additives. Purification *via* preparative flash column chromatography (FC) was carried out using silica gel with an average grain size of 15 – 40 µm (ACROS ORGANICS). TLC-analysis of the collected fractions was performed with silica coated aluminum sheets (60 Å F254, MACHEREY-NAGEL). Size exclusion chromatography (SEC) was carried out using Sephadex™ LH-20 beads (GE HEALTHCARE BIO-SCIENCES, Uppsala, Sweden) as stationary phase. Solvents used for FC or SEC were purchased either in technical grade and distilled before use or obtained in p.a. quality and used without further purification. Acetonitrile (ACN) used for RP-HPLC was purchased in HPLC grade (FISHER SCIENTIFIC).

9.2.1.2 NMR Spectroscopy

The NMR spectra for the ¹H-NMR and ¹³C-NMR spectroscopy were measured on the spectrometers Avance III HD 300 (BRUKER), Avance II 400 (BRUKER), Avance III HD 400 (BRUKER) and Avance III 600 (BRUKER) at the *Institute of Organic Chemistry, Johannes Gutenberg-University Mainz* using CDCl₃, MeOD-*d*₄, DMSO-*d*₆ and DMF-*d*₇ as deuterated solvents. The chemical shifts (δ) are reported relative to the residual solvent protons (¹H-NMR) or the deuterium coupled ¹³C solvent signal (¹³C{¹H} NMR). For the declaration of the spin multiplicities the following abbreviations were used: s (singlet), d (doublet), t (triplet) and m (multiplet) as well as appropriate combinations of these. Coupling constants of protons (*J*) are stated in Hertz (Hz). The NMR spectra were analyzed using the software *MestReNova v.10.0.2-15465* (Mestrelab Research S.L.).

9.2.1.3 Mass Spectrometry

High resolution mass spectra (HRMS) were recorded on the electrospray ionization (ESI) devices *Micromass QToF Ultima 3* (WATERS) or *LC/MS 6545 QToF* (AGILANT) by the massspectrometric department of the *Institute of Organic Chemistry, Johannes Gutenberg University Mainz*.

Matrix assisted laser desorption ionization time of flight (MALDI-ToF) mass spectrometry measurements were performed by the mass-spectrometric department of the *Institute of Organic Chemistry, Johannes Gutenberg-University Mainz* on a *Axima CFR MALDI-ToF* (SHIMADZU), equipped with a nitrogen laser delivering 3 ns laser pulses at 337 nm, or the *Max Planck Institute for Polymer Chemistry* in Mainz using a *Synapt G2-Si HDMS* (WATERS). CHCA (α -cyano-4-hydroxycinnamic acid) was used as matrix. The samples were measured in positive ion and in linear or reflectron mode of the spectrometer.

9.2.1.4 Solid Phase Peptide Synthesis (SPPS)

SPPS was carried out on an automated *CS 136XT* batch peptide synthesizer (CS BIO Co.) using SPPS-grade solvents and 2-chlorotriyl chloride resin (resin loading capacity of 1.6 mmol/g, IRIS BIOTECH GMBH) for Fmoc amino acid loading.

9.2.1.5 Circular Dichroism (CD) Spectroscopy

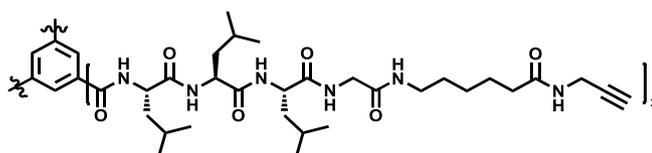
CD measurements were carried out on a *J-815 spectrometer* (JASCO Labor- und Datentechnik GmbH, Gross-Umstadt, Germany) using the software *Spectra Manager v.2.12.00*. All spectra were recorded under the conditions indicated using precision quartz cells with a path length of 2 mm (HELLMA GmbH & Co. KG, Müllheim, Germany). Data was processed using *OriginPro v.9.1.0* (ORIGINLAB CORPORATION, Northampton, USA). All Spectra were averaged over three replicates and corrected by subtraction of the background (cuvette).

9.2.1.6 Transmission Electron Microscopy (TEM)

TEM investigations were accomplished on a *FEI Tecnai™ T12* transmission electron microscope equipped with a BioTWIN lens and a LaB₆ cathode operated at 120 kV. Thereto sample droplets were adsorbed on freshly glow-discharged copper grids (ELECTRON MICROSCOPY SCIENCES, CF300-Cu, 300 mesh) covered by a 3 - 4 nm carbon layer followed by negative staining using a 2% aqueous solution of uranyl acetate (POLYSCIENCES). Digital electron micrographs were recorded with a 4k × 4k CMOS camera (TVIPS) or 1k × 1k CCD camera (MEGASYS).

9.2.2 Synthetic Procedures

9.2.2.1 Compound II-4



DIPEA (58.7 μ L, 337 μ mol, 12 eq.) was added to a stirred solution of **II-3** (50 mg, 28.1 μ mol, 1.0 eq.), propargylamine (16.2 μ g, 253 μ mol, 9.0 eq.) and PyBOP (87.6 mg, 168 μ mol, 6.0 eq.) in peptide grade DMF. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature, PyBOP (15.2 mg, 29.2 μ mol, 1.0 eq.) was added and it was stirred for further 2 h before it was concentrated *in vacuo*. The crude

product was purified *via* size exclusion chromatography (Sephadex™ LH-20, MeOH).

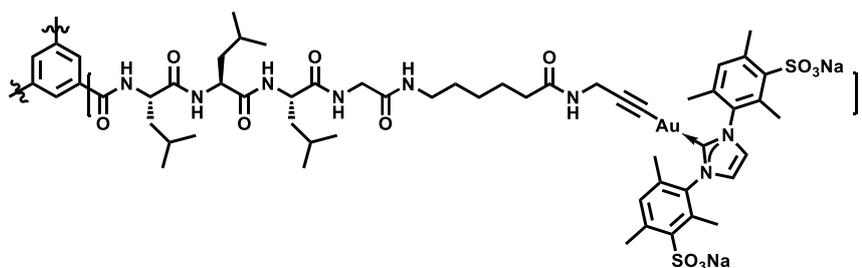
Yield: 53.0 mg (28.6 μmol, quant.); white solid.

MALDI-MS (CHCA, MeOH) (m/z): Calculated for $[C_{96}H_{155}N_{17}O_{19}+Na]^+$: 1874.1577, found 1873.1541.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 296 K, COSY): δ / ppm = δ 8.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H, NH), 8.43 (s, 3H, CH^{BTA}), 8.24 – 8.16 (m, 6H, NH^{Leu}, NHCH₂C^{alkyne}), 8.13 (t, *J* = 5.8 Hz, 3H, NH^{Gly}), 7.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 3H, NH^{Leu}), 7.66 (t, *J* = 5.6 Hz, 3H, NHCH₂), 4.63 – 4.55 (m, 3H, α-CH), 4.36 – 4.27 (m, 3H, α-CH), 4.25 – 4.12 (m, 3H, α-CH), 3.83 (dd, *J* = 5.5, 2.5 Hz, 6H, CH₂C^{alkyne}), 3.72 – 3.52 (m, 6H, CH₂^{Gly}), 3.07 (t, *J* = 2.5 Hz, 3H, CH^{alkyne}), 3.02 (q, *J* = 6.7 Hz, 6H, NHCH₂^{Ahx}), 2.06 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H, CH₂^{Ahx}), 1.72 – 1.16 (m, 36H, β-CH₂^{Leu}, CH₂^{Ahx}), 0.97 – 0.53 (m, 54H, CH₃^{Leu}).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆, 296 K, COSY, HSQC, HMBC): δ / ppm = 172.08 (CO), 172.05 (CO), 171.8 (CO), 168.3 (CO), 165.7 (CO), 134.5 (C^{BTA}), 129.3 (C^{BTA}), 81.3 (C^{alkyne}), 72.8 (C^{alkyne}), 51.8 (α-C^{Lys}), 51.4 (α-C^{Lys}), 50.9 (α-C^{Lys}), 42.1 (α-C^{Gly}), 40.5, 38.4, 35.0, 28.8 (CH₂C^{alkyne}), 27.7, 26.0, 24.9, 24.3, 24.1, 24.0, 23.1 (CH₃), 23.0 (CH₃), 21.7 (CH₃), 21.6 (CH₃).

9.2.2.2 Compound II-5



Potassium hydroxide (2.8 mg, 47 μmol, 6.0 eq.) was added to a stirred solution of **II-4** (14.6 mg, 7.89 μmol, 1.0 eq.) in dry, degassed MeOH (1 mL). **I-4** (17.4 mg, 23.7 μmol, 3.0 eq.) was added and the solution was stirred at 35 °C for 24 h in the dark. The reaction mixture was concentrated, dissolved with a small amount of MeOH and precipitated out by addition of THF. After centrifugation, the obtained residue was washed with THF (2 times).

Yield: 38 mg (9.5 μmol, quant.); white solid.

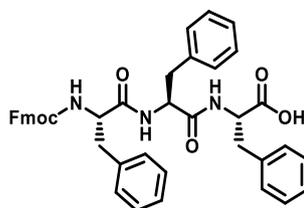
MALDI-MS (CHCA, MeOH) (m/z): Calculated for $[C_{159}H_{219}Au_3N_{24}Na_6O_{36}S_6-Na+3K+2H]^+$ = 3989.2256, found 3989.92.

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆, 296 K, COSY, HSQC, HMBC): δ / ppm = 8.74 – 8.68 (m, 3H, NH^{Leu}), 8.46 – 8.40 (m, 3H, CH^{BTA}), 8.19 (d, *J* = 7.9 Hz, 3H, NH^{Leu}), 8.14 – 8.09 (m, 3H, 3 x NHCH₂C^{alkyne} or NH^{Gly}), 7.95 – 7.84 (m, 6H, NH^{Leu}, 3 x NHCH₂C^{alkyne} or NH^{Gly}), 7.71 – 7.66 (m, 3H, NHCH₂^{Ahx}), 7.66 (s, 6H, CH^{im}), 7.06 (s, 6H, CH^{mesityl}), 4.60 – 4.55 (m, 3H, α-CH^{Leu}), 4.34 – 4.27 (m, 3H, α-CH^{Leu}), 4.24 – 4.16 (m, 3H, α-CH^{Leu}), 3.67 – 3.55 (m, 12H, CH₂C^{alkyne}, CH₂^{Gly}), 3.02 – 2.95 (m, 3H, NHCH₂^{Ahx}), 2.61 (s, 12H, CH₃^{mesityl}), 2.29 (s, 6H, CH₃^{mesityl}), 2.28 (s, 6H, CH₃^{mesityl}), 2.01 (m, 6H, CH₃^{mesityl}), 2.00 (m, 6H, CH₃^{mesityl}), 1.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H, CH₂^{Ahx}), 1.71 – 1.62 (m, 6H, CH₂^{Leu}), 1.63 – 1.54 (m, 6H, CH₂^{Leu}), 1.51 – 1.42 (m, 12H, CH₂^{Ahx}, β-CH₂^{Leu}), 1.41 – 1.29 (m, 12H, CH₂^{Ahx}), 1.18 – 1.09 (m, 6H, CH₂^{Ahx}), 0.93 – 0.77 (m, 54H, CH₃^{Leu}).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆, 296 K, HSQC, HMBC): δ / ppm = 187.6 (N₂CAu), 172.12 (CO^{Leu}), 172.09 (CO^{Leu}), 172.07 (CO^{Leu}), 171.3 (CO^{Ahx}), 168.3 (CO^{Gly}), 165.7 (CO^{BTA}), 137.28 (C^{mesityl}), 137.26

(C^{mesityl}), 136.2 (C^{mesityl}), 134.5 (C^{mesityl}), 133.95 (C^{mesityl}), 133.91 (C^{mesityl}), 133.7 (C^{mesityl}), 131.1 (C^{mesityl}), 129.3 (C^{BTA}), 123.6 (C^{im}), 98.9 (C^{alkyne}), 97.2, 67.1, 65.7, 51.8 (α -C^{Lys}), 51.3 (α -C^{Lys}), 51.0 (α -C^{Lys}), 42.0 (α -C^{Gly}), 40.5, 40.2, 40.1, 38.5 (NC^{Ahx}), 34.9, 29.7 (CH₂C^{alkyne}), 28.9, 26.2, 25.2, 25.0, 24.4, 24.1, 24.0, 23.2 (CH₃), 23.2 (CH₃), 23.1 (CH₃), 21.7 (CH₃), 21.6 (CH₃), 17.4 (CH₃^{mesityl}), 15.9 (CH₃^{mesityl}).

9.2.2.3 Compound II-6



The loading of the resin was performed in a MERRIFIELD apparatus according to a procedure described in literature.^[68-70] An excess of the Fmoc-protected phenylalanine (2.0 eq. relative to resin loading capacity) was dissolved in a mixture of dry DCM and a small amount of dry DMF to help solvation (DCM/DMF 9:1, 10 mL/g resin). The dissolved amino acid was added to the 2-chlorotrityl chloride resin, DIPEA (2.0 eq.) was added and it was agitated for 5 min at room temperature. Additional DIPEA (3.0 eq.) was added and the reaction mixture was shaken for 1 h at room temperature. Remaining reactive 2-chlorotrityl groups were quenched with MeOH (1 mL/g resin), followed by agitation for 15 min at room temperature. The vessel was drained and the resin washed consecutively three times with DCM, DMF, DCM and MeOH. Afterwards the beads were dried *in vacuo* overnight, the resin loading was calculated and the beads were transferred for the subsequent synthesis to a reaction vessel of the peptide synthesizer.

The step-wise chain elongation was performed according to a procedure described in literature.^[276,277] The dried resin was swollen in DCM for 10 min while shaking the reaction vessel. After draining of the solution, piperidine (20% in DMF) was added and the vessel was shaken for 20 min. After draining of the solution, the beads were washed four times with DMF and twice with DCM. The resin was treated with a solution of the corresponding protected amino acid (4.0 eq.), HBTU (4.0 eq.), HOBT (4.0 eq.) and DIPEA (6.0 eq.) in DMF. After shaking for 1 h, the solution was removed and the resin washed five times with DMF. This procedure was repeated with the corresponding amino acid for every coupling process, starting with the Fmoc deprotection on the resin. Finally the resin was washed with DCM.

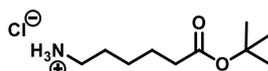
The cleavage of resin-bound peptides was carried out according to a procedure described in the literature.^[276] The resin beads were transferred to a MERRIFIELD glass reactor, treated with a mixture of TFA:DCM = 1:1-v% (5 mL/g resin) and shaken for 40 min at room temperature. The solution was drained and the beads were washed at least two times with a small amount of DCM. The combined solutions were concentrated under reduced pressure, repeatedly co-distilled with toluene to remove the trifluoroacetic acid under reduced pressure and precipitated into a cold solution of CH:Et₂O = 2:1 or water. Isolation *via* centrifugation and drying afforded the desired peptide. The cleaving procedure was repeated until no more precipitate was formed.

Yield: 1.0 g (1.5 mmol, 96%); white solid.

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for $[C_{42}H_{39}N_3O_6+H]^+$: 682.2912, found 682.2906.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 296 K, COSY): δ / ppm = 12.78 (s, 1H, COOH), 8.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H, NH), 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H, NH), 7.93 – 7.82 (m, 2H, CH^{Fmoc}), 7.60 (t, J = 8.1 Hz, 2H, CH^{Fmoc}), 7.53 (d, J = 8.9 Hz, 1H, NH), 7.48 – 7.35 (m, 2H, CH^{Fmoc}), 7.34 – 7.08 (m, 17H, CH^{Phe} , CH^{Fmoc}), 4.63 – 4.55 (m, 1H, α -CH), 4.51 – 4.41 (m, 1H, α -CH), 4.24 – 4.02 (m, 4H, α -CH, CH_2CH^{Fmoc} , CH_2CH^{Fmoc}), 3.13 – 2.61 (m, 6H, CH_2^{Phe}).

9.2.2.4 Compound II-7b



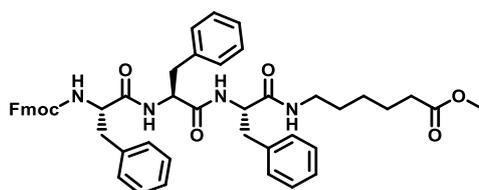
By using SCHLENK-technique, aminohexanoic acid (2.0 g, 15.2 mmol, 1.0 eq.) was added in portions to a cooled solution of thionyl chloride (5.0 mL, 69 mmol, 4.5 eq.) while keeping the temperature below 20 °C. Afterwards it was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and coevaporated with toluene (3 times). The obtained mixture was dissolved in t BuOH (8.2 mL, 67 mmol, 5.7 eq.), $NaHCO_3$ (2.6 g, 31 mmol, 2.0 eq.) was added and it was stirred at room temperature overnight. The concentrated reaction mixture was taken up with EtOAc, washed with 1M aqueous NaOH solution (4 times), H_2O (3 times) and dried with concentrated aqueous NaCl solution and over $MgSO_4$. After filtration and concentration, the crude product was used without further purification.

Yield: 1.8 g (8.3 μ mol, 54%); yellow oil.

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for $[C_{10}H_{22}ClNO_2-Cl]^+$: 188.1651, found 188.1645.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 296 K, COSY): δ / ppm = 2.72 (t, J = 7.1 Hz, 1H, CH_2), 2.21 (t, J = 7.4 Hz, 1H, CH_2), 1.98 (bs, 2H, NH_3^+), 1.64 – 1.54 (m, 2H, CH_2), 1.53 – 1.44 (m, 2H, CH_2), 1.44 (s, 9H, CH_3), 1.39 – 1.31 (m, 2H, CH_2).

9.2.2.5 Compound II-8a



DIPEA (162 μ L, 932 μ mol, 2.0 eq.) was added to a stirred solution of **II-6** (318 mg, 466 μ mol, 1.0 eq.), PyBOP (267 mg, 513 μ mol, 1.1 eq.), HOAt (69.7 mg, 513 μ mol, 1.1 eq.), **II-7a** (67.7 mg, 466 μ mol, 1.0 eq.) and DIPEA (81.1 μ L, 628 μ mol, 1.0 eq.) in THF (5.5 mL) and peptide grade DMF (2.0 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h, PyBOP (243 mg, 466 μ mol, 1.0 eq.) was added and it was stirred overnight. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the obtained crude mixture was washed with MeOH (5 times).

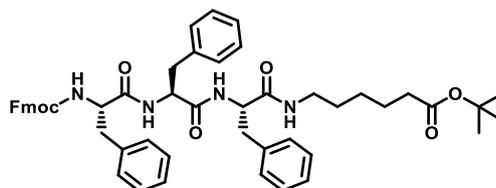
Yield: 340 mg (428 μ mol, 92%); white solid.

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for $[C_{49}H_{52}N_4O_7+Na]^+$: 831.3728, found 831.3836.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 296 K, COSY): δ / ppm = 8.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H, NH^{Phe}), 8.06 (d,

$J = 8.1$ Hz, 1H, NH^{Phe}), 7.87 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH^{Fmoc}), 7.80 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H, $NHCH_2^{Ahx}$), 7.60 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, CH^{Fmoc}), 7.56 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, NH^{Phe}), 7.43 – 7.37 (m, 2H, CH^{Fmoc}), 7.23 (m, 17H, CH^{Fmoc} , $\beta-CH^{Phe}$), 4.59 – 4.51 (m, 1H, $\alpha-CH^{Phe}$), 4.50 – 4.41 (m, 1H, $\alpha-CH^{Phe}$), 4.25 – 4.05 (m, 4H, CH_2CH^{Fmoc} , $CHCH_2^{Fmoc}$, $\alpha-CH^{Phe}$), 3.57 (s, 3H, CH_3), 3.06 – 2.63 (m, 8H, $\beta-CH_2^{Phe}$, $NHCH_2^{Ahx}$), 2.25 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, $NH[CH_2]_4CH_2^{Ahx}$), 1.52 – 1.42 (m, 2H, $NH[CH_2]_3CH_2^{Ahx}$), 1.34 – 1.21 (m, 2H, $NHCH_2CH_2^{Ahx}$), 1.20 – 1.07 (m, 2H, $NH[CH_2]_2CH_2^{Ahx}$).

9.2.2.6 Compound II-8b



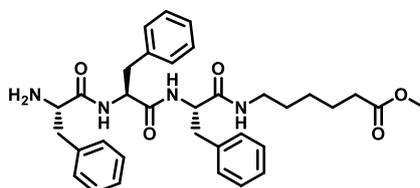
DIPEA (26.1 μ L, 147 μ mol, 2.0 eq.) was added to a stirred solution of **II-6** (51.7 mg, 73.3 μ mol, 1.0 eq.), PyBOP (42.9 mg, 80.6 μ mol, 1.1 eq.), HOAt (11.2 mg, 82.2 μ mol, 1.1 eq.), **II-7b** (16.8 mg, 73.3 μ mol, 1.0 eq.) and DIPEA (13.1 μ L, 73.3 μ mol, 1.0 eq.) in THF (1.4 mL) and peptide grade DMF (0.3 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h, PyBOP (38.1 mg, 73.4 μ mol, 1.0 eq.) was added and it was stirred over the weekend. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the obtained crude mixture was washed with MeOH (5 times).

Yield: 53 mg (67 μ mol, 89%); white solid.

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for $[C_{52}H_{58}N_4O_7+Na]^+$: 873.4198, found 873.4194.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 296 K, COSY): δ / ppm = 8.18 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, NH), 8.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, NH), 7.90 – 7.84 (m, 2H, CH^{Fmoc}), 7.80 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H; $NHCH_2^{Ahx}$), 7.64 – 7.54 (m, 2H, CH^{Fmoc}), 7.43 – 7.36 (m, 2H, CH^{Fmoc}), 7.33 – 7.09 (m, 17H, CH^{Phe} , CH^{Fmoc}), 4.59 – 4.51 (m, 1H, $\alpha-CH^{Phe}$), 4.49 – 4.39 (m, 1H, $\alpha-CH^{Phe}$), 4.25 – 4.05 (m, 4H, $\alpha-CH^{Phe}$, $CHCH_2^{Fmoc}$, $CHCH_2^{Fmoc}$), 3.06 – 2.63 (m, 6H, $\beta-CH_2^{Phe}$), 2.13 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, $NH[CH_2]_4CH_2^{Ahx}$), 1.48 – 1.39 (m, 2H, $NH[CH_2]_3CH_2^{Ahx}$), 1.38 (s, 9H, CH_3^{tBu}), 1.33 – 1.24 (m, 2H, $NHCH_2CH_2^{Ahx}$), 1.19 – 1.10 (m, 2H, $NH[CH_2]_2CH_2^{Ahx}$).

9.2.2.7 Compound II-9a



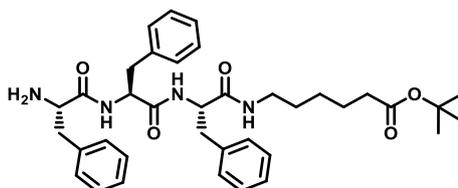
Piperidine (750 μ L, 10 Vol.-%) was added to a stirred solution of **II-8a** (250 mg, 314 μ mol, 1.0 eq.) in DMF (7.5 mL). After stirring at room temperature for 1.5 h, it was concentrated under reduced pressure and the residue was purified *via* flash chromatography on SiO_2 (gradient DCM/MeOH 3% \rightarrow 10%; R_f (DCM/MeOH 5%) = 0.58).

Yield: 124 mg (156 μ mol, 50%); white solid.

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for $[C_{34}H_{42}N_4O_5+Na]^+$: 609.3047, found 609.3046.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 296 K, COSY): δ / ppm = 8.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H, NH^{Phe}), 7.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H, NH^{Phe}), 7.87 (t, J = 5.7 Hz, 1H, NHCH₂^{Ahx}), 7.29 – 7.05 (m, 15H, CH^{Phe}), 4.58 – 4.51 (m, 1H, α -CH^{Phe}), 4.49 – 4.41 (m, 1H, α -CH^{Phe}), 3.57 (s, 3H, CH₃), 3.11 – 2.71 (m, 6H, β -CH₂^{Phe}, NHCH₂^{Ahx}), 2.47 – 2.39 (m, 2H, β -CH₂^{Phe}), 2.26 (t, J = 7.5 Hz, 2H, NH[CH₂]₄CH₂^{Ahx}), 1.71 (bs, 2H, NH₂), 1.57 – 1.42 (m, 2H, NH[CH₂]₃CH₂^{Ahx}), 1.35 – 1.24 (m, 2H, NHCH₂CH₂^{Ahx}), 1.22 – 1.05 (m, 2H, NH[CH₂]₂CH₂^{Ahx}).

9.2.2.8 Compound II-9b



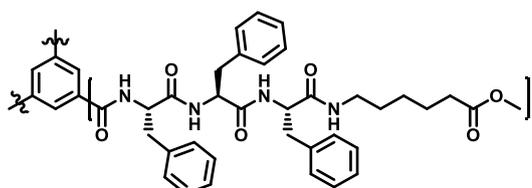
Piperidine (1.4 mL, 10-v%) was added to a stirred solution of **II-8b** (515 mg, 605 μ mol, 1.0 eq.) in DMF (14 mL). It was stirred overnight, the solution was concentrated under reduced pressure and the crude product was purified *via* flash chromatography on SiO₂ (DCM/MeOH 1:33; R_F = 0.23).

Yield: 367 mg (584 μ mol, 96%); white solid.

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for [C₃₇H₄₈N₄O₅+H]⁺: 629.3697, found 629.3697.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 296 K, COSY): δ / ppm = 8.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H, NH), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H, NH), 7.87 (t, J = 5.7 Hz, 1H, NHCH₂^{Ahx}), 7.28 – 7.04 (m, 15H, CH₂^{Phe}), 4.59 – 4.51 (m, 1H, α -CH), 4.49 – 4.40 (m, 1H, α -CH), 3.11 – 2.70 (m, 6H, CH₂^{Ahx}, β -CH₂^{Phe}), 2.48 – 2.40 (m, 2H, β -CH₂^{Phe}), 2.14 (t, J = 7.4 Hz, 2H, NHCH₂^{Ahx}), 1.68 (bs, 2H, NH₂), 1.52 – 1.40 (m, 2H, CH₂^{Ahx}), 1.36 – 1.24 (m, 2H, CH₂^{Ahx}), 1.25 – 1.09 (m, 2H, CH₂^{Ahx}).

9.2.2.9 Compound II-10a



Benzene-1,3,5-tricarboxylic acid (11.5 mg, 42.6 μ mol, 1.0 eq.) and PyBOP (77.6 mg, 149 μ mol, 3.5 eq.) were dissolved in 1 mL peptide grade DMF. Afterwards **II-9a** (100 mg, 170 μ mol, 4.0 eq.) and DIPEA (59.4 μ L, 341 mmol, 8.0 eq.) were added consecutively. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3.5 h, PyBOP (77.6 mg, 149 μ mol, 3.5 eq.) was added and it was stirred for further 2 h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the crude product was washed with DCM and MeOH (5 times).

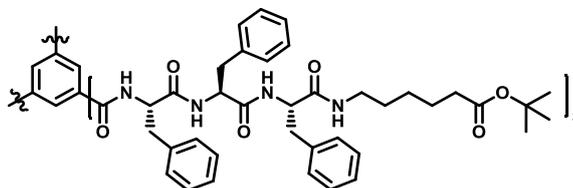
Yield: 82.0 mg (42.8 μ mol, quant.); white solid.

MALDI-MS (HABA, MeOH) (m/z): Calculated for [C₁₁₁H₁₂₆N₁₂O₁₈+Na]⁺: 1938.9239, found 1940.84.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 296 K, COSY): δ / ppm = 8.69 (d, J = 8.4 Hz, 3H, NH^{Phe}), 8.22 – 8.14 (m, 9H, CH^{BTA}, NH^{Phe}), 7.81 (t, J = 5.7 Hz, 3H, NHCH₂^{Ahx}), 7.29 – 7.02 (m, 45H, CH^{Phe}), 4.79 – 4.69 (m, 3H, α -CH^{Phe}), 4.62 – 4.53 (m, 3H, α -CH^{Phe}), 4.50 – 4.41 (m, 3H, α -CH^{Phe}), 3.56 (s, 9H, CH₃), 3.06 – 2.74 (m, 24H,

NHCH₂^{Ahx}, β-CH₂^{Phe}), 2.24 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H, NH[CH₂]₄CH₂^{Ahx}), 1.55 - 1.39 (m, 6H, NHCH₂CH₂^{Ahx}), 1.36 - 1.20 (m, 6H, NHCH₂CH₂^{Ahx}), 1.20 - 1.06 (m, 6H, NH[CH₂]₂CH₂^{Ahx}).

9.2.2.10 Compound II-10b

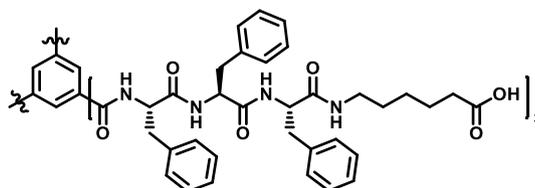


Benzene-1,3,5-tricarboxylic acid (25.9 mg, 97.5 μmol, 1.0 eq.) and PyBOP (178 mg, 341 μmol, 3.5 eq.) were dissolved in peptide grade DMF (2 mL). Afterwards **II-9b** (266 mg, 322 μmol, 3.3 eq.) and DIPEA (136 μL, 780 mmol, 8.0 eq.) were added consecutively. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3.5 h, PyBOP (178 mg, 341 μmol, 3.5 eq.) and peptide grade DMF (1 mL) were added and stirred for further 2 h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the crude product was washed with MeOH (5 times).

Yield: 222 mg (113 μmol, quant.); white solid.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 296 K, COSY): δ / ppm = 8.69 (d, *J* = 8.5 Hz, 3H, NH^{Phe}), 8.22 – 8.15 (m, 9H, NH^{Phe}, NH^{BTA}), 7.81 (t, *J* = 5.7 Hz, 3H, NHCH₂^{Ahx}), 7.31 – 7.00 (m, 45H, CH^{Phe}), 4.80 – 4.69 (m, 3H, α-CH^{Phe}), 4.61 – 4.51 (m, 3H, α-CH^{Phe}), 4.50 – 4.40 (m, 3H, α-CH^{Phe}), 3.07 – 2.72 (m, 24H, NHCH₂^{Ahx}, β-CH₂^{Phe}), 2.13 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H, NH[CH₂]₄CH₂^{Ahx}), 1.49 – 1.39 (m, 6H, NH[CH₂]₃CH₂^{Ahx}), 1.37 (s, 27H, CH₃^{tBu}), 1.34 – 1.19 (m, 6H, NHCH₂CH₂^{Ahx}), 1.19 – 1.05 (m, 6H, NH[CH₂]₂CH₂^{Ahx}).

9.2.2.11 Compound II-11



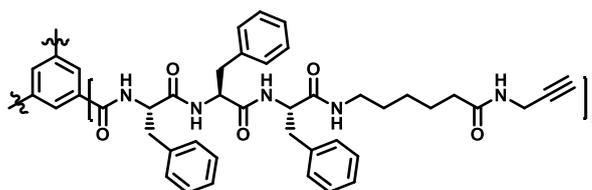
II-10b (500 mg, 255 μmol, 1.0 eq.) was treated with 6.5 mL TFA in DCM 1:1-v%. The solution was stirred 40 min at room temperature, concentrated under reduced pressure and another 2.2 mL TFA in DCM 1:1-v% were added. The concentrated reaction mixture was co-distilled with toluene (5 times) and the product was obtained without further purification.

Yield: 222 mg (113 μmol, quant.); white solid.

ESI-HRMS (MeOH) (*m/z*): Calculated for [C₁₀₈H₁₂₀N₁₂O₁₈+Na]⁺: 1895.8653, found 1895.8679.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 296 K, COSY): δ / ppm = 11.97 (bs, 3H, COOH), 8.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H, NH^{Phe}), 8.27 – 8.06 (m, 9H, NH^{Phe}, CH^{BTA}), 7.81 (t, *J* = 5.7 Hz, 3H, NHCH₂^{Ahx}), 7.41 – 6.86 (m, 45H, CH^{Phe}), 4.88 – 4.63 (m, 3H, α-CH), 4.66 – 4.53 (m, 3H, α-CH), 4.50 – 4.34 (m, 3H, α-CH), 3.11 – 2.68 (m, 24H, β-CH₂^{Phe}, NHCH₂^{Ahx}), 2.16 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H, NH[CH₂]₄CH₂^{Ahx}), 1.49 – 1.39 (m, 6H, NH[CH₂]₃CH₂^{Ahx}), 1.33 – 1.21 (m, 6H, NHCH₂CH₂^{Ahx}), 1.18 – 1.06 (m, 6H, NH[CH₂]₂CH₂^{Ahx}).

9.2.2.12 Compound II-12



DIPEA (629 μ L, 3.70 mmol, 12 eq.) was added to a stirred solution of **II-11** (570 mg, 301 μ mol, 1.0 eq.), PyBOP (577 mg, 1.11 mmol, 3.6 eq.), propargylamine (178 mg, 2.77 μ mol, 9.0 eq.) in peptide grade DMF (10 mL) at 0 $^{\circ}$ C. The turbid reaction mixture was stirred at room temperature for 5 h, PyBOP (577 mg, 1.11 mmol, 3.6 eq.) and DIPEA (629 μ L, 3.70 mmol, 12 eq.) were added and it was stirred overnight. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the obtained crude mixture was washed with MeOH (5 times).

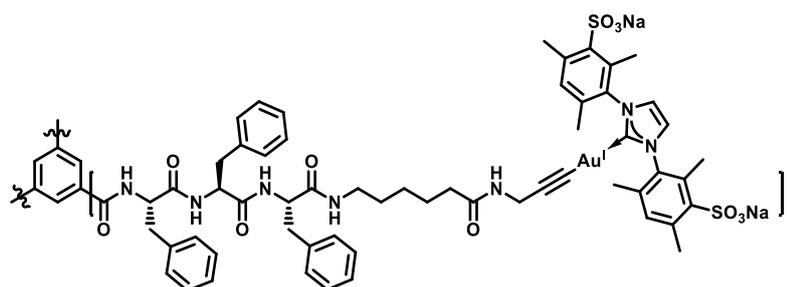
Yield: 53 mg (67 μ mol, 89%); white solid.

MALDI-MS (CHCA, MeOH) (*m/z*): Calculated for $[C_{117}H_{129}N_{15}O_{15}+Na]^+$: 2007.9718, found 2007.8503.

1H -NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 296 K, COSY, HSQC, HMBC): δ / ppm = 8.68 (d, J = 8.4 Hz, 3H, NH^{Phe}), 8.24 – 8.14 (m, 9H, NH^{Phe} , $NHCH_2C^{alkyne}$), 8.18 (s, 3H, CH^{BTA}), 7.80 (t, J = 5.6 Hz, 3H, $NHCH_2^{Ahx}$), 7.29 – 7.03 (m, 45H, CH^{Phe}), 4.78 – 4.70 (m, 3H, $\alpha-CH^{Phe}$), 4.60 – 4.53 (m, 3H, $\alpha-CH^{Phe}$), 4.50 – 4.43 (m, 3H, $\alpha-CH^{Phe}$), 3.83 (dd, J = 5.5, 2.6 Hz, 6H, CH_2C^{alkyne}), 3.07 (t, J = 2.5 Hz, 3H, CH^{alkyne}), 3.05 – 2.75 (m, 24H, $\beta-CH_2^{Phe}$, $NHCH_2^{Ahx}$), 2.04 (t, J = 7.5 Hz, 6H, $NH[CH_2]_4CH_2^{Ahx}$), 1.48 – 1.39 (m, 6H, $NH[CH_2]_3CH_2^{Ahx}$), 1.33 – 1.23 (m, 6H, $NHCH_2CH_2^{Ahx}$), 1.17 – 1.08 (m, 6H, $NH[CH_2]_2CH_2^{Ahx}$).

^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆, 296 K, HSQC, HMBC): δ / ppm = 171.8 (CO), 170.9 (CO), 170.4 (CO), 170.2 (CO), 165.3 (CO), 138.1 (C_q^{Phe}), 137.5 (C_q^{Phe}), 137.4 (C_q^{Phe}), 129.19 (C^{Phe}), 129.15 (C^{Phe}), 129.11 (C^{Phe}), 128.05 (C^{Phe}), 128.0 (C^{Phe}), 126.3 (C^{Phe}), 81.4 (C_q^{alkyne}), 72.8 (CH^{alkyne}), 54.5 ($\alpha-C$), 54.0 ($\alpha-C$), 53.8 ($\alpha-C$), 38.4, 38.0, 37.6, 37.1, 35.0 (C^{Ahx}), 28.7 (C^{Ahx}), 27.7 (CC_q^{alkyne}), 26.0 (C^{Ahx}), 24.8 (C^{Ahx}).

9.2.2.13 Compound II-13



Potassium hydroxide (1.8 mg, 33 μ mol, 6.0 eq.) was added to a stirred solution of **II-12** (11 mg, 5.5 μ mol, 1.0 eq.) in dry, degassed DMF (250 μ L) and MeOH (750 μ L). **I-4** (12.3 mg, 16.6 μ mol, 3.0 eq.) was added and the solution was stirred at 35 $^{\circ}$ C for 24 h in the dark. The reaction mixture was centrifuged and the supernatant solution was added slowly into cold THF. The obtained precipitation was washed with THF (3 times).

Yield: 30.5 mg (7 μ mol, quant.); white solid.*

ESI-HRMS (MeOH) (*m/z*): Calculated for $[C_{180}H_{192}Au_3N_{21}Na_6O_{33}S_6-2Na]^{2-}$: 2025.5507,

found 2025.0268; [C₁₈₀H₁₉₂Au₃N₂₁Na₆O₃₃S₆-3Na+K]²⁻: 2033.5343, found 2033.5396;

[C₁₈₀H₁₉₂Au₃N₂₁Na₆O₃₃S₆-2Na]²⁻: 2042.0192, found 2041.5213.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 296 K, COSY, HSQC, HMBC): δ / ppm = 8.72 – 8.60 (m, 3H, NH), 8.28 – 8.10 (m, 9H, 6 x NH, CH^{BTA}), 7.90 (t, *J* = 4.3 Hz, 3H, NHCH₂C^{alkyne}), 7.80 (t, *J* = 5.0 Hz, 3H, NHCH₂A^{hx}), 7.65 (d, 6H, *J* = 2.4 Hz, CH^{im}), 7.31 – 7.00 (m, 51H, CH^{Phe}, CH^{mesityl}), 4.80 – 4.69 (m, 3H, α-CH^{Phe}), 4.62 – 4.52 (m, 3H, α-CH^{Phe}), 4.51 – 4.41 (m, 3H, α-CH^{Phe}), 3.62 (d, *J* = 4.6 Hz, 6H, CH₂C^{alkyne}), 4.51 – 4.41 (m, 24H, β-CH₂^{Phe}, NHCH₂A^{hx}), 2.61 (s, 18H, CH₃^{mesityl}), 2.30 (s, 9H, CH₃^{mesityl}), 2.28 (s, 9H, CH₃^{mesityl}), 2.01 (s, 9H, CH₃^{mesityl}), 1.99 (s, 9H, CH₃^{mesityl}), 1.94 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H, NH[CH₂]₄CH₂A^{hx}), 1.49 – 1.00 (m, 18H, NHCH₂CH₂A^{hx}, NH[CH₂]₂CH₂A^{hx}, NH[CH₂]₃CH₂A^{hx}).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆, 296 K, HSQC, HMBC): δ / ppm = 187.6 (N₂CAu), 171.9 (CO), 171.4 (CO), 171.0 (CO), 170.5 (CO), 170.4 (CO), 144.5 (C_q^{mesityl}), 138.3 - 131.1 (C_q^{Phe}, C^{mesityl}), 129.4 - 126.2 (C^{Phe}), 123.6 (C^{im}), 98.9, 81.4, 72.9, 67.1, 55.1 - 54.1 (α-C), 38.5, 38.1, 37.6, 37.1, 35.6, 35.0, 34.9, 29.7, 28.8, 28.7, 27.7, 26.1, 25.99, 25.97, 25.1, 24.97, 24.89, 23.2, 17.4, 15.9,

* Contamination with **I-4** of about 6% relative to NMR-signal at 7.75 ppm (m, 0.35H, **I-4**-CH^{im}).

9.3 Ergebniskapitel III

9.3.1 Instrumentation and Materials

9.3.1.1 General Considerations

Reactions involving air or moisture sensitive reagents or intermediates were performed under argon atmosphere using SCHLENK techniques. The glassware used had been oven dried at 120 °C or heatgun dried under high vacuum. For the addition of reagents or solvents through septa disposable syringes and needles that had been flushed with argon repeatedly were utilized. Solids were added in an argon counterflow or as a solution. Degassing of solvents was achieved by performing multiple freeze-pump-thaw.

All used Materials were obtained from commercial sources at the highest purity available and used without further purification. Chloro(tetrahydrothiophene)gold(I) [Au^ICl(tht)] was purchased from UMICORE (UMICORE AG & Co. KG, Hanau-Wolfgang, Germany). Compounds **III-16** and **III-26** were synthesized as published before.^[209,251] Water was demineralized prior to use. Solvents used for air or moisture sensitive reactions were purchased anhydrous or dried prior to use according to common drying techniques or the solvent purification system *MB-SPS-800* (MBRAUN). Tetrahydrofuran (THF) was used containing no stabilizing additives. Purification *via* preparative flash column chromatography (FC) was carried out using silica gel with an average grain size of 15–40 μm (ACROS ORGANICS). TLC-Analysis of the collected fractions was carried out with silica coated aluminum sheets (60 Å F₂₅₄, MACHEREY-NAGEL). Size exclusion chromatography (SEC) was carried out using Sephadex™ LH-20 beads (GE HEALTHCARE BIO-SCIENCES, Uppsala, Sweden) as stationary phase. Solvents used for FC or SEC were purchased either in technical grade and distilled before use or obtained in p.a. quality and used without further purification.

9.3.1.2 Nuclear Magnetic Resonance (NMR) Spectroscopy

The NMR spectra for the ¹H-NMR and ¹³C-NMR spectroscopy were measured on the spectrometers Avance III HD 300 (BRUKER), Avance II 400 (BRUKER), Avance III HD 400 (BRUKER) and Avance III 600 (BRUKER) at the *Institute of Organic Chemistry, Johannes Gutenberg-University Mainz* using CDCl₃, MeOD-*d*₄, DMSO-*d*₆ and DMF-*d*₇ as deuterated solvents. The chemical shifts (δ) are reported relative to the residual solvent protons (¹H-NMR) or the deuterium coupled ¹³C solvent signal (¹³C{¹H} NMR). For the declaration of the spin multiplicities the following abbreviations were used: s (singlet), d (doublet), t (triplet) and m (multiplet) as well as appropriate combinations of these. Coupling constants of protons (*J*) are stated in Hertz (Hz). The NMR spectra were analyzed using the software *MestReNova v.10.0.2-15465* (Mestrelab Research S.L.).

9.3.1.3 Mass Spectrometry

High resolution mass spectra (HRMS) were recorded on the electrospray ionization (ESI) devices *Micromass QToF Ultima 3* (WATERS) or *LC/MS 6545 QToF* (AGILANT) by the massspectrometric department of the *Institute of Organic Chemistry, Johannes Gutenberg University Mainz*.

9.3.1.4 Solid Phase Peptide Synthesis (SPPS)

SPPS was carried out on an automated *CS 136XT* batch peptide synthesizer (CS BIO Co.) using SPPS-grade solvents and 2-chlorotrityl chloride resin (resin loading capacity of 1.6 mmol/g, IRIS BIOTECH GMBH) for Fmoc amino acid loading.

9.3.1.5 Circular Dichroism (CD) Spectroscopy

CD measurements were carried out on a *J-815 spectrometer* (JASCO Labor- und Datentechnik GmbH, Gross-Umstadt, Germany) using the software *Spectra Manager v.2.12.00*. All spectra were recorded under the conditions indicated using precision quartz cells with a path length of 2 mm (HELLMA GmbH & Co. KG, Müllheim, Germany). Data was processed using *OriginPro v.9.1.0* (ORIGINLAB CORPORATION, Northampton, USA). All Spectra were averaged over three replicates and corrected by subtraction of the background (cuvette).

9.3.1.6 Transmission Electron Microscopy (TEM)

TEM investigations were accomplished on a *FEI Tecnai™ T12* transmission electron microscope equipped with a BioTWIN lens and a LaB₆ cathode operated at 120 kV. Thereto sample droplets were adsorbed on freshly glow-discharged copper grids (ELECTRON MICROSCOPY SCIENCES, CF300-Cu, 300 mesh) covered by a 3 - 4 nm carbon layer followed by negative staining using a 2% aqueous solution of uranyl acetate (POLYSCIENCES). Digital electron micrographs were recorded with a 4k × 4k CMOS camera (TVIPS) or 1k × 1k CCD camera (MEGASSYS).

9.3.1.7 Reversed Phase High Performance Liquid Chromatography (RP-HPLC)

RP-HPLC runs were conducted on a *LC-4000* HPLC system (JASCO). Analytical runs were performed on a *VariTide RPC* (pore size: 200 Å, 250 mm × 4.6 mm) column (CS CHROMATOGRAPHIE). Semi-preparative runs were performed on a *Luna RP-C18(2)* (pore size: 100 Å, 250 mm × 21 mm) column (PHENOMENEX). Chromatograms of analytical runs were corrected by subtraction of a blank run by injection of the starting mobile phase. Chromatograms of semi-preparative runs are shown without further corrections. The detection wavelength, flow rate and the mobile phase as well as the gradient used are stated in the synthesis chapter.

9.3.1.8 UV/Vis- and Fluorescence Spectroscopy

UV/Vis-measurements were performed on a *Varian Cary 5000* spectrophotometer (AGILENT TECHNOLOGIES) at room temperature and analysed with *Cary WinUV* software version 3.00(339). Luminescence-measurements were conducted at room temperature with a *Varian Cary Eclipse* fluorescence spectrophotometer (AGILENT TECHNOLOGIES) and evaluated with the software *Cary Eclipse Scan Application* version 1.1(132). The solutions (2.5 mL) were saturated with argon *via* a continuous argon flow through an immersed canula over 10 minutes to make sure that oxygen was driven out of solution. The thickness of the cuvette was 1 cm, the excitation and emission slits were 10 nm and the detector voltage was at medium (1000 V).

9.3.1.9 Rheological Measurements

Rheological studies were performed on a *Physica MCR 301* rheometer (ANTON PAAR) equipped with a parallel-plate geometry PP25/TG (diameter: 24.981 mm). The sample was freshly prepared with a concentration of 4 mg/200 μ L water (2.0-wt%). The sample was evenly distributed with a pipette in the middle of the lower plate at 20 °C followed by lowering of the upper geometry to evenly distribute the sample on the upper geometry as well. The measurement was immediately started with a constant frequency of 1 Hz. Furthermore, *Rhodorsil*[®] silicone oil 47 V 50 was used to seal the solvent trap and prevent sample evaporation.

9.3.2 Synthetic Procedures

9.3.2.1 Standard operating procedure (SOP 1): Synthesis of peptides *via* SPPS

The loading of the resin was performed in a MERRIFIELD apparatus according to a procedure described in literature.^[273-275] An excess of the Fmoc-protected phenylalanine (2.0 eq. relative to resin loading capacity) was dissolved in a mixture of dry DCM and a small amount of dry DMF to help solvation (DCM/DMF 9:1-v%, 10 mL/g resin). The dissolved amino acid was added to the 2-chlorotriyl chloride resin, DIPEA (2.0 eq.) was added and it was agitated for 5 min at room temperature. Additional DIPEA (3.0 eq.) was added and the reaction mixture was shaken for 1 h at room temperature. Remaining reactive 2-chlorotriyl groups were quenched with MeOH (1 mL/g resin), followed by agitation for 15 min at room temperature. The vessel was drained and the resin washed consecutively three times with DCM, DMF, DCM and MeOH. Afterwards the beads were dried *in vacuo* overnight and the beads were transferred for the subsequent synthesis to a reaction vessel of the peptide synthesizer.

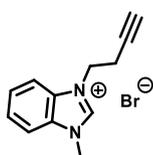
The step-wise chain elongation was performed according to a procedure described in literature.^[276,277] The dried resin was swollen in DCM for 10 min while shaking the reaction vessel. After draining of the solution, piperidine (20% in DMF) was added and the vessel was shaken for 20 min. After draining of the solution, the beads were washed four times with DMF and twice with DCM. The resin was treated with a solution of the corresponding protected amino acid (4.0 eq.), HBTU (4.0 eq.), HOBt (4.0 eq.) and DIPEA (6.0 eq.) in DMF. After shaking for 1 h, the solution was removed and the resin washed five times with DMF. This procedure was repeated with the corresponding amino acid for every coupling process, starting with the Fmoc deprotection on the resin. Finally the resin was washed with DCM.

The cleavage of resin-bound peptides was carried out according to a procedure described in the literature.^[276] The resin beads were transferred to a MERRIFIELD glass reactor, treated with a mixture of TFA/DCM = 1:1-v% (5 mL/g resin) and shaken for 40 min at room temperature. The solution was drained and the beads were washed at least two times with a small amount of DCM. The combined solutions were concentrated under reduced pressure, repeatedly co-distilled with toluene to remove the trifluoroacetic acid under reduced pressure and precipitated into a cold solution of CH₂Cl₂/Et₂O 2:1-v% or water. Isolation *via* centrifugation and drying afforded the desired peptide. The cleaving procedure was repeated until no more precipitate was formed.

The cleavage of resin-bound peptides with side-group protection: The resin beads were transferred to

a MERRIFIELD glass reactor, treated with a mixture of TFE/DCM = 1:4-v% (5 mL/g resin) and shaken for 40 min at room temperature. The solution was drained and the beads were washed at least two times with a small amount of DCM. The combined solutions were concentrated under reduced pressure and precipitated into a cold solution of CH/Et₂O 2:1-v%. Isolation *via* centrifugation and drying afforded the desired peptide. The cleaving procedure was repeated until no more precipitate was formed.

9.3.2.2 Compound III-7^[231]



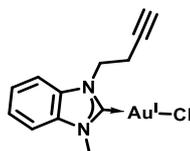
1-Methyl-1H-benzo[d]-imidazole (317 mg, 2.4 mmol, 1.0 eq.) and 4-bromo-but-1-yne (478 mg, 3.60 mmol, 1.5 eq.) were stirred for 45 h at 120 °C in toluene (3 mL). The resulting precipitation was centrifuged and washed with diethylether (3 times).

Yield: 554 mg (2.10 mmol, 87%); grey powder.

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for [C₁₂H₁₃N₂Br-Br]⁺: 185.1073, found 185.1075.

¹H-NMR (400 MHz, MeOD, 296 K): δ / ppm = 11.37 (s, 1H, NCHN), 7.87 – 7.80 (m, 1H, CH^{BzIm}), 7.75 – 7.64 (m, 3H, CH^{BzIm}), 4.85 (t, J = 6.5 Hz, 2H, NCH₂), 4.30 (s, 3H, NCH₃), 3.05 (td, J = 6.4, 2.7 Hz, 2H, NCH₂CH₂), 2.05 (t, J = 2.6 Hz, 1H, CH^{alkyne}).

9.3.2.3 Compound III-9^[231]



The following procedure was carried out in the dark under argon SCHLENK-technique. In dried and degassed DCM (9 mL) III-7 (300 mg, 1.13 mmol, 1.0 eq.) and Ag₂O (157 mg, 679 μmol, 0.6 eq.) were stirred for 48 h at room temperature. [Au^ICl(tht)] (363 mg, 1.13 mmol, 1.0 eq.) and NaCl (99.0 mg, 1.70 mmol, 1.5 eq.) were added, the resulting mixture was stirred for 2 h and the obtained crude mixture was filtered over Kieselguhr. The concentrated solution was precipitated into cold THF, the obtained precipitation was filtered off and washed with THF (2 times).

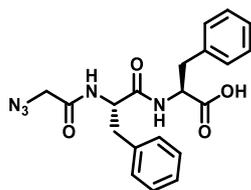
Yield: 361 mg (0.867 mmol, 77%); off-white solid.

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for [C₂₄H₂₄Au₂N₄Cl₂-Au-2Cl]⁺: 565.17, found: 565.21

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 296 K): δ / ppm = 7.63 – 7.59 (m, 1H, CH^{BzIm}), 7.52 – 7.45 (m, 3H, CH^{BzIm}), 4.65 (t, J = 6.9 Hz, 2H, NCH₂), 4.09 (s, 3H, NCH₃), 2.94 – 2.85 (m, 2H, NCH₂CH₂), 2.03 (t, J = 2.0 Hz, 1H, CH^{alkyne}).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃, 296 K, COSY, HSQC): δ / ppm = 178.8 (N₂CAu), 133.8 (C_q^{BzIm}), 133.2 (C_q^{BzIm}), 124.9 (C^{BzIm}), 124.8 (C^{BzIm}), 111.7 (C^{BzIm}), 111.5 (C^{BzIm}), 79.7 (C_q^{alkyne}), 72.3 (CH^{alkyne}), 47.03 (NCH₂), 35.5 (NCH₃), 20.6 (NCC).

9.3.2.4 Compound III-12



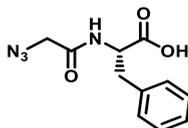
The synthesis was carried out according to **SOP1**.

Yield: 554 mg (1.40 mmol, 92%); white solid.

ESI-HRMS (MeOH) (*m/z*): Calculated for $[C_{20}H_{21}N_5O_4+Na]^+$: 418.1484, found 418.1491.

1H -NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 296 K): δ / ppm = 12.77 (s, 1H, COOH), 8.46 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, NH), 8.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, NH), 7.32 – 7.13 (m, 10H, CH^{Phe}), 4.64 – 4.54 (m, 1H, α -CH^{Phe}), 4.54 – 4.39 (m, 1H, α -CH^{Phe}), 3.80 – 3.63 (m, 2H, CH₂^{Gly}), 3.08 (dd, *J* = 13.9, 5.2 Hz, 1H, β -CH₂^{Phe}), 3.00 (dd, *J* = 13.9, 4.2 Hz, 1H, β -CH₂^{Phe}), 2.92 (dd, *J* = 13.9, 9.0 Hz, 1H, β -CH₂^{Phe}), 2.70 (dd, *J* = 13.8, 9.8 Hz, 1H, β -CH₂^{Phe}).

9.3.2.5 Compound III-14



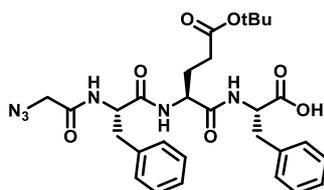
The synthesis was carried out according to **SOP1**.

Yield: 350 mg (1.41 mmol, 98%); white solid.

ESI-HRMS (MeOH) (*m/z*): Calculated for $[C_{11}H_{12}N_4O_3-H]^-$: 247.0837, found 247.0832.

1H -NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 296 K): δ / ppm = 12.88 (s, 1H, COOH), 8.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, NH), 7.32 – 7.17 (m, 5H, CH^{Phe}), 4.50 – 4.41 (m, 1H, α -CH^{Phe}), 3.88 – 3.72 (m, 2H, CH₂^{Gly}), 3.08 (dd, *J* = 13.8, 4.9 Hz, 1H, β -CH₂^{Phe}), 2.89 (dd, *J* = 13.9, 9.3 Hz, 1H, β -CH₂^{Phe}).

9.3.2.6 Compound III-15

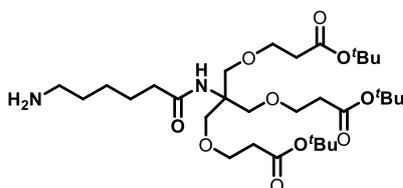


The synthesis was carried out according to **SOP1**.

Yield: 412.5 mg (710 μ mol, 52%); white solid.

ESI-HRMS (MeOH) (*m/z*): Calculated for $[C_{29}H_{36}N_6O_7+Na]^+$: 603.2538, found 603.2541.

1H -NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 296 K): δ / ppm = 12.79 (s, 1H, COOH), 8.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, NH^{Phe}), 8.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, NH^{Glu}), 8.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, NH^{Phe}), 7.40 – 7.05 (m, 10H, CH^{Phe}), 4.58 (ddd, *J* = 9.9, 8.3, 4.1 Hz, 1H, α -CH), 4.48 – 4.39 (m, 1H, α -CH), 4.29 (td, *J* = 8.1, 5.4 Hz, 1H, α -CH), 3.83 – 3.64 (m, 2H, CH₂^{Gly}), 3.07 (dd, *J* = 14.0, 5.1 Hz, 1H, β -CH₂^{Phe}), 3.00 – 2.85 (m, 2H, CH₂^{Phe}), 2.75 – 2.65 (m, 1H, β -CH₂^{Phe}), 2.23 – 2.14 (m, 2H, γ -CH₂^{Glu}), 1.91 – 1.79 (m, 1H, β -CH₂^{Glu}), 1.77 – 1.65 (m, 1H, β -CH₂^{Glu}), 1.39 (d, *J* = 1.1 Hz, 9H).

9.3.2.7 Compound III-16^[209]

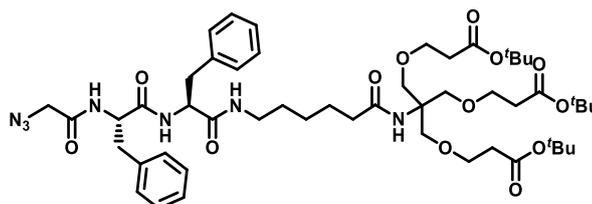
The Cbz-protected precursor (298 mg, 396 μmol , 1 eq.) was dissolved in MeOH (5 mL). Pd/C (10-wt%, 30 mg), was added and the flask was filled with H₂. After 24 h of stirring, the suspension was filtered over Kieselguhr and concentrated under reduced pressure.

Yield: 238 mg (385 μmol , 97%); colourless oil.

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for [C₃₁H₅₈N₂O₁₀+H]⁺: 619.4164, found 619.36.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 296 K): δ / ppm = 6.10 (s, 1H, C_qNH), 3.69 (s, 6H, CH₂^{Dnd}), 3.63 (t, *J* = 6.3 Hz, 6H, CH₂^{Dnd}), 2.72 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, NH₂CH₂^{Ahx}), 2.44 (t, *J* = 6.3 Hz, 6H, COCH₂^{Dnd}), 2.16 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, NH[CH₂]₄CH₂^{Ahx}), 1.66 – 1.54 (m, 2H, CH₂^{Ahx}), 1.53 – 1.46 (m, 2H, CH₂^{Ahx}), 1.44 (s, 27H, CH₃^{tBu}), 1.38 – 1.24 (m, 2H, CH₂^{Ahx}).

9.3.2.8 Compound III-17



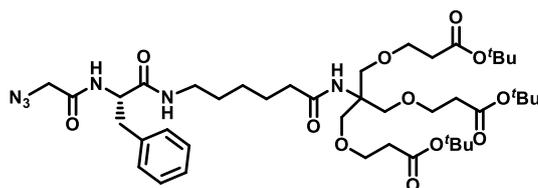
DIPEA (86.7 μL , 498 μmol , 1.1 eq.) was added to a stirred solution of III-12 (233 mg, 588 μmol , 1.3 eq.), III-16 (280 mg, 453 μmol , 1.0 eq.), PyBOP (330 mg, 634 μmol , 1.4 eq.) and HOAt (62.6 mg, 453 μmol , 1.0 eq.) in peptide grade DMF at 0 °C. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified *via* flash chromatography on SiO₂ (EtOAc/CH 9:1-v/v%; R_F = 0.35).

Yield: 464 mg (465 μmol , quant.); colourless solid.

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for [C₅₁H₇₇N₇O₁₃+H]⁺: 996.5658, found 996.5677.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 296 K): δ / ppm = 8.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, NH^{Phe}), 8.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, NH^{Phe}), 7.80 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, NHCH₂^{Ahx}), 7.28 – 7.12 (m, 10H, CH^{Phe}), 6.90 (s, 1H, C_qNH), 4.55 (td, *J* = 8.8, 4.7 Hz, 1H, α -CH), 4.44 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H, α -CH), 3.78 – 3.66 (m, 2H, CH₂^{Gly}), 3.58 – 3.46 (m, 12H, CH₂^{Dnd}), 3.07 – 2.99 (m, 1H, NHCH₂^{Ahx}), 2.98 – 2.91 (m, 3H, NHCH₂^{Ahx}, β -CH₂^{Phe}), 2.81 (dd, *J* = 13.6, 8.7 Hz, 1H, β -CH₂^{Phe}), 2.71 (dd, *J* = 13.8, 9.4 Hz, 1H, β -CH₂^{Phe}), 2.38 (t, *J* = 6.1 Hz, 6H, COCH₂^{Dnd}), 2.02 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, N[CH₂]₄CH₂^{Ahx}), 1.47 – 1.10 (m, 6H, NCH₂CH₂^{Ahx}, N[CH₂]₂CH₂^{Ahx}, N[CH₂]₃CH₂^{Ahx}), 1.39 (s, 27H, CH₃^{tBu}).

9.3.2.9 Compound III-18



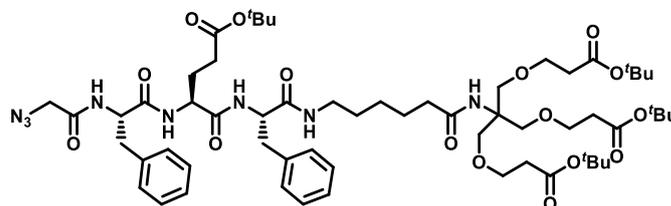
DIPEA (75.5 μL , 434 μmol , 1.1 eq.) was added to a stirred solution of **III-14** (127 mg, 512 μmol , 1.3 eq.), **III-16** (244 mg, 394 μmol , 1.0 eq.), PyBOP (287 mg, 552 μmol , 1.4 eq.) and HOAt (53.7 mg, 394 μmol , 1.0 eq.) in peptide grade DMF at 0 $^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified *via* flash chromatography on SiO_2 (EtOAc; $R_F = 0.57$).

Yield: 176 mg (207 μmol , 53%); colourless solid.

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for $[\text{C}_{42}\text{H}_{68}\text{N}_6\text{O}_{12}+\text{Na}]^+$: 871.4787, found 871.4765.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 296 K): δ / ppm = 8.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, NH^{Phe}), 8.04 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H, $\text{NHCH}_2^{\text{Ahx}}$), 7.30 – 7.14 (m, 5H, CH^{Phe}), 6.90 (s, 1H, C_qNH), 4.58 (td, $J = 8.7$, 5.5 Hz, 1H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$), 3.86 – 3.68 (m, 2H, CH_2^{Gly}), 3.59 – 3.48 (m, 12H, CH_2^{Dnd}), 3.03 (td, $J = 12.6$, 12.1, 6.0 Hz, 1H, $\text{NHCH}_2^{\text{Ahx}}$), 2.94 (dd, $J = 13.8$, 5.5 Hz, 2H, $\text{NHCH}_2^{\text{Ahx}}$, $\beta\text{-CH}_2^{\text{Phe}}$), 2.76 (dd, $J = 13.6$, 9.0 Hz, 1H, $\beta\text{-CH}_2^{\text{Phe}}$), 2.38 (t, $J = 6.1$ Hz, 6H, $\text{COCH}_2^{\text{Dnd}}$), 2.02 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, $\text{NH}[\text{CH}_2]_4\text{CH}_2^{\text{Ahx}}$), 1.45 – 1.35 (m, 2H, $\text{NH}[\text{CH}_2]_3\text{CH}_2^{\text{Ahx}}$), 1.39 (s, 27H, CH_3^{tBu}), 1.35 – 1.26 (m, 2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2^{\text{Ahx}}$), 1.121 – 1.08 (m, 2H, $\text{NH}[\text{CH}_2]_2\text{CH}_2^{\text{Ahx}}$).

9.3.2.10 Compound III-19



DIPEA (48.7 μL , 279 μmol , 1.1 eq.) was added to a stirred solution of **III-15** (192 mg, 330 μmol , 1.3 eq.), **III-16** (157 mg, 254 μmol , 1.0 eq.), PyBOP (185 mg, 356 μmol , 1.4 eq.) and HOAt (34.6 mg, 254 μmol , 1.0 eq.) in peptide grade DMF at 0 $^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified *via* flash chromatography on SiO_2 (EtOAc/CH 9:1-v%; $R_F = 0.48$).

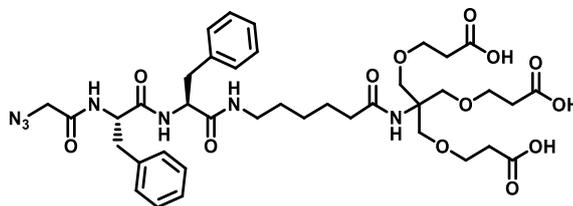
Yield: 140 mg (119 μmol , 46%); colourless solid.

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for $[\text{C}_{60}\text{H}_{92}\text{N}_8\text{O}_{16}+\text{Na}]^+$: 1203.6524, found 1203.6524.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 296 K): δ / ppm = 8.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, NH^{Phe}), 8.28 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, NH^{Glu}), 7.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, NH^{Phe}), 7.90 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H, $\text{NHCH}_2^{\text{Ahx}}$), 7.26 – 7.13 (m, 10H, CH^{Phe}), 6.93 (s, 1H, C_qNH), 4.56 (td, $J = 9.2$, 4.0 Hz, 1H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$), 4.44 (td, $J = 8.2$, 5.8 Hz, 1H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$), 4.24 – 4.17 (m, 1H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Glu}}$), 3.80 – 3.68 (m, 2H, CH_2^{Gly}), 3.53 – 3.51 (m, 12H, CH_2^{Dnd}), 3.04 (dq, $J = 13.0$, 6.7 Hz, 1H, $\text{NHCH}_2^{\text{Ahx}}$), 2.99 – 2.90 (m, 3H, $\text{NHCH}_2^{\text{Ahx}}$, $\beta\text{-CH}_2^{\text{Phe}}$), 2.81 (dd, $J = 13.7$, 8.5 Hz, 1H, $\beta\text{-CH}_2^{\text{Phe}}$), 2.75 – 2.68 (m, 1H, $\beta\text{-CH}_2^{\text{Phe}}$), 2.38 (t, $J = 6.1$ Hz, 6H, $\text{COCH}_2^{\text{Dnd}}$), 2.19 – 2.09 (m, 2H, $\gamma\text{-CH}_2^{\text{Glu}}$), 2.02 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H,

$N[CH_2]_4CH_2$), 1.85 – 1.77 (m, 1H, β - CH_2^{Glu}), 1.73 – 1.65 (m, 1H, β - CH_2^{Glu}), 1.43 – 1.37 (m, 2H, $N[CH_2]_3CH_2$), 1.39 (s, 9H, CH_3^{tBu}), 1.32 – 1.27 (m, 2H, NCH_2CH_2), 1.16 – 1.09 (m, 2H, $N[CH_2]_2CH_2$).

9.3.2.11 Compound III-20



III-17 (458 mg, 460 μ mol, 1.0 eq.) was treated with 33 mL TFA in DCM 1:1-v%. The solution was stirred for 40 min at room temperature, concentrated under reduced pressure and another 33 mL TFA in DCM 1:1-v% were added. The concentrated reaction mixture was co-distilled with toluene 5 times and the product was obtained without further purification.

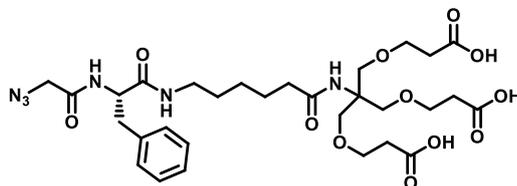
Yield: 325 mg (393 μ mol, 85%); white solid.

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for $[C_{39}H_{53}N_7O_{13}+Na]^+$: 850.3594, found 850.3583.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 296 K, COSY, HSQC, HMBC): δ / ppm = 8.28 (d, J = 8.3 Hz, 1H, NH^{Phe}), 8.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H, NH^{Phe}), 7.81 (t, J = 5.6 Hz, 1H, $NHCH_2^{Ahx}$), 7.29 – 7.10 (m, 10H, CH^{Phe}), 6.93 (s, 1H, C_qNH), 4.55 (td, J = 8.8, 4.7 Hz, 1H, α - CH^{Phe}), 4.44 (td, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H, α - CH^{Phe}), 3.79 – 3.67 (m, 2H, CH_2^{Gly}), 3.58 – 3.53 (m, 12H, CH_2^{Dnd}), 3.02 (p, J = 6.8 Hz, 1H, $NHCH_2^{Ahx}$), 2.99 – 2.90 (m, 3H, $NHCH_2^{Ahx}$, CH_2^{Phe}), 2.81 (dd, J = 13.6, 8.7 Hz, 1H, β - CH_2^{Phe}), 2.71 (dd, J = 13.8, 9.4 Hz, 1H, β - CH_2^{Phe}), 2.42 (t, J = 6.3 Hz, 6H, $COCH_2^{Dnd}$), 2.03 (t, J = 7.5 Hz, 2H, $N[CH_2]_4CH_2^{Ahx}$), 1.45 – 1.36 (m, 2H, $N[CH_2]_3CH_2^{Ahx}$), 1.34 – 1.26 (m, 2H, $NCH_2CH_2^{Ahx}$), 1.20 – 1.10 (m, 2H, $N[CH_2]_2CH_2^{Ahx}$).

^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO- d_6 , 296 K, HSQC, HMBC): δ / ppm = 172.7 (COO^{Dnd}), 172.4 (CO^{Ahx}), 170.4 (CO^{Phe}), 170.3 (CO^{Phe}), 167.11 (CO^{Gly}), 137.65 (C_q^{Phe}), 137.46 (C_q^{Phe}), 129.19 (C^{Phe}), 128.91 (C^{Phe}), 128.22 (C^{Phe}), 128.05 (C^{Phe}), 126.29 (C^{Phe}), 68.14 (C^{Dnd}), 66.68 (C^{Dnd}), 59.51 (C_q^{Dnd}), 54.13 (α -C), 53.76 (α -C), 50.44 (CH_2^{Gly}), 38.46 (NC^{Ahx}), 37.92 (β - C^{Phe}), 37.58 (β - C^{Phe}), 35.80 ($NCCCCC^{Ahx}$), 34.60 ($CCOO$), 28.79 (NCC^{Ahx}), 25.93 ($NCCC^{Ahx}$), 24.98 ($NCCCC^{Ahx}$).

9.3.2.12 Compound III-21



III-18 (52 mg, 61 μ mol, 1.0 eq.) was treated with 4.4 mL TFA in DCM 1:1-v%. The solution was stirred 40 min at room temperature, concentrated under reduced pressure and another 4.4 mL TFA in DCM 1:1-v% were added. The concentrated reaction mixture was co-distilled with toluene 5 times and the product was obtained without further purification.

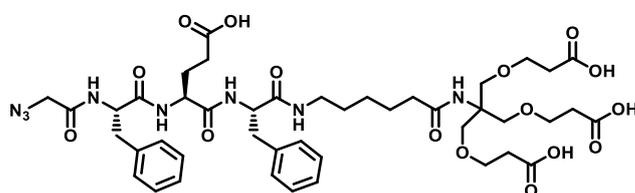
Yield: 42 mg (61 μ mol, quant.); white solid.

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for $[C_{30}H_{44}N_6O_{12}+Na]^+$: 703.2909, found 703.2906.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 296 K, COSY, HSQC, HMBC): δ / ppm = 8.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H, NH^{Phe}), 8.04 (t, J = 5.6 Hz, 1H, NHCH₂^{Ahx}), 7.29 – 7.16 (m, 5H, CH^{Phe}), 6.93 (s, 1H, C_qNH), 4.57 (td, J = 8.7, 5.5 Hz, 1H, α -CH^{Phe}), 3.85 – 3.66 (m, 2H, CH₂^{Gly}), 3.58 – 3.50 (m, 12H, CH₂^{Dnd}), 3.10 – 3.00 (m, 1H, NHCH₂^{Ahx}), 2.99 – 2.89 (m, 2H, NHCH₂^{Ahx}, β -CH₂^{Phe}), 2.77 (dd, J = 13.6, 9.0 Hz, 1H, β -CH₂^{Phe}), 2.41 (t, J = 6.3 Hz, 6H, COCH₂^{Dnd}), 2.03 (t, J = 7.5 Hz, 2H, NH[CH₂]₄CH₂^{Ahx}), 1.46 - 1.36 (m, 2H, NH[CH₂]₃CH₂^{Ahx}), 1.36 - 1.26 (m, 2H, NHCH₂CH₂^{Ahx}), 1.20 - 1.09 (m, 2H, NH[CH₂]₂CH₂^{Ahx}).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆, 296 K, HSQC, HMBC): δ / ppm = 172.7 (COO), 172.5 (CO^{Ahx}), 170.3 (CO^{Phe}), 167.1 (CO^{Gly}), 137.6 (C_q^{Phe}), 129.2 (C^{Phe}), 128.1 (C^{Phe}), 126.4 (C^{Phe}), 68.2 (C^{Dnd}), 66.7 (C^{Dnd}), 59.5 (C_q^{Dnd}), 54.1 (α -C^{Phe}), 50.5 (CH₂^{Gly}), 38.5 (NC^{Ahx}), 38.1 (β -C^{Phe}), 35.8 (NCCCC^{Ahx}), 34.6 (CCOO), 28.8 (NCC^{Ahx}), 26.0 (NCCCC^{Ahx}), 25.0 (NCCCC^{Ahx}).

9.3.2.13 Compound III-22



III-19 (160 mg, 118 μ mol, 1.0 eq.) was treated with 16 mL TFA in DCM 1:1-v/v. The solution was stirred 40 min at room temperature, concentrated under reduced pressure and another 16 mL TFA in DCM 1:1-v/v were added. The concentrated reaction mixture was co-distilled with toluene 5 times and the product was obtained without further purification.

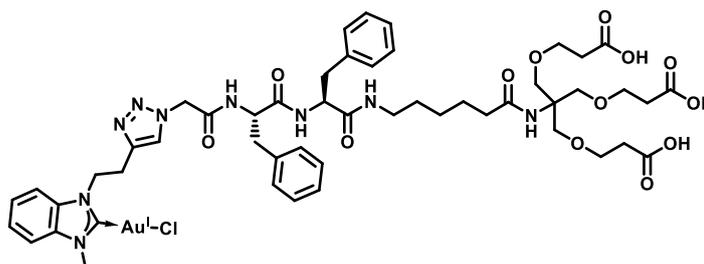
Yield: 100 mg (104 μ mol, 89%); colourless solid.

ESI-HRMS (MeOH) (*m/z*): Calculated for [C₄₄H₆₀N₈O₁₆+Na]⁺: 979.4019, found 979.4022.

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆, 296 K, COSY, HSQC, HMBC): δ / ppm = 12.13 (s, 4H, COOH), 8.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H, NH^{Phe}), 8.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H, NH^{Glu}), 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H, NH^{Phe}), 7.91 (t, J = 5.7 Hz, 1H, NHCH₂^{Ahx}), 7.27 – 7.11 (m, 10H, CH^{Phe}), 6.95 (s, 1H, C_qNH), 4.59 – 4.53 (m, 1H, α -CH^{Phe}), 4.46 – 4.41 (m, 1H, α -CH^{Phe}), 4.25 – 4.19 (m, 1H, α -CH^{Glu}), 3.81 – 3.69 (m, 2H, CH₂^{Gly}), 3.58 – 3.50 (m, 12H, CH₂^{Dnd}), 3.08 – 3.01 (m, 1H, NHCH₂^{Ahx}), 2.99 – 2.88 (m, 3H, NHCH₂^{Ahx}, β -CH₂^{Phe}), 2.81 (dd, J = 13.7, 8.5 Hz, 1H, β -CH₂^{Phe}), 2.71 (dd, J = 13.9, 10.1 Hz, 1H, β -CH₂^{Phe}), 2.41 (t, J = 6.3 Hz, 6H, COCH₂^{Dnd}), 2.18 (dt, J = 9.7, 6.0 Hz, 2H, γ -CH₂^{Glu}), 2.02 (t, J = 7.5 Hz, 2H, N[CH₂]₄CH₂^{Ahx}), 1.84 (m, 1H, β -CH₂^{Glu}), 1.76 – 1.67 (m, 1H, β -CH₂^{Glu}), 1.44 – 1.36 (m, 2H, N[CH₂]₃CH₂^{Ahx}), 1.33 – 1.26 (m, 2H, NCH₂CH₂^{Ahx}), 1.17 – 1.09 (m, 2H, N[CH₂]₂CH₂^{Ahx}).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆, 296 K, HSQC, HMBC): δ / ppm = 174.0 (COO^{Glu}), 172.7 (COO^{Dnd}), 172.5 (CO^{Ahx}), 170.9 (CO^{Phe}), 170.6 (CO^{Glu}), 170.3 (CO^{Phe}), 167.3 (CO^{Gly}), 137.63 (C_q^{Phe}), 137.57 (C_q^{Phe}), 129.2 (C^{Phe}), 128.08 (C^{Phe}), 128.07 (C^{Phe}), 126.33 (C^{Phe}), 126.31 (C^{Phe}), 68.1 (C^{Dnd}), 66.7 (C^{Dnd}), 59.5 (C_q^{Dnd}), 53.9 (α -C^{Phe}), 53.8 (α -C^{Phe}), 52.1 (α -C^{Glu}), 38.5 (NC^{Ahx}), 37.9 (β -C^{Phe}), 37.5 (β -C^{Phe}), 35.8 (NCCCC^{Ahx}), 34.6 (COC^{Dnd}), 30.1 (γ -C^{Glu}), 28.8 (NCC^{Ahx}), 27.4 (β -C^{Glu}), 26.0 (NCCCC^{Ahx}), 25.0 (NCCCC^{Ahx}).

9.3.2.14 Compound III-23



CuSO₄ · 5H₂O (6.0 mg, 24 μmol, 0.2 eq.) and TBTA (13 mg, 24 μmol, 0.2 eq.) were added as solution in THF/H₂O 1:1-v% to **III-9** (50.4 mg, 121 μmol, 1.0 eq.) and **III-20** (100 mg, 121 μmol, 1.0 eq.) in THF/H₂O 1:1-v% with an overall volume of 6 mL. NaAsc (9.6 mg, 48 μmol, 0.4 eq.) was added and it was stirred for 24 h at 45 °C under the exclusion of light. The slightly purple reaction mixture was purified as follows: the solution was concentrated and the aqueous residue brought to pH ≈ 10 - 11 by the addition of 1M aq. NaOH solution. It was washed with CHCl₃ (2 x 1 mL) and the product was precipitated by the addition of 1M aq. HCl at pH ≈ 2.5 - 3.0. The product was obtained by centrifugation and lyophilization.

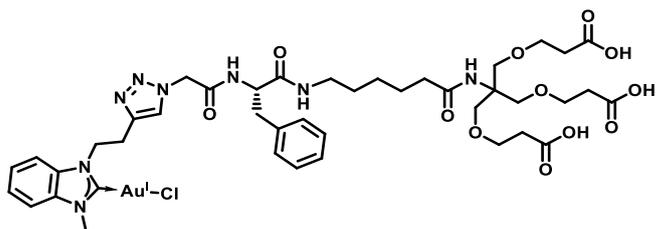
Yield: 120 mg (96.0 μmol, 80%); white solid.

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for [C₁₀₂H₁₃₀Au₂Cl₂N₁₈O₂₆-2Cl]²⁺: 1208.9379, found 1208.9371.

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆, 318 K, COSY, HSQC, HMBC): δ / ppm = 12.06 (bs, 3H, COOH), 8.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, NH^{Phe}), 7.83 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH^{BzIm}), 7.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, NH^{Phe}), 7.67 - 7.64 (m, 2H, CH^{BzIm}, NHCH₂^{Ahx}), 7.54 - 7.46 (dt, *J* = 19.7, 7.4 Hz, 2H, CH^{BzIm}), 7.21 - 6.92 (m, 10H, CH^{Phe}), 6.81 (s, 1H, C_qNH), 4.98 - 4.89 (m, 2H, CH₂^{Gly}), 4.90 - 4.84 (m, 2H, NCH₂^{BzIm}), 4.56 (td, *J* = 8.1, 4.9 Hz, 1H, α-CH^{Phe}), 4.41 (td, *J* = 8.2, 6.0 Hz, α-CH^{Phe}), 3.76 (s, 3H, NCH₃^{BzIm}), 3.59 - 3.54 (m, 12H, CH₂^{Dnd}), 3.37 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, NCH₂CH₂^{BzIm}), 3.04 - 3.97 (m, 1H, NHCH₂^{Ahx}), 2.94 - 2.86 (m, 3H, NHCH₂^{Ahx}, β-CH₂^{Phe}), 2.79 (dd, *J* = 13.7, 8.3 Hz, 1H, β-CH₂^{Phe}), 2.73 (dd, *J* = 13.8, 8.3 Hz, 1H, β-CH₂^{Phe}), 2.41 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H, COCH₂^{Dnd}), 2.02 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, NH[CH₂]₄CH₂^{Ahx}), 1.44 - 1.37 (m, 2H, NH[CH₂]₃CH₂^{Ahx}), 1.31 - 1.22 (m, 2H, NHCH₂CH₂^{Ahx}), 1.13 (m, 2H, NH[CH₂]₂CH₂^{Ahx}).

¹³C-NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆, 318 K, HSQC, HMBC): δ / ppm = 195.0 (N₂CAu), 172.4 (CO^{Dnd}), 172.2 (CO^{Ahx}), 170.04 (CO^{Phe}), 169.99 (CO^{Phe}), 166.5 (CO^{Gly}), 162.9 (C_q^{Triazole}), 148.4 (CH^{Triazole}), 137.42 (C_q^{Phe}), 137.0 (C_q^{Phe}), 133.6 (C_q^{BzIm}), 132.6 (C_q^{BzIm}), 129.03 (C^{Phe}), 128.97 (C^{Phe}), 127.9 (C^{Phe}), 127.7 (C^{Phe}), 126.1 (C^{Phe}), 125.9 (C^{Phe}), 124.0 (C^{BzIm}), 123.9 (C^{BzIm}), 111.72 (C^{BzIm}), 111.65 (C^{BzIm}), 68.2 (C^{Dnd}), 66.6 (C^{Dnd}), 59.4 (C_q^{Dnd}), 54.0 (α-C^{Phe}), 53.9 (CH₂^{Gly}), 53.4 (α-C^{Phe}), 48.3 (NCH₂^{BzIm}), 38.4 (NC^{Ahx}), 37.8 (β-C^{Phe}), 37.5 (β-C^{Phe}), 35.7 (NCCCC^{Ahx}), 34.5 (COC^{Dnd}), 34.2 (NCH₃^{BzIm}), 28.6 (NCC^{Ahx}), 28.3 (NCC^{BzIm}), 25.80 (NCCCC^{Ahx}), 24.81 (NCCCC^{Ahx}).

9.3.2.15 Compound III-24



$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0.9 mg, 3.6 μmol , 0.2 eq.) and TBTA (1.9 mg, 3.6 μmol , 0.2 eq.) were added as solution in THF/ H_2O 1:1-v% to **III-9** (7.5 mg, 18 μmol , 1.0 eq.) and **III-21** (12 mg, 18 μmol , 1.0 eq.) in THF/ H_2O 1:1-v% with an overall volume of 750 μL . NaAsc (1.4 mg, 7.1 μmol , 0.4 eq.) was added and it was stirred for 24 h at 45 $^\circ\text{C}$ under the exclusion of light. The slightly purple reaction mixture was purified as follows: the solution was concentrated and the aqueous residue brought to pH \approx 10 - 11 by the addition of 1M aq. NaOH solution. It was washed with CHCl_3 (2 x 250 μL) and the product was precipitated by the addition of 1M aq. HCl to pH \approx 2.5 - 3.0. The product was obtained by centrifugation and lyophilization.

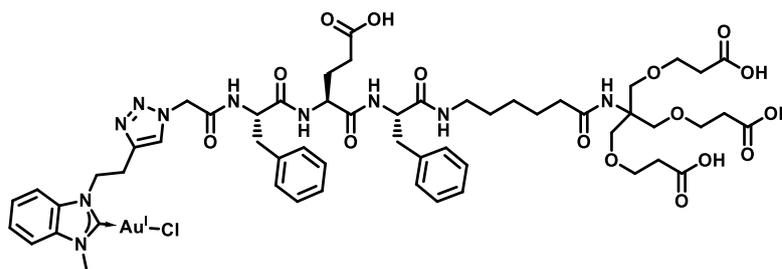
Yield: 12 mg (11 μmol , 62%); white solid.

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for $[\text{C}_{84}\text{H}_{110}\text{Au}_2\text{Cl}_2\text{N}_{16}\text{O}_{252}-2\text{Cl}-2\text{H}+3\text{K}+\text{H}_2\text{O}]^{3+}$: 751,8737, found 751,8799; Calculated for $[\text{C}_{84}\text{H}_{110}\text{Au}_2\text{Cl}_2\text{N}_{16}\text{O}_{252}-2\text{Cl}-3\text{H}+3\text{K}+\text{H}_2\text{O}]^{2+}$: 1127,3069, found 1127,3144.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 318 K, COSY, HSQC, HMBC): δ / ppm = 12.07 (bs, 3H, COOH), 8.03 (bs, 1H, NH^{Phe}), 7.92 - 7.85 (m, 2H, CH^{BzIm} , $\text{NHCH}_2^{\text{Ahx}}$), 7.72 (dd, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H, CH^{BzIm}), 7.56 - 7.46 (m, 2H, CH^{BzIm}), 7.16 - 6.99 (m, 5H, CH^{Phe}), 6.81 (s, 1H, C_qNH), 5.06 - 4.87 (m, 4H, CH_2^{Gly} , $\text{NCH}_2^{\text{BzIm}}$), 4.49 (td, $J = 8.1, 6.0$ Hz, 1H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$), 3.85 (s, 3H, $\text{NCH}_3^{\text{BzIm}}$), 3.60 - 3.49 (m, 12H, CH_2^{Dnd}), 3.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2^{\text{BzIm}}$), 3.03 - 2.96 (m, 1H, $\text{NHCH}_2^{\text{Ahx}}$), 2.91 - 2.83 (m, 2H, $\text{NHCH}_2^{\text{Ahx}}$, $\beta\text{-CH}_2^{\text{Phe}}$), 2.78 (dd, $J = 13.6, 8.0$ Hz, 1H, $\beta\text{-CH}_2^{\text{Phe}}$), 2.41 (t, $J = 6.4$ Hz, 6H, $\text{COCH}_2^{\text{Dnd}}$), 2.01 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, $\text{NH}[\text{CH}_2]_4\text{CH}_2^{\text{Ahx}}$), 1.41 - 1.35 (m, 2H, $\text{NH}[\text{CH}_2]_3\text{CH}_2^{\text{Ahx}}$), 1.30 - 1.23 (m, 2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2^{\text{Ahx}}$), 1.15 - 1.08 (m, 2H, $\text{NH}[\text{CH}_2]_2\text{CH}_2^{\text{Ahx}}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 318 K, HSQC, HMBC): δ / ppm = 194.9 (N_2CAu), 172.4 (CO^{Dnd}), 172.2 (CO^{Ahx}), 169.9 (CO^{Phe}), 166.0 (CO^{Gly}), 163.6 ($\text{C}_q^{\text{Triazole}}$), 147.8 ($\text{CH}^{\text{Triazole}}$), 137.1 (C_q^{Phe}), 133.6 (C_q^{BzIm}), 132.54 (C_q^{BzIm}), 129.0 (C^{Phe}), 127.8 (C^{Phe}), 126.0 (C^{Phe}), 124.1 (C^{BzIm}), 124.0 (C^{BzIm}), 111.8 (C^{BzIm}), 68.2 (C^{Dnd}), 66.6 (C^{Dnd}), 59.4 (C_q^{Dnd}), 53.8 ($\alpha\text{-C}^{\text{Phe}}$), 53.3 (CH_2^{Gly}), 48.2 ($\text{NCH}_2^{\text{BzIm}}$), 38.3 (NC^{Ahx}), 38.2 ($\beta\text{-C}^{\text{Phe}}$), 35.7 ($\text{NCCCC}^{\text{Ahx}}$), 34.5 (COC^{Dnd}), 34.3 ($\text{NCH}_3^{\text{BzIm}}$), 28.6 (NCC^{Ahx}), 25.8 (NCCC^{Ahx}), 24.8 ($\text{NCCCC}^{\text{Ahx}}$).

9.3.2.16 Compound III-25



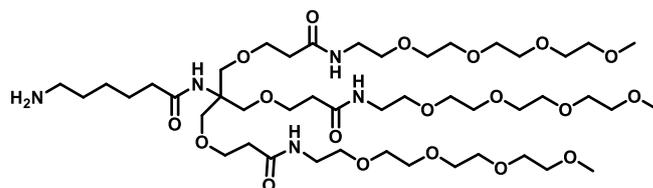
CuSO₄ · 5H₂O (0.70 mg, 3.0 μmol, 0.2 eq.) and TBTA (1.5 mg, 3.0 μmol, 0.2 eq.) were added as solution in THF/H₂O 1:1-v% to **III-9** (5.8 mg, 14 μmol, 1.0 eq.) and **III-22** (13 mg, 14 μmol, 1.0 eq.) in THF/H₂O 1:1-v% with an overall volume of 750 μL. NaAsc (1.1 mg, 5.6 μmol, 0.4 eq.) was added and it was stirred for 24 h at 45 °C under the exclusion of light. The slightly purple reaction mixture was purified as follows: the solution was concentrated and the aqueous residue brought to pH ≈ 10 - 11 by the addition of 1M aq. NaOH solution. It was washed with CHCl₃ (2 x 250 μL) and the product was precipitated by the addition of 1M aq. HCl at pH ≈ 2.5 - 3.0. The product was obtained by centrifugation and lyophilization.

Yield: 11 mg (8.2 μmol, 58%); white solid.

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for [C₅₆H₇₂AuClN₁₀O₁₆-Cl-H+NH₄]⁺: 1354,5053; found: 1353,3122.

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆, 318 K, COSY, HSQC, HMBC): δ / ppm = 12.03 (bs, 4H, COOH), 8.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, NH^{Glu}), 7.89 - 7.73 (m, 4H, NH^{Phe}, CH^{BzIm}, NHCH₂^{Ahx}), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH^{BzIm}), 7.52 - 7.44 (m, 2H, CH^{BzIm}), 7.36 - 6.90 (m, 10H, CH^{Phe}), 6.80 (s, 2H, C_qNH), 4.97 - 4.89 (m, 2H, CH₂^{Gly}), 4.89 - 4.80 (m, 2H, NCH₂), 4.66 - 4.54 (m, 1H, α-CH^{Phe}), 4.48 - 4.41 (m, 1H, α-CH^{Phe}), 4.25 - 4.19 (m, 1H, α-CH^{Glu}), 3.81 (s, 3H, NCH₃), 3.61 - 3.52 (m, 12H, CH₂^{Dnd}), 3.39 - 3.33 (m, 2H, NCH₂CH₂), 3.07 - 3.01 (m, 1H, NHCH₂^{Ahx}), 2.96 - 2.90 (m, 3H, NHCH₂^{Ahx}, β-CH₂^{Phe}), 2.85 - 2.78 (m, 1H, β-CH₂^{Phe}), 2.74 - 2.68 (m, 1H, β-CH₂^{Phe}), 2.42 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H, COCH₂^{Dnd}), 2.19 - 2.13 (m, 2H, γ-CH₂^{Glu}), 2.02 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, NH[CH₂]₄CH₂^{Ahx}), 1.88 - 1.79 (m, 1H, β-CH₂^{Glu}), 1.76 - 1.67 (m, 1H, β-CH₂^{Glu}), 1.44 - 1.37 (m, 2H, NH[CH₂]₃CH₂^{Ahx}), 1.34 - 1.26 (m, 2H, NHCH₂CH₂^{Ahx}), 1.19 - 1.10 (m, 2H, NH[CH₂]₂CH₂^{Ahx}).

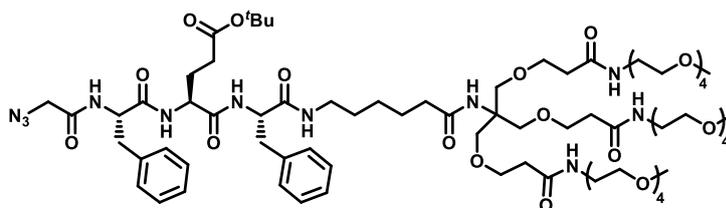
¹³C-NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆, 318 K, HSQC, HMBC): δ / ppm = 195.0 (N₂CAu), 173.7 (COO^{Glu}), 172.4 (CO^{Ahx}), 172.3 (COO^{Dnd}), 170.6 (CO^{Glu}), 170.4 (CO^{Phe}), 170.1 (CO^{Phe}), 166.4 (CO^{Gly}), 137.4 (C_q^{Phe}), 137.1 (C_q^{Phe}), 133.6 (C_q^{BzIm}), 132.6 (C_q^{BzIm}), 128.99 (C^{Phe}), 128.97 (C^{Phe}), 128.92 (C^{Phe}), 128.6 (C^{Phe}), 127.8 (C^{Phe}), 127.70 (C^{Phe}), 127.66 (C^{Phe}), 126.1 (C^{Phe}), 125.9 (C^{BzIm}), 124.0 (C^{BzIm}), 111.7 (C^{BzIm}), 109.4 (C^{BzIm}), 68.2 (C^{Dnd}), 66.6 (C^{Dnd}), 59.4 (C_q^{Dnd}), 53.8 (α-C^{Phe}), 53.8 (CH₂^{Gly}), 53.4 (α-C^{Phe}), 51.3 (α-C^{Phe}), 48.8 (NCH₂^{BzIm}), 38.4 (NC^{Ahx}), 37.8 (β-C^{Phe}), 37.6 (β-C^{Phe}), 35.7 (NCCCC^{Ahx}), 34.5 (COC^{Dnd}), 34.2 (NCH₃^{BzIm}), 30.0 (γ-C^{Glu}), 28.6 (NCC^{Ahx}), 27.3 (NCC^{BzIm}), 25.8 (NCCC^{Ahx}), 24.8 (NCCCC^{Ahx}).

9.3.2.17 Compound **III-26**^[251]

Cbz-protected precursor (96 mg, 83 μmol , 1 eq.) was dissolved in MeOH (1 mL). Pd/C (10 wt%, 10 mg), was added and the flask was filled with H₂. After 24 h of stirring, the suspension was filtered over Kieselguhr and concentrated under reduced pressure.

Yield: 79 mg (78 μmol , 93%); colourless oil.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 296 K): δ / ppm = 3.58 – 3.47 (m, 42H, CH₂^{TEG}), 3.44 – 3.38 (m, 12H, CH₂^{Dnd}), 3.24 (s, 9H, CH₃^{TEG}), 3.22 – 3.16 (m, 6H, NHCH₂^{TEG}), 2.29 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H, COCH₂^{Dnd}), 2.06 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, NH[CH₂]₄CH₂^{Ahx}), 1.48 – 1.39 (m, 2H, NH[CH₂]₃CH₂^{Ahx}), 1.35 – 1.27 (m, 2H, NHCH₂CH₂^{Ahx}), 1.25 – 1.20 (m, 2H, NH[CH₂]₂CH₂^{Ahx}).

9.3.2.18 Compound **III-27**

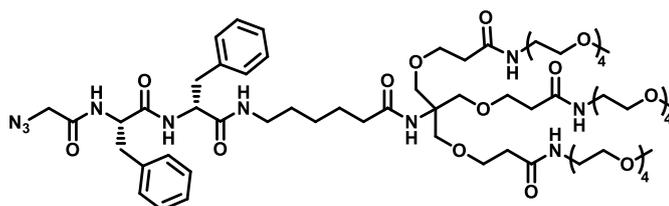
DIPEA (28.2 μL , 162 μmol , 1.1 eq) was added to a stirred solution of **III-15** (111 mg, 192 μmol , 1.3 eq.), **III-26** (150 mg, 147 μmol , 1.0 eq.), PyBOP (107 mg, 206 μmol , 1.4 eq.) and HOAt (20.1 mg, 147 μmol , 1.0 eq.) in peptide grade DMF at 0 °C. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified *via* size exclusion chromatography (Sephadex™ LH-20, MeOH).

Yield: 190 mg (120 μmol , 81%); colourless solid.

ESI-HRMS (MeOH) (*m/z*): Calculated for [C₇₅H₁₂₅N₁₁O₂₅+Na]⁺: 1602.8740, found 1602.8719.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 296 K): δ / ppm = 8.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, NH^{Phe}), 8.26 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, NH^{Glu}), 7.94 – 7.87 (m, 5H, NH^{Phe}, NHCH₂^{Ahx}, NH^{TEG}), 7.26 – 7.13 (m, 10H, CH^{Phe}), 6.98 (s, 1H, C_qNH), 4.57 (td, *J* = 9.2, 4.0 Hz, 1H, α -CH^{Phe}), 4.48 – 4.42 (m, 1H, α -CH^{Phe}), 4.26 – 4.19 (m, 1H, α -CH^{Glu}), 3.80 – 3.69 (m, 1H, CH₂^{Gly}), 3.57 – 3.47 (m, 42H, CH₂^{TEG}), 3.43 – 3.37 (m, 12H, CH₂^{Dnd}), 3.23 (s, 9H, CH₃^{TEG}), 3.22 – 3.15 (m, 6H, NHCH₂^{TEG}), 3.09 – 3.00 (m, 1H, NHCH₂^{Ahx}), 2.99 – 2.89 (m, 3H, NHCH₂^{Ahx}, β -CH₂^{Phe}), 2.81 (dd, *J* = 13.7, 8.4 Hz, 1H, β -CH₂^{Phe}), 2.72 (dd, *J* = 14.0, 10.0 Hz, 1H, β -CH₂^{Phe}), 2.29 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H, COCH₂^{Dnd}), 2.18 – 2.12 (m, 2H, γ -CH₂^{Glu}), 2.04 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, NH[CH₂]₄CH₂^{Ahx}), 1.81 (dt, *J* = 14.5, 7.0 Hz, 1H, β -CH₂^{Glu}), 1.70 (dt, *J* = 14.0, 7.6 Hz, 1H, β -CH₂^{Glu}), 1.47 – 1.34 (m, 2H, NH[CH₂]₃CH₂^{Ahx}), 1.39 (s, 9H, CH₃^{tBu}), 1.35 – 1.26 (m, 2H, NHCH₂CH₂^{Ahx}), 1.21 – 1.08 (m, 2H, NH[CH₂]₂CH₂^{Ahx}).

9.3.2.19 Compound III-28



DIPEA (34.5 μL , 198 μmol , 1.1 eq) was added to a stirred solution of **III-12** (92.6 mg, 234 μmol , 1.3 eq.), **III-26** (160 mg, 157 μmol , 1.0 eq.), PyBOP (132 mg, 252 μmol , 1.4 eq.) and HOAt (24.5 mg, 180 μmol , 1.0 eq.) in peptide grade DMF at 0 $^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified *via* size exclusion chromatography (SephadexTM LH-20, MeOH).

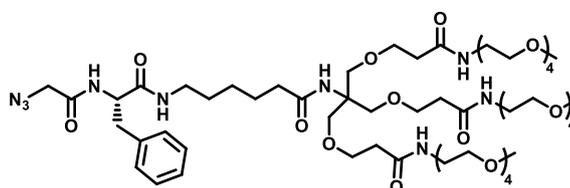
Yield: 155 mg (111 μmol , 71%); colourless oil.

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for $[\text{C}_{66}\text{H}_{110}\text{N}_{10}\text{O}_{22}+\text{Na}]^+$: 1417.7688, found 1417.7666.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6 , 296 K, COSY, HSQC, HMBC): δ / ppm = 8.31 (d, J = 8.3 Hz, 1H, NH^{Phe}), 8.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H, NH^{Phe}), 7.93 (t, J = 5.7 Hz, 3H, NH^{TEG}), 7.84 (t, J = 5.7 Hz, 1H, $\text{NHCH}_2^{\text{Ahx}}$), 7.28 – 7.14 (m, 10H, CH^{Phe}), 7.00 (s, 1H, C_qNH), 4.55 (td, J = 8.9, 4.7 Hz, 1H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$), 4.44 (td, J = 8.5, 5.7 Hz, 1H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$), 3.80 – 3.65 (m, 2H, CH_2^{Gly}), 3.57 – 3.47 (m, 42H, CH_2^{TEG}), 3.44 – 3.38 (m, 12H, CH_2^{Dnd}), 3.23 (s, 9H, CH_3^{TEG}), 3.12 – 3.17 (m, 6H, $\text{NHCH}_2^{\text{TEG}}$), 3.03 (m, 1H, $\text{NHCH}_2^{\text{Ahx}}$), 2.98 – 2.92 (m, 3H, $\text{NHCH}_2^{\text{Ahx}}$, $\beta\text{-CH}_2^{\text{Phe}}$), 2.81 (dd, J = 13.7, 8.8 Hz, 1H, $\beta\text{-CH}_2^{\text{Phe}}$), 2.71 (dd, J = 13.8, 9.4 Hz, 1H, $\beta\text{-CH}_2^{\text{Phe}}$), 2.29 (t, J = 6.4 Hz, 6H, $\text{COCH}_2^{\text{Dnd}}$), 2.04 (t, J = 7.5 Hz, 2H, $\text{NH}[\text{CH}_2]_4\text{CH}_2^{\text{Ahx}}$), 1.45 – 1.38 (m, 2H, $\text{NH}[\text{CH}_2]_3\text{CH}_2^{\text{Ahx}}$), 1.34 – 1.27 (m, 2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2^{\text{Ahx}}$), 1.19 – 1.21 (m, 2H, $\text{NH}[\text{CH}_2]_2\text{CH}_2^{\text{Ahx}}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, DMSO- d_6 , 296 K, HSQC, HMBC): δ / ppm = 172.40 (CO^{Ahx}), 170.44 (CO^{Phe}), 170.34 (CO^{Phe}), 170.26 (CO^{Dnd}), 167.2 (CO^{Gly}), 137.7 (C_q^{Phe}), 137.5 (C_q^{Phe}), 129.2 (C^{Phe}), 128.1 (C^{Phe}), 128.0 (C^{Phe}), 126.3 (C^{Phe}), 71.3 (C^{TEG}), 69.83 (C^{TEG}), 69.81 (C^{TEG}), 69.8 (C^{TEG}), 69.6 (C^{TEG}), 69.2 (C^{TEG}), 68.26 (C^{TEG}), 67.34 (C^{Dnd}), 66.5 (C^{Dnd}), 59.5 (C_q^{Dnd}), 58.1 (CH_3^{TEG}), 54.2 ($\alpha\text{-C}$), 53.8 ($\alpha\text{-C}$), 50.4 (CH_2^{Gly}), 38.6 (NCC^{Ahx} , NCC^{TEG}), 38.0 (CH_2^{Phe}), 37.6 (CH_2^{Phe}), 35.9 (CO^{Dnd}), 35.8 ($\text{NCCCC}^{\text{Ahx}}$), 28.8 (NCC^{Ahx}), 26.0 (NCCC^{Ahx}), 25.1 ($\text{NCCCC}^{\text{Ahx}}$).

9.3.2.20 Compound III-29



DIPEA (7.53 μL , 43.2 μmol , 1.1 eq) was added to a stirred solution of **III-14** (12.7 mg, 51.1 μmol , 1.3 eq.), **III-26** (40.0 mg, 39.3 μmol , 1.0 eq.), PyBOP (28.9 mg, 55.0 μmol , 1.4 eq.) and HOAt (5.35 mg, 39.3 μmol , 1.0 eq.) in peptide grade DMF at 0 $^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified *via* size exclusion chromatography (SephadexTM LH-20, MeOH).

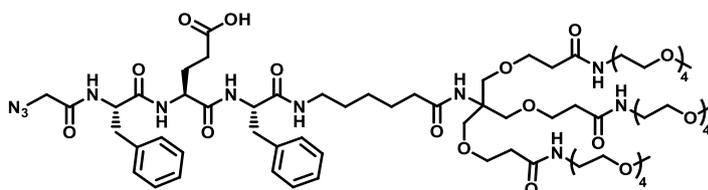
Yield: 39.3 mg (31.5 μmol , 80%); colourless oil.

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for $[C_{57}H_{101}N_9O_{21}+Na]^+$: 1270.7004, found 1270.7004.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 296 K, COSY, HSQC, HMBC): δ / ppm = 8.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H, NH^{Phe}), 8.05 (t, J = 5.6 Hz, 1H, $NHCH_2^{Ahx}$), 7.91 (t, J = 5.6 Hz, 3H, NH^{TEG}), 7.28 – 7.16 (m, 5H, CH^{Phe}), 6.98 (s, 1H, C_qNH), 4.48 (td, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H, $\alpha-CH^{Phe}$), 3.85 – 3.67 (m, 2H, CH_2^{Gly}), 3.57 – 3.46 (m, 42H, CH_2^{TEG}), 3.45 – 3.36 (m, 12H, CH_2^{Dnd}), 3.23 (s, 9H, CH_3^{TEG}), 3.22 – 3.16 (m, 6H, $NHCH_2^{TEG}$), 3.08 – 3.00 (m, 1H, $NHCH_2^{Ahx}$), 2.99 – 2.91 (m, 2H, $NHCH_2^{Ahx}$, $\beta-CH_2^{Phe}$), 2.82 – 2.72 (m, 1H, $\beta-CH_2^{Phe}$), 2.30 (t, J = 6.4 Hz, 6H, $COCH_2^{Dnd}$), 2.04 (t, J = 7.5 Hz, 2H, $NH[CH_2]_4CH_2^{Ahx}$), 1.46 – 1.37 (m, 2H, $NH[CH_2]_3CH_2^{Ahx}$), 1.35 – 1.28 (m, 2H, $NHCH_2CH_2^{Ahx}$), 1.22 – 1.09 (m, 2H, $NH[CH_2]_2CH_2^{Ahx}$).

^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO- d_6 , 296 K, HSQC, HMBC): δ / ppm = 172.3 (CO^{Ahx}), 170.3 (CO^{Dnd}), 170.2 (CO^{Phe}), 166.8 (CO^{Gly}), 137.6 (C_q^{Phe}), 129.1 (C^{Phe}), 128.1 (C^{Phe}), 126.3 (C^{Phe}), 71.3 (C^{TEG}), 69.8 (C^{TEG}), 69.8 (C^{TEG}), 69.7 (C^{TEG}), 69.6 (C^{TEG}), 69.1 (C^{TEG}), 68.3 (C^{Dnd}), 67.3 (C^{Dnd}), 59.2 (C_q^{Dnd}), 58.1 (CH_3^{TEG}), 53.9 ($\alpha-C$), 50.5 (CH_2^{Gly}), 38.52 (NC^{Ahx} , NC^{TEG}), 35.9 (CO^{Dnd}), 35.5 ($NCCCC^{Ahx}$), 28.8 ($NCCC^{Ahx}$), 26.0 ($NCCC^{Ahx}$), 25.0 ($NCCCC^{Ahx}$).

9.3.2.21 Compound III-30



III-27 (85 mg, 54 μ mol, 1.0 eq.) was treated with 16 mL TFA in DCM 1:1-v%. The solution was stirred 40 min at room temperature, concentrated under reduced pressure and another 16 mL TFA in DCM 1:1-v% were added. The concentrated reaction mixture was co-distilled with toluene 5 times and the product was obtained without further purification.

Yield: 82 mg (54 μ mol, quant.); colourless solid.

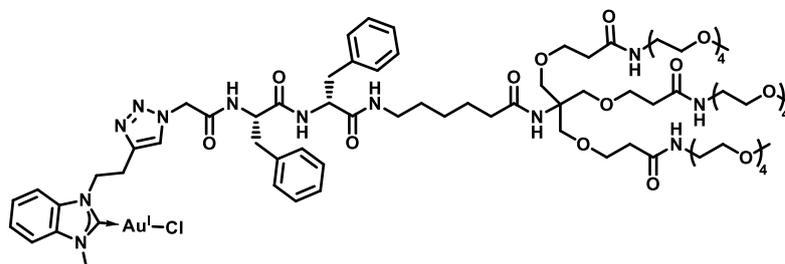
ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for $[C_{71}H_{117}N_{11}O_{25}+Na]^+$: 1548.8740, found 1546.8146.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 296 K, COSY, HSQC, HMBC): δ / ppm = 12.06 (s, 1H, $COOH^{Glu}$), 8.33 (d, J = 8.3 Hz, 1H, NH^{Phe}), 8.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H, NH^{Glu}), 7.99 – 7.84 (m, 5H, NH^{Phe} , $NHCH_2^{Ahx}$, NH^{TEG}), 7.29 – 7.13 (m, 10H, CH^{Phe}), 6.99 (s, 1H, C_qNH), 4.58 (td, J = 9.4, 4.0 Hz, 1H, $\alpha-CH^{Phe}$), 4.49 – 4.41 (m, 1H, $\alpha-CH^{Phe}$), 4.28 – 4.20 (m, 1H, $\alpha-CH^{Glu}$), 3.84 – 3.66 (m, 2H, CH_2^{Gly}), 3.57 – 3.47 (m, 42H, CH_2^{TEG}), 3.45 – 3.38 (m, 12H, CH_2^{Dnd}), 3.24 (s, 9H, CH_3^{TEG}), 3.23 – 3.16 (m, 6H, $NHCH_2^{TEG}$), 3.09 – 3.02 (m, 1H, $NHCH_2^{Ahx}$), 3.01 – 2.88 (m, 3H, $NHCH_2^{Ahx}$, $\beta-CH_2^{Phe}$), 2.82 (dd, J = 13.7, 8.4 Hz, 1H, 0.5 x CH_2^{Phe}), 2.72 (dd, J = 13.9, 10.0 Hz, 1H, $\beta-CH_2^{Phe}$), 2.30 (t, J = 6.4 Hz, 6H, $COCH_2^{Dnd}$), 2.23 – 2.14 (m, 2H, $\gamma-CH_2^{Glu}$), 2.05 (t, J = 7.5 Hz, 2H, $NH[CH_2]_4CH_2^{Ahx}$), 1.91 – 1.80 (m, 1H, $\beta-CH_2^{Glu}$), 1.78 – 1.67 (m, 1H, $\beta-CH_2^{Glu}$), 1.48 – 1.35 (m, 2H, $NH[CH_2]_3CH_2^{Ahx}$), 1.37 – 1.25 (m, 2H, $NHCH_2CH_2^{Ahx}$), 1.21 – 1.07 (m, 2H, $NH[CH_2]_2CH_2^{Ahx}$).

^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO- d_6 , 296 K, HSQC, HMBC): δ / ppm = 174.0 (CO^{Glu}), 172.4 (CO^{Ahx}), 170.9 (CO^{Glu}), 170.6 (CO^{Phe}), 170.3 (CO^{Phe}), 170.2 (CO^{Dnd}), 167.3 (CO^{Gly}), 137.6 (C_q^{Phe}), 137.5 (C_q^{Phe}), 129.1 (C^{Phe}), 128.0 (C^{Phe}), 126.29 (C^{Phe}), 126.26 (C^{Phe}), 71.3 (C^{TEG}), 69.81 (C^{TEG}), 69.78 (C^{TEG}), 69.7 (C^{TEG}), 69.6 (C^{TEG}), 69.1 (C^{TEG}), 68.3 (C^{Dnd}), 67.3 (C^{Dnd}), 59.5 (C_q^{Dnd}), 58.1 (CH_3^{TEG}), 53.9 ($\alpha-C^{Phe}$), 53.8 ($\alpha-C^{Phe}$), 52.1

(α -C^{Glu}), 50.5 (CH₂^{Gly}), 38.5 (NC^{Ahx}, NC^{TEG}), 37.9 (β -C^{Phe}), 37.5 (β -C^{Phe}), 35.9 (CO^{C^{Dnd}}), 35.8 (NCCCC^{Ahx}), 30.1 (γ -C^{Glu}), 28.8 (NCC^{Ahx}), 27.4 (β -C^{Glu}), 26.0 (NCCC^{Ahx}), 25.0 (NCCCC^{Ahx}).

9.3.2.22 Compound III-31



CuSO₄ · 5H₂O (1.6 mg, 6.3 μ mol, 0.2 eq.) and TBTA (3.3 mg, 6.3 μ mol, 0.2 eq.) were added as solution in THF/H₂O 1:1-v% to **III-9** (13.1 mg, 31.5 μ mol, 1.0 eq.) and **III-28** (44.0 mg, 31.5 μ mol, 1.0 eq.) in THF/H₂O 1:1-v% with an overall volume of 2 mL. NaAsc (2.50 mg, 12.6 μ mol, 0.4 eq.) was added and it was stirred at 45 °C under the exclusion of light. The reaction mixture was concentrated and lyophilized after 24 h. The crude product was purified *via* size exclusion chromatography (Sephadex™ LH-20, CHCl₃/MeOH 2:1-v%). For the purification *via* RP-HPLC details are given in Figure 9.2.

Yield after SEC: 38 mg (21 μ mol, 67%); white solid.

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for [C₁₅₆H₂₄₄Au₂Cl₂N₂₄O₄₄-2Cl+2H]⁴⁺: 888,9281, found 888,6843; Calculated for [C₁₅₆H₂₄₄Au₂Cl₂N₂₄O₄₄-2Cl+H+Na]⁴⁺: 894,4236, found 894,1803; Calculated for [C₁₅₆H₂₄₄Au₂Cl₂N₂₄O₄₄-2Cl+2Na]⁴⁺: 899,9191, found 899,6760.

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆, 318 K, COSY, HSQC, HMBC): δ / ppm = 8.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, NH^{Phe}), 7.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH^{BzIm}), 7.79 (t, *J* = 5.7 Hz, 3H, NH^{TEG}), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, NH^{Phe}), 7.70 – 7.62 (m, 2H, CH^{BzIm}, NHCH₂^{Ahx}), 7.54 – 7.45 (m, 2H, CH^{BzIm}), 7.25 – 6.91 (m, 10H, CH^{Phe}), 6.87 (s, 1H, C_qNH), 4.96 – 4.88 (m, 2H, CH₂^{Gly}), 4.87 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, NCH₂^{BzIm}), 4.59 – 4.54 (m, 1H, α -CH^{Phe}), 4.43 – 4.38 (m, 1H, α -CH^{Phe}), 3.76 (s, 3H, NCH₃^{BzIm}), 3.60 – 3.47 (m, 42H, CH₂^{TEG}), 3.44 – 3.36 (m, 12H, CH₂^{Dnd}), 3.38 – 3.34 (m, 1H, NCH₂CH₂^{BzIm}), 3.24 (s, 9H, CH₃^{TEG}), 3.23 – 3.17 (m, 6H, NHCH₂^{TEG}), 3.05 – 2.98 (m, 1H, NHCH₂^{Ahx}), 2.94 – 2.86 (m, 3H, NHCH₂^{Ahx}, β -CH₂^{Phe}), 2.79 (dd, *J* = 13.7, 8.2 Hz, 1H, β -CH₂^{Phe}), 2.72 (dd, *J* = 13.7, 8.2 Hz, 1H, β -CH₂^{Phe}), 2.30 (t, *J* = 6.5 Hz, 6H, COCH₂^{Dnd}), 2.04 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, NH[CH₂]₄CH₂^{Ahx}), 1.44 – 1.37 (m, 2H, NH[CH₂]₃CH₂^{Ahx}), 1.32 – 1.22 (m, 2H, NHCH₂CH₂^{Ahx}), 1.18 – 1.10 (m, 2H, NH[CH₂]₂CH₂^{Ahx}).

¹³C-NMR (151 MHz, DMSO-d₆, 318 K, HSQC, HMBC): δ / ppm = 195.1 (N₂CAu), 172.2 (CO^{Ahx}), 170.1 (CO^{Dnd}), 170.03 (CO^{Phe}), 169.97 (CO^{Phe}), 166.5 (CO^{Gly}), 162.7 (C_q^{Triazole}), 148.5 (CH^{Triazole}), 137.4 (C_q^{Phe}), 137.0 (C_q^{Phe}), 133.6 (C_q^{BzIm}), 132.6 (C_q^{BzIm}), 129.02 (C^{Phe}), 128.95 (C^{Phe}), 127.9 (C^{Phe}), 127.7 (C^{Phe}), 126.1 (C^{Phe}), 125.9 (C^{Phe}), 124.0 (C^{BzIm}), 123.9 (C^{BzIm}), 111.7 (C^{BzIm}), 111.6 (C^{BzIm}), 71.2 (C^{TEG}), 69.69 (C^{TEG}), 69.66 (C^{TEG}), 69.6 (C^{TEG}), 69.5 (C^{TEG}), 69.0 (C^{TEG}), 68.3 (C^{TEG}), 67.2 (C^{Dnd}), 66.4 (C^{Dnd}), 59.4 (C_q^{Dnd}), 57.9 (CH₃^{TEG}), 54.0 (α -C^{Phe}), 53.9 (CH₂^{Gly}), 53.4 (α -C^{Phe}), 48.3 (NCH₂^{BzIm}), 38.43 (NC^{TEG}), 38.37 (NC^{Ahx}), 37.8 (CH₂^{Phe}), 37.5 (CH₂^{Phe}), 35.81 (CO^{C^{Dnd}}), 35.75 (NCCCC^{Ahx}), 34.2 (NCH₃^{BzIm}), 28.6 (NCC^{Ahx}), 28.4 (NCC^{BzIm}), 25.9 (NCCC^{Ahx}), 24.8 (NCCCC^{Ahx}).

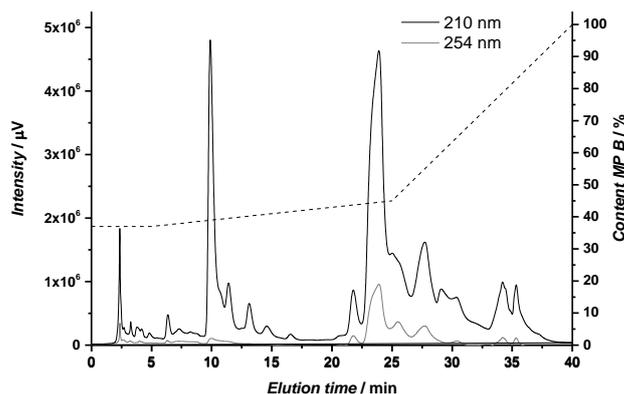
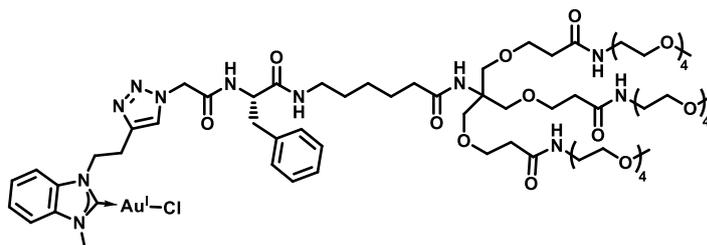


Figure 9.2 RP-HPLC separation chromatogram of **III-32** monitored at $\lambda = 210$ nm (black line) and $\lambda = 254$ nm (grey line) on semi-preparative *Luna RP-C18(2)* column (flow: 18.9 mL/min). The gradient used (dashed line) is given in table below. Yield after RP-HPLC: 6.3 mg (2.0 μ mol) 12%; white solid.

t (min)	Content mobile phase A (MP A = ddAA:ACN = 95:5) ²	Content mobile phase B (MP B = ACN)
5.0	63%	37%
25.0	55%	45%
40.0	0%	100%

9.3.2.23 Compound **III-32**



$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0.96 mg, 3.8 μ mol, 0.2 eq.) and TBTA (2.0 mg, 3.8 μ mol, 0.2 eq.) were added as solution in THF/ H_2O 1:1-v% to **III-9** (8.00 mg, 19.2 μ mol, 1.0 eq.) and **III-29** (24.0 mg, 19.2 μ mol, 1.0 eq.) in THF/ H_2O 1:1-v% with an overall volume of 1.25 mL. NaAsc (0.77 mg, 1.5 μ mol, 0.4 eq.) was added and it was stirred at 45 °C under the exclusion of light. The reaction mixture was concentrated and lyophilized after 24 h. The crude product was purified *via* size exclusion chromatography (Sephadex™ LH-20, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 2:1-v%).

Yield: 15.7 mg (9.5 μ mol, 49%); colourless oil.

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for $[\text{C}_{69}\text{H}_{113}\text{AuClN}_{11}\text{O}_{21}\text{-Cl}+\text{NH}_4+\text{MeOH}]^{2+}$: 839,4186, found 839,3884.

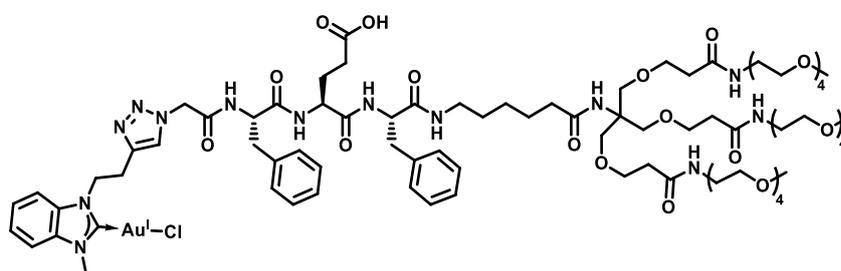
¹H-NMR (600 MHz, DMSO- d_6 , 318 K, COSY, HSQC, HMBC): δ / ppm = 8.11 (dd, $J = 8.1$ Hz, 1H, NH^{Phe}), 8.03 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H, $\text{NHCH}_2^{\text{Ahx}}$), 7.93 (t, $J = 5.7$ Hz, NH^{TEG}), 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, CH^{BzIm}), 7.71 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, CH^{BzIm}), 7.54 – 7.43 (m, 2H, CH^{BzIm}), 5.00 – 4.86 (m, 5H, CH^{Phe}), 5.00 – 4.86 (m, 4H, CH_2^{Gly} , $\text{NCH}_2^{\text{BzIm}}$), 4.47 (dd, $J = 9.0, 5.8$ Hz, 1H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$), 3.82 (s, 3H, $\text{NCH}_3^{\text{BzIm}}$), 3.55 – 3.45 (m, 42H, CH_2^{TEG}), 3.43 – 3.36 (m, 12H, CH_2^{Dnd}), 3.22 (s, 9H, CH_3^{TEG}), 3.21 – 3.16 (m, 6H, $\text{NHCH}_2^{\text{TEG}}$), 3.05 – 2.96 (m, 1H,

² ddAA = Amoniumacetate buffered ddH₂O with pH = 5,75 – 5,85

NHCH₂^{Ahx}, 2.90 – 2.80 (m, 2H, NHCH₂^{Ahx}, β-CH₂^{Phe}), 2.77 (dd, *J* = 13.4, 8.1 Hz, 1H, β-CH₂^{Phe}), 2.29 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H, COCH₂^{Dnd}), 2.02 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, NH[CH₂]₄CH₂^{Ahx}), 1.40 – 1.33 (m, 2H, NH[CH₂]₃CH₂^{Ahx}), 1.30 – 1.21 (m, 2H, NHCH₂CH₂^{Ahx}), 1.13 – 1.05 (m, 2H, NH[CH₂]₂CH₂^{Ahx}).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆, 318 K, HSQC, HMBC): δ / ppm = 195.1 (N₂CAu), 172.4 (CO^{Phe}), 170.3 (CO^{Ahx}), 166.6 (CO^{Gly}), 162.8 (C_q^{Triazole}), 148.6 (CH^{Triazole}), 137.3 (C_q^{Phe}), 133.7 (C_q^{BzIm}), 132.7 (C_q^{BzIm}), 128.1 (C^{Phe}), 128.3 (C^{Phe}), 128.0 (C^{Phe}), 127.5 (C^{Phe}), 126.2 (C^{Phe}), 124.2 (C^{BzIm}), 124.1 (C^{BzIm}), 111.9 (C^{BzIm}), 72.0 (C^{TEG}), 71.3 (C^{TEG}), 70.4 (C^{TEG}), 69.83 (C^{TEG}), 69.80 (C^{TEG}), 69.74 (C^{TEG}), 69.62 (C^{TEG}), 69.6 (C^{TEG}), 69.2 (C^{TEG}), 68.3 (C^{Dnd}), 67.3 (C^{Dnd}), 59.5 (C_d^{Dnd}), 58.1 (CH₃^{TEG}), 54.0 (α-C), 53.9 (CH₂^{Gly}), 48.6 (NCH₂^{BzIm}), 38.54 (NC^{TEG}), 38.45 (NC^{Ahx}), 38.3 (CH₂^{Phe}), 35.9 (COC^{Dnd}), 35.8 (NCCCC^{Ahx}), 34.4 (NCH₃^{BzIm}), 28.8 (NCC^{Ahx}), 28.3 (NCC^{BzIm}), 26.0 (NCCC^{Ahx}), 25.0 (NCCCC^{Ahx}).

9.3.2.24 Compound III-33



CuSO₄ · 5H₂O (1.6 mg, 6.6 μmol, 0.2 eq.) and TBTA (3.5 mg, 6.6 μmol, 0.2 eq.) were added as solution in THF/H₂O 1:1-v% to **III-9** (13.7 mg, 32.8 μmol, 1.0 eq.) and **III-30** (50.0 mg, 32.8 μmol, 1.0 eq.) in THF/H₂O 1:1-% with an overall volume of 3 mL. NaAsc (2.6 mg, 13 μmol, 0.4 eq.) was added and it was stirred at 45 °C under the exclusion of light. The reaction mixture was concentrated and lyophilized after 24 h. The crude product was purified *via* size exclusion chromatography (Sephadex™ LH-20, MeOH).

Yield: 30.2 mg (15.6 μmol, 47%); white solid.

ESI-HRMS (MeOH) (*m/z*): Calculated for [C₁₆₆H₂₅₈Au₂Cl₂₂N₂₆O₅₀-2Cl+2Na]⁴⁺: 964,4404, found 964,7947.

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆, 318 K, COSY, HSQC, HMBC): δ / ppm = 11.99 (s, 1H, COOH^{Glu}), 8.22 (bs, 1H, NH), 7.87 – 7.75 (m, 3H, CH^{BzIm}, NH), 7.79 (t, *J* = 5.8 Hz, 3H, NH^{TEG}), 7.68 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH^{BzIm}), 7.53 – 7.44 (m, 2H, CH^{BzIm}), 7.24 – 6.90 (m, 10H, CH^{Phe}), 6.88 (s, 1H, C_qNH), 5.01 – 4.80 (m, 4H, CH₂^{Gly}, NCH₂), 4.61 – 4.53 (m, 1H, α-CH^{Phe}), 4.48 – 4.41 (m, 1H, α-CH^{Phe}), 4.21 – 4.17 (m, 1H, α-CH^{Glu}), 3.80 (s, 3H, NCH₃), 3.57 – 3.47 (m, 42H, CH₂^{TEG}), 3.44 – 3.39 (m, 12H, CH₂^{Dnd}), 3.39 – 3.32 (m, 2H, NCH₂CH₂), 3.24 (s, 9H, CH₃^{TEG}), 3.22 – 3.18 (m, 6H, NHCH₂^{TEG}), 3.09 – 3.00 (m, 1H, NHCH₂^{Ahx}), 2.97 – 2.89 (m, 3H, NHCH₂^{Ahx}, β-CH₂^{Phe}), 2.86 – 2.76 (m, 1H, β-CH₂^{Phe}), 2.76 – 2.67 (m, 1H, β-CH₂^{Phe}), 2.30 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H, COCH₂^{Dnd}), 2.18 – 2.10 (m, 2H, γ-CH₂^{Glu}), 2.04 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, NH[CH₂]₄CH₂^{Ahx}), 1.87 – 1.79 (m, 1H, β-CH₂^{Glu}), 1.76 – 1.68 (m, 1H, β-CH₂^{Glu}), 1.45 – 1.37 (m, 2H, NH[CH₂]₃CH₂^{Ahx}), 1.35 – 1.27 (m, 2H, NHCH₂CH₂^{Ahx}), 1.19 – 1.11 (m, 2H, NH[CH₂]₂CH₂^{Ahx}).

¹³C-NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆, 318 K, HSQC, HMBC): δ / ppm = 195.1 (N₂CAu), 172.2 (CO^{Ahx}), 170.6 (CO), 170.1 (CO^{Dnd}), 137.4 (C_q^{Phe}), 137.2 (C_q^{Phe}), 133.59 (C_q^{BzIm}), 132.62 (C_q^{BzIm}), 128.97 (C^{Phe}), 128.95

9. Experimental Procedures

(C^{Phe}), 127.8 (C^{Phe}), 127.7 (C^{Phe}), 126.0 (C^{Phe}), 125.9 (C^{Phe}), 124.0 (C^{BzIm}), 123.9 (C^{BzIm}), 111.7 (C^{BzIm}), 71.2 (C^{TEG}), 69.69 (C^{TEG}), 69.67 (C^{TEG}), 69.6 (C^{TEG}), 69.5 (C^{TEG}), 69.0 (C^{TEG}), 68.3 (C^{Dnd}), 67.2 (CO C^{Dnd}), 59.4 (C_q^{Dnd}), 57.9 (CH₃^{TEG}), 53.8 (α-C^{Phe}), 53.8 (CH₂^{Gly}), 53.3 (α-C^{Phe}), 51.8 (α-C^{Glu}), 48.1 (NCH₂^{BzIm}), 38.4 (NC^{TEG}), 38.1 (NC^{Ahx}), 37.8 (CH₂^{Phe}), 37.6 (CH₂^{Phe}), 35.8 (CO C^{Dnd}), 35.8 (NCCCCC^{Ahx}), 34.2 (NCH₃^{BzIm}), 30.2 (γ-C^{Glu}), 28.6 (NCC^{Ahx}), 27.3 (β-C^{Glu}), 25.9 (NCCC^{Ahx}), 24.9 (NCCCC^{Ahx}).

9.4 Ergebniskapitel IV

9.4.1 Instrumentation and Materials

Reactions involving air or moisture sensitive reagents or intermediates were performed under argon atmosphere using SCHLENK techniques. The glassware used had been oven dried at 120 °C or heatgun dried under high vacuum. For the addition of reagents or solvents through septa disposable syringes and needles that had been flushed with argon repeatedly were utilized. Solids were added in an argon counterflow or as a solution. Degassing of solvents was achieved by performing multiple freeze-pump-thaw.

All used Materials were obtained from commercial sources at the highest purity available and used without further purification. Chloro(tetrahydrothiophene)gold(I) [Au^ICl(tht)] was purchased from UMICORE (UMICORE AG & Co. KG, Hanau-Wolfgang, Germany). Water was demineralized prior to use. Solvents used for air or moisture sensitive reactions were purchased anhydrous or dried prior to use according to common drying techniques or the solvent purification system *MB-SPS-800* (MBRAUN). Tetrahydrofuran (THF) was used containing no stabilizing additives. Purification *via* preparative flash column chromatography (FC) was carried out using silica gel with an average grain size of 15–40 μm (ACROS ORGANICS). TLC-Analysis of the collected fractions was carried out with silica coated aluminum sheets (60 Å F₂₅₄, MACHEREY-NAGEL). Size exclusion chromatography (SEC) was carried out using Sephadex™ LH-20 beads (GE HEALTHCARE BIO-SCIENCES, Uppsala, Sweden) as stationary phase. Solvents used for FC or SEC were purchased either in technical grade and distilled before use or obtained in p.a. quality and used without further purification.

9.4.1.1 Nuclear Magnetic Resonance (NMR) Spectroscopy

The NMR spectra for the ¹H-NMR and ¹³C-NMR spectroscopy were measured on the spectrometers Avance III HD 300 (BRUKER), Avance II 400 (BRUKER), Avance III HD 400 (BRUKER) and Avance III 600 (BRUKER) at the *Institute of Organic Chemistry, Johannes Gutenberg-University Mainz* using CDCl₃, MeOD-*d*₄, DMSO-*d*₆ and DMF-*d*₇ as deuterated solvents. The chemical shifts (δ) are reported relative to the residual solvent protons (¹H-NMR) or the deuterium coupled ¹³C solvent signal (¹³C{¹H} NMR). For the declaration of the spin multiplicities the following abbreviations were used: s (singlet), d (doublet), t (triplet) and m (multiplet), as well as appropriate combinations of these. Coupling constants of protons (*J*) are stated in Hertz (Hz). The NMR spectra were analyzed using the software *MestReNova v.10.0.2-15465* (Mestrelab Research S.L.).

9.4.1.2 Mass Spectrometry

High resolution mass spectra (HRMS) were recorded on the electrospray ionization (ESI) devices *Micromass QToF Ultima 3* (WATERS) or *LC/MS 6545 QToF* (AGILANT) by the massspectrometric department of the *Institute of Organic Chemistry, Johannes Gutenberg University Mainz*.

Matrix assisted laser desorption ionization time of flight (MALDI-ToF) mass spectrometry measurements were performed by the mass-spectrometric department of the *Institute of Organic*

Chemistry, Johannes Gutenberg-University Mainz on a *Axima CFR MALDI-ToF* (SHIMADZU), equipped with a nitrogen laser delivering 3 ns laser pulses at 337 nm, or the *Max Planck Institute for Polymer Chemistry* in Mainz using a *Synapt G2-Si HDMS* (WATERS). CHCA (α cyano-4-hydroxycinnamic acid) was used as matrix. The samples were measured in positive ion and in linear or reflectron mode of the spectrometer.

9.4.1.3 Circular Dichroism (CD) Spectroscopy

CD measurements were carried out on a *J-815 spectrometer* (JASCO Labor- und Datentechnik GmbH, Gross-Umstadt, Germany) using the software *Spectra Manager v.2.12.00*. All spectra were recorded under the conditions indicated using precision quartz cells with a path length of 2 mm (HELLMA GmbH & Co. KG, Müllheim, Germany). Data was processed using *OriginPro v.9.1.0* (ORIGINLAB CORPORATION, Northampton, USA). All Spectra were averaged over three replicates and corrected by subtraction of the background (cuvette).

9.4.1.4 Transmission Electron Microscopy (TEM)

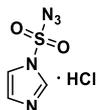
TEM investigations were accomplished on a *FEI Tecnai™ T12* transmission electron microscope equipped with a BioTWIN lens and a LaB₆ cathode operated at 120 kV. Thereto sample droplets were adsorbed on freshly glow-discharged copper grids (ELECTRON MICROSCOPY SCIENCES, CF300-Cu, 300 mesh) covered by a 3 - 4 nm carbon layer followed by negative staining using a 2% aqueous solution of uranyl acetate (POLYSCIENCES). Digital electron micrographs were recorded with a 4k × 4k CMOS camera (TVIPS) or 1k × 1k CCD camera (MEGASSYS).

9.4.1.5 UV/Vis- and Fluorescence Spectroscopy

UV/Vis-measurements were performed on a *Varian Cary 5000* spectrophotometer (AGILENT TECHNOLOGIES) at room temperature and analysed with *Cary WinUV* software version 3.00(339). Luminescence-measurements were conducted at room temperature with a *Varian Cary Eclipse* fluorescence spectrophotometer (AGILENT TECHNOLOGIES) and evaluated with the software *Cary Eclipse Scan Application* version 1.1(132). The solutions (2.5 mL) were saturated with argon *via* a continuous argon flow through an immersed canula over 10 minutes to make sure that oxygen was driven out of solution. The thickness of the cuvette was 1 cm, the excitation and emission slits were 10 nm and the detector voltage was at medium (1000 V).

9.4.2 Synthetic Procedures

9.4.2.1 Compound **IV-5**



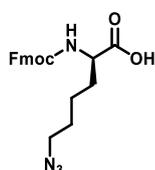
Sulfuryl chloride (2.00 mL, 24.6 mmol, 1.0 eq.) was added dropwise to an ice-cold suspension of sodium azide (1.60 g, 24.6 mmol, 1.0 eq.) in ACN (25 mL). The reaction mixture was stirred at room

temperature overnight. It was again cooled to 0 °C and imidazole (3.35 g, 49.2 mmol, 1.9 eq.) was added in portions over 30 min. The reaction mixture was stirred at room temperature for further 3 h. Afterwards the suspension was diluted with EtOAc (50 mL), washed with H₂O (2 times) and with saturated aqueous NaHCO₃ solution (2 times). The organic phase was dried over MgSO₄, filtered and the collected filtrate was cooled to 0 °C. Under stirring, a freshly prepared cold solution of AcCl (2.63 mL, 36.9 mmol, 1.5 eq.) in EtOH (10 mL) was added dropwise. The suspension was filtered and the obtained filter cake was washed with cold EtOAc.

Yield: 5.2 g (24 μmol, 51%); white solid.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 296 K, COSY): δ / ppm = 9.07 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H, CH^{aryl}), 7.93 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, CH^{aryl}), 7.50 (dd, *J* = 2.1, 1.1 Hz, 1H, CH^{aryl}).

9.4.2.2 Compound IV-7



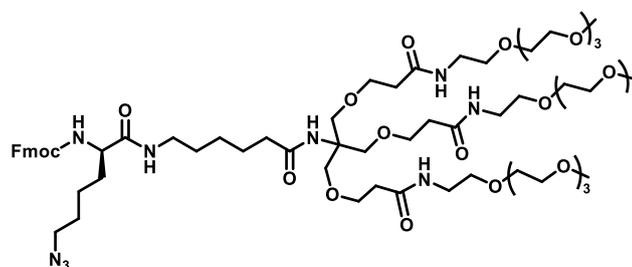
IV-6 (4.12 g, 11.2 mmol, 1.0 eq.) in a solution of MeOH (140 mL) and ddH₂O (70 mL) was treated with **IV-5** (2.80 g, 13.4 mol, 1.2 eq.) in the presence of K₂CO₃ (3.24 g, 23.4 mmol, 2.1 eq.) and CuSO₄ · 5H₂O (28.0 mg, 112 nmol, 1 mol%) at 0 °C. After the reaction mixture was stirred at room temperature overnight, organic solvents were removed and the remaining aqueous phase acidified with 1 M HCl to pH 4 and extracted with EtOAc (3 times). The combined organic phases were dried with brine (2 times), over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude product was purified *via* filtration over SiO₂ (DCM/MeOH 9:1-*v/v*; *R_F* = 0.40).

Yield: 3.0 g (77 mmol, 69%); yellow oil.

ESI-HRMS (MeOH) (*m/z*): Calculated for [C₂₁H₂₂N₄O₄+Na]⁺: 417.1533, found 417.1529.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 296 K, COSY): δ / ppm = 7.89 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH^{Fmoc}), 7.72 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH^{Fmoc}), 7.63 - 7.56 (m, 1H, NH), 7.44 - 7.39 (m, 2H, CH^{Fmoc}), 7.36 - 7.30 (m, 2H, CH^{Fmoc}), 4.33 - 4.19 (m, 3H, CHCH₂^{Fmoc}), 3.95 - 3.88 (m, 1H, α-CH), 3.32 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, ε-CH₂^{Lys}), 1.77 - 1.67 (m, 1H, β-CH₂^{Lys}), 1.67 - 1.58 (m, 1H, β-CH₂^{Lys}), 1.57 - 1.47 (m, 2H, γ-CH₂^{Lys}), 1.4 - 1.32 (m, 1H, δ-CH₂^{Lys}).

9.4.2.3 Compound IV-8



DIPEA (49.3 μL, 283 μmol, 1.1 eq.) was added to a stirred solution of **IV-7** (132 mg, 335 μmol, 1.3 eq.), **III-26** (262 mg, 257 μmol, 1.0 eq.), PyBOP (188 mg, 360 μmol, 1.4 eq.) and HOAt (35.0 mg, 258 μmol,

9. Experimental Procedures

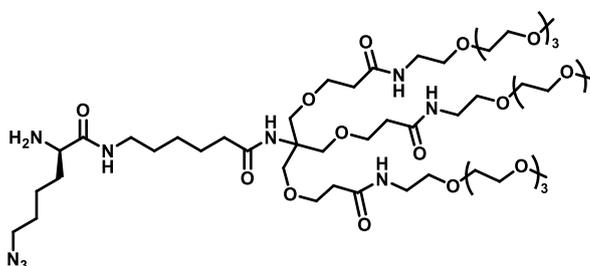
1.0 eq.) in peptide grade DMF at 0 °C. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified *via* size exclusion chromatography (Sephadex™ LH-20, MeOH) and flash chromatography on SiO₂ (DCM/MeOH 9:1-*v/v*; *R_f* = 0.35).

Yield: 275 mg (197 μmol, 76%); white oil.

ESI-HRMS (MeOH) (*m/z*): Calculated for [C₆₇H₁₁₁N₉O₂₂+Na]⁺: 1416.7736, found 1416.7717.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 296 K, COSY): δ / ppm = 7.93 – 7.85 (m, 6H, NHCH₂^{Ahx}, NH^{TEG}, CH^{Fmoc}), 7.73 (dd, *J* = 7.7, 3.0 Hz, 2H, CH^{Fmoc}), 7.46 – 7.39 (m, 3H, NH, CH^{Fmoc}), 7.33 (dd, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 2H, CH^{Fmoc}), 6.98 (s, 1H, C_qNH), 4.32 – 4.17 (m, 3H, CHCH₂^{Fmoc}), 3.98 – 3.87 (m, 1H, α-CH), 3.57 – 3.47 (m, 42H, CH₂), 3.44 – 3.34 (m, 12H, CH₂), 3.31 – 3.27 (m, 2H, ε-CH₂^{Lys}), 3.23 (s, 9H, CH₃^{TEG}), 3.22 – 3.10 (m, *J* = 5.9 Hz, 6H, NHCH₂^{TEG}), 2.29 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H, CH₂), 2.05 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂^{Ahx}), 1.66 – 1.15 (m, 12H, CH₂^{Ahx}, CH₂^{Lys}).

9.4.2.4 Compound IV-9



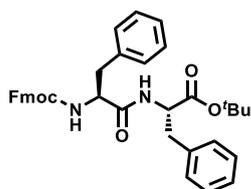
Piperidine (800 μL, 10 Vol.-%) was added to a stirred solution of **IV-8** (273 mg, 196 μmol, 1.0 eq.) in DMF 8 mL. After stirring at room temperature for 1.5 h, it was concentrated under reduced pressure and the residue was purified *via* size exclusion chromatography (Sephadex™ LH-20, MeOH).

Yield: 199 mg (170 μmol, 88%); yellow oil.

ESI-HRMS (MeOH) (*m/z*): Calculated for [C₅₂H₁₀₁N₉O₂₀+Na]⁺: 1194.7055, found 1195.4122.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 296 K, COSY): δ / ppm = 7.92 (t, *J* = 5.6 Hz, 3H, NH^{TEG}), 7.91 – 7.83 (m, 1H, NHCH₂^{Ahx}), 6.98 (s, 1H, C_qNH), 4.14 – 4.05 (m, 1H, α-CH), 3.58 – 3.47 (m, 42H, CH₂^{TEG}), 3.44 – 3.36 (m, 12H, CH₂^{Dnd}), 3.34 – 3.28 (m, 2H, ε-CH₂^{Lys}), 3.24 (s, 9H, CH₃^{TEG}), 3.22 – 3.10 (m, *J* = 5.9 Hz, 1H, NHCH₂^{TEG}), 3.08 – 3.00 (m, 2H, NHCH₂^{Ahx}), 2.30 (t, *J* = 6.5 Hz, 6H, CH₂^{Dnd}), 2.06 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, NH[CH₂]₄CH₂^{Ahx}), 1.59 – 1.13 (m, 12H, CH₂^{Lys}, CH₂^{Ahx}).

9.4.2.5 Compound IV-10



DIPEA (114 μL, 655 μmol, 1.1 eq.) was added to a stirred solution of Fmoc-Phe-(OH) (300 mg, 774 μmol, 1.3 eq.), HCl · NH₂-Phe-O^tBu (154 mg, 596 μmol, 1.0 eq.), PyBOP (434 mg, 834 μmol, 1.4 eq.) and HOAt (81.1 mg, 596 μmol, 1.0 eq.) in peptide grade DMF at 0 °C. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified *via*

flash chromatography on SiO₂ (EtOAc/CH 5:1; *R_F* = 0.25).

Yield: 342 mg (566 μmol, 95%); white solid.

ESI-HRMS (MeOH) (*m/z*): Calculated for [C₃₇H₃₉N₂O₅+Na]⁺: 613.2673, found 613.2664.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 296 K, COSY): δ / ppm = 8.41 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, NH), 7.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH^{Fmoc}), 7.67 – 7.58 (m, 3H, NH, CH^{Fmoc}), 7.44 – 7.36 (m, 2H, CH^{Fmoc}), 7.35 – 7.16 (m, 12H, CH^{Phe}, CH^{Fmoc}), 4.42 – 4.34 (m, 1H, α-CH), 4.34 – 4.24 (m, 1H, α-CH), 4.20 – 4.06 (m, 3H, CH^{Fmoc}, CH₂^{Fmoc}), 3.04 – 2.94 (m, 3H, CH₂^{Phe}), 2.76 (dd, *J* = 13.7, 11.0 Hz, 1H, CH₂^{Phe}), 1.32 (s, 9H, CH₃^{tBu}).

9.4.2.6 Compound IV-11



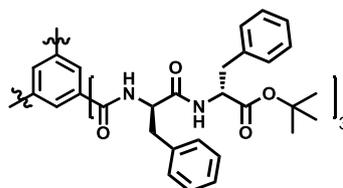
Piperidine (1.3 mL, 10 Vol.-%) was added to a stirred solution of **IV-10** (330 mg, 546 μmol, 1.0 eq.) in DMF (13 mL). It was stirred overnight, the solution was concentrated under reduced pressure and the crude product was purified *via* flash chromatography on SiO₂ (EtOAc/CH 1:1; *R_F* = 0.27).

Yield: 197 mg (52 μmol, 94%); yellow oil.

ESI-HRMS (MeOH) (*m/z*): Calculated for [C₂₂H₂₈N₂O₃+H]⁺: 369.2173, found 369.2156.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 296 K, COSY): δ / ppm = 8.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, NH), 7.30 – 7.09 (m, 10H, CH^{Phe}), 4.50 – 4.36 (m, 1H, α-CH), 2.98 – 2.86 (m, 3H, CH₂^{Phe}), 2.61 – 2.52 (m, 1H, CH₂^{Phe}), 1.33 (s, 9H, CH₃^{tBu}).

9.4.2.7 Compound IV-12



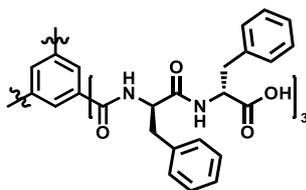
Benzene-1,3,5-tricarboxylic acid (34.2 mg, 129 μmol, 1.0 eq.) and PyBOP (235 mg, 451 μmol, 3.5 eq.) were dissolved in 2 mL DMF. Afterwards **IV-11** (190 mg, 516 μmol, 4.0 eq.) and DIPEA (180 μL, 1.03 mmol, 8.0 eq.) were added consecutively. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified *via* flash chromatography on SiO₂ (EtOAc/CH 3:7; *R_F* = 0.17).

Yield: 131 mg (104 μmol, 60%); white solid.

ESI-HRMS (MeOH) (*m/z*): Calculated for [C₇₅H₈₄N₆O₁₂+Na]⁺: 1283.6039, found 1283.6039.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 296 K, COSY): δ [ppm] = 8.75 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H, NH), 8.52 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, NH), 8.23 (s, 3H, CH^{BTA}), 7.37 – 7.09 (m, 30H, CH^{Phe}), 4.89 – 4.74 (m, 3H, α-CH), 4.46 – 4.32 (m, 3H, α-CH), 3.16 – 2.88 (m, 12H, CH₂), 1.30 (s, 27H, CH₃^{tBu}).

9.4.2.8 Compound IV-13



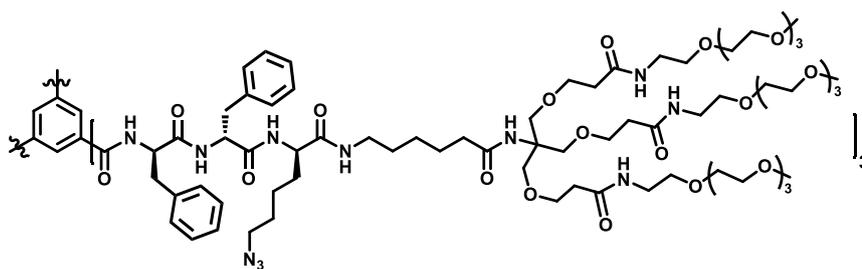
IV-12 (126 mg, 100 μmol , 1.0 eq.) was treated with 2.2 mL TFA in DCM 1:1-v%. The solution was stirred 40 min at room temperature, concentrated under reduced pressure and another 2.2 mL TFA in DCM 1:1-v% were added. The concentrated reaction mixture was co-distilled with toluene 5 times and the product was obtained without further purification.

Yield: 110 (100 μmol , quant.); white solid.

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for $[\text{C}_{63}\text{H}_{60}\text{N}_6\text{O}_{12}\text{-H}]^-$: 1091.4196, found 1091.4224.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 296 K, COSY): δ / ppm = 12.77 (s, 3H, COOH), 8.73 (d, J = 8.6 Hz, 3H, NH), 8.40 (d, J = 7.8 Hz, 3H, NH), 8.20 (s, 3H, CH^{BTA}), 7.35 – 6.94 (m, 30H, CH^{Phe}), 4.88 – 4.71 (m, 3H, $\alpha\text{-CH}$), 4.59 – 4.39 (m, 3H, $\alpha\text{-CH}$), 3.15 – 2.83 (m, 12H, CH_2^{Phe}).

9.4.2.9 Compound IV-14



DIPEA (28.8 μL , 165 μmol , 1.1 eq.) was added to a stirred solution of **IV-13** (22.7 mg, 20.7 μmol , 1.3 eq.), **IV-9** (80 mg, 68.2 μmol , 3.3 eq.), PyBOP (47.3 mg, 91.0 μmol , 4.4 eq.) and HOAt (11.4 mg, 82.7 μmol , 1.0 eq.) in peptide grade DMF at 0 $^\circ\text{C}$. The reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature, then slowly concentrated over 1 h. PyBOP (23.7 mg, 45.4 μmol , 2.2) was added and after further 2 h, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The crude product was purified *via* size exclusion chromatography (SephadexTM LH-20, MeOH).

Yield: 88 mg (19.2 μmol , 93%); off-white solid.

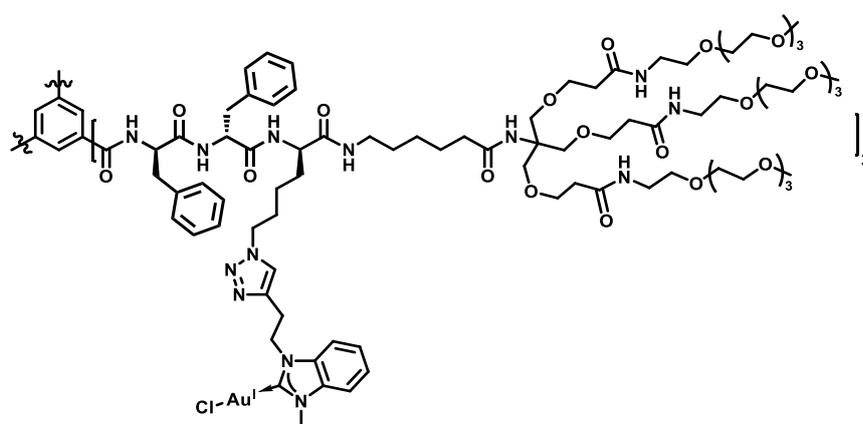
MALDI-MS (CHCA, MeOH) (m/z): Calculated for $[\text{C}_{219}\text{H}_{357}\text{N}_{33}\text{O}_{69}+\text{Na}]^+$: 4578.5, found 4578.4.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6 , 296 K, COSY, HSQC, HMBC): δ / ppm = 8.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H, NH^{Phe}), 8.31 (d, J = 7.9 Hz, 1H, NH^{Phe}), 8.16 (s, 1H, CH^{BTA}), 8.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H, NH^{Lys}), 7.93 (t, J = 5.6 Hz, 3H, NH^{TEG}), 7.82 (t, J = 5.5 Hz, 1H, NHCH^{Ahx}), 7.32 – 7.05 (m, 10H, CH^{Phe}), 7.00 (s, 1H, C_αNH), 4.80 – 4.73 (m, 1H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$), 4.64 – 4.57 (m, 1H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$), 4.25 – 4.19 (m, 1H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Lys}}$), 3.56 – 3.46 (m, 42H, CH_2^{TEG}), 3.43 – 3.36 (m, 12H, CH_2^{Dnd}), 3.27 (t, J = 6.9 Hz, 2H, $\epsilon\text{-CH}_2^{\text{Lys}}$), 3.22 (s, 9H, CH_3^{TEG}), 3.21 – 3.18 (m, 6H, $\text{NHCH}_2^{\text{TEG}}$), 3.09 – 3.01 (m, 3H, CH_2^{Phe} , $\text{NHCH}_2^{\text{Ahx}}$), 2.99 – 2.89 (m, 2H, CH_2^{Phe} , $\text{NHCH}_2^{\text{Ahx}}$), 2.86 – 2.81 (m, 1H, CH_2^{Phe}), 2.29 (t, J = 6.4 Hz, 6H, $\text{COCH}_2^{\text{Dnd}}$), 2.05 (t, J = 7.5 Hz, 2H, $\text{NH}[\text{CH}_2]_4\text{CH}_2^{\text{Ahx}}$), 1.67 – 1.58 (m,

^1H , $\beta\text{-CH}_2^{\text{Lys}}$), 1.55 – 1.47 (m, 3H, $\beta\text{-CH}_2^{\text{Lys}}$, $\gamma\text{-CH}_2^{\text{Lys}}$), 1.46 – 1.41 (m, 2H, $\text{NH}[\text{CH}_2]_3\text{CH}_2^{\text{Ahx}}$), 1.39 – 1.33 (m, 1H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2^{\text{Ahx}}$), 1.32 – 1.17 (m, 2H, $\text{NH}[\text{CH}_2]_2\text{CH}_2^{\text{Ahx}}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, DMSO- d_6 , 296 K, HSQC, HMBC): δ / ppm = 172.4 (CO^{Ahx}), 171.1 (CO), 170.9 (CO), 170.6 (CO), 170.3 (CO^{TEG}), 165.3 (CO^{BTA}), 138.1 (C_q^{Phe}), 137.6 (C_q^{Phe}), 134.3 (C_q^{BTA}), 129.2 (CH^{Phe} , CH^{BTA}), 129.2 (CH^{Phe} , CH^{BTA}), 128.1 (CH^{Phe}), 128.0 (CH^{Phe}), 126.3 (CH^{Phe}), 126.2 (CH^{Phe}), 71.3 (C^{TEG}), 69.82 (C^{TEG}), 69.80 (C^{TEG}), 69.74 (C^{TEG}), 69.67 (C^{TEG}), 69.62 (C^{TEG}), 69.60 (C^{TEG}), 69.2 (C^{TEG}), 68.3 (C^{Dnd}), 67.3 (C^{Dnd}), 59.5 (C_q^{Dnd}), 58.1 (CH_3^{TEG}), 54.5 ($\alpha\text{-C}^{\text{Phe}}$), 53.9 ($\alpha\text{-C}^{\text{Phe}}$), 52.3 ($\alpha\text{-C}^{\text{Lys}}$), 50.5 (N_3C), 38.5 and 38.5 ($\text{NCH}_2^{\text{Ahx}}$, $\text{NCH}_2^{\text{TEG}}$), 37.4 and 37.2 (CH_2^{Phe}), 35.9 and 35.8 ($(\text{NCCCCCH}_2^{\text{Ahx}}$, COC^{Dnd}), 32.0 ($\beta\text{-C}^{\text{Lys}}$), 28.9 (NCC^{Ahx}), 27.9 ($\gamma\text{-C}^{\text{Lys}}$), 26.1 ($\text{NCCCC}^{\text{Ahx}}$), 25.1 ($\text{NCCCC}^{\text{Ahx}}$)

9.4.2.10 Compound IV-3

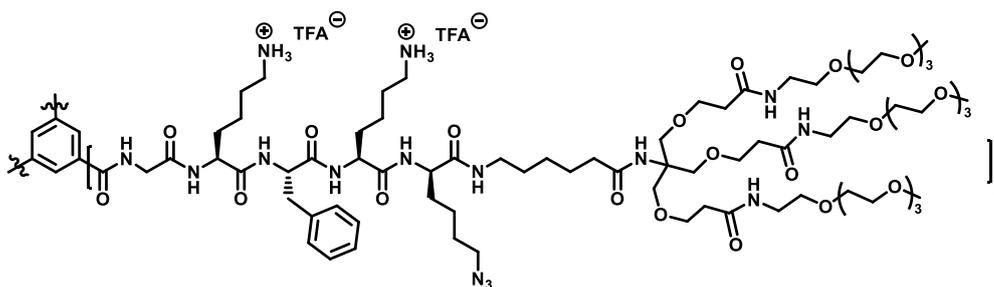


$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (177 μg , 0.70 μmol , 0.6 eq.) and TBTA (376 μg , 0.70 μmol , 0.6 eq.) were added as solution in THF/ H_2O 1:1 to **III-9** (1.64 mg, 3.54 μmol , 3.0 eq.) and **IV-14** (5.4 mg, 1.2 μmol , 1.0 eq.) in THF/ H_2O 1:1-v% with an overall volume of 0.75 mL. NaAsc (281 μg , 1.42 μmol , 1.2 eq.) was added and it was stirred at 45 $^\circ\text{C}$ under the exclusion of light. The reaction mixture was concentrated and lyophilized after 24 h. The crude product was purified *via* size exclusion chromatography (SephadexTM LH-20, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 2:1-v%).

Yield: 4.5 mg (0.76 μmol , 66%); white solid.

MALDI-MS (MeOH) (m/z): Calculated for $[\text{C}_{255}\text{H}_{393}\text{Au}_3\text{Cl}_3\text{N}_{39}\text{O}_{69}\text{-Cl}]^+$: 5697.6147, found 5770.6913; Calculated for $[\text{C}_{255}\text{H}_{393}\text{Au}_3\text{Cl}_3\text{N}_{39}\text{O}_{69}\text{+H}]^+$: 5808.5225, found 5808,1665.

9.4.2.11 Compound IV-17



DIPEA (28.8 μL , 165 μmol , 1.1 eq.) was added to a stirred solution of **IV-10** (22.7 mg, 20.7 μmol , 1.0 eq.), **IV-9** (80 mg, 68.2 μmol , 3.3 eq.), PyBOP (47.3 mg, 91.0 μmol , 4.4 eq.) and HOAt (11.4 mg, 82.7 μmol , 1.0 eq.) in peptide grade DMF at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature, then slowly concentrated over 1 h. PyBOP (23.7 mg, 45.4 μmol , 2.2) was added and after further 2 h, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The crude product was purified *via* size exclusion chromatography (Sephadex™ LH-20, MeOH). Afterwards, the obtained compound **IV-16** was treated with 1 mL TFA/DCM 1:1-v/v. The solution was stirred 45 min at room temperature, concentrated under reduced pressure. This procedure was repeated two times. The concentrated reaction mixture was co-distilled with toluene 5 times and the product was obtained without further purification.

Yield: 53.8 mg (10.6 μmol , 88% over two steps); off-white solid.

MALDI-MS (MeOH) (*m/z*): Calculated for $[\text{C}_{235}\text{H}_{412}\text{N}_{44}\text{O}_{75}+\text{H}]^+$ 5053.9918; , found 5055.3.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-*d*₆, 296 K, COSY, HSQC, HMBC): δ [ppm] = 8.92 - 8.84 (m, 3H, NH^{Gly}), 8.50 (s, 3H, CH^{BTA}), 8.21 - 7.83 (m, 21H, NH , $\text{NHCH}_2^{\text{Ahx}}$, NH^{TEG}), 7.75 - 7.67 (m, 12H, NH_2), 7.24 - 7.12 (m, 15H, CH^{Phe}), 7.00 (s, 3H, NHC_q), 4.60 - 4.49 (m, 3H, $\alpha\text{-CH}$), 4.24 - 4.16 (m, 9H, $\alpha\text{-CH}$, CH_2^{Gly}), 4.25 - 4.19 (m, 3H, $\alpha\text{-CH}$), 3.58 - 3.47 (m, 126H, CH_2^{TEG}), 3.45 - 3.36 (m, 36H, CH_2^{Dnd}), 3.31 - 3.26 (m, 6H, $\epsilon\text{-CH}_2^{\text{Lys}}$), 3.23 (s, 27H, CH_3^{TEG}), 3.22 - 3.17 (m, 18H, $\text{NHCH}_2^{\text{TEG}}$), 3.14 - 2.91 (m, 6H, $\beta\text{-CH}_2^{\text{Phe}}$), 2.82 - 2.68 (m, 18H, $\text{NHCH}_2^{\text{Ahx}}$, $\beta\text{-CH}_2^{\text{Lys}}$), 2.30 (t, $J = 6.5$ Hz, 18H, $\text{COCH}_2^{\text{Dnd}}$), 2.05 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H, $\text{NH}[\text{CH}_2]_4\text{CH}_2^{\text{Ahx}}$), 1.69 - 1.14 (m, 30H, $\gamma\text{-CH}_2^{\text{Lys}}$, $\text{NH}[\text{CH}_2]_3\text{CH}_2^{\text{Ahx}}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2^{\text{Ahx}}$, $\text{NH}[\text{CH}_2]_2\text{CH}_2^{\text{Ahx}}$).

10. Anhang

10.1 CD-, UV/Vis- und Fluoreszenzspektren

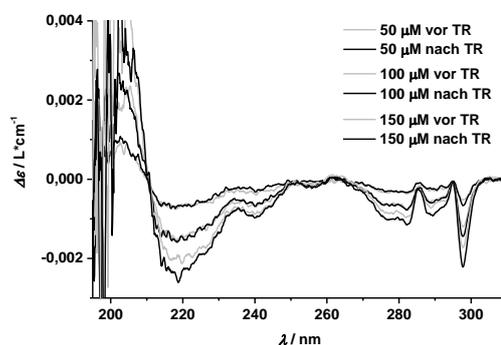


Abbildung 10.1 CD-Spektren unterschiedlich konzentrierter Lösungen von **III-23** in PP-Puffer (10 mM, pH 7.6) vor der Temperaturrampe (graue Linien) und nach der Temperaturrampe (schwarze Linien) von 6 auf 90 °C und wieder zurück auf 6 °C; TR = Temperaturrampe.

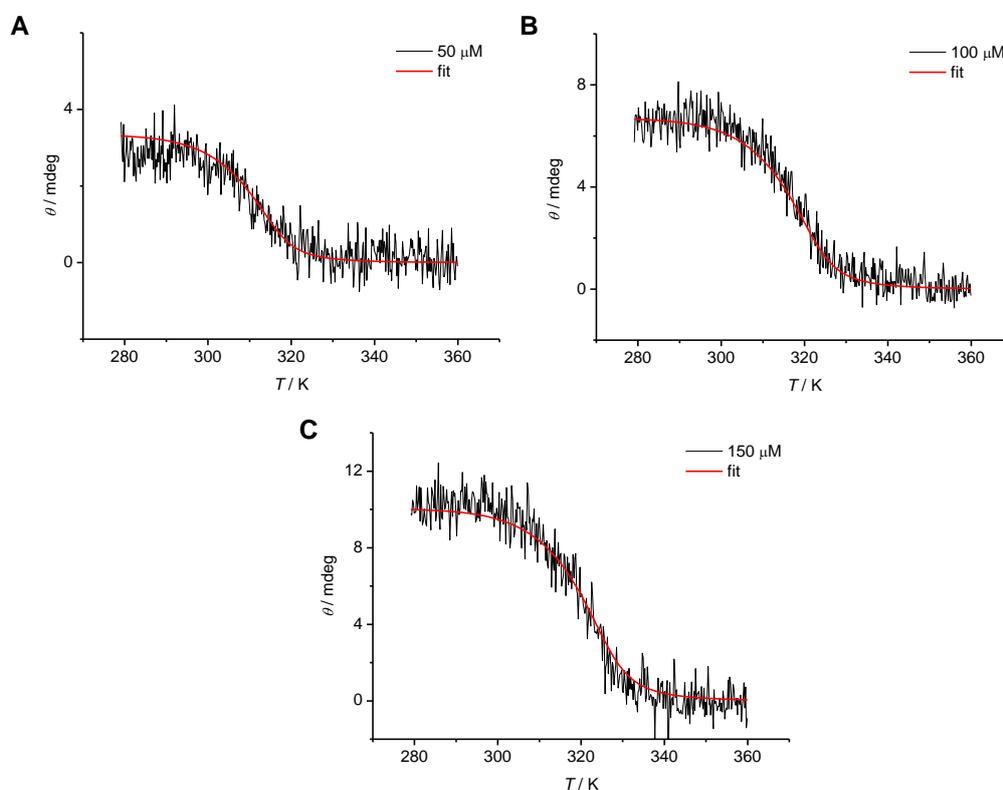


Abbildung 10.2 Berechnete Fits eines Nukleation-Elongation Mechanismus auf Basis der erhaltenen, Temperaturabhängigen CD-Daten in Kapitel 4.3.1.2 (Abbildung 5.16) zu einer 50 μM (A), 100 μM (B) und 150 μM (C) Lösung von **III-23** unter Anwendung eines literbekannten Rechenmodells zum kooperativen Polymerisationsprozess.^[278] Dabei wurden folgende thermodynamischen Parameter erhalten:

$$\begin{aligned} \Delta H^0 &= -91,0 \pm 3,1 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1} && \text{(engl.: elongation enthalpy),} \\ \Delta H_{\text{nucl}}^0 &= -83,1 \pm 0,6 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1} && \text{(engl.: nucleation penalty),} \\ \Delta S^0 &= -0,21 \pm 0,01 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1} && \text{(engl.: entropy change of monomer addition} \\ &&& \text{in the nucleation and elongation phase),} \\ &&& \text{(engl.: elongation enthalpy),} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} T_e &= 315 \text{ K für } 50 \mu\text{M} \\ T_e &= 322 \text{ K für } 100 \mu\text{M und} \\ T_e &= 326 \text{ K für } 150 \mu\text{M.} \end{aligned}$$

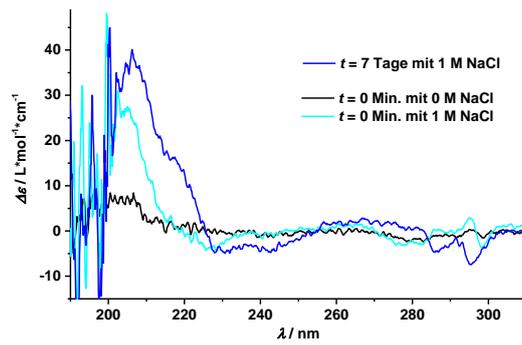


Abbildung 10.3 Innerhalb einer NaCl-Titration aufgenommenen CD-Spektren von Au(I)-Metalloamphiphil **III-33** ($70 \mu\text{M}$ in 10 mM PP-Puffer, $\text{pH } 7,4$) bei 293 K in Abhängigkeit der Zeit: Unmittelbar nach Probenvorbereitung bei $t = 0$ und eine Woche später ($t = 7 \text{ Tage}$).

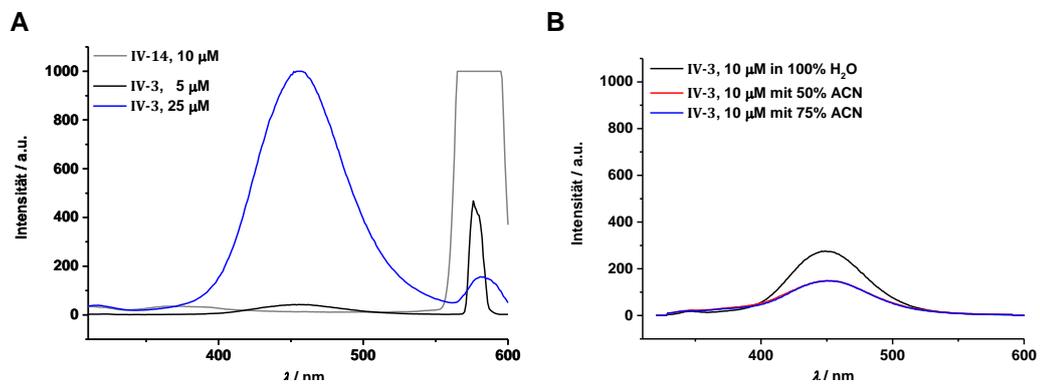


Abbildung 10.4 **A** Fluoreszenzspektren von Lösungen des Peptidamphiphils **IV-14** ($10 \mu\text{M}$ in Wasser, $\text{pH } 7,4$) im Vergleich zum daraus hergestellten Au(I)-Metalloamphiphil **IV-3** (5 bzw. $25 \mu\text{M}$ in Wasser, $\text{pH } 7,4$). **B** Emissionsspektren von $10 \mu\text{M}$ Lösungen des Au(I)-Metalloamphiphils **IV-3** in Wasser (100%) und mit einem Zusatz von ACN (50 bzw. 75%) als denaturierendes organisches Lösungsmittel.

10.2 TEM Aufnahmen

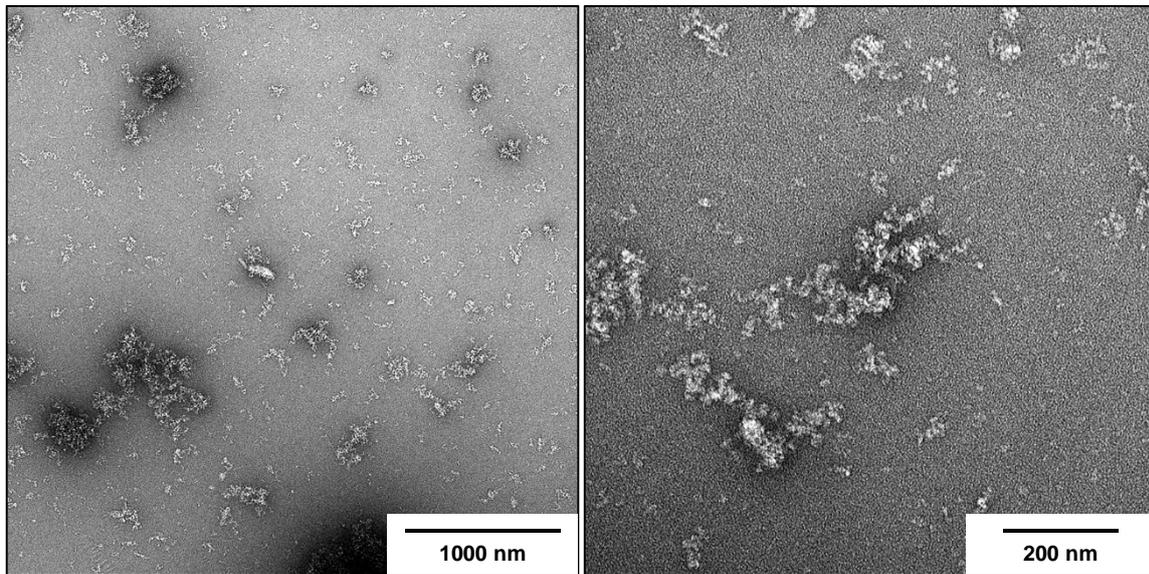


Abbildung 10.5 Mittels Uranylacetat (2,0 Gew.-% in Wasser) negativ kontrastrierte TEM Aufnahmen einer 40 μ M Lösung von **II-5** in TRIS-Puffer (10 mM) bei einem pH-Wert von 2.4.

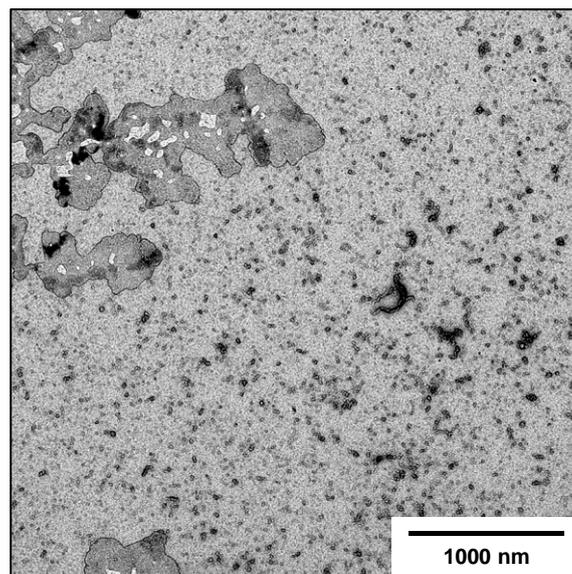


Abbildung 10.6 Mittels Uranylacetat (2,0 Gew.-% in Wasser) negativ kontrastrierte TEM Aufnahmen einer 40 μ M Lösung von **II-5** in TRIS-Puffer (10 mM) bei einer Ionenstärke von NaCl = 0,5 M.

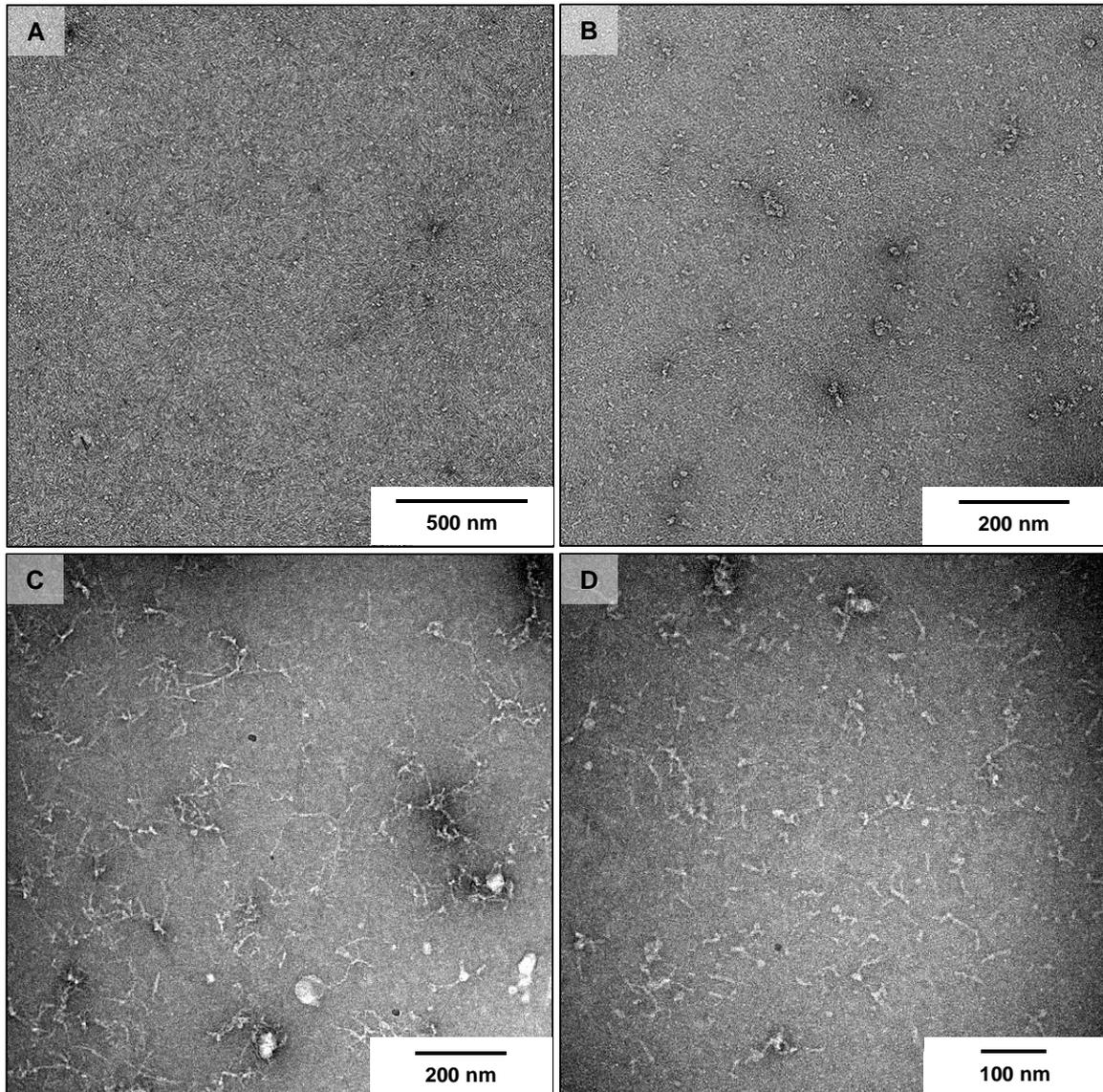


Abbildung 10.7 Mittels Uranylacetat (2,0 Gew.-% in Wasser) negativ kontrastrierte TEM Aufnahmen von 80 μ M Lösungen der geladenen Au(I)-Metalloamphiphile **III-24** (A), **III-25** (B) und **III-23** (C und D) bei einem pH-Wert von 11,1.

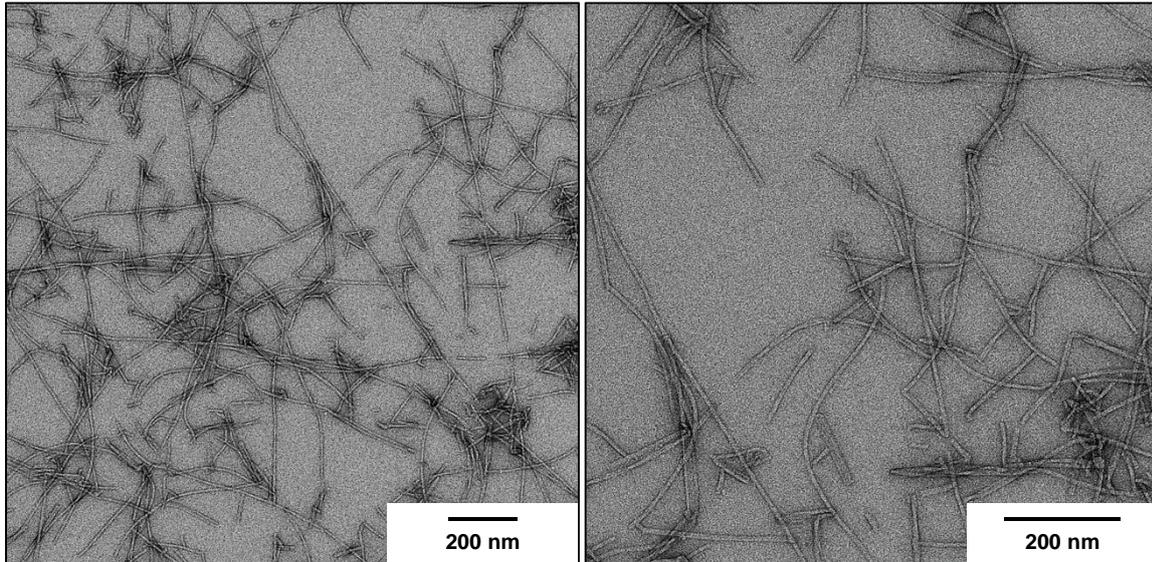


Abbildung 10.8 Mittels Uranylacetat (2,0 Gew.-% in Wasser) negativ kontrastrierte TEM Aufnahmen einer $80\ \mu\text{M}$ Lösung von **III-24** bei einem pH-Wert von 5,4.

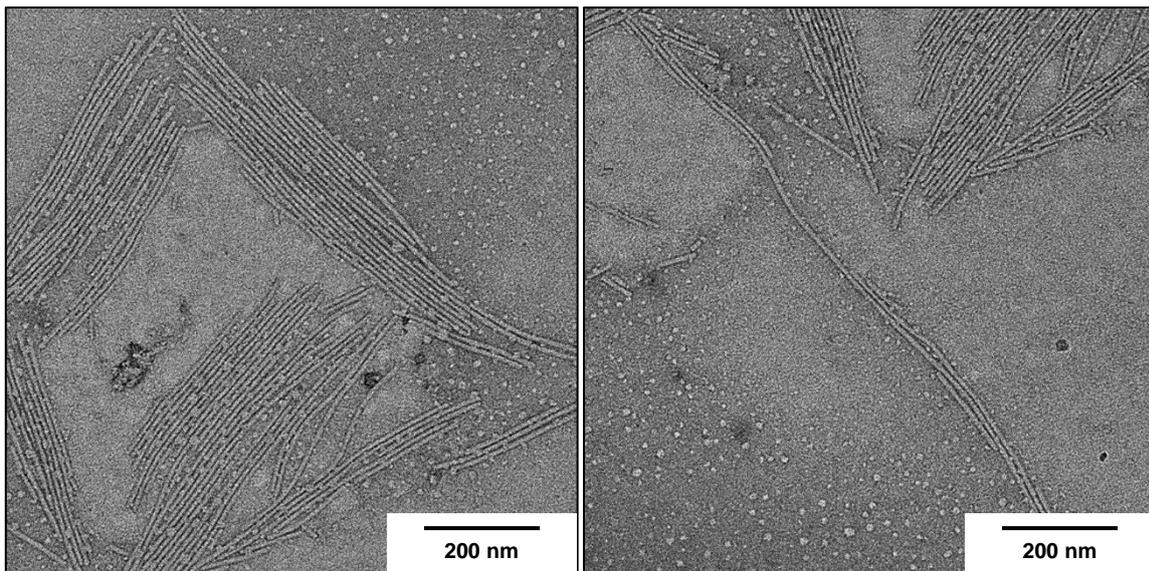


Abbildung 10.9 Mittels Uranylacetat (2,0 Gew.-% in Wasser) negativ kontrastrierte TEM Aufnahmen einer $80\ \mu\text{M}$ Lösung von **III-33** in TRIS-Puffer (10 mM, pH 7,4), hergestellt aus einer $500\ \mu\text{M}$ Stammlösung, die 60 Tage zuvor angesetzt worden war.

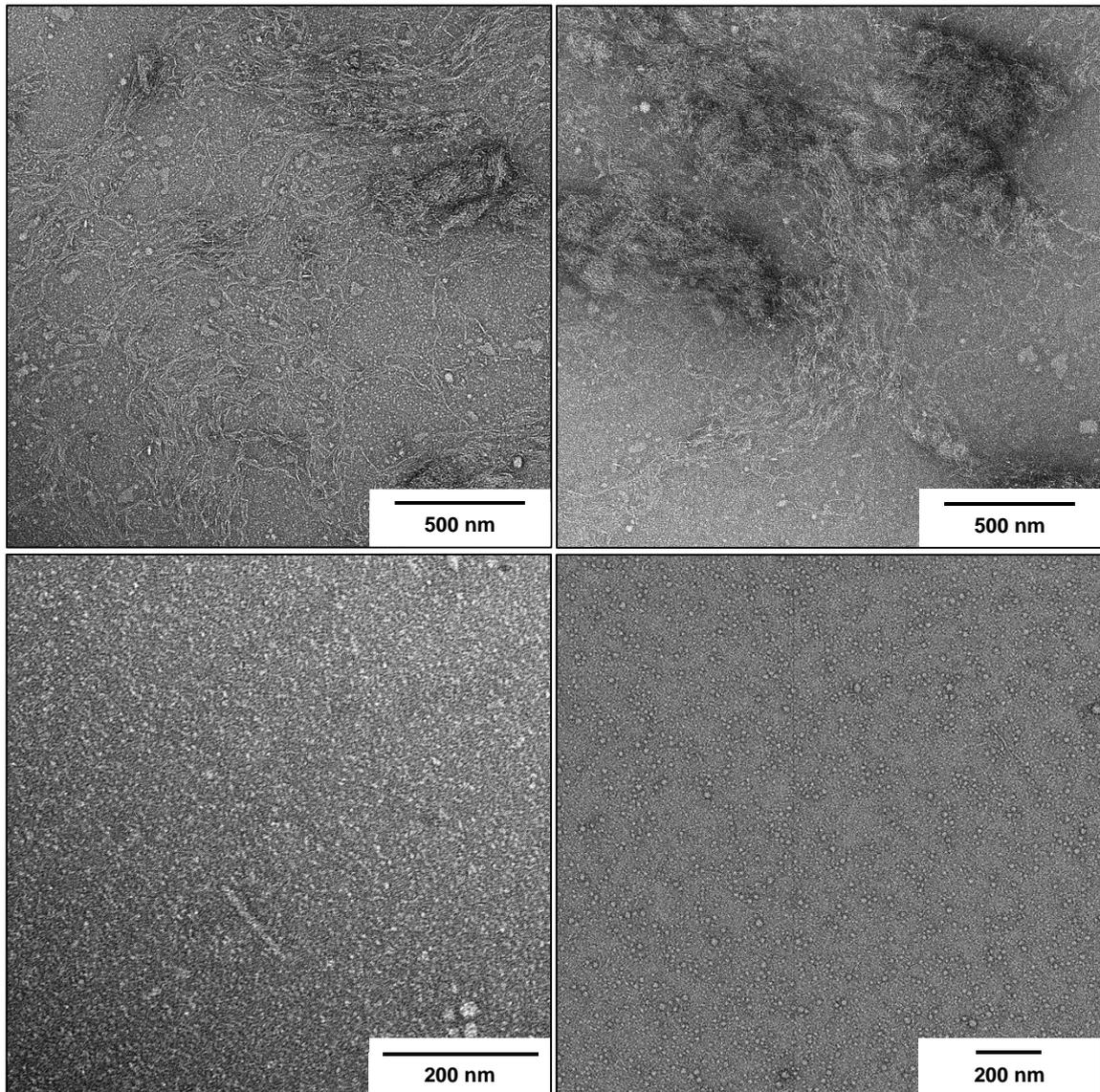


Abbildung 10.10 Mittels Uranylacetat (2,0 Gew.-% in Wasser) negativ kontrastrierte TEM Aufnahmen einer 100 μM Lösung von **IV-3** in TRIS-Puffer (10 mM) bei pH 7,4.

10.3 Rheologische Messungen

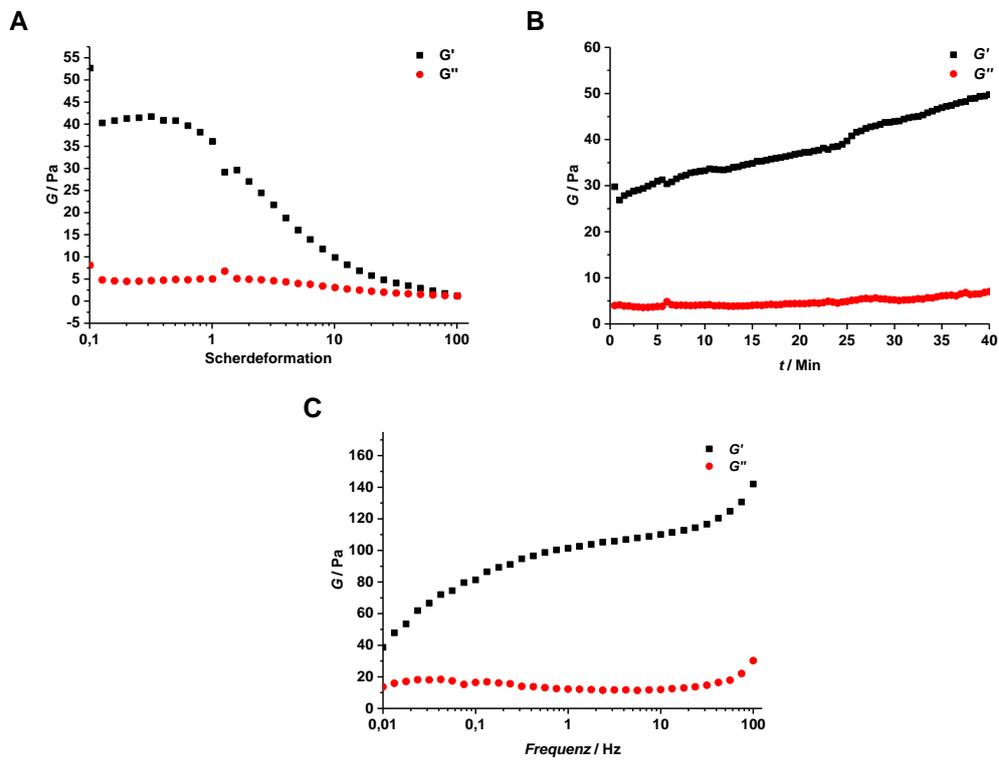
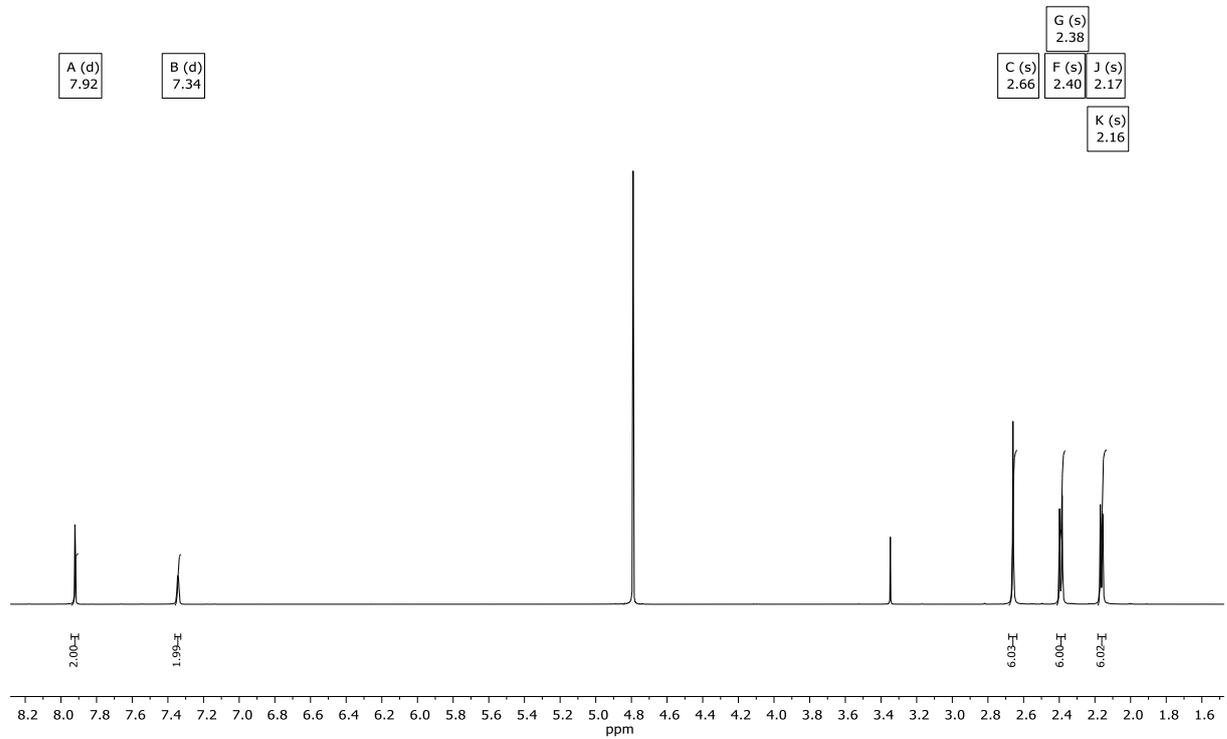
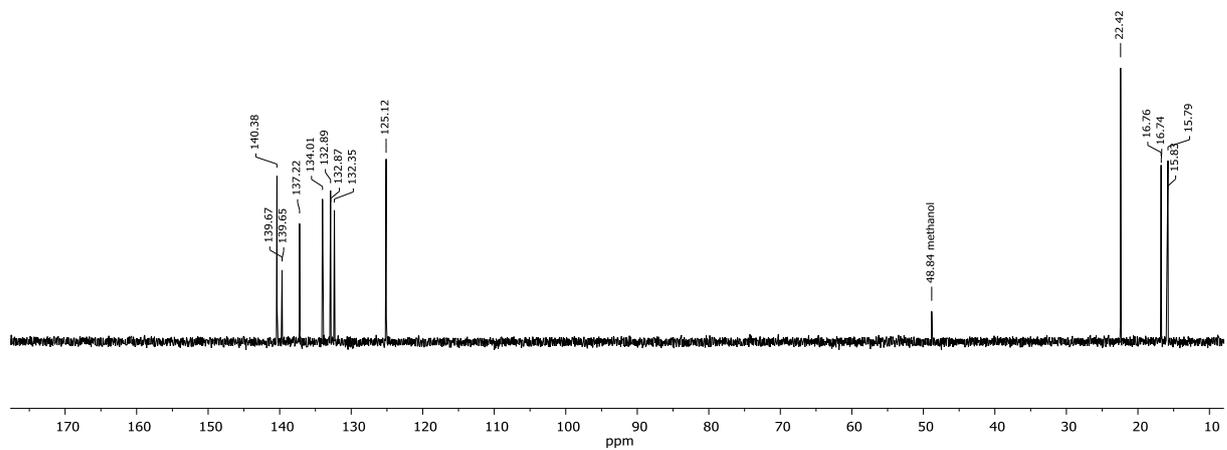


Abbildung 10.11 Rheologische Untersuchungen einer 2 mg/400 μ L bzw. 2,0 Gew.-% Lösung von III-23 in Wasser bei pH 5,0. **A** Bestimmung des Linearen Bereichs bei 1% Scherdeformation. **B** Die zeitabhängige Messung bei konstanter Temperatur (20 °C) und Frequenz (1 Hz) zeigt, dass der Gelierungsprozess nach 40 Min. noch nicht abgeschlossen ist. **C** Frequenzabhängige Messung (0,01 – 100 Hz) bei konstanter Temperatur (20 °C) und Scherdeformation (1%).

10.4 NMR Spektren

Abbildung 10.12 ^1H NMR Spektrum von Verbindung I-2 in D_2O .Abbildung 10.13 ^{13}C NMR Spektrum von Verbindung I-2 in D_2O .

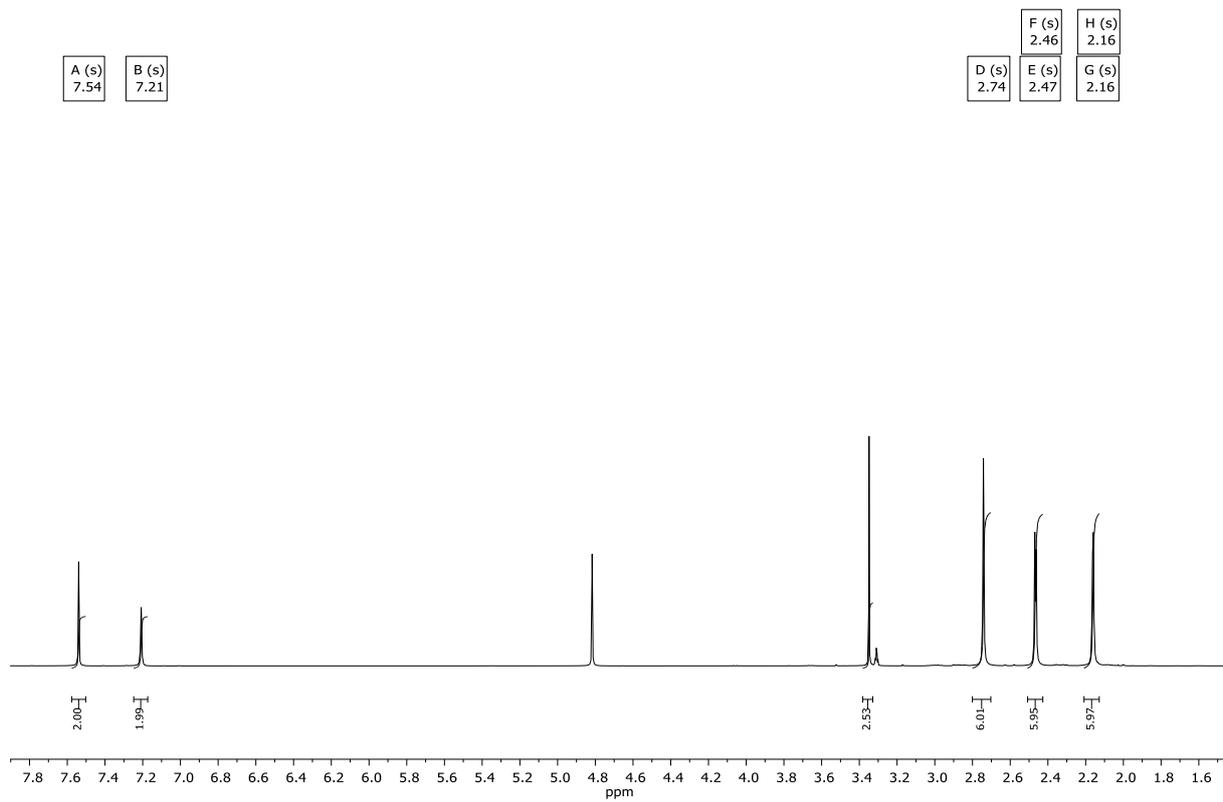


Abbildung 10.14 ^1H NMR Spektrum von Verbindung **I-4** in $\text{MeOD-}d_4$.

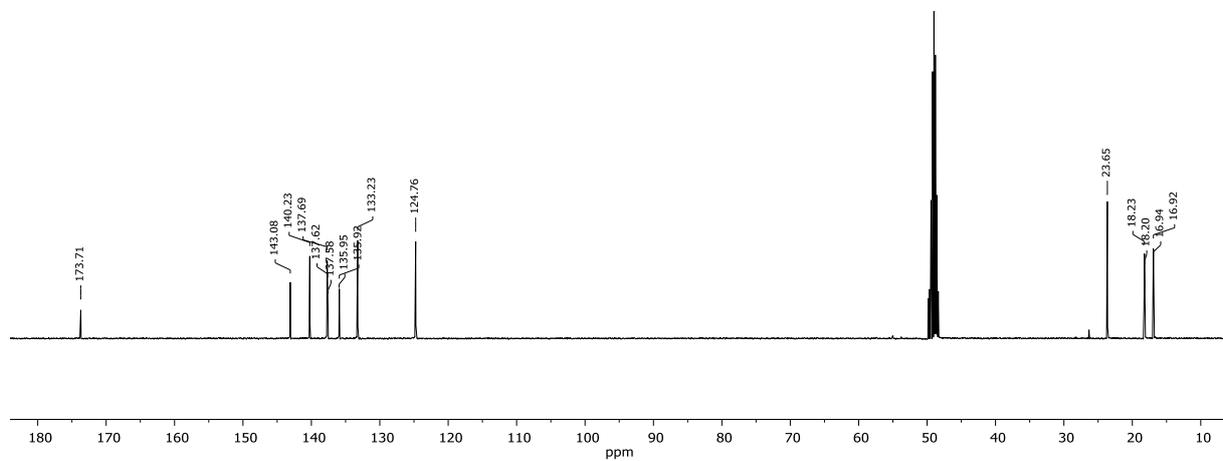
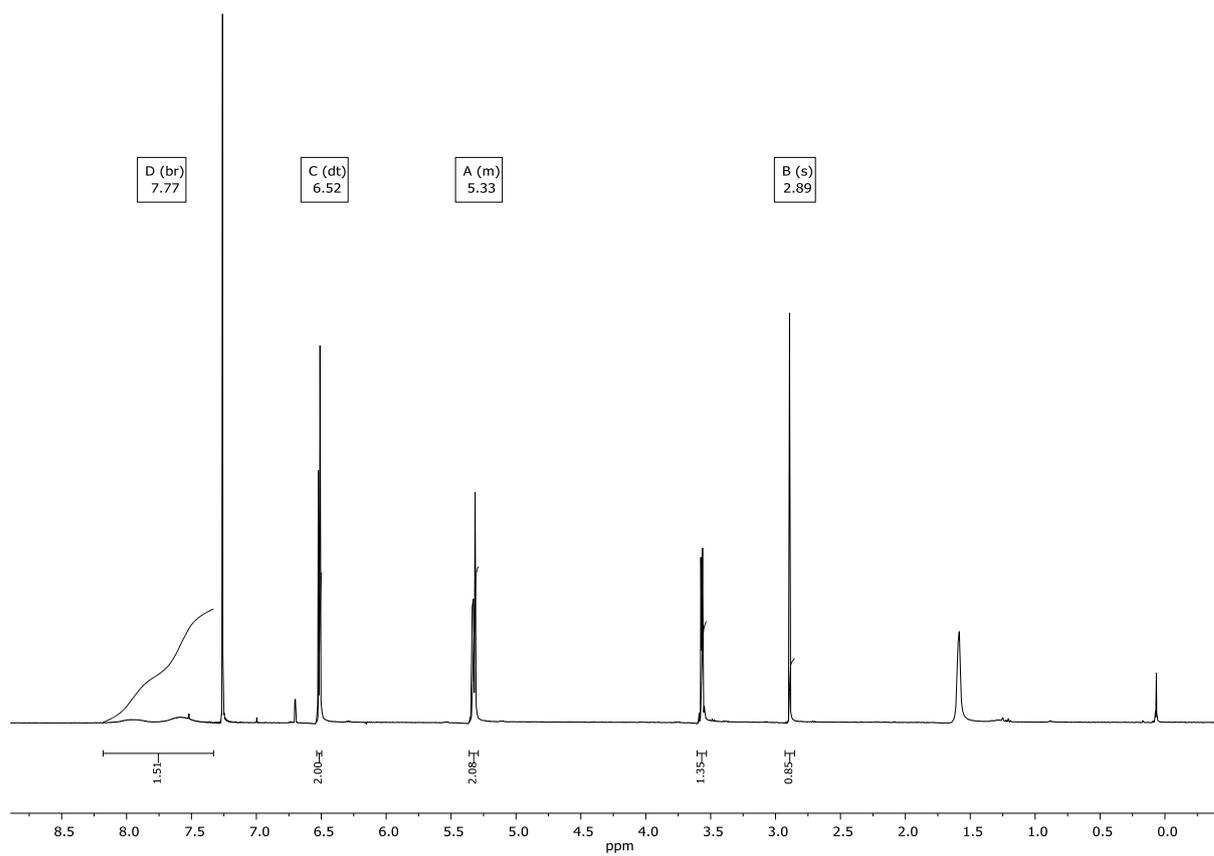
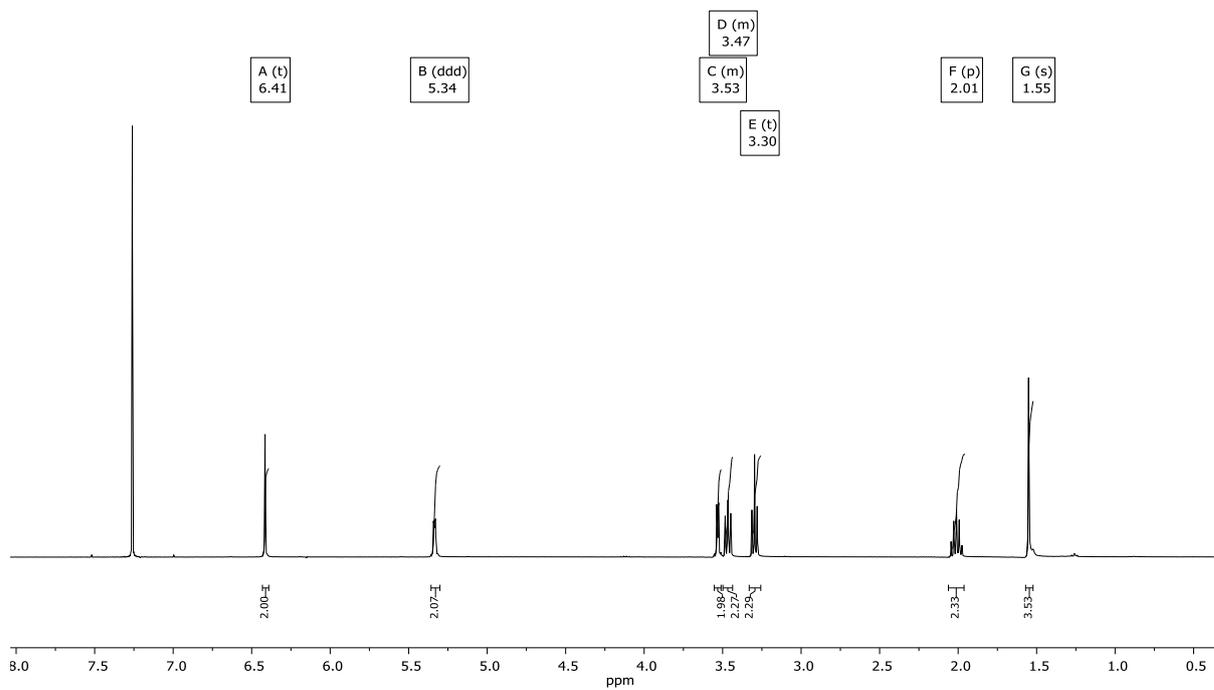


Abbildung 10.15 ^{13}C NMR Spektrum von Verbindung **I-4** in $\text{MeOD-}d_4$.

Abbildung 10.16 ¹H NMR Spektrum von Verbindung I-6 in CDCl₃.Abbildung 10.17 ¹H NMR Spektrum von Verbindung I-7 in CDCl₃.

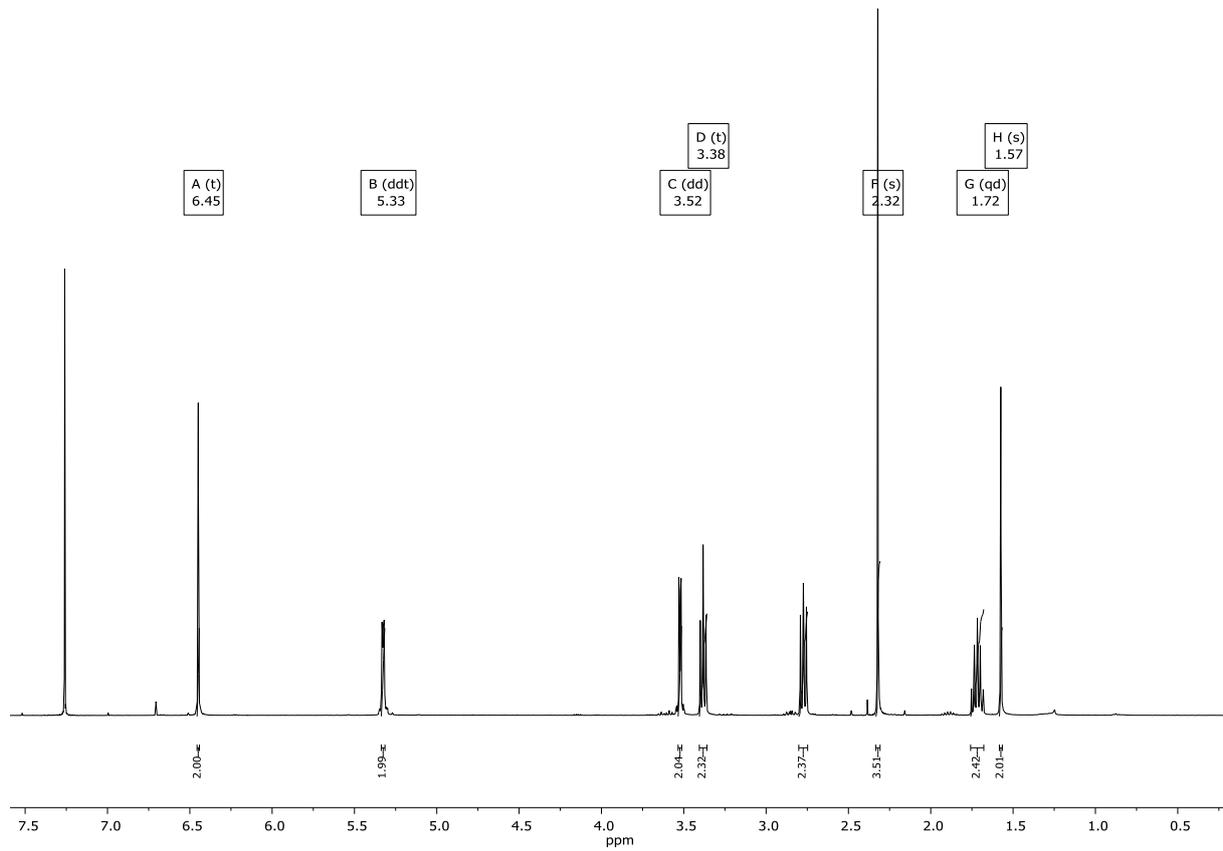


Abbildung 10.18 ¹H NMR Spektrum von Verbindung **I-8** in CDCl₃.

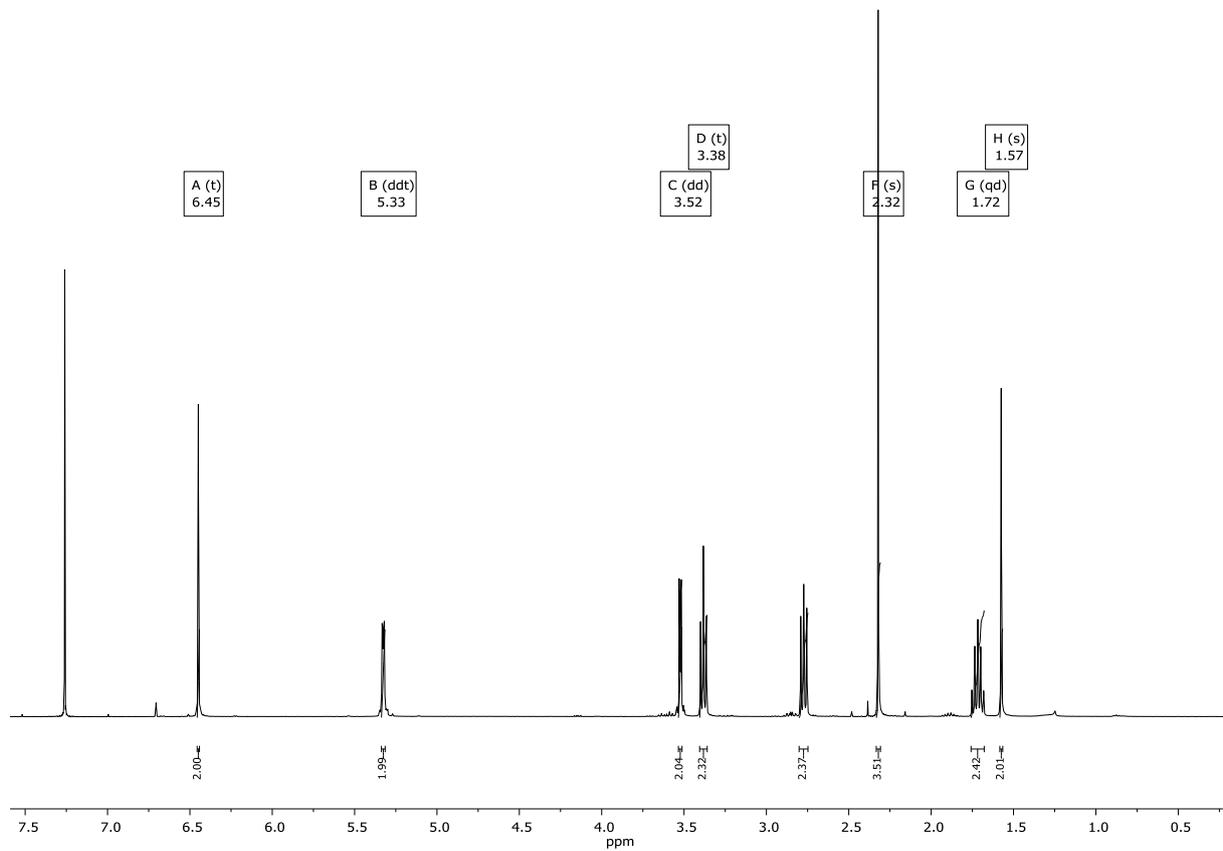
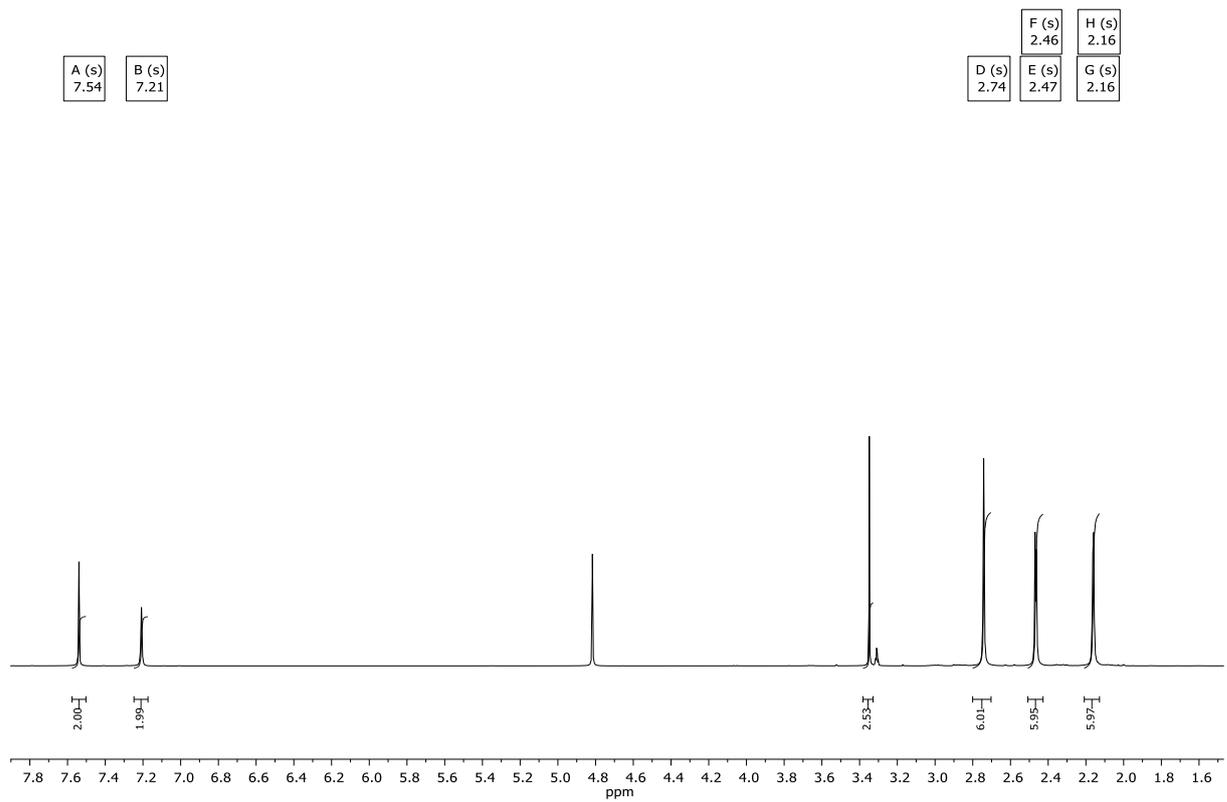
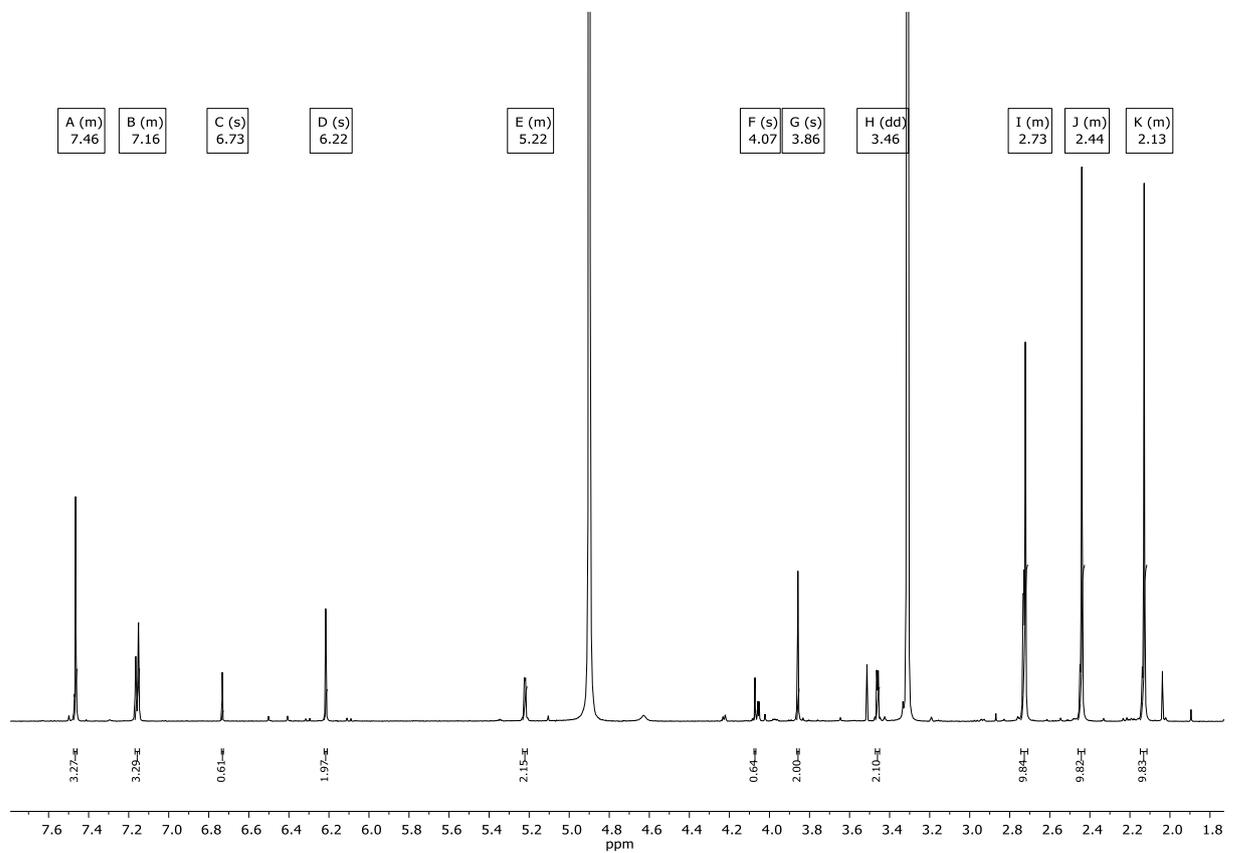


Abbildung 10.19 ¹H NMR Spektrum von Verbindung **I-9** in CDCl₃.

Abbildung 10.20 ^1H NMR Spektrum von Verbindung I-11 in CDCl_3 .Abbildung 10.21 ^1H NMR Spektrum von Verbindung I-14 in $\text{MeOD-}d_4$.

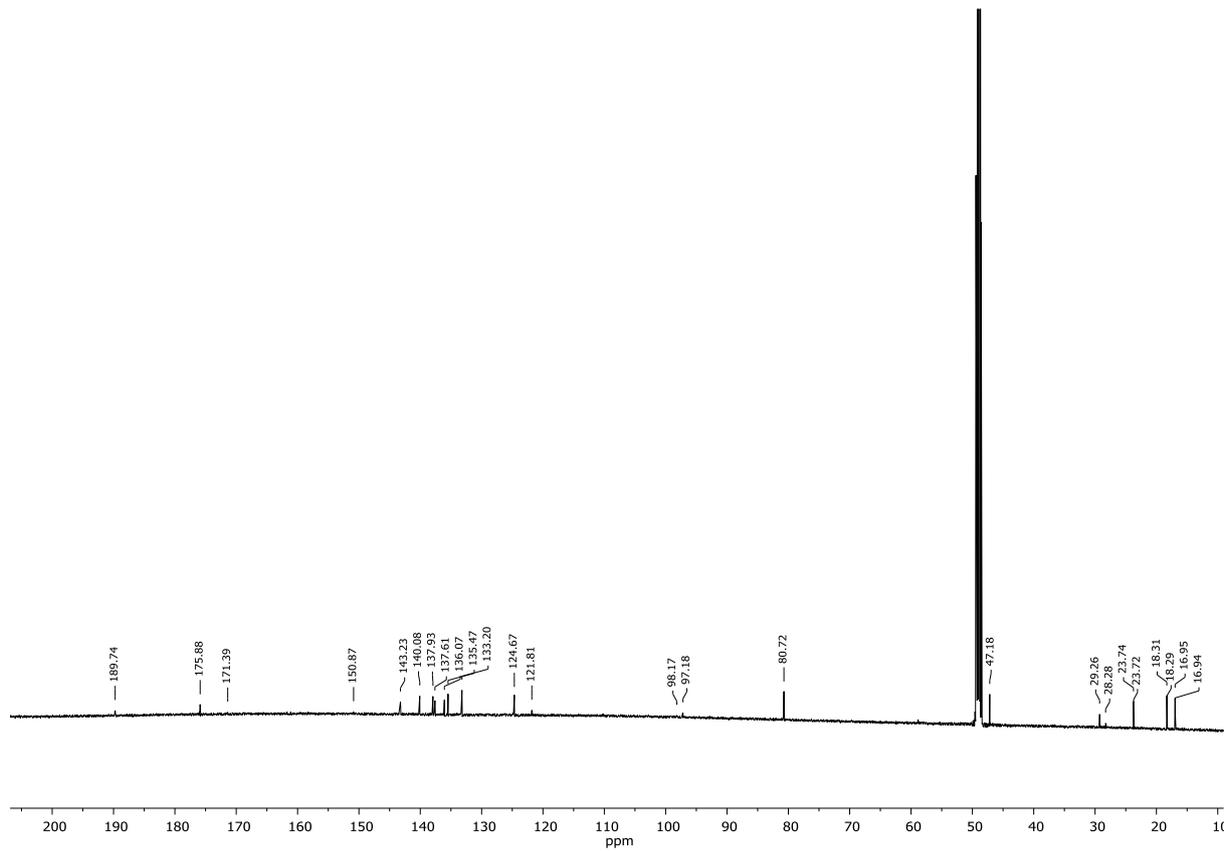


Abbildung 10.22 ^{13}C NMR Spektrum von Verbindung **I-14** in $\text{MeOD-}d_4$.

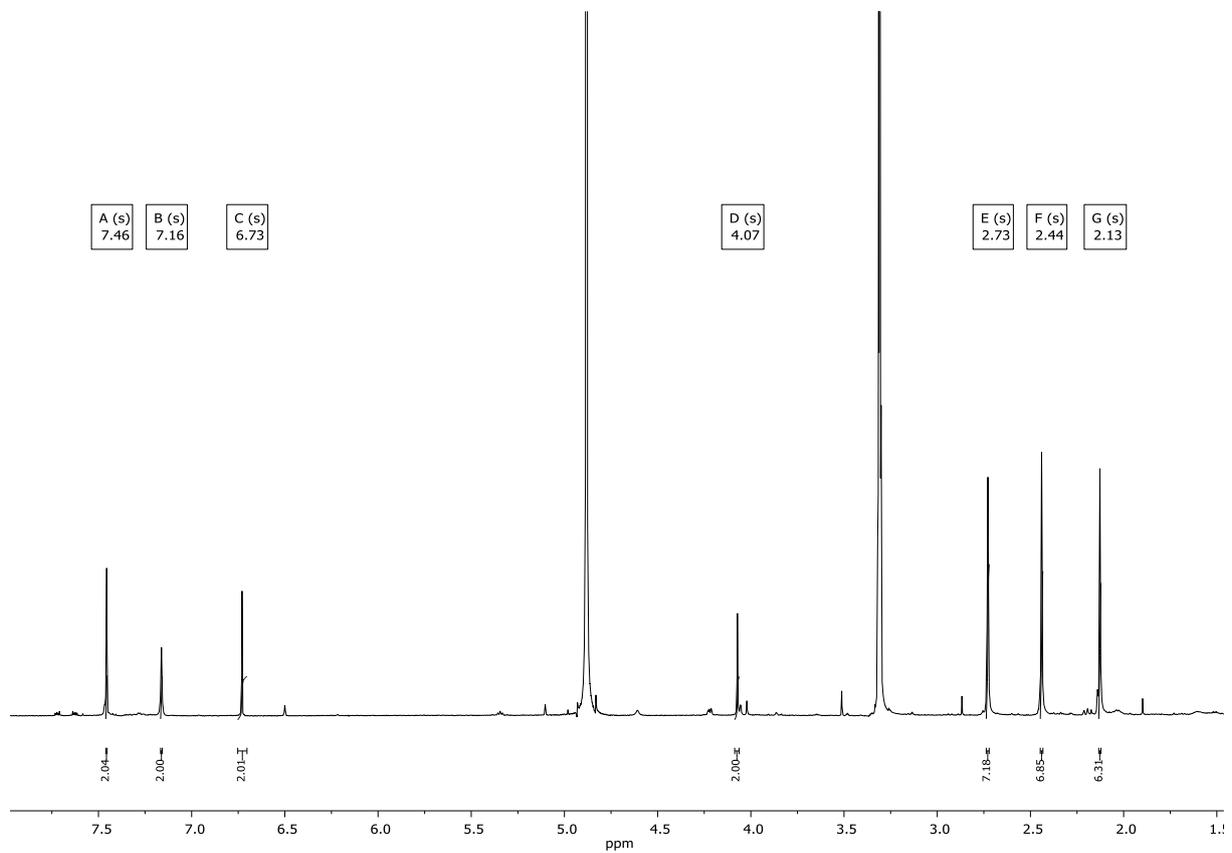
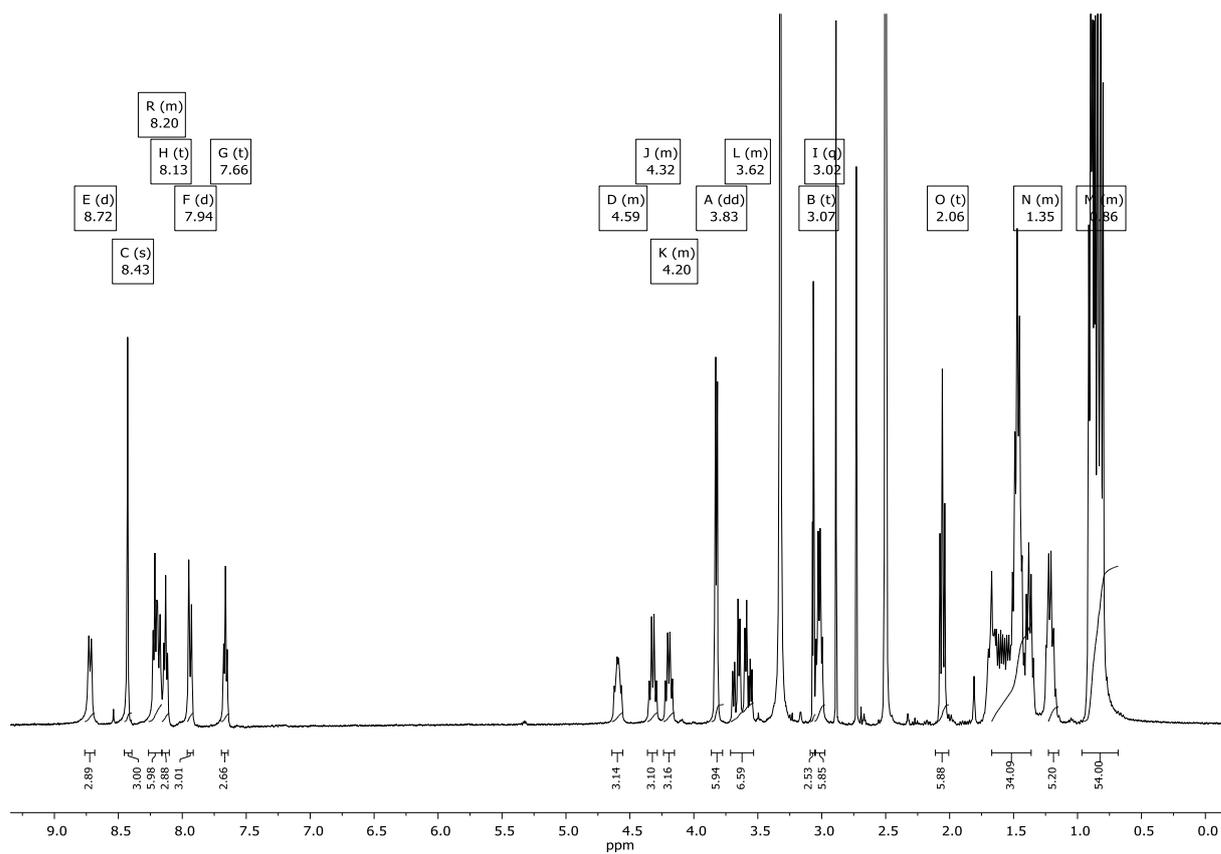
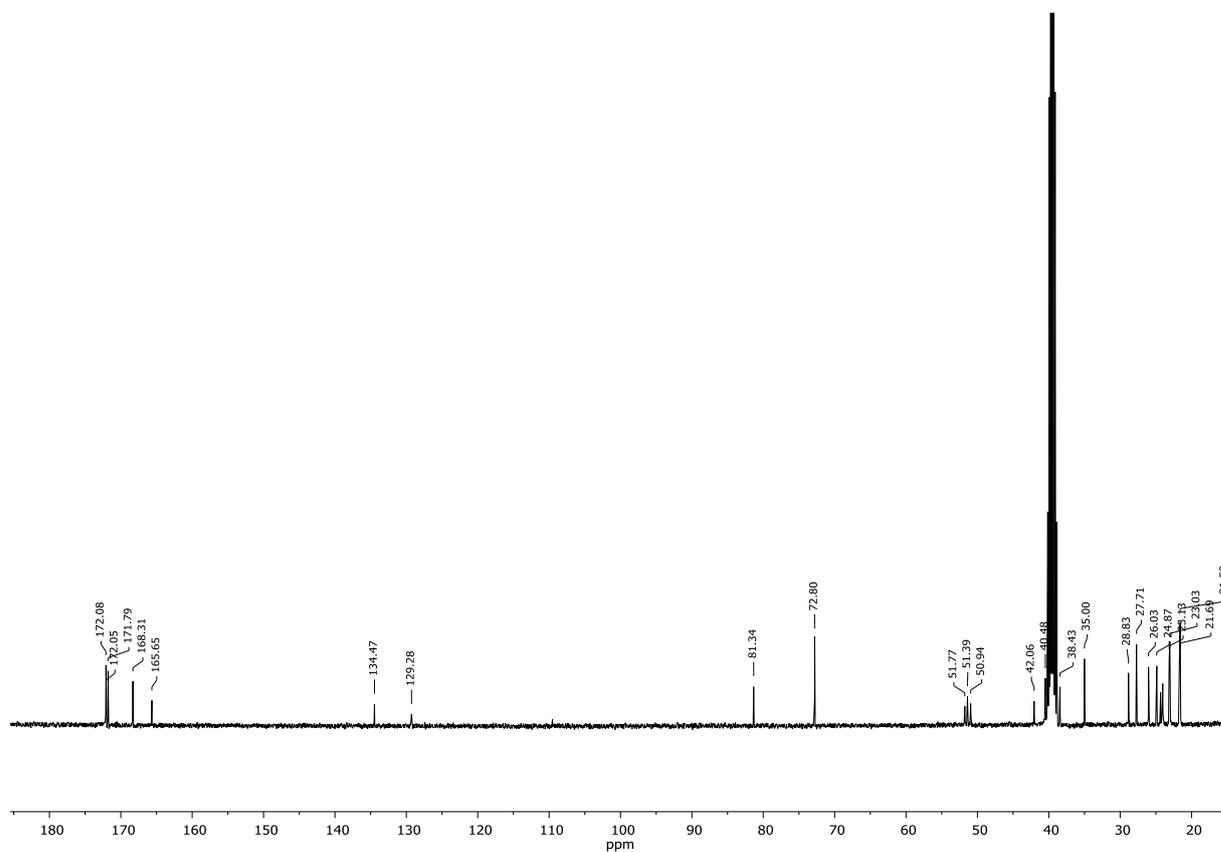
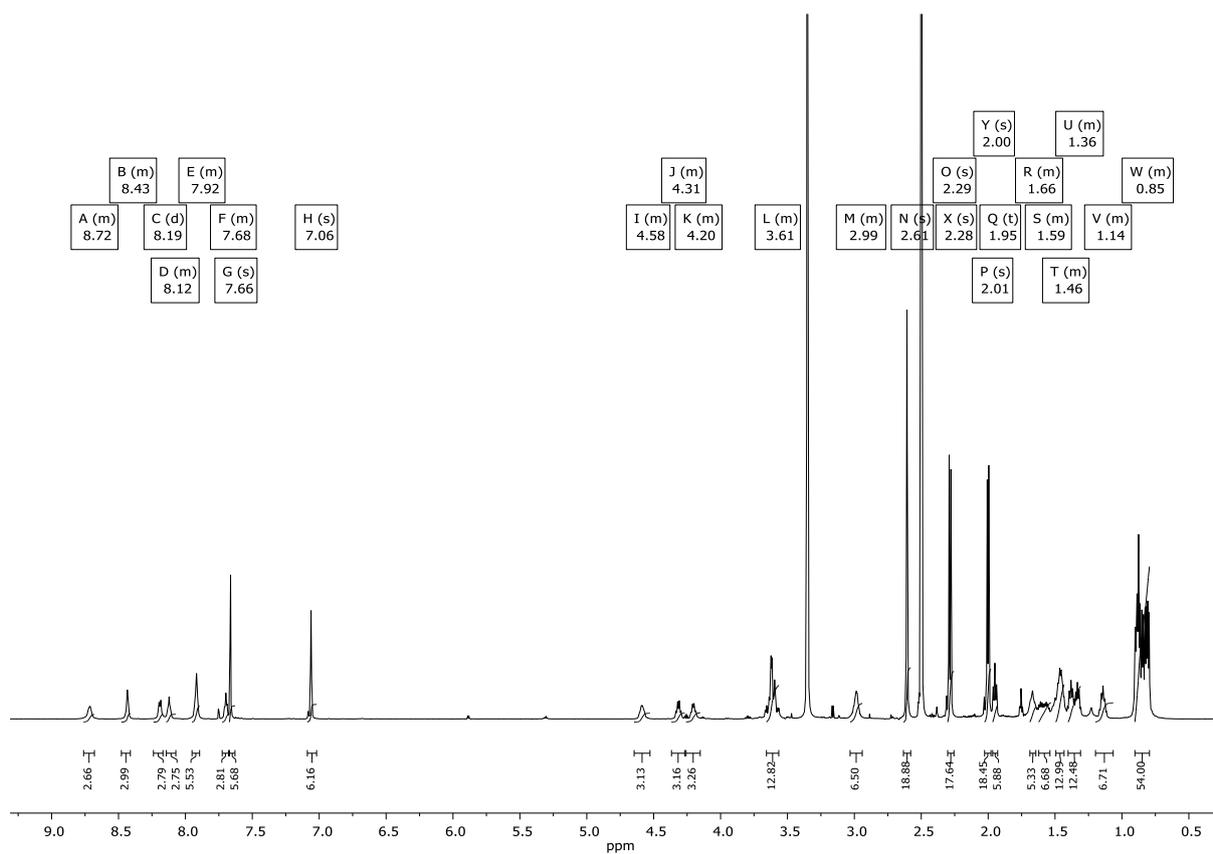
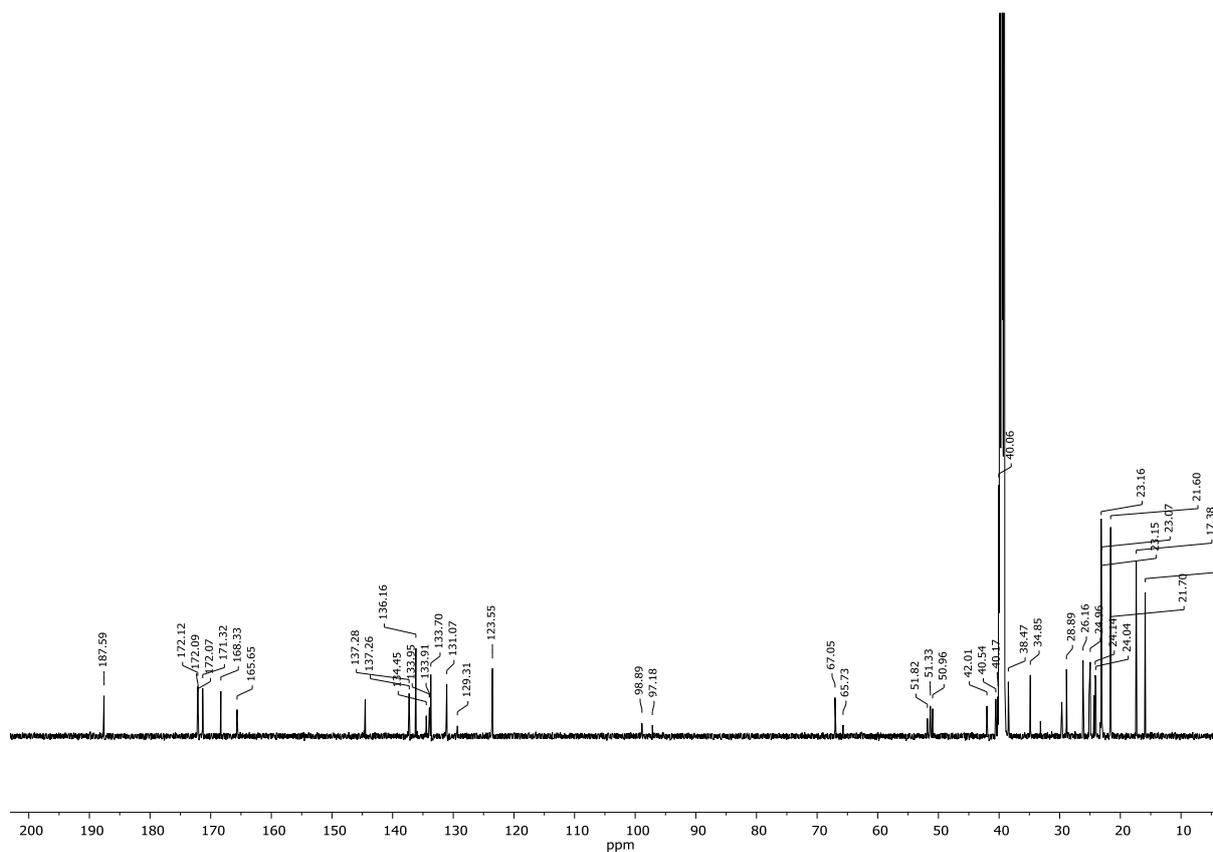
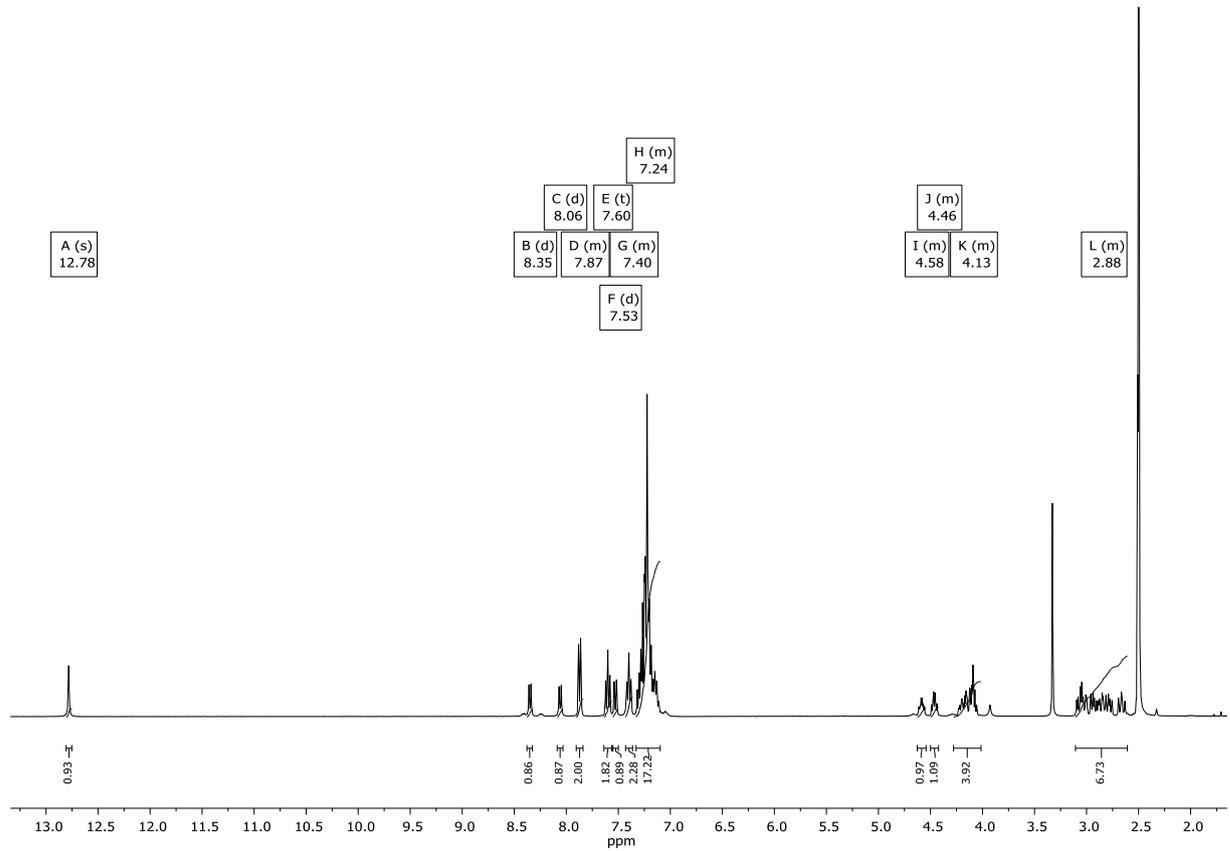
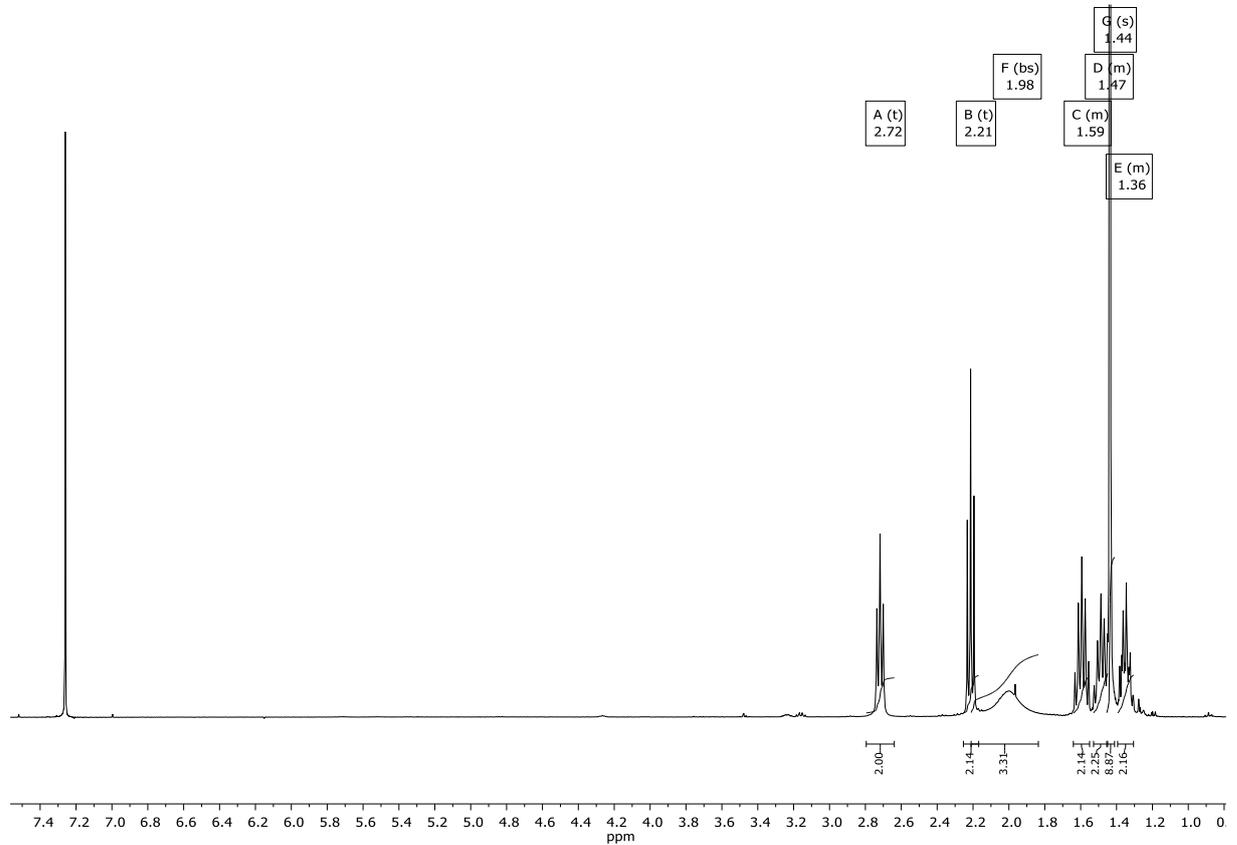
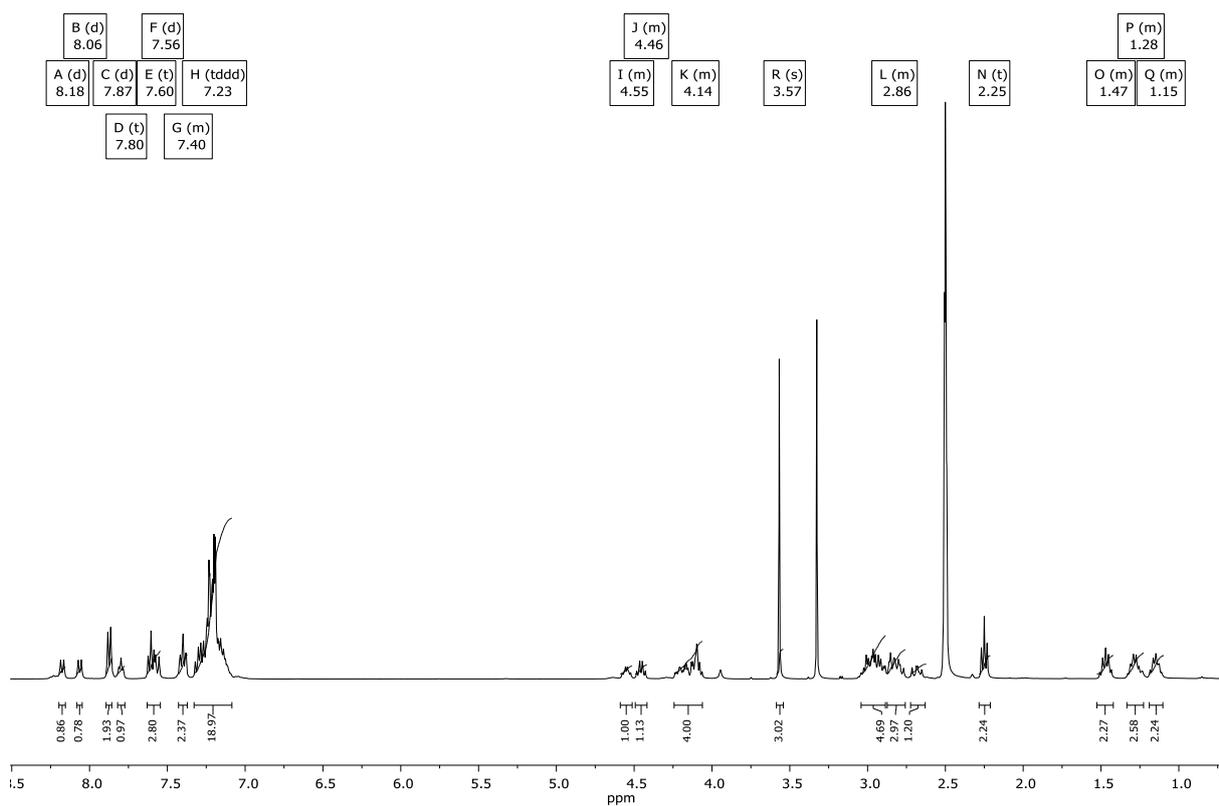
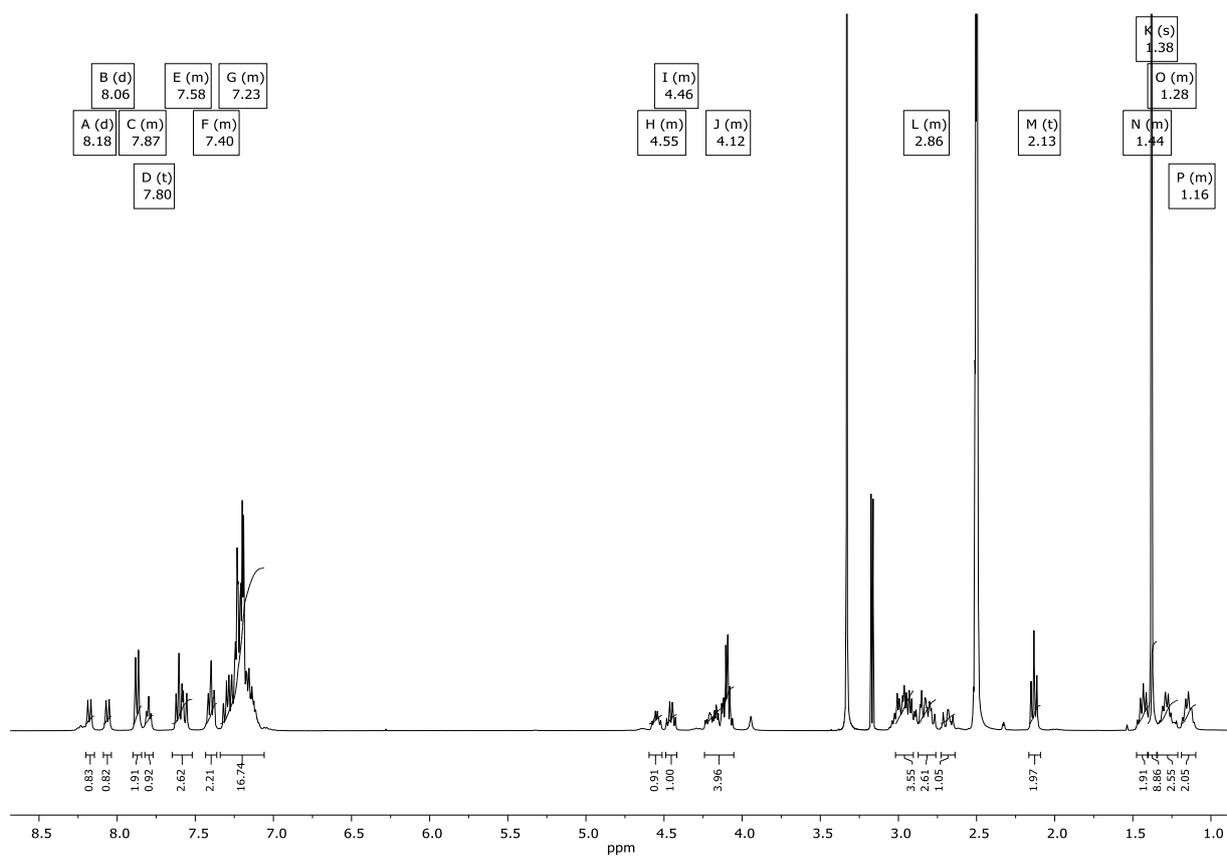


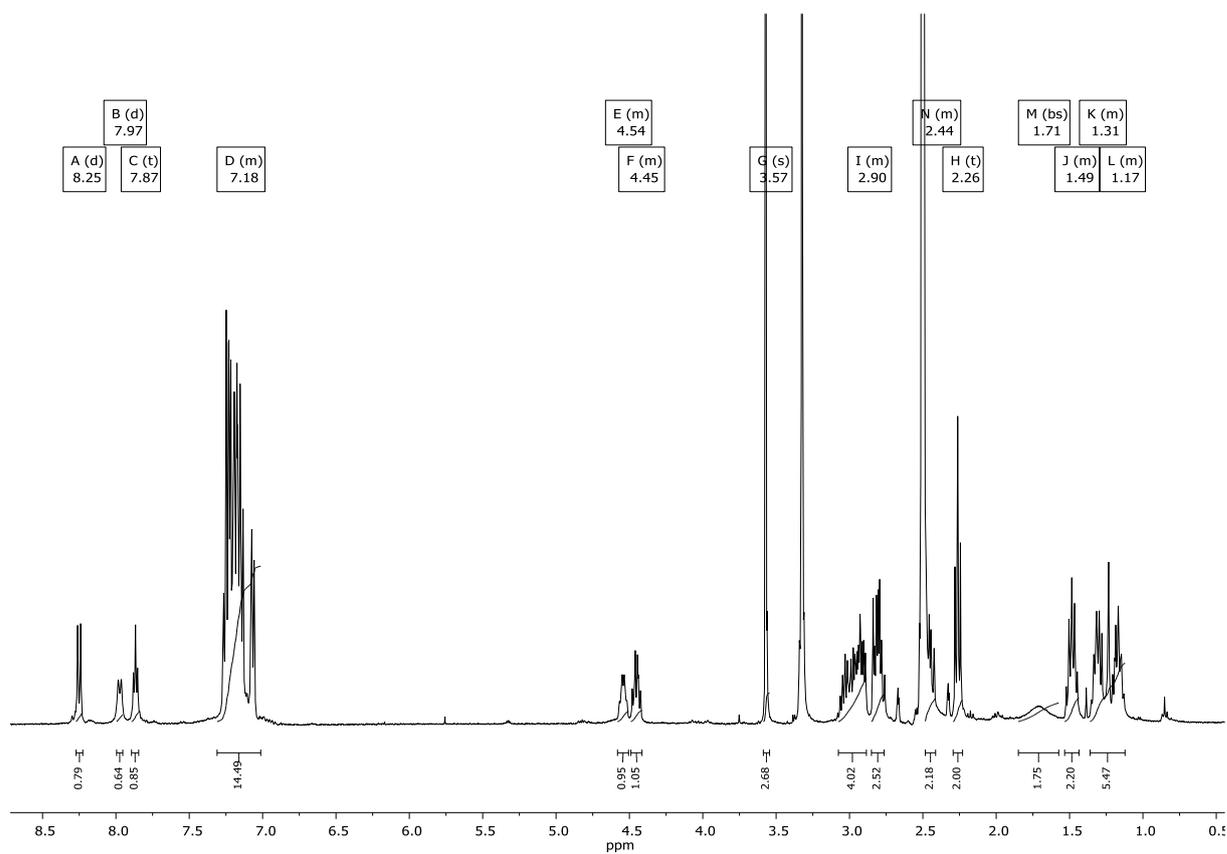
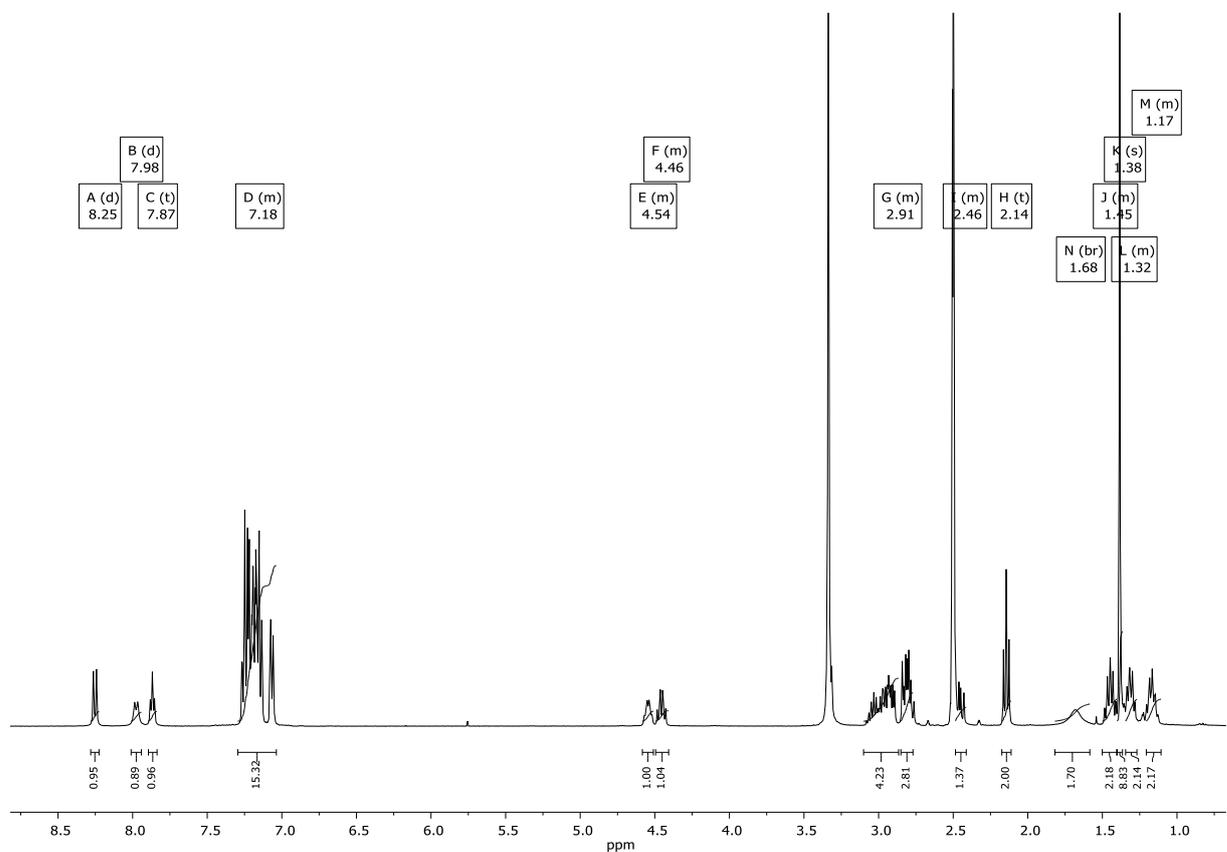
Abbildung 10.23 ^1H NMR Spektrum von Verbindung **I-15** in $\text{MeOD-}d_4$.

Abbildung 10.24 ¹H NMR Spektrum von Verbindung II-4 in DMSO-d₆.Abbildung 10.25 ¹³C NMR Spektrum von Verbindung II-4 in DMSO-d₆.

Abbildung 10.26 ¹H NMR Spektrum von Verbindung II-5 in DMSO-d₆.Abbildung 10.27 ¹³C NMR Spektrum von Verbindung II-5 in DMSO-d₆.

Abbildung 10.28 ^1H NMR Spektrum von Verbindung II-6 in DMSO- d_6 .Abbildung 10.29 ^1H NMR Spektrum von Verbindung II-7b in CDCl $_3$.

Abbildung 10.30 ^1H NMR Spektrum von Verbindung **II-8a** in $\text{DMSO-}d_6$.Abbildung 10.31 ^1H NMR Spektrum von Verbindung **II-8b** in $\text{DMSO-}d_6$.

Abbildung 10.32 ^1H NMR Spektrum von Verbindung **II-9a** in $\text{DMSO-}d_6$.Abbildung 10.33 ^1H NMR Spektrum von Verbindung **II-9b** in $\text{DMSO-}d_6$.

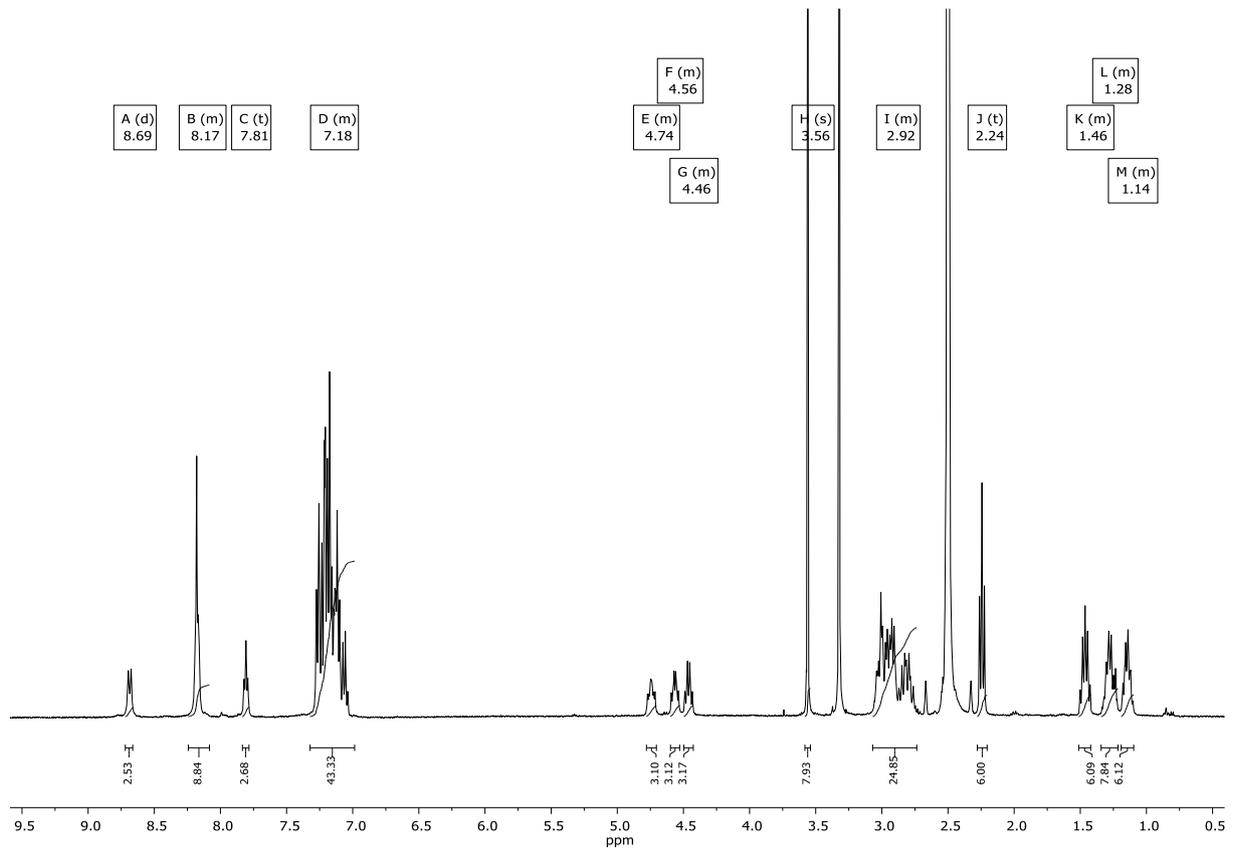


Abbildung 10.34 ^1H NMR Spektrum von Verbindung **II-10a** in $\text{DMSO-}d_6$.

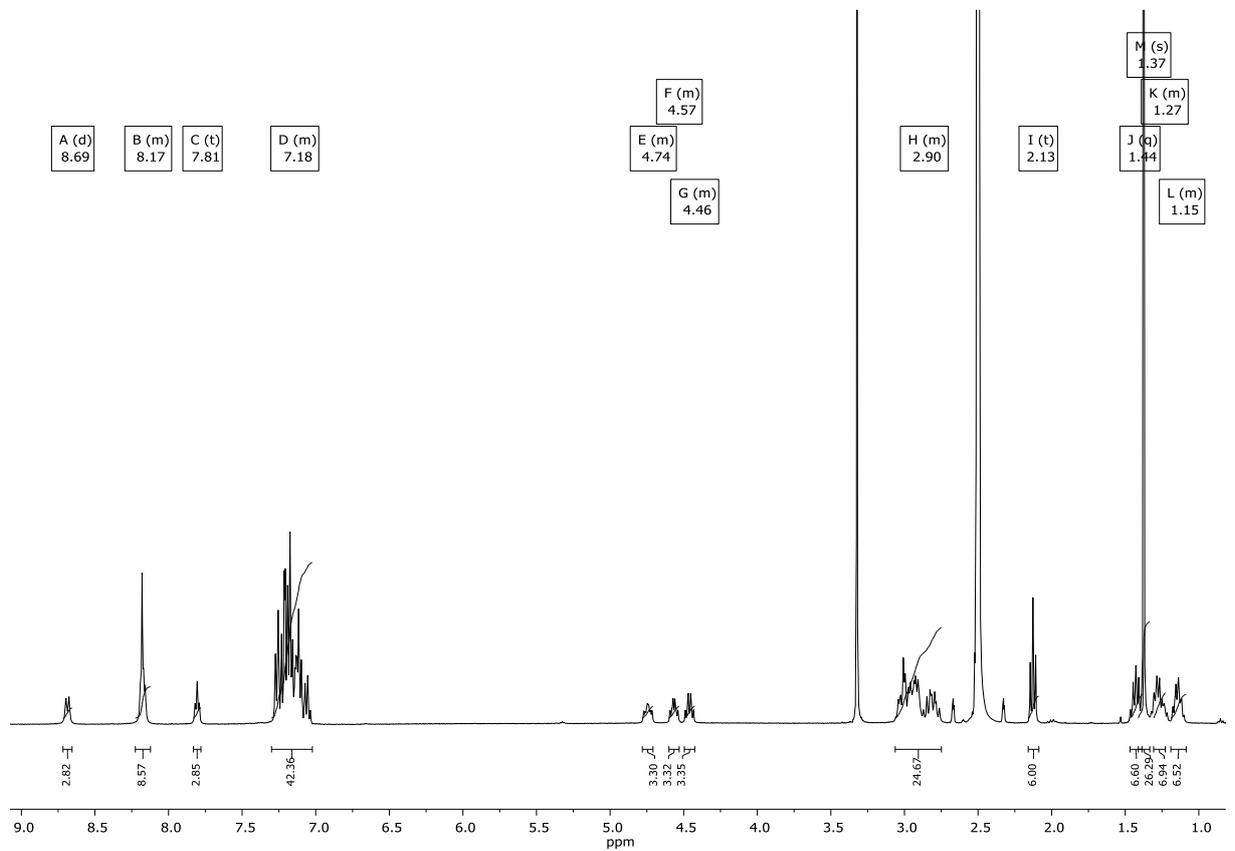
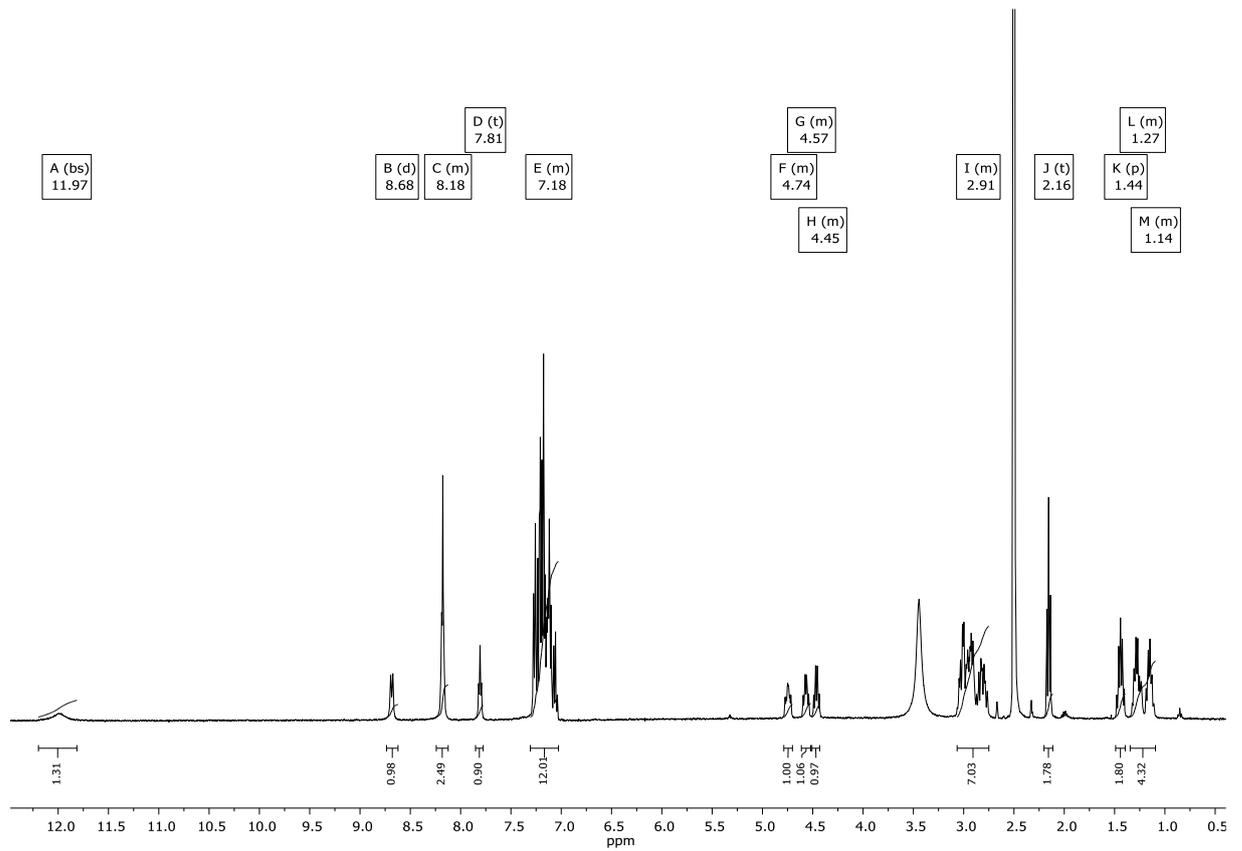
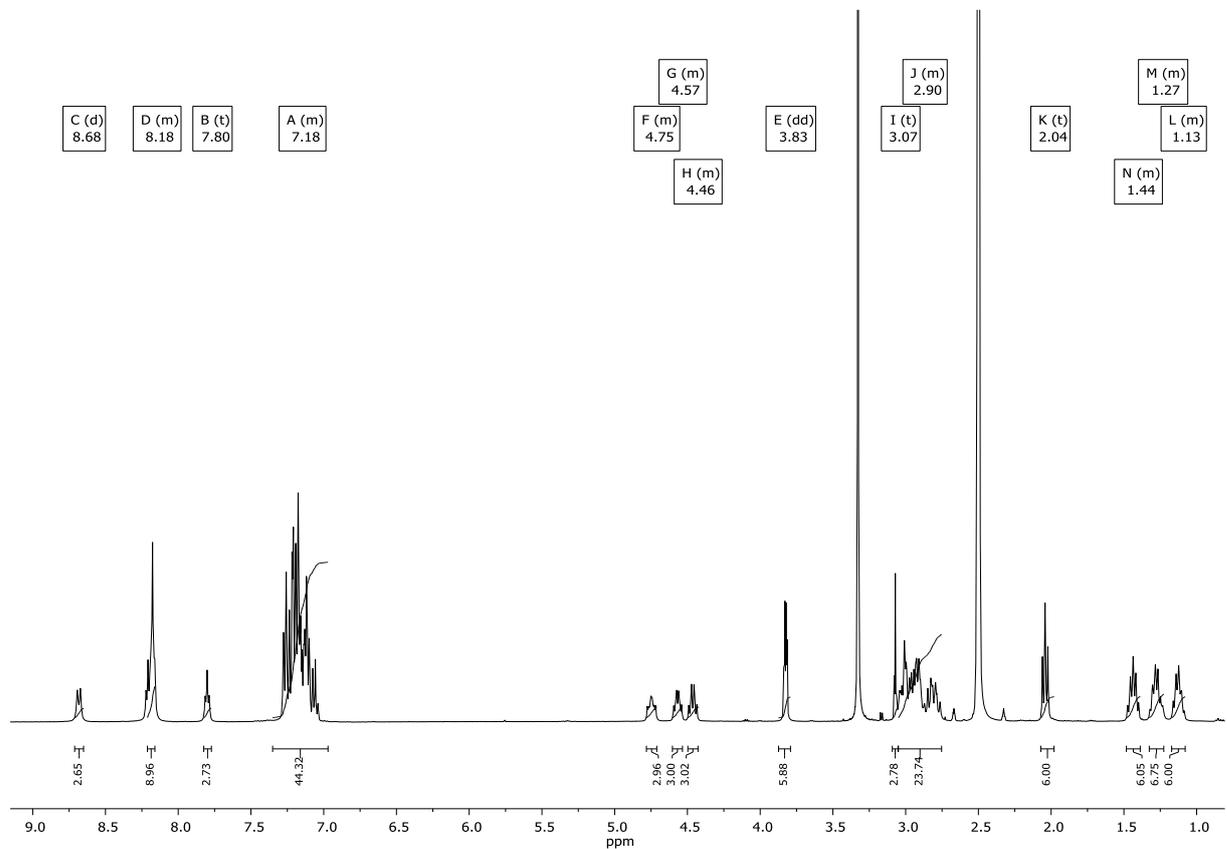


Abbildung 10.35 ^1H NMR Spektrum von Verbindung **II-10b** in $\text{DMSO-}d_6$.

Abbildung 10.36 ¹H NMR Spektrum von Verbindung II-11 in DMSO-*d*₆.Abbildung 10.37 ¹H NMR Spektrum von Verbindung II-12 in DMSO-*d*₆.

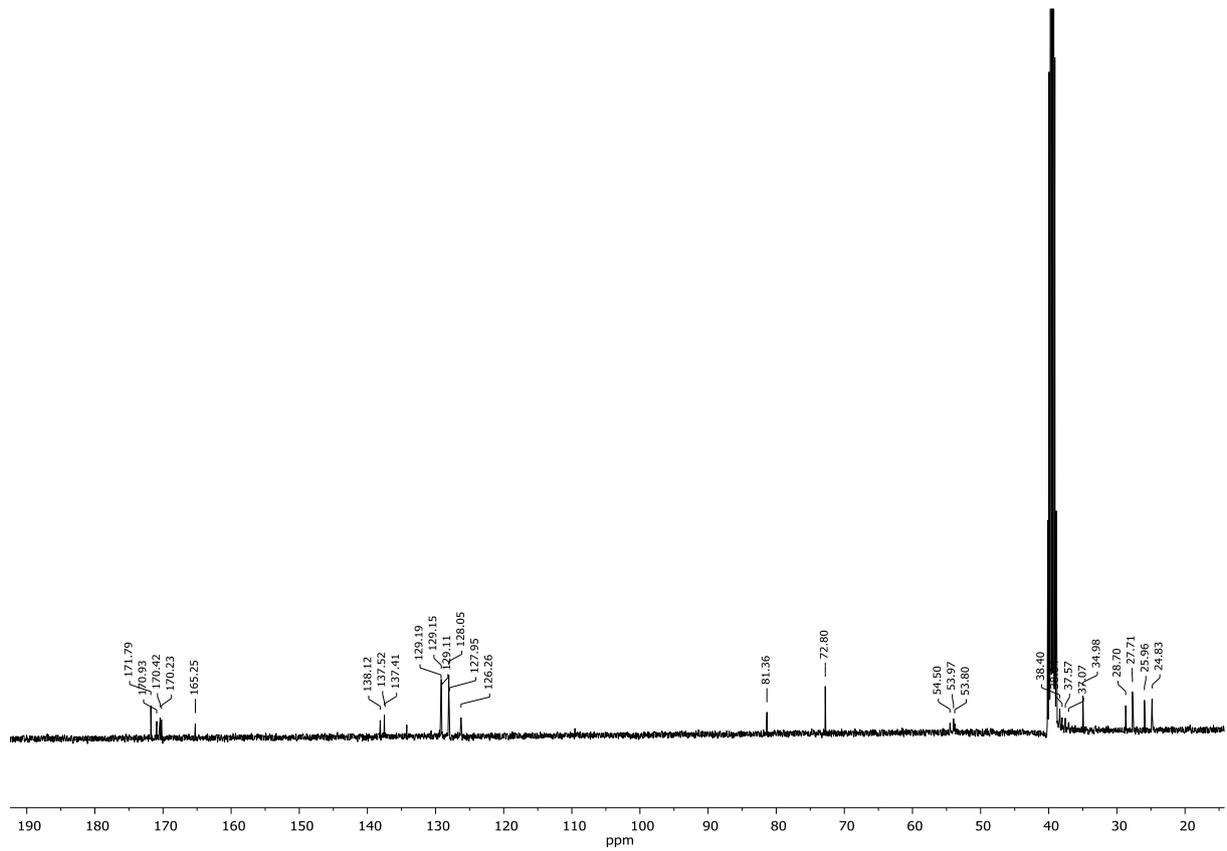


Abbildung 10.38 ^{13}C NMR Spektrum von Verbindung **II-12** in $\text{DMSO-}d_6$.

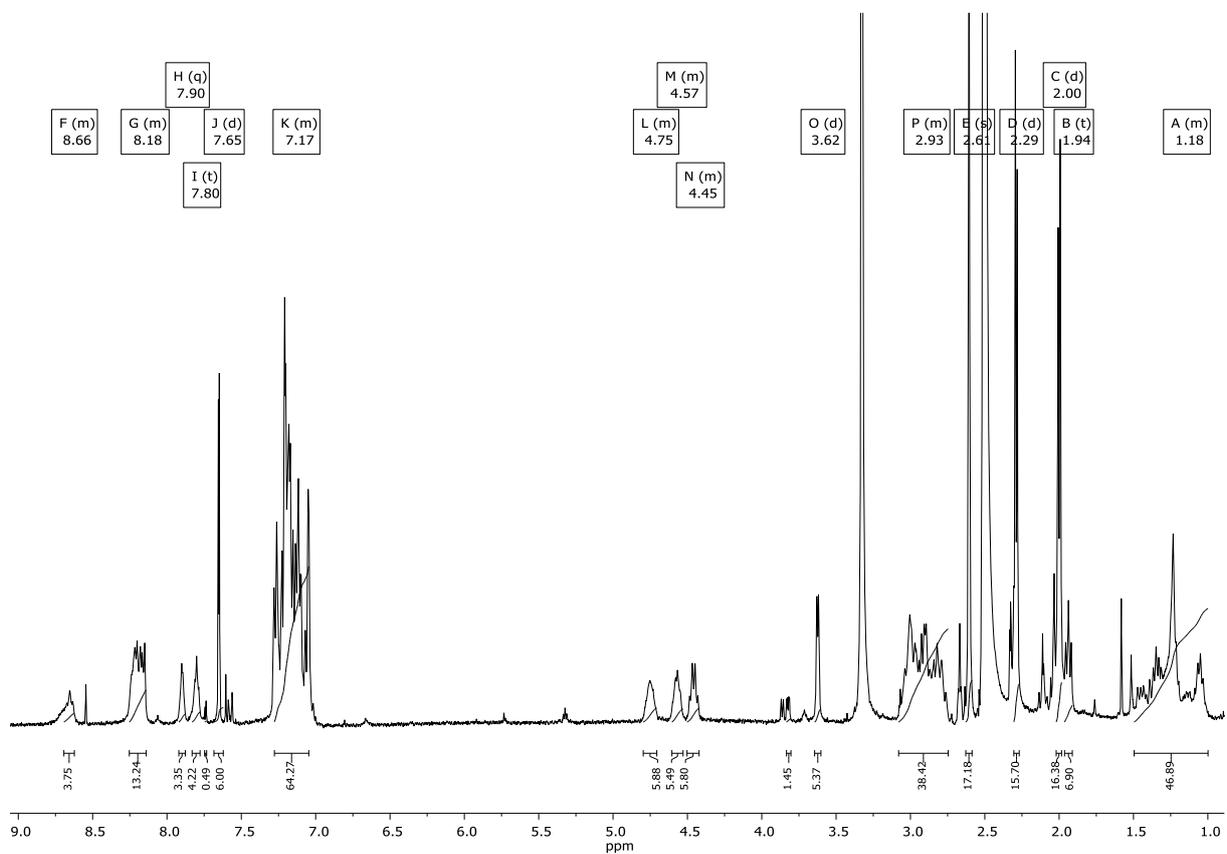
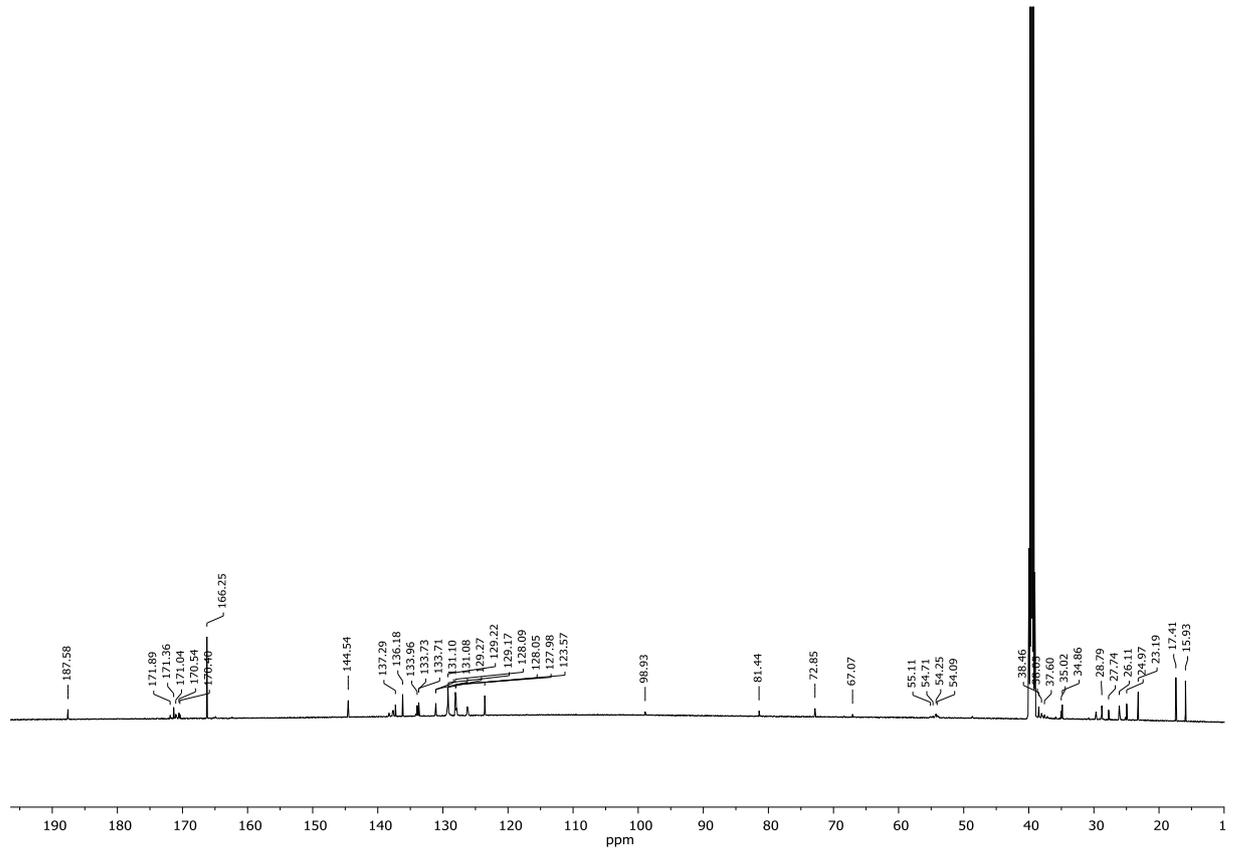
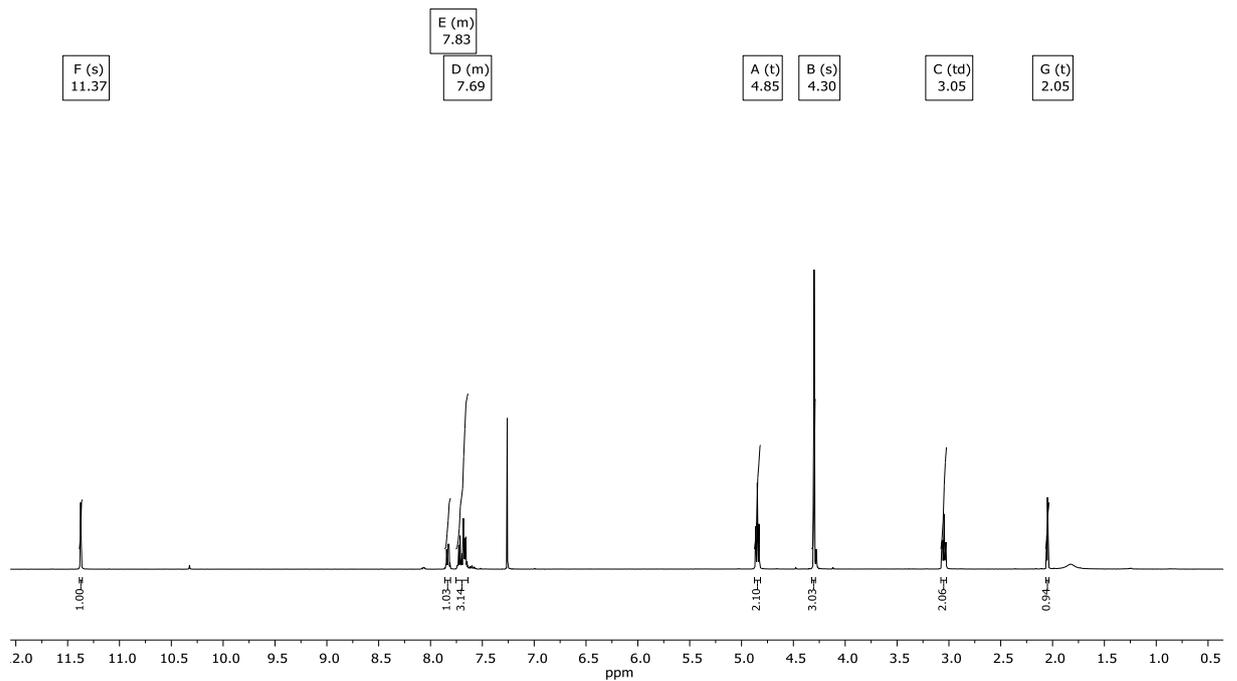


Abbildung 10.39 ^1H NMR Spektrum von Verbindung **II-13** in $\text{DMSO-}d_6$.

Abbildung 10.40 ^{13}C NMR Spektrum von Verbindung II-13 in DMSO- d_6 .Abbildung 10.41 ^1H NMR Spektrum von Verbindung III-7 in CDCl_3 .

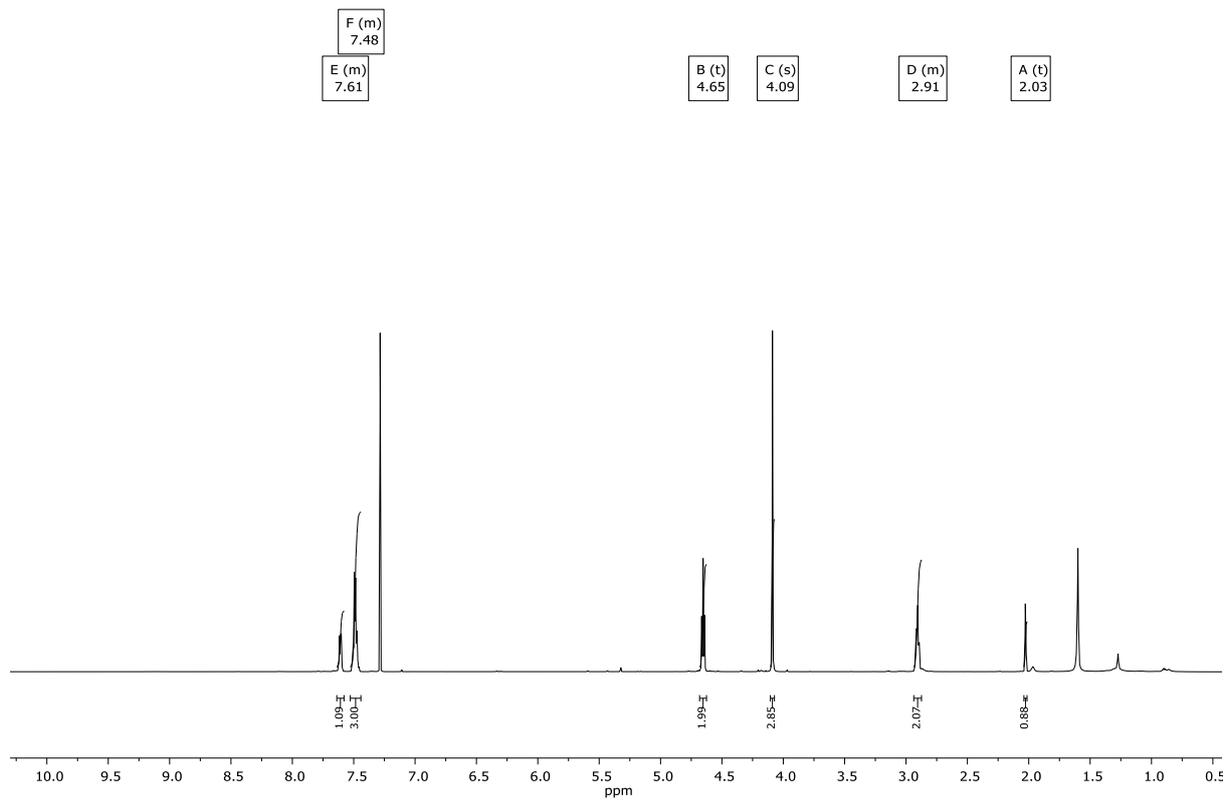


Abbildung 10.42 ¹H NMR Spektrum von Verbindung III-9 in CDCl₃.

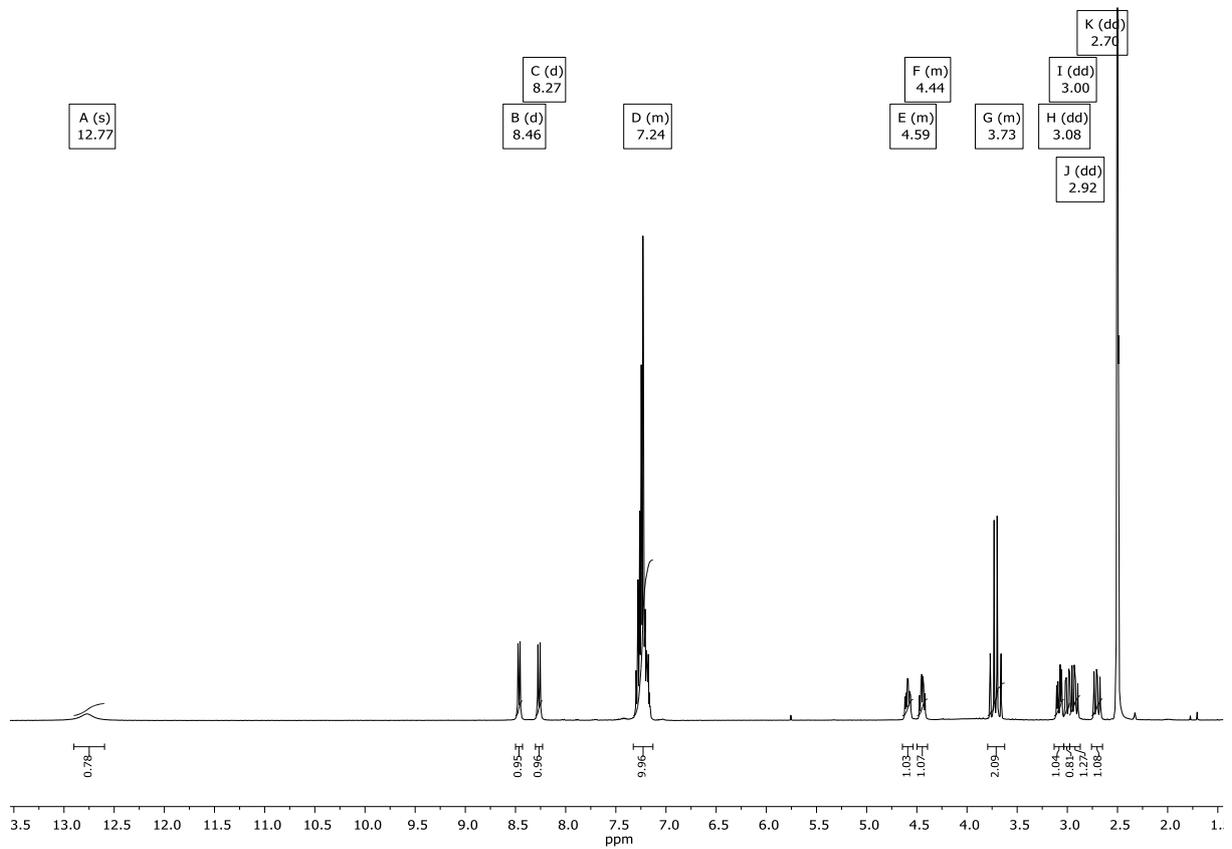
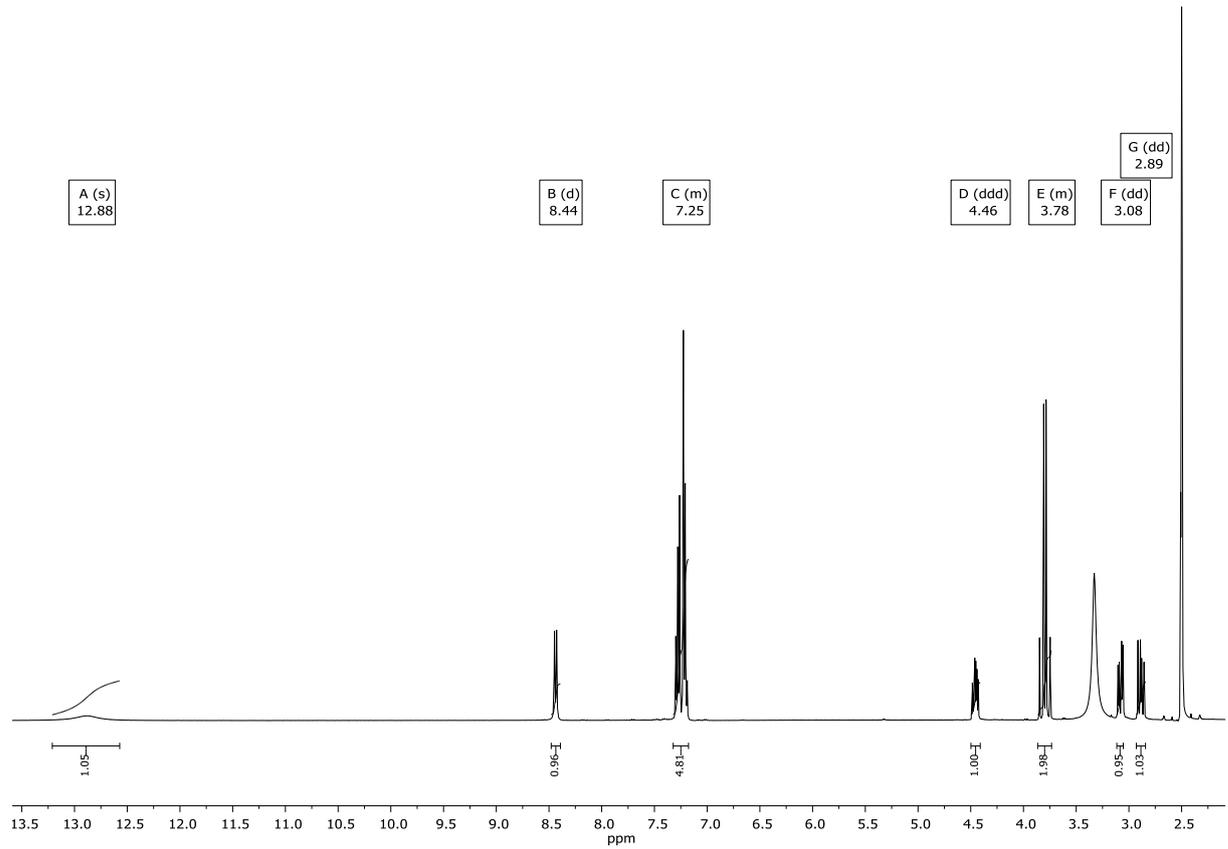
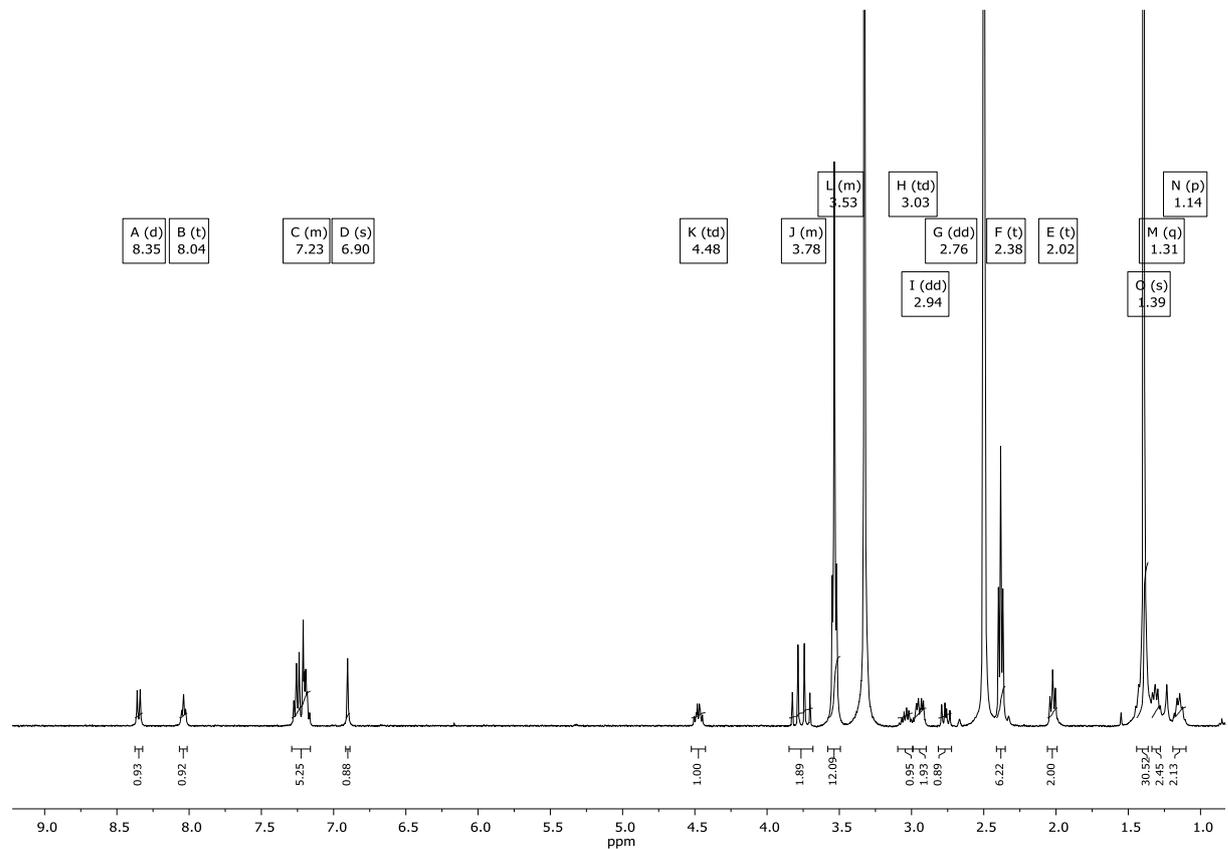


Abbildung 10.43 ¹H NMR Spektrum von Verbindung III-12 in DMSO-*d*₆.

Abbildung 10.44 ¹H NMR Spektrum von Verbindung **III-14** in DMSO-*d*₆.Abbildung 10.45 ¹H NMR Spektrum von Verbindung **III-15** in DMSO-*d*₆.

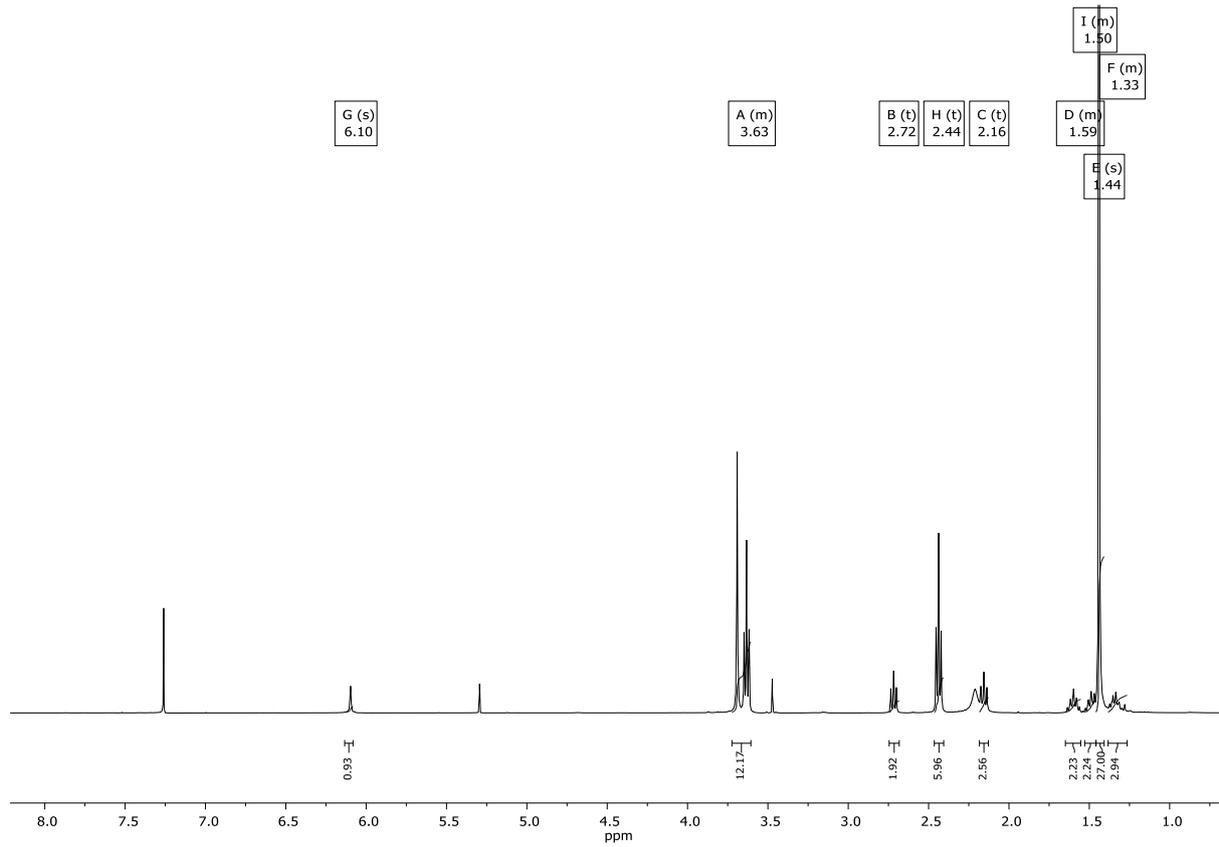


Abbildung 10.46 ¹H NMR Spektrum von Verbindung III-16 in CDCl₃.

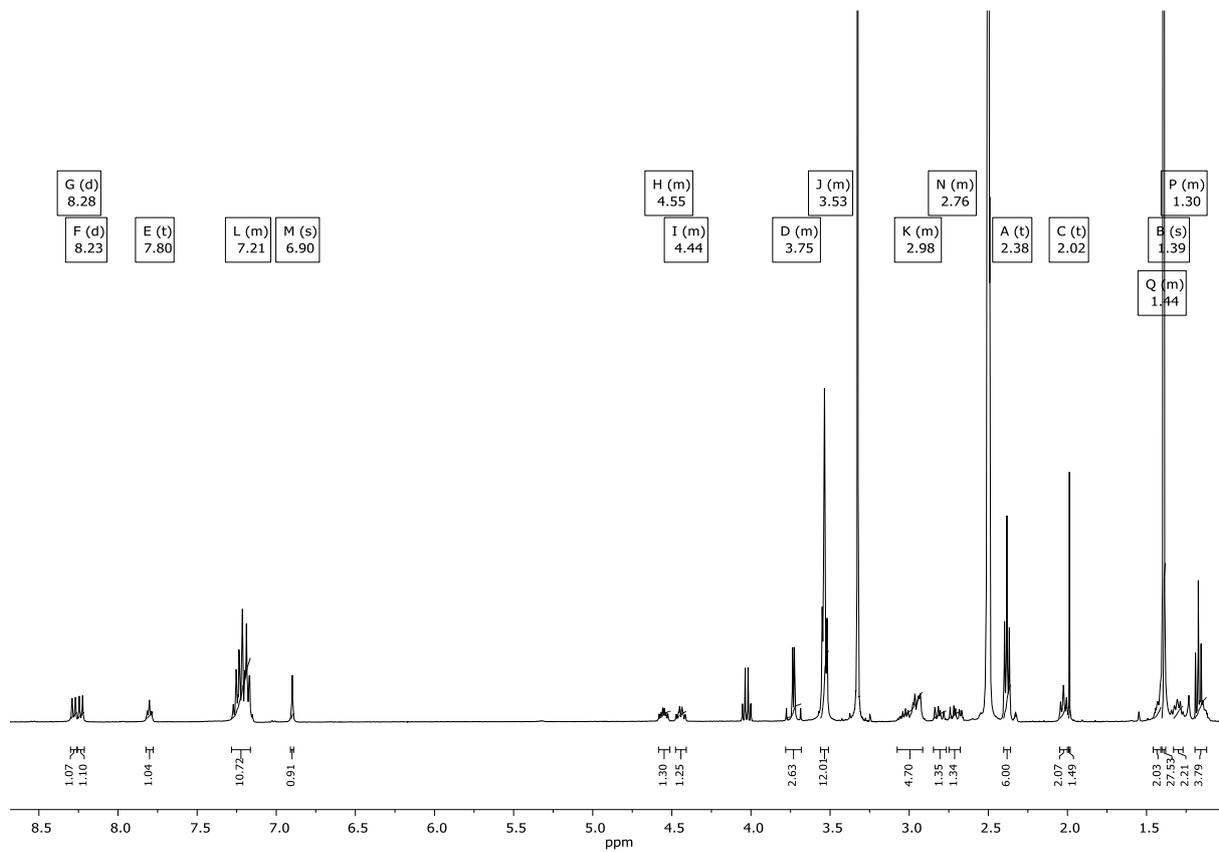
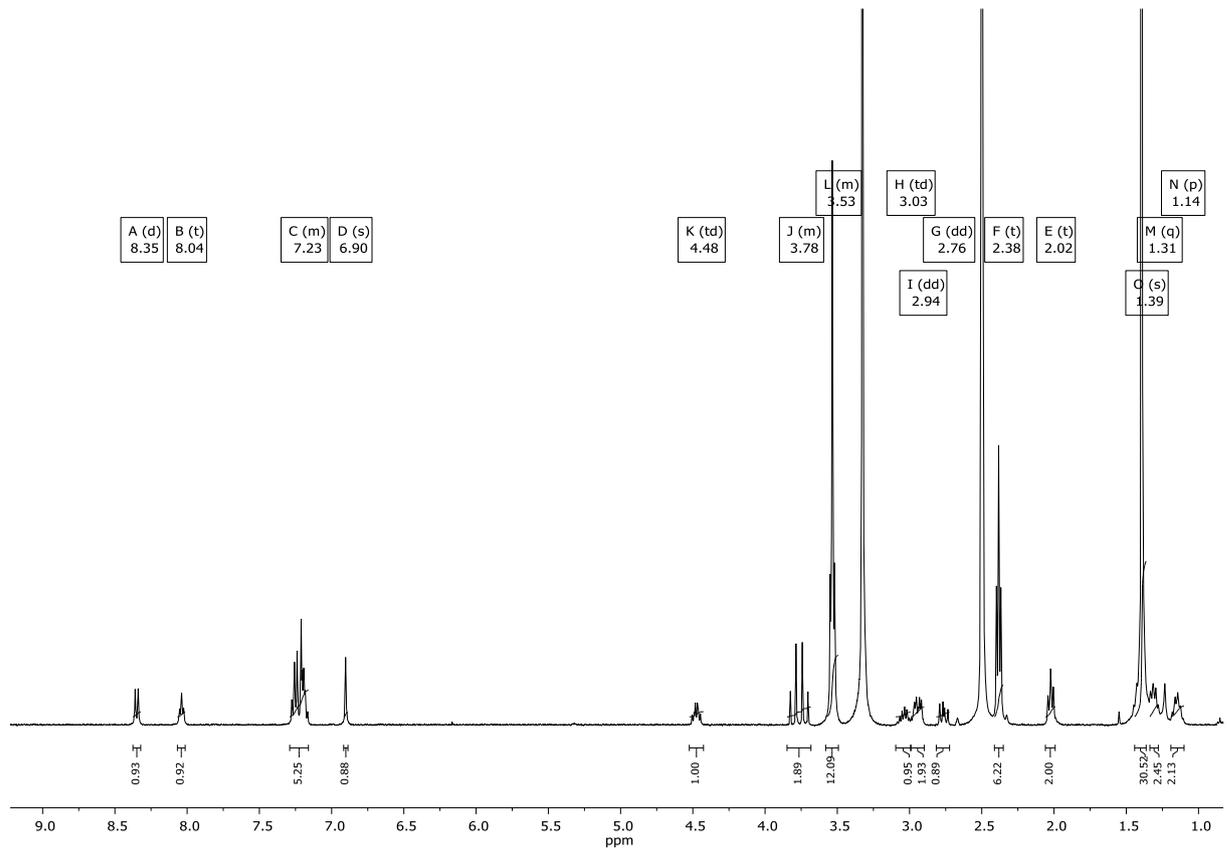
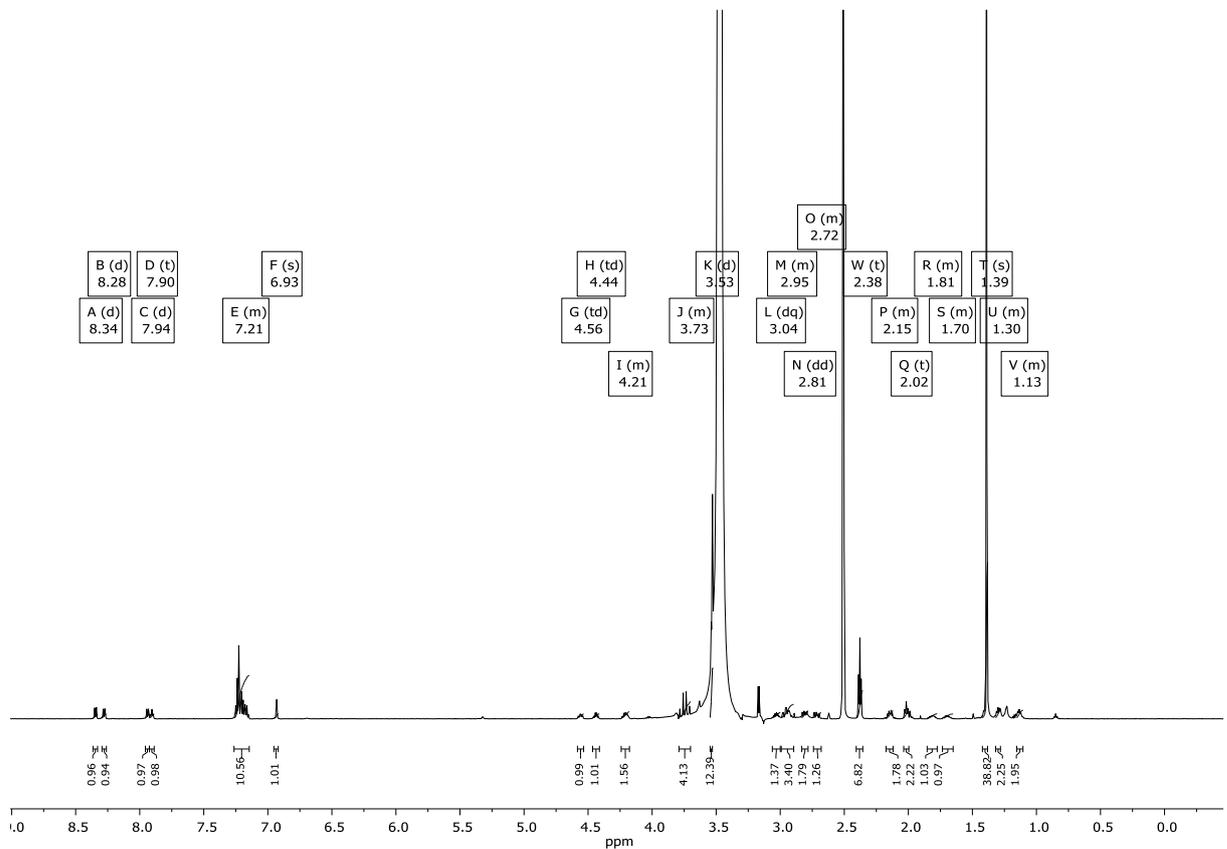


Abbildung 10.47 ¹H NMR Spektrum von Verbindung III-17 in DMSO-*d*₆.

Abbildung 10.48 ^1H NMR Spektrum von Verbindung **III-18** in $\text{DMSO-}d_6$.Abbildung 10.49 ^1H NMR Spektrum von Verbindung **III-19** in $\text{DMSO-}d_6$.

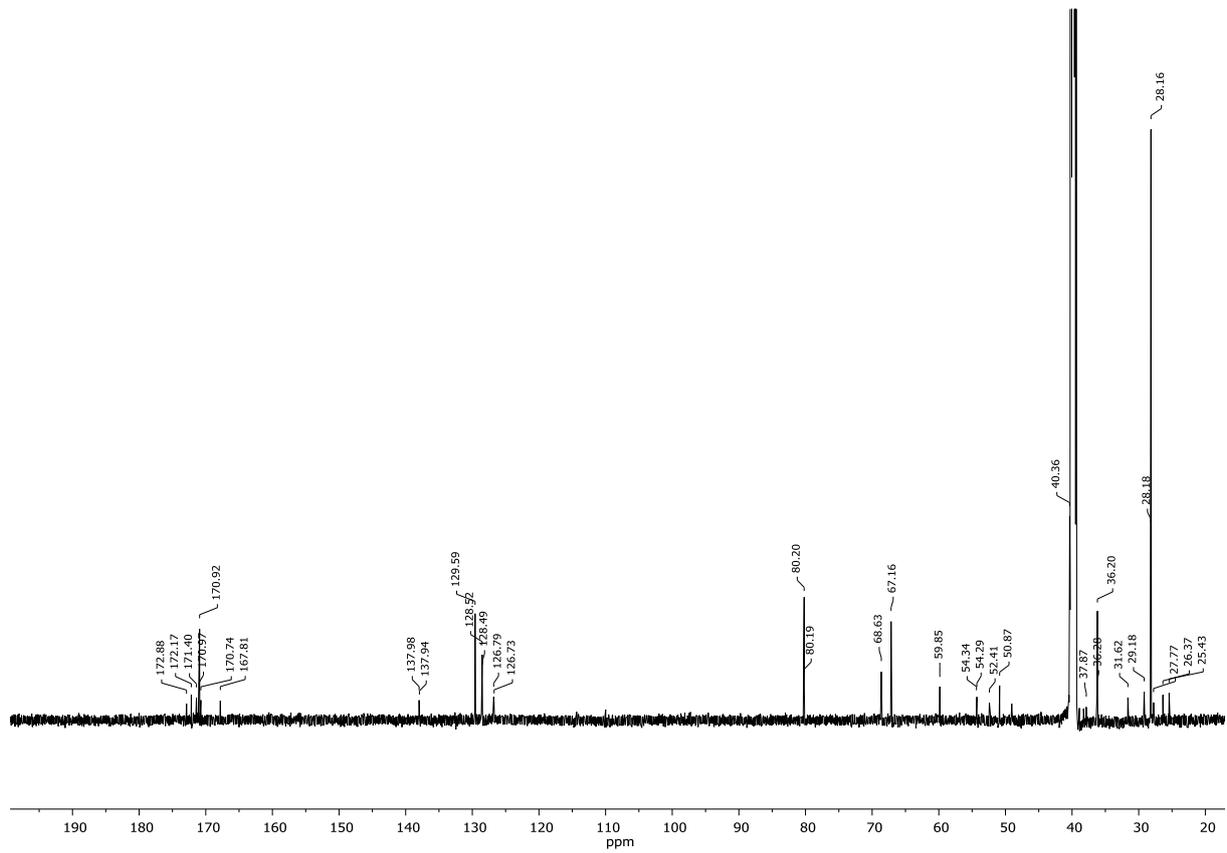


Abbildung 10.50 ^{13}C NMR Spektrum von Verbindung **III-19** in $\text{DMSO-}d_6$.

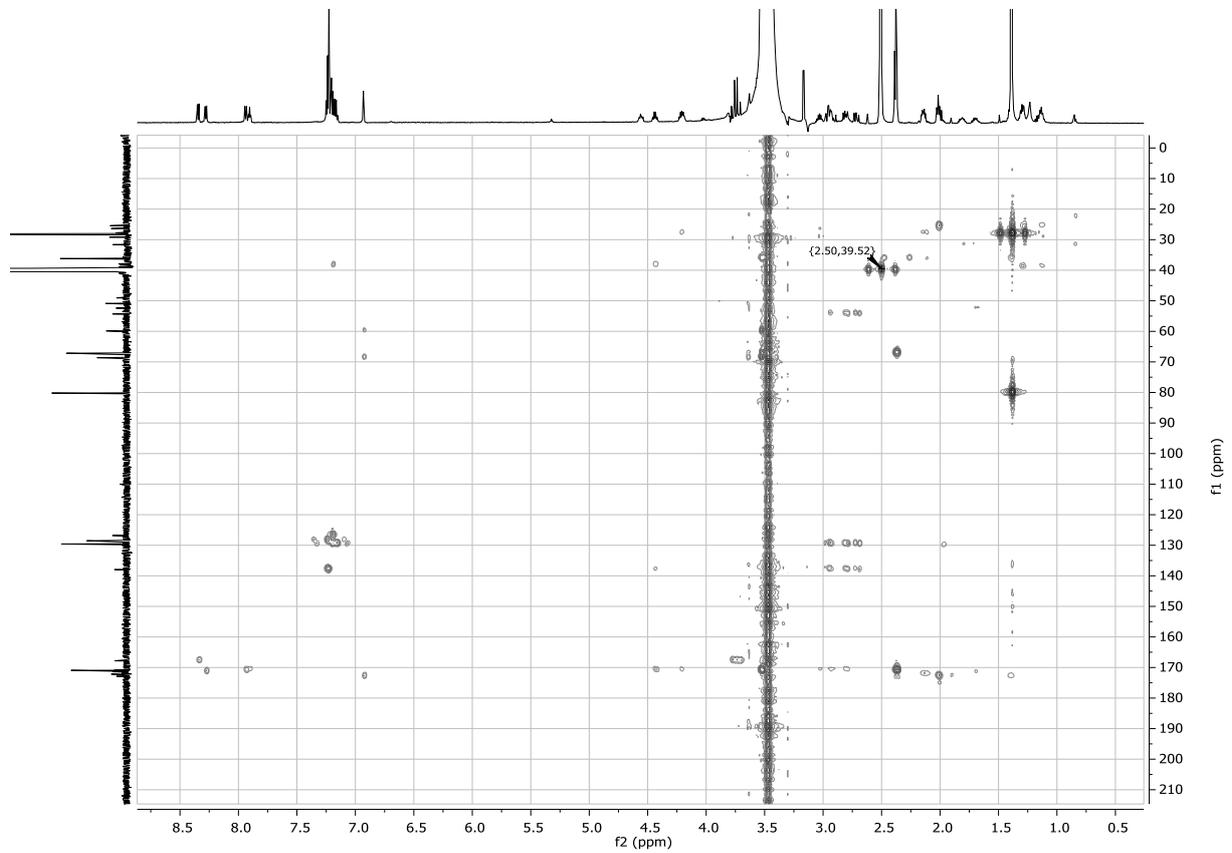
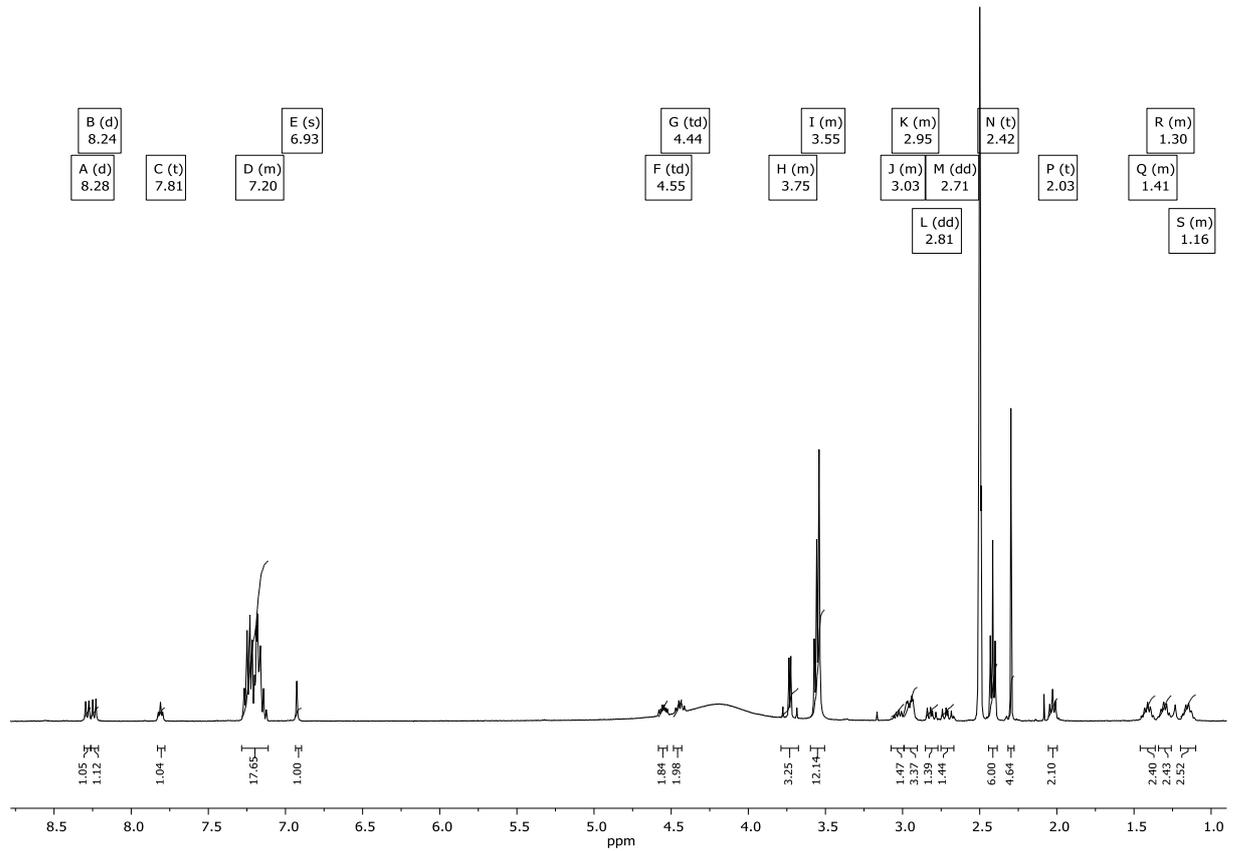
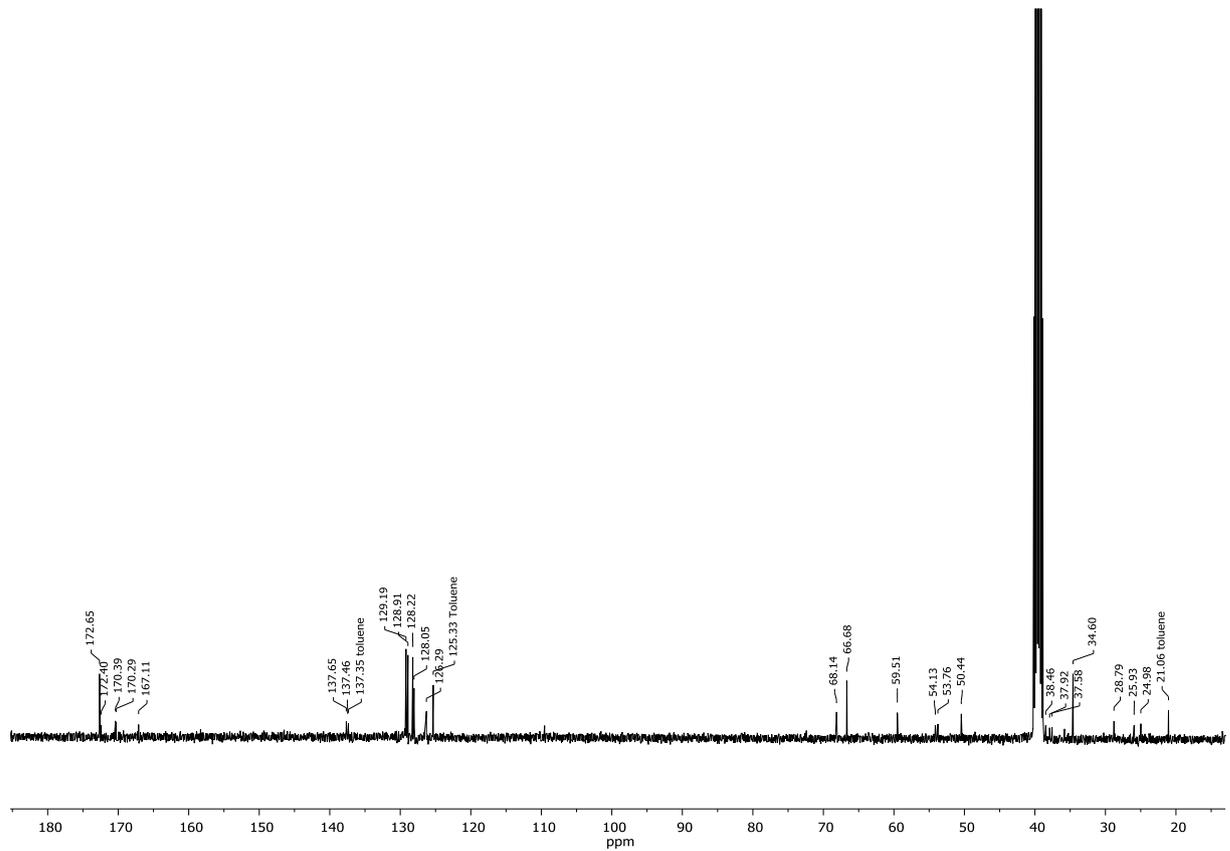


Abbildung 10.51 2D-HMBC NMR Spektrum von Verbindung **III-19** in $\text{DMSO-}d_6$.

Abbildung 10.52 ^1H NMR Spektrum von Verbindung **III-20** in $\text{DMSO-}d_6$.Abbildung 10.53 ^{13}C NMR Spektrum von Verbindung **III-20** in $\text{DMSO-}d_6$.

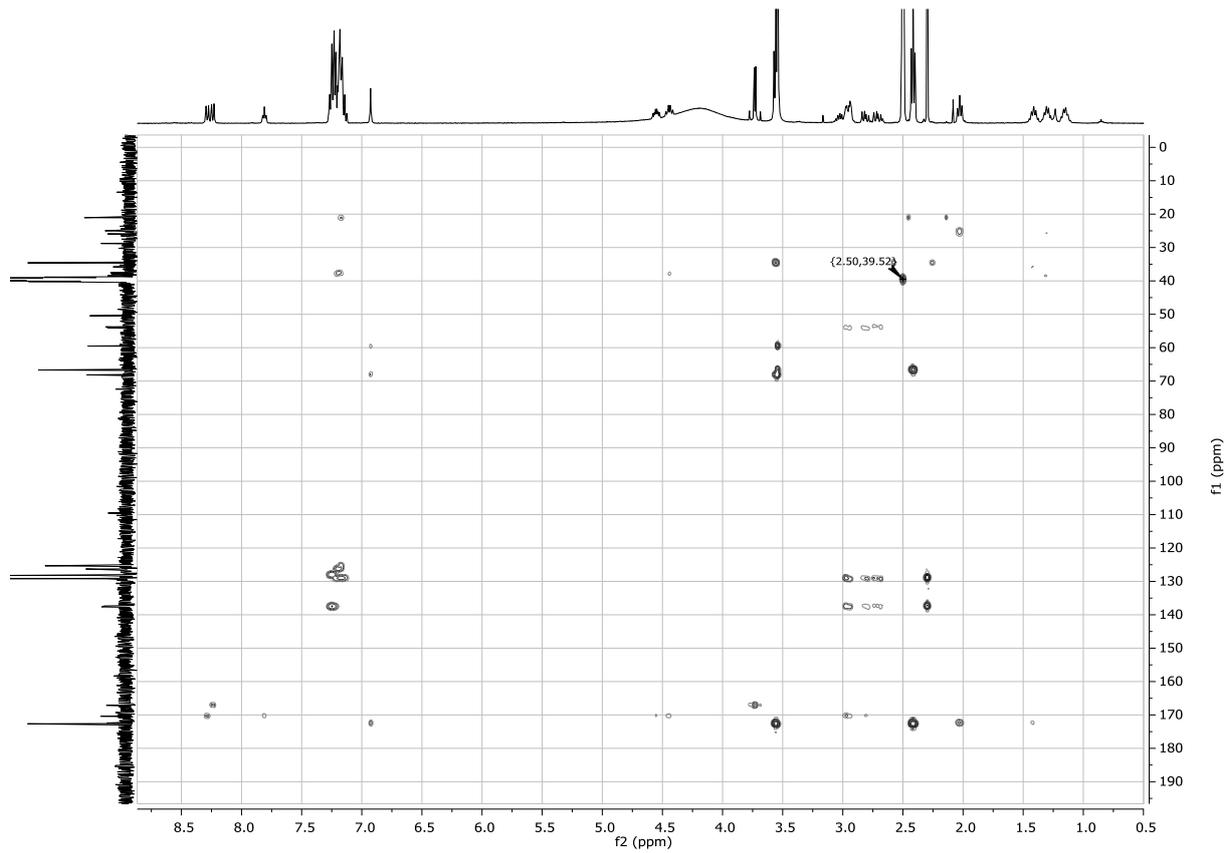


Abbildung 10.54 2D-HMBC NMR Spektrum von Verbindung **III-20** in DMSO-*d*₆.

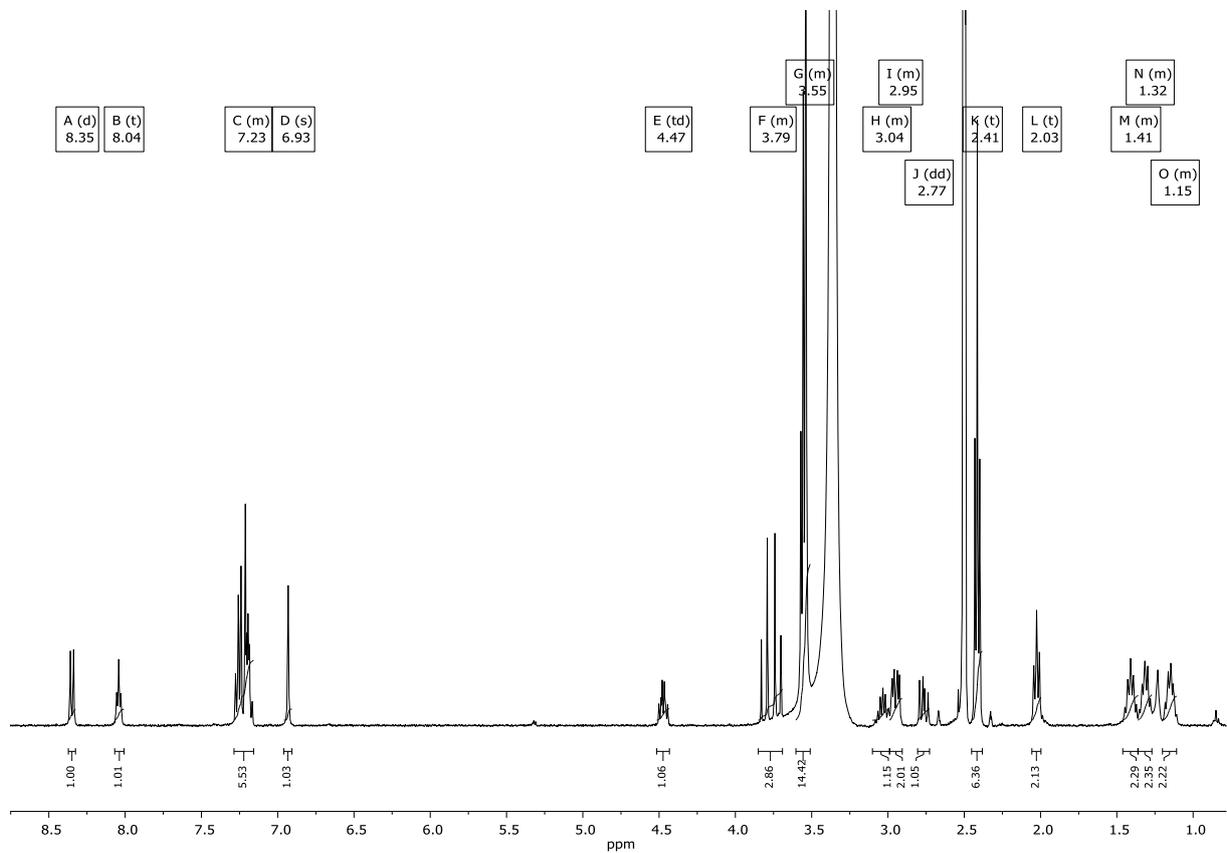
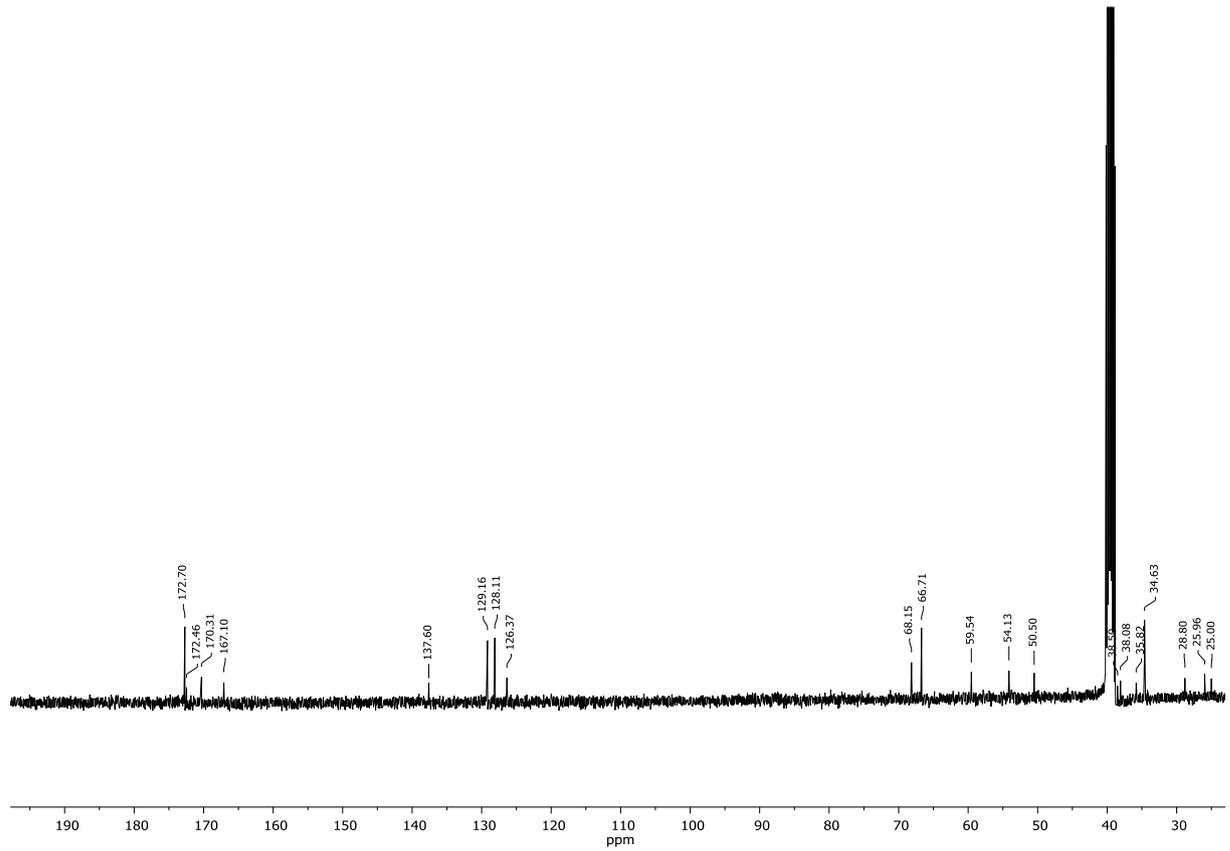
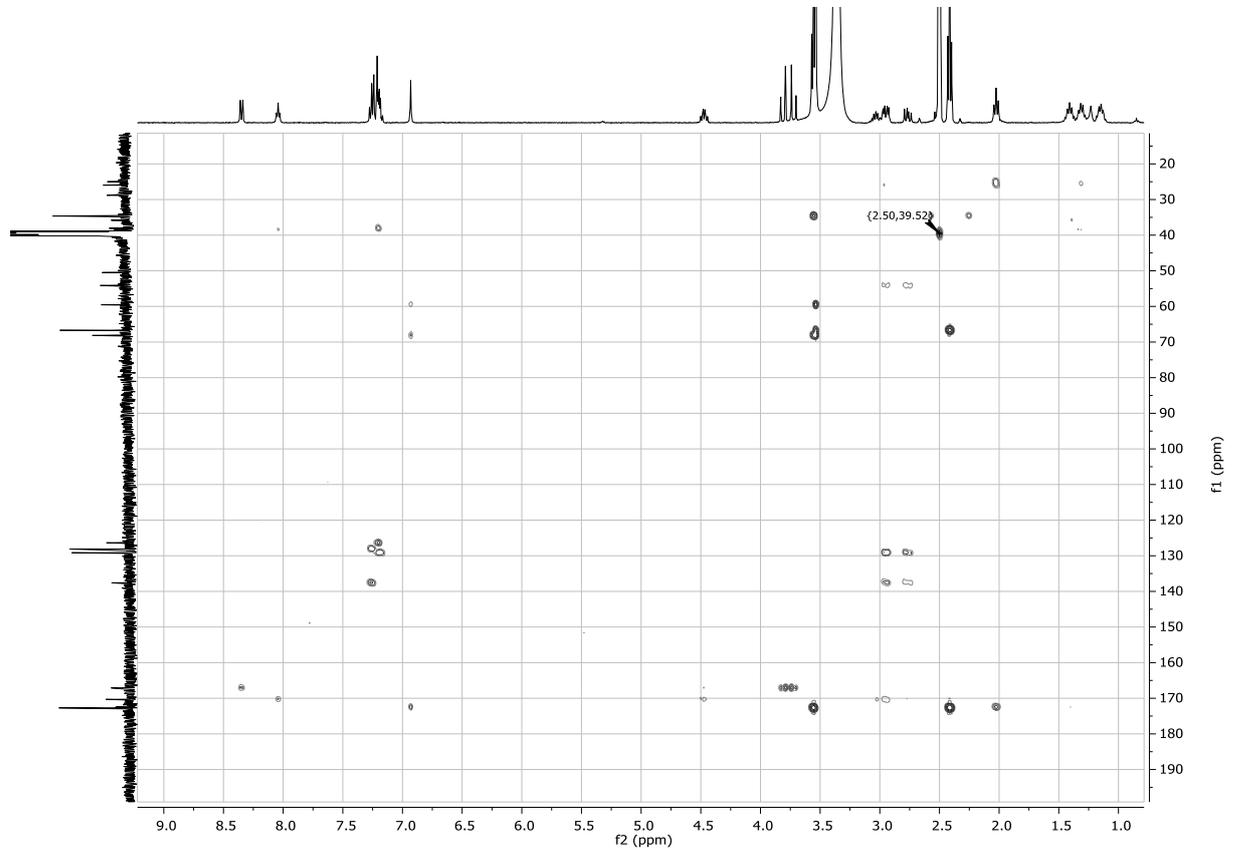
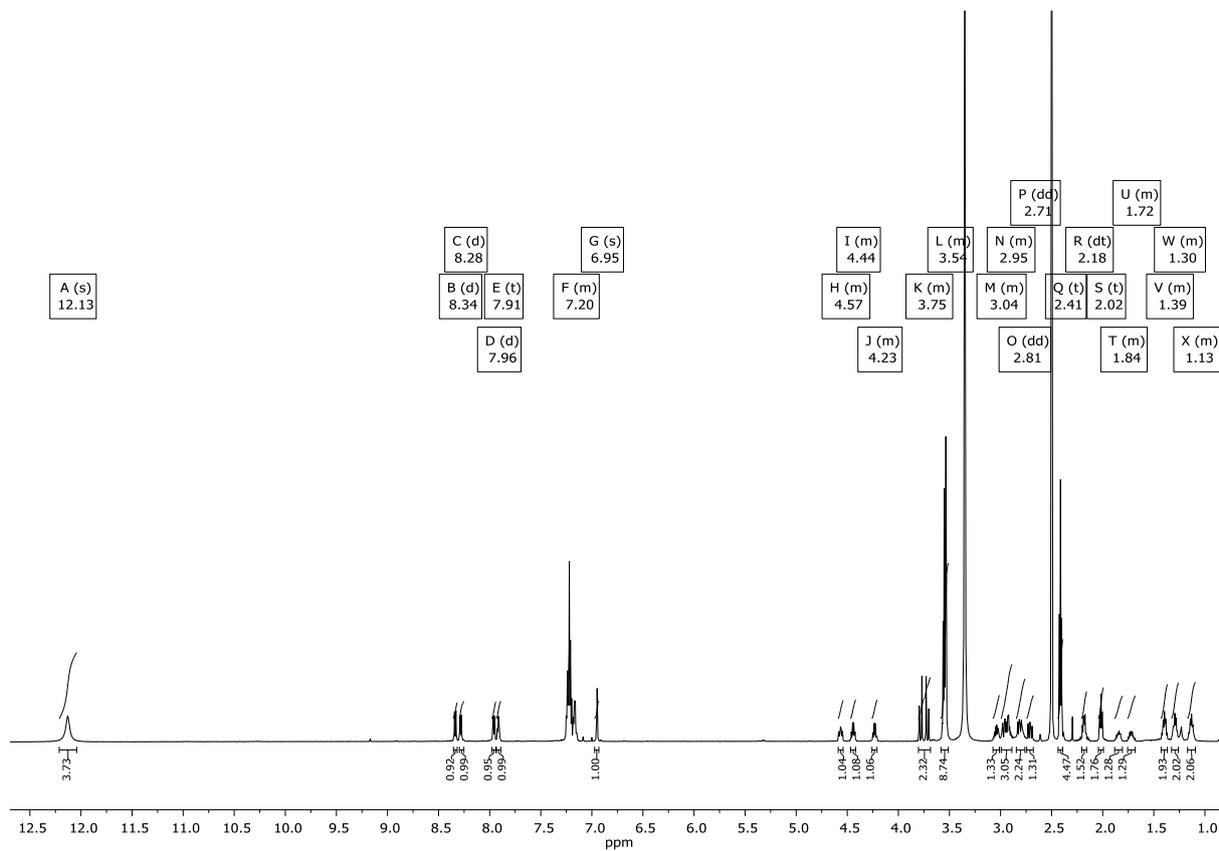
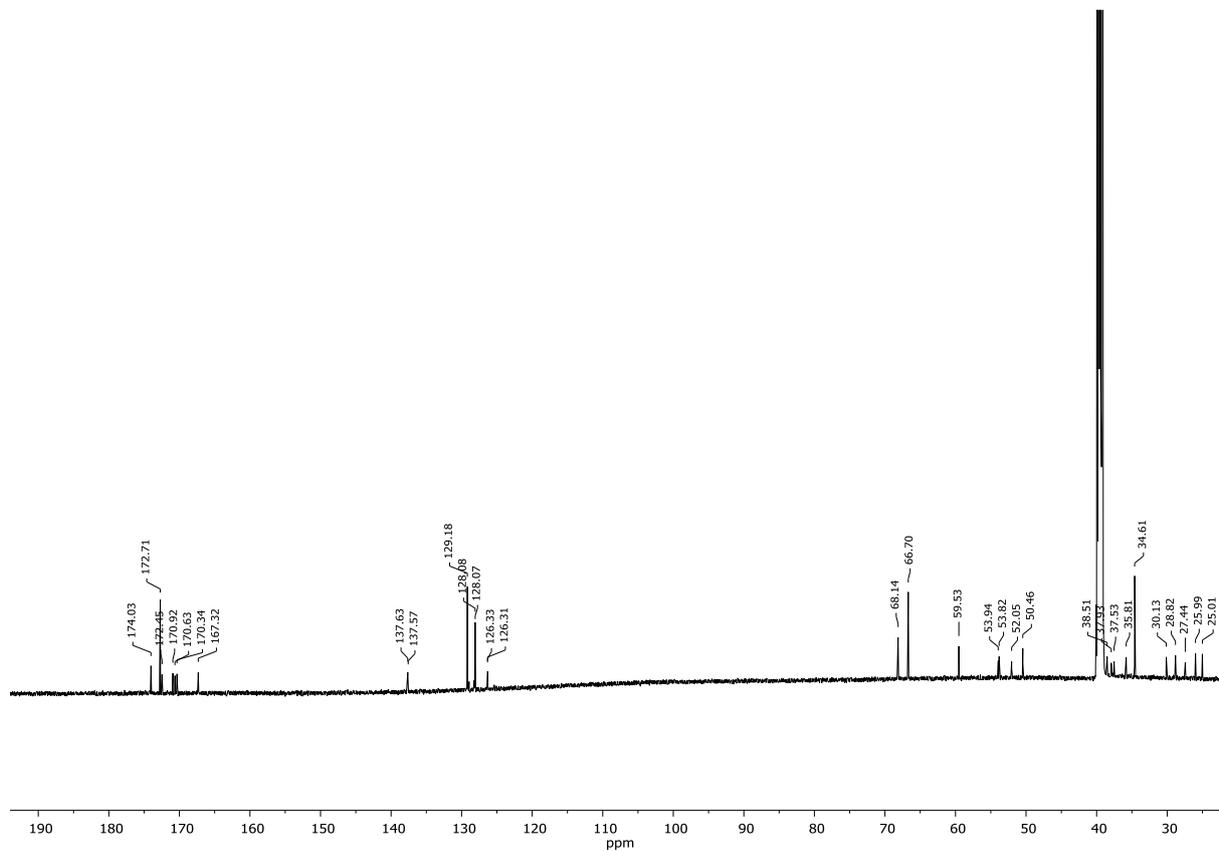
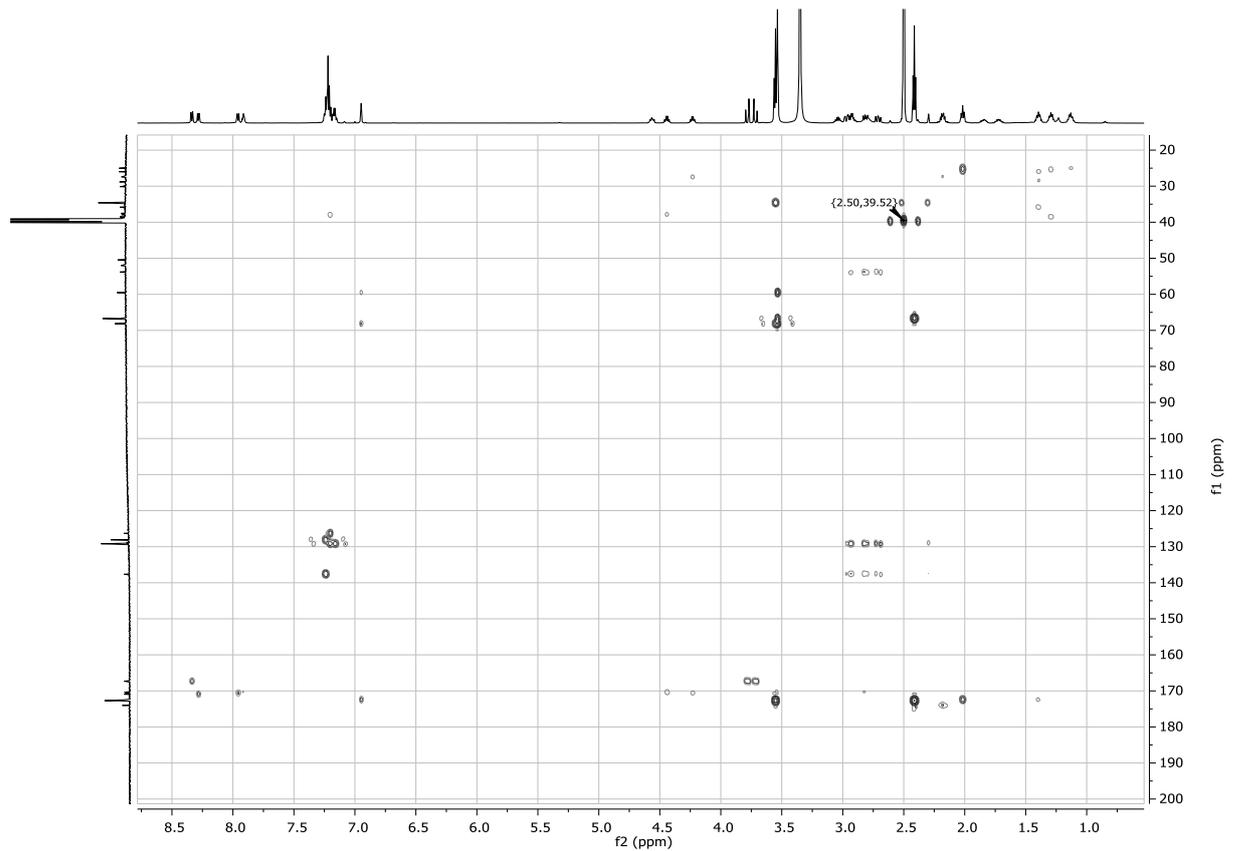
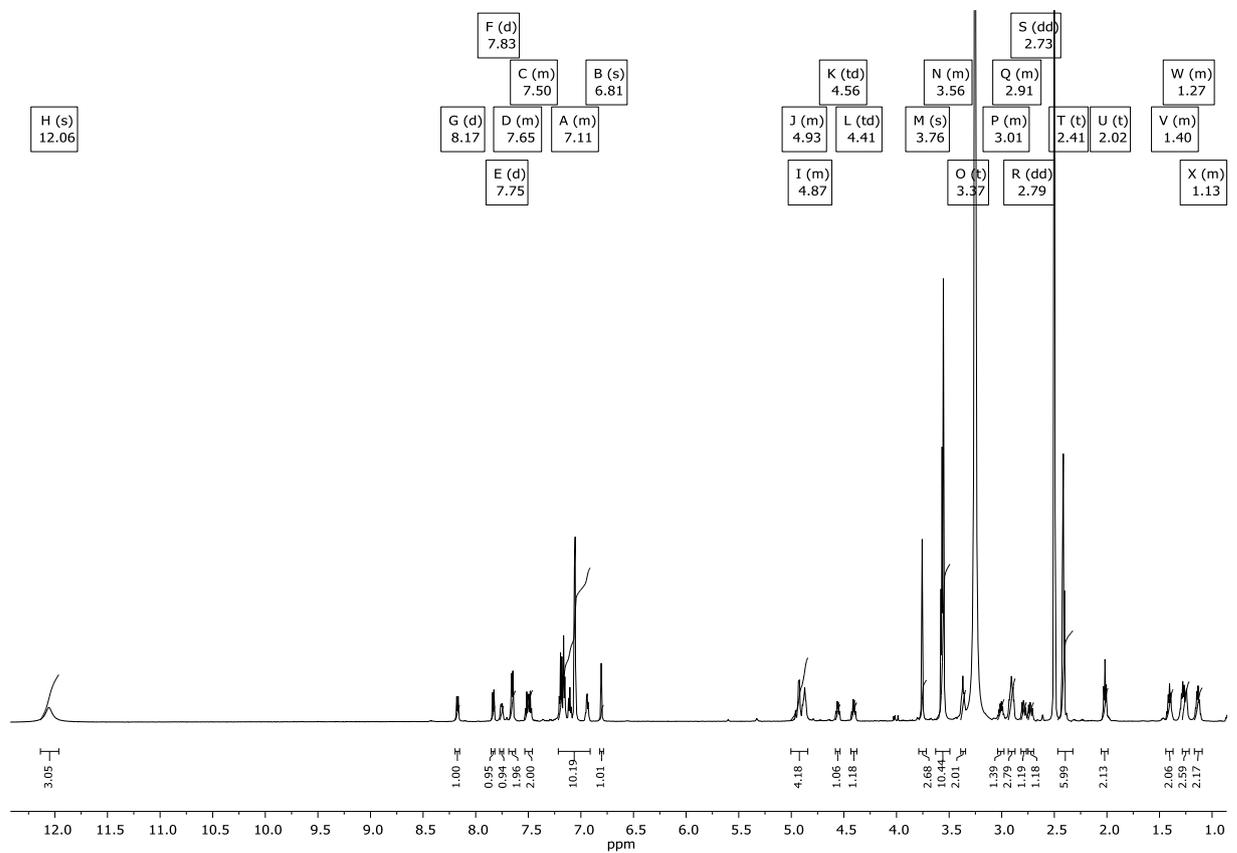


Abbildung 10.55 ¹H NMR Spektrum von Verbindung **III-21** in DMSO-*d*₆.

Abbildung 10.56 ^{13}C NMR Spektrum von Verbindung **III-21** in $\text{DMSO-}d_6$.Abbildung 10.57 2D-HMBC NMR Spektrum von Verbindung **III-21** in $\text{DMSO-}d_6$.

Abbildung 10.58 ¹H NMR Spektrum von Verbindung III-22 in DMSO-d₆.Abbildung 10.59 ¹³C NMR Spektrum von Verbindung III-22 in DMSO-d₆.

Abbildung 10.60 2D-HMBC NMR Spektrum von Verbindung **III-22** in $\text{DMSO-}d_6$.Abbildung 10.61 ^1H NMR Spektrum von Verbindung **III-23** in $\text{DMSO-}d_6$.

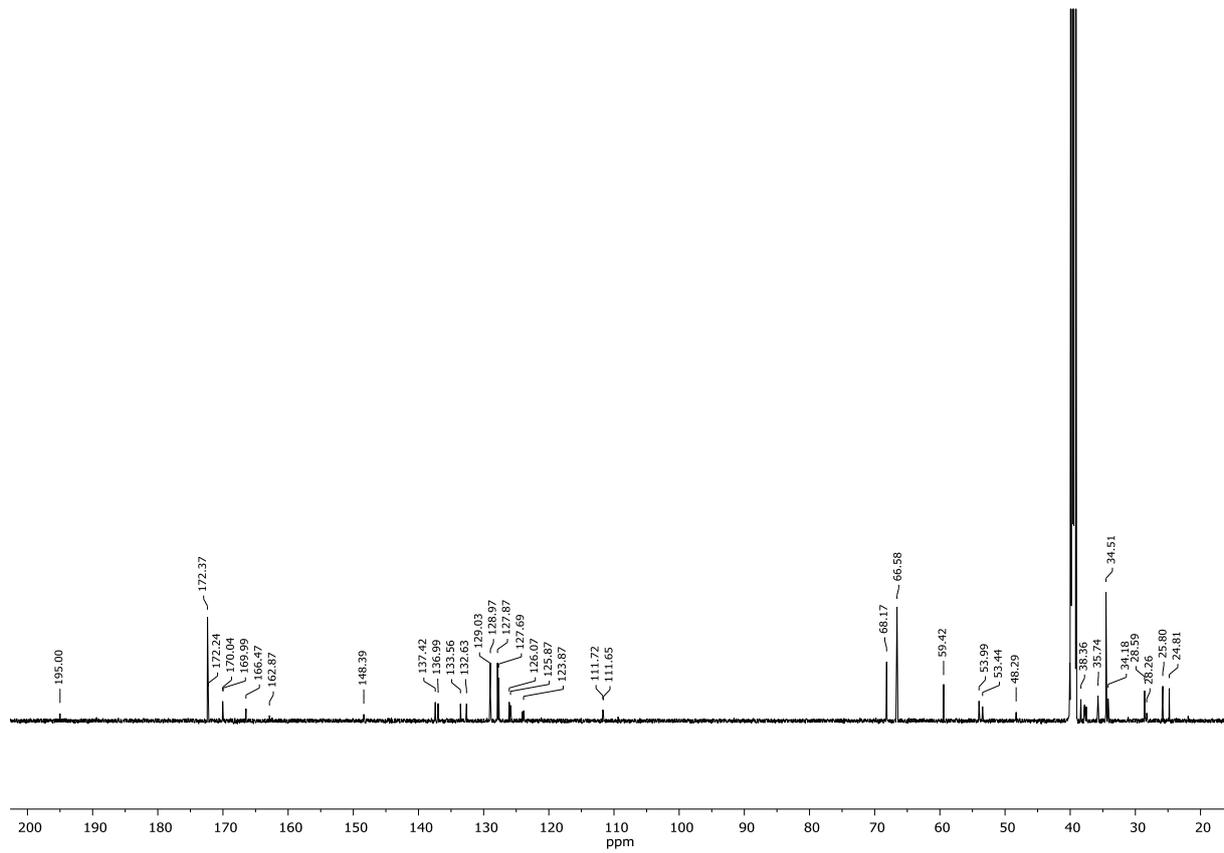


Abbildung 10.62 ^{13}C NMR Spektrum von Verbindung **III-23** in $\text{DMSO-}d_6$.

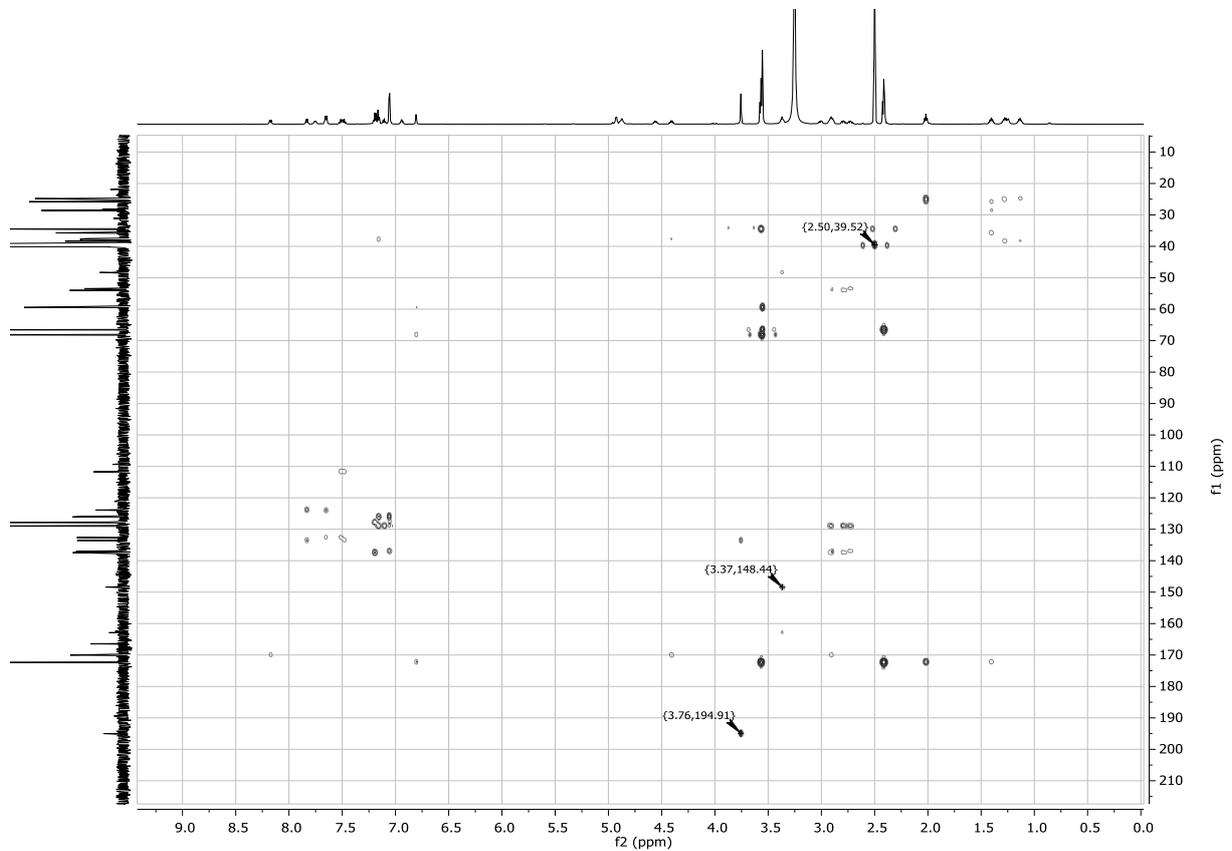
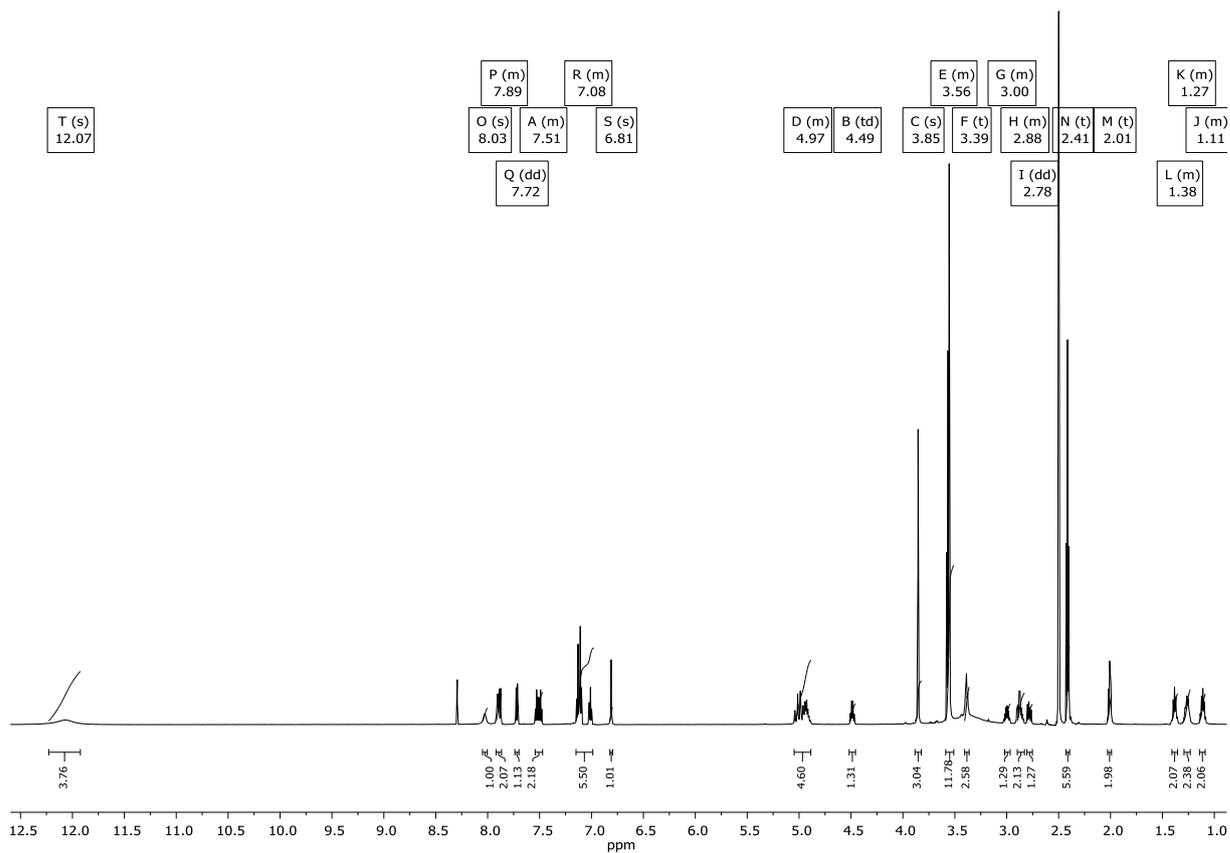
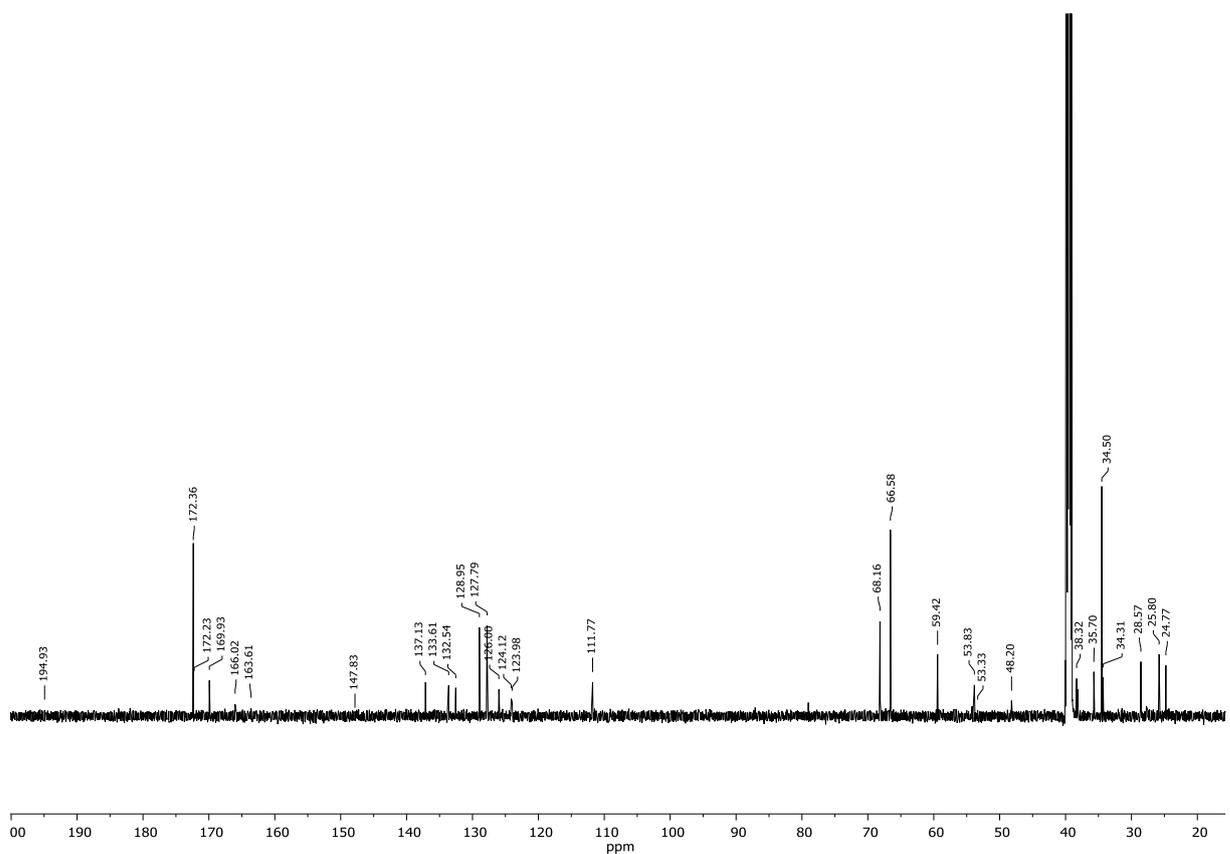
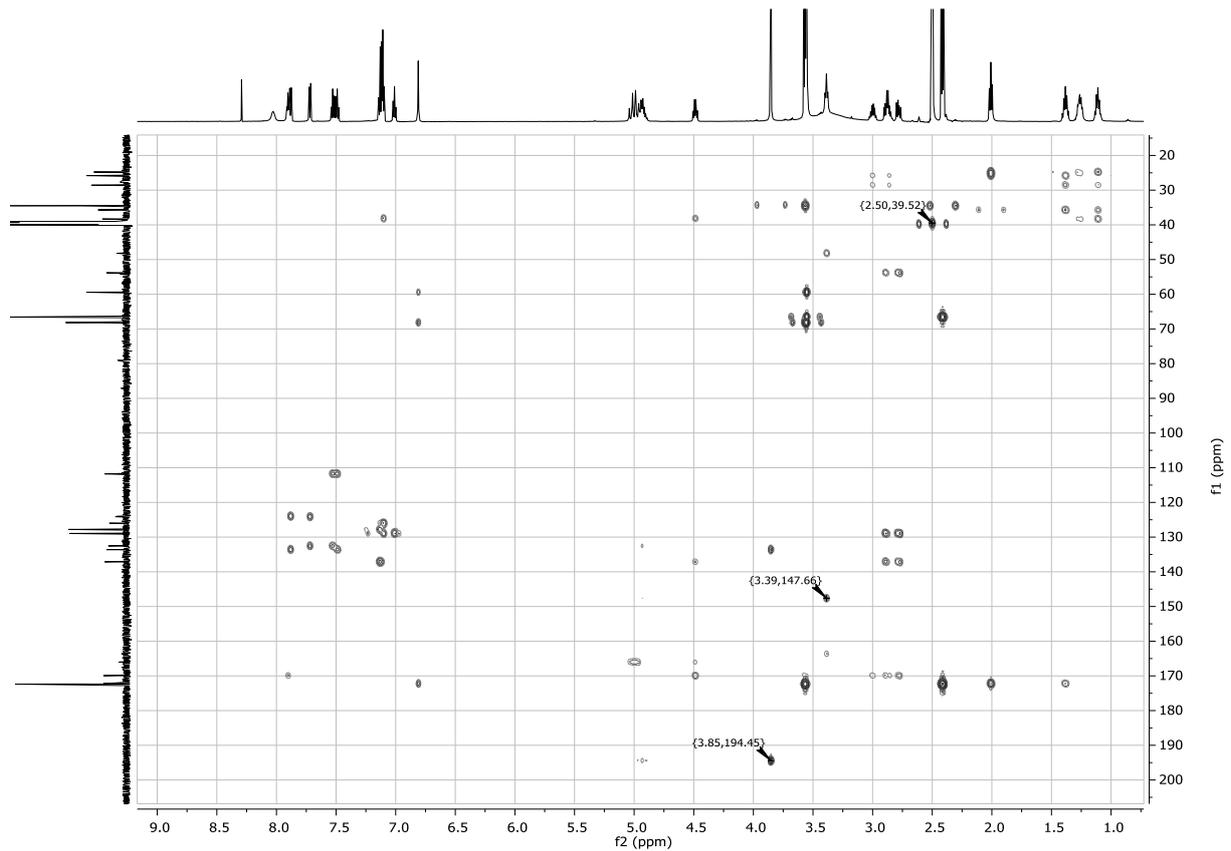
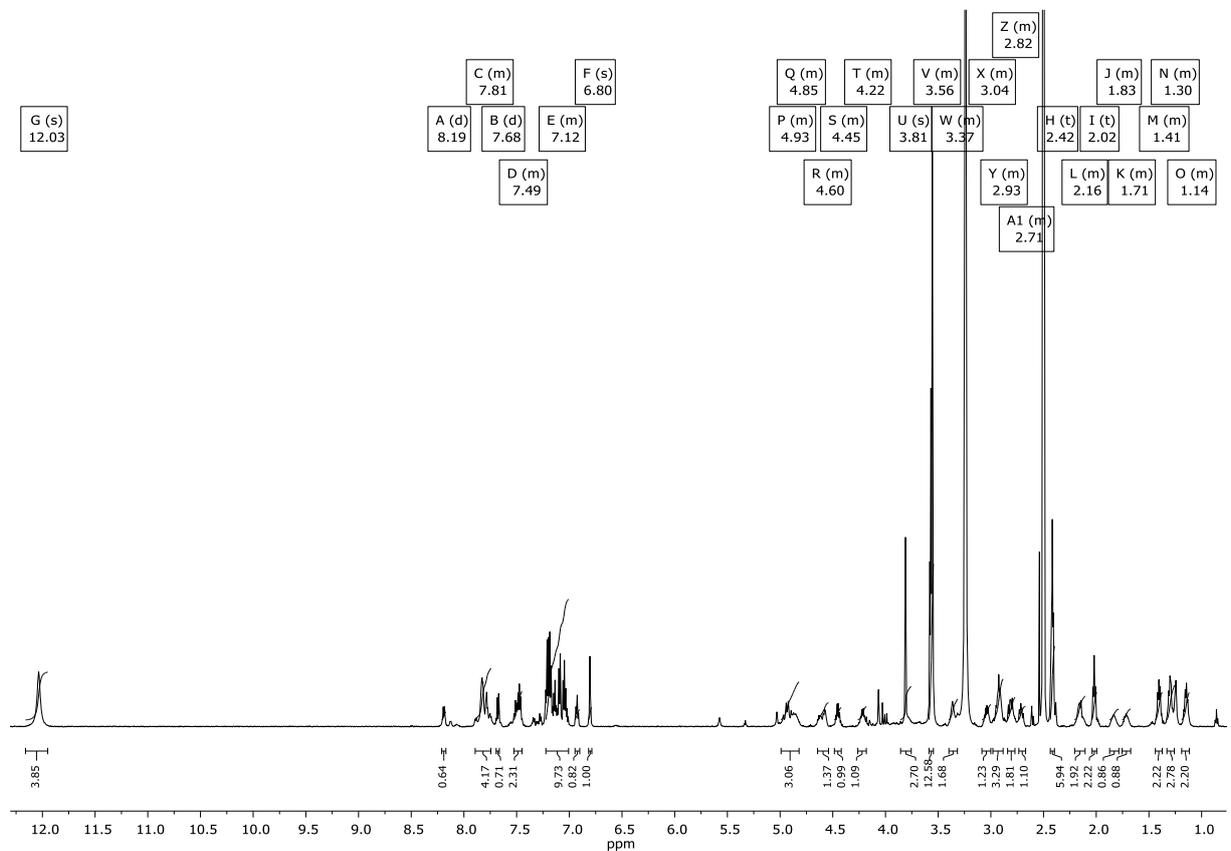
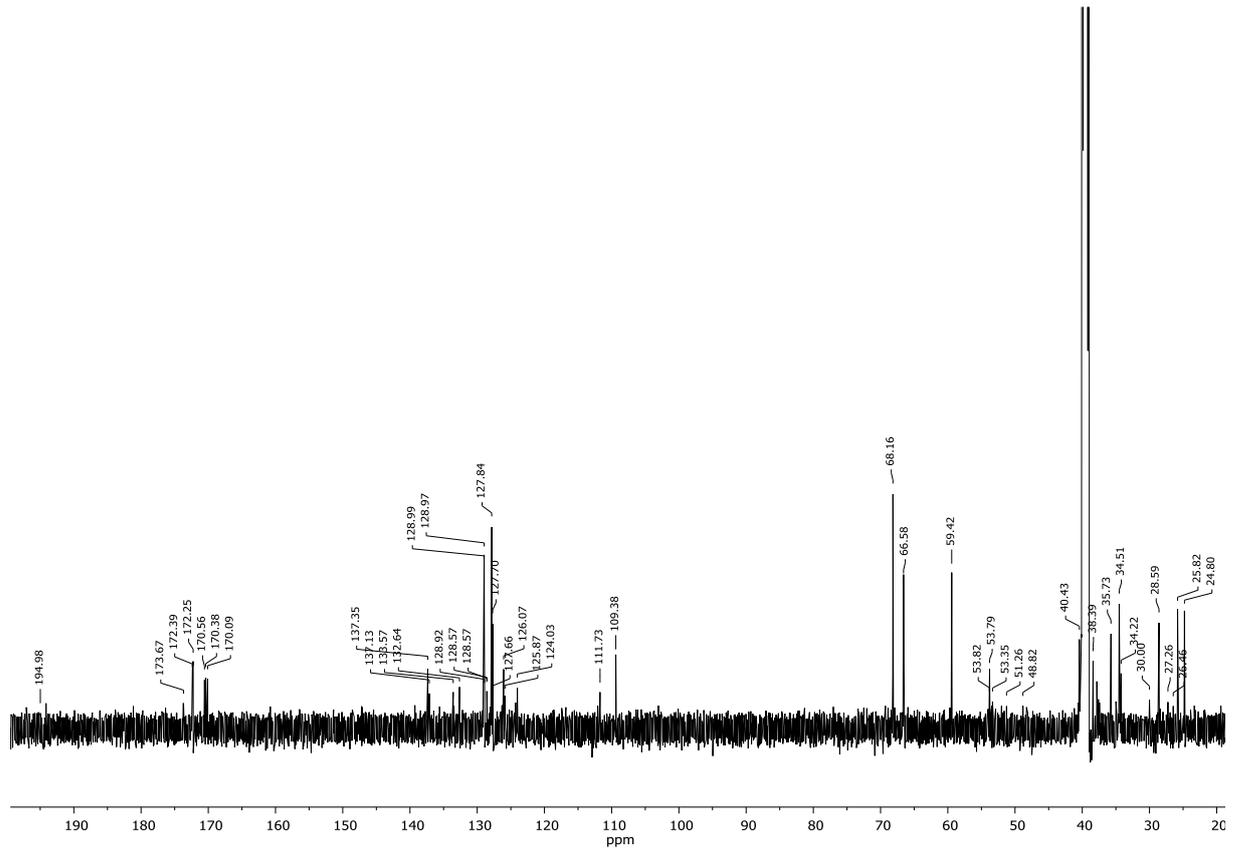
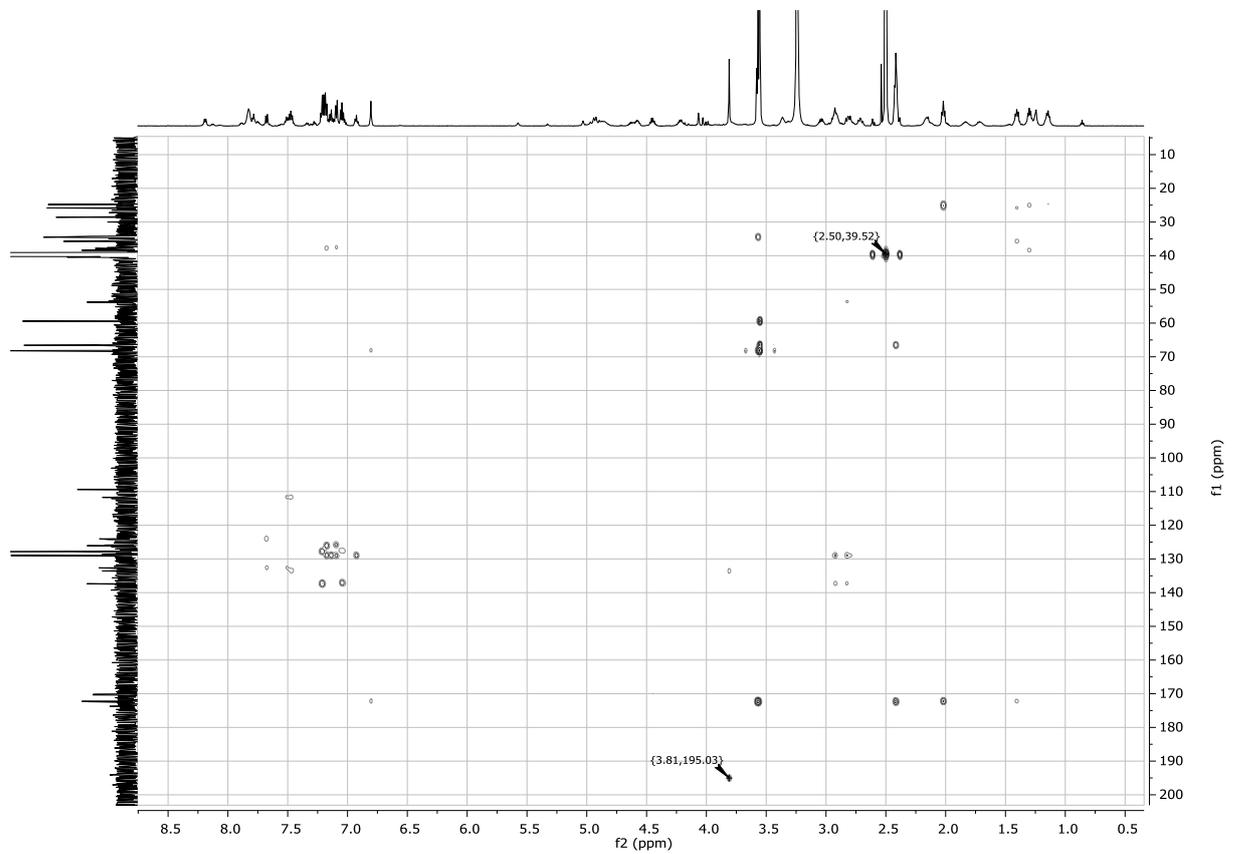
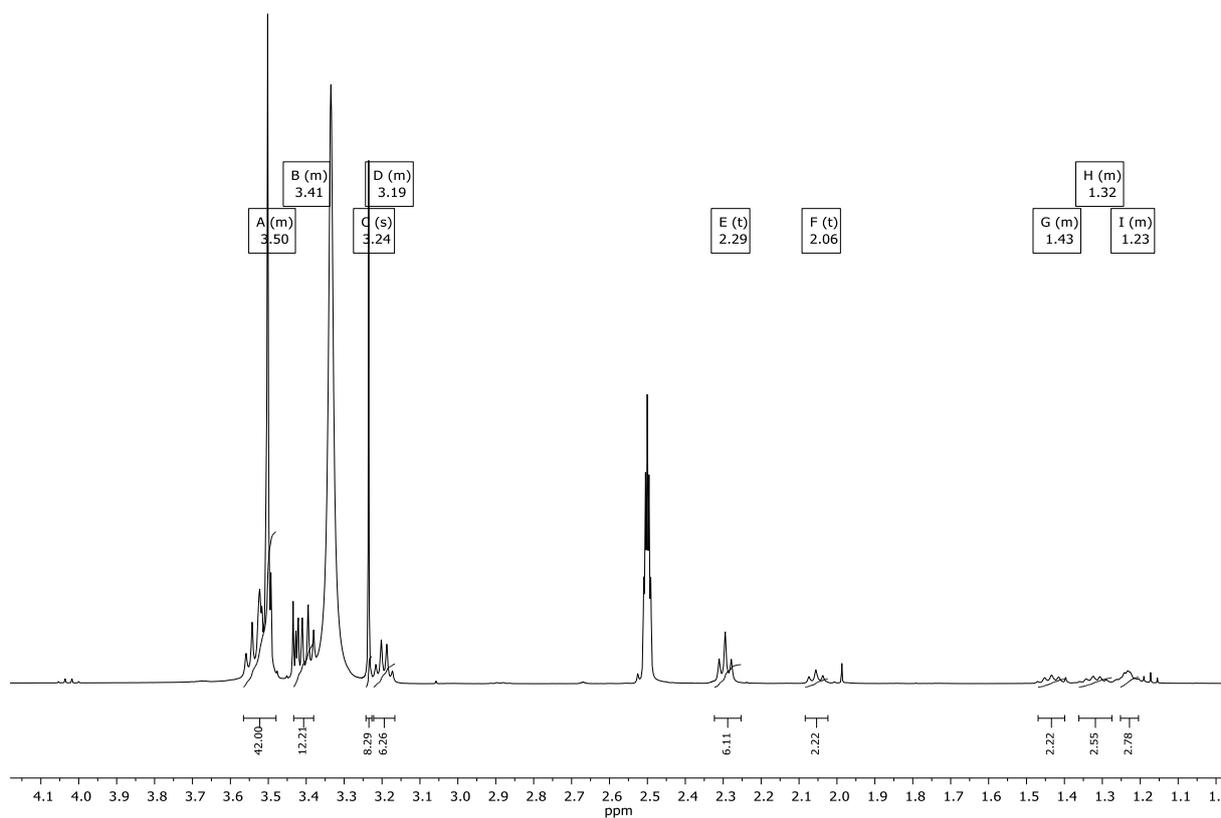
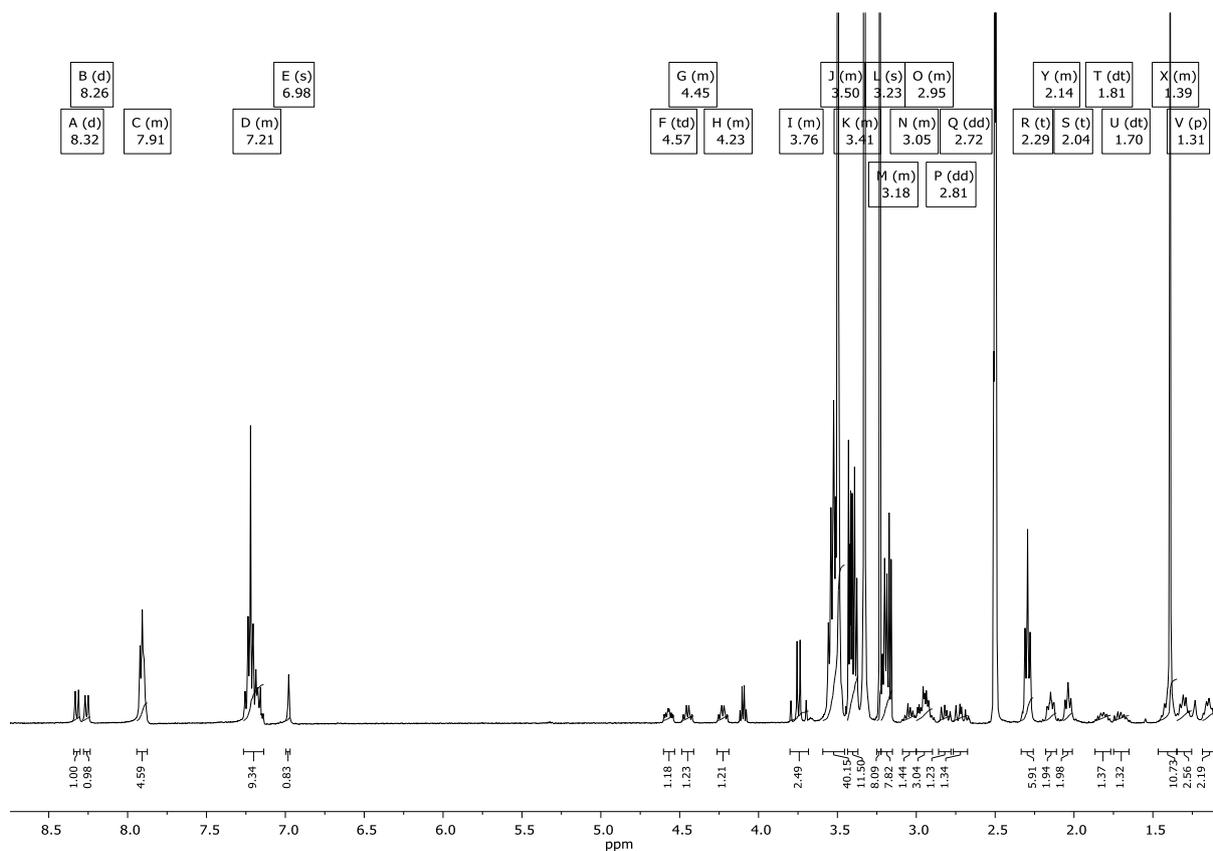


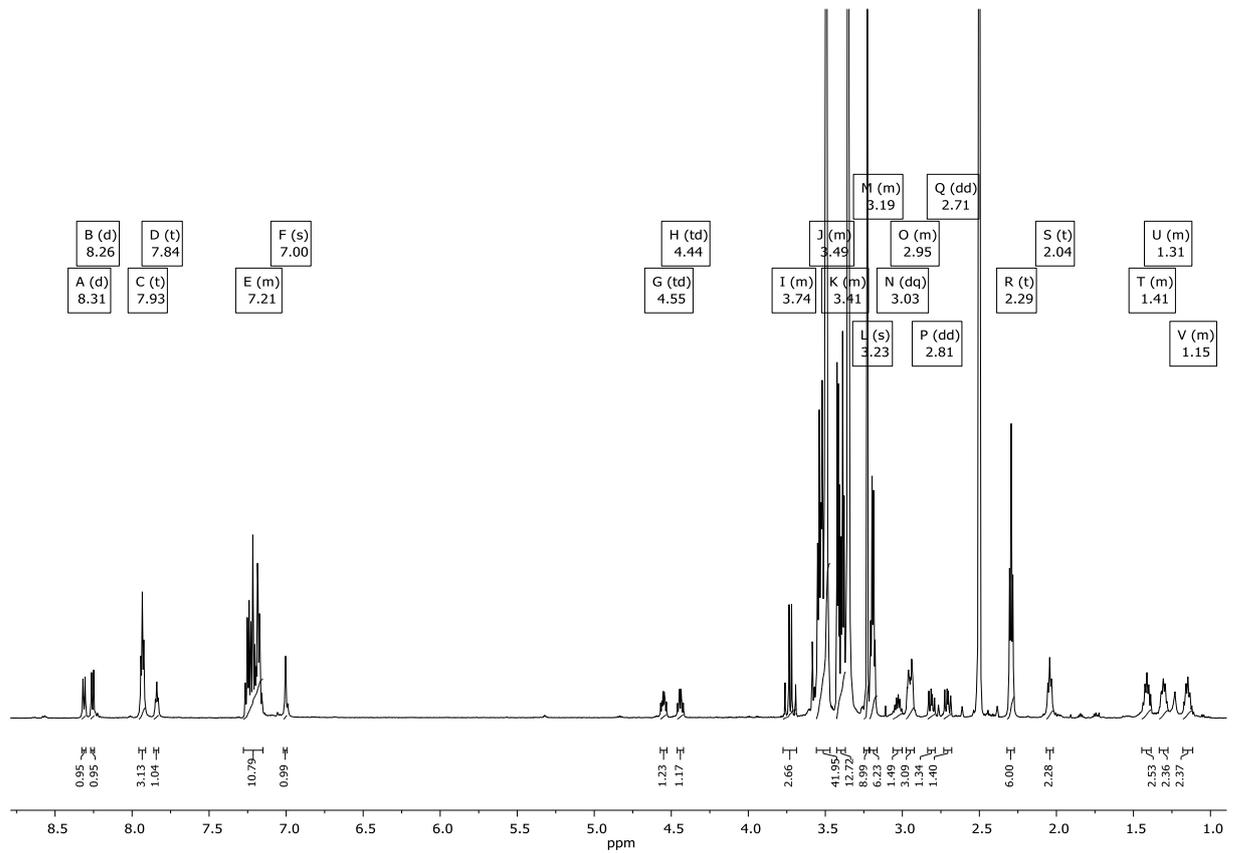
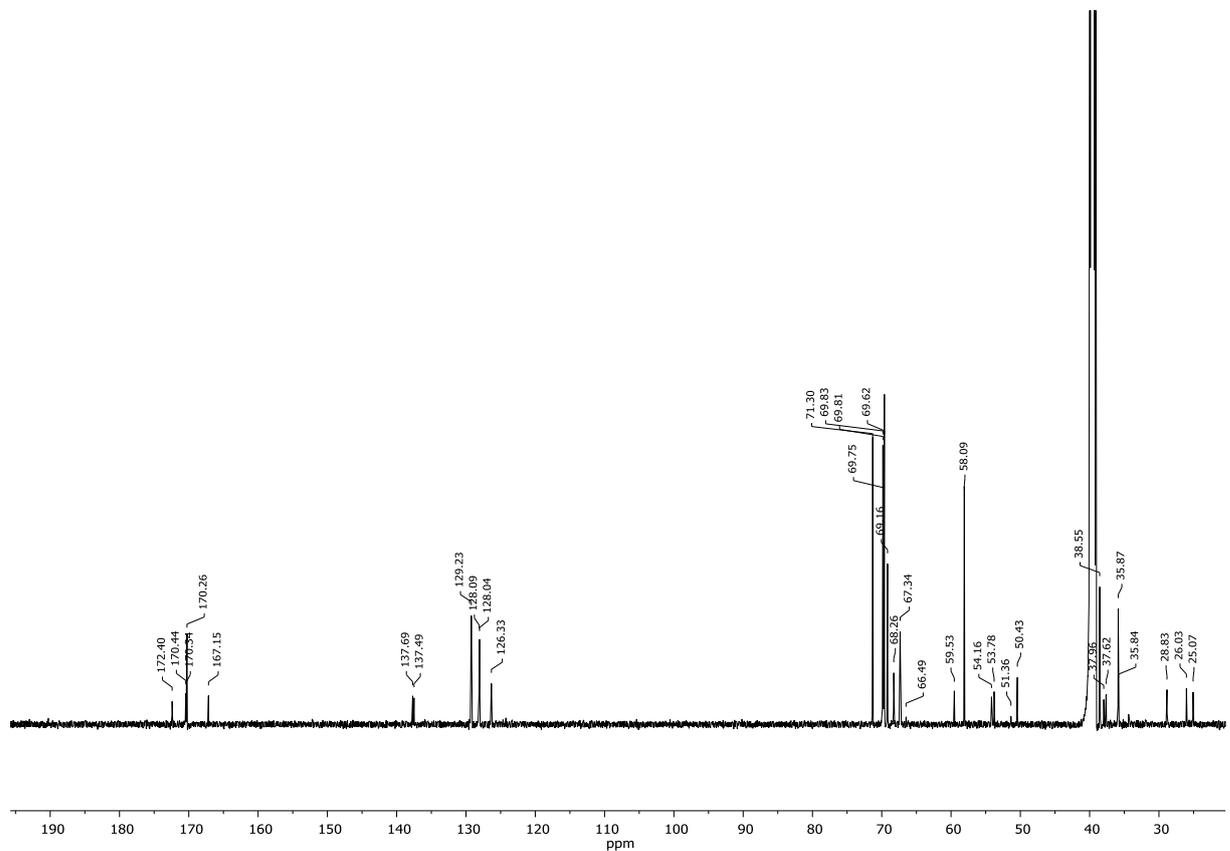
Abbildung 10.63 2D-HMBC NMR Spektrum von Verbindung **III-23** in $\text{DMSO-}d_6$.

Abbildung 10.64 ^1H NMR Spektrum von Verbindung **III-24** in $\text{DMSO-}d_6$.Abbildung 10.65 ^{13}C NMR Spektrum von Verbindung **III-24** in $\text{DMSO-}d_6$.

Abbildung 10.66 2D-HMBC NMR Spektrum von Verbindung III-24 in DMSO- d_6 .Abbildung 10.67 ^1H NMR Spektrum von Verbindung III-25 in DMSO- d_6 .

Abbildung 10.68 ^{13}C NMR Spektrum von Verbindung **III-25** in $\text{DMSO-}d_6$.Abbildung 10.69 2D-HMBC NMR Spektrum von Verbindung **III-25** in $\text{DMSO-}d_6$.

Abbildung 10.70 ^1H NMR Spektrum von Verbindung **III-26** in $\text{DMSO-}d_6$.Abbildung 10.71 ^1H NMR Spektrum von Verbindung **III-27** in $\text{DMSO-}d_6$.

Abbildung 10.72 ^1H NMR Spektrum von Verbindung **III-28** in $\text{DMSO-}d_6$.Abbildung 10.73 ^{13}C NMR Spektrum von Verbindung **III-28** in $\text{DMSO-}d_6$.

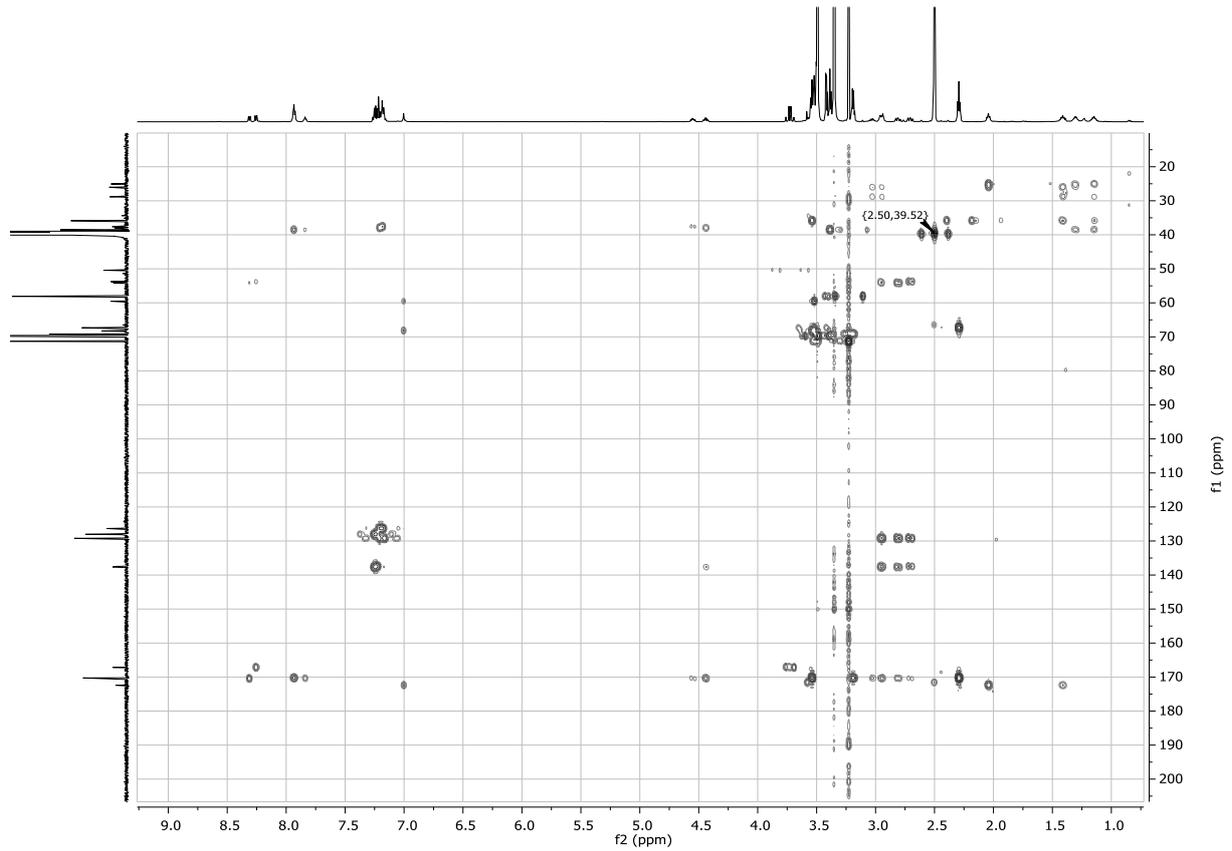


Abbildung 10.74 2D-HMBC NMR Spektrum von Verbindung **III-28** in DMSO-*d*₆.

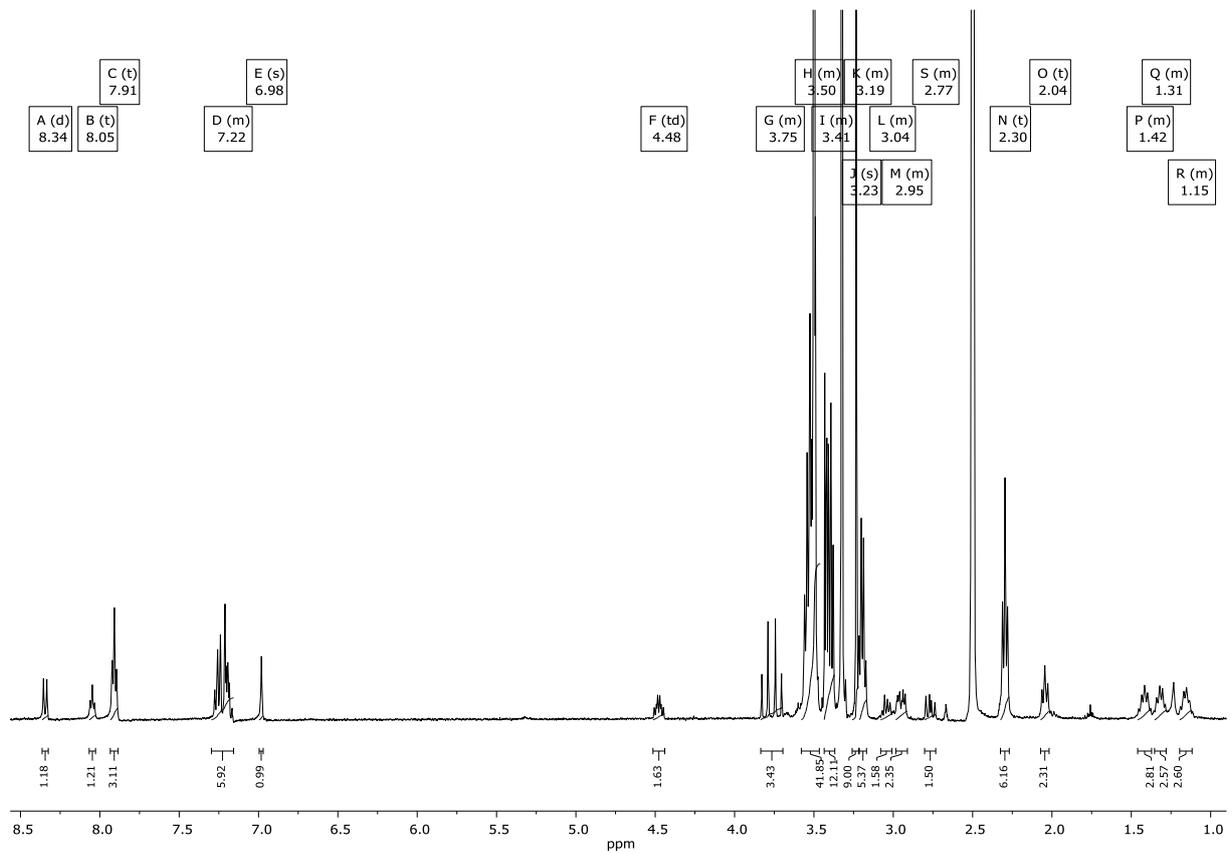
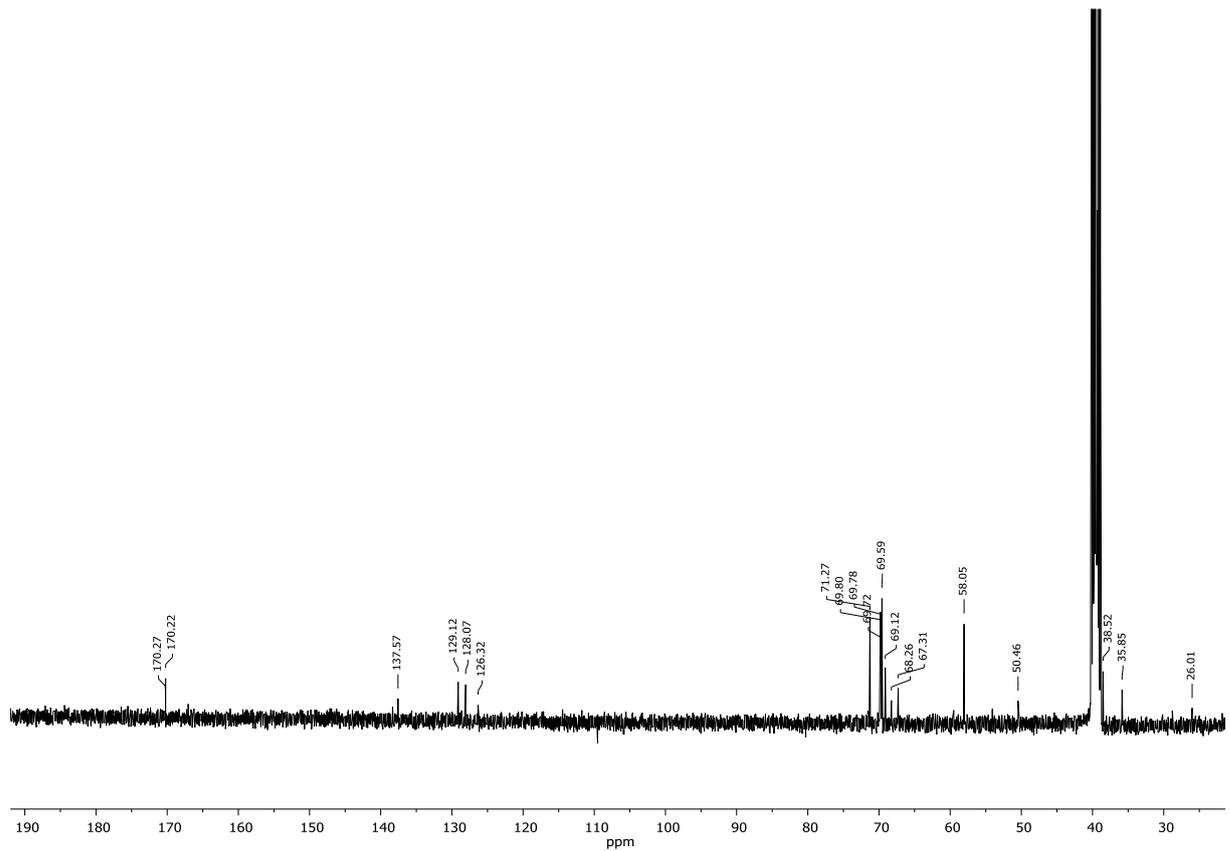
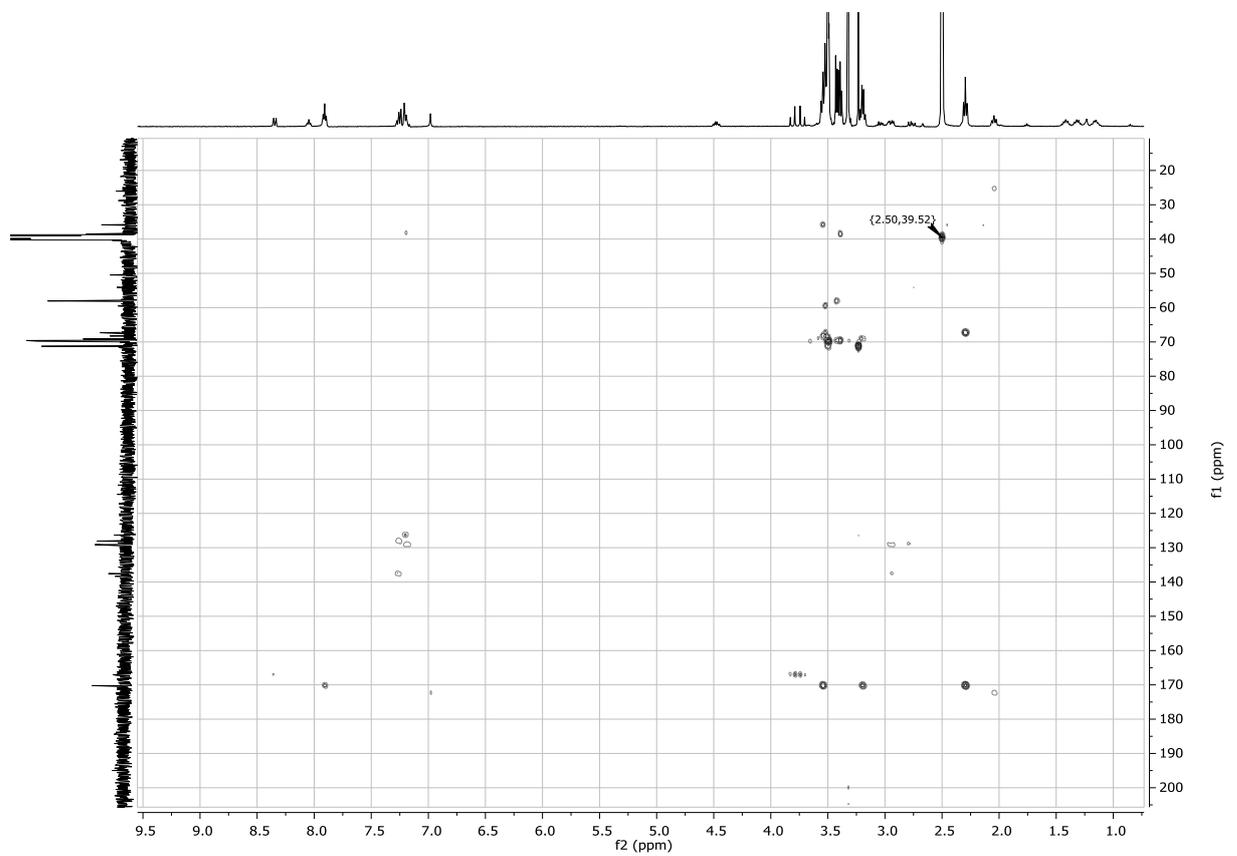
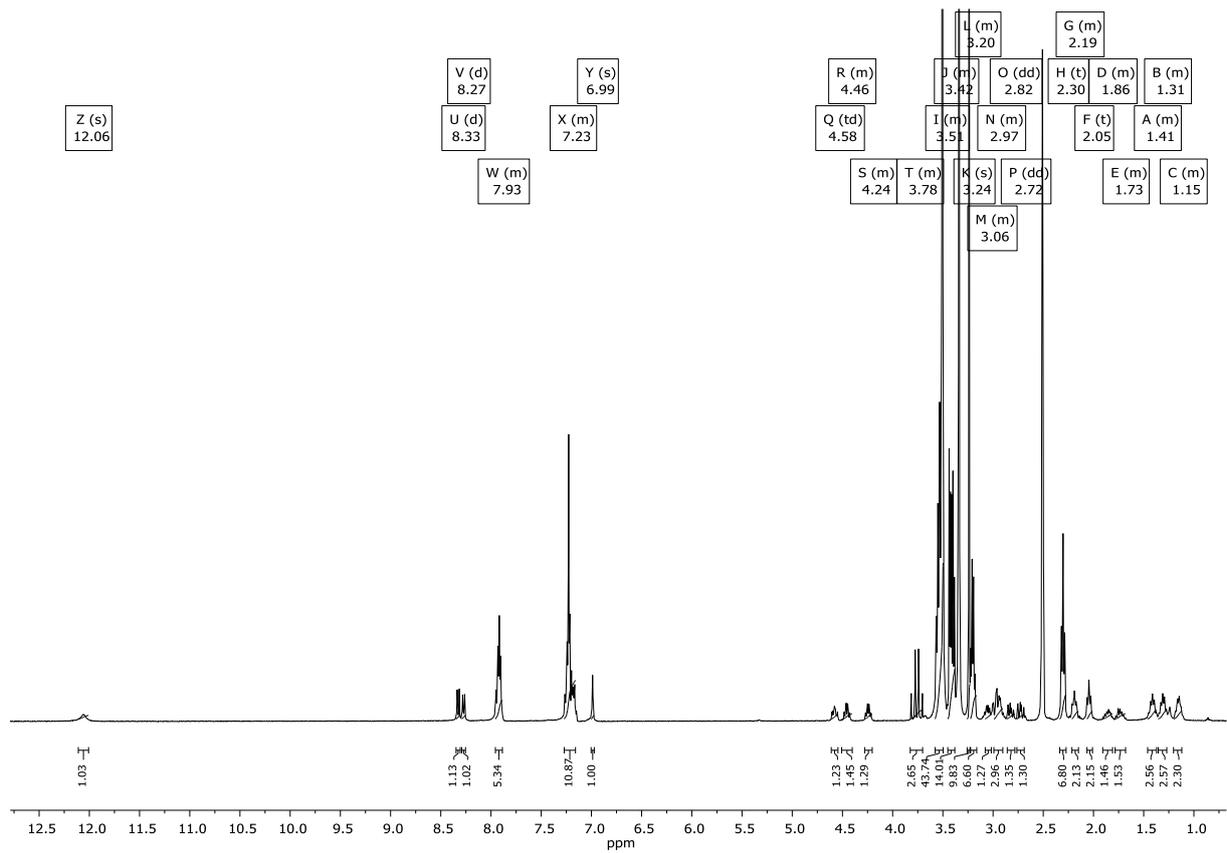
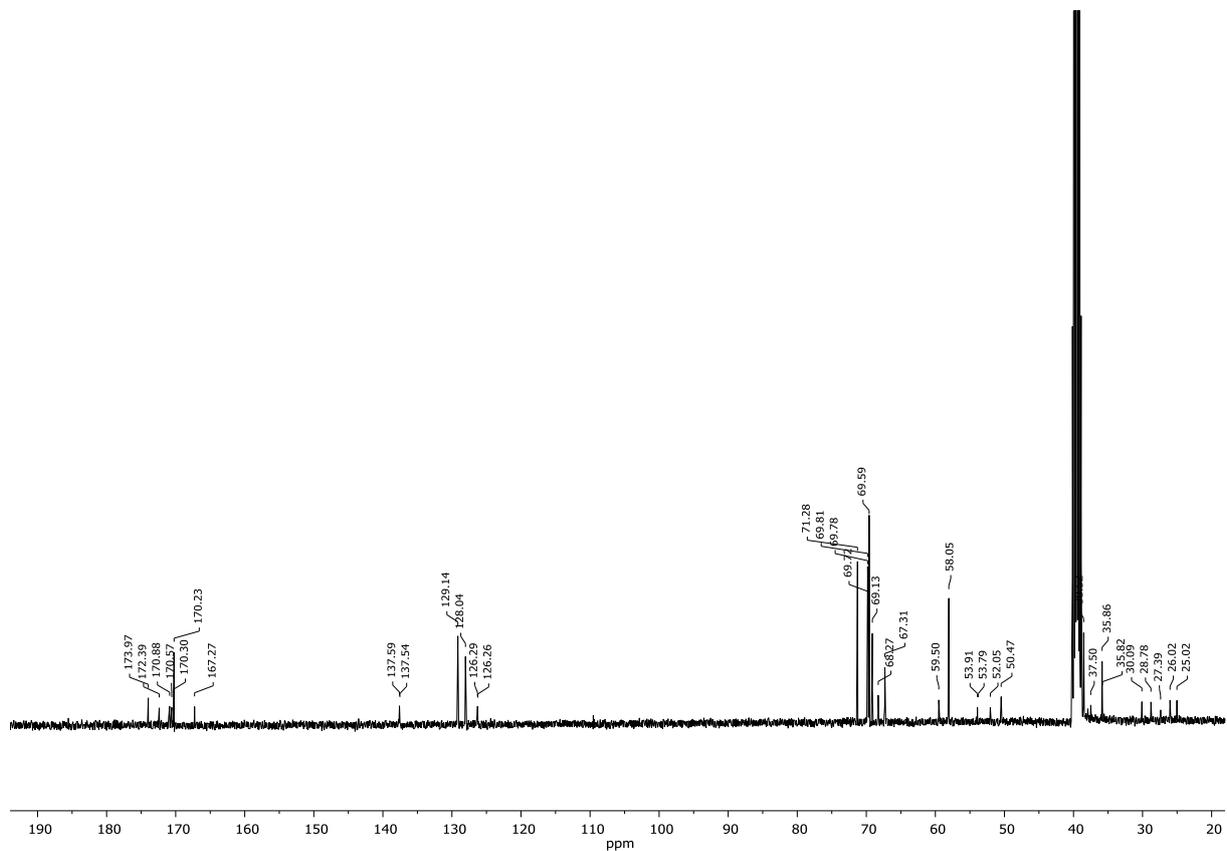
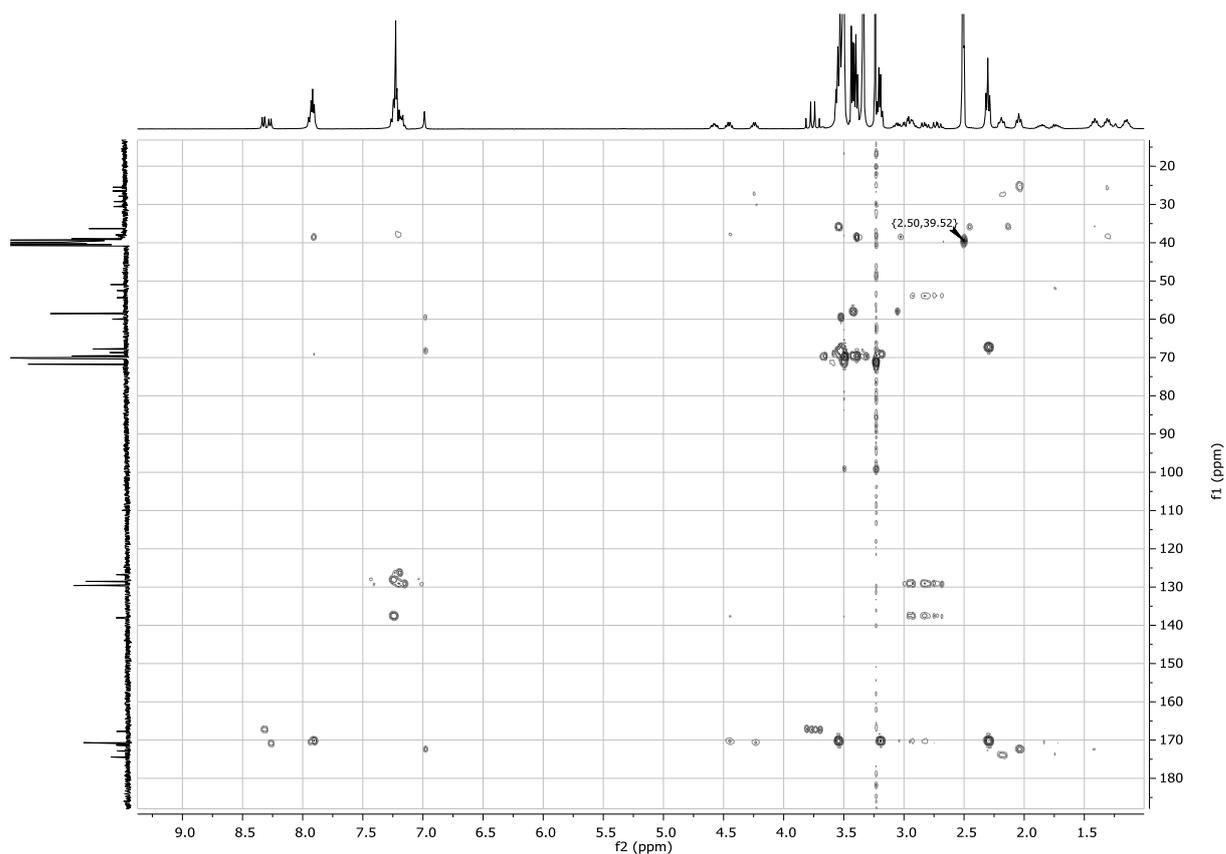
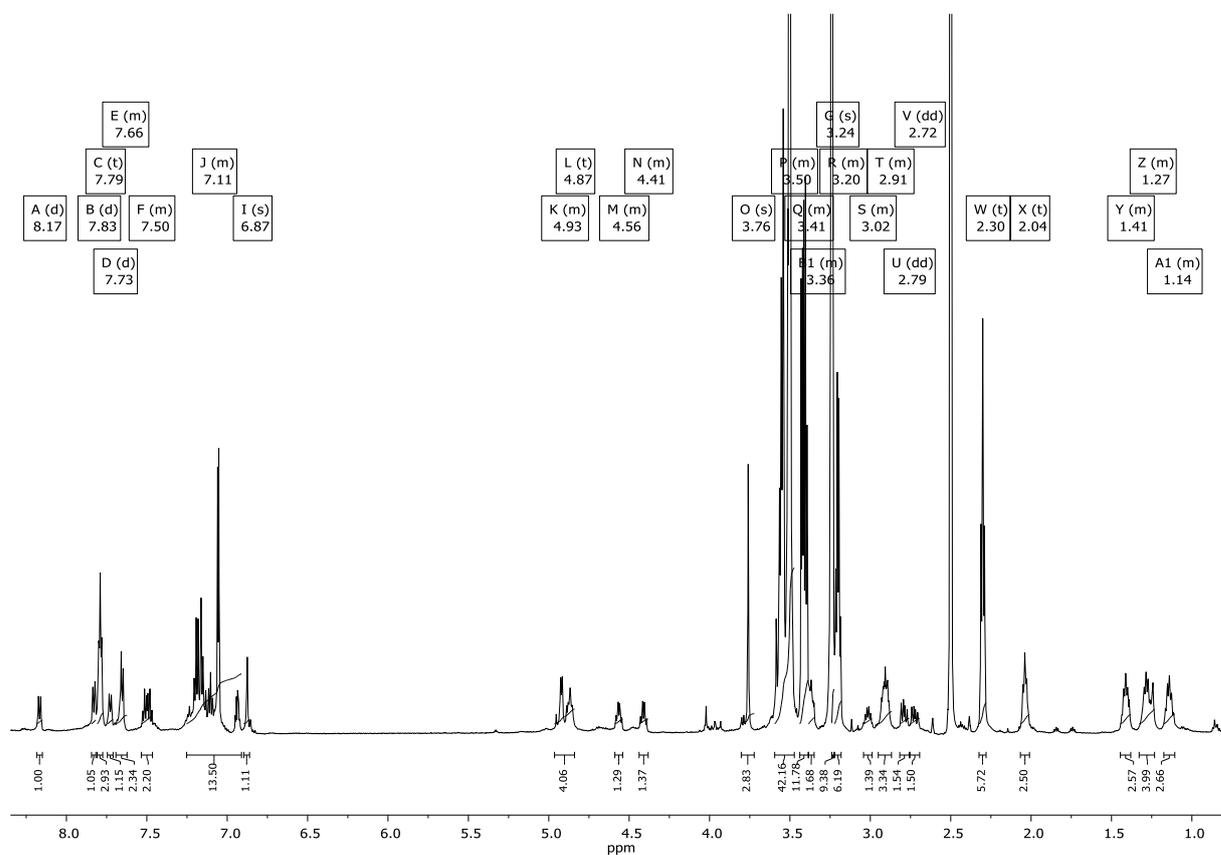
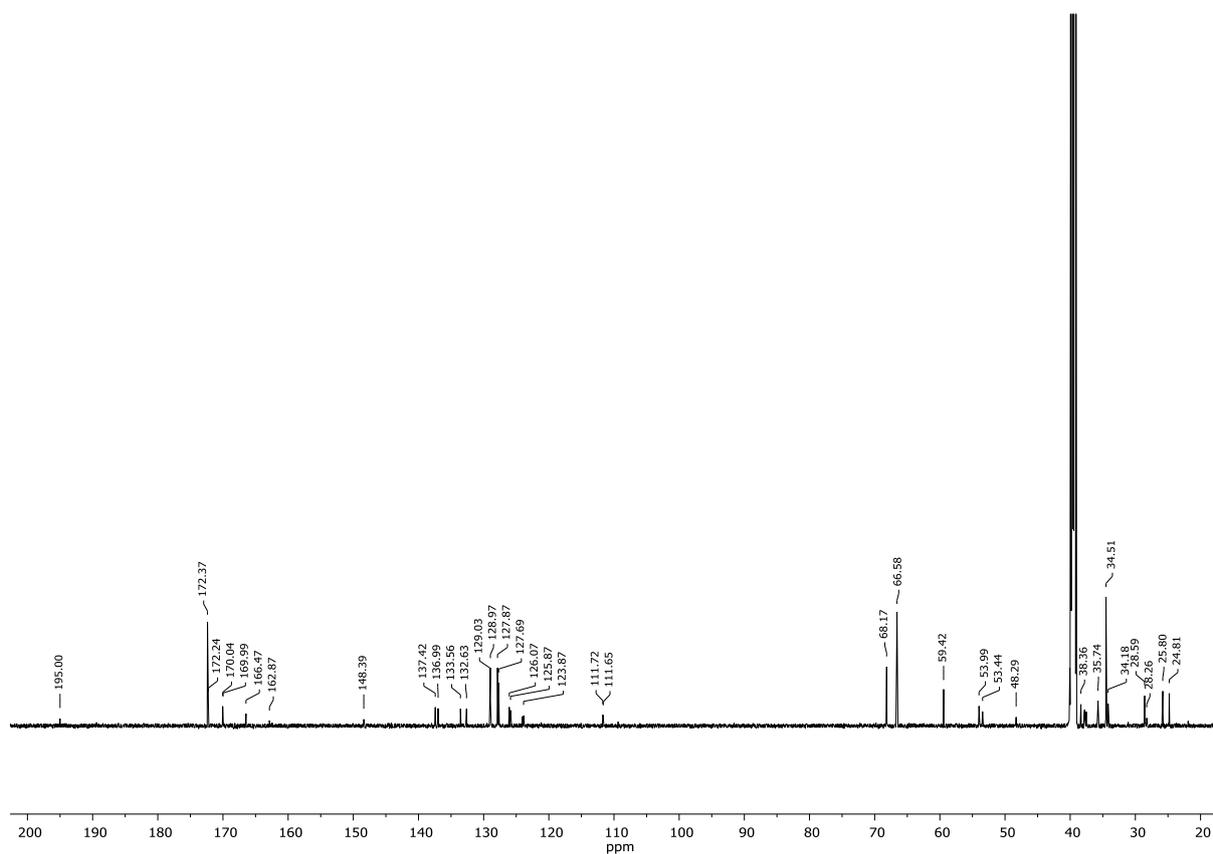
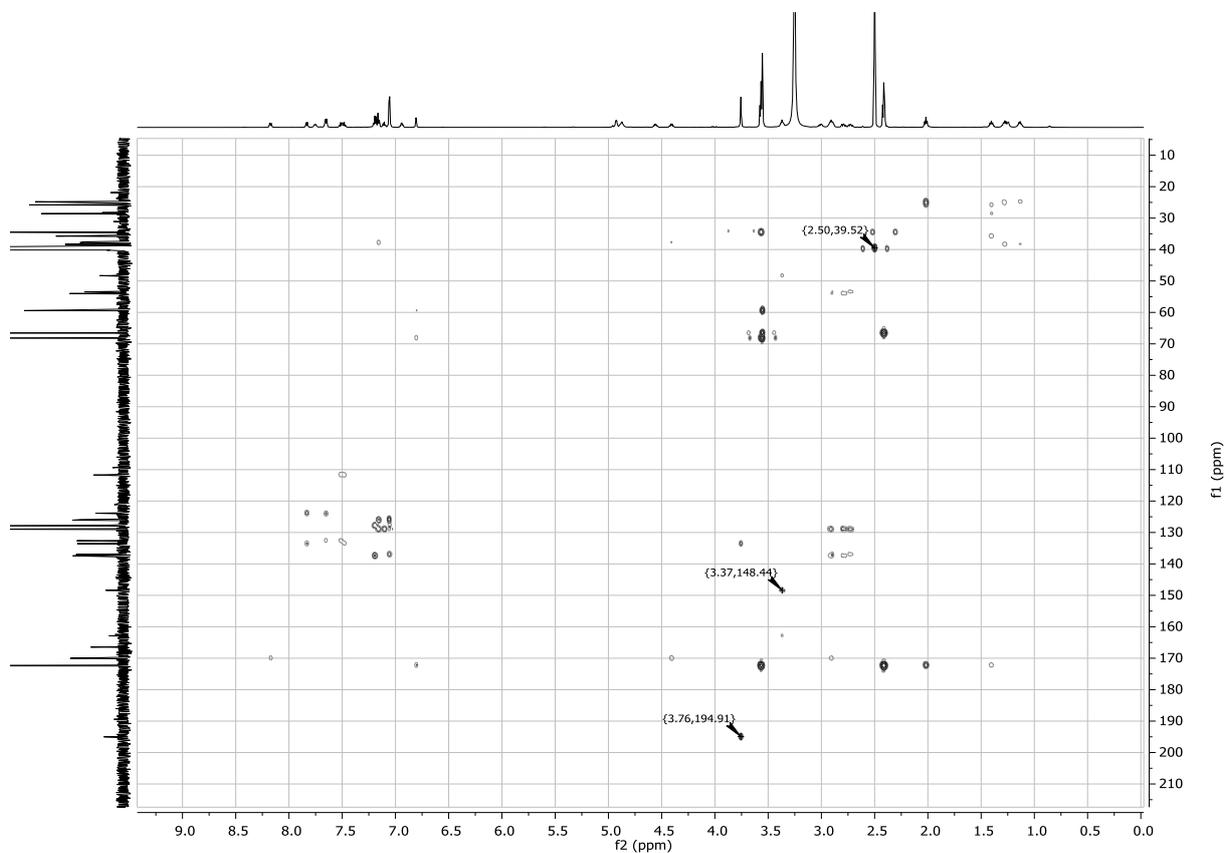


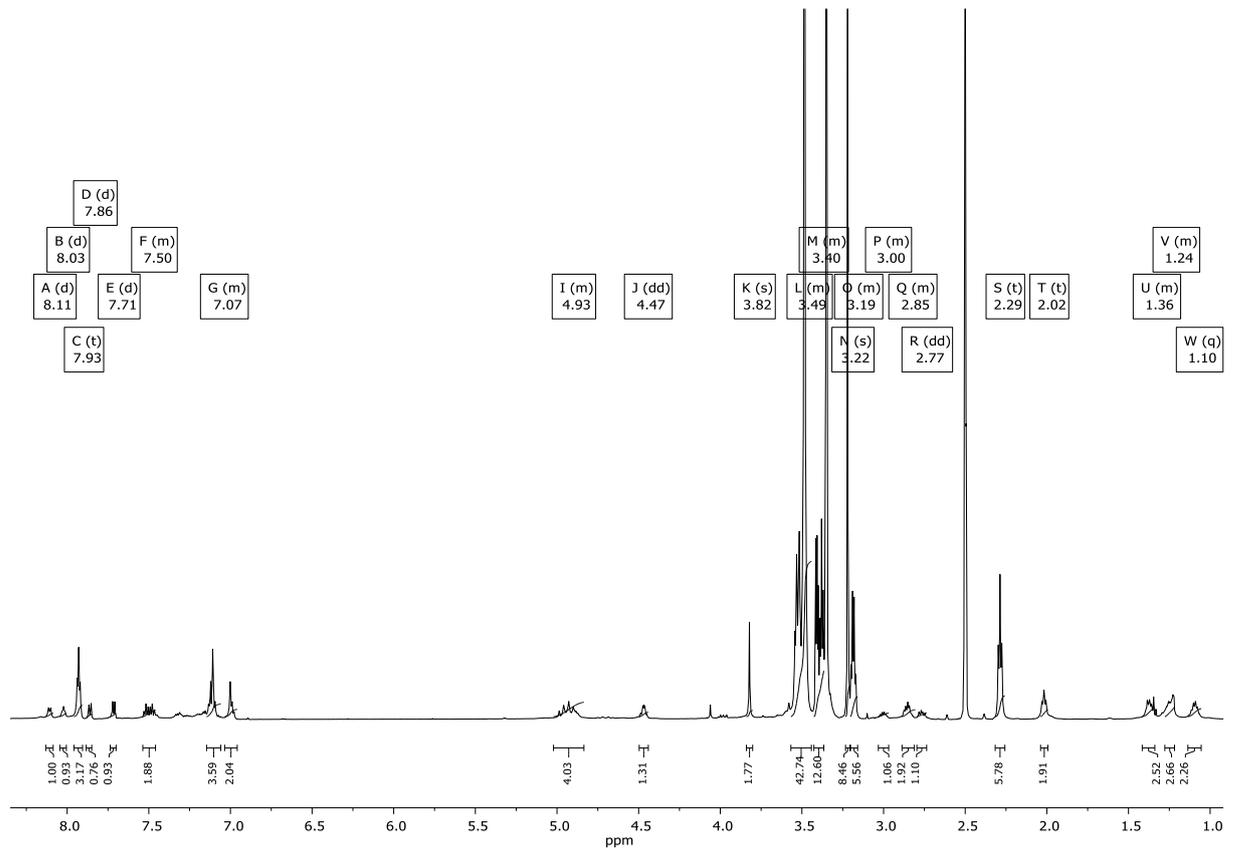
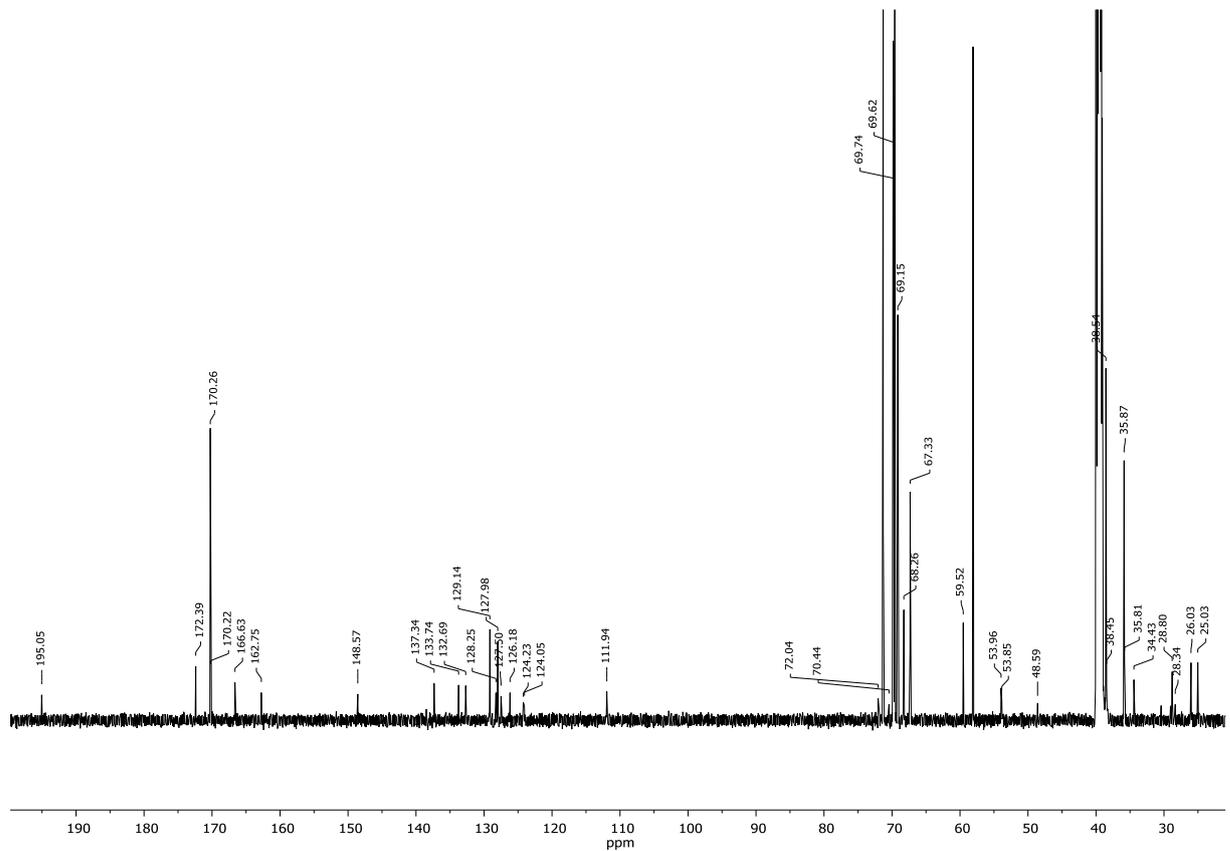
Abbildung 10.75 ¹H NMR Spektrum von Verbindung **III-29** in DMSO-*d*₆.

Abbildung 10.76 ^{13}C NMR Spektrum von Verbindung **III-29** in $\text{DMSO-}d_6$.Abbildung 10.77 2D-HMBC NMR Spektrum von Verbindung **III-29** in $\text{DMSO-}d_6$.

Abbildung 10.78 ^1H NMR Spektrum von Verbindung **III-30** in $\text{DMSO-}d_6$.Abbildung 10.79 ^{13}C NMR Spektrum von Verbindung **III-30** in $\text{DMSO-}d_6$.

Abbildung 10.80 2D-HMBC NMR Spektrum von Verbindung III-30 in DMSO- d_6 .Abbildung 10.81 ^1H NMR Spektrum von Verbindung III-31 in DMSO- d_6 .

Abbildung 10.82 ^{13}C NMR Spektrum von Verbindung **III-31** in $\text{DMSO-}d_6$.Abbildung 10.83 2D-HMBC NMR Spektrum von Verbindung **III-31** in $\text{DMSO-}d_6$.

Abbildung 10.84 ^1H NMR Spektrum von Verbindung III-32 in $\text{DMSO}-d_6$.Abbildung 10.85 ^{13}C NMR Spektrum von Verbindung III-32 in $\text{DMSO}-d_6$.

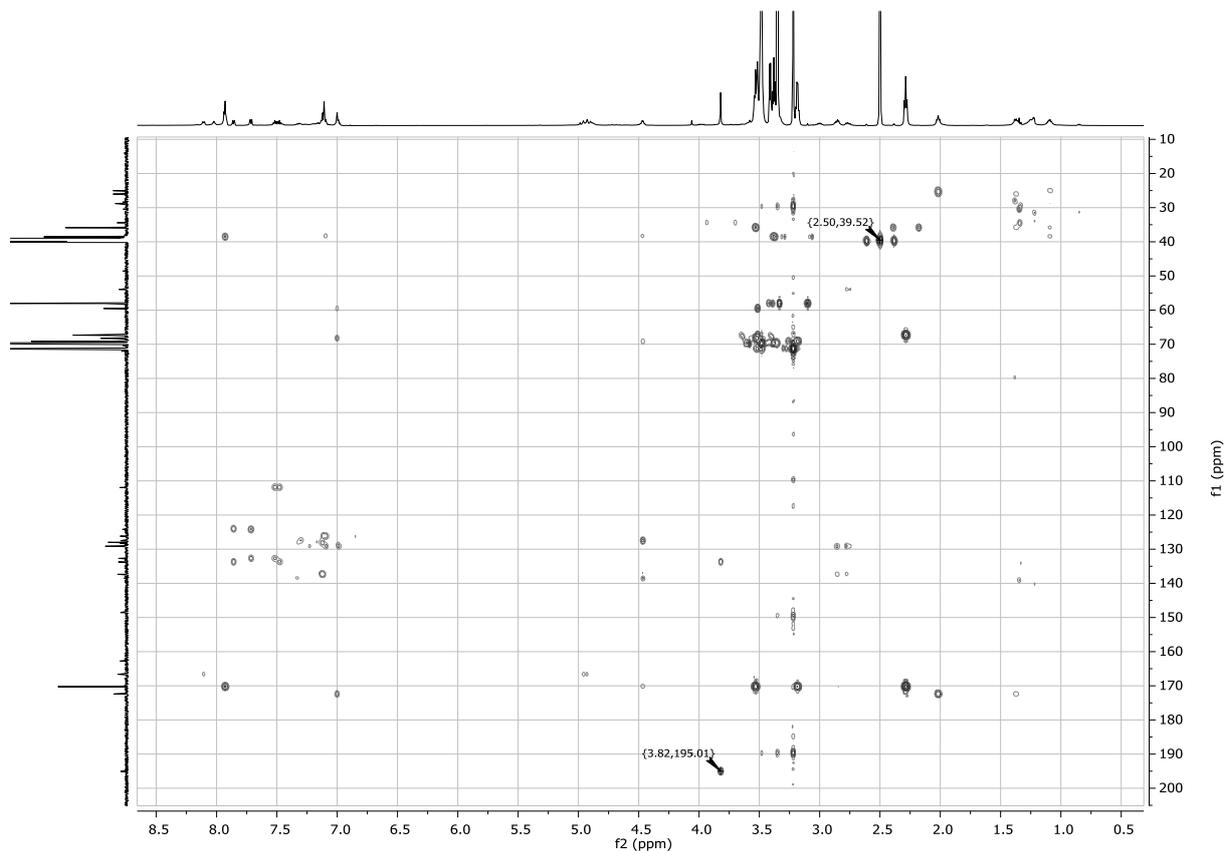


Abbildung 10.86 2D-HMBC NMR Spektrum von Verbindung III-32 in DMSO-d₆.

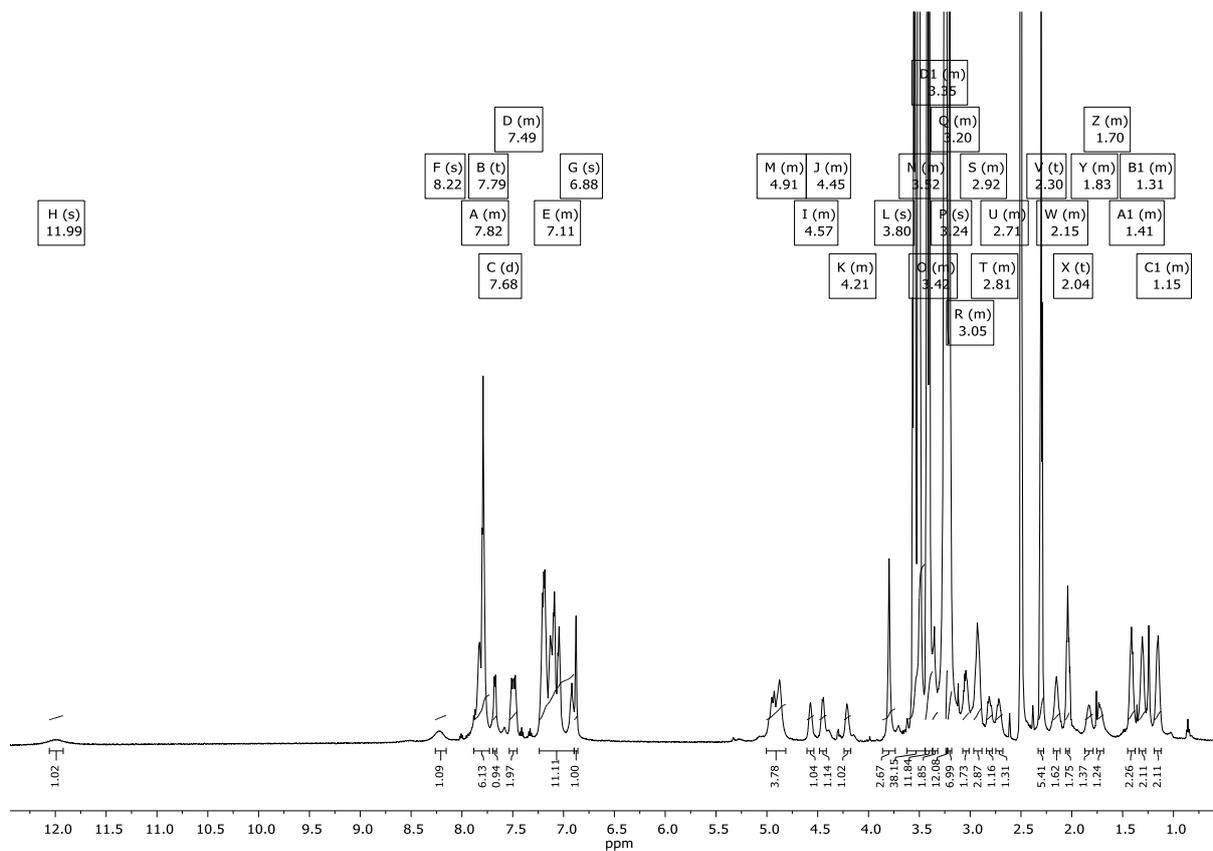
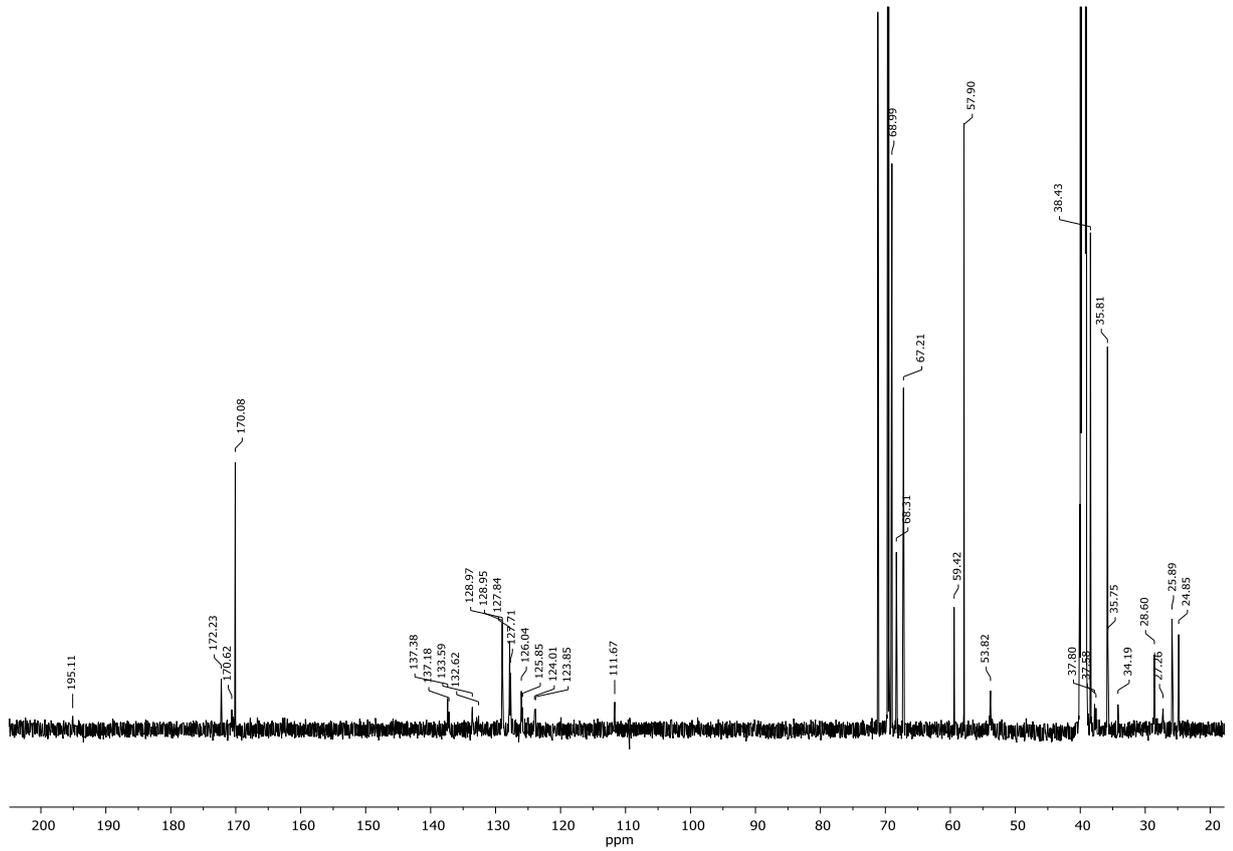
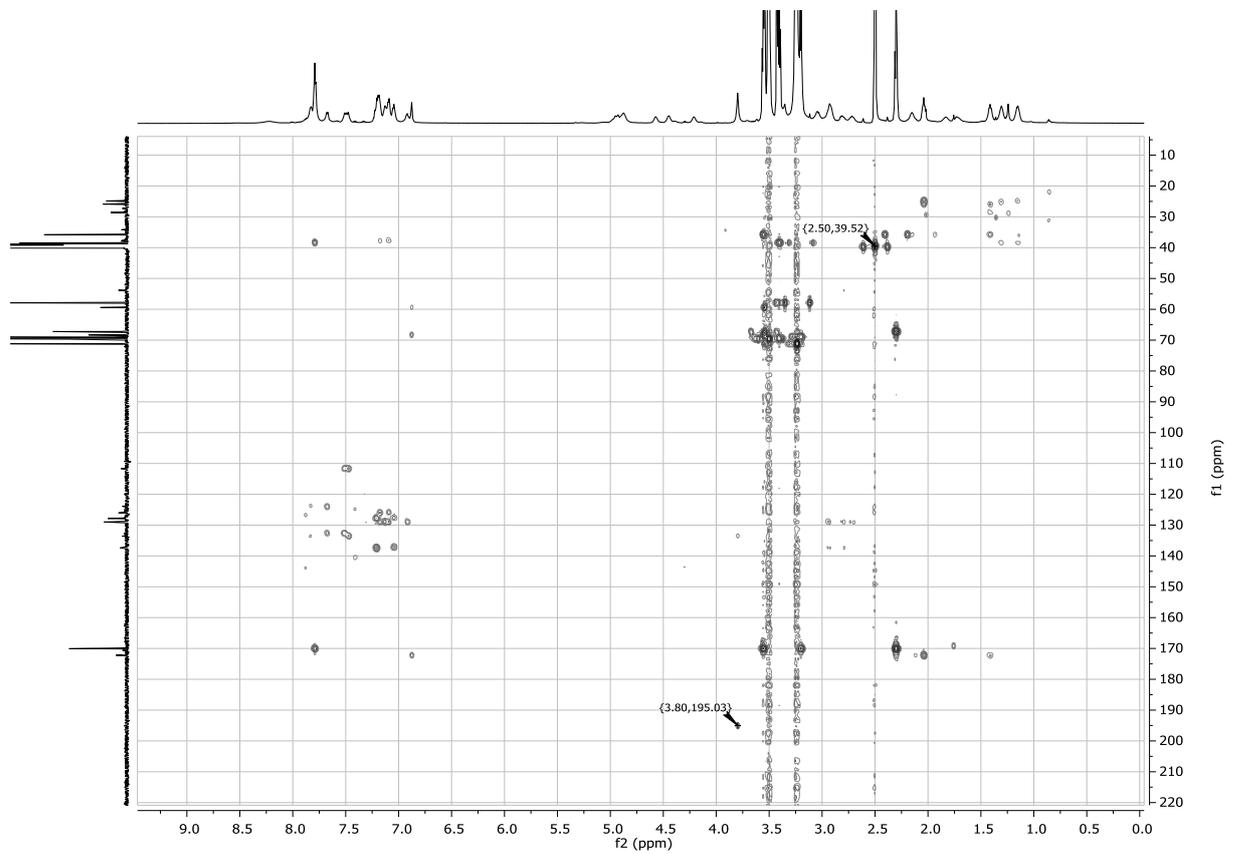


Abbildung 10.87 ¹H NMR Spektrum von Verbindung III-33 in DMSO-d₆.

Abbildung 10.88 ^{13}C NMR Spektrum von Verbindung **III-33** in $\text{DMSO-}d_6$.Abbildung 10.89 2D-HMBC NMR Spektrum von Verbindung **III-33** in $\text{DMSO-}d_6$.

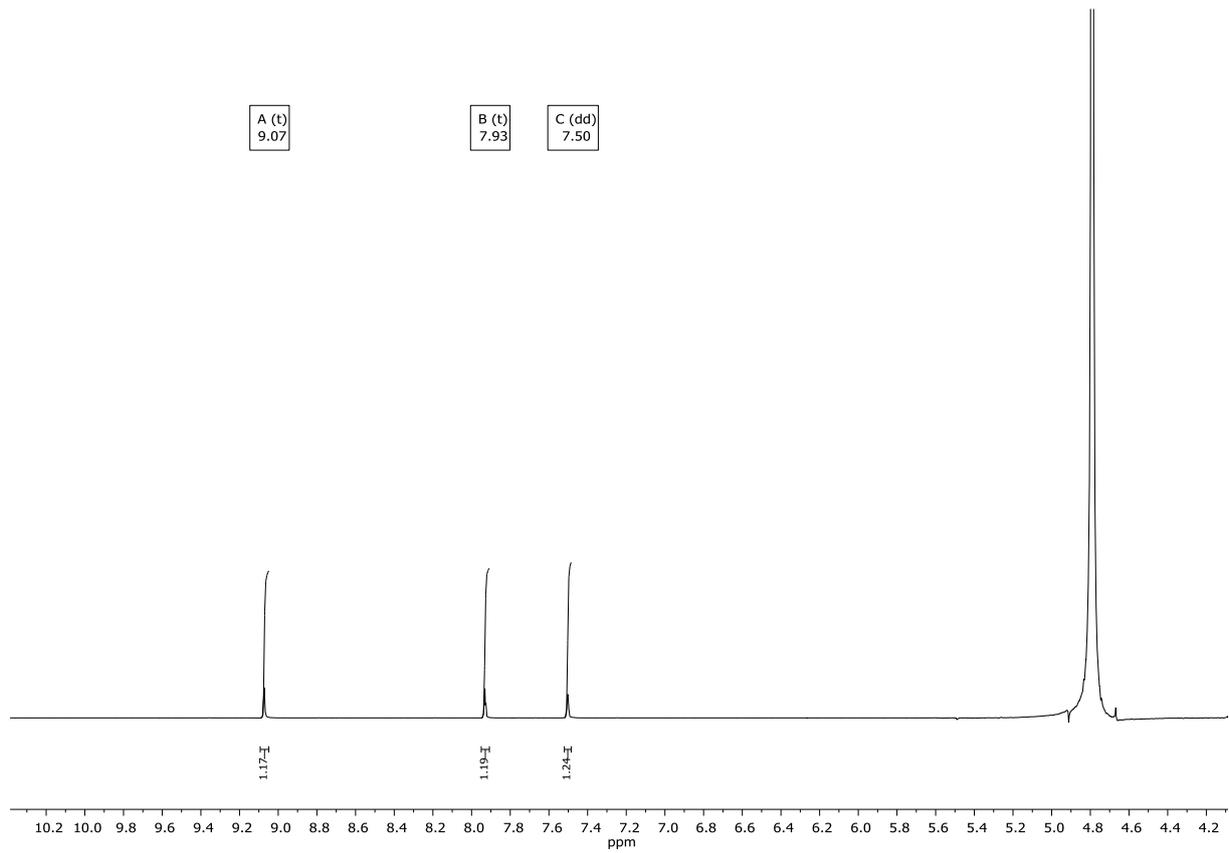


Abbildung 10.90 ¹H NMR Spektrum von Verbindung IV-5 in D₂O.

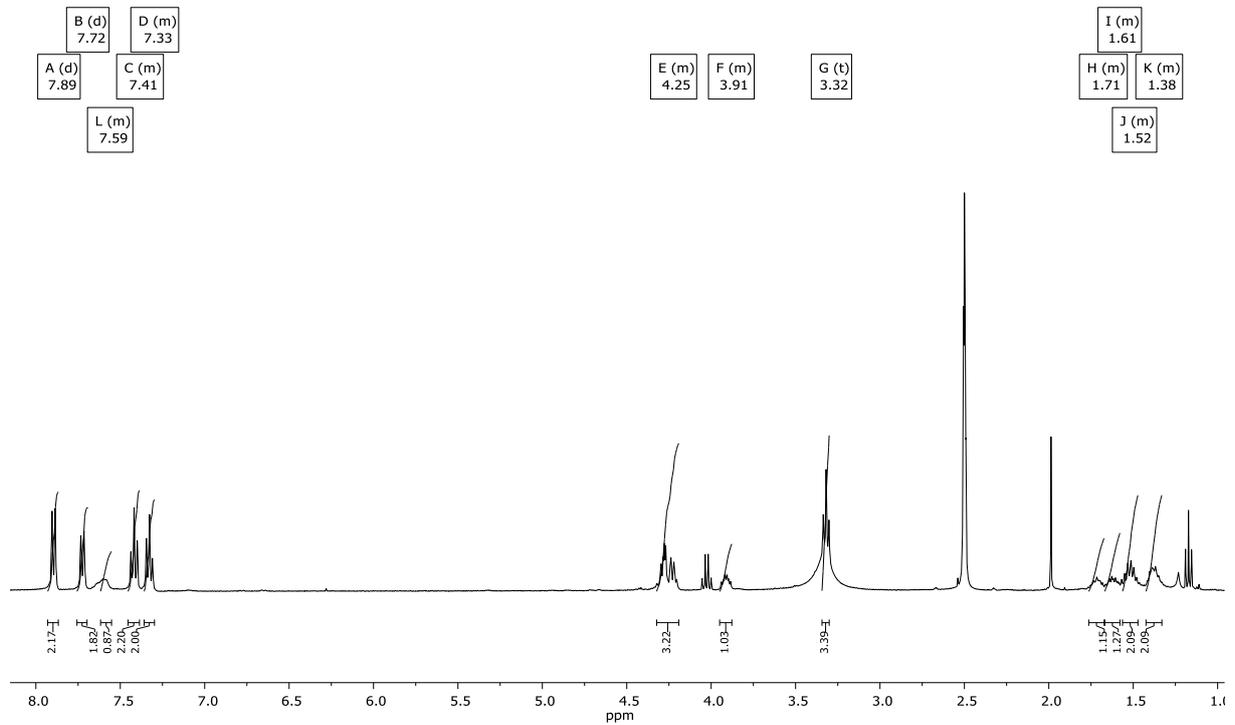
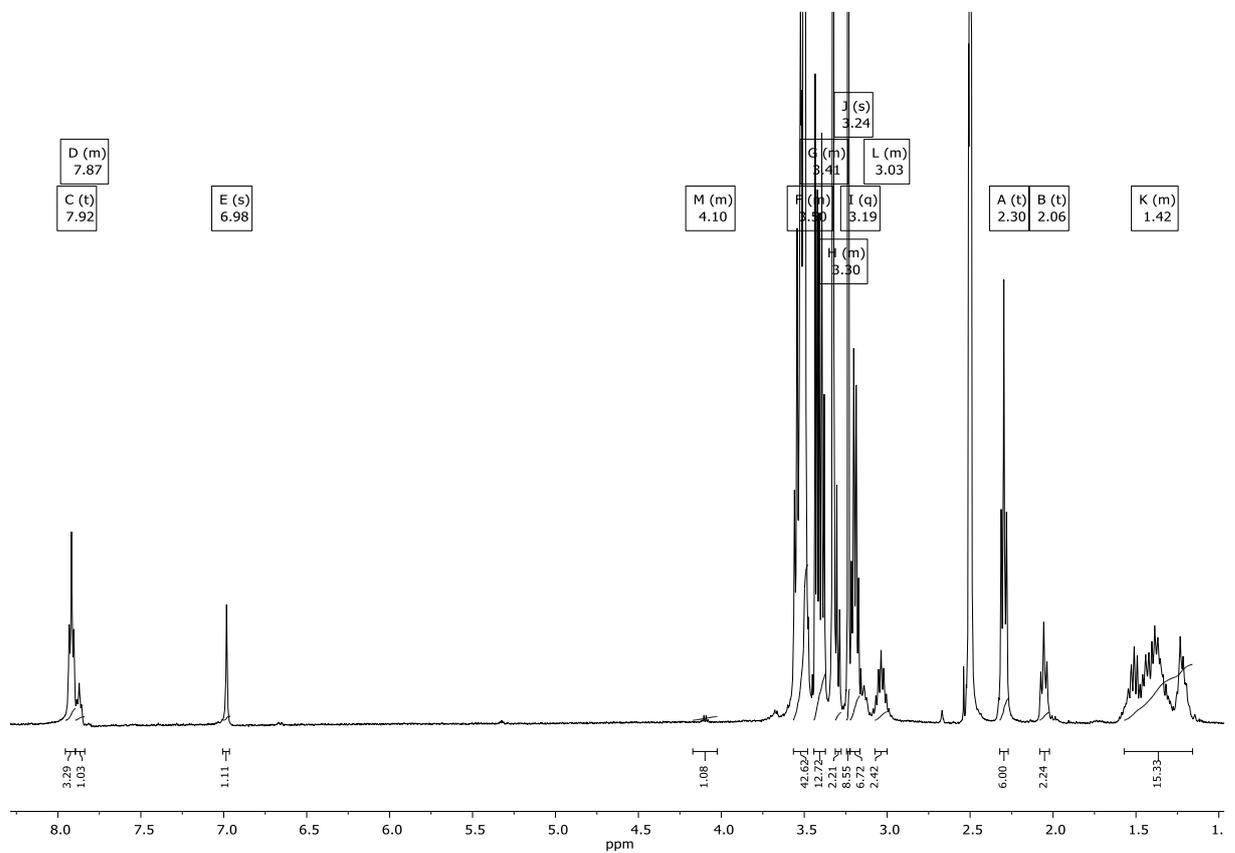
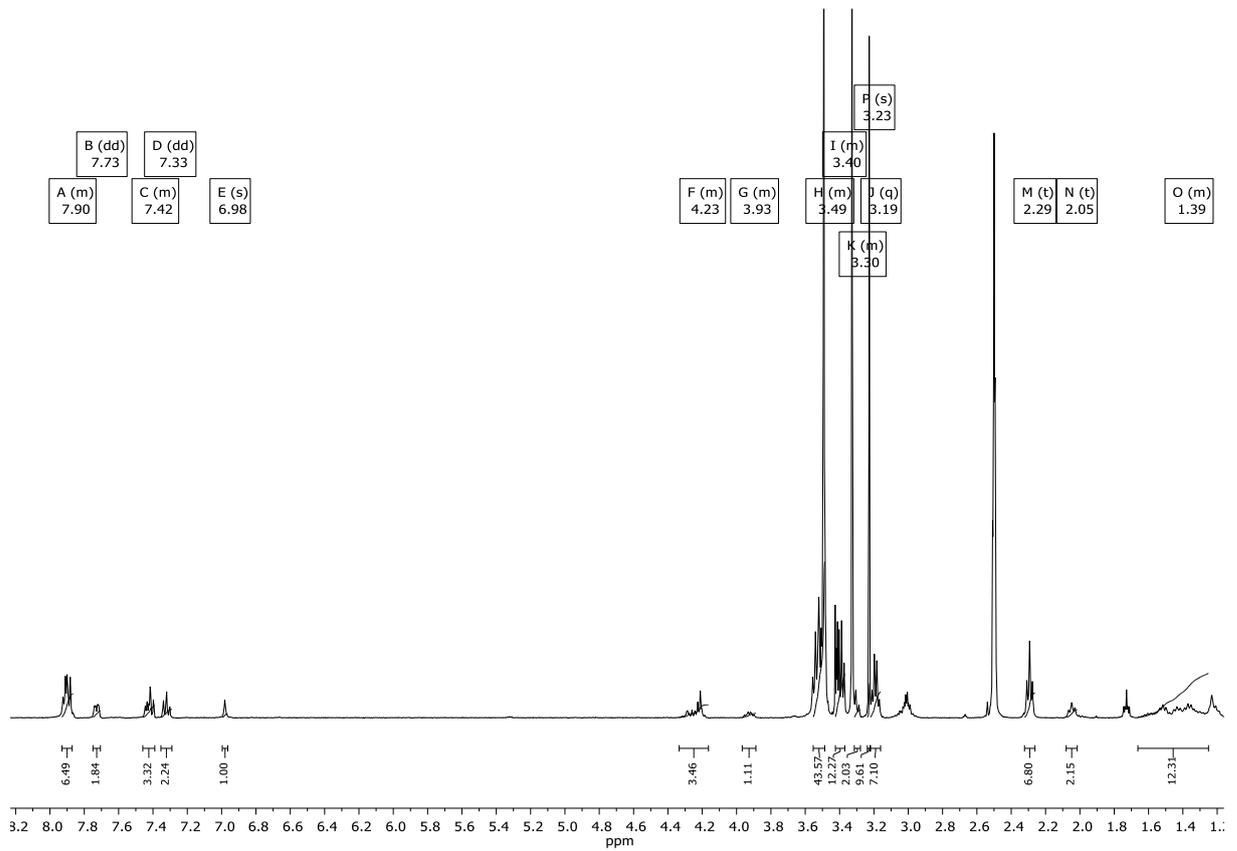


Abbildung 10.91 ¹H NMR Spektrum von Verbindung IV-7 in DMSO-*d*₆.



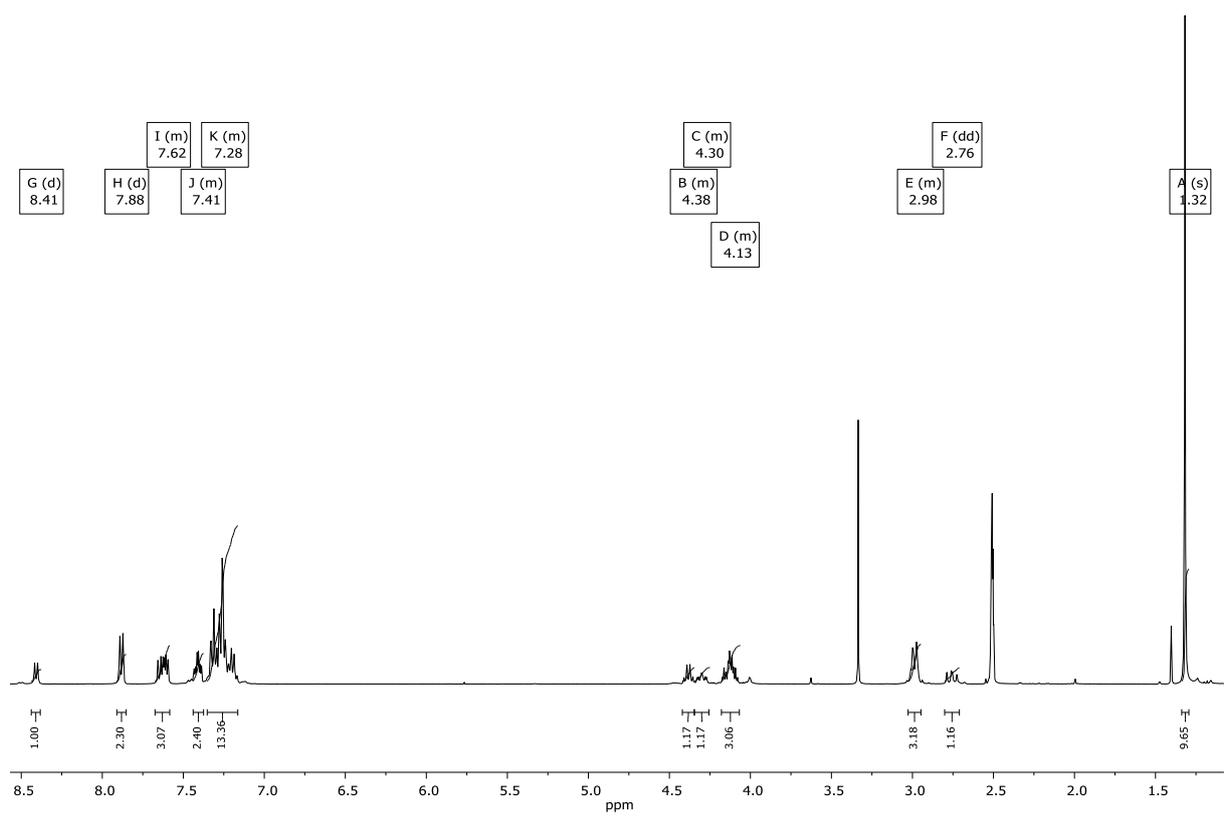


Abbildung 10.94 ¹H NMR Spektrum von Verbindung IV-11 in DMSO-d₆.

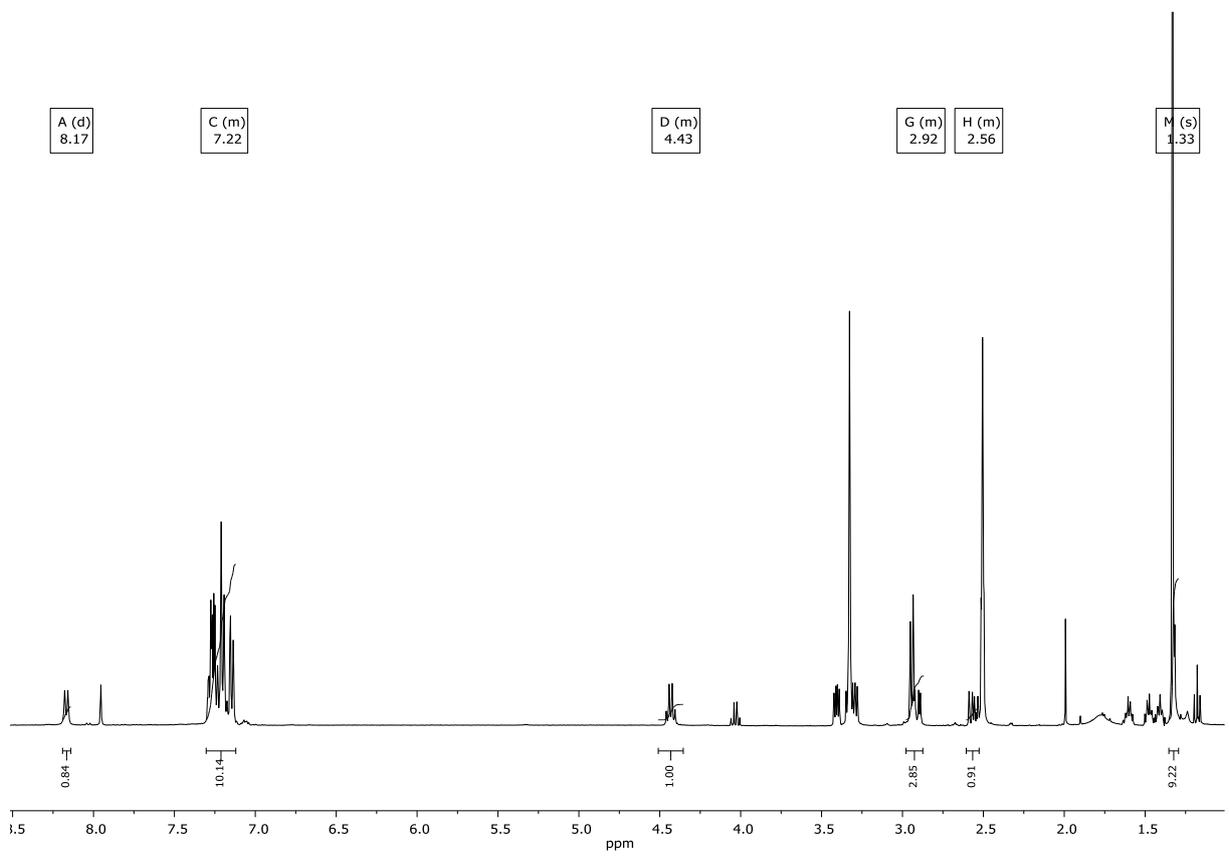
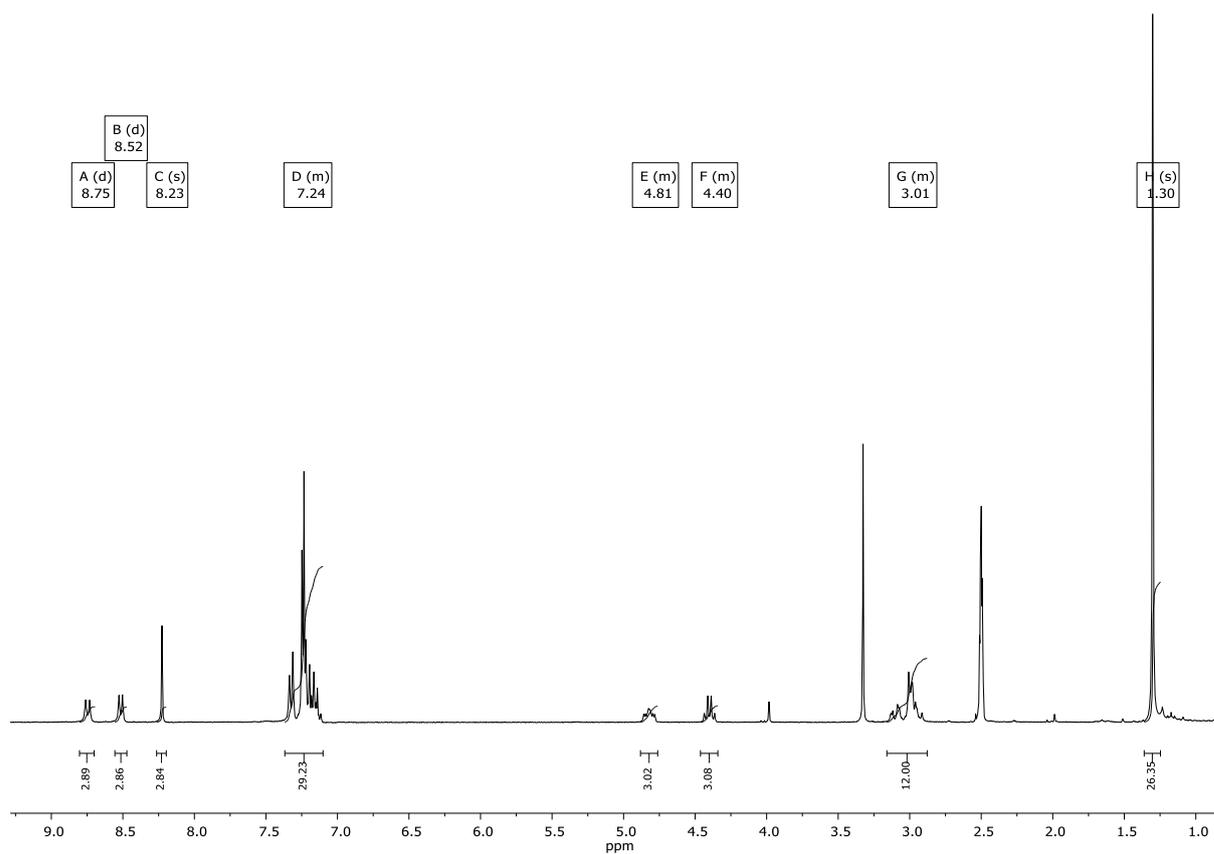
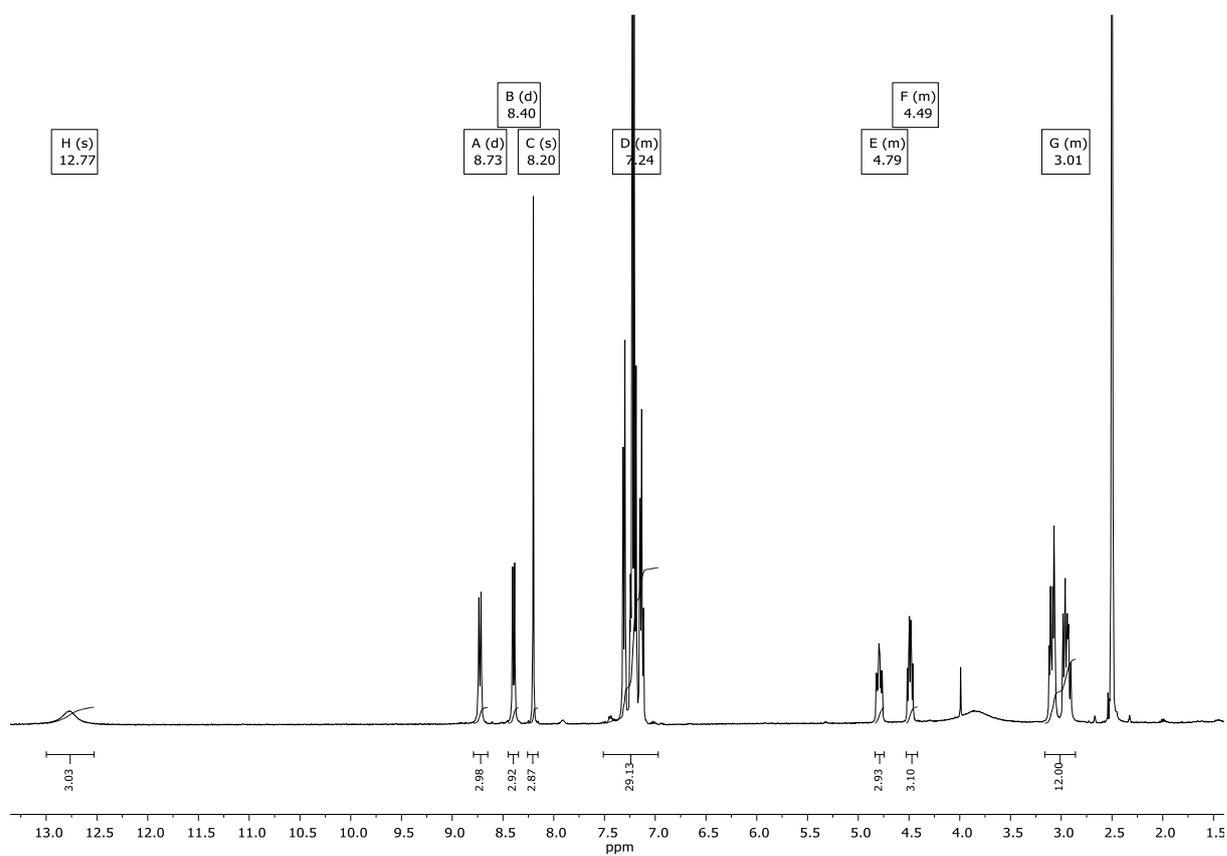
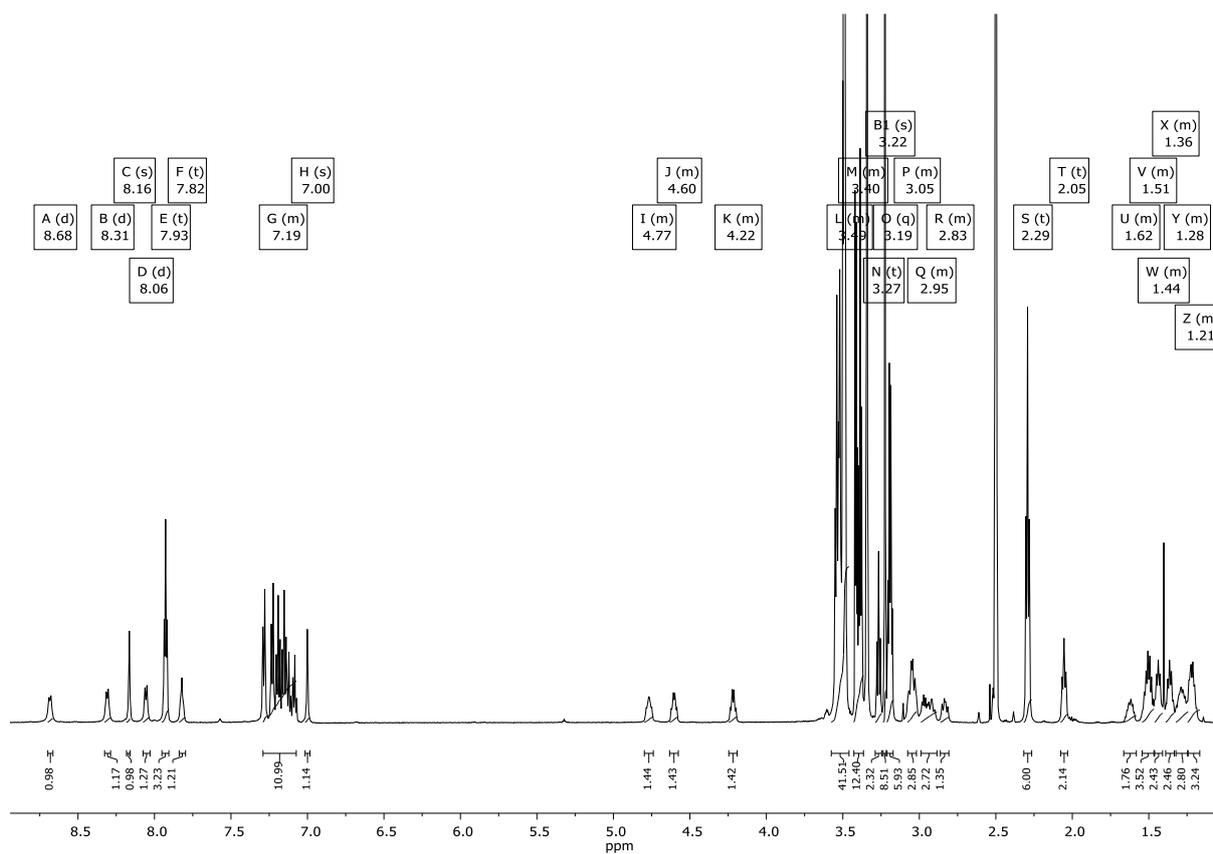
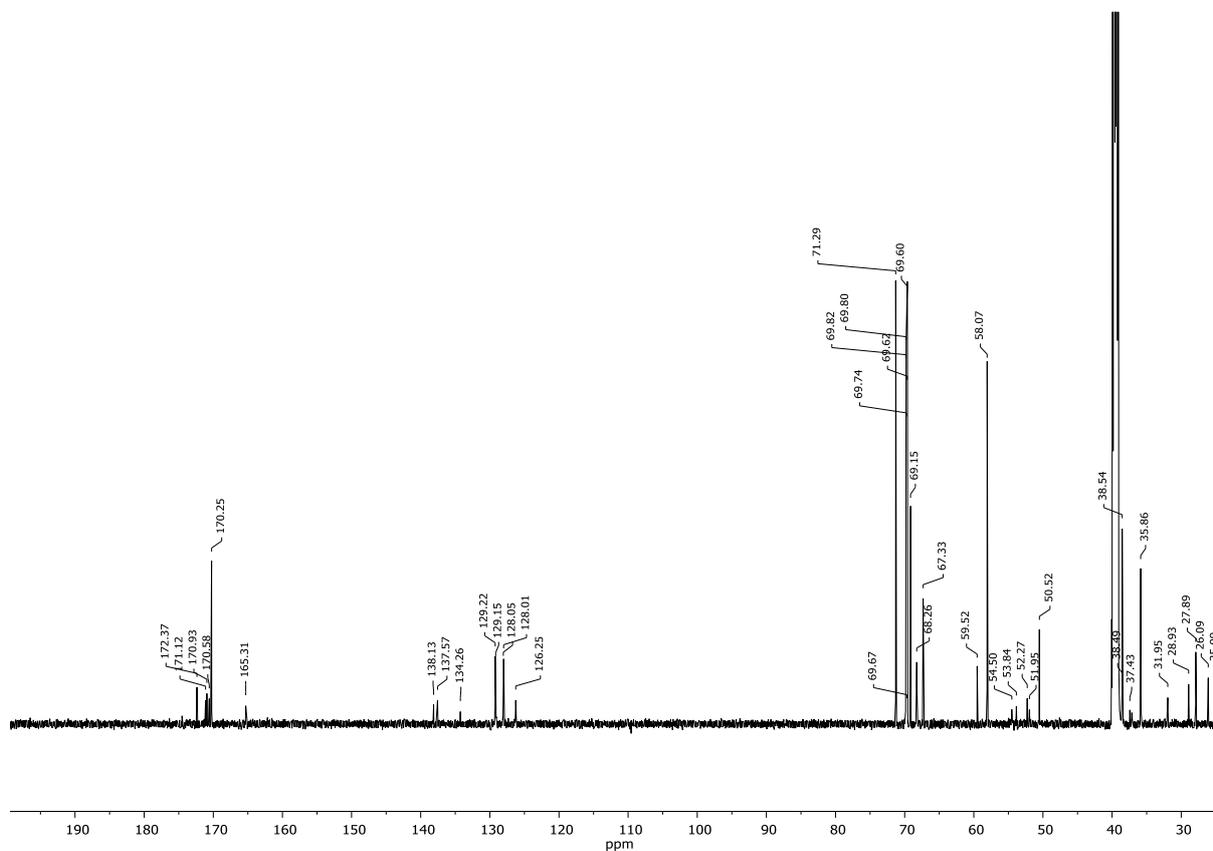
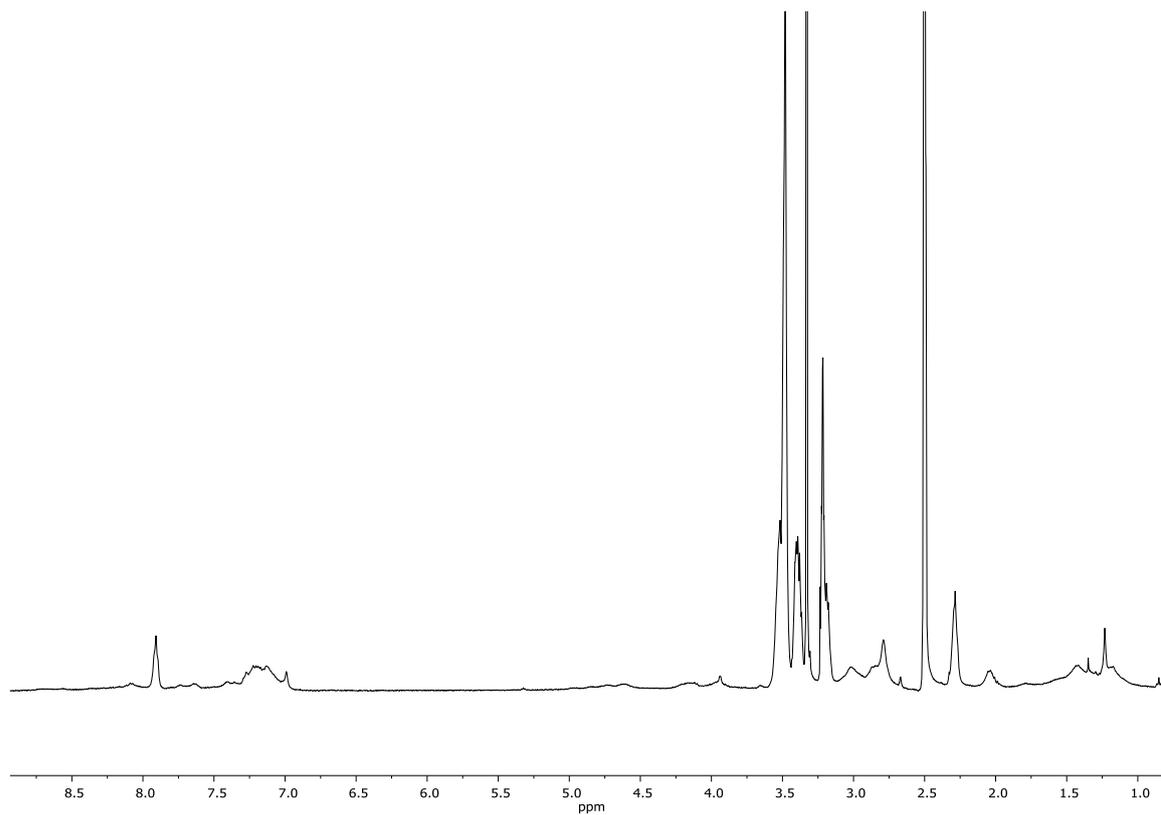
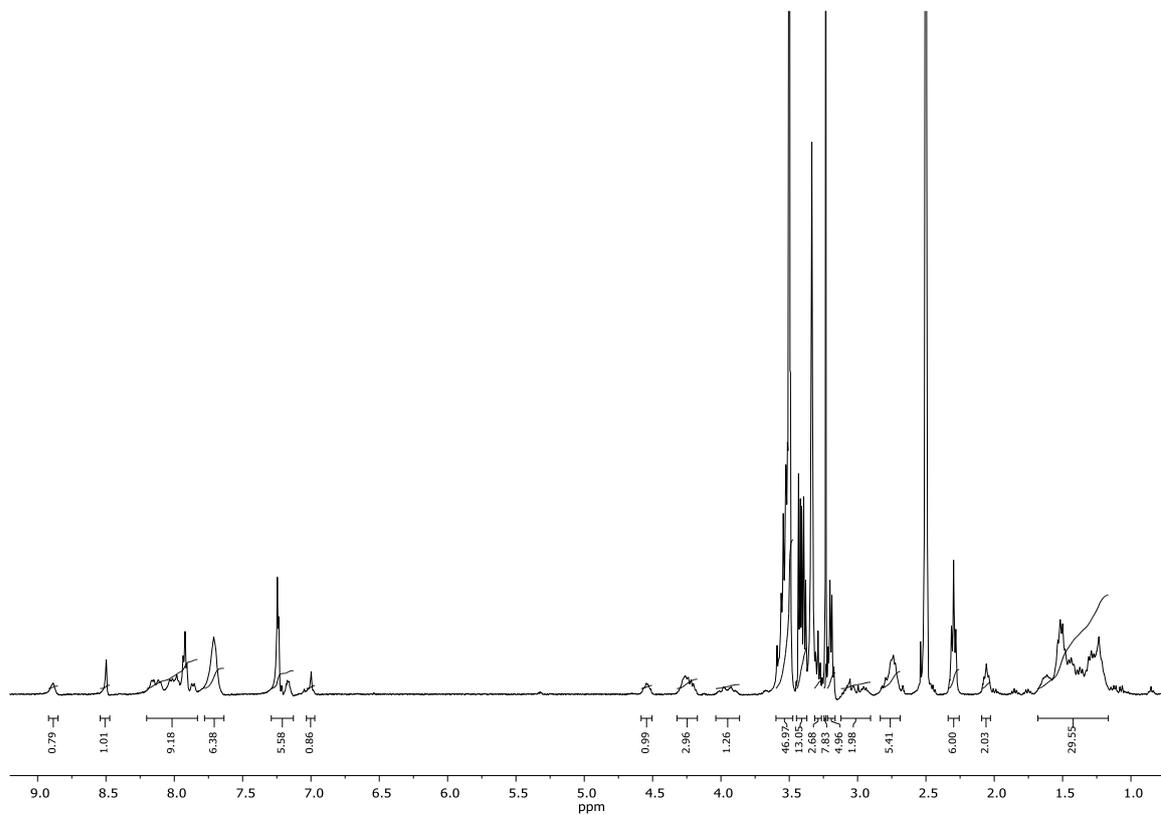


Abbildung 10.95 ¹H NMR Spektrum von Verbindung IV-11 in DMSO-d₆.

Abbildung 10.96 ¹H NMR Spektrum von Verbindung IV-12 in DMSO-d₆.Abbildung 10.97 ¹H NMR Spektrum von Verbindung IV-13 in DMSO-d₆.

Abbildung 10.98 ^1H NMR Spektrum von Verbindung IV-14 in $\text{DMSO}-d_6$.Abbildung 10.99 ^{13}C NMR Spektrum von Verbindung IV-14 in $\text{DMSO}-d_6$.

Abbildung 10.100 ^1H NMR Spektrum von Verbindung **IV-3** in $\text{DMSO-}d_6$.Abbildung 10.101 ^1H NMR Spektrum von Verbindung **IV-17** in $\text{DMSO-}d_6$.

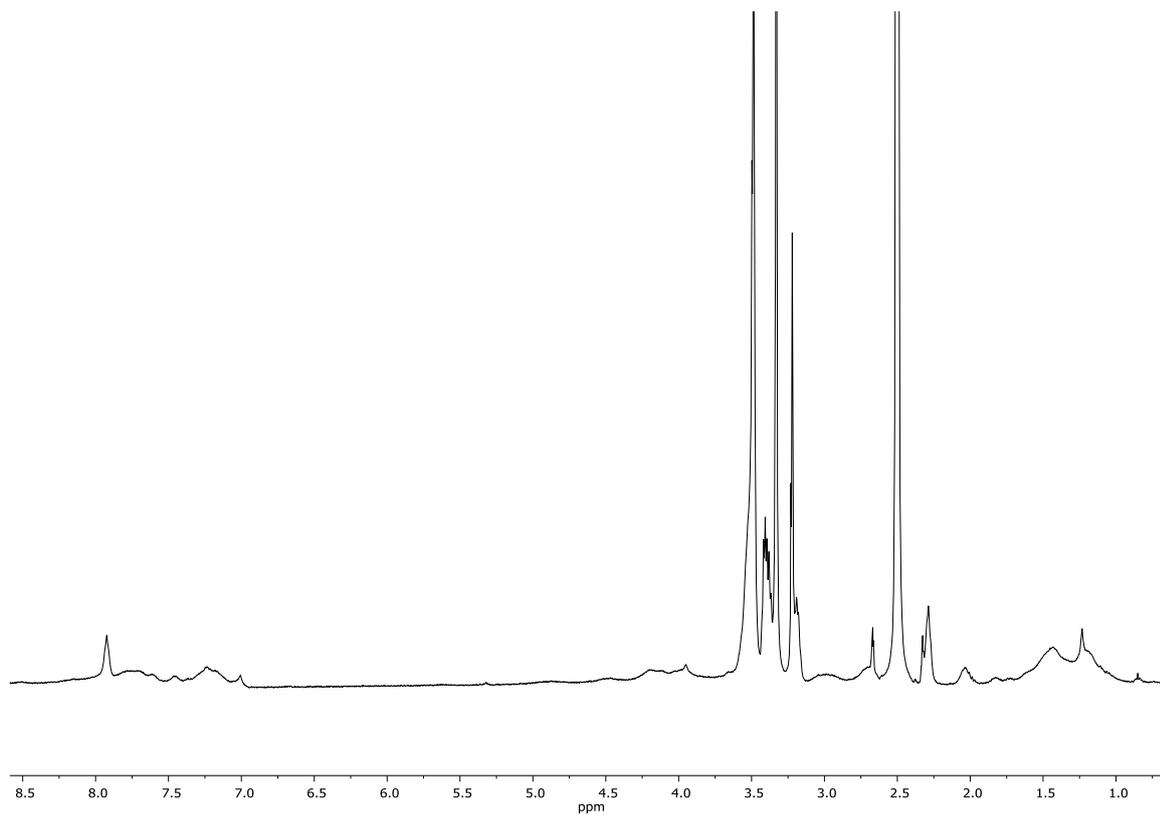


Abbildung 10.102 ^1H NMR Spektrum von Verbindung **IV-4** in $\text{DMSO-}d_6$.

10.5 Bibliographie

- [1] F. Mohr, *Gold Chemistry*, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2009**.
- [2] M. J. Irwin, G. Jia, J. J. Vittal, R. J. Puddephatt, *Organometallics* **1996**, *15*, 5321–5329.
- [3] H. Schmidbaur, *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1976**, *15*, 728–740.
- [4] S. Preiß, C. Förster, S. Otto, M. Bauer, P. Müller, D. Hinderberger, H. Hashemi Haeri, L. Carella, K. Heinze, *Nat. Chem.* **2017**, 1–7.
- [5] H. Schmidbaur, *Naturwiss. Rundsch.* **1995**, *48*, 443–451.
- [6] A. Corma, H. Garcia, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2096–2126.
- [7] C. Della Pina, E. Falletta, L. Prati, M. Rossi, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2077–2095.
- [8] R. Coquet, K. L. Howard, D. J. Willock, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2046–2076.
- [9] M. Chen, D. W. Goodman, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1860–1870.
- [10] D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature* **2007**, *446*, 395.
- [11] N. Marion, S. P. Nolan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1776–1782.
- [12] J. C. Fierro-Gonzalez, B. C. Gates, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2127–2134.
- [13] A. Fürstner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3208–3221.
- [14] S. Hashmi, F. D. Toste, *Modern Gold Catalyzed Synthesis*, WILEY-VCH Verlag, Weinheim, Germany, **2012**.
- [15] A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1766–1775.
- [16] A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410–3449.
- [17] M. J. S. Dewar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, *18*, C79.
- [18] J. Chatt, L. A. Duncanson, *J. Chem. Soc.* **1953**, 2939–2947.
- [19] J. Chatt, L. A. Duncanson, L. M. Venanzi, *J. Chem. Soc.* **1955**, 4456–4460.
- [20] M. A. Cinellu, *Modern Gold Catalyzed Synthesis*, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2012**.
- [21] A. S. K. Hashmi, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2010**, *49*, 5232–5241.
- [22] V. Kuete, H. M. P. Poumale, A. N. Guedem, Y. Shiono, R. Randrianasolo, B. T. Ngadjui, *South African J. Bot.* **2010**, *76*, 536–542.
- [23] S. Jackson-Rosario, D. Cowart, A. Myers, R. Tarrien, R. L. Levine, R. A. Scott, W. T. Self, *JBC J. Biol. Inorg. Chem.* **2009**, *14*, 507–519.
- [24] A. R. Sannella, A. Casini, C. Gabbiani, L. Messori, A. R. Bilia, F. F. Vincieri, G. Majori, C. Severini, *FEBS Lett.* **2008**, *582*, 844–847.
- [25] S. T. Croke, C. K. Mirabelli, *Am. J. Med.* **1983**, *75*, 109–113.
- [26] M. Chaffman, R. N. Brogden, R. C. Heel, T. M. Speight, G. S. Avery, *Auranofin. A Preliminary Review of Its Pharmacological Properties and Therapeutic Use in Rheumatoid Arthritis*, **1984**.
- [27] Y. R. Hristova, B. Kemper, P. Besenius, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10525–10533.
- [28] E. Varghese, D. Büsselberg, *Cancers (Basel)*. **2014**, *6*, 2243–2258.
- [29] S. D. Koster, H. Alborzina, S. Can, I. Kitanovic, S. Wolfl, R. Rubbiani, I. Ott, P. Riesterer, A. Prokop, K. Merz, et al., *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2062–2072.
- [30] C.-M. Che, R. W.-Y. Sun, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9554–9560.

- [31] G. M. Krishna P. Bhabak, Bhaskar J. Bhuyan, *Dalt. Trans.* **2011**, *40*, 2141–2147.
- [32] H. G. Raubenheimer, S. Cronje, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1998–2011.
- [33] B. Albada, N. Metzler-Nolte, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 11797–11839.
- [34] T. Gamberi, T. Fiaschi, A. Modesti, L. Massai, L. Messori, M. Balzi, F. Magherini, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2015**, *65*, 61–71.
- [35] M. L. Barrett, G. P. Lewis, *Agents Actions* **1986**, *19*, 109–115.
- [36] N.-H. Kim, H. J. Park, M.-K. Oh, I.-S. Kim, *BMB Rep.* **2013**, *46*, 59–64.
- [37] R. Rubbiani, B. Wahrig, I. Ott, *JBIC J. Biol. Inorg. Chem.* **2014**, *19*, 961–965.
- [38] P. Pyykko, J. P. Desclaux, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 276–281.
- [39] P. Pyykkö, in (Ed.: P.-O.B.T.-A. in Q.C. Löwdin), Academic Press, **1978**, pp. 353–409.
- [40] N. Kaltsoyannis, *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.* **1997**, 1–12.
- [41] A. Laguna, *Modern Supramolecular Gold Chemistry: Gold-Metal Interactions and Applications*, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2008**.
- [42] S. Franz, H. Brigitte, M. Gerhard, S. Hubert, *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1988**, *27*, 1542–1544.
- [43] H. Schmidbaur, *Gold Bull.* **1990**, *23*, 11–21.
- [44] V. W.-W. Yam, V. K.-M. Au, S. Y.-L. Leung, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 7589–7728.
- [45] H. Schmidbaur, A. Schier, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1931–1951.
- [46] H. Schmidbaur, A. Schier, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 370–412.
- [47] J. M. Berg, J. L. Tymoczko, *Chemical Bonds in Biochemistry*, W.H. Freeman, New York, **2002**.
- [48] S.-Y. Sheu, D.-Y. Yang, H. L. Selzle, E. W. Schlag, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2003**, *100*, 12683 LP-12687.
- [49] M. Huš, T. Urbic, *J. Chem. Phys.* **2012**, *136*, 144305.
- [50] J. Emsley, *Chem. Soc. Rev.* **1980**, *9*, 91–124.
- [51] J. Cure, R. Poteau, I. C. Gerber, H. Gornitzka, C. Hemmert, **n.d.**, DOI 10.1021/om2009183.
- [52] R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533–3539.
- [53] G. Alejandro, M. Isabel, C. Carlos, L. Antonio, G. M. Concepción, *Chem. – A Eur. J.* **2015**, *21*, 11088–11095.
- [54] J. U. Nef, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1892**, *270*, 267–335.
- [55] A. Geuther, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1862**, *123*, 121.
- [56] M. Herrmann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1855**, *95*, 211.
- [57] J. B. Dumans, E. Péglot, *Ann. chim. Phys. Ser.* **1835**, *2*, 11.
- [58] A. J. Arduengo, R. Krafczyk, *Chemie unserer Zeit* **2004**, *32*, 6–14.
- [59] A. J. Arduengo, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 913–921.
- [60] W. von E. Doering, A. K. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 6162–6165.
- [61] W. von E. Doering, L. H. Knox, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4947–4950.
- [62] L. Tschugajeff, M. Skanawy-Grigorjewa, A. Posnjak, M. Skanawy-Grigorjewa, *Zeitschrift für Anorg. und Allg. Chemie* **1925**, *148*, 37–42.
- [63] L. Tschugajeff, M. Skanawy-Grigorjewa, A. Posnjak, *J. Russ. Chem. Soc.* **1915**, *447*, 776.
- [64] A. Burke, A. L. Balch, J. H. Enemark, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2555–2557.
- [65] W. M. Butler, J. H. Enemark, J. Parks, A. L. Balch, *Inorg. Chem.* **1973**, *12*, 451–457.

- [66] K. Öfele, *J. Organomet. Chem.* **1968**, *12*, P42–P43.
- [67] H.-W. Wanzlick, H.-J. Schönherr, *Angew. Chemie* **1968**, *80*, 154.
- [68] D. J. Cardin, B. Cetinkaya, M. F. Lappert, *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 545–574.
- [69] B. Cetinkaya, P. Dixneuf, M. F. Lappert, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 206.
- [70] A. Igau, H. Grutzmacher, A. Baceiredo, G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6463–6466.
- [71] A. J. Arduengo, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361–363.
- [72] W. A. Herrmann, J. Schütz, G. D. Frey, E. Herdtweck, *Organometallics* **2006**, *25*, 2437–2448.
- [73] M. N. Hopkinson, C. Richter, M. Schedler, F. Glorius, *Nature* **2014**, *510*, DOI 10.1038/nature13384.
- [74] F. E. Hahn, M. C. Jahnke, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2008**, *47*, 3122–3172.
- [75] R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3719–3726.
- [76] D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606–5655.
- [77] V. Nair, R. S. Menon, A. T. Biju, C. R. Sinu, R. R. Paul, A. Jose, V. Sreekumar, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5336–5346.
- [78] S. J. Ryan, L. Candish, D. W. Lupton, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4906–4917.
- [79] A. T. Biju, N. Kuhl, F. Glorius, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 1182–1195.
- [80] H. U. Vora, P. Wheeler, T. Rovis, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1617–1639.
- [81] W. A. Herrmann, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290–1309.
- [82] S. Díez-González, N. Marion, S. P. Nolan, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3612–3676.
- [83] G. C. Vougioukalakis, R. H. Grubbs, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1746–1787.
- [84] C. Samoǳowicz, M. Bieniek, K. Grela, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3708–3742.
- [85] X.-F. Wu, P. Anbarasan, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2010**, *49*, 9047–9050.
- [86] R. Visbal, M. C. Gimeno, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3551–3574.
- [87] L. Mercks, M. Albrecht, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1903–1912.
- [88] A. J. Boydston, K. A. Williams, C. W. Bielawski, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12496–12497.
- [89] B. Dominelli, J. D. G. Correia, F. E. Kühn, **2018**, 153–164.
- [90] D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbaï, G. Bertrand, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39–92.
- [91] J. F. Harrison, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4112–4119.
- [92] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, **2007**.
- [93] R. Hoffmann, G. D. Zeiss, G. W. Van Dine, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1485–1499.
- [94] F. E. Hahn, M. C. Jahnke, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2008**, DOI 10.1002/anie.200703883.
- [95] L. Pauling, *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 3570–3582.
- [96] C. Heinemann, T. Müller, Y. Apeloig, H. Schwarz, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2023–2038.
- [97] D. J. Nelson, S. P. Nolan, *Chem. Soc. Rev. Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 6723–6753.
- [98] T. Dröge, F. Glorius, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2010**, *49*, 6940–6952.
- [99] Y. Hiller, E. A. Bayer, M. Wilchek, in *Avidin-Biotin Technol.* (Eds.: M. Wilchek, E.A.B.T.-M. in E. Bayer), Academic Press, **1990**, pp. 68–70.
- [100] M. Niehues, G. Erker, G. Kehr, P. Schwab, R. Fröhlich, O. Blacque, H. Berke, *Organometallics* **2002**, *21*, 2905–2911.

- [101] H. Jacobsen, A. Correa, A. Poater, C. Costabile, L. Cavallo, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 687–703.
- [102] J. C. Green, B. J. Herbert, *Dalt. Trans.* **2005**, 1214–1220.
- [103] M. Srebro, A. Michalak, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 5361–5369.
- [104] D. M. Khranov, V. M. Lynch, C. W. Bielawski, *Organometallics* **2007**, *26*, 6042–6049.
- [105] R. A. Warnke, L. M. Weiss, in *Avidin-Biotin Technol.* (Eds.: M. Wilchek, E.A.B.T.-M. in E. Bayer), Academic Press, **1990**, pp. 363–370.
- [106] X. Hu, I. Castro-Rodriguez, K. Olsen, K. Meyer, *Organometallics* **2004**, *23*, 755–764.
- [107] X. Hu, Y. Tang, P. Gantzel, K. Meyer, *Organometallics* **2003**, *22*, 612–614.
- [108] D. Nemcsok, K. Wichmann, G. Frenking, *Organometallics* **2004**, *23*, 3640–3646.
- [109] H.-W. Wanzlick, E. Schikora, *Angew. Chemie* **1960**, *72*, 494.
- [110] H.-W. Wanzlick, E. Schikora, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2389–2393.
- [111] D. M. Lemal, R. A. Lovald, K. I. Kawano, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2518–2519.
- [112] A. J. Arduengo, J. R. Goerlich, W. J. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11027–11028.
- [113] C. A. Tolman, *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313–348.
- [114] H. Clavier, S. P. Nolan, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 841–861.
- [115] A. C. Hillier, W. J. Sommer, B. S. Yong, J. L. Petersen, L. Cavallo, S. P. Nolan, *Organometallics* **2003**, *22*, 4322–4326.
- [116] S. Würtz, F. Glorius, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1523–1533.
- [117] L. A. Schaper, S. J. Hock, W. A. Herrmann, F. E. Kühn, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2013**, DOI 10.1002/anie.201205119.
- [118] M. K. Denk, J. M. Rodezno, S. Gupta, A. J. Lough, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617–618*, 242–253.
- [119] P. de Frémont, N. Marion, S. P. Nolan, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 862–892.
- [120] H. M. J. Wang, I. J. B. Lin, *Organometallics* **1998**, *17*, 972–975.
- [121] A. A. D. Tulloch, A. A. Danopoulos, S. Winston, S. Kleinhenz, G. Eastham, *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.* **2000**, 4499–4506.
- [122] A. J. Arduengo, H. V. R. Dias, J. C. Calabrese, F. Davidson, *Organometallics* **1993**, *12*, 3405–3409.
- [123] M. E. Garner, W. Niu, X. Chen, I. Ghiviriga, K. A. Abboud, W. Tan, A. S. Veige, *Dalt. Trans.* **2015**, *44*, 1914–1923.
- [124] L. Benhamou, E. Chardon, G. Lavigne, S. Bellemin-Lapponnaz, V. César, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2705–2733.
- [125] K. Hirano, S. Urban, C. Wang, F. Glorius, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1019–1022.
- [126] L.-A. Schaper, S. J. Hock, W. A. Herrmann, F. E. Kühn, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2012**, *52*, 270–289.
- [127] J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, **2000**.
- [128] B. Pol, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **2016**, *55*, 34–78.
- [129] T. F. A. de Greef, E. W. Meijer, *Nature* **2008**, *453*, 171.
- [130] T. Aida, E. W. Meijer, S. I. Stupp, *Science (80-)*. **2012**, *335*, 813 LP-817.
- [131] C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2495–2496.
- [132] J. M. Lehn, *Pure Appl. Chem.* **1978**, *50*, 871.
- [133] D. J. Cram, J. M. Cram, *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 204–213.

- [134] J.-P. Sauvage, *Molecular Machines and Motors*, Springer, Berlin, **2001**.
- [135] B. L. Feringa, *Molecular Switches*, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2001**.
- [136] C. J. Bruns, J. F. Stoddart, *The Nature of the Mechanical Bond: From Molecules to Machines*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, **2017**.
- [137] J.-M. Lehn, *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1988**, *27*, 89–112.
- [138] P. J. G. Butler, *J. gen. Virol.* **1884**, *65*, 253–279.
- [139] S. Brenner, R. W. Horne, *Biochim. Biophys. Acta* **1959**, *34*, 103–110.
- [140] C. Koch, F. J. Eber, C. Azucena, A. Förste, S. Walheim, T. Schimmel, A. M. Bittner, H. Jeske, H. Gliemann, S. Eiben, et al., *Beilstein J. Nanotechnol.* **2016**, *7*, 613–629.
- [141] P. Besenius, G. Portale, P. H. H. Bomans, H. M. Janssen, A. R. A. Palmans, E. W. Meijer, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2010**, *107*, 17888 LP-17893.
- [142] B. Pol, van den H. K. P., A. H. M. H. G., de G. T. F. A., O. L. L. C., H. T. M., de W. B. F. M., B. P. H. H., S. N. A. J. M., P. Giuseppe, et al., *Chem. – A Eur. J.* **2011**, *17*, 5193–5203.
- [143] T. F. A. De Greef, M. M. J. Smulders, M. Wolffs, A. P. H. J. Schenning, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5687–5754.
- [144] G. M. Whitesides, B. Grzybowski, *Science (80-.)*. **2002**, *295*, 2418 LP-2421.
- [145] A. Sorrenti, J. Leira-Iglesias, A. J. Markvoort, T. F. A. de Greef, T. M. Hermans, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 5476–5490.
- [146] F. Tantakitti, J. Boekhoven, X. Wang, R. V. Kazantsev, T. Yu, J. Li, E. Zhuang, R. Zandi, J. H. Ortony, C. J. Newcomb, et al., *Nat. Mater.* **2016**, *15*, 469–476.
- [147] A. R. A. Palmans, E. W. Meijer, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2007**, *46*, 8948–8968.
- [148] M. Garzoni, M. B. Baker, C. M. A. Leenders, I. K. Voets, L. Albertazzi, A. R. A. Palmans, E. W. Meijer, G. M. Pavan, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13985–13995.
- [149] C. M. A. Leenders, T. Mes, M. B. Baker, M. M. E. Koenigs, P. Besenius, A. R. A. Palmans, E. W. Meijer, *Mater. Horizons* **2014**, *1*, 116–120.
- [150] F. Biedermann, W. M. Nau, H.-J. Schneider, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2014**, *53*, 11158–11171.
- [151] R. Appel, J. Fuchs, S. M. Tyrrell, P. A. Korevaar, M. C. A. Stuart, I. K. Voets, M. Schönhoff, P. Besenius, *Chem. – A Eur. J.* **2015**, *21*, 19257–19264.
- [152] L. Whitmore, B. A. Wallace, *Biopolymers* **2007**, *89*, 392–400.
- [153] B. Kemper, L. Zengerling, D. Spitzer, R. Otter, T. Bauer, P. Besenius, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, DOI 10.1021/jacs.7b08189.
- [154] C. E. Chivers, A. L. Koner, E. D. Lowe, M. Howarth, *Biochem. J.* **2011**, *435*, 55 LP-63.
- [155] N. M. Green, in (Eds.: C.B. Anfinsen, J.T. Edsall, F.M.B.T.-A. in P.C. Richards), Academic Press, **1975**, pp. 85–133.
- [156] M. Wilchek, E. A. Bayer, *Methods in Enzymology*, Academic Press, **1990**.
- [157] W. M. Pardridge, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 131.
- [158] D. Y. W. Ng, J. Fahrner, Y. Wu, K. Eisele, L. Kuan Seah, B. Holger, W. Tanja, *Adv. Healthc. Mater.* **2013**, *2*, 1620–1629.

- [159] T. R. Daniels, P. P. Ng, T. Delgado, M. R. Lynch, G. Schiller, G. Helguera, M. L. Penichet, *Mol. Cancer Ther.* **2007**, *6*, 2995 LP-3008.
- [160] C.-F. Xia, Y. Zhang, Y. Zhang, R. J. Boado, W. M. Pardridge, *Pharm. Res.* **2007**, *24*, 2309–2316.
- [161] L. K. Mahal, K. J. Yarema, C. R. Bertozzi, *Science (80-.)*. **1997**, *276*, 1125 LP-1128.
- [162] P. E. Dawson, T. W. Muir, I. Clark-Lewis, S. B. Kent, *Science (80-.)*. **1994**, *266*, 776 LP-779.
- [163] K. Maja, B. Rolf, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2004**, *43*, 3106–3116.
- [164] E. Saxon, C. R. Bertozzi, *Science (80-.)*. **2000**, *287*, 2007 LP-2010.
- [165] M. B. Soellner, K. A. Dickson, B. L. Nilsson, R. T. Raines, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11790–11791.
- [166] C. I. Schilling, N. Jung, M. Biskup, U. Schepers, S. Brase, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4840–4871.
- [167] K. H. C., F. M. G., S. K. Barry, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021.
- [168] L. W. G., G. L. G., G. Flavio, R. Zoran, C. P. R., T. Palmer, F. M. G., S. K. Barry, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2002**, *41*, 1053–1057.
- [169] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057–3064.
- [170] S. T. Laughlin, J. M. Baskin, S. L. Amacher, C. R. Bertozzi, *Science (80-.)*. **2008**, *320*, 664 LP-667.
- [171] M. N. Yousaf, M. Mrksich, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4286–4287.
- [172] M. N. Yousaf, B. T. Houseman, M. Mrksich, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2001**, *98*, 5992 LP-5996.
- [173] de A. A. Dantas, P. J. M., C. Janina, K. Maja, S. Hendrik, W. Ron, N. Christof, A. Kirill, W. Herbert, *Angew. Chemie* **2005**, *118*, 302–307.
- [174] de A. A. Dantas, P. J. M., C. Janina, S. Oliver, A. Kirill, W. Herbert, *Chem. – A Eur. J.* **2006**, *12*, 6095–6109.
- [175] W. L. I., V. Martijn, F. B. I., van der M. G. A., O. H. S., *ChemBioChem* **2010**, *11*, 1769–1781.
- [176] K. W. Hill, J. Taunton-Rigby, J. D. Carter, E. Kropp, K. Vagle, W. Pieken, D. P. C. McGee, G. M. Husar, M. Leuck, D. J. Anziano, et al., *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5352–5358.
- [177] B. T. Houseman, J. H. Huh, S. J. Kron, M. Mrksich, *Nat. Biotechnol.* **2002**, *20*, 270.
- [178] B. Ali, C. Bruce, P. Vince, *Chem. – A Eur. J.* **2002**, *8*, 4424–4433.
- [179] V. Pozsgay, N. E. Vieira, A. Yergey, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3191–3194.
- [180] L. Fruk, A. Grondin, W. E. Smith, D. Graham, *Chem. Commun.* **2002**, 2100–2101.
- [181] H. A. Latham-Timmons, A. Wolter, J. Shawn Roach, R. Giare, M. Leuck, *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* **2003**, *22*, 1495–1497.
- [182] W.-S. Yeo, M. N. Yousaf, M. Mrksich, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14994–14995.
- [183] J. M. Hooker, E. W. Kovacs, M. B. Francis, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3718–3719.
- [184] R. M. Stolz, B. H. Northrop, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8105–8116.
- [185] H. Kwart, I. Burchuk, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3094–3097.
- [186] A. Gandini, *Prog. Polym. Sci.* **2013**, *38*, 1–29.
- [187] T. Claudio, D. R. D. C., P. Francesco, B. A. A., *Macromol. Chem. Phys.* **2012**, *213*, 157–165.
- [188] R. H. Fish, *J. Organomet. Chem.* **2015**, *782*, 3–16.
- [189] C. G. Hartinger, N. Metzler-Nolte, P. J. Dyson, *Organometallics* **2012**, *31*, 5677–5685.
- [190] J. Lemke, A. Pinto, P. Niehoff, V. Vasylyeva, N. Metzler-Nolte, *Dalt. Trans.* **2009**, 7063–7070.

- [191] A. Gutiérrez, M. C. Gimeno, I. Marzo, N. Metzler-Nolte, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, 2014, 2512–2519.
- [192] P. Michele, A. Manuel, C. Luis, G. J. R., *Chem. – A Eur. J.* **2013**, 19, 4826–4834.
- [193] M. E. Wilson, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 306–307.
- [194] J. Collot, J. Gradinaru, N. Humbert, M. Skander, A. Zocchi, T. R. Ward, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9030–9031.
- [195] T. R. Ward, *Acc. Chem. Res.* **2011**, 44, 47–57.
- [196] T. K. Hyster, L. Knörr, T. R. Ward, T. R. Rovis, *Science (80-.)* **2012**, 338, 500 LP-503.
- [197] M. Jeschek, R. Reuter, T. Heinisch, C. Trindler, J. Klehr, S. Panke, T. R. Ward, *Nature* **2016**, 537, 661.
- [198] V. Breker, H. Sak, G. Baracchi-Krause, N. Krause, *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 3390–3392.
- [199] V. Breker, *Funktionalisierte NHC-Gold-Komplexe in Der Übergangsmetallkatalyse*, **2013**.
- [200] C. E. Czégéni, G. Papp, Á. Kathó, F. Joó, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2011**, 340, 1–8.
- [201] E. Caytan, S. Roland, *Organometallics* **2014**, 33, 2115–2118.
- [202] F. Hendrik, F. Eva-Corinna, S. Friedrich, S. Lars, S. Daniel, W. Tobias, R. B. Jan, B. Pol, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2016**, 55, 7242–7246.
- [203] S. Engel, D. Spitzer, L. L. Rodrigues, E.-C. Fritz, D. Stra[German sz ligature]burger, M. Schonhoff, B. J. Ravoo, P. Besenius, *Faraday Discuss.* **2017**, 204, 53–67.
- [204] H. Dong, S. E. Paramonov, L. Aulisa, E. L. Bakota, J. D. Hartgerink, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12468–12472.
- [205] van B. K. J. C., van der P. Cornelia, M. Inouk, F. Arianna, H. André, M. Auke, F. Ben L., van E. Jan, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2004**, 43, 1663–1667.
- [206] A. Ghosh, M. Haverick, K. Stump, X. Yang, M. F. Tweedle, J. E. Goldberger, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 3647–3650.
- [207] L. R. Rivera, J. E. Betancourt, J. M. Rivera, *Langmuir* **2011**, 27, 1409–1414.
- [208] M. von Groning, I. de Feijter, M. C. A. Stuart, I. K. Voets, P. Besenius, *J. Mater. Chem. B* **2013**, 1, 2008–2012.
- [209] A. Patrick, F. Hendrik, S. Daniel, V. Zuzana, V. Filipe, B. Pol, *Chem. – An Asian J.* **2014**, 9, 2052–2057.
- [210] R. Appel, S. Tacke, J. Klingauf, P. Besenius, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 1030–1039.
- [211] J. R. Kanicky, D. O. Shah, *Langmuir* **2003**, 19, 2034–2038.
- [212] C. Schaefer, I. K. Voets, A. R. A. Palmans, E. W. Meijer, P. van der Schoot, P. Besenius, *ACS Macro Lett.* **2012**, 1, 830–833.
- [213] I. de Feijter, P. Besenius, L. Albertazzi, E. W. Meijer, A. R. A. Palmans, I. K. Voets, *Soft Matter* **2013**, 9, 10025–10030.
- [214] P. Besenius, K. P. van den Hout, H. M. H. G. Albers, T. F. A. de Greef, L. L. C. Olijve, T. M. Hermans, B. F. M. de Waal, P. H. H. Bomans, N. A. J. M. Sommerdijk, G. Portale, et al., *Chem. – A Eur. J.* **2011**, 17, 5193–5203.
- [215] B. Pol, H. J. L. M., S. Roel, N. M. M. L., B. P. H. H., T. Enzo, A. Silvio, S. G. J., N. Klaas, M. E. W., *Contrast*

- Media Mol. Imaging* **2012**, *7*, 356–361.
- [216] B. Kemper, Y. R. Hristova, S. Tacke, L. Stegemann, L. S. van Bezouwen, M. C. A. Stuart, J. Klingauf, C. A. Strassert, P. Besenius, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 5253–5256.
- [217] F. Cisnetti, C. Gibard, A. Gautier, *J. Organomet. Chem.* **2015**, *782*, 22–30.
- [218] H. V. Huynh, Q. Teng, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4244–4246.
- [219] L. Benhamou, N. Vujkovic, V. César, H. Gornitzka, N. Lugan, G. Lavigne, *Organometallics* **2010**, *29*, 2616–2630.
- [220] L. Benhamou, V. César, H. Gornitzka, N. Lugan, G. Lavigne, *Chem. Commun. (Camb)*. **2009**, 4720.
- [221] V. W.-W. Yam, J. K.-W. Lee, C.-C. Ko, N. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 912–913.
- [222] R. K. Iha, K. L. Wooley, A. M. Nyström, D. J. Burke, M. J. Kade, C. J. Hawker, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5620–5686.
- [223] M. Meldal, C. W. Tornøe, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952–3015.
- [224] W. Xi, T. F. Scott, C. J. Kloxin, C. N. Bowman, *Adv. Funct. Mater.* **2014**, *24*, 2572–2590.
- [225] M. Philipp, B. W. H., *Angew. Chemie Int. Ed.* **2015**, *54*, 13918–13922.
- [226] H. Diaz Velazquez, Y. Ruiz Garcia, M. Vandichel, A. Madder, F. Verpoort, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9350–9356.
- [227] H. Ibrahim, C. Gibard, C. Hesling, R. Guillot, L. Morel, A. Gautier, F. Cisnetti, *Dalt. Trans.* **2014**, *43*, 6981–6989.
- [228] W. Wang, L. Zhao, H. Lv, G. Zhang, C. Xia, F. E. Hahn, F. Li, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2016**, *55*, 7665–7670.
- [229] C. Gibard, D. Avignant, F. Cisnetti, A. Gautier, *Organometallics* **2012**, *31*, 7902–7908.
- [230] S. K. Fung, T. Zou, B. Cao, P.-Y. Lee, Y. M. E. Fung, D. Hu, C.-N. Lok, C.-M. Che, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2017**, *56*, 3892–3896.
- [231] M. E. Garner, W. Niu, X. Chen, I. Ghiviriga, K. A. Abboud, W. Tan, A. S. Veige, *Dalt. Trans.* **2014**, *44*, 1914–1923.
- [232] Y. Zhang, Z. Zhang, C. Liu, W. Chen, C. Li, W. Wu, X. Jiang, *Polym. Chem.* **2017**, *8*, 1672–1679.
- [233] C. Hongfa, H.-L. Su, H. S. Bazzi, D. E. Bergbreiter, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 665–667.
- [234] C. M. Crudden, J. H. Horton, I. I. Ebralidze, O. V Zenkina, A. B. Mclean, B. Drevniok, Z. She, H.-B. Kraatz, N. J. Mosey, T. Seki, et al., **2014**, DOI 10.1038/NCHEM.1891.
- [235] Y. He, M. Lv, C. Cai, *Dalt. Trans.* **2012**, *41*, 12428–12433.
- [236] C. Gaulier, A. Hospital, B. Legeret, A. F. Delmas, V. Aucagne, F. Cisnetti, A. Gautier, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4005–4007.
- [237] K. V Bukhryakov, C. Mugemana, K. B. Vu, V. O. Rodionov, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4826–4829.
- [238] Y. He, C. Cai, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12319–12321.
- [239] M. J. MacLeod, J. A. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7974–7977.
- [240] A. Johnson, M. C. Gimeno, *Organometallics* **2017**, *36*, 1278–1286.
- [241] S. Warsink, R. M. Drost, M. Lutz, A. L. Spek, C. J. Elsevier, *Organometallics* **2010**, *29*, 3109–3116.
- [242] E. Chardon, G. L. Puleo, G. Dahm, G. Guichard, S. Bellemin-Laponnaz, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5864–5866.

- [243] C. M. Crudden, J. H. Horton, I. I. Ebralizde, O. V Zenkina, A. B. McLean, B. Drevniok, Z. She, H.-B. Kraatz, N. J. Mosey, T. Seki, et al., *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 409.
- [244] H. V. Huynh, R. Jothibas, *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 3369–3375.
- [245] M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2448–2462.
- [246] F. Alois, D. Paul W., *Angew. Chemie Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410–3449.
- [247] R. Dorel, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028–9072.
- [248] W. Wang, G. B. Hammond, B. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5697–5705.
- [249] J. Schmitz, T. Li, U. Bartz, M. Gütschow, *ACS Med. Chem. Lett.* **2016**, *7*, 211–216.
- [250] S. Daniel, R. L. Lucas, S. David, M. Markus, B. Pol, *Angew. Chemie* **2017**, *129*, 15664–15669.
- [251] P. Ahlers, H. Frisch, P. Besenius, *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 7245–7250.
- [252] F. Hendrik, N. Yan, R. Stefan, B. Pol, *Chem. – A Eur. J.* **2015**, *21*, 3304–3309.
- [253] F. Hendrik, U. J. Patrick, L. David, P. Martin, B. Gunther, W. Mark, B. Pol, *Angew. Chemie* **2013**, *125*, 10282–10287.
- [254] D. Zhao, J. S. Moore, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3471–3491.
- [255] Z. Chen, A. Lohr, C. R. Saha-Möller, F. Würthner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 564–584.
- [256] C. Rest, R. Kandanelli, G. Fernández, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 2543–2572.
- [257] B. Adelizzi, A. Aloj, A. J. Markvoort, H. M. M. Ten Eikelder, I. K. Voets, A. R. A. Palmans, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 7168–7175.
- [258] A. Langenstroer, Y. Dorca, K. K. Kartha, M. J. Mayoral, V. Stepanenko, G. Fernández, L. Sánchez, *Macromol. Rapid Commun.* **2018**, *39*, 1800191.
- [259] T. Wang, J. Jiang, Y. Liu, Z. Li, M. Liu, *Langmuir* **2010**, *26*, 18694–18700.
- [260] P. S. Young, L. Yuhan, B. K. Hyun, A. Cheol-Hee, P. T. Gwan, *Macromol. Rapid Commun.* **2007**, *28*, 1172–1176.
- [261] S. Daniel, M. Vincent, F. Georges, B. Pol, H. Thomas, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2018**, *0*, DOI 10.1002/anie.201806668.
- [262] R. C. T. Howe, A. P. Smalley, A. P. M. Guttenplan, M. W. R. Doggett, M. D. Eddleston, J. C. Tan, G. O. Lloyd, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4268–4270.
- [263] M. Peter, Z. Yuehua, A. G. L., Y. V. C., *J. Biomed. Mater. Res.* **1999**, *47*, 595–602.
- [264] Z. Xuefeng, D. Pengfei, Z. Li, L. Minghua, *Chem. – A Eur. J.* **2011**, *17*, 3429–3437.
- [265] P. Ahlers, K. Fischer, D. Spitzer, P. Besenius, *Macromolecules* **2017**, *50*, 7712–7720.
- [266] F. Hendrik, B. Pol, *Macromol. Rapid Commun.* **2014**, *36*, 346–363.
- [267] H. Johansson, D. S. Pedersen, *European J. Org. Chem.* **2012**, 4267–4281.
- [268] G. T. Potter, G. C. Jayson, G. J. Miller, J. M. Gardiner, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3443–3446.
- [269] E. D. Goddard-borger, R. V Stick, **2007**, 7515–7517.
- [270] W. Fischer, J. P. Anselme, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5284–5285.
- [271] C. J. Cavender, V. J. Shiner, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3567–3569.
- [272] A. Titz, Z. Radic, O. Schwardt, B. Ernst, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2383–2385.
- [273] K. Barlos, O. Chatzi, D. Gatos, G. Stavropoulos, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1991**, *37*, 513–520.
- [274] K. Barlos, D. Gatos, J. Kallitsis, G. Papaphotiu, P. Sotiriu, Y. Wenqing, W. Schäfer, *Tetrahedron*

- Lett.* **1989**, *30*, 3943–3946.
- [275] R. Bollhagen, M. Schmiedberger, K. Barlos, E. Grell, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2559–2560.
- [276] W. c. Chan, P. D. White, in *Fmoc Solid Phase Pept. Synth.* (Eds.: W. c. Chan, P.D. White), Oxford University Press, Oxford, **2000**, p. 9.
- [277] R. Knorr, A. Trzeciak, W. Bannwarth, D. Gillessen, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1927–1930.
- [278] H. M. M. ten Eikelder, A. J. Markvoort, T. F. A. de Greef, P. A. J. Hilbers, *J. Phys. Chem. B* **2012**, *116*, 5291–5301.

10.6 Abkürzungsverzeichnis

α	Feinstrukturkonstante
Å	Ångström (10^{-10} m)
ACN / CH ₃ CN	Acetonitril
AO	Atomorbital
AS	Aminosäure
aq.	wässrig
Äquiv.	Äquivalente
br. s	breites Singulett (NMR)
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
BTA	Benzol-1,3,5-tricarboxamid
BTC	Benzol-1,3,5-tricarbonsäure
BTCC	Benzol-1,3,5-tricarbonsäurechlorid
c	Konzentration <i>oder</i> Lichtgeschwindigkeit
CD	Cirkulardichroismus
CH	Cyclohexan
CHCA	A-Cyano-4-hydroxycinammic acid
CHCl ₃	Chloroform
CDCl ₃	deutertes Chloroform
COSY	homonukleare 2D-Korrelationsspektroskopie
CPMAS	<i>Cross Polarisation Magic Angle Spinning</i> (NMR)
CuAAC	Cu ^I -katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition
C≡C	Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung
D	Durchmesser
d	Dublett (NMR)
δ	chemische Verschiebung
\mathcal{D}	Dispersität
DA	DIELS-ALDER
DCM	Dichlormethan
DIPEA	<i>N,N'</i> -Diisopropylethylamin
DMF	<i>N,N'</i> -Dimethylformamid
DMF- <i>d</i> ₇	vollständig deutertes <i>N,N'</i> -Dimethylformamid
DMS	Dimethylsulfid

DMSO	Dimethylsulfoxid
DMSO- d_6	vollständig deuteriertes Dimethylsulfoxid
EDG	<i>electron donating group</i>
EN	Elektronegativität
ESI	Elektronensprayionisation
eq.	<i>equivalents</i>
EWG	<i>electron withdrawing group</i>
FACS	<i>fluorescence-activated cell sorting</i>
FC	Säulenchromatographie unter Druck (<i>flash chromatography</i>)
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
FRET	FÖRSTER-Resonanzenergietransfer
Gew.-%	Gewichtsprozent
Glu / E	Glutaminsäure
Gly / G	Glycin
HBTU	<i>O</i> -Benzotriazol-1-yl- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluroniumhexafluorophosphat
HFIP	Hexafluorisopropanol
HMBC	2-dimensionales NMR-Experiment: <i>Heteronuclear multiple bond correlation</i>
HOAt	1-Hydroxy-7-azabenzotriazol
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HOMO	höchstes besetztes Molekülorbital (<i>highest occupied molecular orbital</i>)
HRMS	hochaufgelöste Massenspektrometrie
HSAB	<i>hard and soft acids and bases</i>
HSQC	2-dimensionales NMR-Experiment: <i>Homonuclear single quantum correlation</i>
IL	<i>intraligand</i>
<i>J</i>	Kopplungskonstante (NMR)
JGU	Johannes Gutenberg-Universität
<i>K</i>	Gleichgewichtskonstante
K_a	Aktivierungskonstante
KZ	Koordinationszahl
L	neutraler Ligand
λ	Wellenlänge
L_n	Zahlenmittel der Polymerlänge
L_w	Gewichtsmittel der Polymerlänge
λ_{em}	Emissionswellenlänge

λ_{ex}	Anregungswellenlänge
LCST	untere kritische Lösungstemperatur (<i>lower critical solution temperature</i>)
LUMO	niedrigstes unbesetztes Molekülorbital (<i>lowest unoccupied molecular orbital</i>)
Lys / K	Lysin
m	Multiplett (NMR)
M	Metall <i>oder</i> Molekül <i>oder</i> Molarität (mol/L)
<i>m</i>	Masse
m_{rel}	relativistische Masse des 1s-Elektrons
m_0	Ruhemasse des 1s-Elektrons
MALDI	Matrix-assistierte Laser-Desorption/Ionisation
Me	Methyl
MeOD- d_4	vollständig deuteriertes Methanol
min, Min.	Minute(n)
MRI	Kernspintomographie
MS	Massenspektrometrie
MW	Molekulargewicht
<i>n</i>	Stichprobenumfang
NHC(s)	N-heterozyklische(s) Carben(e)
NHS	<i>N</i> -Hydroxysuccinimid
NMR	nuklearmagnetische Resonanzspektroskopie
Nu	Nukleophil
ppm	Millionstel (<i>parts per million</i>)
PEG	Polyethylenglykol
PG	Schutzgruppe (<i>protecting group</i>)
Ph	Phenyl
Phe / F	Phenylalanin
pK _s	negativer dekadischer Logarithmus der Säurekonstante <i>K_s</i>
PPh ₃	Triphenylphosphan
PR ₃	Phosphan
PyBOP	Benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat
p.a.	analysenrein (<i>pro analysis</i>)
q	Quartett (NMR)
quant.	quantitativ
R	organischer Rest

r	Radius
$\langle r_{6s} \rangle_{\text{rel}}$	relativistischer Radius der 6s-Valenzelektronenschale
$\langle r_{6s} \rangle_{\text{non-rel}}$	nicht-relativistischer Radius der 6s-Valenzelektronenschale
R_f	Retardationsfaktor
RP-HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie an der Umkehrphase (<i>reversed phase high performance liquid chromatography</i>)
RT, rt	Raumtemperatur, <i>room temperature</i>
s	fest (<i>solid</i>) oder Singulett (NMR) oder Sekunden
SD	Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)
SEC	Größenausschlusschromatographie
SPAAC	spannungskatalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition
SPPS	Festphasenpeptidsynthese (<i>solid phase peptide synthesis</i>)
SR ₂	Thioether
Std., h	Stunde(n)
^t Bu	<i>tert</i> -Butyl
T	Temperatur
t	Zeit
TEG	Tetraethylenglykol
TEM	Transmissionselektronenmikroskopie
TEP	Tolman'sche elektronische Parameter
TFA	Trifluoressigsäure (<i>trifluoroacetic acid</i>)
TFE	2,2,2-Trifluorethanol
THF	Tetrahydrofuran (ohne Zusatz von Additiven wie Stabilisatoren)
THT, tht	Tetrahydrothiophen
TLC	Dünnschichtchromatographie (<i>thin layer chromatography</i>)
ToF	Flugzeitanalyse (<i>time of flight</i>)
TPPTS, tppts	Triphenylphosphan-3,3',3''-trisulfonsäuretrinatriumsalz
TR	Temperaturrampe
TRIS	Tris(hydroxymethyl)aminomethan
UV	ultraviolettes Licht
v	Geschwindigkeit des Elektrons
$\langle v_{\text{rad}} \rangle$	mittlere, radiale Geschwindigkeit des Elektrons
Vis	sichtbares Licht
Vol.-%	Volumenprozent
σ	Standardabweichung

X	anionischer Ligand
Z	Ordnungszahl
1D, 1-dimensional	eindimensional
2CTC	2-Chlorotriethylchlorid
%V _{bur}	<i>buried volume</i>

10.7 Deklaration

Versicherung für das Gesuch um Zulassung zur Promotion in dem Fachbereich 09

Hiermit versichere ich gemäß § 10 Abs. 3d der Promotionsordnung des Fachbereichs 09 Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften der Johannes Gutenberg-Universität Mainz vom 24. Juli 2007:

- a) Ich habe die jetzt als Dissertation vorgelegte Arbeit selbst angefertigt und alle benutzten Hilfsmittel (Literatur, Apparaturen, Material) in der Arbeit angegeben.
- b) Ich habe oder hatte die jetzt als Dissertation vorgelegte Arbeit nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht.
- c) Ich hatte weder die jetzt als Dissertation vorgelegte Arbeit noch Teile davon bei einer anderen Fakultät bzw. einem anderen Fachbereich als Dissertation eingereicht.

Ort, Datum

Vanessa Lewe

10.8 Publikations- und Vortragsliste

Publikationsliste

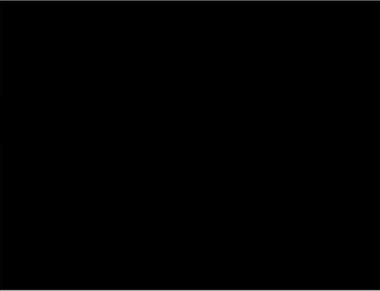
- [4] *A Clickable NHC-Au(I)-Complex for the Preparation of Stimulus-Responsive Metallopeptide Amphiphiles*. DOI: 10.1039/C8CC05622F; V. Lewe, M. Preuss, E.A. Woźnica, D. Spitzer, R. Otter, P. Besenius, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 9498 – 9501.
- [3] *Reversible Covalent and Supramolecular Functionalization of Water-Soluble Au(I)-Complexes*. DOI: 10.1002/chem.201700588; B. Kemper, M. von Gröning, V. Lewe, D. Spitzer, T. Otremba, N. Stergiou, D. Schollmeyer, E. Schmitt, B. J. Ravoo, P. Besenius, *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 6048 – 6055.
- [2] *Delineating the Physical Organic Profile of the 6-Fluoro Glycosyl Donor*. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2015.06.004; N. Santschi, N. Aiguabella, V. Lewe, R. Gilmour, *J. Fluorine Chem.* **2015**, 179, 96 – 101.
- [1] *A Carbohydrate-Based Hydrogel Containing Vesicles as Responsive Non-Covalent Cross-Linkers*. DOI: 10.1039/C3SC52964A; S. Himmelein, V. Lewe, M.C.A. Stuart, B. J. Ravoo, *Chem. Sci.* **2014**, 5, 1054 – 1058.

Wissenschaftliche Vorträge und Posterpräsentationen

- [6] International Gold2018 in Paris, Frankreich; 07/2018.
"A One "Click" Synthesis to Supramolecular Metallopeptide-Based Amphiphiles and Their pH-Responsive Self-Assembly in Water"
V. Lewe, P. Besenius (Talk)
- [5] 8th International Conference on Advanced Materials and Nanotechnology in Queenstown, Neuseeland; 02/2017.
"Reversible Covalent and Supramolecular Functionalisation of Water-soluble Au(I)-Complexes"
V. Lewe, B. Kemper, P. Besenius (Talk).
Supramolecular Self-Assembly of NHC-based Au(I)-Metalloamphiphiles in Water
V. Lewe, P. Besenius (Poster and Poster-Highlight)
- [4] Student Seminar of MAINZ graduate school of excellence in Amsterdam, Netherlands; 09/2017.
Clickable NHC-Au(I)-complexes for the Synthesis of Supramolecular Peptide-based Polymers in Water
V. Lewe, P. Besenius (Poster)
- [3] International Conference and Summer School NanoBioMater in Bad Herrenalb; 06/2017.
Water-soluble Peptidic NHC-Au(I)-Metalloamphiphiles
V. Lewe, P. Besenius (Poster)

- [2] Master Class Supramolecular Functional Materials in Mainz; 04/2017
Supramolecular Self-Assembly of Peptidic NHC(Au(I))-Conjugates in Water
V. Lewe, P. Besenius (Poster)
- [1] Student Seminar of MAINZ graduate school of excellence in Dublin, Ireland; 06/2016.
Water-Soluble NHC-based Au(I)-Metalloamphiphiles
V. Lewe, P. Besenius (Poster)

10.9 Curriculum Vitae



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]
